

sglt2

Meta

付林杰¹, 苏海玉², 李海志¹

(1.云南省阜外心血管病医院/昆明医科大学附属心血管病医院药剂科,云南 昆明 650102;

2.昆明医科大学药学院,云南 昆明 650500)

摘要:目的 系统评价在单一药物治疗二型糖尿病(T2DM)疗效不佳的情况下使用钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(sglt2)抑制剂和二甲双胍联合治疗的有效性,为临床用药提供循证参考。方法 计算机检索 PubMed、Embase、Medline、CBM、中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方(Wangfang data)数据库有关 sglt2 抑制剂联合二甲双胍(观察组)对比其他任意两种药物(对照组)治疗 T2DM 疗效的文献,检索时间从建库至 2022 年 12 月 31 日。采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析,漏斗图进行偏倚分析。结果 最终纳入 17 篇文献,共 3431 例患者,Meta 分析结果显示,观察组空腹血糖值($MD=-0.48$, $95\%CI=-0.76\sim-0.19$, $P=0.001$)、餐后 2 h 血糖值($MD=-0.41$, $95\%CI=-0.67\sim-0.14$, $P=0.003$)、糖化血红蛋白值($MD=-0.53$, $95\%CI=-0.78\sim-0.28$, $P<0.000\ 01$)优于对照组。结论 sglt2 抑制剂联用二甲双胍在单一药物治疗不佳的情况下治疗 T2DM 效果理想,且均未发生严重不良反应。

关键词:sglt2 抑制剂;二甲双胍;T2DM

中图分类号:R587.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2025.01.008

文章编号:1006-1959(2025)01-0049-06

Meta-analysis of sglt2 Inhibitor Combined with Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

FU Linjie¹, SU Haiyu², LI Haizhi¹

(1.Department of Pharmacy, Fuwai Yunnan Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences/Affiliated Cardiovascular Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650102, Yunnan, China;

2.School of Pharmacy, Kunming Medical University, Kunming 650500, Yunnan, China)

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 (sglt2) inhibitors combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) with poor efficacy of single drug, and to provide evidence-based reference for clinical medication. **Methods** PubMed, Embase, Medline, CBM, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), VIP and Wangfang data databases were searched by computer for the literature on the efficacy of sglt2 inhibitor combined with metformin (observation group) compared with any other two drugs (control group) in the treatment of T2DM from the establishment of the database to December 31, 2022. Meta-analysis was performed using RevMan5.3 software, and funnel plot was used for bias analysis. **Results** A total of 17 articles were included, involving 3431 patients. The results of meta-analysis showed that the fasting blood glucose ($MD=-0.48$, $95\%CI=-0.76$ to -0.19 , $P=0.001$), 2 h postprandial blood glucose ($MD=-0.41$, $95\%CI=-0.67$ to -0.14 , $P=0.003$) and glycosylated hemoglobin ($MD=-0.53$, $95\%CI=-0.78$ to -0.28 , $P<0.000\ 01$) in the observation group were better than those in the control group. **Conclusion** sglt2 inhibitor combined with metformin is effective in the treatment of T2DM with poor single drug treatment, and no serious adverse reactions occur.

Key words:sglt2 inhibitor; Metformin; T2DM

二型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)旧称非胰岛素依赖型糖尿病(noninsulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM)或成人发病型糖尿病(adult-onset diabetes),是一种慢性代谢疾病,多在 35~40 岁之后发病,占糖尿病患者 90%以上,以高血糖、相对缺乏胰岛素、胰岛素抵抗等为特征。国际糖尿病联盟(IDF)官方统计数字显示,2011 年全球糖尿病患病人数已经达到 3.66 亿,到 2030 年,糖尿病人数将达到 5.52 亿,其中 2 型糖尿病所占比例达到 93.7%,

是目前患病人数增长最快、也是研究最多的类型。二甲双胍作为传统经典的口服降糖药物,是临床使用最广泛的降糖药物之一^[1-4]。因其降糖疗效确切,且兼顾安全性和耐受性,故目前不断更新的国内外糖尿病指南仍均推荐其作为 T2DM 治疗的一线药物,但是 T2DM 作为一种进展性疾病,胰岛 β 细胞功能会随着病程而逐渐下降,因此,联合用药成为控制血糖的必经手段^[5]。有文献报道^[6],sglt2 单药治疗能降低 HbA1C 0.5%~1.2%,而与二甲双胍联用可降低

基金项目:1.云南省教育厅科学研究基金项目(编号:2025J0314);2.云南省科技厅科技计划项目(编号:202103AC100004、202302AA310045)

作者简介:付林杰(1991.7-),女,云南保山人,本科,主管药师,主要从事医院药学相关工作

通讯作者:李海志(1992.10-),男,云南玉溪人,本科,主管药师,主要从事抗感染临床药学相关工作

HbA1c 0.4%~0.8%,可见单用二甲双胍不足以很好地控制血糖。目前临床上尚缺乏对于 sglt2 抑制剂联用二甲双胍与其他两种药物联合使用进行对比的系统性评价,本研究对 sglt2 抑制剂联用二甲双胍与其他任意两种药物联合使用对比的文献进行系统性评价,旨在为临床治疗 T2DM 提供用药参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 计算机检索 PubMed、中国知网

```
#1 "Diabetes Mellitus, Type2"[Mesh]
#2 (type2 diabetes mellitus [Title/Abstract])
#3 #1OR#2
#4 "Metformin" [Mesh]
#5 (((SglT2 inhibitors [Title/Abstract]) OR ((canagliflozin [Title/Abstract]) OR
(empagliflozin [Title/Abstract])) OR (dapagliflozin [Title/Abstract])))
#6 #4OR#5
#7 #3 AND #6
```

图 1 文献检索策略

1.2 文献纳入与排除标准 sglt2 抑制剂联用二甲双胍与其他任两种药物联合使用对比的文献。纳入标准:①研究对象为单一药物治疗下效果不佳或需要联合用药的 2 型糖尿病患者;②文献内容以 sglt2 抑制剂和二甲双胍联合应用为观察组,并以其他任意两种药物联用治疗为对照组;③有明确的有效性结局指标,包括空腹血糖值、餐后 2 h 血糖值及糖化血红蛋白值临床疗效指标数据;④中文及英文文献;⑤研究类型为 RCT。排除标准:①重复性文献、综述及单一病例报道;②样本量<10 的文献;③数据不全的文献;④动物实验研究。

1.3 文献筛选与资料提取 使用 Endnote 软件进行文献初筛,再由 2 名研究者通过阅读全文并按照纳入和排除标准对文献进行筛选,如遇分歧则由第 3 位研究员进一步对文献的内容评判,最终确定文献。采用自制表格,对文献中的有效数据进行提取。

1.4 文献质量评价 采用 Cochrane 偏倚风险表,从是否采用随机方法、是否分配隐藏及是否运用盲法、是否有完整的结局数据等方面评价所纳入文献的质量。

1.5 统计学方法 采用 RevMan5.3 软件进行分析,连续性变量的数据采用加权均数差(MD)描述,95%置信区间(CI)则用来进行区间估计分析。采用 I^2 进行异质性大小分析。当各研究间统计学异质性 $P<50\%$ 时认为异质性可以忽略,则采用固定效应模型合并效应量;当各研究间统计学异质性 $P>50\%$ 时则认为

(CNKI)、维普(VIP)、万方(Wangfang data)数据库,检索时间从建库至 2022 年 12 月。中文检索词包括:sglt2 抑制剂(如达格列净)、二甲双胍、2 型糖尿病、联合用药、随机对照实验等。英文检索词包括:canagliflozin、empagliflozin、dapagliflozin、metformin、type 2 diabetes、concomitant drugs、randomized controlled trial 等。以 PubMed 为例,具体检索策略见图 1。

不宜忽略异质性,宜采用随机效应模型进行分析。若 $P<0.05$ 则表示差异具有统计学意义。采用 RevMan5.3 软件绘制漏斗图,用以判断是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入文献基本信息 通过检索共获得 782 篇文献,初筛得到 655 篇文献,按照以上纳入与排除标准共纳入 8 篇中文文献,9 篇英文文献,共计 17 项研究^[5-21],见图 2。其中患者共计 3431 例,纳入文献的基本特征见表 1。

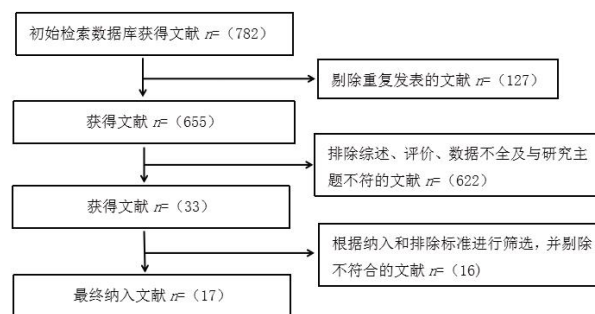


图 2 文献筛选流程

2.2 纳入文献方法学质量评价 文献的方法学质量评价结果显示,所纳入的 17 篇文献中,9 篇为随机对照实验,13 篇文献提及分配隐藏,11 篇文献采用双盲处理,其中 7 篇文献均提及隐藏及盲法处理,纳入研究中有 1 篇存在不完整的结果数据,未确切提及随机,盲法或双盲处理,见图 3、图 4。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 空腹血糖值 10 篇文献^[6-7,9-16]均报告了空腹血糖值,共纳入 1085 例患者,其中观察组 539 例,对照组 546 例,各研究之间有统计学异质性($I^2=80\%$),故

采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,观察组用药后的空腹血糖值明显低于对照组,差异有统计学意义($MD=-0.48,95\%CI=-0.76\sim-0.19,P=0.001$),见图 5。

表 1 纳入文献基本特征

文献	例数		空腹血糖值(mmol/L)		餐后 2 h 血糖值(mmol/L)		糖化血红蛋白值(%)	
	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组
Ahmed I 2022 ^[5]	88	44	—	—	—	—	7.60±1.60	6.90±0.90
Rosenstock J 2015 ^[6]	175	172	9.88±2.52	8.5±2.64	—	—	8.15±1.05	7.67±1.17
Kitazawa M 2021 ^[7]	48	44	7.86±3.01	7.26±2.60	—	—	7.10±1.45	7.03±1.36
Romera I 2016 ^[8]	45	47	—	—	—	—	8.64±2.90	7.40±2.80
丰敏可 2022 ^[9]	44	44	7.91±1.81	6.29±1.54	9.08±1.52	7.62±1.40	7.11±0.56	6.34±0.43
卢敏江 2020 ^[10]	53	53	7.84±0.73	7.82±0.46	10.72±0.87	10.71±1.18	8.85±0.17	8.83±0.14
唐平 2022 ^[11]	30	30	6.92±0.83	6.83±0.75	9.38±2.23	9.02±2.07	7.12±0.32	7.01±0.35
宋金方 2019 ^[12]	30	30	6.48±0.56	6.01±1.21	—	—	6.98±0.52	6.70±0.52
张燕 2021 ^[13]	34	34	6.03±0.46	5.22±0.35	8.69±1.04	7.92±0.87	6.94±0.37	6.32±0.31
朱瑾英 2022 ^[14]	40	40	5.16±0.59	4.91±0.48	8.03±0.82	7.83±0.75	6.27±0.71	6.02±0.73
李葵 2022 ^[15]	42	42	6.01±1.24	6.11±1.31	9.51±1.58	9.19±1.47	6.91±1.24	6.77±1.31
毋飞飞 2022 ^[16]	50	50	6.88±1.50	6.38±1.62	12.7±2.83	11.28±2.99	7.58±1.08	6.90±1.07
Sudan A 2021 ^[17]	52	52	—	—	—	—	7.39(0.34)	7.25(0.34)
Müller-Wieland D 2018 ^[18]	222	202	—	—	—	—	7.31(0.80)	7.48(0.70)
Lingvay I 2019 ^[19]	394	394	7.10(2.70)	7.4(2.60)	—	—	6.80(1.00)	7.20(1.00)
Pratley RE 2017 ^[20]	247	248	—	—	—	—	7.40(1.00)	7.30(1.10)
Dagogo-Jack S 2017 ^[21]	153	153	—	—	—	—	7.70(0.90)	7.10(0.90)

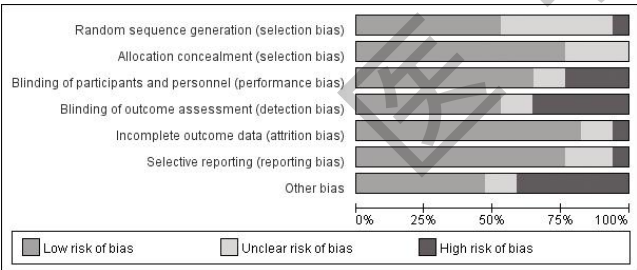


图 3 纳入研究的风险偏倚比重图

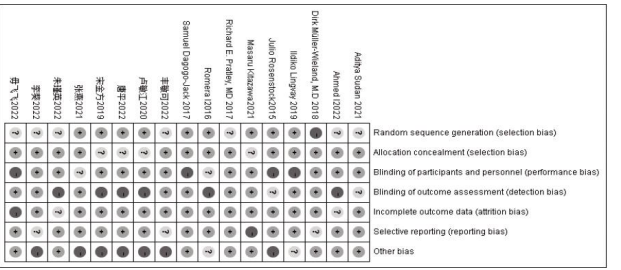


图 4 纳入文献的方法学质量评价风险偏倚图

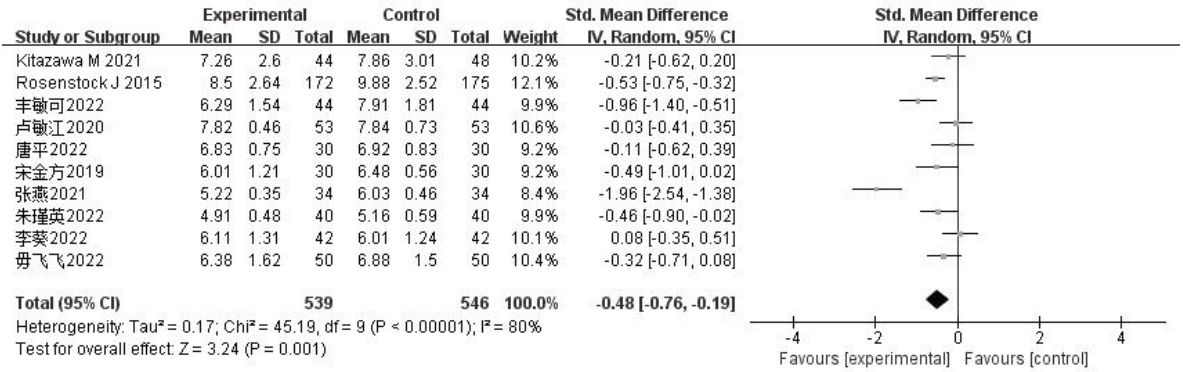


图 5 空腹血糖值比较森林图

2.3.2 餐后 2 h 血糖值 7 篇文献^[9-11,13-16]均报告了餐后 2 h 血糖值,共纳入 586 例患者,其中观察组 293 例,对照组 293 例,各研究之间有统计学异质性($I^2=61\%$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,观察组用药后的餐后血糖值明显低于对照组,差异具有统计学意义($MD=-0.41, 95\% CI=-0.67\sim-0.14, P=0.003$),见图 6。

2.3.3 糖化血红蛋白值 12 篇文献^[5-16]采用连续性变量的方法报告了糖化血红蛋白,共纳入 1314 例患者,其中观察组 634 例,对照组 680 例,各研究之间有统计学异质性差异($I^2=79\%$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,观察组糖化血红蛋白值明显

低于对照组,差异具有统计学意义($MD=-0.53, 95\% CI=-0.78\sim-0.28, P<0.0001$),见图 7;5 篇文献^[17-21]采用分类变量的方法报告了糖化血红蛋白,共纳入 2117 例患者,其中,观察组 1049 例,对照组 1068 例,各探究之间不存在统计学异质性差异($I^2=0$),故采用固定效应模型进行合并分析。Meta 分析结果显示,观察组糖化血红蛋白值明显低于对照组($OR=2.85, 95\% CI=1.86\sim4.37, P<0.0001$),见图 8。

2.3.4 发表偏倚 共有 10 篇文献^[6-7,9-16]均报告了空腹血糖值,根据空腹血糖值绘制漏斗图,结果显示,漏斗图中散点基本对称分布,提示基本无明显存在发表偏倚,见图 9。

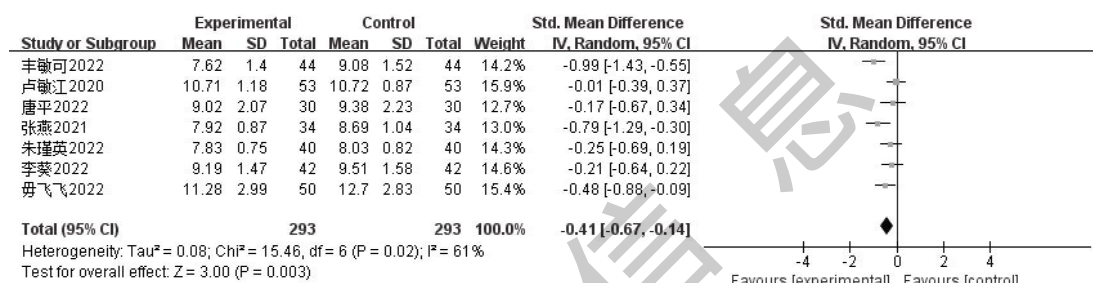


图 6 餐后 2 h 血糖值比较森林图

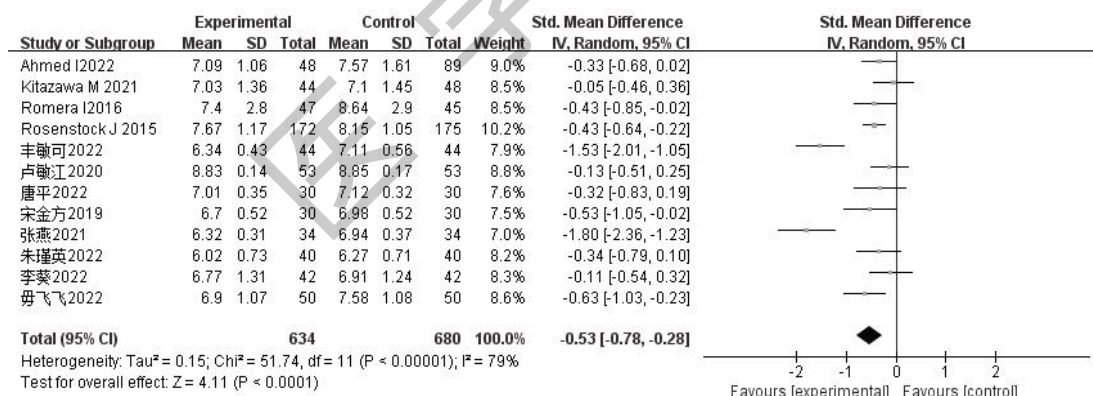


图 7 采用连续性变量糖化血红蛋白值比较森林图

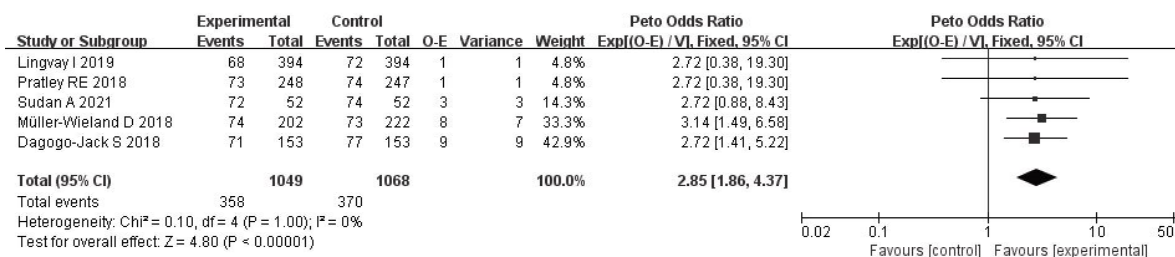


图 8 采用分类变量糖化血红蛋白值比较森林图

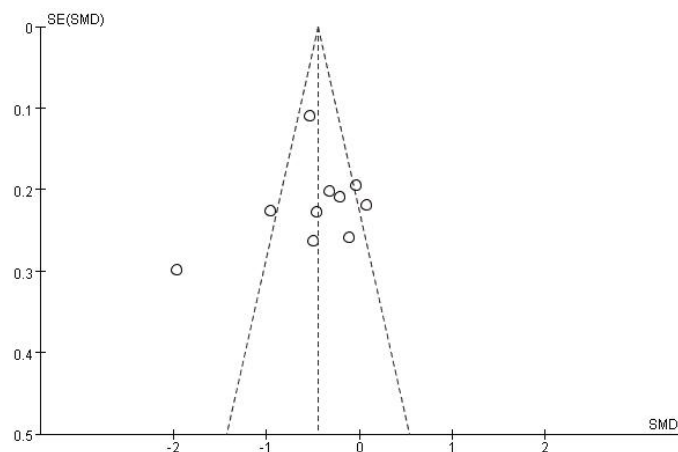


图 9 空腹血糖值漏斗图

3 讨论

T2DM 是一种遗传和环境因素共同作用而形成的多基因遗传性复杂性疾病,当生活方式和饮食干预仍不足以控制疾病时,二甲双胍是首选治疗药物。但是随着疾病进展,单独使用二甲双胍治疗并不能达到理想的效果。临床上,在单一药物控制不佳的情况下往往采用二甲双胍联合其他降血糖药物的给药方式进行控制血糖。近年来,许多新型的糖尿病治疗药物开始涌现,sglt2 抑制剂便是其中的典型代表。sglt2 抑制剂在改善血糖控制、血压和体重方面的效果也在其他研究中已有报道,现已有了明确定义,在 sglt2 抑制剂治疗过程中,严重的安全问题,如骨折、肾盂炎、泌尿系败血症和酮症酸中毒等很少出现。而对于联合使用 sglt2 抑制剂的糖尿病患者而言,此种治疗方案可强有力地改善其心血管功能。总体来说,这类口服抗糖尿病药物是对糖尿病患者治疗方案的一个有价值的补充,可成为未来的一个重要治疗方法。

目前,在两种药物联合治疗二型糖尿病方面,有文献报道运用连续血糖监测技术(CGM)评估研究达格列净联合二甲双胍与单用二甲双胍治疗肥胖型 T2DM,在治疗 12 周后进行比较发现,达格列净组控制血糖波动的能力优于对照组,同时该治疗方案可有效降低血压、血脂和血尿酸水平^[7]。相关的研究人员也发现在二甲双胍治疗糖尿病的基础上加用 sglt2 抑制剂具有较好的疗效,可降低心血管疾病的危险因素^[8]。但尽管多数文献报道过 sglt2 抑制剂联合二甲双胍治疗二型糖尿病效果显著,但这两种药物的联用却缺乏系统性的循证评价。为了进一步研究二甲双胍联用 sglt2 抑制剂在治疗 T2DM 的疗效,本研究可能全面地收集数据并进行系统评价,以期

为将来的临床治疗提供一定的循证医学依据。

本研究采用 RevMan5.3 软件,全面收集所有关于 sglt2 抑制剂联合二甲双胍治疗 T2DM 的相关研究,并对空腹血糖、餐后 2 h 血糖和糖化血红蛋白 3 个方面进行严格的评价与分析,最后用定量合成的方法对纳入文献的数据资料进行统计学处理,结果显示,sglt2 抑制剂联合二甲双胍在改善中老年 T2DM 患者的空腹血糖值,降低餐后 2 h 血糖值,优化糖化血红蛋白值方面的效果明显优于其他两种药物联合组,说明 sglt2 抑制剂联合二甲双胍在治疗单一药物控制不佳的 T2DM 方面效果显著。分析原因有以下几点:首先,二甲双胍可减少肝葡萄糖生成并提高胰岛素感受性,进一步降低血糖水平^[17],还可通过激活 AMPK 信号通路来抑制肝脏葡萄糖生成,减少胰岛素分泌过剩;其次,sglt2 抑制剂通过阻断肾小管对葡萄糖的重吸收,促进尿液中葡萄糖的排除,从而有效降低血糖水平^[18,19],这两种药物的不同机制共同作用可产生协同效应,使治疗效果更为显著;此外,还有一些其他机制可能对 sglt2 抑制剂联合二甲双胍的疗效显著产生影响,例如,sglt2 抑制剂的使用可增加尿液中酮体的排出,促进体内脂肪酸氧化,从而减轻胰岛素抵抗和脂肪代谢紊乱^[20]。

本研究也存在一定的局限性和不足:在本次纳入的文献中,均未对分配隐藏进行详细的描述,检索的语言仅限制于中文和英文,样本量尚不能称之为大样本,各纳入研究中是否使用盲法研究尚未交待清楚,可能使得结果存在一定偏倚。在未来的研究中希望避免使用研究人员带有主观性的结局指标,并且依据临床 RCT 试验的科研方法,开展多中心、大样本、双盲双模拟的实验,以进一步评价 sglt2 抑制剂联用二甲双胍治疗中老年 T2DM 的有效性和安全

性。并且各研究间多存在显著的异质性,分析其导致异质性的原因,可能是“研究年份”和“疗程”两项。而其他变量,如年龄、二甲双胍的剂量、药物剂量、药物种类、高血压情况、糖尿病类型、纳入的病例数量等因素则不是引起异质性的原因。纳入的各研究药物用法用量及疗程并不完全一致,不同剂量及疗程可产生不同程度的疗效,而过短疗程也可导致对临床结局的判断不充分。故本研究结果尚需更多大样本、高质量 RCT 来进一步验证。

综上所述,在单独使用二甲双胍时临床效果不佳时,加用 sglt2 抑制剂类的药物,可有效改善空腹血糖值、餐后 2 h 血糖值、糖化血红蛋白值,这一研究结果或许可以为将来的临床用药方案提供一定的参考价值。

参考文献:

- [1]刘焯,王海宁.2021 年 ADA/EASD《糖尿病缓解专家共识》与《2022 年 ADA 糖尿病指南:2 型糖尿病的预防和治疗中肥胖与体重管理》解读——糖尿病缓解的定义与治疗策略[J].临床内科杂志,2022,39(5):299-302.
- [2]孙琦超.胰岛素抵抗评价指标与 2 型糖尿病患者亚临床左心室功能障碍的相关性研究[D].北京:北京协和医学院,2023.
- [3]杨雁,余学锋.从指南更新看二甲双胍在 2 型糖尿病药物治疗中的地位[J].中国实用内科杂志,2022,42(11):884-888.
- [4]赵维纲.《中国老年 2 型糖尿病防治临床指南(2022 年版)》解读[J].协和医学杂志,2022,13(4):574-580.
- [5]Ahmed I,Raja UY,Wahab MU,et al.Efficacy and safety of combination of empagliflozin and metformin with combination of sitagliptin and metformin during Ramadan: an observational study[J].BMC Endocr Disord,2022,22(1):247.
- [6]Rosenstock J,Hansen L,Zee P,et al.Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin[J].Diabetes Care,2015,38(3):376-383.
- [7]Kitazawa M,Katagiri T,Suzuki H,et al.A 52-week randomized controlled trial of ipragliflozin or sitagliptin in type 2 diabetes combined with metformin: The N-ISM study[J].Diabetes Obes Metab,2021,23(3):811-821.
- [8]Romera I,Gomis R,Crowe S,et al.Empagliflozin in combination with oral agents in young and overweight/obese Type 2 diabetes mellitus patients: A pooled analysis of three randomized trials[J].J Diabetes Complications,2016,30(8):1571-1576.
- [9]丰敏可.达格列净与吡格列酮联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的疗效及对胰岛素敏感性和胰岛 α 和 β 细胞功能的影响[J].医药论坛杂志,2022,43(4):93-96.
- [10]卢敏江.利拉鲁肽、达格列净分别联合二甲双胍治疗初发 2 型糖尿病的临床对比研究[J].实用糖尿病杂志,2020,16(5):124-125.
- [11]唐平,孙致连,程筱玲,等.达格列净或阿卡波糖联合二甲双胍对初诊 2 型糖尿病患者血糖波动的影响比较[J].药物流行病学杂志,2022,31(7):435-438.
- [12]宋金方,张亮,林维娜,等.达格列净或西格列汀联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的疗效对比研究[J].实用药物与临床,2019,22(3):253-255.
- [13]张燕,周婷婷,李万红.SGLT2 抑制剂+二甲双胍对 2 型糖尿病患者血糖控制及 BMI 的影响[J].慢性病杂志,2021,22(12):1907-1908,1911.
- [14]朱瑾英,王尚农,刘泮力.GLP1 受体激动剂和 SGLT2 抑制剂分别联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的疗效对比[J].河北医学,2022,28(7):1213-1218.
- [15]李葵,刘兆云,李康.达格列净和西格列汀对单用二甲双胍血糖控制不佳 2 型糖尿病患者内脏脂肪含量的影响[J].中国药物经济学,2022,17(3):111-114.
- [16]毋飞飞,汪凌霄.卡格列净片和阿卡波糖胶囊分别联合二甲双胍治疗糖尿病的临床效果[J].中国卫生检验杂志,2022,32(17):2119-2122.
- [17]Sudan A,Kalra A,Mirza AA,et al.Efficacy of DPP-4 inhibitors and SGLT2 inhibitors compared to sulphonylureas in adult patients with diabetes with low c-peptide levels with or without anti-GAD65 antibody positivity [J].Diabetes Metab Syndr,2021,15(4):102197.
- [18]Müller-Wieland D,Kellerer M,Cypryk K,et al.Efficacy and safety of dapagliflozin or dapagliflozin plus saxagliptin versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes[J].Diabetes Obes Metab,2018,20(11):2598-2607.
- [19]Lingvay I,Catarig AM,Frias JP,et al.Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial [J].Lancet Diabetes Endocrinol,2019,7(11):834-844.
- [20]Pratley RE,Eldor R,Raji A,et al.Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: The VERTIS FACTORIAL randomized trial [J].Diabetes Obes Metab,2018,20(5):1111-1120.
- [21]Dagogo-Jack S,Liu J,Eldor R,et al.Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study [J].Diabetes Obes Metab,2018,20(3):530-540.

收稿日期:2023-07-20;修回日期:2023-10-19

编辑/王萌