论著·神经科学

司美格鲁肽通过调控炎症改善自闭症谱系障碍模型小鼠的核心症状

刘嘉音[1],刘天曜[1],罗 静[1],张星高[1],龚美凤[1],郭 黎[2],范晓棠[1] [1]陆军军医大学(第三军医大学)心理系军事认知心理学教研室,重庆;[2]陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院内分泌科,重庆

[摘要] **目的** 基于司美格鲁肽的神经保护与抗炎特性,本研究旨在探究其是否通过调控炎症相关靶点及信号通路,改善自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder,ASD)模型小鼠BTBR T(+) *Itpr3*(tf)/J(BTBR)小鼠核心症状的作用途径与机制。**方法** 将32只7周龄雄性C57BL/6J(C57)与BTBR小鼠按随机数字表法随机分为4组(n=8);药物组腹腔注射25 nmol/kg司美格鲁肽,对照组注射生理盐水,连续干预7天,并且持续监测体质量。通过三箱、理毛、埋珠、新物体识别、Y迷宫、旷场行为学试验评估小鼠行为学指标,于行为学结束后,收取脑组织标本,并结合网络药理学、GO/KEGG富集分析、蛋白质-蛋白质相互作用分析、分子对接技术及qRT-PCR技术探究司美格鲁肽可能的作用机制。**结果** 司美格鲁肽干预7 d可显著降低BTBR小鼠的体质量(P<0.05),提升BTBR小鼠的三箱箱体偏好系数(P<0.01)、嗅探偏好系数(P<0.05)、新物体识别辨别系数(P<0.001),减少理毛(P<0.01)及埋珠(P<0.01)等重复刻板行为;但对C57小鼠的上述行为无显著影响,同时在旷场实验中显示对运动能力无明显影响。通过网络药理学分析,筛选出78个共同靶点,且这些靶点富集于炎症相关通路。结果显示,司美格鲁肽与炎症相关通路中的可能靶点*Serpine1*、*Mmp9*、*Pparg*、*Stat3*、*Ppara*、*Nr1h3*等均具有良好的结合亲和力,结合能均≤−4 kcal/mol;qRT-PCR进一步证实,司美格鲁肽干预显著降低BTBR小鼠海马中*Serpine1*、*Mmp9*、*Stat3*、*Il6*、*Tnfa*、*Il17a*和*Il1b* mRNA的表达水平(P<0.05),上调*Pparg*的表达(P<0.05)。**结论** 司美格鲁肽可通过调控神经炎症改善成年BTBR小鼠的自闭症样症状,为自闭症的临床治疗提供新的潜在药物靶点与实验依据。

[关键词] 司美格鲁肽;孤独症;BTBR小鼠;神经炎症。

[中图法分类号] R749.91;R962;R977.15 [文献标志码] A

Semaglutide ameliorates core symptoms in mouse model of autism spectrum disorder by regulating inflammation-related pathways

LIU Jiayin[1], LIU Tianyao[1], LUO Jing[1], ZHANG Xinggao[1], GONG Meifeng[1], GUO Li[2], FAN Xiaotang[1] [1]Department of Military Cognitive Psychology, College of Medical Psychology, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing; [2]Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, China

[**Abstract**] **Objective** Based on the neuroprotective and anti-inflammatory properties of semaglutide, this study aims to investigate whether semaglutide improves core symptoms in BTBR T(+) *Itpr3* (tf)/J(BTBR) mice, a model of autism spectrum disorder (ASD), through modulation of inflammation-related targets and signaling pathways. **Methods** A total of 32 male C57BL/6J (C57) and BTBR mice (7 weeks old)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(32471027)

[通信作者] 郭 黎,E-mail:dearpeardog@126.com

范晓棠,E-mail:fanxiaotang@tmmu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2026, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议 (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

引用格式:刘嘉音,刘天曜,罗静,等. 司美格鲁肽通过调控炎症改善自闭症谱系障碍模型小鼠的核心症状[J]. 陆军军医大学学报,2026,48(07):882-894. DOI:10.16016/j.2097-0927.202601037.

Citation: LIU J Y, LIU T Y, LUO J, *et al*. Semaglutide ameliorates core symptoms in mouse model of autism spectrum disorder by regulating inflammation-related pathways[J]. J Army Med Univ, 2026, 48(07): 882-894. DOI: 10.16016/j.2097-0927.202601037.

were randomly divided into 4 groups (n=8): The treatment group received intraperitoneal injection of 25 nmol/kg semaglutide, while the control group received normal saline, with continuous intervention for 7 d, and body weight was monitored continuously throughout the intervention period. Mouse behavioral indicators were evaluated using various behavioral tests, including the three-chamber sociability test, grooming test, marble-burying test, novel object recognition test, Y-maze test and open field test. After behavioral assessments, the brain tissues were collected, and network pharmacology, GO/KEGG enrichment analysis, protein-protein interaction analysis, molecular docking technology, and qRT-PCR were employed to explore the potential mechanisms of semaglutide. **Results** Semaglutide intervention for 7 d significantly reduced the body weight of BTBR mice (P<0.05), increased the preference index from chamber time (P<0.01) and preference index from sniffing time (P<0.05), elevated the novel object recognition discrimination index (P<0.01), and reduced repetitive stereotyped behaviors such as self-grooming (P<0.001) and marble burying (P<0.01). However, no significant effects on the above mentioned behaviors were observed in C57 mice, and no obvious impact on locomotor activity was demonstrated in the open field test. Network pharmacology analysis identified 78 common targets which enriched in inflammation-related pathways. Semaglutide exhibited favorable binding affinity with potential targets in inflammation-related pathways including *Serpine1, Mmp9, Pparg, Stat3, Ppara, and Nr1h3*, with binding energies all ≤−4 kcal/mol. qRT-PCR further confirmed that semaglutide intervention significantly downregulated mRNA expression levels of *Serpine1, Mmp9, Stat3, Il6, Tnfa, Il17a,* and *Il1b* (P<0.05), and upregulated *Pparg* expression (P<0.05) in the hippocampus of BTBR mice. **Conclusion** Semaglutide alleviates ASD-like symptoms in BTBR mice by regulating inflammation-related pathways, thus offering a promising potential treatment and foundational research for the clinical management of ASD.

[**Key words**] semaglutide; autism spectrum disorder; BTBR mice; neuroinflammation

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (32471027). Corresponding authors: GUO Li, E-mail: dearpeardog@126.com; FAN Xiaotang, E-mail: fanxiaotang@tmmu.edu.cn

自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)属于神经发育障碍类疾病,核心特征为社交沟通缺陷与重复刻板行为表现,其全球患病率正逐年上升,给家庭和社会带来了沉重的医疗负担与社会压力[1-2]。ASD的病理发生机制复杂,目前认为与遗传因素、神经发育异常、免疫功能紊乱及神经炎症等多种因素密切相关[3],其中神经炎症在ASD的病理进程中扮演关键角色。研究证实,ASD患者及动物模型的脑组织中均存在小胶质细胞过度激活、促炎因子(如*Il6*、*Tnfa*、*Il17a*、*Il1b*)表达升高的现象,这些异常炎症反应可进一步导致神经元损伤、突触功能异常,最终引发ASD相关的行为学缺陷[4-7]。

目前,ASD的临床治疗仍以行为干预和康复训练为主要手段,缺乏能够从根本上改善核心症状的药物[8]。因此,开发具有明确作用机制的靶向治疗药物,已成为ASD研究领域的迫切需求。司美格鲁肽是人工合成的胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂,最初用于2型糖尿病治疗,通过模拟GLP-1的生理功能发挥降糖、减重等作用[9]。近年来,越来越多的研究发现GLP-1受体在中枢神经系统中广泛表达,司美格鲁肽因此具备神经保护、抗炎、抗凋亡等多种生物学效应[9-10]。在阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病模型中,司美格鲁肽已被证实可通过抑制神经炎症、改善神经发生与存活等机制发挥治疗作用,但关于其在ASD中的应用价值及具体作用机制,目前尚未明确[11-12]。

BTBR T+*Itpr3*(tf)/J(BTBR)小鼠是目前广泛应用的ASD动物模型。该品系小鼠表现出典型的ASD核心症状,包括社交互动缺陷、重复刻板行为(如过度理毛、埋珠行为)及认知功能障碍,同时存在明显的神经炎症与神经发育异常,其病理特征与人类ASD高度相似,为ASD的药物研发与发病机制研究提供了理想的动物模型[13-16]。本研究综合运用行为学、网络药理学、分子对接及qRT-PCR等多种技术手段,探讨司美格鲁肽对BTBR小鼠ASD样症状的改善作用及其潜在分子机制,旨在为ASD的临床治疗提供新的思路与实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

32只C57BL/6J(C57)小鼠和BTBR小鼠均为雄性,7周龄,分别购自陆军军医大学和美国杰克逊实验室。小鼠饲养于温度20~24 ℃、湿度45%~75%的标准

环境中,维持12 h光照/12 h黑暗的昼夜节律,自由饮水和进食。实验操作经陆军军医大学伦理委员会批准(AMUWEC20240077),并遵循实验室动物福利原则。实验过程中,为减少动物疼痛与痛苦,所有操作(包括给药、麻醉)在熟练操作下快速完成。实验过程中密切监测小鼠行为学变化,若出现明显运动障碍或伤口严重感染等状况,立即启动人道终点,对小鼠实施安乐死。实验期间无预期外不良事件发生,所有小鼠完成预设实验流程。

1.2 实验分组、药物处理及标本收集

在第7周时,16只C57雄性小鼠和16只BTBR雄性小鼠按照随机数字表法随机分为4组(n=8),C57+生理盐水(C57+Sal)组、C57+司美格鲁肽(C57+SEM)组、BTBR+生理盐水(BTBR+Sal)组、BTBR+司美格鲁肽(BTBR+SEM)组。司美格鲁肽(诺和诺德制药有限公司,丹麦)溶解于生理盐水中,药物处理组小鼠每日腹腔注射司美格鲁肽,剂量根据文献[17]确定为25 nmol/kg,对照组小鼠给予等体积生理盐水,连续干预7 d。干预期间每日监测小鼠体质量变化,评估药物的安全性。给药持续1周之后进行行为学检测(图1)。

于行为学实验之后,以1%戊巴比妥钠在小鼠充分麻醉的情况下处死小鼠,收集脑组织,迅速剥离海马,用预冷的PBS冲洗残留血液,滤纸吸干后分装至无酶冻存管中,立即投入液氮速冻,随后转移至-80 ℃超低温冰箱保存,用于后续qRT-PCR检测目的基因的表达水平。

1.3 行为学检测

所有行为学检测在小鼠干预结束后进行,每次检测间隔24 h,以避免交叉干扰。

1.3.1 三箱社交试验 本实验用于评估小鼠的社交能力。实验采用三箱式装置,左右两侧箱各放置一个透明小笼,中间箱为小鼠活动区域,箱间设有可开启的通道。待实验小鼠充分熟悉装置环境后,将陌生小鼠(S)放入一侧小笼,另一侧小笼空置(O);随后将实验小鼠置于中间箱,使其自由探索10 min,期间记录小鼠在左右两箱的停留时间,以及对陌生小鼠的嗅探时间。嗅探偏好系数=(社交侧嗅探时长-对照侧嗅探时长)÷(社交侧嗅探时长+对照侧嗅探时长)×100%,箱体偏好系数=(社交侧停留时长-对照侧停留时长)÷(社交侧停留时长+对照侧停留时长)×100%。

1.3.2 新物体识别试验 用于评估小鼠的认知记忆功能。实验装置为40 cm×40 cm×40 cm的正方形敞箱,在箱体内2个对称位置放置2个相同的物体(物体A),将小鼠放入箱体中自由探索10 min;训练结束3 h后,将其中一个物体A替换为形状、颜色不同的新物体(物体B),再次将小鼠放入敞箱中自由探索10 min,记录小鼠对熟悉物体A和新物体B的探索时间,计算辨别系数,辨别系数=新物体探索时间/(新物体探索时长+熟悉物体探索时长)×100%。

1.3.3 Y迷宫试验 用于评估小鼠的空间工作记忆能力。Y迷宫装置由三个夹角呈120°的臂组成,每个臂的长度为30 cm、宽度为5 cm、高度为15 cm。实验开始时,将小鼠放置于任意一个臂的末端,使其在迷宫内自由探索8 min,并记录小鼠进入各臂的次数。以连续进入3个不同的臂作为一次正确交替,据此计算自发交替率[自发交替率=正确交替次数/(总进入臂次数-2)×100%]。

1.3.4 理毛行为检测试验 用于评估小鼠的重复刻板行为。将小鼠单独置于洁净的标准饲养笼内,待其适应10 min后,记录随后10 min中小鼠的理毛时长。

1.3.5 埋珠试验 用于评估小鼠的重复刻板行为。在标准饲养笼内铺设10 cm厚的木屑垫料,于垫料表面均匀放置20颗黑色玻璃弹珠,将小鼠放入笼中自由活动30 min后,计数被垫料覆盖>2/3的弹珠数量,以此作为埋珠行为的量化指标。

1.3.6 旷场试验 用于评估小鼠的运动功能及焦虑样行为。实验装置为40 cm×40 cm×40 cm的正方形敞箱,底部划分为16个等面积方格。将小鼠置于箱体中心,使其自由探索30 min,通过Ethovision XT 11.5软件记录小鼠的总移动距离、每5分钟时间段的移动距

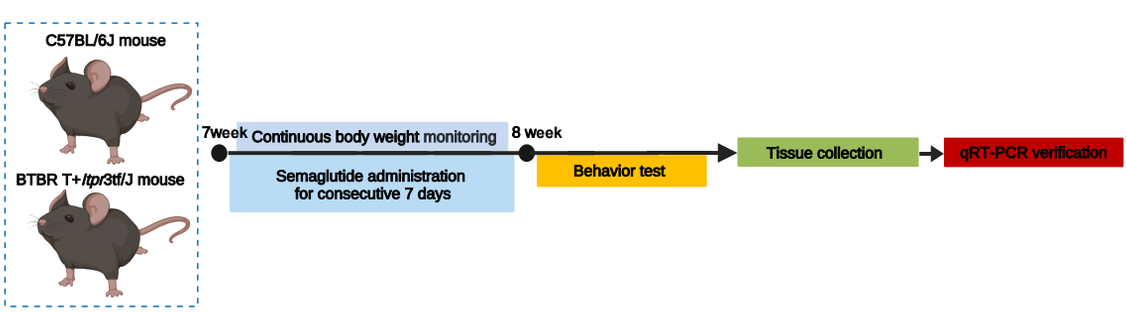


图1 实验操作流程

Figure 1 Experimental procedures

离、在中心区域的停留时间及每5分钟时间段在中心区域的停留时间,以此评估小鼠的运动能力与焦虑水平。

1.4 网络药理学分析

1.4.1 靶点筛选 通过PubChem数据库获取司美格鲁肽的化学结构(Canonical SMILES),借助TargetNet数据库预测其潜在作用靶点;通过GeneCards数据库检索关键词"Autism spectrum disorder",获取ASD相关的靶点基因,并筛选出核心关联靶点;利用Jvenn韦恩图(VennDiagram)分析工具对不同数据集进行可视化处理,以直观的图示形式呈现各组间的重叠情况,进而筛选出"药物-疾病"的共靶基因。

1.4.2 GO和KEGG富集分析 将核心靶点导入DAVID数据库,进行GO富集分析和KEGG富集分析,设置$P<0.05$为筛选条件,分别获取生物学过程(biological process, BP)相关的GO条目及显著富集的KEGG通路,并利用在线工具绘制气泡图。

1.5 分子对接验证

1.5.1 小分子与蛋白质结构准备 从PubChem数据库下载司美格鲁肽的3D结构(SDF格式),经Chem3D软件完成能量最小化处理后导出为PDB格式;从PDB数据库下载核心靶点(包括*Serpine1*、*Mmp9*、*Pparg*、*Stat3*、*Ppara*、*Nr1h3*)的晶体结构(PDB格式),借助PyMOL软件去除水分子与配体,保留蛋白质原始结构。

1.5.2 分子对接与结果分析 使用AutoDockTools软件对预处理后的司美格鲁肽(配体)与核心靶点(受体)进行加氢、电荷计算等预处理操作,设置对接格点(GridBox)以覆盖受体的活性口袋区域,随后采用AutoDockVina软件开展分子对接并计算结合能。选取结合能最低的构象,借助PyMOL软件绘制分子对接三维模拟图。

1.6 qRT-PCR检验

根据提取试剂盒(BG0035,BIOGOUND)说明书进行实验从4组小鼠海马组织中提取总RNA。使用逆转录试剂盒(B0403A,TIANGEN)逆转录获取cDNA。然后,采用SYBR SuperMix(BG0014, BIOGOUND)进行q-PCR。将上样完毕的96孔PCR板置于实时定量聚合酶链式反应仪器中进行反应[反应程序,95 ℃,30 s;95 ℃,5 s;60 ℃,30 s(40次循环),4 ℃]。最后根据CT结果值和$2^{-\Delta\Delta Ct}$方法来计算基因的相对表达量,所用引物序列见表1。

1.7 统计学分析

采用GraphPad Prism 9.0进行统计数据分析和图表绘制,数据以$\bar{x}\pm s$表示。通过重复测量方差分析评估矿场实验中时间与药物治疗的影响;针对三箱社交互动测试的组内比较,采用配对双尾Student's t检验;对于呈正态分布的数据集中两个变量间的交互效应分析,则采用双因素方差分析结合Tukey多重比较检验。以$P<0.05$作为差异具有统计学意义。

表1 qRT-PCR各个引物的序列

Table 1 Primer sequences for qRT-PCR

Gene	Primer	Sequence(5′→3′)
Gapdh	Forward	TGGGTGTGAACCACGAGAAA
	Reverse	AAAGTTGTCATGGATGACCTTGG
Il17a	Forward	TGATCAGGACGCGCAAACAT
	Reverse	GGTCTTCATTGCGGGTGGAGAGT
Il11b	Forward	TGCCACCTTTTGACAGTGATG
	Reverse	AAGGTCCACGGGAAAGACAC
Il6	Forward	GGAGCCCACCAAGAACGATAG
	Reverse	GTGAAGGTGGAAGGCCGTG
Tnfa	Forward	GATCGGTCCCCAAAGGGATG
	Reverse	TGAGGGTCTGGGCCATAGAA
Mmp9	Forward	CCATGTCACTTTCCCTTCACCTT
	Reverse	TCTCACTAGGGCAGAAAACCAAAT
Nr1h3	Forward	AGAGAGGCTGCAACACACATATG
	Reverse	CTGAATGGACGCTGCTCAAAGTA
Ppara	Forward	TTCCCTGTTTTGGTGCTGCTATAA
	Reverse	CTTCTTGATGACCTGTACGAGCT
Pparg	Forward	ACAGGAAAGACAACGGACAAATC
	Reverse	AGCAGAGTCACTTGGTCATTCAA
Serpine1	Forward	CTCCTCATCCTGCCTAAGTTCTC
	Reverse	CGTTTACCTCGATCCTGACCTTT
Stat3	Forward	CTTCAGACCCGCCAACAAATTAA
	Reverse	GACTTTCGTGGTAAACTGGACAC

2 结果

2.1 司美格鲁肽对BTBR小鼠体质量的影响

实验期间,BTBR小鼠体质量相比C57小鼠体质量有明显差异(图2,$P<0.000\ 1$),4组小鼠的体质量均呈自然增长趋势(图2),双因素方差分析结果显示,药物处理第7天,体质量的基因型效应[$F(1,28)=245.9$,$P<0.000\ 1$],药物效应[$F(1,28)=13.39$,$P=0.001\ 0$]非常显著,但是基因型和药物的交互效应[$F(1,28)=0.614\ 6$]不显著,BTBR+SEM组小鼠的体质量较BTBR+Sal组显著下降(图2,$P<0.05$);而司美格鲁肽对C57小鼠的体质量无显著影响(图2),提示司美格鲁肽干预7 d可明显降低BTBR小鼠的体质量。

2.2 司美格鲁肽改善BTBR小鼠的社交能力

在三箱社交实验中(图3A),相较于空笼箱体,C57+Sal组和C57+SEM组小鼠在放置陌生小鼠的箱体中停留的时间显著增加(图3B,$P<0.01$),对陌生小鼠的嗅探时间也显著增加(图3D,$P<0.05$)。BTBR+Sal组小鼠在空笼箱体的停留时间显著长于放置陌生小

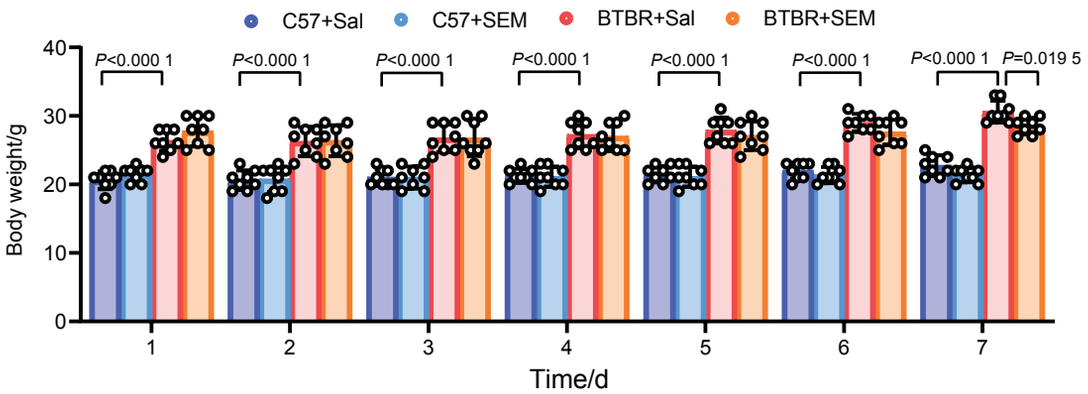
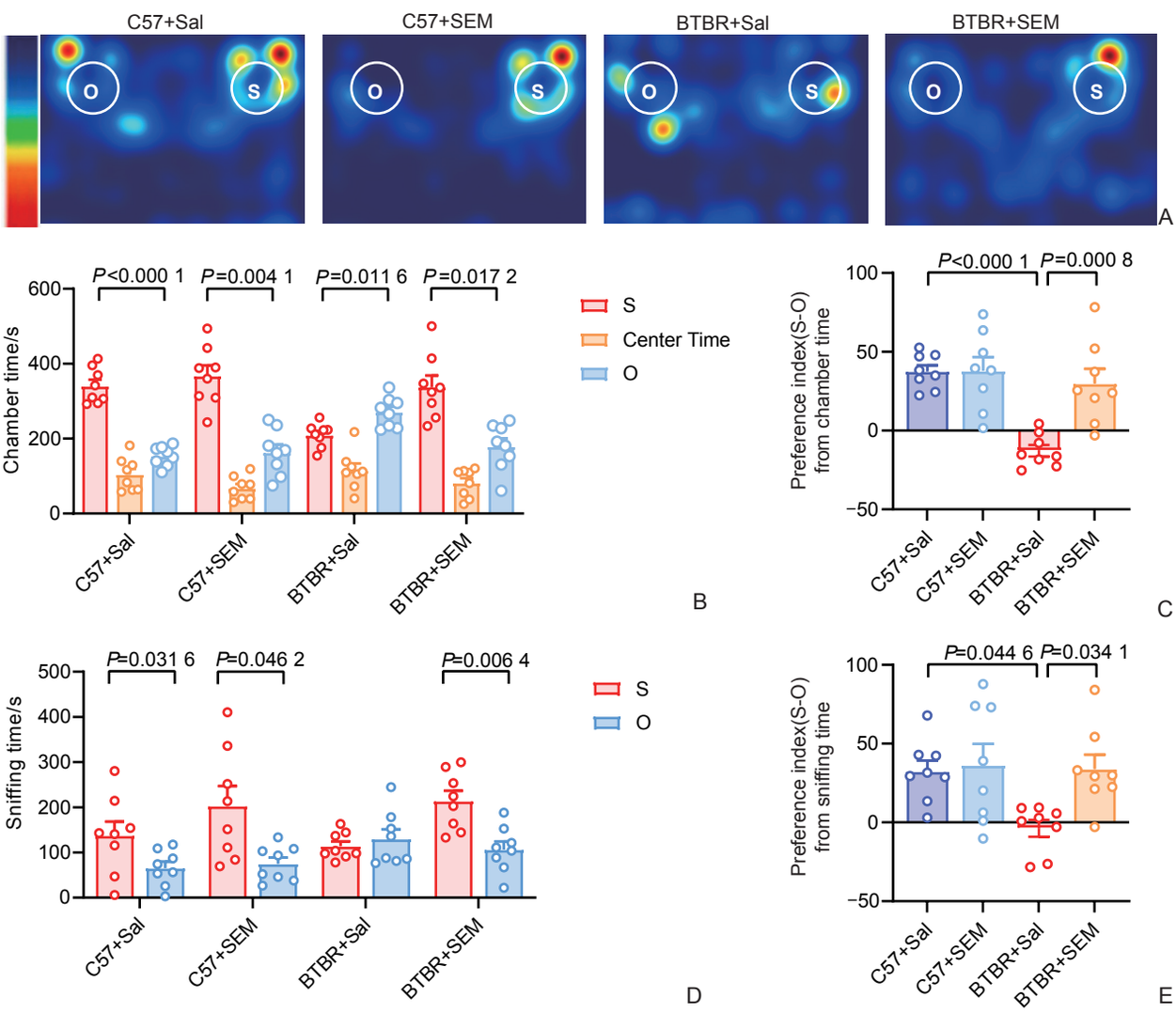


图 2 药物干预期间各组小鼠体质量变化(n=8)

Figure 2 Changes in mouse body weight during intervention in indicated groups (n=8)



A: representative heat maps display the duration and location of a mouse during the social approach test. Warmer colors (red) imply a larger time explored by the mice. "O" and "S" represent the object and mouse, respectively; B: time spent exploring the 3 chambers; D: time spent sniffing in the social recognition stage; C and E: preference index (S-O) from chamber time and sniffing time

图 3 司美格鲁肽改善 BTBR 小鼠的社交能力(n=8)

Figure 3 Semaglutide improves social ability in BTBR mice(n=8)

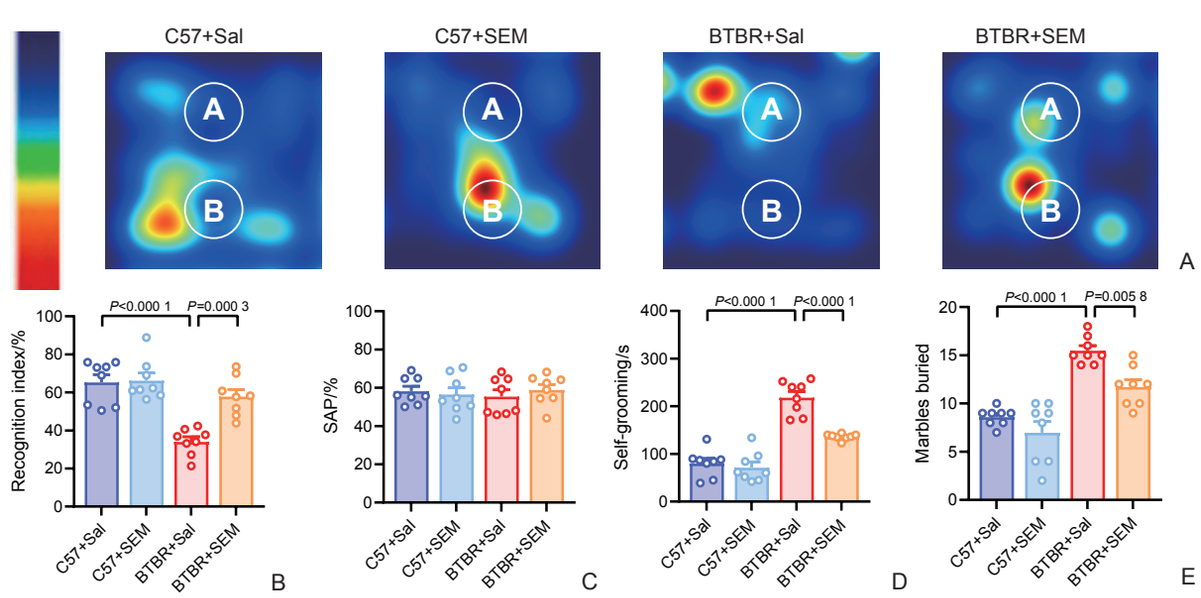
鼠的箱体(图3B,P<0.05),且对小鼠的嗅探无显著偏好(图3D);而BTBR+SEM组小鼠在陌生小鼠箱体的停留时间显著长于空笼箱体(图3B,P<0.05),对陌生小鼠的嗅闻时间同样显著增加(图3D,P<0.01)。进一步通过偏好系数评估小鼠的社交能力,双因素方差分析显示,箱体偏好系数中基因型效应[$F(1,28)=9.748$,P<0.01],药物效应[$F(1,28)=17.93$,P<0.001]以及基因型和药物的交互效应[$F(1,28)=9.441$,P<0.01]都非常显著。同样,基因型效应[$F(1,28)=4.412$,P<0.05],药物效应[$F(1,28)=5.151$,P<0.05]在嗅探偏好系数上也变化显著,但是在两者交互效应[$F(1,28)=3.360$]上不显著。事后多重比较可知,BTBR+Sal组小鼠的箱体偏好系数(图3C, P<0.000 1)和嗅探偏好系数(图3E, P<0.05)均显著低于C57+Sal组小鼠,而经司美格鲁肽处理的BTBR小鼠,其箱体偏好系数(图3C, P<0.001)和嗅探偏好(图3E,P<0.05)系数均得到显著提升。司美格鲁肽对C57小鼠箱体偏好及嗅探偏好均无显著影响,但司美格鲁肽处理7 d能够显著改善BTBR小鼠的社交能力。

2.3　司美格鲁肽改善BTBR小鼠的认知功能

在新物体识别实验中,C57+Sal组与C57+SEM组小鼠对新物体的探索时长均长于熟悉物体,辨别系数均>0.5,提示司美格鲁肽不影响C57小鼠的认知功能。双因素方差分析显示,辨别系数中基因型效应[$F(1,28)=31.75$,P<0.001],药物效应[$F(1,28)=12.39$,P<0.01]以及基因型和药物的交互效应[$F(1,28)=10.49$,P<0.01]都非常显著。BTBR+Sal组小鼠更偏向于探索熟悉物体,其辨别指数较C57+Sal组小鼠显著降低,表明该组小鼠存在认知记忆缺陷(图4A、B,P<0.000 1);经司美格鲁肽处理后,BTBR+SEM组小鼠对新物体的探索时长超过熟悉物体,辨别指数显著高于BTBR+Sal组(图4A、B,P<0.001)。上述结果提示,司美格鲁肽可显著改善BTBR小鼠的新物体识别能力,助力其认知记忆功能恢复。在Y迷宫试验中,双因素方差分析显示,基因型效应[$F(1,28)=0.004\,046$],药物效应[$F(1,28)=0.083\,36$]以及基因型和药物的交互效应[$F(1,28)=0.738\,1$]均不显著,4组小鼠的自发交替率均显著>50%,且4组之间未观察到显著差异(图4C),表明司美格鲁肽对C57和BTBR小鼠的空间工作记忆能力无明显影响。

2.4　司美格鲁肽对BTBR小鼠重复刻板行为的抑制作用

在理毛行为检测中,双因素方差分析显示,基因型效应[$F(1,28)=108.7$,P<0.001],药物效应[$F(1,28)=21.98$,P<0.001]以及基因型和药物的交互效应[$F(1,28)=14.44$,P<0.001]都非常显著。事后多重比较可知,C57+Sal组与C57+SEM组小鼠的理毛时间无显著差异(图4D);相较于BTBR+Sal组小鼠,C57+Sal组和BTBR+SEM组小鼠的理毛时间显著更短(图4D,P<0.000 1)。在埋珠实验中,双因素方差分析显示,



A: representative heat maps showing the total time and position of C57 and BTBR mice in a novel object recognition test. "A" and "B" represent familiar and novel objects; B: the discrimination index of the novel objective recognition among the 4 groups; C: spontaneous alternation rate in the Y maze test; D: time spent in self-grooming of the 4 groups of mice; E: the number of buried marbles

图4　司美格鲁肽改善BTBR小鼠的认知障碍并影响其焦虑样行为(n=8)

Figure 4　Semaglutide improves cognitive impairment in BTBR mice and affects their anxiety-like behaviors(n=8)

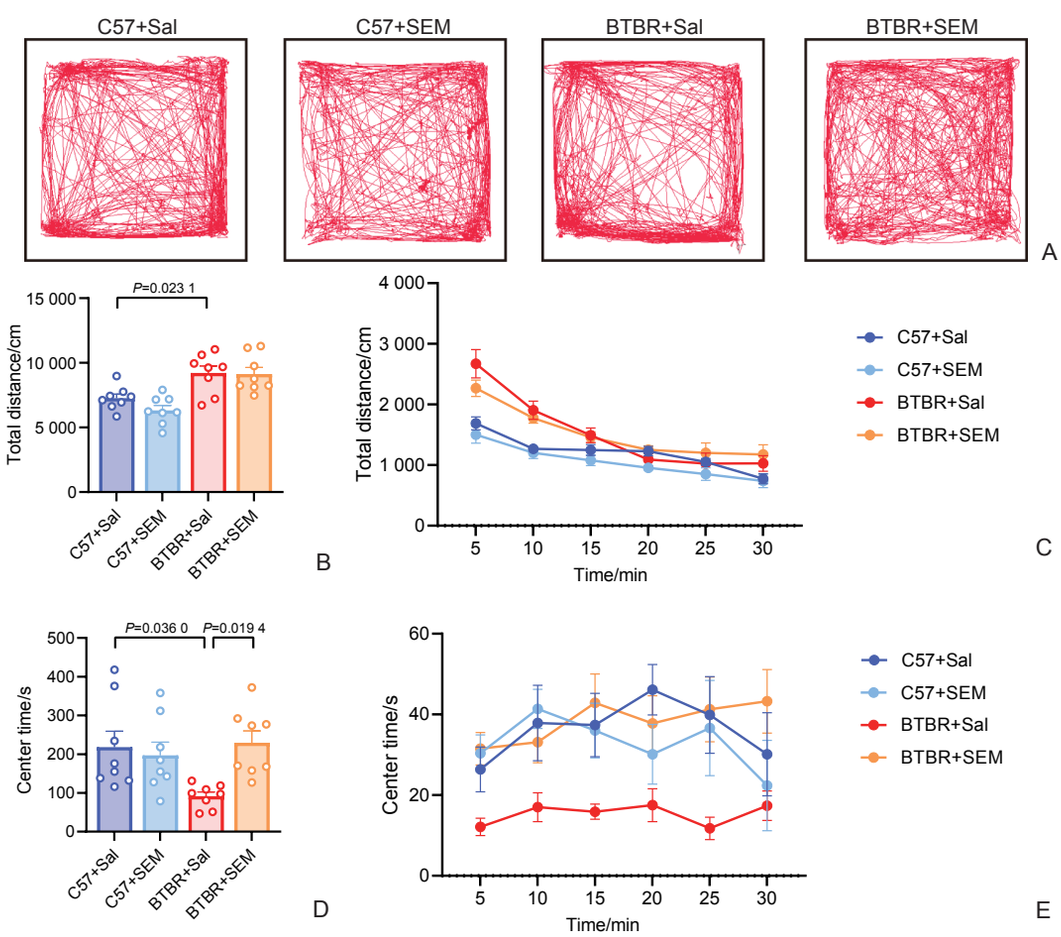
基因型效应[F(1,28)=63.40,*P*<0.001],药物效应[F(1,28)=13.55,*P*<0.001]都非常显著,但基因型和药物的交互效应[F(1,28)=2.118]不显著。事后多重比较可知,C57+Sal组与C57+SEM组小鼠的埋珠数量无显著差异(图4E);相较于BTBR+Sal组小鼠,C57+Sal(图4E,*P*<0.001)和BTBR+SEM组(图4E,*P*<0.01)小鼠的埋珠数量显著更少,BTBR+Sal组小鼠重复刻板行为明显。以上结果提示,司美格鲁肽可显著抑制BTBR小鼠的重复刻板行为,改善其异常行为表型。

2.5 司美格鲁肽对BTBR小鼠运动功能和焦虑样行为的影响

在旷场试验中,总移动距离维度上,双因素方差分析显示,基因型效应[F(1,28)=28.02,*P*<0.001]显著,但是药物效应[F(1,28)=1.273]以及基因型和药物的交互效应[F(1,28)=0.907 6]不显著。事后多重比较可知,BTBR+Sal组小鼠的总移动距离显著长于C57+Sal组(图5B,*P*<0.05),提示BTBR小鼠的基础运动活性较高;而C57+SEM组与C57+Sal组(图5B)、BTBR+SEM组与BTBR+Sal组(图5B)的总移动距离均无显著差异。对每5分钟时间段移动距离的分析显示,4组小鼠的移动距离均随时间延长呈逐渐减少趋势,且组间差异趋势与总移动距离一致,表明药物处理未对各时间段的移动距离产生显著影响(图5A~C)。在中心区域停留时间维度上,双因素方差分析显示,基因型效应[F(1,28)=2.284,*P*>0.05]和药物效应[F(1,28)=3.555]不显著,但是基因型和药物的交互效应[F(1,28)=6.542,*P*<0.05]显著。事后多重比较可知,经司美格鲁肽处理的BTBR+SEM组与BTBR+Sal组相比,中心区域停留时间有所增加,这进一步印证了该药物对焦虑样行为具有改善作用(图5D、E,*P*<0.05)。

2.6 司美格鲁肽作用于ASD的网络药理学分析结果

2.6.1 共同靶点筛选结果 通过TargetNet数据库预测得到司美格鲁肽的潜在作用靶点共120个,通过



A: representative trace chart in the open field test among the 4 groups of mice; B: total moving distance during the 30 min test; C: the locomotor distance in every 5 min segment; D: time spent in the central area; E: time spent in the central area in each 5 min

图5 司美格鲁肽对BTBR小鼠运动功能无显著影响(*n*=8)

Figure 5 Semaglutide has no significant effect on the motor function of BTBR mice(*n*=8)

GeneCards数据库筛选获得ASD相关靶点共7 564个;经韦恩图分析,两者的共同靶点有78个(图6A、B),说明该78个靶点是司美格鲁肽与ASD病理机制之间的关联节点,提示司美格鲁肽可能通过调节上述靶点发挥作用。

2.6.2　GO功能和KEGG通路富集分析结果　GO富集分析共得到1 816个条目,涵盖细胞组分(cellular component,CC)、分子功能(molecular function,MF)和生物学过程(biological process,BP)三个维度,反映出核心靶点在细胞定位、功能活性及参与生理过程中的共性特征。其中,BP相关条目共1 541个,核心条目包括对肽激素的反应、对肽激素刺激的分子反应、对胰岛素的应答、对脂多糖的应答等与司美格鲁肽代谢调节密切相关的内容;同时还发现炎症反应条目,提示炎症反应的调节可能是司美格鲁肽调控BTBR小鼠自闭症样行为的重要机制(图7A)。结果表明,司美格鲁肽可能通过调控这些生物学过程发挥对ASD的治疗作用。

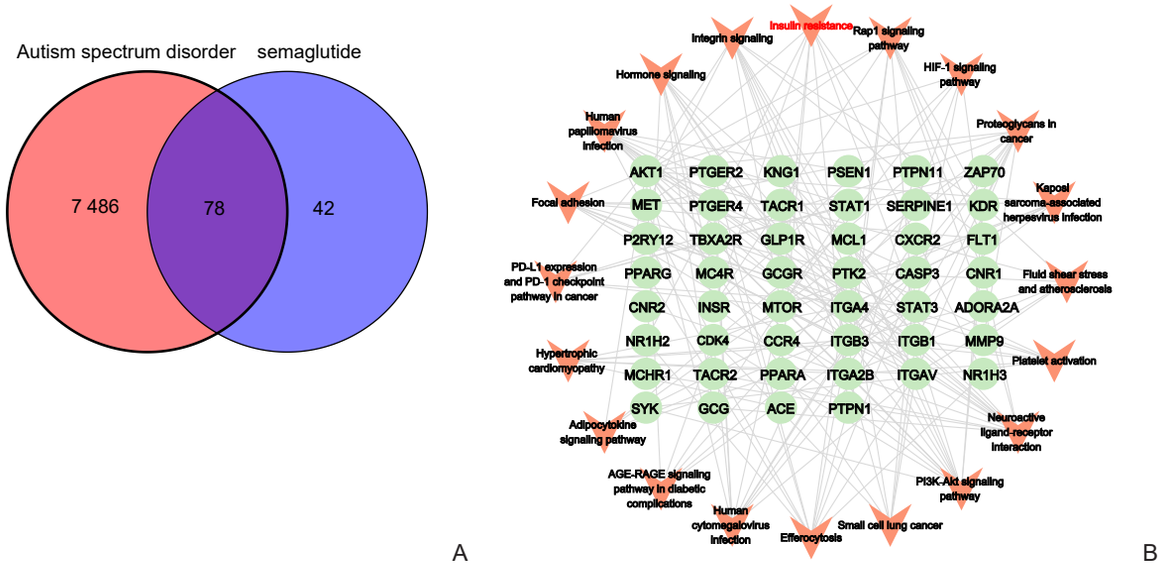
KEGG通路富集分析共得到103条显著富集的通路,Richfactor排序前10的通路包括肾素-血管紧张素系统通路、2型糖尿病、小细胞肺癌、整合素信号传导通路(图7B)等,其中2型糖尿病和胰岛素抵抗排在KEGG富集通路的第二和第三位,这些通路均可能是司美格鲁肽改善ASD样症状的关键信号通路。尽管GO富集分析显示,炎症调控通路排名第八,但其与ASD核心病理直接相关,且已有文献支持其在自闭症中的关键作用,因此成为本研究机制验证的首选目标[14,18-21]。

2.7　司美格鲁肽与核心靶点的分子对接结果

为初步验证司美格鲁肽对ASD相关靶点的亲和力,本研究以炎症调控通路中的蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction,PPI)网络为基础,筛选出具有高Degree值的核心靶点,包括*Serpine1*、*Mmp9*、*Pparg*、*Stat3*、*Ppara*及*Nr1h3*(图8A),并针对这些靶点开展分子对接实验。实验通过结合能评估上述靶点与司美格鲁肽的亲和力——结合能(kcal/mol)越低,表明配体与靶点的结合越稳定。分子对接结果显示,司美格鲁肽与*Serpine1*、*Mmp9*、*Pparg*、*Stat3*、*Ppara*、*Nr1h3*等核心靶点均具有良好的结合亲和力,结合能均≤-4 kcal/mol(图8B~G)。其中,司美格鲁肽与*Mmp9*的结合能最低,达-7.176 kcal/mol;与*Serpine1*的结合能为-5.372 kcal/mol;与*Pparg*的结合能为-6.544 kcal/mol;与*Stat3*的结合能为-6.616 kcal/mol;与*Ppara*的结合能为-6.507 kcal/mol;与*Nr1h3*的结合能为-4.675 kcal/mol。上述结果表明,司美格鲁肽可通过氢键等相互作用与这些核心靶点稳定结合,进而发挥调控功能。

2.8　通过qRT-PCR检测小鼠海马炎症相关因子的表达水平

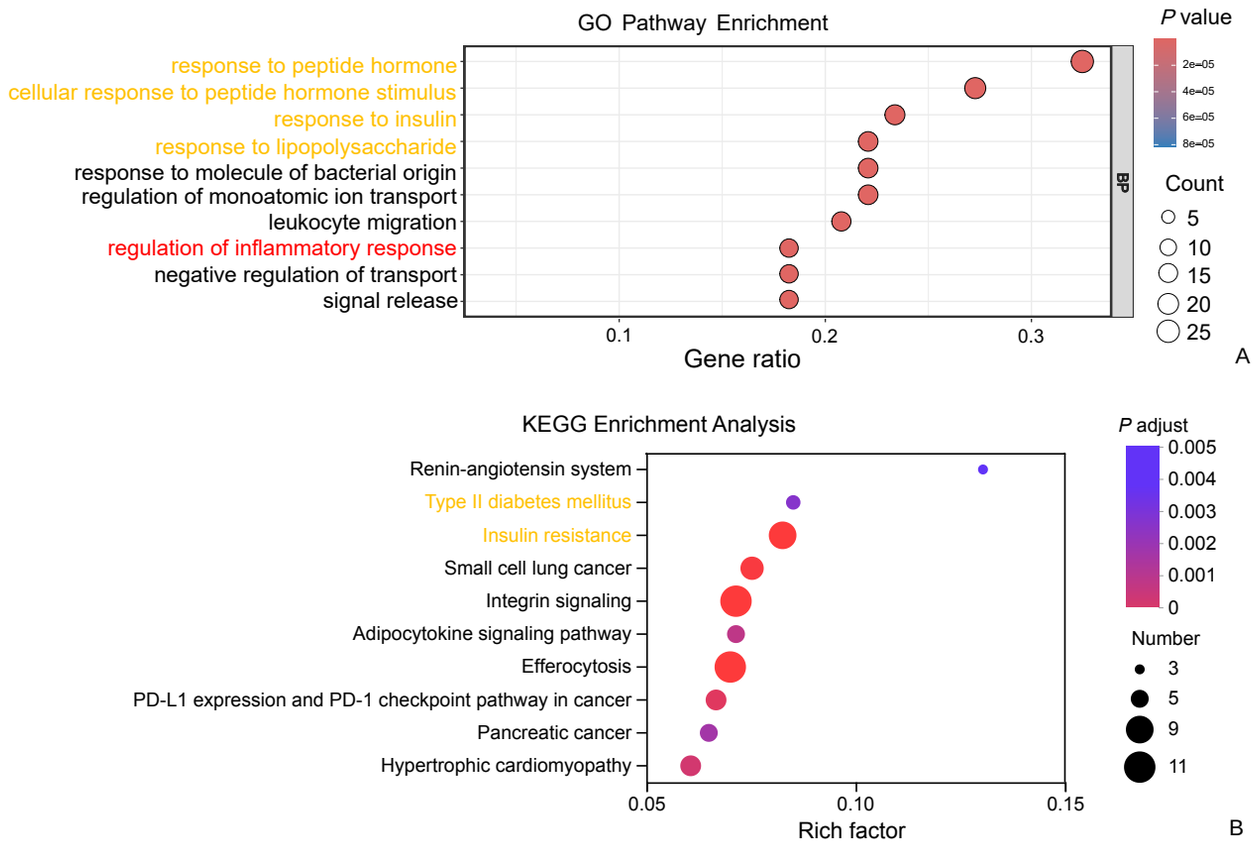
课题组前期研究表明,BTBR小鼠海马区的神经炎症与自闭症行为存在直接关联,具体表现为*Il6*、*Tnfa*、*Il17a*、*Il1b*等促炎因子水平升高。据此,提取海马组织的mRNA进行qRT-PCR检测[6,18]。双因素方差分析显示,除了*Nr1h3*基因以外,其他基因基因型效应和药物效应均显著($P<0.05$),基因型和药物的交互效



A: venn diagram of targets for semaglutide and ASD; B: component-target-pathway diagram of semaglutide

图6　司美格鲁肽与ASD的靶点互作网络图

Figure 6　Network diagram of target interactions between semaglutide and autism spectrum disorder (ASD)



A: top 10 terms in BP of GO analysis; B: top 10 pathways with the smallest *P*-values in KEGG analysis

图 7 司美格鲁肽作用于 ASD 的 GO 富集分析及 KEGG 富集分析

Figure 7 GO and KEGG enrichment analyses of semaglutide acting on autism spectrum disorder (ASD)

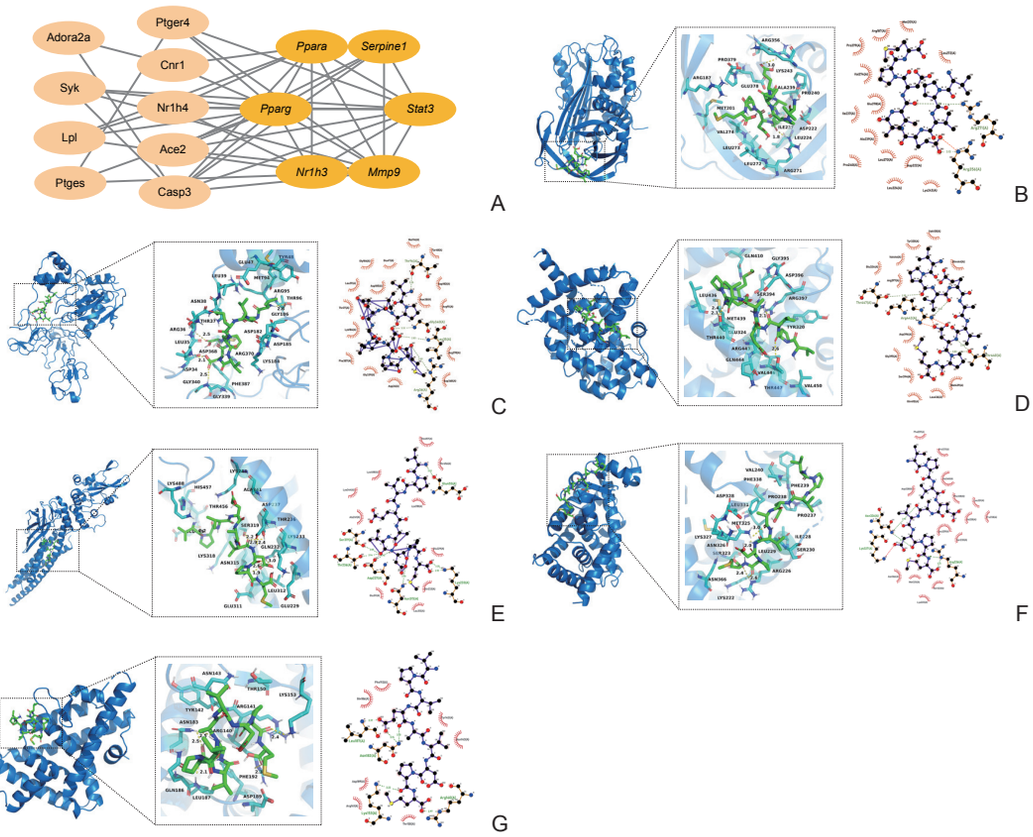
应在基因 *Mmp9*、*Il1b*、*Nr1h3*、*Pparg*、*Ppara* 不显著。事后多重比较可知,结果显示,与 C57+Sal 组小鼠相比,BTBR+Sal 组小鼠海马中 *Serpine1*、*Mmp9*、*Stat3*、*Il6*、*Tnfa*、*Il17a*、*Il1b* 等促炎因子或炎症相关调控因子的 mRNA 表达水平显著升高(图 9A~G,$P<0.01$);而抗炎或代谢调控相关因子 *Pparg* 及 *Ppara* 的 mRNA 表达水平则显著降低(图 9I、J,$P<0.05$)。与 BTBR+Sal 组相比,BTBR+SEM 组小鼠海马中上述异常升高的促炎因子(*Stat3*、*Serpine1*、*Il6*、*Tnfa*、*Mmp9*、*Il17a*、*Il1b*)的 mRNA 表达均显著下调(图 9A~G,$P<0.05$);同时,下调的抗炎因子 *Pparg* 表达显著回升(图 9I,$P<0.05$)。这表明司美格鲁肽可逆转 BTBR 小鼠炎症因子的异常表达。

3 讨论

3.1 司美格鲁肽可显著改善 BTBR 小鼠 ASD 样核心症状,且安全性良好

本研究系统探讨了司美格鲁肽对 ASD 模型 BTBR 小鼠的治疗作用及潜在分子机制。行为学实验结果表明,司美格鲁肽可显著改善 BTBR 小鼠的认知功能与社交能力,有效抑制其重复刻板行为,且对运动功能及焦虑样行为无明显影响。结合网络药理学分析,本研究得到了 *Serpine1*、*Mmp9*、*Pparg*、*Stat3* 等作为可能的靶点。后续的分子对接技术及 qRT-PCR 的进一步验证实验结果显示,司美格鲁肽可能通过调控 *Serpine1*、*Mmp9*、*Pparg*、*Stat3* 等靶点发挥治疗作用。这些研究结果为 ASD 的临床治疗提供了新的潜在药物选择与实验依据。

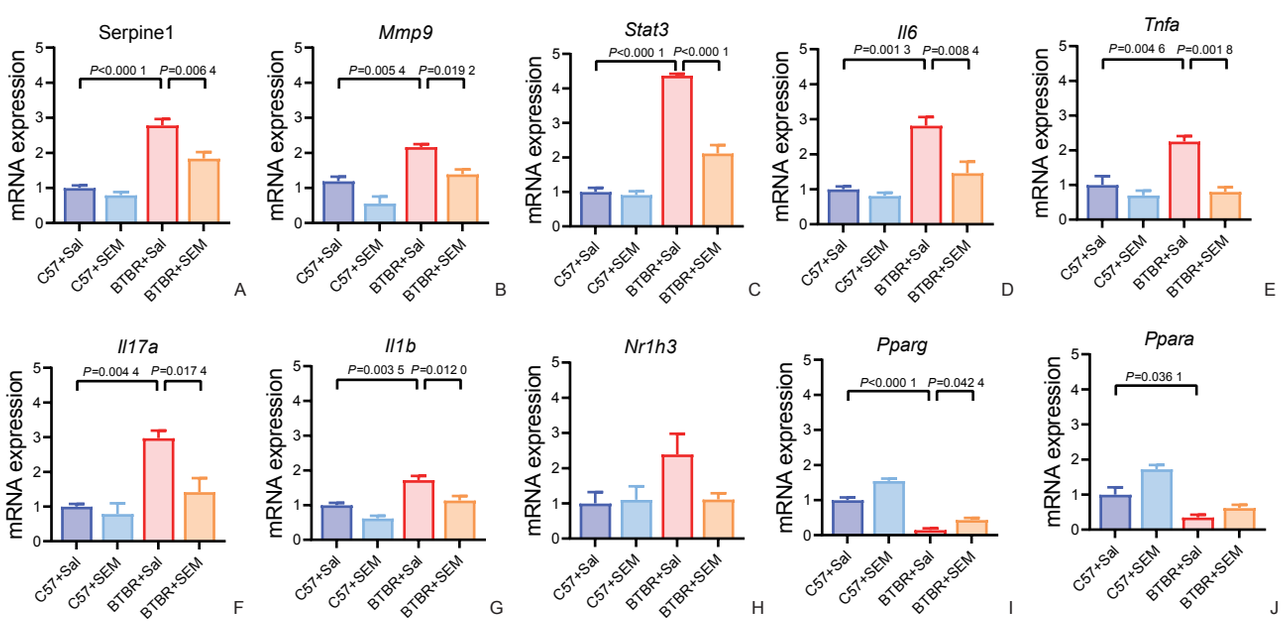
ASD 的核心症状包括社交沟通障碍、重复刻板行为及认知功能障碍,这些症状会严重影响患者的社会适应能力。BTBR 小鼠作为经典的 ASD 动物模型,其表现出的社交缺陷、过度理毛与埋珠等重复刻板行为,以及新物体识别障碍,与人类 ASD 患者的核心症状高度吻合,是评估潜在治疗药物疗效的理想模型[13]。本研究中,经司美格鲁肽连续 7 d 干预后,BTBR 小鼠在新物体识别试验中的辨别系数显著升高,提示其认知功能得到明显改善;在三箱社交实验中,BTBR 小鼠对陌生小鼠的识别能力显著增强,社交偏好系数明显上升,核心社交功能得以恢复;同时,司



A: protein-protein interaction (PPI) diagram of regulation of inflammation response; B: molecular docking of semaglutide and *Serpine1*; C: molecular docking of semaglutide and *Mmp9*; D: molecular docking of semaglutide and *Pparg*; E: molecular docking of semaglutide and *Stat3*; F: molecular docking of semaglutide and *Ppara*; G: molecular docking of semaglutide and *Nr1h3*

图 8　司美格鲁肽与ASD核心靶点的分子对接三维模拟图

Figure 8　Molecular docking 3-D simulation diagram of semaglutide with core targets of autism spectrum disorder (ASD)



A to J: qRT-PCR validation of mRNA levels of *Serpine1*, *Mmp9*, *Stat3*, *Il6*, *Tnfa*, *Il17a*, *Il1b*, *Nr1h3*, *Pparg* and *Ppara*

图 9　qRT-PCR检测小鼠司美格鲁肽对BTBR小鼠海马中炎症因子表达水平的影响(n=3)

Figure 9　Effect of semaglutide on the expression levels of inflammatory factors in the hippocampus of BTBR mice(n=3)

美格鲁肽显著减少了BTBR小鼠的理毛时间与埋珠数量,有效抑制了其重复刻板行为。这些结果表明,司美格鲁肽对BTBR小鼠的ASD样核心症状具有改善作用,且未对小鼠的运动功能产生不良影响,进一步证实了其作为ASD潜在治疗药物的可行性与安全性。

3.2 调控神经炎症是司美格鲁肽改善ASD症状的核心分子机制

神经炎症作为ASD病理网络中的核心调控节点,其失衡状态与疾病的发生、进展密切相关,小胶质细胞过度激活后释放的IL-1β、IL-6、TNF-α等促炎因子会导致神经元损伤与突触功能异常,进而引发ASD相关的行为学缺陷[14]。司美格鲁肽作为GLP-1受体激动剂,已被证实具有显著抗炎特性[22-24]。本研究中的GO富集分析结果显示,司美格鲁肽与ASD的共同靶点主要参与炎症反应;既往大量研究显示司美格鲁肽能有效调控机体的炎症反应,并借此参与自闭症的病理发生。基于此,我们对炎症通路的可能靶点进行了分子对接和分子学验证。

分子对接结果显示,司美格鲁肽与*Pparg*、*Mmp9*等炎症相关核心靶点具有良好的结合亲和力;*Stat3*作为重要转录因子,可调控多种促炎因子的表达,其异常激活与ASD的神经炎症密切相关,司美格鲁肽可能通过直接结合*Stat3*抑制其活性,进而减少促炎因子释放,减轻神经炎症对神经元的损伤[25-26]。本研究的核心靶点中,*Serpine1*与*Mmp9*均与炎症反应密切相关。其中,*Serpine1*可通过调控纤溶酶原激活系统参与炎症反应及纤维化进程,其表达水平升高与多种神经炎症相关疾病的病理发展密切相关[27-28];*Mmp9*则能够降解细胞外基质,参与血脑屏障的破坏及神经炎症的浸润,在ASD患者与动物模型的脑组织中均已观察到*Mmp9*表达升高的现象[29-30]。司美格鲁肽与这些靶点的稳定结合,或许可通过抑制其活性,减少神经炎症浸润与血脑屏障破坏,进而保护神经元功能,改善ASD样症状。此外,*Pparg*与*Ppara*同属过氧化物酶体增殖物激活受体家族,具备抗炎与调节代谢的作用,司美格鲁肽与这些靶点的结合可能进一步增强其抗炎效果,协同改善神经炎症微环境[31]。

3.3 本研究存在的局限性与未来研究方向

本研究首次证实司美格鲁肽可通过调控炎症改善BTBR小鼠的ASD样症状,并揭示了其潜在分子机制,不过研究仍存在以下局限:①动物模型的单一性。本研究仅采用BTBR小鼠这一种模型,而ASD的病理机制具有高度异质性,涵盖遗传型、环境诱导型等不同类型,不同模型的炎症特征可能存在差异[32]。未来需在VPA诱导、Shank3敲除等多种ASD模型中验证司美格鲁肽的治疗效果,明确其对不同病理亚型ASD的适用性。②分子机制验证的局限性。本研究的分子机制探讨主要基于网络药理学分析和分子对接对可能的分子靶点进行推测,尽管qRT-PCR验证了可能靶点与炎症因子的mRNA表达水平,在蛋白水平上仍缺乏验证,且未开展靶点敲除/过表达实验,无法证实这些靶点在司美格鲁肽改善BTBR小鼠ASD症状的直接作用。③给药方式与剂量的优化空间。本研究采用腹腔注射方式给药,而临床中司美格鲁肽主要通过皮下注射给药[33];此外,本研究仅采用25 nmol/kg这一种剂量,未开展剂量效应实验,无法确定司美格鲁肽改善ASD症状的最佳剂量。未来需采用皮下注射方式,开展剂量效应实验,明确司美格鲁肽的最低有效剂量与最大耐受剂量,为临床给药方案的制订提供参考。④动物模型与人类ASD的种属差异。尽管BTBR小鼠的ASD样症状与人类ASD高度相似,但仍存在种属差异,且司美格鲁肽在小鼠体内的药代动力学参数与人类存在差异。⑤长期疗效与安全性数据的缺失。司美格鲁肽临床获批适应证主要为2型糖尿病血糖控制及肥胖/超重人群体质量管理,其常见副作用包括恶心、腹泻、呕吐等胃肠道反应,部分研究提示长期使用可能存在甲状腺C细胞肿瘤风险、胰腺炎风险及肾功能影响等潜在安全性问题[34]。本研究主要观察了司美格鲁肽短期(7 d)干预的效果,未观察干预后的长期效应及安全性。

综上所述,本研究通过行为学实验证实,司美格鲁肽可显著改善BTBR小鼠的ASD样核心症状;结合网络药理学与分子对接技术,初步揭示其可能通过调控*Serpine1*、*Mmp9*、*Stat3*等核心靶点及炎症相关信号通路发挥作用。本研究不仅为ASD治疗提供了新的潜在药物,也为后续深入探究司美格鲁肽治疗ASD的分子机制奠定了基础。未来需进一步开展相关基础与临床研究,为司美格鲁肽在ASD临床治疗中的应用提供更充分的证据。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献:

[1] VARIA J, HERBERT M, HOOKER B. The neuroimmunology of autism[J]. Mol Neurobiol, 2025, 63(1): 316. DOI: 10.1007/s12035-025-05589-8.

[2] BELL R R, THOMAS H R, SAFFRAN J R, *et al*. A systematic review of statistical learning in autism spectrum disorder[J]. Mol Autism, 2025, 17(1): 2. DOI: 10.1186/

s13229-025-00697-7.

[3] AYOUB G. Autism spectrum disorder as a multifactorial disorder: the interplay of genetic factors and inflammation [J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(13): 6483. DOI: 10.3390/ijms26136483.

[4] ABRUZZO P M, MATTÉ A, BOLOTTA A, *et al*. Plasma peroxiredoxin changes and inflammatory cytokines support the involvement of neuro-inflammation and oxidative stress in Autism Spectrum Disorder[J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 332. DOI: 10.1186/s12967-019-2076-z.

[5] LIANG Z K, XIONG W, WANG C, *et al*. Resolving neuroinflammatory and social deficits in ASD model mice: Dexmedetomidine downregulates NF-κB/IL-6 pathway *via* α 2AR [J]. Brain Behav Immun, 2024, 119: 84-95. DOI: 10.1016/j.bbi.2024.03.040.

[6] LUO Y, LV K Y, DU Z L, *et al*. Minocycline improves autism-related behaviors by modulating microglia polarization in a mouse model of autism [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 122: 110594. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110594.

[7] MOSTAFAVI ABDOLMALEKY H, ALAM R, NOHESARA S, *et al*. iPSC-derived astrocytes and neurons replicate brain gene expression, epigenetic, cell morphology and connectivity alterations found in autism[J]. Cells, 2024, 13(13): 1095. DOI: 10.3390/cells13131095.

[8] LIU J Y, GAO Z Y, LIU C Q, *et al*. Alteration of gut microbiota: new strategy for treating autism spectrum disorder [J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 792490. DOI: 10.3389/fcell.2022.792490.

[9] KENZHESHOVA A, MOLDASHEVA A, ALJOFAN M. Neuroprotective role of the novel GLP-1R agonist semaglutide [J]. Curr Med Chem, 2025. DOI: 10.2174/0109298673359635250401051339.

[10] ZHU Y, HE Y, YANG H Y, *et al*. Semaglutide ameliorates diabetes-associated cognitive dysfunction in mouse model of type 2 diabetes[J]. PLoS One, 2025, 20(7): e0326897. DOI: 10.1371/journal.pone.0326897.

[11] QI L Q, KANG H M, ZENG F H, *et al*. Gut microbiota mediates semaglutide attenuation of diabetes-associated cognitive decline [J]. Neurotherapeutics, 2025, 22(5): e00615. DOI: 10.1016/j.neurot.2025.e00615.

[12] MECA A D, BOBOC I K S, MITITELU-TARTAU L, *et al*. Unlocking the potential: semaglutide's impact on Alzheimer's and Parkinson's disease in animal models[J]. Curr Issues Mol Biol, 2024, 46(6): 5929-5949. DOI: 10.3390/cimb46060354.

[13] CHEN M, SHI J H, LIU T Y, *et al*. Astragaloside IV ameliorates autism-like behaviors in BTBR mice by modulating Camk2n2-dependent OXPHOS and neurotransmission in the mPFC[J]. J Adv Res, 2025, 77: 763-777. DOI: 10.1016/j.jare.2025.01.030.

[14] CAREAGA M, SCHWARTZER J, ASHWOOD P. Inflammatory profiles in the BTBR mouse: how relevant are they to autism spectrum disorders?[J]. Brain Behav Immun, 2015, 43: 11-16. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.06.006.

[15] AVOLIO E, OLIVITO I, LEO A, *et al*. Vasostatin-1 restores autistic disorders in an idiopathic autism model (BTBR T+ Itpr3^{tf}/J mice) by decreasing hippocampal neuroinflammation [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2024, 135: 111131. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2024.111131.

[16] JIANG P Y, ZHOU L Y, DU Z L, *et al*. Icariin alleviates autistic-like behavior, hippocampal inflammation and vGlut1 expression in adult BTBR mice [J]. Behav Brain Res, 2023, 445: 114384. DOI: 10.1016/j.bbr.2023.114384.

[17] ZHANG L P, ZHANG L Y, LI L, *et al*. Neuroprotective effects of the novel GLP-1 long acting analogue semaglutide in the MPTP Parkinson's disease mouse model [J]. Neuropeptides, 2018, 71: 70-80. DOI: 10.1016/j.npep.2018.07.003.

[18] MUTOVINA A, AYRIYANTS K, MEZHLUMYAN E, *et al*. Unique features of the immune response in BTBR mice[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(24): 15577. DOI: 10.3390/ijms232415577.

[19] LI J, CHAI X J, SONG D F, *et al*. *Acer truncatum* oil ameliorates autism-like behaviours by promoting maturation of oligodendrocytes and inhibiting neuroinflammation: the role of the brain-gut axis[J]. Food Funct, 2025, 16(14): 5771-5790. DOI: 10.1039/d4fo06180b.

[20] MELTZER A, VAN DE WATER J. The role of the immune system in autism spectrum disorder [J]. Neuropsychopharmacology, 2017, 42(1): 284-298. DOI: 10.1038/npp.2016.158.

[21] RAVACCIA D, GHAFOURIAN T. Critical role of the maternal immune system in the pathogenesis of autism spectrum disorder[J]. Biomedicines, 2020, 8(12): 557. DOI: 10.3390/biomedicines8120557.

[22] YANG X Y, FENG P, ZHANG X J, *et al*. The diabetes drug semaglutide reduces infarct size, inflammation, and apoptosis, and normalizes neurogenesis in a rat model of stroke[J]. Neuropharmacology, 2019, 158: 107748. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.107748.

[23] FUNDERBURG N T, ROSS ECKARD A, WU Q, *et al*. The effects of semaglutide on inflammation and immune activation in HIV-associated lipohypertrophy [J]. Open Forum Infect Dis, 2025, 12(4): ofaf152. DOI: 10.1093/ofid/ofaf152.

[24] LIN K B, WANG A, ZHAI C L, *et al*. Semaglutide protects against diabetes-associated cardiac inflammation *via* Sirt3-dependent RKIP pathway[J]. Br J Pharmacol, 2025, 182(7): 1561-1581. DOI:10.1111/bph.17327.

[25] WANG X, LI Q Q, LYU Z H, *et al*. Supplementing with vitamin D during pregnancy reduces inflammation and prevents autism-related behaviors in offspring caused by maternal immune activation[J]. Biol Pharm Bull, 2025, 48(5): 632-640. DOI:10.1248/bpb.b25-00008.

[26] NADEEM A, AHMAD S F, AL-HARBI N O, *et al*. Ubiquitous plasticizer, Di-(2-ethylhexyl) phthalate enhances existing inflammatory profile in monocytes of children with autism[J]. Toxicology, 2020, 446: 152597. DOI:10.1016/j.tox.2020.152597.

[27] TAKAHASHI T, TAKAHASHI T, ASANO Y. Plasminogen activator inhibitor-1 in systemic sclerosis: a nexus of fibrosis, vasculopathy, and senescence[J]. Biomed J, 2026, 49(1): 100906. DOI:10.1016/j.bj.2025.100906.

[28] ZIMMERMANN M, FANDRICH M, JAKOBI M, *et al*. Elevated cerebrospinal fluid levels of SERPIN E1 in participants with Lewy body diseases[J]. NPJ Parkinsons Dis, 2025, 11(1): 166. DOI: 10.1038/s41531-025-00984-3.

[29] HU C, LI H L, CUI J R, *et al*. Integrative analysis identifies IL-6/JUN/MMP-9 pathway destroyed blood-brain-barrier in autism mice *via* machine learning and bioinformatic analysis[J]. Transl Psychiatry, 2025, 15(1): 239. DOI:10.1038/s41398-025-03452-x.

[30] REXRODE L E, HARTLEY J, SHOWMAKER K C, *et al*. Molecular profiling of the hippocampus of children with autism spectrum disorder[J]. Mol Psychiatry, 2024, 29(7): 1968-1979. DOI:10.1038/s41380-024-02441-8.

[31] SINGH A, CHAUDHARY R. Potentials of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α, β/δ, and γ: an in-depth and comprehensive review of their molecular mechanisms, cellular signalling, immune responses and therapeutic implications in multiple diseases[J]. Int Immunopharmacol, 2025, 155: 114616. DOI: 10.1016/j.intimp.2025.114616.

[32] LORD C, ELSABBAGH M, BAIRD G, *et al*. Autism spectrum disorder[J]. Lancet, 2018, 392(10146): 508-520. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31129-2.

[33] FRÍAS J P, AUERBACH P, BAJAJ H S, *et al*. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2·0 Mg versus 1·0 Mg in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN FORTE): a double-blind, randomised, phase 3B trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, 9(9): 563-574. DOI:10.1016/S2213-8587(21)00174-1.

[34] TAKRORI E, PESHIN S, SINGAL S. Gastrointestinal adverse effects of anti-obesity medications in non-diabetic adults: a systematic review[J]. Medicina (Kaunas), 2025, 61(11): 1987. DOI:10.3390/medicina61111987.

(**收稿**:2026-01-12;**修回**:2026-04-01)

(编辑　汤锦波)