

· 药物与临床 ·

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

赖彦岚^a, 黄爱文^a, 陈官旭^a, 陈婷婷^a, 赵丽君^a, 廖小兰^a, 郭秀强^a, 吴刚^c, 宋洪涛^b (中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院:a. 临床药学科; b. 药剂科; c. 医学信息数据室, 福建 福州 350025)

[摘要] 目的 通过贝叶斯网状 Meta 分析系统评价上市的 11 种钠-葡萄糖共转运蛋白-2(SGLT-2)抑制剂和胰高血糖素样多肽-1(GLP-1)受体激动剂治疗 2 型糖尿病患者的心血管获益。方法 检索 Medline、Embase 和 Cochrane 数据库, 检索日期为建库至 2020 年 7 月 18 日。研究终点为心血管不良事件, 效应指标为风险比(hazard ratios, HR)及其 95% 可信区间(95% CI)。结果 与安慰剂相比, 恩格列净、卡格列净、达格列净、阿必鲁肽、度拉糖肽、艾塞那肽、利拉鲁肽和索马鲁肽可降低 2 型糖尿病患者主要心血管不良事件的发生风险, HR 及 95%CI 为 0.75(0.60-0.95) ~ 0.90(0.82-0.99); 恩格列净、卡格列净、达格列净和艾托格列净可降低心力衰竭的发生风险, HR 及 95%CI 为 0.64(0.49-0.82) ~ 0.74(0.65-0.85); 恩格列净、卡格列净、达格列净、艾塞那肽、利拉鲁肽和口服索马鲁肽可降低全因死亡的发生风险, HR 及 95%CI 为 0.52(0.33-0.84) ~ 0.89(0.80-0.99); 恩格列净、卡格列净、利拉鲁肽和口服索马鲁肽可降低心血管死亡事件的发生风险, HR 及 95%CI 为 0.54(0.30-0.95) ~ 0.83(0.71-0.96)。结论 应用 SGLT-2 抑制剂或 GLP-1 受体激动剂, 对 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化性心血管疾病患者的心血管获益依次是: 卡格列净、恩格列净、度拉糖肽、利拉鲁肽; 对 2 型糖尿病合并心衰的患者, 心血管获益依次是: 恩格列净、卡格列净、艾托格列净、达格列净。

[关键词] 钠-葡萄糖共转运蛋白-2 抑制剂; 胰高血糖素样多肽-1 受体激动剂; 2 型糖尿病; 心血管安全性; 网络 Meta 分析

[中图分类号] R977.1+5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2022)04-0354-05

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202109108

Cardiovascular benefits of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis

LAI Yanlan^a, HUANG Aiwenn^a, CHEN Guanxu^a, CHEN Tingting^a, ZHAO Lijun^a, LIAO Xiaolan^a, GUO Xiuqiang^a, WU Gang^c, SONG Hongtao^b(a. Department of Clinical Pharmacy; b. Department of Pharmacy; c. Medical Information Data Room, No. 900 Hospital of Joint Logistics Support Force of the PLA, Fuzhou 350025, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate cardiovascular benefits in patients with type 2 diabetes mellitus treated with the marketed 11 sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like polypeptide-1 (GLP-1) receptor agonism by Bayesian network meta-analysis system. **Methods** MEDLINE, Embase and Cochrane Library were searched from the establishment of the database to 18 July 2020. The endpoint of the study was adverse cardiovascular events. The effect measures were hazard ratios (HR) and 95% credible intervals (CI). **Results** Compared with placebo, empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, albiglutide, dulaglutide, exenatide, liraglutide, semaglutide reduced the risk of major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes with HR and 95% CI ranging between 0.75(0.60-0.95) ~ 0.90(0.82-0.99); The risk of heart failure was reduced by empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin and ertugliflozin, with HR and 95%CI ranging between 0.64(0.49-0.82) ~ 0.74(0.65-0.85); Empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, exenatide, liraglutide and oral semaglutide reduced the incidence of all-cause mortality with HR and 95%CI ranging between 0.52(0.33-0.84) ~ 0.89(0.80-0.99); Empagliflozin, canagliflozin, liraglutide and oral semaglutide can reduce the risk of cardiovascular death events, with HR and 95% CI ranging between 0.54(0.30-0.95) ~ 0.83(0.71-0.96). **Conclusion** The order of the cardiovascular benefits of SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with atherosclerotic cardiovascular disease are canagliflozin (the best), empagliflozin, dulaglutide, liraglutide; for patients with type 2 diabetes and heart failure. The order of the cardiovascular

[作者简介] 赖彦岚, 硕士研究生, 研究方向: 临床药学, Email:1365565463@qq.com

[通信作者] 宋洪涛, 主任药师, 研究方向: 临床药学、生物药剂学, Email:sohoto@vip.163.com

benefits for patients with type 2 diabetes and heart failure are empagliflozin, canagliflozin, ertugliflozin, and dapagliflozin.

[Key words] SGLT-2 inhibitors; GLP-1 receptor agonists; type 2 diabetes; cardiovascular benefits; network meta-analysis

近年来,有研究证实胰高血糖素样多肽-1(GLP-1)受体激动剂和钠-葡萄糖共转运蛋白-2(SGLT-2)抑制剂对2型糖尿病患者具有心血管保护作用^[1-12]。中华医学会糖尿病分会第二十四次全国学术会议发布了《中国糖尿病防治指南(2020版)》,指南建议确诊动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)或伴有ASCVD高危因素的2型糖尿病患者,不论其糖化血红蛋白(HbA_{1c})是否达标,只要没有禁忌证都应在二甲双胍的基础上加用具有ASCVD获益证据的GLP-1受体激动剂或SGLT-2抑制剂;合并心衰(HF)的2型糖尿病患者,不论其HbA_{1c}是否达标,只要没有禁忌证都应在二甲双胍的基础上加用SGLT-2抑制剂^[13]。根据大型心血管安全性试验的结果,具有ASCVD获益的SGLT-2抑制剂和GLP-1受体激动剂有:恩格列净、卡格列净、利拉鲁肽、索马鲁肽、度拉糖肽和阿必鲁肽,其他SGLT-2抑制剂和GLP-1受体激动剂是否具有ASCVD获益还需进一步研究;具有心衰获益的仅有SGLT-2抑制剂:恩格列净、卡格列净、达格列净和艾托格列净,GLP-1受体激动剂是否具有心衰获益还需进一步研究^[14]。本研究基于现有的证据进行系统回顾和网络Meta分析(NMA),评价已上市的SGLT-2抑制剂和GLP-1受体激动剂对T2DM患者心血管保护作用的疗效差异,对其进行概率排序,形成推荐等级,为我国2型糖尿病临床治疗方案的选择提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

检索 Medline、Embase 和 Cochrane Library 数据库,检索日期为建库至2020年7月18日。采用主题词结合自由词的方式制定检索策略。检索词包括“diabetes mellitus, type 2”“randomized controlled trial”“empagliflozin”“canagliflozin”“dapagliflozin”“ertugliflozin”“albiglutide”“dulaglutide”“exenatide”“liraglutide”“lixisenatide”“semaglutide”“oral semaglutide”。

1.2 纳入标准

①随机对照试验;②年龄≥18岁,2型糖尿病患者;③试验组: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、利司那肽、艾塞那肽、阿必鲁肽、口服索马鲁肽;对照

组:安慰剂或以上SGLT-2抑制剂、GLP-1受体激动剂中除试验组外的任意一种或多种;④干预时长≥24周;⑤结局指标:主要心血管不良事件、全因死亡、心血管死亡、心力衰竭事件。

1.3 研究选择及资料提取

使用 Endnote 软件进行文献管理,由2名作者独立阅读文献,按照纳入标准提取研究的一般资料、患者基本特征、结局事件等。如意见不一致,通过讨论或第3名作者介入的方式解决。

1.4 偏倚评估

由2名作者根据 Cochrane 偏倚风险评估工具 2.0 独立对纳入研究进行质量评价^[15],如意见不一致,通过讨论或第3名作者介入的方式解决。质量评价包括:①随机化过程产生的偏倚;②偏离既定干预措施产生的偏倚;③结局数据缺失产生的偏倚;④结局测量产生的偏倚;⑤结果选择性报告产生的偏倚;⑥整体偏倚。结果表示为“低风险”“需关注”和“高风险”,在5个领域中若出现任意一个或多个偏倚评估为高风险,则整体偏倚评估为高风险。

1.5 统计分析方法

运用 R 软件 (version 4.0.3) 和 GeMTC 包进行贝叶斯网状 Meta 分析,效应指标为风险比(HR)及其 95% 可信区间(CI)^[16]。运用 I^2 检验来评估研究间的异质性,若 $I^2 < 50%$,表示研究间的误差由抽样误差引起,纳入研究具有同质性;若 $I^2 > 50%$,认为研究间存在异质性^[17]。运用节点拆分法检验直接比较结果和间接比较结果是否存在不一致性,若 $P > 0.05$,则认为直接比较和间接比较结果一致^[18]。运用累积排序概率图下面积(SUCRA)作为累积排序概率的指标,根据 SUCRA 值的大小对于干预措施优劣进行排序,SUCRA 值越大表示干预措施获益越多^[19]。SUCRA 的值介于 0 到 1 之间。

2 结果

2.1 文献检索及筛选结果

检索获得 18 294 篇文献,剔除 5 189 篇重复文献,通过阅读题目和摘要剔除 11 507 篇文献,通过阅读全文剔除 1 464 篇文献,最后纳入 134 项随机对照试验(见图 1),涉及 11 种降糖药物。

2.2 纳入研究的基本特征

共纳入 162 345 例患者,平均年龄为 58.4 岁,

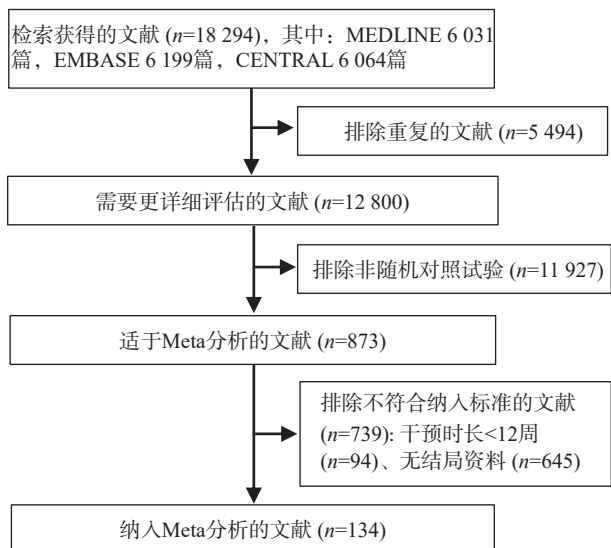


图1 Meta分析文献纳入和排除流程图

男性占 56.7%, 糖尿病病史约 9 年, 平均 HbA_{1c} 为 8.1%, 平均空腹血糖为 9.2 mmol/L, 平均 BMI 为 31.4 kg/m², 平均体重为 87.8 kg, 平均收缩压为 132.2 mmHg, 平均舒张压为 78.5 mmHg。

2.3 偏倚风险评估

整体偏倚风险评估中, 66 项研究为高风险, 53 项为低风险, 14 项研究偏倚风险未知。随机化过程、结局测量、结果选择性报告领域中所有研究均为低风险; 在结局数据缺失的偏倚评估中, 由于研究失访率大于 5%、存在组间失访率不均衡, 以及缺失的数据等原因, 有 64 项研究为高风险; 3 项研究因未报告干预分配的分析方法, 在偏离既定干预措施的偏倚评估中为高风险。

2.4 异质性检验

纳入试验的临床特征、方法学及统计学相似, 结合异质性检验结果 $I^2=0$, 表明纳入研究具有同质性。

2.5 网状 Meta 分析的结果

主要心血管不良事件的网状图如图 2 所示。与安慰剂相比, 恩格列净、卡格列净、达格列净、阿必鲁肽、度拉糖肽、艾塞那肽、利拉鲁肽、索马鲁肽, 可降低 2 型糖尿病患者主要心血管不良事件的发生风险(见图 3A); 与安慰剂相比, 恩格列净、卡格列净、达格列净和艾托格列净均可降低 2 型糖尿病患者心力衰竭的发生风险(见图 3B); 与安慰剂相比, 恩格列净、卡格列净、达格列净、艾塞那肽、利拉鲁肽和口服索马鲁肽可降低全因死亡事件的发生风险(见图 3C); 与安慰剂相比, 恩格列净、卡格列净、利拉鲁肽、口服索马鲁肽可降低心血管死亡事件的发生风险(见图 3D)。

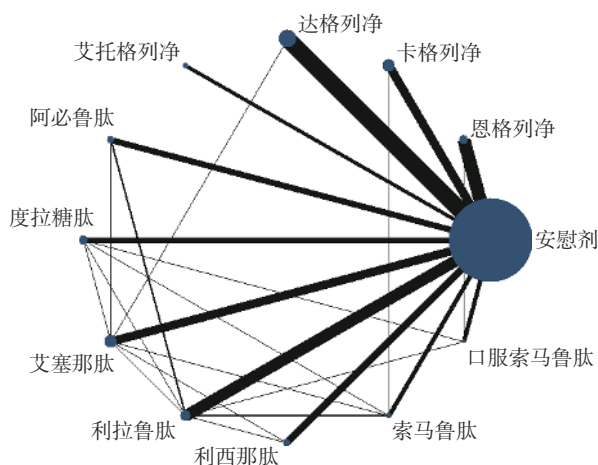


图2 主要心血管不良事件的网状图

注: 图中的圆形代表一种治疗措施, 圆形大小与接受该治疗措施的患者人数成正比; 连线代表两种治疗措施之间有直接比较, 连线的粗细与研究数量成正比

2.6 不一致性检验

纳入研究的网状 Meta 分析直接证据和间接证据的不一致性检验, P 值均大于 0.05, 表明直接证据和间接证据具有一致性。

2.7 干预措施排序结果

根据累积排序概率图下面积(见图 4), 在主要心血管事件方面, 获益从高到低的排序依次是: 阿必鲁肽、索马鲁肽、卡格列净、口服索马鲁肽、恩格列净、度拉糖肽、利拉鲁肽、艾塞那肽、达格列净、艾托格列净、利司那肽、安慰剂; 在降低心力衰竭的发生风险方面, 获益排序依次是: 恩格列净、卡格列净、阿必鲁肽、艾托格列净、达格列净、口服索马鲁肽、利拉鲁肽、艾塞那肽、度拉糖肽、利司那肽、安慰剂、索马鲁肽。

3 讨论

3.1 2 型糖尿病合并冠状动脉粥样硬化性心脏病患者的降糖药物选择

本文研究结果显示, 恩格列净、卡格列净、达格列净、阿必鲁肽、度拉糖肽、艾塞那肽、利拉鲁肽及索马鲁肽可降低 2 型糖尿病患者主要心血管不良事件的发生风险。结合多项大型心血管安全性试验及最新的循证医学证据, 达格列净与艾塞那肽是否具有 ASCVD 获益还需要进一步研究, 目前具有明确 ASCVD 获益的 SGLT-2 抑制剂和 GLP-1 受体激动剂有恩格列净、卡格列净、阿必鲁肽、度拉糖肽、利拉鲁肽和索马鲁肽。在我国可供选择的具有明确 ASCVD 获益的 SGLT-2 抑制剂和 GLP-1 受体激动剂有恩格列净、卡格列净、度拉糖肽、利拉鲁肽。结合本文研究结果, 2 型糖尿病合

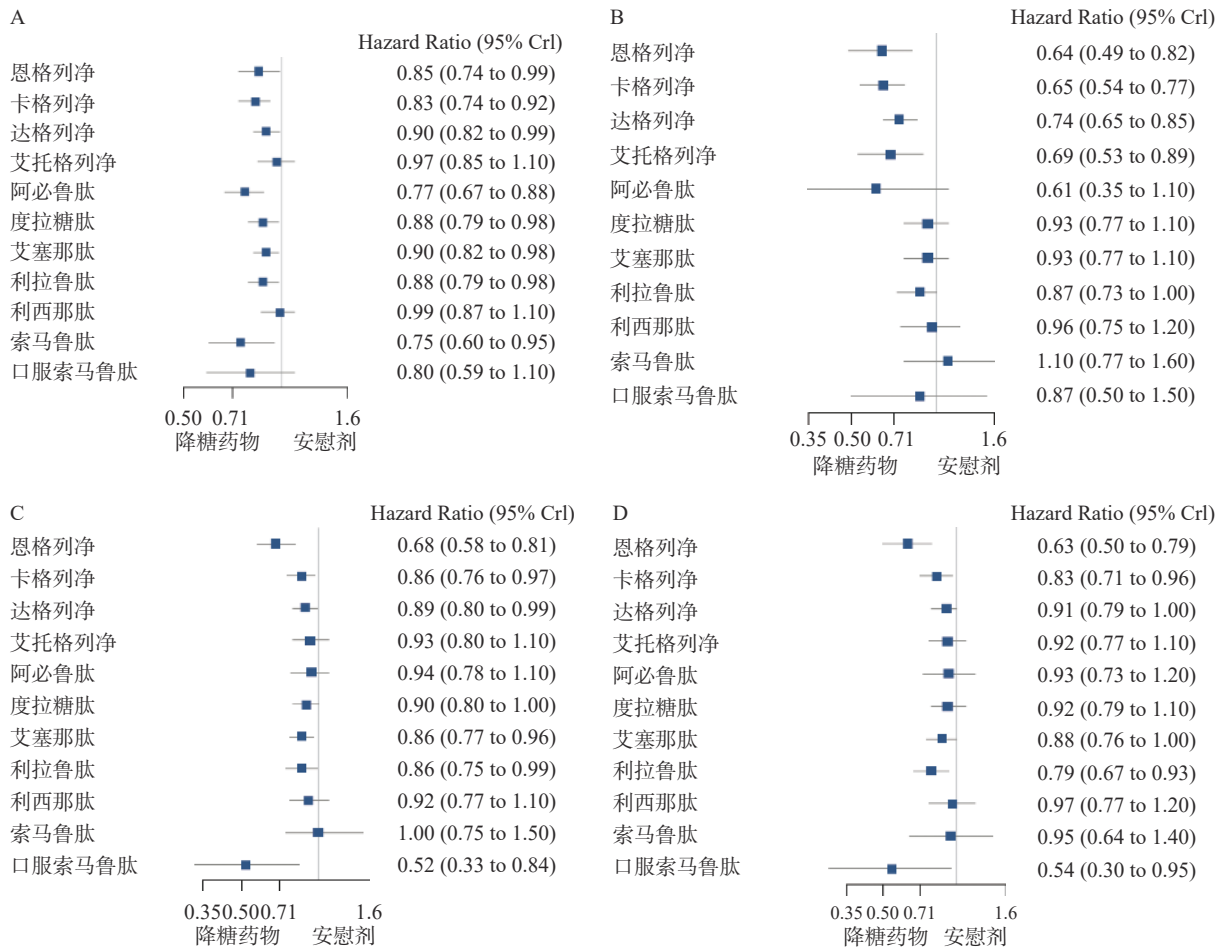


图3 心血管不良事件终点的森林图

注: A.主要心血管不良事件(128项研究, 161 460例患者); B.心力衰竭事件(66项研究, 130 646例患者); C.全因死亡事件(78项研究, 140 487例患者); D.心血管死亡事件(66项研究, 130 646例患者)

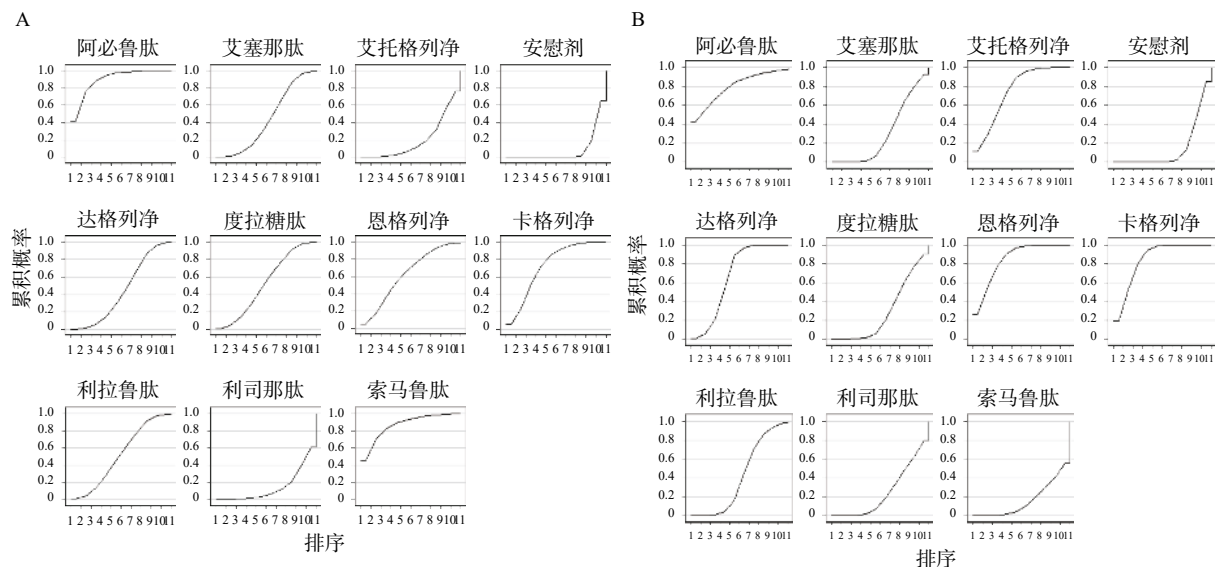


图4 累积排序概率图及累积排序概率图下面积

注: A.主要心血管不良事件; B.心力衰竭事件

并ASCVD患者,应用SGLT-2抑制剂或GLP-1受体激动剂心血管获益从高到低分别是:卡格列净、恩格列净、度拉糖肽、利拉鲁肽。

3.2 2型糖尿病合并心衰患者的降糖药物选择

本研究结果显示,恩格列净、卡格列净、达格列净和艾托格列净,均可降低2型糖尿病患者心力

衰竭的发生风险, CVOTs 及其他循证医学研究与本文研究结果一致, 同时 4 种 SGLT-2 抑制剂均已进入我国协议期谈判药品目录。结合本文研究结果, 降低心力衰竭风险方面, 2 型糖尿病合并心衰的患者应用 SGLT-2 抑制剂或 GLP-1 受体激动剂获益从高到低依次是: 恩格列净、卡格列净、艾托格列净和达格列净。

3.3 本研究的不足

前期通过系统检索数据库后发现我国上市的贝那鲁肽、洛塞那肽及 tofogliflozin、ipragliflozin 等在其他国家上市的 SGLT-2 抑制剂或 GLP-1 受体激动剂的随机对照试验较少, 报告心血管事件的研究接近于 0, 因此本研究在制定纳排标准时仅纳入了 11 种 SGLT-2 抑制剂和 GLP-1 受体激动剂。经过筛选后纳入的 134 篇文献, 由于试验失访率高于 5%、失访数据存在组间不平衡及失访数据可能影响结果稳定性等原因, 在评估偏倚风险时有 64 项研究在结局数据缺失的偏倚评估中为高风险, 为检验研究结果的稳定性, 本文通过敏感性分析纳入偏倚风险低的随机对照试验, 其结果与主要研究一致。

4 结论

根据本文的研究结果及目前在我国上市的 SGLT-2 抑制剂或 GLP-1 受体激动剂, 针对 2 型糖尿病合并 ASCVD 患者, 心血管获益从高到低分别是: 卡格列净、恩格列净、度拉糖肽、利拉鲁肽; 针对 2 型糖尿病合并心衰的患者, 应用 SGLT-2 抑制剂或 GLP-1 受体激动剂获益从高到低依次是: 恩格列净、卡格列净、艾托格列净、达格列净。

【参考文献】

[1] ZINMAN B, WANNER C, LACHIN J M, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2117-2128.
[2] NEAL B, PERKOVIC V, MAHAFFEY K W, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7): 644-657.
[3] WIVIOTT S D, RAZ I, BONACA M P, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4): 347-357.
[4] CANNON C P, PRATLEY R, DAGOGO-JACK S, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15): 1425-1435.
[5] PERKOVIC V, JARDINE M J, NEAL B, et al. Canagliflozin

and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24): 2295-2306.
[6] MARSO S P, DANIELS G H, BROWN-FRANSEN K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4): 311-322.
[7] MARSO S P, BAIN S C, CONSOLI A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1834-1844.
[8] HOLMAN R R, BETHEL M A, MENTZ R J, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(13): 1228-1239.
[9] PFEFFER M A, CLAGGETT B, DIAZ R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(23): 2247-2257.
[10] HERNANDEZ A F, GREEN J B, JANMOHAMED S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10157): 1519-1529.
[11] GERSTEIN H C, COLHOUN H M, DAGENAIS G R, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10193): 121-130.
[12] HUSAIN M, BIRKENFELD A L, DONSMARK M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(9): 841-851.
[13] 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]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(4): 311-398.
[14] 赖彦岚, 黄爱文, 张丽丽, 等. SGLT-2抑制剂和GLP-1受体激动剂的心血管安全性研究进展[J]. *药学实践杂志*, 2020, 38(6): 496-500, 567.
[15] 杨智荣, 孙凤, 詹思延. 偏倚风险评估系列: (二)平行设计随机对照试验偏倚评估工具 2.0介绍[J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38(9): 1285-1291.
[16] SPIEGELHALTER D J, BEST N G, CARLIN B P, et al. Bayesian measures of model complexity and fit[J]. *J Royal Stat Soc Ser B Stat Methodol*, 2002, 64(4): 583-639.
[17] VERONIKI A A, VASILADIS H S, HIGGINS J P T, et al. Evaluation of inconsistency in networks of interventions[J]. *Int J Epidemiol*, 2013, 42(1): 332-345.
[18] SALANTI G, ADES A E, IOANNIDIS J P A. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(2): 163-171.
[19] CHAIMANI A, HIGGINS J P, MAVRIDIS D, et al. Graphical tools for network meta-analysis in STATA[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76654.

[收稿日期] 2021-09-23 [修回日期] 2021-12-30
[本文编辑] 陈盛新