

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)

1.1.2 研究对象 诊断标准符合《中国成人超重和肥胖症预防控制指南(试行)》^[2],年龄 ≥ 18 岁,体质量指数(BMI) ≥ 24 kg/m²,无论是否合并2型糖尿病均纳入。排除标准:年龄 < 18 岁的患者;妊娠期妇女;收缩压 ≥ 180 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)和/或舒张压 ≥ 105 mm Hg的患者;肝、肾功能损害的患者。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予利拉鲁肽皮下注射治疗,对照组患者给予安慰剂皮下注射。

1.1.4 结局指标 主要指标:①体质量减少值;次要指标:②减重 $> 5\%$ 的患者占总体的比例,③不良反应发生率。

1.2 检索策略

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。中国期刊全文数据库的检索时限为建库起至2015年12月,其他数据库检索时限为建库起至2015年10月。同时,手工检索其他相关杂志。所有检索均采用以“利拉鲁肽(liraglutide)”“超重(overweight)”“肥胖(obesity)”等为主题词和自由词相结合的方式。以Medline为例,具体检索策略见图1。

检索编号	检索式
#1	exp liraglutide/
#2	liraglutide.tw.
#3	#1 or #2
#4	exp overweight/
#5	exp obesity/
#6	exp weight gain/ or exp weight loss/
#7	exp body mass index/ or exp skinfold thickness/ or exp waist-hip ratio/
#8	(overweight or over weight).tw.
#9	#4 or #5 or #6 or #7 or #8
#10	#3 or #9

图1 Medline 检索策略

Fig 1 Electronic search strategies of Medline

1.3 资料提取和质量评价

由两位研究者根据纳入与排除标准,以背靠背的形式独立进行文献筛选、资料提取和质量评价,并交叉核对结果。资料提取内容包括研究的基本信息、超重和肥胖患者基线信息、干预措施、研究方法学、结局指标及结果数据等。采用Cochrane系统评价员手册5.1.0^[9]从序列生成是否随机、分配是否隐藏、是否采用双盲、结果评估是否采用盲法、报道的数据是否完整、是否存在选择性报道以及其他偏倚7个方面评价纳入研究的方法学质量。如遇分歧由两位研究者讨论决定,若仍不能达成一致,由第三位研究者介入判断。

1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.1.0统计软件进行统计分析。对结果测量的度量衡单位相同的数值变量采用均数差(MD)、分类变量采用相对危险度(RR)为效应分析统计量,区间估计采用95%置信区间(CI)。采用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验,检验水准 $\alpha=0.10$ ^[9]。同时,根据 I^2 数值判断纳入研究异质性的程度, $I^2 \leq 25\%$ 为低度异质性, $25\% < I^2 < 50\%$ 为中度异质性, $I^2 \geq 50\%$ 为高度异质性^[9]。若纳入研究结果间无统计学异质性($P > 0.10, I^2 < 50\%$),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。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

共检索出3 777篇英文文献和133篇中文文献,其中包含非RCT 2 432篇、RCT 1 478篇。RCT中以利拉鲁肽为试验组用药的有301篇,其中以安慰剂为对照组用药的有8篇,合计3 560例患者。纳入研究全部为英文文献,基本信息见表1。

2.2 方法学质量评价结果

纳入研究偏倚风险比例和总结情况见图2、图3。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 体质量减少值 8项RCT(3 560例患者)均报道了体质

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	组别	n	年龄,岁	BMI,kg/m ²	干预措施	疗程,周	结局指标
Harder H(2004) ^[6]	试验组	21	59.9 \pm 11.0	36.8 \pm 4.6	利拉鲁肽0.6 mg	8	①②③
	对照组	12	60.1 \pm 6.7	36.1 \pm 3.4	安慰剂	8	
Astrup A(2009) ^[7]	试验组	95	47.2 \pm 9.7	34.8 \pm 2.6	利拉鲁肽1.2 mg	20	①②③
		90	45.5 \pm 10.9	35.0 \pm 2.6	利拉鲁肽1.8 mg	20	
		93	45.0 \pm 11.1	35.0 \pm 2.8	利拉鲁肽2.4 mg	20	
		93	45.9 \pm 10.7	34.8 \pm 2.8	利拉鲁肽3.0 mg	20	
Marre M(2009) ^[8]	对照组	98	45.9 \pm 10.3	34.9 \pm 2.8	安慰剂	20	
		233	55.7 \pm 9.9	30.0 \pm 5.0	利拉鲁肽0.6 mg	26	①③
		228	57.7 \pm 9.0	29.8 \pm 5.1	利拉鲁肽1.2 mg	26	
		234	55.6 \pm 10.0	30.0 \pm 5.1	利拉鲁肽1.8 mg	26	
Nauck M(2009) ^[9]	试验组	114	54.7 \pm 10.0	30.3 \pm 5.4	安慰剂	26	
		242	56 \pm 11	30.5 \pm 4.8	利拉鲁肽0.6 mg	26	①③
		242	57 \pm 9	31.1 \pm 4.8	利拉鲁肽1.2 mg	26	
		242	57 \pm 9	30.9 \pm 4.6	利拉鲁肽1.8 mg	26	
Russell-Jones D(2009) ^[10]	对照组	123	56 \pm 9	31.6 \pm 4.4	安慰剂	26	
		232	57.6 \pm 9.5	30.4 \pm 5.3	利拉鲁肽1.8 mg	26	①②③
		115	57.5 \pm 9.6	31.3 \pm 5.0	安慰剂	26	
Zinman B(2009) ^[11]	试验组	178	55 \pm 10	33.2 \pm 5.4	利拉鲁肽1.2 mg	26	①③
		178	55 \pm 11	33.5 \pm 5.1	利拉鲁肽1.8 mg	26	
		177	55 \pm 10	33.9 \pm 5.2	安慰剂	26	
Wadden TA(2011) ^[12]	试验组	212	45.9 \pm 11.9	36.0 \pm 5.9	利拉鲁肽3.0 mg	56	①②③
		210	46.5 \pm 11.0	35.2 \pm 5.9	安慰剂	56	
Kim SH(2013) ^[13]	试验组	35	58 \pm 7	31.9 \pm 2.7	利拉鲁肽1.8 mg	14	①②③
		33	58 \pm 8	31.9 \pm 3.5	安慰剂	14	

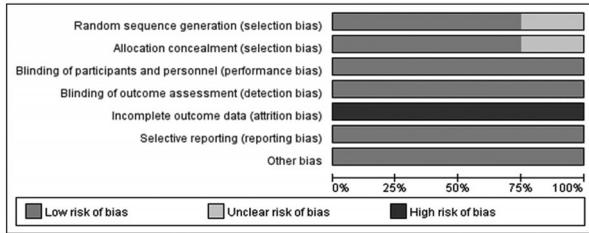


图2 偏倚风险比例

Fig 2 Bias risk proportion

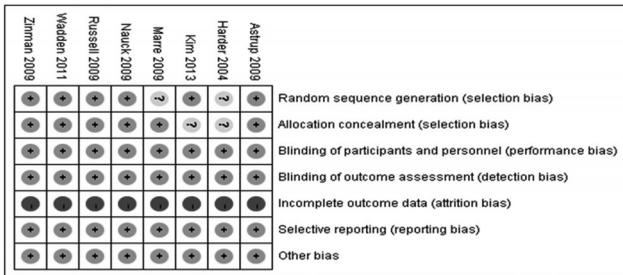


图3 偏倚风险总结

Fig 3 Bias risk summary

量减少值^[6-13],各研究间有统计学异质性($P < 0.001, I^2 = 100\%$),采用随机效应模型分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者体质量减少值显著多于对照组,差异有统计学意义[MD = -1.71, 95% CI (-2.25, -1.17), $P < 0.001$]。进一步根据试验组用药剂量的不同进行亚组分析,结果显示,给予利拉鲁肽1.2 mg [MD = -1.10, 95% CI (-1.93, -0.27), $P = 0.009$]、1.8 mg [MD = -1.94, 95% CI (-2.88, -1.01), $P < 0.001$]、2.4 mg [MD = -3.80, 95% CI (-5.08, -2.52), $P < 0.001$]和3.0 mg [MD = -5.43, 95% CI (-6.38, -4.49), $P < 0.001$]剂量时,试验组患者体质量减少值均显著多于对照组,差异均有统计学意义;但给予0.6 mg 剂量时,两组患者差异无统计学意义 [MD = 0.23, 95% CI (-0.45, 0.91), $P = 0.50$]。

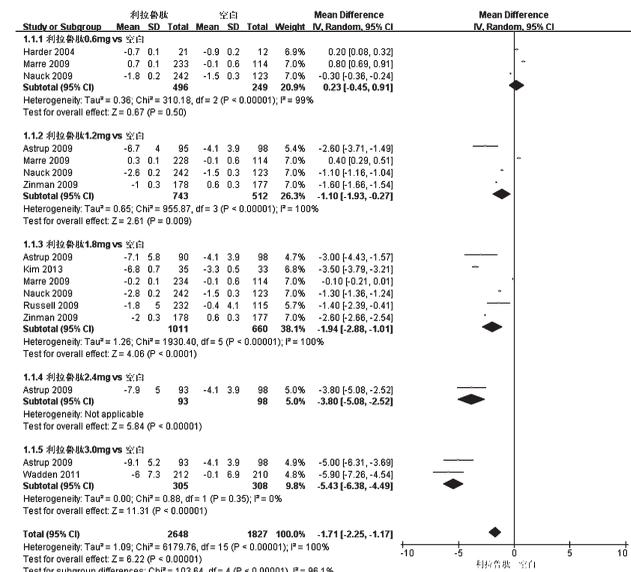


图4 两组患者体质量减少值的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the body mass loss in 2 groups

2.3.2 减重>5%的患者占总体的比例 3项RCT(959例患者)报道了减重>5%的患者占总体的比例^[7,12-13],各研究间无统计学异质性($P = 0.19, I^2 = 33\%$),采用固定效应模型分析,

详见图5。Meta分析结果显示,试验组减重>5%的患者占总体的比例显著高于对照组,差异有统计学意义[RR = 2.20, 95% CI (1.83, 2.63), $P < 0.001$]。进一步根据试验组用药剂量的不同进行亚组分析,结果显示,给予利拉鲁肽1.2 mg [RR = 1.74, 95% CI (1.21, 2.50), $P = 0.003$]、2.4 mg [RR = 2.07, 95% CI (1.47, 2.93), $P < 0.001$]、3.0 mg [RR = 2.42, 95% CI (1.95, 3.00), $P < 0.001$]剂量时,试验组减重>5%的患者占总体的比例显著高于对照组,差异均有统计学意义;但给予1.8 mg 剂量时,差异无统计学意义 [RR = 2.61, 95% CI (1.14, 5.97), $P = 0.02$]。

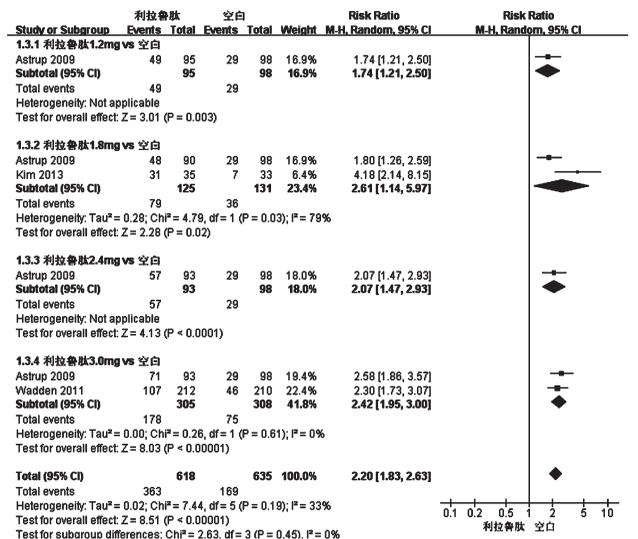


图5 两组减重>5%的患者占总体的比例的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of proportion lost more than 5% in 2 groups

2.3.3 不良反应发生率 8项RCT(12 424例患者)均报道了不良反应发生率^[7-13]。将不同不良反应进行亚组分析,结果见表2。由表2可知,试验组患者恶心、呕吐、腹泻、轻中度低血糖和外周水肿发生率显著高于对照组,差异均有统计学意义;其他不良反应发生率与对照组比较差异无统计学意义。

表2 两组患者不良反应发生率的Meta分析结果

Tab 2 Meta-analysis of the liraglutide in the treatment of overweight and obesity adverse reactions

不良反应类型	纳入研究个数	n	合并分析模型	I ² , %	RR(95%CI)	P
恶心	4 ^[7,10,12]	1 306	固定效应模型	42	3.26(2.15, 4.93)	<0.001
呕吐	3 ^[7,10,12]	1 238	固定效应模型	41	4.02(1.74, 9.28)	0.001
腹泻	4 ^[7,9,10,12]	2 087	固定效应模型	0	1.67(1.19, 2.32)	0.003
便秘	2 ^[7,12]	891	随机效应模型	65	1.65(0.90, 3.02)	0.11
疲劳	2 ^[7,12]	891	固定效应模型	0	1.87(0.97, 3.60)	0.06
头痛	3 ^[7,10,12]	1 238	固定效应模型	0	1.05(0.74, 1.47)	0.79
轻中度低血糖	4 ^[7,10,12-13]	2 111	固定效应模型	0	1.85(1.30, 2.62)	<0.001
鼻窦炎	3 ^[7,10,12]	1 238	固定效应模型	0	0.82(0.61, 1.09)	0.18
肌肉骨骼系统损害	2 ^[7,12]	891	固定效应模型	0	0.82(0.63, 1.06)	0.13
外周水肿	1 ^[11]	533	固定效应模型	0	0.43(0.20, 0.90)	0.03

2.4 敏感性分析

改变统计效应模型行敏感性分析,并根据试验组不同的治疗剂量作亚组分析,结果均未发生改变,说明本研究结果较为稳定。

3 讨论

世界卫生组织(WHO)调查显示,1980年至2008年全球肥胖患者数量几乎翻了一倍,截至2008年,全球20岁以上的超

重患者有14亿^[1]。目前,可以用于治疗超重和肥胖的药物甚少,奥利司他是唯一被美国食品与药品管理局(FDA)批准的在我国可获得的减重药物^[14]。利拉鲁肽是通过基因重组技术利用酵母菌产生的GLP-1类似物,2011年10月正式在我国上市,主要用于糖尿病患者血糖控制。其可以延缓胃排空,通过中枢性抑制食欲减少进食量,从而起到减重作用。2011年《中国成人肥胖症防治专家共识》^[15]指出,二甲双胍、利拉鲁肽、艾塞拉肽等兼具减重作用的降糖药主要推荐用于伴有糖尿病的超重和肥胖患者。

本研究纳入8项利拉鲁肽治疗超重和肥胖患者的RCT,合计3560例患者,系统评价了利拉鲁肽降低超重和肥胖患者体质量的疗效和安全性。结果发现,试验组患者体质量减少值和减重>5%的患者占总体的比例均显著优于对照组,提示利拉鲁肽减重效果较好。同时,本研究根据利拉鲁肽剂量不同进一步行亚组分析。结果显示,利拉鲁肽1.2、1.8、2.4和3.0 mg在体质量减少值和减重>5%的患者占总体的比例方面均显著优于对照组,并且随着剂量增加减重效果增加;而0.6 mg剂量的利拉鲁肽的减重效果与对照组无明显差异。虽然Meta分析结果显示利拉鲁肽0.6 mg剂量组治疗超重和肥胖与对照组相比效果无明显差异,但Harder H等^[6]研究表明,利拉鲁肽0.6 mg剂量虽然没有使患者体质量减少,但可使患者脂肪组织量(试验组/对照组)减少(-1.0% vs. -0.1%, $P=0.088$),肌肉组织量(试验组/对照组)增加(1.0% vs. 0.2%, $P=0.118$)。

不良反应方面,利拉鲁肽也明显多于对照组,尤其是胃肠道反应(恶心、呕吐、腹泻)、轻中度低血糖和外周水肿。呕吐是利拉鲁肽最常见不良反应,Russell-Jones D等^[10]研究显示,尽管有8位伴随持续呕吐的患者体质量减少得更多(-3.2 kg),但利拉鲁肽减轻体质量与呕吐的发生并无关系。

综上所述,利拉鲁肽对超重和肥胖患者减重治疗疗效较好,且用于减重时剂量应高于1.2 mg。对于大多数患者,利拉鲁肽耐受性较好,不良反应较轻微,但其胃肠道不良反应发生率较高,应警惕。本文纳入文献较少,无中文文献,且纳入文献中仅3篇未限制对象是否为糖尿病患者,故所得结论还需更多研究进一步验证。

参考文献

- [1] 魏春燕,苏娜,徐珽.药物治疗超重和肥胖患者的国内外研究进展[J].中国药房,2014,25(42):4 003.
- [2] 卫生部疾病控制司.中国成人超重和肥胖症预防控制指南:试行[J].营养学报,2004,26(1):1.
- [3] Higgins JPT, Green S.Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0[EB/OL].(2011-03)[2015-08].<http://www.cochrane handbook.org>.
- [4] Higgins JPT, Green S.Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.0.0[EB/OL].(2008-02)[2015-08].<http://www.cochrane handbook.org>.
- [5] Higgins JPT, Thompson SG.Quantifying heterogeneity in a meta-analysis[J].*Stat Med*,2002,21(11):1 539.
- [6] Harder H, Nielsen L, Tu D, et al. The effect of liraglutide, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, on gly- cemic control, body composition, and 24-h energy expenditure in patients with type 2 diabetes[J].*Diabetes Care*,2004,27(8):1 915.
- [7] Astrup A, Rossner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-bli- nd, placebo-controlled study[J].*Lancet*,2009,374(9 701):1 606.
- [8] Marre M, Shaw J, Brandle M, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU)[J].*Diabetic Medicine*,2009,26(3):268.
- [9] 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.
- [10] 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].*Diabetes Care*,2009,52(10):2 046.
- [11] Zinman B, Gerich J, Buse JB, 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):1 224.
- [12] Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. Liraglutide provides weight maintenance and additional weight loss after low calorie diet-induced weight loss in obese subjects without diabetes: The SCALE maintenance study[J].*Diabetes*,2011,60:A502.
- [13] Kim SH, Abbasi F, Lamendola C, et al. Benefits of liraglutide treatment in overweight and obese older individuals with prediabetes[J].*Diabetes Care*,2013,36(10):3 276.
- [14] Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guide- line for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American college of cardiology /American heart association task force on practice guidelines and the obesity society[J].*J Am Coll Cardiol*,2014,63(25):2 985.
- [15] 中华医学会内分泌学会肥胖学组.中国成人肥胖症防治专家共识[J].中华内分泌代谢杂志,2011,27(9):711.
(收稿日期:2015-08-19 修回日期:2016-06-27)
(编辑:申琳琳)