基于 FAERS 对钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂不良反应的分析研究

陈琪莹，李毅敏，张吟*(福建医科大学附属第二医院药学部，福建 泉州 362000)

摘要：目的 通过美国食品药品监督管理局不良事件呈报系统(FDA Adverse Events Reporting System，FAERS)对钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂(卡格列净、达格列净、恩格列净)的不良反应进行信号挖掘，探讨该抑制剂重要不良反应信号的强弱关系，为临床安全用药提供依据。**方法** 检索 FAERS 数据库从 2013 年第 2 季度—2019 年第 4 季度共 27 个季度关于钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂的 6 个重要不良反应。采用比例失衡法中的报告比值比法和比例报告比值法进行信号检测，并进一步对最强的警戒信号进行研究，分别从性别、年龄、剂量、适应证和用药时间这 5 个因素进行分析。**结果** 通过信号值计算，在低血压方面，恩格列净>卡格列净>达格列净；在糖尿病酮症酸中毒方面，恩格列净>卡格列净>达格列净；在急性肾损伤/肾损伤方面，卡格列净>达格列净>恩格列净；在生殖器真菌感染方面，卡格列净>达格列净>恩格列净；在尿路感染方面，达格列净>卡格列净>恩格列净；在低密度脂蛋白胆固醇升高方面，达格列净>卡格列净>恩格列净。**结论** 利用挖掘 FAERS 数据可较全面深入地分析研究钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 上市后的重要不良反应，进而有效地降低临床用药风险。

关键词：钠-葡萄糖协同转运蛋白-2；卡格列净；达格列净；恩格列净；不良反应；数据挖掘；比例失衡法

中图分类号：R969.3 **文献标志码：**B **文章编号：**1007-7693(2021)14-1729-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.14.012

引用本文：陈琪莹，李毅敏，张吟. 基于 FAERS 对钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂不良反应的分析研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(14): 1729-1733.

Analysis and Study of Adverse Reactions of Sodium-glucose Cotransporter-2 Based on FAERS

CHEN Qiying, LI Yimin, ZHANG Yin*(*Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the relationship between the strength and weakness of the important adverse reaction signals of these drugs, the adverse reactions of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors(canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin) were mined through the FDA Adverse Events Reporting System(FAERS) database, and to provide a basis for clinical safe medication. **METHODS** The FAERS database was retrieved from the second quarter of 2013 to the fourth quarter of 2019 for a total of 27 quarters regarding six major adverse reactions to sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. The measurse of disproportionality include reporting odds ratio and proportional reporting ratio were used for signal detection, further study the strongest warning signal, and five factors including gender, age, dose, indications and medication time were analyzed. **RESULTS** According to the calculation of the signal value, in terms of hypotension, empagliflozin>canagliflozin>dapagliflozin; in terms of diabetic ketoacidosis, empagliflozin>canagliflozin>dapagliflozin; for acute kidney injury/renal injury, canagliflozin>dapagliflozin>empagliflozin; for genital fungal infections, canagliflozin>dapagliflozin>empagliflozin; for urinary tract infections, dapagliflozin>canagliflozin>empagliflozin; in terms of elevated low-density cholesterol, dapagliflozin>canagliflozin>empagliflozin. **CONCLUSION** The mining of FAERS data can be used to comprehensively and deeply analyze and study the main adverse reactions of sodium-glucose cotransporter-2 after it is marketed, thereby effectively reducing the risk of clinical medication.

KEYWORDS: sodium-glucose cotransporter-2; canegliflozin; dapagliflozin; empagliflozin; adverse reactions; data mining; measurse of disproportionality

2 型糖尿病是一种以胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗为特征的慢性代谢疾病，虽然当今的医疗水平一直在不断提高，但其患者数量仍居高不下。目前多数的降糖药主要以胰岛 β 细胞为作用靶点，但随着胰岛素抵抗效应不断增强及胰岛功能逐渐衰弱，药物的疗效将大打折扣，且以胰岛 β 细胞为靶点的药物容易引发低血糖，进一步使病情恶化，因此需要创新的药物来治疗[1]。钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(sodium-glucose cotransporter-2，SGLT-2)抑制剂作为一种新型的口服降糖药，已逐渐应用于 2 型糖尿病，其主要通过抑制近曲小管葡萄糖的重新吸收而促进葡萄糖从尿液排出，从而控制血糖[2]。由于没有直接作用于胰岛 β 细胞，因此该类药物不易引发低血糖[3]，同时最新的研究

基金项目：福建省自然科学基金项目(2020J01213)

作者简介：陈琪莹，男，药师 Tel: (0595)26655230 E-mail: 375602536@qq.com *__通信作者：__张吟，女，博士，副教授，主任药师 Tel: (0595)26655070 E-mail: zyin1973@163.com

表明该类药物具有心血管获益及肾保护的作用[4-5]。目前国内已上市的 SGLT-2 抑制剂有卡格列净、达格列净和恩格列净，卡格列净于 2013 年 3 月 29 日，达格列净于 2014 年 1 月 8 日，恩格列净于 2014 年 8 月 1 日分别获得美国 FDA 批准上市。

药物不良反应(adverse drug reaction，ADR)监测是评价药品上市后有关安全性的重要研究方法，而自发呈报系统(spontaneous reporting system，SRS)是其重要的数据来源[6]，可通过数据挖掘技术对已知的不良反应进行再评价。鉴于 SGLT-2 在中国上市不久(卡格列净 2018 年 7 月 22 日、达格列净 2017 年 3 月 13 日、恩格列净 2017 年 9 月 21 日)，相关研究较少，而关于大型的安全性报道更少。因此，本研究通过数据挖掘技术，对美国 FDA 不良事件呈报系统(FDA Adverse Events Reporting System，FAERS)数据库中卡格列净、达格列净和恩格列净共有的重要不良反应进行对比分析，进一步探讨该药在临床应用的安全性问题。

1 资料与方法

1.1 数据来源

提取 FAERS 数据库 2013 年第 2 季度—2019 年第 4 季度共 27 个季度关于卡格列净、达格列净和恩格列净的不良事件报告。FAERS 季度数据中的 CSV 文件包含 7 个文档，详细记录了每起不良事件的全部信息，使用《ICH 国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities，MedDRA)的首选术语(preferred terms，PT)对不良事件进行统一编码[7]。将 27 个季度数据中的 REAC(不良反应)、DEMO(患者信息)、INDI(适应证)、THER(用药时间)及 DRUG(药物信息)的相关数据全部导入 MYSQL 软件，通过文档中的 primaryid 和 drug_seq 字段建立映射关系。通过搜索通用名与商品名，卡格列净搜索“CANAGLIFLOZIN”“CANAGLU”“INVOKANA”获得 PT 56 540 例，达格列净搜索“DAPAGLIFLOZIN”“FORXIGA”“FARXIGA”获得 PT 22 752 例，恩格列净搜索“EMPAGLIFLOZIN”“JARDIANCE”获得 PT 23 706 例。通过阅读 3 个药品说明书[8-10]获得 6 个共有的重要不良反应：低血压、糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis，DKA)、急性肾损伤/肾损伤、生殖器真菌感染、尿路感染、低密度脂蛋白胆固醇升高，根据 MedDRA 确认“Hypotension”“Orthostatic hypot ension”“Diabetic ketoacidosis”“Ketoacidosis”“Acute kidney injury”“Renal impairment”“Renal failure”“Genital candidiasis”“Balanitis candida”“Vulvovaginal mycotic infection”“Urinary tract infection”“Cystitis” “Urosepsis”“Pyelonephritis”“Low density lipoprotein increased”等 24 个检索词。

1.2 方法

比例失衡法是目前国内外广泛应用的 ADR 信号检测方法，用于鉴别目标药物与目标 ADR 之间的潜在关系[11]。在一个包含了所有不良事件报告的数据库中，若目标 ADR 的比例过大，超过规定的阈值则称之为失衡，当有意义的失衡出现[频次≥3 且 95%*CI*(下限)>1]，则代表产生了一个信号，提示目标药物与目标 ADR 在统计学上存在关联，而这种关联并非偶然因素或“嘈杂”所致且信号值越强则相关性越大[12]。本研究通过比例失衡法中的报告比值比(reporting odds ratio，ROR)法和比例报告比值(proportional reporting ratio，PRR)法，检测 FDA 自发呈报系统中卡格列净、达格列净、恩格列净的重要不良反应信号。

1.3 数据处理

首先，进行数据库清洗，删除整个数据库中非药物和重复的不良事件报告[13]。其次，将确认的 24 个 PT 检索词分别到数据库搜索，获得 *a*、*b*、*c*、*d* 值(*a* 代表目标药物的目标不良事件；*b* 代表目标药物的其他不良事件；*c* 代表非目标药物的目标不良事件；*d* 代表非目标药物的非目标不良事件)。最后，为确保信号值的准确性，采用 ROR 法和 PRR 法同时进行检测，将数值代入公式，得出 ROR 和 PRR 值及相应的阈值。计算公式如下：

$$\mathrm{ROR}=\frac{(a/c)}{(b/d)}=\frac{ad}{bc},$$

$$95\%CI=\mathrm{e}^{\ln(\mathrm{ROR})\pm1.96\sqrt{\left(\frac{1}{a}+\frac{1}{b}+\frac{1}{c}+\frac{1}{d}\right)}}、$$

$$\mathrm{PRR}=\frac{a/(a+b)}{c/(c+d)},$$

$$95\%CI=\mathrm{e}^{\ln(\mathrm{PRR})\pm1.96\sqrt{\left(\frac{1}{a}-\frac{1}{a+b}+\frac{1}{c}-\frac{1}{c+d}\right)}}$$

2 结果

2.1 信号强弱对比情况

将挖掘的 6 个重要不良反应信号按 95%*CI* 下限(ROR)及 95%*CI* 下限(PRR)进行排序，2 种方法

的排序结果一致。在低血压方面，恩格列净>卡格列净>达格列净；在 DKA 方面，恩格列净>卡格列净>达格列净；在急性肾损伤/肾损伤方面，卡格列净>达格列净>恩格列净；在生殖器真菌感染方面，卡格列净>达格列净>恩格列净；在尿路感染方面，达格列净>卡格列净>恩格列净；在低密度脂蛋白胆固醇升高方面，达格列净>卡格列净>恩格列净。结果见表 1。

2.2 DKA

3 个药物中频次最高且信号值最强的 ADR 为 DKA，说明 DKA 是该类药物最常见的 ADR，因此临床使用应特别关注，现对该 ADR 的用药基本因素进行统计分析，为进一步研究奠定基础。

DKA 是由于胰岛素水平过低导致的一种严重 ADR，可引起体质量骤降、恶心、呕吐、气短、精神混乱、腹痛、烦渴、疲劳、呼吸或尿中有酮味等，主要出现在 1 型糖尿病，2 型糖尿病相对较少出现[14]。SGLT-2 抑制剂由于增加了肾脏葡萄糖的排出，导致胰岛素分泌的减少，以及增加胰高血糖素的释放而引起酮体生成，并且由于增强了肾脏对酮体的重新吸收，最终导致酮体排出的减少；另一方面，由于利尿作用，导致血容量减少，从而加速了 DKA 的进展[15-17]。因此，为了减少 DKA 的发生，3 份说明书均指明不建议 1 型糖尿病患者或酮症酸中毒的患者使用。

2.2.1 DKA 年报情况　将 3 个药物关于 DKA 每年上报的情况进行统计，卡格列净逐年上升，在 2017 年达到顶峰后下降，上报的数据比其他 2 个品种多，这可能跟卡格列净是首个上市的 SGLT-2 有关。达格列净一开始呈上升趋势之后较平稳，恩格列净则呈逐年上升趋势。结果见图 1。

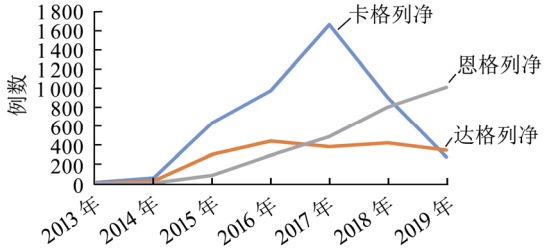

图 1　卡格列净、达格列净、恩格列净糖尿病酮症酸中毒年报情况

Fig. 1　Annual report on diabetic ketoacidosis of canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin

2.2.2 DKA 用药情况分析　通过剔除缺失和无法判读的报告，对 3 个药物发生 DKA 的用药情况进行统计分析，结果显示，在性别因素方面，卡格列净和达格列净女性比例高于男性，但女性患者使用卡格列净或者达格列净是否更容易发生 DKA 需进一步验证；在年龄因素方面，虽然卡格列净和达格列净在 45~60 岁及恩格列净在≥60 岁比例均高于其他年龄段，但中老年患者是否更容易发生 DKA 也需进一步验证；在剂量因素方面，不同于恩格列净在起始剂量的较高比例，卡格列净和达格列净则是在起始剂量至推荐剂量时出现最高比例，同时也发现 3 个药物均存在超剂量使用的情况；在适应证因素方面，虽然说明书不建议 SGLT-2 抑制剂应用于 1 型糖尿病，但在统计的数据中仍发现有 303 例患者使用卡格列净、174 例患者使用达格列净及 129 例患者使用恩格列净分别用于治疗 1 型糖尿病后引发 DKA，这也警示药师平时应严格执行“四查十对”降低不良反应的发生；在用药时间方面，恩格列净在用药时间≤1 个月的比例最高，因此建议临床应更加关注这段时间 DKA 的发生。结果见表 2。

表 1　卡格列净、达格列净、恩格列净重要不良反应的基本信息

Tab. 1　Basic information on important adverse reactions of canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin

疾病	卡格列净					达格列净					恩格列净				
	频次(a)	ROR	95%*CI* 下限 (ROR)	PRR	95%*CI* 下限 (PRR)	频次(a)	ROR	95%*CI* 下限 (ROR)	PRR	95%*CI* 下限 (PRR)	频次(a)	ROR	95%*CI* 下限 (ROR)	PRR	95%*CI* 下限 (PRR)
低血压	221	1.10	0.96	1.10	0.96	87	1.08	0.87	1.07	0.87	103	1.22	1.01	1.22	1.01
糖尿病酮症酸中毒	4 510	198.97	192.05	183.46	177.43	1 911	172.40	164.05	158.04	150.95	2 677	252.9	242.11	224.52	215.83
急性肾损伤/肾损伤	3 043	7.98	7.69	7.57	7.31	408	2.53	2.29	2.49	2.26	371	2.20	1.99	2.17	1.96
生殖器真菌感染	483	44.25	40.29	43.96	40.06	202	43.71	37.96	43.36	37.70	177	36.54	31.44	36.30	31.27
尿路感染	1 066	5.22	4.91	5.13	4.83	479	5.81	5.31	5.69	5.21	433	5.02	4.57	4.94	4.50
低密度脂蛋白胆固醇升高	18	2.56	1.61	2.57	1.62	11	3.89	2.15	3.89	2.15	8	2.71	1.35	2.71	1.36

表 2 卡格列净、达格列净、恩格列净酮酸中毒基本信息分布

Tab. 2 Distribution of information for cagliflozin, dagligliflozin and engligliflozin with ketoacidosis

项目	类别	卡格列净		达格列净		恩格列净		χ^2 值	P 值
		报告数	构成比/%	报告数	构成比/%	报告数	构成比/%		
性别	男	1 669	44.7	581	42.4	1 174	50.4	28.112	<0.001
	女	2 064	55.3	790	57.6	1 152	49.6		
年龄	<45 岁	848	28.1	262	26.2	373	20.5	141.998	<0.001
	45~60 岁	1 427	47.3	380	38.0	665	36.5		
	≥60 岁	742	24.6	359	35.9	785	43.1		
剂量	起始剂量	250	42.4	167	23.5	529	54.3	155.571	<0.001
	起始~推荐剂量	331	56.1	534	75.2	437	44.8		
	超剂量	9	1.5	9	23.5	9	0.9		
适应证	1 型糖尿病	303	5.5	174	13.6	129	7.2	1 701.381	<0.001
	2 型糖尿病	1 733	31.4	861	67.4	1 357	76.1		
	未指明适应证	3 484	63.1	242	19.0	297	16.7		
用药时间	≤1 个月	258	30.2	234	41.7	334	56.5	113.5	<0.001
	1 个月~6 个月	281	32.9	168	29.9	160	27.1		
	≥6 个月	315	36.9	159	28.3	97	16.4		

3 讨论

SGLT-2 抑制剂是继二肽基肽酶 4 抑制剂后的一种新型口服降糖药，主要用于改善成人 2 型糖尿病患者的血糖。研究指出该类药物对于降低糖化血红蛋白、空腹血糖及体质量有着确切的疗效[18-20]。2 型糖尿病合并慢性肾脏病患者口服降糖药治疗中国专家共识(2019 年版)及中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南(2019 年版)指出 SGLT-2 抑制剂联合二甲双胍在降低血糖、体质量及血压和调血脂方面的作用比其他口服降糖药有更多的优势，且这种优势治疗时间越长越明显，但会增加尿路及生殖器真菌感染的风险[21-22]，主要是该类药物在增加尿糖排出的同时也因高尿糖增加了细菌的繁殖。通过数据挖掘，关于尿路感染的信号强度对比情况，达格列净>卡格列净>恩格列净，而生殖器真菌感染，卡格列净>达格列净>恩格列净。因此，对于尿路及生殖器真菌感染耐受较差的患者建议使用恩格列净。SGLT-2 抑制剂通过渗透利尿和减轻体质量产生降压作用[23]，渗透利尿导致血容量的降低，可降低心脏后负荷，从而引发低血压。通过数据挖掘，卡格列净与达格列净然均未产生信号但恩格列净却产生信号，说明恩格列净的降压作用较强，适合伴有高血压的糖尿病患者，对于低血压及血压正常的糖尿病患者则应慎用。SGLT-2 抑制剂可引起低密度脂蛋白胆固醇升高，但作用机制目前仍不明确，临床使用时应警惕该类药物可能增加心血管的风险，达格列净相对其他 2 个 SGLT-2 抑制剂风险较高，使用时更应密切监测低密度脂蛋白胆固醇的水平。中国 2 型糖尿病防治指南修订版(2017 年)指出急性肾损伤是 SGLT-2 抑制的不良反应之一[24]。这可能与该抑制剂会扩大入球小动脉导致肾小球滤过率降低从而引起急性肾损伤/肾损伤有关。通过数据挖掘，卡格列净的信号强度是其他 2 个抑制剂的 3 倍以上，这可能与卡格列净非选择性的作用于 SGLT-2 有关，而达格列净和恩格列净均选择性作用于 SGLT-2，靶点特异性是前者的数倍[25]。因此建议肾功能不全的患者慎用卡格列净。恩格列净 DKA 信号值最高，因此对于易发 DKA 的患者建议选择卡格列净或达格列净。

FAERS 系统建立于 1969 年，该系统用于药品上市后的安全监测已有半个世纪，已逐步发展为更新、更快捷的海量 ADR 数据库，对该数据的挖掘研究是评价药品上市后安全性的新研究方法，但该方法仍存在以下局限性：首先，数据来源不规范，FAERS 的上报数据既有医师、护士及药剂师等专业人士，也有律师、患者及家属等非专业人士，可能存在上报数据不规范及漏报、重报的特征。其次，数据的偏差性，FAERS 的上报数据主要来自欧美人群，亚洲人群相对较少，可能存在种族的差异[26]。同时有可能受合并用药的干扰，因此无法明确区分 ADR 是来自目标药物还是合并用药的共同结果。最后，方法局限性，通过 ROR 与 PRR 法检测所得的信号值虽然代表了目标 ADR 与目标药物在统计学上存在一定的相关性，但是并不能明确目标 ADR 与目标药物在生物学上存在

的因果关系，其相关性还需结合多种研究方法进一步评估。

综上所述，本研究通过 FAERS 数据库，采用 ROR 与 PRR 法，全面深入地分析卡格列净、达格列净、恩格列净在低血压、DKA、急性肾损伤/肾损伤、生殖器真菌感染、尿路感染、低密度脂蛋白胆固醇升高 6 个重要不良反应的信号强弱对比情况，并对警戒信号最强的 DKA 进一步分析，为临床安全用药提供客观依据。建议临床使用过程仍需加强药学监护，定期监测，进一步保障患者利益。同时也应依靠多种研究方法进行互补，在获得相对充分的证据的基础上，进一步明确该类药物的安全性。

REFERENCES

[1] ANDERSON S L. Dapagliflozin efficacy and safety: A perspective review[J]. Ther Adv Drug Saf, 2014, 5(6): 242-254.

[2] ARAKAKI R F. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and genital and urinary tract infections in type 2 diabetes[J]. Postgrad Med, 2016, 128(4): 409-417.

[3] CHAO E C, HENRY R R. SGLT2 inhibition: A novel strategy for diabetes treatment[J]. Nat Rev Drug Discov, 2010, 9(7): 551-559.

[4] PERKOVIC V, DE ZEEUW D, MAHAFFEY K W, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: Results from the CANVAS Program randomised clinical trials[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6(9): 691-704.

[5] MUSKIET M H, VAN RAALTE D H, VAN BOMMEL E J, et al. Understanding EMPA-REG OUTCOME[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2015, 3(12): 928-929.

[6] MA P, GONG L, ZHANG N, et al. Detection and analysis of the safety signals of lopinavir/ritonavir based on FDA adverse event database[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2020, 37(4): 406-413.

[7] ZHOU H, YANG J Q, YU Y, et al. Signal and evaluation of adverse vascular reactions associated with triptans[J]. Chin Gen Pract(中国全科医学), 2019, 22(29): 3586-3590.

[8] 卡格列净药品使用说明书. 注册证号: H20170375(100 mg); 注册证号: H20170374(300 mg).

[9] 达格列净药品使用说明书. 注册证号: 国药准字 J20170039(5 mg); 注册证号: 国药准字 J201710040(10 mg).

[10] 恩格列净药品使用说明书. 注册证号: 国药准字 J20171073(10 mg); 注册证号: 国药准字 J20171074(25 mg).

[11] LI S J, CHEN L, WU S, et al. Analysis and application of measures of dis-proportionality in methotrexate adverse reaction signal mining[J]. Anti-Tumor Pharm(肿瘤药学), 2018, 8(2): 274-278, 287.

[12] ZHANG J Y, BAI Y X, HAN S, et al. Application of data mining algorithm to detect adverse drug reaction signal[J]. Adv Drug React J(药物不良反应杂志), 2016, 18(6): 412-416.

[13] PENG Y, ZHOU Y, FENG J, et al. Mining and evaluation of the safe warning signals induced by dapagliflozin[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2020, 40(2): 225-228.

[14] PATOULIAS D, IMPRIALOS K, STAVROPOULOS K, et al. SGLT-2 inhibitors in type 1 diabetes mellitus: A comprehensive review of the literature[J]. Curr Clin Pharmacol, 2018, 13(4): 261-272.

[15] LIU M, SU N, XU T. Advances in mechanisms of diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2018, 38(3): 330-333.

[16] LU Z W, ZHAO Z Y, LI J B, et al. Literature analysis of ketoacidosis induced by sodium glucose transporter-2 inhibitors in 22 cases[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2019, 39(3): 282-286.

[17] YUAN M H, QIAN F D. Analysis of ketoacidosis induced by dapagliflozin tablets[J]. Chin J Pharmacovigil(中国药物警戒), 2020, 17(3): 157-160.

[18] CEFALU W T, LEITER L A, YOON K H, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial[J]. Lancet, 2013, 382(9896): 941-950.

[19] BAILEY C J, MORALES VILLEGAS E C, WOO V, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in people with Type 2 diabetes: A randomized double-blind placebo-controlled 102-week trial[J]. Diabet Med, 2015, 32(4): 531-541.

[20] SØFTELAND E, MEIER J J, VANGEN B, et al. Empagliflozin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with linagliptin and metformin: A 24-week randomized, double-blind, parallel-group trial[J]. Diabetes Care, 2017, 40(2): 201-209.

[21] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 2 型糖尿病合并慢性肾脏病患者口服降糖药治疗中国专家共识(2019 年更新版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(6): 447-454.

[22] THE MICROVASCULAR COMPLICATIONS GROUP OF CHINESE D. Chinese clinical practice guideline of diabetic kidney disease[J]. Chin J Diabetes Mellit(中华糖尿病杂志), 2019, 11(1): 15-28.

[23] BRIASOULIS A, AL DHAYBI O, BAKRIS G L. SGLT2 inhibitors and mechanisms of hypertension[J]. Curr Cardiol Rep, 2018, 20(1): 1.

[24] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.

[25] PERLMAN A, HEYMAN S N, MATOK I, et al. Acute renal failure with sodium-glucose-cotransporter-2 inhibitors: Analysis of the FDA adverse event report system database[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2017, 27(12): 1108-1113.

[26] ZHANG J Y, CHANG R D, CHEN L, et al. Application of proportional imbalance method in nivolumab adverse reactions signal mining[J]. Anti-tumor Pharm(肿瘤药学), 2019, 9(5): 798-803.

收稿日期：2020-05-10

(本文责编：沈倩)