

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.01.028

利拉鲁肽对 2 型糖尿病患者心血管事件影响的 Meta 分析

段春梅¹, 万腾飞², 王 礼¹, 王 玥^{1△}

(1. 陆军军医大学新桥医院神经内科, 重庆 400037; 2. 沈阳军区总医院干一科, 辽宁沈阳 110000)

[摘要] **目的** 探究利拉鲁肽对 2 型糖尿病(T2DM)患者心血管事件的影响。**方法** 通过检索 PubMed、Embase、Web of Knowledge、万方和 CNKI 数据库中 2017 年 11 月前发表的利拉鲁肽与 T2DM 患者心血管发生率相关的临床研究, 并进行质量评价, 采用 STATA 12.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 总共有 9 项研究, 14 580 例患者被纳入分析。Meta 分析显示, 与所有对照组进行比较, 利拉鲁肽显著降低了主要不良心血管事件的发生率($RR=0.89, 95\%CI:0.82\sim0.96, P=0.002$)、急性心肌梗死的发生率($RR=0.85, 95\%CI:0.74\sim0.99, P=0.036$)及病死率($RR=0.84, 95\%CI:0.74\sim0.96, P=0.009$), 但脑卒中的发生率差异无统计学意义($RR=0.86, 95\%CI:0.70\sim1.04, P=0.124$)。**结论** 利拉鲁肽能够降低 T2DM 患者的心血管事件。

[关键词] 糖尿病, 2 型; 利拉鲁肽; 心血管事件; Meta 分析

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)01-0112-05

Effects of liraglutide on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: a Meta-analysis

DUAN Chunmei¹, WAN Tengfei², WANG Li¹, WANG Yue^{1△}

(1. Department of Neurology, Xinqiao Hospital, the Army Medical University, Chongqing 400037, China; 2. Department of First Cadre Ward, General Hospital of Shenyang Military Command, Shenyang, Liaoning 110000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of liraglutide on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** The clinical studies of the effect of liraglutide on cardiovascular events in T2DM patients were searched in the database of PubMed, Embase, Web of Knowledge, WanFang and CNKI prior to November 2017. The Meta-analysis was carried out using STATA 12.0 software. **Results** There were 9 studies, 14 580 patients were included. The Meta-analysis results indicated that compared with all control groups, liraglutide significantly reduced the incidence of major adverse cardiovascular events ($RR=0.89, 95\%CI:0.82-0.96, P=0.002$), acute myocardial infarction ($RR=0.85, 95\%CI:0.74-0.99, P=0.036$), and mortality ($RR=0.84, 95\%CI:0.74-0.96, P=0.009$) in T2DM patients. But liraglutide treatment did not decrease the incidence of stroke ($RR=0.86, 95\%CI:0.70-1.04, P=0.124$). **Conclusion** Liraglutide treatment could decrease the risk of the cardiovascular events among T2DM patients.

[Key words] diabetes mellitus, type 2; liraglutide; cardiovascular events; Meta-analysis

2 型糖尿病(T2DM)是一种慢性、渐进性疾病, 其病理生理特点主要包括胰岛 β 细胞功能降低和胰岛素抵抗, 并且通常伴随着微血管和大血管相关的并发症。而在目前治疗 T2DM 的降糖药物中, 部分药物会对患者心血管系统产生副作用^[1]。因此, 美国 FDA 发布了一份最新的指南, 要求任何新的糖尿病药物都必须证实不会增加患者心血管疾病风险。而利拉鲁肽是近期出现的 1 种长效的胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)类似物, 能够有效地降低 T2DM 患者的血糖水平, 但对患者心血管事件的影响存在争议^[2]。本研究拟对国内外有关利拉鲁肽对于 T2DM 患者心血管

事件影响的临床试验进行系统评价, 明确其对 T2DM 患者心血管事件的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献检索 以“type 2 diabetes”“liraglutide”“cardiovascular”为关键词在 PubMed、Embase 和 Web of Knowledge 数据库中进行检索; 以“2 型糖尿病”“利拉鲁肽”“心血管事件”为关键词在万方数据库和中国期刊全文数据库(CNKI)进行检索。所查文献是 2017 年 11 月之前公开发表的相关文献, 文献搜索、数据提取和质量评估都是由两位作者独立完成的, 若是出现不一致由两位作者讨论解决。

表 1 纳入文献信息

项目	利拉鲁肽	对照组	平均值		主要不良事件				病死率		Jadad 评分
			BMI (kg/m ²)	糖尿病史 (年)	HbA1c (%)	血管事件 (MACE)	急性心肌梗死(AMI)	脑卒中	所有原因导致	心血管源性	
MADSBAD (2004) ^[3]	135	29 (安慰剂)	30.4	4	7.5	0/0	NR	NR	0/0	0/0	3
		26 (格列美脲)	30.4	4	7.5	0/0	NR	NR	0/0	0/0	
MARRE (2009) ^[4]	695	114 (安慰剂)	30.0	7	8.4	3/2	3/2	0/0	0/0	0/0	3
		232 (罗格列酮)	29.8	7	8.4	3/2	3/2	0/0	0/0	0/0	
NAUCK (2009) ^[5]	724	121 (安慰剂)	31.2	7	8.4	6/0	5/0	1/0	1/0	0/0	5
		242 (格列美脲)	31.2	7	8.4	6/2	5/1	1/0	1/0	0/0	
RUSSELL (2009) ^[6]	232	115 (安慰剂)	30.3	9	8.3	2/1	1/1	0/0	1/2	0/2	5
		234 (胰岛素)	30.8	9	8.3	2/5	1/3	0/0	1/2	0/2	
ZINMAN (2009) ^[7]	355	175 (安慰剂)	33.7	9	8.5	1/0	1/0	0/0	0/0	0/0	5
PRATLEY (2010) ^[8]	446	219 (西他列汀)	32.8	6	8.4	3/2	2/1	0/0	1/2	0/2	3
SEINO (2010) ^[9]	268	132 (格列本脲)	24.4	8	8.8	3/3	3/1	0/2	1/0	0/0	3
GARBER (2011) ^[10]	498	248 (格列美脲)	33.0	5	8.3	2/2	2/2	0/0	0/1	0/0	5
MARSO (2016) ^[11]	4 668	4 672 (安慰剂)	32.5	12.7	8.7	948/1 062	292/339	173/199	381/447	219/278	5

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)所有用以评估利拉鲁肽在治疗 T2DM 时的疗效和安全性的临床试验;(2)评估时间至少持续 12 周;(3)符合条件的观察性研究(前瞻性和回顾性)和随机病例对照研究可纳入其中;(4)将利拉鲁肽与安慰剂或其他药物进行比较;(5)能够提取有效的数据。

1.2.2 排除标准 (1)没有有效的数据来计算或提取效果量;(2)研究对象是非糖尿病患者或 1 型糖尿病患者的临床试验;(3)案例报告、评述性文章、综述、摘要或动物研究。

1.3 资料提取 两个作者独立进行数据提取,以确保结果的可靠性。当产生分歧,通过讨论来解决。对符合纳入标准的文献进行相关研究信息的提取,包括:第一作者的名字,出版年份,干预措施,病例数量,基线患者特征[年龄、性别、糖尿病持续时间、糖化血红蛋白(HbA1c)水平、BMI],心血管事件和 Jadad 分数。

1.4 质量评价 研究质量由两位独立的作者根据 Jadad 量表进行评估,其中包括:(1)是否随机化(是=1,否=0);(2)是否恰当地描述了随机化(是=1,否=0);(3)是否双盲(是=1,否=0);(4)是否正确描述了双盲(是=1,否=0);(5)是否描述了退出和撤回的情况(是=1,否=0)。质量分数为 0~5 分,其中 0~2 分被定义为低质量研究,3~5 分为高质量研究。

1.5 统计学处理 采用 STATA12.0 软件进行 Meta 分析,采用 χ^2 检验对所纳入的研究进行同质性检验,若 $I^2 > 50\%$, $P < 0.5$,则认为纳入的研究直接存在异质性,采用随机效应模型进行效应量的合并;反之,采用固定效应模型进行效应量的合并。进行敏感性

分析评估结果的稳定性,并采用漏斗图观察纳入研究的发表偏倚,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入文献特征 总共检索得到了 1 910 篇文献,其中包括 463 篇重复的文献,再通过阅读题目、摘要及全文后,最终纳入了 9 篇文献,所有的文献发表年份在 2004—2016 年,共包括 14 580 例 T2DM 患者,见表 1。

2.2 纳入文献质量评估 纳入的 9 篇文献中,Jadad 量表评分均为 3 分及其 3 分,其质量较高,见表 1。

2.3 Meta 分析结果

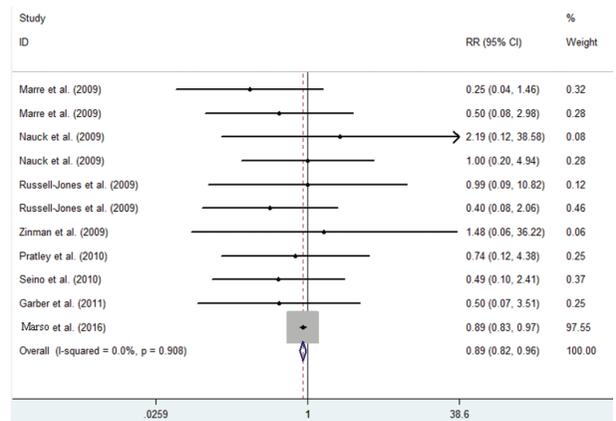


图 1 利拉鲁肽与所有对照组比较对 MACE 发生率影响的森林图

2.3.1 MACE 所有研究报道了 MACE,通过 Meta 分析发现,与所有对照组进行比较,利拉鲁肽显著降低了 MACE 发生率($RR=0.89, 95\% CI: 0.82 \sim 0.96, P=0.002$)。通过亚组分析发现,与安慰剂对照组比较,利拉鲁肽能够显著降低 MACE 发生率($RR=0.89, 95\% CI: 0.83 \sim 0.96, P=0.004$),但与其他药物进行比较,

MACE 的发生率差异无统计学意义 ($RR=0.58, 95\% CI: 0.29\sim 1.16, P=0.122$), 见图 1~3。

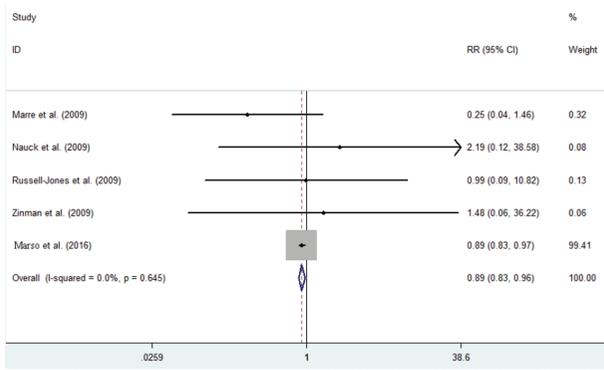


图 2 利拉鲁肽与安慰剂对照组比较对 MACE 发生率影响的森林图

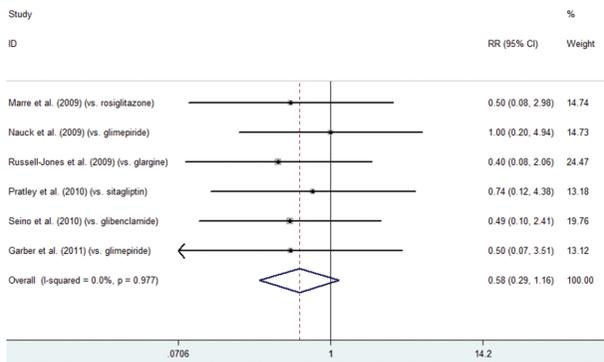


图 3 利拉鲁肽与其他药物对照组比较对 MACE 发生率影响的森林图

2.3.2 AMI 所有研究报道了 AMI, 通过 Meta 分析发现, 与所有对照组比较, 利拉鲁肽显著降低了 AMI 的发病率 ($RR=0.85, 95\% CI: 0.74\sim 0.99, P=0.036$), 见图 4。

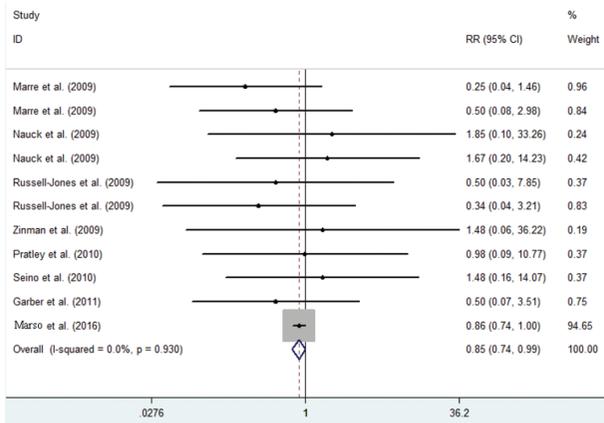


图 4 利拉鲁肽与所有对照组比较对 AMI 发病率影响的森林图

2.3.3 脑卒中 总共有 4 项研究报道了脑卒中的发病率, Meta 分析结果显示, 利拉鲁肽与所有对照组比较, 脑卒中的发病率差异无统计学意义 ($RR=0.86, 95\% CI: 0.70\sim 1.04, P=0.124$), 见图 5。

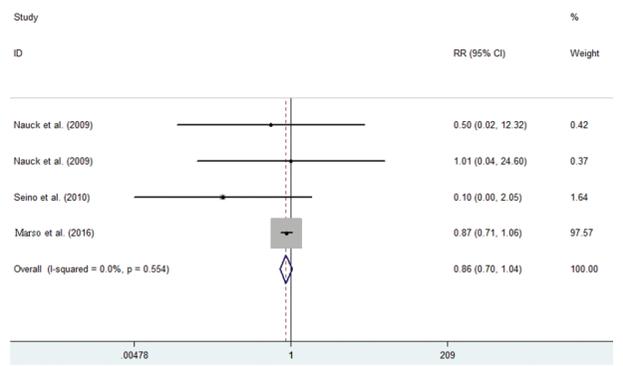


图 5 利拉鲁肽与所有对照组比较对脑卒中发病率影响的森林图

2.3.4 病死率 总共有 8 项研究报道了病死率, 通过 Meta 分析发现, 与所有对照组进行比较, 利拉鲁肽能够显著降低 T2DM 患者的病死率 ($RR=0.84, 95\% CI: 0.74\sim 0.96, P=0.009$)。同时, 通过亚组分析发现, 与所有对照组进行比较, 利拉鲁肽能够显著降低心血管源性导致死亡的发生率 ($RR=0.77, 95\% CI: 0.65\sim 0.91, P=0.002$), 见图 6、7。

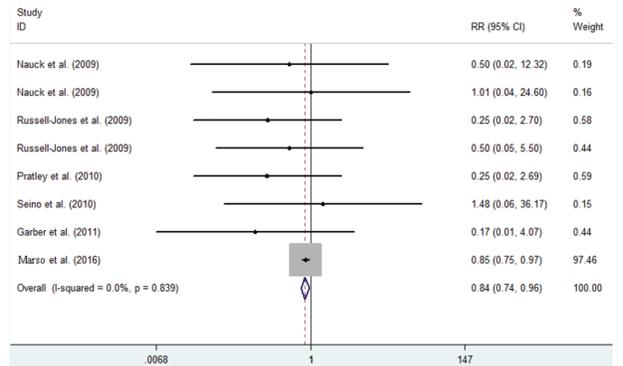


图 6 利拉鲁肽与所有对照组比较对病死率影响的森林图

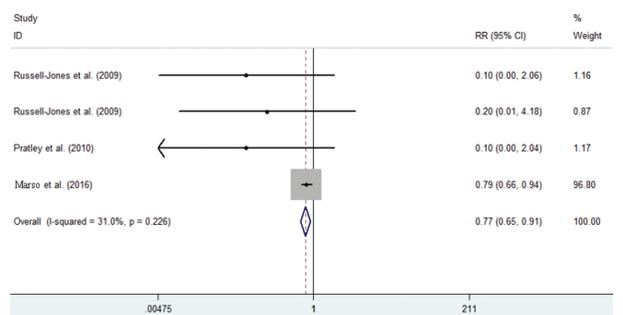


图 7 利拉鲁肽与所有对照组比较对心血管源性病死率影响的森林图

2.3.5 异质性分析 在所有组别的分析中, 异质性分析 $P>0.05$, 说明纳入研究的组别之间同质性较好, 所以都采用固定效应模型进行分析, 见表 2。

2.3.6 发表偏倚 从漏斗图中可以看出, 各研究对应的散点分布较为对称, 相对均匀分布在中线两侧, 说明所纳入的研究无明显的发表偏倚, 见图 8。

表 2 Meta 分析结果与异质性分析结果

项目	Meta 分析结果			异质性检验			
	RR(95%CI)	P	模型	Z	χ^2	P	I^2 (%)
MACE(利拉鲁肽 vs. 所有对照组)	0.89(0.82,0.96)	0.002	固定效应模型	3.05	4.47	0.908	0.00
MACE(利拉鲁肽 vs. 安慰剂对照组)	0.89(0.83,0.96)	0.004	固定效应模型	2.87	2.50	0.645	0.00
MACE(利拉鲁肽 vs. 其他药物对照组)	0.58(0.29,1.16)	0.122	固定效应模型	1.55	0.80	0.977	0.00
AMI(利拉鲁肽 vs. 所有对照组)	0.85(0.74,0.99)	0.036	固定效应模型	2.09	4.35	0.930	0.00
脑卒中(利拉鲁肽 vs. 所有对照组)	0.86(0.70,1.04)	0.124	固定效应模型	1.54	3.46	0.839	0.00
病死率(利拉鲁肽 vs. 所有对照组)	0.84(0.74,0.96)	0.009	固定效应模型	2.61	3.46	0.839	0.00
心血管源性病死率(利拉鲁肽 vs. 所有对照组)	0.77(0.65,0.91)	0.002	固定效应模型	3.04	4.35	0.226	31.00

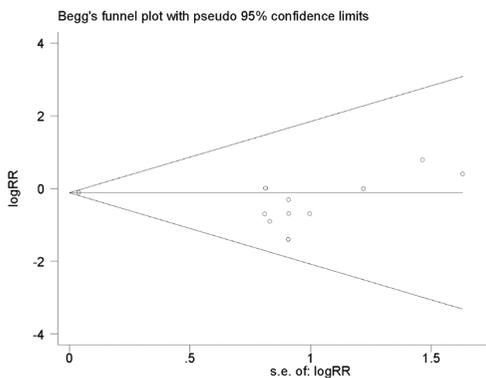


图 8 漏斗图

3 讨 论

本研究共纳入 14 580 例 T2DM 患者的数据,通过 Meta 分析的方法发现,对比其他对照组,利拉鲁肽能够显著降低 T2DM 患者的 MACE、AMI 及病死率。这充分说明利拉鲁肽不仅不会增加 T2DM 患者心血管事件的发生率,还会对心血管事件起到降低的效果。本研究可为利拉鲁肽治疗 T2DM 提供关于心血管安全的可靠信息。

利拉鲁肽作为 GLP-1 的一种类似物,在 FDA 指南制订之前就已经开始应用于临床中,建议每天 1 次进行注射。然而,关于许多其他治疗 T2DM 的药物,绝大部分研究都是着重观察药物对于心血管事件的安全性,并没有发现其具有减低心血管事件的效应。近期的一项研究表明,GLP-1 类似物度拉糖肽,在治疗 T2DM 患者中不仅有效,还不会增加患者心血管事件的发生率,但却不能降低患者心血管事件的发生率^[12]。另外,许多 Meta 分析都是针对某一类药物进行分析,而不是特定的某一种降糖药物。比如有研究通过 Meta 分析发现,GLP-1 受体的激动剂(GLP-1 RA)类药物,不会增加 T2DM 患者脑血管事件的发生率,但也不能起到降低脑血管事件的效果^[13]。而在本

研究中,笔者针对利拉鲁肽单一地进行分析,发现利拉鲁肽在治疗 T2DM 患者过程中,不仅不会增加脑血管事件的风险,在一定程度上还能够降低 T2DM 患者脑血管事件的发生率。

众所周知,在 T2DM 患者中,MACE 的发生与 HbA1c 的水平紧密相关^[14],而在之前的研究中表明,利拉鲁肽能够显著降低 T2DM 患者 HbA1c 水平^[15],这也在一定程度上解释了利拉鲁肽降低 T2DM 患者 MACE 发生率的机制。与此同时,VON 等^[16]研究发现,利拉鲁肽能够显著降低 T2DM 患者血液中的某些与心血管事件发生紧密相关的危险因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、肾上腺髓质中段肽(MR-proANP),这也对利拉鲁肽降低 T2DM 患者 MACE 发生率可能相关的机制进行了进一步的解释。

本研究仍存在部分局限,比如,在纳入的所有研究中,有两项研究的质量较低;另外,其中一些研究的目的是为了评估利拉鲁肽对血糖控制的影响及利拉鲁肽治疗 T2DM 的安全性,并不是为了评估利拉鲁肽对 T2DM 患者心血管事件的预防效果而设计的。

综上所述,通过 Meta 分析发现,相对于其他传统的降糖药物,利拉鲁肽不仅不会增加 T2DM 患者心血管事件的发生率,同时还能起到降低 T2DM 患者心血管事件发生率的效果,且利拉鲁肽能够显著地降低 T2DM 患者的病死率。

参考文献

[1] GUPTA P, WHITE W B. Cardiovascular safety of therapies for type 2 diabetes[J]. Expert Opin Drug Saf, 2017, 16(1):13-25.
 [2] IEPSEN E W, TOREKOV S S, HOLST J J. liraglutide for type 2 diabetes and obesity:a 2015 update[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2015, 13(7):753-767.
 [3] MADSBAD S, SCHMITZ O, RANSTAM J, et al. Im-

- proved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(6):1335-1342.
- [4] MARRE M, SHAW J, BRÄNDLE M, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU)[J]. *Diabet Med*, 2009, 26(3):268-278.
- [5] NAUCK M, FRID A, HERMANSEN K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the Lead (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(1):84-90.
- [6] RUSSELL-JONES D, VAAG A, SCHMITZ O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 Met + SU): a randomised controlled trial[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(10):2046-2055.
- [7] ZINMAN B, GERICH J, BUSE J B, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met + TZD)[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(7):1224-1230.
- [8] PRATLEY R E, NAUCK M, BAILEY T, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial[J]. *Lancet*, 2010, 375(9724):1447-1456.
- [9] SEINO Y, RASMUSSEN M F, NISHIDA T, et al. Efficacy and safety of the once-daily human GLP-1 analogue, liraglutide, vs glibenclamide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes[J]. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26(5):1013-1022.
- [10] GARBER A, HENRY R R, RATNER R, et al. Liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, provides sustained improvements in glycemic control and weight for 2 years as monotherapy compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(4):348-356.
- [11] MARSO S P, DANIELS G H, BROWN-FRANSEN K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4):311-322.
- [12] 余彬, 冯碧敏, 易凡琪, 等. Dulaglutide 治疗 2 型糖尿病有效性和安全性的 Meta 分析[J]. *重庆医学*, 2017, 46(2):207-210, 214.
- [13] MONAMI M, DICEMBRINI I, NARDINI C, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: a Meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(1):38-47.
- [14] SELVIN E, MARINOPOULOS S, BERKENBLIT G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141(6):421-431.
- [15] DU Q, WANG Y J, YANG S, et al. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a Meta-analysis of randomized placebo-controlled trials[J]. *Adv Ther*, 2014, 31(11):1182-1195.
- [16] VON SCHOLTEN B J, PERSSON F, ROSENLUND S A, et al. Effects of liraglutide on cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes and albuminuria: a sub-analysis of a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(6):901-905.

(收稿日期:2018-06-21 修回日期:2018-09-26)