·综述·

胰高血糖素样肽1受体激动剂相关的消化系统不良反应综述

卢春晓[1*]，路长飞[2]，张华琦[2]，刘文文[2]，崔小康[2#]（1.山东大学齐鲁医学院，济南 250012；2.山东省药品不良反应监测中心，济南 250013）

中图分类号 R977.1+5；R587.1 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2024）12-1539-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.12.22

摘 要 胰高血糖素样肽1受体激动剂（GLP-1RAs）近年来广泛应用于糖尿病和肥胖人群，同时也引起了一系列不良反应，其中最重要的是消化系统不良反应。GLP-1RAs相关的消化系统不良反应涉及胃肠道、胰腺和胆道，其中恶心、呕吐、便秘、腹泻发生率较高，是导致患者停药的主要原因。胰腺和胆道系统疾病的发病率较低，但尚无研究证据可排除其与GLP-1RAs的关联。替尔泊肽上市较晚，其安全性尚缺乏足够的真实世界数据。医护人员应对患者采用积极的饮食指导策略，并加强用药教育，以帮助患者积极预防、科学应对GLP-1RAs相关的消化系统不良反应的发生。

关键词 胰高血糖素样肽1受体激动剂；消化系统；不良反应

Adverse reactions of the digestive system caused by glucagon-like peptide-1 receptor agonists

LU Chunxiao[1], LU Changfei[2], ZHANG Huaqi[2], LIU Wenwen[2], CUI Xiaokang[2] (1. Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, China; 2. Shandong Center for Adverse Drug Reaction Monitoring, Jinan 250013, China)

ABSTRACT Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) have been widely used in diabetes and obese people in recent years, and they have also caused a series of adverse reactions, the most important of which is digestive system-related adverse reactions. The adverse reactions of the digestive system associated with GLP-1RAs involve the gastrointestinal, pancreatic, and biliary tracts; among them, nausea, vomiting, constipation, and diarrhea are the most common adverse reactions, which are the main reasons for drug withdrawal. The incidence of pancreatic and biliary system diseases is low, but there is no research evidence to exclude their association with GLP-1RAs. Tirzepatide appears on the market relatively late, and its safety still lacks sufficient real-world data. Medical staff should adopt active dietary guidance strategies for patients and strengthen medication education to help patients actively prevent and scientifically respond to adverse reactions in the digestive system.

KEYWORDS glucagon-like peptide-1 receptor agonists; digestive system; adverse reaction

胰高血糖素样肽1受体激动剂（glucagon-like peptide-1 receptor agonists，GLP-1RAs）在控制血糖和减轻体重方面具有很好的疗效，目前已有多种GLP-1RAs被批准用于治疗2型糖尿病和肥胖，如艾塞那肽、利司那肽、利拉鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽、司美格鲁肽、替尔泊肽等[1-2]。但有很多患者因无法耐受GLP-1RAs所致的恶心、呕吐、腹泻、便秘等胃肠道不适症状而退出治疗[3-4]。考虑到这类药物使用广泛，且糖尿病和肥胖人群通常具有较高的胃肠道安全性基线风险[5]，临床用药时必须重视这些不良反应（adverse drug reaction，ADR）的发生风险。目前，GLP-1RAs所致消化系统ADR的发生机制尚不明确，改善上述ADR的临床策略研究总体较少。基于此，本研究总结了GLP-1RAs的治疗机制、消化系统ADR发生机制及防治措施，以期为保障患者用药安全提供参考。

1 GLP-1RAs的治疗机制

胰高血糖素样肽1（glucagon-like peptide-1，GLP-1）是一种肠促胰岛素分泌激素，具有调节葡萄糖代谢和食欲等一系列生理作用[6]。因此，GLP-1RAs除可控制血糖外，还可降低体重[2]。目前，美国FDA已批准司美格鲁肽、利拉鲁肽和替尔泊肽用于糖尿病患者或非糖尿病患者的体重管理[2,7]。研究表明，GLP-1RAs还有降低患者血压、血脂和心脑血管事件发生风险的作用[8]。多数GLP-1RAs为皮下注射给药，而司美格鲁肽的口服制剂

* **第一作者** 医师，硕士。研究方向：消化道肿瘤及代谢性疾病。E-mail：201900411083@mail.sdu.edu.cn
通信作者 副主任药师，硕士。研究方向：药品不良反应监测。E-mail：1694327715@qq.com

最近被FDA和我国国家药品监督管理局批准，是唯一可以同时皮下注射和口服的GLP-1RAs[9]。

GLP-1RAs控制血糖的机制包括如下几个方面：(1)GLP-1RAs能以葡萄糖依赖的方式在高血糖状态下刺激机体产生胰岛素，抑制胰高血糖素分泌，从而改善血糖控制；而当血糖水平较低时，GLP-1RAs则不会刺激胰岛素分泌，这大大降低了低血糖的发生风险[1]。(2)多项研究表明，GLP-1RAs的胰腺外胃肠效应也在降糖中发挥了作用——GLP-1RAs可抑制幽门收缩使得胃排空减慢，从而减少餐后血糖波动[10-12]；同时还能降低空腹和餐后状态下的肠道动力，抑制十二指肠运动，进而减少肠道葡萄糖的吸收[13-14]。(3)GLP-1RAs还可影响肝细胞的糖代谢功能，表现为空腹时抑制肝糖生成，餐后促进肝糖摄取[15]。(4)GLP-1RAs能够间接或直接作用于调控摄食的脑区，以刺激大脑产生饱腹感、降低食欲，使患者减少摄食量，从而减轻体重[16]。

2 GLP-1RAs引起的消化系统ADR

2.1 胃肠道ADR

2.1.1 胃肠道ADR的特征

GLP-1RAs的胃肠道安全性大都较为相似，在所有ADR中，胃肠道不适最为常见，其发生率为40%～85%[4]。大量研究表明，GLP-1RAs相关的胃肠道ADR通常持续时间短，严重程度为轻中度[17-18]，且多发生在剂量增加期间和之后不久[4,17]，也是导致患者过早停药的主要原因之一[19]。

胃肠道ADR是否与GLP-1RAs的减重作用有关一直存在争议。一项有关GLP-1RAs对减重作用的分析研究表明，胃肠道ADR对GLP-1RAs诱导的体重减轻作用较小[4]。STEP项目是一项评估司美格鲁肽（每周皮下注射1次，剂量递增至2.4 mg）治疗肥胖患者疗效和安全性的Ⅲ期临床试验，该研究发现，无论患者是否发生了胃肠道ADR，其体重下降幅度几乎相同[3]。由此可以推测，胃肠道ADR不是GLP-1RAs体重减轻作用的主要因素。

GLP-1RAs的胃肠道ADR包括恶心（15%～50%）、呕吐（5%～20%）、腹泻（15%～50%）和便秘（4%～12%）[4,20]，不同临床试验观察到的发生率有轻微差异，但在各临床试验中，恶心均为发生率最高的ADR[20-21]。在上述症状达到峰值后，各ADR的发生率随时间推移呈下降趋势，其中恶心症状的发生率下降最为明显[3]。有研究表明，较恶心、呕吐、腹泻而言，便秘持续的中位时间更长[4]。在司美格鲁肽的STEP1-5研究中，便秘的中位持续时间为55 d，而恶心、呕吐、腹泻的持续时间分别仅有8、5、3 d[22]。

一项队列研究认为，GLP-1RAs的使用与肠梗阻[风险比（hazard ratio，HR）=4.22]和胃轻瘫（HR=3.67）的发生风险增加有关[5]。GLP-1RAs引起的肠梗阻一般被认为是严重的ADR，但较为罕见，发生率<0.1%[23]。而胃轻瘫是在没有机械性梗阻情况下出现的一种综合征，症状以腹痛、恶心、呕吐和腹胀为主。药物引起的胃轻瘫一般是可逆的，停药即可消失[24]。此外，GLP-1RAs引起的胃肠道ADR还包括食欲不振、消化不良、胃食管反流病等，严重程度多为轻至中度[25]。

综上，GLP-1RAs最常导致的ADR为胃肠道反应，其中恶心、呕吐、腹泻和便秘的发病率最高，多数可随着时间推移而缓解，但GLP-1RAs可能增加肠梗阻和胃轻瘫的发生风险。

2.1.2 胃肠道ADR的发生机制

GLP-1RAs引起胃肠道ADR的发生机制尚不完全清楚。相关研究发现，GLP-1RAs引起恶心的机制可能与中枢神经系统GLP-1受体的激活有关——特别是在下丘脑的弓状核等与食欲调控有关的脑区。在这些脑区，GLP-1受体与参与食欲调控的蛋白质共同表达，导致GLP-1信号通路与食欲调控信号通路发生重叠，进而可能介导了恶心反应的发生[26]。另一项研究表明，对艾塞那肽进行改良，降低其血脑屏障穿透能力可减少麝鼠的呕吐症状[27]。还有一项动物实验发现，GLP-1RAs可直接或间接地调节食欲相关的神经元活动，导致大鼠厌食[28]。

胃排空延迟可能是导致恶心和胃轻瘫的因素之一[18]，尤其是短效GLP-1RAs；而长效制剂则受到快速抗药反应的影响[3,24]，胃排空的延迟幅度随着时间的推移而减弱。一项Ⅱ期临床试验给予肥胖受试者皮下注射司美格鲁肽（每周1次，剂量递增至1.0 mg）治疗12周后，与安慰剂组相比，司美格鲁肽组的受试者在餐后1 h观察到胃排空延迟[29]；然而，另一项研究给予肥胖受试者皮下注射司美格鲁肽（每周1次，剂量递增至2.4 mg）治疗至第20周，并没有观察到胃排空延迟[30]，这可能是与司美格鲁肽的快速抗药反应有关。

GLP-1RAs引起患者腹泻的机制可能与其参与调节人体的水钠平衡有关。在一项研究中，3名健康男性受试者在输注GLP-1后出现了渗透性腹泻，这可能与GLP-1抑制了肠道对钠的吸收有关[31]。此外，便秘和肠梗阻等ADR可能与服药后肠道动力的改变有关[3,32]，外源性GLP-1已被证明可减少十二指肠和空肠的肠道蠕动[23]。GLP-1RAs与GLP-1结构相似，是GLP-1的类似物，两者具有相似的生理作用和作用机制，因此虽然目

前缺乏直接证据证明GLP-1RAs导致的胃肠道ADR与其调节水钠平衡和肠道蠕动有关，但GLP相关方面的研究提示其潜在可能，确切的机制还需进一步研究。因此，输注GLP-1与后面的外源性GLP-1虽然与GLP-1RAs结构上不完全相同，其致不良反应的机制仍有参考意义。

可见，GLP-1RAs引起胃肠道ADR的发生机制主要包括调控中枢神经系统、延迟胃排空、调节人体水钠平衡和改变肠道动力等。

2.2 胰腺ADR

2.2.1 胰腺ADR的特征

除胃肠道ADR外，GLP-1RAs相关的消化系统ADR还涉及胰腺，主要表现为胰腺炎和胰腺癌。有研究认为，急性胰腺炎风险增加与GLP-1RAs的应用有关[33]。一项队列研究报道，在肥胖人群中，与安慰剂组受试者相比，GLP-1RAs组受试者的胰腺炎发生风险明显增加（HR＝9.09）[5]。需要注意的是，具有GLP-1RAs治疗指征的患者（糖尿病和肥胖人群）常同时具有胰腺炎的高危因素，观察性研究可能会受其影响过高地估计风险。也有回顾性研究认为，GLP-1RAs的应用似乎没有增加急性胰腺炎的风险，这可能与该研究中患者胰腺炎的发生率较低有关（≤1%）[34]。一项纳入了43项临床试验的荟萃分析表明，没有明确证据证明使用GLP-1RAs会导致胰腺炎风险增加，但受样本量和随访时间的限制，该试验不具备足够的统计学效力以排除胰腺炎与GLP-1RAs的关联[35]。

随着GLP-1RAs的广泛应用，已有学者观察到胰腺癌的ADR[33]，但发病率较低，相关数据太少[18,36]，目前无法得出GLP-1RAs与胰腺癌发生风险关系的明确结论。

由此可知，受限于发病率低、样本量少以及混杂因素较多，GLP-1RAs是否会导致胰腺炎和胰腺癌发生风险增加仍存在较大争议。

2.2.2 胰腺ADR的发生机制

淀粉酶和脂肪酶是胰腺炎的生物标志物，研究表明，使用GLP-1RAs后，患者的血清淀粉酶和血清脂肪酶水平有所升高。GLP-1RAs可能通过增加胰腺腺泡细胞的数量，来增加淀粉酶和脂肪酶的合成量[34]。虽然大多数动物研究并未发现GLP-1RAs对胰腺生理和外分泌功能有任何影响[37]，但多项临床前研究表明，GLP-1RAs可引起胰腺外分泌部局灶性增生、加速胰腺上皮内瘤变[33,38]。基于动物实验研究结果推测，胰腺导管腺体中GLP-1受体的慢性过度刺激可能诱发胰腺炎，最终导致胰腺癌的发生风险增加[33]。总体而言，GLP-1RAs引发胰腺ADR的确切机制尚不清楚。

2.3 胆道ADR

2.3.1 胆道系统ADR的特征

在GLP-1RAs相关的消化系统ADR中，胆道系统ADR的发生风险较低，发病率通常＜3%[4]。目前，GLP-1RAs治疗是否增加了胆道系统ADR的发生风险也存在争议[5,18]。一些研究表明，使用GLP-1RAs治疗增加了胆道系统ADR的发生风险，主要包括胆石症和胆囊炎[18,39]。一项纳入了76项随机对照试验的系统回顾性研究发现，GLP-1RAs的使用与胆石症和胆囊炎的发生风险增加有关，其中高剂量、长疗程和肥胖亚组具有更高的胆道疾病发生风险，但总体风险较小[40]。一项针对肥胖患者的队列研究则认为，与安非他酮-纳曲酮相比，GLP-1RAs与胆道系统疾病风险增加无关[5]。

2.3.2 胆道系统ADR的发生机制

由于体重减轻会增加胆石症的发生风险，故最初有研究认为胆道系统相关的ADR可能与GLP-1RAs引起的体重减轻有关[41]，但其确切机制并不完全能用体重减轻来解释。GLP-1受体的过度刺激可能会改变胆汁成分或降低胆囊动力，进而引发胆石症[42]。有研究表明，艾塞那肽可通过刺激GLP-1受体而发挥刺激胆管细胞增殖、阻止胆管细胞凋亡的积极作用，但这也提示，GLP-1RAs可能对胆道系统直接产生副作用[43]。胆石症风险的增加可能是多种因素综合作用的结果，其相关机制仍需进一步研究。

2.4 不同GLP-1RAs的消化系统ADR比较

尽管GLP-1RAs的总体安全性相似，但不同GLP-1RAs具有不同的起源和分子特征，其疗效和ADR并不完全相同。例如，艾塞那肽和利司那肽的研发受到了在毒蜥唾液中发现的一种激素的启发，通过生物工程技术合成，其结构与GLP-1相似，并且保留了GLP-1的活性；而阿必鲁肽、度拉糖肽、司美格鲁肽和利拉鲁肽是由GLP-1的天然结构改造而来的GLP-1类似物；替尔泊肽则是目前唯一具有葡萄糖依赖性的促胰岛素多肽和GLP-1双重受体的激动剂[44]。

与艾塞那肽、利司那肽、利拉鲁肽、阿必鲁肽和度拉糖肽相比，皮下注射司美格鲁肽组的受试者更易出现恶心、呕吐症状[18]，这导致有更多的患者因胃肠道不适而停药。但另有研究报道，与利拉鲁肽组受试者（2周完成剂量递增方案）相比，口服司美格鲁肽组（8周完成剂量递增方案）的受试者出现恶心的峰值要晚一些[8]，这可能与利拉鲁肽组的用药剂量递增过快有关。替尔泊肽因上市较晚，目前观察到的安全性与其他GLP-1RAs总体一致[45]。

一般来说，短效GLP-1RAs与更高的恶心、呕吐发生率有关，而长效GLP-1RAs与更高的腹泻发生率有关[4,20]。不同GLP-1RAs在消化系统ADR上的差异，主要是由其结构和药动学特点造成的。此外，给药途径和剂量递增方案的不同，也是造成ADR差异的原因之一。因此，临床应根据患者实际情况进行个性化治疗。

3 防治GLP-1RAs相关消化系统ADR的措施

3.1 饮食指导

消化系统的ADR是GLP-1RAs所共有的，均会不同程度地影响患者的依从性，进而影响疗效[3]，所以采取一些措施来预防或治疗这些ADR是必要的。一项多学科专家共识就GLP-1RAs治疗中出现的胃肠道ADR给予了临床建议：饮食习惯方面，可指导患者缓慢进食，饱腹时停止进食，并避免饭后剧烈运动等，以减轻恶心等症状；在食物选择方面，建议患者尽量选择易消化的食物，避免食用高脂、辛辣食物，以缓解患者的胃肠道不适。此外，针对不同症状的患者，该共识还给出了特定的饮食建议。例如，出现了恶心症状的患者，可通过进食薄荷、生姜等缓解症状；有呕吐症状的患者，可考虑采用少食多餐的进食方法；便秘患者，应在增加水和膳食纤维摄入的同时，适当增加体力活动；而腹泻患者，则应在补水的同时避免食用乳制品或具有通便作用的食物等。除上述方法外，患者也可记录日常饮食情况，有助于明确使其症状加剧的食物，并加以避免[4]。

简而言之，饮食管理可以帮助患者有效缓解症状，医护人员应在开始治疗时对患者进行适当的教育，帮助其了解饮食管理的内容和重要性，以增加其服药依从性。

3.2 用药建议

如果采纳相应的饮食习惯建议后患者症状仍未缓解，则应考虑对症用药，如服用止吐、止泻或促胃肠动力药物。若患者持续呕吐并且情况严重，可予其静脉补液。尽管GLP-1RAs与胰腺和胆道系统疾病的关联还不明确，但仍建议有胰腺和胆道系统病史的患者应慎用GLP-1RAs类药物。医护人员也应对患者进行必要的健康教育，帮助其识别胰腺炎症状（如剧烈而持续的腹痛伴或不伴恶心症状等），当怀疑发生胰腺炎时，应及时停用GLP-1RAs，并前往医院诊疗。

研究表明，使用GLP-1RAs的患者（尤其是使用短效GLP-1RAs者）若同时给予二甲双胍和基础胰岛素，可能导致更高的恶心、呕吐、腹泻等胃肠道ADR的发生率，这可能与二甲双胍的ADR和糖尿病的影响有关[46]。基于此，减少二甲双胍的剂量可能会减少胃肠道ADR的发生率。

由于GLP-1RAs的胃肠道ADR发病率呈剂量依赖性，且剂量增加速度过快与更多的ADR相关[19]。因此，若患者存在持续的胃肠道ADR症状，应注意避免或延缓剂量增加。如果较高的剂量引起了胃肠道ADR，则应降低剂量，维持数天后再考虑逐渐增加剂量；也可暂时停止治疗，直到ADR消失，或考虑改用其他GLP-1RAs[3,20]。

考虑到胃肠道ADR的普遍性和高发生率，临床医护团队应给予患者耐心的教育咨询服务，应就消化系统ADR的潜在可能和特征向患者进行宣教，并就已出现的症状提供缓解方法，以帮助患者积极预防、科学应对消化系统ADR的发生，提高用药依从性。

4 结语

自GLP-1RAs广泛应用于糖尿病和肥胖人群以来，其安全性也受到了极大的关注。糖尿病或肥胖人群使用此类药物时，临床必须权衡GLP-1RAs带来的收益与相关的消化系统ADR。总的来说，GLP-1RAs具有较为一致的消化系统ADR，恶心、呕吐、便秘、腹泻发生率最高，虽然胃肠道ADR多为一过性、轻中度的，但由于患者的耐受程度不同，胃肠道ADR仍是患者停药的主要原因。其中，GLP-1RAs引起的胃轻瘫常常被误诊为糖尿病性胃轻瘫，这是因为糖尿病本身也会引起胃排空延迟[24]，临床应注意鉴别，尤其是关注患者用药起始和出现症状的时间线。至于GLP-1RAs是否增加了胰腺或胆道系统疾病的发病率，目前还未有明确的研究结果。虽然胰腺和胆道系统疾病在2型糖尿病和肥胖人群中更为常见，但其发病率较低，也没有足够的研究证据排除其与GLP-1RAs的关联，且替尔泊肽上市较晚，也没有足够的真实世界数据来回答上述问题。还有一些更为罕见的ADR，也有待后续开展广泛的上市后监测，或开展更大样本量和更长随访期的观察性队列研究来阐明。

参考文献

[1] LYSENG-WILLIAMSON K A. Glucagon-like peptide-1 receptor analogues in type 2 diabetes：their use and differential features[J]. Clin Drug Investig，2019，39（8）：805-819.

[2] RUBINO D M，GREENWAY F L，KHALID U，et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes：the STEP 8 randomized clinical trial[J]. JAMA，2022，327(2)：138-150.

[3] WHARTON S，CALANNA S，DAVIES M，et al. Gastrointestinal tolerability of once-weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight or obesity，and the relationship between gastrointestinal adverse events and weight loss[J].

Diabetes Obes Metab，2022，24(1)：94-105.
[4] GORGOJO-MARTÍNEZ J J，MEZQUITA-RAYA P，CARRETERO-GÓMEZ J，et al. Clinical recommendations to manage gastrointestinal adverse events in patients treated with GLP-1 receptor agonists：a multidisciplinary expert consensus[J]. J Clin Med，2022，12(1)：145.
[5] SODHI M，REZAEIANZADEH R，KEZOUH A，et al. Risk of gastrointestinal adverse events associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists for weight loss [J]. JAMA，2023，330(18)：1795-1797.
[6] HOLST J J. The physiology of glucagon-like peptide 1[J]. Physiol Rev，2007，87(4)：1409-1439.
[7] JASTREBOFF A M，ARONNE L J，AHMAD N N，et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity[J]. N Engl J Med，2022，387(3)：205-216.
[8] ANDERSEN A，KNOP F K，VILSBØLL T. A pharmacological and clinical overview of oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes[J]. Drugs，2021，81(9)：1003-1030.
[9] MEIER J J. Efficacy of semaglutide in a subcutaneous and an oral formulation[J]. Front Endocrinol，2021，12：645617.
[10] LINNEBJERG H，PARK S，KOTHARE P A，et al. Effect of exenatide on gastric emptying and relationship to postprandial glycemia in type 2 diabetes[J]. Regul Pept，2008，151(1/2/3)：123-129.
[11] JUHL C B，HOLLINGDAL M，STURIS J，et al. Bedtime administration of NN2211，a long-acting GLP-1 derivative，substantially reduces fasting and postprandial glycemia in type 2 diabetes[J]. Diabetes，2002，51(2)：424-429.
[12] RAYNER C K，SAMSOM M，JONES K L，et al. Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control[J]. Diabetes Care，2001，24(2)：371-381.
[13] SMITS M M，TONNEIJCK L，MUSKIET M H，et al. Gastrointestinal actions of glucagon-like peptide-1-based therapies：glycaemic control beyond the pancreas[J]. Diabetes Obes Metab，2016，18(3)：224-235.
[14] THAZHATH S S，MARATHE C S，WU T Z，et al. The glucagon-like peptide 1 receptor agonist exenatide inhibits small intestinal motility，flow，transit，and absorption of glucose in healthy subjects and patients with type 2 diabetes：a randomized controlled trial[J]. Diabetes，2016，65(1)：269-275.
[15] DEGN K B，JUHL C B，STURIS J，et al. One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide(NN2211)markedly improves 24 h glycemia and alpha- and beta-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes，2004，53(5)：1187-1194.
[16] VAN BLOEMENDAAL L，TEN KULVE J S，LA FLEUR S E，et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight：focus on the CNS[J]. J Endocrinol，2014，221(1)：T1-T16.
[17] NAUCK M A，QUAST D R，WEFERS J，et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes：state-of-the-art[J]. Mol Metab，2021，46：101102.
[18] SMITS M M，VAN RAALTE D H. Safety of semaglutide [J]. Front Endocrinol，2021，12：645563.
[19] O'NEIL P M，BIRKENFELD A L，MCGOWAN B，et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity：a randomised，double-blind，placebo and active controlled，dose-ranging，phase 2 trial[J]. Lancet，2018，392(10148)：637-649.
[20] NAUCK M A，MEIER J J. Management of endocrine disease：are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? [J]. Eur J Endocrinol，2019，181(6)：R211-R234.
[21] BELLIDO D，ABELLÁN P，RUIZ PALOMAR J M，et al. Intensification of basal insulin therapy with lixisenatide in patients with type 2 diabetes in a real-world setting：the BASAL-LIXI study[J]. Curr Ther Res Clin Exp，2018，89：37-42.
[22] WADDEN T A，BAILEY T S，BILLINGS L K，et al. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity：the STEP 3 randomized clinical trial[J]. JAMA，2021，325(14)：1403-1413.
[23] GUDIN B，LADHARI C，ROBIN P，et al. Incretin-based drugs and intestinal obstruction：a pharmacovigilance study[J]. Therapie，2020，75(6)：641-647.
[24] KALAS M A，GALURA G M，MCCALLUM R W. Medication-induced gastroparesis：a case report[J]. J Investig Med High Impact Case Rep，2021，9：23247096211051919.
[25] HOROWITZ M，ARODA V R，HAN J，et al. Upper and/or lower gastrointestinal adverse events with glucagon-like peptide-1 receptor agonists：incidence and consequences[J]. Diabetes Obes Metab，2017，19(5)：672-681.
[26] KANOSKI S E，RUPPRECHT L E，FORTIN S M，et al. The role of nausea in food intake and body weight suppression by peripheral GLP-1 receptor agonists，exendin-4 and liraglutide[J]. Neuropharmacology，2012，62(5/6)：

1916-1927.

[27] BORNER T, WORKINGER J L, TINSLEY I C, et al. Corrination of a GLP-1 receptor agonist for glycemic control without emesis[J]. Cell Rep, 2020, 31(11): 107768.

[28] GABERY S, SALINAS C G, PAULSEN S J, et al. Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways[J]. JCI Insight, 2020, 5(6): e133429.

[29] HJERPSTED J B, FLINT A, BROOKS A, et al. Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity[J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(3): 610-619.

[30] FRIEDRICHSEN M, BREITSCHAFT A, TADAYON S, et al. The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity[J]. Diabetes Obes Metab, 2021, 23(3): 754-762.

[31] GUTZWILLER J P, HRUZ P, HUBER A R, et al. Glucagon-like peptide-1 is involved in sodium and water homeostasis in humans[J]. Digestion, 2006, 73(2/3): 142-150.

[32] WEGEBERG A L, HANSEN C S, FARMER A D, et al. Liraglutide accelerates colonic transit in people with type 1 diabetes and polyneuropathy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. United European Gastroenterol J, 2020, 8(6): 695-704.

[33] YANG Z, LV Y H, YU M, et al. GLP-1 receptor agonist-associated tumor adverse events: a real-world study from 2004 to 2021 based on FAERS[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 925377.

[34] TRUJILLO J. Safety and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes[J]. J Clin Pharm Ther, 2020, 45(Suppl. 1): 43-60.

[35] NREU B, DICEMBRINI I, TINTI F, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: an updated meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Minerva Endocrinol, 2023, 48(2): 206-213.

[36] ARODA V R, ABERLE J, BARDTRUM L, et al. Efficacy and safety of once-daily oral semaglutide 25 mg and 50 mg compared with 14 mg in adults with type 2 diabetes (PIONEER PLUS): a multicentre, randomised, phase 3b trial[J]. Lancet, 2023, 402(10403): 693-704.

[37] NYBORG N C, MØLCK A M, MADSEN L W, et al. The human GLP-1 analog liraglutide and the pancreas: evidence for the absence of structural pancreatic changes in three species[J]. Diabetes, 2012, 61(5): 1243-1249.

[38] GIER B, MATVEYENKO A V, KIRAKOSSIAN D, et al. Chronic GLP-1 receptor activation by exendin-4 induces expansion of pancreatic duct glands in rats and accelerates formation of dysplastic lesions and chronic pancreatitis in the KRAS (G12D) mouse model[J]. Diabetes, 2012, 61(5): 1250-1262.

[39] MONAMI M, NREU B, SCATENA A, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): data from randomized controlled trials[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(9): 1233-1241.

[40] HE L Y, WANG J L, PING F, et al. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonist use with risk of gallbladder and biliary diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. JAMA Intern Med, 2022, 182(5): 513-519.

[41] NAUCK M A, MUUS GHORBANI M L, KREINER E, et al. Effects of liraglutide compared with placebo on events of acute gallbladder or biliary disease in patients with type 2 diabetes at high risk for cardiovascular events in the LEADER randomized trial[J]. Diabetes Care, 2019, 42(10): 1912-1920.

[42] SMITS M M, TONNEIJCK L, MUSKIET M H, et al. Biliary effects of liraglutide and sitagliptin, a 12-week randomized placebo-controlled trial in type 2 diabetes patients [J]. Diabetes Obes Metab, 2016, 18(12): 1217-1225.

[43] MARZIONI M, ALPINI G, SACCOMANNO S, et al. Exendin-4, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist, protects cholangiocytes from apoptosis[J]. Gut, 2009, 58(7): 990-997.

[44] COSKUN T, SLOOP K W, LOGHIN C, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: from discovery to clinical proof of concept[J]. Mol Metab, 2018, 18: 3-14.

[45] FRÍAS J P, DAVIES M J, ROSENSTOCK J, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2021, 385(6): 503-515.

[46] BETTGE K, KAHLE M, ABD EL AZIZ M S, et al. Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic analysis of published clinical trials[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(3): 336-347.

（收稿日期：2024-01-31　修回日期：2024-05-13）

（编辑：孙　冰）