

# 瑞格列奈联合二甲双胍对比单用瑞格列奈治疗2型糖尿病疗效和安全性的Meta分析<sup>Δ</sup>

卫晋菲\*, 周 亮#, 王心慧, 张 鑫, 王明媚(解放军总医院第一附属医院药剂药理科, 北京 100048)

中图分类号 R977.9<sup>5</sup>;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)09-1221-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.09.25

**摘要** 目的:系统评价瑞格列奈联合二甲双胍对比单用瑞格列奈治疗2型糖尿病的疗效和安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、EMBASE、Medline、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库等,收集瑞格列奈联合二甲双胍(试验组)对比单用瑞格列奈(对照组)治疗2型糖尿病的随机对照试验(RCT),提取数据和评价质量后,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入7项RCT,合计824例患者。Meta分析结果显示,试验组患者糖化血红蛋白[MD=-0.94,95%CI(-1.05,-0.83), $P<0.000$ ]、空腹血糖[MD=-1.59,95%CI(-1.77,-1.41), $P<0.000$ ]和餐后2h血糖[MD=-0.93,95%CI(-1.48,-0.38), $P<0.000$ ]均显著优于对照组,两组比较差异有统计学意义;试验组患者低血糖发生率[OR=2.40,95%CI(0.89,6.48), $P=0.08$ ]和胃肠道反应发生率[OR=0.77,95%CI(0.40,1.50), $P=0.44$ ]与对照组比较,差异无统计学意义。结论:瑞格列奈联合二甲双胍治疗2型糖尿病的疗效优于单用瑞格列奈,且安全性相当。由于纳入研究数量较少、质量一般,该结论有待大样本、高质量、长疗程的RCT进一步验证。

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

## Meta-analysis on the Efficacy and Safety of Repaglinide Combined with Metformin versus Repaglinide Alone in the Treatment of Type 2 Diabetes

WEI Jin-fei, ZHOU Liang, WANG Xin-hui, ZHANG Xin, WANG Ming-mei (Dept. of Pharmacology, The First Affiliated Hospital, General Hospital of PLA, Beijing 100048, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of repaglinide combined with metformin versus repaglinide alone in treatment of type 2 diabetes and provide evidence-based reference for the clinic. METHODS: PubMed, EMBASE, Medline, Cochrane Library, CJFD, VIP and Wanfang database were retrieved to collect randomized controlled trial (RCT) about repaglinide combined with metformin (trial group) and repaglinide alone (control group) in treatment of type 2 diabetes. Meta-analysis was performed by Rev Man 5.2 software after data extraction and quality evaluation. RESULTS: A total of 7 RCT were included, involving 824 patients. Meta-analysis showed that HbA<sub>1c</sub>[MD=-0.94,95%CI(-1.05,-0.83), $P<0.000$ ], FPG[MD=-1.59,95%CI(-1.77,-1.41), $P<0.000$ ] and 2 h PG[MD=-0.93,95%CI(-1.48,-0.38), $P<0.000$ ] in trial group were significantly better than that of control group, there was significant difference. There were no significant difference in the incidence of hypoglycemia [OR=2.40,95%CI(0.89,6.48), $P=0.08$ ] and gastrointestinal disorders [OR=0.77,95%CI(0.40,1.50), $P=0.44$ ] in trial group. CONCLUSIONS: Repaglinide combined with metformin in treatment of type 2 diabetes is more effective than repaglinide alone with similar safety. Due to the small number and general quality of included studies, it remains to be further verified by large-sample and high-quality RCT.

**KEYWORDS** Repaglinide; Metformin; Type 2 diabetes; Meta-analysis; Randomized controlled trial; Therapeutic efficacy; Safety

- 肝损害临床疗效和安全性分析[J].中国民康医学,2011,23(11):1314.
- [20] 徐宝荣. 双环醇片治疗他汀类降脂药所致肝损害的临床疗效分析[J].首都医药,2012,19(16):42.
- [21] 穆茂,程明亮,祝娟娟,等.双环醇治疗药物性肝病的临床

Δ基金项目:国家科技支撑计划课题(No.2013BAI06B04)

\*药师。研究方向:临床药学。E-mail: weijinfei060@hotmail.com

#通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。电话:010-66867083。E-mail: zhoul304@163.com

研究[J].首都医药,2010,17(12):53.

- [22] 刘佩英.双环醇治疗抗结核药所致肝损害269例临床疗效观察[J].中国社区医师,2011,13(22):67.

- [23] Yu YN, Chen H, Li Y. Effect of bicyclol on cisplatin-induced hepatotoxicity in the hepatocarcinoma 22 tumour-bearing mice[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2009,104(4):300.

(收稿日期:2014-08-06 修回日期:2015-01-29)

(编辑:申琳琳)

2型糖尿病(T2DM)主要是由于胰岛β细胞缺陷和胰岛素依赖性组织对胰岛素生物学效应减弱(胰岛素抵抗)而导致的代谢异常性疾病。瑞格列奈是一种新型的非磺脲类胰岛素促泌剂,刺激胰岛素释放快速而短暂,并能减轻胰岛负荷,延缓β细胞功能的衰竭。二甲双胍主要通过改善胰岛素抵抗来发挥降糖作用。近年来,虽然瑞格列奈与二甲双胍联用的研究越来越多,且均显示出较好的治疗效果,但各个研究较为分散,缺少循证医学证据,参考价值有限。因此,本研究收集国内外瑞格列奈联合二甲双胍对比瑞格列奈单药治疗T2DM的随机对照试验(RCT),对其有效性和安全性进行Meta分析,以为临床治疗提供循证参考。

## 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;语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 纳入2型糖尿病患者,诊断均符合世界卫生组织(WHO)或美国糖尿病学会(ADA)的标准;年龄、性别不限。排除有严重肝肾功能异常患者、严重心脑血管并发症患者以及妊娠、哺乳期妇女等影响结局指标的患者。

1.1.3 干预措施 试验组患者口服瑞格列奈+二甲双胍;对照组患者仅口服瑞格列奈。

1.1.4 结局指标 疗效指标包括:①糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>),②空腹血糖(FPG),③餐后2h血糖(2hPG);安全性指标包括:④低血糖反应发生率,⑤胃肠道反应发生率。

### 1.2 检索策略

计算机检索PubMed(1966.10—2013.10)、Medline(1966.10—2013.10)、EMBASE(1974.10—2013.10)、中文科技期刊数据库(VIP,1989.10—2013.10)、中国期刊全文数据库(CNKI,1994.10—2013.10)、Cochrane图书馆(2013年第3期)、万方数据库(1988.10—2013.10)。中文检索词包括“瑞格列奈”“诺和龙”“二甲双胍”“格华止”“2型糖尿病”“随机”“对照”等;英文检索词包括“Repaglinide”“Metformin”“Prandin”“Type 2 diabetes”“Randomized controlled trial”等。

### 1.3 质量评价与数据提取

通过阅读文献题目和摘要对文献进行初筛,排除不符合纳入标准的文献;阅读全文,对可能纳入的文献进行复筛;制作Excel表格,对符合纳入标准的文献进行相关结局指标的提取。按照Cochrane系统评价员手册5.1.0中RCT质量评价的方法,对纳入的文献进行方法学质量评价,包括随机方法、分配隐藏情况、患者和医师实施盲法的情况、结果评价的情况、结局数据的完整情况、选择性报道、其他偏倚来源等。对纳入文献作出低度偏倚、高度偏倚和缺乏相关信息或偏倚情况不确定的判断。由两位评价者独立进行方法学质量评价,如遇分歧,由第三方协助解决,直到意见统一。

### 1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.2统计软件对纳入文献的数据进行统计学分析。连续性资料采用均数差(MD),二分类变量采用比值比(OR),区间估计用95%CI表示。各研究结果间的异质性采用 $\chi^2$ 检验,检验标准设定为 $\alpha=0.1$ 。当 $P \geq 0.1, I^2 < 50\%$ 时,表明各研究结果间不存在统计学异质性,采用固定效应模型进行Meta分析;当 $P < 0.1, I^2 \geq 50\%$ 时,表明各研究结果间存在统计学异质性,则根据异质性来源进行亚组分析或采用随机效应模型进行Meta分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

根据检索策略检索出1390篇文献,去重后获得874篇,初筛后获得471篇,通过全文复筛排除不符合纳入标准的文献后获得10篇,最终纳入7项研究<sup>[1-7]</sup>。其中,英文3项<sup>[1-3]</sup>,中文4项<sup>[4-7]</sup>。

### 2.2 纳入研究的基本信息和质量评价结果

根据纳入标准,最终筛选出7项研究,基本信息详见表1。根据Cochrane系统评价员手册5.1.0的质量评价标准,对纳入的研究进行方法学质量评价。纳入的7项研究均提及“随机”,1项研究采用密封随机编码<sup>[3]</sup>,1项研究采用入院时间随机<sup>[6]</sup>,其余5项研究的随机方法均不清楚<sup>[1-2,4-5,7]</sup>。3项研究为多中心的研究<sup>[1-3]</sup>,3项研究对患者和医师实施双盲法<sup>[1-3]</sup>,2项研究提及分配隐藏方案<sup>[1,3]</sup>,7项研究结局数据均完整报道<sup>[1-7]</sup>。7项研究中,试验组和对照组患者在年龄、性别等方面不存在显著性差异,因此基线具有可比性,结果见表2。

表1 纳入研究的基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	组别	n	男性/女性,例	年龄,岁	干预措施	疗程,周	结局指标
Moses R(1999) <sup>[1]</sup>	试验组	27	33/32	40~75	瑞格列奈0.5~4.0 mg,tid+二甲双胍0.5 g,tid	12	①②④⑤
	对照组	28			瑞格列奈0.5~4.0 mg,tid		
Reboussin DM(2004) <sup>[2]</sup>	试验组	41		30~75	瑞格列奈2.0~4.0 mg,tid+二甲双胍0.5~4.0 g,tid	16	①②④
	对照组	42			瑞格列奈2.0~4.0 mg,tid		
Wang W(2011) <sup>[3]</sup>	试验组	214	313/119	18~75	瑞格列奈1.0~4.0 mg,tid+二甲双胍0.5 g,tid	16	①②③⑤
	对照组	218			瑞格列奈1.0~4.0 mg,tid		
张秉涛(2008) <sup>[4]</sup>	试验组	26		30~65	瑞格列奈0.5~2.0 mg,tid+二甲双胍0.25~0.5 g,tid	12	②③
	对照组	28			瑞格列奈0.5~2.0 mg,tid		
查宝艳(2011) <sup>[5]</sup>	试验组	20	23/17	30~70	瑞格列奈0.5~1.0 mg,tid+二甲双胍0.25~0.5 g,tid	8	①②③
	对照组	20			瑞格列奈0.5~1.0 mg,tid		④⑤
柯晓燕(2012) <sup>[6]</sup>	试验组	50	48/52	30~65	瑞格列奈1.0 mg,tid+二甲双胍0.5 g,tid	12	①②
	对照组	50			瑞格列奈1.0 mg,tid		
白玫(2012) <sup>[7]</sup>	试验组	30			瑞格列奈0.5~1.0 mg,tid+二甲双胍0.25~0.5 g,tid	8	①②③
	对照组	30			瑞格列奈0.5~1.0 mg,tid		

### 2.3 Meta分析结果

2.3.1 HbA<sub>1c</sub> 6项研究报道了HbA<sub>1c</sub>,合计患者770例,其中试验组382例,对照组388例<sup>[1-3,5-7]</sup>。各研究结果间有统计学异

质性( $P=0.01, I^2=32\%$ ),按不同人种进行亚组分析,Meta分析结果见图1。由图1可见,无论是白种人还是黄种人,试验组在降低HbA<sub>1c</sub>水平方面显著优于对照组,两组比较差异有统计

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	随机方法	是否分配隐藏	对患者和医生是否实施盲法	对结果评价是否实施盲法	结局数据是否完整	是否选择报道	其他偏倚来源
Moses R (1999) <sup>[1]</sup>	不清楚	是	是	无法确定	是	不清楚	无
Reboussin DM (2004) <sup>[2]</sup>	不清楚	不清楚	是	无法确定	是	不清楚	无
Wang W (2011) <sup>[3]</sup>	密封随机化编码系统	是	是	无法确定	是	不清楚	无
张秉涛 (2008) <sup>[4]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	无法确定	是	不清楚	不清楚
查宝艳 (2011) <sup>[5]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	无法确定	是	不清楚	不清楚
柯晓燕 (2012) <sup>[6]</sup>	按入院时间随机	不清楚	不清楚	无法确定	是	不清楚	不清楚
白 玫 (2012) <sup>[7]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	无法确定	是	不清楚	不清楚

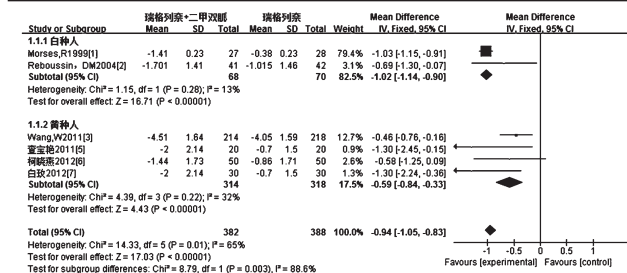


图1 两组患者HbA<sub>1c</sub>的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of HbA<sub>1c</sub> in 2 groups

学意义[MD=-0.94, 95%CI(-1.05, -0.83), P<0.000]。

2.3.2 FPG 7项研究报道了FPG, 合计824例患者, 其中试验组408例, 对照组416例<sup>[1-7]</sup>。各研究结果间无统计学异质性(P=0.21, I<sup>2</sup>=29%), 采用固定效应模型进行分析, Meta分析结果见图2。由图2可见, 试验组在降低FPG水平方面显著优于对照组, 两组比较差异有统计学意义[MD=-1.59, 95%CI(-1.77, -1.41), P<0.000]。

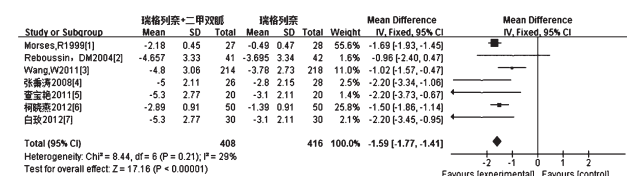


图2 两组患者FPG的Meta分析森林图

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

2.3.3 2h PG 4项研究报道了2h PG, 合计586例患者, 其中试验组290例, 对照组296例<sup>[3-5, 7]</sup>。各研究结果间无统计学异质性(P=0.18, I<sup>2</sup>=39%), 采用固定效应模型进行分析, Meta分析结果见图3。由图3可见, 试验组在降低2h PG水平方面显著优于对照组, 两组比较差异有统计学意义[MD=-0.93, 95%CI(-1.48, -0.38), P<0.000]。

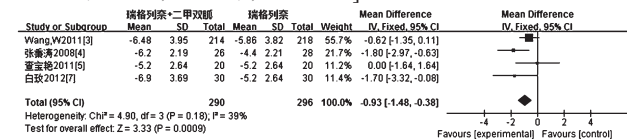


图3 两组患者2h PG的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of 2h PG in 2 groups

2.3.4 低血糖反应发生率 3项研究报道了低血糖反应发生率, 合计178例患者, 其中试验组88例, 对照组90例<sup>[1, 2, 5]</sup>。各研究结果间无统计学异质性(P=0.36, I<sup>2</sup>=3%), 采用固定效应模型进行分析, Meta分析结果见图4。由图4可见, 试验组患者低血糖反应发生率与对照组比较, 差异无统计学意义[OR=2.40, 95%CI(0.89, 6.48), P=0.08]。

2.3.5 胃肠道反应发生率 3项研究报道了胃肠道反应发生

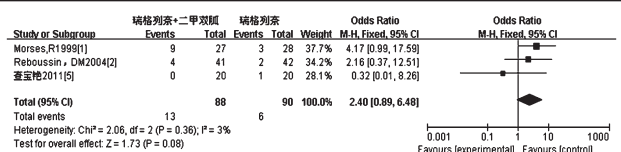


图4 两组患者低血糖反应发生率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of hypoglycemia in 2 groups

率, 合计527例患者, 其中试验组261例, 对照组266例<sup>[1, 3, 5]</sup>。各研究结果间无统计学异质性(P=0.13, I<sup>2</sup>=50%), 采用固定效应模型进行分析, Meta分析结果见图5。由图5可见, 试验组患者胃肠道反应发生率与对照组比较, 差异无统计学意义[OR=0.77, 95%CI(0.40, 1.50), P=0.44]。

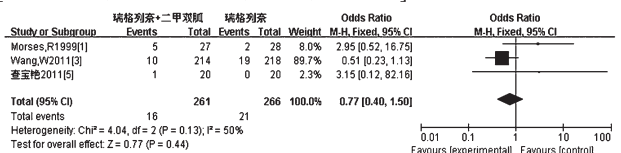


图5 两组患者胃肠道反应发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of gastrointestinal discomfort in 2 groups

## 2.4 敏感性分析

本研究采用逐一排除研究、重新作Meta分析的方法进行敏感性分析。结果发现, 纳入的任意一项研究均没有使Meta分析合并结果方向发生改变, 提示本次Meta分析的结果稳定。

## 2.5 发表偏倚分析

采用失安全系数法(N<sub>s</sub>)对FPG进行发表偏倚分析。当P=0.05或P=0.01时, 以下述公式进行估计: N<sub>iso.05</sub>=(ΣZ/1.64)²-2k; N<sub>iso.01</sub>=(ΣZ/2.33)²-2k, 其中k为纳入研究(文献)的个数, Z为各独立研究的Z值; N<sub>s</sub>较大, 表明发表偏倚的影响程度越小。通过统计学软件SAS 8.1计算得N<sub>iso.05</sub>=409.02, N<sub>iso.01</sub>=199.10, 说明本研究结论较为可靠。

## 3 讨论

本次Meta分析结果显示, 瑞格列奈联合二甲双胍较瑞格列奈单药治疗2型糖尿病的降糖作用更加显著。瑞格列奈是餐时血糖调节剂, 既可以恢复胰岛素早期分泌相以降低餐时高血糖, 又可降低游离脂肪酸(FFA)<sup>[8]</sup>。二甲双胍的主要作用机制为抑制肝糖输出, 减少胰岛素抵抗, 降低FPG<sup>[9]</sup>, 且不增加患者的体质量<sup>[10]</sup>。二者联合使用可以产生互补作用, 增强胰岛素的敏感性, 从而更有效地控制血糖。临床研究证明, 瑞格列奈和二甲双胍联合的协同作用好<sup>[11-14]</sup>。因此, 随着疾病的发展, β细胞功能减退逐渐加重时, 如果单一用药不能很好地控制血糖, 则有必要考虑二者联合使用。

在安全性方面, 本次Meta分析结果显示, 两组患者发生胃

肠道反应风险的差异无统计学意义,且瑞格列奈联合二甲双胍组的胃肠道不良反应发生率(6.13%)略低于瑞格列奈单药组(7.89%)。由于糖尿病患者本身除了药物治疗,平时也需要饮食控制,如果再有胃肠道方面的不适,会降低患者的生活质量。因此,对于用药后胃肠道反应比较大的患者,可以考虑联合用药来缓解胃肠道方面的不适,提高生活质量。在低血糖反应方面,本次Meta分析结果也表明,两组患者低血糖反应发生率比较差异无统计学意义。说明两药联用在降低血糖方面既具有协同作用,又不会增加低血糖反应的发生风险。此外,有研究表明,糖尿病若不及时得到控制和治疗,会引发心脑血管疾病、周围神经病变等大量并发症<sup>[5]</sup>。1项长达9年的随访研究结果表明,在使用各种药物治疗糖尿病的患者中,心血管疾病死亡率<2%的糖尿病治疗药物仅有二甲双胍和瑞格列奈<sup>[6]</sup>。可见,瑞格列奈和二甲双胍联用,可以降低糖尿病患者心血管风险的发生。

异质性分析结果表明,HbA<sub>1c</sub>指标的各项研究间存在统计学异质性,故根据人种不同亚组进行Meta分析。分组后各研究间的异质性下降到可接受的范围内( $\alpha>0.1$ )。Meta分析结果显示,无论人种如何,联合用药组降低HbA<sub>1c</sub>的效果均优于瑞格列奈单药组。

本次系统评价的局限性包括:(1)符合纳入标准的同类研究较少,随机方法大多不明确。(2)本次研究多中心的试验不多(2篇),且多数研究的样本量不大(40~100例)。上述两种情况均会导致选择性偏倚的发生。因为样本量越大,样本值越接近总体值,可比性越好,在防止选择性偏倚方面亦越好<sup>[7]</sup>。(3)此次纳入研究观察的疗程较短(8~16周),长期用药可能导致的肝、肾功能损害等不良反应指标难以被观察到。

综上所述,瑞格列奈联合二甲双胍治疗2型糖尿病的疗效优于瑞格列奈,且安全性相当。但由于纳入研究数量较少、质量一般,该结论有待大样本、高质量、长疗程的RCT进一步验证。

## 参考文献

[1] Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, *et al*. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 1999,22(1):119.

[2] Reboussin DM, Goff DC, Lipkin EW, *et al*. The combination and nutritional treatment of late-onset diabetes mellitus(CONTROL DM) trial results[J]. *Diabet Med*, 2004, 21(10):1 082.

[3] Wang W, Bu R, Su Q, *et al*. Randomized study of repaglinide alone and in combination with metformin in Chinese subjects with type 2 diabetes naive to oral antidiabetic therapy [J]. *Pharmacother*,2011,12(18):2 791.

[4] 张秉涛,尹士男.瑞格列奈与二甲双胍对初诊2型糖尿病

氧化应激反应的影响[J].中国医刊,2008,43(11):36.

[5] 查宝艳,尹玉磊,薛长春.瑞格列奈与二甲双胍治疗2型糖尿病临床疗效探讨[J].现代中西医结合杂志,2011,20(35):4 498.

[6] 柯晓燕,何小杰,张妍,等.二甲双胍对初诊2型糖尿病患者颈动脉内膜中层厚度的影响及机制探讨[J].医学信息,2012,25(2):122.

[7] 白玫.瑞格列奈与二甲双胍治疗2型糖尿病临床疗效分析[J].内蒙古中医药,2012,31(22):33.

[8] 吴万龄.快速胰岛素促分泌剂降糖作用的评价[J].国外医学内分泌学分册,2002,22(3):153.

[9] Bailey CJ, Turner RC. Metformin[J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(9):574.

[10] UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes[J]. *Lancet*, 1998, 352(9 131):854.

[11] 杨文英.二甲双胍联合早相胰岛素促分泌剂的理论基础及临床证据[J].中国糖尿病杂志,2012,20(11):877.

[12] 冉兴无.餐时调节剂:瑞格列奈[J].国外医学内分泌学分册,2000,20(5),225.

[13] Sebastien C, Mirjam JK, Leopold F, *et al*. Impact of orlistat initiation on cardiovascular treatment use: a 6-year population-based cohort study[J]. *Eur J Preven Cardiol*, 2012,19(3):484.

[14] Suyog SJ, Sunita JR, Jaiprakash BR, *et al*. Evaluation of efficacy and safety of orlistat in obese patients[J]. *Indian J Endocrinol Metab*,2011,15(2):99.

[15] Ryden L, Standl E, Bartnik M, *et al*. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The task force on diabetes and cardiovascular diseases of the european society of cardiology (ESC) and of the European association for the study of diabetes (EASD)[J]. *Eur Heart J*,2007,28(1):88.

[16] Schramm TK, Gislason GH, Køber L, *et al*. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people [J]. *Circulation*,2008,117(15):1 945.

[17] 魏强,彭国辉.单个大样本随机对照试验与小样本随机对照试验Meta分析的比较[J].中国循证医学,2002,2(2):104.

(收稿日期:2014-08-28 修回日期:2015-01-21)

(编辑:申琳琳)