

德谷胰岛素利拉鲁肽注射液与甘精胰岛素利司那肽注射液治疗2型糖尿病的网状Meta分析[△]

王笑梅^{1,2*}, 游晓炎^{1,2}, 秦佳丽^{1,2}, 刘洋¹, 王宪英^{1#}(1. 河北医科大学第三医院药剂科, 石家庄 050051; 2. 河北医科大学研究生院, 石家庄 050017)

中图分类号 R587.1;R977.1+5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)07-0874-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.07.19



摘要 目的 系统评价德谷胰岛素利拉鲁肽注射液(IDegLira)和甘精胰岛素利司那肽注射液(iGlarLixi)治疗2型糖尿病(T2DM)的有效性和安全性,为临床治疗T2DM提供循证依据。方法 计算机检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、万方数据、维普网,检索时限从建库起至2024年8月。根据纳入排除标准,严格筛选随机对照试验(RCT),从中提取资料并对纳入研究进行偏倚风险评价,采用Stata 14.0软件进行网状Meta分析。结果 共纳入15项RCT,包括9 513例患者,涉及4种治疗方案:IDegLira、iGlarLixi、德谷胰岛素(IDeg)、甘精胰岛素(iGlar)。在糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹血糖、体重和不良事件发生率结局指标方面,IDegLira与iGlarLixi差异均无统计学意义($P>0.05$);在低血糖事件发生率结局指标方面,IDegLira显著优于iGlarLixi [OR=0.41, 95%CI(0.18, 0.91), $P<0.05$]。累积排序概率曲线下面积(SUCRA)排序结果显示,在降低HbA_{1c}方面,iGlarLixi(84.5%)>IDegLira(81.7%);在降低空腹血糖方面,IDegLira(71.3%)>iGlarLixi(20.0%);在降低体重方面,IDegLira(90.7%)>iGlarLixi(61.8%);在降低低血糖事件发生率方面,IDegLira(95.5%)>iGlarLixi(9.7%);在降低不良事件发生率方面,IDegLira(27.1%)>iGlarLixi(14.5%)。结论 iGlarLixi在降低HbA_{1c}方面效果更好,IDegLira在降低空腹血糖、体重方面治疗效果更好;IDegLira低血糖风险最低。

关键词 德谷胰岛素利拉鲁肽注射液;甘精胰岛素利司那肽注射液;德谷胰岛素;甘精胰岛素;2型糖尿病;体重增加;低血糖

Network meta-analysis of Insulin degludec and liraglutide injection versus Insulin glargine and lixisenatide injection in the treatment of type 2 diabetes mellitus

WANG Xiaomei^{1,2}, YOU Xiaoyan^{1,2}, QIN Jiali^{1,2}, LIU Yang¹, WANG Xianying¹(1. Dept. of Pharmacy, Hebei Medical University Third Hospital, Shijiazhuang 050051, China; 2. Graduate School, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

ABSTRACT OBJECTIVE To systematically evaluate the efficacy and safety of Insulin degludec and liraglutide injection (IDegLira) and Insulin glargine and lixisenatide injection (iGlarLixi) in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM), and provide an evidence-based basis for the clinical treatment of T2DM. **METHODS** Computerized searches of PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang data and VIP were conducted with a time frame from the inception to August 2024. Randomized controlled trials (RCTs) were rigorously screened according to inclusion and exclusion criteria, from which information was extracted and included studies were evaluated for risk of bias. Network meta-analysis was performed using Stata 14.0 software. **RESULTS** A total of 15 RCTs, including 9 513 patients, were included, involving four treatment regimens: IDegLira, iGlarLixi, insulin degludec (IDeg), and insulin glargine (iGlar). The differences between IDegLira and iGlarLixi were not statistically significant ($P>0.05$) for the outcome indexes of glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), fasting blood glucose, body weight, and the incidence of adverse events ($P>0.05$); for the outcome index of the incidence of hypoglycemic events, IDegLira was significantly superior to iGlarLixi [OR=0.41, 95%CI(0.18, 0.91), $P<0.05$]. Surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) results showed that iGlarLixi (84.5%)>IDegLira (81.7%) in lowering HbA_{1c}; IDegLira (71.3%)>iGlarLixi (20.0%) in lowering fasting blood glucose; IDegLira (90.7%)>iGlarLixi (61.8%) in lowering body weight; IDegLira (95.5%)>iGlarLixi (9.7%) in reducing the incidence of hypoglycemic events; and IDegLira (27.1%)>iGlarLixi (14.5%) in reducing the incidence of adverse events. **CONCLUSIONS** iGlarLixi has better therapeutic efficacy in reducing HbA_{1c}; IDegLira has better therapeutic efficacy in reducing fasting blood glucose and body weight. IDegLira has the lowest risk of hypoglycemia.

△ 基金项目 河北省医学科学研究课题(No.20240829)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: wxm_1234560@163.com

通信作者 主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:医院药学、药物经济学。E-mail:37300643@hebm.edu.cn

KEYWORDS Insulin degludec and liraglutide injection; Insulin glargine and lixisenatide injection; insulin degludec; insulin glargine; type 2 diabetes mellitus; gain weight; hypoglycemia

随着全球经济的发展和人们生活习惯和方式的改变,患有糖尿病的人数越来越多。据国际糖尿病联合会预测,到2045年,糖尿病患者将达到7.832亿^[1],其中2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者占糖尿病总人数的90%~95%^[2]。T2DM患者多见于亚洲,其中以中国及印度最为常见^[3]。目前常见的T2DM治疗手段是使用胰岛素和(或)口服降糖药物^[4]。基础胰岛素治疗可以在一定程度上改善空腹血糖,但面临着使患者体重上升和夜间低血糖增加的风险^[5];胰高血糖素样肽1受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA)可有效降低血糖,对餐后血糖有显著降低作用,并使体重下降^[6-7]。当基础胰岛素与GLP-1RA联合使用时,其降糖效果要优于基础胰岛素,可以有效地避免基础胰岛素治疗引起的体重增加,并且不会增加低血糖风险^[8]。目前,已有两种由基础胰岛素和GLP-1RAs组成的复方制剂被我国国家药品监督管理局批准用于T2DM患者:一种是德谷胰岛素利拉鲁肽注射液(insulin degludec and liraglutide injection, IDegLira),是由德谷胰岛素和利拉鲁肽组成的复方制剂;另一种是甘精胰岛素利司那肽注射液(insulin glargine and lixisenatide injection, iGlarLixi),是由甘精胰岛素和利司那肽组成的复方制剂。两种复方制剂均通过单次、每日注射的方式给药,更好地增加了患者的依从性^[9]。但目前关于IDegLira和iGlarLixi有效性和安全性比较的相关研究很少,且“头对头”临床试验仅1篇,因此,本研究采用网状Meta分析,通过选择纳入基础胰岛素的方式,间接比较IDegLira和iGlarLixi之间的有效性和安全性,旨在为临床治疗提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

(1)研究类型:本研究纳入随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),语种为中文和英文。

(2)研究对象:本研究的研究对象为T2DM患者,其符合世界卫生组织或美国糖尿病协会诊断标准。

(3)治疗方案:试验组给予IDegLira、iGlarLixi、德谷胰岛素(insulin degludec, IDeg)、甘精胰岛素(insulin glargine, iGlar)中任意一种治疗方案,对照组则给予上述4种治疗方案中的另外一种治疗方案。给药剂量、频次及方式不限。

(4)结局指标:本研究的主要结局指标为糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA_{1c});次要结局指标包括空腹血糖、餐后2 h血糖(two-hour postprandial plasma glucose, 2 hPG)、体重、低血糖事件发生率、不良事件发生率。

1.2 排除标准

本研究的排除标准包括:研究对象为合并严重肝肾功能损伤、心血管疾病等其他并发症患者;重复发表;无法获取全文或重要数据;不包含主要结局指标;疗程<18周;会议记录、个案报告等。

1.3 文献检索及筛选

计算机检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、万方数据、维普网等数据库,中文检索词为“德谷胰岛素利拉鲁肽”“甘精胰岛素利司那肽”“德谷胰岛素”“甘精胰岛素”“2型糖尿病”;英文检索词为“insulin degludec and liraglutide”“insulin glargine and lixisenatide”“insulin degludec”“insulin glargine”“IDegLira”“iGlarLixi”“IDeg”“iGlar”“diabetes mellitus type 2”“type 2 diabetes”“T2DM”。检索时限为建库起至2024年8月。两名研究者利用EndNote 21.3软件查找并删除重复文献,并独立完成筛选工作;若遇分歧则相互讨论决定,若无法达成共识,则由第三名研究人员协助作出决定。从纳入的文献中提取了以下数据:第一作者、发表年份、患者人数、治疗方案、疗程及结局指标等。

1.4 偏倚风险评估

由两名研究者采用Cochrane协作网提供的5.4.1偏倚风险评估工具^[10]评估RCT的偏倚风险,具体包括以下7个方面:随机方法、分配隐藏、研究者和受试者盲法、研究结局评价盲法、结局数据的缺失、选择性报告研究结果、其他偏倚。每项均分为低风险、风险未知和高风险,以此来评估纳入研究的质量。此过程由两名研究人员独立完成,并交叉核对;若无法达成共识,则由第三名研究人员协助作出判断。

1.5 GRADE证据质量评价

GRADE系统将证据质量分为高、中、低和极低4级。基于网状Meta分析结果,采用GRADE证据质量分级系统,通过5个降级因素(偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性、发表偏倚)评价结局指标证据质量等^[11]。

1.6 统计学数据处理

本研究采用Stata 14.0统计软件进行网状Meta分析,绘制证据关系图,当存在闭环时,通过整体不一致性检验:若 $P>0.05$,说明一致性良好,使用一致性模型分析;反之,采用不一致性模型分析。通过节点劈裂法进行局部不一致性检验,以评估直接证据和间接证据之间的绝对差异。计算网络中每个闭环的不一致因子(inconsistency factor, IF)值和95%置信区间(confidence interval, CI),当 $P>0.05$ 且IF值的95%CI下限等于0时,直接比较和间接比较的结果被认为是一致的;否则,认为闭环中存在明显的不一致性。计算各治疗方案的累积排序概率曲线下面积(surface under the cumulative ranking curve, SUCRA)。连续型变量用均数差(mean deviation, MD)及其95%CI表示,二分类变量用比值比(odds ratio, OR)及其95%CI表示。治疗效果以SUCRA值为重要结果进行排序,以结局终点最小值为最优排名。各指标下是否存在发表偏倚,则通过目测漏斗图和Egger检验评估, $P<0.05$ 则存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选结果与纳入研究基本特征

检索获得文献共2 736篇,剔除231篇;通过阅读题名与摘要,排除明显不符合纳入标准的文献2 195篇;进一步阅读全文,排除干预措施、研究类型、结局指标等不符合纳入标准的文献295篇,最终纳入15项RCT,合计9 513例患者。纳入研究涉及4种治疗方案:IDegLira、iGlarLixi、IDeg、iGlar。其中7项研究^[12-18]为iGlarLixi与iGlar对比分析,1项研究^[19]为IDegLira与iGlarLixi对比分析,1项研究^[20]为IDegLira与IDeg对比分析,1项研究^[21]为IDegLira与iGlar对比分析,5项研究^[22-26]为IDeg与iGlar对比分析。纳入研究的基本特征见表1。

表1 纳入研究的基本特征

第一作者及发表年份	患者人数/例		治疗方案		疗程/周	结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组		
Yuan(2022) ^[12]	212	214	iGlarLixi	iGlar	30	①②③④⑤⑥
Yang(2022) ^[13]	351	350	iGlarLixi	iGlar	24	①②③④⑤⑥
Terauchi(2020) ^[14]	260	261	iGlarLixi	iGlar	26	①②③④⑤⑥
Rosenstock(2016) ^[15]	469	467	iGlarLixi	iGlar	30	①②③④⑤⑥
Riddle(2013) ^[16]	223	223	iGlarLixi	iGlar	24	①②③④⑤⑥
Kaneto(2020) ^[17]	255	257	iGlarLixi	iGlar	26	①②③④⑤⑥
Aroda(2016) ^[18]	367	369	iGlarLixi	iGlar	30	①②③④⑤⑥
Kawaguchi(2024) ^[19]	18	18	IDegLira	iGlarLixi	18	①②
Gough(2014) ^[20]	833	413	IDegLira	IDeg	26	①②⑤⑥
Lingway(2016) ^[21]	278	279	IDegLira	iGlar	26	①②④⑤⑥
母义明(2017) ^[22]	373	187	IDeg	iGlar	26	①②④⑤⑥
Rosenstock(2018) ^[23]	463	466	IDeg	iGlar	24	①②④⑤⑥
Pan(2016) ^[24]	555	278	IDeg	iGlar	26	①②⑤⑥
Aso(2017) ^[25]	32	12	IDeg	iGlar	24	①②
Rodbard(2013) ^[26]	773	257	IDeg	iGlar	104	①②⑤⑥

①:HbA_{1c};②:空腹血糖;③:2 hPG;④:体重;⑤:低血糖事件发生率;⑥:不良事件发生率。

2.2 纳入RCT的偏倚风险和发表偏倚

在分配隐藏、研究者及受试者盲法方面,一些研究

由于没有充足信息进行评判,评为风险不清楚;部分研究因双方预知分配状况、结局可能会受到盲法缺失的影响,评为高风险。在研究结局评价盲法方面,部分研究由于无充分信息判断,评为风险不清楚。其余方面均为低风险。所有偏倚风险评估结果见图1、图2。描述各治疗方案在不同结局指标下的校正漏斗图见图3。校正后的漏斗图和Egger检验中未发现发表偏倚($P>0.05$)。

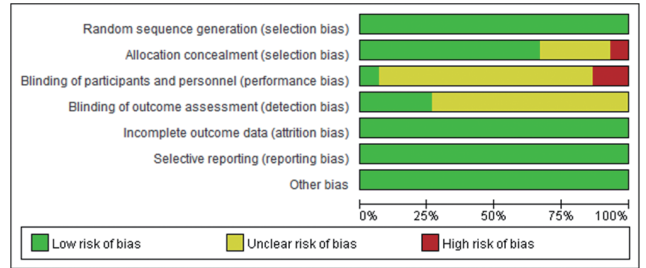


图1 偏倚风险条形图

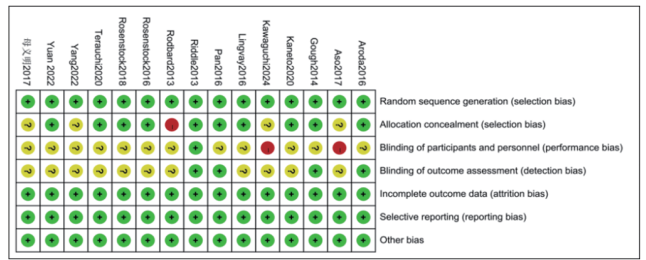


图2 偏倚风险图

2.3 证据网络

由于部分文献的部分结局指标存在数据不完整情况,本研究将在相关分析中进行剔除。治疗方案在各结局指标下的网状证据图见图4。

图4中边界线表示该两种治疗方案之间可进行直接比较的RCT研究数目,节点大小表示该治疗方案的样本

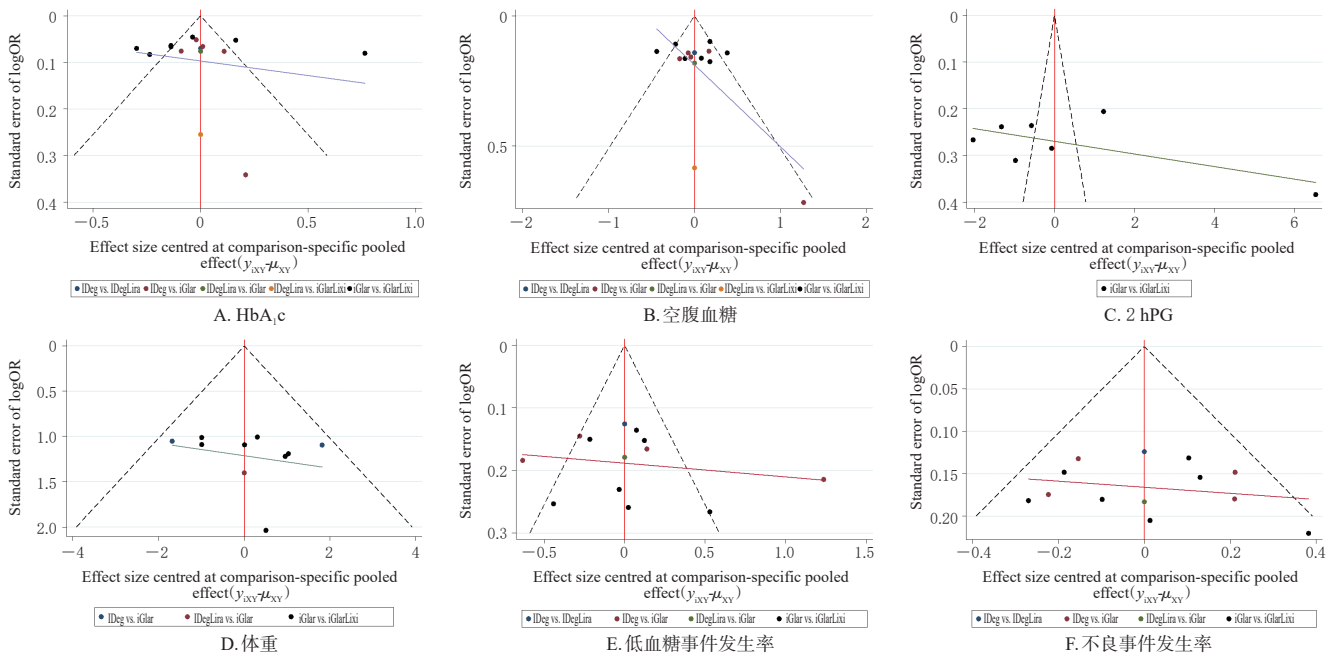


图3 各治疗方案在不同结局指标下的校正漏斗图

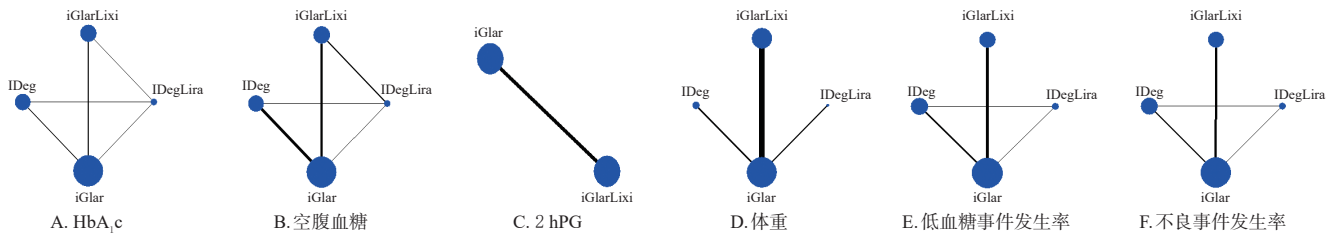


图4 各治疗方案在不同结局指标下的网状证据图

量。其中,在2 hPG、体重结局指标中未形成闭环,不需要进行不一致性检验。在HbA_{1c}、空腹血糖、低血糖事件发生率、不良事件发生率结局指标中存在闭环,通过整体不一致性检验,结果显示,在各结局指标下 $P>0.05$,说明一致性良好。通过局部不一致性检验,结果显示,各治疗方案间直接比较与间接比较结果差异均无统计学意义($P>0.05$),直接证据和间接证据不存在明显的不一致。

2.4 网状Meta分析结果

2.4.1 HbA_{1c}

15项RCT^[12-26]报告了HbA_{1c}水平,涉及4种治疗方案。网状Meta分析显示:在降低HbA_{1c}方面, IDegLira和iGlarLixi差异无统计学意义($P>0.05$);IDegLira显著优于IDeg[MD=-0.45, 95%CI(-0.81, -0.09)], iGlar[MD=-0.45, 95%CI(-0.80, -0.10)], iGlarLixi显著优于IDeg[MD=-0.47, 95%CI(-0.77, -0.17)], iGlar[MD=-0.47, 95%CI(-0.66, -0.27)],差异均具有统计学意义($P<0.05$),详见图5A。

2.4.2 空腹血糖

15项RCT^[12-26]报告了空腹血糖水平,涉及4种治疗方案。网状Meta分析显示:在降低空腹血糖方面, IDegLira和iGlarLixi差异无统计学意义($P>0.05$);iGlarLixi显著劣于IDeg[MD=0.33, 95%CI(0.02, 0.63)], IDeg显著优于iGlar[MD=-0.32, 95%CI(-0.56, -0.08)],差异均具有统计学意义($P<0.05$),详见图5B。

2.4.3 2 hPG

7项RCT^[12-18]报告了2 hPG水平,涉及2种治疗方案。网状Meta分析显示:在降低2 hPG方面, iGlarLixi显著优于iGlar[MD=-3.04, 95%CI(-5.17, -0.91)],差异具有统计学意义($P<0.05$)。详见图5C。

2.4.4 体重

10项RCT^[12-18, 21-23]报告了体重水平,涉及4种治疗方案。网状Meta分析显示:4种治疗方案在降低体重方面差异均无统计学意义($P>0.05$),详见图5D。

2.4.5 低血糖事件发生率

13项RCT^[12-18, 20-24, 26]报告了低血糖事件发生率,涉及4种治疗方案。网状Meta分析显示:在降低低血糖事件发生率方面, IDegLira显著优于iGlarLixi[OR=0.41, 95%CI(0.18, 0.91)], iGlar[OR=0.48, 95%CI(0.24, 0.97)],差异均具有统计学意义($P<0.05$),详见图5E。

2.4.6 不良事件发生率

13项RCT^[12-18, 20-24, 26]报告了不良事件发生率,涉及4

种治疗方案。网状Meta分析显示:在降低不良事件发生率方面, IDegLira和iGlarLixi差异无统计学意义($P>0.05$);iGlarLixi显著劣于iGlar[OR=1.26, 95%CI(1.08, 1.47)],差异具有统计学意义($P<0.05$),详见图5F。

IDegLira		iGlarLixi		IDeg		iGlar	
0.02(-0.36, 0.39)							
		-0.47(-0.77, -0.17)					
				0.00(-0.24, 0.24)			
						iGlar	

A. HbA_{1c}(MD值与95%CI)

IDegLira		iGlarLixi		IDeg		iGlar	
-0.26(-0.68, 0.16)							
		0.33(0.02, 0.63)					
				-0.32(-0.56, -0.08)			
						iGlar	

B. 空腹血糖(MD值与95%CI)

iGlarLixi		iGlar	
-3.04(-5.17, -0.91)			

C. 2 hPG(MD值与95%CI)

IDegLira		iGlarLixi		IDeg		iGlar	
-1.71(-4.89, 1.47)							
		-1.19(-3.19, 0.82)					
				0.70(-1.04, 2.44)			
						iGlar	

D. 体重(MD值与95%CI)

IDegLira		iGlarLixi		IDeg		iGlar	
0.41(0.18, 0.91)							
		1.56(0.87, 2.80)					
				0.75(0.48, 1.17)			
						iGlar	

E. 低血糖事件发生率(OR值与95%CI)

IDegLira		iGlarLixi		IDeg		iGlar	
0.96(0.70, 1.32)							
		1.23(0.98, 1.56)					
				1.02(0.85, 1.22)			
						iGlar	

F. 不良事件发生率(OR值与95%CI)

图5 各治疗方案在不同结局指标下的网状Meta分析

2.5 SUCRA 排序

结果显示,在HbA_{1c}水平方面, iGlarLixi成为最佳治疗方案的可能性最大, SUCRA排序为iGlarLixi(84.5%)>IDegLira(81.7%)>iGlar(17.2%)>IDeg(16.6%)。在空腹血糖水平方面, IDeg成为最佳治疗方案的可能性最大, SUCRA排序为IDeg(87.2%)>IDegLira(71.3%)>iGlar(21.5%)>iGlarLixi(20.0%)。在2 hPG水平方面, iGlarLixi成为最佳治疗方案的可能性最大, SUCRA排序为iGlarLixi(99.6%)>iGlar(0.4%)。在体重水平方面, IDegLira成为最佳治疗方案的可能性最大, SUCRA排序为IDegLira(90.7%)>iGlarLixi(61.8%)>iGlar(34.7%)>IDeg(12.7%)。在低血糖事件发生率方面, IDegLira成为最佳治疗方案的可能性最大, SUCRA

排序为IDegLira(95.5%)>IDeg(64.1%)>iGlar(30.8%)>iGlarLixi(9.7%)。在不良事件发生率方面,iGlar成为最佳治疗方案的可能性最大,SUCRA排序为iGlar(83.4%)>IDeg(75.0%)>IDegLira(27.1%)>iGlarLixi(14.5%)。各治疗方案在不同结局指标下的SUCRA图见图6。

2.6 GRADE 证据质量评价

因大部分文献没有充分信息判断分配隐藏和盲法方面的偏倚风险、部分盲法存在高风险情况、纳入研究结果存在异质性、研究结果效应量95%CI跨越无效线以及SUCRA排序容易因某一因素发生改变等因素,将导致总体证据质量评价出现降级情况。以HbA_{1c}结局指标为例,在HbA_{1c}结局指标下,IDegLira vs. iGlarLixi、IDegLira vs. IDeg、IDegLira vs. iGlar、iGlarLixi vs. iGlar、IDeg vs. iGlar和iGlarLixi vs. IDeg证据质量等级为低,各治疗方案间排序证据质量等级为极低,具体见表2;其余结局指标的证据质量评价结果可扫描本文首页的二维码进入“增强出版”页面查看(附表1~附表5)。

表2 HbA_{1c}结局指标下证据质量评价结果

治疗方案比较	证据性质	质量等级	降级因素
IDegLira vs. iGlarLixi	混合比较	低	偏倚风险 ¹ ;不精确性 ²
IDegLira vs. IDeg	混合比较	低	偏倚风险 ¹ ;不一致性 ³
IDegLira vs. iGlar	混合比较	低	偏倚风险 ¹ ;不一致性 ³
iGlarLixi vs. iGlar	混合比较	低	偏倚风险 ¹ ;不一致性 ³
IDeg vs. iGlar	混合比较	低	偏倚风险 ¹ ;不精确性 ²
iGlarLixi vs. IDeg	间接比较	低	偏倚风险 ¹ ;不一致性 ³
各治疗方案间排序		极低	偏倚风险 ¹ ;不一致性 ³ ;不精确性 ²

1: 偏倚风险不清楚或高风险;2: 95%CI跨越无效线;3: 纳入研究结果存在异质性;4: SUCRA排序易因某一因素发生改变。

3 讨论

基础胰岛素是一种非常有效的降低空腹血糖的治疗方案,然而,其在一定程度上导致了体重的上升和低血糖风险的增加;另一方面,GLP-1RA在血糖控制(空腹

和餐后)方面也有效,并且可以减轻体重、降低低血糖发生风险,然而,它们的使用可能会导致胃肠道副作用,特别是恶心、呕吐等不良事件^[27]。基础胰岛素联合GLP-1RA作为复方制剂使用,解决了两者分别在治疗T2DM临床试验中观察到的一些问题。当复方制剂与基础胰岛素相比时,可以观察到其在降低HbA_{1c}方面的优越性,以及在体重减轻、低血糖风险降低方面的整体获益。

本研究全面检索了自建库起到2024年8月10日有关复方制剂及基础胰岛素之间的相关文献,对最终筛选出的相关研究进行数据提取,对各治疗方案在不同结局指标中的排序进行了网状Meta分析。在有效性方面,iGlarLixi和IDegLira降低HbA_{1c}疗效相当,iGlarLixi略占优势,复方制剂疗效整体优于基础胰岛素。在2 hPG方面,iGlarLixi疗效优于iGlar;由于部分文献数据缺失,在本结局指标下,IDegLira和IDeg将不参与比较,以上结果均验证了相比基础胰岛素,复方制剂降糖效果的优越性。在空腹血糖方面,IDegLira疗效显著优于iGlarLixi,两种复方制剂在降低空腹血糖方面疗效均劣于其组分基础胰岛素,表明了基础胰岛素在降低空腹血糖效果方面优于复方制剂。在体重方面,IDegLira优于iGlarLixi,复方制剂整体优于基础胰岛素,IDegLira疗效最佳,验证了GLP-1RA会相对降低基础胰岛素所导致的体重增加风险。

以上关于IDegLira与iGlarLixi降低血糖疗效的比较,本研究将从以下方面展开讨论。IDegLira中利拉鲁肽为长效GLP-1RA,而iGlarLixi中利司那肽为短效GLP-1RA,有相关研究表明,由于短效GLP-1RA可延缓胃排空,它们对餐后血糖水平的影响比长效药物更大,而长效GLP-1RA在整个时间内都能降低血糖^[28],所以在降低空腹血糖方面,IDegLira可能更占有优势。当短效GLP-1RA与基础胰岛素联合使用时,通过使整个24 h血糖曲线向下移动来改善血糖,因此这些成分在葡萄糖控

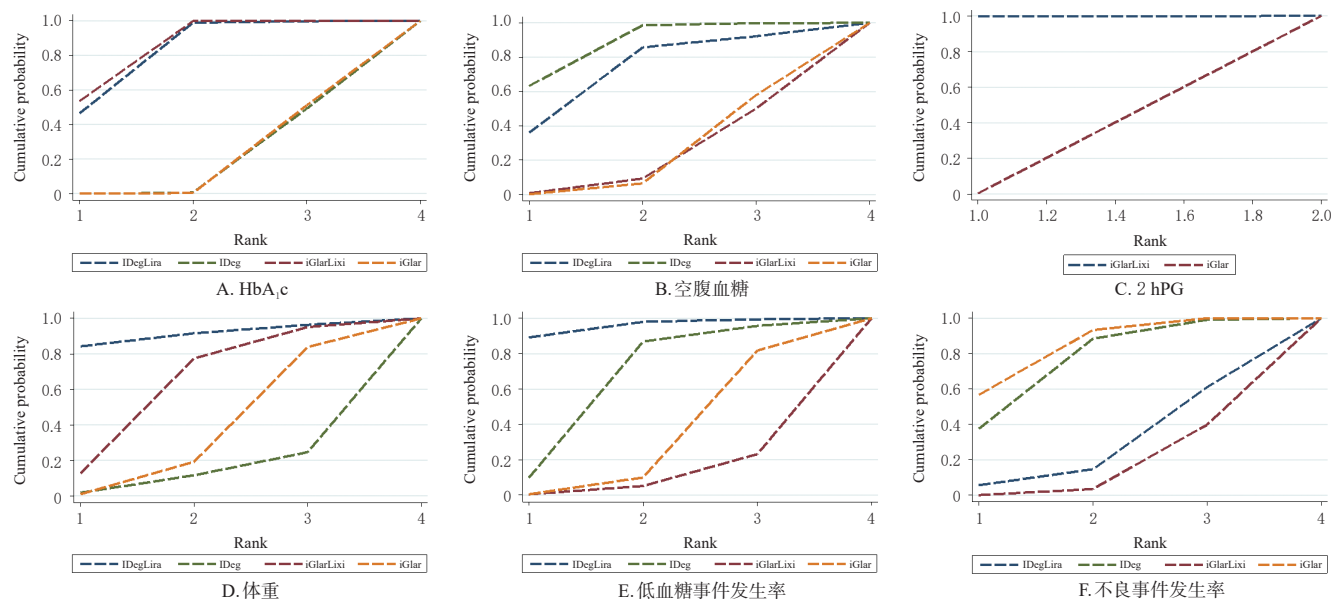


图6 各治疗方案在不同结局指标下的SUCRA图

制方面具有互补作用。长效GLP-1RA通过增强对24 h葡萄糖水平的影响,对血糖控制有很大的改善,当与基础胰岛素联合使用时,也产生了24 h葡萄糖效应。这两种化合物主要集中作用在空腹血糖上,没有互补作用,但可能对空腹血糖控制作用更加明显。因此,本研究中IDegLira与iGlarLixi在降低HbA_{1c}方面的疗效相当,而IDegLira降低空腹血糖的疗效显著优于iGlarLixi,这从侧面也验证了上述内容。

安全性方面,在低血糖事件发生率中,IDegLira发生率最低,iGlarLixi发生率最高。相关研究显示,GLP-1RA与基础胰岛素联合使用时不会增加低血糖风险^[8],本研究结果与其相矛盾,同时在网状Meta分析结果中,本研究可以进一步得出iGlarLixi与iGlar差异无统计学意义,而iGlarLixi与IDeg差异具有统计学意义。当患者使用常规剂量服药时,出现血糖无法控制的情况,额外又给予大剂量的基础胰岛素,这种过度用药的情况很容易导致患者血糖过低,形成胰岛素累积情况^[29]。因此,患者出现低血糖时,首先猜想可能与胰岛素剂量调整相关;其次,注射IDeg后,患者血药浓度呈逐渐上升趋势,在2~3 d之内就能到达一个稳定的血药浓度,相比给药间隔时间,其半衰期越长,峰谷比值就越低,随之变得越稳定。在IDeg血药浓度处于稳态时,给药间隔时间长短对IDeg的影响在一定程度上会被减弱;与iGlar相比,IDeg通常不会导致胰岛素累积,所以可能会出现IDeg低血糖事件发生率低于iGlarLixi的情况。在不良事件发生率中,复方制剂相比基础胰岛素发生率更高,其中iGlarLixi发生率最高,但IDegLira和iGlarLixi差异无统计学意义,而在本研究所纳入文献中,通过药物治疗所发生的不良事件多以胃肠道副作用为主,以上验证了GLP-1RA会导致胃肠道副作用的结果。这一结果与Cai等^[30]2017年的间接Meta分析结果一致。

此外,本次研究观察到Rodbard等^[26]2013年的研究疗程较长,所以通过剔除法将该项研究剔除,对结果再次进行分析,因其缺少2 hPG和体重结局指标的相关数据,所以未参与相关分析。结果发现,在HbA_{1c}结局指标和不良事件发生率结局指标下,结果转变为IDeg优于iGlar,猜测与Rodbard等研究的治疗周期相比其他研究较长有关。在低血糖事件发生率和不良事件发生率结局指标下,异质性较高。在低血糖事件发生率结局指标下,通过逐一剔除法,未发现单项研究是异质性的来源,猜测可能与所纳入研究对低血糖的定义不同有关。在不良事件发生率结局指标下,通过逐一剔除法,Rodbard等^[26]2013年的研究是异质性的主要来源。

本次研究采用网状Meta分析,通过间接比较得出IDegLira和iGlarLixi之间有效性和安全性的比较结果,同时对所纳入的不同治疗方案进行排序,这对指导临床医师开展用药及相关经济学评价都具有一定意义。该研究也存在一定的局限性:(1)对于新药而言,因专利或上市等复杂原因,IDegLira和iGlarLixi“头对头”试验仅1

篇,且样本量较少,导致网状Meta分析中直接比较证据并不是很充足。(2)在搜集相关资料中发现,iGlarLixi和iGlar比较的文献较多,未发现iGlarLixi与IDeg比较的文献,IDegLira分别和IDeg、iGlar比较的文献有一定数量。两两比较的研究数量不均衡,并且部分数据缺失,导致本次研究受限。(3)部分结局指标的定义并未完全统一,可能会造成一定的偏倚。

综上所述,iGlarLixi在降低HbA_{1c}方面对T2DM患者治疗效果更好,IDegLira在降低空腹血糖、体重方面治疗效果更好;IDegLira低血糖风险最低。

参考文献

- [1] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119.
- [2] ARTASENSI A, PEDRETTI A, VISTOLI G, et al. Type 2 diabetes mellitus: a review of multi-target drugs[J]. *Molecules*, 2020, 25(8): 1987.
- [3] ZHENG Y, LEY S H, HU F B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(2): 88-98.
- [4] 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: 上[J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(8): 668-695.
- [5] OWENS D R, TRAYLOR L, MULLINS P, et al. Patient-level meta-analysis of efficacy and hypoglycemia in people with type 2 diabetes initiating insulin glargine 100 U/mL or neutral protamine Hagedorn insulin analyzed according to concomitant oral antidiabetes therapy[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 124: 57-65.
- [6] ABD EL AZIZ M S, KAHLE M, MEIER J J, et al. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(2): 216-227.
- [7] HTIKE Z Z, ZACCARDI F, PAPAMARGARITIS D, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and mixed-treatment comparison analysis[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(4): 524-536.
- [8] MAIORINO M I, CHIODINI P, BELLASTELLA G, et al. Insulin and glucagon-like peptide 1 receptor agonist combination therapy in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(4): 614-624.
- [9] PERREAULT L, RODBARD H, VALENTINE V, et al. Optimizing fixed-ratio combination therapy in type 2 diabetes[J]. *Adv Ther*, 2019, 36(2): 265-277.
- [10] STERNE J A C, SAVOVIĆ J, PAGE M J, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomized trials [J]. *BMJ*, 2019, 366: 14898.
- [11] 黄嘉杰, 赖鸿皓, 刘佳宁, 等. 网状Meta分析证据确信度

分级与结果解读:方法与案例[J]. 中国循证医学杂志, 2024,24(10):1231-1240.

- [12] YUAN X Y, GUO X H, ZHANG J Q, et al. Improved glycaemic control and weight benefit with iGlarLixi versus insulin glargine 100 U/mL in Chinese people with type 2 diabetes advancing their therapy from basal insulin plus oral antihyperglycaemic drugs: results from the LixiLan-L-CN randomized controlled trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24(11):2182-2191.
- [13] YANG W Y, DONG X L, LI Q J, et al. Efficacy and safety benefits of iGlarLixi versus insulin glargine 100 U/mL or lixisenatide in Asian Pacific people with suboptimally controlled type 2 diabetes on oral agents: the LixiLan-O-AP randomized controlled trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24(8):1522-1533.
- [14] TERAUCHI Y, NAKAMA T, SPRANGER R, et al. Efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination(iGlarLixi 1:1) in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on oral antidiabetic drugs: a randomized, 26-week, open-label, multicentre study: the LixiLan JP-O2 randomized clinical trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(Suppl. 4):14-23.
- [15] ROSENSTOCK J, ARONSON R, GRUNBERGER G, et al. Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: the LixiLan-O randomized trial[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(11):2026-2035.
- [16] RIDDLE M C, FORST T, ARONSON R, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1) [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(9):2497-2503.
- [17] KANETO H, TAKAMI A, SPRANGER R, et al. Efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination(iGlarLixi) in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on basal insulin and oral antidiabetic drugs: the LixiLan JP-L randomized clinical trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(Suppl. 4):3-13.
- [18] ARODA V R, ROSENSTOCK J, WYSHAM C, et al. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(11):1972-1980.
- [19] KAWAGUCHI Y, HAJIKA Y, RINKA M, et al. Comparison of efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide and insulin glargine U-100/lixisenatide in individuals with type 2 diabetes mellitus using professional continuous glucose monitoring[J]. *J Diabetes Investig*, 2024, 15(5):598-607.
- [20] GOUGH S C L, BODE B, WOO V, et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(11):885-893.
- [21] LINGVAY I, MANGHI F P, GARCÍA-HERNÁNDEZ P, et al. Effect of insulin glargine up-titration vs insulin degludec/liraglutide on glycated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes: the DUAL V randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 315(9):898-907.
- [22] 母义明, 郭立新, 李玲, 等. 德谷胰岛素和甘精胰岛素在未经胰岛素治疗的2型糖尿病患者中的疗效和安全性比较: 一项国际多中心随机对照研究的中国亚组结果[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(9):660-666.
- [23] ROSENSTOCK J, CHENG A, RITZEL R, et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 units/mL versus insulin degludec 100 units/mL in insulin-naive type 2 diabetes: the randomized head-to-head BRIGHT trial[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(10):2147-2154.
- [24] PAN C Y, GROSS J L, YANG W Y, et al. A multinational, randomized, open-label, treat-to-target trial comparing insulin degludec and insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Drugs R D*, 2016, 16(2):239-249.
- [25] ASO Y, SUZUKI K, CHIBA Y, et al. Effect of insulin degludec versus insulin glargine on glycemic control and daily fasting blood glucose variability in insulin-naïve Japanese patients with type 2 diabetes: I'D GOT trial[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 130:237-243.
- [26] RODBARD H W, CARIOU B, ZINMAN B, et al. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naive subjects with type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial[J]. *Diabet Med*, 2013, 30(11):1298-1304.
- [27] TELLA S H, RENDELL M S. Glucagon-like polypeptide agonists in type 2 diabetes mellitus: efficacy and tolerability, a balance[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2015, 6(3):109-134.
- [28] MADSBAD S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(4):317-332.
- [29] 王仙花, 常连庆. 德谷胰岛素及其复方制剂在2型糖尿病中的临床研究现状及进展[J]. *中国处方药*, 2022, 20(10):191-194.
- [30] CAI X L, GAO X Y, YANG W J, et al. Comparison between insulin degludec/liraglutide treatment and insulin glargine/lixisenatide treatment in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18(17):1789-1798.

(收稿日期:2024-10-22 修回日期:2025-02-20)

(编辑:刘明伟)