

# 替利珠单抗治疗1型糖尿病的有效性和安全性的Meta分析<sup>△</sup>

武东<sup>1,2\*</sup>,武超<sup>3,4</sup>,刘俏<sup>1,5</sup>,易利丹<sup>1,5</sup>,万小敏<sup>1,5</sup>,罗霞<sup>1,5#</sup>(1.中南大学湘雅二医院药学部,长沙410011;2.阜阳市人民医院药剂科,安徽阜阳236000;3.中南大学湘雅二医院内分泌与代谢性疾病国家临床医学研究中心,长沙410011;4.中南大学湘雅二医院代谢内分泌科,长沙410011;5.中南大学临床药学研究所,长沙410011)

中图分类号 R977.1<sup>+5</sup>

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2026)01-0080-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.01.016



**摘要** 目的:评价替利珠单抗治疗1型糖尿病的有效性和安全性。方法:检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、万方数据库和中国生物医学文献数据库,检索时限为各数据库建库至2025年3月25日。筛选替利珠单抗治疗1型糖尿病的有效性和安全性的随机对照试验(RCT,对照组患者接受胰岛素或胰岛素+安慰剂治疗,观察组患者接受胰岛素+替利珠单抗治疗),采用Cochrane偏倚风险评价工具和推荐分级的评估、制订与评价(GRADE)工具对纳入的文献进行质量评价,基于RevMan 5.3软件对数据进行Meta分析。结果:共纳入8篇RCT研究,合计1052例患者。Meta分析结果显示,与对照组比较,观察组患者在随访6个月( $MD=0.10, 95\%CI=0.04 \sim 0.16$ )、12个月( $MD=0.11, 95\%CI=0.05 \sim 0.18$ )、18个月( $MD=0.18, 95\%CI=0.09 \sim 0.28$ )和24个月( $MD=0.24, 95\%CI=0.14 \sim 0.33$ )时的C肽曲线下面积增加,随访6个月( $MD=-0.57, 95\%CI=-1.07 \sim -0.08$ )和12个月( $MD=-0.31, 95\%CI=-0.59 \sim -0.02$ )时的血红蛋白水平降低,随访6个月( $MD=-0.12, 95\%CI=-0.16 \sim -0.08$ )、12个月( $MD=-0.12, 95\%CI=-0.17 \sim -0.08$ )、18个月( $MD=-0.17, 95\%CI=-0.26 \sim -0.09$ )和24个月( $MD=-0.17, 95\%CI=-0.26 \sim -0.07$ )时的胰岛素用量减少,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者的总体不良反应发生率( $RR=1.02, 95\%CI=0.99 \sim 1.04$ )、严重不良反应发生率( $RR=1.10, 95\%CI=0.60 \sim 1.99$ )比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:当前证据显示,替利珠单抗能增加1型糖尿病患者的C肽曲线下面积,降低血红蛋白水平,减少胰岛素用量,且不增加不良反应的发生。受纳入研究数量和质量的限制,上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

**关键词** 替利珠单抗;1型糖尿病;C肽;糖化血红蛋白;胰岛素用量;Meta分析

## Meta-Analysis on Efficacy and Safety of Teplizumab in the Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus<sup>△</sup>

WU Dong<sup>1,2</sup>, WU Chao<sup>3,4</sup>, LIU Qiao<sup>1,5</sup>, YI Lidan<sup>1,5</sup>, WAN Xiaomin<sup>1,5</sup>, LUO Xia<sup>1,5</sup>(1. Dept. of Pharmacy, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China; 2. Dept. of Pharmacy, Fuyang People's Hospital, Anhui Fuyang 236000, China; 3. National Clinical Research Center for Endocrine and Metabolic Diseases, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China; 4. Dept. of Metabolism and Endocrinology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China; 5. Institute of Clinical Pharmacy, Central South University, Changsha 410011, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and safety of teplizumab in the treatment of type 1 diabetes mellitus. METHODS: PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data, and CBM databases were retrieved to collect randomized controlled trials (RCT, the control group received insulin or insulin combined with placebo treatment, while the observation group was given insulin combined with teplizumab treatment) of efficacy and safety of teplizumab in the treatment of type 1 diabetes mellitus, the retrieval time was from the database establishment to Mar. 25th, 2025. Quality of the included literature was evaluated by using the Cochrane risk of bias assessment tool and the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) tool. Meta-analysis was conducted based on RevMan 5.3 software. RESULTS: A total of 8 RCT including 1 052 patients were enrolled. Meta-analysis showed that compared with the control group, the observation group had an increase in C-peptide AUC at 6 months ( $MD=0.10, 95\%CI=0.04 \sim 0.16$ ), 12 months ( $MD=0.11, 95\%CI=0.05 \sim 0.18$ ), 18 months ( $MD=0.18, 95\%CI=0.09 \sim 0.28$ ), and 24 months ( $MD=0.24, 95\%CI=0.14 \sim 0.33$ ) of follow-up, a decrease in hemoglobin level at 6 months ( $MD=-0.57, 95\%CI=-1.07 \sim -0.08$ ) and 12 months ( $MD=-0.31, 95\%CI=-0.59 \sim -0.02$ ) of follow-up, a decrease in insulin dosage at 6 months ( $MD=-0.12, 95\%CI=-0.16 \sim -0.08$ ), 12 months ( $MD=-0.12, 95\%CI=-0.17 \sim -0.08$ ), 18 months ( $MD=-0.17, 95\%CI=-0.26 \sim -0.09$ ), and 24 months ( $MD=-0.17, 95\%CI=-0.26 \sim -0.07$ ), differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The overall adverse event rate ( $RR=1.02, 95\%CI=0.99 \sim 1.04$ ) and serious adverse event rate ( $RR=1.10, 95\%CI=0.60 \sim 1.99$ ) between the two groups were compared, no statistical significance was found ( $P>0.05$ ). CONCLUSION: Current evidence shows that teplizumab can increase the area under the C-peptide curve, reduce hemoglobin levels, and reduce insulin dosage without increasing the incidence of adverse reactions. Due to the limitations of the number and quality of included studies, the above conclusions need to be verified by more high-quality studies.

\* 基金项目:湖南省自然科学基金资助项目(No. 2024JJ8120)

\* 副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:wudongxw@163.com

# 通信作者:副主任药师。研究方向:药物经济学、临床药学。E-mail:luoxia@csu.edu.cn

-0.26--0.07) of follow-up, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). The overall incidence of adverse drug reactions ( $RR=1.02, 95\% CI=0.99-1.04$ ) and incidence of severe adverse drug reactions ( $RR=1.10, 95\% CI=0.60-1.99$ ) between two groups showed no statistically significant differences ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: Current evidence indicates that teplizumab can increase the C-peptide AUC in patients with type 1 diabetes, reduce hemoglobin levels, and decrease insulin dosage without increasing the incidence of adverse drug reactions. Due to limitations in the number and quality of included studies, the conclusions need to be verified by more high-quality research.

**KEYWORDS** Teplizumab; Type 1 diabetes mellitus; C-peptide; Glycated hemoglobin; Insulin dosage; Meta-analysis

1型糖尿病是一种由T细胞介导的自身免疫性疾病，导致胰腺β细胞破坏和胰岛素分泌丧失，全球流行病学数据显示，该病发病率逐年升高(年增长率为3%~4%)，尤其在儿童和青少年中高发<sup>[1-2]</sup>。我国1型糖尿病发病率从2007年的2.72/10万人年增至2017年的3.60/10万人年，预计2027年新发病例较2017年增加1.57倍<sup>[3]</sup>。目前，外源性胰岛素是主要治疗手段，可控制血糖并预防急性并发症(如酮症酸中毒)，但患者仍面临心血管疾病、视网膜病变及肾衰竭等长期风险，给个人和社会带来沉重负担<sup>[4-6]</sup>。由于T细胞的功能与胰岛β细胞的自身免疫破坏直接相关，因此对T细胞的免疫疗法成为研究热点。替利珠单抗是一种靶向T细胞的单克隆抗体，通过抑制自身免疫反应延缓疾病进展。2022年，美国食品药品监督管理局批准其用于延缓8岁及以上2期1型糖尿病患者(包括成人和儿童)向3期1型糖尿病的进展，成为首个针对早期阶段的干预药物。Herold等<sup>[7]</sup>研究发现，替利珠单抗可显著降低患者6、18个月的糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)水平，并减少24个月的胰岛素用量；但Ramos等<sup>[8]</sup>的研究结果显示，78周内替利珠单抗组与安慰剂组患者的HbA<sub>1c</sub>水平、胰岛素用量相近，提示其疗效仍需进一步验证。本研究纳入替利珠单抗相关随机对照试验(RCT)，对其治疗1型糖尿病的有效性和安全性进行Meta分析，旨在为1型糖尿病的治疗提供新的思路和策略。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

(1)研究类型：临床RCT研究，语言限定为中文和英文。(2)研究对象：依据相关诊断标准<sup>[9]</sup>，诊断为1型糖尿病的患者。(3)干预措施：对照组患者接受胰岛素或胰岛素+安慰剂治疗，观察组患者接受胰岛素+替利珠单抗治疗。(4)结局指标：有效性指标包括随访6、12、18和24个月时的4 h混合膳食耐受试验计算的C肽曲线下面积、HbA<sub>1c</sub>水平的变化和胰岛素使用量的变化；安全性指标包括总体不良反应发生率、严重不良反应发生率、细胞因子释放综合征发生率、低血糖发生率、皮疹发生率、上呼吸道感染发生率、丙氨酸转氨酶升高发生率、神经系统紊乱发生率、肾脏和泌尿系统疾病发生率、免疫系统疾病发生率。(5)排除标准：①观察性和回顾性研究、综述、系统评价、Meta分析、个案报道、专家共识、指南、动物实验研究；②非中英文文献；③重复文献；④无法获取摘要、全文或数据无法提取的文献；⑤观察组为替利珠单抗联合其他干预方案；⑥相同研究数据发表多篇文献；⑦结局指标不符合的文献。

### 1.2 文献检索策略

利用计算机检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、万方数据库和中国生物医学文献数据库，检索时间为各数据库建库至2025年3月25日。中文检索词包括“teplizumab”“替利珠单抗”“1型糖尿病”和“抗CD3单克隆抗

体”等；英文检索词包括“diabetes mellitus, type 1”“insulin dependent diabetes mellitus”“teplizumab”和“anti-CD3”等，检索策略以各数据库对应的“主题词”与“自由词”结合。

### 1.3 文献筛选与数据提取

由2名研究人员依据纳入与排除标准独立筛选文献。将检索文献导入NoteExpress软件进行归纳与查重，剔除重复文献；阅读题目及摘要后，剔除不符合条件的文献，然后对剩余文献进行精读和进一步筛选。对于存在歧义的文献，由2名研究人员进行讨论，必要时请第3名研究人员协助决定是否纳入，最终确认所有纳入分析的文献。由2名研究人员独立提取各项研究中所需的数据内容，包括第一作者、发表年份、设计方案、替利珠单抗的累积剂量、1型糖尿病确诊时间、随访时间、观察组和对照组病例数、年龄、结局指标等。若文献中未报道相对危险度( $RR$ )和均数差( $MD$ )，则采用RevMan计算器计算，采用WebPlotDigitizer 4.7软件对图形信息数据进行提取。

### 1.4 文献质量评价

由2名研究人员依据Cochrane偏倚风险评价工具<sup>[10]</sup>和推荐分级的评估、制订与评价(GRADE)<sup>[11]</sup>分别对文献进行偏倚风险评估和质量评价。偏倚风险评估包括随机序列生成、分配方案隐藏、对受试者和实施者的盲法、对结果评价者的盲法、结果数据的完整、选择性报告研究和其他来源偏倚等7个部分，最终评价为“低风险”“高风险”和“未知风险”。GRADE文献质量评估以偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性和发表偏倚等5个部分为降级参考，最终文献质量评估为高、中、低和极低质量。若在评估过程中出现分歧，共同讨论，必要时请第3名研究人员协助决定。

### 1.5 统计学方法

采用RevMan 5.3软件对文献进行Meta分析。二分类变量用 $RR$ 及其95%CI表示，连续型变量用 $MD$ 及其95%CI表示。采用依次剔除文献和剔除高偏倚风险文献的方法进行敏感性分析，以评估Meta分析结果的稳定性。采用 $\chi^2$ 检验的 $P$ 值和 $I^2$ 进行异质性检验， $P\geq0.1$ 且 $I^2\leq50\%$ 时，认为各研究间异质性小且在可接受范围； $P<0.1$ 或 $I^2>50\%$ 时，认为各研究间存在统计学异质性。由于研究设计方案的差异，本研究采用随机效应模型进行合并数据分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用GRADEpro软件对文献质量进行评价。采用漏斗图和Egger's检验对结局指标进行发表偏倚评估。根据Cochrane手册，对纳入研究数量 $\geq10$ 项的指标绘制漏斗图，检测发表偏倚<sup>[12]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

依据检索策略，共检索到文献933篇，剔除重复文献98篇，阅读题目和摘要后排除文献802篇，阅读全文复筛排除文献25篇，最终纳入文献8篇<sup>[7-8,13-18]</sup>，见图1。

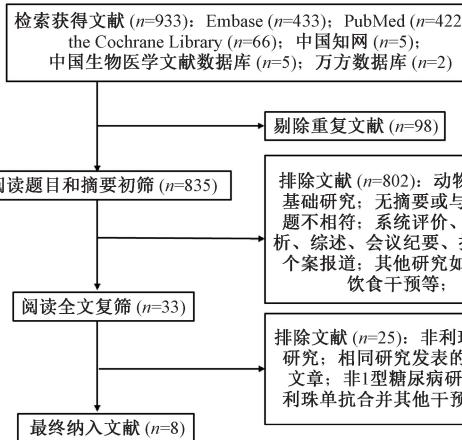


图 1 文献筛选流程与结果

表 1 纳入文献的基本特征

文献	病例数		年龄/岁( $\bar{x} \pm s$ , 范围)		干预措施		随访时间/周	结局指标
	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组		
Herold 等(2005年) <sup>[7]</sup>	21	21	13.9±1.17	14.9±1.31	替利珠单抗(①0.49 mg/kg, 14 d; ②19.559 mg/m <sup>2</sup> , 12 d)+胰岛素	胰岛素	104	①②③
Ramos 等(2023年) <sup>[8]</sup>	217	111	12.0±2.5	12.3±2.6	替利珠单抗(9 mg/m <sup>2</sup> , 2个12 d疗程)+胰岛素	胰岛素+安慰剂	78	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩
Herold 等(2002年) <sup>[13]</sup>	12	12	13(7~27)	16(8~30)	替利珠单抗(0.49 mg/kg, 14 d)+胰岛素	胰岛素	52	①②③
Herold 等(2009年) <sup>[14]</sup>	6	4	15.5±1.8	9±0.9	替利珠单抗(19.559 mg/m <sup>2</sup> , 12 d疗程)+胰岛素	胰岛素	104	①②③
Sherry 等(2011年) <sup>[15]</sup>	415	98	—	18.2±7.3	替利珠单抗(①9.034 mg/m <sup>2</sup> , 14 d足剂量; ②2.985 mg/m <sup>2</sup> , 14 d低剂量; ③2.426 mg/m <sup>2</sup> , 6 d足剂量)+胰岛素	胰岛素+安慰剂	52	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬
Hagopian 等(2013年) <sup>[16]</sup>	415	98	—	—	替利珠单抗(①9.034 mg/m <sup>2</sup> , 14 d足剂量; ②2.985 mg/m <sup>2</sup> , 14 d低剂量; ③2.426 mg/m <sup>2</sup> , 6 d足剂量)+胰岛素	胰岛素+安慰剂	104	①②③
Herold 等(2013年)(1) <sup>[17]</sup>	52	25	12.7±4.9	12.3±4.1	替利珠单抗(9.033 mg/m <sup>2</sup> , 14d疗程)+胰岛素	胰岛素	104	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬
Herold 等(2013年)(2) <sup>[18]</sup>	31	27	12.9±4.18	12.0±5.2	替利珠单抗(9.033 mg/m <sup>2</sup> , 14 d疗程)+胰岛素	胰岛素+安慰剂	52	①②③④⑤

注:①C肽水平;②HbA<sub>1c</sub>水平;③胰岛素使用量;④总体不良反应发生率;⑤严重不良反应发生率;⑥细胞因子释放综合征发生率;⑦低血糖发生率;⑧皮疹发生率;⑨上呼吸道感染发生率;⑩丙氨酸转氨酶升高发生率;⑪神经系统紊乱发生率;⑫肾脏和泌尿系统疾病发生率;⑬免疫系统疾病发生率;“—”表示无相关数据。

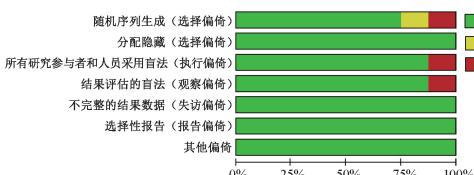


图 2 纳入文献的偏倚风险评估结果

别有4项<sup>[7-8,17-18]</sup>、5项<sup>[7-8,15,17-18]</sup>、3项<sup>[7-8,17]</sup>和2项<sup>[7,17]</sup>RCT报告了治疗前后C肽曲线下面积的变化。与对照组比较,观察组方案能显著增加1型糖尿病患者随访6个月( $MD = 0.10$ , 95%CI = 0.04~0.16,  $P = 0.000\ 7$ )、12个月( $MD = 0.11$ , 95%CI = 0.05~0.18,  $P = 0.000\ 5$ )、18个月( $MD = 0.18$ , 95%CI = 0.09~0.28,  $P = 0.000\ 2$ )和24个月( $MD = 0.24$ , 95%CI = 0.14~0.33,  $P < 0.000\ 01$ )时的C肽曲线下面积,差异均有统计学意义,见图3。

2.4.2 HbA<sub>1c</sub>:在6、12、18和24个月的随访中,分别有5项<sup>[7,13-14,17-18]</sup>、6项<sup>[7,13-15,17-18]</sup>、4项<sup>[7-8,14,17]</sup>和3项<sup>[7,14,17]</sup>RCT报告了治疗前后HbA<sub>1c</sub>水平的变化。与对照组比较,观察组方案能显著降低1型糖尿病患者随访6个月( $MD = -0.57$ , 95%CI = -1.07~-0.08,  $P = 0.02$ )和12个月( $MD = -0.31$ , 95%CI = -0.59~-0.02,  $P = 0.03$ )时的HbA<sub>1c</sub>水平,差异均有统计学意义;两组患者在随访18个月( $MD = -0.42$ , 95%CI = -0.95~0.12,  $P = 0.13$ )、24个月( $MD = -0.18$ , 95%CI = -1.07~0.71,  $P = 0.69$ )时的HbA<sub>1c</sub>水平比较,差异均无统计学意义,见图4。

## 2.2 纳入文献的基本特征

纳入的8篇文献共涉及1052例患者,包括观察组754例(占71.67%)和对照组298例(占28.33%),其中Sherry等<sup>[15]</sup>和Hagopian等<sup>[16]</sup>的研究为同一患者,研究的随访时间不一致,替利珠单抗有6、12、14 d和2个12 d的给药疗程,给药剂量涉及多个方案。纳入文献的基本特征见表1。

## 2.3 文献质量评估结果

根据Cochrane推荐的偏倚风险评估方法手册,1篇文献<sup>[13]</sup>未提及随机方法;1篇文献<sup>[14]</sup>由于观察组不良事件发生率较高,最初计划的给药方案未能实施,研究提前终止,存在随机序列生成和盲法的实施偏倚风险,因此评价为“高风险”;所有文献均未发现结局不完整、选择性报道或其他偏倚风险。纳入文献的偏倚风险评估结果见图2。

## 2.4 Meta分析结果

2.4.1 C肽曲线下面积:在6、12、18和24个月的随访中,分

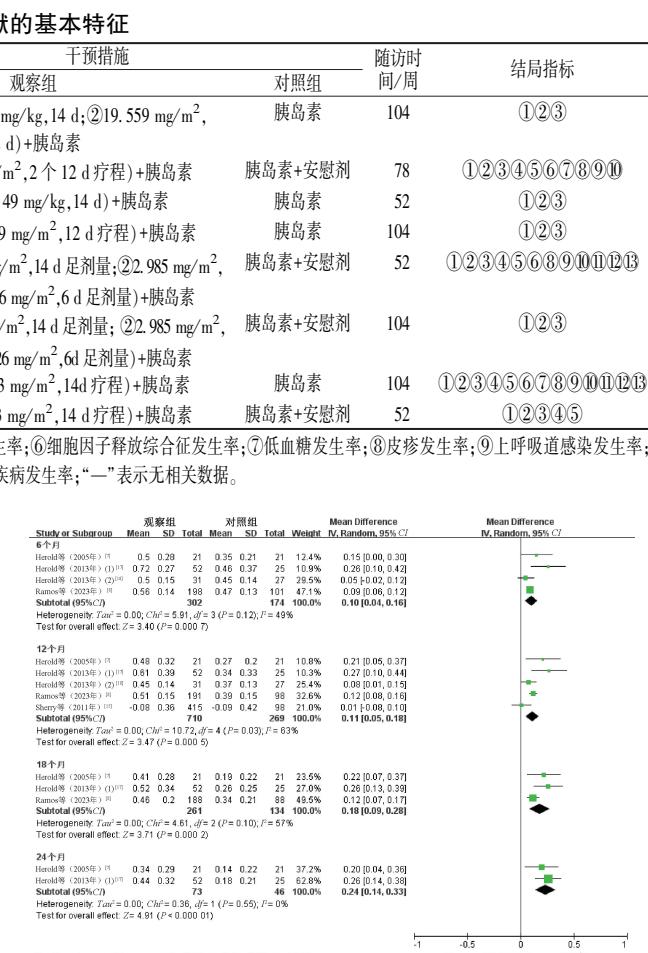


图 3 两组患者随访6、12、18和24个月时C肽曲线下面积比较的Meta分析森林图

$P = 0.69$ )时的HbA<sub>1c</sub>水平比较,差异均无统计学意义,见图4。

2.4.3 胰岛素用量:在6、12、18和24个月的随访中,分别有6项<sup>[7-8,13-14,17-18]</sup>、7项<sup>[7-8,13-15,17-18]</sup>、4项<sup>[7-8,14,17]</sup>和3项<sup>[7,14,17]</sup>RCT报告了治疗前后胰岛素用量的变化。与对照组比较,观察组方案能显著降低1型糖尿病患者随访6个月( $MD = -0.12$ , 95%CI = -0.16~-0.08,  $P < 0.000\ 01$ )、12个月( $MD = -0.12$ , 95%CI = -0.17~-0.08,  $P < 0.000\ 01$ )、18个月( $MD = -0.17$ , 95%CI = -0.17~-0.08,  $P < 0.000\ 01$ )、24个月( $MD = -0.17$ , 95%CI = -0.17~-0.08,  $P < 0.000\ 01$ )时的胰岛素用量,差异均有统计学意义;两组患者在随访18个月( $MD = -0.42$ , 95%CI = -0.95~0.12,  $P = 0.13$ )、24个月( $MD = -0.18$ , 95%CI = -1.07~0.71,  $P = 0.69$ )时的胰岛素用量比较,差异均无统计学意义,见图4。

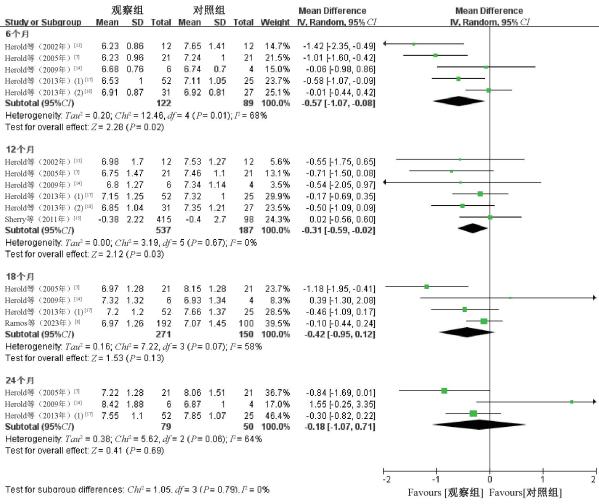


图4 两组患者随访6、12、18和24个月时HbA<sub>1c</sub>水平比较的Meta分析森林图

95%CI = -0.26~ -0.09,  $P < 0.0001$ ) 和24个月( $MD = -0.17$ , 95%CI = -0.26~ -0.07,  $P = 0.0007$ )时的胰岛素用量, 差异均有统计学意义, 见图5。

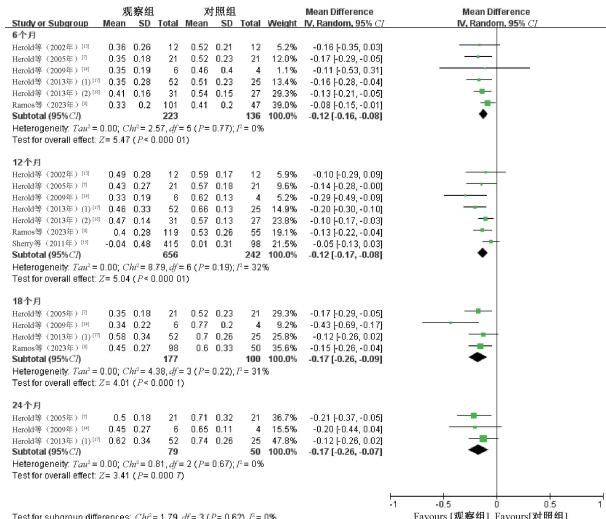


图5 两组患者随访6、12、18和24个月胰岛素用量比较的Meta分析森林图

2.4.4 安全性: 两组患者的总体不良反应发生率( $RR = 1.02$ , 95%CI = 0.99~1.04,  $P = 0.24$ )、严重不良反应发生率( $RR = 1.10$ , 95%CI = 0.60~1.99,  $P = 0.75$ )比较, 差异均无统计学意义。观察组患者的细胞因子释放综合征发生率( $RR = 8.64$ , 95%CI = 2.10~35.48,  $P = 0.003$ )、皮疹发生率( $RR = 5.57$ , 95%CI = 1.96~15.79,  $P = 0.001$ )和神经系统紊乱发生率( $RR = 1.42$ , 95%CI = 1.06~1.89,  $P = 0.02$ )高于对照组, 差异均有统计学意义。两组患者的低血糖发生率( $RR = 1.12$ , 95%CI = 0.66~1.91,  $P = 0.67$ )、上呼吸道感染发生率( $RR = 1.04$ , 95%CI = 0.80~1.35,  $P = 0.75$ )、丙氨酸转氨酶升高发生率( $RR = 4.70$ , 95%CI = 0.75~29.60,  $P = 0.10$ )、肾脏和泌尿系统疾病发生率( $RR = 1.48$ , 95%CI = 0.82~2.68,  $P = 0.19$ )及免疫系统疾病发生率( $RR = 1.15$ , 95%CI = 0.41~3.25,  $P = 0.79$ )比较, 差异均无统计学意义。

## 2.5 敏感性分析

敏感性分析发现, 剔除文献[15]后, 随访12个月时C肽曲线下面积各研究间的异质性显著降低( $I^2 = 46\%$ ,  $P = 0.14$ ), 分析结果( $MD = 0.13$ , 95%CI = 0.07~0.19)与原Meta分析结果一致; 剔除文献[18]后, 随访6个月时HbA<sub>1c</sub>水平变化的各研究间的异质性显著降低( $I^2 = 44\%$ ,  $P = 0.15$ ), 分析结果( $MD = -0.76$ , 95%CI = -1.23~-0.30)与原Meta分析结果一致; 剔除具有高偏倚风险的文献[14]后, 随访18个月时HbA<sub>1c</sub>水平变化的各研究间的异质性升高( $I^2 = 70\%$ ,  $P = 0.04$ ), 分析结果( $MD = -0.50$ , 95%CI = -1.09~-0.09)与原Meta分析结果一致。其余疗效指标的MD、P、I<sup>2</sup>值未见明显改变。

## 2.6 发表偏倚评估

本次Meta分析纳入的研究数量<10项, 未采用漏斗图进行发表偏倚的定量检测, 以避免因统计功效不足而产生误导性结论。

## 2.7 证据质量评价

采用GRADE对随访12个月时的C肽曲线下面积、HbA<sub>1c</sub>水平和胰岛素用量进行证据等级评价, 结果显示, 随访12个月时的C肽曲线下面积具有不一致性, 证据质量为中等; 随访12个月时的HbA<sub>1c</sub>水平和胰岛素用量的证据质量高, 见表2。

表2 纳入研究的GRADE证据质量评价

结局指标(随访12个月时)	文献数 量/篇	病例数 观察组 对照组	不一致性	间接性	不精 确性 偏倚	发表 质量	证据 质量
C肽曲线下面积	5	710 269	严重	不严重	不严重	无	中
HbA <sub>1c</sub> 水平	6	537 187	不严重	不严重	不严重	无	高
胰岛素用量	6	241 144	不严重	不严重	不严重	无	高

## 3 讨论

1型糖尿病是以胰岛β细胞被破坏为特征的一种T细胞介导的自身免疫性疾病, 而替利珠单抗是一种靶向T细胞表面CD3分子的单克隆抗体, 通过抑制T细胞激活、免疫调节、增加CD8的表达而消耗T细胞数量等途径, 减少β细胞的破坏, 从而减缓或延缓1型糖尿病的进展<sup>[19]</sup>。目前, 关于替利珠单抗治疗1型糖尿病的证据不断积累, 但部分RCT因不良反应/事件而提前终止<sup>[14]</sup>。此外, 不同研究在减少胰岛素用量方面得出了不一致的结论<sup>[8,18]</sup>。现有的Meta分析因纳入了重复使用的数据而受到质疑<sup>[20]</sup>。因此, 本研究旨在通过系统评价和Meta分析, 全面评估替利珠单抗治疗1型糖尿病的有效性和安全性。

本次Meta分析发现, 替利珠单抗能增加1型糖尿病患者的C肽曲线下面积, 降低HbA<sub>1c</sub>水平, 减少胰岛素用量。(1)血清C肽是胰岛素分泌的前体物质, 能特异性反映机体内源性胰岛素的分泌量, 而C肽释放试验中C肽曲线下面积已经成为干预1型糖尿病的临床试验评估胰岛功能的主要指标<sup>[21-22]</sup>。较高的C肽水平不仅与改善HbA<sub>1c</sub>有关, 而且与发生慢性肾功能不全、视网膜、严重低血糖等风险密切相关<sup>[23-25]</sup>。本研究结果与既往文献报道<sup>[7-8,15,17-18]</sup>和Meta分析结果一致<sup>[26]</sup>。但C肽对替利珠单抗治疗的反应受到患者基线的影响, 如年龄、初始C肽水平、1型糖尿病疗程等<sup>[16-18]</sup>。(2)HbA<sub>1c</sub>是糖尿病管理中的一个重要指标, 反映了过去2~3个月内的平均血糖水平。然而, 既往的Meta分析结果显示, 在任何时间点均未观察到替利珠单抗对HbA<sub>1c</sub>水平有显著影响<sup>[20]</sup>。但本次Meta分析发现, 替利珠单抗能降低随访6、12个月时的HbA<sub>1c</sub>水平, 但随访18、24个月时的HbA<sub>1c</sub>水平降低不明显, 可能原因是本次Meta分析中新纳入了1项RCT研究<sup>[8]</sup>。(3)胰

胰岛素是治疗1型糖尿病的主要药物。Beck等<sup>[27]</sup>对25 833例使用胰岛素治疗的1型糖尿病患者进行分析,发现入组前12个月,7%的患者经历过严重低血糖事件(如癫痫或昏迷),8%的患者经历过糖尿病酮症酸中毒。《中国1型糖尿病诊治指南(2021版)》指出,规范1型糖尿病的胰岛素治疗有利于患者达到良好的血糖控制,减少血糖波动,降低低血糖和糖尿病并发症的风险,且提高患者的生活质量和延长寿命<sup>[2]</sup>。Ramos等<sup>[8]</sup>的研究报告,在78周时,观察组(替利珠单抗+胰岛素)与对照组(胰岛素+安慰剂)患者在胰岛素用量方面的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。但本次Meta分析结果显示,替利珠单抗能减少胰岛素用量,至少持续24个月,在安全性方面也没有增加低血糖的发生风险。这可能与种族有关。Sherry等<sup>[15]</sup>报告,替利珠单抗在美国人群中能减少胰岛素用量,但在其他受试者中未发现这样的趋势,提示不同国家的胰岛素使用情况存在差异。

阻断细胞因子信号或靶向T细胞疗法会导致免疫细胞长期耗尽,因此,替利珠单抗的安全性不容忽略。在替利珠单抗治疗1型糖尿病Ⅲ期临床研究中未发现其有长期毒性反应<sup>[15,17-18]</sup>,与本次Meta分析发现两组患者低血糖发生率、上呼吸道感染发生率、丙氨酸转氨酶升高发生率、肾脏和泌尿系统疾病发生率、免疫系统疾病发生率的差异无统计学意义( $P>0.05$ )一致。由于替利珠单抗的作用机制及部分激动效应<sup>[28-29]</sup>,细胞因子释放综合征发生率显著高于对照组,为6.70%,而预先使用解热镇痛药、抗组胺药或止吐药能缓解细胞因子释放综合征相关症状<sup>[8]</sup>。此外,观察组患者的皮疹和神经系统紊乱等不良反应发生率也较高,但两组患者总体不良反应发生率、严重不良反应发生率的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。因此,没有证据表明替利珠单抗具有长期安全性问题。

本研究存在以下局限性:(1)纳入的RCT研究较少,未进行发表偏倚评估。本研究发现,随访12个月时C肽曲线下面积、随访6个月时HbA<sub>1c</sub>水平变化的各研究间存在明显的异质性,通过逐步剔除特定研究,异质性显著降低,考虑异质性的来源可能与患者的基线特征、样本量、药物给药方案等有关。(2)尽管本研究纳入的文献质量较高,但仍包含1项高偏倚风险的RCT研究<sup>[14]</sup>。此外,Ramos等<sup>[8]</sup>的研究中随访时间是以“周”为单位,其余7项研究以6、12、18、24个月的时间间隔随访,随访时间单位和间隔的不统一可能会影响研究结果的比较和解释。(3)虽然本研究纳入了2项大样本、多中心研究<sup>[8,15]</sup>,但纳入的人群多为北美洲和欧洲患者,缺乏普遍适用性。(4)部分研究为同一作者在不同时间段发表的,可能会影响结果的可靠性。

综上所述,当前证据显示,替利珠单抗能增加1型糖尿病患者的C肽曲线下面积、降低HbA<sub>1c</sub>水平和减少胰岛素用量,且不增加不良反应的发生。受纳入研究数量和质量的限制,上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

## 参考文献

- [1] PATTERTON C C, GYÜRÜS E, ROSENBAUER J, et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(8): 2142-2147.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会,中国医师协会内分泌代谢科医师分会,中华医学会内分泌学分会,等.中国1型糖尿病诊治指南(2021版)[J].中华糖尿病杂志,2022,14(11):1143-1250.
- [3] LIU C, YUAN Y C, GUO M N, et al. Incidence of type 1 diabetes

may be underestimated in the Chinese population: evidence from 21.7 million people between 2007 and 2017[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(11): 2503-2509.

- [4] HOLMAN N, WOCH E, DAYAN C, et al. National trends in hyperglycemia and diabetic ketoacidosis in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a challenge due to age or stage of development, or is new thinking about service provision needed? [J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(7): 1404-1408.
- [5] GRANDO ALVES G, CUNHA L, HENKES MACHADO R, et al. Safety and efficacy of teplizumab in the treatment of type 1 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2024, 26(7): 2652-2661.
- [6] 马海燕,林海荣.预防和治疗1型糖尿病的单克隆抗体teplizumab概述[J].中国药师,2020,23(6):1166-1168.
- [7] HEROLD K C, GITELMAN S E, MASHARANI U, et al. A single course of anti-CD3 monoclonal antibody hOKT3gamma1( Ala-Ala) results in improvement in C-peptide responses and clinical parameters for at least 2 years after onset of type 1 diabetes [J]. *Diabetes*, 2005, 54(6): 1763-1769.
- [8] RAMOS E L, DAYAN C M, CHATENOUD L, et al. Teplizumab and  $\beta$ -cell function in newly diagnosed type 1 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(23): 2151-2161.
- [9] HOLT R I G, DEVRIES J H, HESS-FISCHL A, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Diabetologia*, 2021, 64(12): 2609-2652.
- [10] HIGGINS J P T, ALTMAN D G, GOTZSCHE P C, et al. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928.
- [11] BALSHEM H, HELFAND M, SCHÜNEMANN H J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence [J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 401-406.
- [12] PAGE M J, MCKENZIE J E, BOSSUYT P M, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews[J]. *BMJ*, 2021, 372: n71.
- [13] HEROLD K C, HAGOPIAN W, AUGER J A, et al. Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(22): 1692-1698.
- [14] HEROLD K C, GITELMAN S, GREENBAUM C, et al. Treatment of patients with new onset type 1 diabetes with a single course of anti-CD3 mAb teplizumab preserves insulin production for up to 5 years[J]. *Clin Immunol*, 2009, 132(2): 166-173.
- [15] SHERRY N, HAGOPIAN W, LUDVIGSSON J, et al. Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protégé study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2011, 378(9790): 487-497.
- [16] HAGOPIAN W, FERRY R J Jr, SHERRY N, et al. Teplizumab preserves C-peptide in recent-onset type 1 diabetes: two-year results from the randomized, placebo-controlled Protégé trial [J]. *Diabetes*, 2013, 62(11): 3901-3908.
- [17] HEROLD K C, GITELMAN S E, EHLERS M R, et al. Teplizumab (anti-CD3 mAb) treatment preserves C-peptide responses in patients with new-onset type 1 diabetes in a randomized controlled trial: metabolic and immunologic features at baseline identify a subgroup of responders[J]. *Diabetes*, 2013, 62(11): 3766-3774.

(下转第90页)