

盐酸考来维仑联合其他降糖药物治疗2型糖尿病疗效和安全性的Meta分析^Δ

于琦*,贾晨晨,贾鹏丽,贺培凤(山西医科大学管理学院,太原 030000)

中图分类号 R979.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)21-2998-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.21.23

摘要 目的:系统评价盐酸考来维仑联合其他降糖药物治疗2型糖尿病的疗效和安全性,为临床治疗2型糖尿病提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Embase、Medline、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据,检索时限为各数据库建库起至2019年7月,收集盐酸考来维仑联合其他降糖药物(试验组)对比安慰剂或其他降糖药物(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后,采用Cochrane系统评价员手册5.1.0进行质量评价,采用Rev Man 5.3统计软件对糖化血红蛋白水平、空腹血糖水平、低密度脂蛋白胆固醇水平、总体不良反应发生率、低血糖发生率和胃肠道不良反应发生率等指标进行Meta分析。结果:共纳入11项RCT,合计2 625例患者。Meta分析结果显示,试验组患者糖化血红蛋白水平[MD=-0.37,95%CI(-0.51,-0.22), $P<0.001$]、空腹血糖水平[MD=-0.47,95%CI(-0.88,-0.07), $P=0.02$]和低密度脂蛋白胆固醇水平[MD=-0.38,95%CI(-0.49,-0.28), $P<0.001$]均低于对照组,差异均有统计学意义。在安全性方面,试验组患者总体不良反应发生率[OR=1.24,95%CI(1.06,1.45), $P=0.007$]和胃肠道不良反应发生率[OR=1.78,95%CI(1.05,3.02), $P=0.03$]均高于对照组,差异均有统计学意义,两组患者低血糖发生率比较,差异无统计学意义[OR=1.03,95%CI(0.62,1.72), $P=0.90$]。结论:盐酸考来维仑联合其他降糖药物使用可有效降低2型糖尿病患者的糖化血红蛋白水平、空腹血糖水平和低密度脂蛋白胆固醇水平,但使用时应注意胃肠道等不良反应的发生。

关键词 盐酸考来维仑;2型糖尿病;疗效;安全性;Meta分析

Efficacy and Safety of Colesevelam Hydrochloride Combined with Other Hypoglycemic Drugs in the Treatment of T2DM: A Meta-analysis

YU Qi, JIA Chencheng, JIA Pengli, HE Peifeng (School of Management, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of colesevelam hydrochloride combined with other hypoglycemic drugs in the treatment of T2DM, and to provide evidence-based reference for clinical treatment of T2DM. METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, Medline, Cochrane Library, CJFD, VIP and Wanfang database during database establishment-Jul. 2019, randomized controlled trials (RCT) about the efficacy and safety of colesevelam hydrochloride combined with other hypoglycemic drugs (trial group) vs. placebo or other hypoglycemic drugs (control group) in the treatment of T2DM were collected. After extracting data from clinical studies that met the inclusion criteria, the quality of the studies was evaluated by Cochrane System Evaluator Manual 5.1.0. Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.3 statistical software in respects of the levels HbA_{1c}, FPG, LDL-C, the incidence of total ADR, incidence of hypoglycemia and incidence of gastrointestinal ADR. RESULTS: A total of 11 RCTs were included, involving 2 625 patients. Results of Meta-analysis showed that HbA_{1c} levels [MD=-0.37, 95% CI(-0.51, -0.22), $P<0.001$], FPG level [MD=-0.47, 95% CI(-0.88, -0.07), $P=0.02$] and LDL-C level [MD=-0.38, 95% CI(-0.49, -0.28), $P<0.001$] in trial group were significantly lower than control group, with statistical significance. In terms of safety, the incidence of total ADR [OR=1.24, 95% CI(1.06, 1.45), $P=0.007$] and gastrointestinal ADR [OR=1.78, 95% CI(1.05, 3.02), $P=0.03$] in trial group were significantly higher than control group, with statistical significance. There was no significant difference in the incidence of hypoglycemia [OR=1.03, 95% CI(0.62, 1.72), $P=0.90$]. CONCLUSIONS: Colesevelam hydrochloride combined with other hypoglycemic drugs can effectively reduce the levels of HbA_{1c}, FPG and LDL-C in T2DM patients, but attention should be paid to the occurrence of gastrointestinal ADR.

KEYWORDS Colesevelam hydrochloride; Type 2 diabetes mellitus; Efficacy; Safety; Meta-analysis

盐酸考来维仑(英文名:Colesevelam,别名:Welchol)是一种胆汁酸螯合剂,其可同时控制血脂和血糖水平,

调节2型糖尿病(T2DM)患者的心血管危险因素,降低T2DM患者的心血管并发症风险,并进一步控制高血糖症和高胆固醇血症。盐酸考来维仑的降糖机制不同于传统降糖药,其主要作用于肝和肠内的法尼脂X受体(胆汁酸受体)和TGR-5(一种G蛋白偶联受体),减少内

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.71573162)

* 副教授,博士。研究方向:数据驱动的生物医学知识挖掘、循证医学。电话:0351-4135652。E-mail:yuqi@sxmu.edu.cn

生糖的产生^[1],同时具有降糖、降脂双向作用。盐酸考来维仑在2000年被美国FDA批准为治疗血脂异常药物,随后在一项临床试验评估中发现了其降糖作用,并在2008年被美国FDA批准为治疗T2DM药物。盐酸考来维仑药物目前我国尚未上市,但相关卫生部门已将其列入我国首批鼓励仿制药品目录建议清单,而国内关于其治疗T2DM的研究较少,对其了解有限。因此,本研究采用Meta分析方法,系统评价了国内外关于盐酸考来维仑联合其他降糖药物治疗T2DM患者的相关研究,以为临床治疗T2DM提供循证医学证据。

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),无论是否采用盲法均纳入研究,语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 年龄≥18岁,符合人民卫生出版社第8版《内科学》^[2]中糖尿病的诊断标准,即糖尿病症状加随机血糖≥11.1 mmol/L或空腹血糖≥7.0 mmol/L或口服葡萄糖耐量试验2 h血糖(OGTT 2 h PG)≥11.1 mmol/L,不限性别、种族和地区。

1.1.3 干预措施 两组患者的合并用药、给药剂量、疗程和饮食等基础治疗均不限,试验组采用盐酸考来维仑药物进行治疗,对照组采用安慰剂或其他降糖药物。

1.1.4 结局指标 ①糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平;②空腹血糖(FPG)水平;③低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平;④总体不良反应发生率;⑤低血糖发生率;⑥胃肠道不良反应发生率。

1.1.5 排除标准 ①非T2DM患者,之前接受过胆汁酸类药物治疗的患者;②疗程<12周;③重复发表或联系作者后仍无法获取全文的研究。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Medline、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据,检索时限为建库至2019年7月。中文检索词包括“2型糖尿病”“盐酸考来维仑”,英文检索词包括“Type 2 diabetes”“Colesevelam”“Welchol”等,采用主题词和自由词结合进行检索。

1.3 资料提取与质量评价

由2名研究员独立筛选文献、提取数据并进行交叉核对,如有分歧,则与第三名研究员进行协商解决。文献筛选首先阅读文献题目和摘要,剔除明显不相关文献后进行全文阅读,以确定最终是否被纳入。如有需要,将通过邮件联系原始作者以获得本研究所需信息。提取的资料包括纳入文献的第一作者信息、发表年份、研究对象、干预措施、疗程和结局指标等。通过采用Cochrane手册推荐的RCT偏倚风险评估工具5.1.0进行评价,评价内容包括是否随机、是否隐蔽分组、是否采用盲

法、是否发生失访,是否发生选择报告偏倚以及其他偏倚等,判断标准为低风险、未知和高风险。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.3软件进行统计分析,结局指标均转换为统一单位。连续性变量结果采用均数差(Mean difference, MD)为效应分析统计量,二分类变量结果采用比值比(Odds ratio, OR)为效应分析统计量,区间估计采用95%置信区间(CI),纳入研究结果间的异质性检验采用 χ^2 检验。当各研究间无统计学异质性($P>0.1, I^2<50\%$),采用固定效应模型进行Meta分析;反之,采用随机效应模型进行分析。明显的临床异质性采用亚组分析进行处理。采用倒漏斗图对发表偏倚进行分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

初检获得相关研究449篇,经过筛选,最终纳入11项RCT,包括2 625例患者,其中试验组1 286例,对照组1 339例^[3-13]。文献筛选流程图见图1。纳入研究的基本信息见表1(表中文献11、12第一作者相同,以a、b加以区分)。

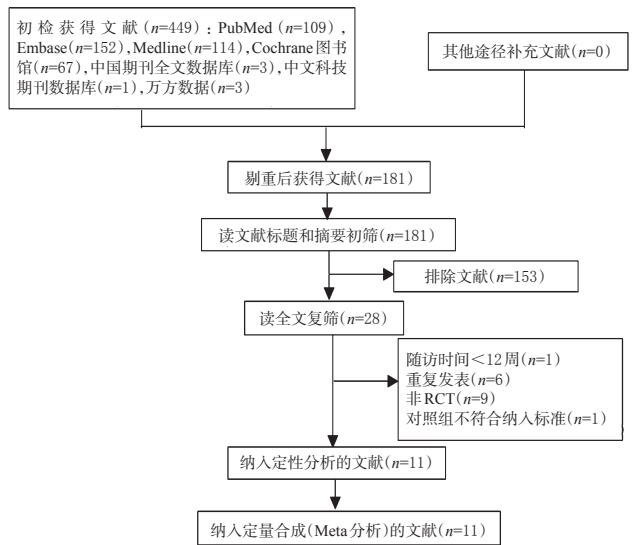


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Literature screening flow chart

2.2 方法学质量评价结果

纳入文献的偏倚风险评估见图2和图3。在选择偏倚中,11项研究^[3-13]中有1项研究^[8]明确说明了随机序列产生的方式,1项研究^[10]明确说明了隐蔽分组的方式。在盲法中,1项研究^[13]未施盲,1项研究^[8]明确说明对参与人员和患者施盲,其他9项研究^[3-7,9-12]未明确说明施盲的对象,11项研究^[3-13]的结果指标均由实验室测量,不易受盲法影响。在数据缺失偏倚中,1项研究^[3]的失访人数过多,容易对结局造成干扰,6项研究^[6-10,13]的失访人数相对较少,有4项研究^[4-5,11-12]对缺失数据采取了意向性分析,但对结局判断容易产生偏差。在选择报告偏倚中,有4项研究^[3,7,9,13]无充分证据判断偏倚大小,其他7项研

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	组别	例数	年龄($\bar{x}\pm s$),岁	性别		干预措施	疗程,周	结局指标	基础药物治疗
				男性	女性				
Zieve FJ(2007) ^[9]	试验组	31	56.7±9.1	16	15	盐酸考来维仑(3.75 g,qd或者1.875 g,bid)	12	①②③④⑤⑥	磺酰脲类药物或二甲双胍单独或联合使用
	对照组	34	55.7±9.7	20	14	安慰剂			
Bays HE(2008) ^[9]	试验组	159	55.7±9.6	81	78	盐酸考来维仑(3.75 g,qd或者1.875g,bid)	26	①②③④⑥	二甲双胍单独或联合其他降糖药物
	对照组	157	56.9±9.5	83	74	安慰剂			
Fonseca VA(2008) ^[5]	试验组	230	56.6±10.3	128	102	盐酸考来维仑(3.75 g,qd或者1.875 g,bid)	26	①②④⑤⑥	磺酰脲类药物单独或联合其他降糖药物
	对照组	231	57.0±10.3	122	109	安慰剂			
Goldberg RB(2008) ^[6]	试验组	147	56.9±9.8	77	70	盐酸考来维仑(3.75 g,qd或者1.875 g,bid)	16	①②③④⑤	胰岛素单独使用或联合其他降糖药物
	对照组	140	56.3±9.3	71	69	安慰剂			
Rosenstock J(2010) ^[7]	试验组	145	52.7±11.5	69	76	盐酸考来维仑(3.75 g,qd或者1.875 g,bid)	16	①③④⑥	二甲双胍单药治疗
	对照组	141	53.9±10.1	56	85	安慰剂			
Beysen C(2012) ^[8]	试验组	26	59.0±9.0	15	11	盐酸考来维仑(1.875 g,bid)	12	①④⑤⑥	磺酰脲类药物、二甲双胍单独或联合使用
	对照组	28	56.0±9.0	15	13	安慰剂			
Henry RR(2012) ^[9]	试验组	16	55.7±9.6	12	4	盐酸考来维仑(3.75 g,qd或者1.875 g,bid)	12	①④⑥	磺酰类药物单药治疗
	对照组	14	54.0±10.3	8	6	安慰剂			
Smushkin G(2013) ^[10]	试验组	19	60.2±6.3	13	6	盐酸考来维仑(3.75 g,qd或者1.875 g,bid)	12	①②④⑥	二甲双胍单药治疗
	对照组	19	61.0±6.1	13	6	安慰剂			
Rosenstock J(2014) ^[11]	试验组	280	55.6±10.6	144	136	盐酸考来维仑(3.75 g,qd或者1.875 g,bid)	24	④⑤⑥	吡格列酮单独或联合其他降糖药物治疗
	对照组	282	56.3±10.2	176	106	安慰剂			
Rosenstock J(2014) ^[12]	试验组	176	52.6±10.3	94	82	盐酸考来维仑(3.75 g,qd或者1.875 g,bid)	24	③④⑤⑥	未接受其他降糖药物
	对照组	181	51.8±10.5	89	92	安慰剂			
Rigby SP(2010) ^[13]	试验组	57	56.6±9.19	28	29	盐酸考来维仑(3.75 g,qd或者1.875 g,bid)	16	①②③④	二甲双胍单药治疗
	对照组1	56	54.7±10.92	23	33	罗格列酮(0.04 mg,qd)			
	对照组2	56	54.8±9.76	20	36	西他列汀(0.1 g,qd)			

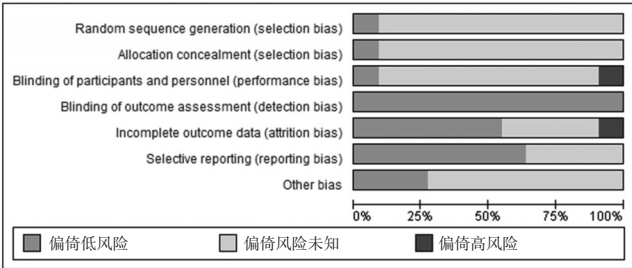


图2 偏倚风险条图
Fig 2 Risk of bias graph

究^[4-6,8,10-12]均按计划报告了结果指标。其他偏倚中,有8项研究^[3-5,7,9,11-13]均为企业赞助,偏倚风险未明确。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 HbA_{1c} 水平 9项研究(1 576例患者)报道了HbA_{1c}水平^[3-10,13],各研究间有统计学异质性($P<0.001$, $I^2=83\%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析,结果,试验组患者HbA_{1c}水平显著低于对照组,差异有统计学意义[MD=-0.37, 95% CI(-0.51, -0.22), $P<0.001$].根据干预措施进行亚组分析,8项研究^[3-10]的对照组干预措施为安慰剂,1项研究^[13]的对照组干预措施为西他列汀,1项研究^[13]的对照组干预措施为罗格列酮,Meta分析结果显示,盐酸考来维仑组患者HbA_{1c}水平显著低于安慰剂[MD=-0.48, 95% CI(-0.58, -0.37), $P<0.001$],差异有统计学意义,与罗格列酮[MD=0.34, 95% CI(-0.01, 0.69), $P=0.05$]相比已经接近有统计学意义的值,继续扩大样本量可能会出现统计学意义,与西他列汀[MD=0.25, 95% CI(-0.16, 0.66), $P=0.23$]相

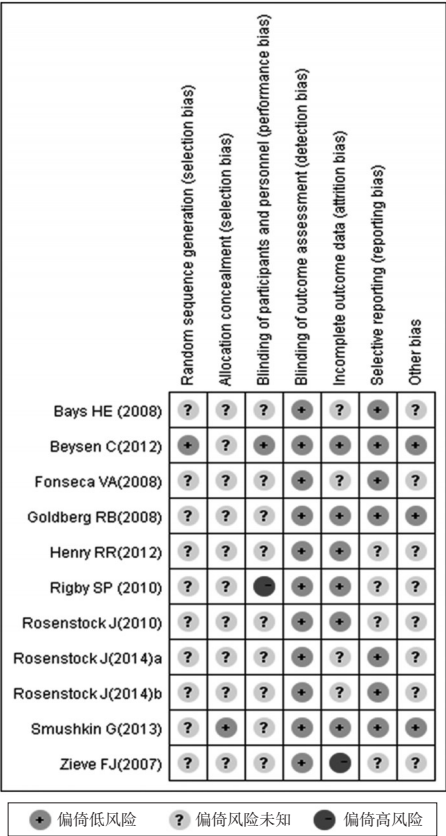


图3 偏倚风险总图
Fig 3 Risk of bias summary

比差异无统计学意义,详见图4。
2.3.2 FPG 水平 6项研究(1 261例患者)报道了FPG水平^[3-6,10,13],各研究间有统计学异质性($P=0.04$, $I^2=$

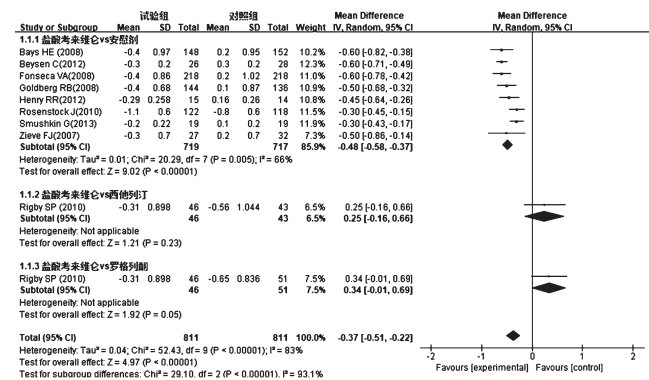


图4 HbA_{1c}水平的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of HbA_{1c} level

55%),采用随机效应模型合并效应量进行分析,结果,试验组患者FPG水平显著低于对照组,差异有统计学意义[MD=-0.47,95%CI(-0.88,-0.07), $P=0.02$]。根据干预措施进行亚组分析,5项研究^[3-6,10]的对照组干预措施为安慰剂,1项研究^[13]的对照组干预措施为西他列汀,1项研究^[13]的对照组干预措施为罗格列酮,Meta分析结果显示,盐酸考来维仑组患者FPG水平显著低于安慰剂[MD=-0.59,95%CI(-0.78,-0.39), $P<0.001$],差异有统计学意义,与罗格列酮[MD=1.01,95%CI(-0.17,2.19), $P=0.09$]和西他列汀[MD=0.40,95%CI(-0.73,1.53), $P=0.49$]相比差异均无统计学意义,详见图5。

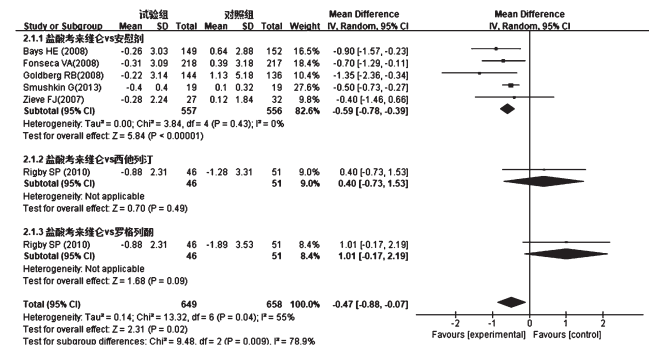


图5 FPG水平的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of FPG level

2.3.3 LDL-C水平 6项研究(1 342例患者)报道了LDL-C水平^[3-4,6-7,12-13],各研究间有统计学异质性($P=0.009$, $I^2=65%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析,结果,试验组患者LDL-C水平显著低于对照组,差异有统计学意义[MD=-0.38,95%CI(-0.49,-0.28), $P<0.001$]。根据干预措施进行亚组分析,5项研究的对照组干预措施为安慰剂,1项研究^[13]的对照组干预措施为西他列汀,1项研究^[13]的对照组干预措施为罗格列酮,Meta分析结果显示,盐酸考来维仑组患者LDL-C水平均显著低于安慰剂[MD=-0.28,95%CI(-0.29,-0.27), $P<0.001$]、罗格列酮[MD=-0.65,95%CI(-0.93,-0.37), $P<0.001$]与西他列汀[MD=-0.66,

95%CI(-0.91,-0.41), $P<0.001$],差异均有统计学意义,详见图6。

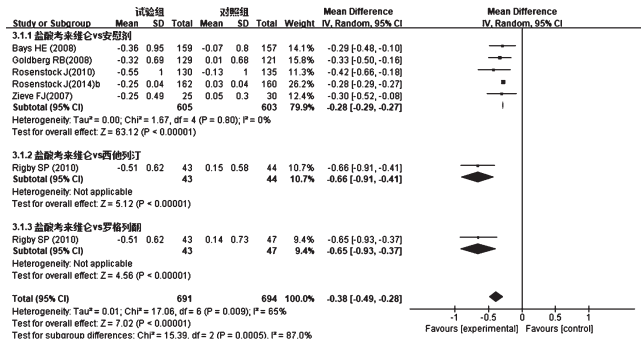


图6 LDL-C水平的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of LDL-C level

2.3.4 总体不良反应发生率 11项研究(2 602例患者)报道了不良反应发生率^[3-13],各研究间无统计学异质性($P=0.81$, $I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量进行分析,结果,试验组患者不良反应发生率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=1.24,95%CI(1.06,1.45), $P=0.007$],详见图7。

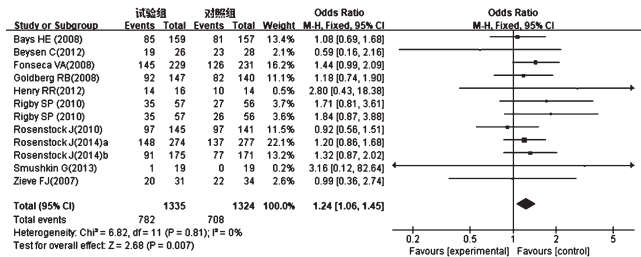


图7 总体不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of total ADR

2.3.5 低血糖发生率 6项研究(1 763例患者)报道了低血糖发生率^[3,5-6,8,11-12],各研究间无统计学异质性($P=0.14$, $I^2=40%$),采用固定效应模型合并效应量进行分析,结果,试验组患者低血糖发生率与对照组相比差异无统计学意义[OR=1.03,95%CI(0.62,1.72), $P=0.90$],详见图8。

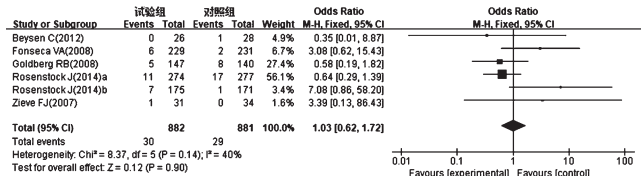


图8 低血糖发生率的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of the hypoglycemia incidence

2.3.6 胃肠道不良反应发生率 9项研究(2 146例患者)报道了胃肠道不良反应发生率^[3-5,7-12],各研究间有统计学异质性($P=0.005$, $I^2=64%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析,结果,试验组患者胃肠道不良反应

发生率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=1.78, 95% CI(1.05, 3.02), $P=0.03$]。根据不同疗程进行亚组分析,4项研究^[3,8-10]的疗程为12周,1项研究^[7]的疗程为16周,2项研究^[11-12]的疗程为24周,2项研究^[4-5]的疗程为26周,Meta分析结果显示,试验组患者的胃肠道不良反应发生率在疗程为26周[OR=3.86, 95% CI(2.31, 6.46), $P<0.001$]时显著高于对照组,在疗程为12周[OR=1.23, 95% CI(0.33, 4.54), $P=0.76$]、16周[OR=1.18, 95% CI(0.74, 1.88), $P=0.48$]以及24周[OR=1.65, 95% CI(0.96, 2.84), $P=0.07$]时与对照组相比差异均无统计学意义,详见图9。

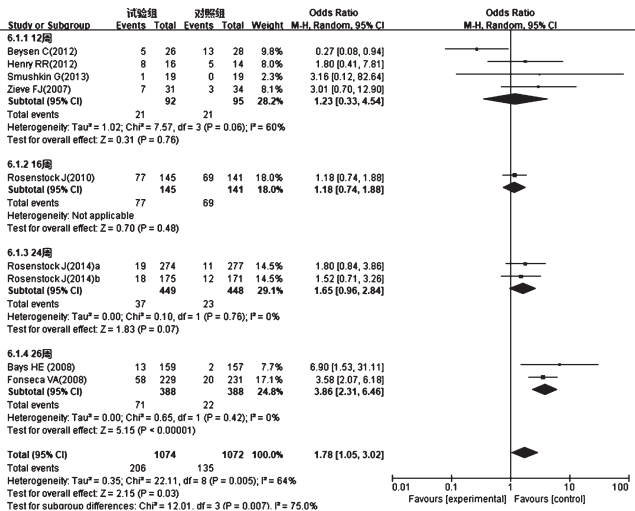


图9 胃肠道不良反应发生率的Meta分析森林图
Fig 9 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of gastrointestinal ADR

2.4 敏感性分析

对存在较大异质性的HbA_{1c}、FPG、LDL-C水平和胃肠道不良反应率指标分别进行敏感性分析。通过剔除研究指标中权重最大和最小的研究,或改变合并模型进行数据再分析。在HbA_{1c}水平、LDL-C水平和胃肠道不良反应发生率指标中,分别剔除权重最大和最小的研究以及改变合并模型进行分析后,结果均与原结果相差不大,没有发生逆转,说明本研究结果较为稳定。在FPG水平指标中,去除权重最大的研究^[10]后,结果为[MD=-0.42, 95% CI(-1.01, 0.18), $P=0.17$],试验组与对照组相比差异无统计学意义,这与原研究结果不一致,这可能是由于该研究的样本量较少,因而影响了最后的分析结果。去除权重最小的研究^[13]后,结果为[MD=-0.60, 95% CI(-0.89, -0.30), $P<0.001$],改变合并模型后,结果为[MD=-0.52, 95% CI(-0.71, -0.32), $P<0.001$],均与原分析结果一致。

2.5 发表偏倚分析

由于报告其他研究指标的研究数量较小,因此针对不良反应发生率这一结局指标绘制倒漏斗图进行发表偏倚评估,结果显示各研究分布较为对称,发表偏倚较

小,详见图10。

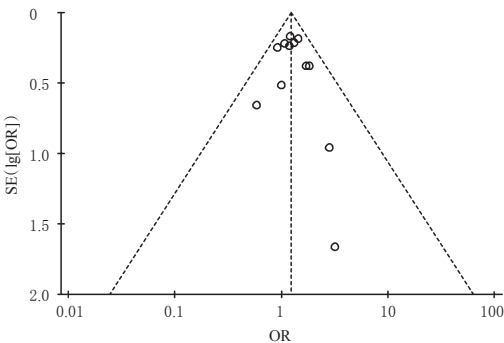


图10 不良反应发生率的倒漏斗图
Fig 10 Funnel plot for the incidence of ADR

3 讨论

糖尿病是一组由多种病因引起的以慢性高血糖为特征的代谢性疾病,是由于胰岛素分泌和作用缺陷引起的^[2],其现已成为一项重要的公共卫生问题。据国际糖尿病联盟(IDF)在2017年的调查数据显示,全球约4.25亿人患有糖尿病,其中T2DM占90%~95%^[14],其治疗方式多为药物治疗。传统的降糖药物包括磺脲类、格列奈类、双胍类、噻唑烷二酮类等,其作用机制均集中于提高内源性胰岛素分泌或提高机体周围组织的胰岛素敏感性,使用后随着病程的延长,胰岛细胞可能会发生进行性衰竭、胰岛素抵抗增强,降糖效果也随之下降,且不良反应多,患者依从性较差,导致血糖控制不佳,需与其他降糖药物联合治疗^[15],与传统降糖药物作用机制不同,盐酸考来维仑主要作用于肝和肠内的法尼脂X受体和TGR-5受体,其既可以降低患者的LDL-C水平,也可以改善血糖,具有更好的耐受性^[16],而血糖控制不良和LDL-C水平升高是T2DM患者发生心血管并发症的主要危险因素^[17],盐酸考来维仑可降低T2DM患者的心血管并发症风险。

本研究共纳入11项研究,合计2 625例患者。Meta分析结果表明,试验组在HbA_{1c}水平、FPG水平以及LDL-C水平方面均低于对照组,两组比较差异有统计学意义。在降低HbA_{1c}水平方面,盐酸考来维仑优于安慰剂,差异有统计学意义,与西他列汀相比差异无统计学意义,而与罗格列酮相比已接近统计学意义的值,需更多的样本量来加以验证;在降低FPG水平方面,盐酸考来维仑优于安慰剂,而与西他列汀和罗格列酮相比差异无统计学意义;在降低LDL-C水平方面,盐酸考来维仑均优于安慰剂、西他列汀和罗格列酮。在安全性方面,试验组的总体不良反应发生率和胃肠道不良反应均高于对照组,而试验组的低血糖发生率与对照组的差异无统计学意义。罗格列酮虽然比盐酸考来维仑可显著降低FPG水平,但是由于其安全性存在争议,目前已被我国限制使用^[18],西他列汀有良好的血糖控制作用,且安全性较好^[19],但在降低LDL-C水平方面劣于盐酸考来维

仑。在一项包含6项研究的系统评价^[20]中发现盐酸考来维仑与安慰剂相比可有助于降低HbA_{1c}水平、FPG水平以及LDL-C水平,这与本研究结果一致,但其发现不良反应事件的发生在盐酸考来维仑与安慰剂两组间的差异不具有统计学意义[率差(RD)=0.04,95%CI(-0.01,0.09),*P*=0.13],这与本研究在纳入11项研究后分析出的结果不一致。

本研究的局限性包括:(1)纳入研究数量有限,其中部分研究提供本次分析的结果指标数据不全,可能对分析结果产生影响,而且其中大多数研究对缺失数据采用意向性分析,有可能会夸大分析结果。(2)本研究纳入的盐酸考来维仑与其他降糖药疗效和安全性相比只有1项研究,其结果精确性尚待考量。(3)本研究纳入的研究中仅有1项研究的受试者包括了亚洲人群,因此,对于我国T2DM患者的有效性和安全性尚需进行更多试验。

综上所述,盐酸考来维仑对同时需要降糖和降脂的T2DM患者来说不失为一个良好的选择,其也可用于对他汀类药物耐受或经他汀类药物治疗后不能达到治疗目标的T2DM患者。由于受纳入研究方法学质量和样本量限制,该结论有待更多设计严格、长期随访的大样本RCT加以验证。

参考文献

- [1] 汉德斯曼.胆汁酸螯合剂在2型糖尿病治疗中该扮演什么角色[J].吴昊,编译.糖尿病天地(临床),2012,6(9):420-426.
- [2] 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2014:733-741.
- [3] ZIEVE FJ, KALIN MF, SCHWARTZ SL. Results of the glucose-lowering effect of welchol study (glows): a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study evaluating the effect of colesevelam hydrochloride on glycemic control in subjects with type 2 diabetes[J]. *Clin Ther*, 2007, 29(1):74-83.
- [4] BAYS HE, GOLDBERG RB, TRUITT KE, et al. Colesevelam hydrochloride therapy in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin: glucose and lipid effects[J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168(18):1975-1983.
- [5] FONSECA VA, ROSENSTOCK J, WANG AC, et al. Colesevelam HCl improves glycemic control and reduces LDL cholesterol in patients with inadequately controlled type 2 diabetes on sulfonylurea-based therapy[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(8):1479-1484.
- [6] GOLDBERG RB, FONSECA VA, TRUITT KE, et al. Efficacy and safety of colesevelam in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control receiving insulin-based therapy[J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168(14):1531-1540.
- [7] ROSENSTOCK J, FONSECA VA, GARVEY WT, et al. Initial combination therapy with metformin and colesevelam for achievement of glycemic and lipid goals in

early type 2 diabetes[J]. *Endocr Pract*, 2010, 16(4):629-640.

- [8] BEYSEN C, MURPHY EJ, DEINES K, et al. Effect of bile acid sequestrants on glucose metabolism, hepatic de novo lipogenesis, and cholesterol and bile acid kinetics in type 2 diabetes: a randomised controlled study[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(2):432-442.
- [9] HENRY RR, ARODA VR, MUDALIAR S, et al. Effects of colesevelam on glucose absorption and hepatic/peripheral insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14(1):40-46.
- [10] SMUSHKIN G, SATHANANTHAN M, PICCININI F, et al. The effect of a bile acid sequestrant on glucose metabolism in subjects with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2013, 62(4):1094-1101.
- [11] ROSENSTOCK J, TRUITT KE, BAZHECHT M, et al. Efficacy and safety of colesevelam in combination with pioglitazone in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Horm Metab Res*, 2014, 46(13):943-949.
- [12] ROSENSTOCK J, RIGBY SP, FORD DM, et al. The glucose and lipid effects of colesevelam as monotherapy in drug-naïve type 2 diabetes[J]. *Horm Metab Res*, 2014, 46(5):348-353.
- [13] RIGBY SP, HANDELSMAN Y, LAI YL, et al. Effects of colesevelam, rosiglitazone, or sitagliptin on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin monotherapy[J]. *Endocr Pract*, 2010, 16(1):53-63.
- [14] INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *IDF diabetes atlas*[R]. 8th edition. Amsterdam: International Diabetes Federation, 2017.
- [15] 孙永, 田琳, 吴让兵, 等. 2型糖尿病治疗新药恩格列净的研究现状[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(6):523-528.
- [16] BRUNETTI L, DESANTIS EH. Patient tolerance and acceptance of colesevelam hydrochloride: focus on type-2 diabetes mellitus[J]. *P T*, 2015, 40(1):62-67.
- [17] TZIOMALOS K, ATHYROS VG, MIKHAILIDIS DP. Colesevelam improves glycemic control and lipid management in inadequately controlled type 2 diabetes mellitus[J]. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2009, 5(1):16-17.
- [18] 王鹏, 杨蕊, 崔学艳, 等. 罗格列酮对比二甲双胍治疗2型糖尿病有效性和安全性的系统评价[J]. 中国药房, 2015, 26(27):3797-3799.
- [19] 蒋媛, 史桂玲, 张惠娟. 西格列汀联合其他降糖药物治疗2型糖尿病的疗效与安全性的Meta分析[J]. 中国药房, 2013, 24(32):3028-3033.
- [20] OOI CP, LOKE SC. Colesevelam for type 2 diabetes mellitus: an abridged cochrane review[J]. *Diabet Med*, 2014, 31(1):2-14.

(收稿日期:2019-06-20 修回日期:2019-07-31)

(编辑:刘明伟)