

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.12.020

瑞格列奈与二甲双胍治疗继发性失效糖尿病疗效的 Meta 分析*

邹倩,毛熙光,涂素华,张光雨,邹树芳,万沁
(西南医科大学附属医院妇产科,四川泸州 646000)

[摘要] **目的** 系统评价瑞格列奈与二甲双胍治疗磺脲类继发性失效糖尿病的临床疗效及安全性。**方法** 计算机检索国内外对瑞格列奈与二甲双胍治疗磺脲类继发性失效糖尿病的临床疗效及安全性比较的随机对照试验(RCT)文献。根据改良后的 Jadad 量表进行文献质量评价,采用 RevMan 5.3.1 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 10 个 RCT,Meta 分析结果显示,相较于二甲双胍治疗磺脲类继发性失效糖尿病,瑞格列奈更能显著地降低空腹血糖($MD=-2.30, 95\%CI: -2.53 \sim -2.06, P<0.01$),升高空腹 C 肽($MD=0.06, 95\%CI: 0.02 \sim 0.11, P=0.01$),降低餐后 2 h 血糖($MD=-2.17, 95\%CI: -2.44 \sim -1.89, P<0.01$),降低糖化血红蛋白($MD=-2.60, 95\%CI: -3.21 \sim -2.00, P<0.01$),减少不良反应($RR=0.05, 95\%CI: 0.02 \sim 0.09, P<0.01$),而空腹胰岛素两组间比较差异无统计学意义($MD=0.18, 95\%CI: -0.18 \sim 0.54, P=0.32$)。**结论** 目前证据显示瑞格列奈优于二甲双胍治疗磺脲类继发性失效糖尿病。

[关键词] 瑞格列奈;二甲双胍;继发性失效糖尿病;疗效对比;Meta 分析

[中图法分类号] R45 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)12-1644-06

Effects comparison of repaglinide and metformin for treating secondary failure diabetes mellitus: a meta-analysis*

ZOU Qian, MAO Xiguang, TU Suhua, ZHANG Guangyu, ZOU Shufang, WAN Qin
(Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the clinical effect and safety of repaglinide and metformin for treating diabetes mellitus (MD) of secondary failure of sulfonylurea (SFS). **Methods** The randomized controlled trials (RCT) at home and abroad on the comparison of effect and safety of repaglinide and metformin in treating MD with SFS were retrieved. The modified Jadad scale was employed to evaluate the literature quality. The RevMan5.3.1 software was used for conducting the meta analysis. **Results** A total of 10 RCT were included. The meta-analysis results showed that compared with metformin for treating MA with SFS, repaglinide decreased the fasting blood glucose effectively ($MD=-2.30, 95\%CI: -2.53 \sim -2.06, P<0.01$), increased the fasting C-peptide ($MD=0.06, 95\%CI: 0.02 \sim 0.11, P=0.01$), reduced the postprandial 2 h blood glucose ($MD=-2.17, 95\%CI: -2.44 \sim -1.89, P<0.01$) and decreased glycosylated hemoglobin ($MD=-2.60, 95\%CI: -3.21 \sim -2.00, P<0.01$) as well as the adverse reactions ($RR=0.05, 95\%CI: 0.02 \sim 0.09, P<0.01$). However, there was no statistical difference in fasting insulin between the repaglinide and metformin groups ($MD=0.18, 95\%CI: -0.18 \sim 0.54, P=0.32$). **Conclusion** Currently evidences suggest that repaglinide is superior to metformin for treating MD with SFS.

[Key words] repaglinide; metformin; secondary failure diabetes; curative effect comparison; meta-analysis

目前临床上第 2 代磺脲类药物(second-generation sulfonylurea drugs, SU)仍是治疗 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的主要药物之一,主要作用是刺激胰岛 B 细胞分泌胰岛素,用药 1~2 年后存在继发性失效(secondary failure of sulfonylurea, SFS)现象,是该类药物的一大弊端^[1]。其年发

生率为 5%~10%,连续用药 5 年后可达 30%~50%。发生机制可能与胰岛 B 细胞损害、功能衰竭,以及胰岛 B 细胞上磺脲类药物受体的数量下降等有关^[2]。对 SU 继发性失效的 T2DM 患者如继续使用足量 SU,可能会加剧胰岛 B 细胞衰竭,致使长期呈现高血糖状态从而加重胰岛素抵抗。这时需尽早使用

胰岛素治疗或调整口服降糖药种类^[3]。瑞格列奈 (repaglinide, 诺和龙) 是新型的短效非磺脲类促胰岛素分泌降糖药, 对有 SFS 的 T2DM 患者仍有效^[4]。二甲双胍属于双胍类药物, 能够遏制肝糖异生, 减少肝糖输出量, 且能够升高周围组织对胰岛素的敏感度, 从而达到降血糖效果^[5]。本研究旨在收集近期国内外比较瑞格列奈与二甲双胍治疗继发性失效糖尿病的临床疗效及安全性的随机对照试验 (RCT), 通过 Meta 分析, 进一步求证两者的临床疗效及安全性, 为临床医疗护理工作提供可靠依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入及排除标准

1.1.1 纳入标准 (1) 研究设计类型: 建库至 2017 年 1 月国内外公开发表的对瑞格列奈与二甲双胍治疗继发性失效糖尿病的疗效对比的 RCT 文献, 追踪纳入文献的参考文献。研究中 SU 种类、瑞格列奈与二甲双胍剂量、用药时间不限; (2) 研究对象: 所有研究对象符合 1997 年美国糖尿病协会 (ADA) 的糖尿病诊断及分型标准^[2], 且研究对象为 18 岁以上成人; (3) 干预措施: 试验组为瑞格列奈, 对照组为二甲双胍, 两组均为接受 SU 并已失效; (4) 观察指标: 包括空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白、空腹 C 肽、不良反应、空腹胰岛素等。

1.1.2 排除标准 (1) 综述、自身对照研究、历史对照研究及质性研究; (2) 基线比较差异有统计学意义; (3) 不能提供有效观察指标的统计学数据。 (4) 数据有误, 统计方法不正确。

1.2 检索方法 以“瑞格列奈”OR“诺和龙”AND“二甲双胍”AND“继发性失效糖尿病”OR“磺脲类继发性失效糖尿病”OR“T2DM”为检索词在维普中文科技期刊全文数据库 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国知网 (CNKI) 查找中文文献。以“Repaglinide” and “Metformin” and “type 2 diabetes mellitus” or “secondary failure of sulfonylurea” or “SFS” and “Randomized controlled trials” or “RCT”为检索词在 PubMed、Embase、Cochrane library (via OVID) 查找英文相关文献。同时或单独使用以上自由词或主题词, 时间均为建库至 2017 年 1 月。

1.3 文献筛选 两名研究者单独筛查符合本研究主题的文献, 再将文章进行合并、去重。对有分歧的文

献, 通过联系作者获取相关信息后, 两人讨论或请第 3 方仲裁决定。

1.4 数据摘录及质量评价 分别由两名研究者采用盲法对文献进行数据提取, 内容包括: 样本量, 随机和分组方法, 研究对象的基本资料 (包括纳入研究, 样本量, 年龄, 干预措施, 研究场所, 干预的内容和时间, 研究对象流失及原因, 结局指标中连续性指标的 $\bar{x} \pm s$ 及二分类指标的百分比等)。使用改良后的 Jadad 量表对文献进行质量评价, 主要包括 4 个方面内容: (1) 随机序列的产生; (2) 随机化隐藏; (3) 是否使用盲法; (4) 失访与退出报道。满分为 7 分, 最低分为 0 分。目前认为, 1~3 分为低质量, 4~7 分为高质量。数据提取及质量评价过程中, 如有不同意见, 采取两人讨论或引入第 3 方评价者的方式解决。

1.5 统计学处理 该研究使用 RevMan5.3 软件完成数据整合。计数资料采用 RR 表示; 计量资料使用 MD 表示; 区间估计采用 95% CI, 异质性检验具有同质性 ($P > 0.1, I^2 \leq 50\%$) 时, 使用固定效应模型分析; 存在异质性 ($P \leq 0.1, I^2 > 50\%$) 时, 采用随机效应模型分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 检索结果 初步检索到 79 篇相关文献, 阅读主题和摘要初筛后, 共确定文献 53 篇。仔细依照纳入和剔除标准, 文献筛选流程及结果见图 1, 最终有 10 篇 RCT 文献研究 (共 1 302 例患者) 被纳入 Meta 分析^[6-15], 两组均为 651 例。纳入文献的基本特征见表 1。

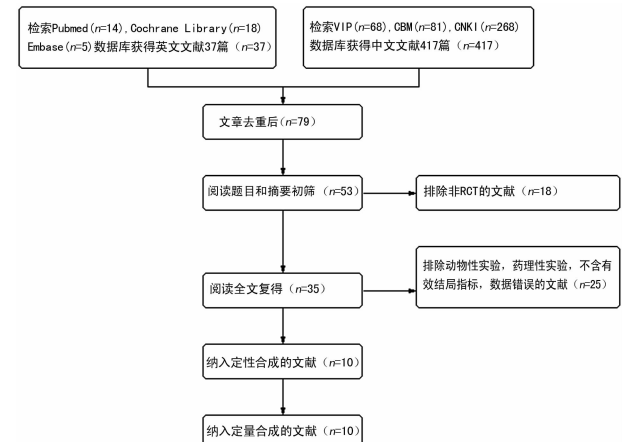


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入文献的基本特征

纳入研究	病例数 (T/C)	是否 随机分组	年龄 (T/C, 岁)	病程 (T/C, 年)	使用药物		疗程	JAJAD 评分(分)
					T	C		
雷国大 ^[6] 2006	56/56	是	45.0±7.0 ^a	5~14 ^a	瑞格列奈	二甲双胍	3 个月	4
陈蓉 ^[7] 2012	60/60	是	45.0±7.0 ^a	6~15 ^a	瑞格列奈	二甲双胍	—	3

续表 1 纳入文献的基本特征

纳入研究	病例数 (T/C)	是否 随机分组	年龄 (T/C,岁)	病程 (T/C,年)	使用药物		疗程	JAJAD 评分(分)
					T	C		
何向华 ^[8] 2014	50/50	是	45.2±1.7 ^a	—	瑞格列奈	二甲双胍	—	3
王欣莉 ^[9] 2011	98/98	是	46.0±6.5/ 47.0±7.3	6~13/ 4~14	瑞格列奈	二甲双胍	—	3
郭石生 ^[10] 2015	60/60	是	49.3±6.1/ 49.1±6.4	—	瑞格列奈	二甲双胍	8 周	3
李思勇 ^[11] 2010	112/112	是	45.0±7.0 ^a	5~14 ^a	瑞格列奈	二甲双胍	12 周	3
袁美忠 ^[12] 2016	92/92	是	45.4±3.7/ 45.8±3.5	7.9±3.1/ 8.1±3.4	瑞格列奈	二甲双胍	3 个月	3
朱志为等 ^[13] 2013	38/38	是	31.0~67.0/ 33.0~68.0	3~13/ 4~16	瑞格列奈	二甲双胍	3 个月	3
李伟等 ^[14] 2015	60/60	是	45.3±9.6/ 43.7±10.1	—	瑞格列奈	二甲双胍	4 个月	4
镇永烽 ^[15] 2011	25/25	是	30.0~65.0 ^a	1~15 ^a	瑞格列奈	二甲双胍	—	3

T: 试验组, C: 对照组; —: 数据未提供; ^a: 未提供试验组与对照组分别的数据

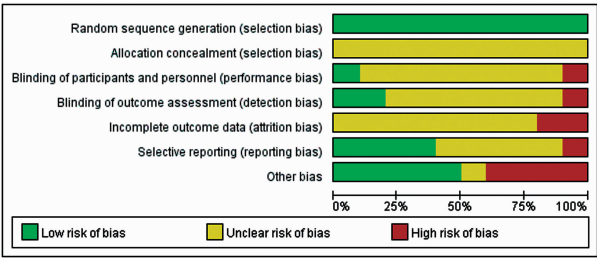


图 2 文献风险偏倚的检验

2.2 纳入研究文献的质量评价 本次纳入的 10 项 RCT 中, 皆描述了具体的随机方法, 分配隐藏在文献中未见报道。仅有两篇研究描述了盲法的实施。研究中, 大部分研究未见失访的报道。纳入的研究都对基线资料进比较, 结果组间的基线具有可比性 ($P>0.05$), 风险偏倚检验结果如图 2 所示。

2.3 发表性偏倚评估 利用统计软件 RevMan5.3 软件来检验文献的发表性偏倚, 由漏斗图分析显示, 各点分布基本均匀、对称, 从漏斗图及总体异质性检验 ($P>0.1$) 可以得出, 入选文献符合分析标准, 可以认为无明显发表性偏倚存在, 见图 3。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 空腹血糖 10 项研究共 1 302 例患者报道了空腹血糖, 研究间无统计学异质性, 采用固定效应模型分析 ($\chi^2=5.89, P=0.75, I^2=0\%$)。Meta 分析显示差异有统计学意义 ($MD=-2.30, 95\% CI: -2.53\sim-2.06, P<0.01$), 见图 4。

2.4.2 空腹胰岛素 6 项研究共 578 例患者报道了空腹胰岛素, 研究间无统计学异质性, 采用固定效应模型分析 ($\chi^2=0.41, P=1.00, I^2=0\%$)。Meta 分析显示差异无统计学意义 ($MD=0.18, 95\% CI: -0.18\sim0.54, P=0.32$), 见图 5。

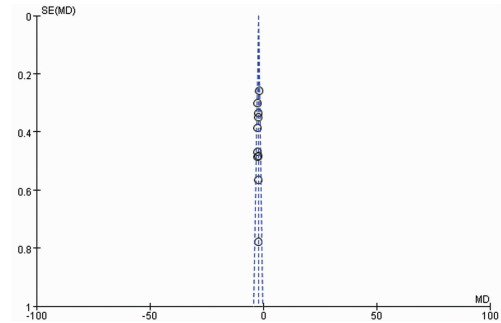


图 3 空腹血糖漏斗图

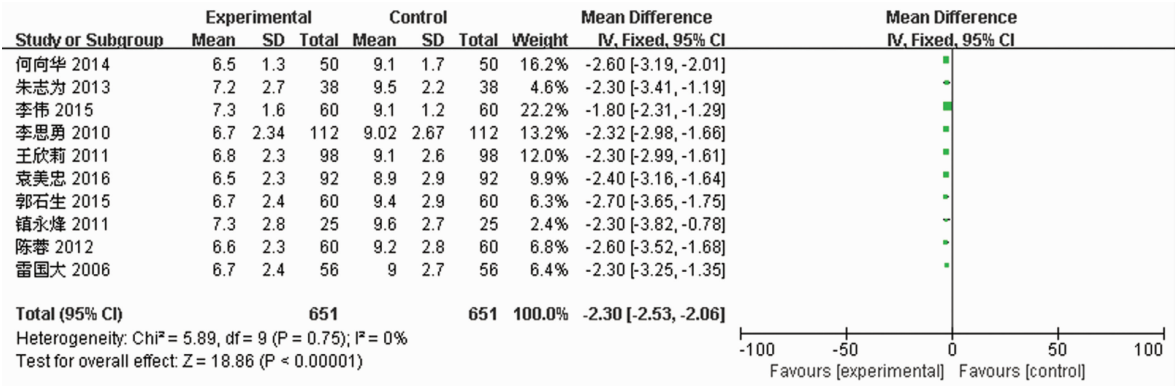


图 4 空腹血糖的森林图

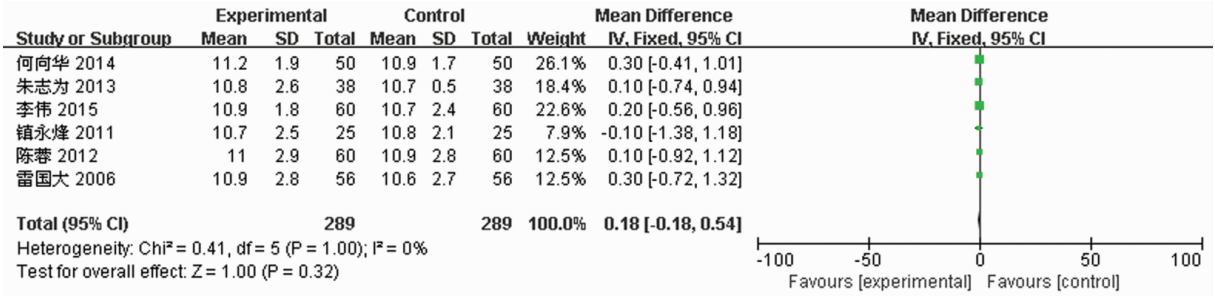


图 5 空腹胰岛素的森林图

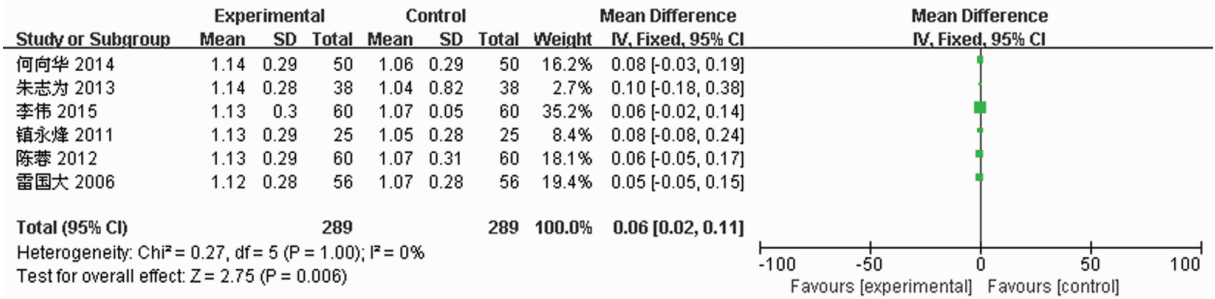


图 6 空腹 C 肽的森林图

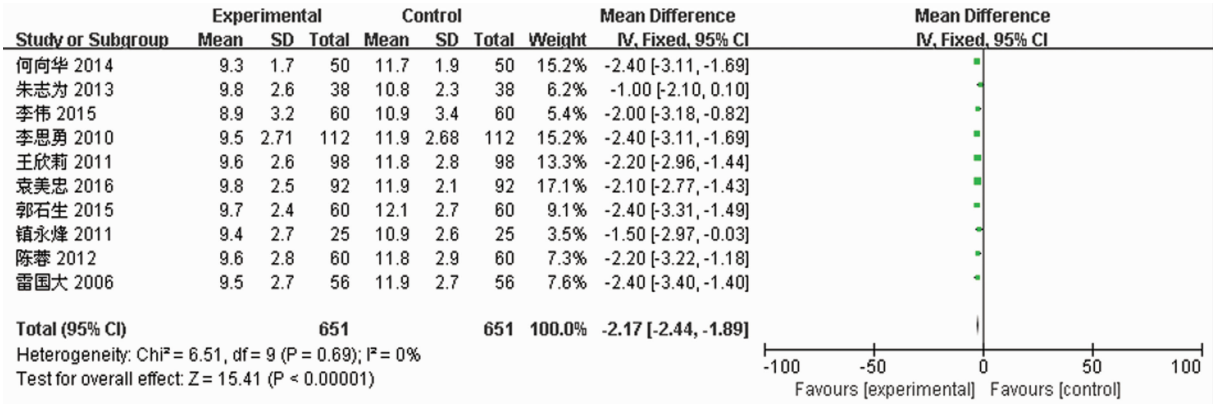


图 7 餐后 2 h 血糖的森林图

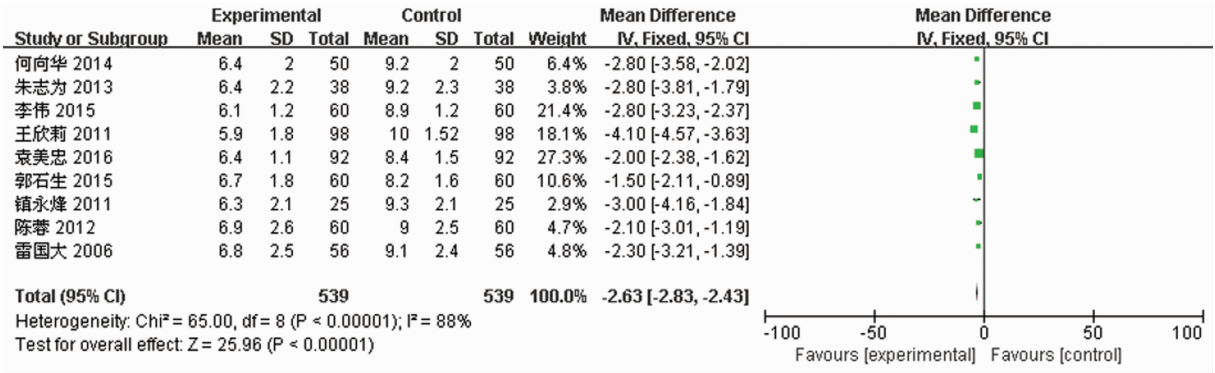


图 8 糖化血红蛋白的森林图

2.4.3 空腹 C 肽 6 项研究共 578 例患者报道了空腹 C 肽,研究间无统计学异质性,采用固定效应模型分析($\chi^2=0.26, P=1.00, I^2=0\%$)。Meta 分析显示差异有统计学意义($MD=0.06, 95\%CI:0.02\sim0.11, P=0.01$),见图 6。

2.4.4 餐后 2 h 血糖 10 项研究共 1 302 例患者报道了餐后 2 h 血糖,研究间无统计学异质性,采用固定

效应模型分析($\chi^2=6.51, P=0.69, I^2=0\%$)。Meta 分析显示差异有统计学意义($MD=-2.17, 95\%CI:-2.44\sim-1.89, P<0.01$),见图 7。

2.4.5 糖化血红蛋白 9 项研究共 1 078 例患者报道了糖化血红蛋白,研究间存在统计学异质性,采用随机效应模型分析($\chi^2=65.00, P<0.01, I^2=88\%$)。Meta 分析显示差异有统计学意义($MD=-2.60, 95\%CI:$

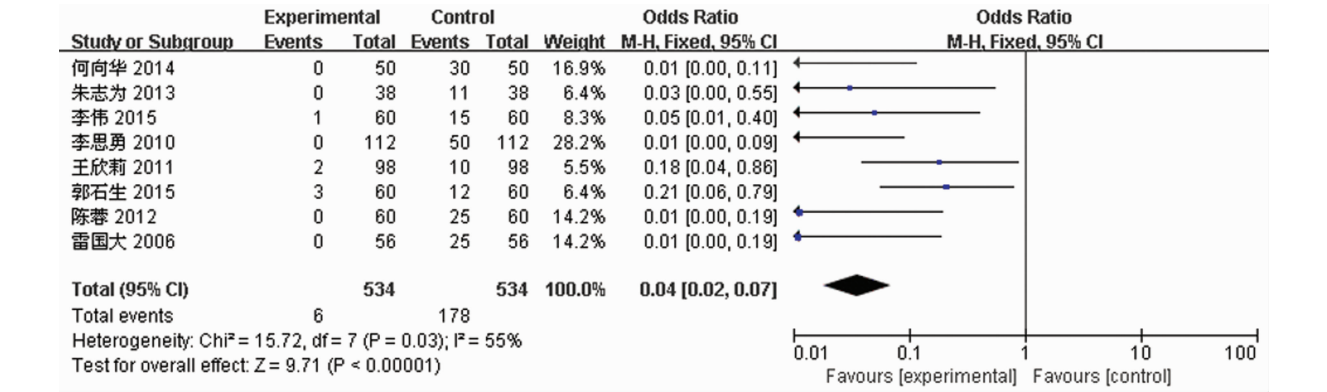


图 9 不良反应的森林图

−3.21~−2.00, $P<0.01$), 见图 8。

2.4.6 不良反应 8 项研究共 1 068 例患者报道了不良反应, 研究间存在一定统计学异质性, 采用固定效应模型分析($\chi^2=13.54, P=0.06, I^2=48\%$)。Meta 分析显示差异有统计学意义($RR=0.05, 95\%CI: 0.02\sim0.09, P<0.01$), 见图 9。

3 讨 论

本研究发现, 相较于二甲双胍治疗磺脲类继发性失效糖尿病, 瑞格列奈更能明显地降低空腹血糖, 升高空腹 C 肽, 降低餐后 2 h 血糖和糖化血红蛋白, 减少不良反应, 与多个临床研究结果一致^[6-15]。

SU 主要包括格列苯脲(U 降糖)、格列齐特(达美康)、米克胰、格列博脲等药物, 其为治疗 T2DM 的主要药物, 作用机制是通过结合胰岛 B 细胞膜上的磺脲类药物受体, 致使钾离子通道关闭, 促使细胞膜去极化, 使得钙离子进入细胞内导致浓度增加, 从而促使胰岛素释放^[1]。临床研究表明, 二甲双胍治疗 T2DM 的失效率达 4% 左右, 该药能够减缓糖耐量异常引起的血糖值升高, 降低磺脲类继发失效性糖尿病的发生率^[16]。临床上可用于治疗磺脲类继发失效性 T2DM。其机制主要是通过抑制肝糖原异生, 增加周围组织对葡萄糖的摄取和利用, 从而促使周围组织对胰岛素的敏感性增强; 抑制胆固醇的生物合成和储存, 从而降低血三酰甘油、胆固醇水平; 抑制肠壁细胞摄取葡萄糖^[17]。然而, 二甲双胍对消瘦的 T2DM 治疗效果不佳, 临床上还存在厌食、腹胀、恶心、腹泻等不良反应, 致使许多患者不能耐受^[18]。瑞格列奈是新型的短效非磺脲类促胰岛素分泌降糖药, 其能够促进胰岛素分泌从而降低血糖水平^[18], 但与磺脲类药物作用的受体位点不同, 其主要是通过通过与胰岛 B 细胞膜外的 K⁺ 通道上的 36KDA 蛋白特异性地结合, 从而使受体上的 ATP-敏感性降低, 使 K⁺ 通道关闭, 胰岛 B 细胞去极化, 钙通道开放内流, 从而促进胰岛素分泌, 通常来说其作用快于磺脲类^[19], 同时瑞格列奈比二甲双胍使用更加灵活方便, 能更有效地降低空腹血糖、餐后血糖

及糖化血红蛋白水平, 延缓胰岛 B 细胞分泌功能的衰竭。因瑞格列奈 95% 通过胆汁排泄, 剩余 5% 由肾脏排泄, 对肾脏的负担较小, 因此肾功能减退者服用时不需调节剂量, 其不良反应远少于二甲双胍^[20]。因此, 瑞格列奈为 SF 的 T2DM 患者的理想选择。

本研究仍有许多不足之处: (1) 文献类型偏倚: 本研究纳入 10 篇文献均为国内文献, 文献质量不高(剔除 Jadad 评分低于 3 分的文献以后, 仅有 2 篇研究为 4 分^[6, 14], 其余研究均为 3 分), 虽然在纳入的研究中都提到随机分组, 但随机分组的方法描述不够全面, 分配隐藏、盲法、失访等情况均不清楚。(2) 异质性: 虽然制订通过异质性检验选择了合适的统计效应模型, 但纳入的研究中病例较少, 各研究之间存在药物治疗剂量、疗程、观察时点等诸多临床异质性。因此, 今后应开展高质量、多中心、双盲的随机对照临床试验, 从而更加有力地论证瑞格列奈与二甲双胍治疗磺脲类继发性失效糖尿病的疗效与安全性。

参考文献

[1] NICHOLS G A, ALEXANDER C M, GIRMAN C J, et al. Contemporary analysis of secondary failure of successful sulfonylurea therapy[J]. *Endocr Pract*, 2007, 13(1): 37-44.

[2] RIEDEL A A, HEIEN H, WOGEN J, et al. Secondary failure of glycemic control for patients adding thiazolidinedione or sulfonylurea therapy to a metformin regimen [J]. *Am J Manag Care*, 2007, 13(8): 457-463.

[3] FANQHÄNEL G, SANCHEZ-REYES L, TRVJILLO C, et al. Metformin's effects on glucose and lipid metabolism in patients with secondary failure to sulfonylureas[J]. *Diabetes Care*, 1996, 19(11): 1185-1189.

[4] MA J, LIU L Y, WU P H, et al. Comparison of metformin and repaglinide monotherapy in the treatment of new onset type 2 diabetes mellitus in China[J]. *J Diabetes Res*, 2014: 294017.

[5] FANG F S, GONG Y P, LI C L, et al. Comparison of repa-

glinide and metformin monotherapy as an initial therapy in Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus[J]. *Eur J Endocrinol*,2014,170(6):901-908.

[6] 雷国大. 诺和龙与二甲双胍治疗继发失效性糖尿病的疗效观察[J]. *广东医学*,2006,27(9):1388-1389.

[7] 陈蓉. 诺和龙与二甲双胍治疗继发失效性糖尿病的临床分析[J]. *中外医疗*,2012,31(25):105-106.

[8] 何向华. 诺和龙治疗 50 例继发失效性糖尿病的临床疗效观察[J]. *现代诊断与治疗*,2014(17):4003-4004.

[9] 王欣莉. 瑞格列奈与二甲双胍治疗继发性失效糖尿病比较[J]. *实用预防医学*,2011,18(9):1738-1739.

[10] 郭石生. 瑞格列奈与二甲双胍治疗继发性失效糖尿病的疗效对比[J]. *当代医学*,2015,21(7):137-138.

[11] 李思勇. 瑞格列奈与二甲双胍治疗继发性失效糖尿病的疗效对比[J]. *中国实用医药*,2010,5(14):157-158.

[12] 袁美忠. 瑞格列奈与二甲双胍治疗继发性失效糖尿病的效果对比[J]. *家庭医药*,2016(2):135-137.

[13] 朱志为,张红英. 磺脲类降糖药继发性失效患者应用诺和龙与二甲双胍的临床价值分析[J]. *中国医药指南*,2013,11(14):124-125.

[14] 李伟,于宏志. 诺和龙与二甲双胍治疗继发失效性糖尿病的疗效观察[J]. *中国现代药物应用*,2015,9(21):134-135.

[15] 镇永烽. 诺和龙与二甲双胍治疗磺脲类降糖药继发性失效 2 型糖尿病的疗效观察[J]. *临床合理用药杂志*,2011,4(33):46-47.

[16] SOEGONDO S,SUBEKTI I,LUTHARIANA L. The efficacy of repaglinide monotherapy and in combination with metformin in Indonesian type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Acta Med Indones*,2004,36(3):142-147.

[17] RASKIN P,KLAFF L,MCGILL J,et al. Efficacy and safety of combination therapy:repaglinide plus metformin versus nateglinide plus metformin[J]. *Diabetes Care*,2003,26(7):2063-2068.

[18] OBI B C,OKOYE T C,OKPASHI V E,et al. Comparative study of the antioxidant effects of metformin, glibenclamide,and repaglinide in alloxan-induced diabetic rats[J]. *J Diabetes Res*,2016:1635361.

[19] YIN J J,DENG H L,QIN S M,et al. Comparison of repaglinide and metformin versus metformin alone for type 2 diabetes:a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Diabetes Res Clin Pract*,2014,105(3):e10-15.

[20] ENGELEN L,LUND S S,FERREIRA I,et al. Improved glycemic control induced by both metformin and repaglinide is associated with a reduction in blood levels of 3-deoxyglucosone in nonobese patients with type 2 diabetes[J]. *Eur J Endocrinol*,2011,164(3):371-379.

(收稿日期:2017-09-18 修回日期:2017-12-18)

(上接第 1643 页)

URLEY C,et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy; an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*,2016,17(11):1579-1589.

[13] LEDERMANN J A,HARTER P,GOURLEY C A,et al. Quality of life during olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer[J]. *Br J Cancer*,2016,115(11):1313-1320.

[14] MATULONIS U A,HARTER P,GOURLEY C,et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive,relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation;overall survival adjusted for postprogression poly (adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitor therapy[J]. *Cancer*,2016,122(12):1844-1852.

[15] COLEMAN R L,OZA A M,LORUSSO D,et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to Platinum therapy (Ariel3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*,2017,6736(17):32440-32446.

[16] BAO Z Q,CAO C,GENG X W,et al. Effectiveness and safety of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in cancer therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*,2016,7(7):7629-7639.

[17] WIGGANS A J,CASS G K,BRYANT A,et al. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer[J]. *Cochrane Data Sys Revi*,2015(5):CD007929.

[18] 皮如玉,李佳蕊. PARP 抑制剂在卵巢癌治疗中的研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*,2016,43(5):515-518.

(收稿日期:2017-09-07 修回日期:2017-12-26)