

GLP-1RA联合SGLT2抑制剂治疗糖尿病肾病的Meta分析

郭莹, 吴红艳*

长江大学附属第一人民医院内分泌科, 湖北 荆州

收稿日期: 2023年10月21日; 录用日期: 2023年11月14日; 发布日期: 2023年11月22日

摘要

目的: 运用Meta分析的方法评估GLP-1RA联合SGLT-2i抑制剂治疗糖尿病肾病的有效性和安全性。方法: 检索CNKI、万方数据库、VIP、SinoMed、PubMed、Embase、Cochrane Library、Ovid、Web of Science中关于GLP-1RA联合SGLT-2i治疗糖尿病肾病的实验性研究, 检索时间从各数据库建库至2023年6月25日。主要结局指标包括糖化血红蛋白(HbA1c)、血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、尿微量白蛋白肌酐比值(UACR)、估计肾小球滤过率(eGFR)、低血糖发生率。采用RevMan5.4和Stata16.0进行Meta分析。结果: 本研究共纳入10篇文献, 分析结果显示在有效性方面GLP-1RA联合SGLT-2i与单用GLP-1RA或SGLT-2i相比在降低HbA1c [WMD = -0.506, 95% CI (-0.786, -0.227), $P = 0.000$]、Scr [WMD = -8.21, 95% CI (-12.55, -3.87), $P = 0.000$]、BUN [WMD = -1.224, 95% CI (-1.674, -0.774), $P = 0.000$]、UACR [WMD = -20.94, 95% CI (-32.89, -8.99), $P = 0.000$]方面具有优势, 但在降低eGFR方面联合治疗并不优于单药治疗[WMD = -3.310, 95% CI (-13.073, 6.454), $P = 0.506$]。亚组分析结果显示当疗程大于3个月时, GLP-1RA联合SGLT-2i降低HbA1c、Scr、BUN的效果与单药相比无明显差异($P_{HbA1c} = 0.770$, $P_{Scr} = 0.735$, $P_{BUN} = 0.855$)。在安全性方面, GLP-1RA联合SGLT-2i不会增加低血糖的发生风险[OR = 1.818, 95% CI (0.799, 4.139), $P = 0.154$]。结论: GLP-1RA联合SGLT-2i与单用GLP-1RA或SGLT-2i比较, 能有效降低HbA1c、Scr、BUN、UACR水平, 且不会增加低血糖发生风险, 具有良好的有效性和安全性。

关键词

GLP-1RA, SGLT-2i, 联合, 糖尿病肾病, Meta分析

GLP-1RA Combined with SGLT2 Inhibitors for the Treatment of Diabetic Kidney Disease: A Meta Analysis

Ying Guo, Hongyan Wu*

*通讯作者 Email: jzsnfmzkzx@163.com

文章引用: 郭莹, 吴红艳. GLP-1RA 联合 SGLT2 抑制剂治疗糖尿病肾病的 Meta 分析[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 18117-18130. DOI: [10.12677/acm.2023.13112543](https://doi.org/10.12677/acm.2023.13112543)

Abstract

Objective: To use Meta analysis method to evaluate the effectiveness and safety of GLP-1RA combined with SGLT-2i inhibitors in the treatment of diabetic nephropathy. **Methods:** Search CNKI, Wanfang Database, VIP, SinoMed, PubMed, Embase, Cochrane Library, Ovid, and Web of Science for experimental studies on GLP-1RA combined with SGLT-2i in the treatment of diabetic nephropathy. The search time was from the establishment of each database to June 25, 2023. The main outcome indicators included glycosylated hemoglobin (HbA1c), serum creatinine (Scr), urea nitrogen (BUN), urinary microalbumin to creatinine ratio (UACR), estiMetad glomerular filtration rate (eGFR), and the incidence of hypoglycemia. RevMan5.4 and Stata16.0 were used for Meta analysis. **Results:** A total of 10 documents were included in this study, and the analysis results showed that in terms of effectiveness, GLP-1RA combined with SGLT-2i was more effective in reducing HbA1c than GLP-1RA or SGLT-2i alone [WMD = -0.506, 95% CI (-0.786, -0.227), $P = 0.000$], Scr [WMD = -8.21, 95% CI (-12.55, -3.87), $P = 0.000$], BUN [WMD = -1.224, 95% CI (-1.674, -0.774), $P = 0.000$], UACR [WMD = -20.94, 95% CI (-32.89, -8.99), $P = 0.000$] has advantages, but combination therapy is not better than monotherapy in reducing eGFR [WMD = -3.310, 95% CI (-13.073, 6.454), $P = 0.506$]. Subgroup analysis results showed that when the treatment course was more than 3 months, the effect of GLP-1RA combined with SGLT-2i in reducing HbA1C, Scr, and BUN was not significantly different from that of single drug ($P_{\text{HbA1c}} = 0.770$, $P_{\text{Scr}} = 0.735$, $P_{\text{BUN}} = 0.855$). In terms of safety, GLP-1RA combined with SGLT-2i will not increase the risk of hypoglycemia [OR = 1.818, 95% CI (0.799, 4.139), $P = 0.154$]. **Conclusion:** GLP-1RA combined with SGLT-2i can effectively reduce HbA1c, Scr, BUN, and UACR levels compared with GLP-1RA or SGLT-2i alone, without increasing the risk of hypoglycemia, and have good effectiveness and safety.

Keywords

GLP-1RA, SGLT-2i, Combination, Diabetic Kidney Disease, Meta Analysis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病肾病(Diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病常见的并发症, 目前在全球范围内都存在着普遍的流行趋势, 主要表现为持续的蛋白尿和进行性肾功能下降, 严重影响患者的生活质量和寿命。随着糖尿病的不断增长, DKD 在全球范围内的发病率逐年攀升, 据估计在接下来的 20 多年间全球糖尿病的患病人数将从 5.37 亿增长至 7.83 亿, 患病率预计增加约 50% [1]。在中国, 约有 21.3% 的糖尿病患者伴有慢性肾脏病, 其中糖尿病所致慢性肾脏病人数已达 0.24 亿[2]。在 DKD 的发病过程中, 糖代谢紊乱起着关键作用, 它与足细胞损伤、肾小球硬化以及肾小管间质纤维化等环节密切相关[3] [4] [5]。控制血糖是糖尿病肾病治疗的主要目标, KDIGO 指南推荐, 糖尿病肾病患者首先起始钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT-2i)治疗, 若治疗效果不理想可联合使用胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(Glucagon like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RA) [6]。近年来, 大量的研究证明了 SGLT-2i

和 GLP-1RA 除了降糖作用之外,还具有心肾保护作用,且降糖作用具有互补性,非降糖作用具有叠加性,这意味着当联合使用两药时,降糖护肾效果更加显著。本文运用 Meta 分析的方法,比较了 GLP-1RA 联合 SGLT-2i 治疗 DKD 的有效性和安全性,旨在为临床用药提供依据。

2. 资料与方法

2.1. 文献检索

2.1.1. 纳入及排除标准

纳入标准 1) 纳入文献的类型为队列研究或病例对照研究、随机对照试验; 2) 糖尿病的诊断以 WHO (1999 年)或者 ADA (2022 年)为标准, DKD 的诊断符合《糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南》的诊断标准,且研究人数 > 20 人; 3) 实验组同时使用 GLP-1RA 和 SGLT-2i, 对照组使用 GLP-1RA 或 SGLT-2i; 4) 所纳入文献的信息、数据完整或可通过计算获得; 5) 观察指标: 糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、血清肌酐(serum creatinine, Scr)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、尿微量白蛋白肌酐比值(urinary albumin to creatinine ratio, UACR)、估计肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、低血糖发生率。

排除标准 1) 综述、评价性文章、会议、药理学、机制阐述病例报道、个案报道等文献; 2) 动物试验; 3) 无法获取全文或数据; 4) 重复发表的文章,若当同一研究发表多篇文章时,采用最符合纳入标准的文献。

2.1.2. 文献检索策略

检索中国知网(CNKI)、万方数据库、维普数据库(VIP)、SinoMed、PubMed、Embase、Cochrane Library、Ovid、Web of Science 中关于 GLP-1RA 联合 SGLT-2i 治疗糖尿病肾病的实验性研究,检索时间从各数据库建库至 2023 年 6 月 25 日,中文检索词包括糖尿病肾病、胰高血糖素样肽-1 受体激动剂、利拉鲁肽、度拉糖肽、司美格鲁肽、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂、达格列净、恩格列净、卡格列净、艾托格列净、糖尿病肾病。英文检索词包括 Diabetic Nephropathy、glucagon like peptide-1 receptor agonist、GLP-1 receptor agonist、Exenatide、Liraglutide、Semaglutide、Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitor、SGLT-2 Inhibitor、Dapagliflozin、Empagliflozin、Canagliflozin、Ertugliflozin。

2.2. 数据提取

由 2 名评价人员根据纳入及排除标准筛选文献并提取相关信息,如果出现意见分歧,第 3 位评价人员将会协商解决。文献提取的信息包括:第一作者姓名、发表时间、观察人数、疗程、观察组和对照组干预措施、观察的结局指标。

2.3. 偏倚风险评估

纳入研究的方法学质量评价方法根据 Cochrane 偏倚风险评估工具进行评估,内容包括: 1) 随机序列产生(选择性偏倚); 2) 分配隐藏是否实施(选择性偏倚); 3) 研究人员和患者是否实施盲法(实施偏倚); 4) 结局评估中的盲法(测量偏倚); 5) 结果数据的完整性(报告偏倚); 6) 其他的偏倚。分为 3 个等级: 低偏倚风险、高偏倚风险、不确定偏倚风险。

2.4. 统计学方法

采用 RevMan5.4 和 Stata16.0 进行 Meta 分析,使用 RevMan5.4 绘制文献质量评价图,使用 Stata16.0 进行数据分析。对于连续性变量采用加权均数差(weighted mean difference, WMD)作为统计量,对二分类

变量采用比值比(Odds Ratio, OR)作为统计量, 并提供 95%可信区间(95% CI)。所纳入的文献的异质性采用 χ^2 检验和 I^2 检验来判定, 若 $P \geq 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$ 时表明各研究间异质性可被接受, 使用固定效应模型进行 Meta 分析; 若 $P < 0.1$ 且 $I^2 \geq 50\%$, 表明研究各研究间存在较高的异质性, 使用随机效应模型进行 Meta 分析。当各研究间异质性较高进行亚组分析寻找异质性潜在来源, 并进行敏感性分析来评估结果的稳定性。

3. 研究结果

3.1. 文献筛检流程及结果

检索共得到文献 1160 篇, 最终纳入研究 10 篇[7]-[16], 1045 名受试者参与实验。图 1 为文献筛选流程图。

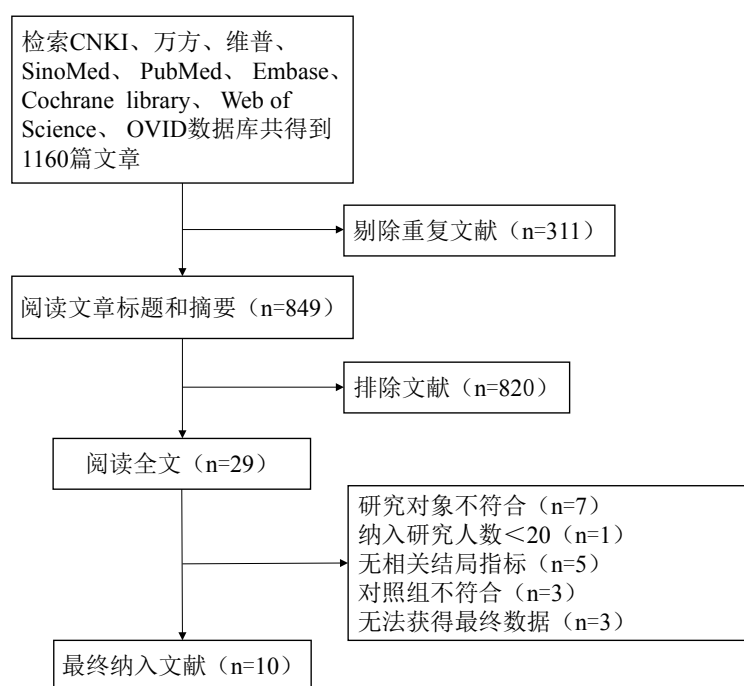


Figure 1. Document screening process diagram

图 1. 文献筛选流程图

3.2. 纳入研究的基本特征

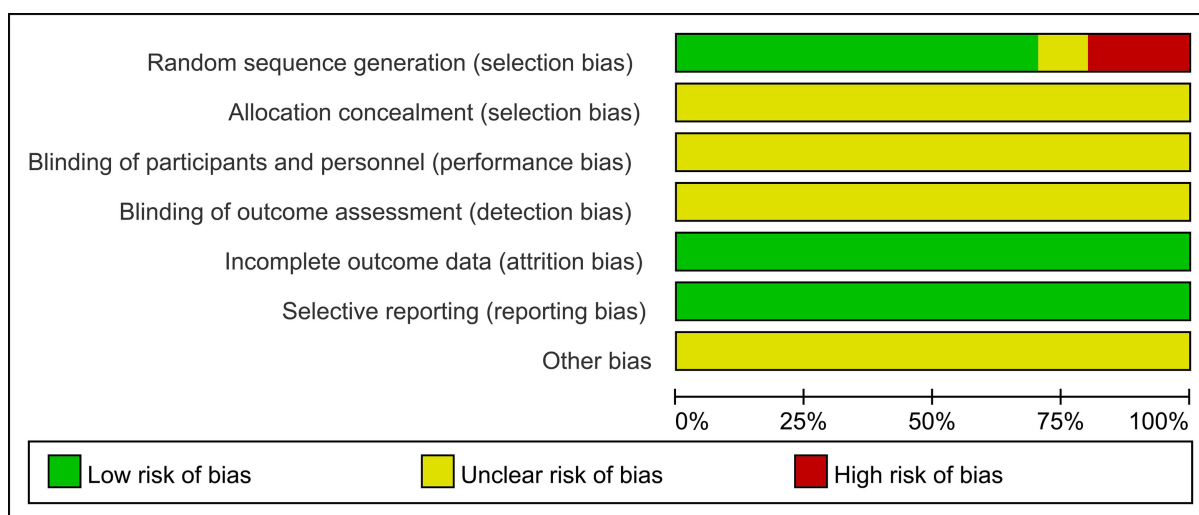
9 篇研究[7] [8] [9] [10] [12] [13] [14] [15] [16] 实验组联合使用利拉鲁肽和达格列净, 1 篇研究[11] 实验组联合使用度拉糖肽和达格列净; 7 篇研究[7] [8] [9] [10] [11] [13] [14] 为单组对照, 其中 5 篇研究[7] [9] [10] [13] [14] 对照组使用利拉鲁肽, 2 篇研究[8] [11] 对照组使用达格列净; 3 篇[12] [15] [16] 研究为双组对照, 对照组分别使用利拉鲁肽、达格列净。纳入文献特征见表 1。

3.3. 纳入文献的质量评价

采用 RevMan5.4 对纳入文献进行质量评价, 所纳入的文献中有 7 篇采用随机数字表随机分组, 2 篇未使用随机分组方法, 1 篇未提及分组方法。10 篇文献均未提及分配隐藏方法、盲法及其他偏倚。10 篇文章均报道了预先设定的结局指标, 且不存在报道偏倚。文献质量评价见图 2。

Table 1. Incorporating basic characteristics of literature
表 1. 纳入文献基本特征

纳入研究	N		干预措施		疗程	结局指标
	观察组	对照组	观察组	对照组		
贺巧艳 2022	70	70	利拉鲁肽 + 达格列净	利拉鲁肽	12 周	HbA1c, Scr, BUN, UACR, eGFR
叶丽姿 2022	48	48	利拉鲁肽 + 达格列净 + 其他降糖药	达格列净 + 其他降糖药	16 周	HbA1c, Scr, BUN, UACR
刘琳 2021	39	39	利拉鲁肽 + 达格列净 + 二甲双胍 + 阿卡波糖	利拉鲁肽 + 二甲双胍 + 阿卡波糖	2 个月	BUN
秦莉 2022	90	90	利拉鲁肽 + 达格列净	利拉鲁肽	2 个月	Scr, BUN
邢建东 2022	60	60	度拉糖肽 + 达格列净 + 其他降糖药物 + 替米沙坦	达格列净 + 其他降糖药物 + 替米沙坦	3 个月	HbA1c, BUN, UACR, eGFR
何黎 2022	28	28	利拉鲁肽 + 达格列净 + 其他降糖药	利拉鲁肽 + 其他降糖药	24 周	HbA1c, Scr, BUN
肖娇 2021	40	40	利拉鲁肽 + 达格列净	利拉鲁肽	3 个月	HbA1c
蒙绪标 2022	40	40	利拉糖肽 + 达格列净 + 短效胰岛素	利拉鲁肽 + 短效胰岛素	8 周	HbA1c
张千 2022	29	40	利拉鲁肽 + 达格列净 + 其他降糖药物	达格列净 + 短效胰岛素	24 周	HbA1c, Scr, UACR
		27		达格列净 + 其他降糖药物		
刘玲 2021	30	30	利拉鲁肽 + 达格列净 + 其他降糖药物	利拉鲁肽 + 其他降糖药物	12 周	HbA1c, UACR, eGFR
	30	30		达格列净 + 其他降糖药物		



何黎2022	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Random sequence generation (selection bias)
刘玲2021	+	?	?	?	?	?	?	?	?	?	Allocation concealment (selection bias)
刘琳2021	+	?	?	?	?	?	?	?	?	?	Blinding of participants and personnel (performance bias)
叶丽姿2022	+	?	?	?	?	?	?	?	?	?	Blinding of outcome assessment (detection bias)
张千2022	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	Incomplete outcome data (attrition bias)
秦莉2022	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Selective reporting (reporting bias)
肖娇2021	-	?	?	?	?	?	?	?	?	?	Other bias
蒙结标2022	+	?	?	?	?	?	?	?	?	?	
贺巧艳2022	-	?	?	?	?	?	?	?	?	?	
邢建东2022	+	?	?	?	?	?	?	?	?	?	

Figure 2. Bias risk map of included literature

图 2. 纳入文献偏倚风险图

3.4. Meta 分析结果

3.4.1. HbA1c (%)

所纳入的 10 篇文献中, 8 篇文献共 11 个效应量报道了 HbA1c 治疗前后的变化, 纳入了 787 名患者。对纳入数据进行合并分析, 各研究间存在显著的异质性($P = 0.000$, $I^2 = 74.2\%$), 选用随机效应模型, 结果显示 GLP-1RA 联合 SGLT-2i 治疗在降低 HbA1C 方面优于单用 GLP-1RA 或 SGLT-2i [$WMD = -0.506$, 95% CI (-0.786, -0.227), $P = 0.000$], 差异有统计学意义, 结果如图 3 所示。

3.4.2. Scr ($\mu\text{mol/L}$)

所纳入的 10 篇文献中, 6 篇文献共 7 个效应量报道了 Scr 治疗前后的变化, 纳入了 635 名患者。对纳入数据进行合并分析, 各研究间存在显著的异质性($P = 0.000$, $I^2 = 88.2\%$), 使用随机效应模型合并统计量, 结果显示 GLP-1RA 联合 SGLT-2i 治疗在降低 Scr 方面优于单用 GLP-1RA 或 SGLT-2i [$WMD = -8.21$, 95% CI (-12.55, -3.87), $P = 0.000$], 差异有统计学意义, 结果如图 4 所示。

3.4.3. BUN (mmol/L)

所纳入的 10 篇文献中, 6 篇文献报道了 BUN 治疗前后的变化, 纳入了 670 名患者。对纳入数据进行合并分析, 各研究间存在显著的异质性($P = 0.000$, $I^2 = 92.6\%$), 使用随机效应模型, 结果显示 GLP-1RA 联合 SGLT-2i 治疗在降低 BUN 方面优于单用 GLP-1RA 或 SGLT-2i [$WMD = -1.224$, 95% CI (-1.674, -0.774), $P = 0.000$], 差异有统计学意义, 结果如图 5 所示。

3.4.4. UACR (mg/g)

所纳入的 10 篇文献中, 5 篇文献共 7 个效应量报道了 UACR 治疗前后的变化, 其中 1 篇文献涉及 2 个效应量, UACR 对照组治疗后数值呈明显偏态分布, 无法转换为均数 \pm 标准差, 故舍弃该文献所涉及的 2 个效应量, 总共纳入了 526 名患者。对纳入数据进行合并分析, 各研究间异质性显著($P = 0.000$, $I^2 = 86.8\%$), 随机效应模型结果显示 GLP-1RA 联合 SGLT-2i 治疗在降低 UACR 方面优于单用 GLP-1RA 或 SGLT-2i [$WMD = -20.94$, 95% CI (-32.89, -8.99), $P = 0.000$], 差异有统计学意义, 结果如图 6 所示。

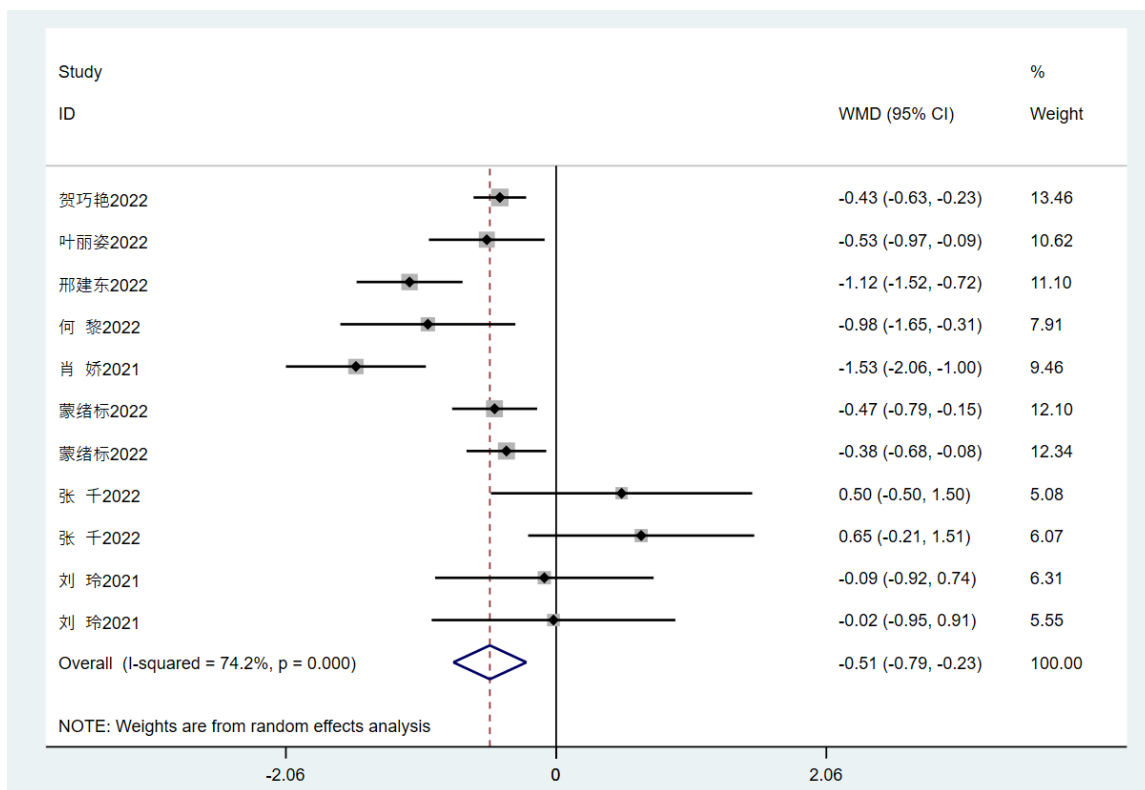


Figure 3. Forest plots of changes in HbA1c levels in the two groups

图 3. 两组 HbA1c 水平变化森林图

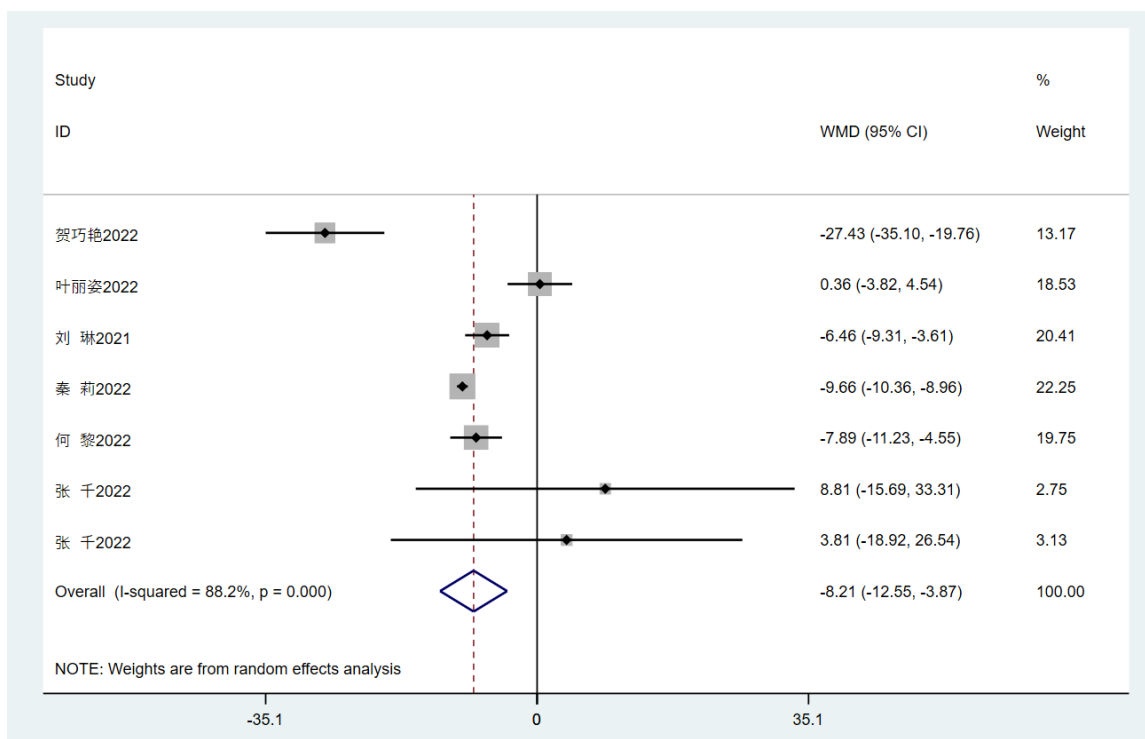


Figure 4. Forest plots of Scr level changes in the two groups

图 4. 两组 Scr 水平变化森林图

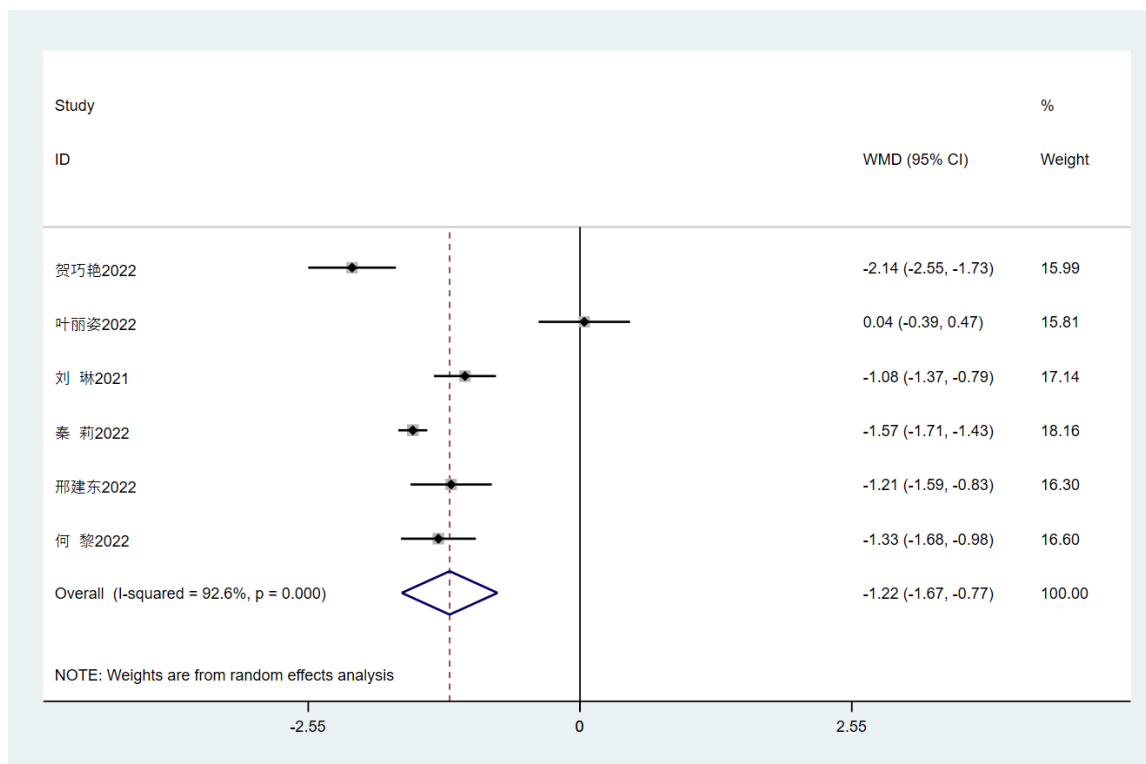


Figure 5. Forest plots of BUN level changes in the two groups
图 5. 两组 BUN 水平变化森林图

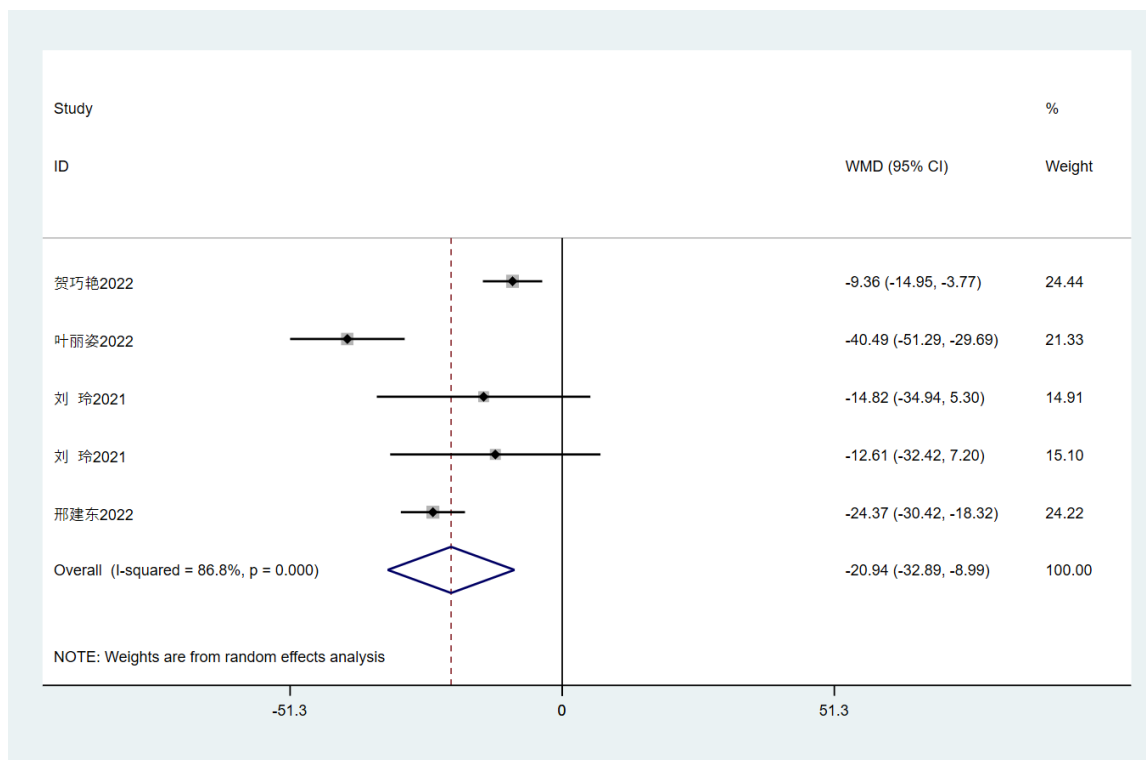


Figure 6. Forest plots of UACR level changes in the two groups
图 6. 两组 UACR 水平变化森林图

3.4.5. eGFR (mL/min/1.73 m²)

所纳入的 10 篇文献中, 3 篇文献共 4 个效应量报道了 eGFR 治疗前后的变化, 纳入了 306 名患者。各研究间异质性显著($P = 0.000$, $I^2 = 87.4\%$), 使用随机效应模型对纳入数据进行合并分析, 结果显示 GLP-1RA 联合 SGLT-2i 治疗在降低 eGFR 方面不优于单用 GLP-1RA 或 SGLT-2i [$WMD = -3.310$, 95% CI (-13.073, 6.454), $P = 0.506$], 差异无统计学意义, 如图 7 所示。

3.4.6. 低血糖发生率

所纳入的 10 篇文献中, 6 篇文献报道了低血糖发生情况。各研究间无异质性($P = 0.505$, $I^2 = 0$), 使用固定效应模型对纳入数据进行合并分析, 结果显示在低血糖发生率方面 GLP-1RA 联合 SGLT-2i 并不高于单用 GLP-1RA 或 SGLT-2i [$OR = 1.818$, 95% CI (0.799, 4.139), $P = 0.154$], 如图 8 所示。

3.4.7. 亚组分析

在评估有效性方面所纳入的文献之间均存在显著的异质性: HbA1c ($I^2 = 74.2\%$), Scr ($I^2 = 88.2\%$), BUN ($I^2 = 92.6\%$), UACR ($I^2 = 86.8\%$), eGFR ($I^2 = 87.4\%$), 因此进行亚组分析以寻找潜在的异质性来源, 亚组分析结果如图 2 所示。对 HbA1c 从基线水平、疗程、是否使用其他降糖药物方面进行亚组分析, 各组异质性未降低, 未找到异质性来源, 但却发现在疗程 > 3 个月亚组及未使用其他降糖药物亚组中, GLP-1RA 联合 SGLT-2i 降低 HbA1C 并不优于单用 GLP-1RA 或 SGLT-2i。对 Scr、BUN 从基线水平、疗程、是否使用其他降糖药物、是否使用肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂(Renin angiotensin Aldosterone system inhibitor, RAASi)方面进行亚组分析, 也未能明确异质性来源, 但在疗程 > 3 个月亚组中, GLP-1RA 联合 SGLT-2i 降低 Scr、BUN 效果与单用 GLP-1RA 或 SGLT-2i 无差别。对 UACR 从疗程、是否使用其他降糖药物、是否使用 RASSi 方面进行亚组分析, 同样也未找到异质性来源。对 eGFR 从基线水平、疗程、是否使用 RASSi 方面进行亚组分析, 也未能找到异质性来源(表 2)。

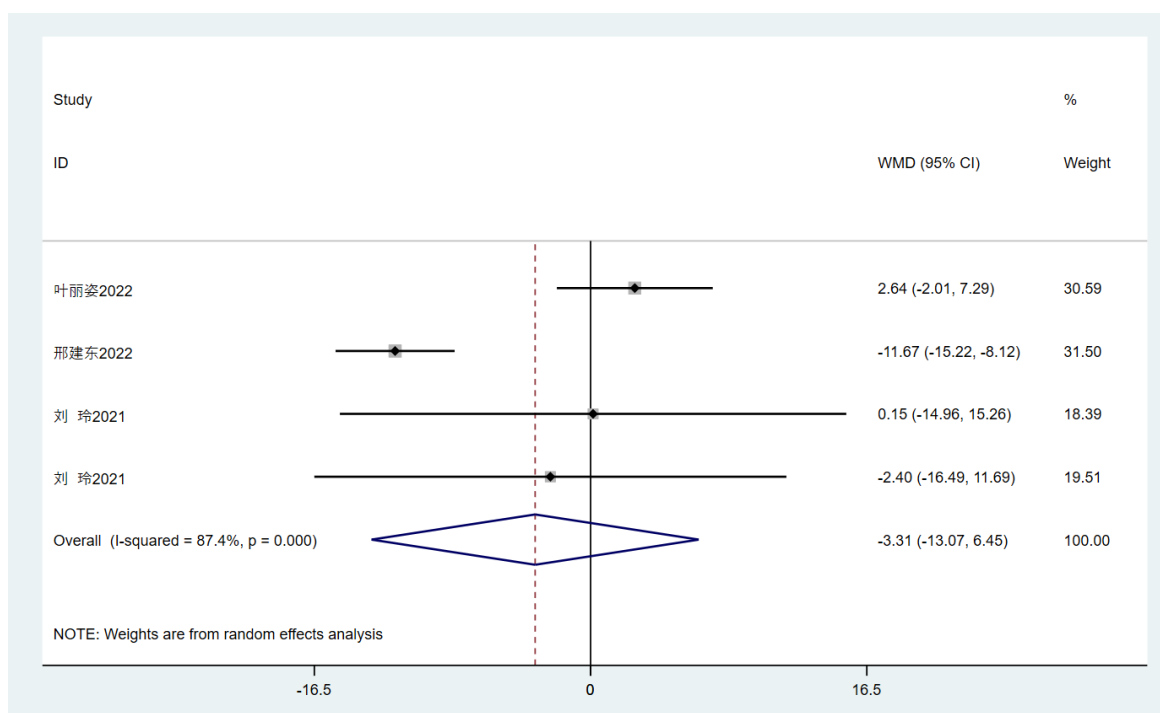


Figure 7. Forest plots of eGFR level changes in the two groups
图 7. 两组 eGFR 水平变化森林图

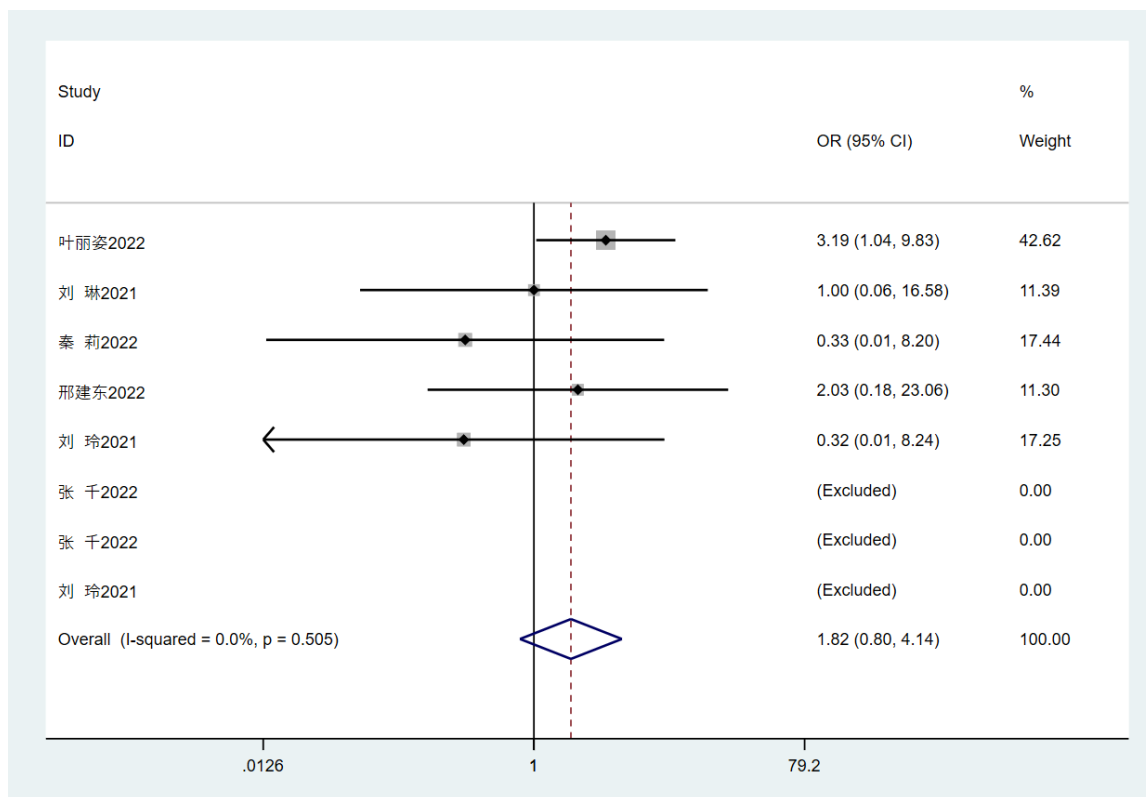


Figure 8. Forest plots comparing the incidence of hypoglycemia between the two groups

图 8. 两组低血糖发生率比较森林图

Table 2. Results of subgroup analysis of HbA1C, Scr, BUN, UACR and eGFR

表 2. HbA1C、Scr、BUN、UACR、eGFR 亚组分析结果

	N	WMD (95% CI)	组内 P 值	P 值	异质性	
					I ² %	亚组间 P 值
HbA1C 亚组						
总效应量	11	-0.506 (-0.786, -0.227)	<0.001	<0.001	74.2	
HbA1C 基线水平						
≤9%	2	-0.752 (-1.426, -0.077)	0.029	0.003	88.8	<0.001
>9%	9	-0.414 (-0.772, -0.057)	0.023	<0.001	72.9	
疗程(月)						
≤3	8	-0.658 (-0.955, -0.361)	<0.001	<0.001	74.3	<0.001
>3	3	0.128 (-0.728, 0.983)	0.770	0.021	74.1	
使用其他降糖药						
否	2	-0.951 (-2.027, 0.126)	0.083	<0.001	93.0	<0.001
是	9	-0.397 (-0.710, -0.083)	0.013	0.002	67.0	
Scr 亚组						
总效应量	7	-8.210 (-12.548, -3.872)	<0.001	<0.001	88.2	
Scr 基线水平						
>100 μmol/L	1	-27.430 (-35.100, -19.760)	<0.001	-	-	<0.001
≤100 μmol/L	6	-5.704 (-9.385, -2.022)	0.002	<0.001	82.9	

Continued

疗程(月)						
≤3	4	-11.021 (-15.182, -6.861)	<0.001	<0.001	88.7	<0.001
>3	3	0.701 (-3.351, 4.752)	0.735	0.772	0	
使用其他降糖药						
否	2	-18.118 (-35.512, -0.724)	0.041	<0.001	95.1	<0.001
是	5	-4.220 (-8.432, -0.007)	0.05	0.018	66.3	
BUN 亚组						
总效应量						
	6	-1.224 (-1.674, -0.774)	<0.001	<0.001	92.6	
BUN 基线水平						
≥7.5 mmol/L	1	-2.140 (-2.552, -1.728)	<0.001	-	-	<0.001
<7.5 mmol/L	5	-1.051 (-1.527, -0.576)	<0.001	<0.001	92.6	
疗程(月)						
≤3	5	-1.456 (-1.756, -1.155)	<0.001	<0.001	81.3	<0.001
>3	1	0.040 (-0.389, 0.469)	0.855	-	-	
使用其他降糖药						
否	2	-1.821 (-2.375, -1.266)	<0.001	0.10	84.9	<0.001
是	4	-0.907 (-1.448, -0.365)	0.001	<0.001	89.0	
使用 RAASi						
否	5	-1.225 (-1.758, -0.693)	<0.001	<0.001	94	<0.001
是	1	-1.210 (-1.592, -0.828)	<0.001	-	-	
UACR 亚组						
总效应量						
	5	-20.940 (-32.888, -8.992)	<0.001	<0.001	86.8	
疗程(月)						
≤3	4	-15.832 (-26.057, -5.608)	0.0012	0.005	76.7	<0.001
>3	1	-40.490 (-51.285, -29.695)	<0.001	-	-	
使用其他降糖药						
否	1	-9.360 (-14.951, -3.769)	0.001	-	-	0.001
是	4	-25.204 (-36.776, -13.632)	<0.001	0.018	70.3	
使用 RAASi						
否	4	-19.697 (-37.474, -1.920)	0.030	<0.001	88.1	<0.001
是	1	-24.370 (-30.418, -18.322)	<0.001	-	-	
eGFR 亚组						
总效应量						
	4	-3.310 (-13.073, 6.454)	0.506	<0.001	87.4	
eGFR 基线水平(ml/min/1.73 m ²)						
<90	1	2.640 (-2.014, 7.294)	0.266	-	-	<0.001
≥90	3	-7.405 (-15.277, 0.468)	0.065	0.166	44.3	
疗程(月)						
≤3	3	-7.405 (-15.277, 0.468)	0.065	0.166	44.3	<0.001
>3	1	2.640 (-2.014, 7.294)	0.266	-	-	
使用 RAASi						
否	5	1.987 (-2.254, 6.229)	0.358	0.777	0	<0.001
是	1	-11.670 (-15.224, -8.116)	<0.001	-	-	

3.4.8. 敏感性分析

敏感性分析主要用来评价 Meta 分析结果是否可靠, 在本 Meta 分析中对有效性指标(HbA1C, Scr, BUN, UACR, eGFR)进行敏感性分析, 通过逐一剔除文献法来验证结果的可靠性。敏感性分析结果显示, 在去除逐一剔除某个研究后, 总效应量并未发生显著变化, 仍保持在 95%可信区间内, 说明此次 Meta 分析结果稳定、可靠。

4. 讨论

DKD 是导致肾衰竭的主要原因之一, 病变可累及肾小球、肾小管、肾间质和肾血管等。DKD 的发生机制较为复杂, 包括葡萄糖代谢紊乱、过度糖基化、糖基化终末产物的积累、血流动力学障碍、大量蛋白尿对肾小管的损伤、高尿酸导致的肾纤维化等, 这些代谢因素又具备促炎、促纤维化、促氧化作用, 从而促进糖尿病肾病的发生发展[17]。DKD 不能逆转, 主要治疗目标是控制血糖、控制血压、调节血脂、降低尿蛋白、控制尿酸等, 从而延缓终末期肾病发生[18]。

GLP-1RA 是一种新型降糖药物, 其降糖机制为激活 GLP-1 来增加胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌, 它还可以抑制食欲、延缓胃排空, 因而还具有减轻体重的作用; 此外, GLP-1RA 可以发挥抗炎、抗氧化、抗纤维化作用来减少尿蛋白和延缓肾小球硬化[19]; GLP-1RA 还可以调节肾脏出入球小动脉的收缩、促进尿钠排泄来改善肾小球高滤过、降低蛋白尿及降低血压[20] [21]。SGLT-2i 是一种不依赖于胰岛素的新型降糖药物, 通过抑制肾脏近曲小管中的 SGLT-2 减少葡萄糖和钠的吸收、促进尿糖尿钠排泄[22]; 另外, SGLT-2i 可以减少尿蛋白、抑制 RAAS 激活、利钠利尿以及增加尿酸排泄从而恢复肾脏血流动力学、改善肾脏高滤、降低血压和尿酸[21] [23] [24]; 最后, SGLT-2i 通过调节多种分子机制降低肾小管负荷及间质缺氧, 发挥抗炎、抗氧化、抗纤维化作用[25] [26] [27]。由 Meta 分析比较了 GLP-1RA、SGLT-2i 两药对 2 型糖尿病患者肾脏结局的影响, 结果显示 GLP-1RA 和 SGLT-2i 均可降低 2 型糖尿病患者终末期肾病风险, 但两者降低肾脏结局的途径不相同, GLP-1RA 主要在降低蛋白尿方面有优势, 而 SGLT-2i 则是显著延缓了 eGFR 的持续下降[28], 因此两药联合治疗 DKD 可使患者有更大的获益。

本研究结果显示, 在有效性方面 GLP-1RA 联合 SGLT-2i 在降低 HbA1C、Scr、BUN、UACR 方面均优于单独使用 GLP-1RA 或 SGLT-2i; 但在降低 eGFR 方面, 两药联合并不优于单用 GLP-1RA 或 SGLT-2i。LEADER 实验的亚组研究显示, 在伴有大量白蛋白尿或 eGFR 在 30~60 ml/min/1.73m² 的受试者中, 利拉鲁肽对 eGFR 的影响较大[29]; 在 AWARD-7 实验中, 度拉糖肽在伴有大量蛋白尿的患者中, 降低 eGFR 的幅度较为显著, 但在不伴有蛋白尿的患者中, eGFR 的降幅较小[30]。在评估 eGFR 的三项研究中[8] [11] [16], 受试者的基线 eGFR > 80 ml/min/1.73m², 故 GLP-1RA 可能未能发挥较大的作用。此外在本研究的亚组分析中发现, 当疗程大于 3 个月时, GLP-1RA 联合 SGLT-2i 降低 HbA1C、Scr、BUN 的效果与单药相比无明显差异($P_{\text{HbA1C}} = 0.770, P_{\text{Scr}} = 0.735, P_{\text{BUN}} = 0.855$)。在安全性方面, GLP-1RA 联合 SGLT-2i 不会增加低血糖风险, 具有良好的安全性。

本文通过 Meta 分析方法, 证明了 GLP-1RA 联合 SGLT-2i 能在降低 HbA1c、Scr、BUN、UACR 水平方面优于单用 GLP-1RA 或 SGLT-2i, 对于单药治疗效果不理想及耐受的患者用药, 将会提供新的选择。本研究存在一定的局限性, 所纳入的文献均为前瞻性或回顾性研究, 纳入文献存在偏倚, 且均未描述有无实施盲法, 此外纳入研究的疗程不一致, 尚缺乏大样本、高质量、多中心的 RCT。

参考文献

- [1] International Diabetes Federation (2021) IDF Diabetes Atlas. 10th Edition, International Diabetes Federation, Brussels.
- [2] 陈玉强, 汪年松. 糖尿病肾病的诊治现状[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(5): 508-511.

- [3] Jung, C.Y. and Yoo, T.H. (2022) Pathophysiologic Mechanisms and Potential Biomarkers in Diabetic Kidney Disease. *Diabetes & Metabolism Journal*, **46**, 181-197. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0329>
- [4] Mohandes, S., Doke, T., Hu, H., Mukhi, D., Dhillon, P. and Susztak, K. (2023) Molecular Pathways That Drive Diabetic Kidney Disease. *Journal of Clinical Investigation*, **133**, e165654. <https://doi.org/10.1172/JCI165654>
- [5] Zhang, Z., Liang, W., Luo, Q., Hu, H., Yang, K., Hu, J., Chen, Z., Zhu, J., Feng, J., Zhu, Z., Chi, Q. and Ding, G. (2022) PFKFB3 Activation Ameliorates Foot Process Fusion in Podocytes in Diabetic Kidney Disease. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **12**, Article ID: 797025. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.797025>
- [6] Rossing, P., Caramori, M.L., Chan, J.C.N., et al. (2022) KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, **102**, S1-S127. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>
- [7] 贺巧艳, 白若玥, 王湘. 达格列净联合利拉鲁肽对糖尿病肾病患者血清炎症因子水平及蛋白尿的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(29): 40-43. <https://doi.org/10.19347/j.cnki.2096-1413.202229011>
- [8] 叶丽姿, 周圣明, 阳焕军. 达格列净联合利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病肾病的效果及安全性研究[J]. 中国医学创新, 2022, 19(32): 6-11.
- [9] 刘琳. 达格列净联合利拉鲁肽注射液对糖尿病肾病患者蛋白尿的影响[J]. 慢性病学杂志, 2021, 22(6): 970-972. <https://doi.org/10.16440/j.cnki.1674-8166.2021.06.050>
- [10] 秦莉, 张秋菊. 达格列净联合利拉鲁肽注射液对糖尿病肾病患者蛋白尿的影响观察[J]. 中国医药科学, 2022, 12(20): 78-81.
- [11] 邢建东, 姚艳琴, 王静茹, 等. 度拉糖肽联合达格列净对早期糖尿病肾病尿蛋白排泄率及血清炎症因子的影响[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(11): 1158-1162+1168.
- [12] 蒙绪标, 罗德钦, 林珠, 等. 利拉鲁肽联合达格列净对糖尿病肾病患者促代谢因子及左室射血分数的影响[J]. 大医生, 2022, 7(11): 20-22.
- [13] 肖娇, 李国娟, 肖自幼, 等. 利拉鲁肽与达格列净联合治疗 2 型糖尿病肾病的临床疗效分析[J]. 糖尿病新世界, 2021, 24(3): 168-170. <https://doi.org/10.16658/j.cnki.1672-4062.2021.03.168>
- [14] 何黎, 郑世玲, 庄小军. 利拉鲁肽联合达格列净方案在糖尿病肾脏疾病中的治疗效果分析[J]. 健康必读, 2022(8): 1-3, 8.
- [15] 张千. 利拉鲁肽联合达格列净对 2 型糖尿病早期肾脏病患者的临床疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2022.
- [16] 刘玲. 利拉鲁肽与达格列净对 2 型糖尿病早期肾病的疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 湖南师范大学, 2021.
- [17] Kuang, Z., Hou, N., Kan, C., et al. (2023) The Protective Effects of SGLT-2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and RAAS Blockers against Renal Injury in Patients with Type 2 Diabetes. *International Urology and Nephrology*, **55**, 617-629. <https://doi.org/10.1007/s11255-022-03355-6>
- [18] Sindhu, D., Sharma, G.S. and Kumbala, D. (2023) Management of Diabetic Kidney Disease: Where Do We Stand? A Narrative Review. *Medicine*, **102**, e33366. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033366>
- [19] Ikonomidis, I., Pavlidis, G., Thymis, J., et al. (2020) Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors, and Their Combination on Endothelial Glycocalyx, Arterial Function, and Myocardial Work Index in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus after 12-Month Treatment. *Journal of the American Heart Association*, **9**, e015716. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015716>
- [20] Górriz, J.L., Soler, M.J., Navarro-González, J.F., et al. (2020) GLP-1 Receptor Agonists and Diabetic Kidney Disease: A Call of Attention to Nephrologists. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, 947. <https://doi.org/10.3390/jcm9040947>
- [21] De Cosmo, S., Viazzi, F., Piscitelli, P., et al. (2019) Impact of CVOTs in Primary and Secondary Prevention of Kidney Disease. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **157**, Article ID: 107907. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107907>
- [22] Zelniker, T.A. and Braunwald, E. (2020) Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, **75**, 422-434. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.031>
- [23] Oshima, M., Neuen, B.L., Li, J.W., et al. (2020) Early Change in Albuminuria with Canagliflozin Predicts Kidney and Cardiovascular Outcomes: A Post Hoc Analysis from the CREDENCE Trial. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, **31**, 2925-2936. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050723>
- [24] Bailey, C.J. (2019) Uric Acid and the Cardio-Renal Effects of SGLT2 Inhibitors. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **21**, 1291-1298. <https://doi.org/10.1111/dom.13670>
- [25] Sun, X., Han, F., Lu, Q., et al. (2020) Empagliflozin Ameliorates Obesity-Related Cardiac Dysfunction by Regulating Sestrin2-Mediated AMPK-mTOR Signaling and Redox Homeostasis in High-Fat Diet-Induced Obese Mice. *Diabetes*,

- 69, 1292-1305. <https://doi.org/10.2337/db19-0991>
- [26] Yaribeygi, H., Atkin, S.L., Butler, A.E., *et al.* (2019) Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors and Oxidative Stress: An Update. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 3231-3237. <https://doi.org/10.1002/jcp.26760>
- [27] Winiarska, A., Knysak, M., Nabrdalik, K., Gumprecht, J. and Stompór, T. (2021) Inflammation and Oxidative Stress in Diabetic Kidney Disease: The Targets for SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 10822. <https://doi.org/10.3390/ijms221910822>
- [28] Zelniker, T.A., Wiviott, S.D., Raz, I., *et al.* (2019) Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials. *Circulation*, **139**, 2022-2031. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868>
- [29] Mann, J.F.E., Fonseca, V., Mosenzon, O., *et al.* (2018) Effects of Liraglutide versus Placebo on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease: Results from the LEADER Trial. *Circulation*, **138**, 2908-2918. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036418>
- [30] Tuttle, K.R., Lakshmanan, M.C., Rayner, B., *et al.* (2018) Dulaglutide versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate-to-Severe Chronic Kidney Disease (AWARD-7): A Multicentre, Open-Label, Randomised Trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **6**, 605-617. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30104-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30104-9)