司美格鲁肽注射液相关不良反应的影响因素及风险预测模型研究Δ

黄娟娟*，吕美怡，何海萍（中南大学湘雅医学院附属长沙医院/长沙市第一医院药剂科，长沙 410005）

中图分类号 R977.1+5；R969.3 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2026）20-2718-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.20.15

摘 要 目的 分析司美格鲁肽注射液相关不良反应（ADR）的影响因素，构建风险预测模型，为个体化治疗提供参考。**方法** 对2024年4月—2025年12月因2型糖尿病和/或肥胖症或超重，且至少存在1种体重相关合并症、在我院就诊并首次使用司美格鲁肽注射液的患者进行为期6个月的随访，分析其相关ADR的发生情况。采用7∶3分层随机抽样将纳入患者分为训练集（216例）与验证集（93例），以是否发生ADR为因变量，在训练集中进行单因素分析；采用最小绝对收缩和选择算子（LASSO）回归分析，在训练集中筛选预测变量，并利用多因素Logistic回归分析筛选司美格鲁肽相关ADR发生的独立影响因素；基于所得多因素Logistic回归分析的回归系数构建风险预测模型并绘制列线图，通过受试者工作特征（ROC）曲线、决策曲线分析（DCA）、校准曲线在训练集和验证集中进行模型预测性能评估。**结果** 共纳入309例患者，发生司美格鲁肽相关ADR的有165例（占53.40%）；发生时间为用药后的4.20（2.04，6.53）d，以消化系统不适最为常见；ADR多为轻至中度，因无法耐受ADR而停药的患者有15例（占4.85%）。基于训练集的单因素分析和LASSO回归分析共筛选出性别、糖尿病患病年限、基线空腹血糖（FBG）、基线糖化血红蛋白（HbA1c）、联用基础胰岛素、联用阿卡波糖、联用抗血小板药7个预测变量。多因素Logistic回归结果显示，女性、基线FBG≥11.1 mmol/L、基线HbA1c≥9.0%、合用阿卡波糖是司美格鲁肽相关ADR发生的独立影响因素（比值比分别为2.11、18.11、0.11、0.10，$P<0.05$）。所建风险预测模型的评估结果显示，训练集和验证集ROC曲线下面积分别为0.82、0.81；在对应阈值概率范围（0～0.80、0～0.75）内，使用该模型的临床净获益大于“全干预”或“无干预”策略；两数据集的原始校准曲线、偏倚校正曲线均与理想校准线重合（Hosmer-Lemeshow检验的P均大于0.05）。**结论** 司美格鲁肽相关ADR多发生于治疗早期，以消化系统不适为主要临床表现；女性、基线FBG≥11.1 mmol/L是ADR发生的独立危险因素，基线HbA1c≥9.0%、合用阿卡波糖则是其独立保护因素。所建风险预测模型的区分度、一致性、临床实用性较好，可用于临床上司美格鲁肽注射液相关ADR发生风险的预测。

关键词 司美格鲁肽注射液；不良反应；影响因素；风险预测模型

Study on influencing factors and a risk prediction model for adverse drug reactions associated with Semaglutide injection

HUANG Juanjuan，LYU Meiyi，HE Haiping（Dept. of Pharmacy，The Affiliated Changsha Hospital of Xiangya School of Medicine，Central South University/The First Hospital of Changsha，Changsha 410005，China）

ABSTRACT OBJECTIVE To analyze the influencing factors of adverse drug reactions（ADRs）related to Semaglutide injection，construct a risk prediction model，and provide a reference for individualized treatment. **METHODS** Patients diagnosed with type 2 diabetes and/or obesity or overweight who also had at least one weight-related complication and were treated at our hospital for the first time with Semaglutide injection from April 2024 to December 2025 were followed up for 6 months to analyze the incidence of related ADRs. Using a 7∶3 stratified random sampling method，the enrolled patients were divided into a training set（216 cases）and a validation set（93 cases）. With the occurrence of ADRs as the dependent variable，univariate analysis was performed on the training set；the least absolute shrinkage and selection operator（LASSO）regression analysis was used to screen predictive variables in the training set，and multivariate Logistic regression analysis was employed to identify independent risk factors for the occurrence of semaglutide-related ADRs. A risk prediction model was constructed based on the regression coefficients obtained from the multivariate Logistic regression analysis，and a nomogram was generated. The predictive performance of the model was evaluated in both the training and validation sets using receiver operating characteristic（ROC）curves，decision curve analysis（DCA），and calibration curves. **RESULTS** A total of 309 patients were enrolled，of whom 165（53.40%）experienced semaglutide-related ADRs；the time to onset was 4.20（2.04，6.53）days after initiation of treatment，with gastrointestinal discomfort being the most common manifestation. ADRs were

Δ**基金项目** 湖南省自然科学基金项目（No.2024JJ8202）

* **第一作者** 主任药师。研究方向：临床药学。E-mail：85529726@qq.com

predominantly mild to moderate in severity, and 15 patients (4.85%) discontinued treatment due to intolerance of the ADRs. Univariate analysis and LASSO regression analysis based on the training set identified seven predictive variables: gender, duration of diabetes, baseline fasting blood glucose (FBG), baseline glycated hemoglobin (HbA1c), concomitant use of basal insulin, concomitant use of acarbose, and concomitant use of antiplatelet drugs. Results of multivariate Logistic regression analysis showed that female gender, baseline FBG≥11.1 mmol/L, baseline HbA1c≥9.0%, and concomitant use of acarbose were independent risk factors for the occurrence of semaglutide-related ADRs (odds ratios of 2.11, 18.11, 0.11, and 0.10, respectively; $P<0.05$). Evaluation of the constructed risk prediction model showed that the areas under the ROC curves for the training and validation sets were 0.82 and 0.81, respectively; within the corresponding threshold probability ranges (0-0.80 and 0-0.75), the clinical net benefit of using this model was greater than that of the "full intervention" or "no intervention" strategies. The unadjusted and bias-corrected calibration curves for both sets coincided with the ideal calibration curves (*P* values for the Hosmer-Lemeshow test were all greater than 0.05). **CONCLUSIONS** Semaglutide-related ADRs occur predominantly in the early stages of treatment, with gastrointestinal discomfort as the main clinical manifestation. Female gender and baseline FBG≥11.1 mmol/L are independent risk factors for ADRs, while baseline HbA1c≥9.0% and concomitant use of acarbose are independent protective factors. The developed risk prediction model demonstrates good discrimination, consistency and clinical utility, and can be used to predict the risk of ADRs associated with Semaglutide injection in clinical practice.

KEYWORDS Semaglutide injection; adverse drug reactions; influencing factors; risk prediction model

糖尿病高发是世界范围内的重大公共卫生问题之一。预计到2050年，全球将有13.1亿糖尿病患者[1-2]。糖尿病可诱发多系统严重并发症，致残、致死风险高，给患者家庭和社会带来沉重的疾病及经济负担[2]。肥胖症作为慢性疾病中的独立病种及多种慢性疾病的重要致病因素，是我国第六大致死、致残危险因素[3]。2019年，全球约有502万人因超重或肥胖死亡，而这类高体重指数（body mass index，BMI）所致死亡主要归因于心血管疾病、糖尿病、癌症和其他疾病[4]。鉴于肥胖诱导的胰岛素抵抗是2型糖尿病发生发展的关键驱动环节，当前2型糖尿病的治疗策略逐渐由以降低血糖为中心转变为以控制体重为导向[5]。司美格鲁肽是胰高血糖素样肽1（glucagon-like peptide-1，GLP-1）受体激动剂，其注射剂型于2021年在我国获批上市，因降糖、减重效果突出，得以在临床广泛应用。临床实践显示，司美格鲁肽注射液的主要不良反应（adverse drug reaction，ADR）包括低血糖风险、注射部位反应、胃肠道副作用等，还可能增加患者胰腺炎/胰腺癌、甲状腺癌、胆囊结石、糖尿病视网膜病变的发生风险，是导致患者停药的主要原因[6-7]，因此迫切需要建立风险预测模型来协助临床识别高危人群。但目前有关司美格鲁肽安全性评价仅限于观察性研究，其影响因素尚不明确。基于此，本研究拟分析司美格鲁肽相关ADR的影响因素，并构建有效预测模型，以期为临床提供可量化的风险评估工具，为个体化治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以2024年4月－2025年12月在我院就诊并使用司美格鲁肽注射液的患者为研究对象。本研究的纳入标准包括：（1）年龄为18～85岁；（2）确诊为2型糖尿病和/或肥胖症或超重，且至少存在1种体重相关合并症（如高血压、高血脂等）；（3）首次使用司美格鲁肽注射液（首次剂量不限，皮下注射，每周1次），且连续使用4周及以上；（4）自愿配合随访。本研究的排除标准包括：（1）严重肝肾功能不全者；（2）妊娠期妇女；（3）恶性肿瘤患者；（4）临床信息重复者。

1.2 资料收集

本研究团队对纳入患者进行为期6个月的随访，随访方式包括日常电话访谈或再次就诊时的问卷调查。收集并记录患者不适症状和首次处方时的年龄、体重、BMI、性别、吸烟史、糖尿病史、糖尿病患病年限、基线空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）水平、基线糖化血红蛋白（glycated hemoglobin，HbA1c）水平、司美格鲁肽起始剂量、联合用药情况。本研究参考《肥胖症诊疗指南（2024年版）》[3]和司美格鲁肽注射液说明书中的适应证[8]，根据BMI将患者分为18.5～23.9 kg/m^2（正常体重）、24.0～26.9 kg/m^2（轻度超重）、27.0～29.9 kg/m^2（超重）、≥30 kg/m^2（肥胖）4个组；参考《中国糖尿病防治指南（2024版）》糖尿病控制目标和治疗策略[9]，根据基线FBG将患者分为＜6.1 mmol/L、6.1～6.9 mmol/L、7.0～11.0 mmol/L、≥11.1 mmol/L 4个组，根据基线HbA1c将患者分为＜6.5%、6.5%～8.9%、≥9.0% 3个组。患者合用药物包括降糖药[基础胰岛素、二甲双胍、阿卡波糖、钠-葡萄糖协同转运蛋白2（sodium-glucose linked transporter 2，SGLT-2）抑制剂]、降压药（钙离子拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体抑制剂及其复方制剂）、抗血小板药（阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛）、调脂药（他汀类药物、依折麦布）等。本研究方案经我院医学伦理委员会审核，批件号为（2023）伦快审〔临研〕第（205）号。

1.3 ADR评价标准

本研究采用世界卫生组织-乌普萨拉监测中心（World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre，WHO-UMC）建议的因果关系评价方法[10]，评价患者不适症状与司美格鲁肽注射液之间的相关性，将评价结果为“肯定”和“很可能”的记为该药相关ADR。根据《药品不良反应报告和监测管理办法》[11]，将危及生命或导致患者死亡、器官功能损伤、住院或住院时间延长的ADR定义为严重ADR。

1.4 风险因素筛选与模型构建、验证

本研究以患者是否发生司美格鲁肽相关ADR作为因变量，以年龄、性别、BMI、吸烟史、糖尿病史、糖尿病患病年限、基线FBG、基线HbA1c、司美格鲁肽起始剂量、联合用药为自变量。采用Zstats数据分析平台和R 4.3.3软件对数据进行分析；符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$、不符合正态分布的计量资料以$M(P_{25},P_{75})$、计数资料以频数或率表示（检验水准$\alpha=0.05$）。

1.4.1 风险因素筛选

首先，本研究对纳入患者的基本资料进行汇总，并对其司美格鲁肽相关ADR的发生情况进行分析。随后，采用7∶3分层随机抽样将纳入患者分为训练集和验证集，采用t检验或Mann-Whitney U检验、χ^2检验或Fisher精确检验分析训练集与验证集间各自变量的差异，以及训练集中发生ADR者和未发生ADR者间各自变量的差异。最后，基于训练集数据，采用最小绝对收缩和选择算子（least absolute shrinkage and selection operator，LASSO）回归分析从所有变量中筛选出系数不为0的变量；再将所得变量纳入多因素Logistic回归分析，筛选司美格鲁肽相关ADR的独立影响因素。

1.4.2 模型构建与评估

基于多因素Logistic回归分析的回归系数构建司美格鲁肽相关ADR的风险预测模型，并绘制列线图。参照回归与机器学习临床预测模型报告更新指南[12]，通过绘制受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线，计算其曲线下面积（area under the curve，AUC）来检验模型的区分度；通过决策曲线分析（decision curve analysis，DCA）来评价模型的临床实用性；采用Bootstrap法（重复抽样1 000次）开展内部验证，并绘制校准曲线以评价实际结果与预测结果的一致性。将验证集数据纳入所建风险预测模型，通过ROC曲线、DCA、校准曲线进行外部验证。

2 结果

2.1 纳入患者基本资料及ADR发生情况

本研究共纳入患者309例，其中门诊患者220例、住院患者89例；诊断方面，2型糖尿病、肥胖症、超重、2型糖尿病合并肥胖症、2型糖尿病合并超重患者分别有48、34、128、52、47例；合并疾病方面，合并高血压的患者有83例，高血脂的有103例，冠心病史的有45例。纳入患者的基本信息见表1。

表1 纳入患者的基本资料

变量	结果（n=309）	变量	结果（n=309）
年龄[$M(P_{25},P_{75})$]/岁	47.00(36.00,57.00)	糖尿病史/例（%）	147(47.57)
男性/例（%）	113(36.57)	糖尿病患病年限/例（%）	
BMI/例（%）		0年	162(52.43)
18.5～23.9 kg/m²	54(17.48)	<1年	11(3.56)
24.0～26.9 kg/m²	90(29.13)	1～5年	47(15.21)
27.0～29.9 kg/m²	79(25.57)	>5年	89(28.80)
≥30 kg/m²	86(27.83)	基线FBG/例（%）	
司美格鲁肽起始剂量[$M(P_{25},P_{75})$]/mg	0.25(0.25,0.50)	<6.1 mmol/L	168(54.37)
吸烟史/例（%）	79(25.57)	6.1～6.9 mmol/L	32(10.36)
合用二甲双胍/例（%）	91(29.45)	7.0～11.0 mmol/L	76(24.60)
合用SGLT-2抑制剂/例（%）	58(18.77)	≥11.1 mmol/L	33(10.68)
合用基础胰岛素/例（%）	32(10.36)	基线HbA1c/例（%）	
合用阿卡波糖/例（%）	42(13.59)	<6.5%	186(60.19)
合用调脂药/例（%）	87(28.16)	6.5%～8.9%	78(25.24)
合用抗血小板药/例（%）	38(12.30)	≥9.0%	45(14.56)
合用降压药/例（%）	67(21.68)		

发生司美格鲁肽相关ADR的患者共165例，ADR发生率为53.40%。ADR发生时间为用药后的4.20（2.04，6.53）d。临床表现以胃肠道不适为主，共涉及148例患者，其中97例未合并其他系统ADR；该ADR多发生在治疗早期（中位时间为3.00 d），并随继续用药而趋于减少。其次为神经系统和心血管系统ADR，分别涉及46、27例患者。司美格鲁肽相关ADR多为轻至中度；严重ADR涉及4例患者，其中2例因为呕吐、腹泻所致电解质紊乱而入院治疗，2例因心率增快就医。此外，需使用其他药物缓解的患者有8例，因无法耐受ADR而停药的患者有15例。本研究未观察到胰腺炎、甲状腺癌、胆囊结石、糖尿病视网膜病变等ADR。结果见表2。

表2 司美格鲁肽相关ADR的发生情况及临床表现

ADR涉及系统	患者数[a]	占比/%	ADR发生时间[$M(P_{25},P_{75})$]/d	临床表现（例次）[a]
消化系统	148	89.70	3.00(2.09,6.79)	食欲不振(99)，恶心(89)，呕吐(39)，便秘(30)，腹泻(30)，腹痛腹胀(5)
神经系统	46	27.88	7.10(2.68,12.06)	情绪低落(23)，疲劳(15)，失眠(12)，注意力下降(10)，焦虑(7)，多汗(2)，头痛(2)
心血管系统	27	16.36	8.75(4.38,14.18)	心率增快(27)
皮肤黏膜	9	5.45	5.50(2.33,14.00)	注射部位红肿疼痛(7)，脱发(2)
内分泌系统	7	4.24	6.10(3.00,19.25)	低血糖(7)

a：同一患者可能发生多个ADR或出现多种临床表现，故合计值大于患者数/例次数总和。

2.2 风险因素筛选结果

2.2.1 训练集和验证集患者的基线资料比较

训练集患者有216例，验证集患者有93例。两数据集合用调脂药的患者比例比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）；而年龄、性别、BMI等其余基本资料比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表3。

表3　训练集和验证集患者基本资料比较

变量	训练集(n=216)	验证集(n=93)	Z/χ^2	P
年龄[$M(P_{25},P_{75})$]/岁	46.00(36.00,58.00)	48.00(38.00,57.00)	−0.465	0.642
男性/例(%)	79(36.57)	34(36.56)	0	0.998
BMI[$M(P_{25},P_{75})$]/(kg/m^2)	27.56(24.84,30.56)	26.60(24.61,30.12)	−1.198	0.231
BMI/例(%)			3.042	0.385
18.5～23.9 kg/m^2	35(16.20)	19(20.43)		
24.0～26.9 kg/m^2	59(27.31)	31(33.33)		
27.0～29.9 kg/m^2	60(27.78)	19(20.43)		
≥30 kg/m^2	62(28.70)	24(25.81)		
司美格鲁肽剂量[$M(P_{25},P_{75})$]/mg	0.25(0.25,0.50)	0.25(0.25,0.50)	−0.432	0.666
吸烟史/例(%)	58(26.85)	21(22.58)	0.623	0.430
糖尿病史/例(%)	97(44.91)	50(53.76)	2.044	0.153
糖尿病患病年限/例(%)			2.390	0.496
0年	119(55.09)	43(46.24)		
<1年	8(3.70)	3(3.23)		
1～5年	30(13.89)	17(18.28)		
>5年	59(27.31)	30(32.26)		
基线FBG/例(%)			2.392	0.495
<6.1 mmol/L	119(55.09)	49(52.69)		
6.1～6.9 mmol/L	22(10.19)	10(10.75)		
7.0～11.0 mmol/L	49(22.69)	27(29.03)		
≥11.1 mmol/L	26(12.04)	7(7.53)		
基线HbA1c[$M(P_{25},P_{75})$]/%	6.30(5.70,7.80)	6.40(5.70,8.80)	−0.899	0.369
基线HbA1c/例(%)			1.495	0.474
<6.5%	132(61.11)	54(58.06)		
6.5%～8.9%	56(25.93)	22(23.66)		
≥9.0%	28(12.96)	17(18.28)		
合用二甲双胍/例(%)	62(28.70)	29(31.18)	0.192	0.661
合用SGLT-2抑制剂/例(%)	38(17.59)	20(21.51)		
合用基础胰岛素/例(%)	24(11.11)	8(8.60)	0.441	0.507
合用阿卡波糖/例(%)	26(12.04)	16(17.20)	1.48	0.224
合用调脂药/例(%)	53(24.54)	34(36.56)	4.645	0.031
合用抗血小板药/例(%)	24(11.11)	14(15.05)	0.937	0.333
合用降压药/例(%)	43(19.91)	24(25.81)	1.332	0.248

2.2.2　训练集患者的单因素分析

训练集中，有120例患者发生司美格鲁肽相关ADR；其年龄、性别、BMI、糖尿病史、糖尿病患病年限、基线FBG、基线HbA1c、联合用药情况与未发生ADR的患者比较，差异均有统计学意义（P<0.05）。结果见表4。

2.2.3　基于LASSO回归的预测变量筛选

基于训练集数据，将所有变量纳入LASSO回归分析。由变量筛选的动态过程可知，随着正则化参数对数值（lnλ）的增大，各变量的回归系数逐渐趋于0（图1A）；经交叉验证确定，正则化参数的最优值（λ_1se）为0.061 254 841，lnλ为−2.792 71（图1B）；在此最优λ值下，系数不为0的原始变量共7个，包括性别、糖尿病患病年限、基线FBG、基线HbA1c、合用基础胰岛素、合用阿卡波糖、合用抗血小板药（图1C）。

2.3　基于多因素Logistic回归分析的独立影响因素分析

基于训练集数据，以是否发生司美格鲁肽相关ADR为因变量，以“2.2.3”项下所得预测变量为自变量，进行多因素Logistic回归分析。结果显示，女性、基线FBG≥11.1 mmol/L是司美格鲁肽相关ADR发生的独立危险因素（P<0.05），而基线HbA1c≥9.0%、合用阿卡波糖则是司美格鲁肽相关ADR发生的独立保护因素（P<0.05）。结果见表5。

表4　训练集中发生ADR者与未发生ADR者基本资料比较

变量	未发生ADR(n=96)	发生ADR(n=120)	Z/χ^2	P
年龄[$M(P_{25},P_{75})$]/岁	52.00(38.00,60.00)	42.50(35.00,55.25)	−2.770	0.006
男性/例(%)	46(47.92)	33(27.50)	9.584	0.002
BMI/例(%)			9.550	0.023
18.5～23.9 kg/m^2	8(8.33)	27(22.50)		
24.0～26.9 kg/m^2	28(29.17)	31(25.83)		
27.0～29.9 kg/m^2	33(34.38)	27(22.50)		
≥30 kg/m^2	27(28.13)	35(29.17)		
司美格鲁肽起始剂量[$M(P_{25},P_{75})$]/mg	0.25(0.25,0.50)	0.25(0.25,0.50)	−1.433	0.152
吸烟史/例(%)	31(32.29)	27(22.50)	2.603	0.107
糖尿病史/例(%)	68(70.83)	29(24.17)	46.946	<0.001
糖尿病患病年限/例(%)			−	<0.001
0年	28(29.17)	91(75.83)		
<1年	4(4.17)	4(3.33)		
1～5年	23(23.96)	7(5.83)		
>5年	41(42.71)	18(15.00)		
基线FBG/例(%)			41.223	<0.001
<6.1 mmol/L	32(33.33)	87(72.50)		
6.1～6.9 mmol/L	10(10.42)	12(10.00)		
7.0～11.0 mmol/L	39(40.62)	10(8.33)		
≥11.1 mmol/L	15(15.62)	11(9.17)		
基线HbA1c/例(%)			48.390	<0.001
<6.5%	34(35.42)	98(81.67)		
6.5%～8.9%	40(41.67)	16(13.33)		
≥9.0%	22(22.92)	6(5.00)		
合用二甲双胍/例(%)	40(41.67)	22(18.33)	14.189	<0.001
合用SGLT-2抑制剂/例(%)	26(27.08)	12(10.00)	10.736	0.001
合用基础胰岛素/例(%)	19(19.79)	5(4.17)	13.184	<0.001
合用阿卡波糖/例(%)	24(25.00)	2(1.67)	27.424	<0.001
合用调脂药/例(%)	33(34.38)	20(16.67)	9.032	0.003
合用抗血小板药/例(%)	21(21.88)	3(2.50)	20.271	<0.001
合用降压药/例(%)	27(28.13)	16(13.33)	7.319	0.007

−：Fisher精确检验。

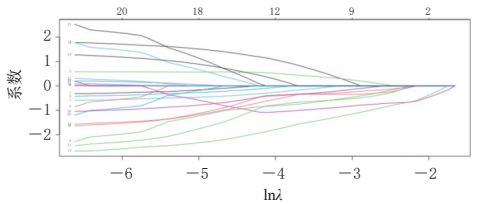
2.4　司美格鲁肽相关ADR风险预测模型构建与验证结果

2.4.1　风险预测模型构建

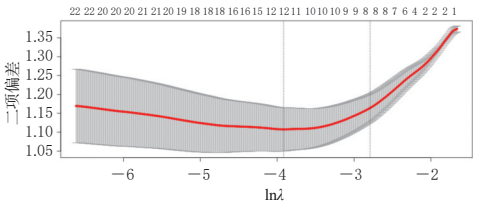
基于多因素Logistic回归分析的回归系数，构建司美格鲁肽相关ADR风险预测模型，并绘制可视化列线图（图2）。参照列线图第1行，各变量可获得相应评分；将所有变量的评分相加后得到总分；在总分刻度轴上定位所得总分，再在风险概率轴上定位司美格鲁肽相关ADR发生的概率。

2.4.2　模型验证结果

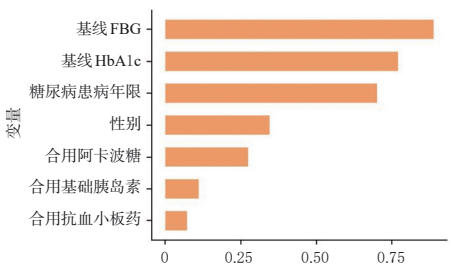
训练集的ROC曲线分析结果（图3、表6）显示，AUC为0.82（95%CI为0.76～0.87），最佳截断值为0.472，准确率为0.78，灵敏度为0.89，特异度为0.64，提示整体预测误差较小。DCA结果（图4A）显示，当阈值概率为0～



A. LASSO回归系数收敛路径图



B. LASSO回归十折交叉验证图



C. 最佳λ值下系数不为0的变量

图1　基于LASSO回归分析的预测变量筛选结果

表5　司美格鲁肽相关ADR独立影响因素的多因素Logistic回归分析结果

变量	β	SE	OR(95%CI)	Z	P
性别					
男性(参考)					
女性	0.74	0.37	2.11(1.01～4.37)	1.999	0.046
糖尿病年限					
0年(参考)					
<1年	−0.94	1.60	0.39(0.02～9.05)	−0.585	0.559
1～5年	−2.39	1.35	0.09(0.01～1.28)	−1.776	0.076
>5年	−1.01	1.36	0.36(0.03～5.19)	−0.746	0.456
基线FBG					
<6.1 mmol/L(参考)					
6.1～6.9 mmol/L	2.18	1.37	8.85(0.61～129.45)	1.593	0.111
7.0～11.0 mmol/L	1.00	1.38	2.71(0.18～40.44)	0.722	0.471
≥11.1 mmol/L	2.90	1.47	18.11(1.01～33.74)	1.969	0.049
基线HbA1c					
<6.5%(参考)					
6.5%～8.9%	−1.47	0.83	0.23(0.05～1.17)	−1.766	0.077
≥9.0%	−2.25	1.02	0.11(0.01～0.77)	−2.212	0.027
合用基础胰岛素	−0.66	0.73	0.51(0.12～2.17)	−0.905	0.366
合用抗血小板药	−0.65	0.81	0.52(0.11～2.57)	−0.796	0.426
合用阿卡波糖	−2.27	0.93	0.10(0.02～0.64)	−2.432	0.015

β：回归系数；SE：标准误；OR：比值比；CI：置信区间。

0.80时，使用该列线图模型预测司美格鲁肽相关ADR发生风险的临床净获益大于“全干预”或“无干预”策略，提示模型的临床实用性较好。校准曲线分析结果（图5A）显示，原始校准曲线、偏倚校正曲线均与理想校准线高度重合，Hosmer-Lemeshow检验结果（χ^2=2.560，P=0.767）提示模型预测值与实际值无显著偏差。

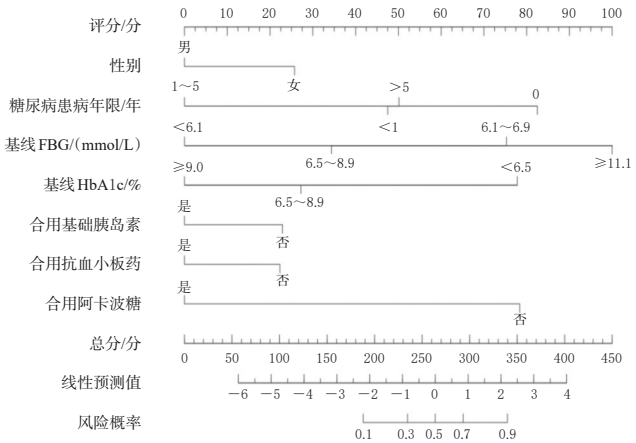


图2　司美格鲁肽相关ADR风险预测模型的列线图

验证集的ROC分析结果（图3、表6）显示，AUC为0.81（95%CI为0.72～0.90），沿用训练集的最佳截断值，准确率为0.78，灵敏度为0.89，特异度为0.69，提示整体预测误差较小。DCA结果（图4B）显示，当阈值概率为0～0.75时，使用该列线图模型预测司美格鲁肽相关ADR发生风险的临床净获益大于“全干预”或“无干预”策略，提示模型的临床实用性较好。校准曲线分析结果（图5B）显示，原始校准曲线、偏倚校正曲线均与理想校准线高度重合，Hosmer-Lemeshow检验结果（χ^2=3.325、P=0.767）提示模型校准效果良好。

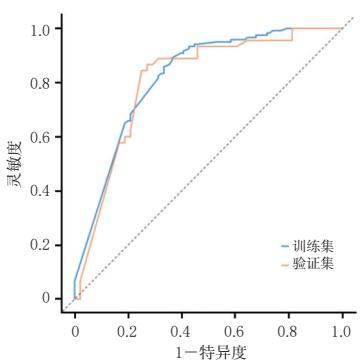
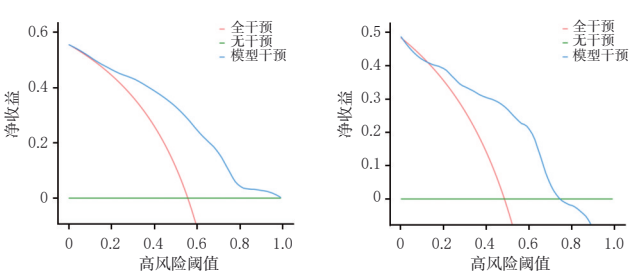


图3　司美格鲁肽相关ADR风险预测模型的ROC曲线

表6　司美格鲁肽相关ADR风险预测模型的性能评估结果

数据集	AUC	准确率(95%CI)	灵敏度(95%CI)	特异度(95%CI)	Brier评分	截断值
训练集	0.82(0.76～0.87)	0.78(0.72～0.83)	0.89(0.84～0.95)	0.64(0.54～0.73)	0.16	0.472
验证集	0.81(0.72～0.90)	0.78(0.69～0.86)	0.89(0.80～0.98)	0.69(0.56～0.82)	0.17	0.472



A. 训练集　　B. 验证集

图4　司美格鲁肽相关ADR风险预测模型的DCA曲线

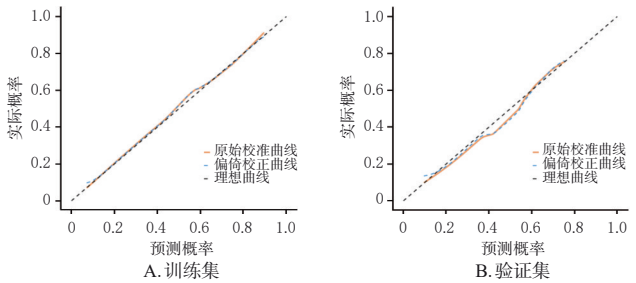


图5　司美格鲁肽相关ADR风险预测模型的校准曲线

3　讨论

3.1　纳入患者ADR发生情况

本研究对309例2型糖尿病和/或肥胖症或超重，且至少存在1种体重相关合并症的患者进行随访，并对其司美格鲁肽相关ADR的发生规律及特征进行分析。结果显示，纳入患者司美格鲁肽相关ADR的发生率为53.40%，中位发生时间为用药后的4.20 d；临床表现以消化系统不适为主（148例，占所有纳入患者的47.90%），症状大多为轻至中度。上述特征与全球Ⅲ期临床试验[13]和多项真实世界研究结果[14-15]基本一致。本研究中，因无法耐受ADR导致停药的患者有15例（占所有纳入患者的4.85%），低于上述全球Ⅲ期临床试验的观察结果（8.0%）[13]，可能与真实世界研究与Ⅲ期临床试验的纳排标准不同有关。

3.2　司美格鲁肽相关ADR影响因素分析

当前有关司美格鲁肽的安全性评价仅限于观察性研究，其相关ADR的影响因素尚未阐明。本研究结果显示，女性、基线FBG≥11.1 mmol/L是司美格鲁肽相关ADR发生的独立危险因素，而基线HbA1c≥9.0%、合用阿卡波糖则是ADR发生的独立保护因素。

目前，司美格鲁肽相关Ⅲ期临床试验[16-19]和真实世界研究[15]关于性别及有无糖尿病能否影响相关ADR的发生，尚无一致结论。本研究结果显示，女性患者相关ADR发生的风险高于男性，这是否与激素环境或药物代谢动力学差异有关，尚有待进一步探索。本研究还发现，无糖尿病史者的ADR发生风险高于有糖尿病史者；且糖尿病患者中，病程＜1年者和1～5年者的ADR风险较低。这些结果提示，临床在确诊糖尿病5年内启动司美格鲁肽治疗的效果可能更优，同时应向女性患者充分告知用药风险，并予以更多关注。

需要注意的是，在单因素分析中，较高的基线FBG、基线HbA1c均为司美格鲁肽相关ADR发生的保护性因素；但进一步经多因素Logistic回归模型分析、混杂因素校正和共线性诊断后，二者的效应方向完全相反。这一结果提示，血糖相关指标对司美格鲁肽相关ADR的预测价值并非呈单向线性变化，临床不宜仅凭单一血糖指标来直接预测患者的ADR发生风险；此外，血糖相关指标对司美格鲁肽安全性影响的具体机制也有待进一步确认。

司美格鲁肽可引起胃肠道不适，可能与其延缓胃排空有关[20]。阿卡波糖对胃排空无影响，可通过减缓葡萄糖吸收、平缓肠道渗透压波动，从而刺激L细胞分泌更多的GLP-1，与外源性司美格鲁肽作用互补[21-22]；同时，阿卡波糖还可促进肠道益生菌生长，改善机体免疫功能[23]，上述机制可能与合用阿卡波糖是司美格鲁肽相关ADR发生的独立保护因素有关。

3.3　司美格鲁肽相关ADR风险预测模型分析

传统多因素Logistic回归模型在小样本、多变量条件下易出现过拟合。本研究候选自变量16个、阳性事件（发生相关ADR的患者）165例，符合每自变量10例结局事件（10 events per variable，10 EPV）准则[24]。LASSO回归能解决多重共线性问题，实现特征筛选并降低模型过拟合风险[25]。本研究进一步结合Bootstrap重复抽样进行内部验证，校准曲线显示预测概率与实际发生率具有良好的一致性，提示模型拟合效果理想，多重共线性、过拟合及样本量不足引发的统计偏倚可能得到了较好的控制。

根据所建风险预测模型（列线图），基线FBG、基线HbA1c、糖尿病患病年限、合用阿卡波糖是ADR风险的关键预测指标（对应线段较长），合用基础胰岛素、合用抗血小板药物、性别对独立预测的贡献相对较小（对应线段较短）。该模型在训练集和验证集中的AUC分别为0.82、0.81，提示两者预测效能相近，未见明显过拟合现象。基于训练集确定的最佳截断值，模型在两个数据集中的准确率均为0.78，灵敏度均为0.89，特异度分别为0.64、0.69，提示所建模型可有效识别大部分司美格鲁肽相关ADR高危患者；内部及外部验证结果提示，该模型具备良好的区分度与校准度；DCA结果进一步表明，在一定风险阈值范围内，该模型用于临床决策可获得较好的净效益，提示其整体上对司美格鲁肽相关ADR发生风险具有良好的预测效能。

3.4　研究局限性

本研究存在以下局限性：（1）所建模型的外部实用性仍有待多中心、前瞻性队列研究进一步验证。（2）本研究纳入的样本量有限，尤其是验证集规模较小，可能存在偏倚和混杂因素；（3）本研究仅基于基线变量构建预测模型，加之随访时间较短，难以反映患者相关ADR发生风险随时间变化的动态特征，一定程度上限制了模型在长期风险预测中的应用价值。

综上所述，司美格鲁肽相关ADR多发生于治疗早期，以消化系统不适为主要临床表现；女性、基线FBG≥11.1 mmol/L是相关ADR发生的独立危险因素，而基线

HbA1c≥9.0%、合用阿卡波糖则是其独立保护因素；所建风险预测模型的区分度、一致性、临床实用性较好，可用于临床司美格鲁肽注射液相关ADR发生风险的预测。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. Lancet, 2023, 402(10397): 203-234.

[2] Chatterjee S, Khunti K, Davies M J. Type 2 diabetes[J]. Lancet, 2017, 389(10085): 2239-2251.

[3] 国家卫生健康委员会医政司. 肥胖症诊疗指南：2024年版[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(10): 1237-1260.

[4] GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet, 2020, 396(10258): 1223-1249.

[5] Lingvay I, Sumithran P, Cohen R V, et al. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation[J]. Lancet, 2022, 399(10322): 394-405.

[6] 吴玥, 陈力, 何绪成. 基于FAERS数据库的司美格鲁肽不良事件信号挖掘研究[J]. 中南药学, 2022, 20(9): 2160-2164.

[7] 卢伟涛, 何家汝, 陈文瑛. 基于FAERS数据库的司美格鲁肽药品不良事件信号挖掘[J]. 中国药房, 2022, 33(15): 1865-1869, 1875.

[8] U.S. Food and Drug Administration. Approval letter: NDA 215256[EB/OL]. (2021-06-04)[2026-07-06]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2021/215256Orig1s000ltr.pdf.

[9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南：2024版[J]. 中华糖尿病杂志, 2025, 17(1): 16-139.

[10] Behera S K, Das S, Xavier A S, et al. Comparison of different methods for causality assessment of adverse drug reactions[J]. Int J Clin Pharm, 2018, 40(4): 903-910.

[11] 卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法：卫生部令第81号[EB/OL]. (2011-05-04)[2026-07-06]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2011/content_2004739.htm.

[12] Collins G S, Moons K G M, Dhiman P, et al. TRIPOD+AI statement: updated guidance for reporting clinical prediction models that use regression or machine learning methods[J]. BMJ, 2024, 385: e078378.

[13] Aroda V R, Erhan U, Jelnes P, et al. Safety and tolerability of semaglutide across the SUSTAIN and PIONEER phase Ⅲa clinical trial programmes[J]. Diabetes Obes Metab, 2023, 25(5): 1385-1397.

[14] Ghusn W, Fansa S, Anazco D, et al. Weight loss and cardiovascular disease risk outcomes of semaglutide: a one-year multicentered study[J]. Int J Obes (Lond), 2024, 48(5): 662-667.

[15] Ghusn W, De la Rosa A, Sacoto D, et al. Weight loss outcomes associated with semaglutide treatment for patients with overweight or obesity[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(9): e2231982.

[16] 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.

[17] 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.

[18] Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial[J]. JAMA, 2021, 325(14): 1414-1425.

[19] Davies M, Færch L, Jeppesen O K, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2021, 397(10278): 971-984.

[20] Himmerich H. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a new pharmacological treatment option for psychiatric illnesses[J]. Nervenarzt, 2025, 96(3): 247-254.

[21] Enç F Y, Imeryüz N, Akin L, et al. Inhibition of gastric emptying by acarbose is correlated with GLP-1 response and accompanied by CCK release[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2001, 281(3): G752-G763.

[22] Dalsgaard N B, Gasbjerg L S, Hansen L S, et al. The role of GLP-1 in the postprandial effects of acarbose in type 2 diabetes[J]. Eur J Endocrinol, 2021, 184(3): 383-394.

[23] Zhang L S, Song P F, Zhang X W, et al. Alpha-glucosidase inhibitors alter gut microbiota and ameliorate collagen-induced arthritis[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1684.

[24] Peduzzi P, Concato J, Kemper E, et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis[J]. J Clin Epidemiol, 1996, 49(12): 1373-1379.

[25] 奚丽婧, 郭昭艳, 杨雪珂, 等. LASSO及其拓展方法在回归分析变量筛选中的应用[J]. 中华预防医学杂志, 2023, 57(1): 107-111.

（收稿日期：2026-06-10 修回日期：2026-09-30）

（本文责编：张元媛）