

SGLT2 抑制剂达格列净对老年早期糖尿病肾病患者肾功能及 RAAS 的影响

孙茜¹ 刘桂波² 冯文静¹ 宋洁¹ 代黎明¹ 孔越¹ 徐音飞¹ 曹彩霞¹

(青岛大学附属医院,山东 青岛 266003 1 老年医学科; 2 眼科)

[摘要] 目的 研究钠-葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂达格列净对老年早期糖尿病肾病(diabetic kidney disease,DKD)患者肾功能及肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的影响。方法 选取 2019 年 9 月 1 日—2021 年 8 月 1 日就诊于我院的老年 2 型糖尿病(T2DM)患者 97 例,根据尿微量白蛋白与肌酐比值(UACR)分为 UACR 正常组和早期 DKD 组,进一步采用随机数字表法划分决定上述两组中每例患者是否使用达格列净治疗,并将患者分为 UACR 正常达格列净组(A 组)、UACR 正常对照组(B 组)、早期 DKD 达格列净组(C 组)和早期 DKD 对照组(D 组),比较 4 组患者治疗前及治疗 1 年后各项临床指标的差值。结果 治疗 1 年后,A 组患者的体质量指数(BMI)、收缩压、舒张压、UACR、立位醛固酮与立位肾素比值(ARR)及空腹血糖、空腹胰岛素水平较治疗前差异显著($t=2.098\sim 7.122, P<0.05$),B 组患者的 UACR、肾小球滤过率(eGFR)及空腹血糖、空腹胰岛素水平较治疗前差异显著($t=-4.094\sim 4.833, P<0.05$),A 组患者的收缩压、UACR、eGFR 以及空腹胰岛素、立位肾素水平治疗前后差值较 B 组差异显著($t=-3.364\sim 7.203, P<0.05$)。C 组患者的 BMI、收缩压、UACR 及空腹血糖、空腹胰岛素水平较治疗前差异显著($t=2.168\sim 6.421, P<0.05$),D 组患者的 UACR、eGFR 及空腹血糖、空腹胰岛素水平较治疗前差异显著($t=-3.422\sim 4.951, P<0.05$),C 组患者的 BMI、UACR、eGFR 以及立位肾素水平治疗前后差值较 D 组差异显著($t=-4.178\sim 6.023, P<0.05$)。A 组患者舒张压、UACR、ARR 及空腹胰岛素水平治疗前后差值较 C 组差异显著($t=-5.297\sim 3.217, P<0.05$)。结论 SGLT2 抑制剂达格列净可以降低老年 T2DM 患者的收缩压、UACR,改善肾功能,对合并早期 DKD 患者的 RAAS 无影响。

[关键词] 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂;糖尿病肾病;肾素-血管紧张素系统;白蛋白尿;肾小球滤过率

[中图分类号] R587.24 **[文献标志码]** A

EFFECT OF THE SGLT2 INHIBITOR DAPAGLIFLOZIN ON RENAL FUNCTION AND RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN ELDERLY PATIENTS WITH EARLY DIABETIC KIDNEY DISEASE SUN Qian, LIU Guibo, FENG Wenjing, SONG Jie, DAI Liming, KONG Yue, XU Yinfei, CAO Caixia (Department of Geriatrics, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of the sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor dapagliflozin on renal function and renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in elderly patients with early diabetic kidney disease (DKD). **Methods** A total of 97 elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) who attended our hospital from September 1, 2019 to August 1, 2021 were enrolled, and according to urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR), they were divided into normal UACR group and early DKD group. A random number table was further used to determine whether each patient in the above two groups was treated with dapagliflozin. Finally, all patients were divided into normal-UACR dapagliflozin group (group A), normal-UACR control group (group B), early-DKD dapagliflozin group (group C), and early-DKD control group (group D), and these four groups were compared in terms of the changes in related clinical indices at 1 year after treatment. **Results** After 1 year of treatment, group A had significant changes in body mass index (BMI), systolic blood pressure, diastolic blood pressure, UACR, annualized relapse rate (ARR), fasting blood glucose, and fasting insulin ($t=2.098-7.122, P<0.05$), while group B had significant changes in UACR, estimated glomerular filtration rate (eGFR), fasting blood glucose, and fasting insulin ($t=-4.094-4.833, P<0.05$), and compared with group B, group A had significantly greater changes in systolic blood pressure, UACR, eGFR, fasting insulin, and renin level in the standing position after treatment ($t=-3.364-7.203, P<0.05$). After treatment, group C had significant changes in BMI, systolic blood pressure, UACR, fasting blood glucose, and fasting insulin ($t=2.168-6.421, P<0.05$), while group D had significant changes in UACR, eGFR, fasting blood glucose, and fasting insulin ($t=-3.422-4.951, P<0.05$), and compared with group D, group C had significantly greater changes in BMI, UACR, eGFR, and renin level in the standing position after treatment ($t=-4.178-6.023, P<0.05$). Compared with group C, group A had significantly greater changes in diastolic blood pressure, UACR, ARR, and fasting insulin after treatment ($t=-5.297-3.217, P<0.05$). **Conclusion** The SGLT2 inhibitor dapagliflozin can reduce systolic blood pressure and UACR and improve renal function in elderly patients with T2DM. But The SGLI2 inhibitor dapagliflozin has no effect on RAAS in T2DM patients with early DKD.

[收稿日期] 2022-09-22; **[修订日期]** 2022-11-05

[基金项目] 山东省自然科学基金(ZR2020MH104)

[通讯作者] 曹彩霞,Email:caozhiqi@qdu.edu.cn

patients with T2DM. But The SGLI2 inhibitor dapagliflozin has no effect on RAAS in T2DM patients with early DKD.

[KEY WORDS] Sodium-glucose transporter 2 inhibitors; Dia-

betic nephropathies; Renin-angiotensin system; Albuminuria; Glomerular filtration rate

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是 2 型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)的慢性并发症之一,约有 50% 的患者可进展至终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)^[1],因此尽早发现并干预 DKD 的发展至关重要。目前认为,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)以及血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)类药物可以抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的激活,延缓 DKD 进展并保护肾功能,但使用 ACEI 及 ARB 的 DM 患者肾脏和心血管不良后果风险仍高于相同年龄及性别的非糖尿病患者^[2-3]。钠-葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂是新发现的具有降血糖及保护患者肾功能的药物,但在老年患者肾功能及 RAAS 中作用的研究较少。临床常用的 SGLT2 抑制剂包括恩格列净、卡格列净、达格列净等,其中以达格列净的应用最为广泛。本研究拟探究达格列净对老年 T2DM 患者肾功能及其 RAAS 的影响,为 SGLT2 抑制剂的临床应用提供理论指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为前瞻性对照研究,首先选取 2019 年 9 月 1 日—2021 年 8 月 1 日就诊我院的年龄 ≥ 65 岁的老年 T2DM 患者 97 例,其中男 48 例,女 49 例;平均年龄(72.76 ± 5.48)岁;根据尿微量白蛋白与肌酐比值(UACR)是否小于 30,将所有的患者分为 UACR 正常组和早期 DKD 组,进一步采用随机数字表法划分决定上述两组中每一例患者是否使用 SGLT2 抑制剂达格列净治疗,最终所有患者分为 UACR 正常达格列净组(A 组)24 例,UACR 正常对照组 23 例(B 组),早期 DKD 达格列净组(C 组)25 例,早期 DKD 对照组(D 组)25 例。患者纳入条件:①经 WHO 指南^[4]诊断为 T2DM 者;②年龄 ≥ 65 岁者;③配合度好,无精神疾病者;④8 周内未使用激素及免疫抑制剂药物者;⑤可保持非卧位(坐位、站立或行走)2 h,其后可静坐 5~15 min 者。排除标准:①患有其他原发或继发性肾脏疾病者;②患有急性慢性感染、糖尿病酮症酸中毒、高渗高血糖综合征等并发症,或已知的非 DKD 及严重心血管疾病者;③存在达格列净禁治疗忌证者;④当前正在使用 ACEI/ARB 等抑制 RAAS 药物者。四组患者的性别、年龄、体质量指数(BMI)、血压、血脂及服用各降

糖药物患者构成比等各项基线资料比较无显著差异($P > 0.05$)。

1.2 研究方法

对全部患者进行糖尿病健康宣教,并基于血糖情况给予常规降糖治疗。所有达格列净组患者在原有治疗方案的基础上加用达格列净治疗(英国阿斯利康制药有限公司,国药准字号:JH2946),每日 1 次(10 mg)口服治疗 1 年;所有对照组患者 1 年内维持原有治疗方案。

1.3 观察指标

记录所有患者治疗前和治疗第 1 年时的 BMI、血压、血糖相关指标(空腹血糖、空腹胰岛素)、肾功能[UACR、肾小球滤过率(eGFR)]及 RAAS 评价指标[立位肾素、立位醛固酮、立位醛固酮与立位肾素比值(ARR)]。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行统计分析,计数资料以例(率)表示,组间比较采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两两比较采用两独立样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 A、B 组患者治疗 1 年前后各指标及两组治疗前后差值比较

治疗 1 年后,A 组患者的 BMI、收缩压、舒张压、UACR、ARR 及空腹血糖、空腹胰岛素水平较治疗前差异显著($t = 2.098 \sim 7.122, P < 0.05$),B 组患者的 UACR、eGFR 以及空腹血糖、空腹胰岛素水平较治疗前差异显著($t = -4.094 \sim 4.833, P < 0.05$)。A 组患者的收缩压、UACR、eGFR 及空腹胰岛素、立位肾素水平治疗前后差值与 B 组差值存在差异显著($t = -3.364 \sim 7.203, P < 0.05$)。见表 1。

2.2 C、D 组患者治疗 1 年前后各指标及两组治疗前后差值比较

治疗 1 年后,C 组患者的 BMI、收缩压、UACR 及空腹血糖、空腹胰岛素水平较治疗前差异显著($t = 2.168 \sim 6.421, P < 0.05$),D 组患者的 UACR、eGFR 及空腹血糖、空腹胰岛素水平较治疗前差异显著($t = -3.422 \sim 4.951, P < 0.05$)。治疗 1 年后,C 组患者 BMI、UACR、eGFR 以及立位肾素水平治疗前后差值与 D 组差异显著($t = -4.178 \sim 6.023, P < 0.05$)。见表 1。

2.3 A、C 组患者治疗 1 年后各指标差值比较

素水平治疗前后差值与 C 组进行比较,存在显著差异($t = -5.297 \sim 3.217, P < 0.05$)。见表 1。

A 组患者的舒张压、UACR、ARR 及空腹胰岛

表 1 A~D 组患者治疗 1 年前后各指标及两组治疗前后差值比较($\bar{x} \pm s$)

指标	A 组($n=24$)			B 组($n=23$)		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
BMI(kg/m^2)	27.27 ± 2.56	26.06 ± 2.60	1.21 ± 0.98	25.84 ± 2.65	25.31 ± 2.60	0.60 ± 1.50
血压(p/mmHg)						
收缩压	144.88 ± 14.32	130.21 ± 10.98	14.67 ± 12.96	143.04 ± 22.01	143.96 ± 16.70	-0.91 ± 21.51
舒张压	75.50 ± 11.49	69.88 ± 6.99	5.63 ± 9.08	74.91 ± 11.01	74.96 ± 10.58	-0.04 ± 10.61
肾功能						
UACR($\omega/\times 10^{-3}$)	14.06 ± 7.21	6.36 ± 3.44	6.26 ± 5.01	17.42 ± 8.29	21.68 ± 9.25	-4.25 ± 4.99
eGFR [$\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]	97.12 ± 29.28	100.66 ± 26.16	-3.54 ± 8.68	86.41 ± 19.14	78.60 ± 14.17	7.68 ± 13.79
空腹血糖水平($\text{c}/\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	7.83 ± 1.21	6.40 ± 0.91	1.43 ± 0.98	8.04 ± 1.36	6.37 ± 1.18	1.67 ± 1.66
空腹胰岛素水平($\text{c}/\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	12.23 ± 4.87	10.03 ± 4.24	2.20 ± 1.82	10.86 ± 3.33	9.82 ± 2.99	1.04 ± 1.30
立位肾素水平 [$\mu\text{g}/(\text{L} \cdot \text{h})$]	2.49 ± 1.44	2.60 ± 1.21	-0.11 ± 0.46	2.34 ± 1.17	2.12 ± 1.03	0.22 ± 0.10
立位醛固酮水平($\rho/\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	128.00 ± 47.77	127.85 ± 4.66	0.35 ± 3.71	134.00 ± 32.82	125.76 ± 6.81	8.79 ± 26.39
ARR	6.85 ± 3.83	5.71 ± 2.57	1.13 ± 2.65	7.16 ± 3.53	7.35 ± 0.76	-0.19 ± 4.53
指标	C 组($n=25$)			D 组($n=25$)		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
BMI(kg/m^2)	27.25 ± 3.34	26.24 ± 2.65	1.30 ± 0.98	27.24 ± 3.02	27.30 ± 2.93	-0.07 ± 1.01
血压(p/mmHg)						
收缩压	145.32 ± 15.29	137.04 ± 12.37	8.28 ± 11.62	152.68 ± 15.47	148.04 ± 18.33	4.64 ± 12.25
舒张压	75.72 ± 6.35	75.58 ± 8.84	-0.72 ± 9.09	80.28 ± 2.08	81.72 ± 9.31	-1.44 ± 1.08
肾功能						
UACR($\omega/\times 10^{-3}$)	127.03 ± 65.09	84.79 ± 53.95	42.24 ± 32.90	114.92 ± 63.21	135.40 ± 77.94	-20.78 ± 40.68
eGFR [$\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]	89.85 ± 17.45	92.73 ± 19.97	-2.89 ± 0.40	81.92 ± 16.93	73.72 ± 12.34	8.62 ± 13.77
空腹血糖水平($\text{c}/\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	7.53 ± 1.70	6.43 ± 1.00	1.10 ± 0.98	8.28 ± 1.85	7.29 ± 1.42	0.99 ± 1.00
空腹胰岛素水平($\text{c}/\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	9.40 ± 4.36	8.64 ± 3.78	0.77 ± 1.25	9.29 ± 4.94	8.74 ± 4.25	0.55 ± 1.24
立位肾素水平 [$\mu\text{g}/(\text{L} \cdot \text{h})$]	2.19 ± 1.11	2.20 ± 0.96	-0.01 ± 0.57	2.02 ± 0.91	1.95 ± 0.92	0.70 ± 0.84
立位醛固酮水平($\rho/\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	124.32 ± 54.08	124.75 ± 45.97	-0.43 ± 13.32	126.23 ± 53.14	125.97 ± 46.83	0.27 ± 14.25
ARR	6.02 ± 2.61	6.29 ± 2.90	-0.27 ± 2.12	7.18 ± 3.14	7.75 ± 3.74	-0.57 ± 3.24

3 讨 论

DKD 是老年 DM 患者常见的微血管并发症之一,可降低患者生活质量,严重 DKD 可致残或导致患者死亡,造成严重的家庭及社会经济负担^[5]。早期诊治老年 DKD 至关重要。

多项大型循证医学证据表明,SGLT2 抑制剂对肾脏功能具有保护作用^[3,6]。研究表明,SGLT2 抑制剂使 DM 患者在治疗期间 UACR 降低 31%,并可延缓蛋白尿的发生发展^[7-8]。但上述研究都未针对老年患者进行分组,也未针对早期糖尿病肾病患者进行分组。在一项针对老年 DKD 患者的回顾性研究中,经过达格列净治疗 1 年后,患者 UACR 明显降低^[9]。本研究结果显示,达格列净能降低合并早期 DKD 的老年 T2DM 患者的 UACR。SGLT2 抑制剂对肾脏的保护作用可能与以下作用机制有关系:①增加钠离子运输至远曲小管的致密斑,促进入球小动脉收缩,降低肾血流量,改善肾小球的高滤过

状态,恢复管球反馈机制,降低肾小球内压力,降低 GFR,从而降低蛋白尿^[10];②改善肾脏缺氧状态,抑制氧化应激反应,从而减少炎症引起的肾纤维化发生^[11];③抑制肾脏中的钠-氢交换蛋白,减少血管内皮损伤和肾小球纤维化^[12]。

研究表明,高血压通过增加超滤以及升高肾小球内压等方式对 DKD 患者肾功能造成损害^[13]。另有研究显示,SGLT2 抑制剂治疗 12 周可使 T2DM 患者收缩压及舒张压下降,SGLT2 抑制剂的使用时间与血压下降具有相关性^[14]。本研究中,A 组及 C 组收缩压较治疗前降低,但舒张压无明显变化,可能与老年 T2DM 患者外周小动脉硬化等因素有关。肥胖会导致 DM 患者的慢性全身性炎症,从而引起 DKD^[15]。本研究治疗 1 年后,C 组患者 BMI 降低,且 BMI 治疗前后差值显著大于 D 组。DM 患者胰岛素抵抗可导致 RAAS 激活,引起肾脏损害^[16]。本研究中使用达格列净 1 年后,A 组的胰岛素水平降低,且治疗前后差值显著高于 B 组,这与达格

列净促进尿糖排出有关,这种不依赖胰岛素的排糖方式还能改善胰岛功能^[8]。

RAAS 激活在 DKD 的发生发展中起重要作用,可增加肾脏血管内压,诱导肾脏炎症及细胞的生长、迁移、分化和凋亡过程^[17]。有研究表明,使用 SGLT2 抑制剂后,短期内肾脏中所有 RAAS 标志物(如肾素、醛固酮等)均增加,这表明 SGLT2 抑制剂对肾内 RAAS 有激活作用,但此时肾脏可以维持正常的 eGFR,从而对肾功能起到保护作用^[18]。另有研究表明,短期使用 SGLT2 抑制剂的 T2DM 患者可出现肾素水平升高,而醛固酮水平无明显的变化^[19],这可能与短期应用可降低细胞外液体积、排钠效应导致全身 RASS 的激活有关。但长期使用 SGLT2 抑制剂,患者肾素及醛固酮水平则无明显变化^[20-21]。本研究中,应用达格列净 1 年后,各组患者立位肾素及醛固酮水平较用药前均无明显变化,分析原因可能与 SGLT2 抑制剂的利尿作用短暂^[22],或引起肾脏的生理适应,故可维持体液平衡有关。SGLT2 抑制剂的利尿作用不同于其他利尿剂,噻嗪类利尿剂和袢利尿剂都通过抑制钠离子和氯离子的重吸收达到利尿的作用。这种减少血容量的利尿方式会刺激 RAAS 的激活。研究认为,SGLT2 抑制剂可以将水从间质内转移到血管内,以补偿 SGLT2 抑制剂诱导的低血容量状况,减少血容量减少引起的 RAAS 刺激^[23]。这种间质体积的减少还可能减少炎症、缺氧及缺血性损伤^[24]。另外,SGLT2 抑制剂还可能通过降低皮肤钠含量的优先排钠方式减少 RAAS 的激活^[25]。因此长期使用 SGLT2 抑制剂后,患者排尿量逐渐恢复正常,由体液减少带来的影响下降,可以达到血钠和血容量较正常稍低,但对 RAAS 无显著影响的状态。

SAWAMURA 等^[16]认为 DM 合并高血压患者接受 SGLT2 抑制剂治疗前后 ARR 无明显的变化。GRIFFIN 等^[19]认为 T2DM 患者使用 SGLT2 抑制剂能够降低 ARR,造成假阴性结果,影响原发性醛固酮增多症的诊断。这可能是由于 SGLT2 抑制剂的排钠及排水作用引起肾素增加,导致 ARR 降低。本研究 A 组患者治疗后 ARR 较治疗前降低,而其他组患者 ARR 治疗前后无明显变化,不排除研究样本量小,导致结果存在偏倚。若需更准确的结论,仍需大样本、多中心研究证实。

综上所述,SGLT2 抑制剂达格列净可以降低老年 T2DM 患者的收缩压、UACR,改善肾功能,且对合并早期 DKD 患者的 RAAS 无影响,可安全用于

老年 T2DM 患者的临床治疗。

伦理批准和知情同意:本研究涉及的所有试验均已通过青岛大学附属医院医学伦理委员会的审核批准(文件号 QYFYWZLL26992)。所有试验过程均遵照《全国临床检验操作规程》的条例进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

作者声明:孙茜、冯文静、宋洁、代黎明、孔越、徐云飞参与了研究设计;孙茜、刘桂波、曹彩霞参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文。所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] TUTTLE K R, BAKRIS G L, BILOUS R W, et al. Diabetic kidney disease: A report from an ADA Consensus Conference [J]. *Am J Kidney Dis*, 2014,64(4):510-533.
- [2] AFKARIAN M, SACHS M C, KESTENBAUM B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(2):302-308.
- [3] DE BOER I H, RUE T C, HALL Y N, et al. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States[J]. *JAMA*, 2011,305(24):2532-2539.
- [4] ALBERTI K M, ZIMMET P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation [J]. *Diabet Med*, 1998, 15(7): 539-553.
- [5] 金龙,方明. 糖尿病肾病[J]. *中国实用乡村医生杂志*, 2019,26(11):7-9.
- [6] CHERNEY D Z I, ZINMAN B, INZUCCHI S E, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: An exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017,5(8):610-621.
- [7] WIVIOTT S D, RAZ I, SABATINE M S. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. Reply [J]. *N Engl J Med*, 2019,380(19):1881-1882.
- [8] 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.
- [9] 王会鑫,杨再刚,周正,等. 达格列净片对老年 2 型 DKD 合并高血压患者尿蛋白的影响 [J]. *西部医学*, 2022, 34(2):229-234.
- [10] VALLON V, THOMSON S C. Renal function in diabetic disease models: The tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney [J]. *Annu Rev Physiol*, 2012,74:351-375.
- [11] DE ALBUQUERQUE ROCHA N, NEELAND I J, MCCULLOUGH P A, et al. Effects of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors on the kidney [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2018,15(5): 375-386.
- [12] PESSOA T D, CAMPOS L C, CARRARO-LACROIX L, et

- al. Functional role of glucose metabolism, osmotic stress, and sodium-glucose cotransporter isoform-mediated transport on Na^+/H^+ exchanger isoform 3 activity in the renal proximal tubule[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(9):2028-2039.
- [13] SKOV J, CHRISTIANSEN J S, POULSEN P L. Hypertension and diabetic nephropathy[J]. *Endocr Dev*, 2016, 31:97-107.
- [14] CHENG L, FU Q Y, ZHOU L H, et al. Effect of SGLT-2 inhibitor, empagliflozin, on blood pressure reduction in Chinese elderly hypertension patients with type 2 diabetes and its possible mechanisms[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):3525.
- [15] ROHM T V, MEIER D T, OLEFSKY J M, et al. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders[J]. *Immunity*, 2022, 55(1):31-55.
- [16] SAWAMURA T, KARASHIMA S, NAGASE S, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on aldosterone-to-renin ratio in diabetic patients with hypertension: A retrospective observational study[J]. *BMC Endocr Disord*, 2020, 20(1):177.
- [17] CHAWLA T, SHARMA D, SINGH A. Role of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy[J]. *World J Diabetes*, 2010, 1(5):141-145.
- [18] CHERNEY D Z, PERKINS B A, SOLEYMANLOU N, et al. Sodium glucose cotransport-2 inhibition and intrarenal RAS activity in people with type 1 diabetes[J]. *Kidney Int*, 2014, 86(5):1057-1058.
- [19] GRIFFIN T P, ISLAM M N, BLAKE L, et al. Effect of sodium glucose Co-transporter-2 inhibition on the aldosterone/renin ratio in type 2 diabetes mellitus[J]. *Horm Metab*, 2019, 51(2):91-99.
- [20] NOMIYAMA T, SHIMONO D, HORIKAWA T, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor ipragliflozin on glycemic control and cardiovascular parameters in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus; Fukuoka Study of Ipragliflozin (FUSION)[J]. *Endocr J*, 2018, 65(8):859-867.
- [21] ANSARY T M, NAKANO D, NISHIYAMA A. Diuretic effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and their influence on the renin-angiotensin system[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3):629.
- [22] PUGLISI S, ROSSINI A, POLI R, et al. Effects of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on renin-angiotensin-aldosterone system[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:738848.
- [23] SHA S, POLIDORI D, HEISE T, et al. Effect of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(11):1087-1095.
- [24] KURIYAMA S. A potential mechanism of cardio-renal protection with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: Amelioration of renal congestion[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2019, 44(4):449-456.
- [25] KARG M V, BOSCH A, KANNENKERIL D, et al. SGLT-2 inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: A randomised controlled trial[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):5.
- (本文编辑 范睿心 耿波 厉建强)
-
- (上接第 67 页)
- [20] MIYAGAWA A, CHIBA M, HAYASHI H, et al. Compressive force induces VEGF production in periodontal tissues[J]. *J Dent Res*, 2009, 88(8):752-756.
- [21] MOTOKAWA M, KAKU M, MATSUDA Y, et al. Effects of occlusal hypofunction and its recovery on PDL structure and expression of VEGF and BFGF in rats[J]. *Clin Oral Investig*, 2015, 19(4):929-935.
- [22] LIU Y, LI Z, ARIOKA M, et al. WNT3A accelerates delayed alveolar bone repair in ovariectomized mice[J]. *Osteoporos Int*, 2019, 30(9):1873-1885.
- [23] LI J, YIN X, HUANG L, et al. Relationships among bone quality, implant osseointegration, and Wnt signaling[J]. *J Dent Res*, 2017, 96(7):822-831.
- [24] CHEN N, WANG J Q. Wnt/ β -catenin signaling and obesity[J]. *Front Physiol*, 2018, 9:792.
- [25] JIANG B, XU J, ZHOU Y F, et al. Estrogen enhances osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells by activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *J Craniofac Surg*, 2020, 31(2):583-587.
- [26] MATSUMOTO S, KISHIKAWA T, KUDO S, et al. CT evaluation of mass lesions in the parotid region[J]. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*, 1988, 48(6):661-669.
- [27] ZHANG L, LIU W, ZHAO J, et al. Mechanical stress regulates osteogenic differentiation and RANKL/OPG ratio in periodontal ligament stem cells by the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1860(10):2211-2219.
- [28] 颜凤清. 静压力对 PLGA 支架上人牙龈成纤维细胞 GSK-3 β / β -catenin 信号轴与 α -SMA 表达的影响[D]. 南宁:广西医科大学, 2018.
- [29] WANG Y, SANG A M, ZHU M H, et al. Tissue factor induces VEGF expression via activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in ARPE-19 cells[J]. *Mol Vis*, 2016, 22:886-897.
- [30] VALLÉE A, GUILLEVIN R, VALLÉE J N. Vasculogenesis and angiogenesis initiation under normoxic conditions through Wnt/ β -catenin pathway in gliomas[J]. *Rev Neurosci*, 2018, 29(1):71-91.
- (本文编辑 耿波 厉建强)