·论著·二次研究·

胰高血糖素样肽1受体激动剂治疗合并超重或肥胖的2型糖尿病的疗效和安全性的Meta分析

俞 恬[1,2]，刘少华[1,2]，魏安华[3]，郭洁茹[3]，张程亮[3]，刘 东[3]，刘喆隆[1,2]

1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科（武汉 430030）
2. 国家代谢性疾病中心湖北分中心（武汉 430030）
3. 华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部（武汉 430030）

【摘要】目的 系统评价胰高血糖素样肽 1 受体激动剂（GLP-1RA）治疗合并超重或肥胖 2 型糖尿病（T2DM）患者的有效性与安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Ovid、ClinicalTrial.gov、SinoMed、CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库，搜集有关 GLP-1RA 治疗 T2DM 合并超重或肥胖患者的随机对照试验（RCT），检索时限均从 2005 年 1 月 1 日至 2023 年 11 月 1 日。由 2 位研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后，采用 R 软件进行 Meta 分析，并采用 GRADE 系统进行证据质量评价。**结果** 共纳入 71 个 RCT，包括 29 476 例患者。Meta 分析结果显示，相比于其他降糖药，GLP-1RA 在改善糖化血红蛋白 [WMD=-0.55，95%CI（-0.65，-0.45），$P < 0.001$]、减重 [WMD=-2.61，95%CI（-3.25，-1.97），$P < 0.001$] 方面均具有优势；GLP-1RA 对空腹血糖的改善效果呈时间依赖性 [16 周以内：WMD=0.25，95%CI（-0.17，0.66），P=0.250；16~52 周：WMD=-0.06，95%CI（-0.32，0.20），P=0.650；＞52~104 周：WMD=-1.67，95%CI（-1.91，-1.43），$P < 0.001$]；安全性方面，GLP-1RA 的总体不良反应发生率较高 [RR=1.11，95%CI（1.07，1.15），$P < 0.001$]；但低血糖发生率低于胰岛素 [RR=0.58，95%CI（0.48，0.71），$P < 0.001$]，而与口服降糖药的差异无统计学意义 [RR=0.83，95%CI（0.58，1.19），P=0.310]。GRADE 系统评价显示，仅低血糖发生率的证据等级为中等，其余结局指标的证据水平均为低级。**结论** 当前证据显示，对于 T2DM 合并肥胖或超重患者，GLP-1RA 尤其是司美格鲁肽相比于安慰剂、胰岛素或口服降糖药，能更有效兼顾降糖和减重，虽总体不良反应较多，但可减少低血糖发生。

【关键词】胰高血糖素样肽 1 受体激动剂；2 型糖尿病；肥胖或超重；疗效；安全性；Meta 分析；随机对照试验

Efficacy and safety of glucagon-like peptide 1 receptor agonists in the treatment of overweight or obese patients with type 2 diabetes: a Meta-analysis

YU Tian[1,2], LIU Shaohua[1,2], WEI Anhua[3], GUO Jieru[3], ZHANG Chengliang[3], LIU Dong[3], LIU Zhelong[1,2]

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202306027
基金项目：中华国际医学交流基金会森美中华糖尿病科研基金资助项目（Z-2017-26-1902）；湖北省卫生健康委科研项目（WJ2023F004）
通信作者：刘喆隆，博士，主任医师，硕士研究生导师，Email：liuzhelong@163.com

1. Department of Endocrinology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China
2. Sub-center of National Clinical Research Center for Metabolic Diseases, Wuhan 430030, China
3. Department of Pharmacy, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China
Corresponding author: LIU Zhelong, Email: liuzhelong@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy and safety of glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1RA) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with overweight or obese. Methods PubMed, Embase, Cochrane Library, Ovid, ClinicalTrial.gov, SinoMed, CNKI, WanFang Data and VIP databases were electronically searched to collect randomized controlled trials (RCTs) on the efficacy of GLP-1RA in the treatment of T2DM patients with overweight or obese from January 1, 2005 to November 1, 2023. Two researchers independently screened the literature, extracted data and evaluated the risk of bias of the included studies. R software was then used for meta-analysis. The level of evidence was assessed by using the GRADE system. Results A total of 71 RCTs were included, including 29 476 patients. The results of Meta-analysis showed that compared with other hypoglycemic drugs, GLP-1RA showed superior effects in improving HbA1c status (WMD=-0.55, 95%CI -0.65 to -0.45, *P*<0.001) and weight loss (WMD=-2.61, 95%CI -3.25 to -1.97, *P*<0.001), while the effect on fasting plasm glucose was time-dependent (within 16 weeks: WMD=0.25, 95%CI -0.17 to 0.66, *P*=0.250; 16 to 52 weeks: WMD=-0.06, 95%CI -0.32 to 0.20, *P*=0.650; over 52 to 104 weeks: WMD=-1.67, 95%CI -1.91 to -1.43, *P*<0.001). In terms of safety, the incidence of GLP-1RA's adverse reactions was higher than other hypoglycemic drugs (RR=1.11, 95%CI 1.07 to 1.15, *P*<0.001); the incidence of hypoglycemia was lower with GLP-1RA than with insulin (RR=0.58, 95%CI 0.48 to 0.71, *P*<0.001) and similar to oral hypoglycemic drugs (RR=0.83, 95%CI 0.58 to 1.19, *P*=0.310). According to the GRADE assessment, only the certainty of the evidence for the results of the incidence of hypoglycemia was moderate, and the certainty of the evidence for the other results was low. Conclusion Current evidence shows that for T2DM patients with overweight or obese, GLP-1RA especially semaglutide, was more effective in lowering blood glucose, controlling body weight and reducing the occurrence of hypoglycemia than placebo, insulin and oral hypoglycemic drugs.

【Keywords】Glucagon-like peptide 1 receptor agonists; Type 2 diabetes mellitus; Obesity or overweight; Efficacy; Safety; Meta-analysis; Randomized controlled trial

糖尿病（diabetes mellitus，DM）和肥胖都是威胁全球公众健康的重大公共卫生问题。超重和肥胖已成为对2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）影响最强的危险因素，占其总风险因素的80%~85%[1]，且肥胖对T2DM患者的预后也有重大影响。据统计DM患者的心血管疾病发病率是非DM人群的2~3倍[2]，而在合并超重或肥胖的T2DM患者中，心血管事件以及其他慢性并发症风险进一步增加[3]。因此，对于合并超重或肥胖的T2DM患者，降糖药的减重效果尤其受到重视。

胰高血糖素样肽1受体激动剂（glucagon-like peptide 1 receptor agonist，GLP-1RA）是一类新型降糖药，为内源性胰高血糖素样肽1（glucagon-like peptide 1，GLP-1）的类似物，其通过与GLP-1受体结合，以血糖依赖性方式促进胰岛素分泌，从而发挥降糖作用。GLP-1RA自上市以来，其减重作用尤其受到重视，美国食品药品管理局已批准2种GLP-1RA类药物利拉鲁肽和司美格鲁肽用于肥胖或超重个体[4]。此外，研究[5-6]报道GLP-1RA在减重同时，并不减少肌肉含量，

且低血糖发生风险较低，因此被认为适用于老年患者。然而 GLP-1RA 可能导致一些不良反应，其中以胃肠道反应较常见。目前国内外已有关于 GLP-1RA 在 T2DM 合并超重或肥胖的患者中应用的 Meta 分析[7-15]，其中仅 2 项研究对于 GLP-1RA 进行了全方位评估，然而其纳入的文献数量较少，且缺乏综合性评估指标；其余研究涉及的 GLP-1RA 类药物、对照药物或结局指标较为单一，尚缺乏全面评估 GLP-1RA 对比其他降糖药疗效和安全性的研究。基于此，本研究对合并超重或肥胖的 T2DM 患者使用 GLP-1RA 的疗效和不良反应进行 Meta 分析，以期为临床治疗此类人群选用该类药物进行充分评估。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）。

1.1.2 研究对象

T2DM 患者，且病程＞1 年，糖化血红蛋白（HbA1c）＞7%，身体质量指数（body mass index，BMI）≥ 24 kg·m^{-2}。未伴严重或急性并发症。

1.1.3 干预措施

观察组：GLP-1RA 类药物，包括利拉鲁肽、艾塞那肽、艾塞那肽微球、度拉糖肽、司美格鲁肽或聚乙二醇洛塞那肽；对照组：安慰剂、胰岛素或口服降糖药 [包括钠 – 葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂（sodium-dependent glucose transporters 2 inhibitors，SGLT-2i）、二肽基肽酶 IV 抑制剂（dipeptidyl peptidase IV inhibitors，DPP-4i）、噻唑烷二酮类药（thiazolidinediones，TZD）、磺脲类降糖药（sulfonylurea，SU）、α- 葡萄糖苷酶抑制剂（α-glucosidase inhibitors，AGI）]。治疗持续时间至少为 12 周。

1.1.4 结局指标

主要结局指标为 HbA1c；次要结局指标包括空腹血糖（fasting plasma glucose，FPG）、体重、优质达标率、总体不良反应和低血糖发生率。其中优质达标定义为在患者血糖达标（HbA1c ≤ 7%）的同时，不额外增加体重以及低血糖发生风险[16]。

1.1.5 排除标准

①重复发表；② RCT 设计、研究方法不合理或描述不完整的研究，主要包括：直接采用患者就诊顺序进行分组等不合理的随机化分配的研究；未描述随机化如何实施的研究；③缺乏主要结局指标的研究；④非英文、中文文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、SinoMed、Ovid、ClinicalTrial.gov、CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库，搜集有关 GLP-1RA 治疗合并超重或肥胖的 T2DM 患者的 RCT，由于第 1 个 GLP-1RA 类药物在我国于 2005 年上市[17]，因此检索时限设置为 2005 年 1 月 1 日—2023 年 11 月 1 日；中文检索词包括：2 型糖尿病、胰高血糖素样肽 1 受体激动剂、随机对照试验等；英文检索词包括：type 2 diabetes mellitus、GLP-1RAs、randomized controlled trial 等。以 PubMed 为例，具体检索策略见框 1。

#1 "GLP-1"[Title/Abstract] OR "glucagon like peptide 1"[Title/Abstract] OR "glucagon like peptide 1 receptor agonist"[Title/Abstract] OR "Exenatide"[Title/Abstract] OR "BYDUREON"[Title/Abstract] OR "Liraglutide"[Title/Abstract] OR "Victoza"[Title/Abstract] OR "Dulaglutide"[Title/Abstract] OR "Trulicity"[Title/Abstract] OR "Semaglutide"[Title/Abstract] OR "Ozempic"[Title/Abstract] OR "loxenatide"[Title/Abstract] OR "PEG-loxenatide"[Title/Abstract] OR "Beinaglutide"[Title/Abstract] OR "Lixisenatide"[Title/Abstract]
#2 "type 2 diabetes mellitus"[Title/Abstract] OR "T2DM"[Title/Abstract]
#3 "randomized controlled trial"[Title/Abstract] OR "randomized control trial"[Title/Abstract] OR "RCT"[Title/Abstract]
#4 #1 AND #2 AND #3

框1 PubMed检索策略

Box 1. Search strategy in PubMed

1.3 文献筛选、数据提取与纳入研究的偏倚风险评价

由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料、评价纳入研究的偏倚风险并交叉核对。如遇分歧，通过讨论和咨询第 3 名研究者解决。资料提取内容包括结局指标和研究其他相关信息，如样本量、

平均年龄、性别、人种或国家、GLP-1RA 制剂类型等基本特征。使用针对 RCT 的偏倚风险评价工具（risk of bias 2.0，RoB 2.0）[18] 对纳入研究的偏倚风险进行评价。

1.4 统计学分析

采用 R 软件 4.2.1 版本进行统计分析。计量资料采用加权平均差（WMD）为效应指标，计数资料采用相对危险度（RR）为效应指标，各效应量均给出其点估计值和 95% 置信区间（CI）。纳入研究结果间的异质性采用 Q 检验进行分析，同时结合 I^2 定量判断异质性的大小。若 $P > 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$ 认为研究结果间无统计学异质性，则采用固定效应模型进行 Meta 分析；反之，采用随机效应模型进行 Meta 分析。明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理，或只行描述性分析。使用漏斗图对于发表偏倚进行定性评价。

1.5 GRADE证据质量评价

使用推荐分级的评价、制订与评估（grading of recommendations assemssment，development and evaluation，GRADE）系统的 GRADEpro 在线评估工具（https: //gdt.gradepro.org/）评价各结局指标的证据质量。RCT 被定为高质量证据，可能降低其证据质量的 5 个因素包括研究局限性、研究不一致性、研究结果间接性、研究不精确性和发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程及纳入研究的基本特征

初检获得文献 5 088 篇，通过逐层筛选后，最终纳入 71 个 RCT[19-89]，所有文献均为英文文献。文献筛选流程见图 1。

研究包括 29 476 例患者，男性占比 55%，研究周期范围为 12~104 周，HbA1c 基线水平为 7%~12%，纳入文献的基线特征见表 1。

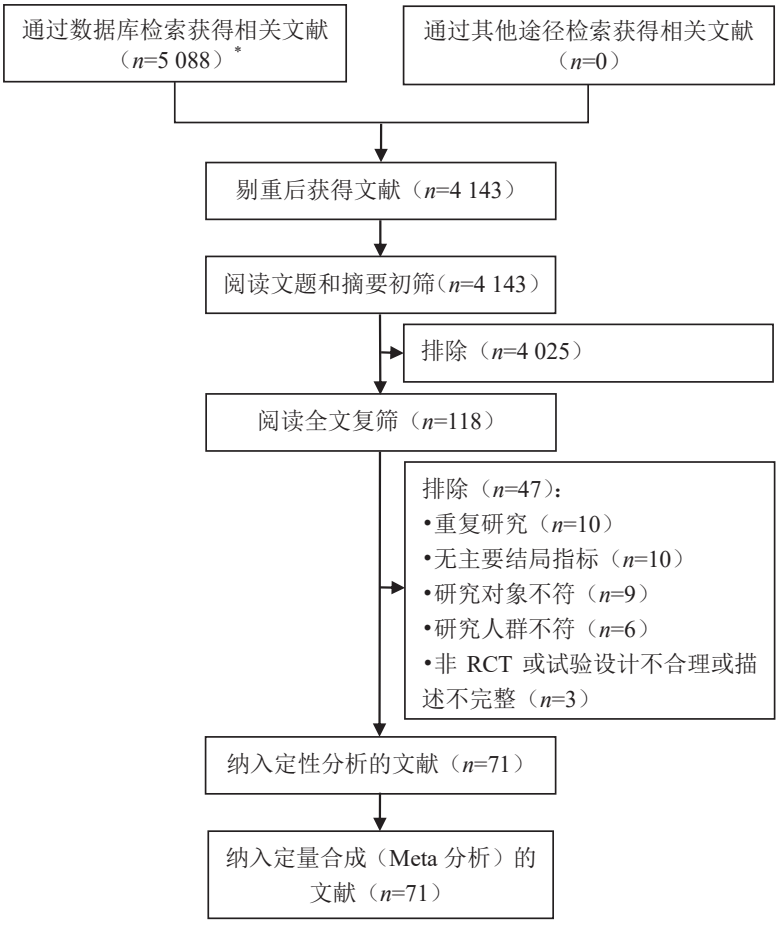

图1 文献筛选流程及结果

Figure 1. Literature screening process and results

注：*所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed（n=22）、Cochrane Library（n=1 812）、Ovid（n=2 031）、ClinicalTrial.gov（n=206）、CNKI（n=20）、WanFang Data（n=876）、VIP（n=11）和SinoMed（n=110）。

表1 纳入研究的基本特征

Table 1. Baseline characteristics of included studies

纳入研究	例数（E/C）	年龄（E/C，岁）	男性比（%）	干预措施		疗程（周）	结局指标
				E	C		
Kendall 2005[19]	E1：245；E2：241；C：247	E1：55.0 ± 9.0；E2：55.0 ± 10.0；C：56.0 ± 10.0	58.1	E1：艾塞那肽5 μg，bid；E2：艾塞那肽10 μg，bid	安慰剂	30	①②③⑥
Derosa 2010[20]	E：59；C：57	E：57.0 ± 8.0；C：56.0 ± 7.0	49.2	艾塞那肽5 μg，bid	SU	52	①②③
Wu 2011[21]	E：12；C：11	E：57.0 ± 10.0；C：54.0 ± 95.0	39.1	艾塞那肽10 μg，bid	安慰剂	16	①②③
Derosa 2011[22]	E：52；C：49	E：56.0 ± 7.0；C：55.0 ± 6.0	48.6	艾塞那肽5 μg，bid	SU	52	①②③⑥
Grunberger 2012[23]	E：29；C：32	E：57.5 ± 7.9；C：55.0 ± 9.3	50.8	度拉糖肽1.5 mg，qw	安慰剂	12	①③⑤⑥
Li 2012[24]	E：42；C：42	E：51.2 ± 10.5；C：52.7 ± 10.8	59.5	利拉鲁肽1.2 mg，qd	胰岛素	12	①②③④⑤⑥
Derosa 2013[25]	E：86；C：85	E：57.1 ± 7.6；C：57.0 ± 7.5	49.1	艾塞那肽10 μg，bid	安慰剂	52	①②③⑥
Li 2014[26]	E：68；C1：68；C2：67	E：47.9 ± 10.8；C1：47.0 ± 11.3；C2：46.4 ± 9.8	61.2	利拉鲁肽1.2 mg，qd	C1：DPP-4i；C2：DPP-4i	24	①②③⑤⑥
Gurkan 2014[27]	E：17；C：17	E：52.2 ± 7.3；C：53.1 ± 7.0	35.3	艾塞那肽10 μg，bid	胰岛素	26	①②③
Frias 2019[28]	E：81；C：82	E：57.7 ± 9.8；C：56.5 ± 8.9	53.7	度拉糖肽1.5 mg，qw	安慰剂	18	①②③⑥
Zhang 2020[29]	E：30；C：30	E：50.2 ± 11.5；C：51.5 ± 12.1	46.7	利拉鲁肽1.2 mg，qd	TZD	24	①②③⑤⑥
Zhang 2020[30]	E：33；C：33	E：58.9 ± 12.5；C：58.0 ± 13.3	55.9	艾塞那肽10 μg，bid	胰岛素	52	①②③⑥
Guo 2020[31]	E：32；C1：32；C2：32	E：53.1 ± 6.3；C1：52.0 ± 8.7；C2：52.6 ± 3.9	59.3	利拉鲁肽1.8 mg，qd	C1：胰岛素；C2：安慰剂	26	①②③⑥
Kang 2021[32]	E：79；C：80	E：49.4 ± 8.4；C：47.6 ± 9.7	54.7	艾塞那肽10 μg，bid	胰岛素	24	①②③
Wysham 2014[33]	E1：280；E2：279；C：141	E1：56.0 ± 9.0；E2：56.0 ± 10.0；C：55.0 ± 10.0	59.2	E1：度拉糖肽0.75 mg，qw；E2：度拉糖肽1.50 mg，qw	安慰剂	26	①②③⑤⑥
Giorgino 2015[34]	E1：272；E2：273；C：262	E1：57.0 ± 9.0；E2：56.0 ± 10.0；C：57.0 ± 9.0	51.3	E1：度拉糖肽0.75 mg，qw；E2：度拉糖肽1.50 mg，qw	胰岛素	52	①②③⑤⑥
Umpierrez 2014[35]	E1：270；E2：269；C：268	E1：56.0 ± 11.0；E2：56.0 ± 10.0；C：55.0 ± 10.0	43.7	E1：度拉糖肽0.75 mg，qw；E2：度拉糖肽1.50 mg，qw	二甲双胍	26	①②③⑤⑥
Blonde 2015[36]	E1：293；E2：295；C：296	E1：59.3 ± 9.0；E2：58.9 ± 9.6；C：59.9 ± 9.1	53.5	E1：度拉糖肽0.75 mg，qw；E2：度拉糖肽1.50 mg，qw	胰岛素	52	①③⑤⑥

续表1

纳入研究	例数（E/C）	年龄（E/C，岁）	男性比（%）	干预措施		疗程（周）	结局指标
				E	C		
Nauck 2014[37]	E1：302；E2：304；C：315	E1：54.0±10.0；E2：55.0±9.0；C：54.0±10.0	46.8	E1：度拉糖肽0.75 mg，qw；E2：度拉糖肽1.50 mg，qw	DPP-4i	52	①③⑤⑥
Pozzilli 2017[38]	E：150；C：150	E：60.2±9.5；C：60.6±10.1	57.7	度拉糖肽1.50 mg，qw	安慰剂	24	①③⑤⑥
Ludvik 2018[39]	E1：141；E2：142；C：140	E1：58.6±9.1；E2：56.2±9.3；C：57.1±9.6	50.1	E1：度拉糖肽0.75 mg，qw；E2：度拉糖肽1.50 mg，qw	安慰剂	24	①④⑤⑥
Wang 2019[40]	E1：252；E2：253；C：250	E1：54.5±10.0；E2：55.0±9.6；C：55.4±9.2	55.2	E1：度拉糖肽0.75 mg，qw；E2：度拉糖肽1.50 mg，qw	胰岛素	26	①②③⑤
Xu 2015[41]	E：142；C1：138；C2：136	E：50.0±0.8；C1：51.0±0.8；C2：50.0±0.8	61.1	艾塞那肽5 μg，bid	C1：胰岛素；C2：TZD	48	①②③⑥
Liutkus 2010[42]	E：111；C：54	E：55.0±8.0；C：54.0±9.0	59.4	艾塞那肽10 μg，bid	安慰剂	26	①③⑤⑥
Bergenstal 2010[43]	E：160；C1：166；C2：165	E：52.0±10.0；C1：52.0±11.0；C2：53.0±10.0	51.7	艾塞那肽微球2 mg，qw	C1：DPP-4i；C2：TZD	26	①②③⑥
Diamant 2010[44]	E：167；C：136	E：58.0±10.0；C：58.0±9.0	48.9	艾塞那肽微球2 mg，qw	胰岛素	26	①②③⑤⑥
Russell-Jones 2012[45]	E：248；C1：246；C2：163；C3：163	E：54.0±11.0；C1：54.0±11.0；C2：55.0±11.0；C3：52.0±11.0	59.0	艾塞那肽微球2 mg，qw	C1：二甲双胍；C2：TZD；C3：DPP-4i	26	①②③⑥
Guja 2018[46]	E：231；C：230	E：57.8±9.0；C：57.6±10.3	47.9	艾塞那肽微球2 mg，qw	安慰剂	28	①②③④⑤⑥
Gadde 2017[47]	E：181；C1：61；C2：122	E：53.4±9.8；C1：53.4±9.5；C2：54.3±9.0	28.0	艾塞那肽微球2 mg，qw	C1：安慰剂；C2：DPP-4i	28	①②③⑤⑥
Frías 2016[48]	E：231；C：233	E：54.0±10.0；C：55.0±9.0	49.5	艾塞那肽微球2 mg，qw	SGLT-2i	28	①②③⑥
D'Alessio 2015[49]	E：470；C：474	E：57.4±8.9；C：57.1±8.8	54.3	利拉鲁肽1.8 mg，qd	胰岛素	24	①③⑤⑥
Davies 2009[50]	E：118；C：116	E：56.8±10.2；C：56.2±7.9	68.4	艾塞那肽10 μg，bid	胰岛素	26	①②③⑤⑥
Nauck 2009[51]	E1：100；E2：100；C1：100；C2：100	E1：57.0±9.0；E2：57.0±9.0；C1：56.0±9.0；C2：57.0±9.0	59.0	E1：利拉鲁肽1.2 mg，qd；E2：利拉鲁肽1.8 mg，qd	C1：安慰剂；C2：SU	26	①②
Garber 2009[52]	E1：251；E2：247；C：248	E1：53.7±11.0；E2：52.0±10.8；C：53.4±10.9	49.7	E1：利拉鲁肽1.2 mg，qd；E2：利拉鲁肽1.8 mg，qd	SU	52	①②③

续表1

纳入研究	例数（E/C）	年龄（E/C，岁）	男性比（%）	干预措施		疗程（周）	结局指标
				E	C		
Zinman 2009[53]	E1：100；E2：100；C：100	E1：55.0±10.0；E2：55.0±11.0；C：55.0±10.0	56.7	E1：利拉鲁肽1.2 mg，qd；E2：利拉鲁肽1.8 mg，qd	安慰剂	26	①⑤
Russell-Jones 2009[54]	E：230；C1：114；C2：232	E：57.6±9.5；C1：57.5±9.6；C2：57.5±10.5	56.6	利拉鲁肽1.8 mg，qd	C1：安慰剂；C2：胰岛素	26	①③⑥
Tang 2015[55]	E：18；C：17	E：60.7±16.1；C：60.4±8.8	62.9	利拉鲁肽1.8 mg，qd	胰岛素	12	①②③⑤
Unger 2022[56]	E：996；C：471	E：57.6±11.0；C：57.1±10.7	52.4	利拉鲁肽1.8 mg，qd	口服降糖药	104	①③④⑥
Lind 2015[57]	E：64；C：60	E：63.7±8.2；C：63.5±7.7	64.5	利拉鲁肽1.8 mg，qd	安慰剂	24	①②③
Davies 2021[58]	E：404；C：403	E：56.0±10.0；C：55.0±11.0	49.1	司美格鲁肽1 mg，qw	安慰剂	68	①②③⑤⑥
Sorli 2017[59]	E1：128；E2：130；C：129	E1：54.6±11.1；E2：52.7±11.9；C：53.9±11.0	54.3	E1：司美格鲁肽0.5 mg，qw；E2：司美格鲁肽1.0 mg，qw	安慰剂	30	①③④⑤⑥
Ahrén 2017[60]	E1：409；E2：409；C：407	E1：54.8±10.2；E2：56.0±9.4；C：54.6±10.4	50.6	E1：司美格鲁肽0.5 mg，qw；E2：司美格鲁肽1.0 mg，qw	DPP-4i	56	①②③④⑥
Rodbard 2018[61]	E1：132；E2：131；C：133	E1：59.1±NA；E2：58.5±NA；C：58.8±NA	56.1	E1：司美格鲁肽0.5 mg，qw；E2：司美格鲁肽1.0 mg，qw	安慰剂	30	①②③⑤⑥
Aroda 2017[62]	E1：362；E2：360；C：360	E1：56.5±10.3；E2：56.7±10.4；C：56.2±10.6	53.0	E1：司美格鲁肽0.5 mg，qw；E2：司美格鲁肽1.0 mg，qw	胰岛素	30	①②③④⑤⑥
Lingvay 2019[63]	E：394；C：394	E：55.7±11.1；C：57.5±10.7	53.8	司美格鲁肽1.0 mg，qw	SGLT-2i	52	①②③⑤⑥
Zinman 2019[64]	E：151；C：151	E：57.5±8.9；C：56.6±10.1	58.3	司美格鲁肽1.0 mg，qw	安慰剂	30	①②③④⑤⑥
DeFronzo 2010[65]	E：45；C：45	56.0±10.0	51.1	艾塞那肽10 μg，bid	TZD	20	①②③⑥
Moretto 2008[66]	E1：77；E2：78；C：77	E1：54.0±10.0；E2：55.0±10.0；C：53.0±9.0	72.8	E1：艾塞那肽5 μg，bid；E2：艾塞那肽10 μg，bid	安慰剂	24	①②③⑤⑥
Pratley 2011[67]	E1：221；E2：221；C：219	E1：55.9±9.6；E2：55.0±9.1；C：55.0±9.0	53.0	E1：利拉鲁肽1.2 mg，qd；E2：利拉鲁肽1.8 mg，qd	DPP-4i	26	①②④
Buse 2011[68]	E：137；C：122	E：59.0±9.0；C：59.0±10.0	57.1	艾塞那肽10 μg，bid	安慰剂	30	①②③
Diamant 2014[69]	E：315；C：312	E：59.5±9.6；C：59.4±9.3	51.2	艾塞那肽10 μg，bid	胰岛素	30	①②③⑥
Davies 2013[70]	E：111；C：105	E：59.0±10.0；C：58.0±10.0	66.2	艾塞那肽微球2 mg，qw	胰岛素	26	①②③⑥

续表1

纳入研究	例数（E/C）	年龄（E/C，岁）	男性比（%）	干预措施		疗程（周）	结局指标
				E	C		
Charbonnel 2013[71]	E：327；C：326	E：56.9 ± 10.0；C：57.6 ± 10.8	54.8	利拉鲁肽1.2 mg，qd	口服降糖药	26	①②③⑤⑥
Vanderheiden 2016[72]	E：35；C：36	E：52.8 ± 8.1；C：55.5 ± 6.6	36.6	利拉鲁肽1.8 mg，qd	安慰剂	26	①②③⑤⑥
Araki 2015[73]	E：181；C：180	E：57.5 ± 10.5；C：56.1 ± 11.3	71.0	度拉糖肽0.75 mg qw	胰岛素	26	①②③⑥
Miyagawa 2015[74]	E：280；C：70	E：57.2 ± 9.6；C：57.7 ± 8.3	80.9	度拉糖肽0.75 mg，qw	安慰剂	26	①⑤⑥
Chen 2018[75]	E1：248；E2：244；C：243	E1：53.8 ± 10.1；E2：52.7 ± 10.8；C：52.0 ± 10.1	54.3	E1：度拉糖肽0.75 mg，qw；E2：度拉糖肽1.5 mg，qw	SU	26	①⑤⑥
Pasquel 2021[76]	E：137；C：137	E：56.1 ± 9.5；C：55.9 ± 11.2	60.4	利拉鲁肽1.8 mg，qd	胰岛素	26	①②③④⑥
Kaku 2018[77]	E1：239；E2：241；C：120	E1：58.0 ± 10.6；E2：58.7 ± 10.2；C：59.2 ± 10.1	71.5	E1：司美格鲁肽0.5 mg，qw；E2：司美格鲁肽1.0 mg，qw	口服降糖药	56	①②③④⑤⑥
Seino 2018[78]	E1：103；E2：102；C：103	E1：58.8 ± 10.4；E2：58.1 ± 11.6；C：57.9 ± 10.1	76.3	E1：司美格鲁肽0.5 mg，qw；E2：司美格鲁肽1.0 mg，qw	DPP-4i	30	①③⑥
Ali 2020[79]	E：15；C：15	E：53.0 ± 2.0；C：53.0 ± 2.0	53.3	利拉鲁肽1.8 mg，qd	SGLT-2i	16	①②
Wang 2020[80]	E：52；C：52	E：51.5 ± 9.9；C：51.6 ± 9.8	68.3	艾塞那肽10 μg，bid	胰岛素	16	①②③⑤⑥
Shuai 2021[81]	E1：126；E2：120；C：123	E1：50.5 ± 10.4；E2：52.4 ± 11.5；C：51.5 ± 10.9	65.1	E1：聚乙二醇洛塞那肽100 μg，qw；E2：聚乙二醇洛塞那肽200 μg，qw	安慰剂	28	①②③⑤⑥
Gao 2020[82]	E1：179；E2：175；C：179	E1：53.6 ± 10.5；E2：52.8 ± 10.6；C：52.3 ± 10.7	57.4	E1：聚乙二醇洛塞那肽100 μg，qw；E2：聚乙二醇洛塞那肽200 μg，qw	安慰剂	24	①②③⑤⑥
Matikainen 2019[83]	E：15；C：7	E：62.0 ± 2.0；C：63.0 ± 2.0	68.2	利拉鲁肽1.8 mg，qd	安慰剂	16	①②③⑤
Wang 2020[84]	E：46；C：46	E：55.9 ± 8.9；C：56.2 ± 8.0	69.7	艾塞那肽10 μg，bid	胰岛素	24	①⑤⑥
Ishii 2019[85]	E：120；C：39	E：59.3 ± 10.2；C：59.1 ± 10.7	61.6	度拉糖肽0.75 mg，qw	安慰剂	16	①②③⑥
Feng 2017[86]	E：29；C1：29；C2：29	E：46.8 ± 1.8；C1：48.1 ± 2.3；C2：46.3 ± 2.3	69.0	利拉鲁肽1.8 mg，qd	C1：SU；C2：二甲双胍	24	①②③
Cheng 2022[87]	E：12；C1：12；C2：12	E：51.9 ± 10.2；C1：57.0 ± 9.5；C2：56.4 ± 8.9	50.0	利拉鲁肽1.8 mg，qd	C1：SGLT-2i；C2：AGI	16	①②③
Mensberg 2017[88]	E：17；C：16	E：56.5 ± 9.0；C：55.6 ± 12.0	69.7	利拉鲁肽1.8 mg，qd	安慰剂	16	①②③⑥
Davies 2015[89]	E：211；C：212	E：54.9 ± 10.7；C：54.7 ± 9.8	48.5	利拉鲁肽1.8 mg，qd	安慰剂	56	①②③⑤⑥

注：E：试验组；C：对照组；SU：磺脲类降糖药；DPP-4i：二肽基肽酶Ⅳ抑制剂；SGLT-2i：钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂；TZD：噻唑烷二酮类药；AGI：α-葡萄糖苷酶抑制剂；qd：每日1次；bid：每日2次；qw：每周1次；①HbA1c；②FPG；③体重；④优质达标率；⑤总体不良反应发生率；⑥低血糖反应发生率。

2.2 纳入研究偏倚风险评价结果

所有研究均对于各自随机化过程中分配序列的产生方式、患者随机入组情况进行了客观描述，以确保患者入组严格遵循随机化原则，同时各项研究均对于组间的基线信息进行了描述和比较，组间基线信息差异无统计学意义、具有可比性，故发生选择偏倚的风险较低；33项研究[24,26-27,29-31,34,36,40-41,44,47,49-50,54-56,62,65,67,69-71,73-74,76-80,84,86-87]未采用盲法，可能原因是GLP-1RA采用皮下注射给药、尤其是周制剂的给药周期较长，为每周1次，与其他口服降糖药在给药方式和周期上有较大差异，因此难以实施盲法，造成实施偏倚增加。虽然组间的干预措施不同，且部分研究未采用盲法，但是所有受试者的各结局的定义、评价方式、测量方法均标准化，因此不额外增加测量偏倚风险。所有研究的失访率均小于15%且均完整汇报了预先制定的所有结局指标，报告偏倚和失访偏倚发生风险较低。所有纳入研究产生偏倚风险的项目所占百分比情况见图2。

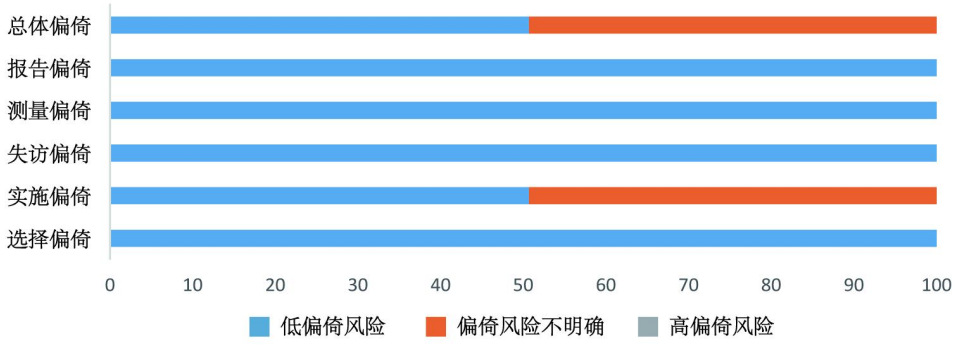

图2 纳入研究的整体偏倚风险评价

Figure 2. Evaluation of the overall risk of bias in the included studies

2.3 Meta分析结果

2.3.1 HbA1c

共纳入71项研究[19-89]。随机效应模型Meta分析结果显示，在T2DM合并超重或肥胖患者中，GLP-1RA对HbA1c的改善效果优于安慰剂[WMD=-0.85，95%CI（-1.01，-0.69），$P<0.001$]、胰岛素[WMD=-0.20，95%CI（-0.32，-0.08），$P=0.001$]、口服降糖药[WMD=-0.48，95%CI（-0.63，-0.32），$P<0.001$]，见表2。在各种GLP-1RA类药物中，司美格鲁肽对HbA1c的改善效果最佳，可使HbA1c绝对值降低约1.61%，见表3。

2.3.2 FPG

共纳入55项研究[19-22,24-35,40-41,43-48,50-52,55,57-58,60-73,76-77,79-83,85-89]。随机效应模型Meta分析结果显示，GLP-1RA与口服降糖药[WMD=-0.34，95%CI（-0.68，0.01），$P=0.050$]、胰岛素[WMD=0.14，95%CI（-0.21，0.48），$P=0.430$]对FPG的改善效果差异无统计学意义，见表2。此外，按治疗时长进行亚组分析，发现在治疗初期GLP-1RA对FPG改善效果虽不如胰岛素和口服降糖药[WMD=0.25，95%CI（-0.17，0.66），$P=0.250$]，但随着治疗时间增加，当治疗时长＞16周[WMD=-0.06，95%CI（-0.32，-0.20），$P=0.650$]，甚至＞52~104周时[WMD=-1.67，95%CI（-1.91，-1.43），$P<0.001$]，GLP-1RA改善FPG的效果逐渐优于胰岛素和口服降糖药，见表2。在各种GLP-1RA类药物中，司美格鲁肽对FPG的绝对改善效果最佳，可使FPG降低约2.26 mmol·L^{-1}，见表3。

2.3.3 体重

共纳入63项研究[19-38,40-50,52,54-66,68-73,76-78,80-83,85-89]。Meta分析结果显示，GLP-1RA的减重效果分别优于安慰剂[WMD=-2.25，95%CI（-3.14，-1.36），$P<0.001$]、胰岛素[WMD=-3.20，95%CI（-3.49，-2.90），$P<0.001$]、口服降糖药[WMD=-2.60，95%CI（-3.80，-1.40），$P<0.001$]，见表2。在各种GLP-1RA类药物中，司美格鲁肽减重效果更好，在整个研究周期中减重可达4.33 kg[95%CI（-5.10，-3.56），$P<0.001$]，见表3。

2.3.4 优质达标率

共纳入11项研究[24,39,46,56,59-60,62,64,67,76-77]。Meta

分析结果显示，GLP-1RA 的优质达标率分别高于安慰剂 [RR=3.76，95%CI（2.29，6.17），$P<0.001$]、胰岛素 [RR=2.74，95%CI（1.74，4.32），$P<0.001$] 和口服降糖药 [RR=2.52，95%CI（1.84，3.44），$P<0.001$]，见表 2。

表2 GLP-1RA与其他不同种类降糖药有效性指标比较的Meta分析结果

Table 2. Meta-analysis results of comparison about the effectiveness among GLP-1RAs' with other different types of hypoglycemic drugs

结局指标	纳入研究数	异质性检验结果		效应模型	Meta分析结果	
		P	I^2（%）		WMD（95%CI）	P
HbA1c（%）						
GLP-1RA vs. 安慰剂	30	<0.050	90.8	随机	-0.85（-1.01，-0.69）	<0.001
GLP-1RA vs. 胰岛素	21	<0.050	82.4	随机	-0.20（-0.32，-0.08）	0.001
GLP-1RA vs. 口服降糖药	25	<0.050	96.9	随机	-0.48（-0.63，-0.32）	<0.001
GLP-1RA vs. 安慰剂或胰岛素或口服降糖药	71	<0.050	95.8	随机	-0.55（-0.65，-0.45）	<0.001
FPG（mmol·L^{-1}）						
GLP-1RA vs. 安慰剂	21	<0.050	87.2	随机	-1.58（-1.90，-1.26）	<0.001
GLP-1RA vs. 胰岛素	17	<0.050	89.7	随机	0.14（-0.21，0.48）	0.430
GLP-1RA vs. 口服降糖药	21	<0.050	93.8	随机	-0.34（-0.68，0.01）	0.050
GLP-1RA vs. 安慰剂或胰岛素或口服降糖药	55	<0.050	95.3	随机	-0.60（-0.85，-0.35）	<0.001
GLP-1RA周制剂vs. 胰岛素或口服降糖药	14	<0.050	88.2	随机	-0.36（-0.71，-0.01）	0.045
GLP-1RA日制剂vs. 胰岛素或口服降糖药	23	<0.050	94.8	随机	0.00（-0.36，0.37）	0.981
GLP-1RA vs. 胰岛素或口服降糖药（试验持续时间<16周）	5	0.060	53.4	随机	0.25（-0.17，0.66）	0.250
GLP-1RA vs. 胰岛素或口服降糖药（试验持续时间16~52周）	30	<0.050	92.8	随机	-0.06（-0.32，0.20）	0.650
GLP-1RA vs. 胰岛素或口服降糖药（试验持续时间>52~104周）	2	0.120	49.2	固定	-1.67（-1.91，-1.43）	<0.001
体重（kg）						
GLP-1RA vs. 安慰剂	26	0.290	10.9	固定	-2.25（-3.14，-1.36）	<0.001
GLP-1RA vs. 胰岛素	20	0.940	0.0	固定	-3.20（-3.49，-2.90）	<0.001
GLP-1RA vs. 口服降糖药	21	<0.050	89.6	随机	-2.60（-3.80，-1.40）	<0.001
GLP-1RA vs. 安慰剂或胰岛素或口服降糖药	63	<0.050	76.4	随机	-2.61（-3.25，-1.97）	<0.001
优质达标率（%）						
GLP-1RA vs. 安慰剂	4	<0.050	79.8	随机	3.76（2.29，6.17）	<0.001
GLP-1RA vs. 胰岛素	3	<0.050	76.5	随机	2.74（1.74，4.34）	<0.001
GLP-1RA vs. 口服降糖药	4	<0.050	86.4	随机	2.52（1.84，3.44）	<0.001
GLP-1RA vs. 安慰剂或胰岛素或口服降糖药	11	<0.050	82.7	随机	2.91（2.32，3.63）	<0.001

注：口服降糖药包括二甲双胍、SU、DPP-4i、SGLT-2i、TZD、AGI等。

表3 各种GLP-1RA类药物有效性指标的Meta分析结果

Table 3. Meta-analysis results of comparison about the effectiveness among different types of GLP-1RAs

结局指标	纳入研究数	异质性检验结果		效应模型	Meta分析结果	
		P	I^2（%）		WMD（95%CI）	P
HbA1c（%）						
聚乙二醇洛塞那肽	2	0.120	49.2	固定	−1.13（−1.22，−1.04）	<0.001
度拉糖肽	14	<0.050	95.3	随机	−1.26（−1.38，−1.14）	<0.001
艾塞那肽	17	<0.050	91.3	随机	−1.18（−1.41，−0.94）	<0.001
艾塞那肽微球	7	<0.050	89.8	随机	−1.42（−1.58，−1.26）	<0.001
利拉鲁肽	22	<0.050	98.5	随机	−0.95（−1.31，−0.59）	<0.001
司美格鲁肽	9	<0.050	91.5	随机	−1.61（−1.74，−1.48）	<0.001
FPG（mmol·L^{-1}）						
聚乙二醇洛塞那肽	1	<0.050	73.7	随机	−1.14（−1.52，−0.75）	<0.001
度拉糖肽	7	<0.050	97.2	随机	−1.65（−2.04，−1.25）	<0.001
艾塞那肽	15	<0.050	87.0	随机	−1.24（−1.52，−0.95）	<0.001
艾塞那肽微球	7	<0.050	95.0	随机	−1.97（−2.44，−1.50）	<0.001
利拉鲁肽	18	<0.050	98.7	随机	−1.11（−1.67，−0.56）	<0.001
司美格鲁肽	7	<0.050	88.1	随机	−2.26（−2.47，−2.06）	<0.001
体重（kg）						
聚乙二醇洛塞那肽	2	0.860	0.0	随机	−0.49（−0.79，−0.18）	0.002
度拉糖肽	11	<0.050	93.4	随机	−1.35（−1.76，−0.93）	<0.001
艾塞那肽	16	<0.050	71.3	随机	−2.44（−2.84，−2.04）	<0.001
艾塞那肽微球	7	<0.050	86.5	随机	−2.06（−2.51，−1.61）	<0.001
利拉鲁肽	18	<0.050	98.5	随机	−2.21（−3.26，−1.15）	<0.001
司美格鲁肽	9	<0.050	96.9	随机	−4.33（−5.10，−3.56）	<0.001

2.3.5 安全性

共38项研究[23-24,26,29,33-40,42,44,46-47,49-50,53,55,58-59,61-64,66,71-72,74-75,77,80-84,89]报告了总体不良反应发生率、55项研究[19,22-26,28-31,33-39,41-50,54,56,58-66,69-78,80-82,84-85,88-89]报告了低血糖发生率。。Meta分析结果显示，GLP-1RA组患者的总体不良反应发生率高于胰岛素组[RR=1.12，95%CI（1.03，1.21），P=0.006]和口服降糖药组[RR=1.10，95%CI（1.05，1.15），P<0.001]，大多为胃肠道反应，主要包括恶心、呕吐、腹泻、消化不良；GLP-1RA组患者的低血糖发生率低于胰岛素组[RR=0.58，95%CI（0.48，0.71），P<0.001]，而与口服降糖药组[RR=0.83，95%CI（0.58，1.19），P=0.310]差异无统计学意义，见表4。按口服降糖药种类进行亚组分析，结果显示，GLP-1RA与SU相比低血糖发生风险显著降低[RR=0.30，95%CI（0.19，0.45），P<0.001]，与SGLT-2i[RR=1.00，95%CI（0.45，2.22），P=0.991]、DPP-4i[RR=0.90，95%CI（0.68，1.18），P=0.790]、TZD[RR=1.45，95%CI（0.82，2.55），P=0.203]相比低血糖发生率差异无统计学意义，见表4。

表4 GLP-1RA与其他降糖药低血糖和总体不良反应发生率相比的Meta分析结果

Table 4. Meta-analysis results of comparison about the incidence of hypoglycemia and general adverse reactions rate between GLP-1RAs and other hypoglycemic drugs

结局指标	纳入研究数	异质性检验结果		效应模型	Meta分析结果	
		P	I^2（%）		RR（95%CI）	P
总体不良反应发生率						
GLP-1RA vs. 胰岛素	11	<0.050	83.0	随机	1.12（1.03，1.21）	0.006

续表4

结局指标	纳入研究数	异质性检验结果		效应模型	Meta分析结果	
		P	I^2（%）		RR（95%CI）	*P*
GLP-1RA vs. 口服降糖药	9	<0.050	59.5	随机	1.10（1.05，1.15）	<0.001
GLP-1RA vs. 胰岛素或口服降糖药	20	<0.050	69.5	随机	1.11（1.07，1.15）	<0.001
低血糖反应发生率						
GLP-1RA vs. 胰岛素	17	<0.050	74.7	随机	0.58（0.48，0.71）	<0.001
GLP-1RA vs. 口服降糖药	18	<0.050	63.7	随机	0.83（0.58，1.19）	0.310
GLP-1RA vs. 胰岛素或口服降糖药	34	<0.050	77.2	随机	0.87（0.72，1.04）	0.136
GLP-1RA vs. SU	2	0.537	0.0	固定	0.29（0.19，0.45）	<0.001
GLP-1RA vs. DPP-4i	7	<0.050	59.9	随机	0.90（0.68，1.18）	0.790
GLP-1RA vs. TZD	5	0.303	17.6	固定	1.44（0.82，2.55）	0.203
GLP-1RA vs. 二甲双胍	2	0.716	0.0	固定	0.97（0.72，1.30）	0.834
GLP-1RA vs. SGLT-2i	2	0.687	0.0	固定	1.00（0.46，2.22）	0.991

2.4 敏感性分析和发表偏倚的评价

各研究间存在异质性，分别按GLP-1RA类药物品种、GLP-1RA制剂类型、对照组药物类别、超重或肥胖、年龄、性别、纳入人群人种或国家以及口服降糖药种类进行亚组分析，发现各研究结果间的统计学异质性可通过亚组分析改善，但无法完全消除。敏感性分析发现，在对GLP-1RA有效性和安全性指标的Meta分析中，去除任一研究后合并效应量未发生明显变化，故认为该Meta分析虽然存在较大异质性，但结果较稳健。所有统计分析中，漏斗图均未见明显不对称，提示存在发表偏倚的可能性较低。

2.5 GRADE证据质量

6个结局指标的GRADE系统证据级别及升、降级原因见表5，经判定除低血糖发生率的证据级别为中等质量外，其余5项结局指标的证据级别均为低质量。

表5 结局指标的GRADE证据评价结果

Table 5. Summary of evidence quality for outcomes based on GRADE system

结局指标	纳入研究数量	研究设计	研究局限性	不一致性	间接性	精确性	有无升级条件	证据质量	结局的重要性
HbA1c（%）	71	RCT	降1级[a]	降1级[b]	不降级	不降级	无	低	关键结局
FPG（mmol·L^{-1}）	55	RCT	降1级[a]	降1级[b]	不降级	不降级	无	低	关键结局
体重（kg）	63	RCT	降1级[a]	降1级[b]	不降级	不降级	无	低	关键结局
优质达标率（%）	11	RCT	降1级[a]	降1级[b]	不降级	不降级	无	低	关键结局
总体不良反应发生率（%）	38	RCT	降1级[a]	降1级[b]	不降级	不降级	无	低	关键结局
低血糖发生率（%）	54	RCT	降1级[a]	不降级	不降级	不降级	无	中等	关键结局

注：[a]部分研究隐藏和盲法缺失；[b]研究间异质性无法通过常规亚组分析消除（I^2<50%被认为研究间异质性可被接受）。

3 讨论

本研究采用Meta分析方法，全面评估了GLP-1RA（包括度拉糖肽、利拉鲁肽、艾塞那肽、艾塞那肽微球、聚乙二醇洛塞那肽和司美格鲁肽）在T2DM合并超重或肥胖患者中，其降糖、减重的效果及其安全性与其他降糖药综合比较的结果，完善了先前研究对于GLP-1RA与其他降糖药综合比较方面的结果。

在有效性方面，相比于胰岛素、口服降糖药，GLP-1RA在降低HbA1c、减重以及优质达标率等3项指标中优势显著。本研究结果显示，GLP-

1RA 对 FPG 的改善效果较口服降糖药、胰岛素并不具优势，与此前的一项研究结果一致[95]；但按干预时间进行亚组分析的结果显示，虽然在治疗早期 GLP-1RA 对 FPG 的改善效果确无优势，然而随着治疗时间延长，其对 FPG 的改善效果最终优于胰岛素和口服降糖药。可能原因是 GLP-1RA 的降糖作用呈血糖依赖性，导致 FPG 的改善效果在短期优势不明显；然而随着药物的持续使用，GLP-1RA 的减重、控制食欲、促进 β 细胞增殖、改善胰岛素抵抗等其他效应逐渐开始呈现[96-98]，这些因素的改善同样有助于控制血糖，因此，认为在用药初期，GLP-1RA 对血糖的改善作用依赖于其直接降糖效果，即血糖依赖性地刺激胰岛素释放从而发挥降糖作用；而后期对于血糖改善则是直接和间接降糖效应共同作用的结果，当 GLP-1RA 使用时间足够长，其降糖效果将优于胰岛素和口服降糖药。同样，Caruso 等[99] 研究也指出，GLP-1RA 的心血管获益与其治疗时间相关，即随着治疗时间延长，主要心血管不良事件发生率呈下降趋势，而心脑血管合并症是 T2DM 致死致残的主要原因[100]；此外，除对心脑血管的保护作用，GLP-1RA 亦可通过多项机制改善心肌能量代谢，利于防治或延缓糖尿病心肌病发生发展[101]。因此以上证据提示，GLP-1RA 的使用宜长期坚持。

肥胖使机体处于一种慢性炎症状态，增加了心血管疾病、高脂血症、T2DM 和多囊卵巢综合征等疾病的风险，研究[102] 表明减重对于超重或肥胖的 T2DM 患者的血糖、血脂、血压、动脉硬化均有不同程度的改善。GLP-1RA 以葡萄糖依赖的方式刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素，减少胰岛 α 细胞产生胰高血糖素，从而降低空腹和餐后血浆葡萄糖。此外，GLP-1RA 可通过激活下丘脑内的饱食中枢以抑制食欲，同时可减缓胃排空，以上机制共同诱导减重[103]。本研究结果显示，与安慰剂、胰岛素或口服降糖药相比，GLP-1RA 表现出更显著的减重效果。按 GLP-1RA 种类进行亚组分析的结果显示，在 6 种 GLP-1RA 类药物中，司美格鲁肽表现出更明显的减重效果。因此，在治疗合并超重或肥胖的 T2DM 患者时，司美格鲁肽可能是更有效的药物。

安全性方面，虽 GLP-1RA 总体不良反应发生率更高，但绝大部分均为胃肠道反应。研究[104] 显示 GLP-1RA 的不良反应多为剂量依赖性，大多数患者可耐受，且随治疗时间延长逐渐缓解。本研究在对 GLP-1RA 的剂量进行亚组分析时也发现同样的规律，即使用相对大剂量 GLP-1RA 时不良反应发生率更高。然而由于所纳入的研究中仅报道了在整个随访过程中不良反应的总体发生情况，未按照随访时间对不良反应进行分段记录，因此本研究在分析时无法按照治疗时间对不良反应进行亚组分析。尤为重要的是，相比于胰岛素，GLP-1RA 在减少低血糖发生率方面具有明显优势，可减少约 42% 的低血糖发生率；与口服降糖药相比，GLP-1RA 也不额外增加低血糖的发生风险，按口服降糖药种类进行亚组分析的结果显示，GLP-1RA 与 SGLT-2i、DPP-4i、TZD 的低血糖发生风险相当，而较 SU 可显著降低低血糖风险；因此对于使用胰岛素、传统磺脲类药物治疗下反复发作低血糖的超重或肥胖患者，可优先考虑 GLP-1RA。

本研究仍存在以下局限性：①本研究在确定检索年限时，主要基于 GLP-1RA 类药物在中国市场的可用性，然而，这一决策可能限制了对更广泛时期内全球研究成果的纳入。②纳入的研究中近一半（33 项）的研究没有使用盲法，使文献整体质量下降，可导致潜在的偏倚。③总体上，研究结果间的统计学异质性较高，且部分异质性无法通过使用常规亚组分析消除。可能的原因包括纳入的各项研究间背景用药、基线情况无法保证严格一致；部分研究未配合饮食和运动的标准化控制，上述都为异质性来源，但难以避免。然而，由于各项研究的主要干预方式一致，药物剂量均为说明书推荐的标准剂量，纳入研究结局指标一致性较好，且敏感性分析结果显示其 Meta 分析结果稳定，故本研究结论仍有较好的临床意义。

综上所述，GLP-1RA 相对于安慰剂、胰岛素或口服降糖药具有多方位的临床应用价值，尤其在长期使用后，其效用优势更为突出；基于本研究的结果，对于合并超重或肥胖 T2DM 患者，针对其血糖控制不佳、并有高心血管风险等特点，建议应早期起始、长期坚持使用 GLP-1RA 制剂，其中司美格鲁肽为较优选择，具有较好的临床获益。

参考文献

1 Kumar V, Encinosa W. Explaining the obesity paradox in healthcare utilization among people with type 2 diabetes[J].

Diabetol Int, 2022, 13(1): 232-243. DOI: 10.1007/s13340-021-00530-5.

2 Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies[J]. Lancet, 2010, 375(9733): 2215-2222. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.

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）（上）[J]. 中国实用内科杂志 , 2021, 41(8): 668-695. [Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition) (Part 1)[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2021, 41(8): 668-695.] DOI: 10.19538/j.nk2021080106.

4 Mullard A. New hope for anti-obesity drugs[J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(8): 575. DOI: 10.1038/d41573-021-00109-4.

5 Perna S, Guido D, Bologna C, et al. Liraglutide and obesity in elderly: efficacy in fat loss and safety in order to prevent sarcopenia. A perspective case series study[J]. Aging Clin Exp Res, 2016, 28(6): 1251-1257. DOI: 10.1007/s40520-015-0525-y.

6 Leiter LA, Nauck MA. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists across the spectrum of type 2 diabetes mellitus[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2017, 125(7): 419-435. DOI: 10.1055/s-0043-103969.

7 郑鑫 , 朱育刚 , 王德峰 . GLP-1 受体激动剂对超重及肥胖 2 型糖尿病患者胰岛细胞功能影响的系统评价 [J]. 临床荟萃 , 2019, 34(12): 1102-1107. [Zheng X, Zhu YG, Wang DF, et al. Systematic evaluation of the effects of glucagon like peptide 1 receptor agonists on islet cell function in overweight and obese patients with type 2 diabetes[J]. Clinical Focus, 2019, 34(12): 1102-1107.] DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2019.12.010.

8 熊燕 . GLP-1 类似物治疗肥胖 2 型糖尿病患者疗效和安全性的 Meta 分析 [D]. 南京 : 南京中医药大学 , 2015.

9 Dai D, Mao Y, Jin H, et al. Efficacy and hypoglycemic risk of sitagliptin in obese/overweight patients with type 2 diabetes compared with GLP-1 receptor agonists: a meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(36): e17081. DOI: 10.1097/MD.0000000000017081.

10 Monami M, Dicembrini I, Marchionni N, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis[J]. Exp Diabetes Res, 2012, 2012: 672658. DOI: 10.1155/2012/672658.

11 Sun F, Chai S, Li L, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis[J]. J Diabetes Res, 2015, 2015: 157201. DOI: 10.1155/2015/157201.

12 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0126769.

13 Guo M, Gu J, Teng F, et al. The efficacy and safety of combinations of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes or obese adults: a systematic review and meta-analysis[J]. Endocrine, 2020, 67(2): 294-304. DOI: 10.1007/s12020-019-02175-6.

14 Zhang F, Tang L, Zhang Y, et al. Glucagon-like peptide-1 mimetics, optimal for Asian type 2 diabetes patients with and without overweight/obesity: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 15997. DOI: 10.1038/s41598-017-16018-9.

15 Long Y, Zhang Y. Liraglutide combined with metformin treatment for obese people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. Ir J Med Sci, 2023, 192(6): 2809-2814. DOI: 10.1007/s11845-023-03337-2.

16 纪立农 . 胰高血糖素样肽 1 受体激动剂周制剂中国证据与专家指导建议 [J]. 中国糖尿病杂志 , 2022, 30(6): 405-411. [Ji LN. Chinese evidence and expert guidance recommendations for Glucagon 1 receptor agonist week preparations[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2022, 30(6): 405-411.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2022.06.002.

17 纪立农 , 邹大进 , 洪天配 , 等 . GLP-1 受体激动剂临床应用专家指导意见 [J]. 中国糖尿病杂志 , 2018, 26(5): 353-361. [Ji LN, Zou DJ, Hong TP, et al. GLP-1 receptor agonists for clinical use under expert guidance[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2018, 26(5): 353-361.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2018.05.001.

18 Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2019, 366: l4898. DOI: 10.1136/bmj.l4898.

19 Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of

exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea[J]. Diabetes Care, 2005, 28(5): 1083-1091. DOI: 10.2337/diacare.28.5.1083.

20 Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, et al. Exenatide versus glibenclamide in patients with diabetes[J]. Diabetes Technol Ther, 2010, 12(3): 233-240. DOI: 10.1089/dia.2009.0141.

21 Wu JD, Xu XH, Zhu J, et al. Effect of exenatide on inflammatory and oxidative stress markers in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Technol Ther, 2011, 13(2): 143-148. DOI: 10.1089/dia.2010.0048.

22 Derosa G, Putignano P, Bossi AC, et al. Exenatide or glimepiride added to metformin on metabolic control and on insulin resistance in type 2 diabetic patients[J]. Eur J Pharmacol, 2011, 666(1-3): 251-256. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.05.051.

23 Grunberger G, Chang A, Garcia Soria G, et al. Monotherapy with the once-weekly GLP-1 analogue dulaglutide for 12 weeks in patients with type 2 diabetes: dose-dependent effects on glycaemic control in a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Diabet Med, 2012, 29(10): 1260-1267. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2012.03745.x.

24 Li CJ, Li J, Zhang QM, et al. Efficacy and safety comparison between liraglutide as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase in Chinese subjects with poorly controlled type 2 diabetes and abdominal obesity[J]. Cardiovasc Diabetol, 2012, 11: 142. DOI: 10.1186/1475-2840-11-142.

25 Derosa G, Franzetti IG, Querci F, et al. Variation in inflammatory markers and glycemic parameters after 12 months of exenatide plus metformin treatment compared with metformin alone: a randomized placebo-controlled trial[J]. Pharmacotherapy, 2013, 33(8): 817-826. DOI: 10.1002/phar.1301.

26 Li CJ, Yu Q, Yu P, et al. Efficacy and safety comparison of add-on therapy with liraglutide, saxagliptin and vildagliptin, all in combination with current conventional oral hypoglycemic agents therapy in poorly controlled Chinese type 2 diabetes[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2014, 122(8): 469-476. DOI: 10.1055/s-0034-1374586.

27 Gurkan E, Tarkun I, Sahin T, et al. Evaluation of exenatide versus insulin glargine for the impact on endothelial functions and cardiovascular risk markers[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 106(3): 567-575. DOI: 10.1016/j.diabres.2014.09.046.

28 Frias JP, Wynne AG, Matyjaszek-Matuszek B, et al. Efficacy and safety of an expanded dulaglutide dose range: a phase 2, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes using metformin[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(9): 2048-2057. DOI: 10.1111/dom.13764.

29 Zhang LY, Qu XN, Sun ZY, et al. Effect of liraglutide therapy on serum fetuin A in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2020, 44(5): 674-680. DOI: 10.1016/j.clinre.2020.01.007.

30 Zhang J, Xian TZ, Wu MX, et al. Comparison of the effects of twice-daily exenatide and insulin on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes mellitus patients: a 52-week randomized, open-label, controlled trial[J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19(1): 48. DOI: 10.1186/s12933-020-01014-7.

31 Guo W, Tian W, Lin L, et al. Liraglutide or insulin glargine treatments improves hepatic fat in obese patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease in twenty-six weeks: a randomized placebo-controlled trial[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2020, 170: 108487. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108487.

32 Kang C, Qiao Q, Tong Q, et al. Effects of exenatide on urinary albumin in overweight/obese patients with T2DM: a randomized clinical trial[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 20062. DOI: 10.1038/s41598-021-99527-y.

33 Wysham C, Blevins T, Arakaki R, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1)[J]. Diabetes Care, 2014, 37(8): 2159-2167. DOI: 10.2337/dc13-2760.

34 Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2)[J]. Diabetes Care, 2015, 38(12): 2241-2249. DOI: 10.2337/dc14-1625.

35 Umpierrez G, Tofé Povedano S, Pérez Manghi F, et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3)[J]. Diabetes Care, 2014, 37(8): 2168-

2176. DOI: 10.2337/dc13-2759.

36 Blonde L, Jendle J, Gross J, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study[J]. Lancet, 2015, 385(9982): 2057-2066. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60936-9.

37 Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, et al. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5)[J]. Diabetes Care, 2014, 37(8): 2149-2158. DOI: 10.2337/dc13-2761.

38 Pozzilli P, Norwood P, Jódar E, et al. Placebo-controlled, randomized trial of the addition of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes (AWARD-9)[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(7): 1024-1031. DOI: 10.1111/dom.12937.

39 Ludvik B, Frías JP, Tinahones FJ, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6(5): 370-381. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30023-8.

40 Wang W, Nevárez L, Filippova E, et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in mainly Asian patients with type 2 diabetes mellitus on metformin and/or a sulphonylurea: a 52-week open-label, randomized phase III trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(2): 234-243. DOI: 10.1111/dom.13506.

41 Xu W, Bi Y, Sun Z, et al. Comparison of the effects on glycaemic control and β-cell function in newly diagnosed type 2 diabetes patients of treatment with exenatide, insulin or pioglitazone: a multicentre randomized parallel-group trial (the CONFIDENCE study)[J]. J Intern Med, 2015, 277(1): 137-150. DOI: 10.1111/joim.12293.

42 Liutkus J, Rosas Guzman J, Norwood P, et al. A placebo-controlled trial of exenatide twice-daily added to thiazolidinediones alone or in combination with metformin[J]. Diabetes Obes Metab, 2010, 12(12): 1058-1065. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01251.x.

43 Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial[J]. Lancet, 2010, 376(9739): 431-439. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60590-9.

44 Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial[J]. Lancet, 2010, 375(9733): 2234-2243. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60406-0.

45 Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study[J]. Diabetes Care, 2012, 35(2): 252-258. DOI: 10.2337/dc11-1107.

46 Guja C, Frías JP, Somogyi A, et al. Effect of exenatide QW or placebo, both added to titrated insulin glargine, in uncontrolled type 2 diabetes: the DURATION-7 randomized study[J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(7): 1602-1614. DOI: 10.1111/dom.13266.

47 Gadde KM, Vetter ML, Iqbal N, et al. Efficacy and safety of autoinjected exenatide once-weekly suspension versus sitagliptin or placebo with metformin in patients with type 2 diabetes: the DURATION-NEO-2 randomized clinical study[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(7): 979-988. DOI: 10.1111/dom.12908.

48 Frías JP, Guja C, Hardy E, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016, 4(12): 1004-1016. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30267-4.

49 D'Alessio D, Häring HU, Charbonnel B, et al. Comparison of insulin glargine and liraglutide added to oral agents in patients with poorly controlled type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17(2): 170-178. DOI: 10.1111/dom.12406.

50 Davies MJ, Donnelly R, Barnett AH, et al. Exenatide compared with long-acting insulin to achieve glycaemic control with minimal weight gain in patients with type 2 diabetes: results of the helping evaluate exenatide in

patients with diabetes compared with long-acting insulin (HEELA) study[J]. Diabetes Obes Metab, 2009, 11(12): 1153-1162. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2009.01154.x.

51 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): 84-90. DOI: 10.2337/dc08-1355.

52 Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial[J]. Lancet, 2009, 373(9662): 473-481. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61246-5.

53 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): 1224-1230. DOI: 10.2337/dc08-2124.

54 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]. Diabetologia, 2009, 52(10): 2046-2055. DOI: 10.1007/s00125-009-1472-y.

55 Tang A, Rabasa-Lhoret R, Castel H, et al. Effects of insulin glargine and liraglutide therapy on liver fat as measured by magnetic resonance in patients with type 2 diabetes: a randomized trial[J]. Diabetes Care, 2015, 38(7): 1339-1346. DOI: 10.2337/dc15-1091.

56 Unger J, Allison DC, Kaltoft M, et al. LIRA-PRIME investigators. Maintenance of glycaemic control with liraglutide versus oral antidiabetic drugs as add-on therapies in patients with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone: a randomized clinical trial in primary care (LIRA-PRIME)[J]. Diabetes Obes Metab, 2022, 24(2): 204-211. DOI: 10.1111/dom.14566.

57 Lind M, Hirsch IB, Tuomilehto J, et al. Liraglutide in people treated for type 2 diabetes with multiple daily insulin injections: randomised clinical trial (MDI Liraglutide trial)[J]. BMJ, 2015, 351: h5364. DOI: 10.1136/bmj.h5364.

58 Davies M, Færch L, Jeppesen OK, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0.

59 Sorli C, 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. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30013-X.

60 Ahrén B, 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. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30092-X.

61 Rodbard HW, 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.DOI: 10.1210/jc.2018-00070.

62 Aroda VR, 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. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30085-2.

63 Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(11): 834-844. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30311-0.

64 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. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30066-X.

65 DeFronzo RA, Triplitt C, Qu Y, et al. Effects of exenatide plus rosiglitazone on beta-cell function and insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes on metformin[J]. Diabetes Care, 2010, 33(5): 951-957. DOI: 10.2337/dc09-1521.

66 Moretto TJ, Milton DR, Ridge TD, et al. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naive patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study[J]. Clinical therapeutics, 2008, 30(8): 1448-1460. DOI: 10.1016/j.clinthera.2008.08.006.

67 Pratley R, Nauck M, Bailey T, et al. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial[J]. Int J Clin Pract, 2011, 65(4): 397-407. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02656.x.

68 Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, et al. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial[J]. Ann Intern Med, 2011, 154(2): 103-112. DOI: 10.7326/0003-4819-154-2-201101180-00300.

69 Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2014, 37(10): 2763-2273. DOI: 10.2337/dc14-0876.

70 Davies M, Heller S, Sreenan S, et al. Once-weekly exenatide versus once- or twice-daily insulin detemir: randomized, open-label, clinical trial of efficacy and safety in patients with type 2 diabetes treated with metformin alone or in combination with sulfonylureas[J]. Diabetes Care, 2013, 36(5): 1368-1376. DOI: 10.2337/dc12-1333.

71 Charbonnel B, Steinberg H, Eymard E, et al. Efficacy and safety over 26 weeks of an oral treatment strategy including sitagliptin compared with an injectable treatment strategy with liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: a randomised clinical trial[J]. Diabetologia, 2013, 56(7): 1503-1511. DOI: 10.1007/s00125-013-2905-1.

72 Vanderheiden A, Harrison L, Warshauer J, et al. Effect of adding liraglutide vs placebo to a high-dose Insulin regimen in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial[J]. JAMA Intern Med, 2016, 176(7): 939-947. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.1540.

73 Araki E, Inagaki N, Tanizawa Y, et al.Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide in combination with sulphonylurea and/or biguanide compared with once-daily insulin glargine in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, open-label, phase III, non-inferiority study[J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17(10): 994-1002. DOI: 10.1111/dom.12540.

74 Miyagawa J, Odawara M, Takamura T, et al. Once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide is non-inferior to once-daily liraglutide and superior to placebo in Japanese patients with type 2 diabetes: a 26-week randomized phase III study[J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17(10): 974-983. DOI: 10.1111/dom.12534.

75 Chen YH, Huang CN, Cho YM, et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy compared with glimepiride in East-Asian patients with type 2 diabetes in a multicentre, double-blind, randomized, parallel-arm, active comparator, phase III trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(9): 2121-2130. DOI: 10.1111/dom.13340.

76 Pasquel FJ, Urrutia MA, Cardona S, et al.Liraglutide hospital discharge trial: a randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of liraglutide versus insulin glargine for the management of patients with type 2 diabetes after hospital discharge[J]. Diabetes Obes Metab, 2021, 23(6): 1351-1360. DOI: 10.1111/dom.14347.

77 Kaku K, Yamada Y, Watada H, et al. Safety and efficacy of once-weekly semaglutide vs additional oral antidiabetic drugs in Japanese people with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(5): 1202-1212. DOI: 10.1111/dom.13218.

78 Seino Y, Terauchi Y, Osonoi T, 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. DOI: 10.1111/dom.13082.

79 Ali AM, Martinez R, Al-Jobori H, et al. Combination therapy with canagliflozin plus liraglutide exerts additive effect on weight loss, but not on HbA1c, in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2020, 43(6): 1234-1241. DOI: 10.2337/dc18-2460.

80 Wang L, Liu X, Yang W, et al. Comparison of blood

glucose variability between exenatide and biphasic insulin aspart 30 in Chinese participants with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicenter, open-label, randomized trial[J]. Diabetes Ther, 2020, 11(10): 2313-2328. DOI: 10.1007/s13300-020-00904-z.

81 Shuai Y, Yang G, Zhang Q, et al. Efficacy and safety of polyethylene glycol loxenatide monotherapy in type 2 diabetes patients: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3a clinical trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2021, 23(1): 116-124. DOI: 10.1111/dom.14198.

82 Gao F, Lv X, Mo Z, et al. Efficacy and safety of polyethylene glycol loxenatide as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2020, 22(12): 2375-2383. DOI: 10.1111/dom.14163.

83 Matikainen N, Söderlund S, Björnson E, et al. Liraglutide treatment improves postprandial lipid metabolism and cardiometabolic risk factors in humans with adequately controlled type 2 diabetes: a single-centre randomized controlled study[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(1): 84-94. DOI: 10.1111/dom.13487.

84 Wang X, Zhang H, Zhang Q, et al. Exenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and diabetic kidney disease[J]. Am J Nephrol, 2020, 51(10): 806-814. DOI: 10.1159/000510255.

85 Ishii H, Onishi Y, Oura T, et al. Once-weekly dulaglutide with insulin therapy for type 2 diabetes: efficacy and safety results from a phase 4, randomized, placebo-controlled study[J]. Diabetes Ther, 2020, 11(1): 133-145. DOI: 10.1007/s13300-019-00726-8.

86 Feng W, Gao C, Bi Y, et al. Randomized trial comparing the effects of gliclazide, liraglutide, and metformin on diabetes with non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Diabetes, 2017, 9(8): 800-809. DOI: 10.1111/1753-0407.12555.

87 Cheng H, Zhang Z, Zhang B, et al. Enhancement of impaired olfactory neural activation and cognitive capacity by liraglutide, but not dapagliflozin or acarbose, in patients with type 2 diabetes: a 16-week randomized parallel comparative study[J]. Diabetes Care, 2022, 45(5): 1201-1210. DOI: 10.2337/dc21-2064.

88 Mensberg P, Nyby S, Jørgensen PG, et al. Near-normalization of glycaemic control with glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment combined with exercise in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(2): 172-180. DOI: 10.1111/dom.12797.

89 Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial[J]. JAMA, 2015, 314(7): 687-699. DOI: 10.1001/jama.2015.9676.

90 Ryd é n L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)[J]. Eur Heart J, 2007, 28(1): 88-136. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl260.

91 American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2004, 27(1):S5-S10. DOI: 10.2337/diacare.27.2007.s5.

92 Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. Diabet Med, 1998, 15(7): 539-553. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S.

93 American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019[J]. Diabetes Care, 2019, 42(Suppl 1): S13-S28. DOI: 10.2337/dc19-S002.

94 American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus Diabetes Care[J]. Diabetes Care, 2010, 33(1): S62-S69. DOI: 10.2337/dc10-S062.

95 赵帆 , 林昕 , 何訸 , 等 . GLP-1 类似物治疗 2 型糖尿病的 Meta 分析 [J]. 重庆医学 , 2019, 48(18): 3159-3166. [Zhao F, Lin X, He H, et al. Glucagon-1 analogues in patients with type 2 diabetes mellitus: a Meta-analysis[J]. Chongqing Medicine, 2019, 48(18): 3159-3166.] DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2019.18.024.

96 Kadouh H, Chedid V, Halawi H, et al. GLP-1 analog modulates appetite, taste preference, gut hormones, and regional body fat stores in adults with obesity[J]. J

Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(5): 1552–1563. DOI: 10.1210/clinem/dgz140.

97 Grill HJ. A role for GLP–1 in treating hyperphagia and obesity[J]. Endocrinology, 2020, 161(8): bqaa093. DOI: 10.1210/endocr/bqaa093.

98 American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes–2018[J]. Diabetes Care, 2018, 41(1): S73–S85. DOI: 10.2337/dc18–S008.

99 Caruso I, Cignarelli A, Laviola L, et al. GLP–1 receptor agonists for cardiovascular protection: a matter of time[J]. Diabetes Care, 2022, 45(2): e30–e31.DOI: 10.2337/dc21–1839.

100 魏成, 王梦龙, 徐瑶, 等. 1990~2019 年中国人群 2 型糖尿病疾病负担及其危险因素分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2023, 15(6): 657–661, 666. [Wei C, Wang ML, Xu Y, et al. Burden of disease and risk factors of type 2 diabetes mellitus in Chinese population from 1990 to 2019[J]. Chinese Journal of Evidence–Bases Cardiovascular Medicine, 2023, 15(6): 657–661, 666.] DOI: 10.3969/j.issn.1674–4055.2023.06.04.

101 岳生辉, 郗光霞. 胰高血糖素样肽 1 受体激动剂改善糖尿病心肌糖脂代谢的分子机制 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2023, 15(6): 758–760. [Yue SH, Xi GX. Molecular mechanisms of Glucagon 1 receptor agonists in improving glucose and lipid metabolism in diabetic myocardium[J]. Chinese Journal of Evidence–Bases Cardiovascular Medicine, 2023, 15(6): 758–760.] DOI: 10.3969/j.issn.1674–4055.2023.06.28.

102 De Lorenzo A, Gratteri S, Gualtieri P, et al. Why primary obesity is a disease?[J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 169. DOI: 10.1186/s12967–019–1919–y.

103 Nauck MA, Quast DR, Wefers J, et al. GLP–1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes–state–of–the–art[J]. Mol Metab, 2021, 46: 101102. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101102.

104 Filippatos TD, Panagiotopoulou TV, Elisaf MS, et al. Adverse effects of GLP–1 receptor agonists[J]. Rev Diabet Stud, 2014, 11(3–4): 202–230. DOI: 10.1900/RDS.2014.11.202.

收稿日期：2023 年 06 月 07 日 修回日期：2024 年 03 月 14 日
本文编辑：杨 燕 周璐敏