

· 指南 · 共识 ·

【编者按】 2型糖尿病合并慢性肾脏病患者的病情进展和心血管不良事件风险显著升高，从而使多重用药风险增加，但目前就如何管理此类患者用药安全的具体建议有限。《2型糖尿病合并慢性肾脏病患者多重用药安全中国专家共识》（简称《共识》）由中华医学会临床药学会制定，《共识》针对年龄≥65岁、存在同时使用≥5种药物的糖尿病合并慢性肾脏病患者，围绕多病共存的药物治疗特点，梳理可能存在的不良药物-药物相互作用风险、相关药物的药学特性、用法用量方案调整，以及老年患者的安全用药监护建议等循证证据，旨在为中国临床医护人员管控患者多重用药风险提供相关指导。

2型糖尿病合并慢性肾脏病患者 多重用药安全中国专家共识



扫描二维码
查看原文

中华医学会临床药学会

【摘要】 糖尿病已成为一个严重的全球公共卫生问题，随着2型糖尿病（T2DM）患病率的增加，T2DM合并慢性肾脏病（CKD）发病率也呈上升趋势。目前国内外未见较为全面的T2DM合并CKD患者的临床多重用药安全指南。本共识旨在针对T2DM合并CKD患者临床多重用药安全问题，为中国的临床药师与患者提供相关指导意见，并汇总用法用量、相关药学特点、特殊人群用药等信息，服务于临床医护人员规范化用药需求。

【关键词】 糖尿病，2型；慢性肾脏病；肾功能不全，慢性；多重用药；专家共识；指南

【中图分类号】 R 587.1 R 692 【文献标识码】 A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.01.304

中华医学会临床药学会. 2型糖尿病合并慢性肾脏病患者多重用药安全中国专家共识 [J]. 中国全科医学, 2022, 25 (23): 2819-2835. [www.chinagp.net]

Chinese Medical Association Clinical Pharmacy Branch. Chinese expert consensus on medication safety in polypharmacy in type 2 diabetics with chronic kidney disease [J]. Chinese General Practice, 2022, 25 (23): 2819-2835.

Chinese Expert Consensus on Medication Safety in Polypharmacy in Type 2 Diabetics with Chronic Kidney Disease
Chinese Medical Association Clinical Pharmacy Branch

*Corresponding authors: XU Ajing, Chief pharmacist, Master supervisor; E-mail: xuajing@xinhumed.com.cn
ZHANG Jian, Professor, Chief pharmacist, Doctoral supervisor; E-mail: zhangjian@xinhumed.com.cn

【Abstract】 Diabetes is a serious public health problem worldwide. The prevalence of chronic kidney disease(CKD) secondary to type 2 diabetes mellitus(T2DM) is growing with the increase of T2DM prevalence. There is no comprehensive guideline on medication safety in polypharmacy in patients with T2DM-related CKD. This consensus provides guidance on safety issues in polypharmacy for clinical pharmacists and Chinese patients with T2DM-related CKD, and a summary of the information on usage and dosage, and related pharmaceutical characteristics of drugs as well as medication for special populations for supporting clinical medical workers in delivering standardized medication services.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Chronic kidney disease(CKD); Renal insufficiency, chronic; Polypharmacy; Expert consensus; Guideline

基金项目：国家重点研发计划“主动健康和老龄化科技应对”重点专项——老年常见病多重用药风险管控体系的研究和应用示范项目（2020YFC2005500）；老年常见病多重用药安全指南知识图谱及高风险药物管理研究（2020YFC2005502）

*通信作者：徐阿晶，主任药师，硕士生导师；

E-mail: xuajing@xinhumed.com.cn

张健，教授，主任药师，博士生导师；

E-mail: zhangjian@xinhumed.com.cn

本文数字出版日期：2022-06-15

1 方法

1.1 共识的制订步骤及标准 本共识的制定主要基于以下标准：2011年美国医学研究所发布的关于临床实践指南的定义，通过系统综述生成的证据以及对各种备选干预方式的利弊评价之后提出的最优指导意见；2013年世界卫生组织（WHO）发布的《世界卫生组织指南制订手册》^[1]；2016年中华医学会发布的《制订/修订〈临床诊疗指南〉的基本方法及

程序》^[2]。并将按照卫生保健实践指南的报告条目^[3]制作指南计划书和正式指南文件。

1.2 临床问题、证据检索依据及推荐意见形成

1.2.1 临床问题

临床问题来源于临床实践及相关文献预检索，对2型糖尿病（type 2 diabetes, T2DM）合并慢性肾脏病（chronic kidney disease, CKD）诊疗经验丰富的一线临床医师、临床药师进行2轮问卷征集、访谈，并通过参与本共识撰写的专家开展线上调研和讨论座谈，纳入本共识的临床问题以及对目前诊疗方法的归纳总结。

1.2.2 指南检索和临床证据检索

系统检索PubMed、EMbase、Cochrane Library、中国知网（CNKI）、万方数据知识服务平台和中国生物医学文献数据库（CBM），以及指南发布网站（包括英国国家临床优化研究所（National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE）、苏格兰院际指南网络（Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN）、WHO官网（<https://www.who.int/>）和中华人民共和国国家卫生健康委员会官网（<https://www.nhc.gov.cn/>））。临床证据检索时间为建库至2022-05-08，限定语种为英文或中文，以“2型糖尿病，Type 2 Diabetes，肾病，nephropathy, nephrosis, nephroma, the kidney disease, 肾功能不全，联用，联合用药，combination，多重用药，Polypharmacy”为检索词。检索纳入包含T2DM合并CKD患者，其中年龄>65岁界定为老年患者。检索结果获得去重

后中英文文献2 262篇，精筛后获得安全性相关文献76篇。明确文献的检索策略和纳入、排除标准后，两组共识专家组成员按照题目、摘要和全文的逐级顺序独立进行文献筛选，然后根据预先设计的资料提取表对纳入的文献进行信息提取。存在分歧时通过咨询第三方循证方法学专家的意见，讨论解决。

1.2.3 证据等级评价

共识专家组对证据进行评价，评价工具为牛津循证医学中心临床证据水平分级和推荐级别（OCEBM）^[3]。本共识推荐建议的等级依据OCEBM和GRADE推荐强度分级情况，根据证据质量、利弊权衡、患者意愿、价值观、干预的成本和可及的资源等综合考量形成推荐强度，分为A、B、C、D级。纳入的参考文献共76篇，其中推荐级别I级的参考文献为70篇（92.11%），推荐级别II级的参考文献为6篇（7.89%），详见表1^[4-79]。

1.2.4 共识推荐意见的形成

证据评价组负责证据评价、起草证据总结。证据质量基于OCEBM证据等级评价。指南共识专家组成员通过德尔菲法对推荐意见达成共识后，最终由指南指导委员会审定通过。同行评审主要包括：问题的审核、审核证据表和完整的推荐意见方案（指南小组会议方式进行），秘书组负责记录对意见的反馈和所有的改动。

1.2.5 共识注册

本专家共识已在国际实践指南注册平台（Global Practice Guidelines Registry Platform, <http://www.guidelines-registry.cn/>国内版）进行注册（注册号：IPGRP-2021CN261）。

表1 本共识推荐建议的等级依据牛津循证医学中心临床证据水平分级和推荐级别（OCEBM）

Table 1 The level of evidence graded by the OCEBM recommended in the Chinese Expert Consensus on Medication Safety in Polypharmacy in Type 2 Diabetics with Chronic Kidney Disease

| 证据级别 | 证据质量 | 定义 | 参考文献 | 文献数量（篇） | 占比（%） |
|------|------|------------------------------|---------|---------|--------|
| A级 | 1a | 同质性RCT的系统评价 | [4-44] | 41 | 53.95 |
| | 1b | 单个RCT研究 | [45-73] | 29 | 38.16 |
| | 1c | “全或无”证据 | — | 0 | 0 |
| B级 | 2a | 同质性队列研究的系统综述 | — | 0 | 0 |
| | 2b | 单一的队列研究（包括低质量的RCT，例：随访率<80%） | [74-79] | 6 | 7.89 |
| | 2c | 结局性研究 | — | 0 | 0 |
| | 3a | 同质性病例对照研究的系统综述 | — | 0 | 0 |
| | 3b | 单独的病例对照研究 | — | 0 | 0 |
| C级 | 4 | 病例系列（和低质量的队列和病例对照研究） | — | 0 | 0 |
| D级 | 5 | 没有严格评价的专家意见，或完全基于生理学和基础研究 | — | 0 | 0 |
| 合计 | — | — | — | 76 | 100.00 |

注：—表示无此项内容；RCT=随机对照试验

2 T2DM 合并 CKD 概况

2.1 流行病学 糖尿病已成为一个严重的全球公共卫生问题,2019 年全球糖尿病患病率约为 9.3% (4.63 亿人), 预计 2045 年将增加至 10.9% (7 亿人)^[80]。持续的高血糖水平会导致全身血管损伤,影响心脏、眼睛、肾脏和神经,并导致各种并发症。其中,CKD 是糖尿病严重的并发症,糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)最为常见^[81]。CKD 是以肾脏结构和/或肾功能持续异常为特点的临床综合征,全球 CKD 发病率为 8%~16%^[82-83]。超过 40% 的糖尿病患者可能会发展为 CKD, 患者大多数为早期 CKD (CKD 1~2 期); 有些患者将进展为需要透析和/或移植的终末期肾脏病^[80]。根据年龄分层分析发现, ≥ 65 岁的 T2DM 患者的 CKD 患病率高达 58.7%, 且分期更晚^[84]。

2.2 T2DM 合并 CKD 多重用药的国内外指南或共识现状 目前国内外未见较为全面的 T2DM 合并 CKD 患者的临床多重用药安全指南,已颁布的部分指南只考虑了一种共病,对于如何管理多病共存患者的具体建议有限。国内外发布的有关老年人潜在不适当用药(potentially inappropriate medications,PIM)的判断标准共 15 个,但只有 Beers 老年人潜在性不适当用药规范^[84] (AGSBeers Criteria®)中涉及少部分不良的药物-药物相互作用(adverse drug-drug interactions, ADI)内容。因此,T2DM 合并 CKD 患者临床多重用药安全共识亟待制订、颁布,以避免或减少多药联用时 ADI 带来的损害,提高安全用药水平。

2.3 糖尿病合并 CKD 的治疗目标和策略 糖尿病合并 CKD 患者应采用综合治疗策略,以降低心血管疾

病的风险和肾脏疾病进展为主要治疗目标,并需要严格控制心血管危险因素包括高血压、高血糖、血脂异常、吸烟、肥胖等,有效缓解蛋白尿、避免使用肾毒性药物和调整药物剂量,以延缓 CKD 进展^[85]。

肾小球滤过率(GFR)是评价肾脏功能的重要指标之一,根据估算肾小球滤过率(eGFR)来进行 CKD 的肾功能分期。经研究发现尿白蛋白/肌酐比值(UACR)和 eGFR 下降均为终末期肾脏病和心血管死亡的独立危险因素,且二者具有协同作用^[86]。肾功能分期参考改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)制订的 2012 年版临床实践指南分期标准,详见表 2^[87]。

2.3.1 降糖治疗 血糖控制可延缓 CKD 的进展,对于以预防并发症为主要目标的患者,糖化血红蛋白(HbA_{1c})控制推荐目标值可适当放宽,推荐目标值:HbA_{1c}<6.5%或 HbA_{1c}<7.0%;对于有多种合并症或低血糖风险高的患者,HbA_{1c}可在较高的推荐目标值,如:HbA_{1c}<7.5%或 HbA_{1c}<8.0%^[80]。降糖达标可缓解蛋白尿加重或进展以及减少发展为 CKD 3 期患者的比例,且对于已有大量蛋白尿的患者,可逆转其为微量蛋白尿或正常蛋白尿^[88-89]。降血糖药物主要包括胰岛素、双胍类、磺脲类、格列奈类、α 糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮(TZD)类、二肽基肽酶 4 (DPP-4)抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)和胰高血糖素样肽 1 受体激动剂(GLP-1RA)等药物。1 型糖尿病(T1DM)患者需要胰岛素治疗,而对于 T2DM 患者,有许多治疗选择和组合。由于 CKD 患者的胰岛素和其他药物的清除率降低,因此这类人群更易发生低血糖,降糖药物

表 2 糖尿病合并 CKD 的肾功能分期特征
Table 2 Characteristics of stages of CKD in type 2 diabetes

| CKD 根据病因 (C)、eGFR (G) 和蛋白尿 (A) 3 项内容进行分类 | | | | UACR 分级 (描述及指标范围) | | |
|--|-----|--------|--|-------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| | | | | A1 | A2 | A3 |
| | | | | 正常至轻度升高 <30 mg/g (<3 mg/mmol) | 中度升高 30~300 mg/g (3~30 mg/mmol) | 高度升高 >300 mg/g (>30 mg/mmol) |
| eGFR 分级 (描述及指 标范围) | G1 | 正常或升高 | ≥ 90 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ | 1 次, 若诊断 CKD | 治疗, 1 次 | 治疗, 2 次 |
| | G2 | 轻度下降 | 60~89 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ | 1 次, 若诊断 CKD | 治疗, 1 次 | 治疗, 2 次 |
| | G3a | 轻至中度下降 | 45~59 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ | 治疗, 1 次 | 治疗, 2 次 | 转诊, 3 次 |
| | G3b | 中至中度下降 | 30~44 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ | 治疗, 2 次 | 转诊, 3 次 | 转诊, 3 次 |
| | G4 | 中度下降 | 15~29 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ | 转诊, 3 次 | 转诊, 3 次 | 转诊, 4 次 |
| | G5 | 肾功能衰竭 | <15 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ | 转诊, 4 次 | 转诊, 4 次 | 转诊, 4 次 |

注: 彩色表格请扫描文章首页二维码; CKD= 慢性肾脏病, eGFR= 估算肾小球滤过率, UACR= 尿白蛋白/肌酐比值; 表格中的数字为建议每年随访的次数; 背景颜色代表 CKD 进展的风险: 绿色为低风险, 黄色为中风险, 橙色为高风险, 红色为极高风险。绿色可以反映 CKD, 其 eGFR 和 UACR 正常, 只存在其他肾脏损害标志物, 如影像学显示多囊肾病或肾活检异常, 每年进行 1 次随访测量; 黄色要求谨慎, 每年至少进行 1 次测量; 橙色要求每年测量 2 次; 红色要求每年测量 3 次; 深红色要求每年测量 4 次

种类和剂量可能需要随着肾功能水平而调整。

2.3.2 降压治疗 控制CKD患者的高血压不仅可以减缓肾损伤的进展,还可以降低心血管疾病的风险。糖尿病合并CKD的降压治疗,在尿白蛋白排泄率(AER)<30 mg/24 h时,降压目标值为收缩压(SBP)≤140 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),舒张压(DBP)≤90 mm Hg;在AER>30 mg/24 h时,降压目标值为SBP≤130 mm Hg,DBP≤80 mm Hg^[90]。无蛋白尿的CKD高血压患者,可选用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)、钙离子通道阻滞剂(CCB)、噻嗪类利尿药中的1种或2种治疗,若不能控制可继续联合α-受体阻滞剂、β-受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)等;有蛋白尿的CKD高血压患者,首选ACEI或ARB联合或不联合CCB,若不能控制,可在此基础上联合α-受体阻滞剂、β-受体阻滞剂、噻嗪类利尿剂、MRA等;严重高血压患者可选择2种或2种以上的降压药物联合治疗^[91]。

2.3.3 调脂治疗 血脂异常与糖尿病合并CKD患者风险之间存在关联,通过他汀类药物调节血脂可降低心血管疾病事件和死亡率^[92]。研究表明他汀类药物在CKD末期和移植后的调脂及预防心血管疾病(CVD)事件方面是安全有效的^[93]。

2.3.4 降尿酸治疗 高尿酸血症是CKD发展的危险因素,且与CKD的全因死亡率相关,降低血尿酸水平可改善肾损伤^[94]。别嘌醇在肾功能不全时易在体内蓄积,增加中毒风险,禁用于CKD 5期患者;非布司他在轻度至中度肾功能不全甚至终末期CKD的患者中无需调整剂量,其可以减缓CKD 3期和CKD 4期无症状高尿酸血症患者的eGFR下降^[95]。苯溴马隆不推荐CKD 4期及以上患者使用,禁用于有肾结石的患者。为避免肾功能受损影响药物代谢和排泄导致药物蓄积中毒,应根据肾功能分期合理选择降尿酸药物^[96]。

3 糖尿病合并CKD患者联合用药风险和监测建议

3.1 糖尿病合并CKD患者使用降糖药的风险和监测建议 临床研究结果显示降糖达标可使早期糖尿病患者或早期CKD患者主要肾脏终点事件发生率降低20%,且对于已有大量蛋白尿的患者,可逆转其为微量蛋白尿或正常蛋白尿^[97]。T2DM合并CKD患者宜根据肾功能情况个体化选择口服降糖药并根据肾脏损害程度调整剂量,详见表3^[98-109]。

3.2 糖尿病合并CKD患者联合使用降糖药的风险和

监测建议 联合多种降糖药物同时治疗时,可能增加低血糖风险,主要药物包括胰岛素、磺脲类和非磺脲类胰岛素促泌剂等。临床上常用降糖药物联用的风险和监测建议详见表4^[110-120]。

3.3 糖尿病合并CKD患者降糖药与降压药、调脂药联用的风险及监测建议 糖尿病合并CKD患者降糖药物与其他药物联用不可避免而且非常普遍,多药联用可能增加ADI风险,部分会导致严重的后果。鉴于此,关注这类患者多重用药的风险,并提出管理措施,以避免或减少多药联合治疗时药物相互作用带来的损害。

血压、血脂异常与糖尿病合并CKD患者心血管疾病事件和死亡率之间存在关联^[94]。对于有蛋白尿的CKD高血压患者,ACEI/ARB可作为首选降压药物,但使用时需注意其与降糖药物之间的联合用药风险;例如吉非罗齐可用于糖尿病合并CKD患者的调脂治疗,对CYP2C8具有不可逆的抑制作用,易与其他药物发生药物相互作用,详见表5^[121-124]。

3.4 糖尿病合并CKD患者降糖药与其他药物联用的风险及监测建议 糖尿病合并CKD患者除严格控制血糖、血压、血脂等心血管以及肾脏病进展高危因素外,还会合并其他慢性疾病,包括心力衰竭、血栓栓塞、感染等,需要警惕CKD患者使用其他药物及多药联用的用药风险,详见表6^[125-130]。

4 老年患者药物治疗特征及多因素风险管控

4.1 老年糖尿病合并CKD患者药物治疗特征 基于老年人生理特征和糖尿病合并CKD患者多重用药特点,老年糖尿病合并CKD患者还存在以下的用药风险。

4.1.1 糖尿病合并CKD老年患者,血清白蛋白的显著减少会改变药物的分布容积并影响其清除率,多药并用时更易引起不良反应^[131]。

4.1.2 老年糖尿病患者血糖控制目标与其他人群不同,更需要注意避免低血糖。根据《中国成人2型糖尿病患者糖化血红蛋白控制目标及达标策略专家共识》^[5]以及《中国老年糖尿病诊疗指南(2021年版)》^[132],对于年龄较大的患者,HbA_{1c}目标值较为宽松时可能实现获益。如合并CKD 1~3a期的老年糖尿病患者HbA_{1c}目标值宜<7.5%,3b期及以上患者HbA_{1c}目标值宜<8.0%,不合并其他终末期慢性疾病的老年糖尿病透析患者HbA_{1c}目标值宜<8.5%^[133]。对于使用低血糖风险较高的药物(如胰岛素、磺脲类药物、格列奈类药物等)的患者需特别警惕低血糖风险。

表3 糖尿病合并CKD患者单独使用降糖药的风险和监测建议

Table 3 Risk and monitoring suggestions of taking hypoglycemic drugs alone in patients with diabetic CKD

| 药物分类 | 与肾脏获益相关推荐 | 代表药物 | 肾功能分级 eGFR (ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹) | | | | | 使用风险及不良反应 | 注意事项及监测建议 |
|------------|--|---|---|------------------------------------|--|---|--|---|---|
| | | | ≥60 | 45~59 | 30~44 | 15~29 | <15 | | |
| | | | √ | 减量 | 慎用 /× ^[99] | × | × | | |
| 双胍类 | 对T2DM患者，无禁忌证时，推荐二甲双胍为控制血糖的首选药 ^[98] | 二甲双胍 | √ | 减量 | 慎用 /× ^[99] | × | × | 肾功能不全时，二甲双胍可能在体内蓄积，引起乳酸性酸中毒 | 1. 应注意监测eGFR，并根据eGFR及时调整二甲双胍的用量 2. 严重感染、急性心力衰竭、呼吸衰竭、AKI等应激状态时应停用二甲双胍 ^[99] |
| SGLT2i | SGLT2i具有独立于降糖的肾脏保护作用，显著降低肾脏复合终点风险 ^[100] | 达格列净 恩格列净 卡格列净 | √ √ √ | √ √ ^[102] √ | 慎用 ^a × 慎用 ^a | × × × | 泌尿生殖系统感染及血容量降低相关的不良反应。 卡格列净会导致下肢截肢和骨折的风险增加 ^[4] | 1. 对于酮症酸中毒高风险患者应尽量避免使用此类药物 ^[101] 2. 使用卡格列净等SGLT2i类药物，但应注意泌尿及生殖系统感染风险的增加 ^[45] 3. 目前尚缺乏在肾移植患者中使用SGLT2i的有效性及安全性研究，由于使用免疫抑制剂可能增加感染风险，暂不推荐在这部分患者中使用 | |
| GLP-1受体激动剂 | GLP-1受体激动剂显著减少尿蛋白 ^[103] | 艾塞那肽 利司那肽 利拉鲁肽 度拉糖肽 司美格鲁肽 | √ √ √ √ √ | √ √ √ √ √ | × × √ √ √ | × × × × × | 胃肠道反应是GLP-1受体激动剂的常见不良反应 | 1. 应从小剂量起始，逐渐加量，以减轻胃肠道反应 2. ESRD患者不建议使用 3. 合并甲状腺髓样癌、多发性内分泌腺瘤病2型及急性胰腺炎病史的患者禁用GLP-1受体激动剂 | |
| DPP-4抑制剂 | DPP-4抑制剂能显著降低尿蛋白 ^[104] | 利格列汀 西格列汀 沙格列汀 阿格列汀 维格列汀 | √ √ √ √ √ | √ √ √ √ √ | √ 减量 减量 减量 减量 | √ 减量 减量 减量 减量 | 胃肠道不良反应、感染（主要有鼻咽炎、尿道感染、上呼吸道感染）、过敏及肝酶升高 | 1. 监测患者肝酶，轻度肝损伤不调整剂量 2. 及时根据肾功能分级水平调整剂量，西格列汀在eGFR为30~45 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ 时剂量减半，eGFR<30 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ 时减为常规剂量的1/4 3. 沙格列汀和维格列汀在eGFR<45 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ 的患者中减为常规剂量的1/2 4. 阿格列汀在eGFR为30~60 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ 时剂量减为常规剂量的1/2，eGFR<30 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ 时剂量减为常规剂量的1/4 ^[105] | |
| 胰岛素 | 无肾脏获益，但胰岛素可作为妊娠期DKD患者的首选降糖药物 | — | — | — | — | — | — | 由于肾功能不全和ESRD时胰岛素降解及排出明显减少，可能导致体内蓄积 ^[106] ，有低血糖和液体潴留风险 | 1. 在DKD的早期，胰岛素需求量可能会因为胰岛素抵抗的增加而增加 ^[107] ，推荐胰岛素在DKD早期使用时可酌情增加剂量 ^[108] 2. 中晚期DKD患者，特别是CKD-G3b级及以下者，胰岛素需求量会因肾脏对胰岛素的清除减少而下降，低血糖发生风险也会升高，联合应用胰岛素和胰岛素促泌剂时应小心谨慎 3. 优先选用短效或速效剂型，同时密切监测血糖，及时调整胰岛素剂量 4. 老年患者应尽量优先选择基础胰岛素，避免低血糖发生 5. DKD患者需根据eGFR水平重新评估，并进行个体化剂量调整 |
| 胰岛素促泌剂 | 无肾脏获益推荐 | 格列苯脲 ^b 格列美脲 ^b 格列齐特 ^b 格列吡嗪 ^b 格列喹酮 ^b 那格列奈 ^c 瑞格列奈 ^c | √ √ √ √ √ √ √ | × 减量 减量 减量 √ √ √ | × × × × 慎用 √ √ | × × × × 慎用 √ 慎用 ^[89] | 低血糖风险 | 磺脲类：应注意加强血糖监测，并尽量使用半衰期较短的制剂 ^[45] 格列奈类：1. 应注意加强血糖监测；2. 那格列奈在血液透析患者中的药物浓度峰值降低，可能需要调整剂量 ^[88] | |
| α-糖苷酶抑制剂 | 无肾脏获益推荐 | 阿卡波糖 米格列醇 伏格列波糖 | √ √ √ | √ √ √ | 慎用 慎用 ^d 慎用 慎用 ^[106] | × × 慎用 | 胃肠道反应，和其他药物合用有低血糖风险 | 阿卡波糖和米格列醇在eGFR<25 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ 时禁用，伏格列波糖在eGFR<30 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ 时慎用 | |
| TZD类 | 无肾脏获益推荐 | 罗格列酮 吡格列酮 | √ √ | √ √ | √ √ | √ √ | √ √ | 水钠潴留风险，引起血浆容量的增加 | 对于纽约心脏学会心功能分级II级以上的患者禁用 ^[109] |

注：√表示可按照常规剂量正常使用，×表示禁用，—表示无相关内容；eGFR=估算肾小球滤过率，T2DM=2型糖尿病，SGLT2i=钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂，GLP-1=胰高血糖素样肽1，DPP-4=二肽基肽酶4，TZD=噻唑烷二酮，ESRD=终末期肾脏病，DKD=糖尿病肾病；^a表示达格列净在eGFR<45 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹的成人T2DM患者中不建议使用该类药物改善血糖控制，但可继续使用其用于降低有进展风险的慢性肾脏病成人患者持续eGFR下降和减少终末期肾脏病的发生风险，透析患者除外；卡格列净在eGFR<30 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹的成人T2DM患者中不建议使用该类药物改善血糖控制，但可继续使用其用于降低有进展风险的慢性肾脏病成人患者持续eGFR下降和减少终末期肾脏病的发生风险，透析患者除外。^b表示磺脲类；^c表示格列奈类；^d表示阿卡波糖和米格列醇在eGFR<25 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹时禁用

表4 糖尿病合并CKD患者部分常用降糖药物联用的风险和监测建议

Table 4 Risks and monitoring suggestions of some commonly used hypoglycemic drugs in diabetic CKD patients

| 降糖药物联用方案 | 联用风险 | 用药注意事项及建议 |
|-----------------|--|---|
| 二甲双胍+SGLT2i | 增加生殖系统感染和骨折风险,有AKI报道 ^[110] | 1. T2DM合并CKD的一线联合用药 2. 选择SGLT2i的种类和剂量时需要关注肾功能状态 ^[111] 3. 卡格列净可能增加下肢截肢风险 ^[112] |
| 二甲双胍+GLP-1受体激动剂 | 增加消化道不良反应如恶心、呕吐、腹泻等 ^[110] | 1. 为减少胃肠道不良反应的发生, GLP-1受体激动剂可从小剂量开始, 逐步增加 2. 随着使用时间延长, 不良反应逐渐减轻 ^[105, 111] |
| 二甲双胍+磺酰脲类/格列奈类 | 增加低血糖、体质量增加和可能的心血管风险 ^[110, 113] | 1. 需定期监测体质量、血糖和肾功能 2. 有肾功能轻度不全的患者如使用磺酰脲类药物宜选择格列吡酮 ^[114] |
| 二甲双胍+α-糖苷酶抑制剂 | 增加胃肠道不良反应, 如恶心、腹部不适等 ^[115] | 1. 为减少不良反应, α-葡萄糖苷酶抑制剂可从小剂量开始, 逐渐加量 2. 若出现低血糖, 可选择服用葡萄糖或蜂蜜 ^[111] |
| 二甲双胍+TZD | 增加充血性心力衰竭和骨折风险 ^[110] | 存在ASCVD、心功能不全和骨质疏松的老年T2DM患者应谨慎使用 ^[114] |
| 胰岛素+磺酰脲类/格列奈类 | 低血糖风险增加 ^[116] | 需定期监测血糖, 避免低血糖 |
| 胰岛素+TZD | 增加体质量, 可导致水钠潴留, 会增加心力衰竭和骨折的发生风险 ^[117-118] | 1. 监测体质量, 控制饮食 2. 老年人或心功能不全者应密切关注水钠潴留的发生情况, 避免充血性心力衰竭的发生, 骨质疏松患者慎用 ^[105] |
| 胰岛素+SGLT2i | 增加泌尿生殖系统感染风险 ^[119-120] 。若胰岛素减量过快会增加酮症酸中毒发生风险 ^[116] | 已使用基础胰岛素的患者加用SGLT2i时, 可适当减少胰岛素用量, 以降低低血糖风险, 但减量不宜太快 |

注: AKI=急性肾损伤, ASCVD=动脉粥样硬化性心血管疾病

表5 降糖药与降压、降脂药联用的风险及监测建议

Table 5 Risks and monitoring suggestions of the use of hypoglycemic drugs with antihypertensive and lipid-lowering drugs

| 降糖药物 | 联用药物 | 相互作用及不良反应风险 | 用药建议 |
|-----------------|--|---|-------------------------------|
| 磺脲类: 格列本脲等 | 降压药: ACEI类 ^[121] (卡托普利、依那普利等) | 增加胰岛素敏感性, 而导致严重低血糖的发生 | 应告知患者出现低血糖的风险, 以便做好应对低血糖的准备 |
| 格列奈类: 瑞格列奈 | 降压药: ACEI类 ^[121] (卡托普利、依那普利等) | 合用时增加低血糖风险 | 合用时减少瑞格列奈剂量或增加血糖监测频率 |
| TZD类: 罗格列酮、吡格列酮 | 降脂药: 贝特类(吉非罗齐) ^[122] | 吉非罗齐具有较强的CYP2C8抑制作用, 罗格列酮、吡格列酮主要经CYP2C8代谢, 与吉非罗齐合用时, 罗格列酮的AUC增加2.3倍, 吡格列酮的AUC增加3.4倍 | 开始或停止合用时, 可能需要根据临床应答改变糖尿病治疗方案 |
| 格列奈类: 瑞格列奈 | 降脂药: 贝特类(吉非罗齐) ^[122] | 瑞格列奈主要经CYP2C8及CYP3A4代谢, 瑞格列奈的AUC在与吉非罗齐联用时增加了8倍, 其降血糖作用被显著增强并延长 ^[123] | 禁止联用 ^[124] |

注: ACEI=血管紧张素转换酶抑制剂, AUC=受试者工作特征曲线下面积

4.1.3 老年糖尿病合并CKD患者还通常合并有心血管疾病以及认知功能障碍等, 因此老年糖尿病合并CKD患者的预后较单纯T2DM或单纯CKD患者更差。

4.1.4 老年糖尿病合并CKD患者应注意急性肾损伤(AKI)的风险。很多药物具有肾损伤的风险, 如某些抗菌药物、非甾体类抗炎药、某些中草药等。合并心血管疾病、脓毒血症及急性高血糖和酮症酸中毒等, 亦可诱发急性肾损伤。使用时应严格掌握用药剂量及疗程, 同时加强肾功能监测。

4.2 老年糖尿病合并CKD患者药物治疗多因素风险管控 糖尿病合并CKD的老年患者在使用降糖药物合并用药期间存在多因素风险, 应仔细回顾、整理、评估并列岀管控规划。

4.2.1 做好疾病进展风险评估与管理, 制定多重用药

风险管控规划。

4.2.2 根据老年患者生理特点、药物代谢特征、用药依从性等情况, 评估用药方案合理性与安全性风险^[134-135]。

4.2.3 制定个体化治疗目标, 对患者用药进行分层管理。指导患者正确服药, 并建立有效沟通与反馈。

4.3 老年糖尿病合并CKD患者常用药物风险管理

4.3.1 老年患者机体对β-受体阻滞剂敏感性降低, 且该类药物本身的内在拟交感活性对糖代谢产生不利影响, 建议使用选择性β1-受体阻滞剂或兼有α1-受体阻断作用的β-受体阻滞剂。同时定期评估、管理血压及心率。为了避免掩盖低血糖症状, 有反复低血糖发作史的患者应慎用β-受体阻滞剂^[136]。

4.3.2 合并缺血性心脏病者, 推荐抗凝和抗血小板聚

表6 降糖药与其他相关药物联用的风险及监测建议

Table 6 Risks and monitoring suggestions of the use of hypoglycemic drugs with other related drugs

| 药物 | 联用药物 | 相互作用机制 | 建议 |
|----------------|-----------------------|--|--|
| 二甲双胍 | 碘对比剂 | 使用造影剂的患者多有一过性GFR降低。二甲双胍主要以原型经肾小球滤过排出，使用造影剂易导致二甲双胍在体内蓄积 | 对于使用二甲双胍且eGFR>60 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ 者，当使用含碘对比剂检查时，当日停用二甲双胍；当eGFR处于45~60 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ 时，使用含碘对比剂检查前48 h停用该药 ^[125] |
| α-糖苷酶抑制剂：阿卡波糖 | 地高辛 | 阿卡波糖服用后发生的腹泻可减少地高辛的吸收，AUC减少，血药峰浓度显著降低 ^[126] | 合用时需要调整地高辛剂量 |
| | 考来烯胺 | 考来烯胺可吸附阿卡波糖，降低阿卡波糖的疗效 | 避免合用 |
| 磺脲类 | 氟康唑 | 氟康唑抑制CYP2C9活性，减慢磺脲类的代谢，增加低血糖风险 ^[127] | 监测血糖，调整磺脲类药物剂量 |
| | 利福平 | 利福平诱导CYP2C9活性，加快磺脲类的代谢，导致血糖升高 | 监测血糖，调整磺脲类药物剂量 |
| 格列奈类（瑞格列奈） | 氯吡格雷 | 其代谢产物能够显著抑制瑞格列奈代谢酶CYP2C8使其血药浓度升高 ^[122] | 避免合用 |
| | CYP3A4抑制剂（酮康唑、伊曲康唑） | 合用时可增加瑞格列奈的血药浓度 | 合用时减少瑞格列奈剂量或增加血糖监测频率 |
| DPP-4抑制剂（沙格列汀） | 酮康唑、阿扎那韦等CYP3A4/5强抑制剂 | 抑制沙格列汀主要代谢酶CYP3A4/5，使沙格列汀血药浓度升高 ^[128] | 减少沙格列汀剂量至2.5 mg/d ^[129] |
| | 利福平等CYP3A4/5强诱导剂 | 增强沙格列汀主要代谢酶CYP3A4/5活性，使沙格列汀血药浓度降低 | 两者应间隔24 h使用，联用时不推荐调整沙格列汀剂量 ^[130] |
| TZD类：罗格列酮、吡格列酮 | CYP2C8诱导剂（利福平等） | 罗格列酮、吡格列酮主要经CYP2C8代谢，与CYP2C8诱导剂如利福平合用可能减少其AUC ^[130] | 开始或停止联用时，可能需要根据临床应答改变糖尿病治疗方案 |

表7 他汀类药物在CKD患者中的推荐剂量

Table 7 Recommended dose of statins in T2DM patients with CKD

| 药物名称 | 推荐剂量 (mg/d) | 清除 | 轻中度肾功能不全剂量调整 | 重度肾功能不全剂量调整 |
|-------|-------------|-------|--------------|-----------------------------|
| 辛伐他汀 | 5~40 | 肝脏 | 无需调整剂量 | 慎用，起始剂量为5 mg/d |
| 普伐他汀 | 10~40 | 肝脏/肾脏 | 无需调整剂量 | 起始剂量为10 mg/d，最大剂量不超过20 mg/d |
| 洛伐他汀 | 20~60 | 肝脏 | 无需调整剂量 | 最大剂量不超过20 mg/d |
| 氟伐他汀 | 20~80 | 肝脏 | 无需调整剂量 | 禁用 |
| 匹伐他汀 | 1~4 | 肝脏/肾脏 | 无需调整剂量 | 起始剂量为1 mg/d，最大剂量不超过2 mg/d |
| 阿托伐他汀 | 10~80 | 肝脏 | 无需调整剂量 | 无需调整剂量 |
| 瑞舒伐他汀 | 5~40 | 肝脏/肾脏 | 无需调整剂量 | 起始剂量为5 mg/d，最大剂量不超过10 mg/d |

表8 老年患者肾功能受损时的抗凝药物使用

Table 8 Use of anticoagulants in elderly T2DM patients with impaired renal function

| 药物名称 | CrCL ≥ 60 ml/min | CrCL 45~59 ml/min | CrCL 30~44 ml/min | CrCL 15~29 ml/min | CrCL < 15 ml/min |
|-------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| 低分子肝素 | 常用量 | 常用量 | 常用量 | 常用量 | 50%原剂量 |
| 达比加群 | 常用量 | 调整剂量 | 调整剂量 | 禁用 | 禁用 |
| 阿哌沙班 | 常用量 | 常用量 | 常用量 | 调整剂量 | 禁用 |
| 艾多沙班 | 常用量 | <50%，调整剂量 | 调整剂量 | 调整剂量 | 禁用 |
| 利伐沙班 | 常用量 | <50%，调整剂量 | 调整剂量 | 调整剂量 | 禁用 |
| 肝素 | 常用量 | 常用量 | 常用量 | 常用量 | 常用量 |
| 华法林 | 常用量 | 常用量 | 常用量 | 常用量 | 常用量 |

注：CrCL=内生肌酐清除率

表9 老年患者肾功能受损时非甾体类抗炎药的剂量调整

Table 9 Dose adjustment of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in elderly T2DM patients with impaired renal function

| 药物名称 | CrCL >50 ml/min | CrCL 10~50 ml/min | CrCL <10 ml/min |
|-------|-----------------|-------------------|-----------------|
| | 对乙酰氨基酚 | 调整用药间隔，每4 h 1次 | 每6 h 1次 |
| 布洛芬 | 原剂量 | 原剂量 | 避免使用 |
| 双氯芬酸钠 | >50%，且≤100% | 25%~50% | <25% |
| 美洛昔康 | 原剂量 | 50% | 避免使用 |
| 塞来昔布 | 原剂量 | 避免使用 | 避免使用 |
| 帕瑞昔布 | 原剂量 | 避免使用 | 避免使用 |
| 氟比洛芬酯 | 调整剂量 | 禁用 | 禁用 |

集治疗，并可酌情选用新型降糖药物。

4.3.3 合并CKD 3期的心力衰竭患者，可酌情使用ACEI、ARB、β-受体阻滞剂；若症状不缓解，加用MRA。当患者合并射血分数下降时，可选用沙库巴曲缬沙坦替换ACEI/ARB，或使用新型MRA如Finerenone等^[137]。

4.3.4 糖尿病合并CKD患者，如使用ACEI/ARB类肾素-血管紧张素系统阻滞剂，当血清肌酐小幅增加，但与基线水平相比增幅<30%，且血容量充足时，仍可继续使用^[138]。

4.3.5 对合并高血压的老年糖尿病肾病患者或肾功

能已受损者,降低血压应避免联合使用非甾体类抗炎药、抗高血压药中的利尿剂、ACEI 和 ARB,以减少高钾血症、AKI 等不良事件发生^[139]。

4.3.6 T2DM 肾功能正常或伴有轻度肾功能损伤的患者,常规补充维生素 D 或 ω -3 脂肪酸,并不能降低 CKD 发病率或延缓 eGFR 下降,因此不建议常规补充维生素 D 或 ω -3 脂肪酸^[140]。

4.3.7 CKD 患者出现贫血,血红蛋白(Hb) <100 g/L 时,建议使用促红细胞生成素或联合铁剂治疗。

4.3.8 当 CKD-G3b 级患者需要使用对比剂进行影像学诊断时,可进行预防性水化治疗,造影剂前 3~4 h 至造影剂后 4~6 h: 每小时静脉滴注 0.9% 氯化钠溶液 1 ml/kg。应用过程中严密观察,避免心力衰竭^[141]。

5 糖尿病合并 CKD 患者特殊合并用药的临床常见问题及推荐建议

5.1 糖尿病合并 CKD 患者,使用阿司匹林对出血风险的影响?

【推荐意见】

(1) 糖尿病合并 CKD 患者建议谨慎使用阿司匹林^[6-8, 46-47, 74]。(1a, A)

(2) 阿司匹林对糖尿病伴 CKD 患者心血管疾病的一级预防,获益是否大于出血风险,尚无明确的结论^[10-12]。(1a, A)

(3) 不推荐非老年糖尿病患者常规使用阿司匹林进行心血管事件一级预防^[12-13]。(1a, A)

(4) 针对老年糖尿病患者心血管疾病的预防,建议从小剂量阿司匹林开始使用,并做好个体化评估^[14-16, 48, 132]。(1a, A)

证据: 一项 Meta 分析表明,在 CKD 患者中预防性使用低剂量阿司匹林可一定程度上预防 CKD 心血管事件的发生,但会使 CKD 患者的出血风险增加 1 倍以上,相似结果在多项 RCT 研究也有所展现^[6-8, 46-47, 74]。因此,存在较高出血风险的 CKD 患者应谨慎使用低剂量阿司匹林。2011 年一项 Meta 评价显示,阿司匹林降低了无心血管疾病的糖尿病患者发生主要不良心血管事件(MACE)的风险,同时也存在出血和胃肠道并发症发生率升高的趋势^[10]。而 2019 年^[11]和 2022 年^[9]的两项 Meta 评价似乎得出相反的结论,在评估了 CKD 患者使用阿司匹林一级预防 CVD 的风险和收益后,发现患者的心血管疾病大出血事件的风险增加约 50%,小出血事件增加了 1 倍以上,而在获益方面没有明显证据优势。对于阿司匹林一级预防的推荐为年龄 ≥ 50 岁且合并至少 1

项主要危险因素,且无出血高风险,不推荐心血管低危患者使用阿司匹林^[12-13]。2019 年一项 Meta 分析^[14]结果显示,在 60 岁以上亚组中,降低了 9% 的 MACE 发生风险,但增加了 24% 的大出血风险,因此建议使用小剂量阿司匹林作为糖尿病患者 CVD 的首要预防策略。多个 RCT 研究也认为,对于年龄 >70 岁的老年人(伴或不伴有糖尿病)使用阿司匹林作为一级预防出血风险大于获益,老年患者是否应用阿司匹林作为一级预防还需要临床具体评估^[15-16, 48, 132]。

5.2 T2DM 合并 CKD 患者,二甲双胍联用 SGLT2i,是否影响肾功能?

【推荐意见】

(1) 二甲双胍联用 SGLT2i 对肾脏存在获益^[45, 49-50, 75]。(1b, B)

(2) 轻至中度 CKD (eGFR 30~60 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹) 的 T2DM 患者,推荐使用二甲双胍和 SGLT2i 双重治疗,以减少肾脏不良结局发生率^[49-50]。(1b, B)

(3) eGFR 30~90 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 并伴白蛋白尿的 T2DM 患者,推荐使用二甲双胍和 SGLT2i 双重治疗,以减轻肾功能丧失、预防终末期肾脏病、降低肾病死亡率^[45]。(1b, B)

注意: SGLT2i 在美国食品药品监督管理局(FDA)说明书中指出,在 eGFR <30 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ (其中达格列净 eGFR <45 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹) 的成人 T2DM 患者中不建议使用该类药物改善血糖控制水平,但可继续用于降低 eGFR 和减少终末期肾脏疾病的发生风险,透析患者除外。中华人民共和国国家食品和药品监督管理局(SFDA)规定二甲双胍在 eGFR <45 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 患者中禁用,而 FDA 规定 eGFR <30 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 患者禁用。

证据: 多项 Meta 分析表示,与二甲双胍单药治疗相比, SGLT2i 联合二甲双胍的额外治疗明显且持续降低 T2DM 患者的 HbA_{1c}^[17-24],未增加严重不良事件的发生风险^[25]。2021 年一项 Meta 分析中提到, SGLT2i 明显降低肾脏事件的发生风险^[26],相似结论也出现在几项大型队列研究和 RCT 中^[4, 51-52, 76]。在 2021 年一项回顾性研究中提到联用二甲双胍可以消除对 SGLT2i 使用后的 eGFR 水平下降,因此两药联用对肾脏存在获益^[75]。2018 年一项关于 T2DM 伴肾功能损害患者的 2/3 期临床研

究的事后分析表明,达格列净可用于治疗 CKD 3a 期患者 ($eGFR \geq 45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 且 $< 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$) [53]。另外 EMPA-REG 研究 [45]、DECLARE-TIMI 研究 [49]、CREDENCE 研究 [50] 和 SCORED 研究 [54] 中 50% 以上患者均为二甲双胍与 SGLT2i 联用治疗,各研究在减轻肾功能丧失、预防终末期肾脏病、降低肾病死亡率方面展示出明显获益,并可将 SGLT2i 适用范围降低至 $eGFR \geq 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 范围内。

5.3 T2DM 合并 CKD 患者,使用二甲双胍为基础用药时,联用 SGLT2i 与二甲双胍单药相比,是否增加泌尿、生殖系统感染的风险?

【推荐意见】

(1) T2DM 患者单用 SGLT2i 或联用二甲双胍时,均应重视生殖系统感染风险,应谨慎选用 [27-28,77] (1a)。女性患者应用恩格列净时,生殖系统感染风险明显增加,建议谨慎选择和使用 [77],必要时可考虑换用其他品种。(1a, A)

(2) T2DM 合并 CKD 患者选用 SGLT2i 时需要关注生殖系统感染高风险。(B)

(3) SGLT2i 引起尿路感染的风险尚有争论 [21, 25], 选用时应权衡利弊。(B)

证据:目前关于 SGLT2i 与二甲双胍联用是否会增加泌尿、生殖系统感染的风险尚存争议。多项 Meta 分析研究提示,与单用二甲双胍相比,SGLT2i 会增加尿道感染和生殖系统感染的风险 [17-18, 21]; 相似结论也出现在 2022 年一项回顾性队列研究中,与 DPP-4 抑制剂、SU 类降糖药和二甲双胍联用 TZD 相比,SGLT2i 作为二甲双胍的辅助用药,生殖系统和尿道感染的风险更高 [77]。但也有几项 Meta 分析提示,SGLT2i 与二甲双胍联用的尿道感染的发生率与单用二甲双胍相似,但两者联合治疗组生殖系统感染略高 [19-20, 22]。国内一项纳入 9 项 RCT 研究、3 422 例患者的 Meta 分析表明,与单用二甲双胍相比,联用 SGLT2i 可增加 T2DM 患者治疗期间发生生殖系统感染的风险,但泌尿系统感染风险不存在明显差异 [24]。2017 年一项纳入 3 项 RCT 的 Meta 分析表明,SGLT2i 联合二甲双胍治疗与单用二甲双胍相比,尿道感染和生殖系统感染的相对风险无统计学差异 [20]。而 2019 年一项纳入 4 项 RCT、3 749 例患者的 Meta 分析结果显示,与二甲双胍单药治疗和 SGLT2i 两组单药治疗相比,联合治疗的尿道感染 RR (95%CI) 分别为 1.12 (0.77, 1.61) 和 0.97 (0.69, 1.37)。

与二甲双胍单药治疗和 SGLT2i 单药治疗相比,联合治疗的生殖系统感染 RR (95%CI) 分别为 2.22 (1.33, 3.72) 和 0.69 (0.50, 0.96)。这一结果提示尿道和生殖系统的感染风险增加主要源于 SGLT2i [18]。一篇关于恩格列净剂量与安全性的 Meta 分析提示服用恩格列净的女性患者生殖系统和尿道感染发生率显著高于男性患者 [27]。相反 2020 年一项纳入 51 项 RCT, 24 371 例患者的 Meta 分析显示 SGLT2i 会显著增加 T2DM 患者的生殖器感染的风险,但风险与剂量高低无关 [28]。随后 2021 年该团队进一步探索不同剂量对 T2DM 患者的总体疗效,结果显示与低剂量 SGLT2i 相比,高剂量 SGLT2i 更容易达到血糖控制目标,同时在血压和体质量方面控制更好 [29]。目前针对肾功能不全的 T2DM 患者使用 SGLT2i 与二甲双胍联合治疗的尿道及生殖器感染风险尚无报道。

5.4 ACEI 联合 ARB 在 DKD 人群中,是否增加高钾血症和 AKI 的风险?

【推荐意见】

(1) 建议临床首选 ACEI 或 ARB 单药治疗,逐渐加量至最大剂量后,再加用 / 换用其他药物以达到所需治疗目标,不推荐联用 [32]。(1a, A)

(2) 两药联用可通过双重阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 来减少 DKD 的蛋白尿,但临床获益仅限于降低蛋白尿,对 GFR 的益处尚不明确。同时存在一定高钾血症和 AKI 的风险 [31-35]。

(1a, A)

证据:ACEI 和 ARB 属于 RAAS 抑制剂,单药使用可有效控制血压并降低尿蛋白水平。多项 Meta 分析 [31-33] 表明,两药联用可明显降低糖尿病患者的蛋白尿水平,但不改善终末期肾脏病进展,对全因死亡率和心血管死亡率也无改善 [31-33]。有研究发现,在 DKD 患者中,氯沙坦联合赖诺普利会增加高钾血症和 AKI 的风险,提示两药联用会增加不良事件风险 [34]。血钾方面,5 项 Meta 分析 [31-33] 均报道了 ARB 与 ACEI 联用会导致血钾显著升高,但有 1 项中文 Meta 分析 [56] 表示 ARB 与 ACEI 联用并未增加高钾血症的风险。JENNINGS 等 [32] 在 10 项 RCT 的 Meta 分析结果中提到,RAAS 双重阻断会引起血钾平均升高 0.2 mmol/L。另外,1 项纳入 42 篇 RCT 的 Meta 分析发现,大量蛋白尿 ($>300 \text{ mg/d}$) 的 DKD 患者较微量蛋白尿 ($30 \sim 300 \text{ mg/d}$) 患者的高钾血症风险更高 [31]。一项纳入 32 项 RCT 的 Meta 分析同样表明,DKD 重度患者 ($GFR < 60 \text{ ml/min}$ 或

UACR>1 000 mg/g) 在联合治疗后高钾血症和 AKI 的发生率较高, 而轻度 (GFR>60 ml/min 或 UACR ≤1 000 mg/g) 患者的高钾血症和 AKI 患病率与单药治疗相似^[33]。

5.5 T2DM 合并 CKD 患者 TZD 类药物治疗后, 是否增加水肿的发生率?

【推荐意见】

(1) 二甲双胍联合 TZD 类药物治疗较单用二甲双胍会增加水肿发生风险^[36-39]。(1a, A)

(2) 建议水肿高风险患者, 加用 TZD 联合二甲双胍治疗时, 以小剂量 (如吡格列酮 7.5 mg/d) 作为起始治疗剂量, 以减少水肿发生风险^[57, 78]。(2a, C)

证据: 二甲双胍和 TZD 类药物是常用的 T2DM 口服治疗药物。临床常在单用二甲双胍未达到理想降糖效果情况下, 考虑联合用药以达到更好的降糖效果。目前有 2 项国内 Meta 分析^[36-37] 和 1 项国外的系统评价^[38] 一致表明两种药物联合治疗能更有效地降低血糖和 HbA_{1c}, 同时改善血脂代谢和胰岛素抵抗, 但同时水肿发生率明显高于二甲双胍单用组。水肿是一种已知的与 TZD 类药物相关的不良反应, 其单药治疗和二甲双胍联合治疗均报道水肿发生率较高, 达 11.7%。另有 2018 年一项研究口服降糖药与黄斑水肿的风险相关的 Meta 分析^[39] 共纳入 13 项研究, 该研究提示口服降糖药可能与黄斑水肿的发生率无关 (OR (95%CI) =1.77 (0.93, 3.37))。但 TZD 类 (OR (95%CI) =2.19 (1.49, 3.21)) 是黄斑水肿的危险因素, 使用罗格列酮 (OR (95%CI) =3.12 (1.30, 7.49)) 会增加黄斑水肿的风险。针对 TZD 类发生水肿风险的影响因素, 2018 年一项基于常规临床数据和个体试验数据 (n=22 379) 进行分层评估的临床研究提示女性及肥胖可能是水肿风险的影响因素之一^[78]。TZD 类用药剂量作为水肿风险的另一影响因素在一项关于剂量-效应的 RCT^[57] 被提及: 与标准和高剂量治疗相比, 低剂量吡格列酮在保证降低血糖、调节脂代谢、改善胰岛素抵抗的同时, 低剂量 (7.5 mg/d) 吡格列酮组的外周水肿发生率明显低于标准剂量组 (15 mg/d) (3.7% 与 26.8%, P=0.001 4)。

5.6 糖尿病伴肾功能不全患者, 在 ACEI/ARB 基础上添加使用盐皮质激素受体拮抗剂 (MRA) 是否增加高钾血症发生风险?

【推荐意见】

(1) 建议中低剂量的新型 MRA 与 ACEI/ARB 联用, 可减少糖尿病伴肾功能不全患者的蛋白尿, 较

少引起高钾血症^[58]。(1a, C)

(2) 糖尿病伴肾功能不全患者, MRA 联用 ACEI/ARB 时, 使用噻嗪类或袢利尿剂, 可降低高钾血症风险^[59]。(1a, C)

(3) 糖尿病伴肾功能不全患者, 存在高血钾风险时, 要进行血钾管理, 推荐 ACEI/ARB 联用 Finerenone, 同时可常规血钾监测^[60-61]。(1a, C)

证据: (1) 多项 RCT 研究均表明 MRA 联合 ACEI/ARB 可明显降低 DKD 患者的蛋白尿水平, 有效减缓 DKD 的进展^[40-41, 58, 62]。在长期接受 ACEI/ARB 治疗的持续微量白蛋白尿患者中, 加入 MRA 存在明显的肾脏益处^[63]。联合使用会增加患者高钾血症的风险, 导致停药或剂量减少^[62, 64, 79]。但对大多数患者来说, 血钾的增加在可预测和可控制的范围。多数高钾血症是无症状的, 不伴有心电图变化, 可通过饮食咨询和短期使用钠钾交换树脂 (a sodium-potassium exchange resin) 进行管理^[59]。因高钾血症退出研究的患者, 血钾可在停用 MRA 后逐渐恢复基线水平^[41, 63]。

(2) 多项研究提示, 中低剂量 MRA 作为 RAAS 抑制剂的附加疗法, 在降低血压、减少尿蛋白并带来心血管益处的同时并未观察到高钾血症或由此导致参与者退出试验^[58, 65-67], 原因很可能是对患者进行了谨慎地选择, 如排除有高钾血症病史的患者, 密切随访, 根据需要自由使用袢类或噻嗪类利尿剂, 以及研究持续时间相对较短。类似的低发病率可能不会被普通临床医生在常规使用这种治疗中看到^[68]。

(3) Finerenone 在我国尚未获批。开始治疗前应测量血清钾水平和 eGFR。在欧盟和 FDA 的说明书中, 若血清钾 ≤4.8 mmol/L, 可启动 Finerenone 治疗。如血清钾 >4.8~5.0 mmol/L, 可考虑开始 Finerenone 治疗, 并根据患者特点和血清钾水平在前 4 周内进行额外的血清钾监测。如果血钾 >5.0 mmol/L, 则不应开始治疗。Finerenone 起始剂量根据患者肾功能不同有所差异, eGFR ≥60 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 者, 起始剂量 20 mg/次, 1 次/d, eGFR ≥25 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 且 <60 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 者, 起始剂量 10 mg/次, 1 次/d, eGFR <25 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 者不推荐。

(4) FIGARO-DKD 等国际大型研究表明, 在患有 DKD 和 eGFR >25 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 的患者中, 已经使用 RAAS 抑制剂, 添加 Finerenone 可进一步改善复合肾脏和心血管结局。蛋白尿减少; 收缩压也

有小幅下降。CKD和T2DM患者的常规钾监测被认为适合管理高钾血症的风险，能够最大限度地减少高钾血症的影响。使用利尿剂或SGLT2i可降低风险。新出现的数据表明，更新的钾结合剂可能会降低这种风险^[60, 69]。

5.7 糖尿病合并CKD患者，出现高钾血症时如何选用钾结合剂进行降钾治疗？

【推荐意见】

(1) 糖尿病合并CKD患者高钾血症，可以选用钾结合物进行降钾治疗^[42]。(1a, A)

(2) 聚苯乙烯磺酸盐(PS)类钾结合物治疗糖尿病合并CKD患者高钾血症，特别是在联合噻嗪类利尿剂使用时，推荐使用聚苯乙烯磺酸钙(CPS)^[42]。(1a, A)

(3) 急性高钾血症患者中(血钾 <6 mmol/L时)，环硅酸锆钠(SZC)是可选药物^[43]。(1a, A)

(4) Patiromer能降低T2DM合并CKD高血钾患者的血清钾，且不受胰岛素使用的影响^[70]。(1b, C)

(5) 联用ACEI/ARB时，有条件时可推荐使用Patiromer中、低剂量降血钾治疗^[71]。(1b, C)

证据：一项关于钾结合剂治疗CKD高钾血症的Cochrane系统评价提示，CPS组与聚二硫二丙烷磺酸钠(SPS)组血清钾、SBP、DBP水平变化比较均没有统计学差异^[42]。在与噻嗪类利尿剂联用时，与CPS相比，SPS增加了恶心的风险^[72]。急性高钾血症患者中，SZC是首选药物，因为其能更快地降低血清钾水平，推荐起始剂量10 g，3次/d，口服给药，用药最长不超过48 h^[43]。而在慢性高钾血症患者中，Patiromer似乎是首选药物^[44]。在一项回顾性研究中，Patiromer能降低T2DM合并CKD高血钾患者的血清钾，且不受胰岛素使用的影响^[70]。在AMETHYST-DN(NCT01371747)研究^[71]中，DKD患者使用ACEI/ARB单用或联合用药，添加或不添加螺内酯的情况下，使用Patiromer结果显示：(1)轻度高血钾($>5.0\sim 5.5$ mmol/L)时中等剂量Patiromer(18.6 g/d)可能引起血清钾变化；(2)中度高血钾($>5.5\sim 6.0$ mmol/L)时低剂量(8.4 g/d)和中等剂量Patiromer可引起血清钾变化；(3)Patiromer在糖尿病合并CKD患者高钾血症应用时，低剂量和中等剂量Patiromer不影响血糖。在AMETHYST-DN研究的长期疗效和安全性随访也发现：在DKD的心力衰竭患者伴ACEI/ARB引起的高钾血症，使用Patiromer耐受性良好，且疗效显著^[73]。

共识专家组(按姓氏汉语拼音排序)：

卞晓岚(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、陈万生(海军军医大学第二附属医院(上海长征医院))、陈孝(中山大学附属第一医院)、陈成群(郑州大学第一附属医院)、戴海斌(浙江大学医学院附属第二医院)、董艳(上海交通大学医学院附属新华医院)、段俊丽(上海交通大学医学院附属新华医院)、范国荣(上海交通大学医学院附属第一人民医院)、费爱华(上海交通大学医学院附属新华医院)、高成金(上海交通大学医学院附属新华医院)、高申(海军军医大学第一附属医院(上海长海医院))、葛卫红(南京大学医学院附属鼓楼医院)、顾智淳(上海交通大学医学院附属仁济医院)、郭澄(上海交通大学医学院附属第六人民医院)、郭代红(中国人民解放军总医院)、姜玲(中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院))、蒋更如(上海交通大学医学院附属新华医院)、金鹏飞(北京医院)、李朋梅(中日友好医院)、李晓宇(复旦大学附属中山医院)、廖赞(上海交通大学医学院附属同仁医院)、刘皋林(上海交通大学医学院附属第一人民医院)、刘雅丽(首都医科大学附属北京儿童医院)、刘振国(上海交通大学医学院附属新华医院)、缪丽燕(苏州大学附属第一医院)、邱峰(重庆医科大学附属第一医院)、苏青(上海交通大学医学院附属新华医院)、孙新(上海交通大学医学院附属新华医院)、孙洲亮(厦门大学附属第一医院同安院区(厦门市第三医院))、童荣生(电子科技大学附属医院·四川省人民医院)、王海峰(吉林大学第一医院)、王靖雯(空军军医大学西京医院)、王卓(海军军医大学第一附属医院(上海长海医院))、文爱东(空军军医大学西京医院)、夏雨(北京大学人民医院)、徐阿晶(上海交通大学医学院附属新华医院)、杨勇(电子科技大学附属医院·四川省人民医院)、余自成(同济大学附属杨浦医院(上海市杨浦区中心医院))、原永芳(上海交通大学医学院附属第九人民医院)、张健(上海交通大学医学院附属新华医院)、张伶俐(四川大学华西第二医院)、张晓坚(郑州大学第一附属医院)、张玉(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、赵青威(浙江大学医学院附属第一医院)、赵荣生(北京大学第三医院)、郑英丽(中国医学科学院阜外医院)、周玉冰(郑州大学第一附属医院)、祝德秋(上海同济医院)、左笑丛(中南大学湘雅三医院)

共识编写组：

卜书红、陈霁晖、简蔚霞、李莉霞、李敏、刘艳、马婧、祁佳、王芳、魏昕、徐阿晶、姚慧娟、杨锐、张健、张春、

张洪梅（上海交通大学医学院附属新华医院），何霞、朱昶宇（电子科技大学附属医院·四川省人民医院），梅童霖、王丽霜（北京诺道认知医学科技有限公司），施芳红（上海交通大学医学院附属仁济医院），黄金路、张剑萍（上海交通大学医学院附属第六人民医院）

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 杨克虎. 世界卫生组织指南制定手册 [M]. 兰州: 兰州大学出版社, 2013.
- [2] 蒋朱明, 詹思延, 贾晓巍, 等. 制订/修订《临床诊疗指南》的基本方法及程序 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96 (4): 250-253. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.04.004.
- [3] CHEN Y L, YANG K H, MARUŠIĆ A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care the RIGHT statement [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166 (2): 128-132. DOI: 10.7326/M16-1565.
- [4] NEAL B, PERKOVIC V, MAHAFFEY K W, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (7): 644-657. DOI: 10.1056/nejmoa1611925.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会内分泌学分会. 中国成人2型糖尿病患者糖化血红蛋白控制目标及达标策略专家共识 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36 (1): 14-24. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2020.01.002.
- [6] TIMMER J R, OTTERVANGER J P, DE BOER M J, et al. Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarction in diabetes mellitus results from the Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis-2 trial [J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167 (13): 1353-1359. DOI: 10.1001/archinte.167.13.1353.
- [7] 邱莎, 王娜, 向静, 等. 慢性肾病患者预防性使用低剂量阿司匹林有效性和安全性的Meta分析 [J]. *中国药房*, 2020, 31 (12): 1506-1510. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.12.18. QIU S, WANG N, XIANG J, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of prophylactic use of low-dose aspirin in patients with chronic renal disease [J]. *Chinese Preventive Medicine*, 2020, 31 (12): 1506-1510. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.12.18.
- [8] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients [J]. *BMJ*, 2002, 324 (7329): 71-86. DOI: 10.1136/bmj.324.7329.71.
- [9] PALLIKADAVATH S, ASHTON L, BRUNSKILL N J, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 28 (17): 1953-1960. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab132.
- [10] BUTALIA S, LEUNG A A, GHALI W A, et al. Aspirin effect on the incidence of major adverse cardiovascular events in patients with diabetes mellitus a systematic review and meta-analysis [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10: 25. DOI: 10.1186/1475-2840-10-25.
- [11] KHAN S U, UL ABIDEEN ASAD Z, KHAN M U, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular outcomes in diabetes mellitus an updated systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27 (19): 2034-2041. DOI: 10.1177/2047487319825510.
- [12] American Diabetes Association. Addendum. 10. cardiovascular disease and risk management standards of medical care in diabetes-2020. *diabetes care* 2020;43 (suppl. 1): S111-S134 [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43 (8): 1977-1978. DOI: 10.2337/dc20-ad08.
- [13] COSENTINO F, GRANT P J, ABOYANS V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41 (2): 255-323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486.
- [14] LIN M H, LEE C H, LIN C, et al. Low-dose aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease in diabetic individuals a meta-analysis of randomized control trials and trial sequential analysis [J]. *J Clin Med*, 2019, 8 (5): E609. DOI: 10.3390/jcm8050609.
- [15] ARNETT D K, BLUMENTHAL R S, ALBERT M A, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74 (10): 1376-1414. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.009.
- [16] 阿司匹林在心血管病一级预防中的应用中国专家共识写作组. 2019阿司匹林在心血管病一级预防中的应用中国专家共识 [J]. *中华心血管病杂志: 网络版*, 2019, 2 (1): 1-5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-1588.2019.1000020.
- [17] MILDNER T Y, STOCKER S L, ABDEL SHAHEED C, et al. Combination therapy with an SGLT2 inhibitor as initial treatment for type 2 diabetes a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Med*, 2019, 8 (1): E45. DOI: 10.3390/jcm8010045.
- [18] ZHANG Q, DOU J T, LU J M. Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes systematic review and meta-analyses [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 105 (3): 313-321. DOI: 10.1016/j.diabres.2014.06.006.
- [19] LIAKOS A, KARAGIANNIS T, ATHANASIADOU E, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes a systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16 (10): 984-993. DOI: 10.1111/dom.12307.
- [20] TOBIN-SCHNITTGER P, LIEW A. Effectiveness and safety of combined therapy with metformin and a sodium-glucose-cotransporter-2 inhibitor vs metformin monotherapy in treatment-naïve Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. 2017, 34 (S1): 159-163.
- [21] 胡伶俐, 文重远. 达格列净联合二甲双胍与单用二甲双胍治疗2型糖尿病疗效比较的meta分析 [J]. *临床荟萃*, 2013, 28 (12): 1333-1336, 1339. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2013.12.004. HU L L, WEN C Y. Dapagliflozin plus metformin versus metformin alone for type 2 diabetes a meta analysis [J]. *Clinical Focus*, 2013, 28 (12): 1333-1336, 1339. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2013.12.004.
- [22] 段杰, 余彬, 周虹, 等. Empagliflozin 联用二甲双胍治疗2型糖尿病的有效性和安全性: Meta分析 [J]. *重庆医学*, 2018, 47 (18): 2454-2459. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2018.18.015. DUAN J, YU B, ZHOU H, et al. Efficacy and safety of empagliflozin plus metformin for type 2 diabetes mellitus a meta

- analysis [J]. *Chongqing Medicine*, 2018, 47 (18): 2454-2459. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2018.18.015.
- [23] 刘金永, 李子玥, 王昕雯. 恩格列净联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. *实用临床医药杂志*, 2019, 23 (16): 70-75. DOI: 10.7619/jcmp.201916019.
- LIU J Y, LI Z Y, WANG X W. Efficacy and safety of empagliflozin combined with metformin in treating patients with type 2 diabetes mellitus a Meta-analysis [J]. *Journal of Clinical Medicine in Practice*, 2019, 23 (16): 70-75. DOI: 10.7619/jcmp.201916019.
- [24] 李吉, 孙家忠, 李广森, 等. SGLT2 抑制剂联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的安全性和有效性的 Meta 分析 [J]. *武汉大学学报: 医学版*, 2014, 35 (6): 969-975. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2014.06.079.
- LI J, SUN J Z, LI G S, et al. Efficacy and safety of metformin plus SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes a meta-analysis [J]. *Medical Journal of Wuhan University*, 2014, 35(6): 969-975. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2014.06.079.
- [25] WU J H, FOOTE C, BLOMSTER J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(5): 411-419. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)00052-8.
- [26] YAMADA T, WAKABAYASHI M, BHALLA A, et al. Cardiovascular and renal outcomes with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease a systematic review and network meta-analysis [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 14. DOI: 10.1186/s12933-020-01197-z.
- [27] DAI X, LUO Z C, ZHAI L, et al. Adverse drug events associated with low-dose (10mg) versus high-dose (25mg) empagliflozin in patients treated for type 2 diabetes mellitus a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Diabetes Ther*, 2018, 9 (2): 753-770. DOI: 10.1007/s13300-018-0399-z.
- [28] SHI F H, LI H, YUE J, et al. Clinical adverse events of high-dose vs low-dose sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes a meta-analysis of 51 randomized clinical trials [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105 (11): dgaa586. DOI: 10.1210/clinem/dgaa586.
- [29] SHI F H, LI H, SHEN L, et al. High-dose sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors are superior in type 2 diabetes a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23 (9): 2125-2136. DOI: 10.1111/dom.14452.
- [30] BANERJEE D, WINOCOUR P, CHOWDHURY T A, et al. Management of hypertension and renin-angiotensin-aldosterone system blockade in adults with diabetic kidney disease association of British Clinical Diabetologists and the Renal Association UK guideline update 2021 [J]. *BMC Nephrol*, 2022, 23 (1): 9. DOI: 10.1186/s12882-021-02587-5.
- [31] FENG Y H, HUANG R S, KAVANAGH J, et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic kidney disease a meta-analysis [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2019, 19 (3): 259-286. DOI: 10.1007/s40256-018-00321-5.
- [32] JENNINGS D L, KALUS J S, COLEMAN C I, et al. Combination therapy with an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for diabetic nephropathy: a meta-analysis [J]. *Diabet Med*, 2007, 24 (5): 486-493. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2007.02097.x.
- [33] REN F F, TANG L, CAI Y, et al. Meta-analysis the efficacy and safety of combined treatment with ARB and ACEI on diabetic nephropathy [J]. *Ren Fail*, 2015, 37 (4): 548-561. DOI: 10.3109/0886022X.2015.1012995.
- [34] FRIED L F, EMANUELE N, ZHANG J H, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (20): 1892-1903. DOI: 10.1056/NEJMoa1303154.
- [35] 杨茜, 孙鸿燕, 余兆兰. 依那普利联合厄贝沙坦治疗糖尿病肾病疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. *基层医学论坛*, 2017, 21 (16): 2017-2020. DOI: 10.19435/j.1672-1721.2017.16.001.
- YANG Q, SUN H Y, YU Z L. A Meta-analysis of clinical efficacy and safety of Enalapril combined with Irbesartan in the treatment [J]. *The Medical Forum*, 2017, 21 (16): 2017-2020. DOI: 10.19435/j.1672-1721.2017.16.001.
- [36] 张俊英, 马彬, 杨克虎, 等. 二甲双胍和罗格列酮联用治疗 2 型糖尿病的系统评价 [J]. *中国循证医学杂志*, 2009, 9 (4): 437-445. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2009.04.014.
- ZHANG J Y, MA B, YANG K H, et al. Metformin plus Rosiglitazone versus Metformin for Type 2 Diabetes a Systematic review [J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2009, 9(4): 437-445. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2009.04.014.
- [37] 刘芹, 李青, 李梦真, 等. 吡格列酮联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病效果的 meta 分析 [J]. *上海医药*, 2014, 14 (7): 29-35, 40.
- LIU Q, LI Q, LI M Z, et al. Meta-analysis of the effectiveness of pioglitazone combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Shanghai Medical & Pharmaceutical Journal*, 2014, 14 (7): 29-35, 40.
- [38] CHILCOTT J, TAPPENDEN P, JONES M L, et al. A systematic review of the clinical effectiveness of pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Clin Ther*, 2001, 23(11): 1792-1823; discussion 1791. DOI: 10.1016/s0149-2918(00)80078-8.
- [39] ZHU W, MENG Y F, WU Y, et al. Anti-diabetic medications and risk of macular edema in patients with type 2 diabetes a systemic review and meta-analysis [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2018, 11(12): 12889-12901.
- [40] TAKAHASHI S, KATADA J, DAIDA H, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with hypertension and diabetes mellitus a systematic review and meta-analysis [J]. *J Hum Hypertens*, 2016, 30 (9): 534-542. DOI: 10.1038/jhh.2015.119.
- [41] MAVRAKANAS T A, GARIANI K, MARTIN P Y. Mineralocorticoid receptor blockade in addition to angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker treatment: an emerging paradigm in diabetic nephropathy a systematic review [J]. *Eur J Intern Med*, 2014, 25(2): 173-176. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.11.007.
- [42] NATALE P, PALMER S C, RUOSPO M, et al. Potassium binders for chronic hyperkalaemia in people with chronic kidney disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 6 CD013165.

- DOI: 10.1002/14651858.CD013165.pub2.
- [43] 中国医师协会心血管内科医师分会心力衰竭学组, 中国心力衰竭患者高钾血症管理专家共识工作组. 中国心力衰竭患者高钾血症管理专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2021, 101 (42): 3451-3458.
- [44] SHRESTHA D B, BUDHATHOKI P, SEDHAI Y R, et al. Patiromer and sodium zirconium cyclosilicate in treatment of hyperkalemia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2021, 95: 100635. DOI: 10.1016/j.curtheres.2021.100635.
- [45] PERKOVIC V, JARDINE M J, NEAL B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (24): 2295-2306. DOI: 10.1056/NEJMoal811744.
- [46] Aspirin Effects on Mortality and Morbidity in Patients with Diabetes Mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. ETDRS Investigators [J]. *JAMA*, 1992, 268 (10): 1292-1300. DOI: 10.1001/jama.1992.03490100090033.
- [47] JARDINE M J, NINOMIYA T, PERKOVIC V, et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(12): 956-965. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.02.068.
- [48] MCNEIL J J, WOLFE R, WOODS R L, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (16): 1509-1518. DOI: 10.1056/NEJMoal805819.
- [49] MOSENZON O, WIVIOTT S D, CAHN A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(8): 606-617. DOI: 10.1016/S2213-8587 (19) 30180-9.
- [50] WANNER C, INZUCCHI S E, LACHIN J M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (4): 323-334. DOI: 10.1056/NEJMoal515920.
- [51] ZINMAN B, WANNER C, LACHIN J M, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (22): 2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoal504720.
- [52] WANNER C, INZUCCHI S E, ZINMAN B, et al. Consistent effects of empagliflozin on cardiovascular and kidney outcomes irrespective of diabetic kidney disease categories: insights from the EMPA-REG OUTCOME trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22 (12): 2335-2347. DOI: 10.1111/dom.14158.
- [53] 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. DOI: 10.1111/dom.13413.
- [54] BHATT D L, SZAREK M, PITT B, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (2): 129-139. DOI: 10.1056/NEJMoal2030186.
- [55] ROSENSTOCK J, SEMAN L J, JELASKA A, et al. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15 (12): 1154-1160. DOI: 10.1111/dom.12185.
- [56] 顾金金, 韩丽娜, 刘强. ACEI与ARB联合治疗临床糖尿病肾病的疗效与安全性的Meta分析 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2013, 38 (6): 623-630. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2013.06.012.
- [57] MAJIMA T, KOMATSU Y, DOI K, et al. Safety and efficacy of low-dose pioglitazone (7.5 mg/day) vs. standard-dose pioglitazone (15 mg/day) in Japanese women with type 2 diabetes mellitus [J]. *Endocr J*, 2006, 53 (3): 325-330. DOI: 10.1507/endocrj.k05-067.
- [58] ZIAEE A, ABBAS VAEZI A, OVEISI S, et al. Effects of additive therapy with spironolactone on albuminuria in diabetes mellitus: a pilot randomized clinical trial [J]. *Caspian J Intern Med*, 2013, 4 (2): 648-653.
- [59] MEHDI U F, ADAMS-HUET B, RASKIN P, et al. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20 (12): 2641-2650. DOI: 10.1681/asn.2009070737.
- [60] AGARWAL R, JOSEPH A, ANKER S D, et al. Hyperkalemia risk with finerenone: results from the FIDELIO-DKD trial [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33 (1): 225-237. DOI: 10.1681/ASN.2021070942.
- [61] FILIPPATOS G, ANKER S D, AGARWAL R, et al. Finerenone reduces risk of incident heart failure in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes: analyses from the FIGARO-DKD trial [J]. *Circulation*, 2022, 145 (6): 437-447. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057983.
- [62] OXLUND C S, HENRIKSEN J E, TARNOW L, et al. Low dose spironolactone reduces blood pressure in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: a double blind randomized clinical trial [J]. *J Hypertens*, 2013, 31(10): 2094-2102. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283638b1a.
- [63] ITO S, SHIKATA K, NANGAKU M, et al. Efficacy and safety of esaxerenone (CS-3150) for the treatment of type 2 diabetes with microalbuminuria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14 (8): 1161-1172. DOI: 10.2215/CJN.14751218.
- [64] VAN DEN MEIRACKER A H, BAGGEN R G, PAULI S, et al. Spironolactone in type 2 diabetic nephropathy: effects on proteinuria, blood pressure and renal function [J]. *J Hypertens*, 2006, 24 (11): 2285-2292. DOI: 10.1097/01.hjh.0000249708.44016.5c.
- [65] KATO S, MARUYAMA S, MAKINO H, et al. Anti-albuminuric effects of spironolactone in patients with type 2 diabetic nephropathy: a multicenter, randomized clinical trial [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2015, 19 (6): 1098-1106. DOI: 10.1007/s10157-015-1106-2.
- [66] EL MOKADEM M, ABD EL HADY Y, AZIZ A. A prospective single-blind randomized trial of ramipril, eplerenone and their combination in type 2 diabetic nephropathy [J]. *Cardiorenal Med*, 2020, 10 (6): 392-401. DOI: 10.1159/000508670.
- [67] EPSTEIN M, WILLIAMS G H, WEINBERGER M, et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*,

- 2006, 1 (5) : 940-951. DOI: 10.2215/CJN.00240106.
- [68] SAKLAYEN M G, GYEBI L K, TASOSA J, et al. Effects of additive therapy with spironolactone on proteinuria in diabetic patients already on ACE inhibitor or ARB therapy: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial [J]. *J Investig Med*, 2008, 56 (4) : 714-719. DOI: 10.2310/JIM.0b013e31816d78e9.
- [69] BAKRIS G L, AGARWAL R, ANKER S D, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (23) : 2219-2229. DOI: 10.1056/NEJMoa2025845.
- [70] LABONTÉ E, GROSS C, WEIR M, et al. Insulin therapy for diabetes does not modify the effect of patiromer on serum potassium in hyperkalemic patients with type 2 diabetes on raas inhibitors[J]. *Endocrine Practice*, 2017, 23 (1) : 41A.
- [71] BAKRIS G L, PITT B, WEIR M R, et al. Effect of patiromer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: the AMETHYST-DN randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2015, 314 (2) : 151-161. DOI: 10.1001/jama.2015.7446.
- [72] NASIR K, AHMAD A. Treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease a comparison of calcium polystyrene sulphonate and sodium polystyrene sulphonate[J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2014, 26 (4) : 455-458.
- [73] PITT B, BAKRIS G L, WEIR M R, et al. Long-term effects of patiromer for hyperkalaemia treatment in patients with mild heart failure and diabetic nephropathy on angiotensin-converting enzymes/angiotensin receptor blockers results from AMETHYST-DN [J]. *ESC Heart Fail*, 2018, 5 (4) : 592-602. DOI: 10.1002/ehf2.12292.
- [74] BEST P J, STEINHUBL S R, BERGER P B, et al. The efficacy and safety of short- and long-term dual antiplatelet therapy in patients with mild or moderate chronic kidney disease results from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial [J]. *Am Heart J*, 2008, 155 (4) : 687-693. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.10.046.
- [75] KITAMURA K, HAYASHI K, ITO S, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on eGFR in type 2 diabetic patients-the role of antidiabetic and antihypertensive medications[J]. *Hypertens Res*, 2021, 44 (5) : 508-517. DOI: 10.1038/s41440-020-00590-1.
- [76] SHAO S C, CHANG K C, LIN S J, et al. Favorable pleiotropic effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors head-to-head comparisons with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes patients[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1): 17. DOI: 10.1186/s12933-020-0990-2.
- [77] YANG H, CHOI E, PARK E, et al. Risk of genital and urinary tract infections associated with SGLT-2 inhibitors as an add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus a retrospective cohort study in Korea[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2022, 10 (1) : e00910. DOI: 10.1002/prp2.910.
- [78] DENNIS J M, HENLEY W E, WEEDON M N, et al. Sex and BMI alter the benefits and risks of sulfonylureas and thiazolidinediones in type 2 diabetes a framework for evaluating stratification using routine clinical and individual trial data[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41 (9) : 1844-1853. DOI: 10.2337/dc18-0344.
- [79] AN J, NIU F, SIM J J. Cardiovascular and kidney outcomes of spironolactone or eplerenone in combination with ACEI/ARBs in patients with diabetic kidney disease[J]. *Pharmacotherapy*, 2021, 41 (12) : 998-1008. DOI: 10.1002/phar.2633.
- [80] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2020, 98 (4S) : S1-115. DOI: 10.1016/j.kint.2020.06.019.
- [81] GARLA V, KANDURI S, YANES-CARDOZO L, et al. Management of diabetes mellitus in chronic kidney disease[J]. *Minerva Endocrinol*, 2019, 44 (3) : 273-287. DOI: 10.23736/S0391-1977.19.03015-3.
- [82] CHEN T K, KNICELY D H, GRAMS M E. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review[J]. *JAMA*, 2019, 322(13) : 1294-1304. DOI: 10.1001/jama.2019.14745.
- [83] DOSHI S M, FRIEDMAN A N. Diagnosis and management of type 2 diabetic kidney disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12 (8) : 1366-1373. DOI: 10.2215/CJN.11111016.
- [84] WU B C, BELL K, STANFORD A, et al. Understanding CKD among patients with T2DM: prevalence, temporal trends, and treatment patterns-NHANES 2007-2012 [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2016, 4 (1) : e000154. DOI: 10.1136/bmjdr-2015-000154.
- [85] ANDERS H J, HUBER T B, ISERMANN B, et al. CKD in diabetes and diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14 (6) : 361-377. DOI: 10.1038/s41581-018-0001-y.
- [86] KOYE D N, MAGLIANO D J, REID C M, et al. Risk of progression of nonalbuminuric CKD to end-stage kidney disease in people with diabetes the CRIC (chronic renal insufficiency cohort) study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 72 (5) : 653-661. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.02.364.
- [87] KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease [J]. *Kidney Int Suppl*, 2013, 3 (1) : 1-150.
- [88] HAHR A J, MOLITCH M E. Management of diabetes mellitus in patients with CKD core curriculum 2022[J]. *Am J Kidney Dis*, 2022, 79 (5) : 728-736. DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.05.023.
- [89] 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口服降糖药用药原则中国专家共识(2019年更新版) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35 (6) : 447-454.
- [90] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2021, 99 (3S) : S1-87. DOI: 10.1016/j.kint.2020.11.003.
- [91] PUGH D, GALLACHER P J, DHAUN N. Management of hypertension in chronic kidney disease[J]. *Drugs*, 2019, 79(4) : 365-379. DOI: 10.1007/s40265-019-1064-1.
- [92] STEPHENS J W, BROWN K E, MIN T. Chronic kidney disease in type 2 diabetes implications for managing glycaemic control, cardiovascular and renal risk[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22 (Suppl 1) : 32-45. DOI: 10.1111/dom.13942.
- [93] HAGER M R, NARLA A D, TANNOCK L R. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017, 18 (1) : 29-40. DOI: 10.1007/s11154-016-9402-z.

- [94] YU H B, LIU X Y, SONG Y X, et al. Safety and efficacy of benzbromarone and febuxostat in hyperuricemia patients with chronic kidney disease a prospective pilot study[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2018, 22 (6): 1324-1330. DOI: 10.1007/s10157-018-1586-y.
- [95] CHOU H W, CHIU H T, TSAI C W, et al. Comparative effectiveness of allopurinol, febuxostat and benzbromarone on renal function in chronic kidney disease patients with hyperuricemia a 13-year inception cohort study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 33 (9): 1620-1627. DOI: 10.1093/ndt/gfx313.
- [96] FITZGERALD J D, DALBETH N, MIKULS T, et al. 2020 American college of rheumatology guideline for the management of gout [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2020, 72 (6): 744-760. DOI: 10.1002/acr.24180.
- [97] ZOUNGAS S, ARIMA H, GERSTEIN H C, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5 (6): 431-437. DOI: 10.1016/S2213-8587 (17) 30104-3.
- [98] American Diabetes Association. 11. microvascular complications and foot care Standards of medical care in diabetes-2020[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43 (Suppl 1): S135-151. DOI: 10.2337/dc20-S011.
- [99] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37 (3): 255-304. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20201125-00041.
- [100] HEERSPINK H J L, STEFNSSON B V, CORREA-ROTTER R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (15): 1436-1446. DOI: 10.1056/nejmoa2024816.
- [101] HAMBLIN P S, WONG R, EKINCI E I, et al. SGLT2 inhibitors increase the risk of diabetic ketoacidosis developing in the community and during hospital admission[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104 (8): 3077-3087. DOI: 10.1210/je.2019-00139.
- [102] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11 (1): 15-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.01.004.
- [103] WANG X Y, ZHANG H J, ZHANG Q, et al. Exenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and diabetic kidney disease [J]. *Am J Nephrol*, 2020, 51 (10): 806-814. DOI: 10.1159/000510255.
- [104] ROSENSTOCK J, PERKOVIC V, JOHANSEN O E, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk the CARMELINA randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 321 (1): 69-79. DOI: 10.1001/jama.2018.18269.
- [105] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南 (2021年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13 (8): 762-784. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210706-00369.
- [106] SINGHSAKUL A, SUPASYNDH O, SATIRAPOJ B. Effectiveness of dose adjustment of insulin in type 2 diabetes among hemodialysis patients with end-stage renal disease a randomized crossover study [J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 6923543. DOI: 10.1155/2019/6923543.
- [107] AGARWAL M M, PUNNOSE J, SUKHIJA K, et al. Gestational diabetes mellitus using the fasting plasma glucose level to simplify the international association of diabetes and pregnancy study groups diagnostic algorithm in an adult south Asian population[J]. *Can J Diabetes*, 2018, 42 (5): 500-504. DOI: 10.1016/j.jcjd.2017.12.009.
- [108] RAVE K, HEISE T, PFTZNER A, et al. Impact of diabetic nephropathy on pharmacodynamic and Pharmacokinetic properties of insulin in type 1 diabetic patients[J]. *Diabetes Care*, 2001, 24 (5): 886-890. DOI: 10.2337/diacare.24.5.886.
- [109] ZHOU Y, HUANG Y J, JI X Y, et al. Pioglitazone for the primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus a meta-analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105 (5): dgz252. DOI: 10.1210/clinem/dgz252.
- [110] MARUTHUR N M, TSENG E, HUTFLESS S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164 (11): 740-751. DOI: 10.7326/M15-2650.
- [111] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南 (2020年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13 (4): 315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- [112] NEUEN B L, OHKUMA T, NEAL B, et al. Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin according to baseline kidney function [J]. *Circulation*, 2018, 138 (15): 1537-1550. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035901.
- [113] VASHISHT R, JUNG K, SCHULER A, et al. Association of hemoglobin A levels with use of sulfonyleureas, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, and thiazolidinediones in patients with type 2 diabetes treated with metformin analysis from the observational health data sciences and informatics initiative[J]. *JAMA Netw Open*, 2018, 1 (4): e181755. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.1755.
- [114] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人2型糖尿病口服降糖药联合治疗专家共识 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35 (3): 190-199. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2019.03.003.
- [115] DU J, LIANG L, FANG H, et al. Efficacy and safety of saxagliptin compared with acarbose in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin monotherapy: results of a Phase IV open-label randomized controlled study (the SMART study) [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19 (11): 1513-1520. DOI: 10.1111/dom.12942.
- [116] SON J W, LEE I K, WOO J T, et al. A prospective, randomized, multicenter trial comparing the efficacy and safety of the concurrent use of long-acting insulin with mitglinide or voglibose in patients with type 2 diabetes[J]. *Endocr J*, 2015, 62 (12): 1049-1057. DOI: 10.1507/endocrj.EJ15-0325.
- [117] 冉兴无, 母义明, 朱大龙, 等. 成人2型糖尿病基础胰岛素临床应用中国专家指导建议 (2020版) [J]. *中国糖尿病杂志*, 2020, 28 (10): 721-728. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2020.10.001.
- [118] HERNANDEZ A V, USMANI A, RAJAMANICKAM A, et al. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical

- trials[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2011, 11(2): 115-128. DOI: 10.2165/11587580-000000000-00000.
- [119] YANG Y Y, CHEN S, PAN H, et al. Safety and efficiency of SGLT2 inhibitor combining with insulin in subjects with diabetes systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(21): e6944. DOI: 10.1097/MD.0000000000006944.
- [120] TANG H L, CUI W, LI D D, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in addition to insulin therapy for management of type 2 diabetes mellitus a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(1): 142-147. DOI: 10.1111/dom.12785.
- [121] HEE NAM Y, BRENSINGER C M, BILKER W B, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors used concomitantly with insulin secretagogues and the risk of serious hypoglycemia[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, 111(1): 218-226. DOI: 10.1002/cpt.2377.
- [122] BACKMAN J T, FILPPULA A M, NIEMI M, et al. Role of cytochrome P450 2C8 in drug metabolism and interactions[J]. *Pharmacol Rev*, 2016, 68(1): 168-241. DOI: 10.1124/pr.115.011411.
- [123] NIEMI M, BACKMAN J T, NEUVONEN M, et al. Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide [J]. *Diabetologia*, 2003, 46(3): 347-351. DOI: 10.1007/s00125-003-1034-7.
- [124] NIEMI M, BACKMAN J T, NEUVONEN M, et al. Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide [J]. *Diabetologia*, 2003, 46(3): 347-351. DOI: 10.1007/s00125-003-1034-7.
- [125] VAN DER MOLEN A J, REIMER P, DEKKERS I A, et al. Post-contrast acute kidney injury. Part 2 risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(7): 2856-2869. DOI: 10.1007/s00330-017-5247-4.
- [126] DASH R P, BABU R J, SRINIVAS N R. Reappraisal and perspectives of clinical drug-drug interaction potential of α -glucosidase inhibitors such as acarbose, voglibose and miglitol in the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *Xenobiotica*, 2018, 48(1): 89-108. DOI: 10.1080/00498254.2016.1275063.
- [127] PAKKIR MAIDEEN N M, MANAVALAN G, BALASUBRAMANIAN K. Drug interactions of meglitinide antidiabetics involving CYP enzymes and OATP1B1 transporter[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2018, 9(8): 259-268. DOI: 10.1177/2042018818767220.
- [128] BENET L Z, BOWMAN C M, KOLESKE M L, et al. Understanding drug-drug interaction and pharmacogenomic changes in pharmacokinetics for metabolized drugs[J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2019, 46(2): 155-163. DOI: 10.1007/s10928-019-09626-7.
- [129] LI G, YI B, LIU J T, et al. Effect of CYP3A4 inhibitors and inducers on pharmacokinetics and pharmacodynamics of saxagliptin and active metabolite M2 in humans using physiological-based pharmacokinetic combined DPP-4 occupancy[J]. 2021, 12: 746594. DOI: 10.3389/fphar.2021.746594.
- [130] NGUYEN L, HOLLAND J, MILES D, et al. Pharmacokinetic (PK) drug interaction studies of cabozantinib effect of CYP3A inducer rifampin and inhibitor ketoconazole on cabozantinib plasma PK and effect of cabozantinib on CYP2C8 probe substrate rosiglitazone plasma PK [J]. *J Clin Pharmacol*, 2015, 55(9): 1012-1023. DOI: 10.1002/jcph.510.
- [131] RUSCIN J M, LINNEBUR S A. Pharmacokinetics in older adults [M]// MERCK M. Merck Manual Professional version. USA: Merck & Co, Inc. Rahway, 2021.
- [132] 国家老年医学中心, 中华医学会老年医学分会, 中国老年保健协会糖尿病专业委员会. 中国老年糖尿病诊疗指南(2021年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(1): 14-46. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20201209-00707.
- [133] 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.
- [134] FORMICA M, POLITANO P, MARAZZI F, et al. Acute kidney injury and chronic kidney disease in the elderly and polypharmacy [J]. *Blood Purif*, 2018, 46(4): 332-336. DOI: 10.1159/000492149.
- [135] 曹丰, 王亚斌, 薛万国, 等. 中国老年疾病临床多中心报告[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2018, 17(11): 801-808. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.11.185.
- [136] 施仲伟, 冯颖青, 王增武, 等. β 受体阻滞剂在高血压应用中的专家共识 [J]. *中华高血压杂志*, 2019, 27(6): 516-524. DOI: 10.16439/j.cnki.1673-7245.2019.06.006.
- [137] SUN L J, SUN Y N, SHAN J P, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on the progression of diabetic nephropathy [J]. *J Diabetes Investig*, 2017, 8(4): 609-618. DOI: 10.1111/jdi.12629.
- [138] MALHOTRA R, CRAVEN T, AMBROSIUS W T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on kidney tubule injury in CKD: a longitudinal subgroup analysis in SPRINT [J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 73(1): 21-30. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.07.015.
- [139] LOHR J W, GOLZY M, CARTER R L, et al. Elevated systolic blood pressure is associated with increased incidence of chronic kidney disease but not mortality in elderly veterans [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2015, 9(1): 29-37. DOI: 10.1016/j.jash.2014.10.008.
- [140] LUCAS A, WOLF M. Vitamin D and health outcomes: then came the randomized clinical trials [J]. *JAMA*, 2019, 322(19): 1866-1868. DOI: 10.1001/jama.2019.17302.
- [141] VAN DER MOLEN A J, REIMER P, DEKKERS I A, et al. Post-contrast acute kidney injury - Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines [J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(7): 2845-2855. DOI: 10.1007/s00330-017-5246-5.

(收稿日期: 2022-05-18; 修回日期: 2022-05-26)

(本文编辑: 李婷婷)