SGLT-2抑制剂治疗2型糖尿病的快速卫生技术评估Δ

潘慧敏[1,2*]，王钰博[1,2]，单慧亭[1,2]，陈　迹[1,2]，杨建华[1,2#]（1.新疆医科大学第一附属医院药学部，乌鲁木齐 830011；2.新疆药物临床研究重点实验室，乌鲁木齐　830011）

中图分类号　R977.1+5　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2025)23-2978-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.23.17

摘　要　目的　评价钠-葡萄糖共转运蛋白2（SGLT-2）抑制剂治疗2型糖尿病（T2DM）的安全性、有效性及经济性。**方法**　检索PubMed、Cochrane Library、Embase、中国知网等数据库及相关卫生技术评估（HTA）官方网站，收集SGLT-2抑制剂（卡格列净、达格列净及恩格列净等12种）治疗T2DM的HTA报告、系统评价/Meta分析和药物经济学研究，检索时限为建库/建站起至2025年1月28日。在文献筛选、资料提取并对文献质量进行评价后，对纳入研究的结果进行描述性分析。**结果**　共纳入38篇文献，包括30篇系统评价/Meta分析、4篇药物经济学研究及4篇HTA报告。有效性方面，大部分研究结果显示，与其他SGLT-2抑制剂相比，卡格列净可有效控制血糖、体重及血压；恩格列净可有效降低全因病死率。安全性方面，与其他SGLT-2抑制剂相比，恩格列净的总体不良反应及心血管死亡发生风险较低，卡格列净的低血糖发生风险较高，达格列净的尿路感染发生风险较高。经济学方面，相较于达格列净及卡格列净，恩格列净具有经济学优势；卡格列净较达格列净更具经济学优势。**结论**　SGLT-2抑制剂治疗T2DM需进行个体化选择，针对心血管高风险人群推荐卡格列净；恩格列净的总体安全性最佳；达格列净慎用于尿路感染高风险患者。基于国外经济学证据，恩格列净具有经济学优势，未来需开展我国卫生体系下的药物经济学研究。

关键词　SGLT-2抑制剂；2型糖尿病；快速卫生技术评估；卡格列净；达格列净；恩格列净

Rapid health technology assessment of SGLT-2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus

PAN Huimin[1,2], WANG Yubo[1,2], SHAN Huiting[1,2], CHEN Ji[1,2], YANG Jianhua[1,2] (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China; 2. Xinjiang Key Laboratory of Clinical Drug Research, Urumqi 830011, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the safety, efficacy, and cost-effectiveness of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitors for treating type 2 diabetes mellitus (T2DM). **METHODS** Retrieved databases such as PubMed, Cochrane Library, Embase, CNKI, as well as relevant health technology assessment (HTA) official websites, HTA reports, systematic review/meta-analysis and pharmacoeconomic studies about SGLT-2 inhibitors (including 12 types such as canagliflozin, dapagliflozin, and empagliflozin) in the treatment of T2DM were collected from the inception to January 28, 2025. After literature screening data extraction and quality assessment, a descriptive analysis was conducted on the results of the included studies. **RESULTS** A total of 38 articles were included, comprising 30 systematic reviews/meta-analyses, 4 pharmacoeconomic studies, and 4 HTA reports. In terms of effectiveness, most research results showed that canagliflozin was effective in controlling blood glucose, reducing body weight, and lowering blood pressure compared to other SGLT-2 inhibitors, while empagliflozin could effectively reduce all-cause mortality. In terms of safety, compared with other SGLT-2 inhibitors, empagliflozin has a lower overall adverse event rate and cardiovascular death risk, canagliflozin presented a higher risk of hypoglycemia, and dapagliflozin had a higher risk of urinary tract infections. In terms of economics, empagliflozin possessed greater economic advantages over both dapagliflozin and canagliflozin, while canagliflozin offered more benefits than dapagliflozin. **CONCLUSIONS** The selection of SGLT-2 inhibitors for the treatment of T2DM should be individualized. Canagliflozin is recommended for patients with high cardiovascular risk. Empagliflozin boasts the best overall safety profile. Dapagliflozin should be used with caution in patients at high risk of urinary tract infections. Based on foreign economic evidence, empagliflozin has economic advantages. In the future, drug economic studies under the Chinese health system need to be conducted.

KEYWORDS　SGLT-2 inhibitors; type 2 diabetes mellitus; rapid health technology assessment; canagliflozin; dapagliflozin; empagliflozin

Δ **基金项目**　国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心项目（No.WKZX2023CX210008）；新疆维吾尔自治区药品临床综合评价项目（No.XJWJYZ202403）

* **第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：药物流行病学、药物经济学。E-mail：1129694948@qq.com

\# **通信作者**　主任药师，教授，博士生导师，博士。研究方向：药物流行病学、药物经济学。E-mail：yjh-yft@163.com

我国糖尿病的患病率从2013年的10.9%上升到2018—2019年的12.4%，并呈现出逐年递增的趋势，其中2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）占比超过90%，已成为当今重大健康问题[1]。T2DM发病机制复杂，可导致多种并发症的发生，如心血管死亡、心肌梗死、脑卒

中、心力衰竭住院等主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events,MACE)及肾功能损害,不仅严重影响了患者的生活质量,还是造成患者死亡的主要原因[1]。T2DM庞大的患病人群给医疗系统带来了沉重的经济负担,其中对MACE和肾脏并发症的处理费用占患者终身直接医疗费用的64%[2]。因此,临床亟需"糖-心-肾"综合管理措施,以改善T2DM患者的心血管及肾脏预后。

降糖药物是T2DM的主要治疗措施,但传统降糖药物不仅无心脏/肾脏获益,甚至与MACE发生风险增加有关[1]。钠-葡萄糖共转运蛋白2(sodium-glucose co-transporter 2,SGLT-2)抑制剂是一种新型降糖药物,除具有降糖作用外,还具有减脂、降压、保护心脏/肾脏等药理作用[1]。目前,全球有循证依据的SGLT-2抑制剂共12种,其中有5种(达格列净、恩格列净、卡格列净、艾托格列净、恒格列净)已在我国获批上市。临床研究证实,SGLT-2抑制剂可为T2DM患者带来代谢、心血管、肾脏方面的获益[3-4]。这些证据推动了T2DM的治疗从单纯降糖转向心肾结局获益。2020年起国内外相关糖尿病指南均将SGLT-2抑制剂作为合并动脉粥样硬化性心血管疾病或有高危因素、心力衰竭或慢性肾脏病的T2DM患者的Ⅰ类推荐药物[1]。目前,虽然已有系统评价(systematic review,SR)验证了不同SGLT-2抑制剂治疗T2DM的疗效[5-6],也有相关经济学研究发表[7],但上述证据较为分散且质量不明确。

快速卫生技术评估(rapid health technology assessment,rHTA)能快速合成证据以满足决策者需求,具有高针对性、高时效性和可转化性等特点[8]。基于此,本研究利用rHTA的方法分析了SGLT-2抑制剂治疗T2DM的有效性、安全性及经济性,以期为医疗机构药品遴选和医保目录调整提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

本研究纳入的文献为已发表的卫生技术评估(health technology assessment,HTA)报告、SR/Meta分析及药物经济学研究,语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象

本研究纳入的对象为成年T2DM患者。

1.1.3 干预措施

干预组和对照组均至少使用1种SGLT-2抑制剂(包括卡格列净、达格列净、恩格列净、艾托格列净、贝格列净、恒格列净、托格列净、依格列净、鲁格列净、荣格列净、索格列净及瑞格列净);用药剂量、疗程均不限。

1.1.4 结局指标

本研究的有效性指标包括糖化血红蛋白(glycated hemoglobin,HbA_1c)变化、空腹血糖(fasting plasma glucose,FPG)变化、体重变化、收缩压(systolic blood pressure,SBP)或舒张压(diastolic blood pressure,DBP)及全因病死率;安全性指标包括总体不良反应发生率、低血糖发生率、MACE发生率、心力衰竭住院率、感染(生殖系统感染、泌尿系统感染)发生率、酮症酸中毒发生率、骨折发生率及肾病进展发生风险;经济学指标包括成本、质量调整生命年(quality-adjusted life year,QALY)及增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio,ICER)。

1.1.5 排除标准

本研究的排除标准为:(1)重复发表的文献;(2)无法获得全文的文献及会议摘要;(3)无SGLT-2抑制剂对比数据的文献(如SGLT-2抑制剂对比其他降糖药或安慰剂)。

1.2 文献检索策略

检索PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据、维普网、中国生物医学文献数据库以及约克大学国家卫生服务部评价与传播中心(https://www.york.ac.uk/crd/)、欧洲卫生技术评估网(https://www.eunethta.eu/)、国际卫生技术评估机构网(https://www.inahta.org/)、美国医疗保健研究与质量局(https//www.ahrq.gov/)、英国国家卫生与临床优化研究所(https://www.nice.org.uk/)、国际药物经济学与结果研究学会(https://www.ispor.org/)官方网站。中文检索词为"2型糖尿病""钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂""达格列净""恩格列净""卡格列净""艾托格列净""恒格列净""系统评价""荟萃分析""Meta分析""成本""费用""经济"等;英文检索词为"type 2 diabetes mellitus""SGLT-2 inhibitor""dapagliflozin""empagliflozin""canagliflozin""ertugliflozin""henagliflozin""systematic review""meta analysis""cost""economic"等。采用主题词与自由词相结合的方式检索,同时查阅纳入研究的参考文献。检索时限为建库/建站起至2025年1月28日。

1.3 文献筛选与资料提取

由2位评价者独立筛选文献,如遇分歧则通过讨论或咨询第3位评价者解决。提取资料包括:第一作者、发表年份、患者例数、干预措施及结局指标等。

1.4 文献质量评价

采用国际卫生技术评估协会制定的HTA清单(2003年版)评估HTA报告的质量。该清单包括14个条目,单个条目完全符合计1分,部分符合或不符合计0分;总分10～14分为高质量,6～9分为中等质量,0～5分为低质量[9]。

采用AMSTAR-2量表评估SR/Meta分析的质量。该量表包括16个条目,其中条目2、4、7、9、11、13、15不符合为关键缺陷,其余条目不符合为非关键缺陷。具有0或1个非关键缺陷的SR/Meta分析为高质量文献,1个以上非关键缺陷的为中等质量,1个关键缺陷伴或不伴非关键缺陷的为低质量,1个以上关键缺陷伴或不伴非关键缺陷的为极低质量[10]。

采用CHEERS 2022量表评估药物经济学研究的质量。该量表包括28个条目,单个条目完全符合计1分,部分符合计0.5分,不符合或不适用计0分;总分≥23.8

分为优秀，19.6～<23.8分为良好，15.4～<19.6分为合格，<15.4分为不合格[11]。

1.5 数据处理

对研究结果进行描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检共获得8 082篇文献，经阅读标题、摘要及全文后，最终纳入38篇文献[2-7,12-43]，包括SR/Meta分析30篇[3-6,12-37]、药物经济学研究4篇[2,7,38-39]、HTA报告4篇[40-43]。文献筛选流程见图1。

2.2 纳入文献的基本特征与质量评价

2.2.1 SR/Meta分析

30项SR/Meta分析中，28项为网状Meta分析[3-6,12-27,29-33,35-37]。质量评价结果显示，22篇为高质量[3,12-13,15-18,21,23,25-37]，8篇为中等质量[4-6,14,19-20,22,24]。结果见表1。

2.2.2 药物经济学研究

4项药物经济学研究中，3篇为优秀[2,7,39]，1篇为良好[38]。结果见表2。

2.2.3 HTA报告

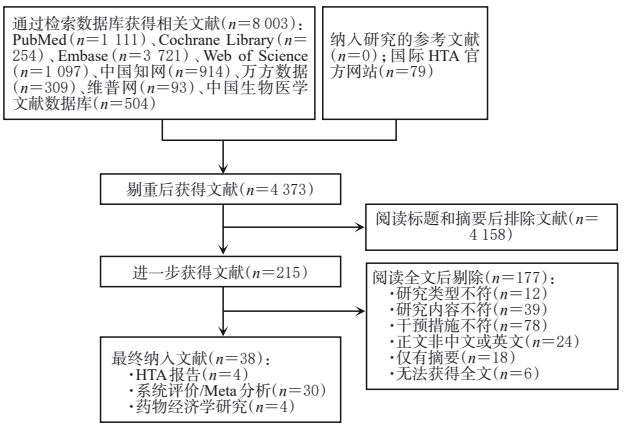

图1 文献筛选流程图

4项HTA报告中，3项研究为高质量[41-43]，1项研究为中等质量[40]。结果见表3。

2.3 有效性评价结果

2.3.1 HbA_1c变化

6项SR/Meta分析[5-6,15,21,23-24]及4项HTA报告[40-43]报道了HbA_1c变化。多数研究表明，卡格列净在降低HbA_1c方面显著优于其他SGLT-2抑制剂（$P<0.05$）[5,15,21,23,41-43]；累积排名曲线下面积（surface under

表1 纳入SR/Meta分析的基本特征

第一作者及发表年份	纳入研究数/项	纳入患者数/例	患者类型	干预组措施 vs. 对照组措施	结局指标	质量评价结果
Yang 2023[3]	36	52 264	T2DM	卡格列净 vs. 达格列净 vs. 恩格列净 vs. 艾托格列净 vs. 贝格列净 vs. 恒格列净 vs. 托格列净 vs. 依格列净	⑪	高
刘凤琪2022[4]	100	46 697	T2DM	卡格列净 vs. 达格列净 vs. 恩格列净 vs. 艾托格列净 vs. 贝格列净 vs. 恒格列净 vs. 托格列净 vs. 依格列净 vs. 鲁格列净 vs. 荣格列净 vs. 索格列净	⑩	中
孔文强2019[5]	56	28 760	T2DM	卡格列净 vs. 达格列净 vs. 恩格列净 vs. 艾托格列净 vs. 依格列净	①②③④⑦⑩⑫	中
林宇豪2022[6]	61	17 282	T2DM	卡格列净 vs. 达格列净 vs. 恩格列净	①	中
Donnan 2018[12]	105	60 082	T2DM	卡格列净 vs. 达格列净 vs. 恩格列净 vs. 艾托格列净 vs. 托格列净 vs. 依格列净 vs. 瑞格列净	⑩	高
Li 2023[13]	113	105 293	T2DM	卡格列净 vs. 达格列净 vs. 恩格列净 vs. 艾托格列净 vs. 依格列净 vs. 鲁格列净 vs. 索格列净 vs. 瑞格列净	⑩	高
滋君2023[14]	22	18 734	T2DM	卡格列净 vs. 达格列净 vs. 恩格列净 vs. 艾托格列净	⑦	中
Shyangdan 2016[15]	13	5 879	T2DM	卡格列净 vs. 达格列净 vs. 恩格列净 vs. 托格列净 vs. 鲁格列净	①③	高
Wang 2019[16]	29	11 999	T2DM	卡格列净 vs. 达格列净 vs. 恩格列净 vs. 艾托格列净 vs. 托格列净 vs. 依格列净 vs. 鲁格列净	③	高
Chen 2021[17]	36	17 561	T2DM	卡格列净 vs. 达格列净 vs. 恩格列净 vs. 艾托格列净	③	高
Hegde 2023[18]	45	48 067	T2DM	卡格列净 vs. 达格列净 vs. 恩格列净 vs. 艾托格列净 vs. 依格列净 vs. 索格列净 vs. 瑞格列净	⑬	高
王娜娜2022[19]	12	58 374	T2DM伴心血管疾病	卡格列净 vs. 达格列净 vs. 恩格列净 vs. 艾托格列净	⑤⑥⑦⑧⑨⑪⑬	中
王润青2022[20]	11	62 904	T2DM	卡格列净 vs. 达格列净 vs. 恩格列净 vs. 艾托格列净 vs. 索格列净	⑤⑨	中
Teng 2024[21]	28	8 499	T2DM	卡格列净 vs. 达格列净 vs. 恩格列净 vs. 艾托格列净 vs. 恒格列净	①③④⑥	高
Li 2017[22]	52	36 689	T2DM	卡格列净 vs. 达格列净 vs. 恩格列净 vs. 鲁格列净 vs. 依格列净	⑩	中
Zaccardi 2016[23]	38	23 997	T2DM	卡格列净 vs. 达格列净 vs. 恩格列净	①②③④⑦⑩	高
邢鑫秒2024[24]	86	153 584	T2DM/T2DM伴心血管疾病	卡格列净 vs. 达格列净 vs. 恩格列净 vs. 艾托格列净 vs. 索格列净	①③⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑬	中
Chen 2023[25]	25	12 999	T2DM	卡格列净 vs. 达格列净 vs. 恩格列净 vs. 艾托格列净 vs. 恒格列净 vs. 鲁格列净	⑦⑩⑬	高
Wang 2021[26]	55	29 574	T2DM	卡格列净 vs. 达格列净 vs. 恩格列净 vs. 艾托格列净 vs. 依格列净	⑩	高
Zhang 2021[27]	117	221 364	T2DM	卡格列净 vs. 达格列净 vs. 恩格列净 vs. 艾托格列净	⑫	高
Memon 2022[28]	4	25 715	T2DM	达格列净 vs. 恩格列净	⑧	高
Kani 2024[29]	21	96 196	T2DM	卡格列净 vs. 达格列净 vs. 恩格列净 vs. 艾托格列净 vs. 索格列净	⑤⑨⑬	高
Täger 2021[30]	64	74 874	T2DM	卡格列净 vs. 达格列净 vs. 恩格列净 vs. 艾托格列净	⑤⑧	高
Ma 2023[31]	30	50 244	T2DM	卡格列净 vs. 达格列净 vs. 恩格列净	⑬	高
Wei 2021[32]	4	38 723	T2DM	卡格列净 vs. 达格列净 vs. 恩格列净	⑤⑧⑨⑬	高
Qiu 2021[33]	4	38 723	T2DM	卡格列净 vs. 达格列净 vs. 恩格列净	⑧	高
Sinha 2024[34]	12	344 467	T2DM	达格列净 vs. 恩格列净	⑧⑨	高
Tian 2022[35]	10	68 723	T2DM	卡格列净 vs. 达格列净 vs. 恩格列净 vs. 艾托格列净 vs. 索格列净	⑤⑧⑨⑬	高
Duan 2021[36]	7	58 775	T2DM	卡格列净 vs. 达格列净 vs. 恩格列净 vs. 艾托格列净 vs. 索格列净	⑤⑧⑬	高
Jiang 2022[37]	47	70 574	T2DM	卡格列净 vs. 达格列净 vs. 恩格列净	⑤⑧	高

①：HbA_1c变化；②：FPG变化；③：体重变化；④：SBP或DBP；⑤：全因病死率；⑥：总体不良反应发生率；⑦：低血糖发生率；⑧：MACE发生率；⑨：心力衰竭住院率；⑩：感染（生殖系统感染、泌尿系统感染）发生率；⑪：酮症酸中毒发生率；⑫：骨折发生率；⑬：肾病进展发生风险。

表2　纳入药物经济学研究的基本特征

第一作者及发表年份	研究人群	研究地域	研究角度	研究模型	研究时限	货币单位	干预组措施vs.对照组措施	CHEERS评分/分
Reifsnider 2021[2]	T2DM伴心血管疾病者	美国	卫生体系、支付方	基于个体水平的离散事件模拟	终身	美元	恩格列净vs.卡格列净;恩格列净vs.达格列净	26
Gourzoulidis 2021[7]	T2DM伴心血管疾病者	希腊	支付方	基于个体水平的离散事件模拟	终身	欧元	恩格列净vs.达格列净	26
Sadagoban 2022[38]	T2DM者	印度	未交代	决策树模型	终身	美元	达格列净vs.卡格列净	23
Neslusan 2018[39]	T2DM者	美国	第三支付方	ECHO糖尿病模型	30年	美元	卡格列净+二甲双胍vs.达格列净+二甲双胍	24

ECHO:经济、临床、人文产出。

表3　纳入HTA报告的基本特征

评估机构	国家	评估年份	研究人群	干预组措施vs.对照组措施	结局指标	HTA清单评分/质量评价结果
NICE[40]	英国	2015	T2DM患者	卡格列净+二甲双胍vs.达格列净+二甲双胍vs.恩格列净+二甲双胍	①③④	9分/中等质量
NICE[41]	英国	2016	T2DM患者	卡格列净vs.达格列净vs.恩格列净	①	11分/高质量
NICE[42]	英国	2017	T2DM患者	卡格列净vs.达格列净vs.恩格列净	①③	13分/高质量
CADTH[43]	加拿大	2019	T2DM患者	卡格列净vs.达格列净vs.恩格列净vs.艾托格列净	①②③④⑤⑦⑧⑩⑫⑬	14分/高质量

NICE:英国国家卫生与临床优化研究所;CADTH:加拿大药品及卫生技术局。

the cumulative ranking curve,SUCRA)排序结果显示,卡格列净的疗效最佳[5];且卡格列净在提高HbA_1c达标率方面显著优于达格列净($P<0.05$)[15]。2项网状Meta分析[6,24]及1项HTA报告[40]认为,各SGLT-2抑制剂降低HbA_1c的水平相当($P>0.05$)。

2.3.2　FPG变化

1项网状Meta分析[23]及1项HTA报告[43]结果显示,使用卡格列净患者的FPG显著低于使用达格列净、恩格列净者($P<0.05$)。1项网状Meta分析[5]结果表明,各SGLT-2抑制剂降低FPG的水平相当($P>0.05$)。

2.3.3　体重变化

7项SR/Meta分析[5,15—17,21,23—24]及3项HTA报告[40,42—43]报道了体重变化。多数研究表明,卡格列净在降低体重方面显著优于其他SGLT-2抑制剂($P<0.05$)[16—17,21,42—43];但有1项研究[5]结果显示,依格列净降低体重的效果更优,但该文献的方法学质量相对较低,结论证据强度较弱;综合来看,卡格列净在降低体重方面仍显著优于依格列净($P<0.05$)[16,43]。3项网状Meta分析[15,23—24]及1项HTA报告[40]认为,各SGLT-2抑制剂降低体重的水平相当($P>0.05$)。

2.3.4　SBP或DBP

3项SR/Meta分析[5,21,23]及2项HTA报告[40,43]报道了SBP或DBP。部分研究结果表明,卡格列净降低SBP的效果显著优于达格列净和恩格列净,降低DBP的效果显著优于恩格列净和艾托格列净($P<0.05$)[5,23,43]。1项网状Meta分析[21]及1项HTA报告[40]结果显示,各SGLT-2抑制剂降低SBP或DBP的水平相当($P>0.05$)。

2.3.5　全因病死率

5项网状Meta分析结果表明,恩格列净在降低全因死亡率方面显著优于其他SGLT-2抑制剂($P<0.05$),且该优势在排除短期研究或聚焦心血管结局研究时仍成立,并且随着治疗时间的延长该优势更为显著($P<0.05$)[30,32,35—37];上述结果与T2DM伴心血管疾病人群的研究结论一致[24]。3项网状Meta分析[19—20,29]及1项HTA报告[43]结果显示,各SGLT-2抑制剂的全因病死率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.4　安全性评价结果

2.4.1　总体不良反应发生率

3项SR/Meta分析结果显示,恩格列净的总体不良反应发生率显著低于卡格列净和达格列净($P<0.05$)[19,21,24]。SUCRA排序结果提示,恩格列净的安全性最佳,总体不良反应风险由高到低依次为恒格列净>达格列净>卡格列净>艾托格列净>恩格列净[21]。

2.4.2　低血糖发生率

6项网状Meta分析[5,14,19,23—25]及1项HTA报告[43]报道了低血糖发生率。多数研究表明,卡格列净的低血糖发生率显著高于达格列净、恩格列净和艾托格列净($P<0.05$),而其他药物间差异无统计学意义($P>0.05$)[5,14,23,43]。3篇研究[19,24—25]认为,各SGLT-2抑制剂的低血糖发生率相当($P>0.05$)。

2.4.3　MACE发生率

10项SR/Meta分析[19,24,28,30,32—37]及1项HTA报告[43]报道了MACE发生率。结果显示,卡格列净的MACE发生率显著低于艾托格列净,而艾托格列净的MACE发生率显著低于索格列净($P<0.05$);SUCRA排序结果提示,MACE发生风险由高到低依次为艾托格列净>达格列净>恩格列净>卡格列净[19]。恩格列净的心血管病死率显著低于其他SGLT-2抑制剂($P<0.05$);此结果在排除短期研究或聚焦心血管结局研究时仍成立,并且随着治疗时间的延长其优势更为显著($P<0.05$)[30,35—36]。索格列净较其他SGLT-2抑制剂(达格列净、恩格列净和艾格列净)的脑卒中发生风险更低[36];卡格列净的脑卒中发生率显著低于恩格列净($P<0.05$)[32];达格列净的心房颤动发生率显著低于恩格列净($P<0.05$)[34]。5项网状Meta分析[19,28,32—33,37]及1项HTA报告[43]表明,各SGLT-2抑制剂的MACE发生率差异无统计学意义($P>0.05$),且此结论在不同合并症(如心血管疾病、慢性肾脏病)的亚组患者中一致[33]。

2.4.4　心力衰竭住院率

1项Meta分析[34]结果显示,达格列净与恩格列净的心力衰竭住院率相当($P>0.05$)。6项网状Meta分析[19—20,24,29,32,35]结果显示,各SGLT-2抑制剂的心力衰竭住院率相当($P>0.05$)。

2.4.5　感染发生率

部分研究表明,与其他SGLT-2抑制剂比较,依格列净的生殖器感染发生率较低[5],而达格列净的风险较高

（$P<0.05$）[24]；SUCRA排序结果显示，生殖器感染风险由高到低依次为达格列净＞艾托格列净＞卡格列净＞恩格列净＞依格列净[5]。但更多研究认为，各SGLT-2抑制剂的生殖器感染风险相当（$P>0.05$）[4,13,22,25-26]，且不受性别影响[25]。多项研究显示，达格列净的尿路感染发生率显著高于恩格列净、卡格列净和艾托格列净（$P<0.05$），而卡格列净的尿路感染发生率显著低于贝格列净和荣格列净（$P<0.05$）[4-5,12,22-25,43]。但也有研究认为，各SGLT-2抑制剂的泌尿系统感染发生风险差异无统计学意义（$P>0.05$）[26]。

2.4.6　酮症酸中毒发生率

2项SR/Meta分析[3,19]结果显示，各SGLT-2抑制剂的酮症酸中毒发生风险相当（$P>0.05$）。

2.4.7　骨折发生率

2项SR/Meta分析[5,27]及1项HTA报告[43]结果显示，各SGLT-2抑制剂的骨折发生风险相当（$P>0.05$）；且采用Meta回归对年龄、性别及疗程调整后，该结论仍保持稳健[27]。

2.4.8　肾病进展发生风险

9项SR/Meta分析[18-19,24-25,29,31-32,35-36]及1项HTA报告[43]报道了肾病进展发生风险。2项研究[35-36]认为，艾托格列净的肾病进展发生风险显著高于达格列净和恩格列净。另有1项研究[29]认为，索格列净的肾病进展发生风险显著高于达格列净和恩格列净（$P<0.05$）。SUCRA排序结果显示，肾病进展发生风险由高到低依次为艾托格列净＞索格列净＞卡格列净＞恩格列净＞达格列净[35]，该排序与上述两两比较的结果一致。然而，有证据提示，卡格列净的肾病进展发生风险显著低于达格列净（$P<0.05$）[31]。另有5项网状Meta分析[18-19,24-25,32]及1项HTA报告[43]认为，各SGLT-2抑制剂的肾病进展发生风险相当（$P>0.05$）。

2.5　经济性评价结果

1项美国研究[2]从支付方和卫生体系角度出发进行经济性评价，结果显示，恩格列净相比卡格列净用于T2DM伴心血管疾病患者的成本更低（－369美元）、健康产出更高（0.38 QALYs），相比达格列净的ICER为3 054美元/QALY，低于当地阈值（2020年，100 000美元/QALY），结果稳健。1项希腊研究[7]针对合并心血管疾病的T2DM患者进行经济性评价，结果显示，恩格列净较达格列净增益0.48 QALYs，ICER为965欧元/QALY，低于当地支付阈值（2016年，34 000欧元/QALY）。1项研究[39]从美国第三支付方角度，基于ECHO糖尿病模型比较了卡格列净联合二甲双胍与达格列净联合二甲双胍治疗T2DM的经济性，结果显示，卡格列净联合二甲双胍的成本更低（－13 991美元）、健康产出更高（0.08 QALYs），具有绝对经济学优势。1项印度研究[38]显示，针对T2DM患者，达格列净较卡格列净每提高1%HbA_1c的成本更低（65.67美元vs. 98.74美元），但该研究未交代研究角度且缺乏可参考的意愿支付阈值。1项HTA报告[40]指出，与卡格列净联合二甲双胍及达格列净联合二甲双胍比较，恩格列净联合二甲双胍用于T2DM患者的经济性更优；但另有1项HTA报告[41]则认为，恩格列净、卡格列净及达格列净用于T2DM患者的经济性相当。

3　讨论

本研究结果显示，在有效性方面，卡格列净在降低HbA_1c、FPG、体重及血压方面具有显著优势；恩格列净可显著降低患者的全因病死率。在安全性方面，恩格列净的总体不良反应及心血管死亡发生风险较低，而卡格列净的低血糖发生风险较高，达格列净的尿路感染发生风险较高；各SGLT-2抑制剂的心力衰竭住院、酮症酸中毒及骨折发生风险及肾病进展发生风险无显著差异。

本研究所得卡格列净的结论可能与其独特的作用机制有关。卡格列净是当前唯一可同时抑制肾脏SGLT-2与SGLT-1的制剂，可实现最大尿糖排泄；其还可抑制肠道SGLT-1，减少葡萄糖吸收并促进胰高血糖素样肽-1分泌，从而发挥较强的降糖作用[16]。

本研究发现，各SGLT-2抑制剂在血糖、体重、血压及尿路感染等方面的结论不一致。通过进一步分析发现，在HbA_1c、FPG、体重及血压水平方面，多数研究显示，卡格列净能带来显著获益[5,15,21,23,41-43]；个别研究得出阴性结果，可能与其未纳入合并心血管高风险的T2DM患者有关[6]。与此不同的是，CANVAS研究[44]（n=10 142，中位随访时间近6年）纳入了合并心血管高风险的T2DM患者，并明确证实了卡格列净在相关指标上的显著优势。因此，本研究关于卡格列净在血糖、体重、血压及尿路感染等方面的结论，主要适用于具有心血管高风险的T2DM人群。在尿路感染发生风险方面，多数研究显示，达格列净的尿路感染发生风险较其他SGLT-2抑制剂更高[4-5,12,22-23,25,43]，但Wang等[26]得出不同结论，这可能与其纳入研究的疗程和剂量异质性有关，结果需谨慎解读。

在经济学方面，本研究发现，卡格列净相较于达格列净，恩格列净相较于达格列净和卡格列净，均具有经济学优势。然而，现有证据均源自国外研究，不同国家（希腊、印度及美国）在国内生产总值、成本构成和意愿支付阈值等方面与我国存在差异，且模型及研究视角不一，因此将其他国家的经济学结果直接应用于我国医保决策需谨慎。建议后续研究可基于中国真实世界数据获取转移概率，利用我国糖尿病模型及成本-效用参数，开展适用于我国人群的药物经济学评价。

本研究的局限性包括：（1）仅进行了定性描述，未进行定量分析，这可能影响结论的稳健性；（2）为减少异质性，仅纳入了目标剂量进行研究，无法提供不同剂量药物的决策参考；（3）经济学评价未反映最新医保政策与经济环境变化对结果的影响；（4）依赖已发表文献，存在发表偏倚风险；（5）多数SGLT-2抑制剂的疗效比较基于间接证据的网状Meta分析展开，结果需谨慎解读。

基于本研究结果，笔者提出以下决策建议：（1）对于

合并心血管高风险的T2DM患者，如以降糖、减重和降压为主要目标，可优先考虑卡格列净，但应警惕其低血糖发生风险。(2)与其他SGLT-2抑制剂相比，恩格列净总体安全性更优。(3)尿路感染易发人群慎用达格列净。(4)经济学证据支持恩格列净和卡格列净的经济性优于达格列净，且恩格列净更具优势，但仍需开展基于我国真实世界数据的经济学评价。(5)建议将恩格列净纳入国家基本药物目录，以提升基层可及性；在集采续约中优先支持卡格列净和恩格列净，保障其供应与价格可控；结合用药风险完善医保报销政策，确保高风险人群安全用药。

参考文献

[1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南：2024版[J]. 中华糖尿病杂志，2025，17(1)：16-139.

[2] REIFSNIDER O S，KANSAL A R，GANDHI P K，et al. Cost-effectiveness of empagliflozin versus canagliflozin，dapagliflozin，or standard of care in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease[J]. BMJ Open Diabetes Res Care，2021，9(1)：e001313.

[3] YANG S W，LIU Y，ZHANG S Z，et al. Risk of diabetic ketoacidosis of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes：a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Front Pharmacol，2023，14：1145587.

[4] 刘凤琪，柴三葆，赵厚宇，等. 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂引起2型糖尿病患者尿路或生殖器感染风险的网状Meta分析[J]. 中华糖尿病杂志，2022，14(8)：799-808.

[5] 孔文强. 钠-葡萄糖共转运蛋白-2抑制剂治疗2型糖尿病疗效与安全性的网状Meta分析[D]. 泸州：西南医科大学，2019.

[6] 林宇豪. GLP-1受体激动剂与SGLT-2抑制剂对超重/肥胖伴或不伴糖尿病患者疗效和安全性的网状Meta分析[D]. 福州：福建医科大学，2022.

[7] GOURZOULIDIS G，TZANETAKOS C，IOANNIDIS I，et al. Cost-effectiveness of empagliflozin compared with dapagliflozin for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease in Greece[J]. Clin Drug Investig，2021，41(4)：371-380.

[8] 唐惠林，门鹏，翟所迪，等. 药物快速卫生技术评估方法及应用[J]. 临床药物治疗杂志，2016，14(2)：1-4.

[9] HAILEY D. Toward transparency in health technology assessment：a checklist for HTA reports[J]. Int J Technol Assess Health Care，2003，19(1)：1-7.

[10] SHEA B J，REEVES B C，WELLS G，et al. AMSTAR 2：a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions，or both[J]. BMJ，2017，358：j4008.

[11] HUSEREAU D，DRUMMOND M，AUGUSTOVSKI F，et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) 2022 explanation and elaboration：a report of the ISPOR CHEERS Ⅱ good practices task force [J]. Value Health，2022，25(1)：10-31.

[12] DONNAN J R，GRANDY C A，CHIBRIKOV E，et al. Dose response of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in relation to urinary tract infections：a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. CMAJ Open，2018，6(4)：E594-E602.

[13] LI C X，LIU L Y，ZHANG C X，et al. Comparative safety of different sodium-glucose transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes：a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Front Endocrinol，2023，14：1238399.

[14] 禚君，令娟，江燕，等. SGLT-2抑制剂致2型糖尿病患者低血糖的网状Meta分析[J]. 中国药房，2023，34(12)：1509-1514.

[15] 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]. BMJ Open，2016，6(2)：e009417.

[16] WANG H M，YANG J D，CHEN X，et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor monotherapy on weight changes in patients with type 2 diabetes mellitus：a Bayesian network meta-analysis[J]. Clin Ther，2019，41(2)：322-334.e11.

[17] CHEN M B，WANG H，CUI W Y，et al. Effect of SGLT inhibitors on weight and lipid metabolism at 24 weeks of treatment in patients with diabetes mellitus：a systematic review and network meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore)，2021，100(6)：e24593.

[18] HEGDE N C，KUMAR A，PATIL A N，et al. Dose-dependent renoprotection efficacy of SGLT-2 inhibitors in type 2 diabetes：systematic review and network meta-analysis[J]. Acta Diabetol，2023，60(10)：1311-1331.

[19] 王娜娜. SGLT2抑制剂治疗2型糖尿病合并心血管疾病的有效性和安全性的Meta分析[D]. 宜春：宜春学院，2022.

[20] 王润青，王谦，廖健雄. SGLT2抑制剂对2型糖尿病患者心血管结局影响的网状Meta分析[J]. 临床荟萃，2022，37(12)：1061-1073.

[21] TENG Y J，FAN X，YU R，et al. Evaluation and comparison of efficacy and safety of tirzepatide，liraglutide and SGLT2i in patients with type 2 diabetes mellitus：a network meta-analysis[J]. BMC Endocr Disord，2024，24(1)：278.

[22] LI D D，WANG T S，SHEN S，et al. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors：a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Diabetes Obes Metab，2017，19(3)：348-355.

[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] 邢鑫秒. SGLT2抑制剂和GLP-1受体激动剂治疗2型糖尿病伴或不伴心血管疾病的疗效和安全性的网状Meta分析[D]. 沈阳:中国医科大学,2024.
[25] CHEN L, XUE Q X, YAN C Y, et al. Comparative safety of different recommended doses of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Front Endocrinol, 2023, 14:1256548.
[26] WANG M R, ZHANG X X, NI T, et al. Comparison of new oral hypoglycemic agents on risk of urinary tract and genital infections in type 2 diabetes: a network meta-analysis[J]. Adv Ther, 2021, 38(6):2840-2853.
[27] ZHANG Y S, ZHENG Y D, YUAN Y, et al. Effects of anti-diabetic drugs on fracture risk: a systematic review and network meta-analysis[J]. Front Endocrinol, 2021, 12: 735824.
[28] MEMON R A, AKBARIROMANI H, VOHRA R R, et al. Comparison of cardiovascular outcomes between dapagliflozin and empagliflozin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis[J]. Cureus, 2022, 14(7):e27277.
[29] KANI R, WATANABE A, MIYAMOTO Y, et al. Comparison of effectiveness among different sodium-glucose cotransoporter-2 inhibitors according to underlying conditions: a network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Am Heart Assoc, 2024, 13(3):e031805.
[30] TÄGER T, ATAR D, AGEWALL S, et al. Comparative efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Heart Fail Rev, 2021, 26(6): 1421-1435.
[31] MA J H, LU J C, SHEN P L, et al. Comparative efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis[J]. Ren Fail, 2023, 45(2):2222847.
[32] WEI X B, WEI W, DING L L, et al. Comparison of the effects of 10 GLP-1 RA and SGLT2 inhibitor interventions on cardiovascular, mortality, and kidney outcomes in type 2 diabetes: a network meta-analysis of large randomized trials[J]. Prim Care Diabetes, 2021, 15(2):208-211.
[33] QIU M, DING L L, WEI X B, et al. Comparative efficacy of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular events in type 2 diabetes: a network meta-analysis[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2021, 77 (1):34-37.
[34] SINHA T, GUL U, BABAR N N, et al. The comparison of the effectiveness of dapagliflozin and empagliflozin in the prevention of cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis[J]. Cureus, 2024, 16(9):e69711.
[35] TIAN L, AI S N, ZHENG H J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: a system review and network meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:986186.
[36] DUAN X Y, LIU S Y, YIN D G. Comparative efficacy of 5 sodium glucose cotransporter 2 inhibitor and 7 glucagon-like peptide 1 receptor agonists interventions on cardiorenal outcomes in type 2 diabetes patients: a network meta-analysis based on cardiovascular or renal outcome trials [J]. Medicine(Baltimore), 2021, 100(30):e26431.
[37] JIANG Y, YANG P P, FU L H, et al. Comparative cardiovascular outcomes of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Front Endocrinol, 2022, 13:802992.
[38] SADAGOBAN GOPAL K, JEMI RACHEL S, BHAGYA P, et al. Cost-effectiveness analysis of dapagliflozin versus canagliflozin in treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. J Appl Pharm Sci, 2022, 12(3):171-178.
[39] NESLUSAN C, TESCHEMAKER A, WILLIS M, et al. Cost-effectiveness analysis of canagliflozin 300 mg versus dapagliflozin 10 mg added to metformin in patients with type 2 diabetes in the United States[J]. Diabetes Ther, 2018, 9(2):565-581.
[40] National Institute for Health and Care Excellence(NICE). Empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes[EB/OL].(2015-03-25)[2025-10-15]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta336.
[41] National Institute for Health and Care Excellence(NICE). Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin as monotherapies for treating type 2 diabetes [EB/OL].(2016-03-23)[2025-10-15]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta390.
[42] JOHNSTON R, UTHMAN O, CUMMINS E, et al. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation [J/OL]. Health Technol Assess, 2017, 21 (2):1-218[2025-10-15]. https://doi.org/10.3310/hta21020.
[43] AMANDA S, BUTCHER R. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: a review of clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines [EB/OL].(2019-06-14)[2025-10-15]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545104/.
[44] NEAL B, PERKOVIC V, MAHAFFEY K W, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes.[J]. N Engl J Med, 2017, 377(7):644-657.

(收稿日期:2025-06-24 修回日期:2025-11-17)
(编辑:陈 宏)