

· 论著 · 二次研究 ·

# 多格列艾汀治疗2型糖尿病的快速卫生技术评估



栗玉杰<sup>1,2</sup>, 张文静<sup>1</sup>, 杨宏昕<sup>1,3</sup>, 郭浩<sup>1,3</sup>

1. 内蒙古自治区人民医院药学处 (呼和浩特 010017)
2. 包头医学院药学院 (内蒙古包头 014040)
3. 内蒙古自治区基本药物监测与临床综合评价中心 (呼和浩特 010017)

**【摘要】目的** 运用快速卫生技术评估方法, 评价多格列艾汀治疗 2 型糖尿病的有效性、安全性和经济性, 为临床决策提供证据。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI、WanFang Data、SinoMed 数据库, 以及国内外卫生技术评估 (HTA) 相关机构网站及数据库, 搜集多格列艾汀治疗 2 型糖尿病的系统评价 / Meta 分析、药物经济学研究及 HTA 报告。检索时限均从建库至 2024 年 7 月 20 日。由 2 位研究者独立筛选文献、提取资料及评价纳入文献的质量后, 对结果进行定性描述与分析。**结果** 共纳入 6 篇文献, 包括 5 篇系统评价 / Meta 分析和 1 篇经济学研究。有效性方面, 与安慰剂相比, 多格列艾汀可显著降低糖化血红蛋白 (HbA1c)、空腹血糖、餐后 2 h 血糖及胰岛素抵抗指数 ( $P < 0.05$ ), 提高 HbA1c 达标率 ( $P < 0.05$ ), 增强  $\beta$  细胞功能指数 ( $P < 0.05$ ), 同时显著升高总胆固醇、三酰甘油、体重和身体质量指数 ( $P < 0.05$ ); 安全性方面, 多格列艾汀总不良反应发生率略高于安慰剂组 ( $P < 0.05$ ), 但两组严重不良反应发生率无显著差异 ( $P > 0.05$ ), 高脂血症及低血糖发生率没有显著增加 ( $P > 0.05$ ); 经济性方面, 多格列艾汀联合二甲双胍治疗方案具有长期成本 - 效用优势, 经济性概率近 70%。**结论** 与安慰剂相比, 多格列艾汀治疗 2 型糖尿病具有良好的有效性; 安全性方面, 多格列艾汀的总不良反应发生率略高于安慰剂; 经济性方面, 与单用二甲双胍相比, 多格列艾汀联合二甲双胍治疗具有经济优势。然而目前尚缺多格列艾汀与其他类降糖药物的头对头比较, 且纳入的研究均未描述心、脑、肾等远期获益情况, 限制了对多格列艾汀疗效和安全性的全面评估。

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

**【中图分类号】** R 977.1+5      **【文献标识码】** A

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

LI Yujie<sup>1,2</sup>, ZHANG Wenjing<sup>1</sup>, YANG Hongxin<sup>1,3</sup>, GUO Hao<sup>1,3</sup>

1. Department of Pharmacy, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010017, China

2. School of Pharmacy, Baotou Medical College, Baotou 014040, Inner Mongolia Autonomous Region, China

3. Inner Mongolia Autonomous Region Essential Drug Monitoring and Clinical Comprehensive Evaluation Center, Hohhot 010017, China

Corresponding author: GUO Hao, Email: guohao19870323@yeah.net

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202412057

基金项目: 内蒙古自治区人民医院博士科研启动资金 (2020BS02)

通信作者: 郭浩, 博士, 副主任药师, 硕士研究生导师, Email: guohao19870323@yeah.net

**【Abstract】Objective** To evaluate the efficacy, safety and cost-effectiveness of dorzagliatin in the treatment of type 2 diabetes mellitus using a rapid health technology assessment, and to provide medical evidence for clinical decision-making. **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data, SinoMed and relevant health technology assessment (HTA) websites and databases were searched to collect systematic reviews/Meta-analysis, pharmacoeconomic literature and HTA reports of dorzagliatin in the treatment of type 2 diabetes from inception to July 20, 2024. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed quality. The results were qualitatively described and analyzed. **Results** A total of 6 studies were included, including 5 systematic reviews /Meta-analysis and a pharmacoeconomic study. In terms of efficacy compared with placebo, dorzagliatin significantly reduced glycated hemoglobin (HbA1c), fasting plasma glucose, 2-hour postprandial blood glucose and insulin resistance index ( $P<0.05$ ), improved HbA1c compliance rate in terms of safety, dorzagliatin, and enhanced homeostasis model assessment- $\beta$  ( $P<0.05$ ), significantly increased total cholesterol, triglyceride, body weight and body mass index ( $P<0.05$ ). In terms of safety, the total incidence of adverse reactions of dorzagliatin was slightly higher than that of the placebo group ( $P<0.05$ ). However, there was no significant difference in the incidence of severe adverse reactions between the two groups ( $P>0.05$ ), and there was no significant increase in the incidence of hyperlipidemia and hypoglycemia ( $P>0.05$ ). In terms of economy, the treatment of dorzagliatin combined with metformin has a long-term cost-utility advantage, with an economic probability of nearly 70%. **Conclusion** Compared with placebo, dorzagliatin has a good overall efficacy and safety in the treatment of type 2 diabetes. In terms of safety, the total incidence of adverse reactions of dorzagliatin was slightly higher than that of placebo. In terms of economy, compared with metformin alone, dorzagliatin combined with metformin has economic advantages. However, there is a lack of head-to-head comparisons of doxorubicin with other classes of glucose-lowering medications, and none of the included studies described long-term cardiac, cerebral, or renal benefits, which limits the comprehensive evaluation of the efficacy and safety of dorzagliatin.

**【Keywords】** Dorzagliatin; Type 2 diabetes mellitus; Rapid health technology assessment; Efficacy; Safety; Economy

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种慢性代谢性疾病, 其特点在于胰岛素分泌不足或组织细胞对胰岛素的敏感性降低 (即胰岛素抵抗), 导致血糖水平持续升高<sup>[1]</sup>。全球流行病学数据<sup>[2-3]</sup>显示, 截至 2021 年, 约有 5.37 亿成年人患有糖尿病, 其中 T2DM 患者占比高达 90%~95%, 且这一比例仍在持续上升。T2DM 不仅诱发患者出现视网膜、肾脏及心血管等多种严重并发症<sup>[4-6]</sup>, 而且已成为全球范围内致残、致死的重要诱因之一<sup>[7]</sup>, 对患者的身心健康构成了深远的影响。当前, 针对 T2DM 的治疗策略主要为口服降糖药物或胰岛素的联合应用<sup>[8]</sup>, 但仍有少数患者血糖控制不佳, 不良事件风险日益突出。

葡萄糖激酶 (glucokinase, GK) 是一种具有葡萄糖传感器功能的酶, 在葡萄糖稳态中起着至关重要的作用。GK 调节胰腺细胞葡萄糖刺激的胰岛素分泌和胰高血糖素的内在释放。在肝脏中,

GK 促进肝脏葡萄糖摄取、糖原合成和储存<sup>[9-10]</sup>。GK 作为调控人体血糖平衡的关键酶, 能够及时将血糖控制在稳态范围 ( $4.0\sim 6.5\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 内<sup>[11]</sup>。GK 激活剂 (glucokinase activators, GKA) 主要作用于 GK 这一靶点, 能够通过葡萄糖浓度刺激胰岛素分泌、降低胰高血糖素浓度和肝糖输出、促进肝糖原合成以及调控肠促胰素释放等机制来稳定体内血糖水平。多格列艾汀 (dorzagliatin) 是我国自主研发的一种具有新型作用机制的 GKA, 2022 年 9 月 30 日获得国家药品监督管理局批准上市。该药能改善 T2DM 患者受损的 GK 功能及活性, 重塑体内血糖稳态的自主调控机制, 同时可改善  $\beta$  细胞功能, 降低胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR), 进而改善 T2DM 患者的血糖控制, 具有较好的有效性和安全性, 可单药使用或与盐酸二甲双胍联合使用<sup>[12-13]</sup>。但由于该药上市时间较短, 且现有研究多为比较多格列艾汀与安

慰剂的疗效及安全性, 缺少更全面的临床综合评价。因此, 本研究采用快速卫生技术评估 (rapid health technology assessment, rHTA) 方法对多格列艾汀治疗 T2DM 的有效性、安全性和经济性进行综合评价, 以期为制定临床治疗方案提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

#### 1.1.1 研究类型

卫生技术评估 (health technology assessment, HTA) 报告、系统评价 (systematic review, SR) / Meta 分析、药物经济学研究。

#### 1.1.2 研究对象

T2DM 患者 (年龄 > 18 岁)。

#### 1.1.3 干预措施

多格列艾汀单药或联合应用, 用法用量不限。对照措施为给予安慰剂或其他治疗 T2DM 药物单药或联合治疗, 用法用量不限。

#### 1.1.4 结局指标

(1) 有效性指标: 血糖参数, 包括糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c)、HbA1c (< 7%) 达标率、空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、餐后 2 h 血糖 (2 h postprandial blood glucose, 2hPBG); IR 参数, 包括稳态模型评估胰岛素抵抗指数 (homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)、稳态模型评估  $\beta$  细胞功能 (homeostasis model assessment- $\beta$ , HOMA- $\beta$ ); 血脂参数, 包括总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C); 体重参数, 包括体重及身体质量指数 (body mass index, BMI)。

(2) 安全性指标: 总不良反应发生率; 高脂血症发生率; 低血糖发生率。

经济学指标: 质量调整生命年 (quality-adjusted life years, QALYs)、增量成本-效果比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)。

#### 1.1.5 排除标准

①干预措施为 GKA 类药物, 无法单独获取多格列艾汀数据的文献; ②重复发表的文献;

③数据不全或无法获取全文的文献; ④非中文、英文文献。

### 1.2 文献检索策略

计算机检索中英文文献数据库 PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI、WanFang Data、SinoMed, 以及国际卫生技术评估机构网络 (International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA)、英国国家健康研究所 (National Institute for Health and Care Research, NIHR)、美国卫生保健和质量局 (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ)、加拿大药物和卫生技术局 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 等国内外 HTA 相关机构网站及数据库, 搜集多格列艾汀治疗 T2DM 的 SR/Meta 分析、经济学研究及 HTA 报告。检索时限均从建库至 2024 年 7 月 20 日。英文检索词: dorzagliatin、type 2 diabetes mellitus、systematic review、Meta-analysis、cost-utility; 中文检索词: 多格列艾汀、2 型糖尿病、系统评价、荟萃分析、Meta 分析、成本-效用等。以 PubMed 数据库为例, 具体检索策略见框 1。

```
#1 dorzagliatin[MeSH Terms] OR dorzagliatin[Title/Abstract]
#2 type 2 diabetes mellitus[MeSH Terms] OR type 2 diabetes mellitus[Title/Abstract]
#3 systematic review[MeSH Terms] OR meta[MeSH Terms]
#4 systematic review[Title/Abstract] OR meta[Title/Abstract]
#5 #3 OR #4
#6 #1 AND #2 AND #5
#7 cost-utility[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract]
#8 #1 AND #2 AND #7
#9 #6 OR #8
```

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 位研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对, 如遇分歧, 则通过讨论或咨询第 3 位研究者解决。首先阅读文题排除明显不相关的文献, 再进一步阅读摘要和全文, 评估文献是否符合标准, 决定是否纳入。提取的资料主要包括第一作者及发表年份、分析类型、研究类型、研究对象、样本量、干预措施、结局指标等; 经济学研究还包括国家、研究视角、研究方法、研究周期、研究模型等资料。

## 1.4 文献质量评价

采用 INAHTA 制定的 HTA 清单<sup>[14]</sup>对 HTA 报告进行评价,共 17 项条目;采用系统评价质量评估工具(a measurement tool to assess systematic reviews 2, AMSTAR-2)<sup>[15]</sup>评估 SR/ Meta 分析的质量,共 16 项条目;采用 2022 版卫生经济学评价报告标准(Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022, CHEERS 2022)量表<sup>[16]</sup>评估经济学研究的质量,共 28 项条目。

## 1.5 统计学分析

采用描述性分析方法,汇总分析纳入研究的结论,得出研究结果。如遇同一个结局指标有多个结果数据,则以文献质量评价结果最优的研究结果进行描述;若同等质量仍有多个结果,则需综合考虑文献的发表时间、纳入原始研究数量和样本量、以及定量分析类型等。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得文献 172 篇,经逐层筛选,最终纳入文献 6 篇,其中 SR/Meta 分析 5 篇<sup>[17-21]</sup>,经济学研究 1 篇<sup>[22]</sup>。文献筛选流程及结果见图 1。

### 2.2 纳入研究的基本特征与质量评估

共纳入 5 篇 SR/Meta 分析,其中 4 篇研究<sup>[17-20]</sup>的干预措施为多格列艾汀,1 篇研究<sup>[21]</sup>的干预措施为 GKA 类药物(包含多格列艾汀,且可以获得多格列艾汀的相关数据),基本特征见表 1。5 篇 SR/Meta 分析纳入的干预措施为多格列艾汀的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)相同,均为 Zhu 等<sup>[23-24]</sup>和 Yang 等<sup>[25]</sup>的 3 项研究,采用 Cochrane 偏倚风险评估工具进行质量评价,7 项条目中除“其他偏倚”为不清楚,其余 6 项条目均为低风险<sup>[19]</sup>。本研究纳入的 SR/Meta 分析,3 篇文献<sup>[18,20-21]</sup>为高质量,1 篇文献<sup>[17]</sup>为中等质量,1 篇文献<sup>[19]</sup>的关键“条目 15”存在缺陷,为低质量,总体研究质量良好,见表 2。纳入经济学研究 1 篇<sup>[22]</sup>,以中国二甲双胍足量治疗效果不佳的 T2DM 患者为研究对象,从我国卫生体系角度出发,采用 Markov 模型,研究周期为 69 周,研究方法为成本-效用分析,对照组为二甲双胍单药治疗,干预组为多格列艾汀和二甲双胍的联合治疗。采用 CHEERS 2022 量表对其质量进行评价,

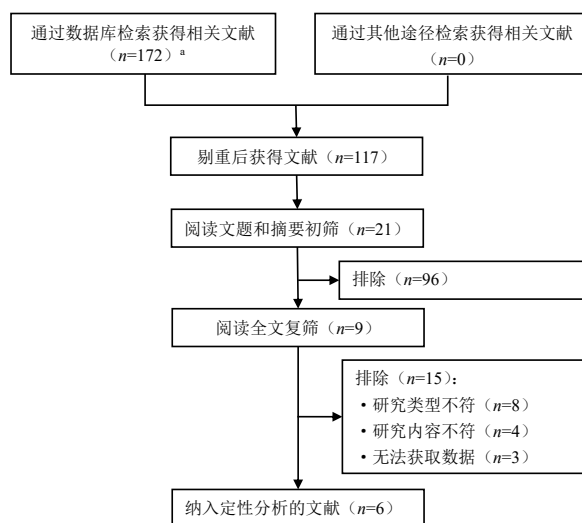


图1 文献筛选流程图

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=29)、Embase (n=80)、Cochrane Library (n=21)、CNKI (n=10)、WanFang Data (n=23)、SinoMed (n=8)。

28 个条目中,除第 4、21、25、28 项条目不符,其余 24 项条目均符合,评价为中等质量。

### 2.3 有效性评价

#### 2.3.1 血糖参数

5 项研究<sup>[17-21]</sup>均报道了 HbA1c、FPG 以及 2hPBG 指标。研究显示,与安慰剂相比,多格列艾汀可显著降低 HbA1c 水平 [MD=-0.66%, 95%CI (-0.74%, -0.59%),  $P < 0.05$ ]<sup>[18]</sup>;使 FPG 显著降低 0.38 mmol · L<sup>-1</sup> [MD=-0.38, 95%CI (-0.61, -0.14),  $P < 0.05$ ]<sup>[19]</sup>;2hPBG 显著降低 2.44 mmol · L<sup>-1</sup> [MD=-2.44, 95%CI (-2.79, -2.08),  $P < 0.05$ ]<sup>[19]</sup>,差异均有统计学意义。3 项研究<sup>[18-20]</sup>报道了研究结束时的 HbA1c 达标率 (HbA1c < 7%),结果多格列艾汀组达到 HbA1c < 7% 达标率显著增加 [OR=6.01, 95%CI (2.50, 14.46),  $P < 0.05$ ]<sup>[18]</sup>。

#### 2.3.2 IR 参数

5 项研究<sup>[17-21]</sup>均探讨了应用多格列艾汀治疗 T2DM 对 HOMA-IR 的影响,结果显示,与安慰剂相比,接受多格列艾汀治疗的患者 HOMA-IR 显著降低 [MD=-0.09, 95%CI (-0.12, -0.06),  $P < 0.05$ ],差异有统计学意义<sup>[18]</sup>。4 项研究<sup>[17-18,20-21]</sup>探讨了接受多格列艾汀治疗对 HOMA-β 的影响,结果显示,接受多格列艾汀治疗的患者 HOMA-β 显著增强 [MD=2.84, 95%CI (2.00, 3.69),  $P < 0.05$ ],差异有统计学意义<sup>[18]</sup>。



表1 纳入SR/Meta分析的基本特征

Table 1. Basic characteristics of included SR/Meta-analysis

第一作者及发表年份	分析类型	研究类型	研究对象	纳入研究总数	病例数	干预组	对照组	结局指标
Yu 2022 <sup>[17]</sup>	Meta分析/TSA	RCT	T2DM患者	3	1 332	多格列艾汀	安慰剂	①②③④⑤⑥⑦
Dutta 2023 <sup>[18]</sup>	Meta分析	RCT	T2DM患者	3	1 332	多格列艾汀	安慰剂	①②③④⑤⑥⑦
Lin 2023 <sup>[19]</sup>	SR/Meta分析	RCT	T2DM患者	3	1 332	多格列艾汀	安慰剂	①②③④⑤⑥⑦
Wu 2024 <sup>[20]</sup>	Meta分析	RCT	T2DM患者	3	1 332	多格列艾汀	安慰剂	①②③④⑤⑥⑦
Yang 2023 <sup>[21]</sup>	SR/Meta分析	RCT	T1DM和T2DM患者	13	2 748	GKA (AZD1656、多格列艾汀、MK-0941、PB-201、PF-04991532、TTP399等)	安慰剂	①②③④⑤⑥⑦

注: TSA. 试验序贯分析 (trial sequential analysis); T1DM. 1型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus); ①血糖参数; ②IR参数; ③血脂参数; ④体重参数; ⑤总不良反应发生率; ⑥高脂血症发生率; ⑦低血糖发生率。

表2 纳入SR/Meta分析的质量评价结果

Table 2. Quality evaluation results of included SR/Meta-analysis

纳入研究	条目																质量等级
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Yu 2022 <sup>[17]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	否	是	是	中
Dutta 2023 <sup>[18]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	高
Lin 2023 <sup>[19]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	低
Wu 2024 <sup>[20]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	高
Yang 2023 <sup>[21]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	高

### 2.3.3 血脂参数

5项研究<sup>[17-21]</sup>均报道了接受多格列艾汀治疗后对TG及LDL-C的影响,结果显示,与安慰剂相比,接受多格列艾汀治疗后TG显著升高 $0.43 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  [MD=0.43, 95%CI (0.30, 0.56),  $P < 0.05$ ], 差异有统计学意义; 而对LDL-C无显著影响 [MD=-0.04, 95%CI (-0.14, 0.05),  $P=0.40$ ]<sup>[18]</sup>。同时, 4项研究<sup>[18-20, 22]</sup>指出接受多格列艾汀治疗对HDL-C也无显著影响 [MD=0.00, 95%CI (-0.03, 0.03),  $P > 0.05$ ]<sup>[18]</sup>。此外, 3项研究<sup>[17, 19-20]</sup>报道了TC指标, 结果显示, 多格列艾汀组的TC显著升高 $0.13 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  [MD=0.13, 95%CI (0.05, 0.21),  $P < 0.05$ ], 差异有统计学意义<sup>[17]</sup>。

### 2.3.4 体重参数

4项研究<sup>[17-20]</sup>报道了接受多格列艾汀治疗的患者体重变化, 研究显示, 与安慰剂相比, 多格列艾汀组患者的体重显著增加 $0.44 \text{ kg}$  [MD=0.44, 95%CI (0.20, 0.69),  $P < 0.05$ ]; BMI显著增加 $0.14 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$  [MD=0.14, 95%CI (0.05, 0.24),  $P < 0.05$ ], 差异均有统计学意义<sup>[20]</sup>。

## 2.4 安全性评价

### 2.4.1 总不良反应发生率

5项研究<sup>[17-21]</sup>均报道了接受多格列艾汀治

疗后出现的总不良反应发生情况, 结果显示, 多格列艾汀组总不良反应发生风险略高于安慰剂组 [OR=1.43, 95%CI (1.11, 1.83),  $P < 0.05$ ], 差异有统计学意义<sup>[18]</sup>。但两组严重不良反应发生风险差异无统计学意义 [OR=0.92, 95%CI (0.54, 1.57),  $P > 0.05$ ]<sup>[18]</sup>。

### 2.4.2 高脂血症发生率

5项研究<sup>[17-21]</sup>均报道了接受多格列艾汀治疗后高脂血症发生率, 结果显示, 与安慰剂相比, 接受多格列艾汀治疗的患者高脂血症发生率没有显著增加 [RR=1.80, 95%CI (0.27, 12.18),  $P > 0.05$ ]<sup>[17]</sup>。

### 2.4.3 低血糖发生率

5项研究<sup>[17-21]</sup>均报道了接受多格列艾汀治疗后的低血糖发生率, 结果显示, 与安慰剂相比, 接受多格列艾汀治疗患者的低血糖发生率没有显著增加 [OR=4.56, 95%CI (0.79, 26.52),  $P > 0.05$ ]<sup>[18]</sup>。

## 2.5 经济性评价

纳入1篇经济学评价<sup>[22]</sup>, 来源于中国, 从我国卫生体系角度出发, 采用成本-效用分析方法, 建立Markov模型对多格列艾汀联合二甲双胍治疗T2DM的长期成本-效用进行评价, 研究人群为二甲双胍足量治疗失效的T2DM患者, 干预组治疗方案为多格列艾汀 (75 mg, bid) +

二甲双胍 ( $1\ 500\ \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ), 对照组为二甲双胍 ( $1\ 500\ \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ), 采用 3 倍我国人均国内生产总值 (gross domestic product, GDP) 作为意愿支付 (willingness-to-pay threshold, WTP) 阈值标准。结果显示, 模拟 30 年疾病进展后, 与单用二甲双胍相比, 多格列艾汀联合二甲双胍治疗可降低 T2DM 并发症和死亡的转移概率, 并发症的转移概率降低 15.1%, 死亡的转移概率降低 8.5%, 累计效用改善 0.62 QALYs, ICER 为 235 260.30 元/QALY, 小于 WTP (257 094 元/QALY), 即增加的成本可被接受, 表明多格列艾汀联合二甲双胍治疗方案具有成本-效用优势, 其经济性的概率为 68.8%。

### 3 讨论

多格列艾汀作为一种新型 GKA, 其作用机制主要集中在肝脏、胰腺、肠道的葡萄糖激酶上, 通过恢复这些组织的葡萄糖激酶功能, 改善 T2DM 患者的血糖稳态。本研究采用 rHTA 方法, 共纳入 5 篇 SR/Meta 分析和 1 篇经济性研究, 综合评价了多格列艾汀治疗 T2DM 的有效性、安全性和经济性。

从有效性方面来看, 与安慰剂相比, 多格列艾汀显著降低了 HbA1c、FPG 和 2hPBG, 并提高了 HbA1c 达标率, 增强了 HOMA- $\beta$ 。结果表明, 多格列艾汀在控制血糖稳态方面具有显著效果。然而, 多格列艾汀会使 TC 和 TG 显著升高, 其原因可能由于葡萄糖-6-磷酸过度积累<sup>[26]</sup>, 而这一现象源于肝脏中的葡萄糖激酶受到通过中间产物果糖-2,6-二磷酸介导的刺激, 进而激活了糖酵解而引起。随着糖酵解的发生, 乙酰辅酶 A 水平升高, 进而导致脂肪酸和 TG 的积累<sup>[27]</sup>。TG 升高是 T2DM 的典型特征, 可能增加心血管疾病的风险。因此, 在使用多格列艾汀时, 医生需要密切监测患者血脂水平, 了解一切可能风险及应对措施。

安全性方面, 多格列艾汀的总不良反应发生率略高于安慰剂组, 但严重不良反应的发生率无显著差异。尽管多格列艾汀使 TC 和 TG 显著升高, 却未增加高脂血症的发生率, 其原因可能为多格列艾汀仅使 TC 升高  $0.13\ \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、使 TG 升高  $0.43\ \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 与安慰剂相比, 属于轻度升高, 尚未达到高脂血症的诊断标准<sup>[28]</sup>。本研究纳入的

文章均为多格列艾汀与安慰剂的比较, 尚缺与其他类降糖药物的头对头比较, 且纳入的研究均未描述心、脑、肾等远期获益情况, 限制了对多格列艾汀疗效和安全性的全面评估。

经济性方面, 仅有 1 篇多格列艾汀与二甲双胍联合的经济学研究, 尚缺多格列艾汀单药治疗的经济学研究。研究表明, 与单用二甲双胍相比, 多格列艾汀联合治疗方案在降低并发症和死亡转移概率方面具有显著优势, 且其 ICER 低于 WTP 阈值, 即增加的成本可接受, 表明从成本-效用角度看, 该联合治疗方案具有长期成本-效用优势, 其经济性概率近 70%。然而, 一项糖尿病治疗指标的 WTP 调查结果显示, 受访者对 HbA1c、FPG、2hPBG 完全恢复正常的 WTP 均值中位数为 1 000 元/月, 即 12 000 元/年, 远低于本研究结果的 ICER<sup>[29]</sup>。因此, 如果从 T2DM 患者角度出发, 多格列艾汀联合二甲双胍治疗可能并不是一个经济的选择。但这篇经济学的研究结果不适用于当前医疗环境, 2023 年底多格列艾汀已进入医保目录, 其收录价格为 5.39 元 (75 mg/片)<sup>[30]</sup>, 较纳入医保前的 15.00 元 (75 mg/片), 降幅达 64%。高宁等<sup>[22]</sup> 研究分析结果显示, 当多格列艾汀片的成本价格下降 60% 时, ICER 为 73 538.33 元/QALY, 低于 1 倍我国人均 GDP (85 698 元), 增加的成本完全值得, 更具有成本-效用优势。

李杰等<sup>[31]</sup> 在对 GKA 治疗 T2DM 有效性和安全性分析中发现, 低剂量的 GKA 未能显著降低 HbA1c 和 FPG 水平, 中剂量的 GKA 也未能显著降低 FPG 值, 提示 GKA 在调节血糖, 维持其稳态方面可能与剂量呈正相关。老一代 GKA 的疗效和安全性存在较为显著的问题, 与安慰剂或其他类降糖药相比, MK-0941 等 GKA 类药物会显著增加低血糖发生率, AZD1656 的低血糖发生率相对较低, 但其长期疗效随时间推移有所下降, 未能维持血糖控制效果<sup>[11]</sup>。多格列艾汀作为全球首个获批上市的新一代 GKA, 可持续有效降低血糖, 控制血糖稳态, 并显示出其优异的耐受性和安全性。然而, Jiang 等<sup>[32]</sup> 指出, 目前多格列艾汀大多作为 T2DM 的加用治疗, 会增加低血糖风险且增加 TG 和 TC 水平。此外, Jiang 等<sup>[32]</sup> 还提及多格列艾汀不会降低 HDL-C, 而会升高 LDL-C, 可能使心血管不良事件的发生风险增加,

同时TG的升高也可能增加心血管疾病的发病率。因此, 还需开展多格列艾汀与其他类降糖药物的对比分析, 进一步探究其在心、脑、肾等远期获益情况。

综上所述, 与安慰剂相比, 多格列艾汀治疗T2DM整体具有良好的有效性和经济性, 安全性方面还需进一步验证。目前尚缺多格列艾汀与其他类降糖药物的头对头比较, 且纳入的研究均未描述心、脑、肾等远期获益情况, 限制了对多格列艾汀疗效和安全性的综合评估不够全面。本研究存在一定的局限性: ①纳入研究数量较少, 且纳入的SR/Meta分析中纳入的RCT数量较少且相同, 均为Yang等<sup>[21-22]</sup>和Zhu等<sup>[23]</sup>3项研究, 未能充分体现多格列艾汀的临床效果; ②经济性研究的数量较少, 缺少多格列艾汀单药治疗的经济学研究, 且研究的成本数据只考虑了直接医疗成本, 未考虑间接成本和隐性成本, 使其不能全面体现方案的经济性。

**利益冲突声明:** 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

## 参考文献

- Zhou Z, Sun B, Yu D, et al. Gut microbiota: an important player in type 2 diabetes mellitus[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 834485. DOI: 10.3389/fcimb.2022.834485.
- Magliano DJ, Boyko EJ, IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF Diabetes Atlas[R/OL]. (2021-12-15) [2024-08-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/>.
- 朱小莹, 任碧琦, 苏欣月, 等. 西安市药店慢病管理的2型糖尿病患者用药和血糖控制情况分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(2): 184-193. [Zhu XY, Ren BQ, Su XY, et al. Analysis of medication and glycemic control of patients with type 2 diabetes under chronic disease management in Xi'an pharmacies[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2024, 33(2): 184-193.] DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202304126.
- Abdelhaleem IA, Brakat AM, Adayel HM, et al. The effects of resveratrol on glycemic control and cardiometabolic parameters in patients with T2DM: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Med Clin (Barc)*, 2022, 158(12): 576-585. DOI: 10.1016/j.medcli.2021.06.028.
- Gu JC, Wu YG, Huang WG, et al. Effect of vitamin D on oxidative stress and serum inflammatory factors in the patients with type 2 diabetes[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(5): e24430. DOI: 10.1002/jcla.24430.
- 覃方, 吴坤荣, 刘成裕, 等. 艾托格列净治疗2型糖尿病的快速卫生技术评估[J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(7): 778-789. [Qin F, Wu KR, Liu CY, et al. Ertugliflozin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a rapid health technology assessment[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2024, 33(7): 778-789.] DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202405068.
- Nanda M, Sharma R, Mubarik S, et al. Type-2 diabetes mellitus (T2DM): spatial-temporal patterns of incidence, mortality and attributable risk factors from 1990 to 2019 among 21 world regions[J]. *Endocrine*, 2022, 77(3): 444-454. DOI: 10.1007/s12020-022-03125-5.
- Mannino GC, Andreozzi F, Sesti G. Pharmacogenetics of type 2 diabetes mellitus, the route toward tailored medicine[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2019, 35(3): e3109. DOI: 10.1002/dmrr.3109.
- Perseghin G. Exploring the in vivo mechanisms of action of glucokinase activators in type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(11): 4871-4873. DOI: 10.1210/jc.2010-2049.
- Petersen MC, Vatner DF, Shulman GI. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(10): 572-587. DOI: 10.1038/nrendo.2017.80.
- 吴起润, 李兰芳, 曾姣娥. 葡萄糖激酶激活剂及其新药多格列艾汀在2型糖尿病中的研究进展[J]. *糖尿病新世界*, 2022, 25(19): 195-198. [Wu QR, Li LF, Zeng JE. Research progress of glucokinase activator and its new drug dorzagliatin in type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes New World*, 2022, 25(19): 195-198.] DOI: 10.16658/j.cnki.1672-4062.2022.19.195.
- 赵紫楠, 史琛, 胡欣, 等. 葡萄糖激酶激活剂多格列艾汀药理学专家共识[J]. *中国医院药学杂志*, 2024, 44(3): 245-250. [Zhao ZN, Shi C, Hu X, et al. Expert consensus on the pharmacy of glucokinase agonist dorzagliatin[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2024, 44(3): 245-250.] DOI: 10.13286/j.1001-5213.2024.03.01.
- 王晶, 赵紫楠, 徐文峰, 等. 首个已上市的葡萄糖激酶激活剂类降糖药—多格列艾汀[J]. *中国药理学杂志*, 2024, 59(7): 651-656. [Wang J, Zhao ZN, Xu WF, et al. First commercially available glucokinase activator of hypoglycemic drug—dorzagliatin[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2024, 59(7): 651-656.] DOI: 10.11669/cpj.2024.07.012.
- Hailey D. Toward transparency in health technology assessment: a checklist for HTA reports[J]. *Int J Technol Assess Health Care*, 2003, 19(1): 1-7. DOI: 10.1017/s0266462303000011.
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. *BMJ*, 2017, 358: j4008. DOI: 10.1136/bmj.j4008.
- Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations[J]. *Value Health*, 2022, 25(1): 3-9. DOI: 10.1016/j.jval.2021.11.1351.
- Yu Y, Yang X, Tong K, et al. Efficacy and safety of dorzagliatin for type 2 diabetes mellitus: a Meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 1041044. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1041044.

- 18 Dutta D, Khandelwal D, Kumar M, et al. Efficacy and safety of novel dual glucokinase activator dorzagliatin in type-2 diabetes a Meta-analysis[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2023, 17(1): 102695. DOI: [10.1016/j.dsx.2022.102695](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102695).
- 19 Lin F, He R, Ling B, et al. Dorzagliatin for type 2 diabetes mellitus: a systematic review and Meta-analysis of randomized phase II/III trials[J]. *Clin Ther*, 2023, 45(12): 1277-1283. DOI: [10.1016/j.clinthera.2023.09.011](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.09.011).
- 20 Wu Y, Wang K, Su J, et al. Efficacy and safety of dorzagliatin, a novel glucokinase activators, in the treatment of T2DM: a Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(8): e36916. DOI: [10.1097/MD.00000000000036916](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036916).
- 21 Yang W, Wu H, Cai X, et al. Evaluation of efficacy and safety of glucokinase activators—a systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1175198. DOI: [10.3389/fendo.2023.1175198](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1175198).
- 22 高宁, 冯冰, 高胜男, 等. 多格列艾汀联用治疗二甲双胍失效 2 型糖尿病患者的成本-效用分析 [J]. *中国药房*, 2024, 35(6): 724-728. [Gao N, Feng B, Gao SN, et al. Cost-utility analysis of dorzagliatin combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus patients with poor glycemic control with metformin[J]. *China Pharmacy*, 2024, 35(6): 724-728.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2024.06.15](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2024.06.15).
- 23 Zhu D, Gan S, Liu Y, et al. Dorzagliatin monotherapy in Chinese patients with type 2 diabetes: a dose-ranging, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(8): 627-636. DOI: [10.1016/S2213-8587\(18\)30105-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30105-0).
- 24 Zhu D, Li X, Ma J, et al. Dorzagliatin in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Nat Med*, 2022, 28(5): 965-973. DOI: [10.1038/s41591-022-01802-6](https://doi.org/10.1038/s41591-022-01802-6).
- 25 Yang W, Zhu D, Gan S, et al. Dorzagliatin add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Nat Med*, 2022, 28(5): 974-981. DOI: [10.1038/s41591-022-01803-5](https://doi.org/10.1038/s41591-022-01803-5).
- 26 Brouwers MCGJ, Jacobs C, Bast A, et al. Modulation of glucokinase regulatory protein: a double-edged sword?[J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(10): 583-594. DOI: [10.1016/j.molmed.2015.08.004](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2015.08.004).
- 27 Sharma P, Singh S, Sharma N, et al. Targeting human glucokinase for the treatment of type 2 diabetes: an overview of allosteric glucokinase activators[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2022, 21(1):1129-1137. DOI: [10.1007/s40200-022-01019-x](https://doi.org/10.1007/s40200-022-01019-x).
- 28 彭湾湾, 薛君力, 曾姣娥. 多格列艾汀联合二甲双胍治疗初发超重/肥胖 2 型糖尿病患者的有效性及安全性研究 [J]. *中国现代医生*, 2024, 62(34): 63-67. [Peng WW, Xue JL, Zeng JE. Study on the efficacy and safety of dorzagliatin combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus patients with initially overweight/obesity[J]. *China Modern Doctor*, 2024, 62(34): 63-67.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-9701.2024.34.014](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-9701.2024.34.014).
- 29 陈洁, 龙恩武, 胡明. 糖尿病治疗指标的意愿支付调查及影响因素分析 [J]. *中国药房*, 2016, 27(18): 2456-2460. [Chen J, Long EW, Hu M. Survey of willingness to pay of treatment index in diabetes and influential factors analysis[J]. *China Pharmacy*, 2016, 27(18): 2456-2460.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2016.18.03](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2016.18.03).
- 30 国家医疗保障局, 人力资源社会保障部. 国家医保局人力资源社会保障部关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2023 年)》的通知 [R/OL]. (2023-12-07) [2024-06-04]. [http://www.nhsa.gov.cn/art/2023/12/13/art\\_53\\_11674.html](http://www.nhsa.gov.cn/art/2023/12/13/art_53_11674.html).
- 31 李杰, 陈晓菲, 徐子寒, 等. 葡萄糖激酶激活剂治疗 2 型糖尿病有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. *中国药房*, 2023, 34(1): 102-106. [Li J, Chen XF, Xu ZH, et al. Efficacy and safety of glucokinase activators for type 2 diabetes mellitus therapy: a Meta-analysis[J]. *China Pharmacy*, 2023, 34(1): 102-106.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2023.01.20](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2023.01.20).
- 32 Jiang Y, Wang L, Dong Z, et al. Recent drug development of dorzagliatin, a new glucokinase activator, with the potential to treat type 2 diabetes: a review study[J]. *J Diabetes*, 2024, 16(6): e13563. DOI: [10.1111/1753-0407.13563](https://doi.org/10.1111/1753-0407.13563).

收稿日期: 2024 年 12 月 11 日 修回日期: 2025 年 03 月 12 日  
本文编辑: 沈静怡 杨燕