

艾塞那肽治疗 2 型糖尿病对患者血脂影响的系统评价

蔡玉立 文重远 黄 兵

摘 要 **目的** 全面评价艾塞那肽在治疗 2 型糖尿病患者时对患者血脂的影响情况,为指导临床用药提供可靠证据。**方法** 计算机检索 PubMed、EMBASE、Cochrane 图书馆(2006 ~ 2011)和维普、万方和中国期刊全文数据库(2006 ~ 2011)中关于艾塞那肽治疗 2 型糖尿病的随机对照实验(RCTs),对纳入的文献进行质量评价,并利用 RevMan5.0 软件对符合质量标准的 RCTs 进行 meta 分析。**结果** 经搜索共纳入 4 篇 RCTs,Meta 分析结果显示:与安慰剂相比,5 μ g 和 10 μ g 的艾塞那肽均能显著降低 2 型糖尿病患者血清总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的水平;5 μ g 和 10 μ g 艾塞那肽均有降低血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的趋势,10 μ g 剂量组达到统计学差异($P=0.001$);10 μ g 艾塞那肽对血清甘油三酯(TG)水平的影响无统计学差异($P=0.5$)。**结论** 本系统评价结果显示,艾塞那肽在治疗 2 型糖尿病患者时,主要降低血清 TC 和 LDL-C 水平,对血清 HDL-C 和 TG 无明显改善作用,而且高剂量(10 μ g)的艾塞那肽会引起血清 HDL-C 下降的不良影响。

关键词 艾塞那肽 糖尿病 血脂 系统评价 Meta 分析

Effects of Exenatide on Blood Lipids in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. Cai Yuli, Wen Zhongyuan, Huang Bing. Department of Endocrinology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract **Objective** To investigate the effects of exenatide on blood lipids in the treatment of type 2 diabetes. **Methods** The PubMed, EMBASE, Cochrane library (2006 - 2011) and VIP, WanFang, CNKI databases (2006 - 2011) were searched. The qualities of included randomized controlled trials(RCTs) were evaluated and meta-analysis was performed with the RevMan 5.0 software. **Results** Four studies were included. The results of meta-analysis demonstrated that 5 μ g/10 μ g exenatide was associated with greater decreases in total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) compared with placebo. 10 μ g exenatide showed a significant effect of reducing the level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in comparison to placebo ($P=0.001$) and this trend was also noticed in 5 μ g exenatide. However, the effect of 10 μ g exenatide on the level of triglyceride (TG) was not significant compared with placebo ($P=0.50$). **Conclusion** This systematic review suggests that exenatide mainly reduces the level of serum TC and LDL-C in the treatment of type 2 diabetes without significant improvement on serum HDL-C and TG, and high-dose (10 μ g) of exenatide may lead to harmful effects for decreasing serum HDL-C.

Key words Exenatide; Diabetes mellitus; Blood lipids; Systematic review; Meta-analysis

2 型糖尿病的患病率在我国逐渐增长,目前我国糖尿病患病人数已成为世界上糖尿病人口最多的国家^[1]。近年来胰高血糖素肽 1 (GLP-1) 成为糖尿病治疗研究的热点,艾塞那肽(exenatide)是首个由美国食品及药物管理局(FDA)批准用于临床的 GLP-1 类似物,并已于 2009 年 8 月在中国上市(商品名 byetta,百泌达)。已有许多多中心完全随机试验证实了艾塞那肽控制 2 型糖尿病患者血糖的有效性和安全性^[2-4]。2 型糖尿病患者多半合并有血脂异常,艾塞那肽在治疗 2 型糖尿病时对患者血脂的影响各个

研究报道不完全一致,尚无确切定论。本系统评价旨在全面客观的评价艾塞那肽治疗 2 型糖尿病时对患者血脂影响情况。

资料和方法

1. 检索策略:(1)资料来源:本系统评价检索了中文/英文公开发表的随机对照实验(RCT)。计算机检索 Pubmed (2006 ~ 2011)、EMBASE (2006 ~ 2011)、Cochrane 图书馆 (2006 ~ 2011)、维普 (2006 ~ 2011)、万方 (2006 ~ 2011) 和中国期刊全文数据库 (2006 ~ 2011),语种为英语和汉语。(2)检索式:中文数据库以“艾塞那肽,百泌达,2 型糖尿病”为中文检索词。英文数据库以“exenatide, exendin-4, byetta, Ex4 Peptide, type 2 diabetes mellitus”为英文检索词检索。

2. 文献纳入和排除标准:(1)研究设计:全世界发表的所有关于艾塞那肽与安慰剂治疗 2 型糖尿病并涉及到对血脂影响的随机对照实验(RCT),无论是多中心或单中心及是否采用盲法。(2)纳入对象类型:纳入 2 型糖尿病成年患者,诊断

作者单位:430060 武汉大学人民医院内分泌科(蔡玉立、文重远);心内科(黄兵)

通讯作者:文重远,教授,主任医师,电子信箱:wenzhongyuan@vip.sohu.com

标准符合 WHO 的标准,之前口服二甲双胍等口服降糖药不能有效的控制血糖。排除标准包括妊娠,患有严重的心脏疾病或肝肾功能损害。(3)干预措施:试验组采用艾塞那肽(5μg,10μg),对照组采用安慰剂,疗程不限。

3. 结局指标:主要结局指标包括:①血清总胆固醇(TC);②血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C);③血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C);④血清甘油三酯(TG)。

4. 文献筛选及质量评价:先阅读检索得到的文献标题及摘要,初步筛选并纳入相关研究。进一步阅读初筛纳入试验的全文,明确试验设计的细节,评价是否最终纳入。纳入研究的方法学质量评价参考 cochrane handbook for systematic reviews of intervention 质量评价标准对每篇 RCT 的质量进行评价:①随机方法是否正确;②是否做到分配隐藏;③是否采用盲法;④对退出或失访的报道,包括失访人数和原因;⑤是否采用意向治疗分析;⑥基线可比性。完全满足上述标准,发生各种偏倚的可能最小,为 A 级;部分满足上述治疗标准,发生偏倚的可能性为中度,为 B 级;完全不满足上述治疗标准,发生偏倚的可能性为高度,为 C 级。

5. 资料提取:阅读全文后进行资料提取,内容包括实验设计、研究对象的基线情况、干预措施的具体方法、试验终点指标。

6. 资料分析:采用 RevMan 5.0 软件对资料进行 Meta 分析。首先通过卡方检验确定研究间是否存在异质性,若 $P > 0.10$ 时,可以认为多个同类研究具有同质性,可选用固定效应模型(fixed effect model)进行 Meta 分析;如果 $P \leq 0.10$,多个研究不具有同质性,首先应进行异质性分析和处理,若仍无法消除异质性的资料,可选择随机效应模型(random effect model)。本研究资料属于连续性资料,采用加权均数差值(WMD)分析,所有分析均计算均差(mean difference, MD)和 95% 可信区间(95% CI)。

结 果

1. 纳入研究的一般情况:检索各数据库,初检出相关文献 207 篇,其中中文 23 篇,英文 184 篇。经阅读文题、摘要和全文后,按照纳入标准进一步筛选,最终纳入 4 篇 RCTs,均为英文文献。纳入 RCTs 的基本信息详见表 1^[5-8]。

表 1 纳入 RCTs 的基本信息

研究	分组	疗程 (周)	年龄 (岁)	基础 BMI (kg/m ²)	基础 HbA1c (%)	基础 FG (mmol/L)
Moretto 等 ^[5] 2008 年	E1	24	54	32	7.9	9.2
	E2		55	31	7.8	8.6
	C		53	32	7.8	8.9
Kadowaki 等 ^[6] 2009 年	E1	12	60.7	25.0	7.9	9.1
	E2		57.8	26.1	7.9	9.3
	C		60.5	25.8	8.1	8.9
Liutkus 等 ^[7] 2010 年	E1	26	NR	NR	NR	NR
	E2		55	34	8.2	9.2
	C		54	33	8.3	9.0
Kadowaki 等 ^[8] 2011 年	E1	24	58.5	25	8.3	9.1
	E2		59.4	25.8	8.2	9.1
	C		56.3	25.8	8.1	8.9

E1. 艾塞那肽组(5μg);E2. 艾塞那肽组(10μg);C. 安慰剂组;NR. 没有报道;BMI. 体重指数;HbA1c. 糖化血红蛋白;FG. 空腹血糖

2. 纳入试验的质量评价:根据 cochrane handbook for systematic reviews of intervention 质量评价标准对每篇 RCT 的质量进行评价并分级。纳入的 4 篇 RCTs 均为 B 级,具体评价指标和结果见表 2。

表 2 纳入研究的质量评价

纳入研究	随机分组方法	分配方案隐藏	盲法	退出或失访	ITT 分析	基线比较	方法学质量等级
Moretto 等 ^[5] 2008 年	充分	是	是	29/233(12.4%)	是	是	B
Kadowaki 等 ^[6] 2009 年	充分	不清楚	是	14/151(9.3%)	是	是	B
Liutkus 等 ^[7] 2010 年	充分	是	是	19/165(11.5%)	是	是	B
Kadowaki 等 ^[8] 2011 年	充分	不清楚	是	27/179(15.1%)	是	是	B

3. 艾塞那肽与安慰剂(结局指标):(1)血清总胆固醇:分别有 2 篇、3 篇纳入的研究评价了 5μg、10μg 艾塞那肽对血清 TC 的影响。异质性检验 P 均 < 0.001 ,说明研究间不同质,选择随机效应模型。Meta 分析结果显示:与安慰剂相比,5μg、10μg 艾塞那肽均显著降低了血清 TC 含量(5μg: MD = -7.26, 95% CI: -14.51 ~ -0.01, $P = 0.05$; 10μg: MD = -8.65, 95% CI: -11.24 ~ -6.05, $P < 0.001$)(图 1)。(2)血清高密度脂蛋白胆固醇:分别有 3 篇、4 篇纳入的

研究评价了 5μg、10μg 艾塞那肽对血清 HDL-C 的影响。异质性检验 P 均 < 0.001 ,说明研究间不同质,选择随机效应模型。Meta 分析结果显示:与安慰剂相比,5μg 艾塞那肽对血清 HDL-C 水平的影响没有达到显著性(5μg: MD = -2.49, 95% CI: -6.82 ~ 1.83, $P = 0.26$);10μg 艾塞那肽显著降低了 HDL-C 的水平(10μg: MD = -2.12, 95% CI: -3.38 ~ -0.86, $P = 0.001$)(图 2)。(3)血清低密度脂蛋白胆固醇:分别有 2 篇、3 篇纳入的研究评价

了 $5\mu\text{g}$ 、 $10\mu\text{g}$ 艾塞那肽对血清 LDL-C 的影响。异质性检验 P 均 < 0.001 , 说明研究间不同质, 选择随机效应模型。Meta 分析结果显示: 与安慰剂相比, $5\mu\text{g}$ 、 $10\mu\text{g}$ 艾塞那肽均显著降低了血清 LDL-C 水平 ($5\mu\text{g}$: MD = -4.18, 95% CI: -5.92 ~ -2.43, $P < 0.001$; $10\mu\text{g}$: MD = -4.09, 95% CI: -7.87 ~ -0.31, $P = 0.03$) (图 3)。(4) 血清甘油三酯: 仅有 1 篇研究等评价了 $5\mu\text{g}$ 艾塞那肽对血清 TG 的影响, 结

果显示 $5\mu\text{g}$ 艾塞那肽显著降低血清 TG 水平 ($P < 0.05$)^[6]; 有 2 篇研究评价了 $10\mu\text{g}$ 艾塞那肽对血清 TG 水平的影响, 异质性分析 $P < 0.001$, 说明研究间不同质, 选择随机效应模型; Meta 分析结果显示: 与安慰剂相比, $10\mu\text{g}$ 艾塞那肽对血清 TG 水平的影响无统计学差异 ($10\mu\text{g}$: MD = -14.89, 95% CI: -58.16 ~ 28.37, $P = 0.50$) (图 4)。

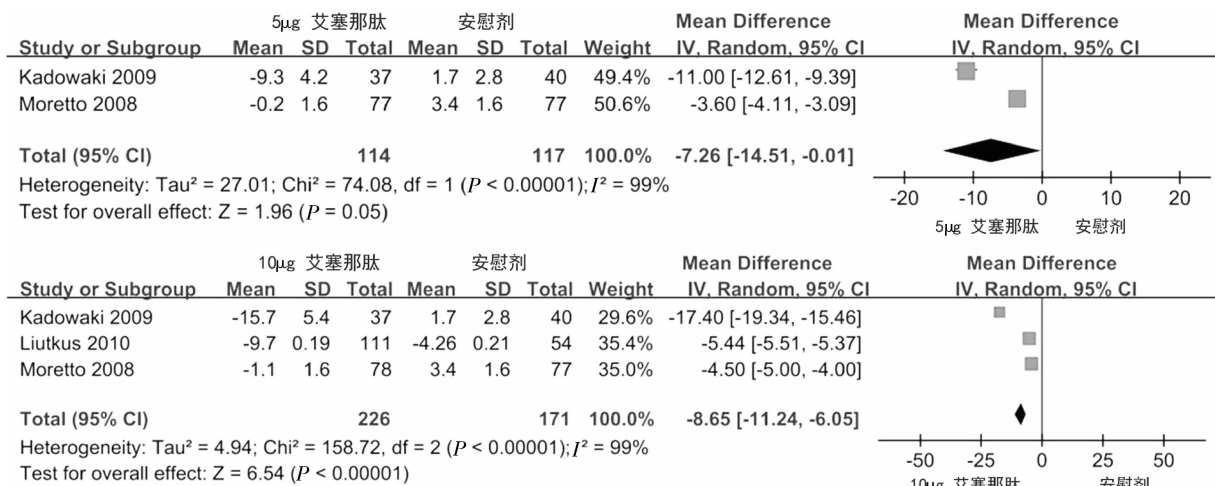


图 1 艾塞那肽、安慰剂治疗 2 型糖尿病对患者总胆固醇影响情况

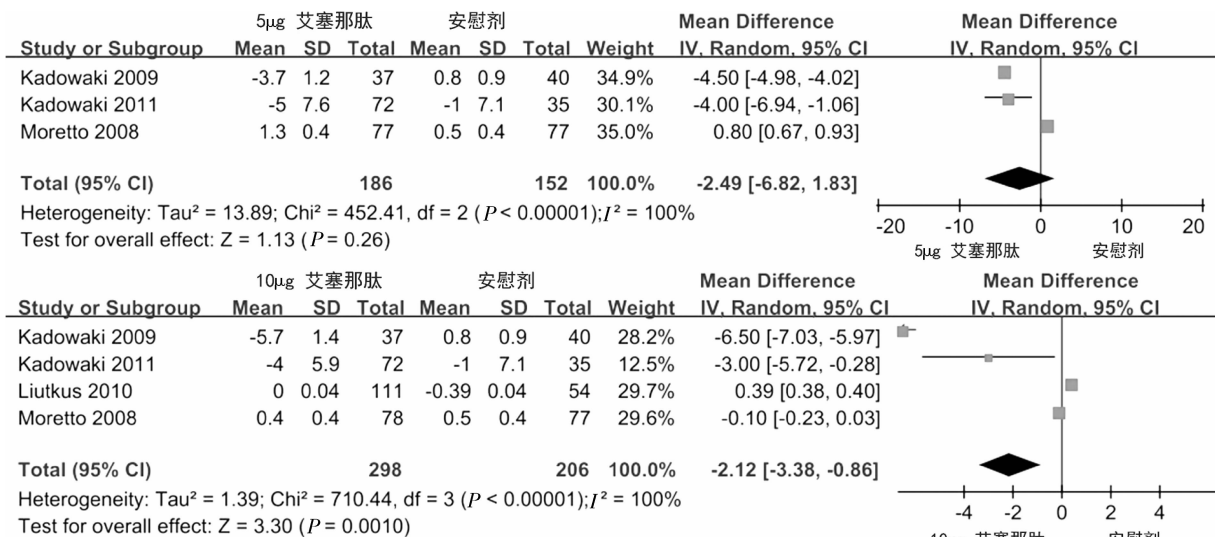


图 2 艾塞那肽、安慰剂治疗 2 型糖尿病对患者高密度脂蛋白影响情况

4. 发表偏倚分析: 因为本研究纳入研究较少, 无法用漏斗图或是去安全系数分析发表偏倚。

讨 论

1. 纳入研究特点分析: 本研究纳入的文献全部是英文文献。从文献质量评价的结果来看, 纳入的研究均为 RCT, 质量等级均为 B 级, 主要是因为分配隐藏

不清楚, 退出/失访率 $> 10\%$ 。因艾塞那肽是近几年开发的降糖药物, 最佳剂量范围尚处于研究中, 故大多数研究采用了 $5\mu\text{g}$ 和 $10\mu\text{g}$ 两个治疗组, 本文即系统评价了与安慰剂组相比, 两种不同剂量的艾塞那肽对糖尿病患者血脂的影响。其中有 1 篇持续 26 周的研究, 艾塞那肽治疗组以 $5\mu\text{g}$ 剂量治疗 4 周, 然后以

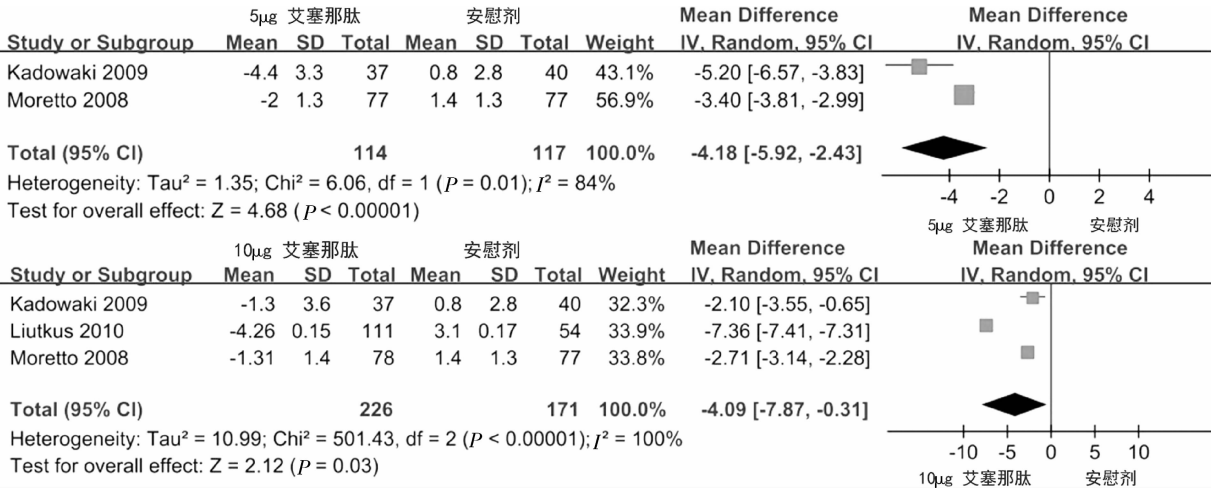


图 3 艾塞那肽、安慰剂治疗 2 型糖尿病对患者低密度脂蛋白影响情况

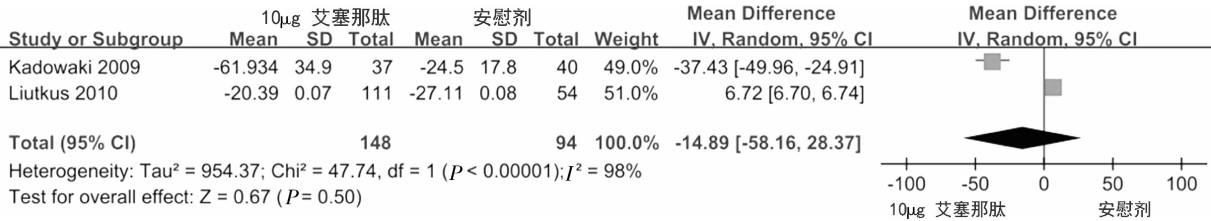


图 4 艾塞那肽、安慰剂治疗 2 型糖尿病对患者甘油三酯影响情况

10μg 剂量维持治疗剩余疗程, 本文将此研究数据归为 10μg 艾塞那肽治疗组^[7]。从研究人群来看, 2 个研究为北美白种人, 2 个研究主要为日本人, 人种差异可能对研究结果产生一定的影响^[5-8]。

2. 结局指标分析: 虽然各个研究间均无临床异质性(表 2), 但本次 Meta 分析选择的 4 个结局指标的各研究间均有统计学异质性($P \leq 0.01$), 故用随机效应模型分析。从 Meta 分析的结果可以看出, 与安慰剂相比, 5μg 和 10μg 的艾塞那肽均能显著降低 2 型糖尿病患者血清总胆固醇和低密度脂蛋白的水平; 5μg 和 10μg 艾塞那肽均有降低高密度脂蛋白的趋势, 其中 10μg 剂量组达到统计学意义($P = 0.001$); 10μg 艾塞那肽对血清 TG 的影响无统计学差异($P = 0.50$)。总的来说, 艾塞那肽在治疗 2 型糖尿病患者时, 主要降低血清 TC 和 LDL-C 水平, 对血清 HDL-C 和 TG 无明显改善作用, 而且高剂量(10μg)的艾塞那肽会引起 HDL-C 下降的不良影响。艾塞那肽治疗 2 型糖尿病的有效性和安全性已被广泛证实^[2-4]。2 型糖尿病患者多半合并有血脂异常、血压升高、腹型肥胖等代谢危险因素, 常称为代谢综合征(MS), 与心血管疾病的发生以及死亡风险升高密切相关^[9]。多个研究发现艾塞那肽在治疗 2 型糖尿病时有可能改善患者血脂、血压和肥胖, 但缺乏多中心、

临床随机对照试验证实。本文回顾近 5 年来艾塞那肽与安慰剂对照治疗 2 型糖尿病的随机对照试验, 系统评价艾塞那肽对患者血脂的影响, Meta 分析结果显示艾塞那肽在治疗 2 型糖尿病时仅能显著改善患者血清 TC 和 LDL-C 的异常, 对 HDL-C 和 TG 无明显改善作用。而 2 型糖尿病患者血脂谱以血清 TG 升高和 HDL-C 降低为主要特征, 因此, 艾塞那肽在治疗 2 型糖尿病时对患者血脂异常的改善作用有限。

3. 本研究的局限性以及对未来研究的启示: 艾塞那肽治疗 2 型糖尿病的 RCTs 中有血脂数据的研究太少, 本文仅纳入 4 篇 RCTs, 研究数目偏少, 分析得到的结果需要谨慎对待; 北美和日本地区研究数据差异较大, 这可能是导致最后资料统计学异质性的主要原因。

在未来, 艾塞那肽治疗 2 型糖尿病患者的 RCTs 应同时关注对患者血脂的影响, 一旦有新的随机对照试验结束应及时更新本文评价得出新的结论。

参考文献

- Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101
- Buse JB, Henry RR, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2004, 27(11): 2628-2635
- DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin

- 4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin - treated patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(5): 1092 - 1100
- 4 Gao Y, Yoon KH, Chuang LM, *et al.* Efficacy and safety of exenatide in patients of Asian descent with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin or metformin and a sulphonylurea[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 83(1): 69 - 76
- 5 Moretto TJ, Milton DR, Ridqe TD, *et al.* Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug - naive patients with type 2 diabetes: A randomized, double - blind, placebo - controlled, parallel - group study[J]. *Clin Ther*, 2008, 30(8): 1448 - 1460
- 6 Kadowaki T, Namba M, Yamamure A, *et al.* Exenatide exhibits dose - dependent effects on glycemic control over 12 weeks in Japanese patients with suboptimally controlled type 2 diabetes [J]. *Endocr J*, 2009, 56(3): 415 - 424
- 7 Liutkus J, Rosas Guzman J, Norwood P, *et al.* A placebo - controlled trial of exenatide twice - daily added to thiazolidinediones alone or in combination with metformin [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(12): 1058 - 1065
- 8 Kadowaki T, Namba M, Imaoka T, *et al.* Improved glycemic control and reduced bodyweight with exenatide: A double - blind, randomized, phase 3 study in Japanese patients with suboptimally controlled type 2 diabetes over 24 weeks[J]. *Journal of Diabetes Investigation*, 2011, 2(3): 210 - 217
- 9 Nisson PM, Engstrom G, Hedblad B. The metabolic syndrome and incidence of cardiovascular disease in non - diabetic subjects - a population - based study comparing three different definitions[J]. *Diabet Med*, 2007, 24(5): 464 - 472 (收稿: 2011 - 12 - 28)
(修回: 2012 - 01 - 10)

骶髂关节 CT 及 HLA - B27 联合检测在强直性脊柱炎诊断中的价值

王 红 金 笛 肖红霞

摘 要 **目的** 探讨骶髂关节 CT 及 HLA - B27 联合检测在强直性脊柱炎早期诊断中的应用,以提高强直性脊柱炎的诊断水平。**方法** 分析经临床诊断为强直性脊柱炎的 162 例患者 HLA - B27 的阳性率及骶髂关节 CT 的特点,对其结果进行总结性分析。**结果** 162 例患者中骶髂关节 CT 异常者占 93.8%。HLA - B27 阳性率为 85.2%。HLA - B27 阳性及骶髂关节 CT 异常表现并存占 79%;HLA - B27 阴性、骶髂关节异常占 14.8%;HLA - B27 阳性而骶髂关节正常者 6.2%。HLA - B27 与骶髂关节 CT 两种结果比较, $\chi^2 = 2.118, P > 0.01$ 。**结论** HLA - B27 及骶髂关节 CT 是诊断强直性脊柱炎的重要参考指标。诊断 AS 的 HLA - B27 与骶髂关节 CT 检测符合率高,两种结果无显著性差异。HLA - B27 的检测结合临床症状有助于早期诊断;骶髂关节 CT 特点可作为强直性脊柱炎早期、进展期及晚期临床分期的重要依据。

关键词 骶髂关节 HLA - B27 强直性脊柱炎 体层摄影术 X 线计算机

Value of Combination Detection of HLA - B27 and Sacroiliac Joint CT Scanning in Diagnosis of Ankylosing Spondylitis. Wang Hong, Jin Di, Xiao Hongxia. *Hubei College of Traditional Chinese Medicine, Hubei 434020, China*

Abstract Objective To study the relativity between the feature of sacroiliac joint CT and the positive rate of HLA - B27 in the early diagnosis of ankylosing spondylitis, in order to improve the diagnostic level of the ankylosing spondylitis. **Methods** Sacroiliac joint CT features and the positive rate of HLA - B27 of 162 cases diagnosed as ankylosing spondylitis were collectively analysed. **Results** 6.2% of sacroiliac joints CT of 162 patients were normal but 93.8% abnormal. Positive rate of HLA - B27 was 84%. Cases simultaneously existing both HLA - B27 positivity and abnormality of sacroiliac joints CT were 79%, but cases of HLA - B27 negativity and abnormality of sacroiliac joints CT were 14.8%. Cases of HLA - B27 positive but sacroiliac joints CT normal were 6.2%. Compared with the result of HLA - B27 and sacroiliac joint CT, $\chi^2 = 2.118, P > 0.01$. **Conclusion** HLA - B27 and sacroiliac joints CT are important reference indicators for diagnosing ankylosing spondylitis. The correspondence between the results of HLA - B27 and the sacroiliac joint CT is high. There is no significant differences in two kinds of results. Detection of HLA - B27 in combination of clinical symptoms is beneficial for early diagnosis. Characteristics of sacroiliac joints CT could be used as important foundation in early, developing and late phases.

Key words Sacroiliac joint; HLA - B27; Ankylosing spondylitis; Tomography; X - ray computer

基金项目:湖北省教育科学“十二五”规划课题(2011B190)

作者单位:434020 荆州,湖北中医药高等专科学校