

# 坎格列净治疗2型糖尿病疗效与安全性的系统评价

王玲\*,徐定凯(武威市凉州区医院,甘肃武威 733000)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)24-3382-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.24.26

**摘要** 目的:系统评价坎格列净治疗2型糖尿病的疗效与安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、EMBASE、中国生物医学文献数据库、万方数据库,收集坎格列净(试验组)对比安慰剂(对照组)治疗2型糖尿病的随机对照试验(RCT),提取资料并评价质量后,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入7项RCT,合计2188例患者。Meta分析结果显示,试验组患者糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)水平[WMD=-0.82,95%CI(-0.99,-0.65), $P<0.001$ ]、HbA<sub>1c</sub><7%的患者比例[RR=2.51,95%CI(1.98,3.19), $P<0.001$ ]、空腹血糖水平[WMD=-32.91,95%CI(-39.65,-26.17), $P<0.001$ ]显著优于对照组。生殖道感染发生率显著高于对照组[RR=3.76,95%CI(2.23,6.35), $P<0.001$ ];而低血糖发生率[RR=1.13,95%CI(0.40,3.20), $P=0.81$ ]、尿路感染发生率[RR=1.19,95%CI(0.82,1.73), $P=0.36$ ]与对照组比较,差异无统计学意义。结论:坎格列净治疗2型糖尿病安全、有效,临床使用时应注意预防患者生殖道感染。受纳入研究方法学限制,该结论尚需大样本、多中心的RCT进一步验证。

**关键词** 坎格列净;2型糖尿病;系统评价;疗效;安全性

## Systematic Review on Efficacy and Safety of Canagliflozin in the Treatment of Type 2 Diabetes

WANG Ling, XU Ding-kai (Liangzhou District Hospital of Wuwei, Gansu Wuwei 733000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To make a systematic review on the efficacy and safety of canagliflozin in the treatment of type 2 diabetes, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from Cochrane Library, PubMed, EMBASE, CBM and Wanfang database, randomized controlled trials (RCT) of canagliflozin (test group) versus placebo (control group) in the treatment of type 2 diabetes were collected, and Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.2 statistical software after extracting data and evaluating quality. RESULTS: A total of 7 RCTs were included, involving 2188 patients. The results of Meta analysis indicated that glycosylated hemoglobin levels [WMD=-0.82,95%CI(-0.99,-0.65), $P<0.001$ ], the proportion of HbA<sub>1c</sub><7% [RR=2.51,95%CI(1.98,3.19), $P<0.001$ ], fasting plasma glucose levels [WMD=-32.91,95%CI(-39.65,-26.17), $P<0.001$ ] in test group were significantly better than those of control group, the incidence of genital tract infections was significantly higher than control group [RR=3.76,95%CI(2.23,6.35), $P<0.001$ ]; however, compared with control group, there was no significant difference in the incidence of hypoglycemia [RR=1.13,95%CI(0.40,3.20), $P=0.81$ ] and urinary tract infections [RR=1.19,95%CI(0.82,1.73), $P=0.36$ ]. CONCLUSIONS: Canagliflozin is safe and effective in the treatment of type 2 diabetes, and it needs to be noticed with genital tract infections during the clinical use. Due to the limitation of methodology, large-scale and polycentric RCT are required for further validation of the conclusions.

**KEYWORDS** Canagliflozin; Type 2 diabetes; Systematic review; Efficacy; Safety

2型糖尿病(T2DM)主要是胰岛素分泌缺陷伴胰岛素抵抗所致的,临床以慢性(长期)高血糖为主要特征的代谢性疾病<sup>[1]</sup>。坎格列净(Canagliflozin)是一种选择性钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂,也是首个获得美国食品药品监督管理局

(FDA)批准的SGLT2抑制剂类药物,其通过抑制SLGT2可阻断肾脏近曲小管对葡萄糖的重吸收,进而降低肾糖阈,增加尿糖排泄(UGE),从而降低血糖水平<sup>[2]</sup>。已有临床试验证实了坎格列净治疗T2DM的有效性 & 安全性,但这些研究样本量较

=====

ciated pneumonia due to gram-negative bacilli[J]. *Ann Pharmacother*, 2006, 40(2):219.

[17] Itabashi S. Clinical efficacy of prolonged (4 hour) drip infusion of meropenem against severe pneumonia[J]. *Jpn J Antibiot*, 2007, 60(3):161.

[18] Okimoto N, Ishiga M, Nanba F, *et al*. Clinical effects of continuous infusion and intermittent infusion of meropen-

em on bacterial pneumonia in the elderly[J]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*, 2009, 47(7):553.

[19] Tamma PD, Putcha N, Suh YD, *et al*. Does prolonged beta-lactam infusions improve clinical outcomes compared to intermittent infusions? A meta-analysis and systematic review of randomized, controlled trials[J]. *BMC Infect Dis*, 2011, doi: 10.1186/1471-2334-11-181.

\* 主治医师。研究方向:糖尿病及甲状腺疾病。电话:0935-2257318。E-mail:xdk1999@163.com

(收稿日期:2014-09-06 修回日期:2015-06-21)  
(编辑:申琳琳)

小、试验设计有一定差异、证据强度不高、参考价值有限。因此,本研究采用Meta分析的方法系统评价坎格列净治疗T2DM的有效性和安全性,以为临床合理用药提供循证证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),语种限制为中文和英文。

1.1.2 研究对象 年龄>18岁,以世界卫生组织(WHO)或美国糖尿病学会(ADA)标准诊断为T2DM的患者;性别不限,无心、肝、肾功能异常。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予坎格列净治疗,对照组患者采用安慰剂治疗。整个试验期所有患者均不使用影响血糖的其他药物。

1.1.4 结局指标 疗效指标包括:①糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)水平;②HbA<sub>1c</sub><7%的患者比例;③空腹血糖(FPG)水平;④其他指标(体质量、血压、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、甘油三酯);安全性指标包括:⑤低血糖发生率;⑥尿路感染发生率;⑦生殖道感染发生率。

1.1.5 排除标准 ①有糖尿病酮症酸中毒、糖尿病高渗性非酮症昏迷等患者;②继发性糖尿病患者,需胰岛素治疗者;③重复发表的文献及综述;④未提供数据用于分析的文献。

### 1.2 检索策略

以“Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor”“SGLT2 inhibitor”“Canagliflozin”“Invokana”“T2DM”and“Type 2 diabetes”为英文检索词,以“坎格列净”“选择性钠-葡萄糖协同转运蛋白2”“2型糖尿病”为中文检索词,计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、EMBASE、中国生物医学文献数据库、万方数据库等,检索时限为各数据库建库起至2014年7月,并追溯纳入研究的参考文献,同时手工检索相关会议资料。检索策略采用主题词与自由词相结合的方式。

### 1.3 资料提取与质量评价

首先,由两位评价员独立提取纳入研究资料,主要内容包括1)一般资料:期刊名称、第一作者、出版时间和文献来源;2)研究特征:研究对象的一般情况、各组患者的基线可比性及干预措施;3)结局指标。然后,对结果进行交叉核对,对有分歧而难以确定是否纳入的研究通过讨论或与第三位研究员协商确定。缺乏的资料通过电话或信件与作者联系予以补充。按照Cochrane系统评价员手册RCT质量的评价标准进行方法学质量评价,具体包括随机分配方法;分配方案隐藏;对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者采用盲法;结果数据的完整性;失访和退出。

### 1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。采用I<sup>2</sup>及q检验分析纳入研究的临床异质性。如果各研究间无统计学异质性(P>0.1且I<sup>2</sup>≤50%),采用固定效应模型分析;反之,则采用随机效应模型进行分析。计数资料采用相对危险度(RR)及95%可信区间(CI)表示;计量资料采

用加权均数差(WMD)及95%CI为效应量,检验水准α=0.05。P<0.05表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 检索结果及纳入研究基本信息

初检出文献1332篇,按照纳入与排除标准阅读摘要和全文后,最终纳入7篇(项)RCT,共计2188例患者<sup>[3-9]</sup>。所有研究均以饮食运动控制或口服降糖药联合控制血糖为基础,其中除2项研究疗程为12周外<sup>[7,9]</sup>,其余均为26周。纳入研究例数最多为550例<sup>[4]</sup>,最少为129例<sup>[9]</sup>,患者年龄为52~68岁,病程为4.2~17.0年。两组患者的基线资料基本一致。

### 2.2 纳入研究方法学质量评价结果

纳入研究均为RCT,4项研究采用计算机序列进行随机分组<sup>[3,5-6,8]</sup>,6项研究报道了分配隐藏<sup>[3-8]</sup>,5项研究报道了失访/退出<sup>[3,5,7-9]</sup>,所有研究均采用双盲,均无选择性报道,也无其他偏倚。

### 2.3 Meta分析结果

2.3.1 HbA<sub>1c</sub>水平 7项研究报道了HbA<sub>1c</sub>水平<sup>[3-9]</sup>,各研究间有统计学异质性(P<0.001,I<sup>2</sup>=82%),采用随机效应模型进行数据分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者HbA<sub>1c</sub>水平显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[WMD=-0.82,95%CI(-0.99,-0.65),P<0.001]。

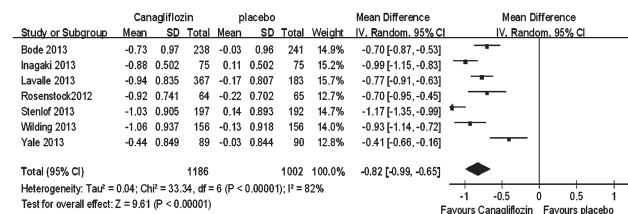


图1 两组患者HbA<sub>1c</sub>水平的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of HbA<sub>1c</sub> in 2 groups

2.3.2 HbA<sub>1c</sub><7%的患者比例 7项研究报道了HbA<sub>1c</sub><7%的患者比例<sup>[3-9]</sup>,各研究间有统计学异质性(P=0.007,I<sup>2</sup>=66%),采用随机效应模型进行数据分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者HbA<sub>1c</sub><7%的比例显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[RR=2.51,95%CI(1.98,3.19),P<0.001]。

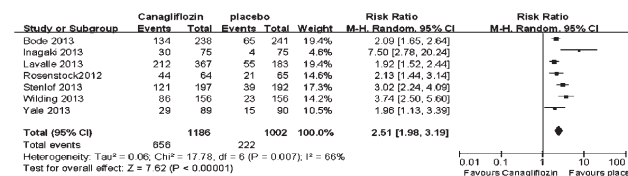


图2 两组HbA<sub>1c</sub><7%的患者比例的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of proportion of HbA<sub>1c</sub><7% in 2 groups

2.3.3 FPG水平 7项研究报道了FPG水平<sup>[3-9]</sup>,各研究间有统计学异质性(P<0.001,I<sup>2</sup>=75%),采用随机效应模型进行数据分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者FPG水平显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[WMD=-32.91,95%CI(-39.65,-26.17),P<0.001]。

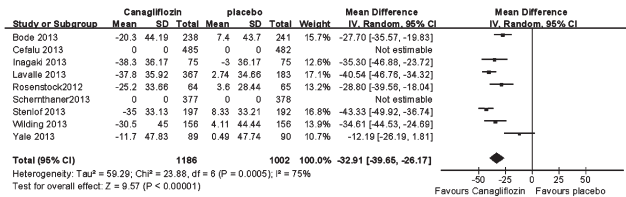


图3 两组患者FPG水平的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of FPG levels in 2 groups

2.3.4 其他指标 多项研究报道了体质量、血压、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、甘油三酯水平<sup>[3-9]</sup>,根据异质性检验结果采用相应的效应模型进行数据分析,详见表1。Meta分析结果显示,与对照组患者相比,试验组患者体质量、血压、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、甘油三酯水平均有显著改善( $P < 0.01$ )。

表1 其他指标的Meta分析结果

Tab 1 Results of Meta-analysis for other indexes

指标	纳入研究数	例数	统计效应模型	WMD(95%CI)	P
体质量	7 <sup>[5,8-13]</sup>	2 188	随机效应模型	-2.69(-3.11, -2.26)	<0.01
收缩压	6 <sup>[5,8-13]</sup>	1 638	固定效应模型	-6.21(-7.58, -4.84)	<0.01
舒张压	6 <sup>[5,8-13]</sup>	1 638	固定效应模型	-2.4(-3.26, -1.54)	<0.01
低密度脂蛋白	4 <sup>[5,10-12]</sup>	1 330	固定效应模型	0.16(0.08, 0.24)	<0.01
高密度脂蛋白	4 <sup>[5,10-12]</sup>	1 330	随机效应模型	3.15(2.21, 4.18)	<0.01
甘油三酯	4 <sup>[5,10-12]</sup>	1 330	固定效应模型	-10.84(-17.07, -4.62)	<0.01

2.3.5 安全性指标 多项研究报道了低血糖、尿路感染、生殖道感染发生率<sup>[3-9]</sup>,根据异质性检验结果采用相应的效应模型进行数据分析,详见表2。Meta分析结果显示,试验组患者生殖道感染发生率显著高于对照组( $P < 0.01$ ),而低血糖发生率、尿路感染发生率与对照组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表2 安全性指标的Meta分析结果

Tab 2 Results of Meta-analysis for safety index

不良反应	纳入研究个数	例数	统计效应模型	RR(95%CI)	P
低血糖发生率	3 <sup>[5,11,13]</sup>	668	固定效应模型	1.13(0.40, 3.20)	0.81
尿路感染发生率	7 <sup>[5,8-13]</sup>	2 188	固定效应模型	1.19(0.82, 1.73)	0.36
生殖道感染发生率	7 <sup>[5,8-13]</sup>	2 188	固定效应模型	3.76(2.23, 6.35)	<0.01

## 2.4 敏感性分析和发表偏倚分析

变换统计效应模型对HbA<sub>1c</sub>及FPG等指标进行敏感性分析,详见表3。结果提示,两组间比较,差异有统计学意义。以尿路感染、生殖道感染发生率为指标绘制倒漏斗图,详见图4、图5。结果显示,图形基本呈倒置漏斗形,分布均匀,提示无明显发表偏倚。

表3 敏感性分析结果

Tab 3 Results of sensitive analysis for the HbA<sub>1c</sub> and FPG

观察指标	统计效应模型	WMD(95%CI)	P
HbA <sub>1c</sub>	固定效应模型	-0.84(-0.91, -0.78)	<0.01
	随机效应模型	-0.82(-0.99, -0.65)	<0.01
FPG	随机效应模型	-32.91(-39.65, -26.17)	<0.001
	固定效应模型	-35.47(-38.69, -32.25)	<0.001

## 3 讨论

本研究结果显示,坎格列净与对照组比较,可明显降低T2DM患者HbA<sub>1c</sub>和FPG水平,与Vasilakou D<sup>[10]</sup>、Musso G<sup>[11]</sup>等系统评价研究结果一致,但既往系统评价所纳入的对象包括了整个SGLT2抑制剂类药物,而本Meta分析只针对SGLT2抑

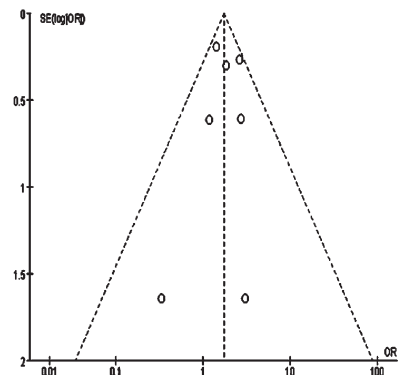


图4 尿路感染发生率的倒漏斗图

Fig 4 Inverted funnel plot of urinary tract infections

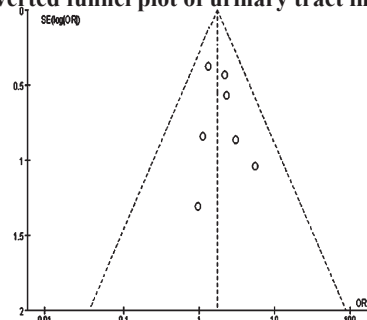


图5 生殖道感染发生率的倒漏斗图

Fig 5 Inverted funnel plot of genital tract infections

制剂类药物中首个通过FDA批准上市的坎格列净,使得研究结果更适用于临床。此外,本研究发现,坎格列净与对照组比较,可以显著降低T2DM患者体质量,其作用机制可能与肾脏对葡萄糖吸收减少导致机体热量消耗增加有关<sup>[12]</sup>,这为T2DM口服降糖药控制不佳的肥胖患者又提供了一种治疗选择。坎格列净还具有显著降压作用,其机制可能是尿中葡萄糖含量增加产生较高的渗透压,可减少远曲小管及肾集合管对尿液的浓缩,从而有一定的利尿作用,引起血压下降<sup>[13]</sup>。这一作用提示,该药可用于治疗糖尿病合并高血压患者。本研究还发现,坎格列净与对照组比较,可同时显著提高患者低密度脂蛋白及高密度脂蛋白水平,降低甘油三酯水平,具有一定的调脂作用,但对其作用机制尚需深入研究。

T2DM患者口服坎格列净后肾糖阈呈剂量依赖性降低,24 h内可使肾糖阈降至70~90 mg/dl,其低血糖发生率约为3%~4%<sup>[14]</sup>。本研究发现,试验组患者低血糖发生率与对照组比较无显著性差异( $P = 0.81$ )。尿路及生殖道感染是坎格列净的常见不良反应,包括阴道念珠菌病、阴道霉菌感染等<sup>[15-16]</sup>。本研究发现,试验组患者尿路感染发生率与对照组无显著性差异( $P = 0.36$ );但生殖道感染发生率显著增加( $P < 0.01$ )。

与其他降糖药相比,坎格列净同样具有显著的降糖优势。在Cefalu WT等<sup>[17]</sup>的研究中,1 450例T2DM患者被随机分为坎格列净组(300 mg, qd)与对照组(格列美脲6~8 mg, qd),治疗52周后发现,两组患者HbA<sub>1c</sub>分别下降了0.93%、0.81%,FPG分别下降了1.52、1.02 mmol/L,差异均有统计学意义;在体质量改善方面,坎格列净组也明显优于对照组;安全性方面,坎格列净组低血糖发生率(5%)显著低于对照组

(34%), 尿路感染及生殖道感染发生率两组间无显著性差异。在 Schernthaner G 等<sup>[18]</sup>的研究中, 同样发现坎格列净疗效显著优于西格列汀, 而副作用方面两者无明显差异。

本系统评价尚存在以下局限性: (1) 纳入文献的疗程大多数为 26 周, 限制了对坎格列净疗效的远期研究; (2) 目前坎格列净与其他降糖药物比较的研究报道较少, 且各试验间存在较大的异质性, 故本研究未对坎格列净与其他降糖药的疗效进行 Meta 分析, 今后尚需更多的阳性对照研究来判断坎格列净的疗效优势; (3) 纳入研究均由制药公司提供赞助支持, 潜在的经济利益可能会对试验结果产生一定的影响; (4) 文献受到来源、提供的信息量和控制混杂因素等客观因素的制约, 在一定程度上会对本研究的结论产生影响。

综上所述, 坎格列净通过新的降糖机制来控制血糖, 同时还具有降压、减轻体重、调脂等作用, 而低血糖、尿路感染等不良反应发生率较低, 具有良好的药效、安全性和耐受性, 是 T2DM 患者新的治疗选择, 尤其适用于口服降糖药控制不佳及合并有高血压的肥胖 T2DM 患者。在今后的研究中需要关注坎格列净与其他降糖药物比较及与这些降糖药物相互作用的远期研究, 以进一步评估坎格列净在治疗 T2DM 中的作用。

#### 参考文献

[1] 陈芬燕, 张毕奎. Canagliflozin: 治疗 2 型糖尿病的新型钠-葡萄糖共转运体 2 抑制剂[J]. 中国新药与临床杂志, 2014, 33(2): 86.

[2] Jung CH, Jang JE, Park JY. A novel therapeutic agent for type 2 diabetes mellitus: SGLT2 inhibitor[J]. *Diabetes Metab J*, 2014, 38(4): 261.

[3] Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(4): 372.

[4] Lavallo-Gonzalez FJ, Januszewicz A, Davidson J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(12): 2582.

[5] Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(5): 463.

[6] Wilding JP, Charpentier G, Hollander P, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial[J]. *Int J Clin Pract*, 2013, 67(12): 1267.

[7] Inagaki N, Kondo K, Iwasaki T, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 12-

week study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(12): 1136.

[8] Bode B, Stenlof K, Sullivan D, et al. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial[J]. *Hosp Pract*, 2013, 41(2): 72.

[9] Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, et al. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(6): 1232.

[10] Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 159(4): 262.

[11] Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *Ann Med*, 2012, 44(4): 375.

[12] McFarlane SI. Antidiabetic medications and weight gain: implications for the practicing physician[J]. *Curr Diab Rep*, 2009, 9(3): 249.

[13] Neumiller JJ, White JR, Campbell RK. Sodium-glucose co-transport inhibitors: progress and therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus[J]. *Drugs*, 2010, 70(4): 377.

[14] 安洪亮, 程敏, 马宗强, 等. 治疗 2 型糖尿病新药 canagliflozin[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(21): 2467.

[15] Nyirjesy P1, Sobel JD, Fung A, et al. Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies[J]. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30(6): 1109.

[16] Yamout H, Perkovic V, Davies M, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and stage 3 nephropathy[J]. *Am J Nephrol*, 2014, 40(1): 64.

[17] Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52-weeks results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2013, 382(9896): 941.

[18] Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulphonylurea: a 52-week randomized trial[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(9): 2508.

(收稿日期: 2015-01-13 修回日期: 2015-06-29)

(编辑: 申琳琳)