·综 述·

口服胰高糖素样肽 -1 受体激动剂治疗 2 型糖尿病研究进展

李 雯，丁晓颖*
（上海交通大学附属第一人民医院内分泌代谢科，上海 200080）

摘要：胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂（glucagon-like peptide-1 receptor agonist，GLP-1RA）是一种被广泛应用于 2 型糖尿病（diabetes mellitus type 2，T2DM）治疗的药物，尤其对合并肥胖（obesity）、高脂血症（hyperlipemia）等代谢综合征（metabolic syndrome）的患者疗效良好。目前，国际上 GLP-1RA 给药方式大多为皮下注射。口服司美格鲁肽（semaglutide）是目前首个被批准上市的口服 GLP-1RA 日制剂，由司美格鲁肽与吸收增强剂 N-[8-(2- 羟基苯甲基）氨基］辛酸钠（salcaprozate sodium，SNAC）共同配方，克服了胃液酸性条件下肽类药物吸收的难题。口服司美格鲁肽单独使用或与其他降糖药物联用均可起到良好的控制血糖、降低体质量及收缩压的作用，且耐受性良好，安全性与 GLP-1RA 注射制剂一致。现综述近年来口服 GLP-1RA 治疗 T2DM 的研究进展，旨在为临床提供参考。

关键词：口服胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂；2 型糖尿病；代谢综合征
中图分类号：R587.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2023)02-0128-06
DOI：10.13683/j.wph.2023.02.005

Research progress on oral glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of diabetes mellitus type 2

LI Wen, DING Xiaoying*
(*Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai General Hospital Affiliated to Medical College of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China*)

Abstract: Glucagon-like peptide-1 receptor agonist(GLP-1RA) is a widely used drug for treatment of diabetes mellitus type 2(T2DM). It is especially effective for patients with metabolic syndrome such as obesity and hyperlipemia. At present, most GLP-1RA administration methods in the world are subcutaneous injection. Oral semaglutide is the first approved oral GLP-1RA daily preparation, which is formulated with the absorption enhancer N-[8-(2-hydroxyphenylmethyl)amino] salcaprozate sodium(SNAC). Oral semaglutide overcome the problem of peptide drug absorption in acidic gastric fluid. When oral smeiglutide is used alone or in combination with other hypoglycemic agents, it can play a good role in controlling blood glucose, reducing body weight and systolic blood pressure, and is well tolerated, and its safety is consistent with that of GLP- 1RA injection. This article reviewed the recent research progress on oral GLP-1RA in the treatment of T2DM, in order to provide clinical reference for clinic.

Key words: oral glucagon-like peptide-1 receptor agonist; diabetes mellitus type 2; metabolic syndrome

据统计，目前全球糖尿病（diabetes mellitus，DM）患者约 4.6 亿例，至 2030 年 DM 患者预计将超过 5.7 亿例[1]，其中约 90% 为 2 型 DM（diabetes mellitus type 2，T2DM）。T2DM 是全球最新十大死因之一，且中青年患者不断增多，产生重要的经济影响。2019 年，全球 T2DM 的卫生成本达 7 600 亿美元[2]。T2DM 的一些合并症，如肥胖（obesity）和

收稿日期：2022-10-28；**修回日期：**2023-01-12
作者简介：李雯，主治医师，研究方向：内分泌代谢疾病。
通信作者：丁晓颖，主任医师，研究方向：内分泌系统疾病的诊治。

心血管疾病（cardiovascular disease，CVD）等会导致预后较差和全因死亡率增加，严重影响患者后续生活质量[3]。T2DM 患者的肥胖患病率是普通人群的 3 倍，据估计体质量指数每增加 5 kg/m^2，死亡风险即增加 20%[4]。故 T2DM 疾病管理的主要目标是实现良好的血糖控制、体质量达标及 CVD 危险因素管理[5]。

然而，目前大多数 T2DM 治疗药物可导致体质量增加，如胰岛素、磺脲类药物等[6]。胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂（glucagon-like peptide-1 receptor agonist，GLP-1RA）则是超重（overweight）及肥胖 T2DM 患者较佳的治疗选择[7]。大量基础及临床研究支持 GLP-1RA 具有良好的降糖效果及安全性，某些 GLP-1RA 还能改善心血管结局[8—9]。自此，GLP-1 成为控糖药物研发的又一热门靶点，对 T2DM 患者实现代谢综合管理具有重要意义[10]。

1 GLP-1RA 的研发：从注射到口服

GLP-1 与胰高血糖素来源于同一前体胰岛血糖素原，分别由人体的小肠 L 细胞及胰岛 α 细胞合成和分泌[11]。GLP-1 受体属于 B 型 G 蛋白偶联受体家族，GLP-1 即配体与受体结合后激活腺苷酸环化酶，刺激第二信使环磷酸腺苷生成，激活下游信号通路。人体内天然 GLP-1 的半衰期约为 2 分钟，释放后立即被二肽基肽酶（dipeptidyl peptidase，DPP）-4 降解[12]。

1993 年，有研究证实 GLP-1 在体内可进行葡萄糖浓度依赖性的血糖调节，同时可延缓胃肠道食物排空速度，通过中枢性负反馈抑制食欲等[13]，当血糖水平较低时，GLP-1 不刺激胰岛素分泌，同时有助于降低人体血压及血脂，辅助减轻体质量[14—16]。针对 GLP-1 的这一生物学特性，近年来已研制出不同的化学修饰物，统称为 GLP-1RA。GLP-1RA 最早于 2005 年获批上市，目前全球广泛使用的剂型主要为每日及每周使用的皮下注射液，因其侵入性给药方式及对冷链运输的要求，临床应用受限。

肽类是一类介于小分子和蛋白质之间的物质。以肽类作为药物具有许多优势，包括广泛的靶点范围、低毒性、高化学和生物多样性、高选择性、高活性、安全性及耐受度良好等，且在组织中积蓄程度低[12,17—18]。然而，在肽类药物的开发过程中存在一些局限性，包括口服生物利用度有限、生产成本高、半衰期短、清除速度快、代谢稳定性低及膜通透性差等。随着生物医药技术的进步，技术人员已尝试利用渗透增强剂、调节酸碱值发肽环化等多种方法对肽类药物进行处理[19]。

2019 年，美国 FDA 批准第一款口服 GLP-1RA 药物——口服司美格鲁肽（semaglutide），一日 1 次给药，服用时需与进餐间隔至少 30 分钟[20]。迄今为止，全球已有数家公司开发的口服 GLP-1RA 制剂进入临床试验阶段[20—21]。

目前，已上市的 GLP-1RA 注射剂所用技术基本围绕天然 GLP-1 及其类似物进行修饰[22]。艾塞那肽（exenatide）周制剂通过缓释微球技术延长作用时间；洛塞那肽（loxenatide）周制剂在 exendin-4 结构基础上进行氨基酸替换，并加上聚乙二醇修饰，延长作用时间；度拉糖肽（dulaglutide）周制剂通过将两种 GLP-1 类似物与免疫球蛋白 G4 抗体的 Fc 段融合形成大分子蛋白，降低肾脏清除率以延长半衰期；司美格鲁肽注射周制剂通过在第 26 位赖氨酸连接 C-18 脂肪酸侧链，增加与白蛋白的结合力，同时将第 8 位氨基酸进行替换以增强抗 DPP-4 酶降解能力[23—24]。

研制口服 GLP-1RA 最大的难点来自胃内的酸性环境及蛋白水解酶，同时胃肠道上皮细胞对肽类物质的吸收能力极其有限，口服后难以获得稳定的暴露剂量[25—27]。因此，口服制剂的成功研发依赖于药物与吸收增强剂 N-[8-(2- 羟基苯甲基）氨基］辛酸钠（salcaprozate sodium，SNAC）共同配方[27]。SNAC 是一种小分子脂肪酸衍生物，可提高药物周围环境中的酸碱值，减少胃蛋白酶对药物的降解，并促进药物在胃壁上皮以浓度依赖的方式吸收[28]。研究显示，SNAC 含量在 300 mg 时可获得最佳吸收效果，故以此剂量作为口服司美格鲁肽药片中的单剂含量[29]。

2 给药方式与药代动力学

口服司美格鲁肽可用于饮食控制或二甲双胍

（metformin）单药治疗后血糖仍控制不佳的 T2DM 成年患者，其在胃部的吸收可能受进餐的影响。目前，观测到空腹一日 1 次口服司美格鲁肽可达到基本稳定的暴露剂量。故建议餐前 30 分钟服药，同时避免大量饮用清水（＞ 120 ml），因其会加快胃排空，减少药物在胃部停留时间，影响药物有效血浆浓度。口服司美格鲁肽的起始剂量为 3 mg，一日 1 次，连续 1 个月，后增加至维持剂量 7 mg，一日 1 次。若 1 个月后血糖控制仍未达标，则可增加剂量至一日 14 mg 的维持剂量。口服司美格鲁肽一日最大剂量为 14 mg[30]，当与二甲双胍、钠 - 葡萄糖耦联转运体 -2 抑制剂或噻唑烷二酮类药物联用时，无需修改药物剂量。当与磺酰脲类药物或胰岛素联用时，可能需减少这些药物的剂量，以降低低血糖的发生风险 [31]。

药物剂量梯度的临床试验表明，一日口服司美格鲁肽 40 mg 组暴露剂量约为 20 mg 组的两倍，这在 T2DM 患者与健康受试者间差异无统计学意义。与皮下注射制剂类似，口服司美格鲁肽的有效半衰期接近 1 周，故尽管每日服用后的吸收略有差别，但在血浆中的药物浓度基本保持稳定，且疗效与皮下注射周制剂基本一致。其中 7 及 14 mg 的一日口服剂量分别相当于 0.25 及 0.5 mg 的每周皮下注射剂量 [32]。

由于 SNAC 促口服司美格鲁肽吸收的方式具有酸碱值依赖性，故学者观察对使用质子泵抑制剂的患者进行观察，发现其暴露剂量仅有轻度增加，无需调整药物剂量。同时，上消化道疾病患者对口服司美格鲁肽适应亦良好 [33]。

许多 T2DM 患者同时合并多种慢性疾病，尤其是合并肝肾功能不全的患者，其药物吸收及代谢可能受到影响。临床研究显示，不同程度的肝肾功能损伤患者服用口服司美格鲁肽后的暴露剂量类似，其中重度肝功能损伤患者的 SNAC 暴露剂量会有所增加，但不影响口服司美格鲁肽的疗效 [33]。

使用口服司美格鲁肽可显著改善 T2DM 患者的空腹及餐后糖代谢和脂质代谢，并延迟餐后 1 h 的胃排空，这与皮下注射制剂效果类似 [34]。在合并肥胖的患者中，学者使用饮食控制问卷调查了口服司美格鲁肽对食欲的影响，结果显示，治疗 12 周后，患者每日能量摄入降低，饮食控制得到改善，体质量减轻，食欲旺盛者对食物的渴望度降低，但影响日常食欲的症状如恶心等较皮下注射制剂显著减轻 [35]。

在比较 T2DM 患者与健康受试者的研究中，常用药如血管紧张素转化酶抑制剂类降压药物、抗凝药物与口服司美格鲁肽联用时，并未影响药物临床疗效。由于 GLP-1RA 对胃排空的延迟作用，可增加某些药物如他汀类药物、二甲双胍及左甲状腺素（levothyroxine）的疗效药时曲线下面积，但并不直接影响药物的吸收及代谢 [35]。

3 口服 GLP-RA 治疗 T2DM 的临床应用

与安慰剂组相比，T2DM 患者口服司美格鲁肽单药 7 和 14 mg 治疗 26 周后，糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，HbA1c）分别改善 0.6% 及 1.1% [36]。另有研究显示，每日口服司美格鲁肽 14 mg，在 52 周时，其 HbA1c 改善效果显著优于二甲双胍 25 mg 组及西格列汀（sitagliptin）100 mg 组，同时口服司美格鲁肽 7 mg 在 26 周时疗效约等于每周注射度拉糖肽，口服司美格鲁肽 14 mg 组则显著优于每周注射度拉糖肽 [37]。提示对接受二甲双胍治疗效果不佳的 T2DM 患者，口服司美格鲁肽是强化降糖的有效策略。同样，在病程较长、需合并使用胰岛素的 T2DM 患者中，口服司美格鲁肽降糖的疗效在第 26 周亦显著优于安慰剂，提示胰岛功能尚存的患者如单独使用胰岛素效果不佳，也可在强化降糖治疗中加用口服 GLP-1RA。与西格列汀 100 mg 组相比，在经过 52 周的治疗后，口服司美格鲁肽 14 mg 组体质量减轻≥ 5%，收缩压降低约 1 ～ 6 mmHg，故合并肥胖、高血压的 T2DM 患者服用口服司美格鲁肽可获得更多代谢获益 [38]。

由于 CVD 是 T2DM 患者死亡的主要原因之一，故降糖药物的 CVD 安全性受到 FDA 关注。在平均随访 15.9 个月的空白安慰剂对照研究中，口服

司美格鲁肽 14 mg 组的主要复合终点心血管不良事件（major adverse cardiovascular event，MACE）发生率低于对照组（风险比＝ 0.79，95% 置信区间：0.57 ～ 1.11），该研究因效能问题得出非劣效性结果（$P = 0.17$）[39]。口服司美格鲁肽可显著降低患者因 CVD 死亡的风险，但对其他 MACE 无明显影响。这一研究结果与司美格鲁肽注射剂结果类似，表明口服司美格鲁肽的心血管影响可能与其注射剂型相似 [40]。口服 GLP-1RA 对 T2DM 患者心血管事件的远期影响还需更多多中心、大样本、长程随访的队列研究来验证。

4 安全性及耐受性研究

口服司美格鲁肽的安全性及耐受性研究结果与已知的 GLP-1RA 注射剂大体一致。患者口服司美格鲁肽通常耐受性良好，在既往研究中，其不良事件发生率与安慰剂相当。恶心、腹泻或便秘是口服司美格鲁肽常见的临床不良反应，一般胃肠道不良反应主要发生于用药早期及剂量增加期间，通常为轻至中度，且是一过性的 [35]。胃肠道不良反应和因胃肠道不良反应而停止治疗的患者比例随剂量增加而增加。学者发现，与利拉鲁肽（liraglutide）组相比，GLP-1RA 组患者胃肠道不良反应的发生与给药途径无关，主要与个体差异及暴露剂量相关 [37]。

由于 GLP-1RA 葡萄糖依赖性刺激胰岛素分泌，进而抑制胰高血糖素分泌的调节机制，故其引发低血糖风险普遍较低。研究显示，口服司美格鲁肽的低血糖发生率与西格列汀和安慰剂相似，患者发生急性胰腺炎（acute pancreatitis）、恶性肿瘤及 DM 视网膜病（diabetic retinopathy）、CVD 的风险均与安慰剂组类似，但口服司美格鲁肽的III期临床研究对象并未纳入有胰腺炎病史、DM 增殖性视网膜病（diabetic proliferative retinopathy）、黄斑病变（maculopathy）或过去 5 年有恶性肿瘤病史的患者 [37]，尚待进一步研究明确。

5 结语

综上，GLP-1RA 在 T2DM 治疗方案中的地位逐渐提升，尤其适用于合并代谢综合征（metabolic syndrome）及具有 CVD 高危因素的人群。以口服司美格鲁肽为代表的口服 GLP-1RA 制剂是 DM 治疗药物近年来飞速发展的体现，是生物医学与化学制药技术相结合的优秀成果，是基础研究转化为临床应用的又一成功范例。口服 GLP-1RA 能提升患者对治疗的依从性，这对于控制血糖和减少并发症至关重要。希望此类药物的研发可在日后的临床应用中不断完善，使 DM 综合管理实现多维度全面达标。

参考文献：

[1] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, *et al*. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 157: 107843.

[2] American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2021[J]. Diabetes Care, 2021, 44(Suppl 1): S111-S124.

[3] Jing X, Chen J, Dong Y, *et al*. Related factors of quality of life of type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Health Qual Life Outcomes, 2018, 16(1): 189.

[4] Tobias DK, Tobias DK, Tobias DK, *et al*. Body-mass index and mortality among adults with incident type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2014, 370(3): 233-244.

[5] Magkos F, Magkos F, Astrup A. Diet and exercise in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Nat Rev Endocrinol, 2020, 16(10): 545-555.

[6] Majumdar SK, Inzucchi SE. Inzucchi. Investigational anti-hyperglycemic agents: the future of type 2 diabetes therapy?[J]. Endocrine, 2013, 44(1): 47-58.

[7] Bonora E. Antidiabetic medications in overweight/obese patients with type 2 diabetes: drawbacks of current drugs and potential advantages of incretin-based treatment on body weight[J]. Int J Clin Pract Suppl, 2007, 154: 19-28.

[8] Fellner C. Novel treatments target type-2 diabetes[J]. PT, 2016, 41(10): 650-653.

[9] 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: 1834-1844.

[10] Romera I, Cebrián-Cuenca A, Cebrián-Cuenca A, *et al*. A

review of practical issues on the use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of type 2 diabetes[J]. Diabetes Ther, 2019, 10(1): 5-19.

[11] Lau J, Bloch P, Schäffer L, *et al*. Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide[J]. J Med Chem, 2015, 58(18): 7370-7380.

[12] Drucker DJ. Advances in oral peptide therapeutics[J]. Nat Rev Drug Discov, 2020, 19(4): 277-289.

[13] Reed J, Bain S, Kanamarlapudi V. Recent advances in understanding the role of glucagon-like peptide 1[J]. F1000Res, 2020, 9: F1000.

[14] Vrang N, Larsen PJ. Preproglucagon derived peptides GLP-1, GLP-2 and oxyntomodulin in the CNS: role of peripherally secreted and centrally produced peptides[J]. Prog Neurobiol, 2010, 92(3): 442-462.

[15] Turton MD, O'Shea D, Gunn I, *et al*. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding[J]. Nature, 1996, 379(6560): 69-72.

[16] Tang-Christensen M, Larsen PJ, Göke R, *et al*. Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats[J]. Am J Physiol, 1996, 271(4 Pt 2): R848-R856.

[17] Vlieghe P, Lisowski V, Martinez J, *et al*. Synthetic therapeutic peptides: science and market[J]. Drug Discov Today, 2010, 15(1-2): 40-56.

[18] Recio C, Maione F, Iqbal AJ, *et al*. The potential therapeutic application of peptides and peptidomimetics in cardiovascular disease[J]. Front Pharmacol, 2016, 7: 526.

[19] Aguirre TA, Teijeiro-Osorio D, Rosa M, *et al*. Current status of selected oral peptide technologies in advanced preclinical development and in clinical trials[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2016, 106(Pt B): 223-241.

[20] Chubb B, Gupta P, Gupta J, *et al*. Once-daily oral semaglutide versus injectable GLP-1 RAs in people with type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: systematic review and network meta-analysis[J]. Diabetes Ther, 2021, 12(5): 1325-1339.

[21] Kalra S, Baruah MP, Sahay RK, *et al*. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: past, present, and future[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2016, 20(2): 254-267.

[22] Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, *et al*. PIONEER 1: randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2019, 42(9): 1724-1732.

[23] Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, *et al*. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial[J]. Diabetes Care, 2019, 42(12): 2272-2281.

[24] Kapitza C, Nosek L, Jensen L, *et al*. Semaglutide, a once-weekly human GLP-1 analog, does not reduce the bioavailability of the combined oral contraceptive, ethinylestradiol/levonorgestrel[J]. J Clin Pharmacol, 2015, 55(5): 497-504.

[25] Jensen L, Helleberg H, Roffel A, *et al*. Absorption, metabolism and excretion of the GLP-1 analogue semaglutide in humans and nonclinical species[J]. Eur J Pharm Sci, 2017, 104: 31-41.

[26] Buckley ST, Bækdal TA, Vegge A, *et al*. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist[J]. Sci Transl Med, 2018, 10(467): eaar7047.

[27] Bækdal TA, Bækdal TA, Navarria A, *et al*. A randomized study investigating the effect of omeprazole on the pharmacokinetics of oral semaglutide[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2018, 14(8): 869-877.

[28] Granhall C, Donsmark M, Blicher TM, *et al*. Safety and pharmacokinetics of single and multiple ascending doses of the novel oral human GLP-1 analogue, oral semaglutide, in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes[J]. Clin Pharmacokinet, 2019, 58(6): 781-791.

[29] Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, *et al*. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(9): 1242-1251.

[30] Nuhoho S, Gupta J, Hansen BB, *et al*. Orally administered semaglutide versus GLP-1 RAs in patients with type 2 diabetes previously receiving 1−2 oral antidiabetics: systematic review and network meta-analysis[J]. Diabetes Ther, 2019, 10(6): 2183-2199.

[31] Hunt B, Hansen BB, Ericsson Å, *et al*. Evaluation of the cost per patient achieving treatment targets with oral semaglutide: a short-term cost-effectiveness analysis in the United States[J]. Adv Ther, 2019, 36(12): 3483-3493.

[32] Baekdal TA, Donsmark M, Hartoft-Nielsen ML, *et al*. Relationship between oral semaglutide tablet erosion and pharmacokinetics: a pharmacoscintigraphic study[J]. Clin

Pharmacol Drug Dev, 2021, 10(5): 453-462.

[33] Bækdal TA, Borregaard J, Hansen CW, *et al*. Effect of oral semaglutide on the pharmacokinetics of lisinopril, warfarin, digoxin, and metformin in healthy subjects[J]. Clin Pharmacokinet, 2019, 58(9): 1193-1203.

[34] Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, *et al*. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(7): 515-527.

[35] Zinman B, Aroda VR, Buse JB, *et al*. Efficacy, safety, and tolerability of oral semaglutide versus placebo added to insulin with or without metformin in patients with type 2 diabetes: the PIONEER 8 trial[J]. Diabetes Care, 2019, 42(12): 2262-2271.

[36] Pratley R, Amod A, Hoff ST, *et al*. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial[J]. Lancet, 2019, 394(10192): 39-50.

[37] Pieber TR, Bode B, Mertens A, *et al*. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(7): 528-539.

[38] Baekdal TA, Thomsen M, Kupčová V, *et al*. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of oral semaglutide in subjects with hepatic impairment[J]. J Clin Pharmacol, 2018, 58(10): 1314-1323.

[39] Husain M, Husain M, Donsmark M, *et al*. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2019, 381(9): 841-851.

[40] Husain M, Bain SC, Jeppesen OK, *et al*. Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk[J]. Diabetes Obes Metab, 2020, 22(3): 442-451.

（编辑：虞　瑛）