

中图分类号: R969.4; R977.1\*5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)09-0126-07  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.09.026



# 胰高血糖素样肽-1受体激动剂用于2型糖尿病的目标范围内时间获益 Meta 分析\*

王绎栋, 周扬帆, 张 玉, 周广举<sup>△</sup>

(川北医学院附属医院, 四川 南充 637000)

**摘要:目的** 探讨胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂对2型糖尿病(T2DM)患者血糖在目标范围内时间(TIR)的影响。**方法** 采用计算机检索中国知网(CNKI)、万方(WanFang)、维普(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)及 Embase, PubMed, Web of Science, The Cochrane Library 数据库中有关 GLP-1 受体激动剂治疗 T2DM 患者的随机对照试验(RCT), 检索时限为各数据库自建库起至 2025 年 6 月。主要结局指标为治疗前后 TIR 的变化。采用 Cochrane 2.0 偏倚风险评估工具评价纳入研究的质量, 采用 RevMan 5.4 和 Stata 18.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 14 项 RCT, 涉及患者 1 715 例, 其中试验组(GLP-1 受体激动剂)943 例, 对照组(口服降血糖药物或胰岛素)772 例; 干预时长为 12~52 周。Meta 分析结果显示, 试验组患者的 TIR 改善显著优于对照组[MD = 10.01, 95%CI(4.83, 15.19), P = 0.000 2]。亚组分析结果证实, 无论 GLP-1 受体激动剂种类、对照组使用药物种类及疗程, GLP-1 受体激动剂的 TIR 改善效果均更优。**结论** GLP-1 受体激动剂应用于 T2DM 患者的 TIR 获益显著, 且在不同治疗方案中的表现一致, 为临床优化血糖管理策略提供了循证医学证据。

**关键词:** 胰高血糖素样肽-1受体激动剂; 2型糖尿病; 目标范围内时间; Meta分析; 随机对照试验

## Benefits of Glucagon - Like Peptide - 1 Receptor Agonists on Time in Range in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta - Analysis

WANG Yidong, ZHOU Yangfan, ZHANG Yu, ZHOU Guangju<sup>△</sup>

(Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of glucagon - like peptide - 1 (GLP - 1) receptor agonists on time in range (TIR) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) on GLP - 1 receptor agonists for T2DM patients were retrieved from CNKI, WanFang, VIP, CBM, Embase, PubMed, Web of Science, and The Cochrane Library from their inception to June 2025. The primary outcome was the change in TIR before and after treatment. The quality of the included studies was assessed using the Cochrane 2.0 risk - of - bias tool, and Meta - analysis was performed with RevMan 5.4 and Stata 18.0 software. **Results** A total of 14 RCTs involving 1 715 patients were included, including 943 cases in the experimental group (patients received GLP - 1 receptor agonists) and 772 cases in the control group (patients received oral hypoglycemic drugs or insulin), with intervention durations of 12 - 52 weeks. Meta - analysis showed that the improvement in TIR in the experimental group was significantly better than that in the control group [MD = 10.01, 95%CI (4.83, 15.19), P = 0.000 2]. Subgroup analysis confirmed that the TIR benefit of GLP - 1 receptor agonists was superior regardless of the type of GLP - 1 receptor agonist, the medication used in the control group, or the treatment duration. **Conclusion** GLP - 1 receptor agonists provide

\* 基金项目: 四川省基层卫生事业发展研究中心科研创新项目[SWFZ23-W-01]。

第一作者: 王绎栋, 男, 硕士研究生在读, 研究方向为内分泌疾病的诊治, (电子信箱)wangyidongyx@foxmail.com。

<sup>△</sup>通信作者: 周广举, 男, 博士研究生, 主任医师, 研究方向为内分泌疾病的诊治, (电子信箱)cbymfmzm@nsmc.edu.cn。

[18] CHEN MT, MA LL, YU HQ, et al. JK5G postbiotics attenuate immune - related adverse events in NSCLC patients by regulating gut microbiota; a randomized controlled trial in China[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1155592 - 1155607.

[19] RAY D, GUPTA SD, DE A, et al. Tumor infiltrating lymphocytes profile and response in neoadjuvant chemotherapy - treated triple - negative breast carcinoma patients[J]. J Cancer Res Ther, 2022, 18(6): 1782 - 1788.

[20] 冯子芳, 唐仕华, 郭莉佳, 等. 白术多糖通过激活免疫细胞抑制小鼠结肠癌 HT - 29 细胞原位移植瘤的生长[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(11): 1209 - 1213.

[21] LIU YC, HUNG TT, KONARA MUDIYANSELAGE SP, et al. Beneficial Exercises for Cancer - Related Fatigue among Women with Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta - Analysis [J]. Cancers (Basel), 2022, 15(1): 151 - 190.

(收稿日期: 2025 - 08 - 01; 修回日期: 2026 - 02 - 26)

significant TIR benefits in patients with T2DM, and the effect is consistent across different treatment regimens, which can provide an evidence - based support for optimizing clinical glucose management strategies.

**Key words:** GLP - 1 receptor agonists; type 2 diabetes mellitus; time in range; Meta - analysis; randomized controlled trials

2型糖尿病(T2DM)是一种以胰岛素抵抗和持续性高血糖为特征的慢性代谢性疾病。非传染性疾病危险因素协作组2022年发布的数据显示,全球糖尿病患者数已攀升至8.28亿,其中超过95%为T2DM患者<sup>[1]</sup>。T2DM引发的心血管疾病、终末期肾病等并发症严重威胁患者的生命健康。传统的口服降血糖药(OADs)及胰岛素(INS)等药物治疗手段存在一定局限性,如引发低血糖症状,还可能导致患者体质量增加<sup>[2]</sup>,这些局限性促使临床不断探索更安全、有效的T2DM治疗策略。胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂凭借其独特的多重作用机制,已成为近年来T2DM治疗领域的研究热点<sup>[3]</sup>。其通过葡萄糖依赖性促进胰岛素分泌,抑制胰高血糖素释放,延缓胃排空,抑制中枢性食欲等多重机制,可显著改善T2DM患者的血糖,并减少热量摄入和减轻体质量<sup>[4-5]</sup>。GLP-1受体激动剂可降低主要心血管不良事件风险,并延缓慢性肾病进展,展现出了独特的器官保护效应<sup>[6-7]</sup>。糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)长期被视为血糖控制水平的金标准<sup>[8]</sup>,其能精准反映人体过去2~3个月的平均血糖状况,但无法监测血糖波动带来的风险<sup>[9]</sup>。随着动态血糖监测技术的发展,血糖在目标范围内时间(TIR)成为评估血糖控制的新兴核心指标<sup>[10]</sup>。研究表明,TIR与糖尿病微血管及大血管并发症风险显著相关,TIR每增加10%,糖尿病视网膜病变风险降低21%,糖尿病肾病和神经病变风险分别下降18%和15%<sup>[11]</sup>。基于此,国际糖尿病联盟与美国糖尿病协会在最新指南中明确将TIR作为评估新型降血糖药物疗效的关键指标,与HbA<sub>1c</sub>共同构建多维血糖管理体系。现有Meta分析中多以HbA<sub>1c</sub>与体质量为主要结局指标,对不同GLP-1受体激动剂的临床疗效进行横向比较,普遍认为替尔泊肽降低HbA<sub>1c</sub>及空腹血糖(FBG)的优势最显著,而司美格鲁肽在减重方面表现突出<sup>[12-15]</sup>。但这些Meta分析并未对T2DM中GLP-1受体激动剂的TIR效应进行汇总分析。鉴于TIR与糖尿病并发症的紧密关联性,本研究中系统评价了GLP-1受体激动剂对TIR获益的影响,为优化T2DM个体化治疗策略提供关键证据支持。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索策略

以“2型糖尿病”“GLP-1受体激动剂”“目标范围内时间”“随机对照试验”为中文检索词,以“Diabetes Mellitus”“Type 2”“Time in Range”“RCT”“GLP-1RA”

为英文检索词,采用计算机检索中国知网(CNKI)、万方(WanFang)、维普(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)及Embase, PubMed, Web of Science, The Cochrane Library数据库,同时进行主题词和自由词检索。检索时限为各数据库自建库起至2025年6月。检索语种为中文和英文。

### 1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:1)研究类型。国内外公开发表的随机对照试验(RCT),语种限定为中文和英文。2)研究对象。符合世界卫生组织(WHO)或美国糖尿病协会的T2DM诊断标准的患者,年龄与性别不限。3)干预措施。试验组采用GLP-1受体激动剂(如司美格鲁肽、度拉糖肽、利拉鲁肽、洛塞那肽、替尔泊肽)治疗;对照组采用非GLP-1受体激动剂类药物(如OADs, INS)治疗;两组可同时使用基础降血糖药物。4)主要结局指标。明确报告治疗前后的TIR或可转换为TIR的原始数据。

排除标准:1)研究类型。非RCT,如观察性研究、病例对照等,数据不完整(如缺失基线资料或结局指标等),研究类型无法确认,无可利用数据;动物实验、综述、Meta分析、病例报告、会议摘要、重复发表文献等。2)研究对象。合并严重肝肾功能不全、活动性恶性肿瘤、急性代谢并发症(如糖尿病酮症酸中毒、高渗性昏迷)。3)干预措施。试验组或对照组联用其他GLP-1受体激动剂类药物,对照组仅设置空白对照(无干预)或未设置对照组。

### 1.3 资料提取与质量评价

资料提取:由2名内分泌专业研究人员独立进行文献筛选。将检索到的文献导入EndNote 21文献管理软件,自动去除重复记录;阅读标题与摘要进行初筛,排除明显不符合纳入标准的研究;对初筛保留的文献,阅读全文后,依据纳入与排除标准进行二次筛选,若2名研究人员意见不一致,则由第三位资深研究人员参与讨论并达成共识;提取内容包括研究者的基本信息(第一作者、发表年份、国家/地区、研究设计类型),研究对象特征(样本量、年龄、性别比例、糖尿病病程、基线HbA<sub>1c</sub>与TIR水平),干预方案(GLP-1受体激动剂种类、剂量、对照干预措施、干预持续时间),结局指标(治疗前后的TIR变化)。

质量评价:由2名研究人员根据Cochrance 2.0偏倚风险评估工具对纳入RCT进行方法学质量评价<sup>[16]</sup>。

### 1.4 统计学处理

采用RevMan 5.4和Stata 18.0统计学软件分析。连

续性变量以均数差(MD)为效应指标,所有效应量均报告点估计值及其95%置信区间(95%CI)。通过Cochrane Q检验(显著性阈值 $\alpha = 0.10$ )联合 $I^2$ 评估研究间的异质性:若 $P \geq 0.10$ 且 $I^2 \leq 50\%$ ,则认为异质性可接受,采用固定效应模型进行Meta分析;若 $P < 0.10$ 或 $I^2 > 50\%$ ,则提示存在显著异质性,采用随机效应模型进行Meta分析。对存在显著异质性的研究(如药物种类不同、对照组干预措施不同、干预周期差异等)进行亚组分析或敏感性分析;若异质性来源无法解释,则仅对研究结果进行描述性分析。采用Stata 18.0统计学软件绘制倒漏斗图,并通过Egger's线性回归检验量化对称性,当 $P \geq 0.05$ 时,则提示倒漏斗图对称,无显著发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程

共检索到相关文献586篇,通过逐层筛选,最终纳入14项RCT<sup>[17-30]</sup>,涉及患者1715例(试验组943例,对照组772例),研究周期为12~52周。文献筛选流程见图1,纳入研究基本特征见表1。

### 2.2 纳入文献质量评价

由2名研究人员依据Cochrane 2.0偏倚风险评估工具独立评价纳入14项RCT<sup>[17-30]</sup>的质量。结果随机序列分组方面,所有研究均明确应用了合理的随机化方法,该维度的偏倚风险可控。分配隐藏方面,14项研究<sup>[17-30]</sup>

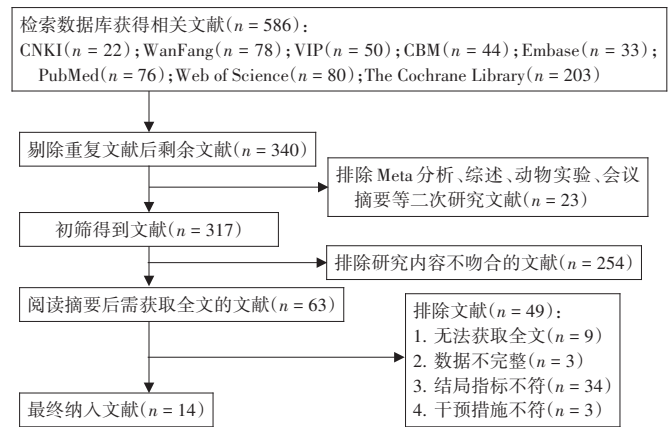


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Flowchart of literature screening

均未清晰阐述相关实施情况,此条目判定为“不清楚”。盲法设置方面,14项研究<sup>[17-30]</sup>均未提及盲法实施细节,但均签署了知情同意书,故默认判定为非盲设计,存在一定实施偏倚风险。此外,有2项研究<sup>[28,30]</sup>存在失访情况,但失访率均小于10%,综合判断对研究结果的影响相对较小,失访偏倚风险为高风险。详见图2和图3。

### 2.3 Meta分析

#### 2.3.1 总体效应

GLP-1受体激动剂联合OADs与单用OADs:纳入3项RCT<sup>[21-22,26]</sup>,试验组与对照组患者的基线TIR无显著差异,异质性检验显示高度异质性( $I^2 = 98\% > 50\%$ ,

表1 纳入研究基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of the included studies

第一作者及发表年份	病例数(E/C,例)	年龄(E/C, $\bar{X} \pm s$ , 岁)	干预措施		疗程(周)
			E	C	
李卓奇 2023 <sup>[17]</sup>	57/59	48.63 ± 13.39 / 51.37 ± 10.78	聚乙二醇洛塞那肽 0.2 mg, qw	INS	12
刘丽娜 2022 <sup>[18]</sup>	51/51	56.42 ± 6.25 / 55.23 ± 6.78	度拉糖肽 1.5 mg, qw	INS	12
章鸿雁 2023 <sup>[19]</sup>	59/59	50.64 ± 6.02 / 48.98 ± 5.68	度拉糖肽 1.5 mg, qw	INS	12
韩冰 2022 <sup>[20]</sup>	50/50	54.92 ± 12.07 / 52.50 ± 14.22	度拉糖肽 1.5 mg, qw	INS	24
王艳 2024 <sup>[21]</sup>	80/80	47.26 ± 6.04 / 47.16 ± 6.29	OADs + 司美格鲁肽 1.0 mg, qw	OADs	12
李婷 2024 <sup>[22]</sup>	66/66	51.06 ± 9.62 / 50.94 ± 9.55	OADs + 司美格鲁肽 0.5 mg, qw	OADs	12
陈思银 2023 <sup>[23]</sup>	38/38	66.76 ± 2.79 / 66.13 ± 3.02	司美格鲁肽 0.5 mg, qw	INS	12
杨平 2024 <sup>[24]</sup>	87/87	48.80 ± 9.69 / 49.05 ± 9.32	利拉鲁肽 0.6 mg, qd	INS	12
王玉容 2024 <sup>[25]</sup>	28/28	68.37 ± 7.45 / 69.26 ± 8.14	度拉糖肽 1.5 mg, qw	INS	24
叶丽姿 2022 <sup>[26]</sup>	48/48	52.93 ± 3.46 / 54.21 ± 4.78	OADs + 利拉鲁肽 1.8 mg, qd	OADs	16
陈雪辉 2025 <sup>[27]</sup>	60/60	44.35 ± 7.38 / 45.28 ± 6.86	司美格鲁肽 0.5 mg, qw	OADs	12
BATTELINO T 2022 <sup>[28]</sup>	E <sub>1</sub> :51; E <sub>2</sub> :64; E <sub>3</sub> :73 / C:55	E <sub>1</sub> :57.0 ± 10.1; E <sub>2</sub> :58.0 ± 8.5; E <sub>3</sub> :56.0 ± 10.0 / C:57.2 ± 10.1	替尔泊肽 E <sub>1</sub> :5 mg, qw; E <sub>2</sub> :10 mg, qw; E <sub>3</sub> :15 mg, qw	INS	52
JENDLE J 2016 <sup>[29]</sup>	E <sub>1</sub> :42; E <sub>2</sub> :50 / C:52	E <sub>1</sub> :58.6 ± 10.3; E <sub>2</sub> :59.4 ± 9.5 / C:61.4 ± 9.9	度拉鲁肽 E <sub>1</sub> :1.5 mg, qw E <sub>2</sub> :0.75 mg, qw	INS	26
ZHANG S 2023 <sup>[30]</sup>	39/39	68.3 ± 10.4 / 67.4 ± 10.2	聚乙二醇洛塞那肽 0.2 mg, qw	INS	22~24

注: E为试验组, C为对照组; qd为每日1次; qw为每周1次; 结局指标均为目标范围内时间; OADs为口服降血糖药物; INS为胰岛素。

Note: E refers to the test group; C refers to the control group; qd refers to once daily; qw refers to once weekly; all outcome indicators were TIR; OADs refers to oral hypoglycemic drugs; INS refers to insulin.

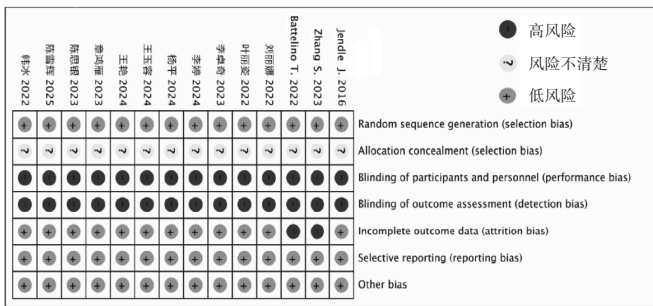


图2 纳入研究偏倚风险分析  
Fig. 2 Bias risk of included studies

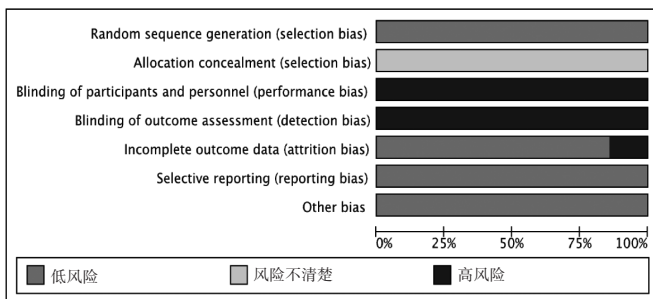


图3 纳入研究偏倚风险项目占比

Fig. 3 Proportion of bias risk items of included studies

$P < 0.00001$ ), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 两组患者的 TIR 无显著差异 [ $MD = 6.38, 95\%CI(-0.56, 13.33), P = 0.07$ ]。详见图 4 A。

GLP-1 受体激动剂与 OADs 或 INS: 纳入 11 项 RCT<sup>[17-20,23-25,27-30]</sup>, 试验组与对照组基线 TIR 无显著差异, 异质性检验显示存在高度异质性 ( $I^2 = 96\% > 50\%$ ,  $P < 0.00001$ ), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 试验组患者的 TIR 改善效果显著优于对照组 [ $MD = 10.01, 95\%CI(4.83, 15.19), P = 0.0002$ ], 表明 GLP-1 受体激动剂可显著提升 T2DM 患者的 TIR 水平

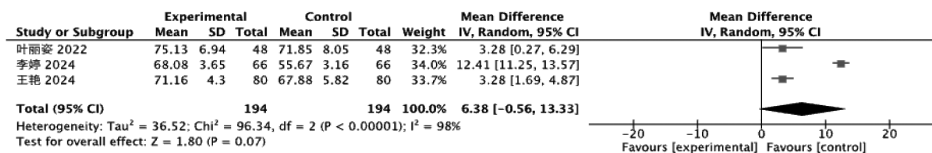
(平均提升 10.01%)。详见图 4 B。

### 2.3.2 GLP-1 受体激动剂种类

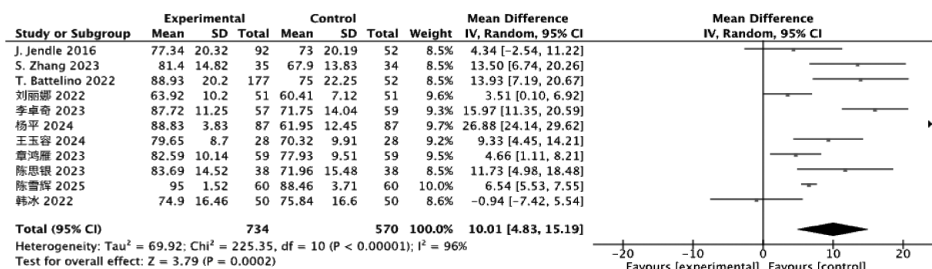
基于 GLP-1 受体激动剂种类, 将纳入的 GLP-1 受体激动剂与 OADs 或 INS 的 11 项 RCT 分为 5 个亚组, 各类 GLP-1 受体激动剂类药物均能显著改善 TIR。其中, 利拉鲁肽 (1 项)<sup>[24]</sup> [ $MD = 26.88, 95\%CI(24.14, 29.62), P < 0.01$ ] 虽效应量数值最高, 但因样本量较小, 存在效应量高估风险; 聚乙二醇洛塞那肽 (2 项)<sup>[17,30]</sup> 的异质性检验显示异质性可接受 ( $P = 0 < 50\%, P = 0.55 > 0.1$ ), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析 [ $MD = 15.18, 95\%CI(11.37, 19.00), P < 0.01$ ], 结果改善效果次之, 作为中国首个 GLP-1 受体激动剂原研周制剂, 其疗效稳定性值得关注; 替尔泊肽 (1 项)<sup>[28]</sup> [ $MD = 13.93, 95\%CI(7.19, 20.67), P < 0.01$ ] 虽研究数量仅有 1 项, 但结果显示其对 TIR 有显著改善作用; 度拉糖肽 (5 项)<sup>[18-20,25,29]</sup> 的异质性检验显示异质性可接受 ( $P = 41\% < 50\%, P = 0.15 > 0.1$ ), 采用固定效应模型进行 Meta 分析 [ $MD = 4.49, 95\%CI(2.50, 6.48), P < 0.01$ ], 结果其效应量相对较小, 但纳入研究数量多, 且结果稳定性佳; 司美格鲁肽 (2 项)<sup>[23,27]</sup> 的异质性检验显示异质性较高 ( $P = 55\% > 50\%, P = 0.14 > 0.1$ ), 采用随机效应模型进行 Meta 分析 [ $MD = 8.02, 95\%CI(3.43, 12.61), P < 0.01$ ], 结果显示, 临床广泛应用的 GLP-1 受体激动剂对 TIR 的改善效果显著。详见表 2。

### 2.3.3 对照组使用药物种类

基于对照组使用药物种类, 将纳入的 GLP-1 受体激动剂与 OADs 或 INS 的 11 项 RCT 分为 2 个亚组, INS 对照组 (10 项)<sup>[17-20,23-25,28-30]</sup> 的异质性检验显示高度异质性 ( $I^2 = 95\% > 50\%, P < 0.1$ ), 采用随机效应模型



A



B

A. GLP-1 受体激动剂联合 OADs 与 单用 OADs B. GLP-1 受体激动剂与 OADs 或 INS

图4 GLP-1 受体激动剂对 T2DM 患者 TIR 获益的 Meta 分析森林图

A. GLP-1 receptor agonists plus OADs vs. OADs alone B. GLP-1 receptor agonists vs. OADs or INS

Fig. 4 Forest plot of the Meta-analysis: TIR benefits of GLP-1 receptor agonists in patients with T2DM

表2 GLP-1受体激动剂与OADs或INS亚组分析结果  
Tab.2 Results of the subgroup analysis of GLP-1 receptor agonists vs. OADs or INS

结局指标	研究数量(项)	异质性检验结果		效应模型	Meta分析结果	
		I <sup>2</sup> (%)	P值		MD(95%CI)	P值
GLP-1受体激动剂种类						
司美格鲁肽	2	55	0.14	随机	8.02(3.43,12.61)	<0.01
度拉糖肽	5	41	0.15	固定	4.49(2.50,6.48)	<0.01
聚乙二醇洛塞那肽	2	0	0.55	固定	15.18(11.37,19.00)	<0.01
利拉鲁肽	1	-	-	-	26.88(24.14,29.62)	<0.01
替尔泊肽	1	-	-	-	13.93(7.19,20.67)	<0.01
对照组使用药物种类						
INS	10	95	<0.01	随机	10.36(3.82,16.91)	<0.01
OADs	1	-	-	-	6.54(5.53,7.55)	<0.01
治疗时间						
12周	6	98	<0.01	随机	11.53(3.85,19.22)	<0.01
≥16周	5	72	<0.01	随机	8.04(2.75,13.33)	<0.01

注：-表示亚组研究数量为1项，故无法计算I<sup>2</sup>和异质性检验P值，亦无需选择固定/随机效应模型进行分析。

Note: - indicates that only one study was included in the subgroup, so the I<sup>2</sup> and the P value for the heterogeneity test could not be calculated, and there was no need to choose a fixed - or random - effects model.

进行Meta分析,结果显示,GLP-1受体激动剂较INS可显著提高TIR[MD = 10.36,95%CI(3.82,16.91),P < 0.01]; OADs对照组(1项)<sup>[27]</sup>的检验结果亦显示,GLP-1受体激动剂较OADs可提高TIR[MD = 6.54,95%CI(5.53,7.55),P < 0.01]。可见,GLP-1受体激动剂的TIR改善优势可能不受对照药物种类影响。详见表2。

### 2.3.4 疗程

基于疗程,将纳入的GLP-1受体激动剂与OADs或INS的11项RCT分为2个亚组,即疗程为12周(6项)<sup>[17-19,23-24,27]</sup>和疗程为≥16周(5项)<sup>[20,25,28-30]</sup>,两组均采用随机效应模型进行Meta分析,结果显示,在疗程为12周时即可显著提高TIR[MD = 11.53,95%CI(3.85,19.22),P < 0.01],在疗程为16周时仍可观察到明显改善[MD = 8.04,95%CI(2.75,13.33),P < 0.01]。表明GLP-1受体激动剂对T2DM患者TIR的改善在短期即可获得,并可能具有一定持续性。

### 2.4 敏感性分析与发表偏倚检验

本研究结果存在显著异质性,虽经亚组分析有所下降,但残余异质性仍未完全消除。逐一剔除研究的敏感性分析结果显示,无单一研究对总体效应产生决定性影响,合并结果具备一定稳健性。针对TIR这一结局指标,采用Stata 18.0软件绘制倒漏斗图,检验纳入的14项RCT是否存在发表偏倚,结果倒漏斗图对称(P = 0.797 > 0.05),表明无明显发表偏倚。详见图5。

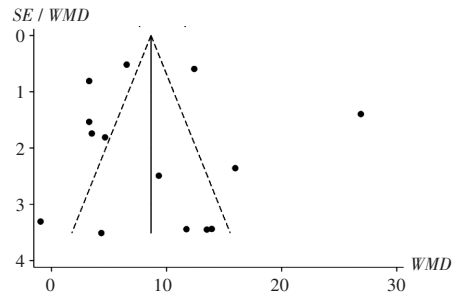


图5 14项RCT发表偏倚分析倒漏斗图

Fig.5 Inverted funnel plot for publication bias among 14 RCTs

### 3 讨论

本研究中系统评估了GLP-1受体激动剂对T2DM患者TIR的改善效应,为临床决策提供了重要参考。研究表明,GLP-1受体激动剂能显著提升T2DM患者的TIR,这一结果不仅印证了该类药物的血糖控制优势,更揭示了其对血糖波动的精准调控价值,相较于传统的HbA<sub>1c</sub>,TIR更能反映实时血糖的动态稳定性,而GLP-1受体激动剂对TIR的显著改善,提示其在降低血糖波动导致的相关并发症风险(如微血管病变、心血管事件)方面可能具有独特优势。从使用药物种类的亚组分析来看,不同GLP-1受体激动剂的TIR改善效应存在差异,为个体化治疗提供了依据。具体而言,利拉鲁肽作为日制剂,在本研究中呈现了更大的TIR改善幅度,这可能与其每日给药浓度维持稳态血药浓度相关,或更适用于血糖波动显著的患者。但该结论主要来源于单项小样本研究,外推性有限,存在效应高估与统计不稳定的风险,故上述结果应被视为提示性而非定论。聚乙二醇洛塞那肽作为周制剂,其TIR改善效应虽逊于利拉鲁肽,但周制剂的便利性可能提升患者的长期依从性,尤其符合我国T2DM患者的治疗需求。度拉糖肽的TIR改善幅度虽较小,但其异质性低(I<sup>2</sup> = 41%),且研究数量较多(5项),结果的稳健性突出,提示其在长期稳定控制血糖中具有重要价值,尤其适用于需长期管理且对疗效一致性要求较高的老年患者或合并多种基础疾病的患者。

疗程的亚组分析结果表明,GLP-1受体激动剂在12周时即可显著提高TIR,且在≥16周的长期治疗中仍能持续获益,这一发现具有重要临床意义,早期可及性意味着患者能更快从治疗中获益,有助于提升治疗信心,而长期持续性则为预防慢性并发症提供了时间保障。这一结果也支持将GLP-1受体激动剂尽早纳入T2DM患者的治疗方案中,尤其是传统降血糖药物疗效不佳或血糖波动明显的患者。从对照组患者使用药物种类的亚组分析来看,GLP-1受体激动剂的TIR改善优势与OADs和INS均保持一致,表明其疗效优势不依赖于对照组患者使用药物种类,进一步证实了该类药

物控制血糖的独立价值。这一结果为临床医师选择治疗方案提供了灵活性,无论患者既往使用何种降血糖药物,换用或联用GLP-1受体激动剂均可能显著改善TIR,尤其适用于对INS治疗不耐受(如体质量增加、低血糖风险高)或OADs无效的患者。

本研究存在以下四点局限性。1)TIR作为新兴指标,既往研究中以其为主要终点的研究较少,导致纳入研究数量有限,可能影响评估的全面性,随着TIR在临床实践中的普及,未来更多高质量研究的积累将有助于完善分析。2)纳入研究多未实施盲法,既削弱了结果的客观性,也可能通过多条路径引入偏倚。其一,开放性设计易促使受试者在饮食、运动、自我监测等方面产生行为改变,从而间接抬高TIR,形成性能偏倚;其二,研究人员在知晓分组后,可能在胰岛素滴定、低血糖预防、教育随访频率等方面采取差异化处理,导致对试验组更有利的共同干预偏倚。为降低上述影响,后续研究宜采用随机、双盲设计(或至少盲化结局评估)。3)本研究中仅聚焦于TIR单一指标,而血糖控制的全面评估需结合血糖变异性等参数,未来可开展联合指标分析,更精准地揭示GLP-1受体激动剂对血糖的调控作用。4)各研究间存在较高的统计学异质性,可能来源包括基线资料差异(HbA<sub>1c</sub>、体质量指数、病程)、干预差异(药物种类、剂量、疗程)、对照与合并治疗差异(OADs构成、胰岛素滴定算法)及研究设计差异。尽管敏感性分析结果显示稳定性良好,但异质性的存在仍提示临床应用时需充分考虑个体差异。

综上所述,本研究中证实了GLP-1受体激动剂在改善T2DM患者TIR方面的优势显著,且不同药物的差异化特征为个体化治疗提供了依据。未来研究应扩大样本量、优化试验设计,并结合多维度血糖评估指标,进一步验证GLP-1受体激动剂的临床价值,为T2DM的精准管理提供更坚实的证据支持。

#### 参考文献

- [1] NCD Risk Factor Collaboration (NCD - RisC). Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population - representative studies with 141 million participants[J]. *Lancet*, 2024, 404(10467): 2077 - 2093.
- [2] AHMADIAN M, SUH JM, HAH N, et al. PPAR $\gamma$  signaling and metabolism: the good, the bad and the future[J]. *Nature Medicine*, 2013, 19(5): 557 - 566.
- [3] 冉雨叶, 郝珩. 胰高血糖素样肽-1类似物研发进展[J]. *中国药业*, 2024, 33(8): 128 - 136.
- [4] CIFUENTES L, CAMILLERI M, ACOSTA A. Gastric Sensory and Motor Functions and Energy Intake in Health and Obesity - Therapeutic Implications[J]. *Nutrients*, 2021, 13(4): 1158.
- [5] MA H, LIN YH, DAI LZ, et al. Efficacy and safety of GLP - 1 receptor agonists versus SGLT - 2 inhibitors in overweight / obese patients with or without diabetes mellitus: a systematic review and network meta - analysis[J]. *BMJ Open*, 2023, 13(3): e061807.
- [6] SHI Q, NONG K, VANDVIK PO, et al. Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: systematic review and network meta - analysis of randomised controlled trials[J]. *BMJ*, 2023, 381: e074068.
- [7] PALMER SC, TENDAL B, MUSTAFA RA, et al. Sodium - glucose cotransporter protein - 2 (SGLT - 2) inhibitors and glucagon - like peptide - 1 (GLP - 1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta - analysis of randomised controlled trials[J]. *BMJ*, 2021, 372: m4573.
- [8] 梁运来, 张洪. 糖化血红蛋白即时检测临床应用专家共识[J]. *检验医学与临床*, 2025, 22(12): 1585 - 1590.
- [9] DANNE T, NIMRI R, BATTELINO T, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(12): 1631 - 1640.
- [10] SELVIN E. The Prognostic Value of Time in Range in Type 2 Diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(2): 319 - 320.
- [11] DAVIES MJ, ARODA VR, COLLINS BS, 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.
- [12] 俞恬, 刘少华, 魏安华, 等. 胰高血糖素样肽1受体激动剂治疗合并超重或肥胖的2型糖尿病的疗效和安全性的Meta分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(5): 519 - 538.
- [13] YAO HQ, ZHANG AQ, LI DL, et al. Comparative effectiveness of GLP - 1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta - analysis[J]. *BMJ*, 2024, 384: e076410.
- [14] JIANG YW, LIU J, CHEN X, et al. Efficacy and Safety of Glucagon - Like Peptide 1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta - analysis[J]. *Adv Ther*, 2021, 38(3): 1470 - 1482.
- [15] XIA L, SHEN TT, DONG WL, et al. Comparative efficacy and safety of 8 GLP - 1RAs in patients with type 2 diabetes: A network meta - analysis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 177: 108904.
- [16] STERNE JAC, SAVOVIĆ J, PAGE MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2019, 366: 14898.
- [17] 李卓奇. 聚乙二醇洛塞那肽对超重及肥胖的初诊T2DM患者血糖变异性的影响[D]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [18] 刘丽娜. 结合CGMS系统评估度拉糖肽治疗2型糖尿病患者的疗效和安全性[D]. 十堰: 湖北医药学院, 2022.
- [19] 章鸿雁, 姜冬梅, 杨婷, 等. 度拉糖肽对二甲双胍控制不佳的2型糖尿病患者血糖波动和微炎症状态的影响[J]. *中国医药导报*, 2023, 20(30): 89 - 92.
- [20] 韩冰, 武攸, 武琳琳, 等. 度拉糖肽对2型糖尿病合并