

不同剂量坎格列净治疗2型糖尿病疗效与安全性的Meta分析

张 帅^{1,2*}, 郑婷婷¹, 曹国颖^{1,2#}(1.北京大学药学院药事管理与临床药理学系,北京 100191;2.北京大学第五临床医学院/北京医院,北京 100730)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)03-0358-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.03.24

摘要 目的:系统评价不同剂量坎格列净治疗2型糖尿病的疗效与安全性,以为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、Clinical Trails.gov、中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库,收集不同剂量坎格列净治疗2型糖尿病的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的研究进行资料提取,并采用Cochrane系统评价员手册5.1.0进行质量评价后,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入11项RCT,合计5399例患者。Meta分析结果显示,给予坎格列净300 mg/d在糖化血红蛋白水平[MD=0.14, 95% CI(0.09, 0.19), $P<0.001$]、空腹血糖水平[MD=0.40, 95% CI(0.20, 0.61), $P<0.001$]和体质量降低率[MD=0.69, 95% CI(0.42, 0.96), $P<0.001$]方面均显著优于100 mg/d剂量,差异均有统计学意义;两组患者总体不良反应发生率[RR=0.97, 95% CI(0.94, 1.01), $P=0.10$]、低血糖发生率[RR=1.02, 95% CI(0.94, 1.10), $P=0.67$]、尿路感染发生率[RR=0.96, 95% CI(0.78, 1.18), $P=0.69$]比较,差异均无统计学意义;试验患者的生殖道霉菌感染发生率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=0.84, 95% CI(0.70, 1.00), $P=0.04$]。结论:给予坎格列净300 mg/d相比于100 mg/d能更好地控制2型糖尿病患者的糖化血红蛋白、空腹血糖水平和体质量,但临床使用时应特别注意生殖道霉菌感染的发生。

关键词 坎格列净;2型糖尿病;剂量;Meta分析;疗效;安全性

Efficacy and Safety of Different Doses of Canagliflozin in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Meta-analysis

ZHANG Shuai^{1,2}, ZHENG Tingting¹, CAO Guoying^{1,2}(1.Dept. of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Peking University, Beijing 100191, China; 2.The Fifth Clinical Medical College, Peking University/Beijing Hospital, Beijing 100730, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of different doses of canagliflozin in the treatment of type 2 diabetes, and provide evidence-based reference for the clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, Cochrane Library, Clinical Trails.gov, CJFD, Wangfang Database and VIP, randomized controlled trials (RCT) about different doses of canagliflozin in the treatment of type 2 diabetes were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software after data extract and quality evaluation by Cachrane 5.10. RESULTS: Totally 11 RCTs were enrolled, involving 5 399 patients. Results of Meta-analysis showed, canagliflozin 300 mg/d were superior to 100 mg/d in reducing HbA1c[MD=0.14, 95% CI(0.09, 0.19), $P<0.001$], FPG[MD=0.40, 95% CI(0.20, 0.61), $P<0.001$] and reduction rate of body mass[MD=0.69, 95% CI(0.42, 0.96), $P<0.001$], the differences were statistically significant; and there were no significant differences in the incidence of total adverse reactions [RR=0.97, 95% CI(0.94, 1.01), $P=0.10$], hypoglycemia [RR=1.02, 95% CI(0.94, 1.10), $P=0.67$], urinary tract infection[RR=0.96, 95% CI(0.78, 1.18), $P=0.69$] in 2 groups; There was significantly different of genital mycotic infection in 2 groups[RR=0.84, 95% CI(0.70, 1.00), $P=0.04$]. CONCLUSIONS: Canagliflozin 300 mg/d is better than 100 mg/d in controlling HbA_{1c}, fasting blood glucose and body mass of patients with type 2 diabetes, and the genital mycotic infection should be attentioned.

KEYWORDS Canagliflozin; Type 2 diabetes; Dose; Meta-analysis; Efficacy; Safety

钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂可选择性抑制SGLT2,阻断肾近曲小管对葡萄糖的重吸收,增加葡萄糖在尿液中的排泄,从而降低血糖水平。SGLT2抑制剂是一种非胰岛素依赖型药物,可减少发生低血糖的风险^[1]。目前,SGLT2抑制剂正逐渐受到重视,各糖尿病指南与诊疗标准将其推荐为二、三线用药,可以与二甲双胍或其他药物联合使用^[2-4]。坎格列净(Invokana[®],杨森制药公司)是第一个被美国食品与药品管理局批准上市的SGLT2抑制剂,说明书推荐剂量为100 mg/d或300 mg/d。已有关于坎格列净治疗2型糖尿病疗效与

安全性的Meta分析^[5],但并未对不同剂量的坎格列净进行比较,且各研究样本量较小、质量不高,所得结论参考价值有限。因此,本研究采用Meta分析的方法,系统评价了不同剂量坎格列净治疗2型糖尿病的疗效与安全性,以为临床提供更可靠的循证医学证据。

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)。语种不限。

1.1.2 研究对象 符合美国糖尿病学会(ADA)或世界卫生组织(WHO)制定的2型糖尿病诊断标准的患者,性别不限,年龄 ≥ 18 岁;排除1型糖尿病患者及妊娠或哺乳期妇女。

1.1.3 干预措施 两组患者均给予基础治疗,或加用其他治

* 硕士研究生。研究方向:临床药理学。E-mail: zhangshuai1290@163.com

通信作者:主任药师,硕士生导师。研究方向:医院药学。电话:010-85133631。E-mail: caogy_10@126.com

疗2型糖尿病的药物,如二甲双胍(MET)、胰岛素(INS)、磺脲类药物(SUs)、吡格列酮(PIO)、其他治疗糖尿病的药物(AHA)等。在此基础上,对照组患者给予坎格列净100 mg/d;试验组患者给予坎格列净300 mg/d。两组疗程均≥12周。

1.1.4 结局指标 有效性指标:①糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平;②空腹血糖(FPG)水平;③体质量降低程度。安全性指标:④总体不良反应发生率;⑤低血糖发生率;⑥尿路感染发生率;⑦生殖道霉菌感染发生率。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、Clinical Trails.gov、中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库,检索时限均从各数据库建库至2015年5月。采用主题词和自由词相结合的方式检索,英文检索词包括“Canagliflozin”“TA-7284”“JNJ-28431754”“Invokana”“Diabetes mellitus”“2-diabetes mellitus”“2-diabetes”“Diabetes mellitus type 2”“Diabetes type 2”“Type 2 diabetes”“Randomized controlled trial”;中文检索词包括“坎格列净”“2型糖尿病”“随机对照试验”等。

1.3 数据提取与质量评价

由两位研究者独立筛选文献和提取数据,如有分歧则由第三位研究者协商解决。资料提取内容包括:研究题目、发表年份、作者、发表杂志、试验注册号(NCT)、研究地点等研究基本资料;质量评价关键要素;试验组与对照组患者的基本资

料、干预措施及方法、除干预措施及对照措施外是否有基础治疗及试验周期;结局指标相关资料。

文献质量评价按Cochrane系统评价员手册5.1.0中针对RCT的偏倚风险评估工具进行评价,评价指标包括:1)随机分配方法;2)分配方案隐藏;3)盲法;4)结果数据的完整性;5)选择性报告研究结果;6)其他偏倚来源。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。连续性变量采用均数差(MD)为效应分析统计量,分类变量采用相对危险度(RR)为效应分析统计量,区间估计采用95%置信区间(CI)。各研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析,并结合 I^2 定量判断异质性的来源。若各研究间无统计学异质性($P \geq 0.1, I^2 < 50\%$),则采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则分析异质性来源,若存在明显的异质性来源,则进行亚组分析或仅进行描述性分析;若无法得到明确的异质性来源,则采用随机效应模型进行Meta分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

按照相应检索式进行检索,初检共得到相关文献203篇。通过阅读文献题目、摘要、全文,按照纳入与排除标准,逐层排除非RCT、动物实验、基础研究、重复研究等,最终纳入11篇(项)RCT^[6-16],合计5399例患者。纳入研究基本信息见表1。

2.2 方法学质量评价结果

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	n	男性/女性,例	平均年龄,岁	干预措施	基础治疗	疗程,周	结局指标
Rosenstock J(2012) ^[6]	对照组	64	36/28	51.7	坎格列净,100 mg/d	MET	12	①②③④⑤⑥⑦
	试验组	64	36/28	52.3	坎格列净,300 mg/d			
Wilding JP(2013) ^[7]	对照组	157	76/81	57.4	坎格列净,100 mg/d	MET+SUs	52	①②③④⑤⑥⑦
	试验组	156	87/69	56.1	坎格列净,300 mg/d			
Lavalle-Gonzalez FJ(2013) ^[8]	对照组	366	172/194	55.5	坎格列净,100 mg/d	MET	26	①②③④⑥⑦
	试验组	368	174/194	55.5	坎格列净,300 mg/d			
Imagaki N(2013) ^[9]	对照组	74	52/22	57.7	坎格列净,100 mg/d		12	①④⑤
	试验组	75	55/20	57.1	坎格列净,300 mg/d			
Yale JF(2013) ^[10]	对照组	90	58/32	69.5	坎格列净,100 mg/d	1种或多种AHA+INS	26	①②③④⑤⑥⑦
	试验组	89	48/41	67.9	坎格列净,300 mg/d			
Stenlof K(2013) ^[11]	对照组	195	81/114	55.1	坎格列净,100 mg/d		26	①②③④⑥⑦
	试验组	197	89/108	55.3	坎格列净,300 mg/d			
Forst T(2014) ^[12]	对照组	113	77/36	56.7	坎格列净,100 mg/d	MET+PIO	26	①②③④⑤⑥⑦
	试验组	114	63/51	57.0	坎格列净,300 mg/d			
Bode B(2015) ^[13]	对照组	241	124/117	64.3	坎格列净,100 mg/d	1种或多种AHA+INS	104	①②③④⑤⑥⑦
	试验组	236	129/107	63.4	坎格列净,300 mg/d			
Neal B(2015) ^[14]	对照组	692	464/228	62.0	坎格列净,100 mg/d	INS或INS+AHA	52	①④⑤⑥⑦
	试验组	690	448/242	63.0	坎格列净,300 mg/d			
Leiter LA(2015) ^[15]	对照组	483	252/231	56.4	坎格列净,100 mg/d	MET	52	①②③④⑤⑥⑦
	试验组	485	241/244	55.8	坎格列净,300 mg/d			
Ji L(2015) ^[16]	对照组	223	124/99	56.5	坎格列净,100 mg/d	MET或MET+SUs	18	①②③④⑤⑥⑦
	试验组	227	113/114	56.4	坎格列净,300 mg/d			

9项研究描述了具体的随机方法^[7-10,12-16],其余2项研究仅在文中提及了“随机”,但没有详细描述产生随机分配序列的方法^[6,11];9项研究描述了分配方案隐藏情况^[7-10,12-16],2项研究没有对分配方案隐藏情况进行详细描述^[6,11];所有研究的结果数据完整性、选择性报告研究结果和其他偏倚来源均为低风险^[6-16]。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 HbA_{1c}水平 11项研究(5211例患者)报道了HbA_{1c}水平^[6-16],各研究间无统计学异质性($P=0.97, I^2=0$),采用固定

效应模型合并效应量分析,详见图1。Meta分析结果显示,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=0.14, 95%CI (0.09, 0.19), $P < 0.001$]。

2.3.2 FPG水平 9项研究(3782例患者)报道了FPG水平^[6-8,10-13,15-16],各研究间有统计学异质性($P=0.09, I^2=41\%$),采用随机效应模型合并效应量分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者FPG水平显著低于对照组,差异有统计学意义[MD=0.40, 95%CI (0.20, 0.61), $P < 0.001$]。

2.3.3 体质量降低程度 9项研究(3794例患者)报道了体质

量降低率^[6-8,10-13,15-16],各研究间无统计学异质性($P=0.53, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者体质量降低程度显著高于对照组,差异有统计学意义[MD=0.69,95%CI(0.42,0.96), $P<0.001$]。

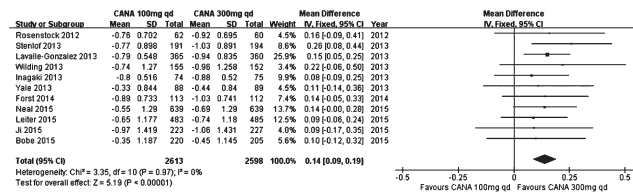


图1 两组患者HbA_{1c}水平的Meta分析森林图

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

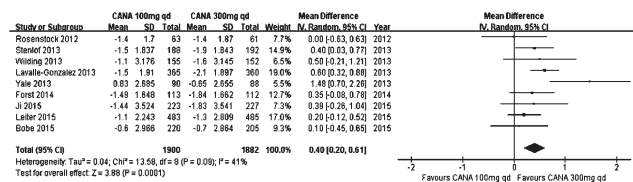


图2 两组患者FPG水平的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of FPG in 2 groups

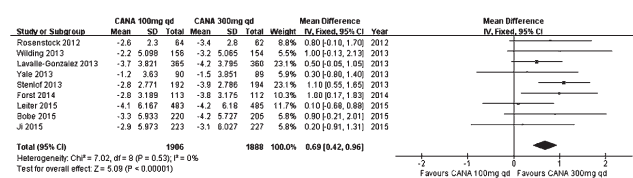


图3 两组患者体质量降低程度的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of reduction degree of body mass in 2 groups

2.3.4 安全性指标 安全性指标的Meta分析结果见表2。表2显示,试验组与对照组在总体不良反应、低血糖、尿路感染发生率方面比较差异无统计学意义;试验组患者生殖道霉菌感染发生率显著高于对照组,差异有统计学意义。

表2 安全性指标的Meta分析结果

Tab 2 Meta-analyses results for safety indicators

指标	纳入研究数	$I^2, \%$	采用效应模型	RR (95% CI)	P
总体不良反应发生率	11 ^[6-16]	5	固定效应模型	0.97(0.94, 1.01)	0.10
低血糖发生率	9 ^[6-7,9-12,14]	0	固定效应模型	1.02(0.94, 1.10)	0.67
尿路感染发生率	10 ^[6-8,10-16]	0	固定效应模型	0.96(0.78, 1.18)	0.69
生殖道霉菌感染发生率	10 ^[6-8,10-16]	0	固定效应模型	0.84(0.70, 1.00)	0.04

2.4 发表偏倚分析结果

以HbA_{1c}水平为指标绘制倒漏斗图,详见图4。结果,倒漏斗图出现不对称,提示存在发表偏倚的可能性大。

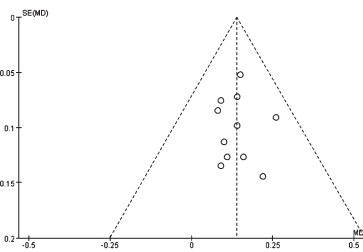


图4 HbA_{1c}水平的倒漏斗图

Fig 4 Inverted funnel plot of HbA_{1c}

3 讨论

本系统评价共纳入11项RCT,合计5 399例患者。Meta分析结果显示,给予患者坎格列净300 mg/d在降低HbA_{1c}、FPG水平和体质量方面均显著优于100 mg/d剂量,差异有统

计学意义,表明较大剂量的坎格列净控制患者血糖的效果更佳。在安全性方面,由于SGLT2抑制剂是通过增加葡萄糖在尿液中的排泄来降低血糖的,因此其可能导致尿路感染或生殖道感染^[7],但两组患者总体不良反应、低血糖、尿路感染发生率比较,差异均无统计学意义,而试验组患者生殖道霉菌感染发生率显著高于对照组,提示较大剂量的坎格列净可能会增加生殖道霉菌感染的发生率,临床使用时应特别注意。

本系统评价纳入的11项研究中,有1项^[9]是在日本进行的多中心研究,其他均为在不同国家进行的多中心研究,研究质量相对较高,结果较可靠。但仍存在以下局限性:(1)临床试验随访时间不一致,长期随访的研究较少,无法对其远期疗效及安全性进行评价;(2)本研究只对坎格列净100 mg/d与300 mg/d剂量进行了比较,不能全面反映坎格列净的量效关系;(3)最终纳入的文献均为已发表的英文文献,未对非公开发表的政府文献、学位论文及未公开发表的会议文献、科研报道等进行完全检索,可能存在发表偏倚。

综上所述,给予坎格列净300 mg/d相比100 mg/d能更好地控制2型糖尿病患者的糖化血红蛋白、空腹血糖水平和体质量,但在使用过程中应特别注意生殖道霉菌感染的发生。同时,不同剂量坎格列净的长期疗效和安全性尚需进一步评价。

参考文献

- [1] Dietrich E, Powell J, Taylor JR. Canagliflozin: a novel treatment option for type 2 diabetes[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2013, 7: 1 399.
- [2] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American diabetes association and the European association for the study of diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(1): 140.
- [3] Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology-clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan[J]. *Endocr Pract*, 2015, 21(Suppl 1): S1.
- [4] ADA. Standards of Medical Care in Diabetes 2015[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(Suppl 1): S1.
- [5] Yang XP, Lai D, Zhong XY, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(10): 1 149.
- [6] Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, et al. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(6): 1 232.
- [7] Wilding JP, Charpentier G, Hollander P, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial[J]. *Int J Clin Pract*, 2013, 67(12): 1 267.
- [8] Lavalle-Gonzalez FJ, Januszewicz A, Davidson J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial[J]. *Di-*

柱前衍生化-HPLC法测定大蒜中甾体皂苷的含量^Δ

宋兴良*, 梁恕坤, 赵翊萌, 王 鹏(临沂大学化学化工学院, 山东 临沂 276005)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)03-0361-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.03.25

摘要 目的:建立测定大蒜中甾体皂苷含量的方法。方法:以对硝基苯甲酰氯为衍生化剂对大蒜中甾体皂苷进行柱前衍生化,采用高效液相色谱法测定其含量。色谱柱为Shimadzu VP-ODS,流动相为乙腈-水(80:20, V/V),流速为1.0 ml/min,检测波长为254 nm,柱温为25℃,进样量为20 μl。结果:菝葜皂苷检测质量浓度线性范围为0~1.25 mg/ml($r=0.999\ 0$);精密性、稳定性、重复性试验的RSD<2%;加样回收率为93.1%~96.8%(RSD=1.56%, $n=6$)。结论:该方法操作简便、稳定、重复性好,可用于大蒜中甾体皂苷含量的测定。

关键词 大蒜;柱前衍生化;高效液相色谱法;甾体皂苷;菝葜皂苷

Content Determination of Garlic Saponin in *Allium sativum* by Pre-column Derivatization-HPLC

SONG Xingliang, LIANG Shukun, ZHAO Yimeng, WANG Peng (School of Chemistry & Chemical Engineering, Linyi University, Shandong Linyi 276005, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for content determination of steroidal saponin in *Allium sativum*. METHODS: Pre-column derivatization of steroidal saponin was performed by using the derivatization agent of nitro-benzoic acid-chlorine. And HPLC was conducted to determine the content of steroidal saponin. The column was Shimadzu VP-ODS with mobile phase of acetonitrile - water mixed solution (80:20, V/V) at a flow rate of 1.0 ml/min, the detection wavelength was 254 nm, the column temperature was 25℃, and the injection volume of 20 μl. RESULTS: The linear rang of sarsasapogenin was 0-1.25 mg/ml($r=0.999\ 0$); RSDs of precision, stability and reproducibility tests were lower than 2%; recovery was 93.1%-96.8% (RSD=1.56%, $n=6$). CONCLUSIONS: The method is simple, stable with good separation, and can be use for the content determination of steroidal saponin in *A. sativum*.

KEYWORDS *Allium sativum*; Pre-column derivatization; HPLC; Steroidal saponins; Sarsasapogenin

abetologia, 2013, 56(12): 2 582.

- [9] Inagaki N, Kondo K, Yoshinari T, *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 12-week study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(12): 1 136.
- [10] Yale JF, Bakris G, Cariou B, *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(5): 463.
- [11] Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(4): 372.
- [12] Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(5): 467.
- [13] Bode B, Stenlof K, Harris S, *et al.* Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55-80 years with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(3): 294.
- [14] Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(3): 403.
- [15] Leiter LA, Yoon KH, Arias P, *et al.* Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(3): 355.
- [16] Ji L, Han P, Liu Y, *et al.* Canagliflozin in Asian patients with type 2 diabetes on metformin alone or metformin in combination with sulphonylurea[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(1): 23.
- [17] Cuypers J, Mathieu C, Benhalima K. SGLT2-inhibitors: a novel class for the treatment of type 2 diabetes introduction of SGLT2-inhibitors in clinical practice[J]. *Acta Clin Belg*, 2013, 68(4): 287.

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.21275068);临沂市科学技术发展计划项目(No.2010GSF10222)

* 教授, 博士。研究方向:天然产物的提取及其资源利用。
E-mail: xlssong@126.com

(收稿日期:2015-08-17 修回日期:2015-11-04)
(编辑:刘明伟)