PJCCPVD March 2018，Vol. 26 No.3 http://www.syxnf.net

·循证医学·

不同剂量利拉鲁肽对 2 型糖尿病患者血压影响的 Meta 分析

殷云杰[1]，杨松[1]，陈燕春[1]，季燕妮[1]，黄凯[1]，严金川[2]

【摘要】 **目的** 评价不同剂量利拉鲁肽对 2 型糖尿病患者血压的影响。**方法** 计算机检索 PubMed、The Cochrane Library、EMBase、万方数据知识服务平台、中国知网等数据库，筛选有关利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病疗效的随机对照研究。试验组患者给予利拉鲁肽治疗，并根据利拉鲁肽剂量分为小剂量组（利拉鲁肽 1.2 mg/d）和大剂量组（利拉鲁肽 1.8 mg/d）；对照组患者给予安慰剂。对照组、试验组患者治疗时间≥ 8 周。采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入 5 篇文献，包括 1 470 例患者。Meta 分析结果显示，治疗后小剂量组患者收缩压低于对照组〔*MD*=-5.82，95%*CI*（-8.31，-3.32），*P*<0.000 01〕；治疗后小剂量组和对照组患者舒张压比较，差异无统计学意义〔*MD*=-1.54，95%*CI*（-3.40，0.32），*P*=0.10〕。治疗后大剂量组患者收缩压低于对照组〔*MD*=-4.45，95%*CI*（-5.59，-2.94），*P*<0.000 01〕；治疗后大剂量组与对照组患者舒张压比较，差异无统计学意义〔*MD*=-0.84，95%*CI*（-2.07，0.39），*P*=0.18〕。**结论** 基于现有文献证据，利拉鲁肽 1.2 mg/d 或 1.8 mg/d 均能有效降低 2 型糖尿病患者收缩压，但对舒张压无明显影响。

【关键词】 糖尿病，2 型；利拉鲁肽；血压；Meta 分析

【中图分类号】 R 587.1 【文献标识码】 A DOI：10.3969/j.issn.1008-5971.2018.03.001

殷云杰，杨松，陈燕春，等 . 不同剂量利拉鲁肽对 2 型糖尿病患者血压影响的 Meta 分析［J］. 实用心脑肺血管病杂志，2018，26（3）：12-15.［www.syxnf.net］

YIN Y J，YANG S，CHEN Y C，et al.Impact of different doses of liraglutide on blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus：a Meta-analysis［J］.Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease，2018，26（3）：12-15.

Impact of Different Doses of Liraglutide on Blood Pressure in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus： a Meta-analysis

YIN Yun-jie[1], *YANG Song*[1], *CHEN Yan-chun*[1], *JI Yan-ni*[1], *HUANG Kai*[1], *YAN Jin-chuan*[2]

1.Department of Cardiology, the People' s Hospital of Yixing, Yixing 214200, China

2.Department of Cardiology, the Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, China

Corresponding author：*YAN Jin-chuan, E-mail*：*yanjinchuan@hotmail.com*

【**Abstract**】 **Objective** To evaluate the impact of different doses of liraglutide on blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** PubMed, The Cochrane Library, EMBase, WanFang Data and CNKI were search by computer to collect RCTs about effect of liraglutide in treating patients with type 2 diabetes mellitus. Patients in test group received liraglutide, and were divided into low-dose group (received liraglutide for 1.2 mg per day) and high-dose group (received liraglutide for 1.8 mg per day); patients in control group received placebo. Both control group and test group treated for 8 weeks at least. RevMan 5.3 software was used to carry out the Meta-analysis. **Results** A total of 5 literatures were involved at last, including 1 470 patients. Meta-analysis results showed that, SBP in low-dose group was statistically significantly lower than that in control group after treatment〔*MD*=-5.82, 95%*CI* (-8.31, -3.32), *P*<0.000 01〕, while no statistically significant differences of DBP was found between control group and low-dose group after treatment〔*MD*=-1.54, 95%*CI* (-3.40, 0.32), P=0.10〕. SBP in high-dose group was statistically significantly lower than that in control group after treatment〔*MD*=-4.45, 95%*CI* (-5.59, -2.94), *P*<0.000 01〕, while no statistically significant differences of DBP was found between control group and high-dose group after treatment〔*MD*=-0.84, 95%*CI* (-2.07, 0.39), P=0.18〕. **Conclusion** Based on existing literature evidence, liraglutide (1.2 mg or 1.8 mg per day) can effectively reduce the SBP in patients with type 2 diabetes mellitus, but has no obvious impact on DBP.

【**Key words**】 Diabetes mellitus, type 2; Liraglutide; Blood pressure; Meta-analysis

糖尿病是一组以血糖升高为特征的代谢性疾病，以 2 型糖尿病较为多见。近年来随着人们生活水平提高及人口老龄化进程加剧，2 型糖尿病发病率呈逐年上升趋势，已成为威胁人们生命健康的慢性疾病之一，且糖尿病合并高血压、冠心病患者预后不佳[1]。利拉鲁肽是胰高血糖素样肽 1

1.214200 江苏省宜兴市人民医院心内科

2.212001 江苏省镇江市，江苏大学附属医院心内科

通信作者：严金川，E-mail：yanjinchuan@hotmail.com

（glucagon-like peptide 1，GLP-1）类似物，具有促进胰岛素合成和分泌、胰岛β细胞增殖及抑制胰高血糖素分泌等作用；此外，其还具有抑制食欲、减轻体质量、调节脂代谢等作用[2]。近年来，GLP-1类似物或GLP-1受体激动剂在心血管领域的应用越来越受关注[3]。多个随机对照研究（randomized controlled trails，RCT）结果显示，GLP-1类似物利拉鲁肽能有效改善胰岛素抵抗现象、控制血糖和糖化血红蛋白，并能降低收缩压、改善脂代谢及抑制炎性因子释放等[4-6]。但也有研究结果显示，利拉鲁肽对血压无明显影响[7-8]。本研究采用Meta分析方法评价不同剂量利拉鲁肽对2型糖尿病患者血压的影响，旨在为利拉鲁肽治疗2型糖尿病合并高血压患者提供循证证据。

1　资料与方法

1.1　检索策略　计算机检索PubMed、The Cochrane Library、EMBase、万方数据知识服务平台、中国知网等数据库，中文检索词："利拉鲁肽""高血压""血压""2型糖尿病"，英文检索词："liraglutide""hypertension""blood pressure""type 2 diabetes mellitus"，检索时间从建库至2016年4月，由两名研究者独立完成文献检索。

1.2　文献纳入与排除标准　文献纳入标准：（1）研究类型：RCT。（2）研究对象：2型糖尿病患者，年龄15～80岁。（3）干预措施：试验组患者采用利拉鲁肽治疗，并根据利拉鲁肽剂量分为小剂量组（利拉鲁肽1.2 mg/d）和大剂量组（利拉鲁肽1.8 mg/d）；对照组患者给予安慰剂。对照组、试验组患者治疗时间≥8周。（4）结局指标：收缩压和舒张压。文献排除标准：（1）综述；（2）重复文献。

1.3　资料提取　由两名研究者独立提取、评价资料，如遇分歧则重新阅读原文查找证据或咨询第三方解决。提取内容包括第一作者、发表年份、例数、空腹血糖、体质指数、利拉鲁肽用法、结局指标。

1.4　质量评价标准　采用Jadad评分法[9]评价纳入文献质量，包括随机化、盲法及失访与退出3个方面。随机化评分标准：采用计算机产生随机数字或其他类似方法记为2分，属于随机试验但未描述随机方法记为1分，采用交替分配方法记为0分；盲法评分标准：采用完全一致的安慰剂或类似方法记为2分，试验陈述为盲法但未具体描述记为1分，未采用盲法或盲法不恰当记为0分；失访与退出评分标准：描述失访与退出例数及原因记为1分，未描述失访与退出例数及原因记为0分。Jadad评分≥3分判定为文献质量较高。

1.5　统计学方法　应用RevMan 5.3软件进行Meta分析，采用Stata 12.0软件进行数据分析，连续变量以*SD*及其95%*CI*表示，统计学异质性检验采用χ^2检验，$P\geq0.05$且$I^2\leq50\%$表明各文献间无统计学异质性，采用固定效应模型进行Meta分析；$P<0.05$且$I^2>50\%$表明各文献间有统计学异质性，采用随机效应模型进行Meta分析；文献发表偏倚分析采用Begg′s检验。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　检索结果　初步检索到相关文献366篇，阅读摘要排除重复文献及不符合纳入标准文献357篇，进一步阅读全文排除2篇非RCT、2篇2型糖尿病诊断不准确文献，最终纳入5篇文献[10-14]，共包括1 470例患者，其中文献［13-14］同时设置了小剂量组和大剂量组，纳入文献的基本特征详见表1。

2.2　Meta分析结果

2.2.1　小剂量利拉鲁肽对血压的影响

2.2.1.1　收缩压　3篇文献[11，13-14]报道了治疗后收缩压，各文献间无统计学异质性（$P=0.65$，$I^2=0\%$），采用固定效应模型进行Meta分析；结果显示，治疗后小剂量组患者收缩压低于对照组，差异有统计学意义〔*MD*=-5.82，95%*CI*（-8.31，-3.32），$P<0.000\,01$，见图1〕。

2.2.1.2　舒张压　2篇文献[11，14]报道了治疗后舒张压，各文献间无统计学异质性（$P=0.89$，$I^2=0\%$），采用固定效应模型进行Meta分析；结果显示，治疗后小剂量组和对照组患者舒张压比较，差异无统计学意义〔*MD*=-1.54，95%*CI*（-3.40，0.32），$P=0.10$，见图2〕。

2.2.2　大剂量利拉鲁肽对血压的影响

2.2.2.1　收缩压　4篇文献[10，12-14]报道了治疗后收缩压，各文献间无统计学异质性（$P=0.28$，$I^2=21\%$），采用固定效应模型进行Meta分析；结果显示，治疗后大剂量组患者收缩压低于对照组，差异有统计学意义〔*MD*=-4.45，95%*CI*（-5.59，-2.94），$P<0.000\,01$，见图3〕。

2.2.2.2　舒张压　2篇文献[10，14]报道了治疗后舒张压，各文献间无统计学异质性（$P=0.73$，$I^2=0\%$），采用固定效应模型进行Meta分析；结果显示，治疗后大剂量组与对照组患者舒张压比较，差异无统计学意义〔*MD*=-0.84，95%*CI*（-2.07，0.39），$P=0.18$，见图4〕。

2.2.3　发表偏移　Begg′s检验结果显示，报道收缩压的文献

表1　纳入文献的基本特征

Table 1　Basic characteristics of the involved literatures

第一作者	发表年份	例数		空腹血糖（mmol/L）		体质指数（kg/m²）		利拉鲁肽用法		结局指标	Jadad评分（分）
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	剂量（mg/d）	疗程（周）		
AHMANN[10]	2015	225	225	8.2±2.9	8.3±2.9	32.3±5.6	32.2±5.7	1.8	26	①	4
FABER[11]	2015	10	10	8.44±1.90	7.74±1.54	34.8±4.1	31.4±4.1	1.2	10	①②	3
RUSSELL-JONES[12]	2009	230	114	9.1±2.1	9.4±2.0	30.4±5.3	31.3±5.0	1.8	26	①	5
VILSBOLL[13]	2007	42	40	11.9±2.4	11.3±2.2	31.2±4.7	30.4±4.0	1.25	14	①	3
		41	40	12.3±3.1	11.3±2.2	30.0±4.3	30.4±4.0	1.9			
ZINMAN[14]	2009	178	177	10.1±2.4	10.0±2.6	33.2±5.4	33.9±5.2	1.2	26	①②	5
		178	177	10.3±2.4	10.0±2.6	33.5±5.1	33.9±5.2	1.8			

注：为了增加样本量，将1.25 mg/d与1.2 mg/d合并分析，1.9 mg/d与1.8 mg/d合并分析；①为收缩压，②为舒张压

无发表偏倚（t 值分别为 −2.80、−1.14，P 值分别为 0.22、0.37，见图 5 ~ 6）。

3 讨论

近年来，糖尿病发病率呈逐年上升趋势，其并发症较为严重，已成为新的公共卫生问题之一。流行病学调查结果显示，高血压是 2 型糖尿病患者的严重并发症之一，约 75.0% 的 2 型糖尿病患者合并高血压，且糖尿病合并高血压患者预后较差[15]。因此，控制血压对改善糖尿病患者预后具有重要意义。

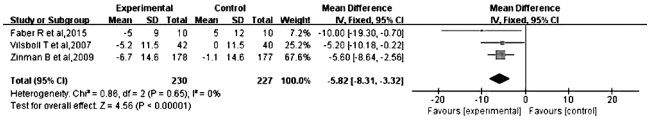

图 1 对照组和小剂量组患者治疗后收缩压比较森林图

Figure 1 Forest plot for comparison of SBP between control group and low-dose group after treatment

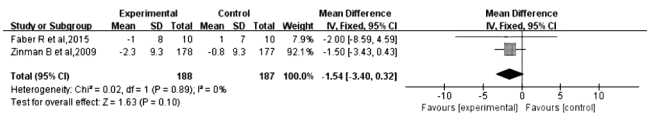

图 2 对照组和小剂量组患者治疗后舒张压比较森林图

Figure 2 Forest plot for comparison of DBP between control group and low-dose group after treatment

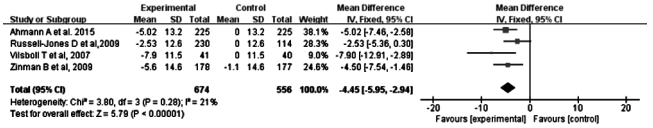

图 3 对照组和大剂量组患者治疗后收缩压比较森林图

Figure 3 Forest plot for comparison of SBP between control group and high-dose group after treatment

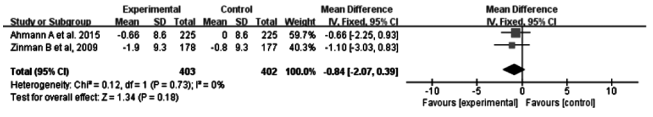

图 4 对照组和大剂量组患者治疗后舒张压比较森林图

Figure 4 Forest plot for comparison of DBP between control group and high-dose group after treatment

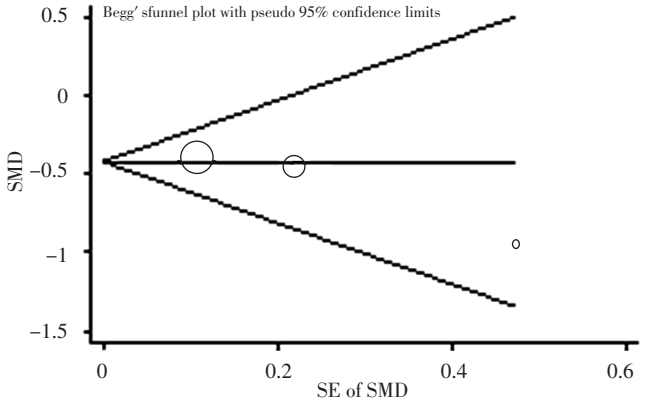

图 5 报道小剂量利拉鲁肽治疗后收缩压文献发表偏倚的漏斗图

Figure 5 Funnel plot for publication bias of involved literatures reported SBP after treatment of low-dose liraglutide

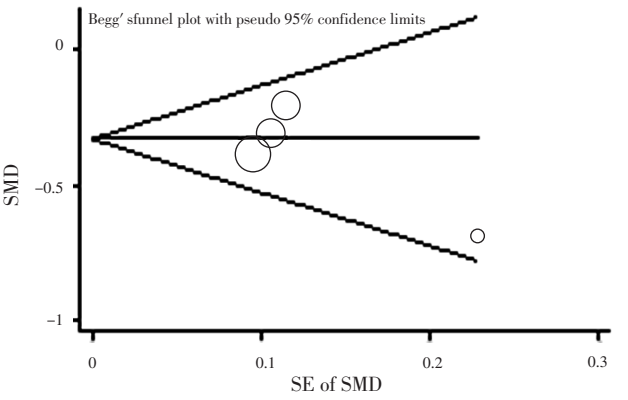

图 6 报道大剂量利拉鲁肽治疗后收缩压文献发表偏倚的漏斗图

Figure 6 Funnel plot for publication bias of involved literatures reported SBP after treatment of high-dose liraglutide

GLP-1 类似物利拉鲁肽或 GLP-1 受体激动剂艾塞那肽和二肽基肽酶 4（DPP-Ⅳ）抑制剂西格列汀、维格列汀是作用于肠促胰岛素的主要药物[16]。GLP-1 由小肠 L 细胞合成，空腹状态下血浆 GLP-1 水平较低，进食后其水平迅速升高，其主要通过 G 蛋白耦联受体发挥作用。既往研究表明，GLP-1 受体主要表达于胰岛 β 细胞、心脏和血管等[17]，被激活后可导致腺苷酸环化酶活化，进而增加细胞内环磷酸腺苷（cAMP）浓度及激活蛋白激酶 A（PKA）通路，故 GLP-1 能直接通过 cAMP-PKA 通路刺激胰岛素分泌[18]。利拉鲁肽是临床常用的 GLP-1 类似物，是 GLP-1 与脂肪酸的结合体，其通过与清蛋白结合而抑制 DPP-Ⅳ分解，且肾脏排泄率较低[19]。

现有研究结果显示，利拉鲁肽能有效降低 2 型糖尿病患者血糖、糖化血红蛋白及体质指数等[20]；此外，其还能降低收缩压及抑制炎性因子分泌等[21]，但对舒张压无明显影响[22]。目前，利拉鲁肽的降压机制尚未完全阐明。动物实验结果显示，利拉鲁肽对盐敏感大鼠具有抗高血压、保护心肌和肾脏等作用，分析其作用机制主要是利拉鲁肽可通过抑制近端肾小管 Na^+ 重吸收或减轻肾细胞中血管紧张素Ⅱ诱导的细胞外信号调节激酶 1/2（ERK1/2）磷酸化而发挥利钠、利尿作用[23]。LOVSHIN 等[24]研究结果显示，利拉鲁肽 3.0 mg/d 对非 2 型糖尿病患者收缩压及舒张压均无明显影响。

本 Meta 分析结果显示，治疗后小剂量组和大剂量组患者收缩压低于对照组，小剂量组、大剂量组与对照组患者舒张压间无差异，提示利拉鲁肽 1.2 mg/d 或 1.8 mg/d 均能有效降低 2 型糖尿病患者收缩压，但对舒张压无影响。本 Meta 分析仍存在一定局限性：（1）纳入文献数量较少，样本量较小，可能影响研究结果；（2）纳入文献质量不高，可能存在一定程度偏倚。

基于现有文献证据，利拉鲁肽 1.2 mg/d 或 1.8 mg/d 均能有效降低 2 型糖尿病患者收缩压，但对舒张压无明显影响。

参考文献

[1] 杨文英 . 重视糖尿病患者的综合心血管危险 [J]. 中华心血管病

杂志，2007，35（12）：1164-1166.DOI：10.3760/j.issn：0253-3758.2007.12.023.

[2] PRASAD-REDDY L，ISAACS D.A clinical review of GLP-1 receptor agonists：efficacy and safety in diabetes and beyond [J]. Drugs Context，2015，4：212283.DOI：10.7573/dic.212283.

[3] RIGATO M，FADINI G P.Comparative effectiveness of liraglutide in the treatment of type 2 diabetes [J].Diabetes Metab Syndr Obes，2014，7：107-120.DOI：10.2147/DMSO.S37644.

[4] GIGLIO R V，PATTI A M，NIKOLIC D，et al.The extra-glycemic effects of liraglutide：focus on cardiometabolic markers [J]. G Ital Cardiol（Rome），2016，17（4）：253-258.DOI：10.1714/2214.23896.

[5] KALRA S，BARUAH M P，SAHAY R K，et al.Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes：Past，present，and future [J].Indian J Endocrinol Metab，2016，20（2）：254-267.DOI：10.4103/2230-8210.176351.

[6] LUTZ T A，OSTO E.Glucagon-like peptide-1，glucagon-like peptide-2，and lipid metabolism [J].Curr Opin Lipidol，2016，27（3）：257-263.DOI：10.1097/MOL.0000000000000293.

[7] LOVSHIN J A，BARNIE A，DEALMEIDA A，et al.Liraglutide promotes natriuresis but does not increase circulating levels of atrial natriuretic peptide in hypertensive subjects with type 2 diabetes [J]. Diabetes Care，2015，38（1）：132-139.DOI：10.2337/dc14-1958.

[8] GILL A，HOOGWERF B J，BURGER J，et al.Effect of exenatide on heart rate and blood pressure in subjects with type 2 diabetes mellitus：a doubleblind，placebo-controlled，randomised pilot study [J].Cardiovasc Diabetol，2010，9：6.DOI：10.1186/1475-2840-9-6.

[9] MOHER D，JADAD A R，TUGWELL P.Assessing the quality of randomized controlled trials.Current issues and future directions [J]. Int J Technol Assess Health Care，1996，12（2）：195-208.

[10] AHMANN A，RODBARD H W，ROSENSTOCK J，et al.Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues （with or without metformin） in patients with type 2 diabetes：a randomized，placebo-controlled trial [J].Diabetes Obes Metab，2015，17（11）：1056-1064.DOI：10.1111/dom.12539.

[11] FABER R，ZANDER M，PENA A，et al.Effect of the glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide on coronary microvascular function in patients with type 2 diabetes-a randomized，single-blinded，cross-over pilot study [J].Cardiovasc Diabetol，2015，14：41.DOI：10.1186/s12933-015-0206-3.

[12] RUSSELL-JONES D，VAAG A，SCHMITZ O，et al.Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus （LEAD-5 met+SU）：a randomised controlled trial [J].Diabetologia，2009，52（10）：2046-2055.DOI：10.1007/s00125-009-1472-y.

[13] VILSBOLL T，ZDRAVKOVIC M，LE-THI T，et al.Liraglutide，a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog，given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes [J].Diabetes Care，2007，30（6）：1608-1610.

[14] ZINMAN B，GERICH J，BUSE J B，et al.Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes （LEAD-4 Met+TZD） [J].Diabetes Care，2009，32（7）：1224-1230.DOI：10.2337/dc08-2124.

[15] WANG B，ZHONG J，LIN H，et al.Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide：a meta-analysis of clinical trials [J].Diabetes Obes Metab，2013，15（8）：737-749.DOI：10.1111/dom.12085.

[16] NAUCK M.Incretin therapies：highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors [J]. Diabetes Obes Metab，2016，18（3）：203-216.DOI：10.1111/dom.12591.

[17] VILSBØLL T.The effects of glucagon-like peptide-1 on the beta cell [J].Diabetes Obes Metab，2009，11（suppl 3）：11-18.DOI：10.1111/j.1463-1326.2009.01073.x.

[18] CHON S，GAUTIER J F.An Update on the Effect of Incretin-Based Therapies on β-Cell Function and Mass [J].Diabetes Metab J，2016，40（2）：99-114.DOI：10.4093/dmj.2016.40.2.99.

[19] SCHEEN A J.Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors：from risk factors to clinical outcomes [J].Postgrad Med，2013，125（3）：7-20.DOI：10.3810/pgm.2013.05.2659.

[20] 张伟，马维青 . 胰高糖素样肽 1 类似物对 2 型糖尿病患者体质量的影响及作用机制研究进展 [J]. 山东医药，2015，55（31）：92-95. DOI：10.3969/j.issn.1002-266X.2015.31.038

[21] BLONDE L，PENCEK R，MACCONELL L.Association among weight change，glycemic control，and markers of cardiovascular risk with exenatide once weekly：a pooled analysis of patients with type 2 diabetes [J].Cardiovasc Diabetol，2015，14：12.DOI：10.1186/s12933-014-0171-2.

[22] SCOTT L J.Liraglutide：a review of its use in adult patients with type 2 diabetes mellitus [J].Drugs，2014，74（18）：2161-2174.DOI：10.1007/s40265-014-0321-6.

[23] MORENO C，MISTRY M，ROMAN R J.Renal effects of glucagon-like peptide in rats [J].Eur J Pharmacol，2002，434（3）：163-167.

[24] LOVSHIN J A，BARNIE A，DEALMEIDA A，et al.Liraglutide promotes natriuresis but does not increase circulating levels of atrial natriuretic peptide in hypertensive subjects with type 2 diabetes [J]. Diabetes Care，2015，38（1）：132-139.DOI：10.2337/dc14-1958.

（收稿日期：2017-12-06；修回日期：2018-03-01）

（本文编辑：谢武英）