

胰高血糖素样肽 - 1 受体激动剂 (GLP - 1RA) 临床应用医药专家共识

(广东省药学会 2023 年 4 月 21 日发布)

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是最常见的慢性疾病之一, 我国是世界上糖尿病患者最多的国家, 成人糖尿病患病率已高达 11.9%^[1], 其中 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 约占 90%, 肥胖和超重人群糖尿病患病率显著增加^[2-3]。T2DM 是由胰岛 β 细胞功能衰退、胰岛素作用缺陷以及胰高血糖素分泌异常等共同作用所导致。胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA) 是 T2DM 治疗领域的一类新型降糖药, 可显著改善 T2DM 的一些关键性病理生理缺陷^[4], 并具有减少心血管死亡、改善动脉粥样硬化、减轻体质量、降低收缩压、改善血脂谱等降糖外获益^[5], 为 T2DM 患者带来了新的希望。GLP-1RA 的发展经历了从短效 (每日 2~3 次注射) 到长效 (每日 1 次注射) 再到超长效 (每周 1 次注射) 的发展历程^[6]。我国目前已上市的 GLP-1RA 有 8 种, 均为注射剂型; 尚未在国内上市的口服司美格鲁肽也显示了良好的降糖疗效和心血管安全性^[7]。随着 GLP-1RA 在临床上应用越来越广泛, 因其降糖疗效、代谢获益以及安全性, 获得国内外指南的广泛认可。为使临床医务人员充分了解 GLP-1RA 的特点, 在临床上合理规范应用, 国内医药专家基于循证医学证据和临床使用经验形成本共识, 以供使用参考。

1 GLP-1RA 的作用机制和药理效应

1.1 GLP-1 的发现

1964 年, 研究者发现口服葡萄糖对胰岛素分泌的促进作用明显强于静脉输注葡萄糖诱发的胰岛素分泌, 随着葡萄糖依赖性促胰岛素样多肽 (GIP) 的发现, 这种效应被定义为“肠促胰岛素效应”。1987 年, 胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 被发现, GLP-1 相较 GIP 能更有效地促进胰岛素分泌、降低血糖峰浓度。GLP-1 在餐后数分钟内即可从远端回肠和结肠处的 L 细胞分泌释放, 并以葡萄糖浓度依赖性的方式调节胰岛素

分泌。诱发 GLP-1 分泌的营养物质包括可代谢单糖如葡萄糖和果糖^[7]、不可代谢单糖如甲基- α -吡喃葡萄糖苷^[9]、长链脂肪酸^[13-14]、蛋白质^[13-14]和部分氨基酸^[18-20]等。

1.2 GLP-1 诱发胰岛素分泌的分子机制

GLP-1 分泌后到达胰腺 β 细胞，通过结合相应受体 (GLP-1R) 激活腺苷酸环化酶 (AC)，导致胞内环磷酸腺苷 (cAMP) 浓度增加^[21]，cAMP 继而激活胞内第二信使蛋白激酶 A (PKA)，促使 L 型电压依赖性钙离子通道 (VDC) 的 β_2 亚基和 K_{ATP} 通道的 Kir6.2 及 SUR1 亚基磷酸化，这一过程促使 K_{ATP} 通道关闭、细胞膜去极化、VDC 通道开放，钙离子内流触发胰岛素颗粒的出胞作用，胰岛素分泌过程得以完成^[21-25]。由于 GLP-1 的促胰效应为葡萄糖浓度依赖性的，效应强度与血糖水平关联，因此不易诱发低血糖^[26]。GLP-1 还可促进胰腺 β 细胞增殖和生长^[27]、减少胰高血糖素分泌^[28-29]、增加外周组织葡萄糖摄取和处理^[30-31]，因此，GLP-1 成为血糖稳态调节的重要靶点^[32-33]。

1.3 GLP-1RA 的研发与药理效应

天然 GLP-1 半衰期极短，不同物种的 GLP-1 在循环系统中的半衰期约为 1~2 min，主要经由二肽基肽酶-4 (DPP-4) 降解和肾脏排泄^[21]。基于此，研究者开始从两方面进行药物设计，一方面通过抑制 DPP-4 减少天然 GLP-1 降解，DPP-4 抑制剂类降糖药物应运而生；另一方面通过寻找和研发作用时间更长的 GLP-1 类似物，提高体内 GLP-1 的作用浓度和时间，即 GLP-1RA。

研究证实，GLP-1 受体 (GLP-1R) 存在于胰腺、心脏、冠状动脉血管、肾脏、胃肠道、大脑的下丘脑和海马区等处 (图 1)，因此，GLP-1RA 作用于受体后产生的药理效应广泛。除降糖效应外，GLP-1RA 还可增加饱腹感、减少摄食、降低体质量^[34-35]，其分子机制较为复杂，文献报道与调节腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 信号通路^[36-38]、直接作用于下丘脑区神经元^[21]、影响白色-棕色脂肪代谢等机制有关^[38-40]。

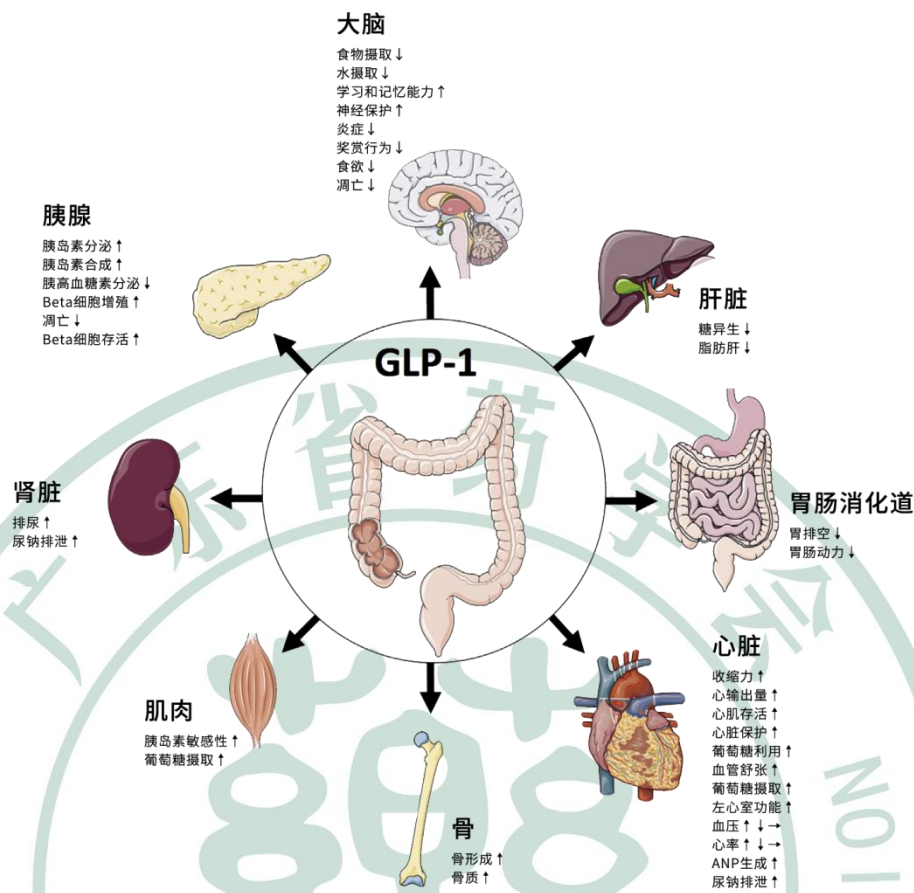


图 1 GLP-1 对代谢的影响^[21]

除了血糖控制和减重带来的心血管保护作用，激动 GLP-1R 在动物实验中表现出增加受损心肌细胞存活率和活力、改善内皮细胞功能紊乱、增强心输出量等直接且有益的药理效应^[21, 41-43]。近年来，GLP-1 及其类似物还被证实在肾脏保护^[44-46]、促进学习记忆和神经保护^[47-49]、血脂代谢调节^[47-49]等方面显示出有益的药理作用。

2 GLP-1RA 的分类

2005 年，国际上第 1 种 GLP-1RA 艾塞那肽在美国上市。艾塞那肽的研发源自美洲毒蜥唾液腺中分泌的天然 GLP-1 样多肽 exendin-4^[5]，是一种动物源性的 GLP-1RA，与人 GLP-1 的同源性为 53%。2009 年，第 1 种人源性的 GLP-1 类似物利拉鲁肽上市。利拉鲁肽和人体 GLP-1 具有 97% 的结构同源性，但通过结构修饰显著延长了半衰期，从而使其成为第 1 个每日给药 1 次的

长效 GLP-1RA。此后的数年间，更多的 GLP-1RA 被研发并投入临床使用，直至现今每周给药 1 次的超长效 GLP-1RA 面世。

国内目前批准上市的此类药物包括短效 GLP-1RA 如艾塞那肽、贝那鲁肽、利司那肽，长效 GLP-1RA 如利拉鲁肽，超长效（周制剂）GLP-1RA 如度拉糖肽、司美格鲁肽、聚乙二醇洛塞那肽、艾塞那肽微球。如若从分子结构的角度的分类，GLP-1RA 可分为 exendin-4（动物源性 GLP-1）及其衍生物和人源性 GLP-1 及其衍生物两大类。尽管 GLP-1RA 共享相同的药理作用机制，但不同 GLP-1RA 在药物结构、药代动力学特征上却存在较大差别，因此也带来不同的临床获益。

表 1 GLP-1RA 的分类和药代动力学特点

药品名称	分类	分子结构	与人 GLP-1 同源性 /%	半衰期	给药频次	起始剂量	常规剂量	给药途径	主要消除途径
艾塞那肽	短效	exendin-4	53	2.4 h	每日 2 次	5 μg bid	5 μg 或 10 μg bid	皮下注射	肾脏/蛋白质分解代谢
贝那鲁肽	短效	重组人 GLP-1	100	11 min	每日 3 次	0.1 mg tid	0.1 mg 或 0.2 mg tid	皮下注射	肾脏
利司那肽	短效	改良的 exendin-4	50	3 h	每日 1 次	10 μg qd	20 μg qd	皮下注射	肾脏/蛋白质分解代谢
利拉鲁肽	长效	改良的人 GLP-1	97	13 h	每日 1 次	0.6 mg qd	1.2 mg 或 1.8 mg qd	皮下注射	尿液和粪便/蛋白质分解代谢
司美格鲁肽(注射)	超长效	改良的人 GLP-1	94	7 天	每周 1 次	0.25 mg qw	0.5 mg 或 1 mg qw	皮下注射	尿液和粪便/蛋白质分解代谢
度拉糖肽	超长效	改良的人 GLP-1	90	4.7 天	每周 1 次	0.75 mg qw	0.75 mg 或 1.5 mg qw	皮下注射	蛋白质分解代谢
艾塞那肽微球	超长效	exendin-4	53	2.4 h (缓释制剂)	每周 1 次	2 mg qw	2 mg qw	皮下注射	肾脏/蛋白质分解代谢

聚乙二醇 洛塞那肽	超长效	化学合成 GLP-1	——	144~155 h	每周1次	0.1 mg qw	0.1 mg 或 0.2 mg qw	皮下注射	肾脏
司美格鲁 肽(口服) *	——	改良的 人 GLP-1	94	7天	每日1次	3 mg	7 mg 或 14 mg	口服	尿液和 粪便/蛋 白质分 解代谢

注：*司美格鲁肽口服片剂暂未在国内上市。

基于 GLP-1 及其类似物广泛的代谢调节作用，许多新型的 GLP-1RA 家族成员正在被研发或已陆续获得上市，包括新剂型（如口服制剂）GLP-1RA、GLP-1R/胰高血糖素受体（GCGR）双重激动剂、葡萄糖依赖性促胰岛素样多肽受体（GIPR）/GLP-1R 双重受体激动剂、GIPR/GLP-1R/GCGR 三重激动剂、GLP-1RA/基础胰岛素联合制剂、GLP-1RA/胰淀素联合制剂等。GLP-1RA/基础胰岛素联合制剂包括德谷胰岛素/利拉鲁肽注射液和甘精胰岛素/利司那肽注射液，其中德谷胰岛素/利拉鲁肽注射液是全球首个 GLP-1RA 与基础胰岛素的联合制剂，并已在我国获批上市。

3 GLP-1RA 的适应证和禁忌证

3.1 国内药品说明书适应证

国内批准上市 GLP-1RA 的药品说明书适应证均为单用/联用二甲双胍、磺酰脲类口服降糖药疗效不佳的成人 2 型糖尿病患者的血糖控制，其中利拉鲁肽和司美格鲁肽注射液还被批准用于降低伴有心血管疾病的成人 2 型糖尿病患者的主要心血管不良事件（心血管死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中）风险。

3.2 其他国家获批适应证

事实上，GLP-1RA 由于具有减重、心血管保护等药理效应，在国外已被批准应用于 2 型糖尿病以外的治疗领域。利拉鲁肽、司美格鲁肽和度拉糖肽注射液在美国被批准用于降低伴发心血管疾病的成人 2 型糖尿病患者的主要心血管不良事件发生风险。利拉鲁肽注射液（3.0 mg）和司美格鲁肽注射液（2.4 mg）被美国 FDA 批准用于成人质量管理，主要适用于体质量指数（BMI） $\geq 30 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 的患者，或是 BMI $\geq 27 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 同时伴有并发症的患

者，其中利拉鲁肽 3.0 mg 是全球第 1 个被美国 FDA 和欧洲 EMA 批准用于减重的 GLP-1RA^[54-55]。需要关注的是，目前 GLP-1RA 的减重适应证在国内尚未获批，因此，本共识强烈建议临床医师依照药品说明书规范使用 GLP-1RA，确需超说明书用药时，应严格遵守医疗机构超说明书用药管理制度和流程。

3.3 禁忌证

临床前研究结果提示 GLP-1RA 可增加实验动物甲状腺髓样癌（MTC）的风险。基于此，美国 FDA 禁止利拉鲁肽、度拉糖肽、艾塞那肽周制剂和司美格鲁肽应用于有 MTC 个人既往病史或家族病史的患者或者 2 型多发性内分泌腺瘤综合征（MEN 2）的患者^[56]；度拉糖肽、艾塞那肽周制剂、司美格鲁肽和聚乙二醇洛塞那肽的国内药品说明书包含同样的禁忌证说明。然而，GLP-1RA 在动物实验中的研究数据是否可应用于人体还未明确阐明。

4 GLP-1RA 的临床效应

4.1 降糖作用

GLP-1RA 具有强效的降糖作用。研究发现，GLP-1RA 对患者空腹血糖、餐后血糖及糖化血红蛋白（HbA_{1c}）均有影响^[56]。LEAD 系列研究^[60-63]表明，利拉鲁肽 1.2 mg 或 1.8 mg 每日 1 次皮下注射 26 周可显著降低 HbA_{1c} 达 1.0%~1.4%。其他相关研究亦表明^[64-68]，度拉糖肽和司美格鲁肽对于血糖以及 HbA_{1c} 的降低显示了良好的效果。从目前的研究来看，短效的 GLP-1RA 主要影响餐后血糖，而长效的 GLP-1RA 对空腹和餐后血糖均有影响^[69]。长效 GLP-1RA 每日、每周给药 1 次，患者依从性好，有利于维持血糖稳态，延缓糖尿病相关并发症的发生发展^[69]。

对于不同 GLP-1RA 的降糖效果，SUSTAINS 系列研究进行了相应的对比，结果表明：给予司美格鲁肽（1.0 mg/w）和利拉鲁肽（1.2 mg·d⁻¹）30 周后，分别可使 HbA_{1c}（基线 8.2%）下降 1.7% 和 1.0%^[70]。给予司美格鲁肽（0.5 mg/w、1.0 mg/w）、度拉糖肽（0.75 mg/w、1.5 mg/w）40 周后，分别使 HbA_{1c} 降低了 1.5% 和 1.8%，1.1% 和 1.4%^[71]。给予司美格鲁肽（1.0 mg/w）和艾塞那肽缓释注射液（2.0 mg/w）56 周后，分别使 HbA_{1c}（基线 8.3%）降低 1.5%（16.8 mmol·mol⁻¹）和 0.9%（10.0 mmol·mol⁻¹）^[71]。2023 版 ADA 指南根据降糖药物的降糖疗效，将度拉糖肽（高剂量）和司美格鲁肽列为“降糖疗效非常高”

的药物，其他GLP-1RA列为“降糖疗效高”的药物。

4.2 减重作用

在2型糖尿病人群中，GLP-1RA安慰剂对照研究^[73-80]结果显示，艾塞那肽10 μg每日2次皮下注射16~30周显著降低体质量达0.7~2.7 kg；1项基于安慰剂对照研究的荟萃分析^[81]显示，艾塞那肽治疗降体质量达1.69 kg。LEAD系列研究^[60-63]表明，利拉鲁肽1.2 mg或1.8 mg每日1次皮下注射26周可显著降低体质量达2.6 kg，荟萃分析^[60-63]显示，利拉鲁肽治疗降体质量达2.51 kg。在SUSTAIN系列研究中^[70-72]，针对2型糖尿病人群，司美格鲁肽可显著减重达6.5 kg。2023版ADA指南根据降糖药物的减重效果排序，司美格鲁肽为“减重效果非常高”的药物，度拉糖肽和利拉鲁肽为“减重效果高”的药物。

在肥胖和超重且无糖尿病的成年人中，不同GLP-1RA的平均减重为2.49~17.36 kg，同时GLP-1RA可以更好地控制血压和血浆LDL、HDL和甘油三酯水平；亚组分析显示，司美格鲁肽的疗效优于利拉鲁肽^[82]；另一项研究显示^[55]，对非糖尿病患者，GLP-1RA与安慰剂相比平均体质量下降差异为6.1%~17.4%。在1项双盲试验中，将1 961名超重且无糖尿病成年人随机分配，注射2.4 mg/w司美格鲁肽或安慰剂。结果显示司美格鲁肽组的体质量下降14.9%，平均体质量减轻了15.3 kg，平均BMI下降了5.54。而安慰剂组为2.4%，平均体质量减轻了2.6 kg，平均BMI下降了0.92^[83]。另一持续68周随机临床试验中，611名超重或肥胖的成年人每周1次注射司美格鲁肽2.4 mg与安慰剂，发现注射司美格鲁肽的患者估计平均体质量下降16.0%，安慰剂为5.7%。在司美格鲁肽组与安慰剂组中，较高比例的试验者的体质量减轻至少为10%或15%^[83]。

因此，GLP-1RA可使单纯肥胖/超重的成年人获得临床上有效的减重作用^[85]。最近的临床试验证据证实了GLP-1RA作为有效的减重药品的有效性和耐受性^[86]。

与降糖作用不同，GLP-1RA用于减重时的剂量应更大，目前研究表明司美格鲁肽2.4 mg/w、利拉鲁肽3.0 mg/d、艾塞那肽10 μg/d、艾匹那肽6 mg/w均显示了良好的减重效果^[82]。

4.3 心血管保护作用

目前证据表明，利拉鲁肽、司美格鲁肽、度拉糖肽均具有心血管保护

作用，其中利拉鲁肽是第 1 个证实具有心血管获益的 GLP-1RA。荟萃分析显示，GLP-1RA 可使心肌梗死相对风险降低 9%，卒中相对风险降低 14%，心血管死亡风险降低 12%^[82]。但 GLP-1RA 不会增加患者因心力衰竭住院的风险，并且不同 GLP-1RA 的心血管获益并不一致。LEADER 研究显示，在接受标准治疗的基础上，利拉鲁肽可以进一步减少 MACE 风险达 13%，全因死亡风险达 15%，其中减少心血管死亡风险 22%^[88]。司美格鲁肽显著降低 MACE 风险达 26%，其中对 MACE 风险降低主要来自于非致死性卒中（发生率显著降低 39%）和非致死性心肌梗塞（发生率显著降低 26%）的驱动^[89-90]。REWIND 试验表明，度拉糖肽对合并心血管事件/心血管危险因素的 T2DM 患者（包括中老年患者）具有心血管保护作用^[91]，使对主要不良心血管事件（MACE：非致命性心肌梗死、非致命性中风或 CV 死亡）风险降低 36.1%^[92]。在有或没有既往心血管疾病的 2 型糖尿病患者中，接受艾塞那肽周制剂治疗的患者和接受安慰剂治疗的患者之间主要不良心血管事件的发生率没有显著差异^[93]。2020 年美国糖尿病协会《心血管疾病和风险管理：糖尿病医疗标准—2020》^[94]建议：对于伴有动脉粥样硬化心血管疾病（ASCVD）、心力衰竭（HF）、高血压、血脂异常、冠心病家族史等多个危险因素的 2 型糖尿病患者，推荐使用具有心血管益处的 GLP-1RA。

4.4 肾脏保护作用

研究显示，GLP-1RA 的使用与较低的肾脏结局（大量白蛋白尿、肌酐翻倍、终末期肾病和肾病导致的死亡）风险相关^[95-96]，在降低肾小球滤过率方面具有显著优势，可减少 T2DM 患者尿白蛋白排泄量，使复合肾结局的风险降低 18%^[97]，从而带来潜在的肾脏获益^[98]。在目前的 GLP-1RA 品种中，度拉糖肽^[59,99]、司美格鲁肽^[59,99]及长效 GLP-1RA 利拉鲁肽^[101-102]均显示了良好的肾脏保护作用，可作为伴肾功能损害的 T2DM 患者的降糖药物。因此，从肾脏保护、心血管保护和改善血糖控制的角度考虑，合并肾病的 T2DM 患者可以使用具有肾脏和心血管获益的 GLP-1RA 进行治疗（如利拉鲁肽、度拉糖肽和司美格鲁肽）。

4.5 T2DM 合并非酒精性脂肪性肝病治疗作用

对 T2DM 合并非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）的治疗以改善高血糖和减重为中心，吡格列酮和部分 GLP-1RA（利拉鲁肽、司美格鲁肽）被证实对治

疗脂肪肝有效，可减缓纤维化进程，且降低心血管风险。T2DM 合并 NAFLD 的治疗应根据患者具体情况，考虑优先选择吡格列酮或 GLP-1RA，酌情选择 SGLT-2i、二甲双胍，其他降糖药不做优选^[103]。现有研究表明，GLP-1RA 中的利拉鲁肽对 T2DM 合并非酒精性脂肪性肝（NAFLD）的患者有一定的改善作用。利拉鲁肽不仅可以改善糖、脂代谢，而且可以减轻胰岛素抵抗、降低体质量及肝脏脂肪含量^[104]；另外，在一项非酒精性脂肪性肝炎（NASH）的 II 期试验中，利拉鲁肽降低了与 NASH 发病相关的关键器官的代谢功能障碍、胰岛素抵抗和脂肪毒性^[105]。此外，司美格鲁肽亦显示了良好的效果。一项持续 24 周的 NASH II 期试验中，单独使用司美格鲁肽（2.4 mg/w）以及司美格鲁肽联合其他药物均表现出良好的耐受性^[106]。

4.6 多囊卵巢综合征治疗作用

多囊卵巢综合征（polycystic ovarian syndrome, PCOS）是常见的育龄期妇女内分泌代谢性疾病，以高雄激素血症、排卵和代谢功能障碍为特征；常伴有胰岛素抵抗和肥胖^[107]。GLP-1RA 因其在减轻体质量和相关高雄激素血症和代谢参数改善方面的有效性，已被探索用于 PCOS 的治疗。2014 年欧洲内分泌学会发表的 PCOS 的立场声明中 GLP-1RA 被推荐用于 PCOS 的患者。在 GLP-1RAs 治疗 PCOS 的研究中，目前主要集中于短效艾塞那肽和长效利拉鲁肽^[108]。相较于单用二甲双胍，联合使用艾塞那肽或者利拉鲁肽后，PCOS 患者自然妊娠数量^[109]、月经周期的频率和规律性^[110]以及体外受精（IVF）妊娠率^[111-112]均明显改善。因此，在为超重或肥胖、葡萄糖不耐受、有心血管疾病或伴随危险因素、和/或正在寻求不孕症治疗的 PCOS 女性制定治疗策略时，艾塞那肽和利拉鲁肽等 GLP-1RA 单独使用或联合二甲双胍是较好的选择。但应注意，GLP-1RA 用于 PCOS 的治疗属于超说明书用药的范畴，临床应用时应注意做好备案同时做好知情同意。

5 GLP-1RA 在特殊人群中的使用

5.1 老年 T2DM 患者

对没有禁忌证的老年 T2DM 患者，合理使用 GLP-1RA 和 SGLT2i 在降糖的同时可能具有改善心、肾结局的作用^[113-115]。基于包括 20~86 岁患者在内的研究数据分析，年龄对司美格鲁肽注射周制剂的药代动力学无影响，不

需要根据年龄调整剂量。GLP-1RA 能有效地降低老年 T2DM 患者的血糖，但当 GLP-1RA 与磺酰脲类降糖药物合用的时候，显示出更高的低血糖发生率，应基于血糖水平、肥胖程度和联合用药进行个体化治疗^[116]。

5.2 儿童和青少年患者

美国 FDA 于 2019 年批准利拉鲁肽 1.8 mg 用于治疗 ≥ 10 岁的儿童和青少年 T2DM 患者，利拉鲁肽 3.0 mg 用于 ≥ 12 岁、体质量超过 60 kg 及 BMI ≥ 30 kg \cdot m⁻² 青少年患者的减重治疗；2021 年 FDA 亦批准司美格鲁肽 2.4 mg 用于初始 BMI 在 95% 或以上的 12 岁及以上儿童患者的慢性体质量管理。我国尚未批准任何 GLP-1RA 用于治疗 18 岁以下儿童和青少年 T2DM 患者^[117]。

5.3 妊娠或哺乳期妇女

因缺乏高质量研究数据，GLP-1RA 在孕前、妊娠妇女中使用的安全性未知，故不推荐其在孕前或妊娠妇女中使用，服用该类物质建议避孕。此外，部分 GLP-1RA 在动物实验中被证实可经乳汁分泌，故不推荐哺乳期妇女使用这类药物^[117]。

5.4 肝、肾功能不全的患者

国内上市的 GLP-1RA（除贝那鲁肽和艾塞那肽微球）均可用于轻、中度肾功能不全患者^[5, 117]；重度肾功能不全患者可以使用利拉鲁肽、度拉糖肽和司美格鲁肽，但终末期肾病患者不推荐使用。重度肝功能不全患者不推荐使用利拉鲁肽和司美格鲁肽，其他 GLP-1RA 无肝功能不全患者数据，详见表 2。

表 2 中国上市 GLP-1RA 对肝、肾功能不全患者的影响

药物/特殊患者	肝功能受损	肾功能受损
利拉鲁肽	轻、中度患者无需调整剂量，重度患者不推荐	轻、中、重度患者无需调整剂量；终末期患者不推荐
司美格鲁肽	无需调整剂量，重度肝功能不全慎用	轻、中、重度患者无需调整剂量，重度肾损害患者使用经验有限，终末期肾功能不全患者不推荐
度拉糖肽	无需调整剂量	轻、中度无需调整剂量（eGFR 在 15~90

		mL·min ⁻¹), 终末期肾功能不全患者不推荐
艾塞那肽微球	未知	eGFR<30 mL·min ⁻¹ 禁用; eGFR 在 30~50 mL·min ⁻¹ 患者慎用
艾塞那肽	未知	eGFR<30 mL·min ⁻¹ 慎用; 30~80 mL·min ⁻¹ 患者不用调整剂量。
洛塞那肽	未知	轻度不用调整剂量, 中度如需使用则降低剂量, 重度未知
贝那鲁肽	未知	未知
利司那肽	无需调整剂量	eGFR<30 mL·min ⁻¹ 慎用; 轻、中度患者不用调整剂量, 重度患者不推荐使用

6 GLP-1RA 的药学监护

GLP-1RA 的合理使用是患者能够获得安全有效治疗的前提, 药师或医师应对患者开展药学监护, 确保 GLP-1RA 的正确使用、减少不良反应的发生、改善患者的依从性, 从而更好发挥药物的疗效。

6.1 药效评估

GLP-1RA 不仅具有降低血糖的作用, 还有减轻体质量、降低收缩压、改善血脂谱等降糖外的获益^[5], 因此对 GLP-1RA 的药效评估应该是综合性的。T2DM 患者常合并高血压、血脂异常、肥胖等, 即代谢综合征, 综合控制目标可参考国内外 T2DM 相关诊疗指南。血糖的控制目标应遵循个体化原则, 年龄较轻、病程较短、预期寿命较长、无并发症、未合并心血管疾病的 T2DM 患者在没有低血糖及其他不良反应的情况下可采取更严格的控制目标, 反之则采取相对宽松的 HbA_{1c} 目标^[113]。因此, 在患者使用 GLP-1RA 治疗期间不仅要监测血糖和糖化血红蛋白 (HbA_{1c}), 判断是否需要增加/减少用药剂量, 或者联用/减少其他降糖药物; 还要监测血压、血脂, 判断是否需要联用降压、降脂药物; 对于肥胖的患者, 要监测体质量指数, 在可耐受的情况下逐渐加到 GLP-1RA 的最大剂量。

6.2 不良反应的监测及处理

在安全性方面, GLP-1RA 各制剂差异不大, 胃肠道反应是最主要的不良

反应，如恶心、呕吐及腹泻等，多为轻、中度且为一过性，多数患者可以耐受。GLP-1RA 单独给药的低血糖风险低，仅在与本身具有低血糖风险的降糖药联合使用时，需要考虑适当降低口服给药剂量或停药，或联合低血糖风险较低的其他降糖药。初次使用要注意有无过敏反应，长期使用要注意有无注射部位反应。胰腺炎和甲状腺不良事件在中国人群中进行的相关研究，未观察到有意义的安全性信号^[6]。

6.2.1 胃肠道反应

GLP-1RA 的主要不良反应为轻到中度的胃肠道反应，包括腹泻、腹胀、腹痛、恶心、呕吐等，多见于治疗初期，呈一过性，随着使用时间延长逐渐减轻^[2]。胃肠道反应呈剂量依赖性，临床使用可从小剂量起始，逐渐加量，在患者可耐受的情况下尽量避免停药，不耐受者应停药并及时更改为其他治疗方案。70 岁以上患者、轻度和中度肾功能受损（肌酐清除率分别为 60~90 mL·min⁻¹ 和 30~59 mL·min⁻¹）的患者，可能会出现更多的胃肠道反应。GLP-1RA 可能会加重 T2DM 合并严重胃肠道疾病（如重度胃轻瘫、炎症性肠病）患者的胃肠道不适，故此类患者不推荐使用^[5, 118]。

6.2.2 低血糖

GLP-1RA 单独使用极少发生低血糖，但与其他降糖药物（如磺脲类、胰岛素）联用时低血糖的发生风险增加。如果患者已经采用不包含 GLP-1RA 在内的二联或三联降糖治疗方案且 HbA_{1c} 已达标，而基于患者的合并症情况（如合并 ASCVD、CKD 或肥胖）需要加用 GLP-1RA 时，可以考虑停用二甲双胍以外的降糖药物或减少其剂量^[5, 118]。在联合使用 GLP-1RA 与磺脲类药物或胰岛素时，应告知患者在高危作业时（如驾驶或操作机械）采取必要措施防止发生低血糖^[5]。

6.2.3 其他少见或罕见不良反应

6.2.3.1 超敏反应

皮下注射 GLP-1RA 可能引起免疫应答反应，导致机体过敏反应，如荨麻疹，严重的过敏反应报告有速发过敏反应、血管性水肿。如发生过敏反应，应停用，马上对症治疗，并监测患者直至体征和症状消退。既往对某种 GLP-1RA 过敏的患者禁用，既往曾对一种 GLP-1RA 有血管性水肿或速发过敏反应史的患者应慎用其他品种，因为尚不明确是否存在交叉过敏反应。

司美格鲁肽、利拉鲁肽、度拉糖肽与人天然 GLP-1 有较高的同源性，较少发生超敏反应^[5, 119]。

6.2.3.2 心率加快

GLP-1RA 可导致心率的小幅度加快，平均心率增加 2~4 次/分^[80, 120]。短效艾塞那肽、利拉鲁肽和长效艾塞那肽微球、司美格鲁肽均可加快心率，可能与 GLP-1RA 直接作用于窦房结或交感神经系统受刺激有关^[120-121]。增加的幅度与作用时间有关，短效的 GLP-1RA 引起心率短暂增加，而一些长效 GLP-1RA 与昼夜心率持续增加有关^[122]。由此可见，GLP-1RA 引起心率的小幅加快也存在类效应^[123]。

6.2.3.3 注射部位反应

GLP-1RA 的注射部位反应总体来说是温和、短暂的，如皮疹、红斑，且一般为轻度。发生注射部位反应可能与患者注射技术、针头更换频率及粗细、注射部位的选择等有关，鉴于此，可以通过更换注射部位、勤换针头、指导患者使用注射装置等措施预防此类不良反应的发生^[123]。注射部位结节一般是对微球给药技术的反应，这些结节是对聚合物的炎症反应，通常 4~6 周内消失，无需药物干预^[124]。

6.2.3.4 急性胰腺炎

前瞻性随机对照研究和荟萃分析都认为 GLP-1RA 的使用不增加胰腺炎发生的风险，但有报道使用 GLP-1RA 后发生急性胰腺炎的情况^[125]，故出于安全性考虑，有胰腺炎病史的患者和甘油三酯 $\geq 6 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的患者应慎用。应当告知患者急性胰腺炎的特征性症状，如出现剧烈的腹痛并伴有呕吐时，应该怀疑有发生急性胰腺炎的可能，应马上停用；如确诊为胰腺炎，不应再使用本类药品进行治疗。

6.2.3.5 急性肾损害

在使用 GLP-1RA 治疗的患者中，已有关于急性肾损害和慢性肾衰竭加重的上市后报告，这些病例有时可能需要血液透析。这些事件中有些发生在没有已知的基础肾病的患者中，大多数报告的事件发生在既往出现过恶心、呕吐、腹泻或脱水的患者中，尤其是在治疗开始时。对于报告重度胃肠道不良反应的患者，应在开始使用本品或进行剂量递增时监测其肾功能，并告知接受 GLP-1RA 治疗的患者可能发生脱水的风险，尤其是与胃肠道不

不良反应相关的脱水风险，并应采取预防措施，避免体液消耗。

6.2.3.6 糖尿病视网膜病变并发症

在接受胰岛素和司美格鲁肽治疗，并伴有糖尿病视网膜病变的患者中，观察到发生糖尿病视网膜病变并发症的风险增加。目前认为血糖控制的迅速改善与糖尿病视网膜病变一过性加重相关，但也不能排除其他作用机制。长期使用司美格鲁肽控制血糖对糖尿病视网膜病变并发症的影响尚未得到研究证实，已有糖尿病视网膜病变的患者在接受胰岛素治疗的基础上加用司美格鲁肽时应慎重，应依照临床指南，对此类患者进行密切监测和治疗。其他的 GLP-1RA 未观察到此类不良反应。

6.2.3.7 胆石症和胆囊炎

在利拉鲁肽的长期、对照、IIIa 期临床试验中，有报告过胆石症（0.4%）和胆囊炎（0.1%）的病例。

6.3 药物相互作用

GLP-1RA 与其他药物的相互作用可分为药动学及药效学两方面（详见表 4）。

药动学方面，GLP-1RA 能延缓胃排空，可能影响同时使用的口服药的吸收速率，服用需快速胃肠道吸收的口服药的患者应慎重。如：口服司美格鲁肽增加了左甲状腺素钠的吸收，使其血药浓度升高，应谨慎合用，密切监测 T4 水平，调整剂量^[126]。根据说明书要求，司美格鲁肽片应该至少在进食（食物、饮料）或其它口服药物前 30 min 服用，而左甲状腺素钠也要求清晨空腹服用，为了避免导致司美格鲁肽生物利用度的降低，还是建议先服用司美格鲁肽，30 min~1 h 后再空腹服用左甲状腺素钠，30 min 后再进食。对疗效依赖于阈浓度的口服药物，如抗生素，建议在注射 GLP-1RA 前至少 1 h 服用这些药物。

药效学方面，GLP-1RA 单独使用极少发生低血糖，但与其他降糖药物（磺脲类、胰岛素）联用时低血糖的发生风险增加。如：艾塞那肽用于肥胖且应用胰岛素的患者耐受性差，停药比例和不满度更高，胃肠道不良反应和低血糖发生率更高，临床应谨慎合用^[127]。应根据患者的临床实际情况谨慎考虑是否需要合并用药，或需要在合并用药后及时调整剂量。

虽然 GLP-1RA 能使一些药物有一定的药代动力学参数改变，但不存在

有临床意义的相互作用。如：合用利拉鲁肽会轻度降低对乙酰氨基酚的 C_{max} 、延后 T_{max} 15 min，但利拉鲁肽和对乙酰氨基酚合用不存在有临床意义的相互作用，合用无需调整剂量^[128]。

表 3 GLP-1RA 与其他药物的相互作用

药物	不存在有临床意义的相互作用		有临床意义的相互作用	
	合用药物	合用药物	相互作用	临床处理
司美格鲁肽 (注射)	二甲双胍、阿托伐他汀、地高辛、华法林、口服避孕药、对乙酰氨基酚、奥美拉唑 ^[129-130]	——	——	——
司美格鲁肽 (口服)	——	左甲状腺素 ^[126]	口服司美格鲁肽延缓胃排空，增加了左甲状腺素钠的吸收血药浓度	谨慎合用，监测 T_4 水平，调整剂量。说明书建议先服用司美格鲁肽，30 min~1 h 后再空腹服用左甲状腺素钠，30 min 后再进食
利拉鲁肽	赖诺普利、阿托伐他汀、地高辛、口服避孕药、对乙酰氨基酚、灰黄霉素 ^[131]	华法林或其他香豆素衍生物	尚未进行任何药物相互作用研究	推荐进行更为频繁的 INR 监测
艾塞那肽	赖诺普利、洛伐他汀、地高辛 ^[132-133]	磺脲类药物	联用时会增加低血糖的风险	可能需调整磺脲类药物的剂量
		胰岛素 ^[134]	合用可使葡萄糖代谢发生变化，增强胰岛素的降糖作用	临床应谨慎合用，可能需要降低胰岛素剂量以减少低血糖风险
		华法林 ^[135]	有艾塞那肽注射液与华法林合并使用时 INR 升高的上市后报告，有时伴有出血	使用华法林的患者开始注射艾塞那肽微球后，应增加 INR 监测频率。当 INR 值稳定后，可按照通常推荐

		口服避孕药 ^[136]	在应用艾塞那肽后服用口服避孕药使炔雌醇和左炔诺孕酮的 C_{max} 降低, T_{max} 延迟, 但不影响口服避孕药的生物利用度和谷浓度	临床可以合用, 最好在应用艾塞那肽前 1 h 服用
		对乙酰氨基酚	注射艾塞那肽后使用对乙酰氨基酚, 会减少对乙酰氨基酚的 AUC、 C_{max} 、 T_{max}	在注射艾塞那肽前至少 1 h 服用对乙酰氨基酚
度拉糖肽	二甲双胍、赖诺普利、美托洛尔、阿托伐他汀、地高辛、华法林、口服避孕药、对乙酰氨基酚 ^[136]	西格列汀	西格列汀抑制二肽基肽酶-4, 可防止度拉糖肽被降解失活, 联用后度拉糖肽的暴露量、 C_{max} 和中位 T_{max} 增加, 可能会增强对血糖水平的影响	监测血糖
利司那肽	雷米普利、阿托伐他汀、地高辛、华法林、口服避孕药、对乙酰氨基酚	疗效部分依赖于阈浓度的口服药物, 或对含有胃降解敏感成分的抗胃溶作用的制剂	利司那肽对胃排空的延迟可能会影响口服药物的吸收	建议患者在利司那肽注射前至少 1 h 或注射后至少 4 h 服用这些药物
洛塞那肽	辛伐他汀、地高辛、华法林	——	——	——
贝那鲁肽	未系统研究本品与其他药物的相互作用			

6.4 用药指导

6.4.1 患者用药教育

GLP-1RA 并非胰岛素的替代品，不得用于 1 型糖尿病患者或用于治疗糖尿病酮症酸中毒。用药前应重点告知患者或家属 GLP - 1RA 的使用方法和使用剂量，确保患者或家属可以正确进行注射。用药期间嘱监测血糖变化情况并做好记录，以便复诊时医生可以根据血糖状况调整用药；同时还应控制饮食结构，低糖、低脂饮食，适当运动，以更好控制血糖和体质量等。还应告知患者或家属可能发生的不良反应，以及不良反应的预防和处理。观察有无消化道症状，如恶心、呕吐、腹痛、腹胀、腹泻等，且能否耐受；有无低血糖反应，如心慌、手抖、出汗等；用药期间有任何不适，都应及时联系医生。最后要告知患者正确的药品储存方法，如冷藏于 2 °C~8 °C 冰箱中。

6.4.2 依从性的影响因素及提高方法

良好的依从性有助于 T2DM 患者血糖控制达标，从而改善临床结局。一项系统性文献回顾从治疗过程和治疗结局两方面总结了影响患者选择不同 GLP-1RA 的因素，从治疗过程来看，前 3 位影响因素分别是注射频次、注射装置操作的简便性及针头粗细；从治疗结局来看，前 3 位影响因素分别是 HbA_{1c} 降幅、胃肠道反应及低血糖事件^[138]。患者对 GLP-1RA 的依从性不仅归因于注射频次和注射装置操作的简便性，而且还源于显著的降糖疗效、较轻的胃肠道反应、兼具减重等综合临床获益及良好的费效比等。选择疗效好、患者容易坚持且经济负担较小的药物，可以有效提高患者的依从性和满意度，从而提高血糖控制达标率^[118]。

6.4.3 注射方法的指导

GLP-1RA 的注射频次根据药代动力学特点各有不同，注射装置也都不尽相同，使用前要根据说明书的详细步骤教会患者或家属进行正确的注射。如注射用艾塞那肽微球是混悬液，注射前需要摇匀；度拉糖肽和洛塞那肽为固定剂量注射笔，无需调剂量，直接注射即可；而其他可调剂量注射笔使用前要注意调到正确的剂量。对于多次使用的注射笔，每次使用都需要更换新的针头，不能重复使用，否则会导致剂量不准确和增加感染风险；度拉糖肽注射装置为一次性使用，每次注射使用 1 支新的注射装置，自动

给药，无需安装针头。

表 4 GLP-1RA 注射装置概览

制剂类型	即用型	单/多次使用	需要调节剂量	需要安装针头
日制剂				
利拉鲁肽	是	多次	是	是
艾塞那肽	是	多次	否	是
贝那鲁肽	是	多次	是	是
利司那肽	是	多次	否	是
周制剂				
司美格鲁肽	是	多次	是	是
度拉糖肽	是	单次	否	否
洛塞那肽	是	多次	否	是
艾塞那肽微球	需悬混	单次	否	是

6.4.4 遗漏给药的处理

对于每日多次给药的短效 GLP-1RA，如果错过一次剂量，直接跳过错过的剂量，按照正常时间表用药。饭后不要注射已错过的剂量。

对于每周用药一次的长效 GLP-1RA，发生遗漏给药时，如果距下次预定给药 3 天（72 h）以上，应在发现后尽快给药；如果距下次预定给药少于 3 天（72 h），则无需补充给药，在下次预定用药时按照常规计划注射。在每种情况中，患者均可再恢复其常规每周 1 次的给药方案。若需要，只要距上次给药超过 3 天（72 h），可改变每周给药的日期。

6.4.5 药品储存方法的指导

GLP-1RA 应冷藏于 2 °C~8 °C 冰箱中，不可冷冻。首次使用后，一般可在室温条件下贮藏或冷藏在 2 °C~8 °C 冰箱中，盖上笔帽避光保存。应当告知患者在每次注射后按照当地的要求丢弃注射针头，贮藏注射笔时切勿带有针头，这可以避免污染、感染和渗漏，同时能确保给药准确。

表 5 GLP-1RA 的储存条件

药品名称	未使用	首次使用后	首次使用后有效期
利拉鲁肽注射液	2 °C~8 °C	30 °C 以下或 2 °C~8 °C	1 个月
司美格鲁肽注射液	2 °C~8 °C	30 °C 以下或 2 °C~8 °C	6 周
艾塞那肽注射液	2 °C~8 °C	不高于 25 °C	30 天
利司那肽注射液	2 °C~8 °C	不超过 30 °C	14 天
注射用艾塞那肽微球	2 °C~8 °C	不超过 25 °C	4 周
度拉糖肽注射液	2 °C~8 °C	不超过 30 °C	14 天
贝那鲁肽注射液	2 °C~8 °C	2 °C~8 °C 条件下保存 6 周； 25 °C 条件下保存 2 周。	
聚乙二醇洛塞那肽注射液	2 °C~8 °C	——	——

7 小结

GLP-1RA 是一种相对安全有效的新型降糖药物，随着认识的逐渐加深，临床地位不断改变，应用范围越来越广。目前大量研究已证实，GLP-1RA 除了具有良好的降糖作用外，还可以降低患者体质量、血压，部分 GLP-1RA 还能使患者心血管和肾脏获益。鉴于 GLP-1RA 除了降糖外的其他优势，未来可能用于治疗糖尿病前期（空腹血糖受损或糖耐量异常）的患者，延缓糖尿病的发生、发展。充分探索 GLP-1RA 的特点，推动临床的合理使用，可促进 T2DM 患者更好地控制血糖，提高生活质量，为 T2DM 患者的综合性治疗带来希望。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委疾病预防控制局. 中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)[M]. 北京:人民卫生出版社,2021.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2021,13(4):317-411.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会国家基层糖尿病防治管理办公室. 国家基层糖尿病防治管理指南(2022)[J]. 中华内科杂志,2022,61(3):249-262.
- [4] Salehi M, Aulinger B A, D'Alessio D A. Targeting β -Cell Mass in Type 2 Diabetes: Promise and Limitations of New Drugs Based on Incretins[J]. Endocrine reviews,2008,29(3):367-379.
- [5] 纪立农, 邹大进, 洪天配, 等. GLP-1受体激动剂临床应用专家指导意见[J]. 中国糖尿病杂志,2018,26(5):353-361.
- [6] 纪立农. 胰高血糖素样肽1受体激动剂周制剂中国证据与专家指导建议[J]. 中国糖尿病杂志,2022,30(06):405-411.
- [7] Pratley R, Amod A, Hoff S T, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial[J]. Lancet,2019,394(10192):39-50.
- [8] Dumoulin V, Moro F, Barcelo A, et al. Peptide YY, glucagon-like peptide-1, and neurotensin responses to luminal factors in the isolated vascularly perfused rat ileum[J]. Endocrinology,1998,139(9):3780-3786.
- [9] Gribble F M, Williams L, Simpson A K, et al. A novel glucose-sensing mechanism contributing to glucagon-like peptide-1 secretion from the GLUTag cell line[J]. Diabetes,2003,52(5):1147-1154.
- [10] Herrmann C, Göke R, Richter G, et al. Glucagon-Like Peptide-1 and Glucose-Dependent Insulin-Releasing Polypeptide Plasma Levels in Response to Nutrients[J]. Digestion,1995,56(2):117-126.

- [11] Kuhre R E, Gribble F M, Hartmann B, et al. Fructose stimulates GLP-1 but not GIP secretion in mice, rats, and humans[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2014, 306(7):G622-G630.
- [12] Sugiyama K, Manaka H, Kato T, et al. Stimulation of Truncated Glucagon-Like Peptide-1 Release from the Isolated Perfused Canine Ileum by Glucose Absorption[J]. *Digestion*, 1994, 55(1):24-28.
- [13] Hirasawa A, Tsumaya K, Awaji T, et al. Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120[J]. *Nat Med*, 2005, 11(1):90-94.
- [14] Reimer R A, Darimont C, Gremlich S, et al. A human cellular model for studying the regulation of glucagon-like peptide-1 secretion[J]. *Endocrinology*, 2001, 142(10):4522-4528.
- [15] Hall W L, Millward D J, Long S J, et al. Casein and whey exert different effects on plasma amino acid profiles, gastrointestinal hormone secretion and appetite[J]. *British journal of nutrition*, 2003, 89(2):239-248.
- [16] Hira T, Mochida T, Miyashita K, et al. GLP-1 secretion is enhanced directly in the ileum but indirectly in the duodenum by a newly identified potent stimulator, zein hydrolysate, in rats[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2009, 297(4):G663-G671.
- [17] Mochida T, Hira T, Hara H. The Corn Protein, Zein Hydrolysate, Administered into the Ileum Attenuates Hyperglycemia via Its Dual Action on Glucagon-Like Peptide-1 Secretion and Dipeptidyl Peptidase-IV Activity in Rats[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(7):3095-3104.
- [18] Reimann F, Williams L, Da S X G, et al. Glutamine potently stimulates glucagon-like peptide-1 secretion from GLUTag cells[J]. *Diabetologia*, 2004, 47(9):1592-1601.
- [19] Tolhurst G, Zheng Y, Parker H E, et al. Glutamine triggers and potentiates glucagon-like peptide-1 secretion by raising cytosolic

Ca²⁺ and cAMP[J]. *Endocrinology*,2011,152(2):405-413.

[20] Gameiro A, Reimann F, Habib A M, et al. The neurotransmitters glycine and GABA stimulate glucagon-like peptide-1 release from the GLUTag cell line[J]. *J Physiol*,2005,569(Pt 3):761-772.

[21] Muller T D, Finan B, Bloom S R, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)[J]. *Mol Metab*,2019,30:72-130.

[22] Holz G G. Epac: A new cAMP-binding protein in support of glucagon-like peptide-1 receptor-mediated signal transduction in the pancreatic beta-cell[J]. *Diabetes*,2004,53(1):5-13.

[23] Bunemann M, Gerhardstein B L, Gao T, et al. Functional regulation of L-type calcium channels via protein kinase A-mediated phosphorylation of the beta(2) subunit[J]. *J Biol Chem*,1999,274(48):33851-33854.

[24] Wang X, Zhou J, Doyle M E, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Causes Pancreatic Duodenal Homeobox-1 Protein Translocation from the Cytoplasm to the Nucleus of Pancreatic β -Cells by a Cyclic Adenosine Monophosphate/Protein Kinase A-Dependent Mechanism[J]. *Endocrinology*,2001,142(5):1820-1827.

[25] Doyle M E, Egan J M. Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas[J]. *Pharmacology & therapeutics*,2007,113(3):546-593.

[26] Holz Iv G G, Kiihtreiber W M, Habener J F. Pancreatic beta-cells are rendered glucose-competent by the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1(7-37)[J]. *Nature*,1993,361(6410):362-365.

[27] Buteau J. GLP-1 receptor signaling: effects on pancreatic beta-cell proliferation and survival[J]. *Diabetes Metab*,2008,34 Suppl 2:S73-S77.

[28] Komatsu R, Matsuyama T, Namba M, et al. Glucagonostatic and insulinotropic action of glucagonlike peptide I-(7-36)-amide[J]. *Diabetes*,1989,38(7):902-905.

- [29] Ritzel R, Orskov C, Holst J J, et al. Pharmacokinetic, insulinotropic, and glucagonostatic properties of GLP-1 [7-36 amide] after subcutaneous injection in healthy volunteers. Dose-response-relationships[J]. *Diabetologia*,1995,38(6):720-725.
- [30] D'Alessio D A, Prigeon R L, Ensinck J W. Enteral enhancement of glucose disposition by both insulin-dependent and insulin-independent processes. A physiological role of glucagon-like peptide I[J]. *Diabetes*,1995,44(12):1433-1437.
- [31] D'Alessio D A, Kahn S E, Leusner C R, et al. Glucagon-like peptide 1 enhances glucose tolerance both by stimulation of insulin release and by increasing insulin-independent glucose disposal[J]. *J Clin Invest*,1994,93(5):2263-2266.
- [32] Aroda V R. A review of GLP - 1 receptor agonists: Evolution and advancement, through the lens of randomised controlled trials[J]. *Diabetes, obesity & metabolism*,2018,20(S1):22-33.
- [33] Gilbert M P, Pratley R E. GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials[J]. *Frontiers in endocrinology (Lausanne)*,2020,11:178.
- [34] Gabery S, Salinas C G, Paulsen S J, et al. Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways[J]. *JCI Insight*,2020,5(6):e133429.
- [35] Jensterle M, Janez A. Glucagon Like Peptide 1 Receptor Agonists in the Treatment of Obesity[J]. *Horm Res Paediatr*,2021.
- [36] Burmeister M A, Ferre T, Ayala J E, et al. Acute activation of central GLP-1 receptors enhances hepatic insulin action and insulin secretion in high-fat-fed, insulin resistant mice[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*,2012,302(3):E334-E343.
- [37] Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, et al. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus[J]. *Nature*,2004,428(6982):569-574.

- [38] Beiroa D, Imbernon M, Gallego R, et al. GLP-1 agonism stimulates brown adipose tissue thermogenesis and browning through hypothalamic AMPK[J]. *Diabetes*,2014,63(10):3346-3358.
- [39] Dozio E, Vianello E, Malavazos A E, et al. Epicardial adipose tissue GLP-1 receptor is associated with genes involved in fatty acid oxidation and white-to-brown fat differentiation: A target to modulate cardiovascular risk?[J]. *International journal of cardiology*,2019,292:218-224.
- [40] Lopez M, Dieguez C, Nogueiras R. Hypothalamic GLP-1: the control of BAT thermogenesis and browning of white fat[J]. *Adipocyte*,2015,4(2):141-145.
- [41] Wu L, Wang K, Wang W, et al. Glucagon - like peptide - 1 ameliorates cardiac lipotoxicity in diabetic cardiomyopathy via the PPAR α pathway[J]. *Aging cell*,2018,17(4):e12763.
- [42] Zhang Y, Ling Y, Yang L, et al. Liraglutide relieves myocardial damage by promoting autophagy via AMPK-mTOR signaling pathway in Zucker diabetic fatty rat[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*,2017,448:98-107.
- [43] Zhao Y, Chen L, Huang L, et al. Cardiovascular protective effects of GLP-1: a focus on the MAPK signaling pathway[J]. *Biochemistry and cell biology*,2022,100(1):9-16.
- [44] Xiang L, Thompson M S, Clemmer J S, et al. Early treatment with GLP-1 after severe trauma preserves renal function in obese Zucker rats[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*,2019,316(5):R621-R627.
- [45] Wang C, Li L, Liu S, et al. GLP-1 receptor agonist ameliorates obesity-induced chronic kidney injury via restoring renal metabolism homeostasis[J]. *PLOS ONE*,2018,13(3):e193473.
- [46] Li Y, Ma D, Wang Z, et al. The glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog liraglutide attenuates renal fibrosis[J]. *Pharmacological*

Research,2018,131(19):102-111.

[47] During M J, Cao L, Zuzga D S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection[J]. Nature medicine,2003,9(9):1173-1179.

[48] Perry T, Lahiri D K, Chen D, et al. A novel neurotrophic property of glucagon-like peptide 1: a promoter of nerve growth factor-mediated differentiation in PC12 cells[J]. J Pharmacol Exp Ther,2002,300(3):958-966.

[49] Chang C, Lin T, Ho H, et al. GLP-1 Analogue Liraglutide Attenuates Mutant Huntingtin-Induced Neurotoxicity by Restoration of Neuronal Insulin Signaling[J]. International journal of molecular sciences,2018,19(9):2505.

[50] Decara J, Arrabal S, Beiroa D, et al. Antiobesity efficacy of GLP-1 receptor agonist liraglutide is associated with peripheral tissue-specific modulation of lipid metabolic regulators[J]. Biofactors,2016,42(6):600-611.

[51] Panjwani N, Mulvihill E E, Longuet C, et al. GLP-1 Receptor Activation Indirectly Reduces Hepatic Lipid Accumulation But Does Not Attenuate Development of Atherosclerosis in Diabetic Male ApoE^{-/-} Mice[J]. Endocrinology,2013,154(1):127-139.

[52] Xu F, Cao H, Chen Z, et al. Short-term GLP-1 receptor agonist exenatide ameliorates intramyocellular lipid deposition without weight loss in ob/ob mice[J]. Int J Obes (Lond),2020,44(4):937-947.

[53] He Q, Sha S, Sun L, et al. GLP-1 analogue improves hepatic lipid accumulation by inducing autophagy via AMPK/mTOR pathway[J]. Biochemical and biophysical research communications,2016,476(4):196-203.

[54] Villela R, Correa R. Semaglutide 2.4 mg: the latest GLP-1RA approved for obesity[J]. J Investig Med,2022,70(1):3-4.

[55] Jensterle M, Rizzo M, Haluzík M, et al. Efficacy of GLP-1 RA

Approved for Weight Management in Patients With or Without Diabetes: A Narrative Review[J]. *Advances in therapy*,2022,39(6):2452-2467.

[56] Bezin J, Gouverneur A, Pénichon M, et al. GLP-1 Receptor Agonists and the Risk of Thyroid Cancer[J]. *Diabetes care*,2023,46(2):384-390.

[57] Dungan K M D, Povedano S T M, Forst T M, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial[J]. *The Lancet (British edition)*,2014,384(9951):1349-1357.

[58] Morieri M L, Rigato M, Frison V, et al. Effectiveness of dulaglutide vs liraglutide and exenatide once-weekly. A real-world study and meta-analysis of observational studies[J]. *Metabolism*,2020,106:154190.

[59] Odawara M, Miyagawa J, Iwamoto N, et al. Once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide significantly decreases glycated haemoglobin compared with once-daily liraglutide in Japanese patients with type 2 diabetes: 52 weeks of treatment in a randomized phase III study[J]. *Diabetes, obesity & metabolism*,2016,18(3):249-257.

[60] Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study[J]. *Diabetes Care*,2009,32(1):84-90.

[61] Zinman B, Gerich J, Buse J B, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD) [J]. *Diabetes Care*,2009,32(7):1224-1230.

[62] Marre M, Shaw J, Brandle M, et al. Liraglutide, a once-daily

human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU) [J]. *Diabet Med*,2009,26(3):268-278.

[63] Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial[J]. *Diabetologia*,2009,52(10):2046-2055.

[64] Gentilella R, Romera I, Nicolay C, et al. Change in HbA1c Across the Baseline HbA1c Range in Type 2 Diabetes Patients Receiving Once-Weekly Dulaglutide Versus Other Incretin Agents[J]. *Diabetes therapy*,2019,10(3):1113-1125.

[65] Kwan A, Gerstein H C, Basile J, et al. HbA1c Reduction in Dulaglutide-Treated Patients Irrespective of Duration of Diabetes, Microvascular Disease, and BMI: A Post Hoc Analysis From the REWIND Trial[J]. *Diabetes Care*,2022,45(3):547-554.

[66] Shi F, Li H, Cui M, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. *Frontiers in pharmacology*,2018,9:576.

[67] Shi L X, Liu X M, Shi Y Q, et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy compared with glimepiride in Chinese patients with type 2 diabetes: Post-hoc analyses of a randomized, double-blind, phase III study[J]. *J Diabetes Investig*,2020,11(1):142-150.

[68] Wysham C, Blevins T, Arakaki R, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1) [J]. *Diabetes Care*,2014,37(8):2159-2167.

[69] Nauck M A, Petrie J R, Sesti G, et al. A Phase 2, Randomized,

Dose-Finding Study of the Novel Once-Weekly Human GLP-1 Analog, Semaglutide, Compared With Placebo and Open-Label Liraglutide in Patients With Type 2 Diabetes[J]. *Diabetes Care*,2016,39(2):231-241.

[70] Capehorn M S, Catarig A M, Furberg J K, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10)[J]. *Diabetes Metab*,2020,46(2):100-109.

[71] Pratley R E, Aroda V R, Lingvay I, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*,2018,6(4):275-286.

[72] Ahmann A J, Capehorn M, Charpentier G, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial[J]. *Diabetes Care*,2018,41(2):258-266.

[73] Buse J B, Henry R R, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*,2004,27(11):2628-2635.

[74] Apovian C M M, Bergenstal R M M, Cuddihy R M M, et al. Effects of Exenatide Combined with Lifestyle Modification in Patients with Type 2 Diabetes[J]. *The American journal of medicine*,2010,123(5):468-469.

[75] DeFronzo R A, Ratner R E, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*,2005,28(5):1092-1100.

[76] Kendall D M, Riddle M C, Rosenstock J, et al. Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control Over 30 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin and a Sulfonylurea[J]. *Diabetes care*,2005,28(5):1083-1091.

[77] Moretto T J, Milton D R, Ridge T D, et al. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naive patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study[J]. Clin Ther, 2008, 30(8):1448-1460.

[78] Zinman B, Hoogwerf B J, Duran G S, et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2007, 146(7):477-485.

[79] Buse J B, Bergenstal R M, Glass L C, et al. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial[J]. Ann Intern Med, 2011, 154(2):103-112.

[80] Ferdinand K C, White W B, Calhoun D A, et al. Effects of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Dulaglutide on Ambulatory Blood Pressure and Heart Rate in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus[J]. Hypertension, 2014, 64(4):731-737.

[81] Cai X, Ji L, Chen Y, et al. Comparisons of weight changes between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors treatment and glucagon-like peptide-1 analogs treatment in type 2 diabetes patients: A meta-analysis[J]. J Diabetes Investig, 2017, 8(4):510-517.

[82] Iqbal J, Wu H X, Hu N, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight in adults with obesity without diabetes mellitus—a systematic review and meta-analysis of randomized control trials[J]. Obes Rev, 2022, 23(6):e13435.

[83] Wilding J P H, Batterham R L, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity[J]. N Engl J Med, 2021, 384(11):989-1002.

[84] Wadden T A, Bailey T S, Billings L K, et al. Effect of

Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial[J]. JAMA : the journal of the American Medical Association,2021,325(14):1403-1413.

[85] Zhang F, Tong Y, Su N, et al. Weight loss effect of glucagon-like peptide-1 mimetics on obese/overweight adults without diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Diabetes,2015,7(3):329-339.

[86] Kumar N, D'Alessio D A. Slow and Steady Wins the Race: 25 Years Developing the GLP-1 Receptor as an Effective Target for Weight Loss[J]. J Clin Endocrinol Metab,2022,107(8):2148-2153.

[87] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus[J]. Circulation,2019,139(17):2022-2031.

[88] Marso S P, Daniels G H, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes[J]. N Engl J Med,2016,375(4):311-322.

[89] Marso S P, Bain S C, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes[J]. N Engl J Med,2016,375(19):1834-1844.

[90] Jodar E, Seufert J, Damgaard L H, et al. SUSTAIN 6: a post-hoc analysis of the effect of semaglutide on cardiovascular outcomes over time in subjects with type 2 diabetes[J]. European Heart Journal,2017,38(suppl-1):819.

[91] Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. The Lancet (British edition),2019,394(10193):121-130.

- [92] König M, Riddle M C, Colhoun H M, et al. Exploring potential mediators of the cardiovascular benefit of dulaglutide in type 2 diabetes patients in REWIND[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1):194.
- [93] Holman R R, Bethel M A, Mentz R J, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(13):1228-1239.
- [94] Association A D. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(Suppl 1):S111-S134.
- [95] Xu Y, Fu E L, Clase C M, et al. GLP-1 receptor agonist versus DPP-4 inhibitor and kidney and cardiovascular outcomes in clinical practice in type-2 diabetes[J]. *Kidney international*, 2022, 101(2):360-368.
- [96] Chen J J, Wu C Y, Jenq C C, et al. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist vs Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Use With Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes and Advanced Chronic Kidney Disease[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(3):e221169.
- [97] Zelniker T A, Wiviott S D, Raz I, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus[J]. *Circulation*, 2019, 139(17):2022-2031.
- [98] Caruso I, Cignarelli A, Sorice G P, et al. Cardiovascular and Renal Effectiveness of GLP-1 Receptor Agonists vs. Other Glucose-Lowering Drugs in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Studies[J]. *Metabolites*, 2022, 12(2):183.
- [99] Tuttle K R, Lakshmanan M C, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre,

open-label, randomised trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol,2018,6(8):605-617.

[100] Marso S P, Bain S C, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes[J]. N Engl J Med,2016,375(19):1834-1844.

[101] Mann J, Orsted D D, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes[J]. N Engl J Med,2017,377(9):839-848.

[102] Yin W L, Bain S C, Min T. The Effect of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Renal Outcomes in Type 2 Diabetes[J]. Diabetes therapy,2020,11(4):835-844.

[103] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会糖尿病学分会. 中国成人2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病管理专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志,2021,37(07):589-598.

[104] Yan J, Yao B, Kuang H, et al. Liraglutide, Sitagliptin, and Insulin Glargine Added to Metformin: The Effect on Body Weight and Intrahepatic Lipid in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. Hepatology,2019,69(6):2414-2426.

[105] Barritt A T, Marshman E, Noureddin M. Review article: role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in non-alcoholic steatohepatitis, obesity and diabetes-what hepatologists need to know[J]. Aliment Pharmacol Ther,2022,55(8):944-959.

[106] Alkhouri 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.

[107] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志,2018,53(1):2-6.

[108] Siamashvili M, Davis S N. Update on the effects of GLP-1

receptor agonists for the treatment of polycystic ovary syndrome[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*,2021,14(9):1081-1089.

[109] Tao T, Zhang Y, Zhu Y, et al. Exenatide, Metformin, or Both for Prediabetes in PCOS: A Randomized, Open-label, Parallel-group Controlled Study[J]. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*,2020,106(3):e1420-e1432.

[110] Liu X, Zhang Y, Zheng S Y, et al. Efficacy of exenatide on weight loss, metabolic parameters and pregnancy in overweight/obese polycystic ovary syndrome[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*,2017,87(6):767-774.

[111] Janez A, Jensterle M. GLP-1 Receptor Agonist Liraglutide Increased IVF Pregnancy Rates in Obese Women with PCOS and Previous Poor Response to First-Line Reproductive Treatments[J]. *Diabetes (New York, N. Y.)*,2018,67(Supplement_1).

[112] Salamun V, Jensterle M, Janez A, et al. Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: a pilot randomized study[J]. *European journal of endocrinology*,2018,179(1):1-11.

[113] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. *中华糖尿病杂志*,2021,13(04):315-409.

[114] Lugner M, Sattar N, Miftaraj M, et al. Cardiorenal and other diabetes related outcomes with SGLT-2 inhibitors compared to GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: nationwide observational study[J]. *Cardiovasc Diabetol*,2021,20(1):67.

[115] Baviera M, Foresta A, Colacioppo P, et al. Effectiveness and safety of GLP-1 receptor agonists versus SGLT-2 inhibitors in type 2 diabetes: an Italian cohort study[J]. *Cardiovasc Diabetol*,2022,21(1):162.

[116] Xia L, Shen T, Dong W, et al. Comparative efficacy and safety of 8 GLP-1RAs in patients with type 2 diabetes: A network

meta-analysis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*,2021,177:108904.

[117] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会糖尿病学分会. 胰高糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂用于治疗2型糖尿病的临床专家共识[J]. *中华内科杂志*,2020.

[118] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会糖尿病学分会. 胰高糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂用于治疗2型糖尿病的临床专家共识[J]. *中华内科杂志*,2020,59(11):836-846.

[119] Nauck M A, Petrie J R, Sesti G, et al. A Phase 2, Randomized, Dose-Finding Study of the Novel Once-Weekly Human GLP-1 Analog, Semaglutide, Compared With Placebo and Open-Label Liraglutide in Patients With Type 2 Diabetes[J]. *Diabetes Care*,2016,39(2):231-241.

[120] Robinson L E, Holt T A, Rees K, et al. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*,2013,3(1).

[121] Shi F, Li H, Cui M, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. *Frontiers in pharmacology*,2018,9:576.

[122] Lorenz M, Lawson F, Owens D, et al. Differential effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on heart rate[J]. *Cardiovasc Diabetol*,2017,16(1):6.

[123] 赵延珍,杜婧. GLP-1受体激动剂治疗2型糖尿病的研究进展[J]. *老年医学研究*,2021,2(03):55-60.

[124] Shaefer C J, Kushner P, Aguilar R. User's guide to mechanism of action and clinical use of GLP-1 receptor agonists[J]. *Postgrad Med*,2015,127(8):818-826.

[125] Singh S, Chang H, Richards T M, et al. Glucagonlike Peptide 1 - Based Therapies and Risk of Hospitalization for Acute Pancreatitis in Type 2 Diabetes Mellitus: A Population-Based Matched Case-Control Study[J]. *JAMA internal medicine*,2013,173(7):534-539.

- [126] Hauge C, Breitschaft A, Hartoft-Nielsen M L, et al. Effect of oral semaglutide on the pharmacokinetics of thyroxine after dosing of levothyroxine and the influence of co-administered tablets on the pharmacokinetics of oral semaglutide in healthy subjects: an open-label, one-sequence crossover, single-center, multiple-dose, two-part trial[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*,2021,17(9):1139-1148.
- [127] Thong K Y, Jose B, Sukumar N, et al. Safety, efficacy and tolerability of exenatide in combination with insulin in the Association of British Clinical Diabetologists nationwide exenatide audit[J]. *Diabetes, obesity & metabolism*,2011,13(8):703-710.
- [128] Kapitza C, Zdravkovic M, Hindsberger C, et al. The effect of the once-daily human glucagon-like peptide 1 analog liraglutide on the pharmacokinetics of acetaminophen[J]. *Advances in therapy*,2011,28(8):650-660.
- [129] Hausner H, Derving K J, Holst A G, et al. Effect of Semaglutide on the Pharmacokinetics of Metformin, Warfarin, Atorvastatin and Digoxin in Healthy Subjects[J]. *Clin Pharmacokinet*,2017,56(11):1391-1401.
- [130] Baekdal T A, Breitschaft A, Navarria A, et al. A randomized study investigating the effect of omeprazole on the pharmacokinetics of oral semaglutide[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*,2018,14(8):869-877.
- [131] Kapitza C, Zdravkovic M, Hindsberger C, et al. The effect of the once-daily human glucagon-like peptide 1 analog liraglutide on the pharmacokinetics of acetaminophen[J]. *Adv Ther*,2011,28(8):650-660.
- [132] Kothare P A, Soon D K, Linnebjerg H, et al. Effect of exenatide on the steady-state pharmacokinetics of digoxin[J]. *J Clin Pharmacol*,2005,45(9):1032-1037.

- [133] Linnebjerg H, Kothare P, Park S, et al. The effect of exenatide on lisinopril pharmacodynamics and pharmacokinetics in patients with hypertension[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2009, 47(11):651–658.
- [134] Thong K Y, Jose B, Sukumar N, et al. Safety, efficacy and tolerability of exenatide in combination with insulin in the Association of British Clinical Diabetologists nationwide exenatide audit[J]. *Diabetes, obesity & metabolism*, 2011, 13(8):703–710.
- [135] Soon D, Kothare P A, Linnebjerg H, et al. Effect of exenatide on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy Asian men[J]. *J Clin Pharmacol*, 2006, 46(10):1179–1187.
- [136] Kothare P A, Seger M E, Northrup J, et al. Effect of exenatide on the pharmacokinetics of a combination oral contraceptive in healthy women: an open-label, randomised, crossover trial[J]. *BMC Clin Pharmacol*, 2012, 12:8.
- [137] de la Peña A, Cui X, Geiser J, et al. No Dose Adjustment is Recommended for Digoxin, Warfarin, Atorvastatin or a Combination Oral Contraceptive When Coadministered with Dulaglutide[J]. *Clinical pharmacokinetics*, 2017, 56(11):1415–1427.
- [138] Thieu V T, Robinson S, Kennedy-Martin T, et al. Patient preferences for glucagon-like peptide 1 receptor-agonist treatment attributes[J]. *Patient preference and adherence*, 2019, 13:561–576.

起草专家组

顾问:

郑志华	广东省药学会	副理事长兼秘书长、 主任药师
赖伟华	广东省人民医院	主任药师
陈孝	中山大学附属第一医院	主任药师
陈吉生	广东药科大学附属第一医院	主任药师
封卫毅	西安交通大学第一附属医院	主任药师
刘东	华中科技大学同济医学院附属 同济医院	主任药师
招明高	空军军医大学唐都医院	主任药师
沈洁	南方医科大学顺德医院	院长、主任医师
孙晖	华中科技大学同济医学院附属 协和医院	副书记、主任医师
陈宏	南方医科大学珠江医院	主任医师
李惠林	深圳市中医院	副院长、主任医师
李强	深圳大学总医院	主任医师
关海霞	广东省人民医院	主任医师

执笔:

曾英彤	广东省人民医院	主任药师
王妍	佛山市第一人民医院	副主任药师
张宏亮	广西医科大学第一附属医院	副主任药师

药学专家（以姓氏拼音为序）:

曹玮	云南省第一人民医院	主任药师
常惠礼	清远市人民医院	主任药师
陈建华	茂名市人民医院	主任药师

陈杰	中山大学附属第一医院	主任药师
陈文瑛	南方医科大学第三附属医院	主任药师
陈永刚	武汉市三医院	主任药师
邓艾平	武汉市中心医院	主任药师
邓银华	湖南省人民医院	主任药师
黄小红	漳州市医院	主任药师
季波	南部战区总医院	主任药师
金鹏飞	北京医院	主任药师
黎小妍	中山大学附属第六医院	主任药师
李娜	福建医科大学附属协和医院	副主任药师
李庆南	汕头市中心医院	主任药师
林志航	福建医科大学附属泉州市第一医院	主任药师
麦海燕	中山大学附属第三医院	副主任药师
梅清华	广东省第二人民医院	主任药师
彭晓青	广州市第一人民医院	主任药师
宋燕青	吉林大学第一医院乐群院区	副主任药师
苏健芬	广州市番禺区中心医院	副主任药师
王立军	北京大学深圳医院	主任药师
王若伦	广州医科大学附属第二医院	主任药师
王勇	南方医科大学珠江医院	主任药师
王勇	广东省药学会	学术部主任、主管药师
魏理	广州医科大学附属第一医院	主任药师
吴建龙	深圳市第二人民医院	主任药师
吴琼诗	海南省人民医院	主任药师
杨嘉永	厦门大学附属第一医院	主任药师

杨建文	遵义医科大学附属医院	主任药师
杨周生	广西壮族自治区人民医院	主任药师
姚晖	佛山市第二人民医院	主任药师
张毕奎	中南大学湘雅二医院	主任药师
张述耀	暨南大学附属广州市红十字会 医院	主任药师
张志东	暨南大学附属第一医院	主任药师
郑锦坤	粤北人民医院	主任药师
郑萍	南方医科大学南方医院	主任药师

医学专家（以姓氏拼音为序）：

崔巍	西安交通大学第一附属医院	主任医师
金萍	中南大学湘雅三医院	主任医师
柯亭羽	昆明医科大学第二附属医院	主任医师
李霞	中南大学湘雅二医院	主任医师
李小凤	陕西省人民医院	主任医师
李晓苗	空军军医大学第一附属医院	主任医师
梁瑜祯	广西医科大学第二附属医院	主任医师
罗建华	贵州省人民医院	主任医师
彭道泉	中南大学湘雅二医院	主任医师
秦映芬	广西医科大学第一附属医院	主任医师
全会标	海南省人民医院	主任医师
沙榆波	大理市第一人民医院	主任医师
孙家忠	武汉大学中南医院	主任医师
王砚	云南省第一人民医院	主任医师
王中京	武汉市中心医院	主任医师
张淼	贵州医科大学附属医院	主任医师

秘书:

林璐

广东省人民医院

主管药师

