

# 格列齐特在糖尿病肾病治疗中带来肾获益的研究进展

赵 岚\*,王 玲(上海交通大学医学院附属新华医院药剂科,上海 200092)

中图分类号 R587.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)29-4170-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.29.39

**摘要** 目的:探讨口服降糖药物格列齐特在糖尿病肾病治疗中带来的肾获益。方法:查阅近年来国内外相关文献,就格列齐特在糖尿病肾病治疗中带来的肾获益进行归纳和总结。结果与结论:糖尿病肾病的发生与发展和高血糖、氧化应激和内皮功能障碍等密切相关。格列齐特为传统降糖药物,相关循证研究显示,该药可为糖尿病肾病患者带来肾获益,原因为其具有显著的降糖作用,以及其化学结构中独特的氮杂环结构。其中,该氮杂环结构能够接受活性自由基活性氧簇的电子,并发生构象变化,使自由基形成稳定结构,从而清除自由基,起到抗氧化应激、改善内皮功能的作用,是格列齐特带来肾获益效果的关键原因。同时,格列齐特能够显著降低糖尿病肾病患者发生微量白蛋白尿的风险,带来肾获益,但其具体机制还有待进一步研究验证。

**关键词** 糖尿病肾病;格列齐特;高血糖;氧化应激;内皮功能障碍;氮杂环;肾获益

- [8] Döker O, Salgin U, Yildiz N, *et al.* Extraction of sesame seed oil using supercritical CO<sub>2</sub> and mathematical modeling[J]. *J Food Eng*, 2010, 97(3):360-366.
- [9] 崔秋兵,张艺,王楠,等. 均匀设计优化白芷超临界CO<sub>2</sub>萃取工艺及萃取物的GC-MS/TOF MS分析[J]. *中成药*, 2011, 33(7):1260-1262.
- [10] 杨祖金,雷华平,葛发欢. 超临界CO<sub>2</sub>萃取白芷挥发油的GC-MS分析[J]. *中药材*, 2005, 28(8):661-662.
- [11] 马艳春,孙海峰,杨菲菲. 美白中药化妆品添加剂功效评价方法的研究进展[J]. *中医学报*, 2016, 44(1):81-84.
- [12] 叶希韵,朱萍亚. 黑色素的合成与美白产品的研究进展[J]. *华东师范大学学报(自然科学版)*, 2016(2):1-8.
- [13] 王雪梅,沈雪梅,吴汉平,等. 中草药多效美白润肤霜的制备及性能研究[J]. *香料香精化妆品*, 2016, 44(2):52-58.
- [14] 于静,朱艳华. 中药白芷在古方中美白作用的应用概述[J]. *黑龙江医药*, 2014, 27(1):156-158.
- [15] 黄立森,张瞳昕,庞海月,等. 芦荟、白芷提取物联合应用的抗氧化和美白活性评估[J]. *化学与生物工程*, 2016, 33(7):58-60.
- [16] 欧喜燕,于秀华. 白芷美白液体外抑制酪氨酸酶活性的实验研究[J]. *长春中医药大学学报*, 2012, 28(6):960-961.
- [17] 高彤彤,许云,宴志勇. 不同浓度白芷美白液对人体酪氨酸酶活性抑制情况分析[J]. *中药材*, 2015, 38(2):373-375.
- [18] Lin S, Wang J, Zhao P, *et al.* Optimized antioxidant peptides fractions preparation and secondary structure analysis by MIR[J]. *Int J Biol Macromol*, 2013, doi:10.1016/i.ijbiomac.2013.04.008.
- [19] 郑立辉,王鹏君,李伟,等. 白芷精油成分分析及清除DPPH自由基活性[J]. *食品科学*, 2014, 35(14):180-183.
- [20] 王方,王灿. 白芷醇提取延缓皮肤衰老与抗氧化作用的相关性研究[J]. *中国药房*, 2012, 23(7):599-602.
- [21] 吴春艳,王宇. 中药白芷临床应用浅析[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2015, 36(11):1668-1669.
- [22] 张慧,海广范,张崇,等. 不同白芷提取物解热镇痛活性的比较[J]. *新乡医学院学报*, 2011, 28(4):431-434.
- [23] 王卫华,李琳,赵训允,等. 白芷总挥发油的镇痛作用[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2011, 32(5):687-688.
- [24] 高小坤. 白芷挥发油镇痛、镇静作用实验研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 22(35):3880-3882.
- [25] 王春梅,孙晶波,刘惠民. 白芷总香豆素和白芷总挥发油配伍药效学比较[J]. *北华大学学报(自然科学版)*, 2015, 16(4):450-453.
- [26] 薛艳萍,秦旭华,胡黄婉莹,等. 白芷总香豆素和挥发油镇痛抗炎作用的比较研究[J]. *中国民族民间医药*, 2016, 25(8):20-22.
- [27] 崔秋兵,张艺,兰莎. 白芷镇痛作用物质基础研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(12):102-104.
- [28] 崔秋兵,由耀辉,王碧. 大鼠血清中白芷镇痛成分分析[J]. *中国药学:英文版*, 2015, 24(9):630-634.
- [29] 聂红,沈映君,曾楠,等. 白芷总挥发油对疼痛模型大鼠的神经递质的影响[J]. *中药药理与临床*, 2002, 18(3):11-14.
- [30] 聂红,沈映君,吴俊梅,等. 白芷挥发油镇痛、镇静作用和身体依赖性研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2002, 13(4):221-223.
- [31] Pedersen S. New perspective on pediatric allergic rhinitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 108(Suppl 1):S1-S64.
- [32] 杜红光,谢黛. 白芷挥发油抗过敏的实验研究[J]. *海峡药学*, 2008, 20(11):24-26.
- [33] 涂兴明,吴康郁,熊颖. 白芷挥发油抗过敏的实验研究[J]. *海峡药学*, 2008, 20(3):45-47.
- [34] 权迎春,郑光浩. 白芷萃取成分抗惊厥作用的实验研究[J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(10):2560.
- [35] 朱艺欣,李宝莉,马宏胜,等. 白芷的有效成分提取、药理作用及临床应用研究进展[J]. *中国医药导报*, 2014, 11(31):159-162.
- [36] 李大峰,贾冬英,姚开,等. 白芷淀粉的提取工艺研究[J]. *现代食品科技*, 2011, 27(2):203-205.

\* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:021-25077205。E-mail:zhaolanxh@aliyun.com

(收稿日期:2016-12-20 修回日期:2017-08-03)  
(编辑:陶婷婷)

糖尿病肾病是由糖尿病引起的严重和危害性极大的一种慢性并发症,是糖尿病全身性微血管病变的表现之一。其临床特征为蛋白尿、渐进性肾功能损害、高血压和水肿等,晚期则出现严重肾功能衰竭。相关数据显示,全球糖尿病患者肾病的发病率高达27.9%,我国糖尿病患者肾病的发病率为27.6%<sup>[1-2]</sup>。糖尿病肾病是终末期肾病的第二大病因,随着糖尿病发病率的不断升高,糖尿病肾病可能成为终末期肾病的首要病因<sup>[3-4]</sup>。降糖药物对糖尿病患者血管类并发症的影响一直是该领域关注的热点。降糖药物的大型临床研究中,仅格列齐特、利拉鲁肽和恩格列净等少数药物可使肾病患者获益<sup>[5-8]</sup>。其中,格列齐特作为上市30余年的磺脲类药物,从最初的普通剂型发展至现在的缓释剂型,研究者在临床应用中积累了丰富的经验。目前,临床已掌握格列齐特在糖尿病肾病治疗中肾获益的证据,但探讨其获益机制的研究较为罕见。鉴于此,笔者查阅近年来国内外相关文献,就格列齐特在糖尿病肾病治疗中的肾获益的研究进行归纳和总结,旨在探讨其获益机制。

## 1 糖尿病肾病发生机制

糖尿病肾病的主要病理特征是肾小球肥大、基底膜增厚以及细胞外基质(ECM)聚集,可进展至肾小球硬化和肾小管间质纤维化,临床表现为早期微量白蛋白尿,逐步进展为大量白蛋白尿,最终导致肾功能衰竭。目前,已知糖尿病肾病的发病机制包括遗传易感、表观遗传调控、氧化应激、炎症反应、细胞因子激活和肾血流动力学改变等,其发病机制复杂,至今尚未完全阐明<sup>[9]</sup>。其中,以慢性高血糖为中心作用导致的血流动力学和代谢因素在糖尿病肾病的病理生理学中具有关键作用,糖尿病及其伴发的各种代谢紊乱(如高血压、高血脂、游离脂肪酸水平的增加、胰岛素抵抗和脂肪细胞因子水平的改变等)参与了糖尿病肾病的发生与发展<sup>[9-10]</sup>。持续的高血糖可引起肾小球基底膜增厚、肾血管通透性增加和血管新生等<sup>[9]</sup>。另外,胰岛素抵抗、脂联素水平降低等因素与蛋白尿、内皮细胞功能障碍均密切相关<sup>[11]</sup>。

糖尿病肾病的本质是肾纤维化,从其分子机制来看,氧化应激和内皮功能障碍在糖尿病肾病的发生与发展过程中具有核心作用。高血糖可引起活性氧簇(ROS)过度生成,使体内氧化和抗氧化系统失衡,进而引起组织细胞受损<sup>[9]</sup>。ROS可激活蛋白激酶C(PKC)通路、多元醇通路、氨基己糖通路,使糖基化终末产物(AGEs)生成增加,同时可活化下游的信号分子[如细胞外信号调节激酶(ERK)、核转录因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、激活蛋白1(AP-1)等],最终启动氧化应激<sup>[9]</sup>。肾作为氧化应激的靶器官之一,易受氧化应激损伤。氧化应激通过多种途径引起肾小球内高压、高灌注、高滤过,足细胞凋亡、破损,ECM代谢紊乱,无菌性炎症反应等,加快糖尿病肾病的发生与发展<sup>[12-13]</sup>。另一方面,在高血糖状态下,PKC通路、多元醇通路和氧化应激机制被激活且产生过量的AGEs和ROS,损伤内皮一氧化氮合酶(NOS),降低一氧

化氮(NO)的生成,同时刺激肾素-血管紧张素系统(RAS)产生血管紧张素II损伤内皮细胞。此外,肾小球足细胞与内皮细胞相互作用,进一步加重内皮细胞损伤,从而进一步损伤和破坏滤过屏障的结构和功能,导致持续性蛋白尿,使肾小球滤过率(GFR)降低、内皮分泌功能失调,促进糖尿病肾病的发生与发展<sup>[14]</sup>。可见,糖尿病肾病的治疗除控制高血糖外,改善氧化应激和内皮功能障碍可能也是重要措施。

## 2 格列齐特在糖尿病肾病治疗中带来的肾获益

### 2.1 格列齐特通过控制血糖使肾获益

高血糖能够引起一系列的血流动力学异常、代谢异常以及氧化应激和内皮功能障碍等,在糖尿病肾病发生与发展中具有关键作用。格列齐特是《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》推荐的临床疗效较好的口服降糖药物,能使糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)降低1%~1.5%<sup>[15]</sup>。Landman GW等<sup>[16]</sup>的一项Meta分析纳入19项研究的内容,旨在比较格列齐特与其他降糖药物的疗效和安全性,其中3 083例患者接受格列齐特治疗,3 155例患者接受其他降糖药物治疗。结果显示,格列齐特较其他降糖药物的降糖疗效更显著,HbA<sub>1c</sub>的降低幅度更大,其降幅差异达0.12%。ADVANCE研究是一项全球、多中心的大型研究,共纳入11 140例2型糖尿病患者,其中5 571例患者接受以格列齐特缓释片(30~120 mg,qd)为基础的强化治疗,5 569例接受标准治疗方案(根据各研究中心当地相关指南制订降糖治疗方案)<sup>[6]</sup>。该研究旨在评估以格列齐特缓释片为基础的强化降糖方案(降糖目标为HbA<sub>1c</sub>≤6.5%)对主要心血管终点事件的影响。结果显示,70%的患者使用格列齐特缓释片的剂量达120 mg/d,通过强化血糖控制使血糖水平达标率增至81%,平稳控制血糖的中位时间长达5年<sup>[17]</sup>。

于是,研究者们提出格列齐特可通过有效控制糖尿病肾病患者的血糖水平带来肾获益<sup>[18]</sup>。ADVANCE研究以格列齐特缓释片进行强化血糖控制,使患者血糖长期平稳控制在较好水平(降糖目标为HbA<sub>1c</sub>≤6.5%,且长期维持平稳状态)<sup>[5,18]</sup>。该系列研究经过5年的随访,结果显示以格列齐特缓释片为基础的强化降糖治疗方案组与标准治疗组比较,与肾相关的不良事件发生率降低了21%( $P=0.006$ ),新发微量白蛋白尿风险降低了9%( $P=0.012$ ),新发大量白蛋白尿的风险降低了30%( $P<0.001$ ),发生终末期肾病(需持续透析或肾移植)的风险降低了65%( $P=0.002$ )。ADVANCE研究的后续观察随访研究ADVANCE-ON纳入8 494例患者,按ADVANCE研究的分组继续随访,旨在检验ADVANCE研究中强化血糖控制具有长期的血管获益的假说<sup>[6]</sup>。该研究中位随访时间为5.4年,其结果显示以格列齐特缓释片为基础的强化降糖组患者的血糖保持平稳,与标准治疗组患者比较,发生终末期肾病(需持续透析或肾移植)的风险降低了46%( $P=0.007$ )。这意味着格列齐特缓释片在ADVANCE和ADVANCE-ON两个共长达10年

的研究中均显示出长期的肾获益<sup>[5-6]</sup>。

蛋白尿是肾病较为常见的病理变化产物,也是肾病发病过程中的微观症候。研究显示,格列齐特在控制血糖水平的同时,还能够有效改善微量白蛋白尿<sup>[19-21]</sup>。杨文英等<sup>[19]</sup>进行了7个中心、为期3年的随机对照前瞻性研究,共纳入285例糖尿病肾病患者,分为格列齐特和格列本脲2种治疗方案组,定期监测患者空腹及餐后2h血糖以及HbA<sub>1c</sub>水平,直至达到控制目标,并每年检查眼底及尿中微量白蛋白的排量。治疗3年后的患者数据显示,格列齐特治疗与尿微量白蛋白排量增加 $\geq 20 \mu\text{g}/\text{min}$ 的状态呈负相关( $P=0.0096$ )。该研究还证实了格列齐特对防止患者尿微量白蛋白轻度进展的作用优于格列本脲。Yanagawa T等<sup>[20]</sup>的研究旨在探讨格列齐特和吡格列酮对糖尿病肾病患者微量白蛋白尿的影响,纳入的40例患者分别接受格列齐特(21例)和吡格列酮(19例)治疗12周,结果显示两者均能较好地改善患者的微量白蛋白尿。可见,格列齐特通过对血糖水平的严格控制,可有效改善患者蛋白尿,显示出格列齐特对肾的保护作用,提示格列齐特显著的降糖作用是其具有肾保护作用的基础。

## 2.2 格列齐特的化学结构带来肾保护作用

格列齐特的独特化学结构是其具有肾获益的另一关键因素。磺脲类药物化学结构的共同之处在于其存在相同的磺脲基团,而在其他侧链结构上存在差异。格列齐特、格列本脲和格列美脲3种磺脲类药物的化学结构见图1。与其他磺脲类药物不同的是,格列齐特的化学结构上无苯胺酸基团,其他基团结构上则多出1个氮杂环,这一氮杂环结构能够接受活性自由基ROS的电子,并发生构象变化,使自由基形成稳定结构,从而发挥清除自由基及抗氧化应激的作用<sup>[22-24]</sup>。在活性氧自由基和氧化应激受到改善或抑制后,诱导细胞凋亡的途径激活也受到抑制,从而可进一步减少肾细胞凋亡、肾组织损伤和内皮功能损伤,进而延缓糖尿病肾病的发生与发展<sup>[23,25-26]</sup>。研究表明,格列齐特能够明显清除活性氧自由基,改善氧化应激,且改善氧化应激的能力明显优于其他磺脲类药物<sup>[22,27-30]</sup>。此外,格列齐特还能显著改善2型糖尿病患者血流介导的血管舒张及循环内皮祖细胞水平,从而改善内皮功能<sup>[28]</sup>。

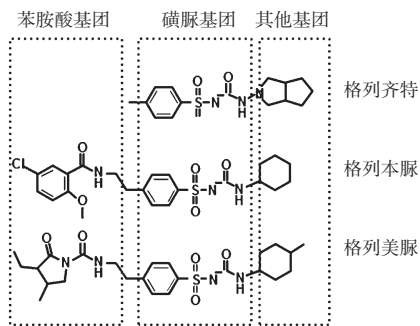


图1 格列齐特、格列本脲和格列美脲的化学结构

因此,在与其他药物控制血糖水平等效的情况下,格列齐特具有更好的肾保护作用。Lee YH等<sup>[31]</sup>的研究纳入4486例糖尿病肾病患者,旨在比较不同磺脲类药物(格列齐特和格列美脲)治疗糖尿病肾病患者的临床结局。该研究的中位随访时间为4.8年,其亚组分析显示,血糖控制达标( $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ )的患者中格列齐特组患者终末期肾病(需持续透析或肾移植)的发生风险( $P=0.017$ )和血肌酐显著增加(持续为基线测量值的3倍)的风险( $P=0.022$ )均明显低于格列美脲组。该项研究中,格列齐特和格列美脲组患者整体的终末期肾病发生风险和持续血肌酐倍增风险均无明显差异( $P>0.05$ );而在血糖控制达标的亚组分析中,格列齐特组患者显示出显著的肾获益。由此推断,对于血糖控制良好的糖尿病肾病患者,格列齐特相比格列美脲的肾获益可能来自于药物本身,即格列齐特的氮杂环结构对改善氧化应激和内皮功能障碍具有一定作用。

## 3 结语

综上所述,糖尿病肾病的发生与发展和高血糖、氧化应激和内皮功能障碍等密切相关。格列齐特为传统降糖药物,相关循证研究显示,该药可为糖尿病肾病患者带来肾获益,原因为格列齐特带来显著的降糖作用,以及其化学结构中独特的氮杂环结构。其中,该氮杂环结构能够接受活性自由基ROS的电子,并发生构象变化,使自由基形成稳定结构,从而清除自由基,起到抗氧化应激、改善内皮功能的作用,是格列齐特带来肾获益的关键原因。多项临床研究显示,格列齐特能够显著降低糖尿病肾病患者发生微量白蛋白尿的风险,带来肾获益,但其具体机制还有待进一步研究验证。

## 参考文献

- [1] Litwak L, Goh SY, Hussein Z, et al. Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A1chieve study[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2013, 5(1):57.
- [2] Bhalla V, Zhao B, Azar KM, et al. Racial/ethnic differences in the prevalence of proteinuric and nonproteinuric diabetic kidney disease[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(5):1215-1221.
- [3] Liu ZH. Nephrology in China[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9(9):523-528.
- [4] 中华医学会内分泌学分会.中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2015, 31(5):379-385.
- [5] ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24):2560-2572.
- [6] Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes

- [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(15):1392-1406.
- [7] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, *et al.* Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4): 311-322.
- [8] Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, *et al.* Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4):323-334.
- [9] 曾龙驿,江玮. 重视糖尿病肾病发生机制的研究[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(17):1313-1314.
- [10] Elmarakby AA, Abdelsayed R, Yao Liu J, *et al.* Inflammatory cytokines as predictive markers for early detection and progression of diabetic nephropathy[J]. *EPMA J*, 2010, 1(1):117-129.
- [11] Fragoso A, Mendes F, Silva AP, *et al.* Insulin resistance as a predictor of cardiovascular morbidity and end-stage renal disease[J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29(8): 1098-1104.
- [12] Mima A. Inflammation and oxidative stress in diabetic nephropathy: new insights on its inhibition as new therapeutic targets[J]. *J Diabetes Res*, 2013, doi: 10.1155/2013/248563.
- [13] 杨楠楠,刚晓坤,刘青,等. 糖尿病肾病与氧化应激[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(5):1237-1239.
- [14] 赵鹏鸣,王俭勤,梁耀军,等. 内皮细胞损伤在糖尿病肾病发病机制中的作用[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(7): 669-672.
- [15] 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]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7):447-498.
- [16] Landman GW, de Bock GH, van Hateren KJ, *et al.* Safety and efficacy of gliclazide as treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2):e82880.
- [17] Zoungas S, Chalmers J, Kengne AP, *et al.* The efficacy of lowering glycosylated haemoglobin with a gliclazide modified release-based intensive glucose lowering regimen in the ADVANCE trial[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 89(2):126-133.
- [18] Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, *et al.* Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *Kidney Int*, 2013, 83(3): 517-523.
- [19] 杨文英,甘佩珍,金之欣,等. 格列齐特对糖尿病微血管病变的影响:多中心3年前瞻性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2001, 17(3):144-147.
- [20] Yanagawa T, Araki A, Sasamoto K, *et al.* Effect of anti-diabetic medications on microalbuminuria in patients with type 2 diabetes[J]. *Metabolism*, 2004, 53(3):353-357.
- [21] Erdmann E. Microalbuminuria as a marker of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes[J]. *Int J Cardiol*, 2006, 107(2):147-153.
- [22] Lau CS, Belch JJ. The in vitro free radical scavenging activity of tenidap, a new dual cyclo-oxygenase and 5-lipoxygenase inhibitor[J]. *Mediators Inflamm*, 1992, 1(2): 141-143.
- [23] Gribble FM, Reimann F. Sulphonylurea action revisited: the post-cloning era[J]. *Diabetologia*, 2003, 46(7): 875-891.
- [24] Scherthaner G. Gliclazide modified release: a critical review of pharmacodynamic, metabolic, and vasoprotective effects[J]. *Metabolism*, 2003, 52(8 Suppl 1):29-34.
- [25] Ruiz M. Diamicron (gliclazide) MR: the secretagogue with clinical benefits beyond insulin secretion[J]. *Medicographia*, 2013, 35:81-89.
- [26] 皇甫冰,高继萍,杨霞,等. 氧化应激与肾脏细胞凋亡[J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(2):54-60.
- [27] Onozato ML, Tojo A, Goto A, *et al.* Radical scavenging effect of gliclazide in diabetic rats fed with a high cholesterol diet[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(3):951-960.
- [28] Chen LL, Yu F, Zeng TS, *et al.* Effects of gliclazide on endothelial function in patients with newly diagnosed type 2 diabetes[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 659(2/3):296-301.
- [29] 张慧娟,刘晓民,王月影,等. 格列齐特对2型糖尿病患者氧化应激状态的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2007, 15(12):748-749.
- [30] O'Brien RC, Luo M, Balazs N, *et al.* In vitro and in vivo antioxidant properties of gliclazide[J]. *J Diabetes Complications*, 2000, 14(4):201-206.
- [31] Lee YH, Lee CJ, Lee HS, *et al.* Comparing kidney outcomes in type 2 diabetes treated with different sulphonylureas in real-life clinical practice[J]. *Diabetes Metab*, 2015, 41(3):208-215.

(收稿日期:2016-12-17 修回日期:2017-06-22)

(编辑:陶婷婷)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊, 欢迎投稿、订阅