

2016 年度重庆市出版专项资金资助项目

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.29.021

## Ipragliflozin 治疗 2 型糖尿病的 Meta 分析

董丽梅<sup>1,2</sup>, 罗宏丽<sup>1</sup>, 杨婷<sup>2</sup>, 王国俊<sup>1,2△</sup>

(1. 西南医科大学附属医院药学部, 四川泸州 646000; 2. 西南医科大学药学院, 四川泸州 646000)

**[摘要]** **目的** 评价不同剂量 Ipragliflozin 治疗 2 型糖尿病的有效性和安全性。**方法** 计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase、Medline 数据库, 中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang)、中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM), 筛选 Ipragliflozin 治疗 2 型糖尿病的随机对照试验(RCT), 由两名研究者独立提取资料进行质量评价后, 采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 10 篇 RCT 研究, 1 928 例患者。Meta 分析结果显示: 不同剂量 Ipragliflozin 降低糖化血红蛋白(HbA1c)[12.5 mg/d: MD = -0.46, 95% CI (-0.69, -0.23); 25 mg/d: MD = -0.97, 95% CI (-1.00, -0.94); 50 mg/d: MD = -0.94, 95% CI (-1.20, -0.69); 100 mg/d: MD = -0.93, 95% CI (-1.72, -0.15); 150 mg/d: MD = -0.57, 95% CI (-0.89, -0.26); 200 mg/d: MD = -0.74, 95% CI (-1.14, -0.34); 300 mg/d: MD = -0.64, 95% CI (-0.86, -0.43)], 空腹血糖(FPG)[12.5 mg/d: MD = -1.52, 95% CI (-1.58, -1.47); 25 mg/d: MD = -1.98, 95% CI (-2.04, -1.93); 50 mg/d: MD = -2.53, 95% CI (-2.59, -2.48); 100 mg/d: MD = -3.27, 95% CI (-3.32, -3.21); 150 mg/d: MD = -1.29, 95% CI (-1.90, -0.68); 200 mg/d: MD = -3.34, 95% CI (-4.78, -1.90); 300 mg/d: MD = -1.73, 95% CI (-2.28, -1.18)] 和体质量[12.5 mg/d: MD = -0.92, 95% CI (-1.36, -0.47); 25 mg/d: MD = -1.30, 95% CI (-1.81, -0.79); 50 mg/d: MD = -1.58, 95% CI (-1.80, -1.35); 100 mg/d: MD = -1.31, 95% CI (-1.65, -0.97); 150 mg/d: MD = -1.51, 95% CI (-2.42, -0.60); 300 mg/d: MD = -1.73, 95% CI (-2.63, -0.83)] 的疗效均明显优于安慰剂组, 其中 50、100 mg/d 剂量效果更明显; 而总不良反应、低血糖事件、尿路感染和生殖器感染的发生率不同 Ipragliflozin 剂量组与安慰剂组比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 但 50 mg/d 较 100 mg/d 更安全(RR: 1.02 vs. 2.18, 1.83 vs. 2.88, 1.01 vs. 1.72, 1.85 vs. 2.98)。**结论** 与安慰剂相比, Ipragliflozin 可有效控制 2 型糖尿病患者 HbA1c、FPG 和体质量, 且安全性较好, 综合有效性和安全性 50 mg/d 可能为优选剂量。

**[关键词]** 糖尿病, 2 型; Ipragliflozin; 疗效; 安全性; Meta 分析**[中图法分类号]** R969.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)29-4101-07

## Ipragliflozin in the treatment of type 2 diabetes: a Meta analysis

Dong Limei<sup>1,2</sup>, Luo Hongli<sup>1</sup>, Yang Ting<sup>2</sup>, Wang Guojun<sup>1,2△</sup>

(1. Department of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China;

2. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the efficacy and safety of different doses of Ipragliflozin in the treatment of type 2 diabetes patients. **Methods** The randomized controlled trials (RCTs) about Ipragliflozin in treatment of type 2 diabetes patients were retrieved from the databases, including Cochrane Library, PubMed, Embase, Medline, CNKI, Wangfang, VIP and CBM. The data were extracted and evaluated by two researchers independently, and the Meta-analysis was performed via RevMan5.2. **Results** A total of 10 RCTs involving 1 928 patients were included. The results of Meta-analysis showed that glycosylated hemoglobin (HbA1c)[12.5 mg/d: MD = -0.46, 95% CI (-0.69, -0.23); 25 mg/d: MD = -0.97, 95% CI (-1.00, -0.94); 50 mg/d: MD = -0.94, 95% CI (-1.20, -0.69); 100 mg/d: MD = -0.93, 95% CI (-1.72, -0.15); 150 mg/d: MD = -0.57, 95% CI (-0.89, -0.26); 200 mg/d: MD = -0.74, 95% CI (-1.14, -0.34); 300 mg/d: MD = -0.64, 95% CI (-0.86, -0.43)], fasting blood glucose (FPG)[12.5 mg/d: MD = -1.52, 95% CI (-1.58, -1.47); 25 mg/d: MD = -1.98, 95% CI (-2.04, -1.93); 50 mg/d: MD = -2.53, 95% CI (-2.59, -2.48); 100 mg/d: MD = -3.27, 95% CI (-3.32, -3.21); 150 mg/d: MD = -1.29, 95% CI (-1.90, -0.68); 200 mg/d: MD = -3.34, 95% CI (-4.78, -1.90); 300 mg/d: MD = -1.73, 95% CI (-2.28, -1.18)] and body weight [12.5 mg/d: MD = -0.92, 95% CI (-1.36, -0.47); 25 mg/d: MD = -1.30, 95% CI (-1.81, -0.79); 50 mg/d: MD = -1.58, 95% CI (-1.80, -1.35); 100 mg/d: MD = -1.31, 95% CI (-1.65, -0.97); 150 mg/d: MD = -1.51, 95% CI (-2.42, -0.60); 300 mg/d: MD = -1.73, 95% CI (-2.63, -0.83)] were significantly reduced in the different doses of Ipragliflozin group than that in the placebo group, and the dose of 50 mg/d and 100 mg/d were better. There was no significant difference in the incidence rate of the overall adverse reaction, hypoglycemic events, urinary tract infection and genital infection between the different doses of Ipragliflozin group and the placebo group ( $P > 0.05$ ), but data showed that dose of 50 mg/d was more security than 100 mg/d (RR: 1.02 vs. 2.18, 1.83 vs. 2.88, 1.01 vs. 1.72, 1.85 vs. 2.98). **Conclusion** Ipragliflozin is effective and safe for the patients with type 2 diabetes, which could effectively control the patients' HbA1c, FPG and body weight, and 50 mg/d may be the best dose.

**[Key words]** type 2, diabetes mellitus; Ipragliflozin; efficacy; safety; Meta-analysis

2 型糖尿病的发病率逐年升高,已成为全球性健康问题。目前治疗 2 型糖尿病的药物很多,但存在许多药物相关的不良反应,如体质量增加、低血糖等。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂通过抑制葡萄糖在肾脏近曲小管的重吸收从而促进尿糖排出,是一类新型的具有独特作用机制的抗糖尿病药物<sup>[1]</sup>。Ipragliflozin 是一种新型、强效、高选择性的 SGLT2 抑制剂,由日本 Astellas 和 Kotobuki 公司研发并于 2014 年 1 月在日本获得新药批准,是日本首个获批的 SGLT2 抑制剂类药物。近年来多项临床试验表明,Ipragliflozin 不论是单独使用还是与其他降糖药联合应用,均能降低糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)和体质量。同时,因其不依赖胰岛素分泌的作用机制,发生低血糖的风险较低,患者安全性和耐受性较好,在临床上具有良好的使用前景。现有研究报道涉及该药的多种临床给药剂量(12.5、25、50、100、150、200、300 mg/d),因此有必要评估不同给药剂量的有效性及安全性,从而为临床用药提供参考。本研究采用系统评价的方法对国内外使用 Ipragliflozin 治疗 2 型糖尿病的随机对照试验(RCT)根据不同给药剂量进行亚组分析,以筛选出临床优选的给药剂量,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 检索策略** 计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase、Medline、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang)、中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)8 个国内外数据库,检索时间从建库至 2016 年 2 月。中文检索词:“伊格列净”“2 型糖尿病”“随机对照试验”。英文检索词:“Ipragliflozin”“Suglat”“ASP1941”“type 2 diabetes”“T2DM”“randomized controlled trial”“RCT”。检索策略采用主题词与自由词相结合的方式,并辅以手工检索会议资料及追溯参考文献。

### 1.2 纳入排除标准

**1.2.1 纳入标准** (1)研究类型:RCT,文种限中文和英文。(2)研究对象:纳入 2 型糖尿病成年患者,年龄大于 18 岁,诊断标准符合世界卫生组织(WHO)或美国糖尿病协会(ADA)的标准,病程、种族、国籍及性别不限;排除伴有其他严重慢性疾病、精神疾病者,心、肝、肾功能不全者,妊娠及哺乳期妇女。(3)干预措施:试验组给予 Ipragliflozin 治疗,对照组给予安慰剂或其他口服降糖药治疗,合并用药、给药剂量和疗程均不限。(4)结局指标:①有效性(HbA1c、FPG);②体质量;③安全性(总不良反应、低血糖事件、尿路感染、生殖器感染)。

**1.2.2 排除标准** (1)重复发表的文献;(2)动物实验研究;(3)非 RCT 研究。

**1.3 文献筛选和资料提取** 由两名研究人员根据预先制订的纳入排除标准独立进行文献筛选和资料提取。提取资料包括两组患者的基线情况、病例数、病程、干预措施、疗程、结局指标、反映文献质量的指标等。对于不同单位的结局指标,应换算为相同单位。如遇分歧,与第 3 位评价者讨论。

**1.4 文献质量评价** 根据 Cochrane 系统评价员手册推荐的偏倚风险评估表对纳入文献进行质量评价<sup>[2]</sup>,包括:随机分配方法是否正确;是否进行分配隐藏;是否采用盲法;结果数据是否完整;有无失访或退出发生,若有退出或失访是否采用意向性治疗(intention-to-treat,ITT)分析。

**1.5 统计学处理** 采用 Cochrane 协作网提供的系统评价软件 RevMan 5.2 对纳入研究的结果进行 Meta 分析。连续性变量结果采用均数差(MD)作为效应量,非连续性变量结果采用相对危险度(RR)作为效应量,区间估计均采用 95% 置信区间(95%CI)表示。采用  $\chi^2$  检验对纳入研究进行异质性检验,并根据  $I^2$  值判定异质性大小,若  $I^2 < 50\%$ ,提示各研究间无异质性,采用固定效应模型进行分析;若  $I^2 \geq 50\%$ ,应先分析导致异质性的原因,如设计方案、测量方法、用法用量、基线值、干预措施、疗程等因素是否相同,并对可能引起异质性的因素进行亚组分析,若采用亚组分析后仍存在异质性,则采用随机效应模型进行分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 文献检索结果** 按照检索策略共检索到相关文献 195 篇,应用 Endnote 软件去重后余 96 篇。通过阅读题目、摘要及全文后纳入 10 篇 RCT 研究<sup>[3-12]</sup>,共计患者 1 928 例,发表语种均为英文。文献检索及筛选流程图见图 1,纳入文献的基本特征见表 1。

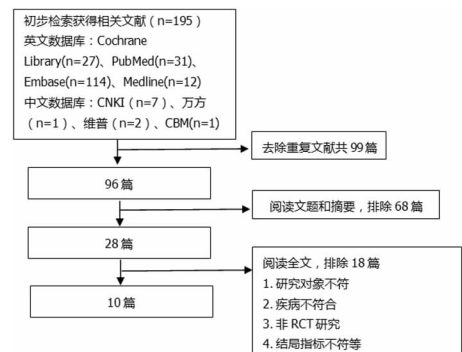


图 1 文献检索及筛选流程图

**2.2 纳入文献的质量评价** 各文献的质量评价结果见表 2。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入文献	组别	n	病程 (年)	体质量 (kg)	年龄 (岁)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	FPG (mmol/L)	HbA1c (%)	干预措施	疗程 (周)
Fonseca 2013 <sup>[3]</sup>	T1	70	4.1	86.0	53.9	31.0	9.1	8.0	Ipragliflozin 12.5 mg	12
	T2	67	4.6	90.7	52.6	32.2	9.3	8.1	Ipragliflozin 50 mg	12
	T3	68	5.1	83.3	54.2	30.9	9.2	7.8	Ipragliflozin 150 mg	12
	T4	68	4.5	86.7	54.2	30.7	8.9	7.9	Ipragliflozin 300 mg	12
	C1	69	4.6	81.8	53.4	30.9	9.0	7.8	安慰剂	12
	C2	69	4.1	84.1	53.1	29.8	9.4	8.0	二甲双胍	12
Kadokura 2014 <sup>[4]</sup>	T1	10	4.0	68.4	59.3	25.1	9.6	8.9	Ipragliflozin 50 mg	2
	T2	10	3.0	75.1	57.0	26.8	9.2	8.2	Ipragliflozin 100 mg	2
	C	10	7.0	66.7	60.0	26.2	9.9	8.4	安慰剂	2

续表 1 纳入研究的基本特征

纳入文献	组别	n	病程 (年)	体质量 (kg)	年龄 (岁)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	FPG (mmol/L)	HbA1c (%)	干预措施	疗程 (周)
Kashiwagi 2014 <sup>[5]</sup>	T1	73	6.3	67.4	55.3	25.6	10.3	8.4	Ipragliflozin 12.5 mg	12
	T2	74	6.4	69.0	57.0	26.2	9.9	8.3	Ipragliflozin 25 mg	12
	T3	72	6.6	67.8	55.9	25.8	9.6	8.3	Ipragliflozin 50 mg	12
	T4	72	7.8	68.3	56.0	25.9	9.9	8.3	Ipragliflozin 100 mg	12
	C	69	6.3	66.6	55.2	25.1	10.4	8.4	安慰剂	12
Kashiwagi (BRIGHTEN) 2015 <sup>[6]</sup>	T	62	7.5	65.5	60.6	25.3	9.8	8.4	Ipragliflozin 50 mg	16
	C	67	5.9	69.6	58.3	25.6	9.7	8.3	安慰剂	16
Kashiwagi (ILLUMINATE) 2015 <sup>[7]</sup>	T	112	7.5	\	56.2	26.0	8.9	8.3	Ipragliflozin 50 mg+二甲双胍	24
	C	56	8.1	\	57.7	25.5	9.7	8.4	安慰剂+二甲双胍	24
Kashiwagi (SPOTLIGHT) 2015 <sup>[8]</sup>	T	97	6.3	73.0	56.2	27.1	9.6	8.2	Ipragliflozin 50 mg+吡格列酮	24
	C	54	7.7	72.8	56.1	27.1	9.4	8.4	安慰剂+吡格列酮	24
Kashiwagi (EMIT) 2015 <sup>[9]</sup>	T	165	10.3	68.8	59.6	25.8	10.0	8.4	Ipragliflozin 50 mg+磺酰脲类	24
	C	75	10.8	64.0	59.8	24.2	9.8	8.3	安慰剂+磺酰脲类	24
Schwartz 2011 <sup>[10]</sup>	T1	12	\	85.1	57.7	30.6	\	\	Ipragliflozin 50 mg	4
	T2	12	\	93.8	57.3	34.1	\	\	Ipragliflozin 100 mg	4
	T3	12	\	87.7	59.8	32.5	\	\	Ipragliflozin 200 mg	4
	T4	12	\	87.7	56.8	32.9	\	\	Ipragliflozin 300 mg	4
	C	13	\	89.3	53.3	32.4	\	\	安慰剂	4
Veltkamp 2012 <sup>[11]</sup>	T	18	\	92.0	58.9	31.1	\	\	Ipragliflozin 300 mg+二甲双胍	2
	C	18	\	93.7	55.8	31.1	\	\	安慰剂+二甲双胍	2
Wilding 2013 <sup>[12]</sup>	T1	69	6.8	89.5	56.6	31.9	8.8	7.8	Ipragliflozin 12.5 mg+二甲双胍	12
	T2	68	6.0	86.7	58.6	31.1	8.5	7.8	Ipragliflozin 50 mg+二甲双胍	12
	T3	67	5.7	89.3	58.1	31.8	8.4	7.7	Ipragliflozin 150 mg+二甲双胍	12
	T4	72	5.5	89.3	56.6	31.8	8.7	7.9	Ipragliflozin 300 mg+二甲双胍	12
	C	66	5.7	89.0	57.3	32.0	8.6	7.7	安慰剂+二甲双胍	12

表 2 纳入文献的质量评价

纳入文献	随机方法	分配隐藏	盲法	ITT	数据完整	选择性报告	失访/退出
Fonseca 2013 <sup>[3]</sup>	是	是	双盲	是	是	否	是
Kadokura 2014 <sup>[4]</sup>	不清楚	是	双盲	是	是	否	是
Kashiwagi 2014 <sup>[5]</sup>	是	是	双盲	是	是	否	是
Kashiwagi (BRIGHTEN) 2015 <sup>[6]</sup>	是	是	双盲	是	是	否	是
Kashiwagi (ILLUMINATE) 2015 <sup>[7]</sup>	是	是	双盲	是	是	否	是
Kashiwagi (SPOTLIGHT) 2015 <sup>[8]</sup>	是	是	双盲	是	是	否	是
Kashiwagi (EMIT) 2015 <sup>[9]</sup>	是	是	双盲	是	是	否	是
Schwartz 2011 <sup>[10]</sup>	不清楚	不清楚	双盲	是	是	否	是
Veltkamp 2012 <sup>[11]</sup>	不清楚	不清楚	双盲	是	是	否	是
Wilding 2013 <sup>[12]</sup>	是	是	双盲	是	是	否	是

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 HbA1c 有 8 项研究<sup>[3,5-10,12]</sup>报道了 HbA1c 的变化情况,但各研究给药剂量不完全相同,根据给药剂量进行亚组分析,结果显示:Ipragliflozin 12.5、25、50、100、150、200、300 mg/d 7 个剂量组降低 2 型糖尿病患者 HbA1c 水平的疗效均优于安慰剂组,其差异有统计学意义[12.5 mg/d: MD = -0.46, 95% CI (-0.69, -0.23), P < 0.000 1, I<sup>2</sup> = 80%; 25 mg/d: MD = -0.97, 95% CI (-1.00, -0.94), P < 0.000 01; 50 mg/d: MD = -0.94, 95% CI (-1.20, -0.69), P <

0.000 01, I<sup>2</sup> = 93%; 100 mg/d: MD = -0.93, 95% CI (-1.72, -0.15), P = 0.02, I<sup>2</sup> = 94%; 150 mg/d: MD = -0.57, 95% CI (-0.89, -0.26), P = 0.000 3, I<sup>2</sup> = 67%; 200 mg/d: MD = -0.74, 95% CI (-1.14, -0.34), P = 0.000 3; 300 mg/d: MD = -0.64, 95% CI (-0.86, -0.43), P < 0.000 01, I<sup>2</sup> = 40%],见图 2。但该效应并未随药物剂量的增加而增大,其中 25、50 和 100 mg/d 3 个剂量组降低 HbA1c 明显,而 150、200、300 mg/d 剂量组改善 HbA1c 效应降低,25 mg/d 仅纳入 1 项研究。

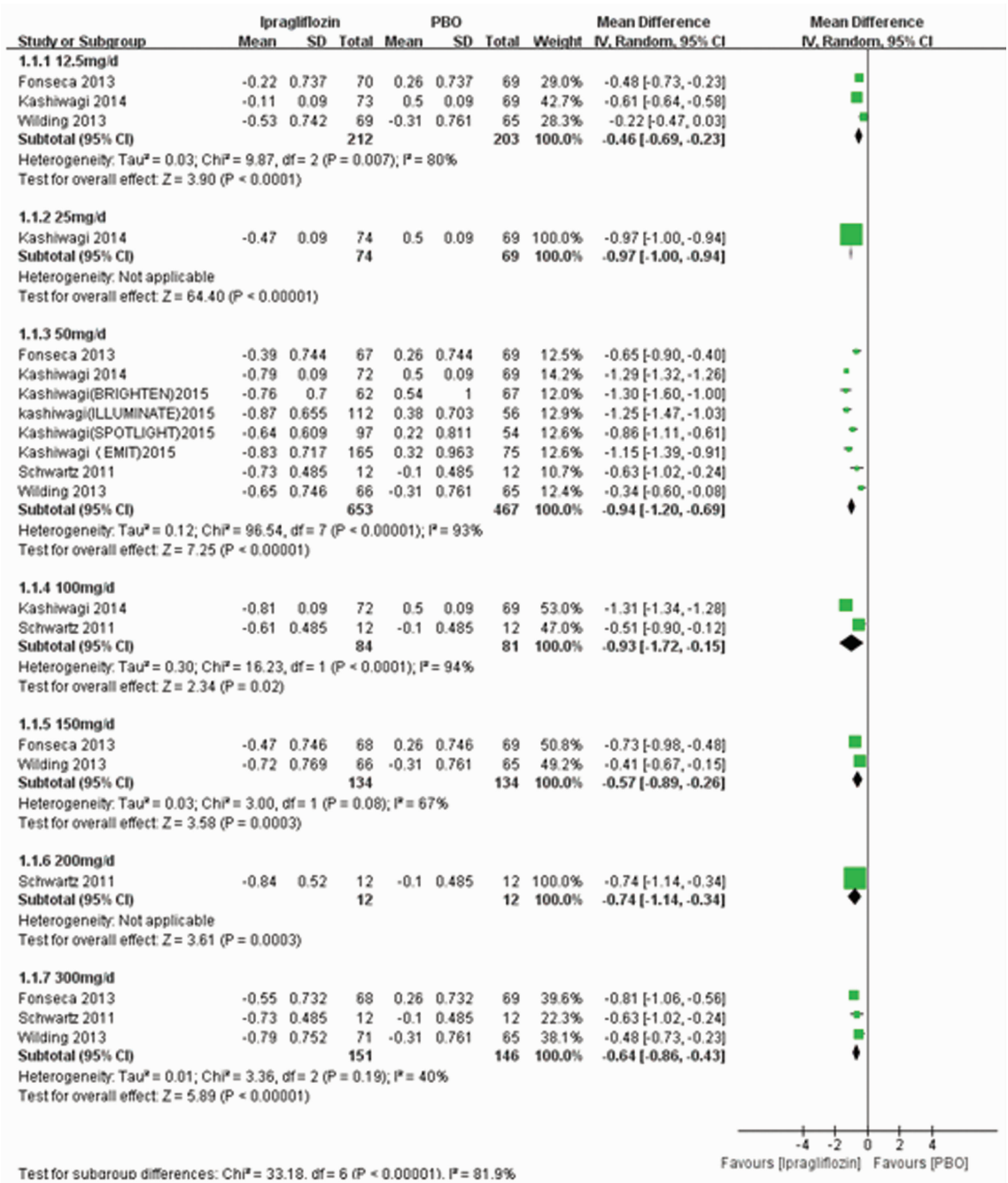


图2 不同剂量 Ipragliflozin 与安慰剂比较对 HbA1c 影响的 Meta 分析

2.3.2 FPG 有 9 项研究<sup>[3,10,12]</sup>报道了 FPG 的变化情况, Fonseca 等<sup>[3]</sup>的研究数据不全,不能纳入 Meta 分析,但其结果显示,与安慰剂相比, Ipragliflozin 可明显降低 2 型糖尿病患者 FPG 水平。根据给药剂量进行亚组分析, 8 项研究 Meta 分析显示, Ipragliflozin 12.5、25、50、100、150、200、300 mg/d 7 个剂量组降低 2 型糖尿病患者 FPG 水平的疗效均优于安慰剂组, 差异有统计学意义 [12.5 mg/d; MD = -1.52, 95% CI (-1.58, -1.47), P < 0.000 01, I<sup>2</sup> = 92%; 25 mg/d; MD = -1.98, 95% CI (-2.04, -1.93), P < 0.000 01; 50 mg/d; MD = -2.53, 95% CI (-2.59, -2.48), P < 0.000 01, I<sup>2</sup> = 85%; 100 mg/d; MD = -3.27, 95% CI (-3.32, -3.21), P < 0.000 01, I<sup>2</sup> = 69%; 150 mg/d; MD = -1.29, 95% CI (-1.90, -0.68), P < 0.000 1; 200 mg/d; MD = -3.34, 95% CI (-4.78, -1.90), P < 0.000 01; 300 mg/d; MD = -1.73, 95% CI (-2.28, -1.18), P < 0.000 01, I<sup>2</sup> = 76%], 见图 3。

但该效应并未随药物剂量的增加而增大, 其中 50、100、200 mg/d 3 个剂量组降低 FPG 的效应明显, 而 300 mg/d 剂量组改善 FPG 效应降低, 200 mg/d 剂量组仅纳入 1 项研究。

2.3.3 体质量 有 9 项研究<sup>[2-9,11]</sup>报道了体质量的变化情况, Fonseca 等<sup>[3]</sup>和 Schwartz 等<sup>[10]</sup>两项研究数据不全, 不能纳入 Meta 分析, 但 Fonseca 等<sup>[3]</sup>结果显示, 与安慰剂相比, Ipragliflozin 可明显降低 2 型糖尿病患者体质量。根据给药剂量进行亚组分析, 7 项研究 Meta 分析显示, 与安慰剂相比, Ipragliflozin 12.5、25、50、100、150、300 mg/d 6 个剂量组均明显降低 2 型糖尿病患者体质量, 差异有统计学意义 [12.5 mg/d; MD = -0.92, 95% CI (-1.36, -0.47), P < 0.000 1, I<sup>2</sup> = 29%; 25 mg/d; MD = -1.30, 95% CI (-1.81, -0.79), P < 0.000 01; 50 mg/d; MD = -1.58, 95% CI (-1.80, -1.35), P < 0.000 01, I<sup>2</sup> = 57%; 100 mg/d; MD = -1.31, 95% CI (-1.65, -0.97), P < 0.000 01, I<sup>2</sup> = 76%; 150 mg/d; MD =

-1.51,95%CI(-2.42,-0.60), $P=0.001$ ;300 mg/d: $MD=-1.73,95\%CI(-2.63,-0.83),P=0.0002$ ],见图 4。其中 50 和 300 mg/d 2 个剂量疗效最优,但 300 mg/d 剂量仅纳入 1 项研究,结果需持谨慎态度。100 mg/d 组有明显异质性( $I^2=76\%$ )。2.3.4 不良反应 10 项研究均报道了治疗过程中不良反应的发生情况,大部分不良反应较轻微,患者可耐受,严重不良反应发生率低且 Ipragliflozin 组与安慰剂组相似。9 项研究<sup>[3-8,10-12]</sup>指出不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>$

0.05);此外,Fonseca 等<sup>[3]</sup>、Kashiwagi 等<sup>[5]</sup>和 Wilding 等<sup>[12]</sup>3 项研究指出不良反应的发生无剂量依赖性。根据给药剂量进行亚组分析,结果显示:12.5、50、100 mg/d 剂量组不良反应发生率与安慰剂组比较随着剂量增加而升高,药物剂量继续增大至 150~300 mg/d 时则不再显示以上趋势,但 6 个剂量组总不良反应、低血糖事件、尿路感染和生殖器感染发生率与安慰剂组比较差异无统计学意义(均  $P>0.05$ ),见表 3。

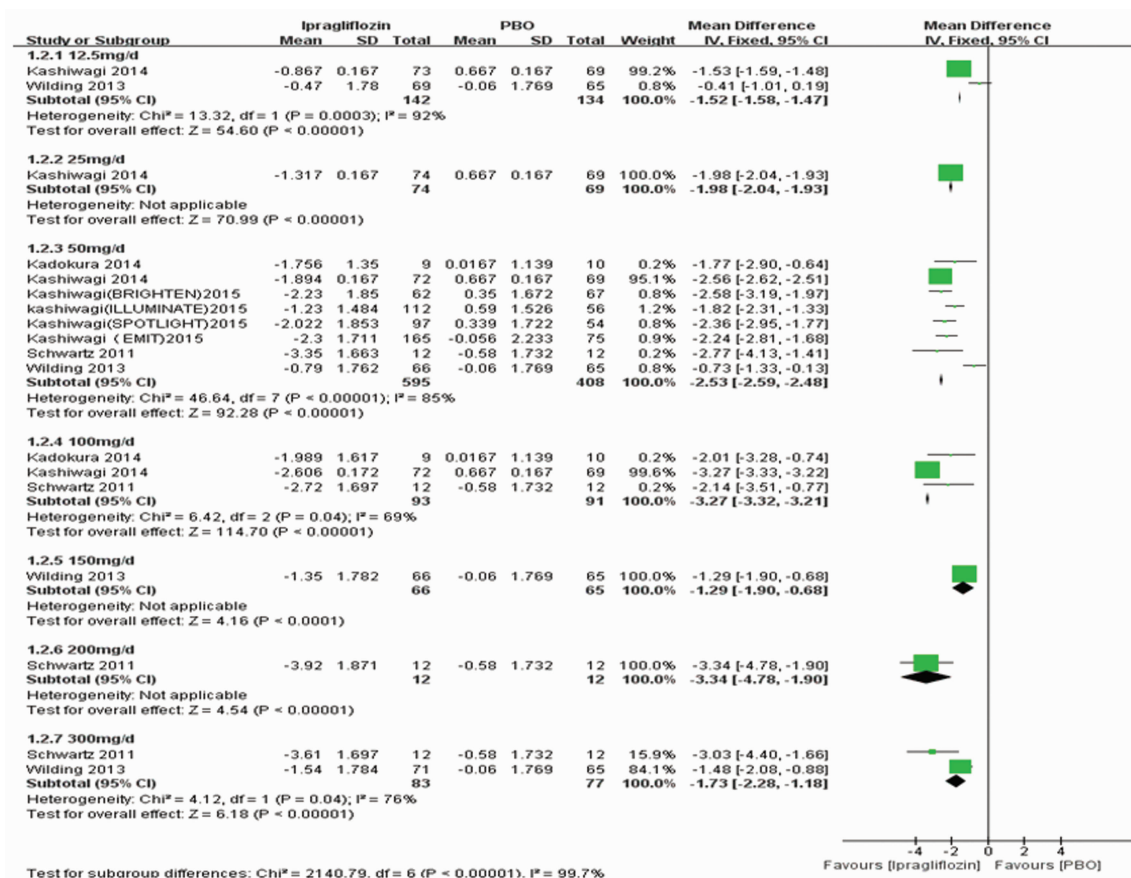


图 3 不同剂量 Ipragliflozin 与安慰剂比较对 FPG 影响的 Meta 分析

表 3 Ipragliflozin 组与对照组不良反应的比较

结局指标	剂量(mg)	纳入文献数(篇)	不良反应例数/总例数(n/n)		RR(95%CI)	P	I <sup>2</sup> (%)
			Ipragliflozin 组	安慰剂组			
总不良反应	12.5	2	63/139	69/135	0.90(0.58,1.39)	0.63	66
	50	7	306/482	204/355	1.02(0.88,1.18)	0.82	32
	100	2	15/22	11/23	2.18(0.19,25.37)	0.53	69
	150	2	64/135	69/135	0.94(0.63,1.40)	0.76	62
	200	1	12/12	11/13	1.17(0.90,1.53)	0.25	NA
	300	4	94/170	88/166	1.02(0.86,1.23)	0.79	0
低血糖事件	12.5	3	0/212	2/204	0.19(0.01,3.91)	0.28	NA
	25	1	0/74	0/69	NA	NA	NA
	50	9	9/666	3/480	1.83(0.61,5.47)	0.28	0
	100	3	1/94	0/92	2.88(0.12,69.44)	0.52	NA
	150	2	3/135	2/135	1.48(0.26,8.56)	0.66	NA
	200	1	1/12	0/13	3.23(0.14,72.46)	0.46	NA
300	4	3/170	2/166	1.27(0.24,6.60)	0.78	0	

续表 3 Ipragliflozin 组与对照组不良反应的比较

结局指标	剂量(mg)	纳入文献数(篇)	不良反应例数/总例数(n/n)		RR(95%CI)	P	I <sup>2</sup> (%)
			Ipragliflozin 组	安慰剂组			
尿路感染	12.5	3	5/212	11/204	0.45(0.16,1.27)	0.13	0
	25	1	0/74	0/69	NA	NA	NA
	50	8	19/554	16/424	1.01(0.51,1.98)	0.98	0
	100	3	2/93	1/92	1.72(0.22,13.34)	0.60	0
	150	2	5/135	10/135	0.48(0.16,1.45)	0.19	50
	200	1	1/12	0/13	3.52(0.13,95.09)	0.45	NA
	300	3	12/152	10/148	1.18(0.49,2.85)	0.70	0
生殖器感染	12.5	3	4/212	2/204	1.62(0.38,6.86)	0.51	0
	25	1	0/74	0/69	NA	NA	NA
	50	9	14/666	5/480	1.85(0.78,4.41)	0.17	43
	100	3	1/94	0/92	2.92(0.12,72.81)	0.51	NA
	150	2	3/135	2/135	1.51(0.25,9.18)	0.66	0
	200	1	0/12	0/13	NA	NA	NA
	300	3	2/152	2/148	0.97(0.17,5.66)	0.98	0

NA:无该数据

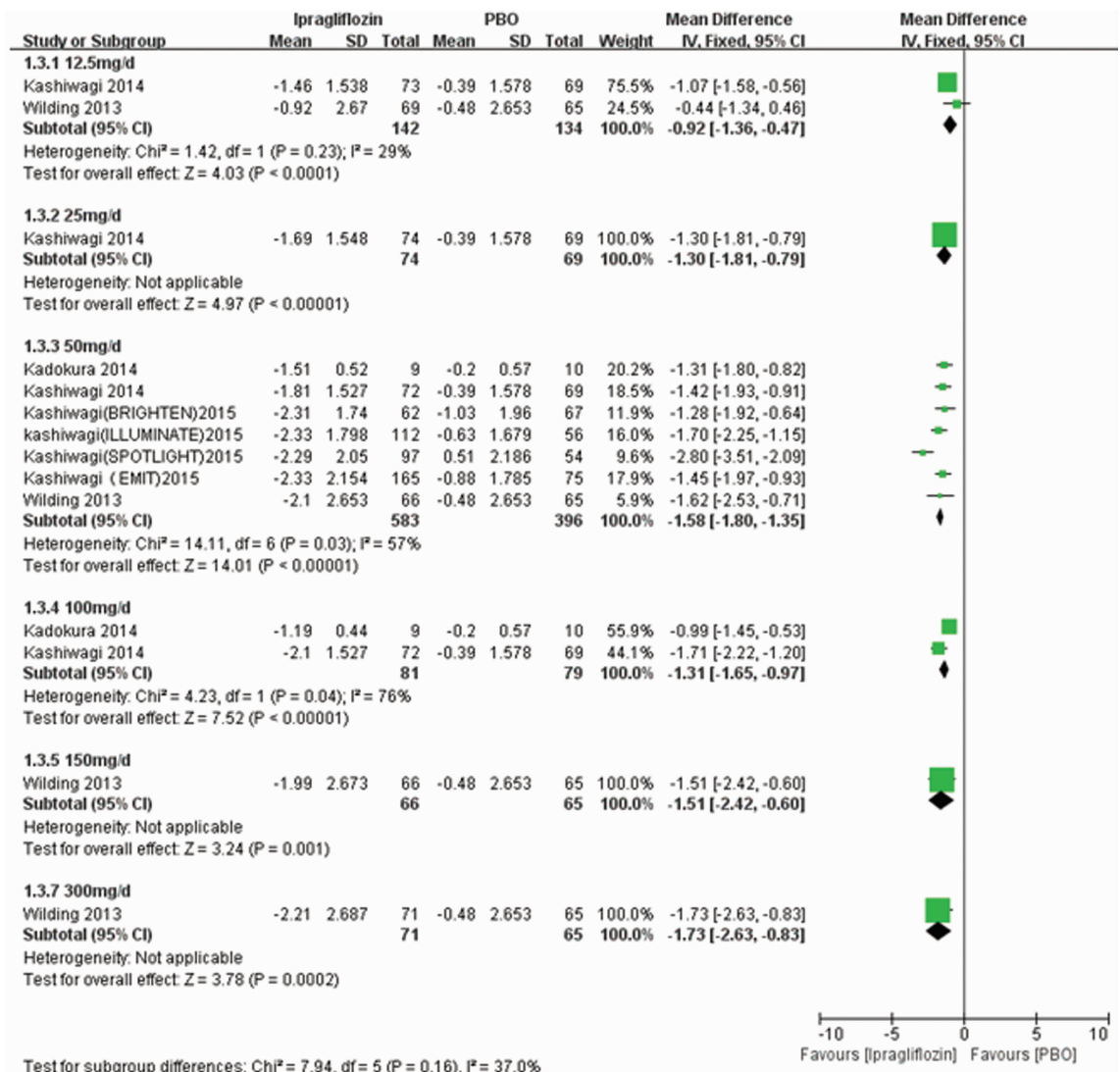


图 4 不同剂量 Ipragliflozin 与安慰剂比较对体质量影响的 Meta 分析

**2.3.5 敏感性分析** 考虑到纳入的文献病例数及随访时间相差较大, 同质性大, 故对主要结局指标(HbA1c)进行敏感性分析, 逐一剔除报道了 HbA1c 的 8 项研究后, Meta 分析与原结论一致, 提示文献的统计学异质性对 Meta 分析结果不会造成影响。

### 3 讨 论

本系统评价结果显示, 与安慰剂组相比, 不同剂量组 Ipragliflozin 不论是单独使用还是与其他降糖药联合应用, 均能有效降低 HbA1c、FPG 和体质量; 并且安全性较好, 与安慰剂比较不良反应发生率无明显差异。但是分析 HbA1c 与 FPG 时, 12.5、50、100 mg/d 3 个剂量组具有明显的异质性, 分析原因可能是因为 Fonseca 等<sup>[3]</sup>、Kashiwagi 等<sup>[5]</sup>、Kashiwagi 等<sup>[6]</sup>和 Schwartz 等<sup>[10]</sup> 4 项研究中 Ipragliflozin 均仅作为单药用于治疗, 而 Kashiwagi 等<sup>[7]</sup>和 Wilding 等<sup>[12]</sup> 两项研究中二甲双胍作为基础治疗, Kashiwagi 等<sup>[8]</sup> 研究中吡格列酮作为基础治疗, Kashiwagi 等<sup>[9]</sup> 研究中磺酰脲类作为基础治疗; 且每个剂量组样本量均较小, 随访时间不一致, 需纳入更多相同治疗方案的研究数据进行分析, 因此对合并效应的有效性和可信度需持谨慎态度。对体质量进行分析时, 100 mg/d 剂量组有明显异质性( $I^2=76\%$ ), 原因可能是样本量过小且随访时间不一致, 需纳入更多研究数据进行分析。有效性分析显示 50、100 mg/d 剂量组显示更好的疗效, 比较 50 与 100 mg/d 剂量组的安全性, 50 mg/d 剂量组不良反应发生率与安慰剂组比较的 RR 值低于 100 mg/d 剂量组, 且 95%CI 更窄, 提示 50 mg/d 较 100 mg/d 的安全性更好, 综合疗效与安全性结果提示 50 mg/d 可能为 Ipragliflozin 的最佳剂量。

纳入的 10 项研究中 6 项研究<sup>[3-7, 12]</sup> 是多中心、双盲 RCT 研究; 另外 3 项研究<sup>[8, 9, 11]</sup> 也均描述了随机序列产生的方法; 1 项<sup>[10]</sup> 单中心、双盲 RCT 研究, 但未描述随机方法和分配隐藏。其中 Kadokura 等<sup>[4]</sup>、Schwartz 等<sup>[10]</sup> 和 Veltkamp 等<sup>[11]</sup> 样本量偏小, 可能无法保证随机方法的实施, 除此以外的 7 项研究质量均较高。纳入研究总体质量较高, 为低偏倚风险。本系统评价 Meta 分析合并的文献异质性较高(部分  $I^2>50\%$ ), 因此合并时均采用随机效应模型进行分析, 并进行敏感性分析, 结果提示, 无论剔除哪一项研究所得分析结果均与原结论一致, 认为文献统计学异质性对 Meta 分析结果不会造成影响。

本研究尚存在以下局限性: 检索文种仅限中文和英文, 可能存在发表偏倚; 亚组剂量纳入研究较少, 样本量较小, 结果具有一定的不稳定性; 试验均由 Astellas 公司赞助可能造成一定的偏倚; 纳入研究随访时间不完全一致且均较短, 无法收集远期疗效及安全性相关数据; 部分合并研究的异质性较高等, 这些均可能给结果带来偏倚。另外还需注意, 目前报道多为国外研究数据, 考虑到不同人种或人群间遗传、体质量、生活习惯等差异, 今后应开展不同人种人群高质量、大样本、长期随访的临床试验研究。

综上所述, Ipragliflozin 具有降低 HbA1c、空腹血糖、体质量, 以及低血糖风险低、耐受性好等特点, 50 mg/d 可能是临床优选剂量。但上述结论仍需更多高质量、大样本、长期随访及不同人种人群的临床试验进一步论证。

### 参考文献

[1] 张路平, 任悦, 秦兰, 等. 钠-葡萄糖共转运体 2 抑制剂研究进展[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(10): 1139-1144.  
[2] Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 5.1.0 [M/OL]. The Co-

chrane Collaboration, 2011 [2010-03-21]. <http://handbook.cochrane.org>.

- [3] Fonseca VA, Ferrannini E, Wilding JP, et al. Active- and placebo-controlled dose-finding study to assess the efficacy, safety, and tolerability of multiple doses of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Complications, 2013, 27(3): 268-273.  
[4] Kadokura T, Akiyama N, Kashiwagi A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus; a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 106(1): 50-56.  
[5] Kashiwagi A, Kazuta K, Yoshida S, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind glycemetic control trial of novel sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Invest, 2014, 5: 382-391.  
[6] Kashiwagi A, Kazuta K, Takinami Y, et al. Ipragliflozin improves glycemetic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the BRIGHTEN study[J]. Diabetol Int, 2015, 6(1): 8-18.  
[7] Kashiwagi A, Kazuta K, Goto K, et al. Ipragliflozin in combination with metformin for the treatment of Japanese patients with type 2 diabetes: ILLUMINATE, a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17(3): 304-308.  
[8] Kashiwagi A, Shiga T, Akiyama N, et al. Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on to pioglitazone in Japanese patients with inadequately controlled type 2 diabetes; a randomized, double-blind, placebo-controlled study (the SPOTLIGHT study)[J]. Diabetol Int, 2015, 6(2): 104-116.  
[9] Kashiwagi A, Akiyama N, Shiga T, et al. Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on to a sulfonylurea in Japanese patients with inadequately controlled type 2 diabetes; results of the randomized, placebo-controlled, double-blind, phase III EMIT study[J]. Diabetol Int, 2015, 6(2): 125-138.  
[10] Schwartz SL, Akinlade B, Klasen S, et al. Safety, Pharmacokinetic, and pharmacodynamic profiles of ipragliflozin (ASP1941), a novel and selective inhibitor of sodium-dependent glucose co-transporter 2, in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Technol Ther, 2011, 13(12): 1219-1227.  
[11] Veltkamp SA, van Dijk J, Collins C, et al. Combination treatment with ipragliflozin and metformin; a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Clin Ther, 2012, 34(8): 1761-1771.  
[12] Wilding JP, Ferrannini E, Fonseca VA, et al. Efficacy and safety of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin; a dose-finding study[J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(5): 403-409.