

# GLP-1 受体激动剂致药物性肝损伤的文献病例分析<sup>Δ</sup>

张梦华<sup>1\*</sup>, 朱颖<sup>1</sup>, 吴紫阳<sup>1</sup>, 王艳花<sup>2</sup>, 熊祥博<sup>3</sup>, 缪丽燕<sup>1#</sup> [1. 苏州大学附属第一医院药学部, 江苏 苏州 215006; 2. 昆明医科大学附属第二医院药学部, 昆明 650101; 3. 重庆大学附属中心医院(重庆市急救医疗中心)药学部, 重庆 400010]

中图分类号 R969.3      文献标志码 A      文章编号 1001-0408(2025)20-2561-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.20.13



**摘要** **目的** 探讨胰高血糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1RAs)致药物性肝损伤(DILI)的临床特征,为临床安全用药提供参考。**方法** 以“GLP-1”“GLP-1RAs”“司美格鲁肽”“药物性肝损伤”等为检索词,检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、万方数据和维普网,收集GLP-1RAs致DILI的相关文献并进行描述性分析。**结果** 共纳入11篇文献,共计11例患者。11例患者中,男性4例(36.4%)、女性7例(63.6%);患者年龄为17~64岁,其中50~65岁患者5例(45.5%);6例用于治疗糖尿病,5例用于减重;10例患者伴有基础疾病;DILI发生时间最短的为用药后5 d,最长约180 d;GLP-1RAs致DILI以肝细胞损伤型为主(6例),严重程度包括重度(3例)、中度(6例)、轻度(2例),临床表现包括消化道症状、黄疸等;10例患者的DILI与GLP-1RAs的关联性为“很可能”,1例为“可能”;11例患者均经停药及(或)对症治疗好转。**结论** GLP-1RAs致DILI相对集中于50~65岁人群,以女性为主,合并基础疾病的患者发生风险增加。临床应加强高危人群识别、用药教育(尤其是症状识别)等药学监护;出现相关症状时应立即停药,必要时给予保肝治疗,以保障患者的用药安全。

**关键词** 胰高血糖素样肽-1受体激动剂;药物性肝损伤;文献病例分析;安全性

## Literature case analysis of drug-induced liver injury induced by GLP-1 receptor agonists

ZHANG Menghua<sup>1</sup>, ZHU Ying<sup>1</sup>, WU Ziyang<sup>1</sup>, WANG Yanhua<sup>2</sup>, XIONG Xiangzun<sup>3</sup>, MIAO Liyan<sup>1</sup> [1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China; 3. Dept. of Pharmacy, Chongqing University Central Hospital (Chongqing Emergency Medical Center), Chongqing 400010, China]

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To investigate the clinical characteristics of drug-induced liver injury (DILI) induced by glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs), and to provide a reference for safe clinical medication. **METHODS** Using search terms such as “GLP-1” “GLP-1RAs” “semaglutide” “drug-induced liver injury”, relevant studies from PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data and VIP were retrieved. Descriptive analysis was performed on cases of DILI induced by GLP-1RAs. **RESULTS** A total of 11 studies, comprising 11 patients, were included. Among them, 4 were male (36.4%) and 7 were female (63.6%). Patient ages ranged from 17 to 64 years; 5 patients (45.5%) were between 50 and 65 years old. Six patients were treated for diabetes, and five for weight loss. Ten patients had underlying diseases. The shortest time to the onset of DILI was 5 days after medication, while the longest was approximately 180 days. The DILIs induced by GLP-1RAs were mainly hepatocellular injury type (6 cases); severity levels included severe (3 cases), moderate (6 cases), and mild (2 cases). Gastrointestinal symptoms and jaundice were the most common clinical manifestations. The association between DILI and GLP-1RAs was assessed as “probable” in 10 cases and “possible” in 1 case. All 11 patients improved after drug discontinuation and (or) corresponding treatment. **CONCLUSIONS** DILI induced by GLP-1RAs is relatively concentrated in patients aged 50-65, with a higher incidence in females. The risk may be further increased in patients with underlying diseases. Clinical use of these agents should enhance pharmaceutical care, including identification of high-risk populations and patient education (especially symptom recognition). When relevant symptoms appear, the drug should be discontinued immediately, with liver-protective therapy initiated when necessary, to ensure patient safety of drug use.

**KEYWORDS** GLP-1 receptor agonists; drug-induced liver injury; literature case analysis; safety

<sup>Δ</sup>基金项目 江苏省医学重点学科和医学重点实验室项目(No. 苏卫科教[2022]17号)

\* 第一作者 药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: zmh20121111@163.com

# 通信作者 主任药师, 教授, 博士生导师, 博士。研究方向: 临床药学、个体化药物治疗。E-mail: miaolysuzhou@163.com

胰高血糖素样肽-1受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RAs)可通过葡萄糖浓度依赖性调节胰岛素和胰高血糖素分泌、延缓胃排空,并可通过中枢性的食欲抑制来减少进食量,从而实现降糖减重的双重效果,现已成为2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)及肥胖症治疗的重要选择<sup>[1]</sup>。GLP-1RAs整体安全性良好,常见的不良反应主要包括胃肠道反应、低血糖、胰腺炎等<sup>[2]</sup>。然而,随着该类药物的广泛应用,其潜在的肝毒性风险,尤其是药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)风险逐渐受到学界的关注<sup>[3]</sup>。DILI作为GLP-1RAs的严重不良反应之一,虽发生率较低,但可引发急性肝衰竭,甚至导致患者死亡,临床处理尤为棘手<sup>[4]</sup>。目前,GLP-1RAs致DILI的临床特征、发生机制及风险因素尚未明确,临床识别与诊断存在困难。基于此,本研究拟分析GLP-1RAs致DILI的临床特点,以期为提高该类药物的临床安全用药水平提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索策略

以“GLP-1”“GLP-1RAs”“艾塞那肽”“贝那鲁肽”“利司那肽”“阿必鲁泰”“洛塞那肽”“利拉鲁肽”“司美格鲁肽”“度拉糖肽”“替尔泊肽”“肝损伤”“药物性肝损伤”等为中文检索词检索中国知网、万方数据、维普网;以“glucagon-like peptide-1”“GLP-1”“GLP-1RAs”“exenatide”“beinaglutide”“lixisenatide”“albiglutide”“loxenatide”“liraglutide”“semaglutide”“dulaglutide”“tirzepatide”“hepatotoxicity”“liver injury”“liver damage”“hepatocellular injury”“hepatic injury”“drug-induced liver injury”等为英文检索词检索PubMed、Embase、the Cochrane Library。采用主题词与自由词相结合的方式检索。检索时限均为建库至2025年2月。

### 1.2 纳入与排除标准

#### 1.2.1 纳入标准

本研究的纳入标准为:(1)GLP-1RAs致DILI的病例报告,包括个案和群案;(2)病历描述相对完整,至少包括患者的性别、年龄、GLP-1RAs种类、DILI的处理和转归;(3)中文和英文文献。

#### 1.2.2 排除标准

本研究的排除标准为:(1)综述及基础研究性文献;(2)重复发表的文献;(3)无法获取原文的文献。

### 1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者根据纳入与排除标准独立筛选文献;如遇分歧,则交由第3位研究者进行判断和裁决。文献提取信息包括:患者的性别、年龄、基础疾病、GLP-1RAs种类、用药目的、给药剂量、合并用药及临床表现、肝功能变化、干预措施及转归等。

### 1.4 研究方法

根据2024年版《中国药物性肝损伤诊断和治疗指南》评估GLP-1RAs致DILI的分型及严重程度<sup>[5]</sup>。采用2015年版Roussel-Uclaf因果关系评估法(the Roussel-

Uclaf causality assessment method, RUCAM)对GLP-1RAs与DILI的关联性进行评估。RUCAM总分>8分为极可能,6~8分为很可能,3~5为可能,1~2分为不可能,≤0分为可排除<sup>[6]</sup>。

### 1.5 数据处理

采用Excel 2021软件录入、整理数据,并对结果进行描述性分析。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选结果

初检共获得754篇文献;经阅读标题、摘要和全文后,共纳入11篇文献<sup>[3,7-16]</sup>,共计11例患者。

### 2.2 纳入患者的基本情况

11例患者中,男性4例(36.4%),女性7例(63.6%);患者年龄为17~64岁,其中50~65岁患者5例(45.5%);基础疾病以T2DM、高血压和高脂血症为主;11例患者均未提及有无过敏史。结果见表1。

### 2.3 GLP-1RAs的使用情况

11例患者使用的GLP-1RAs包括利拉鲁肽5例(45.5%)、替尔泊肽3例(27.3%)、司美格鲁肽2例(18.2%)和度拉糖肽1例(9.1%);其中,6例(54.5%)用药目的为降糖,5例(45.5%)为减重。给药途径方面,皮下给药10例(90.9%),口服给药1例(9.1%)。合并用药方面,8例患者(72.7%)存在合并用药,联用药物以降压药和降糖药居多;3例患者(27.3%)未合并用药。结果见表1。

### 2.4 DILI的分型和严重程度

11例患者中,6例(54.5%)为肝细胞损伤型,2例(18.2%)为胆汁淤积型,1例(9.1%)为混合型,2例(18.2%)因缺乏ALP数据而无法明确肝损伤类型;3例患者(27.3%)的DILI严重程度为重度,6例(54.5%)为中度,2例(18.2%)为轻度。结果见表1。

### 2.5 DILI的干预措施与转归

11例患者中,10例(90.9%)发生DILI后均立即停药<sup>[7-16]</sup>,1例(9.1%)未提及是否停药<sup>[3]</sup>。5例患者(45.5%)接受保肝药物治疗<sup>[3,7-9,14]</sup>,其中2例(18.2%)行人工肝治疗<sup>[3,14]</sup>;2例(18.2%)给予其他对症治疗<sup>[10-11]</sup>;1例(9.1%)在保肝治疗无效后进行肝肾移植<sup>[7]</sup>。经对症治疗后,11例患者均好转;有10例患者提及转归时间,最短的为14 d,最长的为185 d。结果见表1。

### 2.6 关联性评价结果

11例患者中,10例患者(90.9%)的DILI与GLP-1RAs的关联性为“很可能”,1例(9.1%)为“可能”。结果见表1。

### 2.7 DILI的发生时间和肝功能变化情况

11例患者的DILI发生时间最短为用药后5 d,最长约180 d;有8例患者(72.7%)的DILI发生在用药2个月。11例患者的肝酶指标均有不同程度的升高,但均未报告GLP-1RAs治疗剂量、时间与DILI症状之间的相关性。结果见表1。

表1 纳入患者的基本情况

| 患者<br>序号           | 性别 | 年龄/<br>岁 | 基础疾病                                   | GLP-1RAs<br>种类 | 用药<br>目的 | 给药剂<br>量/mg             | 给药<br>途径 | 频次  | 合并用药                     | 初次用药<br>后发生<br>DILI时间/d | 肝功能变化(×ULN)                                                                                    | 受损靶细<br>胞分类 | 严重<br>程度 | 干预措施                                                    | 停药后转<br>归时间/d | 停药后肝功能变化                                                                                     | 关联性 |
|--------------------|----|----------|----------------------------------------|----------------|----------|-------------------------|----------|-----|--------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------|---------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1 <sup>[3]</sup>   | 女  | 25       | 无                                      | 司美格鲁肽          | 减重       | 0.5/1                   | ih       | qw  | 防风通圣丸、<br>复方甘草<br>酸甘     | 12                      | ALT 1 687 U/L (42.18)、<br>AST 809 U/L (20.23)、TBil<br>6.19 mg/dL (6.19)、ALP<br>167 U/L (1.52)  | 肝细胞损<br>伤型  | 重度       | 予人工肝治疗1次+丁二<br>磺酸腺苷蛋氨酸+谷胱甘<br>肽+多烯磷脂酰胆碱+异<br>甘草酸镁+熊去氧胆酸 | 185           | ALT 56 U/L (1.40)、很可能<br>AST 33 U/L (0.83)、<br>ALP 99 U/L (0.90)、<br>TBil 0.61 mg/dL (0.61)  |     |
| 2 <sup>[7]</sup>   | 男  | 51       | T2DM、高血压、<br>高脂血症、非酒<br>精性脂肪肝、慢<br>性肾病 | 司美格鲁肽          | 降糖       | 3/7                     | po       | qd  | 匹伐他汀、胰<br>岛素、氯沙<br>坦、布洛芬 | 约180                    | ALT 96 U/L (2.40)、AST 41<br>U/L (1.03)、TBil 3.2 mg/dL<br>(3.20)、ALP 455 U/L (4.14)             | 胆汁淤<br>积型   | 重度       | 停药,予熊去氧胆酸+布地<br>奈德+吗替麦考酚酯+雷<br>帕霉素+肝移植+肾移植              | 未提及           | 恢复                                                                                           | 可能  |
| 3 <sup>[8]</sup>   | 女  | 41       | T2DM、脂肪肝、<br>高血压                       | 利拉鲁肽           | 降糖       | 未提及                     | ih       | 未提及 | 二甲双胍、氯<br>沙坦钾            | 5                       | ALT 1 378 U/L (34.45)、<br>AST 575 U/L (14.38)、TBil<br>2.88 mg/dL (2.88)、ALP<br>523 U/L (4.75)  | 肝细胞损<br>伤型  | 中度       | 停药,予N-乙酰半胱氨酸                                            | 约90           | ALT 38 U/L (0.95)、很可能<br>AST 40 U/L (1.00)、<br>TBil 0.89 mg/dL (0.89)、<br>ALP 118 U/L (1.07) |     |
| 4 <sup>[9]</sup>   | 女  | 64       | T2DM、高脂血<br>症、高血压                      | 利拉鲁肽           | 降糖       | 未提及                     | ih       | 未提及 | 二甲双胍、赖<br>诺普利            | 约180                    | ALT 1 359 U/L (33.98)、<br>AST 565 U/L (14.13)、TBil<br>2.90 mg/dL (2.90)、ALP<br>405 U/L (3.68)  | 肝细胞损<br>伤型  | 中度       | 停药,予N-乙酰半胱氨酸                                            | >63           | ALT、AST、TBil、ALP 很可能<br>恢复正常                                                                 |     |
| 5 <sup>[10]</sup>  | 男  | 17       | 肥胖                                     | 利拉鲁肽           | 减重       | 0.6                     | ih       | qd  | 无                        | 约90                     | ALT 230 U/L (5.75)、AST<br>187 U/L (4.68)、TBil 2.15<br>mg/dL (2.15)、GGT 176 U/L<br>(3.52)       | 未确定         | 中度       | 停药,予补液+口服止吐<br>药+质子泵抑制剂                                 | 约30           | ALT 46 U/L (1.15)、很可能<br>AST 49 U/L (1.23)、<br>TBil 0.73 mg/dL (0.73)、<br>GGT 45 U/L (0.90)  |     |
| 6 <sup>[11]</sup>  | 女  | 未提及      | T2DM、白癜风                               | 利拉鲁肽           | 降糖       | 1.2                     | ih       | qd  | 二甲双胍、他<br>克莫司            | 约120                    | ALT 1 123 U/L (28.08)、<br>AST 991 U/L (24.78)、TBil<br>9.5 mg/dL (9.50)、ALP 90<br>U/L (0.82)    | 肝细胞损<br>伤型  | 中度       | 停药,予补液+止吐药+泼<br>尼松长期治疗                                  | 约180          | ALT、AST、TBil 恢复 很可能<br>正常                                                                    |     |
| 7 <sup>[12]</sup>  | 女  | 52       | 肥胖                                     | 利拉鲁肽           | 减重       | 0.6/3                   | ih       | qd  | 无                        | 约90                     | ALT 547 U/L (13.68)、AST<br>268 U/L (6.70)、GGT 427<br>U/L (8.54)、ALP 390 U/L<br>(3.55)          | 混合型         | 轻度       | 停药                                                      | 约90           | ALT、AST、GGT、ALP 很可能<br>恢复正常                                                                  |     |
| 8 <sup>[13]</sup>  | 男  | 64       | T2DM、慢性丙<br>型肝炎                        | 度拉糖肽           | 降糖       | 未提及                     | ih       | qw  | 无                        | 约60                     | ALT 191 U/L (4.78)、AST<br>141 U/L (3.53)、TBil 8.3<br>mg/dL (8.30)、ALP 301 U/L<br>(2.74)        | 胆汁淤<br>积型   | 中度       | 停药                                                      | 86            | ALT 24 U/L (0.60)、很可能<br>AST 30 U/L (0.75)、<br>TBil 0.6 mg/dL (0.60)、<br>ALP 136 U/L (1.24)  |     |
| 9 <sup>[14]</sup>  | 女  | 24       | 肥胖                                     | 替尔泊肽           | 减重       | 2.5/5/<br>7.5/10/<br>12 | ih       | qw  | 乙炔雌二醇                    | 132                     | ALT 6 212 U/L (155.30)、<br>AST 6 712 U/L (167.80)、<br>GGT 287 U/L (5.74)、ALP<br>132 U/L (1.20) | 肝细胞损<br>伤型  | 重度       | 停药,予人工肝+维生素<br>K+乳糖+利福昔明+熊<br>去氧胆酸                      | 14            | ALT 562 U/L (14.05)、很可能<br>AST 41 U/L (1.03)、<br>ALP 123 U/L (1.12)、<br>GGT 120 U/L (2.40)   |     |
| 10 <sup>[15]</sup> | 女  | 37       | 肥胖、高血压、<br>高胆固醇血症                      | 替尔泊肽           | 减重       | 未提及                     | ih       | 未提及 | 炔雌醇、左炔<br>诺孕酮            | 75                      | ALT 500 U/L (12.50)、AST<br>261 U/L (6.53)                                                      | 未确定         | 轻度       | 停药                                                      | 21            | ALT 110 U/L (2.75)、很可能<br>AST 57 U/L (1.43)                                                  |     |
| 11 <sup>[16]</sup> | 男  | 64       | T2DM、高脂血<br>症、高血压                      | 替尔泊肽           | 降糖       | 2.5                     | ih       | qw  | 雷米普利、氢<br>氯噻嗪、洛伐<br>他汀   | 42                      | ALT 1 093 U/L (27.33)、<br>AST 629 U/L (15.73)、TBil<br>5.8 mg/dL (5.80)、ALP 176<br>U/L (1.60)   | 肝细胞损<br>伤型  | 中度       | 停药                                                      | 42            | ALT、AST、TBil、ALP 很可能<br>恢复正常                                                                 |     |

ih:皮下注射;po:口服;qw:每周1次;qd:每天1次;ULN:正常值上限;ALT:丙氨酸转氨酶;AST:天冬氨酸转氨酶;TBil:总胆红素;ALP:碱性磷酸酶;GGT:γ-谷氨酰转转移酶。

2.8 DILI的临床表现

DILI的临床表现主要为腹痛、恶心、呕吐、黄疸、腹泻等。9例患者(81.8%)腹部影像学或组织病理学结果异常<sup>[3,7–8,10–14,16]</sup>,其中4例(36.4%)伴有影像学上的胆汁淤积表现<sup>[7,11,13,16]</sup>。结果见表2。

3 讨论

自2005年首个GLP-1RAs药物——艾塞那肽获批用于T2DM以来,该类药物的研发与应用进入了快速发展阶段<sup>[17]</sup>。该类药物可降低心血管事件、心力衰竭及肾病的发生风险,现已成为T2DM治疗的重要药物<sup>[18]</sup>。临

床实践显示,GLP-1RAs可使T2DM患者体重减轻2%~5%<sup>[1]</sup>。2014年,利拉鲁肽成为美国FDA首个批准用于肥胖症(体重指数≥30 kg/m<sup>2</sup>或超重并伴有至少1种体重相关合并症)的GLP-1RAs<sup>[19]</sup>。随着临床应用的日益广泛,GLP-1RAs安全性备受学界关注,尽管其致DILI报道罕见,但临床仍需警惕其潜在风险。

3.1 GLP-1RAs致DILI的机制分析

DILI分为固有型DILI和特异质型DILI。其中,固有型DILI通常呈剂量依赖性,潜伏期短,以可预测的方式发生;而特异质型DILI缺乏明确的剂量依赖性,潜伏

表2 纳入患者的临床表现及影像学/病理学特征

| 序号                 | 临床表现                    | 影像学/组织病理学特征                                                           |
|--------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 1 <sup>[3]</sup>   | 恶心、呕吐、腹泻                | 肝实质密度稍减低,考虑轻度脂肪肝或肝损伤征象                                                |
| 2 <sup>[7]</sup>   | 腹部不适、新发黄疸、恶心、呕吐、腹泻、乏力   | 弥漫性胆管损伤,伴有斑片状导管反应和轻度胆汁淤积;胆汁淤积演变为门静脉水肿扩大、明显的导管反应、慢性炎症浸润和胆囊间胆管受损,但无胆管缺失 |
| 3 <sup>[8]</sup>   | 弥散性腹痛                   | 3级脂肪肝;没有淋巴细胞和浆细胞炎症细胞,排除自身免疫性肝炎的可能性                                    |
| 4 <sup>[9]</sup>   | 弥散性腹痛                   | 脂肪肝改变,无胆道梗阻证据                                                         |
| 5 <sup>[10]</sup>  | 轻度呕吐、上腹痛、尿量减少、巩膜黄染      | 脂肪肝变性                                                                 |
| 6 <sup>[11]</sup>  | 恶心、呕吐                   | 门静脉三联体周围回声增加,但无胆管扩张;界面性肝炎,伴有混合性炎症浸润,明显的腺泡内嗜酸性粒细胞、胆管性胆汁淤积和罕见的浆细胞       |
| 7 <sup>[12]</sup>  | 无明显症状                   | 脂肪肝                                                                   |
| 8 <sup>[13]</sup>  | 尿色加深、瘙痒、轻度上腹痛、食欲下降、巩膜黄染 | 中度门静脉炎症浸润,轻度胆管损伤和肝胆汁淤积                                                |
| 9 <sup>[14]</sup>  | 恶心、呕吐、腹痛                | 脂肪肝轻度肿大                                                               |
| 10 <sup>[15]</sup> | 恶心、呕吐、腹胀、黄疸、精神错乱        | 肝脏结构正常,没有任何门静脉高压的证据                                                   |
| 11 <sup>[16]</sup> | 恶心、呕吐、上腹部疼痛             | 胆汁淤积,但没有胆囊炎或胆道扩张;肝细胞中央肿胀、胆管上皮损伤灶、轻度肝周胆管反应和轻度肝门炎症,与药物性肝炎相符             |

期从数周到数月不等,通常不可预测,是继对乙酰氨基酚之后导致患者急性肝衰竭的第二大原因<sup>[20]</sup>。有研究者认为,GLP-1RAs相关肝损伤属于特异质型DILI,其发生与个体免疫或特异性代谢反应有关,而非药物固有毒性<sup>[12]</sup>。尽管国内外已有多篇案例报道显示,GLP-1RAs可以导致DILI<sup>[3,7-16]</sup>,但其致肝损伤的机制仍不明确。本研究涉及的4种GLP-1RAs主要代谢途径并不依赖肝酶系统,表明DILI的发生与药物的代谢途径无直接关联。有学者认为,GLP-1RAs致DILI可能源于肝脏快速脱脂所诱导的氧化应激,或者高剂量药物所引发的直接细胞毒性<sup>[15]</sup>。然而,相关研究显示,GLP-1RAs对代谢性肝病具有保护作用,可显著降低肝代谢异常T2DM患者的肝酶指标<sup>[21]</sup>。GLP-1RAs的肝保护作用机制可能涉及改善血脂水平、促进脂肪重新分布、减少肝脏脂肪变性、减轻肝纤维化程度等<sup>[22]</sup>。这提示,临床在使用GLP-1RAs时,需权衡代谢获益与DILI的发生风险,加强用药监测。

3.2 GLP-1RAs致DILI的发生特点分析

本研究中,使用利拉鲁肽、替尔泊肽、司美格鲁肽的患者占90.9%(10/11)。这3种药物均有较强的亲脂性和白蛋白结合能力,与其脂肪酸结构修饰有关(利拉鲁肽和司美格鲁肽的修饰位点为Lys26,而替尔泊肽的修饰位点为Lys20)<sup>[23]</sup>。目前,其他已上市的GLP-1RAs尚无类似的结构修饰,这提示脂肪酸缀合可能与DILI的发生有关,这一结论与Chen等<sup>[24]</sup>的研究结果一致。值得注意的是,替尔泊肽虽然上市时间较短(2022年上市),但使用者比例(3/11)较高,这可能与上市初期密切监测及报告偏倚有关,亦不排除其双靶点[胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)/葡萄糖糖依赖性促胰岛素多肽(glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP)]协同作用带来的潜在肝毒性风险<sup>[25]</sup>,后续需大样本研究进一步验证。11例患者中,GLP-1RAs致DILI的严重程度多为轻至中度,但有2例司美格鲁肽使用者的DILI为重度<sup>[3,7]</sup>,值得临床高度关注。本研究还发现,女

性患者占比为63.6%(7/11),这提示女性患者使用GLP-1RAs后发生DILI可能更为常见,但相关机制及性别易感性尚待进一步研究。此外,虽然目前尚无充分证据表明基础肝病可能会增加全因DILI的发生风险,但既往有研究指出,我国约23%的DILI患者伴有基础肝病<sup>[26]</sup>。本研究中,有27.3%的患者(3/11)伴有慢性肝病,提示在应用GLP-1RAs时,临床应充分评估这类患者的获益和风险,定期监测肝功能指标,合理制定用药策略。

3.3 GLP-1RAs致DILI的干预与转归分析

停药和避免使用可疑药物是治疗DILI的基本原则,大多数急性DILI患者的肝损伤可在及时停药后自行改善<sup>[5]</sup>。本研究中,11例患者经停药及(或)保肝治疗后得以好转,其中4例轻中度患者仅通过停药即可恢复,提示及时停用可疑药物是DILI管理的关键基础。对于部分中重度患者,需联合药物治疗(如N-乙酰半胱氨酸)甚至人工肝支持,提示临床需根据DILI的严重程度和临床分型采取分层治疗策略。对于特殊类型DILI,如药物诱导的自身免疫性肝炎可酌情使用糖皮质激素,但其用法用量暂无统一标准,临床需谨慎对待并实施个体化给药<sup>[27]</sup>。少数患者在停药后病情迅速恶化甚至发展为肝衰竭,肝移植是肝衰竭患者最有效的治疗方法<sup>[28]</sup>。本研究中,有1例患者在使用多种保肝药物治疗后仍效果不佳,给予人工肝治疗后显著改善<sup>[3]</sup>,提示过度联合用药未必能提高疗效,这与多版指南均不建议将2种及以上以降低ALT为主的药物联合用于肝损伤的治疗相符<sup>[5,29]</sup>,也进一步证实人工肝等血液净化技术在重症DILI救治中具有重要价值<sup>[30]</sup>。

3.4 本研究的局限性

本研究的局限性为:(1)本研究为文献病例分析,纳入的样本量较小,可能存在漏报或未报的情况,结果可能存在偏倚;(2)本研究纳入了7例合并T2DM或肥胖以外的基础疾病患者<sup>[7-9,11,13,15-16]</sup>,其合并用药及病理生理因素可能影响本研究结果。

4 结语

GLP-1RAs致DILI较为罕见,其致病机制尚未完全阐明。本研究结果显示,经脂肪酸修饰的GLP-1RAs及GLP-1/GIP双靶点激动剂(利拉鲁肽、替尔泊肽和司美格鲁肽)致DILI的患者比例较高,临床需关注该类药物的潜在肝毒性;由于纳入患者较少,缺乏样本基数,司美格鲁肽致DILI的总体风险尚不可知,但其可进展为重度肝损伤,临床需警惕其潜在风险。女性及合并基础肝病的患者更易发生DILI,且发病潜伏期、临床表现和病程进展差异较大,临床在长期或大剂量应用GLP-1RAs时,应定期监测肝功能指标,尤其是女性、既往有肝病史或合并多种基础疾病的高风险人群;发现异常应及时停药,同时评估肝损伤严重程度,并根据相关指南给予规范化治疗以改善预后,必要时可结合免疫学、生化及影像学等指标综合评估DILI的发生风险,制定个体化用药及监护方案,以保障患者的用药安全。

## 参考文献

- [1] DRUCKER D J. Efficacy and safety of GLP-1 medicines for type 2 diabetes and obesity[J]. *Diabetes Care*, 2024, 47 (11):1873-1888.
- [2] SHETTY R, BASHEER F T, POOJARI P G, et al. Adverse drug reactions of GLP-1 agonists: a systematic review of case reports[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2022, 16 (3) : 102427.
- [3] 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.
- [4] BJÖRNSSON H K, BJÖRNSSON E S. Drug-induced liver injury: pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management[J]. *Eur J Intern Med*, 2022, 97: 26-31.
- [5] MAO Y M, MA S W, LIU C H, et al. Chinese guideline for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury: an update[J]. *Hepatol Int*, 2024, 18(2):384-419.
- [6] DANAN G, TESCHKE R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 17(1):14.
- [7] MA J Y, MATHUR K, MULDOON J L, et al. Progressive cholestasis and biliary cirrhosis after initiating oral semaglutide: report from the drug-induced liver injury network [J]. *ACG Case Rep J*, 2022, 9(12):e00922.
- [8] SALEHI A M, HASANZARRINI M, SALEHI H, et al. Liraglutide and liver injury: rare case report with literature review[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2024, 24(6):725-729.
- [9] PARVATANENI S, RAMACHANDRAN R, THEN E, et al. An exceedingly rare case of liraglutide-induced liver injury[J]. *Case Rep Gastrointest Med*, 2021, 2021:6306149.
- [10] KOMARGODSKI R, WITTENBERG A, BAHAT H, et al. Acute kidney and liver injury associated with low-dose liraglutide in an obese adolescent patient[J]. *Pediatrics*, 2024, 154(1):e2023063719.
- [11] KERN E, VANWAGNER L B, YANG G Y, et al. Liraglutide-induced autoimmune hepatitis[J]. *JAMA Intern Med*, 2014, 174(6):984-987.
- [12] MAOR Y, ERGAZ D, MALNICK S D H, et al. Liraglutide-induced hepatotoxicity[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(2):106.
- [13] PATEL A V, JOTWANI P M, LEE T P. Drug-induced liver injury due to dulaglutide use[J]. *Am J Ther*, 2019, 26(5): e620-e622.
- [14] ABDULLAH I, EL-GHOUSAIN H, ALENEZI M. Tirzepatide-related acute liver injury[J]. *Eur J Case Rep Intern Med*, 2024, 11(9):004813.
- [15] SOHAL A, CASANOVA L, KOWDLEY K V. A rare case of tirzepatide-induced hepatotoxicity[J]. *ACG Case Rep J*, 2024, 11(10):e01484.
- [16] FONTANA R J, CHOI E K, KAGANOVE J, et al. First report of tirzepatide hepatotoxicity with jaundice[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2024, 22(12):2538-2539.
- [17] YOO B K, TRILLER D M, YOO D J. Exenatide: a new option for the treatment of type 2 diabetes[J]. *Ann Pharmacother*, 2006, 40(10):1777-1784.
- [18] MUSKIET M H A, TONNEIJCK L, SMITS M M, et al. GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13 (10):605-628.
- [19] NUFFER W A, TRUJILLO J M. Liraglutide: a new option for the treatment of obesity[J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35 (10):926-934.
- [20] HOSACK T, DAMRY D, BISWAS S. Drug-induced liver injury: a comprehensive review[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2023, 16:17562848231163410.
- [21] MILANI L, GALINDO C M, TURIN DE OLIVEIRA N M, et al. The GLP-1 analog liraglutide attenuates acute liver injury in mice[J]. *Ann Hepatol*, 2019, 18 (6) : 918-928.
- [22] ZHU Y, XU J, ZHANG D, et al. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:769069.
- [23] WANG L J. Designing a dual GLP-1R/GIPR agonist from tirzepatide: comparing residues between tirzepatide, GLP-1, and GIP[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16:1547-1559.
- [24] CHEN M J, BORLAK J, TONG W D. High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury[J]. *Hepatology*, 2013, 58(1):388-396.
- [25] FRANCE N L, SYED Y Y. Tirzepatide: a review in type 2 diabetes[J]. *Drugs*, 2024, 84(2):227-238.
- [26] 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会, 中华医学会肝病学会分会药物性肝病学组. 中国药物性肝损伤诊治指南: 2023年版[J]. *胃肠病学*, 2023, 28 (7):397-431.
- [27] ANDRADE R J, AITHAL G P, DE BOER Y S, et al. Nomenclature, diagnosis and management of drug-induced autoimmune-like hepatitis (DI-ALH): an expert opinion meeting report[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(3):853-866.
- [28] STRAVITZ R T, LEE W M. Acute liver failure[J]. *Lancet*, 2019, 394(10201):869-881.
- [29] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会肝病分会药物性肝病学组, 等. 中国药物性肝损伤基层诊疗与管理指南: 2024年[J]. *中华全科医师杂志*, 2024, 23(8): 813-830.
- [30] LARSEN F S, SCHMIDT L E, BERNISMEIER C, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomised controlled trial[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(1):69-78.

(收稿日期:2025-05-06 修回日期:2025-09-15)

(编辑:陈 宏)