

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.18.015

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

段杰^{1,2},余彬³,周虹⁴,黄毅岚²,叶云^{2△},王芊入¹

(1. 成都市郫都区人民医院药剂科 611700; 2. 西南医科大学附属医院药学部,四川泸州 646000;

3. 四川省绵阳市中心医院药学部 621000;4. 四川省绵阳市中心医院烧伤整形外科 621000)

[摘要] 目的 评价 empagliflozin 联用二甲双胍(MET)治疗 2 型糖尿病(T2DM)的有效性和安全性。方法 计算机检索 Pubmed、Embase、Medline、Cochrane Library 数据库,中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普信息资源系统(VIP)等数据库,筛选研究 empagliflozin 联用 MET 治疗 T2DM 的有效性和安全性的随机对照试验(RCTs)。根据 Cochrane 系统评价员手册进行质量评价,采用 RevMan5.2 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 7 项研究,4 151 例患者。与安慰剂组比较,empagliflozin 能降低 HbA1c 水平[MD=-0.62, 95%CI(-0.67,-0.56), $P<0.01$]、FPG 水平[MD=-1.48, 95%CI(-1.66,-1.31), $P<0.01$]、体质量[MD=-1.83, 95%CI(-2.02,-1.64), $P<0.01$]。与阳性药物组比较,empagliflozin 组更能有效地改善 HbA1c[MD=-0.22, 95%CI(-0.40,-0.04), $P=0.02$]、FPG[MD=-1.43, 95%CI(-2.18,-0.68), $P=0.0002$]、体质量[MD=-3.07, 95%CI(-3.77,-2.37), $P<0.01$]。在安全性方面,与安慰剂组及阳性药物组比较,总不良反应发生率、尿路感染发生率、神经系统疾病发生率、患者因不良反应退出方面无明显差异($P>0.05$);生殖器感染发生的风险高于阳性药物组,心血管疾病的发生风险低于阳性药物组,差异有统计学意义($P<0.01$)。低血糖发生率 empagliflozin 组与安慰剂组及阳性药物组无明显差异[RR=1.28, 95%CI(0.93,1.76), $P=0.13$;RR=0.55, 95%CI(0.18,1.65), $P=0.28$]。结论 Empagliflozin 联合 MET 治疗 T2DM 安全、有效。

[关键词] 糖尿病,2 型;empagliflozin;二甲双胍;Meta 分析

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)18-2454-06

Efficacy and safety of empagliflozin plus metformin for type 2 diabetes mellitus: a meta analysis

DUAN Jie^{1,2}, YU Bin³, ZHOU Hong⁴, HUANG Yilan², YE Yun^{2△}, WANG Qianru¹

(1. Department of Pharmacy, the People's Hospital of Pidu District, Chengdu, Sichuan 611700, China;

2. Department of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou,

Sichuan 646000, China; 3. Department of Pharmacy, Mianyang Central Hospital,

Mianyang, Sichuan 621000, China; 4. Department of Burn and Plastic

Surgery, Mianyang Central Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of empagliflozin plus metformin (MET) in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Databases, including Pubmed, Embase, Medline, Cochrane Library, CNKI, Wanfang data and VIP, were searched to collect randomized controlled trials (RCTs) about efficacy and safety of empagliflozin and MET combination therapy in T2DM. The reviewers assessed the quality of literatures according to the Cochrane Handbook, and the meta analysis was conducted by using RevMan5.2 software. **Results** A total of 7 RCT studies involving 4 151 patients were included. Compared with the placebo group (patients with T2DM were treated with placebo), the level of HbA1c [MD=-0.62, 95%CI(-0.67,-0.56), $P<0.01$], level of FPG [MD=-1.48, 95%CI(-1.66,-1.31), $P<0.01$], body weight [MD=-1.83, 95%CI(-2.02,-1.64), $P<0.01$] were significantly decreased in patients with T2DM received empagliflozin and MET combination therapy (empagliflozin group). Compared with the positive drug group (patients with T2DM were treated with combination therapy of MET and other oral antihyperglycemic drugs), empagliflozin and MET combination therapy was more effective in improving HbA1c [MD=-0.22, 95%CI(-0.40,-0.04), $P=0.02$], FPG [MD=-1.43, 95%CI(-2.18,-0.68), $P=0.0002$] and body weight [MD=-3.07, 95%CI(-3.77,-2.37), $P<0.01$]. In the aspect of safety, compared the empagliflozin group to the placebo group or the positive drug group, no significant difference was found in the

incidence rates of overall adverse events, urinary tract infection, nervous system disorders and adverse events leading to withdraw of therapy ($P > 0.05$). The risk of genital infection in the empagliflozin group was higher than that in the positive drug group, while the risk of cardiovascular disease in the empagliflozin group was lower than that in the positive drug group, there were statistically significant differences ($P < 0.01$). The incidence rate of hypoglycemia in the empagliflozin group was similar to that in the placebo group and positive drug group [$RR = 1.28, 95\% CI (0.93, 1.76), P = 0.13; RR = 0.55, 95\% CI (0.18, 1.65), P = 0.28$].

Conclusion Empagliflozin and MET combination therapy is safe and effective for the treatment of T2DM.

[Key words] diabetes mellitus, type 2; empagliflozin; metformin; meta-analysis

2 型糖尿病是以糖代谢异常为基础的多种代谢紊乱疾病^[1]。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 主要表达于肾近曲小管前 S1 节段, 负责 90% 的葡萄糖在肾脏的重吸收, SGLT2 抑制剂通过阻断 SGLT, 抑制肾脏对葡萄糖重吸收, 增加尿糖排泄而降低血糖^[2-3]; 在降糖的同时, 减少低血糖发生的风险和减轻体质量, 并在不同程度上降低收缩压和舒张压^[4]。目前已被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的 SGLT-2 抑制剂有 dapagliflozin、canagliflozin 和 empagliflozin。Empagliflozin 作为第 3 个 SGLT-2 抑制剂, 于 2014 年 8 月被 FDA 批准, 推荐使用剂量为 10 mg/d 或 25 mg/d。美国糖尿病协会 (ADA) 指南、欧洲糖尿病协会 (EASD) 指南和中国 2 型糖尿病 (T2DM) 防治指南 (2013 版) 均推荐 T2DM 的药物疗法首选二甲双胍 (MET), 如 MET 单药治疗失败, 则联合其他口服降糖药 (OAD) 治疗^[5-6]。本研究拟采用 Meta 分析的方法, 对 empagliflozin 联用 MET 治疗 T2DM 的临床试验进行分析, 以期提供二者联用治疗 T2DM 的循证依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略 计算机检索 Pubmed、Embase、Medline、Cochrane Library 数据库, 中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库、维普信息资源系统 (VIP), 检索时间从建库至 2017 年 2 月。英文检索词包括: empagliflozin、metformin、BI 10773、Jardiance、T2DM、type 2 diabetes; 中文检索词包括: 艾格列净、2 型糖尿病、随机对照试验、随机试验。检索策略采用主题词与自由词相结合的方式。

1.2 方法

1.2.1 文献纳入与排除标准 (1) 研究类型: 随机对照试验 (RCTs)。(2) 研究对象: 年龄大于 18 岁, 以 WHO 或 ADA 标准确诊为 T2DM, 疗程大于 12 周; 排除严重心、肝、肾功能异常, 严重心功能不全患者, 以及妊娠和哺乳期患者。(3) 干预措施: 试验组为 empagliflozin 联用 MET, 对照组为安慰剂联用 MET 或其他 OAD 联用 MET; 两组在整个试验期间背景治疗均一致。(4) 结局指标: 主要结局指标为糖化血红蛋白 (HbA1c); 次要结局指标为空腹血糖 (FPG)、体质量、收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、总不良反应发生率、低血糖发生率、泌尿道感染发生率、生殖器感染发生率、神经系统疾病发生率、心血管系统疾病发生率

及患者因不良反应退出发生率。

1.2.2 资料提取及质量评价 由两名研究人员独立评价文献质量和提取数据, 如遇分歧则与第 3 位研究者协商后解决。数据提取文献基本信息、受试者基本信息、研究质量基本信息、干预措施基本信息、结局指标基本信息。对于使用不同单位的结局指标, 应换算为同一单位后再进行统计分析。根据 Cochrane 系统评价手册 5.2 中的“偏倚风险评估工具”对纳入的研究进行方法学质量评价, 评价内容包括: 随机方法是否正确; 是否进行分配隐藏; 是否采用盲法; 有无退出或失访发生, 若有退出或失访病例是否采用意向治疗 (ITT) 分析。并采用修改后的 Jadad 量表对文献质量进行评分。其中随机、分配隐藏和双盲分别占 2 分; 退出或失访描述为 1 分, 未进行描述者为 0 分, 总分在 4 分以下提示文献质量较低。

1.3 统计学处理 采用 RevMan5.2 软件对数据进行 Meta 分析。采用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验, 若 $P > 0.1, I^2 < 50\%$, 认为各研究结果间无统计学异质性, 采用固定效应模型分析, 否则采用随机效应模型。连续性变量采用均数差 (MD) 为效应量, 分类变量采用相对危险度 (RR) 为效应量, 区间估计采用 95% CI, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 初检获得 247 篇相关文献, 剔除重复文献后通过阅读文题、摘要及全文, 排除药代药动学研究、动物实验、综述、empagliflozin 单药治疗等不符合纳入标准的文献, 最后纳入 7 篇文献^[7-13], 其中与安慰剂组比较 4 篇^[7-10]; 与阳性药物组比较 3 篇^[11-13], 共 4 151 例 T2DM 患者。文献筛选流程见图 1, 纳入研究的基本特征见表 1。

2.2 纳入研究的方法学质量评价 根据偏倚风险评估工具对纳入的研究进行方法学质量评价, 见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 HbA1c 与安慰剂组比较: 4 篇文献^[7-10]报道了治疗前后 HbA1c 水平变化。Meta 分析结果显示, empagliflozin 组 HbA1c 水平较安慰剂组降低, 差异有统计学意义 [$MD = -0.62, 95\% CI (-0.67, -0.56), P < 0.01$]。亚组分析显示, empagliflozin 10、25 mg 两个剂量组与安慰剂组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 见图 2。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	发表年份 (年)	干预措施	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	HbA1c 基线水平 ($\bar{x}\pm s$,%)	FPG 基线水平 ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	体质量 基线水平 ($\bar{x}\pm s$,kg)	BMI 基线水平 ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	研究地点	疗程 (周)	治疗 背景
ROSENSTOCK 等 ^[7]	2013	MET+EMPA 10 mg	71	59.0±9.0	7.9±0.7	9.61±2.0	87.9±14.4	31.4±4.0	16 个国家的 119 个研究点	12	/
		MET+EMPA 25 mg	70	59.0±8.1	8.1±0.8	10.0±2.7	90.5±16.9	31.5±4.8			
		MET+PBO	71	60.0±8.5	8.0±0.7	9.67±2.2	87.7±15.7	31.5±4.5			
HÄRING 等 ^[8]	2014	MET+EMPA 10 mg	225	57.0±9.2	8.07±0.81	8.38±1.82	77.1±18.3	28.3±5.4	12 个国家的 148 个研究点	24	磺脲类
		MET+EMPA 25 mg	216	57.4±9.3	8.10±0.83	8.69±1.87	77.5±18.8	28.3±5.5			
		MET+PBO	225	56.9±9.2	8.15±0.83	8.42±1.99	76.2±16.9	27.9±4.9			
HÄRING 等 ^[9]	2013	MET+EMPA 10 mg	217	55.5±9.9	7.94±0.79	8.58±1.96	81.6±18.5	29.1±5.5	12 个国家的 148 个研究点	24	磺脲类
		MET+EMPA 25 mg	213	55.6±10.2	7.86±0.87	8.29±1.70	82.2±19.3	29.7±5.7			
		MET+PBO	207	56.0±9.7	7.90±0.88	8.66±1.80	79.7±18.6	28.7±5.2			
KOVACES 等 ^[10]	2014	MET+EMPA10 mg	165	57.9±9.4	7.93±0.71	8.71±1.58	68.1±14.6	25.3±4.4	19 个国家的 243 个研究点	24	吡格列酮
		MET+EMPA 25 mg	168	57.2±9.7	7.93±0.78	8.67±1.66	68.3±14.1	25.1±3.8			
		MET+PBO	165	58.7±8.7	7.94±0.74	8.68±1.61	69.0±12.2	25.6±3.4			
RIDDERSTRÄLE 等 ^[11]	2014	MET+EMPA 25 mg	765	56.2±10.3	7.92±0.81	8.32±1.77	82.5±19.2	30.0±5.3	23 个国家的 182 个研究点	104	/
		MET+Glimepiride 1-4 mg	780	55.7±10.4	7.92±0.86	8.32±1.98	83.0±19.2	30.3±5.3			
DEFRONZO 等 ^[12]	2015	MET+EMPA10 mg	135	56.1±10.5	8.02±0.83	8.98±1.93	85.7±18.4	30.9±5.4	22 个国家的 197 个研究点	24	/
		MET+EMPA 25 mg	134	55.5±10.0	8.00±0.93	8.88±2.1	87.7±17.6	31.8±5.3			
		MET+Linagliptin 5 mg	128	56.2±10.0	8.02±0.90	8.68±1.02	85.0±18.3	30.6±5.4			
FERRANNINI 等 ^[13]	2013	MET+EMPA10 mg	166	58.4±8.3	7.88±0.74	9.77±2.09	89.6±15.0	30.2±4.6	21 个国家的 137 个研究点	78	/
		MET+EMPA 25 mg	166	59.9±7.8	7.91±0.78	9.91±2.17	89.5±16.2	30.3±5.1			
		MET+Sitagliptin 100 mg	56	58.3±10.5	8.03±8.09	9.97±2.38	88.6±14.9	30.0±5.1			

EMPA:empagliflozin;PBO;安慰剂;Glimepiride;格列美脲;Linagliptin;利格列汀;Sitagliptin;西他列汀;/:未描述

表 2 纳入研究的质量评价表

研究	研究例数	序列产生	分配隐藏	盲法实施	ITT	退出/失访	Jadad 评分(分)
ROSENSTOCK 等 ^[7]	283	是	是	双盲	不清楚	是	7
HÄRING 等 ^[8]	666	是	是	双盲	不清楚	是	7
HARING 2013 ^[9]	894	是	是	双盲	不清楚	是	7
KOVACES 2014 ^[10]	500	是	是	双盲	不清楚	是	7
RIDDERSTRÄLE 等 ^[11]	1 541	是	是	双盲	不清楚	是	7
DEFRONZO 等 ^[12]	405	是	是	双盲	不清楚	是	7
FERRANNINI 等 ^[13]	388	提及未描述	不清楚	提及未描述	不清楚	是	1

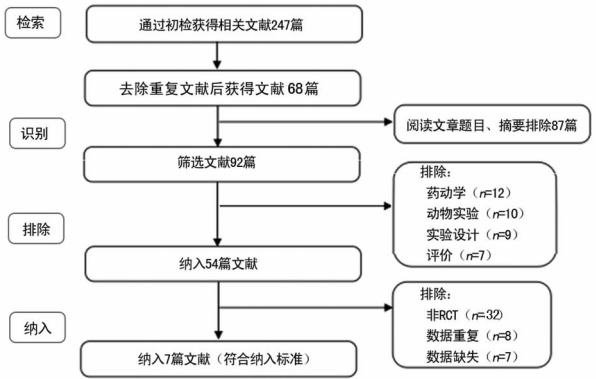


图 1 文献筛选流程和结果

与阳性药物组比较:3 篇文献^[11-13]报道了治疗前后 HbA1c 水平变化。Meta 分析结果显示,empagli-

flozin 组降低 HbA1c 水平方面优于阳性药物组,差异有统计学意义 $[MD = -0.22, 95\% CI (-0.40, -0.04), P = 0.02]$ 。亚组分析显示,empagliflozin 10、25 mg 两个剂量组与阳性药物组比较,差异均有统计学意义 $(P < 0.01)$,见图 3。

2.3.2 FPG 与安慰剂组比较:3 篇文献^[7-8,10]报道了治疗前后 FPG 水平变化。Meta 分析结果显示,与安慰剂组比较,empagliflozin 组可明显降低 FPG 水平 $[MD = -1.48, 95\% CI (-1.66, -1.31), P < 0.01]$ 。亚组分析显示,empagliflozin 10、25 mg 两个剂量组与安慰剂组比较,差异均有统计学意义 $(P < 0.01)$ 。与阳性药物组比较:3 篇文献^[11-13]报道了治疗前后 FPG 水平变化。empagliflozin 组 FPG 水平低于阳性药物组 $[MD = -1.43, 95\% CI (-2.18, -0.68), P = 0.000 2]$ 。

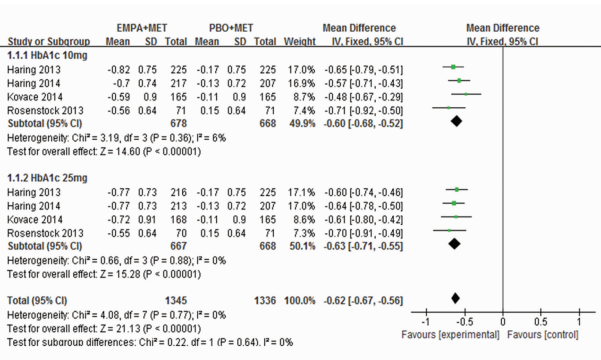


图2 empagliflozin 联用 MET 与安慰剂联用 MET 对 HbA1c 影响的 Meta 分析

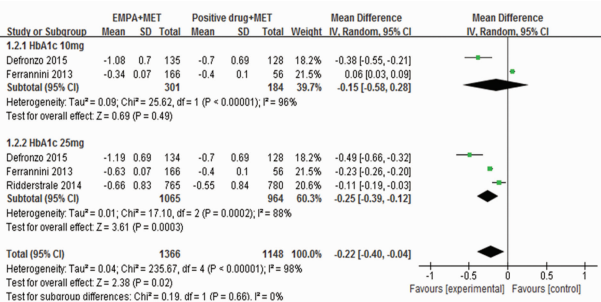


图3 empagliflozin 联用 MET 与阳性药物组联用 MET 对 HbA1c 的影响

2.3.3 体质量 与安慰剂组比较:4 篇文献^[7-10]报道了治疗前后体质量的变化。Meta 分析结果显示,empagliflozin 组可明显降低体质量 $[MD=-1.83,95\%CI(-2.02,-1.64),P<0.01]$ 。亚组分析显示,empagliflozin 10、25 mg 两个剂量组与安慰剂组比较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。

与阳性药物组比较 3 篇文献^[11-13]报道了治疗前

后体质量的变化。在降低体质量方面,empagliflozin 组明显优于阳性药物组 $[MD=-3.07,95\%CI(-3.77,-2.37),P<0.01]$ 。

2.3.4 血压 与安慰剂组比较:3 篇文献^[7-9]报道了治疗前后血压的变化。Meta 分析结果显示,empagliflozin 组可明显降低 SBP 和 DBP $[SBP:MD=-3.49,95\%CI(-4.42,-2.56),P<0.01;DBP:MD=-1.10,95\%CI(-1.86,-0.34),P=0.005]$ 。

与阳性药物组比较:2 篇文献^[11,13]报道了治疗前后血压变化。在降低 SBP 和 DBP 方面 empagliflozin 组明显优于阳性药物组 $[SBP:MD=-5.59,95\%CI(-5.64,-5.54),P<0.01;DBP:MD=-2.70,95\%CI(-2.73,-2.67),P<0.01]$ 。

2.3.5 低血糖事件 与安慰剂组比较:4 篇均文献^[7-10]报道了低血糖事件的发生率。Meta 分析结果显示,empagliflozin 组与安慰剂组低血糖发生率比较,差异无统计学意义 $[RR=1.28,95\%CI(0.93,1.76),P=0.13]$ 。

与阳性药物组比较 3 篇文献^[11-13]报道了治疗过程中低血糖事件的发生率。Meta 分析结果显示,empagliflozin 组低血糖发生率与阳性药物组比较,差异无统计学意义 $[RR=0.55,95\%CI(0.18,1.65),P=0.28]$ 。

2.3.6 其他不良反应 其他不良反应事件包括:总不良反应发生率、尿路感染发生率、生殖道感染发生率、心血管系统疾病发生率、神经系统疾病发生率、患者因不良反应退出等。empagliflozin 组分别与安慰剂组、阳性药组的 Meta 分析结果见表 3。

表3 其他疗效指标的 Meta 分析结果

结局指标	干预措施	纳入研究数	纳入研究	RR 及其 95%CI	P	I ²
总不良反应发生率	MET+EMPA vs. MET+PBO	4	文献[7-10]	0.98(0.93,1.04)	0.60	0
	MET+EMPA vs. MET+阳性药物	3	文献[11-13]	1.00(0.96,1.04)	0.95	0
尿路感染发生率	MET+EMPA vs. MET+PBO	4	文献[7-10]	1.40(1.01,1.94)	0.05	0
	MET+EMPA vs. MET+阳性药物	3	文献[11-13]	0.92(0.74,1.14)	0.44	0
生殖道感染发生率	MET+EMPA vs. MET+PBO	3	文献[7-8,10]	1.35(0.41,4.42)	0.62	69
	MET+EMPA vs. MET+阳性药物	3	文献[11-13]	4.40(2.85,6.79)	<0.01	18
心血管系统疾病发生率	MET+EMPA vs. MET+PBO	2	文献[7,10]	0.69(0.22,2.12)	0.51	54
	MET+EMPA vs. MET+阳性药物	2	文献[11,13]	0.51(0.38,0.68)	<0.01	0
神经系统疾病发生率	MET+EMPA vs. MET+PBO	2	文献[8-9]	0.60(0.31,1.14)	0.12	0
	MET+EMPA vs. MET+阳性药物	2	文献[11,13]	0.96(0.77,1.19)	0.70	23
患者因不良反应退出	MET+EMPA vs. MET+PBO	4	文献[7-10]	0.81(0.51,1.30)	0.39	0
	MET+EMPA vs. MET+阳性药物	3	文献[11-13]	1.06(0.72,1.56)	0.76	0

2.4 发表偏倚风险评估 用 Begg's 检验对 empagliflozin 10 mg 联用 MET 与安慰剂组联用 MET 的

HbA1c 进行发表偏倚风险评估,漏斗图两侧对称较好,提示发生发表偏倚风险较低,见图 4。

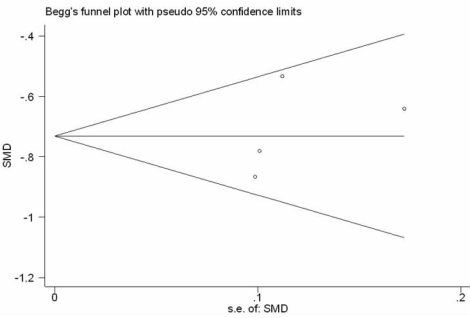


图 4 发表偏倚风险

3 讨论

T2DM 是进展性疾病,随着病程的进展,常需要多种手段的联合治疗。MET 作为首选口服降糖药,与 empagliflozin 联用具有协同作用。本系统评价显示,empagliflozin 联用 MET 在降低 HbA1c、FPG、血压,减轻体质量方面优于安慰剂联用 MET 组和阳性药联用 MET 组。

80% 的 T2DM 患者超重或肥胖,超重和肥胖是产生胰岛素抵抗的重要原因之一,减轻体质量可以改善胰岛功能和控制血糖^[14-15]。研究显示,empagliflozin 减轻体质量的机制可能与它增加尿糖排泄引起渗透性利尿和热量损失有关^[16]。高血压是 T2DM 的另一危险因素^[17],糖尿病患者高血压的患病率为 40%~80%^[18]。empagliflozin 的降压机制可能与体质量减轻和渗透性利尿有关^[16,19]。empagliflozin 降低血糖、血压、体质量,有利于减少 T2DM 患者的心血管风险,可能成为 T2DM 治疗的新靶点。

在安全性方面,empagliflozin 耐受性较好,empagliflozin 联用 MET 与安慰剂联用 MET、阳性药物联用 MET 相比,总不良反应发生率、尿路感染发生率、神经系统疾病发生率、患者因不良反应退出方面无明显差异,生殖器感染发生的风险高于阳性药物组,但生殖器感染均为轻微或中度,经药物治疗后可缓解;但心血管疾病的发生风险低于阳性药物组。低血糖方面,由于 empagliflozin 非胰岛素依赖的作用机制,多个临床试验表明 empagliflozin 添加治疗或单药治疗引起低血糖风险较低^[20-21],在本研究中,empagliflozin 组与安慰剂组、阳性药物组相比,低血糖发生率与安慰剂组、阳性药组相似,分析原因,去掉文献^[8-9]研究(背景治疗为磺脲类促泌剂)后两组低血糖风险相似,差异无统计学意义($P>0.05$)。因此,本研究提示 empagliflozin 引起低血糖风险较低,但与磺脲类促泌剂联用将增加低血糖事件的风险,建议 empagliflozin 联用磺脲类促泌剂时应考虑减少磺脲类促泌剂的剂量。

纳入的 7 项研究均为随机、双盲、多中心临床试验;随机序列的产生、分配隐藏均为中央随机分配交

互式语音操作系统产生;各研究数据报道完整,均对数据或缺失原因进行了描述。除文献^[13],其余纳入文献的综合 Jadad 得分均为 7 分,总体研究质量较高。

综上所述,empagliflozin 同时具有降低血糖、体质量、血压,且低血糖风险较低等特点,随着 T2DM 的进展,MET 单药治疗失败后,联用 empagliflozin 可能会为临床提供一种新的选择。

参考文献

[1] 张其连. 阿卡波糖联合二甲双胍治疗初发 2 型糖尿病伴高脂血症疗效观察[J]. 实用医学杂志, 2012, 28 (23): 3995-3996.

[2] MATHER A, POLLOCK C. Glucose handling by the kidney[J]. Kidney Int Suppl, 2011(120): S1-S6.

[3] DEFRONZO R A, DAVIDSON J A, DEL PRATO S. The role of the kidneys in glucose homeostasis; a new path towards normalizing glycaemia[J]. Diabetes Obes Metab, 2012, 14(1): 5-14.

[4] RODEN M, WENG J, EILBRACHT J, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes; a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2013, 1(3): 208-219.

[5] INZUCCHI S E, BERGENSTAL R M, BUSE J B, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. Diabetes Care, 2012, 35(6): 1364-1379.

[6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版) [J/CD]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2015, 7(3): 26-89.

[7] ROSENSTOCK J, SEMAN L J, JELASKA A, et al. Efficacy and safety of empagliflozin, a Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia[J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(12): 1154-1160.

[8] HÄRING H U, MERKER L, SEEWALDT-BECKER E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Diabetes Care, 2014, 37 (6): 1650-1659.

[9] HÄRING H U, MERKER L, SEEWALDT-BECKER E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes; a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Diabetes Care, 2013, 36(11): 3396-3404.

[10] KOVACS C S, SESHIAH V, SWALLOW R, et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes; a 24-week, randomized, pla-

- cebo-controlled trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(2):147-158.
- [11] RIDDERSTRÄLE M, ANDERSEN KR, ZELLER C, et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes; a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(9):691-700.
- [12] DEFRONZO R A, LEWIN A, PATEL S, et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(3):384-393.
- [13] FERRANNINI E, BERK A, HANTEL S, et al. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(12):4015-4021.
- [14] FOX C S, PENCINA M J, WILSON P W, et al. Lifetime risk of cardiovascular disease among individuals with and without diabetes stratified by obesity status in the Framingham heart study[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(8):1582-1584.
- [15] BÅVENHOLM P N, KUHL J, PIGON J, et al. Insulin resistance in type 2 diabetes; association with truncal obesity, impaired fitness, and atypical malonyl coenzyme A regulation[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(1):82-87.
- [16] BARNETT A H. Impact of Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on weight in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Postgrad Med*, 2013, 125(5):92-100.
- [17] CEDERHOLM J, GUDBJÖRNSDÓTTIR S, ELIASSON B, et al. Blood pressure and risk of cardiovascular diseases in type 2 diabetes; further findings from the Swedish National Diabetes Register (NDR-BP II)[J]. *J Hypertens*, 2012, 30(10):2020-2030.
- [18] SOWERS J R, EPSTEIN M, FROHLICH E D. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update[J]. *Hypertension*, 2001, 37(4):1053-1059.
- [19] BASILE J N. The potential of Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors to reduce cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes (T2DM)[J]. *J Diabetes Complications*, 2013, 27(3):280-286.
- [20] FERRANNINI E, SEMAN L, SEEWALDT-BECKER E, et al. A phase IIb, randomized, placebo-controlled study of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(8):721-728.
- [21] FERRANNINI E, BERK A, HANTEL S, et al. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(12):4015-4021.

(收稿日期:2018-01-14 修回日期:2018-03-22)

(上接第 2453 页)

- elective colorectal laparoscopic surgery within an ERAS protocol[J]. *Chirurgia (Bucur)*, 2016, 111(6):476-480.
- [16] FIORE J F, CASTELINO T, PECORELLI N, et al. Ensuring early mobilization within an enhanced recovery program for colorectal surgery; a randomized controlled trial [J]. *Ann Surg*, 2017, 266(2):223-231.
- [17] OTA H, IKENAGA M, HASEGAWA J, et al. Safety and efficacy of an "enhanced recovery after surgery" protocol for patients undergoing colon cancer surgery; a multi-institutional controlled study[J]. *Surgery Today*, 2017, 47(6):668-675.
- [18] SHETIWY M, FADY T, SHAHATTO F, et al. Standardizing the protocols for enhanced recovery from colorectal cancer surgery; are we a step closer to ideal recovery? [J]. *Ann Coloproctol*, 2017, 33(3):86-92.
- [19] ZHAO J H, SUN J X, GAO P, et al. Fast-track surgery versus traditional perioperative care in laparoscopic colorectal cancer surgery: a meta-analysis [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14:607.
- [20] ZHUANG C L, HUANG D D, CHEN F F, et al. Laparoscopic versus open colorectal surgery within enhanced recovery after surgery programs; a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Surg Endosc*, 2015, 29(8):2091-2100.
- [21] 宋美璇, 李显蓉. 快速康复外科在老年结直肠癌患者腹腔镜手术应用疗效的荟萃分析[J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(24):3960-3966.
- [22] GATT M, MACFIE J. Randomized clinical trial of the impact of early enteral feeding on postoperative ileus and recovery (Br J Surg 2007; 94: 555-561) [J]. *Br J Surg*, 2007, 94(8):1044-1045.
- [23] JESUS E C, MATOS D, CASTRO AD ADE A. Prophylactic routine anastomotic drainage in elective colorectal surgery; systematic review and metanalysis[J]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2003, 49(2):214-219.
- [24] KARLICZEK A, JESUS E C, MATOS D, et al. Drainage or nondrainage in elective colorectal anastomosis; a systematic review and meta-analysis [J]. *Colorectal Dis*, 2006, 8(4):259-265.

(收稿日期:2018-01-02 修回日期:2018-03-10)