

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.16.029

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190625.1655.036.html>(2019-06-26)

## 2 型糖尿病患者磺酰脲类药物联合 DPP4 抑制剂的疗效和安全性 Meta 分析

钱丹, 谭湘萍, 梅峥嵘, 司徒冰<sup>△</sup>

(广州医科大学附属第三医院药学部 510150)

**[摘要]** **目的** 系统评价二肽基肽酶 4(DPP4)抑制剂联合磺酰脲类药物治疗 2 型糖尿病(T2DM)的疗效和安全性。**方法** 计算机检索 PubMed, Cochrane, EMBASE 数据库获得符合标准的研究, 检索时间为建库至 2018 年 1 月 15 日。由 2 名作者独立筛选文献、提取资料和评价纳入研究的方法学质量后, 采用 Stata14.1 和 RevMan 5.3 软件进行统计分析并计算相对危险度(RR)和加权均数差(WMD), 并评价研究间的异质性和发表偏倚。**结果** 最终纳入 19 个随机对照研究, 共 9 119 例患者。与对照组(使用磺酰脲类药物, 或加入其他降糖药物)相比, 联合组(DPP4 抑制剂联合磺酰脲类药物)可显著改善血糖水平[糖化血红蛋白(HbA1c)减少 0.72%, 空腹血糖减少 0.84 mmol/L, 餐后 2 h 血糖减少 1.88 mmol/L], 增加体质量(增加了 0.70 kg)。然而, 联合组低血糖事件发生率显著增加( $RR=1.60, 95\%CI:1.38\sim1.85$ )。亚组分析显示与对照组比较, 短期类(疗程小于 24 周)两药联合方案( $RR=1.08, 95\%CI:0.47\sim2.46$ )和低剂量 DPP4 抑制剂联合磺酰脲类药物方案( $RR=1.33, 95\%CI:0.92\sim1.94$ )未显著性增加低血糖事件发生率。**结论** DPP4 抑制剂联合磺酰脲类药物能够有效改善 T2DM 患者血糖水平, 但显著性增加患者低血糖事件发生率和体质量。采用这种治疗方案时应及时对磺酰脲类药物和 DPP4 抑制剂剂量进行调整。

**[关键词]** 二肽基肽酶 IV 抑制剂; 磺酰脲化合物; 糖尿病, 2 型; Meta 分析

**[中图分类号]** R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)16-2814-08

### Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors combined with sulfonylureas in type 2 diabetes mellitus: a Meta-analysis

QIAN Dan, TAN Xiangping, MEI Zhengrong, SITU Bing<sup>△</sup>

(Department of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510150, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitor combined with sulfonylureas in type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Databases including the PubMed, Cochrane Library, Embase were searched to collect relevant studies from inception to 15 January 2018. Two reviewers independently screened literature, extracted data, and assessed the methodological quality of included studies, then Stata14.1 and RevMan 5.3 software were used to calculate risk ratio (RR) and weighted mean difference (WMD) with 95% confidence interval (CI). Heterogeneity across studies and publication bias were tested. **Results** A total of 19 trials including 9 119 patients were analysed. Compared with the control group, DPP4 inhibitor combination with sulfonylurea (combined group) could significantly improve blood glucose levels (HbA1c, FPG, 2 h PPG decreased 0.72%, 0.84 mmol/L, 1.88 mmol/L respectively), and increased body weight (increased by 0.70 kg). However, the incidence of hypoglycemic events ( $RR=1.60, 95\%CI:1.38-1.85$ ) in combination group also significantly increased. Subgroup analysis showed that, combination regimen in a short-term (less than 24 weeks) ( $RR=1.08, 95\%CI:0.47-2.46$ ) and the regimen of low-dose DPP4 inhibitor combined with sulfonylurea ( $RR=1.33, 95\%CI:0.92-1.94$ ) did not increase the incidence of hypoglycemic events when compared with control group. **Conclusion** DPP4 inhibitor combined with sulfonylurea can effectively improve blood glucose levels in T2DM patients, but significantly increase the incidence of hypoglycemic events and body mass. Clinicians need to adjust sulfonylureas dose and the dose of DPP4 inhibitor in a timely manner.

**[Key words]** dipeptidyl-peptidase IV inhibitors; sulfonylurea compounds; diabetes mellitus, type 2; Meta-analysis

当前,国内外各指南推荐用于治疗 2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2DM) 的首选药物是二甲双胍<sup>[1-2]</sup>。然而,当患者对二甲双胍有禁忌或不能耐受时,其他类降糖药物可以作为一线治疗用药。磺酰脲类药物通过以非葡萄糖依赖性方式刺激胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素来改善血糖水平。由于其价格低廉,疗效和安全性良好,被广泛应用在初次诊断为 T2DM 的患者中,尽管它会增加患者低血糖事件发生率和体质量<sup>[3]</sup>。然而,由于  $\beta$  细胞功能的逐渐下降,大多数初期使用磺酰脲类药物的患者需要联合其他类药物治疗。

二肽基肽酶 4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP4) 抑制剂作为一种较新的基于肠促胰岛素的降糖药,通过增加内源性胰高血糖素样肽和葡萄糖依赖性促胰岛素释放肽水平,从而以葡萄糖依赖性方式降低血糖水平,在过去十年内被广泛应用于 T2DM 治疗<sup>[4-5]</sup>。当前有多项研究表明 DPP4 抑制剂对体质量的影响是中性的,且单用时具有较低的低血糖风险<sup>[6-7]</sup>。本研究通过 Meta 分析进一步评价 DPP4 抑制剂联合磺酰脲类药物治疗 T2DM 的有效性和安全性,为临床医生选择降糖药物提供循证医学证据支持。

# 1 资料与方法

**1.1 检索策略** 计算机检索 PubMed, Cochrane, EMbase 数据库,检索时间为建库至 2018 年 1 月 15 日,同时手工检索纳入文献的参考文献。检索关键词包括:dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, DPP4, type 2 diabets, T2DM, vildagliptin, saxagliptin, sitagliptin, linagliptin, alogliptin, dutogliptin, omarigliptin, gemigliptin, camegliptin, teneligliptin。

**1.2 纳入与排除标准** 纳入标准,(1)研究类型:文献资料均为随机对照研究;(2)研究对象:年龄大于 18 岁的 T2DM 患者,性别不限,随访时间大于或等于 12 周;(3)干预措施:对照组和联合组患者起初均使用磺酰脲类药物,或加入其他降糖药。在此基础上联合组给予 DPP4 抑制剂,对照组为安慰剂;(4)结局指标包括,①有效性指标:糖化血红蛋白 (HbA1c)、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、体质量变化;②安全性指标:低血糖事件发生率、全因死亡率、严重不良反应事件、腹泻发生率。主要结局指标为 HbA1c、体质量变化和低血糖事件发生率。排除标准,合并严重心血管疾病患者、严重肾功能损伤患者、妊娠或哺乳期女性的随机对照研究。

# 1.3 资料提取与质量评价

**1.3.1 资料提取** 由 2 名作者独立完成文献筛选和质量评价,意见不一致时由第 3 名作者参与讨论解决。根据事先制订的数据提取表提取数据,包括:作者、发表年份、随访时间、干预措施、样本量、患者基线资料[糖化血红蛋白 (HbA1c)、BMI、体质量及年龄]及结局指标。

**1.3.2 质量评价** 采用 Cochrane 系统评价员手册

5.1.0<sup>[8]</sup>推荐工具评价纳入文献的偏倚风险,内容包括随机序列产生、随机隐藏、盲法、退出与失访、选择性报告、其他偏倚。评价结果分为“低风险偏倚”“高风险偏倚”或“风险偏倚不明”。

**1.4 统计学处理** 采用 Stata14.1 和 RevMan5.3 软件进行统计分析。二分类变量采用相对危险度 (risk ratio, RR) 及 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 作为合并效应量,连续型变量采用加权均数差 (weighted mean difference, WMD) 及 95% CI 作为合并效应量。采用  $\chi^2$  和  $I^2$  检验对纳入研究进行异质性检验,若  $P \geq 0.1$ 、 $I^2 < 50\%$ ,用固定效应模型进行 Meta 分析,反之用随机效应模型进行 Meta 分析<sup>[9]</sup>。用漏斗图和 Egger 检验分析可能存在的发表偏倚<sup>[8]</sup>。此外,对于主要结局指标,基于文献的基线特征,包括剂量差异、随访时间、年龄、人种差异,做亚组分析和 Meta 回归分析以进一步探索潜在的异质性。本文定义阿格列汀 12.5 mg,维格列汀 50.0 mg,沙格列汀 2.5 mg 为低剂量 DPP4 抑制剂;阿格列汀 25.0 mg,维格列汀 100.0 mg,沙格列汀 5.0 mg,吉格列汀 50.0 mg,奥格列汀 25.0 mg,西格列汀 100.0 mg,利格列汀 5.0 mg,替格列汀 20.0 mg 为全(高)剂量 DPP4 抑制剂。

# 2 结果

**2.1 文献检索结果** 初检获得相关文献 4 977 篇,经过软件去重 1 039 篇,通过对标题、摘要及全文的阅读,最终共纳入 19 篇文献<sup>[10-28]</sup>,检索流程见图 1。

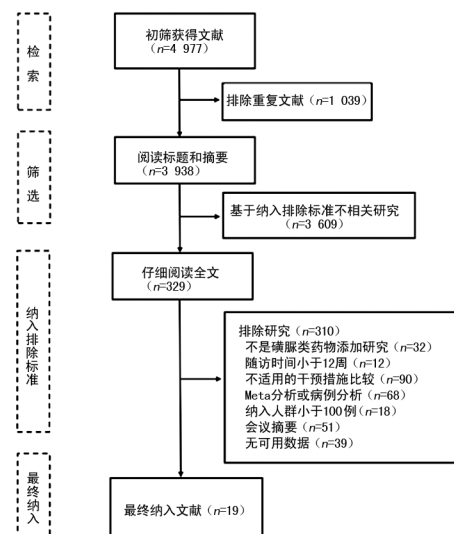


图 1 文献筛选流程及结果

**2.2 纳入研究基本特征与质量评价** 纳入研究基本信息如表 1 所示,共 9 119 例受试者纳入研究,其中联合组 5 319 例,对照组 3 800 例。纳入受试者的平均年龄为 54.4~75.0 岁,平均体质量为 63.7~87.8 kg,平均 HbA1c 为 7.7%~8.8%,平均 BMI 为 24.3~31.8 kg/m<sup>2</sup>,随访时间为 12~72 周。12 项研究<sup>[12, 15-16, 18-22, 24, 26-28]</sup>起初使用磺酰脲类药物(多为格列

美脲、格列齐特及格列苯脲)单独治疗,7项研究<sup>[10,11,13-14,17,23,25]</sup>起初联用了磺酰脲类药物和二甲双胍治疗。纳入文献均为高质量文献,10项研究报道了随机化方案,其中随机数字表法6篇<sup>[14-15,21,26-28]</sup>,计算机程序产生随机方案4篇<sup>[10,13,16,19]</sup>,均未发现较高的选择偏倚风险及执行偏倚风险。3项研究<sup>[18-19,26]</sup>对低血糖事件指标的报告不完善,仅报告了症状性低血糖事件,研究的报告偏倚风险较高,另有2项研究观察偏倚风险<sup>[18]</sup>(未对结局测量者进行施盲)和失访偏倚风险<sup>[27]</sup>(安慰剂组的多数患者因为高血糖症而停止治疗)较高。所纳入研究均未发现与研究设计有关的潜在偏倚来源。纳入研究的质量评价见图2。

| 表 1 纳入文献的基本信息                 |      |                   |          |       |          |         |                         |         |
|-------------------------------|------|-------------------|----------|-------|----------|---------|-------------------------|---------|
| 项目                            | 发表年  | 干预方法<br>(联合组/对照组) | <i>n</i> | 年龄(岁) | HbA1c(%) | 体质量(kg) | BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 随访时间(周) |
| AHN 等 <sup>[10]</sup>         | 2017 | Gemi:50.0 mg      | 107      | 61.4  | 8.2      | 63.7    | 25.1                    | 24      |
|                               |      | PLA               | 109      | 60.4  | 8.2      | 73.6    | 24.7                    | 24      |
| BA 等 <sup>[11]</sup>          | 2017 | Sita:100.0 mg     | 249      | 57.5  | 8.6      | 68.4    | 25.4                    | 24      |
|                               |      | PLA               | 249      | 56.5  | 8.5      | 68.9    | 25.3                    | 24      |
| GANTZ 等 <sup>[12]</sup>       | 2017 | Omar:25.0 mg      | 126      | 63    | 8.1      | 65      | 24.5                    | 24      |
|                               |      | PLA               | 63       | 63    | 8.1      | 67      | 24.8                    | 24      |
| LEE 等 <sup>[13]</sup>         | 2017 | Omar:25.0 mg      | 154      | 57.2  | 8.5      | 87.8    | 31.8                    | 24      |
|                               |      | PLA               | 153      | 58.4  | 8.6      | 85.4    | 30.6                    | 24      |
| MOSES 等 <sup>[14]</sup>       | 2016 | Sita:100.0 mg     | 210      | 54.4  | 8.4      | 78.1    | 29.5                    | 24      |
|                               |      | PLA               | 212      | 55.4  | 8.4      | 76.1    | 28.8                    | 24      |
| YANG 等 <sup>[15]</sup>        | 2015 | Vild:50.0 mg      | 143      | 58.3  | 8.6      | 67.4    | 24.8                    | 24      |
|                               |      | PLA               | 136      | 58.7  | 8.7      | 68.8    | 25.0                    | 24      |
| WHITE 等 <sup>[16]</sup>       | 2013 | Alog:any doses    | 1 198    | 61    | 8.0      | 80.2    | 28.7                    | 76      |
|                               |      | PLA               | 1 172    | 61    | 8.0      | 80.0    | 28.7                    | 76      |
| OWENS 等 <sup>[17]</sup>       | 2011 | Lina:5.0 mg       | 792      | 58.3  | 8.6      | 76.5    | 28.4                    | 24      |
|                               |      | PLA               | 263      | 57.6  | 8.6      | 76.8    | 28.2                    | 24      |
| HERMANSEN 等 <sup>[18]</sup>   | 2007 | Sita:100.0 mg     | 222      | 55.6  | 8.3      | 86.5    | 31.2                    | 24      |
|                               |      | PLA               | 219      | 56.5  | 8.3      | 85.9    | 30.7                    | 24      |
| KIKUCHI 等 <sup>[19]</sup>     | 2010 | Vild:100.0 mg     | 102      | 59.2  | 7.8      | NA      | 24.5                    | 12      |
|                               |      | PLA               | 100      | 60.3  | 8.0      | NA      | 24.4                    | 12      |
| BARNETT 等 <sup>[20]</sup>     | 2013 | Lina:5.0 mg       | 95       | 75    | 7.8      | 86.3    | 29.6                    | 24      |
|                               |      | PLA               | 43       | 75    | 7.7      | 86.4    | 29.8                    | 24      |
| SEINO 等 <sup>[21]</sup>       | 2012 | Alog:12.5 mg      | 105      | 60.5  | 8.5      | 65.0    | 24.9                    | 12      |
|                               |      | Alog:25.0 mg      | 104      | 59.8  | 8.5      | 64.3    | 24.3                    | 12      |
|                               |      | PLA               | 103      | 60.3  | 8.6      | 65.2    | 24.8                    | 12      |
| KADOWAKI 等 <sup>[22]</sup>    | 2014 | Tene:20.0 mg      | 98       | 58.4  | 8.4      | 66.2    | 24.9                    | 12      |
|                               |      | PLA               | 96       | 60.3  | 8.4      | 65.9    | 24.6                    | 12      |
| LUKASHEVICH 等 <sup>[23]</sup> | 2014 | Vild:100.0 mg     | 158      | 55.3  | 8.7      | NA      | 27.9                    | 24      |
|                               |      | PLA               | 160      | 55.0  | 8.8      | NA      | 28.0                    | 24      |
| LEWIN 等 <sup>[24]</sup>       | 2012 | Lina:5.0 mg       | 161      | 57.2  | 8.6      | 74.5    | 28.4                    | 18      |
|                               |      | PLA               | 84       | 56.2  | 8.6      | 76.1    | 28.2                    | 18      |
| MOSES 等 <sup>[25]</sup>       | 2014 | Saxa:5.0 mg       | 129      | 57.2  | 8.4      | 82.4    | 29.4                    | 24      |
|                               |      | PLA               | 128      | 56.8  | 8.2      | 80.3    | 29.1                    | 24      |
| GARBER 等 <sup>[26]</sup>      | 2008 | Vild:50.0 mg      | 132      | 58.6  | 8.5      | NA      | 32.2                    | 24      |
|                               |      | Vild:100.0 mg     | 132      | 58.2  | 8.6      | NA      | 30.8                    | 24      |
|                               |      | PLA               | 144      | 57.9  | 8.5      | NA      | 31.0                    | 24      |
| PRATLEY 等 <sup>[27]</sup>     | 2009 | Alog:12.5 mg      | 203      | 56.5  | NA       | NA      | 30.2                    | 26      |
|                               |      | Alog:25.0 mg      | 198      | 56.5  | NA       | NA      | 30.0                    | 26      |
|                               |      | PLA               | 99       | 57.1  | NA       | NA      | 30.0                    | 26      |
| CHACRA 等 <sup>[28]</sup>      | 2009 | Saxa:2.5 mg       | 248      | 55.4  | 8.4      | 75.2    | 29.1                    | 24      |
|                               |      | Saxa:5.0 mg       | 253      | 54.9  | 8.5      | 76.2    | 29.2                    | 24      |
|                               |      | PLA               | 267      | 55.1  | 8.4      | 75.6    | 28.8                    | 24      |

Alog:阿格列汀;Saxa:沙格列汀;Vild:维格列汀;Lina:利格列汀;Tene:替格列汀;Sita:西格列汀;Omar:奥格列汀;Gemi:吉格列汀;PLA:安慰剂;NA:未提供

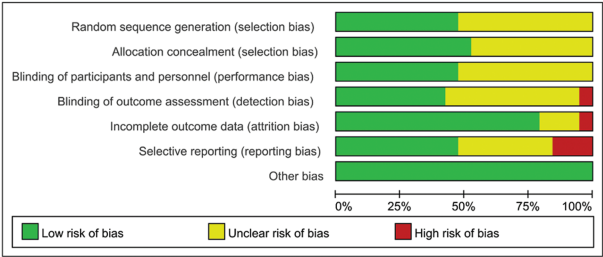


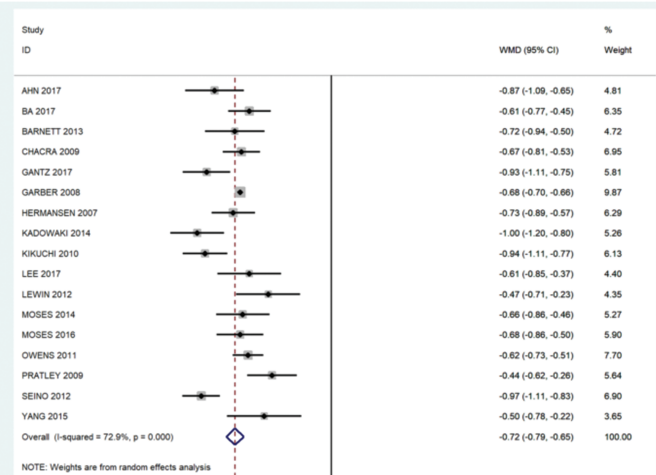
图 2 纳入研究的质量评价

2.3 Meta 分析结果

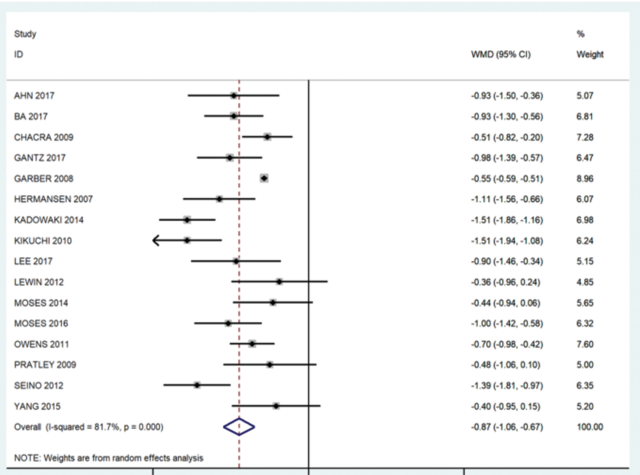
2.3.1 血糖控制 与对照组比较,联合组可显著降低 HbA1c ( $WMD = -0.72\%$ ,  $95\%CI: -0.78\% \sim -0.65\%$ ,  $P < 0.01$ ,  $I^2 = 71\%$ )、空腹血糖 ( $WMD = -0.84\text{ mmol/L}$ ,  $95\%CI: -1.03 \sim -0.65\text{ mmol/L}$ ,  $P < 0.01$ ,  $I^2 = 81\%$ )和餐后 2 h 血糖水平 ( $WMD = -1.88\text{ mmol/L}$ ,  $95\%CI: -2.44 \sim -1.31\text{ mmol/L}$ ,  $P = 0.03$ ,  $I^2 = 63\%$ ),见图 3A~C。对 HbA1c 水平指标按剂量高低和疗程长短行亚组分析,结果显示各治疗亚组组内差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),提示无

论剂量高低或疗程长短,联合组药物在降低 HbA1c 水平上都优于对照组,且亚组间均  $P > 0.05$ ,因此剂量高低或疗程长短不能解释研究间异质性。Meta 回归结果显示疗程长短与患者 HbA1c 水平具有显著相关性 ( $P = 0.035$ ),见表 3。

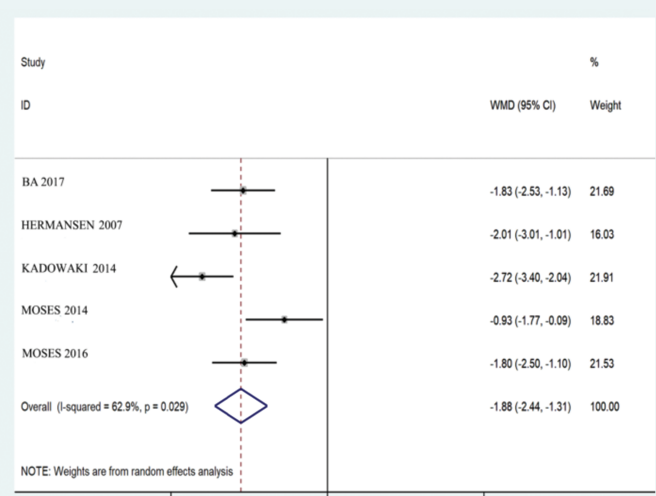
2.3.2 体质量变化 12 项研究比较了联合组与对照组治疗后体质量变化的情况,Meta 分析结果显示,治疗后联合组的体质量增加明显高于对照组,差异有统计学意义 ( $WMD = 0.70\text{ kg}$ ,  $95\%CI: 0.48 \sim 0.91\text{ kg}$ ,  $P = 0.0002$ ,  $I^2 = 69\%$ ),见图 3D。对体质量变化指标按剂量高低和疗程长短行亚组分析,结果显示各治疗亚组组内差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),提示无论剂量高低或疗程长短,联合组患者体质量增加均高于对照组,且亚组间均  $P > 0.05$ ,因此剂量高低或疗程长短不能解释研究间异质性。Meta 回归结果显示剂量和疗程长短与体质量变化无显著相关性 ( $P > 0.05$ ),见表 3。



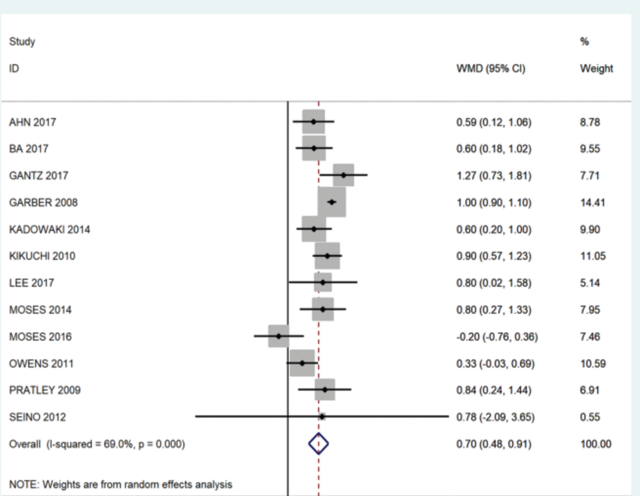
A



B



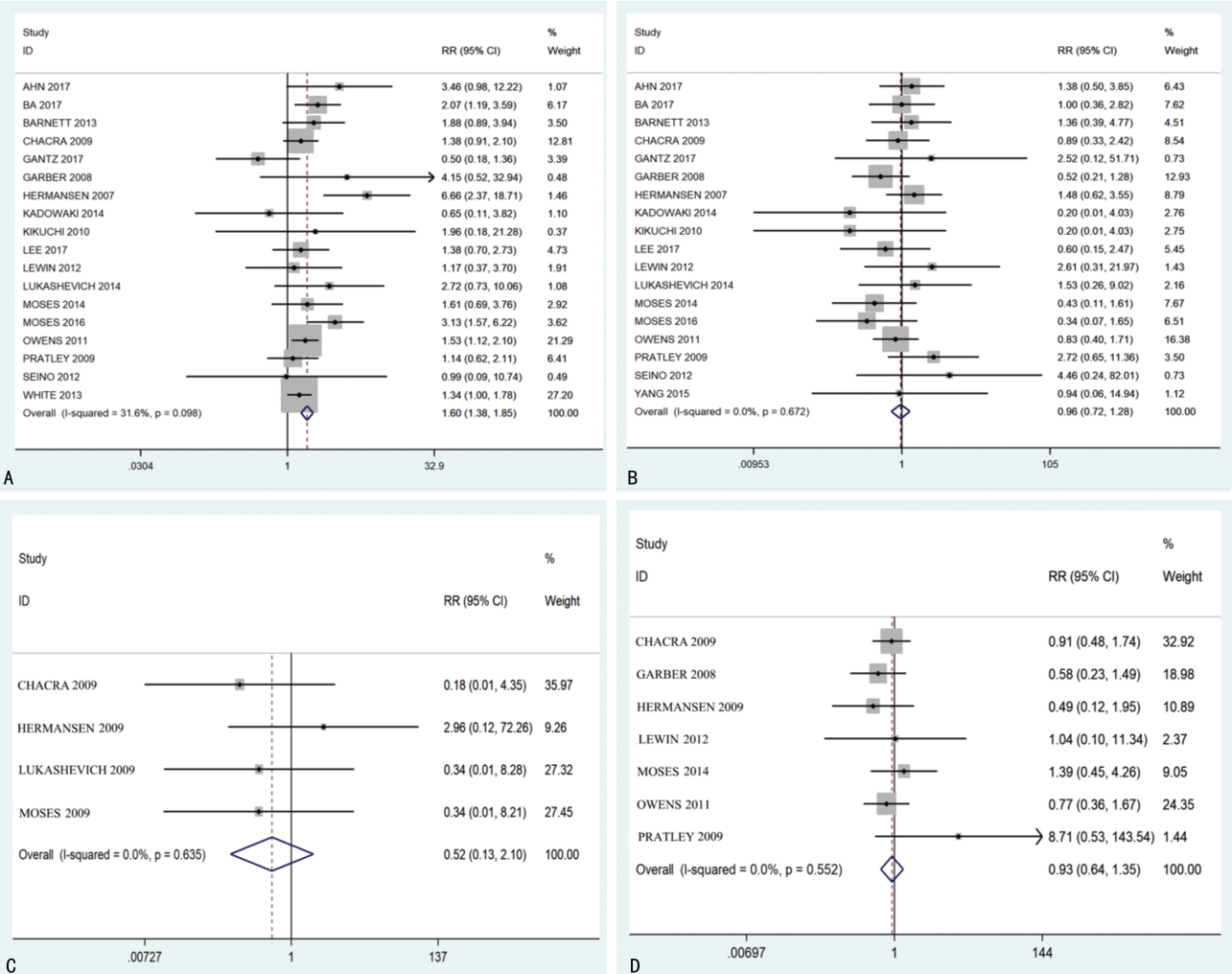
C



D

A: HbA1c; B: 空腹血糖; C: 体质量; D: 餐后 2 h 血糖

图 3 有效性指标的 Meta 森林图



A: 低血糖事件发生率; B: 严重不良反应事件发生率; C: 全因死亡率; D: 腹泻发生率

图 4 安全性指标的 Meta 森林图

表 3 亚组分析及 Meta 回归分析结果汇总表

| 亚组分析     | 研究数目( <i>n</i> ) | DPP4 抑制剂( <i>n</i> ) | 安慰剂( <i>n</i> ) | WMD(95% <i>CI</i> ) | <i>P</i> (Meta 回归) |
|----------|------------------|----------------------|-----------------|---------------------|--------------------|
| HbA1c(%) |                  |                      |                 |                     |                    |
| 剂量效应     |                  |                      |                 |                     |                    |
| 高剂量      | 16               | 2 978                | 2397            | -0.74(-0.80~-0.67)  | 0.248              |
| 低剂量      | 5                | 823                  | 848             | -0.64(-0.78~-0.49)  |                    |
| 疗程长短     |                  |                      |                 |                     |                    |
| <24 周    | 4                | 567                  | 381             | -0.86(-1.06~-0.66)  | 0.035              |
| ≥24 周    | 13               | 3 234                | 2 152           | -0.67(-0.73~-0.62)  |                    |
| 体质量(kg)  |                  |                      |                 |                     |                    |
| 剂量效应     |                  |                      |                 |                     |                    |
| 高剂量      | 12               | 2 313                | 1 662           | 0.76(0.31~1.21)     | 0.483              |
| 低剂量      | 3                | 434                  | 343             | 0.35(0.14~0.56)     |                    |
| 疗程长短     |                  |                      |                 |                     |                    |
| <24 周    | 3                | 409                  | 299             | 0.78(0.52~1.03)     | 0.783              |
| ≥24 周    | 9                | 2 338                | 1 363           | 0.68(0.40~0.95)     |                    |
| 低血糖事件    |                  |                      |                 |                     |                    |
| 剂量效应     |                  |                      |                 |                     |                    |
| 高剂量      | 18               | 4 522                | 3 698           | 1.61(1.39~1.87)     | 0.511              |
| 低剂量      | 4                | 726                  | 645             | 1.33(0.92~1.94)     |                    |
| 疗程长短     |                  |                      |                 |                     |                    |
| <24 周    | 4                | 570                  | 383             | 1.08(0.47~2.46)     | 0.407              |
| ≥24 周    | 14               | 4 678                | 3 315           | 1.62(1.40~1.88)     |                    |

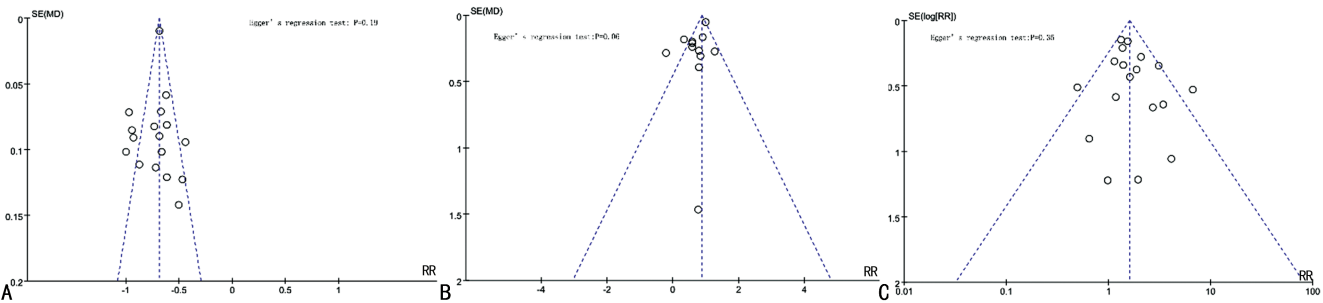


图 5 发表偏倚分析图

**2.3.3 低血糖事件发生率** 19 项研究报道了联合组与对照组低血糖事件发生率。Meta 分析结果显示,与对照组比较,联合组药物显著增加低血糖事件发生率( $RR=1.60, 95\%CI: 1.38\sim1.85, P=0.10, I^2=32\%$ ),见图 4A。按疗程长短行亚组分析,结果显示,疗程小于 24 周时,联合组的低血糖事件发生率与对照组相似,差异无统计学意义( $RR=1.08, 95\%CI: 0.47\sim2.46, P=0.90, I^2=0$ );疗程大于或等于 24 周时,联合组药物较对照组药物显著增加低血糖事件发生率( $RR=1.62, 95\%CI: 1.40\sim1.88, P=0.04, I^2=45\%$ ),组间均  $P>0.05$ ,因此疗程长短不是研究间异质性来源。按剂量高低行亚组分析,结果显示,低剂量 DPP4 抑制剂联合磺酰脲类药物未显著性增加低血糖事件发生率( $RR=1.33, 95\%CI: 0.92\sim1.94, P=0.82, I^2=0$ );高剂量 DPP4 抑制剂联合磺酰脲类药物显著性增加低血糖事件发生率( $RR=1.61, 95\%CI: 1.39\sim1.87, P=0.06, I^2=37\%$ ),组间均  $P>0.05$ ,因此剂量高低不是研究间异质性来源。Meta 回归结果显示剂量和疗程长短与低血糖事件发生率无显著相关性( $P>0.05$ ),见表 4。

**2.3.4 其他安全性指标** Meta 分析结果显示,联合组的严重不良反应事件发生率( $RR=0.96, 95\%CI: 0.72\sim1.28, P=0.67, I^2=0$ ),全因死亡率( $RR=0.52, 95\%CI: 0.13\sim2.10, P=0.64, I^2=0$ ),腹泻发生率( $RR=0.93, 95\%CI: 0.64\sim1.35, P=0.55, I^2=0$ )与对照组相似,差异无统计学意义。见图 4B~D。

**2.4 发表偏倚** 对主要结局指标(糖化血红蛋白,体重质量变化,低血糖事件发生率)绘制漏斗图,漏斗图左右基本对称;Egger 检验结果:(1)HbA1c( $P=0.19$ );(2)体重质量变化( $P=0.06$ );(3)低血糖事件发生率( $P=0.35$ ),提示纳入研究无明显的发表偏倚。见图 5。

3 讨论

本研究结果显示,对磺酰脲类药物治疗不能达到血糖控制目标的 T2DM 患者,加用 DPP4 抑制剂能够有效改善 HbA1c 水平、空腹血糖水平、餐后 2 h 血糖水平;在严重不良反应事件、全因死亡率、腹泻方面均无显著改变。然而,联用 DPP4 抑制剂与磺酰脲类药物会显著性增加患者低血糖事件发生率和体重质量。

亚组分析显示短期类(疗程小于 24 周)DPP4 抑制剂联合磺酰脲类药物和低剂量组 DPP4 抑制剂联合磺酰脲类药物未显著增加低血糖事件发生率。

**3.1 有效性方面** (1)HbA1c 是国际公认的糖尿病监控的标准,是量化长期血糖控制的重要指标,美国糖尿病协会建议 HbA1c 在疾病的各个阶段都应当控制在 7% 以下<sup>[29]</sup>。本研究结果显示:DPP4 抑制剂联合磺酰脲类药物具有良好的协同降血糖作用,能够有效降低患者 HbA1c 水平、空腹血糖水平、餐后 2 h 血糖水平,这或许与药物作用靶点不同有关。有研究表明长期使用磺酰脲类药物会过度刺激  $\beta$  细胞产生耐药性,而 DPP4 抑制剂具有潜在保护  $\beta$  细胞功能、改善胰岛素抵抗的作用<sup>[30-31]</sup>。亚组分析结果表明无论剂量高低或疗程长短,DPP4 抑制剂联合磺酰脲类药物联合降低 HbA1c 联合作用均优于对照组。Meta 回归结果显示疗程长短与 HbA1c 水平具有相关性,因本研究所纳入的试验治疗时间多小于或等于 24 周,对于大于 24 周的长期血糖控制疗效,未来需要更长疗程的临床试验来验证。(2)体重质量增加可能会加重胰岛素抵抗,伴随着糖尿病风险的增加,而且会增加心血管疾病的风险<sup>[32-33]</sup>。Meta 分析结果显示,联合组药物较对照组会小幅度增加患者的体重质量。DPP4 抑制剂对体重质量中性作用或轻微的降低,磺酰脲类药物普遍具有增加体重质量的作用,二者联合使用并不能有效降低患者的体重质量。

**3.2 安全性方面** (1)低血糖事件是糖尿病治疗过程中不容忽视的临床事件,与心血管死亡风险关系密切,即使是轻微的低血糖也可能成为患者的心理负担<sup>[34-36]</sup>。本研究结果显示:联合组药物较对照组会显著性增加患者低血糖事件发生率。亚组分析表明疗程小于 24 周 DPP4 抑制剂联合磺酰脲类药物和低剂量 DPP4 抑制剂联合磺酰脲类药物并未显著性增加低血糖事件发生率。然而,低血糖事件发生率并没有显著性降低,因此不能排除二者联用会增加低血糖事件发生风险。目前来看,临床医生推荐 DPP4 抑制剂联用磺酰脲类药物时应尽量降低磺酰脲类药物的初始剂量以减少低血糖事件发生风险,然而由于纳入文献数据的限制,本研究无法对磺酰脲类药物初始剂量进行定量分析,未来需要高质量的临床试验来进

行这方面的研究。(2)联合组在严重不良反应事件、全因死亡、腹泻方面与安慰剂组相当,发生率均较低。

**3.3 本研究局限性** (1)纳入研究对低血糖事件定义的标准不尽相同,可能会导致临床异质性,尽管本研究的结果未发现统计学异质性。此外,患者的随访时间、基线 HbA1c 水平、体质量及年龄可能是有效性指标(如 HbA1c 水平、空腹血糖、餐后 2 h 血糖及体质量)潜在异质性的来源;(2)纳入研究随访时间多为小于或等于 24 周,仅有 2 项研究随访时间大于 24 周,因此本研究结论对于评价 DPP4 抑制剂联合磺酰脲类药物的长期效果和安全性需要谨慎;(3)纳入研究中患者的退出率不尽相同,可能会影响研究质量;(4)在文献检索方面,本研究未检索非公开发表的会议文献和灰色文献,可能存在潜在发表偏倚;(5)语种仅限定为英文,纳入人群多为白人,少部分为亚洲人,存在一定的偏倚,期待未来有更多的关于亚洲及中国人群的高质量的随机临床研究。

综上所述,DPP4 抑制剂联合磺酰脲类药物能够有效改善血糖水平,但会轻微增加患者体质量水平。尽管亚组分析表明疗程小于 24 周时 DPP4 抑制剂联合磺酰脲类药物和低剂量 DPP4 抑制剂联合磺酰脲类药物均未显著性增加低血糖事件发生率,但仍无法排除 DPP4 抑制剂联合磺酰脲类药物治疗的低血糖事件发生风险。临床医生采用这种治疗方案应密切监测患者低血糖事件发生,及时对磺酰脲类药物和 DPP4 抑制剂剂量进行调整。

## 参考文献

- [1] Global guideline for type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pr*,2014,104(1):1-52.
- [2] INZUCCHI S E,BERGENSTAL R M,BUSE J B,et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes,2015; a patient-centered approach:update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2015,38(1):140-149.
- [3] THULÉ P M,UMPIERREZ G. Sulfonylureas;a new look at old therapy[J]. *Current Diabetes Reports*,2014,14(4): 473.
- [4] JANARDHAN S,SASTRY G N. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors;a new paradigm in type 2 diabetes treatment [J]. *Curr Drug Targets*,2014,15(6):600-621.
- [5] KARAGIANNIS T,PASCHOS P,PALETAS K,et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting:systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*,2012,344:e1369.
- [6] MONAMI M,IACOMELLI I,MARCHIONNI N,et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes;a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*,2010,20(4):224-235.
- [7] REHMAN M B,TUDREJ B V,SOUSTRE J,et al. Efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes; Meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials[J]. *Diabetes Metab*,2017,43(1):48-58.
- [8] HIGGINS J P,ALTMAN D G,GÖTZSCHE P C,et al. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*,2011,343:d5928.
- [9] HIGGINS J P,THOMPSON S G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis[J]. *Stat Med*,2002,21(11):1539-1558.
- [10] AHN C H,HAN KA,YU J M,et al. efficacy and safety of gemigliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with combination treatment of metformin and sulfonylurea: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study (TROICA Study)[J]. *Diabetes Obes Metab*,2017,19(5):635.
- [11] BA J,HAN P,YUAN G,et al. A randomized, trial to assess safety and efficacy of sitagliptin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on sulfonylurea alone or combined with metformin[J]. *J Diabetes*,2016,9(7):667-676.
- [12] GANTZ I,OKAMOTO T,ITO Y,et al. A randomized, Placebo-Controlled trial evaluating the safety and efficacy of adding omarigliptin to antihyperglycemic therapies in Japanese patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control[J]. *Diabetes Ther*,2017,8(4):793-810.
- [13] LEE S H,GANTZ I,ROUND E,et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating the safety and efficacy of the once-weekly DPP-4 inhibitor omarigliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by glimepiride and metformin[J]. *BMC Endocr Disord*,2017,17(1):70.
- [14] MOSES R G,ROUND E,SHENTU Y,et al. A randomized clinical trial evaluating the safety and efficacy of sitagliptin added to the combination of sulfonylurea and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control[J]. *J Diabetes*,2016,8(5):701-711.
- [15] YANG W Y,XING X P,LV X F,et al. Vildagliptin added to sulfonylurea improves glycemic control without hypoglycemia and weight gain in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes*,2015,7(2):174-181.
- [16] WHITE W B,CANNON C P,HELLER S R,et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*,2013,369(14):1327-1335.
- [17] OWENS D R,SWALLOW R,DUGI K A,et al. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea;a 24-week randomized study[J]. *Diabet Med*,2011,28(11):1352-1361.
- [18] HERMANSEN K,KIPNES M,LUO E,et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor,sitagliptin,in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately

- controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2007, 9(5): 733-745.
- [19] KIKUCHI M, HANEDA MASAKAZU, KOYA D, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin as an add-on to glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 89(3): 216-223.
- [20] BARNETT A H, HUISMAN H, JONES R, et al. Linaagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2013, 382(992): 1413-1423.
- [21] SEINO Y, HIROI S, HIRAYAMA M, et al. Efficacy and safety of alogliptin added to sulfonylurea in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension study[J]. *J Diabetes Investig*, 2012, 3: 517-525.
- [22] KADOWAKI T, KONDO K. Efficacy and safety of teneligliptin added to glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with an open-label, long-term extension[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(5): 418-425.
- [23] LUKASHEVICH V, PRATO S D, ARAGA M, et al. Efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with dual combination of metformin and sulphonylurea[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(5): 403-409.
- [24] LEWIN A J, ARVAY L, LIU D, et al. Efficacy and tolerability of linagliptin added to a sulfonylurea regimen in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: an 18-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Clin Ther*, 2012, 34(9): 1909-1919, e15.
- [25] MOSES R G, KALRA S, BROOK D, et al. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of saxagliptin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin plus a sulphonylurea[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(5): 443-450.
- [26] GARBER A J, FOLEY J E, BANERJI M A, et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(11): 1047-1056.
- [27] PRATLEY R E, KIPNES M S, FLECK P R, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11(2): 167-176.
- [28] CHACRA A R, TAN G H, APANOVITCH A, et al. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial[J]. *Int J Clin Pract*, 2009, 63(9): 1395-1406.
- [29] NATHAN D M, BUSE J B, DAVIDSON M B, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(1): 193-203.
- [30] POSPISILIK J A, MARTIN J, DOTY T, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor treatment stimulates beta-cell survival and islet neogenesis in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Diabetes*, 2003, 52(3): 741-750.
- [31] CHEN K, KANG D, YU M, et al. Direct head-to-head comparison of glycaemic durability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of long-term randomized controlled trials[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(4): 1029-1033.
- [32] TURNER R, HOLMAN R, CULL C, et al. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group[J]. *Lancet*, 1998, 352(9131): 837.
- [33] ASSOCIATION A D. Standards of medical care in diabetes-2015: summary of revisions[J]. *Diabetes Care*, 2012, 32(Suppl 1): S6-12.
- [34] FRIER B M. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(12): 711-722.
- [35] GOTO A, ARAH O A, GOTO M, et al. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis[J]. *BMJ*, 2013, 347: f4533.
- [36] BAKATSELOS S O. Hypoglycemia unawareness[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 93 Suppl 1: S92-96.

(收稿日期: 2019-03-09 修回日期: 2019-04-26)