

那格列奈联合二甲双胍对比单用那格列奈治疗2型糖尿病疗效和安全性的Meta分析^Δ

吴曼*, 马建丽#, 王喆, 周亮, 李翔, 邵杰, 刘皈阳(解放军总医院第一附属医院药剂科, 北京 100048)

中图分类号 R977.1*5;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)40-3756-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.40.04

摘要 目的:系统评价那格列奈联合二甲双胍对比单用那格列奈治疗2型糖尿病(T2DM)的疗效和安全性,以为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、EMbase、Medline、Cochrane Library、中国期刊全文数据库、维普数据库和万方数据库,收集那格列奈联合二甲双胍(试验组)与单用那格列奈(对照组)比较治疗T2DM的随机对照试验(RCT)。由两位评价员按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料,根据Cochrane Handbook 5.1.0评价纳入研究的质量,并采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入7项RCT,合计1 188例患者。Meta分析结果显示,试验组患者空腹血糖[MD=-0.87,95%CI(-1.64,-0.11), $P=0.03$]、餐后2 h血糖[MD=-0.66,95%CI(-1.20,-0.11), $P=0.02$]、甘油三酯[MD=-0.11,95%CI(-0.13,-0.09), $P<0.000$]均显著低于对照组,总胆固醇[MD=0.11,95%CI(0.09,0.13), $P<0.000$]、低密度脂蛋白[MD=0.10,95%CI(0.01,0.20), $P=0.04$]、低血糖发生率[OR=2.41,95%CI(1.66,3.52), $P<0.000$]、胃肠道不良反应发生率[OR=2.51,95%CI(1.55,4.06), $P<0.000$]均显著高于对照组,而两组患者糖化血红蛋白[MD=0.01,95%CI(-0.35,0.38), $P=0.94$]、血压[收缩压:MD=8.80,95%CI(-0.87,18.48), $P=0.07$;舒张压:MD=8.67,95%CI(-3.02,20.36), $P=0.15$]、高密度脂蛋白[MD=-0.00,95%CI(-0.01,0.01), $P=0.98$]比较差异无统计学意义。结论:那格列奈联合二甲双胍治疗T2DM患者,在控制血糖、降低甘油三酯方面优于单用那格列奈,但低血糖和胃肠道不良反应发生率较高。由于纳入研究样本量较小、质量不高,该结论仍需更多大样本、多中心、高质量的RCT进一步验证。

关键词 那格列奈;二甲双胍;2型糖尿病;Meta分析;随机对照试验;疗效;安全性

Efficacy and Safety of Nateglinide Combined with Metformin versus Nateglinide Alone for Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis

WU Man, MA Jian-li, WANG Zhe, ZHOU Liang, LI Xiang, SHAO Jie, LIU Gui-yang(Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and safety of nateglinide combined with metformin versus nateglinide alone for type 2 diabetes mellitus (T2DM), and to provide evidence-based reference for the clinic. METHODS: Retrieved from PubMed, EMbase, Medline, Cochrane Library, CNKI, VIP and Wanfang database, RCT about nateglinide combined with metformin (trial group) and nateglinide alone (control group) in the treatment of T2DM were collected. The data were extracted according to the inclusion and exclusion criteria by two researchers independently, and the quality of included studies was assessed according to the Cochrane Handbook 5.1.0. Meta-analysis was conducted by using Cochrane network Rev Man 5.2 software. RESULTS: A total of 7 RCT included, involving 1 188 patients. Meta-analysis showed that FPG [MD=-0.87,95%CI(-1.64,-0.11), $P=0.03$], 2 hPG [MD=-0.66,95%CI(-1.20,-0.11), $P=0.02$] and TG [MD=-0.11,95%CI(-0.13,-0.09), $P<0.000$] of trial group were significantly lower than those of control group; TC [MD=0.11,95%CI(0.09,0.13), $P<0.000$], LDL-C [MD=0.10,95%CI(0.01,0.20), $P=0.04$], hypoglycemia [OR=2.41,95%CI(1.66,3.52), $P<0.000$] and gastrointestinal discomfort [OR=2.51,95%CI(1.55,4.06), $P<0.000$] of trial group were significantly higher than those of control group; there was no statistical significance in HbA_{1c} [MD=0.01,95%CI(-0.35,0.38), $P=0.94$], blood pressure [SBP:MD=8.80,95%CI(-0.87,18.48), $P=0.07$; DBP:MD=8.67,95%CI(-3.02,20.36), $P=0.15$] and HDL-C [MD=-0.00,95%CI(-0.01,0.01), $P=0.98$]. CONCLUSIONS: Nateglinide combined with metformin is better than nateglinide alone in blood glucose control and the decrease of TG in T2DM patients, but result in the high incidence of hypoglycemia and gastrointestinal discomfort.

KEYWORDS Nateglinide; Metformin; Type 2 diabetes mellitus; Meta-analysis; RCT; Therapeutic efficacy; Safety

2型糖尿病(T2DM)是目前的常见病和多发病,其致病原

Δ 基金项目:国家科技支撑计划子课题(2013BAI06B04Y023130)

* 药师,硕士。研究方向:临床药理。电话:010-66848407。E-mail: iamwuman@163.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药理。E-mail: Jianli.ma@163.com

因主要有胰岛素抵抗和胰岛B细胞功能缺陷。近年来,胰岛素抵抗被视为糖尿病发病的关键,胰岛B细胞功能缺陷是引发T2DM的根本原因^[1]。那格列奈(Nateglinide, NATE)是治疗T2DM的第一个促胰岛素分泌的氨基酸衍生物^[2],它是由日本味之素、山之内与Rousel-Morishifa公司共同开发的“第二个餐时血糖调节剂”,用于饮食和锻炼控制无效的T2DM患者的治

疗。有研究发现,“那格列奈能更好地控制餐时血糖,降低低血糖发生率”,可使患者灵活地安排进餐时间,即进餐服药,不进餐不服药^[9]。二甲双胍(Metformin, MET)可以减少肝糖的输出,减轻体质量,改善胰岛素抵抗,有效降低空腹血糖^[1]。该药既可单药治疗 T2DM,也可与其他药物联用^[5]。NATE 与 MET 作用机制不同,近年来有研究报道 NATE 联用 MET 治疗 T2DM 取得了较好的疗效。由于各个试验纳入的例数不多,有的研究缺少不良反应的报道,其疗效和安全性尚无循证医学证据。为此,笔者收集了国内外 NATE 联用 MET 与单用 NATE 治疗 T2DM 的临床随机对照研究(RCT),并对疗效和安全性进行了 Meta 分析,以为临床用药提供更可靠的循证学证据。

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 RCT, 无论是否采用盲法、是否多中心。语种限制为中文和英文。

1.1.2 研究对象 T2DM 患者, 诊断符合世界卫生组织(WHO)或美国糖尿病学会(ADA)的标准^[6-7]。年龄、性别及病程不限。排除 1 型糖尿病患者, 有并发症者, 心、肝、肾功能异常者, 妊娠期及哺乳期妇女。

1.1.3 干预措施 试验组患者口服 NATE 120 mg+MET 250~500 mg; 对照组患者口服 NATE 120 mg。给药频次均为每日 3 次。

1.1.4 结局指标 主要结局指标: ①空腹血糖(FPG), ②餐后 2 小时血糖(2 hPG), ③糖化血红蛋白(HbA_{1c}); 次要结局指标: ④血压[收缩压(SBP), 舒张压(DBP)], ⑤血脂[甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)], ⑥低血糖发生率, ⑦胃肠道不良反应发生率。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed(建库起至 2013 年 10 月)、EMBase(建库起至 2013 年 10 月)、Medline(建库起至 2013 年 10 月)、Cochrane Library(2013 年第 3 期)、中国期刊全文数据库(CNKI, 建库起至 2013 年 10 月)、维普数据库(建库起至 2013 年 10 月)、万方数据库(建库起至 2013 年 10 月)。中文检索词包括:“那格列奈”“二甲双胍”“2 型糖尿病”“唐力”“随机对照”; 英文检索词包括:“nateglinide”“metformin”“nateglinide-metformin combination”“type 2 diabetes”“starlix”“randomized controlled trail”。

1.3 资料提取

由两位评价员按照纳入和排除标准独立筛选文献, 并按照预先设定的表格提取试验相关数据, 主要包括文献类型、两组患者的基线情况、干预措施、结局指标等。资料不全时, 联系原文献作者确定试验实施过程。最后, 两位评价员交叉核对数据, 如遇分歧, 通过讨论或由第三位评价员协助解决。

1.4 文献质量评价

采用 Cochrane 手册“对随机试验的偏倚风险评估工具”5.1.0 版对纳入研究的方法学质量进行评价, 包括以下 7 个方面^[8]: ①随机分配方法; ②分配隐藏; ③对研究对象、治疗方案实施者实施盲法; ④对研究结果测量者实施盲法; ⑤结果数据的完整性, 包括干预前基线水平测量值和干预后效应参数值、

失访/退出情况(失访率是否 $\leq 10\%$)、排除分析的数据, 以及是否对失访原因进行说明, 是否对失访进行了意向性(ITT)分析; ⑥选择性报告研究结果, 对于安全性问题(死亡等不良事件)、阴性结果是否进行报道; ⑦其他偏倚来源。针对每篇纳入研究, 对上述 7 个方面作出低度偏倚(Low risk of bias)、高度偏倚(High risk of bias)和缺乏相关信息或偏倚情况不确定(Unclear risk of bias)的判断。由两位评价者独立进行方法学质量评价, 如有分歧, 与第三方讨论, 直到意见达成一致。

1.5 统计学方法

采用 Cochrane 协作网提供的 Rev Man 5.2 统计软件对数据进行 Meta 分析。连续性资料采用均数差(MD), 二分类变量采用比值比(OR), 各效应量均以 95% 可信区间(CI)表示。各纳入研究结果间的异质性采用 q 检验, 以 $\alpha=0.10$ ^[9] 为检验水准。若 $P>0.10$, $I^2<50\%$, 则各研究间无统计学异质性, 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 若 $P\leq 0.10$, $I^2\geq 50\%$, 则各研究间存在统计学异质性, 尽可能找出异质性来源, 采用随机效应模型进行 Meta 分析。假设检验采用 u 检验^[10], 用 Z 和 P 表示, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。区间估计和假设检验的结果在森林图中列出。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

通过检索并按照纳入和排除标准逐层筛选后, 最终纳入 7 篇(项)RCT^[11-17], 其中中文 4 篇^[11-14], 英文 3 篇^[15-17], 合计 1 188 例患者。其中, 试验组 638 例, 对照组 550 例。纳入研究基本信息详见表 1。

2.2 纳入研究方法学质量评价结果

纳入的 7 项 RCT 均在文中提及了“随机”, 但仅有 2 项研究描述了具体的随机方法, 1 项为“采用随机数字表”^[12], 1 项为“采用计算机随机”^[16], 其他 6 项研究未说明具体随机方法^[11, 13-15, 17]; 2 项研究采用了对患者和医师实施双盲法, 但未报道是否对结果评价者实施盲法^[16-17]; 1 项研究采用口服外观相同的模拟片达到分配隐藏的目的^[17], 其余研究未提及具体的分配隐藏方案; 3 项研究有失访报道^[15-17], 其余研究均无报道; 2 项研究采用了 ITT 分析^[15-16]; 2 项研究结果数据完整, 均对缺失结果数据或缺失原因进行了描述^[11, 16]。2 项研究为多中心 RCT^[15, 17]。7 项研究均不是基金项目。纳入的 7 项研究基线具有可比性, 但均有不同水平的偏倚。纳入研究方法学质量评价结果详见表 2; 偏倚分析结果详见图 1、图 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 FPG 3 项研究报道了治疗前后的 FPG, 其中试验组 200 例, 对照组 214 例^[11-12, 17]。各研究结果间存在统计学异质性($P<0.000$, $I^2=95\%$), 采用随机效应模型进行分析, 详见图 3。Meta 分析结果显示, 试验组患者 FPG 显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义[MD=-0.87, 95%CI(-1.64, -0.11), $P=0.03$]。说明 NATE+MET 较单用 NATE 能更有效地降低 FPG。

2.3.2 2 hPG 2 项研究报道了治疗前后的 2 hPG, 其中试验组 111 例, 对照组 110 例^[11-12]。各研究结果间无统计学异质性($P=0.18$, $I^2=44\%$), 采用固定效应模型进行分析, 详见图

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	男性/女性,例	年龄,岁	病程,年	干预措施	疗程,周	结局指标
刘伟(2012) ^[11]	试验组	61	27/34	53.4±5.2	初次诊断	NATE 120 mg,tid+MET 250 mg,tid	12	①②③
	对照组	60	24/36	52.6±4.9		NATE 120 mg,tid		
刘祥祿(2013) ^[12]	试验组	50	65/35	58.0±6.3		NATE 120 mg,tid+MET 250 mg,tid	12	①②③⑥⑦
	对照组	50						
王雪琴(2011) ^[13]	试验组	20		44±15	初次诊断	NATE 120 mg,tid+MET 250~500 mg,tid	12	③④⑤
	对照组	14		40±11		NATE 120 mg,tid		
王晓华(2011) ^[14]	试验组	32		38.9±7.5	初次诊断	NATE 120 mg,tid+MET 250~500 mg,tid	12	③④⑤
	对照组	28		41.9±6.8		NATE 120 mg,tid		
Weaver JU(2004) ^[15]	试验组	214	127/87	59.9±6.4	5.00±0.28	NATE 120 mg,tid+MET 500 mg,tid	12	③⑤⑥
	对照组	115	74/41	59.8±9.3	3.30±0.34	NATE 120 mg,tid		
Horton ES(2000) ^[16]	试验组	172	101/71	58.4±10.9	4.5±5.3	NATE 120 mg,tid+MET 500 mg,tid	24	⑥⑦
	对照组	179	110/69	58.6±10.7	4.7±5.5	NATE 120 mg,tid		
Horton ES(2004) ^[17]	试验组	89	58/31	57.7±1.2	3.4±0.4	NATE 120 mg,tid+MET 500 mg,tid	21	①⑥⑦
	对照组	104	59/45	57.9±1.0	4.7±0.6	NATE 120 mg,tid		

表2 纳入研究的方法学质量评价

Tab 2 Methodological quality evaluation of included studies

第一作者及发表年份	随机分配方法	分配隐藏	对患者和医师实施盲法	对结果评价者实施盲法	结果数据的完整性	选择性报告	其他偏倚来源
刘伟(2012) ^[11]	不清楚	不清楚	否	否	有缺失	是	有
刘祥祿(2013) ^[12]	随机数字表	不清楚	否	不清楚	无缺失	是	有
王雪琴(2011) ^[13]	不清楚	不清楚	否	否	无缺失	是	有
王晓华(2011) ^[14]	不清楚	不清楚	否	否	无缺失	是	有
Weaver JU(2004) ^[15]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	无缺失	否	无
Horton ES(2000) ^[16]	计算机随机	不清楚	是	不清楚	有缺失	是	有
Horton ES(2004) ^[17]	不清楚	外观相同	是	不清楚	无缺失	否	无

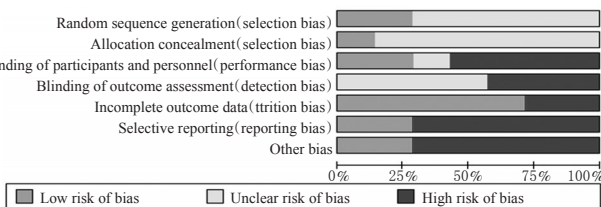


图1 纳入研究产生偏倚风险的项目所占百分比的判断

Fig 1 The percentage of risk of bias items of included studies

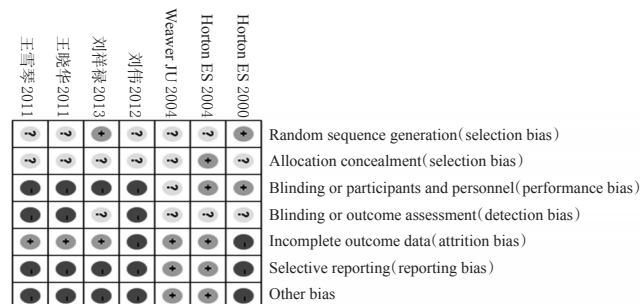


图2 对纳入研究中每个偏倚风险项目的判断

Fig 2 The judgment on the risk of bias item in the included studies

4. Meta分析结果显示,试验组患者2 hPG显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD=-0.66,95%CI(-1.20,-0.11), $P=0.02$]。说明NATE+MET较单用NATE能更有效地降低2 hPG。

2.3.3 HbA_{1c} 5项研究报道了治疗前后的HbA_{1c},其中试验组377例,对照组267例^[11-15]。各研究结果间存在统计学异质

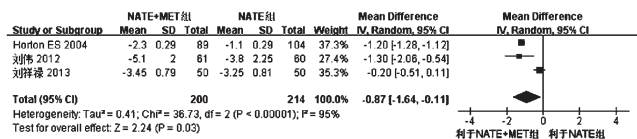


图3 两组患者FPG的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of FPG in 2 groups

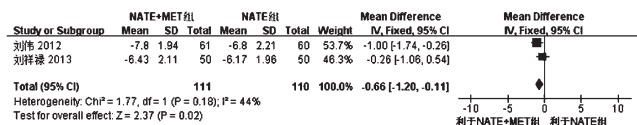


图4 两组患者2 hPG的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of 2 hPG in 2 groups

性($P<0.000, I^2=83%$),采用随机效应模型进行分析,详见图5。Meta分析结果显示,两组患者HbA_{1c}比较,差异无统计学意义[MD=0.01,95%CI(-0.35,0.38), $P=0.94$]。说明NATE+MET与单用NATE在降低HbA_{1c}方面效果相当。

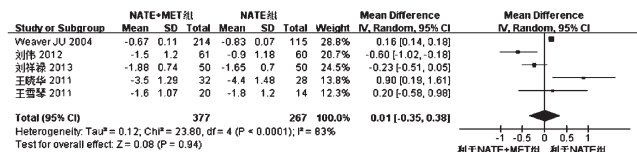


图5 两组患者HbA_{1c}的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of HbA_{1c} in 2 groups

2.3.4 血压 2项研究报道了治疗前后的血压,其中试验组52例,对照组42例^[13-14]。各研究结果间存在统计学异质性(SBP: $P=0.11, I^2=61%$;DBP: $P=0.02, I^2=82%$),采用随机效应模型进行分析,详见图6。Meta分析结果显示,试验组患者SBP

[MD=8.80, 95% CI (-0.87, 18.48), $P=0.07$], DBP[MD=8.67, 95% CI (-3.02, 20.36), $P=0.15$]与对照组比较, 差异无统计学意义。说明NATE+MET与单用NATE在降低血压方面效果相当。

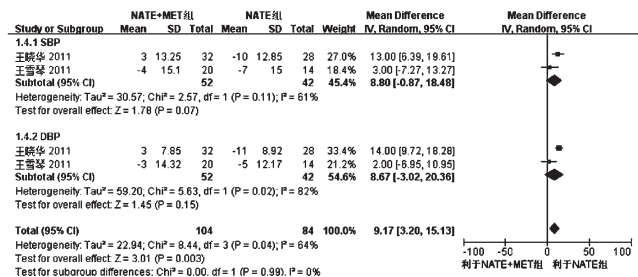


图6 两组患者血压的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of blood pressure in 2 groups

2.3.5 血脂 3项研究报道了治疗前后的血脂, 其中试验组266例, 对照组157例^[12, 16-17]。各研究结果间无统计学异质性(TC: $P=0.71, I^2=0$; TG: $P=0.90, I^2=0$; HDL-C: $P=0.80, I^2=0$; LDL-C: $P=0.14, I^2=50%$), 采用固定效应模型进行分析, 详见图7。Meta分析结果显示, 试验组患者TG显著低于对照组 [MD=-0.11, 95% CI (-0.13, -0.09), $P<0.000$], TC [MD=0.11, 95% CI (0.09, 0.13), $P<0.000$]、LDL-C [MD=0.10, 95% CI (0.01, 0.20), $P=0.04$]显著高于对照组, 而HDL-C与对照组比较差异无统计学意义 [MD=-0.00, 95% CI (-0.01, 0.01), $P=0.98$]。说明NATE+MET较单用NATE能更有效地降低TG, 在降低TC、LDL-C方面不如单用NATE, 在降低HDL-C方面两组效果相当。

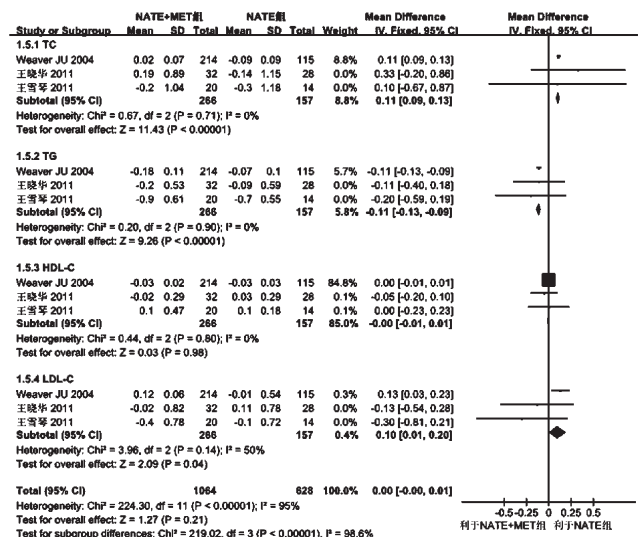


图7 两组患者血脂的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of blood lipid in 2 groups

2.3.6 低血糖反应发生率 4项研究报道了低血糖发生率, 其中试验组525例, 对照组448例^[12, 15-17]。各研究结果间无统计学异质性($P=0.81, I^2=0$), 采用固定效应模型进行分析, 详见图8。Meta分析结果显示, 试验组患者低血糖发生率显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 [OR=2.41, 95% CI (1.66, 3.52), $P<0.000$]。说明NATE+MET较单用NATE增加了低血

糖的发生率。

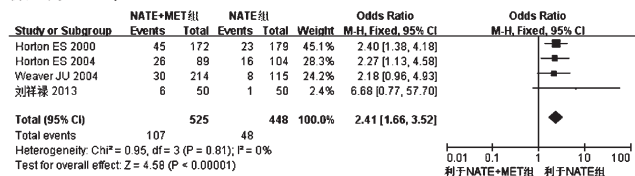


图8 两组患者低血糖发生率的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of hypoglycemia in 2 groups

2.3.7 胃肠道不良反应发生率 3项研究报道了胃肠道反应发生率, 其中试验组311例, 对照组333例^[12, 16-17]。各研究结果间无统计学异质性($P=0.24, I^2=31%$), 采用固定效应模型进行分析, 详见图9。Meta分析结果显示, 试验组患者胃肠道不良反应发生率显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 [OR=2.51, 95% CI (1.55, 4.06), $P<0.000$]。说明NATE+MET较单用NATE增加了胃肠道不良反应发生率。

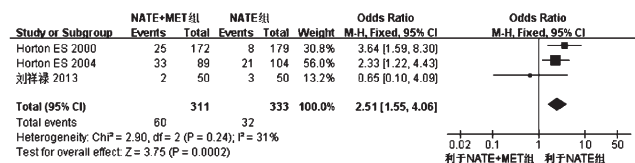


图9 两组患者胃肠道不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 9 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of gastrointestinal discomfort in 2 groups

2.4 发表偏倚分析

由于本研究只纳入了7项RCT, 所以采用失安全系数(Fail-safe number, N_b)法进行发表偏倚分析, N_b 越大, 说明发表偏倚的影响程度较小, 结论越可靠。根据麦幼壮等^[18]计量或计数资料 N_b 的估计方法, 对有统计学意义的7项指标进行 N_b 的计算。当 $P=0.05$ 或 $P=0.01$ 时, 失安全系数可用如下公式进行估计: $N_{b0.05} = (\sum Z/1.64)^2 - k$; $N_{b0.01} = (\sum Z/2.33)^2 - k$, 其中 k 为纳入研究(文献)的个数, Z 为各独立研究的 Z 值。采用统计学软件 SAS 8.0 计算, 结果见表3。由表3可知, 本文无明显发表偏倚。

表3 7个相关指标的计算结果

Tab 3 The calculation results of 7 related index

项目	FPG	2 hPG	TG	TC	LDL-C	低血糖	胃肠道反应
纳入研究个数	3	2	3	3	3	4	3
$N_{b0.05}$	23	21	25	24	25	28	30
$N_{b0.01}$	7	6	11	8	11	13	17

2.5 敏感性分析

由于本Meta分析纳入的研究质量均不高, 多项研究均未说明是否对结果评价者实施盲法, 也未说明具体的隐蔽方法等, 故难以在这些方面进行敏感性分析。为此, 笔者分别对疗程和病程进行了敏感性分析, 发现Meta分析结果均未见变化, 说明本研究结论较为可靠。

3 讨论

NATE是一种新型的餐时血糖调节药, 通过特异性阻滞胰岛B细胞上三磷酸腺苷敏感性钾离子通道, 导致膜去极化, 促使电压依赖钙通道开放, 引起胞浆内钙浓度升高, 从而增加胰岛素释放。MET为双胍类口服降血糖药, 具有多种作用机制,

包括延缓葡萄糖由胃肠道的摄取,通过提高胰岛素的敏感性而增加外周葡萄糖的利用,以及抑制肝、肾过度的糖原异生。

本次系统评价结果显示,与对照组比较,在控制血糖方面,试验组能更有效地降低FPG、2 hPG;在控制血脂方面,试验组能更有效地降低TG,而在降低TC、LDL-C方面,不如对照组;两组在降低HbA_{1c}、血压(SBP、DBP)、HDL-C方面效果相当,差异无统计学意义。文献报道NATE有少量低血糖症状和消化道不适^[19],MET与胰岛素促泌药合用会引起低血糖。服用MET后,患者常出现腹部不适、腹泻等不良反应,减少剂量后可以缓解,但仍有约10%的患者改变剂量也无效^[20],均与本系统评价结果一致。低血糖包括白天低血糖和夜间低血糖,胃肠道反应主要包括腹痛、腹泻和消化不良。Meta分析结果显示,在低血糖和胃肠道不良反应发生率方面,试验组均高于对照组。

有研究报道,NATE与MET合用对体质量没有影响,MET是肥胖和超重患者的首选药物,对于体质量正常的患者同样有效。由于本系统评价纳入的研究均没有说明针对肥胖患者,体质量变化数据也不完整,因此没有对此进行Meta分析。此外,纳入的研究中大部分未说明随机分配的方法、是否分配隐藏、是否实施盲法,导致存在不同程度的偏倚和风险。

综上所述,NATE联合MET治疗T2DM患者,在控制血糖、降低TG方面优于单用NATE,但低血糖和胃肠道不良反应发生率高。由于纳入研究样本量较小、质量不高,此结论仍需更多大样本、多中心、高质量的研究进一步验证。

参考文献

- [1] 杨惠娣,徐彬.2型糖尿病治疗新药:那格列奈[J].世界临床药物,2004,25(9):564.
- [2] Chung KF, Barnes PJ. Cytokines in asthma[J]. *Thorax*, 1999,54(9):825.
- [3] 曹国颖,胡欣,宋友华,等.新型餐时血糖调节剂:那格列奈[J].中国临床药理学杂志,2001,17(3):231.
- [4] Hundal RS, Inzucchi SE. Metformin: new understandings, new uses[J]. *Drugs*, 2003,63(18):1 879.
- [5] Deeks ED, Scott LJ. Pioglitazone/metformin[J]. *Drugs*, 2006,66(14):1 863.
- [6] Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study[J]. *BMJ*, 2000,321(4):405.
- [7] The diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in

insulin-dependent diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 1993,329(5):977.

- [8] 李吉,孙家忠,李广森,等.西格列汀联合二甲双胍治疗2型糖尿病效果的系统评价[J].中国循证医学杂志,2013,13(7):836.
- [9] 李幼平.循证医学[M].2版.北京:高等教育出版社,2009:81.
- [10] 方中良,沈干,胡世莲,等.罗格列酮治疗2型糖尿病伴原发性高血压患者效果的Meta分析[J].中国循证医学杂志,2011,11(9):1 012.
- [11] 刘伟.单用那格列奈与联合使用二甲双胍对初治2型糖尿病的效果分析[J].中国医药导报,2012,9(8):90.
- [12] 刘祥禄.那格列奈联合二甲双胍治疗2型糖尿病效果分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2013,34(10):1 442.
- [13] 王雪琴,苏建彬,陈金锋,等.那格列奈单药或序贯二甲双胍治疗对初诊2型糖尿病患者血糖稳定性的影响[J].中华内分泌代谢杂志,2011,27(7):584.
- [14] 王晓华,王雪琴,陈金锋,等.那格列奈或联用二甲双胍对初诊2型糖尿病血糖波动性的作用[J].江苏医药,2011,37(12):1 437.
- [15] Weaver JU, Robertson D, Atkin SL, et al. Nateglinide alone or with metformin safely improves glycaemia to target in patients up to an age of 84[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2004,6(5):344.
- [16] Horton ES, Cynthia Clinkingbeard, Marjorie Gatlin, et al. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2000,23(11):1 660.
- [17] Horton ES, Foley JE, Shen SJ, et al. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with nateglinide and metformin in treatment-naive patients with type 2 diabetes [J]. *Current Medical Research and Opinion*, 2004,20(6):883.
- [18] 麦劲壮,李河,方积乾,等.Meta分析中失安全系数的估计[J].循证医学,2006,6(15):297.
- [19] Davies M. Nateglinide: better post-prandial glucose control[J]. *Prescriber*, 2002,13(10):17.
- [20] Ginsberg HN. Insulin resistance and cardio vascular disease[J]. *J Clin Invest*, 2000,10(6):453.

(收稿日期:2014-04-01 修回日期:2014-09-18)

《中国药房》杂志——《中国科学引文数据库》(CSCD)来源期刊,欢迎投稿、订阅