

外文献还存在偏倚。倒漏斗图分析显示左右并不对称,这种不对称的主要原因是存在发表偏倚及方法学质量低下,提示阴性结果的试验可能未被发表,事实上阴性结果更应该被临床研究者所重视,其同样有助于指导临床更好的决策。因此,今后要采用循证医学的研究方法,严谨的科学态度,大样本、多中心临床随机试验,采用盲法收集试验数据,以获得最佳证据,更好评价中西药结合治疗慢性尿酸性肾病的临床疗效。

参考文献

[1] JADAD A R, MOORE R A, CARROLL D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1-?.

[2] 向少伟, 赖中昌, 蒙宇华. 中西医结合治疗慢性尿酸性肾病 47 例临床观察[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2009, 10(8): 731-732.

[3] 伍新林, 李俊彪, 莫穗林, 等. 中西医结合治疗慢性尿酸性肾病的临床研究[J]. *中药材*, 2002, 25(1): 72-75.

[4] 冯天保, 冯瑞芳, 谢桂权. 健脾补肾活血泄浊法治疗慢性尿酸性肾病 38 例临床研究[J]. *天津中医药*, 2005, 22(5): 391-393.

[5] 唐开武. 中西医结合治疗原发性慢性尿酸性肾病 35 例[J]. *山西中医*, 2000, 16(3): 28.

[6] 庞学丰, 张红, 高立珍, 等. 中药痛风肾康汤治疗慢性尿酸性肾病疗效观察[J]. *辽宁中医杂志*, 2008, 35(5):

742-743.

[7] 张史昭, 于伟, 李学铭, 等. 痛风 I 号胶囊治疗湿浊瘀阻型慢性尿酸性肾病 131 例临床观察[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2004, 5(5): 273-275.

[8] 戴晓霞, 裴慧, 孟庆香, 等. 益肾化瘀降浊法治疗慢性尿酸性肾病伴肾功能不全临床研究[J]. *中医药学报*, 2008, 36(6): 31-33.

[9] 易无庸, 杨俊, 杨琴, 等. 加味健脾益肾方治疗慢性尿酸性肾病 46 例疗效观察[J]. *中国中医急诊*, 2010, 19(4): 587-588.

[10] 朱良伟, 黄雪红, 许文娟, 等. 补肾通痹汤治疗慢性尿酸性肾病的临床观察[J]. *环球中医药*, 2008, 1(5): 4-5.

[11] 沙富兴. 益肾泄浊汤治疗慢性尿酸性肾病临床研究[J]. *中医学报*, 2010, 25(4): 742-744.

[12] 郑平东, 邹士林, 黄璐. 中西医结合治疗慢性尿酸性肾病的临床研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2003, 4(11): 644-646.

[13] 郭聂涛, 杨进, 李燕林. 益气养阴法治疗气阴两虚型慢性尿酸性肾病临床观察[J]. *河南中医*, 2004, 2(7): 31-32.

[14] 王彩霞, 徐洪波, 朱亚瑾, 等. 中西医结合治疗慢性尿酸性肾病临床观察[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2008, 9(3): 269-270.

[15] 郭向东, 王小琴, 熊玮. 中西医结合治疗慢性尿酸性肾病临床研究[J]. *实用中医药杂志*, 2008, 24(11): 715-716.

DOI 10.3870/yydb.2012.04.043

格列美脲治疗 2 型糖尿病的有效性与其安全性系统评价

李颖, 黄伟, 罗艳, 周峰, 孔繁聪, 胡桂英

(武汉科技大学附属普仁医院内分泌科, 武汉 430081)

摘要 **目的** 系统评价格列美脲治疗 2 型糖尿病的有效性和安全性。**方法** 用循证医学的方法, 全面检索国内外有关格列美脲治疗 2 型糖尿病的有效性和安全性的文献, 筛选符合纳入研究标准的试验并进行方法学质量评价, 对其临床疗效进行定量分析。**结果** 初检获得 1 001 篇文献, 通过初筛、复筛, 最终纳入 5 个随机对照试验, 均为英文文献, 共纳入 2 型糖尿病患者 1 015 例, 其中退出、失访、终止治疗 30 例, 实际纳入 985 例。未见 Jadad 评分 3~5 分的高质量文献。与对照组相比格列美脲能降低 2 型糖尿病糖化血红蛋白、空腹和餐后血糖, 同时可以提高空腹胰岛素水平, 无严重的不良反应。**结论** 格列美脲是治疗 2 型糖尿病有效和安全药物。

关键词 格列美脲; 糖尿病, 2 型; 有效性; 安全性; 系统评价

中图分类号 R977.15; R587.1

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2012)04-0526-04

格列美脲为第 3 代磺酰脲类长效抗糖尿病药, 其主要作用机制是通过与胰腺 β-细胞表面的磺酰脲受

体(相对分子质量为 6.5×10^4 的蛋白质)结合, 此受体与 ATP 敏感的钾离子(K^+ -ATP)通道相耦连, 促使 K^+ -ATP 通道关闭, 引起细胞膜去极化, 使电压依赖性钙通道开放, 钙离子(Ca^{2+})内流而促使胰岛素的释放, 并抑制肝葡萄糖的合成。此外, 格列美脲还可以通过非胰岛素依赖的途径增加心脏葡萄糖的摄取, 这可能是葡

收稿日期 2011-08-01 修回日期 2011-10-06

作者简介 李颖(1978-), 女, 湖北武汉人, 主治医师, 硕士, 从事内分泌临床工作。电话: 027-86362315, E-mail: 1007473001@qq.com。

葡萄糖转运因子 1,4 两种蛋白质表达作用增加所致,由于格列美脲对心血管 K^+ -ATP 通道的作用弱于格列波脲、格列齐特及格列吡嗪,故心血管的不良反应亦很少。本研究旨在为临床上使用格列美脲治疗 2 型糖尿病提供客观依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 文献类型 随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)、系统评价 (systematic review, SR) 和 Meta 分析 (meta-analysis)。

1.1.2 患者类型 诊断明确的 2 型糖尿病患者。年龄、性别和种族不限。

1.1.3 干预措施 试验组:使用格列美脲治疗。对照组:饮食运动疗法/安慰药。

1.1.4 结局指标 ①疗效指标:主要结局指标为病死率、心血管疾病、糖尿病合并症发生率、糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 的检测值;次要结局指标为空腹和餐后血糖 (FPG, PPG)、空腹和餐后血浆胰岛素 (FI, PPI)。②安全性指标:试验药物引起的药物不良反应 (由研究者根据症状、体征和实验室检查判定)。

1.1.5 语种 限定为中文和英文。

1.2 文献检索 全部进行计算机检索。①数据库: Cochrane 图书馆 (The Cochrane Library)、PubMed 数据库、Embase 光盘数据库、ISI (web of science) 数据库、中国生物医学文献数据库 (CBMdisc)、中国期刊全文数据库 (CNKI)、中文科技期刊全文数据库 (VIP)、万方数字化期刊全文库。②检索时间:各数据库检索自建库至 2009 年 12 月。

1.3 资料提取 按照本研究设计的资料提取表,根据研究疾病特征制定提取项目包括以下内容。①一般资料:人口学特征 (平均年龄、性别构成), 疾病特征 (诊断标准、疗效判定标准), 受试者特征 (纳入排除标准、例数), 基线情况;②研究方法:随机方法、分配隐藏、盲法实施、选择性结果报道、数据缺失及其他可能偏倚情况;③干预措施:药物名称、剂量、给药方法、干预频率等;④结果数据:疗程/随访时间、数据丢失情况、分类资料应提取每组总例数及事件发生率、连续资料应收集每组研究例数、均数和标准差。数据提取应由 2 名研究员独立进行, 然后对筛选结果进行核对, 如发生异议则协商解决或由第 3 名研究员协助解决。原始研究信息不清项目联合作者咨询, 如无回复该项目记为不清楚 (UNCLEAR)。具体要求如下。①格列美脲治疗 2 型糖尿病的临床疗效及其安全性资料的文献纳入标准:随机临床试验无论是否为单盲、双盲或非盲法,

试验包含平行的对照组, 接受其他常规药物 (包括西药和中药)、安慰药或空白对照。②格列美脲治疗 2 型糖尿病的临床疗效及其安全性资料的文献排除标准综述、动物实验、专门的不良反应报道及药理学、药动学等非临床试验研究, 病例本身具有严重肝肾功能不全等疾病的患者。

1.4 质量评价 根据 Cochrane 图书馆手册 5.0 推荐方法, 对以下指标进行评价:随机序列产生 (sequence generation), 隐藏分配 (allocation concealment), 盲法 (blinding), 数据丢失 (incomplete outcome data), 选择性报道 (selective outcome reporting) 及其他可能偏倚 (other source of bias)。研究质量按修改后 Jadad 量表评价。

1.4.1 随机序列的产生 恰当:计算机产生的随机数字或类似方法 (2 分);不清楚:随机试验但未描述随机分配的方法 (1 分);不恰当:采用交替分配的方法如单双号 (0 分)。

1.4.2 随机化隐藏 恰当:中心或药房控制分配方案, 或用序列编号一致的容器、现场计算机控制、密封不透光的信封或其他使临床医生和受试者无法预知分配序列的方法 (2 分);不清楚:只表明使用随机数字表或其他随机分配方案 (1 分);不恰当:交替分配、病例号、星期日数、开放式随机号码表、系列编码信封以及任何不能防止分组的可预测性的措施 (0 分);未使用 (0 分)。

1.4.3 盲法 恰当:采用完全一致的安慰药或类似方法 (2 分);不清楚:试验陈述为盲法, 但未描述方法 (1 分);不恰当:未采用双盲或盲法不恰当, 如片剂和注射剂比较 (0 分)。

1.4.4 撤出与退出 描述了撤出或退出的数目和理由 (1 分);未描述撤出或退出的数目或理由 (0 分)。

1.5 数据分析

1.5.1 异质性分析 异质性包括临床异质性、方法学异质性和统计学异质性。临床异质性:人口学差异、疾病状态差异、干预措施差异等。方法学异质性:研究设计类型 (随机对照试验、病例对照试验、队列研究、自身对照、交叉试验等)。本次研究只纳入随机对照试验, 不存在此项异质性。统计学异质性:根据 Q 统计量检验, 检验水准为 0.10, 当 $P > 0.10$ 视为无统计学异质性, 采用固定效应模型分析;当 $P < 0.10$ 有统计学异质性, 采用随机效应模型分析。

1.5.2 亚组分析 对存在临床异质性和方法学异质性的特征对纳入研究进行分组分析。如根据干预措施分组、疾病差异分组等。

1.5.3 敏感性分析 敏感性分析是指在排除异常研究后,重新进行合并分析,将其结果与未排除结果异常研究的 Meta 分析结果进行比较,探讨该研究对合并效应量的影响程度。敏感性分析的方式主要有:改变纳入标准、排除那些未发表的或纳入标准尚有争议的研究、纳入或排除低质量研究、采用不同的统计方法(随机效应模型和固定效应模型)重新分析资料等。前后两次分析结论一致,说明分析结果稳定。

1.6 统计分析 对纳入研究效应量进行合并分析采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.0 软件进行。对无统计学异质性($P>0.10$)的研究采用固定效应模型,有统计学异质性($P<0.10$)的采用随机效应模型。对结果测量的度量衡单位相同的连续变量采用均数差(MD);分类变量采用相对危险度(RR)并用 95% CI 表示疗效效应量。

2 结果

2.1 检索结果 初检获得 1 001 篇文献,通过初筛、复筛,最终纳入 5 个 RCT,均为英文文献。5 个 RCT 共纳入 2 型糖尿病患者 1 015 例,其中退出、失访、终止治疗 30 例,实际纳入 985 例。干预措施为试验组格列美脲单用,剂量 1~6 mg,8 mg,12 mg 不等;对照组为安慰药。见表 1。

2.2 质量评价 未见 Jadad 评分 3~5 分的高质量文献。本系统评价只针对 Jadad 评分为 2 分以上者,故最后入选的只有 5 篇文献^[1-5]。5 篇文献均为格列美脲与安慰药的疗效比较。

2.3 主要结局指标 ①病死率:均未报告病死率。②心血管疾病发生情况:均未报告心血管疾病发生情况。③糖尿病并发症发生率:均未报告糖尿病并发症发生率。④HbA1C:均报告对 HbA1C 的影响,由于纳入的研究提供的数据不完整,未做 Meta 分析。结果均显示

格列美脲组降低 HbA1C 的效果与对照组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.4 次要结局指标 由于纳入研究提供的数据不完整,未做 Meta 分析。

2.4.1 空腹血糖(FPG)和餐后血糖(PPG) 4 个研究均报告^[1,3,5]对 FPG 的影响,研究结果均显示格列美脲组降低 FPG 的效果与对照组比较差异有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。有 2 个研究^[4,5]均报告对 PPG 的影响,研究结果均显示格列美脲组降低 PPG 的效果与对照组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.4.2 空腹和餐后血浆胰岛素(FI,PPI) 有 3 个研究均报告了对 FI 的影响,其中有两个研究^[1,3]结果均显示格列美脲组降低 FI 的效果与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。文献[2]结果显示格列美脲组降低 FI 的效果与对照组比较差异无统计学意义($P=0.1597$)。5 个研究均未报告对 PPI 的影响。

2.4.3 不良反应 5 个纳入研究均报告不良反应为轻度,主要表现为低血糖、头疼、头痛等。因异质性较大($P=0.002, I^2=73%$),不能排除临床异质性,故未做 Meta 分析。见表 2。

2.5 研究结论 本系统评价得出的结论说明格列美脲在降低糖化血红蛋白 HbA1C、FPG、PPG 上确有疗效,同时可以提高 FI 水平;纳入的研究均未报告严重的不良反应,提示格列美脲在治疗 2 型糖尿病时安全性较好,不良反应小。但由于存在方法学质量方面的问题,使得这一结果受到影响。

3 讨论

本系统评价共纳入 5 个研究,均为多中心随机对照实验,但在方法学上,纳入研究普遍存在质量偏低的情况,主要表现在:首先是随机方法报道不详,存在随机方法有误和不严谨的可能性;均未提及采用分配隐

表 1 纳入研究基本信息

作者	年代	样本量		疗程/ 周	干预措施		检测指标
		治疗组	对照组		治疗组	对照组	
ROBERTS 等 ^[1]	2005	82	77	26	2 mg · d ⁻¹	安慰药	HbA1C, FI, C 肽, Lipid, BMI, FBG
MADSBAD 等 ^[2]	2004	26	29	12	2.7 mg · d ⁻¹	安慰药	HbA1C, FI, C 肽, B 细胞功能
LUIS 等 ^[3]	2003	48	22	14	Level 1 : 1 mg · d ⁻¹	安慰药	HbA1C, FPG, FI
					Level 2 : 2 mg · d ⁻¹		
					Level 3 : 4 mg · d ⁻¹		
SCHADE 等 ^[4]	1998	123	126	22	1 mg · d ⁻¹	安慰药	HbA1C, FPG, 2hPPG
GOLDBERG 等 ^[5]	1996	a:78	74	14	a:1 mg · d ⁻¹	安慰药	HbA1C, FPG, PPG
		b:76	74	14	b:4 mg · d ⁻¹		
		c:76	74	14	c:8mg · d ⁻¹		

表 2 格列美脲的不良反应

纳入研究	例数	头痛		头晕		无力		胃肠道不适		感染		低血糖	
		例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%
ROBERTS 等	82	6	7.1	0	0.0	0	0.0	13	15.5	8	9.5	43	51.2
MADSBAD 等	26	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.8	0	0.0	0	0.0
LUIS 等	48	4	8.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	6.2	0	0.0
SCHADE 等	123	3	2.4	4	3.2	3	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
GOLDBERG 等	78 ^{*1}	2	2.06	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0
	76 ^{*2}	1	1.3	3	3.9	2	2.6	1	1.3	0	0.0	0	0.0
	76 ^{*3}	0	0.0	0	0.0	2	2.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0

*¹1 mg · d⁻¹组; *²4 mg · d⁻¹组; *³8 mg · d⁻¹组

藏,分组情况无法判断,由此可能导致选择性偏倚发生的可能性;盲法实施,盲法正确实施能够有效避免研究中对主观结局指标造成偏倚的可能性;同时,5个研究存在不完整资料偏倚可能。在本研究中选择的结局指标是在权衡原始研究报道和对研究药物疗效及安全性评判的基础上建立的。

鉴于符合本系统评价纳入标准的研究较少,且纳入的研究在给药时间及给药剂量方面不统一,疗程长短不一,对数据报告也参差不齐,未能合并分析,使结果受到影响。提示今后的临床试验应注意统一药物治疗剂量,规范观察时间,标准化报告数据。另外,纳入的研究多采用实验室检测指标,虽然得的结论表明格列美脲在降低血糖、HbA_{1c}上确有疗效,患者密切相关的终点指标也没有报道,因此,格列美脲能否降低糖尿病患者病死率、减少心血管事件及降低糖尿病并发症发生率,改善血糖的长期控制尚待在今后的研究中开展设计严格的、长期随访的大样本随机对照试验,以终点指标结合实验检测指标进行临床疗效的评价,为临床提供科学的证据。

参考文献

[1] 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.

[2] MADSBAD S, SCHMITZ O, RAMSTAM J, et al. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211) [J]. Diabetes Care, 2004, 27(6):1335-1342.

[3] LUIS BAUTISTA J, 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 clinical therapeutics [J]. Clin Ther, 2003, 25 (1):194-209.

[4] SCHADE D S, JOVANOVIC 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.

[5] GOLDBERG R B, HOLVEY S M, SCHNEIDER J. A dose-response study of glimepiride in patients with NIDDM who have previously received sulfonylurea agents [J]. Diabetes Care, 1996, 19(8):849-856.

DOI 10.3870/yydb.2012.04.044

欢迎订阅 2011 年《医药导报》精装合订本

2011 年《医药导报》合订本烫金封面精装,美观,实用,便于收藏。每套定价 180.00 元,数量有限,本部将依汇款先后顺序寄刊,售完为止。凡购买者请直接汇款到本刊编辑部,并在汇款单上注明“购 2011 年合订本”字样。联系电话:027-83663559,83643083,83666619。