·综 述·

司美格鲁肽治疗 2 型糖尿病的临床研究进展

倪 娜[1]，杨树俊[2]，丁子文[1]，张婧妍[3]，张 松[3]，王俊龙[3]*，周 斌[2]*
（1. 中国医药工业研究总院药物临床研究中心，上海 200437；2. 中国医药工业研究总院中国医药工业信息中心，上海 200437；
3. 上海瀛科隆医药开发有限公司，上海 200437）

摘要：2021 年 4 月，国家药品监督管理局批准新型降血糖药胰高血糖素样肽-1 受体激动剂（glucagon-like peptide-1 receptor agonist，GLP-1RA）司美格鲁肽进口。本品作为长效 GLP-1RA，在上市前通过药代动力学研究、SUSTAIN 系列研究和 SURE 系列研究论证了其有效性和安全性，可降低血糖和糖化血红蛋白水平，且低血糖的发生率较低，同时可减轻患者体质量、降低心血管疾病发生风险。该文主要汇总了司美格鲁肽治疗 2 型糖尿病的主要临床研究结果及其相关机制，为该药的临床应用提供参考。

关键词：司美格鲁肽；2型糖尿病；临床研究；胰高血糖素样肽-1受体激动剂
中图分类号：R587.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）06-0787-06
DOI：10.13683/j.wph.2022.06.024

Clinical research progress on semaglutide in the treatment of type 2 diabetes mellitus

NI Na[1], YANG Shujun[2], DING Ziwen[1], ZHANG Jingyan[3], ZHANG Song[3], WANG Junlong[3]*, ZHOU Bing[2]*
(*1. Clinical Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China;*
2. China National Pharmaceutical Industry Information Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China;
3. Shanghai Clinical Research Organization for Medicines, Shanghai 200437, China)

Abstract: National Medical Products Administration approved the import of semaglutide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist（GLP-1RA）in April 2021. As a long-acting GLP-1RA, this product has demonstrated its efficacy and safety through pharmacokinetic studies, SUSTAIN studies and SURE studies before listing. Levels of blood glucose and glycosylated hemoglobin can be reduced with lower incidence of hypoglycemia, lower body weight and lower risk of cardiovascular disease. This article summarized the main clinical research data of semaglutide and relative mechanisms in the treatment of type 2 diabetes mellitus, providing reference for clinical use of semaglutide.

Key words: semaglutide; type 2 diabetes mellitus; clinical research; glucagon-like peptide-1 receptor agonist

糖尿病（diabetes mellitus，DM）是全球最主要的慢性非传染性疾病之一，随着患病率上升，DM 所带来的疾病负担越来越重，DM 及其并发症严重影响着人类的生活质量[1]。血糖控制不达标，血压、血脂和体质量等心血管代谢指标管理不佳，心血管疾病高发，是 DM 综合管理亟需解决的问题。2021 年 4 月，国家药品监督管理局（National Medical Products Administration，NMPA）批准新型降血糖药胰高血糖素样肽-1 受体激动剂（glucagon-like peptide-1 receptor agonist，GLP-1RA）司美格鲁肽（semaglutide）进口。该药物可于饮食后使用，一直作为二线或三线药物，用于接受充分生活方式干预及应用二甲双胍和（或）磺脲类药物后血糖不达标的成人 2 型 DM（type 2 diabetes mellitus，T2DM）患者的治疗，因

收稿日期：2021-07-28；**修回日期：**2022-03-16
作者简介：倪娜，副研究员，研究方向：创新药物的临床研究。
通信作者：周斌，研究员，研究方向：社会管理药学研究。
王俊龙，副研究员，研究方向：创新药物的临床研究。

其同时具有心血管适应证，可降低 T2DM 合并心血管疾病患者的主要心血管不良事件风险。司美格鲁肽以突破性技术将半衰期延长至 7 d，实现一周给药 1 次，并能维持比较平稳的血药浓度。吴明洋等 [2] 通过灰色理论中均值模型预测，未来 5 年 GLP-1RA 类药物市场潜力巨大，发展前景较为可观。

1 GLP-1RA 及治疗 T2DM 的作用机制

2019 年欧洲心脏病学会（European Society of Cardiology，ESC）颁布了新的 DM 诊疗指南，认为如果患者合并动脉粥样硬化性心血管疾病，可以不考虑血糖水平直接使用 GLP-1RA，建立了独立于糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，HbA1c）的 DM 药物治疗策略，若使用该药物后 HbA1c 仍不达标，则再考虑启用其他降血糖药 [3-4]。目前，临床上常用的短效 GLP-1RA 有艾塞那肽（exenatide）和利司那肽（lixisenatide），长效 GLP-1RA 有阿必鲁肽（albiglutide）、利拉鲁肽（liraglutide）、度拉糖肽（trulicity）和司美格鲁肽等。相较短效 GLP-1RA，长效 GLP-1RA 半衰期更长，促胰岛素分泌作用更强，延缓胃排空作用弱，因此降血糖作用更佳 [5]。

GLP-1RA 是一种肠促胰岛素类药物，通过激活 GLP-1 受体，快速升高循环腺苷单磷酸和细胞内钙水平，导致葡萄糖依赖性的胰岛素释放 [6]。GLP-1 受体除分布在胰腺外，还分布于肾脏、心脏、胃、中枢等多个部位，因此 GLP-1RA 具有多种代谢效应，如抑制胰岛 β 细胞凋亡、抑制胰高血糖素分泌、促进胰岛 β 细胞增殖和新生、促进葡萄糖依赖性胰岛素的合成和分泌、增强外周组织的葡萄糖利用及减少肝糖输出等 [7]。有研究显示，GLP-1RA 降低血糖、改善胰岛功能的主要机制可能是改善了 T2DM 患者胰岛细胞的凋亡率。T2DM 大鼠的胰岛内活性氧（reactive oxygen species，ROS）水平较正常大鼠升高，提示高糖状态下氧化应激被明显激活，而给予 GLP-1RA 处理后胰岛内 ROS 水平下降 [8]。Xiang 等 [9] 应用基因敲除技术对敲除还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2 的 C57BL/6 大鼠进行相关研究，结果显示，GLP-1RA 能通过降低 ROS 水平和免疫反应，减弱链脲佐菌素诱导的严重高血糖，减少胰岛细胞数量。

2 司美格鲁肽治疗 T2DM 的原研临床研究

截至 2021 年 7 月，Clinicaltrials.gov 上登记的关于司美格鲁肽的临床研究共计 52 项，其中已完成 32 项，入组 14 项，尚未开始入组 6 项。Ⅲ期临床研究 15 项，Ⅳ期临床研究 4 项，真实世界研究 9 项。

2.1 SUSTAIN（semaglutide unabated sustainability in treatment of type 2 diabetes）系列研究

SUSTAIN 系列研究是诺和诺德公司开展的司美格鲁肽的Ⅲ期临床研究，对 T2DM 人群应用司美格鲁肽的疗效、安全性、心血管和肾脏结局等进行了全面评估。其中 SUSTAIN 5（司美格鲁肽＋背景疗法 *vs* 背景疗法）和 SUSTAIN 6（司美格鲁肽 *vs* 安慰剂）为安慰剂对照研究，其余研究包括司美格鲁肽和胰岛素、二肽基肽酶 -4（dipeptidylpeptidase-4，DPP-4）抑制剂、钠 - 葡萄糖耦联转运体 2（sodium-glucose linked transporter 2，SGLT2）抑制剂、短效 GLP-1RA、长效 GLP-1RA 等的对比研究。SUSTAIN 1-7 的Ⅲ期临床研究证明了司美格鲁肽在持续控制血糖和减轻体质量方面均效果较佳，有效降低了心血管疾病的发生风险 [10]。

SUSTAIN 2 是一项于中国注册的临床随机双盲对照研究，纳入 868 例经二甲双胍治疗后血糖仍控制不佳（HbA1c：7.0% ～ 10.5%）的 T2DM 患者。分别给予 0.5 mg 司美格鲁肽（288 例）、1.0 mg 司美格鲁肽（290 例）和 100 mg 西格列汀（sitagliptin）（290 例）30 d 后，观察 HbA1c 及体质量的变化，证实与西格列汀组相比，两个司美格鲁肽组的 HbA1c 和体质量均降低，且低血糖发生率极低。进一步分析显示，司美格鲁肽可实现“按需”降低 HbA1c 水平，无论患者 HbA1c 基线较高或者接近于 7%，均可使平均 HbA1c 水平降至 7% 以内 [11]。

SUSTAIN 6 是一项心血管结局的随机双盲对照研究，纳入 3 297 例 T2DM 患者，给予司美格鲁肽

(0.5 mg 或 1.0 mg) 或安慰剂治疗，一周 1 次，连续 104 周，心血管疾病致死、非致死性心肌梗死 (myocardial infarction，MI) 和卒中 (stroke) 作为风险指标，设置 95% 上限置信区间 (confidence interval，CI) 非劣效界值为 1.8 进行风险率评估。研究结果显示，83.0% 的患者合并了心血管疾病和 (或) 慢性肾病，司美格鲁肽组和安慰剂组的终点事件发生率分别为 6.6% 和 8.9%，两组风险率差异有统计学意义 [0.74%，95% CI(0.58, 0.95)](*P* < 0.01)；非致死性 MI 发生率为 2.9% *vs* 3.9%，两组风险率差异无统计学意义 [0.74%，95% CI(0.51, 1.08)](*P* > 0.05)；非致死性卒中发生率为 1.6% *vs* 2.7%，两组风险率差异有统计学意义 [0.61%，95% CI(0.38, 0.99)](*P* < 0.05)；心血管疾病致死率两组相近；司美格鲁肽组肾病新发或加重的发生率较低，但视网膜病变如玻璃体积血 (vitreous hemorrhage)、致盲或需要治疗的发生率较高。司美格鲁肽组尽管因为胃肠道不良事件导致治疗中断的患者较多，但严重不良事件发生率较低 [12]。

2.2 SURE 系列 / 真实世界研究

慢性疾病的进展通常会持续几十年，难以依靠短期临床研究获得长期、有效的安全性数据，真实世界研究可以观察更多暴露人群的从疾病的发生、发展至终点结局的全过程。Divino 等 [13] 早在 2014 年就开展了 GLP-1RA 在 T2DM 人群中的真实世界研究，获得了大样本量长期用药的循证医学数据，证实了 GLP-1RA 在广泛使用下的较低风险。SURE 系列研究是在欧美开展的司美格鲁肽的真实世界研究，目前共涉及美国及 8 个欧洲国家的数据，共纳入 2 188 例使用司美格鲁肽治疗的 T2DM 患者。Rajamand Ekberg 等 [14] 对丹麦和瑞典的 331 例患者数据进行分析，结果显示合并心血管疾病最多的是高血压 (丹麦占 57.9%，瑞典占 78.6%) 和血脂异常 (丹麦占 38.3%，瑞典占 73.7%)，开始使用司美格鲁肽的原因分别为控制血糖 (丹麦占 72.0%，瑞典占 88.8%)、降低心血管风险 (丹麦占 10.2%，瑞典占 19.2%) 以及减少体质量和养生等。终点数据显示 HbA1c 较基线的降低值 / 降低率差异有统计学意义 {[−13，95%CI(−14, -12)]mmol/mol，[−1.2，95%CI(−1.30, −1.11)]%}(*P* < 0.01)，体质量较基线的减少值 / 减少率差异有统计学意义 {[−5.4，95%CI(−6.0, 4.7)]kg，[−5.3，95%CI(−6.0, −4.7)]%}(*P* < 0.01)，其中 49.4% 的患者体质量减少 5% 以上，患者治疗满意度和依从性均较高。

Rudofsky 等 [15] 对瑞士 214 例患者进行数据分析，结果显示使用司美格鲁肽后，HbA1c 较基线的降低值 / 降低率差异有统计学意义 {[−9，95%CI(−11, −7)]mmol/mol，[−0.8，95% CI(−1.01, −0.68)]%}(*P* < 0.01)，体质量较基线的减少值 / 减少率改变差异有统计学意义 {[−5.0，95%CI(−5.73, 4.24)]kg，[−5.0，95%CI(−5.73, −4.27)]%}(*P* < 0.01)，其中 42.6% 的患者体质量减少 5% 以上。DM 治疗满意度问卷评分较基线的增加值差异有统计学意义 [2.0，95%CI(1.26, 2.84)](*P* < 0.01)。以上患者使用司美格鲁肽前平均使用降血糖药的种类为 (2.0±1.05) 种，增用司美格鲁肽后降血糖药的种类降低为 (2.7±0.92) 种 (含司美格鲁肽)，在 DM 的常见药物治疗中，二甲双胍、胰岛素、GLP-1RA 和 SGLT2 的起始使用率为 81.7%、31.4%、24.0% 和 24.0%，终点时二甲双胍、胰岛素、SGLT2 使用率为 82.3%、32.6% 和 20.6%。

SURE 系列研究的有效性、安全性结果与 SUSTAIN 系列研究结果相近，虽然 SURE 系列研究中 HbA1c 基线更低，但患者对于降低 HbA1c 的满意度更高，且平均使用剂量均低于 1.0 mg(SUSTAIN 研究的递增剂量分别为 0.25 mg、0.5 mg、1.0 mg)，故司美格鲁肽一周 1 次可作为一种临床常规治疗。

2.3 司美格鲁肽药代动力学研究

一项针对日本人群和高加索人群的单中心、双盲平行对照的药代动力学 (pharmacokinetic，PK) 和药效动力学 (pharmacodynamics，PD) 研究，采用了剂量递增的给药方案 [16]。44 例健康男性受试者 (22

例日本人，22 例高加索人）分别给予司美格鲁肽和安慰剂，剂量递增方案为 0.25 mg、0.5 mg、1.0 mg，并维持在 1.0 mg，给药 4 周。

给药后第 1、12 周采血进行 PK 分析，第 0、8、13 周采血进行 PD 分析，结果显示 0.5 mg 剂量组日本人和高加索人的 0 ～ 168 h 药 - 时曲线下面积（area under the plasma concentration-time curve from 0 to 168 h，$AUC_{0\text{-}168\ h}$）分别为 3 538 nmol·h·L^{-1} 和 3 371 nmol·h·L^{-1}，最高浓度（maximum concentration，C_{max}）分别为 25.1 nmol/L 和 23.7 nmol/L，达峰时间（time to C_{max}，T_{max}）分别为 30 h 和 36 h，半衰期（half life time，$t_{1/2}$）分别为 145 h 和 159 h，剂量校正药物蓄积率（dose-corrected accumulation ratio，$R_{acc,DC}$）分别为 1.99 和 2.30。以上数据均显示出两种人群的种族差异无统计学意义，且呈现剂量依赖性 [16]。提示日本人与高加索人可使用相同剂量的司美格鲁肽。另外，1.0 mg 司美格鲁肽组的体质量减轻均大于 0.5 mg 组，安慰剂组体质量均增加，糖代谢的各项参数与基线相比差异均无统计学意义 [16]。

3 司美格鲁肽的安全性

目前各项临床研究均未报道显著的安全性事件，其说明书中的不良反应为低血糖、胰腺炎（pancreatitis）、DM 视网膜病变（diabetic retinopathy）和过敏反应等，临床研究中常见不良事件为轻、中度腹泻（diarrhea）、上呼吸道感染、恶心、脂肪酶增加、食欲下降、DM 视网膜病变、鼻咽炎（nasopharyngitis）、呕吐和腹部不适（https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trial-snapshot-ozempic）。

考虑到临床研究样本量、用药疗程和观察时间有限，很难发现一些迟发的、罕见的不良反应，蒋王艳等 [17] 对美国 FDA 不良事件报告系统（FDA Adverse Events Reporting System，FAERS）数据库的司美格鲁肽不良事件进行了信号挖掘。通过比例失衡法中的报告比值比法和比例报告比值，对 2017 年 12 月至 2020 年 12 月期间司美格鲁肽为首要怀疑药物的报告进行分析，3 938 份报告共获得 64 个共同安全信号，由高到低前 10 位分别为恶心、呕吐、腹泻、血糖升高、超说明书使用、体质量减轻、食欲下降、便秘、头痛、胰腺炎。以上安全信号基本与说明书一致，但也发现一些如梗阻性胆管疾病和胰腺肿瘤等新的不良反应的信号。考虑到 FAERS 数据库主要为欧美人群，亚洲人群的报告数量较少，中国大样本量人群中的使用数据尚待分析。

另外，在司美格鲁肽的研发过程中，有学者曾发现其可激活啮齿类动物甲状腺滤泡旁 C 细胞的 GLP-1 受体，引起 C 细胞异常增生，有潜在致甲状腺髓样癌（medullary thyroid cancer，MTC）的风险 [18-19]。故有研究从能量代谢角度探讨了 GLP-1RA 对 MTC 细胞的影响，结果表明 GLP-1 受体组与对照组相比，MTC 细胞的增殖率和降钙素量的差异均无统计学意义（$P > 0.05$），GLP-1 受体对 MTC 细胞能量代谢并无明显影响（$P > 0.05$），随着与 GLP-1 受体处理时间延长，人 MTC 细胞糖酵解和线粒体呼吸并无明显改变（$P > 0.05$）。上述结果提示，GLP-1RA 对人 MTC 发生发展无明显促进作用 [20]。

4 GLP-1RA 的其他治疗机制研究

大量研究证实，在人和动物的心肌、血管平滑肌和血管内皮细胞中发现了 GLP-1 受体 [21]。故推测 GLP-1RA 除具有降血糖作用外，还可能具有潜在的治疗其他疾病的作用。

临床统计分析显示，动脉粥样硬化是 DM 的主要并发症之一，是 DM 死亡的主要原因之一 [22]。何维等 [23] 认为，GLP-1RA 可通过改善血管内皮功能、抗氧化应激作用保护血管内皮，直接起到抗动脉粥样硬化的作用。冯夏龙等 [24] 认为 GLP-1RA 可通过阻止动脉粥样硬化进展、保护血管内皮细胞、改善心肌糖代谢等起到保护心血管的作用，从而达到治疗心力衰竭的目的。Velez 等 [25] 对采用 GLP-1 类似物和 DPP4 抑制剂治疗不伴有心力衰竭（heart failure，HF）的 DM 患者时，进行回顾性、倾向性配对评分分析，发现两药均显著减少了 HF 的住院率，但接受 GLP-1 类似物治疗的患者有更少的全因住院

率和全因死亡率。

肾脏损伤同样为 DM 的主要并发症之一，DM 患者的肾脏血流动力学及炎症细胞因子变化可能是引起肾脏病变的共同作用机制 [26-27]。虽然 GLP-1RA 对肾脏的保护作用机制尚未明确，但王洁等 [28] 研究认为 GLP-1RA 具有独特的降血糖机制，且作用靶点多样，可通过改善肾脏血流动力学、抗炎作用、减少尿蛋白、减缓肾小球滤过率下降等发挥肾脏保护作用，为防治 DM 肾病（diabetic nephropathy，DN）提供了新的思路。

司美格鲁肽除了在降血糖方面具有优异的表现，还能改善多项心血管代谢指标，综合控制包括血压、血脂和体质量等在内的多种心血管风险因素，且患者满意度和依从性均较高，患者获益明显。鉴于上述司美格鲁肽的各项特点，FDA 已于 2019 年 9 月批准了司美格鲁肽的口服制剂 Rybelsus（7 mg 和 14 mg）上市，作为全球第一款也是唯一一款口服 GLP-1RA，该药可作为通过饮食调整和运动控制血糖的 T2DM 成人患者的辅助药物（https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-oral-glp-1-treatment-type-2-diabetes）。

5 结语

司美格鲁肽作为一种创新的 GLP-1RA 降血糖药，具有巨大的开发潜力。同时，作为一类创新机制的 DM 治疗药物，仍存在更多值得探讨之处。如其在多项研究中显示的心血管保护及肾病防治等作用还有待进一步开发。自新型冠状病毒肺炎（corona virus disease 2019，COVID-19）于 2019 年底世界大流行至今，DM 也被认为是影响 COVID-19 患者严重程度与死亡的危险因素之一 [29]，在合并 DM 的 COVID-19 患者中使用本药物的安全性及有效性仍有待进一步研究。伴随 GLP-1RA 类药物疗效及产品设计的提升，辅以精准的市场策略，期待未来 GLP-1RA 类药物成为 DM 药物治疗领域的重要产品之一。

参考文献：

[1] 侯清涛, 李芸, 李舍予, 等. 全球糖尿病疾病负担现状[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(1): 92-96.

[2] 吴明洋, 王亚超, 华卉. GLP-1RA类药物的市场分析[J]. 上海医药, 2022, 43(7): 88-91.

[3] Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, *et al*. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD[J]. Eur Heart J, 2020, 41(2): 255-323.

[4] 安康, 李舍予. BMJ快速推荐《SGLT-2抑制剂和GLP-1受体激动剂治疗成人2型糖尿病的临床实践指南》解读[J]. 中国全科医学, 2021, 24(26): 3269-3275.

[5] 崔佳乐，杨艳，彭雅茗，等. GLP-1RA在2型糖尿病中的应用进展[J]. 医学综述, 2021, 27(4): 778-782.

[6] Mortensen K, Christensen LL, Holst JJ, *et al*. GLP-1 and GIP are colocalized in a subset of endocrine cells in the small intestine[J]. Regul Pept, 2003, 114(2): 189-196.

[7] Salehi M, Aulinger BA, D'Alessio DA. Targeting β-cell mass in type 2 diabetes: promise and limitations of new drugs based on incretins[J]. Endocr Rev, 2008, 29(3): 367-379.

[8] 丁敏, 李春君, 邢云芝, 等. GLP-1Ra减少高糖诱导的β细胞凋亡作用机制探讨[J]. 天津医药, 2015, 43(11): 1217-1221.

[9] Xiang FL, Lu X, Strutt B, *et al*. NOX2 deficiency protects against streptozotocin-induced β-cell destruction and development of diabetes in mice[J]. Diabetes, 2010, 59(10): 2603-2611.

[10] Aroda VR, Ahmann A, Cariou B, *et al*. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: insights from the SUSTAIN 1-7 trials[J]. Diabetes Metab, 2019, 45(5): 409-418.

[11] Ji L, Dong X, Li Y, *et al*. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes in SUSTAIN China: a 30-week, double-blind, phase 3a, randomized trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2021, 23(2): 404-414.

[12] Marso SP, Bain SC, Consoli A, *et al*. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2016, 375(19): 1834-1844.

[13] Divino V, DeKoven M, Hallinan S, *et al*. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment patterns among type 2 diabetes patients in six European countries[J]. Diabetes Ther, 2014, 5(2): 499-520.

[14] Rajamand Ekberg N, Bodholdt U, Catarig AM, *et al*. Real-world use of once-weekly semaglutide in patients with type 2 diabetes: results from the SURE Denmark/Sweden

multicentre, prospective, observational study[J]. Primary Care Diabetes, 2021, 15(5): 871-878.

[15] Rudofsky G, Catarig AM, Favre L, *et al*. Real-world use of once-weekly semaglutide in patients with type 2 diabetes: results from the SURE Switzerland multicentre, prospective, observational study[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2021, 178: 108931.

[16] Ikushima I, Jensen L, Flint A, *et al*. A randomized trial investigating the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of subcutaneous semaglutide once-weekly in healthy male Japanese and Caucasian subjects[J]. Adv Ther, 2018, 35(4): 531-544.

[17] 蒋王艳, 刘少华, 郭洁茹, 等. 基于美国FAERS数据库的司美格鲁肽不良事件信号挖掘[J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(3): 167-197.

[18] Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, *et al*. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation[J]. Endocrinology, 2010, 151(4): 1473-1486.

[19] Hegedüs L, Moses AC, Zdravkovic M, *et al*. GLP-1 and calcitonin concentration in humans: lack of evidence of calcitonin release from sequential screening in over 5 000 subjects with type 2 diabetes or nondiabetic obese subjects treated with the human GLP-1 analog, liraglutide[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(3): 853-860.

[20] 王红, 张斯亮, 关海霞. 胰高糖素样肽-1受体激动剂对人甲状腺髓样癌细胞生长和能量代谢的影响[J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(6): 487-491.

[21] Nyström T, Gutniak MK, Zhang Q, *et al*. Effects of glucagon-like peptide-l on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2004, 287(6): E1209-E1215.

[22] Bhupathiraju SN, Hu FB. Epidemiology of obesity and diabetes and their cardiovascular complications[J]. Circ Res, 2016, 118(11): 1723-1735.

[23] 何维, 王颖. GLP-1RA对糖尿病动脉粥样硬化的影响[J]. 医学综述, 2019, 25(20): 4069-4073.

[24] 冯夏龙, 蔡玮婷, 田昀灵, 等. 胰高糖素样肽1在心力衰竭治疗方面的研究进展[J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31(12): 1266-1269.

[25] Velez M, Peterson EL, Wells K, *et al*. Association of antidiabetic medications targeting the glucagon-like peptide 1 pathway and heart failure events in patients with diabetes[J]. J Card Fail, 2015, 21(1): 2-8.

[26] 杨晓丹, 巴应贵. 糖尿病肾病发病机制的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(51): 94-95.

[27] 许杨, 焦军东. 肥胖相关性肾病的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(5): 936-940.

[28] 王洁, 郑宪玲. GLP-1RA对肥胖2型糖尿病肾损伤防治作用的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(98): 168-169.

[29] 叶婵媛, 张珊, 章晓莉, 等. 糖尿病对COVID-19疾病进展及预后的影响[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(9): 788-794.

(编辑：史琦琪)