

胰岛素复方制剂治疗 2 型糖尿病的网状 Meta 分析

林宇豪¹, 张志军¹, 叶佳文¹, 彭伊婷², 田建卿^{1*}

1. 厦门弘爱医院 福建医科大学附属弘爱医院, 福建 厦门 361000

2. 厦门大学附属中山医院, 福建 厦门 361000

摘要: **目的** 采用网状 Meta 分析比较德谷门冬胰岛素、德谷胰岛素利拉鲁肽和甘精胰岛素利司那肽治疗 2 型糖尿病的疗效和安全性。**方法** 检索国内外数据库 (数据库创建时间到 2024 年 9 月 18 日), 纳入德谷门冬胰岛素、德谷胰岛素利拉鲁肽、甘精胰岛素利司那肽与基础胰岛素相互比较的随机对照试验。以糖化血红蛋白 < 7% 人数、糖化血红蛋白、体质量、空腹血糖和低血糖人数为结局指标。采用 R 语言贝叶斯方法进行网状 Meta 分析, 绘制两两比较的联赛图, 并通过计算累积排序概率图下面积 (SUCRA) 进行排序。**结果** 最终纳入 25 项随机对照试验。德谷胰岛素利拉鲁肽增加糖化血红蛋白 < 7% 患者比例、降低糖化血红蛋白、减轻体质量、降低低血糖时间的发生风险的效果最好。甘精胰岛素利司那肽与基础胰岛素相比, 可以增加糖化血红蛋白 < 7% 的人数、降低糖化血红蛋白和减轻体质量。从排序结果来看, 德谷胰岛素利拉鲁肽在改善糖化血红蛋白 < 7% 的人数、糖化血红蛋白、体质量、空腹血糖和低血糖风险上更优。**结论** 德谷胰岛素利拉鲁肽具有改善糖化血红蛋白、降低体质量的疗效优势, 同时具有降低低血糖风险的安全性优势。

关键词: 德谷门冬胰岛素; 德谷胰岛素利拉鲁肽; 甘精胰岛素利司那肽; 2 型糖尿病; 糖化血红蛋白 < 7%; 糖化血红蛋白; 体质量; 空腹血糖; 低血糖; 网状 Meta 分析

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)10-2690-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.10.041

Network Meta-analysis on insulin compound preparation in treatment of type 2 diabetes

LIN Yuhao¹, ZHANG Zhijun¹, YE Jiawen¹, PENG Yiting², TIAN Jianqing¹

1. Xiamen Humanity Hospital, Fujian Medical University, Xiamen 36100, China

2. Zhongshan Hospital Xiamen University, Xiamen 361000, China

Abstract: Objective To compare the efficacy and safety among insulin degludec and insulin aspart (IDegAsp), insulin degludec and liraglutide (IDegLira), and insulin glargine and lixisenatide (iGlarlixi) in treatment of type 2 diabetes by network Meta-analysis. **Methods** Domestic and foreign database were comprehensively searched to identify randomized controlled trials (RCTs) of effects of IDegAsp, IDegLira, and iGlarlixi from inception to July 18, 2024. The outcomes were the achieving an HbA1c < 7%, HbA1c, body weight, fasting plasma glucose, and incidence of hypoglycaemia. R software was used to conduct Bayesian network Meta-analysis and drawing the league map of pairwise comparison. The ranking probabilities of all treatments on efficacy and safety outcomes were displayed on their surface under the cumulative ranking (SUCRA) probabilities. **Results** A total of 25 RCTs were included in the analysis. IDegLira had the best effect on increasing the proportion of patients with HbA1c < 7%, reducing glycated hemoglobin, reducing body weight, and lowering the incidence of hypoglycemia. iGlarlixi was superior to basal insulin in achieving an HbA1c < 7%, decreasing HbA1c, and losing body weight. According to the ranking results, IDegLira might better in achieving an HbA1c < 7%, decreasing HbA1c and fasting plasma glucose, losing body weight and reducing incidence of hypoglycaemia. **Conclusion** IDegLira has therapeutic advantages in improving HbA1c and reducing body weight, while also having safety advantages in reducing the risk of hypoglycemia.

Key words: insulin degludec and insulin aspart; insulin degludec and liraglutide; insulin glargine and lixisenatide; type 2 diabetes; HbA1c < 7%; HbA1c; body weight; fasting plasma glucose; incidence of hypoglycaemia; network Meta-analysis

收稿日期: 2024-08-05

作者简介: 林宇豪, 男, 医师, 硕士, 研究方向为内分泌。E-mail: tzlinyuhao@163.com

*通信作者: 田建卿, 男, 副主任医师, 博士, 研究方向为内分泌。E-mail: 449256119@qq.com

2型糖尿病是常见的慢性代谢性疾病,占糖尿病人群的90%~95%^[1]。我国2型糖尿病患病率逐年升高,2015—2019年总体患病率已达到14.92%,而达标率不足50%^[2]。中国的2型糖尿病防治指南、美国糖尿病协会的临床指南均推荐逐步强化降糖的治疗方案,建议联合采用生活方式干预、药物治疗^[3-4]。但随着胰岛 β 细胞功能的逐渐衰竭,大多数2型糖尿病患者需起始胰岛素治疗。基础胰岛素是首选方案,在应用基础胰岛素无法使患者血糖达标的情况下推荐增加餐时胰岛素、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)受体激动剂或含基础和餐时胰岛素制剂。德谷门冬胰岛素是一种可溶性预混制剂,由70%的德谷胰岛素和30%的门冬胰岛素组成,已在多个国家批准用于成人糖尿病的治疗^[5-7]。德谷胰岛素利拉鲁肽、甘精胰岛素利司那肽也都是由基础胰岛素与GLP-1受体激动剂组成的固定比例复方制剂,分别是德谷胰岛素+利拉鲁肽、甘精胰岛素+利司那肽,都具有良好的降糖疗效^[8-9]。一些研究比较了德谷门冬胰岛素、德谷胰岛素利拉鲁肽、甘精胰岛素利司那肽之间的临床疗效^[10-11]。对于2型糖尿病患者,3种胰岛素复方制剂之间的疗效对比仍未有相关数据。网状Meta分析可以同时比较3个干预措施的疗效,并进行量化比较,从而针对某一个结局指标进行优劣排序^[12]。因此,本研究通过网状Meta分析比较了德谷门冬胰岛素、德谷胰岛素利拉鲁肽和甘精胰岛素利司那肽3种胰岛素复方制剂对2型糖尿病患者的疗效,以期发现各降糖方案的优劣,寻求最佳治疗方案。

1 资料和方法

本研究方案遵循系统综述和荟萃分析优先报告的条目(PRISMA)报告标准^[13]。

1.1 文献检索策略

由2位研究者分别独立全面检索PubMed、ISI Web of Science、Embase、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、中国知网、万方数据、维普和中国生物医学数据库。不对文献的语言进行限制,文献类型限制为随机对照试验,时间限制为数据库创建时间到2024年9月18日。检索词为主题词+自由词,英文检索词为“IDegAsp、IDegLira、iGlarlixi、Diabetes Mellitus、Type 2”相关词汇,中文检索词为“德谷门冬双胰岛素、德谷胰岛素利拉鲁肽、甘精胰岛素利司那肽、2型糖尿病”相关词汇。

1.2 文献纳入、排除标准

纳入标准:(1)研究类型:随机对照试验;(2)研究对象:年龄 ≥ 18 岁的2型糖尿病患者,2型糖尿病诊断标准依据《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[3];(3)干预措施:治疗组德谷门冬胰岛素、德谷胰岛素利拉鲁肽或甘精胰岛素利司那肽干预;对照组以基础胰岛素、德谷胰岛素或甘精胰岛素等干预;(4)结局指标:糖化血红蛋白 $< 7\%$ 的人数、糖化血红蛋白、体质量、空腹血糖、发生低血糖事件的人数。

排除标准:(1)研究类型:非随机对照试验;(2)研究对象:1型糖尿病患者;(3)重复发表的研究;(4)未报道任何所关注结局指标的文献。

1.3 文献筛选、数据提取、质量评估

由2位研究者遵循PICO(对象、干预、对照、预后)原则进行文献筛选。首先对文献的题目和摘要进行阅读,删除与研究无关的文献;然后通过阅读全文对文献进一步筛选,任何分歧交由第三人解决。从纳入文献中提取以下数据:第一作者的名字、文献发表年份、临床试验数据库的注册码、干预措施、对照措施、试验持续时间、试验人群的基本特征。对于连续型变量,提取试验组和对照组的总人数、均值和标准差,而对于分类变量,提取试验组和对照组的总人数和阳性人数。如果文献中没有报道标准差,则使用标准误或95%可信区间计算标准差。使用Cochrane风险评估工具来评估文献质量。评估项目包括:选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚、随访偏倚、报告偏倚和其他偏倚^[14]。

1.4 统计学方法

网状Meta分析在贝叶斯框架下采用马尔科夫链-蒙特卡罗法合并间接比较和直接比较结局,并使用随机效应模型进行直接评估和间接预测。用累积排序曲线下面积(SUCRA)对不同治疗方案进行排序,累积排序曲线下面积的数值越大,则代表该治疗方案的效果越好、安全性越高^[15]。用 I^2 评估直接Meta分析的异质性,当 $I^2 < 50\%$ 提示其异质性较小;用节点切割法来评估网状Meta分析每一个闭环研究的异质性,同时使用敏感性分析检测研究结果的可信度。资料类型为连续型变量时,使用效应指标均数差(MD)进行合并效应量;资料类型为二分类变量时,使用效应指标比值比(OR)进行合并效应量。网状Meta分析里网状证据图中的圆点代表每种药物,圆点间的连线表示两种药物之间存在

直接比较。如果两种药物之间不存在连接线，则利用网状 Meta 分析进行间接比较。所有结局变量以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。数据分析使用 R 语言的“gemtc”和“meta”数据包进行直接 Meta 分析和网状 Meta 分析。

1.5 登记注册

方案已在国际注册前瞻性系统评价研究平台 (PROSPERO) 注册, 注册号为: CRD42021225141。

2 结果

2.1 文献筛选结果和文献相关信息

通过使用预先确定的检索方法共检索到 1 019 篇文献, 剔除重复文献后, 获得文献 455 篇; 阅读标题和摘要后, 删除 410 篇文献; 对剩余的 45 篇文献进行全文阅读, 最终纳入 25 篇文献, 均为英文

文献, 具体筛选流程和结果见图 1。文献相关信息见表 1。

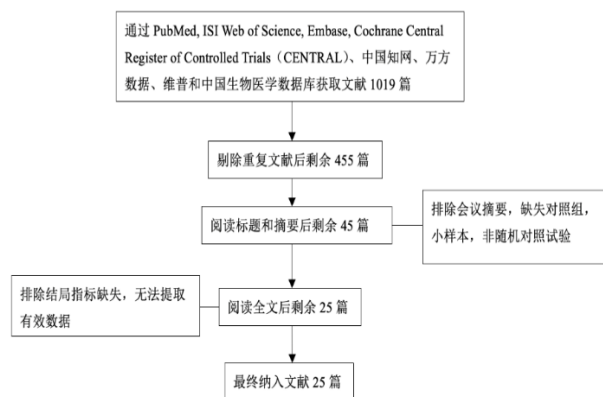


图 1 文献检索和筛选流程图

Fig. 1 Summary of study search and selection

表 1 纳入文献的相关信息

Table 1 General information of the included literature

第一作者、发表年份、研究注册号	结局指标			干预措施		
	身体质量指数/(kg·m ⁻²)	糖化血红蛋白/%	病程/年	组别	措施	n/例
Heise ^[16] 2011	30.5±3.5	8.4±1.3	8.5±4.8	对照	甘精胰岛素	60
(NCT00614055)	30.2±3.4	8.3±1.2	9.1±8.0	治疗	德谷门冬胰岛素	59
Onishi ^[17] 2013	25.0±3.8	8.5±0.8	12.4±8.6	对照	甘精胰岛素	149
(NCT01272193)	25.2±3.8	8.3±0.8	10.9±7.3	治疗	德谷门冬胰岛素	147
Buse ^[18] 2014	33.8±6.0	8.8±0.7	11.0±7.0	对照	德谷胰岛素	199
(NCT01392573)	33.6±6.0	8.7±0.7	10.0±6.0	治疗	德谷胰岛素利拉鲁肽	199
Gough ^[19] 2014	31.2±5.3	8.3±1.0	7.0±5.3	对照	德谷胰岛素	413
(NCT01336023)	31.2±5.2	8.3±0.9	6.5±5.1	治疗	德谷胰岛素利拉鲁肽	833
Kumar ^[20] 2016	30.1±5.3	8.4±1.0	11.4±7.3	对照	甘精胰岛素	233
(NCT01045447)	30.1±5.1	8.3±0.8	11.6±6.8	治疗	德谷门冬胰岛素	232
Lingvay ^[21] 2016	31.7±4.5	8.2±0.9	11.3±6.6	对照	甘精胰岛素	279
(NCT01952145)	31.7±4.4	8.4±0.9	11.6±7.4	治疗	德谷胰岛素利拉鲁肽	278
Rosenstock ^[22] 2016	31.7±4.5	8.1±0.7	8.7±5.6	对照	甘精胰岛素	467
(NCT02058147)	31.6±4.4	8.1±0.7	8.9±5.5	治疗	甘精胰岛素利司那肽	469
Kumar ^[23] 2017	30.5±5.1	8.9±0.9	9.6±6.1	对照	甘精胰岛素	263
(NCT01169766)	30.9±5.1	8.9±1.0	8.7±6.1	治疗	德谷门冬胰岛素	266
Rosenstock ^[24] 2017	32.0±4.4	8.0±0.8	7.1±5.3	对照	甘精胰岛素	162
(NCT01476475)	32.2±4.8	8.1±0.8	6.3±4.3	治疗	甘精胰岛素利司那肽	161
Aroda ^[25] 2019	31.9±5.8	8.6±1.0	10.2±6.1	对照	甘精胰岛素	506
(NCT02501161)	32.0±6.2	8.4±1.0	10.0±6.2	治疗	德谷门冬胰岛素	506
Kaku ^[26] 2019	26.6±4.8	8.5±1.1	9.7±6.0	对照	德谷胰岛素	271
(NCT02607306)	26.1±3.7	8.5±1.1	9.2±6.2	治疗	德谷胰岛素利拉鲁肽	275
Philis-tsimikas ^[27] 2019	30.9±4.8	8.4±1.1	9.3±6.3	对照	甘精胰岛素	210
(NCT02773368)	31.5±4.8	8.2±0.9	9.8±6.2	治疗	德谷胰岛素利拉鲁肽	210

表 1 (续)

第一作者、发表年份、研究注册号	结局指标			干预措施		
	身体质量指数(kg·m ⁻²)	糖化血红蛋白/%	病程/年	组别	措施	n/例
Watada ^[28] 2019	28.1±4.4	8.6±0.8	13.8±7.5	对照	德谷胰岛素	105
(NCT02911948)	27.3±3.1	8.61±0.88	14.3±7.8	治疗	德谷胰岛素利拉鲁肽	105
Cho ^[29] 2020	25.8±4.1	7.3±0.6		对照	基础胰岛素	29
(UMIN000025199)	25.6±4.0	7.5±0.7		治疗	德谷门冬胰岛素	30
Sesti ^[30] 2020	31.9±5.8	8.6±1.0	10.2±6.1	对照	甘精胰岛素	506
(NCT02501161)	32.0±6.2	8.4±1.0	10.0±6.2	治疗	德谷门冬胰岛素	506
Kaneto ^[31] 2020	24.9±3.8	8.3±0.5	12.0±7.3	对照	甘精胰岛素	154
(NCT02752412)	25.3±4.2	8.3±0.5	11.9±7.5	治疗	甘精胰岛素利司那肽	154
Terauchi ^[32] 2020	25.9±4.3	8.0±0.5	9.6±6.7	对照	甘精胰岛素	261
(NCT02752828)	26.2±4.3	8.1±0.5	8.9±6.5	治疗	甘精胰岛素利司那肽	260
Pei ^[33] 2021	27.0±2.9	9.0±1.2	11.3±6.3	对照	德谷胰岛素	151
(NCT03175120)	27.5±3.3	8.9±1.2	11.5±5.9	治疗	德谷胰岛素利拉鲁肽	302
Wang ^[34] 2021	26.5±3.6	8.3±0.8	8.6±5.6	对照	德谷胰岛素	179
(NCT03172494)	27.0±3.9	8.2±0.8	8.0±5.3	治疗	德谷胰岛素利拉鲁肽	361
Harpree ^[35] 2022	27.8±5.3	8.6±1.1	13.6±7.6	对照	甘精胰岛素	53
(NCT03819790)	28.5±5.3	8.3±1.4	13.9±7.1	治疗	甘精胰岛素利司那肽	51
Yuan ^[36] 2022	25.3±3.0	8.3±0.9	11.4±6.0	对照	甘精胰岛素	214
(NCT03798080)	25.2±2.7	8.3±0.9	13.3±6.2	治疗	甘精胰岛素利司那肽	212
Yang ^[37] 2022	25.9±3.9	8.3±0.8	8.9±5.7	对照	甘精胰岛素	350
(NCT03798054)	26.1±3.6	8.4±0.9	8.0±5.4	治疗	甘精胰岛素利司那肽	351
Kawaguchi ^[38] 2023	27.8±5.4	8.8±1.2	10.2±8.9	对照	德谷胰岛素利拉鲁肽	18
(UMIN000047518)	26.2±3.8	8.5±0.9	10.4±6.8	治疗	甘精胰岛素利司那肽	18
Liu ^[39] 2024	25.4±3.3	8.5±0.9	9.1±6.0	对照	德谷门冬胰岛素	291
(NCT05413369)	25.9±3.5	8.6±0.9	8.6±5.7	治疗	甘精胰岛素利司那肽	291

2.2 文献质量评价结果

使用 Cochrane 风险偏倚评估工具进行文献质量评价,从选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚、失访偏倚、发表偏倚和其他偏倚进行评估,见图 2。在纳入的 25 项文献中,1 篇文献的随机序列产生是未知风险,5 篇文献的分配隐藏是未知风险,4 篇文献的实施偏倚是未知风险,10 篇文献的测量偏倚是未知风险,1 篇文献的发表偏倚为未知风险,所有文献的失访偏倚和其他偏倚均为低风险。

2.3 网状 Meta 分析结果

网状 Meta 分析网状证据图(图 3)可见,在纳入研究中,各干预措施在不同结局指标上直接比较所连接的网状结构。

2.3.1 糖化血红蛋白<7% 有 22 篇随机对照试验研究了用药后糖化血红蛋白<7%人数的变化。结果

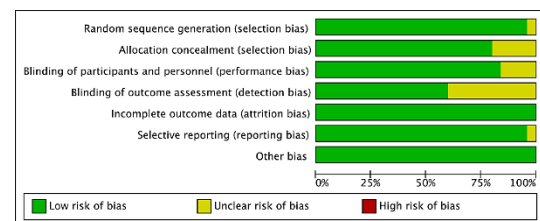


图 2 纳入网状 Meta 分析随机对照试验的质量评价
Fig. 2 Quality of evidence of network Meta-analysis for included randomized controlled trials

显示,与基础胰岛素对比,德谷胰岛素利拉鲁肽组(OR: 3.37, 95% CI: 2.62~4.46)、甘精胰岛素利司那肽(OR: 2.91, 95% CI: 2.07~4.05)可增加糖化血红蛋白<7%的患者比例,而德谷门冬胰岛素(OR: 1.43, 95% CI: 0.94~2.13)未见明显统计学差异。在 3 种药物的相互比较中,德谷胰岛素利拉

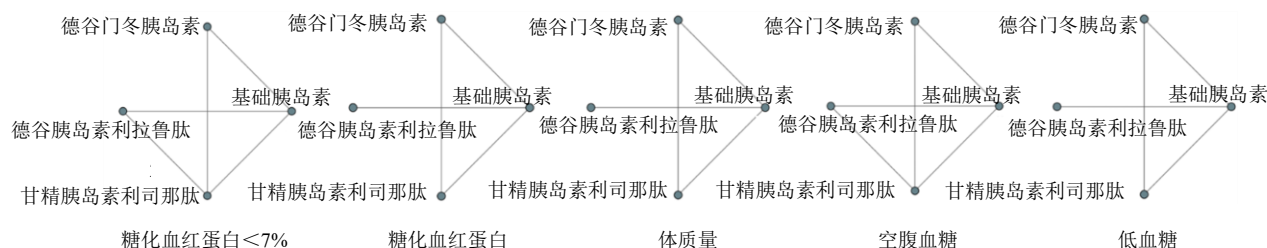


图 3 各干预措施的网状证据图

Fig. 3 Network diagrams of all eligible comparisons for the outcomes

鲁肽组 (OR: 2.51, 95% CI: 1.74~3.64) 和甘精胰岛素利司那肽 (OR: 2.24, 95% CI: 1.50~3.31) 在增加糖化血红蛋白 < 7% 的患者比例上优于德谷门冬胰岛素。由排序结果来看, SUCRA 值依次为: 德谷胰岛素利拉鲁肽 (92.1%)、甘精胰岛素利司那肽 (74.5%)、德谷门冬胰岛素 (31.9%)、基础胰岛素 (1.5%), 说明德谷胰岛素利拉鲁肽增加糖化血红蛋白 < 7% 患者比例的效果最好。见表 2、3。

2.3.2 糖化血红蛋白 结局指标含有糖化血红蛋白的随机对照试验有 25 篇。与基础胰岛素相比, 德谷胰岛素利拉鲁肽组 (MD: -0.62, 95% CI: -0.80~-0.44) 和甘精胰岛素利司那肽 (MD: -0.43, 95% CI: -0.65~-0.22) 可进一步改善糖化血红蛋白, 而德谷门冬胰岛素 (MD: -0.09, 95% CI: -0.36~0.17) 未见明显统计学差异。在组内比较中发现, 与德谷门冬胰岛素相比, 德谷胰岛素利拉鲁肽组 (MD: -0.51, 95% CI: -0.74~-0.29) 和甘精胰岛素利司那肽 (MD: -0.36, 95% CI: -0.59~-0.13) 降低糖化血红蛋白的疗效更优。由排序结果来看, SUCRA 值依次为: 德谷胰岛素利拉鲁肽 (97.1%)、甘精胰岛素利司那肽 (69.0%)、德谷门冬胰岛素 (26.0%)、基础胰岛素 (7.9%), 说明德谷胰岛素利拉鲁肽降低糖化血红蛋白的效果最好。见表 2、3。

2.3.3 体质量 结局指标含有体质量的随机对照试验有 25 篇。与基础胰岛素相比, 德谷胰岛素利拉鲁肽组 (MD: -1.89, 95% CI: -2.25~-1.51) 和甘精胰岛素利司那肽 (MD: -1.25, 95% CI: -1.70~-0.83) 可减轻体质量, 而德谷门冬胰岛素 (MD: 0.32, 95% CI: -0.30~0.95) 未见明显统计学差异。在干预组的相互比较中发现, 德谷胰岛素利拉鲁肽在减轻体质量方面优于德谷门冬胰岛素 (MD: -2.18, 95% CI: -2.76~-1.61) 和甘精胰岛素利司那肽 (MD: -1.46, 95% CI: -2.06~-0.89)。从排序结果来看, SUCRA 值依次为: 德谷胰岛素利拉鲁

肽 (99.4%)、甘精胰岛素利司那肽 (67.3%)、基础胰岛素 (28.3%)、德谷门冬胰岛素 (5.0%), 说明德谷胰岛素利拉鲁肽减轻体质量的效果最好。见表 2、3。

2.3.4 空腹血糖 有 24 篇随机对照试验研究空腹血糖变化。结果德谷胰岛素利拉鲁肽组 (MD: -0.26, 95% CI: -0.54~0.01)、甘精胰岛素利司那肽 (MD: -0.05, 95% CI: -0.34~0.25)、德谷门冬胰岛素 (MD: 0.20, 95% CI: -0.25~0.65) 与基础胰岛素相比, 均未见明显统计学差异。从排序结果来看, SUCRA 值依次为: 德谷胰岛素利拉鲁肽 (92.7%)、甘精胰岛素利司那肽 (54.2%)、基础胰岛素 (40.4%)、德谷门冬胰岛素 (12.7%)。见表 2、3。

2.3.5 低血糖 有 22 篇随机对照试验研究了用药后发生低血糖事件的人数。结果显示, 与基础胰岛素对比, 德谷胰岛素利拉鲁肽组 (OR: 0.59, 95% CI: 0.49~0.79) 可降低低血糖时间的发生风险, 而甘精胰岛素利司那肽 (OR: 1.06, 95% CI: 0.85~1.34)、德谷门冬胰岛素 (OR: 1.20, 95% CI: 0.90~1.58) 未见明显统计学差异。由排序结果来看, SUCRA 值依次为: 德谷胰岛素利拉鲁肽 (99.9%)、基础胰岛素 (53.6%)、甘精胰岛素利司那肽 (35.4%)、德谷门冬胰岛素 (11.0%)。见表 2、3。

2.4 一致性检验结果

纳入的 25 篇文献的干预措施分别为德谷门冬胰岛素、德谷胰岛素利拉鲁肽和甘精胰岛素利司那肽, 研究结局指标的整体不一致性检验结果均显示 $P > 0.05$, 整体一致性较好; 当网状关系图存在闭合环时, 通过节点分割法进行异质性检验, 判断直接比较与间接比较的一致性, 结果显示 $P > 0.05$, 表明无明显不一致, 故采用一致性模型来分析数据。

2.5 发表偏倚分析

结果表明, 漏斗图大致对称, 有少部分研究散落在漏斗图外侧, 提示本研究可能存在部分小样本效应 (图 4)。

表 2 各结局指标的网状 Meta 分析结果
Table 2 Network Meta-analysis of outcome

治疗方法	糖化血红蛋白<7%		
	德谷门冬胰岛素	德谷胰岛素利拉鲁肽	甘精胰岛素利司那肽
德谷胰岛素利拉鲁肽	0.42 (0.26, 0.68)	—	—
甘精胰岛素利司那肽	0.49 (0.30, 0.79)	1.16 (0.77, 1.81)	—
基础胰岛素	1.43 (0.94, 2.13)	3.37 (2.62, 4.46)	2.91 (2.07, 4.05)

治疗方法	糖化血红蛋白/%		
	德谷门冬胰岛素	德谷胰岛素利拉鲁肽	甘精胰岛素利司那肽
德谷胰岛素利拉鲁肽	0.53 (0.21, 0.84)	—	—
甘精胰岛素利司那肽	0.34 (0.03, 0.65)	-0.18 (-0.46, 0.09)	—
基础胰岛素	-0.09 (-0.36, 0.17)	-0.62 (-0.80, -0.44)	-0.43 (-0.65, -0.22)

治疗方法	体质量/kg		
	德谷门冬胰岛素	德谷胰岛素利拉鲁肽	甘精胰岛素利司那肽
德谷胰岛素利拉鲁肽	2.21 (1.48, 2.92)	—	—
甘精胰岛素利司那肽	1.57 (0.88, 2.30)	-0.64 (-1.19, -0.05)	—
基础胰岛素	0.32 (-0.30, 0.95)	-1.89 (-2.25, -1.51)	-1.25 (-1.70, -0.83)

治疗方法	空腹血糖/(mmol·L ⁻¹)		
	德谷门冬胰岛素	德谷胰岛素利拉鲁肽	甘精胰岛素利司那肽
德谷胰岛素利拉鲁肽	0.46 (-0.06, 1.00)	—	—
甘精胰岛素利司那肽	0.24 (-0.24, 0.75)	-0.21 (-0.62, 0.19)	—
基础胰岛素	0.20 (-0.25, 0.65)	-0.26 (-0.54, 0.01)	-0.05 (-0.34, 0.25)

治疗方法	低血糖		
	德谷门冬胰岛素	德谷胰岛素利拉鲁肽	甘精胰岛素利司那肽
德谷胰岛素利拉鲁肽	2.02 (1.41, 2.83)	—	—
甘精胰岛素利司那肽	1.13 (0.81, 1.55)	0.56 (0.42, 0.77)	—
基础胰岛素	1.20 (0.90, 1.58)	0.59 (0.49, 0.74)	1.06 (0.85, 1.34)

“—” 为省略比较结果（相同干预之间比较）
“—”represents the omission of comparison results (comparison between the same interventions)

表 3 各结局指标的网状 Meta 分析 SUCRA 结果
Table 3 SUCRA of network Meta-analysis of outcome

复方制剂	糖化血红蛋白<7%		糖化血红蛋白		体质量		空腹血糖		低血糖	
	SUCRA/%	排序	SUCRA/%	排序	SUCRA/%	排序	SUCRA/%	排序	SUCRA/%	排序
德谷胰岛素利拉鲁肽	92.1	1	97.1	1	99.4	1	92.7	1	99.9	1
甘精胰岛素利司那肽	74.5	2	69.0	2	67.3	2	54.2	2	35.4	3
德谷门冬胰岛素	31.9	3	26.0	3	5.0	4	12.7	4	11.0	4
基础胰岛素	1.5	4	7.9	5	28.3	3	40.4	3	53.6	2

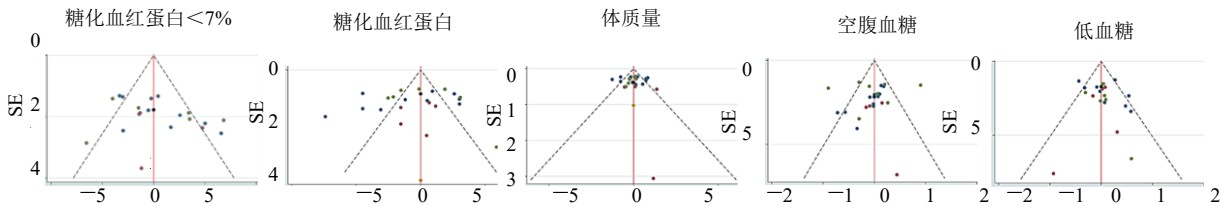


图 4 各结局指标的漏斗图
Fig. 4 Funnel plot of outcomes

3 讨论

2型糖尿病是一种由胰岛素抵抗到胰岛素分泌不足的慢性代谢性疾病,随着病程的进展,部分2型糖尿病患者需进行胰岛素治疗,以更好地控制血糖水平^[40]。胰岛素的主要优点是可以以剂量相关的方式将血糖降至目标范围,但它有增加体质量、低血糖风险^[3-4]。基础胰岛素是胰岛素起始治疗方案,但部分患者需在此基础上加用餐时胰岛素或GLP-1受体激动剂以控制餐后血糖。德谷门冬双胰岛素是一种新型双时相胰岛素,可降低空腹血糖,同时可以兼顾餐后血糖,是胰岛素起始治疗方案的选择之一^[3, 41]。德谷胰岛素利拉鲁肽、甘精胰岛素利司那肽是基础胰岛素和GLP-1受体激动剂固定比例组合,已在多个国家上市,可以改善血糖,还可以降低心血管事件发生风险^[42]。因此,本实验通过网状Meta分析来比较德谷门冬胰岛素、德谷胰岛素利拉鲁肽和甘精胰岛素利司那肽在2型糖尿病人群的疗效差异,以期对临床应用提供参考。

我国2型糖尿病患者的糖化血红蛋白达标率仍偏低^[43],提高糖化血红蛋白达标率可降低2型糖尿病患者死亡率、医疗费用^[44]。本研究结果显示,在糖化血红蛋白达标率(糖化血红蛋白<7%)和糖化血红蛋白的改善上,德谷胰岛素利拉鲁肽、甘精胰岛素利司那肽均优于基础胰岛素,而德谷门冬胰岛素与基础胰岛素相比未见明显差异。排序结果显示,德谷胰岛素利拉鲁肽在糖化血红蛋白达标率、降低糖化血红蛋白上均优于其他干预措施,推测可能与利拉鲁肽在降低糖化血红蛋白上疗效优于利司那肽、预混胰岛素相关^[45-46]。

众所周知,大部分2型糖尿病患者伴超重或肥胖,而且胰岛素的使用也会导致体质量进一步的增加。因此,保持或减轻体质量是糖尿病管理的重要目标之一。本研究结果显示,在减轻体质量上,德谷胰岛素利拉鲁肽、甘精胰岛素利司那肽均优于基础胰岛素,而德谷门冬胰岛素与基础胰岛素相比未见明显差异。排序结果显示,德谷胰岛素利拉鲁肽在体质量改善上均优于其他干预措施。

低血糖是胰岛素治疗中最常见不良反应,会增加2型糖尿病患者心血管事件发生风险^[47]。本研究结果显示,与基础胰岛素相比,德谷胰岛素利拉鲁肽可降低低血糖发生风险,而德谷门冬胰岛素、甘精胰岛素利司那肽则未见明显差异。

由于只有较少的研究对德谷门冬胰岛素、德谷

胰岛素利拉鲁肽和甘精胰岛素利司那肽进行两两直接比较,导致网状Meta分析大部分是基于间接比较得出的结果,这是本网状Meta分析的局限性。

综上所述,通过网状Meta分析可知,德谷胰岛素利拉鲁肽具有改善糖化血红蛋白、降低体质量的疗效优势,同时具有降低低血糖风险的安全性优势。在降低空腹血糖方面,德谷门冬胰岛素、德谷胰岛素利拉鲁肽和甘精胰岛素利司那肽和基础胰岛素之间具有相似的疗效。然而,由于直接比较证据较少,未来还需要更多高质量的随机对照试验,才能得出更确切的结论。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] American Diabetes Association. 2. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of care in diabetes-2024 [J]. *Diabetes Care*, 2024, 47(Suppl 1): S20-s42
- [2] 吴静,郭立新. 中国糖尿病地图 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022
- [3] 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]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-329.
- [4] American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of care in diabetes-2024 [J]. *Diabetes Care*, 2024, 47(Suppl 1): S158-s178
- [5] European Medicines Agency (EMA). Ryzodeg summary of product characteristics. 2017.
- [6] United States Food and Drug Administration (FDA). Ryzodeg approval letter. 2015.
- [7] 朱大龙,赵维纲,匡洪宇,等. 德谷门冬双胰岛素临床应用专家指导意见 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(7): 695-701
- [8] Liu Y, Li C, Li X, *et al.* iGlarLixi for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis [J]. *Endocrine*, 2024, 86(1): 135-142.
- [9] Wang R, Luo S, Xiao Z, *et al.* Efficacy and safety of fixed-ratio combination insulin degludec/liraglutide in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2024, 40(3): e3752.
- [10] Home P D, Mehta R, Hafidh K A S, *et al.* Efficacy and safety of iGlarLixi versus IDegAsp: Results of a systematic literature review and indirect treatment comparison [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(12): 2660-2669.
- [11] Visolyi G, Domján B A, Svébis M M, *et al.* Comparison of efficacy and safety of commercially available fixed-ratio combinations of insulin degludec/liraglutide and insulin

- glargine/lixisenatide: A network Meta-analysis [J]. *Can J Diabetes*, 2023, 47(4): 368-377.
- [12] Higgins J, Thompson S G, Deeks J J, *et al.* *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [M]. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [13] Hutton B, Salanti G, Caldwell D M, *et al.* The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: Checklist and explanations [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(11): 777-784
- [14] Higgins J P, Altman D G, Gøtzsche P C, *et al.* The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928.
- [15] 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
- [16] Heise T, Tack C J, Cuddihy R, *et al.* A new-generation ultra-long-acting basal insulin with a bolus boost compared with insulin glargine in insulin-naïve people with type 2 diabetes: A randomized, controlled trial [J]. *Diabetes Care*, 2013, 34(3): 669-674.
- [17] Onishi Y, Ono Y, Rabøl R, *et al.* Superior glycaemic control with once-daily insulin degludec/insulin aspart versus insulin glargine in Japanese adults with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: A randomized, controlled phase 3 trial [J]. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2013, 15(9): 826-832
- [18] Buse J B, Vilsboll T, Thurman J, *et al.* Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(11): 2926-2933
- [19] Gough S C L, Bode B, Woo V, *et al.* Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: Results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(11): 885-893
- [20] Kumar S, Jang H C, Demirag N G, *et al.* Efficacy and safety of once-daily insulin degludec/insulin aspart compared with once-daily insulin glargine in participants with Type 2 diabetes: A randomized, treat-to-target study [J]. *Diabet Med*, 2017, 34(2): 180-188
- [21] Lingvay I, Manghi F P, Garcia-Hernandez P, *et al.* Effect of insulin glargine up-titration vs insulin degludec/liraglutide on glycated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes: The DUAL V randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2016, 315(9): 898-907
- [22] Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, *et al.* Benefits of lixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: The lixiLan-O randomized trial [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(11): 2026-2035.
- [23] Kumar A, Franek E, Wise J, *et al.* Efficacy and safety of once-daily insulin degludec/insulin aspart versus insulin glargine (U100) for 52 weeks in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0163350.
- [24] Rosenstock J, Diamant M, Aroda V R, *et al.* Efficacy and safety of lixiLan, a titratable fixed-ratio combination of lixisenatide and insulin glargine, versus insulin glargine in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: The lixiLan proof-of-concept randomized trial [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(9): 1579-1586.
- [25] Aroda V R, Gonzalez-Galvez G, Gron R, *et al.* Durability of insulin degludec plus liraglutide versus insulin glargine U100 as initial injectable therapy in type 2 diabetes (DUAL VIII): A multicentre, open-label, phase 3b, randomised controlled trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(8): 596-605
- [26] Kaku K, Araki E, Tanizawa Y, *et al.* Superior efficacy with a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with insulin degludec and liraglutide in insulin-naïve Japanese patients with type 2 diabetes in a phase 3, open-label, randomized trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(12): 2674-2683.
- [27] Philis-Tsimikas A, Billings L K, Busch R, *et al.* Superior efficacy of insulin degludec/liraglutide versus insulin glargine U100 as add-on to sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor therapy: A randomized clinical trial in people with uncontrolled type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(6): 1399-1408.
- [28] Watada H, Kaneko S, Komatsu M, *et al.* Superior HbA1c control with the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with a maximum dose of 50 units of insulin degludec in Japanese individuals with type 2 diabetes in a phase 3, double-blind, randomized trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(12): 2694-2703.
- [29] Cho K Y, Nakamura A, Oba-Yamamoto C, *et al.* Switching to once-daily insulin degludec/insulin aspart from basal insulin improves postprandial glycemia in patients with type 2 diabetes mellitus: Randomized controlled trial [J]. *Diabetes Metab J*, 2020, 44(4): 532-541.
- [30] Sesti G, Bardtrum L, Dagdelen S, *et al.* A greater

- proportion of participants with type 2 diabetes achieve treatment targets with insulin degludec/liraglutide versus insulin glargine 100 units/mL at 26 weeks: DUAL VIII, A randomized trial designed to resemble clinical practice [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(5): 873-878.
- [31] Kaneto H, Takami A, Spranger R, *et al.* Efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination (iGlarLixi) in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on basal insulin and oral antidiabetic drugs: The LixiLan JP-L randomized clinical trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(Suppl 4): 3-13.
- [32] Terauchi Y, Nakama T, Spranger R, *et al.* Efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination (iGlarLixi 1:1) in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on oral antidiabetic drugs: A randomized, 26-week, open-label, multicentre study: The lixiLan JP-O2 randomized clinical trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(Suppl 4): 14-23.
- [33] Pei Y, Agner BR, Luo B, *et al.* DUAL II China: Superior HbA1c reductions and weight loss with insulin degludec/liraglutide (IDegLira) versus insulin degludec in a randomized trial of Chinese people with type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(12): 2687-2696.
- [34] Wang W, Agner B F R, Luo B, *et al.* DUALI China: Improved glycemic control with IDegLira versus its individual components in a randomized trial with Chinese participants with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic drugs [J]. *J Diabetes*, 2022, 14(6): 401-413.
- [35] Bajaj H S, Chu L, Bansal N, *et al.* Randomized comparison of initiating the fixed-ratio combination of iGlarLixi or biosimilar insulin glargine together with gliclazide in participants of south Asian origin with type 2 diabetes: VARIATION 2 SA trial [J]. *Can J Diabetes*, 2022, 46(5): 495-502.
- [36] Yuan X, Guo X, Zhang J, *et al.* Improved glycaemic control and weight benefit with iGlarLixi versus insulin glargine 100 U/mL in Chinese people with type 2 diabetes advancing their therapy from basal insulin plus oral antihyperglycaemic drugs: Results from the lixiLan-L-CN randomized controlled trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24(11): 2182-2191.
- [37] Yang W, Dong X, Li Q, *et al.* Efficacy and safety benefits of iGlarLixi versus insulin glargine 100 U/mL or lixisenatide in Asian Pacific people with suboptimally controlled type 2 diabetes on oral agents: The LixiLan-O-AP randomized controlled trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24(8): 1522-1533.
- [38] Kawaguchi Y, Hajika Y, Rinka M, *et al.* Comparison of efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide and insulin glargine U-100/lixisenatide in individuals with type 2 diabetes mellitus using professional continuous glucose monitoring [J]. *J Diabetes Investig*, 2024, 15(5): 598-607.
- [39] Liu M, Gu W, Chen L, *et al.* The efficacy and safety of iGlarLixi versus IDegAsp in Chinese people with type 2 diabetes suboptimally controlled with oral antidiabetic drugs: The Soli-D randomized controlled trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2024, 26(9): 3791-800.
- [40] Ahmad E, Lim S, Lamprey R, *et al.* Type 2 diabetes [J]. *Lancet*, 2022, 400(10365): 1803-1820.
- [41] Mehta R, Chen R, Hirose T, *et al.* Practical use of insulin degludec/insulin aspart in a multinational setting: Beyond the guidelines [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(11): 1961-1975.
- [42] Cowart K, Gonzalez R, Carris N W. Cardiovascular and microvascular outcomes with iGlarLixi versus iDegLira: A real-world, population-based cohort study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24(2): 348-353.
- [43] Zhong V W, Yu D, Zhao L, *et al.* Achievement of guideline-recommended targets in diabetes care in China: A nationwide cross-sectional study [J]. *Ann Intern Med*, 2023, 176(8): 1037-1046.
- [44] Quan J, Zhao Z, Wang L, *et al.* Potential health and economic impact associated with achieving risk factor control in Chinese adults with diabetes: a microsimulation modelling study [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2023, 33: 100690.
- [45] Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, *et al.* Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes: A systematic review and network Meta-analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(4): 278-286.
- [46] Htike Z Z, Zaccardi F, Papamargaritis D, *et al.* Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(4): 524-536.
- [47] Fitchett D, Inzucchi S E, Wanner C, *et al.* Relationship between hypoglycaemia, cardiovascular outcomes, and empagliflozin treatment in the EMPA-REG OUTCOME® trial [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(2): 209-217.