

SGLT-2 抑制药治疗 2 型糖尿病的有效性分析

Evaluation of SGLT-2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus treatment effectiveness

马昕怡, 谢潘潘, 陈志兴,
翁 茜, 史爱欣

(北京医院、国家老年医学中心、中国医学科学院
老年医学研究院 临床试验研究中心, 北京
100730)

MA Xin-yi, XIE Pan-pan,
CHEN Zhi-xing, WENG Xi,
SHI Ai-xin

(Clinical Trial Research Center, Beijing
Hospital, National Geriatric Center,
Chinese Academy of Medical Sciences
Institute of Geriatrics, Beijing 100730,
China)

基金项目:首都卫生发展科研专项基金资助项目(首发 2022-2Z-4056)

作者简介:马昕怡(2000-),女,硕士研究生,
主要从事临床药理学的相关研究

通信作者:史爱欣,主任药师,硕士生导师
Tel:(010)85133632
E-mail:aixins0302@126.com

摘要:目的 建立钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制药(SGLT-2i)药效学模型,定量评估药物的疗效特征。**方法** 基于模型的荟萃分析(MBMA)的方法,在公共数据库中检索 SGLT-2i 单药治疗 2 型糖尿病(T2DM)患者的随机对照试验。以糖化血红蛋白(HbA1c)较基线的变化值作为疗效指标,构建 SGLT-2i 和安慰剂的药效学模型,并进行协变量筛选,确定药效的影响因素。**结果** 共纳入 39 篇文献,包含 96 个试验组,8 534 例受试者,13 种药物(达格列净、卡格列净、恩格列净、伊格列净、鲁格列净、依那格列净、贝格列净、埃格列净、加格列净、利格列净、索格列净、托格列净、恒格列净)。药物组和安慰剂组的时间效应关系均符合 $E_{\max}$ 模型,并发现空腹血糖基线值(FPG baseline)对 SGLT-2i 的药效有重要影响。**结论** 最终模型可以描述药物组和安慰剂组的药效学特征,且 FPB baseline 与药物疗效之间存在显著关联。

关键词:钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制药;基于模型的荟萃分析;2 型糖尿病;糖化血红蛋白;药效学模型

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.08.020

中图分类号:R977.15 文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2025)08-1164-06

Abstract: Objective To establish a pharmacodynamic model of sodium-glucose transporter 2 inhibitors (SGLT-2i) in order to evaluate the efficacy characteristics of the drugs. **Methods** A model-based meta-analysis was used. By searching randomized controlled trials of SGLT-2i monotherapy in patients with type 2 diabetes (T2DM) in databases, the change in glycosylated hemoglobin (HbA1c) from baseline was used as the efficacy indicator. The pharmacodynamic models of SGLT-2i and placebo were constructed, and the covariates were screened to determine the factors affecting the drug's efficacy. **Results** A total of 39 studies were included, involving 96 trial groups, 8 534 participants, and 13 drugs (dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin, luseogliflozin, ertugliflozin, enavogliflozin, henagliflozin, licogliflozin, sotagliflozin, bexagliflozin, janagliflozin and tofogliflozin). The time-effect relationships of the drug group and the placebo group were consistent with the $E_{\max}$ model, and fasting plasma glucose baseline had an effect on the pharmacodynamic parameters of SGLT-2i. **Conclusion** The final model can describe the pharmacodynamic characteristics of the drug and placebo groups, and there is a significant association between FPB baseline and drug efficacy.

Key words: sodium-glucose transporter-2 inhibitor; model-based meta-analysis; type 2 diabetes; hemoglobin A1c; pharmacodynamic model

钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂(sodium-glucose transporter-2 inhibitors, SGLT-2i)作为全新作用机制的2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)治疗靶点^[1],通过减少肾小管对葡萄糖的重新吸收,促使糖分随尿液排出,从而降低血糖水平^[2]。根据2022年美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)/欧洲糖尿病研究协会(European Association for the Study of Diabetes, EASD)共识报告,对于合并动脉粥样硬化性心血管疾病、心力衰竭或慢性肾病的T2DM患者,SGLT-2i应作为优先选择的治疗药物^[3-4]。这类药物包括达格列净、卡格列净、恩格列净、伊格列净、鲁格列净、依那格列净、贝格列净、埃格列净、加格列净、利格列净、索格列净、托格列净、恒格列净。目前,大多研究聚焦于SGLT-2i的联合用药^[5-7],单药应用在长期治疗中的有效性和安全性评价尚未得到充分的研究。本研究旨在用基于模型的荟萃分析(model-based meta-analysis, MBMA)方法,建立时间效应模型,以定量评估不同SGLT-2i单药治疗对T2DM患者HbA1c的影响,为患者的临床用药提供有效的指导信息。

资料与方法

1 资料来源

英文数据库:PubMed、EmBase 和 Cochrane Library 数据库。用自由词和主题词结合检索,英文数据库以“sodium-glucose transporter 2 inhibitors、type 2 diabetes mellitus”为关键词。检索条件设置为随机对照试验(randomized controlled trials, RCT),文献语言设置为英文,截至2024-01-01。

入选标准 年龄≥18岁的T2DM患者,干预方式为SGLT-2i单药治疗,以糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)值为结局指标。

排除标准 ①研究人群为特殊人群,包括孕产妇、年龄<18岁的患者和肾功能衰竭患者等;②伴随其他降糖药和胰岛素,以及临床试验前的背景治疗(包括其他降糖药)未经过洗脱期;③文献类型为开放性研究、临床Ⅳ期研究和扩展阶段的观察性研究;④二次分析、重复发表或汇总分析等的文章。

2 数据提取

用GetData Graph Digitizer 2.26.0.20软件从筛选得到的文献中提取以下信息:作者、发表时间、组别、样本量、试验疗程、治疗药物的种类、年龄、男性占比、体质指数(body mass index, BMI)、HbA1c基线值、

空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)基线值和体质质量基线值、各时间点HbA1c的变化值。

3 基础模型建立

通过Phoenix NLME软件(version 8.4),用非线性混合效应模型对T2DM成年患者单独使用SGLT-2i药物的降血糖效果进行建模,用一阶条件估计-扩展最小二乘法进行参数估计。安慰剂和药物的基础模型如下:

$$E_{\text{placebo}} = -\frac{E_{\text{max, placebo}} \cdot \text{time}}{ET_{50, \text{placebo}} + \text{time}} \quad \text{式①}$$

$$E_{\text{drug}} = -\frac{E_{\text{max, drug}} \cdot \text{time}}{ET_{50, \text{drug}} + \text{time}} \cdot e^{-\tau \cdot \text{time}} \quad \text{式②}$$

其中, E_{placebo} 和 E_{drug} 为安慰剂和药物效应, $E_{\text{max, placebo}}$ 和 $E_{\text{max, drug}}$ 为安慰剂组和药物组最大效应, $ET_{50, \text{placebo}}$ 和 $ET_{50, \text{drug}}$ 为安慰剂组和药物组达到50%最大药效所需的时间, τ 是药效反弹速率常数。

用试验间差异(inter study variability, ISV)来描述药物效应或安慰剂效应不同试验间的差异,描述ISV用指数型模型(式③)和加和型模型(式④):

$$\theta_i = \hat{\theta} * e^{\eta_i} \quad \text{式③}$$

$$\theta_i = \hat{\theta} + \eta_i \quad \text{式④}$$

其中, θ_i 代表第 i 个药物组或安慰剂组中的模型参数值。 $\hat{\theta}$ 为模型参数的典型值。 η_i 即模型参数的ISV,符合均值为0,方差为 ω^2 的正态分布。

用加和型模型(式⑤)和比例型模型(式⑥)来描述残差变异(residual variability, RUV)。

$$Y_{\text{observe}} = Y_{\text{predict}} + \frac{\varepsilon}{\sqrt{N}} \quad \text{式⑤}$$

$$Y_{\text{observe}} = Y_{\text{predict}} \cdot \left(1 + \frac{\varepsilon}{\sqrt{N}}\right) \quad \text{式⑥}$$

其中, Y_{observe} 和 Y_{predict} 为研究观测值和预测值。 ε 为残差^[8],符合均值为0,方差为 σ^2 的正态分布。 N 为样本量。

4 协变量模型建立

用逐步协变量建模法(stepwise covariate modeling, SCM)进行协变量考察,包括年龄、男性性别占比、BMI、样本量、试验疗程、HbA1c基线值、体质质量基线值和FPG基线值。如果协变量缺失率在30%及以下,缺失的数据由剩余数据的中位数代替^[9]。如果协变量缺失率达到30%以上,就不再考察此协变量^[10]。向前纳入法和向后排除法的显著性差异分别设定为0.05和0.01。

5 模型评价

最终模型通过观察拟合优度图(goodness-of-fit, GOF)的散点图是否均匀分布且呈现一定趋势来评

价模型的准确性,包含观测值(dependent variable, DV) - 个体预测值(individual prediction, IPRED)、DV - 群体预测值(population prediction, PRED)、条件加权残差(conditional weighted residuals, CWRES) - PRED/CWRES - 时间。用非参数自举法(bootstrap)、收缩法(shrinkage)、可视化预测检验(visual predictive check, VPC)以验证参数估计精确性和稳定性。

6 典型药效值的模拟

模型搭建完成后,用贝叶斯反馈(bayesian feedback)算法得到各试验组的药效参数值,然后对影响参数的协变量进行校正,使其达到相同水平。用蒙特卡洛法模拟1 000次,模拟出不同时间点下各药物的药效中位数。

结 果

1 数据特征

经过文献检索后共获得6 757篇文献,最终纳入39篇文献,包括13种药物:达格列净、卡格列净、恩格列净、伊格列净、鲁格列净、依那格列净、贝格列净、埃格列净、加格列净、利格列净、索格列净、托格列净、恒格列净,39个试验,96个药物组,8 534个样本量(N),35个安慰剂组($n = 3\ 191$)。具体特征如表1所示。

2 模型建立的结果

安慰剂效应随时间的变化而增加,在某一时刻达

到平台期;药物组的效应随时间的变化而升高,并在达到峰值点后降低^[11]。安慰剂组的试验间ISV和RUV为加和型,药物组的为指数型。经过协变量筛选后,发现FPG基线值对 $E_{\max, \text{drug}}$ 有显著的影响,得到协变量模型: $E_{\max, \text{drug}} = 1.28 \cdot (\text{FPG baseline}/8.93)^{1.83}$ (式⑦)。最终模型的药效学参数见表2。

3 模型评价结果

最终模型的GOF见图1。IPRED和PRED与DV的趋势线同对角线($y = x$)十分接近,这表明模型能够很好地拟合观测值。PRED和时间的CWRES绝大部分分布在 ± 4 的区间内且均匀分布;整体拟合回归线相对贴近 $y = 0$,这表明无明显偏倚。结果表明,最终模型均有良好的准确性。

Bootstrap法估算出的参数中位数和95%CI与最终模型的十分接近,表明模型参数估计的稳定性良好(见表2)。VPC图(见图2)显示:药物组和安慰剂组低位数(5%)、中位数(50%)和高位数(95%)的观测值药效曲线在预测值药效曲线对应分位数的95%CI(阴影部分)内,表明最终模型有良好的预测性。

4 典型药效模拟结果

FPG基线值对 $E_{\max, \text{drug}}$ 有显著性影响,所以需要将各药物组的 $E_{\max, \text{drug}}$ 校正到同一水平。校正公式如下: $E_{\max, \text{drug}, i, \text{corrected}} = E_{\max, \text{drug}, i} \cdot (\text{FPG baseline}_i/8.93)^{1.83}$ (式⑧)。其中, $E_{\max, \text{drug}, i, \text{corrected}}$ 为第 i 个药物组的 $E_{\max, \text{drug}}$ 校正值, $E_{\max, \text{drug}, i}$ 为第 i 个药物组的 $E_{\max, \text{drug}}$, $\text{FPG}_{\text{baseline}_i}$ 为第 i 个药物组的FPG基线值。

表1 受试者的人口统计学(中位数)

Table 1 Demographic information of the included subjects(median)

Item	Drug	Placebo	Dapagliflozin	Empagliflozin	Canagliflozin	Ipragliflozin	Luseogliflozin	Ertugliflozin
Age(year)	56.80	67.00	55.00	57.20	57.20	56.00	57.80	56.50
Male proportion(%)	60.00	58.00	54.00	62.50	57.80	58.30	70.20	56.60
BMI($\text{kg} \cdot \text{cm}^{-2}$)	28.20	28.20	28.20	28.20	28.60	30.60	24.80	32.80
HbA1c baseline(%)	8.00	7.92	7.92	7.89	8.02	8.00	8.06	8.26
Weight baseline(kg)	78.10	75.00	86.00	78.10	78.60	85.10	66.80	92.30
FPG baseline($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	8.93	8.90	8.72	8.64	9.20	9.23	8.72	9.95
Duration(week)	24.00	24.00	24.00	24.00	25.00	12.00	12.00	26.00
Item	Tofogliflozin	Bexagliflozin	Henagliflozin	Janagliflozin	Licogliflozin	Sotagliflozin	Enavogliflozin	
Age(year)	57.00	59.40	52.80	52.20	57.20	52.50	58.10	
Male proportion(%)	68.10	65.30	67.40	64.40	62.00	58.40	57.60	
BMI($\text{kg} \cdot \text{cm}^{-2}$)	25.10	28.50	25.40	25.80	30.60	33.50	26.10	
HbA1c baseline(%)	8.37	7.73	8.59	8.46	6.65	8.35	8.00	
Weight baseline(kg)	68.10	78.80	70.20	71.30	83.30	92.50	70.40	
FPG baseline($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	9.37	8.69	9.89	9.14	7.00	10.10	8.60	
Duration(week)	24.00	12.00	24.00	52.00	12.00	4.00	12.00	

BMI:Body mass index;HbA1c;Glycosylated hemoglobin;FPG;Fasting plasma glucose.

表 2 最终模型药效学参数

Table 2 Parameter estimates from the final model

Parameter	Final model			Bootstrap[median (95% CI)]
	Estimate(95% CI)	CV(%)	Shrinkage	
Fixed effect				
$E_{\max, \text{placebo}} (\%)$	0.05(0.04 – 0.07)	15.04	NA	0.06(–0.06 – 0.19)
$ET_{50, \text{placebo}} (\text{week})$	4.13(2.38 – 5.87)	21.32	NA	4.30(0.62 – 10.55)
$E_{\max, \text{drug}} (\%)$	1.28(1.14 – 1.42)	5.61	NA	1.28(1.13 – 1.48)
$ET_{50, \text{drug}} (\text{week})$	7.73(6.21 – 9.25)	10.00	NA	7.76(6.12 – 9.87)
τ	0.01(0.01 – 0.01)	16.60	NA	0.01(0.01 – 0.01)
$dE_{\max} \text{ dFPG baseline } (\%)$	1.83(1.22 – 2.44)	16.91	NA	1.84(0.79 – 2.89)
Random effect				
$\eta(E_{\max, \text{placebo}})$	0.12(0.04 – 0.20)	33.33	0.11	0.12(0.01 – 0.23)
$\eta(E_{\max, \text{drug}})$	0.04(0.02 – 0.06)	25.00	0.39	0.04(0.09 $\times 10^{-1}$ – 0.06)
$\eta(ET_{50, \text{drug}})$	0.36(0.20 – 0.52)	22.22	0.18	0.35(0.16 – 0.54)
$\eta(\tau)$	0.88(0.49 – 1.27)	22.73	0.29	0.87(0.29 – 1.45)
$\varepsilon(\text{placebo})$	0.37(0.30 – 0.44)	9.07	NA	0.37(0.29 – 0.49)
$\varepsilon(\text{drug})$	0.72(0.59 – 0.86)	9.58	NA	0.72(0.59 – 0.86)

CI: Confidence interval; CV: Coefficient of variation; NA: Not applicable; $E_{\max}$: Typical value of maximum efficacy; ET_{50} : Typical value of time to achieve 50% of $E_{\max}$; τ : The rate of drug efficacy rebound.

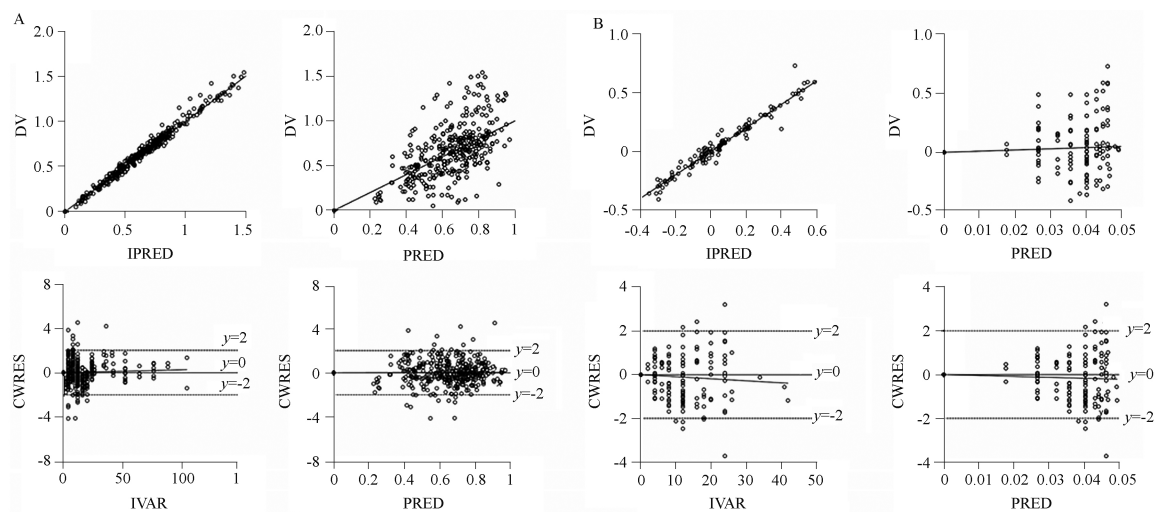


图 1 药物组 (A) 和安慰剂组 (B) 模型拟合优度图

Figure 1 Drug (A) and placebo (B) model goodness of fit

DV: Dependent variable; PRED: Population prediction; CWRES: Conditional weighted residuals; IPRED: Individual prediction; IVAR: Independent variable.

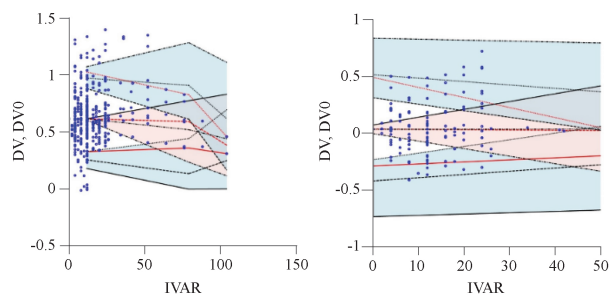


图 2 药物组 (左) 和安慰剂组 (右) 模型的可视化预测检验图

Figure 2 Visual predictive check for the drug (left) and placebo (right) model

DV, DV0: Dependent value; IVAR: Independent variable.

校正后的药效学参数见表 3。在药效方面,加格列净校正后的 $E_{\max}$ 值为 1.71%, 在 13 个 SGLT-2i 中最高;安慰剂组最大药效值为 0.05%, 且 4 周才能达到其最大药效的一半, 因此安慰剂在 T2DM 临床试验中的疗效较低。根据上述的药效学参数, 可以模拟得到每种 SGLT-2i 的时间效应关系。结果显示, 不同种类的 SGLT-2i 在药效上存在明显差异。其中, 加格列净的药效最大, 其实际最大药效值为 1.36%; 而利格列净则具有较低的药效, 仅为 0.44%。药物达到最大药效后开始下降。经模拟得到, 第 48 周时 13 种 SGLT-2i 基于 HbA1c 基线值的变化值从大到小排序

为(负值表示降低,降低幅度越大表明药效越强):加格列净(−1.33%)>索格列净(−1.11%)=恒格列净(−1.11%)>依那格列净(−0.84%)>卡格列净(−0.79%)>伊格列净(−0.77%)>埃格列净(−0.75%)>托格列净(−0.61%)>恩格列净(−0.59%)>达格列净(−0.56%)>鲁格列净(−0.45%)>贝格列净(−0.41%)=利格列净(−0.41%)。达格列净和索格列净显示出明显的药效减弱。

表3 各药物和安慰剂的药效学参数及其相应校正值
Table 3 Pharmacodynamic parameters and correction values of each drug and placebo

Treatment	Arm (sample size)	$E_{\max}$ (%)	$E_{\max, \text{corrected}}$ (%)	ET_{50} (week)	τ
Dapagliflozin	27(1 701)	1.21	1.32	6.24	0.01
Canagliflozin	12(1 686)	1.40	1.35	8.48	0.01
Empagliflozin	14(2 351)	1.16	1.23	9.27	0.01
Ipragliflozin	13(674)	1.42	1.36	9.36	0.01
Luseogliflozin	8(484)	1.15	1.24	12.85	0.01
Enavogliflozin	4(231)	1.37	1.48	6.75	0.01
Licogliflozin	4(97)	0.85	1.25	8.81	0.01
Bexagliflozin	3(220)	1.12	1.14	13.79	0.01
Tofogliflozin	3(173)	1.30	1.18	7.98	0.01
Ertugliflozin	2(308)	1.51	1.24	9.75	0.00
Henagliflozin	2(301)	1.93	1.60	5.82	0.01
Janagliflozin	2(284)	1.79	1.71	4.02	0.01
Sotagliflozin	2(24)	1.91	1.53	3.45	0.01
Placebo	34(3 163)	0.05	–	4.13	–

$E_{\max, \text{corrected}}$: Corrected value of $E_{\max}$.

讨 论

在T2DM治疗领域中,MBMA已成为定量评估药物疗效的有力工具。既存在广谱药物比较(如MALONEY等^[12]对24种抗高血糖药物3项终点的量化分析),也包含特定联合策略的评估(如INOUE等^[13]研究证实,二肽基肽酶-4抑制剂、胰高血糖素样肽-1受体激动药与SGLT-2i作为二甲双胍附加治疗的差异化降糖效应)。这类研究为T2DM降糖药的比较提供了新的研究方法和理论依据,但缺乏对SGLT-2i该类药物的全面系统分析。目前《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[14]尚未系统量化评估SGLT-2i的疗效特征,而MBMA方法可以通过整合给药方案、人群特征等多维度数据^[15-16],构建药物

效应模型实现跨研究的间接比较^[17],从而为患者临床用药的定量比较提供数据支持^[18]。

鉴于纳入研究包含非安慰剂对照设计,因此本研究单独建立安慰剂效应模型,有助于深入了解疾病的自然进程及其相关预测因素^[19]。本研究发现,安慰剂组HbA1c较基线的变化值最大仅为0.05%,表明安慰剂的治疗并未显著改善,可能只起到了维持血糖水平的作用。因此,尽管不同的基本治疗可能会影响安慰剂效应并产生异质性,但是安慰剂效应较小,所以可以忽略异质性对治疗效果的影响。此外,13种SGLT-2i的降糖效果与时间有关,且FPG基线值对模型有显著异质性影响,这一现象的原因可能在于SGLT-2i通过抑制肾对葡萄糖的重吸收,增加尿糖排泄从而降低血糖^[20]。高FPG基线值患者体内存在更多的可被排出的葡萄糖,有研究显示,SGLT-2i对肾糖阈值较高的患者治疗效果显著,能够使血糖有效降低^[21]。MONNIER等^[22]研究发现,FPG基线值升高时,其对HbA1c的贡献率增加。这意味着降低FPG可以有效地降低HbA1c,改善血糖控制。在临床实践中,医师可以借助此模型,依据患者FPG基线值更精准地选择合适的SGLT-2i药物,如FPG基线值中等的患者,可以考虑平衡疗效与安全性的药物,如恩格列净、达格列净等^[23],在实现血糖控制的同时兼顾用药的安全性,减少潜在的药物不良反应风险,对治疗方案进行优化来实现个体化的血糖管理,以此提高患者治疗的安全性与依从性。模拟结果显示,当SGLT-2i单药使用时,可以降低HbA1c水平的范围在0.2%~1.4%,与NATHAN等^[24]研究结果一致,这些药物在降低HbA1c方面的疗效稳定,药效达峰后有下降趋势,可能与体内血糖水平降低有关^[25]。因为不同SGLT-2i的 $E_{\max}$ 存在显著性差异,所以临床实践制定治疗方案时还需结合药物联用和剂量优化等策略。SHYANGDAN等^[26]研究显示,在卡格列净、达格列净和恩格列净3种药物中,卡格列净300 mg单药治疗的降糖效果最优,同时所研究的SGLT-2i与二甲双胍联用均能够增强疗效。这与文献^[27-28]的研究结果相吻合,即用美国食品药品监督管理局(US Food and Drug Administration, FDA)批准的最大剂量的SGLT-2i在短期(≤ 26 周)和长期(≥ 52 周)均能够更显著降低HbA1c,该结果提示在无禁忌证的患者中,滴定至FDA推荐的高剂量,如卡格列净300 mg,可能是优化临床疗效的重要手段。

本研究提示:FPG基线值是影响药物药效学模型的显著协变量,并模拟SGLT-2i在不同时间下的疗

效,这为临床应用提供了有价值的信息,对优化 T2DM 的临床指南做出了定量补充。该模型有望推动 SGLT-2i 药物开发。

参考文献:

- [1] 崔文浩,孙泽健,陈雷. 钠-葡萄糖共转运蛋白的结构机制研究进展[J]. 中国科学:生命科学,2024,54(8):1337—1345.
- [2] KRAMER C K, ZINMAN B. Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors and the treatment of type 2 diabetes [J/OL]. *Annu Rev Med*, 2019, 70: 323—334. 2019-01-27 [2024-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30256723/>.
- [3] DAVIES M J, ARODA V R, COLLINS B S, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(11):2753—2786.
- [4] DAVIES M J, ARODA V R, COLLINS B S, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Diabetologia*, 2022, 65(12):1925—1966.
- [5] 曾茗,盛兰兰,夏宇,等. 基于模型荟萃分析 5 个 SGLT2 抑制剂在单用和联合用药治疗 2 型糖尿病的临床疗效[J]. 药学与临床研究,2022,30(3):200—206.
- [6] YAO X, ZHOU J, SONG L, et al. A model-based meta-analysis study of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2023, 12(4):487—499.
- [7] INOUE H, TAMAKI Y, KASHIHARA Y, et al. Efficacy of DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, and SGLT2 inhibitors as add-ons to metformin monotherapy in T2DM patients: A model-based meta-analysis [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2019, 85(2):393—402.
- [8] BOUCHER M, BENNETTS M. Many flavors of model-based meta-analysis: Part II - modeling summary level longitudinal responses [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2018, 7(5):288—297.
- [9] KEIZER R J, ZANDVLIET A S, BEIJNEN J H, et al. Performance of methods for handling missing categorical covariate data in population pharmacokinetic analyses [J]. *AAPS J*, 2012, 14(3):601—611.
- [10] MADLEY-DOWD P, HUGHES R, TILLING K, et al. The proportion of missing data should not be used to guide decisions on multiple imputation [J/OL]. *J Clin Epidemiol*, 2019, 110: 63—73. 2019-03-13 [2024-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30878639/>.
- [11] DONG Z, XU L, LIU H, et al. Comparative efficacy of five long-term weight loss drugs: Quantitative information for medication guidelines [J]. *Obes Rev*, 2017, 18(12):1377—1385.
- [12] MALONEY A, ROSENSTOCK J, FONSECA V. A model-based meta-analysis of 24 antihyperglycemic drugs for type 2 diabetes: Comparison of treatment effects at therapeutic doses [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 105(5):1213—1223.
- [13] INOUE H, TAMAKI Y, KASHIHARA Y, et al. Efficacy of DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, and SGLT2 inhibitors as add-ons to metformin monotherapy in T2DM patients: A model-based meta-analysis [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2019, 85(2):393—402.
- [14] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)(上)[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(8):668—695.
- [15] UPRETI V V, VENKATAKRISHNAN K. Model-based Meta-analysis: Optimizing research, development, and utilization of therapeutics using the totality of evidence [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 106(5):981—992.
- [16] CHAN P, PESKOV K, SONG X. Applications of model-based Meta-analysis in drug development [J]. *Pharm Res*, 2022, 39(8):1761—1777.
- [17] AHN J E, FRENCH J L. Longitudinal aggregate data model-based meta-analysis with NONMEM: Approaches to handling within treatment arm correlation [J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2010, 37(2):179—201.
- [18] 王锐,何华,刘凤琪,等. 基于模型的 Meta 分析概况:文献计量学分析[J]. 中国循证医学杂志, 2023, 23(11):1290—1298.
- [19] ZHANG N, LV Y, LI H, et al. Quantifying placebo responses in clinical evaluation of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2019, 75(4):497—509.
- [20] OSAKI A, OKADA S, SAITO T, et al. Renal threshold for glucose reabsorption predicts diabetes improvement by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy [J]. *J Diabetes Investig*, 2016, 7(5):751—754.
- [21] 骆江坤. 分析 2 型糖尿病患者的肾糖阈及相关因素[J]. 广州医药, 2022, 53(3):138—141.
- [22] MONNIER L, LAPINSKI H, COLETTE C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: Variations with increasing levels of HbA(1c) [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(3):881—885.
- [23] ZACCARDI F, WEBB D R, HTIKE Z Z, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: Systematic review and network meta-analysis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(8):783—794.
- [24] NATHAN K T, AHMED-SARWAR N, WERNER P. SGLT-2 inhibitors: A novel mechanism in targeting glycemic control in type 2 diabetes mellitus [J]. *Consult Pharm*, 2016, 31(5):251—260.
- [25] 徐小英,侯幸赞,李玉珍,等. 国内上市的钠-葡萄糖耦联转运体 2 抑制剂的比较[J]. 世界临床药物, 2022, 43(6):663—670.
- [26] SHYANGDAN D S, UTHMAN O A, WAUGH N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and network meta-analysis [J/OL]. *BMJ Open*, 2016, 6(2):e009417. 2016-02-24 [2024-10-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26911584/>.
- [27] UHRIG J L, PAGE S O, MISHRIKY B M, et al. Should baseline hemoglobin A1c or dose of SGLT-2i guide treatment with SGLT-2i versus DPP-4i in people with type 2 diabetes? A meta-analysis and systematic review [J]. *J Clin Pharmacol*, 2020, 60(8):980—991.
- [28] Monami M, Liistro F, Scatena A, et al. Short and medium-term efficacy of sodium glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors: A meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(5):1213—1222.

(收稿日期 2024-11-14)