

司美格鲁肽和度拉糖肽治疗2型糖尿病的疗效与安全性比较：基于倾向性评分匹配的回溯性队列研究



贺兰芝¹, 周鹏翔^{2, 3}, 黄淑琳¹, 林春燕¹, 罗海坤¹, 戚健英¹, 张宏亮⁴, 陈晓宇⁵, 周甘平¹

1. 广西壮族自治区江滨医院药学部 (南宁 530021)
2. 北京大学第三医院药学部 (北京 100191)
3. 北京大学医学部药物评价中心 (北京 100191)
4. 广西医科大学第一附属医院药学部 (南宁 530021)
5. 广西壮族自治区人民医院药学部 (南宁 530021)

【摘要】目的 探究司美格鲁肽对比度拉糖肽治疗 2 型糖尿病的疗效和安全性。**方法** 采用多中心、回溯性队列研究设计, 选择 2021 年 4 月—2023 年 7 月在 3 家医院就诊的 2 型糖尿病患者为研究对象。根据用药情况分为司美格鲁肽组 (以下简称“SEMA 组”)、度拉糖肽组 (以下简称“DULA 组”), 并根据基线性别、年龄、身体质量指数、血糖水平、糖尿病病程及并发症等, 采用倾向性评分匹配法对 2 组患者进行 1:1 匹配。观察治疗后 3、6、9、12 个月的空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白 (HbA1c)、血肌酐、尿素氮、估算肾小球滤过率 (eGFR)、尿白蛋白/肌酐比值 (UACR) 及不良反应的发生情况。**结果** 倾向性评分匹配后, SEMA 组和 DULA 组各纳入 98 例患者, 2 组患者的基线特征差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 组各随访时点的空腹血糖、餐后 2 h 血糖、HbA1c 均较基线明显降低 ($P \leq 0.05$)。2 组各随访时点空腹血糖、餐后 2 h 血糖、HbA1c 变化 (各随访时点与基线差值) 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 第 6 个月时, SEMA 组 HbA1c $< 7\%$ 的比例高于 DULA 组 ($P < 0.05$)。相较于基线, SEMA 组第 6 个月时血肌酐和尿素氮下降, 第 3、6 个月时 eGFR 升高、UACR 降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); DULA 组第 3、6 个月时血肌酐升高、eGFR 下降, 第 9 个月时尿素氮下降, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。第 3、6 个月时, SEMA 组血肌酐较基线的降幅大于 DULA 组, SEMA 组 eGFR 较基线的升幅大于 DULA 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 第 6 个月时, SEMA 组 UACR 较基线的降幅大于 DULA 组, SEMA 组肾功能不全比例低于 DULA 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 司美格鲁肽和度拉糖肽均可显著改善血糖控制效果, 总体降糖效果相似, 安全性相当, 而司美格鲁肽有潜在的肾功能保护作用。

【关键词】 2 型糖尿病; 司美格鲁肽; 度拉糖肽; 临床疗效; 安全性; 倾向性评分匹配; 广义估计方程

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202401055

基金项目: 2022—2023 年度广西壮族自治区卫生健康委药品临床综合评价课题 (YPPJ003); 广西壮族自治区卫生健康委自筹经费科研课题 (Z-A20220246)

通信作者: 周甘平, 主任药师, Email: zhoug0423@163.com

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

Comparison of the effectiveness and safety of semaglutide versus dulaglutide for treating type 2 diabetes: a retrospective cohort study utilizing propensity score matching

HE Lanzhi¹, ZHOU Pengxiang^{2,3}, HUANG Shulin¹, LIN Chunyan¹, LUO Haikun¹, QI Jianying¹, ZHANG Hongliang⁴, CHEN Xiaoyu⁵, ZHOU Ganping¹

1. Department of Pharmacy, Jiangbin Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

2. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

3. Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China

4. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

5. The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

Corresponding author: ZHOU Ganping, Email: zhougp0423@163.com

【Abstract】 **Objective** To compare the effectiveness and safety of semaglutide with dulaglutide in patients diagnosed with type 2 diabetes. **Methods** A multicenter retrospective cohort study was conducted to include patients with type 2 diabetes who received semaglutide or dulaglutide treatment at three hospitals between April 2021 and July 2023 in the study. The patients were divided into the semaglutide group (SEMA group) and the dulaglutide group (DULA group) based on their treatment. Propensity score matching was used to pair the two groups in a 1 : 1 ratio, aligning them based on baseline characteristics such as gender, age, body mass index, blood glucose levels, duration of diabetes, and complications. Various parameters including fasting blood glucose, 2-hour postprandial blood glucose, glycosylated hemoglobin (HbA1c), serum creatinine, urea nitrogen levels, estimated glomerular filtration rate (eGFR), urinary albumin/creatinine ratio (UACR), and occurrences of adverse reactions were assessed at 3, 6, 9, and 12 months after the treatment. **Results** After propensity score matching, 98 patients were included in both the SEMA and DULA groups, showing no statistically significant differences in baseline characteristics between the groups ($P>0.05$). At each follow-up point, the fasting blood glucose, 2-hour postprandial blood glucose, and HbA1c levels of both groups showed a significant decrease compared to the baseline ($P\leq 0.05$). The inter-group comparison revealed no statistically significant differences in the changes in fasting blood glucose, 2-hour postprandial blood glucose, and HbA1c levels between the two groups ($P>0.05$). At the 6th month, the SEMA group exhibited a statistically significant higher rate of HbA1c<7% compared to the DULA group ($P<0.05$). In the SEMA group, serum creatinine and urea nitrogen decreased significantly at the 6th month compared to baseline, while eGFR showed an increase at the 3rd and 6th month, and UACR decreased, all with statistical significance ($P<0.05$). In the DULA group, there was a statistically significant increase in serum creatinine and decrease at the 3rd and 6th months in eGFR, respectively. Additionally, urea nitrogen levels decreased significantly at the 9th month, all differences were statistically significant ($P<0.05$). The inter-group comparison revealed that at the 3rd and 6th month, the SEMA group exhibited a greater reduction in serum creatinine levels compared to the DULA group. Additionally, the SEMA group demonstrated a more pronounced increase in eGFR levels than the DULA group, with statistical significance

($P < 0.05$). At the 6th month, the SEMA group exhibited a significantly greater decrease in UACR and a significantly lower incidence of renal insufficiency compared to the DULA group ($P < 0.05$). There were no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Semaglutide and dulaglutide can significantly improve blood glucose control, exhibit comparable effectiveness and safety in lowering blood glucose levels, and semaglutide has a potentially protective effect on renal function.

【Keywords】 Type 2 diabetes; Semaglutide; Dulaglutide; Effectiveness; Safety; Propensity score matching; Generalized estimation equation

2 型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM) 为常见的慢性疾病, 近年来其患病率持续上升, 我国已成为糖尿病患者人数最多的国家^[1-2]。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, 以葡萄糖浓度依赖性方式促进胰岛素分泌并抑制胰高血糖素分泌等多重机制发挥降糖作用, 并具有减轻体重、减少心血管死亡、保护肾脏等降糖外获益, 已受到多学科的关注及国内外指南的推荐^[3-5]。GLP-1RA 周制剂一周使用一次, 可明显提高患者使用便利性和依从性, 有利于维持血糖稳态, 可延缓糖尿病相关并发症的发生发展及节约医疗费用^[6-7]。

目前我国上市的 GLP-1RA 周制剂有司美格鲁肽、度拉糖肽、艾塞那肽微球和聚乙二醇洛塞那肽。由于艾塞那肽微球未在广西药品和医用耗材招采管理系统挂网, 聚乙二醇洛塞那肽数据缺失严重且相关数据经清洗后病例数非常有限, 因此未将两药纳入本研究。针对司美格鲁肽与度拉糖肽的疗效和安全性进行的多国、随机平行对照、开放标签临床试验结果显示, 小剂量 (0.5 mg) 和大剂量 (1.0 mg) 司美格鲁肽改善血糖控制的效果均优于相应剂量的度拉糖肽 (0.75、1.50 mg), 且两者具有相似的安全性特征^[8]。由于司美格鲁肽和度拉糖肽在我国上市时间较短, 其在我国 T2DM 患者中的头对头真实世界疗效比较研究尚未见文献报道。因此, 本研究拟利用区域多中心的真实世界数据, 比较司美格鲁肽和度拉糖肽的有效性与安全性, 以期临床用药决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性队列研究, 选取 2021 年 4 月—2023 年 7 月广西壮族自治区江滨医院、广

西壮族自治区人民医院和广西医科大学第一附属医院的 T2DM 患者为研究对象。根据用药情况分为司美格鲁肽组 (以下简称“SEMA 组”) 和度拉糖肽组 (以下简称“DULA 组”)。本研究项目牵头单位广西壮族自治区江滨医院伦理委员会批准 (批准件编号: YPPJ-2022-01), 其他参与单位认可牵头单位的伦理审核, 并豁免患者知情同意。

纳入标准: ①年龄 ≥ 18 岁, 性别不限; ②符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》^[9] 关于 T2DM 的诊断标准; ③接受司美格鲁肽或度拉糖肽治疗的患者。排除标准: ①合并严重心、肝、肾等重要脏器器质性病变者; ②临床资料不完整者, 如血糖等实验室指标缺失; ③伴有严重糖尿病并发症者, 如糖尿病酮症酸中毒、糖尿病昏迷等; ④伴有严重感染、严重贫血、恶性肿瘤、精神分裂症者; ⑤有急性胰腺炎病史者; ⑥有甲状腺髓样瘤个人或家族史者。

1.2 样本量计算

采用 2 组总体均数假设检验, 根据已发表的临床试验结果^[8], 假定 SEMA 组和 DULA 组第 12 个月糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c) 相较于基线变化的百分比均数分别为 1.5 和 1.1, 标准差为 0.9。选取 $\alpha = 0.05$ (双侧检验), 把握度 $= 1 - \beta = 0.8$, 两组样本量相等, 利用以下公式^[9]进行样本量估计。

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(t_\alpha + t_\beta) s}{\delta} \right]^2$$

其中 $t_\alpha = 1.96$, $t_\beta = 0.84$, s 为标准差, δ 为两均数的差值。

根据预先设定的参数, 采用 PASS 2021 软件计算后可知, 2 组均需要样本为 81 例。考虑到脱落率为 10%, 因此 2 组均纳入 90 例, 总共纳入 180 例患者。

1.3 治疗方案

SEMA组：司美格鲁肽[丹麦诺和诺德公司，规格： $1.34\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，1.5 mL（预填充注射笔），批号：202110AHN1、202206BBD等]起始剂量为0.25 mg，sc，每周1次，4周后调整至每次0.5 mg，后续根据患者耐受情况、药品说明书、临床指南^[3]及血糖水平调整剂量，最大剂量为每次1.0 mg。DULA组：度拉糖肽[Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG，规格： $1.5\text{ mg}:0.5\text{ mL}$ （预填充注射笔），批号：D443876、LYVE801C等]起始剂量为0.75 mg，sc，每周1次，后续根据患者耐受情况、药品说明书、临床指南^[3]及血糖水平调整剂量，最大剂量为每次1.5 mg。

1.4 观察指标

首次注射司美格鲁肽、度拉糖肽当日作为基线访视，收集患者基线资料，包括性别、年龄、糖尿病病程、体重、身体质量指数（body mass index, BMI）、血糖指标、肾功能指标、糖尿病微血管和大血管并发症及降糖药物种类等。收集2组患者治疗后3、6、9、12个月的数据：空腹血糖、餐后2 h血糖、HbA1c、 $\text{HbA1c} < 7\%$ 患者的比例、血肌酐、尿素氮、尿白蛋白/肌酐比值（urinary albumin-to-creatinine ratio, UACR），根据患者的性别、年龄及血肌酐计算估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate, eGFR），将 $\text{eGFR} < 60\text{ mL}\cdot(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)^{-1}$ 定义为肾功能不全^[10]，计算肾功能不全患者比例。基于检验结果、3家医疗机构上报的不良报告、门诊及住院病历，记录2组不良反应发生情况。

1.5 倾向性评分匹配

为最小化组间的选择性偏倚，尽可能消除存在的混杂因素，采用R语言MatchIt包进行1:1倾向性评分匹配（propensity score matching, PSM）来控制混杂因素后进行分析，并通过二元logistic模型计算倾向性评分（propensity score, PS），依据 $0.1 \times \text{SD}(\log(\text{ps}))$ 设置卡钳值（0.05）^[11]，其中SD指标准差，log指对数转换，ps指倾向性评分。纳入的混杂变量为性别、年龄、BMI、联用降糖药种类 > 3 、糖尿病病程、是否使用胰岛素、是否发生并发症、是否发生微血管病变、是否发生大血管病变、空腹血糖、餐后2 h血糖、HbA1c、血肌酐、尿素氮、eGFR、是否使用血管紧张素转化酶抑制剂（angiotensin-converting

enzyme inhibitors, ACEi）或血管紧张素II受体拮抗剂（angiotensin receptor blocker, ARB）、是否使用钠-葡萄糖共转运蛋白-2抑制剂（Sodium glucose transporter-2 inhibitor, SGLT2i）。采用PSM后数据进行后续分析。

1.6 统计学分析

采用R语言（4.3.1版本）进行统计分析。对于连续性定量资料，如符合正态分布，以 $\bar{x} \pm s$ 进行描述，组间比较采用 t 检验；如不符合正态分布，则以 $M(P_{25}, P_{75})$ 进行描述，组间比较采用Wilcoxon秩和检验。计数资料以 $n(\%)$ 进行描述，组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。对于血糖指标等重复测量数据，考虑到随访中存在数据缺失的问题，本研究采用R语言geepack包执行广义估计方程（generalized estimation equation, GEE）模型对组间差异进行估计，相关性结构设置为"exchangeable"，并在模型中矫正对应的基线生化水平^[12]。对于极端偏态数据进行自然对数转换后执行GEE分析。检验水准为 $\alpha=0.05$ ，所有检验均采用双侧检验。

2 结果

2.1 患者基线资料对比

2021年4月—2023年7月在3家医院共计2320例患者接受过司美格鲁肽或度拉糖肽治疗，符合本研究纳排标准326例，其中SEMA组190例，DULA组136例。患者筛选流程见图1。PSM后，SEMA组和DULA组各纳入98例患者，样本量符合要求。匹配前2组基线特征不均衡，性别、糖尿病病程、联用降糖药种类、并发症等差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），匹配后各项指标组间差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ），2组患者的基线特征具有可比性。匹配前后2组患者基线资料见表1。

2.2 血糖控制情况对比

2.2.1 空腹血糖

GEE结果显示，分组效应、组别与时间交互效应差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；时间效应差异有统计学意义（ $P < 0.001$ ）。组内比较显示，SEMA组和DULA组治疗后各时间点空腹血糖较基线分别下降了1.39、1.31、1.07、1.26和1.43、1.81、1.57、1.02 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，差异均有统计学意义（ $P \leq 0.05$ ）；组间比较显示，2组治疗后各

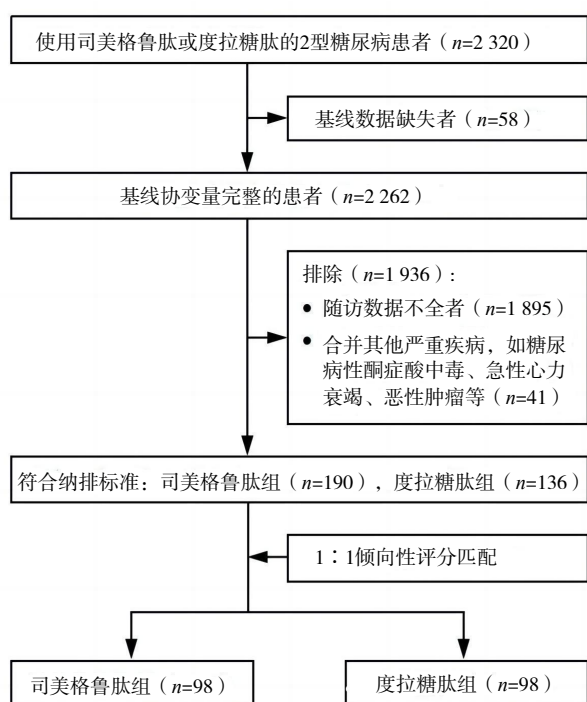


图1 病例筛选流程图

Figure 1. Case screening flow chart

时间点空腹血糖变化（各时间点与基线差值），差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。见表2。

2.2.2 餐后2 h血糖

GEE 结果显示，分组效应、组别与时间交互效应差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；时间效应差异有统计学意义（ $P < 0.001$ ）。组内比较显示，SEMA 组和 DULA 组治疗后各时间点餐后 2 h 血糖较基线分别下降了 4.13、5.51、4.84、5.00 和 4.81、3.81、4.14、2.62 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；组间比较显示，2 组治疗后各时间点餐后 2 h 血糖变化（各时间点与基线差值），差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。见表2。

2.2.3 HbA1c

GEE 结果显示，分组效应、组别与时间交互效应差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；时间效应差异有统计学意义（ $P < 0.001$ ）。组内比较显示，SEMA 组和 DULA 组治疗后各时间点 HbA1c 较基线分别下降了 2.42%、2.07%、2.26%、2.11% 和 2.50%、2.18%、2.07%、1.82%，差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；组间比较显示，2 组治疗后各时间点 HbA1c 变化（各时间点与基线差值），差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。见表2。

2.2.4 HbA1c < 7%患者比例

GEE 结果显示，分组效应、组别与时间交互效应差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；时间效应差异有统计学意义（ $P < 0.001$ ）。与 DULA 组比较，SEMA 组在第 6 个月时 HbA1c < 7% 患者的比例更高，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。见表3。

2.3 肾功能和尿白蛋白水平对比

2.3.1 肾功能指标

GEE 结果显示，血肌酐、尿素氮、eGFR、肾功能不全率的分组效应和时间效应差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），其中，仅血肌酐、尿素氮、eGFR 组别与时间交互效应差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。组内比较显示，相较于基线，SEMA 组第 6 个月时血肌酐和尿素氮下降，第 3、6 个月时 eGFR 升高，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；DULA 组第 3、6 个月时血肌酐升高、eGFR 下降，第 9 个月时尿素氮下降，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。组间比较显示，第 3、6 个月时，SEMA 组血肌酐较基线的降幅大于 DULA 组，SEMA 组 eGFR 较基线的升幅大于 DULA 组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；第 6 个月时，SEMA 组肾功能不全患者的比例低于 DULA 组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。见表4、表5。

2.3.2 UACR

由于 UACR 数据呈现极端偏态分布，本研究进行自然对数转换后执行 GEE 分析。GEE 结果显示，分组效应、时间效应、组别与时间交互效应差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。相较于基线，SEMA 组在第 3、6 和 12 个月时 UACR 水平下降，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；在第 6 个月时，SEMA 组 UACR 水平较基线的降幅大于 DULA 组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。见表4。

2.4 安全性比较

SEMA 组发生恶心呕吐 4 例，不良反应发生率为 4.1%（4/98），DULA 组发生腹胀 2 例，不良反应发生率为 2.0%（2/98）；两组均未记录到药品说明书中提及的不良反应，如症状性低血糖事件或严重低血糖事件、胰腺炎和糖尿病视网膜病变并发症等。两组不良反应发生率的比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

表1 PSM前后2组患者的基线特征对比 $[n(\%), \bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})]$
 Table 1. Comparison of baseline characteristics between the two groups pre- and post-PSM

变量	PSM前				PSM后			
	SEMA组 (n=190)	DULA组 (n=136)	$\chi^2/Z/t$	P	SEMA组 (n=98)	DULA组 (n=98)	$\chi^2/Z/t$	P
性别			3.905	0.048			1.166	0.280
男	123 (64.7)	102 (75.0)			64 (65.3)	71 (72.4)		
女	67 (35.3)	34 (25.0)			34 (34.7)	27 (27.6)		
年龄 (岁)	56.73 ± 14.45	56.88 ± 12.47	-0.096	0.924	56.58 ± 13.69	56.26 ± 12.32	0.176	0.861
糖尿病病程 (年)	3.00 (0.75, 10.00)	6.50 (2.00, 12.00)	-2.934	0.003	5.00 (1.00, 12.75)	5.00 (1.25, 11.75)	-0.533	0.594
BMI (kg · m ⁻²)	27.00 (24.03, 30.30)	26.68 (24.24, 28.66)	0.925	0.355	26.84 (24.11, 29.73)	26.77 (24.24, 28.40)	0.432	0.666
联用降糖药种类>3	84 (44.2)	44 (32.4)	4.673	0.031	36 (36.7)	37 (37.8)	0.022	0.883
使用胰岛素	90 (47.4)	53 (39.0)	2.270	0.132	43 (43.9)	42 (42.9)	0.021	0.885
发生并发症	124 (65.3)	111 (81.6)	10.536	0.001	77 (78.6)	74 (75.5)	0.260	0.610
发生微血管病变	98 (51.6)	91 (66.9)	7.648	0.006	62 (63.3)	59 (60.2)	0.194	0.659
发生大血管病变	94 (49.5)	88 (64.7)	7.458	0.006	64 (65.3)	56 (57.1)	1.375	0.241
使用ACEi或ARB	17 (8.9)	13 (9.6)	0.035	0.851	7 (7.1)	9 (9.2)	Fisher	0.602
使用SGLT2i	180 (94.7)	133 (97.8)	1.935	0.164	97 (99.0)	95 (96.9)	Fisher	0.621
空腹血糖 (mmol · L ⁻¹)	7.22 (5.84, 9.36)	6.67 (5.26, 9.18)	1.634	0.102	6.95 (5.72, 8.73)	7.12 (5.39, 10.15)	-0.448	0.654
餐后血糖 (mmol · L ⁻¹)	12.45 (9.71, 16.50)	11.95 (8.44, 17.30)	0.625	0.532	12.86 (9.59, 17.21)	12.98 (8.49, 17.34)	0.167	0.867
HbA1c (%)	8.80 (7.23, 10.60)	8.80 (7.60, 11.23)	-1.200	0.230	8.70 (7.60, 10.50)	8.80 (7.60, 10.88)	-0.922	0.357
HbA1c<7%	35 (18.4)	16 (11.8)	2.661	0.103	18 (18.4)	11 (11.2)	1.983	0.159
血肌酐 (μmol · L ⁻¹)	83.00 (62.00, 109.50)	73.50 (58.00, 94.25)	2.105	0.035	76.00 (60.00, 100.25)	75.50 (58.12, 106.50)	-0.184	0.854
尿素氮 (mmol · L ⁻¹)	5.79 (4.63, 7.50)	5.98 (4.70, 7.67)	-0.496	0.620	5.87 (4.55, 7.73)	5.94 (4.71, 7.70)	-0.588	0.556
eGFR[mL · (min · 1.73 m ²) ⁻¹]	89.24 (61.70, 117.17)	106.25 (73.27, 127.48)	-2.712	0.007	96.85 (67.87, 126.62)	101.92 (67.99, 126.74)	-0.021	0.983
24 h尿蛋白 (mg · d ⁻¹)	128.10 (99.79, 186.40)	109.60 (82.66, 168.80)	1.200	0.230	122.55 (100.79, 181.06)	114.15 (83.30, 165.71)	1.089	0.276

表2 2组的血糖控制情况对比
Table 2. Comparison of glyceimic control between the two groups

指标	DULA组		SEMA组		DULA组内差值 ^b	SEMA组内差值 ^b	组间差值 ^b	wald χ^2	P
	例数	测量值 ^a	例数	测量值 ^a					
空腹血糖 (mmol · L ⁻¹)									
基线	98	7.97 ± 0.21	98	7.69 ± 0.16	-	-	-0.28 (-0.81, 0.25)	1.090	0.297
3个月	98	6.55 ± 0.40	98	6.30 ± 0.23	-1.43 (-2.48, -0.37)	-1.39 (-2.00, -0.78)	0.03 (-1.18, 1.25)	0.003	0.956
6个月	94	6.16 ± 0.45	94	6.38 ± 0.25	-1.81 (-2.92, -0.69)	-1.31 (-1.95, -0.67)	0.50 (-0.78, 1.77)	0.581	0.446
9个月	92	6.41 ± 0.42	88	6.62 ± 0.33	-1.57 (-2.58, -0.55)	-1.07 (-1.84, -0.31)	0.49 (-0.79, 1.77)	0.574	0.449
12个月	90	6.95 ± 0.42	82	6.43 ± 0.38	-1.02 (-2.03, -0.00)	-1.26 (-2.16, -0.35)	-0.24 (-1.59, 1.11)	0.121	0.728
餐后2 h血糖 (mmol · L ⁻¹)									
基线	98	13.55 ± 0.34	98	13.43 ± 0.28	-	-	-0.12 (-0.97, 0.74)	0.073	0.787
3个月	94	8.73 ± 0.78	96	9.30 ± 0.54	-4.81 (-6.70, -2.93)	-4.13 (-5.45, -2.81)	0.68 (-1.62, 2.99)	0.336	0.562
6个月	88	9.74 ± 0.96	94	7.92 ± 0.60	-3.81 (-5.92, -1.70)	-5.51 (-6.96, -4.06)	-1.70 (-4.27, 0.87)	1.682	0.195
9个月	81	9.40 ± 1.06	89	8.59 ± 0.64	-4.14 (-6.46, -1.82)	-4.84 (-6.31, -3.37)	-0.70 (-3.50, 2.09)	0.241	0.623
12个月	79	10.92 ± 1.01	76	8.43 ± 0.82	-2.62 (-4.87, -0.37)	-5.00 (-6.76, -3.25)	-2.38 (-5.27, 0.51)	2.600	0.107
HbA1c (%)									
基线	98	9.31 ± 0.12	98	9.13 ± 0.12	-	-	-0.18 (-0.52, 0.16)	1.073	0.300
3个月	44	6.81 ± 0.27	47	6.71 ± 0.17	-2.50 (-3.17, -1.83)	-2.42 (-2.91, -1.92)	0.09 (-0.75, 0.92)	0.040	0.842
6个月	34	7.13 ± 0.36	41	7.06 ± 0.23	-2.18 (-2.99, -1.38)	-2.07 (-2.64, -1.51)	0.11 (-0.87, 1.09)	0.049	0.825
9个月	32	7.24 ± 0.38	23	6.87 ± 0.21	-2.07 (-2.92, -1.22)	-2.26 (-2.77, -1.76)	-0.19 (-1.17, 0.79)	0.144	0.704
12个月	31	7.49 ± 0.30	23	7.02 ± 0.29	-1.82 (-2.46, -1.17)	-2.11 (-2.79, -1.44)	-0.30 (-1.22, 0.63)	0.393	0.531

注：^a以GEE估计值±SE表示；^b以差值(95%CI)表示。

表3 2组各时间点HbA1c<7%的比例 [n (%)]
Table 3. The proportion of patients' HbA1c levels below 7% at various time intervals in both treatment groups [n(%)]

时间点	DULA组		SEMA组		χ^2	P	OR (95%CI)	Z	P
	例数	HbA1c <7%	例数	HbA1c <7%					
基线	98	11 (11.2)	98	18 (18.4)	1.983	0.159	1.64 (0.82, 3.28)	1.387	0.165
3个月	44	26 (59.1)	47	33 (70.2)	1.233	0.267	1.13 (0.83, 1.53)	0.785	0.432
6个月	34	14 (41.2)	41	27 (65.9)	4.567	0.033	1.74 (1.10, 2.74)	2.385	0.017
9个月	32	17 (53.1)	23	12 (52.2)	0.005	0.944	1.17 (0.74, 1.86)	0.670	0.503
12个月	31	14 (45.2)	23	10 (43.5)	0.015	0.902	0.87 (0.50, 1.52)	-0.474	0.636

表4 两组的肾功能及尿蛋白水平对比
Table 4. Comparison of renal function and urinary albumin levels between the two groups

项目	DULA组		SEMA组		DULA组内差值 ^b	SEMA组内差值 ^b	组间差值 ^b	wald χ^2	P
	例数	测量值 ^a	例数	测量值 ^a					
血肌酐 ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)									
基线	98	89.43 ± 0.23	98	89.30 ± 0.25	-	-	-0.13 (-0.77, 0.50)	0.171	0.679
3个月	48	96.96 ± 2.21	53	83.86 ± 2.92	7.53 (3.20, 11.86), P=0.001	-5.44 (-11.21, 0.34), P=0.065	-12.97 (-20.22, -5.72)	12.286	<0.001
6个月	37	98.33 ± 3.13	44	81.08 ± 1.95	8.89 (2.89, 14.90), P=0.004	-8.22 (-12.14, -4.30), P<0.001	-17.11 (-24.27, -9.96)	21.968	<0.001
9个月	33	95.45 ± 3.71	25	90.24 ± 4.20	6.01 (-1.22, 13.25), P=0.103	0.95 (-7.28, 9.18), P=0.822	-5.07 (-16.01, 5.88)	0.823	0.364
12个月	30	93.57 ± 6.35	23	86.32 ± 3.66	4.14 (-8.24, 16.52), P=0.512	-2.98 (-10.23, 4.28), P=0.422	-7.12 (-21.46, 7.23)	0.946	0.331
尿素氮 ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)									
基线	98	6.80 ± 0.03	98	6.79 ± 0.05	-	-	-0.01 (-0.10, 0.08)	0.052	0.819
3个月	48	7.07 ± 0.27	53	6.29 ± 0.31	0.28 (-0.27, 0.82), P=0.320	-0.49 (-1.08, 0.10), P=0.102	-0.77 (-1.57, 0.03)	3.523	0.061
6个月	37	6.94 ± 0.46	44	6.15 ± 0.28	0.15 (-0.77, 1.06), P=0.755	-0.64 (-1.19, -0.09), P=0.022	-0.79 (-1.86, 0.29)	2.058	0.151
9个月	33	6.23 ± 0.28	25	7.90 ± 1.02	-0.57 (-1.13, -0.01), P=0.048	1.12 (-0.80, 3.03), P=0.252	1.68 (-0.35, 3.72)	2.637	0.104
12个月	30	6.98 ± 0.48	23	6.27 ± 0.38	0.18 (-0.76, 1.12), P=0.704	-0.52 (-1.25, 0.22), P=0.169	-0.70 (-1.90, 0.50)	1.301	0.254
eGFR [$\text{mL} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{m}^2)^{-1}$]									
基线	98	96.06 ± 0.56	98	96.17 ± 0.59	-	-	0.11 (-1.44, 1.66)	0.020	0.889
3个月	48	83.63 ± 4.01	53	101.92 ± 2.65	-12.43 (-20.66, -4.20), P=0.003	5.75 (0.40, 11.10), P=0.035	18.18 (8.46, 27.90)	13.439	<0.001
6个月	37	88.65 ± 2.43	44	104.14 ± 2.81	-7.41 (-12.26, -2.55), P=0.003	7.97 (2.11, 13.83), P=0.008	15.38 (7.83, 22.92)	15.968	<0.001
9个月	33	90.60 ± 3.79	25	93.23 ± 5.48	-5.46 (-12.99, 2.07), P=0.155	-2.94 (-13.95, 8.08), P=0.601	2.52 (-10.87, 15.92)	0.136	0.712
12个月	30	94.73 ± 4.00	23	91.38 ± 5.52	-1.33 (-9.24, 6.59), P=0.743	-4.79 (-16.02, 6.45), P=0.404	-3.46 (-17.09, 10.17)	0.247	0.619
UACR ($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)									
基线	74	3.87 ± 0.21	76	3.90 ± 0.17	-	-	0.02 (-0.49, 0.54)	0.009	0.925
3个月	51	3.90 ± 0.30	54	3.52 ± 0.22	0.03 (-0.49, 0.55), P=0.912	-0.38 (-0.68, -0.08), P=0.013	-0.41 (-1.01, 0.19)	1.808	0.179
6个月	44	3.98 ± 0.18	48	3.60 ± 0.15	0.10 (-0.15, 0.36), P=0.424	-0.30 (-0.50, -0.09), P=0.004	-0.40 (-0.72, -0.07)	5.787	0.016
9个月	44	3.85 ± 0.32	41	3.63 ± 0.17	-0.02 (-0.55, 0.51), P=0.937	-0.27 (-0.61, 0.07), P=0.123	-0.25 (-0.88, 0.38)	0.598	0.439
12个月	34	3.68 ± 0.28	32	3.46 ± 0.21	-0.20 (-0.68, 0.29), P=0.424	-0.44 (-0.82, -0.06), P=0.022	-0.25 (-0.86, 0.37)	0.609	0.435

注: ^a以GEE估计 $\bar{x} \pm \text{SE}$ 表示; ^b以差值 (95%CI) 表示。

表5 2组各时间点肾功能不全的比例 [n (%)]

Table 5. The proportion of renal insufficiency in both groups at each time point [n(%)]

时间点	SEMA组		DULA组		χ^2	P	OR (95%CI)	Z	P
	例数	肾功能不全	例数	肾功能不全					
基线	98	18 (18.4)	98	19 (19.4)	0.033	0.855	0.94 (0.46, 1.91)	-0.183	0.855
3个月	53	8 (15.1)	48	10 (20.8)	0.566	0.452	0.68 (0.24, 1.88)	-0.750	0.453
6个月	44	4 (9.1)	37	11 (29.7)	5.674	0.017	0.24 (0.07, 0.82)	-2.268	0.023
9个月	25	5 (20.0)	33	8 (24.2)	0.147	0.701	0.78 (0.22, 2.76)	-0.383	0.702
12个月	23	7 (30.4)	30	9 (30.0)	0.001	0.973	1.02 (0.31, 3.33)	0.034	0.973

3 讨论

在随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) [8, 13-14] 中, 与其他 GLP-1RA 相比, 司美格鲁肽在改善血糖控制效果和降低体重方面具有优势。但在 RCT 中, 严格的纳入与排除标准, 导致其试验人群不能完全反映常规临床实践的真实情况。与 RCT 相比, 真实世界研究的研究对象为临床实际诊疗的患者, 其纳入与排除标准较为宽泛, 人群覆盖面广, 能提供更贴合临床实际情况的有效性和安全性证据 [15]。然而, 目前国内尚缺少基于真实世界的司美格鲁肽和度拉糖肽疗效与安全性比较的研究报道, 因此, 本研究利用医院信息系统的真实世界数据结合 PSM 法, 对司美格鲁肽和度拉糖肽的临床有效性和安全性进行评价。

PSM 通过多变量 logistic 回归模型, 根据众多基线协变量对处理组与对照组中倾向性评分值相同或相近的研究对象进行匹配, 匹配后的 2 组研究对象在各个特征变量的分布趋于均衡, 从而削弱或抵消混杂因素的分布不均衡对研究结果的干扰, 达到“类随机化”的效果 [16]。同时, 本研究充分利用纵向数据的特点 [17], 考虑了时间因素对患者的影响。

在血糖控制方面, 本研究结果显示, 与基线相比, SEMA 组和 DULA 组治疗后各时间点的空腹血糖、餐后 2 h 血糖、HbA1c 均显著降低; 在第 6 个月时, SEMA 组 HbA1c < 7% 患者比例显著高于 DULA 组, 这一结果与既往的 RCT [8] 和观察性研究 [18-19] 一致。

2 组治疗后各时间点空腹血糖变化和 HbA1c 变化 (各时间点与基线差值) 无明显差异; 在第 6、9、12 个月时, 与 DULA 组相比, SEMA 组餐后 2 h 血糖较基线的降幅更大, 但差异无统计学

意义。上述结果与既往发表的 RCT [8] 存在差异, 可能与下列因素有关: ①研究人群方面, RCT 排除了糖尿病并发症患者, 而本研究 PSM 后 70% 以上的患者存在糖尿病并发症; ②用药剂量方面, 头对头 RCT 中, 司美格鲁肽小剂量 (0.5 mg)、大剂量 (1.0 mg) 分别与度拉糖肽小剂量 (0.75 mg)、大剂量 (1.5 mg) 进行比较, 本研究中 PSM 后 SEMA 组 90.8% 的患者为小剂量 (0.5 mg), DULA 组 95.9% 的患者为大剂量 (1.5 mg), 司美格鲁肽的剂量总体上低于 RCT, 因此可能无法全面反映药物的比较疗效; ③合并用药方面, RCT 中背景治疗仅为二甲双胍, 本研究纳入的患者约 40% 联用了胰岛素制剂及联用 3 种以上的降糖药; ④依从性方面, 真实世界研究中患者的依从性通常显著低于受到严格控制的 RCT。

本研究在血糖监测基础上进一步对肾功能进行评估, 结果显示, 2 组治疗后尿素氮随时间变化不明显, 且 2 组各时间点的尿素氮变化 (各时间点与基线差值) 无明显差异。与基线相比, SEMA 组各时间点的血肌酐、eGFR 和 UACR 处于稳定水平。第 3、6 个月时, SEMA 组血肌酐较基线的降幅大于 DULA 组, SEMA 组 eGFR 水平较基线的升幅大于 DULA 组, 第 6 个月时, SEMA 组肾功能不全患者比例低于 DULA 组。提示司美格鲁肽有潜在的肾脏保护作用。基于 SUSTAIN 1-7 临床试验的事后分析 [20] 表明, 司美格鲁肽可延缓 eGFR 和大量白蛋白尿进展, 本研究的肾功能和 UACR 结果与其一致。

在安全性方面, SEMA 组发生恶心呕吐 4 例, DULA 组发生腹胀 2 例, 2 组均未记录到症状性低血糖、严重低血糖事件、胰腺炎等药品说明书提及的不良反应。由于本研究为回顾性的观察研究, 只有患者就诊才能获得检验指标等病历信息,

所以不良反应的发生率可能低于临床试验与临床实践；临床试验的受试者随访期间更频繁监测血糖和报告可能的不良反应，更密集的糖尿病教育以及更好的药物依从性等可能导致本研究不良反应发生率低于临床试验^[8]。基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统的药物警戒研究^[21-22]发现，司美格鲁肽和度拉糖肽说明书尚未收录视力障碍、糖尿病性肌萎缩、梗阻性胆管疾病、胃排空障碍等不良反应信号。因此，临床应用司美格鲁肽和度拉糖肽时，应密切关注不良事件，及时采取干预措施，确保患者安全有效用药。

本研究的创新性在于在真实世界场景下，采用多中心真实世界数据并结合 PSM 法，直接比较司美格鲁肽和度拉糖肽用于 T2DM 的疗效与安全性，为临床决策提供了依据。本研究也存在一定的局限性：①仅进行同地区 3 家医院、小样本的回顾性队列研究，限制了患者人群的多样性，可能会影响研究结果的外部有效性和普遍性；②大多数病例的随访时间在 12 个月以内，缺少司美格鲁肽和度拉糖肽的长期随访数据；较短的随访时间可能无法完全反映药物的长期影响，尤其是对肾脏的保护作用和安全性；③本研究从医疗机构电子病历系统回顾性收集患者信息，从检验结果、病程中提取药品不良反应信息和对参与的医疗机构自发上报的不良反应报告评估药品的安全性，存在漏报和低估不良反应的发生风险；④通过医院电子病历系统未能获取患者的饮食习惯、体育锻炼或其他药物变化等外部因素，在血糖控制效果的比较中未能将其作为混杂因素进行校正，可能对有效性的比较存在一定的影响。

综上所述，司美格鲁肽和度拉糖肽可显著改善血糖控制效果，司美格鲁肽有潜在的肾功能保护作用。司美格鲁肽与度拉糖肽总体的降糖效果相似，安全性相当。为了进一步评价 GLP-1RA 周制剂的疗效与安全性，未来需要进行更大规模、多地区、前瞻性、随访时间更长的研究，以更好地了解 GLP-1RA 周制剂的长期疗效和安全性。

参考文献

- 1 GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. *Lancet*, 2023, 402(10397): 203–234. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)01301-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01301-6).
- 2 Wang L, Peng W, Zhao Z, et al. Prevalence and treatment of diabetes in China, 2013–2018[J]. *JAMA*, 2021, 326(24): 2498–2506. DOI: [10.1001/jama.2021.22208](https://doi.org/10.1001/jama.2021.22208).
- 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]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315–409. DOI: [10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095).
- 4 ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes–2023[J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(Suppl 1): S140–S157. DOI: [10.2337/dc23-S009](https://doi.org/10.2337/dc23-S009).
- 5 Grant PJ, Cosentino F. The 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: new features and the ten 'Commandments' of the 2019 guidelines are discussed by Professor Peter J. Grant and Professor Francesco Cosentino, the Task Force Chairmen[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(39): 3215–3217. DOI: [10.1093/eurheartj/ehz687](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz687).
- 6 Mody R, Huang Q, Yu M, et al. Adherence, persistence, glycaemic control and costs among patients with type 2 diabetes initiating dulaglutide compared with liraglutide or exenatide once weekly at 12-month follow-up in a real-world setting in the United States[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(4): 920–929. DOI: [10.1111/dom.13603](https://doi.org/10.1111/dom.13603).
- 7 Uzoigwe C, Liang Y, Whitmire S, et al. Semaglutide once-weekly persistence and adherence versus other GLP-1 RAs in patients with type 2 diabetes in a US real-world setting[J]. *Diabetes Ther*, 2021, 12(5): 1475–1489. DOI: [10.1007/s13300-021-01053-7](https://doi.org/10.1007/s13300-021-01053-7).
- 8 Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(4): 275–286. DOI: [10.1016/S2213-8587\(18\)30024-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30024-X).
- 9 吴圣贤, 王成祥, 主编. 临床研究样本含量计算 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 4–6.
- 10 Kong X, Ma Y, Chen J, et al. Evaluation of the chronic kidney disease epidemiology collaboration equation for estimating glomerular filtration rate in the Chinese population[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(3): 641–651. DOI: [10.1093/ndt/gfs491](https://doi.org/10.1093/ndt/gfs491).

- 11 Stuart EA. Matching methods for causal inference: A review and a look forward[J]. *Stat Sci*, 2010, 25(1): 1–21. DOI: [10.1214/09-ST313](https://doi.org/10.1214/09-ST313).
- 12 焦奎壮, 马煦晰, 马小茜, 等. 广义估计方程与混合线性模型在 Python 中的实现 [J]. *医学新知*, 2022, 32(5): 333–338. [Jiao KZ, Ma XX, Ma XQ, et al. Implementation of generalized estimating equations and mixed linear models in Python[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2022, 32(5): 333–338.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202203007](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202203007).
- 13 Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): a 56-week, open-label, randomized clinical trial[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(2): 258–266. DOI: [10.2337/dc17-0417](https://doi.org/10.2337/dc17-0417).
- 14 Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10)[J]. *Diabetes Metab*, 2020, 46(2): 100–109. DOI: [10.1016/j.diabet.2019.101117](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.101117).
- 15 Sun X, Tan J, Tang L, et al. Real world evidence: experience and lessons from China[J]. *BMJ*, 2018, 360: j5262. DOI: [10.1136/bmj.j5262](https://doi.org/10.1136/bmj.j5262).
- 16 李赵进, 冯爽, 赵根明, 等. 常见倾向性评分匹配方法在真实世界研究中的应用 [J]. *中国卫生统计*, 2023, 40(2): 307–311. [Li ZJ, Feng S, Zhao GM, et al. Application of common propensity score matching methods to real-world research[J]. *Chinese Journal of Health Statistics*, 2023, 40(2): 307–311.] DOI: [10.11783/j.issn.1002-3674.2023.02.039](https://doi.org/10.11783/j.issn.1002-3674.2023.02.039).
- 17 Herle M, Micali N, Abdulkadir M, et al. Identifying typical trajectories in longitudinal data: modelling strategies and interpretations[J]. *Eur J Epidemiol*, 2020, 35(3): 205–222. DOI: [10.1007/s10654-020-00615-6](https://doi.org/10.1007/s10654-020-00615-6).
- 18 张凤丽, 张东风, 赵一楠, 等. 司美格鲁肽对 2 型糖尿病患者心血管危险因素的影响 [J]. *中国医药*, 2022, 17(12): 1800–1803. [Zhang FL, Zhang DF, Zhao YN, et al. Effect of semaglutide on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *China Medicine*, 2022, 17(12): 1800–1803.] DOI: [10.3760/j.issn.1673-4777.2022.12.009](https://doi.org/10.3760/j.issn.1673-4777.2022.12.009).
- 19 Guo L, Li L, Yu Q, et al. Safety and effectiveness of dulaglutide in Chinese adults with type 2 diabetes mellitus in a real-world setting: a prospective, observational post-marketing study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25(12): 3578–3588. DOI: [10.1111/dom.15252](https://doi.org/10.1111/dom.15252).
- 20 Mann J, Hansen T, Idorn T, et al. Effects of once-weekly subcutaneous semaglutide on kidney function and safety in patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the SUSTAIN 1–7 randomised controlled trials[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(11): 880–893. DOI: [10.1016/S2213-8587\(20\)30313-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30313-2).
- 21 蒋王艳, 刘少华, 郭洁茹, 等. 基于美国 FAERS 数据库的司美格鲁肽不良事件信号挖掘 [J]. *药物流行病学杂志*, 2022, 31(3): 167–172, 197. [Jiang WY, Liu SH, Guo JR, et al. Data mining for adverse drug events of semaglutide based on FAERS database[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2022, 31(3): 167–172, 197.] DOI: [10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.03.005](https://doi.org/10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.03.005).
- 22 吴遵平, 吴利利. 度拉糖肽药物警戒信号的挖掘与评价 [J]. *实用药物与临床*, 2022, 25(9): 777–781. [Wu ZP, Wu LL. Mining and evaluation of dulaglutide pharmacovigilance signals[J]. *Practical Pharmacy and Clinical Remedies*, 2022, 25(9): 777–781.] DOI: [10.14053/j.cnki.ppcr.202209003](https://doi.org/10.14053/j.cnki.ppcr.202209003).

收稿日期: 2024 年 01 月 23 日 修回日期: 2024 年 05 月 20 日
 本文编辑: 杨燕 洗静怡