

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.10.020

综 述

黑地黄丸对慢性肾功能衰竭的作用机制研究进展

吴俊燕,马超综述 赵平审校



基金项目: 山东省中医药科技项目(重点项目)(2021Z019)

作者单位: 271000 山东泰安,泰安市中医医院肾内科

通信作者: 赵平 E-mail: 13583805637@163.com

【摘要】 慢性肾功能衰竭是所有原发性或继发性肾损害出现的系列症状或代谢紊乱组合而成的综合征,临床以尿液异常、水代谢紊乱及电解质紊乱为主要表现。中医理论认为,脾的运化功能必得肾阳的温煦蒸化才能化生气血精微,而肾精必须依赖脾的运化精微滋养,才能不致生化无源。而慢性肾功能衰竭多由脾肾虚损导致,与先天不足、饮食不节、七情内伤、久病失治、房劳过度等多种因素耗伤正气有关,故治疗需将补脾益肾贯穿始终。黑地黄丸方以苍术为君,地黄为臣,大枣为佐,干姜为使,常被单一或联合西医治疗慢性肾功能衰竭,疗效颇佳。文章从调整胃肠激素紊乱、加强肠黏膜屏障、调节肠道菌群紊乱、调节脑-肠轴互动、保护肾功能、纠正肾性贫血方面等对黑地黄丸改善慢性肾功能衰竭的作用机制进行综述,以为该药物相关机制研究及临床应用提供参考。

【关键词】 慢性肾功能衰竭; 黑地黄丸; 作用机制; 研究进展**【中图分类号】** R692.5 **【文献标识码】** A

Research progress of Black Rehmannia Pill on chronic renal failure Wu Junyan, Ma Chao, Zhao Ping. Department of Nephrology, Tai'an Traditional Chinese Medicine Hospital, Shandong Province, Tai'an 271000, China

Funding program: Shandong Province Traditional Chinese Medicine Science and Technology Project (Key Project) (2021Z019)

Corresponding author: Zhao Ping, E-mail: 13583805637@163.com

【Abstract】 Chronic renal failure is a syndrome composed of a series of symptoms or metabolic disorders that occur in all primary or secondary kidney damage. Clinically, it is mainly characterized by abnormal urine, water metabolism disorders, and electrolyte imbalances. According to traditional Chinese medicine theory, the spleen's transport and transformation function requires the warm and steaming of kidney yang to generate qi, blood, and essence. The kidney essence must rely on the nourishment of the spleen's transport and transformation essence to prevent biochemical stagnation. Chronic renal failure is often caused by spleen and kidney deficiency, which is related to various factors such as congenital deficiencies, irregular diet, internal injuries to the seven emotions, prolonged illness without treatment, and excessive sexual activity that deplete the vital energy. Therefore, treatment should focus on nourishing the spleen and kidneys throughout the process. Black Rehmannia Pill is a common self-prepared traditional Chinese medicine, which uses Atractylodes macrocephala as the ruler, Rehmannia glutinosa as the minister, jujube as the accompaniment, and dried ginger as the agent. It is often used in modern medicine alone or in combination with Western medicine to treat chronic renal failure, and its efficacy is quite good. This article reviews the mechanism of Black Rehmannia Pill in improving chronic renal failure from the aspects of adjusting gastrointestinal hormone disorders, strengthening intestinal mucosal barrier, regulating intestinal microbiota disorders, regulating brain gut axis interaction, protecting renal function, and correcting renal anemia, in order to provide reference for the research and clinical application of this drug.

【Key words】 Chronic renal failure; Black Rehmannia Pill; Mechanism; Research progress

据有关统计,我国现有上亿人患慢性肾脏病,成人慢性肾脏病患病率约为 10.8%,且多数肾损伤易进展为慢性肾功能衰竭,肾脏病的防治已经成为我国所面临的重要公共卫生问题之一^[1]。根据其临床表现,中医将其归属“关格”“虚劳”等范畴。虽然慢性肾功能衰竭的临床表现不同,但其发病机制与脾肾两虚密切相关^[2]。中医认为“肾如薪火,脾如鼎釜”,脾之运化全赖肾中阳气之温煦蒸腾,一旦脾失健运,水湿内停,肾虚气化不

利,浊不得泄,升清降浊之功能紊乱,湿浊内蕴,日久必化为浊毒。可见脾肾两虚是慢性肾功能衰竭的本虚,临时治疗注重补脾肾。黑地黄丸出自金代刘完素《素问病机气宜保命集》,由苍术、熟地黄、大枣、干姜组成,具有健脾补肾的功效,主治脾肾不足、房劳虚损、形体瘦弱、全身乏力、面色青黄等症状,具有巨大的临床应用潜力^[3]。本文就黑地黄丸改善慢性肾功能衰竭的作用机制进行整理、归纳,为进一步研究其临床应用提供参考。

1 调整胃肠激素紊乱

胃肠道是人体消化系统重要的器官,胃肠道内分泌细胞会释放胰岛素、胃动素、胰岛素等激素,从而参与胃肠道的运动功能^[4-5]。在慢性肾功能衰竭时,患者体内许多蛋白质最终代谢产物不能由肾脏排出而蓄积于体内,容易引起食欲下降、纳差、恶心、呕吐、腹胀等现象,随着胃肠道持续刺激胃酸分泌明显增加,体内生理平衡被破坏导致胃肠激素紊乱^[6]。杨可新等^[7]对 118 例慢性肾功能衰竭患者分别给予口服黑地黄丸、尿毒清治疗,经治疗后采用口服黑地黄丸的患者血清胃泌素、胃动素、生长抑素均优于治疗前及采用尿毒清治疗的患者,证实黑地黄丸对调节慢性肾功能衰竭患者胃肠激素紊乱方面效果显著。另一项基础研究证实,黑地黄丸能够增加慢性肾功能衰竭大鼠十二指肠以及胃组织中的 SS、Ghrelin 表达^[8]。苍术是黑地黄丸的重要成分,刘芬等^[9]发现苍术提取物能够提高脾虚证动物模型的血浆 MTL、SP 和 SS 含量,证实苍术提取物对于胃肠功能障碍方面有着积极影响。高杰等^[10]观察苍术对正常动物模型胃肠激素水平的影响,发现在给药 14 d 时,苍术高剂量组大鼠胃组织 MTL 受体数以及胃组织 GAS 受体数显著提高,苍术低剂量组大鼠胃组织 MTL 受体数显著提高。庞雪等^[11]发现苍术活性部位通过降低动物一氧化氮和血管活性肠肽,提高血清中胃泌素、D-木糖、淀粉酶水平而改善动物的胃肠功能。周丽婷等^[12]发现麸炒苍术能增加小鼠模型血清中淀粉酶、胃泌素、血管活性肠肽、胃动素等水平。

2 加强肠黏膜屏障

肠黏膜主要来源于内胚层,肠黏膜屏障是由肠道上皮细胞、下层结缔组织和多种共生菌群共同构成的免疫系统,其将外部环境与体内环境分开,是人体对外界环境的最大和最重要的屏障。随着慢性肾脏病的进展,肾脏滤过功能下降,使得硫酸吡啶酚、硫酸对甲酚等毒素在机体内蓄积,加剧了肠源性毒素的蓄积,进一步损伤肠黏膜屏障功能^[13]。刘芬等^[14]发现苍术提取物能够增加脾虚证动物模型肠道灌流液 IgA、结肠 TLR4、胃黏膜血流量、胃黏膜组织中三叶因子 1 等表达,证实苍术提取物具有保护和修复损伤黏膜组织等作用。牛佳卉等^[15]发现大枣有效成分通过调节 MyD88/NF- κ B 途径相关蛋白表达而实现实验动物肠道免疫屏障的保护。蒋苏贞等^[16]发现干姜提取物可增强胃黏膜防御能力,可能与其通过调节动物自主神经功能以及增强机体抗氧化能力等机制有关。

3 调节肠道菌群紊乱

在人体微生物组中,肠道菌群是最大的组成部分,也是构成肠黏膜生物屏障的关键一环,肠道菌群及其产物构成肠黏膜的生物和化学屏障,可通过改变菌群多样性影响屏障功能^[17]。在慢性肾功能衰竭时,肾小管重吸收 HCO₃⁻ 障碍使碳酸氢盐从尿中流失过多造成血液中碳酸氢盐浓度降低,引发代谢性酸中毒,导致肠黏膜屏障通透性增高,肠道菌群发生紊乱^[18]。王美红等^[19]发现与健康人群相比,慢性肾功能衰竭患者粪便中的梭菌属丰度、拟普雷沃菌属丰度显著升高,乳酸菌属丰度、副翅菌属丰度、艾克曼菌属丰度更高。许静^[20]发现苍术有效成分通过减少肠道拟杆菌门致病菌,增加厚壁菌门、乳酸杆菌、脱铁杆菌有

益菌而实现对肠道的保护。孟繁超等^[21]发现干姜大枣提取物能够升高实验动物乳杆菌属丰度值,降低毛螺菌属、另枝菌属、嗜胆菌属、副普雷沃氏菌属丰度值。证实干姜大枣提取物能够调节实验动物肠道菌群失调的情况。白冰瑶等^[22]发现大枣有效成分通过促进实验动物双歧杆菌和乳杆菌增殖,降低肠道内肠杆菌、肠球菌和产气荚膜梭菌含量等方面调节肠道菌群的平衡。邢晓圆^[23]在人体试食试验中发现大枣有效成分对于改善运动员肠道益生菌含量方面有显著效果。

4 调节脑—肠轴互动

脑—肠轴是肠道和大脑之间的相互作用,涉及肠道、神经系统和免疫系统之间的复杂交互作用^[24]。如肠交感神经刺激与肠道内菌群的紊乱会增加肠壁通透性,导致肠道出现损伤,进一步增加血中代谢毒物,损害肾器官。大脑自主区域肝脏信号通过激活肾交感神经而影响肾脏功能,当肾小球滤过率下降时又会增加血中的毒素^[25]。因此,脑—肠轴可能通过代谢、交感神经等作用参与慢性肾病的进展。杨可新等^[26]对慢性肾功能衰竭脾虚证大鼠灌胃黑地黄丸治疗,12 周后发现小鼠下丘脑肠肽胃促生长素和生长抑素的蛋白定量显著提高,该研究揭示了黑地黄丸可能通过增加下丘脑肠肽胃促生长素和生长抑素蛋白在中枢神经系统的表达而实现慢性肾功能衰竭脾虚证候的治疗。另一项同类研究发现^[27],黑地黄丸通过上调下丘脑 Ghrelin mRNA 表达及丘脑 SS mRNA 表达量而达到治疗慢性肾功能衰竭脾虚证候的目的,证实黑地黄丸调节慢性肾功能衰竭脾虚证候的脑—肠轴效果确切。

5 保护肾功能

肾脏是人体重要的排泄器官,其通过调节滤过率和液体形成,确保体内水、电解质和酸碱平衡的稳定,维持机体正常的生理功能。尽管慢性肾功能衰竭发生的病因不同,但当慢性肾功能衰竭发展到一定阶段时,均可导致残余肾单位无法充分的代谢废物和保持体内环境的稳定。孟志云^[28]对 60 例慢性肾功能衰竭患者分别给予肾康宁、黑地黄丸治疗,并结合动物实验作为对照研究,发现黑地黄丸在慢性肾功能衰竭患者有效率方面效果优于肾康宁治疗;经实验研究显示黑地黄丸保护肾功能可能与其通过调整血肌酐(Cr)、血红蛋白、转化生长因子 β_1 水平抑制慢性肾功能衰竭渐进性发展,继而减轻肾小管间质纤维化、肾小球硬化的机制有关。周长磊等^[29]研究证实黑地黄丸通过升高慢性肾功能衰竭患者内生肌酐清除率、降低血肌酐而起到保护肾功能的作用。叶莉莹等^[30]发现黑地黄丸通过上调胰岛素样生长因子 1,促进胰岛素样生长因子 1 与胰岛素样生长因子-1 受体结合而改善慢性肾衰竭大鼠肾纤维化的情况。在胡汝明等^[31]研究中显示,熟地黄提取物能够抑制动物肾小球脏层上皮细胞表型转化与其通过影响蛋白激酶 B/糖原合成酶激酶-3 β 信号通路有关。吴迪英等^[32]发现干姜有效成分能够改善动物肾小管上皮细胞损伤情况,降低肾脏组织内高迁移率族蛋白 BI mRNA 和蛋白、Toll 样受体 4 mRNA 和蛋白而减轻动物肾脏缺血再灌注引起的肾损伤。

6 纠正肾性贫血

肾性贫血是慢性肾功能衰竭患者常见的表现,其机制可能

与以下有关:由于肾功能下降导致促红细胞生成素(EPO)的合成和释放减少,导致红细胞生成不足,进而导致贫血。由于肾脏功能受损,其排泄、代谢能力下降,部分毒素堆积在体内导致红细胞被破坏,从而诱发贫血。由于肾功能下降导致促红细胞生成素分泌减少,以及铁造血原料吸收不足或利用障碍可引起贫血^[33]。杨庆等^[34]发现大枣提取物通过升高动物血液中红细胞、红细胞压积、血红蛋白、红细胞平均血红蛋白浓度、血清铁及铁饱和度而达到改善贫血的目的。尚昱志等^[35]通过建立网络药理学分析大枣补血机制,发现大枣补血机制与其通过调控磷酸酯肌醇 3 激酶-丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶信号通路、HIF-1 信号通路、造血细胞系通路等有关。赵平等^[36]在重组人红细胞生成素+铁剂治疗基础上对 40 例功能性铁缺乏肾性贫血患者给予黑地黄丸口服,结果显示治疗后患者血清转铁蛋白饱和度、铁蛋白、总铁结合力、血细胞比容、血红蛋白、红细胞计数较治疗前显著提高,证实黑地黄丸能够调节功能性铁缺乏肾性贫血患者贫血及代谢指标水平的异常。

7 小结与展望

慢性肾功能衰竭对人类健康产生明显的危害,包括尿毒性支气管炎、肾性高血压、代谢性酸中毒、尿毒症脑病等,给临床治疗增加了难度。黑地黄丸改善慢性肾功能衰竭的作用机制包括上调下丘脑 Ghrelin mRNA 表达及丘脑 SS mRNA 表达量而达到治疗慢性肾功能衰竭脾虚证候的目的;通过上调胰岛素样生长因子 1,促进胰岛素样生长因子 1 与胰岛素样生长因子-1 受体结合而改善慢性肾功能衰竭肾纤维化的情况;通过升高动物血液中红细胞、红细胞压积、血红蛋白、红细胞平均血红蛋白浓度、血清铁及铁饱和度而达到改善贫血的目的。但本研究也存在一定局限性,如缺乏黑地黄丸某些成分位点上的药理作用和网络调控关系的深入研究,且缺乏统一的剂量治疗标准。今后需在中医理论和现代医学技术支持下建立慢性肾功能衰竭和中医证候特点的病症模型,进一步探索黑地黄丸多靶点效应,为黑地黄丸的临床应用提供高质量的参考依据。

参考文献

- [1] 中华预防医学会肾脏病预防与控制专业委员会.中国慢性肾脏病早期评价与管理指南[J].中华内科杂志,2023,62(8):902-930.DOI:10.3760/cma.j.cn112138-20221013-00755.
- [2] 陈永浩,张喜奎,张喜奎治疗慢性肾衰竭临床常见症状的用药经验[J].浙江中医杂志,2020,55(8):560-561.DOI:10.3969/j.issn.0411-8421.2020.08.007.
- [3] 张益庆.基于网络药理学的黑地黄丸治疗肾性贫血机制探究[J].实用中西医结合临床,2021,21(1):1-5.DOI:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.01.001.
- [4] 郭弋凡,赵文景,王梦迪,等.慢性肾衰竭胃肠道功能紊乱的发病机制及中医药治疗进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2020,21(11):1025-1028.DOI:10.3969/j.issn.1009-587X.2020.11.029.
- [5] 郝娜,徐致远,唐好知,等.辨证论治慢性肾衰竭患者胃肠道症状的理论探讨[J].天津中医药,2023,40(1):51-56.DOI:10.11656/j.issn.1672-1519.2023.01.11.
- [6] 夏小辉,蔡柳洲.慢性肾病伴发病的辨析与治疗[J].中医临床研究,2023,15(14):96-98.DOI:10.3969/j.issn.1674-7860.2023.14.020.

- [7] 杨可新,张法荣,董彬.黑地黄丸对慢性肾衰竭脾胃证候、营养状态和胃肠激素的影响[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(1):5.DOI:CNKI:SUN:ZSFX.0.2016-01-043.
- [8] Kelly CJ,Zheng L,Campbell EL,et al.Crosstalk between microbiota-derived short-chain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function[J].Cell Host & Microbe,2015,17(5):662-671.DOI:10.1016/j.chom.2015.03.005.
- [9] 刘芬,刘艳菊,田春漫.苍术提取物调节脾虚证大鼠胃肠动力障碍的作用机制研究[J].北京中医药大学学报,2014,37(12):825-829,850.DOI:10.3969/j.issn.1006-2157.2014.12.008.
- [10] 高杰,曹春雨,贺蓉,等.大黄、苍术对正常大鼠胃肠激素水平的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(9):220-224.DOI:10.3969/j.issn.1005-9903.2012.09.063.
- [11] 庞雪,刘玉强,刘小丹,等.苍术麸炒前后活性部位药效比较研究[J].中国药房,2016,27(10):1308-1311.DOI:10.6039/j.issn.1001-0408.2016.10.04.
- [12] 周丽婷,曾婉婷,赵雪岑,等.基于粪菌移植麸炒苍术对脾虚小鼠肠道菌群调节作用验证[J].亚太传统医药,2023,19(8):20-23.DOI:10.11954/ytctyy.202308005.
- [13] Amabile N,Guerin AP,Leroyer A,et al.Circulating endothelial micro-particles are associated with vascular dysfunction in patients with end-stage renal failure[J].Journal of the American Society of Nephrology,2005,16(11):3381-3388.DOI:10.1681/ASN.2005050535.
- [14] 刘芬,刘艳菊,田春漫.苍术提取物对脾虚证大鼠胃粘膜及胃肠免疫功能的影响[J].南方医科大学学报,2015,35(3):343-347,354.DOI:10.3969/j.issn.1673-4254.2015.03.06.
- [15] 牛佳卉,袁静,魏然,等.红枣多糖对小鼠肠道免疫屏障的保护作用及机制研究[J].食品工业科技,2021,42(4):295-300,306.DOI:10.13386/j.issn1002-0306.2020060068.
- [16] 蒋苏贞,廖康.干姜醇提取物对实验性胃溃疡的影响[J].中国民族民间医药,2010,19(8):79-80.DOI:10.3969/j.issn.1007-8517.2010.08.064.
- [17] 赵春梅.慢性肾衰竭 LPS、sCD14、vWF、hsCRP 的变化和意义[D].呼和浩特:内蒙古医科大学,2006.
- [18] Bello AK,Levin A,Tonelli M,et al. Assessment of global kidney health care status[J].JAMA,2017,317(18):1864-1881.DOI:10.1001/jama.2017.4046.
- [19] 王美红,张雅琼,李荣山,等.慢性肾衰竭患者肠道菌群变化及其与肾功能的相关性[J].中华肾脏病杂志,2019,35(5):8.DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2019.05.006.
- [20] 许静.基于肠道菌群与 TLR4/NF- κ B 通路研究苍术苷 A 对脾虚泄泻小鼠的药效机制[D].武汉:湖北中医药大学,2022.
- [21] 孟繁超,牛婷立,王轩,等.干姜大枣提取物对饮冷寒凉的 SD 大鼠肠道微生态的影响[J].中华中医药杂志,2019,34(7):3212-3215.
- [22] 白冰瑶,刘新愚,周茜,等.红枣膳食纤维改善小鼠功能性便秘及调节肠道菌群功能[J].食品科学,2016,37(23):254-259.DOI:10.7506/spkx1002-6630-201623042.
- [23] 邢晓圆.红枣膳食纤维提取及肠道健康运动食品研制[J].食品研究与开发,2017,38(24):4.DOI:10.3969/j.issn.1005-6521.2017.24.019.
- [24] Khosroshahi HT,Vaziri ND,Abedi B,et al.Effect of high amylose re-

- sistant starch (HAM-RS2) supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in hemodialysis patients: A randomized clinical trial [J]. *Hemodialysis International* ,2018 ,22(4) : 492-500. DOI: 10.1111/hdi.12653.
- [25] 张秀秀,李晴,曹腾莉,等.肠道菌群与脑-肠-肾轴在慢性肾病中的研究进展[J].*药学研究* ,2019 ,38(6) : 355-358. DOI: 10.13506/j.cnki.jpr.2019.06.011.
- [26] 杨可新,张法荣.黑地黄丸对慢性肾衰竭大鼠模型胃、十二指肠组织胃促生长素、生长抑素蛋白表达的影响[J].*中华中医药学刊* ,2019 ,37(4) : 4. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2019.04.005.
- [27] 杨可新.黑地黄丸对慢性肾衰竭脾虚证的干预作用及对脑肠肽和脑-肠轴影响的研究[D].济南:山东中医药大学,2016.
- [28] 孟志云.黑地黄丸治疗慢性肾功能衰竭的临床与实验研究[D].济南:山东中医药大学,2006.
- [29] 周长磊,王芳,董彬,等.黑地黄丸对慢性肾衰竭患者肾功能指标影响[J].*辽宁中医药大学学报* ,2013 ,15(11) : 135-136.
- [30] 叶莉莹,潘广辉,赵平,等.黑地黄丸通过调控 IGF-1 表达对慢性肾衰竭大鼠肾纤维化的抑制作用[J].*中成药* ,2024 ,46(3) : 788-794. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.03.012.
- [31] 胡汝明,谢岳婷,陈剑川.基于 AKT/GSK-3 β 信号通路探讨熟地黄提取物对糖尿病肾病大鼠肾小球脏层上皮细胞表型转化的影响[J].*中国老年学杂志* ,2023 ,43(10) : 2497-2500. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2023.10.053.
- [32] 吴迪英,郭闻渊,张豪杰,等.姜黄素对小鼠肾脏再灌注损伤的保护作用及其机制研究[J].*解放军医学杂志* ,2012 ,37(7) : 671-675.
- [33] 刘鑫阔,刘洋,文南萍,等.维持性血液透析患者高通量透析治疗肾性贫血疗效和安全性的 Meta 分析[J].*疑难病杂志* ,2019 ,18(8) : 841-846. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.08.020.
- [34] 杨庆,李玉洁,陈颖,等.大枣提取物对缺铁性贫血大鼠的保护作用[J].*中国实验方剂学杂志* ,2017 ,23(3) : 102-109. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2017030102.
- [35] 尚昱志,李陈玲,韦露秋,等.基于网络药理学的大枣补血机制初探[J].*中国食物与营养* ,2021 ,27(5) : 58-62. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9577.2021.05.013.0.2012-07-002.
- [36] 赵平,王悦.黑地黄丸治疗功能性铁缺乏肾性贫血疗效观察[J].*现代中西医结合杂志* ,2024 ,33(3) : 357-360. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2024.03.011.

(收稿日期: 2024-06-18)

(上接 1257 页)

- [27] Tanaka A ,Imai T ,Toyoda S ,et al. Long-term observation of estimated fluid volume reduction after the initiation of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: A sub-analysis from a randomized controlled trial (PROTECT) [J]. *Diabetol Metab Syndr* ,2023 ,15(1) : 152. DOI: 10.1186/s13098-023-01129-3.
- [28] Jespersen JB ,Beck AM ,Munk T ,et al. Low-intake dehydration and nutrition impact symptoms in older medical patients—A retrospective study [J]. *Clin Nutr ESPEN* ,2023 ,57: 190-196. DOI: 10.1016/j.clnesp.2023.06.030.
- [29] 荆峰,张家立,罗超,等. SGLT-2 抑制剂干预 T2DM 主要心血管危险因素研究[J].*疑难病杂志* ,2023 ,22(1) : 14-20. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.01.003.
- [30] Saad M ,Mahmoud AN ,Elgendy IY ,et al. Cardiovascular outcomes with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type II diabetes mellitus: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials [J]. *Int J Cardiol* ,2017 ,228: 352-358. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.181.
- [31] Donnan JR ,Grandy CA ,Chibrikov E ,et al. Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ Open* ,2019 ,9(1) : e022577. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022577.
- [32] Liu J ,Li L ,Li S ,et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Diabetes Obes Metab* ,2020 ,22(9) : 1619-1627. DOI: 10.1111/dom.14075.
- [33] Colacci M ,Fralick J ,Oduyayo A ,et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and risk of diabetic ketoacidosis among adults with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis [J]. *Can J Diabetes* ,2022 ,46(1) : 10-15. e2. DOI: 10.1016/j.cjcd.2021.04.006.

(收稿日期: 2024-06-11)