

GLP-1RA药物司美格鲁肽的临床应用研究进展

陈曦^{1*}, 王熙函^{1*}, 薛姝蓉², 聂志凯³, 王洪彬^{1#}

¹天津科技大学生物工程学院, 天津

²天津科技大学食品科学与工程学院, 天津

³天津科技大学海洋与环境学院, 天津

收稿日期: 2024年7月19日; 录用日期: 2024年8月11日; 发布日期: 2024年8月21日

摘要

司美格鲁肽作为新兴的胰高血糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1RA), 是该药物类别中最近批准的药物, 也是目前唯一可用于皮下注射和口服制剂的GLP-1RA, 主要用于2型糖尿病的治疗。其药物特性可在血糖控制、胰岛素抵抗改善、体重管理、肝脏疾病上体现出显著的效果。在心脑血管疾病上也可体现出一定的治疗效果, 成为当前医疗行业的热点。然而有利必有弊, 司美格鲁肽的过度依赖也会伴随一些疾病的风险, 如延缓胃排空导致的胃肠疾病、胰腺炎、胆道疾病等风险。本文通过分析司美格鲁肽的安全性和危险性, 介绍该药物在降血糖、减重、治疗心血管疾病等多方面的进展, 为临床应用提供参考。

关键词

司美格鲁肽, 2型糖尿病, 减肥

Research Progress on the Clinical Application of GLP-1RA Drug Semaglutide

Xi Chen^{1*}, Xihan Wang^{1*}, Shurong Xue², Zhikai Nie³, Hongbin Wang^{1#}

¹College of Biotechnology, Tianjin University of Science & Technology, Tianjin

²College of Food Science and Engineering, Tianjin University of Science & Technology, Tianjin

³College of Marine and Environmental Sciences, Tianjin University of Science & Technology, Tianjin

Received: Jul. 19th, 2024; accepted: Aug. 11th, 2024; published: Aug. 21st, 2024

Abstract

Semaglutide, an emerging glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA), is the most recent-

*共一作者。

#通讯作者。

文章引用: 陈曦, 王熙函, 薛姝蓉, 聂志凯, 王洪彬. GLP-1RA 药物司美格鲁肽的临床应用研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 853-861. DOI: 10.12677/acm.2024.1482293

ly approved drug in this drug class and the only GLP-1RA currently available for subcutaneous and oral formulations, primarily for the treatment of type 2 diabetes. Its medicinal properties have been shown to be effective in blood sugar control, improvement of insulin resistance, weight management, and liver disease. It can also reflect a certain therapeutic effect in cardiovascular and cerebrovascular diseases, which has become a hot spot in the current medical industry. However, there are pros and cons, and the over-reliance on semaglutide will also be accompanied by the risk of some diseases, such as gastrointestinal diseases caused by delayed gastric emptying, pancreatitis, biliary tract diseases, etc. This article analyzes the safety and danger of semaglutide, and introduces the progress of semaglutide in blood glucose reduction, weight loss, and treatment of cardiovascular diseases, so as to provide reference for clinical application.

Keywords

Semaglutide, Type 2 Diabetes Mellitus, Lose Weight

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1), 是一种主要由肠道 L 细胞所产生的激素, 属于肠促胰岛素, 它与胃抑制肽(Gastric Inhibitory Peptide, GIP)是促肠促胰岛素作用的主要介质之一, 负责营养摄取后胰岛素的分泌[1]。作用于胰岛 α 、 β 和 δ 细胞, GLP-1 的降血糖的效果体现在以葡萄糖依赖性的方式促进胰岛 β 细胞合成与分泌胰岛素、抑制胰岛 α 细胞分泌与释放胰高血糖素, 减缓肝脏的糖原分解与糖异生[2]。同时可以通过中枢介导饱腹感、延缓胃排空以及调节体重等[3] [4]。GLP-1 可以通过抑制细胞内 Ca^{2+} 浓度升高、调节凋亡相关基因表达等, 达到抗凋亡效果。但是天然的 GLP-1 因其半衰期过短, 在体内易被二肽基肽酶-4 (Dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 降解而失去活性, 无法体现其治疗潜力[5] [6]。为了使 GLP-1 更好地应用于临床, 药物研发人员对其进行改造, 开发了一系列 GLP-1 受体激动剂。

胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA)是一类新型的降糖药, 作为 GLP-1 类似物, 可延长 GLP-1 作用时间, 促进胰岛素分泌。GLP-1RA 药物上市以来, 在降血糖领域大放异彩的同时, 其减重效果更是受到了重视。艾塞那肽、度拉糖肽、利拉鲁肽、司美格鲁肽均是 GLP-1RA 药物。其中艾塞那肽作为短效 GLP-1RA 类药物, 通过缓胃排空以降低血糖; 而度拉糖肽、利拉鲁肽、司美格鲁肽作为长效 GLP-1RA 药物, 其作用机制为增加胰岛素的分泌、降低胰高血糖素的分泌, 从而降低血糖。其中司美格鲁肽在 2017 年 12 月获美国食品和药物管理局(FDA)批准用于降糖药物, 2021 年 6 月美国 FDA 再次批准司美格鲁肽用于减肥治疗。作为目前首个且唯一可供口服, 同时批准用于减肥的 GLP-1RA 药物, 其结构与内源性激素 GLP-1 有 94% 的同源性。三种对司美格鲁肽结构的修饰将其半衰期提高到 165 小时(约一周), 这些修饰包括在第 8 位将丙氨酸取代为 α -氨基异丁酸, 在第 34 位将赖氨酸取代为精氨酸, 最后, 在第 26 位将赖氨酸酰化, 其中包括由两个 8-氨基-3,6-二草辛酸部分组成的间隔, 一个 C-18 脂肪二酸侧链和一个谷氨酸部分([7], p. 3)。其在糖尿病、肥胖症等疾病的治疗方面均表现出良好的疗效。

本文对司美格鲁肽治疗 2 型糖尿病、肥胖症、心脑血管疾病、非酒精性脂肪肝病以及其他疾病的临床研究应用与作用机制进行概述。

2. 临床研究

2.1. 2 型糖尿病

2 型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种胰岛素使用不足或效率降低导致的慢性的、进行性的、终生的疾病, 常见于成年人, 也叫成人发病型糖尿病, 90%以上的患者属于 2 型糖尿病。全球约有 4.5 亿 2 型糖尿病患者, 每年造成约 150 万人死亡。2 型糖尿病已成为 21 世纪最严重的公共卫生挑战之一。这种疾病是由遗传, 环境因素如生活方式, 营养过剩, 体力活动不足等因素共同导致。与一般人群相比, 65 岁及以上的老年人的 T2DM 患病率明显更高[8]。往往初期症状轻微, 许多人直到出现并发症或在常规体检中才被发现。不仅疾病负担大(需要适当的抗糖尿病治疗), 而且其并发症, 如慢性肾脏疾病[9]、糖尿病酮症酸中毒和高乳酸血症[10]、心脑血管疾病[11]、糖尿病足症状, 甚至会导致截肢[12]。使受影响个体的生活质量下降。疾病发展的速度难以预测, 2 型糖尿病发展到最后会导致胰岛 β 细胞完全衰竭, 最终需要胰岛素治疗。根据世界卫生组织的预测, 无论在发达国家还是发展中国家, T2DM 的发病率只增不减, 这将导致 T2DM 患者、社会与卫生系统的经济损失大幅增加。预防其发生和延缓其进展已成为当务之急[13]。

目前 2 型糖尿病以及相关代谢并发症的关键病理生理驱动因素主要在于肥胖, 而通过干预这一因素, 即减肥可以改善血糖的控制, 从而逆转 2 型糖尿病潜在的代谢异常。如果 2 型糖尿病患者持续减重 15% 及以上, 大多患者的症状得到了有效的缓解, 而另一部分患者的代谢状态显著得到了改善。

在 2021 年或更早时期, 减肥手术是唯一的干预措施, 并且已被证明对 BMI 为 35 kg/m² 或更高的 T2DM 患者有效[14]。即使这种方法有相当大的好处, 但复杂的手术过程有 17% 的概率会导致终身的后遗症, 术后的二次手术率约为 7%, 并且患者需要进行密切严格的术后医学监测[15]-[17]。现在随着有效的减重药物开始研发使用, 而且有些药物还可以直接降低血糖浓度, 这种发现意味着 2 型糖尿病患者的治疗转变成以体重管理为中心的干预[18]。

如今司美格鲁肽获批准用于 2 型糖尿病的治疗, 以葡萄糖依赖性的方式促进胰岛 β 细胞合成与分泌胰岛素、抑制胰岛 α 细胞分泌与释放胰高血糖素, 起到降血糖的作用。李婷[19]等探讨了司美格鲁肽联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病, 指出此法能安全有效地降低血糖、血压、血脂, 缓解胰岛素抵抗。并且研究表明, 若 2 型糖尿病患者单独使用二甲双胍等药物治疗疾病效果不明显的情况下可选择司美格鲁肽进行进一步治疗[20]。俞恬[21]等探讨也指出 GLP-1RA 药物长期使用下, 其降糖效果将优于口服降糖药与胰岛素。另有其他研究数据指出 2 型糖尿病患者皮下注射司美格鲁肽在降低血糖的同时不会出现低血糖现象[22]。因其治疗周期长, 司美格鲁肽的经济性成为重点关注的话题, 国内相关研究表明, 司美格鲁肽的临床用量(每周一次, 每次 0.5 mg)在控制成本的同时平衡了疗效[23]。

2.2. 肥胖症

肥胖是一种慢性的、易复发的代谢紊乱的现象, 与脂肪病、胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)、心血管疾病(Cardiovascular disease, CVD)有关。影响肥胖流行的因素有很多, 最常见的因素包括年龄、性别等。这种病理状态使脂肪细胞与中性粒细胞之间的串扰增加, 并浸润到脂肪组织。脂肪组织释放的分子称为脂肪因子(adipokines), 它们参与到嗜中性粒细胞和中性粒细胞的表型变化, 其作用机制分别为细胞膜蛋白和酶, 能够加速它们在内皮细胞上的黏附, 或者脂肪细胞中的胰岛素抵抗。肥胖的健康后果包括了 T2DM、CVD、骨关节炎、阻塞性睡眠呼吸暂停等症状([7], p. 1)。

肥胖影响着世界上大部分人口, 它是否应该被称为疾病, 至今仍存在争议现象。正如 Faber [24] 在 70 年前所指出的, “所有的疾病实体都是人类大脑创造的抽象概念”, 其中就包括了肥胖。从 1977 年开始,

人们逐渐接受了肥胖是一种疾病的说法。直至 2015 年前, 关于肥胖症的说法各有千秋。2015 年, 《名古屋宣言》将肥胖症定义为由肥胖引起的一种病理状态, 需要临床干预[25]。

目前肥胖症的认知在国内普遍不够深刻, 国内居民很难接受使用药物等非生活方式干预。我国自 1949 年以来, 在肥胖这一方面已发布实施 70 余项相关政策, 并继续完善。近 5 年来我国先后发布了 9 项重要指南, 如表 1 所示[26]。

Table 1. Important guide
表 1. 重要指南

发表年份	指南名称
2018	《超重或肥胖人群体重管理专家共识及团体标准》
2019	《中国肥胖预防和控制蓝皮书》
2019	《中国肥胖及 2 型糖尿病外科治疗指南(2019 版)》
2021	《基于临床的肥胖症多学科诊疗共识》
2021	《中国超重/肥胖医学营养治疗指南(2021)》
2022	《中国居民肥胖防治专家共识》
2022	《肥胖代谢外科个案管理中国专家共识》
2023	《中国居民健康体重管理之减重行动 20 条: 基于科学循证的专家共识》
2023	《肥胖代谢外科个案管理术前临床路径中国专家共识(2023 版)》

截至 2024 年 6 月 26 日, 全球超过 3 亿成年人存在肥胖与超重现象[27]。国内肥胖症患者所需的巨大医疗需求亟待满足, 在治疗方面仍缺乏有效手段[28]。司美格鲁肽作为全球首个且目前唯一可用于长期体重管理的 GLP-1RA 药物, 有望打开治疗肥胖症的新格局, 成为风靡全球的减重疗法。

司美格鲁肽的减重治疗适用于初始 BMI 大于等于 30 kg/m² 或在 27 kg/m² 至 30 kg/m² 之间, 且存在至少一种体重相关合并症的肥胖或超重患者。其减重作用机制包括激活下丘脑区域抑制食欲的神经肽、抑制促进食欲的神经肽, 从而减少饥饿感、增加饱腹感、延缓胃排空[29]。

一项随机、双盲、多中心、安慰剂对照试验在 1961 名肥胖症患者中深入探究了司美格鲁肽的减重效果, 约 1453 名身体质量指数(BMI) ≥ 30 kg/m² 并且无糖尿病史的成年患者接受司美格鲁肽(2.4 mg, 每周 1 次)注射, 称为治疗组; 剩余患者接受与生活方式干预相匹配的安慰剂, 即每 4 周进行一次咨询, 以帮助患者坚持减少热量的饮食, 并增加每周 150 分钟的体育活动, 称为安慰剂组。持续治疗 68 周后, 结果显示, 治疗组的体重平均变化降低 14.9%, 而安慰剂组的体重变化仅降低 2.4%。另一项随机、双盲、多中心、安慰剂对照的优势实验在 1210 名 BMI ≥ 27 kg/m²、糖化血红蛋白(HbA1c)为 7%~10%、筛查前 180 天被诊断为 T2DM 的患者中探究司美格鲁肽的减重效果, 每周接受一次皮下注射(2.4 mg、1.0 mg 或安慰剂), 其余同上。结果显示, 每周注射 2.4 mg 组的患者体重降低 9.64%, 1.0 mg 组体重降低 6.99%, 安慰剂组降低 3.42% ([7], pp. 4-6)。两组实验证明了司美格鲁肽在肥胖症的治疗中效果显著。但司美格鲁肽的不良反应是一项值得关注的问题。

2.3. 心血管疾病

心血管疾病(Cardiovascular disease, CVD)是一个非常庞大的临床概念, 泛指高血压、心律失常、血液

黏稠、冠状动脉硬化等所导致的心脏及全身组织发生的缺血性或出血性疾病。通常发病隐匿、症状差异大,多见于50岁以上中老年人。如今随着生活多样化、心血管疾病的发病率和死亡率逐年升高,逐渐年轻化,已连续多年成为我国居民死亡的主要原因[30]。

一项研究证明司美格鲁肽可以通过减少炎症细胞因子和活性氧的产生,减轻内皮黏附分子的产生,减缓动脉粥样硬化斑块的形成,抑制参与动脉粥样硬化过程的泡沫细胞的形成[31]。司美格鲁肽可以显著降低心血管疾病造成的死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中发生率。GLP-1可能通过下调白细胞介素1(IL-1)、白细胞介素6(IL-6)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等细胞因子的不同机制发挥抗炎作用,以及抑制组织中炎症细胞的浸润[32]。此外,司美格鲁肽可以降低动脉粥样硬化病变中活化的巨噬细胞活性,增强其抗炎特性[33]。

国外一项针对非糖尿病患者的实验,探讨了每周注射一次2.4 mg司美格鲁肽对心血管疾病的治疗效果,治疗结束后,患者的收缩压(PAS)与舒张压(PAD)显著降低,并且改变了这些患者的脂质代谢谱,导致治疗组的总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白(LDL)胆固醇和甚低密度脂蛋白(VLDL)胆固醇显著降低,高密度脂蛋白(HDL)胆固醇显著升高[34][35]。有报道称,增加GLP-1活性的疗法,包括司美格鲁肽,可降低餐后和空腹时甘油三酯和小密度脂蛋白胆固醇水平,并伴随向更大、更少致动脉粥样硬化颗粒(如HDL)的转变。这种效果不仅是使用司美格鲁肽减轻体重的结果,而且正是由于GLP-1直接作用于外周受体和位于神经系统神经元和下丘脑的中枢受体的结果。与仅进行生活方式干预的安慰剂组相比,接受司美格鲁肽注射治疗的患者BMI的下降幅度更大,心脏代谢危险因素的改善幅度也更大,这也为该药物在心血管疾病治疗中的应用奠定了基础[36]。

2.4. 非酒精性脂肪肝病

非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种由各种原因引起的肝细胞内脂肪堆积,以肝细胞脂肪变性与脂质蓄积位置要特征的临床病理综合征,是一种与内脏型肥胖、胰岛素抵抗(IR)、高水平甘油三酯伴低循环高密度脂蛋白(HDL)、和遗传易感性密切相关的代谢应激性肝损伤。疾病谱包括单纯性脂肪肝(NAFL)、脂肪性肝炎(NASH)及相关肝硬化等。尽管在世界范围内寻找许多试验以寻找有效和安全的治疗方法,但对于患病率逐年上升的NAFLD患者,司美格鲁肽或许是一种有吸引力的治疗选择。

GLP-1受体与其配体结合后,激活具有多种作用的细胞内信号通路,而司美格鲁肽对与NAFLD直接相关的代谢综合征参数有着有益影响[37]。一般人群中NAFLD患病率约为30%,而肥胖人群的患病率大约60%至95%之间[38]。

司美格鲁肽的抗氧化、减少线粒体损伤、抑制促炎因子、减少脂肪生成等作用机制都有助于改善肝脏组织学,以及NAFLD的解决([39], p. 2)。

一项随机、双盲、安慰剂对照实验验证了来自欧美国家的71例患者(75%患有T2DM,经活检证实由NASH引起的肝硬化,且 $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$)对肝脏问题的治疗效果。患者每周注射一次2.4 mg司美格鲁肽或安慰剂,经48周治疗后,通过MRI-PDFF评估的肝脂肪变性改善情况,治疗组的明显大于安慰剂组,肝脏脂肪体积的减小情况在治疗组也明显大于安慰剂组[40]。

司美格鲁肽通过多种机制对NAFLD产生有益作用,使其成为治疗该疾病的有望突破口,而体重减轻与NAFLD患者的组织学改善程度存在剂量依赖性反应,司美格鲁肽似乎对代谢综合征的参数有良好的影响,即使在肝功能损害的晚期也是一种安全的药物。几项关于其在NAFLD中的作用的研究表明,它可以改善肝脏脂肪变性。然而,改善肝纤维化是一个更困难的目标,其在预防肝功能损害并发症中的作用在文献中仍然缺乏数据([39], p. 9)。

2.5. 神经系统疾病

研究发现, GLP-1 除上述作用, 还可调节脑葡萄糖水平、血脑屏障、癫痫等神经系统疾病。其发病原因为机体神经元异常或受损。蛛网膜下腔出血(SAH)作为最常见的中风形式, 是残疾与死亡的主要原因。在小鼠缺血性卒中模型中发现司美格鲁肽通过抑制 C3d/GFAP 星形胶质细胞的形成, 从而减少血脑屏障的破坏, 减少脑萎缩与脑梗死的体积, 抑制炎症, 并通过 ERK2/Bcl-2/BAX 和 Caspase-3 途径诱导细胞凋亡。司美格鲁肽能够激活 SIRT1 以减少 SAH 后的神经炎症、铁下垂和神经元细胞死亡。因此, Nrf2/HO-1 信号通路的激活有助于司美格鲁肽的神经保护特性[41]。

3. 用药安全性评价

药物的安全评价又称非临床药物安全性评价, 通过动物体外系统对治疗药物的安全性进行评估, 旨在为医疗决策方面提供相应基础信息, 以降低不良反应的发生, 提高用药合理性。司美格鲁肽作为唯一可用于皮下和口服的 GLP-1RA, 虽然可有效改善血糖控制与减轻体重, 但是多年来潜在的安全性问题已经出现。

3.1. 低血糖

鉴于 GLP-1RA 药物治疗的主要目的是降低血糖, 合理推测司美格鲁肽可能会导致低血糖现象的发生。然而 GLP-1RA 的作用机制是通过刺激葡萄糖依赖性胰岛素分泌来降低血糖, 所以低血糖现象并不常见。

3.2. 胃肠道不良反应

GLP-1RA 药物的不良反应包括恶心、呕吐、腹泻与便秘, 大多属于轻度至中度。司美格鲁肽引起腹泻的机制可能是 GLP-1 降低了肠道对钠的吸收。使用 2.4 mg 的司美格鲁肽治疗 68 周, 恶心与呕吐的发生率在第 20 周达到峰值, 此后缓慢下降, 其中恶心行为下降最为明显, 而个体恶心、腹泻与呕吐事件相对较短, 中位持续时间分别为 8、3、2 天, 与安慰剂组相比, 便秘持续的中位时间更长, 治疗组持续 47 天之久, 患病率在第 10 周达到稳定[42]。但持续时间过长可能增加肠梗阻的发生风险。

3.3. 精神损伤

国外一项研究在 13956 例患者中探讨司美格鲁肽的不良反应, 50% 的现象发生在 18~64 岁的年龄段。其中女性占比 65%, 合理推测 GLP-1RA 类药物在成年女性中的使用率较高。抑郁症是最常见的不良现象, 其次是焦虑症与自杀现象, 报道了一例死亡与 7 例危及生命的结果, 其中致命的结果主要发生在男性中, 原因为自杀未遂和抑郁症[43]。值得注意的是, 有证据表明肥胖与精神事件如抑郁、焦虑等意念之间存在联系。二者的关系可以是双向的, 虽然肥胖可能会增加精神疾病的风险, 但心理状况也会通过各种机制(如情绪性进食与身体活动机能下降)促进肥胖的发展与恶化[44]。

3.4. 胆道系统

司美格鲁肽治疗过程中可能会增加胆道疾病的风险, 但是没有任何胆囊疾病与死亡率有关。由于胆囊疾病不是钠-葡萄糖共转运体-2 (SGLT-2) 抑制剂(具有类似的体重减轻)的问题, 并且 GLP-1RA 治疗的患者在体重减轻后也会发生胆囊事件, 其他机制可能在起作用。一种可能是胆囊运动降低, 这增加了胆结石发生的概率[45]。

3.5. 胰腺炎与胰腺癌

研究证明, 有 GLP-1RA 治疗指征的 T2DM 患者通常伴有胰腺炎的危险因素, 在 SUSTAIN 6 中, 9

名使用司美格鲁肽的患者发生急性胰腺炎, 而其中两例患者恶化成胰腺癌。少量临床前研究表明, GLP-1RA 可诱导胰腺炎症、细胞增殖与上皮内瘤变。尽管胰腺不良反应很难完全排除, 但 FDA 与 EMA 的评估得出结论, 基于肠促胰岛素的药物与胰腺炎或胰腺癌之间的因果关系与目前的数据不一致[46]。

4. 总结

司美格鲁肽作为当前医疗行业的热点, 主要应用于 2 型糖尿病, 同时可以在以 2 型糖尿病为基础衍生的心血管疾病、肥胖症、非酒精性脂肪肝病、神经系统性疾病等多种疾病上被批准使用于临床。并且由于其不良反应发生概率低, 提高了患者用药的依从性与便利性, 在药物经济学体现出明显的优势。

当前司美格鲁肽的研究仍存在一定的不足, 目前短期的研究成果显示出司美格鲁肽具有出色的治疗效果, 但长期实验以及各种影响因素(如患者的年龄、性别、生理状况等)并未得到充分验证。

司美格鲁肽可以改善肝脏组织学、降低 NAFLD 发病率, 以及保护神经系统, 降低心血管疾病的发病率。利用司美格鲁肽治疗这些疾病的潜力是备受关注的。未来将侧重于不良反应的改善与长期的临床观察, 保证不同情况下的患者能安全高效地应用司美格鲁肽。

参考文献

- [1] Moffett, R.C., Vasu, S. and Flatt, P.R. (2015) Functional GIP Receptors Play a Major Role in Islet Compensatory Response to High Fat Feeding in Mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—General Subjects*, **1850**, 1206-1214. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2015.02.006>
- [2] Ahrén, B., Yamada, Y. and Seino, Y. (2021) The Mediation by GLP-1 Receptors of Glucagon-Induced Insulin Secretion Revisited in GLP-1 Receptor Knockout Mice. *Peptides*, **135**, Article ID: 170434. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170434>
- [3] 洪毅颖. GLP-1RA 药物司美格鲁肽的临床研究进展[J]. 中外医学研究, 2024, 22(6): 159-164.
- [4] 章菁仪, 焦丽君, 王欣燕. GLP-1RA 对心血管疾病作用的研究进展[J]. 心血管康复医学杂志, 2024, 33(3): 364-367.
- [5] Shao, D., Zhao, L. and Sun, J. (2024) Synthesis and Clinical Application of Representative Small-Molecule Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). *European Journal of Medicinal Chemistry*, **272**, Article ID: 116464. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116464>
- [6] 崔佳乐, 杨艳, 彭雅茗, 等. GLP-1RA 在 2 型糖尿病中的应用进展[J]. 医学综述, 2021, 27(4): 778-782+787.
- [7] Phillips, A. and Clements, J.N. (2021) Clinical Review of Subcutaneous Semaglutide for Obesity. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, **47**, 184-193. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13574>
- [8] Srikanth, T., Little, B.B., et al. (2019) Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) “Remission” in Non-Bariatric Patients 65 Years and Older. *Frontiers in Public Health*, **7**, 82.
- [9] (2024) Correction to: The Rationale, Design and Baseline Data of FLOW, a Kidney Outcomes Trial with Once-Weekly Semaglutide in People with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **39**, 724.
- [10] Morgan, T.J., Scott, P.H., Anstey, C.M. and Bowling, F.G. (2020) Hyperlactatemia in Diabetic Ketoacidosis Is Common and Can Be Prolonged: Lactate Time-Series from 25 Intensive Care Admissions. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, **35**, 757-764. <https://doi.org/10.1007/s10877-020-00532-9>
- [11] García-Vega, D., Sánchez-López, D., Rodríguez-Carnero, G., Villar-Taibo, R., Viñuela, J.E., Lestegás-Soto, A., et al. (2024) Semaglutide Modulates Prothrombotic and Atherosclerotic Mechanisms, Associated with Epicardial Fat, Neutrophils and Endothelial Cells Network. *Cardiovascular Diabetology*, **23**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-02096-9>
- [12] Vitale, M., Orsi, E., Solini, A., Garofolo, M., Resi, V., Bonora, E., et al. (2024) Independent Association of History of Diabetic Foot with All-Cause Mortality in Patients with Type 2 Diabetes: The Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study. *Cardiovascular Diabetology*, **23**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-02107-9>
- [13] Giovanazzi, A., Gios, L., Mastellaro, M., Gentilini, M.A., Valent, F., Condini, S., et al. (2023) Organisational Models Supported by Technology for the Management of Diabetic Disease and Its Complications in a Diabetic Clinic Setting: Study Protocol for a Randomised Controlled Trial Targeting Type 2 Diabetes Individuals with Non-Ideal Glycaemic

- Values (Telemechron Study). *Trials*, **24**, Article No. 513. <https://doi.org/10.1186/s13063-023-07515-6>
- [14] Kashyap, S.R., Gattaitan, P., Brethauer, S. and Schauer, P. (2010) Bariatric Surgery for Type 2 Diabetes: Weighing the Impact for Obese Patients. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, **77**, 468-476. <https://doi.org/10.3949/ccjm.77a.09135>
- [15] Chang, S., Stoll, C.R.T., Song, J., Varela, J.E., Eagon, C.J. and Colditz, G.A. (2014) The Effectiveness and Risks of Bariatric Surgery: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis, 2003-2012. *JAMA Surgery*, **149**, 275-287. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2013.3654>
- [16] Keidar, A. (2011) Bariatric Surgery for Type 2 Diabetes Reversal: The Risks. *Diabetes Care*, **34**, S361-S266. <https://doi.org/10.2337/dc11-s254>
- [17] Gagnon, L.E. and Karwacki Sheff, E.J. (2012) Outcomes and Complications after Bariatric Surgery. *AJN, American Journal of Nursing*, **112**, 26-36. <https://doi.org/10.1097/01.naj.0000418920.45600.7a>
- [18] Lingvay, I., Sumithran, P., Cohen, R.V. and le Roux, C.W. (2022) Obesity Management as a Primary Treatment Goal for Type 2 Diabetes: Time to Reframe the Conversation. *The Lancet*, **399**, 394-405. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01919-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01919-x)
- [19] 李婷, 孙衍, 李娜. 司美格鲁肽联合二甲双胍治疗超重 2 型糖尿病的临床效果[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2024, 45(10): 923-927.
- [20] Aroda, V.R., Bain, S.C., Cariou, B., Piletič, M., Rose, L., Axelsen, M., *et al.* (2017) Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide versus Once-Daily Insulin Glargine as Add-On to Metformin (with or without Sulfonylureas) in Insulin-Naive Patients with Type 2 Diabetes (SUSTAIN 4): A Randomised, Open-Label, Parallel-Group, Multi-centre, Multinational, Phase 3a Trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **5**, 355-366. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30085-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30085-2)
- [21] 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.
- [22] Andreadis, P., Karagiannis, T., Malandris, K., Avgerinos, I., Liakos, A., Manolopoulos, A., *et al.* (2018) Semaglutide for Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **20**, 2255-2263. <https://doi.org/10.1111/dom.13361>
- [23] 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.
- [24] Knud, F. (1922) Nosography in Modern Internal Medicine. *Annals of Medical History*, **4**, 61-63.
- [25] Bray, G.A., Kim, K.K. and Wilding, J.P.H. (2017) Obesity: A Chronic Relapsing Progressive Disease Process. A Position Statement of the World Obesity Federation. *Obesity Reviews*, **18**, 715-723. <https://doi.org/10.1111/obr.12551>
- [26] 谭莺, 雷普润, 唐齐, 等. 中国肥胖症药物治疗的现状 & 效果分析[J]. 中国预防医学杂志, 2024, 25(4): 413-418.
- [27] Jepsen, M.M. and Christensen, M.B. (2021) Emerging Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for the Treatment of Obesity. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, **26**, 231-243. <https://doi.org/10.1080/14728214.2021.1947240>
- [28] 钱童心. 司美格鲁肽在国内获批减重适应症[N]. 第一财经日报, 2024-06-26(A09).
- [29] 孔思美, 王畅, 王冰梅. 减肥药司美格鲁肽的临床应用与作用机制概述[J]. 生物学教学, 2024, 49(5): 2-5.
- [30] 柯志强, 马倩倩, 李丹, 等. GLP-1 受体激动剂对心血管作用的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2024, 40(3): 426-430.
- [31] Natale, F., Luisi, E., Franzese, R., Mollo, N., Solimene, A., Caso, V.M., *et al.* (2024) Semaglutide in Cardiometabolic Diseases: Selecting the Target Population. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, **11**, Article No. 145. <https://doi.org/10.3390/jcdd11050145>
- [32] Lee, Y.-S., Park, M., Choung, J., *et al.* (2012) Glucagon-Like Peptide-1 Inhibits Adipose Tissue Macrophage Infiltration and Inflammation in an Obese Mouse Model of Diabetes. *Diabetologia*, **55**, 2456-2468. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2592-3>
- [33] Giulia, B., Laura, M., Elena, M.L., *et al.* (2022) The Anti-Inflammatory and Immunological Properties of GLP-1 Receptor Agonists. *Pharmacological Research*, **182**, Article ID: 106320.
- [34] Rubino, D.M., Greenway, F.L., Khalid, U., O'Neil, P.M., Rosenstock, J., Sørrig, R., *et al.* (2022) Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults with Overweight or Obesity without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **327**, 138-150. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.23619>
- [35] Amaro, A., Skolnik, N.S. and Sugimoto, D. (2022) Cardiometabolic Risk Factors Efficacy of Semaglutide in the STEP Program. *Postgraduate Medicine*, **134**, 18-27. <https://doi.org/10.1080/00325481.2022.2147325>
- [36] Weghuber, D., Barrett, T., Barrientos-Pérez, M., Gies, I., Hesse, D., Jeppesen, O.K., *et al.* (2022) Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *New England Journal of Medicine*, **387**, 2245-2257. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2208601>

-
- [37] Eslam, M., Sanyal, A.J., George, J., Sanyal, A., Neuschwander-Tetri, B., Tiribelli, C., *et al.* (2020) MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, **158**, 1999-2014.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>
- [38] Godoy-Matos, A.F., Silva Júnior, W.S. and Valerio, C.M. (2020) NAFLD as a Continuum: From Obesity to Metabolic Syndrome and Diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **12**, Article No. 60. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00570-y>
- [39] Koureta, E. and Cholongitas, E. (2024) Evolving Role of Semaglutide in NAFLD: In Combination, Weekly and Oral Administration. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article ID: 1343587. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1343587>
- [40] Loomba, R., Abdelmalek, M.F., Armstrong, M.J., Jara, M., Kjær, M.S., Krarup, N., *et al.* (2023) Semaglutide 2.4 mg Once Weekly in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis-Related Cirrhosis: A Randomised, Placebo-Controlled Phase 2 Trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **8**, 511-522. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(23\)00068-7](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(23)00068-7)
- [41] Chen, L. (2024) Semaglutide Alleviates Early Brain Injury Following Subarachnoid Hemorrhage by Suppressing Ferroptosis and Neuroinflammation via SIRT1 Pathway. *American Journal of Translational Research*, **16**, 1102-1117. <https://doi.org/10.62347/izgj1332>
- [42] Wharton, S., Calanna, S., Davies, M., Dicker, D., Goldman, B., Lingvay, I., *et al.* (2021) Gastrointestinal Tolerability of Once-Weekly Semaglutide 2.4 mg in Adults with Overweight or Obesity, and the Relationship between Gastrointestinal Adverse Events and Weight Loss. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **24**, 94-105. <https://doi.org/10.1111/dom.14551>
- [43] Tobaiqy, M. and Elkout, H. (2024) Psychiatric Adverse Events Associated with Semaglutide, Liraglutide and Tirzepatide: A Pharmacovigilance Analysis of Individual Case Safety Reports Submitted to the Eudravigilance Database. *International Journal of Clinical Pharmacy*, **46**, 488-495. <https://doi.org/10.1007/s11096-023-01694-7>
- [44] Carpenter, K.M., Hasin, D.S., Allison, D.B. and Faith, M.S. (2000) Relationships between Obesity and DSM-IV Major Depressive Disorder, Suicide Ideation, and Suicide Attempts: Results from a General Population Study. *American Journal of Public Health*, **90**, 251-257.
- [45] Roux, L.W.C., Astrup, A., Fujioka, K., *et al.* (2017) 3 Years of Liraglutide versus Placebo for Type 2 Diabetes Risk Reduction and Weight Management in Individuals with Prediabetes: A Randomised, Double-Blind Trial. *The Lancet*, **389**, 1399-1409.
- [46] Smits, M.M. and Van Raalte, D.H. (2021) Safety of Semaglutide. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article ID: 645563.