

中图分类号: R965; R977.1*5

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2026)03-0146-06

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.03.029



胰高血糖素样肽-1受体激动剂的作用机制及临床应用研究进展*

高丹, 陈潇[△], 程丽萍

(中国人民解放军联勤保障部队第九六六医院, 辽宁 丹东 118000)

摘要:目的 探讨胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂的作用机制及临床应用现状。方法 通过分析相关研究文献,系统梳理GLP-1受体激动剂在2型糖尿病、心血管疾病、肾脏疾病、神经系统疾病、肥胖等领域的临床应用现状,总结其具体作用机制,以及其有效性、经济性、安全性评价情况。结果 GLP-1受体激动剂已被广泛用于治疗2型糖尿病,可显著降低患者的血糖水平和心血管疾病发生风险,对肾脏、神经系统、肥胖相关疾病也有一定改善作用,且在皮肤病等的治疗中也显示出了一定潜力。其作用机制主要有促进胰岛素分泌,使葡萄糖依赖性胰岛素释放,降低餐后血糖;抑制胰高血糖素分泌,减少肝脏储存的葡萄糖释放,防止血糖升高;延缓胃排空,降低食物从胃中排出的速度,防止餐后血糖飙升;降低食欲,减少进食量,减轻体重。目前已上市GLP-1受体激动剂有短效制剂(如艾塞那肽、贝那鲁肽、利司那肽)和长效制剂(利拉鲁肽、度拉糖肽、艾塞那肽周制剂、司美格鲁肽、洛塞那肽)。有效性评价方面,评分较高的为司美格鲁肽、度拉糖肽、利拉鲁肽;经济性评价方面,日均治疗费用最低的为艾塞那肽;安全性评价方面,重度肝功能损伤(Child-Pugh C级)或终末期肾病患者使用长效制剂(如司美格鲁肽)时,需警惕药物蓄积导致的胃肠道不良反应加重及低血糖风险。结论 GLP-1受体激动剂在治疗多种疾病中均有重要应用价值,明确其作用机制有助于更好地指导临床用药,为治疗相关疾病提供新的思路 and 依据。

关键词: 胰高血糖素样肽-1受体激动剂; 药物评价; 药物作用机制; 临床应用

Research Progress of the Mechanism and Clinical Application of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists

GAO Dan, CHEN Xiao[△], CHENG Liping

(The 966th Hospital of the Joint Logistic Support Force of the PLA, Dandong, Liaoning 118000, China)

Abstract: Objective To investigate the mechanism and clinical application of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor

*基金项目: 中国医学教育协会2024年《医院高质量发展与药学创新研究》专项课题[2024-PJZXKT-06]。

第一作者: 高丹, 女, 大学本科, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)gaodan0305@163.com。

[△]通信作者: 陈潇, 男, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)15104520694@163.com。

- [15] 王淑梅, 张志清. 临床输液配伍禁忌速查手册[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 288.
- [16] 王涛, 梁苗苗, 崔丽贤, 等. 静脉药物体外相互作用发生机制及配伍禁忌文献分析[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2022, 28(1): 113-121.
- [17] 赖伟华, 周兴. 葡萄糖酸钙注射液与多烯磷脂酰胆碱注射液存在配伍禁忌[J]. 当代护士: 下旬刊, 2020, 27(5): 189-191.
- [18] HOFMANN P, BACHMANN L, BRÜMMER P, et al. Incompatibility of the short-acting benzodiazepine remimazolam with common perioperative medication[J]. BMC Anesthesiol, 2024, 24(1): 233.
- [19] CAMPBELL AL, PETROVSKI M, SENARATHNA SM, et al. Compatibility of pentoxifylline and parenteral medications[J]. Arch Dis Child, 2020, 105(4): 395-397.
- [20] JANŮ M, VECKA M, MASTEIKOVÁ R, et al. Compatibility of phosphates with calcium salts in parenteral nutrition[J]. Ceska Slov Farm, 2012, 61(1/2): 34-39.
- [21] MUHAMMAD A, HU X, PAN J, et al. The Application of Regional Citrate Anticoagulation in Protein A Immunoabsorption: A Single-Center Retrospective Cohort Study[J]. Transfus Med Hemother, 2024, 51(6): 373-382.
- [22] 张忠诚, 林万龙. 某妇幼保健院2021年住院部静脉用药不合理医嘱分析及对策[J]. 中国实用医药, 2023, 18(6): 148-151.
- [23] 王彩霞, 蒋海弦, 李锦. 社区常用静脉药物配伍禁忌表的应用及效果[J]. 当代护士: 中旬刊, 2020, 27(5): 179-182.
- [24] 张文佳, 孙德清. 葡萄糖酸钙注射液与不同溶媒配伍的稳定性考察[J]. 中国药房, 2021, 32(10): 1230-1235.
- [25] 黄娟, 汪渝婷, 彭颖, 等. 某院药品不良反应上报工作改进实践[J]. 中国药业, 2024, 33(8): 24-27.
- [26] 张妍. 药物在静脉输液管中配伍变化的影响因素及护理管理分析[J]. 当代护士: 下旬刊, 2020, 27(2): 141-143.
- [27] 陈海妍. 静脉药物配置中心不合理处方及药师干预分析[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(22): 145-147.
- [28] 张雨晴. 医院氟喹诺酮类药物临床应用调查[J]. 临床合理用药杂志, 2025, 18(8): 115-118.
- [29] 张丹. 情景模拟教学联合Mini-CEX在临床护理实践教学中的应用效果评价[J]. 卫生职业教育, 2024, 42(17): 77-80.
- [30] 王长之, 龚立雄, 王丽. 290例葡萄糖酸钙注射液不良反应/不良事件报告分析[J]. 中国药业, 2020, 29(10): 68-71.
- [31] 黄娟, 汪渝婷, 彭颖, 等. 某院药品不良反应上报工作改进实践[J]. 中国药业, 2024, 33(8): 24-27.
- [32] 陈洁, 有曼, 曹鹏飞, 等. 住院患者输液安全的药学管理实践创新[J]. 中国药房, 2025, 36(10): 1238-1242.

(收稿日期: 2025-04-09; 修回日期: 2025-09-21)

agonists. **Methods** By analyzing relevant research literature, the current clinical application status of GLP - 1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus (T2DM), cardiovascular diseases, kidney diseases, neurological diseases, obesity, and other fields were systematically reviewed, and the specific mechanism, effectiveness, cost - effectiveness, and safety evaluation of GLP - 1 receptor agonists was summarized. **Results** GLP - 1 receptor agonists have been widely used in the treatment of T2DM, which can significantly reduce patients' blood glucose levels and the risk of cardiovascular diseases, and they also have a certain effect on improving kidneys, nervous system, and obesity - related diseases, and have shown potential in the treatment of skin diseases. The mechanisms of GLP - 1 receptor agonists primarily involve promoting insulin secretion, enabling glucose - dependent insulin release, and reducing postprandial blood glucose levels; inhibiting glucagon secretion, reducing the release of glucose stored in the liver, and preventing blood glucose elevation; delaying gastric emptying, slowing down the rate of food excretion from the stomach, and preventing postprandial blood glucose spikes; reducing appetite, food intake, and body weight. Currently, marketed GLP - 1 receptor agonists include short - acting agents (such as exenatide, beinaglutide, and lisenatide) and long - acting agents (liraglutide, dulaglutide, exenatide, semaglutide, and lisenatide). In terms of effectiveness, semaglutide, dulaglutide, and liraglutide have higher scores; in terms of cost - effectiveness, exenatide has the lowest daily average treatment cost; in terms of safety evaluation, patients with severe liver function impairment (Child - Pugh C grade) or end - stage renal disease who use long - acting agents (such as semaglutide) should be cautious of the potential for gastrointestinal adverse drug reactions and hypoglycemia risks due to drug accumulation. **Conclusion** GLP - 1 receptor agonists have significant application value in the treatment of various diseases. Clarifying their mechanism can help to better guide clinical medication and provide new ideas and a basis for the treatment of related diseases.

Key words: glucagon - like peptide - 1 receptor agonists; drug evaluation; mechanism of drug; clinical application

随着饮食结构的调整、运动量的减少等现代生活方式的改变,糖尿病的发病率在全球范围内呈现出逐年上升趋势。根据国际糖尿病联盟统计,2019年全球有4.63亿成年人被诊断为糖尿病,预计到2045年将达到7亿^[1],其中约90%患者为2型糖尿病(T2DM)^[2]。T2DM是一种以胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能缺陷为特征的慢性代谢紊乱性疾病,其特征为胰岛素抵抗和高血糖,肥胖是主要危险因素之一^[3]。而胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂是一类新型降血糖药,该类药物不仅可显著降低血糖,还可改善心血管、神经系统、糖尿病并发症等的危险因素,为治疗T2DM及其他疾病提供了新的选择。现将其作用机制及临床应用的研究情况综述如下。

1 GLP-1受体激动剂类药物

1.1 作用机制与药理学特性

GLP-1受体激动剂主要通过模拟内源性GLP-1的作用激活GLP-1受体发挥作用,其作用机制主要有以下五点。1)促进胰岛素分泌。药物与胰岛 β 细胞上的GLP-1受体结合,通过调节钾离子(K^+)、钙离子(Ca^{2+})等通道,促进葡萄糖依赖性胰岛素释放,从而降低餐后血糖。2)抑制胰高血糖素分泌。与胰岛 α 细胞上的GLP-1R结合,抑制胰高血糖素产生,减少肝脏储存的葡萄糖释放,从而防止血糖升高。3)延缓胃排空。降低食物从胃中排出的速度,从而防止餐后血糖飙升,同时也能产生饱腹感。4)降低食欲。药物作用于大脑,减少食欲与食量,从而有助于减轻体质量。5)增加 β 细胞

数量。有助于促进胰腺产生胰岛素的 β 细胞,维持胰岛素的分泌功能^[4-5]。这些作用机制不仅有利于降低血糖,还涉及多种生理效应,如GLP-1受体激动剂能增加饱腹感、降低食欲,从而协助改善肥胖型T2DM患者的体质量^[6-7]。通过调节营养素代谢及清除自由基,发挥抗氧化、抗炎效应,从而改善胰岛素抵抗。

GLP-1受体激动剂还显示出对心血管系统的保护作用。部分药物能通过调节血脂、血压及抑制心肌细胞凋亡降低心血管事件风险。这些效应使GLP-1受体激动剂在糖尿病伴发的心血管疾病治疗中具有独特优势^[8-9]。

1.2 临床分类与上市药品现状

根据药代动力学特性,GLP-1受体激动剂可分为短效制剂[艾塞那肽(每日注射2次)、贝那鲁肽、利司那肽]和长效制剂[利拉鲁肽、度拉糖肽(每周注射1次)、艾塞那肽周制剂、司美格鲁肽、洛塞那肽]。2024年11月17日,诺和诺德(中国)制药有限公司宣布减重版司美格鲁肽在中国上市,该药是全球首个唯一用于长期体质量管理的GLP-1周制剂。2025年1月11日,诺和诺德(中国)制药有限公司宣布全球首个口服GLP-1受体激动剂——诺和忻(司美格鲁肽片)在中国全面上市。国内的药品生产企业也加紧研发生物类似药和创新药,如华东医药股份有限公司的利拉鲁肽生物类似药已于2023年7月14日在国内上市,其研发的司美格鲁肽注射液也已进入审批阶段;江苏恒瑞医药股份有限公司研发的口服小分子GLP-1受体激动剂(HRS-7535)

已进入减重适应证Ⅲ期临床试验阶段,有望突破注射给药限制,并准备提交新药上市申请。此外,翰森制药集团有限公司的GLP-1/葡萄糖依赖性胰岛素多肽(GIP)双靶点激动剂(HS-20094)等创新药也已进入临床试验阶段,显示国内研发管线的差异化布局。

2 GLP-1受体激动剂药物评价

2.1 有效性评价

目前的GLP-1受体激动剂药物的有效性评价主要基于降低糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平和减轻体质量方面。有研究比较了在应用二甲双胍后血糖控制不佳的T2DM患者中应用不同GLP-1受体激动剂的有效性,结果司美格鲁肽降低HbA_{1c}水平和减轻体质量的效果显著优于其他GLP-1受体激动剂^[10];在心血管获益方面,利拉鲁肽、度拉糖肽、司美格鲁肽均已被证实有获益。6种GLP-1受体激动剂的有效性评价结果显示,艾塞那肽、利拉鲁肽、利司那肽、度拉糖肽、洛塞那肽、司美格鲁肽中得分较高的为司美格鲁肽、度拉糖肽、利拉鲁肽^[11]。

2.2 经济性评价

有研究比较了艾塞那肽、利拉鲁肽、利司那肽、度拉糖肽、洛塞那肽、司美格鲁肽的日均治疗费用,价格来源于国家医保谈判药品的最低中标价(截至2024年1月),评估与其他药物日均治疗费用的差异,结果艾塞那肽的日均治疗费用最低^[11]。

成本-效用分析中,谢泽宇等^[12]的研究结果表明,经济效益从优到劣的排序分别为利司那肽、司美格鲁肽、艾塞那肽、度拉糖肽、利拉鲁肽。

2.3 安全性评价

GLP-1受体激动剂的上市时间短,其长期安全性备受业界关注。其中,在心血管与肾脏的安全性方面,GLP-1受体激动剂已被国内外指南推荐用于治疗T2DM合并动脉粥样硬化性心血管疾病的首选联合用药,甚至是一线用药,且对肾脏具有明确获益[蛋白尿减少、估算肾小球滤过率(eGFR)下降减缓],长期使用未发现新的心血管风险信号^[2,13]。在特殊人群与药物相互作用的安全性方面,已明确指出针对肝肾功能不全、轻度肝肾功能损伤患者无须调整剂量,但重度肝损伤(Child-Pugh C级)或终末期肾病患者使用长效制剂(如司美格鲁肽)时,需警惕药物蓄积致胃肠道不良反应加重(发生风险较肾功能正常者高15%~20%)及低血糖风险^[14]。

在用药安全性相关因素中对用药剂量作出了评价,剂量越大,不良反应的发生率通常越高。如大剂量使用利拉鲁肽时,胃肠道不良反应的发生率明显升高^[15]。

目前,主流GLP-1受体激动剂(如司美格鲁肽、艾

塞那肽、利拉鲁肽等)整体安全性可控,但不良反应和风险存在差异。其中,共性不良反应最常见的为胃肠道不良反应,包括恶心、呕吐、腹泻、便秘等。存在的特殊风险为甲状腺C细胞肿瘤风险,有动物实验研究显示,部分GLP-1受体激动剂可能增加甲状腺髓样癌风险,目前尚无人体试验的明确证据,但需警惕家族性甲状腺髓样癌病史者风险。此外,单用时低血糖发生率较低,与胰岛素或磺脲类药物联用时可能增加风险。且有少数研究显示,可能诱发急性胰腺炎,临床需关注用药期间的腹痛等症状。

2.4 禁忌证与高危人群用药注意事项

禁忌证:1)对GLP-1受体激动剂活性成分或任何辅料过敏者(如对司美格鲁肽过敏者禁用司美格鲁肽);2)有甲状腺髓样癌个人病史或家族病史者,或患有多发性内分泌腺瘤病2型(易患甲状腺髓样癌);3)妊娠期、哺乳期(目前缺乏足够安全数据,可能影响胎儿/婴儿健康);4)急性胰腺炎患者禁用,重度胃肠道疾病(如重度胃轻瘫)患者慎用或禁用。

高危人群用药注意事项:1)糖尿病合并严重肝肾功能不全者。需调整剂量,如司美格鲁肽在重度肾功能不全[eGFR<30 mL/(min·1.73 m²)]患者中使用需谨慎,建议定期监测肝肾功能。2)心血管疾病患者。有心力衰竭、心脏病史者用药期间需监测心率和心功能。如替尔泊肽在心血管安全性方面,对部分患者有益,但仍需个体化评估。3)老年人(≥65岁)。老年人身体耐受性可能下降,建议从小剂量开始,密切观察胃肠道不良反应和低血糖症状。4)肥胖合并睡眠呼吸暂停综合征患者。用药初期体质量快速下降可能加重呼吸问题,需同时管理基础疾病,必要时调整呼吸支持方案。5)儿童和青少年。目前,多数GLP-1受体激动剂获批用于成人,儿童(<18岁)使用缺乏足够数据,需严格遵医嘱,仅可在明确获益大于风险时使用。

3 GLP-1受体激动剂的临床应用

3.1 降血糖、减重与保护心肾功能

T2DM及心血管疾病:GLP-1可通过上调环磷酸腺苷(cAMP)水平激活蛋白激酶A(PKA)、磷酸化相应蛋白,刺激胰岛素相关基因转录增加并稳定mRNA;还可关闭三磷酸腺苷(ATP)敏感的K⁺通道,通过细胞去极化,刺激开放Ca²⁺通道,促进胰岛素分泌,从而调节脂代谢,使血糖下降^[16]。对于合并动脉粥样硬化的心血管疾病或心血管风险高危的T2DM患者,使用该类药物的循证依据充分^[17]。同时,利拉鲁肽还可降低T2DM高危患者心肌梗死的发生率,并可能改善心肌梗死^[18-19]。且GLP-1受体激动剂可对高血压患者产生积极作用^[20]。

肥胖:GLP-1 受体激动剂作为一种用于管理体质量的药物,通过多方面的机制发挥作用。这些药物能显著降低食欲,并改变食物偏好,尤其是对高脂肪和高糖食物的喜好,从而有效降低摄食量^[21]。有研究表明,GLP-1 受体激动剂应用于糖尿病及非糖尿病患者的减重效果都较显著,其有效性已在多项临床试验中得到验证^[22]。在体质量管理中,GLP-1 受体激动剂的优势在于其能兼顾减重效果与血糖控制。这种双重作用对肥胖合并 T2DM 患者提供了一种有效的治疗手段^[23]。如利拉鲁肽用于肥胖的临床试验证据显示,注射 3.0 mg 利拉鲁肽后,患者体质量减轻较大(超过 5%),同时可降低 HbA_{1c} 水平^[24]。

糖尿病肾病:MUSKITE 等^[25]的研究显示,在近期发生急性冠状动脉事件的 T2DM 患者中,加用 GLP-1 受体激动剂利拉鲁肽组的尿微量蛋白肌酐比值(UACR)显著降低,提示利拉鲁肽可降低伴心血管高危因素的 T2DM 患者新发大量蛋白尿的发生率^[26]。进一步的研究显示,利拉鲁肽可降低慢性肾脏病(CKD)患者主要不良心血管事件和全因死亡风险^[27]。曾田雨等^[28]的研究显示,司美格鲁肽可显著降低伴心血管疾病高风险 T2DM 患者的大量蛋白尿发生率。MANN 等^[29]的研究证明了口服司美格鲁肽在控制血糖方面的有效性和安全性,并提示其并不会降低肾小球滤过率(GFR)水平,仅能降低 eGFR 为 30~59 mL/(min·1.73 m²)的 T2DM 患者的 UACR。

3.2 治疗阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)等神经系统疾病

近年来,GLP-1 受体激动剂在神经退行性疾病如 AD 和 PD 中的应用潜力受到广泛关注。有研究表明,GLP-1 受体激动剂可能通过促进神经细胞增殖和分化,增强突触可塑性,优化神经细胞钙稳态等产生神经保护作用^[30]。特别是在 PD 模型中,长效 GLP-1 受体激动剂艾塞那肽已被证明能抑制 A1 型星形胶质细胞的转化,从而保护神经^[31]。这一发现为 GLP-1 受体激动剂及其类似物在 PD 的神经保护机制研究和潜在新药开发提供了重要依据^[32]。同时,GLP-1 受体激动剂的作用不仅限于单一的神经病理机制,其在改善多巴胺递质的水平和调节氧化应激中也发挥了作用^[33]。如刘淳博等^[34]的研究显示,GLP-1 能升高酪氨酸羟化酶和多巴胺的表达水平,对 PD 患者的氧化应激损伤有显著保护作用。此外,一项随机双盲的临床研究显示,使用 6 个月 GLP-1 受体激动剂的试验组患者的大脑葡萄糖代谢水平较安慰剂组下降^[35]。

3.3 治疗多囊卵巢综合征(PCOS)

GLP-1 受体激动剂通过降低胰岛素水平,减少胰

岛素对卵巢合成雄激素的刺激作用,从而降低雄激素水平。CIOTTA 等^[36]的研究表明,GLP-1 受体激动剂可能直接作用于卵巢颗粒细胞和卵泡膜细胞,调节雄激素合成相关酶的表达,减少雄激素合成,从而减轻 PCOS 患者的多毛、痤疮等高雄激素血症相关症状。

GLP-1 受体激动剂对生殖内分泌系统也有一定调节作用。通过对下丘脑-垂体-卵巢轴功能的调节,改善 PCOS 患者的黄体生成素(LH)与促卵泡激素(FSH)比值,恢复正常的排卵功能,提高受孕概率^[37]。

3.4 治疗肝病

肝病的复杂病理机制和多样化临床表现使寻找有效的治疗手段极具挑战性。GLP-1 受体激动剂在治疗肝病领域的潜力正逐步被揭示,这种药物以其改善代谢参数和减少肝脏脂肪积累的能力成为非酒精性脂肪性肝病和肝纤维化的潜在治疗药物^[38-40]。GLP-1 受体激动剂通过减少脂质生成和改善胰岛素的敏感性而发挥对肝组织的保护作用。此外,也可能通过抗纤维化机制减缓肝纤维化进程,从而降低肝硬化风险。

3.5 治疗皮肤病

皮肤病的病理机制复杂,涉及免疫调节、炎性反应等多重因素。GLP-1 受体激动剂作为新兴治疗药物,其抗炎和免疫调节作用为皮肤病的治疗带来了新的希望^[41]。其中,GLP-1 受体激动剂在诱导皮肤纤维化逆转和抗炎性反应方面的可能性引起了广泛关注,其在皮肤病治疗中的功能与作用机制见表 1。

表 1 GLP-1 受体激动剂治疗皮肤病的功能与作用机制
Tab. 1 Function and mechanism of GLP-1 receptor agonists in the treatment of skin diseases

功能	作用机制
逆转皮肤纤维化	影响成纤维细胞功能,抑制胶原纤维过度生成
抗炎性反应	激活细胞黏附和抗氧化途径,减轻皮肤炎性细胞浸润
调节免疫	通过调节免疫细胞的活性,提高皮肤的免疫屏障功能

皮肤病如银屑病、特应性皮炎及其他炎症性皮肤病的临床研究已初步显示,GLP-1 受体激动剂能显著减轻病变部位的炎性反应,改善皮肤外观和功能^[42]。随着临床试验的深入和治疗方案的优化,GLP-1 受体激动剂有望成为皮肤病常规治疗的重要组成部分。未来的研究将进一步评估其有效性和安全性,以确保其在皮肤医学中的广泛应用。

4 结语

GLP-1 受体激动剂的发展伴随着诸多挑战与机遇。首先,临床常见胃肠道不良反应仍是阻碍其普及应用的一大问题,故需进一步优化药物的制剂和递送方式,以减少不良反应。目前,一些新型高分子药物递送系统如微针贴片和口服胶囊已在研究中被证明可显著减

少胃肠道不良反应,并提高药物的生物利用度^[43-45]。

随着对GLP-1受体激动剂功能的深入研究,已开始探索其在神经系统疾病中的应用潜力,包括AD和PD。这些可能的新应用领域为GLP-1受体激动剂的研发和市场扩展提供了新的机会。此外,结合基因治疗和生物工程技术开发新一代GLP-1受体激动剂也成为可能。从长远来看,这种创新性疗法有望在多领域发挥作用^[46-48]。

GLP-1受体激动剂通过多维度干预T2DM的病理、生理进程,已成为兼具降血糖、减重和保护器官作用的核心药物。从每日注射制剂(利拉鲁肽)到周制剂(司美格鲁肽),患者的治疗依从性显著提升,其研究也由单靶点向多靶点发展,以不断满足不同患者对GLP-1受体激动剂的需求。随着应用这类药物患者的增加,其安全使用评估数据会更加精准,从而能更加从容地应对出现的胃肠道不良反应(恶心、腹泻)、胰腺炎、肾功能障碍^[49]、情绪调节问题等风险。随着作用于机体其他部位的研究及个体化治疗临床试验的完善,GLP-1受体激动剂将进一步延伸至除糖尿病外的其他疾病的治疗,并为代谢性共病及非代谢性疾病提供全新治疗方案。未来需通过真实世界研究个体化治疗,以及联合疗法探索优化用药方案^[50],并通过政策与技术创新提升药物的可及性,可能会使GLP-1受体激动剂成为跨疾病管理的“超级工具”。

参考文献

- [1] GALICIA - GARCIA U, BENITO - VICENTE A, JEBARIS, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(17): 62 - 75.
- [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]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(5): 482 - 548.
- [3] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas (10th Edition)[EB/OL]. [2025-04-20]. <https://idf.org/about-diabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>.
- [4] 黄瑶, 王宇宇, 朱丽. 胰高血糖素样肽-1受体激动剂药理作用及临床应用研究进展[J]. 临床合理用药, 2025, 18(14): 174 - 176.
- [5] PABREJA K, MOHD M, KOOLE C, et al. Molecular mechanisms underlying physiological and receptor pleiotropic effects mediated by GLP-1R activation[J]. British Journal of Pharmacology, 2014, 171(5): 1114 - 1128.
- [6] ARD J, FITCH A, FRUH S, et al. Weight loss and maintenance related to the mechanism of action of glucagon-like peptide 1 receptor agonists[J]. Advances in Therapy, 2021, 38(6): 2821 - 2839.
- [7] DOWSETT GKC, YEO GSH. Are GLP-1R agonists the long-sought-after panacea for obesity? [J]. Trends in Molecular Medicine, 2023, 29(10): 777 - 779.
- [8] 郭凌波, 王昱. SGLT2抑制剂和GLP-1受体激动剂对2型糖尿病患者心血管保护作用研究进展[J]. 心血管康复医学杂志, 2023, 32(3): 290 - 294.
- [9] 刘可欣, 孙东倩, 刘传亮. GLP-1受体激动剂在2型糖尿病合并冠心病治疗中的作用研究进展[J]. 医学综述, 2023, 29(19): 3909 - 3914.
- [10] XIE ZY, HU J, GU HY, et al. Comparison of the efficacy and safety of 10 glucagon-like peptide-1 receptor agonists as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a systematic review[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 37(7): 633 - 638.
- [11] 谢泽宇, 黄思咏, 胡宵, 等. 六种治疗2型糖尿病的胰高血糖素样肽-1受体激动剂的药品临床综合评价[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(24): 2868 - 2875.
- [12] 谢泽宇, 李梦婷, 胡佳, 等. 5种GLP-1RAs治疗二甲双胍控制不佳的2型糖尿病的成本-效用分析[J]. 中国药房, 2024, 35(6): 718 - 723.
- [13] ELSAYED N, ALEPPO G, ARODA V, et al. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Care in Diabetes - 2023[J]. Diabetes Care, 2023, 46(Suppl 1): S140 - S157.
- [14] 中华医学会内分泌学分会. 中国糖尿病患者低血糖管理的专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(8): 619 - 623.
- [15] 黄文辉, 侯幸赞, 陈建明, 等. 联合预测因子对利拉鲁肽致胃肠道不良反应风险的预测价值[J]. 中国药物应用与监测, 2024, 1(21): 59 - 62.
- [16] 都宵晓, 靳京, 商倩, 等. 已上市胰高血糖素样肽-1受体激动剂的研究进展[J]. 药物评价研究, 2020, 43(3): 559 - 564.
- [17] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会糖尿病学分会. 胰高血糖素样肽-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.
- [18] 司海娇, 肇丽梅, 蔡爽, 等. 胰高血糖素样肽1受体激动剂类药物用药指导(2023版)[J]. 中国药房, 2023, 34(11): 1281 - 1292.
- [19] GERSTEIN H, COLHOUN H, DAGENAIS G, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2019, 394(10193): 121 - 130.
- [20] RONN J, JENSEN EP, WEWER ANJ, et al. Glucagon-like peptide-1 acutely affects renal blood flow and urinary flow rate in spontaneously hypertensive rats despite significantly reduced renal expression of GLP-1 receptors[J]. Physiol Rep, 2017, 5(23): e13503.
- [21] 李兰, 曾菁, 马晚霞, 等. GLP-1受体激动剂对超重或肥胖2型糖尿病患者食物喜好和味觉感知影响的调查研究[J]. 四川医学, 2022, 43(10): 973 - 978.
- [22] SHUJAH D, ABD AT, MILAN KP. The role of GLP-1 receptor agonists as weight loss agents in patients with and without type 2 diabetes[J]. Practical Diabetes, 2015, 32(8): 1878 - 1887.

- [23] ISAACS D, PRASAD – REDDY L, SRIVASTAVA SB. Role of glucagon – like peptide 1 receptor agonists in management of obesity[J]. *Am J Health Syst pharm*, 2016, 73(19):1493 – 1507.
- [24] WADDEN TA, TRONIERI JS, SUGIMOTO D, et al. Liraglutide 3.0 mg and intensive behavioral therapy (IBT) for obesity in primary care: the scale IBT randomized controlled trial[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2020, 28(3):529 – 536.
- [25] MUSKITE MHA, TONNEIJCK L, HUANG Y, et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the Elixia randomised, placebo – controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(11):859 – 869.
- [26] MANN JFE, ORSTED DD, BUSE JB. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(22):2197 – 2198.
- [27] MANN JFE, FONSECA V, MOSENZON O, et al. Effects of liraglutide versus placebo on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease [J]. *Circulation*, 2018, 138(25):2908 – 2918.
- [28] 曾田雨, 许 荣, 魏海燕, 等. GLP – 1RA 在 2 型糖尿病患者心血管中的研究进展[J]. *赣南医学院学报*, 2023, 43(12):1224 – 1229.
- [29] MANN JFE, HANSEN T, IDORN T, et al. Effects of once – weekly subcutaneous semaglutide on kidney function and safety in patients with type 2 diabetes: a post – hoc analysis of the SUSTAIN 1 – 7 randomised controlled trials[J]. *Lancet Diabetes Endocrinology*, 2020, 8(11):880 – 893.
- [30] 周丽琴, 王婕妤. GLP – 1 在帕金森病中的作用及应用的研究进展[J]. *赣南医学院学报*, 2023, 43(12):1219 – 1223.
- [31] 肖 书. 小胶质细胞阻断 A1 型星形胶质细胞转化在帕金森病模型中具有神经保护作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(1):86.
- [32] 李雪峰, 潘 婷, 陈新华, 等. 胰高血糖素样肽 – 1 受体激动剂及其类似物在帕金森病中神经保护作用机制的研究进展[J]. *中国生物制品学杂志*, 2023, 36(12):1522 – 1529.
- [33] 张 磊, 唐春雷, 刘 振, 等. 帕金森病中 GLP – 1 蛋白对氧化应激损伤的保护作用及调节机制[J]. *解放军预防医学杂志*, 2019, 37(9):162 – 163.
- [34] 刘淳博, 应梦娇, 王 澳, 等. 星形胶质细胞重编程多巴胺神经元对帕金森病模型大鼠运动功能障碍的修复效应[J]. *中南大学学报*, 2019, 37(9):1377 – 1389.
- [35] GEJL M, GJEDDE A, EGEFJORD L, et al. In Alzheimer's disease, 6 – month treatment with GLP – 1 analog prevents decline of brain glucose metabolism: randomized, placebo – controlled, double – blind clinical trial[J]. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8:108.
- [36] CIOTTA L, LA MARCA A, SIGHINOLFI GP, et al. GLP – 1 receptor agonists: a new potential treatment option for polycystic ovary syndrome? A systematic review [J]. *Gynecological Endocrinology*, 2020, 36(8):709 – 713.
- [37] WU X, WANG X, ZHANG X, et al. Effects of exenatide on reproductive function and metabolic parameters in polycystic ovary syndrome rats [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2018, 16(3):2279 – 2284.
- [38] ALI FEM, ABDEL – REHEIM MA, HASSANEIN EHM, et al. Exploring the potential of drug repurposing for liver diseases: A comprehensive study [J]. *Life Sciences*, 2024, 347:122642.
- [39] BANDYOPADHYAY S, DAS S, SAMAJDAR SS, et al. Role of semaglutide in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease or non – alcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta – analysis [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2023, 17(10):102849.
- [40] GIESELER RK, BAARS T, ÖZÇÜRÜMEZ MK, et al. Liver Diseases: Science, Fiction and the Foreseeable Future [J]. *Journal of Personalized Medicine*, 2024, 14(5):492.
- [41] KIOUSI DE, KARAPETSAS A, KAROLIDOU K, et al. Probiotics in Extraintestinal Diseases: Current Trends and New Directions [J]. *Nutrients*, 2019, 11(4):788.
- [42] DANDOTIYA J, REETHESH SR, WADHAWAN M. Liver and Cutaneous Manifestations [J]. *Current Hepatology Reports*, 2024, 23(4):445 – 454.
- [43] 赵 晨, 陈 婧, 韩敏娜, 等. 新诊断 2 型糖尿病肥胖患者早期联合不同剂型 GLP – 1RA 对胰岛 β 细胞功能的影响[J]. *糖尿病新世界*, 2022, 25(10):10 – 14.
- [44] 谈梦璐, 符 玲, 蒋镜清, 等. 两性离子多肽 P(EK)60 修饰 GLP – 1 衍生物的皮下缓释及其长效降血糖活性研究[J]. *高校化学工程学报*, 2023, 37(3):421 – 430.
- [45] LU WW, ZHOU ZB, JIANG N, et al. An updated patent review of GLP – 1 receptor agonists (2020 – present) [J]. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2023, 33(9):597 – 612.
- [46] 冉雨叶, 郑 珩. 胰高血糖素样肽 – 1 类似物研发进展[J]. *中国药业*, 2024, 33(8):128 – 136.
- [47] 姚佳舒, 孙子林, 袁 扬. 2 型糖尿病降糖药物治疗进展: 更加关注心血管及肾脏结局[J]. *中国糖尿病杂志*, 2021, 29(3):224 – 228.
- [48] SHOU XT, WANG YM, DUAN CL, et al. Knowledge domain and emerging trends of glucagon – like peptide 1 receptor agonists in cardiovascular research: a bibliometric analysis [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2023, 48(8):101194.
- [49] ALICIC RZ, COX EJ, NEUMILLER JJ, et al. Incretin drugs in diabetic kidney disease: biological mechanisms and clinical evidence [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(4):227 – 244.
- [50] 俞 匀, 唐 伟, 姜青林. 不同发病年龄新诊断 2 型糖尿病患者临床特点分析[J]. *实用老年医学*, 2022, 36(10):1015 – 1018.

(收稿日期: 2025 – 04 – 22; 修回日期: 2025 – 11 – 26)