

司美格鲁肽临床和安全性的研究进展

李振兴, 白秋江*

南京大学医学院附属泰康仙林鼓楼医院 药学部, 江苏 南京 210046

摘要: 司美格鲁肽作为新型的人胰高血糖素样肽-1受体激动剂, 在国内用于2型糖尿病的治疗, 其独特药物特性赋予其在血糖控制、体质量管理和胰岛素抵抗改善等方面显著效果。近年临床研究进一步揭示其在降低心血管事件、代谢相关脂肪性肝炎、癌症免疫治疗和神经退行性疾病等领域的潜力。然而, 应用司美格鲁肽也伴随一些新风险, 如胆囊疾病和延迟胃排空带来的临床隐忧。汇总最新研究成果, 全面评估司美格鲁肽在各领域的疗效和安全性, 旨在为其更广泛的临床应用提供指导。

关键词: 司美格鲁肽; 2型糖尿病; 胰高血糖素样肽-1; 代谢相关脂肪性肝炎; 临床应用

中图分类号: R965.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2024) 03-0657-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.03.025

Advancements in clinical research and safety evaluation of semaglutide

LI Zhenxing, BAI Qiujiang

Department of Pharmacy, Taikang Xianlin Drum Tower Hospital, Affiliated with Medical School of Nanjing University, Nanjing 210046, China

Abstract: As a novel glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA), semaglutide is utilized domestically for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Its unique pharmacological characteristics endow it with significant effects in blood glucose control, weight management, and improvement of insulin resistance. Recent clinical research further reveals its potential in reducing cardiovascular events, non-alcoholic fatty liver disease, cancer immunotherapy, and neurodegenerative diseases. However, the use of semaglutide is also accompanied by some new risks, such as concerns related to gallbladder diseases and delayed gastric emptying. This article summarizes the latest research findings, comprehensively assessing the efficacy and safety of semaglutide in various fields, with the aim of providing guidance for its broader clinical application.

Key words: semaglutide; type 2 diabetes; glucagon-like peptide-1; metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD); clinical applications

2型糖尿病(T2DM)在全球范围内构成严峻的公共卫生挑战,我国患者数量已达1.4亿^[1]。然而,传统降糖药物在治疗效果和不良反应方面的不足已经无法满足当下临床的需求^[2]。作为新型长效胰岛素,司美格鲁肽分别于2017和2021年在美国和中国上市^[3],因其结构高度同源天然人胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体,加之较长的半衰期,为该药赋予了显著的优势^[4],进而可以降低用药频率、提高患者用药依从性^[5]。美国食品药品监督管理局(FDA)于2021年6月批准司美格鲁肽(每周2.4 mg、sc给药)用于成人减重^[4],引起广泛的关注,导致不断涌现出新的临床应用和研究。

在中国,司美格鲁肽主要用于T2DM的治疗,然而,鉴于国外的经验,临床中也尝试用于成人减重治疗(在国内尚属超说明书用药)。司美格鲁肽的主要不良反应表现在使用药物早期导致的胃肠道不适(以恶心、呕吐、腹泻为主),大部分患者可以耐受,然而令人担忧的是,随着应用人群的扩大或者超说明书用药的使用,一些新的药物不良反应也陆续被发现^[6]。鉴于此,本文旨在综合评估司美格鲁肽在临床应用中的有效性和安全性,揭示其在未来治疗领域的使用方向和潜力,为临床治疗提供新的思路;同时,也将总结近年来发现的司美格鲁肽安全性问题,从而为安全用药提供保障。

收稿日期: 2023-10-11

*通信作者: 白秋江, 硕士, 主任药师, 研究方向为药物警戒。E-mail: 15373588993@163.com

1 临床研究

司美格鲁肽在糖尿病治疗方面取得显著疗效,可有效控制血糖水平。在减重方面,该药显示了良好的体质量管理效果。在代谢相关脂肪性肝炎(MAFLD)的研究中,司美格鲁肽展现了对脂肪肝的潜在治疗效果。同时,其在神经退行性疾病的试验以及对心血管事件的影响也在临床研究中,值得注意的是司美格鲁肽在肿瘤治疗领域的研究也取得了一些进展。

1.1 糖尿病

研究表明,相较于其他口服降糖药及胰岛素,司美格鲁肽(剂量0.5 mg和1.0 mg)在降低糖化血红蛋白(HbA1c)方面呈现显著优势,达标率显著超越钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT-2)抑制剂和其他GLP-1受体激动剂(GLP-1 RA)^[7]。1项为期30周的纳入868例糖尿病患者(70%为中国人、HbA1c为7.0%~10.5%)的SUSTAIN China试验^[8],将司美格鲁肽(0.5、1.0 mg)1周1次sc给药与西格列汀每日1次po给药100 mg相比较,作为二甲双胍的附加治疗。结果显示:2种剂量的司美格鲁肽在降低HbA1c、体质量、无低血糖发生方面均优于对照组,其安全性和耐受性为中国人提供了更理想的治疗选择,此外,司美格鲁肽在改善糖尿病患者的HbA1c方面不受患者原治疗方案和疾病状态限制^[9]

由于其治疗的长期性和相对高昂的价格,司美格鲁肽治疗的经济性是临床关注的话题,国外相关性研究显示^[10]:与门冬胰岛素相比,司美格鲁肽(1 mg、每周1次)与质量调整后预期寿命(QALYs)改善相关系数0.18,因其在降低或延缓糖尿病并发症方面优于后者,抵消了司美格鲁肽相对较高的药品支出费用,因而司美格鲁肽在T2DM的治疗上与门冬胰岛素相比具有更高的成本效益。国内的相关研究也证明^[11]:以关键的临床治疗目标为依据,相对于度拉糖肽(1.5 mg、每周1次),司美格鲁肽(0.5 mg、每周1次)在控制成本与疗效的平衡上表现更佳且成本可控。

1.2 减重

全球范围内,超过3亿成年人存在超重与肥胖问题^[12],而肥胖与多种疾病密切相关,导致肥胖患者的住院费用高出正常体质量人群46%,门诊费用增加27%^[13]。

在这一背景下,司美格鲁肽的减重效果引起了广泛关注。1项来自全球16个国家的随机、双盲、安慰剂对照临床试验深入探究了司美格鲁肽的减重

效应:1 961名身体质量指数(BMI)≥30 kg·m⁻²且无糖尿病史的成年人接受司美格鲁肽(2.4 mg、每周1次)sc给药,持续治疗68周,治疗组平均体质量减少14.9%,而安慰剂组仅减少2.4%^[14],显示司美格鲁肽在非糖尿病患者的减重方面有显著作用。另1项荟萃分析汇总了5 838名受试者的13项随机对照试验结果,也验证了司美格鲁肽在减重方面的显著疗效^[15],相关数据包括绝对体质量减轻值、体质量减轻百分比、体质量指数及腰围等参数。

值得注意的是,GLP-1 RA的减重作用涉及多种机制,包括胃排空延迟、饱腹感增加、静息能量消耗提升以及对大脑食欲中枢的直接影响^[16]。此外,1项历时68周的随机对照试验也在肥胖青少年(12~18岁)中证实了司美格鲁肽的减重效果:在司美格鲁肽(2.4 mg、每周1次)干预下,基线BMI平均下降了16.1%,而安慰剂组仅为0.6%^[17],该研究结果促使FDA于2022年12月批准了司美格鲁肽在该年龄组的减重应用^[18]。

1.3 MAFLD

MAFLD是肝脏脂肪积累的结果,常伴随胰岛素抵抗,可能发展为严重的肝脏疾病,MAFLD在全球发病率为25%,中国是其主要患病地区^[19-20]。然而,目前FDA尚未批准任何药物用于MAFLD治疗。

与其他降糖药物相比,GLP-1RA在MAFLD的疗效更加突出,美国肝病研究协会(AASLD)推荐将该类药物应用于MAFLD患者的治疗^[21]。近年的临床试验进一步佐证了这一建议,1项纳入320例患者(其中230例患有F2期或F3期肝纤维化)的随机对照试验旨在揭示司美格鲁肽在MAFLD的临床效果^[22]:司美格鲁肽(0.4 mg、每周1次)相较于安慰剂,在未发生纤维化恶化的情况下,达到临床消退的患者比例为59%,而安慰剂组仅为17%($P < 0.001$),其肝脏纤维化分期改善的比例分别为43%和33%($P = 0.48$),可能是时间所限导致药物未能充分改善肝脏纤维化,尤其对于晚期纤维化患者以及试验中的连续变量结果,可能在分类肝活检评估中未显现出明显变化。此外,1项纳入150例T2DM患者的为期52周的前瞻性临床试验评估了司美格鲁肽(1 mg、每周1次)对MAFLD的影响^[23]:治疗期间,受试者的糖代谢参数、胰岛素抵抗、肝酶以及肝脂肪变性实验室指标均得到显著降低,同时,内脏脂肪组织(VAT)也呈下降趋势。

虽然GLP-1 RA通过改善胰岛素抵抗和减少肝

脏脂肪的积累来保护肝脏,但T2DM和MAFLD的直接联系也逐渐被发现,司美格鲁肽可能通过改善肝脏线粒体功能、减少炎症反应等方式直接保护肝脏细胞^[24]。尽管已有研究显示司美格鲁肽在MAFLD治疗上的潜在效果,但仍需大规模试验进一步验证其疗效和作用机制。

1.4 神经退行性疾病

阿尔茨海默病(AD)和帕金森病(PD)是常见的神经退行性疾病,对健康构成严峻挑战。虽然FDA已批准多种抗AD药物,但在认知上的改善效果尚不显著。PD治疗药物虽然早期有缓解作用,却未能阻止病情进展,甚至可能引发并发症,加大治疗难度和经济负担^[25]。

1项最新研究表明,受损的代谢信号,尤其是胰岛素敏感性下降,直接影响认知功能^[26]。GLP-1类似物在多巴胺能功能受损疾病中显示改善功能受损的潜力。以往研究发现大脑内胰岛素信号在老年糖尿病前期患者异常,AD和PD患者中同样存在,很多认知障碍的AD和PD病例,脑胰岛素抵抗及全身胰岛素抵抗并存^[27]。大脑内GLP-1受体参与认知、海马神经元突触传递、细胞凋亡^[28]、GLP-1 RA调节PD多巴胺水平、AD细胞外淀粉样β蛋白(Aβ)的聚集^[29]。司美格鲁肽通过在血脑屏障外积聚,影响大脑功能,其介导的针对Aβ保护与增强自噬和抑制凋亡相关^[30]。

1项研究综合分析了包括3项心血管试验结果,包括15 820例患者和丹麦全国范围内的120 054例患者的数据,旨在评估GLP-1 RA与T2DM患者认知功能之间的关系。与安慰剂比较,使用GLP-1 RA(司美格鲁肽剂量为0.5 mg或1 mg、每周1次)患者的AD风险降低了47%。同时,在丹麦进行的队列研究还发现GLP-1RA的年度使用量增加与较低的AD发病率相关,使发病率降低了11%^[31]。该结果提示GLP-1RA不仅在糖尿病管理方面表现出色,还可能对人类认知功能产生积极效应。

尽管AD和PD缺乏有效的治疗药物,基于GLP-1 RA,包括司美格鲁肽在内的类似物,可能有神经保护作用。通过增强自噬、提升神经元存活、减少细胞凋亡和氧化应激、减轻神经炎症及胰岛素抵抗等作用机制^[32],为神经退行性疾病治疗提供新思路。因此,有理由期待更多大规模研究证实GLP-1 RA在该领域的潜在疗效和作用机制。

1.5 心血管事件(MACE)

1项研究显示,葛兰素史克公司开发的GLP-1

RA药物能降低糖尿病患者心血管风险22%,对体质量和血糖无显著影响^[33],GLP-1 RA对心血管危险因素(血糖、体质量、血压、脂蛋白)有积极影响^[34]。美国糖尿病协会(ADA)和欧洲糖尿病研究协会(EASD)建议,GLP-1 RA在降低主要MACE方面效果高于大多数降糖药物^[35]。

司美格鲁肽与阿必鲁泰(albiglutide)药理特点相似、结构同源、半衰期类似,1项历时52周、招募了529例心力衰竭患者的随机对照试验评估了司美格鲁肽(2.4 mg、每周1次)在该领域的疗效(特别关注保留射血分数和肥胖的患者)。结果显示:司美格鲁肽分组在Kansas City心肌病问卷临床总结分数(KCCQ-CSS)的基线变化和体质量方面明显优于安慰剂组,分别为16.6分和8.7分,而体质量的平均变化分别为-13.3%和-2.6%,证实了其在减轻体质量和改善心血管健康方面的积极效果^[36]。1项涵盖T2DM成年患者(有高心血管风险)的7个GLP-1 RA心血管结果试验(CVOT)荟萃分析也证实:司美格鲁肽(0.5 mg或1 mg、每周1次)可以降低MACE风险,且与是否使用二甲双胍无关,该结果可能适用于所有GLP-1RA^[37]。

1.6 肿瘤

自然杀伤(NK)细胞在宿主抗病毒和抗肿瘤过程中发挥关键作用,通过先天能力杀死靶细胞和引发免疫反应^[38]。然而,肥胖症引发脂肪组织功能障碍,导致免疫细胞失衡,引发炎症^[39],可能使NK细胞功能下降,减少细胞因子产生和杀伤能力,进而提高患癌风险^[38]。

1项最新研究深入探讨了20名肥胖患者(BMI≥30)使用司美格鲁肽(0.25 mg逐渐递增至1 mg、每周1次)治疗6个月对NK细胞的影响:通过运用多色流式细胞术、酶联免疫吸附试验以及细胞毒试验等分析方法,研究发现司美格鲁肽显著提升了NK细胞的功能,使其更具抗癌细胞的能力;与此同时,显著增加了γ-干扰素(IFN-γ)和颗粒酶B的产生(两它们在抗癌免疫中扮演关键角色),令人鼓舞的是NK细胞功能的改善似乎与患者体质量变化无关^[40]。此外,也有学者认为GLP-1不仅对NK细胞产生影响,也对巨噬细胞和T细胞发挥作用^[41],这为GLP-1在癌症治疗方面的潜在应用开辟了可能性。尽管前景光明,但是GLP-1在癌症治疗中的应用仍需更多临床研究支持和验证。

2 安全性研究

药物安全性评价的目的是确保患者在使用过

程中最大程度减少不良反应,为医疗决策提供科学基础,推动合理用药。司美格鲁肽在应用中的安全性问题一直是临床关注的焦点,其不良反应以胃肠道反应为主,但是,近些年来药物相关的胆囊和胆道相关疾病风险、胰腺炎风险、以及一些新的药物不良反应值得警惕。

2.1 胃肠道不良反应

与GLP-1 RA相关的最常见不良反应主要为胃肠道反应,其中恶心占15%~50%、呕吐占5%~20%、腹泻占5%~25%和便秘占4%~12%^[42]。这些症状多在治疗初期出现,随时间逐渐减轻甚至消失,对于不能耐受的患者,需采取相应措施缓解症状,必要时也可考虑停药。荟萃分析表明^[43],司美格鲁肽在2.4 mg用量组的胃肠道不良反应发生率明显高于1.0 mg用量组,而T2DM和肥胖症的治疗,可能需要长期用药,提示在治疗过程中需要平衡药物剂量和患者的耐受性,以确保在减少不良反应的同时获得最佳疗效。

2.2 胆囊和胆道相关疾病风险

2023年2月14日,日本药品医疗器械管理厅(PMDA)要求GLP-1 RA制剂的说明书修订,提示给药后可能发生急性胆囊疾病相关的不良反应(包括胆囊炎、胆管炎以及淤胆型黄疸的风险)^[44]。GLP-1通过抑制胆囊收缩素分泌,延迟胆囊排空,从而增加患有胆囊或胆道疾病的风险^[45],其中,度拉糖肽、艾塞那肽以及司美格鲁肽(≥ 1.0 mg、每周1次)发生上述不良反应风险较小,每年发生率约为万分之27^[46]。研究表明,这类不良反应常发生在减肥治疗或血糖控制不佳而增加药量时,考虑到糖尿病治疗的长期性,需要综合评估风险与GLP-1 RA的临床收益。

2.3 胰腺炎风险

最近的研究证实:与二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂相比,GLP-1 RA与胰腺炎发生风险的增加无关^[47],但糖尿病患者往往伴随超重、高脂饮食等危险因素,这正是诱发胰腺炎的因素。然而,关于GLP-1 RA对人体胰腺的影响仍存在争议,需要进一步研究分析。国内学者的研究结果显示,(急性)胰腺炎与GLP-1 RA具有相关性,其中利拉鲁肽等5种药物致(急性)胰腺炎的风险为中等强度或强药物不良反应信号,而司美格鲁肽的风险低于艾塞那肽和利拉鲁肽^[48]。在临床应用GLP-1 RA时,需要密切关注患者的三酰甘油水平以及在用药期间出现突发上腹疼痛症状的情况,以确其保用药安全。

2.4 肿瘤风险

GLP-1 RA与肿瘤之间的关系存在争议,该类药物往往用于减肥治疗,而肥胖患者是肿瘤的高发人群。1项荟萃分析证实:分析临床试验中接受司美格鲁肽治疗的人群($n=33\ 398$)以及真实世界数据($n=13\ 330$),使用司美格鲁肽不会增加任何癌症(包括胰腺癌、甲状腺癌以及其他肿瘤)的风险,这一观察结果得到高等级证据的支持(基于GRADE软件评级)^[49]。相比之下,其他一些GLP-1 RA类药物与相关肿瘤风险增加的相关性大于司美格鲁肽^[50],这无疑增加了司美格鲁肽的用药依从性。然而,仍然需要持续监测和评估,以便进一步确认这些观察结果,并确保患者在药物治疗过程中得到最佳的安全性。

2.5 延迟胃排空可能带来的其他风险

近期有报道指出,司美格鲁肽可能导致胃排空延迟,引发药物不良事件,尤其在在进行一些对胃残留物要求较高的医疗操作时,甚至可能危及患者的生命安全^[51]。临床上,持续的消化系统症状(如恶心)以及残余胃内容物的增加,可能成为预测胃排空延迟的指标^[52]。因此,需进一步评估司美格鲁肽的剂量、治疗持续时间以及空腹间隔等因素对残余胃内容物的影响,以及更多的临床观察,尽量减少这一隐患。

3 结语

3.1 司美格鲁肽的研究现状

司美格鲁肽作为GLP-1 RA的代表药物,在糖尿病、肥胖症及相关领域的治疗中展现了广阔的前景。在糖尿病治疗方面,司美格鲁肽相较于传统的降糖药物,不仅在核心降糖指标上表现出色,同时提高了慢性病患者的用药依从性。其在药物经济学方面也表现出优势。在减重治疗中,司美格鲁肽凭借其较少的不良反应和显著的体质量减轻优势迅速确立了在这一热点医疗领域的重要地位。鉴于糖尿病和超重是导致MACE的重要诱因,司美格鲁肽通过减轻炎症、改善代谢并提供血管保护等机制,为心血管系统带来额外的益处。此外,在MAFLD领域,司美格鲁肽已经在临床上应用,成为有望解决这一全球性医疗难题的热门药物。在PD和AD领域,GLP-1类似物显示出改善受损神经的效果,而司美格鲁肽也已在神经退行性疾病治疗方面进行了初步的探索。最新研究表明,司美格鲁肽通过改善机体NK细胞功能、增加IFN- γ 和颗粒酶B的产生,具有抗癌细胞的潜力。

司美格鲁肽在临床应用的安全性方面,主要涉及胃肠道反应、胆囊和胆道风险、胰腺炎风险、肿瘤风险以及延迟胃排空可能带来的风险。胃肠道不适是最常见的不良反应,尽管在治疗初期出现,但通常随时间延长而减轻。司美格鲁肽使用后可能增加急性胆囊疾病的风险,需在提高剂量时慎重考虑。对于胰腺炎风险存在争议,需要密切关注患者的三酰甘油水平和上腹痛症状。肿瘤风险方面,与GLP-1 RA的关系存在争议,但司美格鲁肽在荟萃分析中未增加癌症风险,需继续监测以确认观察结果。延迟胃排空可能带来的风险需要进一步评估,特别是在对胃残留物要求较高的医疗操作中。

3.2 当前研究的不足

当前对司美格鲁肽的临床研究虽有所进展,但在其有效性和安全性方面仍存在一些不足:(1)针对司美格鲁肽的长期疗效研究相对不足。虽然短期内的研究结果显示其在改善核心降糖指标和体重减轻方面表现出色,但在长期使用中是否能够持续维持这种效果,尚未得到充分的验证。慢性疾病(如糖尿病和肥胖)通常需要长期药物治疗,因此对于司美格鲁肽的长期疗效研究显得尤为重要。这点将成为未来研究的重点,长期研究将有助于深入了解其在慢性疾病治疗中的持久性效果以及潜在的长期不良反应,为临床应用提供更为可靠的依据。(2)目前的研究缺乏对不同亚群体的详细分析。患者的生理状况、年龄、性别等因素可能对司美格鲁肽的疗效和安全性产生影响,但当前的研究尚未充分考虑这些因素。未来的研究将更加关注个体化治疗策略,通过深入分析不同亚群体的反应差异,有望为医生提供更具针对性的治疗建议,实现精准医疗在其治疗中的应用。(3)对司美格鲁肽在长期使用中可能引起的潜在不良反应的长期监测亦存在不足。尽管已有研究涉及其与胆囊、胆道、胰腺相关的风险以及潜在的肿瘤风险,但大多数研究仍处于初期阶段,监测时间较短。在临床应用中,特别是对于慢性疾病的治疗中,对药物的长期安全性的充分了解至关重要。这将有助于更全面地评估司美格鲁肽的风险-效益比,从而为医生和患者提供更可靠的治疗决策依据。

3.3 未来的研究方向

司美格鲁肽可以改善胰岛素抵抗、减少炎症和肝脏脂肪堆积,而这些恰是MAFLD发病的关键因素,特别是当前面对尚无理想药物可选的困境,更期待司美格鲁肽在MAFLD的治疗中发挥积极作

用。目前,为揭示注射用司美格鲁肽在该领域大规模人群的治疗潜能,1项招募了1 200例F2-F3分期的MAFLD患者的ESSENCE研究计划已经在海外启动,预计在2028—2029年完成^[53],这将为全球性的医疗困局带来新的曙光。未来在MAFLD领域,司美格鲁肽的研究将聚焦于多个方向。首先,将深入研究其对MAFLD发病机制的影响,包括调节脂肪代谢、减轻肝脏炎症和改善胰岛素敏感性等分子机制。其次,未来的临床试验将更广泛地涵盖不同MAFLD阶段和亚型的患者,为制定个体化治疗策略提供更全面的数据。考虑到MAFLD的复杂性,联合治疗策略也将成为未来研究的焦点,以期实现更为协同的治疗效果。此外,研究将关注治疗时间窗口,旨在确定最佳治疗时机,无论是早期干预阻止MAFLD进展,还是对晚期患者的治疗潜力。长期安全性监测将贯穿研究全程,以确保司美格鲁肽在MAFLD患者中的长期使用的安全性。该系列研究方向将为司美格鲁肽在MAFLD治疗中的更广泛应用奠定基础,为患者提供更为有效和个性化的治疗选择。

司美格鲁肽在神经退行性疾病中的潜在应用是未来受关注的研究领域。GLP-1受体在神经系统中广泛分布,且其激活与神经保护机制相关,故GLP-1 RA是最有前途的疗法及新药开发方向。为评估司美格鲁肽在早期AD中的神经保护作用,2项历时173周、涵盖38个国家和地区、纳入1 840例参与者的双盲、安慰剂对照的3期临床研究已经在进行中,预计2025年完成^[54]。

未来,在司美格鲁肽安全性研究中将侧重于长期使用下的潜在不良反应,尤其是与胃肠道、胰腺和肿瘤风险的关联。研究将更注重个体化安全性评估,以及长期的临床实际观察,以确保在不同患者群体中的安全、有效地应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chen H, Li X Z, Chen J Q, et al. Comparative efficacy and safety of glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: A network Meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, doi: 10.1097/MD.00000000000034122.
- [2] 杨燕, 卓见, 申红霞, 等. 新型降糖药物治疗2型糖尿病的研究进展 [J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(2): 153-157.
Yang Y, Zhuo J, Shen H X, et al. Research progress of new hypoglycemic drugs in the treatment of type 2

- diabetes mellitus [J]. *J Pract Med*, 2023, 39(2): 153-157.
- [3] 叶小珍, 邵加庆. 司美格鲁肽的临床应用研究进展 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2022, 14(Z1): 1-8.
Ye X Z, Shao J Q. Research progress of long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonist semaglutide [J]. *Chin J Diabetes Mellitus*, 2022, 14(Z1): 1-8.
- [4] 双丹丹, 张惠莉. 司美格鲁肽治疗成人非2型糖尿病超重和肥胖患者效果的Meta分析 [J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(3): 343-349.
Shuang D D, Zhang H L. Efficacy of semaglutide in weight loss of overweight or obese people with non-type 2 diabetes: A Meta analysis [J]. *J Pract Med*, 2023, 39(3): 343-349.
- [5] 梁静茹, 杨晓蕾, 杜婉笛, 等. 新型GLP-1受体激动剂司美格鲁肽的临床研究进展 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 31(10): 790-796.
Liang J R, Yang X L, Du W D, et al. Clinical research progress of semaglutide, a novel GLP-1 receptor agonist [J]. *Chin J Clin Pharm*, 2022, 31(10): 790-796.
- [6] 周围, 马鹏, 许天姝, 等. 美国FDA上市减肥药不良反应研究进展与安全性思考 [J]. *中国新药杂志*, 2023, 32(20): 2113-2120.
Zhou W, Ma P, Xu T S, et al. Progress in research on side effects of FDA listed weight-loss drugs and considerations on their safety [J]. *Chin J New Drugs*, 2023, 32(20): 2113-2120.
- [7] Tsapas A, Karagiannis T, Kakotrichi P, et al. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network Meta-analysis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(9): 2116-2124.
- [8] Ji L, Dong X, Li Y, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes in SUSTAIN China: A 30-week, double-blind, phase 3a, randomized trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(2): 404-414.
- [9] Chen H, Li X Z, Chen J Q, et al. Comparative efficacy and safety of glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: A network Meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, doi: 10.1097/MD.00000000000034122.
- [10] Evans M, Chubb B, Malkin S J P, et al. Once-weekly semaglutide versus insulin aspart for the treatment of type 2 diabetes in the UK: A long-term cost-effectiveness analysis based on SUSTAIN 11 [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25(2): 491-500.
- [11] 谷卓琪, 阮贞, 沈杨. 司美格鲁肽和度拉糖肽的控制成本分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2023, 43(9): 1002-1007.
Gu Z Q, Ruan Z, Shen Y. Control cost analysis of semaglutide versus dulaglutide [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2023, 43(9): 1002-1007.
- [12] Jepsen M M, Christensen M B. Emerging glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the treatment of obesity [J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2021, 26(3): 231-243.
- [13] Tan H C, Dampil O A, Marquez M M. Efficacy and safety of semaglutide for weight loss in obesity without diabetes: A systematic review and Meta-analysis [J]. *J ASEAN Fed Endocr Soc*, 2022, 37(2): 65-72.
- [14] Khoo T K, Lin J. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity [J]. *N Engl J Med*, 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2032183.
- [15] Zhang R, Hou Q C, Li B H, et al. Efficacy and safety of subcutaneous semaglutide in adults with overweight or obese: A subgroup Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, doi:10.3389/fendo.2023.1132004.
- [16] Halawi H, Khemani D, Eckert D, et al. Effects of liraglutide on weight, satiation, and gastric functions in obesity: A randomised, placebo-controlled pilot trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(12): 890-899.
- [17] Barrett T, Barrientos-Pérez M, Gies I, et al. STEP TEENS Investigators. Once-weekly semaglutide in adolescents with obesity [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(24): 2245-2257.
- [18] NOVO NORDISK USA. FDA approves once-weekly Wegovy® injection for the treatment of obesity in teens aged 12 years and older [EB/OL]. (2022-12-24)[2023-08-88]. <https://www.novonordisk-us.com/media/news-archive/news-details.html?id=151389>.
- [19] Alkhoury N, Herring R, Kabler H, et al. Safety and efficacy of combination therapy with semaglutide, cilofexor and firsocostat in patients with non-alcoholic steatohepatitis: A randomised, open-label phase II trial [J]. *J Hepatol*, 2022, 77(3): 607-618.
- [20] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版) [J]. *实用肝脏病杂志*, 2018, 21(2): 177-186.
National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Fatty Liver Expert Committee, Chinese Medical Doctor Association. Guidelines of prevention and treatment for nonalcoholic fatty liver disease: A 2018 update [J]. *J Prac Hepatol*, 2018, 21(2): 177-186.
- [21] 陈梦绮, 范建高. 美国非酒精性脂肪性肝病诊断与治疗临床实践指南简介 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2022, 25(5):

- 776-778.
- Chen M Q, Fan J G. Brief introduction of a clinical practice guideline for the diagnosis and management of patients with nonalcoholic fatty liver diseases in USA [J]. *J Pract Hepatol*, 2022, 25(5): 776-778.
- [22] Newsome P N, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(12): 1113-1124.
- [23] Volpe S, Lisco G, Fanelli M, et al. Once-weekly subcutaneous semaglutide improves fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A 52-week prospective real-life study [J]. *Nutrients*, 2022, doi: 10.3390/nu14214673.
- [24] Bril F, Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease: The new complication of type 2 diabetes mellitus [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2016, 45(4): 765-781.
- [25] Salameh T S, Rhea E M, T albot K, et al. Brain uptake pharmacokinetics of incretin receptor agonists showing promise as Alzheimer's and Parkinson's disease therapeutics [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, doi:10.1016/j.bcp.2020.114187.
- [26] Hanssen R, Rigoux L, Kuzmanovic B, et al. Liraglutide restores impaired associative learning in individuals with obesity [J]. *Nat Metab*, 2023, 5(8): 1352-1363.
- [27] Grieco M, Giorgi A, Gentile M C, et al. Glucagon-like peptide-1: A focus on neurodegenerative [J]. *Diseases Front Neurosci*, 2019, doi:10.3389/fnins.2019.01112.
- [28] Secher A, Jelsing J, Baquero A F, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(10): 4473-88.
- [29] Hölscher C. Novel dual GLP-1/GIP receptor agonists show neuroprotective effects in Alzheimer's and Parkinson's disease models [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 136(Pt B): 251-259.
- [30] Chang Y F, Zhang D, Hu W M, et al. Semaglutide-mediated protection against A β correlated with enhancement of autophagy and inhibition of apoptosis [J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 81: 234-239.
- [31] Nørgaard C H, Friedrich S, Hansen C T, et al. Treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and incidence of dementia: Data from pooled double-blind randomized controlled trials and nationwide disease and prescription registers [J]. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2022, doi:10.1002/trc2.12268.
- [32] Nowell J, Blunt E, Gupta D, et al. Antidiabetic agents as a novel treatment for Alzheimer's and Parkinson's disease [J]. *Ag Res Rev*, 2023, doi:10.1016/j.arr.2023.101979.
- [33] Hernandez A F, Green J B, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): A double-blind, randomized placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2018, 392(10157): 1519-1529.
- [34] Nauck M A, Quast D R. Cardiovascular safety and benefits of semaglutide in patients with type 2 diabetes: Findings from SUSTAIN 6 and PIONEER 6 [J]. *Front Endocrinol*, 2021, doi:10.3389/fendo.2021.645566.
- [35] Buse J B, Wexler D J, Tsapas A, et al. 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(2): 487-493.
- [36] Kosiborod M N, Abildstrøm S Z, Borlaug B A, et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(12): 1069-1084.
- [37] Husain M, Consoli A, De Remigis A, et al. Semaglutide reduces cardiovascular events regardless of metformin use: A post hoc subgroup analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6 [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, doi:10.1186/s12933-022-01489-6.
- [38] Kedia-Mehta N, Tobin L, Zaiatz-Bittencourt V, et al. Cytokine-induced natural killer cell training is dependent on cellular metabolism and is defective in obesity [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(21): 4447-4455.
- [39] Maurizi G, Della Guardia L, Maurizi A, et al. Adipocytes properties and crosstalk with immune system in obesity-related inflammation [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(1): 88-97.
- [40] De Barra C, Khalil M, Mat A, et al. Glucagon-like peptide-1 therapy in people with obesity restores natural killer cell metabolism and effector function [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2023, 31(7): 1787-1797.
- [41] Hadjiyanni I, Siminovitch K A, Danska J S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor signalling selectively regulates murine lymphocyte proliferation and maintenance of peripheral regulatory T cells [J]. *Diabetologia*, 2010, 53: 730-740.
- [42] Aroda V R, Bauer R, Christiansen E, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide by subgroups of patient characteristics in the PIONEER phase 3 programme [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24: 1338-1350.
- [43] Ma H, Lin Y H, Dai L Z, 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, doi:10.1136/bmjopen-2022-061807.
- [44] 国家药品监督管理局药品评价中心. 药物警戒快讯

- (2023 年 第 3 期) [EB/OL]. (2023-04-25) [2023-08-28]. https://cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_jjcx/202304/t20230421_50077.html. Administration. Pharmacovigilance Alert (Issue 3, 2023.) [EB/OL]. (2023-04-25) [2023-08-28]. https://cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_jjcx/202304/t20230421_50077.html.
- [45] Rehfeld J F, Knop F K, Asmar A, et al. Cholecystokinin secretion is suppressed by glucagon-like peptide-1: Clue to the mechanism of the adverse gallbladder events of GLP-1-derived drugs [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2018, 53 (12): 1429-1432.
- [46] He L, Wang J, Ping F, et al. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonist use with risk of gallbladder and biliary diseases: A systematic review and Meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *JAMA Intern Med*, 2022, 182(5): 513-519.
- [47] Vetter M L, Johnsson K, Hardy E, et al. Pan creatitis incidence in the exenatide BID, exenatide QW, and exenatide QW suspension development programs: Pooled analysis of 35 clinical trials [J]. *Diabetes Ther*, 2019, 10 (4): 1249-1270.
- [48] 董士超, 王靖宇. 基于 openFDA 数据库的胰高血糖素样肽 1 受体激动剂不良反应信号挖掘与分析 [J]. *中国药房*, 2022, 33(12): 1485-1491.
- Dong S X, Wang J Y. Signal mining and analysis of adverse reaction of glucagon-like peptide 1 receptor agonist based on open FDA database [J]. *China Pharm*, 2022, 33(12): 1485-1491.
- [49] Nagendra L, Bg H, Shurma M, et al. Semaglutide and cancer: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2023, doi: 10.1016/j.dsx.2023.102834.
- [50] Yang Z, Lv Y, Yu M, et al. GLP-1 receptor agonist-associated tumor adverse events: A real-world study from 2004 to 2021 based on FAERS [J]. *Front Pharmacol*, 2022, doi:10.3389/fphar.2022.925377.
- [51] Klein S R, Hobai I A. Semaglutide, delayed gastric emptying, and intraoperative pulmonary aspiration: A case report [J]. *Can J Anaesth*, 2023, 70(8): 1394-1396.
- [52] Silveira S Q, da Silva L M, de Campos V A A, et al. Relationship between perioperative semaglutide use and residual gastric content: A retrospective analysis of patients undergoing elective upper endoscopy [J]. *J Clin Anesth*, 2023, doi:10.1016/j.jclinane.2023.111091.
- [53] Lee H A, Kim H Y. Therapeutic mechanisms and clinical effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, doi:10.3390/ijms24119324.
- [54] Atri A, Feldman H H, Hansen C T, et al. evoke and evoke+: design of two large-scale, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies evaluating the neuroprotective effects of semaglutide in early Alzheimer's disease [J]. *Alzheimer's Dement*, 2022, doi: 10.1002/alz.062415.

[责任编辑 李红珠]