

基础胰岛素联合口服降糖药治疗效果不佳的 2 型糖尿病患者的治疗策略选择：伞形评价

牛亚平¹, 柴三葆², 马璟籽¹, 章 萌¹, 刘佐相¹, 武珊珊³, 孙 凤¹

1. 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系 (北京 100191)

2. 北京大学国际医院内分泌科 (北京 102206)

3. 首都医科大学附属北京友谊医院临床流行病学与循证医学研究室/国家消化系统疾病临床医学研究中心 (北京 100050)

【摘要】目的 对基础胰岛素联合一线口服降糖药 (二甲双胍 / 磺脲类药物) 治疗效果不佳的 2 型糖尿病 (T2DM) 患者的不同治疗策略进行伞形评价, 为患者推荐最佳治疗策略提供科学依据。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、SinoMed、CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库, 搜集基础胰岛素联合一线口服降糖药治疗 T2DM 效果不佳的系统评价 (SR) / Meta 分析 (MA), 其原始研究为随机对照试验 (RCT), 检索时限均从建库至 2023 年 9 月 13 日, 由 2 名研究者独立进行文献筛选、数据提取和文献质量评估, 采用 R 4.2.2 软件中的 metaumbrella 包进行伞形评价。**结果** 共纳入 1 篇 SR 和 8 篇 MA, 包括 72 个 RCT, 24 095 例患者, 涉及的后续治疗措施有胰高糖素样肽 1 受体激动剂 (GLP-1RA)、二肽基肽酶 IV 抑制剂 (DPP-4i)、钠葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT-2i)、噻唑烷二酮类药 (TZD) 等。结果显示, 与安慰剂相比, GLP-1RA [WMD=-3.67, 95%CI (-5.81, -1.53), $P=0.001$]、DPP-4i [WMD=-5.56, 95%CI (-7.40, -3.73), $P < 0.001$] 和 SGLT-2i [WMD=-5.34, 95%CI (-9.56, -1.13), $P=0.013$] 均可显著降低糖化血红蛋白 (%) 水平; 阳性药物比较中, GLP-1RA vs. 甘精胰岛素利司那肽固定比例复方制剂 (IGlarLixi) [WMD=7.49, 95%CI (7.01, 7.92), $P < 0.001$], GLP-1RA vs. 德谷胰岛素利拉鲁肽注射液 (IDegLira) [WMD=0.83, 95%CI (0.11, 1.54), $P=0.023$], 显示 GLP-1RA 的降血糖效果不及 IGlarLixi 和 IDegLira。与安慰剂相比, GLP-1RA 可显著减轻体重 (kg) [WMD=-3.46, 95%CI (-5.30, -1.63), $P < 0.001$]; 阳性药物比较中, GLP-1RA vs. IGlarLixi [WMD=-8.40, 95%CI (-8.86, -7.93), $P < 0.001$], GLP-1RA vs. IDegLira [WMD=-0.53, 95%CI (-0.99, -0.07), $P=0.025$], 显示 GLP-1RA 的降体重效果优于 IGlarLixi 和 IDegLira。与安慰剂相比, TZD [OR=1.51, 95%CI (1.11, 2.05), $P=0.009$] 和 GLP-1RA [OR=1.24, 95%CI (1.03, 1.49), $P=0.023$] 均会增加低血糖发生风险; 阳性药物比较中, GLP-1RA vs. IDegLira [OR=1.22, 95%CI (1.04, 1.43), $P=0.014$], 显示 GLP-1RA 导致的低血糖发生风险高于 IDegLira。**结论** 后续治疗使用 GLP-1RA、DPP-4i、SGLT-2i 能更好地控制血糖, 且 GLP-1RA 有降低体重优势, 但使用 GLP-1RA 的患者低血糖风险较高。

【关键词】 基础胰岛素; 口服降糖药; 2 型糖尿病; 治疗效果不佳; 伞形评价

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202311011

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (72074011); 中国药品监管科学行动计划第二批重点项目 ([2021]37-10); 海南省博鳌乐城国际医疗旅游先行区管理局真实世界研究专项计划项目 (HNLC2022RWS012)

通信作者: 孙凤, 博士, 教授, 博士研究生导师, Email: sunfeng@bjmu.edu.cn

武珊珊, 博士, 副研究员, 硕士研究生导师, Email: a533a533@126.com

<https://ywlxwb.whuzhnmhdj.com/>

Treatment strategy selection for T2DM patients poorly treated with basal insulin combined with oral hypoglycemic agents: umbrella review

Ya-Ping NIU¹, San-Bao CHAI², Jing-Zi MA¹, Meng ZHANG¹, Zuo-Xiang LIU¹, Shan-Shan WU³, Feng SUN¹

1. Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China

2. Department of Endocrinology, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China

3. National Clinical Research Center for Digestive Diseases, Department of Clinical Epidemiology and Evidence-based Medicine, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: Feng SUN, Email: sunfeng@bjmu.edu.cn; Shan-Shan WU, Email: a533a533@126.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate different treatment strategies for type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with poor response to basal insulin in combination with first-line oral hypoglycemic agents (metformin/sulfonylureas), and provide scientific basis for recommending the optimal treatment strategy for patients. **Methods** The databases of PubMed, EMbase, The Cochrane Library, SinoMed, CNKI, WanFang Data and VIP were searched to collect the systematic review (SR) / Meta-analysis (MA) on the poor effects after basal insulin in combination with first-line oral hypoglycemic agents from inception to September 13, 2023. The original studies for SR/MA were randomized controlled trials (RCTs). Literature screening, data extraction, and quality assessment were carried out independently by two researchers, and data analysis was carried out by the umbrella package of R 4.2.2 software. **Results** A total of 1 SR and 8 MA were included in this study, totaling 72 RCTs involving 24 095 patients were included. The main subsequent therapeutic agents involved in the included literature were GLP-1 receptor agonists (GLP-1RA), DPP-4 inhibitors (DPP-4i), SGLT-2 inhibitors (SGLT-2i) and thiazolidinediones (TZD). The result of umbrella review showed that, compared with placebo, GLP-1RA (WMD=-3.67, 95%CI -5.81 to -1.53, $P=0.001$), DPP-4i (WMD=-5.56, 95%CI -7.40 to -3.73, $P<0.001$), SGLT-2i (WMD=-5.34, 95%CI -9.56 to -1.13, $P=0.013$) significantly reduced HbA1c(%); GLP-1RA vs. IGlaxLixi (WMD=7.49, 95%CI 7.01 to 7.92, $P<0.001$), GLP-1RA vs. IDegLira (WMD=0.83, 95%CI 0.11 to 1.54, $P=0.023$), showing that GLP-1RA had a lower effect to reduce HbA1c (%) than IGlaxLixi and IDegLira. Compared with placebo, GLP-1RA significant reduced weight (kg) (WMD=-3.46, 95%CI -5.30 to -1.63, $P<0.001$); GLP-1RA vs. IGlaxLixi (WMD=-8.40, 95%CI -8.86 to -7.93, $P<0.001$), GLP-1RA vs. IDegLira (WMD=-0.53, 95%CI -0.99 to -0.07, $P=0.025$), showing that GLP-1RA has a better weight-loss effect than IGlaxLixi and IDegLira. Compared with placebo, TZD (OR=1.51, 95%CI 1.11 to 2.05, $P=0.009$) and GLP-1RA (OR=1.24, 95%CI 1.03 to 1.49, $P=0.023$) significantly increased the risk of hypoglycemia; GLP-1RA vs. IDegLira (OR=1.22, 95%CI 1.04 to 1.43, $P=0.014$), showing that GLP-1RA had an higher risk of hypoglycemia than IDegLira. **Conclusion** Subsequent treatment with GLP-1RA, DPP-4i, and SGLT-2i resulted in better glycemic control, and there was a weight reduction advantage with GLP-1RA, but GLP-1RA may increase the risk of hypoglycemia.

【Keywords】 Basal insulin; Oral hypoglycemic agents; Type 2 diabetes mellitus; Poor treatment effect; Umbrella review

2021 年国际糖尿病联盟的全球糖尿病地图显示, 约有 5.37 亿成年人 (20~79 岁) 患有糖尿病, 患病率约为 10.5%, 预计到 2030 年, 总人数将上升至 6.43 亿 (11.3%), 到 2045 年将上升至 7.83 亿 (12.2%), 其中 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 占 90% 以上^[1]。随着疾病进展, 阶梯式的治疗方案常被国内外指南推荐用于 T2DM 患者的血糖管理。理论上三联治疗阶段如果选择方案合适且调整剂量及时, 基础胰岛素可控制空腹高血糖, 使糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c) 降至或接近治疗目标, 但基础胰岛素治疗后可能会出现空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) 达标而 HbA1c 不达标的状况, 即残余高血糖患者比例高达 42.7%~54.4%^[1]。这些治疗不佳的患者如果不及时升级治疗, 可能会引发糖尿病的急性或慢性并发症, 不仅严重影响患者的生活质量, 还增加了医疗成本, 带来了沉重的经济负担。因此, 针对基础胰岛素联合口服降糖药治疗不佳的 T2DM 患者, 目前最主要的措施是及时升级治疗, 基础胰岛素与不同降糖机制的药物联合使用有着不同的效益, 机制互补且简单有效的治疗方案更利于 T2DM 患者的血糖管理。

尽管已有一些 Meta 分析比较了指南推荐的针对治疗不佳 T2DM 患者的治疗措施, 但缺乏全面总结的证据。伞形评价是一种以系统评价 (systematic review, SR) /Meta 分析 (Meta-analyses, MA) 为基础进行综合评价的方法, 其可以将某一特定主体的高质量研究结果全面呈现出来, 更节省时间, 且得出的证据等级更高, 解决临床问题的时效性和可行性更强。因此本研究采用伞形评价全面收集所有既往证据, 开展治疗不佳 T2DM 患者后续治疗策略的相互比较, 以期总结出更加全面且客观的循证医学证据, 为基础胰岛素联合口服降糖药治疗不佳的 T2DM 患者的后续治疗策略选择提供依据。本研究已在 PROSPERO (Prospective Register of Systematic Reviews) 注册平台进行注册 (CRD42023410345)。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

对基础胰岛素联合口服降糖药治疗效果不佳 T2DM 患者疗效随机对照试验 (randomized

controlled trial, RCT) 的 SR/MA, RCT 的研究持续时间 ≥ 8 周。

1.1.2 研究对象

基础胰岛素联合二甲双胍或磺脲类等口服降糖药治疗不佳 (HbA1c $>7.0\%$)^[2] 的 T2DM 患者, 年龄 ≥ 50 岁。

1.1.3 干预措施

干预措施为胰高糖素样肽 1 受体激动剂 (glucagon likepeptide 1 receptoragonist, GLP-1RA)、二肽基肽酶 IV 抑制剂 (dipeptidylpeptidase IV inhibitor, DPP-4i)、钠葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (sodium glucosecotransporter 2 inhibitor, SGLT-2i)、噻唑烷二酮类 (thiazolidinedione, TZD) 等药物治疗措施。对照措施为继续当前治疗或使用以上药物治疗。

1.1.4 结局指标

疗效指标包括 HbA1c 变化和体重变化, 安全性指标为低血糖事件发生率。

1.1.5 排除标准

研究涉及任一项即可排除: ①重复发表的文献和关于特殊人群的相关文献; ②对 SR/MA 的质量评价研究或文献综述、社会评论; ③会议摘要或尚处于计划书和题目阶段的 Cochrane 的 SR/MA; ④指南、信件以及其他无相关结局或无法获得全文的 SR/MA; ⑤非中文、英文文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、SinoMed、CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库, 搜集基础胰岛素联合一线口服降糖药治疗 T2DM 效果不佳的 SR/MA, 检索时限均从建库至 2023 年 9 月 13 日。根据 PICOS 原则制定检索词, 检索策略依据不同的检索平台进行对应的调整, 采用主题词与自由词相结合的方式。英文检索词包括: Type 2 Diabetes Mellitus、Basal Insulin、Metformin、Sulfonylureas、Systematic Review、Meta-analysis 等。中文检索词包括: 2 型糖尿病、基础胰岛素、二甲双胍、磺脲类、系统评价、系统综述、Meta 分析、荟萃分析等。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者采用 Endnote X9 软件根据题目和摘要独立进行文献初步筛选, 排除不符合的文献后, 再阅读全文复筛, 并将各自所得的结果进行交叉验证。若存在分歧, 则由 2 名研究者共同

商讨或咨询第3方达成一致意见，以确定最终纳入的文献。

采用 Microsoft Excel 2016 软件进行数据提取和管理，使用预先设定的数据提取表对纳入的研究进行资料提取。资料提取内容包括：①对每一项纳入的 SR/MA，提取信息包括文献的标题、作者、发表年份、试验周期、试验组与对照组的干预措施、背景用药、结局事件、样本量、平均年龄、平均病程、偏倚风险评价工具、有效性和安全性结局指标；②对于 SR/MA 中纳入的每一项原始 RCT 研究，提取信息包括文献的标题、作者、发表年份、试验周期、试验组与对照组的干预措施、背景用药、结局指标的基线水平、参与患者的基线特征（年龄、男性比例、HbA1c、糖尿病病程），以及有效性和安全性结局指标。

1.4 纳入研究的质量评价

采用 AMSTAR 2 量表^[3]对纳入的 MA 进行方法学质量评价。依据 GRADE 分级工具^[4]，采用 R 4.2.2 软件中的 metaumbrella 包，按照干预措施的不同，使用 add.evidence 函数对纳入的 SR/MA 各个干预措施进行伞形评价的 GRADE 证据分级^[5]，根据各因素的要求对各个主要结局指标从 5 个维度（即研究局限性、不一致性、间接性、不精确性、发表偏倚）给予定性评价，根据各因素评价结果生成证据质量等级，分别用极低、低、中、高 4 个等级表示。质量评价均由 2 名研究者独立进行并交叉核对，在出现分歧和未能达成共识的情况下，与第 3 名研究者协商后作出决定。

1.5 统计学分析

采用 R 4.2.2 软件中的 metaumbrella 包进行伞形评价、GRADE 证据分级和森林图的绘制；连续性变量的结果采用加权均数差（weighted mean difference, WMD）及 95% 置信区间（confidence interval, CI）表示，二分类变量的结果采用比值比（odds ratio, OR）及 95%CI 表示。按照该程序包要求提取出 SR/MA 中所包含的 RCT 数据信息并进行去重，严格按照要求整理为固定格式执行伞形评价；采用 I^2 来衡量异质性，如果不存在异质性或异质性比较小（ $I^2 \leq 50\%$ ），则采用固定效应模型合并效应量；反之，则采用随机效应模型合并效应量；采用 Egger 检验衡量发表偏倚，检验水准 $\alpha=0.05$ 。对纳入的 SR/MA 进行描述性分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本特征

初步检索共获得 4 933 篇相关文献，包括英文 3 688 篇，中文 1 245 篇，最终纳入 9 篇 SR/MA。文献筛选流程见图 1。纳入的均为英文文献，发表年限为 2015—2019 年，其中 1 篇为定性的 SR，1 篇为网状 MA，其余 7 篇为 MA。9 篇 SR/MA 中，纳入的原始研究类型均为 RCT，共 72 篇，涉及 24 095 例患者。纳入研究的 9 篇文献基本信息情况见表 1。

2.2 方法学和报告质量评价

采用 AMSTAR 2 量表对纳入的 8 篇 MA^[6,8-14] 进行方法学的质量评估，1 篇 SR^[7] 未进行方法学评价。其中 6 篇 MA^[6,8-10,12,14] 的方法学质量为“高”，1 篇 MA^[11] 的方法学质量为“中等”，1 篇 MA^[13] 的方法学质量为“低”。在 7 个关键条目中，以下条目存在缺陷：①条目 4：虽然所有纳入研究的 MA 均进行了较全面的文献检索，但没有对纳入研究的参考文献、专业注册库、未公开发表的灰色文献等进行补充检索；②条目 15：有 7 篇 MA 对偏倚风险进行了分析讨论，1 篇未对发表偏倚进行充分的调查。

2.3 结局指标的伞形评价结果

对 SR/MA 中包含的 RCT 进行伞形评价和 GRADE 证据分级，详细结果见表 2。

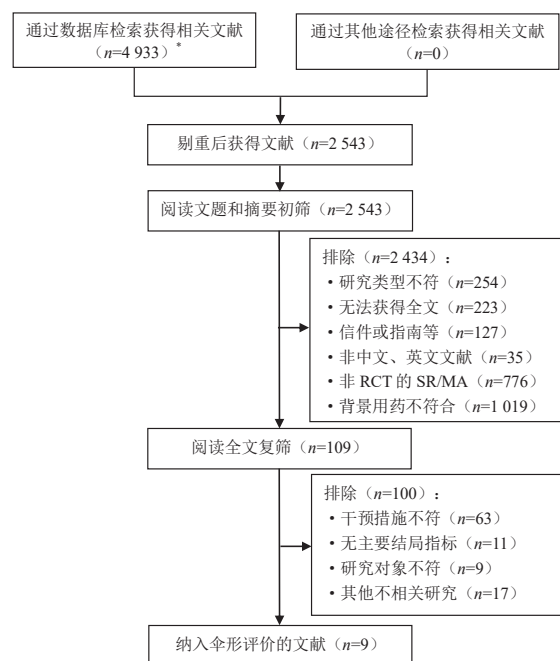


图1 文献筛选流程及结果

Figure 1. Flow chart for the selection of literature

注：*所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed (n=1 705)、Embase (n=1 774)、Cochrane Library (n=209)、SinoMed (n=676)、CNKI (n=135)、WanFang Data (n=325) 和 VIP (n=109)

表1 纳入研究的基本特征

Table 1. Characteristics of included studies

纳入研究	类型	原始RCT数量	患者数量	纳入的RCT持续时间(周)	平均年龄(岁)	背景治疗	干预措施	对照措施	结局指标	偏倚风险评价工具	纳入的SR/MA资助情况
Chen 2015 ^[6]	MA	7	3 384	≥8	58	基础胰岛素+二甲双胍	DPP-4i	胰岛素	①②③	Jadad量表	有
Cimmaruta 2016 ^[7]	SR	18	8 679	≥8	58	基础胰岛素+二甲双胍/磺脲类药物	GLP-1RA	胰岛素	①②③	无	有
Kim 2016 ^[8]	MA	9	4 464	≥12	59	基础胰岛素+二甲双胍	DPP-4i	安慰剂	①②③	ROB 1.0	有
Matorino 2017 ^[9]	MA	26	11 425	≥12	56	基础胰岛素+二甲双胍/磺脲类药物	GLP-1RA	安慰剂/ 胰岛素	①②③	ROB 1.0	未说明
Min 2017 ^[10]	MA	14	6 980	≥12	60	基础胰岛素+二甲双胍/磺脲类药物	IDegLira DPP-4i	胰岛素 安慰剂	①②③	ROB 1.0	有
Cho 2018 ^[11]	MA	14	7 226	≥16	56	基础胰岛素+OADs	SGLT-2i SGLT-2i	安慰剂 安慰剂	①②③	ROB 1.0	未说明
Yang 2018 ^[12]	MA	36	6 362	≥12	59	基础胰岛素+二甲双胍/OADs	DPP-4i	安慰剂	①②③	ROB 1.0	有
Yoon 2018 ^[13]	NMA	50	15 494	≥12	60	基础胰岛素单用或联用二甲双胍/ OADs/DPP-4i	GLP-1RA DPP-4i	安慰剂 安慰剂	①②③	ROB 1.0	有
Matorino 2019 ^[14]	MA	36	14 636	≥12	58	基础胰岛素+二甲双胍/磺脲类药物/ TZDs	GLP-1RA	安慰剂/ 胰岛素 安慰剂/ 胰岛素 甘精胰岛素	①②③	ROB 1.0	无

注：①HbA1c的变化；②体重变化；③低血糖事件发生率；GLP-1RA：胰高血糖素样肽1受体激动剂；DPP-4i：二肽基肽酶IV抑制剂；SGLT-2i：钠葡萄糖共转运蛋白2抑制剂；OADs：口服降糖药；TZD：噻唑烷二酮类；IDegLira：德谷胰岛素利拉鲁肽注射液；IGlarLixi：甘精胰岛素利拉鲁肽复方制剂；NMA：网状Meta分析；ROB 1.0：Cochrane偏倚风险评估工具

表2 伞形评价结果
Table 2. Results of umbrella review

结局指标	干预组vs.对照组	SR/MA数	纳入RCT数	样本量	GRADE证据等级	异质性检验结果		伞形评价分析结果	
						I ² (%)	P	WMD/OR ^a (95%CI)	P
HbA1c (%) 变化	TZD vs. Placebo	2	11	1 592	中	98.163	0.500	0.09 (-1.20, 1.38)	0.891
	GLP-1RA vs. Placebo	5	19	6 225	低	99.487	0.002	-3.67 (-5.81, -1.53)	0.001
	DPP-4i vs. Placebo	5	16	6 292	低	99.700	0.001	-5.56 (-7.40, -3.73)	<0.001
	SGLT-2i vs. Placebo	3	8	2 202	低	99.681	0.022	-5.34 (-9.56, -1.13)	0.013
	IGlarLixi vs. Insulin	1	2	1 259	低	99.938	NA ^c	-7.79 (-22.80, 7.21)	0.308
	IDegLira vs. Insulin	2	2	1 753	极低	96.083	NA ^c	-0.28 (-0.81, 0.26)	0.311
	GLP-1RA vs. Insulin	2	12	3 114	极低	98.913	0.731	-0.53 (-1.19, 0.12)	0.109
	DPP-4i vs. Insulin	1	1	124	极低	NA ^b	NA ^c	-2.64 (-3.13, -2.15)	<0.001
	GLP-1RA vs. IGlarLixi	1	1	703	极低	NA ^b	NA ^c	7.49 (7.01, 7.92)	<0.001
	GLP-1RA vs. IDegLira	1	2	1 684	极低	97.052	NA ^c	0.83 (0.11, 1.54)	0.023
	TZD vs. Placebo	2	7	898	中	98.620	0.249	-0.68 (-2.70, 1.34)	0.511
	GLP-1RA vs. Placebo	5	17	5 831	低	99.568	0.003	-3.46 (-5.30, -1.63)	<0.001
	DPP-4i vs. Placebo	5	10	4 413	低	99.505	0.075	0.59 (-1.04, 2.23)	0.476
	SGLT-2i vs. Placebo	3	8	2 202	低	99.400	0.019	-2.70 (-5.79, 0.39)	0.087
低血糖风险	IGlarLixi vs. Insulin	1	2	1 259	极低	99.906	NA ^c	-3.62 (-10.24, 3.00)	0.284
	IDegLira vs. Insulin	2	2	1 753	极低	99.286	NA ^c	0.07 (-1.21, 1.34)	0.920
	GLP-1RA vs. Insulin	2	11	2 526	极低	99.546	0.365	-4.52 (-7.88, -1.16)	0.008
	DPP-4i vs. Insulin	1	1	124	极低	NA ^b	NA ^c	0.34 (-0.02, 0.70)	0.064
	GLP-1RA vs. IGlarLixi	1	1	703	极低	NA ^b	NA ^c	-8.40 (-8.86, -7.93)	<0.001
	GLP-1RA vs. IDegLira	1	2	1 684	极低	93.430	NA ^c	-0.53 (-0.99, -0.07)	0.025
	TZD vs. Placebo	2	4	1 079	高	39.472	0.489	1.51 (1.11, 2.05)	0.009
	GLP-1RA vs. Placebo	5	18	6 200	低	76.629	0.004	1.24 (1.03, 1.49)	0.023
	DPP-4i vs. Placebo	5	15	6 230	低	71.844	0.085	0.97 (0.78, 1.19)	0.744
	SGLT-2i vs. Placebo	3	8	2 202	高	26.486	0.485	0.97 (0.88, 1.07)	0.548

续表2

结局指标	干预组 vs. 对照组	SR/MA 数	纳入 RCT 数	样本量	GRADE 证据等级	异质性检验结果		伞形评价分析结果	
						I ² (%)	P	WMD/OR ^a (95%CI)	P
	IGlarLixi vs. Insulin	1	2	1 259	中	0	NA ^c	1.05 (0.87, 1.28)	0.605
	IDegLira vs. Insulin	2	2	1 753	极低	92.578	NA ^c	3.06 (1.44, 6.50)	0.003
	GLP-1RA vs. Insulin	2	9	2 426	极低	87.191	0.518	0.92 (0.57, 1.49)	0.739
	DPP-4i vs. Insulin	1	1	124	极低	NA ^b	NA ^c	0.47 (0.17, 1.27)	0.137
	GLP-1RA vs. IGlarLixi	1	1	703	极低	NA ^b	NA ^c	0.25 (0.15, 0.42)	<0.001
	GLP-1RA vs. IDegLira	1	1	1 246	极低	NA ^b	NA ^c	1.22 (1.04, 1.43)	0.014

注：^aHbA1c (%) 变化和体重 (kg) 变化的效应值为 WMD，低血糖风险的效应值为 OR；^b仅有 1 项研究，不需计算 I²；^c纳入的研究 < 3 个；GLP-1RA：胰高血糖素样肽受体 1 激动剂；DPP-4i：二肽基肽酶 IV 抑制剂；SGLT-2i：钠葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂；TZD：噻唑烷二酮类；IDegLira：德谷胰岛素类似物注射液；IGlarLixi：甘精胰岛素类似物注射液；Insulin：胰岛素；Placebo：安慰剂；NA：不适用

结局指标为 HbA1c 水平变化的共纳入 72 个 RCT, 23 646 例 T2DM 患者, 涉及 10 组干预对照组。伞形评价结果显示, 与对照组相比, 干预组能显著降低 HbA1c (%) 水平的有: GLP-1RA vs. 安慰剂 [WMD=-3.67, 95%CI (-5.81, -1.53), P=0.001], DPP-4i vs. 安慰剂 [WMD=-5.56, 95%CI (-7.40, -3.73), P < 0.001], SGLT-2i vs. 安慰剂 [WMD=-5.34, 95%CI (-9.56, -1.13), P=0.013], DPP-4i vs. 胰岛素 [WMD=-2.64, 95%CI (-3.13, -2.15), P < 0.001]。而 GLP-1RA vs. IGlarLixi [WMD=7.49, 95%CI (7.01, 7.92), P < 0.001], GLP-1RA vs. IDegLira [WMD=0.83, 95%CI (0.11, 1.54), P=0.023], 结果显示 GLP-1RA 的降血糖效果不及 IGlarLixi 和 IDegLira。但该 6 组的 GRADE 证据等级均较低。

结局指标为体重变化的共纳入 59 个 RCT, 20 088 例 T2DM 患者, 涉及 10 组干预对照组。伞形评价结果显示, 与对照组相比, 干预组能显著减轻体重的有: GLP-1RA vs. 安慰剂 [WMD=-3.46, 95%CI (-5.30, -1.63), P < 0.001], GLP-1RA vs. 胰岛素 [WMD=-4.52, 95%CI (-7.88, -1.61), P=0.008], GLP-1RA vs. IGlarLixi [WMD=-8.40, 95%CI (-8.86, -7.93), P < 0.001], GLP-1RA vs. IDegLira [WMD=-0.53, 95%CI (-0.99, -0.07), P=0.025]。但该 4 组的 GRADE 证据等级均较低。

结局指标为低血糖风险的共纳入 59 个 RCT, 22 369 例 T2DM 患者, 涉及 10 组干预对照组。伞形评价结果显示, 与对照组相比, 干预组会显著增加低血糖风险的有: TZD vs. 安慰剂 [OR=1.51, 95%CI (1.11, 2.05), P=0.009], GLP-1RA vs. 安慰剂 [OR=1.24, 95%CI (1.03, 1.49), P=0.023], IDegLira vs. 胰岛素 [OR=3.06, 95%CI (1.44, 6.50), P=0.003], GLP-1RA vs. IDegLira [OR=1.22, 95%CI (1.04, 1.43), P=0.014]。其中 TZD vs. 安慰剂和 SGLT-2i vs. 安慰剂组的 GRADE 证据等级为高, 其余组等级均较低。

3 讨论

美国糖尿病学会 (American Diabetes Association, ADA) 发布的《2021 年 ADA 糖尿病医学诊疗标准》^[15] 以及《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》^[2] 均指出, T2DM 患者在口服药物效果不佳时考虑辅助使用低血糖风险较低

的基础胰岛素，与一线口服降糖药联合治疗以维持 HbA1c 达标 ($\leq 7.0\%$)。如果联合基础胰岛素治疗后效果仍然不佳，则可加用另一种药物如 DPP-4i、SGLT-2i、GLP-1RA 或 TZD。临床研究^[16]结果显示，TZD 类药物可以使 HbA1c 下降 0.7%~1.0% (去除安慰剂效应后)，但是 TZD 类药物具有增加体重的风险，虽然单独使用时不增加低血糖风险，但与胰岛素联用时可增加低血糖风险，因此与基础胰岛素联用主要用于空腹血糖控制不佳或者不能使用二甲双胍的患者。

本研究结果显示，结局指标为 HbA1c 水平变化的阳性药物之间相互比较有 6 对，结果显示 GLP-1RA、DPP-4i、SGLT-2i 的控糖效果较好。有研究报道 GLP-1RA^[17]、DPP-4i^[18]、SGLT-2i^[19] 对效果不佳的 T2DM 患者来说能有效控制血糖。DPP-4i 的降糖机制与基础胰岛素互补，两者联合使用可进一步降低餐后血糖，从而改善血糖的波动范围，且不增加患者低血糖风险，耐受性良好。DPP-4i/SGLT-2i 联合胰岛素可显著提高血糖达标率，并能显著降低餐后 2 h 血糖。本研究结果中有差异性的阳性药物比较组显示 IDegLira 和 IGLarLixi 效果优于 GLP-1RA。有研究表明 IDegLira 与 IGLarLixi 在胰岛素使用剂量相同或更低的情况下，HbA1c 降低幅度和达标率均优于 GLP-1RA^[20-21]；本研究结果与既往研究一致。IDegLira 与 IGLarLixi 的降糖效果优于 GLP-1RA，是因为基础胰岛素与 GLP-1RA 各自降糖作用的机制互补有关，基础胰岛素提供稳定、低水平的胰岛素覆盖率以帮助控制空腹血糖水平，而 GLP-1RA 刺激胰岛素分泌，抑制胰高血糖素分泌，减缓胃排空，并促进饱腹感以改善餐后血糖控制，因此 IDegLira 与 IGLarLixi 比单独使用 GLP-1RA 控制血糖的效果更好。

结局指标为体重变化的阳性药物之间相互比较有 6 对，结果显示，GLP-1RA 的降体重效果优于 IDegLira 和 IGLarLixi。近期研究^[22-23]报道，GLP-1RA 在一定程度上能减轻体重。本研究结果与既往研究一致。IDegLira 和 IGLarLixi 的降体重效果不如 GLP-1RA 是由于复方制剂中胰岛素成分可能部分抵消了 GLP-1RA 组分的减重效果，导致 IDegLira 和 IGLarLixi 的体重减轻效果低于单独使用 GLP-1RA。

结局指标为低血糖风险的阳性药物之间相互

比较有 6 对，结果显示，GLP-1RA 导致低血糖风险高于 IDegLira，但 GLP-1RA 导致低血糖风险低于 IGLarLixi。研究^[21]报道，IGlarLixi 和 IDegLira 这两种复方制剂以及 GLP-1RA 都能减少低血糖风险，虽然 IGLarLixi 和 IDegLira 在血糖控制方面有一定优势，但与 GLP-1RA 单独治疗相比，IGlarLixi 和 IDegLira 可能会增加低血糖的风险。且《胰高糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂用于治疗 2 型糖尿病的临床专家共识》(2020 版)^[24]指出，GLP-1RA 单独使用极少发生低血糖，但与其他降糖药物 (如胰岛素) 联用时低血糖的发生风险增加。本研究结果中 GLP-1RA 低血糖风险低于 IGLarLixi 与此结论一致，但本研究结果 GLP-1RA 低血糖风险高于 IDegLira 与此结论相悖，可能与样本量较少有关，需要未来纳入更多研究进行分析。

总体来看，GLP-1RA 无论是在血糖控制还是减轻体重方面都表现优异，IGlarLixi 和 IDegLira 的血糖控制作用比 GLP-1RA 更强，这与 GLP-1RA 与基础胰岛素互补的降糖机制有关。《ADA/EASD 2 型糖尿病高血糖管理共识》(2022 版)^[25]也纳入了 IDegLira，并指出基础胰岛素 GLP-1RA 注射液的优势包括降糖效果佳、体重增加少、低血糖风险低等。相信 IGLarLixi 和 IDegLira 这类新药将逐渐成为胰岛素联合治疗的重要方案，在 T2DM 的管理中发挥重要作用。但伞形评价结果的异质性普遍较高，这可能由于本研究的干预措施未进行细分，不同的药物之间存在异质性，未来有如够多的研究时，有必要进行亚组分析。

本研究最大的优势在于使用了伞形评价这一新兴的评价方法，对现有的 SR/MA 进行再次评价，能综合已有的较高水平证据，对临床医生选择降糖药物具有一定的指导意义。本研究进行伞形评价所使用的 metaumbrella 程序包需要事先严格整理 SR/MA 中所纳入的 RCT 数据格式，可以自动拟合多个 MA，自动提取必要的信息以对证据分级，并自动执行发表偏倚的评价等，因此高效地获得相对客观的结果。但本研究也存在一些局限性：①虽然本研究的检索策略较为全面，但不能排除遗漏某些灰色文献的可能性，且仅考虑纳入中英文文献，这可能导致本研究结果存在一定的发表偏倚；②对后续治疗方案的评价中未考虑

药物剂量和用药疗程的影响, 主要原因是纳入的原始文献报道的剂量组合较少, 构建剂量反应关系存在着较大困难; ③后续治疗的评价中也未考虑对心血管结局的影响, 主要原因是纳入的文献中对心血管结局的报道不全, 分析心血管事件的各个指标数据量较少。因此临床工作者应谨慎运用本研究结论。

综上所述, 对基础胰岛素联合口服降糖药治疗效果不佳的 T2DM 患者来说, 新型降糖药物 GLP-1RA、DPP-4i、SGLT-2i 以及基础胰岛素和 GLP-1RA 复方制剂 (IDegLira 和 IGLarLixi) 的使用均能更好地控制血糖, 且 GLP-1RA 有降低体重优势, DPP-4i 和 SGLT-2i 产生低血糖的风险低。本研究的发现, 为基础胰岛素联合口服降糖药治疗效果不佳的 T2DM 患者各种治疗策略的对比提供了最新证据, 可为临床用药提供参考。

参考文献

- 1 Raccach D, Chou E, Colagiuri S, et al. A global study of the unmet need for glycemic control and predictor factors among patients with type 2 diabetes mellitus who have achieved optimal fasting plasma glucose control on basal insulin[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2017, 33(3): e2858. DOI: 10.1002/dmrr.2858.
- 2 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]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- 3 Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. *BMJ*, 2017, 358: j4008. DOI: 10.1136/bmj.j4008.
- 4 Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, et al. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence[J]. *J Clin Epidemiol*, 2017, 87: 4-13. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006.
- 5 Fusar-Poli P, Radua J. Ten simple rules for conducting umbrella reviews[J]. *Evid Based Ment Health*, 2018, 21(3): 95-100. DOI: 10.1136/ebmental-2018-300014.
- 6 Chen C, Yu Q, Zhang S, et al. Assessing the efficacy and safety of combined DPP-4 inhibitor and insulin treatment in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11): 14141-14150. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26823727/>.
- 7 Cimmaruta D, Maiorino MI, Scavone C, et al. Efficacy and safety of insulin-GLP-1 receptor agonists combination in type 2 diabetes mellitus: a systematic review[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(sup2): 77-83. DOI: 10.1080/14740338.2016.1221402.
- 8 Kim YG, Min SH, Hahn S, et al. Efficacy and safety of the addition of a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor to insulin therapy in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2016, 116: 86-95. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.03.011.
- 9 Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, et al. Insulin and glucagon-like peptide 1 receptor agonist combination therapy in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(4): 614-624. DOI: 10.2337/dc16-1957.
- 10 Min SH, Yoon JH, Hahn S, et al. Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors added to insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic review with indirect comparison meta-analysis[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2017, 33(1): e2818. DOI: 10.1002/dmrr.2818.
- 11 Cho YK, Kim YJ, Kang YM, et al. Comparison between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and pioglitazone as additions to insulin therapy in type 2 diabetes patients: a systematic review with an indirect comparison meta-analysis[J]. *J Diabetes Investig*, 2018, 9(4): 882-892. DOI: 10.1111/jdi.12787.
- 12 Yang W, Cai X, Gao X, et al. Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to insulin treatment in type 2 diabetes patients: a meta-analysis[J]. *J Diabetes Investig*, 2018, 9(4): 813-821. DOI: 10.1111/jdi.12764.
- 13 Yoon JH, Min SH, Ahn CH, et al. Comparison of non-insulin antidiabetic agents as an add-on drug to insulin therapy in type 2 diabetes: a network meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 4095. DOI: 10.1038/s41598-018-22443-1.
- 14 Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, et al. The good companions: insulin and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 154: 101-115. DOI:10.1016/j.diabres.2019.06.009.
- 15 American Diabetes Association. Standards of Medical

- Care in Diabetes-2021[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(Supplement_1): S1-S232. DOI: 10/gh4kbc.
- 16 Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, et al. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2011, 11(2): 115-128. DOI: 10.2165/11587580-000000000-00000.
- 17 Abd El Aziz MS, Kahle M, Meier JJ, et al. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(2): 216-227. DOI: 10.1111/dom.12804.
- 18 Lee CM, Woodward M, Colagiuri S. Triple therapy combinations for the treatment of type 2 diabetes - a network meta-analysis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2016, 116: 149-158. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.04.037.
- 19 Wu B, Zheng H, Gu J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in addition to insulin therapy on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Diabetes Investig*, 2019, 10(2): 446-457. DOI:10.1111/jdi.12876.
- 20 Harris S, Abrahamson MJ, Ceriello A, et al. Clinical considerations when initiating and titrating insulin degludec/liraglutide (IDegLira) in people with type 2 diabetes[J]. *Drugs*, 2020, 80(2): 147-165. DOI: 10.1007/s40265-019-01245-3.
- 21 Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et al. Benefits of lixilan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: the LixiLan-O randomized trial[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(11): 2026-2035. DOI: 10.2337/dc16-0917.
- 22 Karagiannis T, Avgerinos I, Liakos A, et al. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetologia*, 2022, 65(8): 1251-1261. DOI: 10.1007/s00125-022-05715-4.
- 23 Zheng H, Sigal RJ, Coyle D, et al. Comparative efficacy and safety of antihyperglycemic drug classes for patients with type 2 diabetes following failure with metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2022, 38(4): e3515. DOI: 10.1002/dmrr.3515.
- 24 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会糖尿病学分会. 胰高糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂用于治疗2型糖尿病的临床专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(11): 836-846. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200704-00646.
- 25 Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(11): 2753-2786. DOI: 10.2337/dci22-0034.

收稿日期: 2023年08月18日 修回日期: 2023年10月18日
本文编辑: 杨燕 洗静怡