

司美格鲁肽治疗肥胖及相关代谢性疾病的研究进展及临床挑战^Δ

章鑫莹^{1*}, 周盈盈¹, 傅晓丹², 张险峰^{2#} (1. 浙江中医药大学第四临床学院, 杭州 310051; 2. 杭州市第一人民医院内分泌与代谢病科, 杭州 310006)

中图分类号 R977 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)17-2205-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.17.21



摘要 司美格鲁肽作为新型长效胰高血糖素样肽1(GLP-1)受体激动剂,在肥胖及相关代谢性疾病中的治疗作用显著。本文从作用机制、临床应用及现存挑战3个维度,系统综述司美格鲁肽治疗肥胖及相关代谢性疾病的研究进展,发现其作用机制涉及多器官协同调控和代谢干预,临床应用包括治疗肥胖、糖尿病、多囊卵巢综合征、肝脏相关代谢综合征,并在心血管和肾脏保护方面展现出突破性价值;但在不良反应、个体化治疗、经济可及性、伦理争议和风险方面仍面临多重挑战。未来需进一步积累司美格鲁肽的长期安全性数据、优化联合治疗方案、解决特殊人群个体化用药等关键问题,以充分发挥其临床应用价值。

关键词 司美格鲁肽;GLP-1受体激动剂;肥胖;代谢性疾病;临床挑战

Research progress and clinical challenges of semaglutide in the treatment of obesity and related metabolic diseases

ZHANG Xinying¹, ZHOU Yingying¹, FU Xiaodan², ZHANG Xianfeng² (1. Fourth Clinical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310051, China; 2. Dept. of Endocrinology and Metabolism, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT As a novel long-acting glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist, semaglutide plays a pivotal role in the treatment of obesity and related metabolic diseases. This article systematically reviews the research progress of semaglutide in the treatment of obesity and related metabolic diseases from three aspects: mechanism of action, clinical applications, and existing challenges. It is found that its mechanism of action involves multi-organ synergistic regulation and metabolic intervention. Its clinical applications encompass the treatment of obesity, diabetes, polycystic ovary syndrome, and liver-related metabolic syndromes, and it demonstrates groundbreaking value in cardiovascular and renal protection. However, it still faces multiple challenges in terms of adverse reactions, individualized treatment, economic accessibility, ethical controversies, and risks. In the future, it is essential to further accumulate long-term safety data on semaglutide, optimize combination treatment regimens, and address key issues such as individualized medication for special populations, in order to fully realize its clinical application value.

KEYWORDS semaglutide; glucagon-like peptide-1 receptor agonist; obesity; metabolic diseases; clinical challenges

根据世界卫生组织的分类标准,体重指数(body mass index, BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 的成年人被定义为肥胖^[1-2]。2024年全球肥胖人数达29亿,我国约有5亿,且我国北方地区肥胖率较南方地区高出40%,呈现出显著的地域差异^[3]。肥胖不仅是心血管疾病和2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)、非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)等代谢性疾病的重要危险因素,而且给社会医疗体系造成了沉重负担^[1]。目前,传统的肥胖治疗手段(如节食、运动以及部分药物

治疗)往往存在依从性差、效果不持久,甚至伴有明显副作用等局限性,难以满足临床需求。在这一背景下,胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂备受临床关注,该类物质通过模拟GLP-1的生理作用,在血糖调节、体重控制和代谢改善等方面展现出显著优势^[4]。司美格鲁肽作为第二代长效GLP-1受体激动剂的代表,凭借其显著的减重疗效,在肥胖及相关代谢性疾病的治疗中引起了广泛关注。本文从作用机制、临床应用及现存挑战3个维度,系统综述司美格鲁肽治疗肥胖及相关代谢性疾病的研究进展,旨在为这类疾病的精准治疗提供循证依据与创新思路。

1 司美格鲁肽治疗肥胖及相关代谢性疾病的作用机制

司美格鲁肽作为新一代GLP-1受体激动剂的代表,

Δ基金项目 浙江省软科学研究计划项目(No.2024C35060);浙江省医药卫生科技计划项目(No.2025KY1092)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:内分泌与代谢。E-mail: 17858186095@163.com

通信作者 教授,硕士生导师。研究方向:内分泌与代谢。E-mail: zxf2541@zju.edu.cn

其凭借精准的结构修饰可实现超长药效,并通过与GLP-1受体结合,参与多重生理调节机制,形成胰腺-胃肠-中枢神经系统的协同调控网络,最终通过激活相关代谢通路实现疾病的系统性改善。临床研究证实,司美格鲁肽的超长药效特性不仅实现了每周给药1次的便利性,还通过持续激活外周及中枢的GLP-1受体,产生葡萄糖依赖性降糖、胃排空时间延迟及下丘脑摄食中枢调控等多维度代谢改善效应,为肥胖及相关代谢性疾病患者提供了突破性的治疗选择^[4-5]。

1.1 多器官协同调控

司美格鲁肽与GLP-1受体特异性结合后,可激活多重生理调节机制,展现出精准的血糖调控作用。首先,司美格鲁肽具有葡萄糖浓度依赖性调控特性:一方面其可通过刺激胰腺 β 细胞促进胰岛素分泌,另一方面其可抑制胰腺 α 细胞分泌胰高血糖素,这种双向调节机制可确保其仅在血糖升高时发挥作用,从而显著降低低血糖发生风险^[6]。其次,司美格鲁肽能剂量依赖性地延缓胃排空速率(可延缓30%~40%),这一作用主要通过调节迷走神经传入纤维活性及胃肠激素(如胃泌素、胃动素等)分泌来实现^[7]。最重要的是,司美格鲁肽可通过结构修饰或神经信号传导间接作用于中枢,透过血脑屏障发挥中枢性食欲调控作用:通过作用于下丘脑弓状核神经元,一方面增强瘦素敏感性(如调节Janus激酶2/信号转导及转录激活因子3信号通路),另一方面抑制食欲相关神经肽释放并促进饱腹感信号传导(如激活前阿片黑素细胞皮质激素神经元)^[8-12]。这些机制协同作用可使食物摄入量减少15%~20%,并显著延长餐后饱腹感持续时间。临床研究表明,上述效应均呈现剂量和时间依赖性特征,且随着治疗时间延长会产生适应性调节,这为个体化用药方案的制定提供了重要依据^[4-6,13]。

1.2 代谢干预

司美格鲁肽不仅能够显著改善胰岛素敏感性,还展现出多方面的代谢调节特性。在分子水平上,司美格鲁肽可通过抑制核因子 κ B信号通路发挥抗炎作用,同时激活解偶联蛋白1等线粒体功能蛋白,增强线粒体代谢效率;更为重要的是,其还可激活AMP活化的蛋白激酶/沉默信息调节因子1信号通路,而这一关键信号通路在能量代谢中扮演核心角色^[14]。研究发现,司美格鲁肽可促进白色脂肪组织向棕色脂肪组织转化,这一过程伴随着脂质利用效率的提升和产热能力的增强,且上述转化不仅能提高基础代谢率,更有助于建立能量负平衡状态^[15]。从临床角度来看,这些机制共同解释了司美格鲁肽在改善能量代谢障碍和减重方面的显著疗效。

2 司美格鲁肽治疗肥胖及相关代谢性疾病的临床研究

2.1 治疗肥胖

司美格鲁肽治疗肥胖的疗效已通过全球多中心Ⅲ

期临床研究STEP项目进行系统验证。STEP项目涵盖10项临床试验,包括针对成人超重/肥胖、T2DM合并肥胖、青少年肥胖及特殊人群(如心力衰竭患者)肥胖的相关研究,研究设计采用随机、双盲、安慰剂对照或活性药物对照模式,旨在评估皮下注射司美格鲁肽2.4 mg(每周1次)的长期体重管理效果及安全性。

STEP项目的系列随机对照试验证实,司美格鲁肽(皮下注射,2.4 mg)具有显著的减重疗效与广泛的临床适用性。研究显示,该药能显著降低不同人群的体重:在单纯性肥胖($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$)患者中减重幅度为14.9%~16.0%(STEP 1, 3, 5)^[15-17];在合并骨关节炎或T2DM、糖尿病(前期)等代谢性疾病人群中,减重幅度为9.6%~15.8%(STEP 2, 8, 9, 10),且减重效果显著优于安慰剂及活性对照药物利拉鲁肽^[18-21];该药在东亚地区/中国人群中同样有效,减重幅度为12.1%~13.2%,验证了其广泛的临床适用性^[22-23]。此外,相关研究进一步揭示了司美格鲁肽(皮下注射,2.4 mg)的长效性及治疗必要性:持续治疗104周可维持15.2%的减重效果(STEP 5)^[17],而停药48周则导致6.9%的体重反弹(STEP 4)^[24]。

除了皮下注射制剂,司美格鲁肽的口服制剂通过独立设计的OASIS系列试验(OASIS 1~4)实现了剂量升级与疗效验证:司美格鲁肽50 mg剂量组患者治疗68周后平均体重减轻了15.1%,显著高于安慰剂组的2.4%^[25]。针对青少年肥胖的STEP TEENS试验^[26],以及针对肥胖合并心力衰竭患者的STEP-HFpEF试验^[27]正在进行中,这将进一步拓展司美格鲁肽的临床应用范围。基于242例T2DM合并超重/肥胖患者的研究发现,司美格鲁肽口服制剂的治疗率显著低于其皮下注射制剂($P < 0.001$),这主要与口服制剂的胃肠道副作用等有关^[28]。

2.2 治疗糖尿病

PIONEER REAL UK研究显示,经司美格鲁肽(皮下注射)连续治疗34~44周后,患者糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)下降1.1%,体重减轻4.8 kg^[29]。在以中国T2DM患者为主的PIONEER 11试验中,与安慰剂相比,皮下注射3、7、14 mg司美格鲁肽均可降低患者HbA1c水平(分别降低11、16、17 mmol/mol),其中7、14 mg的司美格鲁肽还能显著减轻患者体重^[30]。PIONEER 12试验评估了口服司美格鲁肽与西格列汀对二甲双胍控制不佳的T2DM患者(主要为中国患者)的疗效和安全性,结果显示,口服司美格鲁肽在降糖和减重方面的效果均显著优于西格列汀^[31]。PIONEER PLUS试验的结果进一步显示,口服14、25、50 mg的司美格鲁肽,在第52周时分别可使患者HbA1c水平降低1.5%、1.8%、2.0%,且安全性良好^[32]。

SUSTAIN项目数据表明,T2DM患者每周皮下注射司美格鲁肽(1.0 mg)1次,连续给药30~56周后可使HbA1c水平降低1.5%~1.8%,疗效显著优于西格列汀、利拉鲁肽、艾塞那肽缓释制剂、度拉鲁肽、卡格列净或甘

精胰岛素等对照药物^[33-34]。此外,对于特殊亚型的糖尿病患者,如严重胰岛素缺乏型糖尿病(severe insulin-deficient diabetes, SIDD)或严重胰岛素抵抗型糖尿病(severe insulin-resistant diabetes, SIRD),司美格鲁肽比达格列净更能有效降低其HbA1c水平,且司美格鲁肽对SIDD患者的降糖效果优于SIRD患者^[35]。

2.3 改善肥胖和糖尿病导致的多系统靶器官损伤

2.3.1 保护心血管系统

STEP项目的系列临床试验证实,司美格鲁肽(皮下注射,2.4 mg)在改善患者血压、血脂谱和C反应蛋白等心脏代谢风险因素方面表现出显著效果,同时其还能改善患者的身体功能和生活质量^[15-16,18,24]。

SELECT试验($n=17\ 604$)首次评估了司美格鲁肽(皮下注射)在无糖尿病(糖代谢异常但未达到糖尿病标准)但伴有心血管疾病的超重/肥胖人群中的心血管保护作用,结果显示,司美格鲁肽组患者的主要不良心血管事件发生率较安慰剂组降低了20%^[36]。进一步分析发现,治疗至第156周时,司美格鲁肽组患者血糖恢复至正常的比例显著高于安慰剂组(69.5% vs. 35.8%, $P<0.000\ 1$),且新发糖尿病发生率显著降低(1.5% vs. 6.9%, $P<0.000\ 1$)^[37]。值得注意的是,SELECT试验的最新结果还揭示了司美格鲁肽在降低主要不良心血管事件发生率[风险比(hazard ratio, HR)=0.80, 95%置信区间(confidence interval, CI)为0.72~0.90]方面的显著优势^[38]。

针对心力衰竭患者,研究者对多项随机对照试验进行了事后汇总分析。其中,STEP-HFpEF试验的超声心动图亚组分析结果显示,与安慰剂相比,司美格鲁肽(皮下注射)可显著改善患者心脏结构和心功能参数,如可使患者左心室质量指数降低 6.13 g/m^2 ($P<0.01$)、E/e'降低0.79 ($P=0.05$),这意味着司美格鲁肽对肥胖相关心力衰竭患者具有保护作用^[39]。SUSTAIN 6研究($n=2\ 735$)进一步验证了司美格鲁肽在T2DM患者中的心血管保护效应:患者主要不良心血管事件发生风险降低26% (HR=0.74, 95%CI为0.58~0.95, $P=0.02$)、HbA1c水平降低1.0%~1.4%、收缩压下降2~5 mmHg (1 mmHg=133.322 Pa)、低密度脂蛋白胆固醇水平降低10%~15%等^[40]。

2.3.2 保护肾脏

肥胖与T2DM可通过扰乱血流动力学导致肾小球内压力升高,出现高滤过状态,然后联合炎症反应和氧化应激等病理过程,共同加速肾脏功能的恶化并促进慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的发生及发展^[41]。FLOW试验($n=3\ 533$)证实,司美格鲁肽(皮下注射,1.0 mg)可使T2DM合并CKD患者的主要肾脏复合终点[包括估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)持续下降 $\geq 50\%$ 、eGFR持续 $<15\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ 、肾脏替代治疗以及肾脏或心血管死亡]的发生风险降低24%^[42],且蛋白尿改善效应独立于

血糖控制(尿白蛋白/肌酐比值下降52.1%)^[43]。此外,一项多中心观察性研究发现,司美格鲁肽对合并CKD的T2DM患者的血糖控制效果和减重效果与无肾功能衰竭患者相当,且CKD的严重程度对治疗效果影响较小^[44]。这说明司美格鲁肽可稳定作用于合并CKD的T2DM人群,间接保护肾脏功能。还有研究显示,在超重/肥胖且已确诊心血管疾病但无糖尿病的患者中,司美格鲁肽对其蛋白尿和eGFR具有显著的有益影响^[45]。基于上述证据,美国FDA于2025年2月批准司美格鲁肽用于CKD的治疗^[46]。

2.4 治疗代谢相关疾病

2.4.1 治疗多囊卵巢综合征

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)作为育龄期女性最常见的内分泌代谢性疾病,其病理机制与肥胖(尤其是内脏脂肪堆积)紧密相关,约40%~80%的PCOS患者合并超重/肥胖($\text{BMI}\geq 25\text{ kg/m}^2$),表现为胰岛素抵抗指数、游离睾酮水平升高及脂联素水平降低^[47]。近年来,司美格鲁肽因其减重和改善胰岛素敏感性的作用,已成为PCOS合并肥胖患者的重要治疗选择,其通过多靶点干预打破了肥胖与PCOS之间的病理生理关联,为临床治疗提供了新思路^[48]。相关研究进一步证实,司美格鲁肽可显著延迟PCOS女性的胃排空时间,改善肥胖状态,并降低雄烯二酮和游离睾酮水平^[48]。然而,目前关于司美格鲁肽治疗PCOS的研究仍相对有限,对于PCOS患者,司美格鲁肽的最佳剂量、给药频次以及长期安全性等问题仍需通过大规模临床试验进一步验证。

2.4.2 治疗肝脏相关代谢综合征

NAFLD作为肝脏相关代谢综合征的主要表现,目前尚未有获批的针对性治疗药物。非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)作为NAFLD的一种进展形式,同样缺乏有效的治疗手段。一项针对合并肥胖的NAFLD患者的研究显示,司美格鲁肽可显著提高NASH消退的可能性,同时改善肝脏脂肪变性和肝细胞气球样病变等病理变化^[49]。SUSTAIN 6研究进一步在合并T2DM的NAFLD人群中观察到,司美格鲁肽可通过改善胰岛素抵抗、减少肝脏脂肪沉积,从而改善NAFLD,但仍需大规模临床试验验证^[40]。上述研究虽为小样本探索性试验,但其研究成果为司美格鲁肽治疗肝脏相关代谢综合征提供了可能。

3 司美格鲁肽在临床应用中的多重挑战

3.1 不良反应方面的挑战

司美格鲁肽作为GLP-1受体激动剂,其不良反应谱与其他同类药物相似,均以胃肠道反应为主,如恶心、腹泻等,发生率均显著高于安慰剂组(恶心:33.7%~58.2% vs. 9.2%~22.1%;腹泻:21.3%~36.1% vs. 11.9%~22.1%),且呈剂量依赖性(主要集中于治疗前20

周的剂量递增期)^[15-16,18,23]。在安全性风险方面,司美格鲁肽组患者因不良事件停药的比例(5.9%~7.0%)高于安慰剂组(2.9%~3.5%),胆石症发生率最高可达4.9%^[15-16,18,23];罕见且严重的不良反应包括急性胰腺炎、低血糖、急性肾损伤等^[50];T2DM患者使用时低血糖风险显著增加(严重低血糖发生率为5.7%)^[51]。由此可知,司美格鲁肽在临床应用中需密切监测患者胃肠道反应,关注胆囊功能及血糖波动,尤其是对于糖尿病患者或存在相关风险因素的人群。

3.2 个体化治疗方面的挑战

司美格鲁肽的皮下注射(每周1.0 mg)和口服(每日14 mg)2种制剂在临床应用中各具优势:皮下注射制剂可降低HbA1c水平1.5%~1.8%,减重效果优于多种对照药物^[34-35];口服制剂可降低HbA1c水平1.0%~1.4%,疗效与利拉鲁肽相当^[30-32]。因此,临床选择司美格鲁肽时,需综合考虑患者偏好(口服制剂的依从性更佳,但需空腹服用)和治疗需求。

在剂量优化方面,多项临床试验正在探索不同剂量司美格鲁肽的疗效和安全性^[25,30,32],但需警惕其剂量依赖性胃肠道不良反应发生的风险。在联合治疗方面,针对不同患者群体可采用个体化治疗方案,同时还需注意个体化剂量调整、定期监测疗效和不良反应,特别关注甲状腺髓样癌病史患者的用药禁忌,并通过定期评估肝肾功能、心血管指标及胃肠道耐受性来优化治疗周期。

3.3 经济可及性方面的挑战

司美格鲁肽虽然展现出优异的临床疗效,但其目前定价显著高于传统干预措施:以美国为例,该药年治疗费用超1万美元(约7.5万元人民币),其高昂的治疗费用是中低收入患者持续治疗的主要障碍,这一现象在医疗资源有限的地区尤为突出^[52];成本-效益分析结果显示,与传统干预措施相比,采用司美格鲁肽治疗每获得1个质量调整生命年的增量成本约为14 827英镑,符合英国等国家医疗体系的成本-效益阈值^[52],这表明该药物在减少远期医疗支出方面具有潜在优势。

未来需要开展更多关于司美格鲁肽的真实世界经济学研究,包括不同医疗体系下使用司美格鲁肽的成本差异和长期随访数据,同时探索分层定价机制和医疗保险覆盖模式等药物可及性提升策略,进一步量化社会效益,最终实现全生命周期健康管理的成本优化。

3.4 伦理争议和风险方面的挑战

司美格鲁肽获批的适应证包括T2DM、肥胖、CKD等,未来有望向PCOS、NASH等领域扩展。与此同时,其快速临床应用也引发了多重伦理争议:一方面,争议集中于超适应证用药,特别是在健康人群中出现的以“美容减重”为目的的药物滥用,这种行为不仅可能增加发生甲状腺癌和胰腺癌等疾病的潜在风险,还可能导致真正需要治疗的患者面临药物短缺的困境^[53]。另一方面,该药物引发的麻醉风险也需要特别关注。目前尚缺

乏针对使用司美格鲁肽患者的术前禁食规范,而该药会使胃排空时间延迟,这可能增加麻醉误吸风险,需考虑采用替代评估方法以确保胃内容物排空,降低肺部感染风险^[54]。

4 总结

司美格鲁肽作为GLP-1受体激动剂,在肥胖及相关代谢性疾病治疗中具有显著优势;其独特的长效分子设计与双剂型(皮下注射、口服)应用模式,为临床治疗提供了灵活选择。司美格鲁肽不仅能有效实现体重管理与血糖控制,更在心血管保护、肾脏保护方面展现出重要价值,成为首个发挥“减重-心肾保护”协同效应的代谢药物。尽管新型GLP-1/葡萄糖依赖性促胰岛素多肽双重受体激动剂(如替尔泽肽)等多靶点药物不断涌现,但司美格鲁肽凭借其优势,在合并心血管或肾脏疾病的高危患者中仍具有不可替代的临床地位。然而,司美格鲁肽的临床应用仍面临多重挑战:在安全性方面,其存在剂量依赖性胃肠道不良反应,且有潜在胆囊疾病风险,临床需进行个体化剂量滴定;在经济可及性方面,其高昂的治疗费用使医疗不平等问题更加突出;在伦理争议和风险方面,其可造成健康人群因“美容减重”需求而导致的药物滥用。

综上所述,司美格鲁肽凭借多靶点调控机制,可实现“减重-心肾保护”的协同效应,已成为代谢性疾病多维度治疗的重要药物,但仍需通过跨学科协作突破其安全性与经济可及性瓶颈,引导创新成果精准惠及目标人群,推动从减重干预到全生命周期健康管理的战略转型。未来需进一步积累司美格鲁肽的长期安全性数据、优化联合治疗方案、解决特殊人群个体化用药等关键问题,以充分发挥其临床应用价值。

参考文献

- [1] LINGVAY I, COHEN R V, ROUX C W L, et al. Obesity in adults[J]. Lancet, 2024, 404(10456):972-987.
- [2] NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3 663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults[J]. Lancet, 2024, 403(10431):1027-1050.
- [3] World Obesity Federation. World obesity atlas 2025[EB/OL]. [2025-06-13]. <https://data.worldobesity.org/publications/cat=23>.
- [4] BERGMANN N C, DAVIES M J, LINGVAY I, et al. Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: a review[J]. Diabetes Obes Metab, 2023, 25(1):18-35.
- [5] LAU J, BLOCH P, SCHÄFFER L, et al. Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide[J]. J Med Chem, 2015, 58(18):7370-7380.
- [6] KALRA S, SAHAY R. A review on semaglutide: an oral glucagon-like peptide 1 receptor agonist in management of type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Ther, 2020, 11

- (9):1965-1982.
- [7] HOLST J J. The physiology of glucagon-like peptide 1[J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(4): 1409-1439.
 - [8] 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.
 - [9] 叶小珍,邵加庆. 司美格鲁肽的临床应用研究进展[J]. *中华糖尿病杂志*, 2022, 14(1):1-8.
 - [10] LUQUET S, PHILLIPS C T, PALMITER R D. NPY/AgRP neurons are not essential for feeding responses to glucoprivation[J]. *Peptides*, 2007, 28(2):214-225.
 - [11] COWLEY M A, SMART J L, RUBINSTEIN M, et al. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus[J]. *Nature*, 2001, 411(6836):480-484.
 - [12] LIU J Y, JING C Q, GUO Y, et al. The central signaling pathways related to metabolism-regulating hormones of the gut-brain axis: a review[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1):648.
 - [13] 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.
 - [14] LEXCHIN J, MINTZES B. Semaglutide: a new drug for the treatment of obesity[J]. *Drug Ther Bull*, 2023, 61(12): 182-188.
 - [15] 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.
 - [16] 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.
 - [17] GARVEY W T, BATTERHAM R L, BHATTA M, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial[J]. *Nat Med*, 2022, 28(10): 2083-2091.
 - [18] 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.
 - [19] 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.
 - [20] BLIDDAL H, BAYS H, CZERNICHOW S, et al. Once-weekly semaglutide in persons with obesity and knee osteoarthritis[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(17): 1573-1583.
 - [21] MCGOWAN B M, BRUUN J M, CAPEHORN M, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2.4 mg versus placebo in people with obesity and prediabetes (STEP 10): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2024, 12(9):631-642.
 - [22] KADOWAKI T, ISENDAHL J, KHALID U, et al. Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes in an East Asian population (STEP 6): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3a trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(3):193-206.
 - [23] MU Y M, BAO X L, ELIASCHEWITZ F G, et al. Efficacy and safety of once weekly semaglutide 2.4 mg for weight management in a predominantly East Asian population with overweight or obesity (STEP 7): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2024, 12(3):184-195.
 - [24] 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.
 - [25] KNOP F K, ARODA V R, DO VALE R D, et al. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 402(10403):705-719.
 - [26] ClinicalTrials.gov research team. A research study on how well semaglutide works in adolescents with overweight or obesity (NCT04102189) [EB/OL]. [2025-06-13]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04102189>.
 - [27] ClinicalTrials.gov research group. Research study to investigate how well semaglutide works in people living with heart failure and obesity (STEP-HFpEF, NCT04788511) [EB/OL]. [2025-06-13]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04788511>.
 - [28] CONTI M, PONTIGGIA L, VERGANI M, et al. Comparing medication persistence with oral and subcutaneous semaglutide in a real-world setting[J]. *Acta Diabetol*, 2025, 62(7):1065-1072.
 - [29] SARAVANAN P, BELL H, BRAAE U C, et al. PIONEER REAL UK: a multi-centre, prospective, real-world study of once-daily oral semaglutide use in adults with type 2 diabetes[J]. *Adv Ther*, 2024, 41(11):4266-4281.
 - [30] WANG W Q, BAIN S C, BIAN F, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy vs placebo in a predominantly Chinese population with type 2 diabetes (PIONEER 11): a double-blind, phase III a, randomised trial[J]. *Diabetologia*, 2024, 67(9):1783-1799.
 - [31] JI L N, AGESEN R M, BAIN S C, et al. Efficacy and

safety of oral semaglutide vs sitagliptin in a predominantly Chinese population with type 2 diabetes uncontrolled with metformin: PIONEER 12, a double-blind, phase III a, randomised trial[J]. *Diabetologia*, 2024, 67(9):1800-1816.

- [32] 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.
- [33] PRATLEY R E, ARODA V R, LINGVAY I, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7) : a randomised, open-label, phase 3b trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(4): 275-286.
- [34] ARODA V R, ERHAN U, JELNES P, et al. Safety and tolerability of semaglutide across the SUSTAIN and PIONEER phase III a clinical trial programmes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25(5):1385-1397.
- [35] GARG S K, KAUR G, HAIDER Z, et al. Efficacy of semaglutide in overweight and obese patients with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2024, 26(3):184-189.
- [36] LINGVAY I, DEANFIELD J, KAHN S E, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes by baseline HbA1c and change in HbA1c in people with overweight or obesity but without diabetes in SELECT[J]. *Diabetes Care*, 2024, 47(8):1360-1369.
- [37] KAHN S E, DEANFIELD J E, JEPPESEN O K, et al. Effect of semaglutide on regression and progression of glycemia in people with overweight or obesity but without diabetes in the SELECT trial[J]. *Diabetes Care*, 2024, 47(8):1350-1359.
- [38] IRFAN H. Obesity, cardiovascular disease, and the promising role of semaglutide: insights from the SELECT trial[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2024, 49(1 Pt A):102060.
- [39] SOLOMON S D, OSTROMINSKI J W, WANG X W, et al. Effect of semaglutide on cardiac structure and function in patients with obesity-related heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 84(17):1587-1602.
- [40] HUSAIN M, CONSOLI A, DE REMIGIS A, et al. Semaglutide reduces cardiovascular events regardless of metformin use: a post hoc subgroup analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1):64.
- [41] JIANG Z M, WANG Y, ZHAO X, et al. Obesity and chronic kidney disease[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2023, 324(1):E24-E41.
- [42] MANN J F E, ROSSING P, BAKRIS G, et al. Effects of semaglutide with and without concomitant SGLT2 inhibitor use in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease in the FLOW trial[J]. *Nat Med*, 2024, 30(10):2849-2856.
- [43] APPERLOO E M, GORRIZ J L, SOLER M J, et al. Semaglutide in patients with overweight or obesity and chronic kidney disease without diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial[J]. *Nat Med*, 2025, 31(1):278-285.
- [44] GARCÍA DE LUCAS M D, CABALLERO I, FERNÁNDEZ-GARCÍA J C, et al. Influence of chronic kidney disease and its severity on the efficacy of semaglutide in type 2 diabetes patients: a multicenter real-world study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1240279.
- [45] COLHOUN H M, LINGVAY I, BROWN P M, et al. Long-term kidney outcomes of semaglutide in obesity and cardiovascular disease in the SELECT trial[J]. *Nat Med*, 2024, 30(7):2058-2066.
- [46] ANDERER S. FDA approves semaglutide to reduce risk of kidney disease progression[J]. *JAMA*, 2025, 333(13): 1109.
- [47] ESCOBAR-MORREALE H F. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(5):270-284.
- [48] JENSTERLE M, FERJAN S, LEŽAIČ L K, et al. Semaglutide delays 4-hour gastric emptying in women with polycystic ovary syndrome and obesity[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25(4):975-984.
- [49] 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.
- [50] 牟钰钦, 罗易, 王思琪, 等. 司美格鲁肽药物不良反应的临床表现及相关影响因素分析[J]. *保健医学研究与实践*, 2024, 21(6):105-109.
- [51] 孙如男, 仓代晓, 全香花, 等. 司美格鲁肽致药品不良反应文献分析[J]. *中国药房*, 2024, 35(18):2266-2271.
- [52] BROWN C. High price and demand for semaglutide means lack of access for US patients[J]. *BMJ*, 2023, 382: 1863.
- [53] BUSE J B, WEXLER D J, TSAPAS A, et al. 2019 update to: management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(2):487-493.
- [54] FEZZA R, RAINS B, FEZZA T, et al. Emerging anesthesia risks with semaglutide[J]. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2023, 11(11):e5427.

(收稿日期:2025-04-18 修回日期:2025-08-05)

(编辑:唐晓莲)