司美格鲁肽致药品不良反应文献分析Δ

孙如男[1,2*]，仓代晓[1,3]，全香花[1]，张传洲[1]，赵　俊[1#]（1.青岛大学附属医院药学部，山东 青岛　266003；2.潍坊市妇幼保健院药学部，山东 潍坊　261000；3.临沭县中医医院药剂科，山东 临沂　276700）

中图分类号　R969.3；R977.1+5　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）18-2266-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.18.13

摘　要　目的　探讨司美格鲁肽致药品不良反应（ADR）的特点，为其临床安全应用提供参考。**方法**　以“司美格鲁肽”“不良反应”等的中英文为检索词，检索PubMed、Web of Science、SpringerLink、中国知网、中华医学期刊全文数据库、万方医学网及维普医药信息资源系统，收集司美格鲁肽致ADR的病例报道并进行分析。**结果**　共纳入14篇文献，共计17例患者。17例患者中，女性9例、男性8例，年龄25～80岁；8例患者合并应用2种及2种以上药物；8例患者以0.25 mg为起始剂量；大多ADR（94.12%）发生在用药后6个月内；16例患者经停药和/或对症治疗后均好转或痊愈；11例患者未提及后续是否继续使用司美格鲁肽；9例患者进行了ADR相关性评价，断定为“肯定”“很可能”“可能”“有可能”的分别有1、3、1、4例。司美格鲁肽致ADR可累及多个器官或系统，以消化系统最多（35.29%），其次为皮肤组织（29.41%）；其中，急性胃扩张、重度肝损伤、结石性胆囊炎、大疱性类天疱疮、嗜酸性筋膜炎、急性肾损伤、急性间质性肾炎、抑郁症、急性溶血性贫血均为药品说明书未记载的ADR。**结论**　司美格鲁肽所致ADR可发生在各年龄段，以用药后6个月内发生为主，主要累及消化系统、皮肤组织等。临床使用时，应重点加强对肝肾功能不全、神经精神疾病、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症等人群的药学监护，出现相关ADR时应及时停药和/或对症治疗，以保障患者的用药安全。

关键词　司美格鲁肽；不良反应；病例报道；文献分析

Literature analysis of semaglutide-induced adverse drug reaction

SUN Runan[1,2], CANG Daixiao[1,3], QUAN Xianghua[1], ZHANG Chuanzhou[1], ZHAO Jun[1]（1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Shandong Qingdao 266003, China; 2. Dept. of Pharmacy, Weifang Maternal and Child Health Hospital, Shandong Weifang 261000, China; 3. Dept. of Pharmacy, Linshu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shandong Linyi 276700, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To explore the characteristics of adverse drug reaction (ADR) induced by semaglutide and provide a reference for clinically safe medication. **METHODS** Using search terms such as “semaglutide” and “adverse reactions” in both Chinese and English, the case reports about ADRs caused by semaglutide were searched and analyzed from PubMed, Web of Science, SpringerLink, CNKI, Chinese Medical Journal Full-text Database, Wanfang Medical Network and VMIS. **RESULTS** Overall 14 literature were included, involving 17 patients. Among 17 patients, 9 were female and 8 were male, with the age ranging from 25 to 80 years. Eight patients were given two or more drugs, and eight patients took 0.25 mg as the initial dose; the ADR occurred most frequently within 6 months (94.12%). Sixteen patients' symptoms improved or recovered after drug withdrawal and symptomatic treatment. Eleven patients did not mention whether to continue to use semaglutide in the future. Nine patients underwent ADR correlation evaluation, and 1, 3, 1 and 4 cases were determined to be “definite”, “probable”, “possible”, and “doubtful” respectively. Semaglutide-induced ADRs involved multiple organs or systems, most of which were the digestive system (35.29%), followed by skin tissue (29.41%). Among them, acute gastric dilation, severe liver injury, calculous cholecystitis, bullous pemphigoid, eosinophilic fasciitis, acute kidney injury, acute interstitial nephritis, depression and acute hemolytic anemia were not mentioned in the instruction. **CONCLUSIONS** ADRs caused by semaglutide can occur in all ages, mainly within 6 months after medication, and mainly involve the digestive system, skin tissue, etc. Great attention should be paid to pharmaceutical care for those patients with liver and kidney dysfunction, neuropsychiatric diseases, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, etc. When ADR occurs, drug withdrawal and symptomatic treatment should be performed promptly to ensure patients' medication safety.

KEYWORDS　semaglutide; adverse drug reaction; case report; literature analysis

Δ**基金项目** 山东省自然科学基金青年项目（No.ZR2021QH205）

＊**第一作者** 药师，硕士。研究方向：内分泌临床药理学。E-mail：srn096@126.com

\# **通信作者** 副主任药师，硕士。研究方向：内分泌临床药理学。E-mail：Zhaojun@qduhospital.cn

2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）是以高血糖为主要表现的一种临床常见慢性代谢性疾病，主要发病机制为胰岛素抵抗与胰岛素分泌不足。胰高血糖素样肽1（glucagon-like peptide-1，GLP-1）是由肠道L细

胞分泌的一种肠促胰岛素激素，能够增加胰岛素分泌，减少胰高血糖素分泌，延缓胃排空，抑制食欲[1]。GLP-1受体激动剂（GLP-1 receptor agonist，GLP-1RA）可通过激活GLP-1受体（GLP-1 receptor，GLP-1R）而发挥降糖、减重的作用[2]。司美格鲁肽为新一代超长效GLP-1RA，于2017年12月被美国FDA批准用于成年T2DM患者的血糖控制；2020年1月，该药再次被美国FDA批准用于伴有心血管疾病的成年T2DM患者以降低心血管相关不良事件的发生风险。2021年4月，司美格鲁肽在我国获批上市，获批适应证与上述2种适应证相同。2021年6月，该药在美国获批用于体重管理，但目前尚未在我国获批该适应证。有研究表明，司美格鲁肽除具有强效降糖作用外，还有心、肾脏保护[3]和减重[4]等作用。随着临床应用的深入，司美格鲁肽虽在一定程度上提高了T2DM患者的生活质量，但其所致药品不良反应（adverse drug reaction，ADR），如呕吐、腹泻、急性胰腺炎等，严重损害了患者的健康[5－7]；同时，司美格鲁肽在我国上市的时间较短，其安全性研究相对不足，因此对其安全性进行监测与分析就显得尤为重要。基于此，本研究分析了司美格鲁肽致ADR的特点，旨在为该药的临床安全应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献的纳入与排除标准

本研究的纳入标准为：（1）国内外公开发表的临床病例报告；（2）ADR发生、转归等临床资料完整。

本研究的排除标准为：（1）资料不完整而导致无法分析的文献；（2）重复发表的文献。

1.2 检索策略

检索PubMed、Web of Science、SpringerLink、中国知网、中华医学期刊全文数据库、万方医学网及维普医药信息资源系统。中文检索词为“司美格鲁肽”“不良反应”“不良事件”“副作用”“安全性”“案例报道”；英文检索词为“semaglutide”“adverse reaction”“adverse event”“side effect”“safety”“case report”。检索时限为2017年12月至2024年1月。采用主题词和自由词相结合的方式进行检索。由两位研究者按照纳入与排除标准进行筛选，再讨论决定纳入的文献。

1.3 信息提取与数据处理

本研究提取的信息包括：研究国家、患者年龄、患者性别、用药剂量、临床表现、干预措施、药物再暴露情况、ADR评价等。采用Excel 2007统计数据。

2 结果

2.1 患者基本情况

本研究共纳入14篇文献[5－18]，合计17例患者。其中，女性9例（52.94%），平均体重指数（body mass index，BMI）为（31.15±11.87）kg/m^2；男性8例（47.06%），平均BMI为（30.77±5.70）kg/m^2。除2例患者未报道年龄外，其余患者的年龄为25～80岁，平均（52.06±19.24）岁。结果见表1。

表1 纳入患者的基本情况

序号	发表年份	国家	性别	年龄/岁	用药剂量	既往史	合并用药	ADR	ADR发生时间	临床表现	干预措施	治疗时长	转归	药物再暴露	ADR相关性评价
1[5]	2022	西班牙	女	51	未提及初始剂量，但发生ADR时的剂量为1 mg	高脂血症、T2DM	非诺贝特	急性胃扩张	3周后	上腹部疼痛伴进行性腹胀、口臭3周	停用，给予多潘立酮	未提及	好转	未再使用	未提及
2[6]	2021	美国	女	80	0.25 mg，连用16周；增至0.5 mg，连用2周	糖尿病、高血压、慢性肾脏病[eGFR为30 mL/(min·1.73 m^2)]	氨氯地平、胰岛素、美托洛尔、缬沙坦/氢氯噻嗪	急性肾损伤	5个月后	腿部浮肿加重，eGFR下降至11 mL/(min·1.73 m^2)	停用	未提及	肾功能下降改善	未提及	有可能
3[6]	2021	美国	男	60	0.25 mg，连用2周；增至0.5 mg，连用14周（其间尝试过1次0.75 mg）	糖尿病、高血压、慢性肾脏病[eGFR为30～35 mL/(min·1.73 m^2)]	卡维地洛、氨氯地平、赖诺普利氢氯噻嗪	急性肾损伤	4个月后	疲劳，eGFR下降至24 mL/(min·1.73 m^2)，体重下降6.8 kg	停用	未提及	症状缓解，体重增加	未提及	有可能
4[7]	2021	美国	女	61	未提及	高血压、高脂血症、硬化性苔藓、纤维肌痛、慢性牙周炎、类风湿性关节炎	环苯扎林、阿米替林、羟氯喹、羟考酮/对乙酰氨基酚、阿托伐他汀、氯沙坦、复方氯己定含漱液、0.05%氯倍他索乳膏	大疱性类天疱疮	1个月后	乳房附近皮肤出现单一红斑结痂，1个月后乳房和下背部出现新结痂，并伴有红斑和牙龈水肿加重	停用	未提及	皮肤糜烂改善，牙龈炎症减轻	未提及	未提及
5[8]	2021	美国	男	75	0.25 mg，连用4周；增至0.5 mg，连用8周；增至1 mg	糖尿病	未提及	注射部位结节	3个月后	注射后数分钟内出现1 cm^{2}结节，结节坚硬、发红、瘙痒、凸起，2～4 d后消失	调整司美格鲁肽至0.5 mg	4周	仍有结节，大小相似，但24 h内消失	未再使用	肯定
6[9]	2023	中国	男	29	0.5 mg	肾结石、高血压2级	苯磺酸氨氯地平片	急性便秘	1 d内	腹痛、腹胀，排便困难3 d	调整司美格鲁肽至0.25 mg，并予枸橼酸莫沙必利片和聚乙二醇4000散	未提及	排便干硬及腹胀感消失，精神明显好转	使用调整后的剂量未再发生便秘	很可能

eGFR：肾小球滤过率；G6PD：葡萄糖-6-磷酸脱氢酶；UACR：尿微量白蛋白/肌酐比值。

续表1

序号	发表年份	国家	性别	年龄/岁	用药剂量	既往史	合并用药	ADR	ADR发生时间	临床表现	干预措施	治疗时长	转归	药物再暴露	ADR相关性评价
7[10]	2023	中国	女	25	未提及	湿疹	防风通圣颗粒、复方甘草酸苷片	重度肝损伤	1个月后	恶心、呕吐2周，腹泻2 d；总胆红素106.3 mol/L，直接胆红素64.0 μmol/L，间接胆红素42.3 μmol/L，丙氨酸转氨酶1 687 U/L，天冬氨酸转氨酶809 U/L，碱性磷酸酶167 U/L	注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸+注射用谷胱甘肽+多烯磷脂酰胆碱注射液	5个月	皮肤黄染减轻，肝功能指标恢复正常	未再使用	可能
8[11]	2022	加拿大	男	30	0.25 mg，连用2周；增至0.5 mg，连用4周	病态肥胖症、糖尿病、非缺血性心肌病	卡维地洛、螺内酯、呋塞米、二甲双胍、瑞舒伐他汀、沙库巴曲缬沙坦	急性间质性肾炎	1个半月后	呼吸急促1周；血清尿素氮58.7 mmol/L，血清肌酐1 138 μmol/L，UACR 91.1 mg/g	行急性间歇血液透析持续1周后，给予泼尼松	10 d	生化指标恢复正常	继续使用	很可能
9[12]	2023	中国	女	36	0.25 mg，连用1周；增至0.5 mg，连用7周	未提及	未提及	结石性胆囊炎	1个半月后	剑突下隐痛2周，疼痛难忍1 d	停用，给予消炎利胆片	40 d	疼痛消失，胆囊正常，炎症消退	未再使用	很可能
10[13]	2023	美国	女	未提及	未提及	未提及	未提及	嗜酸性筋膜炎	2周后	四肢肌肉疼痛和浮肿1个月；白细胞8.21×10^9 L^{-1}，中性粒细胞4.98×10^9 L^{-1}，淋巴细胞1.45×10^9 L^{-1}，嗜酸性粒细胞0.95×10^9 L^{-1}	停用，给予注射用甲泼尼龙3 d后，序贯口服甲泼尼龙片，再给予注射用环磷酰胺4个月，激素逐渐减量	4个月	嗜酸性粒细胞恢复正常，四肢浮肿消失	未提及	有可能
11[14]	2023	美国	男	未提及	未提及初始剂量，8周内逐渐加量至1.7 mg	胃食管反流、Barrett食管伴不典型增生、肺脓肿、肥胖、阻塞性睡眠呼吸暂停、混合性焦虑和抑郁障碍	奥美拉唑、法莫替丁、帕罗西汀、安非他酮、丁螺环酮	胃排空延迟	2个月后	禁食18 h后，胃内有大量的液体和固体物质	吸出胃内容物，给予额外的丙泊酚注射液和琥珀胆碱注射液后迅速插管	未提及	手术顺利进行	未提及	未提及
12[15]	2023	美国	女	61	0.5 mg	T2DM、高血压、抑郁、肥胖	二甲双胍、唑吡坦、赖诺普利、阿托伐他汀	急性胰腺炎	2个月后	突发右上腹严重腹痛1 d，并辐射到背部；丙氨酸转氨酶140 U/L，天冬氨酸转氨酶324 U/L，脂肪酶4 986 U/L	未提及	未提及	耐受固体饮食，出院	未提及	有可能
13[16]	2023	美国	女	75	未提及	T2DM	未提及	皮肤过敏	10个月后	腿、背和胸部出现直径1～2 cm的多发红斑、鳞状斑块，部分伴有出血性结痂，瘙痒，持续3个月；组织学检查显示表皮下水疱，伴有嗜酸性粒细胞	给予0.1%曲安奈德乳膏，效果甚微，后停用司美格鲁肽	未提及	未出现新皮疹，旧皮疹愈合	未提及	未提及
14[16]	2023	美国	男	74	未提及	T2DM	未提及	皮肤过敏	1个月后	双侧腹部和下腹部出现瘙痒皮疹，持续3周；组织学检查显示真皮慢性炎症细胞浸润，伴有嗜酸性粒细胞	给予0.1%曲安奈德乳膏1个月后，给予强的松，后停用司美格鲁肽	未提及	痊愈	未提及	未提及
15[17]	2022	沙特阿拉伯	男	30	0.25 mg	G6PD缺乏症	未提及	急性溶血性贫血	8 d后	急性发作时眼睛发黄、心悸，伴轻微背痛、疲倦、尿液颜色加深；丙氨酸转氨酶66 U/L，天冬氨酸转氨酶40 U/L，胆红素8.6 mg/dL，乳酸脱氢酶336 U/L	停用，给予抗氧化剂+维生素补充剂	2周	生化指标恢复正常	未提及	未提及
16[18]	2023	中国	男	54	0.25 mg，连用4周；增至0.5 mg	高血压、糖尿病、强直性脊柱炎、轻度吸烟饮酒	未提及	轻度至中度抑郁症	1个月后	消极并伴精力下降1个多月	停用	1个月	情绪恢复正常，恢复工作和社交活动	未提及	未提及
17[18]	2023	中国	女	40	0.25 mg，连用4周；增至0.5 mg	抑郁症、1型糖尿病	艾司西酞普兰、胰岛素、二甲双胍、伏格列波糖	复发性重度抑郁症	1个月后	情绪恶化，疲劳，思维迟钝，睡眠需求增加，自杀念头复发	停用，给予艾司西酞普兰+度洛西汀	2周	情绪好转	未提及	未提及

2.2 司美格鲁肽的用药剂量

17例患者中，8例患者（47.06%）以0.25 mg为起始剂量，除1例维持该剂量外，其余患者分别于连用1、2、4、16周后增加剂量；2例患者（11.76%）以0.5 mg为起始剂量，并维持该剂量；2例患者（11.76%）未提及起始剂量，发生ADR时的剂量分别为1、1.7 mg。结果见表1。

2.3 既往史与合并用药情况

17例患者中，15例患者（88.24%）提及既往史，其中11例（64.71%）合并糖脂代谢异常；10例患者（58.82%）提及合并用药情况，其中8例（47.06%）同时使用2种及2种以上药物。结果见表1。

2.4 ADR发生时间

17例患者中，1例患者（5.88%）为用药后1 d内发生ADR，3例（17.65%）为用药后1周～1个月，12例（70.59%）为用药后1～6个月，1例（5.88%）为用药后10个月。结果见表1。

2.5 司美格鲁肽与ADR的相关性评价结果

17例患者中，1例（5.88%）发生的注射部位结节被认为“肯定”是司美格鲁肽的ADR，3例（17.65%）发生的急性便秘、急性间质性肾炎、结石性胆囊炎被认为“很可能”，1例（5.88%）发生的重度肝损伤被认为“可能”，4例（23.53%）发生的急性肾损伤、嗜酸性筋膜炎、急性胰腺炎被认为“有可能”。结果见表1。

2.6 累及器官/系统及主要临床表现

患者发生的ADR可累及多个器官/系统，以消化系统最多（35.29%），其次为皮肤组织（29.41%）。结果见表2。

表2 ADR累及器官/系统及主要临床表现

累及器官/系统	例数	占比/%	主要临床表现（例数）
消化系统	6	35.29	急性胃扩张（1）[5]、急性便秘（1）[9]、重度肝损伤（1）[10]、结石性胆囊炎（1）[12]、胃排空延迟（1）[14]、急性胰腺炎（1）[15]
皮肤组织	5	29.41	皮肤过敏（2）[16]、大疱性类天疱疮（1）[7]、注射部位结节（1）[8]、嗜酸性筋膜炎（1）[13]
泌尿系统	3	17.65	急性肾损伤（2）[6]、急性间质性肾炎（1）[11]
神经精神系统	2	11.76	轻度至中度抑郁症（1）[18]、复发性重度抑郁症（1）[18]
血液系统	1	5.88	急性溶血性贫血（1）[17]

2.7 治疗与转归

16例患者经停药和/或对症治疗后均好转或痊愈，其中5例患者（29.41%）在停用司美格鲁肽的基础上经过对症治疗后好转或痊愈，4例患者（23.53%）停用司美格鲁肽后临床症状逐渐恢复，2例患者（11.76%）减少司美格鲁肽剂量后临床症状逐渐缓解。17例患者中，发生嗜酸性筋膜炎和重度肝损伤患者分别经过4、5个月的对症治疗后才痊愈，治疗时间较长。1例患者（5.88%）未提及具体干预措施，耐受固体饮食后出院。结果见表1。

2.8 药物再暴露情况

17例患者中，11例（64.71%）未提及后续是否继续使用司美格鲁肽，4例（23.53%）为明确未再使用，1例（5.88%）为继续使用，1例（5.88%）为减少剂量后继续使用。结果见表1。

3 讨论

3.1 ADR与性别、年龄、合并用药的关系

17例患者中，虽然男女比例为0.89∶1，但由于本研究纳入的样本量有限，故不能明确司美格鲁肽致ADR与患者性别的关系。17例患者中，年龄最大的为80岁；7例患者年龄≥60岁，6例患者年龄为≤40岁，提示司美格鲁肽虽在各年龄段均有较为广泛的应用，但各年龄段患者发生ADR的比例并无明显差异。

17例患者中，8例患者合并使用2种及2种以上药物，包括降糖药、降压药、调脂药、免疫抑制剂、利尿药、护胃药等。由于患者的合并用药情况复杂，故暂未发现ADR的发生与合并用药的相关性，因此临床仍应予以关注。

3.2 ADR与用药剂量的关系

在我国，司美格鲁肽药品说明书的推荐起始剂量为0.25 mg，4周后增加至0.5 mg，然后以0.5 mg治疗至少4周，再将剂量增加至1 mg，每周1次；不推荐每周剂量超过1 mg。在美国，其药品说明书的推荐起始剂量为0.25 mg，每周1次，每4周为1个阶段；下一阶段可增加剂量，最大剂量可达到2 mg，每周1次。本研究纳入的17例患者中，8例患者以0.25 mg为起始剂量，其中7例患者增加了剂量，提示临床在用药时，应严格遵循药品说明书推荐的起始剂量；若需增加用药剂量，应密切关注患者的治疗效果及ADR的发生情况。

3.3 ADR与发生时间分析

17例患者中，以用药后6个月内发生ADR最多（16例，94.12%）。这提示临床在用药时，应重点关注患者6个月内ADR的发生情况。

3.4 ADR累及器官/系统及可能机制

3.4.1 消化系统ADR

消化系统ADR是司美格鲁肽药品说明书记载的常见ADR，以恶心、呕吐居多，但症状较轻，患者可耐受。本研究纳入的17例患者中，6例患者发生了消化系统ADR，其中3例为胃肠道相关ADR，另外各有1例发生了肝、胆、胰脏相关ADR；急性胃扩张、重度肝损伤和结石性胆囊炎均未被该药说明书收录。研究指出，司美格鲁肽可通过作用于胃肠道上的GLP-1R来降低胃肠动力，延缓胃排空[19]；此外，在应用GLP-1RA期间，摄入食物逐渐滞留，可能是急性胃扩张发生的原因[5]。因此，使用司美格鲁肽的患者如需进行胃肠镜检查，应及时与医生沟通，必要时停药。已有研究发现，GLP-1RA在改善非酒精性脂肪性肝炎方面具有潜在优势[20—21]，但其造成肝损伤的具体机制尚不明确。因此临床在用药时，应定期检测患者的肝功能，警惕肝损伤的发生。有研究报道了使用GLP-1RA和二肽基肽酶Ⅳ抑制剂的患者发生了与胆囊炎和胆石症相关的安全事件[22]，但GLP-1RA损伤胆囊的具体机制尚不清楚。结合相关文献笔者推测，GLP-1RA通过减弱胃肠道动力，延长了胆囊收缩时间，增加了胆囊并发症的发生风险；此外，与GLP-1RA治疗相关的体重减轻也可能会增加胆结石疾病本身的风险[23—24]。

3.4.2 皮肤组织ADR

17例患者中，有29.41%的患者发生了皮肤组织ADR，包括皮肤过敏2例，注射部位结节、大疱性类天疱

疮、嗜酸性筋膜炎各1例。皮肤过敏、大疱性类天疱疮和嗜酸性筋膜炎患者的组织活检结果均存在嗜酸性粒细胞异常增多的现象，这是司美格鲁肽药品说明书没有提及的。有研究表明，GLP-1R存在于嗜酸性粒细胞中，ADR的发生可能与皮肤组织中嗜酸性粒细胞数的变化有关[25]，但具体机制有待进一步研究。这提示临床在用药时，若出现了可疑的皮肤组织ADR，可进行组织活检以明确诊断，观察有无嗜酸性粒细胞异常增多的情况。

3.4.3　泌尿系统ADR

17例患者中，3例患者发生泌尿系统ADR，其中2例患者为T2DM伴慢性肾脏病（G3b期），在应用司美格鲁肽后出现了急性肾损伤；另外1例不伴有肾功能损伤的患者出现了UACR升高。上述ADR均未被司美格鲁肽药品说明书收录。研究发现，司美格鲁肽可改善超重/肥胖症和成年T2DM伴肾功能损伤患者的UACR，且该药对肾功能正常的成年T2DM患者的eGFR并没有明显影响[13,26]。目前，有关GLP-1RA致肾功能损伤的案例报道陆续出现，其具体机制尚未明确，但GLP-1RA致恶心、呕吐等胃肠道反应所引起的水、电解质失衡可能是司美格鲁肽致患者急性肾损伤的原因之一[27]。这提示临床在用药时，不应仅监测有严重胃肠道反应者的肾功能，还应定期监测所有使用该药的患者的肾功能，特别是糖尿病伴肾脏病患者。

3.4.4　神经精神系统ADR

17例患者中，2例患者发生了神经精神系统ADR，其中1例为原有抑郁症复发，1例为首次出现的轻度至中度抑郁症。有研究认为，GLP-1可调控大脑中各种神经递质的分泌和神经炎症[28]。一项调查数据显示，接受GLP-1RA治疗的糖尿病患者发生焦虑、抑郁的风险较低，提示GLP-1RA对患者神经系统具有一定的保护作用[29]；然而也有研究认为，司美格鲁肽的应用可能与患者自杀念头/行为的增加有关[30—31]。GLP-1R存在于大脑的不同区域，包括下丘脑、海马体等与情绪调节相关的区域，GLP-1RA可直接作用于这些区域内的GLP-1R，从而潜在影响了患者的情绪和精神状态[32]；此外，司美格鲁肽可能通过刺激GLP-1R来影响多巴胺稳态，这可能与患者精神状态的变化有关[18,33]。这提示临床在用药时，应鼓励患者向医生或药师报告任何情绪或行为的变化，一旦发现问题，及时停药。

3.4.5　血液系统ADR

17例患者中，1例患者发生了急性溶血性贫血。该ADR未被司美格鲁肽药品说明书记载，也未出现在其他GLP-1RA的ADR报告中。该例患者本身患有G6PD缺乏症，在第2次使用0.25 mg的司美格鲁肽后发生了急性溶血性贫血，其间该患者并未使用/食用过其他药物或豆类食物。这提示临床在用药时，应关注患者的既往史，警惕血液系统ADR的发生。

3.5　本研究的局限性

本研究的局限性为：（1）纳入的样本量较小，患者均来源于文献报道，可能存在漏报、不报的情况，导致结果不够全面；（2）纳入的亚洲患者较少，结论可能与我国实际情况有所出入。

4　结语

本研究并未发现司美格鲁肽所致ADR与患者性别、合并用药有关，其ADR可发生在各年龄段，且可随剂量增加而出现；大多ADR发生在用药后6个月内，可累及消化、泌尿、皮肤等多个系统，其中急性胃扩张、重度肝损伤、结石性胆囊炎、大疱性类天疱疮、嗜酸性筋膜炎、急性肾损伤、急性间质性肾炎、抑郁症及急性溶血性贫血等均未被其药品说明书收录。临床在应用司美格鲁肽时，应重点加强对肝肾功能不全、神经精神疾病、G6PD缺乏症等人群的药学监护，出现相关ADR时应及时停药和/或对症治疗，以保障患者的用药安全。

参考文献

[1] 王思骅，汪盛，王岩，等. 司美格鲁肽治疗2型糖尿病的快速卫生技术评估[J]. 中国药房，2023，34(12)：1503-1508.
WANG S H，WANG S，WANG Y，et al. Semaglutide in the treatment of type 2 diabetes mellitus：rapid health technology assessment[J]. China Pharm，2023，34(12)：1503-1508.

[2] 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.
SI H J，ZHAO L M，CAI S，et al. Medication guidelines for glucagon-like peptide-1 receptor agonist：2023 edition [J]. China Pharm，2023，34(11)：1281-1292.

[3] 张婷婷，吴红花，张俊清. 司美格鲁肽临床应用有效性和安全性与剂量关系的研究进展[J]. 中华医学杂志，2023，103(35)：2828-2832.
ZHANG T T，WU H H，ZHANG J Q. Research progress on the relationship between clinical efficacy，safety and dose of smeagoutide[J]. Natl Med J China，2023，103(35)：2828-2832.

[4] 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.

[5] SANZ SEGURA P，ARGUEDAS LÁZARO Y，MOSTACERO TAPIA S，et al. Acute gastric dilation associated with the use of semaglutide，a GLP-1 analogue[J]. Gastroenterol Hepatol，2022，45(Suppl. 1)：125-126.

[6] LEEHEY D J，RAHMAN M A，BORYS E，et al. Acute kidney injury associated with semaglutide[J]. Kidney Med，2021，3(2)：282-285.

[7] BURRUSS C P，JONES J M，BURRUSS J B. Semaglutide-associated bullous pemphigoid[J]. JAAD Case Rep，2021，15：107-109.

[8] HEARN E B，SHERMAN J J. Injection-site nodules associated with once-weekly subcutaneous administration of semaglutide[J]. Diabetes Spectr，2021，34(1)：73-75.

[9] 秦桂兰，周木子，冀召帅，等. 司美格鲁肽注射液致急性便秘1例分析[J]. 中国药物警戒，2023，20(7)：833-835.

QIN G L, ZHOU M Z, JI Z S, et al. One case of acute constipation induced by semaglutide injection[J]. Chin J Pharmacovigil, 2023, 20(7): 833-835.

[10] 殷欢莉，于磊，苏兰，等. 司美格鲁肽注射液致重度肝损伤[J]. 药物不良反应杂志，2023，25(12)：763-765.
YIN H L, YU L, SU L, et al. Severe liver injury caused by semaglutide injection[J]. Adverse Drug React J, 2023, 25(12): 763-765.

[11] BORKUM M, LAU W, BLANCO P, et al. Semaglutide-associated acute interstitial nephritis: a case report[J]. Kidney Med, 2022, 4(12): 100561.

[12] 张卫，蒋志涛，李杰. 司美格鲁肽注射液致结石性胆囊炎一例[J]. 临床药物治疗杂志，2023，21(9)：90-92.
ZHANG W, JIANG Z T, LI J. Calculous cholecystitis caused by semaglutide injection: a case report[J]. Clin Med J, 2023, 21(9): 90-92.

[13] HEERSPINK H J L, APPERLOO E, DAVIES M, et al. Effects of semaglutide on albuminuria and kidney function in people with overweight or obesity with or without type 2 diabetes: exploratory analysis from the STEP 1, 2, and 3 trials[J]. Diabetes Care, 2023, 46(4): 801-810.

[14] KLEIN S R, HOBAI I A. Semaglutide, delayed gastric emptying, and intraoperative pulmonary aspiration: a case report[J]. Can J Anaesth, 2023, 70(8): 1394-1396.

[15] PATEL F, GAN A, CHANG K R, et al. Acute pancreatitis in a patient taking semaglutide[J]. Cureus, 2023, 15(8): e43773.

[16] OUELLETTE S, FRIAS G, SHAH R, et al. Dermal hypersensitivity reaction to semaglutide: two case reports[J]. J Drugs Dermatol, 2023, 22(4): 413-416.

[17] SALEH A K, AL SALEH M M, ALBAQAR O A, et al. Acute hemolytic anemia following semaglutide injection: a case report[J]. Middle East J Fam Med, 2022, 20(12): 139.

[18] LI J R, CAO J Y, WEI J, et al. Case Report: Semaglutide-associated depression: a report of two cases[J]. Front Psychiatry, 2023, 14: 1238353.

[19] CHAO A M, TRONIERI J S, AMARO A, et al. Semaglutide for the treatment of obesity[J]. Trends Cardiovasc Med, 2023, 33(3): 159-166.

[20] 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.

[21] ZHU K, KAKKAR R, CHAHAL D, et al. Efficacy and safety of semaglutide in non-alcoholic fatty liver disease [J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(37): 5327-5338.

[22] GETHER I M, NEXØE-LARSEN C, KNOP F K. New avenues in the regulation of gallbladder motility-implications for the use of glucagon-like peptide-derived drugs[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(7): 2463-2472.

[23] 李鑫，张蔚，王睿韬. 胰高血糖素样肽-1受体激动剂致2型糖尿病患者不良反应文献分析[J]. 临床合理用药，2024，17(5)：14-19.
LI X, ZHANG W, WANG R T. Literature analysis of adverse reactions induced by GLP-1RA in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2024, 17(5): 14-19.

[24] SMITS M M, VAN RAALTE D H. Safety of semaglutide [J]. Front Endocrinol, 2021, 12: 645563.

[25] MITCHELL P D, SALTER B M, OLIVERIA J P, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor expression on human eosinophils and its regulation of eosinophil activation[J]. Clin Exp Allergy, 2017, 47(3): 331-338.

[26] AVILES BUENO B, SOLER M J, PEREZ-BELMONTE L, et al. Semaglutide in type 2 diabetes with chronic kidney disease at high risk progression-real-world clinical practice [J]. Clin Kidney J, 2022, 15(8): 1593-1600.

[27] 匡彬. 引起慢性肾功能不全急性加重原因临床分析[J]. 当代医学，2010，16(16)：41-42.
KUANG B. Clinical analysis of the causes of acute exacerbation of chronic renal insufficiency[J]. Contemp Med, 2010, 16(16): 41-42.

[28] KIM Y K, KIM O Y, SONG J. Alleviation of depression by glucagon-like peptide 1 through the regulation of neuroinflammation, neurotransmitters, neurogenesis, and synaptic function[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 1270.

[29] TSAI W H, SUNG F C, CHIU L T, et al. Decreased risk of anxiety in diabetic patients receiving glucagon-like peptide-1 receptor agonist: a nationwide, population-based cohort study[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 765446.

[30] GUIRGUIS A, CHIAPPINI S, PAPANTI P G D, et al. Exploring the association between suicidal thoughts, self-injury, and GLP-1 receptor agonists in weight loss treatments: insights from pharmacovigilance measures and unmasking analysis[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2024, 82: 82-91.

[31] RUGGIERO R, MASCOLO A, SPEZZAFERRI A, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and suicidal ideation: analysis of real-world data collected in the European pharmacovigilance database[J]. Pharmaceuticals, 2024, 17(2): 147.

[32] CHIAPPINI S, VICKERS-SMITH R, HARRIS D, et al. Is there a risk for semaglutide misuse? Focus on the Food and Drug Administration's FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) pharmacovigilance dataset[J]. Pharmaceuticals, 2023, 16(7): 994.

[33] REDDY I A, PINO J A, WEIKOP P, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor activation regulates cocaine actions and dopamine homeostasis in the lateral septum by decreasing arachidonic acid levels[J]. Transl Psychiatry, 2016, 6(5): e809.

（收稿日期：2024-04-26　修回日期：2024-07-24）
（编辑：陈　宏）