·综 述·

司美格鲁肽治疗肥胖 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝病的研究进展

郑 佳[1]，李绮梦[1]，明 义[2#]
（1. 山东第二医科大学临床医学院，山东潍坊 261041；2. 山东第二医科大学第一附属医院内分泌科，山东潍坊 261041）

摘要：我国肥胖 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）及非酒精性脂肪肝病（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD）患病率及发病率不断增高。肥胖 T2DM/NAFLD 不仅增加患者心血管病的风险，还与多种恶性肿瘤、内分泌疾病以及慢性肾脏病等密切相关。目前，肥胖 T2DM/NAFLD 尚缺乏特异性预防及治疗的药物。司美格鲁肽（semaglutide）在我国已获批用于减轻体质量，其通过改善胰岛素抵抗、降低血糖与血脂、减轻体质量、减少肝脂肪变性以及改善肝纤维化的作用，对肥胖 T2DM/NAFLD 的防治具有重要研究意义及应用前景。

关键词：司美格鲁肽；肥胖症；2 型糖尿病；非酒精性脂肪肝
中图分类号：R587.1；R589.2；R977.1^{+}5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2026)01-0099-005
引用：郑佳, 李绮梦, 明义. 司美格鲁肽治疗肥胖 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝病的研究进展[J]. 世界临床药物, 2026, 47(1): 99-103. DOI：10.13683/j.wph.2026.01.015

Research progress of semaglutide in the treatment of obese type 2 diabetes mellitus with non-alcoholic fatty liver disease

ZHENG Jia[1], LI Qimeng[1], MING Yi[2#]
(1. Clinical Medical College, Shandong Second Medical University, Weifang 261041, Shandong Province, 261041; 2. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University, Weifang 261041, Shandong Province, 261041)

Abstract: The prevalence and incidence of obesity-related type 2 diabetes mellitus (T2DM) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in our country are constantly increasing. Obesity T2DM/NAFLD not only increases the risk of cardiovascular disease, but is also closely related to a variety of malignant tumors, endocrine diseases and chronic kidney disease. At present, there are no specific preventive or therapeutic drugs for obesity T2DM/NAFLD. Semaglutide has been approved for weight reduction in China . It has significant research significance and application prospects for the prevention and treatment of obesity T2DM/NAFLD by improving insulin resistance, lowering blood sugar and blood lipids, reducing body weight, reducing hepatic steatosis and improving liver fibrosis.

Key Words: semaglutide; obesity; type 2 diabetes; nonalcoholic fatty liver

非酒精性脂肪肝病（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD）是一种与胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）和遗传易感基因密切相关的代谢应激性肝损伤[1-2]。目前，改善生活方式和减轻体质量仍是 NAFLD/ 非酒精性脂肪性肝炎（non-alcoholic steatohepatitis，NASH）的首选干预手段，且尚无特异性治疗 NAFLD 的药物上市。肥胖型 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）主要特点是 IR 或胰岛素分泌不足[3]。司美格鲁肽（semaglutide）除

收稿日期：2025-04-14
作者简介：郑佳，硕士研究生，研究方向：内分泌与代谢病。
通信作者：明义，副主任医师，硕士生导师，研究方向：内分泌科疾病。

发挥降糖作用外也可以减少肝脂肪变性、改善肝纤维化。我国司美格鲁肽被获批用于初始体质量指数≥ 30 kg/m^2 或 27 ～ 30 kg/m^2，且存在至少一种体质量相关合并症的肥胖（obesity）或超重患者[4]。现对于司美格鲁肽能否能有效治疗肥胖 T2DM 合并 NAFLD 尚无明确的标准，本文通过总结近年来司美格鲁肽应用于肥胖 T2DM 合并 NAFLD 的相关研究，为临床治疗提供参考意见。

1 流行病学

近 40 年来，生活方式改变带来的超重和肥胖患病率的增加导致我国糖尿病（diabetes mellitus）患病率逐年升高。我国超重与肥胖人群的糖尿病患病率分别为 12.8% 和 18.5%[5]；而在糖尿病患者中超重比例为 41%、肥胖比例为 24.3%、腹型肥胖患者高达 45.4%[6]。随着肥胖和 T2DM 的流行，NAFLD 患病率逐年升高。我国肥胖、T2DM 患者 NAFLD 患病率分别为 66.2% 和 51.8%[7]。

2 发病机制

肥胖会引发全身炎症导致免疫代谢失调，导致胰腺 β 细胞破坏和血糖逐渐升高，进而发展为 T2DM[8]。肥胖患者脂肪细胞和巨噬细胞分泌的肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）、白介素（interleukin，IL）-1b、6 以及 8 和瘦素等促炎细胞因子失调，导致慢性低度炎症的发生进而抑制胰岛素信号传导[9]。脂肪细胞凋亡还会伴随脂联素的减少进而引发 IR[10]。受胰岛素信号调节的膜结合转录因子固醇调节元件结合蛋白（sterol regulating element binding protein 1c，SREBP-1c）和受葡萄糖和果糖的摄取激活的碳水化合物反应元件结合蛋白（carbohydrate response element binding protein，ChREBP）是调节脂肪代谢的两个重要转录因子[11]。IR 时，高胰岛素血症（hyperinsulinism）的条件下，SREBP-1c 被认为是新生脂肪生成的主要驱动力。果糖可增加 CD36 脂肪生成通路的表达和诱导，包括 ChREBP 和 SREBP-1c 的独特调节，增加脂肪变性，降低肝脏胰岛素信号[12]。T2DM 不仅是 NAFLD 的加重因素，反过来，NAFLD 也会增加 T2DM 的发生风险。除此之外，巨噬细胞极化、外泌体微小核糖核酸的分泌与肠道微生物菌群失调也会参与 NAFLD 的发生。但肥胖、T2DM 以及 NAFLD 三者相互作用的分子机制尚未完全清楚，有待进一步研究。

3 司美格鲁肽的作用机制

胰高血糖素样肽（glucagon-like peptide，GLP）-1 是 L 细胞产生的一种肽激素，司美格鲁肽是一种天然 GLP-1 的类似物，与人 GLP-1 具有 94% 的同源性，可激活 GLP-1 受体（GLP-1 receptor，GLP-1R）。司美格鲁肽不仅可通过减轻体质量直接改善 IR、血脂异常及肝脏脂肪沉积，形成对肥胖 T2DM 合并 NAFLD 的共同治疗，还可在减少促炎因子的释放同时改善脂肪组织炎症及肝脏炎症微环境。另外，司美格鲁肽通过增强骨骼肌、肝脏和脂肪组织对胰岛素敏感性协同降低血糖、减少脂肪堆积。

3.1 对肥胖的作用

GLP-1 和 GLP-1R 激动剂（GLP-1R agonist，GLP-1RA）参与各种中枢神经系统（central nervous system，CNS）过程的激活，包括饱腹感、产热、血压、神经发生和炎症减轻[13]。一方面，司美格鲁肽可调节慢性炎症过程。GLP-1R 通过抑制促炎细胞因子（如 TNF-α、IL-6 和 IL-1β）调节免疫细胞信号传导[14]。研究[15]表明，司美格鲁肽可降低氧化应激并改善内皮功能，有助于降低肥胖症的炎症。另一方面，GLP-1R 存在于不同的大脑区域，司美格鲁肽可影响食欲控制和饱腹感等过程[12]。由于其半衰期较长，可能在 CNS 中具有更长的作用[16]。司美格鲁肽可促进与饱腹感有关的激素（如瘦素和肽 YY）的释放[17]。另外，司美格鲁通过激活 Wnt/β-catenin 信号通路下调与从头脂肪生成相关的基因表达对脂肪生成产生负面影响[18]。司美格鲁肽还可刺激 AMPK 途径，激活 Sirtuin（SIRT）1，上调脂解

蛋白的表达 [19]。

3.2 对 T2DM 的作用

GLP-1R 在胰岛 α 和 β 细胞以及外周组织中表达。司美格鲁肽可使胰岛 β 细胞上 GLP-1R 激活导致 cAMP 和细胞内钙水平快速增加，随后以葡萄糖依赖性方式发生胰岛素胞吐 [19]。更持续的 GLP-1R 信号传导与蛋白激酶 A 的激活、基因转录的诱导、胰岛素生物合成水平的提高、刺激 β 细胞增殖相关 [20]。司美格鲁肽促进人胰岛中对细胞凋亡的抵抗并增强 β 细胞存活 [21]。司美格鲁肽还可抑制胰高血糖素分泌、胃排空和食物摄取，并通过神经机制促进葡萄糖的代谢，这些作用有助于控制葡萄糖调节 [22]。但司美格鲁肽保留了低血糖时对胰高血糖素的负反馈调节作用 [23]。

3.3 对 NAFLD 的作用

肝脏作为功能失调脂肪组织的代谢传感器，脂肪组织 IR 与肝内甘油三酯蓄积密切相关 [24]。司美格鲁肽可减少脂肪组织并间接降低肝内脂肪含量，从而预防或改善 NAFLD。此外，司美格鲁肽可调节胆固醇逆向转运，降低肝脏甘油三酯生成率和肝内甘油三酯含量，从而降低空腹和餐后甘油三酯浓度 [25]。在司美格鲁肽对 NAFLD 的直接作用方面，研究 [26] 显示，学者在体外人肝细胞上发现了 GLP-1R，显示其通过调节胰岛素信号通路和降低肝脏 IR 和脂肪酸合成，在改善肝脏脂肪变性中发挥直接作用。Atf4 是哺乳动物线粒体应激反应的关键调控因子。一项研究 [27] 评估小鼠代谢状态、炎症因子和氧化应激标志物水平及肝脏组织病理学分析，结果显示，美格鲁肽可改善 NAFLD 小鼠的 Atf4 因子表达，降低氧化终产物丙二醛的含量，提高超氧化物歧化酶的含量抑制发生过氧化反应，进而减轻肝脏氧化应激减轻炎性反应。另外，司美格鲁肽还可通过抑制功能失调的内质网应激反应，保护肝细胞免受脂肪酸相关的死亡。同时，通过激活巨自噬和分子伴侣介导的自噬来减少脂肪酸的积累 [28]。该机制可能涉及下调巨噬细胞中 IRE1α XBP1-C/EBPα 信号通路，和 XBP1 与 NASLD、T2DM 的病理生理学有关 [28]。但司美格鲁肽对肝脏的直接影响仍不完全清楚，需大规模研究司美格鲁肽在治疗 NAFLD 患者中的疗效和安全性。

4 司美格鲁肽治疗肥胖 T2DM 合并 NAFLD 的现状

2024 年美国指南针对 T2DM，尤其伴有超重或肥胖、NAFLD 患者，应考虑使用已证实在 NASH 治疗中有明显获益的 GLP-1RA 作为减重的辅助治疗 [30]。近些年，以肥胖 T2DM 合并 NAFLD 患者为对象的临床研究为使用司美格鲁肽治疗肥胖 T2DM 合并 NAFLD 提供了更有力的证据，部分研究结果总结如下。

一项研究 [31] 结果显示，24 周的司美格鲁肽治疗可显著改善 NAFLD/NASH 患者的肝酶水平，降低肝脏硬度值，降低肝脏脂肪含量。一项 2 期临床试验 [32] 结果显示，与安慰剂组相比，NASH 患者得到改善且肝脏纤维化未恶化。但这项试验周期仅为 72 周，无法评估患者肝硬化 / 肝癌终点。我国一项研究 [33] 结果提示，在肥胖 T2DM 合并 NAFLD 患者治疗中，联合司美格鲁肽在降低血糖、血脂、肝酶，改善胰岛功能方面效果更优。但该试验样本量小，未进行长期随访，未来仍需更多更大规模、更长周期、涵盖更多纳入人群的试验来验证疗效以便为患者提供更个体化的治疗。

除了皮下注射司美格鲁肽，目前全球首个口服 GLP-1RA—司美格鲁肽片已在中国上市。口服司美格鲁肽片作为新剂型，能有效降低 T2DM 患者的血糖，减轻体质量，并能降低合并心血管因素及中度慢性肾脏病的 T2DM 患者的心血管原因死亡风险。PIONEER 11 试验 [34] 以中国人群为主，共纳入 521 例 18 岁以上未接受过药物治疗的 T2DM 患者，试验结果显示，390 例中国患者治疗 26 周后，口服司美格鲁肽片低、中、高剂量单药治疗组（3，7 及 14 mg/d）患者的糖化血红蛋白较基线分

别降低了 1.1%，1.6% 及 1.6%，而安慰剂组较基线未下降；口服司美格鲁肽片低、中及高剂量单药治疗组及安慰剂组的体质量较基线分别减轻了 0.7%，1.9%，2.6% 及 0.7%，中、高剂量组与安慰组的差异显著（$P < 0.05$）。其有效性及安全性与已上市的 GLP-1RA 注射剂，如利拉鲁肽（liraglutide）、度拉糖肽（truliacity）相当。且口服司美格鲁肽片以便利的口服给药方式、易于存储的优势帮助患者更早获益于 GLP-1RA 类药物和治疗依从性。但许多肥胖 T2DM 合并 NAFLD 患者还存在潜在的合并症，这些合并症可能影响治疗的药代动力学特征，故仍需要更多的临床试验明确单药用药及合并用药在治疗肥胖 T2DM 合并 NAFLD 中的价值。

5 结语

肥胖、T2DM 与 NAFLD 三者互相影响，共同促进疾病进展，增加肝内肝外不良结局的风险。将来司美格鲁肽的发展可能着眼于以下几个方面：①新药研发：目前多靶点激动剂 GLP-1/ 胃抑制多肽双受体激动剂［替尔泊肽（tirzepatide）］及 GLP-1/ 胃抑制多肽 / 胰高血糖素受体三靶点激动剂已进入临床研究，未来可能成为替代或补充方案。②联合治疗：司美格鲁肽联合应用 SGLT-2 抑制剂可同时改善 IR、促进尿糖排泄及减少肝脏脂肪合成；司美格鲁肽联合过氧化物酶体增殖物激活受体激动剂具有潜在协同优势，因此联合治疗有望成为治疗的重要突破方向。③耐药性和安全性的研究：持续监测和评估临床司美格鲁肽以及联合用药方案的安全性和耐受性，减少不良反应的发生。司美格鲁肽作为治疗的一线用药，将逐步进入大家的视野且被大家熟知与接纳，为患者带来更好的临床获益。

参考文献：

[1] RINELLA ME, NEUSCHWANDER-TETRI BA, SIDDIQUI MS, *et al*. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology, 2023, 77(5): 1797-1835.

[2] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(3): 195-203.

[3] 钱莉, 刘煜. 司美格鲁肽联合二甲双胍实现初诊肥胖2型糖尿病缓解1例[J]. 中华糖尿病杂志, 2023, 15(Z2): 126-129.

[4] 中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)[J]. 营养学报, 2020, 42(6): 521.

[5] YANG SH, DOU KF, SONG WJ. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(25): 2425-2426.

[6] HOU X, LU J, WENG J, *et al*. Impact of waist circumference and body mass index on risk of cardiometabolic disorder and cardiovascular disease in Chinese adults: a national diabetes and metabolic disorders survey[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e57319.

[7] ZENG J, YANG RX, SUN C, *et al*. Prevalence, clinical characteristics, risk factors, and indicators for lean Chinese adults with nonalcoholic fatty liver disease[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(15): 1792-1804.

[8] RUZE R, LIU T, ZOU X, *et al*. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments[J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2023, 14: 1161521.

[9] WELLEN KE, HOTAMISLIGIL GS. Inflammation, stress, and diabetes[J]. J Clin Invest, 2005, 115(5): 1111-1119.

[10] SCHERER PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ[J]. Diabetes, 2006, 55(6): 1537-1545.

[11] ERTUNC ME, HOTAMISLIGIL GS. Lipid signaling and lipotoxicity in metaflammation: indications for metabolic disease pathogenesis and treatment[J]. J Lipid Res, 2016, 57(12): 2099-2114.

[12] van HERCK MA, WEYLER J, KWANTEN WJ, *et al*. The differential roles of T cells in non-alcoholic fatty liver disease and obesity[J]. Front Immunol, 2019, 10: 82.

[13] 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.

[14] ALHARBI SH. Anti-inflammatory role of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and its clinical implications[J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2024, 15: 20420188231222367.

[15] LI Q, TUO X, LI B, *et al*. Semaglutide attenuates excessive exercise-induced myocardial injury through inhibiting oxidative stress and inflammation in rats[J]. Life Sci, 2020, 250: 117531.

[16] REDDY IA, STANWOOD GD, GALLI A. Moving beyond energy homeostasis: new roles for glucagon-like peptide-1 in food and drug reward[J]. Neurochem Int, 2014, 73: 49-55.

[17] TEMPLE NJ. The origins of the obesity epidemic in the USA-lessons for today[J]. Nutrients, 2022, 14(20): 4253.

[18] WEN X, ZHANG B, WU B, *et al*. Signaling pathways in obesity: mechanisms and therapeutic interventions[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 298.

[19] DRUCKER DJ, PHILIPPE J, MOJSOV S, *et al*. Glucagon-like peptide I stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1987, 84(10): 3434-3438.

[20] DRUCKER DJ. The biology of incretin hormones[J]. Cell Metab, 2006, 3(3): 153-165.

[21] FARILLA L, BULOTTA A, HIRSHBERG B, *et al*. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets[J]. Endocrinology, 2003, 144(12): 5149-5158.

[22] BURCELIN R, Da COSTA A, DRUCKER D, *et al*. Glucose competence of the hepatoportal vein sensor requires the presence of an activated glucagon-like peptide-1 receptor[J]. Diabetes, 2001, 50(8): 1720-1728.

[23] NAUCK MA, HEIMESAAT MM, BEHLE K, *et al*. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(3): 1239-1246.

[24] CUSI K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications[J]. Gastroenterology, 2012, 142(4): 711-725.

[25] PATEL VJ, JOHARAPURKAR AA, SHAH GB, *et al*. Effect of GLP-1 based therapies on diabetic dyslipidemia[J]. Curr Diabetes Rev, 2014, 10(4): 238-250.

[26] GUPTA NA, MELLS J, DUNHAM RM, *et al*. Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis in vitro by modulating elements of the insulin signaling pathway[J]. Hepatology, 2010, 51(5):1584-1592.

[27] NIU S, CHEN S, CHEN X, *et al*. Semaglutide ameliorates metabolism and hepatic outcomes in an NAFLD mouse model[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 1046130.

[28] WANG XC, GUSDON AM, LIU H, *et al*. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on non-alcoholic fatty liver disease and inflammation[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(40): 14821-14830.

[29] HU Q, ZHANG L, TAO Y, *et al*. Semaglutide ameliorates hepatocyte steatosis in a cell co-culture system by downregulating the IRE1α-XBP1-C/EBPα signaling pathway in macrophages[J]. Pharmacology, 2025, 110(1): 26-35.

[30] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of care in diabetes-2024[J]. Diabetes Care, 2024, 47(Suppl 1): S52-S76.

[31] BANDYOPADHYAY S, SAMAJDAR SS, DAS S. Effects of saroglitazar in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease or non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2023, 47(7): 102174.

[32] NEWSOME PN, BUCHHOLTZ K, CUSI K, *et al*. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis[J]. N Engl J Med, 2021, 384(12): 1113-1124.

[33] 叶娟, 陈冬, 邱振汉, 等. 司美格鲁肽联合达格列净、二甲双胍在肥胖型2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者中的疗效分析[J]. 糖尿病新世界, 2024, 27(1): 19-22.

[34] 柴淑芳, 李俊琴, 张志祥, 等. Janus激酶抑制剂在皮肤病中应用的研究进展[J]. 中国医药, 2024, 19(1): 156-160.

（编辑：沈佳婕）