

司美格鲁肽与2型糖尿病患者恶性肿瘤风险相关性的Meta分析[△]

廖清船^{1,2*},余薇^{1,2},王泉^{1,2}(1.湖北科技学院药学院,湖北咸宁 437100;2.鄂南特色中药湖北省工程研究中心,湖北咸宁 437100)

中图分类号 R977.1+5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)01-0117-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.01.20



摘要 目的 系统评价2型糖尿病(T2DM)患者使用胰高血糖素样肽1受体激动剂司美格鲁肽治疗与恶性肿瘤风险的相关性。方法 检索the Cochrane Library、PubMed、Embase、ClinicalTrials.gov、中国知网、万方、中国生物医学文献数据库,纳入结局指标中包含恶性肿瘤事件的司美格鲁肽治疗T2DM患者的随机对照试验(RCT),检索时间为建库起至2024年6月。采用RevMan 5.3软件对纳入人群恶性肿瘤风险进行Meta分析。结果 最终纳入24项RCT(26个试验),共24 145例患者。Meta分析结果显示,与安慰剂对照相比,接受司美格鲁肽治疗在胰腺癌[RR=0.39,95%CI(0.10,1.50), $P=0.17$]、甲状腺癌[RR=1.29,95%CI(0.38,4.36), $P=0.68$]、前列腺癌[RR=1.05,95%CI(0.36,3.12), $P=0.92$]、皮肤癌[RR=1.27,95%CI(0.80,2.02), $P=0.31$]、胃癌[RR=1.00,95%CI(0.47,2.14), $P=1.00$]、结直肠癌[RR=0.96,95%CI(0.40,2.26), $P=0.92$]、肺癌[RR=1.62,95%CI(0.74,3.55), $P=0.23$]、乳腺癌[RR=1.25,95%CI(0.45,3.51), $P=0.67$]以及总体恶性肿瘤[RR=0.96,95%CI(0.76,1.21), $P=0.73$]发生风险方面的差异均无统计学意义;与其他降糖药物对照相比,接受司美格鲁肽治疗在胰腺癌[RR=0.62,95%CI(0.18,2.09), $P=0.44$]、甲状腺癌[RR=1.09,95%CI(0.25,4.78), $P=0.90$]、前列腺癌[RR=2.09,95%CI(0.46,9.47), $P=0.34$]、皮肤癌[RR=1.76,95%CI(0.65,4.72), $P=0.26$]、胃癌[RR=0.68,95%CI(0.19,2.35), $P=0.54$]、结直肠癌[RR=0.60,95%CI(0.20,1.78), $P=0.36$]、肺癌[RR=1.00,95%CI(0.24,4.11), $P=1.00$]、乳腺癌[RR=0.82,95%CI(0.25,2.66), $P=0.74$]以及总体恶性肿瘤[RR=1.36,95%CI(0.96,1.94), $P=0.09$]发生风险方面的差异亦无统计学意义。结论 司美格鲁肽不增加T2DM患者任何类型恶性肿瘤的发生风险。

关键词 胰高血糖素样肽1受体激动剂;司美格鲁肽;2型糖尿病;恶性肿瘤

Meta-analysis of the relationship of semaglutide and malignant neoplasms risk in type 2 diabetes mellitus patients

LIAO Qingchuan^{1,2}, YU Wei^{1,2}, WANG Quan^{1,2} (1. School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Hubei Xianning 437100, China; 2. Hubei Engineering Research Center of Traditional Chinese Medicine of Southern Hubei, Hubei Xianning 437100, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To systematically evaluate the relationship of semaglutide with malignant neoplasms in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. **METHODS** Retrieved from the Cochrane Library, PubMed, Embase, ClinicalTrials.gov, CNKI, Wanfang data and CBM, randomized controlled trials (RCTs) about semaglutide in the treatment of T2DM patients with outcome measures including malignant tumor events were collected from the establishment of the database to June 2024. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software to assess the risk of malignant neoplasms. **RESULTS** A total of 24 RCTs (26 trials) involving 24 145 patients were included. Results of meta-analysis showed that compared to placebo, there was no statistical significance in the risk of semaglutide in pancreatic cancer [RR=0.39, 95%CI(0.10, 1.50), $P=0.17$], thyroid cancer [RR=1.29, 95%CI(0.38, 4.36), $P=0.68$], prostate cancer [RR=1.05, 95%CI(0.36, 3.12), $P=0.92$], skin cancer [RR=1.27, 95%CI(0.80, 2.02), $P=0.31$], gastrointestinal cancer [RR=1.00, 95%CI(0.47, 2.14), $P=1.00$], colorectal cancer [RR=0.96, 95%CI(0.40, 2.26), $P=0.92$], lung cancer [RR=1.62, 95%CI(0.74, 3.55), $P=0.23$], breast cancer [RR=1.25, 95%CI(0.45, 3.51), $P=0.67$] or all malignant neoplasms [RR=0.96, 95%CI(0.76, 1.21), $P=0.73$]. Compared to other antidiabetic drugs, there was no statistical significance in the risk of semaglutide in pancreatic cancer [RR=0.62, 95%CI(0.18, 2.09), $P=0.44$], thyroid cancer [RR=1.09, 95%CI(0.25, 4.78), $P=0.90$], prostate cancer [RR=2.09, 95%CI(0.46, 9.47), $P=0.34$], skin cancer [RR=1.76, 95%CI(0.65, 4.72), $P=0.26$], gastrointestinal cancer [RR=0.68, 95%CI(0.19, 2.35), $P=0.54$], colorectal cancer [RR=0.60, 95%CI(0.20, 1.78), $P=0.36$], lung cancer [RR=1.00, 95%CI(0.24, 4.11), $P=1.00$], breast cancer [RR=0.82, 95%CI(0.25, 2.66), $P=0.74$] or all malignant neoplasms [RR=1.36, 95%CI(0.96, 1.94), $P=0.09$]. **CONCLUSIONS**

Semaglutide does not increase the risk of any type of malignant neoplasms in T2DM patients.

KEYWORDS glucagon-like peptide-1 receptor agonist; semaglutide; type 2 diabetes mellitus; malignant neoplasms

[△]基金项目 湖北省自然科学基金创新发展联合基金资助项目 (No.2024AFD064)

*第一作者 主任药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: lqc730227@126.com

司美格鲁肽是一种新型长效胰高血糖素样肽1受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA),主要通过葡萄糖依赖的方式刺激胰岛素分泌和抑制胰高血糖素分泌从而降低血糖^[1]。在伴有心血管病或高危因素的2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者中, GLP-1RA可显著降低其主要心血管不良事件风险,已成为T2DM患者治疗的重要选择^[2-3]。2011年,一项基于美国FDA不良事件报告系统的调查显示, GLP-1RA类药物艾塞那肽与胰腺癌风险增加有关^[4],引发临床对GLP-1RA类药物致恶性肿瘤风险的担忧;此后又有多项研究调查了艾塞那肽、利拉鲁肽和杜拉鲁肽等GLP-1RA类药物与恶性肿瘤发生风险的关联,但结果并不一致^[5-7]。司美格鲁肽虽然与其他GLP-1RA类药物具有相同的作用机制,但其有效性、安全性等与其他GLP-1RA类药物比较均存在一定差异^[8]。目前,司美格鲁肽用于T2DM患者的效果评价主要集中在血糖控制方面,其最常见的副作用为胃肠道反应,但该药与T2DM患者恶性肿瘤的发生是否存在关联还缺乏最新的循证证据。本研究通过检索有关司美格鲁肽治疗T2DM患者的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)并进行Meta分析,评估司美格鲁肽与T2DM患者恶性肿瘤发生风险的关联,以期为T2DM患者合理安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)本研究纳入的文献类型为公开发表的RCT,无论是否采用盲法或分配隐藏,语种限定为中文和英文。(2)研究对象为年龄 ≥ 18 岁且明确诊断为T2DM的患者。(3)在给予相同的干预措施(如饮食调整、运动疗法、基础药物治疗等)基础上,试验组接受司美格鲁肽(皮下注射或口服)治疗,对照组接受安慰剂或钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT-2i)、二肽基肽酶4(dipeptidyl peptidase 4, DPP4)抑制剂、其他GLP-1RA以及胰岛素等其他类型降糖药物治疗。(4)结局指标包括全部恶性肿瘤事件数以及胰腺癌、甲状腺癌、前列腺癌、皮肤癌、胃癌、结直肠癌、肺癌、乳腺癌等各类恶性肿瘤事件数。(5)本研究排除数据重复和无法获取完整数据的研究。

1.2 方法

1.2.1 文献检索

计算机检索the Cochrane Library、PubMed、Web of Science、Embase、中国知网、万方、中国生物医学文献数据库和ClinicalTrials.gov网站。英文数据库和ClinicalTrials.gov网站检索词包括“semaglutide”“glucagon-like peptide-1”“GLP-1 receptor agonist”“type 2 diabetes mellitus”“T2DM”等,中文数据库检索词包括“司美格鲁肽”“索马鲁肽”“2型糖尿病”“T2DM”等,检索时间均为建

库起至2024年6月。以PubMed为例,检索式如下:#1((semaglutide[Title/Abstract]) OR (glucagon-like peptide 1[Title/Abstract])) OR (glp-1 receptor agonist[Title/Abstract]);#2(type II diabetes mellitus[Title/Abstract]) OR (T2DM[Title/Abstract]);#3(#1 AND #2)。

1.2.2 文献筛选与资料提取

由2名研究者独立按纳入与排除标准筛选文献,如遇分歧则通过讨论或咨询第三方达成一致。提取数据包括第一作者及发表年份、试验编码、试验周期、样本量、干预措施等。

1.2.3 文献质量评估

采用Cochrane系统评价手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具对纳入文献进行质量评估,评估内容包括:(1)随机分配序列生成是否恰当;(2)是否进行了分配方案隐藏;(3)对受试者、研究人员和结局评价者是否施盲;(4)结果数据是否完整;(5)是否有选择性结局报告;(6)是否有其他偏倚来源,如研究早期停止、基线显著失衡等。针对每篇纳入文献,对上述6项做出“是”(低偏倚风险)、“否”(高风险)或“不清楚”(缺乏相关信息或偏倚情况不确定)的判断。由2名评价者独立进行质量评估,如遇分歧则听取第三方意见并达成一致。

1.2.4 统计学处理

采用RevMan 5.3统计软件进行分析,二分类变量以相对危险度(relative risk, RR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)表示。利用 χ^2 检验和 I^2 评价各研究间的异质性,如不存在异质性或异质性较小($I^2 \leq 50\%$, $P \geq 0.05$),采用固定效应模型计算合并效应量;反之采用随机效应模型合并效应量。对研究结果的稳定性进行敏感性分析并绘制倒漏斗图,以评价研究是否存在发表偏倚。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索结果

检索中英文数据库共获得文献1 686篇,检索ClinicalTrials.gov网站获取相关已完成的临床试验216项。经过剔除重复,阅读标题、摘要和全文,最后获得24项研究^[2-3,8-29]。文献筛选过程见图1。

2.2 纳入研究的基线特征与偏倚风险评估

最终纳入24项研究(26个试验)^[2-3,8-29],共24 145例T2DM患者。文献的质量评价结果显示,24项研究均为RCT,所有试验均描述了随机分配和分配隐藏方法,其中有15项研究^[2-3,9,11-13,15-16,18-19,22,24-25,28-29]对研究者和受试者采用盲法,其余研究^[8,10,14,17,20-21,23,26-27]则为开放性试验。所有研究结局数据完整,均未选择性报告结果,均不清楚是否存在其他偏倚来源。本次Meta分析各研究之间异质性很小,各研究的一级终点为药物的降糖疗效^[8-28]、心血管结局安全性^[2-3]以及体重控制^[29]等,恶性肿瘤事件对于选择偏倚的影响较小,且每项研究均提供意

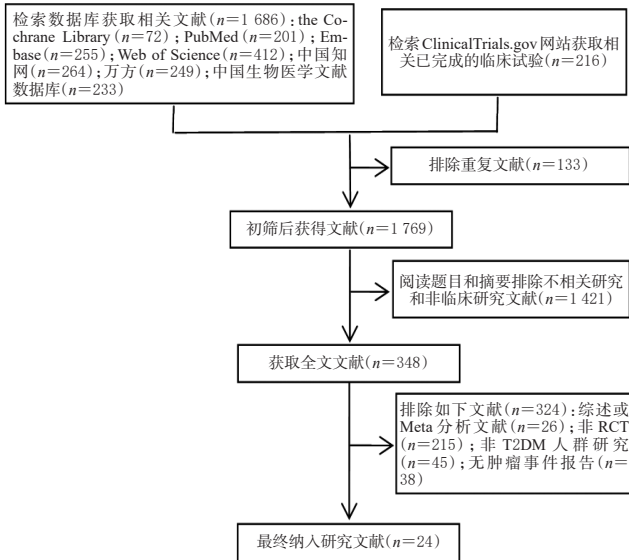


图1 文献筛选流程图

表1 纳入研究的基线特征

第一作者(发表年份)	试验周	试验编码	干预措施		基础药物治疗	样本量	
			对照组	试验组		对照组	试验组
Aroda(2019) ^[9]	26	PIONEER 1(NCT02906930)	安慰剂	司美格鲁肽	无	178	525
Rodbard(2019) ^[10]	52	PIONEER 2(NCT02863328)	恩格列净	司美格鲁肽	MET	409	410
Rosenstock(2019) ^[11]	78	PIONEER 3(NCT02607865)	西格列汀	司美格鲁肽	MET±SUs	59	150
Pratley(2019) ^[12]	52	PIONEER 4(NCT02863419)	利拉鲁肽	司美格鲁肽	MET±SGLT-2i	284	285
Pratley(2019) ^[12]	52	PIONEER 4(NCT02863419)	安慰剂	司美格鲁肽	MET±SGLT-2i	142	285
Mosenzon(2019) ^[13]	26	PIONEER 5(NCT02827708)	安慰剂	司美格鲁肽	1~2种OAD(MET/SUs/基础胰岛素±MET)	161	163
Husain(2019) ^[2]	68	PIONEER 6(NCT02692716)	安慰剂	司美格鲁肽	标准治疗	1592	1591
Pieber(2019) ^[14]	52	PIONEER 7(NCT02849080)	西格列汀	司美格鲁肽	1~2种OAD(MET/SUs/SGLT-2i/TZD)	250	253
Zinman(2019) ^[15]	52	PIONEER 8(NCT03021187)	安慰剂	司美格鲁肽	胰岛素±MET	184	546
Yamada(2020) ^[16]	52	PIONEER 9(NCT03018028)	利拉鲁肽	司美格鲁肽	无	48	146
Yamada(2020) ^[16]	52	PIONEER 9(NCT03018028)	安慰剂	司美格鲁肽	无	49	146
Yabe(2020) ^[17]	52	PIONEER 10(NCT03015220)	杜拉鲁肽	司美格鲁肽	1~OAD种(MET/SUs/TZD/格列奈类)	65	393
Sorti(2017) ^[18]	30	SUSTAIN 1(NCT02054897)	安慰剂	司美格鲁肽	无	129	258
Ahrén(2017) ^[19]	56	SUSTAIN 2(NCT01930188)	西格列汀	司美格鲁肽	MET±TZD	407	818
Almann(2018) ^[20]	56	SUSTAIN 3(NCT01885208)	艾塞那肽	司美格鲁肽	1~2种OAD(MET/SUs/TZD)	405	404
Aroda(2017) ^[21]	30	SUSTAIN 4(NCT02128932)	甘精胰岛素	司美格鲁肽	MET±SUs	360	722
Rodbard(2018) ^[22]	30	SUSTAIN 5(NCT02305381)	安慰剂	司美格鲁肽	基础胰岛素±MET	133	263
Marso(2016) ^[3]	109	SUSTAIN 6(NCT01720446)	安慰剂	司美格鲁肽	0~2种OAD±基础或预混胰岛素	1649	1648
Pratley(2018) ^[23]	40	SUSTAIN 7(NCT02648204)	杜拉鲁肽	司美格鲁肽	MET	598	601
Lingvay(2019) ^[24]	52	SUSTAIN 8(NCT03136484)	卡格列净	司美格鲁肽	MET	394	392
Zinman(2019) ^[25]	30	SUSTAIN 9(NCT03086330)	安慰剂	司美格鲁肽	SGLT-2i±MET±SUs	151	150
Capehorn(2020) ^[8]	30	SUSTAIN 10(NCT03191396)	利拉鲁肽	司美格鲁肽	1~2种OAD(MET/SUs/SGLT-2i)	287	290
Kellerer(2022) ^[26]	52	SUSTAIN 11(NCT03689374)	门冬胰岛素	司美格鲁肽	MET±甘精胰岛素	864	874
Seino(2018) ^[27]	30	SUSTAIN™(NCT02254291)	西格列汀	司美格鲁肽	无	103	205
Ji(2021) ^[28]	30	SUSTAIN-CHINA(NCT03061214)	西格列汀	司美格鲁肽	MET	290	577
Davies(2021) ^[29]	68	STEP 2(NCT03552757)	安慰剂	司美格鲁肽	0~3种OAD(MET/SUs/SGLT-2i/TZD)	402	805

±:联合或不联合;OAD:口服降糖药;MET:二甲双胍;SUs:磺酰脲类;TZD:噻唑烷二酮类。

向性人群分析的安全性数据,并具有独立的临床终点裁定委员会,故被认为偏倚风险较低。纳入研究的基线特征见表1,偏倚风险评估见图2、图3。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 司美格鲁肽与恶性肿瘤总体风险

在以安慰剂作为对照治疗的研究^[2-3,9,12-13,15-16,18,22,25,29]中,司美格鲁肽组($n=6\ 380$)共报告各类恶性肿瘤事件144例次,安慰剂对照组($n=4\ 770$)报告各类恶性肿瘤事件132例次;在以其他降糖药作为对照治疗的研究^[8,10-12,14,16-17,19-21,23-24,26-28]中,司美格鲁肽组($n=7\ 765$)共报告各类恶性肿瘤事件85例次,其他降糖药对照组($n=5\ 230$)报告各类恶性肿瘤事件44例次。各研究间异质性均较小($I^2=0, P>0.05$),采用固定效应模型进行亚组分析。Meta分析结果显示,无论以安慰剂[RR=0.96, 95%CI(0.76, 1.21), $P=0.73$]或其他降糖药物[RR=1.36, 95%CI(0.96, 1.94), $P=0.09$]作为对照治疗,均未发现司美格鲁肽治疗可导致恶性肿瘤总体风险增加。结果见图4、图5。

2.3.2 司美格鲁肽与各类型恶性肿瘤风险

(1)胰腺癌:3项研究^[2-3,22]以安慰剂作为对照治疗、5项研究^[11-12,21,23,27]以其他降糖药物作为对照治疗报告了胰腺癌事件。各研究间异质性均较小(I^2 均为0, $P>0.05$),采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果显示,无论以安慰剂[RR=0.39, 95%CI(0.10, 1.50), $P=0.17$]或以其他降糖药物[RR=0.62, 95%CI(0.18, 2.09), $P=0.44$]作为对照治疗,均未发现司美格鲁肽治疗可导致胰腺癌风险增加。

(2)甲状腺癌:5项研究^[2-3,9,12,16]以安慰剂作为对照治疗、4项研究^[12,16,19,23]以其他降糖药物作为对照治疗报告了甲状腺癌(包括甲状腺乳头状癌和甲状腺髓样癌)事件,各研究间异质性均较小(I^2 均为0, $P>0.05$),采用

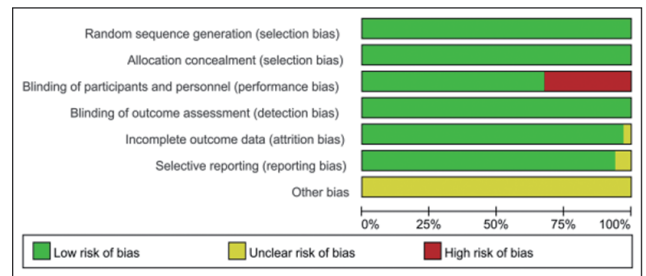


图2 偏倚风险条形图

固定效应模型进行分析。Meta分析结果显示,无论以安慰剂[RR=1.29, 95%CI(0.38, 4.36), $P=0.68$]或以其他降糖药物[RR=1.09, 95%CI(0.25, 4.78), $P=0.90$]作为对照治疗,均未发现司美格鲁肽治疗可导致甲状腺癌风险增加。

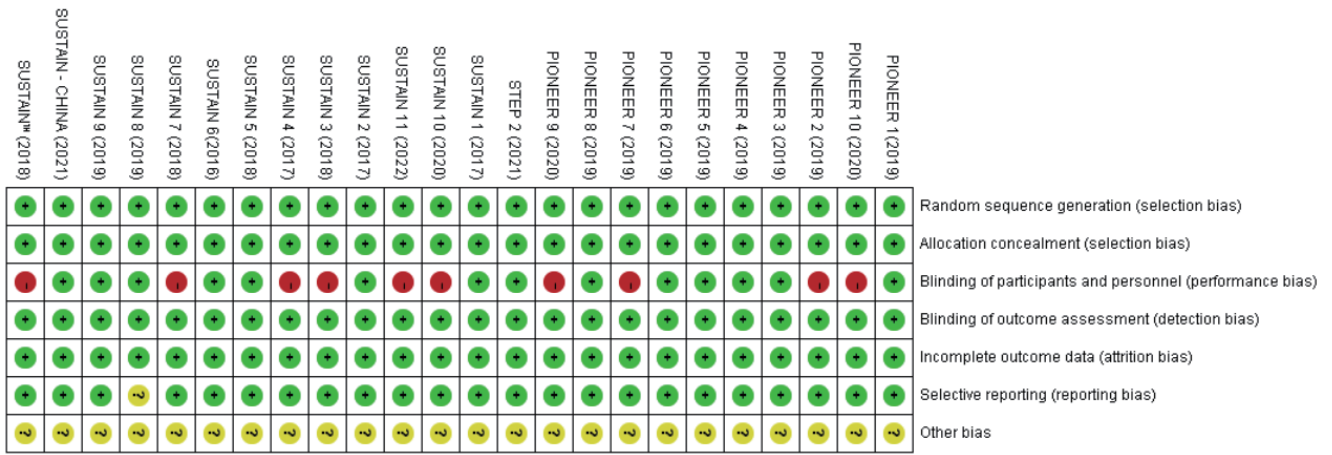


图3 偏倚风险总图

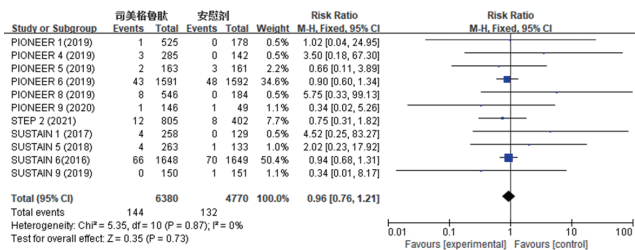


图4 司美格鲁肽组与安慰剂对照组恶性肿瘤总体风险 Meta 分析森林图

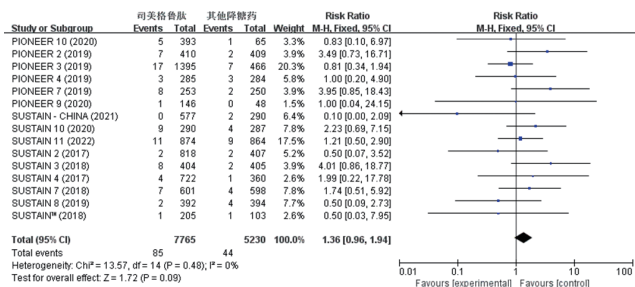


图5 司美格鲁肽组与其他降糖药物对照组恶性肿瘤总体风险 Meta 分析森林图

(3) 前列腺癌: 3项研究^[2,15,18]以安慰剂作为对照治疗、4项研究^[11,14,17,23]以其他降糖药物作为对照治疗报告了前列腺癌事件,各研究间异质性均较小(I^2 均为0, $P>0.05$),采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果显示,无论以安慰剂[RR=1.05, 95%CI(0.36, 3.12), $P=0.92$]或以其他降糖药物[RR=2.09, 95%CI(0.46, 9.47), $P=0.34$]作为对照治疗,均未发现司美格鲁肽治疗可致前列腺癌风险增加。

(4) 皮肤癌: 7项研究^[2-3,12-13,15,18,22]以安慰剂作为对照治疗、6项研究^[10-12,14,21,23]以其他降糖药物作为对照治疗报告了皮肤癌事件,各研究间异质性均较小(I^2 均为0, $P>0.05$),采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果显示,无论以安慰剂[RR=1.27, 95%CI(0.80, 2.02), $P=0.31$]或以其他降糖药物[RR=1.76, 95%CI(0.65, 4.72), $P=0.26$]作为对照治疗,均未发现司美格鲁肽治疗可致皮肤癌风险增加。

(5) 胃癌: 3项研究^[2-3,16]以安慰剂作为对照治疗、3项研究^[11,14,17]以其他降糖药物作为对照治疗报告了胃癌事件,各研究间异质性均较小(I^2 分别为43%、48%, $P>0.05$),采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果显示,无论以安慰剂[RR=1.00, 95%CI(0.47, 2.14), $P=1.00$]或以其他降糖药物[RR=0.68, 95%CI(0.19, 2.35), $P=0.54$]作为对照治疗,均未发现司美格鲁肽治疗可致胃癌风险增加。

(6) 结直肠癌: 3项研究^[2-3,15]以安慰剂作为对照治疗、5项研究^[8,10-11,14,17]以其他降糖药物作为对照治疗报告了结直肠癌事件,各研究间异质性均较小(I^2 分别为23%、0, $P>0.05$),采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果显示,无论以安慰剂[RR=0.96, 95%CI(0.40, 2.26), $P=0.92$]或以其他降糖药物[RR=0.60, 95%CI(0.20, 1.78), $P=0.36$]作为对照治疗,均未发现司美格鲁肽治疗可致结直肠癌风险增加。

(7) 肺癌: 4项研究^[2-3,12-13]以安慰剂作为对照治疗、3项研究^[10-12]以其他降糖药物作为对照治疗报告了肺癌事件,各研究间异质性均较小(I^2 分别为0、26%, $P>0.05$),采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果显示,无论以安慰剂[RR=1.62, 95%CI(0.74, 3.55), $P=0.23$]或以其他降糖药物[RR=1.00, 95%CI(0.24, 4.11), $P=1.00$]作为对照治疗,均未发现司美格鲁肽治疗可致肺癌风险增加。

(8) 乳腺癌: 5项研究^[3,12-13,15,18]以安慰剂作为对照治疗、4项研究^[10-12,14]以其他降糖药物作为对照治疗报告了乳腺癌事件,各研究间异质性均较小(I^2 均为0, $P>0.05$),采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果显示,无论以安慰剂[RR=1.25, 95%CI(0.45, 3.51), $P=0.67$]或以其他降糖药物[RR=0.82, 95%CI(0.25, 2.66), $P=0.74$]作为对照治疗,均未发现司美格鲁肽治疗可致乳腺癌风险增加。

以上Meta分析结果见表2。

表2 司美格鲁肽各类型恶性肿瘤风险 Meta 分析结果

类型	安慰剂对照				其他降糖药物对照					
	研究数量	异质性P	异质性I ² %	RR(95%CI)	P	研究数量	异质性P	异质性I ² %	RR(95%CI)	P
胰腺癌	3 ^[2-3,22]	0.65	0	0.39(0.10, 1.50)	0.17	5 ^[11-12,21,23,27]	0.70	0	0.62(0.18, 2.09)	0.44
甲状腺癌	5 ^[2-3,9,12,16]	0.84	0	1.29(0.38, 4.36)	0.68	4 ^[12,16,19,23]	1.00	0	1.09(0.25, 4.78)	0.90
前列腺癌	3 ^[2,15,18]	0.97	0	1.05(0.36, 3.12)	0.92	4 ^[11,14,17,23]	0.93	0	2.09(0.46, 9.47)	0.34
皮肤癌	7 ^[2-3,12-13,15,18,22]	0.94	0	1.27(0.80, 2.02)	0.31	6 ^[10-12,14,21,23]	0.88	0	1.76(0.65, 4.72)	0.26
胃癌	3 ^[2-3,16]	0.17	43	1.00(0.47, 2.14)	1.00	3 ^[11,14,17]	0.14	48	0.68(0.19, 2.35)	0.54
结直肠癌	3 ^[2-3,15]	0.28	23	0.96(0.40, 2.26)	0.92	5 ^[8,10-11,14,17]	0.74	0	0.60(0.20, 1.78)	0.36
肺癌	4 ^[2-3,12-13]	0.95	0	1.62(0.74, 3.55)	0.23	3 ^[10-12]	0.26	26	1.00(0.24, 4.11)	1.00
乳腺癌	5 ^[3,12-13,15,18]	0.93	0	1.25(0.45, 3.51)	0.67	4 ^[10-12,14]	0.69	0	0.82(0.25, 2.66)	0.74

2.4 敏感性分析

以恶性肿瘤总体风险作为结局指标进行敏感性分析,将各项研究逐一剔除并重新进行Meta分析。逐一剔除各项研究后,各研究间的异质性均无较大改变,Meta分析结果亦未发生明显改变,提示本研究所得结果较为稳定。

2.5 发表偏倚分析

以恶性肿瘤总体风险作为结局指标绘制倒漏斗图,各研究散点分布基本呈倒漏斗型,表明本研究存在发表偏倚的可能性较小。结果见图6。

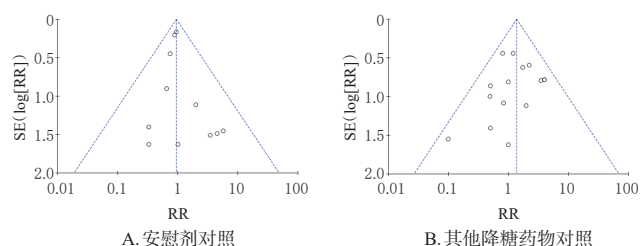


图6 恶性肿瘤总体风险倒漏斗图

3 讨论

本Meta分析纳入的RCT共报告了405例包括胰腺癌、甲状腺癌、前列腺癌等在内的多种恶性肿瘤事件。本研究首先分析了恶性肿瘤的总体风险,结果显示,无论与安慰剂还是与其他降糖药物相比,均未发现司美格鲁肽可增加恶性肿瘤总体风险。由于所有潜在致癌物都会影响特定的肿瘤类型,结合文献的报道,本研究选取了报告例数较多的肿瘤类型,如胰腺癌、甲状腺癌、前列腺癌、皮肤癌、胃癌、结直肠癌、肺癌、乳腺癌等进行具体分析,结果显示,均未发现司美格鲁肽与任何一种类型恶性肿瘤风险增加有关联。

临床对GLP-1RA安全性的担忧源自2011年Elashoff等^[4]的一篇报道,其基于美国FDA不良事件报告系统的一项调查发现,在2004—2009年,使用艾塞那肽的患者发生胰腺炎和胰腺癌的风险分别比其他降糖药高出6倍和2.9倍;之后的2项研究也显示,接受GLP-1RA治疗患者罹患甲状腺癌风险增加^[6-7],加重了临床对GLP-1RA致恶性肿瘤风险的担忧。GLP-1RA主要通过GLP-1受体发挥降糖效应,GLP-1受体已被发现在包括胰腺、甲状腺在内的多种组织表达,虽然内源性GLP-1由于被DPP4降解而半衰期较短(1~2 min),但GLP-1RA对

DPP4具有降解抗性,导致GLP-1受体的激活时间延长。研究人员推测,胰腺细胞中GLP-1受体的慢性过度刺激会诱发胰腺炎及β细胞增殖,并最终导致胰腺癌风险增加。这一推测得到了动物实验的支持:给予艾塞那肽干预大鼠较对照大鼠表现出更多的胰腺腺泡炎症、核固缩和体重显著降低^[30]。但考虑到种属之间的差异,人类胰腺或甲状腺中GLP-1受体持续激活的长期后果尚不清楚,已有2项基于健康保险数据库的回顾性队列分析显示,艾塞那肽不增加胰腺癌或甲状腺癌风险^[31-32],这与本文基于司美格鲁肽的Meta分析得到的结果一致。因此,现有的证据尚不足以明确GLP-1RA与胰腺癌或甲状腺癌风险的关系,还需开展更多高质量RCT来明确。由于GLP-1受体已在人类甲状腺髓样癌和甲状腺乳头状癌中被发现,为安全起见,美国FDA曾发出黑框警告,禁止有甲状腺髓样癌和多发性内分泌瘤家族史的患者使用GLP-1RA类药物。

GLP-1受体的激活既能促进也能抑制肿瘤的生长,这取决于不同的组织类型。Wang等^[6]的研究显示,接受GLP-1RA治疗的患者发生结肠癌的风险降低。Abrahami等^[33]基于大规模人群的研究结果显示,肠促胰岛素类药物并不增加T2DM患者结直肠癌的发生风险。虽然体外研究关于GLP-1RA对结直肠癌到底是抑制作用还是促进作用尚存在争议,但由于人结肠癌组织和细胞系中均缺乏GLP-1受体的表达,结合目前的临床数据以及本次Meta分析的结果,本课题组认为司美格鲁肽至少不会促进结直肠癌的生长,对于患结直肠癌的T2DM患者可能是安全的。Nauck等^[34]通过分析利拉鲁肽心血管结局试验(LEADER)的结果发现,利拉鲁肽组前列腺癌风险较安慰剂对照组显著降低,这与Wang等^[6]的研究结果一致。但本Meta分析并没有发现司美格鲁肽对前列腺癌的抑制效应,本课题组推测在以安慰剂作为对照的LEADER研究中,安慰剂治疗的患者由于高血糖症较重导致排尿频繁,增加了检测频率导致前列腺癌检出增多。与针对利拉鲁肽的LEADER研究一样,本研究报告最多的是皮肤癌(包括基底细胞癌、鳞状细胞癌和黑色素瘤),经分析,司美格鲁肽与皮肤癌风险增加无关。

在乳腺癌和肺癌方面,艾塞那肽可通过激活GLP-1受体并抑制核因子κB活化和靶基因表达而减弱乳腺癌

细胞增殖^[35],利拉鲁肽可以抑制过敏原诱导的肺部炎症反应及纤维化^[36],但相关的临床研究资料不多。本Meta分析显示,司美格鲁肽不增加T2DM患者乳腺癌和肺癌的发生风险,但GLP-1RA类药物是否具有抑制乳腺癌或肺癌发生、发展作用仍需证实。

本研究具有如下优势:(1)本文纳入的研究全部为RCT,包括2项司美格鲁肽心血管结局(CVOT)试验,由于具有设计规范、分组科学、影响因素少等特点,得出的结论能够更为客观地反映研究结果。(2)恶性肿瘤事件的发生率相对较低,其发生也需要药物较长时间的暴露,本Meta分析纳入的研究中病例数超过500例的占比在70%以上,平均试验周期为(49.3±12.9)周,试验周期较长,在一定程度上保证了本次Meta分析结果的可靠性。本研究的不足之处在于:(1)目前司美格鲁肽在T2DM患者的评价主要集中在血糖控制、体重管理和总体安全性等方面,恶性肿瘤事件并非其一级终点事件,因而绝大多数恶性肿瘤事件主要从安全性数据中提取。(2)恶性肿瘤事件例数相对较少,且缺乏特定的诊断标准和筛查程序,这些均有可能对研究结果带来一定偏倚。

总之,本研究基于24项RCT的Meta分析结果显示,未发现司美格鲁肽可致恶性肿瘤风险增加,但仍需开展以恶性肿瘤事件为主要终点结局的高质量、大样本、长期随访的临床研究,为T2DM患者的治疗提供参考。

参考文献

- [1] HALL S, ISAACS D, CLEMENTS J N. Pharmacokinetics and clinical implications of semaglutide: a new glucagon-like peptide (GLP)-1 receptor agonist[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(12): 1529-1538.
- [2] HUSAIN M, BIRKENFELD A L, DONSMARK M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(9): 841-851.
- [3] MARSO S P, BAIN S C, CONSOLI A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1834-1844.
- [4] ELASHOFF M, MATVEYENKO A V, GIER B, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(1): 150-156.
- [5] FUNCH D, MORTIMER K, ZIYADEH N J, et al. Risk of thyroid cancer associated with use of liraglutide and other antidiabetic drugs in a US commercially insured population[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 2619-2629.
- [6] WANG J S, KIM C H. Differential risk of cancer associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: analysis of real-world databases[J]. *Endocr Res*, 2022, 47(1): 18-25.
- [7] BEZIN J, GOUVERNEUR A, PÉNICHON M, et al. GLP-1 receptor agonists and the risk of thyroid cancer[J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(2): 384-390.
- [8] CAPEHORN M S, CATARIG A M, FURBERG J K, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs. once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10)[J]. *Diabetes Metab*, 2020, 46(2): 100-109.
- [9] ARODA V R, ROSENSTOCK J, TERAUCHI Y, et al. PIONEER 1: randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(9): 1724-1732.
- [10] RODBARD H W, ROSENSTOCK J, CANANI L H, et al. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(12): 2272-2281.
- [11] ROSENSTOCK J, ALLISON D, BIRKENFELD A L, et al. Effect of additional oral semaglutide vs. sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea: the PIONEER 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(15): 1466-1480.
- [12] PRATLEY R, AMOD A, HOFF S T, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10192): 39-50.
- [13] MOSENZON O, BLICHER T M, ROSENLUND S, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(7): 515-527.
- [14] PIEBER T R, BODE B, MERTENS A, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(7): 528-539.
- [15] ZINMAN B, ARODA V R, BUSE J B, et al. Efficacy, safety, and tolerability of oral semaglutide versus placebo added to insulin with or without metformin in patients with type 2 diabetes: the PIONEER 8 trial[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(12): 2262-2271.
- [16] YAMADA Y, KATAGIRI H, HAMAMOTO Y, et al. Dose-response, efficacy, and safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9): a 52-week, phase 2/3a, randomised, controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(5): 377-391.
- [17] YABE D, NAKAMURA J, KANETO H, et al. Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): an

- open-label, randomised, active-controlled, phase 3a trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(5):392-406.
- [18] SORLI C, HARASHIMA S I, TSOUKAS G M, 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 Endocrinol*, 2017, 5(4):251-260.
- [19] AHRÉN 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 Endocrinol*, 2017, 5(5):341-354.
- [20] AHMANN A J, 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.
- [21] ARODA V R, BAIN S C, CARIOU 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-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(5):355-366.
- [22] RODBARD H W, LINGVAY I, REED J, et al. Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5): a randomized, controlled trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(6):2291-2301.
- [23] PRATLEY R E, ARODA V R, 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 Endocrinol*, 2018, 6(4):275-286.
- [24] LINGVAY I, CATARIG A M, FRIAS J P, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(11):834-844.
- [25] ZINMAN B, BHOSEKAR V, BUSCH R, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(5):356-367.
- [26] KELLERER M, KALTOFT M S, LAWSON J, et al. Effect of once-weekly semaglutide versus thrice-daily insulin aspart, both as add-on to metformin and optimized insulin glargine treatment in participants with type 2 diabetes (SUSTAIN 11): a randomized, open-label, multinational, phase 3b trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24(9):1788-1799.
- [27] 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.
- [28] JI L N, DONG X L, LI Y M, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes in SUSTAIN China: a 30-week, double-blind, phase 3a, randomized trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(2):404-414.
- [29] DAVIES M, FERCH L, JEPPESEN O K, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10278):971-984.
- [30] NACHNANI J S, BULCHANDANI D G, NOOKALA A, et al. Biochemical and histological effects of exenatide-4 (exenatide) on the rat pancreas[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(1):153-159.
- [31] ROMLEY J A, GOLDMAN D P, SOLOMON M, et al. Exenatide therapy and the risk of pancreatitis and pancreatic cancer in a privately insured population[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2012, 14(10):904-911.
- [32] DORE D D, SEEGER J D, CHAN K A. Incidence of health insurance claims for thyroid neoplasm and pancreatic malignancy in association with exenatide: signal refinement using active safety surveillance[J]. *Ther Adv Drug Saf*, 2012, 3(4):157-164.
- [33] ABRAHAMI D, YIN H, YU O H Y, et al. Incretin-based drugs and the incidence of colorectal cancer in patients with type 2 diabetes[J]. *Epidemiology*, 2018, 29(2):246-253.
- [34] NAUCK M A, JENSEN T J, ROSENKILDE C, et al. Neoplasms reported with liraglutide or placebo in people with type 2 diabetes: results from the LEADER randomized trial[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(8):1663-1671.
- [35] IWAYA C, NOMIYAMA T, KOMATSU S, et al. Exenatide-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, attenuates breast cancer growth by inhibiting NF- κ B activation[J]. *Endocrinology*, 2017, 158(12):4218-4232.
- [36] TOKI S, GOLENIIEWSKA K, REISS S, et al. Glucagon-like peptide 1 signaling inhibits allergen-induced lung IL-33 release and reduces group 2 innate lymphoid cell cytokine production *in vivo*[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(5):1515-1528.

(收稿日期:2024-07-21 修回日期:2024-12-01)
(编辑:刘明伟)