

索马鲁肽治疗 2 型糖尿病疗效与安全性的系统评价^Δ

胡锦涛*, 韩菁婕, 金旻, 曾芳, 胡滨, 娄月芬[#] (同济大学附属上海市第四人民医院药剂科, 上海 200434)

中图分类号 R977.1⁺5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)09-1114-08

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.09.021

摘要 目的:评价索马鲁肽治疗 2 型糖尿病的疗效和不良反应。方法:检索建库至 2021 年 7 月中国知网、中国生物医学文献、万方数据库、维普数据库、PubMed、Embase、the Cochrance Library、Web of science 和 ClinicalTrials.gov 数据库发表的索马鲁肽对比安慰剂治疗 2 型糖尿病的随机对照试验(RCT),对纳入研究的质量进行评价并提取数据。Meta 分析采用 Stata 16 和 RevMan 5.3 软件进行。结果:共纳入 11 项 RCT,包括 5 753 例患者。分析结果表明,与安慰剂相比,索马鲁肽降糖、减重效果显著,可降低 2 型糖尿病患者的糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平($MD=-1.18, 95\%CI=-1.35\sim-1.02, P<0.0001$)、空腹血糖水平($MD=-1.65, 95\%CI=-1.95\sim-1.36, P<0.0001$)和体重($MD=-3.06, 95\%CI=-3.94\sim-2.19, P<0.0001$),同时可显著提高患者的 HbA_{1c} 达标率(HbA_{1c}<6.5%达标率; $RR=5.57, 95\%CI=4.06\sim7.63, P<0.0001$;HbA_{1c}<7.0%达标率; $RR=3.55, 95\%CI=2.88\sim4.36, P<0.0001$),还可降低收缩压水平($MD=-3.16, 95\%CI=-4.30\sim-2.02, P<0.0001$),上述差异均有统计学意义。与安慰剂相比,索马鲁肽的不良事件发生率略高($RR=1.09, 95\%CI=1.05\sim1.13, P<0.0001$),其中胃肠道反应最为常见($RR=1.95, 95\%CI=1.73\sim2.20, P<0.0001$),但严重不良事件发生率($RR=0.98, 95\%CI=0.80\sim1.20, P=0.83$)和低血糖发生率($RD=-0.00, 95\%CI=-0.03\sim0.02, P=0.78$)与安慰剂相似。结论:索马鲁肽较安慰剂有显著的降糖、减重作用,索马鲁肽发生低血糖的风险较低,胃肠道反应为其主要不良反应,但一般症状较轻。

关键词 索马鲁肽; 2 型糖尿病; Meta 分析

Systematic Review of Efficacy and Safety of Semaglutide in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus^Δ

HU Jinhua, HAN Jingjie, JIN Min, ZENG Fang, HU Bin, LOU Yuefen (Dept. of Pharmacy, Shanghai Fourth People's Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200434, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy, safety and adverse drug reactions of semaglutide in the treatment of type 2 diabetes mellitus. **METHODS:** CNKI, CBM, Wanfang Data, VIP, PubMed, Embase, the Cochrance Library, Web of science and ClinicalTrials.gov databases were retrieved to collect the randomized controlled trial (RCT) of semaglutide versus placebo in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Evaluation of the quality of included literature and extraction of data were performed. Meta-analysis was performed by using Stata 16 and RevMan 5.3 software. **RESULTS:** A total of 11 RCT were enrolled, including 5 753 patients. Compared with placebo, semaglutide had significant effect on hypoglycemic and weight loss, and could reduce the glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) level ($MD=-1.18, 95\%CI=-1.35\sim-1.02, P<0.0001$), fasting blood glucose level ($MD=-1.65, 95\%CI=-1.95\sim-1.36, P<0.0001$) and body weight ($MD=-3.06, 95\%CI=-3.94\sim-2.19, P<0.0001$), significantly increase the HbA_{1c} compliance rate (control rate of HbA_{1c}<6.5%: $RR=5.57, 95\%CI=4.06\sim7.63, P<0.0001$; control rate of HbA_{1c}<7.0%: $RR=3.55, 95\%CI=2.88\sim4.36, P<0.0001$), decrease the systolic blood pressure ($MD=-3.16, 95\%CI=-4.30\sim-2.02, P<0.0001$) in patients with type 2 diabetes mellitus, the differences were statistically significant. Compared with placebo, semaglutide had slightly higher incidence of adverse events ($RR=1.09, 95\%CI=1.05\sim1.13, P<0.0001$), of which gastrointestinal reactions were the most common ($RR=1.95, 95\%CI=1.73\sim2.20, P<0.0001$). However, the incidence of severe adverse events ($RR=0.98, 95\%CI=0.80\sim1.20, P=0.83$) and hypoglycemia ($RD=-0.00, 95\%CI=-0.03\sim0.02, P=0.78$) were similar to those of placebo. **CONCLUSIONS:** Compared with placebo, semaglutide has significant hypoglycemic and weight loss effect. Semaglutide has a lower risk of hypoglycemia. Gastrointestinal reactions are the main adverse drug reactions of semaglutide, yet the symptoms are generally mild.

KEYWORDS Semaglutide; Type 2 diabetes mellitus; Meta-analysis

2021 年,全世界约有 5.37 亿糖尿病患者,其中 670 万人

Δ 基金项目:上海市临床药学重点专科建设项目(区属)(沪卫药政[2019]1 号)

* 主管药师,临床药师。研究方向:临床药理学。E-mail: hujhujinhua@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药事管理。E-mail: louyuefen@sina.cn

死于糖尿病,世界卫生组织预测到 2030 年糖尿病将成为全球第七大死因^[1-2]。我国糖尿病人群中,90%以上为 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者^[3]。T2DM 始于胰岛素抵抗,最常见的诱因为超重和运动不足,糖尿病控制不佳可能导致严重并发症。口服降糖药种类很多,其中胰高血糖素样肽 1 受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA)在临床上被推荐为口服二甲双胍疗效不佳的 T2DM 患者的二

线治疗药物,尤其适合于合并动脉粥样硬化性心血管病和慢性肾脏病的患者^[3]。2017年,索马鲁肽注射制剂上市,在降糖、减重和心血管系统获益等方面表现出优势^[4]。2019年,首个GLP-1RA口服制剂索马鲁肽也获批上市^[5]。本研究旨在评价索马鲁肽治疗T2DM的疗效和不良反应,以期为临床用药提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准:(1)年龄≥18岁并明确诊断为T2DM的患者,排除胰腺炎、心血管疾病患者。(2)干预措施为索马鲁肽皮下注射制剂或口服制剂,疗程≥26周,对照措施为安慰剂。(3)结局指标,①主要疗效指标,糖化血红蛋白(HbA_{1c})下降水平;②次要疗效指标,包括HbA_{1c}<6.5%达标率、HbA_{1c}<7.0%达标率、空腹血糖(FBG)下降水平、体重下降水平、收缩压(SBP)下降水平和舒张压(DBP)下降水平;③安全指标,包括不良事件发生率、低血糖发生率和胃肠道事件发生率。(4)研究类型为随机对照试验(RCT)。

1.1.2 排除标准:非RCT研究、动物实验、综述、简讯、会议文摘以及无可结局指标数据的文献。

1.2 文献检索策略

检索中国知网(CNKI)、中国生物医学文献(CBM)、万方数据库(Wanfang Data)、维普数据库(VIP)、PubMed、Embase、the Cochrance Library、Web of science(WOS)和ClinicalTrials.gov数据库,时限为建库至2021年7月。中文检索词:疾病类型为“糖尿病”“2型”和“2型糖尿病”等;干预措施为“索马鲁肽”“司美格鲁肽”“诺和泰”和“口服索马鲁肽”等;研究方法为“随机对照试验”和“RCT”等。英文检索词:“Diabetes Mellitus”“Type 2”及其自由词;“semaglutide”“Ozempic”和“Rybelsus”;“randomized controlled trial”“RCT”“randomized”和“placebo”。

1.3 文献筛选、数据提取与质量评价

由2名评价员独立进行文献筛选、提取并交叉核对,意见不一致时,进行讨论或听取第三方意见。提取的信息包括作者、发表年份、年龄、性别、病程、随访时间、基线HbA_{1c}水平、基线FBG水平、基线体重以及疗效和安全性指标。按照Cochrane系统评价手册5.1.0,由2名评价者独立进行文献质量评价,包括随机分配、分配隐藏、盲法、数据完整性、选择性报告和其他偏倚。

1.4 统计学方法

数据分析采用Stata 16和RevMan 5.3软件。把握度α=0.05,P<0.05为差异有统计学意义。结果以效应量及95%置信区间(CI)表示。连续性变量采用均数差(MD)作为效应量,分类变量采用相对危险度(RR)或率差(RD)作为效应量。研究异质性采用Q统计量和I²检验,I²<50%且P>0.1,说明异质性无统计学差异,选择固定效应模型;50%≤I²≤75%,提示存在中等异质性,采用随机效应模型;I²>75%,提示存在高异质性,寻找异质性来源进行亚组分析。发表偏倚评价采用漏斗图和Egger's检验,当存在发表偏倚时采用剪补法进行迭代,估计缺失研究的数量。

2 结果

2.1 文献筛选结果与纳入文献的基本信息

按纳入与排除标准进行筛选,最终获得11篇文献^[6-16],包

括患者5753例(索马鲁肽组4023例,安慰剂组1730例)。文献筛选流程见图1;纳入文献的基本信息见表1。

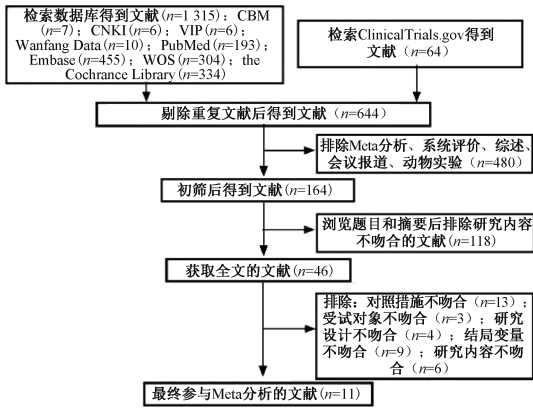


图1 文献筛选流程
Fig 1 Literature screening process

2.2 纳入研究的质量评价

10项研究描述了随机分配和分配隐藏;11项研究均为双盲试验,报告了退出人数;无选择性报告数据;其他偏倚来源均不清楚。纳入研究的偏倚风险条形图见图2。

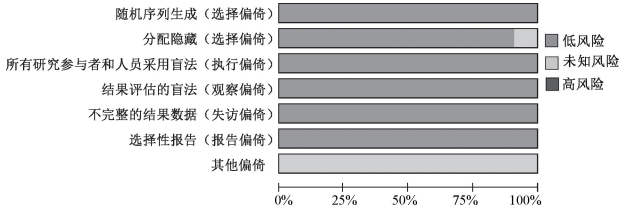


图2 纳入研究的偏倚风险条形图
Fig 2 Bar plot of risk of bias

2.3 Meta分析结果

2.3.1 HbA_{1c}水平降低值:11项研究^[6-16]报告了HbA_{1c}水平降低值,研究组与对照组患者基线HbA_{1c}水平一致,各研究间的异质性极强(I²=85%,P<0.01),采用随机效应模型合并分析。最终得出,与安慰剂比较,索马鲁肽治疗可显著降低患者HbA_{1c}水平,差异有统计学意义(MD=-1.18,95%CI=-1.35~-1.02,P<0.0001),提示治疗有效。敏感性分析没有考察出异质性的来源,未发现任何一篇文献会对研究结果造成很强的影响。初步怀疑为用法用量造成的异质性,故按照给药方式和给药剂量分组,分别为皮下注射1周0.35~0.75mg、皮下注射1周1mg及以上、口服1日2.5~5mg、口服1日7~10mg和口服1日14mg及以上5个亚组。以组别变量为协变量进行Meta回归,各项研究间的异质性能够解释回归方程I²=62.845%,该模型的拟合度Tau²=0.0264,回归系数P<0.0001,差异具有统计学意义,提示索马鲁肽的用法用量为异质性来源之一。考虑按照用法用量进行亚组Meta分析,结果见图3。(1)索马鲁肽皮下注射1周0.35~0.75mg亚组中,各研究间仅有轻度异质性(I²=55%,P=0.11),选择随机效应模型合并效应量,研究组与对照组患者HbA_{1c}水平降低值的差异有统计学意义(MD=-1.28,95%CI=-1.49~-1.06,P<0.0001)。(2)索马鲁肽皮下注射1周1mg及以上亚组中,各研究间具有中度异质性(I²=74%,P=0.002),选择随机效

表 1 纳入文献的基本信息

Tab 1 Genral characteristics of included literature

文献	干预措施	病例数	年龄/ ($\bar{x}\pm s$, 岁)	男性占 比/%	糖尿病 病史/ ($\bar{x}\pm s$, 年)	基线 HbA _{1c} / ($\bar{x}\pm s$, %)	基线 FBG/ ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	基线体重/ ($\bar{x}\pm s$, kg)	疗程/ 周	终点 指标
Aroda 等(2019 年) ^[6]	索马鲁肽 3 mg, 口服, 1 日 1 次	175	55±11	50.9	3.8±5.3	7.9±0.7	8.78±2.35	86.9±21	26	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨
	索马鲁肽 7 mg, 口服, 1 日 1 次	175	56±11	53.1	3.6±5.1	8±0.6	8.98±2.34	89±21.8		
	索马鲁肽 14 mg, 口服, 1 日 1 次	175	54±11	49.1	3.4±4.4	8±0.7	8.77±2.17	88.1±22.1		
	安慰剂	178	54±11	50.0	3.4±4.6	7.9±0.7	8.88±2.16	88.6±23.4		
Davies 等(2017 年) ^[7]	索马鲁肽 2.5 mg, 口服, 1 日 1 次	70	56.7±9.9	64.3	6.1±6.0	7.99±0.72	9.55±2.23	93.6±15.6	26	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩
	索马鲁肽 5 mg, 口服, 1 日 1 次	70	55.7±11.0	67.1	5.3±4.7	7.8±0.62	9.58±2.65	93.1±19		
	索马鲁肽 10 mg, 口服, 1 日 1 次	69	56.5±10.1	62.3	5.8±4.8	7.8±0.7	9.22±2.05	91.8±14		
	索马鲁肽 20 mg, 口服, 1 日 1 次	70	58.3±10.4	62.9	7.0±5.3	7.86±0.69	9.16±2.10	93.8±17.9		
	索马鲁肽 40 mg, 口服, 1 日 1 次	71	56.5±10.2	60.6	7.7±5.9	8.05±0.75	9.90±2.72	90.8±16.5		
	索马鲁肽 40 mg, 口服, 1 日 1 次, 缓慢递增	70	57.1±10.5	58.6	6.6±4.9	7.96±0.73	9.59±2.41	93.3±18.8		
	索马鲁肽 40 mg, 口服, 1 日 1 次, 快速递增	70	57.7±10.8	62.9	5.6±4.7	7.77±0.75	8.89±1.70	92±15.4		
	索马鲁肽 1 mg, 皮下注射, 1 周 1 次	69	56.8±11.8	69.6	5.6±5.0	7.77±0.71	9.59±2.46	88.8±15.4		
	安慰剂	71	58.9±10.3	56.3	6.7±5.1	8.0±0.8	9.52±2.69	93.8±18.1		
	索马鲁肽 2.4 mg, 皮下注射, 1 周 1 次	404	55±11	44.8	8.2±6.2	8.1±0.8	8.5±2.3	99.9±22.5	68	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩
Davies 等(2021 年) ^[8]	索马鲁肽 1 mg, 皮下注射, 1 周 1 次	403	56±10	49.6	7.7±5.9	8.1±0.8	8.6±2.3	99±21.1		
	安慰剂	403	55±11	52.9	8.2±6.2	8.1±0.8	8.8±2.3	100.5±20.9		
Lingvay 等(2018 年) ^[9]	索马鲁肽 0.05 mg, 皮下注射, 1 日 1 次	64	57.53±9.8	51.6	6.5±4.6	7.9±0.7	9.3±2.6	93.4±18.3	26	①③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩
	索马鲁肽 0.1 mg, 皮下注射, 1 日 1 次	63	57.51±10.0	55.6	8.1±7.3	7.9±0.8	9±2.2	92.4±17.2		
	索马鲁肽 0.2 mg, 皮下注射, 1 日 1 次	65	58.37±9.58	50.8	7.2±5.7	8±0.8	9.2±2.3	98.1±17.9		
	索马鲁肽 0.3 mg, 皮下注射, 1 日 1 次	63	54.76±9.66	50.8	6.5±4.4	8.2±0.8	9.7±2.6	94.8±17.8		
	索马鲁肽 0.05~0.3 mg, 皮下注射, 1 日 1 次, 递增	64	54.81±9.70	56.3	8.0±7.1	8.1±0.9	8.8±2.7	95.3±15.4		
	安慰剂	129	57.08±9.25	55.8	7.1±4.5	8.1±0.9	9.7±3	94±17.8		
Mosenzon 等(2019 年) ^[10]	索马鲁肽 14 mg, 口服, 1 日 1 次	163	71±8	50.9	14.1±8.6	8±0.7	9.1±2.7	91.3±17.8	26	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨
	安慰剂	161	70±8	45.3	13.9±7.4	7.9±0.7	9.1±2.8	90.4±17.5		
Pratley 等(2019 年) ^[11]	索马鲁肽 14 mg, 口服, 1 日 1 次	285	56±10	57.0	7.8±5.7	8±0.7	9.27±2.23	92.9±20.6	26	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨
	安慰剂	142	57±10	52.1	7.8±5.5	7.9±0.7	9.25±2.27	93.2±20		
Rodbard 等(2018 年) ^[12]	索马鲁肽 0.5 mg, 皮下注射, 1 周 1 次	132	59.1±10.3	56.1	12.9±9.18	8.36±0.83	8.94±3.46	92.74±19.57	30	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨
	索马鲁肽 1 mg, 皮下注射, 1 周 1 次	131	58.5±9.0	58.8	13.7±9.08	8.31±0.82	8.46±2.82	92.49±22.23		
	安慰剂	133	58.8±10.9	53.4	13.3±9.70	8.42±0.88	8.55±2.59	89.88±21.06		
Sorli 等(2017 年) ^[13]	索马鲁肽 0.5 mg, 皮下注射, 1 周 1 次	128	54.6±11.1	46.9	4.81±6.10	8.09±0.89	9.66±2.77	89.81±22.96	30	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩
	索马鲁肽 1 mg, 皮下注射, 1 周 1 次	130	52.7±11.9	61.5	3.62±4.88	8.12±0.81	9.9±2.5	96.87±25.59		
	安慰剂	129	53.9±11.0	54.3	4.06±5.48	7.95±0.85	9.68±2.77	89.05±22.16		
Yamada 等(2020 年) ^[14]	索马鲁肽 3 mg, 口服, 1 日 1 次	49	58±9	73.5	7.4±5.5	8.1±0.8	9.04±1.9	71.4±14.3	26	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨
	索马鲁肽 7 mg, 口服, 1 日 1 次	49	60±10	73.5	7.4±5.6	8.3±1	8.93±1.7	71.3±10.8		
	索马鲁肽 14 mg, 口服, 1 日 1 次	48	61±9	83.3	7.9±5.9	8±0.9	8.88±1.97	68±13		
	安慰剂	49	59±9	81.6	8.4±6.0	8.3±1.1	9±1.92	70.3±12.4		
Zinman 等(1)(2019 年) ^[15]	索马鲁肽 3 mg, 口服, 1 日 1 次	184	61±9	55.4	15.1±7.9	8.2±0.7	8.8±3.2	85.9±21.5	26	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨
	索马鲁肽 7 mg, 口服, 1 日 1 次	182	60±10	56.6	16.2±8.6	8.2±0.7	8.5±2.7	87.1±23.6		
	索马鲁肽 14 mg, 口服, 1 日 1 次	181	61±10	47.0	14.1±8.0	8.2±0.7	8.3±2.6	84.6±21		
	安慰剂	184	60±10	57.1	14.8±7.9	8.2±0.7	8.3±2.6	86±21.4		
Zinman 等(2)(2019 年) ^[16]	索马鲁肽 1 mg, 皮下注射, 1 周 1 次	151	57.5±8.9	58.9	9.8±6.3	8±0.8	9.1±2.1	89.6±19.5	30	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩
	安慰剂	151	56.6±10.1	57.6	9.6±5.9	8.1±0.8	8.9±2.2	93.8±22.3		

注:①HbA_{1c} 水平降低;②HbA_{1c}<6.5%达标率;③HbA_{1c}<7.0%达标率;④FBG 水平降低;⑤体重下降;⑥SBP 降低;⑦DBP 降低;⑧不良事件发生率;⑨低血糖发生率;⑩胃肠道事件发生率。

Note:①HbA_{1c} reduction;②control rate of HbA_{1c}<6.5%;③control rate of HbA_{1c}<7.0%;④FBG reduction;⑤body weight loss;⑥SBP reduction;⑦DBP reduction;⑧incidence of adverse events;⑨incidence of hypoglycemia;⑩incidence of gastrointestinal reactions

应模型合并效应量,研究组与对照组患者 HbA_{1c} 水平降低值的差异有统计学意义 ($MD = -1.53, 95\% CI = -1.72 \sim -1.34, P < 0.000 01$)。(3)索马鲁肽口服 1 日 2.5~5 mg 亚组中,各研究间异质性不具有统计学意义 ($I^2 = 26\%, P = 0.25$),选择固定效应模型合并效应量,研究组与对照组患者 HbA_{1c} 水平降低值的差异有统计学意义 ($MD = -0.56, 95\% CI = -0.68 \sim -0.44, P < 0.000 01$)。(4)索马鲁肽口服 1 日 7~10 mg 亚组中,各研究间异质性不具有统计学意义 ($I^2 = 30\%, P = 0.23$),选择固定效应模型合并效应量,研究组与对照组患者 HbA_{1c} 水平降低值的差异有统计学意义 ($MD = -1.04, 95\% CI = -1.17 \sim -0.92, P < 0.000 01$)。(5)索马鲁肽口服 1 日 14 mg 及以上亚组中,各研究间具有中度异质性 ($I^2 = 70\%, P = 0.005$),选择随机效应模型合并效应量,研究组与对照组患者 HbA_{1c} 水平降低值的差异有

统计学意义 ($MD = -1.18, 95\% CI = -1.37 \sim -1.00, P < 0.000 01$)。各亚组内的研究间没有异质性或仅轻度异质性,意味着用法用量是产生异质性的主要原因之一,按其进行分组是合适的。

2.3.2 HbA_{1c} 达标率:10 项研究^[6-8,10-16]报告了 HbA_{1c}<6.5% 达标率,各研究间的异质性具有统计学意义 ($I^2 = 71\%, P = 0.000 3$);11 项研究^[6-16]报告了 HbA_{1c}<7.0% 达标率,各研究间的异质性具有统计学意义 ($I^2 = 74\%, P < 0.000 1$)。进一步考察拉贝图 and 星状图提示文献存在中度异质性,选择随机效应模型合并效应量。Meta 分析结果提示,与安慰剂比较,索马鲁肽能够显著提高 HbA_{1c} 达标率,差异具有统计学意义 (HbA_{1c}<6.5% 达标率: $RR = 5.57, 95\% CI = 4.06 \sim 7.63, P < 0.000 01$; HbA_{1c}<7.0% 达标率: $RR = 3.55, 95\% CI = 2.88 \sim 4.36, P < 0.000 01$),见图 4—5。

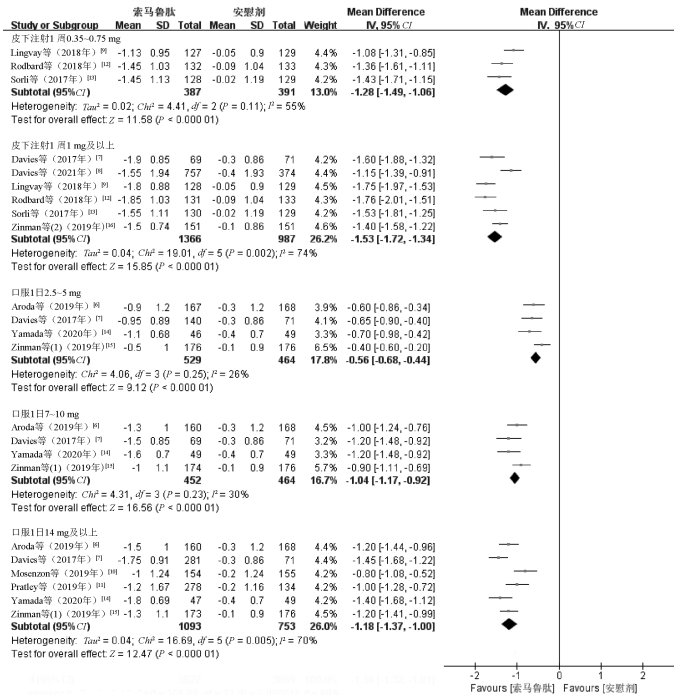


图3 HbA_{1c}水平降低值亚组 Meta 分析森林图
Fig 3 Subgroup Meta-analysis of HbA_{1c} reduction

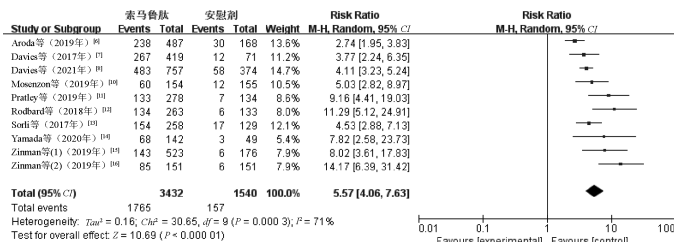


图4 HbA_{1c}<6.5%达标率的 Meta 分析森林图
Fig 4 Meta-analysis of control rate of HbA_{1c}<6.5%

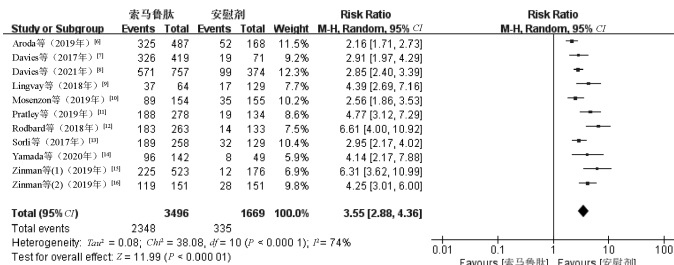


图5 HbA_{1c}<7.0%达标率的 Meta 分析森林图
Fig 5 Meta-analysis of control rate of HbA_{1c}<7.0%

2.3.3 FBG 水平降低值:11 项研究^[6-16]报告了 FBG 水平降低值,研究组与对照组患者基线 FBG 水平一致,各研究间具有很强异质性($I^2=79\%$, $P<0.01$),采用随机效应模型合并效应量。最终得出,与安慰剂比较,索马鲁肽治疗可显著降低 FBG 水平,差异有统计学意义($MD=-1.65$, $95\%CI=-1.95\sim-1.36$, $P<0.0001$),提示治疗有效。敏感性分析没有考察出异质性的来源,按照用法用量将研究分为 5 个亚组进行 Meta 回归分析,发现索马鲁肽用法用量为异质性来源之一($I^2=69.54\%$, $Tau^2=0.1946$, $P<0.0001$)。各亚组内研究间的异质性在可接

受范围内,采用随机效应模型合并效应量。Meta 分析结果显示,索马鲁肽皮下注射 1 周 0.35~0.75 mg 亚组($MD=-1.55$, $95\%CI=-2.03\sim-1.07$, $P<0.0001$)、皮下注射 1 周 1 mg 及以上亚组($MD=-2.17$, $95\%CI=-2.51\sim-1.83$, $P<0.0001$)、口服 1 日 2.5~5 mg 亚组($MD=-0.77$, $95\%CI=-1.34\sim-0.21$, $P=0.007$)、口服 1 日 7~10 mg 亚组($MD=-1.36$, $95\%CI=-2.00\sim-0.73$, $P<0.0001$)和口服 1 日 14 mg 及以上亚组($MD=-1.69$, $95\%CI=-2.17\sim-1.21$, $P<0.0001$)中,研究组患者 FBG 降低水平均优于对照组,差异均有统计学意义,见图 6。

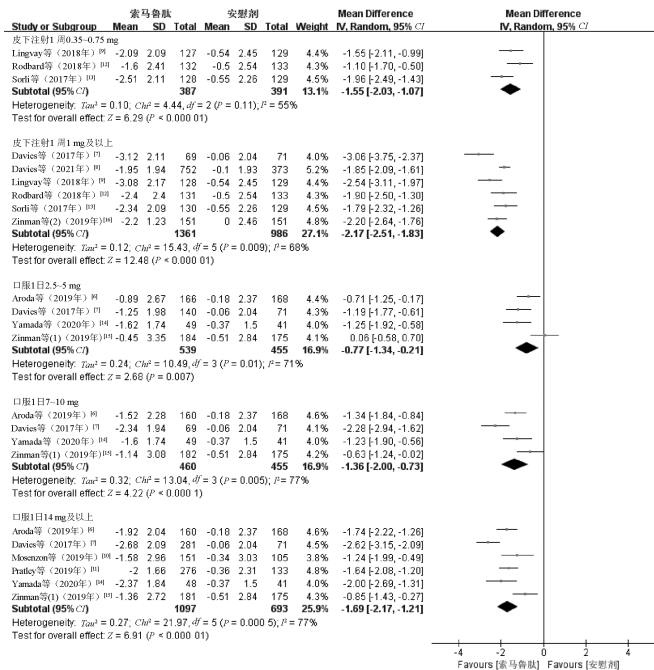


图6 FBG水平降低值亚组 Meta 分析森林图

Fig 6 Subgroup Meta-analysis of FBG reduction

2.3.4 体重降低值:11项研究^[6-16]报告了体重降低值,各研究间具有极强异质性($I^2 = 93\%$, $P < 0.00001$),采用随机效应模型合并效应量。最终得出,与安慰剂比较,索马鲁肽治疗可显著降低患者体重,差异有统计学意义($MD = -3.06$, $95\% CI = -3.94 \sim -2.19$, $P < 0.00001$)。敏感性分析没有考察出异质性的来源,Meta 回归分析发现用法用量为异质性来源之一($I^2 = 70.61\%$, $\tau^2 = 0.9373$, $P < 0.00001$)。亚组分析中,索马鲁肽皮下注射1周0.35~0.75 mg亚组采用固定效应模型,其余组采用随机效应模型合并效应量。Meta 分析结果显示,索马鲁

肽皮下注射1周0.35~0.75 mg($MD = -2.42$, $95\% CI = -3.00 \sim -1.85$, $P < 0.00001$)、皮下注射1周1 mg及以上($MD = -4.76$, $95\% CI = -5.56 \sim -3.95$, $P < 0.00001$)、口服1日7~10 mg($MD = -1.62$, $95\% CI = -2.90 \sim -0.34$, $P = 0.01$)和口服1日14 mg及以上($MD = -3.13$, $95\% CI = -4.11 \sim -2.16$, $P < 0.00001$)的减重效果显著强于安慰剂,差异均有统计学意义;索马鲁肽口服1日2.5~5 mg的减重效果不显著,与安慰剂的差异无统计学意义($MD = -0.37$, $95\% CI = -1.09 \sim 0.34$, $P = 0.31$),见图7。

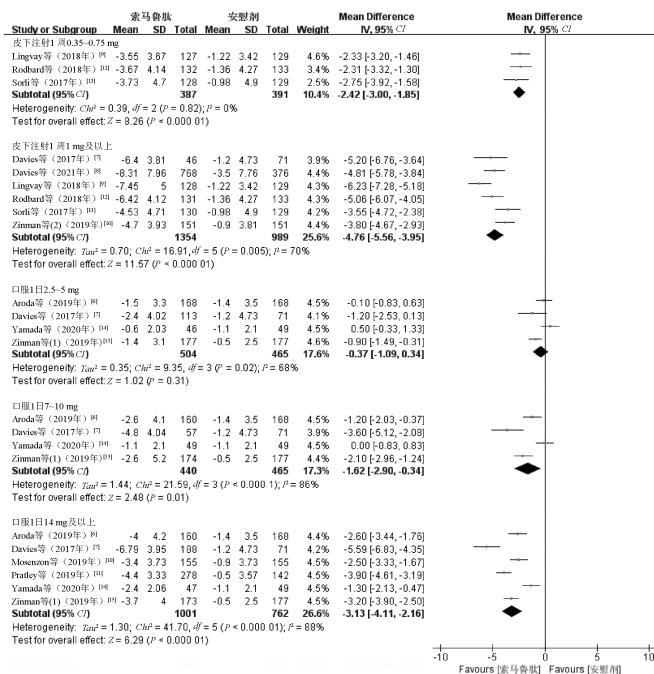


图7 体重降低值亚组 Meta 分析森林图

Fig 7 Subgroup Meta-analysis of body weight loss

2.3.5 血压水平:11 项研究^[6-16] 报告了血压水平变化。Meta 分析结果显示,与安慰剂比较,索马鲁肽可降低患者 SBP 水平,差异有统计学意义 ($MD = -3.16, 95\% CI = -4.30 \sim -2.02$, $P < 0.000 01$),见图 8。在降低 DBP 水平方面,索马鲁肽与安慰剂的差异无统计学意义 ($MD = -1.40, 95\% CI = -3.06 \sim 0.26$, $P = 0.06$)。

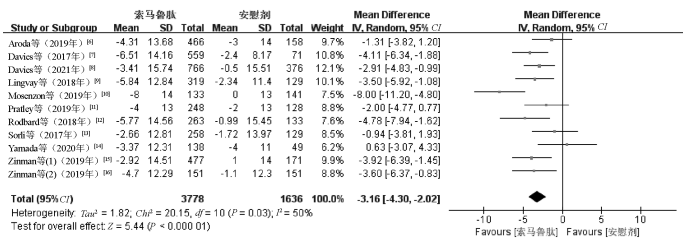


图 8 SBP 降低值的 Meta 分析森林图
Fig 8 Meta-analysis of SBP reduction

2.3.6 安全性指标:索马鲁肽的不良事件发生率为安慰剂的 1.09 倍,胃肠道反应发生率为安慰剂的 1.95 倍,恶心、呕吐、腹泻、食欲减退、便秘和消化不良事件的发生率显著高于安慰剂,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);索马鲁肽与安慰剂的严重不良事件、低血糖和胰腺炎的发生率比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 2。

表 2 安全性指标的 Meta 分析结果
Tab 2 Meta-analysis of safety index

指标	纳入研究/个	病例数	$I^2/\%$	效应模型	效应量	效应量(95%CI), P	P (Egger's 检验)
不良事件	11 ^[6-16]	5 748	7	固定	RR	1.09(1.05~1.13), $P < 0.000 1$	0.848
严重不良事件	11 ^[6-16]	5 748	0	固定	RR	0.98(0.80~1.20), $P = 0.83$	0.537
低血糖	11 ^[6-16]	5 750	85	随机	RD	-0.00(-0.03~0.02), $P = 0.78$	0.399
胰腺炎	6 ^[6,8,11,13-15]	3 649	0	固定	RD	-0.00(-0.01~0.00), $P = 0.60$	0.550
胃肠道反应	5 ^[7-9,13-15]	2 973	35	固定	RR	1.95(1.73~2.20), $P < 0.000 01$	0.058
恶心	11 ^[6-16]	5 748	29	固定	RR	3.53(2.90~2.49), $P < 0.000 01$	0.302
呕吐	10 ^[6-13,15-16]	5 553	0	固定	RR	4.08(3.00~5.57), $P < 0.000 01$	0.681
腹泻	11 ^[6-16]	5 748	0	固定	RR	2.00(1.65~2.43), $P < 0.000 01$	0.024
食欲减退	8 ^[6,8-12,14,15]	4 430	74	随机	RD	0.06(0.03~0.08), $P < 0.000 1$	0.067
便秘	9 ^[7-11,13-16]	4 649	30	固定	RD	0.06(0.05~0.08), $P < 0.000 1$	0.933
消化不良	6 ^[7-11,13]	3 423	0	固定	RD	0.05(0.04~0.07), $P < 0.000 1$	0.903

2.4 敏感性分析和发表偏倚评价

各项分析指标经敏感性分析,未发现删除单篇文献后效应量发生重大翻转,提示结果基本稳定。对疗效指标绘制漏斗图并进行 Egger's 检验,结果显示,HbA_{1c} 水平降低值、FBG 水平降低值、体重降低值和 SBP 降低值的漏斗图对称,不存在发表偏倚,见图 9。HbA_{1c}<6.5%达标率的漏斗图不对称,存在发表偏倚($P = 0.011$),见图 9;采用减补法经过 5 次迭代后虚拟出

5 篇文献,减补后结果出现明显逆转 ($RR = 47.51, 95\% CI = 16.28 \sim 208.51$),减补法校正后的漏斗图对称,见图 10。HbA_{1c}<7.0%达标率的漏斗图不对称,存在发表偏倚($P = 0.011$),见图 9;经 5 次迭代后虚拟出 3 篇文献,减补后结果出现明显逆转 ($RR = 21.15, 95\% CI = 11.90 \sim 23.57$),减补法校正后的漏斗图对称,见图 10。现有的 Meta 分析结果并不稳定,未来有新的研究结果可能会导致 Meta 分析结果发生较大变化。

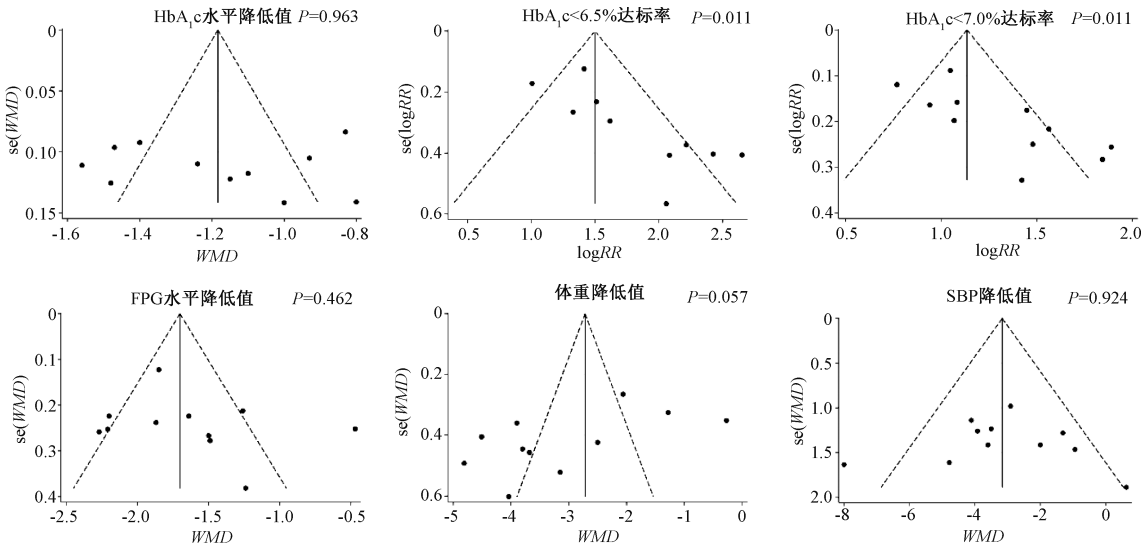


图 9 疗效指标的漏斗图
Fig 9 Funnel plot of efficacy index

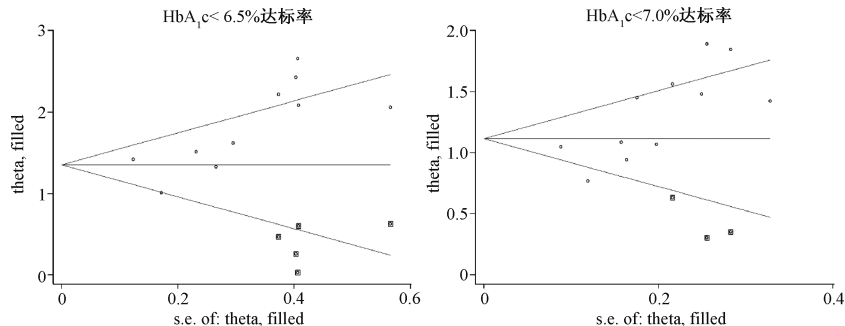


图 10 HbA_{1c} 达标率经减补法校正后的漏斗图

Fig 10 Filled funnel plot of control rate of HbA_{1c} corrected by subtraction and supplement method

3 讨论

胰高血糖素样肽 1 受体在许多器官中表达,主要存在于胰腺、下丘脑和胃肠道,但也存在于心脏和肾脏中。GLP-1RA 以葡萄糖依赖性方式刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素并抑制胰高血糖素释放,同时通过复杂的内分泌机制减少胰岛 α 细胞的胰高血糖素分泌^[17]。此外,GLP-1RA 可降低食欲,这种影响不仅可归因于胃排空延迟,而且可归因于其作为神经递质对中枢神经系统的影响^[18]。因而,GLP-1RA 可通过多种机制有效控制 T2DM 患者的血糖和体重。内源性胰高血糖素样肽 1 的其他作用包括降低 SBP、增加心肌收缩、改善内皮血管舒张、增加糖原储存、改善脂质分布、利尿和诱导尿钠排泄等作用。一些临床研究结果表明,GLP-1RA 有额外的心血管益处,还可减少肾脏不良结局^[19-20]。索马鲁肽已被批准用于非糖尿病患者的超重治疗。其中索马鲁肽皮下注射制剂具有出色的心血管特性,其口服制剂的心血管获益还有待进一步验证。关于微血管并发症,索马鲁肽具有减少糖尿病肾病的潜力,但同时也担心糖尿病视网膜病变可能恶化,因此需要进一步研究验证。本研究对索马鲁肽用于 T2DM 患者的疗效和安全性进行了系统评价,结果数据供临床治疗决策时参考。

本研究结果显示,与安慰剂比较,索马鲁肽可有效降低 T2DM 患者的 HbA_{1c} 水平 ($MD = -1.18$, $95\% CI = -1.35 \sim -1.02$, $P < 0.0001$)、FBG 水平 ($MD = -1.65$, $95\% CI = -1.95 \sim -1.36$, $P < 0.0001$) 和体重 ($MD = -3.06$, $95\% CI = -3.94 \sim -2.19$, $P < 0.0001$),同时可显著提高 HbA_{1c} 达标率 (HbA_{1c} < 6.5% 达标率: $RR = 5.57$, $95\% CI = 4.06 \sim 7.63$, $P < 0.0001$; HbA_{1c} < 7.0% 达标率: $RR = 3.55$, $95\% CI = 2.88 \sim 4.36$, $P < 0.0001$),差异均有统计学意义。亚组分析结果显示,索马鲁肽的降糖及减重效果与给药方式、使用剂量直接相关。与安慰剂相比,索马鲁肽皮下注射 1 周 1 mg 及以上使 HbA_{1c} 水平、FBG 水平和体重分别降低了约 1.53%、2.17 mmol/L 和 4.76 kg,皮下注射 1 周 0.35~0.75 mg 使 HbA_{1c} 水平、FBG 水平和体重分别降低了约 1.28%、1.55 mmol/L 和 2.42 kg,口服 1 日 14 mg 及以上使 HbA_{1c} 水平、FBG 水平和体重分别降低了约 1.18%、1.69 mmol/L 和 3.13 kg,口服 1 日 7~10 mg 使 HbA_{1c} 水平、FBG 水平和体重分别降低了约 1.04%、1.36 mmol/L 和 1.62 kg,口服 1 日 2.5~5 mg 使 HbA_{1c} 水平、FBG 水平和体重分别降低了约 0.56%、0.77 mmol/L 和 0.37 kg;但索马鲁肽口服 1 日 2.5~5 mg 的减重效果与安慰剂的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究结果显示,索马鲁肽

皮下注射 1 周 1 mg 及以上的降糖、减重效果最佳,皮下注射 1 周 0.35~0.75 mg 和口服 1 日 14 mg 及以上的疗效次之,口服 1 日 7~10 mg 的疗效再次之,口服 1 日 2.5~5 mg 的疗效相对最差。一项关于索马鲁肽皮下注射制剂的 Meta 分析结果显示,与安慰剂相比,0.5 和 1 mg 索马鲁肽分别使 HbA_{1c} 水平降低了 1.01% ($95\% CI = 0.56 \sim 1.47$) 和 1.38% ($95\% CI = 1.05 \sim 1.70$),分别使体重减轻 2.32 kg ($95\% CI = 1.46 \sim 3.19$) 和 4.11 kg ($95\% CI = 3.37 \sim 4.85$)^[21]。另一项关于索马鲁肽口服制剂的 Meta 分析结果显示,与安慰剂相比,口服索马鲁肽 1 日 3~14 mg 治疗使 HbA_{1c} 水平降低了 0.89% ($95\% CI = 0.71 \sim 1.07$),使体重减轻了 2.99 kg ($95\% CI = 2.30 \sim 3.69$)^[22]。本研究与之前的研究结果基本一致。此外,本研究中,与安慰剂相比,索马鲁肽显著降低了患者 SBP 水平约 3.16 mm Hg ($95\% CI = 2.02 \sim 4.30$, 1 mm Hg = 0.133 kPa)。总体而言,合并肥胖和高血压的 T2DM 患者能从索马鲁肽治疗中获益更多。

索马鲁肽组患者总体不良事件发生率稍高于安慰剂,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);少数索马鲁肽组患者出现低血糖、胰腺炎、流感和头痛等不良事件,但其发生率与安慰剂组的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与其他 GLP-1RA 相似,索马鲁肽最常见的不良反应为消化道反应^[23]。2018 年,一项关于索马鲁肽皮下注射制剂的 Meta 分析纳入了 6 项 RCT,共 4 432 例受试者,结果显示,与安慰剂相比,索马鲁肽皮下注射制剂的胃肠道反应风险更高,主要为恶心 ($OR = 3.24$, $95\% CI = 2.66 \sim 3.94$)、呕吐 ($OR = 3.10$, $95\% CI = 2.42 \sim 3.98$) 和腹泻 ($OR = 1.91$, $95\% CI = 1.58 \sim 2.30$)^[21]。2019 年,一项关于索马鲁肽口服制剂的 Meta 分析纳入了 6 项 RCT,共 3 319 例受试者,结果显示,与安慰剂相比,索马鲁肽口服制剂的胃肠道反应风险更高,主要为恶心 ($OR = 3.71$, $95\% CI = 2.71 \sim 5.07$)、呕吐 ($OR = 3.60$, $95\% CI = 2.32 \sim 5.59$) 和腹泻 ($OR = 2.35$, $95\% CI = 1.68 \sim 3.29$)^[22]。本次 Meta 分析研究结果显示,与安慰剂比较,索马鲁肽的胃肠道反应风险显著增加 ($RR = 1.95$, $95\% CI = 1.73 \sim 2.20$),主要包括恶心 ($RR = 3.53$, $95\% CI = 2.90 \sim 2.49$)、呕吐 ($RR = 4.08$, $95\% CI = 3.00 \sim 5.57$) 和腹泻 ($RR = 2.00$, $95\% CI = 1.65 \sim 2.43$) 等。索马鲁肽治疗中断的主要原因为胃肠道反应,为提高胃肠道耐受性,建议对索马鲁肽采用滴定方案^[24]。索马鲁肽皮下注射制剂可以从 0.25 mg、1 周 1 次治疗 4 周开始,增加剂量至 0.5 mg、1 周 1 次治疗 4 周;在耐受的前提下,如需更高的剂量,则可以增至 1.0 mg,1 周 1 次。索马鲁肽口服制剂初始剂量为 3 mg,1 日 1 次治疗 4 周,然后增至 7 mg,1 日 1 次

治疗 4 周,血糖控制不佳者可将剂量增至 14 mg, 1 日 1 次。

本研究纳入的大部分 RCT 为多中心、随机、双盲对照试验,各项研究指标的基线均一致,敏感性分析和发表偏倚检验结果较为稳定,总体而言,结果可信度较高。在疗效结果的 Meta 分析中观察到高度异质性,为分析异质性来源,进行了敏感性分析,发现单篇 RCT 研究结果不能对效应量产生重大影响,对患者性别、年龄、病程、疗程、基础治疗、用法和用量等进行单因素 Meta 回归分析,并没有找到异质性来源;其后以用法用量为协变量进行 Meta 回归并分组后进行亚组分析,各亚组内研究间的同质性相对较好,说明用法用量是造成异质性的原因之一。本研究存在的局限性:是否还有其他未知原因造成异质性,尚无依据;HbA_{1c} 达标率研究指标存在发表偏倚,可能与治疗周期、患者的病程以及治疗背景不统一等因素相关;另外,纳入研究的方法学质量大多被认为是高的,但其都是行业资助的,因此容易出现赞助偏差。

综上所述,索马鲁肽皮下注射制剂和口服制剂均具有良好的降糖、减重效果,低血糖风险低,胃肠道反应为其常见不良反应但一般症状较轻,具有良好的临床应用前景。

参考文献

[1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 10th edn [EB/OL]. [2021-12-06]. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>.

[2] SAEEDI P, SALPEA P, KARURANGA S, et al. Mortality attributable to diabetes in 20-79 years old adults, 2019 estimates: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2020, 162: 108086.

[3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(4): 311-398.

[4] GOLDENBERG R M, STEEN O. Semaglutide: review and place in therapy for adults with type 2 diabetes [J]. Can J Diabetes, 2019, 43(2): 136-145.

[5] 胡锦涛, 胡滨. 治疗 2 型糖尿病的新型口服药物: 索马鲁肽 [J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(4): 265-269.

[6] ARODA V R, ROSENSTOCK J, TERAUCHI Y, et al. PIONEER 1: randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2019, 42(9): 1724-1732.

[7] DAVIES M, PIEBER T R, HARTOFT-NIELSEN M L, et al. Effect of oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2017, 318(15): 1460-1470.

[8] DAVIES M, FÆRCH L, JEPPESEN O K, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet, 2021, 397(10278): 971-984.

[9] LINGVAY I, DESOUSA C V, LALIC K S, et al. A 26-week randomized controlled trial of semaglutide once daily versus liraglutide and placebo in patients with type 2 diabetes suboptimally controlled on diet and exercise with or without metformin [J]. Diabetes Care, 2018, 41(9): 1926-1937.

[10] MOSENZON O, BLICHER T M, ROSENLUND S, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled,

randomised, phase 3a trial [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(7): 515-527.

[11] PRATLEY R, AMOD A, HOFF S T, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial [J]. Lancet, 2019, 394(10192): 39-50.

[12] RODBARD H W, LINGVAY I, REED J, et al. Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5): a randomized, controlled trial [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(6): 2291-2301.

[13] SORLI C, HARASHIMA S I, TSOUKAS G M, 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, multi-centre phase 3a trial [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(4): 251-260.

[14] YAMADA Y, KATAGIRI H, HAMAMOTO Y, et al. Dose-response, efficacy, and safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9): a 52-week, phase 2/3a, randomised, controlled trial [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020, 8(5): 377-391.

[15] ZINMAN B, ARODA V R, BUSE J B, et al. Efficacy, safety, and tolerability of oral semaglutide versus placebo added to insulin with or without metformin in patients with type 2 diabetes: the PIONEER 8 trial [J]. Diabetes Care, 2019, 42(12): 2262-2271.

[16] ZINMAN B, BHOSEKAR V, BUSCH R, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(5): 356-367.

[17] MÜLLER T D, FINAN B, BLOOM S R, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) [J]. Mol Metab, 2019, 30: 72-130.

[18] GRILL H J. A role for GLP-1 in treating hyperphagia and obesity [J]. Endocrinology, 2020, 161(8): bqaa093.

[19] KILIÇKAP M, KAYIKÇIOĞLU M, TOKGÖZOĞLU L. An updated perspective and pooled analysis of cardiovascular outcome trials of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors [J]. Anatol J Cardiol, 2021, 25(2): 61-76.

[20] MARSO S P, BAIN S C, CONSOLI A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2016, 375(19): 1834-1844.

[21] ANDREADIS P, KARAGIANNIS T, MALANDRIS K, et al. Semaglutide for type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(9): 2255-2263.

[22] AVGERINOS I, MICHAELIDIS T, LIAKOS A, et al. Oral semaglutide for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. Diabetes Obes Metab, 2020, 22(3): 335-345.

[23] LYSENG-WILLIAMSON K A. Glucagon-like peptide-1 receptor analogues in type 2 diabetes: their use and differential features [J]. Clin Drug Investig, 2019, 39(8): 805-819.

[24] TILINCA M C, TIUCA R A, NICULAS C, et al. Future perspectives in diabetes treatment: semaglutide, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist (review) [J]. Exp Ther Med, 2021, 22(4): 1167.

(收稿日期:2021-09-28 修回日期:2022-03-24)