·综 述·

胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂对 2 型糖尿病血糖应答及耐受性影响因素研究进展

王晓琳，陆 灏*
（上海中医药大学附属曙光医院内分泌科，上海 201203）

摘要：胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂（glucagon-like peptide-1 receptor agonist，GLP-1RA）是目前重要的降糖药物，具有多种代谢效应，在减轻体质量和 2 型糖尿病（diabetes mellitus type 2，T2DM）并发症治疗方面亦有重要影响。疗效方面，GLP-1RA 存在一定比例应答不良，包括基线糖化血红蛋白、胰岛 β 细胞功能、GLP-1RA 药物剂量、体质量指数、种族或可预测部分 GLP-1RA 血糖应答；耐受性方面，多数 GLP-1RA 耐受性与疗程呈负相关。T2DM 的综合管理需以患者为中心进行个体化治疗。现总结 GLP-1RA 治疗 T2DM 血糖应答及耐受性相关基线特征，探寻使用 GLP-1RA 的适宜人群特征，旨在为临床用药提供一定参考。

关键词：胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂；血糖应答；耐受性；临床疗效
中图分类号：R587.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2023)02-0186-07
DOI：10.13683/j.wph.2023.02.014

Research progress on influencing factors of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on blood glucose response and tolerance in diabetes mellitus type 2

WANG Xiaolin, LU Hao*
(*Department of Endocrinology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China*)

Abstract: Glucagon-like peptide-1 receptor agonist(GLP-1RA) is an important hypoglycemic agent, which has various metabolic effects. It plays an important role in reducing body mass and treating complications of diabetes mellitus type 2(T2DM). In terms of efficacy, GLP-1RA had a proportion of adverse responses, including baseline glycosylated hemoglobin, islet beta cell function, GLP-1RA drug dose, body mass index, ethnicity or predictable partial glycaemia response. In terms of tolerance, most GLP-1RA tolerance was negatively correlated with the course of treatment. The comprehensive management of T2DM requires patient-centered individualized treatment. This paper summarized the baseline characteristics related to glucose response and tolerance in the treatment of T2DM by GLP-1RA, and explored the appropriate population characteristics for GLP-1RA, in order to provide some reference for clinical medication.

Key words: glucagon-like peptide-1 receptor agonist; blood glucose response; tolerance; clinical effect

---

收稿日期：2022-10-28；**修回日期：**2023-02-12
作者简介：王晓琳，主治医师，研究方向：中医药治疗糖尿病临床与实验研究。
通信作者：陆灏，主任医师，博士研究生导师，研究方向：中医药治疗糖尿病临床与实验研究。
基金项目：国家自然科学基金(82074381、81874434)；长三角中医内分泌代谢病专科联盟[ZY(2021-2023)-0302]；上海市科委科研计划项目(21S21900700)；上海市临床重点专科(shslczdzk05401)；上海市中医临床重点实验室(20DZ2272200)

根据 2021 年国际糖尿病（diabetes mellitus，DM）联合会（International Diabetes Federation，IDF）官网发布的《IDF 全球糖尿病地图（第 10 版）》[1]，全球 DM 患者数较前显著增长，2021 年全球成年（20 ～ 79 岁）DM 患病率达 10.5%，共 5.37 亿例，较 2019 年增加 7 400 万例，并指出预计存在 44.7 万成年 DM 患者未被确诊。新版 IDF 地图数据表明，在 2011 年至 2021 年，我国 DM 患者数由 9 000 万增加至 1 亿 4 000 万，增幅为 56%。全球 DM 患病率居高不下，且仍处于上升阶段，解决大数量患者的高血糖问题是当前面临的重大挑战，控糖形势不容乐观。

1 胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂（glucagon-like peptide-1 receptor agonist，GLP-1RA）概述

GLP-1RA 是目前重要的降糖药物之一，可刺激胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌。研究表明，GLP-1RA 可从多方面延缓 β 细胞凋亡，改善储存胰岛素及分泌胰岛素的能力[2]。GLP-1RA 通过直接延缓胃肠道吸收和刺激迷走神经，抑制胃泌素和进食，减少食物摄入，刺激棕色脂肪组织产热和白色脂肪组织褐变，增加能量消耗[3]，进而帮助控制体质量。

GLP-1RA 在 2 型 DM（diabetes mellitus type 2，T2DM）并发症治疗方面存在重要影响。新近专家共识建议，存在肝肾功能相关疾病患者首选 GLP-1RA[4—5]。国外研究显示，GLP-1RA 具有降压作用，且主要降低收缩压，但目前关于 GLP-1RA 降压作用机制尚不完全明确，有待进一步研究[6—7]。

GLP-1RA 在 T2DM 治疗中，控制血糖途径较多且降糖效果明显，可维持较稳定的血糖水平。结合多数 T2DM 患者合并肥胖（obesity）、心血管疾病（cardiovascular disease，CVD）、慢性肾脏疾病（chronic kidney disease）及高血压（hypertension）等并发症，GLP-1RA 能多维度改善代谢问题，与口服药物联合应用可提高临床疗效。然而，在临床应用中 GLP-1RA 的血糖应答和耐受性均存在个体差异[8]，原因有待探究。

2 GLP-1RA 血糖应答不良及相关影响因素

基于 2022 年英国国家卫生与临床优化研究所 DM 管理指南[9] 和美国糖尿病学会临床实践建议[10]，认为血糖应答应至少满足以下标准之一：①血糖控制良好，定义为治疗开始后 3 个月或 6 个月糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，HbA1c）＜ 7%。②使用 GLP-1RA3 或 6 个月后，基线 HbA1c 水平降低≥ 1%。未能满足以上标准的患者被定性为应答不良。

研究表明，患者对 GLP-1RA 的血糖应答差异较大（约 50% ～ 70% 的血糖应答率），部分个体能获得显著的血糖应答，但部分个体 HbA1c 改善不明显[11]。在希腊一项关于利拉鲁肽（liraglutide）的临床研究中，利拉鲁肽的血糖应答率仅达 70%[12]。

因此，基于存在一定程度 GLP-1RA 血糖应答不良情况，探寻可预测后续疗效的因素成为一大研究方向。在临床表型与病程、实验室指标和遗传因素三大方向，既往研究已有 GLP-1RA 血糖应答的潜在预测因素成果。

2.1 临床表型与病程

2.1.1 体质量指数（body mass index，BMI）

BMI 对 GLP-1RA 血糖应答的影响在不同研究中存在争议。部分研究表明，BMI 较高的患者倾向于应答不良。如 Imai 等[13] 在日本进行的关于 GLP-1RA 血糖应答相关基线特征研究结果表明，高 BMI 者倾向于对 GLP-1RA 治疗血糖应答不良；当患者 BMI 较高时，存在较高程度胰岛素抵抗，GLP-1RA 治疗后往往无法充分刺激胰岛素分泌，故可能不足以降低血糖水平，故对治疗反应较差[14]。Haraguchi 等[15] 研究也有相似结果，与血糖应答者相比，无应答者基线体质量和 BMI 更高，但差异不显著。在 Nathan 等[16] 进行的艾塞那肽（exenatide）治疗的血糖应答研究中，BMI 与治疗反应无关。Shi 等[17] 的研究结果显示，基线 BMI ≥ 25 kg/m^2 和基线 BMI ＜ 25 kg/m^2 者经度拉糖肽（dulaglutide）治疗 26 周后，HbA1c 均显著降低，但＜ 24 kg/m^2 和 24 kg/m^2 ＜

BMI ＜ 28 kg/m^2 的亚组 HbA1c 降幅相似，此研究中并未明确表明血糖应答率，但高 BMI 患者的 HbA1c 降幅未受 BMI 影响。

研究表明，利拉鲁肽血糖应答与体质量应答间相互独立，利拉鲁肽体质量应答与应答不良发生率亦存在差异，分别为 66% 和 34%，而血糖应答者和应答不良者均实现显著体质量减轻，表明利拉鲁肽诱导的体质量减轻在血糖应答与应答不良者中均存在，且体质量应答者和应答不良者在研究期间均实现 HbA1c 浓度＜ 7%，说明利拉鲁肽治疗后血糖控制得到改善，而与体质量改善无关 [18]。

2.1.2 DM 病程

Kozawa 等 [18] 的研究结果表明，短病程 T2DM 与利拉鲁肽更好的血糖应答相关。而 Best 等 [19] 的研究结果表明，病程较长的 DM 患者使用艾塞那肽治疗可能会实现更好的血糖控制。一项关于影响 T2DM 患者度拉糖肽治疗反应的临床疗效研究表明，DM 病程并不影响度拉糖肽的血糖应答疗效 [20]。因此，在不同 GLP-1RA 药物中 DM 病程对血糖应答反馈不同，甚至存在矛盾。

2.1.3 其他临床表型

在临床研究中，性别、种族及药物剂量都可能是 GLP-1RA 血糖应答的影响因素。Nathan 等 [16] 的研究结果表明，治疗开始时高食欲水平和女性性别不仅可作为艾塞那肽治疗的血糖应答预测因子，亦可作为重度肥胖青少年对艾塞那肽治疗反应的预测因素。Aroda 等 [21] 通过研究发现，女性 DM 患者获得更好的血糖应答。但也有研究表明，性别对 GLP-1RA 的血糖应答并无显著影响 [22—26]。

司美格鲁肽（semaglutide）口服剂在人种方面亦存在血糖应答差异。Aroda 等 [23] 关于司美格鲁肽片的研究结果显示，亚裔患者对药物降糖反应更佳，在 PIONEER4 研究中白种人、黑种人和黄种人使用司美格鲁肽后的降幅分别为 1.0、1.4 及 1.7，且差异存在统计学意义（P ＜ 0.01）。表明 GLP-1RA 在人种间存在一定程度疗效差异，但诸多原因使得种族间差异相关研究难以开展，故结果较少。Yang 等 [20] 通过研究发现，利拉鲁肽组 HbA1c 降低呈剂量依赖性趋势，利拉鲁肽 0.6 mg 组 HbA1c 降幅为 1.0%，1.2 mg 组为 1.3%，1.8 mg 组为 1.4%，利拉鲁肽 1.8 mg 组 HbA1c 降幅最明显。

2.2 实验室指标

2.2.1 基线 HbA1c 水平

基线 HbA1c 水平是 GLP-1RA 血糖应答的可靠预测指标。大部分数据报告，基线 HbA1c 越高，血糖应答良好概率越高 [27—29]。患者基线 HbA1c 水平越高，GLP-1RA 使用后 HbA1c 降幅越大。Yu 等 [26] 一项关于度拉糖肽治疗 T2DM 的有效性和安全性研究结果显示，基线 HbA1c 较高者（＞ 8.5%）疗效优于基线 HbA1c 较低的患者（＜ 8.5%）。在司美格鲁肽相关研究中亦有相似结论 [30]。Aroda 等 [23] 的回顾性研究也表明在应用利拉鲁肽的患者中，基线 HbA1c ＜ 8.5% 者血糖应答率更高。Khan 等 [27] 的研究也表明基线 HbA1c 水平可作为艾塞那肽治疗后 HbA1c 反应的预测指标。

2.2.2 C- 肽

Jones 等 [28] 的研究表明，C- 肽的降低与 GLP-1RA 的血糖应答不良相关。C- 肽≤ 0.25 nmol/L 者血糖应答显著降低，说明低 C- 肽者在无额外体质量减轻的情况下血糖应答降低，从 GLP-1RA 治疗中获得的总体益处较少，亦表明当 T2DM 患者 C- 肽水平较低，即患者胰岛功能不足时，患者使用 GLP-1RA 治疗的血糖应答不良率增加。

2.2.3 由环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）激活的鸟苷酸交换蛋白（exchange protein activated by cAMP，EPAC）1 血清水平

GLP-1 通过 cAMP 水平的急性升高引起效应 [31]，而 cAMP 在细胞内引起效应则归因于蛋白激酶 A 的激活。EPAC 由 cAMP 激活，也是 cAMP 的下游效应器 [32]。EPAC 蛋白家族由 EPAC1 及 EPAC2 组成，EPAC1 在组织内广泛表达，EPAC2 主要在脑、神经和内分泌组织中表达 [33]。有研究显示，T2DM 患者

开始使用利拉鲁肽后，血清中 EPAC1 增加。EPAC1 水平早期升高与 HbA1c、体质量和腰围降低方面的临床反应相关。接受利拉鲁肽治疗后，EPAC1 的血清浓度［(540±390) pg/ml *vs* (648±475) pg/ml，P = 0.03］显著增加。随访结束时，EPAC1 水平变化与 HbA1C 水平变化呈负相关。在利拉鲁肽治疗后，EPAC1 增加的 DM 患者中，HbA1c、平均血糖、低密度脂蛋白胆固醇、BMI、腰围和舒张压显著降低。与血糖应答不良者相比，两组在基线具有相似的 EPAC1 值，但 GLP-1RA 血糖应答者早期存在更高的 EPAC1 值 [34]。因此，早期 EPAC1 血清水平或是预测 GLP-1RA 反应的有效生物标记物。

2.3 遗传因素

2.3.1 GLP-1R rs3765467 等位基因

研究显示，T2DM 患者 GLP-1R rs3765467 单核苷酸多态性 (single-nucleotide polymorphism，SNP) 与 GLP-1RA 的血糖应答降低相关 [35—37]。在 Guan 等 [36] 的研究中，GLP-1R rs3765467 SNP 与中国 T2DM 患者对 GLP-1RA 的血糖应答相关，在 GG 基因型与 GA ＋ AA 基因型中差异更显著，尤其是在男性和基线 BMI ≥ 28 kg/m^2 或基线 HbA1c ＜ 9% 者。但多项研究显示，GLP-1R SNP 中 rs3765467 的 T 等位基因与 HbA1c 降低轻微相关，但与体质量减轻无关 [34—35]。韩国的一项研究结果表明，rs3765467 等位基因 A 与 T2DM 患者 CVD 风险降低和非 DM 受试者空腹血糖、HbA1c 水平降低间存在联系 [37]。

2.3.2 GLP-1R rs10305420 等位基因

rs10305420 对 GLP-1RA 血糖应答存在不同影响，且 CT 型、TT 型对血糖应答更有利。Lin 等 [33] 的研究表明，GLP-1R SNP 中 rs10305420 的 T 等位基因与 HbA1c 和体质量降低均显著相关。但与 Yu 等 [34] 的研究结果矛盾的是，Guan 等 [36] 的研究中 rs10305420 的基因型未表现出明显差异。另一项研究表明，与 CC 基因型相比，在肥胖和多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome) 的欧洲女性患者中，rs10305420 CT 和 TT 基因型与利拉鲁肽血糖应答相关 [38]。

2.3.3 其他遗传因素

编码消化酶糜蛋白酶的 *CTRB1* 和 *CTRB2* 基因附近的 rs7202877 变体，已被证明参与肠促胰岛素途径的 DM 易感性调节和对二肽基肽酶 -4 抑制剂治疗的应答 [39]。另一项研究对此进行了补充说明，提出 rs6923761 可延长接受利拉鲁肽治疗的 GA/AA 基因型患者的胃排空半衰期，且不影响体质量 [40]。

3 GLP-1RA 耐受性及相关影响因素

GLP-1RA 除存在不同血糖应答，还具有较高比例的不耐受现象，虽诸多研究均表明 GLP-1RA 的安全性，但在服药过程中易出现较高的停药率 [41—43]，临床应用前应明确 GLP-1RA 适用对象，总结其适宜人群特征。以下汇总不同剂型 GLP-1RA 在研究中的临床表型，及在遗传水平上耐受性相关预测因素的研究进展。

3.1 疗程

已有研究表明，不同 GLP-1RA 药物的耐受性与疗程呈负相关。在一项关于影响 T2DM 患者度拉糖肽治疗反应的回顾性研究中，41.2% 的患者在治疗 1 个月后报告不良事件，且与其他 GLP-1RA 研究结论相同，度拉糖肽不良事件的总发生率与服药疗程呈反比，6 个月后，常见的不良事件发生率显著降低 [44]。在 19 项艾塞那肽对照临床试验综合分析中，胃肠道相关不良事件最常见，其中以恶心和呕吐常见，恶心的发生风险在约 8 周后大幅下降，呕吐发生率从第 0 ～ 4 周的 6.1% 减至第 28 周的 1.0%[43]。Frias 等 [45] 的研究得到相似结论。

3.2 其他临床因素

口服司美格鲁肽的耐受性与病程、BMI、年龄及基线 HbA1c 相关。研究显示，病程较短、年龄较低、体质量较大的患者耐受性可能更好；年龄＜ 65 岁的患者停药率小，且因不良反应导致治疗中断及胃肠道不良反应的发生率随年龄增长有轻微增加的趋势；较低 HbA1c 水平组因不良反应停药的患者比例更高；不同基线 BMI 亚组总体不良反应相似，但随 BMI 降

低，胃肠道不良反应及因不良反应导致治疗中断的患者比例有轻微增多趋势[44]。

3.3 遗传因素

GLP-1RA胃肠道不良反应与GLP-1受体rs742764、rs9283907、rs2268657及rs2254336等位基因相关，可能与其对胃排空的影响有关[46]。CC基因型rs10305420携带者的胃肠道不良反应发生率高于携带1或2个T等位基因的受试者，但这一趋势并无统计学意义。

4 临床应对策略

诸多临床研究表明，GLP-1RA的降糖作用较佳且诱发低血糖发生风险较低，但临床使用GLP-1RA时仍存在一些问题。血糖应答相关研究亦证实，GLP-1RA存在一定比例的应答不良。基线HbA1c水平、BMI、C-肽水平、EPAC1血清水平或可成为GLP-1RA血糖应答的预测因素，rs3765467被证实与GLP-1RA血糖应答相关。同时，在部分研究中GLP-1RA存在较高的停药率，诱因以胃肠道反应为主，与疗程呈负相关。

目前国内外指南均强调，T2DM综合管理需以患者为中心，进行个体化治疗。患者的年龄、BMI、血糖控制情况、病程及种族等情况，都可能对血糖应答和耐受性产生影响。而多数临床研究纳入受试者后，通常以平均数据描绘基线人群特征，血糖应答相关结论仍存争议，故目前GLP-1RA个体化用药除去已知的心肾保护作用及体质量减轻作用外，大数据下的基线特征研究是目前GLP-1RA个体化用药的前提，需临床数据及研究支撑才能对其血糖应答进行更科学的回答。

另外，了解不同基线特征下患者对降糖作用的反应至关重要。医生可根据不同特征的患者药物疗效及耐受性进行分析，更好地了解预期疗效与服药依从性及中止服药的可能性。GLP-1RA的不良反应多为胃肠道反应，且以轻、中度为主，临床表现以为恶心呕吐居多，持续时间一般在4周左右。在指导用药中注意以下几点，或可减少胃肠道不良反应的发生：首先，初次使用GLP-1RA时应予患者充分沟通，使其了解药物作用及可能的不良反应；其次，多数研究表明，GLP-1RA胃肠道反应多在4～6周后可自行缓解，且多为浓度依赖性，故初次使用时建议从小剂量开始，逐步缓慢增加剂量，可从日制剂逐步向周制剂转换；最后，可考虑在使用GLP-1RA同时联用中医药，如小半夏汤等和胃降逆的经方，其由半夏及生姜两味药组成，在临床被广泛用于各种因素导致的恶心呕吐的治疗。

5 结语

在当前精准医疗推行过程中，对具有特定特征的患者应用特定疗法，最大限度发挥干预效益，增加血糖及体质量达标患者比例，有助减轻个人、社会和医疗保健系统的诸多负担。在T2DM患者中探寻使用GLP-1RA的适宜人群特征，可在临床用药时起指导作用，总结GLP-1RA适宜人群特征，为临床用药提供思路。但目前这部分研究尚不完整，有待后续研究进行数据补充。

参考文献：

[1] Diabetes Federation. China Diabetes report 2000—2045[R]. (2021-11-08)[2022-08-15]. https://diabetesatlas.org/data/en/country/42/cn.html.

[2] 徐斯盛, 华小懿, 肖兰, 等. 新型长效胰高血糖素样肽-1受体激动药——杜拉鲁肽[J]. 中国药房, 2015, 26(32): 4593-4595.

[3] Tong J, D'Alessio D. Give the receptor a brake: slowing gastric emptying by GLP-1[J]. Diabetes, 2014, 63(2): 407-409.

[4] American Diabetes Association Professional Practice Committee. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes－2022[J]. Diabetes Care, 2022, 45(Suppl 1): S144-S174.

[5] 葛均波, 霍勇, 高秀芳, 等. 改善心血管和肾脏结局的新型抗高血糖药物临床应用中国专家建议[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(3): 231-238.

[6] Morieri ML, Rigato M, Frison V, *et al*. Effectiveness of dulaglutide *vs* liraglutide and exenatide once-weekly. A real-world study and meta-analysis of observational studies[J]. Metabolism, 2020, 106: 154190.

[7] Wysham C, Wysham C, Arakaki R, *et al*. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1) [J]. Diabetes Care, 2015, 38 (7): 1393-1394.

[8] Anderson SL, Trujillo JM, McDermott M, *et al*. Determining predictors of response to exenatide in type 2 diabetes [J]. J Am Pharm Assoc (2003), 2012, 52 (4): 466-471.

[9] Strain WD, Hope SV, Green A, *et al*. Type 2 diabetes mellitus in older people: a brief statement of key principles of modern day management including the assessment of frailty. A national collaborative stakeholder initiative [J]. Diabet Med, 2018, 35 (7): 838-845.

[10] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes – 2022 [J]. Diabetes Care, 2022, 45 (Suppl 1): S83-S96.

[11] Kyriakidou A, Koufakis T, Goulis DG, *et al*. Pharmacogenetics of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide: a step towards personalized type 2 diabetes management [J]. Curr Pharm Des, 2021, 27 (8): 1025-1034.

[12] Kyriakidou A, Kyriazou AV, Koufakis T, *et al*. Clinical and genetic predictors of glycemic control and weight loss response to liraglutide in patients with type 2 diabetes [J]. J Pers Med, 2022, 12 (3): 424.

[13] Imai K, Tsujimoto T, Goto A, *et al*. Prediction of response to GLP-1 receptor agonist therapy in Japanese patients with type 2 diabetes [J]. Diabetol Metab Syndr, 2014, 6 (1): 110.

[14] Koufakis T, Papanas N, Papanas N, *et al*. Treatment options following metformin in primary prevention populations with type 2 diabetes: which is the right road to take? [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2021, 14 (10): 1189-1192.

[15] Haraguchi A, Fujishima K, Ando T, *et al*. Multiple drug combination of anti-diabetic agents as a predictor for poor clinical response to liraglutide [J]. Minerva Endocrinol, 2014, 39 (4): 289-297.

[16] Nathan BM, Rudser KD, Abuzzahab MJ, *et al*. Predictors of weight-loss response with glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment among adolescents with severe obesity [J]. Clin Obes, 2016, 6 (1): 73-78.

[17] Shi Y, Liu S, Zhu J, *et al*. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide in adult Chinese patients with type 2 diabetes and lower baseline body mass index [J]. J Diabetes, 2021, 13 (4): 353-357.

[18] Kozawa J, Inoue K, Iwamoto R, *et al*. Liraglutide is effective in type 2 diabetic patients with sustained endogenous insulin-secreting capacity [J]. J Diabetes Investig, 2012, 3 (3): 294-297.

[19] Best JH, Hoogwerf BJ, Herman WH, *et al*. Risk of cardiovascular disease events in patients with type 2 diabetes prescribed the glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist exenatide twice daily or other glucose-lowering therapies: a retrospective analysis of the LifeLink database [J]. Diabetes Care, 2011, 34 (1): 90-95.

[20] Yang W, Chen L, Ji Q, *et al*. Liraglutide provides similar glycaemic control as glimepiride (both in combination with metformin) and reduces body weight and systolic blood pressure in Asian population with type 2 diabetes from China, South Korea and India: a 16-week, randomized, double-blind, active control trial (*) [J]. Diabetes Obes Metab, 2011, 13 (1): 81-88.

[21] Aroda VR, Brett J, Khutoryansky N, *et al*. Identifying predictors of response to liraglutide in type 2 diabetes using recursive partitioning analysis [J]. Can J Diabetes, 2012, 36 (5): S45.

[22] Onishi Y, Oura T, Matsui A, *et al*. Analysis of efficacy and safety of dulaglutide 0.75 mg stratified by sex in patients with type 2 diabetes in 2 randomized, controlled phase 3 studies in Japan [J]. Endocr J, 2017, 64 (5): 553-560.

[23] Aroda VR, Bauer R, Christiansen E, *et al*. Efficacy and safety of oral semaglutide by subgroups of patient characteristics in the PIONEER phase 3 programme [J]. Diabetes Obes Metab, 2022, 24 (7): 1338-1350.

[24] Shin J, Chang JS, Kim HS, *et al*. Effects of a 6-month exenatide therapy on HbA1c and weight in Korean patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study [J]. Diabetes Metab J, 2012, 36 (5): 364-370.

[25] Babenko AY, Savitskaya DA, Kononova YA, *et al*. Predictors of effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy in patients with type 2 diabetes and obesity [J]. J Diabetes Res, 2019, 2019: 1365162.

[26] Yu M, Yuan GY, Zhang B, *et al*. Efficacy and safety of dulaglutide by baseline HbA1c in Chinese patients with type 2 diabetes: a post hoc analysis [J]. Diabetes Ther, 2020, 11 (5): 1147-1159.

[27] Khan M, Ouyang J, Perkins K, *et al*. Determining predictors of early response to exenatide in patients with type 2 diabetes

mellitus[J]. J Diabetes Res, 2015, 2015: 162718.

[28] Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, *et al*. Markers of β-cell failure predict poor glycemic response to GLP-1 receptor agonist therapy in type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2016, 39(2): 250-257.

[29] Rowlands J, Heng J, Newsholme P, *et al*. Pleiotropic effects of GLP-1 and analogs on cell signaling, metabolism, and function[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 672.

[30] Kawasaki H, Springett GM, Mochizuki N, *et al*. A family of cAMP-binding proteins that directly activate Rap1[J]. Science, 1998, 282(5397): 2275-2279.

[31] Sugawara K, Shibasaki T, Takahashi H, *et al*. Structure and functional roles of Epac2 (Rapgef4) [J]. Gene, 2016, 575(2 Pt 3): 577-583.

[32] Hernández C, Gómez-Peralta F, Simó-Servat O, *et al*. Usefulness of circulating EPAC1 as biomarkers of therapeutic response to GLP-1 receptor agonists[J]. Acta Diabetol, 2022, 59(11): 1437-1442.

[33] Lin CH, Lee YS, Huang YY, *et al*. Polymorphisms of GLP-1 receptor gene and response to GLP-1 analogue in patients with poorly controlled type 2 diabetes[J]. J Diabetes Res, 2015, 2015: 176949.

[34] Yu M, Wang K, Liu H, *et al*. GLP1R variant is associated with response to exenatide in overweight Chinese type 2 diabetes patients[J]. Pharmacogenomics, 2019, 20(4): 273-277.

[35] Beinborn M, Worrall CI, McBride EW, *et al*. A human glucagon-like peptide-1 receptor polymorphism results in reduced agonist responsiveness[J]. Regul Pept, 2005, 130(1-2): 1-6.

[36] Guan Z, Du Y, Li R, *et al*. Association between glucagon-like peptide-1 receptor gene polymorphism and treatment response to GLP1R agonists in Chinese patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2022, 78(5): 793-799.

[37] Kwak SH, Chae J, Lee S, *et al*. Nonsynonymous variants in PAX4 and GLP1R are associated with type 2 diabetes in an East Asian population[J]. Diabetes, 2018, 67(9): 1892-1902.

[38] Jensterle M, Pirš B, Goričar K, *et al*. Genetic variability in GLP-1 receptor is associated with inter-individual differences in weight lowering potential of liraglutide in obese women with PCOS: a pilot study[J]. Eur J Clin Pharmacol, 71(7): 817-824.

[39] Hart LM, Fritsche A, Nijpels G, *et al*. The CTRB1/2 locus affects diabetes susceptibility and treatment via the incretin pathway[J]. Diabetes, 2013, 62(9): 3275-3281.

[40] Chedid V, Vijayvargiya P, Carlson P, *et al*. Allelic variant in the glucagon-like peptide 1 receptor gene associated with greater effect of liraglutide and exenatide on gastric emptying: a pilot pharmacogenetics study[J]. Neurogastroenterol Motil, 2018, 30(7): e13313.

[41] Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, *et al*. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(11): 834-844.

[42] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, *et al*. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2016, 375(4): 311-322.

[43] Macconell L, Brown C, Gurney K, *et al*. Safety and tolerability of exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes: integrated analysis of 5 594 patients from 19 placebo-controlled and comparator-controlled clinical trials[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2012, 5: 29-41.

[44] Yoo JH, Cho YK, Lee J, *et al*. Clinical efficacy and parameters affecting the response to dulaglutide treatment in patients with type 2 diabetes: a retrospective, real-world data study[J]. Diabetes Ther, 2019, 10(4): 1453-1463.

[45] Frias JP, Wynne AG, Matyjaszek-Matuszek B, *et al*. Efficacy and safety of an expanded dulaglutide dose range: a phase 2, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes using metformin[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(9): 2048-2057.

[46] Yau AMW, McLaughlin J, McLaughlin J, *et al*. A pilot study investigating the influence of glucagon-like peptide-1 receptor single nucleotide polymorphisms on gastric emptying rate in Caucasian men[J]. Front Physiol, 2018, 9: 1331.

（编辑：虞 瑛）