

西那卡塞治疗血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进症有效性和安全性的系统评价^Δ

李述捷^{1*}, 阮诗玮², 丘余良^{2#}, 李华玲³, 薛晓静⁴, 陈雅文¹, 谢灯飘¹, 张丽香², 万 龙¹(1.福建中医药大学研究生院,福州 350108;2.福建中医药大学附属人民医院肾病科,福州 350004;3.福清市医院中医科,福建福清 350315;4.福建医科大学研究生院,福州 350108)

中图分类号 R582[·]1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)21-2937-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.21.19

摘要 目的:系统评价西那卡塞治疗血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进症(SHPT)的有效性和安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索 Medline、Cochrane 图书馆、EMBase 和中国生物医学文献数据库(CBM)中关于西那卡塞治疗血液透析患者 SHPT 的随机对照试验(RCT),提取资料并评价质量后采用 Cochrane 协作组织提供的 Rev Man 5.3.5 统计软件进行 Meta 分析。结果:最终纳入 7 项 RCT,合计 1 987 例患者。Meta 分析结果显示,相比对照组方案,在常规治疗基础上给予西那卡塞可以显著降低 SHPT 患者甲状旁腺切除率[RR=0.23,95%CI(0.06,0.89),*P*=0.03]、骨折发生率[RR=0.26,95%CI(0.12,0.60),*P*=0.002],增加低钙血症发生率[RR=9.81,95%CI(3.92,4.59),*P*<0.001]、恶心发生率[RR=1.97,95%CI(1.58,2.46),*P*<0.001]和呕吐发生率[RR=1.91,95%CI(1.50,2.42),*P*<0.001],而全因死亡率和心血管事件发生率的差异无统计学意义。结论:西那卡塞治疗血液透析患者 SHPT 临床疗效较好,但低钙血症、恶心、呕吐等不良反应较常见。

关键词 西那卡塞;血液透析;继发性甲状旁腺功能亢进症;Meta 分析

Efficacy and Safety of Cinacalcet in the Treatment of Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism: A Systematic Review

LI Shujie¹, RUAN Shiwei², QIU Yuliang², LI Hualing³, XUE Xiaojing⁴, CHEN Yawen¹, XIE Dengpiao¹, ZHANG Lixiang², WAN Long¹ (1.Postgraduate College, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China; 2.Dept. of Nephrology, People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350004, China; 3.Dept. of TCM, Fuqing City Hospital, Fujian Fuqing 350315, China; 4.Postgraduate College, Fujian Medical University, Fuzhou 350108, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of cinacalcet in the treatment of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism, and provide evidence-based reference for the clinical treatment. METHODS: Retrieved from Medline, Cochrane Library, EMBase and CBM, randomized controlled trials (RCT) about cinacalcet in the treatment of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism (SHPT) were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3.5 software after data extract and quality evaluation by Cochrane systematic Rev Man 5.3.5. RESULTS: Totally 7 RCTs were enrolled, involving 1 987 patients. Results of Meta-analysis showed cinacalcet can significantly reduce the rate of surgical parathyroidectomy[RR=0.23,95%CI(0.06,0.89),*P*=0.03], incidence of fracture[RR=0.26,95%CI(0.12,0.60),*P*=0.002] and increase the incidences of hypocalcemia[RR=9.81,95%CI(3.92,4.59),*P*<0.001], nausea[RR=1.97,95%CI(1.58,2.46),*P*<0.001] and vomiting[RR=1.91,95%CI(1.50,2.42),*P*<0.001], while it showed no significant effect on the the incidence of all-cause mortality and cardiovascular death. CONCLUSIONS: The clinical efficacy of cinacalcet in the treatment of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism is good, but there are common adverse reactions such as nausea and vomiting, hypocalcemia.

KEYWORDS Cinacalcet; Hemodialysis; SHPT; Meta-Analysis

继发性甲状旁腺功能亢进症(Secondary hyperparathyroidism, SHPT)是维持性血液透析患者最严重的并发症之一^[1]。肾功能不全患者由于高磷血症、骨化三醇缺乏和低钙血症,促使甲状旁腺对甲状旁腺激素(PTH)合成和分泌增加,而 SHPT 表现为血浆甲状旁腺激素水平持续性升高^[2]。近年研究表明,

Δ 基金项目:国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题(No. JDZX2012017)

* 硕士研究生。研究方向:慢性肾脏病。电话:0591-83947272。E-mail:69454966@qq.com

通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:中医肾脏病研究。电话:0591-83947272。E-mail:748778837@qq.com

SHPT 可促进骨代谢紊乱、肾性骨营养不良和血管钙化,导致心血管事件发生率和死亡率上升^[3]。盐酸西那卡塞(Cinacalcet hydrochloride)是一种钙感受受体激动药,可直接作用于甲状旁腺主细胞表面钙感受受体(CaSR),而 CaSR 是一种钙离子 G 蛋白偶联受体,能感受细胞外钙离子水平^[4-5]。西那卡塞结合于该受体表面后,可增加该受体对细胞外钙离子的敏感性,从而在抑制 PTH 合成和分泌的同时并不升高血清钙、磷的水平^[6-7]。2004 年,美国食品与药品管理局(FDA)批准西那卡塞作为治疗 SHPT 的第 1 种受体激动药,证实其有利于对慢性肾脏病患者 PTH 及血钙、磷的控制^[8]。此后,众多大样本随机对照试验(RCT)已证实西那卡塞具有降低 PTH 及血清钙、磷水

平的作用^[9],但其对患者的全因死亡率、心血管事件发生率、甲状旁腺切除率、骨折发生率及不良反应发生率是否有影响尚未得到明确的肯定。因此,本研究对纳入的多项RCT进行Meta分析,系统评价西那卡塞治疗血液透析患者SHPT的有效性和安全性,旨在为临床提供循证参考。

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RCT,语种不限。

1.1.2 研究对象 ①维持性血液透析合并SHPT患者,年龄≥18岁且行维持性血液透析至少3个月以上;②全段甲状旁腺激素(iPTH)≥300 pg/ml且≤800 pg/ml;③经白蛋白校正后血清钙≥8.4 mg/dl。患者性别不限。

1.1.3 干预措施 在常规治疗(给予磷结合剂、维生素D类似物)基础上,对照组患者给予安慰剂或者仅接受常规治疗;试验组患者给予西那卡塞治疗,剂量根据iPTH及血清钙水平调整。治疗时间>18周。

1.1.4 结局指标 主要结局指标:全因死亡率、甲状旁腺切除率、心血管事件发生率、骨折发生率、不良反应发生率;次要结局指标:iPTH、血清钙(Ca)、血清磷(P)、钙磷乘积(Ca×P)、骨特异性碱性磷酸酶(BSAP)水平。

1.1.5 排除标准 ①原发性甲状旁腺功能亢进、非慢性肾功能衰竭所致SHPT等影响钙磷代谢指标的疾;②非RCT、剂量描述不明确,非口服给药,未明确描述对照措施;③数据和资料混杂、不完善的文献。

1.2 检索策略

计算机检索Medline、Cochrane图书馆、EMBase和中国生物医学文献数据库(CBM),不设定语言限制,检索时限为各数据库建库起至2015年5月。同时,追溯相关主要研究的参考文献,尽量减少漏检。中文检索词包括“西那卡塞”“钙敏感受体激动药”“慢性肾功能不全”“慢性肾衰竭”“血液透析”“继发性甲状旁腺功能亢进症”“随机对照试验”;英文检索词包括“Cinacalcet”“Secondary hyperparathyroidism (SHPT)”“Randomized controlled trial (RCT)”“Clinical controlled trial”“Chronic renal disease”“Chronic kidney disease”“Dialysis”“Hemodialysis”“Calcimimetic”。

1.3 文献筛选和资料提取

由两名研究者独立进行文献检索,根据纳入标准,通过题目、摘要对检索结果初步筛选,最后阅读全文复筛排除。两名研究者独立对筛查后的文献进行资料提取,并进行交叉核对,对于任何有差异的资料通过查找研究文献后讨论解决。提取的内容主要包括纳入研究的人口学特征、干预措施、样本量、设计方法、干预时间、测量指标、结果数据等。

1.4 质量评价

根据Cochrane协作组织提供的Rev Man 5.3.5软件内置的Cochrane风险偏倚评估工具评价纳入研究的偏倚风险,具体包括:1)选择偏倚(包括随机序列产生和分配隐藏);2)实施偏倚(包括对研究者和受试者施盲);3)测量偏倚(研究结局盲法评价);4)随访偏倚(结局数据的完整性);5)报道偏倚(选择性报道研究结果);6)其他(其他偏倚来源)。对每个条目依据偏倚风险评估准则作出“低风险偏倚”“高风险偏倚”“不清楚”的判定。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.3.5统计软件进行汇总分析,二分类资料结果,计算其相对危险度(RR)及95%置信区间(CI);连续性

变量结果,以均数差(MD)及95%CI为统计效应量,总效应值用Z表示, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用 χ^2 检验及 I^2 检验对研究结果间进行异质性分析,当 $P>0.1$ 且 $I^2<50\%$ 时说明无明显异质性,可采用固定效应模型对研究结果进行合并分析;反之,说明存在明显异质性,则对可能导致异质性的因素进行亚组分析。

2 结果

2.1 检索结果

初检出相关文献900篇,根据纳入与排除标准,排除重复研究、非RCT、综述、案例报道、基础实验或动物研究,筛选出63篇(项)RCT;通过阅读题目、摘要,从中筛选出45篇文献;再根据纳入标准,进一步阅读全文,最终纳入7项RCT^[9-15]。文献检索流程见图1。

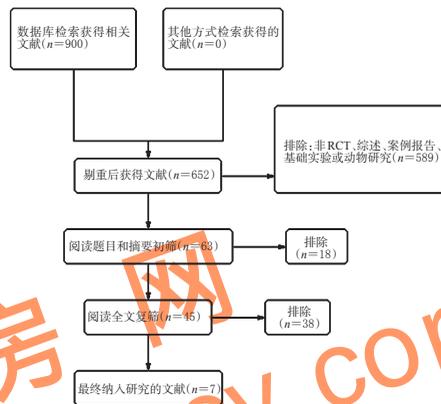


图1 文献检索流程

Fig 1 Flow chart of literature screening

2.2 纳入研究基本信息

纳入的7项RCT合计1987例患者,其中试验组1094例,对照组893例^[9-15]。各研究样本量为13~369例,疗程为18~52周。所有患者均给予磷结合剂和维生素D类似物常规治疗。在此基础上,试验组患者给予西那卡塞,剂量为30~180 mg/d;对照组患者给予安慰剂或仅单纯常规治疗。

2.3 纳入研究的偏倚风险评价

纳入的7项RCT相互间的基线情况基本一致^[9-15]。7项研究均提及随机分组,其中4项研究明确报道了具体的随机分组方法^[11-12,14-15];2项研究明确报道了分配隐藏方法^[10-11];4项研究实施双盲法^[11,13-15];2项研究提到了对研究结果盲法评价^[13,15];仅1项研究明确报道了失访数据集的处理方法^[10]。纳入研究的偏倚风险评估结果见图2。

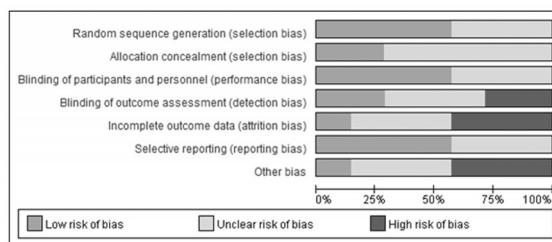


图2 偏倚风险图

Fig 2 summary of bias risk

2.4 Meta分析结果

2.4.1 全因死亡率 5项研究报道了全因死亡率,共1856例患者^[9,11-14]。各研究结果间无统计学异质性($P=0.74, I^2=0$),采用固定效应模型进行合并分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者全因死亡率与对照组比较差异无统计学意义

[RR=0.89, 95% CI(0.53, 1.48), P=0.64]。

表1 不良反应发生率的Meta分析结果

Tab 1 Results of Meta-analysis for adverse events

不良反应	纳入研究数	异质性统计值	统计效应模型	RR(95%CI)	P
恶心	7 ^[9-15]	P=0.39, I ² =49%	固定效应模型	1.97(1.58, 2.46)	<0.001
呕吐	7 ^[9-15]	P=0.74, I ² =0	固定效应模型	1.91(1.50, 2.42)	<0.001
低钙血症	7 ^[9-15]	P=0.57, I ² =0	固定效应模型	9.81(3.92, 4.59)	<0.001
消化不良	7 ^[9-15]	P=1.00, I ² =0	固定效应模型	1.36(0.70, 2.63)	0.37
腹泻	7 ^[9-15]	P=0.70, I ² =0	固定效应模型	1.32(0.85, 2.04)	0.21

表2 次要结局指标的Meta分析结果

Tab 2 Results of Meta-analysis for secondary end points

次要结局指标	纳入研究数	异质性统计值	统计效应模型	MD(95%CI)	P
iPTH	7 ^[9-15]	P=0.67, I ² =0	固定效应模型	-20.97(-24.14, -17.80)	<0.001
Ca	7 ^[9-15]	P=0.84, I ² =0	固定效应模型	-0.75(-0.82, -0.69)	<0.001
P	7 ^[9-15]	P=1.00, I ² =0	固定效应模型	-0.30(-0.33, -0.27)	<0.001
Ca×P	6 ^[10-15]	P=0.90, I ² =0	固定效应模型	-7.98(-8.35, -7.62)	<0.001
BSAP	2 ^[11,14]	P=0.74, I ² =0	固定效应模型	-6.93(-9.73, -4.12)	<0.001

图3 两组患者全因死亡率的Meta分析森林图
Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of all-cause mortality in 2 groups

2.4.2 甲状旁腺切除率 3项研究报道了甲状旁腺切除率,共592例患者^[9-10,13]。各研究结果间无统计学异质性(P=0.49, I²=0),采用固定效应模型进行合并分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者甲状旁腺切除率显著低于对照组,差异有统计学意义[RR=0.23, 95% CI(0.06, 0.89), P=0.03]。

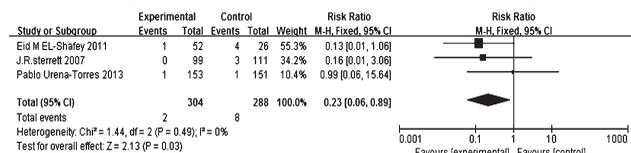


图4 两组患者甲状旁腺切除率的Meta分析森林图
Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of parathyroidectomy in 2 groups

2.4.3 心血管事件发生率 2项研究报道了心血管事件发生率,共630例患者^[10,12]。各研究结果间无统计学异质性(P=0.81, I²=0),采用固定效应模型进行合并分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者心血管事件发生率与对照组比较差异无统计学意义[RR=0.67, 95% CI(0.15, 2.94), P=0.59]。

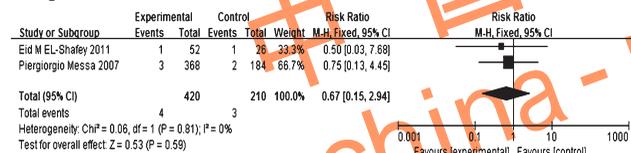


图5 两组患者心血管事件发生率的Meta分析森林图
Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of cardiovascular in 2 groups

2.4.4 骨折发生率 2项研究报道了骨折发生率,共386例患者^[9-10]。各研究结果间无统计学异质性(P=0.68, I²=0),采用固定效应模型进行合并分析,详见图6。Meta分析结果显示,试验组患者骨折发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[RR=0.26, 95% CI(0.12, 0.60), P=0.002]。

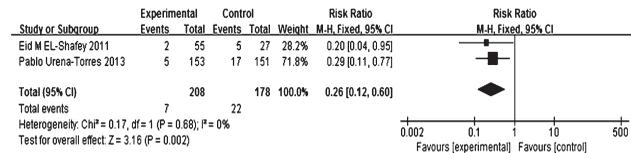


图6 两组患者骨折发生率的Meta分析森林图
Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of incidence of fracture in 2 groups

2.4.5 不良反应发生率 不良反应发生率的Meta分析结果见表1。由表1可知,试验组患者恶心、呕吐、低钙血症发生率显著高于对照组,而消化不良、腹泻等不良反应发生率与对照组比较差异无统计学意义。

2.4.6 次要结局指标 纳入研究次要结局指标的Meta分析结果见表2。由表2可知,试验组患者iPTH、Ca、P、Ca×P、BSAP水平显著优于对照组,差异均有统计学意义。

2.5 敏感性分析及发表偏倚分析

逐项剔除纳入文献行敏感性分析,发现合并结果并未发生改变,说明研究结果整体稳定性较好。以全因死亡率为指标,绘制倒漏斗图,详见图7。结果显示,图形呈对称的倒漏斗状,提示存在发表偏倚的可能性小,但不排除小样本研究导致的偏倚。

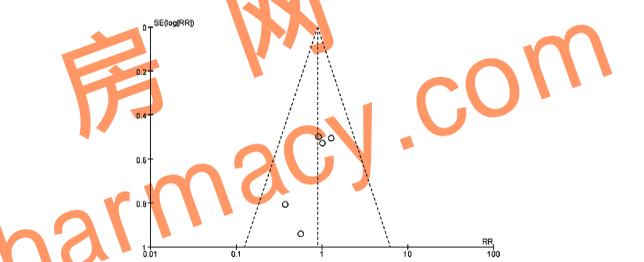


图7 全因死亡率的倒漏斗图
Fig 7 Inverted funnel plot of all-cause mortality

3 讨论

控制慢性肾脏病患者骨代谢指标在《美国肾脏病与透析患者生存质量指南》(K/DOQI)的推荐范围,对改善其临床预后具有重要意义^[16]。然而,大型临床试验数据显示,使用常规治疗方案,只有21%的患者达到K/DOQI推荐的甲状旁腺激素控制标准,而只有5%的患者达到钙、磷水平控制标准^[17]。

本系统评价共纳入7项RCT,合计1987例患者。Meta分析结果显示,西那卡塞治疗血液透析患者SHPT临床疗效较好,可显著降低患者的甲状旁腺切除率、骨折发生率,最常见的不良反应是低钙血症、恶心、呕吐等,但一般表现为轻至中度且持续时间有限。

血清钙、磷水平升高是血液透析患者血管钙化和死亡的独立危险因素^[18-21]。本研究结果显示,西那卡塞可以抑制合并中重度SHPT的维持性血液透析患者的血管和心脏瓣膜钙化,这与大样本研究项目ADVANCE得到的结果一致,但尚未获得广泛认可^[22]。

SHPT患者甲状旁腺肿大与维生素D类似物密切相关^[23-24]。西那卡塞在降低血清iPTH水平的同时可诱导中重度SHPT患者的甲状旁腺体积极缩小,从术中切除的增大腺体可以发现甲状旁腺结节性增生减小^[25-27]。西那卡塞也被证明可以上调维生素D受体(VDR)和CaSR的表达^[28-29],因此其作用可能为促进维生素D类似物合成和抑制PTH分泌。研究发现,病情较轻的患者(iPTH为300~500 pg/ml)与高基线iPTH水平患者相比更容易达到K/DOQI推荐的治疗目标,而且达到治疗目

标所需的西那卡塞的剂量较低^[12]。这表明,早期应用西那卡塞治疗 SHPT 会表现出更高的成本-效益,但长期效益还需要得到进一步临床验证。

本研究存在一定的局限性:(1)纳入的 RCT 数量较少;(2)少量研究质量较低,未明确随机方法的产生及分配隐藏的情况。这些都可能对分析结果造成一定影响。

综上所述,西那卡塞治疗血液透析患者 SHPT 临床疗效较好,但低钙血症、恶心、呕吐等不良反应较常见。受纳入研究方法学质量和样本量限制,此结论尚需更多设计严格、长期随访的大样本 RCT 加以验证。

参考文献

- [1] Goodman WG, Quarles LD. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics[J]. *Kidney Int*, 2008,74(3):276.
- [2] Komaba H, Kakuta T, Fukagawa M. Diseases of the parathyroid gland in chronic kidney disease[J]. *Clin Exp Nephrol*,2011,15(6):797.
- [3] van Ballegooijen AJ, Reinders I, Visser M, et al. Parathyroid hormone and cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis of prospective studies [J]. *Am Heart J*,2013,165(5):655.
- [4] Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca²⁺-sensing receptor from bovine parathyroid[J]. *Nature*, 1993, 366 (6 455): 575.
- [5] Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling[J]. *Physiol Rev*, 2001, 81(1):239.
- [6] Zitt E, Jäger C, Rosenkranz AR, et al. Effective use of cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in Austrian dialysis patients-Results of the Austrian cohort of the ECHO study[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2011,123(1/2):45.
- [7] Nemeth EF, Steffey ME, Hammerland LG, et al. Calcimimetics with potent and selective activity on the parathyroid calcium receptor[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(7):4 040.
- [8] Strippoli GF, Palmer S, Tong A, et al. Meta-analysis of biochemical and patient-level effects of calcimimetic therapy[J]. *Am J Kidney Dis*,2006,47(5):715.
- [9] Ureña-Torres P, Bridges I, Christiano C, et al. Efficacy of cinacalcet with low-dose vitamin D in incident haemodialysis subjects with secondary hyperparathyroidism[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2013, 28(5):1 241.
- [10] El-Shafey EM, Alsahow AE, Alsaran K, et al. Cinacalcet hydrochloride therapy for secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients[J]. *Ther Apher Dial*, 2011, 15 (6):547.
- [11] Malluche HH, Monier-Faugere MC, Wang G, et al. An assessment of cinacalcet HCl effects on bone histology in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism[J]. *Clin Nephrol*,2008,69(4):269.
- [12] Messa P, Macário F, Yaqoob M, et al. The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*,2008,3(1):36.
- [13] Sterrett JR, Strom J, Stummvoll HK, et al. Cinacalcet HCl (Sensipar/Mimpara) is an effective chronic therapy for hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism[J]. *Clin Nephrol*,2007, 68(1): 10.
- [14] Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(15): 1 516.
- [15] Lindberg JS, Moe SM, Goodman WG, et al. The calcimimetic AMG 073 reduces parathyroid hormone and calcium×phosphorus in secondary hyperparathyroidism[J]. *Kidney Int*,2003,63(1):248.
- [16] Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, et al. Achieving NKF-K/DOQI™ bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl[J]. *Kidney Int*, 2005, 67 (2): 760.
- [17] Ogata H, Mizobuchi M, Koiwa F, et al. Clinical significance of parathyroid intervention on CKD-MBD management[J]. *NDT plus*,2008,1(Suppl 3):iii9.
- [18] Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis[J]. *N Engl J Med*,2000, 342(20):1 478.
- [19] Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis[J]. *J Am Soc Nephrol*,2004,15(8):2 208.
- [20] Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study[J]. *Am J Kidney Dis*,1998,31(4): 607.
- [21] Braun J, Oldendorf M, Moshage W, et al. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcifications in chronic dialysis patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 1996,27(3):394.
- [22] Fukagawa M, Kitaoka M, Yi H, et al. Serial evaluation of parathyroid size by ultrasonography is another useful marker for the long-term prognosis of calcitriol pulse therapy in chronic dialysis patients[J]. *Nephron*,1994,68(2): 221.
- [23] Okuno S, Ishimura E, Kitatani K, et al. Relationship between parathyroid gland size and responsiveness to maxacalcitol therapy in patients with secondary hyperparathyroidism[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2003,18(12):2 613.
- [24] Tominaga Y, Inaguma D, Matsuoka S, et al. Is the volume of the parathyroid gland a predictor of Maxacalcitol response in advanced secondary hyperparathyroidism?[J]. *Ther Apher Dial*,2006,10(2):198.
- [25] Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, et al. Decreased 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients[J]. *J Clin Invest*,1993,92(3):1 436.
- [26] Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T, et al. Association of decreased calcium-sensing receptor expression with prolifer-

利拉鲁肽降低超重和肥胖患者体质量有效性和安全性的系统评价

魏春燕*, 吴斌, 苏娜, 徐珽[#](四川大学华西医院药剂科, 成都 610041)

中图分类号 R453 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)21-2941-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.21.20

摘要 目的:系统评价利拉鲁肽降低超重和肥胖患者体质量的有效性和安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索 Medline、EMBase、中文科技期刊数据库、万方数据库和中国期刊全文数据库,收集利拉鲁肽对比安慰剂治疗超重和肥胖患者的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的研究进行资料提取和质量评价,采用 Rev Man 5.1.0 统计软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 8 项 RCT,合计 3 560 例患者。Meta 分析结果显示,利拉鲁肽组患者的体质量减少值[MD=-1.71, 95%CI(-2.25, -1.17), $P<0.001$]和减重>5%的患者占总体的比例[RR=2.20, 95%CI(1.83, 2.63), $P<0.001$]均显著优于对照组;而利拉鲁肽组恶心、呕吐、腹泻、轻中度低血糖、外周水肿发生率显著高于对照组。结论:利拉鲁肽对超重和肥胖患者减重治疗疗效较好,且不良反应较轻微,但其胃肠道不良反应发生率较高,应警惕。

关键词 利拉鲁肽;超重;肥胖;体质量;降低;Meta 分析

Efficacy and Safety of Liraglutide in the Body Mass Loss of Patients with Overweight and Obesity: A Systematic Review

WEI Chunyan, WU Bin, SU Na, XU Ting (Dept. of Pharmacy, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the effectiveness and safety of liraglutide in the body mass loss of patients with overweight and obesity, and provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from Medline, EMBase, CJFD, Wanfang and VIP, randomized controlled trials (RCT) about liraglutide versus placebo in the treatment of overweight and obesity were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.1.0 software after data extract. RESULTS: Totally 8 RCTs were enrolled, involving 3 560 patients. Results of Meta-analysis showed weight loss degree [MD=-1.71, 95%CI(-2.25, -1.17), $P<0.001$] and the percentage of proportion loss more than 5% to total patients [RR=2.20, 95%CI(1.83, 2.63), $P<0.001$] in liraglutide group were significantly more than blank control group; while the incidences of nausea, vomiting, diarrhea, mild-to-moderate hypoglycemia and peripheral edema were significantly higher than control group. CONCLUSIONS: Liraglutide is effective for overweight and obesity patients. And there is mild adverse reactions but high incidence of gastrointestinal adverse reactions, which should be vigilant.

KEYWORDS Liraglutide; Overweight; Obesity; Body mass; Decrease; Meta-analysis

当前,超重和肥胖已成为威胁人类健康的杀手之一,治疗超重和肥胖的药物却屈指可数,因而随着超重和肥胖的发病率逐渐升高,对于新型减重药物的研究也越来越被重视。利拉鲁肽为胰高糖素样肽 1 (GLP-1) 类似物,不仅可以增加胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌,还可以延缓胃排空,通过中枢性抑制食欲减少进食量^[1],以达到减重的目的。本研究采用循

证医学方法,系统评价了应用利拉鲁肽降低超重和肥胖患者体质量的有效性和安全性,旨在为临床提供循证参考。

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),语种限定为中文和英文。

eration of parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism[J]. *Kidney Int*, 2000, 58(5): 1 980.

[27] Tokumoto M, Tsuruya K, Fukuda K, et al. Reduced p21, p27 and vitamin D receptor in the nodular hyperplasia in patients with advanced secondary hyperparathyroidism[J]. *Kidney Int*, 2002, 62(4): 1 196.

[28] Rodriguez ME, Almaden Y, Canadillas S, et al. The cal-

cimimetic R-568 increases vitamin D receptor expression in rat parathyroid glands[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, 292(5): F1 390.

[29] Mizobuchi M, Hatamura I, Ogata H, et al. Calcimimetic compound upregulates decreased calcium-sensing receptor expression level in parathyroid glands of rats with chronic renal insufficiency[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(10): 2 579.

* 药师。研究方向:临床药学。电话:028-85421763。E-mail: wcy90061125@163.com

[#] 通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床药学、药事管理。电话:028-85422965。E-mail: Tingx2009@163.com

(收稿日期:2015-11-29 修回日期:2016-05-29)

(编辑:申琳琳)