

全面评估，合理决策：基于胰高血糖素样肽 1 受体激动剂 用药风险的最新发现

何丽云，张化冰，李玉秀

中国医学科学院北京协和医院内分泌科 国家卫生健康委员会内分泌重点实验室，北京 100730

通信作者：张化冰，E-mail: huabingzhangchn@163.com

【摘要】 胰高血糖素样肽 1 受体激动剂 (glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RAs) 作为一种新型降糖药物，被广泛应用于 2 型糖尿病的治疗。GLP-1RAs 能够有效降低血糖且低血糖风险小，此外，GLP-1RAs 减重效果显著，兼具一定的心血管及肾脏保护作用；轻中度胃肠道症状是 GLP-1RAs 最常见的不良反应，一般随时间延长可逐渐减轻。最新研究显示，GLP-1RAs 的使用与胆囊或胆道疾病发生风险相关，尤其在高剂量、长时间使用以及用于减重治疗时，风险显著增加，但胆囊或胆道疾病的绝对风险不高。临床医生需全面权衡 GLP-1RAs 使用的获益与风险，并与患者共同作出合理决策。

【关键词】 胰高血糖素样肽 1 受体激动剂；胆囊疾病；胆道疾病；药物有效性；药物安全性

【中图分类号】 R589；R452 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2022)06-0948-05

DOI: 10.12290/xhyxzz.2022-0391

Comprehensive Assessment and Rational Decision-making: Based on Recent Findings About Safety of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists

HE Liyun, ZHANG Huabing, LI Yuxiu

Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology of National Health Commission, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: ZHANG Huabing, E-mail: huabingzhangchn@163.com

【Abstract】 Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs), as a kind of novel hypoglycemic agent, are widely used in patients with type 2 diabetes. GLP-1RAs are effective in glycemic control with low risk of hypoglycemia, significant weight loss, and cardiovascular benefit and renal protection. The most common adverse effects of GLP-1RAs are mild to moderate gastrointestinal symptoms, which generally resolve over time. The use of GLP-1RAs also increases the risk of gallbladder or biliary diseases, especially when used at higher doses, for longer durations, and for weight loss, but the absolute risk of gallbladder or biliary tract disease is small. Clinicians and patients need to carefully weigh the benefits and risks of GLP-1RAs to make decisions for the rational use of GLP-1RAs.

【Key words】 glucagon-like peptide-1 receptor agonists; gallbladder diseases; biliary diseases; efficacy of drugs; safety of drugs

Funding: Beijing Natural Science Foundation (M22014); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2021-1-I2M-002)

Med J PUMCH, 2022,13(6):948-952

基金项目：北京市自然科学基金 (M22014)；中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (2021-1-I2M-002)

引用本文：何丽云，张化冰，李玉秀. 全面评估，合理决策：基于胰高血糖素样肽 1 受体激动剂用药风险的最新发现 [J]. 协和医学杂志, 2022, 13 (6): 948-952. doi: 10.12290/xhyxzz.2022-0391.

胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 是一种内源性肠促胰素, 由肠 L-细胞分泌^[1]。胰高血糖素样肽 1 受体激动剂 (glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RAs) 通过克服内源性 GLP-1 的缺陷, 达到药理性激动 GLP-1 受体的目的。作为一种新型降糖药物, GLP-1RAs 不仅可有效降低血糖且低血糖风险小, 同时可改善患者代谢^[2], 已被广泛用于治疗 2 型糖尿病^[3]。大规模随机对照研究证实, 部分 GLP-1RAs (如利拉鲁肽、司美格鲁肽) 可减少心肌梗死、脑卒中事件的发生, 甚至可降低死亡率^[2]。现行国内外糖尿病管理指南均建议在心血管疾病高风险或确诊心血管疾病的 2 型糖尿病患者中优先使用 GLP-1RAs^[4-5], 而利拉鲁肽、司美格鲁肽已被美国审批上市用于减重治疗, 成为非常有前途的新兴减重药物。但与此同时, GLP-1RAs 的使用又与多种疾病的发生风险相关, 因此对 GLP-1RAs 用药的有效性与安全性进行全面评估具有重要的实践意义。

1 GLP-1RAs 的有效性

GLP-1RAs 可通过葡萄糖依赖性增加胰岛素分泌及抑制胰高血糖素分泌、减慢胃排空、减少食物摄入量等机制来控制血糖和体质量, 同时通过改善胰岛素抵抗、调节脂质合成与代谢、抑制肝脏炎症、改善肠道菌群失调等机制改善糖脂代谢^[6]。GLP-1RAs 可显著降低糖尿病人群的空腹/餐后血糖、糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin, HbA1c) 水平以及血糖变异率^[7], 并具有较低的低血糖发生风险^[8-9]。

最新荟萃分析显示, GLP-1RAs 可减少 12% 的主要心血管结局事件及 9% 的心力衰竭住院事件, 降低 21% 的肾脏复合结局发生风险^[10]。目前, 国内外指南均推荐 GLP-1RAs 和/或肾葡萄糖转运子-2 抑制剂 (sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, SGLT-2i) 用于降低糖尿病患者心血管疾病及肾脏疾病发生风险^[4-5, 11]。GLP-1RAs 在 2 型糖尿病人群中的心血管保护作用似乎独立于其降糖作用^[8], 例如, GLP-1RAs 治疗 5 年可在每 1000 例已确诊的心血管病患者中, 减少 8 起非致死性心肌梗死、16 起非致死性脑卒中和 13 起死亡事件发生^[12]。无论 HbA1c 水平如何, 最新国际指南均建议在动脉粥样硬化性心血管疾病高风险或已确诊为 2 型糖尿病的患者中使用 GLP-1RAs^[4-5, 13]。本团队既往研究显示, 在不同性别、年龄、体质量指数、HbA1c、肾小球滤过率、糖

尿病病程等基线特征的亚组人群中, GLP-1RAs 的心血管保护作用并无显著差异^[14], 但伴有明确心血管疾病史的人群经 GLP-1RAs 治疗后心血管结局获益可能更加明显^[10, 14]。另外, GLP-1RAs 相关的心血管结局试验研究数据显示, 亚洲人群使用 GLP-1RAs 的心血管结局获益可能优于白种人群^[15]。

GLP-1RAs 具有显著的减重作用, 荟萃分析结果显示, 使用 GLP-1RAs 6 个月后体质量平均下降 1.5 kg^[8], 若 GLP-1RAs 使用剂量大于降糖治疗剂量, 则体质量下降幅度更为明显。每日皮下注射利拉鲁肽 3.0 mg 可分别减轻伴和不伴 2 型糖尿病的超重/肥胖受试者体质量 6.0% (6.4 kg)^[16] 和 5.4% (5.6 kg)^[17]。2021 年完成的几项 STEP 系列减重临床试验研究^[18-20] 显示, 每周皮下注射 2.4 mg 司美格鲁肽, 受试者体质量下降 14.9%~17.7%^[9]。在美国, 利拉鲁肽和司美格鲁肽已被批准用于超重或肥胖人群的减重治疗^[21-22]。

2 GLP-1RAs 的安全性

2.1 已知不良反应

GLP-1RAs 常见的不良反应主要为轻度、一过性胃肠道不适 (如恶心、呕吐), 这些症状往往会随时间推移而逐渐减轻; 重度恶心和呕吐的发生一般与 GLP-1RAs 的使用剂量及类型有关, 其发生率通常为 10% 或更低^[14, 23]。

早期动物实验中观察到 GLP-1RAs 可能增加甲状腺髓样癌发生风险, 随后多项 GLP-1RAs 相关临床试验并未发现甲状腺髓样癌发生风险增加^[14]。由于缺乏专门评估 GLP-1RAs 相关甲状腺髓样癌风险的长期随访研究, 目前 GLP-1RAs 与甲状腺髓样癌风险的关系尚无确切结论, 因此药品说明书对甲状腺髓样癌风险给予了警示, 并将具有甲状腺髓样癌病史、家族史或患有 2 型多发性内分泌肿瘤综合征 (multiple endocrine neoplasia-2, MEN-2) 作为用药禁忌证。研究提示, GLP-1RAs 治疗可能会增加胰腺炎^[24] 及糖尿病视网膜病变^[25] 的发生风险, 因此这些可能的副作用在后续临床试验中被指定为关键安全性结局进行追踪。GLP-1RAs 相关随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 荟萃分析结果显示, GLP-1RAs 的使用与胰腺炎、胰腺癌、糖尿病视网膜病变及乳腺癌的发生风险均无显著相关性^[8, 10, 26]。目前, 国内部分 GLP-1RAs 的药品说明书中已标明: 应告知患者急性胰腺炎的特征性症状; 用药过程中若怀疑患者发生了

胰腺炎应停用；如确诊胰腺炎，则不能再使用；对于有胰腺炎病史的患者，需慎用。

2.2 胆囊或胆道疾病发生风险

早期有学者基于病例报道和药物不良反应监测系统分析结果，提出 GLP-1RAs 可能增加使用人群的胆囊或胆道疾病发生风险^[27]。后续来自英国的回顾性研究也提示 GLP-1RAs 的使用可能与胆囊或胆道疾病发生风险增加相关^[28]。

多项 RCT 研究发现，使用 GLP-1RAs 的人群与使用安慰剂的对照组人群相比，发生胆囊炎或胆石症的病例数增多^[20, 29-30]；但也有 GLP-1RAs 相关研究并未观察到这一现象^[31]。一篇于 2019 年发表的利拉鲁肽大规模 RCT 研究的事后分析显示，与安慰剂组相比，利拉鲁肽的使用与急性胆囊或胆道疾病发生风险增加显著相关^[32]。基于以上证据，GLP-1RAs 作为一类药物，与胆囊炎或胆石症发生风险的相关性尚不能得到明确结论^[21]。此外，多项临床研究未将胆囊或胆道相关不良反应作为重要安全结局事件进行报告，且相关事件报告并不充分，由此可能产生报告偏倚。同时，GLP-1RAs 相关的胆囊或胆道疾病发生风险在临床实践中也一直未引起重视。

本研究团队认为这一现状值得更多的关注^[33]，为进一步总结 GLP-1RAs 与胆系疾病的关系，近期对 76 项（共计 103 371 例患者）GLP-1RAs 相关 RCT 研究进行了系统综述与荟萃分析^[34]。纳入分析的胆囊疾病主要包括胆石症、胆囊炎及胆囊囊肿等，胆道疾病主要包括胆管炎、胆道阻塞、胆管狭窄等。结果发现，使用 GLP-1RAs 的患者胆囊或胆道系统疾病的相对风险增加 37%，其中，胆石症风险增加 27%、胆囊炎风险增加 36%、胆道疾病风险增加 55%。但使用 GLP-1RAs 的患者胆囊或胆道疾病的绝对风险不高，相比未使用 GLP-1RAs 组患者，每 10 000 人每年仅增加 27 例胆囊或胆道系统疾病。值得注意的是，更高的 GLP-1RAs 使用剂量，更长的 GLP-1RAs 用药时间，其相关胆囊或胆道疾病风险更高。GLP-1RAs 更高剂量是指 \geq 利拉鲁肽 1.8 mg/d、司美格鲁肽 1.0 mg/周、度拉糖肽 1.5 mg/周、阿必鲁肽 50 mg/周、索马鲁肽 7 mg/d，更长的 GLP-1RAs 用药时间是指 GLP-1RAs 使用时间 \geq 26 周。相比较低使用剂量，GLP-1RAs 高使用剂量的胆囊或胆道疾病风险增加明显 [RR (95% CI): 1.56 (1.36~1.78) 比 0.99 (0.74~1.33)]；相比较短使用时间，GLP-1RAs 长使用时间的胆囊或胆道疾病风险更高 [RR (95% CI): 1.40 (1.26~1.56) 比 0.79 (0.48~1.31)]。

与用于 2 型糖尿病人群相比，GLP-1RAs 用于减重人群的胆囊或胆道疾病风险更高 [RR (95% CI): 2.29 (1.64~3.18) 比 1.27 (1.14~1.43)]。在使用 GLP-1RAs 的 2 型糖尿病人群中，每 10 000 人每年增加 13 例胆囊/胆道系统疾病；而在使用 GLP-1RAs 的减重人群中，每 10 000 人每年增加 119 例胆囊/胆道系统疾病^[34]。这可能与减重人群为达到快速减重效果，采用了较高的 GLP-1RAs 使用剂量和/或减重人群具有更高的基线胆系疾病风险相关。因此，GLP-1RAs 用于减重治疗需更加重视胆囊或胆道系统疾病发生风险。

鉴于使用 GLP-1RAs 会增加胆囊或胆道疾病发生风险，GLP-1RAs 使用人群相比未使用人群增加了 70% 的胆囊切除风险。早期有观察性研究提出促胰素类药物的使用可能与胆管癌风险增加相关^[35]，但本团队荟萃分析相关的 RCT 研究并未发现 GLP-1RAs 增加胆管癌发生风险 ($RR = 1.43$, 95% CI: 0.80~2.56)^[34]。

GLP-1RAs 使用引起胆囊或胆道疾病发生风险增加的潜在机制尚不明确，目前研究认为可能与 GLP-1 自身作用和/或 GLP1-RAs 使用导致的体质量迅速下降有关^[32, 34]。GLP-1 可能直接抑制胆囊和胆管运动，导致胆汁淤积和结石形成。体质量迅速下降会导致胆汁中胆固醇过饱和而形成胆结石。研究显示，10%~25% 采用极低热量饮食的减重者以及 35% 采用减重手术达到减肥目的的肥胖者出现了胆结石^[36-37]。二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 抑制剂是另一种肠促胰素类药物，同样能够升高内源性 GLP-1 水平。本研究团队近期发表的另一项荟萃分析发现，DPP-4 抑制剂的使用同样与胆囊炎风险增加相关^[38]，而 DPP-4 抑制剂一般无减重作用，从侧面提示 GLP-1 自身作用对胆囊或胆道疾病风险的影响，但亦不能除外 DPP-4 抑制剂与胆系疾病的关系缘于葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP) 对胆系疾病的影响。

如何降低 GLP-1RAs 相关胆道疾病的发生率，目前尚无明确建议。逐渐增加 GLP-1RAs 剂量可减少胃肠道不良反应，但能否减少胆道疾病的发生尚有待进一步研究加以验证。极低热量饮食后，胆结石的发生可能与食物中过低的脂肪含量有关，因此在使用 GLP-1RAs 后保持食物中适量的脂肪含量 (7~9 g) 可能会有一定帮助。既往在减重手术后使用熊去氧胆酸可降低胆结石的发生率，设计在 GLP-1RAs 使用起

始时同时加用熊去氧胆酸的随机对照临床试验是未来值得探究的方向。

但需要注意的是, 胆系疾病并非 GLP-1RAs 不良事件常规监测内容, 因而该项荟萃分析^[34]纳入的试验并未专门评估胆囊或胆道疾病, 可能存在报告偏倚; 由于 GLP-1RAs 会增加胃肠道不良反应的发生率, 因此使用 GLP-1RAs 的患者会频繁接受腹部影像学 (如腹部超声、CT 等) 评估, 使得患者胆系疾病检出率增加, 存在监测偏倚的可能性; 胆道系统疾病一般通过彩色多普勒超声进行确定, 往往分级为 Grade 2 级及以上其病灶才能被超声捕获, 从而导致 Grade 1 级漏检, 以上情况均可能对结果产生一定偏倚。因此, 需审慎客观对待该研究结论。此外, GLP-1RAs 相关胆囊或胆道疾病的绝对风险并不高, 在有明确心血管疾病或高危因素的患者中, 使用 GLP-1RAs 带来的绝对心血管获益可能远超胆系疾病增加产生的风险。

3 小结

GLP-1RAs 降糖效果显著且低血糖风险小, 具有较好的心血管及肾脏保护作用, 临床应用价值和前景广阔, 但 GLP-1RAs 与多种疾病的发生风险相关, 需对其安全性进行深入而全面的评估。基于最新荟萃分析结果, 发现 GLP-1RAs 的使用与胆囊或胆道疾病发生风险相关, 尤其在高剂量、长时间使用以及用于减重治疗时, 胆囊或胆道疾病发生风险增加显著, 临床医生需给予更多关注; 但 GLP-1RAs 胆囊或胆道疾病的绝对风险不高, 因此需与患者共同协商并通过个体化讨论, 系统评估 GLP-1RAs 使用的临床获益及用药风险, 从而作出合理决策。未来, 相关临床试验亦应详细且系统地报告 GLP-1RAs 使用相关胆囊或胆道不良事件, 从而更好地评估其用药安全与风险。

作者贡献: 何丽云、张化冰负责查阅文献、撰写论文; 张化冰、李玉秀负责论文构思及终稿审核、修订。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Alicic RZ, Cox EJ, Neumiller JJ, et al. Incretin drugs in diabetic kidney disease: biological mechanisms and clinical evidence [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17: 227-244.

[2] Kalyani RR. Glucose-Lowering Drugs to Reduce Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384: 1248-1260.

[3] Nauck MA, Wefers J, Meier JJ. Treatment of type 2 diabetes: challenges, hopes, and anticipated successes [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9: 525-544.

[4] Marx N, Davies MJ, Grant PJ, et al. Guideline recommendations and the positioning of newer drugs in type 2 diabetes care [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9: 46-52.

[5] Kelsey MD, Nelson AJ, Green JB, et al. Guidelines for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes: JACC Guideline Comparison [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79: 1849-1857.

[6] Nauck MA, Quast DR, Wefers J, et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes-state-of-the-art [J]. *Mol Metab*, 2021, 46: 101102.

[7] Ceriello A, Prattichizzo F, Phillip M, et al. Glycaemic management in diabetes: old and new approaches [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10: 75-84.

[8] Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *BMJ*, 2021, 372: m4573.

[9] Brown E, Heerspink HJL, Cuthbertson DJ, et al. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications [J]. *Lancet*, 2021, 398: 262-276.

[10] Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9: 653-662.

[11] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13: 315-409.

[12] Li S, Vandvik PO, Lytvynt L, et al. SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists for adults with type 2 diabetes: a clinical practice guideline [J]. *BMJ*, 2021, 373: n1091.

[13] Marx N, Grant PJ, Cosentino F. Compelling evidence for SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists as first-line therapy in patients with diabetes at very high/high cardiovascular risk [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41: 329-330.

[14] He L, Yang N, Xu L, et al. Subpopulation Differences in the Cardiovascular Efficacy of Long-Acting Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Diabetes Ther*, 2020, 11: 2121-2143.

[15] Lee MMY, Ghouri N, McGuire DK, et al. Meta-analyses of Results From Randomized Outcome Trials Comparing Cardiovascular Effects of SGLT2is and GLP-1RAs in Asian Versus White Patients With and Without Type 2 Diabetes [J]. *Diabetes Ther*, 2021, 12: 101-111.

- betes Care, 2021, 44: 1236-1241.
- [16] Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes; The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2015, 314: 687-699.
- [17] Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management [J]. N Engl J Med, 2015, 373: 11-22.
- [18] Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity [J]. N Engl J Med, 2021, 384: 989-1002.
- [19] Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: the STEP 4 Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2021, 325: 1414-1425.
- [20] Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: the STEP 3 Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2021, 325: 1403-1413.
- [21] Christensen RM, Juhl CR, Torekov SS. Benefit-Risk Assessment of Obesity Drugs: Focus on Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists [J]. Drug Saf, 2019, 42: 957-971.
- [22] US Food, Drugs Administration. FDA Approves New Drug Treatment for Chronic Weight Management, First Since 2014 [EB/OL]. (2021-06-04) [2022-07-01]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-chronic-weight-management-first-2014>.
- [23] Bettge K, Kahle M, Abd El Aziz MS, et al. Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic analysis of published clinical trials [J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19: 336-347.
- [24] Singh S, Chang HY, Richards TM, et al. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study [J]. JAMA Intern Med, 2013, 173: 534-539.
- [25] Douros A, Filion KB, Yin H, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and the Risk of Incident Diabetic Retinopathy [J]. Diabetes Care, 2018, 41: 2330-2338.
- [26] Piccoli GF, Mesquita LA, Stein C, et al. Do GLP-1 Receptor Agonists Increase the Risk of Breast Cancer? A Systematic Review and Meta-analysis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106: 912-921.
- [27] Pizzimenti V, Giandalia A, Cucinotta D, et al., Incretin-based therapy and acute cholecystitis: a review of case reports and EudraVigilance spontaneous adverse drug reaction reporting database [J]. J Clin Pharm Ther, 2016, 41: 116-118.
- [28] Faillie JL, Yu OH, Yin H, et al. Association of Bile Duct and Gallbladder Diseases With the Use of Incretin-Based Drugs in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus [J]. JAMA Intern Med, 2016, 176: 1474-1481.
- [29] Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK, et al. Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise, Liraglutide, or Both Combined [J]. N Engl J Med, 2021, 384: 1719-1730.
- [30] le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial [J]. Lancet, 2017, 389: 1399-1409.
- [31] 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.
- [32] Nauck MA, Muus Ghorbani ML, Kreiner E, et al. Effects of Liraglutide Compared With Placebo on Events of Acute Gallbladder or Biliary Disease in Patients With Type 2 Diabetes at High Risk for Cardiovascular Events in the LEADER Randomized Trial [J]. Diabetes Care, 2019, 42: 1912-1920.
- [33] He L, Zhang H. Efpeglenatide and Heart and Kidney Outcomes in Type 2 Diabetes [J]. N Engl J Med, 2021, 385: 2106-2107.
- [34] He L, Wang J, Ping F, et al. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases; A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials [J]. JAMA Intern Med, 2022, 182: 513-519.
- [35] Abrahami D, Douros A, Yin H, et al. Incretin based drugs and risk of cholangiocarcinoma among patients with type 2 diabetes: population based cohort study [J]. BMJ, 2018, 363: k4880.
- [36] Sugeran HJ, Brewer WH, Shiffman ML, et al. A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric-bypass-induced rapid weight loss [J]. Am J Surg, 1995, 169: 91-96; discussion 96-97.
- [37] Shiffman ML, Kaplan GD, Brinkman-Kaplan V, et al. Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calorie diet program [J]. Ann Intern Med, 1995, 122: 899-905.
- [38] He L, Wang J, Ping F, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and gallbladder or biliary disease in type 2 diabetes: systematic review and pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials [J]. BMJ, 2022, 377: e068882.

(收稿: 2022-07-14 录用: 2022-08-29 在线: 2022-09-27)

(本文编辑: 李娜)