

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001628

雷诺嗪治疗 2 型糖尿病的疗效与安全性的 Meta 分析

季欢欢¹, 宋 林¹, 蒙 龙², 杨 彬¹, 谢鸿蒙¹, 车珂科³, 谷 容¹, 贾运涛¹

(1. 重庆医科大学附属儿童医院药学部、儿童发育疾病研究教育部重点实验室、儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地、儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014; 2. 重庆医科大学附属第一医院药学部, 重庆 400016; 3. 重庆市人民医院药学部, 重庆 400014)

【摘要】目的:系统评价雷诺嗪治疗 2 型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)的疗效与安全性。**方法:**全面检索 CENTRAL、Medline、Embase、CNKI、VIP、CBM、Wanfang 数据库, 以及 WHO 临床试验注册平台和美国临床试验注册平台, 对检索到的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)按 Cochrane 系统评价方法进行质量评价, 并用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 7 个 RCTs, 3 131 例患者。Meta 分析显示:雷诺嗪(1 000 mg bid)单药治疗与安慰剂相比可降低糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c) ($MD=-0.55, 95\%CI=-0.73\sim-0.37, P=0.000$), 空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG) ($SMD=-0.19, 95\%CI=-0.37\sim-0.01, P=0.04$), 餐后 2 h 血糖(postprandial 2 hours blood glucose, 2hPG) ($SMD=-0.34, 95\%CI=-0.53\sim-0.15, P=0.000 5$)。在降糖药治疗基础上, 雷诺嗪(1 000 mg bid)与安慰剂相比可降低 HbA1c ($MD=-0.47, 95\%CI=-0.62\sim-0.32, P=0.000$), 两组降低 FPG ($SMD=-0.00, 95\%CI=-0.21\sim0.20, P=0.97$) 及 2hPG ($SMD=-0.12, 95\%CI=-0.33\sim0.09, P=0.28$) 的作用相当; 雷诺嗪(750 mg bid)与安慰剂相比可降低 HbA1c ($MD=-0.48, 95\%CI=-0.85\sim-0.11, P=0.01$), 两组降低 FPG ($SMD=0.11, 95\%CI=-0.26\sim0.48, P=0.57$) 的作用相当; 雷诺嗪(500 mg bid)与曲美他嗪相比降低 HbA1c ($MD=-0.30, 95\%CI=-1.35\sim0.75, P=0.58$), FPG ($SMD=-0.36, 95\%CI=-0.94\sim0.22, P=0.22$) 及 2hPG ($SMD=0.15, 95\%CI=-0.42\sim0.73, P=0.60$) 的作用相当。雷诺嗪不增加低血糖风险($RR=1.24, 95\%CI=0.80\sim1.93, P=0.34$)。**结论:**雷诺嗪对 T2DM 患者有一定降低 HbA1c 水平作用且安全性良好, 其降糖机制与抑制胰高血糖素释放有关。

【关键词】雷诺嗪; 2 型糖尿病; Meta 分析; 随机对照试验**【中图分类号】**R972**【文献标识码】**A**【收稿日期】**2016-06-12

Efficacy and safety of ranolazine in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a Meta-analysis

Ji Huanhuan¹, Song Lin¹, Meng Long², Yang Bin¹, Xie Hongmeng¹, Che Keke³, Gu Rong¹, Jia Yuntao¹

(1. Department of Pharmacy, Children's Hospital of Chongqing Medical University; Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders; China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders; Chongqing Key Laboratory of Pediatrics;

2. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;

3. Department of Pharmacy, People's Hospital of Chongqing)

【Abstract】Objective: To evaluate the efficacy and safety of ranolazine in the treatment of diabetes mellitus type 2 (T2DM). **Methods:** CENTRAL, Medline, Embase, CNKI, VIP, CBM, Wanfang database, WHO Clinical Trials Registry Platform and ClinicalTrials.gov were searched. The quality of included randomized controlled trials was assessed according to the Cochrane Collaboration system review, and then Meta-analysis was performed using RevMan 5.2. **Results:** A total of 7 randomized controlled trials(RCTs) were enrolled including 3 131 patients. Meta-analysis showed that ranolazine(1 000 mg bid) monotherapy compared with placebo resulted in a significant reduction in HbA1c ($MD=-0.55, 95\%CI=-0.73$ to $-0.37, P=0.000$), in FPG ($SMD=-0.19, 95\%CI=-0.37$ to $-0.01, P=0.04$), in 2hPG ($SMD=-0.34, 95\%CI=-0.53$ to $-0.15, P=0.000 5$). As an add-on interaction with antidiabetes compared with placebo, ranolazine(1 000 mg bid) resulted in a significant reduction in glycosylated hemoglobin(HbA1c) ($MD=-0.47, 95\%CI=-0.62$ to $-0.32, P=0.000$), a similar reduction in fasting blood-glucose

作者介绍: 季欢欢, Email: 458544968@qq.com,

研究方向: 临床药学。

通信作者: 贾运涛, Email: jiayuntaomail@tom.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180411.1503.008.html>
(2018-04-11)

(FPG)($SMD=-0.00$, $95\%CI=-0.21$ to 0.20 , $P=0.97$), in postprandial 2 hours blood glucose(2hPG)($SMD=-0.12$, $95\%CI=-0.33$ to 0.09 , $P=0.28$), ranolazine(750 mg bid) resulted in a significant reduction in HbA1c($MD=-0.48$, $95\%CI=-0.85$ to -0.11 , $P=0.01$), a similar reduction in FPG($SMD=0.11$, $95\%CI=-0.26$ to 0.48 , $P=0.57$). When add-on to antidiabetes ranolazine(500 mg bid) compared with trimetazidine elicited a similar reduction in HbA1c($MD=-0.30$, $95\%CI=-1.35$ to 0.75 , $P=0.58$), in FPG($SMD=-0.36$, $95\%CI=-0.94$ to 0.22 , $P=0.22$), in 2hPG($SMD=0.15$, $95\%CI=-0.42$ to -0.73 , $P=0.60$). Ranolazine didn't increase the risk of hypoglycemia($RR=1.24$, $95\%CI=0.80$ to 1.93 , $P=0.34$). **Conclusion:** Ranolazine can effectively reduce HbA1c level by inhibiting glucagon secretion and safe for adults with T2DM.

【Key words】ranolazine; diabetes mellitus type 2(T2DM); Meta-analysis; randomized controlled trial

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一个全球性问题, 20~79 岁人群 DM 患病率为 8.3%, 达 3.82 亿人, 其中 90% 为 2 型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM), 每年医疗花费约 5 480 亿美元, 占医疗支出的 11%^[1]。心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是 DM 的主要死因, 而 T2DM 可增加 CVD 发病率与死亡率, 约 40% 的 DM 患者合并 CVD^[2]。除胰岛素及二甲双胍外的传统降糖药没有明显的心血管获益, 甚至可能增加心衰等心血管不良事件或死亡的风险^[3]。而心血管药物如 β 受体激动剂、钙通道阻滞剂可能增加发展为 T2DM 的风险或影响血糖控制^[4]。因此, 研究对 CVD 和 T2DM 安全且有效的药物十分必要。雷诺嗪于 2008 年 11 月 6 日被 FDA 批准作为慢性心绞痛的一线用药^[5], 其机制是阻滞心脏电活动的晚期钠电流^[6]。首个旨在探究雷诺嗪治疗心绞痛合并 T2DM 患者的有效性与安全性的研究发现, 雷诺嗪除了抗心绞痛作用外, 还可降低这类患者的糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平^[7]。此后, 陆续开展了多项探索雷诺嗪降糖疗效的小样本临床研究, 但研究结果间存在争议^[8-13]。本研究采用 Cochrane 协作网的方法, 对雷诺嗪治疗 T2DM 的有效性及安全性进行系统评价, 以期为其临床应用提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外已发表的和未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 符合美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)或 WHO 制定的 T2DM 诊断标准的患者, 伴或不伴有冠状动脉疾病如稳定型心绞痛; 年龄 ≥ 18 岁, 性别、种族、地域不限; 排除有 1 型糖尿病病史, 心电图异常, ST 段

抬高型心肌梗死, 心力衰竭(美国纽约心脏病病学会 NYHA 心功能分级为 III、IV 级), 肝硬化, 严重肝功能损害或肝衰竭, 严重肾功能损害[肾小球滤过率 $< 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]或肾衰竭, 肿瘤性疾病, 妊娠或哺乳期妇女, 使用影响雷诺嗪疗效或安全的药物(包括可延长 QT 间期的药物、P-糖蛋白抑制剂、CYP3A4 抑制剂或诱导剂、洋地黄制剂如地高辛), 酒精或其他药物滥用, 冠状动脉血管重建术后 3 个月内的患者。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予雷诺嗪口服, 对照组患者给予安慰剂或其他药物治疗; 两组患者是否合用降糖药及合用降糖药种类不限, 如口服降糖药: 胰岛素促泌剂包括磺酰脲类促泌剂、双胍类包括二甲双胍、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类等及胰岛素; 雷诺嗪剂量与疗程不限。

1.1.4 结局指标 主要结局指标为: HbA1c 水平; 次要结局指标为: 空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)水平; 餐后 2 h 血糖(postprandial 2 hours blood glucose, 2hPG)水平; HbA1c $< 7.0\%$ 的比例; 空腹胰岛素水平; C 肽水平; 胰高血糖素水平; 体质量降低程度; 低血糖发生率等。

1.2 检索策略

计算机检索 Cochrane 图书馆对照试验数据库 CEN-TRAL、Medline、Embase、CNKI、VIP、CBM、Wanfang、WHO 临床试验注册平台(<http://apps.who.int/trialsearch/>), 美国临床试验注册平台(<http://clinicaltrials.gov/>)。检索时间为 2004 年 1 月(首次发现雷诺嗪可降低 HbA1c)至 2016 年 1 月 31 日。英文检索词包括 ranolazine、ranexa、diabetes、T2DM、random、blind、placebo、control、clinical study、randomized controlled trial 等。中文检索词包括雷诺嗪、2 型糖尿病、临床研究/临床试验等。

1.3 资料提取和方法学质量评价

由 2 名研究者按纳入排除标准独立进行文献筛选, 资料提取和质量评价, 若遇分歧, 通过协商讨论、请教专家或参考第三方建议解决。质量评价的内容和方法参考 Cochrane 手册 5.1.0 版本。评价内容包括随机序列的产生方法、分配隐藏、盲法、结果数据完整性、选择性报告研究结果以及其他可能存在的偏倚等。

1.4 统计分析方法

采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。各研究间的异质性采用卡方检验判断: $P \leq 50\%$, 异质性可接受, 进行 Meta 分

析; $P>50\%$,表示存在实质性的异质性,尽可能找出异质性来源,进行定性描述或亚组分析。原则上, $P\leq 50\%$ 可采用固定效应模型,考虑到卡方检验把握度不高,本研究 Meta 分析均采用随机效应模型。二分类变量采用风险比(risk ratio,RR)进行合并分析。连续性变量各研究效应量的测量方法一致时采用均数差(MD),不一致时采用标准均数差(SMD)进行合并分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据入排标准,最终纳入 6 篇文献的 7 个 RCTs^[8-13],1 个 RCT 尚未发表^[10],1 篇文献涉及 2 个 RCTs 分别为雷诺嗪合并二甲双胍临床试验(MAOS)或合并格列美脲临床试验(GAOS)。文献筛选流程及结果如图 1 所示,纳入研究的基本特征见表 1。

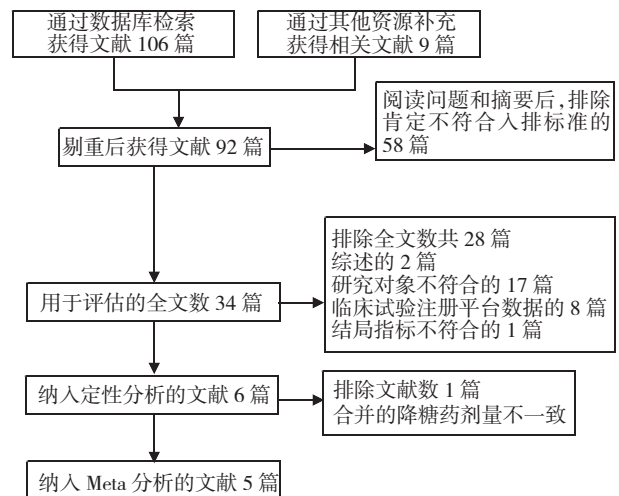


图 1 文献筛选流程图

Fig.1 Flow chart of literature selection

表 1 纳入研究的基本特征

Tab.1 Characteristics of included studies

纳入研究	入排标准	种族	例数	干预措施	基础降糖治疗
Pettus 2016 ^[8]	a、b、c、d、e、f	North America /India/	215	雷诺嗪(1 000 mg bid)	格列美脲(4 mg qd)100%
GAOS		Eastern Europe/other	216	安慰剂	格列美脲(4 mg qd)100%
Robert 2015 ^[9]		South America/US/	233	雷诺嗪(1 000 mg bid)	无
NCT01163721 ^[10]	a、b1、c1、d、e、f	India/Europe/Russia	232	安慰剂	无
		Unite States	39	雷诺嗪(1 000 mg bid)	无
Pettus 2016 ^[8]	a、b、c、d、e、f	North America/India/	220	雷诺嗪(1 000 mg bid)	二甲双胍(500 mg bid)100%
MAOS		Eastern Europe/other	222	安慰剂	二甲双胍(1 000 mg bid)100%
Sandhlya 2015 ^[11]	a、b、d	India	23	雷诺嗪(500 mg bid)	胰岛素 17.4%,磺酰脲类 65.2%,二甲双胍 78.3%
			24	曲美他嗪 (35 mg bid)	胰岛素 16.7%,磺酰脲类 41.7%,二甲双胍 66.7%
Morrow 2009 ^[12]	—	—	707	雷诺嗪(1 000 mg bid)	胰岛素 25.3%,口服降糖药 61.5%
			770	安慰剂	胰岛素 26.1%,口服降糖药 60.6%
Adam 2006 ^[13]	—	—	68	雷诺嗪(750 mg bid)	双胍类 25%,胰岛素促泌剂 47%,胰岛素 19%
			64	雷诺嗪(1 000 mg bid)	双胍类 30%,胰岛素促泌剂 48%,胰岛素 17%
			57	安慰剂	双胍类 28%,胰岛素促泌剂 33%,胰岛素 19%

纳入研究	疗程(周)	糖尿病病程	年龄(岁)	女性占比(%)	BMI(kg/m ²)	HbA1c(%)	FPG(mg/dl)	eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]A	结局指标
Pettus 2016 ^[8]	24	7.1 ± 4.9	59.0 ± 8.8	55.8	32.2 ± 3.9	8.10 ± 0.78	177.4 ± 37.0	81.2 ± 20.9	①②③④⑤
GAOS		7.0 ± 5.1	59.0 ± 8.6	56.9	32.8 ± 4.4	8.10 ± 0.75	177.2 ± 34.3	83.2 ± 18.8	⑥⑦⑧⑨
Robert 2015 ^[9]	24	3.0 ± 4.3	55.0 ± 9.5	53.0	32.8 ± 4.8	8.10 ± 0.73	172.1 ± 34.3	84.5 ± 18.8	①②③④⑤
		3.0 ± 4.0	56.0 ± 9.3	48.7	32.8 ± 4.9	8.00 ± 0.73	171.5 ± 34.5	83.3 ± 18.4	⑥⑦⑧⑨
NCT01163721 ^[10]	12	—	58.0 ± 10.1	41.0	—	8.40 ± 1.08	153.7 ± 43.1	—	①②③④⑨
		—	58.0 ± 9.1	39.0	—	8.50 ± 1.16	172.7 ± 43.1	—	①②③④⑨
Pettus 2016 ^[8]	24	6.4 ± 5.4	56.0 ± 9.3	55.0	31.6 ± 5.0	8.00 ± 0.69	168.8 ± 32.9	89.9 ± 21.8	①②③④⑤
MAOS		6.7 ± 5.3	56.0 ± 8.9	44.1	31.2 ± 4.5	8.10 ± 0.73	170.0 ± 36.0	90.8 ± 20.0	⑥⑦⑧⑨
Sandhlya 2015 ^[11]	12	7.6 ± 6.7	58.0 ± 8.1	21.7	24.9 ± 3.1	9.20 ± 1.70	168.5 ± 49.3	—	①②③
		5.5 ± 4.7	57.0 ± 9.1	12.5	26.2 ± 3.1	8.50 ± 1.40	148.2 ± 59.0	—	①②③
Morrow 2009 ^[12]	16	—	64	39.6	30	7.50 ± 1.60	—	—	①②④⑧⑨
		—	65	43.2	30	7.50 ± 1.66	—	—	①②④⑧⑨
		—	65.0 ± 0.6	—	—	7.70 ± 0.20	—	—	①②④⑧⑨
Adam 2006 ^[13]	12	—	—	—	—	7.90 ± 0.21	—	—	①②④
		—	—	—	—	7.50 ± 0.21	—	—	①②④

注:a 表示 T2DM;b 表示大于 18 岁;c 表示 BMI=25~45;d 表示 BMI=25~40;e 表示 HbA1c=7%~10%;f 表示 HbA1c=7%~11%;g 表示 FPG=130~240 mg/dl;h 表示 C 肽≥0.8 ng/mL。AeGFR=肾小球滤过率。①表示 HbA1c 水平;②表示 FPG 水平;③表示 2hPG 水平;④表示 HbA1c<7.0%的比例;⑤表示空腹胰岛素水平;⑥表示 C 肽水平;⑦表示胰岛素抵抗水平;⑧表示胰岛素抵抗程度;⑨表示低血糖发生率

2.2 方法学质量评价

方法学质量评价结果如图 2 所示。仅 2 个 RCTs 说明了产生随机序列与分配隐蔽的方法, 6 个 RCTs 对受试者和研究者均采用了盲法, 所有 RCTs 数据缺失均有报告原因, 方案涉及指标均有报告结果。部分研究有药企资助, 可能存在利益冲突或发表偏倚。

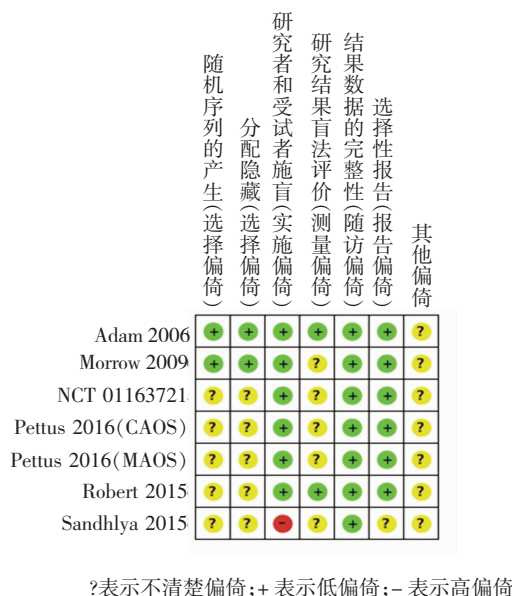


图2 纳入研究的方法学质量

Fig.2 Risk of bias summary

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 HbA1c 水平 7 个 RCTs^[8-13]报告了 HbA1c 变化程度。其中 Pettus 等的研究纳入合并时异质性显著 ($P=68\%$), 考虑与联合用药二甲双胍剂量不一致有关, 故仅定性描述, 其报告二甲双胍 (500 mg bid) 联合雷诺嗪 (1 000 mg bid) 与二甲双胍 (1 000 mg bid) 联合安慰剂相比, HbA1c 变化水平差异无统计学意义 (最小二乘法均数 $LSM=-0.11$, $95\%CI=-0.31\sim-0.10$), HbA1c<7% 达标率 (25.7% vs. 17.8%, $P=0.047$)^[8]。其余 RCTs 的 Meta 分析结果如图 3 所示, 雷诺嗪 (1 000 mg bid) 单用与安慰剂相比, 差异有统计学意义 ($MD=-0.55$, $95\%CI=-0.73\sim-0.37$, $P=0.000$); 降糖药基础治疗上, 雷诺嗪 (1 000 mg bid) 与安慰剂相比差异有统计学意义 ($MD=-0.47$, $95\%CI=-0.62\sim-0.32$, $I^2=28\%$, $P=0.000$), 雷诺嗪 (750 mg bid) 与安慰剂相比差异有统计学意义 ($MD=-0.48$, $95\%CI=-0.85\sim-0.11$, $P=0.01$), 雷诺嗪 (500 mg bid) 与曲美他嗪相比差异无统计学意义 ($MD=-0.30$, $95\%CI=-1.35\sim0.75$, $P=0.58$)。表明雷诺嗪单用或联合降糖药均可降低 HbA1c 水平, 其疗效可能与剂量相关。

4 个 RCTs^[8-9, 12-13]报告了 HbA1c<7% 达标率。Meta 分析结果如图 4 所示, 雷诺嗪与安慰剂组相比差异有统计学意义 ($RR=1.76$, $95\%CI=1.42\sim2.19$, $P=0.000$)。进一步表明雷诺嗪可降低 HbA1c 的水平。

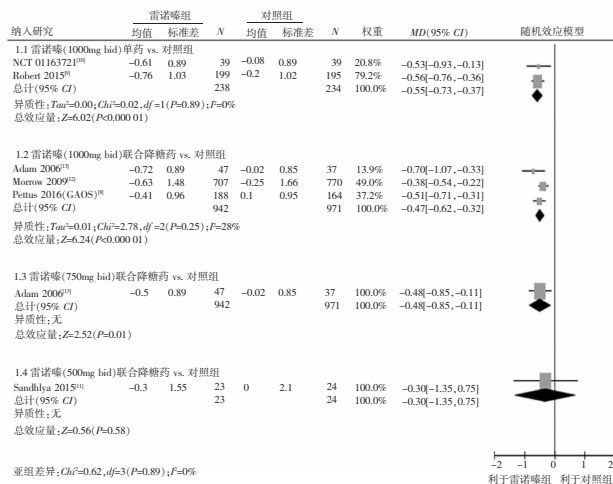


图3 雷诺嗪和对照组 HbA1c 水平的 Meta 分析森林图

Fig.3 Forest plot of Meta-analysis of HbA1c level in ranolazine and control groups

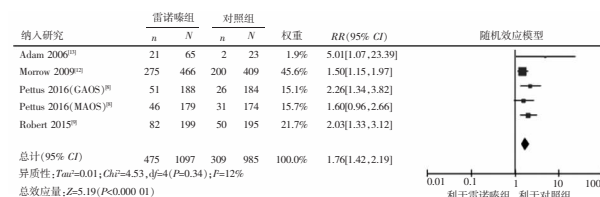


图4 雷诺嗪和对照组 HbA1c<7% 达标率的 Meta 分析森林图

Fig.4 Forest plot of Meta-analysis of the success rate of HbA1c<7% in ranolazine and control groups

2.3.2 FPG 水平 7 个 RCTs^[8-13]报告了 FPG 水平变化程度。但 Morrow 等仅报告了在降糖药基础治疗上, 雷诺嗪 (1 000 mg bid) 与安慰剂相比差异无统计学意义 ($P=0.32$)^[12]。其余 6 个 RCTs 的 Meta 分析结果如图 5 所示, 雷诺嗪 (1 000 mg bid) 单药治疗与安慰剂相比, 差异有统计学意义 ($SMD=-0.19$, $95\%CI=-0.37\sim-0.01$, $I^2=0\%$, $P=0.04$); 降糖药基础治疗上, 雷诺嗪 (1 000 mg bid) 与安慰剂相比差异无统计学意义 ($SMD=-0.00$, $95\%CI=-0.21\sim0.20$, $I^2=50\%$, $P=0.97$), 雷诺嗪 (750 mg bid) 与安慰剂相比差异无统计学意义 ($SMD=0.11$, $95\%CI=-0.26\sim0.48$, $P=0.57$), 雷诺嗪 (500 mg bid) 与曲美他嗪相比差异无统计学意义 ($SMD=-0.36$, $95\%CI=-0.94\sim0.22$, $P=0.22$)。表明雷诺嗪 (1 000 mg bid) 单药治疗有一定降低 FPG 水平的作用, 降糖药基础治疗上雷诺嗪无降低 FPG 水平的作用。

2.3.3 2hPG 水平 5 个 RCTs^[8-11]报告了 2hPG 水平变化程度。其中 Pettus 等的研究纳入合并时异质性显著 ($P=83\%$) 仅定性描述, 其报告二甲双胍 (500 mg bid) 联合雷诺嗪 (1 000 mg bid) 与二甲双胍 (1 000 mg bid) 联合安慰剂相比 2hPG 变化水平 ($LSM=13$, $95\%CI=2\sim24$)。其余 4 个 RCTs 的 Meta 分析结果如图 6 所示, 单用雷诺嗪 (1 000 mg bid) 与安慰剂相比, 差异有统计学意义 ($SMD=-0.34$, $95\%CI=-0.53\sim-0.15$, $I^2=0\%$,

$P=0.001$);在降糖药基础治疗上,雷诺嗪(1 000 mg bid)与安慰剂相比差异无统计学意义($SMD=-0.12, 95\%CI=-0.33\sim-0.09, P=0.28$),雷诺嗪(500 mg bid)与曲美他嗪相比差异无统计学意义($SMD=0.15, 95\%CI=-0.42\sim0.73, P=0.60$)。表明雷诺嗪(1 000 mg bid)单药治疗可降低 2hPG 水平,降糖药基础治疗上雷诺嗪无降低 2hPG 水平作用。

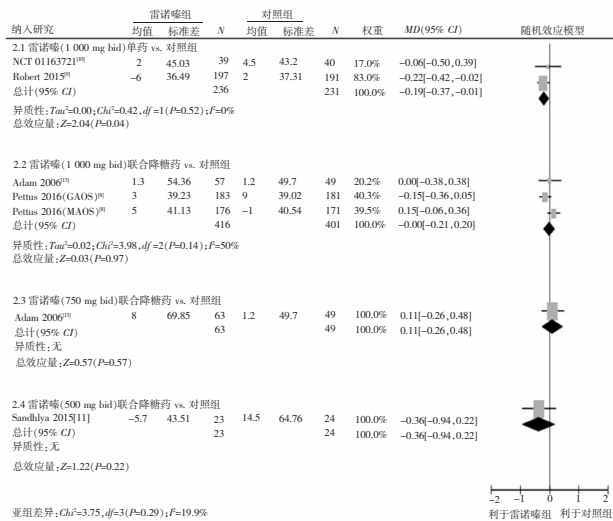


图5 雷诺嗪和对照组 FPG 水平的 Meta 分析森林图

Fig.5 Forest plot of Meta-analysis of FPG level in ranolazine and control groups

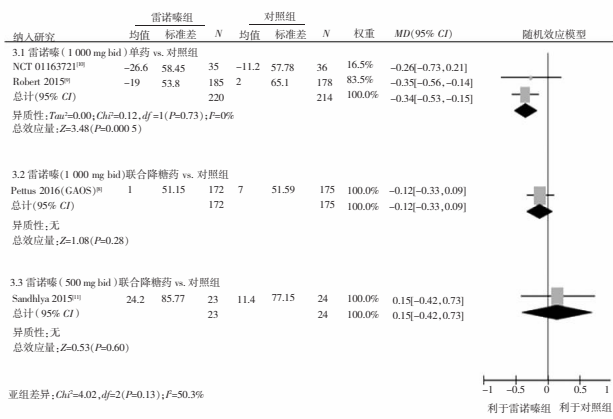


图6 雷诺嗪和对照组 2hPG 水平的 Meta 分析森林图

Fig.6 Forest plot of Meta-analysis of 2hPG level in ranolazine and control groups

2.3.4 空腹胰岛素、C 肽及胰高血糖素水平 3 个 RCTs^[8-9]报告了空腹胰岛素、C 肽、胰高血糖素水平变化程度,Meta 分析结果如图 7 所示,空腹胰岛素水平,雷诺嗪与安慰剂相比差异无统计学意义($SMD=-0.07, 95\%CI=-0.22\sim0.08, P=0.35$);C 肽水平,2 组差异无统计学意义($SMD=-0.03, 95\%CI=-0.25\sim0.19, P=0.79$);空腹胰高血糖素水平,2 组差异有统计学意义($SMD=-0.28, 95\%CI=-0.41\sim-0.16, P=0.000$);餐后 3 h 胰高血

糖素水平,两组差异有统计学意义($SMD=-0.26, 95\%CI=-0.42\sim-0.11, P=0.001$)。表明雷诺嗪可降低空腹及餐后 3 h 胰高血糖素水平,对空腹胰岛素及 C 肽水平无影响。

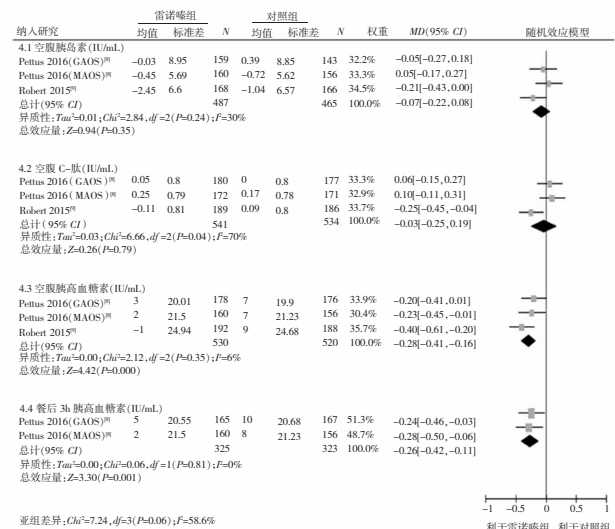


图7 雷诺嗪和对照组空腹胰岛素、C 肽、胰高血糖素水平的 Meta 分析森林图

Fig.7 Forest plot of Meta-analysis of fasting insulin, C-peptide, glucagon level in ranolazine and control groups

2.3.5 体质量变化情况 4 个 RCTs^[8-9,12]报告了体质量变化情况。其中 Pettus 等^[8]仅报告在格列美脲或二甲双胍基础治疗上,联合雷诺嗪与联合安慰剂组差异无统计学意义。Eckel 等^[9]仅报告第 12 周时雷诺嗪较安慰剂组体质量减少 0.49 kg,差异有统计学意义($P=0.039$);而第 24 周时差异无统计学意义。Morrow 等^[12]报告雷诺嗪 (-0.06 ± 0.20) kg]与安慰剂组 (0.35 ± 0.20) kg]相比,差异无统计学意义($P=0.14$)。表明雷诺嗪对 T2DM 患者的体质量无影响。

2.3.6 低血糖发生率 5 个 RCTs^[8-10,12]报告了低血糖发生率。Meta 分析结果如图 8 所示,雷诺嗪与对照组相比差异无统计学意义($RR=1.24, 95\%CI=0.80\sim1.93, I^2=0\%, P=0.34$)。表明雷诺嗪不增加 T2DM 患者的低血糖风险。

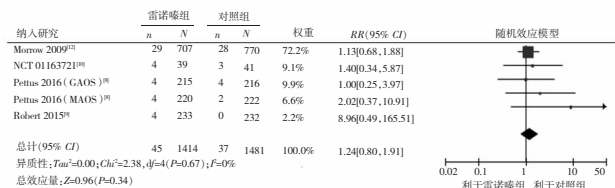


图8 雷诺嗪和对照组低血糖发生率的 Meta 分析森林图

Fig.8 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of hypoglycaemia in ranolazine and control group

2.3.7 其他不良事件发生率 雷诺嗪不良事件包括便秘、头晕、头痛、恶心、心绞痛、高血糖等,与对照组不良事件发生率相似^[8-11,13]。雷诺嗪对 T2DM 患者的血脂^[11-13]、心率及血压^[9,11-12]、血液学变化(血红蛋白、白细胞计数、血小板计数)^[9]、心电图(PR、RR、QRS)^[11]等无影响。

表 2 雷诺嗪与对照组治疗 T2DM 患者的不良事件发生率 (%)

Tab.2 Incidence of adverse events for ranolazine compared with control (%)

不良事件	Pettus 2016 (GAOS)	Robert 2015	NCT01163721	Pettus 2016 (MAOS)	Adam 2006
便秘	1.9/0.5	2.2/1.3	—	3.2/0	2.9/9.4/0
头晕	2.3/2.3	2.2/0.4	7.7/0	1.8/1.8	1.5/7.8/1.8
恶心	5.1/3.2	—	7.7/2.4	3.2/4.1	4.4/3.1/1.8
乏力	—	—	5.1/0	—	1.5/7.8/0
心绞痛	—	0.4/0.4	—	—	4.4/1.6/5.3
头痛	1.9/1.9	2.6/0.9	2.6/7.3	0.9/2.3	—
高血糖	9.8/14.8	8.2/9.9	2.6/12.2	8.2/6.3	—

3 讨 论

本次 Meta 分析结果显示:①纳入 RCTs 治疗周期均大于 12 周,雷诺嗪(1 000 mg bid)单药治疗可降低 HbA1c、FPG、2hPG 水平;②在降糖药基础治疗上,雷诺嗪(1 000/750 mg bid)可降低 HbA1c 水平,但无降低 FPG、2hPG 水平的作用;雷诺嗪(500 mg bid)无降低 HbA1c、FPG、2hPG 水平的作用;③雷诺嗪(1 000 mg bid)可降低空腹及餐后 3 h 胰高血糖素水平,而无降低体质量、空腹胰岛素及 C 肽水平作用,雷诺嗪(750/500 mg)无相关数据报告;④雷诺嗪不增加低血糖风险,其主要不良事件包括便秘、头晕、头痛、恶心等。提示雷诺嗪安全性良好,具有一定降糖作用,其降糖疗效可能与剂量及疗程相关,对体质量无影响。

雷诺嗪降糖机制与抑制 Na⁺通道的电活动,阻断胰腺 α 细胞的钠通道,从而抑制胰高血糖素的释放有关。在糖尿病动物模型中,雷诺嗪降低 HbA1c、高血糖的作用与抑制空腹及餐后胰高血糖素水平相关;雷诺嗪不刺激胰岛素分泌且低血糖时不抑制胰高血糖素释放^[14],从机制上解释了雷诺嗪可降低 T2DM 患者的 HbA1c、空腹及餐后胰高血糖素水平,而对空腹胰岛素水平无影响,也不增加低血糖风险。

雷诺嗪降糖作用可能与剂量相关,其用法用量为 500~1 000 mg 每次,2 次/d。本研究显示雷诺嗪起始剂量(500 mg bid)无降糖疗效,但仅纳入 1 个小样本临床试验,尚需更多研究证实。

本研究显示雷诺嗪与降糖药(格列美脲或胰岛素等)联用有协同降糖作用。但 Eckel 等^[9]报告的二甲双胍(500 mg bid)联合雷诺嗪(1 000 mg bid)与二甲双胍(1 000 mg bid)联合安慰剂治疗 T2DM,

HbA1c 水平方面两组差异无统计学意义,该结果可能与二甲双胍的剂量差异有关。最新研究表明二甲双胍降糖作用主要在小肠,降糖疗效与小肠的二甲双胍药物暴露水平相关^[15]。从某种意义上讲雷诺嗪减小了二甲双胍的服药剂量。值得注意的是,雷诺嗪与二甲双胍存在药代动力学相互作用,可抑制二甲双胍的肾排泄,从而升高二甲双胍血药浓度^[16],而雷诺嗪合并二甲双胍的降糖疗效及其他药物相互作用尚待进一步研究。

本次 Meta 分析的局限性包括:①仅纳入 7 个 RCTs,没有绘制漏斗图,且纳入 RCTs 多为小样本临床试验,在一定程度上降低了本研究的质量和证据强度;②纳入 RCTs 在疗程、用药剂量、基础用药等方面有一定差异,研究间存在临床异质性问题;③ Meta 分析显示雷诺嗪不增加 T2DM 患者的低血糖风险,但置信区间较大,存在一定的偏倚,可能与样本量较小有关。因此,需要更多高质量、大样本、长期随访的 RCTs 进一步证实雷诺嗪对 T2DM 的安全性与有效性。

雷诺嗪单用或联合其他心血管药治疗慢性心绞痛患者的安全性和有效性已被证实^[17-18],且雷诺嗪可有效缓解心绞痛合并 T2DM 患者的心绞痛发作情况^[7,19-20]。本次 Meta 分析结果显示,雷诺嗪单药或联合降糖药治疗 T2DM 患者通过抑制胰高血糖素的释放有降低 HbA1c 作用,其疗效呈剂量依赖性,且不增加低血糖风险,但雷诺嗪单用治疗 T2DM 的证据尚不充分。雷诺嗪抗心绞痛及降糖作用的双重机制为心绞痛合并 T2DM 患者提供了新的用药选择,今后的研究可围绕雷诺嗪治疗心绞痛合并 T2DM 患者的降糖作用、心血管获益或降低病死率等方面展开。

参 考 文 献

- [1] 国际糖尿病联盟. 国际糖尿病联盟(IDF)糖尿病地图(第 6 版) [M/OL]. (2013)[2016.01.02]. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
- [2] Wang CC, Reusch JE. Diabetes and cardiovascular disease: changing the focus from glycemic control to improving long-term survival[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(9S):58B-68B.
- [3] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(14):1317-1326.
- [4] Greiner L, Hurren K, Brenner M. Ranolazine and its effects on hemoglobin A1C[J]. *Ann Pharmacother*, 2016, 50(5):410-415.
- [5] 杜海洲, 刘桂玲, 刘娜, 等. 国际上治疗心血管病及其相关疾病新药的开发与研究[J]. *中国新药杂志*, 2009, 18(17):1605-1622.
- [6] Shryock JC, Belardinelli L. Inhibition of late sodium current to reduce electrical and mechanical dysfunction of ischaemic myocardium[J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(6):1128-1132.
- [7] Arnold SV, McGuire DK, Spertus JA, et al. Effectiveness of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina according to baseline hemoglobin A1c[J]. *Am Heart J*, 2014, 168(4):457-465.e2.
- [8] Pettus J, McNabb B, Eckel RH, et al. Effect of ranolazine on glycemic control in patients with type 2 diabetes treated with either glimepiride or metformin[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(5):463-474.
- [9] Eckel RH, Henry RR, Yue P, et al. Effect of ranolazine monotherapy on glycemic control in subjects with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(7):1189-1196.
- [10] Gilead Sciences. Exploratory study to assess the metabolic effects of ranolazine in subjects with type 2 diabetes mellitus when added to ongoing non-insulin antidiabetic therapy[J/OL]. (2010-07-14)[2013-07-19]. <https://www.clinicaltrials.gov>.
- [11] Sandhiya S, Dkhar SA, Pillai AA, et al. Comparison of ranolazine and trimetazidine on glycemic status in diabetic patients with coronary artery disease—a randomized controlled trial[J]. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9(1):OC01-5.
- [12] Morrow DA, Scirica BM, Chaitman BR, et al. Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial[J]. *Circulation*, 2009, 119(15):2032-2039.
- [13] Timmis AD, Chaitman BR, Cragg M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(1):42-48.
- [14] Dhallal AK, Yang M, Ning Y, et al. Blockade of Na⁺ channels in pancreatic α -cells has antidiabetic effects[J]. *Diabetes*, 2014, 63(10):3545-3556.
- [15] Buse JB, DeFronzo RA, Rosenstock J, et al. The primary glucose-lowering effect of metformin resides in the gut, not the circulation: results from short-term pharmacokinetic and 12-week dose-ranging studies[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(2):198-205.
- [16] Zack J, Berg J, Juan A, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction study of ranolazine and metformin in subjects with type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2015, 4(2):121-129.
- [17] Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina[J]. *Am Coll Cardiol*, 2004, 43(8):1375-1382.
- [18] Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, et al. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (efficacy of ranolazine in chronic angina) trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(3):566-575.
- [19] Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, et al. Evaluation of a novel anti-ischemic agent in acute coronary syndromes: design and rationale for the Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-elevation acute coronary syndromes (MERLIN)-TIMI 36 trial[J]. *Am Heart J*, 2006, 151(6):1186.e1-9.
- [20] Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2004, 291(3):309-316.

(责任编辑:唐秋姗)