

聚乙二醇洛塞那肽联合二甲双胍治疗糖尿病的疗效和安全性的 Meta 分析^Δ

胡 蕊*,何佳敏,耿 晨,李远龙,樊文星[#](昆明医科大学第一附属医院肾脏内科,昆明 650032)

中图分类号 R977.1⁺5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)01-0085-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.01.017



摘要 目的:系统评价我国原研药品聚乙二醇洛塞那肽联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病(T2DM)的疗效和安全性。方法:系统检索中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase 和 the Cochrane Library 等数据库,检索时限为建库至 2024 年 12 月 10 日,获得聚乙二醇洛塞那肽联合二甲双胍治疗 T2DM 的随机对照试验(对照组:二甲双胍单药治疗或二甲双胍联合其他口服降糖药,允许联合每周 1 次安慰剂皮下注射以维持盲法设计;观察组:在二甲双胍常规治疗基础上,加用聚乙二醇洛塞那肽),采用 Cochrane 手册进行方法学质量评价,并使用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。结果:纳入 17 篇文献,共 1 919 例患者。根据聚乙二醇洛塞那肽的给药剂量分为 100 μg 亚组、200 μg 亚组,进行亚组分析。Meta 分析结果显示,与对照组比较,观察组方案可显著降低患者空腹血糖($P<0.000\ 01$)、糖化血红蛋白($P<0.000\ 01$)、餐后 2 h 血糖($P<0.000\ 01$)、体重指数($P<0.000\ 1$)、血清总胆固醇($P=0.000\ 8$)、三酰甘油($P=0.002$)和低密度脂蛋白胆固醇($P=0.001$)等指标水平,同时升高高密度脂蛋白胆固醇水平($P=0.000\ 4$),差异均有统计学意义。剂量特异性分析显示,与对照组比较,200 μg 亚组方案可显著降低患者的低密度脂蛋白胆固醇水平,差异有统计学意义($P=0.02$),而 100 μg 亚组方案与对照组的差异无统计学意义($P=0.06$);安全性方面,200 μg 亚组患者的不良反应发生率显著高于对照组,差异有统计学意义($P=0.008$),而 100 μg 亚组与对照组的差异无统计学意义($P=0.46$)。结论:聚乙二醇洛塞那肽联合二甲双胍治疗 T2DM 患者,可显著改善患者血糖控制及脂代谢指标,但需警惕聚乙二醇洛塞那肽 200 μg 剂量可能增加不良反应发生风险。

关键词 聚乙二醇洛塞那肽;二甲双胍;2 型糖尿病;随机对照试验;Meta 分析

Meta-Analysis on Efficacy and Safety of Polyethylene Glycol Loxenatide Combined with Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus^Δ

HU Xin, HE Jiamin, GENG Chen, LI Yuanlong, FAN Wenxing (Dept. of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of the original Chinese drug polyethylene glycol loxenatide combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). **METHODS:** CNKI, Wanfang Data, VIP, CBM, PubMed, Embase, the Cochrane Library and other databases were retrieved to collect randomized controlled trials (RCT) of polyethylene glycol loxenatide combined with metformin in the treatment of T2DM (control group: monotherapy with metformin or combination therapy with metformin and other oral hypoglycemic drugs, weekly subcutaneous injection of placebo to maintain the blind design; observation group: polyethylene glycol loxenatide based on conventional metformin treatment). The retrieval time was from the database establishment to Dec. 10th, 2024. Methodological quality was evaluated by using the Cochrane, and Meta-analysis was conducted by using RevMan 5.4 software. **RESULTS:** Totally 17 RCT including 1 919 patients were enrolled. Based on the dosage of polyethylene glycol loxenatide, the patients were divided into 100 μg subgroup and 200 μg subgroup, and subgroup analysis was conducted. Meta-analysis showed that compared with the control group, the treatment regimen in the observation group significantly reduced the levels of fasting blood glucose ($P<0.000\ 01$), glycosylated hemoglobin ($P<0.000\ 01$), 2 h postprandial blood glucose ($P<0.000\ 01$), body mass index ($P<0.000\ 1$), serum total cholesterol ($P=0.000\ 8$), triglycerides ($P=0.002$), and low-density lipoprotein cholesterol level ($P=0.001$), while increased the high-density lipoprotein cholesterol level ($P=0.000\ 4$), the differences were statistically significant. The dose-specific analysis revealed that compared with control group, the 200 μg subgroup regimen significantly reduced the low-density lipoprotein cholesterol level, with statistically significant difference ($P=0.02$), while the 100 μg subgroup regimen showed no statistically significant difference compared with the control group ($P=0.06$). In terms of safety, the incidence of adverse drug reactions in the 200 μg subgroup was significantly higher than that in the control group, the difference was statistically significant ($P=0.008$); however, there was no

Δ 基金项目:云南省兴滇英才支持计划“医疗卫生人才”专项(No. XDYC-YLWS-2023-0030);云南省中青年学术和技术带头人后备人才项目(No. 202205AC160062);云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金项目杰出青年培育项目(No. 202201AY070001-044)

* 硕士研究生。研究方向:代谢性肾病临床与基础。E-mail: huxin20231998@163.com

通信作者:主任医师,博士,教授,博士生导师。研究方向:代谢性肾病临床与基础。E-mail: fanwx2020@163.com

statistically significant difference between the 100 μg subgroup and control group ($P = 0.46$). **CONCLUSIONS:** Polyethylene glycol loxenate combined with metformin in the treatment of T2DM can significantly improve the blood glucose control and lipid metabolism indicators. However, caution should be given that polyethylene glycol loxenate at a dose of 200 μg may increase the risk of adverse drug reactions.

KEYWORDS Polyethylene glycol loxenate; Metformin; Type 2 diabetes mellitus; Randomized controlled trial; Meta-analysis

糖尿病是一种以慢性高血糖为核心表现的代谢紊乱性疾病,主要因胰岛素分泌缺陷或作用障碍所致,持续的高血糖状态最终会引发心、脑、肾、眼等重要器官的慢性损害、功能障碍和衰竭^[1]。流行病学数据显示,我国糖尿病患病人数已逾 1.4 亿,居全球首位,其中 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者占 90%以上,并且治疗率及治疗达标率在已诊断的 T2DM 患者中均<50%^[2-3]。根据现行糖尿病诊疗指南,二甲双胍是 T2DM 患者的一线首选药物,常与其他口服降糖药联合应用,若患者对二甲双胍不耐受、存在禁忌证或血糖控制不佳时有必要使用二线药物,如胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA)^[2-3]。聚乙二醇洛塞那肽是我国首个自主研发的长效 GLP-1RA,其降糖作用通过以下机制实现:(1)抑制胰腺 α 细胞分泌胰高血糖素,减少肝糖原增生;(2)减慢胃肠吸收速度,抑制食欲。聚乙二醇洛塞那肽的半衰期和作用时间长于其他 GLP-1RA,药物治疗效果也因此提高^[4-5]。自 2019 年获批上市以来,聚乙二醇洛塞那肽已逐步应用于临床实践,但关于其与二甲双胍联合疗法的有效性和安全性的循证医学证据仍显不足。本研究采用系统评价与 Meta 分析方法,整合现有随机对照试验(RCT)数据,旨在为聚乙二醇洛塞那肽联合二甲双胍治疗 T2DM 患者提供循证医学证据支持,同时评估聚乙二醇洛塞那肽不同剂量方案(100 μg vs. 200 μg)的疗效差异及安全性特征,以指导临床个体化用药决策。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)研究类型:国内外已发表的有关聚乙二醇洛塞那肽联合二甲双胍治疗 T2DM 的 RCT,语种限制为中英文。(2)研究对象:符合世界卫生组织或美国糖尿病协会诊断标准的 T2DM 成年患者(年龄>18 岁),19 kg/m²<体重指数(BMI)<35 kg/m²,种族、性别不限。(3)干预措施:对照组接受二甲双胍单药治疗或二甲双胍联合其他口服降糖药[如磺酰脲类、二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂等],允许联合 1 周 1 次安慰剂皮下注射以维持盲法设计;观察组在二甲双胍常规治疗基础上,加用聚乙二醇洛塞那肽 100 或 200 μg ,1 周 1 次皮下注射。(4)结局指标:主要结局包括有效性指标[糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹血糖、餐后 2 h 血糖]和安全性指标(不良反应发生率);次要结局指标为代谢指标,包括 BMI、血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。(5)排除标准:①动物实验、观察性研究、重复发表、综述、质量较低的 RCT 等;②其他类型的糖尿病,如 1 型糖尿病、妊娠糖尿病和其他特殊类型的糖尿病患者;③干预措施与本研究主题不符的研究,如未明确使用聚乙二醇洛塞那肽与二甲双胍联合治疗的研究。

1.2 文献检索策略

检索中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、the Cochrane

Library、Embase、PubMed 等数据库,检索年限为建库至 2024 年 12 月 10 日。中文检索词包括“聚乙二醇洛塞那肽”“洛塞那肽”“PEX168”“二甲双胍”“2 型糖尿病”“T2DM”和“非胰岛素依赖型糖尿病”等;英文检索词包括“diabetes mellitus type 2”“noninsulin-dependent diabetes mellitus”“polyethylene glycol loxenate”和“loxenate”等。

1.3 文献筛选、数据提取与质量评价

由 2 名研究者独立筛选文献、提取数据、评价文献质量并且交叉核对,意见有分歧时则与第 3 名研究者讨论解决。采用 Cochrane 偏倚风险评估工具评价纳入文献的方法学质量,评估项目包括随机序列生成与分配隐藏(选择性偏倚)、对受试者和研究人员施盲(实施偏倚)、对结局评估者施盲(测量偏倚)、结局数据完整性(随访偏倚)、选择性报告(报告偏倚)及其他偏倚。

1.4 统计学方法

采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。计数资料使用比值比(OR)表示,连续性变量资料采用均数差(MD,适用于单位一致的指标)表示,均计算 95%CI。通过 I^2 值和 P 值判断异质性,若各研究间存在异质性($I^2>50\%$, $P<0.1$),采用随机效应模型进行分析;反之,提示无异质性,则选用固定效应模型。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。通过漏斗图评估发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选结果与纳入文献的基本特征

初步检索获得文献 182 篇,通过标题和阅读摘要,对照纳入标准,最终纳入文献 17 篇^[6-22],见图 1。聚乙二醇洛塞那肽 100 μg 涉及 10 项研究,聚乙二醇洛塞那肽 200 μg 涉及 14 项研究[包含上述 2 个剂量的有 4 项研究,其研究结果分别纳入 2 个亚组进行 Meta 分析;3 项未报告具体剂量的研究分别进入 2 个亚组进行 Meta 分析]。纳入文献的基本特征见表 1。

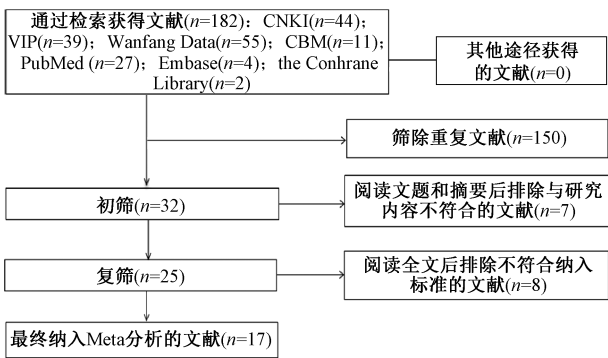


图 1 文献筛选流程与结果

2.2 纳入研究的质量评价

纳入的 17 项研究均提及了随机分组,其中 7 项采用随机数字表法,2 项为抽签法,其余研究未描述具体方法;4 项研究使用双盲法,其余研究未提及分配隐藏及盲法实施情况;所有研究数据完整。纳入研究的风险偏倚见图 2。

表 1 纳入文献的基本特征

文献	病例数		干预措施		疗程/周	结局指标	提及随机	盲法
	观察组	对照组	观察组	对照组				
周英旋等 (2023 年) ^[6]	200 μg ; 40	40	聚乙二醇洛塞那肽 200 μg , 1 周 1 次+二甲双胍	二甲双胍	12	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨	随机数字表法	未提及
李楚宜等 (2022 年) ^[7]	200 μg ; 50	50	聚乙二醇洛塞那肽 200 μg , 1 周 1 次+二甲双胍	二甲双胍	12	②③⑤⑥⑦⑧⑨	抽签法	未提及
赵永强等 (2022 年) ^[8]	200 μg ; 56	54	聚乙二醇洛塞那肽 200 μg , 1 周 1 次+二甲双胍	二甲双胍片	12	①②③④⑤⑥⑦	随机数表法	未提及
张阳阳 (2021 年) ^[9]	0.5 mL * : 18	18	聚乙二醇洛塞那肽 100 或 200 μg , 1 周 1 次+二甲双胍	二甲双胍	12	②③⑨	随机数字表法	未提及
梁斌等 (2021 年) ^[10]	200 μg ; 56	58	聚乙二醇洛塞那肽 200 μg , 1 周 1 次+二甲双胍	二甲双胍	12	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨	随机数字表法	未提及
慕杨娜等 (2015 年) ^[11]	200 μg ; 39	38	聚乙二醇洛塞那肽 100 或 200 μg , 1 周 1 次+二甲双胍	二甲双胍+聚乙二醇洛塞那肽模拟液	12	①②⑨	是	双盲
	100 μg ; 41							
张逸等 (2023 年) ^[12]	0.5 mL * : 41	41	聚乙二醇洛塞那肽 100 或 200 μg , 1 周 1 次+二甲双胍	二甲双胍	12	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨	抽签法	未提及
牛永国 (2022 年) ^[13]	100 μg ; 40	40	聚乙二醇洛塞那肽 100 μg , 1 周 1 次+二甲双胍	二甲双胍	—	①②③⑤⑥⑦⑧⑨	随机数字表法	未提及
姚璐等 (2017 年) ^[14]	200 μg ; 12	11	聚乙二醇洛塞那肽 100 或 200 μg , 1 周 1 次+二甲双胍	二甲双胍	12	①②③⑨⑨	是	双盲
	100 μg ; 13							
田雄涛等 (2022 年) ^[15]	200 μg ; 35	34	聚乙二醇洛塞那肽 200 μg , 1 周 1 次+二甲双胍	二甲双胍	12	①②③④⑨	随机数字表法	未提及
周俊 (2023 年) ^[16]	200 μg ; 103	110	聚乙二醇洛塞那肽 200 μg , 1 周 1 次+二甲双胍	二甲双胍	12	①②③⑨	是	未提及
储霞 (2020 年) ^[17]	0.5 mL * : 50	50	聚乙二醇洛塞那肽 100 或 200 μg , 1 周 1 次+二甲双胍	二甲双胍	12	①②③	是	未提及
王加福 (2022 年) ^[18]	200 μg ; 30	30	聚乙二醇洛塞那肽 200 μg , 1 周 1 次+二甲双胍	二甲双胍	12	①②③⑨	随机数字表法	未提及
尹姝丹 (2021 年) ^[19]	100 μg ; 15	15	聚乙二醇洛塞那肽 100 μg , 1 周 1 次+二甲双胍	二甲双胍	8	②③⑨	奇偶数顺序	未提及
Gao 等 (2020 年) ^[20]	200 μg ; 175	179	聚乙二醇洛塞那肽 100 或 200 μg , 1 周 1 次+二甲双胍	二甲双胍	24	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨	是	双盲
	100 μg ; 179							
Chen 等 (2017 年) ^[21]	200 μg ; 39	38	聚乙二醇洛塞那肽 100 或 200 μg , 1 周 1 次+二甲双胍	二甲双胍	12	①②③④⑨	是	双盲
	100 μg ; 41							
Li 等 (2022 年) ^[22]	100 μg ; 20	20	聚乙二醇洛塞那肽 100 μg , 1 周 1 次+二甲双胍	二甲双胍	12	②③⑥⑦⑧	是	未提及

注: “*”表示该文献中仅提及观察组使用聚乙二醇洛塞那肽 0.5 mL, 目前该药 0.5 mL 有 2 个规格, 分别为 0.5 mL: 0.1 mg, 0.5 mL: 0.2 mg, 故表中干预措施采用“100 或 200 μg ”表述; ①HbA_{1c}; ②空腹血糖; ③餐后 2 h 血糖; ④BMI; ⑤TC; ⑥TG; ⑦HDL-C; ⑧LDL-C; ⑨不良反应; “—”表示疗程不明。

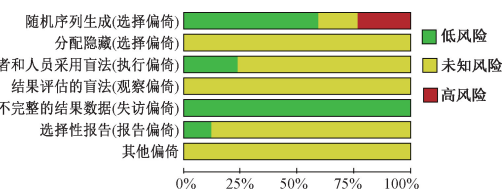


图 2 纳入了研究的风险偏倚

2.3 Meta 分析的结果

2.3.1 空腹血糖: 共纳入 17 项研究, 观察组患者 1 202 例, 对照组患者 1 201 例。异质性检验显示, 各研究间为低异质性 ($P=0.41$, $I^2=4\%$), 故采用固定效应模型分析。结果显示, 与对照组比较, 观察组方案可显著降低患者的空腹血糖水平, 差异有统计学意义 ($MD=-1.08$, $95\%CI=-1.22\sim-0.93$, $P<0.000\ 01$); 亚组分析表明, 聚乙二醇洛塞那肽 2 种剂量方案均能有效降低空腹血糖水平, 与对照组的差异均有统计学意义 (100 μg 亚组: $MD=-1.12$, $95\%CI=-1.36\sim-0.89$, $P<0.000\ 01$; 200 μg 亚组: $MD=-1.05$, $95\%CI=-1.23\sim-0.87$, $P<0.000\ 01$), 见图 3。

2.3.2 HbA_{1c}: 共纳入 13 项研究, 观察组患者 1 081 例, 对照组患者 1 080 例。异质性检验显示, 各研究间有高度异质性 ($P<0.000\ 01$, $I^2=83\%$), 故采用随机效应模型分析。结果显示, 与对照组比较, 观察组方案可显著降低患者的 HbA_{1c} 水平, 差异有统计学意义 ($MD=-1.28$, $95\%CI=-1.55\sim-1.00$, $P<0.000\ 01$); 亚组分析表明, 聚乙二醇洛塞那肽 2 种剂量方案均能有效降低 HbA_{1c} 水平, 与对照组的差异均有统计学意义 (100 μg 亚组: $MD=-1.16$, $95\%CI=-1.35\sim-0.96$, $P<0.000\ 01$; 200 μg 亚组: $MD=-1.36$, $95\%CI=-1.77\sim-0.94$, $P<0.000\ 01$), 见图 4。200 μg 亚组各研究间存在高度异质性 ($P<0.000\ 01$, $I^2=89\%$), 敏感性分析 (序贯排除单项研究) 未能显著降低异质性, 提示其来源可能涉及多重混杂因素。

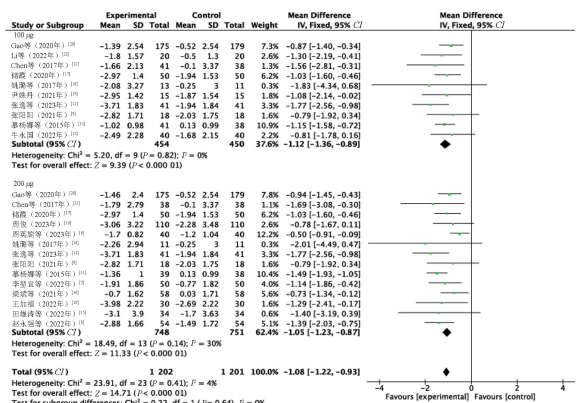
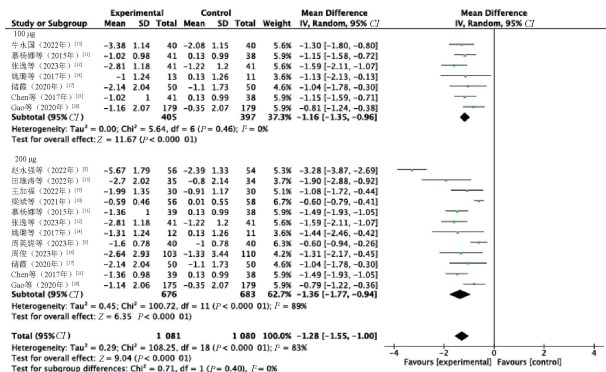


图 3 空腹血糖水平的 Meta 分析森林图

图 4 HbA_{1c} 水平的 Meta 分析森林图

2.3.3 餐后 2 h 血糖: 共纳入 16 项研究, 观察组患者 1 122 例, 对照组患者 1 125 例。异质性检验显示, 各研究间有高度异质性 ($P<0.000\ 01$, $I^2=80\%$), 故采用随机效应模型分析。结果显示, 与对照组比较, 观察组方案可显著降低患者餐

后 2 h 血糖水平, 差异有统计学意义 ($MD = -1.98, 95\% CI = -2.46 \sim -1.50, P < 0.000\ 01$); 亚组分析表明, 聚乙二醇洛塞那肽 2 种剂量方案均能有效降低餐后 2 h 血糖水平, 与对照组的差异均有统计学意义 (100 μg 亚组: $MD = -2.30, 95\% CI = -3.06 \sim -1.53, P < 0.000\ 01$; 200 μg 亚组: $MD = -1.76, 95\% CI = -2.39 \sim -1.14, P < 0.000\ 01$), 见图 5。100 μg 亚组和 200 μg 亚组各研究间均存在高度异质性 ($P < 0.000\ 01, I^2 = 79\%$), 敏感性分析显示, 100 μg 亚组剔除文献 [12] 后, 剩余研究间异质性降低 ($I^2 = 51\%$); 200 μg 亚组剔除文献 [16] 后, 剩余研究间异质性显著降低 ($I^2 = 31\%$), 见图 6。

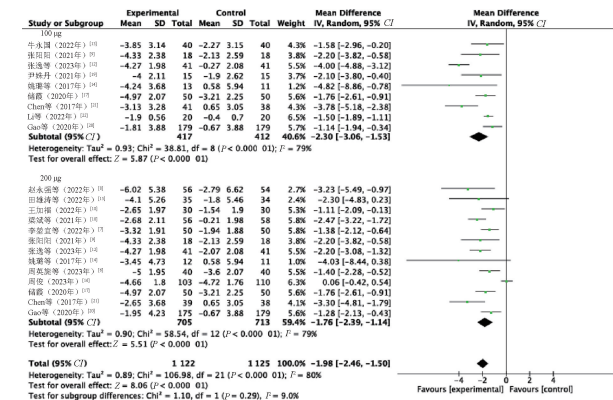


图 5 餐后 2 h 血糖水平的 Meta 分析森林图

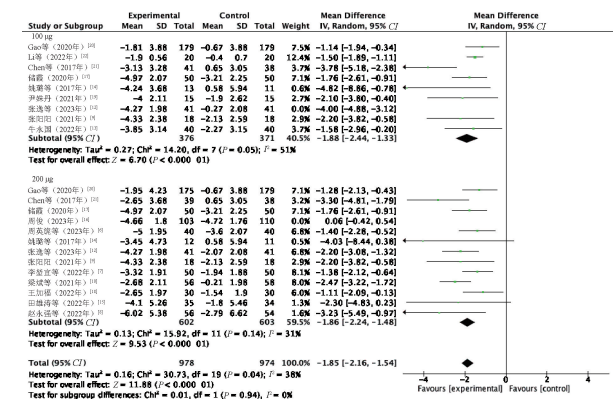


图 6 餐后 2 h 血糖水平的敏感性分析森林图

2.3.4 BMI: 共纳入 6 项研究, 观察组患者 403 例, 对照组患者 406 例。异质性检验显示, 各研究间有高度异质性 ($P < 0.000\ 01, I^2 = 85\%$), 故采用随机效应模型分析。结果显示, 与对照组比较, 观察组方案可显著降低患者的 BMI, 差异有统计学意义 ($MD = -2.90, 95\% CI = -2.90 \sim -1.12, P < 0.000\ 1$), 见图 7。敏感性分析显示, 剔除文献 [20] 后, 剩余研究间异质性显著降低 ($I^2 = 52\%$), 见图 8。

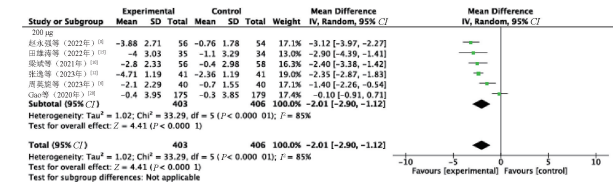


图 7 BMI 的 Meta 分析森林图

2.3.5 TC: 共纳入 6 项研究, 观察组患者 418 例, 对照组患者 422 例。异质性检验显示, 各研究间有高度异质性 ($P <$

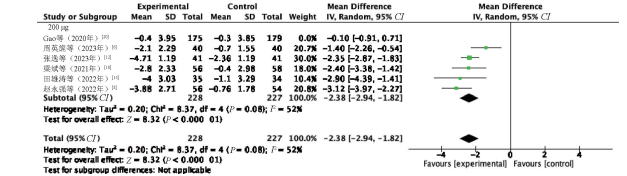


图 8 BMI 的敏感性分析森林图

0.000 01, $I^2 = 84\%$), 故采用随机效应模型分析。结果显示, 与对照组比较, 观察组方案可显著降低患者的 TC 水平, 差异有统计学意义 ($MD = -0.58, 95\% CI = -0.92 \sim -0.24, P = 0.000\ 8$), 见图 9。敏感性分析 (序贯排除单项研究) 未能显著降低异质性, 提示其来源可能涉及多重混杂因素。

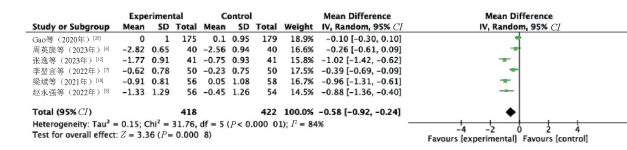


图 9 TC 水平的 Meta 分析森林图

2.3.6 TG: 共纳入 8 项研究, 观察组患者 648 例, 对照组患者 652 例。异质性检验显示, 各研究间有高度异质性 ($P < 0.000\ 01, I^2 = 92\%$), 故采用随机效应模型分析, 结果显示, 与对照组比较, 观察组方案可显著降低患者的 TG 水平, 差异有统计学意义 ($MD = -0.66, 95\% CI = -1.07 \sim -0.25, P = 0.002$); 亚组分析表明, 聚乙二醇洛塞那肽 100 μg 方案能有效降低 TG 水平, 与对照组的差异有统计学意义 ($MD = -0.64, 95\% CI = -1.26 \sim -0.02, P = 0.04$), 200 μg 方案与对照组方案降低 TG 水平的差异无统计学意义 ($MD = -0.68, 95\% CI = -1.35 \sim -0.01, P = 0.05$), 见图 10。100 μg 亚组 ($P < 0.000\ 01, I^2 = 94\%$) 和 200 μg 亚组 ($P < 0.000\ 01, I^2 = 92\%$) 均存在高度异质性, 对 2 个亚组分别进行敏感性分析 (序贯排除单项研究), 均未能显著降低异质性, 提示异质性来源可能涉及多重混杂因素。

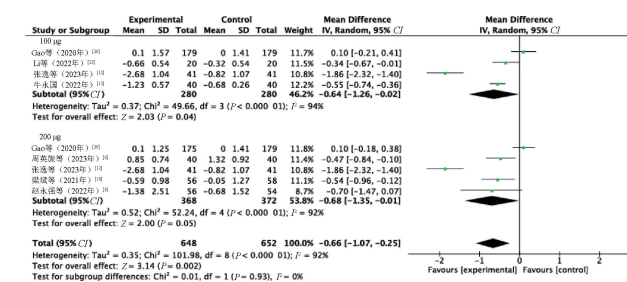


图 10 TG 水平的 Meta 分析森林图

2.3.7 LDL-C: 共纳入 8 项研究, 观察组患者 642 例, 对照组患者 648 例。异质性检验显示, 各研究间有高度异质性 ($P < 0.000\ 01, I^2 = 93\%$), 故采用随机效应模型分析。结果显示, 与对照组比较, 观察组方案可显著降低患者的 LDL-C 水平, 差异有统计学意义 ($MD = -0.49, 95\% CI = -0.79 \sim -0.19, P = 0.001$); 亚组分析表明, 聚乙二醇洛塞那肽 200 μg 方案可降低 LDL-C 水平, 与对照组的差异有统计学意义 ($MD = -0.50, 95\% CI = -0.94 \sim -0.07, P = 0.02$), 100 μg 方案与对照组方案降低 LDL-C 水平的差异无统计学意义 ($MD = -0.48, 95\% CI = -0.99 \sim 0.03, P = 0.06$), 见图 11。200 μg 亚组各研究间有高度异质性 ($P < 0.000\ 01, I^2 = 94\%$), 通过敏感性分析 (序贯排除单项研究) 未能

显著降低异质性,提示其来源可能涉及多重混杂因素。

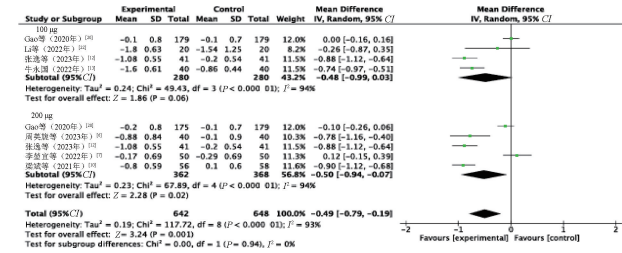


图 11 LDL-C 水平的 Meta 分析森林图

2.3.8 HDL-C:共纳入 8 项研究,观察组患者 698 例,对照组患者 702 例。异质性检验显示,各研究间有高度异质性 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 92\%$),故采用随机效应模型分析。结果显示,与对照组比较,观察组方案可明显升高患者的 HDL-C 水平,差异有统计学意义 ($MD = 0.24$, $95\%CI = 0.11 \sim 0.37$, $P = 0.000\ 4$);亚组分析表明,聚乙二醇洛塞那肽 $100\ \mu\text{g}$ 方案可升高 HDL-C 水平,与对照组的差异有统计学意义 ($MD = 0.40$, $95\%CI = 0.11 \sim 0.69$, $P = 0.008$). $200\ \mu\text{g}$ 方案与对照组方案升高 LDL-C 水平的差异无统计学意义 ($MD = 0.16$, $95\%CI = 0.00 \sim 0.33$, $P = 0.05$),见图 12。 $100\ \mu\text{g}$ 亚组 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 93\%$) 和 $200\ \mu\text{g}$ 亚组 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 91\%$) 各研究间均有高度异质性。 $100\ \mu\text{g}$ 亚组经敏感性分析(序贯排除单项研究)未能显著降低异质性,提示其来源可能涉及多重混杂因素; $200\ \mu\text{g}$ 亚组在排除文献[12]后,剩余研究间异质性降低 ($I^2 = 56\%$),图 13。

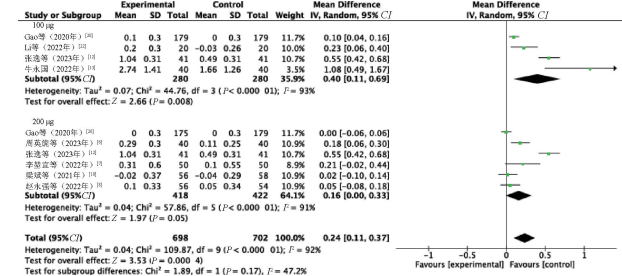


图 12 HDL-C 水平的 Meta 分析森林图

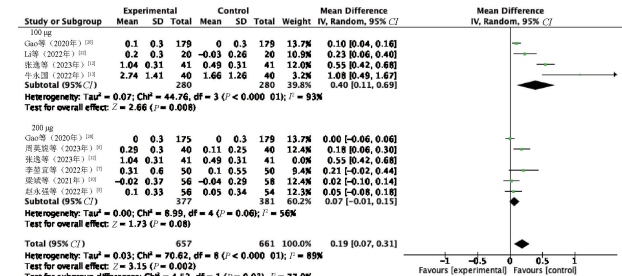


图 13 HDL-C 水平的敏感性分析森林图

2.3.9 不良反应:共纳入 14 项研究,观察组患者 1 026 例,对照组患者 1 027 例。异质性检验显示,各研究间为低异质性 ($P = 0.02$, $I^2 = 43\%$),故采用固定效应模型分析。结果显示,与对照组比较,观察组方案会升高不良反应发生率,差异有统计学意义 ($OR = 1.41$, $95\%CI = 1.08 \sim 1.85$, $P = 0.01$);亚组分析表明,聚乙二醇洛塞那肽 $100\ \mu\text{g}$ 方案与对照组方案不良反应发生率的差异无统计学意义 ($OR = 1.18$, $95\%CI = 0.77 \sim 1.81$, $P = 0.46$), $200\ \mu\text{g}$ 方案会升高不良反应发生率,与对照组的差异有统计学意

义 ($OR = 1.58$, $95\%CI = 1.13 \sim 2.22$, $P = 0.008$),见图 14。

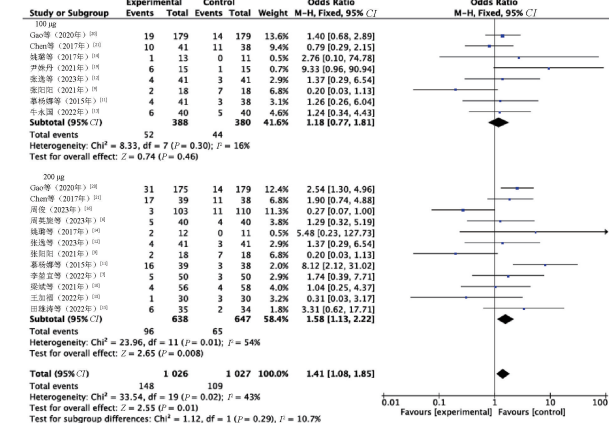


图 14 不良反应的 Meta 分析森林图

2.4 发表偏倚

针对 HbA_{1c} 绘制的漏斗图不对称,提示可能存在发表偏倚,可能与样本量小、研究质量较低有关,见图 15。

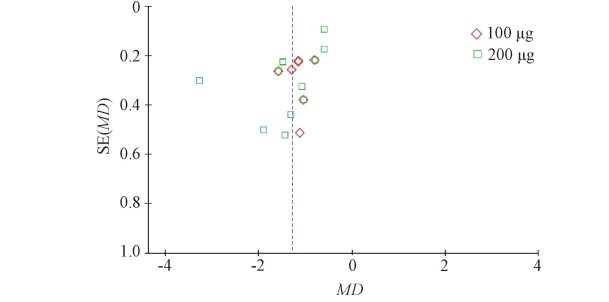


图 15 HbA_{1c} 的漏斗图

3 讨论

随着生活方式、饮食结构的变化,全球 T2DM 发病率持续升高,长期的高血糖可导致心、脑、肾等多器官损害,而我国接受药物治疗的糖尿病患者血糖达标率 $< 50\%$ (49.4%),亟需优化治疗方案^[23]。二甲双胍作为一线口服降糖药,兼具降糖和心肾保护作用^[24]。聚乙二醇洛塞那肽是我国原创的长效 GLP-1RA,基于 exendin-4 氨基酸改造并经第 3 代聚乙二醇 (PEG) 修饰,能抵抗 DPP-4 降解,是唯一经 PEG 修饰实现长效药理作用的 GLP-1RA,具有起效快、不良反应少的特点,可单用或与其他口服降糖药联合应用,显著降低血糖,改善血脂,具有潜在心血管益处^[25]。

本研究运用 Meta 分析方法对聚乙二醇洛塞那肽联合二甲双胍治疗 T2DM 进行疗效和安全性评价,结果显示:(1)代谢指标改善方面,与对照组比较,聚乙二醇洛塞那肽 100 或 $200\ \mu\text{g}$ 联合二甲双胍均显著降低患者的 HbA_{1c}、空腹血糖、餐后 2 h 血糖水平;联合治疗可显著降低患者的 BMI、TC、TG、LDL-C 水平,升高 HDL-C 水平;亚组分析显示, $200\ \mu\text{g}$ 方案可显著降低 LDL-C 水平,而 $100\ \mu\text{g}$ 方案与对照组效果相当。(2)安全性特征:首次明确聚乙二醇洛塞那肽的剂量-风险梯度,观察组患者的总体不良反应风险较对照组升高,亚组分析可见 $100\ \mu\text{g}$ 方案的不良反应发生率与对照组相近,而 $200\ \mu\text{g}$ 方案的不良反应风险显著增加,这可能与药物使用剂量有关,随着剂量增加,发生不良反应的风险也增加,与史琛等^[4]的研

究结果一致。多个结局指标的研究间均显示高度异质性,敏感性分析显示,餐后 2 h 血糖、BMI、HDL-C 的各研究间的异质性可能与某一研究有较大关系;对于其余结局指标,序贯排除单项研究均未能降低异质性,表明其来源可能涉及多重混杂因素(如纳入研究对象的基线特征差异、区域性诊疗差异等)。尽管存在高度异质性,但所有指标的合并效应量方向一致,且敏感性分析未逆转统计学结论。

综上所述,聚乙二醇洛塞那肽联合二甲双胍可全面改善 T2DM 患者的血糖、血脂代谢,其中 100 μg 方案的安全性更优,200 μg 方案的调脂效益更显著,临床需权衡剂量选择。本研究存在潜在的发表偏倚,主要与纳入研究数量有限、阳性结果主导等有关;本研究纳入的临床研究质量不高,且纳入研究的结局指标多为血糖、血脂指标,缺乏肾损害、眼底损害等并发症的结局指标相关研究。因此,尚需开展大规模、高质量、多中心、合并并发症的多结局指标的 RCT 研究,以获得更可靠的结论。

参考文献

[1] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of care in diabetes-2025[J]. Diabetes Care, 2025, 48(1 Suppl 1): S27-S49.

[2] 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)(上)[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(8): 668-695.

[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)(下)[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(9): 757-784.

[4] 史琛, 王聪, 刁长冬, 等. 聚乙二醇洛塞那肽治疗 2 型糖尿病的有效性和安全性系统评价[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(17): 1703-1709.

[5] 傅劲超, 任菁菁. 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂司美格鲁肽和聚乙二醇洛塞那肽治疗肥胖症的研究进展[J]. 中国药物经济学, 2023, 18(12): 116-121.

[6] 周英旎, 石敏, 赖敬波, 等. 聚乙二醇洛塞那肽联合二甲双胍治疗新诊断肥胖 2 型糖尿病[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(2): 170-174.

[7] 李堃宜, 李芝, 李舸. 洛塞那肽联合二甲双胍对 2 型糖尿病合并肥胖患者代谢指标水平的影响[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(5): 772-774.

[8] 赵永强, 秦晓利, 田德增. 聚乙二醇洛塞那肽注射液联合二甲双胍片治疗肥胖 2 型糖尿病的效果及对血清抗氧化因子、炎症因子的影响[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2022, 28(1): 77-81.

[9] 张阳阳. 聚乙二醇洛塞那肽联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的临床疗效及安全性观察[J]. 健康女性, 2021(4): 87.

[10] 梁斌, 李兰, 魏东. 聚乙二醇洛塞那肽联合二甲双胍对 2 型糖尿病患者的临床疗效[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(2): 246-249.

[11] 慕杨娜, 赵磊, 王庆伟, 等. PEX168 注射液治疗 2 型糖尿病的随机对照临床研究[J]. 中南药学, 2015, 13(2): 195-199.

[12] 张逸, 刘亚楠, 程云洁. 聚乙二醇洛塞那肽注射液联合二甲双胍对初诊肥胖 2 型糖尿病的治疗效果[J]. 糖尿病新世界, 2023, 26(9): 95-98.

[13] 牛永国. 初诊肥胖 2 型糖尿病患者给予聚乙二醇洛塞那肽注射液+二甲双胍治疗的效果与安全性观察[J]. 糖尿病天地, 2022(7): 118-119.

[14] 姚璐, 武云涛, 田国祥, 等. 聚乙二醇洛塞那肽注射液联合二甲双胍对 2 型糖尿病患者的疗效[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(5): 577-579.

[15] 田雄涛, 刘立栋, 刘晓宇. 聚乙二醇洛塞那肽注射液联合二甲双胍对初诊肥胖 2 型糖尿病的疗效及安全性评价[J]. 中国药物与临床, 2022, 22(3): 197-200.

[16] 周俊. 聚乙二醇洛塞那肽治疗肥胖 T2DM 患者的效果及对血清骨钙素水平的影响研究[J]. 健康之家, 2023(1): 129-131.

[17] 储霞. 聚乙二醇洛塞那肽联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的临床疗效及安全性观察[J]. 保健文汇, 2020(31): 186-187.

[18] 王加福. 药物联合使用治疗 2 型糖尿病效果分析[J]. 中外女性健康研究, 2022(24): 78-79.

[19] 尹殊丹. 聚乙二醇洛塞那肽联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的临床疗效及安全性观察[J]. 健康女性, 2021(51): 159.

[20] GAO F, LV X F, MO Z H, et al. Efficacy and safety of polyethylene glycol loxenate as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial [J]. Diabetes Obes Metab, 2020, 22(12): 2375-2383.

(下转第 95 页)

(上接第 84 页)

[18] HEROLD K C, GITELMAN S E, WILLI S M, et al. Teplizumab treatment may improve C-peptide responses in participants with type 1 diabetes after the new-onset period: a randomised controlled trial [J]. Diabetologia, 2013, 56(2): 391-400.

[19] An Anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes[J]. N Engl J Med, 2020, 382(6): 586.

[20] NOURELDEN A Z, ELSHANBARY A A, EL-SHERIF L, et al. Safety and efficacy of teplizumab for treatment of type one diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[j]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2021, 21(10): 1895-1904.

[21] KROGVOLD L, MYNAREK I M, PONZI E, et al. Pleconaril and ribavirin in new-onset type 1 diabetes: a phase 2 randomized trial [J]. Nat Med, 2023, 29(11): 2902-2908.

[22] BAIDAL D A, BALLOU C M, RICKELS M R, et al. Predictive value of C-peptide measures for clinical outcomes of β-cell replacement therapy in type 1 diabetes: report from the collaborative islet transplant registry (CITR) [J]. Diabetes Care, 2023, 46(4): 697-703.

[23] CHEN L, HU Y F, MA Y J, et al. Non-linear association of fasting C-peptide and uric acid levels with renal dysfunction based on restricted cubic spline in patients with type 2 diabetes: a real-world

study[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1157123.

[24] PAN T, GAO J, CAI X H, et al. The average 30-minute post-prandial C-peptide predicted diabetic retinopathy progress: a retrospective study[J]. BMC Endocr Disord, 2023, 23(1): 63.

[25] CHRISTENSEN M B, GÆDE P, HOMMEL E, et al. Glycaemic variability and hypoglycaemia are associated with C-peptide levels in insulin-treated type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab, 2020, 46(1): 61-65.

[26] HEIDARI E, SHAFIEE A, NOORIAN S, et al. Efficacy of teplizumab for treatment of type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2024, 40(4): e3806.

[27] BECK R W, TAMBORLANE W V, BERGENSTAL R M, et al. The T1D exchange clinic registry[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(12): 4383-4389.

[28] HEROLD K C, GITELMAN S E, GOTTLIEB P A, et al. Teplizumab: a disease-modifying therapy for type 1 diabetes that preserves β-cell function[J]. Diabetes Care, 2023, 46(10): 1848-1856.

[29] ALEGRE M L, PETERSON L J, XU D, et al. A non-activating “humanized” anti-CD3 monoclonal antibody retains immuno-suppressive properties *in vivo* [J]. Transplantation, 1994, 57(11): 1537-1543.

(收稿日期:2025-04-20 修回日期:2025-08-21)