

皮下注射索马鲁肽治疗2型糖尿病有效性和安全性的Meta分析

杨婷*,李明莎,王治坤*(重庆市荣昌区人民医院药剂科,重庆 402460)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)20-2856-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.20.26

摘要 目的:系统评价索马鲁肽治疗2型糖尿病的有效性和安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索万方、中国知网、PubMed、Embase、Medline、Cochrane图书馆等数据库,收集索马鲁肽单用或联用其他降糖药(试验组)对比安慰剂或其他降糖药单用或联用(对照组)治疗2型糖尿病的临床随机对照试验(RCT),提取资料并评价文献质量后,采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。结果:共纳入7篇文献,合计7 708例患者。Meta分析结果显示,相比对照组,试验组能显著降低患者的糖化血红蛋白水平[对比安慰剂:MD=-1.48,95%CI(-1.68,-1.28), $P<0.001$;对比阳性对照药物:MD=-0.95,95%CI(-1.17,-0.73), $P<0.001$]、空腹血糖水平[对比安慰剂:MD=-1.87,95%CI(-2.25,-1.50), $P<0.001$;对比阳性对照药物:MD=-1.07,95%CI(-1.58,-0.55), $P<0.001$]、体质量[对比安慰剂:MD=-3.15,95%CI(-3.98,-2.32), $P<0.001$;对比阳性对照药物:MD=-3.64,95%CI(-4.60,-2.69), $P<0.001$]和体质量指数[对比安慰剂:MD=-1.11,95%CI(-1.40,-0.81), $P<0.001$;对比阳性对照药物:MD=-1.34,95%CI(-1.67,-1.00), $P<0.001$]。安全性方面,索马鲁肽致恶心、腹泻的发生率均显著高于对照组($P<0.05$)。结论:索马鲁肽在降低2型糖尿病患者糖化血红蛋白水平、空腹血糖水平、体质量和体质量指数等方面优势显著,但临床应注意监测患者恶心、腹泻的发生情况。

关键词 索马鲁肽;2型糖尿病;有效性;安全性;Meta分析

Efficacy and Safety of Subcutaneous Injection of Semaglutide in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis

YANG Ting, LI Mingsha, WANG Zhikun (Dept. of Pharmacy, Chongqing Rongchang District People's Hospital, Chongqing 402460, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and safety of semaglutide in the treatment of type 2 diabetes mellitus, and to provide evidence-based reference in clinic. **METHODS:** Retrieved from Wangfang, CNKI, PubMed, Embase, Medline and the Cochrane library, randomized controlled trials (RCTs) about semaglutide alone or combined with other hypoglycemic drugs (trial group) versus placebo or other hypoglycemic medicine alone or combination (control group) in the treatment of type 2 diabetes mellitus were collected. After data extraction and literature quality evaluation, Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software. **RESULTS:** Totally 7 literatures were included, involving 7 708 patients. Results of Meta-analysis showed that compared with control group, the level of glycosylated hemoglobin [vs. placebo: MD=-1.48, 95% CI(-1.68,-1.28), $P<0.001$; vs. positive control medicine: MD=-0.95, 95% CI(-1.17,-0.73), $P<0.001$], fasting plasma glucose [vs. placebo: MD=-1.87, 95% CI(-2.25,-1.50), $P<0.001$; vs. positive control medicine: MD=-1.07, 95% CI(-1.58,-0.55), $P<0.001$], body weight [vs. placebo: MD=-3.15, 95% CI(-3.98,-2.32), $P<0.001$; vs. positive control medicine: MD=-3.64, 95% CI(-4.60,-2.69), $P<0.001$] and body weight index [vs. placebo: MD=-1.11, 95% CI(-1.40,-0.81), $P<0.001$; vs. positive control medicine: MD=-1.34, 95% CI(-1.67,-1.00), $P<0.001$] in trial group were decreased significantly. For safety, the incidence of nausea and diarrhea of somaglutide was significantly higher than control group ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Semaglutide shows superiority in reducing the levels of glycosylated hemoglobin, fasting plasma glucose, body weight and body weight index in patients with type 2 diabetes mellitus, but the occurrence of nausea and diarrhea in patient should be monitored.

KEYWORDS Semaglutide; Type 2 diabetes mellitus; Efficacy; Safety; Meta-analysis

2型糖尿病(T2DM)是一种复杂的疾病,需要个体化的治疗方案。目前,治疗T2DM有很多可行的给药方案,然而,如何为患者制订最佳的血糖控制方案仍然非常具有挑战性^[1]。胰高血糖素样肽1(GLP-1)受体激动药能够刺激胰岛素分泌和抑制胰高血糖素释放,并且呈葡萄糖浓度依赖性;此外,不同于其他类型降糖药, GLP-1受体激动药还可通过降低患者食欲和减少能量

摄取而具有减轻体质量的功效^[2-4],从而表现出更为显著的降糖作用。短效GLP-1受体激动药通常需要每天1次或2次给药,这种频繁的给药方式可能会造成患者依从性不佳。而长效GLP-1受体激动药可以大大提高患者的依从性,从而更好地发挥药物疗效。目前已知的长效GLP-1受体激动药有艾塞那肽、阿必鲁泰、度拉糖肽和索马鲁肽等^[5-6]。其中,索马鲁肽是由诺和诺德公司研发的一种长效GLP-1受体激动药,于2017年12月6日获得美国FDA批准上市,主要用于T2DM的治疗。本研究拟采用系统评价的方法对使用索马鲁肽治疗T2DM的临

*药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail:823087068@qq.com

#通信作者:主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:2351615445@qq.com

床随机对照试验(RCT)进行分析,以期为该药用于临床治疗T2DM提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)研究类型:RCT,文种限定为中、英文。(2)研究对象:临床诊断为T2DM的患者。(3)干预措施:试验组患者单用索马鲁肽,对照组患者单用安慰剂或其他降糖药;或试验组患者给予索马鲁肽联合其他降糖药,对照组患者给予与试验组相同的其他降糖药联用或者不联用安慰剂。两组剂量和疗程均不限。(4)结局指标:①糖化血红蛋白(HbA_{1c});②空腹血糖(FPG);③体质量;④体质量指数(BMI);⑤不良反应发生率。

1.1.2 排除标准 (1)会议摘要、评论和综述类文章;(2)重复报道;(3)数据无法利用或错误的文献;(4)动物实验。

1.2 文献检索

计算机检索万方、中国知网(CNKI)、PubMed、Embase、Medline、Cochrane图书馆等中英文数据库,检索时限为建库起至2018年1月。中文检索词包括“索马鲁肽”“2型糖尿病”等,英文检索词包括“Semaglutide”“Ozempic”“Type 2 diabetes mellitus”等,采用主题词与自由词相结合的方式,并补充检索各研究中引用的参考文献。文献检索策略见图1。

- # 1 Semaglutide
- # 2 Ozempic
- # 3 #1 OR #2
- # 4 Type 2 diabetes mellitus
- # 5 #3 AND #4

图1 文献检索策略
Fig 1 Search strategy

1.3 文献筛选、资料提取和质量评价

由两位研究员对所检索到的文献进行独立筛选,并按预先设计的资料提取表提取各研究的资料,如遇分歧则通过讨论解决。提取资料包括作者、病例数、患者信息、干预措施、结局指标等。

按照Cochrane系统评价员手册5.1.0中RCT的质量评价方法,对纳入研究进行方法学质量评价,包括:(1)是否采用随机方法;(2)是否分配隐藏;(3)对受试者和医疗服务提供者是否采用盲法;(4)对结果评价者是否采用盲法;(5)结局数据是否完整;(6)是否无选择性报告研究结果;(7)有无其他偏倚来源。针对每项研究,均需就上述7项作出低度偏倚、高度偏倚和缺乏相关信息或偏倚情况不确定的判断。由两位评价员独立进行评价,如遇分歧则通过讨论解决。

1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网的Rev Man 5.3统计学软件进行Meta分析。采用相对危险度(RR)作为二分类变量的统计量,采用均数差(MD)作为连续变量的统计量,并计

算其95%置信区间(CI),绘制森林图。纳入研究间的异质性判断采用 χ^2 检验,若各研究间无统计学异质性($P>0.1, I^2<50%$),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。采用倒漏斗图分析纳入文献发表偏倚情况。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索筛选流程

初检共检出相关文献331篇,经过层层筛选,最终纳入符合要求的文献7篇^[7-13],均为英文文献。文献筛选流程见图2。

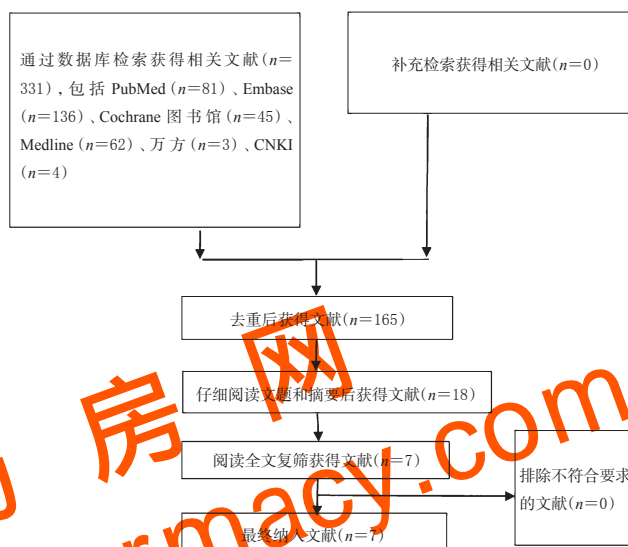


图2 文献筛选流程

Fig 2 Flow chart for literature screening

2.2 纳入研究的基本信息与质量评价

纳入的7项研究共涉及7 708例患者,基本信息见表1。7项研究均提及随机分配,有6项研究^[7-11]提及具体随机分配方法均为通过中央随机分配交互式语音操作系统来实施(该系统能确保随机分配结果的隐匿性,较好地保证随机分配的正确实施,减少偏倚)^[14];另有1项研究^[12]随机方法不清楚。3项研究^[7-8, 12]均采用双盲法,另4项研究为开放性试验。纳入研究的偏倚风险评估见表2、图3和图4。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 HbA_{1c}水平 有6项研究^[7-11, 13]报道了HbA_{1c}水平,共涉及4 411例患者。索马鲁肽与安慰剂比较时,各研究间无统计学异质性($P=0.62, I^2=0$),采用固定效应模型进行合并分析;索马鲁肽与阳性对照药物比较时,各研究间有统计学异质性($P<0.001, I^2=92%$),采用随机效应模型进行合并分析,详见图5。Meta分析结果显示,与安慰剂及阳性对照药物相比,索马鲁肽均可显著降低HbA_{1c}水平,差异均有统计学意义[对比安慰剂:MD=-1.48, 95%CI(-1.68, -1.28), $P<0.001$;对比阳性对照药物:MD=-0.95, 95%CI(-1.17, -0.73), $P<$

表1 纳入研究的基本信息($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Basic characteristics of included studies($\bar{x} \pm s$)

第一作者及发表年份	干预措施	病例数	年龄,岁	病程,年	疗程,周	HbA _{1c} , %	FPG, mmol/L	体质量, kg	BMI, kg/m ²	结局指标
Christopher S 2017 ^[7]	索马鲁肽0.5 mg皮下注射,每周1次	128	54.6±11.1	4.81±6.10	30	8.09±0.89		89.81±22.96	32.46±7.62	①②③④⑤
	索马鲁肽1.0 mg皮下注射,每周1次	130	52.7±11.9	3.62±4.88	30	8.12±0.81		96.87±25.59	33.92±8.43	
	安慰剂0.5 mg/1.0 mg皮下注射,每周1次	129	53.9±11.0	4.06±5.48	30	7.95±0.85		89.05±22.16	32.4±6.86	
Bo A 2017 ^[8]	索马鲁肽0.5 mg皮下注射,每周1次	409	54.8±10.2	6.4±4.7	56	8.0±0.9	9.3±2.4	89.9±20.4	32.4±6.2	①②③④⑤
	索马鲁肽1.0 mg皮下注射,每周1次	409	56.0±9.4	6.7±5.6	56	8.0±0.9	9.3±2.4	89.2±20.7	32.5±6.6	
	西格列汀100 mg口服,qd	407	54.6±10.4	6.6±5.1	56	8.2±0.9	9.6±2.2	89.3±19.7	32.5±5.8	
Andrew JA 2018 ^[9]	索马鲁肽1.0 mg皮下注射,每周1次	404	56.4	9.0	56	8.4		96.2	34.0	①②③④⑤
	艾塞那肽2.0 mg皮下注射,每周1次	405	56.7	9.4	56	8.3		95.4	33.6	
Vanita RA 2017 ^[10]	索马鲁肽0.5 mg皮下注射,每周1次	362	56.5±10.3	7.8±5.1	30	8.1±0.8		93.7±21.4	33.1±6.5	①②③④⑤
	索马鲁肽1.0 mg皮下注射,每周1次	360	56.7±10.4	9.3±7.2	30	8.3±0.9		94.0±22.5	33.0±6.5	
	甘精胰岛素10 IU皮下注射,qd	360	56.2±10.6	8.6±6.3	30	8.1±0.9		92.6±21.5	33.0±6.5	
Yutaka S 2018 ^[11]	索马鲁肽0.5 mg皮下注射,每周1次	103	58.8±10.4	8.0±5.2	30	8.2±1.0	9.2±2.1	67.8±11.7	25.1±3.8	①③④⑤
	索马鲁肽1.0 mg皮下注射,每周1次	102	58.1±11.6	7.8±6.9	30	8.0±0.9	9.2±1.8	70.8±16.4	26.1±5.2	
	西格列汀100 mg口服,qd	103	57.9±10.1	8.1±6.7	30	8.2±0.9	9.5±2.0	69.4±12.9	25.1±3.6	
Steven PM 2016 ^[12]	索马鲁肽0.5 mg皮下注射,每周1次	826	64.6±7.3	14.3±8.2	104			91.8±20.3		⑤
	索马鲁肽1.0 mg皮下注射,每周1次	822	64.7±7.1	14.1±8.2	104			92.9±21.1		
	安慰剂0.5 mg皮下注射,每周1次	824	64.8±7.6	14.0±8.5	104			91.8±20.3		
	安慰剂1.0 mg皮下注射,每周1次	825	64.4±7.5	13.2±7.4	104			91.9±20.8		
Kohei K 2018 ^[13]	索马鲁肽0.5 mg皮下注射,每周1次	239	58.0±10.6	8.1±6.0	56	8.0±0.9	8.9±1.9	71.0±15.4	26.2±4.8	①②③④⑤
	索马鲁肽1.0 mg皮下注射,每周1次	241	58.7±10.2	9.4±6.5	56	8.1±1.0	8.9±2.1	71.7±15.9	26.4±4.7	
	口服降糖药	120	59.2±10.1	9.3±7.0	56	8.1±0.9	9.0±1.9	72.2±14.9	26.7±4.6	

表2 纳入研究的偏倚风险评估

Tab 2 Bias risk of included studies

第一作者及发表年份	是否采用随机方法	是否分配隐藏	对受试者和医疗服务提供者是否采用盲法	对结果评价者是否采用盲法	结局数据是否完整	是否无选择性报告研究结果	有无其他偏倚来源
Christopher S 2017 ^[7]	是	是	是	是	是	是	不清楚
Bo A 2017 ^[8]	是	是	是	是	是	是	不清楚
Andrew JA 2018 ^[9]	是	是	否	否	是	是	不清楚
Vanita RA 2017 ^[10]	是	是	否	否	是	是	不清楚
Yutaka S 2018 ^[11]	是	是	否	是	是	是	不清楚
Steven PM 2016 ^[12]	是	不清楚	是	是	是	是	不清楚
Kohei K 2018 ^[13]	是	是	否	否	是	是	不清楚

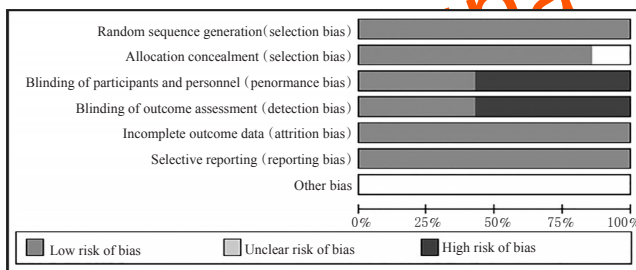


图3 纳入研究的偏倚风险条形图

Fig 3 Bias risk bar graph of included studies

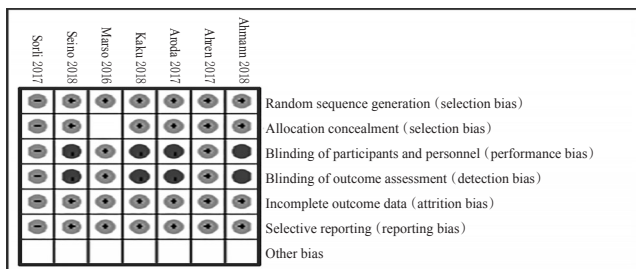


图4 纳入研究的偏倚风险图

Fig 4 Bias risk graph of included studies

0.001]。亚组分析结果也显示,索马鲁肽可显著降低HbA_{1c}水平,详见表3。

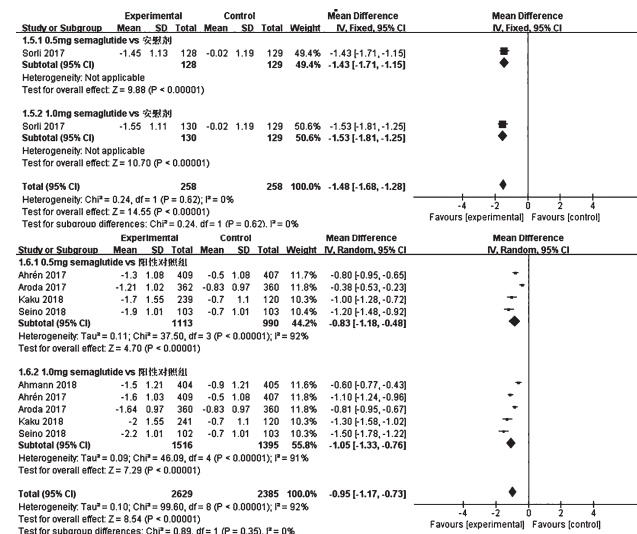


图5 HbA_{1c}水平的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of HbA_{1c} level

2.3.2 FPG 有5项研究^[7-10,13]报道了FPG,共涉及4 103例患者。索马鲁肽与安慰剂比较时,各研究间无统计学异质性($P=0.66, I^2=0$),采用固定效应模型进行合并分析;索马鲁肽与阳性对照药物比较时,各研究间有

表3 HbA_{1c}水平的亚组分析结果

Tab 3 Subgroup analysis result of HbA_{1c} level

亚组	纳入研究数	<i>P</i> , <i>I</i> ²	模型	MD	95%CI	<i>P</i>
索马鲁肽0.5 mg vs. 安慰剂	1 ^[7]		固定效应模型	-1.43	-1.71, -1.15	<0.001
索马鲁肽1.0 mg vs. 安慰剂	1 ^[7]		固定效应模型	-1.53	-1.81, -1.25	<0.001
索马鲁肽0.5 mg vs. 阳性对照药物	4 ^[8,10,11,13]	<0.001, 92%	随机效应模型	-0.83	-1.18, -0.48	<0.001
索马鲁肽1.0 mg vs. 阳性对照药物	5 ^[8-11,13]	<0.001, 91%	随机效应模型	-1.05	-1.33, -0.76	<0.001

统计学异质性 ($P < 0.001, I^2 = 95\%$), 采用随机效应模型进行合并分析, 详见图6。Meta分析结果显示, 与安慰剂及阳性对照药物相比, 索马鲁肽均可显著降低FPG水平, 差异均有统计学意义[对比安慰剂: MD = -1.87, 95%CI (-2.25, -1.50), $P < 0.001$; 对比阳性对照药物: MD = -1.07, 95%CI (-1.58, -0.55), $P < 0.001$]。但亚组分析结果显示, 索马鲁肽0.5 mg与阳性对照组相比, 并未显示出其在降低FPG方面的优势[MD = -0.84, 95%CI (-1.78, 0.09), $P = 0.08$], 详见表4。

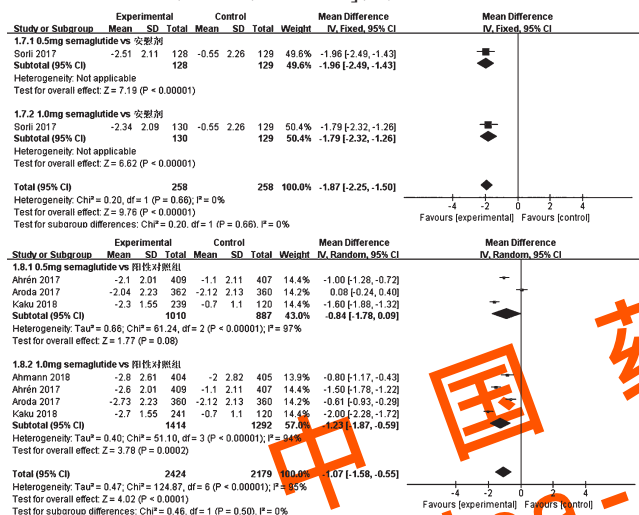


图6 FPG水平的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of FPG level

表4 FPG的亚组分析结果

Tab 4 Subgroup analysis result of FPG level

亚组	纳入研究数	<i>P</i> , <i>I</i> ²	模型	MD	95%CI	<i>P</i>
索马鲁肽0.5 mg vs. 安慰剂	1 ^[7]		固定效应模型	-1.96	-2.49, -1.43	<0.001
索马鲁肽1.0 mg vs. 安慰剂	1 ^[7]		固定效应模型	-1.79	-2.32, -1.26	<0.001
索马鲁肽0.5 mg vs. 阳性对照药物	3 ^[8,10,11]	<0.001, 97%	随机效应模型	-0.84	-1.78, 0.09	0.08
索马鲁肽1.0 mg vs. 阳性对照药物	4 ^[8-10,11]	<0.001, 94%	随机效应模型	-1.23	-1.87, -0.59	0.0002

2.3.3 体质量 有6项研究^[7-11,13]报道了体质量, 共涉及4 411例患者。索马鲁肽与安慰剂比较时, 各研究间无统计学异质性 ($P = 0.34, I^2 = 0$), 采用固定效应模型进行合并分析; 索马鲁肽与阳性对照药物比较时, 各研究间有统计学异质性 ($P < 0.001, I^2 = 94\%$), 采用随机效应模型进行合并分析, 详见图7。Meta分析结果显示, 与安慰剂及阳性对照药物相比, 索马鲁肽均可显著降低体质量, 差异均有统计学意义[对比安慰剂: MD = -3.15, 95%CI (-3.98, -2.32), $P < 0.001$; 对比阳性对照药物: MD = -3.64, 95%CI (-4.60, -2.69), $P < 0.001$]。亚组分析结果也显示, 索马鲁肽可显著降低体质量, 详见表5。

2.3.4 BMI 有6项研究^[7-11,13]报道了BMI, 共涉及4 411

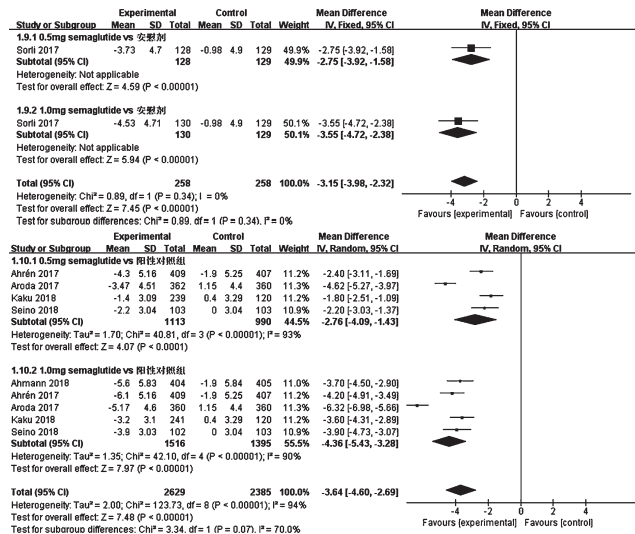


图7 体质量的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of body weight

表5 体质量的亚组分析结果

Tab 5 Subgroup analysis result of body weight

亚组	纳入研究数	<i>P</i> , <i>I</i> ²	模型	MD	95%CI	<i>P</i>
索马鲁肽0.5 mg vs. 安慰剂	1 ^[7]		固定效应模型	-2.75	-3.92, -1.58	<0.001
索马鲁肽1.0 mg vs. 安慰剂	1 ^[7]		固定效应模型	-3.55	-4.72, -2.38	<0.001
索马鲁肽0.5 mg vs. 阳性对照药物	4 ^[8,10,11,13]	<0.001, 93%	随机效应模型	-2.76	-4.09, -1.43	<0.001
索马鲁肽1.0 mg vs. 阳性对照药物	5 ^[8-11,13]	<0.001, 90%	随机效应模型	-4.36	-5.43, -3.28	<0.001

例患者。索马鲁肽与安慰剂比较时, 各研究间无统计学异质性 ($P = 0.40, I^2 = 0$), 采用固定效应模型进行合并分析; 索马鲁肽与阳性对照药物比较时, 各研究间有统计学异质性 ($P < 0.001, I^2 = 93\%$), 采用随机效应模型进行合并分析, 详见图8。Meta分析结果显示, 与安慰剂及阳性对照药物相比, 索马鲁肽均可显著降低BMI, 差异均有统计学意义[对比安慰剂: MD = -1.11, 95%CI (-1.40, -0.81), $P < 0.001$; 对比阳性对照药物: MD = -1.34, 95%CI (-1.67, -1.00), $P < 0.001$]。亚组分析结果也显示, 索马鲁肽可显著降低BMI, 详见表6。

2.3.5 不良反应发生率 纳入的7项研究^[7-13]均报道了不良反应的发生情况。总不良反应方面, 索马鲁肽0.5 mg的发生率显著高于阳性对照组[RR = 1.09, 95%CI (1.03, 1.16), $P = 0.006$]; 索马鲁肽1.0 mg的严重不良反应发生率却显著低于安慰剂组[RR = 0.89, 95%CI (0.79, 1.00), $P = 0.04$]。此外, 索马鲁肽组患者恶心的发生率显著高于相应的安慰剂组和阳性对照组, 腹泻的发生率显著高于相应的阳性对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表7。

2.4 发表偏倚分析

以HbA_{1c}水平为指标, 以其MD为横坐标、SE(MD)为纵坐标绘制倒漏斗图, 详见图9。由图9可见, 各散点分布于倒漏斗图的中部和底部, 表明存在一定的发表偏倚, 可能会对Meta分析结果产生一定的影响。

3 讨论

本文系统评价了现有的关于索马鲁肽治疗T2DM

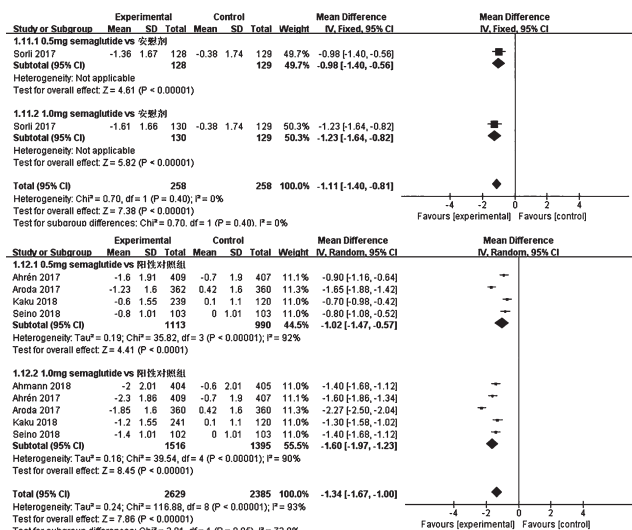


图8 BMI的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of BMI

表6 BMI的亚组分析结果

Tab 6 Subgroup analysis result of BMI

亚组	纳入研究数	<i>P</i> , <i>I</i> ²	模型	MD	95%CI	<i>P</i>
索马鲁肽0.5 mg vs. 安慰剂	1 ^[7]		固定效应模型	-0.98	-1.40, -0.56	<0.001
索马鲁肽1.0 mg vs. 安慰剂	1 ^[7]		固定效应模型	-1.23	-1.64, -0.82	<0.001
索马鲁肽0.5 mg vs. 阳性对照药物	4 ^[8,10,11,13]	<0.001, 92%	随机效应模型	-1.02	-1.47, -0.57	<0.001
索马鲁肽1.0 mg vs. 阳性对照药物	5 ^[8,11,13]	<0.001, 90%	随机效应模型	-1.60	-1.97, -1.23	<0.001

表7 不良反应发生率的Meta分析结果

Tab 7 Meta-analysis result of the incidence of ADR

结局指标	干预措施	纳入研究数	模型	<i>P</i> , <i>I</i> ²	索马鲁肽0.5 mg		索马鲁肽1.0 mg		<i>P</i>						
					试验组不良反应例数/总例数	对照组不良反应例数/总例数	RR(95%CI)	<i>P</i>		试验组不良反应例数/总例数	对照组不良反应例数/总例数	RR(95%CI)			
总不良反应发生率	索马鲁肽 vs. 安慰剂	2 ^[7]	随机效应模型	0.08, 67%	822/954	1 553/1 778	1.03(0.89, 1.26)	0.5	2 ^[12]	固定效应模型	0.60, 0	805/952	1 553/1 778	0.99(0.96, 1.02)	0.51
	索马鲁肽 vs. 阳性对照药物	4 ^[8,10,11,13]	固定效应模型	0.28, 22%	842/1 113	1 681/990	1.09(1.03, 1.16)	0.006	5 ^[8,10,13]	随机效应模型	0.01, 68%	1 144/1 516	990/1 395	1.07(0.98, 1.16)	0.11
严重不良反应发生率	索马鲁肽 vs. 安慰剂	2 ^[7,13]	固定效应模型	0.46, 0	296/954	632/1 778	0.93(0.83, 1.03)	0.17	2 ^[12]	固定效应模型	0.43, 0	283/952	632/1 778	0.89(0.79, 1.00)	0.04
	索马鲁肽 vs. 阳性对照药物	4 ^[8,10,11,13]	固定效应模型	0.65, 0	77/1 113	57/990	1.18(0.85, 1.65)	0.33	5 ^[8,10,13]	固定效应模型	0.53, 0	99/1 516	81/1 395	1.13(0.85, 1.51)	0.38
恶心发生率	索马鲁肽 vs. 安慰剂	2 ^[7,13]	固定效应模型	0.65, 0	169/954	139/1 778	2.25(1.82, 2.78)	<0.001	2 ^[12]	固定效应模型	0.79, 0	211/952	139/1 778	2.82(2.31, 3.45)	<0.001
	索马鲁肽 vs. 阳性对照药物	4 ^[8,10,11,13]	随机效应模型	0.02, 70%	190/1 113	44/990	5.05(2.19, 11.68)	<0.001	4 ^[8,10,11,13]	随机效应模型	0.000 4, 80%	301/1 516	92/1 395	3.90(2.00, 7.61)	<0.001
腹泻发生率	索马鲁肽 vs. 安慰剂	2 ^[7,13]	随机效应模型	0.05, 73%	164/954	188/1 778	2.52(0.80, 7.95)	0.12	2 ^[12]	随机效应模型	0.10, 63%	165/952	188/1 778	2.29(0.88, 5.96)	0.09
	索马鲁肽 vs. 阳性对照药物	4 ^[8,10,11,13]	固定效应模型	0.15, 44%	144/1 113	55/990	2.32(1.48, 3.63)	<0.001	4 ^[8,10,11,13]	随机效应模型	0.01, 69%	215/1 516	89/1 395	2.32(1.44, 3.74)	<0.001
头痛发生率	索马鲁肽 vs. 安慰剂	1 ^[7]	随机效应模型		15/128	8/129	1.89(0.83, 4.30)	0.13	1 ^[7]	随机效应模型		9/130	8/129	1.12(0.44, 2.80)	0.81
	索马鲁肽 vs. 阳性对照药物	2 ^[8,10]	固定效应模型	0.27, 17%	45/771	37/767	1.21(0.79, 1.85)	0.38	3 ^[8,10]	固定效应模型	0.32, 12%	90/1 173	76/1 172	1.18(0.88, 1.59)	0.26
脂肪酶升高发生率	索马鲁肽 vs. 安慰剂	1 ^[7]	随机效应模型		8/128	5/129	1.61(0.54, 4.80)	0.39	1 ^[7]	随机效应模型		5/130	5/129	0.99(0.29, 3.35)	0.99
	索马鲁肽 vs. 阳性对照药物	3 ^[8,10,13]	随机效应模型	0.04, 69%	90/1 010	46/887	2.00(0.95, 4.19)	0.07	4 ^[8,10,13]	随机效应模型	0.004, 77%	136/1 414	95/1 292	1.53(0.82, 2.87)	0.18

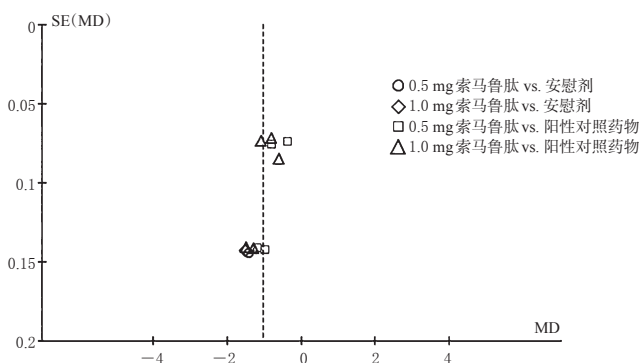


图9 HbA_{1c}水平的倒漏斗图

Fig 9 Inverted funnel plot of HbA_{1c} level

患者的有效性和安全性的RCT,共纳入7篇文献,均采用随机方法进行分组,其中3篇为双盲试验,4篇为开放性试验,文献质量较高,但存在一定偏倚风险。有效性方面的Meta分析结果显示,与安慰剂或阳性对照药物相比,索马鲁肽在降低T2DM患者的HbA_{1c}水平、FPG水平、体质量和BMI方面均显示出显著优势。安全性方面,各研究均报道了总不良反应、严重不良反应和恶心、腹泻等不良反应。Meta分析结果显示,索马鲁肽在恶心、腹泻方面的发生率均显著高于安慰剂或阳性对照药物。

除了本文纳入的7篇文献外,SUSTAIN-5^[15]等临床试验也在进行相关研究,其部分结果已公布。但由于数据不详故未纳入到本次Meta分析中。SUSTAIN-5在397例T2DM患者中对0.5 mg和1.0 mg索马鲁肽的有效性及安全性与安慰剂进行了对比,证明与8.4%的中值基线HbA_{1c}水平相比,采用0.5 mg和1.0 mg索马鲁肽治疗的患者其HbA_{1c}水平分别改善了1.4%和1.8%,差异均有统计学意义;而安慰剂组患者HbA_{1c}水平的改善程度仅为0.1%。与92 kg的中值基线体质量相比,采用0.5 mg和1.0 mg索马鲁肽治疗的患者体质量分别下降了3.7 kg和6.4 kg,差异均有统计学意义;而安慰剂组患

者体质量仅下降了1.4 kg。在该试验中,索马鲁肽最常见的不良反应是恶心:采用0.5 mg索马鲁肽治疗的患者中有11%发生恶心,采用1.0 mg索马鲁肽治疗的患者中有17%发生恶心;相比之下,安慰剂组患者中仅有5%发生恶心。

2015年美国糖尿病学会和欧洲糖尿病研究学会(ADA/EASD)指出,降糖药物的选择需个体化,且患者的依从性也影响着药物疗效的发挥^[16]。T2DM患者需要长期且规律用药,而索马鲁肽每周1次皮下注射的给药频次大大提高了患者的依从性。但由于该药为刚批准不久的新药,临床使用较少,导致本研究纳入的文献也

较少,并且各研究中入组患者的基线情况、入组前治疗情况及降糖方案等也存在差异,可能导致分析的异质性,使评价结果可信度降低。而且纳入的7篇文献中,仅3篇文献为双盲试验,另4篇文献为开放性试验,开放性试验未采用盲法,可能会增加一定的偏倚风险。因此,上述结论还需要更多高质量、多中心临床试验来进一步验证。

参考文献

- [1] INZUCCHI SE, BERGENSTAL RM, BUSE JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American diabetes association and the European association for the study of diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(1):140-149.
- [2] MELONI AR, DEYOUNG MB, LOWE C, et al. GLP-1 receptor activated insulin secretion from pancreatic beta-cells: mechanism and glucose dependence[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(1):15-27.
- [3] POTTS JE, GRAY LJ, BRADY EM, et al. The effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on weight loss in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0126769.
- [4] VAN CJ, SLOTH B, JENSEN CB, et al. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycaemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults[J]. *Int J Obes: Lond*, 2014, 38(6): 784-793.
- [5] POLONSKY WH, FISHER L, HESSLER D, et al. Patient perspectives on once-weekly medications for diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(2): 144-149.
- [6] SAMSON SL, GARBER AJ. A plethora of GLP-1 agonists: decisions about what to use and when[J]. *Curr Diab Rep*, 2016, 16(12):120.
- [7] CHRISTOPHER S, HARASHIMA SI, TSOUKAS GM, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes: SUSTAIN 1: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(4):251-260.
- [8] BO A, MASMIQUEL L, KUMAR H, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes: SUSTAIN 2: a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(5):341-354.
- [9] ANDREW JA, LUIS M, HARISH K, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in Subjects with type 2 diabetes: SUSTAIN 3: a 56-week, open-label, randomized clinical trial[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(2):258-266.
- [10] VANITA RA, BAIN SC, CARIOU B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes: SUSTAIN 4: a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(5): 355-366.
- [11] YUTAKA S, TERAUCHI Y, TAKESHI O, et al. Safety and efficacy of semaglutide once weekly vs sitagliptin once daily, both as monotherapy in Japanese people with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(2): 378-388.
- [12] STEVEN PM, BAIN SC, CONSOLI A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19):1834-1844.
- [13] KOHEI K, AUID-OHO, YAMADA Y, et al. Safety and efficacy of once-weekly semaglutide versus additional oral antidiabetic drugs, in Japanese subjects with inadequately controlled T2D: a randomised trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018. DOI:10.1111/dom.13218.
- [14] 梁伟雄,温泽淮,吕晓庆,等. 中央随机分配交互式语音操作系统在新药临床试验中的应用[J]. *中药新药与临床药理*, 2004, 15(2): 131-132.
- [15] RODBARD H, LINGVAY I, REED J, et al. Efficacy and safety of semaglutide once-weekly vs placebo as add-on to basal insulin alone or in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes: SUSTAIN 5[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(1):S364-365.
- [16] 余彬,冯碧敏,易凡琪,等. Dulaglutide 治疗 2 型糖尿病有效性和安全性的 Meta 分析[J]. *重庆医学*, 2017, 46(2): 207-214.

(收稿日期:2018-01-18 修回日期:2018-09-07)

(编辑:孙冰)