利拉鲁肽对1型糖尿病患者低血糖调节作用的Meta分析Δ

王　岩*，靳方馨，李敏讷，李如江，张雪莉#（山东第二医科大学基础医学院/山东省高等院校重点实验室，山东 潍坊　261053）

中图分类号　R977.1+5　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）23-2908-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.23.12

摘　要　目的　系统评价利拉鲁肽对1型糖尿病患者低血糖的调节作用，为临床治疗1型糖尿病时防控低血糖提供循证证据。**方法**　计算机检索The Cochrane Library、PubMed、Embase、Web of Science和中国生物医学文献数据库（CBM）、中国期刊全文数据库（CNKI）、万方数据库和维普数据库（VIP），检索时限均为建库至2023年6月30日。检索并按纳排标准筛选利拉鲁肽作用于1型糖尿病患者低血糖的临床随机对照试验，并对纳入的研究进行数据提取、分组及亚组Meta分析。**结果**　最终纳入11篇随机对照试验，共1 685例患者。Meta分析结果显示，1.2 mg利拉鲁肽治疗1型糖尿病时可降低患者低血糖发生频率[OR=0.81，95%CI（0.74，0.88），$P<0.01$]，但1.8 mg利拉鲁肽治疗时则可提高患者低血糖发生频率[OR=1.33，95%CI（1.23，1.44），$P<0.01$]。利拉鲁肽对1型糖尿病患者低血糖的作用与低血糖持续时间无关[MD=−0.29，95%CI（−1.21，0.63），$P=0.53$]，且不增加1型糖尿病患者严重低血糖发生率[OR=0.87，95%CI（0.57，1.33），$P=0.53$]。利拉鲁肽可降低1型糖尿病患者的糖化血红蛋白水平[MD=−1.39，95%CI（−2.65，−0.13），$P=0.03$]、体重[MD=−4.28，95%CI（−5.01，−3.55），$P<0.01$]和体重指数[MD=−1.20，95%CI（−1.80，−0.60），$P<0.01$]。**结论**　利拉鲁肽对1型糖尿病患者低血糖具有双向调节作用，其作用与利拉鲁肽的剂量相关，即适量利拉鲁肽（1.2 mg）可抑制T1DM患者低血糖的发生，增量利拉鲁肽（1.8 mg）则可促进1型糖尿病患者低血糖的发生。

关键词　利拉鲁肽；1型糖尿病；低血糖；双向调节

Regulatory effect of liraglutide on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis

WANG Yan, JIN Fangxin, LI Minne, LI Rujiang, ZHANG Xueli (School of Basic Medical Sciences, Shandong Second Medical University/Key Laboratory of Universities in Shandong, Shandong Weifang 261053, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To systematically evaluate the regulatory effect of liraglutide on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) and provide evidence for the prevention and control of hypoglycemia in the clinical treatment of T1DM. **METHODS** Electronic databases including The Cochrane Library, PubMed, Embase, Web of Science, China Biology Medicine Disc (CBM), CNKI, Wanfang database, and VIP database were searched from the inception of the databases to June 30, 2023. The clinical randomized controlled trials (RCTs) of liraglutide on hypoglycemia in T1DM patients were screened according to inclusion and exclusion criteria. Data extraction, grouping, and subgroup meta-analysis were conducted for the included studies. **RESULTS** A total of 11 RCTs involving 1 685 patients were ultimately included. Meta-analysis results showed that treatment with 1.2 mg liraglutide could reduce the frequency of hypoglycemia in patients with T1DM [OR=0.81, 95%CI (0.74, 0.88), $P<0.01$], while treatment with 1.8 mg liraglutide could increase the frequency of hypoglycemia [OR=1.33, 95%CI (1.23, 1.44), $P<0.01$]. The effect of liraglutide on hypoglycemia in patients with T1DM was not correlated with the duration of hypoglycemia [MD=−0.29, 95%CI (−1.21, 0.63), $P=0.53$], and did not increase the incidence of severe hypoglycemia in these patients [OR=0.87, 95%CI (0.57, 1.33), $P=0.53$]. Liraglutide could reduce the levels of glycated hemoglobin [MD=−1.39, 95%CI (−2.65, −0.13), $P=0.03$], weight [MD=−4.28, 95%CI (−5.01, −3.55), $P<0.01$], and body mass index [MD=−1.20, 95%CI (−1.80, −0.60), $P<0.01$] in them. **CONCLUSIONS** Liraglutide has a bidirectional regulatory effect on hypoglycemia in patients with T1DM, which is correlated with the dose of liraglutide. An appropriate dose of liraglutide (1.2 mg) can inhibit hypoglycemia in these patients, while an increased dose of liraglutide (1.8 mg) can promote hypoglycemia in them.

KEYWORDS　liraglutide; type 1 diabetes mellitus; hypoglycemia; bidirectional regulation

1型糖尿病（type 1 diabetes mellitus，T1DM）患者与2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）患者不同，需终身使用胰岛素控制血糖[1]。然而，加强胰岛素治疗往往会导致低血糖，且低血糖是T1DM患者降血糖治疗

Δ**基金项目**　山东省自然科学基金面上项目（No.ZR2020MH381）；潍坊市科学技术发展计划项目（No.2021GX062）

＊**第一作者**　硕士。研究方向：1型糖尿病、低血糖。电话：0536-8462032。E-mail：1181664362@qq.com

\# **通信作者**　副教授，硕士。研究方向：1型糖尿病、低血糖。电话：0536-8462032。E-mail：xueli214@126.com

最常见的并发症，其发生频率为1～2次/周[2]。低血糖可产生头晕、心悸、出汗、神经退化等影响，严重低血糖可引发认知障碍甚至死亡[3]，且病死率高达4%～10%[4]。以胰岛α细胞特异性*GLP-1R*基因敲除小鼠为实验对象的研究表明，胰高血糖素样肽1（glucagon-like peptide-1，GLP-1）通过胰高血糖素样肽1受体（glucagon-like peptide-1 receptor，GLP-1R）以葡萄糖依赖的方式双向调节胰岛α细胞胰高血糖素的分泌：高血糖时抑制胰岛α细胞分泌胰高血糖素，低血糖时又可促进其分泌胰高血糖素[5]。由此推测，GLP-1具有治疗糖尿病和防治低血糖的双重作用。

近年来，胰高血糖素样肽1受体激动剂（glucagon-like peptide-1 receptor agonist，GLP-1RA）已受到广泛关注，其可模拟内源性肠促胰岛素（主要是GLP-1）的作用，调控血糖水平。从理论上讲，GLP-1RA在结构和功能上与GLP-1相似，可增加葡萄糖依赖的胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌、延缓胃排空、减少食物摄入，从而降低机体血糖水平，但其半衰期较GLP-1明显延长[6]。

目前，关于GLP-1RA对T1DM患者低血糖的调节作用研究较少，且观点不一，同时其研究结论仅是无统计学依据的推断和陈述[7－8]。利拉鲁肽是目前国际上临床应用最广泛的GLP-1RA，故本研究拟利用利拉鲁肽联合胰岛素对比单一胰岛素治疗T1DM的临床文献，围绕T1DM患者低血糖相关指标进行Meta分析。本Meta分析严格遵循PRISMA声明中的指南进行，并已在INPLASY平台进行注册（注册号INPLASY2024600051）。本Meta分析旨在评估利拉鲁肽对T1DM患者低血糖的调节作用，为临床治疗T1DM时防控低血糖提供实践指导和可行性分析。

1　资料与方法

1.1　文献纳入与排除标准

1.1.1　研究类型

本研究纳入的文献类型为随机对照试验（randomized controlled trial，RCT），包括平行组设计RCT和交叉设计RCT[9]。

1.1.2　研究对象

本研究纳入的对象仅限于T1DM患者。

1.1.3　干预措施

试验组患者在胰岛素治疗的基础上给予利拉鲁肽治疗，对照组患者采用单一胰岛素治疗。

1.1.4　结局指标

低血糖标准为血糖≤3.9 mmol/L[10]。本研究的主要结局指标包括：低血糖发生频率、低血糖持续时间、严重低血糖（标准为血糖＜3.0 mmol/L，可导致严重的认知障碍，患者一旦发生立即需要协助[10]）发生率；次要结局指标包括：基础胰岛素用药剂量、糖化血红蛋白（glycated hemoglobin，HbA_1c）（从基线值到终点值）水平、体重指数（body mass index，BMI）、体重。

1.1.5　排除标准

本研究的排除标准为：（1）综述、会议、系统评价/Meta分析、动物实验；（2）无法获取摘要、全文以及无法提取主要结局指标的文献；（3）重复发表的文献（选取最新发表的研究数据）。

1.2　文献检索

计算机系统检索The Cochrane Library、PubMed、Embase、Web of Science、中国生物医学文献数据库（CBM）、中国期刊全文数据库（CNKI）、万方数据库和维普数据库（VIP），各数据库的检索时限均为建库至2023年6月30日，并追溯纳入研究的参考文献。中文检索词为“1型糖尿病”“一型糖尿病”“胰岛素依赖性糖尿病”“低血糖”“低血糖症”“低血糖反应”“利拉鲁肽”“利鲁平”“胰高血糖素样肽1”“胰高血糖素样肽-1”等；英文检索词为“diabetes mellitus，type 1”“diabetes，type 1”“type 1 diabetes mellitus”“type 1 diabetes”“IDDM”“insulin-dependent diabetes mellitus”“juvenile-onset diabetes mellitus”“ketosis-prone diabetes mellitus”“sudden-onset diabetes mellitus”“diabetes，autoimmune”“autoimmune diabetes”“diabetes mellitus，brittle”“brittle diabetes mellitus”“hypoglycemia”“fasting hypoglycemia”“hypoglycemia，fasting”“postprandial hypoglycemia”“hypoglycemia，postprandial”“reactive hypoglycemia”“hypoglycemia，reactive”“postabsorptive hypoglycemia”“hypoglycemia，postabsorptive”“liraglutide”“glucagon-like peptide 1”“glucagon-like peptide-1”“glucagon like peptide 1”“GLP-1”“GLP 1”等。同时，检索时采用主题词（Mesh）和相关词（自由词）检索，运用逻辑符、通配符和范围运算符等制定检索式，并根据具体数据库进行调整。

1.3　文献筛选和数据提取

文献筛选及数据提取分别由2名研究者独立完成，如遇分歧则由第3名研究者协助。初筛时首先阅读文题和摘要，排除明显不相关文献，然后进一步阅读剩余文献全文，最终确定符合标准的文献。根据预先设计，2名研究者从最终文献中独立提取基础信息、主要结局指标和次要结局指标。

当提取的连续性数据为中位数（四分位数）、均值（范围）时，采用Luo等[11]的统计学方法估计平均值和Wan等[12]的统计学方法估计标准差。另外，依据Cochrane官方推荐的计算公式，根据基线和终点数据来计算变化量。当发现差异时，研究组进行讨论以达成共识。

1.4 文献质量评价

为了评估RCT的偏倚风险，2名评价者独立使用了Cochrane偏倚风险工具[13]：（1）随机序列隐藏或分配隐藏被评估为高偏倚风险的试验，判定为低质量试验，不再考虑其他项目的风险；（2）随机序列隐藏和分配隐藏被评价为低偏倚风险，其他所有项目被评价为低偏倚风险或不明确的试验，可判定为高质量试验；（3）如果试验不符合高或低偏倚风险标准，则被判定为中等质量的试验。

1.5 统计学分析

采用RevMan 5.3和Stata 16软件进行Meta分析。结果变量转换成统一单位后，采用平均差（MD）比较连续型变量、比值比（OR）比较二分类变量。连续型变量和二分类变量的结果分别用MD或OR的95%置信区间（95%CI）表示。以q检验和I^2检验评估各项研究之间的异质性，若$P>0.10$且$I^2<50\%$，表明各项研究之间不存在异质性，选用固定效应模型进行数据合并分析；反之，则使用随机效应模型。若存在异质性，分析异质性可能产生的原因并进行亚组分析。采用依次剔除单个研究，再重新合并效应量的方法进行敏感性分析，并使用Egger's检验以评估Meta分析各测量指标的发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选结果及纳入文献的基本信息

通过检索相关数据库，共检索出1 593篇文献，根据纳入和排除标准，最终确定11篇（项）RCT研究[14-24]用于后续的Meta分析，共计1 685例患者。文献筛选流程图见图1，纳入文献的基本信息见表1。

2.2 纳入研究的质量评价结果

纳入研究的11项研究均为双盲或多盲研究，其中3项研究采用自身交叉对照[15,18,23]，2项研究未提供对结果评估的盲法描述[17,19]，4项研究的结果数据不完整[15,18,20,24]，2项研究仅能提取1项主要的结局指标[19-20]。没有选择性报告，其他偏倚尚不清楚（图2）。根据评判标准，仅2项研究[18,23]被评为低质量文献（表1）。

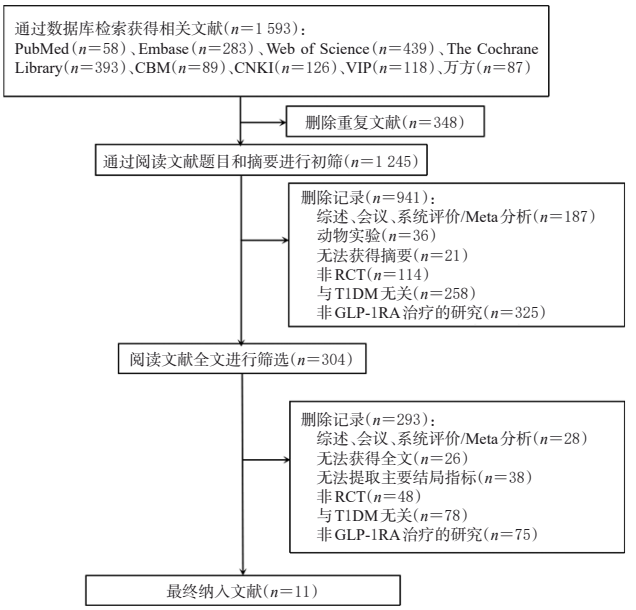
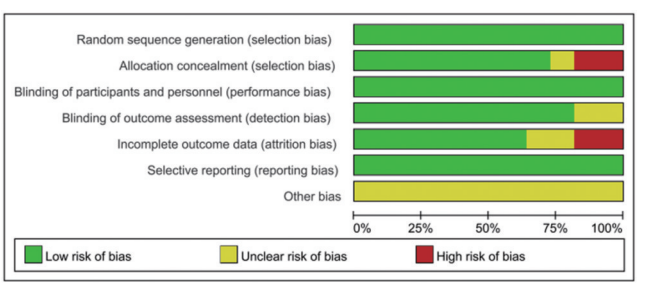
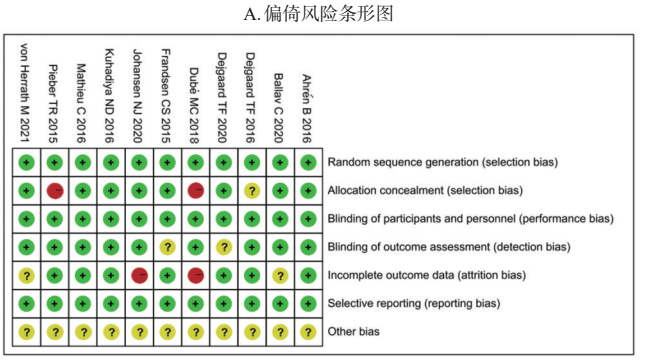


图1 文献筛选流程图



A. 偏倚风险条形图



B. 偏倚风险总结图

图2 纳入研究质量评价

表1 纳入研究的基本特征

作者（发表时间）	地区	设计[a]	干预时间/周	剂量/mg	样本量（T/C[b]）/例	平均年龄（T/C[b]）/岁	平均基线HbA_1c水平（T/C[b]）/（mmol/L）	平均BMI（T/C[b]）/（kg/m²）	平均基线体重（T/C[b]）/kg	糖尿病平均病程（T/C[b]）/年	Cochrane质量评价结果
Ahrén[14]（2016）	多国家	D-B RCT	26	1.8	206/206	44.5/43.4	64.4/64.9	28.9/28.9	83.6/83.1	21.6/21.8	高
Ballav[15]（2020）[c]	英国	D-B RCT	4	1～2	25/25	44.0/44.0	7.9/7.9[d]	27.0/27.1	78.8/79.0	18.6/18.6	高
Dejgaard[16]（2016）	丹麦	D-B RCT	24	1.2	50/50	47.0/49.0	71.6/71.8	30.3/29.8	93.4/94.0	20.0/25.0	中等
Dejgaard[17]（2020）	丹麦	D-B RCT	26	1.8	22/22	50.0/43.0	66.0/66.0	30.0/29.0	85.0/88.0	21.0/20.0	高
Dubé[18]（2018）[c]	加拿大	D-B RCT	24	1.8	15/15	18～50[e]	7.4/7.4[d]	30.5/30.5	89.0/89.0	超过5年/超过5年	低
Frandsen[19]（2015）	丹麦	D-B RCT	12	1.2	18/18	39.5/36.1	72.5/71.8	24.2/22.8	75.8/74.9	18.3/19.6	高
Johansen[20]（2020）	丹麦	D-B RCT	26	1.8	52/53	50.1/50.4	66.8/65.9	29.0/27.7	89.7/85.8	21.2/21.0	中等
Kuhadiya[21]（2016）	美国	D-B RCT	12	1.8	16/17	42.0/50.0	57.0/61.0	28.0/28.0	83.0/80.0	20.0/30.0	高
Mathieu[22]（2016）	多国家	D-B RCT	52	1.8	346/347	43.7/43.4	65.5/65.5	29.5/29.3	86.3/85.4	21.5/21.6	高
Pieber[23]（2015）[c]	奥地利	D-B RCT	4	1.8	14/14	30.4/30.4	59.1/59.1	24.4/24.4	74.2/74.2	13.9/13.9	低
von Herrath[24]（2021）	多国家	D-B RCT	54	0.6～1.8	76/77	28.0/29.0	55.0/56.0	24.2/24.0	74.0/72.8	未知	高

a：D-B RCT为双盲RCT；b：T/C即试验组/对照组；c：该研究为自身对照研究；d：单位为%；e：年龄范围。

2.3 主要结局指标的Meta分析

2.3.1 低血糖发生频率

8项研究[15—17,19,21—24]报道了低血糖发生频率，各研究间有统计学异质性（$P<0.01$，$I^2=98\%$），采用随机效应模型进行分析。Meta分析结果显示，两组患者低血糖发生频率比较，差异无统计学意义[OR=1.01，95%CI（0.82，1.23），$P=0.94$]（图3）。根据异质性分析结果，以利拉鲁肽剂量进行亚组分析，结果显示，利拉鲁肽1.2 mg亚组（每日1次）患者低血糖发生频率显著低于对照组[OR=0.81，95%CI（0.74，0.88），$P<0.01$]，而利拉鲁肽1.8 mg亚组（每日1次）患者低血糖发生频率显著高于对照组[OR=1.33，95%CI（1.23，1.44），$P<0.01$]（图4、表2）。其余亚组变量如利拉鲁肽干预时间、BMI、单/多中心研究等对低血糖发生频率均无显著影响（表2）。

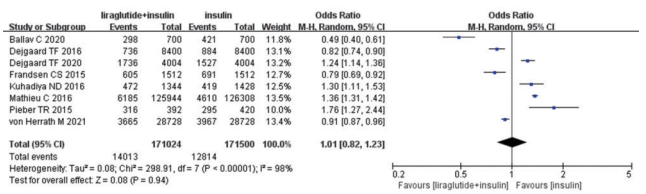


图3 低血糖发生频率的Meta分析森林图

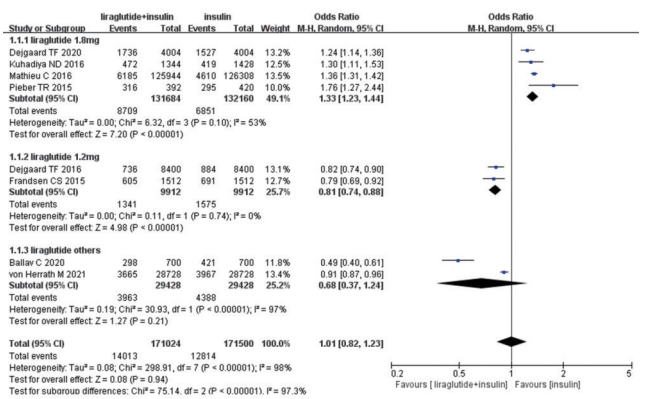


图4 低血糖发生频率亚组（剂量）的Meta分析森林图

2.3.2 低血糖持续时间

6项研究报道了低血糖持续时间[16,18—21,23]，各研究间有统计学异质性（$P<0.01$，$I^2=94\%$），采用随机效应模型进行分析。Meta分析结果显示，两组患者低血糖持续时间比较，差异无统计学意义[MD=−0.29，95%CI（−1.21，0.63），$P=0.53$]（图5）。根据异质性分析结果，以利拉鲁肽剂量及干预时间进行亚组分析，结果显示，亚组变量利拉鲁肽剂量及干预时间对低血糖持续时间均无显著影响（表2）。

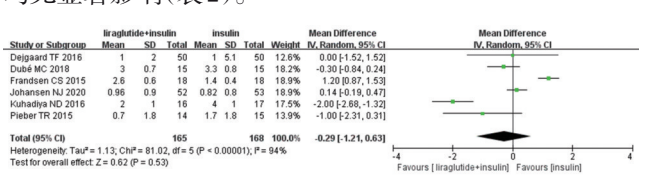


图5 低血糖持续时间的Meta分析森林图

表2 低血糖发生频率及低血糖持续时间的亚组分析结果

结局/分组指标	亚组	纳入研究数	异质性检验		效应模型	OR/MD(95%CI)	P
			P	I²/%			
低血糖发生频率							
剂量	1.8 mg	4	0.10	53	随机效应模型	1.33(1.23~1.44)	<0.01
	1.2 mg	2	0.74	0	固定效应模型	0.81(0.74~0.88)	<0.01
	其他	2	<0.01	97	随机效应模型	0.68(0.37~1.24)	0.21
干预时间	≤12周	4	<0.01	96	随机效应模型	0.96(0.60~1.54)	0.88
	>12周	4	<0.01	99	随机效应模型	1.06(0.82~1.37)	0.64
BMI	<28 kg/m²	4	<0.01	94	随机效应模型	0.87(0.64~1.18)	0.37
	≥28 kg/m²	4	<0.01	96	随机效应模型	1.16(0.92~1.45)	0.20
单/多中心研究	单中心	6	<0.01	96	随机效应模型	0.97(0.74~1.28)	0.85
	多中心	2	<0.01	99	随机效应模型	1.12(0.75~1.65)	0.58
低血糖持续时间							
剂量	1.8 mg	4	<0.01	91	随机效应模型	−0.74(−1.72~0.23)	0.14
	1.2 mg	2	0.13	56	随机效应模型	0.84(−0.24~1.92)	0.13
干预时间	≤12周	3	<0.01	97	随机效应模型	0.51(0.21~0.80)	0.63
	>12周	3	0.39	0	固定效应模型	0.02(−0.25~0.30)	0.88

2.3.3 严重低血糖发生率

5项研究[14,16—17,19,22]报道了严重低血糖发生率，各研究间无统计学异质性（$P=0.55$，$I^2=0$），采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果显示，两组患者严重低血糖发生率比较，差异无统计学意义[OR=0.87，95%CI（0.57，1.33），$P=0.53$]（图6）。

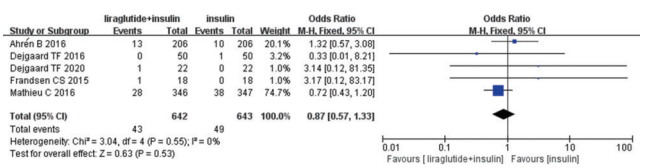


图6 严重低血糖发生率的Meta分析森林图

2.4 次要结局指标的Meta分析

2.4.1 试验组与对照组基础胰岛素用药剂量的差异

为了确定利拉鲁肽对低血糖的作用，需排除文献中试验组和对照组基础胰岛素用药剂量差异对低血糖的影响。9项研究[15—21,23—24]报道了基础胰岛素用药剂量，各研究间无统计学异质性（$P=0.73$，$I^2=0$），采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果显示，两组患者基础胰岛素用药剂量比较，差异无统计学意义[OR=−0.60，95%CI（−1.50，0.30），$P=0.19$]（图7）。

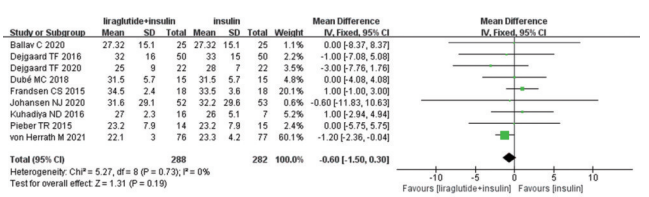
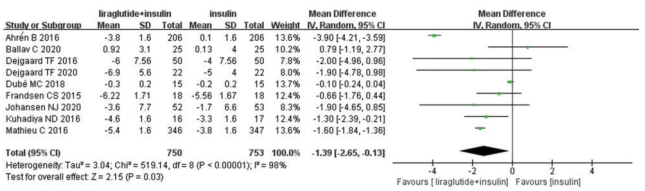


图7 基础胰岛素用药剂量的Meta分析森林图

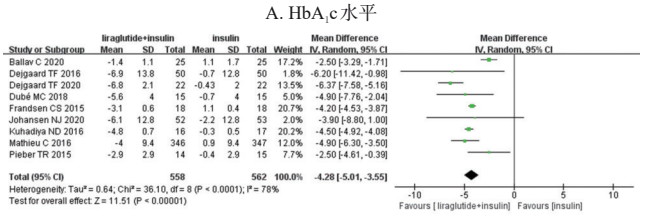
2.4.2 HbA_1c水平、体重、BMI的Meta分析结果

9项研究[14—22]报道了HbA_1c水平，各研究间有统计学异质性（$P<0.01$，$I^2=98\%$），采用随机效应模型进行分析；9项研究[15—23]报道了体重，各研究间有统计学异质

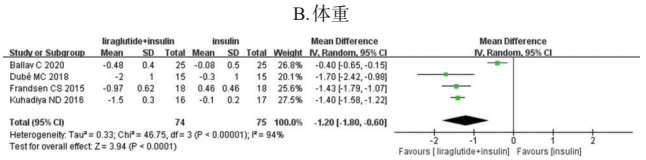
性（$P<0.01$，$I^2=78\%$），采用随机效应模型进行分析；4项研究[15,18-19,21]报道了BMI，各研究间有统计学异质性（$P<0.01$，$I^2=94\%$），采用随机效应模型进行分析。Meta分析结果显示，试验组患者的HbA_1c水平[MD=−1.39，95%CI（−2.65，−0.13），$P=0.03$]、体重[MD=−4.28，95%CI（−5.01，−3.55），$P<0.01$]、BMI[MD=−1.20，95%CI（−1.80，−0.60），$P<0.01$]均显著低于对照组（图8）。



A. HbA_1c水平



B. 体重



C. BMI

图8　HbA_1c、体重、BMI的Meta分析森林图

2.5　敏感性分析

为评估研究结果的可靠性，对本次Meta分析的各结局指标进行敏感性分析。结果发现，HbA_1c的Meta分析结果并不稳定，剔除Mathieu等[22]的研究后，合并效应值变得无统计学意义（$P=0.14$）（图9）。除此之外，其他指标的Meta分析合并效应值改变不大，说明上述Meta分析结果比较稳定（图略）。

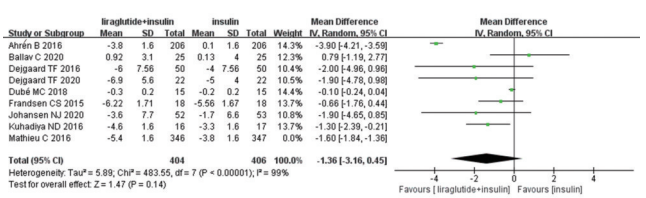


图9　HbA_1c的敏感性分析森林图

2.6　发表偏倚分析

为进一步验证本Meta分析结果的可靠性，对本次Meta分析的各测量指标进行发表偏倚分析。Egger's检验结果显示：低血糖发生频率及其亚组、低血糖持续时间及其亚组、严重低血糖发生率、HbA_1c水平、体重以及BMI等Meta分析的各测量指标均无发表偏倚（表3），提示该Meta分析产生系统误差的可能性较小，其合并效应值后的统计学结果具有较高可靠性。

表3　发表偏倚分析结果

结局/分组指标	亚组	发表偏倚	
		Egger's值	P
低血糖发生频率		0.02	0.98
剂量	1.8 mg	0.43	0.71
	1.2 mg	2.56	0.12
	其他	0.47	0.65
干预时间	≤12周	0.07	0.95
	>12周	−0.83	0.49
BMI	<28 kg/m²	2.21	0.23
	≥28 kg/m²	1.54	0.12
单/多中心研究	单中心	0.42	0.72
	多中心	0.71	0.65
低血糖持续时间		−1.04	0.30
剂量	1.8 mg	−1.77	0.12
	1.2 mg	−1.05	0.33
干预时间	≤12周	−0.66	0.51
	>12周	−1.17	0.25
严重低血糖发生率		1.34	0.27
HbA_1c水平		0.22	0.83
体重		−0.34	0.73
BMI		−0.82	0.42
基础胰岛素用药剂量		0.57	0.58

3　讨论

3.1　利拉鲁肽对T1DM患者低血糖的双向调节作用及其强度与影响因素

利拉鲁肽在治疗T1DM过程中对低血糖的调节作用尚有争议。有研究表明，利拉鲁肽并不增加T1DM患者严重低血糖的发生风险[25]。同时，尽管Frandsen等[26]的研究证实利拉鲁肽并不影响T1DM患者低血糖期间血糖恢复和反调节激素反应；但Pieber等[23]的研究结果与之相反：与安慰剂相比，利拉鲁肽在治疗T1DM患者低血糖期间可降低胰高血糖素水平。

本研究为增加Meta分析的科学性，最大限度增加了样本量，如根据试验组和对照组患者低血糖发生的总次数，将所有数据转化为次/（人·d），即低血糖发生频率，以便统一单位增加样本量后进行Meta合并分析。结果显示，与对照组相比，试验组患者低血糖发生频率差异无统计学意义。

鉴于本Meta分析样本异质性较大，考虑到利拉鲁肽剂量对异质性的影响，遂根据剂量再分组降低异质性后，再进行相关剂量的亚组分析。结果显示，利拉鲁肽1.2 mg亚组（每日1次）患者低血糖发生频率显著低于对照组（$P<0.01$），但利拉鲁肽1.8 mg亚组（每日1次）患者低血糖发生频率则显著高于对照组（$P<0.01$），由此可知，剂量是一个很大的影响变量。上述结果提示：适量利拉鲁肽（1.2 mg）可抑制T1DM患者发生低血糖，而增量利拉鲁肽（1.8 mg）可促进T1DM患者低血糖发生。但由于上述研究纳入文献较少，未能对亚组进行进一步细致分组以探讨其异质性来源，所得结果仅仅说明一种趋势，确切结论尚需进一步研究。

此外，本研究进一步探究了利拉鲁肽在治疗T1DM过程中对低血糖双向调节作用的强度与影响因素。其中，调节强度主要聚焦于低血糖持续时间及严重低血糖发生率，影响因素主要聚焦于利拉鲁肽干预时间。基于本研究所纳入的文献进行进一步分析，结果显示，利拉鲁肽并未延长T1DM患者低血糖持续时间以及增加严重低血糖的发生风险，并且T1DM患者低血糖发生频率与利拉鲁肽干预时间无关。

3.2 利拉鲁肽对T1DM患者低血糖双向调节作用的内在机制

适量利拉鲁肽（1.2 mg）可抑制T1DM患者低血糖的发生，此结果与Zhang等[5]的研究结果类似，即GLP-1在低血糖时可通过GLP-1R促进胰岛α细胞分泌胰高血糖素，从而减少低血糖的发生。

生长抑素由胰岛δ细胞合成、分泌，低血糖时胰岛δ细胞三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）敏感钾通道开放，胰岛δ细胞膜电位处于超极化状态，此时细胞中生长抑素处于基础分泌或低分泌状态，对胰岛α细胞胰高血糖素的抑制作用较弱[27－29]。但目前研究发现糖尿病发生后胰岛δ细胞数量增多：正常生理状态下胰岛δ细胞约占胰岛内分泌细胞总数的5%左右，但Orci等[30]研究发现青少年糖尿病患者及链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠胰岛δ细胞总体积和总数量比正常生理状态下分别增加了2.5、2倍；16周非肥胖糖尿病（non-obese diabetes，NOD）雌性小鼠胰岛δ细胞总体积明显增加[31]；链脲佐菌素诱导大鼠糖尿病8周后，其胰岛δ细胞数量明显增加[32]。本研究结果显示，增量利拉鲁肽（1.8 mg）可促进T1DM患者低血糖的发生。其内在机制可能为增量利拉鲁肽（1.8 mg）可作用于糖尿病患者的胰岛δ细胞，促使生长抑素大量释放，从而反馈性抑制胰岛α细胞胰高血糖素的分泌，导致低血糖发生。

3.3 本Meta分析结果的可靠性

本Meta分析纳入文献中，经Cochrane质量评价，仅2篇为低质量文献，2篇为中等质量文献，其余均为高质量文献；敏感性分析结果显示，除HbA_1c外，其他测量指标Meta分析的结果都比较稳定；各测量指标均无发表偏倚，提示Meta分析合并效应值的统计结果具有较高的可靠性。胰岛素具有降糖作用，为了确定利拉鲁肽对低血糖的作用，本研究已排除胰岛素剂量差异对Meta分析结果的影响。但由于纳入研究的文献较少，所得结果仅仅说明一种趋势，确切结论尚需进一步研究。

3.4 本Meta分析的优点与局限性

（1）优点：与其他对于利拉鲁肽的研究相比，本研究并没有通过感性认知判定低血糖发生状况，而是通过统计学分析，且进一步通过亚组分析聚焦于低血糖发生频率、低血糖持续时间等结局指标，以求更加客观地反映利拉鲁肽对T1DM患者低血糖的作用。

（2）局限性：本研究纳入的文献较少，诸多结论尚需更多的临床试验数据进一步证实；纳入的文献多源于欧美国家，其他国家的文献较少。

综上所述，利拉鲁肽对T1DM患者低血糖具有双向调节作用，其作用与利拉鲁肽的剂量相关，即适量利拉鲁肽（1.2 mg）可抑制T1DM患者低血糖的发生，增量利拉鲁肽（1.8 mg）则可促进T1DM患者低血糖的发生。

参考文献

[1] QUATTRIN T，MASTRANDREA L D，WALKER L S K. Type 1 diabetes[J]. Lancet，2023，401（10394）：2149-2162.

[2] FRIER B M. Hypoglycaemia in diabetes mellitus：epidemiology and clinical implications[J]. Nat Rev Endocrinol，2014，10（12）：711-722.

[3] NAKHLEH A，SHEHADEH N. Hypoglycemia in diabetes：an update on pathophysiology，treatment，and prevention[J]. World J Diabetes，2021，12（12）：2036-2049.

[4] SEAQUIST E R，ANDERSON J，CHILDS B，et al. Hypoglycemia and diabetes：a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society[J]. Diabetes Care，2013，36（5）：1384-1395.

[5] ZHANG Y Q，PARAJULI K R，FAVA G E，et al. GLP-1 receptor in pancreatic α-cells regulates glucagon secretion in a glucose-dependent bidirectional manner[J]. Diabetes，2019，68（1）：34-44.

[6] ANDERSEN A，KNOP F K，VILSBØLL T. A pharmacological and clinical overview of oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes[J]. Drugs，2021，81（9）：1003-1030.

[7] WANG W，GAO Y，CHEN D W，et al. Efficacy and safety of incretin-based drugs in patients with type 1 diabetes mellitus：a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Res Clin Pract，2017，129：213-223.

[8] DIMITRIOS P，MICHAEL D，VASILIOS K，et al. Liraglutide as adjunct to insulin treatment in patients with type 1 diabetes：a systematic review and meta-analysis[J]. Curr Diabetes Rev，2020，16（4）：313-326.

[9] DIJKGRAAF M G W，HAUKOOS J，ITANI K M F. Practical guide to design choice of randomized clinical trials in surgery[J]. JAMA Surg，2022，157（12）：1154-1155.

[10] MUNEER M. Hypoglycaemia[J]. Adv Exp Med Biol，2021，1307：43-69.

[11] LUO D H，WAN X，LIU J M，et al. Optimally estimating the sample mean from the sample size，median，mid-range，and/or mid-quartile range[J]. Stat Methods Med Res，2018，27（6）：1785-1805.

[12] WAN X，WANG W Q，LIU J M，et al. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size，median，range and/or interquartile range[J]. BMC Med Res Methodol，2014，14：135.

[13] HIGGINS J P, 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.

[14] AHRÉN B, HIRSCH I B, PIEBER T R, et al. Efficacy and safety of liraglutide added to capped insulin treatment in subjects with type 1 diabetes: the ADJUNCT TWO randomized trial[J]. Diabetes Care, 2016, 39(10): 1693-1701.

[15] BALLAV C, DHERE A, KENNEDY I, et al. Lixisenatide in type 1 diabetes: a randomised control trial of the effect of lixisenatide on post-meal glucose excursions and glucagon in type 1 diabetes patients[J]. Endocrinol Diabetes Metab, 2020, 3(3): e00130.

[16] DEJGAARD T F, FRANDSEN C S, HANSEN T S, et al. Efficacy and safety of liraglutide for overweight adult patients with type 1 diabetes and insufficient glycaemic control (Lira-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016, 4(3): 221-232.

[17] DEJGAARD T F, SCHMIDT S, FRANDSEN C S, et al. Liraglutide reduces hyperglycaemia and body weight in overweight, dysregulated insulin-pump-treated patients with type 1 diabetes: the Lira Pump trial: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2020, 22(4): 492-500.

[18] DUBÉ M C, D'AMOURS M, WEISNAGEL S J. Beyond glycaemic control: a cross-over, double-blinded, 24-week intervention with liraglutide in type 1 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(1): 178-184.

[19] FRANDSEN C S, DEJGAARD T F, HOLST J J, et al. Twelve-week treatment with liraglutide as add-on to insulin in normal-weight patients with poorly controlled type 1 diabetes: a randomized, placebo-controlled, double-blind parallel study[J]. Diabetes Care, 2015, 38(12): 2250-2257.

[20] JOHANSEN N J, DEJGAARD T F, LUND A, et al. Efficacy and safety of meal-time administration of short-acting exenatide for glycaemic control in type 1 diabetes (MAG1C): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020, 8(4): 313-324.

[21] KUHADIYA N D, DHINDSA S, GHANIM H, et al. Addition of liraglutide to insulin in patients with type 1 diabetes: a randomized placebo-controlled clinical trial of 12 weeks[J]. Diabetes Care, 2016, 39(6): 1027-1035.

[22] MATHIEU C, ZINMAN B, HEMMINGSSON J U, et al. Efficacy and safety of liraglutide added to insulin treatment in type 1 diabetes: the ADJUNCT ONE treat-to-target randomized trial[J]. Diabetes Care, 2016, 39(10): 1702-1710.

[23] PIEBER T R, DELLER S, KORSATKO S, et al. Counter-regulatory hormone responses to hypoglycaemia in people with type 1 diabetes after 4 weeks of treatment with liraglutide adjunct to insulin: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17(8): 742-750.

[24] VON HERRATH M, BAIN S C, BODE B, et al. Anti-interleukin-21 antibody and liraglutide for the preservation of β-cell function in adults with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, 9(4): 212-224.

[25] LIU L L, SHAO Z, XIA Y, et al. Incretin-based therapies for patients with type 1 diabetes: a meta-analysis[J]. Endocr Connect, 2019, 8(3): 277-288.

[26] FRANDSEN C S, DEJGAARD T F, ANDERSEN H U, et al. Liraglutide as adjunct to insulin treatment in type 1 diabetes does not interfere with glycaemic recovery or gastric emptying rate during hypoglycaemia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(6): 773-782.

[27] GILON P. The role of α-cells in islet function and glucose homeostasis in health and type 2 diabetes[J]. J Mol Biol, 2020, 432(5): 1367-1394.

[28] HUISING M O, VAN DER MEULEN T, HUANG J L, et al. The difference δ-cells make in glucose control[J]. Physiology, 2018, 33(6): 403-411.

[29] RORSMAN P, HUISING M O. The somatostatin-secreting pancreatic δ-cell in health and disease[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(7): 404-414.

[30] ORCI L, BAETENS D, RUFENER C, et al. Hypertrophy and hyperplasia of somatostatin-containing D-cells in diabetes[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1976, 73(4): 1338-1342.

[31] GÓMEZ DUMM C L, CÓNSOLE G M, LUNA G C, et al. Quantitative immunohistochemical changes in the endocrine pancreas of nonobese diabetic (NOD) mice[J]. Pancreas, 1995, 11(4): 396-401.

[32] NOVIKOVA L, SMIRNOVA I V, RAWAL S, et al. Variations in rodent models of type 1 diabetes: islet morphology [J]. J Diabetes Res, 2013, 2013: 965832.

(收稿日期:2024-04-22 修回日期:2024-09-07)

(编辑:刘明伟)