

西格列汀与瑞格列奈比较治疗 2 型糖尿病效果的系统评价

余亚信¹, 胡鹏里¹, 陈婧²

1. 厦门大学附属第一医院杏林分院内科, 福建厦门 361022; 2. 厦门大学附属第一医院杏林分院药学部, 福建厦门 361022

[摘要] 目的 运用循证医学方法, 对西格列汀与瑞格列奈治疗 2 型糖尿病的随机或者半随机对照试验进行系统评价。方法 全面收集 2018 年 3 月以前发表的以西格列汀与瑞格列奈治疗 2 型糖尿病的随机或者半随机对照试验文献, 逐一评价文献质量; 运用 RevMan4.2 软件对多个研究结果的总体效应进行 Meta 分析。结果 8 篇文献被纳入研究, 只有 3 篇明确描述随机方法。Meta 分析结果提示西格列汀组改善空腹血糖优于瑞格列奈组, 且两组差异有统计学意义 [WMD -0.19, 95 %CI(-0.28, -0.10), P<0.0001]; 西格列汀组改善餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白均优于瑞格列奈组, 但两组差异均无统计学意义, 分别为 [WMD-0.05, 95%CI(-0.24, 0.15), P=0.64] 和 [WMD-0.02, 95 %CI(-0.11, 0.07), P=0.68]; 西格列汀组降低 BMI 的幅度大于瑞格列奈组, 且差异有统计学意义 [WMD-1.44, 95 %CI (-1.73, -1.15), P<0.000 01]。结论 目前资料表明, 西格列汀组改善血糖情况非劣效于瑞格列奈组, 且对体重影响更小、低血糖事件更少, 但此次所纳入的研究总体质量等级不高, 对结果的论证强度具有一定影响, 建议今后进一步开展更多高质量的临床研究以提供更加可靠的证据。

[关键词] 西格列汀; 瑞格列奈; 2 型糖尿病; 对照; 系统评价

[中图分类号] R587.1 [文献标识码] A [文章编号] 1672-4062(2018)07(a)-0001-04

System Evaluation on Comparison of Effect of Sitagliptin and Repaglinide in Treatment of Type 2 Diabetes

YU Ya-xin¹, HU Peng-li¹, CHEN Jing²

1. Department of Internal Medicine, Xinglin Branch of First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen, Fujian Province, 361022 China; 2. Department of Pharmacy, Xinglin Branch of First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen, Fujian Province, 361022 China

[Abstract] **Objective** To conduct the system evaluation on random and semi-random experiment of sitagliptin and repaglinide in treatment of type 2 diabetes by the evidence-based medicine method. **Methods** The random or semi-random control experiment papers which were involved in the sitagliptin and repaglinide in treatment of type 2 diabetes published before March 2018 were comprehensively collected, and the literature quality was evaluated one by one, and the total efficacy of multiple research results was for Mata analysis by the RevMan4.2 software. **Results** Of 8 references included in the study, only 3 references clearly described the random method, and the Mata analysis results reminded that the improvement effect of fasting blood glucose in the sitagliptin group was better than that in the repaglinide group, and the difference was statistically significant [WMD-0.19, 95 %CI(-0.28, -0.10), P<0.000 1]; and the improvement effects of postprandial 2 h blood glucose and glycated hemoglobin in the sitagliptin group were better than those in the repaglinide group, and the differences were not statistically significant, [WMD-0.05, 95 %CI(-0.24, 0.15), P=0.64], [WMD -0.02, 95 %CI(-0.11, 0.07), P=0.68]; and the decreasing range of BMI in the sitagliptin group was bigger than that in the repaglinide group, and the difference was statistically significant [WMD -1.44, 95 %CI (-1.73, -1.15), P<0.000 01]. **Conclusion** The current data shows that the improvement effect of blood glucose in the sitagliptin group is inferior to that in the repaglinide group, with smaller effect on the weight and fewer hypoglycemia, and the total quality classification is not high, which has a certain effect on the argument strength of results, and it is suggested to conduct more high-quality clinical study in future to provide more reliable evidence.

[作者简介] 余亚信(1983-), 女, 福建南安人, 硕士, 主治医师, 主要从事糖尿病及其他代谢性疾病的临床及科研工作。

[通讯作者] 陈婧(1985-), 女, 福建三明人, 硕士, 主管药师, 研究方向: 医院药学, E-mail: chenjingkkkk@126.com。

[Key words] Sitagliptin; Repaglinide; Type 2 diabetes; Control; System evaluation

随着社会生产力的发展,人们生活水平不断提高、人均寿命显著延长,人口老龄化进展迅猛,2型糖尿病(T2DM)患病率急剧增加,糖尿病已成为严峻的社会健康问题,严重影响人们的生活质量^[1]。西格列汀与瑞格列奈均为临床上常用于治疗T2DM的口服降糖药。其中瑞格列奈属于非磺脲类促泌剂,是餐时血糖调节剂;西格列汀属于DPP-IV酶抑制剂,是新一类降糖药。该文运用系统评价、Meta分析的方法来研究该二药治疗T2DM的效果,希望能为临床医师选用口服降糖药提供更多的循证医学证据。

1 临床资料

1.1 纳入标准与排除标准

1.1.1 纳入标准 ①研究类型:随机或者半随机对照试验;②研究对象:T2DM患者;③研究措施:治疗组以西格列汀为主,对照组以瑞格列奈为主;④组间均衡性较好,具备可比性结局指标;⑤疗效指标选用或者部分选用糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(PBG)或者体质指数(BMI)等。

1.1.2 排除标准 ①综述类文章;②没有设立对照组的试验;③关于动物实验的研究;④回顾性研究;⑤重复发表的文章或者同一组数据被发表在不同的文章(仅纳入最近发表的一篇)。

1.2 检索范围与策略

以“西格列汀”“磷酸西格列汀”“捷诺维”“瑞格列奈”“诺和龙”“孚来迪”“2型糖尿病”“T2DM”“对照”等为检索词,分别对维普VIP(2010—2018)和中国知网

CNKI(2010—2018)进行检索。检索时间截止2018年3月。

1.3 文献筛选与质量评价

文献筛选由两名研究员(余亚信、胡鹏里)各自独立进行,首先阅读文章题目,若内容相关则继续阅读摘要,如果属于对照试验则阅读全文。相关文献最终是否被纳入,由余亚信、胡鹏里共同决定,如果存在意见不一致的情况则通过充分讨论或经第三人(陈婧)协助裁定解决。该次所纳入研究的方法学质量评价采用Cochrane协作网提供的关于随机对照试验的质量评价标准进行:①随机方法是否正确;②是否使用盲法;③是否执行分配隐藏;④研究过程有无病例失访或退出,如果有,是否进行意向治疗(intention to treat, ITT)分析;⑤基线情况是否具有可比性。

1.4 资料提取和统计分析

两名研究员(余亚信、胡鹏里)用事先设计好的表格独立提取资料,若在资料提取过程中遇到意见不统一,则通过充分讨论解决。最后采用Cochrane协作网提供的RevMan4.2软件进行统计分析。该次所纳入研究的结果测量指标均是计量资料,且单位一致,故采用加权均数差(WMD)及其95%可信区间(95%CI)为疗效分析统计量。各研究间的异质性采用 χ^2 检验,若 $P>0.10$,我们认为多个同类研究具有同质性,采用固定效应模型进行分析;若 $P\leq 0.10$ 则认为多个研究结果可能存在异质性,分析其异质性来源,在排除研究设计质量、干预措施、纳入和排除标准等方面存在不同后,使用随机

表1 各纳入研究的一般情况

研究	干预措施		疗程(周)	研究纳入人数	最后统计人数	是否提及不良反应
	西格列汀组	瑞格列奈组				
余筱燕 2013 ^[3]	西格列汀+甘精胰岛素	瑞格列奈+甘精胰岛素	12	140	140	提及
徐娜 2014 ^[4]	西格列汀	瑞格列奈	12	30	30	未提及
华燕 2014 ^[5]	西格列汀+甘精胰岛素	瑞格列奈+甘精胰岛素	12	80	80	提及
梁勇前 2015 ^[6]	西格列汀+甘精胰岛素	瑞格列奈+甘精胰岛素	24	60	60	提及
许一新 2015 ^[7]	西格列汀+甘精胰岛素	瑞格列奈+甘精胰岛素	12	60	60	提及
陈军 2016 ^[8]	西格列汀	瑞格列奈	12	214	214	提及
赫亚娟 2017 ^[9]	西格列汀	瑞格列奈	12	66	66	提及
李有佳 2018 ^[10]	西格列汀	瑞格列奈	12	90	90	提及

表2 纳入研究的方法学质量评估

研究	方法学质量				基线是否可比	是否描述失访/退出
	是否随机	是否盲法	是否分配隐藏	是否行ITT		
余筱燕 2013 ^[3]	是(不详)	否	不清楚	否	是	否(但无失访)
徐娜 2014 ^[4]	是(不详)	否	不清楚	否	是	否(但无失访)
华燕 2014 ^[5]	否(就诊奇偶顺序)	否	不清楚	否	不清楚	否(但无失访)
梁勇前 2015 ^[6]	是(随机数字表法)	否	不清楚	否	是	否(但无失访)
许一新 2015 ^[7]	是(不详)	否	不清楚	否	是	否(但无失访)
陈军 2016 ^[8]	是(随机数字表法)	否	不清楚	否	是	否(但无失访)
赫亚娟 2017 ^[9]	不清楚	否	不清楚	否	是	否(但无失访)
李有佳 2018 ^[10]	是(随机数字表法)	否	不清楚	否	是	否(但无失访)

效应模型进行合并分析,并谨慎解释统计结果^[2]。

2 结果

2.1 纳入研究的一般情况

初检出文献 33 篇,阅读文章题目和摘要并排除重复文献以后,只保留 14 篇做进一步筛选。通过全文阅读,最终仅纳入 8 篇^[3-10]。所纳入研究的一般情况详见表 1。

2.2 所纳入研究的质量评价

该次被纳入的 8 个研究均未使用盲法,均未描述是否采用分配方案隐藏。其中有 6 个研究^[3,4,6-8,10]表明属于随机对照试验,但其中仅有 3 个研究^[6,8,10]简略提及随机系列的产生方法(采用的均是随机数字表法)。7 个研究^[3,4,6-10]表示各组基线情况相似、具有可比性,另外有 1 个研究^[3]则完全未提及基线情况。有 7 个研究^[3,5-10]描述了副作用、不良反应的情况。所有研究在试验过程中均无病例失访或者脱落;所有研究均未进行 ITT 分析。所纳入研究方法学质量情况具体见表 2。

2.3 临床疗效分析

纳入 8 个研究^[3-10],共有 740 例。分别对空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白的测量值进行 Meta 分析。

2.3.1 空腹血糖 各研究间的异质性采用 χ^2 检验,经统计学处理发现效应量有异质性 ($\chi^2=26.29, P=0.000 4, I^2=73.4\%$),故采用随机效应模型进行统计。Meta 分析结果提示西格列汀组改善空腹血糖优于瑞格列奈组,且两组差异具有统计学意义[WMD -0.19, 95%CI(-0.28, -0.10), $P<0.000 1$]。

2.3.2 餐后 2 h 血糖 各研究间经 χ^2 检验异质性,结果 $P=0.26 > 0.10$,故采用固定效应模型进行合并统计。Meta 分析结果提示西格列汀组改善餐后 2 h 血糖优于瑞格列奈组,但两组差异无统计学意义[WMD -0.05, 95%CI (-0.24, 0.15), $P=0.64$]。

2.3.3 糖化血红蛋白 各研究间经 χ^2 检验异质性,结果 $P=0.28 > 0.10$,故采用固定效应模型进行合并统计。Meta 分析结果提示西格列汀组改善糖化血红蛋白疗效优于瑞格列奈组,但两组差异无统计学意义 [WMD -0.02, 95%CI(-0.11, 0.07), $P=0.68$]。

2.4 对体重(BMI)的影响

纳入 5 个研究^[3,5-8],共有 554 例。各研究间经 χ^2 检验异质性,结果 $P=0.23 > 0.10$,故采用固定效应模型进行合并统计。Meta 分析结果提示西格列汀组降低 BMI 的幅度大于瑞格列奈组,且两组差异有统计学意义 [WMD -1.44, 95%CI (-1.73, -1.15)- $P<0.000 01$]。

2.5 不良反应与副作用

该次研究纳入的文献中有 7 篇^[3,5-10](88%)描述了有无不良反应、副作用,其中被提及的不良反应包括低血糖、呕吐、皮疹等;有 1 个研究^[4](13%)未提及是否出现不

良反应、副作用。总之,从该次纳入的研究所提供的数据来看,瑞格列奈组发生低血糖的例数或者次数均明显多于西格列汀组,且皮疹、呕吐的不良反应也仅见于瑞格列奈组。

3 讨论

3.1 所纳入文献的方法学质量

该次系统评价所纳入的 8 篇文献,多数研究均存在方法学质量不过高,以及资料报告明显不足的问题:其中虽有 6 个研究表明采用了随机分组,但均无法判断随机方法是否完全正确、可靠。只有 7 个研究表示两组基线具有可比性,但对基线情况的描述均过于简略;另外有 1 篇文献完全未提及基线情况。此次被纳入的所有研究均未采用盲法、分配方案隐藏,各种选择、实施、测量等偏倚在所难免,势必影响最终的研究结果。总之,由于被纳入的各原始研究质量不高,使得该系统评价结果的论证强度受到一定程度的影响。

3.2 临床疗效及副作用、不良反应分析

基于所纳入文献的研究结果而进行的 Meta 分析表明:西格列汀改善血糖的效果不逊于瑞格列奈,甚至对改善空腹血糖具有一定优势。且西格列汀对患者体重增加影响更小、低血糖等不良反应更少。另外,西格列汀一天仅需一次给药,且餐前、餐后服药均可,而瑞格列奈需在三餐前分别给药,从患者的依从性来看,无疑西格列汀更具有优势。提示临床,在治疗 2 型糖尿病时,相比瑞格列奈,西格列汀可能具有一定的优势。但是,受限于各种潜在的偏倚和低质量的研究试验,目前的证据还不具有充分的说服力。

3.3 本系统评价的局限性以及对未来临床研究的启示

系统评价、Meta 分析是目前临床评价药物疗效的一种重要研究方法,只要所入选原始文献的研究质量足够高,其所得出的研究结论必将成为重要的循证医学证据之一。该次系统评价仅纳入中文文献,均为已发表的文献,所纳入的研究仅 8 个,整体样本量不大(总的病例数仅 740 例),疗程不长(最长仅 24 周),观察指标有限(且都仅为实验室测量指标),总体质量等级不高,势必影响结论的论证强度。另外,临床治疗 T2DM 的目的从来都不仅仅是控制血糖,其最终目标是希望能够尽可能预防或者延缓糖尿病慢性并发症,从而延长患者的寿命、改善患者的生存质量^[11],但本系统评价所纳入的研究观察时间不长,且都仅观察实验室检测指标,未观察与患者生存质量密切相关的终点、结局指标,如心血管、脑血管事件的致死率、致残率等。建议今后临床应尽可能开展样本量足够大、随访期足够长、观察指标足够丰富的多中心、随机双盲、安慰剂对照的高质量研究来验证其疗效与安全性。

(下转第 6 页)

能够在一定程度上对动脉内径进行测量,且可为后期治疗提供科学依据,同时彩超还能够获取血流速度和频谱,准确测量斑块大小和管腔内径大小,评估各项参数,方可提高诊断正确率,了解肢体病变情况^[8]。

综上所述,彩超多普勒超声检查具有价格低廉、诊断正确率高、广谱性广、适用性强、无创性等特点,用于糖尿病下肢动脉粥样硬化患者中效果明显。

[参考文献]

- [1] 文成勇.血管回声跟踪技术评价糖尿病患者颈动脉弹性与下肢动脉粥样硬化的相关性[J].激光杂志,2013,15(6):124-125.
- [2] 黄文君.彩超应用于下肢动脉粥样硬化检测与糖尿病的相关性研究[J].中国实用医药,2014,11(2):55-56.
- [3] Hyodo, T.,Furuno, S. -I.,Fujii, E, et al.Porous In₂O₃ powders prepared by ultrasonic-spray pyrolysis as a NO₂-sensing material: Utilization of polymethylmethacrylate microspheres synthesized by ultrasonic-assisted emulsion polymerization as a template [J].Sensors and Actuators, B. Chemical,2013(B187):495-502.

- [4] 赵志.彩超用于早期诊断糖尿病患者下肢血管病变的临床价值[J].糖尿病新世界,2016,19(5):76-78.
- [5] 胡毓婷,鹿秀霞.颈动脉彩超结合踝肱指数检查检测糖尿病性动脉粥样硬化的价值研究[J].糖尿病新世界,2017,20(21):174-175.
- [6] 王菊萍.2型糖尿病下肢血管病变彩超诊断的临床价值及因素分析[J].内蒙古中医药,2017,36(5):114.
- [7] Sista F,Schietroma M,Abruzzese V, et al.Ultrasonic versus standard electric dissection in laparoscopic cholecystectomy in patients with acute calculous cholecystitis, complicated by peritonitis: Influence on the postoperative systemic inflammation and immune response. a prospective randomized study[J].Journal of laparoendoscopic and advanced surgical techniques Part A,2014,24(3):151-158.
- [8] 王红,石岩,田向东,等.彩色多普勒超声与踝、趾臂指数在诊断2型糖尿病下肢中小型动脉病变中的价值[J].宁夏医学杂志,2013,35(12):1186-1187.

(收稿日期:2018-04-07)

(上接第3页)

[参考文献]

- [1] Wang L,Gao P,Zhang M, et al.Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J].JAMA, 2017,317(24):2515-2523.
- [2] 刘关键.统计方法在循证医学中的应用[M]//李幼平.循证医学.北京:高等教育出版社,2003:50-66.
- [3] 余筱燕,赵廷启.西格列汀或瑞格列奈联合甘精胰岛素治疗2型糖尿病的临床研究[J].中国糖尿病杂志,2013,21(4):336-338.
- [4] 徐娜,杨雅如,金文波.西格列汀与瑞格列奈在糖尿病肠病患者中的应用效果[J].世界华人消化杂志,2014,22(23):3536-3540.
- [5] 华燕,武金文,蒋成霞,等.西格列汀或瑞格列奈联合甘精胰岛素治疗2型糖尿病的临床观察[J].华西医学,2014,29(8):1429-1431.
- [6] 梁勇前,刘湘茹,胡德龙,等.瑞格列奈或西格列汀联合甘精胰岛素治疗初发2型糖尿病疗效观察[J].现代医院,2015,

15(6):29-34.

- [7] 许一新,柏晓勇,彭丽,等.西格列汀与瑞格列奈分别联合甘精胰岛素治疗老年2型糖尿病的效果观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(17):1970-1971.
- [8] 陈军,甘华葵,孙毅,等.西格列汀与瑞格列奈治疗初诊2型糖尿病老年患者的效果比较[J].中国药房,2016,27(26):3711-3712.
- [9] 赫亚娟.对照西格列汀与瑞格列奈治疗初诊2型糖尿病老年患者的临床效果[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(101):127.
- [10] 李有佳,李骏,唐景华.西格列汀与瑞格列奈治疗老年2型糖尿病的价值对照分析[J].海峡药学,2018,30(3):124-125.
- [11] 余亚信,王丽英,苏伟娟,等.格列美脲与格列奈类比较治疗2型糖尿病效果的系统评价[J].糖尿病新世界,2016(9):1-3.

(收稿日期:2018-04-08)

文 题

文题应以最恰当、最简明的词语反映论文最重要的特定内容。一般使用能充分反映论文主题内容的短语,不使用具有主、谓、宾结构的完整语句,一般不使用标点和缩略语。

中文文题一般不宜超过20个汉字。尽可能不设副题,确有必要时,可采用不同字体字号或加破折号将副题与正题加以区分。