

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.18.024

GLP-1 类似物治疗 2 型糖尿病的 Meta 分析^{*}

赵 帆,林 昕,何 詠,张 玫[△]
(四川大学华西医院实验医学科,成都 610041)

[摘要] **目的** 评价胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物治疗 2 型糖尿病患者的疗效和安全性。**方法** 以 GLP-1 类似物、胰高血糖素样肽-1、艾塞那肽、利拉鲁肽、肠促胰岛素、2 型糖尿病、胰岛素、随机对照试验等为检索词,在 Embase、PubMed 及知网、万方、维普中文数据库检索,检索时限为 2009 年 1 月至 2017 年 4 月。筛选出对比 GLP-1 和胰岛素或对比 GLP-1 与安慰剂的随机对照试验。应用 Meta 分析方法以加权均数差(WMD)或比值比(OR)进行综合效应分析。结局指标包括糖化血红蛋白(HbA1c)、低血糖发生率、体质量减轻程度、空腹血糖(FPG)控制水平等。**结果** 总共纳入 13 项随机对照试验, GLP-1 和胰岛素的对比有 7 项, GLP-1 和安慰剂的对比有 8 项,共包含 5 014 例受试者。在控制 HbA1c 方面, GLP-1 与胰岛素的效果差异无统计学意义;与安慰剂比较, GLP-1 能更好地控制患者 HbA1c[WMD = -0.88, 95%CI(-1.30, -0.88), P < 0.001]。控制 FPG 方面, 疗程小于 52 周时, GLP-1 类似物与胰岛素降低 FPG 的疗效相当,但随着疗程延长,胰岛素能够更好地帮助患者控制 FPG。在体质量变化和低血糖风险方面,结果再次证明了比起胰岛素或安慰剂, GLP-1 确实能够控制体质量,并且拥有更低的低血糖风险。**结论** GLP-1 类似物在降血糖方面与胰岛素疗效相当,但其安全性需要更多前瞻性临床试验及统计学证据来证明。

[关键词] GLP-1 类似物;胰岛素;2 型糖尿病;Meta 分析
[中图法分类号] R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)18-3159-08

Glucagon-1 analogues in patients with type 2 diabetes mellitus: a Meta-analysis^{*}
ZHAO Fan, LIN Xin, HE He, ZHANG Mei[△]
(Department of Laboratory, West China Hospital of Sichuan University,
Chengdu, Sichuan 610041, China)

[Abstract] **Objective** To judge the efficiency and safety of Glucagon-1 (GLP-1) analogues in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** A randomized controlled trial comparing GLP-1 with insulin or comparing GLP-1 with placebo was performed by searching the database MEDLINE, EMBASE and CNKI, Wanfang, VIP Chinese database, using GLP-1 analogues, glucagon-like peptide-1, exenatone, lilaru, enterosin, type 2 diabetes, insulin and randomized controlled trial as index words. Meta-analysis was used to analyze the comprehensive effects by weighted mean difference (WMD) or ratio ratio (OR). Outcome indicators include glycosylated hemoglobin (HbA1c), incidence of hypoglycemia, reduction of body mass, and fasting blood-glucose (FBG) control level. **Results** A total of 13 RCTs, in which 7 comparing GLP-1 with insulin, and 8 comparing GLP-1 with placebo were included and 5 014 participants were enrolled. There was no statistic difference between GLP-1 group and insulin group in the reduction in HbA1c (WMD = -0.88, 95%CI[-1.30, -0.88], P < 0.001). When it comes to FPG, GLP-1 and insulin showed similar efficacy when the duration of therapy was shorter than 52 weeks. But over time, insulin is betterable to help patients control FPG. In terms of changes in body mass and risk of hypoglycemia, the results once again demonstrated that GLP-1 can indeed control body mass and have a lower risk of hypoglycemia than insulin or placebo. **Conclusion** GLP-1 analogues are as effective as insulin in lowering blood glucose, but their safety needs more prospective clinical trials and statistical evidence.

[Key words] GLP-1 analogue; insulin; type 2 diabetes; Meta-analysis

^{*} 基金项目:四川省科技厅项目(2017ZR0063, 2017SZ0063)。 作者简介:赵帆(1988—),主管检验师,本科,主要从事临床生物化学方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: meizi5337@163.com。

胰高血糖素样肽-1(GLP-1)作为肠促胰岛素的概念广为人知,目前已成为一类新型的糖尿病治疗药物^[1-2]。GLP-1 由胰高血糖素原基因表达,肠黏膜 L 细胞、胰岛 α 细胞及神经元均有该基因存在。胰岛 α 细胞中胰高血糖素原基因表达的主要产物是胰高血糖素(glucagon),而肠道 L 细胞和神经元中胰高血糖素原基因的表达产物是 GLP-1^[3-4]。已批准临床使用的 GLP-1 类似物包括艾塞那肽、利拉鲁肽等,多个研究发现该类药具有降低糖化血红蛋白(HbA1c),控制血糖的作用,并且在与其它口服降糖药物(OAD)联用时具有减轻体质量的作用^[5-9]。GLP-1 类似物的葡萄糖依赖性促胰岛素分泌作用能在餐后显著促进胰岛素分泌,并减缓胃排空^[10]。因此该类降糖药可大大降低低血糖发生风险,在患者饮食控制不严格时,这种效果更佳显著。

目前可检索到一些关于 GLP-1 类似物与胰岛素疗效评价的 Meta 分析,但或局限于疗效的对比,结局指标仅采用了 HbA1c 而没有评价两种治疗方案的安全性;或仅比较 GLP-1+OAD 和胰岛素+OAD 两个组别,且这些类似研究所纳入的研究多为 2000—2009 年,研究中所用的 GLP-1 类似物以艾塞那肽为主。在 2009 年新一代 GLP-1 类似物利拉鲁肽完成了Ⅲ期临床试验^[11],随后有大量关于利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病的随机对照试验在全球范围内发表。本研究分析了 2009 年以后发表的研究,重点关注 GLP-1 类似物的体质量控制情况及不良反应的发生率,同时还考虑了纳入研究的证据级别。

1 资料与方法

1.1 纳入标准与排除标准

1.1.1 纳入标准 GLP-1 类似物治疗 2 型糖尿病的随机对照试验(发表日期 2009 年 1 月至 2017 年 4 月)。纳入文献必须对于 GLP-1 类似物的体质量控制效果及低血糖风险有所报道。

1.1.2 排除标准 成年 2 型糖尿病患者,除外患有严重呼吸系统疾病、肝脏、肾脏疾病、恶性肿瘤及其他急性并发症的患者,性别不限,病程不限。

1.1.3 干预措施 GLP-1 类似物组:GLP-1 类似物(艾塞那肽、利拉鲁肽、阿必鲁肽)与另一种口服降糖药(磺脲类促泌剂、二甲双胍类、 α -糖苷酶抑制剂类)或胰岛素联用(GLP-1+OAD 或 GLP-1+胰岛素+OAD)。胰岛素组:体外注射胰岛素与另一种或多种口服降糖药(口服降糖药方案与 GLP-1 组相同)联用(胰岛素+OAD)。安慰剂组:安慰剂与口服降糖药或胰岛素联用(安慰剂+OAD 或安慰剂+胰岛素+OAD)。

1.1.4 疗程 大于 16 周。

1.1.5 结局指标 HbA1c、低血糖发生率、体质量减

轻、空腹血糖(FPG)控制水平。

1.2 文献检索策略 电子检索 PubMed、Embase 等英文数据库,检索词:glucagon like peptide-1、liraglutide、exenatide、type 2 diabetes、insulin glargine、randomized controlled trials。检索知网、万方、维普等中文数据库,检索词:GLP-1 类似物、胰高血糖素样肽-1、艾塞那肽、利拉鲁肽、肠促胰岛素、2 型糖尿病、胰岛素、随机对照试验。检索文献无语言限制。

1.3 文献质量评估方法

1.3.1 文献评价方法 通过阅读题目、摘要确定该文献是否为对比 GLP-1 类似物与胰岛素或其他类似药物治疗 2 型糖尿病的随机对照试验。若是,则阅读全文,评价文献是否适合纳入此次 Meta 分析,对于质量较差,结果无法分析的文献予以排除。

1.3.2 文献质量评价 采用 Cochrane 协助网推荐的偏倚风险评估方法。评价方法的条目包括:(1)随机分配方案的产生(random sequence generation);(2)分配隐蔽(allocation concealment);(3)对患者和医生实施盲法(blinding of participants and personnel);(4)对结果评价实施盲法(blinding of outcome assessment);(5)不完整的结果数据(incomplete outcome data);(6)选择性结果报告(selective reporting);(7)其他偏倚(other bias)。主要从选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚、失访偏倚、报告偏倚 5 个方面评价纳入研究的质量。

1.3.3 材料分析方法 对于结局指标之中的计量资料(连续变量)如 HbA1c、体质量变化值、FPG 及餐后血糖水平,采用加权均数差 WMD 和 95%CI 描述效应量;对计数资料(二分类变量)如低血糖风险发生率用比值比(OR)描述效应量。对于临床异质性较低的研究(统计学异质性 $P>0.1$, $I^2<50\%$)采用固定效应模型进行分析,对于具有较明显异质性的研究($P<0.1$, $I^2>50\%$)则采用随机效应模型进行分析,必要时采用亚组分析异质性来源。最终比较随机效应模型和固定效应模型的合并结果,并进行敏感性分析,分析检测结果的敏感性。数据统计工作由 Revman5.3 软件完成,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 材料收集情况 通过电子检索共计得到相关文献 224 篇,排除非 RCT 研究剩余文献 111 篇。通过阅读标题及摘要后初步选出关于 GLP-1 类似物治疗 2 型糖尿病的相关研究 22 篇。阅读全文后,13 篇文献纳入 Meta 分析^[11-23]。排除原因:2 篇文献为重复研究,2 篇文献无法获取准确数据,2 篇文献研究周期为 12 周不满足纳入标准,3 篇文献结局指标未纳入体质量或低血糖发生率。

表 1 纳入文献特征

序号	作者及发表时间	研究方案	样本量	研究周期	结局指标
1	RUSSELL-JONES 等 ^[11] 2009	利拉鲁肽 1.8 mg+OAD,胰岛素+OAD,安慰剂+OAD	522(207/219/96)	26 周	HbA1c,体质量,FPG,低血糖
2	SEINO 等 ^[12] 2016	利拉鲁肽 0.9 mg+胰岛素,安慰剂+胰岛素	257(130/127)	16 周	HbA1c,体质量低血糖
3	DE WIT 等 ^[13] 2016	利拉鲁肽 1.8 mg+OAD,胰岛素+OAD	50(26/24)	26 周	HbA1c,体质量,胰岛素剂量
4	LIND 等 ^[14] 2015	利拉鲁肽 1.8 mg+胰岛素,安慰剂+胰岛素	122(63/59)	24 周	HbA1c,体质量,FPG,低血糖
5	DIAMANT 等 ^[15] 2014	艾塞那肽 2 mg,每周 1 次+OAD,胰岛素+OAD	456(233/223)	156 周	HbA1c,体质量,FPG 低血糖
6	NAUCK 等 ^[16] 2016	阿必鲁肽 30 mg,每周 1 次+OAD,阿必鲁肽 50QW+OAD,安慰剂+OAD	309 (102/102/105)	52 周	HbA1c,体质量,FPG,低血糖
7	GOUGH 等 ^[17] 2015	利拉鲁肽 1.2 mg+胰岛素+OAD,利拉鲁肽 1.2 +OAD,胰岛素+OAD	1311 (833/413/414)	52 周	HbA1c,体质量,FPG,低血糖,胰岛素剂量
8	ROSENSTOCK 等 ^[18] 2014	阿必鲁肽 30 mg,每周 1 次+OAD,胰岛素+OAD	563(281/282)	26 周	HbA1c,体质量,FPG 低血糖
9	陈频等 ^[19] 2015	利拉鲁肽 1.8 mg+OAD,胰岛素+OAD	49(25/24)	72 周	HbA1c,体质量,FPG,低血糖
10	DAVIES 等 ^[20] 2015	利拉鲁肽 1.8 mg+OAD,安慰剂+OAD	277(140/137)	26 周	HbA1c,体质量,FPG 不良反应
11	WEISSMAN 等 ^[21] 2014	阿必鲁肽 30 mg,每周 1 次+OAD,胰岛素+OAD	745(504/241)	52 周	HbA1c,体质量,FPG 低血糖
12	MATHIEU 等 ^[22] 2014	利拉鲁肽+胰岛素+OAD,胰岛素+OAD	177(88/89)	52 周	HbA1c,体质量低血糖
13	AHMANN 等 ^[23] 2015	利拉鲁肽 1.8 mg+胰岛素,Placebo+胰岛素	435(213/222)	26 周	HbA1c,体质量,FPG,低血糖,胰岛素剂量

2.2 纳入文献一般特征 13 篇纳入研究中包括 12 篇英文文献,1 篇中文文献。其中对比了 GLP-1 与安慰剂的研究 8 篇,对比了 GLP-1 与胰岛素的研究 7 篇。最短研究周期 16 周,最长 156 周。所有研究均为随机对照试验,具有明确的纳入排除标准,系统的评价方法。共包含 5 014 例受试者,分别来自欧洲、北美洲、亚洲等不同地区的不同人种(表 1)。

2.3 纳入研究质量评估 根据 Revman5.3 提供的质量评估方法,从随机分配方案的产生、分配隐藏、对患者和医生实施盲法、对结果评价实施盲法、不完整的结果数据、选择性结果报告、其他偏倚方面评估文献质量(图 1)。

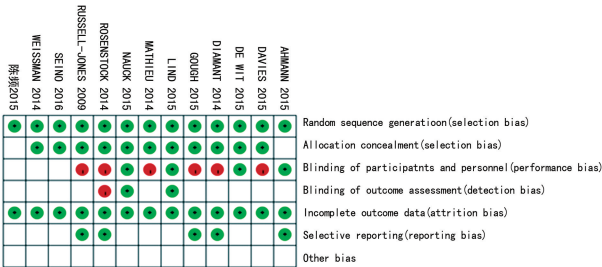


图 1 纳入文献质量评价图

2.3.1 随机分配方案 评估选择性偏倚。13 项研究中均描述了各自的随机分组方法及随机数的产生方法,因此纳入的 13 项研究在该项均为低风险,产生选择性偏倚风险较小。

2.3.2 分配隐藏 评估选择性偏倚。纳入的 13 项中,除了 2 项研究^[19,23]没有明确提出采用分配隐藏减

少选择性偏倚产生风险,其余 11 项研究均采用了分配隐藏,选择性偏倚风险低。

2.3.3 盲法 评估实施偏倚和测量偏倚。在 13 项中,仅 2 项研究^[14,16]实现了双盲,产生实施偏倚及测量偏倚的风险较低。其余有 2 项研究对受试者使用了盲法,没明确描述对结果评价实施的盲法^[13,23];3 项研究^[12,19,21]未明确提出采用盲法的方法及对象;6 项研究^[11,15,17,18-20,22]未采用盲法。考虑可能原因是 GLP-1 类似物与胰岛素的给药方式具有较大差异,容易被受试者、执行者察觉干预措施的种类,因此盲法难于在此类研究中实施,造成实施偏倚及测量偏倚风险升高。

2.3.4 选择性结果报告及不完整的结果数据 评估报告偏倚及损耗性偏倚。13 项研究均有完整的数据结果。13 项随机对照试验的失访率均小于 15%,具有低、中度损耗性偏倚发生风险。5 项研究^[11,15,17-18,23]明确提出了未发生选择性结果报告,其余研究均未提及,具有中度报告偏倚风险。

2.4 疗效评价

2.4.1 FPG 在共计 7 项对比 GLP-1 类似物与胰岛素的研究中,除了 DE WIT 等^[13]的研究而外,其余 6 项^[11,15,17,18,19,21]均包含结局指标 FPG,共计 3 066 例,其中 GLP-1 类似物组 1 664 例,胰岛素组 1 402 例。纳入研究统计学异质性高($P<0.01,I^2=89\%$),采用随机效应模型进行分析。将 6 项^[11,15,17,18,19,21]研究按疗程分为 2 个亚组(大于或等于 52 周、小于 52 周)。

与 GLP-1 类似物相比,胰岛素在 FPG 控制方面的疗效更优[WMD = 0.68, 95% CI (0.07, 1.30), $P < 0.01$],见图 2。

2.4.2 HbA1c 7 项^[11,13,15,17-19,21] 随机对照试验对比了 GLP-1 类似物与胰岛素对 HbA1c 控制的效果, GLP-1 类似物组 1 688 例,胰岛素组 1 420 例。纳入研究异质性高($P = 0.004, I^2 = 68\%$),按疗程长短分为两个亚组(大于 52 周、小于或等于 52 周)分析。进行亚组分析后, $I^2 = 68\%$,应用随机效应模型。结果显示:两组药物在降低 2 型糖尿病患者 HbA1c 的疗效上差异无统计学意义[WMD = -0.08, 95% CI (-0.23, 0.08), $P = 0.35$],见图 3。8 项随机对照试验对比了 GLP-1 类似物与安慰剂降低 2 型糖尿病患者 HbA1c 的疗效。GLP-1 类似物组 1 878 例,安慰剂组 1 248 例。纳入研究统计学异质性高($P < 0.001, I^2 = 89\%$),按疗程分为 2 个亚组(大于或等于 52 周、小于 52 周),结果显示 GLP-1 类似物与安慰剂相比在降低 2 型糖尿病患者 HbA1c 的疗效上差异有

统计学意义[WMD = -0.88, 95% CI (-1.30, -0.88), $P < 0.01$],见图 4。

2.4.3 体质量 GLP-1 类似物与胰岛素比较,有 7 项^[11,13,15,17-19,21] 随机对照试验的结局指标中包含了体质量的对比, GLP-1 类似物组 1 688 例,胰岛素组 1 420 例。纳入研究统计学异质性高($P < 0.001, I^2 = 94\%$),使用随机效应模型并进行亚组分析。在两个疗程中(大于或等于 52 周和小于 52 周)按用药物种类分为 3 个亚组(albiglutide, liraglutide, exenatide)。分析结果表明:GLP-1 类似物控制体质量效果优于胰岛素[WMD = -3.89, 95% CI (-5.18, -2.60)],见图 5。GLP-1 类似物与安慰剂比较,有 5 项研究^[11,14,17,20,23] 给出了在疗程结束时患者体质量变化的数据。GLP-1 类似物组 1 456 例,安慰剂组 927 例。纳入研究统计学异质性高($P = 0.009, I^2 = 71\%$),采用随机效应模型进行分析。与安慰剂组相比 GLP-1 类似物显著降低体质量[WMD = -2.45, 95% CI (-3.24, -1.66)],见图 6。

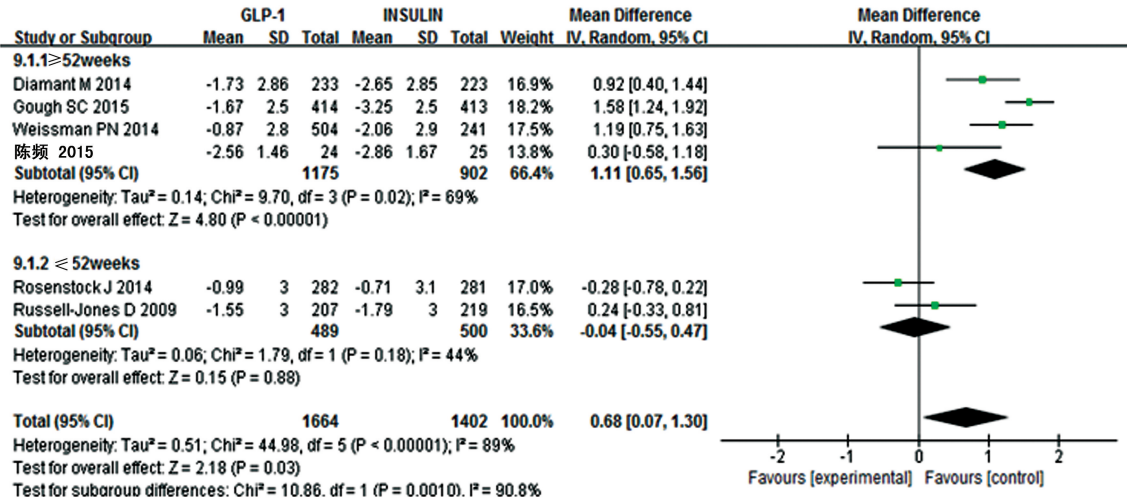


图 2 FPG GLP-1 类似物与胰岛素比较

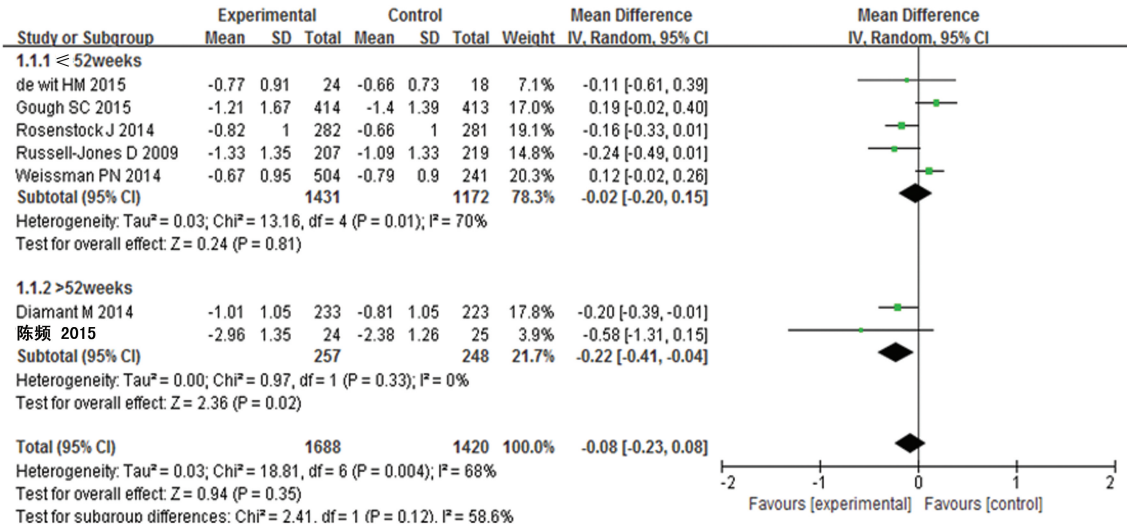


图 3 HbA1c GLP-1 类似物与胰岛素比较

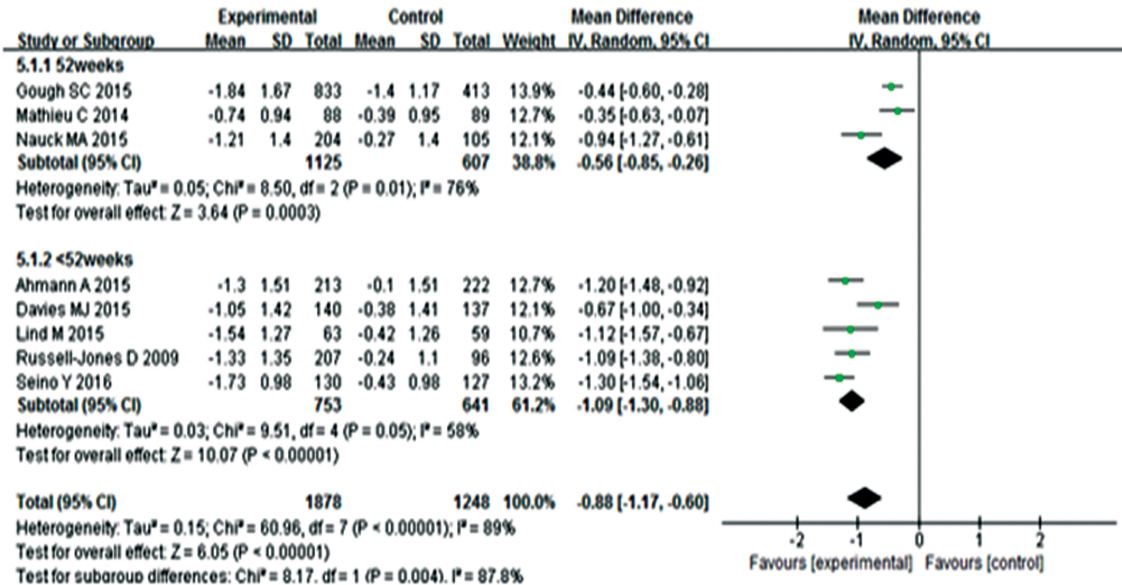


图 4 HbA1c GLP-1 与安慰剂比较

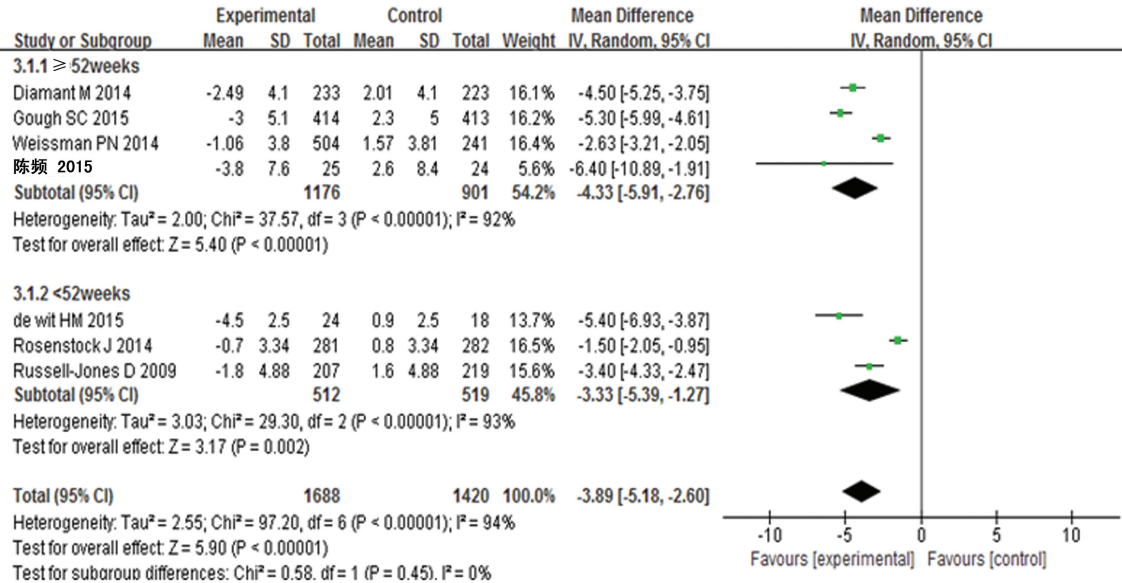


图 5 体质量控制 GLP-1 类似物与胰岛素比较

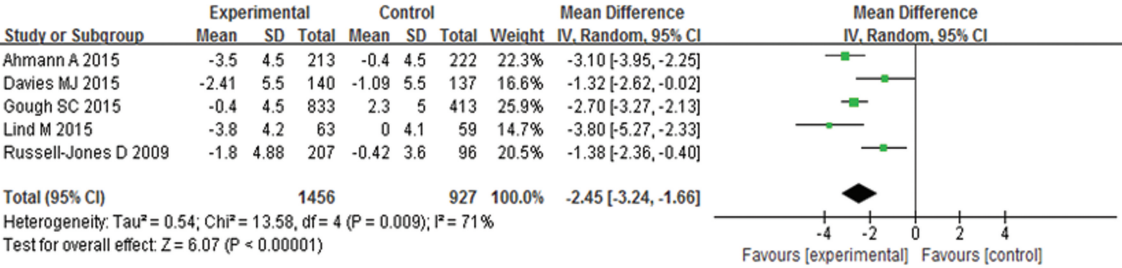


图 6 体质量控制 GLP-1 类似物与安慰剂比较

2.5 安全性评价

2.5.1 低血糖 7 项^[11,13,15,17-19,21]对比 GLP-1 类似物与胰岛素的随机对照试验研究均有提及两种治疗方案的低血糖发生风险,共计 3 108 例,其中 GLP-1 类似物组 1 688 例,胰岛素组 1 420 例。4 项^[13,15,18-19]研究使用了低血糖发生率描述低血糖发生风险,即在所有受试者中,发生过低血糖事件的人数;3 项^[11,17,21]

研究使用 per 100 patient-years of exposure(PYE)来描述低血糖发生风险,即每 100 个受试者,在 1 年时间里发生低血糖的次数。各个研究评判低血糖风险的标准不一致,并且采用的结局指标(PYE 或低血糖发生率)不同,该数据无法进行 Meta 分析。在 3 项^[11,17,21]研究中,GLP-1 类似物组均具有更低的 PYE (表 2)。另外 4 项^[13,15,18-19]以发生率作为判断指标的

研究中,除了 ROSENSTOCK 等^[18]认为 GLP-1 类似物与胰岛素治疗发生低血糖事件的风险相当,其余研究中 GLP-1 类似物治疗 2 型糖尿病发生低血糖事件的风险均低于胰岛素治疗。在 HbA1c 控制效果相当的情况下,GLP-1 类似物引起低血糖的风险比胰岛素更低,安全性更高。

表 2 GLP-1 类似物组与胰岛素组低血糖发生率(PYE)		
作者及发表时间	GLP-1 类似物组 (PYE)	胰岛素组 (PYE)
RUSSELL 等 ^[11] 2009	226	310
GOUGH 等 ^[17] 2015	19.1	279.1
WEISSMAN 等 ^[21] 2015	61.4	108.8

2.5.2 其他不良反应 纳入的 13 项研究均报道了除低血糖外其他用药不良反应的发生。各个研究判断不良反应发生的标准不同,描述方法也不同(PYE、发生患者占比、发生例数)因此该项数据无法进行 Meta 分析。将各研究中的不良反应换算成发生率(发生不良反应人数/受试者总人数)见表 3,由于其中一项^[13]研究只给出了发生不良反应的例数,因此无法换算。多个研究表明,GLP-1 类似物组的不良反应发生风险高于安慰剂组,和胰岛素组相当,GLP-1 类似物组的最常见不良反应为恶心、呕吐、腹泻等消化道症状。使用 GLP-1 类似物发生严重不良反应的风险与使用胰岛素和安慰剂相当。

表 3 GLP-1 类似物组与胰岛素组不良反应发生率(%)		
作者及发表时间	GLP-1 类似物组	胰岛素组
DIAMANT 等 ^[15] 2014	82(16)	78(15)
YAN 等 ^[19] 2015	40(0)	12.5(0)
GOUGH 等 ^[17] 2015	77.2(5.8)	70.6(5.3)
WEISSMAN 等 ^[21] 2014	81.7(8.3)	75.1(8.3)
ROSENSTOCK 等 ^[18] 2014	73.3(7.4)	70.8(6.8)
RUSSELL-JONES ^[11] 等 2009	55.6(4)	21.5(7)

2.6 敏感性分析 每次去除一个 RCT 后,重新计算统计结果,在对比 GLP-1 类似物与胰岛素在 HbA1c 控制方面疗效的分析中,去除一项研究^[17]后显示具有统计学意义(显示 GLP-1 类似物疗效优于胰岛素),去除其他研究均不影响结果。在其余的统计分析中,去除任一研究均不影响最后的统计结果。所有分析中,采用固定效应模型或随机效应模型的分析结果一致,该 Meta 分析结果稳定。

2.7 发表性偏倚分析 GLP-1 与安慰剂在 HbA1c 控制方面的漏斗图显示:结果分列中线两侧,基本呈漏斗状分布,直观上判断未发生发表偏倚(图 7)。其余的研究(对比 GLP-1 与胰岛素的 HbA1c 控制效果的 Meta 分析、对比 GLP-1 类似物与胰岛素导致患者

体质量变化的 Meta 分析)纳入研究较少,无法进行发表偏倚分析。

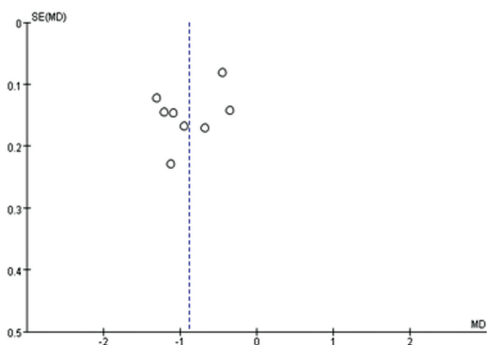


图 7 GLP-1 类似物与安慰剂在 HbA1c 控制方面的漏斗图

3 讨 论

本研究纳入的文献包括 12 篇英文文献,1 篇中文文献,从 HbA1c、空腹血糖、体质量变化 3 方面评价疗效,分为 GLP-1 类似物组、安慰剂组和胰岛素组。GLP-1 类似物与胰岛素在控制 HbA1c 方面疗效相当。与安慰剂相比,GLP-1 类似物能够使患者的 HbA1c 产生更大幅度的下降,可以认为,在降低 HbA1c 方面,GLP-1 类似物具有确切疗效。在 FPG 控制方面,胰岛素组患者的 FPG 有更大幅度的下降。这可以用 GLP-1 的生理特性来解释,由于 GLP-1 具有葡萄糖依赖的胰岛素分泌作用,即在血糖高时,GLP-1 的促胰岛素分泌作用更加明显,而在空腹状态下,GLP-1 的降血糖作用减弱。体质量控制方面进一步证实了 GLP-1 类似物具有控制体质量这一优势。无论与安慰剂还是胰岛素相比,GLP-1 的确能帮助患者在治疗期间更好地控制体质量。众所周知,胰岛素治疗会导致患者体质量的增加,有研究发现 GLP-1 类似物可使患者体质量发生连续的明显地下降^[24],该 Meta 分析结果支持这一结论。总体来说,GLP-1 类似物与胰岛素相比,在长期控制血糖方面具有相当的疗效,而且能够帮助患者控制体质量,并具有更低的低血糖发生风险。

在对比 GLP-1 类似物与胰岛素的低血糖发生率的研究中,7 项研究采用了不同的统计方法,并且对于低血糖事件的发生具有不同的评判标准,因此无法进行 Meta 分析。但是 7 篇研究全都得出了一个统一的结论:GLP-1 类似物组的低血糖风险低于胰岛素组。可以认为在发生低血糖事件方面,GLP-1 类似物更加安全。对于除低血糖而外的其他不良反应,GLP-1 类似物的不良反应发生风险高于安慰剂,和胰岛素相当,GLP-1 类似物的最常见不良反应为恶心、呕吐、腹泻等消化道症状。使用 GLP-1 类似物发生严重不良反应的风险与使用胰岛素和安慰剂相当。部分研究提到,2 型糖尿病患者联用 GLP-1 类似物与胰岛素后

(GLP-1+胰岛素+OAD),在疗程结束时,患者每日胰岛素用量较前均有不同程度的下降,这使得 GLP-1 与胰岛素联用在今后的糖尿病长期治疗中变得越发普遍。低血糖风险和体质质量增加是胰岛素最主要的 2 项不良反应,与 GLP-1 联用这两项不良反应可能得到更好地控制^[15-19]。

本研究主要存在以下不足:(1)纳入文献的质量有差异,并非所有随机对照试验均采取了盲法,这与 GLP-1 类似物与胰岛素的给药方式有关,而这一点使得纳入文献的质量有所下降。(2)各个试验之间的异质性较高,而且无法通过常规的亚组分析(按疗程分、按剂型分)来排除这种异质性带来的干扰,部分原因可能在于各个研究之间基线水平的差异(如口服降糖药和 GLP-1 类似物的使用需要建立在一定残留的胰岛功能之上,脱离患者病程来比较药效会有偏颇,可能会对结果造成一定的影响),但是由于类似研究数量有限,如果在纳入标准中对基线水平作出要求,则会导致纳入研究数量不足,所以本研究未对纳入研究的基线水平作限定。纳入的研究中,大多未进行严格意义上的意向性分析,尽管所有研究的失访率均小于 15%,但是通过仔细阅读文献可以发现,患者失访的原因多是由于血糖控制效果不理想而退出试验,所以这可能导致高估了 GLP-1 类似物控制血糖的疗效。本研究未对 GLP-1 类似物及胰岛素的剂型做区分,纳入的 13 项研究包括了艾塞那肽、利拉鲁肽、阿必鲁肽 3 种 GLP-1 类似物,具有多种给药方式。有研究表明,不同种类的 GLP-1 类似物在控制 HbA1c、FPG 及体质质量的疗效上具有差异,因此这一点也可能对分析结果产生影响。

该 Meta 分析比较了 GLP-1 类似物与胰岛素、安慰剂治疗 2 型糖尿病的有效性和安全性。研究发现 GLP-1 类似物是一种理想的 2 型糖尿病治疗药物,在降血糖方面与胰岛素疗效相当,并且给药方式更加人性化,患者依从性更高,生活质量更高。但在安全性方面需要更多前瞻性临床试验及统计学证据证明其优势。

参考文献

- [1] ØSTERGAARD L,FRANDSEN C S,MADSBAD S. Treatment potential of the GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus: a review[J]. Expert Rev Clin Pharmacol,2016,9(2):241-265.
- [2] QIN L,CHEN S,FLOOD E,et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment attributes important to injection-naïve patients with type 2 diabetes mellitus;a multi-national preference study[J]. Diabetes Therapy,2017,8(2):321-334.
- [3] 刘艳,田秀标,韩颖. GLP-1 受体激动剂呈葡萄糖依赖性刺激胰岛 β 细胞胰岛素分泌的机制[J]. 国际内分泌代谢杂志,2015,35(1):66-69.
- [4] 张晶晶,魏蕊,杨进,等. 利拉鲁肽延缓 2 型糖尿病进展的潜在机制:中国学者的研究证据[J]. 中国糖尿病杂志,2015,23(12):1057-1060.
- [5] LIND M,HIRSCH IB,TUOMILEHTO J,et al. Design and methods of a randomised double-blind trial of adding liraglutide to control HbA1c in patients with type 2 diabetes with impaired glycaemic control treated with multiple daily insulin injections (MDI-Liraglutide trial)[J]. Prim care diabetes,2015,9(1):15-22.
- [6] DE WIT H M,VERVOORT G M,JANSEN H J,et al. Liraglutide reverses pronounced insulin-associated weight gain,improves glycaemic control and decreases insulin dose in patients with type 2 diabetes;a 26 week,randomised clinical trial (ELEGANT)[J]. Diabetologia,2014,57(9):1812-1819.
- [7] 李锦华,张红,李莹芳,等. GLP-1 受体激动剂联合门冬胰岛素 30 对 2 型糖尿病患者控糖效果及体质量的影响[J]. 现代生物医学进展,2016,16(8):3500-3503.
- [8] 颜新,邓宏明,肖常青. 利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病的系统评价[J]. 循证医学,2012,12(2):117-124.
- [9] 王溢苏,李伶,杨刚毅,等. 胰升血糖素样肽-1 类似物与胰岛素治疗口服药效果不佳的 2 型糖尿病患者疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国糖尿病杂志,2012,20(11):850-856.
- [10] BECKER R,STECHEL J,MSIHID J,et al. Lixisenatide resensitizes the insulin-secretory response to intravenous glucose challenge in People with type 2 diabetes - a study in both People with type 2 diabetes and healthy subjects [J]. Diabetes Obes Metab,2014,16(9):793-800.
- [11] RUSSELL-JONES D,VAAG A,SCHMITZ O,et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 Met + SU): a randomised controlled trial[J]. Diabetologia,2009,52(10):2046-2055.
- [12] SEINO Y,KANEKO S,FUKUDA S,et al. Combination therapy with liraglutide and insulin in Japanese patients with type 2 diabetes: a 36-week, randomized, double-blind,parallel-group trial[J]. J Diabetes Investig,2016,7(4):565-573.
- [13] DE WIT H M,VERVOORT G M,JANSEN H J,et al. Durable efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and pronounced insulin-associated weight gain:52-week results from the Effect of Liraglutide on insulin-associated weight Gain in patients with Type 2 diabetes (ELEGANT) randomized control [J]. J Intern Med,2016,279(3):283-292.
- [14] LIND M,HIRSCH IB,TUOMILEHTO J,et al. Liraglutide in People treated for type 2 diabetes with multiple

daily insulin injections: randomised clinical trial (MDI Liraglutide trial) [J]. *BMJ*, 2015, 351: h5364.

- [15] DIAMANT M, VAN GAAL L, STRANKS S, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial [J]. *Lancet*, 2010, 375 (9733): 2234-2243.
- [16] NAUCK M, WEINSTOCK R S, UMPIERREZ G E, et al. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5) [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(3): 538.
- [17] GOUGH S, BODE B W, WOO V C, et al. One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(10): 965-973.
- [18] ROSENSTOCK J, FONSECA V A, GROSS J L, et al. Advancing basal insulin replacement in type 2 diabetes inadequately controlled with insulin glargine plus oral agents: a comparison of adding albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus thrice-daily prandial insulin lispro [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(8): 2317-2325.
- [19] 陈频, 陈晨, 邵珠林, 等. 利拉鲁肽对新诊断的糖化血红蛋白 > 9% 的 2 型糖尿病患者的有效性及安全性 [J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(4): 307-312.
- [20] DAVIES M S, BAIN S C, ATKIN S L, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo as add-on to glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes and

moderate renal impairment (LIRA-RENAL): A randomized clinical trial [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(2): 222-230.

- [21] WEISSMAN P N, CARR M C, YE J E, et al. HARMONY 4: randomised clinical trial comparing once-weekly albiglutide and insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin with or without sulfonylurea [J]. *Diabetologia*, 2014, 57 (12): 2475-2484.
- [22] MATHIEU C, RODBARD H W, CARIOU B, et al. A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (BEGIN: VICTOZA ADD-ON) [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(7): 636-644.
- [23] AHMANN A, RODBARD H W, ROSENSTOCK J, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(11): 1056-1064.
- [24] TANAKA K, SAISHO Y, MANESSO E, et al. Effects of liraglutide monotherapy on beta cell function and pancreatic enzymes compared with metformin in Japanese overweight/obese patients with type 2 diabetes mellitus: a subpopulation analysis of the KIND-LM randomized trial [J]. *Clin Drug Investig*, 2015, 35(10): 675-684.

(收稿日期: 2019-02-18 修回日期: 2019-05-29)

(上接第 3158 页)

- 149 基因多态性与缺血性脑卒中相关性研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2013, 28(6): 32-38.
- [23] 吕国天, 王爽, 王庆坤. miR-196a2 和 miR-149 单核苷酸多态性与缺血性脑卒中的相关性分析 [J]. *预防医学*, 2016, 28(9): 933-935, 938.
- [24] FELLING R J, SONG H J. Epigenetic mechanisms of neuroplasticity and the implications for stroke recovery [J]. *Exp Neurol*, 2015, 268(SI): 37-45.
- [25] LEWIS B P, BURGE C B, BARTEL D P. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets [J]. *Cell*, 2005, 120(1): 15-20.
- [26] SCHOBBER A, WEBER C. Mechanisms of MicroRNAs in atherosclerosis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2016, 23(11): 583-616.

- [27] WU C, GONG Y, SUN A, et al. The human MTHFR rs4846049 polymorphism increases coronary heart disease risk through modifying miRNA binding [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2013, 23(7): 693-698.
- [28] COLSON N J, NAUG H L, NIKBAKHT E, et al. The impact of MTHFR 677 C/T genotypes on folate status markers: a meta-analysis of folic acid intervention studies [J]. *Eur J Nutr*, 2015, 56(1): 247-260.
- [29] TU H F, LIU C J, CHANG C L, et al. The association between genetic polymorphism and the processing efficiency of miR-149 affects the prognosis of patients with head and neck squamous cell carcinoma [J]. *PLoS One*, 2015, 7(12): e51606.

(收稿日期: 2019-01-18 修回日期: 2019-05-23)