

· 论著 · 二次研究 ·

# 艾托格列净治疗2型糖尿病的快速卫生技术评估



覃方<sup>1,2</sup>, 吴坤荣<sup>1,2</sup>, 刘成裕<sup>1,2</sup>, 刘代华<sup>1,2</sup>

1. 柳州市人民医院药学部 (广西柳州 545006)
2. 柳州市胃肠道中成药工程技术研究中心 (广西柳州 545006)

**【摘要】目的** 采用快速卫生技术评估方法, 评价艾托格列净治疗 2 型糖尿病的有效性、安全性和经济性, 为临床决策提供依据。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI、VIP、WanFang Data 数据库和卫生技术评估 (HTA) 网站, 检索时限从建库至 2024 年 1 月, 由 2 位研究者独立筛选文献、提取资料、并评价纳入研究的质量后, 对结果进行定性描述与分析。**结果** 共纳入 27 篇文献, 包括 HTA 报告 2 篇, 系统评价 /Meta 分析 24 篇和经济学研究 2 篇。有效性方面, 与安慰剂相比, 艾托格列净能降低糖化血红蛋白、空腹血糖、心衰住院率、体重和收缩压 / 舒张压, 而全因死亡率、心血管死亡率和肾脏复合终点等指标未显示出优势。安全性方面, 艾托格列净导致的泌尿道感染、骨折、截肢、低血糖风险与安慰剂和其他降糖药物差异无统计学意义, 但可能引起酮症酸中毒、生殖道感染和估算肾小球滤过率下降风险增加。经济性方面, 艾托格列净对中国 2 型糖尿病患者具有成本 - 效果和成本 - 效用优势。**结论** 艾托格列净治疗 2 型糖尿病具有良好有效性和安全性, 但仍需要进一步开展有效性、安全性的头对头研究和国内经济学评价。

**【关键词】** 艾托格列净; 2 型糖尿病; 有效性; 安全性; 经济性; 快速卫生技术评估

## Ertugliflozin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a rapid health technology assessment

QIN Fang<sup>1,2</sup>, WU Kunrong<sup>1,2</sup>, LIU Chengyu<sup>1,2</sup>, LIU Daihua<sup>1,2</sup>

1. Department of Pharmacy, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou 545006, Guangxi Province, China
  2. Liuzhou Gastrointestinal Patent Medicine Engineering Technology Research Center, Liuzhou 545006, Guangxi Province, China
- Corresponding author: Liu Daihua, Email: 38353828@qq.com

**【Abstract】Objective** To evaluate the efficacy, safety and cost-effectiveness of ertugliflozin in the treatment of type 2 diabetes mellitus by rapid health technology assessment to provide a basis for clinical decision-making. **Methods** PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, WanFang Data, VIP database and health technology assessment (HTA) related websites and databases were searched from the inception date to January 2024. Two researchers

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202405068

基金项目: 广西壮族自治区药品临床综合评价项目 (YPPJ010)

通信作者: 刘代华, 主任药师, 硕士生导师, Email: 38353828@qq.com

independently screened the literature, extracted the data, assessed the quality and carried out the qualitative analysis. **Results** A total of 27 articles were included, in which 2 HTA reports, 24 systematic reviews/meta-analyses and 2 pharmacoeconomic studies. Compared with placebo, ertugliflozin could significantly lower hemoglobin A1c level, fasting plasma glucose, hospitalization for heart failure, body weight and blood pressure levels, but there were no significant difference in all-cause mortality, cardiovascular mortality and composite renal outcome. In terms of safety, there were no significant difference in the risk of urinary tract infections, fracture, amputation and symptomatic hypoglycemia between ertugliflozin and placebo or other hypoglycemic drugs. However, ertugliflozin increased the risk of ketoacidosis, genital mycotic infections and lowered of estimated glomerular filtration rate. Pharmacoeconomic studies showed that ertugliflozin had better cost-utility and cost-effectiveness in type 2 diabetes in China. **Conclusion** Ertugliflozin is effective and safety in treating type 2 diabetes mellitus, but it's necessary to carry out the head to head studies among efficacy, safety and economics research in China.

**【Keywords】** Ertugliflozin; Type 2 diabetes mellitus; Efficacy; Safety; Cost-effectiveness; Rapid health technology assessment

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是当前威胁我国人民健康安全的主要慢性疾病之一。心血管疾病是引起糖尿病患者死亡的主要因素之一。与健康人群相比, 糖尿病人群的心血管疾病发生风险增加 6%~28%, 心血管疾病在糖尿病人群死亡原因中的占比为 22.4%<sup>[1-2]</sup>。目前, 对于伴有心血管事件或高危因素的 T2DM 患者, 国内外指南推荐钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 (sodium-glucose transporter 2 inhibitors, SGLT-2i) 作为一线治疗药物<sup>[3-5]</sup>。

艾托格列净是口服的高选择性 SGLT-2i, 2020 年由国家药监局批准进入我国并被纳入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录 (2020 年)》。目前, 对艾托格列净的综合评价中有效性内容局限于糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c)、体重和血压变化<sup>[6-7]</sup>。随着近几年艾托格列净心血管和肾脏获益评价新证据的不断出现, 有效性、安全性及经济性还需进行进一步的综合评估。

卫生技术评估 (health technology assessment, HTA) 是对卫生技术适宜性、效果和或影响进行系统评价的方法, 全面系统地评价卫生技术的有效性、安全性、经济性和社会性等。快速卫生技术评估 (rapid health technology assessment, rHTA) 方法采用简化 HTA 流程, 可快速整合和收集信息,

已被应用于社会科学和实践中。本研究旨在利用 rHTA 方法, 综合评价艾托格列净有效性、安全性及经济性, 为艾托格列净的合理应用和临床决策提供循证参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准: ①研究对象为年龄  $\geq 18$  岁的 T2DM 患者; ②干预措施为艾托格列净单药或联合治疗; ③对照措施为安慰剂、其他阳性对照药单药或联合治疗; ④结局指标至少包含以下一项, 有效性指标包括 HbA1c、空腹血糖、全因死亡率、心血管死亡率、心衰住院率、肾脏复合终点、估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)、体重变化和收缩压/舒张压; 安全性指标包括泌尿道感染、生殖道感染、酮症酸中毒、截肢、骨折和低血糖发生率; 经济学指标包括成本-效用比、成本-效果比和增量成本-效果比等; ⑤研究类型包括 HTA、系统评价 (systematic review, SR)/Meta 分析 [传统 Meta 分析、网状 Meta 分析 (network meta-analysis, NMA)] 和药物经济学研究。

排除标准: ①无法获取全文; ②非中英文文献; ③ SGLT-2i 作为整类药物分析, 无法单独获取艾托格列净数据的文献。

## 1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI、VIP、WanFang Data 数据库，以及欧洲卫生技术评估网络（The European Network for Health Technology Assessment, EUnetHTA）、欧盟医院卫生技术评估项目（Adopting Hospital Based Health Technology Assessment, AdHopHTA）官网、加拿大卫生技术评估局（Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH）官网、英国国家卫生与临床优化研究所（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）官网、国际卫生技术评估机构网络（International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA）和卫生技术评估国际联盟（Health Technology Assessment international, HTAi）等机构官网，并追溯纳入文献的参考文献，数据库无法获取的采用必应（<http://cn.bing.com/?mkt=zh-cn>）和 Google 学术（<https://scholar.dosf.top/>）补充检索。中文检索词包括艾托格列净、艾格列净、埃格列净、2 型糖尿病；英文检索词包括 ertugliflozin、steglatro、Diabetes Mellitus, Type 2。以主题词与自由词结合方式进行检索，检索时限均从建库至 2024 年 1 月。以 PubMed 数据库为例，具体检索策略见框 1。

```
#1 ertugliflozin [Supplementary Concept]
#2 ertugliflozin [Title/Abstract] OR steglatro [Title/Abstract]
#3 #1 OR #2
#4 "Diabetes Mellitus, Type 2" [Mesh Terms]
#5 Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent OR Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent OR Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent OR Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Type II OR NIDDM OR Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent OR Type 2 Diabetes Mellitus OR Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus OR Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus OR Maturity-Onset Diabetes OR Diabetes, Maturity-Onset OR Maturity Onset Diabetes OR Type 2 Diabetes OR Diabetes, Type 2 OR Diabetes Mellitus, Adult-Onset OR Adult-Onset Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Type 2 [Title/Abstract]
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6
```

框1 PubMed检索策略  
Box 1. Search strategy in PubMed

## 1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如有分歧，则通过讨论或与第三方协商解决。文献筛选时首先阅读文题，在排除明显不相关的文献后，进一步阅读摘要和全文以确定是否纳入。如有需要，通过邮件、电话联系原始研究作者获取未报道但对本研究非常重要的信息。资料提取内容包括：第一作者、国别、发表时间、研究类型、纳入研究数样本量、干预措施、对照措施、结局指标等。

## 1.4 文献质量评价

由 2 名研究者独立评价纳入研究的质量，并交叉核对结果。HTA 报告采用国际卫生技术评估组织协会制订的 HTA 清单进行评价<sup>[8]</sup>；SR/Meta 分析采用系统评价质量评估工具 2（a measurement tool to assess systematic reviews 2, AMSTAR-2）量表进行评价<sup>[9]</sup>；经济学研究采用卫生经济评价报告标准（consolidated health economic evaluation reporting standards, CHEERS）2022 进行评价<sup>[10]</sup>。

## 1.5 统计学分析

对纳入的 HTA 报告、SR/Meta 分析以及药物经济学研究采用定性描述方式，分析汇总得出研究结果。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 988 篇，经逐层筛选，最后纳入文献 27 篇<sup>[6-7, 11-35]</sup>，包括 HTA 报告 2 篇<sup>[6-7]</sup>，SR/Meta 分析 24 篇<sup>[11-34]</sup>，经济学研究 2 篇<sup>[21, 35]</sup>（1 篇文献同时进行 Meta 分析和经济性评价研究）。文献筛选流程见图 1。

### 2.2 纳入研究的基本特征与质量评价结果

纳入 HTA 报告的基本特征和质量评价结果见表 1 和表 4。纳入加拿大和英国 2019 年发表 HTA 报告各 1 篇，研究质量良好。纳入 SR/Meta 分析的基本特征和质量评价结果见表 2 和表 5。纳入研究中，研究质量评价为“中”“低”和“极低”研究分别占 4.17%、58.33% 和 37.50%。影响研究质量评价的条目主要是关键领域中“未提供了排除文献清单以及排除原因”“系统评价实施前研究方法在未确定”和“定量合并未考虑并讨论发表偏倚对结果可能的影响”；非关键领域中“未说

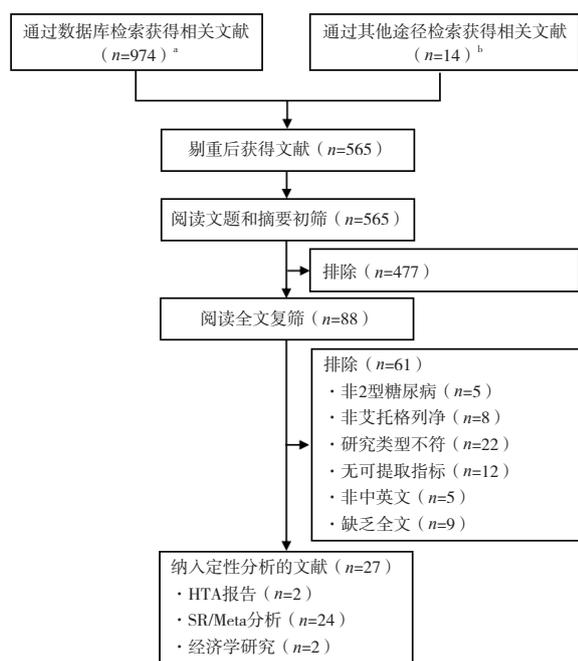


图 1 文献筛选流程图

Figure 1. Flow chart of literature screening

注：<sup>a</sup>所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed (n=243)、Embase (n=470)、CNKI (n=12)、VIP (n=17)、WanFang Data (n=17)、Cochrane Library (n=215)；<sup>b</sup>检索其他途径及检出文献数具体如下：EUnetHTA (n=0)、AdHopHTA (n=0)、CADTH (n=5)、NICE (n=4)、INAHTA (n=5)、HTAi (n=0)、必应 (n=0)、Google学术 (n=0)。

明选择系统评价纳入研究设计类型的原因”和“未报告纳入各项研究的基金资助信息”。纳入经济学研究的基本特征和质量评价结果见表 3 和表 6。2 篇研究均为中国学者发表，颜建周等<sup>[35]</sup>的研究质量一般，而 Liu 等<sup>[21]</sup>报告部分存在较多缺失，质量较差。

## 2.3 有效性评价

### 2.3.1 HbA1c

共纳入 2 篇 HTA 报告和 8 篇 SR/Meta 分析。2 篇 HTA 报告和 6 篇 SR/Meta 分析<sup>[6-7, 13, 21, 23-25, 33]</sup>结果显示，无论有无二甲双胍的背景治疗，艾托格列净组降低 HbA1c 水平和（或）HbA1c 达标率均优于安慰剂组。CADTH 报告<sup>[6]</sup>显示，艾托格列净、二甲双胍和西格列汀联合治疗 26 周后，HbA1c 水平较西格列汀联合二甲双胍治疗明显降低。1 篇 Meta 分析<sup>[34]</sup>显示，与单用 100 mg 西格列汀相比，5 mg/15 mg 艾托格列净联合 100 mg 西格列汀可降低 HbA1c 水平。在饮食与锻炼无法控制血糖患者中，1 篇 NMA<sup>[22]</sup>显示，5 mg 艾托格列净组与 5 mg 达格列净组、100 mg 卡格列净组、10 mg 恩格列净组相比差异无统计学意义；15 mg 艾托格列净组与 300 mg 卡格列净组对比差异无统

表1 纳入HTA报告的基本特征

Table 1. General characteristics of HTA report

评估机构	国家	评估时间	患者人群	纳入研究数	干预措施vs对照措施	结局指标
CADTH <sup>[6]</sup>	加拿大	2019	T2DM	5	有或无二甲双胍治疗背景下，艾托格列净vs安慰剂/西格列汀；艾托格列净+西格列汀vs西格列汀	①②③④⑤⑥
NICE <sup>[7]</sup>	英国	2019	T2DM	5	有或无二甲双胍治疗背景下，艾托格列净vs安慰剂/卡格列净/恩格列净/达格列净	①⑤⑥

注：T2DM表示2型糖尿病；①HbA1c，②收缩压/舒张压，③体重，④低血糖，⑤生殖道感染，⑥药品费用。

表2 纳入SR/Meta分析的基本特征

Table 2. General characteristics of SR/Meta-analysis

纳入研究	研究类型	患者人群	研究数	干预措施	对照措施	结局指标
Tian 2022 <sup>[11]</sup>	NMA	T2DM	10	达格列净、卡格列净、艾托格列净、恩格列净、鲁格列净、伊格列净、索格列净	安慰剂/其他降糖药物	③④⑤⑥
Kongmalai 2023 <sup>[12]</sup>	NMA	T2DM+HF	13	SGLT-2i	标准治疗	④
Tsapas 2020 <sup>[13]</sup>	NMA	T2DM	453	降血糖药物	安慰剂/其他降糖药物	①③
Täger 2021 <sup>[14]</sup>	NMA	T2DM	64	达格列净、卡格列净、艾托格列净、恩格列净	安慰剂/标准治疗	③④
Li 2023 <sup>[15]</sup>	NMA	T2DM	113	达格列净、卡格列净、艾托格列净、恩格列净、鲁格列净、伊格列净、索格列净、托格列净、依碳酸瑞格列净	安慰剂/其他SGLT-2i	⑩⑪⑫⑬⑭⑮

续表2

纳入研究	研究类型	患者人群	研究数	干预措施	对照措施	结局指标
Chen 2023 <sup>[16]</sup>	NMA	T2DM	25	SGLT-2i	安慰剂/其他降糖药物	⑩⑪⑮
Wang 2021 <sup>[17]</sup>	NMA	T2DM	55	GLP-1激动剂、DPP-4抑制剂或SGLT2i, 基础胰岛素与二甲双胍为背景		⑩⑪
Donnan 2018 <sup>[18]</sup>	NMA	T2DM	105	SGLT-2i	安慰剂、未接受治疗和糖尿病治疗药物	⑩
Cheng 2023 <sup>[19]</sup>	Meta	T2DM	7	艾托格列净	安慰剂	⑦
Zhang 2021 <sup>[20]</sup>	NMA	T2DM	117	抗糖尿病药物	降糖药物	⑭
Liu 2022 <sup>[21]</sup>	Meta	T2DM	9	艾托格列净	安慰剂/其他降糖药物	①②⑧⑨
McNeill 2019 <sup>[22]</sup>	NMA	T2DM	25	艾托格列净或联用其他药物	安慰剂/其他降糖药物	①⑧⑨
Zaman 2020 <sup>[23]</sup>	Meta	T2DM	8	艾托格列净	安慰剂/其他降糖药物	①⑧⑨
Zhang 2022 <sup>[24]</sup>	Meta	T2DM	10	艾托格列净或联用其他药物	安慰剂/其他降糖药物	①②⑧
Khan 2023 <sup>[25]</sup>	Meta	T2DM	13	艾托格列净或联用其他药物	安慰剂/其他降糖药物	①②
Sridharan 2024 <sup>[26]</sup>	NMA	T2DM	73	SGLT-2i	安慰剂/标准治疗/其他SGLT-2i	⑫
Huang 2020 <sup>[27]</sup>	Meta	T2DM	6	艾托格列净 ± 二甲双胍	安慰剂/其他降糖药物	⑩⑪
田丽 2021 <sup>[28]</sup>	Meta	T2DM+HTN	7	SGLT2i ± 其他降糖药物	安慰剂或联用其他降糖药物/生活方式干预	⑨
Odutayo 2021 <sup>[29]</sup>	Meta	T2DM	53	SGLT2i ± 其他降糖药物	安慰剂或联用其他降糖药物/生活方式干预	③④⑤
刘凤琪 2022 <sup>[30]</sup>	NMA	T2DM	100	SGLT2i	安慰剂/其他降糖药物	⑩
赖彦岚 2022 <sup>[31]</sup>	NMA	T2DM	134	恩格列净、卡格列净、达格列净、艾托格列净、度拉糖肽、索马鲁肽、利拉鲁肽、阿必鲁肽、索马鲁肽	安慰剂/SGLT-2i/GLP-1受体激动剂中除试验组外的任意一种或多种	③④
倪倩 2019 <sup>[32]</sup>	Meta	T2DM	6	艾托格列净单药	其他降糖药	⑦⑪⑮
邓慧远 2020 <sup>[33]</sup>	Meta	T2DM	8	艾托格列净	安慰剂/其他降糖药	①②⑧⑩⑪⑮
王声祥 2022 <sup>[34]</sup>	Meta	T2DM	3	艾托格列净+西格列汀	西格列汀	①

注: NMA表示网状Meta分析, Meta表示Meta分析; T2DM表示2型糖尿病, HF表示心力衰竭, HTN表示高血压; SGLT-2 i表示钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂, GLP-1表示胰高血糖素样肽-1受体, DPP-4表示二肽基肽酶-4; ①HbA1c, ②空腹血糖, ③全因死亡率, ④心血管死亡率, ⑤心衰住院率, ⑥肾脏复合终点, ⑦eGFR, ⑧体重变化, ⑨收缩压/舒张压, ⑩泌尿道感染发生率, ⑪生殖道感染发生率, ⑫酮症酸中毒发生率, ⑬截肢发生率, ⑭骨折发生率, ⑮低血糖发生率。

表3 纳入经济性研究的基本特征

Table 3. General characteristics of pharmacoconomics research

研究	国家	患者人群	研究角度	研究方法	研究周期	研究模型	干预措施vs对照措施
颜建周 2021 <sup>[35]</sup>	中国	二甲双胍单药控制不佳的T2DM	医保支付方	成本效用	终生	IQVIA糖尿病模型	艾托格列净+二甲双胍 vs. 恩格列净+二甲双胍; 艾托格列净+二甲双胍 vs. 格列美脲+二甲双胍
Liu 2022 <sup>[21]</sup>	中国	T2DM	医保支付方	成本效果	52周	无	艾托格列净 vs. 安慰剂+二甲双胍; 艾托格列净+二甲双胍 vs. 格列美脲+二甲双胍; 艾托格列净+二甲双胍 vs. 西格列汀+二甲双胍; 艾托格列净+二甲双胍 vs. 二甲双胍; 艾托格列净+二甲双胍+西格列汀 vs. 西格列汀+二甲双胍

表4 纳入HTA报告的质量评价结果

Table 4. Quality evaluation results of HTA report

评估机构	评价条目																		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
CADTH <sup>[6]</sup>	否	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	否	否	是	是	是	是	是	是
NICE <sup>[7]</sup>	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	否	是	否	否	否	是	是	是

注：1. 是否注明联系方式，以便索取更多信息；2. 参与人员有特定职责；3. 有无相关利益声明；4. 本报告的外部评审声明；5. 是否提供非专业人员能理解的摘要；6. 报告是否能解决政策问题；7. 报告是否能解决所研究问题；8. 说明具体评估范围；9. 对卫生技术问题简要描述；10. 使用哪些数据源；11. 是否有基于选择数据和信息做出的评估和分析信息；12. 提供法医学影响；13. 提供经济学分析；14. 考虑伦理学影响；15. 考虑社会影响；16. 其他相关因素；17. 对评估结果讨论；18. 明确评估结论；19. 对未来决策建议。

表5 纳入SR/Meta分析的质量评价结果

Table 5. Quality evaluation results of included SR/Meta-analysis

纳入研究	评价条目																质量等级	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16		
Tian 2022 <sup>[11]</sup>	是	是	否	部分是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	否	是	是	极低
Kongmalai 2023 <sup>[12]</sup>	是	是	是	是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	低
Tsapas 2020 <sup>[13]</sup>	是	是	否	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	中
Täger 2021 <sup>[14]</sup>	是	是	否	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	否	否	是	是	极低
Li 2023 <sup>[15]</sup>	是	是	否	是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	否	否	是	低
Chen 2023 <sup>[16]</sup>	是	是	否	是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	低
Wang 2021 <sup>[17]</sup>	是	是	否	部分是	是	是	否	是	是	否	是	否	是	是	否	是	是	极低
Donnan 2018 <sup>[18]</sup>	是	是	否	是	是	是	否	是	部分是	否	是	是	是	是	是	否	否	极低
Cheng 2023 <sup>[19]</sup>	是	是	否	部分是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	低
Zhang 2021 <sup>[20]</sup>	是	是	否	部分是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	低
Liu 2022 <sup>[21]</sup>	是	是	否	部分是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	是	否	低
McNeill 2019 <sup>[22]</sup>	是	否	否	部分是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	否	是	极低
Zaman 2020 <sup>[23]</sup>	是	否	否	部分是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	低
Zhang 2022 <sup>[24]</sup>	是	是	否	部分是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	否	是	是	是	低
Khan 2023 <sup>[25]</sup>	是	是	否	部分是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	低
Sridharan 2024 <sup>[26]</sup>	是	是	否	是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	低
Huang 2020 <sup>[27]</sup>	是	否	否	部分是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	低
田丽 2021 <sup>[28]</sup>	是	否	否	部分是	是	是	否	是	是	否	是	否	否	否	否	否	是	极低
Odutayo 2021 <sup>[29]</sup>	是	是	否	是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	低
刘凤琪 2022 <sup>[30]</sup>	是	否	否	部分是	是	是	否	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	极低
赖彦岚 2022 <sup>[31]</sup>	是	否	否	部分是	是	是	否	是	是	否	是	是	否	是	否	否	否	极低
倪倩 2019 <sup>[32]</sup>	是	否	否	部分是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	是	否	低
邓慧远 2020 <sup>[33]</sup>	是	否	否	部分是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	否	是	极低
王声祥 2022 <sup>[34]</sup>	是	否	否	部分是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	否	是	是	低

注：1. 研究问题和纳入标准是否基于PICOS；2. 是否在系统评价前制定研究方案，若有修订，报告修订细节；3. 研究设计的选择依据是否给予解释；4. 是否采用了全面的检索策略；5. 研究筛选是否具有可重复性；6. 数据提取是否具有可重复性；7. 是否提供了排除文献清单以及排除原因；8. 是否详细描述了纳入的研究基本信息；9. 纳入研究的偏倚风险评估方法是否合理；10. 报告纳入各项研究的基金资助信息；11. 如进行了Meta分析，是否使用了适当的统计方法进行结果合并分析；12. 如进行了Meta分析，是否考虑了纳入研究的偏倚风险对Meta分析或其他证据整合的潜在影响；13. 讨论和解释系统评价结果时是否考虑纳入研究的偏倚风险；14. 是否对研究结果存在的异质性进行合理的解释和讨论；15. 如果进行定量合并，是否考虑并讨论发表偏倚对结果可能的影响；16. 是否报告了所有潜在利益冲突的来源。

计学意义，但相较于 10 mg 达格列净组 [MD=-0.36, 95%CI (-0.65, -0.08)] 和 25 mg 恩格列净组 [MD=-0.31, 95%CI (-0.58, -0.04)] HbA1c 水平降低。而与其他降糖药物组对比，艾托格列净

降低 HbA1c 水平差异无统计学意义 [MD=-0.03, 95%CI (-0.15, 0.09), P=0.61]<sup>[33]</sup>。

### 2.3.2 空腹血糖

共纳入 4 篇 SR/Meta 分析<sup>[21, 24-25, 33]</sup>。与安慰

表6 纳入经济学研究的质量评价结果

Table 6. Quality evaluation results of pharmacoeconomics research

研究	评价条目																											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
颜建周 2021 <sup>[35]</sup>	是	是	是	否	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	否	否	否	否	是	是	是	否	是	是	否	否
Liu 2022 <sup>[21]</sup>	否	否	否	否	否	否	是	否	否	否	是	否	是	是	否	否	否	否	否	否	是	是	否	否	否	否	否	否

注: 1. 题目; 2. 摘要; 3. 背景和目的; 4. 卫生经济学分析计划; 5. 研究人群; 6. 研究现场和地点; 7. 研究对象; 8. 角度; 9. 时间范围; 10. 贴现率; 11. 结果指标选择; 12. 研究指标测量; 13. 结果评估; 14. 资源与成本的测量与评价; 15. 币种、价格日期与兑换; 16. 模型的基本原理与描述; 17. 分析与假设; 18. 描述异质性; 19. 描述分布效应; 20. 描述不确定性; 21. 描述患者或其它受影响人群参与研究方法; 22. 研究参数; 23. 主要结果总结; 24. 不确定性影响分析; 25. 患者和其它相关人群参与研究影响; 26. 研究结果、局限性、普遍性和当前知识; 27. 资金来源; 28. 利益冲突。

剂组对比, 5 mg/15 mg 艾托格列净组可降低空腹血糖水平, 差异有统计学意义。

### 2.3.3 全因死亡率

共纳入 5 篇 SR/Meta 分析<sup>[11, 13-14, 29, 31]</sup>。研究结果均显示艾托格列净组全因死亡率与安慰剂组相比差异无统计学意义。1 篇 NMA<sup>[11]</sup> 显示, 艾托格列净组全因死亡率与卡格列净组、达格列净组和索格列净组相比差异无统计学意义, 但高于恩格列净组 [HR=1.37, 95%CI (1.04, 1.79)]。

### 2.3.4 心血管死亡率

共纳入 5 篇 SR/Meta 分析<sup>[11-12, 14, 29, 31]</sup>。4 篇 SR/Meta 分析<sup>[11, 14, 29, 31]</sup> 显示, 艾托格列净组心血管死亡率与安慰剂组相比差异无统计学意义。1 篇 NMA<sup>[12]</sup> 显示, 艾托格列净组心血管死亡率与标准治疗组差异无统计学意义 [RR=0.95, 95%CI (0.71, 1.27)]。1 篇 NMA 研究<sup>[11]</sup> 显示, 艾托格列净组心血管死亡率与卡格列净组、达格列净组和索格列净组相比差异无统计学意义, 但高于恩格列净组 [HR=1.48, 95%CI (1.11, 1.98)]。

### 2.3.5 心衰住院率

共纳入 2 篇 SR/Meta 分析<sup>[11, 29]</sup>。结果均显示艾托格列净组心衰住院率与安慰剂组相比差异无统计学意义。1 篇 NMA<sup>[11]</sup> 显示艾托格列净组心衰住院率与卡格列净组、恩格列净、达格列净组和索格列净组相比差异无统计学意义。

### 2.3.6 肾脏复合终点

共纳入 1 篇 SR/Meta 分析<sup>[11]</sup>。结果显示艾托格列净组肾脏复合终点与安慰剂组、卡格列净组、恩格列净组和索格列净组差异无统计学意义, 劣于达格列净组 [HR=1.49, 95%CI (1.11, 1.99)]。

### 2.3.7 eGFR

共纳入 2 篇 SR/Meta 分析<sup>[19, 32]</sup>。结果显示艾托格列净组 eGFR 下降高于安慰剂组 [SMD=-0.60 mL · (min · 1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>, 95%CI (-1.02,

-0.17)], 但与其他降糖药物组 26 周 [MD=-0.21 mL · (min · 1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>, 95%CI (-1.49, 1.07)] 和 52 周 [MD=0.23 mL · (min · 1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>, 95%CI (-0.72, 1.18)] 相比, 差异无统计学意义。

### 2.3.8 体重变化

共纳入 1 篇 HTA 报告和 5 篇 SR/Meta 分析<sup>[6, 21-24, 33]</sup>。结果显示, 5 mg/15 mg 艾托格列净组的体重下降均高于安慰剂组<sup>[6, 21, 23, 33]</sup>。5 mg 艾托格列净组 [MD=-3.90 kg, 95%CI (-4.46, -3.34)] 和 15 mg 艾托格列净组 [MD=-4.40 kg, 95%CI (-5.04, -3.76)] 较格列美脲组体重下降<sup>[24]</sup>。1 篇 NMA<sup>[22]</sup> 显示, 在缺乏食物与锻炼控制、二甲双胍单用或二甲双胍 + 二肽基肽酶 -4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 抑制剂控制不佳患者中, 艾托格列净组与达格列净组、卡格列净组、恩格列净组体重下降差异均无统计学意义。

### 2.3.9 收缩压/舒张压

共纳入 1 篇 HTA 报告和 4 篇 SR/Meta 分析<sup>[6, 21-23, 28]</sup>。结果显示, 艾托格列净组收缩压和舒张压的下降值均高于安慰剂组<sup>[6, 21, 23]</sup>。1 篇 Meta 分析<sup>[28]</sup> 显示, 艾托格列净组 24 h 动态收缩压 [MD=-3.64 mmHg, 95%CI (-4.82, -2.47)]、24 h 动态舒张压 [MD=-2.69 mmHg, 95%CI (-3.52, -1.87)]、日间收缩压 [MD=-4.37 mmHg, 95%CI (-5.68, -3.06)] 和日间舒张压 [MD=-2.80 mmHg, 95%CI (-3.65, -1.95)] 下降值均高于安慰剂组。1 篇 NMA<sup>[22]</sup> 显示, 在缺乏食物与锻炼控制和二甲双胍单用控制不佳患者中, 艾托格列净组与达格列净组、卡格列净组、恩格列净组收缩压下降比较, 差异无统计学意义; 在二甲双胍 + DPP-4 抑制剂控制不佳患者中, 5 mg 艾托格列净组与 10 mg 恩格列净组相比, 15 mg 艾托格列净组与卡格列净组、25 mg 恩格列净组相比, 差异均无统计学意义。

## 2.4 安全性评价

### 2.4.1 泌尿道感染

共纳入 7 篇 SR/Meta 分析<sup>[15-18, 27, 30, 33]</sup>, 结果显示艾托格列净组与安慰剂、西格列汀、卡格列净、恩格列净、依格列净等对照组泌尿道感染风险相比差异无统计学意义。1 篇 NMA<sup>[18]</sup> 显示, 5 mg 艾托格列净组的泌尿道感染风险低于 10 mg 达格列净组 [RR=0.70, 95%CI (0.50, 0.99)], 另一篇 NMA<sup>[16]</sup> 显示, 10 mg 达格列净组泌尿道感染风险较 15 mg 艾托格列净组高 [OR=4.97, 95%CI (1.59, 17.09)]。1 篇 Meta 分析<sup>[32]</sup> 显示, 5 mg 艾托格列净组 [RR=0.81, 95%CI (0.51, 1.28)] 和 15 mg 艾托格列净组 [RR=0.92, 95%CI (0.65, 1.32)] 泌尿道感染风险与其他降糖药物组差异无统计学意义。

### 2.4.2 生殖道感染

共纳入 2 篇 HTA 报告和 6 篇 SR/Meta 分析<sup>[6-7, 15-17, 27, 32-33]</sup>, 结果显示艾托格列净组生殖道感染风险均高于安慰剂组。2 篇 SR/Meta 分析<sup>[32-33]</sup> 显示, 5 mg/15 mg 艾托格列净组的生殖道感染风险均高于非艾托格列净降糖药物组。1 篇 NMA<sup>[16]</sup> 显示, 艾托格列净与达格列净、卡格列净、恩格列净、依格列净和西格列汀引起的生殖道感染风险差异无统计学意义。

### 2.4.3 酮症酸中毒

共纳入 2 篇 SR/Meta 分析<sup>[15, 26]</sup>, 结果均显示艾托格列净组酮症酸中毒风险高于安慰剂组。1 篇 NMA<sup>[15]</sup> 显示, 艾托格列净引起的酮症酸中毒风险与达格列净、卡格列净、恩格列净、索格列净、托格列净差异无统计学意义。

### 2.4.4 截肢

共纳入 1 篇 SR/Meta 分析<sup>[15]</sup>, 结果显示艾托格列净组截肢风险与安慰剂组、达格列净组和索格列净组相比差异无统计学意义。

### 2.4.5 骨折

共纳入 2 篇 SR/Meta 分析<sup>[15, 20]</sup>。结果显示艾托格列净引起的骨折风险低于曲格列汀 [RR=0.04, 95%CI (0, 0.17)], 高于伏格列波糖 [RR=6.13, 95%CI (2.37, 19.91)], 而与安慰剂、达格列净、卡格列净、恩格列净、依格列净、索格列净等差异无统计学意义。

### 2.4.6 低血糖

共纳入 1 篇 HTA 报告<sup>[6]</sup> 和 4 篇 SR/Meta 分

析<sup>[15-16, 32-33]</sup>。2 篇 SR/Meta 分析<sup>[15, 33]</sup> 显示艾托格列净引起的低血糖风险与安慰剂差异无统计学意义。2 篇 NMA 分析<sup>[15-16]</sup> 显示, 艾托格列净与达格列净、卡格列净、恩格列净和依格列净相比, 低血糖风险差异无统计学意义。2 篇 SR/Meta 分析<sup>[16, 33]</sup> 显示, 艾托格列净组与西格列汀组相比, 低血糖风险差异无统计学意义。1 篇 Meta 分析<sup>[32]</sup> 显示, 与其他降糖药物组相比, 艾托格列净组用药 26 周的低血糖风险差异无统计学意义 [RR=1.13, 95%CI (0.86, 1.48)], 但用药 52 周的低血糖风险低于其他降糖药物组 [RR=0.57, 95%CI (0.33, 0.98)]。CADTH 报告<sup>[6]</sup> 与 1 篇 Meta 分析<sup>[33]</sup> 显示, 5 mg/15 mg 艾托格列净组低血糖风险低于格列美脲组。

## 2.5 经济性评价

### 2.5.1 HTA 报告

共纳入 2 篇 HTA 报告<sup>[6-7]</sup>。CADTH 报告<sup>[6]</sup> 显示, 艾托格列净与其他 SGLT-2i 的安全性有效性相似, 5 mg/15 mg 艾托格列净每片费用均为 2.45 美元, 每日治疗费用与 5 mg 达格列净持平, 较 10 mg/25 mg 恩格列净或 100 mg/300 mg 卡格列净便宜 0.17~0.31 美元, 且低于 10 mg 达格列净 (2.62 美元)。NICE 报告<sup>[7]</sup> 显示, 按目录价格计算, 艾托格列净的获得成本低于卡格列净、达格列净和恩格列净。

### 2.5.2 经济学研究

共纳入 2 篇经济学研究<sup>[21, 35]</sup>。1 篇来自中国的经济学研究<sup>[35]</sup>, 基于一项亚洲人群的 III 期临床试验, 从医保支付方角度, 对二甲双胍治疗效果不佳的中国 T2DM 患者艾托格列净使用经济性进行评价, 研究周期为终生。艾托格列净组与恩格列净组的总成本分别为 288 950 元和 303 494 元, 质量调整生命年 (quality-adjusted life-years, QALY) 分别为 8.009 QALYs 和 7.974 QALYs, 相比恩格列净, 艾托格列净的总成本更低、QALY 值更高, 具有绝对优势。艾托格列净组的总成本 (288 953 元) 低于格列美脲组的总成本 (295 988 元), QALY 值 (8.010 QALYs) 高于格列美脲组 (7.902 QALYs), 提示 5 mg 艾托格列净具有绝对优势。另一篇来自中国的经济学研究<sup>[21]</sup>, 从医保支付方的角度, 对中国 T2DM 患者艾托格列净使用经济性进行评价。根据 HbA1c 水平 < 7% 的患者百分比和 HbA1c 较基线降低百

分比来衡量有效性, 意愿支付阈值为 3 倍的 2020 年中国人均国内生产总值。艾托格列净治疗 52 周对比安慰剂治疗 26 周 + 二甲双胍治疗 26 周、艾托格列净 + 二甲双胍对比格列美脲 + 二甲双胍治疗 104 周, 治疗成本增加而治疗效果降低。艾托格列净 + 二甲双胍对比西格列汀 + 二甲双胍治疗 52 周、艾托格列净 + 二甲双胍对比二甲双胍治疗 26 周、艾托格列净 + 二甲双胍 + 西格列汀对比西格列汀 + 二甲双胍治疗 52 周, 增量成本 - 效果比分别为 1 390.04 美元、312.07 美元和 2 692.18 美元, 均低于意愿支付阈值。

### 3 讨论

本研究中纳入的 HTA 报告与 SR/Meta 分析结果的一致性程度较好。与安慰剂相比, 艾托格列净单用或联合其他药物能降低 HbA1c、空腹血糖、心衰住院率、体重、收缩压/舒张压, 提高 HbA1c 达标率, 而在全因死亡率、心血管死亡率和肾脏复合终点等指标未显示优势。安全性方面, 与安慰剂对比, 泌尿道感染、骨折、截肢、低血糖差异无统计学意义, 但可能引起提高酮症酸中毒、生殖道感染和 eGFR 下降风险。与其他 SGLT-2i 的安全性及有效性相似。

在心血管结局方面, 艾托格列净的全因死亡率和心血管死亡率与安慰剂差异无统计学意义, 仅在心衰住院率方面显示优势。本文纳入的全因死亡率与的心血管死亡率研究中, 恩格列净组和卡格列净组的全因死亡率与心血管死亡率均明显低于安慰剂组, 且恩格列净显示出明显优势<sup>[11-14, 29, 31]</sup>, 而达格列净的优势仅在部分研究<sup>[11, 29]</sup>中具有统计学意义。且美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的药品说明书中, 除艾托格列净外, 其他 SGLT-2i 均有减少心血管死亡风险的适应证。因此, 虽然结果显示艾托格列净、达格列净和卡格列净之间全因死亡率与心血管死亡率差异无统计学意义, 但来源于 NMA 的间接比较结果可能存在一定偏倚, 还需要进一步的循证证据验证。

在肾脏相关结局方面, 1 篇 NMA<sup>[11]</sup> 显示艾托格列净的肾脏复合终点与安慰剂差异无统计学意义。而该 NMA 中, 卡格列净组和恩格列净组的肾脏复合终点优于安慰剂组。且 FDA 批准的说明书中, 除艾托格列净外, 其他 SGLT-2i 均有减少终

末期肾病风险的适应证。因此, 虽然结果显示艾托格列净、恩格列净和卡格列净之间肾脏复合终点的差异无统计学意义, 同样需要更多证据进行验证。Meta 显示艾托格列净组 eGFR 下降高于安慰剂组, 显示艾托格列净长期使用中需要监测 eGFR 变化。

在经济性评价方面, HTA 报告表明艾托格列净相较于卡格列净、恩格列净和达格列净具备更低的成本优势。而目前, 依据药智平台查询 2024 年各省集中采购平台药品中标价, 艾托格列净仅 5 mg 规格进入中标目录, 中标价为 3.46 元/片, 其他降糖药物: 恩格列净 10 mg (1.66~4.24 元/片), 卡格列净 100 mg (1.75~3.87 元/片)、达格列净 10 mg (2.49 元/片)、恒格列净 5 mg (9 元/片)、格列美脲 2 mg (0.09~1.25 元/片)、西格列汀 100 mg (5.69~7.38 元/片) 和二甲双胍 500 mg (0.48~1.05 元/片)。在安全有效性并未显示优势情况下, 艾托格列净价格在 SGLT-2i 中仅优于恒格列净。颜建周等<sup>[35]</sup> 的研究中艾托格列净 5 mg 的药品价格 (3.46 元/片) 与当前中标价持平, 恩格列净 10 mg (4.24 元/片) 和格列美脲 2 mg (3.29 元/片) 高于或处于当前中标价上限, 因此艾托格列净成本 - 效用优于恩格列净及格列美脲的结论不能直接应用于我国现状; Liu 等<sup>[21]</sup> 研究采用的药品价格中艾托格列净 5 mg (3.46 元/片) 与当前中标价持平、西格列汀 100 mg (7.57 元/片) 和二甲双胍 500 mg (1.05 元/片) 高于或处于当前中标价上限, 因此艾托格列净的增量成本 - 效果比处于可支付阈值也不能直接应用于我国现状。需要依据目前我国国情, 开展艾托格列净药物经济学评价, 以作出科学合理的公共卫生决策。

本研究存在一定局限性: ①仅纳入中英文研究进行定性评价, 可能存在一定偏倚; ②由于国内政策变化, 经济性评价结果存在滞后性; ③纳入的 SR/Meta 分析质量等级不高, 主要是文献缺乏对关键条目的评价, 如绝大多数文献及附件中并没有列出具体排除文献的清单与原因, 而只在流程图进行汇总统计, 在系统评价前缺乏研究方案和没有报道纳入研究基金来源等影响文献质量; ④纳入 24 篇的 SR/Meta 分析中, 艾托格列净与其他降糖药对比主要来源于间接比较结果, 结果存在一定偏倚。

综上所述, 艾托格列净具有良好的有效性与安全性, 在降低心衰住院率也有一定获益, 然而

在降低全因死亡率、降低心血管死亡率和改善肾脏复合终点未显示获益。目前缺少艾托格列净与其他 SGLT-2i 的直接比较研究及现有国内经济学评价结果不能直接适应于我国现状, 建议开展的有效性、安全性的头对头研究和基于我国目前经济学背景的经济评价。

**利益冲突:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参考文献

- 1 Coles B, Zaccardi F, Ling S, et al. Cardiovascular events and mortality in people with and without type 2 diabetes: An observational study in a contemporary multi-ethnic population[J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(7): 1175–1182. DOI: 10.1111/jdi.13464.
- 2 Drozd M, Pujades-Rodriguez M, Sun F, et al. Causes of death in people with cardiovascular disease: a UK Biobank Cohort Study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(22): e023188. DOI: 10.1161/JAHA.121.023188.
- 3 Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(39): 4043–4140. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad192.
- 4 中华医学会糖尿病学分会, 国家基层糖尿病防治管理办公室. 国家基层糖尿病防治管理指南(2022)[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(3): 249–262. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20220120-000063.
- 5 American Diabetes Association Professional Practice Committee. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in Diabetes-2024[J]. *Diabetes Care*, 2024, 47(Suppl 1): S158–S178. DOI: 10.2337/dc24-S009.
- 6 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: ERTUGLIFLOZIN[EB/OL]. (2019-01-25) [2024-1-12]. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/sr0565-steglatro-pharmacoeconomic-report.pdf>.
- 7 National Institute for Health and Care Excellence. Ertugliflozin as monotherapy or with metformin for treating type 2 diabetes[EB/OL]. (2019-02) [2024-1-12]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta572/documents/final-appraisal-determination-document>.
- 8 INAHTA. A checklist for health technology assessment reports[EB/OL]. (2007) [2024-2-10]. [https://www.inahta.org/wp-content/uploads/2014/04/INAHTA\\_HTA\\_Checklist\\_English.pdf](https://www.inahta.org/wp-content/uploads/2014/04/INAHTA_HTA_Checklist_English.pdf).
- 9 葛龙, 潘蓓, 潘佳雪, 等. 解读 AMSTAR-2 基于随机和(或)非随机对照试验系统评价的质量评价工具[J]. *中国药物评价*, 2017, 34(5): 334–338. [Ge L, Pan B, Pan JX, et al. An introduction of AMSTAR-2: a quality assessment instrument of systematic reviews including randomized or non-randomized controlled trials or both[J]. *Chinese Journal of Drug Evaluation*, 2017, 34(5): 334–338.] DOI: 10.3969/j.issn.2095-3593.2017.05.005.
- 10 ISPOR. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Resources[EB/OL]. (2022) [2024-2-10]. <https://www.ispor.org/heor-resources/good-practices/cheers>.
- 11 Tian L, Ai S, Zheng H, et al. Cardiovascular and renal outcomes with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: a system review and network meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:986186. DOI: 10.3389/fphar.2022.986186.
- 12 Kongmalai T, Hadnorntun P, Leelahavarong P, et al. Comparative cardiovascular benefits of individual SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes and heart failure: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1216160. DOI: 10.3389/fendo.2023.1216160.
- 13 Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, et al. Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(4): 278–286. DOI: 10.7326/M20-0864.
- 14 Täger T, Atar D, Agewall S, et al. Comparative efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 26(6): 1421–1435. DOI: 10.1007/s10741-020-09954-8.
- 15 Li CX, Liu LY, Zhang CX, et al. Comparative safety of different sodium-glucose transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1238399. DOI: 10.3389/fendo.2023.1238399.
- 16 Chen L, Xue Q, Yan C, et al. Comparative safety of

- different recommended doses of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta–analysis of randomized clinical trials[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1256548. DOI: [10.3389/fendo.2023.1256548](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1256548).
- 17 Wang M, Zhang X, Ni T, et al. Comparison of new oral hypoglycemic agents on risk of urinary tract and genital infections in type 2 diabetes: a network meta–analysis[J]. *Adv Ther*, 2021, 38(6): 2840–2853. DOI: [10.1007/s12325-021-01759-x](https://doi.org/10.1007/s12325-021-01759-x).
- 18 Donnan JR, Grandy CA, Chibrikov E, et al. Dose response of sodium glucose cotransporter–2 inhibitors in relation to urinary tract infections: a systematic review and network meta–analysis of randomized controlled trials[J]. *CMAJ Open*, 2018, 6(4): E594–E602. DOI: [10.9778/cmajo.20180111](https://doi.org/10.9778/cmajo.20180111).
- 19 Cheng Q, Zou S, Feng C, et al. Effect of ertugliflozin on renal function and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta–analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(10): e33198. DOI: [10.1097/MD.00000000000033198](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033198).
- 20 Zhang YS, Zheng YD, Yuan Y, et al. Effects of anti–diabetic drugs on fracture risk: a systematic review and network meta–analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 735824. DOI: [10.3389/fendo.2021.735824](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.735824).
- 21 Liu L, Shi FH, Xu H, et al. Efficacy and safety of ertugliflozin in type 2 diabetes: a systematic review and meta–analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 752440. DOI: [10.3389/fphar.2021.752440](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.752440).
- 22 McNeill AM, Davies G, Kruger E, et al. Ertugliflozin compared to other anti–hyperglycemic agents as monotherapy and add–on therapy in type 2 diabetes: a systematic literature review and network meta–analysis[J]. *Diabetes Ther*, 2019, 10(2): 473–491. DOI: [10.1007/s13300-019-0566-x](https://doi.org/10.1007/s13300-019-0566-x).
- 23 Zaman M, Memon RS, Amjad A, et al. Effect of ertugliflozin on glycemic levels, blood pressure and body weight of patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta–analysis[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2020, 19(2): 1873–1878. DOI: [10.1007/s40200-020-00623-z](https://doi.org/10.1007/s40200-020-00623-z).
- 24 Zhang F, Wang W, Hou X. Effectiveness and safety of ertugliflozin for type 2 diabetes: a meta–analysis of data from randomized controlled trials[J]. *J Diabetes Investig*, 2022, 13(3): 478–488. DOI: [10.1111/jdi.13688](https://doi.org/10.1111/jdi.13688).
- 25 Khan P, Venkatesh S, Parveen R, et al. Longitudinal efficacy of ertugliflozin in type 2 diabetes mellitus: a meta–analysis of randomized controlled trials[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2023, 24(18): 2199–2210. DOI: [10.1080/14656566.2023.2279100](https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2279100).
- 26 Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Risk of diabetic ketoacidosis associated with sodium glucose cotransporter–2 inhibitors: a network meta–analysis and meta–regression[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(6): 1748. DOI: [10.3390/jcm13061748](https://doi.org/10.3390/jcm13061748).
- 27 Huang J, Xiong S, Ding S, et al. Safety of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with conventional therapy at different periods: a meta–analysis of randomized controlled trials[J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020:9704659. DOI: [10.1155/2020/9704659](https://doi.org/10.1155/2020/9704659).
- 28 田丽, 王琼英, 孙润民, 等. SGLT2i 对 2 型糖尿病合并高血压患者 24 h 动态血压影响的荟萃分析 [J]. *中华心血管病杂志*, 2021, 49(10): 1000–1011. [Tian L, Wang QY, Sun RM, et al. Effects of SGLT2i on 24–hour ambulatory blood pressure in patients with type 2 diabetes complicating hypertension: a meta–analysis[J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2021, 49(10): 1000–1011.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112148-20210127-00098](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112148-20210127-00098).
- 29 Odutayo A, da Costa BR, Pereira TV, et al. Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors, all–cause mortality, and cardiovascular outcomes in adults with type 2 diabetes: a Bayesian meta–analysis and meta–regression[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(18): e019918. DOI: [10.1161/JAHA.120.019918](https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019918).
- 30 刘凤琪, 柴三葆, 赵厚宇, 等. 钠–葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂引起 2 型糖尿病患者尿路或生殖器感染风险的网状 Meta 分析 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2022, 14(8): 799–808. [Liu FQ, Chai SB, Zhao HY, et al. Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors and the risk of urinary tract infections or genital infections in adult patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta–analysis of randomized controlled trials[J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2022, 14(8): 799–808.] DOI: [10.3760/cma.j.cn115791-20211217-00668](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115791-20211217-00668).
- 31 赖彦岚, 黄爱文, 陈官旭, 等. SGLT–2 抑制剂及 GLP–1 受体激动剂治疗 2 型糖尿病的心血管获益: 一项系统回顾和网状 Meta 分析 [J]. *药学实践杂志*, 2022, 40(4): 354–358. [Lai YL, Huang AW, Chen GX, et al.

- Cardiovascular benefits of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Journal of Pharmaceutical and Service*, 2022, 40(4): 354-358.] DOI: [10.12206/j.issn.1006-0111.202109.108](https://doi.org/10.12206/j.issn.1006-0111.202109.108).
- 32 倪倩, 李婷, 裴艺芳, 等. 埃格列净单药治疗 2 型糖尿病安全性的 Meta 分析 [J]. *中国药学杂志*, 2019, 54(15): 1268-1275. [Ni Q, Li T, Pei YF, et al. Safety of ertugliflozin as a monotherapy for the treatment of type II diabetes: a meta-analysis[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2019, 54(15): 1268-1275.] DOI: [10.11669/cpj.2019.15.015](https://doi.org/10.11669/cpj.2019.15.015).
- 33 邓慧远, 孔文强, 周义录, 等. 艾格列净治疗 2 型糖尿病疗效与安全性的系统评价和 Meta 分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2020, 29(12): 801-808. [Deng HY, Kong WQ, Zhou YL, et al. Efficacy and safety of ertugliflozin in the treatment of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2020, 29(12): 801-808.] DOI: [10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2020.12.001](https://doi.org/10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2020.12.001).
- 34 王声祥, 卢姗, 卢丹丹, 等. 西格列汀联合艾托格列净治疗 2 型糖尿病有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2022, 39(5): 583-590. [Wang SX, Lu S, Lu DD, et al. Efficacy and safety of sitagliptin plus ertugliflozin as combination therapy for type 2 diabetes: a meta-analysis[J]. *Journal of Shenyang Pharmaceutical University*, 2022, 39(5): 583-590.] DOI: [10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2022.0289](https://doi.org/10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2022.0289).
- 35 颜建周, 龚小玲, 王媛, 等. 艾托格列净治疗中国 2 型糖尿病的成本-效用分析 [J]. *中国药物经济学*, 2021, 16(12): 11-21. [Yan JZ, Gong XL, Wang Y, et al. Cost-utility analysis of ertugliflozin for the treatment of type 2 diabetes in China[J]. *China Journal of Pharmaceutical Economics*, 2021, 16(12): 11-21] DOI: [10.12010/j.issn.1673-5846.2021.12.002](https://doi.org/10.12010/j.issn.1673-5846.2021.12.002).

收稿日期: 2024 年 05 月 19 日 修回日期: 2024 年 07 月 10 日  
本文编辑: 沈静怡 周璐敏