

Danuglipron 与 Orforglipron 治疗 2 型糖尿病疗效及安全性的 Meta 分析

马盼盼, 王思静, 游娜, 丁大法, 鲁一兵*

210011 江苏省南京市, 南京医科大学第二附属医院内分泌科

*通信作者: 鲁一兵, 教授/博士生导师; E-mail: luyibing2004@126.com



扫描二维码
查看原文

【摘要】 背景 目前已有多种胰高血糖素样肽 1 受体激动剂 (GLP-1RAs) 用于治疗 2 型糖尿病 (T2DM), 但多为皮下注射给药, 其给药方式降低了患者的依从性。Danuglipron 和 Orforglipron 为新型口服小分子 GLP-1RAs, 未来可能会成为降糖药物中强有力的选择。目的 系统评价 Danuglipron 与 Orforglipron 治疗 T2DM 的疗效及安全性。方法 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据知识服务平台和维普网, 收集比较 Danuglipron 或 Orforglipron (试验组) 和安慰剂 (对照组) 治疗 T2DM 疗效与安全性的随机对照试验 (RCT), 检索时限均从建库至 2024 年 5 月。根据预先设定的纳入及排除标准进行筛选, 并对筛选出的文献进行质量评价, 采用 RevMan 5.4 软件对数据进行 Meta 分析。结果 共纳入 6 篇文献。分析结果显示, 在疗效方面, 相较于安慰剂组, Danuglipron/Orforglipron 组具有降低糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) ($MD=-1.04$, $95\%CI=-1.36\sim-0.73$, $P<0.01$)、降低空腹血糖 (FPG) ($MD=-1.88$, $95\%CI=-2.53\sim-1.23$, $P<0.01$) 及升高空腹血浆胰岛素 (FPI) 水平 ($MD=4.68$, $95\%CI=2.42\sim6.95$, $P<0.01$) 的作用, 但在降低体质量方面两组差异无统计学意义 ($MD=-4.00$, $95\%CI=-10.14\sim2.15$, $P=0.20$)。安全性方面, 与安慰剂组相比, Danuglipron/Orforglipron 组的恶心 ($OR=7.85$, $95\%CI=4.25\sim14.50$, $P<0.01$)、呕吐 ($OR=9.45$, $95\%CI=4.19\sim21.31$, $P<0.01$)、腹泻 ($OR=1.96$, $95\%CI=1.13\sim3.39$, $P=0.02$)、食欲下降 ($OR=4.56$, $95\%CI=1.75\sim11.91$, $P<0.01$)、消化不良 ($OR=3.35$, $95\%CI=1.54\sim7.32$, $P<0.01$)、嗝气 ($OR=4.79$, $95\%CI=1.13\sim20.23$, $P=0.03$)、便秘 ($OR=3.45$, $95\%CI=1.24\sim9.56$, $P=0.02$) 症状及总胃肠道不良反应 ($OR=5.37$, $95\%CI=3.32\sim8.69$, $P<0.01$) 发生率增加, 而腹胀 ($OR=2.67$, $95\%CI=0.72\sim9.86$, $P=0.14$)、头痛 ($OR=0.73$, $95\%CI=0.37\sim1.42$, $P=0.35$) 发生率比较, 差异无统计学意义。结论 口服 GLP-1RAs Danuglipron 和 Orforglipron 能够有效降低 HbA_{1c} 和 FPG 水平, 升高 FPI 水平, 同时也会增加恶心、呕吐、腹泻、食欲下降、消化不良、嗝气、便秘症状及总胃肠道不良反应的发生率, 但对腹胀、头痛的发生率无影响。

【关键词】 糖尿病, 2 型; Danuglipron; Orforglipron; 循证医学; 疗效; 安全性; 治疗结果; Meta 分析

【中图分类号】 R 587.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0484

Efficacy and Safety of Danuglipron and Orforglipron in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: a Meta-analysis

MA Panpan, WANG Sijing, YOU Na, DING Dafa, LU Yibing*

Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China

*Corresponding author: LU Yibing, Professor/Doctoral supervisor; E-mail: luyibing2004@126.com

【Abstract】 **Background** Currently, there are several glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) used for the treatment of type 2 diabetes (T2DM), but most are administered by subcutaneous injection, which reduces patient compliance. Danuglipron and Orforglipron are novel oral small molecule GLP-1RAs, which may become a strong choice for hypoglycemic drugs in the future. **Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of Danuglipron and Orforglipron in the treatment of T2DM. **Methods** A computerized search was performed on several authoritative databases, including PubMed,

基金项目: 江苏省卫生健康委科研项目 (ZDB2020034)

引用本文: 马盼盼, 王思静, 游娜, 等. Danuglipron 与 Orforglipron 治疗 2 型糖尿病疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. 中国全科医学, 2025, 28 (21): 2679-2685. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0484. [www.chinagp.net]

MA P P, WANG S J, YOU N, et al. Efficacy and safety of Danuglipron and Orforglipron in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis [J]. Chinese General Practice, 2025, 28 (21): 2679-2685.

© Editorial Office of Chinese General Practice. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

Embase, Cochrane Library, Web of Science, SinoMed, CNKI, Wanfang Data, and VIP databases. Randomized controlled trials (RCTs) comparing the efficacy and safety of Danuglipron or Orforglipron (test group) and placebo (control group) for the treatment of T2DM were collected, and the time frame for searching were all from the inception of the databases to May 2024. Screening was conducted based on pre-defined inclusion and exclusion criteria, and the quality of the screened literature was evaluated, the data were meta-analyzed using RevMan 5.4 software. **Results** A total of 6 studies were included in the analysis. The results indicated that in terms of efficacy, compared to the placebo group, the Danuglipron/Orforglipron group showed a reduction in glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) ($MD=-1.04$, $95\%CI=-1.36$ to -0.73 , $P<0.01$) levels, fasting plasma glucose (FPG) ($MD=-1.88$, $95\%CI=-2.53$ to -1.23 , $P<0.01$) levels, and an increase in fasting plasma insulin (FPI) ($MD=4.68$, $95\%CI=2.42$ to 6.95 , $P<0.01$) levels. However, there was no statistically significant difference between the two groups in terms of weight reduction ($MD=-4.00$, $95\%CI=-10.14$ to 2.15 , $P=0.20$). Regarding safety, compared to the placebo group, the Danuglipron/Orforglipron group had increased rates of nausea ($OR=7.85$, $95\%CI=4.25$ to 14.50 , $P<0.01$), vomiting ($OR=9.45$, $95\%CI=4.19$ to 21.31 , $P<0.01$), diarrhea ($OR=1.96$, $95\%CI=1.13$ to 3.39 , $P=0.02$), decreased appetite ($OR=4.56$, $95\%CI=1.75$ to 11.91 , $P<0.01$), indigestion ($OR=3.35$, $95\%CI=1.54$ to 7.32 , $P<0.01$), belching ($OR=4.79$, $95\%CI=1.13$ to 20.23 , $P=0.03$), constipation ($OR=3.45$, $95\%CI=1.24$ to 9.56 , $P=0.02$), and overall gastrointestinal adverse reactions ($OR=5.37$, $95\%CI=3.32$ to 8.69 , $P<0.01$). And there was no statistically significant difference in the occurrence rates of bloating ($OR=2.67$, $95\%CI=0.72$ to 9.86 , $P=0.14$) and headache ($OR=0.73$, $95\%CI=0.37$ to 1.42 , $P=0.35$) symptoms. **Conclusions** Oral administration of GLP-1 RAs Danuglipron and Orforglipron can effectively reduce the levels of HbA_{1c} and FPG, also increase the levels of FPI and the incidence of nausea, vomiting, diarrhea, decreased appetite, dyspepsia, belching, constipation and total gastrointestinal adverse reactions, but have no effect on the incidence of abdominal distension and headache.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Danuglipron; Orforglipron; Evidence-based medicine; Efficacy; Safety; Treatment outcome; Meta-analysis

胰高血糖素样肽 1 受体激动剂 (GLP-1RAs) 为 2 型糖尿病 (T2DM) 的治疗提供了新路径, 其通过激活胰高血糖素样肽 1 受体 (GLP-1R), 呈葡萄糖依赖性刺激胰岛素分泌, 并抑制胰高血糖素分泌, 从而降低血糖^[1]。目前, 多种 GLP-1RAs 被批准用于治疗 T2DM, 包括利拉鲁肽 (Liraglutide) 和司美格鲁肽 (Semaglutide), 其具有很好的降糖效果, 同时可降低体质量和血压。但其给药方式必须通过皮下注射, 这降低了患者的依从性。与之相比, 患者可能更喜欢并且更有可能坚持口服给药方案。目前, Semaglutide 是唯一被美国食品药品监督管理局批准的可用于治疗 T2DM 的口服 GLP-1RAs。然而, 患者口服 Semaglutide 需要在当天第一次进食、进水或口服其他药物前至少 30 min 服药, 服药时饮水不超过约 120 mL, 且服药后至少 30 min 内避免进食或进水, 以确保充分的吸收和疗效^[2], 这种摄入的限制性条件可能会降低患者的依从性。因此, 寻找要求相对简单的口服 GLP-1RAs 仍然是一个重要的治疗目标。

Danuglipron 和 Orforglipron 均属于 GLP-1RAs 的小分子口服制剂, 目前正在开发用于治疗 T2DM。Danuglipron 建议每天口服 2 次, Orforglipron 则建议每天口服 1 次。因 Orforglipron 对环磷酸腺苷 (cAMP) 信号传导的作用强于对 β -抑制素募集的作用, 故其受体脱敏的风险低于其他 GLP-1RAs^[3]。本研究通过 Meta 分析, 探讨 Danuglipron 与 Orforglipron 治疗 T2DM 的疗效和安

全性, 为药物的临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据知识服务平台和维普数据库。中文检索词包括“糖尿病, 2 型”“Danuglipron”“Orforglipron”“随机对照试验”等。英文检索词包括“Diabetes Mellitus, Type 2”“non insulin dependent diabetes mellitus”“Danuglipron”“Orforglipron”“randomized controlled trial”等。本研究文献检索时限均从建库起至 2024 年 5 月。

1.2 文献纳入及排除标准

文献纳入标准: (1) 研究类型为随机对照试验 (RCT)。(2) 研究对象为 T2DM 患者, 不限患者的性别、年龄、国籍、种族等, 且符合研究进行时的糖尿病诊断标准。(3) 干预措施为试验组使用 Danuglipron 或 Orforglipron 治疗, 对照组给予安慰剂治疗, 或对照组给予其他降糖药物治疗, 不限剂量与疗程。(4) 结局指标为①空腹血糖 (FPG); ②糖化血红蛋白 (HbA_{1c}); ③体质量; ④空腹血浆胰岛素 (FPI); ⑤不良反应发生情况, 如胃肠道不良反应、头痛等。

文献排除标准: (1) 无法获取全部数据; (2) 个案报道、综述、会议摘要、Meta 分析、动物实验等; (3)

原始文献有明显错误或重复发表的文献。

1.3 文献筛选及数据提取

由2名研究人员独立阅读筛检文献的题目、摘要和全文，根据纳入及排除标准排除相应文献后，双方核对结果，确定最终纳入的文献。对于有争议的文献，由第3名研究员协商解决。当确定好纳入文献后，开始提取数据，包括FPG及HbA_{1c}基线水平、病程、疗程、结局指标等方面。

1.4 文献偏倚风险评价

采用Cochrane手册5.1.0的RCT偏倚风险评价工具，从随机序列产生方法、是否分配隐藏、是否实施偏倚、是否测量偏倚、是否随访偏倚、是否报告偏倚和是否有其他偏倚7个方面进行偏倚风险评价。

1.5 统计学方法

使用RevMan 5.4软件进行统计分析。对于连续性变量以均数差(MD)作为效应量，对于二分类变量以OR值作为效应量并给出其相应的95%CI。对于纳入研究的异质性，采用 χ^2 检验结合 I^2 统计量的方法进行分析评价。若 $I^2 < 50\%$ ，使用固定效应模型进行Meta分析；反之，若 $I^2 \geq 50\%$ ，则使用随机效应模型。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检后共获得78篇中英文文献，剔除重复文献47篇后剩余31篇。通过阅读摘要和全文后，排除试验注册记录、会议摘要、综述、Meta分析、试验对象为非T2DM患者等文献，最终纳入6篇已发表的RCT^[4-9]，其中4篇^[4-7]试验组干预药物为Danuglipron，另外2篇^[8-9]试验组干预药物为Orforglipron。文献筛选流程见图1。纳入研究的基本特征见表1。

2.2 纳入文献的质量评价

纳入的6项RCT中有3项^[6-7, 9]描述了随机分配的方法，其余3项^[4-5, 8]提及“随机”，但未对随机方法进行具体描述；纳入研究均采用“双盲”；仅1项研究^[8]提及运用分配方案隐藏；6项研究是否选择性报告研究结果及其他偏倚来源均不清楚。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 疗效性指标。(1)治疗前后HbA_{1c}水平的变化：4项研究^[4, 6-7, 9]报道了Danuglipron或Orforglipron治疗对比安慰剂治疗前后HbA_{1c}水平的变化，各研究间有统计学异质性($P=0.04, I^2=63\%$)，采用随机效应模型合并效应量。结果显示，Danuglipron/Orforglipron组患者的HbA_{1c}水平低于安慰剂组($MD=-1.04, 95\%CI=-1.36\sim-0.73, P<0.01$)，见图2。

(2)治疗前后FPG水平的变化：4项研究^[4, 6-7, 9]报道了Danuglipron或Orforglipron治疗对比安慰剂治疗前后FPG水平的变化，各研究之间有统计学异质性($P=0.04, I^2=65\%$)，采用随机效应模型合并效应量。结果显示，Danuglipron/Orforglipron组患者的FPG水平低于安慰剂组($MD=-1.88, 95\%CI=-2.53\sim-1.23, P<0.01$)，见图3。

(3)治疗前后体质量水平的变化：4项研究^[4, 6-7, 9]报道了Danuglipron或Orforglipron治疗对比安慰剂治疗前后体质量水平的变化，各研究之间有统计学异质性($P<0.01, I^2=98\%$)，采用随机效应模型合并效应量。结果显示，Danuglipron/Orforglipron组患者的体质量降低幅度与安慰剂组比较，差异无统计学意义($MD=-4.00, 95\%CI=-10.14\sim2.15, P=0.20$)，见图4。

(4)治疗前后FPI水平的变化：2项研究^[4, 6]报道了Danuglipron或Orforglipron治疗对比安慰剂治疗

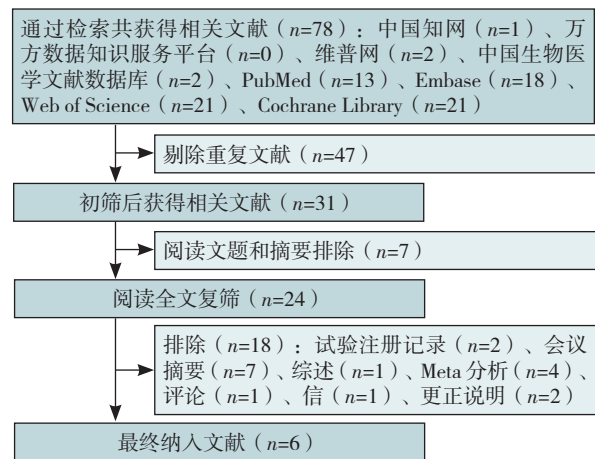


图1 文献筛选流程图

Figure 1 Literature screening flow chart

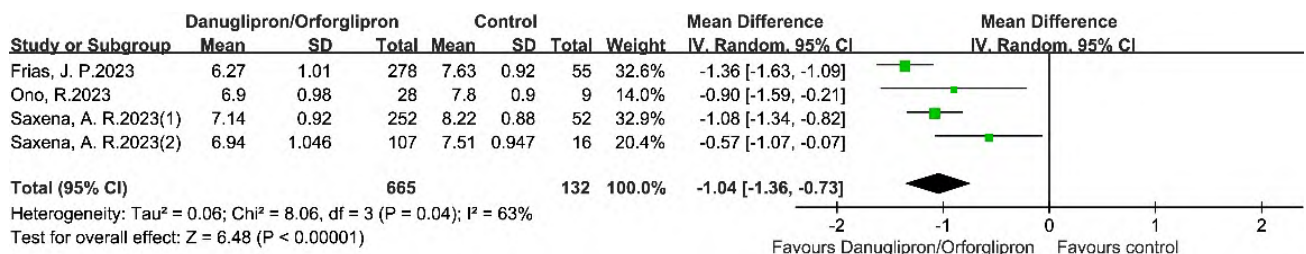


图2 Danuglipron/Orforglipron组与安慰剂组HbA_{1c}水平的Meta分析结果森林图

Figure 2 Forest plot of the results of a meta-analysis of HbA_{1c} levels in the Danuglipron/Orforglipron group versus the placebo group

前后 FPI 水平的变化, 各研究之间统计学异质性较小 ($P=0.48, I^2=0$), 采用固定效应模型合并效应量。结果显示, Danuglipron/Orforglipron 组患者的 FPI 水平高于安慰剂组 ($MD=4.68, 95\%CI=2.42\sim 6.95, P<0.01$), 见图 5。

2.3.2 安全性指标。(1) 胃肠道不良反应总发生率: 4 项研究^[5, 7-9]报道了 Danuglipron/Orforglipron 组对比

安慰剂组治疗时胃肠道不良反应总发生率, 各研究间统计学异质性较小 ($P=0.35, I^2=8\%$), 采用固定效应模型合并效应量。结果显示, Danuglipron/Orforglipron 组的胃肠道不良反应总发生率高于安慰剂组 ($OR=5.37, 95\%CI=3.32\sim 8.69, P<0.01$)。

(2) 恶心症状发生率: 6 项研究^[4-9]均报道了 Danuglipron/Orforglipron 组对比安慰剂组治疗时恶心症

表 1 纳入研究的基线特征
Table 1 Characteristics of the included studies

第一作者 (年份)	组别	干预措施	例数	年龄 (岁)	病程 (年)	疗程 (周)	初始 HbA _{1c} (%)	初始 FPG (mmol/L)	体质量 (kg)
ONO (2023) ^[4]	试验组	Danuglipron 40 mg	10	55.9 ± 10.0	2.9 ± 2.2	8	8.2 ± 1.1	9.6 ± 1.7	79.7 ± 13.6
		Danuglipron 80 mg	9	58.0 ± 6.7	9.1 ± 5.8	8	8.6 ± 1.0	9.8 ± 1.8	79.6 ± 10.0
		Danuglipron 120 mg	9	50.7 ± 7.5	5.7 ± 7.7	8	8.4 ± 1.2	9.1 ± 2.6	81.5 ± 10.4
	对照组	安慰剂	9	58.6 ± 8.8	5.5 ± 4.1	8	8.3 ± 1.2	10.2 ± 2.0	73.3 ± 9.9
SAXENA (2021) ^[5]	试验组	Danuglipron 10 mg	9	54.0 ± 6.22	11.7 ± 6.1	4	8.2 ± 0.6	8.8 ± 1.3	99.6 ± 12.7
		Danuglipron 15 mg	9	56.1 ± 9.53	8.1 ± 4.2	4	8.6 ± 0.6	11.0 ± 1.8	92.9 ± 22.5
		Danuglipron 50 mg	10	60.2 ± 7.97	9.1 ± 5.1	4	8.3 ± 0.9	9.3 ± 1.9	87.8 ± 13.8
		Danuglipron 70 mg	9	58.3 ± 5.32	11.6 ± 4.6	4	8.3 ± 0.6	10.4 ± 1.8	86.9 ± 18.6
		Danuglipron 120 mg	9	55.8 ± 7.68	10.8 ± 4.7	4	8.5 ± 1.0	10.9 ± 1.5	101.6 ± 17.4
		Danuglipron 120 mg	9	58.6 ± 6.69	9.2 ± 5.9	4	8.2 ± 0.7	9.8 ± 2.4	87.9 ± 19.7
		Danuglipron 120 mg	8	58.3 ± 3.81	9.2 ± 7.4	4	8.2 ± 1.0	10.0 ± 1.6	84.9 ± 15.3
		Danuglipron 200 mg	10	57.6 ± 8.30	8.7 ± 7.8	4	8.6 ± 0.9	10.9 ± 2.1	92.4 ± 18.0
	对照组	安慰剂	25	57.6 ± 7.71	8.5 ± 6.8	4	8.0 ± 0.8	9.3 ± 1.8	94.3 ± 17.7
	SAXENA (2023) ^[6]	试验组	Danuglipron 2.5 mg	68	58.9 ± 9.30	8.8 ± 6.31	16	8.10 ± 1.03	9.4 ± 2.4
Danuglipron 10 mg			68	58.1 ± 9.43	8.5 ± 6.85	16	8.01 ± 0.91	9.2 ± 2.2	92.3 ± 16.44
Danuglipron 40 mg			71	59.6 ± 8.58	8.0 ± 5.82	16	8.00 ± 0.89	9.2 ± 2.2	90.2 ± 18.74
Danuglipron 80 mg			67	58.4 ± 9.18	9.7 ± 6.20	16	8.07 ± 0.95	9.6 ± 2.5	91.3 ± 16.64
Danuglipron 120 mg			71	58.8 ± 9.43	8.7 ± 7.89	16	8.05 ± 0.86	9.4 ± 2.3	93.1 ± 17.95
对照组		安慰剂	66	57.9 ± 10.27	8.8 ± 6.90	16	8.24 ± 0.90	9.6 ± 2.4	90.1 ± 17.54
SAXENA (2023) ^[7]	试验组	Danuglipron 80 mg	20	59.5 ± 9.55	9.33 ± 5.16	12	8.14 ± 1.025	9.9 ± 2.1	96.410 ± 20.43
		Danuglipron 80 mg	22	60.9 ± 8.69	10.38 ± 6.44	12	8.25 ± 1.019	9.9 ± 2.5	91.111 ± 14.22
		Danuglipron 120 mg	22	58.3 ± 7.11	9.15 ± 5.78	12	8.05 ± 0.880	8.9 ± 2.7	101.880 ± 24.54
		Danuglipron 120 mg	22	57.2 ± 11.80	10.20 ± 9.88	12	8.56 ± 1.162	10.2 ± 3.2	95.152 ± 17.01
		Danuglipron 200 mg	21	59.0 ± 9.31	7.87 ± 4.83	12	8.24 ± 1.162	9.3 ± 3.0	86.365 ± 13.64
	对照组	安慰剂	16	53.9 ± 9.10	8.15 ± 7.58	12	7.83 ± 0.936	9.0 ± 2.5	101.017 ± 18.44
PRATT (2023) ^[8]	试验组	OFG 9 mg	9	57.7 ± 6.4	13.48 ± 8.29	12	8.02 ± 0.62		85.61 ± 12.76
		OFG 15 mg	10	59.6 ± 4.6	15.02 ± 11.97	12	7.84 ± 0.74		88.02 ± 14.36
		OFG 21 mg	14	55.3 ± 8.0	9.48 ± 5.48	12	8.36 ± 1.31		92.09 ± 18.78
		OFG 27 mg	9	58.8 ± 4.6	7.60 ± 4.39	12	7.82 ± 0.69		92.80 ± 15.36
		OFG 45 mg	9	62.8 ± 4.4	10.38 ± 4.78	12	7.93 ± 0.79		81.49 ± 10.24
	对照组	安慰剂	17	56.0 ± 6.0	8.63 ± 4.89	12	8.09 ± 0.75		90.29 ± 20.04
FRIAS (2023) ^[9]	试验组	OFG 3 mg	51	59.0 ± 9.4		26	8.0 ± 0.8	9.1 ± 2.3	99.3 ± 25.4
		OFG 12 mg	56	57.4 ± 9.2		26	8.2 ± 0.9	9.6 ± 2.4	99.3 ± 18.1
		OFG 24 mg	47	60.5 ± 9.1		26	8.2 ± 0.9	9.5 ± 2.5	98.5 ± 22.9
		OFG 36 mg	61	59.7 ± 9.2		26	8.0 ± 0.7	8.8 ± 1.6	98.9 ± 17.5
		OFG 45 mg	63	58.5 ± 9.4		26	8.1 ± 0.9	9.2 ± 2.0	104.6 ± 25.1
	对照组	安慰剂	55	58.3 ± 9.5		26	8.1 ± 0.9	9.6 ± 2.4	102.0 ± 18.8

注: OFG 为 Orforglipron, HbA_{1c}= 糖化血红蛋白, FPG= 空腹血糖。

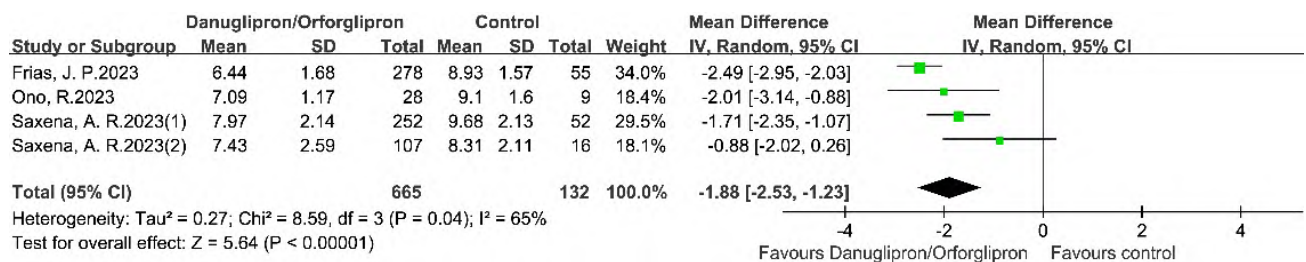


图 3 Danuglipron/Orforglipron 组与安慰剂组 FPG 水平比较的 Meta 分析结果森林图

Figure 3 Forest plot of the results of a meta-analysis of FPG levels in the Danuglipron/Orforglipron group versus the placebo group

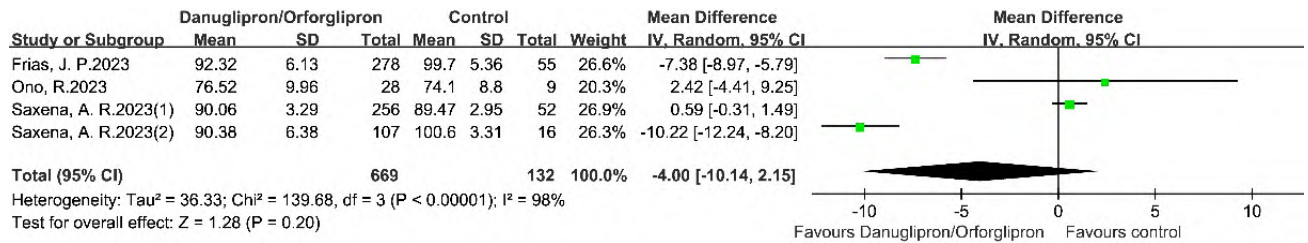


图4 Danuglipron/Orforglipron 组与安慰剂组体重水平比较的 Meta 分析结果森林图

Figure 4 Forest plot of the results of a meta-analysis of weight levels in the Danuglipron/Orforglipron group versus the placebo group

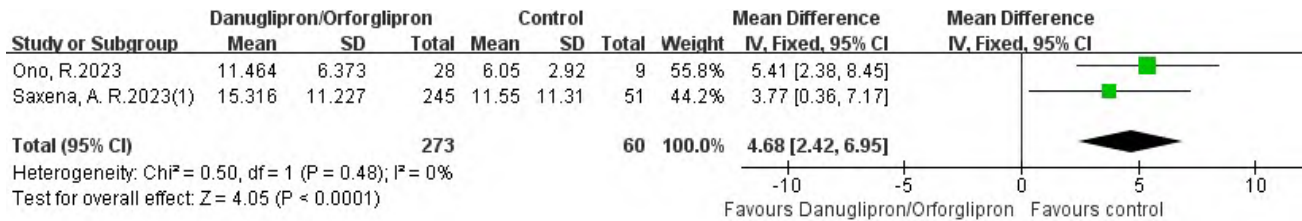


图5 Danuglipron/Orforglipron 组与安慰剂组 FPI 水平比较的 Meta 分析结果森林图

Figure 5 Forest plot of the results of a meta-analysis of FPI levels in the Danuglipron/Orforglipron group versus the placebo group

状的发生率，各研究之间统计学异质性较小 ($P=0.74$, $I^2=0$)，采用固定效应模型合并效应量。结果显示，Danuglipron/Orforglipron 组的恶心症状发生率高于安慰剂组 ($OR=7.85$, $95\%CI=4.25\sim14.50$, $P<0.01$)。

(3) 呕吐症状发生率：6 项研究^[4-9]均报道了 Danuglipron/Orforglipron 组对比安慰剂组治疗时呕吐症状的发生率，各研究之间统计学异质性较小 ($P=0.52$, $I^2=0$)，采用固定效应模型合并效应量。结果显示，Danuglipron/Orforglipron 组的呕吐症状发生率高于安慰剂组 ($OR=9.45$, $95\%CI=4.19\sim21.31$, $P<0.01$)。

(4) 腹泻症状发生率：6 项研究^[4-9]均报道了 Danuglipron/Orforglipron 组对比安慰剂组治疗时腹泻症状的发生率，各研究之间统计学异质性较小 ($P=0.38$, $I^2=5\%$)，采用固定效应模型合并效应量。结果显示，Danuglipron/Orforglipron 组的腹泻症状发生率高于安慰剂组 ($OR=1.96$, $95\%CI=1.13\sim3.39$, $P=0.02$)。

(5) 食欲下降发生率：5 项研究^[4-8]报道了 Danuglipron/Orforglipron 组对比安慰剂组治疗时食欲下降的发生率，各研究之间统计学异质性较小 ($P=0.84$, $I^2=0$)，采用固定效应模型合并效应量。结果显示，Danuglipron/Orforglipron 组的食欲下降发生率高于安慰剂组 ($OR=4.56$, $95\%CI=1.75\sim11.91$, $P<0.01$)。

(6) 消化不良发生率：5 项研究^[5-9]报道了 Danuglipron/Orforglipron 组对比安慰剂组治疗时消化不良的发生率，各研究之间统计学异质性较小 ($P=0.95$, $I^2=0$)，采用固定效应模型合并效应量。结果显示，Danuglipron/Orforglipron 组的消化不良发生率高于安慰剂组 ($OR=3.35$, $95\%CI=1.54\sim7.32$, $P<0.01$)。

(7) 嗝气症状发生率：4 项研究^[5, 7-9]报道了

Danuglipron/Orforglipron 组对比安慰剂组治疗时嗝气症状的发生率，各研究之间统计学异质性较小 ($P=0.79$, $I^2=0$)，采用固定效应模型。结果显示，Danuglipron/Orforglipron 组的嗝气症状发生率高于安慰剂组 ($OR=4.79$, $95\%CI=1.13\sim20.23$, $P=0.03$)。

(8) 腹胀症状发生率：4 项研究^[5-8]报道了 Danuglipron/Orforglipron 组对比安慰剂组治疗时腹胀症状的发生率，各研究之间统计学异质性较小 ($P=0.88$, $I^2=0$)，采用固定效应模型。结果显示，Danuglipron/Orforglipron 组的腹胀发生率与安慰剂组的腹胀发生率之间差异无统计学意义 ($OR=2.67$, $95\%CI=0.72\sim9.86$, $P=0.14$)。

(9) 便秘症状发生率：3 项研究^[5, 7, 9]报道了 Danuglipron/Orforglipron 组对比安慰剂组治疗时便秘症状的发生率，各研究之间统计学异质性较小 ($P=0.60$, $I^2=0$)，采用固定效应模型。结果显示，Danuglipron/Orforglipron 组的便秘症状发生率高于安慰剂组 ($OR=3.45$, $95\%CI=1.24\sim9.56$, $P=0.02$)。

(10) 头痛症状发生率：4 项研究^[4-7]报道了 Danuglipron/Orforglipron 组对比安慰剂组治疗时头痛症状的发生率，各研究之间统计学异质性较小 ($P=0.91$, $I^2=0$)，采用固定效应模型。结果显示，Danuglipron/Orforglipron 组的头痛发生率与安慰剂组的头痛发生率之间差异无统计学意义 ($OR=0.73$, $95\%CI=0.37\sim1.42$, $P=0.35$)。

3 讨论

近年来，GLP-1R 已成为治疗 T2DM 的重要靶点，尽管 GLP-1RAs 的注射生物制剂已在临床上证明能够降

低血糖,但囿于其给药方式的缺点,开发 GLP-1RAs 口服制剂显得十分必要。本文共纳入 6 篇研究,对 2 种口服 GLP-1RAS Danuglipron 和 Orforglipron 治疗 T2DM 的疗效及安全性进行 Meta 分析,为今后 Danuglipron 和 Orforglipron 在临床中的应用提供循证依据。疗效方面,与安慰剂组相比, Danuglipron/Orforglipron 组能够有效降低 HbA_{1c} 和 FPG 水平,升高 FPI 水平,但体质量下降间无明显差异。这可能与合并的试验组中存在某个剂量药物组与安慰剂组相比体质量下降水平无差异有关,如 Danuglipron 的 2a 期研究中的 80 mg/次,2 次/d HS 试验组^[7]。在 Danuglipron 的 2b 期试验结果中,也显示出只有 80 mg 或者 120 mg 剂量与安慰剂相比有体质量下降,而较低剂量(≤40 mg,2 次/d)与安慰剂相比则没有明显差异^[6]。且试验组和对对照组有部分患者研究前口服二甲双胍降糖治疗,研究期间继续服用,这可能会对体质量的评估产生影响。安全性方面, Danuglipron/Orforglipron 组的不良反应发生率较安慰剂组高,主要包括恶心、呕吐、腹泻、食欲下降、消化不良、嗝气、便秘等胃肠道不良反应,而腹胀、头痛的发生率无明显差异。Danuglipron 的胃肠道不良反应可能与靶点相关,且药物中存在的羧酸基团也可能通过影响 Danuglipron 的药代动力学特性和给药方案以及直接施加胃肠道刺激在这些结果中发挥作用^[10]。Danuglipron 治疗者的胃肠道不良事件与其目标剂量(80~200 mg)相关,而其起始剂量(5 mg 与 10 mg)对恶心、呕吐和腹泻没有显著影响^[7]。而 Orforglipron 治疗者的大多数胃肠道不良事件发生在给药后的第一周(3 mg),这表明起始剂量与递增的频率和幅度一样与胃肠道不良事件相关^[8]。

Danuglipron 不良反应的发生率与剂量相关。尽管 Danuglipron 的 1 期试验结果显示, Danuglipron 组的胃肠道等不良反应发生率没有以剂量依赖性方式增加^[4],但在 Danuglipron 的另一项 1 期试验中发现,低剂量 10 mg 和 15 mg 组不良反应的发生率较低,而高剂量 120 mg 组的发生率可达 100%,胃肠道等不良反应的发生率随着 Danuglipron 剂量的增加而增加^[5]。此外, Danuglipron 的 2 期研究也表明,随着靶剂量从 80 mg/次,2 次/d,增加到 200 mg/次,2 次/d,停药率和不良反应的发生率也相应增加^[7]。另一方面, Danuglipron 的疗效也与剂量相关。与安慰剂相比, Danuglipron 组的受试者中达到 HbA_{1c}<7% 的比例更大,并且达到该目标的比例通常随着 Danuglipron 剂量的增加而增加^[6]。

Orforglipron 的药代动力学特征是剂量依赖性,其大多数不良反应也与剂量递增相关,并在快速剂量递增组中更为明显^[9]。但在 Orforglipron 的 1b 期试验中,没有发现明显的剂量依赖性效应,可能归因于其样本量小和稳态暴露时间短的局限性^[8]。

口服肽药物的生物利用度差是其应用的主要限制。这是由于消化道中消化酶的水解和肠上皮细胞的低通透性,这是限制肽药物口服吸收的重大障碍^[11]。目前的肠促胰岛素疗法仅限于注射疗法或含有吸收增强剂且需要在给药前禁食的口服肽制剂^[12]。Danuglipron 和 Orforglipron 均属于非肽类 GLP-1RAs,这使得二者的生物利用度更高^[3,13],且无需水和食物限制。有研究表明,在 Danuglipron 治疗 T2DM 中,肾功能损害对 Danuglipron 的药代动力学、安全性和耐受性没有临床意义的影响,故当 Danuglipron 用于治疗 T2DM 伴肾功能下降的患者时,不需要调整 Danuglipron 的剂量^[14]。因此, Danuglipron 和 Orforglipron 未来可能是降糖治疗中强有力的选择。

本研究纳入的 6 项 RCT 质量相对较高,结果较为可靠,但仍存在一定的局限性:(1)目前 Danuglipron 和 Orforglipron 仍处于临床试验阶段,尚有试验未完成,使得纳入的研究数量较少,仍需更大样本的临床研究,获得更严谨的数据;(2)研究对象的初始基线特征不同,治疗持续时间不同,试验组给予的药物剂量不同。

综上所述, Danuglipron 和 Orforglipron 治疗 T2DM 有较好的临床疗效,能够有效降低 HbA_{1c} 和 FPG 水平,且其经口服给药,有良好的临床应用前景。未来仍需纳入更多研究来验证 Danuglipron 和 Orforglipron 的疗效,为两者的临床应用提供更有力的证据。

作者贡献:马盼盼负责构思设计与撰写文章;王思静负责检索与筛选文献;游娜和丁大法负责文章的修订;鲁一兵负责文章的质量控制与审核工作。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] KREYMANN B, WILLIAMS G, GHATEI M A, et al. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man [J]. *Lancet*, 1987, 2 (8571): 1300-1304. DOI: 10.1016/s0140-6736(87)91194-9.
- [2] US Food & Drug Administration. RYBELSUS prescribing information 2019 [EB/OL]. [2023-08-29]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/213051s000lbl.pdf.
- [3] KAWAI T, SUN B F, YOSHINO H, et al. Structural basis for GLP-1 receptor activation by LY3502970, an orally active nonpeptide agonist [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117 (47): 29959-29967. DOI: 10.1073/pnas.2014879117.
- [4] ONO R, FURIHATA K, ICHIKAWA Y, et al. A phase 1 study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of danuglipron (PF-06882961), an oral small-molecule glucagon-like peptide-1 receptor agonist, in Japanese adults with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25 (3): 805-814. DOI: 10.1111/dom.14928.
- [5] SAXENA A R, GORMAN D N, ESQUEJO R M, et al. Danuglipron

- (PF-06882961) in type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled, multiple ascending-dose phase 1 trial [J]. *Nat Med*, 2021, 27 (6): 1079-1087. DOI: 10.1038/s41591-021-01391-w.
- [6] SAXENA A R, FRIAS J P, BROWN L S, et al. Efficacy and safety of oral small molecule glucagon-like peptide 1 receptor agonist danuglipron for glycemic control among patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6 (5): e2314493. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.14493.
- [7] SAXENA A R, FRIAS J P, GORMAN D N, et al. Tolerability, safety and pharmacodynamics of oral, small-molecule glucagon-like peptide-1 receptor agonist danuglipron for type 2 diabetes: a 12-week, randomized, placebo-controlled, phase 2 study comparing different dose-escalation schemes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25 (10): 2805-2814. DOI: 10.1111/dom.15168.
- [8] PRATT E, MA X S, LIU R, et al. Orforglipron (LY3502970), a novel, oral non-peptide glucagon-like peptide-1 receptor agonist: a phase 1b, multicentre, blinded, placebo-controlled, randomized, multiple-ascending-dose study in people with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25 (9): 2642-2649.
- [9] FRIAS J P, HSIA S, EYDE S, et al. Efficacy and safety of oral orforglipron in patients with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, dose-response, phase 2 study [J]. *Lancet*, 2023, 402 (10400): 472-483.
- [10] WANG X Y, YUN Y, CHEN L L, et al. A novel approach to exploit Small-Molecule glucagon-like Peptide-1 receptor agonists with high potency [J]. *Bioorg Med Chem*, 2024, 107: 117761. DOI: 10.1016/j.bmc.2024.117761.
- [11] CAO S J, XU S, WANG H M, et al. Nanoparticles: oral delivery for protein and peptide drugs [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, 20 (5): 190. DOI: 10.1208/s12249-019-1325-z.
- [12] NAUCK M A, QUAIST D R, WEFERS J, et al. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: a pathophysiological update [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23 (Suppl 3): 5-29. DOI: 10.1111/dom.14496.
- [13] GRIFFITH D A, EDMONDS D J, FORTIN J P, et al. A small-molecule oral agonist of the human glucagon-like peptide-1 receptor [J]. *J Med Chem*, 2022, 65 (12): 8208-8226. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c01856.
- [14] FEDIUK D J, GORMAN D N, STODDARD S A, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of a single oral dose of danuglipron in participants with type 2 diabetes [J]. *J Clin Pharmacol*, 2024, 64 (4): 449-460. DOI: 10.1002/jcph.2371.
(收稿日期: 2024-09-11; 修回日期: 2024-11-25)
(本文编辑: 赵跃翠)

(上接第 2671 页)

- [81] WANG M J, ZHANG Y J, MILLER D, et al. Microbial reconstitution reverses early female puberty induced by maternal high-fat diet during lactation [J]. *Endocrinology*, 2020, 161 (2): bqz041. DOI: 10.1210/endo/bqz041.
- [82] ALCOCER ALKUREISHI L. Central precocious puberty and blue screen time in rats—an endocrinologist's thoughts on what this might mean for pediatric patients [J]. *Pediatr Ann*, 2023, 52 (1): e1-3. DOI: 10.3928/19382359-20221206-01.
- [83] LI X L, ZHU H J, ZHANG Q, et al. Continuous light exposure influences luteinization and luteal function of ovary in ICR mice [J]. *J Pineal Res*, 2023, 74 (2): e12846. DOI: 10.1111/jpi.12846.
- [84] CHIOMA L, BIZZARRI C, VERZANI M, et al. Sedentary lifestyle and precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: an Italian experience [J]. *Endocr Connect*, 2022, 11 (2): e210650. DOI: 10.1530/EC-21-0650.
- [85] SHOKRI E, HEIDARIANPOUR A, RAZAVI Z. Positive effect of combined exercise on adipokines levels and pubertal signs in overweight and obese girls with central precocious puberty [J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20 (1): 152. DOI: 10.1186/s12944-021-01588-5.
- [86] CHEN Y, WANG Y C, DING G D, et al. Association between bisphenol a exposure and idiopathic central precocious puberty (ICPP) among school-aged girls in Shanghai, China [J]. *Environ Int*, 2018, 115: 410-416. DOI: 10.1016/j.envint.2018.02.041.
- [87] SYMEONIDES C, AROMATARIS E, MULDER Y, et al. An umbrella review of meta-analyses evaluating associations between human health and exposure to major classes of plastic-associated chemicals [J]. *Ann Glob Health*, 2024, 90 (1): 52. DOI: 10.5334/aogh.4459.
(收稿日期: 2024-10-11; 修回日期: 2024-12-13)
(本文编辑: 康艳辉)