

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.34.022

## Empagliflozin 治疗 2 型糖尿病达到 HbA1c<7.0% 的有效性 & 安全性评价<sup>\*</sup>

王艳立<sup>1</sup>, 张林<sup>2</sup>, 刘芳<sup>2</sup>, 胡茂清<sup>2△</sup>

(1. 成都中医药大学, 成都 610075; 2. 成都中医药大学第三附属医院/四川省糖尿病防治中心糖尿病科, 成都 610075)

**[摘要]** **目的** 系统评价钠葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2) 抑制剂 empagliflozin 治疗 2 型糖尿病(T2DM) 达到 HbA1c<7.0% 的有效性与安全性。**方法** 计算机检索 Pubmed、Cochrane Library、EMbase、CBM 和 CNKI 数据库发表 empagliflozin 的文献, 检索时限均为建库至 2015 年 10 月, 筛选合格随机对照试验(RCT)。根据 Cochrane 系统评价手册 5.1 评估纳入研究偏倚风险, 采用 RevMan 5.3 软件进行统计分析。**结果** 纳入 8 篇 RCT, 共 4 728 例研究对象。结果显示: empagliflozin 使 HbA1c<7.0% 的达标率高于安慰剂(10 mg  $RR=2.68, 95\%CI: 2.06\sim3.47, P<0.05$ ; 25 mg  $RR=3.25, 95\%CI: 2.49\sim4.25, P<0.05$ ), 且不增加低血糖风险(10 mg  $RR=1.04, 95\%CI: 0.89\sim1.21, P>0.05$ ; 25 mg  $RR=1.06, 95\%CI: 0.91\sim1.23, P>0.05$ ), 同时能降低体重(10 mg  $WMD=-1.75, 95\%CI: -1.96\sim-1.55, P<0.05$ ; 25 mg  $WMD=-1.95, 95\%CI: -2.16\sim-1.74, P<0.05$ ), 收缩压和舒张压及改善空腹血糖; 但增加了生殖道感染风险, 在发生泌尿道感染和严重不良事件方面差异无统计学意义, 且对 T2DM 患者肾功能无影响及不增加全因死亡率。**结论** Empagliflozin 能够有效地使 T2DM 患者达到 HbA1c<7.0%, 另有减轻体重和降压的临床获益, 且安全性好。

**[关键词]** 糖尿病, 2 型; 协同转运子; 泌尿道感染; empagliflozin; 系统评价; HbA1c

**[中图分类号]** R587.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2016)34-4820-06

### Systematic review of efficacy and safety of empagliflozin treatment for achieving HbA1c<7.0% in type 2 diabetic patients<sup>\*</sup>

Wang Yanli<sup>1</sup>, Zhang Lin<sup>2</sup>, Liu Fang<sup>2</sup>, Hu Maoqing<sup>2△</sup>

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 610075, China;

2. The Third Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Diabetes Mellitus Prevention and Cure Center of Sichuan Province, Chengdu, Sichuan 610075, China)

**[Abstract]** **Objective** To assess the efficacy for reaching the target of HbA1c<7.0% and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor in type 2 diabetic patients. **Methods** We searched Pubmed, Cochrane Library, EMbase, CBM and CNKI databases from establishment to October 2015 to identify randomized controlled trials (RCTs) of empagliflozin. We assessed the risk of bias of the included RCTs according to the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1. The RevMan 5.3 software was used for meta-analysis. **Results** 8 RCTs were included, 4728 participants. Meta analysis showed that, compared with placebo, empagliflozin had a higher control rate of HbA1c<7.0% (10 mg  $RR=2.68, 95\%CI 2.06\sim3.47, P<0.05$ ; 25 mg  $RR=3.25, 95\%CI 2.49\sim4.25, P<0.05$ ), did not increase the risk of hypoglycemia (10 mg  $RR=1.04, 95\%CI 0.89\sim1.21, P>0.05$ ; 25 mg  $RR=1.06, 95\%CI 0.91\sim1.23, P>0.05$ ), and can reduce the body weight (10 mg  $WMD=-1.75, 95\%CI -1.96\sim-1.55, P<0.05$ ; 25 mg  $WMD=-1.95, 95\%CI -2.16\sim-1.74, P<0.05$ ), systolic blood pressure, diastolic blood pressure and improve the fasting plasma glucose; however, it increased the risk of genital infection, there were no statistically significant differences in the occurrence of urinary tract infection as well as serious adverse events, and had no effect on renal function in type 2 diabetic patients, no increase in all-cause mortality. **Conclusion** Empagliflozin, compared with placebo, can effectively achieve the HbA1c target<7.0% in type 2 diabetic patients, it also has the benefits of weight loss and reducing blood pressure, besides, the safety is good. But we still need more multi-center and long-term randomized controlled studies for providing empagliflozin more reliable evidences of the efficacy and safety.

**[Key words]** diabetes mellitus, type 2; symporters; urinary tract infections; empagliflozin; systematic review; HbA1c

T2DM 以胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞功能逐步恶化为特征<sup>[1]</sup>。近几十年, 糖尿病的患病率迅速增长, 国际糖尿病联盟估计 2011 年全球糖尿病人口已达 3.66 亿, 预计 2030 年将突破 5.52 亿。美国糖尿病协会(ADA)指出, 大部分 T2DM 患者 HbA1c 水平应控制在 7.0% 以下, 以延缓糖尿病并发症的发生<sup>[2]</sup>。传统和新型降糖药物众多, 根据其不同作用机制发挥降

糖作用, 但随着病程延长, 降糖效果随之明显下降, 且存在低血糖、体重增加和心血管事件风险等多种不良反应<sup>[3]</sup>。

钠葡萄糖协同转运蛋白 2(sodium glucose cotransporters 2, SGLT2) 主要分布于近端肾小管 S1 段, 介导 90% 肾小球滤过葡萄糖的重吸收<sup>[4]</sup>。SGLT2 抑制剂通过抑制肾小管对葡萄糖的重吸收, 增加尿糖排泄, 从而降低血糖<sup>[5]</sup>。Empagliflozin

是一种新型 SGLT2 抑制剂,对 SGLT2 有更高的选择性<sup>[6]</sup>。有Ⅱ期和Ⅲ期临床试验证实 empagliflozin 能够有效改善血糖,作为一种有效和高选择性的 SGLT2 抑制剂,它的降糖作用并不依赖于胰岛素<sup>[7-8]</sup>。本研究采用系统评价的方法,评估 empagliflozin 治疗 T2DM 患者达到 HbA1c<7.0% 的有效性及安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 所有涉及 empagliflozin 的随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象 年龄大于或等于 18 岁 T2DM 患者,符合 ADA 或 WHO 诊断标准,除外严重心、肝、肾功能不全及妊娠和哺乳期者。

1.1.3 干预措施 试验组:不同剂量 empagliflozin;对照组:安慰剂和其他有效药物;干预疗程大于或等于 12 周;如有基础治疗,两组要求相同。

1.1.4 结局指标 主要指标:达到 HbA1c<7.0% 的比例;次要指标:体质量、低血糖、收缩压、舒张压、空腹血糖、生殖道感染、泌尿道感染、eGFR 及全因死亡率。

1.2 文献检索 电子检索数据库:Pubmed(1966 年到 2015 年 10 月),Cochrane 图书馆临床对照试验资料库(2015 第 10 期),EMbase(1974 年到 2015 年 10 月),中国生物医学文献数据库(CBM,1978 年到 2015 年 10 月),中国期刊全文数据库(CNKI,1980 年到 2015 年 10 月)。检索词:empagliflozin、安慰剂、2 型糖尿病、临床试验、盲法、placebo、type 2 diabetes、T2DM、randomized controlled trial 等;Pubmed 检索式:empagliflozin and type 2 diabetes。

1.3 文献筛选与质量评价 两名研究人员彼此独立阅读检索所获得的研究题目和摘要进行初筛,对可能的相关文献下载全文,确定是否符合纳入标准。如意见不一致,双方讨论解决,必要时由第三者裁决。根据 Cochrane 系统评价手册 5.1 对纳入文献进行偏倚风险评估,评价内容包括:随机分配序列的生成、分配序列隐藏、盲法、数据的完整性和选择性的报告结果。

1.4 数据提取 设计数据提取表,由两名研究人员详细阅读纳入研究全文提取所需信息。文中信息不全或不清楚,设法与原始研究作者联系予以补充。提取内容包括,(1)基本情况:文献题目、作者、发表年限及出处、提取者及研究时间;(2)研究对象:研究人数、人口学信息、病情程度、纳入与排除标准等;(3)干预措施:试验组和对照组药物名称、剂量、给药途径、疗程;(4)研究结果:结局指标的定义及其判效标准。

1.5 资料分析 RevMan 5.3 软件进行统计分析。

1.5.1 效应量选择 计数资料采用相对危险度(RR)、计量资料采用均数差值(MD),并计算 95%CI。

1.5.2 异质性评估 通过检查纳入文献的研究对象、干预措施及结局指标来判断临床异质性。采用  $I^2$  值来判断统计学异质性,若  $I^2<50\%$ ,表明各研究间无明显异质性,采用固定效应模型进行 Meta 分析;若  $I^2\geq 50\%$ ,表明各研究间存在异质性,先分析异质性的来源,根据产生异质性的来源,对主要因素进行亚组分析,必要时采用随机效应模型进行分析。 $\alpha=0.05$  作为检验水准。

1.5.3 发表偏倚 发表偏倚是由研究结果的性质和方向导致的研究成果快速或延迟发表而造成的偏倚。采用漏斗图检验主要指标,判断是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入文献基本情况 文献筛选流程见图 1。纳入 8 篇 RCT<sup>[9-16]</sup>,共 4 505 例受试者,试验组 3 142 例(empagliflozin 10 mg 1 366 例,empagliflozin 25 mg 1 344 例,还包括其他治疗剂量,表 1)。安慰剂组 1 363 例,各研究基本信息见表 1。疗程为 12~78 周,empagliflozin 1~50 mg/d,1 次/天,本研究选用常用剂量 10 mg 和 25 mg 分别与安慰剂进行比较。2 个研究无基础治疗,2 个研究基础降糖方案为二甲双胍,1 个研究为二甲双胍联合磺脲类,1 个研究为二甲双胍联合吡格列酮,2 个研究为胰岛素。各研究均把 HbA1c<7.0% 作为结局指标,均提供了体质量、低血糖及泌尿道感染等结局指标的资料。

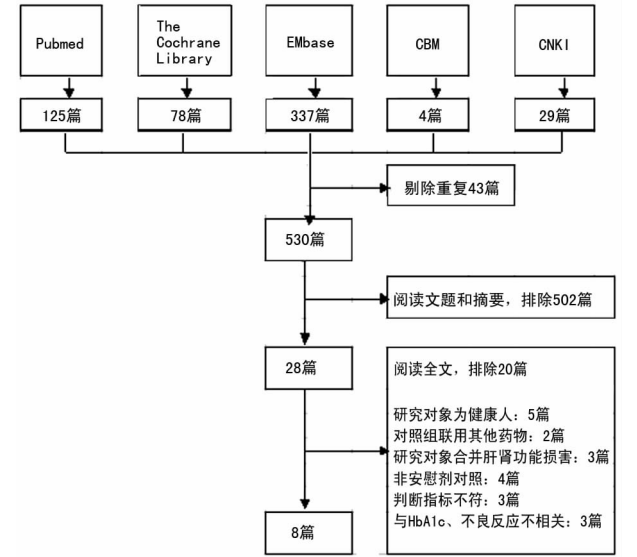


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入研究的基本特征

| 纳入文献                             | 疗程(周) | 干预措施                | 基础治疗 | n   | HbA1c(%)  | BMI(kg/m <sup>2</sup> ) |
|----------------------------------|-------|---------------------|------|-----|-----------|-------------------------|
| Rosenstock 等 <sup>[9]</sup> 2013 | 12    | empagliflozin 50 mg | 二甲双胍 | 70  | 7.90±0.70 | 31.8±4.4                |
|                                  |       | empagliflozin 25 mg |      | 70  | 8.10±0.80 | 31.5±4.8                |
|                                  |       | empagliflozin 10 mg |      | 71  | 7.90±0.70 | 31.4±4.0                |
|                                  |       | empagliflozin 5 mg  |      | 71  | 8.00±0.70 | 31.6±4.4                |
|                                  |       | empagliflozin 1 mg  |      | 71  | 7.80±0.70 | 31.1±4.8                |
|                                  |       | 安慰剂                 |      | 71  | 8.00±0.70 | 31.3±4.5                |
| Häring 等 <sup>[10]</sup> 2014    | 24    | empagliflozin 25 mg | 二甲双胍 | 213 | 7.86±0.87 | 29.7±5.7                |
|                                  |       | empagliflozin 10 mg |      | 217 | 7.94±0.79 | 29.1±5.5                |
|                                  |       | 安慰剂                 |      | 207 | 7.90±0.88 | 28.7±5.2                |

续表 1 纳入研究的基本特征

| 研究                                | 疗程(周) | 干预措施                | 基础治疗      | <i>n</i> | HbA1c(%)  | BMI(kg/m <sup>2</sup> ) |
|-----------------------------------|-------|---------------------|-----------|----------|-----------|-------------------------|
| Häring 等 <sup>[11]</sup> 2015     | 24    | empagliflozin 25 mg | 二甲双胍+磺脲类  | 216      | 8.10±0.83 | 28.3±5.5                |
|                                   |       | empagliflozin 10 mg |           | 225      | 8.07±0.81 | 28.3±5.4                |
|                                   |       | 安慰剂                 |           | 225      | 8.15±0.83 | 27.9±4.9                |
| Kovacs 等 <sup>[12]</sup> 2014     | 24    | empagliflozin 25 mg | 二甲双胍+吡格列酮 | 168      | 8.10±0.82 | 29.1±5.5                |
|                                   |       | empagliflozin 10 mg |           | 165      | 8.10±0.89 | 29.2±5.6                |
|                                   |       | 安慰剂                 |           | 165      | 8.20±0.92 | 29.3±5.4                |
| Roden 等 <sup>[13]</sup> 2013      | 24    | empagliflozin 25 mg | 无         | 224      | 7.86±0.85 | 28.2±5.5                |
|                                   |       | empagliflozin 10 mg |           | 224      | 7.87±0.88 | 28.3±5.5                |
|                                   |       | 安慰剂                 |           | 228      | 7.91±0.78 | 28.7±6.2                |
| Rosenstock 等 <sup>[14]</sup> 2014 | 52    | empagliflozin 25 mg | 基础胰岛素     | 189      | 8.29±0.72 | 35.0±4.0                |
|                                   |       | empagliflozin 10 mg |           | 186      | 8.39±0.74 | 34.7±3.8                |
|                                   |       | 安慰剂                 |           | 188      | 8.33±0.72 | 34.7±4.3                |
| Kadowaki 等 <sup>[15]</sup> 2014   | 12    | empagliflozin 50 mg | 无         | 110      | 8.02±0.65 | 25.0±3.6                |
|                                   |       | empagliflozin 25 mg |           | 109      | 7.93±0.78 | 25.1±3.8                |
|                                   |       | empagliflozin 10 mg |           | 109      | 7.93±0.71 | 25.3±4.4                |
|                                   |       | empagliflozin 5 mg  |           | 110      | 7.92±0.70 | 26.3±4.2                |
|                                   |       | 安慰剂                 |           | 109      | 7.94±0.74 | 25.6±3.4                |
| Rosenstock 等 <sup>[16]</sup> 2015 | 78    | empagliflozin 25 mg | 基础胰岛素     | 170      | 8.30±0.80 | 32.7±5.9                |
|                                   |       | empagliflozin 10 mg |           | 169      | 8.30±0.80 | 32.1±5.8                |
|                                   |       | 安慰剂                 |           | 155      | 8.30±0.80 | 31.8±6.0                |

2.2 纳入研究的质量评价 各纳入研究均提及试验组与对照组基线情况具有可比性,均提及了随机及具体的分配隐藏方案,均为多中心 RCT;均对资料收集和分析人员实施盲法;各研究数据报告完整,均对数据或缺失原因进行了描述(图 2)。

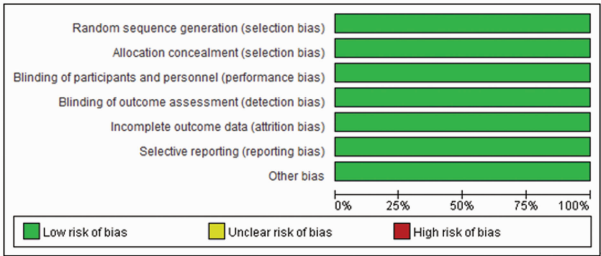


图 2 纳入研究的质量评价

2.3 疗效评价

2.3.1 HbA1c<7.0%达标率 纳入研究均评价了 T2DM 患者 empagliflozin 与安慰剂治疗前后 HbA1c<7.0%的达标率,各研究间有统计学异质性(10 mg  $I^2=50\%$ ;25 mg  $I^2=55\%$ ),随机效应模型 Meta 分析显示,empagliflozin 组 HbA1c<7.0%的达标率高于安慰剂组(10 mg  $RR=2.68,95\%CI:2.06\sim3.47,P<0.05$ ;25 mg  $RR=3.25,95\%CI:2.49\sim4.25,P<0.05$ ),见图 3。根据疗程进行亚组分析,见表 2。分析异质性原因,可能与基础用药、基线 HbA1c 及用药疗程等相关。

2.3.2 体质量的变化 纳入研究均评价了 T2DM 患者 empagliflozin 与安慰剂治疗前后体质量的变化,各研究间无统计学异质性(10 mg  $I^2=0\%$ ;25 mg  $I^2=0\%$ ),固定效应模型 Meta 分析显示,empagliflozin 较安慰剂更能减轻 T2DM 患者体质量(10 mg  $WMD=-1.75,95\%CI:-1.96\sim-1.55,P<0.05$ ;25 mg  $WMD=-1.95,95\%CI:-2.16\sim-1.74,P<0.05$ ),见图 4。

2.3.3 收缩压、舒张压及空腹血糖的变化 各研究间无统计

学异质性,固定效应模型 Meta 分析显示,两组收缩压、舒张压及空腹血糖降低差异有统计学意义,empagliflozin 较安慰剂更能降低 T2DM 患者收缩压、舒张压及空腹血糖(表 3)。

2.4 安全性评价

2.4.1 低血糖 纳入研究均报道了低血糖的发生率,各研究间无统计学异质性(10 mg  $I^2=48\%$ ;25 mg  $I^2=0\%$ ),固定效应模型 Meta 分析显示,两组发生低血糖差异无统计学意义(10 mg  $RR=1.04,95\%CI:0.89\sim1.21,P>0.05$ ;25 mg  $RR=1.06,95\%CI:0.91\sim1.23,P>0.05$ ),empagliflozin 较安慰剂不增加 T2DM 患者低血糖风险(图 5)。且大多数低血糖事件发生在基础治疗为磺脲类或胰岛素治疗的患者<sup>[11,14,16]</sup>,严重低血糖为需寻求他人帮助的情况,多发生在基础治疗为胰岛素治疗的患者<sup>[14,16]</sup>,empagliflozin 组发生频率(2/3 142)低于安慰剂组(3/1 363)。

2.4.2 生殖道感染 各研究间无统计学异质性,固定效应模型 Meta 分析显示,两组发生生殖道感染差异有统计学意义,empagliflozin 较安慰剂增加了 T2DM 患者生殖道感染风险(表 3)。

2.4.3 泌尿道感染和严重不良事件 各研究间无统计学异质性,固定效应模型 Meta 分析显示,两组各事件的发生率差异无统计学意义,empagliflozin 较安慰剂不增加 T2DM 患者泌尿道感染和严重不良事件风险(表 3)。

2.4.4 eGFR、全因死亡率 各研究间无统计学异质性,固定效应模型 Meta 分析显示,各组治疗前后 eGFR 变化差异无统计学意义,empagliflozin 治疗过程中未导致 T2DM 患者肾功能损害(表 3)。各研究均报道了全因死亡率,empagliflozin 组有 4 例死亡( $n=3\ 142$ ),安慰剂组有 3 例死亡( $n=1\ 363$ )。

2.5 发表偏倚 对纳入文献进行漏斗图分析,结果显示 empagliflozin 10 mg 和 25 mg 漏斗图均基本对称,存在发表偏倚的可能性较小。

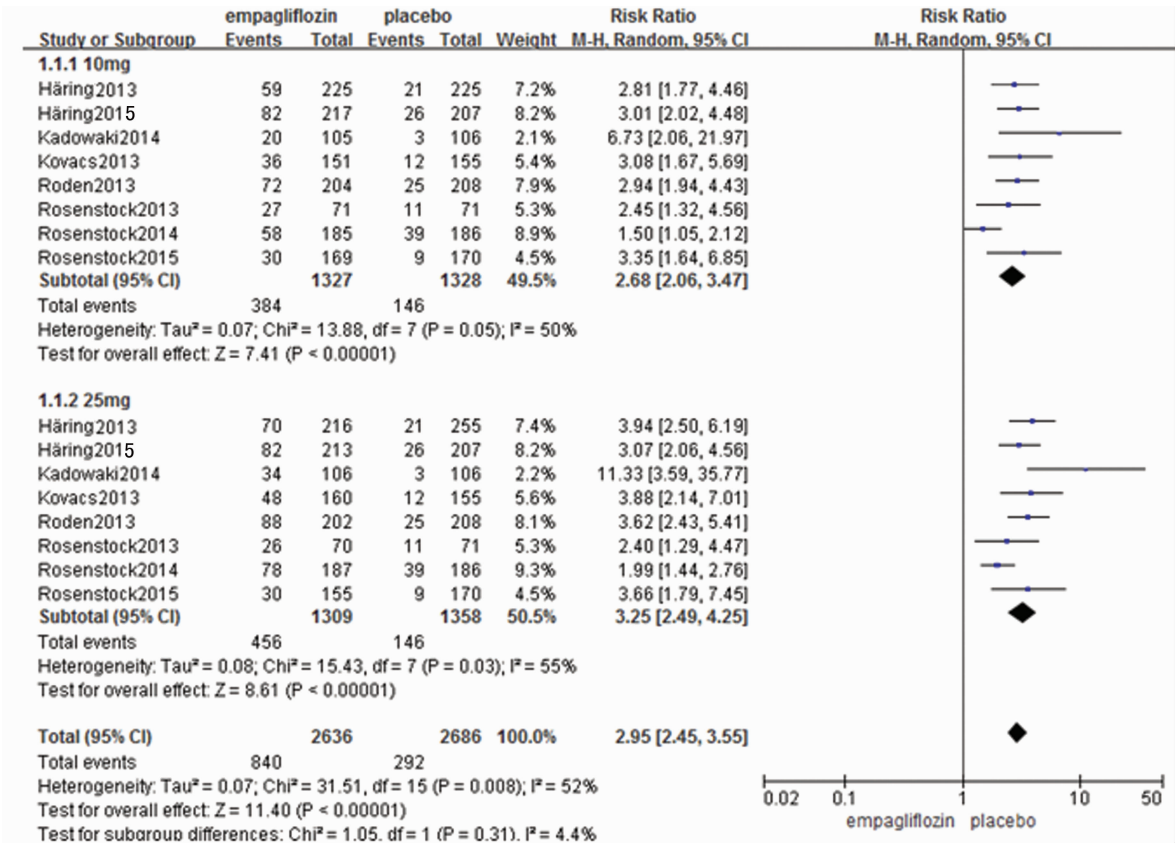


图 3 Empagliflozin 与安慰剂 HbA1c<7.0%达标率比较

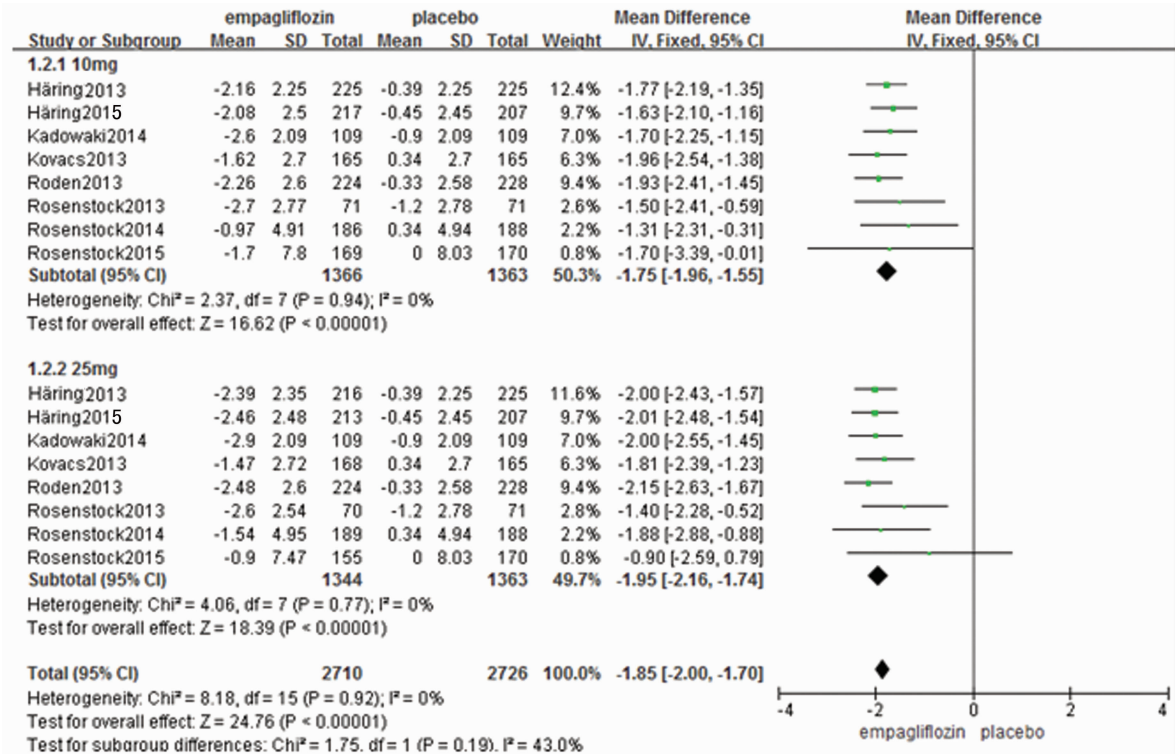


图 4 Empagliflozin 与安慰剂体质量的变化比较

表 2 根据疗程进行亚组分析

| 疗程    | empagliflozin 10 mg |                 |                    | empagliflozin 25 mg |                 |                    |
|-------|---------------------|-----------------|--------------------|---------------------|-----------------|--------------------|
|       | 研究数(n)              | RR(95%CI)       | I <sup>2</sup> (%) | 研究数(n)              | RR(95%CI)       | I <sup>2</sup> (%) |
| <24 周 | 3                   | 3.22(2.00,5.19) | 14                 | 3                   | 4.10(1.86,9.04) | 66                 |
| ≥24 周 | 5                   | 2.52(1.84,3.44) | 61                 | 5                   | 3.09(2.33,4.12) | 56                 |

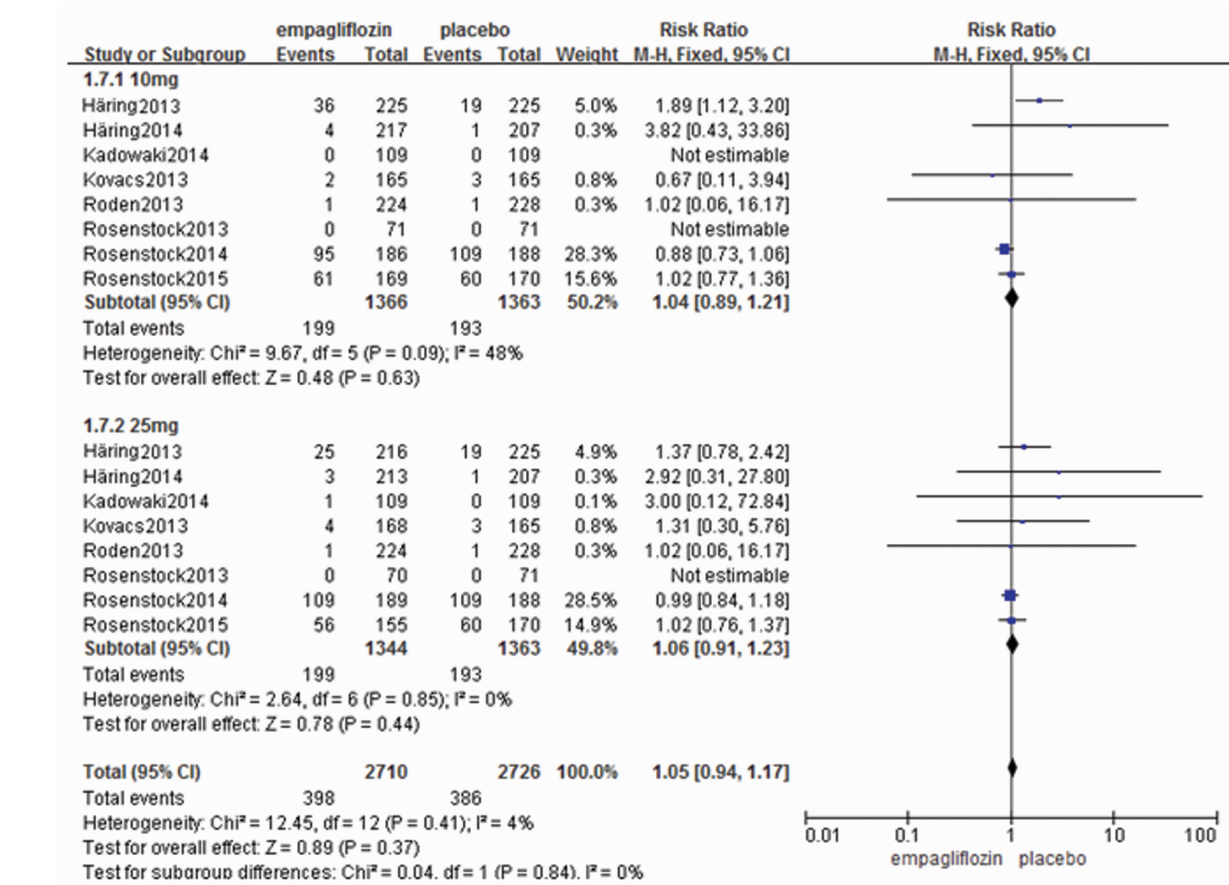


图 5 Empagliflozin 与安慰剂低血糖事件比较

表 3 次要疗效性及安全性指标

| 结局指标                                              | empagliflozin 10 mg |                    |       | empagliflozin 25 mg |                    |       |
|---------------------------------------------------|---------------------|--------------------|-------|---------------------|--------------------|-------|
|                                                   | 研究数(n)              | 效应值(95%CI)         | I²(%) | 研究数(n)              | 效应值(95%CI)         | I²(%) |
| 收缩压(mm Hg)                                        | 8                   | -3.18(-4.04,-2.32) | 0     | 7                   | -3.68(-4.62,-2.57) | 1     |
| 舒张压(mm Hg)                                        | 7                   | -1.30(-1.87,-0.73) | 46    | 7                   | -1.45(-2.02,-0.87) | 6     |
| 空腹血糖(mmol/L)                                      | 8                   | -1.52(-1.65,-1.39) | 0     | 8                   | -1.73(-1.86,-1.60) | 21    |
| 生殖道感染                                             | 8                   | 4.72(2.66,8.35)    | 0     | 8                   | 4.45(2.45~8.10)    | 9     |
| 泌尿道感染                                             | 8                   | 1.19(0.94,1.50)    | 0     | 8                   | 1.01(0.79,1.31)    | 0     |
| 严重不良事件                                            | 8                   | 0.92(0.70,1.23)    | 0     | 8                   | 0.84(0.62,1.12)    | 4     |
| eGFR(mL·min <sup>-1</sup> ·1.73 m <sup>-2</sup> ) | 6                   | 0.05(-0.91,1.01)   | 0     | 6                   | -0.71(-1.69,0.27)  | 45    |

3 讨 论

Empagliflozin 是 2014 年 8 月获 FDA 批准的 SGLT2 抑制剂,本系统评价显示,empagliflozin 较安慰剂更能使 T2DM 患者达到 HbA1c<7.0%,另有降低体质量和血压的额外获益。就安全性来讲,empagliflozin 较安慰剂除了增加生殖道感染风险外,并不增加低血糖、泌尿系感染及严重不良事件风险,亦未导致 T2DM 患者肾功能损害和增加全因死亡率。

HbA1c 每降低 1%,可大大降低和延缓糖尿病血管病变的发生,尽管目前降糖药物众多,但不到一半的糖尿病患者 HbA1c 获得达标(<7.0%)<sup>[17]</sup>。持久的疗效和胰岛 β 细胞功能的保持是糖尿病患者治疗过程中重要而未满足的需求,T2DM 患者确诊时胰岛 β 细胞功能已经丧失 80%<sup>[18]</sup>,因此有效的降糖药物还应具有保护胰岛 β 细胞的功能。延期临床试验显示,empagliflozin 长疗程治疗后仍能保持较高的 HbA1c 达标率<sup>[19-20]</sup>。在一项 empagliflozin 增加尿糖排泄机制的研究中发现,T2DM 患者胰岛 β 细胞功能和胰岛素敏感性增加<sup>[21]</sup>。亦有研究显示 empagliflozin 治疗后 T2DM 患者胰岛 β 细胞数

量和胰岛素水平增加<sup>[22]</sup>。因此,empagliflozin 有保护剩余胰岛功能及增加胰岛素敏感性的优点,或可用于 T2DM 患者病程的任何阶段。

Empagliflozin 能减轻体质量的潜在确切机制不甚完全明确,超过 80%的 T2DM 患者合并超重或肥胖,由于减肥药物存在多种不良反应,减轻体质量成为 T2DM 患者的一项重大挑战<sup>[23]</sup>。在达格列净的一项研究中,使用双能 X 线吸收计量法评估机体成分,发现将近 2/3 的体质量减轻源于脂肪的丢失,利用核磁显示丢失更多的是皮下及内脏脂肪<sup>[24]</sup>;在 canagliflozin 的研究中有同样发现<sup>[25]</sup>。提示 T2DM 合并肥胖患者 SGLT2 抑制剂可作为合理的选择。降压是 empagliflozin 相对于其他降糖药物的又一优势,研究发现 empagliflozin 较安慰剂相比,能同时降低收缩压、舒张压、脉压差及 24 h 平均动脉压,且不增加心率,另有减轻动脉硬化和血管阻力的作用<sup>[26]</sup>。目前认为其作用机制可能与渗透性利尿利钠、减轻体质量和动脉血管氧化应激有关<sup>[27-28]</sup>。

Empagliflozin 总不良反应发生率和安慰剂相当,严重不良

事件发生率极小,且与 empagliflozin 无相关性。Empagliflozin 无论单独使用,或与二甲双胍、吡格列酮、磺脲类、胰岛素等联用,均不增加低血糖风险,使 empagliflozin 明显优于其他降糖药物,但增加了生殖道感染风险,与其他 SGLT2 抑制剂一致,可能与长期尿糖增加有关,其具体机制尚需进一步明确以寻找对应措施。Empagliflozin 尚不导致 T2DM 患者肾功能损害,对于合并 CKD2 期或 3 期的 T2DM 患者,empagliflozin 仍有降糖作用,对 CKD4 期无效,使用后 eGFR 有短暂下降,但 3 周后恢复<sup>[29]</sup>,提示 empagliflozin 可作为肾功能不全患者的用药选择。Empagliflozin 治疗心血管事件风险较高的 T2DM 患者时,在标准治疗方案基础上加用 empagliflozin 可显著降低由心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中组成的复合终点的风险达 14%,其中心血管疾病病死率降低 38%,在降低非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中风险方面差异无统计学意义<sup>[30]</sup>。

本研究只评价了 empagliflozin 与安慰剂比较,缺乏与有效药物对照,接下来需要探究 empagliflozin 相对于其他有效降糖药物的疗效性和安全性。纳入研究的疗程大多在 12~24 周,可能有尚未发现的不良事件如心脑血管意外。此外,不同剂量 empagliflozin 间的疗效有待进一步探究。各研究不是以 HbA1c 达标率为主要观察终点,基线 HbA1c 不一致可能会导致研究间的异质性。

总之,empagliflozin 10 mg 或 25 mg 能够有效地控制 T2DM 患者血糖,且有额外的临床获益包括减轻体质量和降低血压。对 T2DM 患者有较为理想的 HbA1c 达标率,且低血糖风险低,虽有生殖道的感染风险,但症状较轻,治疗后好转,故 empagliflozin 有很好的临床应用前景。但仍需大型临床研究全面评估 empagliflozin 长期使用的安全性。

# 参考文献

- [1] Campbell RK. Fate of the beta-cell in the pathophysiology of type 2 diabetes[J]. J Am Pharm Assoc (2003), 2009, 49 Suppl 1:S10-15.
- [2] Amer DA. Standards of medical care in diabetes-2013[J]. Diabetes Care, 2013, 36(1):11-66.
- [3] Black C, Donnelly P, McIntyre L, et al. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007, 18(2):CD004654.
- [4] Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus; therapeutic implications[J]. Diabet Med, 2010, 27(2):136-142.
- [5] Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus; rationale and clinical prospects[J]. Nat Rev Endocrinol, 2012, 8(8):495-502.
- [6] Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, et al. Empagliflozin, a novel selective Sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor; characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors [J]. Diabetes Obes Metab, 2012, 14(1):83-90.
- [7] Kim Y, Babu AR. Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2012, 5(8):313-327.
- [8] DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the

kidneys in glucose homeostasis; a new path towards normalizing glycaemia [J]. Diabetes Obes Metab, 2012, 14(1):5-14.

- [9] Rosenstock J, Seman LJ, Jelaska A, et al. Efficacy and safety of empagliflozin, a Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia [J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(12):1154-1160.
- [10] Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Diabetes Care, 2014, 37(6):1650-1659.
- [11] Häring HU, Merker L, Christiansen AV, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with Type 2 diabetes [J]. Diabetic Medicine, 2015, 32(1):89.
- [12] Kovacs CS, 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.
- [13] Roden M, Weng J, Eilbracht J, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2013, 1(3):208-219.
- [14] 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.
- [15] Kadowaki T, Haneda M, Inagaki N, et al. Empagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus; a randomized, 12-week, double-blind, placebo-controlled, phase II trial [J]. Adv Ther, 2014, 31(6):621-638.
- [16] Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, et al. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin; a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17(10):936-948.
- [17] Cefalu WT, Richards RJ, Melendez-Ramirez LY. Redefining treatment success in type 2 diabetes mellitus; Comprehensive targeting of core defects [J]. Cleve Clin J Med, 2009, 76 Suppl 5:S39-47.
- [18] DeFronzo RA. Banting lecture. from the triumvirate to the ominous octet; a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetes, 2009, 58(4):773-795.
- [19] Ridderstråle M, Svaerd R, Zeller C, et al. Rationale, design and baseline characteristics of a 4-year (208-week) phase III trial of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycemic control [J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12(1):129. (下转第 4829 页)

- [2] 黄山,刘志琴,樊学军. 心脏标志物临床与检验[M]. 北京:人民卫生出版社,2012;23-45.
- [3] Hofman V, Ilie M, Washetine K. Accreditation of the activity of molecular pathology according to ISO 15189; key steps to follow and the main potential pitfalls[J]. Annales De Pathologie, 2013, 33(1): 12-23.
- [4] 于佳新,刘晓坤. 经皮冠状动脉介入术和药物保守治疗单纯左前降支近端中度狭窄冠心病的临床疗效比较[J]. 中国老年学杂志, 2015, 23(10): 2677-2679.
- [5] 张艳,李惠萍,张庆娜,等. 冠心病患者出院后一年抗血小板药物治疗依从行为及其影响因素分析[J]. 中国实用护理杂志, 2015, 31(9): 647-650.
- [6] 陈楠楠,陈德,王加红,等. 心肌梗死患者感染的临床分析及干预措施[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(4): 882-884.
- [7] Idilman IS, Akata D, Hazirolan T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with significant coronary artery disease in type 2 diabetic patients: a computed tomography angiography study 2[J]. J Diabetes, 2015, 7(2): 279-286.
- [8] 叶显华,周亮,杨建敏,等. 冠心病患者感染性相关指标变化的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014(9): 2197-2199.
- [9] 杜向慧,王升晔. 恶性肿瘤患者放化疗相关的心脏毒性损伤[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(11): 982-984.
- [10] 周宇子,闫丽荣,张倩,等. 冠心病合并类风湿性关节炎患者发生心肌梗死的影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2015(13): 1534-1536, 1544.
- [11] 徐建华,刘冬冬,戴永辉,等. CLSI EP9-A3 在临床生化方法学比对中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(5): 346-348.
- [12] Boussac A, Rutherford AW, Sugiura M. Electron transfer pathways from the S2-states to the S3-states either after a  $\text{Ca}^{2+}/\text{Sr}^{2+}$  or a  $\text{Cl}^{-}/\text{I}^{-}$  exchange in Photosystem II from *Thermosynechococcus elongatus* [J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1847(6/7): 576-586.
- [13] 刘锡娟,丁慧荣,张宏. 用 DAPI 和 Hoechst33342 染色法检测 DNA 的流式细胞方法探讨[J]. 北京大学学报(医学版), 2010, 42(4): 480-484.

(收稿日期:2016-06-20 修回日期:2016-08-08)

(上接第 4825 页)

- [20] Ferrannini E, Berk A, Hantel S, et al. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2013, 36(12): 4015-4021.
- [21] Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients[J]. J Clin Invest, 2014, 124(2): 499-508.
- [22] Hansen HH, Jelsing J, Hansen CF, et al. The Sodium glucose cotransporter type 2 inhibitor empagliflozin preserves  $\beta$ -cell mass and restores glucose homeostasis in the male zucker diabetic fatty rat[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2014, 350(3): 657-664.
- [23] Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, et al. Endocrine society; American diabetes association; European association for the study of diabetes. obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? [J]. Diabetes Care, 2011, 34(6): 1424-1430.
- [24] Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(3): 1020-1031.
- [25] Toubro S, Cefalu WT, Xie J, et al. Canagliflozin, a Sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, reduces body weight mainly through loss of fat mass in subjects with type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2012, 55(1): 313-314.
- [26] Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17(12): 1180-1193.
- [27] List JF, Whaley JM. Glucose dynamics and mechanistic implications of SGLT2 inhibitors in animals and humans [J]. Kidney Int, 2011(120 Suppl): S20-27.
- [28] Oelze M, Kröller-Schön S, Welschof P, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin improves diabetes-induced vascular dysfunction in the streptozotocin diabetes rat model by interfering with oxidative stress and glucotoxicity[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e112394.
- [29] Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2(5): 369-384.
- [30] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2015, 373(22): 2117-2128.

(收稿日期:2016-05-18 修回日期:2016-08-06)