

肠促胰素类药物在减重中的临床应用及新药研究进展[△]

罗成思^{1*},高蕊¹,朱艳娇¹,吴希超²,何帅²,宋智颖²,李安安²,周芃霖²,李妍^{1#}[1. 山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)药学部/山东省儿童药物临床评价与研发工程技术研究中心/山东省医药卫生临床药学重点实验室,济南 250014;2. 山东中医药大学药学院,济南 250355]

中图分类号 R977.1;R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)16-2202-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.16.21



摘要 肠促胰素类药物通过模拟或增强内源性肠促胰素信号,在体重管理和代谢疾病治疗中展现出重要临床价值。该类药物的主要靶向胰高血糖素样肽-1受体、葡萄糖依赖性促胰岛素释放多肽受体及胰高血糖素受体等,经由中枢摄食调控、胃肠功能调节及外周代谢调节等多重机制发挥减重作用,并进一步改善血糖、血脂、脂肪肝及心肾代谢。本文以肠促胰素类药物为研究核心,重点梳理国内已上市及在研候选药物在减重领域的临床应用要点与相关研究进展。现有证据表明,司美格鲁肽、替尔泊肽减重幅度显著,兼具多重代谢获益;以玛仕度肽、埃诺格鲁肽等为代表的国产创新药物亦展现出良好的减重效果与安全性。在安全性方面,该类药物的整体耐受性良好,常见不良反应主要为轻中度胃肠道反应,需关注胆囊事件、胰腺炎及情绪变化等潜在风险。儿童和青少年、老年人及妊娠期妇女等特殊人群用药需个体化评估。未来研究应聚焦于疗效预测生物标志物的筛选、长效口服制剂的开发及长期安全性随访数据的积累。

关键词 肠促胰素类药物;减重;肥胖症;代谢性疾病

Clinical application of incretin-based drugs in weight reduction and research progress of novel agents

LUO Chengsi¹, GAO Rui¹, ZHU Yanjiao¹, WU Xichao², HE Shuai², SONG Zhiying², LI An'an², ZHOU Penglin², LI Yan¹[1. Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Provincial Qianfoshan Hospital)/Shandong Engineering and Technology Research Center for Clinical Evaluation and Development of Pediatric Drugs/Shandong Medical and Health Key Laboratory of Clinical Pharmacy, Jinan 250014, China; 2. College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China]

ABSTRACT Incretin-based drugs have demonstrated significant clinical value in weight management and the treatment of metabolic diseases by mimicking or enhancing endogenous incretin signaling. These agents primarily target multiple receptors including glucagon-like peptide-1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, and glucagon, exerting weight-reducing effects through multiple mechanisms such as central appetite regulation, gastrointestinal function modulation, and peripheral metabolic improvement, while further ameliorating blood glucose, blood lipids, fatty liver, and cardiorenal metabolic risks. This review focuses on incretin-based drugs, systematically summarizing the key clinical application points and relevant research progress of domestically marketed and investigational candidate drugs in the field of weight reduction. Available evidence indicates that semaglutide and tirzepatide demonstrate substantial weight reduction with multiple metabolic benefits; domestic innovative drugs represented by mazdutide and ecnoglutide also exhibit favorable weight-reducing effects and safety profiles. Regarding safety, these agents are generally well-tolerated, with the most common adverse reactions being mild-to-moderate gastrointestinal events, while potential risks including gallbladder events, pancreatitis, and mood changes require attention. In special populations, individualized assessment is warranted for use in children, elderly people, and pregnant women. Future research should focus on the screening of predictive biomarkers for efficacy, the development of long-acting oral formulations, and the accumulation of long-term safety follow-up data.

KEYWORDS incretin-based drugs; weight reduction; obesity; metabolic diseases

△基金项目 山东省药品临床综合评价项目(No.2024YZ002)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: taluochengsi@126.com

通信作者 主任药师,硕士生导师。研究方向:临床药学。E-mail: li_xyan@126.com

肥胖症是体内脂肪过量或异常堆积所致的代谢性疾病,已成为全球性重大公共卫生问题,与动脉粥样硬化性心血管病等多种慢性病的患病风险升高密切相关^[1]。1990年以来,超重人群占比显著上升,预计到

2035年,受影响人数将达20亿^[2-3],因此探索安全有效的超重/肥胖治疗方案具有重要临床意义。目前临床减重手段以药物治疗和手术治疗为主,《肠促胰素类减重药物临床应用专家共识(2025版)》指出,药物治疗联合生活方式管理可获得更稳定的减重效果^[1]。

临床常用减重药物主要分为胃肠道作用药物、中枢作用药物及肠促胰素类药物,其中胃肠道作用药物(如奥利司他)减重效果有限,不推荐作为一线减重药物^[4];中枢作用药物(如芬特明-托吡酯缓释剂)因存在心血管风险,尚未在中国获批用于减重治疗^[5]。与其他两类药物相比,肠促胰素类药物凭借减重效果确切、安全性良好及心血管获益等优势,成为当前减重领域极具前景的药物,为临床治疗提供了新选择。

根据作用受体类型,已上市的肠促胰素类药物主要分为三类:胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂(简称“GLP-1RAs”)、葡萄糖依赖性促胰岛素释放多肽(glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP)/GLP-1双受体激动剂(简称“GIP/GLP-1RAs”)、胰高血糖素(glucagon, GCG)/GLP-1双受体激动剂(简称“GCG/GLP-1RAs”)。GLP-1RAs最初广泛用于2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的治疗,后因其显著的减重疗效和多维度代谢获益,其适应证已扩展至肥胖症治疗。以GIP/GLP-1RAs和GCG/GLP-1RAs为代表的双受体激动剂可通过多靶点协同作用,在增强降糖与减重疗效的同时,带来更全面的代谢改善。本文以肠促胰素类药物为研究核心,重点梳理国内已上市及在研候选药物在减重领域的临床应用要点与相关研究进展,旨在为该类药物的后续研发及临床合理应用提供科学参考。

1 肠促胰素类药物的减重机制

肠促胰素类药物通过作用于GLP-1、GIP及GCG的受体等发挥减重作用,其机制主要涉及中枢摄食调控、胃肠功能调节及外周代谢调节3个方面^[6-7]。

1.1 中枢摄食调控作用

GLP-1RAs激活下丘脑中的受体后,可抑制食欲信号并增强饱腹感,从而减少食物摄入量^[6];GIP/GLP-1RAs则可同时激活下丘脑的GIP受体,通过两者协同作用进一步抑制食欲;GCG/GLP-1RAs则通过下丘脑蛋白激酶A/钙-钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶β/AMP活化蛋白激酶信号通路,产生叠加厌食效应,最终使热量摄取显著下降^[7]。

1.2 胃肠功能调节作用

GLP-1RAs可抑制胃排空速度与胃肠蠕动,延长食物在胃肠道内的停留时间,触发“回肠制动”效应,进而减少后续进食量^[6];GIP/GLP-1RAs可激活GIP受体,减轻单纯激活GLP-1受体所引发的胃肠道不良反应,提高治疗耐受性^[7]。

1.3 外周代谢调节作用

GLP-1RAs可促进白色脂肪组织褐变,上调产热相关基因表达,增加能量消耗,同时提高脂肪组织对瘦素的敏感度,进而减少脂肪蓄积^[6]。当胰岛素充足时,GIP/GLP-1RAs有利于脂质储存;胰岛素不足时,则促进脂肪分解;GCG/GLP-1RAs通过激活GCG受体促进脂解与肝脏脂肪酸氧化,同时刺激棕色脂肪组织产热及葡萄糖无效循环,进一步提升能量消耗^[7]。此外,GLP-1RAs还可通过葡萄糖浓度依赖的方式促进胰岛素分泌、抑制GCG释放,改善糖代谢紊乱;而GIP/GLP-1RAs能够增强上述代谢调节效应,发挥协同减重作用^[7]。

2 国内已上市药物的临床应用疗效

2.1 GLP-1RAs

按照作用持续时间和给药频率的差异,GLP-1RAs可分为短效、长效及超长效制剂,国内获批上市药物的详细对比见表1。

表1 国内获批上市的肠促胰素类药物的详细对比

药物类型	代表药物	用法与用量	获批适应证	剂量与时长	减重幅度/%
GLP-1RAs	艾塞那肽注射液	bid, sc	T2DM	10 μg, 30周	2.8 ^[8]
	贝那鲁肽注射液	tid, sc	T2DM/减重	0.2 mg, 16周	6.0 ^[9]
	利拉鲁肽注射液	qd, sc	T2DM/减重	3.0 mg, 16周	5.6 ^[10]
	司美格鲁肽片	qd, po	T2DM	50 mg, 60周	15.1 ^[11]
	司美格鲁肽注射液	qw, sc	T2DM/减重/CKD	2.4 mg, 68周	14.9 ^[12]
	度拉糖肽注射液	qw, sc	T2DM	4.5 mg, 36周	4.8 ^[13]
	聚乙二醇洛塞那肽注射液	qw, sc	T2DM	0.3 mg, 16周	8.4 ^[14]
	依苏帕格鲁肽α注射液	qw, sc	T2DM	3.0 mg, 12周	3.1 ^[15]
	埃诺格鲁肽注射液	qw, sc	T2DM/减重	1.8 mg, 40周	10.9 ^[16]
	GIP/GLP-1RAs 替尔泊肽注射液	qw, sc	T2DM/减重/OSA	10 mg, 36周	20.9 ^[17]
GCG/GLP-1RAs	玛仕度肽注射液	qw, sc	T2DM/减重	4.5 mg, 24周	10.4 ^[18]

bid:每日2次;tid:每日3次;qd:每日1次;qw:每周1次;sc:皮下注射;po:口服;CKD:慢性肾脏病;OSA:阻塞性睡眠呼吸暂停。

2.1.1 GLP-1RAs短效制剂

GLP-1RAs短效制剂包括贝那鲁肽、艾塞那肽等,这类制剂半衰期较短,需每日多次给药,共同作用机制为模拟内源性GLP-1,通过延缓胃排空、抑制食欲发挥降糖与减重作用。贝那鲁肽目前已在我国获批用于成人减重治疗,一项针对中国超重/肥胖患者的随机对照试验结果显示,用药16周后,有58.2%的患者减重幅度≥5%^[9]。真实世界研究也验证了其代谢获益:患者用药后糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)、空腹及餐后2 h血糖均显著降低,腰围、血压、心率及血脂水平也得到显著改善^[19]。不过该类制剂的主要局限性在于半衰期较短,每日多次给药会导致患者依从性较差,一定程度上限制了其长期临床应用。

2.1.2 GLP-1RAs长效制剂

利拉鲁肽是首个上市的GLP-1RAs长效制剂,该类制剂通过结构改造提升了与白蛋白的结合能力,增强了在体内的稳定性,从而维持较为持续的药效。利拉鲁肽于2014年获美国FDA批准用于成人肥胖治疗,2020年获批准青少年肥胖适应证,2023年其仿制药在我国获批用于肥胖治疗。一项随机对照试验结果证实,利拉鲁肽对

成人单纯性肥胖的减重疗效确切;该研究还显示,利拉鲁肽联合生活方式干预可显著延缓T2DM发生,带来持续的体重与代谢获益,尤其适用于超重/肥胖合并糖尿病前期人群^[10]。受注射剂型的限制,部分患者存在给药不便的问题,可能导致用药依从性降低,因此口服肽类制剂被开发问世。其中司美格鲁肽片于2024年在我国获批用于T2DM治疗,2025年12月在美国FDA获批肥胖适应证。OASIS 1研究显示,T2DM患者用药后多项代谢指标显著改善,减重疗效良好^[11]。不过,长效制剂仍存在一定不足:每日注射后血药浓度会出现短暂峰值,容易引发恶心、呕吐等急性胃肠道反应。

2.1.3 GLP-1RAs超长效制剂

目前已上市应用的GLP-1RAs超长效制剂包括度拉糖肽、聚乙二醇洛塞那肽、依苏帕格鲁肽 α 、司美格鲁肽注射液、埃诺格鲁肽及艾塞那肽微球等。其中度拉糖肽和艾塞那肽微球在我国获批T2DM适应证,临床使用中也观察到患者体重有一定程度下降;司美格鲁肽注射液和埃诺格鲁肽已在我国获批肥胖减重适应证。司美格鲁肽注射液2021年获美国FDA批准用于成人肥胖治疗,2022年适用范围扩展至青少年,2024年其注射液在我国获批肥胖适应证。STEP系列研究已证实司美格鲁肽注射液的减重疗效,同时还可为患者带来额外降糖获益,显著改善患者生活质量^[12]。此外,司美格鲁肽注射液在合并特殊基础疾病的肥胖人群中同样展现出额外获益:在合并心力衰竭或慢性肾病的患者中,司美格鲁肽注射液不仅可降低体重,还能改善心力衰竭或肾脏病的相关指标^[20]。埃诺格鲁肽于2026年3月在我国获批用于减重;与传统GLP-1RAs不同,该药是首个环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)偏向型激动剂,其作用机制可减少受体脱敏,延长降糖与减重作用时间。Ⅲ期临床试验已初步证实,埃诺格鲁肽具备显著减重效果与良好安全性,未来仍需扩大研究人群进一步验证^[16]。在降糖疗效方面,研究显示,治疗52周后,埃诺格鲁肽的减重效果优于度拉糖肽,且降糖疗效与度拉糖肽相当,有望为T2DM患者提供新的治疗选择^[21]。总之,GLP-1RAs超长效制剂半衰期长,主要优点为给药频率低、血药浓度波动小、患者用药依从性高,适用于慢性疾病的长期管理。

2.2 双受体激动剂

目前我国获批用于肥胖治疗的双受体激动剂主要包括GIP/GLP-1RAs和GCG/GLP-1RAs,这两类药物通过多靶点协同作用,进一步突破了单靶点GLP-1RAs的疗效局限,国内已上市药物的详细对比见表1。

2.2.1 GIP/GLP-1RAs

替尔泊肽是首个GIP/GLP-1RAs,2024年在我国获批肥胖适应证。SURMOUNT-4试验显示,单纯性肥胖患者经36周替尔泊肽治疗后平均体重降低20.9%,其减重幅度优于单靶点GLP-1RAs,且持续用药是维持疗效

的关键^[17]。此外,替尔泊肽在肥胖合并阻塞性睡眠呼吸暂停患者中也展现出多重获益,研究显示,该药在减重的同时,可改善代谢指标、降低呼吸暂停低通气指数,有效缓解呼吸暂停症状,还可改善呼吸事件、体重及心血管风险^[22]。

2.2.2 GCG/GLP-1RAs

玛仕度肽为GCG/GLP-1RAs,2025年在我国获批减重适应证。作为周制剂,玛仕度肽用药依从性良好,具备长期体重管理的潜力。一项随机对照试验显示,中国超重/肥胖患者使用玛仕度肽24周后的减重幅度显著大于安慰剂组^[18]。此外,Ⅱ期临床研究显示,该药可显著降低T2DM患者的HbA1c,有54%的患者HbA1c降至7%以下,血糖达标率显著高于安慰剂^[23]。上述证据提示,以玛仕度肽为代表的GCG/GLP-1RAs可通过机制互补,为T2DM合并超重/肥胖患者带来减重与降糖的双重临床获益,也丰富了该领域的治疗选择。

3 国内已上市药物的安全性

3.1 常见不良反应

目前已获批用于减重的肠促胰岛素类药物整体安全性良好,但仍存在一定不良反应,其中以轻中度胃肠道反应最为常见,主要表现为恶心、呕吐、腹泻、便秘及食欲下降等。这类症状多出现于用药初期,且呈剂量依赖性,随治疗时间延长或剂量调整可逐渐缓解,严重胃肠道不良事件发生率较低^[8]。替尔泊肽可通过受体协同作用缓解部分胃肠道症状,由于GIP可在脑部调节呕吐信号,当减重效果相当时,其呕吐发生率低于GLP-1RAs^[13]。临床试验显示,GCG/GLP-1RAs的恶心发生率通常更高,由于该类药深度参与肝脏代谢调控,部分患者可能出现完全丧失食欲的症状^[14]。

3.2 严重及罕见不良反应

使用肠促胰岛素类药物时,需关注胆囊相关事件与胰腺炎风险。一项随机对照试验显示,利拉鲁肽组患者的胆囊相关事件发生率为5%,显著高于安慰剂组的2%,推测可能与体重快速下降有关;利拉鲁肽组患者的胰腺炎发生率虽略高于安慰剂组,但多数为轻度^[10]。因此,临床使用利拉鲁肽时应密切监测患者胆囊及胰腺相关症状,加强用药监测与个体化评估,以提升用药安全性。此外,替尔泊肽与埃诺格鲁肽的药品说明书均提示需注意甲状腺C细胞肿瘤风险。说明书显示,替尔泊肽可呈剂量和时间依赖性升高大鼠甲状腺C细胞腺瘤及肿瘤的发生率,研究者推测该现象与大鼠GLP-1受体高表达相关,但目前尚无足够临床证据证实该药物与人类甲状腺C细胞肿瘤存在明确因果关系。GLP-1受体不仅分布于肠道和胰腺,还广泛存在于大脑中控制情绪和奖赏的区域,有病例报告显示,1例老年T2DM患者在接受司美格鲁肽治疗后出现自杀倾向^[24]。因此,治疗期间应持续监测患者情绪,关注其心理健康。

4 全球已上市肠促胰素类药物的特殊人群用药

肠促胰素类药物用于特殊人群减重时,需结合年龄、妊娠状态及肝肾功能进行个体化评估与分层管理。

4.1 儿童和青少年

美国FDA和欧洲药品管理局(European Medicines Agency,EMA)分别于2020年和2021年批准利拉鲁肽用于12岁及以上超重/肥胖患者;Meta分析证实,利拉鲁肽在儿童和青少年中减重疗效确切,且安全性良好^[25]。司美格鲁肽也于2022年和2023年先后获美国FDA与EMA批准,用于12岁以上的肥胖治疗。针对10~18岁肥胖儿童和青少年的研究显示,低剂量司美格鲁肽即可实现显著减重,且安全性良好^[26]。但截至目前,我国尚未批准任何肠促胰素类药物用于儿童和青少年减重,相关临床研究仍在开展中。

4.2 老年人

目前尚未有临床试验验证肠促胰素类药物用于老年人群减重的有效性与安全性。不过,利拉鲁肽的SCALE试验^[27]与司美格鲁肽的STEP试验^[20]均纳入了年龄≥65岁的老年亚组开展分析,结果显示,该类药物治疗效果明确,且安全性特征与整体成人人群基本一致。由于肠促胰素类药物最常见的不良反应为胃肠道反应,老年患者用药后更易出现食欲下降、进食不足,进而诱发营养不良,因此临床应用时需对该问题予以重点关注,同时加强营养监测与支持。

4.3 妊娠期人群

目前尚无充分证据支持妊娠期间可安全使用肠促胰素类药物,且药品说明书也明确标注,美国FDA建议计划妊娠前至少2个月停用GLP-1RAs。但现有研究提示,GLP-1RAs可通过改善代谢健康、调节体重等途径,在降低不良妊娠结局风险方面发挥潜在保护作用,且在停药后部分获益仍可维持,无需在妊娠期间持续用药^[28]。由于相关临床研究证据仍不充分,建议计划妊娠的女性在使用肠促胰素类药物期间及停药前后,遵循规范的用药间隔指导。

5 全球在研肠促胰素类药物的研究进展

5.1 新机制与新靶点探索

目前虽然GLP-1RAs已广泛用于肥胖和T2DM的治疗,但临床获益常受 β -抑制蛋白介导的受体脱敏及胃肠道不良反应限制,因此新一代cAMP偏向型GLP-1RAs应运而生。该类药物治疗可选择性激活刺激性G蛋白 α 亚基介导的信号,在提升药物稳定性的同时,降低受体脱敏反应及胃肠道不良反应,新型小分子化合物SAL0112即属于此类。临床前研究显示,SAL0112的减重效果和代谢获益与利拉鲁肽相当,还可减轻肝脏脂肪变性^[29]。由于SAL0112能够避免 β -抑制蛋白介导的受体脱敏,理论上可延缓减重平台期的出现,为肥胖治疗提供了更具潜力的方案。

肠促胰素类药物除针对GLP-1、GIP、GCG受体这3个主要靶点外,目前的研究也在对新靶点进行探索,如胰淀素受体。目前胰淀素/GLP-1双受体激动剂主要用于T2DM的治疗,其减重疗效也已得到证实。针对胰淀素类似物普兰林肽的随机对照试验结果显示,患者治疗24周后体重显著降低,低剂量组平均减重0.8 kg,高剂量组平均减重1.6 kg^[30]。尽管目前胰淀素相关作用机制的研究主要基于动物模型,但现有证据表明,胰淀素可通过外周和中枢机制增强饱腹感,延缓胃排空并抑制消化酶分泌^[31],这为不耐受现有治疗或应答不足的肥胖患者提供了重要的补充治疗选择。

5.2 三受体激动剂

Retatrutide是目前唯一进入Ⅲ期临床试验的GIP/GCG/GLP-1三受体激动剂,其每周1次的给药方案提升了患者用药依从性。Ⅱ期临床试验结果显示,Retatrutide 12 mg组治疗36周后患者体重降低16.94%,疗效显著优于安慰剂组,且观察期内未出现明显的减重平台期,整体效果优于现有单/双受体激动剂^[32]。该药的主要不良反应为轻中度胃肠道反应,而呈剂量依赖性的心率升高可能成为其临床应用的限制因素。除Retatrutide外,国产新型三受体激动剂HRS-4729也已进入Ⅰ期研发阶段。此外,研究人员基于非洲爪蟾GLP-1(Xenopus GLP-1, xGLP-1)和胃泌素-6(gastrin-6)设计了新型xGLP/GCG/gastrin三受体激动剂,体外实验结果显示,该激动剂对GLP-1受体、GCG受体和胆囊收缩素2型受体具有高选择性与强效激动作用,临床前研究证实,其在小鼠模型中展现出优异的减重和降糖效果^[33];同时该药具备良好的安全性与肝脏保护作用,未来有望成为减重及相关代谢性疾病治疗的候选药物。

5.3 剂型与给药方式的优化

目前临床应用的肠促胰素类药物多为注射用肽类制剂,给药不便会降低部分患者的用药依从性,开发口服制剂是突破这一局限的核心策略,当前开发主要分为口服肽类与口服非肽类小分子化合物两大方向。受口服肽类药物吸收特性的限制,这类药物需要患者空腹服用,对用药习惯造成了一定限制。相比之下,口服非肽类小分子GLP-1RAs的用药依从性优势更为突出:代表性药物Orforglipron无需空腹服用,其减重疗效在多项研究中已接近司美格鲁肽注射液。ATTAIN-1研究显示,Orforglipron剂量36、12、6 mg组患者体重分别降低11.2%、8.4%、7.5%,脂肪量平均减少13.8%,疗效呈明显的剂量依赖性^[34]。此外,博凡格鲁肽、MDR001等国产在研小分子药物也已展现出良好的减重潜力^[35-36]。GLP-1RAs口服制剂整体安全性良好,但胃肠道反应发生率较高,且与停药率上升相关,长期安全性仍有待验证。国产在研肠促胰素类药物的详细对比见表2。

6 总结与展望

肠促胰素类药物目前已成为减重领域极具发展潜力的药物之一。然而,该类药物治疗在临床应用中仍面临诸

表2 国产在研肠促胰素类药物的详细对比

药物类型	代表药物	用法与用量	目标适应证	剂量与时长	临床试验 减重幅度/%	额外获益	研发 阶段
GLP-1RAs	博凡格鲁肽 ^[37]	q2w,sc	T2DM/减重	12 mg,30周	9.75	改善OSA	Ⅲ期
				18 mg,30周	12.55		
				24 mg,30周	13.66		
				48 mg,30周	16.09		
	MDR001 ^[35]	bid,po	T2DM/减重	90 mg,24周	8.20	改善代谢	Ⅲ期
				120 mg,24周	8.80		
				150 mg,24周	9.50		
				180 mg,24周	10.30		
GIP/GLP-1RAs	瑞普泊肽注射液 ^[36]	qw,sc	T2DM/减重	0.3 mg,4周	0.30	改善OSA;改善代谢;代谢 相关脂肪性肝病	Ⅲ期
				1.5 mg,4周	2.60		
				4.5 mg,4周	3.00		
	BGM0504 ^[38]	qw,sc	T2DM/减重	5 mg,4周	6.26	改善代谢	Ⅲ期
				10 mg,4周	7.09		
				15 mg,4周	8.30		

q2w:一周注射2次。

多争议与挑战。在临床实践中,不同患者对肠促胰素类药物的治疗反应存在明显个体差异,部分患者即使接受高剂量治疗,体重下降效果仍未达到预期^[39]。同时,目前该类药物长期安全性的研究数据仍相对不足,现有临床随访时长最长仅为5年,其对多器官功能、代谢稳态及疾病进展的长期影响,仍需更多长期随访研究和真实世界数据加以验证。此外,停药后的体重反弹会严重削弱药物的治疗效果,这提示超重/肥胖的治疗需要建立长期乃至终身的管理策略。除疗效与安全性问题外,药物可及性与治疗便利性也会影响该类药物的临床价值。目前多数肠促胰素类药物仍依赖注射给药,长期使用可能降低患者用药依从性;尽管口服制剂的问世带来了极大便利,但其吸收效率及服用条件仍存在一定限制。

未来肠促胰素类药物仍有较大发展空间:可借助精准医疗手段筛选影响疗效的生物标志物,为患者制订更个体化的减重方案;可研发新型多靶点激动剂、口服小分子药及长效制剂,进一步提升减重效果,改善患者用药依从性;开展更多长期随访与真实世界研究,有助于更全面地评估药物的长期有效性与安全性,更充分地展现该类药物的临床获益。对我国而言,在不断完善超重/肥胖诊疗规范的同时,还应进一步推进国产创新药物的临床研究 with 长期安全性评价,建立更符合我国人群特征的药物治疗体系。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突
参考文献

[1] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会,内分泌代谢科肥胖诊疗联盟. 肠促胰素类减重药物临床应用专家共识: 2025版[J]. 中华糖尿病杂志, 2025, 17(8): 950-970.

[2] Phelps N H, Singleton R K, Zhou B, et al. 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] Chao A M, Taylor S, Moore M, et al. Evolving approaches

for pharmacological therapy of obesity[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2025, 65: 169-189.

[4] Grunvald E, Shah R, Hernaez R, et al. AGA clinical practice guideline on pharmacological interventions for adults with obesity[J]. Gastroenterology, 2022, 163(5): 1198-1225.

[5] Lewis K H, Gudzone K A, Ard J D. Phentermine in the modern era of obesity pharmacotherapy: does it still have a role in treatment [J]. Curr Obes Rep, 2024, 13(1): 132-140.

[6] 朱艳娇,高蕊,宗慧颖,等. GLP-1受体激动剂降脂作用机制及临床应用的研究进展[J]. 中国药房, 2025, 36(20): 2615-2620.

[7] Jiang Y C, Zhu H J, Gong F Y. Why does GLP-1 agonist combined with GIP and/or GCG agonist have greater weight loss effect than GLP-1 agonist alone in obese adults without type 2 diabetes [J]. Diabetes Obesity Metabolism, 2025, 27(3): 1079-1095.

[8] Drucker D J. Efficacy and safety of GLP-1 medicines for type 2 diabetes and obesity[J]. Diabetes Care, 2024, 47(11): 1873-1888.

[9] Chen K, Chen L, Shan Z Y, et al. Beinaaglutide for weight management in Chinese individuals with overweight or obesity: a phase 3 randomized controlled clinical study[J]. Diabetes Obes Metab, 2024, 26(2): 690-698.

[10] Yu D N, Zou M Z, Pan Q, et al. Effects of liraglutide or lifestyle interventions combined with other antidiabetic drugs on abdominal fat distribution in people with obesity and type 2 diabetes mellitus evaluated by the energy spectrum CT: a prospective randomized controlled study[J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 951570.

[11] 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.

[12] 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.

[13] Frias 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.

[14] le Roux C W, Steen O, Lucas K J, et al. Glucagon and GLP-1 receptor dual agonist survodutide for obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding phase 2 trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2024, 12(3): 162-173.

[15] Zhu D L, Ma J H, Wang W M, et al. Efficacy and safety of efsuabaglutide Alfa in individuals with type 2 diabetes (SUPER1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II b/III trial[J]. Diabetologia, 2026, 69(6): 1494-1507.

- [16] Ji L N, Gao L L, Xue H B, et al. Efficacy and safety of a biased GLP-1 receptor agonist ecnoglutide in adults with overweight or obesity: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2025, 13(9): 777-789.
- [17] Aronne L J, Sattar N, Horn D B, et al. Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity: the SURMOUNT-4 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2024, 331(1): 38-48.
- [18] Ji L N, Jiang H W, Cheng Z F, et al. A phase 2 randomised controlled trial of mazdutide in Chinese overweight adults or adults with obesity[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 8289.
- [19] Wang G Y, Wu P, Qiu Y, et al. Effect of beinaglutide treatment on weight loss in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus and overweight/obesity[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2021, 65(4): 421-427.
- [20] Pratley R E, Tuttle K R, Rossing P, et al. Effects of semaglutide on heart failure outcomes in diabetes and chronic kidney disease in the FLOW Trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 84(17): 1615-1628.
- [21] He Y, Mi N R, Cheng Z F, et al. Efficacy and safety of cAMP-biased GLP-1 receptor agonist ecnoglutide versus dulaglutide in patients with type 2 diabetes and elevated glucose concentrations on metformin monotherapy (EECOH-2): a 52-week, multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2025, 13(10): 863-873.
- [22] Malhotra A, Grunstein R R, Fietze I, et al. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(13): 1193-1205.
- [23] Zhang B, Cheng Z F, Chen J, et al. Efficacy and safety of mazdutide in Chinese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial[J]. *Diabetes Care*, 2024, 47(1): 160-168.
- [24] Stojkovska A, Rus P P, Kokalj P A. Association of semaglutide use with depressive symptoms and suicidal behavior in a patient with type 2 diabetes: a case report[J]. *J Int Med Res*, 2025, 53(7): 3000605251349393.
- [25] Gou H, Zhai Y M, Guo J J. Efficacy and safety of liraglutide for weight management in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Eur J Pediatr*, 2023, 182(11): 5095-5108.
- [26] van Boxel E J, Rahman S, Lai K R, et al. Semaglutide treatment for children with obesity: an observational study[J]. *Arch Dis Child*, 2024, 109(10): 822-825.
- [27] Oral A, Küçük C, Kayalar Y. Is liraglutide safe and effective in the elderly obese patients: a single center experience[J]. *Medicine*, 2025, 104(16): e42155.
- [28] Imbroane M R, Lemoine F, Nau C T. Preconception glucagon-like peptide-1 receptor agonist use associated with decreased risk of adverse obstetrical outcomes[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2025, 233(2): 116.e1-116.e7.
- [29] Sun J C, Xiao Y, Xing W, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles of a novel GLP-1 receptor biased agonist-SAL0112[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 177: 116965.
- [30] Andersen G, Eloy R, Famulla S, et al. A co-formulation of pramlintide and insulin A21G (ADO09) improves postprandial glucose and short-term control of mean glucose, time in range, and body weight versus insulin aspart in adults with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25(5): 1241-1248.
- [31] Eržen S, Tonin G, Jurišić Eržen D, et al. Amylin, another important neuroendocrine hormone for the treatment of diabetes[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3): 1517.
- [32] Rosenstock J, Frias J, Jastreboff A M, et al. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA[J]. *Lancet*, 2023, 402 (10401): 529-544.
- [33] Zhao S F, Yan Z M, Du Y, et al. A GLP-1/glucagon (GCG)/CCK2 receptors tri-agonist provides new therapy for obesity and diabetes[J]. *British J Pharmacology*, 2022, 179(17): 4360-4377.
- [34] Wharton S, Aronne L J, Stefanski A, et al. Orforglipron, an oral small-molecule GLP-1 receptor agonist for obesity treatment[J]. *N Engl J Med*, 2025, 393(18): 1796-1806.
- [35] MindRank Therapeutics. AI-designed oral GLP-1 receptor agonist MDR-001 for weight management: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II b trial[J]. *Diabetes Care*, 2025, 48(Suppl. 1): A1234.
- [36] Zhao L, Wen Q, Zhang Y, et al. IDF23-0198 Safety, pharmacokinetics (PK), and pharmacodynamics (PD) of a dual GLP-1/GIP receptor agonist HRS9531 in T2DM patients[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2024, 209: 111436.
- [37] Ji L N, Gao L L, Tian J H, et al. Efficacy and safety of bofanglutide, a GLP-1 receptor agonist, in Chinese adults with overweight or obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial[J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2026, 11(1): 73.
- [38] Fan Y X, Yuan J D, Dong L C, et al. The safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of an optimized dual GLP-1/GIP receptor agonist (BGM0504) in healthy volunteers: a dose-escalation phase I study[J]. *Diabetes Obesity Metabolism*, 2025, 27(4): 2110-2119.
- [39] Liu Y P, Ruan B Y, Jiang H N, et al. The weight-loss effect of GLP-1RAs glucagon-like peptide-1 receptor agonists in non-diabetic individuals with overweight or obesity: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials[J]. *Am J Clin Nutr*, 2023, 118(3): 614-626.

(收稿日期: 2026-04-15 修回日期: 2026-08-11)
(本文责编: 舒安琴)