

## 基于加权 TOPSIS 法的脯氨酸恒格列净合理性评价

钟心茹, 蔡伟明, 杨德盈, 王 燕, 江东波\*

广东医科大学附属医院, 广东 湛江 524001

**摘要:** **目的** 基于加权 TOPSIS 法构建脯氨酸恒格列净药物利用评价 (DUE) 标准, 为临床合理性用药提供科学依据。**方法** 以脯氨酸恒格列净说明书为基础, 结合相关指南和专家共识建立脯氨酸恒格列净 DUE 标准; 并运用加权 TOPSIS 法对广东医科大学附属医院 2023 年 10 月—2024 年 12 月使用了脯氨酸恒格列净的住院患者病例进行 DUE, 并根据评价结果进行分析与评价。**结果** 7 项指标对应的相对权重分别为 20.24%、19.05%、14.76%、15.95%、7.86%、10.48%、11.67%;  $C_i \geq 0.8$  有 312 例 (60.47%),  $0.6 \leq C_i < 0.8$  有 148 例 (28.68%),  $C_i < 0.6$  有 56 例 (10.85%); 56 例不合理用药主要集中在观察与监测、不良反应、特殊人群、药物相互作用 4 个方面。**结论** 加权 TOPSIS 法能够为临床药师提供有针对性的药学干预措施, 本院脯氨酸恒格列净的使用情况整体良好, 但仍需针对存在的问题加强监管, 以优化临床用药实践。

**关键词:** 脯氨酸恒格列净; 加权 TOPSIS 法; 属性层次模型; 合理性评价; 观察与监测; 不良反应; 特殊人群; 药物相互作用

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)02-0469-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.02.033

## Rationality evaluation of henagliflozin proline based on the weighted TOPSIS method

ZHONG Xinru, CAI Weiming, YANG Deying, WANG Yan, JIANG Dongbo

Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China

**Abstract: Objective** Based on the weighted TOPSIS method, the drug utilization evaluation (DUE) criteria of henagliflozin proline was established to provide scientific basis for clinical rational drug use. **Methods** The DUE of henagliflozin proline were established through a combination of its instructions, pertinent guidelines, and expert consensuses. The weighted TOPSIS method was utilized to assess the DUE of hospitalized patients who were prescribed henagliflozin proline at Guangdong Medical University Affiliated Hospital between October 2023 and December 2024. Subsequently, the findings were subjected to analysis and evaluation. **Results** Relative weights of the seven indicators were as follows: 20.24%, 19.05%, 14.76%, 15.95%, 7.86%, 10.48%, and 11.67%, respectively. Among the 312 cases with  $C_i \geq 0.8$  (60.47%), there were 148 cases (28.68%) with  $0.6 \leq C_i < 0.8$ , and 56 cases (10.85%) with  $C_i < 0.6$ . The primary areas of irrational drug use identified were observation and monitoring, adverse reaction, special populations and drug interactions. **Conclusion** Weighted TOPSIS method can offer precise pharmaceutical interventions for clinical pharmacists. While the overall utilization of henagliflozin proline in our hospital is satisfactory, there is a need to enhance monitoring of current issues to enhance the optimization of clinical medication practices.

**Key words:** henagliflozin proline; weighted TOPSIS method; attribute hierarchy model; reasonability evaluation; observation and monitoring; adverse reactions; special population; drug interaction

2021 年国际糖尿病联盟报告显示全球糖尿病患者总数达 5.37 亿, 其中中国患者数高达 1.41 亿, 约占全球的 26%<sup>[1]</sup>。2 型糖尿病占糖尿病发病类型的 90% 以上, 易合并或继发动脉粥样硬化性心血管

疾病和慢性肾脏病, 是导致残疾和死亡的主要原因之一<sup>[2-3]</sup>。脯氨酸恒格列净是我国自主研发的新一代钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂类降糖药, 于 2021 年正式上市。该药通过高选择性抑制

收稿日期: 2024-10-28

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金课题 (2023A1515110955); 广东省医学会临床科研专项基金项目 (2024HY-A1002); 北京医学奖励基金课题 (YXJL-2023-0314-0210)

作者简介: 钟心茹, 女, 硕士研究生, 临床药学专业。E-mail: 17802050165@163.com

\*通信作者: 江东波, 男, 主任药师, 研究方向为医院药学、临床药学与药事管理学。E-mail: 13702889558@163.com

肾小管中 SGLT2 蛋白的活性,减少肾脏对葡萄糖的重吸收,并促使体内多余葡萄糖通过尿液排出,从而有效降低血糖水平<sup>[4]</sup>;同时,脯氨酸恒格列净还具有减重和降压作用,在心血管和肾脏保护方面展现出明显优势,有望显著改善 2 型糖尿病患者的预后<sup>[5]</sup>。近年研究发现,SGLT2 抑制剂可能通过模拟热量限制,调节机体代谢,从而具有抗衰老作用<sup>[6]</sup>,这为脯氨酸恒格列净在抗衰老领域的应用提供了新的方向。作为国产创新药物,脯氨酸恒格列净在血糖管理、心肾保护、代谢调节乃至抗衰老等方面都展现出潜在的突破性进展,但该药上市时间较短,其临床上的疗效及安全性需要进一步分析与评价,因此,建立脯氨酸恒格列净利用评价标准对规范其临床使用、提供新的循证医学证据和提升 2 型糖尿病的整体管理水平具有重要意义。

优劣解距离法(TOPSIS)是一种常用在系统工程中对有限方案中的多目标进行决策分析的方法,通过对原始数据矩阵进行归一化,并寻找出在理想状态下最优方案与最劣之间的距离,以此考察各方案的优势。在 TOPSIS 法的基础上结合属性层次模型(AHM)的方法称为加权 TOPSIS 法,该方法通过增强评价过程中权重分配的合理性和科学性使评价结果更具客观性、全面性和精确性<sup>[7]</sup>。加权 TOPSIS 法建立的药物利用评价(DUE)标准已广泛应用于合理用药评价领域且展现出其独特优势和广泛适用性。基于此,本研究拟采用加权 TOPSIS 法构建脯氨酸恒格列净 DUE 标准,并以此评价该药物在广东医科大学附属第一医院临床应用合理性,以期能为脯氨酸恒格列净在临床中的合理使用提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

采用回顾性分析方法,通过医院信息系统(HIS)选取 2023 年 10 月—2024 年 12 月广东医科大学附属第一医院临床使用脯氨酸恒格列净的归档病例 516 份。纳入病例标准:用药信息完整、患者资料完整、病程记录完整。本研究通过本院伦理委员会审批(批件号 PJKT-2023-136)。

### 1.2 脯氨酸恒格列净应用合理性评价标准的建立

以脯氨酸恒格列净片(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格 5、10 mg)说明书为基础,参照《恒格列净临床应用专家指导意见》<sup>[8]</sup>《中国老年 2 型糖尿病防治临床指南(2022 年版)》<sup>[9]</sup>《2023 ESC 糖尿病合并心血管疾病管理指南解读》<sup>[10]</sup>《慢性肾脏

病早期筛查、诊断及防治指南(2022 年版)》<sup>[11]</sup>《国家基层糖尿病肾脏病防治技术指南(2023)》<sup>[12]</sup>《老年 2 型糖尿病病人 SGLT-2 抑制剂应用专家共识》<sup>[13]</sup>《心力衰竭 SGLT2 抑制剂临床应用的中国专家共识》<sup>[14]</sup>《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)》<sup>[15]</sup>,并经过处方点评小组及内分泌临床药师一起讨论,最终制定脯氨酸恒格列净药物应用合理性评价细则(表 1)。评价指标包括适应证、禁忌证、用法用量、特殊人群、药物相互作用、不良反应、观察与监测 7 项。

### 1.3 建立数据库并确定各指标相对权重

通过 Excel 表格记录与整理患者的基本信息、检查检验结果以及用药信息,建立合理用药评价数据库。并按表 1 评价细则对每份病例进行点评计分。使用 AHM 赋值法比较 7 个指标的相对重要性,评价指标用  $\mu_i$  表示,7 个指标依次标记为  $\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_7$ ;构建  $7 \times 7$  元素的属性判断矩阵。两两指标相对重要性用  $\mu_{ij}$  和  $\mu_{ji}$  表示。 $\mu_{ji}$  表示第  $j$  个指标相对于第  $i$  个指标重要性的值; $\mu_{ii}$  表示指标自身比较; $\mu_{ij} \geq 0 (i \neq j), \mu_{ij} + \mu_{ji} = 1 (i \neq j), \mu_{ii} = 0$ 。分别按公式(1)~(4)对矩阵进行一致性检验和计算权重系数。

$$g(x) = \begin{cases} 1, & x > 0.5 \\ 0, & x \leq 0.5 \end{cases} \quad (1)$$

$$Q_i = \{j: g(\mu_{ij}) = 1, 1 \leq j \leq n\} \quad (2)$$

$$g(\mu_{ik}) - g[\sum_{j \in Q_i} g(\mu_{jk})] \geq 0, 1 \leq k \leq n \quad (3)$$

$$\omega_c(i) = \frac{2}{n(n-1)} \sum_{j=1}^n \mu_{ij} \quad (4)$$

### 1.4 利用加权 TOPSIS 法进行合理性评价

建立脯氨酸恒格列净评价标准的数据矩阵,根据病例中每项指标进行评价合理或不合理,最优解即为完全符合评价细则的给药方案,用  $Z_{ij}^+$  表示,最劣解为完全不符合评价细则的给药方案,用  $Z_{ij}^-$  表示。根据公式(5)~(7)分别计算各病例与最优方案的接近程度  $C_i$ ,  $C_i$  值越大说明评价病例使用脯氨酸恒格列净合理性最高,  $C_i \geq 0.8$  判断为合理,  $0.6 \leq C_i < 0.8$  判断为基本合理,  $C_i < 0.6$  判断为不合理。

$$D_i^+ = \sqrt{\sum_{i=1}^n [Wc(Z_{ij}^+ - Z_{ij}^-)]^2} \quad (5)$$

$$D_i^- = \sqrt{\sum_{i=1}^n [Wc(Z_{ij}^- - Z_{ij}^-)]^2} \quad (6)$$

表 1 脯氨酸恒格列净药物应用合理性评价细则

Table 1 Rules for rational evaluation of drug application of henagliflozin proline

评价指标	评价依据	评价结果 (A: 合理; B: 不合理; )
适应证	①2 型糖尿病患者 <sup>[8]</sup> ; ②2 型糖尿病合并心力衰竭患者[HFrEF 纽约心功能分级 (NYHA) II~IV 级] <sup>[8, 10]</sup> ; ③2 型糖尿病合并慢性肾脏病患者[估算肾小球滤过率 (eGFR) $\geq 30 \text{ mL}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ ] <sup>[9, 10, 15]</sup>	A: 符合其中任何 1 项或多项; B: 均不符合
禁忌证	①1 型糖尿病患者 <sup>[15]</sup> ; ②糖尿病酮症酸中毒患者; ③重度肾损害、终末期肾病或需要透析的患者 <sup>[13]</sup> ; ④估算的肾小球滤过率 eGFR $< 20 \text{ mL}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ 的患者 <sup>[14]</sup>	A: 均不符合; B: 符合其中任何 1 项或多项
用法用量	起始剂量为 5 mg, 每日 1 次; 需要加强血糖控制且耐受 5 mg 每日 1 次的患者增加至每日最大剂量 10 mg, 每日 1 次 <sup>[12]</sup>	A: 符合; B: 不符合
特殊人群	①肾功能不全患者: eGFR $\geq 30 \text{ mL}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ 者不需要调整剂量; eGFR 持续低于 $30 \text{ mL}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ 者暂不推荐使用 <sup>[8-9]</sup> ; ②肝功能不全患者: 轻度患者不需调整剂量; 中重度患者推荐剂量调至 5 mg, 每日 1 次, 并应谨慎加量 <sup>[8]</sup> ; ③老年 2 型糖尿病患者使用恒格列净单药或联合其他药物治疗, 无需单纯基于年龄调整给药剂量 <sup>[8]</sup> ; ④已用药患者, 即使 eGFR 降至 $20 \text{ mL}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ 以下也无需停药, 可继续使用直至透析或肾移植 <sup>[15]</sup> ; ⑤反复发生低血糖事件的 2 型糖尿病患者, 需调整降糖方案, 减少联合使用胰岛素、磺脲类或格列奈类药物的剂量 <sup>[15]</sup> ; ⑥骨折高风险人群如绝经后妇女或骨质疏松患者中应谨慎使用; 不推荐儿童青少年、孕妇及哺乳期妇女、糖尿病酮症酸中毒患者以及高糖高渗状态患者使用 <sup>[13]</sup>	A: 均符合; B: 不符合其中任何 1 项或多项
药物相互作用	①利福平可诱导参与恒格列净代谢清除的代谢酶和转运体, 降低恒格列净疗效, 推荐联合使用时剂量增加至 10 mg, 每日 1 次 <sup>[8]</sup> ; ②与利尿剂联合给药会导致尿量增加和尿频, 增加血容量不足的风险, 不推荐联合用药	A: 符合①和②; B: 不符合①或②
不良反应	①未发生不良反应; ②发生不良反应 (如尿路感染、糖尿病酮症等), 及时处理并上报	A: 符合①; B: 符合②
观察与监测	①用药前有对患者的血容量及血压情况进行评估 (如有低容量风险或已存在容量不足应先纠正 <sup>[8]</sup> ), 开始用药的 2~4 周内监测肾功能并监测血压和血容量 <sup>[15]</sup> ; ②2 型糖尿病伴慢性肾脏病患者使用前有评估低血糖及酮症酸中毒风险, 如有应先纠正后使用药物, 并在治疗过程中有关注是否发生酮症酸中毒 (有无出现乏力、过度口渴、不明原因呕吐、腹痛、脱水、神志改变等症状) <sup>[15]</sup> ; ③用药前评估有无泌尿、生殖道感染的高危因素 <sup>[8]</sup> , 如有应先纠正	A: 符合①和②和③; B: 不符合①或②或③

A 表示合理记 10 分; B 表示不合理记 0 分。

A means reasonable score of 10; B indicates an unreasonable score of 0.

$$C_i = \frac{D_i^-}{D_i^+ + D_i^-} \quad (7)$$

## 2 结果

### 2.1 纳入病例基本信息

共纳入 516 份病例，其中女性患者 186 例 (36.05%)，男性患者 330 例 (63.95%)；脯氨酸恒格列净使用适应证包括 2 型糖尿病 252 例 (48.84%)、2 型糖尿病合并慢性肾脏病 89 例 (17.25%) 与 2 型糖尿病合并心力衰竭 132 例 (25.58%) 等，见表 2。

表 2 脯氨酸恒格列净使用适应证情况

Table 2 Indications of henagliflozin proline use

适应证	n/例	构成比/%
2 型糖尿病	252	48.84
2 型糖尿病合并慢性肾脏病	89	17.25
2 型糖尿病合并心力衰竭	132	25.58
2 型糖尿病合并慢性肾脏病和心力衰竭	17	3.29
超适应症使用	26	5.04

### 2.2 评价指标的权重系数计算

采用 AHM 算法计算 7 个指标的权重系数，数值越大表示其重要性越高，单项指标权重位居前三位的是适应证、禁忌证、观察与监测，见图 1。



图 1 7 项指标相对权重

Fig. 1 Relative weights of 7 indicators

### 2.3 加权 TOPSIS 法评价结果

516 份病例中， $C_i$  值最大为 1.0，最小为 0.366 5。合理性评价结果：合理 ( $C_i \geq 0.8$ ) 312 例 (60.47%)；基本合理 ( $0.6 \leq C_i < 0.8$ ) 148 例 (28.68%)；不合理 ( $C_i < 0.6$ ) 56 例 (10.85%)，见表 3。

表 3 脯氨酸恒格列净用药合理性评价情况

Table 3 Evaluation of rational use of henagliflozin proline

接近程度 ( $C_i$ )	n/例	构成比/%	评价结果
$C_i \geq 0.8$	312	60.47	合理
$0.6 \leq C_i < 0.8$	148	28.68	基本合理
$C_i < 0.6$	56	10.85	不合理

### 2.4 合理性评价

各评价指标评分总和按由大到小排序为用法用量、禁忌证、适应证、特殊人群、不良反应、药物相互作用、观察与监测，其中有 56 例病例的接近程度低于 0.6，被判定为不合理病例，不合理病例主要集中在观察与监测、不良反应、特殊人群、药物相互作用方面。观察与监测不合理表现为用药前未进行尿路感染指征评估或未纠正就使用药物，不良反应不合理表现为患者用药后出现 1 级低血糖、尿路感染等轻度症状，特殊人群不合理表现为肾功能不全者 [eGFR 持续低于  $30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ] 以及骨质疏松患者使用药物前未进行全面评估，药物相互作用不合理表现为与利尿剂呋塞米、螺内酯或布美他尼联合用药，见表 4、5。

## 3 讨论

在国内，目前已广泛应用的 SGLT2i 抑制剂类药物包括达格列净、卡格列净、恩格列净、艾托格列净和恒瑞医药研发的恒格列净<sup>[6]</sup>。作为新型 SGLT2i，

表 4 各评价指标的评分总和情况

Table 4 Sum of scores of each evaluation index

评价指标	合理/例 (占比%)	不合理/例 (占比%)	评分总和
适应证	485 (93.99)	31 (6.01)	4 850
禁忌证	508 (98.45)	8 (1.55)	5 080
不良反应	473 (91.67)	43 (8.33)	4 730
观察与监测	388 (75.19)	128 (24.81)	3 880
药物相互作用	454 (87.98)	62 (12.02)	4 540
用法用量	516 (100.00)	0 (0.00)	5 160
特殊人群	460 (89.15)	56 (10.85)	4 600

表 5 56 份不合理病例不符合情况

Table 5 56 Unreasonable cases did not fit the profile

评价指标	不符合明细	例次
适应证	超说明书适应证用药	18
禁忌证	eGFR $< 20 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$	8
不良反应	1 级低血糖；尿路感染；低血容量；轻度糖尿病酮症酸中毒	21
观察与监测	未进行低血容量评估；未进行尿路感染指征评估或未纠正就使用药物	40
药物相互作用	与利尿剂联合使用	15
特殊人群	骨质疏松患者；肾功能不全 eGFR 持续低于 $30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ 患者	30

恒格列净在结构上引入氟原子和 L-脯氨酸基团, 具有较好的理化性质、代谢稳定性及药物生物利用度<sup>[17-18]</sup>。多项国际大型心血管结局试验结果显示, SGLT2i 不仅可以降低血糖水平, 还可以同时降低血压、调整血脂、减轻体质量、改变能量代谢和利用方式, 进而减少 2 型糖尿病患者的心血管并发症风险<sup>[19-22]</sup>, 基于这些发现, 专家建议对于伴有心力衰竭的 2 型糖尿病患者, 临床可考虑使用恒格列净进行治疗<sup>[8]</sup>。此外, 改善全球肾脏病预后组织指南<sup>[23-24]</sup>推荐将 SGLT2i 类药物作为 2 型糖尿病合并慢性肾脏病患者的首选治疗药物<sup>[8]</sup>。

通过对脯氨酸恒格列净 DUE 标准制定, 并以加权 TOPSIS 法对 516 份病例进行评价, 指标评分总和排前 3 位的为用法用量、禁忌证和适应证, 结果显示  $C_i \geq 80\%$  的有 312 份,  $C_i$  为 60%~80% 的有 148 份,  $C_i < 60\%$  的有 56 份, 结果表明广东医科大学附属第一医院对脯氨酸恒格列净的使用较为合理, 56 份病例不合理使用情况主要表现在观察与监测、不良反应、特殊人群、药物相互作用。

### 3.1 超适应证用药

最新的美国糖尿病学会 (ADA) 指南和全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 指南一致推荐 SGLT2 抑制剂作为心力衰竭、慢性肾病、冠状动脉疾病或多重心血管危险因素下 2 型糖尿病患者的首选药物<sup>[5, 23]</sup>。此外, 2021 年的欧洲心脏病学指南和 2022 年的美国心脏协会/心脏病学会/心力衰竭学会指南亦将 SGLT2 抑制剂列为治疗心力衰竭的关键药物, 特别是对有症状的慢性心力衰竭患者, 无论是否有糖尿病, 都推荐使用以降低心衰入院率和心血管死亡率<sup>[24-25]</sup>。尽管有研究表明 SGLT2 抑制剂可以通过调节心房自主神经、改善线粒体功能、维持电解质平衡、减少心包脂肪、优化能量代谢、抗炎和防止纤维化等多种途径对心脏产生直接保护作用<sup>[26-27]</sup>, 且这些效应在 2 型糖尿病和非 2 型糖尿病患者中均显示出预防和治疗心房颤动的潜力, 但目前尚缺乏足够的临床证据支持其作为超适应症用药的合理性, 在心律失常或心房颤动患者中使用脯氨酸恒格列净不符合当前的临床指南, 因此需要谨慎评估其必要性和潜在风险。

### 3.2 观察与监测泌尿生殖道感染

1 项研究显示, 在糖尿病女性中, 糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平较高的患者泌尿道感染的发生率显著高于 HbA1c 水平控制良好的患者<sup>[28]</sup>, 而基线

HbA1c 水平高于 9% 的 2 型糖尿病患者使用 SGLT2 后, 泌尿生殖系统感染的风险显著增加<sup>[29]</sup>。在高血糖环境下, 尿液中的葡萄糖含量增加, 为细菌提供了丰富的营养来源, 促进其生长和繁殖, 特别是革兰阴性杆菌属, 如产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶 (ESBLs) 大肠埃希菌和肺炎克雷白杆菌等, 在糖尿病患者中检出率较高; 糖尿病患者由于长期高血糖, 导致机体的免疫功能减弱, 使患者更容易受到细菌等病原体的侵袭, 从而增加了泌尿生殖系统感染风险<sup>[30]</sup>。综上, 在开始 SGLT2 抑制剂治疗前, 应评估有无泌尿生殖系统感染的高危因素, 且在治疗过程中应对泌尿生殖系统感染的症状保持警觉, 密切监测任何可能的感染迹象, 避免出现用药后导致的尿路感染等不良反应。

### 3.3 特殊人群谨慎用药

KDIGO 指南<sup>[23]</sup>和《钠-葡萄糖转运体 2 抑制剂在慢性肾脏病患者临床应用的专家共识 (2023 年版)》<sup>[15]</sup>推荐 SGLT2 抑制剂作为 2 型糖尿病合并慢性肾脏病患者的一线治疗用药, 但 eGFR 持续低于 30 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>) 的患者不推荐使用。SGLT2 抑制剂通过抑制肾脏对葡萄糖的重吸收, 促进尿液中葡萄糖的排泄, 从而降低血糖水平, 这一作用机制依赖于肾脏的滤过功能; 当 eGFR 低于一定阈值时, 肾脏的过滤和重吸收能力下降, 减少了葡萄糖的排泄, SGLT2 抑制剂的降糖效果可能会降低<sup>[31]</sup>。对于严重肾功能不全 [eGFR < 30 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)] 者, SGLT2 抑制剂还可能增加急性肾损伤的风险, 尤其是使用利尿剂或血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体阻滞剂的患者<sup>[32]</sup>, 因此, eGFR < 30 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>) 的患者应避免使用 SGLT2 抑制剂, 以减少潜在的肾脏损害风险。鉴于 SGLT2 抑制剂的疗效依赖于 eGFR 水平, 建议患者在治疗过程中至少每年监测 1 次肾功能, 特别是功能逐渐下降并趋向于中度肾功能不全的患者, 监测频率应增加至每年 2~4 次, 根据肾功能的变化调整药物剂量, 以确保治疗的安全性和有效性。

当前研究 SGLT2 抑制剂对骨代谢影响 (可能包括骨转换增加、骨微结构破坏和骨矿物质密度降低) 涉及多种机制, 如由于钙和磷酸盐稳态紊乱导致骨矿物质损失, 成纤维细胞生长因子 23 和甲状旁腺激素水平增加以及 1,25-二羟基维生素 D 水平下降等, 虽尚缺乏证据表明 SGLT2 抑制剂对骨折风险有直接影响<sup>[33]</sup>, 但《老年 2 型糖尿病病人 SGLT-

2 抑制剂应用专家共识》指出骨质疏松患者需谨慎使用 SGLT2 抑制剂类药物<sup>[13]</sup>。荟萃分析表明, SGLT2 抑制剂在改善 2 型糖尿病患者体质量、身体质量指数、腰围、内脏脂肪面积、皮下脂肪面积、体脂百分比和脂肪质量方面具有积极作用,但同时也带来了减少肌肉质量的不良效应<sup>[34]</sup>,而肌肉质量与骨密度和整体骨骼健康密切相关,因此对于骨质疏松患者,建议在医生的指导下权衡利弊,谨慎使用 SGLT2 抑制剂,并密切监测患者的骨密度和骨折风险。

### 3.4 药物相互作用

SGLT2 抑制剂的利尿作用主要通过阻断肾脏近曲小管中的 SGLT2 共转运蛋白,减少肾脏对葡萄糖的重吸收,从而导致糖尿,这种糖尿效应伴随着渗透性利尿和一定程度的钠排泄,但钠排泄的作用是暂时的<sup>[35]</sup>; SGLT2 抑制剂的利尿效果与噻嗪类或袢利尿剂等传统利尿剂不同,它们具有一些有利的特性,如降低交感神经活动、维持钾平衡、降低急性肾损伤的风险以及降低血清尿酸水平<sup>[35]</sup>,这些特性为其在利尿治疗中的应用提供了优势。SGLT2 抑制剂相较于传统利尿剂对水电解质水平的影响不明显,但当两者联合使用时,可能会因同时增加尿量排泄而导致患者出现低血容量和低血压,尤其是肾功能不全患者、老年患者、收缩压偏低者或正在服用袢利尿剂的患者。此外, SGLT2 抑制剂的利尿作用在初期更为显著,随后逐渐趋于稳定,但并不意味着可以忽视与利尿剂联合使用时的潜在风险,因此,《恒格列净临床应用专家指导意见》指出,在没有充分评估和必要监测的情况下,不推荐脯氨酸恒格列净与利尿剂如呋塞米、螺内酯、布美他尼等联合用药<sup>[8]</sup>。

综上所述,基于加权 TOPSIS 法制定的脯氨酸恒格列净合理用药评价标准细则可用于该药的临床合理用药评价,尽管广东医科大学附属第一医院脯氨酸恒格列净的使用相对规范,但仍需警惕不合理用药现象,所建立的评价体系可用于脯氨酸恒格列净临床合理性评价。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

[1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, *et al.* IDF diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. *Diabetes*

*Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119.

[2] Li Y Z, Teng D, Shi X G, *et al.* Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: National cross sectional study [J]. *BMJ*, 2020, 369: m997.

[3] 葛均波, 霍勇, 高秀芳, 等. 改善心血管和肾脏结局的新型抗高血糖药物临床应用中国专家建议 [J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(3): 231-238.

[4] Goodwin N C, Mabon R, Harrison B A, *et al.* Novel L-xylose derivatives as selective sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes [J]. *J Med Chem*, 2009, 52(20): 6201-6204.

[5] ElSayed N A, Aleppo G, Aroda V R, *et al.* Introduction and Methodology: Standards of care in diabetes-2023 [J]. *Diabetes Care*, 2023, 46 (Suppl 1): S1-S4.

[6] 张洁. SGLT2i 对 2 型糖尿病患者衰老的影响及其机制的研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2024.

[7] 师冕, 张鹏程. 基于加权 TOPSIS 法的银杏叶提取物注射液应用合理性评价 [J]. *现代药物与临床*, 2024, 39(5): 1327-1331.

[8] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 《恒格列净临床应用专家指导意见》编写组. 恒格列净临床应用专家指导意见 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2023, 15(7): 611-615.

[9] 《中国老年 2 型糖尿病防治临床指南》编写组. 中国老年 2 型糖尿病防治临床指南 (2022 年版) [J]. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30(1): 2-51.

[10] 黄坤, 廖玉华. 2023 ESC 糖尿病合并心血管疾病管理指南解读 [J]. *临床心血管病杂志*, 2023, 39(10): 753-755.

[11] 高翔, 梅长林. 《慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南 (2022 年版)》解读 [J]. *中国实用内科杂志*, 2022, 42(9): 735-739.

[12] 中华医学会糖尿病学分会, 国家基本公共卫生服务项目基层糖尿病防治管理办公室. 国家基层糖尿病肾脏病防治技术指南 (2023) [J]. *中华内科杂志*, 2023, 62(12): 1394-1405.

[13] 俞匀, 智俊娜. 老年 2 型糖尿病病人 SGLT-2 抑制剂应用专家共识 [J]. *实用老年医学*, 2023, 37(8): 865-872.

[14] 廖玉华, 余淼, 袁璟, 等. 心力衰竭 SGLT2 抑制剂临床应用的中国专家共识 [J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(8): 599-605.

[15] 《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.

[16] 冯聪, 李玲. SGLT-2 抑制剂治疗 2 型糖尿病的研究进展 [J]. *实用药物与临床*, 2019, 22(7): 673-676.

- [17] 邢莉, 陈明杰, 张翱. 特殊基团在药物分子结构优化中的应用 [J]. 中国药物化学杂志, 2021, 31(7): 541-555.
- [18] 缪正兴, 张仲明, 李宝忠. L-脯氨酸的生产及其应用 [J]. 发酵科技通讯, 2004(2): 21-22.
- [19] Zinman B, Wanner C, Lachin J M, *et al.* Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2117-2128.
- [20] Wiviott S D, Raz I, Bonaca M P, *et al.* Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4): 347-357.
- [21] McMurray J J V, Solomon S D, Inzucchi S E, *et al.* Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 1995-2008.
- [22] Packer M, Anker S D, Butler J, *et al.* Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15): 1413-1424.
- [23] KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2020, 98(4): S1-S115.
- [24] Heidenreich P A, Bozkurt B, Aguilar D, *et al.* 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2022, 145(18): e876-e894.
- [25] McDonagh T A, Metra M, Adamo M, *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36): 3599-3726.
- [26] 侯通显, 刘洁云, 张俊蒙. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂与心房颤动的研究进展 [J]. 心肺血管病杂志, 2022, 41(10): 1110-1113.
- [27] 闫赛, 苏晓灵. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂减少 2 型糖尿病患者心房颤动发生的作用机制研究进展 [J]. 中国医药, 2023, 18(5): 782-786.
- [28] Abdul I O, Osazuwa F, Osilume D. Association between elevated HbA1c levels and urinary tract infection among diabetic women [J]. *Zahedan J Res Med Sci*, 2015, 17(6): e994.
- [29] Gerber A, Rupp V, Ryabenkova N, *et al.* The impact of glycemic control on sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor-associated genitourinary infections [J]. *Ann Pharmacother*, 2024, 58(10): 1013-1019.
- [30] 董玉梅, 靳桂明. 糖尿病并发泌尿系统感染特点与治疗 [J]. 医药导报, 2016, 35(6): 555-558.
- [31] Zanolli L, Granata A, Lentini P, *et al.* Sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors in chronic kidney disease [J]. *Sci World J*, 2015, 2015: 317507.
- [32] Rampersad C, Kraut E, Whitlock H R, *et al.* Acute kidney injury events in patients with type 2 diabetes using SGLT2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: A retrospective cohort study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 76(4): 471-479.
- [33] Ye Y L, Zhao C H, Liang J, *et al.* Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on bone metabolism and fracture risk [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 9: 1517.
- [34] Pan R Z, Zhang Y, Wang R R, *et al.* Effect of SGLT-2 inhibitors on body composition in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *PLoS One*, 2022, 17(12): e0279889.
- [35] Fonseca-Correa J I, Correa-Rotter R. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors mechanisms of action: A review [J]. *Front Med*, 2021, 20(8): 777861.

[责任编辑 高源]