

格列吡嗪对比瑞格列奈治疗2型糖尿病疗效和安全性的Meta分析[△]

李莎*,王芳#,房秀梅,唐亮,王晓燕(解放军总医院第一附属医院药剂药理科,北京 100071)

中图分类号 R977.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)18-2517-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.18.24

摘要 目的:系统评价格列吡嗪对比瑞格列奈治疗2型糖尿病的疗效和安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、EMbase、Medline、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库和万方数字化期刊全文数据库,收集格列吡嗪(试验组)对比瑞格列奈(对照组)治疗2型糖尿病疗效和安全性的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的临床研究进行质量评价和资料提取后,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入10项RCT,合计1 022例患者。Meta分析结果显示,试验组患者糖化血红蛋白水平[MD=0.43,95%CI(0.20, 0.65), $P<0.001$]、餐后2h血糖水平[MD=0.49,95%CI(0.04, 0.94), $P=0.03$]和低血糖发生率[OR=2.99,95%CI(1.83, 4.88), $P<0.001$]均显著高于对照组,而两组患者空腹血糖水平比较差异无统计学意义[MD=-0.14,95%CI(-0.44, 0.16), $P=0.35$]。结论:瑞格列奈治疗2型糖尿病疗效和安全性优于格列吡嗪。受纳入研究方法学质量和样本量限制,该结论有待更多设计严格、长期随访的大样本RCT加以验证。

关键词 格列吡嗪;瑞格列奈;2型糖尿病;Meta分析;疗效;安全性

Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Glipizide versus Repaglinide in Treatment of Type 2 Diabetes

LI Sha, WANG Fang, FANG Xiu-mei, TANG Liang, WANG Xiao-yan (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100071, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically review the efficacy and safety of glipliaide versus repaglinide in treatment of type 2 diabetes and provide evidence-based reference for the clinical treatment. **METHODS:** PubMed, EMbase, Medline, Cochrane Library, CJFD, VIP and WanFang database were retrieved to collect the randomized controlled trials (RCT) of the efficacy and safety of glipizide (test group) versus repaglinide (control group) in the treatment of type 2 diabetes. After the quality evaluation and information collection of clinical studies with inclusion criteria, Rev Man 5.2 software was conducted for Meta-analysis. **RESULTS:** There were totally 10 RCTs, involving 1 022 patients. Meta-analysis results showed that the HbA_{1c} levels [MD=0.43, 95% CI (0.20, 0.65), $P<0.001$], 2 h postprandial plasma glucose levels [MD=0.49, 95% CI(0.04, 0.94), $P=0.03$] and hypoglycemia incidence [OR=2.99, 95% CI(1.83, 4.88), $P<0.001$] in test group were significantly higher than control group. There was no significant difference in the fasting plasma glucose level in 2 groups[MD=-0.14, 95% CI(-0.44, 0.16), $P=0.35$]. **CONCLUSIONS:** Repaglinide has better efficacy and safety than glipizide in the treatment of type 2 diabetes. Limited by the methodological quality and sample amount of included studies, it remains to be verified by RCT with large sample, strict design and long-term follow-up.

KEYWORDS Glipliaide; Repaglinide; Type 2 diabetes; Meta-analysis; Efficacy; Safety

1998,7(4):165.

[10] 周小华,周天红.辛伐他汀5 mg与普伐他汀10 mg治疗高胆固醇血症的比较[J].中国新药与临床杂志,1998,17(3):152.

[11] 刘永碧,曾凡荣,马厚勋.普伐他汀、辛伐他汀和吉非贝齐治疗老年人高血脂症的疗效比较[J].中国药业,1997,6(7):15.

[12] Contermans J, Smit JW, Bär PR, *et al.* A comparison of the effects of simvastatin and pravastatin monotherapy on muscle histology and permeability in hypercholesterolaemic patients[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1995, 39(2): 135.

[13] Feillet C, Farnier M, Monnier LH, *et al.* Comparative effects of simvastatin and pravastatin on cholesterol synthesis in patients with primary hypercholesterolemia[J]. *Atherosclerosis*, 1995, 118(2): 251.

[14] Cutler N, Sramek J, Veroff A, *et al.* Effects of treatment with simvastatin and pravastatin on cognitive function in patients with hypercholesterolaemia[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1995, 39(3): 333.

[15] Grundy SM. The issue of statin safety: where do we stand? [J]. *Circulation*, 2005, 111(23): 3 016.

(收稿日期:2014-09-28 修回日期:2015-03-15)
(编辑:申琳琳)

△ 基金项目:国家科技支撑计划子课题(No.2013BAI06B04Y023-129)
* 药师,硕士。研究方向:循证药学。电话:010-66867403。E-mail: cherry9390@163.com
通信作者:副主任药师。研究方向:医院药学。电话:010-66848403。E-mail: wangfang@163.com

糖尿病是现代疾病中的第二杀手,对人体的危害仅次于癌症。最近的一项研究显示,我国20岁以上人群中男性和女性的糖尿病患病率分别为10.6%和8.8%,总体患病率为9.7%^[1]。而在糖尿病患者中,2型糖尿病占糖尿病总人群的90%以上。世界卫生组织(WHO)的调查显示,1994年全球糖尿病患者人数为1.2亿,2000年上升到1.75亿,2010年已达2.39亿,估计2025年将突破3亿。总体来讲,全球糖尿病患者增长的速度大大超过预期^[2]。

在多种可行的糖尿病治疗方案中,磺脲类降糖药物作为该病的经典治疗药物,因其降糖作用可靠,已经在临床得到广泛应用。格列吡嗪作为第二代磺脲类降糖药物,基本作用机制是作用于残存的胰岛β细胞,促进胰岛素的释放,达到控制血糖的作用。瑞格列奈是促胰岛素分泌的氨基酸衍生物,主要用于饮食和锻炼控制无效的2型糖尿病。该药起效快且作用时间较短,单用可有效控制餐后血糖增高、降低餐后血糖高峰。作为短效口服降血糖药,其通过与β细胞膜上的特定位点结合,关闭细胞膜上三磷酸腺苷(ATP)依赖性钾通道,导致钙通道开放、钙内流增加,从而促进胰岛素分泌。两药发挥疗效的机制虽有不同,但在临床应用中均可有效降低2型糖尿病患者的血糖水平和促进胰岛素的分泌。多项研究比较了两药的降糖效果,但各研究样本量较小、质量不高,所得结论参考价值有限。因此,本研究采用Meta分析的方法,系统评价了格列吡嗪对比瑞格列奈治疗2型糖尿病的疗效和安全性,以为临床治疗2型糖尿病提供更可靠的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),无论是否采用盲法均纳入研究。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 符合WHO或美国糖尿病学会(ADA)制定的2型糖尿病诊断标准的患者,性别和年龄不限。

1.1.3 干预措施 两组患者均给予优质低蛋白饮食、合理运动等基础治疗。在此基础上,试验组患者加服格列吡嗪;对照组患者加服瑞格列奈。两组剂量、疗程不限。

1.1.4 结局指标 ①糖化血红蛋白(HbA_{1c});②空腹血糖(FPG);③餐后2h血糖(2hPG);④低血糖发生率。

1.1.5 排除标准 ①动物实验;②研究对象非2型糖尿病患者;③重复发表;④未提供相关结局指标;⑤无法获取全文;⑥未提供充分原始数据且向原作者索取数据未果;⑦联用胰岛素或二甲双胍等其他影响血糖水平的药物。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、EMbase、Medline、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库(VIP)和万方数字化期刊全文数据库,检索时限均从各数据库建库起至2014年8月。英文检索词包括:“Glipizide”“Repaglinide”“Random”“Placebo”“Trial”“Single”“Double”“Triple”“Blind”“Meta”;中文检索词包括:“格列吡嗪”“瑞格列奈”“曼迪宝”“诺和龙”“随机”“对照”“盲法”“单盲”“双盲”“三盲”“安慰剂”“系统评价”“Meta分析”。运用逻辑符、通配符、范围运算符等制定检索式。

1.3 资料提取和质量评价

1.3.1 资料提取 制作文献登记表,对文摘所示信息进行采集。查找纳入评价文献的全文,由两位研究者经统一培训后按规范的评价方法独立评价,逐篇阅读初选文献,填写单个文献信息采集表。提取的文献信息包括原文题目、作者、研究对象、研究方法、干预措施、结局测量与评价、是否采用盲法、是否采用分配隐藏、是否进行了随访、有无失访等。

1.3.2 质量评价 采用Cochrane系统评价员手册5.1.0偏倚风险评价工具进行评价,共包括6个方面:①随机方法;②分配隐藏;③对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者采用盲法;④结果数据完整性,包括干预前基线水平测量值和干预后效应参数值、失访/退出情况以及是否对失访原因加以说明;⑤选择性报告研究结果,即对于安全性问题、阴性结果是否进行报道;⑥其他偏倚来源,包括试验早停、基线不平衡等。针对每篇纳入文献,对上述6项作出“是”(低度偏倚)、“否”(高度偏倚)和“不清楚”(缺乏相关信息或偏倚情况不确定)的判断。由两位评价者独立进行方法学质量评价,如有分歧根据第三方意见达成一致。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.2统计软件进行统计分析。连续性变量采用均数差(MD)为效应分析统计量;分类变量采用比值比(OR)为效应分析统计量,区间估计采用95%可信区间(CI)。采用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验,若各研究结果间无统计学异质性($P>0.10, I^2\leq 50\%$),则采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型进行Meta分析。此外,若分析结果异质性仍较大或无法找寻异质性来源时,则仅进行描述性分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

按照相应检索式进行检索,共检出文献692篇,去重203篇,阅读题目和摘要后去除327篇,阅读全文后去除146篇,去除有效性指标不合适的研究6篇,最终纳入10篇(项)研究^[3-12],合计1022例患者。纳入的10项RCT均对两组患者的年龄、性别、体质量指数等信息进行统计学处理,差异均无统计学意义($P>0.05$)。纳入研究基本信息详见表1。

2.2 方法学质量评价结果

纳入的10项RCT均对患者的基线情况进行了报道,均在文中提及了“随机”,但均未提及具体的分配隐藏方案^[3-12];9项研究未提及具体对资料收集和分析人员实施盲法方案^[3-7,9-12]。其中1项研究为随机对照双盲双模拟试验^[8];10项RCT数据报告完整,均对缺失结果数据或缺失原因进行了描述^[3-12]。纳入研究方法学质量评价结果见表2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 HbA_{1c}水平 10项研究(1022例患者)报道了HbA_{1c}水平^[3-12],各研究间无统计学异质性($P=0.25, I^2=21\%$),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者HbA_{1c}水平显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD=0.43,95%CI(0.20,0.65), $P<0.001$]。

2.3.2 FPG水平 10项研究(1022例患者)报道了FPG水平^[3-12],各研究间无统计学异质性($P=0.90, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量,详见图2。Meta分析结果显示,两组患者FPG

水平比较差异无统计学意义[MD=-0.14, 95% CI(-0.44, 0.16), P=0.35]。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	例数		干预措施		疗程	结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组		
Madsbad S(2001) ^[3]	58	140	格列吡嗪每次5~15 mg, qd	瑞格列奈每次1~4 mg, qd	12个月	①②④
张玲(2004) ^[4]	36	32	格列吡嗪每次5~10 mg, tid	瑞格列奈每次0.5~1 mg, tid	12周	①②③④
舒毅(2009) ^[5]	30	30	格列吡嗪每次2.5~5 mg, tid	瑞格列奈每次1~2 mg, tid	12周	①②③
韩书宏(2007) ^[6]	122	122	格列吡嗪每次2.5~5 mg, tid	瑞格列奈每次0.5~1 mg, tid	12周	①②③④
张晓凡(2006) ^[7]	40	40	格列吡嗪每次2.5 mg, tid	瑞格列奈每次0.5 mg, tid	6个月	①②③④
唐建军(2007) ^[8]	35	35	格列吡嗪每次5 mg, tid	瑞格列奈每次1 mg, tid	12周	①②③④
王利红(2010) ^[9]	26	32	格列吡嗪每次5 mg, tid	瑞格列奈每次0.5 mg, tid	12周	①②③④
黄昭德(2002) ^[10]	48	50	格列吡嗪每次0.5~0.75 mg, tid	瑞格列奈每次0.5~1 mg, tid	8周	①②③④
乔运成(2010) ^[11]	30	30	格列吡嗪每次2.5~7.5 mg, tid	瑞格列奈每次0.5~1 mg, tid	3个月	①②③④
汤广锋(2008) ^[12]	42	44	格列吡嗪每次0.5~0.75 mg, tid	瑞格列奈每次0.5~1 mg, tid	12周	①②③④

表2 纳入研究方法学质量评价结果

Tab 2 Methodological quality evaluations of included studies

第一作者及发表年份	基线相似性	随机法	分配隐藏	盲法	退出或失访	是否报道安全性结果
Madsbad S(2001) ^[3]	相似	提及	未描述	未描述	无	是
张玲(2004) ^[4]	相似	提及	未描述	未描述	无	是
舒毅(2009) ^[5]	相似	提及	未描述	未描述	无	否
韩书宏(2007) ^[6]	相似	提及	未描述	未描述	无	是
张晓凡(2006) ^[7]	相似	提及	未描述	未描述	无	是
唐建军(2007) ^[8]	相似	随机数字表	未描述	双盲	无	是
王利红(2010) ^[9]	相似	提及	未描述	未描述	无	是
黄昭德(2002) ^[10]	相似	提及	未描述	未描述	无	是
乔运成(2010) ^[11]	相似	提及	未描述	未描述	无	是
汤广锋(2008) ^[12]	相似	提及	未描述	未描述	无	是

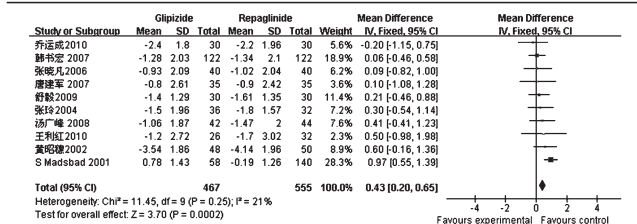


图1 两组患者HbA_{1c}水平的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of HbA_{1c} level in 2 groups

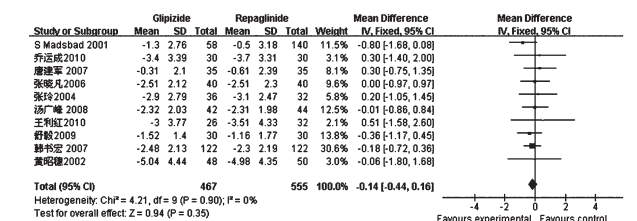


图2 两组患者FPG水平的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of FPG level in 2 groups

2.3.3 2 h PG水平 9项研究(824例患者)报道了2 h PG水平^[4-12],各研究间无统计学异质性(P=0.69, I²=0),采用固定效应

模型合并效应量,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者2 h PG水平显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD=0.49, 95% CI(0.04, 0.94), P=0.03]。

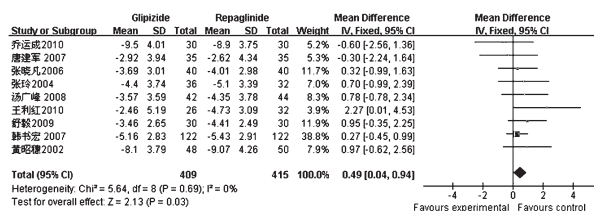


图3 两组患者2 h PG水平的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of 2 h PG level in 2 groups

2.3.4 低血糖发生率 9项研究(962例患者)报道了低血糖发生率^[3-4, 6-12],各研究间无统计学异质性(P=0.42, I²=2%),采用固定效应模型合并效应量,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者低血糖发生率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[OR=2.99, 95% CI(1.83, 4.88), P<0.001]。

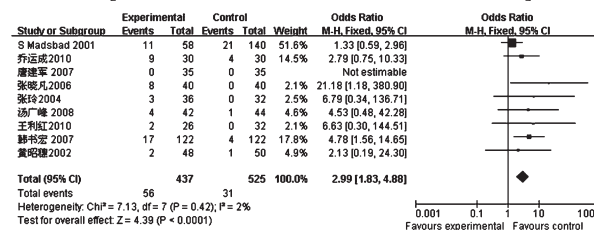


图4 两组患者低血糖发生率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of hypoglycemia incidence in 2 groups

2.4 发表偏倚分析

选取HbA_{1c}、FPG、2 h PG指标为指标,以各效应量的标准误(SE)作为纵坐标、MD作为横坐标,绘制倒漏斗图,详见图5、图6、图7。结果,各倒漏斗图均出现不对称,提示存在发表偏倚的可能性较大。

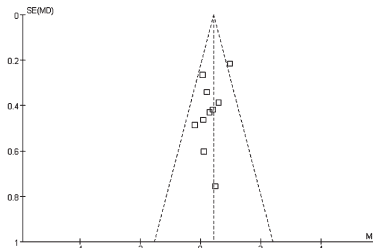


图5 HbA_{1c}水平的倒漏斗图

Fig 5 Invert funnel plot of HbA_{1c} level

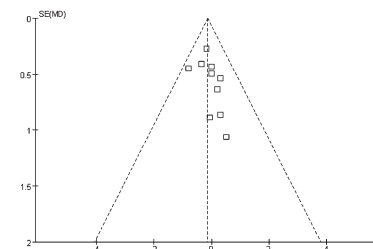


图6 FPG水平的倒漏斗图

Fig 6 Invert funnel plot of FPG level

3 讨论

2型糖尿病是一种严重的渐进性疾病,如果没有及时得到

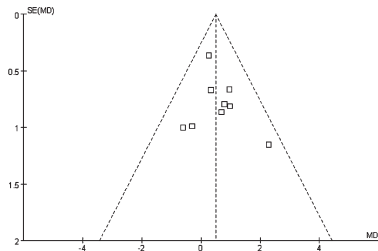


图7 2 h PG水平的倒漏斗图

Fig 7 Invert funnel plot of 2 h PG level

治疗和控制,会表现出急性或慢性的高血糖反应^[13]。已有研究证实,餐后高血糖较FPG更易诱发糖尿病心血管并发症^[14]。其病理生理学最主要的一个方面就是餐时胰岛素分泌反应的进行性降低,特别是早期分泌相^[15]。格列吡嗪是第二代磺脲类口服降血糖药,主要通过关闭钾离子通道、促进内源性胰岛素的分泌,而发挥降血糖作用。瑞格列奈是一种新型的口服胰岛素促泌剂,为餐时血糖调节剂。该药为甲基甲胺苯甲酸的衍生物,通过与不同的受体结合,关闭细胞中ATP依赖性钾通道,从而刺激胰腺释放胰岛素,使血糖水平快速降低。

本系统评价共纳入10项RCT,合计1 022例患者。Meta分析结果显示,瑞格列奈降低2型糖尿病患者HbA_{1c}和2 h PG水平的效果均显著优于格列吡嗪,两组比较差异有统计学意义;而两组患者FPG水平比较差异无统计学意义。安全性方面,选取了2型糖尿病治疗药物中最普遍发生的不良反应——低血糖为结局指标。结果,服用格列吡嗪后患者的低血糖发生率显著高于瑞格列奈,差异有统计学意义,说明瑞格列奈治疗2型糖尿病的安全性优于格列吡嗪。

本次Meta分析的局限性包括:(1)各研究间HbA_{1c}水平、FPG水平、平均年龄、分布地区及病程基线存在差异;(2)各研究给药时间及给药剂量不统一;(3)纳入研究干预措施的总持续时间不同,逐步增大剂量的时间段亦不同。此外,2型糖尿病治疗的最终目标是防止或延缓其并发症的发生,改善患者生活质量,但本次系统评价纳入研究多采用实验室检测指标,与患者生活质量密切相关的终点指标报道较少。建议今后的临床试验应注意:(1)统一药物治疗剂量;(2)观察时间规范化;(3)数据表达标准化并确保数据单位的统一;(4)进行长期随访,选择与患者生活质量密切相关的终点指标,以确定这两种药物治疗方案是否能改变2型糖尿病患者长期血糖水平以及是否能延缓疾病进展。

综上所述,瑞格列奈治疗2型糖尿病的疗效和安全性优于格列吡嗪。受纳入研究质量和样本量限制,该结论有待设计严格、长期随访的大样本RCT进一步验证。

参考文献

- [1] Yang W, Lu J, Weng J, *et al.* Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362 (12):1 090.
- [2] 迟家敏.实用糖尿病学[M].3版.北京:人民卫生出版社, 2009:1.
- [3] Madsbad S, Kilhovd B, Lager I, *et al.* Comparison between repaglinide and glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 1-year multicentre study[J]. *Diabet Med*, 2001, 18 (5): 395.
- [4] 张玲.诺和龙与格列吡嗪治疗2型糖尿病的疗效比较[J]. *临床医学*, 2004, 24(2):21.
- [5] 舒毅,陈幼萍,曾春平,等.瑞格列奈和格列吡嗪对初发2型糖尿病氧化应激的影响[J]. *现代医学*, 2009, 37(4): 280.
- [6] 韩书宏,邱健青,黄镇,等.瑞格列奈治疗2型糖尿病的临床疗效[J]. *中国医药导报*, 2007, 4(16):53.
- [7] 张晓凡.瑞格列奈与格列吡嗪治疗初发老年2型糖尿病疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2006, 15(4):446.
- [8] 唐建军,邓小华.瑞格列奈治疗2型糖尿病的有效性与其安全性[J]. *湖南师范大学学报:医学版*, 2007, 4(2):23.
- [9] 王利红.瑞格列奈与格列吡嗪治疗2型糖尿病的临床观察[J]. *新疆医学*, 2010, 17(40):90.
- [10] 黄昭穗,刘开渊,欧阳万青,等.瑞格列奈和格列吡嗪治疗2型糖尿病的比较[J]. *南京部队医药*, 2002, 4(2):1.
- [11] 乔运成.瑞格列奈联合二甲双胍治疗肥胖型2型糖尿病的疗效观察[J]. *临床合理用药*, 2010, 3(17):45.
- [12] 汤广锋,徐雯,杨玉红,等.瑞格列奈与格列吡嗪治疗2型糖尿病的疗效比较[J]. *临床医学与护理研究*, 2008, 7 (1):32.
- [13] Schumacher S, Abbasi I, Weise D, *et al.* Single-and multiple-dose pharmacokinetics of repaglinide in patients with type 2 diabetes and renal impairment [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2001, 57(2):147.
- [14] Lefebvre PJ, Scheen AJ. The postprandial state risk of cardiovascular disease[J]. *Diabet Med*, 1998, 15 (Suppl 4): S63.
- [15] Home PD. Rapid-acting insulin secretagogues: a clinical need[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1999, 107 (Suppl 4):S115.

(收稿日期:2014-10-21 修回日期:2015-03-10)

(编辑:申琳琳)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅