

恩格列净治疗2型糖尿病安全性的系统评价

房剑英*,牛林(四川石油管理局总医院,成都 610213)

中图分类号 R977.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)33-4679-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.33.24

摘要 目的:系统评价恩格列净治疗2型糖尿病的安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、EMBase、中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库,收集恩格列净(试验组)对比安慰剂(对照组)治疗2型糖尿病的随机对照试验(RCT),提取资料并进行质量评价后,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入7项RCT,合计10 267例患者。Meta分析结果显示,试验组患者不良事件发生率显著低于对照组[RR=0.98,95%CI(0.97,0.99), $P=0.006$],生殖道感染发生率显著高于对照组[RR=3.85,95%CI(3.11,4.75), $P<0.001$],差异均有统计学意义;两组患者低血糖发生率[RR=1.01,95%CI(0.96,1.07), $P=0.66$]和尿路感染发生率[RR=1.00,95%CI(0.91,1.10), $P=0.95$]比较差异均无统计学意义。结论:恩格列净治疗2型糖尿病的总体安全性较好,临床使用时应注意防止患者生殖道感染。

关键词 恩格列净;用药安全性;Meta分析;钠-葡萄糖协同转运蛋白2

Empagliflozin in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Systematic Review

FANG Jianying, NIU Lin (General Hospital of Sichuan Petroleum, Chengdu 610213, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the safety of empagliflozin in the treatment of type 2 diabetes, and provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from Cochrane Library, PubMed, EMBase, CNKI, Wanfang Database and VIP, randomized controlled trials (RCT) about empagliflozin (test group) versus other drugs (control group) in the treatment of type 2 diabetes were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software after data extraction and quality evaluation. RESULTS: Totally 7 RCTs were included, involving 10 267 patients. Results of Meta-analysis showed the incidence of adverse reactions in test group was significantly lower than control group [RR=0.98, 95% CI (0.97, 0.99), $P=0.006$], the incidence of reproductive tract infection-related events was significantly higher than control group [RR=3.85, 95% CI (3.11, 4.75), $P<0.001$]; there was no significant difference in the incidences of hypoglycemic events [RR=1.01, 95% CI (0.96, 1.07), $P=0.66$] and urinary tract infection events [RR=1.00, 95% CI (0.91, 1.10), $P=0.95$]. CONCLUSIONS: Empagliflozin has good overall safety in the treatment of type 2 diabetes, clinical application should notice preventing reproductive tract infection.

KEYWORDS Empagliflozin; Medication safety; Meta-analysis; SGLT2

钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂恩格列净(Empagliflozin, EMPA)是一种新型降糖药。虽然有大型研究显示SGLT2抑制剂可有效降低糖化血红蛋白,对于经饮食和锻炼控制不佳的2型糖尿病, SGLT2抑制剂不仅可有效改善血糖,还可降低患者体质量和改善血脂^[1],但对该类药物使用过程中的安全性,如低血糖及泌尿生殖道感染发生率等研究较少,尤其是该类最新上市的药品恩格列净,其安全性的研究更是少有报道。因此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了恩格列净治疗2型糖尿病的安全性,以期为临床提供循证依据。

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),语种限定为英文和中文。

1.1.2 研究对象 年龄 >18 岁,参照世界卫生组织(WHO)或美国糖尿病协会(ADA)及《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》诊断为2型糖尿病。患者性别不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予恩格列净10 mg/d或25 mg/d, qd;对照组患者给予安慰剂。

1.1.4 结局指标 不良事件发生率;低血糖发生率;与用药相关的尿路感染发生率及生殖道感染发生率。

* 主管药师。研究方向:内科常见慢性病合理用药。电话:028-85608482。E-mail:2794452418@qq.com

1.1.5 排除标准 患者有需要救助的低血糖发作史;有严重糖尿病并发症及糖尿病酮症酸中毒史;存在泌尿或生殖道感染。文献仅有摘要,无法提取所需数据行Meta分析的研究。

1.2 检索策略

以“Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor”“SGLT2 inhibitor”“Empagliflozin”“Randomized controlled trial”为英文检索词,以“恩格列净”“选择性钠-葡萄糖共转运体”“钠-葡萄糖协同转运蛋白”为中文检索词,计算机检索PubMed、EMBase、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库,检索时限为各数据库建库起至2015年10月,并追溯纳入研究的参考文献,同时手工检索相关学术会议资料。检索策略选用主题词与自由词相结合的方式。

1.3 资料提取与质量评价

由两位评价员各自提取纳入文献资料,按照Cochrane系统评价员手册5.0版中RCT质量评价标准进行方法学评价,内容包括随机分配方法、分配方案隐藏、盲法(无、单盲、双盲)、结局指标数据的完整性、有无失访或退出。

1.4 统计学方法^[2-3]

选用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。异质性采用 I^2 及 q 检验。如果各研究间无统计学异质性($P>0.1, I^2\leq 50\%$),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。同时,采用逐项研究排除法检测敏感性及发表偏倚,必要时进行Meta回归

运算。计数资料采用相对危险度(RR)及95%置信区间(CI)表示。Meta分析的检验水准为 $\alpha=0.05$ 。 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

初次共检出208篇文献,查看文献摘要及全文阅读后,按照纳入与排除标准筛选文献,最终纳入7篇(项)RCT,共计10267例患者^[4-10]。纳入研究例数最多为7020例^[8],最少为60例^[5];研究周期(疗程)通常为24周,最长为161周(中位数为3.1年)^[8],最短为4周(28d)^[5]。纳入研究患者的基线水平基本一致。虽然各研究的侧重点不同,但都给出了用药安全性的具体数据。

2.2 方法学质量评价结果

纳入7项研究均选用双盲、计算机序列随机分组及分配隐藏法^[4-10]。纳入研究偏倚风险见图1、图2。

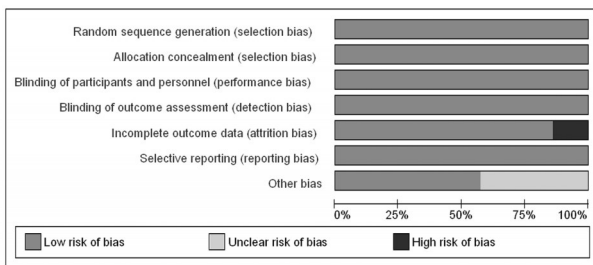


图1 偏倚风险条形图

Fig 1 Bar graph of bias risk

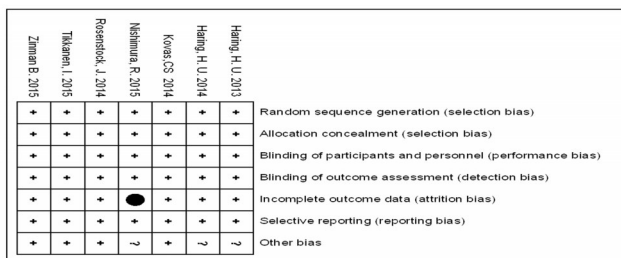


图2 偏倚风险总图

Fig 2 Summary of bias risk

2.3 Meta分析结果

2.3.1 不良事件发生率 7项研究均报道了不良事件发生率^[4-10],各研究间无统计学异质性($P=0.82, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者不良事件发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[RR=0.98,95%CI(0.97,0.99), $P=0.006$]。按照恩格列净不同剂量进一步行亚组分析,结果发现恩格列净10mg/d的不良事件发生率与对照组比较,差异无统计学意义[RR=0.98,95%CI(0.96,1.00), $P=0.06$],而25mg/d的不良事件发生率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=0.98,95%CI(0.96,1.00), $P=0.05$],提示不良事件发生率与给药剂量呈正相关。

2.3.2 低血糖发生率 7项研究均报道了低血糖发生率^[4-10],各研究间无统计学异质性($P=0.31, I^2=14\%$),采用固定效应模型分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者低血糖发生率与对照组比较,差异无统计学意义[RR=1.01,95%CI(0.96,1.07), $P=0.66$]。按照恩格列净不同剂量进一步行亚组分析,结果发现不同剂量恩格列净的低血糖发生率与对照组比较差异均无统计学意义[10mg/d:RR=1.02,95%CI(0.94,1.10), $P=0.69$;25mg/d:RR=1.01,95%CI(0.93,1.10), $P=$

0.82],提示低血糖发生率与给药剂量无关。

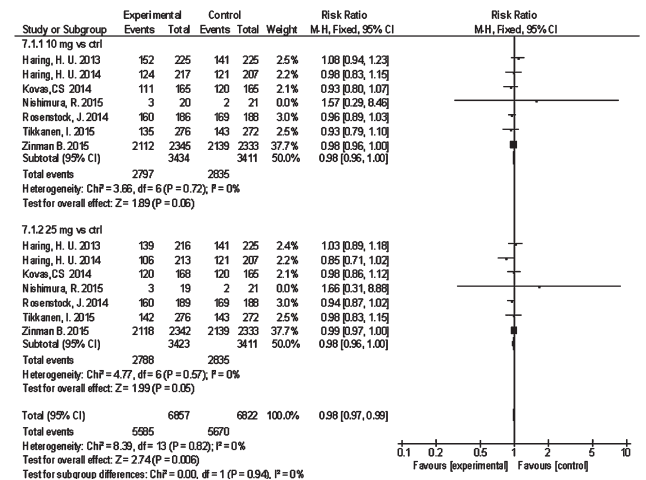


图3 两组患者不良事件发生率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of adverse events in 2 groups

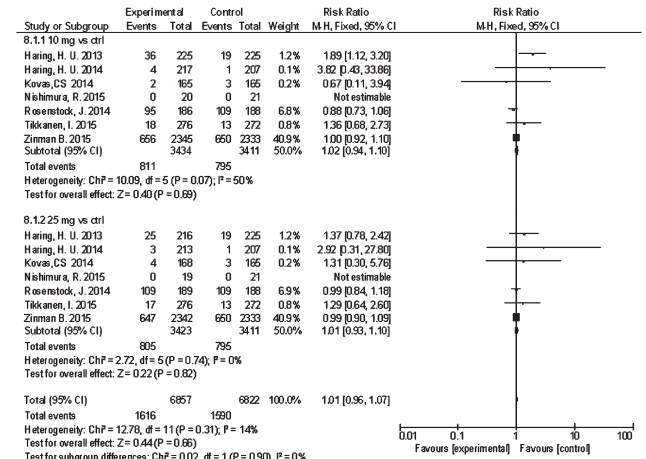


图4 两组患者低血糖发生率的Meta分析森林图

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

2.3.3 尿路感染发生率 7项研究均报道了尿路感染发生率^[4-10],各研究间无统计学异质性($P=0.99, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图5。Meta结果分析显示,两组患者尿路感染发生率比较差异无统计学意义[RR=1.00,95%CI(0.91,1.10), $P=0.95$]。按照恩格列净不同剂量进一步行亚组分析,结果发现不同剂量恩格列净的尿路感染发生率与对照组比较差异均无统计学意义[10mg/d:RR=1.02,95%CI(0.89,1.16), $P=0.77$;25mg/d:RR=0.97,95%CI(0.85,1.11), $P=0.71$],提示尿路感染发生率与给药剂量无关。

2.3.4 生殖道感染发生率 7项研究均报道了生殖道感染发生率^[4-10],各研究间无统计学异质性($P=0.67, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图6。Meta分析结果显示,试验组患者生殖道感染发生率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=3.85,95%CI(3.11,4.75), $P<0.001$]。按照恩格列净不同剂量进一步行亚组分析,结果发现不同剂量恩格列净的生殖道感染发生率显著高于对照组,差异均有统计学意义[10mg/d:RR=3.86,95%CI(2.86,5.20), $P<0.001$;25mg/d:RR=3.83,95%CI(2.85,5.17), $P<0.001$],提示生殖道感染发生率与给药剂量有关。

效进行Meta分析,而是重点关注了恩格列净的用药安全性。

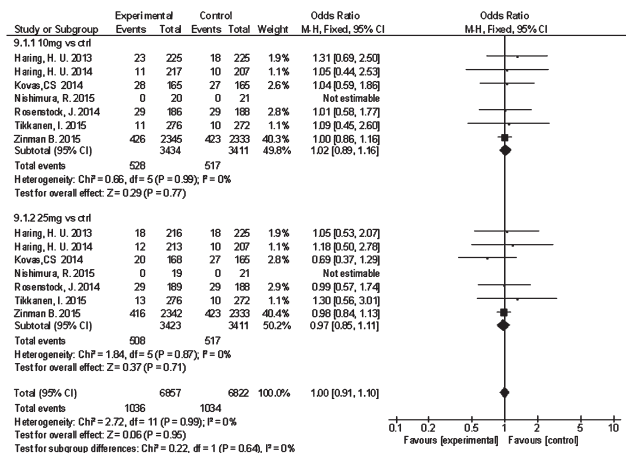


图5 两组患者尿路感染发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of UTI incidence in 2 groups

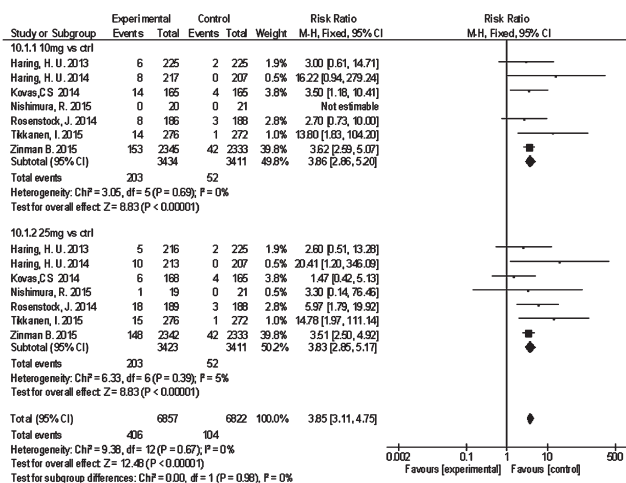


图6 两组患者生殖道感染发生率的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of reproductive tract infection in 2 groups

2.4 敏感性分析和发表偏倚分析

采取逐项研究剔除后再统计的方法对此次Meta分析结果进行敏感性分析。结果显示,剔除前后的分析结果差异无统计学意义,表明本研究结论稳定性较好^[1]。

药源性低血糖是降糖药安全性的一个重要指标,因此选用低血糖发生率(恩格列净10 mg/d vs.对照组,中度异质性,固定效应模型)进行倒漏斗图分析,详见图7。由图7可以看出,有1项研究落在虚线95% CI外^[4],由此表明可能存在发表偏倚。因此,再用逐项研究排除法进行敏感性分析以排除研究间异质性,结果见表1。由表1可知,除外Haring HU(2013)^[4]的研究后,异质性检测指标 I^2 由50%降低至3%,而总效应不变($P > 0.05$)。

3 讨论

成人2型糖尿病是一种慢性进展性疾病,后期常合并多种并发症,尤其是心血管并发症(心脏病、中风等),可降低患者的生活质量甚至危及生命。恩格列净为美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市的新型SGLT2抑制剂,研究表明其能够减少2型糖尿病患者出现心脏病、中风及心血管疾病风险。Zinman B等^[10]发表在新英格兰医学杂志的研究表明,恩格列净降糖效果显著,尤其能够有效降低2型糖尿病患者心血管疾病风险,其他多项临床研究亦支持此结论。因此,本研究没有针对疗

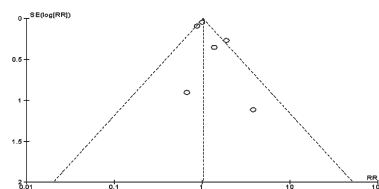


图7 低血糖发生率的倒漏斗图(恩格列净10 mg/d)

Fig 7 Funnel plot of hypoglycemic incidence in 10 mg/d empagliflozin group

表1 敏感性分析结果

Tab 1 Results of the sensitivity analysis

敏感性分析	异质性检验		效应量合并	
	$I^2, \%$	T_{au}^2	RR (95% CI)	P
纳入Haring HU(2013) ^[4]	50	0.02	1.02(0.94, 1.10)	<0.07
除外Haring HU(2013) ^[4]	3	0	1.00(0.92, 1.08)	0.39

本研究结果显示,试验组患者不良事件发生率显著低于对照组,生殖道感染发生率显著高于对照组,差异均有统计学意义;两组患者低血糖发生率和尿路感染发生率比较差异均无统计学意义。按照恩格列净的不同剂量进一步亚组分析,结果发现低剂量组(恩格列净10 mg/d)患者生殖道感染发生率显著高于对照组,差异均有统计学意义,而不良事件发生率、低血糖发生率和尿路感染发生率与对照组比较差异均无统计学意义;高剂量组(恩格列净25 mg/d)患者不良事件发生率、生殖道感染发生率显著高于对照组,差异均有统计学意义,而低血糖发生率和尿路感染发生率与对照组比较差异均无统计学意义。提示临床用药时应谨慎选择用药剂量,并重点关注患者生殖道感染情况。

本次系统评价的局限性:(1)文献受到来源、检索策略等主客观因素制约,对研究结论有一定影响;(2)纳入研究均为恩格列净单药与安慰剂比较,恩格列净与其他降糖药联用或与之比较的研究报道较少;(3)纳入研究仅有1篇涉及亚洲人群,且试验观察时间短,仅4周,因此恩格列净长期用于我国人群的用药安全性尚无体现。

综上所述,恩格列净治疗2型糖尿病的总体安全性较好,临床使用时应注意防止患者生殖道感染。

参考文献

- Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(10):984.
- 王家良, 康德英, 许能峰. 循证医学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 80.
- 张天嵩, 钟文昭, 李博. 实用循证医学方法学[M]. 2版. 长沙: 中南大学出版社, 2015: 232.
- Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(11):3396.
- Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(6):1650.
- Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy

系统评价血必净注射液对重症急性胰腺炎患者炎症因子的影响

张映*,柯正华[#][鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院),湖北黄石 435000]

中图分类号 R977.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)33-4682-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.33.25

摘要 目的:系统评价血必净注射液对重症急性胰腺炎(SAP)患者炎症因子的影响,为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,收集血必净注射液对SAP患者炎症因子影响的随机对照试验(RCT),提取资料和评价纳入研究的偏倚风险后,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811例患者。Meta分析结果显示,血必净注射液能显著降低SAP患者白细胞介素(IL)-1水平[SMD=1.22,95%CI(0.64,1.79), $P<0.001$]、IL-6水平[SMD=1.86,95%CI(1.46,2.27), $P<0.001$]、IL-8水平[SMD=2.16,95%CI(1.45,2.88), $P<0.001$]、肿瘤坏死因子水平[SMD=2.16,95%CI(1.56,2.76), $P<0.001$]、C反应蛋白水平[SMD=1.63,95%CI(0.56,2.70), $P<0.001$]和内毒素水平[SMD=2.39,95%CI(1.33,3.45), $P<0.001$],还能显著提高SAP患者IL-10水平[SMD=-2.75,95%CI(-3.84,-1.67), $P<0.001$],差异均有统计学意义。结论:在常规治疗的基础上,血必净注射液可以显著改善SAP患者各种炎症因子水平。

关键词 血必净注射液;重症急性胰腺炎;白细胞介素;肿瘤坏死因子;C反应蛋白;内毒素;Meta分析

Effect of Xuebijing Injection on Inflammatory Mediators in Patients with Severe Acute Pancreatitis: A Systematic Review

ZHANG Ying, KE Zhenghua (Huangshi Central Hospital, E dong Healthcare Group, Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Hubei Huangshi 435000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the effect of Xuebijing injection on inflammatory mediators in patients with severe acute pancreatitis (SAP), and provide evidence-based reference for clinic. METHODS: Retrieved from PubMed, CJFD, CBM, VIP and Wanfang Database, randomized controlled trials (RCT) about the effect of Xuebijing injection on inflammatory mediators in patients with SAP were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.2 software after data extraction and bias risk evaluation. RESULTS: Totally 10 RCTs, involving 811 patients. Results of Met-analysis showed, Xuebijing injection can significantly reduce IL-1[SMD=1.22, 95% CI (0.64, 1.79), $P<0.001$], IL-6[SMD=1.86, 95% CI (1.46, 2.27), $P<0.001$], IL-8 [SMD=2.16, 95% CI (1.45, 2.88), $P<0.001$], TNF- α [SMD=2.16, 95% CI (1.56, 2.76), $P<0.001$], C-reactive protein [SMD=1.63, 95% CI (0.56, 2.70), $P<0.001$] and endotoxin [SMD=2.39, 95% CI (1.33, 3.45), $P<0.001$], and it also can significantly improve IL-10[SMD=-2.75, 95% CI (-3.84, -1.67), $P<0.001$], with statistical significance. CONCLUSIONS: Based on conventional treatment, Xuebijing injection can significantly improve inflammatory mediators in patients with SAP.

KEYWORDS Xuebijing injection; Severe acute pancreatitis; Interleukin; Tumor necrosis factor; C-reactive protein; Endotoxin; Meta-analysis

to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes; a 24-week, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16 (2):147.

[7] Nishimura R, Tanaka Y, Koiwai K, *et al.* Effect of empagliflozin monotherapy on postprandial glucose and 24-hour glucose variability in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-week study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14:11.

[8] Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, *et al.* Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and

no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(7):1 815.

[9] Tikkanen I, Narko K, Zeller C, *et al.* Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(3):420.

[10] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, *et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22):2 117.

[11] 任艳平,石蕊,张睿,等.噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病有效性和安全性的Meta分析[J]. *中国药房*, 2015, 26 (21):2 947.

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0714-6268855。E-mail:35174426@qq.com

通信作者:副主任医师。研究方向:消化系统疾病的诊断和治疗。电话:0714-6268855。E-mail:2035055895@qq.com

(收稿日期:2015-12-12 修回日期:2016-09-30)

(编辑:申琳琳)