

中图分类号: R969; R977.1*5

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2025)19-0144-05

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.19.029



司美格鲁肽治疗 2 型糖尿病有效性、安全性与经济性研究进展*

郑晓辉, 周岳, 杨凤昆[△]

(天津市人民医院·南开大学第一附属医院, 天津 300121)

摘要:目的 为临床合理使用司美格鲁肽提供参考。方法 采用计算机检索中国知网、万方、Web of Science 数据库中关于司美格鲁肽治疗 2 型糖尿病(T2DM)的相关文献,总结司美格鲁肽治疗 T2DM 的有效性、安全性及经济性。结果 司美格鲁肽是一种新型胰高血糖素样肽(GLP-1)受体激动剂,可有效降低 T2DM 患者的空腹血糖、糖化血红蛋白水平及体质量,在心血管及肾脏保护方面均有获益,临床疗效较好;常见药品不良反应(ADR)为胃肠道反应及注射部位过敏反应,多为轻、中度;该药治疗总成本较其他降血糖药物高,但其 ADR 轻,具有较好的成本-效果优势。结论 司美格鲁肽治疗 T2DM 的有效性、安全性均较好,且具有一定的药物经济学优势。

关键词:司美格鲁肽;2 型糖尿病;有效性;安全性;经济性;研究进展

Research Progress on Efficacy, Safety and Pharmacoeconomics of Semaglutide in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

ZHENG Xiaohui, ZHOU Yue, YANG Fengkun

(Tianjin Union Medical Center · The First Affiliated Hospital of Nankai University, Tianjin, China 300121)

Abstract: **Objective** To provide a reference for the rational use of semaglutide in the clinic. **Methods** The literature related to semaglutide in the treatment of type 2 diabetes (T2DM) in CNKI, WanFang, and Web of Science databases was searched, and the efficacy, safety and pharmacoeconomics of semaglutide in the treatment of patients with T2DM were summarized. **Results** Semaglutide is a novel glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist that can effectively reduce fasting blood glucose level, glycated hemoglobin level, and body mass in patients with T2DM. It benefits in cardiovascular and renal protection, and has good clinical efficacy. The common adverse drug reactions (ADRs) include gastrointestinal reactions and allergic reactions at the injection site, and most of them are mild and moderate. The total cost of this drug is higher than that of other hypoglycemic drugs, but its ADRs are mild and it has good cost-effectiveness advantage. **Conclusion** Semaglutide has good efficacy and safety in the treatment of patients with T2DM, and it has certain advantage in pharmacoeconomics.

Key words: semaglutide; type 2 diabetes mellitus; efficacy; safety; pharmacoeconomic; research progress

2 型糖尿病(T2DM)通常是由于胰岛素分泌不足或其他各种原因使胰岛素不能充分利用而导致的血糖水平持续升高^[1]。但持续的高血糖可引起微血管、大血管及神经系统的病理改变,严重时甚至会导致心脏及肾脏并发症^[2-4]。T2DM 的病理复杂,常见临床症状为多饮、多尿、多食,体质量减轻,即“三多一少”。胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂是一种治疗糖尿病的新型药物,适用于多数 T2DM 患者^[5-7],同时也可联用其他降血糖药物。与胰岛素相比, GLP-1 受体激动剂降低糖化血红蛋白(HbA_{1c})的效果较好,还能减少给药频率^[8-9]。司美格鲁肽为 GLP-1 受体激动剂,可调节胰岛素水平、胰高血糖素的分泌及胃排空速度,从而影响食物和热量的摄入^[10-11],其降低 HbA_{1c} 的效果显著,发生低血糖的风险低,且给药较方便^[12]。为此,本研究

采用计算机检索了中国知网(CNKI)、万方(WanFang)、Web of Science 数据库中关于司美格鲁肽治疗 T2DM 的相关文献,总结了司美格鲁肽治疗 T2DM 的有效性、安全性及经济性。现报道如下。

1 有效性

1.1 降低空腹血糖(FBG)水平

周晓等^[13]将 120 例已接受过二甲双胍治疗但血糖水平仍未达标的 T2DM 患者随机分为利拉鲁肽组和司美格鲁肽组,在原治疗基础上分别加用利拉鲁肽和司美格鲁肽,治疗 24 周后,司美格鲁肽组患者的 FBG 水平为(7.28±0.59)mmol/L,显著低于利拉鲁肽组的(9.68±0.76)mmol/L。

LUNATI 等^[14]将来自意大利的 13 个糖尿病中心的 1 335 例 T2DM 患者分为达格列净单药治疗组和达格列

*基金项目:天津市科技计划项目[24JCQNJC01270];北京慢性病防治与健康教育研究会糖尿病防治及管理研究专项课题[MBZX0092024005, MBZX0112024001]。

第一作者:郑晓辉,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)747075604@qq.com。

[△]通信作者:杨凤昆,男,大学本科,主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)yangfengkun018@163.com。

净联合司美格鲁肽组。前者每日口服达格列净 10 mg, 每日 1 次;在此基础上,后者加用司美格鲁肽 12.76 mg, 每日 1 次。治疗 6 个月后,达格列净联合司美格鲁肽组患者的 FBG 水平平均减少了 31.9 mg/dL,显著低于达格列净单药治疗组的 16.7 mg/dL ($P < 0.05$)。

王梦莹等^[15]采用随机数字表法将 160 例 T2DM 患者均分为观察组和对照组。对照组患者单用二甲双胍,每日 2 次,每次 1 mg;在此基础上,观察组患者加用司美格鲁肽,每日 1 次,每次 3 mg,1 个月后剂量逐渐增至每日 1 次,每次 7 mg。治疗 3 个月后,观察组患者的 FBG 水平为 (6.35 ± 0.81) mmol/L,显著低于对照组的 (7.13 ± 0.87) mmol/L。

可见,司美格鲁肽可有效降低 T2DM 患者的 FBG 水平。

1.2 降低 HbA_{1c} 水平

FURUSAWA 等^[16]对 543 例 T2DM 患者进行了一项多中心的观察性试验,起始口服司美格鲁肽 3 mg/d,后根据治疗需要将司美格鲁肽剂量逐渐增至 14 mg/d。治疗 6 个月后,患者的 HbA_{1c} 水平为 $(6.88 \pm 0.91)\%$,显著低于入组时的 $(7.65 \pm 1.11)\%$ ($P < 0.001$)。

PRATLEY 等^[17]对口服司美格鲁肽及皮下注射利拉鲁肽进行了随机对照临床试验,将 711 例口服二甲双胍和/或联合钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂的 T2DM 患者随机分为口服司美格鲁肽组 (14 mg/d)、皮下注射利拉鲁肽组 (1.8 mg/d) 和安慰剂治疗组。治疗第 26 周时,3 组患者的 HbA_{1c} 水平较入组时分别下降了 1.2%,1.1%,0.2%;但第 52 周时,口服司美格鲁肽组较皮下注射利拉鲁肽组及安慰剂组患者的 HbA_{1c} 下降更显著,且达标率更高。

TATJANA 等^[18]进行了一项多中心、单臂的临床研究,共纳入 314 例 T2DM 患者,过去 1 年内未使用过 GLP-1 受体激动剂,既往也未参与过相应的临床试验研究,所有患者均皮下注射司美格鲁肽,每周 1 次。治疗 30 周后,患者的 HbA_{1c} 水平较入组时下降了 2.2% ($P < 0.001$)。

可见,口服或皮下注射司美格鲁肽均可显著降低 HbA_{1c} 水平。

1.3 降低体质量

KELLERER 等^[19]进行了一项为期 52 周的随机、开放、多中心的 III 期临床试验,共纳入 1 748 例 T2DM 患者,按 1:1 的比例将受试者分为司美格鲁肽组 (每周 1 次,皮下注射) 及胰岛素强化治疗组 (每日 3 次),两组患者均联用二甲双胍及甘精胰岛素。结果显示,司美格鲁肽组患者的体质量减少了 4.1 kg,而胰岛素强化治疗组患者体质量增加了 2.8 kg。

MCCRIMMON 等^[20]进行了一项 III B 期、随机、双盲的临床试验,将 178 例 T2DM 患者分为司美格鲁肽组 (88 例,每日 1 次,每次 1 mg,口服) 和卡格列净组 (90 例,每日

1 次,每次 300 mg,口服),两组患者同时联用固定剂量的二甲双胍。治疗 52 周后,司美格鲁肽组患者的总脂肪量减少了 3.4 kg,肌肉量减少了 2.3 kg,均显著高于卡格列净组的 2.6 kg 和 1.5 kg ($P < 0.05$)。

YAMADA 等^[21]将经饮食控制仍未达标的 243 例 T2DM 患者分为口服司美格鲁肽组 (3,7,14 mg/d)、皮下注射利拉鲁肽组 (0.9 mg/d),以及安慰剂治疗组。治疗 52 周后,口服 14 mg/d 司美格鲁肽组患者的体质量减少了 2.8 kg,而利拉鲁肽组患者增加了 0.4 kg。可见,司美格鲁肽在降低 T2DM 患者体质量方面的效果较其他传统药物更好。

1.4 心血管方面的获益

MARSO 等^[22]对司美格鲁肽在心血管方面的获益进行了一项为期 2 年的随机、双盲、有安慰剂对照的临床试验。结果显示,与安慰剂组相比,司美格鲁肽组患者的心血管事件发生率更低,且首次发生心血管死亡、非致死性心肌梗死及非致死性脑卒中的发病风险均有不同程度的降低。

HUSAIN 等^[23]进行了一项随机、双盲、有安慰剂对照的临床试验,对口服司美格鲁肽在心血管方面的安全性进行了研究。结果显示,口服司美格鲁肽组患者心血管死亡、非致命性心肌梗死或非致命性卒中等严重心血管不良事件的发生率为 3.8%,低于安慰剂组的 4.8%。

可见,司美格鲁肽可显著降低 T2DM 患者的心血管死亡事件的发生率,安全性较好。

1.5 抑制胰高血糖素分泌

司美格鲁肽为新型 GLP-1 受体激动剂,其主要为通过与 GLP-1 受体的结合和介导来激活,且该药与天然的 GLP-1 有 94% 的同源性^[24-26]。由于天然的 GLP-1 二肽基肽酶-4 (DPP-4) 及中性肽链内切酶 (NEP) 的蛋白水解,故其半衰期短 (1~2 min)。但司美格鲁肽的结构被修饰,使其变得更稳定,且能抵抗 DPP-4 的降解,同时与胰岛 β 细胞上的 GLP-1 受体结合,能在葡萄糖升高前诱导胰岛素分泌^[27-30]。GLP-1 受体激动剂还能作用于胰岛 α 细胞,抑制胰高血糖素释放,从而抑制肝糖原输出;也可作用于胰岛 δ 细胞,抑制生长抑素分泌,从而抑制胰高血糖素的分泌^[31]。

DAHL 等^[32]开展了一项口服司美格鲁肽对 T2DM 患者的 FBG 及糖脂代谢影响的随机、双盲、单中心的临床研究,将 15 例 T2DM 患者随机分为实验组与对照组。实验组患者口服司美格鲁肽,剂量逐渐由 3 mg 增至 14 mg;对照组患者服用安慰剂。两组患者均治疗 12 周。然后进行 5~9 周的药物洗脱期,将实验组与对照组的治疗方案对调,均治疗 12 周。结果显示,与对照组相比,实验组患者的胰高血糖素的血药浓度-时间曲线下面积 (AUC) 显著降低 ($P < 0.05$)。

KAPITZA等^[33]对37例T2DM患者采用司美格鲁肽的治疗结果显示,司美格鲁肽可显著降低T2DM患者的胰高血糖素水平,并能改善患者的胰岛 β 细胞功能。

可见,司美格鲁肽可抑制胰高血糖素分泌,降低胰高血糖素水平。

1.6 在肾脏方面的获益

余凤娇等^[34]对司美格鲁肽联合替米沙坦治疗糖尿病肾病患者的疗效进行了临床研究,将90例早期糖尿病肾病患者随机分为对照组与实验组,各45例。两组患者均予低盐、低脂饮食,并适当运动;皮下注射胰岛素或口服降血糖药物治疗,并口服替米沙坦片,每日1次,每次40 mg。在此基础上,观察组患者加用司美格鲁肽注射液,每周1次,初始剂量为每次0.25 mg,4周后增至每次0.50 mg。两组患者均连续治疗3个月。结果显示,观察组患者的尿素氮、血肌酐、估算肾小球滤过率分别为(7.45 ± 1.59) mmol/L, (113.09 ± 19.28) μ mol/L, (96.26 ± 8.53) mL $\cdot$ 1.73 m²/min,均显著优于对照组的(8.92 ± 1.76) mmol/L, (95.84 ± 12.09) μ mol/L, (91.86 ± 7.91) mL $\cdot$ 1.73 m²/min($P < 0.05$)。提示司美格鲁肽有助于保护糖尿病肾病患者的肾功能,同时可提高肾小球滤过率。

袁丽^[35]将某院94例糖尿病肾病患者随机分为对照组与实验组,各47例。两组患者均口服二甲双胍片,对照组患者皮下注射艾塞那肽,初始治疗时,每日2次,每次5 μ g,连续用药1个月后调整为每日2次,每次10 μ g;实验组患者皮下注射司美格鲁肽,每周1次,每次0.5 mg。治疗3个月后,实验组患者的24 h尿蛋白和血清肌酐水平分别为(1.56 ± 0.31) g/d和(80.19 ± 6.64) μ mol/L,均显著低于对照组的(1.78 ± 0.37) g/d和(85.26 ± 6.56) μ mol/L($P < 0.05$)。

可见,司美格鲁肽治疗糖尿病肾病的临床疗效较好,且可保护肾功能。

2 安全性

司美格鲁肽的药品不良反应(ADR)涉及免疫系统、代谢及营养类、神经系统、心脏器官、胃肠道系统、消化系统、全身性及给药部位反应等多个系统/器官,且按发生频率分为十分常见[$\geq 1/10$,如低血糖(联用胰岛素或磺脲类药物)、恶心、腹泻等]、常见($1/100 \sim < 1/10$,如头晕、便秘、消化不良、呕吐、食欲减退、胃肠胀气、疲乏等),偶见($1/1000 \sim < 1/100$,如过敏反应、味觉倒错、心率加快、急性胰腺炎、注射部位反应等),罕见($1/10000 \sim < 1/1000$,如速发性过敏反应等)^[36-43]。胃肠道反应是司美格鲁肽的常见ADR^[36-38],主要表现为恶心、呕吐、腹泻等,且大剂量司美格鲁肽治疗会提高恶心、呕吐等ADR的发生率^[38]。可能是由于司美格鲁肽作用于下丘脑及消化道GLP-1受体,从而影响患

者的食欲,并延长胃排空时间^[39]。

DAVIES等^[40]进行了一项随机、双盲临床Ⅲ期试验,共纳入12个国家的1210例T2DM患者,分为皮下注射司美格鲁肽2.4 mg组(404例)、1.0 mg组(403例)及安慰剂组(403例),同时对患者生活方式进行干预。治疗68周后,皮下注射司美格鲁肽2.4 mg组、1.0 mg组及安慰剂组中分别有63.5%、57.5%、34.3%的患者发生了胃肠道反应,包括恶心、呕吐、腹泻,多数为轻、中度。

YAMADA等^[41]进行了一项为期52周的多中心、随机、双盲、对照试验,对口服司美格鲁肽的安全性、有效性及患者的剂量反应进行了Ⅱ/ⅢA期临床试验。结果显示,胃肠道反应的发生率最高,多为轻、中度,主要包括便秘、恶心、腹泻,且司美格鲁肽组的发生率显著高于安慰剂组及利拉鲁肽组($P < 0.05$)。

司美格鲁肽注射液致注射部位过敏也是常见ADR。HEARN等^[42]报道,美国1例75岁男性T2DM患者每周皮下注射1次司美格鲁肽0.25 mg,3个月后剂量逐渐增至1.00 mg。在皮下注射部位,注射后数分钟内出现结节,并伴瘙痒、红肿,且质地坚硬,同时呈现凸起状,2~4 d消失。医师建议将司美格鲁肽的剂量逐渐调至每周0.5 mg,皮下注射部位仍有结节,但24 h内逐渐消失。患者逐渐停用司美格鲁肽,改用其他GLP-1受体激动剂,注射部位未再出现结节。ADR关联性评价结果显示,司美格鲁肽皮下注射部位出现结节的关联性为“很可能”。SMITS等^[43]报道,尽管皮下注射可能会引起注射部位发生ADR,但无迹象表明司美格鲁肽组较安慰剂组更严重。在一项Ⅲ期临床试验中,司美格鲁肽组皮下注射0.5 mg组有0.6%的患者注射部位出现了过敏反应,对照组中有0.8%的患者注射部位出现过敏反应。这些注射部位的不适通常会表现为注射部位出现变色、硬化、疼痛的结节。

3 经济性

GUZAUSKAS等^[44]采用决策分析模型对口服司美格鲁肽的药物经济学进行了研究,将口服司美格鲁肽(每日14 mg)作为当前降血糖治疗的补充治疗,分别与恩格列净(每日10 mg或15 mg)、利拉鲁肽(每日1.8 mg)、西格列汀(每日100 mg)、常规降血糖药(二甲双胍加/不加磺脲类药物)进行比较。结果显示,口服司美格鲁肽治疗总成本为311 300美元,高于其他4种降血糖药的275 819,298 600,266 603,262 800美元;患者的寿命年(LYs)为8.43年,长于其他4种降血糖药的8.29年、8.29年、7.88年、7.76年;质量调整生命年(QALYs)为4.11年,长于其他4种降血糖药的4.03年、3.8年、3.8年、3.7年,且口服司美格鲁肽组患者的心血管不良事件发生率最低,生活质量水平最高。可见,与其他降血糖药物相比,口服司美格鲁肽的总成本虽更高,但患者的

LYs及QALYs最长,生活质量更高,安全性更好,故该药具有一定药物经济学优势。

ALRUTHIA等^[10]对司美格鲁肽治疗T2DM患者的经济学进行了一项单中心、回顾性研究,共纳入治疗3个月以上的370例T2DM患者,其中司美格鲁肽组116例,非司美格鲁肽组254例。结果显示,司美格鲁肽组患者的治疗总成本为(5 833.43 ± 506.55)美元,显著高于非司美格鲁肽组的(1 502.62 ± 663.94)美元($P < 0.05$);司美格鲁肽组患者的体质量、HbA_{1c}水平均较非司美格鲁肽组下降更显著($P < 0.05$)。可见,与其他降血糖药物相比,司美格鲁肽虽治疗总成本较高,但临床疗效更佳。

LIEBISCH-REY等^[45]采用成本-效果分析法比较了司美格鲁肽与度拉糖肽的药物经济学,将600例来自哥伦比亚共和国的T2DM患者随机分为皮下注射1.0 mg司美格鲁肽组及1.5 mg度拉糖肽组,所有患者均加用二甲双胍。结果显示,患者HbA_{1c} < 7%,且不伴明显低血糖症状时,皮下注射1.0 mg司美格鲁肽组患者的治疗总成本为7 888.529比索,显著低于皮下注射1.5 mg度拉糖肽组的10 108.687比索($P < 0.05$)。可见,对于单用二甲双胍无法控制血糖水平的T2DM患者来说,每周1次皮下注射1.0 mg司美格鲁肽较1.5 mg度拉糖肽更具成本-效果优势。

4 结语

司美格鲁肽是一种新型GLP-1受体激动剂,可有效降低T2DM患者的FBG和HbA_{1c}水平及体质量,也能使T2DM患者在心血管及肾脏方面获益。在安全性方面,该药常见ADR为胃肠道反应及注射部位过敏反应,但多为轻、中度,停药后可自愈。在经济学方面,与其他降血糖药物相比,司美格鲁肽的治疗总成本虽较高,但临床疗效好,且ADR发生率低,具有一定药物经济学优势。但由于该药的上市时间较短,仍需大样本的临床随机对照试验评价其远期临床疗效及药物经济学。

参考文献

- [1] HOU K, ZHANG S, WU Z, et al. Reconstruction of intestinal microecology of type 2 diabetes by fecal microbiota transplantation: Why and how[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2022, 22(3): 315 - 325.
- [2] CHEN F, HE L, LI J, et al. Polyethylene glycol loxenatide injection (GLP-1) protects vascular endothelial cell function in middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes by regulating gut microbiota[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 879294.
- [3] QUE Y, CAO M, HE J, et al. Gut bacterial characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus and the application potential[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 722206.
- [4] SU Y, ZHANG S, WU ZZ, et al. Pharmacoeconomic analysis (CER) of Dulaglutide and Liraglutide in the treatment of patients with type 2 diabetes[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1054946.
- [5] American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes - 2020[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(Suppl 1): S98 - S110.
- [6] YANG CY, CHEN YR, OU HT, et al. Cost-effectiveness of GLP-1 receptor agonists versus insulin for the treatment of type 2 diabetes: a real-world study and systematic review[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 21.
- [7] MARSICO F, PAOLILLO S, GARGIULO P, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without Established cardiovascular disease: a Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(35): 3346 - 3358.
- [8] 刘杨从, 文煜, 刘明, 等. 28例GLP-1受体激动药不良反应/事件分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2019, 28(6): 403 - 407.
- [9] AVGERINOS I, MICHAILIDIS T, LIAKOS A, et al. Oral semaglutide for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(3): 335 - 345.
- [10] ALRUTHIA Y, ABURISHEH KH, ATA S, et al. Cost consequence analysis of adding semaglutide to treatment regimen for patients with Type II diabetes in Saudi Arabia[J]. *Saudi Pharm J*, 2024, 32(5): 102057.
- [11] DAVIES MJ, ARODA VR, COLLINS BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(11): 2753 - 2786.
- [12] VILSBØLL T, BAIN SC, LEITER LA, et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(4): 889 - 897.
- [13] 周晓, 杨小华, 席巍, 等. 司美格鲁肽与利拉鲁肽治疗2型糖尿病合并肥胖症疗效与安全性观察[J]. *中国药物应用与监测*, 2024, 21(5): 540 - 544.
- [14] LUNATI ME, CIMINO V, BERNASCONI D, et al. Type 2 diabetes mellitus pharmacological remission with dapagliflozin plus oral semaglutide[J]. *Pharmacol Res*, 2024, 199: 107040.
- [15] 王梦莹, 张贺成, 王芳, 等. 索马鲁肽治疗2型糖尿病患者的临床效果[J]. *中国医药导报*, 2023, 20(12): 86 - 89.
- [16] FURUSAWA S, NOMOTO H, OBA - YAMAMOTO C, et al. Real-world clinical evidence of oral semaglutide on metabolic abnormalities in subjects with type 2 diabetes: a multicenter retrospective observational study (the Sapporo - Oral SEMA study)[J]. *Endocr J*, 2024, 71(6): 603 - 616.
- [17] PRATLEY R, AMOD A, HOFF ST, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, doubleblind, phase 3a trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10192): 39 - 50.
- [18] MILENKOVICJ T, CHEKOROVA MITREVA B, JOVANOVSKA MISHEVSKA S, et al. Once-weekly semaglutide use in glucagon-like peptide-1 receptor agonist naïve patients with type 2 diabetes in North Macedonia: Real-world data from the MIRAGE study[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2023, 206: 111018.

- [19] KELLERER M, KALTOFT MS, LAWSON J, et al. Effect of once – weekly semaglutide versus thrice – daily insulin aspart, both as add – on to metformin and optimized insulin glargine treatment in participants with type 2 diabetes (SUSTAIN 11): A randomized, open – label, multinational, phase 3b trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24(9): 1788 – 1799.
- [20] MCCRIMMON RJ, CATARIG AM, FRIAS JP, et al. Effects of once – weekly semaglutide vs once – daily canagliflozin on body composition in type 2 diabetes: a substudy of the SUSTAIN 8 randomised controlled clinical trial[J]. *Diabetologia*, 2020, 63(3): 473 – 485.
- [21] YAMADA Y, KATAGIRI H, HAMAMOTO Y, et al. Dose-response, efficacy, and safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER9): a 52 – week, phase 2 / 3 a, randomised, controlled trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(5): 377 – 391.
- [22] MARSO SP, BAIN SC, CONSOLI A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1834 – 1844.
- [23] HUSAIN M, BRIKENFELD AL, DONSMARK M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(9): 841 – 851.
- [24] LAU J, BLOCH P, SCHÄFFER L, et al. Discovery of the Once – Weekly Glucagon – Like Peptide – 1 (GLP – 1) Analogue Semaglutide [J]. *Journal of Medical Chemistry*, 2015, 58(18): 7370 – 7380.
- [25] KAPITZA C, NOSEK L, JENSEN L, et al. Semaglutide, a Once – Weekly Human GLP – 1 Analog, Does Not Reduce the Bioavailability of the Combined Oral Contraceptive, Ethiny – lestradiol / Levonorgestrel [J]. *J Clin Pharmacol*, 2015, 55(5): 497 – 504.
- [26] LUND A, KNOP FK, VILSBØLL T. Glucagon – like peptide – 1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: Differences and similarities [J]. *Eur J Int Med*, 2014, 25(5): 407 – 414.
- [27] 谢 薇, 刘广超, 李春晓, 等. 索马鲁肽治疗 2 型糖尿病疗效和安全性的一项网状 Meta 分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2023, 43(9): 1020 – 1028.
- [28] DRUCKER DJ, NAUCK MA. The incretin system: glucagon – like peptide – 1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase – 4 inhibitors in type 2 diabetes [J]. *Lancet*, 2006, 368(9548): 1696 – 1705.
- [29] LAU J, BLOCH P, SCHÄFFER L, et al. Discovery of the once – weekly glucagon – like peptide – 1 (GLP – 1) analogue semaglutide [J]. *J Med Chem*, 2015, 58(18): 7370 – 7380.
- [30] JUNQUEIRA VASQUES ACJ, PAREJA JC, OLIVEIRA MDAS, et al. β – Cell function improvements in grade I / II obese subjects with type 2 diabetes 1 month after biliopancreatic diversion: results from modeling analyses of oral glucose tolerance tests and hyperglycemic clamp studies [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(12): 4117 – 4124.
- [31] 刘天洋. GLP – 1 类似物 – 司美格鲁肽研究进展 [J]. *中国处方药*, 2022, 20(3): 182 – 183.
- [32] DAHL K, BROOKS A, ALMAZEDI F, et al. Oral semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays gastric emptying in subjects with type 2 diabetes [J]. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 2021, 23(7): 1594 – 1603.
- [33] KAPITZA C, DAHL K, JACOBSEN JB, et al. Effects of semaglutide on beta cell function and glycaemic control in participants with type 2 diabetes: a randomised, double – blind, placebo control – ed trial [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(8): 1390 – 1399.
- [34] 余凤娇, 陈倩文. 司美格鲁肽联合替米沙坦治疗早期糖尿病肾病临床研究 [J]. *中国药业*, 2023, 32(13): 99 – 102.
- [35] 袁 丽. 司美格鲁肽治疗糖尿病肾病的效果观察 [J]. *糖尿病新世界*, 2022, 25(18): 191 – 194.
- [36] THETHI TK, PRATLEY R, MEIER JJ. Efficacy, safety and cardiovascular outcomes of once – daily oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: The PIONEER programme [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(8): 1263 – 1277.
- [37] SHU YA, HE XC, 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.
- [38] 陈蜜蜜, 周善磊, 刘福军, 等. 不同剂量索马鲁肽治疗 2 型糖尿病有效性与安全性的 Meta 分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2021, 30(12): 793 – 800.
- [39] SUN F, CHAI SB, YU K, et al. Gastrointestinal adverse events of glucagon – like peptide – 1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta – analysis [J]. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 2015, 17(1): 35 – 42.
- [40] DAVIES M, FÆRCH L, JEPPESEN OK, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP2): a randomised, double – blind, double – dummy, placebo – controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2021, 397(10278): 971 – 984.
- [41] YAMADA Y, KATAGIRI H, HAMAMOTO Y, et al. Dose – response, efficacy, and safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9): a 52 – week, phase 2 / 3a, randomised, controlled trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(5): 377 – 391.
- [42] HEARN EB, SHERMAN JJ. Injection – site nodules associated with once – weekly subcutaneous administration of semaglutide [J]. *Diabetes Spectr*, 2021, 34(1): 73 – 75.
- [43] SMITS MM, VAN RAALTE DH. Safety of Semaglutide [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 786732.
- [44] GUZAUSKAS GF, RIND DM, FAZIOLI K, et al. Cost – effectiveness of oral semaglutide added to current antihyperglycemic treatment for type 2 diabetes [J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2021, 27(4): 455 – 468.
- [45] LIEBISCH – REY H, SUAREZ – CHACON AM, FUENTES YV, et al. The short – term cost – effectiveness of once – weekly semaglutide versus once – weekly dulaglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus in Colombian adults [J]. *F1000Res*, 2023, 12: 914.

(收稿日期: 2025 – 01 – 20; 修回日期: 2025 – 04 – 21)