

磺脲类药物治疗 2 型糖尿病的安全性和有效性的网状 meta 分析

徐信妮¹, 井高静^{1*}, 常锐霞^{2*}, 芦永斌¹, 滕永军¹, 姚佳¹ (1.兰州大学第一医院, 兰州 730000; 2.华中科技大学, 武汉 430074)

摘要: 目的 评估使用磺脲类药物治疗 2 型糖尿病的有效性和安全性。方法 使用贝叶斯网状 meta 分析法比较磺脲类药物治疗糖尿病的疗效, 通过治疗前后糖化血红蛋白(hemoglobinA1c, HbA1c)和空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)的变化评估磺脲类药物的有效性, 通过低血糖事件和总体不良事件评估其安全性。结果 共纳入 50 项 RCT, 共包括 201 339 例研究对象。网状 meta 分析显示, 根据累积排序概率曲线下面积(surface under the cumulative ranking, SUCRA)排序结果, 与其他治疗组相比, 二甲双胍、格列吡嗪和格列本脲降低 HbA1c 的效果更好, 其 SUCRA 分别为 94.3%, 83.9%和 49.6%; 格列吡嗪、格列齐特和格列本脲降低 FBG 的效果更好, 其 SUCRA 分别为 70.7%, 59.6%和 59.2%。与未治疗组相比, 格列本脲和格列齐特不会增加低血糖发生的风险, 其 $OR(95\% CI)$ 分别为 1.51(0.89~2.16, $P>0.05$)和 1.36(0.68~2.05, $P>0.05$)。结论 格列吡嗪和格列本脲治疗 T2DM 更有效, 但格列吡嗪更容易发生不良反应, 其结论有待进一步研究。

关键词: 糖尿病; 磺脲类药物; 有效性; 安全性; 网状 meta 分析

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)21-2707-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.21.014

引用本文: 徐信妮, 井高静, 常锐霞, 等. 磺脲类药物治疗 2 型糖尿病的安全性和有效性的网状 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(21): 2707-2714.

Efficacy and Safety of Sulfonylureas Treatment for Type 2 Diabetes Mellitus: A Bayesian Network Meta-analysis

XU Xinni¹, JING Gaojing^{1*}, CHANG Ruixia^{2*}, LU Yongbin¹, TENG Yongjun¹, YAO Jia¹ (1.The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2.Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the efficacy and safety of sulfonylureas for treating type 2 diabetes(T2DM). **METHODS** Bayesian network meta-analysis was used to compare the effects of sulfonylureas on treatment for T2DM. The effectiveness of sulfonylureas were assessed by changes of hemoglobinA1c(HbA1c) and fasting blood glucose(FBG) before and after treatment, and safety were assessed by hypoglycemia events and adverse events. **RESULTS** A total of 50 RCTs involving 201 339 patients were included. According to the results of surface under the cumulative ranking(SUCRA), network meta-analysis showed that metformin, glipizide and glibenclamide were better in reducing HbA1c compared with other treatments, and the SUCRA were 94.3%, 83.9% and 49.6%, respectively. Compared with other treatments, glipizide, gliclazide and glibenclamide had better effects in reducing FBG, and the SUCRA were 70.7%, 59.6% and 59.2%, respectively. Glibenclamide and gliclazide did not increase the risk of hypoglycemia compared with the untreated group, and the $OR(95\%CI)$ were 1.51(0.89~2.16, $P>0.05$) and 1.36(0.68~2.05, $P>0.05$), respectively. **CONCLUSION** Glipizide and glibenclamide are more effective in the treatment of T2DM, but glipizide is more prone to adverse events, and its conclusions needs further study. **KEYWORDS:** diabetes mellitus; sulfonylureas; efficacy; safety; network meta-analysis

2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)是最常见的慢性代谢性疾病, 其致残率和病死率高。磺脲类药物可以使糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)降低 1.0%~1.5%, 临床应用时间长, 降糖效果明确, 目前仍然是临床上治疗 T2DM 的常用口服药物之一, 《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 版)》^[1]推荐磺脲类药物作为重要的一线备选和二

线降糖药物, 可以作为二甲双胍不耐受或二甲双胍治疗血糖控制不佳时的联合用药之一。2014 年国际糖尿病联盟^[2]也推荐磺脲类药物作为不适合二甲双胍患者的一线备选和二线首选药物。美国内分泌协会指南将磺脲类药物列为 T2DM 的一线治疗药物之一。磺脲类药物由于易于给药, 成本低廉, 能促进胰岛素分泌, 被大量使用^[3-4]。目前

基金项目: 甘肃省卫生行业科研计划项目(GSWST2011-05)

作者简介: 徐信妮, 女, 助理研究员 Tel: 13919177981 E-mail: 113727184@qq.com *通信作者: 井高静, 女, 硕士, 主治医师 Tel: 13893267506 E-mail: 877183806@qq.com 常锐霞, 女, 博士生 Tel: 13919271364 E-mail: 1308303956@qq.com

常用的磺脲类药物有格列本脲、格列齐特、格列吡嗪、格列喹酮、格列美脲等。低血糖是治疗糖尿病最常见的不良反应，也是限制控制血糖的影响因素。有临床研究发现磺脲类药物治疗糖尿病时低血糖发生率实际上低于胰岛素^[3]。有关磺脲类药物的 meta 分析较多，但其综合研究有效性和安全性评价的较少，对何种磺脲类药物治疗糖尿病更有效也看法不一。网状 meta 分析被认为是比较几种药物治疗方案的最佳方式^[5]。本研究通过评价不同磺脲类药物治疗 T2DM 的有效性和安全性，以综合评估哪种磺脲类药物治疗 T2DM 的效果更优。

1 材料与方法

1.1 检索策略

通过检索 PubMed, Cochrane Library, Embase 和 Web of Science 4 个数据库，检索时间截止到 2018 年 8 月 1 日，以评估格列本脲、格列齐特、格列美脲和格列吡嗪等对 T2DM 患者的有效性和安全性。使用主题词和自由词相结合的方式进行搜索，主题词为 (diabetic medications OR Sulfonylurea OR Glybenclamide OR Glyburide OR Gliclazide OR Glimepiride OR Glipizide OR Gliquidone OR Glibornuride) AND (Diabetes Mellitus OR Diabetes OR Diabetes Mellitus OR Type 2 Diabetes OR T2DM OR Glucose) AND (randomized controlled trial OR random allocation OR double blind method)，手动补充检索其他文献。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准：①至少具有 2 种干预措施治疗糖尿病；②研究包含 HbA1c、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、低血糖或不良事件等主要指标；③治疗时间>1 个月；④研究类型是随机对照试验。排除标准：①meta 分析，letter 及研究进展等综述类文献；②治疗时间<1 月文献；③缺乏对照或仅仅使用 1 种药物治疗文献。

1.3 数据提取和质量评价

对于每项研究，均由 2 名研究者单独提取所需数据，有不一致的地方需协商解决。本研究提取的数据包括研究的样本量、药物的类型和剂量、随访时间、结局指标等研究信息。采用 Cochrane 协作网评价偏倚风险工具对纳入文献进行质量评价，按照随机方法、分配隐匿、盲法，不完全结局资料，选择性结局报告及其他偏倚来源等方面

进行文献质量评价。

1.4 统计分析

分析 HbA1c 和 FBG 等有效性指标时采用标准化均数差 (SMD) 及 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 评估 2 组之间的差异，分析低血糖和不良事件时采用 OR(95%CI) 评估 2 组之间的差异。使用基于马尔科夫链蒙特卡洛的贝叶斯方法分析两组及多组之间的差异。使用累计概率面积 (surface under the cumulative ranking, SUCRA) 对所有纳入的药物进行排序，以确定药物治疗糖尿病的优劣，SUCRA 越大表明效果越好^[6]。贝叶斯网络分析采用 WinBugs 1.4.3 软件进行，使用 Stata12 进行网状 meta 图的绘制，使用 Stata12 调用 WinBugs 1.4.3 进行治疗药物的效果排序。通过不一致性检验图形进行一致性和异质性的检验。通过比较研究间的小样本效应，“比较-校正”漏斗图检验小样本效应。

2 结果

2.1 研究的基本特点

共检索出 5 747 项研究，其中 460 项需要进一步筛选。最终纳入了 50 项研究^[7-56]，筛选流程见图 1。在 50 项研究中，有 40 项报道了 HbA1c，31 项报道了 FBG，7 项报道了低血糖事件，11 项报道了不良事件。其中不良事件包括腹泻、恶心、头晕、高血压等，详细数据见表 1。

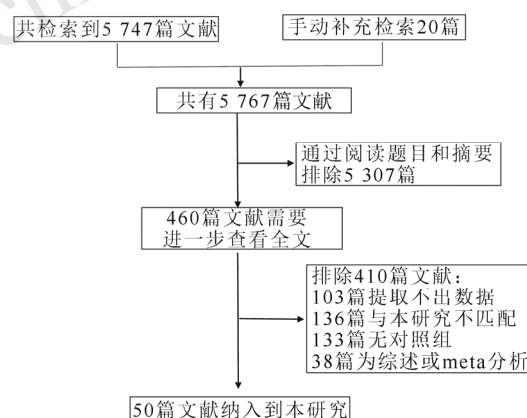


图 1 流程图

Fig. 1 Flow chart

2.2 质量评价

对纳入文献采用 Cochrane 协作网评价偏倚风险工具进行质量评价，其中 50 篇文献采用随机数字表法，50 篇文献进行分配隐匿，24 篇文献采用双盲，42 篇文献不存在不完全结局资料，结果见表 2。

表1 纳入研究的基本信息

Tab. 1 Basic parameters of the included studies

作者	治疗药物	发表时间	不同组别 患者数/例	治疗 时间/月	不同组别 患者年龄/岁	糖尿病 病程/年	结局指标
Mccluskey, et al ^[7]	格列美脲/未治疗组	2004	25/15	5	60.2/50.8	7.2/4.6	①②
Nitta, et al ^[8]	格列美脲/吡格列酮	2013	22/25	4	67.3/68.8	NA	①②
Xu, et al ^[9]	格列本脲/格列美脲	2010	232/333	3	55.1/56.8	NA	①②
Koyama, et al ^[10]	格列美脲/吡格列酮	2014	30/27	6	65.2/64.6	6/8	①②
Tsumura, et al ^[11]	格列齐特/格列美脲	1995	229/230	6	60.0/60.0	NA	①④
Yang, et al ^[12]	格列本脲/格列齐特/格列美脲/格 列吡嗪	2010	1 509/1 687/13/538	30	47~67	NA	④
Staa, et al ^[13]	格列本脲/格列齐特/格列吡嗪	1997	18 740/7 418/2 012	NA	≥20	NA	①
Derosa, et al ^[14]	格列美脲/瑞格列奈	2003	62/62	12	54.0/56.0	NA	①②
Goldstein, et al ^[15]	格列吡嗪/二甲双胍	2003	123/121	13	55.7/55.1	6.8/6.5	①②
Bautista, et al ^[16]	格列美脲/未治疗组	2003	48/22	3.5	48.4/50.7	4.2/5.7	①④
Tan, et al ^[17]	格列美脲/吡格列酮	2004	123/121	13	55.7/55.1	6.8/6.5	①②
Roberts, et al ^[18]	格列美脲/未治疗组	2005	82/77	6.5	56.5/56.4	7.9/8.7	①②③④
Mafauz, et al ^[19]	格列本脲/瑞格列奈	2002	119/116	1.5	54.5/52.7	7.7/8.0	①
Pan, et al ^[20]	格列本脲/格列齐特	2006	20/21	6	66.0/63.0	NA	①②
Katakami, et al ^[21]	格列本脲/格列美脲	2011	20/20	36	66.7/63.7	18.9/12.5	①
Stephens, et al ^[22]	格列本脲/瑞格列奈	2011	12/10	2	40~70	NA	①②
Clemens, et al ^[23]	格列本脲/格列齐特	2015	4 374/4 374	3.25	75.7/75.7	10/10	③
Kocarnik, et al ^[24]	格列本脲/格列吡嗪/二甲双胍	2017	25 226/27 100/89 111	60	67.4/68.9/62.9	NA	①
Amador, et al ^[25]	格列本脲/二甲双胍	2000	23/28	3	48.2/49.3	4.0/4.5	①
Pfützner, et al ^[26]	格列美脲/吡格列酮	2005	84/89	6.5	63.0/62.2	6.9/7.4	①②
Chien, et al ^[27]	格列本脲/二甲双胍	2007	17/17	4	63.0/59.0	8.6/6.4	①②
Xiao, et al ^[28]	格列吡嗪/吡格列酮	2015	36/34	6	53.6/54.2	3/3	①②
Hong, et al ^[29]	格列吡嗪/二甲双胍	2013	148/156	36	63.8/62.8	5.6/5.6	①②
Papa, et al ^[30]	格列本脲/瑞格列奈	2006	88/88	3	≥65	NA	①②
Hissa, et al ^[31]	格列齐特/瑞格列奈	2015	18/18	4	55.4/59.4	4.4/4.3	①②
Garber, et al ^[32]	格列本脲/二甲双胍	2009	151/164	4	55.3/54.7	0.25~10	④
Martin, et al ^[33]	格列本脲/格列美脲	2003	269/251	12	64.9/62.2	≥5/≥5	①②
Landgraf, et al ^[34]	格列本脲/瑞格列奈	1999	100/94	3.5	63.0/61.0	10.0/10.0	①②
Charpentier, et al ^[35]	格列本脲/二甲双胍	2001	150/75	5	55.4/56.7	5.3/7.0	①②④
Erem, et al ^[36]	格列齐特/二甲双胍/吡格列酮	2014	19/19/19	12	55.0/52.2/52.5	NA	①②
Prato, et al ^[37]	格列本脲/二甲双胍/未治疗组	2003	293/436/769	2	59.5/57.1/58.5	6.7/5.6/4.2	③④
Holstein, et al ^[38]	格列本脲/格列美脲	2003	56/37	2	78.1/77.1	10.5/7.0	③
Holstein, et al ^[39]	格列本脲/格列美脲	2001	38/38	48	83.5/83.5	6.0/16.0	③
Fava, et al ^[40]	格列本脲/格列齐特	2002	15/15	3	59.0/60.0	6.0/5.0	①②
Ferrannini, et al ^[41]	格列美脲/维格列汀	2009	1 393/1 396	13	57.5/57.5	5.8/5.7	①②
Fischer, et al ^[42]	格列本脲/未治疗组	2003	27/25	4	58.1/58.6	5.8/6.4	①②
Forst, et al ^[43]	格列美脲/吡格列酮	2005	84/89	6	63.0/62.2	6.9/7.4	①
Kodama, et al ^[44]	格列美脲/吡格列酮	2013	21/32	4	66.7/68.4	NA	①②
Nissen, et al ^[45]	格列美脲/吡格列酮	2008	273/270	18	59.7/60.0	5.9/5.8	①②
Kardas ^[46]	格列本脲/格列齐特	2005	50/55	4	62.4/60.9	5.0/5.0	①②
Marre, et al ^[47]	格列本脲/二甲双胍	2002	103/104	4	58.7/57.5	6.6/5.4	④
Madsbad, et al ^[48]	格列齐特/瑞格列奈	2001	81/175	12	62.0/60.2	7.0/8.1	①②
Matthews, et al ^[49]	格列美脲/维格列汀	2010	1 556/1 562	24	57.5/57.5	5.7/5.7	①②
Nagayama, et al ^[50]	格列本脲/格列美脲	2010	20/20	6	59.0/59.0	NA	①②
Perriello, et al ^[51]	格列齐特/吡格列酮	2006	137/146	12	59.0/58.0	8.5/9.8	①②
Pettus, et al ^[52]	格列美脲/二甲双胍	2016	216/222	6	59.0/56.0	7.0/6.7	①④
Kahn, et al ^[53]	格列本脲/二甲双胍	2006	1 441/1 454	48	56.4/57.9	NA	④
Schade, et al ^[54]	格列美脲/未治疗组	1998	117/118	5.5	30~75	NA	①②
Scherthaner, et al ^[55]	格列齐特/格列美脲	2004	405/440	6.8	60.5/60.6	5.6/5.8	①
Yamanouchi, et al ^[56]	格列美脲/二甲双胍/吡格列酮	2005	37/39/38	12	55.6/54.7/55.2	3.3/3.0/3.2	①②

注：①-HbA1c；②-FBG；③-低血糖事件；④-不良事件。

Note: ①-HbA1c; ②-FBG; ③-hypoglycemic event; ④-adverse event.

表 2 纳入研究文献的质量评价

Tab. 2 Quality evaluation of the included research studies

作者	随机分配	分配隐匿	盲法	不完全结局资料	选择性偏倚	其他偏倚
Mccluskey, et al ^[7]	是	是	是	否	否	否
Nitta, et al ^[8]	是	是	否	否	否	不清楚
Xu, et al ^[9]	是	是	否	否	否	否
Koyama, et al ^[10]	是	是	否	否	不清楚	不清楚
Tsumura, et al ^[11]	是	是	否	否	否	不清楚
Yang, et al ^[12]	是	是	是	否	否	否
Staa, et al ^[13]	是	是	是	否	否	否
Derosa, et al ^[14]	是	是	是	否	否	不清楚
Goldstein, et al ^[15]	是	是	是	否	否	否
Bautista, et al ^[16]	是	是	否	否	否	否
Tan, et al ^[17]	是	是	是	否	否	否
Roberts, et al ^[18]	是	是	是	否	否	否
Mafauz, et al ^[19]	是	是	否	不清楚	否	不清楚
Pan, et al ^[20]	是	是	否	不清楚	不清楚	否
Katakami, et al ^[21]	是	是	否	不清楚	不清楚	不清楚
Clemens, et al ^[22]	是	是	否	否	否	不清楚
Kato, et al ^[23]	是	是	否	不清楚	不清楚	不清楚
Kocarnik, et al ^[24]	是	是	否	否	否	否
Amador, et al ^[25]	是	是	否	否	不清楚	否
Pfützner, et al ^[26]	是	是	否	否	否	否
Chien, et al ^[27]	是	是	是	否	否	否
Xiao, et al ^[28]	是	是	否	否	不清楚	不清楚
Hong, et al ^[29]	是	是	是	否	否	否
Papa, et al ^[30]	是	是	否	不清楚	否	不清楚
Hissa, et al ^[31]	是	是	否	否	否	否
Garber, et al ^[32]	是	是	是	否	否	否
Martin, et al ^[33]	是	是	否	否	否	否
Landgraf, et al ^[34]	是	是	是	否	否	否
Charpentier, et al ^[35]	是	是	是	否	否	否
Erem, et al ^[36]	是	是	否	否	否	不清楚
Prato, et al ^[37]	是	是	否	否	否	否
Holstein, et al ^[38]	是	是	否	否	不清楚	否
Holstein, et al ^[39]	是	是	是	否	否	否
Fava, et al ^[40]	是	是	是	否	不清楚	不清楚
Ferrannini, et al ^[41]	是	是	是	否	否	否
Fischer, et al ^[42]	是	是	是	否	否	否
Forst, et al ^[43]	是	是	否	否	否	否
Kodama, et al ^[44]	是	是	否	否	不清楚	不清楚
Nissen, et al ^[45]	是	是	是	否	否	否
Kardas ^[46]	是	是	否	不清楚	否	否
Marre, et al ^[47]	是	是	不清楚	否	否	否
Madsbad, et al ^[48]	是	是	是	否	否	否
Matthews, et al ^[49]	是	是	是	否	否	否
Nagayama, et al ^[50]	是	是	否	不清楚	不清楚	不清楚
Perriello, et al ^[51]	是	是	是	否	否	否
Pettus, et al ^[52]	是	是	是	否	否	否
Kahn, et al ^[53]	是	是	是	否	否	不清楚
Schade, et al ^[54]	是	是	是	不清楚	否	否
Schernthaner, et al ^[55]	是	是	是	否	否	否
Yamanouchi, et al ^[56]	是	是	否	否	否	否

2.3 磺脲类药物治疗 T2DM 的有效性分析

与二甲双胍相比, 格列本脲、格列齐特和格列美脲治疗 T2DM 的 HbA1c 降低程度没有统计学差异, SMD(95% CI) 分别为 1.17(0.41~1.93,

$P>0.05$), 1.42(0.46~2.37, $P>0.05$) 和 1.53(0.72~2.33, $P>0.05$), 结果见表 3。

2.3.1 磺脲类药物治疗 T2DM 降低 HbA1c 40 项研究共 153 920 例患者参与, 使用不同药物治疗 T2DM 降低 HbA1c 的网状图见图 2A。与未治疗组相比, 格列本脲、格列齐特、格列美脲和格列吡嗪能有效降低 HbA1c, 其 SMD(95% CI) 分别为 -5.09(-6.21~-3.97, $P<0.05$), -4.84(-6.10~-3.58, $P<0.05$), -4.73(-5.75~-3.70, $P<0.05$) 和 -5.98(-7.45~-4.50, $P<0.05$), 结果见表 3。

二甲双胍、格列吡嗪、格列本脲和格列齐特的 SUCRA 分别为 94.3%, 83.9%, 49.6% 和 38.5%, 结果见表 4。结果提示二甲双胍的效果最好, 其次依次为格列吡嗪、格列本脲。

2.3.2 磺脲类药物治疗 T2DM 降低 FBG 31 项研究共 10 762 例患者参与, 使用不同药物治疗 T2DM 降低 FBG 的网状图见图 2B。与未治疗组相比, 格列本脲、格列齐特、格列美脲和格列吡嗪更能有效地降低 T2DM 患者的 FBG, 其 SMD(95% CI) 分别为 -4.09(-5.23~-2.95, $P<0.05$), -4.10(-5.38~-2.80, $P<0.05$), -3.92(-4.92~-2.92, $P<0.05$) 和 -4.35(-6.17~-2.54, $P<0.05$), 见表 3。

格列吡嗪、格列齐特和格列本脲的 SUCRA 分别为 70.7%, 59.6% 和 59.2%, 见表 4。结果提示格列吡嗪的效果最好, 格列本脲和格列齐特效果近似。

2.4 磺脲类药物治疗 T2DM 的安全性分析

2.4.1 磺脲类药物治疗 T2DM 发生低血糖事件

7 项研究共 51 182 例患者参与, 使用不同药物治疗 T2DM 发生低血糖事件的网状图见图 2C。与未治疗组相比, 格列本脲、格列齐特、格列美脲和格列吡嗪增加了低血糖发生的风险, 其 OR(95% CI) 分别为 1.51(0.89~2.15, $P>0.05$), 1.36(0.68~2.05, $P>0.05$), 2.56(1.89~3.28, $P<0.05$) 和 4.09(3.41~4.77, $P<0.05$), 其中在格列美脲和格列吡嗪差异有统计学意义, 见表 5。结果提示在治疗 T2DM 时, 格列美脲和格列吡嗪更容易发生低血糖事件。

2.4.2 磺脲类药物治疗 T2DM 发生不良事件 11 项研究共 34 008 例患者参与, 使用不同药物治疗 T2DM 发生不良事件的网状图见图 2D。与未治疗组相比, 格列本脲、格列齐特、格列美脲和格列吡嗪不会增加其他不良事件的风险, 差异没有统计学意义, 见表 5。

Tab. 3 Network meta-analysis of different drugs to treat T2DM to reduce the risk of Hb1Ac and FBG

注: 药品左下方区域代表的是不同治疗方式下 HbA1c 的 SMD(95% CI), 右上方区域代表的是不同治疗方式下 FBG 的 SMD(95% CI)。
Note: The lower left area represents SMD (95% CI) of HbA1c between different treats of drugs, and the upper right corner represents SMD (95% CI) of FBG between different treats.

Tab. 4 Ranking of HbA1c and FBG reduction after using different drugs for treatment of T2DM

比较研究间的小样本效应,“比较-校正”漏斗图结果提示没有小样本效应,提示存在发表偏倚的可能性较小。

Tab. 5 Risk of hypoglycemia and adverse events after treatment with different drugs for T2DM

3 讨论

本研究分析多种磺脲类药物治疗 T2DM 的有效性和安全性。在有效性方面,与未治疗组相比,格列本脲、格列齐特、格列美脲和格列吡嗪明显降低 T2DM 患者的 HbA1c 水平;格列本脲、格列齐特、格列美脲和格列吡嗪明显降低 T2DM 患者的 FBG 水平。1 项纳入 565 例 T2DM 患者的研究发现,使用格列本脲和格列美脲 12 周后 HbA1c 和 FBG 明显降低^[54]。Pan 等^[20]研究发现使用 16 周的格列齐特治疗 T2DM 后, HbA1c 也明显降低。我国的 1 项涉及 391 例 T2DM 的研究^[57]发现使用格列本脲 16 周后, HbA1c 自基线的 8.6%降低至 6.9%($P<0.001$)。贾伟平等^[58]的 1 项自身对照实验发现,使用格列齐特 16 周后, HbA1c 下降 1.89%。本研究发现,二甲双胍、格列吡嗪和格列本脲治疗 T2DM 降低 HbA1c 的效果较好,其 SUCRA 分别为 94.3%, 83.9%和 49.6%;格列吡嗪、格列齐特和格列本脲 T2DM 降低 FBG 的效果较

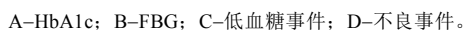


Fig. 2 Network map of T2DM treated with different drugs
A-HbA1c; B-FBG; C-hypoglycemic event; D-adverse event.

2.5 一致性比较和发表偏倚

进一步分析各研究间不同治疗的直接和间接比较及异质性,通过不一致性检验图形结果表明没有明显的不一致性和存在较小的异质性。通过

好,其 SUCRA 分别为 70.7%, 59.6%和 59.2%。服用磺脲类药物容易发生低血糖事件,这也是制约磺脲类药物使用的主要原因。1 项 4 年的队列研究发现,与格列本脲相比,格列美脲可以减少低血糖事件的发生风险^[21]。最近的 1 篇回顾性队列研究^[13]发现,与格列齐特相比,格列本脲发生低血糖事件的风险更低。然而,一项系统评价报道^[59],与格列本脲相比,格列齐特和格列美脲发生全死亡和心血管相关死亡等不良事件的风险较低。

磺脲类药物通过与胰岛 β 细胞膜外侧特异性受体结合,抑制细胞膜 ATP 敏感性钾离子通道,使得钾离子外流受限,细胞内钾离子浓度升高,细胞膜去极化,膜电压依赖性钙离子通道开放,钙离子内流并启动胰岛 β 细胞释放胰岛素,产生降糖作用;还可抑制磷酸二酯酶活性,升高细胞内环腺苷酸水平,使 β 细胞内游离钙进一步升高。磺脲类药物具有成本低,近期疗效好,可以使 HbA1c 降低 1.0%~1.5%^[1],目前仍是临床上治疗 T2DM 的常用口服药物之一。然而磺脲类的降糖作用需依赖于患者尚存在功能 30%以上的 β 细胞^[60],随着糖尿病病程的延长,胰岛 β 细胞功能也随之缓慢减退,进而表现为其中一部分患者会出现磺脲类药物的“继发性失效”现象,即治疗一段时间后降糖效果逐渐减弱。但目前磺脲类药物继发性失效的具体机制尚不明确,主要与 β 细胞功能衰退以及胰岛素抵抗有关。

综上所述,格列吡嗪和格列本脲治疗 T2DM 更有效,但格列吡嗪更容易发生不良反应。本研究仍存在某些局限性,例如纳入研究的质量不高;部分随机对照研究样本量较小;该研究仅仅考虑了治疗前后 HbA1c 和 FBG 变化,未考察糖尿病微血管病变等综合指标。然而目前关于不同磺脲类药物治疗 T2DM 的研究较少,类似的网络 meta 分析也未涉及。本研究的结论仍然需要大样本多中心的前瞻性随机对照试验来证实。

REFERENCES

- [1] Chinese Medical Association Diabetes Branch. Guidelines for the prevention and control of type 2 diabetes in China (2017 Edition) [J]. Chin J Pract Inter Med(中国实用内科杂志), 2018, 38(4): 292-344.
- [2] GARBER A J, ABRAHAMSON M J, BARZILAY J I, et al. Consensus statement by the American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2017 executive summary [J]. Endocr Pract, 2017, 23(2): 207-238.
- [3] LIN S, PAN P P, HU G X. Effect of glipizide and glibenclamide on the pharmacokinetics of losartan [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2017, 34(1): 85-88.
- [4] SHERIFALI D, NERENBERG K, PULLENAYEGUM E, et al. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: a systematic review and meta-analysis [J]. Diabetes Care, 2010, 33(8): 1859-1864.
- [5] LU G, ADES A E. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons [J]. Stat Med, 2004, 23(20): 3105-3124.
- [6] SALANTI G, ADES A E, IOANNIDIS J P. 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.
- [7] MCCLUSKEY D, TOUGER M S, MELIS R, et al. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study administering glimepiride to patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with rosiglitazone monotherapy [J]. Clin Ther, 2004, 26(11): 1783-1790.
- [8] NITTA Y, TAHARA N, TAHARA A, et al. Pioglitazone decreases coronary artery inflammation in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus: evaluation by FDG-PET/CT imaging [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2013, 6(11): 1172-1182.
- [9] XU D Y, ZHAO S P, HUANG Q X, et al. Effects of Glimepiride on metabolic parameters and cardiovascular risk factors in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2010, 88(1): 71-75.
- [10] KOYAMA H, TANAKA S, MONDEN M, et al. Comparison of effects of pioglitazone and glimepiride on plasma soluble RAGE and RAGE expression in peripheral mononuclear cells in type 2 diabetes: randomized controlled trial (PioRAGE) [J]. Atherosclerosis, 2014, 234(2): 329-334.
- [11] TSUMURA K. Clinical evaluation of glimepiride (HOE490) in NIDDM, including a double blind comparative study versus gliclazide [J]. Diabetes Res Clin Pract, 1995, 28(Suppl 1): S147-S149.
- [12] YANG X L, SO W Y, MA R C W, et al. Use of sulphonylurea and cancer in type 2 diabetes: The Hong Kong Diabetes Registry [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2010, 90(3): 343-351.
- [13] VAN STAA T, ABENHAIM L, MONETTE J. Rates of hypoglycemia in users of sulfonylureas [J]. J Clin Epidemiol, 1997, 50(6): 735-741.
- [14] DEROSA G, MUGELLINI A, CICCARELLI L, et al. Comparison between repaglinide and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus: a one-year, randomized, double-blind assessment of metabolic parameters and cardiovascular risk factors [J]. Clin Ther, 2003, 25(2): 472-484.
- [15] GOLDSTEIN B J, PANS M, RUBIN C J. Multicenter, randomized, double-masked, parallel-group assessment of simultaneous glipizide/metformin as second-line pharmacologic treatment for patients with type 2 diabetes mellitus that is inadequately controlled by a sulfonylurea [J]. Clin Ther, 2003, 25(3): 890-903.
- [16] BAUTISTA J L, BUGOS C, DIRNBERGER G, et al. Efficacy and safety profile of glimepiride in Mexican American patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study [J]. Clin Ther, 2003, 25(1): 194-209.
- [17] TAN M, JOHNS D, GONZÁLEZ GÁLVEZ G, et al. Effects

- of pioglitazone and glimepiride on glycemic control and insulin sensitivity in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus: A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group trial [J]. *Clin Ther*, 2004, 26(5): 680-693.
- [18] ROBERTS V L, STEWART J, ISSA M, et al. Triple therapy with glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin and a thiazolidinedione: results of a 30-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study [J]. *Clin Ther*, 2005, 27(10): 1535-1547.
 - [19] MAFAUZY M. Repaglinide versus glibenclamide treatment of Type 2 diabetes during Ramadan fasting [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2002, 58(1): 45-53.
 - [20] PAN N H, LEE T M, LIN M S, et al. Association of gliclazide and left ventricular mass in type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2006, 74(2): 121-128.
 - [21] KATAKAMI N, KANETO H, MATSUHISA M, et al. Effects of glimepiride and glibenclamide on carotid atherosclerosis in type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 92(1): e20-e22.
 - [22] STEPHENS J W, BODVARSDOTTIR T B, WAREHAM K, et al. Effects of short-term therapy with glibenclamide and repaglinide on incretin hormones and oxidative damage associated with postprandial hyperglycaemia in people with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 94(2): 199-206.
 - [23] CLEMENS K K, MCARTHUR E, DIXON S N, et al. The hypoglycemic risk of glyburide (glibenclamide) compared with modified-release gliclazide [J]. *Can J Diabetes*, 2015, 39(4): 308-316.
 - [24] KOCARNIK B M, MOORE K P, SMITH N L, et al. Weight change after initiation of oral hypoglycemic monotherapy for diabetes predicts 5-year mortality: An observational study [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 123: 181-191.
 - [25] AMADOR-LICONA N, GUÍZAR-MENDOZA J, VARGAS E, et al. The short-term effect of a switch from glibenclamide to metformin on blood pressure and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Arch Med Res*, 2000, 31(6): 571-575.
 - [26] PFÜTZNER A, MARX N, LÜBBEN G, et al. Improvement of cardiovascular risk markers by pioglitazone is independent from glycemic control: results from the pioneer study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(12): 1925-1931.
 - [27] CHIEN H H, CHANG C T, CHU N F, et al. Effect of glyburide-metformin combination tablet in patients with type 2 diabetes [J]. *J Chin Med Assoc*, 2007, 70(11): 473-480.
 - [28] XIAO C C, REN A, YANG J, et al. Effects of pioglitazone and glipizide on platelet function in patients with type 2 diabetes [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(6): 963-970.
 - [29] HONG J, ZHANG Y, LAI S, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(5): 1304-1311.
 - [30] PAPA G, FEDELE V, RIZZO M R, et al. Safety of type 2 diabetes treatment with repaglinide compared with glibenclamide in elderly people: A randomized, open-label, two-period, cross-over trial [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(8): 1918-1920.
 - [31] HISSA M R, CAVALCANTE L L, GUIMARÃES S B, et al. A 16-week study to compare the effect of vildagliptin versus gliclazide on postprandial lipoprotein concentrations and oxidative stress in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2015(7): 62.
 - [32] GARBER A, HENRY R, RATNER R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial [J]. *Lancet*, 2009, 373(9662): 473-481.
 - [33] MARTIN S, KOLB H, BEUTH J, et al. Change in patients' body weight after 12 months of treatment with glimepiride or glibenclamide in type 2 diabetes: a multicentre retrospective cohort study [J]. *Diabetologia*, 2003, 46(12): 1611-1617.
 - [34] LANDGRAF R, BILO H J, MÜLLER P G. A comparison of repaglinide and glibenclamide in the treatment of type 2 diabetic patients previously treated with sulphonylureas [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1999, 55(3): 165-171.
 - [35] CHARPENTIER G, FLEURY F, KABIR M, et al. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients [J]. *Diabet Med*, 2001, 18(10): 828-834.
 - [36] EREM C, OZBAS H M, NUHOGLU I, et al. Comparison of effects of gliclazide, metformin and pioglitazone monotherapies on glycemic control and cardiovascular risk factors in patients with newly diagnosed uncontrolled type 2 diabetes mellitus [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2014, 122(5): 295-302.
 - [37] DEL PRATO S, HEINE R J, KEILSON L, et al. Treatment of patients over 64 years of age with type 2 diabetes: experience from nateglinide pooled database retrospective analysis [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(7): 2075-2080.
 - [38] HOLSTEIN A, PLASCHKE A, HAMMER C, et al. Characteristics and time course of severe glimepiride-versus glibenclamide-induced hypoglycaemia [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2003, 59(2): 91-97.
 - [39] HOLSTEIN A, PLASCHKE A, EGBERTS E H. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2001, 17(6): 467-473.
 - [40] FAVA D, CASSONE-FALDETTA M, LAURENTI O, et al. Gliclazide improves anti-oxidant status and nitric oxide-mediated vasodilation in Type 2 diabetes [J]. *Diabet Med*, 2002, 19(9): 752-757.
 - [41] FERRANNINI E, FONSECA V, ZINMAN B, et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11(2): 157-166.
 - [42] FISCHER S, PATZAK A, RIETZSCH H, et al. Influence of treatment with acarbose or glibenclamide on insulin sensitivity in type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2003, 5(1): 38-44.
 - [43] FORST T, LÜBBEN G, HOHBERG C, et al. Influence of glucose control and improvement of insulin resistance on microvascular blood flow and endothelial function in patients with diabetes mellitus type 2 [J]. *Microcirculation*, 2005, 12(7): 543-550.
 - [44] KODAMA N, TAHARA N, TAHARA A, et al. Effects of pioglitazone on visceral fat metabolic activity in impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(11): 4438-4445.
 - [45] NISSEN S E, NICHOLLS S J, WOLSKI K, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2008, 299(13): 1561-1573.
 - [46] KARDAS P. The DIACOM study (effect of DosIng frequency

- of oral Antidiabetic agents on the COMpliance and biochemical control of type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2005, 7(6): 722-728.
- [47] MARRE M, HOWLETT H, LEHERT P, et al. Improved glycaemic control with metformin-glibenclamide combined tablet therapy (Glucovance) in Type 2 diabetic patients inadequately controlled on metformin [J]. *Diabet Med*, 2002, 19(8): 673-680.
- [48] MADSBAD S, KILHOVD B, LAGER I, et al. Comparison between repaglinide and glipizide in Type 2 diabetes mellitus: a 1-year multicentre study [J]. *Diabet Med*, 2001, 18(5): 395-401.
- [49] MATTHEWS D R, DEJAGER S, AHREN B, et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with No weight gain: results from a 2-year study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(9): 780-789.
- [50] NAGAYAMA D, SAIKI A, ENDO K, et al. Improvement of cardio-ankle vascular index by glimepiride in type 2 diabetic patients [J]. *Int J Clin Pract*, 2010, 64(13): 1796-1801.
- [51] PERRIELLO G, PAMPANELLI S, DI PIETRO C, et al. Comparison of glycaemic control over 1 year with pioglitazone or gliclazide in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabet Med*, 2006, 23(3): 246-252.
- [52] PETTUS J, MCNABB B, ECKEL R H, et al. Effect of ranolazine on glycaemic control in patients with type 2 diabetes treated with either glimepiride or metformin [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(5): 463-474.
- [53] KAHN S E, HAFFNER S M, HEISE M A, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(23): 2427-2443.
- [54] SCHADE D S, JOVANOVIĆ L, SCHNEIDER J. A placebo-controlled, randomized study of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus for whom diet therapy is unsuccessful [J]. *J Clin Pharmacol*, 1998, 38(7): 636-641.
- [55] SCHERNTHANER G, GRIMALDI A, DI MARIO U, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients [J]. *Eur J Clin Invest*, 2004, 34(8): 535-542.
- [56] YAMANOUCHI T, SAKAI T, IGARASHI K, et al. Comparison of metabolic effects of pioglitazone, metformin, and glimepiride over 1 year in Japanese patients with newly diagnosed Type 2 diabetes [J]. *Diabet Med*, 2005, 22(8): 980-985.
- [57] GUO X H, LV X F, HAN P, et al. Efficacy and safety of glimepiride as initial treatment in Chinese patients with Type 2 diabetes mellitus [J]. *Curr Med Res Opin*, 2013, 29(3): 169-174.
- [58] JIA W P, NING G, GAO X, et al. A multicenter clinic study of slow-release-gliclazide in type 2 diabetes mellitus [J]. *Natl Med J China(中华医学杂志)*, 2005, 85(37): 2636-2639.
- [59] SIMPSON S H, LEE J, CHOI S, et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(1): 43-51.
- [60] ZENG J, FANG Y. Current status and research progress of diabetic drug therapy [J]. *Clin Med J(临床药物治疗杂志)*, 2017, 15(10): 1-5.

收稿日期: 2018-11-09
(本文责编: 李艳芳)