

达格列净对 2 型糖尿病伴缺血性脑卒中患者血糖和认知功能的影响



于美玲¹, 张肖², 李萍³

1. 首都医科大学附属北京天坛医院血管神经病学三病区 (北京 100071)
2. 北京中医医院怀柔医院脑病科 (北京 101400)
3. 湖南省脑科医院神经内三科 (长沙 410021)

【摘要】目的 探索达格列净对 2 型糖尿病 (T2DM) 伴缺血性脑卒中 (IS) 患者血糖和认知功能的影响。**方法** 收集 2022 年 1 月至 2023 年 1 月首都医科大学附属北京天坛医院神经内科收治的 T2DM 伴 IS 患者, 随机分为达格列净组 (常规治疗 + 达格列净降糖) 和对照组 (常规治疗 + 二甲双胍降糖), 连续治疗 6 个月。在血糖管理方面, 比较治疗前后的血糖控制水平和波动。采用蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 评估治疗前后的认知水平。**结果** 研究共纳入 100 例患者, 达格列净组和对照组各 50 例。治疗 6 个月后, 两组患者的血糖水平和波动均较前下降 ($P < 0.05$), 但达格列净组患者的血糖水平和波动更低 ($P < 0.05$); 在认知功能方面, 两组患者 MoCA 评分均较治疗前升高, 而达格列净组患者的 MoCA 评分更高, 尤其在视空间执行领域和延迟回忆上 ($P < 0.05$)。**结论** 达格列净可以有效控制 T2DM 伴 IS 患者的血糖水平和血糖波动, 并提高认知功能, 尤其在视空间执行领域和延迟回忆上。

【关键词】 达格列净; 2 型糖尿病; 缺血性脑卒中; 血糖; 认知功能

【中图分类号】 R969.4 **【文献标识码】** A

The impact of dapagliflozin on blood glucose and cognitive function in type 2 diabetes patients with ischemic stroke

YU Meiling¹, ZHANG Xiao², LI Ping³

1. Three Wards of Vascular Neurology, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100071, China
 2. Department of Brain Disease, Beijing Traditional Chinese Medicine Hospital Huairou Hospital, Beijing 101400, China
 3. Three Department of Neurology, Hunan Provincial Brain Hospital, Changsha 410021, China
- Corresponding author: LI Ping, Email: 405068388@qq.com

【Abstract】Objective To explore the effects of dapagliflozin on blood glucose and cognitive function in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and ischemic stroke (IS). **Methods** Patients with T2DM and IS admitted to the Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University from January 2022 to January 2023

DOI: [10.12173/j.issn.2097-4922.202406045](https://doi.org/10.12173/j.issn.2097-4922.202406045)

基金项目: 北京中医医院怀柔医院科研项目 (2020-MP04)

通信作者: 李萍, 副主任医师, Email: 405068388@qq.com

were collected and randomly divided into dapagliflozin group (conventional treatment + dapagliflozin) and control group (conventional treatment+metformin) for 6 months of continuous treatment. Blood glucose control levels and fluctuations were compared before and after treatment. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) was used to evaluate cognitive function before and after treatment. **Results** A total of 100 patients were included in the study, 50 in the dapagliflozin group and 50 in the control group. After 6 months of treatment, blood glucose levels and fluctuations decreased in both groups ($P<0.05$), but were lower in the dapagliflozin group ($P<0.05$). Regarding cognitive function, MoCA scores increased in both groups, with the dapagliflozin group showing higher scores, especially in visuospatial executive function and delayed recall ($P<0.05$). **Conclusion** Dapagliflozin can effectively control blood glucose levels and fluctuations in T2DM patients with IS, and improve cognitive function, particularly in visuospatial executive function and delayed recall.

【Keywords】 Dapagliflozin; Type 2 diabetes; Ischemic stroke; Blood glucose; Cognitive function

缺血性脑卒中 (ischemic stroke, IS) 是指颅内血管狭窄、闭塞导致脑组织缺血、坏死的一种疾病, 我国每年因 IS 致死的人数高达 150 万人^[1]。其中, 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 已被公认是 IS 的高危因素, 流行病学指出 T2DM 出现 IS 比非糖尿病人群的风险高出 2~3 倍^[2]。在 IS 中, T2DM 的发生率高达 30%^[3]。T2DM 是一种慢性代谢性疾病, 通常与胰岛素抵抗和相对胰岛素分泌不足有关。T2DM 可导致颅内动脉硬化、狭窄和血管内皮功能障碍, 并诱发颅内局部血管炎症和血栓形成, 加剧 IS 的发生风险^[4]。而卒中后认知障碍是一种由于脑部血管疾病引起的认知功能受损, 其中 IS 是导致卒中后认知障碍发生的首要因素, 其中执行功能受损是首表现, 并伴有记忆、注意力等认知领域的下降^[5-7]。研究表明, T2DM 不仅是影响 IS 发生的致病因素, 也是诱导发生血管性认知障碍的重要致病因素^[8]。因此, 对于合并有 T2DM 的 IS 患者, 积极地控制血糖成为改善 IS 患者认知功能的治疗策略之一。

在《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》^[9]中, 达格列净被认为是治疗 T2DM 合并心脑血管疾病的一线治疗药物。相较于磺胺类等常规降糖药物以及胰高血糖素样肽 -1 激动剂等新型降糖药物, 达格列净不依赖于胰岛功能, 通过抑制钠 - 葡萄糖协同转运体 2 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2) 而减少尿糖重吸收, 有效地稳定血糖波动, 通过利尿排钠, 降低血压以及减少心血管

事件方面展现出独特的心脑血管保护作用^[10-11]。动物实验表明, SGLT2 抑制剂对认知功能的改善产生有利影响, 研究发现 SGLT2 抑制剂 (达格列净、恩格列净等) 可通过改善神经元的能量代谢途径以及减少神经炎症, 从而减少神经元的丢失以改善认知^[12-13]。两项 Meta 分析表明, 在 IS 人群中, SGLT2 抑制剂不仅可有效减少 IS 的发生, 还可以有效改善认知功能水平^[14-15]。然而, 在已经报道的研究中, 仅发现二甲双胍及沙格列汀对 T2DM 伴 IS 患者血糖和认知功能影响的研究, 达格列净对 T2DM 伴 IS 患者血糖和认知功能影响相关研究较少^[16-17]。本研究旨在探索达格列净对 T2DM 伴 IS 患者血糖和认知功能的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

招募 2022 年 1 月至 2023 年 1 月首都医科大学附属北京天坛医院收治的 T2DM 伴 IS 患者为研究对象。纳入标准: ①参考《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014》^[18] 中缺血性脑卒中的诊断标准以及《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》^[9] 中 T2DM 的诊断标准; ②首次脑卒中发作, 入组时发病时间 ≤ 7 d, 国立卫生研究院卒中量表 (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS) 评分 ≥ 1 分, 且颅脑影像学检查 (CT 或 MRI) 提示存在新发梗塞病灶; ③入院前未使用过口服降糖药物及胰岛素;

④意识清楚，能够配合完成量表和随访。排除标准：①存在1型糖尿病、家族性或其他继发性糖尿病；②具有严重心、肝、肾等重大器官功能障碍病史；③确诊为阿尔茨海默病、帕金森病性痴呆、代谢性脑病等引起认知功能下降的急慢性疾病；④使用除达格列净以外其他SGLT2抑制剂（如恩格列净），并且排除使用其他品类降糖药物（如阿卡波糖、二肽基肽酶4抑制剂、胰高血糖素样肽-1类似物等）；⑤家族中有已知的遗传性痴呆病史；⑥遗传性脑血管疾病；⑦合并恶性肿瘤；⑧对于达格列净药物存在过敏或其他使用禁忌症。本研究方案获患者知情同意，经首都医科大学附属北京天坛医院伦理委员会审查通过（批件号：2021BJTTH117）。

1.2 方法

1.2.1 样本量计算与随机分组

按照1:1病例随机分配设计计算样本量，设置检验水准I类错误概率 $\alpha=0.05$ （双侧），II类错误概率 $\beta=0.20$ ，根据相关文献及预试验结果^[19]，设置试验组 $P_1=93.25\%$ ，对照组 $P_2=77.75\%$ ，把握度 $(1-\beta)$ 为0.8。样本量计算公式：

$$n = \frac{P_1 \times (1 - P_1) + P_2 \times (1 - P_2)}{(P_1 - P_2)^2} \times (\mu_{\alpha/2} + \mu_{1-\beta})^2$$

使用PASS 15.0进行样本量计算，得到样本量为86例，按照失访率20%的情况，总样本量为102例。本研究地点为首都医科大学附属北京天坛医院血管神经病学三病区。采用SPSS 26.0随机数字表法生成随机数字^[20]，并制成数字卡片，放置于不透明的盒子里，按照就诊顺序取出卡片，将102例患者随机分为达格列净组和对照组。

1.2.2 干预措施

两组患者均按照IS和T2DM的治疗原则，积极应用抗血小板聚集药物，针对卒中危险因素进行干预，如降血脂、控制血压、降低同型半胱氨酸、维持血糖平稳，并予以低糖低脂高蛋白营养支持、纠正水电酸碱紊乱等常规治疗。除此之外，在降糖药物选择上，对照组患者按照指南推荐，在常规治疗的基础上予以盐酸二甲双胍片[默克制药（江苏）有限公司，规格：0.25 g/片，批号：14202430605] 0.5 g, po, tid, 持续使用6个月。达格列净组患者在常规治疗的基础上予以达格列净片（阿斯利康制药有限公司，规格：

10 mg/片，批号：28202330517）10 mg, po, qd, 持续使用6个月。

1.3 观察指标

血糖管理。住院当天及治疗完成后第2天清晨空腹采集患者肘静脉血5 mL，于检验科生化分析（AU5800全自动生化分析仪，贝克曼库尔特）空腹血糖（fasting blood-glucose, FBG）。为减少个体间不同食物能量摄取对餐后血糖的影响，本研究提供了由首都医科大学附属北京天坛医院营养科研制的糖尿病患者早餐1份。住院第2天（未给予治疗药物）及治疗完成后第2天，从早餐第1口饭开始计时，在进食2 h后，采集患者空腹静脉血5 mL分析餐后2 h血糖（2-hour postprandial blood glucose, 2 hPBG）。并测定糖化血红蛋白（HbA1c）水平（D-10糖化血红蛋白仪，伯乐）。此外，采用72 h连续动态血糖监测系统结合患者记录评估血糖波动，指标包括：血糖水平标准差（standard deviation of blood glucose, SDBG）、日间血糖漂移幅度（mean of daily differences, MODD）、平均餐后血糖漂移幅度（mean postprandial glucose excursion, MPPGE）和日内平均血糖漂移幅度（mean amplitude of glycemic excursions, MAGE）。

认知功能评估。住院当天及治疗完成后第2天，利用蒙特利尔认知评估量表（Montreal Cognitive Assessment, MoCA）^[21]对患者的认知功能进行评估，满分30分，共8大项，包括视空间与执行功能（5分）、命名（3分）、延迟记忆（5分）、注意（6分）、语言（3分）、抽象（2分）、定向（6分），总分计算方式为以上项目相加。MoCA总分 < 26 分提示存在认知功能障碍。

1.4 统计学分析

统计分析采用SPSS 26.0和GraphPad Prism 9.0软件。计量资料根据是否符合正态分布，采用了 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，组间差异采用独立样本 t 检验或非参数检验，同组治疗前后差异采用配对样本 t 检验或非参数检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示，组间差异的比较采用卡方检验或Fisher确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

研究初始纳入102例T2DM伴IS患者，其

中达格列净组 1 例患者失访脱落，对照组 1 例患者因血糖控制不佳使用其他口服降糖药物而排除入组，最终达格列净组 50 例，对照组 50 例。干

预前，两组患者年龄、性别、体重指数、NIHSS 评分^[7]等差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体见表 1。

表1 一般基线资料比较

Table 1. Comparison of baseline data

指标	达格列净组 (n=50)	对照组 (n=50)	t/χ^2	P
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	54.37 \pm 6.15	54.15 \pm 7.22	0.164	0.870
性别[n (%)]			0.040	0.841
男	26 (52.00)	28 (56.00)		
女	24 (48.00)	22 (44.00)		
体重指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	25.88 \pm 1.23	25.79 \pm 1.55	0.322	0.748
NIHSS评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	6.23 \pm 2.15	6.35 \pm 2.72	0.248	0.807
TOAST分型[n (%)]			-	0.880 ^a
大动脉粥样硬化型	21 (42.00)	18 (36.00)		
心源型	5 (10.00)	7 (14.00)		
小血管闭塞型	21 (42.00)	20 (40.00)		
其他原因型	2 (4.00)	4 (8.00)		
隐匿型	1 (2.00)	1 (2.00)		
抗血小板及抗凝药物使用[n (%)]			0.381	0.827
单一抗血小板治疗	27 (54.00)	26 (52.00)		
双重抗血小板治疗	18 (36.00)	17 (34.00)		
抗凝药物	5 (10.00)	7 (14.00)		
静脉溶栓[n (%)]	23 (46.00)	26 (52.00)	0.160	0.689
介入治疗[n (%)]	12 (24.00)	14 (28.00)	0.208	0.648
糖尿病病程 ($\bar{x} \pm s$, 月)	18.23 \pm 8.15	18.51 \pm 8.95	0.164	0.870
长期胰岛素使用[n (%)]	18 (36.00)	16 (32.00)	0.178	0.673
脑卒中危险因素[n (%)]				
吸烟史	40 (80.00)	38 (76.00)	0.058	0.809
饮酒史	16 (32.00)	18 (36.00)	0.045	0.833
高血压病	39 (78.00)	35 (70.00)	0.468	0.494
高脂血症	26 (52.00)	29 (58.00)	0.162	0.688
高同型半胱氨酸血症	13 (26.00)	15 (30.00)	0.050	0.824

注：TOAST：the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment；^aFisher确切概率法。

2.2 血糖管理评估

治疗前两组 FBG、2h PBG 和 HbA1c 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 6 个月后，达格列净组和常规组的 FBG、2 hPBG 和 HbA1c 较

治疗前均下降 ($P < 0.05$)；且达格列净组患者的 FBG、2 hPBG 和 HbA1c 显著低于对照组 ($P < 0.05$)。具体见表 2。

表2 两组人群治疗前后血糖相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison of blood glucose-related indicators at pre- and post-treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

血糖指标	达格列净组 (n=50)	对照组 (n=50)	t	P
FBG (mmol/L)				
治疗前	9.25 \pm 1.15	9.35 \pm 1.26	-0.415	0.679
治疗后	5.62 \pm 0.41 ^a	5.95 \pm 0.35 ^a	-4.329	<0.001
2 h PBG (mmol/L)				
治疗前	13.34 \pm 2.02	13.29 \pm 2.56	0.108	0.914
治疗后	7.75 \pm 1.25 ^a	8.65 \pm 1.22 ^a	3.643	0.004
HbA1c (%)				
治疗前	8.36 \pm 0.75	8.29 \pm 0.98	0.401	0.689
治疗后	6.12 \pm 0.22	6.42 \pm 0.15	-7.967	<0.001

注：与同组治疗前比较，^a $P < 0.05$ 。

治疗前两组 MAGE、MODD、MPPGE 和 SDBG 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组 MAGE、MODD、MPPGE 和 SDBG 较治疗前均下

降 ($P < 0.05$); 且达格列净组 MAGE、MODD、MPPGE 和 SDBG 均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。具体见图 1。

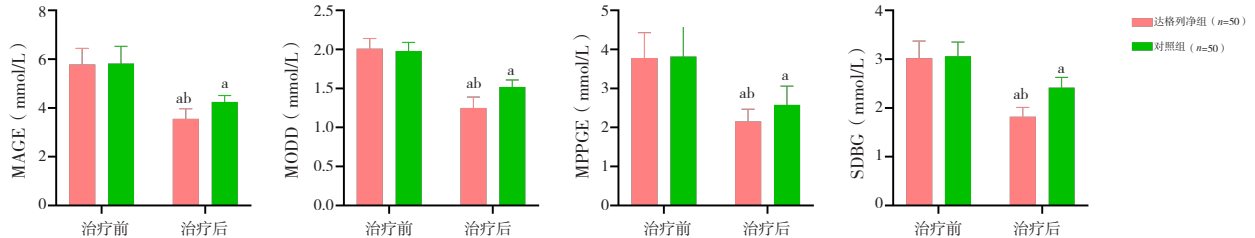


图1 两组治疗前后血糖波动比较 (n=50)

Figure 1. Comparison of fluctuation of blood glucose at pre-treatment and post-treatment between the two groups (n=50)

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与同期对照组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.3 认知功能评估

治疗前, 两组 MoCA 总评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组 MoCA 评分总分较治疗前提高 ($P < 0.05$), 且达格列净组 MoCA 总评

分显著高于对照组 ($P < 0.05$)。此外, 达格列净组患者 MoCA 评分中在视空间及执行领域和延迟记忆领域上高于对照组 ($P < 0.05$), 其余领域差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体见表 3。

表3 两组人群治疗前后MoCA评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 3. Comparison of MoCA scores between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, points)

项目	达格列净组 (n=50)	对照组 (n=50)	t	P
MoCA总分				
治疗前	20.05 ± 3.17	20.12 ± 3.98	-0.097	0.923
治疗后	25.32 ± 1.95 ^a	23.25 ± 2.21 ^a	4.966	<0.001
视空间与执行功能				
治疗前	2.25 ± 0.35	2.22 ± 0.26	0.487	0.628
治疗后	4.52 ± 0.43 ^a	3.65 ± 0.22 ^a	12.740	<0.001
命名				
治疗前	2.31 ± 0.21	2.32 ± 0.31	-0.189	0.851
治疗后	2.35 ± 0.13	2.37 ± 0.19	-0.614	0.540
延迟记忆				
治疗前	2.25 ± 0.56	2.28 ± 0.39	-0.311	0.757
治疗后	4.56 ± 0.26 ^a	3.65 ± 0.35 ^a	14.760	<0.001
注意				
治疗前	5.48 ± 0.24	5.45 ± 0.26	0.599	0.550
治疗后	5.55 ± 0.26	5.57 ± 0.24	0.399	0.690
语言				
治疗前	1.55 ± 0.56	1.58 ± 0.42	-0.303	0.763
治疗后	1.58 ± 0.12	1.59 ± 0.15	-0.368	0.714
抽象				
治疗前	1.32 ± 0.11	1.34 ± 0.19	-0.644	0.521
治疗后	1.35 ± 0.14	1.29 ± 0.21	1.681	0.096
定向力				
治疗前	5.15 ± 0.54	5.18 ± 0.26	0.354	0.724
治疗后	5.19 ± 0.62	5.15 ± 0.44	0.372	0.711

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

达格列净在 T2DM 血糖管理中应用广泛, 在本研究中不仅展现出血糖管理的优势, 并且还展现出了对认知功能的保护作用。大量研究表明, 良好的血糖管理, 包括血糖水平降低和血糖波动平稳, 不仅对于 IS 具有保护作用, 并且对于预防及治疗认知障碍上具有重要作用^[19]。在血糖管理上, 本研究发现应用达格列净的患者的 FBG、2 hPBG、HbA1c、MAGE、MODD、MPPGE 和 SDBG 较治疗前及对照组均下降 ($P < 0.05$), 说明 T2DM 合并 IS 患者应用达格列净在血糖波动及血糖水平方面均具有较好的效果。这与已发表的研究一致, 达格列净对于 T2DM 患者的血糖水平与血糖波动具有良好的改善作用^[20]。

在认知功能上, 本研究发现应用达格列净患者的 MoCA 总分较治疗前及对照组均上升 ($P < 0.05$), 且主要集中在视空间与执行领域和延迟记忆领域, 提示 T2DM 合并 IS 患者应用达格列净在认知改善上具有保护作用。这种保护作用可能与达格列净对于血糖管理的作用密切相关, 血糖波动过大可导致氧化应激反应, 从而导致脑组织的氧气相对供应不足, 增加了 T2DM 伴 IS 患者发生认知功能障碍的风险^[21]。此外, 血糖波动可能导致神经元对血糖变化的适应性下降, 使得大脑对于血糖变化的调节能力降低, 进而影响认知功能的稳定性^[19]。然而, Perna 等^[22]一项针对患有 T2DM 患者的老年人应用 1 年的 SGLT2 抑制剂, 结果并未展现出认知功能的恢复, 可能与该研究样本量较小有关。然而, 该项研究支持了 SGLT2 对于糖代谢具有保护作用, 与本研究一致。此外, Cheng 等^[23]研究针对患有 T2DM 患者且二甲双胍治疗无效的患者应用 16 周的利拉鲁肽、达格列净或阿卡波糖, 结果显示, 仅有应用利拉鲁肽的 T2DM 患者展现出认知域的改善。一方面可能与样本量较小有关, 仅有 12 例患者接受了 SGLT2 抑制剂治疗。另外, 可能与其选择的研究对象存在较大差异有关。一是该研究选择的患者为二甲双胍治疗无效的患者, 与本研究的对照组存在较大差异, 本研究对照组 (应用二甲双胍) 患者对于血糖的控制相较于治疗前存在显著统

计学差异, 提示应用二甲双胍对血糖的控制较好; 二是本研究纳入的 T2DM 患者病程较短, 然而该研究的 T2DM 病程高达 (8.5 ± 8.4) 年, 较大的病程差异提示糖尿病病情程度存在较大差异; 最后, 这两项研究仅纳入了 T2DM 患者, 并未纳入合并 IS 的 T2DM 患者, 在基线认知受损和高级神经功能受损上存在较大差异。

在基础研究中, 达格列净以多重机制参与认知保护作用。动物实验发现, 达格列净能抑制神经元的促炎通路, 从而改善氧化应激的情况, 这种作用有助于增强海马突触的可塑性, 并减少神经元的凋亡, 发挥对认知功能的保护效果^[24]。在蛋白质互作研究中发现, 达格列净具有乙酰胆碱酯酶的结合位点, 通过增加突触间隙中乙酰胆碱的浓度发挥认知保护作用^[25]。对于认知障碍标志物, 达格列净等 SGLT2 抑制剂可有效减少淀粉样斑块和 Tau 蛋白的含量, 并且小鼠在记忆、执行领域显著改善, 与本研究结论一致^[13]。

综上所述, 应用达格列净可有效控制 T2DM 伴 IS 患者的血糖水平和血糖波动, 并提高患者的认知功能, 尤其在视空间执行领域和延迟回忆上。然而, 本研究也存在一定的局限性: 首先, 本研究设计实施条件和人力要求高、控制难度较大, 在入组时可能存在一定的选择偏倚; 其次, 本研究仅为单中心研究, 达格列净对于认知功能的保护作用需进一步验证; 最后, 本研究仅选了 1 种 SGLT2 抑制剂, 未来需要扩充药物类型以验证是否所有 SGLT2 抑制剂对于认知功能具有保护作用。

参考文献

- 1 Tsivgoulis G, Katsanos AH, Sandset EC, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: current status and future perspectives[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(5): 418–429. DOI: [10.1016/S1474-4422\(22\)00519-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00519-1).
- 2 Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative Meta-analysis of 102 prospective studies[J]. *Lancet*, 2010, 375(9733): 2215–2222. DOI: [10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9).
- 3 van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic

- origin: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(2): 167–176. DOI: [10.1016/S1474-4422\(09\)70340-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70340-0).
- 4 姜嫻, 杨文娟. 达格列净对老年 2 型糖尿病肾病患者肾功能及血管内皮因子的影响观察 [J]. *中国药师*, 2022, 25(6): 1032–1036. [Jiang Y, Yang WJ. Observation of the effect of dapagliflozin on renal function and endothelial factors in elderly patients with type 2 diabetic nephropathy[J]. *Chinese Pharmacist*, 2022, 25(6): 1032–1036.] DOI: [10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.06.017](https://doi.org/10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.06.017).
 - 5 Frantellizzi V, Conte M, De Vincentis G. Hybrid Imaging of vascular cognitive impairment[J]. *Semin Nucl Med*, 2021, 51(3): 286–295. DOI: [10.1053/j.semnuclmed.2020.12.006](https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2020.12.006).
 - 6 王珊珊. 奥拉西坦辅助治疗缺血性脑卒中后认知功能障碍 [J]. *医学新知杂志*, 2018, 28(5): 559–561. [Wang SS. Oxiracetam adjunctive therapy for cognitive dysfunction after ischemic stroke[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2018, 28(5): 559–561.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-5511.2018.05.031](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-5511.2018.05.031).
 - 7 段园园, 刘生刚, 肖雷, 等. 缺血性脑卒中急性期认知损伤的危险因素及其交互作用研究 [J]. *华西医学*, 2023, 38(5): 688–693. [Duan YY, Liu SG, Xiao L, et al. Risk factors and their interaction in cognitive impairment during the acute phase of ischemic stroke[J]. *West China Medical Journal*, 2023, 38(5): 688–693.] DOI: [10.7507/1002-0179.202303193](https://doi.org/10.7507/1002-0179.202303193).
 - 8 Tyagi A, Pugazhenth S. Targeting insulin resistance to treat cognitive dysfunction[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(6): 2672–2691. DOI: [10.1007/s12035-021-02283-3](https://doi.org/10.1007/s12035-021-02283-3).
 - 9 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315–409. DOI: [10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095).
 - 10 武锋超, 马兰虎, 蓝庆肃, 等. SGLT2 抑制剂治疗心力衰竭的有效性和安全性的网状 Meta 分析 [J]. *中国循证医学杂志*, 2022, 22(3): 291–298. [Wu FC, Ma LH, Lan QS, et al. Network meta-analysis of the effectiveness and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of heart failure[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2022, 22(3): 291–298.] DOI: [10.7507/1672-2531.202110075](https://doi.org/10.7507/1672-2531.202110075).
 - 11 唐平, 孙致连, 程筱玲, 等. 达格列净或阿卡波糖联合二甲双胍对初诊 2 型糖尿病患者血糖波动的影响比较 [J]. *药物流行病学杂志*, 2022, 31(7): 435–438. [Tang P, Sun ZL, Cheng XL, et al. Comparison of the effects of dapagliflozin or acarbose combined with metformin on blood glucose fluctuations in newly diagnosed type 2 diabetes patients[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2022, 31(7): 435–438.] DOI: [10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.07.001](https://doi.org/10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.07.001).
 - 12 Noel JA, Hougen I, Sood MM. The intersection of SGLT2 inhibitors, cognitive impairment, and CKD[J]. *Front Neurol*. 2022, 13: 823569. DOI: [10.3389/fneur.2022.823569](https://doi.org/10.3389/fneur.2022.823569).
 - 13 Hierro-Bujalance C, Infante-Garcia C, Del Marco A, et al. Empagliflozin reduces vascular damage and cognitive impairment in a mixed murine model of Alzheimer's disease and type 2 diabetes[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 40. DOI: [10.1186/s13195-020-00607-4](https://doi.org/10.1186/s13195-020-00607-4).
 - 14 Tsai WH, Chuang SM, Liu SC, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on stroke and its subtypes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 15364. DOI: [10.1038/s41598-021-94945-4](https://doi.org/10.1038/s41598-021-94945-4).
 - 15 Zou CY, Liu XK, Sang YQ, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes: a Meta-analysis[J]. *Medicine*, 2019, 98(49): e18245. DOI: [10.1097/MD.00000000000018245](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018245).
 - 16 王小瑞, 郑献召, 韩凯, 等. 沙格列汀对 2 型糖尿病伴缺血性脑卒中患者血糖水平及认知功能的影响 [J]. *新乡医学院学报*, 2022, 39(12): 1163–1167. [Wang XR, Zheng XZ, Han K, et al. The effect of saxagliptin on blood glucose levels and cognitive function in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with ischemic stroke[J]. *Journal of Xinxiang Medical College*, 2022, 39(12): 1163–1167.] DOI: [10.7683/xyxyxb.2022.12.012](https://doi.org/10.7683/xyxyxb.2022.12.012).
 - 17 何丰, 高洁. 二甲双胍对 2 型糖尿病伴缺血性脑卒中患者神经功能恢复的影响 [J]. *按摩与康复医学*, 2021, 12(12): 72–74. [He F, Gao J. The effect of metformin on the recovery of neurological function in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with ischemic stroke[J]. *Massage and Rehabilitation Medicine*, 2021, 12(12): 72–74.] DOI: [10.19787/j.issn.1008-1879.2021.12.026](https://doi.org/10.19787/j.issn.1008-1879.2021.12.026).
 - 18 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 258–273. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.003).
 - 19 Rizzo MR, Di Meo ID, Polito R, et al. Cognitive impairment and type 2 diabetes mellitus: focus of SGLT2 inhibitors treatment[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 176: 106062. DOI: [10.1016/j.phrs.2022.106062](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106062).

- 20 余莉莉. 达格列净对 2 型糖尿病患者血糖波动及氧化应激的影响研究 [D]. 湖北荆州: 长江大学, 2019. <https://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-10489-1019172519.htm>.
- 21 Groeneveld ON, Moneti C, Heinen R, et al. The clinical phenotype of vascular cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 68(1): 311–322. DOI: [10.3233/JAD-180914](https://doi.org/10.3233/JAD-180914).
- 22 Perna S, Mainardi M, Astrone P, et al. 12-month effects of incretins versus SGLT2-inhibitors on cognitive performance and metabolic profile. A randomized clinical trial in the elderly with type-2 diabetes mellitus[J]. *Clin Pharmacol*, 2018, 10: 141–151. DOI: [10.2147/CPAA.S164785](https://doi.org/10.2147/CPAA.S164785).
- 23 Cheng H, Zhang Z, Zhang B, et al. Enhancement of impaired olfactory neural activation and cognitive capacity by liraglutide, but not dapagliflozin or acarbose, in patients with type 2 diabetes: a 16-week randomized parallel comparative study[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(5): 1201–1210. DOI: [10.2337/dc21-2064](https://doi.org/10.2337/dc21-2064).
- 24 Sa-Nguanmoo P, Tanajak P, Kerdphoo S, et al. SGLT2-inhibitor and DPP-4 inhibitor improve brain function via attenuating mitochondrial dysfunction, insulin resistance, inflammation, and apoptosis in HFD-induced obese rats[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 333: 43–50. DOI: [10.1016/j.taap.2017.08.005](https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.08.005).
- 25 Shaikh S, Rizvi SM, Shakil S, et al. Forxiga (dapagliflozin): plausible role in the treatment of diabetes-associated neurological disorders[J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2016, 63(1): 145–150. DOI: [10.1002/bab.1319](https://doi.org/10.1002/bab.1319).

收稿日期: 2024 年 06 月 11 日 修回日期: 2024 年 07 月 18 日

本文编辑: 李 阳 钟巧妮