



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.05.019

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.05.019

· 临床诊疗指南(解读) ·

英国肾脏学会临床实践指南——钠-葡萄糖共转运蛋白-2 抑制剂在成人肾脏病患者中的应用(2023 更新版) 要点解读

张瑞宁 沈苏敏 童南伟

[摘要] 我国已经上市的钠-葡萄糖共转运蛋白(SGLT)抑制剂包括 SGLT-2 抑制剂及 SGLT-1 与 SGLT-2 双通道(SGLT-1/2)抑制剂。它们最初为治疗 2 型糖尿病而研发,近年来多项研究证实其在慢性肾脏病(CKD)患者中具有显著降低心血管风险和抑制肾脏病进展的效果,且不受糖尿病状况、肾功能水平或主要肾脏诊断的影响。英国肾脏学会(UKKA)2023 版指南根据最新试验证据,在原指南基础上进行更新,强调了 SGLT-2 抑制剂的安全性及其在改善肾脏病进展风险方面的潜力,旨在进一步规范化 SGLT-2 抑制剂在成人肾病中的临床实践与安全应用。本文详细解读了 2023 版指南的更新要点,供国内同行参考。

[关键词] 钠-葡萄糖共转运蛋白-2 抑制剂; 慢性肾脏病; 指南解读; 急性肾损伤

[中图分类号] R977.1+5;R692.5 **[文献标识码]** A

钠-葡萄糖共转运蛋白(SGLT)家族有 6 个,分别是 SGLT-1 到 SGLT-6,其抑制剂目前习惯于用 SGLT-2 抑制剂作为代表,因此绝大多数指南或共识习惯称为 SGLT-2 抑制剂,2023 版指南亦如此,为了尊重原文,本文沿用该称呼。SGLT-2 抑制剂最初是为治疗 2 型糖尿病的高血糖而研发,多项大型随机对照临床试验和 Meta 分析已经证明在慢性肾脏病(CKD)患者中,无论其糖尿病状况、肾功能水平或主要肾脏诊断如何,这类药物均能有效降低心血管风险和肾脏病进展的风险^[1-4]。SGLT-2 抑制剂也被证明对心血管风险高的糖尿病患者和心力衰竭患者有益^[4-6]。因此,SGLT-2 抑制剂已成为 CKD 管理中的关键一环。

2021 年,英国肾脏学会(UKKA)发布了关于 SGLT-2 抑制剂在成人肾脏病患者中使用的临床实践指南,其中强调了 SGLT-2 抑制剂治疗疗效和安全性的相关大规模随机对照试验证据。2023 版指南^[7]根据近期 DELIVER 和 EMPA-KIDNEY 两项试验的最新证据提出了更新后的建议^[3,8],旨在为 CKD 患者使用 SGLT-2 抑制剂提供指导,重点关注 SGLT-2 抑制剂改善肾脏病进展风险的潜力,支持将 SGLT-2 抑制剂安全应用于 CKD 患者的临床实践。本文将对 2023 版指南的核心内容进行详尽解读,为国内同仁提供参考与借鉴。

一、2023 版指南概述

2022 年发布了两项重要的大型试验报告:DELIVER 试验研究 SGLT-2 抑制剂达格列净在射血分数保留或轻度降低的心力衰竭患者中的应用^[8];EMPA-KIDNEY 试验研究了恩格列净

在 CKD 患者中的应用,包括糖尿病患者和非糖尿病患者以及白蛋白尿患者和非白蛋白尿患者^[3]。这两项试验的结果极大地扩展了对 SGLT-2 抑制剂用途的理解,并提高了 2023 版指南所依据证据的强度。

2023 版指南遵循 UKKA《临床实践指南制定手册》规定的原则,采用两级分级系统对“使用意见”和“实施意见”进行分级。1 级证据称为“推荐”,2 级证据更倾向于称为“建议”。证据质量分为 A 级(来自执行良好的随机对照试验的一致结果的高质量证据)、B 级(来自随机试验的中等质量证据,但存在严重的局限性)、C 级(来自观察性研究的低质量证据或几个非常严重局限性的对照试验的证据)、D 级(基于案例研究或专家意见)。

2023 版指南总结并更新了英国目前批准使用的 SGLT-2 抑制剂的相关信息,并提供了支持 CKD 患者选择适当药物的指导。此外,2023 版指南强化了对 SGLT-2 抑制剂安全性信息的关注,并特别关注了特殊病症患者(如 1 型糖尿病患者、肾移植受者和心力衰竭患者)的管理。尽管与 2021 版相比,2023 版指南的更新并无太大差异,但新研究加大了部分证据的支持力度。因此,本文仅聚焦于 2023 版指南更新内容中 SGLT-2 抑制剂在 CKD 患者中使用和实施意见的要点。

我们认为,尽管内分泌学界通常使用“SGLT-2 抑制剂”这一名称,但这可能不够准确,因为研究和相关内容除涉及 SGLT-2 抑制剂恩格列净、达格列净外,还包括 SGLT-1/2 双抑制剂卡格列净和索格列净。因此,更合理的做法可能是将其统称为 SGLT 抑制剂,并进一步分类为 SGLT-1 抑制剂、SGLT-2 抑制剂和 SGLT-1/2 双抑制剂。

二、2023 版指南更新内容

2023 版指南在分人群推荐上不仅考虑了传统糖尿病患者,还扩大到不伴糖尿病的 CKD 患者和特定心脏状况的患者,并强

基金项目:四川大学华西医院 1.3.5 工程项目(ZYGD18017)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院内分泌科 糖尿病与代谢研究中心

通讯作者:童南伟,E-mail:tongnw@scu.edu.cn

调治疗决策应基于患者具体情况和现有证据进行综合评估。指南针对 2 型糖尿病患者和非糖尿病患者的用药意见是分别提供的。虽然对 2 型糖尿病患者和非糖尿病患者的指导意见已开始趋同,但目前这两种人群的现有证据存在差异,因此在 2023 版指南更新中仍维持这一划分。

1. SGLT-2 抑制剂的使用意见

(1) 伴糖尿病的 CKD 患者

多项大型随机对照临床试验(CRENDENCE^[2]、DAPA-CKD^[1]和 EMPA-KIDNEY^[3])的结果一致表明,SGLT-2 抑制剂显著降低了 CKD 进展风险,包括糖尿病肾脏疾病和非糖尿病病因肾脏病患者。2023 版指南对 SGLT-2 抑制剂在 CKD 的应用上进行了更全面的审视,扩展了 SGLT-2 抑制剂在 CKD 患者中的应用范围,包括糖尿病肾脏疾病和非糖尿病病因肾脏病患者。此外,根据 EMPA-KIDNEY 试验结果对 CKD 患者的 eGFR 和 UACR 的范围进行了调整。基于所有证据显示的 SGLT-2 抑制剂对肾脏结局(CKD 和急性肾损伤)和心血管风险的益处,2023 版指南推荐 CKD 患者无论是否有原发肾脏疾病(排除多囊肾病、1 型糖尿病或肾移植受者),在以下临床情况下应启用 SGLT-2 抑制剂(1A 级):①eGFR 为 $20 \sim 45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$;②eGFR $> 45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, UACR $\geq 25 \text{ mg}/\text{mmol}$ (UACR 为 $35 \text{ mg}/\text{mmol}$ 可视为等效);③症状性心力衰竭,与射血分数无关;④确诊的冠心病。

新的临床试验数据证明,即使在没有明显蛋白尿的患者中,SGLT-2 抑制剂也能降低肾功能下降率。2023 版指南对 SGLT-2 抑制剂的应用范围进行了修订,建议将 SGLT-2 抑制剂应用于 eGFR $> 45 \sim 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 且 UACR $< 25 \text{ mg}/\text{mmol}$ 的患者,以获得心血管保护和肾脏保护的双重效果(2B 级)^[3,8-12]。

EMPA-KIDNEY 和 DAPA-CKD 研究结果证明即使在较低肾功能水平下,SGLT-2 抑制剂也是安全有效的。因此,2023 版指南首次建议临床医生在 eGFR $< 20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者中考虑尝试使用 SGLT-2 抑制剂,以延缓肾脏疾病的进展(2B 级)。

(2) 不伴糖尿病的 CKD 患者

自 2021 版指南发布以来,在无糖尿病患者中使用 SGLT-2 抑制剂的现有证据有所增加。2023 版指南此部分内容的更新反映了在这一先前未被充分研究的群体中证据强度的增加,调整了证据的推荐等级,并将启用 SGLT-2 抑制剂的适用 eGFR 范围降至 $20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ^[14]。EMPA-KIDNEY 和 DAPA-CKD 研究均表明,无论是否存在原发性肾脏病,SGLT-2 抑制剂均能带来一致的肾脏益处,其在肾小球疾病中观察到的效果与糖尿病肾脏疾病中相仿。因此,2023 版指南推荐 CKD 患者无论是否有原发肾脏疾病(排除多囊肾病、1 型糖尿病或肾移植受者),对于以下临床情况应启用 SGLT-2 抑制剂(1A 级):①eGFR $\geq 20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, UACR $\geq 25 \text{ mg}/\text{mmol}$ (UACR 为 $35 \text{ mg}/\text{mmol}$ 可视为等效);②症状性心力衰竭,无论射血分数如何。

EMPA-KIDNEY 和 DAPA-CKD 研究结果证明 SGLT-2 抑制剂对糖尿病和非糖尿病患者的 eGFR 均有益,这些绝对益处预

计将转化为实际的肾脏疾病进展减缓,尤其是对于基线时蛋白尿较低的患者。对于初始低白蛋白尿和 eGFR 水平降低患者,长期使用 SGLT-2 抑制剂可能延迟肾衰竭发作。基于现有证据,2023 版指南推荐在 eGFR 为 $20 \sim 45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 且 UACR $< 25 \text{ mg}/\text{mmol}$ 的人群中启用 SGLT-2 抑制剂,以减缓肾功能下降速度(1B 级)。

在 EMPA-KIDNEY 试验中,半数以上的参与者不伴糖尿病,结果表明 SGLT-2 抑制剂包括 eGFR $< 20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的人群中具有相对益处。由于考虑到低 eGFR 的 CKD 患者发展为肾衰竭风险很高,无论其糖尿病状况如何,SGLT-2 抑制剂可能对此部分人群有着相当可观的效益。因此,2023 版指南首次建议临床医生在 eGFR $< 20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者中考虑尝试使用 SGLT-2 抑制剂,以延缓肾脏疾病的进展(2B 级)。

2. SGLT-2 抑制剂的实施意见

DAPA-CKD 和 EMPA-KIDNEY 研究在糖尿病患者和非糖尿病患者的肾脏疾病进展方面均显示出对 eGFR 的有益作用。对于伴或不伴糖尿病的 CKD 患者(除 1 型糖尿病外),指南对于 SGLT-2 抑制剂的实施建议一致。2023 版指南更新要点:对筛查白蛋白尿的建议进行了修改,将筛查白蛋白尿的阈值范围从 UACR 确认测量值 $25 \sim 69 \text{ mg}/\text{mmol}$ 扩展为 $3 \sim 69 \text{ mg}/\text{mmol}$,需要在 3 个月内进行重复检测,以排除短暂性蛋白尿增加(如尿路感染、运动和月经)的可能性;单纯 UACR $\geq 70 \text{ mg}/\text{mmol}$ 则不需要进一步确认,这与临床意义上的蛋白尿一致。2023 版指南仍建议临床医生遵循英国国家健康与照护卓越研究所(NICE)关于使用 UACR 筛查白蛋白尿的指南(2C 级)。其余内容较旧版无太大差异,详细内容请参阅 2023 版指南。

三、结语

UKKA 2023 版指南在原有基础上,通过最新证据,细化了治疗推荐,充分考虑到不同类型患者的需求,主要包括伴或不伴糖尿病的 CKD 患者,针对 SGLT-2 抑制剂在 CKD 中使用和实施提出了具体的指导意见,在适应证、用药方式、临床不确定性和有效实施等方面支持这类药物在 CKD 中的安全应用,并给出本领域后续研究工作建议方向,以期进一步规范 SGLT-2 抑制剂在成人肾脏病中的临床实践与安全应用。但是,2023 版指南最后附件部分对几个 SGLT 抑制剂的单独介绍虽然依据说明书和新的研究作出了一些推荐,然而没有按照心血管疾病高风险患者应该首选 SGLT 抑制剂的国际共识[2022 年美国糖尿病学会(ADA)与欧洲糖尿病研究会(EASD)的联合共识]^[13]与 2023 版指南发表前已发表的权威 2023 版 ADA 指南^[14]的推荐,关于 eGFR 的建议与 2023 版指南的推荐似乎也不完全一致。另外,2023 版指南提到在二甲双胍不能使用的情况下使用 SGLT-2 抑制剂,我们认为这种说法存在争议。此外,我们还认为应该强调 CKD 患者使用二甲双胍的主要目的是降糖,而其对于除降糖作用外的其他额外益处有限。因此,二甲双胍作为 2 型糖尿病的一线用药在 CKD 患者中的适用人群相对较少,应该按照最新的国际权威指南或共识推荐选择降糖药,同时超说明书用药也需要按照我国国情进行。



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.05.020

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.05.020

· 继续教育园地 ·

阻塞性睡眠呼吸暂停与代谢相关脂肪性肝病的研究进展

田晓彤 刘正印

[摘要] 阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)会伴随交感神经激活和氧化应激、全身炎症反应、免疫反应、胰岛素抵抗以及激素水平变化等病理生理改变,从而参与代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)的发生发展。OSA合并MAFLD的治疗是一个综合干预与长期管理的过程,基层医生需重视筛查。本文就OSA合并MAFLD的流行病学、发病机制及规范化管理等进行综述,旨在为临床医生提供新的诊疗思路。

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停; 非酒精性脂肪性肝病; 缺氧; 管理

[中图分类号] R767.13;R575.5 **[文献标识码]** A

阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)是指睡眠过程中因上气道阻塞或塌陷而反复出现的呼吸暂停或低通气,导致睡眠片段、打鼾和白天嗜睡等,并伴有慢性间歇性缺氧(CIH)的一种疾病或综合征,在睡眠呼吸障碍患者中最为常见^[1]。调查显示,全球OSA患者约9.36亿,其中我国约1.76亿,患病率约3.5%~5.1%^[2]。

代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)是一种获得性代谢应激性肝损伤,被公认为与胰岛素抵抗(IR)和遗传易感性等密切相关。在多因素作用下,MAFLD由轻至重动态演变,包括单纯性

脂肪肝、代谢相关脂肪性肝炎(MASH),最终演变为肝硬化和肝癌。MAFLD的患病率随着人们饮食结构及生活环境的改变而逐年增加,现已成为全世界患病率最高的慢性肝脏疾病之一,是我们亟需重视的公共卫生问题。

有研究表明,OSA参与MAFLD的发生和发展,两者交互影响^[3]。董艳彬等^[4]的研究发现,中重度OSA患者合并MAFLD者较未合并MAFLD者仅指氧饱和度(SpO₂)明显下降,表明OSA合并MAFLD最重要的机制是CIH。CIH会引起交感神经激活、全身炎症反应、免疫反应、IR和内分泌代谢轴异常等,促使肝细胞发生损伤、炎性改变以及纤维化,最终发展为肝硬化、肝癌。本文对OSA合并MAFLD的流行病学、发病机制和规范化管理等进行综述,旨在为临床提供新的诊疗思路。

基金项目:北京协和医院中央高水平医院临床科研专项(2022-PUMCH-B-043)

作者单位:100006 北京,北京协和医学院 中国医学科学院 北京协和医院普通内科(田晓彤),感染内科(田晓彤、刘正印)

通讯作者:刘正印,E-mail:zhengyin@hotmail.com

一、OSA与MAFLD的流行病学

OSA合并MAFLD存在普遍性。国外有研究表明,在110例

参 考 文 献

- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease [J]. N Engl J Med, 2020, 383(15):1436-1446.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy [J]. N Engl J Med, 2019, 380(24):2295-2306.
- The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease [J]. N Engl J Med, 2023, 388(2):117-127.
- Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group, SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials [J]. Lancet, 2022, 400(10365):1788-1801.
- Staplin N, Roddick AJ, Emberson J, et al. Net effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in different patient groups: a meta-analysis of large placebo-controlled randomized trials [J]. EClinical Medicine, 2021, 41:101163.
- Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials [J]. Lancet, 2022, 400(10354):757-767.
- Roddick AJ, Wonnacott A, Webb D, et al. UK Kidney Association Clinical Practice Guideline: Sodium-Glucose Co-transporter-2 (SGLT-2) Inhibition in Adults with Kidney Disease 2023 UPDATE [J]. BMC nephrology, 2023, 24(1):310.
- Mc Causland FR, Claggett BL, Vaduganathan M, et al. Dapagliflozin and Kidney Outcomes in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial [J]. JAMA Cardiol, 2023, 8(1):56-65.
- Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced [J]. Circulation, 2021, 143(4):310-321.
- Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF [J]. Circulation, 2021, 143(4):298-309.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure [J]. N Engl J Med, 2020, 383(15):1413-1424.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction [J]. N Engl J Med, 2021, 385(16):1451-1461.
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. Diabetes Care, 2022, 45(11):2753-2786.
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023 [J]. Diabetes Care, 2023, 46(Suppl 1):S140-S157.

(收稿日期:2024-03-03)

(本文编辑:余晓曼)