# SGLT-2抑制剂致2型糖尿病患者低血糖的网状Meta分析Δ

禚　君[1*]，令　娟[2]，江　燕[3]，李　婷[2]，王　洁[4#]（1.甘肃省中医院临床药学科，兰州　730050；2.甘肃省人民医院感染管理科，兰州　730030；3.甘肃中医药大学第一临床医学院，兰州　730030；4.陕西中医药大学附属医院药剂科，咸阳　712000）

**中图分类号**　R977.1+5　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）12-1509-06
**DOI**　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.12.19

**摘　要　目的**　评价钠-葡萄糖共转运蛋白2（SGLT-2）抑制剂致2型糖尿病（T2DM）患者低血糖的发生风险。**方法**　计算机检索PubMed、Web of Science、Cochrane图书馆、中国知网、维普网、万方数据、中国生物医学文献数据库，收集SGLT-2抑制剂治疗T2DM的随机对照试验（RCT），检索时限均为建库起至2022年10月15日。筛选文献、提取数据，采用Cochrane系统评价员手册推荐的5.1.0偏倚风险评估工具对纳入文献进行质量评价后，采用Stata 15.1软件进行网状Meta分析和发表偏倚分析。**结果**　共纳入22项RCT，共计18 734例患者。Meta分析结果显示，与埃格列净15 mg[RR＝3.26，95%CI（1.13，8.11），$P<0.05$]及埃格列净25 mg[RR＝3.08，95%CI（1.12，6.34），$P<0.05$]比较，使用卡格列净300 mg时患者的低血糖发生率显著升高；与埃格列净15 mg[RR＝1.48，95%CI（1.24，6.93），$P<0.05$]及埃格列净25 mg[RR＝6.74，95%CI（1.33，9.34），$P<0.05$]比较，使用卡格列净100 mg时患者的低血糖发生率显著升高；其他各组间比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。网状Meta分析排序结果显示，低血糖发生率从低到高依次为：埃格列净15 mg＞安慰剂＞埃格列净25 mg＞恩格列净25 mg＞恩格列净10 mg＞恩格列净1 mg＞达格列净5 mg＞达格列净10 mg＞达格列净2.5 mg＞卡格列净300 mg＞埃格列净10 mg＞埃格列净5 mg＞恩格列净50 mg＞卡格列净200 mg＞卡格列净100 mg＞卡格列净50 mg＞埃格列净1 mg＞恩格列净5 mg。发表偏倚分析结果显示，本研究存在发表偏倚的可能性较小。**结论**　SGLT-2抑制剂治疗T2DM时，以使用埃格列净15 mg低血糖发生率最低，使用恩格列净5 mg最高。

**关键词**　钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂；低血糖；2型糖尿病；网状Meta分析

## Network meta-analysis of SGLT-2 inhibitor-induced hypoglycemia risk in type 2 diabetes patients

ZHUO Jun[1], LING Juan[2], JIANG Yan[3], LI Ting[2], WANG Jie[4]（1. Dept. of Clinical Pharmacy, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China; 2. Dept. of Infection Management, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730030, China; 3. The First School of Clinical Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730030, China; 4. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China）

**ABSTRACT　OBJECTIVE** To evaluate the risk of hypoglycemia caused by sodium-glucose co-transporter protein 2 (SGLT-2) inhibitors in type 2 diabetes (T2DM) patients. **METHODS** Retrieved from PubMed, Web of Science, Cochrane Library, CNKI, VIP, Wanfang Data and CBM, randomized controlled trials (RCTs) about SGLT-2 inhibitors in the treatment of T2DM were collected from the inception to Oct. 15th, 2022. After literature screening, data extraction and quality evaluation of included literature with bias risk assessment tool recommended by the Cochrane system evaluator handbook 5.1.0, Stata 15.1 software was used for network meta-analysis and publication bias analysis. **RESULTS** A total of 22 RCTs were included, with a total of 18 734 patients. The results of meta-analysis showed that compared with ertugliflozin 15 mg [RR=3.26, 95%CI (1.13, 8.11), $P<0.05$] and ertugliflozin 25 mg [RR=3.08, 95%CI (1.12, 6.34), $P<0.05$], the incidence of hypoglycemia was significantly increased in patients using canagliflozin 300 mg. Compared with ertugliflozin 15 mg [RR=1.48, 95%CI (1.24, 6.93), $P<0.05$] and ertugliflozin 25 mg [RR=6.74, 95%CI (1.33, 9.34), $P<0.05$], the incidence of hypoglycemia in patients treated with canagliflozin 100 mg was significantly increased. There was no statistically significant difference between other groups ($P>0.05$). The ranking results of the network meta-analysis showed that the incidence of hypoglycemia was from low to high, ie. ertugliflozin 15 mg>placebo>ertugliflozin 25 mg>empgaliflozin 25 mg>empgaliflozin 10 mg>empgaliflozin 1 mg>dapagliflozin 5 mg>dapagliflozin 10 mg>dapagliflozin 2.5 mg>canagliflozin 300 mg>ertugliflozin 10 mg>ertugliflozin 5 mg>empgaliflozin 50 mg>canagliflozin 200 mg>canagliflozin 100 mg>canagliflozin 50 mg>ertugliflozin 1 mg>empgaliflozin 5 mg. Results of publication bias analysis showed that there was little possibility of publication bias in this study. **CONCLUSIONS**

Δ**基金项目**　甘肃省卫生健康行业科研计划项目（No.GSWSKY-2022-44）

＊**第一作者**　主管中药师，硕士。研究方向：临床中药学。电话：0931-8281902。E-mail：2276299207@qq.com

＃**通信作者**　主管中药师，硕士。研究方向：临床中药学。电话：029-81542986。E-mail：893022522@qq.com

When SGLT-2 inhibitors are used in patients with T2DM, the incidence of hypoglycemia is the lowest when using ertugliflozin 15 mg, and the incidence of hypoglycemia is the highest when using empagliflozin 5 mg.

**KEYWORDS** sodium glucose co-transporter-2 inhibitor; hypoglycemia; type 2 diabetes; network meta-analysis

钠-葡萄糖共转运蛋白-2（sodium-glucose co-transporter protein 2，SGLT-2）抑制剂是一种新型的治疗2型糖尿病的降糖药物，其可不依赖胰岛素分泌，主要通过抑制葡萄糖在近曲肾小管的重吸收，促进葡萄糖从尿液排泄，从而达到降低血糖的目的[1]。相关研究表明，SGLT-2抑制剂除可降低血糖外，还具有降低血压、体质量及尿酸等作用[2—4]。目前，SGLT-2抑制剂已被美国FDA批准用于2型糖尿病的治疗，主要包括达格列净、卡格列净、恩格列净、埃格列净、伊格列净等。有研究比较了SGLT-2抑制剂与其他降糖药物（如胰岛素、二甲双胍、磺脲类等）的有效性及安全性，证明了SGLT-2抑制剂治疗2型糖尿病安全有效[5—7]。然而也有研究认为，SGLT-2抑制剂可引发低血糖[8]，但目前尚缺乏SGLT-2抑制剂与2型糖尿病患者低血糖发生风险相关性的循证证据。为此，本研究采用网状Meta分析的方法系统评价了SGLT-2抑制剂致2型糖尿病患者低血糖的发生风险，旨在为临床合理用药提供循证参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 本研究纳入的文献类型为国内外公开发表的随机对照试验（randomized controlled trial，RCT），语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 本研究的患者均为诊断明确的2型糖尿病患者。

1.1.3 干预措施 两组患者均给予二甲双胍、胰岛素、格列美脲等基础治疗；在此基础上，试验组患者给予SGLT-2抑制剂，对照组患者给予安慰剂。患者的用药剂量均不限。

1.1.4 结局指标 本研究的结局指标为低血糖发生率。患者血糖≤3.9 mmol/L即为低血糖[9]。

1.1.5 排除标准 本研究的排除标准为：（1）重复发表的文献；（2）综述及个案报道。

### 1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Web of Science、Cochrane图书馆、中国知网、维普网、万方数据、中国生物医学文献数据库。中文检索词为“SGLT-2抑制剂”“钠-葡萄糖共转运蛋白-2抑制剂”“低血糖”“达格列净”“卡格列净”“恩格列净”“埃格列净”“伊格列净”“随机对照试验”“2型糖尿病”；英文检索词为“sodium-glucose transporter protein 2 inhibitors”“SGLT-2 inhibitors”“dapagliflozin”“canagliflozin”“empagliflozin”“ertugliflozim”“ipragliflozin”“randomized clinical”“randomized controlled trial”“clinical trial”“T2DM”。采用主题词与自由词相结合的方式检索。检索时限均为建库起至2022年10月15日。

### 1.3 文献筛选与资料提取

由2位研究者独立筛选文献，若出现分歧，则通过协商或咨询第3位研究者解决。提取资料包括第一作者及发表年份、干预措施、疗程、随访时间、患者年龄、病程等。

### 1.4 纳入文献质量评价

采用Cochrane系统评价员手册推荐的5.1.0偏倚风险评估工具对纳入文献进行质量评价，主要评价项目包括：随机序列产生、隐蔽分组、对研究参与人员施盲、对结果评估者施盲、结果数据不完整、选择性报告结果、其他偏倚等；每个条目分为“低偏倚风险”“不清楚”“高偏倚风险”[10]。

### 1.5 统计学方法

采用Stata 15.1软件进行网状Meta分析。二分类变量以相对危险度（relative risk，RR）及其95%置信区间（confidence interval，CI）表示。采用Stata 15.1软件绘制网状证据图，并对累计排序曲线下面积（surface under the cumulative ranking curve，SUCRA）进行疗效排序，SUCRA越大，表示疗效越好或安全性越高[11]。在网状关系图中，圆圈表示纳入研究的样本量，直线表示两种干预措施间的研究数量。若网状关系图存在闭合环，则检验研究间的不一致性，并进行节点分析；反之，则对研究间的一致性进行检验。采用倒漏斗图进行发表偏倚分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

初检获得相关文献1 266篇，经阅读文题、摘要及全文后，最终纳入文献22篇[12—33]，共计18 734例患者；除基础治疗外，22篇文献涉及18种干预措施，包括达格列净（2.5、5、10 mg）、卡格列净（50、100、200、300 mg）、恩格列净（1、5、10、25、50 mg）、埃格列净（1、5、10、15、25 mg）、安慰剂等。文献筛选流程见图1，纳入研究的基本信息见表1。

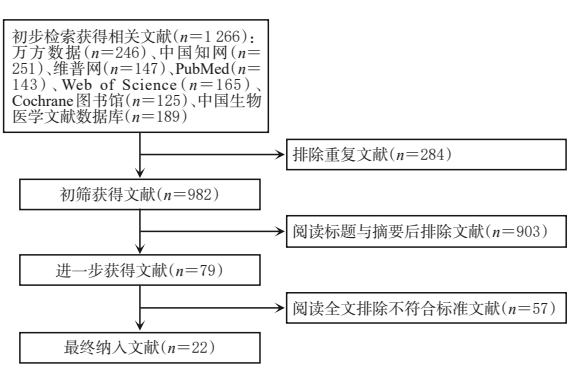



**图1 文献筛选流程图**

**表1　纳入文献的基本信息**

| 第一作者及发表年份 | 样本量 | 疗程/周 | 随访时间/周 | 平均年龄/岁 | 病程/年 | 组别 | 干预措施 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Bailey 2010[12] | 546 | 24 | 未报告 | 54 | 6 | 试验组 | 达格列净2.5 mg+基础治疗 |
| | | | | | | | 达格列净5 mg+基础治疗 |
| | | | | | | | 达格列净10 mg+基础治疗 |
| | | | | | | 对照组 | 安慰剂+基础治疗 |
| Strojek 2011[13] | 597 | 24 | 未报告 | 60 | 7 | 试验组 | 达格列净5 mg+基础治疗 |
| | | | | | | | 达格列净10 mg+基础治疗 |
| | | | | | | 对照组 | 安慰剂+基础治疗 |
| Wilding 2013[14] | 469 | 26 | 未报告 | 57 | 10 | 试验组 | 卡格列净100 mg+基础治疗 |
| | | | | | | | 卡格列净300 mg+基础治疗 |
| | | | | | | 对照组 | 安慰剂+基础治疗 |
| Kovacs 2014[15] | 498 | 24 | 未报告 | 54 | 未报告 | 试验组 | 恩格列净10 mg+基础治疗 |
| | | | | | | | 恩格列净25 mg+基础治疗 |
| | | | | | | 对照组 | 安慰剂+基础治疗 |
| Rosenstock 2014[16] | 563 | 52 | 未报告 | 未报告 | 未报告 | 试验组 | 恩格列净10 mg +基础治疗 |
| | | | | | | | 恩格列净25 mg+基础治疗 |
| | | | | | | 对照组 | 安慰剂+基础治疗 |
| Strojek 2014[17] | 596 | 48 | 未报告 | 60 | 7 | 试验组 | 达格列净2.5 mg+基础治疗 |
| | | | | | | | 达格列净5 mg+基础治疗 |
| | | | | | | | 达格列净10 mg+基础治疗 |
| | | | | | | 对照组 | 安慰剂+基础治疗 |
| Wilding 2014[18] | 800 | 24 | 104 | 60 | 14 | 试验组 | 达格列净2.5 mg+基础治疗 |
| | | | | | | | 达格列净5 mg+基础治疗 |
| | | | | | | | 达格列净10 mg+基础治疗 |
| | | | | | | 对照组 | 安慰剂+基础治疗 |
| Amin 2015[19] | 273 | 12 | 未报告 | 55 | 23 | 试验组 | 埃格列净1 mg+基础治疗 |
| | | | | | | | 埃格列净5 mg+基础治疗 |
| | | | | | | | 埃格列净10 mg+基础治疗 |
| | | | | | | | 埃格列净25 mg+基础治疗 |
| | | | | | | 对照组 | 安慰剂+基础治疗 |
| Bailey 2015[20] | 274 | 102 | 未报告 | 53 | 2 | 试验组 | 达格列净2.5 mg+基础治疗 |
| | | | | | | | 达格列净5 mg+基础治疗 |
| | | | | | | | 达格列净10 mg +基础治疗 |
| | | | | | | 对照组 | 安慰剂+基础治疗 |
| Kosiborod 2017[21] | 320 | 52 | 未报告 | 64 | 14 | 试验组 | 达格列净10 mg+基础治疗 |
| | | | | | | 对照组 | 安慰剂+基础治疗 |
| Weber 2016[22] | 449 | 12 | 未报告 | 56 | 7 | 试验组 | 达格列净10 mg+基础治疗 |
| | | | | | | 对照组 | 安慰剂+基础治疗 |
| Yang 2016[23] | 449 | 24 | 未报告 | 53 | 5 | 试验组 | 达格列净5 mg+基础治疗 |
| | | | | | | | 达格列净10 mg+基础治疗 |
| | | | | | | 对照组 | 安慰剂+基础治疗 |
| Yale 2017[24] | 215 | 18 | 52 | 65 | 10 | 试验组 | 卡格列净100 mg+基础治疗 |
| | | | | | | | 卡格列净300 mg +基础治疗 |
| | | | | | | 对照组 | 安慰剂+基础治疗 |
| Inagaki 2018[25] | 146 | 36 | 未报告 | 未报告 | 未报告 | 试验组 | 卡格列净100 mg+基础治疗 |
| | | | | | | 对照组 | 安慰剂+基础治疗 |
| Ji 2019[26] | 506 | 26 | 未报告 | 56 | 7 | 试验组 | 埃格列净5 mg+基础治疗 |
| | | | | | | | 埃格列净15 mg +基础治疗 |
| | | | | | | 对照组 | 安慰剂+基础治疗 |
| Cannon 2020[27] | 8 246 | 151 | 182 | 64 | 13 | 试验组 | 埃格列净5 mg+基础治疗 |
| | | | | | | | 埃格列净15 mg+基础治疗 |
| | | | | | | 对照组 | 安慰剂+基础治疗 |
| Petrie 2020[28] | 2 139 | 8 | 未报告 | 66 | 未报告 | 试验组 | 达格列净10 mg+基础治疗 |
| | | | | | | 对照组 | 安慰剂+基础治疗 |
| Araki 2021[29] | 154 | 24 | 未报告 | 47 | 15 | 试验组 | 达格列净5 mg+基础治疗 |
| | | | | | | | 达格列净10 mg+基础治疗 |
| | | | | | | 对照组 | 安慰剂+基础治疗 |
| Liu 2020(a)[30] | 161 | 52 | 未报告 | 57 | 9 | 试验组 | 埃格列净5 mg +基础治疗 |
| | | | | | | | 埃格列净15 mg+基础治疗 |
| | | | | | | 对照组 | 安慰剂+基础治疗 |
| Liu 2020(b)[31] | 455 | 52 | 未报告 | 56 | 8 | 试验组 | 埃格列净5 mg +基础治疗 |
| | | | | | | | 埃格列净15 mg+基础治疗 |
| | | | | | | 对照组 | 安慰剂+基础治疗 |
| Inagaki 2013[32] | 383 | 12 | 未报告 | 57 | 未报告 | 试验组 | 卡格列净50 mg+基础治疗 |
| | | | | | | | 卡格列净100 mg+基础治疗 |
| | | | | | | | 卡格列净200 mg+基础治疗 |
| | | | | | | | 卡格列净300 mg+基础治疗 |
| | | | | | | 对照组 | 安慰剂+基础治疗 |
| Rosenstock 2013[33] | 495 | 12 | 未报告 | 58 | 未报告 | 试验组 | 恩格列净1 mg+基础治疗 |
| | | | | | | | 恩格列净5 mg+基础治疗 |
| | | | | | | | 恩格列净10 mg+基础治疗 |
| | | | | | | | 恩格列净25 mg+基础治疗 |
| | | | | | | | 恩格列净50 mg+基础治疗 |
| | | | | | | 对照组 | 安慰剂+基础治疗 |

## 2.2　纳入文献质量评价结果

所有研究均为RCT[12-33]，均描述了随机序列产生的方法；3项研究描述了隐藏分组方法[20,22,24]；所有研究结果数据均完整，均未选择性报告结果；1项研究的偏倚风险为高偏倚风险[17]。结果见图2、图3。

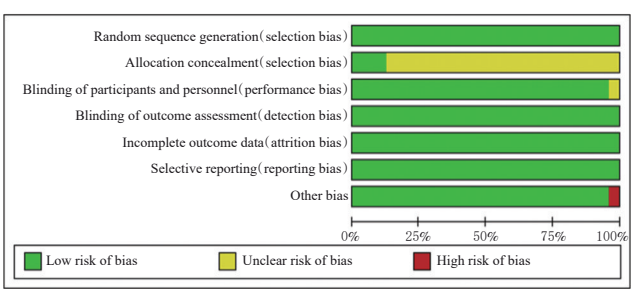



**图2　偏倚风险条形图**

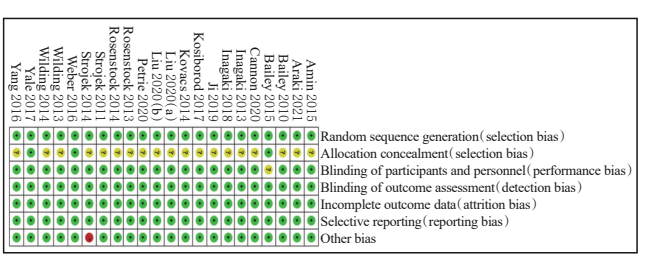



**图3　偏倚风险总图**

## 2.3　证据网络关系

各干预措施之间的网状关系见图4。由图4可知，纳入研究中共有18种干预措施，均形成闭合环。

## 2.4　异质性检验结果

异质性检验结果表明，$P$均大于0.05，表明纳入研究差异无统计学意义，具有同质性。

## 2.5　一致性检测结果

各干预措施间的网状关系均为闭合环。运用不一致性模型进行全局一致性检验的结果显示，$P$=0.968 9（$P$>0.05）；运用节点劈裂法进行局部不一致性检验的结果显示，$P$均大于0.05，表明结果一致。

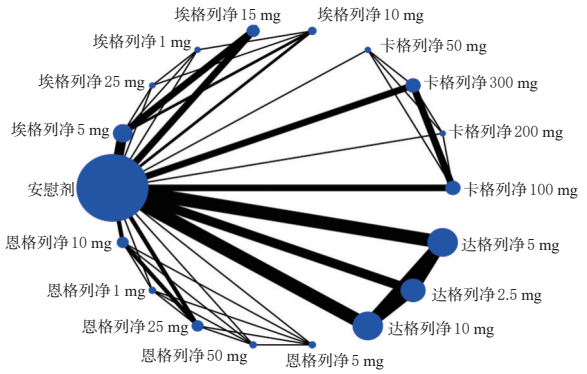



图4　纳入研究证据网络图

## 2.6　网状Meta分析结果

网状Meta分析结果显示，与埃格列净15 mg[RR＝3.26，95%CI（1.13，8.11），$P$<0.05]及埃格列净25 mg[RR＝3.08，95%CI（1.12，6.34），$P$<0.05]比较，使用卡格列净300 mg时患者的低血糖发生率显著升高；与埃格列净15 mg[RR＝1.48，95%CI（1.24，6.93），$P$<0.05]及埃格列净25 mg[RR＝6.74，95%CI（1.33，9.34），$P$<0.05]比较，使用卡格列净100 mg时患者的低血糖发生率显著升高；其他各组间比较，差异均无统计学意义（$P$>0.05）。结果见图5。

## 2.7　网状Meta分析排序结果

网状Meta分析排序结果显示，低血糖发生率从低到高依次为：埃格列净15 mg＞安慰剂＞埃格列净25 mg＞恩格列净25 mg＞恩格列净10 mg＞恩格列净1 mg＞达格列净5 mg＞达格列净10 mg＞达格列净2.5 mg＞卡格列净300 mg＞埃格列净10 mg＞埃格列净5 mg＞恩格列净50 mg＞卡格列净200 mg＞卡格列净100 mg＞卡格列净50 mg＞埃格列净1 mg＞恩格列净5 mg。这提示埃格列净15 mg及25 mg的安全性相对较好。结果见表2。

表2　低血糖发生率的排序结果

| 干预措施 | SUCRA | 成为最好治疗措施的概率 | 排序 |
|---|---|---|---|
| 埃格列净15 mg | 78.7 | 23.6 | 13.8 |
| 安慰剂 | 72.0 | 17.5 | 13.7 |
| 埃格列净25 mg | 64.8 | 17.2 | 13.7 |
| 恩格列净25 mg | 63.9 | 17 | 13.1 |
| 恩格列净10 mg | 63.8 | 7.3 | 12.1 |
| 恩格列净1 mg | 63.5 | 6.4 | 10.8 |
| 达格列净5 mg | 62.6 | 2.9 | 10.6 |
| 达格列净10 mg | 61.1 | 2.9 | 10.5 |
| 达格列净2.5 mg | 55.3 | 1.4 | 10.2 |
| 卡格列净300 mg | 45.9 | 1.1 | 8.6 |
| 埃格列净10 mg | 44.3 | 0.7 | 7.6 |
| 埃格列净5 mg | 43.6 | 0.6 | 7.4 |
| 恩格列净50 mg | 42.1 | 0.5 | 7.2 |
| 卡格列净200 mg | 34.5 | 0.5 | 7.1 |
| 卡格列净100 mg | 29 | 0.3 | 7.1 |
| 卡格列净50 mg | 25.1 | 0.1 | 7.0 |
| 埃格列净1 mg | 25.1 | 0.1 | 5.8 |
| 恩格列净5 mg | 24.7 | 0 | 4.6 |

## 2.8　发表偏倚分析

以低血糖发生率为指标绘制倒漏斗图。结果显示，各研究散点分布集中，均分布于倒漏斗图内部，且对称分布于漏斗图轴线的两侧，表明本研究存在发表偏倚的可能性较小。结果见图6。

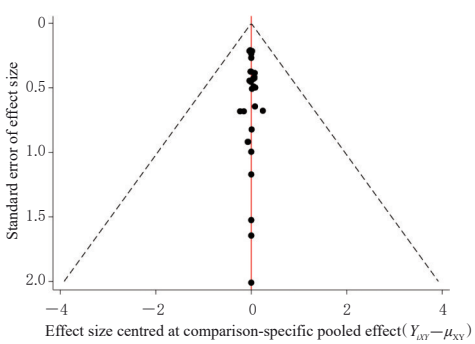



图6　低血糖发生率的倒漏斗图

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 达格列净5 mg | 1.11(0.82,1.51) | 2.00(0.64,6.24) | 6.15(0.31,13.27) | 2.56(0.10,64.87) | 0.85(0.02,44.14) | 0.84(0.02,43.50) | 0.84(0.02,43.50) | 0.85(0.62,1.17) | 2.56(0.10,65.21) | 0.84(0.02,43.50) | 6.33(0.31,12.60) | 0.79(0.57,1.10) | 2.56(0.10,65.21) | 6.49(0.33,126.30) | 2.58(0.10,65.06) | 4.30(0.20,92.14) | 6.34(0.04,85.80) |
| | 达格列净2.5 mg | 1.79(0.57,5.60) | 5.52(0.28,10.58) | 2.30(0.09,58.20) | 0.77(0.01,39.59) | 0.75(0.01,39.03) | 0.75(0.01,39.03) | 0.77(0.56,1.04) | 2.30(0.09,58.50) | 0.75(0.01,39.03) | 5.67(0.28,14.46) | 0.71(0.51,0.99) | 2.30(0.09,58.50) | 5.82(0.30,113.31) | 2.31(0.09,58.36) | 3.86(0.18,82.66) | 6.34(0.04,85.80) |
| | | 达格列净10 mg | 3.07(0.13,73.68) | 1.28(0.04,38.31) | 0.43(0.01,25.32) | 0.42(0.01,24.96) | 0.42(0.01,24.96) | 0.43(0.14,1.27) | 1.28(0.04,38.50) | 0.42(0.01,24.95) | 3.16(0.13,76.25) | 0.40(0.13,1.19) | 1.28(0.04,38.50) | 3.24(0.14,75.63) | 1.29(0.04,38.42) | 2.15(0.08,54.88) | 1.06(0.02,55.11) |
| | | | 恩格列净5 mg | 0.42(0.06,2.90) | 0.14(0.01,2.74) | 0.14(0.01,2.70) | 0.14(0.01,2.70) | 0.14(0.01,2.74) | 0.42(0.01,33.60) | 0.14(0.00,19.03) | 1.03(0.02,70.10) | 0.13(0.01,2.55) | 0.42(0.01,33.60) | 1.05(0.02,70.10) | 0.42(0.01,33.61) | 0.70(0.01,49.75) | 6.25(0.31,12.28) |
| | | | | 恩格列净50 mg | 0.33(0.01,8.32) | 0.33(0.01,8.21) | 0.33(0.01,8.21) | 0.33(0.01,8.32) | 1.00(0.01,95.05) | 0.33(0.00,52.90) | 2.47(0.03,19.58) | 0.31(0.01,7.74) | 1.00(0.01,95.04) | 2.53(0.03,19.77) | 1.01(0.01,95.10) | 1.68(0.02,141.41) | 0.28(0.01,5.71) |
| | | | | | 恩格列净25 mg | 0.99(0.02,50.38) | 0.99(0.02,50.38) | 1.00(0.02,51.11) | 3.00(0.02,45.07) | 0.98(0.00,26.68) | 7.42(0.05,16.62) | 0.93(0.02,47.50) | 3.00(0.02,45.05) | 7.60(0.06,10.41) | 1.10(0.04,15.11) | 5.04(0.03,71.09) | 2.74(0.12,16.42) |
| | | | | | | 恩格列净1 mg | 1.00(0.02,51.10) | 1.01(0.02,51.84) | 3.04(0.02,42.01) | 1.00(0.00,26.36) | 7.52(0.05,11.46) | 0.94(0.02,48.18) | 3.04(0.02,41.99) | 7.71(0.06,15.29) | 3.07(0.02,42.64) | 5.12(0.04,70.55) | 3.04(0.1,1.02) |
| | | | | | | | 恩格列净10 mg | 1.01(0.02,51.84) | 3.04(0.02,42.02) | 1.00(0.00,20.36) | 7.52(0.05,11.46) | 0.94(0.02,48.18) | 3.04(0.02,42.00) | 7.71(0.06,15.29) | 3.17(0.08,13.11) | 5.11(0.04,71.55) | 5.36(0.01,1.03) |
| | | | | | | | | 安慰剂 | 3.00(0.12,75.32) | 0.98(0.02,50.38) | 7.42(0.37,14.19) | 0.93(0.83,1.03) | 3.00(0.12,75.31) | 7.60(0.40,15.67) | 2.07(0.12,12.66) | 5.04(0.24,16.33) | 1.04(0.11,1.34) |
| | | | | | | | | | 埃格列净5 mg | 0.33(0.01,8.21) | 2.47(0.35,17.39) | 0.31(0.01,7.78) | 1.00(0.10,9.92) | 2.53(0.03,20.56) | 1.01(0.01,95.45) | 1.68(0.02,11.95) | 0.84(0.01,58.40) |
| | | | | | | | | | | 埃格列净25 mg | 7.55(0.38,19.90) | 0.95(0.02,48.59) | 3.06(0.12,76.70) | 7.75(0.06,10.34) | 3.08(1.12,6.34)[a] | 5.13(0.04,77.17) | 6.74(1.33,9.34)[a] |
| | | | | | | | | | | | 埃格列净1 mg | 0.13(0.01,2.49) | 0.40(0.06,2.85) | 1.03(0.02,68.43) | 0.41(0.01,32.80) | 0.68(0.01,48.56) | 2.08(0.03,10.91) |
| | | | | | | | | | | | | 埃格列净15 mg | 3.23(0.13,81.30) | 8.19(0.43,17.28) | 3.26(1.13,8.11)[a] | 5.43(0.26,114.79) | 1.48(1.24,6.93)[a] |
| | | | | | | | | | | | | | 埃格列净10 mg | 2.53(0.03,20.54) | 1.01(0.01,95.45) | 1.68(0.02,141.94) | 0.82(0.18,3.80) |
| | | | | | | | | | | | | | | 卡格列净50 mg | 0.40(0.06,2.67) | 0.66(0.13,3.32) | 2.07(0.28,15.07) |
| | | | | | | | | | | | | | | | 卡格列净300 mg | 1.67(0.21,12.94) | 0.39(0.05,2.96) |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 卡格列净200 mg | 1.24(0.22,6.85) |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | 卡格列净100 mg |

a：$P$<0.05

图5　网状Meta分析结果[RR（95%CI）]

## 3 讨论

美国内分泌学会在关于《2型糖尿病患者的诊疗及管理办法》中，从疗效及安全性等方面强调了SGLT-2抑制剂能为2型糖尿病患者带来益处。2022年美国内分泌学协会汇报中，也把SGLT-2抑制剂（恩格列净）作为焦点，对其降低2型糖尿病患者肾结石的风险进行了汇报。《国家基层糖尿病防治管理指南（2018）》以及《中国2型糖尿病防治指南（2017年版）》也明确将SGLT-2抑制剂作为2型糖尿病患者的治疗药物[34-35]。随着SGLT-2抑制剂在糖尿病患者中的广泛应用，其药物不良反应也受到关注，尤其是低血糖作为最常见的不良反应之一，在不同程度上给糖尿病患者带来了困扰[36]。

本研究结果显示，与埃格列净15、25 mg比较，使用卡格列净100、300 mg时患者的低血糖发生率显著升高。网状Meta分析排序结果显示，低血糖发生率从低到高排前3位的分别为埃格列净15 mg、安慰剂、埃格列净25 mg。这提示，在使用SGLT-2抑制剂治疗2型糖尿病时，为了避免低血糖的发生，可选择使用埃格列净15或25 mg。

综上所述，SGLT-2抑制剂治疗2型糖尿病时，以使用埃格列净15 mg低血糖发生率最低，使用恩格列净5 mg最高。本研究的局限性为：（1）纳入的原始RCT有限，未对糖尿病患者的人群进行特定划分；（2）不同年龄阶段患者用药的效果可能存在差异。故本研究所得结论尚需更多高质量、大样本、多中心RCT进一步验证。

## 参考文献


[1] VIVIAN E M. Sodium-glucose co-transporter 2（SGLT2）inhibitors：a growing class of antidiabetic agents[J]. Drugs Context，2014，3：212264.

[2] HASAN F M，ALSAHLI M，GERICH J E. SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract，2014，104（3）：297-322.

[3] SCHEEN A J. Pharmacodynamics，efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2（SGLT2）inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Drugs，2015，75（1）：33-59.

[4] QIU H Y，NOVIKOV A，VALLON V. Ketosis and diabetic ketoacidosis in response to SGLT2 inhibitors：basic mechanisms and therapeutic perspectives[J]. Diabetes/metabolism Res Rev，2017，33（5）：1-9.

[5] 徐爱花，黄建胜，何银辉，等. 达格列净片治疗2型糖尿病血糖控制不佳患者的疗效与低血糖风险观察[J]. 中华全科医学，2020，18（9）：1500-1503，1526.

[6] 陈利敏，张立，刘俊伟. 恩格列净联合二甲双胍治疗2型糖尿病的效果及对低血糖发生率的影响[J]. 中国实用医刊，2022，49（13）：102-105.

[7] 郭秀梅，季德斌. 恩格列净联合二甲双胍对2型糖尿病患者血糖水平及低血糖风险的影响[J]. 吉林医学，2021，42（11）：2577-2579.

[8] 高文娟，李朋梅，赵莉. 2型糖尿病住院患者恩格列净不良反应发生情况分析[J]. 药物不良反应杂志，2021，23（6）：293-297.

[9] 中华医学会内分泌学分会. 中国糖尿病患者低血糖管理的专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志，2012，28（8）：619-623.

[10] HIGGINS J P T，ALTMAN D G，GØTZSCHE P C，et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ，2011，343：d5928.

[11] SALANTI G，ADES A E，IOANNIDIS J P. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis：an overview and tutorial[J]. J Clin Epidemiol，2011，64（2）：163-171.

[12] BAILEY C J，GROSS J L，PIETERS A，et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin：a randomised，double-blind，placebo-controlled trial[J]. Lancet，2010，375（9733）：2223-2233.

[13] STROJEK K，YOON K H，HRUBA V，et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride：a randomized，24-week，double-blind，placebo-controlled trial[J]. Diabetes Obes Metab，2011，13（10）：928-938.

[14] WILDING J P H，CHARPENTIER G，HOLLANDER P，et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea：a randomised trial[J]. Int J Clin Pract，2013，67（12）：1267-1282.

[15] KOVACS C S，SESHIAH V，SWALLOW R，et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes：a 24-week，randomized，placebo-controlled trial[J]. Diabetes Obes Metab，2014，16（2）：147-158.

[16] ROSENSTOCK J，JELASKA A，FRAPPIN G，et al. Improved glucose control with weight loss，lower insulin doses，and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes[J]. Diabetes Care，2014，37（7）：1815-1823.

[17] STROJEK K，YOON K H，HRUBA V，et al. Dapagliflozin added to glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus sustains glycemic control and weight loss over 48 weeks：a randomized，double-blind，parallel-group，placebo-controlled trial[J]. Diabetes Ther，2014，5（1）：267-283.

[18] WILDING J P，WOO V，ROHWEDDER K，et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin：efficacy and safety over 2 years[J]. Diabetes Obes Metab，2014，16（2）：124-136.

[19] AMIN N B，WANG X，JAIN S M，et al. Dose-ranging ef-

ficacy and safety study of ertugliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes on a background of metformin[J]. Diabetes Obes Metab, 2015,17(6):591-598.

[20] BAILEY C J, MORALES VILLEGAS E C, WOO V, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled 102-week trial[J]. Diabet Med, 2015, 32(4):531-541.

[21] KOSIBOROD M, GAUSE-NILSSON I, XU J, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and concomitant heart failure[J]. J Diabetes Complications, 2017, 31(7):1215-1221.

[22] WEBER M A, MANSFIELD T A, CAIN V A, et al. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016, 4(3):211-220.

[23] YANG W Y, HAN P, MIN K W, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in Asian patients with type 2 diabetes after metformin failure: a randomized controlled trial[J]. J Diabetes, 2016, 8(6):796-808.

[24] YALE J F, XIE J, SHERMAN S E, et al. Canagliflozin in conjunction with sulfonylurea maintains glycemic control and weight loss over 52 weeks: a randomized, controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Clin Ther, 2017, 39(11):2230-2242.e2.

[25] INAGAKI N, HARASHIMA S I, KAKU K, et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin in combination with insulin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(4):812-820.

[26] JI L N, LIU Y M, MIAO H, et al. Safety and efficacy of ertugliflozin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin monotherapy: VERTIS Asia[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(6): 1474-1482.

[27] CANNON C P, PRATLEY R, DAGOGO-JACK S, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2020, 383(15):1425-1435.

[28] PETRIE M C, VERMA S, DOCHERTY K F, et al. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes[J]. JAMA, 2020, 323(14):1353-1368.

[29] ARAKI E, MATHIEU C, SHIRAIWA T, et al. Long-term (52-week) efficacy and safety of dapagliflozin as an adjunct to insulin therapy in Japanese patients with type 1 diabetes: subgroup analysis of the DEPICT-2 study[J]. Diabetes Obes Metab, 2021, 23(7):1496-1504.

[30] LIU J, TARASENKO L, PONG A, et al. Efficacy and safety of ertugliflozin in Hispanic/Latino patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Curr Med Res Opin, 2020, 36(7):1097-1106.

[31] LIU J, PATEL S, CATER N B, et al. Efficacy and safety of ertugliflozin in East/Southeast Asian patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Obes Metab, 2020, 22(4): 574-582.

[32] INAGAKI N, KONDO K, YOSHINARI T, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 12-week study[J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(12):1136-1145.

[33] ROSENSTOCK J, SEMAN L J, JELASKA A, et al. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2(SGLT2)inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia[J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(12):1154-1160.

[34] 中华医学会糖尿病学分会, 国家基层糖尿病防治管理办公室. 国家基层糖尿病防治管理指南: 2018[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(12):885-893.

[35] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南: 2017年版[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4):292-344.

[36] 陈铮. 降糖药物超临界点使用可引发低血糖和继发性失效[J]. 首都医药, 2007, 14(21):49-51.

(收稿日期:2023-01-09 修回日期:2023-05-26)

(编辑:陈 宏)