

长效GLP-1受体激动药索马鲁肽治疗2型糖尿病疗效和安全性的系统评价^Δ

芦志伟^{1*}, 孙浩², 李莹¹, 肖茺珂¹, 董艳¹, 刘爱娜¹, 赵振宇^{1#}(1.天津医科大学代谢病医院内分泌研究所/卫生部激素与重点发育研究室药剂科,天津 300070;2.天津市中医药研究院附属医院药剂科,天津 300020)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)07-0969-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.07.22

摘要 目的:系统评价长效胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动药索马鲁肽对比安慰剂或其他降糖药治疗2型糖尿病的疗效和安全性,为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Embase、Medline、Cochrane图书馆,检索时限为自建库起至2018年9月,收集索马鲁肽(试验组)对比安慰剂或其他降糖药(对照组)治疗2型糖尿病疗效和安全性的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的临床研究进行资料提取并采用Cochrane系统评价手册5.1.0进行质量评价后,使用Rev Man 5.3软件对治疗前后患者的糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平及达标率、空腹血糖(FPG)水平、收缩压、舒张压、体质量指数(BMI)、体质量、脉搏频率水平、低血糖和胃肠道反应发生率等指标进行Meta分析。结果:共纳入12项RCT,合计9 966例患者。Meta分析结果显示,试验组相比于对照组能更有效降低HbA_{1c}水平[MD=-1.03,95%CI(-1.22,-0.85),P<0.001]和FPG水平[MD=-1.14,95%CI(-1.53,-0.76),P<0.001],增加受试患者HbA_{1c}达标率[RD=0.40,95%CI(0.31,0.49),P<0.001],同时还可降低收缩压[MD=-2.61,95%CI(-3.23,-1.98),P<0.001]、舒张压[MD=-0.56,95%CI(-0.96,-0.16),P=0.006]、BMI[MD=-1.25,95%CI(-1.51,-0.99),P<0.001],减轻体质量[MD=-3.60,95%CI(-4.24,-2.96),P<0.001],增加脉搏频率[MD=2.16,95%CI(1.51,2.81),P<0.001],差异均有统计学意义;索马鲁肽的主要不良反应为胃肠道反应,其发生率高于对照组[RD=0.20,95%CI(0.15,0.26),P<0.001]、低血糖事件的发生率与对照组比较,差异则无统计学意义[RD=0.00,95%CI(-0.01,0.02),P=0.44]。结论:索马鲁肽可明显降低2型糖尿病患者的HbA_{1c}、FPG、体质量、血压水平,增加脉搏频率,提高服用患者的HbA_{1c}达标率;同时,虽然其致胃肠道反应发生率高于对照组,但不会增加低血糖发生的风险,提示该药具有较好的耐受性和安全性。

关键词 胰高血糖素样肽-1受体激动药;索马鲁肽;2型糖尿病;有效性;安全性;系统评价

Efficacy and Safety of Long-acting GLP-1 Receptor Agonist Semaglutide for Type 2 Diabetes: A Systematic Review

LU Zhiwei¹, SUN Hao², LI Ying¹, XIAO Longke¹, DONG Yan¹, LIU Aina¹, ZHAO Zhenyu¹(1.Dept. of Pharmacy, Research Institute of Endocrinology, Metabolic Diseases Hospital of Tianjin Medical University/Key Lab of Hormones and Development, Ministry of Public Health, Tianjin 300070, China; 2.Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Tianjin Institute for TCM, Tianjin 300020, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate therapeutic efficacy and safety of long-acting glucagon like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist Semaglutide vs. placebo or other glucose-lowering drugs in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM), and to provide evidence-based reference for T2DM in clinic. METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, Medline, Cochrane library, randomized controlled trials (RCT) about Semaglutide (trial group) vs. placebo or other glucose-lowering drugs (control group) in the treatment of T2DM were selected during the establishment of database to Sept. 2018. After data extraction and quality evaluation with Cochrane system evaluator manual 5.1.0, Meta-analysis was performed for HbA_{1c} level and compliance rate, fasting plasma glucose (FPG) level, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), body mass index (BMI), body weight pulse frequency level, the incidence of hypoglycemia and gastrointestinal reaction by using Rev Man 5.3 software. RESULTS: A total of 12 RCTs involving 9 966 patients were included. The results of Meta-analysis showed that compared with control group, trial group could effectively decrease the levels of HbA_{1c} [MD=-1.03, 95%CI(-1.22,-0.85), P<0.001] and FPG [MD=-1.14, 95%CI(-1.53,-0.76), P<0.001], increase compliance rate of HbA_{1c} [RD=0.40, 95%CI(0.31,0.49), P<0.001], reduce SBP [MD=-2.61, 95%CI(-3.23,-1.98), P<0.001] and DBP [MD=-0.56, 95%CI(-0.96,-0.16), P=0.006], decrease BMI [MD=-1.25, 95%CI(-1.51,-0.99), P<0.001] and body weight [MD=-3.60, 95%CI(-4.24,-2.96), P<0.001], increase pulse frequency [MD=2.16, 95%CI(1.51,2.81), P<0.001]. The major adverse drug reactions were gastrointestinal reaction; the incidence of gastrointestinal reaction was higher than control group [RD=0.20, 95%CI(0.15,0.26), P<0.001],

Δ 基金项目:天津市科技发展计划项目(No.15KJXM01SF001)

* 主管药师, 硕士。研究方向:药理学、医院药学。电话:022-23333283。E-mail:luzw1984110@163.com

通信作者:主任药师, 博士。研究方向:中药药理、中药制剂、医院药学。电话:022-23313171。E-mail:zhaozhenyu0858@163.com

but there was no statistical significance in the incidence of hypoglycemia events between 2 groups [RD=0.00, 95% CI(-0.01, 0.02), $P=0.44$]. CONCLUSIONS: Semaglutide can significantly decrease HbA_{1c}, FPG, body weight, blood pressure and increase pulse frequency in T2DM patients, and increase the compliance rate of HbA_{1c}. Although the incidence of gastrointestinal reaction is higher than control group, but the risk of hypoglycemia is not higher, indicating Semaglutide is well tolerated and safe.

KEYWORDS Glucagon like peptide-1 receptor agonist; Semaglutide; Type 2 diabetes; Efficacy; Safety; Systematic review

2型糖尿病(T2DM)是由于人体内胰岛素分泌不足伴胰岛素抵抗而引发的慢性进行性疾病。随着城市化、老龄化以及人们生活水平的不断提高,我国T2DM的患病率至2013年已达10.4%,且呈逐年增加的趋势^[1]。T2DM通常伴随一些慢性并发症,较严重的为心血管疾病;此外,近来国内外各大指南相继更新,在T2DM选择治疗方案和个性化治疗目标时,已经尽量将患者出现低血糖和增加体质量作为重要的疗效及安全性的考虑因素^[2]。因此,同时具有以上作用特点的胰高血糖素样肽-1受体激动(GLP-1RA)类药物越来越受到关注。

GLP-1RA类药物以葡萄糖浓度依赖的方式增强胰岛素的分泌、抑制胰高血糖素的分泌^[3],目前国内上市的有艾塞那肽、利拉鲁肽等短效制剂,需要每日皮下注射给药1~2次,患者依从性较差。索马鲁肽作为每周注射1次的长效GLP-1RA,已于2017年12月被美国FDA批准用于治疗T2DM,其与天然胰高血糖素样肽-1(GLP-1)具有94%的结构同源性,结构与利拉鲁肽相似^[3]。半葡聚糖的GLP-1部分通过添加一个脂肪酸链和两个氨基酸亚基进行修饰,使半葡聚糖不容易被2肽激酶4(DPP-4)降解,因此稳定性更高^[4]。近年来,尽管国外对索马鲁肽临床疗效和安全性的随机对照试验(RCT)不断涌现,然而目前尚缺乏相关的系统评价,且该药在我国尚未上市。因此,本研究采用Meta分析的方法,系统评价索马鲁肽对比安慰剂或其他降糖药治疗T2DM的有效性和安全性,以期为该药今后在我国的上市和临床应用提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国外公开发表的RCT,语种限定为英文。

1.1.2 研究对象 患者年龄 ≥ 18 岁并明确诊断为T2DM的患者,性别不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者使用索马鲁肽,对照组患者使用安慰剂或其他降糖药;疗程 ≥ 12 周;两组患者均给予低蛋白饮食与合理运动等基础治疗。

1.1.4 结局指标 疗效指标:①糖化血红蛋白(HbA_{1c})达标率(达标人数/受试总人数);②糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平;③空腹血糖(FPG)水平;④收缩压(SBP)水平;⑤舒张压(DBP)水平;⑥体质量指数(BMI)水平;⑦体质量水平;⑧脉搏频率(每分钟脉搏的搏动次数)水平。安全性指标:⑨胃肠道不良反应发生率;⑩低血糖事

件发生率。其中,①②③⑨为主要指标,剩余为次要指标。

1.1.5 排除标准 ①非RCT;②综述、简讯、报道、只有摘要无法获得全文或重复的资料;③动物实验;④无可用数据或数据明显错误的文献。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Medline、Cochrane图书馆。英文检索词为“Diabetes”“Diabetes mellitus”“Type 2 diabetes mellitus”“DM”“T2DM”“Semaglutide”“Ozempic”“NN9936”“NN9935”“NN9934”(最后3项均为索马鲁肽前期试验的药物编号)“Clinical trial”“Controlled clinical trial”“Randomized controlled trial”,检索时限均为自建库起至2018年9月。

1.3 资料提取和质量评价

两名研究者独立进行文献基本信息的提取并交叉核对,意见不一致时通过讨论或听取第三方意见后解决。提取的信息包括:试验的基本情况、患者的基线指标、干预措施、相关的结局指标等。根据Cochrane系统评价手册5.1.0推荐的RCT质量评价标准进行方法学质量评价,包括:1)随机分配方法;2)是否实施分配隐藏;3)对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者是否采用盲法;4)结果数据是否完整;5)是否存在选择性报告结果——对于安全性问题(死亡等不良事件)、阴性结果是否进行报道;6)是否存在其他偏倚——早停、基线不平衡等。针对每篇纳入文献,对上述6项作出“是”(低度偏倚)、“否”(高度偏倚)和“未知”(缺乏相关信息或偏倚情况不确定)的判断。由两位评价者独立进行方法学质量评价,如有分歧听取第三方意见达成一致。

1.4 统计学方法

使用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。连续型变量采用均方差(Mean difference, MD)和95%置信区间(CI)为效应分析统计量,分类变量则采用危险度差值(Risk difference, RD)和95%CI表示。用 χ^2 检验进行数据异质性检验,若 $P \geq 0.1$, $I^2 < 50\%$,说明各研究间无统计学异质性,用固定效应模型进行Meta分析;反之采用随机效应模型进行Meta分析,并分析异质性产生的来源和原因。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

根据检索策略,初检得到文献565篇,排除重复文献249篇,剩余316篇;通过阅读题目和摘要排除278篇,剩余38篇;阅读全文后排除26篇,最终纳入12篇(项)

RCT^[5-16], 合计9 966例T2DM患者(说明:在进行Meta分析时,由于部分患者被重复计算,故纳入患者数不完全

等于亚组患者数之和), 纳入研究基本信息见表1。

2.2 纳入研究的方法学质量评价结果

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic data of included studies

第一作者及发表年份	组别	例数	年龄,岁	性别		干预措施	疗程,周	结局指标
				男性	女性			
Marso SP(2016) ^[5]	试验组	1 648	64.7	1 013	635	SEM 每次0.5~1.0 mg,每周1次	104	②⑨⑩
	对照组	1 649	64.6	989	660	PLA 每次0.5~1.0 mg,每周1次		
Ahren B(2017) ^[6]	试验组	818	55.4	412	406	SEM 每次0.5~1.0 mg,每周1次	56	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩
	对照组	407	54.6	208	199	SIT 每次100 mg,每日1次		
Aroda VR(2017) ^[7]	试验组	722	56.6	379	343	SEM 每次0.5~1.0 mg,每周1次	30	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩
	对照组	360	56.2	195	165	GLA,每晚1次		
Davies M(2017) ^[8]	试验组	69	56.8	48	21	SEM 每次1.0 mg,每周1次	26	①②⑦⑨⑩
	对照组	71	58.9	40	31	PLA		
Kapitza C(2017) ^[9]	试验组	37	56.0	27	10	SEM 每次0.5~1.0 mg,每周1次	12	⑦⑨
	对照组	38	57.0	24	14	PLA		
Sorli C(2017) ^[10]	试验组	258	54.0	140	118	SEM 每次0.5~1.0 mg,每周1次	30	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩
	对照组	129	53.9	70	59	PLA		
Ahmann AJ(2018) ^[11]	试验组	404	56.4	219	185	SEM 每次1.0 mg,每周1次	56	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩
	对照组	405	56.7	228	177	EXE ER 每次2.0 mg,每周1次		
Kaku K(2018) ^[12]	试验组	480	58.3	340	140	SEM 每次0.5~1.0 mg,每周1次	56	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩
	对照组	120	59.2	90	30	PLA		
Lingvay I(2018) ^[13]	试验组	319	56.6	179	140	SEM 每次0.05~0.3 mg,每日1次	26	⑨
	对照组	129	57.1	72	57	PLA		
Pratley RE(2018) ^[14]	试验组	601	55.5	331	270	SEM 每次0.5~1.0 mg,每周1次	40	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩
	对照组	598	55.5	331	267	DUL 每次0.75~1.5 mg,每周1次		
Rodbard HW(2018) ^[15]	试验组	263	59.0	151	112	SEM 每次0.5~1.0 mg,每周1次	30	①②③④⑤⑦⑨⑩
	对照组	133	58.8	71	62	PLA		
Seino Y(2018) ^[16]	试验组	205	58.5	154	51	SEM 每次0.5~1.0 mg,每周1次	30	②⑥⑦⑧
	对照组	103	57.9	81	22	SIT 每次100 mg,每日1次		

注:SEM为索马鲁肽,PLA为安慰剂,SIT为西格列汀,GLA为甘精胰岛素,DUL为杜拉糖肽,EXE ER为艾塞那肽

Note: SEM is semaglutide, PLA is placebo, SIT is siglitin, GLA is glargine insulin, DUL is duladutide, EXE ER is exenatide preparation

在此次纳入的12项研究中,有11项描述了随机分配的方法^[5-14,16];有11项报道了分配隐藏^[6-8,10-16];共5项研究采用了双盲的试验设计^[5-6,9-10,15],其余7项则是开放性的试验设计^[7-8,11-14,16];所有研究都进行了完整的数据报道且无选择性报道偏倚;其他偏倚来源均不清楚。纳入研究的偏倚风险图见图1。

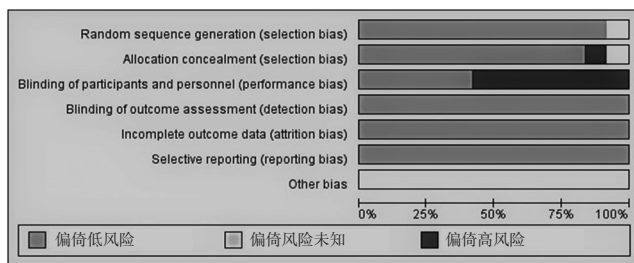


图1 偏倚风险图

Fig 1 Bar graph of bias risk

2.3 Meta分析结果

2.3.1 HbA_{1c}达标率 8项研究报道了5 838例患者治疗前后HbA_{1c}达标率的变化^[6-8,10-12,14-15],各研究间有统计学异质性($P < 0.1, I^2 = 94%$),采用随机效应模型合并效应量分析。Meta分析结果显示,试验组患者HbA_{1c}达标率显著高于对照组[RD=0.40, 95% CI(0.31, 0.49), $P <$

0.001]。根据给药剂量不同进行亚组分析,结果,试验组给药剂量为0.5 mg[RD=0.35, 95% CI(0.24, 0.47), $P < 0.001$]、1.0 mg [RD=0.43, 95% CI(0.31, 0.56), $P < 0.001$]时,HbA_{1c}达标率均高于对照组,差异均有统计学意义,详见图2。

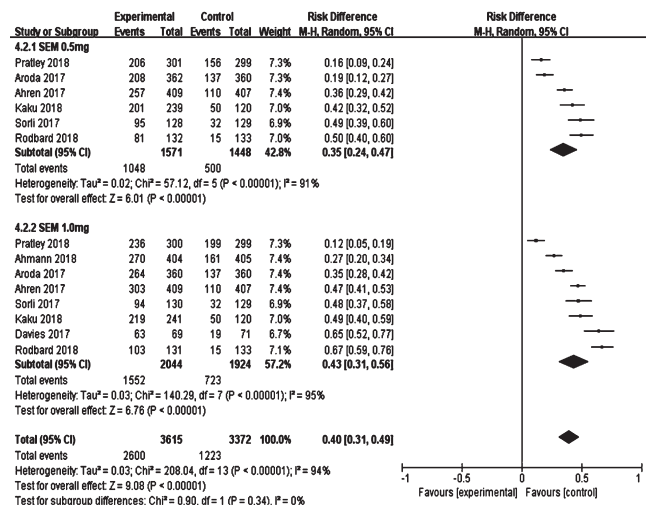


图2 HbA_{1c}达标率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of compliance rate in HbA_{1c}

2.3.2 HbA_{1c}水平 10项研究报道了9 443例患者治疗前后HbA_{1c}水平的变化^[5-8,10-12,14-16],各研究间有统计学异质性($P<0.1, I^2=95%$),采用随机效应模型合并效应量分析。Meta分析结果显示,试验组患者HbA_{1c}水平低于对照组[MD=-1.03, 95% CI(-1.22, -0.85), $P<0.001$]。根据给药剂量不同进行亚组分析,结果,试验组给药剂量为0.5 mg[MD=-0.89, 95% CI(-1.14, -0.64), $P<0.001$]、1.0 mg[MD=-1.15, 95% CI(-1.41, -0.89), $P<0.001$]时,HbA_{1c}水平均低于对照组,差异均有统计学意义,详见图3。

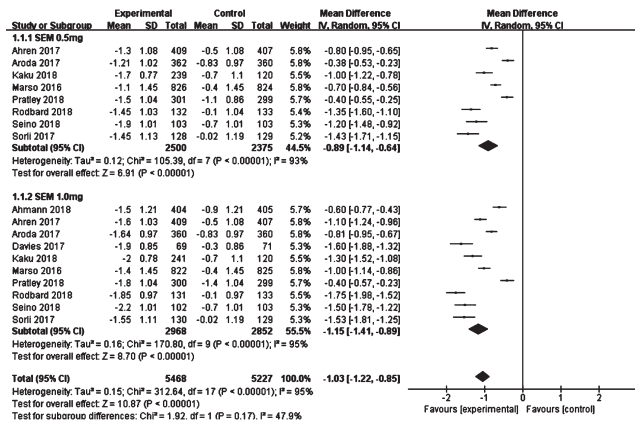


图3 HbA_{1c}水平的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of HbA_{1c} level

2.3.3 FPG水平 7项研究报道了5 698例患者试验前后FPG水平的变化^[6-7,11-12,14-16],各研究间有统计学异质性($P<0.1, I^2=93%$),采用随机效应模型合并效应量分析。Meta分析结果显示,试验组患者FPG水平低于对照组[MD=-1.14, 95% CI(-1.53, -0.76), $P<0.001$]。根据给药剂量不同进行亚组分析,结果,试验组给药剂量为0.5 mg [MD=-0.97, 95% CI(-1.61, -0.33), $P<0.001$]、1.0 mg [MD=-1.29, 95% CI(-1.77, -0.81), $P<0.001$]时,FPG水平均低于对照组,差异均有统计学意义,详见图4。

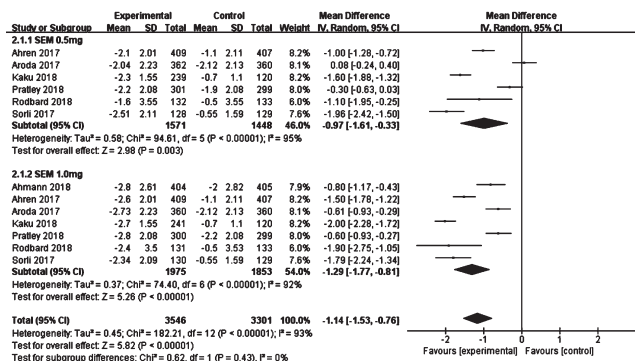


图4 FPG水平的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of FPG level

2.3.4 其他指标 多项研究报道了患者试验前后SBP^[6-7,10-12,14-15]、DBP^[6-7,10-12,14-15]、BMI^[6-7,10-12,14,16]、体

量^[5-12,14-16]和脉搏频率^[6-7,10-12,14,16]的变化。Meta分析结果显示,试验组患者的SBP水平[MD=-2.61, 95% CI(-3.23, -1.98), $P<0.001$]、DBP水平[MD=-0.56, 95% CI(-0.96, -0.16), $P=0.006$]、BMI水平[MD=-1.25, 95% CI(-1.51, -0.99), $P<0.001$]、体质量水平[MD=-3.60, 95% CI(-4.24, -2.96), ($P<0.001$)]均低于对照组;脉搏频率水平高于对照组[MD=2.16, 95% CI(1.51, 2.81), ($P<0.001$)]。根据给药剂量不同分别对不同指标进行亚组分析,结果与总体Meta分析结果基本一致,但低剂量组(0.5 mg)索马鲁肽与对照组在降低DBP水平方面效果相当[MD=-0.37, 95% CI(-0.96, 0.23), $P=0.23$],差异无统计学意义,详见表2。

表2 其他指标分析结果汇总

Table 2 Summary of the other index analysis results

指标	亚组	纳入研究个数	例数	I ² , %	合并模型	MD/RD(95%CI)	P
SBP	总体	7 ^[6-7,10-12,14-15]	5 698	16	固定	-2.61(-3.23, -1.98)	<0.001
	SEM 0.5 mg	6 ^[6-7,10,12,14-15]	2 960	2	固定	-2.06(-2.99, -1.12)	<0.001
	SEM 1.0 mg	7 ^[6-7,10-12,14-15]	3 769	12	固定	-3.05(-3.89, -2.21)	<0.001
	DBP	总体	7 ^[6-7,10-12,14-15]	5 698	0	固定	-0.56(-0.96, -0.16)
DBP	SEM 0.5 mg	6 ^[6-7,10,12,14-15]	2 960	0	固定	-0.37(-0.96, 0.23)	0.230
	SEM 1.0 mg	7 ^[6-7,10-12,14-15]	3 769	30	固定	-0.72(-1.26, -0.18)	0.009
BMI	总体	8 ^[6-7,10-12,14,16]	5 610	91	随机	-1.25(-1.51, -0.99)	<0.001
	SEM 0.5 mg	6 ^[6-7,10-12,14,16]	2 960	87	随机	-0.98(-1.30, -0.66)	<0.001
	SEM 1.0 mg	7 ^[6-7,10-12,14-15]	3 769	88	随机	-1.49(-1.80, -1.19)	<0.001
体质量	总体	10 ^[5-12,14-16]	6 221	89	随机	-3.60(-4.24, -2.96)	<0.001
	SEM 0.5 mg	7 ^[6-7,10,14-16]	3 225	86	随机	-2.64(-3.49, -1.80)	<0.001
	SEM 1.0 mg	10 ^[5-12,14-16]	4 248	82	随机	-4.28(-4.97, -3.60)	<0.001
脉搏频率	总体	7 ^[6-7,10-12,14,16]	5 610	62	随机	2.16(1.51, 2.81)	<0.001
	SEM 0.5 mg	6 ^[6-7,10,12,14,16]	2 960	54	随机	1.89(1.00, 2.77)	<0.001
	SEM 1.0 mg	7 ^[6-7,10-12,14,16]	3 769	69	随机	2.41(1.42, 3.39)	<0.001
低血糖事件发生率	总体	9 ^[5-8,10-12,14-15]	9 135	0	固定	0.00(-0.01, 0.02)	0.44

2.3.5 安全性评价 9项研究^[5-8,10-12,14-15]报告了低血糖事件发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.44, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析。Meta分析结果显示,试验组患者低血糖事件的发生率与对照组比较差异无统计学意义[RD=0.00, 95% CI(-0.01, 0.02), $P=0.44$],详见表2。各组研究中主要不良反应均为胃肠道不适,共纳入11项研究^[5-15],各研究结果有统计学异质性($P<0.1, I^2=86%$),采用随机效应模型合并效应量分析。Meta分析结果显示,试验组患者胃肠道不良反应发生率高于对照组,差异有统计学意义[RD=0.20, 95% CI(0.15, 0.26), $P<0.001$]。根据对照组干预措施不同进行亚组分析,结果,索马鲁肽与其他GLP-1RA在胃肠不良反应的发生率上差异无统计学意义[RD=0.05, 95% CI(0.00, 0.11), $P=0.05$],但高于安慰剂、口服降糖药和甘精胰岛素($P<0.01$),详见图5。

2.4 发表偏倚分析与敏感性分析

以HbA_{1c}达标率为指标进行倒漏斗图分析。结果显示,漏斗图分布不对称,提示纳入的文献可能存在比

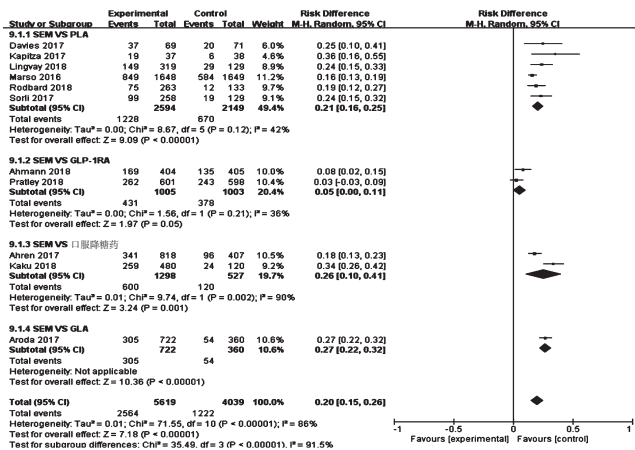


图5 胃肠道反应发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of incidence of gastrointestinal reactions

较大的偏倚及临床异质性, 详见图6。

采取将各研究逐一剔除的方法进行敏感性分析, 发现将各项结果逐一剔除后与之前结果没有差异, 提示Meta分析结果较为稳定可靠。HbA_{1c} 达标率的倒漏斗图见图6。

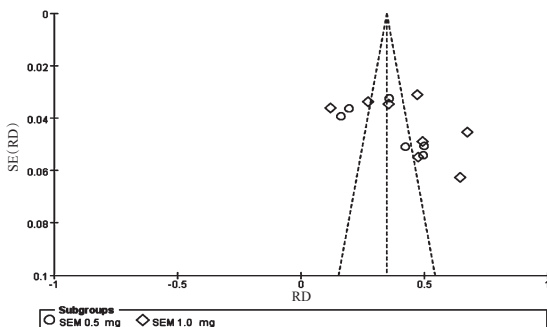


图6 HbA_{1c} 达标率的倒漏斗图

Fig 6 Inverted funnel plot of compliance rate in HbA_{1c}

3 讨论

相关指南建议, 对大多数非妊娠成年 T2DM 患者, 合理的 HbA_{1c} 控制目标为 <7%^[1,17]。本次 Meta 分析的研究结果显示, 试验组相比于对照组能更有效降低 HbA_{1c}、FPG 水平; 增加受试患者 HbA_{1c} 的达标率, 显示索马鲁肽具有良好、稳定的治疗效果。值得注意的是, 纳入的 2 项研究^[11,14]结果显示, 对比同为 GLP-1RA 类药物的艾塞那肽和杜拉糖肽, 索马鲁肽降低 HbA_{1c}、FPG 的疗效更优。其可能的原因如下: 首先, 短效 GLP-1RA 主要通过抑制胃排空来降低患者餐后血糖, 而长效 GLP-1RA 则是通过对胰高血糖素和胰岛素分泌的调控作用来降低空腹血糖^[18]; 此外, 索马鲁肽还可以通过减轻体重进而改善患者体内胰岛 B 细胞功能并增加胰岛素敏感性^[19], 从而增强其降血糖的作用。心血管病变是 T2DM 患者发病率最高的并发症, 也是其死亡的主要

原因。在 >65 岁的 T2DM 患者中, 分别有 68% 和 16% 死于心肌梗死和卒中, 糖尿病患者的心血管风险不容忽视^[20-21]。到目前为止, 利拉鲁肽和恩格列净是已经被证实的具有明确心血管获益的降糖药^[22-23], 而本次 Meta 分析结果表明, 尽管会导致脉搏频率的增加, 索马鲁肽在降低患者 SBP、DBP、BMI、体质量等方面均有良好效果。且 Marso SP^[5] 研究的结果显示, 与安慰剂组对比, 索马鲁肽组 3 项主要心血管不良事件(心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中) 风险均显著下降, 提示索马鲁肽有望成为第 2 个具有心血管获益的 GLP-1RA 类药物。

安全性方面, 纳入的研究中索马鲁肽低血糖和胰腺炎等不良反应的发生率很低。其中, 低血糖的发生率约为 8%, 与其他 GLP-1RA 相似, 并没有显著高于安慰剂和其他降糖药物; 急性胰腺炎则仅有 18 名治疗组患者被报道。各研究中报道最多的均为胃肠道不良反应, 不良反应发生率约为 45%, 与其他 GLP-1RA 相似, 但高于安慰剂、甘精胰岛素和口服降糖药; 但其症状程度一般较轻, 以恶心、呕吐、腹泻为主, 且可以随时间自行缓解, 显示该药较好的耐受性和治疗安全性。研究还发现, 索马鲁肽可能会增加患者视网膜病变的发病率, 降低鼻咽炎的发病风险, 其原理和作用机制目前尚不明确, 尚需更大样本的 RCT 加以验证。

本次纳入的 12 项研究质量相对较高, 结果较可靠, 且对药物各个治疗、安全性指标分成不同剂量的亚组进行了较为详细的分析, 但仍存在一些局限性。首先, 部分 Meta 分析中数据存在较大的异质性, 其原因可能如下: (1) 各项研究的基线特征是不一样的, 包括受试者的基本情况、持续时间, 如 Marso SP^[5] 研究中的受试者年龄较大、疗程较长, 如将其剔除则 HbA_{1c} 水平结果的异质性显著降低。(2) 各研究中对照组的药物各不相同, 如 Aroda VR^[7] 对照组使用的是甘精胰岛素, 其降低 FPG 的效果会优于安慰剂及口服降糖药。(3) 联合治疗方案也不相同, 部分研究联用了其他口服降糖药或胰岛素, 另一部分则采用了单药治疗方案^[10,16]。正因为这些混淆因素的存在, 尽管笔者进行了亚组分析, 结果的异质性仍无法消除。其次, 倒漏斗图结果亦显示, 本研究结果可能存在一定的偏倚, 其原因包括: 索马鲁肽上市时间不长, 进入临床时间短, 相关的临床数据还较少, 且质量参差不齐; 仅纳入已公开发表的文献, 可能会导致某些有意义的研究被排除; 部分研究^[8-9] 中纳入人群的例数较少; Marso SP^[5] 研究中的部分主要结局指标无法从文章中提取, 尝试联系作者无果等, 这些均可能是偏倚产生的原因。此外, 笔者也曾根据对照组药物的不同, 将各组研究分为安慰剂、口服降糖药、胰岛素、其他 GLP-1RA 等 4 个亚组对各主要指标进行 Meta 分析; 但因各亚组纳入的研究数太少(数量均 <5), 故本文没有采用该方法

进行分组,提示当前仍需要开展更多设计良好的RCT试验对索马鲁肽的临床效果加以验证。最后,本研究纳入的文献数据全部来自于国外,尚缺少索马鲁肽在我国T2DM患者中应用的情况和数据。

综上所述,索马鲁肽作为每周注射1次的新型GLP-1受体激动剂,可以明显改善T2DM患者的血糖、体质量和血压,低血糖风险较低。虽然胃肠道不良反应发生率较高,但症状一般较轻,患者有很好的耐受性和依从性,如能解决好价格问题,临床应用会有很好的前景。考虑到本次Meta分析的结果可能受到各方面的潜在的干扰和干扰,有待在我国开展大样本、多中心、设计良好的RCT研究加以验证。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2017版)[J].中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.
- [2] RODBARD HW, BLONDE L, BRAITHWAITE SS, et al. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus[J]. *Endocr Pract*, 2007, 13(Suppl 1): 1-68.
- [3] DUNGAN JA. Standards of care and treatment in diabetes [J]. *Phys Assist Clin*, 2017. DOI: 10.1016/j.cpha.2016.08.004.
- [4] LAU J, BLOCH P, SCHAFFER L, et al. Discovery of the once-weekly glucagonlike peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(18): 7370-7380.
- [5] MARSO SP, BAIN SC, CONSOIL A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *New Engl J Med*, 2016, 375(19): 1834-1844.
- [6] AHREN B, MASMIQUEL L, KUMAR H, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial[J]. *Lancet Diabetes Endo*, 2017, 5(5): 341-354.
- [7] ARODA VR, BAIN SC, CARIOUS B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial[J]. *Lancet Diabetes Endo*, 2017, 5(5): 355-366.
- [8] DAVIES M, PIEBER TR, HARTOFT-NIELSEN ML, et al. Effect of oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycemic control in patients with type 2 diabetes a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 318(15): 1460-1470.
- [9] KAPITZA C, DAHL K, JACOBSEN JB, et al. Effects of semaglutide on beta cell function and glycaemic control in participants with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(8): 1390-1399.
- [10] SORLI C, HARASHIMA SI, TSOUKAS GM, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial[J]. *Lancet Diabetes Endo*, 2017, 5(4): 251-260.
- [11] AHMANN AJ, CAPEHORN M, CHARPENTIER G, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): a 56-week, open-label, randomized clinical trial[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(2): 258-266.
- [12] KAKU K, YAMADA Y, WATADA H, et al. Safety and efficacy of once-weekly semaglutide vs additional oral anti-diabetic drugs in Japanese people with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(5): 1202-1212.
- [13] LINGVAY I, DESOUZA CV, LALIC KS, et al. A 26-week randomized controlled trial of semaglutide once daily versus Liraglutide and placebo in patients with type 2 diabetes suboptimally controlled on diet and exercise with or without metformin[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(9): 1926-1937.
- [14] PRATLEY RE, ARODA VR, LINGVAY I, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial[J]. *Lancet Diabetes Endo*, 2018, 6(4): 275-286.
- [15] RODBARD HW, LINGVAY I, REED J, et al. Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5): a randomized, controlled trial[J]. *J Clin Endocr Metab*, 2018, 103(6): 2291-2301.
- [16] SEINO Y, TERAUCHI Y, OSONOI T, et al. Safety and efficacy of semaglutide once weekly vs sitagliptin once daily, both as monotherapy in Japanese people with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(2): 378-388.
- [17] MARATHE PH, GAO HX, CLOSE KL, et al. American diabetes association standards of medical care in diabetes [J]. *J Diabetes*, 2017, 9(4): 320-324.
- [18] MEIER JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012. DOI: 10.1038/nrendo.2012.140.
- [19] FONSECA V, CAPEHORN M, GARG S, et al. Semaglutide-induced reductions in insulin resistance are mediated primarily via weight loss in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 1-3) [J]. *Diabetologia*, 2017. DOI: 10.1007/s00125-017-4350-z.
- [20] MATHEUS AS, TANNUS LR, COBAS RA, et al. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update[J]. *Int J*

抗肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体治疗溃疡性结肠炎的Meta分析/系统评价的方法学/报告质量再评价^Δ

黄宗瑶^{1,2,3,4*}, 黄亮^{1,2,3,4}, 曾金¹, 林茂^{1,2,3,4}, 张伶俐^{1,2,3,4#} (1.四川大学华西药学院, 成都 610041; 2.四川大学华西第二医院药学部, 成都 610041; 3.四川大学华西第二医院循证药学中心, 成都 610041; 4.出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室, 成都 610041)

中图分类号 R574.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)07-0975-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.07.23

摘要 目的:对已发表的抗肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体治疗溃疡性结肠炎的Meta分析/系统评价进行方法学/报告质量再评价。方法:计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库、万方数据和知网,检索时限均为自建库起至2018年11月,收集基于抗肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体治疗溃疡性结肠炎的Meta分析/系统评价,对符合纳入标准的文献进行资料提取后,采用AMSTAR量表和PRISMA声明评价纳入研究的方法学质量和报告质量。结果:共纳入14篇Meta分析/系统评价。AMSTAR方法学质量(满分11分)平均得分为6.89分,方法学质量为中等。PRISMA清单得分(满分为27分)范围为15~26.5分。结论:抗肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体治疗溃疡性结肠炎的Meta分析/系统评价的方法学质量和报告质量均不高。**关键词** 抗肿瘤坏死因子 α 单克隆抗体;溃疡性结肠炎;系统评价再评价;方法学;报告;AMSTAR量表;PRISMA声明

Anti-TNF- α Monoclonal Antibody for Ulcerative Colitis: Methodology/Reporting Quality Reevaluation of Meta-analysis/Systematic Evaluation

HUANG Zongyao^{1, 2, 3, 4}, HUANG Liang^{1, 2, 3, 4}, ZENG Jin¹, LIN Mao^{1, 2, 3, 4}, ZHANG Linli^{1, 2, 3, 4} (1. West China Pharmaceutical College, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Dept. of Pharmacy, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Evidence-based Pharmaceutical Center, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 4. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To conduct methodology/reporting quality reevaluation for Meta-analysis/systematic evaluation of anti-TNF- α monoclonal antibody in the treatment of ulcerative colitis. METHODS: Retrieved from the Cochrane library, PubMed, Embase, CBM, Wanfang database and CNKI during data base establishment to Nov. 2018, Meta-analysis/systematic evaluations of anti-TNF- α monoclonal antibody in the treatment of ulcerative colitis were collected. After data extraction of literatures that meet the inclusion criteria, methodological quality and reporting quality of included studies were evaluated by using AMSTAR scale and the PRISMA statement. RESULTS: Fourteen literatures of Meta-analysis/systematic evaluation were included. The average score of AMSTAR methodology quality (full score of 11 points) was 6.89, with medium methodological quality. PRISMA score (full score

Hypertens, 2013. DOI: 10.1155/2013/653789.

[21] SISTI LG, DAIKO M, CAMPANELLA P, et al. The effect of multifactorial lifestyle interventions on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis

Δ 基金项目:国家卫生和计划生育委员会项目(No.药政[2017]3号)

* 硕士研究生。研究方向:循证药学研究与实践。电话:028-85503205。E-mail: hzongyao@foxmail.com

通信作者:主任药师,博士生导师,博士。研究方向:循证药物决策与管理、循证临床药学研究与实践。电话:028-85503205。E-mail: zhanglingli@scu.edu.cn

of trials conducted in the general population and high risk groups[J]. *Prev Med*, 2017. DOI: 10.1016/j.ypmed.2017.12.027.

[22] ZINMAN B, WANNER C, LACHIN JMD, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2117-2128.

[23] MARSO SP, DANIELS GH, BROWN FK, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4): 311-322.

(收稿日期:2018-10-22 修回日期:2018-11-27)

(编辑:刘明伟)