

2 型糖尿病患者注射司美格鲁肽所致胃肠系统相关不良反应的风险预测模型构建

鲍家军¹, 顾婷², 陈露萍¹, 蒋艺兰^{1*}

1. 如皋市人民医院 内分泌科, 江苏 如皋 226500

2. 如皋市人民医院 超声科, 江苏 如皋 226500

摘要: **目的** 构建 2 型糖尿病 (T2MD) 患者注射司美格鲁肽所致胃肠系统相关不良反应的风险预测模型。**方法** 选取 2021 年 4 月—2024 年 4 月如皋市人民医院收治的 141 例 T2MD 患者作为研究对象, 根据注射司美格鲁肽后是否发生胃肠系统相关不良反应, 将患者分为发生不良反应组 ($n=37$) 和未发生不良反应组 ($n=104$)。比较两组患者的临床资料和胃肠系统相关指标。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析筛选出发生不良反应的独立影响因素。采用贝叶斯多变量联合模型分析相关指标纵向变化过程对胃肠不良反应的影响。绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线评价预测模型的准确性。采用拟合优度检验 (H-L) 验证模型的预测能力。采用决策曲线分析 (DCA) 评价模型的临床实用性。**结果** 两组患者的体质量指数 (BMI) 存在统计学差异 ($P<0.05$)。与治疗前相比, 两组患者治疗 2、3 和 4 个月后的肠鸣音次数、胃窦收缩频率 (ACF) 和胃窦运动指数 (MI) 呈现下降趋势, 且发生不良反应组的下降幅度高于未发生不良反应组; 胃潴留量、胃动素 (MTL)、胃泌素 (GAS)、胃排空时间 (GET)、洛桑肠衰竭评价 (LIFE) 评分呈现上升趋势, 且发生不良反应组的上升幅度高于未发生不良反应组 ($P<0.05$)。Logistic 回归分析结果表明, BMI、肠鸣音次数、胃潴留量、MTL、GAS、GET 是发生不良反应的独立影响因素。贝叶斯多变量联合模型结果显示, BMI 每纵向升高 $1\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$, 不良反应的发生风险升高 2.291 倍; 肠鸣音次数每纵向升高 $1\text{ 次}\cdot\text{min}^{-1}$, 不良反应的发生风险升高 0.787 倍; 胃潴留量每纵向升高 1 mL, 不良反应的发生风险升高 1.301 倍; MTL 每纵向升高 1 mL, 不良反应的发生风险升高 1.149 倍; GAS 每纵向升高 $1\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$, 不良反应的发生风险升高 2.403 倍; GET 每纵向升高 1 min, 不良反应的发生风险升高 1.773 倍 ($P<0.05$)。使用 BMI、肠鸣音次数、胃潴留量、MTL、GAS、GET 构建预测模型, 模型 ROC 曲线的 AUC 为 0.786 (95% CI: 0.743~0.911, $P<0.05$)。H-L 验证结果显示, 校正曲线与实际曲线基本重合。DCA 曲线验证结果显示临床实用性较好。**结论** 肠鸣音次数、胃潴留量、MTL、GAS、GET 是 T2MD 患者注射司美格鲁肽所致胃肠系统相关不良反应的独立影响因素, 构建的预测模型预测效果较好, 有助于临床决策并降低不良反应发生风险。

关键词: 2 型糖尿病; 司美格鲁肽; 胃肠系统相关不良反应; 风险预测模型; 胃动素; 胃泌素

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)11-3293-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.11.021

Construction of a risk prediction model for gastrointestinal system-related adverse events induced by injection of semaglutide in patients with type 2 diabetes

BAO Jiajun¹, GU Ting², CHEN Luping¹, JIANG Yilan¹

1. Department of Endocrinology, Rugao People's Hospital, Rugao 226500, China

2. Department of Ultrasound, Rugao People's Hospital, Rugao 226500, China

Abstract Objective To construct a risk prediction model for semaglutide induced gastrointestinal system adverse reactions in patients with type 2 diabetes mellitus (T2MD). **Methods** A total of 141 patients with T2MD admitted to our hospital from April 2021 to April 2024 were selected as the research objects. According to whether gastrointestinal system related adverse reactions occurred after injection of semaglutide, the patients were divided into adverse reaction group ($n=37$) and non-adverse reaction group ($n=104$). The clinical data and gastrointestinal indexes of the two groups were compared. Univariate and multivariate Logistic regression analysis were used to screen out the independent influencing factors of adverse reactions. Bayesian multivariate joint model was used to analyze

收稿日期: 2025-03-05

作者简介: 鲍家军, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向为 2 型糖尿病及相关并发症。E-mail: baojiajun0513@163.com

*通信作者: 蒋艺兰, 主任医师, 研究方向为 2 型糖尿病及相关并发症。E-mail: guting226436@163.com

the influence of longitudinal changes of related indicators on gastrointestinal adverse events. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the accuracy of the prediction model. The goodness-of-fit test (H-L) was used to verify the predictive ability of the model. Decision curve analysis (DCA) was used to evaluate the clinical practicability of the model. **Results** There was a significant difference in body mass index (BMI) between the two groups ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the number of bowel sounds, gastric antral contraction frequency (ACF) and gastric antral motility index (MI) of the two groups showed a downward trend after 2, 3 and 4 months of treatment, and the decline in the adverse reaction group was higher than that in the non-adverse reaction group. Gastric retention, motilin (MTL), gastrin (GAS), gastric emptying time (GET) and Lausanne intestinal failure assessment (LIFE) scores showed an upward trend, and the increase in the adverse reaction group was higher than that in the non-adverse reaction group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that BMI, frequency of bowel sounds, gastric retention, MTL, GAS and GET were independent influencing factors for adverse reactions. The results of Bayesian multivariate joint model showed that the risk of adverse reactions increased by 0.291 times for each $1 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ longitudinal increase in BMI. The risk of adverse reactions increased by 0.787 times for each longitudinal increase in the frequency of bowel sounds $\cdot \text{min}^{-1}$. For each 1 mL longitudinal increase in gastric retention, the risk of adverse reactions increased by 1.301 times. For each 1 mL increase in MTL, the risk of adverse reactions increased by 1.149 times. For each $1 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ increase in GAS, the risk of adverse reactions increased by 2.403 times. The risk of adverse reactions increased by 0.777 times for every 1-min longitudinal increase in GET ($P < 0.05$). The prediction model was constructed using BMI, number of bowel sounds, gastric retention, MTL, GAS and GET, and the AUC of the ROC curve of the model was 0.786 (95%CI: 0.743-0.911) ($P < 0.05$). The results of H-L verification showed that the calibration curve was basically consistent with the actual curve. The DCA curve verification results show that the clinical practicability is good. **Conclusion** The frequency of bowel sounds, gastric retention volume, MTL, GAS, and GET are independent influencing factors for gastrointestinal-related adverse reactions in T2MD patients caused by subcutaneous injection of semaglutide. The constructed prediction model has a good predictive effect and is helpful for clinical decision-making and reducing the risk of adverse reactions.

Key words: type 2 diabetes mellitus; semaglutide; gastrointestinal system related adverse reactions; risk prediction model; motilin; gastrin

2 型糖尿病 (T2MD) 是一种以高血糖为主要表现的常见慢性代谢疾病, 主要病因在于胰岛素抵抗与胰岛素分泌不足^[1]。根据国际糖尿病联盟 (IDF) 统计^[2], 预计到 2045 年全球患 T2MD 人数将达到 6.5 亿。然而, 传统降糖药疗效不佳, 且易引发不良反应, 已无法满足当下对于 T2MD 临床治疗的需求^[3]。胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 由肠道 L 细胞分泌, 属肠促胰岛素, 能够通过激活受体减缓胃排空, 增加胰岛素分泌, 从而抑制血糖升高^[4]。司美格鲁肽作为新型长效胰岛素, 因其结构高度同源 GLP-1 受体, 并且与其他 GLP-1 受体激活剂相比半衰期较长, 已被证实其对于 T2MD 的治疗有显著优势^[5-6]。然而, 随着临床应用的逐渐深入, 司美格鲁肽的安全性和耐受性引起广泛关注。其所致药物不良反应主要以胃肠系统不良反应为主, 如呕吐、腹泻、结肠炎、胰腺炎等, 严重损害了患者的健康, 因此, 及早预测患者注射司美格鲁肽后产生的胃肠系统不良反应具有明确的现实意义和临床价值^[7-8]。同时, 司美格鲁肽于 2021 年才在我国正式上市, 对于其安全性的研究尚且不足, 基于此, 本研究旨在构建 T2MD 患者注射司美格鲁肽所致胃肠系统相关不良反应的风险预测模型, 以期为该药物的临床安

全应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究选取 2021 年 4 月—2024 年 4 月如皋市人民医院收治的 141 例 T2MD 患者作为研究对象。所有患者均接受了注射司美格鲁肽 (丹麦诺和诺德公司; 国药准字 SJ20210014; 批号: 202302BFW1) 的治疗方案。纳入标准: ①符合 T2MD 诊断标准, 糖化血红蛋白 (HbA1c) $> 7.0\%$; ②年龄 18~74 岁; ③临床资料完整。排除标准: ①病情较为严重, 无法给予药物控制者; ②伴有急性心肌梗死、造血系统受损等疾病者; ③对司美格鲁肽过敏者; ④存在严重的 T2MD 并发症 (如酮症酸中毒等); ⑤合并严重的心、肝、肺功能不全者; ⑥妊娠期或哺乳期女性。本研究严格遵守了医学研究的伦理规范, 并已正式获取本院医学伦理审查委员会的正式批准 (伦理审批文号: QY26375)。

1.2 治疗方法

所有患者均接受司美格鲁肽 sc 治疗。首次注射剂量为 0.25 mg, 每周 1 次, 4 周后增加到 0.5 mg, 每周 1 次, 连续治疗 4 个月, 期间不使用其他降糖基础药物^[9]。

1.3 临床资料收集

收集患者临床资料,涵盖患者的年龄、性别、体质指数(BMI)、体温、心率、呼吸、患病时间、文化程度、婚姻状态、吸烟史、高血压史、高脂血症史、基础用药史、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)等临床资料。

采集患者入院第 1 天的空腹静脉血 5 mL,血液样本在静置分层后以转速 $3\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min 取血清。采用全自动生化分析仪检测患者的基线白细胞计数(WBC)、血小板(PLT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、餐后 2 h 血糖(2 h PBG)。

1.4 胃肠系统相关指标测定

分别记录治疗前以及治疗 1、2、3 和 4 个月后的肠鸣音次数和胃潴留量,并采集相应时间点的血液样本,静置分层后以转速 $3\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min 取血清,检测胃动素(MTL)、胃泌素(GAS)(江苏科特生物科技有限公司;批号:21102184R、21102191R)的水平变化;通过床旁胃肠道超声检查治疗前以及治疗 1、2、3 和 4 个月后的胃排空时间(GET)、胃窦收缩频率(ACF)和胃窦运动指数(MI)。

使用洛桑肠衰竭评价(LIFE)对患者胃肠功能进行评价,从腹腔内压力、乳酸盐、胃残留物、便秘和腹泻几方面展开评估,按病情严重程度分别计为 0~4 分,评分越高提示胃肠功能越差^[10]。

1.5 统计方法

利用 SPSS 22.0 软件和 R 4.1.1 软件进行数据分析。对于符合正态分布的计量资料,采用 $\bar{x}\pm s$ 的形式表示;对于计数资料,则选择以例数(%)的形式进行表达。在比较不同组间的数据时,运用 χ^2 检验和 t 检验来确保结果的准确性和可靠性。将有统计学意义的变量纳入单因素及多因素 Logistic 回归,筛选发生不良反应的独立影响因素。采用贝叶斯多变量联合模型分析纵向变化过程对胃肠不良反应的影响,使用 R 4.1.1 软件,迭代次数为 3 000 次,预热 500 次^[11]。采用 sklear 包绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价预测模型的准确性[曲线下面积(AUC) ≤ 0.7 为准确性较低, $\text{AUC} > 0.7$ 为准确性较高]采用拟合优度检验(H-L)验证模型的预测能力,校正曲线与实际曲线越接近,提示该预测模

型的校准能力越好。采用 matplotlib 包进行决策曲线分析(DCA)评价模型的临床实用性,若模型曲线明显高于水平线和斜线,提示该预测模型实用性较好。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较

根据患者使用司美格鲁肽后是否发生不良反应(如腹泻、结肠炎、食管炎、胃炎、恶心、呕吐、腹痛等),将患者分为发生不良反应组($n=37$)和未发生不良反应组($n=104$)。发生不良反应组男性 21 例,女性 16 例,平均年龄为 (50.42 ± 8.44) 岁;未发生不良反应组男性 57 例,女性 47 例,平均年龄为 (49.36 ± 8.67) 岁。比较两组患者的临床资料,由结果可得,除了 BMI 之外,其他指标无统计学差异($P > 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者胃肠功能相关指标比较

两组患者治疗前肠鸣音次数、胃潴留量、MTL、GAS、GET、ACF、MI、LIFE 评分的差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗 1 个月后,除了 GET 和 MI,其他上述指标差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组患者治疗 2、3 和 4 个月后,上述所有指标差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前相比,两组患者治疗 2、3 和 4 个月后的肠鸣音次数、ACF、MI 呈现下降趋势,且发生不良反应组的下降幅度高于未发生不良反应组;胃潴留量、MTL、GAS、GET、LIFE 评分呈现上升趋势,且发生不良反应组的上升幅度高于未发生不良反应组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 发生胃肠系统不良反应的 Logistic 回归分析

将有统计学意义的指标纳入 Logistic 回归,首先进行单因素分析,结果显示,BMI、肠鸣音次数、胃潴留量、MTL、GAS、GET、ACF、MI、LIFE 评分差异均有统计学意义($P < 0.05$)。之后进行多因素分析,结果显示, $\text{BMI} \geq 30\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 患者发生胃肠系统不良反应的风险是 $\text{BMI} \leq 27\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 患者的 1.248 倍[比值比(OR) = 1.248, 95%置信区间(CI): 1.046~2.151];肠鸣音次数 $> 1.79\text{ 次}\cdot\text{min}^{-1}$ 患者发生胃肠系统不良反应的风险是 $\leq 1.54\text{ 次}\cdot\text{min}^{-1}$ 患者的 0.616 倍(OR = 0.616, 95% CI: 0.413~0.782);胃潴留量 $> 76.21\text{ mL}$ 患者发生胃肠系统不良反应的风险是 $\leq 55.43\text{ mL}$ 患者的 3.846 倍(OR = 3.846, 95% CI: 1.294~5.743);MTL $> 223.21\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 患者发生胃肠系统不良反应的风险是 MTL $\leq 211.58\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$

表 1 两组患者临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of clinical data between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

变量		发生不良反应组 ($n=37$)	未发生不良反应组 ($n=104$)	χ^2/t	P
年龄/岁		50.42±8.44	49.36±8.67	0.643	0.521
性别/例 (占比/%)	男	21 (56.76)	57 (54.81)	0.042	0.838
	女	16 (43.24)	47 (45.19)		
BMI/例 (占比/%)	≤27 kg·m ⁻²	20 (54.05)	32 (30.77)	7.205	0.027
	>27 kg m ⁻² ~<30 kg m ⁻²	12 (32.43)	41 (39.42)		
	≥30 kg·m ⁻²	5 (13.52)	31 (29.81)		
体温/℃		36.72±1.28	36.84±1.26	0.495	0.621
心率/(次·min ⁻¹)		99.65±14.72	100.43±15.53	0.266	0.791
呼吸/(次·min ⁻¹)		28.42±5.23	28.77±5.64	0.330	0.742
患病时间/例 (占比/%)	≤5 年	17 (45.95)	55 (52.89)	0.526	0.468
	>5 年	20 (54.05)	49 (47.11)		
文化程度/例 (占比/%)	初中及以下	12 (32.43)	32 (30.77)	0.035	0.851
	高中及以上	25 (67.57)	72 (69.23)		
婚姻状态/例 (占比/%)	未婚	4 (10.81)	8 (7.69)	0.341	0.559
	已婚	33 (89.19)	96 (92.31)		
吸烟史/例 (占比/%)	是	15 (40.54)	49 (47.12)	0.476	0.490
	否	22 (59.46)	55 (52.88)		
饮酒史/例 (占比/%)	是	17 (45.95)	50 (48.08)	0.050	0.824
	否	20 (54.05)	54 (51.92)		
高血压史/例 (占比/%)	是	14 (37.84)	41 (39.42)	0.029	0.865
	否	23 (62.16)	63 (60.58)		
基础用药史/例 (占比/%)	是	28 (75.68)	71 (68.27)	0.716	0.398
	否	9 (24.32)	33 (31.73)		
SBP/mmHg		114.63±10.65	111.39±11.71	1.479	0.141
DBP/mmHg		100.78±11.94	104.62±11.87	1.687	0.094
WBC/(×10 ⁹ L ⁻¹)		11.47±2.36	11.12±2.52	0.737	0.462
PLT/(×10 ⁹ L ⁻¹)		290.34±89.55	282.31±90.43	0.465	0.643
AST/(U L ⁻¹)		39.42±17.34	41.48±19.57	0.566	0.572
ALT/(U L ⁻¹)		25.31±8.25	27.46±8.14	1.375	0.171
Scr/(μmol L ⁻¹)		88.91±9.02	86.27±8.63	1.579	0.117
BUN/(mmol L ⁻¹)		12.53±4.01	11.64±3.17	1.364	0.175
TC/(mmol L ⁻¹)		4.64±1.30	4.31±1.06	1.530	0.128
TG/(mmol L ⁻¹)		1.74±1.26	1.86±1.59	0.415	0.679
HDL-C/(mmol L ⁻¹)		0.82±0.16	0.86±0.18	1.194	0.235
LDL-C/(mmol L ⁻¹)		5.46±0.77	5.22±0.61	1.914	0.058
FBG/(mmol L ⁻¹)		9.88±1.76	9.91±1.85	0.086	0.932
HbA1c/%		9.47±1.62	9.58±1.65	0.350	0.727
2h PBG/(mmol L ⁻¹)		13.78±2.59	13.84±2.93	0.110	0.912

1 mmHg=0.133kPa。

患者的 1.895 倍 (OR=1.895, 95% CI: 1.320~4.782); GAS>121.29 pg·mL⁻¹ 患者发生胃肠系统不良反应的风险是<116.38 pg·mL⁻¹ 患者的 2.072 倍 (OR=2.072, 95% CI: 1.896~4.177); GET>

58.43 min 患者发生胃肠系统不良反应的风险是<55.76 min 患者的 1.235 倍 (OR=1.235, 95% CI: 1.026~2.786)。共筛选出 6 个独立危险因素 (BMI、肠鸣音次数、胃潴留量、MTL、GAS、GET)。见表 3。

表 2 两组患者治疗前后胃肠功能相关指标比较

Table 2 Comparison of related indexes of gastrointestinal function before and after treatment in two groups

指标	组别	治疗前	治疗 1 个月	治疗 2 个月	治疗 3 个月	治疗 4 个月	F 值	P 值
肠鸣音次数/ (次 min ⁻¹)	a	3.82±0.46	2.07±0.37	1.84±0.46	1.66±0.33	1.43±0.38	207.478	<0.001
	b	3.75±0.43	3.63±0.45	3.54±0.41	3.52±0.48	3.48±0.52	2.037	0.091
	t 值	0.835	18.921	20.969	21.786	0.238		
	P 值	0.405	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
胃潴留量/mL	a	52.26±14.27	63.40±15.89	72.09±18.27	86.25±19.88	96.31±23.46	32.950	<0.001
	b	50.47±14.86	50.77±14.21	51.69±13.52	52.13±13.44	52.49±13.17	0.145	0.965
	t 值	0.636	4.500	7.154	11.598	13.904		
	P 值	0.526	0.007	<0.001	<0.001	<0.001		
MTL/ (pg mL ⁻¹)	a	202.75±6.81	208.74±7.23	215.26±7.98	224.88±8.12	239.22±8.03	130.070	<0.001
	b	203.34±6.73	204.55±7.06	206.53±7.38	207.49±8.02	207.55±8.24	2.301	0.060
	t 值	0.457	3.081	6.049	11.291	20.211		
	P 值	0.649	0.002	<0.001	<0.001	<0.001		
GAS/ (pg mL ⁻¹)	a	116.27±6.16	119.35±6.24	123.48±6.71	130.82±7.14	136.40±7.58	55.002	<0.001
	b	115.65±6.02	116.47±6.11	116.89±6.24	117.13±6.41	117.21±6.38	0.389	0.817
	t 值	0.535	2.449	5.409	10.825	14.937		
	P 值	0.594	0.016	<0.001	<0.001	<0.001		
GET/min	a	54.63±5.78	56.32±5.93	58.07±6.28	59.52±6.50	61.47±6.82	6.707	<0.001
	b	54.27±5.81	54.64±5.92	55.13±6.25	55.78±6.49	56.23±6.41	0.625	0.646
	t 值	0.324	1.482	2.454	3.009	4.199		
	P 值	0.746	0.141	0.015	0.003	<0.001		
ACF/ (次 min ⁻¹)	a	4.69±0.78	4.16±0.64	3.85±0.47	3.11±0.39	2.62±0.20	88.160	<0.001
	b	4.60±0.89	4.46±0.71	4.43±0.70	4.31±0.65	4.11±0.63	2.398	0.052
	t 值	0.545	2.263	4.674	10.559	14.107		
	P 值	0.587	0.025	<0.001	<0.001	<0.001		
MI	a	2.59±0.69	2.31±0.67	1.96±0.62	1.55±0.43	1.26±0.37	33.290	<0.001
	b	2.61±0.75	2.58±0.74	2.53±0.69	2.51±0.72	2.48±0.72	0.195	0.941
	t 值	0.142	1.952	4.427	7.630	9.839		
	P 值	0.887	0.053	<0.001	<0.001	<0.001		
LIFE 评分	a	0.88±0.29	1.24±0.30	1.53±0.34	2.26±0.35	2.75±0.32	208.86	<0.001
	b	0.87±0.31	0.89±0.32	0.92±0.30	0.94±0.35	0.96±0.37	0.449	0.773
	t 值	0.171	5.806	10.251	19.702	26.141		
	P 值	0.864	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		

a-发生不良反应组; b-未发生不良反应组。

a-Adverse reaction group; b-no adverse reaction group.

2.4 相关指标动态变化轨迹情况

分别对两组患者的 BMI、肠鸣音次数、胃潴留量、MTL、GAS、GET 纵向轨迹变化情况进行分析,由结果可得,两组患者的 BMI、肠鸣音次数、胃潴留量、MTL、GAS、GET 的变化轨迹不同,其中发生不良反应组上述指标的变化幅度较大,而未发生不良反应组上述指标的变化轨迹趋于平稳状态。见图 1。

2.5 贝叶斯网络模型预测推理

将 BMI、肠鸣音次数、胃潴留量、MTL、GAS、

GET 作为纵向检测变量,构建贝叶斯多变量联合模型的纵向子模型,将是否发生胃肠不良反应作为结局变量,构建不良反应发生风险贝叶斯多变量联合模型的生存子模型,分析上述指标纵向变化轨迹对不良反应发生的影响,由结果可得,BMI、肠鸣音次数、胃潴留量、MTL、GAS、GET 对于不良反应的发生均有影响($P<0.05$)。BMI 每纵向升高 $1\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$,不良反应的发生风险升高 2.291 倍;肠鸣音次数每纵向升高 $1\text{ 次}\cdot\text{min}^{-1}$,不良反应的发生风险升高

表 3 发生胃肠道不良反应的单因素及多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Univariate and multivariate Logistic regression analysis of gastrointestinal system adverse reactions

指标		单因素		多因素	
		OR（95%CI）	<i>P</i> 值	OR（95%CI）	<i>P</i> 值
BMI/（kg m ⁻² ）	≤27				
	>27~<30	1.182（1.006~1.307）	0.003	1.143（1.025~1.212）	0.025
	≥30	2.346（1.378~3.076）	0.015	1.248（1.046~2.151）	0.036
肠鸣音次数/（次 min ⁻¹ ）	≤1.54				
	>1.54~<1.79	0.827（0.747~0.929）	0.005	0.728（0.564~0.873）	<0.001
	≥1.79	0.476（0.235~0.544）	0.024	0.616（0.413~0.782）	0.007
胃潴留量/mL	≤55.43				
	>55.43~<76.21	1.574（1.186~4.117）	<0.001	1.462（1.162~3.627）	0.026
	≥76.21	4.032（1.372~6.236）	0.017	3.846（1.294~5.743）	0.034
MTL/（pg mL ⁻¹ ）	≤211.58				
	>211.58~<223.21	2.345（1.876~4.335）	<0.001	2.144（1.431~5.076）	0.012
	≥223.21	2.176（1.564~4.657）	<0.001	1.895（1.320~4.782）	<0.001
GAS/（pg mL ⁻¹ ）	≤116.38				
	>116.38~<121.29	3.124（1.645~6.871）	0.013	1.983（1.537~4.370）	0.008
	≥121.29	3.456（1.819~6.924）	0.036	2.072（1.896~4.177）	0.026
GET/min	≤55.76				
	>55.76~<58.43	1.458（1.076~2.268）	<0.001	1.136（1.007~1.839）	0.003
	≥58.43	1.674（1.128~3.255）	<0.001	1.235（1.026~1.986）	<0.001
ACF/（次 min ⁻¹ ）	≤2.87				
	>2.87~<3.69	0.576（0.274~0.816）	<0.001	0.827（0.684~1.575）	0.051
	≥3.69	0.262（0.073~-0.453）	<0.001	0.403（0.182~1.178）	0.142
MI	≤1.43				
	>1.43~<1.89	0.642（0.371~0.838）	0.021	0.585（0.361~1.329）	0.054
	≥1.89	0.439（0.236~0.667）	0.018	0.373（0.287~1.025）	0.237
LIFE 评分/分	≤1.23				
	>1.23~<2.01	1.874（1.145~3.651）	<0.001	1.977（0.714~3.783）	0.125
	≥2.01	3.217（1.708~6.273）	<0.001	3.069（0.922~5.827）	0.066

0.787 倍；胃潴留量每纵向升高 1 mL，不良反应的发生风险升高 1.301 倍；MTL 每纵向升高 1 mL，不良反应的发生风险升高 1.149 倍；GAS 每纵向升高 1 pg·mL⁻¹，不良反应的发生风险升高 2.403 倍；GET 每纵向升高 1 min，不良反应的发生风险升高 1.773 倍，见表 4。

2.6 不良反应风险预测模型的构建

将是否发生胃肠不良反应纳入到预测模型中，模型包括的变量有 BMI、肠鸣音次数、胃潴留量、GAS、MTL、GET。由结果可得，预测模型的 AUC 为 0.786 (95%CI: 0.743~0.911, $P<0.05$)，提示该

模型预测价值较高。见图 2。

2.7 预测模型校准图

根据指标检测结果绘制实际曲线，并拟合线性趋势线，得到校正曲线。由结果可得，校正曲线与实际曲线基本重合，提示该模型预测能力较为理想。见图 3。

2.8 临床实用性验证

对预测模型进行临床效能分析，水平线表示所有患者均不发生胃肠不良反应，斜线表示所有患者均发生胃肠不良反应，结果显示模型曲线明显高于水平线和斜线，提示该预测模型具有较好的患者净收益，即临床实用性较好。见图 4。

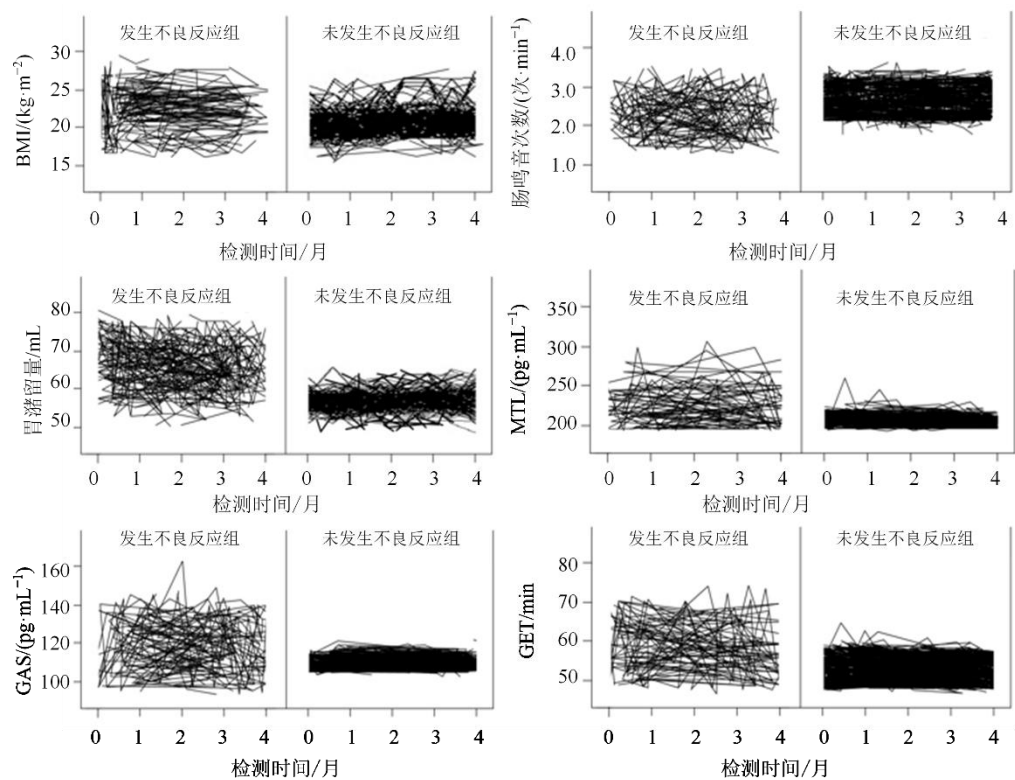


图 1 两组 BMI、胃肠功能指标的纵向变化轨迹图

Fig. 1 Trajectory diagrams of longitudinal changes in BMI and gastrointestinal function indicators of two groups

表 4 贝叶斯多变量联合模型的纵向观察指标对胃肠不良反应发生的影响

Table 4 Influence of longitudinal observation indicators of Bayesian multivariate joint model on occurrence of gastrointestinal adverse reactions

参数		β	SD	SE	P	$HR(95\%CI)$
纵向子模型	β_{BMI}	1.114	0.182	—	0.032	—
	σ_{BMI}	0.023	0.036	—	<0.001	—
	$\beta_{\text{肠鸣音次数}}$	-0.015	0.010	—	0.227	—
	$\sigma_{\text{肠鸣音次数}}$	1.136	0.028	—	<0.001	—
	$\beta_{\text{胃潴留量}}$	0.027	0.037	—	0.218	—
	$\sigma_{\text{胃潴留量}}$	0.762	0.015	—	<0.001	—
	β_{MTL}	0.071	0.025	—	0.073	—
	σ_{MTL}	0.815	0.173	—	<0.001	—
	β_{GAS}	1.028	0.092	—	0.127	—
	σ_{GAS}	0.089	0.074	—	<0.001	—
	β_{GET}	0.016	0.029	—	0.064	—
	σ_{GET}	1.234	0.014	—	<0.001	—
生存子模型	BMI	0.829	1.169	0.017	0.027	2.291 (1.562~3.148)
	肠鸣音次数	-0.240	0.688	0.009	0.017	0.787 (0.558~0.890)
	胃潴留量	0.263	0.237	0.024	0.042	1.301 (1.118~1.745)
	MTL	0.139	0.112	0.013	0.028	1.149 (1.003~1.564)
	GAS	0.877	0.109	0.022	0.011	2.403 (1.311~3.178)
	GET	0.550	0.210	0.007	0.031	1.773 (1.367~2.072)

β -相应变量在线性混合效应模型中的系数; σ -相应变量在线性混合效应模型中的残差; SD -标准差; SE -标准误; HR -风险比。
 β -coefficients of corresponding variables in linear mixed effects model; σ -residual of corresponding variable in linear mixed-effects model; SD -standard deviation; SE -standard error; HR -hazard ratio.

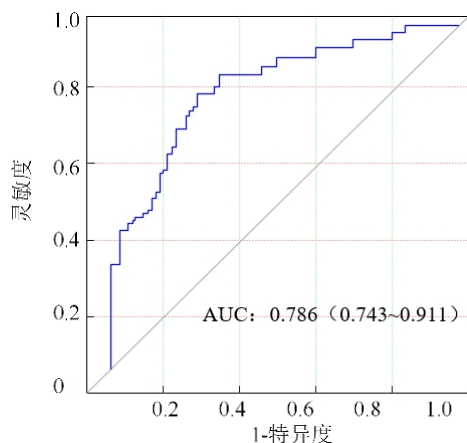


图 2 预测模型 ROC 曲线

Fig. 2 ROC curve of prediction model

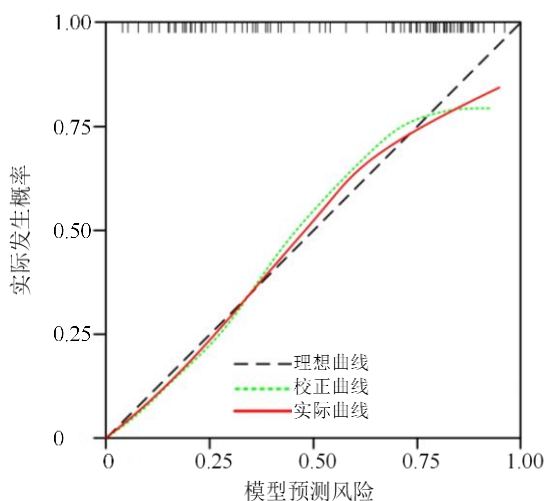


图 3 预测模型 H-L 拟合优度校准曲线

Fig. 3 Calibration curve of goodness of fit for prediction model H-L

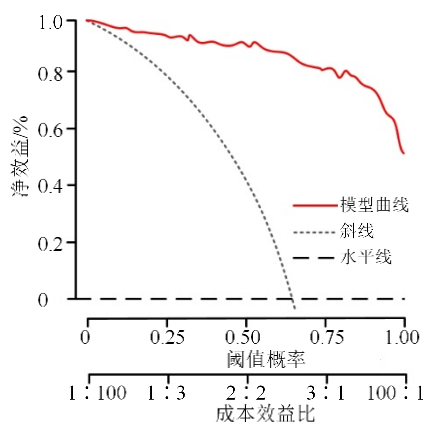


图 4 模型临床效用评价 DCA 曲线

Fig. 4 DCA curve for evaluation of clinical utility of model

3 讨论

T2DM 目前已成为全球范围内重大公共卫生问题,患者多存在脂代谢、糖代谢紊乱,临床血糖达标率偏低^[12]。GLP-1 受体激动剂根据葡萄糖浓度调节胰岛素和胰高血糖素分泌,从而延缓胃排空并降低血糖^[4]。相关研究表明^[13],司美格鲁肽(剂量为 0.5 mg 和 1.0 mg)相较于其他 GLP-1 受体激动剂在降低 T2DM 患者的 HbA1c 水平方面呈现显著优势。然而,在临床应用安全性和耐受性方面,由于受到胃排空延迟或 GLP-1 受体的影响,胃肠道系统不良反应是其最为常见的不良反应,如恶心、腹泻、呕吐等^[14]。相关研究^[15]显示这些不良反应发生率在 12%左右,通常在患者开始用药前 4 周内出现并且可能持续较长时间,会诱发甚至加重患者的基础疾病。在此背景下,及早预测 T2DM 患者注射司美格鲁肽后发生胃肠道系统不良反应,对于优化治疗方案、减轻医疗负担等具有重要意义。

T2MD 患者极易合并肥胖,超重不仅会增加 T2MD 患者的胰岛素抵抗,还会影响胃肠道的蠕动功能,已被研究证实是多种胃肠疾病的直接危险因素^[16-17]。本研究 Logistic 回归分析结果显示,BMI $\geq 30 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 患者注射司美格鲁肽后发生胃肠系统不良反应的风险是 BMI $\leq 27 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 患者的 1.248 倍,BMI 每纵向升高 $1 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$,胃肠系统不良反应的发生风险升高 2.291 倍。在其他国外研究中同样发现,肥胖患者注射司美格鲁肽后发生胃肠不良反应的患者数量多于 BMI 正常患者^[7]。这可能是因为肥胖患者的胃肠道蠕动功能减弱、胃酸分泌异常、正常消化过程受阻,影响药物在胃肠道的吸收和代谢,导致肥胖患者注射司美格鲁肽后表现出了更高的敏感性,加重了其对胃肠系统的不良影响^[18]。

肠鸣音指腹中胃肠蠕动时产生的咕噜声或气过水声,当肠鸣音次数降低时提示胃肠道蠕动减缓以及胃肠道功能受损^[19]。胃潴留量指胃内容物积存未及时排空量,在临床上常用于诊断胃内残留物量^[20]。MTL 属孤立多肽类胃肠激素,当机体内 MTL 水平降低时会出现便秘现象,机体内 MTL 水平过高时会出现腹泻现象^[21]。GAS 能够反映胃部功能状态,当 GAS 水平过高时,可能会引发消化道黏膜的损伤^[22]。GET 指食物从胃排入十二指肠过程所需时间,GET 增加提示食物在胃内停留的时间过长,增加胃肠道吸收负担^[23]。本研究结果显示,发生不良反应组上述指标的变化幅度较大,而未发生不良反

应组上述指标的变化轨迹趋于平稳状态,提示注射司美格鲁肽后以上指标的动态轨迹变化会影响胃肠不良反应的发生率。为进一步分析肠鸣音次数等指标的纵向动态变化轨迹对胃肠不良反应发生的影响,本研究采用贝叶斯多变量联合模型进行分析,结果显示胃潴留量、MTL、GAS、GET 与不良反应发生风险呈正相关,肠鸣音次数与不良反应发生风险呈负相关,国内外部分相关研究结论相似^[24-25]。这可能是因为司美格鲁肽会直接刺激胃肠道黏膜,通过影响胃肠道神经调节影响 MTL、GAS 的分泌,导致胃肠道蠕动速度失调,进而导致肠鸣音减弱,引发胃肠不良反应;胃潴留量和 GET 因受到司美格鲁肽延缓胃排空作用的影响而增加,导致药物在胃内停留时间过长,影响司美格鲁肽的吸收和疗效。

预测模型通过将多个危险因素联合,量化各危险因素对不良反应发生的贡献度,从而预测不良反应发生的风险概率,构建预测模型能够为预防不良反应的发生提供参考^[26]。ROC 曲线能够用于判断指标对于不良反应的识别能力,H-L 拟合优度检验能够用于判断预测模型的准确程度,本研究 ROC 曲线和 H-L 拟合优度分析结果显示 AUC 范围为 0.786 (95% CI: 0.743~0.911),校正曲线与实际曲线基本重合,提示使用肠鸣音次数、胃潴留量、MTL、GAS、GET 构建的预测模型准确度较好。DCA 曲线可评估预测模型的临床效果,其优势在于能够整合患者和决策者的偏好,满足临床决策需求^[27]。本研究 DCA 曲线分析结果显示该预测模型具有较好的患者净收益,临床实用性较好,可考虑未来的临床应用。

综上所述,BMI、肠鸣音次数、胃潴留量、MTL、GAS、GET 是 T2MD 患者注射司美格鲁肽所致胃肠系统相关不良反应的独立危险因素,构建的预测模型预测效果较好,有助于临床决策并降低不良反应发生风险。然而,本研究存在一些局限性:本研究为单中心研究,这可能导致样本选取过程中存在一定的选择性偏倚,限制了研究结果的广泛适用性,未来有必要扩大样本量,并开展多中心研究,以进行更深入、全面的探索和分析。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈犇, 鲁瑾. 2 型糖尿病合并外周动脉斑块与凝血功能的相关性 [J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(9): 1174-1179.
Chen B, LU J. Correlation between peripheral arterial

plaque and coagulation function in type 2 diabetes mellitus [J]. Acad J Nav Med Univ, 2024, 45(9): 1174-1179.

- [2] Teo Z L, Tham Y C, Yu M, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: Systematic review and Meta-analysis [J]. Ophthalmology, 2021, 128(11): 1580-1591.
- [3] 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]. Chin J Pract Med, 2023, 39(2): 153-157.
- [4] Santos-Hernández M, Reimann F, Gribble F M. Cellular mechanisms of incretin hormone secretion [J]. J Mol Endocrinol, 2024, 72(4): e230112.
- [5] 花一鸣, 王可, 邢晓璇, 等. 司美格鲁肽周制剂对比其他 GLP-1 受体激动剂治疗 2 型糖尿病的快速卫生技术评估 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(10): 2377-2387.
Hua Y M, Wang K, Xing X X, et al. Rapid health technology assessment of weekly semaglutide versus other GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. Drug Eval Res, 2024, 47(10): 2377-2387.
- [6] Zhong P, Zeng H, Huang M C, et al. Efficacy and safety of subcutaneous and oral semaglutide administration in patients with type 2 diabetes: A Meta-analysis [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 695182.
- [7] Shu Y M, He X C, Wu P, et al. Gastrointestinal adverse events associated with semaglutide: A pharmacovigilance study based on FDA adverse event reporting system [J]. Front Public Health, 2022, 10: 996179.
- [8] 江雪莲, 汪承武, 孙美秀. 司美格鲁肽联合罗格列酮治疗 2 型糖尿病的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2024, 39(5): 1267-1271.
Jiang X L, Wang C W, Sun M X. Clinical observation of semaglutide combined with rosiglitazone in treatment of type 2 diabetes [J]. Drugs Clin, 2024, 39(5): 1267-1271.
- [9] 保芸, 万旭, 吴斌, 等. 司美格鲁肽注射液治疗 2 型糖尿病患者短期与长期经济学研究系统评价 [J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(14): 1675-1682.
Bao Y, Wan X, Wu B, et al. A systematic review of short-term and long-term economic studies on semaglutide injection in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Chin J Hosp Pharm, 2024, 44(14): 1675-1682.
- [10] Clement D S V M, Brown S E, Naghibi M, et al. Feasibility of home parenteral nutrition in patients with intestinal failure due to neuroendocrine tumours: A systematic review [J]. Nutrients, 2023, 15(17): 3787.
- [11] 杨毅, 丛慧文, 王廉源, 等. 基于贝叶斯多变量联合模

- 型的体检人群脑卒中发病风险因素的纵向研究 [J]. 中国全科医学, 2023, 26 (12): 1437-1443.
- Yang Y, Cong H W, Wang L Y, et al. Risk factors of stroke in health check-up population: a longitudinal study based on Bayesian multivariate joint model [J]. Chin Gen Med, 2023, 26(12): 1437-1443.
- [12] Wang Q, Cheng H M, Jiang S S, et al. The relationship between diabetic retinopathy and diabetic nephropathy in type 2 diabetes [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 15: 1292412.
- [13] Siriyotha S, Anothaisintawee T, Looareesuwan P, et al. Effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for reduction of body mass index and blood glucose control in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity: A retrospective cohort study and difference-in-difference analysis [J]. BMJ Open, 2024, 14(11): e086424.
- [14] 孙如男, 仓代晓, 全香花, 等. 司美格鲁肽致药品不良反应文献分析 [J]. 中国药房, 2024, 35(18): 2266-2271.
- Sun R, Cang D, Quan X, et al. Literature analysis of adverse drug reactions caused by semaglutide [J]. J China Pharm, 2024, 35(18): 2266-2271.
- [15] 李振兴, 白秋江. 司美格鲁肽临床和安全性的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(3): 657-664.
- Li Z, Bai Q. Progress in clinical and safety of semaglutide [J]. Drug Eval Res, 2024, 47(3): 657-664.
- [16] Lü X Y, Wang H, Chen C Y, et al. The effect of tirzepatide on weight, lipid metabolism and blood pressure in overweight/obese patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2024, 17: 701-714.
- [17] Wen H, Deng G, Shi X, et al. Body mass index, weight change, and cancer prognosis: A Meta-analysis and systematic review of 73 cohort studies [J]. ESMO Open, 2024, 9(3): 102241.
- [18] Ailani J, Kaiser E A, Mathew P G, et al. Role of calcitonin gene-related peptide on the gastrointestinal symptoms of migraine-clinical considerations: A narrative review [J]. Neurology, 2022, 99(19): 841-853.
- [19] Sun Y H, Song Y Y, Sha S, et al. Diagnostic value of digital continuous bowel sounds in critically ill patients with acute gastrointestinal injury: A prospective observational study [J]. World J Gastrointest Surg, 2024, 16(12): 3818-3834.
- [20] Lopes G C A, Miranda B C R, Lima J O P F, et al. Brain perception of different oils on appetite regulation: An anorectic gene expression pattern in the hypothalamus dependent on the vagus nerve [J]. Nutrients, 2024, 16(15): 2397.
- [21] Mohammed A R, Eid A R, Elzehery R, et al. Effect of oropharyngeal administration of mother's milk prior to gavage feeding on gastrin, motilin, secretin, and cholecystokinin hormones in preterm infants: A pilot crossover study [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2021, 45(4): 777-783.
- [22] Elad A, Moalem B, Sender D, et al. Sleeve gastrectomy reveals the plasticity of the human gastric epithelium [J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 869.
- [23] Tufail E, Sanyal S, Mithal A, et al. The role of glucagon-like peptides in osteosarcopenia [J]. J Endocrinol, 2025, 264(2): e240210.
- [24] Elvis-Offiah U B, Duan S, Merchant J L. MENIN-mediated regulation of gastrin gene expression and its role in gastrinoma development [J]. FASEB J, 2023, 37(5): e22913.
- [25] Kitazawa T, Kaiya H. Motilin comparative study: Structure, distribution, receptors, and gastrointestinal motility [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 700884.
- [26] Gemma M, Pennoni F, Tritto R, et al. Risk of adverse events in gastrointestinal endoscopy: Zero-inflated Poisson regression mixture model for count data and multinomial logit model for the type of event [J]. PLoS One, 2021, 16(6): e0253515.
- [27] Cui P, Wang S K, Zhang H J, et al. Development and validation of a nomogram to predict the unfavorable outcomes in elderly patients undergoing lumbar fusion surgery for degenerative disease [J]. BMC Surg, 2024, 24(1): 401.

[责任编辑 齐静雯]