·医药热点·

胰高血糖素样肽1受体激动剂类药物用药指导(2023版)Δ

司海娇[1,2*],肇丽梅[3],蔡　爽[4],王可可[4],王家鑫[1],高　飞[1],刘慧霞[1],孙　鸣[2],汪　宇[1#a],刘　彤[5#b](1.北部战区空军医院药剂科,沈阳　110042;2.沈阳药科大学生命科学与生物制药学院,沈阳　110016;3.中国医科大学附属盛京医院药学部,沈阳　110004;4.中国医科大学附属第一医院药学部,沈阳　110122;5.辽宁省药学会,沈阳　110167)

中图分类号　R979.9;R587.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2023)11-1281-12
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.11.01

摘　要　我国糖尿病患病率呈逐年上升趋势,已成为全社会密切关注的健康问题。胰高血糖素样肽1(GLP-1)受体激动剂(GLP-1RA)作为一类新型降糖药物,因降糖疗效显著、低血糖发生风险低等优势,现被广泛应用于2型糖尿病(T2DM)的治疗。随着其改善心血管、保护肾脏以及减轻体质量等作用的证据等级的不断完善,该类药物在T2DM治疗指南中的地位逐渐提高。目前我国已批准9种GLP-1RA类药物用于临床治疗T2DM,这类药物虽然均基于激活体内GLP-1受体而发挥降糖作用,但由于药物自身结构和天然GLP-1氨基酸同源性的差异,导致不同药物间的药动学参数和临床疗效等差异较大。为使临床医生和药师全面了解该类药物的特点和临床证据,更好地发挥治疗作用,辽宁省药学会组织临床医学和药学专家,整理汇总了9种GLP-1RA类药物的药学特性、临床应用、不良反应、相互作用、特殊人群用药以及用药管理,制定了GLP-1RA类药物用药指导,为临床用药提供参考,促进该类药物的合理规范使用。

关键词　2型糖尿病;胰高血糖素样肽1受体激动剂;合理用药;用药指导

Medication guidelines for glucagon-like peptide-1 receptor agonist (2023 edition)

SI Haijiao[1,2], ZHAO Limei[3], CAI Shuang[4], WANG Keke[4], WANG Jiaxin[1], GAO Fei[1], LIU Huixia[1], SUN Ming[2], WANG Yu[1], LIU Tong[5] (1. Dept. of Pharmacy, Air Force Hospital in North War Zone of PLA, Shenyang 110042, China; 2. College of Life Sciences and Biopharmaceuticals, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 3. Dept. of Pharmacy, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China; 4. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110122, China; 5. Liaoning Provincial Pharmaceutical Society, Shenyang 110167, China)

ABSTRACT　The prevalence of diabetes in China is increasing year by year, and has become a health issue of close concern to the whole society. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist (GLP-1RA), as a new class of glucose-lowering drugs, is now widely used in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) because of its significant glucose-lowering efficacy and low risk of hypoglycemia. As the level of evidence for its effects on improving cardiovascular system and renal protection and reducing body mass continues to improve, its status in the treatment guidelines for T2DM is gradually increasing. Currently, nine GLP-1RA drugs have been approved for the clinical treatment of T2DM in China. Although all of these drugs exert hypoglycemic effects based on the activation of GLP-1 receptors in the body, the differences in their own structures and natural GLP-1 amino acid homology lead to large differences in pharmacokinetic parameters and clinical efficacy among different analogs. In order to enable clinicians and pharmacists to have a full understanding of the characteristics and clinical evidence of these analogs and to better perform their therapeutic effects, Liaoning Provincial Pharmaceutical Society organized clinical medicine and pharmacy experts to develop a medication guide for nine GLP-1RA drugs to provide a reference for clinical medication needs and promote rational and standardized use by compiling and summarizing the pharmacological characteristics, clinical applications, adverse reactions, interactions, the medications in special populations and medication management.

KEYWORDS　type 2 diabetes mellitus; glucagon-like peptide-1 receptor agonists; rational drug use; medication guideline

Δ**基金项目**　辽宁省自然科学基金(No.2020-MS-042)

＊**第一作者**　主管药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:77179701@qq.com

#a **通信作者**　主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:临床药学。E-mail:1063663778@ qq.com

#b **通信作者**　主任药师。研究方向:药事管理。E-mail:15002472239@163.com

2022年中国疾控中心慢病中心联合国家老年医学中心共同发布的中国糖尿病地图相关数据显示，2015－2019年我国2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）总体患病率已达到14.92%，较2010－2014年增加了4.32%[1]。在糖尿病患者中，有90%以上的患者为T2DM患者[2]。在T2DM治疗中，糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，HbA_1c）达标率不足50%，存在患病率高、患者知晓率低、治疗达标率低等诸多问题[3]。T2DM是一种多发慢性疾病，若患者长期处于高血糖状态，会造成大血管、微血管受损并危及心、脑、肾、周围神经、眼睛、足而导致多种并发症，如糖尿病视网膜病变、脑卒中/冠状动脉疾病、糖尿病肾病、外周动脉疾病和周围神经病变、糖尿病足等。最新研究表明，约12%的死亡是由糖尿病及其并发症造成，仅次于心脏病和癌症[4]。因此，糖尿病已成为全社会密切关注的健康问题。

在T2DM治疗中，胰高血糖素样肽1（glucagon-like peptide-1，GLP-1）受体激动剂（glucagon-like peptide-1 receptor agonist，GLP-1RA）是一类新型降糖药物，其降糖机制有别于传统降糖药，并可使患者实现多重获益。随着临床证据的不断完善，众多国内外相关指南推荐GLP-1RA类药物用于T2DM患者治疗。目前，多个GLP-1RA类药物在我国获批用于临床治疗T2DM，为临床治疗提供了更多选择，但其药学特性、临床应用、不良反应、药物相互作用、特殊人群用药、药学监护和患者用药教育等相关问题还需进一步明确。

基于GLP-1RA类药物临床应用的广泛性和存在的问题，辽宁省药学会组织临床医学和药学专家，针对GLP-1RA类药物应用现状及问题，制定了《胰高血糖素样肽1受体激动剂类药物用药指导（2023版）》，旨在为临床治疗及药学服务提供参考。数据收集来源于药品说明书、药品注册资料、国家药品监督管理局网站、《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2022年）》，文献通过检索查阅中英文数据库（包括PubMed、中国知网、万方数据库等）获得。

1　GLP-1RA类药物概况

截至2023年3月，我国已批准了9种用于治疗T2DM的GLP-1RA类药物，具体品种如表1、表2所示。根据分子结构特点，GLP-1RA可分为基于人GLP-1结构的GLP-1RA和基于激动肽4（exendin-4）结构的GLP-1RA，前者包括利拉鲁肽、度拉糖肽、司美格鲁肽及贝那鲁肽，其氨基酸序列与人GLP-1的同源性分别为97%、90%、94%、100%；后者包括艾塞那肽、艾塞那肽微球（周制剂）、利司那肽及聚乙二醇洛塞那肽，其氨基酸序列与人GLP-1的同源性约为50%。根据药代动力学特点，GLP-1RA可分为短效、长效及超长效制剂，短效制剂包括贝那鲁肽、艾塞那肽及利司那肽，一般需要每天皮下注射1～3次；长效制剂包括利拉鲁肽和德谷胰岛素利拉鲁肽，需要每天皮下注射1次；超长效制剂包括度拉糖肽、司美格鲁肽、艾塞那肽微球（周制剂）及聚乙二醇洛塞那肽，一般需要每周皮下注射1次。德谷胰岛素利拉鲁肽注射液是德谷胰岛素和利拉鲁肽组成的复方制剂，是我国目前唯一上市的基础胰岛素GLP-1RA类复合制剂注射液。

表1　中国已上市GLP-1RA类药物情况（截至2023年3月）

中文通用名	英文通用名	中文商品名	英文商品名	生产厂家	规格
艾塞那肽注射液	Exenatide injection	百泌达	Byetta	Baxter Pharmaceutical Solutions LLC	5 μg（0.25 mg/mL，1.2 mL）；10 μg（0.25 mg/mL，2.4 mL）
利拉鲁肽注射液	Liraglutide injection	诺和力	Victoza	Novo Nordisk A/S	3 mL∶18 mg
贝那鲁肽注射液	Benaglutide injection	谊生泰	无	上海仁会生物制药股份有限公司	2.1 mL∶4.2 mg（42 000 U）
注射用艾塞那肽微球	Exenatide microspheres for injection	百达扬	Bydureon	Amylin Ohio LLC	2 mg
利司那肽注射液	Lixisenatide injection	利时敏	Lyxumia	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	0.05 mg/mL，3 mL；0.1 mg/mL，3 mL
度拉糖肽注射液	Dulaglutide injection	度易达	TRULICTIY	Vetter PharmaFertigung GmbH & Co. KG	0.5 mL∶0.75 mg；0.5 mL∶1.5 mg
聚乙二醇洛塞那肽注射液	Polyethylene glycol loxenatide injection	孚来美	无	江苏豪森药业集团有限公司	0.5 mL∶0.1 mg；0.5 mL∶0.2 mg
司美格鲁肽注射液	Semaglutide injection	诺和泰	Ozempic	Novo Nordisk A/S	1.34 mg/mL，1.5 mL；1.34 mg/mL，3 mL
德谷胰岛素利拉鲁肽注射液	Insulin degludec and liraglutide injection	诺和益	Xultophy	Novo Nordisk A/S	3 mL（含300单位德谷胰岛素和10.8 mg利拉鲁肽）

表2　GLP-1RA类药物临床应用基本信息汇总

药品	医保等级	处方限制	国家基本药物	国家谈判药品	单药治疗	联合二甲双胍	联合磺脲类药物	联合二甲双胍和磺脲类药物	联合胰岛素	降低T2DM合并CVD患者的MACE
艾塞那肽注射液	乙	√	×	√	×	√	√	√	×	×
利拉鲁肽注射液	乙	√	√	√	×	√	√	×	×	√
贝那鲁肽注射液	乙	√	×	√	×	√	×	×	×	×
注射用艾塞那肽微球	丙	无相关数据	×	×	×	√	√	√	×	×
利司那肽注射液	乙	√	×	√	×	√	√	√	√	×
度拉糖肽注射液	乙	√	×	√	√	√	√	√	×	a
聚乙二醇洛塞那肽注射液	乙	√	×	√	√	√	×	×	×	×
司美格鲁肽注射液	乙	×	×	√	×	√	√	√	×	√
德谷胰岛素利拉鲁肽注射液	乙	√	×	×	√	√	√	√	×	×

√：是；×：否；a：度拉糖肽有心血管获益，但未在我国获批适应证；CVD：心血管疾病（cardiovascular disease）；MACE：主要心血管不良事件（major adverse cardiovascular events）

2　GLP-1RA类药物的药学特性

2.1　药理作用

早在1964年，Elrick等[5]发现，在代谢正常的健康人中，口服和静脉注射葡萄糖后体内胰岛素的分泌量不同，前者导致分泌的量更多，随后该效应被称为“肠促胰素效应”，而GLP-1属于肠促胰素中的一类。人体正常分泌的GLP-1半衰期较短（仅2 min），易被体内基肽二

肽酶4（dipeptidyl peptidase-4，DPP-4）降解而失效，因此，以GLP-1为基础加以结构修饰，得到了半衰期更长的GLP-1RA。

GLP-1受体在体内分布广泛，GLP-1RA与其结合可产生多种效果，如：（1）刺激胰岛素分泌——当血糖升高时，GLP-1RA可以增加胰岛B细胞内环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）的数量，进而促进胰岛素的释放。（2）抑制胰高血糖素的分泌——该机制尚不明确，目前认为与胰岛A细胞有关。（3）减缓肠道的蠕动——GLP-1RA可抑制胃排空，延长排空速度和减缓肠道的蠕动，进而影响血糖水平，且在影响食欲的同时，有减轻体质量的作用[6—7]。

2.2 体内过程

由于药物自身结构和天然GLP-1氨基酸同源性的差异，导致不同种类GLP-1RA药物在体内的药代动力学过程差异较大，如表3所示。

3 GLP-1RA类药物的临床应用

3.1 GLP-1RA类药物指南地位

根据国内外指南对GLP-1RA类药物相关推荐进行汇总。将选取指南推荐证据级别和推荐类别统一汇总说明，证据级别分为：A级——证据基于多项随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）及Meta分析；B级——证据基于单项临床RCT或多项非随机对照研究；C级——证据基于非随机对照研究或专家共识意见；D级——证据基于病例观察、个案报道。推荐类别分为Ⅰ级、Ⅱa级、Ⅱb级和Ⅲ级，其中Ⅰ级推荐为已证实和/或公认该治疗或方法有益、有用或有效；Ⅱ级推荐为关于该治疗或方法的用途、疗效证据不一致和/或观点有分歧，Ⅱa级推荐为证据和/或观点倾向于有用、有效，Ⅱb级推荐为证据和/或观点不足以确立有用、有效；Ⅲ级推荐为已证实和/或公认该治疗或方法无用、无效、在某些情况下可能有害。各指南和共识对GLP-1RA类药物推荐情况如表4所示。

3.2 GLP-1RA类药物临床证据和有效性

临床试验结果显示，GLP-1RA类药物除可以降低血糖外，同时兼具减轻体质量、降低血压、改善血脂谱等作用：（1）减轻体质量——Meta分析显示，与安慰剂相比，GLP-1RA类药物可以使T2DM患者的体质量下降1.34 kg[15]；（2）降低血压——GLP-1RA类药物可使T2DM患者的收缩压降低2～3 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa）[16—17]；（3）改善血脂谱——GLP-1RA类药物可不同程度地降低T2DM患者的总胆固醇、甘油三酯及低密度脂蛋白胆固醇水平[18]。引用的研究证据均系以安慰剂为对照的随机临床试验和Meta分析，如表5所示。

3.3 GLP-1RA类药物对心血管和肾脏结局的影响

3.3.1 对心血管结局的影响 目前已完成的心血管结局试验（cardiovascular outcomes trial，CVOT）结果发现，利拉鲁肽、度拉糖肽和司美格鲁肽显示出了心血管保护作用，可降低伴有CVD的T2DM成人患者的MACE（包括心血管死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中）风险。利司那肽和艾塞那肽的心血管效应为中性，贝那鲁肽和聚乙二醇洛塞那肽目前尚缺乏CVOT数据，德谷胰岛素和利拉鲁肽分别完成CVOT，复方制剂德谷胰岛素利拉鲁肽注射液尚未进行CVOT，如表6所示。

3.3.2 对肾脏结局的影响 CVOT的次要终点或探索性终点分析结果显示，GLP-1RA类药物可减少T2DM患者尿白蛋白排泄量，从而带来潜在的肾脏获益。Meta分析显示，GLP-1RA类药物可显著降低T2DM患者17%的肾脏复合终点，具体包括新发的大量蛋白尿，eGFR下降或肌酐升高以及进展为终末期肾病或因肾脏疾病导致死亡[HR=0.83，95%CI（0.78，0.89），$P\leq0.001$]，主要体现在降低尿白蛋白水平方面[35]。但贝那鲁肽、聚乙二醇洛塞那肽和德谷胰岛素利拉鲁肽注射液缺少临床试验数据，如表7所示。

3.4 GLP-1RA类药物在肥胖患者中的应用

GLP-1RA类药物均可不同程度地减轻患者体质量，但现阶段，我国已上市的GLP-1RA类药物尚未获得国家药品监督管理局批准用于减肥治疗的适应证。参照美国糖尿病协会发表的《糖尿病医学诊疗标准2023版》[41]推荐，含减肥适应证的药物为利拉鲁肽和司美格鲁肽，相关信息如表8所示。

表3 GLP-1RA类药物体内药代动力学数据

药品	剂量	达峰时间	c_{max}	AUC	表观分布容积	清除率	半衰期	绝对生物利用度
艾塞那肽注射液	10 μg	2.1 h	211 pg/mL	1 036 pg·h/mL	28.3 L	9.1 L/h	2.4 h	无相关数据
利拉鲁肽注射液	0.6 mg	8～12 h	9.4 nmol/L	34 nmol/L[a]	11～17 L	1.2 L/h	13 h	55%
贝那鲁肽注射液	0.2 mg	19 min	642 ng/L	19 687 ng·min/L	379 L（健康受试者）	无相关数据	11 min	无相关数据
注射用艾塞那肽微球	2 mg	2周和6～7周[b]	2个高峰	无相关数据	28.3 L	9.1 L/h	2.4 h	无相关数据
利司那肽注射液	0.01～0.02 mg	1～3.5 h	无相关数据	无相关数据	100 L	35 L/h	3 h	无相关数据
度拉糖肽注射液	1.5 mg	48 h	114 ng/mL	14 000 ng·h/mL	17.4 L	0.107 L/h	4.7 d	47%
聚乙二醇洛塞那肽注射液	0.05～0.3 mg	67～118 h	无相关数据	无相关数据	2.91～3.13 L（健康受试者）；2.72～5.43 L（患者）	13.37～14.73 mL/h（健康受试者）；14.55～19.54 mL/h（患者）	104～121 h	无相关数据
司美格鲁肽注射液	0.5或1.0 mg	1～3 d	16或30 nmol/L	无相关数据	12.5 L（患者）	0.05 L/h	1周	89%
德谷胰岛素利拉鲁肽注射液	总体而言，与单独注射德谷胰岛素和利拉鲁肽相比，德谷胰岛素利拉鲁肽注射液给药时，德谷胰岛素和利拉鲁肽的药代动力学未受到有临床意义的影响							

a：按照药品说明书，利拉鲁肽的24 h平均血药浓度为34 nmol/L；b：注射用艾塞那肽微球在第2周和第6～7周时先后出现2个艾塞那肽血浆浓度峰值，分别代表了微球的水化和溶蚀

表4　GLP-1RA类药物国内外临床应用循证指南共识

发布时间	指南	推荐
2019年	ESC/EASD：糖尿病、糖尿病前期与心血管疾病指南[8]	(1)对于T2DM伴CVD患者，或极高危/高危心血管风险的患者推荐使用利拉鲁肽、司美格鲁肽或度拉糖肽以减少心血管事件(死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中)(Ⅰ，A)；(2)对于T2DM伴CVD患者，或极高危/高危心血管风险的患者推荐使用利拉鲁肽，可降低死亡风险(Ⅰ，B)
2020年	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)(上)[4]	(1)ASCVD或心血管风险高危的T2DM患者，无论其HbA_1c是否达标，只要没有禁忌证都应在二甲双胍的基础上加用具有ASCVD获益证据的GLP-1RA或SGLT2i类药物(A)；(2)合并CKD的T2DM患者，无论其HbA_1c是否达标，只要没有禁忌证都应在二甲双胍的基础上加用SGLT2i；如不能使用SGLT2i可考虑选用GLP-1RA(A)
2021年	ESC：心血管疾病临床预防指南[9]	(1)对于T2DM伴ASCVD患者，推荐使用具有心血管获益的GLP-1RA或SGLT-2i类药物以减少心血管事件，改善心、肾结局(Ⅰ，A)；(2)对于T2DM伴靶器官损害患者，推荐使用具有心血管获益的GLP-1RA或SGLT-2i类药物以减少未来心血管事件及全因死亡风险(Ⅱb，B)；(3)对于不合并ASCVD、心力衰竭或CKD的T2DM患者，推荐在综合评估未来心血管或心、肾风险基础上，考虑使用GLP-1RA或SGLT-2i类药物(Ⅱa，B)
2021年	中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组：中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)[10]	(1)对于确诊DKD的T2DM患者，无论其血糖是否达标，若eGFR≥45 mL/min，均推荐使用SGLT2i类药物以延缓DKD进展(A)；(2)对于无法使用SGLT2i或使用后血糖不达标的T2DM患者，推荐使用具有延缓DKD进展证据的GLP-1RA类药物(A)
2021年	国家卫生健康委员会能力建设和继续教育中心：糖尿病合并心血管疾病诊治专家共识[11]	(1)肥胖的T2DM合并CVD患者在选择降糖药物时，需同时考虑药物对体质量和CVD的影响：SGLT2i、GLP-1RA、二甲双胍、α-糖苷酶抑制剂可不同程度地减轻体质量；(2)已明确合并ASCVD的患者，应考虑优先选用对血糖和体质量控制有益，且证实有心血管获益的SGLT2i或GLP-1RA类药物；(3)T2DM合并CVD患者的一线降糖药物：如无禁忌证或不耐受，建议使用二甲双胍，但不建议急性及失代偿性心力衰竭患者使用二甲双胍；对于存在二甲双胍禁忌证或不耐受，建议使用具有心血管保护证据的GLP-1RA或SGLT2i类药物作为一线降糖药物；(4)T2DM合并CVD患者降糖药物联合治疗：无论基线HbA_1c或个体化HbA_1c目标值如何，建议在二甲双胍基础上联合具有心血管获益证据的降糖药物；对于T2DM合并ASCVD患者可优先考虑联合经证实带来心血管获益的GLP-1RA或SGLT2i类药物，以减少心血管事件；(5)T2DM合并CVD伴CKD患者降糖药物的选择：若患者无禁忌证并可耐受，推荐二甲双胍起始治疗，建议在二甲双胍基础上优先联合有心、肾获益证据的SGLT2i或GLP-1RA类药物
2021年	中华医学会心血管病学分会等：中国心血管病一级预防指南[12]	合并其他ASCVD危险因素的成年T2DM患者，在改善生活方式和二甲双胍治疗的基础上，即便血糖已控制，也应考虑选择有心血管获益的GLP-1RA类药物以降低心血管病风险(Ⅱa，B)
2022年	ADA/EASD：2型糖尿病高血糖治疗共识[13]	(1)推荐存在心血管获益证据的GLP-1RA类药物作为合并ASCVD或ASCVD高危风险的T2DM的一线治疗药物；(2)合并CKD的T2DM患者，如不能使用SGLT2i类药物可考虑选用GLP-1RA类药物；(3)按照减轻体质量效力，司美格鲁肽减轻体质量效力为非常强、度拉糖肽和利拉鲁肽减轻体质量效力为强
2022年	中国老年医学学会老年内分泌代谢分会：中国老年2型糖尿病防治临床指南(2022年版)[14]	对于老年T2DM患者治疗时合并ASCVD或高风险因素、CKD或心力衰竭时，根据患者个体情况优先选择GLP-1RA或SGLT-2i类药物(Ⅰ，A)

ESC：欧洲心脏病学学会(European Society of Cardiology)；EASD：欧洲糖尿病研究协会(European Association for the Study of Diabetes)；ADA：美国糖尿病学会(American Diabetes Association)；ASCVD：动脉粥样硬化性心血管疾病(arteriosclerotic cardiovascular disease)；SGLT2i：钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(sodium-dependent glucose transporters 2 inhibitor)；CKD：慢性肾脏病(chronic kidney disease)；eGFR：估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate)；DKD：糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease)

表5　GLP-1RA类药物临床试验中血糖和体质量变化

药品	研究药物及对照药物	HbA_1c基线值(变化值)/%	体质量基线值(变化值)/kg
艾塞那肽注射液	与二甲双胍和磺酰脲类药物联用，艾塞那肽10 μg vs. 安慰剂，30周	8.5(−0.8) vs. 8.5(+0.2)，$P<0.000\,1$	98.4(−1.6) vs. 99.1(−0.9)，$P\leqslant0.05$
	与二甲双胍联用，艾塞那肽10 μg vs. 安慰剂，30周	8.2(−0.8) vs. 8.2(+0.1)，$P<0.000\,1$	100.9(−2.8) vs. 99.9(−0.3)，$P\leqslant0.05$
	与磺酰脲类药物联用，艾塞那肽10 μg vs. 安慰剂，30周	8.6(−0.9) vs. 8.7(+0.1)，$P<0.000\,1$	95.2(−1.6) vs. 99.1(−0.6)，$P\leqslant0.05$
利拉鲁肽注射液	LEAD3系列研究[19]，共52周，利拉鲁肽1.8 mg vs. 格列美脲	8.3(−1.14) vs. 8.4(−0.51)，$P<0.000\,1$	92.8(−2.45) vs. 93.4(+1.12)
	LEAD2系列研究[20]，联合二甲双胍26周，利拉鲁肽1.8 mg vs. 格列美脲	8.4(−1.00) vs. 8.4(−0.98)	88.00(−2.79) vs. 89.0(−0.95)
贝那鲁肽注射液	Ⅱ期临床试验，贝那鲁肽0.2 mg vs. 安慰剂，12周	8.21(−0.52) vs. 8.06(+0.10)	无相关数据
注射用艾塞那肽微球	DURATION系列研究[21]，共28周，甘精胰岛素治疗背景下，艾塞那肽微球2 mg vs. 安慰剂	8.51(−0.96) vs. 8.50(−0.23)[a]	94.15(−1.04) vs. 94.13(+0.46)[a]
利司那肽注射液	GetGoal-M-Asia系列研究[22]，共24周，二甲双胍和(或)磺酰脲类药物治疗背景下，利司那肽20 μg vs. 安慰剂	7.95(−0.83) vs. 7.85(−0.47)[a]	73.18(−1.50) vs. 72.74(−1.24)[a]
度拉糖肽注射液	AWARD-CHN1系列研究，共26周[23]，度拉糖肽1.5 mg vs. 格列美脲	8.0(−1.48) vs. 7.90(−0.90)[a]	69.7(−1.5) vs. 69.1(−0.9)[a]，$P<0.005$
	AWARD-CHN2系列研究[24]，二甲双胍/磺酰脲类药物治疗背景下，52周，度拉糖肽1.5 mg vs. 甘精胰岛素	8.5(−1.47) vs. 8.3(−0.89)[a]	73.6(−1.47) vs. 73.4(+0.97)[a]
司美格鲁肽注射液	SUSTAIN China系列研究[25]，共30周，二甲双胍和或磺酰脲类药物治疗背景下，司美格鲁肽1 mg vs. 西格列汀	8.1(−1.70) vs. 8.1(−0.85)	76.4(−4.2) vs. 73.7(−0.4)
聚乙二醇洛塞那肽注射液	PLEASE1系列研究[26]，洛塞那肽0.2 mg vs. 安慰剂	8.50(−1.34) vs. 8.60(−0.17)[a]，$P<0.000\,1$	71.9(−0.62) vs. 72.8(−0.78)
	PLEASE2系列研究[27]，联合二甲双胍，洛塞那肽0.2 mg vs. 安慰剂	8.50(−1.14) vs. 8.60(−0.35)[a]，$P<0.001$	73.6(−0.4) vs. 73.8(−0.8)
德谷胰岛素利拉鲁肽注射液	二甲双胍和(或)吡格列酮治疗背景下，德谷胰岛素利拉鲁肽注射液vs. 德谷胰岛素vs. 利拉鲁肽	8.30(−1.91) vs. 8.30(−1.44) vs. 8.30(−1.28)	87.20(−0.50) vs. 87.40(+1.60) vs. 87.40(−3.00)

a：最小二乘平均值

4　GLP-1RA类药物安全性指导

4.1　GLP-1RA类药物不良反应及解决方案

GLP-1RA类药物对胃肠道的影响较大，胃肠道相关的不良反应很常见，但大多数为轻症，随时间推移可逐渐缓解，患者可以耐受。有研究显示，GLP-1RA类药物可能增加胰腺炎发生风险，但因果关系尚未明确，属于罕见不良反应[42]。研究报道，与安慰剂组相比，利拉鲁肽组患者的胆囊疾病风险增加，但多数为轻度或中度[28]；若与其他降糖药物(如磺酰脲类药物或胰岛素)合用，可能会增加低血糖的风险；若采用皮下注射，可能会导致注射部位出现皮疹和红斑。

皮下注射肽类药物会形成对应的抗体[43]。Fineman

表6　GLP-1RA类药物临床试验心血管结局

心血管结局	药品	研究名称	研究药物及对照药物	主要结果
获益	利拉鲁肽注射液	LEADER[28]	标准治疗+利拉鲁肽 vs. 标准治疗+安慰剂	利拉鲁肽组主要复合终点MACE的发生率为13%，明显低于安慰剂的14.9%[HR=0.87，95%CI(0.78，0.97)，$P<0.001$]；可显著降低扩展的MACE（导致住院的不稳定型心绞痛、冠状动脉重建或由心力衰竭引起的住院）的发生风险
	度拉糖肽注射液	REWIND[29]	标准治疗+度拉糖肽 vs. 标准治疗+安慰剂	度拉糖肽组主要复合终点MACE的发生率为12.0%，安慰剂组为13.4%，差异有统计学意义[HR=0.88，95%CI(0.79，0.99)，$P=0.026$]
	司美格鲁肽注射液	SUSTAIN6[30]	标准治疗+司美格鲁肽 vs. 标准治疗+安慰剂	司美格鲁肽可使主要复合终点MACE的风险降低26%，这主要由非致死性卒中发生率（39%）降低和非致死性心肌梗死发生率（26%）降低所驱动；司美格鲁肽皮下注射组主要复合终点MACE的发生率为6.6%，安慰剂组为8.9%，差异有统计学意义[HR=0.74，95%CI(0.58，0.95)，$P<0.001$]
中性	注射用艾塞那肽微球	EXSCEL[31-32]	标准治疗+艾塞那肽 vs. 标准治疗+安慰剂	艾塞那肽微球组主要复合终点MACE的发生率为11.4%，安慰剂组为12.2%[HR=0.91，95%CI(0.83，1.00)]，艾塞那肽微球非劣效于安慰剂（$P<0.001$），但未显示出优效性统计学意义（$P=0.06$）
	利司那肽注射液	ELIXA[33-34]	标准治疗+利司那肽 vs. 标准治疗+安慰剂	利司那肽组主要复合终点MACE的发生率为13.4%，安慰剂组为13.2%，利司那肽非劣效于安慰剂（$P<0.001$），但未显示出优效性统计学意义（$P=0.81$）

主要复合终点：任何MACE的首次发生率

表7　GLP-1RA类药物临床试验肾脏结局

药品	研究名称	研究药物及对照药物	主要结果
利拉鲁肽注射液	LEADER[36]	标准治疗+利拉鲁肽 vs. 标准治疗+安慰剂	与安慰剂相比，利拉鲁肽能使肾脏复合终点（新发持续大量白蛋白尿、血清肌酐倍增、连续性肾脏替代治疗或肾脏疾病导致的死亡）风险降低22%，使新发大量白蛋白尿风险降低26%
度拉糖肽注射液	REWIND[37]	标准治疗+度拉糖肽 vs. 标准治疗+安慰剂	与安慰剂相比，度拉糖肽能使肾脏复合终点（新发大量白蛋白尿、eGFR下降30%、肾脏替代治疗）风险降低15%，持续性eGFR降低≥40%的风险降低30%，持续性eGFR降低≥50%的风险降低44%，UACR降低18%
司美格鲁肽注射液	SUSTAIN6[38]	标准治疗+司美格鲁肽 vs. 标准治疗+安慰剂	司美格鲁肽的肾脏复合终点（新发持续大量白蛋白尿、血清肌酐倍增和MDRD、连续性肾脏替代治疗或肾脏疾病导致死亡）风险较安慰剂组降低36%，其中主要是持续大量白蛋白尿的显著减少，使持续大量白蛋白尿风险降低46%
注射用艾塞那肽微球	EXSCEL[39]	标准治疗+艾塞那肽 vs. 标准治疗+安慰剂	事后分析显示，在校正各种混杂因素后，艾塞那肽微球可使复合肾脏终点（新发持续大量白蛋白尿、血清肌酐倍增、连续性肾脏替代治疗或肾脏疾病导致的死亡）风险降低15%
利司那肽注射液	ELIXA[40]	标准治疗+利司那肽 vs. 标准治疗+安慰剂	利司那肽可使T2DM患者新发大量白蛋白尿风险降低19%，伴有大量白蛋白尿患者的UACR显著降低39%，但不能改善eGFR

UACR：尿白蛋白/肌酐比值（urine albumin creatine ratio）；MDRD：肾脏病饮食改良试验（modification of diet in renal disease）

表8　GLP-1RA类药物在肥胖患者中的应用

商品名	英文通用名	中文通用名	美国上市时间	美国FDA批准的适应证	推荐剂量和用法	常见不良反应	注意事项
Saxenda	Liraglutide	利拉鲁肽注射液	2014年12月	推荐作为慢性体质量管理饮食和运动方式的辅助治疗：（1）成人BMI≥30 kg/m²或BMI≥27 kg/m²，存在至少1项体质量相关的并发症（例如高血压、T2DM或高血脂）；（2）12岁及以上儿科患者，体质量大于60 kg，并且最初BMI与成人肥胖切点（30 kg/m²）一致	3.0 mg，皮下注射（初始0.6 mg，每天1次，每周增加0.6 mg，直至第5周增加至3.0 mg，每天1次） 对于儿童患者：（1）儿科患者如果在剂量递增的过程中不耐受，则可以停留在上个剂量，儿科患者剂量递增可能需要8周；（2）儿科患者如果无法耐受3.0 mg，可降低至2.4 mg，每天1次	胃肠道反应（恶心、呕吐、腹泻、胃食管反流），注射部位反应，心率增加，低血糖	如果怀疑胰腺炎，应停止治疗；在啮齿动物中出现甲状腺C细胞肿瘤的风险，人类相关性未确定
Wegovy	Semaglutide	司美格鲁肽注射液	2021年6月	推荐作为慢性体质量管理饮食和运动方式的辅助治疗：成人BMI≥30 kg/m²或BMI≥27 kg/m²，存在至少1项体质量相关的并发症（例如高血压、T2DM或高血脂）	2.4 mg，皮下注射[初始0.25 mg，每周1次，皮下注射，之后每4周增加1次剂量（0.5、1.0、1.7、2.4 mg），直至2.4 mg]		

BMI：身体质量指数（body mass index）

等[44]对不同剂量艾塞那肽的免疫原性进行了研究，将患者分为每天2次和每周1次两组（即bid组和qw组），结果显示，两组患者可产生高或低滴度的抗艾塞那肽抗体，高滴度抗体对疗效有影响，但产生此类抗体的患者为少数（5%的bid组患者和12%的qw组患者）；低滴度抗体对疗效的影响小，产生此类抗体的患者较多（32%的bid组患者和45%的qw组患者）。另一项研究显示，抗利拉鲁肽抗体的出现并未影响患者的血糖变化，不会影响疗效[45]。GLP-1RA类药物不良反应及解决方案如表9所示。

4.2　药物相互作用

GLP-1RA类药物可抑制胃排空，因此，此类药物与易影响胃排空的药物应谨慎合用，如第一代H_1受体拮抗剂（如苯海拉明、氯苯那敏、赛庚啶等）、具有抗胆碱作用的药物（如阿托品、东莨菪碱、丙咪嗪等）、DPP-4抑制剂（如西格列汀、利格列汀等）。胃排空变慢会影响服用后需迅速起效的药物的起效时间，也会造成药物在胃内酸性环境的停留时间延长，不耐酸的药物可能会受到影响。对于前蛋白转化酶枯草溶菌素/kexin9型（proprotein convertase subtilisin/kexin type 9，PCSK9）抑制剂与GLP-1RA类药物的联合使用，目前尚无证据表明两者合用会发生不良事件。GLP-1RA类药物相互作用如表10所示。

4.3　特殊人群用药

4.3.1　合并有失代偿性心力衰竭患者　目前，CVOT研究已证实部分GLP-1RA类药物对心血管具有获益。一项综述指出，GLP-1RA可降低T2DM患者发生MACE和死亡的风险[47]。此外，多项大型研究如LEADER[28]、REWIND[29]、SUSTAIN6[30]研究结果指出，利拉鲁肽、度拉糖肽和司美格鲁肽不会增加因心力衰竭住院的风险。

4.3.2　合并超重/肥胖患者　一项对非糖尿病的超重或肥胖患者的安慰剂对照试验研究显示，在生活方式和饮食干预条件相同的情况下，试验组患者加用GLP-1RA

表9　GLP-1RA类药物不良反应及其应对措施和注意事项

不良反应	发生率	描述	应对措施和注意事项
一般胃肠道反应	十分常见（≥1/10）	恶心、呕吐、消化不良、腹泻等	多为轻症，多见于用药起始或增加剂量阶段，持续数周（不超过8周）[43]。建议可从小剂量开始应用，缓慢增加剂量；长期应用此类药物治疗时，若在所需的剂量时仍存在副作用，可减至耐受的剂量。不推荐用药干预，必要时可加用缓解症状的药物对症治疗[46]。饮食上推荐易消化的食物，少吃硬、辣等食物
注射部位反应	常见（1/100～1/10）	表现为红斑、皮疹	多为轻度反应，可持续1周左右。建议每次注射时，选择不同的注射部位
心率升高	常见或偶见（1/1 000～1/10）	LEADER研究结果显示，利拉鲁肽可使心率升高3次/min；REWIND研究结果显示，度拉糖肽可使心率升高1.87次/min；SUSTAIN6研究结果显示，司美格鲁肽可使心率升高2.0～2.5次/min[28－30]	若心率增加明显，可适当使用调节心率类药物（如β受体阻滞剂等）对症治疗
低血糖	十分常见或常见[a]（≥1/100）	单药使用低血糖风险低，与其他降糖药物联用则风险增加	减少原有降糖药物的剂量，并可备用硬糖
胆囊疾病	偶见（1/1 000～1/100）	胆石症或胆囊炎	注意饮食，若有明显症状需停用药物并及时就诊
急性胰腺炎	偶见或十分罕见（1/10 000～1/100）	高甘油三酯血症患者发生此不良反应风险增加	慢性胰腺炎患者应慎用，若使用过程中诊断有胰腺炎应停用此类药物
甲状腺疾病	无相关数据[b]	表现为啮齿类动物MTC，暂未发现人类发生此不良反应	MTC既往史或家族史患者禁用
免疫原性	无相关数据[c]	使用后部分患者会出现抗体，可能会影响降糖效果	必要时可换用其他GLP-1RA类药物。不建议常规监测抗体水平
过敏反应和速发过敏反应	罕见或十分罕见（1/10 000～1/1 000）	包括荨麻疹、皮疹、瘙痒症、呼吸困难、水肿、低血压、心悸、血管性水肿	出现相应症状应立即停药，同时立即进行抗过敏治疗

a：GLP-1RA类药物的低血糖事件发生与患者本身因素有关，如是否合用其他降糖药物，联用会导致低血糖风险增加，单用则低血糖风险低；b：甲状腺疾病的发生率无法获取，目前未发现人类发生该不良反应；c：免疫原性所导致的药效降低取决于药品种类，因此无发生率；MTC：甲状腺髓样癌（medullary thyroid carcinoma）

表10　GLP-1RA类药物相互作用

GLP-1RA类药物	与其他降糖药物合用	与华法林合用	与地高辛合用	与对乙酰氨基酚合用	与他汀类药物合用	与口服避孕药合用	与需经胃肠道快速吸收的药物合用	与其他药物合用
艾塞那肽注射液	二甲双胍：可保持不变；磺酰脲类药物：建议减少用量	无须调整，但须持续监测INR	无须调整	对乙酰氨基酚的生物利用度下降，两者应错开1 h	洛伐他汀AUC和c_{max}可分别降低约40%和28%，且达峰时间延迟约4 h	无须调整	谨慎合用	赖诺普利无须调整
利拉鲁肽注射液	同“艾塞那肽注射液”	无须调整，但须持续监测INR	无须调整	无须调整	无须调整	无须调整	谨慎合用	灰黄霉素、赖诺普利无须调整
贝那鲁肽注射液	二甲双胍：可保持不变	尚不明确	尚不明确	尚不明确	尚不明确	尚不明确	谨慎合用	尚不明确
注射用艾塞那肽微球	磺酰脲类药物：建议减少用量	无须调整，但须持续监测INR	无须调整	同“艾塞那肽注射液”	同“艾塞那肽注射液”	无须调整	谨慎合用	赖诺普利无须调整
利司那肽注射液	同“艾塞那肽注射液”	无须调整，但须持续监测INR	无须调整	无须调整	无须调整	无须调整	谨慎合用	无
度拉糖肽注射液	西格列汀可能会增强度拉糖肽对血糖水平的影响，其余同“艾塞那肽注射液”	无须调整，但须持续监测INR	无须调整	无须调整	无须调整	无须调整	谨慎合用	赖诺普利、美托洛尔无须调整
聚乙二醇洛塞那肽注射液	同“艾塞那肽注射液”	无须调整，但须持续监测INR	无须调整	尚不明确	无须调整	尚不明确	谨慎合用	无
司美格鲁肽注射液	同“艾塞那肽注射液”	无须调整，但须持续监测INR	无须调整	无须调整	无须调整	无须调整	谨慎合用	无
德谷胰岛素利拉鲁肽注射液	磺酰脲类药物：建议减少用量	无须调整，但须持续监测INR	无须调整	须调整	无须调整	无须调整	谨慎合用	灰黄霉素、赖诺普利无须调整

INR：国际标准化比值（international normalized ratio）

类药物，两组患者的不良反应发生率相似[48]。因此，合并超重或肥胖的患者应用GLP-1RA类药物不会增加不良反应事件发生率。我国目前尚未批准已上市GLP-1RA类药物的减肥适应证。

4.3.3　肝、肾功能受损的患者　利司那肽和度拉糖肽可用于肝功能不全的患者，无须调整剂量。GLP-1RA类药物不可用于终末期肾病患者；利拉鲁肽、德谷胰岛素利拉鲁肽、司美格鲁肽和度拉糖肽可用于轻、中重度肾功能不全的患者，无须调整剂量。肝、肾功能受损患者的GLP-1RA类药物用法建议如表11所示。

4.3.4　伴有消化系统疾病的患者　GLP-1RA类药物易引发胃肠道不良反应，以恶心最为常见，但该症状可随时间逐渐缓解。推荐伴有胃肠道疾病的患者应从小剂量开始使用，再逐渐增加至常用剂量。同时，临床应以减少剂量作为主要方法以应对患者胃肠道不良反应的发生，必要时可加用相应药物对症治疗。由于GLP-1RA类药物有延迟胃排空的作用，故不推荐胃轻瘫患者使用。

对于合并非酒精性脂肪性肝病（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD）的患者，《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》指出，GLP-1RA类药物是治疗选择之一[49]。一项Meta分析指出，GLP-1RA可改善非酒精性脂肪性肝炎（non-alcoholic steatohepatitis，NASH）患者的肝脏组织学特征[50]。一项安慰剂随机对照试验对利拉鲁肽在肥胖患者中的治疗进行了研究，其中NASH患者应用利拉鲁肽治疗后，39%的患者的肝脏组织学特征有明显的好转，而安慰剂组仅有9%的患者好转[51]。多项研究表明，度拉糖肽、司美格鲁肽可降低患者肝内脂肪含量[52－53]。

表11　肝、肾功能受损患者的GLP-1RA类药物用法建议

药品名称	肾功能不全				肝功能不全		
	轻度肾功能不全（eGFR≥60 mL/min）	中度肾功能不全（eGFR为30～59 mL/min）	重度肾功能不全（eGFR＜30 mL/min）	终末期肾病（eGFR＜15 mL/min）	轻度肝功能不全（Child-Pugh A级）	中度肝功能不全（Child-Pugh B级）	重度肝功能不全（Child-Pugh C级）
艾塞那肽注射液	√	√	×	×	/	/	/
利拉鲁肽注射液	√	√	√	×	√	√	×
贝那鲁肽注射液	√	/	/	/	/	/	/
注射用艾塞那肽微球	√	√	×	×	/	/	/
利司那肽注射液	√	√	×	×	√	√	√
度拉糖肽注射液	√	√	√	×	√	√	√
聚乙二醇洛塞那肽注射液	√	a	/	/	/	/	/
司美格鲁肽注射液	√	√	√	×	√	√	a
德谷胰岛素利拉鲁肽注射液	√	√	√	×	√	√	×

注：数据来源于药品说明书；√：无须调整剂量；×：不推荐使用；/：证据不足；a：须调整剂量或慎用

4.3.5　儿童及妊娠、哺乳期妇女　2019年，美国FDA批准了利拉鲁肽用于10岁以上儿童T2DM的治疗，随后在2021年批准了艾塞那肽用于青少年（10～17岁）T2DM的治疗。目前，GLP-1RA类药物尚未在我国获批用于儿童T2DM的治疗。

关于妊娠及哺乳期妇女应用GLP-1RA类药物的临床证据不足，因此不推荐妊娠和哺乳期妇女应用此类药物治疗。

4.3.6　老年患者　老年人使用GLP-1RA类药物较为安全。一项多中心、Ⅲ期试验研究表明，对于≥65岁的老年人使用利拉鲁肽治疗，其发生低血糖的比例与＜65岁的患者群体相似[54]。AWARD-CHN1、AWARD-CHN2研究的事后分析结果表明，使用度拉糖肽的老年患者的低血糖和胃肠道不良反应的发生率均较低[55]。Raccah等[56]对不同年龄段老年人使用利司那肽的有效性和安全性研究发现，利司那肽单药组患者的低血糖发生率与安慰剂组相似；但当联合使用胰岛素或磺酰脲类药物时，利司那肽组患者的低血糖发生率增加。可见，老年人单独使用GLP-1RA类药物不会增加低血糖的风险，安全性较高。

4.3.7　慎用或禁忌　对于慢性胰腺炎患者，应慎用GLP-1RA类药物。若新诊断出慢性胰腺炎，应谨慎使用；若诊断为急性胰腺炎，应立即停用。

此外，GLP-1RA类药物不可用于1型糖尿病患者以及糖尿病酮症酸中毒患者。GLP-1RA类药物可导致啮齿类动物发生MTC，虽暂未发现人类发生此不良反应，但尚无法确定是否会发生相同情况，因此GLP-1RA类药物禁用于有MTC既往史或家族史的患者。

5　用药管理

5.1　药学监护

5.1.1　疗效监护　用药期间，临床应注意监测患者血糖、体质量变化；对于合并心血管疾病的人群，临床应注意监测其血压、血脂、心率等。

5.1.2　安全性监护　（1）胃肠道不良反应：患者用药期间可能会出现恶心、呕吐、腹泻等胃肠道不良反应，临床可从小剂量开始，逐渐加量；患者的胃肠道不良反应症状一般会随着治疗时间的延长而逐渐减轻，但对于合并严重胃肠道疾病（如重度胃轻瘫、炎症性肠病）的患者则不推荐使用。（2）低血糖：GLP-1RA类药物单药使用时患者发生低血糖风险较低，联合其他降糖药时低血糖的发生风险增高，尤其联合磺酰脲类药物或胰岛素时，这时应酌情减少磺酰脲类药物或胰岛素剂量以降低低血糖发生风险。（3）胆石症：GLP-1RA可能导致胆囊疾病的发生，原因可能为该药降低了胆囊的运动能力从而导致了胆汁淤积和胆结石形成，因此临床应用时应关注患者相关症状，以预防由结石阻塞胆囊管所致的急性胆囊炎。（4）急性胰腺炎：有患者使用GLP-1RA后发生急性胰腺炎的情况，在临床使用中应密切关注上腹疼痛的患者；若怀疑胰腺炎，应停药以确保安全用药。（5）心率升高：GLP-1RA类药物可能会不同程度地增加患者心率，但不会导致心律失常；用药期间需监测心率，若有明显症状可使用控制心室率的药物对症治疗。（6）说明书黑框警告：有MTC个人既往病史或家族史或2型多发性内分泌腺瘤综合征的患者禁用。

5.2　用药教育

生活方式干预是T2DM患者的基础治疗措施，应贯穿于糖尿病治疗的始终。GLP-1RA类药物使用的同时要进行生活方式的干预，特别是控制饮食，尤其是对超重和肥胖人群而言。主要包括如下措施：（1）合理膳食——膳食营养均衡，减少精制碳水化合物（如白米饭、面食、饼干等）和含糖饮料的摄入；（2）限盐——食盐摄入量尽量控制在每天5 g以内[4]，合并高血压的患者可进一步限制摄入量；（3）适量运动——建议增加日常身体活动，减少坐姿时间；（4）戒烟戒酒；（5）心理平衡——规律作息，减轻精神压力，保持心情愉悦。具体用药教育如表12所示。

表12　GLP-1RA类药物用药教育要点

教育要点	艾塞那肽注射液	利拉鲁肽注射液	贝那鲁肽注射液	注射用艾塞那肽微球	利司那肽注射液	度拉糖肽注射液	聚乙二醇洛塞那肽注射液	司美格鲁肽注射液	德谷胰岛素利拉鲁肽注射液
用法用量									
用量	起始5 μg，1个月后可增至10 μg	起始0.6 mg，至少1周后增加至1.2 mg或1.8 mg（建议单日不超过1.8 mg）	起始0.1 mg，2周后增至0.2 mg	常规2 mg	起始10 μg，第15天开始20 μg	起始0.75 mg，最大推荐剂量为1.5 mg	起始0.1 mg，控制不佳增至0.2 mg	起始0.25 mg，4周后增至0.5 mg，至少4周后可增至1 mg（建议单周不超过1 mg）	剂量应按患者个体需求制定；若按剂量单位进行给药，一次1～50剂量单位
用法	每日2次，早餐和晚餐前60 min皮下注射；2次间隔6 h	每日1次，任意时间皮下注射	每日3次，餐前5 min皮下注射	每周1次，任意时间皮下注射	每日1次，任意一餐前1 h内皮下注射	每周1次，任意时间皮下注射	每周1次，任意时间腹部皮下注射	每周1次，任意时间皮下注射	每日1次，任意时间皮下注射
不良反应									
胃肠道反应	常见恶心、呕吐、腹泻等胃肠道不反应，但可随时间逐渐缓解，用药初期胃肠道不良反应症状明显，建议初始小剂量，根据耐受情况逐渐加至正常剂量。由于胃肠道不良反应潜在导致脱水风险，应适当补液避免体液耗竭								
低血糖反应	单药使用时低血糖发生风险低，常见于联合应用磺酰脲类药物或基础胰岛素时，驾驶和使用机器时采取预防措施避免低血糖								
心率增加	使用GLP-1RA类药物可能会不同程度地增加患者心率，但不会导致心律失常，若症状明显，可应用控制心室率药物对症治疗								
胰腺炎病史	合并胰腺炎病史应慎用；若确诊为急性胰腺炎，应立即停药								
注意事项									
联合用药	糖尿病为常见慢性疾病，常需联合用药，GLP-1RA类药物与双胍类降糖药联合使用无须调整剂量，与磺酰脲类药物联用为避免低血糖风险应减少磺酰脲类药物剂量；与其他药品联用详见药物相互作用								
遗漏用药	利司那肽：若遗漏一次用药，应在下一餐前1 h内注射 德谷胰岛素利拉鲁肽：若遗漏用药，一经发现，马上补药，并恢复常规的每日1次给药方案。两次注射之间应至少保证间隔8 h 度拉糖肽、洛塞那肽、艾塞那肽微球：若遗漏给药，如果距下一次预定给药至少为3 d（72 h），应尽快给药；如果距下一次预定给药少于3 d（72 h），应放弃这次给药 司美格鲁肽：若遗漏给药，应在遗漏用药后5 d内尽快给药。如遗漏用药已超过5 d，则应略过遗漏的剂量，在正常的计划用药日接受下一次用药								
注射部位	只有洛塞那肽明确为腹部皮下注射，其他药品均可注射于腹部、大腿和手臂；应注意每次注射时选用不同的注射部位，降低注射部位过敏反应风险，如皮疹、红斑等，且反复注射同一部位会导致该部位皮下脂肪增生，产生硬结，使药品吸收延缓或不稳定								
贮藏条件	所有GLP-1RA类药物未开封时需2～8 ℃冷藏保存。第一次使用后，利拉鲁肽、司美格鲁肽需30 ℃以下或2～8 ℃保存（利拉鲁肽可保存1个月，司美格鲁肽可保存56 d）；德谷胰岛素利拉鲁肽需30 ℃以下（可保存3周）或不超过25 ℃保存（含2～8 ℃，可保存4周）；洛塞那肽、贝那鲁肽需2～8 ℃冷藏保存；利司那肽需30 ℃以下保存（可保存14 d）；度拉糖肽可置于室温但不超过30 ℃保存（可保存14 d）；艾塞那肽需不超过25 ℃保存（可保存30 d），艾塞那肽微球需20～25 ℃保存（可保存4周） 所有GLP-1RA类药物须避光保存，不可冷冻，若冻结禁止使用								

学术专家组

丁　丽（中一东北国际医院）
于　红（盘锦市中心医院）
万海龙（盘锦市中心医院）
马　艳（锦州市中心医院）
马海英（中国医科大学附属第四医院）
马　琰（沈阳市第七人民医院）
王凡立（鞍钢总医院）
王凤荣（辽宁中医药大学附属医院）
王秀梅（阜新市第二人民医院）
王　岩（朝阳市第二医院）
王　祎（锦州医科大学附属第三医院）
王妮妮（盘锦市辽油宝石花医院）
王　玲（辽健集团抚矿总医院）
王晓萍（沈阳医学院附属中心医院）
王　娟（北票市中心医院）
王雪鹰（锦州市中心医院）
王淑祯（大连市金州区第一人民医院）
王　辉（鞍山市中心医院）
王　辉（鞍山双山医院）
王　蕾（沈阳市第四人民医院）
孔宏亮（辽宁省人民医院）
孔黎冰（辽宁省东北电业中心医院）
甘　宇（沈阳市第七人民医院）
左淑丽（朝阳市中心医院）
石志华（大连市第三人民医院）
石蕴琦（辽宁省人民医院）
卢　熠（沈阳医学院附属第二医院）
叶盛开（中国人民解放军联勤保障部队第967医院）
田　文（中国医科大学附属第一医院）
田春燕（朝阳市中心医院）
田　艳（沈阳二四五医院）
田　森（灯塔市中心医院）
由晓丹（辽阳糖尿病医院）
冯　金（辽宁省东北电业中心医院）
兰　静（辽阳糖尿病医院）
乔　宇（铁岭县中心医院）
任春萍（辽阳市第二人民医院）
庄　杰（铁岭市中医医院）
刘力群（盘锦市辽油宝石花医院）
刘秀艳（盘锦市中心医院）
刘　畅（锦州医科大学附属第一医院）
刘　莉（辽宁省人民医院）
刘晓东（中国医科大学附属盛京医院）
刘　锦（锦州市中心医院）

刘新宇（锦州医科大学附属第一医院）
齐宏亮（中国医科大学附属鞍山铁西医院）
关　巍（丹东市中医院）
安　君（中国医科大学附属盛京医院大连医院）
孙大鹏（锦州医科大学附属第一医院）
孙　拓（沈阳二四五医院）
苍爱军（辽宁省人民医院）
苏本利（大连医科大学附属第二医院）
杜建玲（大连医科大学附属第一医院）
杜　娟（盘锦市中心医院）
李亚秋（辽宁中医药大学附属医院）
李庆军（灯塔市中心医院）
李　良（沈阳市第一人民医院）
李轶鹏（辽宁省东北电业中心医院）
李炳东（盘锦市辽油宝石花医院）
李桂茹（大连医科大学附属第二医院）
李晓玉（北票市中心医院）
李润萍（辽健集团抚矿总医院）
李　雪（辽阳糖尿病医院）
李鸿录（辽健集团铁煤总医院）
李蕙君（沈阳市第四人民医院）
杨世敏（辽阳市第二人民医院）
杨　咏（抚顺市中心医院）
杨　莺（辽宁中医药大学附属医院）
杨桂棠（辽宁省人民医院）
杨淑娟（中国医科大学附属盛京医院大连医院）
杨淑清（辽阳糖尿病医院）
杨　潇（辽宁省中医研究院）
时艺珊（沈阳医学院附属第二医院）
时　艳（沈阳市第一人民医院）
吴天兵（沈阳市红十字会医院）
吴　丹（沈阳二四二医院）
吴雁翔（中国人民解放军北部战区空军医院）
旷劲松（沈阳市第四人民医院）
何　峥（沈阳市红十字会医院）
宋晓燕（沈阳市第五人民医院）
张大庆（中国医科大学附属盛京医院）
张　志（大连市第三人民医院）
张志洋（沈阳市第七人民医院）
张春梅（沈阳二四五医院）
张　峻（沈阳市红十字会医院）
张雪梅（丹东市中心医院）
张敬一（中国人民解放军北部战区总医院）
张　新（盘锦市辽油宝石花医院）
孟　锦（辽宁省人民医院）
赵　平（铁岭市中心医院）
赵庆春（中国人民解放军北部战区总医院）
赵秀芝（抚顺市中心医院）
赵　洋（辽阳糖尿病医院）
柏　松（沈阳医学院附属第二医院）
段　薇（大连大学附属中山医院）
侯桂梅（大连市第三人民医院）
施丽霞（辽阳糖尿病医院）
姜　帅（锦州市中心医院）
姜冉华（辽阳糖尿病医院）
姜仲卓（辽宁省人民医院）
姜钧文（辽宁中医药大学附属医院）
姜淑华（铁岭县中心医院）
袁　源（锦州市中心医院）
都　健（中国医科大学附属第四医院）
贾延昆（辽阳糖尿病医院）
贾　勇（康平县人民医院）
顾思朋（开原市中心医院）
柴晓伟（盘锦市辽油宝石花医院）
徐　峰（中国医科大学附属第一医院）
徐　静（辽宁省东北电业中心医院）
许忆峰（北部战区空军医院）
高九青（阜新市矿务局总医院）
高天舒（辽宁中医药大学附属医院）
高艳丽（辽阳糖尿病医院）
席雅琳（大连市中心医院）
营凌燕（中国医科大学附属盛京医院）
曹艳丽（中国医科大学附属第一医院）
盛红晶（铁岭市中心医院）
崔丽杰（辽宁省人民医院）
崔秀玲（锦州医科大学附属第三医院）
崔秀玲（辽宁医学院附属第三医院）
康丹红（丹东市第一医院）
梁　丽（辽宁省人民医院）
梁琳琅（中国人民解放军北部战区总医院）
董得时（大连医科大学附属第一医院）
蒋艳华（辽健集团铁煤总医院）
鲁　丽（辽宁省人民医院）
靖　涛（辽宁省金秋医院）
潘旭林（昌图县第一人民医院）
戴筱君（葫芦岛市中心医院）

参考文献

[1] 吴静，郭立新. 中国糖尿病地图[M]. 北京：人民卫生出版社，2022：1-307.

[2] DALY A，HOVORKA R. Technology in the management of type 2 diabetes：present status and future prospects[J]. Diabetes Obes Metab，2021，23(8)：1722-1732.

[3] 中国疾病预防控制中心，中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心. 中国慢性病及危险因素监测报告：2018[M]. 北京：人民卫生出版社，2021：1-374.

[4] 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：上[J]. 中国实用内科杂志，2021，41(8)：668-695.

[5] ELRICK H，STIMMLER L，HLAD C J，et al. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration[J]. J Clin Endocrinol Metab，1964，24(10)：1076-1082.

[6] MELONI A R，DEYOUNG M B，LOWE C，et al. GLP-1 receptor activated insulin secretion from pancreatic β-cells：mechanism and glucose dependence[J]. Diabetes Obes Metab，2013，15(1)：15-27.

[7] CAMPBELL J E，DRUCKER D J. Pharmacology，physiology，and mechanisms of incretin hormone action[J]. Cell Metab，2013，17(6)：819-837.

[8] COSENTINO F，GRANT P J，ABOYANS V，et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes，pre-diabetes，and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD[J]. Eur Heart J，2020，41(2)：255-323.

[9] VISSEREN F L J，MACH F，SMULDERS Y M，et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice：developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology（EAPC）[J]. Rev Esp Cardiol（Engl Ed），2022，75(5)：429.

[10] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南：2021年版[J]. 中华糖尿病杂志，2021，13(8)：762-784.

[11] 国家卫生健康委员会能力建设和继续教育中心. 糖尿病患者合并心血管疾病诊治专家共识[J]. 中华内科杂志，2021，60(5)：421-437.

[12] 中华医学会心血管病学分会，中国康复医学会心脏预防与康复专业委员会，中国老年学和老年医学会心脏专业委员会，等. 中国心血管病一级预防指南[J]. 中华心血管病杂志，2020，48(12)：1000-1038.

[13] DAVIES M J，ARODA V R，COLLINS B S，et al. Management of hyperglycaemia 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]. Diabetologia，2022，65(12)：1925-1966.

[14] 中国老年医学学会老年内分泌代谢分会. 中国老年2型糖尿病防治临床指南：2022年版[J]. 中国糖尿病杂志，2022，30(1)：2-51.

[15] XU L，YU S Q，GAO L，et al. Effects of incretin-based therapies on weight-related indicators among patients with type 2 diabetes：a network meta-analysis[J]. Biomed Environ Sci，2020，33(1)：37-47.

[16] NAUCK M A，MEIER J J，CAVENDER M A，et al. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors[J]. Circulation，2017，136(9)：849-870.

[17] HUSSEIN H，ZACCARDI F，KHUNTI K，et al. Efficacy and tolerability of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists：a systematic review and network meta-analysis[J]. Diabetes Obes Metab，2020，22(7)：1035-1046.

[18] SUN F，WU S S，WANG J，et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes：a systematic review and network meta-analysis[J]. Clin Ther，2015，37(1)：225-241.e8.

[19] GARBER A，HENRY R，RATNER R，et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes（LEAD-3 Mono）：a randomised，52-week，phase Ⅲ，double-blind，parallel-treatment trial[J]. Lancet，2009，373(9662)：473-481.

[20] 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.

[21] GUJA C，FRÍAS J P，SOMOGYI A，et al. Effect of exenatide QW or placebo，both added to titrated insulin glargine，in uncontrolled type 2 diabetes：the DURATION-7 randomized study[J]. Diabetes Obes Metab，2018，20(7)：1602-1614.

[22] YU P C，HAN P，LIU X M，et al. Lixisenatide treatment improves glycaemic control in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin with or without sulfonylurea：a randomized，double-blind，placebo-controlled，24-week trial（GetGoal-M-Asia）[J]. Diabetes Metab Res Rev，2014，30(8)：726-735.

[23] CHEN Y H，HUANG C N，CHO Y M，et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy compared with

glimepiride in East-Asian patients with type 2 diabetes in a multicentre, double-blind, randomized, parallel-arm, active comparator, phase Ⅲ trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2018,20(9):2121-2130.

[24] WANG W Q, NEVÁREZ L, FILIPPOVA E, et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in mainly Asian patients with type 2 diabetes mellitus on metformin and/or a sulphonylurea: a 52-week open-label, randomized phase Ⅲ trial[J]. Diabetes Obes Metab,2019,21(2):234-243.

[25] JI L N, DONG X L, LI Y M, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes in SUSTAIN China: a 30-week, double-blind, phase 3a, randomized trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2021, 23(2): 404-414.

[26] SHUAI Y, YANG G Y, ZHANG Q, et al. Efficacy and safety of polyethylene glycol loxenatide monotherapy in type 2 diabetes patients: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3a clinical trial[J]. Diabetes Obes Metab,2021,23(1):116-124.

[27] GAO F, LYU X F, MO Z H, et al. Efficacy and safety of polyethylene glycol loxenatide as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial[J]. Diabetes Obes Metab,2020,22(12):2375-2383.

[28] 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.

[29] GERSTEIN H C, COLHOUN H M, DAGENAIS G R, 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.

[30] COSMI F, LAINI R, NICOLUCCI A. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. N Engl J Med,2017,376(9):890.

[31] MENTZ R J, BETHEL M A, GUSTAVSON S, et al. Baseline characteristics of patients enrolled in the Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL) [J]. Am Heart J,2017,187:1-9.

[32] 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.

[33] BENTLEY-LEWIS R, AGUILAR D, RIDDLE M C, et al. Rationale, design, and baseline characteristics in evaluation of lixisenatide in acute coronary syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo[J]. Am Heart J,2015,169(5):631-638.

[34] PFEFFER M A, CLAGGETT B, DIAZ R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome[J]. N Engl J Med,2015,373(23):2247-2257.

[35] KRISTENSEN S L, RØRTH R, JHUND P S, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(10): 776-785.

[36] MANN J F E, ØRSTED 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.

[37] GERSTEIN H C, COLHOUN H M, DAGENAIS G R, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2019, 394(10193): 131-138.

[38] 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.

[39] BETHEL M A, MENTZ R, MERRILL P, et al. Renal outcomes in the Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL) [J]. Diabetes, 2018, 67(Suppl 1):552.

[40] MUSKIET M H A, 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 ELIXA randomised, placebo-controlled trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6(11): 859-869.

[41] ELSAYED N A, ALEPPO G, ARODA V R, et al. 8. obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes: standards of care in diabetes: 2023 [J]. Diabetes Care,2023,46(Suppl 1):S128-S139.

[42] KENDALL D M, CUDDIHY R M, BERGENSTAL R M. Clinical application of incretin-based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use[J]. Eur J Intern Med,2009,20(Suppl 2):S329-S339.

[43] PENG H, WANT L L, ARODA V R. Safety and tolerability of glucagon-like peptide-1 receptor agonists utilizing data from the exenatide clinical trial development program [J]. Curr Diab Rep,2016,16(5):44.

[44] FINEMAN M S, MACE K F, DIAMANT M, et al. Clinical relevance of anti-exenatide antibodies: safety, efficacy and cross-reactivity with long-term treatment[J]. Diabetes

Obes Metab，2012，14(6)：546-554.

[45] BUSE J B，GARBER A，ROSENSTOCK J，et al. Liraglutide treatment is associated with a low frequency and magnitude of antibody formation with no apparent impact on glycemic response or increased frequency of adverse events：results from the Liraglutide Effect and Action in Diabetes（LEAD）trials[J]. J Clin Endocrinol Metab，2011，96(6)：1695-1702.

[46] DUNLAY S M，GIVERTZ M M，AGUILAR D，et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure：a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America：this statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update[J]. Circulation，2019，140（7）：e294-e324.

[47] WHARTON S，DAVIES M，DICKER D，et al. Managing the gastrointestinal side effects of GLP-1 receptor agonists in obesity：recommendations for clinical practice[J]. Postgrad Med，2022，134(1)：14-19.

[48] 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.

[49] 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(7)：589-598.

[50] DONG Y J，LYU Q G，LI S Y，et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease：a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol，2017，41（3）：284-295.

[51] ARMSTRONG M J，GAUNT P，AITHAL G P，et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis（LEAN）：a multicentre，double-blind，randomised，placebo-controlled phase 2 study[J]. Lancet，2016，387(10019)：679-690.

[52] FLINT A，ANDERSEN G，HOCKINGS P，et al. Randomised clinical trial：semaglutide versus placebo reduced liver steatosis but not liver stiffness in subjects with non-alcoholic fatty liver disease assessed by magnetic resonance imaging[J]. Aliment Pharmacol Ther，2021，54(9)：1150-1161.

[53] KUCHAY M S，KRISHAN S，MISHRA S K，et al. Effect of dulaglutide on liver fat in patients with type 2 diabetes and NAFLD：randomised controlled trial（D-LIFT trial）[J]. Diabetologia，2020，63(11)：2434-2445.

[54] BODE B W，BRETT J，FALAHATI A，et al. Comparison of the efficacy and tolerability profile of liraglutide，a once-daily human GLP-1 analog，in patients with type 2 diabetes ≥65 and <65 years of age：a pooled analysis from phase Ⅲ studies[J]. Am J Geriatr Pharmacother，2011，9(6)：423-433.

[55] KUANG J，ZHU J K，LIU S Y，et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide in elderly Chinese patients with type 2 diabetes：a post hoc analysis of AWARD-CHN studies[J]. Diabetes Ther，2020，11(10)：2329-2339.

[56] RACCAH D，MIOSSEC P，ESPOSITO V，et al. Efficacy and safety of lixisenatide in elderly（≥65 years old）and very elderly（≥75 years old）patients with type 2 diabetes：an analysis from the GetGoal phase Ⅲ programme[J]. Diabetes Metab Res Rev，2015，31(2)：204-211.

（收稿日期：2023-03-20　修回日期：2023-04-26）

（编辑：刘明伟）