

# GLP-1受体激动剂治疗2型糖尿病合并肥胖/超重患者效果的网状Meta分析<sup>Δ</sup>

曾瑾<sup>1,2\*</sup>, 陈举亮<sup>1,2</sup>, 胡紫微<sup>1,2</sup>, 姚良然<sup>1,2</sup>, 詹亚坤<sup>1,2#</sup> (1. 广州中医药大学第二附属医院药学部, 广州 510120; 2. 广东省中医院珠海医院药剂科, 广东珠海 519000)

中图分类号 R977.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)10-1357-07  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.10.21



**摘要** 目的 系统评价6种胰高糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1RA)治疗2型糖尿病(T2DM)合并超重/肥胖患者的疗效与安全性,为临床用药提供循证依据。**方法** 计算机检索PubMed、Embase、Web of Science、the Cochrane Library、中国知网、维普网、万方数据、中国生物医学文献数据库,检索时限从建库起至2025年12月1日。根据纳入与排除标准,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文献偏倚风险评价,采用Stata 17.0软件进行网状Meta分析。**结果** 共纳入29项符合标准的RCT,包括7 404例患者,涉及6种GLP-1RA:司美格鲁肽、利拉鲁肽、艾塞那肽、度拉糖肽、聚乙二醇洛塞那肽、贝那鲁肽。在血糖控制方面,司美格鲁肽在降低糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)水平排名第1位的概率最高,其次是聚乙二醇洛塞那肽;在控制体重方面,司美格鲁肽排名第1位的概率最高,其次是利拉鲁肽和艾塞那肽;在安全性方面,度拉糖肽在胃肠道反应发生率方面排名第1位的概率最高,各GLP-1RA类药物均未显著增加严重低血糖风险。亚组分析显示,利拉鲁肽1.8 mg, qd和艾塞那肽微球2.0 mg, qw在降低HbA1c与减轻体重方面相对同品种其他剂量/剂型疗效更佳。**结论** 对于T2DM合并超重/肥胖患者,司美格鲁肽在降糖与减重方面获益最大,度拉糖肽的胃肠道耐受性表现更优。利拉鲁肽1.8 mg, qd与艾塞那肽微球2.0 mg, qw的降糖及减重综合疗效在同品种中相对更佳。

**关键词** 胰高糖素样肽-1受体激动剂;司美格鲁肽;利拉鲁肽;艾塞那肽;2型糖尿病;肥胖;超重

## Network meta-analysis of the efficacy of GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes mellitus complicated with obesity/overweight

ZENG Jin<sup>1,2</sup>, CHEN Juliang<sup>1,2</sup>, HU Ziwei<sup>1,2</sup>, YAO Liangran<sup>1,2</sup>, ZHAN Yakun<sup>1,2</sup> (1. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China; 2. Dept. of Pharmacy, Zhuhai Hospital, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangdong Zhuhai 519000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To systematically evaluate the efficacy and safety of 6 kinds of GLP-1RAs in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with overweight or obesity, and to provide evidence-based reference for clinical practice. **METHODS** A comprehensive search was conducted in PubMed, Embase, Web of Science, the Cochrane Library, CNKI, VIP, Wanfang Data, and CBM from the inception to December 1, 2025. Randomized controlled trials (RCTs) were screened according to inclusion and exclusion criteria. Data extraction and risk of bias assessment were performed on the included studies. Network meta-analysis was conducted using Stata 17.0 software. **RESULTS** A total of 29 eligible RCTs were included, involving 7 404 patients. Six GLP-1RAs were evaluated: semaglutide, liraglutide, exenatide, dulaglutide, polyethylene glycol loxenate, and beinaglutide. In terms of glycemic control, semaglutide had the highest probability of ranking first in reducing glycosylated hemoglobin (HbA1c) and fasting plasma glucose levels, followed by polyethylene glycol loxenate. In terms of weight management, semaglutide showed the highest probability of ranking first, followed by liraglutide and exenatide. Regarding safety, dulaglutide had the highest probability of ranking first in reducing the incidence of gastrointestinal adverse events; none of the GLP-1RAs significantly increased the risk of severe hypoglycemia. Subgroup analysis revealed that liraglutide 1.8 mg, qd and exenatide extend-release 2.0 mg, qw demonstrated superior efficacy in reducing HbA1c and body weight compared with other doses/dosage forms of the same agents. **CONCLUSIONS** For T2DM patients with overweight or obesity, semaglutide offers the greatest benefits in glycemic control and weight reduction, while dulaglutide demonstrates superior gastrointestinal tolerability. Liraglutide 1.8 mg, qd and exenatide extend-release 2.0 mg, qw show relatively better overall efficacy in glycemic control and weight

Δ 基金项目 珠海市社会发展领域科技计划医疗卫生项目(No. 2420004000319)

\* 第一作者 中药师。研究方向:医院药学、合理用药及药效物质基础。E-mail: 2857027770@qq.com

# 通信作者 主管中药师。研究方向:医院药学、合理用药及药学管理。E-mail: 19575601916@163.com

reduction among the same agents.

**KEYWORDS** GLP-1 receptor agonists; semaglutide; liraglutide; exenatide; type 2 diabetes mellitus; obesity; overweight

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种常见的代谢性疾病,占糖尿病总患病人群的90%以上<sup>[1]</sup>。流行病学数据显示,全球T2DM患病率预计将从2017年的6.28%升至2040年的7.86%<sup>[2]</sup>。超重/肥胖是T2DM发生发展的重要诱因,不仅加剧疾病进展,还会进一步诱发血脂异常、冠心病和脑血管疾病等并发症。因此,对于超重/肥胖的T2DM患者,在稳定控制血糖的基础上实现有效减重,是改善患者长期结局的关键治疗目标<sup>[3]</sup>。

胰高糖素样肽-1受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA)是一类兼具降糖与减重双重获益的新型降糖药物,其通过激活胰高糖素样肽-1受体(glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1),促进胰岛素分泌、减少葡萄糖吸收以降低血糖,同时通过降低食欲、延缓胃排空以降低体重<sup>[3-4]</sup>。多项临床试验证实,GLP-1RA对T2DM合并超重/肥胖患者具有确切疗效,但现有研究多为传统Meta分析,且多局限于T2DM人群,缺乏不同种类、剂量、剂型GLP-1RA在T2DM合并超重/肥胖人群中比较的研究<sup>[5-6]</sup>。因此,本研究采用网状Meta分析方法,整合直接比较和间接比较的证据,全面评估不同GLP-1RA在血糖控制、体重管理及安全性方面的差异,以期为临床T2DM合并超重/肥胖患者的治疗提供循证依据。本研究已在PROSPERO中进行了注册,注册号为CRD420251250243。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

#### 1.1.1 研究对象

本研究的对象为年龄 $\geq 18$ 岁的T2DM合并超重/肥胖患者。其中,T2DM诊断标准参照美国糖尿病协会诊断标准<sup>[7]</sup>;超重/肥胖定义为体重指数(body mass index, BMI) $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup><sup>[8]</sup>。

#### 1.1.2 干预措施

试验组接受1种GLP-1RA治疗,对照组接受另一种GLP-1RA或者安慰剂治疗。

#### 1.1.3 结局指标

有效性指标包括血糖相关指标[糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA1c)降低值、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)降低值]、肥胖相关指标(体重降低值、BMI降低值)。安全性指标包括胃肠道反应发生率、严重低血糖事件发生率。

#### 1.1.4 研究类型

本研究纳入的研究类型为随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。

#### 1.1.5 排除标准

本研究的排除标准包括:(1)综述、会议、基础研究类文献;(2)研究对象合并严重肝肾功能损伤、心血管疾病等其他并发症;(3)无相关结局指标;(4)无法获取重要数据或重复发表的文章。

### 1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Web of Science、the Cochrane Library、中国知网(CNKI)、维普网(VIP)、万方数据(Wanfang)、中国生物医学文献数据库(CBM)中的中英文文献。检索策略采用主题词和自由词相结合的方式,检索时间范围为各数据库建库起至2025年12月1日。中文检索词包括“2型糖尿病”“肥胖”“超重”“胰高血糖素样肽-1受体激动剂”“GLP-1RA”“司美格鲁肽”“利拉鲁肽”“度拉糖肽”“艾塞那肽”“利司那肽”“贝那鲁肽”“聚乙二醇洛塞那肽”“阿必鲁肽”;英文检索词包括“type 2 diabetes”“T2DM”“obesity”“overweight”“glucagon-like peptide-1 receptor agonists”“semaglutide”“liraglutide”“dulaglutide”“exenatide”“lixisenatide”“albiglutide”“benaglutide”“polyethylene glycol loxenate”“PEX168”。

### 1.3 文献资料提取及偏倚风险评估

文献的筛选、资料提取及偏倚风险评估均由两名研究者独立完成交叉核对,若无法达成共识则由团队商讨决定。将各数据库的检索结果导入Endnote X9进行文献管理,根据纳入与排除标准筛选文献。从纳入的文献中提取作者、发表年份、样本量、疗程、干预措施和结局指标等资料并记录。两名研究者根据Cochrane系统评价员手册5.1版推荐的质量评定工具对文献质量从以下7个方面进行评价:随机分配方法、分配方案隐藏、研究者和受试者盲法、研究结果评估者盲法、结果数据完整性、选择性报告研究结果、其他偏倚来源。每项分为“低风险”“高风险”“不清楚”3个级别。运用Stata 17.0绘制漏斗图,以评估各结局指标的Meta分析研究结果是否存在发表偏倚。

### 1.4 统计学方法

网状Meta分析的统计方法基于频率学模型,使用Stata 17.0软件进行分析。统计学检验采用双侧检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。基于各结局指标的统计学异质性选择效应模型——若各研究间统计学结果有明显异质性( $P < 0.05$ ,  $I^2 \geq 50\%$ ),则选择随机效应模型合并分析。连续型变量用均数差(mean difference, MD)及其95%置信区间(confidence interval, CI)表示,二分类变量用比值比(odds ratio, OR)及其95%CI表示。对证据网络图进行全局和局部不一致性检验,若 $P > 0.05$ ,说明一致性良

好;当存在闭合环时,进行环不一致性检验,当 $P>0.05$ 且每个闭环的不一致因子(inconsistency factor, IF)的95%CI包含0时,表明其符合环一致性假设。运用累积排序曲线下面积(surface under the cumulative ranking curve, SUCRA)绘制累积概率排序图,估计不同GLP-1RA各项结局指标疗效排名:曲线下面积越大,表示疗效越佳、安全性越高,排名越靠前。同时,为了探究不同剂量/剂型GLP-1RA的疗效,本研究对司美格鲁肽、利拉鲁肽以及艾塞那肽进行亚组分析,方法同上。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选结果与纳入研究基本特征

检索共获得文献8 800篇,剔除重复文献后获得文献3 348篇;通过阅读文章题目和摘要,排除明显不符合纳入标准的文献后获得507篇;进一步仔细阅读全文,排除结局指标不符、纳入人群不符、数据不完整的文献。最终纳入29项RCT<sup>[9-37]</sup>,共7 404例患者,涉及6种GLP-1RA:司美格鲁肽、利拉鲁肽、艾塞那肽、度拉糖肽、聚乙二醇洛塞那肽、贝那鲁肽。纳入文献的基本特征见表1。

表1 纳入研究的基本特征

第一作者(发表年份)	组别	例数	年龄( $\bar{x}\pm s$ )/岁	BMI( $\bar{x}\pm s$ )/( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	干预措施	干预时间/周	结局指标
Davies(2021) <sup>[9]</sup>	试验组	807	55±11	35.7±6.3	司美格鲁肽1.0、2.4 mg,qw	68	①②③④⑤⑥
	对照组	403			安慰剂,方案同试验组		
Lingvay(2025) <sup>[10]</sup>	试验组	410	56±10	38.6±7.1	司美格鲁肽2.4、7.2 mg,qw	72	①③
	对照组	102			安慰剂,方案同试验组		
Davies(2017) <sup>[11]</sup>	试验组	69	57.1±10.6	31.7±4.3	司美格鲁肽1.0 mg,qw	26	①②③⑤⑥
	对照组	71			安慰剂,方案同试验组		
Bizino(2020) <sup>[12]</sup>	试验组	23	59.5±6.5	32.1±3.9	利拉鲁肽1.8 mg,qd	26	①③④
	对照组	26			安慰剂,方案同试验组		
Harder(2004) <sup>[13]</sup>	试验组	21	60.0±9.5	36.6±4.1	利拉鲁肽0.6 mg,qd	8	①③
	对照组	23			安慰剂,方案同试验组		
Lind(2015) <sup>[14]</sup>	试验组	64	63.6±8.0	33.6±4.1	利拉鲁肽1.8 mg,qd	24	①②③⑤⑥
	对照组	60			安慰剂,方案同试验组		
Mensberg(2017) <sup>[15]</sup>	试验组	17	56.1±10.5	32.5±4.4	利拉鲁肽1.8 mg,qd	16	①②③④⑤
	对照组	16			安慰剂,方案同试验组		
Smits(2021) <sup>[16]</sup>	试验组	16	62.8±6.9	31.8±4.1	利拉鲁肽1.8 mg,qd	12	①②③
	对照组	15			安慰剂,方案同试验组		
Davies(2015) <sup>[17]</sup>	试验组	634	54.9±10.4	37.2±6.8	利拉鲁肽1.8、3.0 mg,qd	56	①②④⑤⑥
	对照组	212			安慰剂,方案同试验组		
Garvey(2020) <sup>[18]</sup>	试验组	198	56.8±10.9	35.6±6.2	利拉鲁肽3.0 mg,qd	56	①②⑥
	对照组	198			安慰剂,方案同试验组		
Ahmadi(2019) <sup>[19]</sup>	试验组	63	63.7±8.0	33.6±4.1	利拉鲁肽1.8 mg,qd	24	③④
	对照组	59			安慰剂,方案同试验组		
Apovian(2010) <sup>[20]</sup>	试验组	96	54.8±9.5	33.8±4.0	艾塞那肽10 μg,bid	24	①②③
	对照组	98			安慰剂,方案同试验组		
Derosa(2013) <sup>[21]</sup>	试验组	86	57.0±7.5	31.8±1.6	艾塞那肽10 μg,bid	12	①②③④
	对照组	85			安慰剂,方案同试验组		
Harreiter(2021) <sup>[22]</sup>	试验组	16	60.1±7.9	31.3±4.1	艾塞那肽微球2.0 mg,qw	24	①②③④⑤
	对照组	14			安慰剂,方案同试验组		
Schwartz(2008) <sup>[23]</sup>	试验组	17	52.6±11.2	34.2±6.1	艾塞那肽10 μg,bid	4	⑥
	对照组	13			安慰剂,方案同试验组		
Moretto(2008) <sup>[24]</sup>	试验组	155	54±10	31±5	艾塞那肽5、10 μg,bid	24	①②③⑥
	对照组	77			安慰剂,方案同试验组		

①:HbA1c降低值;②:FPG降低值;③:体重降低值;④:BMI降低值;⑤:胃肠道反应发生率;⑥:严重低血糖事件发生率。

续表1

第一作者(发表年份)	组别	例数	年龄( $\bar{x}\pm s$ )/岁	BMI( $\bar{x}\pm s$ )/( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	干预措施	干预时间/周	结局指标
Buse(2004) <sup>[25]</sup>	试验组	254	55±11	33±6	艾塞那肽5、10 μg,bid	24	①②③⑥
	对照组	123			安慰剂,方案同试验组		
Gastaldelli(2014) <sup>[26]</sup>	试验组	55	57±3	31.6±1.2	艾塞那肽5、10 μg,bid	24	①②④
	对照组	24			安慰剂,方案同试验组		
Kendall(2005) <sup>[27]</sup>	试验组	486	55±10	33.6±5.7	艾塞那肽5、10 μg,bid	30	①②③
	对照组	247			安慰剂,方案同试验组		
Frias(2019) <sup>[28]</sup>	试验组	236	56.8±9.7	33.0±5.6	度拉糖肽1.5、3.0、4.5 mg,qw	18	①②③⑥
	对照组	81			安慰剂,方案同试验组		
Skrivanek(2014) <sup>[29]</sup>	试验组	192	54±10	32±4	度拉糖肽0.25~3 mg,qw	104	①③
	对照组	38			安慰剂,方案同试验组		
田雄涛(2022) <sup>[30]</sup>	试验组	35	50±13	27.3±3.6	聚乙二醇洛塞那肽0.2 mg,qw	12	①②
	对照组	34			安慰剂,方案同试验组		
Kimura(2023) <sup>[31]</sup>	试验组	59	62.7±10.7	29.3±5.9	度拉糖肽1.5 mg,qw	24	①②③④⑤
	对照组	61			司美格鲁肽1 mg,qw		
范晓霞(2018) <sup>[32]</sup>	试验组	42	56.6±10.3	28.5±3.6	利拉鲁肽1.8 mg,qd	24	①②④⑥
	对照组	38			艾塞那肽10 μg,bid		
李秋胜(2023) <sup>[33]</sup>	试验组	33	45.5±6.9	29.6±1.2	度拉糖肽1.5 mg,qw	24	①②④
	对照组	33			利拉鲁肽1.8 mg,qd		
秦靖(2024) <sup>[34]</sup>	试验组	68	46.2±6.1	26.8±2.5	聚乙二醇洛塞那肽0.2 mg,qw	12	①②③④
	对照组	68			利拉鲁肽1.2 mg,qd		
孙玉花(2025) <sup>[35]</sup>	试验组	43	44.5±7.2	29.2±1.1	度拉糖肽1.5 mg,qw	24	①②④
	对照组	43			利拉鲁肽1.8 mg,qd		
吴嘉鸣(2025) <sup>[36]</sup>	试验组	30	49.9±4.8	26.5±1.5	利拉鲁肽1.8 mg,qd	12	①②⑤
	试验组	30			度拉糖肽1.5 mg,qw		
	对照组	43			贝那鲁肽0.2 mg,tid		
Lingvay(2018) <sup>[37]</sup>	试验组	459	56.7±9.9	32.8±4.4	司美格鲁肽0.05~0.3 mg,qd	26	①②③⑤⑥
	对照组	129			利拉鲁肽0.3~1.8 mg,qd 安慰剂,方案同试验组		

### 2.2 纳入研究的偏倚风险评估

纳入的29项研究<sup>[9-37]</sup>均提及随机分组,3项研究<sup>[13,26,36]</sup>未给出具体的随机分组方法,评为“不清楚”;19项研究<sup>[11-14,16,19-20,23,26-36]</sup>未提及是否使用分配隐藏方案,评为“不清楚”;6项研究<sup>[31-36]</sup>因试验组和对照组的给药频次存在明显差异无盲法设置,评为“高风险”;3项研究<sup>[30-31,33]</sup>无充分信息判断是否对研究结局采用盲法,评为“不清楚”;2项研究<sup>[13,26]</sup>未报告数据缺失的具体原因及处理方法,评价为“不清楚”;其余方面均为“低风险”。所有偏倚风险评估结果可扫描本文首页的二维码,进入“增强出版”板块查看附图1、附图2。

### 2.3 证据网络分析结果

各结局指标的网状证据图见图1。两种药物之间连线的粗细代表两者直接比较研究的数量,节点表示研究该药物的样本数量。全局不一致性检验结果显示,各结局指标 $P>0.05$ ,提示纳入的研究整体一致性良好。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( $P>0.05$ ),提示两者不存在明显的不一致。所有结局指标均存在闭合环,环不一致性检验 $P>0.05$ 且IF值的95%CI包含0,表明符合环一致性假设。

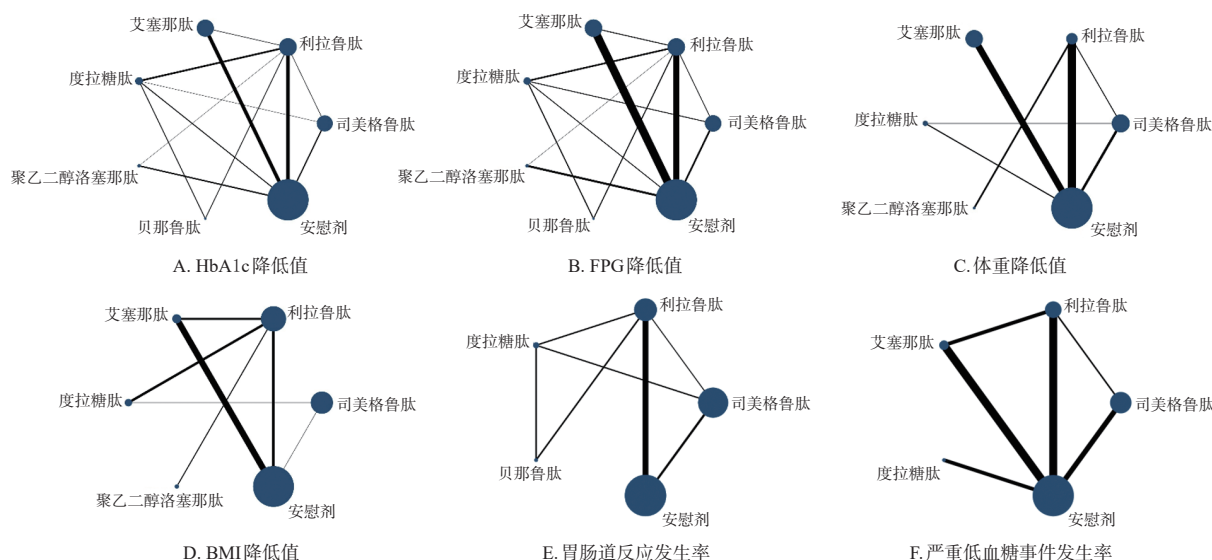


图1 不同GLP-1RA各结局指标的网状证据图

## 2.4 网状Meta分析结果

纳入研究中,部分GLP-1RA存在2种及以上的给药剂量,如司美格鲁肽、利拉鲁肽、艾塞那肽,为避免剂量对结果产生影响,笔者从这类文献中统一提取了常用剂量(司美格鲁肽1.0 mg, qw; 利拉鲁肽1.8 mg, qd; 艾塞那肽10 μg, bid)的相关研究进行网状Meta分析;其他剂量则在亚组分析中进行进一步探讨。Meta分析结果可扫描本文首页的二维码,进入“增强出版”板块查看附图3、附图4。

### 2.4.1 HbA1c降低值

23项RCT<sup>[9,11-12,14-17,20-21,24-37]</sup>报告了HbA1c降低值,涉及全部6种GLP-1RA。网状Meta分析结果显示,6种GLP-1RA与安慰剂在降低HbA1c水平方面差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ),且司美格鲁肽降低HbA1c水平的效果显著优于利拉鲁肽、艾塞那肽、度拉糖肽,利拉鲁肽显著优于艾塞那肽。SUCRA累积概率排序显示,GLP-1RA和安慰剂降低HbA1c水平的排序为:司美格鲁肽(90.9%)>聚乙二醇洛塞那肽(73.1%)>贝那鲁肽(67.1%)>度拉糖肽(50.5%)>利拉鲁肽(48.8%)>艾塞那肽(19.6%)>安慰剂(0)。

### 2.4.2 FPG降低值

21项RCT<sup>[9,11,14-17,20-21,24-28,30-37]</sup>报告了FPG降低值,涉及全部6种GLP-1RA。网状Meta分析结果显示,6种GLP-1RA与安慰剂在降低FPG水平方面差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ),司美格鲁肽降低FPG水平的效果显著优于利拉鲁肽、艾塞那肽、度拉糖肽,利拉鲁肽显著优于艾塞那肽,艾塞那肽显著劣于度拉糖肽、聚乙二醇洛塞那肽。SUCRA累积概率排序显示,GLP-1RA和安慰剂降低FPG水平的排序为:司美格鲁肽(92.9%)>聚乙二醇洛塞那肽(80.0%)>度拉糖肽(59.7%)>贝那鲁肽(59.0%)>利拉鲁肽(40.4%)>艾塞那肽(18.1%)>安慰剂(0)。

### 2.4.3 体重降低值

17项RCT<sup>[9,11-12,14-16,19-21,24-25,27-29,31,34,37]</sup>报告了体重降低值,涉及司美格鲁肽、利拉鲁肽、艾塞那肽、度拉糖肽、聚乙二醇洛塞那肽。网状Meta分析结果显示,与安慰剂相比,上述5种GLP-1RA均能减轻体重,仅聚乙二醇洛塞那肽的差异无统计学意义( $P > 0.05$ );司美格鲁肽减轻体重的效果显著优于利拉鲁肽、艾塞那肽、度拉糖肽、聚乙二醇洛塞那肽,利拉鲁肽显著优于艾塞那肽、度拉糖肽。SUCRA累积概率排序显示,5种GLP-1RA和安慰剂减轻体重的排序为:司美格鲁肽(99.9%)>利拉鲁肽(78.9%)>艾塞那肽(50.8%)>度拉糖肽(37.5%)>聚乙二醇洛塞那肽(24.3%)>安慰剂(8.5%)。

### 2.4.4 BMI降低值

12项RCT<sup>[9,12,15,17,19,21,26,31-35]</sup>报告了BMI降低值,涉及司美格鲁肽、利拉鲁肽、艾塞那肽、度拉糖肽、聚乙二醇洛塞那肽。网状Meta分析结果显示,与安慰剂相比,5种GLP-1RA均能降低BMI,仅聚乙二醇洛塞那肽与安慰剂在降低BMI方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ );司美格鲁肽降低BMI的效果显著优于利拉鲁肽、度拉糖肽、聚乙二醇洛塞那肽,艾塞那肽显著优于聚乙二醇洛塞那肽。SUCRA累积概率排序显示,5种GLP-1RA和安慰剂降低BMI的排序为:司美格鲁肽(95.1%)>艾塞那肽(78.7%)>利拉鲁肽(53.3%)>度拉糖肽(49.9%)>聚乙二醇洛塞那肽(19.8%)>安慰剂(3.3%)。

### 2.4.5 胃肠道反应发生率

8项RCT<sup>[9,11,14-15,17,31,36-37]</sup>报告了胃肠道反应发生率,涉及司美格鲁肽、利拉鲁肽、度拉糖肽、贝那鲁肽。网状Meta分析结果显示,仅度拉糖肽与安慰剂在胃肠道反应发生率方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ );度拉糖肽胃肠道反应发生率显著低于利拉鲁肽、司美格鲁肽、贝那鲁肽。SUCRA累积概率排序显示,4种GLP-1RA和安慰剂胃肠道反应发生率的排序为:度拉糖肽(91.7%)>

安慰剂(83.2%)>利拉鲁肽(47.9%)>司美格鲁肽(23.3%)>贝那鲁肽(3.9%)。

#### 2.4.6 严重低血糖事件发生率

10项RCT<sup>[9,11,14,17,23-25,28,32,37]</sup>报告了严重低血糖事件发生率,涉及司美格鲁肽、利拉鲁肽、艾塞那肽、度拉糖肽。网状Meta分析结果显示,4种GLP-1RA与安慰剂、4种GLP-1RA之间在严重低血糖事件发生率方面差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。SUCRA累积概率排序显示,GLP-1RA和安慰剂严重低血糖事件发生率的排序为:安慰剂(80.7%)>度拉糖肽(60.1%)>司美格鲁肽(39.1%)>利拉鲁肽(38.4%)>艾塞那肽(31.6%)。

#### 2.5 不同剂量/剂型亚组分析结果

不同剂量/剂型亚组分析结果可扫描本文首页的二维码,进入“增强出版”板块查看附图5、附图6、附图7。

##### 2.5.1 利拉鲁肽

8项RCT<sup>[12-18,37]</sup>报告了HbA1c降低值,涉及利拉鲁肽每日0.3、0.6、1.2、1.8、3.0 mg共5种不同剂量。网状Meta分析结果显示,与安慰剂相比,5种剂量均能降低HbA1c水平,仅利拉鲁肽0.3 mg/d降低HbA1c水平的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。SUCRA累积概率排序显示,利拉鲁肽不同剂量降低HbA1c水平的排序为:1.8 mg/d(86.4%)>1.2 mg/d(66.6%)>3.0 mg/d(62.9%)>0.6 mg/d(51.9%)>0.3 mg/d(28.9%)>安慰剂(3.3%)。

7项RCT<sup>[12-16,19,37]</sup>报告了体重降低值,涉及利拉鲁肽每日0.3、0.6、1.2、1.8 mg共4种不同剂量。网状Meta分析结果显示,与安慰剂相比,利拉鲁肽1.2、1.8 mg/d可显著降低体重( $P<0.05$ )。SUCRA累积概率排序显示,利拉鲁肽不同剂量降低体重的排序为:1.8 mg/d(89.2%)>1.2 mg/d(85.8%)>0.3 mg/d(31.5%)>安慰剂(28.1%)>0.6 mg/d(15.4%)。

##### 2.5.2 司美格鲁肽

3项RCT<sup>[9-11]</sup>报告了HbA1c和体重降低值,涉及司美格鲁肽每周1.0、2.4、7.2 mg共3种不同剂量。网状Meta分析结果显示,与安慰剂相比,司美格鲁肽3种剂量均能显著降低HbA1c水平和体重( $P<0.05$ );3种剂量之间比较,HbA1c降低值的差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),而体重降低值的差异有统计学意义( $P<0.05$ )。SUCRA累积概率排序显示,司美格鲁肽不同周剂量降低HbA1c水平的排序为:7.2 mg(89.9%)>2.4 mg(55.7%)>1.0 mg(54.4%)>安慰剂(0);其减轻体重水平的排序为:7.2 mg(100%)>2.4 mg(66.7%)>1.0 mg(33.3%)>安慰剂(0)。

##### 2.5.3 艾塞那肽

7项RCT<sup>[20-22,24-27]</sup>报告了HbA1c降低值,6项RCT<sup>[20-22,24-25,27]</sup>报告了体重降低值,均涉及艾塞那肽5、10 μg,bid以及艾塞那肽微球2.0 mg,qw 3种剂量/剂型。网状Meta分析结果显示,与安慰剂相比,3种剂量/剂型

均能显著降低HbA1c水平( $P<0.05$ ),艾塞那肽5 μg,bid与10 μg,bid相比,HbA1c降低值的差异有统计学意义( $P<0.05$ );与安慰剂相比,艾塞那肽5、10 μg,bid均能显著降低体重( $P<0.05$ )。SUCRA累积概率排序显示,艾塞那肽不同剂量/剂型降低HbA1c水平的排序为:艾塞那肽微球(2.0 mg,qw)(84.1%)>艾塞那肽(10 μg,bid)(76.1%)>艾塞那肽(5 μg,bid)(39.6%)>安慰剂(0.2%);其降低体重的排序为:艾塞那肽微球(2.0 mg,qw)(88.1%)>艾塞那肽(10 μg,bid)(69.5%)>艾塞那肽(5 μg,bid)(40.6%)>安慰剂(1.8%)。

#### 2.6 发表偏倚分析结果

不同GLP-1RA各结局指标的校正漏斗图及亚组分析的校正漏斗图可扫描本文首页的二维码,进入“增强出版”板块查看附图8、附图9。由校正漏斗图可见,各指标视觉上大致对称,未发现明显发表偏倚。

### 3 讨论

本网状Meta分析结果显示,司美格鲁肽在血糖控制(HbA1c、FPG)与体重管理(体重、BMI)方面,SUCRA排序最优,这与既往分析结论一致<sup>[5,38]</sup>。司美格鲁肽的结构修饰(引入脂肪酸侧链、氨基酸替换)显著增强了其与白蛋白的结合能力,并能抑制二肽基肽酶-4降解,将药物半衰期延长至1周,实现了稳定的血药浓度覆盖<sup>[39]</sup>。聚乙二醇洛塞那肽和贝那鲁肽在血糖控制指标中排名也较靠前,提示其潜在的降糖价值,但考虑到纳入研究数量较少,其证据强度仍需在大样本RCT中进一步验证。

安全性方面,GLP-1RA未增加严重低血糖风险,各药物间无统计学差异。低血糖事件多与联合使用多种降糖药物相关,提示需及时调整背景药物剂量<sup>[40]</sup>。胃肠道耐受性以度拉糖肽最优,利拉鲁肽和司美格鲁肽次之,提示临床应遵循个体化原则:耐受性差或高龄患者优选度拉糖肽,有迫切减重需求且耐受性尚可者可选司美格鲁肽。需注意的是,各研究对胃肠道反应(恶心、呕吐、腹泻等)的归类及记录方式不一,可能引入异质性,故对该排序的解读需谨慎。总体而言,GLP-1RA的胃肠道反应多为轻中度、自限性,小剂量起始并滴定给药可有效缓解<sup>[40]</sup>。

亚组分析初步明确了剂量与疗效的关系。对于利拉鲁肽,1.8 mg,qd在降低HbA1c与减轻体重方面均为最优剂量,与美国FDA及相关指南的推荐相符<sup>[3,41]</sup>。对于司美格鲁肽,本研究显示其减重效果随剂量增加而提升,最优剂量为7.2 mg,qw,这一结果与FDA推荐剂量2.4 mg,qw存在差异,推测与本研究纳入文献数量较少、未考虑不良反应及其耐受性等因素相关。对于艾塞那肽,本研究结果表明,艾塞那肽微球2.0 mg,qw在降低HbA1c和体重方面均表现出最优疗效,艾塞那肽10 μg,bid的疗效优于5 μg,bid,这与之前的研究结果一致<sup>[5]</sup>。

本研究仍存在一定的局限性:(1)纳入的研究多集中于司美格鲁肽、利拉鲁肽、艾塞那肽,而聚乙二醇洛塞那肽、贝那鲁肽的研究较少,导致部分药物的间接比较证据强度不足;(2)部分结局因纳入GLP-1RA种类有限,证据网络不完整,限制了多制剂间的全面对比;(3)结局指标主要聚焦于血糖、体重及安全性指标,未纳入心血管事件方面的指标,缺乏各药物间的心血管获益对比;(4)本研究纳入的中国人研究样本量较小,在一定程度上限制了其在我国临床的适用性。

综上所述,对于T2DM合并超重/肥胖患者,司美格鲁肽在降糖与减重方面表现出最佳的综合疗效,而度拉糖肽则具有较好的胃肠道耐受性;不同剂量/剂型亚组分析显示,利拉鲁肽1.8 mg, qd与艾塞那肽微球2.0 mg, qw的降糖及减重综合疗效相对同品种其他剂量/剂型更佳。未来仍需开展更多高质量、长周期的头对头RCT,为临床实践提供更完善的循证依据。

### 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: 2020年版[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(8): 668-695.
- [2] ABDUL BASITH KHAN M, HASHIM M J, KING J K, et al. Epidemiology of type 2 diabetes: global burden of disease and forecasted trends[J]. J Epidemiol Glob Health, 2020, 10(1): 107-111.
- [3] American Diabetes Association Professional Practice Committee (2024, American). 8. Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes: standards of care in diabetes: 2024[J]. Diabetes Care, 2024, 47(Suppl.1): S145-S157.
- [4] ARD J, FITCH A, FRUH S, et al. Weight loss and maintenance related to the mechanism of action of glucagon-like peptide 1 receptor agonists[J]. Adv Ther, 2021, 38(6): 2821-2839.
- [5] WEN Z G, SUN W J, WANG H S, et al. Comparison of the effectiveness and safety of GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes mellitus patients with overweight/obesity: a systematic review and network meta-analysis[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2025, 222: 111999.
- [6] YAO H, ZHANG A, LI D L, et al. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis[J]. BMJ, 2024, 384: e076410.
- [7] American Diabetes Association. Standards of care in diabetes: 2026[J]. Diabetes Care, 2026, 49(Suppl. 1): S1-S321.
- [8] 国家卫生健康委员会. 肥胖症诊疗指南: 2024年版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024: 1-79.
- [9] DAVIES M, FÆRCH 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.
- [10] LINGVAY I, BERGENHEIM S J, BUSE J B, et al. Once-weekly semaglutide 7.2 mg in adults with obesity and type 2 diabetes (STEP UP T2D): a randomised, controlled, phase 3b trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2025, 13(11): 935-948.
- [11] DAVIES M, PIEBER T R, HARTOFT-NIELSEN M L, et al. Effect of oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2017, 318(15): 1460-1470.
- [12] BIZINO M B, JAZET I M, DE HEER P, et al. Placebo-controlled randomised trial with liraglutide on magnetic resonance endpoints in individuals with type 2 diabetes: a pre-specified secondary study on ectopic fat accumulation [J]. Diabetologia, 2020, 63(1): 65-74.
- [13] HARDER H, NIELSEN L, THI T D T, et al. The effect of liraglutide, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, on glycaemic control, body composition, and 24-h energy expenditure in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2004, 27(8): 1915-1921.
- [14] LIND M, HIRSCH I B, TUOMILEHTO J, et al. Liraglutide in people treated for type 2 diabetes with multiple daily insulin injections: randomised clinical trial (MDI liraglutide trial)[J]. BMJ, 2015, 351: h5364.
- [15] MENSBERG P, NYBY S, JØRGENSEN P G, et al. Near-normalization of glycaemic control with glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment combined with exercise in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(2): 172-180.
- [16] SMITS M M, FLUITMAN K S, HERREMA H, et al. Liraglutide and sitagliptin have no effect on intestinal microbiota composition: a 12-week randomized placebo-controlled trial in adults with type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab, 2021, 47(5): 101223.
- [17] DAVIES M J, BERGENSTAL R, BODE B, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial[J]. JAMA, 2015, 314(7): 687.
- [18] GARVEY W T, BIRKENFELD A L, DICKER D, et al. Efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg in individuals with overweight or obesity and type 2 diabetes treated with basal insulin: the SCALE insulin randomized controlled trial[J]. Diabetes Care, 2020, 43(5): 1085-1093.
- [19] AHMADI S S, FILIPSSON K, DIMENÄS H, et al. Effect of liraglutide on anthropometric measurements, sagittal abdominal diameter and adiponectin levels in people with type 2 diabetes treated with multiple daily insulin injections: evaluations from a randomized trial (MDI-

- liraglutide study 5) [J]. *Obes Sci Pract*, 2019, 5 (2) : 130-140.
- [20] APOVIAN C M, BERGENSTAL R M, CUDDIHY R M, et al. Effects of exenatide combined with lifestyle modification in patients with type 2 diabetes[J]. *Am J Med*, 2010, 123(5):468.e9-468.e17.
- [21] DEROSA G, FRANZETTI I G, QUERCI F, et al. Variation in inflammatory markers and glycemic parameters after 12 months of exenatide plus metformin treatment compared with metformin alone: a randomized placebo-controlled trial[J]. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*, 2013, 33(8):817-826.
- [22] HARREITER J, JUST I, LEUTNER M, et al. Combined exenatide and dapagliflozin has no additive effects on reduction of hepatocellular lipids despite better glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin: EXENDA, a 24-week, prospective, randomized, placebo-controlled pilot trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(5):1129-1139.
- [23] SCHWARTZ S L, RATNER R E, KIM D D, et al. Effect of exenatide on 24-hour blood glucose profile compared with placebo in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, two-arm, parallel-group, placebo-controlled, 2-week study[J]. *Clin Ther*, 2008, 30 (5) : 858-867.
- [24] MORETTO T J, MILTON D R, RIDGE T D, et al. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naive patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study[J]. *Clin Ther*, 2008, 30(8):1448-1460.
- [25] BUSE J B, HENRY R R, HAN J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(11):2628-2635.
- [26] GASTALDELLI A, BRODOWS R G, D' ALESSIO D. The effect of chronic twice daily exenatide treatment on  $\beta$ -cell function in new onset type 2 diabetes[J]. *Clin Endocrinol*, 2014, 80(4):545-553.
- [27] KENDALL D M, RIDDLE M C, ROSENSTOCK J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(5) : 1083-1091.
- [28] FRIAS J P, WYNNE A G, MATYJASZEK-MATUSZEK B, et al. Efficacy and safety of an expanded dulaglutide dose range: a phase 2, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes using metformin[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(9):2048-2057.
- [29] SKRIVANEK Z, GAYDOS B L, CHIEN J Y, et al. Dose-finding results in an adaptive, seamless, randomized trial of once-weekly dulaglutide combined with metformin in type 2 diabetes patients (AWARD-5) [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(8):748-756.
- [30] 田雄涛,刘立栋,刘晓宇. 聚乙二醇洛塞那肽注射液联合二甲双胍对初诊肥胖2型糖尿病的疗效及安全性评价[J]. *中国药物与临床*, 2022, 22(3):197-200.
- [31] KIMURA T, KATAKURA Y, SHIMODA M, et al. Comparison of clinical efficacy and safety of weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists dulaglutide and semaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes: randomized, parallel-group, multicentre, open-label trial (COMING Study) [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25 (12) : 3632-3647.
- [32] 范晓霞,姚勇利,胡耀嘉,等. 动态血糖监测利拉鲁肽与艾塞那肽对超重/肥胖2型糖尿病患者疗效的观察[J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(8):637-639.
- [33] 李秋胜,李靓,杨飒. 度拉糖肽与利拉鲁肽对肥胖性2型糖尿病患者BMI及血糖水平的影响[J]. *中国处方药*, 2023, 21(7):143-146.
- [34] 秦靖,尤正仪,张慧,等. 聚乙二醇洛塞那肽与利拉鲁肽治疗肥胖2型糖尿病疗效对比[J]. *中国药物应用与监测*, 2024, 21(3):226-229.
- [35] 孙玉花. 度拉糖肽与利拉鲁肽分别联合二甲双胍治疗对超重或肥胖T2DM患者血糖控制达标率及胰岛功能的影响[J]. *四川生理科学杂志*, 2025, 47(5):1155-1157.
- [36] 吴嘉鸣,马亚楠,吴巧娟,等. 利拉鲁肽、度拉糖肽、贝那鲁肽治疗初发肥胖2型糖尿病患者TIR的对比研究[J]. *河北医科大学学报*, 2022, 43(3):350-354.
- [37] LINGVAY I, DESOUZA C V, LALIC K S, 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.
- [38] CHEN H, LI X Z, CHEN J Q, et al. Comparative efficacy and safety of glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: a network meta-analysis [J]. *Medicine*, 2023, 102(27):e34122.
- [39] LAU J, BLOCH P, SCHÄFFER L, et al. Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(18):7370-7380.
- [40] 司海娇,肇丽梅,蔡爽,等. 胰高血糖素样肽1受体激动剂类药物用药指导:2023版[J]. *中国药房*, 2023, 34(11):1281-1292.
- [41] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会,内分泌代谢科肥胖诊疗联盟. 肠促胰素类减重药物临床应用专家共识:2025版[J]. *中华糖尿病杂志*, 2025, 17(8):950-970.

(收稿日期:2026-01-22 修回日期:2026-05-15)

(编辑:刘明伟)