



指南

开放获取

英国肾脏协会临床实践指南：钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT-2) 在成人肾病患者中的抑制作用2023更新



Alistair J. Roddick^{1,2}、Alexa Wonnacott³、David Webb⁴、Angela Watt⁵、Michael A. Watson⁵、Natalie Staplin¹、Alex Riding⁶、Eirini Lioudaki⁷、Apexa Kuverji⁸、Mohsen El Kossi⁹、Patrick Holmes¹⁰、Matt Holloway¹¹、Donald Fraser³、Chris Carvalho^{12,13}、James O. Burton¹⁴、Sunil Bhandari¹⁵、William g. Herrington^{1,2†}和Andrew H. Frankel^{16*†}

摘要

大型安慰剂对照试验证明了 SGLT-2 抑制剂的肾脏和心血管临床获益。EMPA-KIDNEY 和 DELIVER 试验的数据以及相关荟萃分析引发了对英国肾脏协会关于钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT-2) 抑制治疗成人肾病患者的临床实践指南的更新。我们提供了完整指南的总结，并强调了近期更新的依据。还考虑了 SGLT-2 抑制剂在特定疾病患者中的使用，包括 I 型糖尿病、肾移植和因心力衰竭入院的患者，以及未来研究的建议和实施的建议。指南的完整“非专业”总结作为附录提供，以确保非医疗专业人员可以访问和理解这些指南。

关键词 指南，慢性肾病，急性肾损伤，Gliflozin

[†]William g. Herrington 和 Andrew H. Frankel 对这项工作的贡献相同。

*通讯作者：

Andrew H. Frankel
a.frankel@imperial.ac.uk

¹英国牛津大学医学研究委员会人口健康研究单位

²Oxford Kidney Unit, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford, UK

³Wales Kidney Research Unit, Cardiff University, Cardiff, UK

⁴Diabetes Research Centre, College of Life Sciences, University of Leicester, Leicester, UK

⁵UKKA 患者代表, Bristol, UK

⁶Royal Free London NHS Foundation Trust, London, UK

⁷Kings College Hospital NHS Trust, London, UK

⁸John Walls Renal Unit, Glenfield Hospital, Leicester, UK

⁹Doncaster Royal Infirmary, Doncaster, UK

¹⁰Primary Care Diabetes Society, Darlington, UK

¹¹East Kent Hospitals University NHS Foundation Trust, Canterbury, UK

¹²North East London Integrated Care Board, London, UK

¹³

Clinical Effectiveness Group, Queen Mary University of London, London, UK

¹⁴英国莱斯特莱斯特大学心血管科学系

¹⁵Hull University Teaching Hospitals NHS Trust and Hull York Medical School, Hull, UK

¹⁶Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK



©作者2023。

开放获取

本文根据 Creative Commons Attribution 4.0 国际许可证获得许可，允许以任何媒介或格式使用、共享、改编、分发和复制，只要您对原作者和来源给予适当的信用，提供 Creative Commons 许可证的链接，并说明是否进行了变更。本文中的图像或其他第三方材料包含在本文的 Creative Commons 许可证中，除非材料的信用额度中另有说明。如果材料未包含在本文的 Creative Commons 许可证中，并且您的预期用途未被法律法规允许或超出允许的使用范围，您可能需要直接从版权持有人处获得许可。如需查看本许可证的副本，请访问

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>。Creative Commons 公共领域专用豁免 (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) 适用于本文中提供的数据，除非数据的信用额度中另有说明。

引言

钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT-2) 抑制剂是慢性肾病 (CKD) 管理的重要一步，多项大型随机临床试验和协作荟萃分析的证据表明，该类药物可降低广泛 CKD 患者的肾病和肾衰竭进展，而与糖尿病 (DM) 状态、肾功能水平或主要肾脏诊断无关 [1-4]。此外，SGLT-2抑制已被证明可改善具有高心血管风险的糖尿病患者和各种左心室射血分数范围的心力衰竭患者的结局 [4-6]。

除明确的疗效外，SGLT-2抑制剂已被证明是安全的，几乎没有相关风险，包括真菌感染、下肢截肢和酮症酸中毒。重要的是，严重副作用罕见，尤其是在无糖尿病的人群中 [4]。最近一项评估 CKD 风险和获益平衡的荟萃分析表明，在研究人群中，SGLT-2抑制在肾病进展、心血管死亡或因心力衰竭住院以及急性肾损伤方面的绝对获益显著超过任何相关风险 (图1)。1) [4]。

鉴于这些发现，需要为这类药物的使用提供实际和实用的指导，以便在临床实践中快速、有效和安全地实施。2021年，英国肾脏协会 (UKKA) 临床实践指南：成人肾病患者中的 SGLT-2 抑制工作组发布了关于成人肾病患者使用 SGLT-2 抑制剂的临床实践指南，以促进这一进程，重点关注 SGLT-2 抑制疗效和安全性的相关大规模随机证据。该2023指南根据以下新证据提出了更新的建议：

近

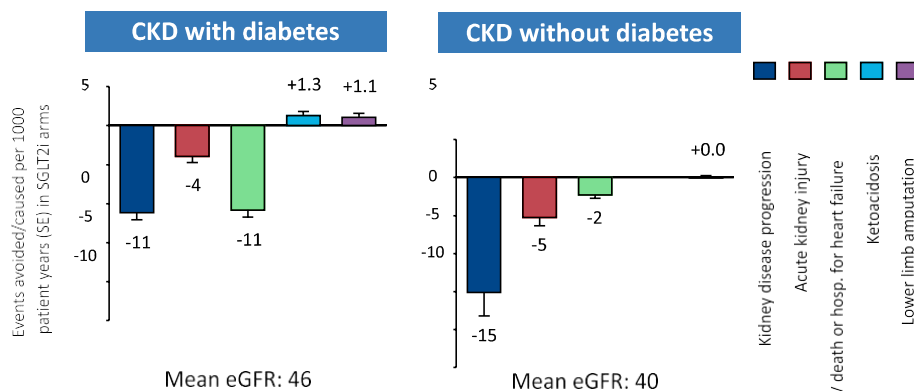
期 DELIVER 和 EMPA-肾脏试验 [3,7]。本指南的目的是：(i) 为 CKD 患者使用 SGLT-2 抑制剂提供指导，重点关注改变肾病进展风险的可能性；(ii) 支持在 CKD 患者的临床实践中安全实施 SGLT-2 抑制剂。

指导原则结构

本手稿概述了指导原则中提出的建议及相关依据。有关 SGLT-2 抑制疗效和安全性证据的更多信息，请参见完整的指导原则文件、许可信息、病假指南和完整的指导原则总结。完整的指导原则文件作为补充附录提供。指南工作组提供了四种类型的建议：(i) 使用（应向谁提供 SGLT-2 抑制）；(ii) 实施（应如何使用 SGLT-2 抑制）；(iii) 研究（正在进行的临床不确定性领域）；和 (iv) 稽查（如何证明实施的有效性）。

本指导原则中的使用建议和实施建议根据 UKKA 推荐的两级分级系统进行分级（表1）。在整个指南中，我们使用术语“建议”，其中建议是基于1级证据，“建议”是基于2级证据。研究建议未分级，我们仅对有1级证据的建议提供稽查建议。

在本手稿中，我们分别提供了在糖尿病患者和非糖尿病患者中使用 SGLT-2 抑制剂的建议，以承认现有证据量的差异（表2）。我们还提供了在实践中实施 SGLT-2 抑制的建议，重点是安全性



1根据13项大型 SGLT-2 抑制随机临床试验估计 SGLT-2 抑制对伴或不伴糖尿病的 CKD 患者的绝对获益和风险（改编自 [4]）。CKD—慢性肾病。eGFR—估计的肾小球滤过率。SE—标准误。SGLT-2i—钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂。在 Creative Commons CC-BY 许可证下许可的图形

-15
-20
-25

表1英国肾脏协会的推荐强度和证据质量分级系统

证据等级	证据质量
<ul style="list-style-type: none"> • 1级建议是强烈建议做（或不做）某事，大多数（如果不是所有）患者的获益明显超过风险（或反之亦然）（即建议） • 2级建议是较弱的建议，风险和获益更接近平衡或更不确定（即糖摄入） 	<ul style="list-style-type: none"> • A级证据是指来自性能良好的随机对照试验的一致结果的高质量证据，或来自其他类型的大量证据 • B级证据是指来自随机试验的中等质量证据，这些试验在实施上存在严重缺陷、不一致、间接性、估计不精确、报告偏倚或这些限制的某些组合，或来自具有特殊强度的其他研究设计 • C级证据是指来自观察性研究或具有几个非常严重局限性的对照试验的低质量证据 • D级证据仅基于病例研究或专家意见

表2使用建议总结

使用建议		等级
2型糖尿病患者		
1	我们建议在慢性肾病和2型糖尿病患者中启动 SGLT-2 抑制，不考虑原发性肾脏疾病， ^a 对于以下4种临床情况中的任何一种： a) eGFR 为20-45 mL/min/1.73 m ² b) eGFR > 45 mL/min/1.73m ² 且尿蛋白与肌酐比值 (uACR)≥25 mg/mmol ^b c) 症状性心力衰竭，不考虑射血分数 d) 确诊冠状动脉疾病	1A
2	我们建议启动 SGLT-2 抑制，以改变心血管风险并减缓患者的肾功能下降速度 eGFR > 45–60 mL/min/1.73m ² 且uACR < 25 mg/mmol时，对血糖控制的影响有限	2B
3	我们建议临床医生考虑在 eGFR 低于20 mL/min/1.73m ² 的患者中启动 SGLT-2 抑制，以减缓肾病	2B
无 DM 的人群		
1	我们建议在慢性肾病患者中启动 SGLT-2 抑制治疗，不考虑原发性肾病， ^a 1A 以下临床情况： (a) eGFR≥20 mL/min/1.73m ² 且尿蛋白与肌酐比值 (uACR)≥25 mg/mmol ^b (b) 症状性心力衰竭，不考虑射血分数	1A
2	我们建议在 eGFR 为20-45 mL/min/1.73m ² 的患者中开始 SGLT-2 抑制以减缓肾功能下降的速度和uACR < 25 mg/mmol ^b	1B
3	我们建议临床医生考虑在 eGFR 低于20 mL/min/1.73m ² 的患者中启动 SGLT-2 抑制，以减缓肾病	2B

^a 不包括多囊肾、1型糖尿病或肾移植患者

^b 认为尿蛋白/肌酐比值 35 mg/mmol 相当

考虑因素（表3）。最后，我们讨论了 SGLT-2 抑制在特别关注人群中的使用和实施：1型糖尿病患者、肾移植受者和急性失代偿性心力衰竭患者（表3）。研究报告详见表4，稽查报告见表5。关于 SGLT-2 抑制使用的更多信息，包括英国许可总结和指南的完整概述，请参见完整文件。

本指南中的建议得到了相关 SGLT-2 抑制剂随机对照试验的一系列系统性文献检索的支持，涵盖的时间段为从数据库创建至2022年09月05日。合格研究为 SGLT-2 抑制剂与安慰剂、活性对照药物或对照药物的平行组随机对照试验，不包括分期

项研究、健康志愿者研究和非英语报告。试验进一步细分为大型安慰剂对照试验和关注的亚组。关于检索方法的完整详细信息见完整指南文件（补充附录）。致谢部分和完整的指南文本提供了更多关于用于得出建议的方法的信息。

2型糖尿病患者使用 SGLT-2 抑制剂的建议

由于 SGLT-2 抑制剂对肾脏结局（CKD和急性肾损伤（AKI））和心血管风险的益处：

1. 我们建议在慢性肾病和2型糖尿病患者中启动 SGLT-2 抑制，

表3 实施建议总结

实施建议		等级
有或无 DM 的人群（1型除外）		
1	我们建议使用已证实对其给定适应症有效的 SGLT-2 抑制剂	1A
2	我们建议使用临床上适当的单药肾素-血管紧张素系统 (RAS) 阻断联合 SGLT-2 抑制，1A 任何有 RAS 阻断指征且可耐受的情况	1A
3	我们建议遵循使用 uACR 筛查白蛋白尿的 NICE 指南 (NICE NG203)。我们认识到更多的实用性在当地改善 uACR 测量的情况下，识别肾病进展风险的方法可能是必要的	2C
4	我们建议 SGLT-2 抑制可持续至需要透析或肾移植	1A
5	我们建议可以考虑 SGLT-2 抑制与盐皮质激素受体拮抗剂 (MRA) 联合处方，其中单独标明	2B
6	我们认为 SGLT-2 抑制对肾脏疾病进展或心力衰竭住院风险的有益作用可能是类效应	2B
糖尿病酮症酸中毒		
1	我们建议 I 型 DM 患者应在糖尿病团队的严格指导下启动 SGLT-2 抑制剂	1C
2	我们建议 2 型 DM 患者发生糖尿病酮症酸中毒 (DKA; 定义见补充材料的表 5a.1) 的风险更高附录) 与糖尿病团队讨论后，应慎用 SGLT-2 抑制剂	1C
3	我们建议个体发生 DKA 时停用 SGLT-2 抑制剂	1A
4	我们建议，在 DKA 发作后，如果确定了明确的促成因素，应进行讨论与人员和临床团队一起确定重新引入 SGLT-2 抑制剂的获益是否超过风险	2D
5	当开始使用 SGLT-2 抑制剂时，我们建议应告知个体 DKA 的体征和症状，并指导个体暂时停用 SGLT-2 抑制剂，并在出现症状时立即就医	1C
6	我们建议在开始使用 SGLT-2 抑制剂时，始终提供关于病假指导的建议，并在每次药物审查	1C
7	我们建议，应建议服用 SGLT-2 抑制剂的个体不要遵循生酮饮食	2C
8	我们建议，对于选择间歇性禁食的患者（例如，斋月），尤其是接受利尿剂治疗的老年患者或患有 CKD，考虑在禁食期间停用 SGLT-2 抑制剂，如果不合适，应进行糖尿病酮体检测	2D
低血糖		
1	我们建议在开始使用 SGLT-2 抑制剂时考虑降低胰岛素/磺酰脲类/氯茴苯酸类的剂量，以减少低血糖风险	1C
2	我们建议正在使用 SU（如格列齐特）或 meglitinides（如瑞格列奈）的患者在开始使用 SGLT-2 抑制剂时当 HbA1c < 58 mmol/mol 且 eGFR > 45 mL/min/1.73m ² 时，考虑将 SU 或 meglitinide 的剂量降低 50%，以降低低血糖风险	1C
3	我们建议使用胰岛素的患者在 HbA1c < 58 mmol/mol 和 eGFR > 45 mL/min/1.73m ² 时开始使用 SGLT-2 抑制剂，考虑将胰岛素剂量降低 20%，以避免低血糖	1C
4	我们建议，当仅使用二甲双胍 ± 吡格列酮 ± DPP-4i/格列汀或 GLP-1 受体 1C 的患者开始使用 SGLT-2 抑制剂时激动剂治疗，无需调整剂量	1C
急性肾损伤、低血容量症和钾		
1	我们建议开始接受 SGLT-2 抑制剂治疗的个体通常不需要早期评估肾功能或血清 1C 开始治疗后的钾	1C
2	我们建议，如果个体在开始 SGLT-2 抑制剂治疗后的前几周内进行了肾功能评估，应在预期药物作用的背景下谨慎解释 eGFR 下降，以避免不必要的治疗中止	2B
3	我们建议向接受利尿剂治疗的个体咨询低血容量症的症状，并建议其在出现 2B 时就医开始 SGLT-2 抑制后出现任何此类症状	2B
4	我们建议临床医生考虑早期临床审查，并在适当时降低个体的利尿剂或抗高血压药物剂量他们认为低血容量症风险较高	2C
5	我们建议在急性疾病期间暂时停用 SGLT-2 抑制剂（参见 sup- 阑尾）	1C
周围血管疾病和截肢风险		
1	我们建议在存在活动性足部疾病（感染、溃疡和缺血）以及在使用 SGLT-2 抑制剂时发生足部并发症的患者暂停治疗	2B
2	我们建议采取共同的决策方法，就治疗的风险和益处以及重要性进行适当的咨询的常规预防性足部护理措施： • 截肢高风险个体（既往截肢、现有 PVD、周围神经病变） • 治疗后重新开始 SGLT-2 抑制剂治疗，服用 SGLT-2 抑制剂后发生的足部并发症得到满意缓解	2B

表3 (续)

实施建议

骨折风险	
1	在接受 SGLT-2 抑制剂治疗的 CKD 患者中，我们建议根据 CKD 分期适当监测骨参数，包括钙、磷和PTH（见NICE NG203） 2D
多病和虚弱	
1	我们建议一种考虑虚弱和多种疾病（如适用）的护理方法。这可能包括： • 确立个人的目标、价值观和优先顺序 • 考虑疾病和治疗负担的平衡（例如，预期寿命有限或虚弱人群的预后获益） • 同意个体化管理计划 2D
霉菌性生殖器感染和福尼尔坏疽	
1	我们建议在开始 SGLT-2 抑制剂治疗前，向所有患者咨询霉菌性生殖器感染的风险 1D
2	我们建议向所有人提供自我护理咨询，以保持有良好的生殖器卫生 1C
3	我们建议向所有患者咨询霉菌性生殖器感染的症状以及如何寻求帮助，包括自我管理 1D
4	我们建议，对于有复发性霉菌性生殖器感染史且接受 SGLT-2 抑制治疗的个体，应考虑提供预防性抗真菌治疗，应在治疗6个月后有临床指征时更早进行审查 2D
5	我们建议在霉菌性生殖器感染的治疗过程中可继续 SGLT-2 抑制剂治疗 2D
6	我们强调了特定的 MHRA 警告，并建议向所有患者咨询 Fournier 坏疽的症状，并建议停用 SGLT-2 抑制剂，如果出现此类症状，寻求紧急帮助 2D
尿路感染	
1	我们建议在治疗急性肾盂肾炎或尿脓毒症时暂时停用 SGLT-2 抑制剂（见补充附录第5a.1.2节中的病假指南） 1C
儿童、妊娠和哺乳	
1	我们建议在受孕前告知所有有生育能力的女性妊娠期间使用 SGLT-2 抑制剂的风险 2D
2	我们建议在计划、怀疑或确认妊娠后停止 SGLT-2 抑制剂治疗 2D
3	我们建议 SGLT-2 抑制剂不用于哺乳期女性 2D
1型糖尿病患者	
1	我们建议I型 DM 患者启动 SGLT-2 抑制剂治疗，只有在糖尿病团队的严格指导下 1C
2	我们建议考虑将I型 DM 患者转诊至糖尿病专家团队，如果他们的eGFR≥20 mL/min/1.73m ² 且uACR≥25 mg/mmol，尽管正在接受最大耐受剂量的ACEi/ARB，但仍考虑使用 SGLT-2 抑制剂 2C
3	我们建议对所有开始使用 SGLT-2 抑制剂的I型 DM 患者进行酮体监测，建议监测DKA的体征和症状，如果出现任何这些症状或酮体水平 > 0.6 mmol/L，应立即就医 1B
肾脏移植受体	
1	目前没有足够的安全性和疗效证据为 SGLT-2 抑制剂在肾移植功能正常患者中的使用提供建议 -
2	应通过多学科讨论评价肾移植受体使用 SGLT-2 抑制剂治疗糖尿病的情况 2D
急性失代偿性心力衰竭	
1	我们建议伴急性失代偿性心力衰竭的CKD(eGFR≥20 mL/min/1.73m ²) 患者开始 SGLT-2 抑制治疗 2B

针对以下4种临床情况（1A级）的任何一种，对原发性肾脏疾病*进行的检查：

- (a) eGFR 为20-45 mL/min/1.73 m²
- (b) eGFR > 45 mL/min/1.73m²且尿白蛋白与肌酐比值 (uACR)≥25 mg/mmol†
- (c) 症状性心力衰竭，与射血分数无关

(d) 确诊的冠状动脉疾病

*不包括多囊肾、1型糖尿病或肾移植患者
†尿蛋白/肌酐比值为 35 mg/mmol 可视为相当

依据
CRENDENCE、DAPA-CKD和 EMPA-肾脏一致表明 SGLT-2 抑制显著

表4临床研究建议

有或无2型糖尿病的人群

我们建议进行进一步研究，尽可能包括随机试验，以明确确定：

1	SGLT-2抑制对多囊肾病患者心脏和肾脏结局的影响
2	SGLT-2抑制对肾移植功能正常患者肾脏结局的安全性、心血管和肾脏影响（见补充附录第 7b 节）
3	SGLT-2抑制在透析患者中的药代动力学、心血管效应和残余肾功能保护作用
4	在 CKD 患者中，在 SGLT-2 抑制基础上加用 MRA 的安全性和疗效（尤其是已证实心血管和肾脏相关获益的非甾体类MRA）
5	在 CKD 患者中联合使用 SGLT-2 抑制剂与胰高血糖素样肽-1(GLP-1) 受体激动剂的安全性和疗效
6	SGLT-2抑制在 CKD 中的详细成本效益分析，考虑了整个 eGFR 和 uACR 类别的影响
骨折风险	
1	确立 SGLT-2 抑制对 CKD 骨矿盐疾病 (CKD-MBD) 发生和进展的任何长期影响
2	确定 SGLT-2 抑制是否会改变噻唑烷二酮类药物引起的骨质疏松风险
多病和虚弱	
1	未来在 CKD 患者中使用 SGLT-2 抑制剂的试验，寻求将包容性扩展至高龄和多病状态的患者
1型糖尿病患者	
1	确定 SGLT-2 抑制剂的心血管和肾脏获益是否扩展至1型 DM 患者
2	确定 SGLT-2 抑制剂在1型 DM 和慢性肾病患者中的安全性
肾脏移植受体	
1	为移植受者生成可靠的随机试验证据是一项关键研究建议
急性失代偿性心力衰竭	
1	旨在评估 ADHF 患者硬临床结局的大型随机、安慰剂对照临床试验

表5稽查建议

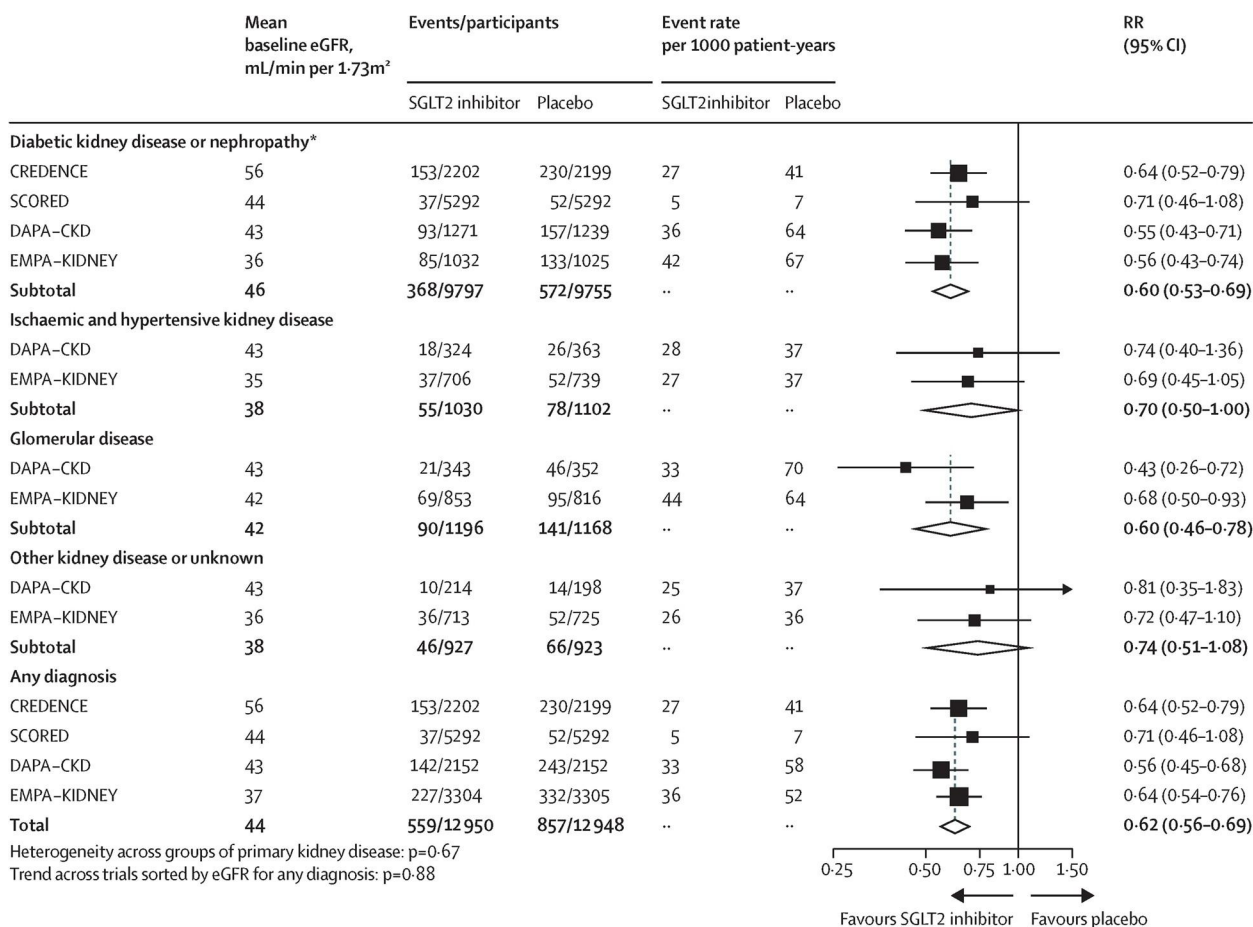
我们提出以下稽查措施，重点关注由稳健随机证据支持的指南：

1	具有每种I级使用建议的人群比例处方了 SGLT-2种抑制剂（探索不用于指导质量改进项目的原因）
2	接受 SGLT-2 抑制剂但未伴随 RAS 阻断的患者比例
3	接受 SGLT-2 抑制剂治疗且有提供病假指导证据的 CKD 患者比例
4	在急性疾病期间停用 SGLT-2 抑制剂的 CKD 患者比例，以及在恢复后适当重新开始治疗的比例
5	使用胰岛素/SU 且HbA1c<58 mmol/mol和eGFR>45 mL/min/1.73m ² 的患者比例，在开始 SGLT-2 抑制剂治疗时适当降低其治疗

重要的是，可降低广泛 CKD 患者的 CKD 进展风险，包括糖尿病肾病和非糖尿病病因肾病患者 [1-4]。SGLT-2 抑制剂还可降低急性肾损伤和心血管疾病的风险 [4,5]。受试者入组时肾小球滤过率 (eGFR) 估计值降至 20 mL/min/1.73 m²，且

无

证据表明 SGLT-2 抑制对肾脏疾病进展或心血管风险的有益作用在研究的 eGFR 范围内减弱 [4]。在 EMPA-KIDNEY 中，入组 eGFR 为20-45 mL/min/1.73m²的受试者，不考虑 uACR，或 eGFR > 45 mL/min/1.73m² 且 uACR≥23 mg/mmol[3]。EMPA-KIDNEY 和 DAPA-CKD 均证实



2SGLT-2 抑制对原发性肾脏疾病诊断的肾脏疾病进展的影响 (改编自 [4])。*不包括SCORED (未正式评估原发性肾病) 的糖尿病肾病或肾病亚组的 RR 为 0.59(95%CI 0.52-0.68)。在 Creative Commons CC-BY 许可证下许可的图形

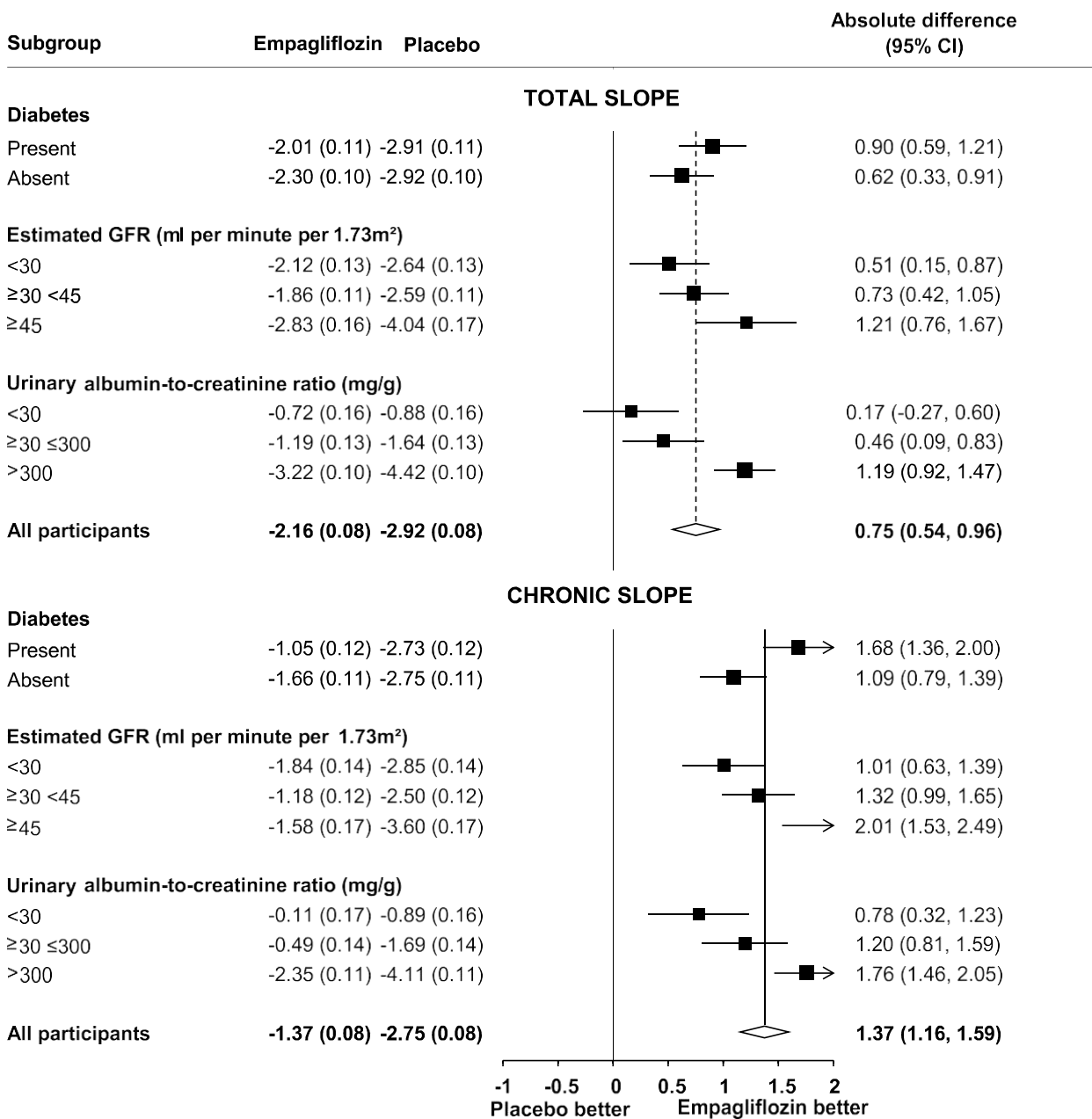
无论按糖尿病肾病、缺血性和高血压肾病以及肾小球疾病细分的原发性肾脏诊断如何，均有一致的获益 (图 1)。2) [1,3,4]。在非白蛋白尿性肾病中，EMPA-kidney 中 eGFR 斜率分析的数据显示，eGFR 下降率的降低幅度预计将转化为 CKD 进展的平均降低 (图 1)。3)，EMPEROR-REDUCED、EMPEROR-PRESERVED、DAPA-HF 和输送 [3,8-12]。因此，我们提供了 1A 级推荐，用于 eGFR 20-45 mL/min/1.73m² 或 eGFR≥45 mL/min/1.73m²和uACR≥25 mg/mmol 的人群。请注意，uACR的 25 mg/mmol 阈值是根据实际情况选择的，因为与 CKD 试验中常用的临界值 23 mg/mmol 相比，预计该值更容易让执业临床医生回忆。

在症状性心力衰竭患者中进行的5项 SGLT-2 抑制剂试验的一致结果

证

实 SGLT-2 抑制可降低该人群的心血管死亡或因心力衰竭住院的风险 [4,6,7,11-14]。这些结果已在射血分数降低和之前存在射血分数的患者以及近期因心力衰竭恶化住院的患者中得到证实 [7,12,14]。没有证据表明 SGLT-2 抑制的心脏获益会因糖尿病状态或 eGFR 而改变 [4]。在 CKD 人群中，CREDESCENCE、SCORED和 DAPA-CKD 研究显示 SGLT-2 抑制可降低心血管死亡或因心力衰竭住院 [1,2,15]。全部证据表明，与安慰剂相比，接受 SGLT-2 抑制治疗的患者的这些结果降低了约四分之一 [4]。因此，我们为 CKD 患者提供 1A 级推荐用于该适应症。既往患有冠状动脉疾病的患者发生重大心血管不良事件 (MACE) 和心力衰竭的风险较高，根据所有证据将其纳入本建议中 [5]。

Mean annual rate of change in estimated GFR
(ml per minute per 1.73m² per year)



3按关键亚组显示的恩格列净与安慰剂对 EMPA-KIDNEY 中 eGFR 下降率的影响 (改编自 [3])。eGFR (mL/min/1.73 m²/年) 从基线到最终随访访视 (总斜率) 和从2个月到最终随访访视 (慢性斜率) 的平均年变化率。强调长期 (即慢性斜率), 因为其他数据已证实开始 SGLT2 抑制剂治疗时的急性 eGFR 负下降在停药后逆转, 这在总斜率分析中未考虑。这在研究短期 (例如2年) 肾病进展缓慢的患者时尤其重要, 在此期间进展可能低于 eGFR 急性负下降 (uACR < 30 mg/g组也是如此)。图根据CC BY-ND 4.0国际许可证获得许可

2. 我们建议在eGFR > 45–60 mL/min/1.73m²和uACR < 25 mg/mmol的人群中开始 SGLT-2 抑制以改变心血管风险和减缓肾功能下降速率，对血糖控制的再血糖控制作用将有限（2B级）。

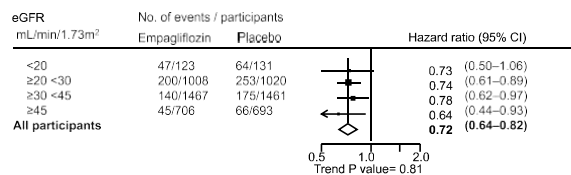
依据

SGLT-2 抑制的大型随机临床试验的荟萃分析表明，无论试验水平的平均 eGFR 如何，均存在 SGLT-2 抑制的心血管获益，尤其是降低心血管死亡或因心力衰竭住院的风险 [4]。在单项试验中，eGFR 也未改变 SGLT-2 抑制在减缓肾病进展方面的获益 [1–3]。来自心力衰竭和 CKD 试验的 eGFR 斜率分析一致证明，接受 SGLT-2 抑制治疗的人群，包括那些没有明显白蛋白尿的人群，肾功能下降率降低，如 EMPA-kidney 所示（图1）。3） [3,8–12]。EMPEROR-REDUCED、EMPEROR-PRESERVED、DAPA-HF 和 DELIVER 所有显示与安慰剂相比，使用 SGLT-2 抑制剂后肾功能下降率降低，而在 EMPEROR-REDUCED 研究中，在存在和不存在 CKD 的情况下以及在白蛋白尿范围内均存在 eGFR 下降率降低 [8–12]。因此，虽然未在随机试验中对该人群进行直接研究，但有间接证据支持该组中心血管风险降低和肾脏功能下降率降低，为此我们提供了 2B 级建议。

3. 我们建议临床医生考虑在 eGFR 低于 20 mL/min/1.73m²的人群中启动 SGLT-2 抑制，以减缓肾病进展（2B级）

依据

在 CKD 人群中进行的 SGLT-2 抑制临床试验显示，SGLT-2抑制持续至开始肾脏替代治疗，间接证据支持在该人群中使用 SGLT-2 抑制剂 [1–3]。再者，EMPA-KIDNEY的数据表明，在eGFR < 20 mL/min/1.73m²的人群中，SGLT-2抑制在肾病进展方面的益处并没有减弱 (4)。数据未表明 SGLT-2 抑制的肾脏获益开始减弱至 eGFR 15 mL/min/1.73m²，eGFR 极低的患者风险特别高（图1）。4）。我们



4

按基线 eGFR 显示的恩格列净与安慰剂对 EMPA-肾脏主要结局的影响（事后分析）。

EMPA-肾脏未发表数据的事后分析

因此，为eGFR < 20 mL/min/1.73m²的人群提供 2B 使用建议。

在非糖尿病人群中使用 SGLT-2 抑制剂的建议

1. 我们建议慢性肾病患者（不考虑原发性肾病）在以下任何临床情况下（1A级）开始 SGLT-2 抑制治疗*：
 - a. eGFR ≥ 20 mL/min/1.73m²且尿白蛋白与肌酐比值 (uACR) ≥ 25 mg/mmol†
 - b. 症状性心力衰竭，与射血分数无关

*不包括多囊肾、1型糖尿病或肾移植患者

†尿蛋白/肌酐比值为 35 mg/mmol 可视为相当

依据

SGLT-2 抑制已被证明对广泛人群中的白蛋白尿慢性肾病患者有效，包括患有和未患有2型糖尿病的患者，eGFR 降低至20 mL/min/1.73m² [1–4]。CKD 试验和所有 SGLT-2 抑制剂试验的荟萃分析表明，存在或不存在糖尿病不会改变 SGLT-2 抑制对肾脏的益处 [4]。此外，DAPA-CKD 和 EMPA-KIDNEY 均表明无论原发性肾脏疾病如何，均具有持续获益，且在猴肾小球疾病中观察到获益。

严重程度大于糖尿病肾病 [1,3,4]。

DAPA-HF 和 EMPEROR-reduced 试验已证实，SGLT-2 抑制可降低已确诊的稳定症状性射血分数降低型心力衰竭 (HFrEF) 患者因心力衰竭而住院的风险，具有相对效应

在有和无 DM 的人群中相似 [11,13]。EMPEROR-PRESERVED和 DELIVER 的数据证实了射血分数保留型心力衰竭 (HFpEF) 患者 (包括无 DM 的患者) 在心力衰竭并发症方面的获益 [7,12]。4项大型试验招募了相当大比例的 CKD 患者, eGFR水平中度降低似乎未改变心脏获益 [4,6]。因此, 我们建议在eGFR≥20 mL/min/1.73m²且uACR≥25 mg/mmol的无 DM 人群或有症状性心力衰竭的人群中使用 SGLT-2 抑制 1A 级。请注意, uACR的 25 mg/mmol 阈值是根据实际情况选择的, 因为预期该值更容易回忆实践

临床医生的临界值低于 CKD 试验中常用的临界值23 mg/mmol。

- 我们建议在 eGFR 为20-45 mL/min/1.73 m²且uACR < 25 mg/mmol* (1B级) 的人群中开始 SGLT-2 抑制以减缓肾功能下降的速度

*认为尿蛋白/肌酐比值 35 mg/mmol 等效。

依据

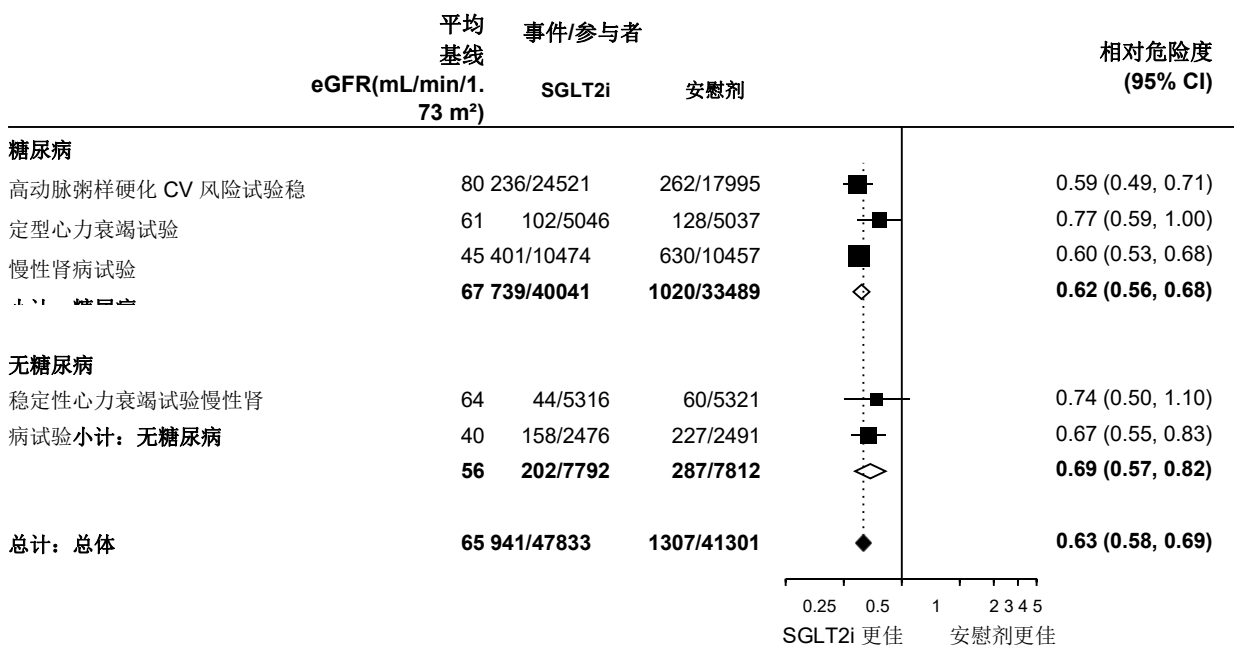
在无 DM 的 CKD 患者中确定了 SGLT-2 抑制的极佳安全性特征

近

5000 例 此类患者来自 DAPA-CKD 和 EMPA-KIDNEY[1,3]。DAPA-CKD和 EMPA-肾

在有和无糖尿病的人群中证明了 eGFR 范围内对肾病进展的有益作用 [4](5)。此外, EMPA-KIDNEY还显示, 在无白蛋白尿的人群中, A1水平白蛋白尿 (< 30 mg/g) 受试者的肾功能下降率 (慢性 eGFR 斜率) 每年降低0.78 mL/min/1.73m²至每年-0.11 mL/min/1.73m², A2水平受试者每年降低1.20 mL/min/1.73m²(30-299 mg/g; 3)[3]。预计这种绝对获益可转化为有临床意义的肾病进展减少, 即使在基线时白蛋白尿较低的人群中也是如此。在开始时白蛋白尿水平较低和 eGFR 较低的患者中, 如果在数年内使用, 对 eGFR 下降的此类影响可转化为肾衰竭发作延迟。此外, 已证明 SGLT-2 抑制可降低 AKI 风险和心血管风险 [4], 以及因任何原因住院 [3]。鉴于 SGLT-2 抑制在该人群中的明显获益程度和可靠的安全性特征,

我们为 该声明提供了1级建议。然而, 目前只有 EMPA-KIDNEY 提供了该人群的直接证据, 进一步支持证据来自 eGFR 斜率



糖尿病状态的异质性: p = 0.31

5各人群中 SGLT-2 抑制剂对肾脏疾病进展的影响 (改编自 [4])。定义肾脏疾病进展 eGFR 自随机化、肾衰竭或肾衰竭死亡持续下降≥50%。SOLOIST-WHF的数据不可用。在 Creative Commons CC-BY 许可证下许可的图形

心力衰竭试验（即 B 级证据）。该组的成本效益分析将提供有价值的额外信息。

- 我们建议临床医生考虑对 eGFR 低于 20 mL/min/1.73m² 的患者开始 SGLT-2 抑制，以减缓肾病进展（2B级）

依据

在 CKD 患者中进行的4项 SGLT-2 抑制临床试验中有2项入组了非糖尿病患者（DAPA-CKD 和 EMPA-KIDNEY），在两项试验中，SGLT-2抑制均持续低于 eGFR 20 mL/min/1.73m²，无不良事件增加的证据 [1,3]。在 EMPA-KIDNEY 中，超过一半的参与者没有糖尿病，SGLT-2抑制被证明在整个 eGFR 范围内具有一致的相对益处，包括在 eGFR < 20 mL/min/1.73m² 的人群中 [4][3]。考虑到 eGFR 较低的患者进展为肾衰竭的风险较高，无论糖尿病状态如何，该人群的绝对获益可能相当大。因此，我们为 eGFR < 20 mL/min/1.73m² 的无2型 DM 患者提供了开始使用 SGLT-2 抑制剂的 2B 级建议。

在2型糖尿病患者或非2型糖尿病患者中的实施建议

- 我们建议使用 SGLT-2 抑制剂证明其对给定适应症的治疗效（1A级）。

依据

政府监管机构审查随机试验的数据，并通过监管检查评估其可靠性。因此，监管许可证/适应症提供了 SGLT-2 抑制剂在给定用途下产生疗效和安全性确定性证据的关键指南。因此，我们建议尽可能根据这些许可的适应症选择 SGLT-2 抑制剂（总结见补充附录第4节）。

- 我们建议临床上适当的单药肾素-血管紧张素系统 (RAS) 阻断联合 SGLT-2 抑制，无论 RAS 阻断是否适用和耐受（1A级）

依据

这些临床实践指南涉及在 CKD 患者中使用 SGLT-2 抑制剂。标准品

多

种形式 CKD 的治疗是使用 RAS 阻滞剂 [16,17]，有明确证据表明对糖尿病肾病有益 [18,19]。所有 CREDENCE 参与者均接受稳定的最大耐受 RAS 阻断 [2]，97%的 DAPA-CKD 参与者 [1] 和85%的 EMPA-KIDNEY 参与者 [3] 也接受这种治疗。因此，我们提供了 1A 级建议，处方 RAS 阻断，并确保在使用任何 SGLT-2 抑制剂的同时进行临床适当给药。请注意，有人提出，从机制上讲，SGLT-2抑制可能具有激活 RAS 的潜力 [20]。然而，在高动脉粥样硬化心血管风险的2型 DM 患者中进行的大型试验已被合并荟萃分析中，并提出以下假设：SGLT-2 抑制剂对肾脏疾病进展的获益可扩展至未接受 RAS 阻断的2型 DM 患者 [21]。EMPA-KIDNEY中恩格列净对按使用 RAS 抑制分层的主要复合结局的作用缺乏异质性，进一步支持该假设 [3]。

请注意，我们建议使用单药 RAS 阻断，因为已发现联合治疗（即，血管紧张素转换酶抑制剂 [ACEi] + 血管紧张素受体阻滞剂 [ARB] 双重阻断）可增加严重高钾血症或急性肾损伤的风险，但尚未证明其可显著减缓 CKD 进展 [22]。

- 我们建议遵循使用 uACR 筛查白蛋白尿的 NICE 指南 (NICE NG203)。我们认识到，在当地获得 uACR 测量结果改善（2C级）的同时，可能需要更实用的方法来识别肾病进展的风险。

依据

许多因素可导致白蛋白一过性升高（包括尿路感染、运动和月经），因此，英国国家卫生与保健优化研究所 (NICE)[23] 和其他国际指南小组 [24] 建议，如果单个 uACR 结果在 3-69 mg/mmol 之间，则应在3个月内进行重复检测。清晨样本由于减少了运动状态和运动的影响而提供了一些优势 [25]，但如果不可用，随机抽样仍然可以提供每日总白蛋白尿的可靠指标 [26]。uACR值≥70 mg/mmol通常不需要进一步确认，因为这与临床显著蛋白尿一致 [27]。

我们同意 NICE CKD 指南中的声明，即不应使用试剂条和蛋白/肌酐比值测量值进行定量

蛋白尿 [23]。大规模荟萃分析和其他观察性数据表明，使用试剂条的试纸值既不敏感，也没有足够的特异性来准确预测uACR[28]。然而，我们认识到，在英国的某些地区可能不会定期进行 uACR 检测，可能需要使用当地风险评估方法来确保对风险患者提供 SGLT-2 抑制。

4. 我们建议 SGLT-2 抑制可持续至需要透析或肾移植（1A级）。

依据

来自 CKD 试验的数据包括数百名 eGFR 低于 20 mL/min/1.73m²[1–3] 的参与者。在这些试验中继续使用 SGLT-2 抑制剂，直至需要透析或肾移植，已证实获益超过任何危害。在亚组分析中，基线 eGFR 未调节肾脏获益。在人群水平上，eGFR 较低的患者发生肾衰竭的绝对风险最高，因此最有可能获益（按绝对值）。

5. 我们建议可以考虑 SGLT-2 抑制与 MRA 的共同处方，其中每个都有单独的指征（2B级）。

依据

在非 CKD 人群中进行的 SGLT-2 抑制剂的亚组分析表明，在 MRA 与 SGLT-2 抑制剂共同处方的人群中，心脏和肾脏获益可能得以维持，使用 SGLT-2 抑制剂不会增加高钾血症的风险 [6,14,29–34]。CREDESCENCE、DAPA-CKD 和 EMPA-肾脏提供了可靠的证据，证明 SGLT-2 抑制通常不会导致 CKD 人群发生高钾血症 [1–3]。因此，我们提供了 2B 级建议，MRA 可与 SGLT-2 抑制剂联合使用。请注意，关于如何监测 MRA 患者 eGFR 和钾变化的指南不在本指南的范围内。

6. 我们认为 SGLT-2 抑制对肾脏疾病进展或心力衰竭住院风险的有益作用可能是类效应（2B级）

依据

我们建议使用 SGLT-2 抑制剂，其对给定适应症的疗效已得到证实，但由于更多的大型试验报告了在重叠人群中检测可用 SGLT-2 抑制剂的结果，因此

越

来越明显的是，单个分子之间的任何差异似乎不会对临床疗效产生较大差异。例如，CREDESCENCE（卡格列净）、DAPA-CKD（达格列净）和 EMPA-KIDNEY（恩格列净）报告了其各自的肾病进展结局的相对风险降低，在其各自的（亚）2 型 DM 人群中相似 [1–4,35]。CKD 试验中对心血管死亡或因心力衰竭住院的有益作用与所有 SGLT-2 抑制剂试验的总体证据一致，包括心力衰竭特定人群 [4]。同样，HFpEF 试验 DAPA-HF（达格列净）和 EMPEROR-REDUCED（恩格列净）[11,13] 以及 HFpEF 试验 DELIVER（达格列净）和 EMPEROR-PRESERVED（恩格列净）[7,12] 具有相似的设计，并且总体和亚组间的主要和次要评估结果非常一致 [6]。

关键心血管安全性试验中主要不良心血管事件 (MACE) 的相对风险降低

[36] 和 CKD 特殊人群试验之间也无统计学差异 [1,15]。荟萃分析证明，SGLT-2 抑制在心血管和肾脏获益方面具有一致获益，且不存在明显的类别异质性和糖尿病状态分层 [4,5]。我们认为，与其他 SGLT-2 抑制剂试验相比，恩格列净对 EMPA-REG 结局中心血管死亡的影响更大 [37]，对 DAPA-CKD 中非心血管死亡的影响更大 [5,38]，更有可能是偶然事件或由不同 SGLT-2 抑制剂生物学作用的微小差异以外的因素引起。因此，我们认为越来越多的证据表明，SGLT-2 抑制的心脏和肾脏获益代表了类效应。

然而，应该注意的是，SGLT-2 抑制剂的受体选择性不同，当使用也有意义地抑制肠道 SGLT-1 的 SGLT-2 抑制剂（例如，sotagliflozin [14]）时，可能导致腹泻和容量耗竭的倾向增加。SGLT-2 相对于 SGLT-1 的选择性范围为：双重 SGLT-1/2 抑制剂 sotagliflozin 约为 20:1 [39]，卡格列净约为 250:1 至恩格列净约为 2500:1 [40]。

实施建议：糖尿病酮症酸中毒 (DKA)

1. 我们建议 1 型 DM 患者应仅在糖尿病团队的严格指导下启动 SGLT-2 抑制剂治疗（见补充附录第 7a 节）（1C级）。

2. 我们建议 DKA 风险更高的2型 DM 患者（定义见补充附录表 5a.1）在与糖尿病团队讨论后应慎用 SGLT-2 抑制剂（1C级）。
3. 当个体发生DKA（1A级）时，我们建议停用 SGLT-2 抑制剂。
4. 我们建议，在 DKA 发作后，如果已确定明确的促成因素，应与工作人员和临床团队进行讨论，以确定重新引入 SGLT-2 抑制剂的获益是否大于风险（2D级）。
5. 当开始使用 SGLT-2 抑制剂时，我们建议应根据 DKA 的体征和症状建议患者，并指导患者暂时停用 SGLT-2 抑制剂，如果出现症状（1C级），应立即就医。
6. 我们建议在开始使用 SGLT-2 抑制剂时始终提供有关病假指南的建议，并在每次用药审查时提醒他们（1C级）。
7. 我们建议，应建议服用 SGLT-2 抑制剂的个体不要遵循生酮饮食（2C级）。
8. 我们建议，对于选择间歇性禁食的患者（例如，斋月），尤其是老年、接受利尿剂或患有 CKD 的患者，考虑在禁食期间停用 SGLT-2 抑制剂，如果患者不适，应进行糖尿病酮体检测（2D级）。

依据

审查的研究证据表明，糖尿病酮症酸中毒 (DKA) 是接受 SGLT-2 抑制剂治疗的患者中公认的并发症，并且更常与脱水或感染相关 [1–4]。DKA 也可能更常发生在胰岛素缺乏的人群中，包括1型 DM 患者、具有相对胰岛素缺乏表型的2型 DM 患者以及胰岛素剂量大幅降低的患者 [41]。这些建议将允许临床医生在可能从该治疗中获益的患者中使用 SGLT-2 抑制剂，同时也将 DKA 并发症的风险降至最低。

实施建议：低血糖

1. 我们建议在开始使用 SGLT-2 抑制剂时考虑降低 insulin/SU/meglitinides 的剂量，以降低低血糖风险（1C级）。
2. 我们建议使用SU（如格列齐特）或氯茴苯酸类的患者在开始使用 SGLT-2 抑制剂时

（

例如，瑞格列奈）当 HbA1c < 58 mmol/mol 且 eGFR > 45 mL/min/1.73m² 时，考虑将 SU 或 meglitinide 的剂量降低 50%，以降低低血糖（1C级）风险。

3. 对于使用胰岛素的患者，当 HbA1c < 58 mmol/mol 且 eGFR > 45 mL/min/1.73m² 时开始使用 SGLT-2 抑制剂时，我们建议考虑将胰岛素剂量降低 20%，以避免低血糖（1C级）。
4. 我们建议，在仅接受二甲双胍±吡格列酮±DPP-4i/格列汀或 GLP-1RA 治疗的患者中开始使用 SGLT-2 抑制剂时，无需调整剂量（1C级）。

依据

SGLT-2 抑制剂用于保留肾功能的患者（例如 eGFR > 60 mL/min/1.73m²）时，可有效降低高血糖，但其降糖效果会随着 eGFR 的降低而降低 [42,43]。当 DM 治疗存在低血糖风险时（如 SU 和胰岛素使用），加用 SGLT-2 抑制剂可能会增强该风险，特别是在开始治疗时基线血糖控制合理的情况下。没有证据表明 SGLT-2 抑制剂本身或与 DM 药物联用时可引起显著的低血糖，而这些药物与低血糖无关 [4,44,45]。

实施建议：急性肾损伤 (AKI)、低血容量和钾

1. 我们建议开始接受 SGLT-2 抑制剂治疗的个体在开始治疗后通常不需要早期评估肾功能或钾（1C级）。
2. 我们建议，如果个体在开始 SGLT-2 抑制剂治疗后的前几周内进行了肾功能评估，则在预期药物作用的背景下需要谨慎解释 eGFR 下降，以避免不必要的停药（2B级）。
3. 我们建议向接受利尿剂治疗的个体咨询低血容量症的症状，并建议其在开始 SGLT-2 抑制后出现任何此类症状（2B级）时就医。
4. 我们建议临床医生考虑进行早期临床审查，并在适当时对认为低血容量症（2C级）高风险的个体降低利尿剂或抗高血压药的剂量。
5. 我们建议在急性疾病（1C级）期间暂时停用 SGLT-2 抑制剂。

依据

已证明 SGLT-2 抑制剂在降低特定 CKD 人群的肾功能长期下降率方面具有获益。其提供这种获益的方式可能涉及肾小球内压力的变化和单个肾小球水平的超滤减少。这可能导致在开始 SGLT-2 抑制剂治疗后的最初几周内 eGFR 降低, 相对较小, 大部分可逆, 通常不应视为药物的不良反应 [46]。

所有主要研究均未证明接受 SGLT-2 抑制剂治疗的患者发生急性肾损伤 (AKI) 的风险增加, 并且这些药物可能具有降低 AKI 风险的肾小管保护作用 [4]。因此, 当人们可能从 SGLT-2 抑制剂中获得显著获益时, 开始使用 SGLT-2 抑制剂后发生的 eGFR 早期变化通常不会导致 SGLT-2 抑制停药, 这一点很重要。

此外, SGLT-2 抑制剂具有联合渗透性利尿和利钠作用, 因此临床医生和接受 SGLT-2 抑制剂治疗的患者需要了解该作用, 以确保将任何低血容量风险降至最低。

实施建议: 外周血管疾病 (PVD) 和截肢风险

1. 我们建议在存在活动性足部疾病 (感染、溃疡和缺血) 的情况下避免使用 SGLT-2 抑制剂, 并在使用 SGLT-2 抑制剂时发生足部并发症的患者暂停治疗 (2B级)。
2. 我们建议共同的决策方法, 就治疗的风险和获益以及常规预防性足部护理措施的重要性进行适当的咨询:
 - 截肢高风险个体 (既往截肢、现有 PVD、周围神经病变)
 - 治疗后重新开始 SGLT-2 抑制剂治疗, 服用 SGLT-2 抑制剂后发生的足部并发症得到满意缓解 (2B级)。

依据

一项使用 SGLT-2 抑制剂卡格列净的大型试验的显著结果提醒临床医生 SGLT-2 抑制剂可能增加下肢截肢的风险 [47]。该结果尚未在其他大型试验中得到证实 [4], 此外,

了

解周围血管疾病 (PVD) 患者是一组从开始使用 SGLT-2 抑制剂治疗中获益更多的个体, 其在预防心血管死亡、心肌梗死、心力衰竭并发症和 CKD 进展风险方面具有重要意义。因此, 重要的是不要将这些个体从 SGLT-2 抑制剂的潜在获益中排除, 而是确保这些药物在有风险或 PVD 证据的人群中适当和安全地使用。

实施建议: 骨折风险

1. 在接受 SGLT-2 抑制剂治疗的 CKD 患者中, 我们建议根据 CKD 分期 (NICE NG203) (2D级) 监测骨参数, 包括钙、磷酸盐和甲状旁腺激素。

依据

虽然在一项受试者接受卡格列净治疗的试验中报告了骨折风险增加, 但这尚未在任何其他研究中得到证实, 可能是偶然事件 [4,47]。CKD 患者的骨病风险增加, 其临床医生应对其进行监测, 以确保无论是否处方 SGLT-2 抑制剂, 均采用干预措施来维持良好的骨骼健康。NICE NG203 CKD 指南见 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203>。

实施建议: 多种疾病和虚弱

1. 我们建议一种考虑虚弱和多种疾病 (如适用) 的护理方法。这可能包括:
 - 确立个人的目标、价值观和优先顺序
 - 考虑疾病和治疗负担的平衡 (例如, 预期寿命有限或虚弱人群的预后获益)
 - 同意个体化管理计划 (2D级)。

依据

在决定哪些个体将从 SGLT-2 抑制中获益时, 必须考虑为其使用提供证据的相关试验中纳入的参与者。这些试验通常排除了虚弱程度更高和某些

合并症。因此，将 SGLT-2 抑制剂的安全性证据（可能也是有益的）扩展至此类个体时必须谨慎，尽管还需要同时考虑其中许多个体，尤其是心力衰竭患者，可能从使用 SGLT-2 抑制剂中获得显著获益。

实施建议：霉菌性生殖器感染和弗氏坏疽

1. 我们建议在开始使用 SGLT-2 抑制剂（1D级）前，告知所有患者霉菌性生殖器感染的风险。
2. 我们建议向所有人提供自我护理指导，以保持有良好的生殖器卫生（1C级）。
3. 我们建议向所有患者咨询霉菌性生殖器感染的症状以及如何寻求帮助，包括自我管理（1D级）。
4. 我们建议，对于有复发性真菌生殖器感染史且接受 SGLT-2 抑制治疗的个体，应考虑提供预防性抗真菌治疗，并应在治疗6个月后或临床指征（2D级）时更早进行审查。
5. 我们建议在霉菌性生殖器感染（2D级）的治疗期间可继续 SGLT-2 抑制剂治疗。
6. 我们强调了 MHRA 的具体警告和建议，告知所有患者阴囊福尼尔坏疽的症状，并建议停用 SGLT-2 抑制剂，并在出现此类症状时寻求紧急帮助（2D级）。

依据

人们认为在接受 SGLT-2 抑制剂治疗的人群中更常发生霉菌性生殖器感染（平均风险约高3-4倍），尤其是在 DM 患者中 [4,48]。这些感染通常为轻度，易于治疗。良好的临床护理应包括确保处方 SGLT-2 抑制剂的个体了解该并发症，如何降低其发生的风险，以及如果出现与霉菌性生殖器感染一致的症状，应采取适当的措施。

与霉菌性生殖器感染相反，阴囊福尼尔坏疽是一种由细菌感染引起的罕见疾病，需要及时和强化的药物和手术治疗。在 DM 患者中发现了该疾病，虽然提示在接受 SGLT-2 抑制剂治疗的患者中该疾病可能增加的证据仅限于上市后监测 [49]，但应建议开始使用 SGLT-2 抑制剂的所有患者

阴

囊福尼尔坏疽的症状以及出现此类症状时应采取的措施。

实施建议：尿路感染

1. 我们建议在治疗急性肾盂肾炎或尿脓毒症（1C级）时暂时停用 SGLT-2 抑制剂。

依据

来自主要试验的随机数据显示，使用 SGLT-2 抑制剂时尿路感染 (UTI) 风险增加的幅度较小 [4]。然而，这些药物正在处方给 UTI 高风险人群，应有效迅速管理这些感染。

执行建议：儿童、怀孕和哺乳

1. 我们建议在受孕前告知所有有生育能力的女性妊娠期间使用 SGLT-2 抑制剂的风险（2D级）。
2. 我们建议在计划、怀疑或确认妊娠（2D级）后停止 SGLT-2 抑制剂治疗。
3. 我们建议 SGLT-2 抑制剂不用于哺乳期女性（2D级）。

依据

有理论证据建议不要在计划怀孕、怀孕或哺乳的人群中使用这些药物 [50-53]。建议在儿科环境中进行临床试验。

特殊人群中的实施建议：1型糖尿病患者

1. 我们建议1型 DM 患者仅在糖尿病团队的严格指导下开始 SGLT-2 抑制剂治疗（1C级）。
2. 我们建议，如果1型 DM 患者的 $eGFR \geq 20 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 且尽管接受最大耐受 ACEi/ARB（2C级）但 $uACR \geq 25 \text{ mg/mmol}$ ，则考虑将其转诊至专科糖尿病团队，考虑使用 SGLT-2 抑制剂。
3. 我们建议对所有开始使用 SGLT-2 抑制剂的1型 DM 患者进行酮体监测，建议其监测 DKA 的体征和症状，如果出现任何这些症状或酮体水平 $> 0.6 \text{ mmol/L}$ （1B级），应立即就医。

依据

目前没有足够的证据推荐使用 SGLT-2 抑制剂作为现有疗法的辅助治疗，用于1型 DM 患者的糖尿病肾病管理。2型 DM 患者肾脏获益的证据使得这是合理的，但这些结果不能很容易地外推至1型 DM 患者。在尽管接受了当前标准治疗但蛋白尿仍持续存在的情况下，临床医生可能希望与其患者和其他专家讨论治疗选择。在本指南的当前版本中，已根据 SGLT-2 抑制试验的现有证据更新了转诊至糖尿病专家小组的阈值，无论是否存在糖尿病。此外，考虑到 InTandem3 试验的可用证据，建议2的分级从 2D 增加至 2C[54]。

特殊人群的实施建议：肾移植受者

1. 目前没有足够的安全性和疗效证据为在肾脏移植功能正常的患者中使用 SGLT-2 抑制剂提供建议。
2. 应通过多学科讨论（2D级）评价肾移植受者使用 SGLT-2 抑制剂治疗糖尿病的情况

注：eGFR < 60 mL/min/1.73m² 时对肾移植患者血糖控制的影响似乎较小，应考虑尿路感染并发症的潜在风险。

特殊人群的实施建议：急性失代偿性心力衰竭

我们建议伴急性失代偿性心力衰竭的CKD(eGFR≥20 mL/min/1.73m²)患者开始 SGLT-2 抑制治疗。(2B)。

依据

多项小规模随机对照试验提供的证据表明，SGLT-2抑制在因急性失代偿性心力衰竭 (ADHF) 而到医院就诊的人群中是安全的 [55–59]。此外，中等规模的 EMPULSE 试验表明，与接受安慰剂治疗的个体相比，接受 SGLT-2 抑制剂治疗 ADHF 的个体更有可能产生临床获益 [60]。ADHF 试验入组了 eGFR > 15 mL/min/1.73m² 的患者，其中最大试验 (EMPULSE) 入组了 eGFR≥20 mL/min/1.73m² 的患者。更多证据

来

自大型、开展良好的随机对照试验（如 DAPA ACT HF-TIMI 68 试验 [61]），将提供更全面的证据支持该建议。

关于用于其他形式心力衰竭或调整心血管风险的建议，请参见第2&3节。

伴或不伴2型糖尿病患者的临床研究和稽查建议

临床研究建议总结见表4，稽查建议总结见表5。

补充信息

在线版本包含补充材料，可在 <https://doi.org/10.1186/s12882-023-03339-3> 获取。

分文件1。

致谢

本文件由英国肾脏协会临床实践指南-钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT-2)抑制成人肾病工作组编写，并由根据临床实践指南制定政策手册中描述的过程，关键利益相关者。

批注

英国国家卫生与保健优化研究所 (NICE) 已认可英国肾脏协会用于制定其临床实践指南的过程。认证有效期至2023年12月。有关认证的更多信息，请访问 www.nice.org.uk/accreditation。

用于获得建议的方法

本指南初稿的建议是由作者通过非正式讨论达成的集体决定，必要时，由临床实践指南委员会主席提供意见。如果对建议的适当等级没有达成一致意见，将进行表决，并支持多数意见。然而，这对于本指导原则不是必需的。

作者贡献

WGH 和 AHF 主持临床指南工作组。所有作者均参与了本手稿所依据的临床指南的编写。AJR、WGH 和 AHF 根据所有作者的意见撰写了手稿。所有作者均审查并批准了最终手稿。

经费

不适用。

数据和材料的可用性

不适用。

声明**伦理批准和同意参加**

不适用。

发表同意书

不适用。

竞争利益

SB 报告了来自阿斯利康的讲座、演示和演讲局的酬金。JOB 报告了作为英国肾脏协会主席的领导职位。

协会临床实践指南委员会，并为阿斯利康、勃林格殷格翰和 NAPP 的发言人办公室报告酬金。CC 报告了来自伦敦东北部综合护理委员会的临床支持有效性小组、伦敦大学玛丽女王学院和国家健康研究所，并报告 NIHR 初级保健研究学院的资助或合同。MEK 报告葛兰素史克和安斯泰来顾问委员会的参与情况。AHF 报告了勃林格殷格翰对参与 EMPA-KIDNEY 研究的机构资助、勃林格殷格翰和阿斯利康的酬金或个人费用、阿斯利康对参加会议的支持以及参与勃林格殷格翰和阿斯利康的顾问委员会。DF 报告了美国肾脏病学会教育委员会、欧洲腹膜透析管理委员会和国际腹膜透析学会项目委员会的无报酬领导角色。MH 报告阿斯利康和英国肾脏药理学组的酬金。PH 报告了罗氏诊断的个人资助，阿斯利康、诺和诺德和勃林格殷格翰的酬金或个人费用，以及参与雅培、阿斯利康和拜耳的数据安全监测委员会或顾问委员会。AJR、WGH 和 NS 报告了勃林格殷格翰和礼来的机构资助。NS 还报告了诺和诺德的机构资助。WGH 还报告了英国医学研究委员会-英国肾脏研究教授 David Kerr Clinician 科学家奖的资助。AWa 报告葛兰素史克的酬金和差旅费支持。DW 报告了 ABCD 和赛诺菲安万特的酬金，并报告了参与 BARI 2 研究的数据安全性监测委员会或咨询委员会。AWo 报告了拜耳和阿斯利康的酬金，以及拜耳顾问委员会的参与者。AK、EL、MAW 和 AR 没有可声明的权限利益。

接收日期：2023年04月25日接受日期：2023年09月19日
Published online: 25 October 2023

参考文献

- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F 等人达格列净在慢性肾病患者中的应用。N Engl J Med. 2020;383(15):1436–46.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2019;380(24):2295–306.
- EMPA-肾脏协作组。恩格列净治疗慢性肾病患者。N Engl J Med. 2022;388(2):117–27.
- Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group and the SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. 糖尿病对钠葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂对肾脏结局影响的影响：大型安慰剂对照试验的协作荟萃分析。Lancet. 2022;400(10365):1788–801.
- Staplin N, Roddick AJ, Emberson J, Reith C, Riding A, Wonnacott A 等人不同患者组中钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂的净效应：大型安慰剂对照随机试验的荟萃分析。EClinicalMedicine. 2021;4(1):101163.
- Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF 等人 SGLT-2 抑制剂在心力衰竭患者中的应用：5项随机对照试验的综合荟萃分析。Lancet. 2022;400(10354):757–67.
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF 等人达格列净治疗射血分数轻度降低或保留的心力衰竭。N Engl J Med. 2022;387(12):1089–98.
- McCausland FR, Claggett BL, Vaduganathan M, Desai AS, Jhund P, de Boer RA 等人在射血分数轻度降低或保留的心力衰竭患者中达格列净和肾脏结局：一项预先规定的 DELIVER 随机临床试验分析。JAMA Cardiol. 2023;8(1):56–65.
- Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Zeller C, Anker SD, Butler J 等人恩格列净在各种肾功能心力衰竭患者中的心脏和肾脏获益：EMPEROR-Reduced 的观点。循环。2021;143(4):310–21.
- Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJL, Anand IS, Böhm M 等人达格列净对肾功能和结局的疗效射血分数降低的心力衰竭患者。循环。2021;143(4):298–309.
- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P 等人恩格列净治疗心力衰竭的心血管和肾脏结局。N Engl J Med. 2020;383(15):1413–24.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M 等人 Empa-gliflozin 在 Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2021;385(16):1451–61.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA 等。达格列净治疗射血分数降低的心力衰竭患者。N Engl J Med. 2019;381(21):1995–2008.
- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK 等人 Sotagliflozin 治疗糖尿病和近期心力衰竭恶化患者。N Engl J Med. 2021;384(2):117–28.
- Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK 等人糖尿病和慢性肾病患者中的 Sotagliflozin。N Engl J Med. 2020;384(2):129–39.
- 肾脏病：改善全球预后组织 (KDIGO) 2012 年慢性肾脏病 (CKD) 评估和管理临床实践指南 <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/> (2020年12月28日访问)。
- Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G 等人血管紧张素转换酶抑制剂与非糖尿病进展肾脏疾病。患者水平数据的荟萃分析。Ann Intern Med. 2001;135(2):73–87.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. 血管紧张素转换酶抑制剂对糖尿病肾病的影响。协作研究组。N Engl J Med. 1993;329(20):1456–62.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB 等人血管紧张素受体拮抗剂厄贝沙坦对2型糖尿病肾病患者的肾脏保护作用。N Engl J Med. 2001;345(12):851–60.
- Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Xiao F, Zimpelmann J, Woerle HJ 等人 I 型糖尿病患者中的钠葡萄糖协同转运蛋白-2抑制和肾内 RAS 活性。肾脏国际 2014;86(5):1057–8.
- Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L 等。SGLT2 抑制剂预防 2 型糖尿病患者肾衰竭：系统综述和荟萃分析。Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(11):845–54.
- Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. N Engl J Med. 2013;369(20):1892–903.
- 英国国家卫生与保健优化研究所。成人慢性肾病：评估和管理。伦敦：NICE; 2014. p. CG182. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182> (2021年06月02日访问)。
- KDIGO CKD 工作组。KDIGO 2012 慢性肾病评估和管理临床实践指南。肾脏国际增刊 2013;3:1–150 (2013. p. 1–150)。
- Witte EC, Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Bakker SJ, de Jong PE, Gansevoort R. First morning voids in 评估微量白蛋白尿方面比点尿样更可靠。J Am Soc Nephrol. 2009;20(2):436–43.
- Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. N Engl J Med. 1983;309(25):1543–6.
- 英国肾脏协会。The UK eCKD Guide. <https://renal.org/health-professionals/information-resources/uk-eckd-guide/proteinuria> (访问 2021年6月)。
- Park JI, Baek H, Kim BR, Jung HH. 尿试纸和白蛋白：肌酐比值用于慢性肾病筛查的比较：一项基于人群的研究。PLoS One. 2017;12(2):e0171106.
- Provenzano M, Jongs N, Vart P, Stefánsson BV, Chertow GM, Langkilde AM, et al. 钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂达格列净的肾脏保护作用存在于接受盐皮质激素受体拮抗剂治疗的 CKD 患者中。Kidney Int Rep. 2022;7(3):436–43.
- Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U 等人 Ertugliflozin 治疗 2 型糖尿病的心血管结局。N Engl J Med. 2020;383(15):1425–35.
- Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA 等。根据背景心力衰竭治疗，达格列净在 DAPA-HF 中的作用。Eur Heart J. 2020;41(25):2379–92.

32. Ferreira JP, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Schueller E, Steubl D等人盐皮质激素受体拮抗剂和恩格列净在射血分数保留性心力衰竭患者中的应用。J Am Coll Cardiol.2022;79(12):1129–37.
33. Ferreira JP, Zannad F, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G等人盐皮质激素受体拮抗剂和恩格列净在心脏衰竭中的相互作用: EMPEROR-Reduced。J Am Coll Cardiol.2021;77(11):1397–407.
34. Shen L, Kristensen SL, Bengtsson O, Bohm M, de Boer RA, Docherty KF等人 Dapagliflozin 在接受盐皮质激素受体拮抗剂治疗的 HFREF 患者中的应用: 一项 DAPA-HF 分析。JACC心脏衰竭。2021;9(4):254–64.
35. Wheeler DC, Stefansson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, 等人达格列净对糖尿病和非糖尿病慢性肾病患者主要不良肾脏和心血管事件的影响: DAPA-CKD 试验的预先规定分析。Lancet Diabetes Endocrinol.2021;9(1):22–31.
36. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, et al. SGLT2 抑制剂与 2 型糖尿病患者心血管和肾脏结局的相关性: 一项荟萃分析。JAMA Cardiol.2021;6(2):148–58.
37. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S 等人恩格列净、心血管结局和 2 型糖尿病死亡率。N Engl J Med.2015;373(22):2117–28.
38. Heerspink HJL, Sjöström CD, Jongs N, Chertow GM, Kosiborod m, Hou FF 等人达格列净对慢性肾病患者死亡率的影响: DAPA-CKD 随机对照试验的预先规定分析。Eur Heart J.2021;42(13):1216–27.
39. Cefalo CMA, Cinti F, Moffa S, Impronta F, Sorice GP, Mezza T 等人 Sotagliflozin, 首个 SGLT 双重抑制剂: 当前展望和展望。Cardiovasc Diabetol.2019;18(1):20.
40. Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, Himmelsbach F, Sauer A, Sharp DE 等人。恩格列净是一种新型选择性钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT-2) 抑制剂: 与其他 SGLT-2 抑制剂的特性鉴定和比较。Diabetes Obes Metab.2012;14(1):83–90.
41. 英国临床糖尿病医师协会 (ABCD) 关于与使用以下药物相关的糖尿病酮症酸中毒风险的立场声明 钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂, 2016. http://www.diabetologists-abcd.org.uk/Position_Papers/ABCD_DKA_SGLT2.pdf (访问日期 2022年12月15日)
42. Cherney DZI, Cooper ME, Tikkanen I, Pfarr E, Johansen OE, Woerle HJ 等人 III 期试验的汇总分析表明, 肾功能对血压、体重和 HbA1c 降低的影响与恩格列净形成对比。肾脏国际2018;93(1):231–44.
43. Petrykiv S, Sjöström CD, Greasley PJ, Xu J, Persson F, Heerspink HJL 不同肾功能程度下达格列净对心血管风险因素的不同影响。Clin J Am Soc Nephrol.2017;12(5):751–9.
44. Tang H, Cui W, Li D, Wang T, Zhang J, Zhai S 等。2 型糖尿病治疗中胰岛素联合钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂: 一项随机对照试验的荟萃分析。Diabetes Obes Metab.2017;19(1):142–7.
45. Harris SB, Mequanint S, Miller K, Reichert SM, Spaic T. When insulin therapy failed: the impact of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care.2017;40(10):e141–2.
46. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M 等。恩格列净和 2 型糖尿病肾病进展。N Engl J Med.2016;375(4):323–34.
47. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N 等人 Canagliflozin 与 2 型糖尿病患者的心血管和肾脏事件。N Engl J Med.2017;377(7):644–57.
48. Peleg AY, Weerathna T, McCarthy JS, Davis TM. 糖尿病常见感染: 发病机制、管理和与血糖控制的关系。糖尿病代谢研究修订版 2007;23(1):3–13.
49. MHRA. SGLT2 抑制剂: 阴囊福尼尔坏疽 (生殖器或会阴坏死性筋膜炎) 报告。2019. 网址: <https://www.gov.uk/药物安全性更新/sglt2-抑制剂-fournier-s-gangrene-necro> 生殖器或会阴筋膜炎报告。(2022年12月15日访问)
50. Napp Pharmaceutical Limited, 2013年11月15日。产品特性概要-Invokana (卡格列净)。[在线]。更新日期: 2021年12月07日。网址: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/8855/smpc> (2022年12月15日访问)。
51. AstraZeneca, 2012年11月12日。产品特性概要-Forxiga (达格列净)。[在线]。更新日期: 2022年12月09日。查阅网址: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/7607/smpc> (2022年12月15日访问)。
52. 勃林格殷格翰, 2014年05月22日。产品特性概要 - Jardiance (恩格列净)。[在线]。2022年11月04日更新。网址: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5441/smpc>。已访问 15 2022年12月。
53. Merck Sharp & Dohme (UK) Limited, 01 2021年1月。产品特性概要 - Steglatro (Ertugliflozin)。[在线] 更新日期: 2022年4月13日。网址: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/10099/smpc> (2022年12月15日访问)。
54. Garg SK, Henry RR, Banks P, Buse JB, Davies MJ, Fulcher GR, et al. 1 型糖尿病患者中胰岛素基础上加用 Sotagliflozin 的效果。N Engl J Med.2017;377(24):2337–48.
55. Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, Swart HP, Smilde TDJ, Elvan A 等人恩格列净对急性失代偿性心力衰竭患者临床结局影响的随机、双盲、安慰剂对照、多中心初探性研究 (EMPA-RESPONSE-AHF)。Eur J Heart Fail.2020;22(4):713–22.
56. Ibrahim A, Ghaleb R, Mansour H, Hanafy A, Mahmoud NM, Abdelfatah Elsharif M 等人。在伴有失代偿性心力衰竭和射血分数降低的 2 型糖尿病患者中, 呋塞米加用达格列净的安全性和有效性。Front Cardiovasc Med.2020;7:602251.
57. Schulze PC, Bogoviku J, Westphal J, Aftanski P, Haertel F, Grund S 等。急性失代偿性心力衰竭患者早期开始恩格列净治疗对利尿和肾功能的影响 (EMPAG-HF)。循环。2022;146(4):289–98.
58. Tamaki S, Yamada T, Watanabe T, Morita T, Furukawa Y, Kawasaki M 等人恩格列净作为辅助治疗对因急性失代偿性心力衰竭住院的糖尿病患者的充血减轻和肾功能的影响。Circ Heart Failure.2021;14(3):e007048.
59. Thiele K, Rau M, Hartmann NUK, Möller M, Möllmann J, Jankowski J 等人恩格列净可降低急性失代偿性心力衰竭患者的急性肾损伤标志物。ESC 心力衰竭。2022;9(4):2233–8.
60. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J 等。住院患者使用 SGLT2 抑制剂恩格列净急性心力衰竭: 一项多国随机试验。非医学 2022;28(3):568–74.
61. 达格列净对急性心力衰竭患者心血管事件的影响 - 心肌梗死溶栓治疗 68 (DAPA ACT HF-TIMI 68): 临床-trials.gov;2020. 来源: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04363697>。

出版商注释

斯普林格自然在出版地图和隶属机构的管辖主张方面保持中立。

是否准备好提交您的研究? 选择 BMC 并受益于:

- 快速、方便的在线投稿
- 由您所在领域经验丰富的研究人员进行全面的同行评议
- 关于验收的快速发表
- 支持研究数据, 包括大型和复杂的数据类型
- 金开放获取, 促进更广泛的合作和增加引用
- 您研究的最大可视性: 每年超过 1 亿次网站查看

在 BMC, 研究总是在进行中。了解更多

biomedcentral.com/submissions

