

# 达格列净对糖尿病肾病患者血管功能和肾功能的效果研究

常爱玲, 翟雅然, 王玉金, 张金成, 王方珍  
(河北省沧州市中心医院 内分泌科, 河北 沧州, 061000)

**摘要:** **目的** 探讨达格列净对糖尿病肾病(DN)患者血管功能和肾功能进展的影响。**方法** 将122例DN患者随机分为对照组和观察组,每组61例,对照组予以常规治疗,观察组予以常规治疗联合达格列净治疗。比较2组患者糖代谢、血管功能、肾功能指标及不良反应。**结果** 治疗后,2组空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2hPG)比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但观察组糖化血红蛋白(HbA1c)水平低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组静息状态1min血流介导扩张(FMD)、缺血5min FMD指标高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组肾小球滤过率(eGFR)及24h尿钠水平高于对照组,24h尿蛋白水平低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。2组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 达格列净可有效缓解DN患者血管功能损伤,抑制肾功能损伤进展。

**关键词:** 达格列净; 糖尿病肾病; 血管功能; 肾功能

中图分类号: R 917; R 587.2; R 453.9 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2024)10-078-05 DOI: 10.7619/jcmp.20234180

## Effect of dapagliflozin on vascular function and renal function of patients with diabetic nephropathy

CHANG Ailing, ZHAI Yaran, WANG Yujin, ZHANG Jincheng, WANG Fangzhen

(Department of Endocrinology, Cangzhou City Central Hospital in Hebei Province, Cangzhou, Hebei, 061000)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of dapagliflozin on vascular function and progression of renal function in patients with diabetic nephropathy (DN). **Methods** A total of 122 DN patients were randomly divided into control group and observation group, with 61 cases in each group. The control group received conventional treatment, while the observation group received conventional treatment and dapagliflozin. Glycometabolism, vascular function, renal function indicators and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** After treatment, there were no significant differences in fasting plasma glucose (FPG) and 2-hour postprandial glucose (2 hPG) between the two groups ( $P>0.05$ ), but the glycosylated hemoglobin (HbA1c) level in the observation group was significantly lower than that in the control group ( $P<0.05$ ). The flow-mediated dilation (FMD) for 1 minute at resting state and FMD for 5 minutes at ischemia state were significantly higher in the observation group than those in the control group ( $P<0.05$ ); the estimated glomerular filtration rate (eGFR) and 24-hour urinary sodium level in the observation group were significantly higher than those in the control group, while the 24-hour urine protein level was significantly lower than that in the control group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Dapagliflozin can effectively alleviate vascular function damage and inhibit the progression of renal function damage in DN patients.

**Key words:** dapagliflozin; diabetic nephropathy; vascular function; renal function

糖尿病肾病(DN)是诱发终末期肾病的重要原因之一,最佳血糖控制是减缓血管内皮功能及肾功能损伤进展的关键<sup>[1]</sup>。然而,该类人群降糖治疗的选择有限,部分药物存在肾病禁忌证,此外

DN患者发生严重低血糖的风险较大,不推荐该类患者使用具有低血糖风险的药物<sup>[2]</sup>。达格列净属钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT-2)选择性抑制剂,可不依赖胰岛素敏感性和 $\beta$ 细胞分泌功

能而降低患者血糖及尿糖水平,并可降低低血糖发生风险<sup>[3]</sup>。但达格列净降糖作用依赖于机体血糖水平及肾小球滤过率,有研究<sup>[4]</sup>指出在 DN 患者中,其降糖作用减弱。另有研究<sup>[5]</sup>称,与安慰剂相比,达格列净虽未显著改善 DN 患者血糖,但发现了达格列净对 DN 患者血管和肾脏的益处。其确切机制尚未明了,但多位学者进行了达格列净保护血管和肾脏的确切机制探讨,并指出降低肾小球滤过率、促进尿钠排泄进而降低近端肾小管工作负荷是达格列净对血管和肾脏有益的主要机制<sup>[6-7]</sup>。肾小球滤过率(eGFR)、24 h 尿蛋白、24 h 尿钠水平是临床用于评估肾功能的常用指标。由于 DN 患者常伴血管功能受损,并在缺血、再灌注损伤等的影响下而发生恶化。肱动脉的血流介导扩张(FMD)是评估血管功能的首选非侵入性方法<sup>[8]</sup>,可用于检测血管的内皮依赖性扩张,被广泛应用于血管功能的评估中。本研究将静息状态 1 min FMD、缺血 5 min FMD 以及肾功能指标 eGFR、24 h 尿蛋白、24 h 尿钠水平纳

入,探讨达格列净对其水平的影响,现报告如下。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

将 2020 年 12 月—2021 年 12 月沧州市中心医院 122 例 DN 患者随机分为对照组和观察组,每组 61 例,对照组予以常规治疗,观察组予以常规治疗联合达格列净治疗。纳入标准:①符合 DN 的诊断标准<sup>[9]</sup>,且为慢性肾脏病 3A 期;②既往未接受达格列净及其他 SGLT-2 抑制剂类药物治疗;③患者及(或)家属签署知情同意书。排除标准:① DN 急性期者;②既往酮症酸中毒史、频发低血糖史及脑梗死、心肌梗死等心脑血管疾病史者;③伴有泌尿系统结石、感染、肿瘤或其他非 DN 者;④对达格列净过敏者。剔除标准:治疗过程中发生酮症酸中毒、低血糖,顺应性差不配合资料收集或中途退出者。2 组患者一般资料见表 1。

表 1 2 组患者一般床资料比较( $\bar{x} \pm s$ ) [n(%)]

组别	n	年龄/岁	性别		DN 病程/年	体质量 指数/(kg/m <sup>2</sup> )	合并症		
			男	女			冠心病	高脂血症	高血压
对照组	61	65.34 ± 10.83	37(60.65)	24(39.35)	2.24 ± 0.75	25.49 ± 2.32	4(6.56)	6(9.84)	8(13.11)
观察组	61	65.85 ± 12.41	41(67.21)	20(32.79)	2.43 ± 0.68	26.01 ± 2.29	3(4.92)	2(3.28)	11(18.03)

### 1.2 方法

1.2.1 对照组:予以常规降糖治疗,包括甘精胰岛素注射液(笔芯)(珠海联邦制药股份有限公司,国药准字 S20160009,规格每 3 mL 含 300 IU) 10~40 IU/d 皮下注射;盐酸二甲双胍片(Sino-American Shanghai Squibb Pharmaceuticals Ltd., 国药准字 H20023370,规格 0.5 g/片)口服 0.5 g/次, 3 次/d;患者入组后予以降脂及降压治疗,厄贝沙坦片(法国, Sanofi, 国药准字 J20130049,规格 150 mg/片)口服 150 mg/次, 1 次/d;阿托伐他汀钙片(美国, Pfizer Inc., 国药准字 H20051407,规格 10 mg/片)口服 20 mg/次口服, 1 次/d。连续治疗 3 个月。

1.2.2 观察组:在对照组的基础上加用达格列净(英国, AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 批准文号 J20170040,规格 10 mg/片)口服, 10 mg/次, 1 次/d, 连续治疗 3 个月。

### 1.3 观察指标

1.3.1 糖代谢指标:治疗前及治疗 3 个月后,利

用全自动生化分析仪(Beckman AU5800)采用葡萄糖氧化酶法测量患者空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG),采用高效液相色谱法测量患者糖化血红蛋白(HbA1c)水平。

1.3.2 血管功能指标:治疗前及治疗 3 个月后,采用 EPIQ Elite 高分辨率超声(荷兰, Royal Philips)测量患者肱动脉内径及静态下 1 min 血流介导扩张(FMD),后通过袖带充气(300 mmHg)包裹阻断血流 5 min 后测量患者 FMD,后放气以测量反应性充血后肱动脉内径。每次测量取同一部位。

1.3.3 肾功能指标:治疗前及治疗 3 个月后抽取患者空腹外周血样,使用 Centrifuge 5430 R 型离心机(Eppendorf, 德国)在 4 ℃ 条件下以 3 000 r/min 离心 15 min,取上清液置于 Forma 系列 900 双外门型 -80 ℃ 冰箱(Thermo, 美国)中存储待检。利用全自动生化分析仪,采用酶联免疫吸附法测量患者血肌酐水平,参照肾脏病饮食改良研究公式(MDRD)公式<sup>[10]</sup>计算肾小球滤过

率(eGFR);采集患者治疗前及治疗结束后 24 h 尿液,采用免疫透射比浊法测量患者 24 h 尿蛋白定量,采用离子电极法测定 24 h 尿钠。

1.3.4 不良反应评估:记录 2 组患者治疗 3 个月期间不良反应发生情况及级别,0 级无,I 级轻度反应,II 级中度可耐受,III 级中度不可耐受,IV 级重度并威胁生命<sup>[11]</sup>。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 *t* 检验;计数资料以[n(%)]表示,采用  $\chi^2$  检验;检验水准为  $\alpha = 0.05, P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 最终纳入患者

截至治疗结束,122 例 DN 患者共被剔除 5 例,其中对照组 3 例,观察组 2 例,最终对照组纳入 58 例,观察组纳入 59 例。

2.2 糖代谢指标比较

治疗后 2 组患者 FPG、2 hPG, HbA1c 水平均降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),FPG、2 hPG 组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但观察组 HbA1c 水平低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

2.3 血管功能指标比较

治疗后 2 组患者静息状态 1 min FMD、缺血 5 min FMD 均上升,且观察组高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

2.4 肾功能指标比较

治疗后,eGFR 及 24 h 尿钠水平上升,24 h 尿蛋白水平降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组 eGFR 及 24 h 尿钠水平高于对照组,24 h 尿蛋白水平低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 4。

2.5 不良反应比较

2 组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 5。

表 2 2 组糖代谢指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	FPG/(mmol/L)		2 hPG/(mmol/L)		HbA1c/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	58	9.74 ± 1.22	7.63 ± 1.82*	12.29 ± 2.82	8.13 ± 1.45*	8.09 ± 0.83	7.43 ± 0.64*
观察组	59	9.69 ± 1.21	7.41 ± 0.98*	12.60 ± 2.51	8.31 ± 1.50*	8.16 ± 0.88	6.99 ± 0.72*#

FPG:空腹血糖;2 hPG:餐后 2 h 血糖;HbA1c:糖化血红蛋白。与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

表 3 2 组患者血管功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	静息状态 1 min FMD		缺血 5 min FMD	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	58	8.29 ± 1.57	8.83 ± 1.50*	10.21 ± 1.34	10.82 ± 1.21*
观察组	59	8.38 ± 1.23	9.45 ± 1.64*#	10.55 ± 1.82	12.31 ± 1.76*#

FMD:血流介导扩张。与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

表 4 2 组患者肾功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	eGFR/[mL/(min · 1.73 m <sup>2</sup> )]		24 h 尿蛋白/g		24 h 尿钠/(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	58	48.09 ± 8.54	52.42 ± 8.80*	3.84 ± 0.52	3.21 ± 0.48*	132.31 ± 30.54	143.59 ± 20.24*
观察组	59	48.84 ± 8.89	56.51 ± 10.25*#	3.92 ± 0.50	2.27 ± 0.34*#	135.84 ± 29.79	152.36 ± 23.52*#

eGFR:肾小球滤过率。与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,# $P < 0.05$ 。

表 5 2 组不良反应比较[n(%)]

不良反应	对照组(n = 58)			观察组(n = 59)		
	I 级	II 级	III ~ IV 级	I 级	II 级	III ~ IV 级
胃肠道不适	4(6.90)	0	0	6(10.17)	0	0
低血压	2(3.45)	0	0	7(11.86)	0	0
头晕头痛	1(1.72)	0	0	3(5.08)	0	0

### 3 讨论

严格的血糖控制及血压管理是 DN 管理的主体,但是仍有部分 DN 患者进展为终末期肾病<sup>[12]</sup>,需进一步引入新型而有效的兼具降糖和肾脏保护的药。达格列净是一种新型降糖药,属 SGLT-2 抑制剂,目前已被证实具有肾功能保护作用<sup>[13-14]</sup>。WHEELER D C 研究<sup>[15]</sup>证实达格列净的长期有效性和安全性,但其在 DN 患者血管功能和肾功能的保护作用及具体机制还有待进一步研究。

本研究结果显示,经达格列净治疗后,2 组患者 FPG、2 hPG 水平比较差异无统计学意义,但观察组 HbA1c 水平低于对照组,表明达格列净治疗后可有效降低患者 HbA1c 水平,但对患者 FPG、2 hPG 水平无显著影响。既往的研究中也指出在慢性肾病患者中,与安慰剂相比,达格列净对患者血糖的改善效果不显著,但在 3A 期慢性肾病患者中观察到 HbA1c 降低,支持了本研究结果<sup>[16]</sup>。达格列净降糖的机制依赖于肾小球对葡萄糖的过滤,随着肾功能的降低,其抑制肾脏葡萄糖重吸收的能力也逐渐降低<sup>[17]</sup>。既往学者<sup>[18]</sup>也证实与正常肾功能患者相比,接受达格列净治疗的中期 DN 患者的尿糖排泄减少约 50%。LIST J F 等<sup>[19]</sup>研究指出这种阶段恶化时滤过糖负荷下降,与较低的药效学活性一致,尽管可导致 3A 期 DN 患者的 FPG、2 hPG 下降,但无显著差异。而对 HbA1c 的影响,其具体机制尚未明了,但 HU S Y 等<sup>[20]</sup>研究发现 SGLT-2 对肾葡萄糖重吸收的抑制在肾功能的所有水平上是恒定的,表明无论 GFR 水平大小,对葡萄糖重吸收的抑制可能达到最大值。因此,在正常肾功能中 HbA1c 平均降低 0.79%,在 30 ~ 59 mL/(min · 1.73 m<sup>2</sup>) eGFR 范围中降低 0.3% ~ 0.4%,直到当参数 < 30 mL/(min · 1.73 m<sup>2</sup>) 时完全无效<sup>[21]</sup>。此外,也不排除研究过程中受限于病例数量、测量方法等导致研究结果存在偏倚,影响研究结果。

本研究将其作为血管功能的检查指标,结果显示经治疗后静息状态 1 min FMD、缺血 5 min FMD 为观察组高于对照组,证实达格列净对患者血管功能具保护作用,能降低患者微血管阻力。SPOSITO A C 等<sup>[22]</sup>研究表明达格列净可改善严重动脉壁功能障碍个体的 FMD,在组内探索性分析中,与基线值相比,达格列净也可改善严重动脉

壁功能障碍个体。HASAN A 等<sup>[23]</sup>研究中称改善 FMD 可能与达格列净选择性刺激 K<sub>v</sub>7 动脉平滑肌细胞中的离子通道,进而降低血管阻力。JUNG H S 等<sup>[24]</sup>通过选择性抑制 K<sub>v</sub>7 通道以及非选择性抑制 K<sub>v</sub>7 通道,结果显示均显著降低了达格列净介导的血管舒张作用。还有研究<sup>[25-26]</sup>指出,达格列净还可能通过激活蛋白激酶 G 及一氧化氮-可溶性鸟苷酸环化酶-依赖性蛋白激酶 (NO-sGC-PKG) 信号轴降低血管阻力,但均需进一步临床研究证实。

减缓 DN 患者肾功能进一步损伤是治疗 DN 的主要目标之一,本研究中经达格列净治疗后患者肾功能指标 eGFR、24 h 尿蛋白、24 h 尿钠均优于对照组,表明达格列净治疗可降低 DN 患者肾损伤。分析认为达格列净纠正了糖尿病典型的原发性肾小球近端重吸收过度, SGLT2-Is 增强糖尿和尿钠排泄,通过增加钠向致密斑的递送来恢复肾脏内部血流量,并促进输入小动脉的血管收缩和输出小动脉的血管舒张,进而调节肾血流动力学,减少肾小球高血压和高滤过,最后降低气压伤和蛋白尿<sup>[27-28]</sup>。一项随机对照试验比较了在 eGFR < 60 mL/(min · 1.73 m<sup>2</sup>) 的 T2DM 患者达格列净治疗后血流动力学效应和蛋白尿,结果显示,达格列净降低了 GFR 和滤过分数,而不增加肾血管阻力<sup>[29]</sup>,并指出达格列净舒张肾小球后血管可能是通过增加前列腺素的产生来阻止 TGF 介导的肾小球前血管收缩而发挥作用的。既往研究<sup>[30-31]</sup>也证明了 SGLT2-Is 能够减少 40% ~ 70% 的复合肾脏结果。进一步支持本研究结果。此外还发现 2 组患者不良反应发生率无统计差异,表明达格列净治疗 DN 安全性较高。

综上所述,达格列净治疗 DN 可有效缓解患者血管功能损伤,抑制肾功能损伤进展。本研究的不足在于纳入的样本量较小,且纳入的患者均为中度肾损伤患者,研究结果可能存在偏倚,后期需开展进一步研究,以进一步验证本研究结论。

#### 参考文献

- [1] 冯松涛,王彬,刘必成. 糖尿病肾病新型生物标志物的研究现状和展望[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(10): 691-694.
- [2] VAN BOMMEL E J M, MUSKIET M H A, VAN BAAR M J B, et al. The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation rather than pre-glomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial[J]. Kidney Int, 2020, 97(1): 202-212.

- [3] DHILLON S. Correction to: dapagliflozin: a review in type 2 diabetes[J]. *Drugs*, 2019, 79(18): 2013
- [4] WHEELER D C, STEFÁNSSON B V, JONGS N, *et al.* Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(1): 22–31.
- [5] SALVATORE T, GALIERO R, CATURANO A, *et al.* An overview of the cardiorenal protective mechanisms of SGLT2 inhibitors[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3651.
- [6] PROVENZANO M, PUCHADES M J, GAROFALO C, *et al.* Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin, eplerenone, and their combination in patients with chronic kidney disease: a randomized crossover clinical trial[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33(8): 1569–1580.
- [7] HEERSPINK H J L, JONGS N, CHERTOW G M, *et al.* Effect of dapagliflozin on the rate of decline in kidney function in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(11): 743–754.
- [8] MA T X, LIU X, REN Q, *et al.* Flow-mediated dilation analysis coupled with nitric oxide transport to enhance the assessment of endothelial function[J]. *J Appl Physiol*, 2021, 131(1): 1–14.
- [9] 高彦彬, 刘铜华, 李平. 糖尿病肾病中医防治指南[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2011, 9(4): 151–153.
- [10] 严陈燕, 邹步云, 徐琳, 等. 慢性肾脏病患者不同 eGFR 公式的结果差异研究[J]. *中华肾脏病杂志*, 2017, 33(4): 249–257.
- [11] 臧文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统: 通用不良反应术语标准 4. 0 版[J]. *肿瘤*, 2012, 32(2): 142–144.
- [12] SAMSU N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 1497449.
- [13] DHILLON S. Dapagliflozin: a review in type 2 diabetes[J]. *Drugs*, 2019, 79(10): 1135–1146.
- [14] CHERTOW G M, VART P, JONGS N, *et al.* Effects of dapagliflozin in stage 4 chronic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(9): 2352–2361.
- [15] WHEELER D C, STEFÁNSSON B V, BATHUSHIN M, *et al.* The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35(10): 1700–1711.
- [16] FIORETTO P, DEL PRATO S, BUSE J B, *et al.* Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(11): 2532–2540.
- [17] SCHECHTER M, JONGS N, CHERTOW G M, *et al.* Effects of dapagliflozin on hospitalizations in patients with chronic kidney disease: a post hoc analysis of DAPA-CKD[J]. *Ann Intern Med*, 2023, 176(1): 59–66.
- [18] CASSIS P, LOCATELLI M, CERULLO D, *et al.* SGLT2 inhibitor dapagliflozin limits podocyte damage in proteinuric nondiabetic nephropathy[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(15): e98720.
- [19] LIST J F, WOO V, MORALES E, *et al.* Sodium-glucose co-transport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(4): 650–657.
- [20] HU S Y, LIN C, CAI X L, *et al.* The urinary glucose excretion by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in patients with different levels of renal function: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 814074.
- [21] VAN BOMMEL E J M, MUSKIET M H A, TONNEIJCK L, *et al.* SGLT2 inhibition in the diabetic kidney—from mechanisms to clinical outcome[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(4): 700–710.
- [22] SPOSITO A C, BREDER I, SOARES A A S, *et al.* Dapagliflozin effect on endothelial dysfunction in diabetic patients with atherosclerotic disease: a randomized active-controlled trial[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 74.
- [23] HASAN A, MENON S N, ZERIN F, *et al.* Dapagliflozin induces vasodilation in resistance-size mesenteric arteries by stimulating smooth muscle cell  $K_v7$  ion channels[J]. *Heliyon*, 2022, 8(5): e09503.
- [24] JUNG H S, SEO M S, AN J R, *et al.* The anti-diabetic drug alogliptin induces vasorelaxation via activation of  $K_v$  channels and SERCA pumps[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 898: 173991.
- [25] LI H L, SHIN S E, SEO M S, *et al.* The anti-diabetic drug dapagliflozin induces vasodilation via activation of PKG and  $K_v$  channels[J]. *Life Sci*, 2018, 197: 46–55.
- [26] HUANG K M, LUO X L, LIAO B, *et al.* Insights into SGLT2 inhibitor treatment of diabetic cardiomyopathy: focus on the mechanisms[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22(1): 86.
- [27] CHERTOW G M, CORREA-ROITTER R, VART P, *et al.* Effects of dapagliflozin in chronic kidney disease, with and without other cardiovascular medications; DAPA-CKD trial[J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(9): e028739.
- [28] JONGS N, GREENE T, CHERTOW G M, *et al.* Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(11): 755–766.
- [29] XU B, LI S Q, KANG B, *et al.* The current role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus management[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 83.
- [30] ZHANG Y F, JIANG L, WANG J H, *et al.* Network meta-analysis on the effects of finerenone versus SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 232.
- [31] ZELNIKER T A, RAZ I, MOSENZON O, *et al.* Effect of dapagliflozin on cardiovascular outcomes according to baseline kidney function and albuminuria status in patients with type 2 diabetes: a prespecified secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6(7): 801–810.