

SGLT2抑制剂对肾小球滤过率的影响及其机制研究进展

李立红, 刘东方*

重庆医科大学附属第二医院内分泌与代谢病科, 重庆

收稿日期: 2025年3月14日; 录用日期: 2025年4月7日; 发布日期: 2025年4月15日

摘要

钠-葡萄糖共转运蛋白2 (Sodium-Glucose Cotransporter, SGLT) 2抑制剂是一类作用机制独特的新型口服降糖药, 在降低跨肾小球压的同时可能导致用药早期肾小球滤过率下降。本文综述了近年来各种钠-葡萄糖转运蛋白2抑制剂对2型糖尿病患者肾小球滤过率影响的相关研究及其作用机制, 从而为SGLT2抑制剂在T2DM治疗安全性方面提供新的理念和依据。

关键词

SGLT2抑制剂, 肾小球滤过率, 急性肾损伤

Progress in the Study of the Effect of SGLT2 Inhibitors on Glomerular Filtration Rate and Its Mechanism

Lihong Li, Dongfang Liu*

Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 14th, 2025; accepted: Apr. 7th, 2025; published: Apr. 15th, 2025

Abstract

Sodium-glucose cotransporter (SGLT) 2 inhibitors are a new class of oral hypoglycemic agents with a unique mechanism, which may lead to a decrease in glomerular filtration rate in the early phase

*通讯作者。

文章引用: 李立红, 刘东方. SGLT2 抑制剂对肾小球滤过率的影响及其机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 1654-1660. DOI: 10.12677/acm.2025.1541104

of drug administration while lowering transglomerular pressure. In this paper, we review the recent studies on the effects of various sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on glomerular filtration rate in type 2 diabetes mellitus patients and their mechanisms of action, so as to provide new concepts and rationale for the safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of T2DM.

Keywords

SGLT2 Inhibitor, Glomerular Filtration Rate, Acute Kidney Injury

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

目前,我国糖尿病患者多达 1.4 亿,预计至 2045 年,患病人数将增加至 1.744 亿,为国民健康带来沉重负担[1]。SGLT2 抑制剂是近几年新研制出的靶点治疗药物,它主要作用于肾脏近曲小管的 SGLT2 受体,与受体结合后抑制肾小管内葡萄糖重吸收,增加肾脏尿糖排泄从而达到降糖效果[2]。由于 SGLT2 抑制剂通过肾脏代谢,不依赖胰岛 β 细胞,并且具有良好的降糖效果和心血管获益等优势,在临床上得到广泛应用。肾小球滤过率(GFR)是指肾脏在单位时间内,生成原尿的量,是评估肾功能的重要指标。由于真实 GFR 无法直接测量,临床上通常通过测量某种能够被肾小球完全滤过的物质的浓度(如肌酐)在血浆和尿液中的浓度,间接估算 GFR,称之为估算肾小球滤过率(Estimating Glomerular Filtration Rate, eGFR)。SGLT2 抑制剂降低肾小球内压的同时可能导致用药早期肾小球滤过率下降。肾小球高滤过被认为是导致慢性肾脏病发生发展的关键因素,部分观点认为这种早期的肾小球滤过率下降是 SGLT2 抑制剂长期肾脏保护的机制之一,但也有研究认为,使用 SGLT2 抑制剂会导致急性肾损伤甚至肾衰竭。本文旨在探讨 SGLT2 抑制剂对 GFR 的影响及相关机制。

2. SGLT2 在肾脏中的生理功能

正常情况下,肾脏近曲小管主要通过顶端膜上的两个钠-葡萄糖共转运系统重吸收通过肾小球滤过的所有葡萄糖,SGLT2 位于近曲小管(Proximal Tubule, PT)的近曲段(S1、S2);SGLT1 表达于远端直型 PT 段(S3)。Glut1 和 Glut2 位于基底外侧膜,完成葡萄糖跨管状细胞转运入血。SGLT2 转运的葡萄糖占肾单位重吸收总量的 90%~97%以上,剩余部分被 SGLT1 摄取。在非糖尿病患者中,每天约有 180 g 过滤的葡萄糖被这些转运系统吸收。SGLT2 抑制剂通过阻断 SGLT2 转运葡萄糖,抑制葡萄糖在近曲小管的重吸收,增加尿糖排泄,降低血糖水平[3]。

3. SGLT2 抑制剂与肾小球滤过率下降的潜在机制

3.1. 体液状态与利尿作用导致的血容量减少

SGLT2 抑制剂具有渗透性利尿的作用,能促进尿钠排泄、降低血压。在伴随使用利尿剂、腹泻、液体摄入受限等情况时,更容易出现容量不足。在一项针对启动 SGLT2 抑制剂治疗的 2 型糖尿病患者身体成分分析的试验中发现,启动 SGLT2 抑制剂治疗后患者出现了持续性的脂肪量减少和几天后短暂的细胞外水分减少。但受到血液中升高的醛固酮和肾素调节机体,在 1~3 月后细胞外液容量恢复至初始状态[4]。Ken Ohara 等的研究表明,达格列净显著降低细胞外液容积[5]。Takahiro Masuda 等人对非肥胖 2 型糖尿

病小鼠, 分别予以正常饮食和添加了 0.01%伊格列净的饮食喂养, 8 周后收集小鼠 24 小时尿液、测量血压、生物阻抗谱技术测量体液量。结果显示伊格列净可以降低体重、血糖和收缩压, 增加液体和食物摄入量、促进尿糖和钠排泄、增加尿量和肾渗透压清除率。因此, 使用 SGLT2 抑制剂早期可能存在体液容量下降, 这可能是用药早期 eGFR 下降的原因之一[6]。

3.2. SGLT2 抑制剂影响肾脏血流动力导致肾小球滤过率下降

SGLT2 抑制剂可能通过影响入球小动脉和出球小动脉的平衡导致肾脏灌注减少, 进而导致急性肾损伤的发生。管球反馈(Tubulo-Glomerular Feedback, TGF)的激活被认为是 SGLT2 抑制剂发挥肾保护作用的重要机制。致密斑由位于入球小动脉和出球小动脉之间的肾小体血管极处的远端小管上皮细胞组成。致密斑细胞能感受远端小管内钠浓度的变化。糖尿病患者钠离子和氯离子向致密斑的转运减少, 导致小管小球反馈机制失活, 入球小动脉张力降低, 致使肾脏高滤过。SGLT2 抑制剂通过降低近曲小管对钠的重吸收, 使得到达远端小管的钠离子浓度增加, 致密斑激活管球反馈, 收缩入球小动脉, 降低跨球压和高滤过, 从而导致 GFR 下降, 研究表明使用 SGLT2i 早期 eGFR 降低约 5% [5]。此外, 体外研究提示, 肾脏高滤过的 1 型糖尿病小鼠模型中, 恩格列净可通过增加腺苷表达收缩肾脏入球小动脉[7]。SGLT2 抑制剂联合血管紧张素转化酶抑制剂(Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI)、血管紧张素受体抑制剂(Angiotensin Receptor Inhibitor, ARB)类药物是糖尿病合并高血压患者常见的治疗方案。ACEI、ARB 类药物通过舒张传出小动脉降低跨肾小球压力, 与 SGLT2 抑制剂的联合作用可能会导致跨肾小球压力和 GFR 的过度降低[8]。

3.3. SGLT2 抑制剂通过调节 RAAS 系统活性影响肾脏

肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(Renin-Angiotensin-Aldosterone System, RAAS)是一种广泛分布于体内的激素系统, 对维持水和电解质的稳态以及肾脏和心血管功能具有重要作用。糖尿病被认为是心血管疾病、肾病最主要的病因, 而 RAAS 系统在这些并发症的发生发展中起到关键作用。RAAS 系统的持续激活收缩肾小动脉, 导致外周和肾脏血流阻力增加, 肾小球毛细血管压力增高导致蛋白尿, 增强氧化应激, 导致内皮功能障碍, 促进系膜细胞增殖, 触发促炎途径, 刺激促纤维化过程[9]。有文献表明, SGLT2 抑制剂能影响 RAAS 系统活性[10]。SGLT2 抑制剂致尿钠排泄增多、细胞外液减少导致容量耗竭, 刺激交感神经活性和血管加压素的释放, 启动 RAAS 轴。对 14 位予以达格列净治疗的无肾脏病病史的 2 型糖尿病患者, 监测从基线到第 4 天和治疗结束(第 12~14 天)的 24 小时 RAAS 生物标志物(血浆肾素和血管紧张素 II、尿肾素、醛固酮和血管紧张素原), 结果显示达格列净治疗期间血浆肾素、血管紧张素 II、尿醛固酮、血管紧张素原水平持续升高[11]。肾内 RAAS 的激活是糖尿病肾病、心血管疾病发生的主要因素。它调节肾小球血流动力学和肾小管钠转运, 还参与糖尿病并发症的炎症、氧化和纤维化过程。SGLT2 抑制剂对 RAAS 系统的影响是多层面的。SGLT2i 降低体内维生素 D3 水平。维生素 D 可以抑制肾素基因的表达, 也可以通过阻断核因子 κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhanced of activated B cells, NF κ B)通路抑制 AngII 基因的表达[12]。因此 SGLT2i 导致的维生素 D3 缺乏可导致 RAAS 的激活[13]。脂肪是肾素血管紧张素原产生的重要部位, SGLT2i 可通过脂肪酸氧化、消耗棕色脂肪等方式减少脂肪组织, 进而降低 RAAS 系统活性[14]。SGLT2i 也可能通过抑制炎症因子从而降低 RAAS 系统活性。SGLT2i 对 RAAS 系统的影响十分复杂, 综合作用是否抑制或激活仍需进一步探究。

3.4. SGLT2 抑制剂造成髓质缺氧进而导致肾脏损伤

早期糖尿病肾病以肾小球高滤过和肾组织缺氧为特征。SGLT2i 对肾脏氧合的影响十分复杂, 表现为对髓质氧合与皮质氧合的影响有相反的趋势, 其机制主要涉及 GFR 的下降、肾小管中葡萄糖转运从近端

向远端的转变、转运能量消耗的变化, 以及溶质重吸收跨细胞组分和细胞旁组分之间的转换[15]。Ayton 等利用一个从近端 PT 节段到远端 PT 节段的葡萄糖转运偏移的数学模型, 预测得出 S3 节段增强的葡萄糖转运会降低髓质氧合[16]。此外, Lambers Heerspink 等的研究发现达格列净治疗 12 周的患者红细胞压积增加, 伴有网织红细胞增多症, 以及循环促红细胞生成素水平的增加[17]。促红细胞生成素(Erythropoietin, EPO) mRNA 是缺氧诱导转录因子-2 α (Hypoxia Induces transcription Factor-2 α , HIF-2 α)的一个靶基因, EPO 由皮质深层的管周间质细胞释放, 通常由低氧环境触发[18]。因此, SGLT2i 可能通过降低深部皮质和外髓的氧分压, 稳定细胞中的 HIF-2 α , 从而促进促红细胞生成素的反式激活。因此, SGLT2 抑制剂可能通过降低髓质氧合影响肾功能, 从而导致肾小球滤过率下降。

3.5. SGLT2 抑制剂通过尿酸代谢途径介导肾小管损伤

SGLT2 抑制剂还具有降低血尿酸的作用, 其尿酸代谢也被认为可能是造成肾损伤的机制之一。尿酸尿可通过晶体依赖性和非晶体依赖性机制导致肾脏损伤。尿酸晶体沉积可引发肾小管内压力升高、肾内压增加及肾小静脉压迫性充血, 同时激活炎症小体介导的先天免疫反应, 伴随局部炎症和纤维化。这些病理变化导致肾血管阻力增加和肾血流量减少, 加之肾小管内压力升高, 最终减少肾小球滤过率, 诱发急性肾损伤(AKI) [19]。此外, 无结晶的尿酸尿也可能通过诱导氧化应激、上皮-间充质转化、管状趋化因子生成以及细胞增殖异常等机制影响肾小管功能。SGLT2 抑制剂可能通过增加尿酸水平导致肾小管损伤。SGLT2 抑制剂类药物抑制近端肾小管 S1 和 S2 段的葡萄糖摄取, 导致尿糖升高。研究表明, 高糖和/或高渗状态可能激活近端肾小管中醛糖还原酶, 该酶催化葡萄糖转化为山梨醇, 随后山梨醇脱氢酶将其进一步转化为果糖[20][21]。果糖的生成可能引发局部尿酸合成、氧化应激、趋化因子释放以及肾小管损伤[22][23]。此外, 尿液中升高的葡萄糖可能通过位于近端肾小管细胞顶膜的葡萄糖转运蛋白 9 (glucose transporter 9, GLUT9)重新吸收。GLUT9 在尿酸转运至血液及组织液中起关键作用, 并显著影响肾尿酸盐的重吸收。动物实验表明, 在缺乏肾小管 GLUT9 的情况下, 肾脏尿酸盐重吸收显著减少。SGLT2i 通过增加近端肾小管中的葡萄糖浓度, 促使葡萄糖与尿酸盐竞争性结合 GLUT9b (GLUT9 的一种亚型), 从而抑制尿酸盐的重吸收, 导致血尿酸水平下降和尿酸水平升高[24]。尽管 SGLT2 抑制剂具有多种潜在治疗益处, 但在高血糖或高渗状态下, 其可能增加 AKI 的风险。

3.6. 各个机制的相互关系和作用

SGLT2 抑制剂通过阻断近端小管对葡萄糖和钠的重吸收, 导致远端小管钠负荷增加, 从而激活致密斑反馈机制, 引起入球小动脉收缩, 减少肾小球毛细血管内的水力压力, 直接致使 GFR 下降; 与此同时, 钠丧失引起全身血容量和血压降低, 并调节局部肾脏血流动力学, 表现为血管张力和交感神经活性的改变, 进而影响肾脏局部的血液灌注, 使得滤过功能进一步减弱; 此外, 远端小管负荷增加引起局部细胞代谢压力, 诱发氧化应激和炎症反应, 导致肾小管细胞损伤, 而这种损伤又刺激肾素分泌, 激活 RAAS 系统, 使出球小动脉进一步收缩并促进钠潴留, 这三者之间形成了一个相互作用、彼此强化的病理生理链条, 共同引起 GFR 的持续下降。此外 SGLT2 抑制剂通过增加尿酸水平加剧小管间质炎症及氧化应激, 从而影响肾小管功能。

4. 临床研究证据综述

尽管大量研究已证实 SGLT2 抑制剂对肾脏具有潜在的保护作用, 但临床实践中亦有报道显示, 部分患者在启动 SGLT2 抑制剂治疗后出现急性肾损伤(AKI), 甚至进展为急性肾衰竭(Acute Renal Failure, ARF)。自 SGLT2 抑制剂类药物上市以来, 恩格列净、卡格列净、达格列净等均被报道可能与肾小球、肾小管及间质性肾损伤相关。

2013 年一项涵盖 55 项随机临床试验的荟萃分析表明, 与使用非 SGLT2 抑制剂类降糖药物相比, 卡格列净和达格列净的使用与 AKI 风险增加相关, 尤其是在中度肾功能不全的患者中, 肾脏不良事件的发生率显著升高。此外, 对于肾功能正常或轻度不全的患者, 接受高剂量卡格列净治疗(每日 300 毫克)时, 肾脏不良事件的发生率亦显著增加[25]。

2017 年, 基于美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)数据库的研究进一步揭示了 SGLT2 抑制剂与急性肾衰竭(ARF)的相关性。该研究显示, 使用 SGLT2 抑制剂的患者中 ARF 报告比例几乎是未使用这些药物的 3 倍, ROR 2.88, (95% CI 2.71~3.05, $p < 0.001$)。使用 SGLT2 抑制剂的病例中报告 ARF 的比例明显高于未使用。其中, 卡格列净与较高比例的肾功能衰竭报告相关[26]。

同年, 一则病例报告描述了一名 50 岁无肾病病史的男性患者, 因血糖控制不佳接受达格列净治疗 11 周后出现肾功能不全, 尿液分析显示蛋白尿、糖尿、脓尿、血尿和蜡样管型。但尿培养阴性, 肾脏超声未见异常。患者入院 3 月肾功能、血常规等检查均正常。入院后完善血清蛋白电泳、免疫固定、补体水平、抗核抗体、ANCA、抗 GBM、铁蛋白、维生素 B12 和叶酸水平, 结果均无异常。肾脏活检显示弥漫性急性肾小管坏死(Acute Tubular Necrosis, ATN)伴细胞质不规则空泡化、肾小管基底膜剥脱和局灶性肾小管炎。经肾脏替代及糖皮质激素治疗 4 周后, 患者肾功能逐渐恢复。排除脓毒血症、造影剂使用等常见的造成 AKI 的诱因后, 该患者的 AKI 考虑为肾毒性药物所致。尽管该患者同时使用维格列汀、二甲双胍、阿托伐他汀、卡维地洛、坎地沙坦及小剂量阿司匹林, 这些药物已持续使用 3 年以上, 故此次 AKI 更可能与达格列净相关。该患者入院前及入院后监测血压、尿量正常, 提示其肾功能损害并非由血流动力学改变引起, 而是达格列净直接导致的急性肾小管损伤[27]。

2019 年一则病例报道描述了一名 72 岁无慢性肾功能不全病史女性患者, 在服用卡格列净 300 mg/天 18 月后被诊断为继发于缺血性肾小管损伤的 AKI, 经过 8 周的肾脏替代治疗后患者肾功能逐渐恢复。该患者 AKI 的可能诱因包括病毒感染、摄入不足、合并使用缬沙坦, 以及 SGLT2 抑制剂引起的渗透性利尿导致的容量不足。尿液检查中发现管型颗粒, 进一步支持 AKI 继发于 ATN 的诊断[28]。

尽管多数研究认为 SGLT2i 类药物导致的 eGFR 下降或 AKI 主要与血流动力学改变有关, 但一项病例报道提示, 一名 67 岁无慢性肾功能不全病史的女性糖尿病患者, 在使用恩格列净 2 月后出现肾功能急剧下降, 伴血肌酐、尿白蛋白/肌酐比值(Urine Albumin/Creatinine Ratio, UACR)明显升高, 病情持续进展并最终需接受血液透析及类固醇激素治疗。肾脏活检提示, 光学显微镜下观察到的 4 个肾小球未见明显病变。但间质中可见淋巴细胞浸润及少量嗜酸性粒细胞, 同时伴有肾小管刷状边缘变薄和肾小管内坏死物质。这些病理改变提示急性间质性肾炎(Acute Interstitial Nephritis, AIN)和 ATN。经过 3 个月的间断血液透析及类固醇激素, 患者尿量及肾功能恢复。该患者因高血压长期使用缬沙坦治疗, 缬沙坦及恩格列净可能通过改变肾小球血流动力学参与肾损伤的发生。然而, 由于患者存在大量蛋白尿, 且光镜下仅观察到 4 个肾小球, 因此不能完全排除肾小球损伤的可能性[29]。

2021 年一则病例报道提示一名 66 岁无慢性肾功能不全病史男性患者, 在使用卡格列净 300 mg/天, 5 天后发生少尿及肾功能急剧下降, 经肾脏活检证实为渗透性肾病, 经过 2 周血液透析治疗后, 该患者肾功能逐渐恢复。该患者合并使用了呋塞米、依那普利, 这些药物可能通过影响肾脏血流动力学与肾损伤的发生。此外, 该患者在使用卡格列净前接受了左膝关节置换, 并经历了左膝关节脓毒血症、抗生素治疗及腹泻等情况, 这些因素也可能是其肾损伤的潜在诱因[30]。

2022 年, 印度亦报道了一例因使用瑞格列净导致急性肾小管损伤的病例[31]。综上所述, SGLT2 抑制剂(SGLT2i)可能通过多种机制导致肾功能下降, 包括影响肾脏血流动力学、直接损伤肾小管及间质等途径。

5. 总结与展望

与 ACEI/ARB 类药物相似, SGLT2 抑制剂(SGLT2i)治疗初期常伴随估算肾小球滤过率(eGFR)的下降, 这一现象被认为是其固有特征。改善肾小球的高滤过被认为是 SGLT2i 类药物保护肾脏的机制之一。SGLT2i 通过改善肾小球高滤过状态发挥肾脏保护作用, 然而, 部分研究及病例报告提示, SGLT2i 可能通过影响肾脏血流动力学、诱导肾小管损伤及小管间质病变等机制导致肾功能下降。目前, 关于 SGLT2i 治疗后 eGFR 下降是否会引起不可逆的肾脏损伤仍存在争议, 需进一步明确。此外, 临床实践中难以区分 SGLT2i 治疗后正常的 eGFR 下降与可能导致肾脏结构性损伤的 eGFR 下降。因此, 临床医生需加强对患者肾功能的密切监测, 以实现 SGLT2i 相关肾损伤的早期发现、诊断和治疗。根据我国《SGLT2 抑制剂在慢性肾脏病患者中的临床应用指南》[31], 建议在启动 SGLT2i 治疗后 2~4 周内评估肾功能, 并监测血压及血容量状态。若治疗 2~4 周内 eGFR 下降幅度低于基线值的 30%, 可继续使用 SGLT2i, 但需持续监测 eGFR 变化; 若 eGFR 下降幅度达到或超过基线值的 30%, 则建议暂停治疗并排查潜在病因。未来研究需进一步探讨启动 SGLT2i 治疗后 eGFR 下降的危险因素, 并对 eGFR 下降人群的肾功能转归进行长期随访。同时, 寻找能够早期识别肾脏损伤的生物标志物将有助于优化临床决策, 降低 T2DM 患者启动 SGLT2i 治疗后发生肾损伤的风险。

参考文献

- [1] Malik, A.S., Boyko, O., Aktar, N. and Young, W.F. (2001) A Comparative Study of MR Imaging Profile of Titanium Pedicle Screws. *Acta Radiologica*, **42**, 291-293. <https://doi.org/10.1080/028418501127346846>
- [2] Hahn, K., Ejaz, A.A., Kanbay, M., Lanaspá, M.A. and Johnson, R.J. (2016) Acute Kidney Injury from SGLT2 Inhibitors: Potential Mechanisms. *Nature Reviews Nephrology*, **12**, 711-712. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.159>
- [3] Schork, A., Saynisch, J., Vosseler, A., Jaghutriz, B.A., Heyne, N., Peter, A., *et al.* (2019) Effect of SGLT2 Inhibitors on Body Composition, Fluid Status and Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Type 2 Diabetes: A Prospective Study Using Bioimpedance Spectroscopy. *Cardiovascular Diabetology*, **18**, Article No. 46. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0852-y>
- [4] Ohara, K., Masuda, T., Murakami, T., Imai, T., Yoshizawa, H., Nakagawa, S., *et al.* (2019) Effects of the Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Dapagliflozin on Fluid Distribution: A Comparison Study with Furosemide and Tolvaptan. *Nephrology*, **24**, 904-911. <https://doi.org/10.1111/nep.13552>
- [5] Masuda, T., Muto, S., Fukuda, K., Watanabe, M., Ohara, K., Koepsell, H., *et al.* (2020) Osmotic Diuresis by SGLT2 Inhibition Stimulates Vasopressin-Induced Water Reabsorption to Maintain Body Fluid Volume. *Physiological Reports*, **8**, e14360. <https://doi.org/10.14814/phy2.14360>
- [6] Škrtić, M., Yang, G.K., Perkins, B.A., Soleymanlou, N., Lytvyn, Y., von Eynatten, M., *et al.* (2014) Characterisation of Glomerular Haemodynamic Responses to SGLT2 Inhibition in Patients with Type 1 Diabetes and Renal Hyperfiltration. *Diabetologia*, **57**, 2599-2602. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3396-4>
- [7] Anders, H., Davis, J.M. and Thurau, K. (2016) Nephron Protection in Diabetic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*, **375**, 2096-2098. <https://doi.org/10.1056/nejmcibr1608564>
- [8] Kagami, S., Border, W.A., Miller, D.E., *et al.* (1994) Angiotensin II Stimulates Extracellular Matrix Protein Synthesis through Induction of Transforming Growth Factor- β Expression in Rat Glomerular Mesangial Cells. *Journal of Clinical Investigation*, **93**, 2431-2437.
- [9] Roscioni, S.S., Heerspink, H.J.L. and de Zeeuw, D. (2014) The Effect of RAAS Blockade on the Progression of Diabetic Nephropathy. *Nature Reviews Nephrology*, **10**, 77-87.
- [10] Scholtes, R.A., Muskiet, M.H.A., van Baar, M.J.B., Hesp, A.C., Greasley, P.J., Hammarstedt, A., *et al.* (2022) The Adaptive Renal Response for Volume Homeostasis during 2 Weeks of Dapagliflozin Treatment in People with Type 2 Diabetes and Preserved Renal Function on a Sodium-Controlled Diet. *Kidney International Reports*, **7**, 1084-1092. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.02.023>
- [11] Li, Y.C., Kong, J., Wei, M., Chen, Z., Liu, S.Q. and Cao, L. (2002) 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Is a Negative Endocrine Regulator of the Renin-Angiotensin System. *Journal of Clinical Investigation*, **110**, 229-238. <https://doi.org/10.1172/jci0215219>
- [12] Blau, J.E., Bauman, V., Conway, E.M., Piaggi, P., Walter, M.F., Wright, E.C., *et al.* (2018) Canagliflozin Triggers the

- FGF23/1,25-Dihydroxyvitamin D/PTH Axis in Healthy Volunteers in a Randomized Crossover Study. *JCI Insight*, **3**, e99123. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.99123>
- [13] Hawley, S.A., Ford, R.J., Smith, B.K., Gowans, G.J., Mancini, S.J., Pitt, R.D., *et al.* (2016) The Na⁺/Glucose Cotransporter Inhibitor Canagliflozin Activates AMPK by Inhibiting Mitochondrial Function and Increasing Cellular AMP Levels. *Diabetes*, **65**, 2784-2794. <https://doi.org/10.2337/db16-0058>
 - [14] O'Neill, J., Fasching, A., Pihl, L., *et al.* (2015) Acute SGLT Inhibition Normalizes O₂ Tension in the Renal Cortex but Causes Hypoxia in the Renal Medulla in Anaesthetized Control and Diabetic Rats. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **309**, F227-F234.
 - [15] Layton, A.T., Vallon, V. and Edwards, A. (2015) Modeling Oxygen Consumption in the Proximal Tubule: Effects of NHE and SGLT2 Inhibition. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **308**, F1343-F1357. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00007.2015>
 - [16] Lambers Heerspink, H.J., de Zeeuw, D., Wie, L., Leslie, B. and List, J. (2013) Dapagliflozin a Glucose-Regulating Drug with Diuretic Properties in Subjects with Type 2 Diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **15**, 853-862. <https://doi.org/10.1111/dom.12127>
 - [17] Paliege, A., Rosenberger, C., Bondke, A., Sciesielski, L., Shina, A., Heyman, S.N., *et al.* (2010) Hypoxia-Inducible Factor-2 α -Expressing Interstitial Fibroblasts Are the Only Renal Cells that Express Erythropoietin under Hypoxia-Inducible Factor Stabilization. *Kidney International*, **77**, 312-318. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.460>
 - [18] Hahn, K., Kanbay, M., Lanaspas, M.A., Johnson, R.J. and Ejaz, A.A. (2017) Serum Uric Acid and Acute Kidney Injury: A Mini Review. *Journal of Advanced Research*, **8**, 529-536. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2016.09.006>
 - [19] Roncal Jimenez, C.A., Ishimoto, T., Lanaspas, M.A., Rivard, C.J., Nakagawa, T., Ejaz, A.A., *et al.* (2014) Fructokinase Activity Mediates Dehydration-Induced Renal Injury. *Kidney International*, **86**, 294-302. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.492>
 - [20] Lanaspas, M.A., Ishimoto, T., Cicerchi, C., Tamura, Y., Roncal-Jimenez, C.A., Chen, W., *et al.* (2014) Endogenous Fructose Production and Fructokinase Activation Mediate Renal Injury in Diabetic Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **25**, 2526-2538. <https://doi.org/10.1681/asn.2013080901>
 - [21] Cirillo, P., Gersch, M.S., Mu, W., Scherer, P.M., Kim, K.M., Gesualdo, L., *et al.* (2009) Ketohexokinase-Dependent Metabolism of Fructose Induces Proinflammatory Mediators in Proximal Tubular Cells. *Journal of the American Society of Nephrology*, **20**, 545-553. <https://doi.org/10.1681/asn.2008060576>
 - [22] Nakayama, T., Kosugi, T., Gersch, M., Connor, T., Sanchez-Lozada, L.G., Lanaspas, M.A., *et al.* (2010) Dietary Fructose Causes Tubulointerstitial Injury in the Normal Rat Kidney. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **298**, F712-F720. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00433.2009>
 - [23] 花慧, 祝超瑜, 魏丽. 钠-葡萄糖转运蛋白 2 抑制剂对 2 型糖尿病患者血尿酸影响的研究进展[J]. 解放军药学报, 2023, 36(6): 551-556.
 - [24] Vasilakou, D., Karagiannis, T., Athanasiadou, E., Mainou, M., Liakos, A., Bekiari, E., *et al.* (2013) Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Internal Medicine*, **159**, 262-274. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007>
 - [25] Perlman, A., Heyman, S.N., Matok, I., Stokar, J., Muszkat, M. and Szalat, A. (2017) Acute Renal Failure with Sodium-Glucose-Cotransporter-2 Inhibitors: Analysis of the FDA Adverse Event Report System Database. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, **27**, 1108-1113. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.10.011>
 - [26] Pleros, C., Stamataki, E., Papadaki, A., Damianakis, N., Poulidaki, R., Gakiopoulou, C., *et al.* (2018) Dapagliflozin as a Cause of Acute Tubular Necrosis with Heavy Consequences: A Case Report. *CEN Case Reports*, **7**, 17-20. <https://doi.org/10.1007/s13730-017-0283-0>
 - [27] Hassani-Ardakania, K., Lipman, M.L., Laporta, D. and Yu, O.H.Y. (2019) A Case of Severe Acute Kidney Injury Exacerbated by Canagliflozin in a Patient with Type 2 Diabetes. *Case Reports in Endocrinology*, **2019**, Article 8639629. <https://doi.org/10.1155/2019/8639629>
 - [28] Bnaya, A., Itzkowitz, E., Atrash, J., Abu-Alfeilat, M. and Shavit, L. (2022) Acute Interstitial Nephritis Related to SGLT-2 Inhibitor. *Postgraduate Medical Journal*, **98**, 740-741. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-139490>
 - [29] Phadke, G., Kaushal, A., Tolan, D.R., Hahn, K., Jensen, T., Bjornstad, P., *et al.* (2020) Osmotic Nephrosis and Acute Kidney Injury Associated with SGLT2 Inhibitor Use: A Case Report. *American Journal of Kidney Diseases*, **76**, 144-147. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.01.015>
 - [30] Jain, R., Bhavatharini, N., Saravanan, T., Seshiah, V. and Jain, N. (2022) Use of Sodium-Glucose Transport Protein 2 (SGLT2) Inhibitor Remogliflozin and Possibility of Acute Kidney Injury in Type-2 Diabetes. *Cureus*, **14**, e32573. <https://doi.org/10.7759/cureus.32573>
 - [31] 《钠-葡萄糖转运体 2 抑制剂在慢性肾脏病患者临床应用的中国专家共识(2023 年版)》专家组. 钠-葡萄糖转运体 2 抑制剂在慢性肾脏病患者临床应用的中国专家共识(2023 年版) [J]. 中华肾脏病杂志, 2023, 39(11): 879-888.