

司美格鲁肽致不良反应文献分析

杨凤仪

(上海电力医院药剂科,上海 200050)

【摘要】目的 汇总和分析司美格鲁肽致药品不良反应(ADR)的规律和特点,为临床合理用药提供参考。**方法** 检索中国知网、万方、维普、PubMed 和 Embase 数据库中关于司美格鲁肽致 ADR 的个案报告,检索时限为建库至 2024 年 3 月。采用回顾性研究方法,提取病例的有效信息并进行整理分析。**结果** 纳入病例文献报告 30 篇,涉及患者 36 例(男 12 例、女 24 例),年龄分布在 25 ~ 80 多岁;除 7 例于围手术期发现之外,其余 ADR 发生于用药当日至约 7 个月后,其中用药 2 个月内发生的有 19 例(52.78%)。ADR 累及消化系统、肾脏、皮肤及给药部位、精神系统等多个系统-器官,其中以消化系统(55.56%)和肾脏(19.44%)为主。消化系统相关 ADR 中以围手术期胃内容物残留的发生率最高,肾脏相关 ADR 均为急性肾损伤。**结论** 临床应用司美格鲁肽时,应加强对患者的药学监护及用药教育,警惕 ADR 的发生,以提高用药合理性和安全性。

【关键词】司美格鲁肽;药品不良反应;文献分析;合理用药

Literature analysis of adverse drug reactions induced by Semaglutide

YANG Fengyi.

Department of Pharmacy, Shanghai Electric Power Hospital, Shanghai 200050, China.

【Abstract】Objective To summarize and analyze the rules and characteristics of adverse drug reactions (ADR) induced by Semaglutide, so as to provide reference for clinical rational drug use. **Methods** The case reports of ADR induced by Semaglutide in CNKI, Wanfang, VIP, PubMed and Embase databases were retrieved from inception to March 2024. The retrospective study method was used to extract and analyze the effective information of the cases. **Results** A total of 30 case reports were included, involving 36 patients (12 males and 24 females), aged from 25 to more than 80 years old; except for 7 cases found during the perioperative period, the remaining ADR occurred from the day of medication to about 7 months later, of which 19 cases (52.78 %) occurred within 2 months. Multiple systems-organs such as digestive system, kidney, skin and administration site, and mental system were involved, mainly including the digestive system (55.56%) and kidney (19.44%). The incidence of gastric content retention during the perioperative period was the highest in the digestive system, and the renal related ADRs were all acute kidney injury. **Conclusion** Pharmaceutical monitoring and medication education for patients should be strengthened in the clinical application of Semaglutide, and the occurrence of ADR should be alerted to improve the rational use and safety of medication.

【Key words】Semaglutide; Adverse drug reactions; Literature analysis; Rational drug use

司美格鲁肽(Semaglutide)是一种胰高血糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1 RA),通过选择性地结合并激动 GLP-1 受体,以葡萄糖浓度依赖性的方式刺激胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌,从而起到降血糖的作用。此外,该药的降糖机制还与轻微延迟餐后早期胃排空有关。司美格鲁肽目前上市的有两种剂型,注射液及口服片剂分别于 2017 年 12 月和 2019 年 9 月经美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市用于治疗 2 型糖尿病^[1],后因其在减轻体重方面的显著效果于 2021 年 6 月被美国 FDA 批准皮下注射 2.4 mg (每周 1 次)用于肥胖或超重的成年人的慢性体重管理^[2]。在中国,司美格鲁肽注射液及口服片剂分别

于 2021 年 4 月和 2024 年 1 月经国家药品监督管理局批准上市,但目前仅限于 2 型糖尿病的治疗,尚未获批用于减重治疗。随着司美格鲁肽的广泛使用,其相关药品不良反应(ADR)的个例报告也逐渐增多。为进一步了解司美格鲁肽引起 ADR 的特点,本研究对国内外公开发表的司美格鲁肽致 ADR 案例进行收集、整理与分析,以期为今后临床的合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“司美格鲁肽”“致”“不良反应”等为中文检索词检索中国知网、万方、维普数据库;以“Semaglutide”“adverse

β -lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae[J]. Infect Genet Evol, 2018, 61: 185-188.

[17] Harris PN, Tambyah PA, Paterson DL. β -lactam and β -lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options?[J]. Lancet Infect Dis,

2015, 15 (4): 475-485.

[18] Muhammed M, Flokas ME, Detsis M, et al. Comparison Between Carbapenems and β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitors in the Treatment for Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Open Forum Infect Dis, 2017, 4 (2): ofx099.

reaction” “side effect” “case report” 等为英文检索词检索 PubMed、Embase 数据库,检索时限为各数据库建库至 2024 年 3 月,收集国内外公开发表的司美格鲁肽致 ADR 案例报告。

文献纳入标准:①不良反应与司美格鲁肽相关;②患者基本信息、用药情况、临床表现及 ADR 治疗等内容相对完整。文献排除标准:①缺乏重要临床资料,药物滥用或误用等;②病例报告重复发表;③文献语种非中、英文。最终筛选出有效文献 30 篇,其中包括中文文献 3 篇,英文文献 27 篇,涉及患者 36 例。

1.2 方法

采用回顾性研究方法,逐篇阅读文献并提取病例有效信息,利用 Excel 软件,将每例患者性别、年龄、原患疾病、给药剂量、发生时间、累及系统-器官、临床表现、治疗与转归等内容记录下来,并进行统计分析。

2 结果

2.1 性别与年龄分布

本研究涉及患者 36 例,男性 12 例(33.33%),女性 24 例(66.67%);年龄分布在 25~80 多岁(3 例患者年龄不具体,分别为 30 多、60 多、80 多岁),详见表 1。

表 1 患者性别与年龄分布($n = 36$)

年龄	男(例)	女(例)	合计(例)	构成比(%)
25~35岁	2	7	9	25.00
36~45岁	1	3	4	11.11
46~55岁	2	5	7	19.44
56~65岁	0	7	7	19.44
>65岁	5	1	6	16.67
年龄不具体	2	1	3	8.33
合计	12	24	36	100.00

2.2 原患疾病与给药剂量

36 例患者中,27 例患有糖尿病和(或)超重、肥胖,或伴高血压、高脂血症、抑郁、慢性阻塞性肺疾病、甲状腺功能减退等;另外 9 例患者使用司美格鲁肽目的是减轻体重,而非治疗疾病。

用药剂量上,28 例使用注射剂,每周 1 次,其中,24 例单次剂量 0.25~1 mg,2 例单次剂量 1.7 mg,2 例单次剂量 2 mg;2 例使用口服剂型,每天 1 次,单次用药剂量 3~7 mg;其余 6 例用药剂量不详。

2.3 发生时间

7 例(19.44%)是在围手术期发现 ADR(最后一次用药均于术前 7 d 内),除此之外,最短发生于用药当日,最长发生于用药约 7 个月后。12 例(33.33%)发生于用药 1 个月内;1 例不详。详见表 2。

2.4 累及系统-器官及临床表现、治疗和转归

司美格鲁肽致 ADR 累及多个系统-器官,其中,以消化系统(20 例,55.56%)最为常见,详见表 3。本研究中有

表 2 ADR 发生时间分布($n = 36$)

发生时间	例数	构成比(%)
<1个月	12	33.33
<2个月	7	19.44
<4个月	4	11.11
≥4个月	5	13.89
围手术期	7	19.44
不详	1	2.78
合计	36	100.00

23 例停药和(或)对症治疗后好转、随访可接受;7 例围手术期胃内容物残留者中 6 例经插管抽吸等最终状态良好、正常出院,1 例改期;1 例药物性肝损伤,最终患者接受肝、肾联合移植;1 例急性肝损伤,给予保肝和 1 次人工肝治疗;1 例急性肾损伤(AKI)10 d 内经 4 次血液透析后肾功能有所改善;2 例 AKI 停药后蛋白尿和肾功能仍未改善;1 例急性阑尾炎导致阑尾切除。

表 3 ADR 累及系统-器官及临床表现

累及系统-器官	例数	构成比(%)	临床表现(例数)
消化系统	20	55.56	围手术期胃内容物残留(7);反流和(或)肺吸入 胃轻瘫(2);恶心、腹胀、反流 妊娠剧吐(1) 药物性肝损伤(1);碱性磷酸酶(ALP)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高,黄疸、恶心呕吐等 急性肝损伤(1);恶心、呕吐等 结石性胆囊炎(1);剑突下疼痛 口干(3) 急性阑尾炎(1);右下腹疼痛 缺血性结肠炎(1);鲜红色血便、间断上腹痛;急性便秘(1) 急性胰腺炎(1)
肾脏	7	19.44	AKI(7);恶心呕吐、排尿量减少、肾功能恶化等
皮肤及给药部位	4	11.11	皮疹(2) 注射部位结节(1) 大疱性类天疱疮(1)
精神系统	2	5.56	抑郁(2)
骨骼肌及软组织	2	5.56	横纹肌溶解(1) 嗜酸性筋膜炎(1)
血液系统	1	2.78	急性溶血性贫血(1);急性起病眼睛黄染,心悸,乏力,尿色加深等

2.5 关联性评价

文献中对司美格鲁肽致 ADR 提及关联性评价结果,未提及的利用诺氏(Naranjo'S)评分表进行评价。结果显示:肯定 1 例,很可能 15 例,可能 20 例。

3 讨论

3.1 性别与年龄

本研究纳入病例男女比例为 1:2,女性比例明显较高,这可能与司美格鲁肽的适应证范围有关。在国外,司美格鲁肽的适应证除 2 型糖尿病外还包括体重管理。相比男性,女性对体重管理的需求通常更高,因此女性使用此药的概率更高,相应发生 ADR 的概率也随之增加。在

发生 ADR 患者年龄分布方面,除去 3 例具体年龄未知的患者,分布在 25 ~ 35 岁患者比例最高(25.00%),36 ~ 45 岁患者比例最低(11.11%),其余各年龄段比例相近,需重视各个年龄段 ADR 发生风险。因公开发表的病例报告数量有限,上述讨论还需更多数据来进一步证实。

3.2 用药情况与 ADR 发生时间

本研究中,用药目的为减重的患者中有 4 例是国内病例,属超适应证用药;给药剂量除 6 例未提及外,其余均在说明书规定范围内。

ADR 发生时间从用药当日至约 7 个月后,跨度较大,另有 7 例 ADR 是在围手术期发现的。这提醒临床医生在初次使用司美格鲁肽时需观察患者状态,加强用药监护,尤其是对有手术安排的患者,更要予以重视,以便及时发现和应对 ADR。

3.3 临床表现、治疗与转归

3.3.1 消化系统

从表 3 可以看出,本研究收集的病例以消化系统 ADR 发生率最高(20 例,55.56%),其中急性胰腺炎、恶心呕吐、急性胆囊炎、胆石症、便秘等在说明书均有明确提及。Liu 等^[3]研究指出 GLP-1 RA 与胃肠道不良事件显著相关,且与利拉鲁肽和度拉糖肽相比,司美格鲁肽发生恶心、腹泻、呕吐、便秘的风险最高,因此建议临床使用该药时告知患者可能发生的胃肠道不良反应,以及如何识别、应对 ADR。

本研究发现有 1 例发生急性阑尾炎和 3 例发生口干,这两种 ADR 在说明书中未被提及,但 Shu 等^[4]在一项基于 FDA 不良事件报告系统的药物警戒研究中提到,在 2018 ~ 2022 年期间,司美格鲁肽致严重阑尾炎 10 例(0.56%)、非严重阑尾炎 2 例(0.05%),致严重口干 17 例(0.96%)、非严重口干 57 例(1.56%)。这提醒临床医生对上述 ADR 应加以关注。

本研究发现 7 例围手术期胃内容物残留,其中 4 例出现反流和肺吸入,这可能与 GLP-1 RA 引起的胃排空延迟有关^[5-6]。胃内容物的反流误吸是围手术期严重的并发症,也是麻醉死亡事件的常见原因之一^[7]。2023 年 6 月 29 日,美国麻醉医师协会(ASA)发布了有关 GLP-1 RA 术前管理的共识指南^[8],对于每日给药的患者,建议在手术/检查当天暂停使用 GLP-1 RA;对于每周给药的患者,建议在手术/检查前一周暂停使用 GLP-1 RA;手术当日出现胃肠道症状者建议延迟非紧急手术,当日无胃肠道症状但未按照建议服用 GLP-1 RA 者,建议采取“饱腹”预防措施或考虑通过超声评估胃容量。因此,建议术前管理应重视司美格鲁肽的使用。目前国内该药主要用于降糖,所以对 2 型糖尿病患者应格外重视,术前务必要核实是否使用此药及用药情况,必要时采取相应措施以避免术中发生

ADR。

本研究中,1 例既往有慢性肾病、非酒精性脂肪肝等病史的 2 型糖尿病患者口服司美格鲁肽 27 d 后,肝功能检查显示 ALP、ALT、AST 升高;患者持续口服司美格鲁肽,直到半年后发生黄疸、恶心、呕吐等到医院就诊;排除其他病因后,患者被诊断为药物性肝损伤,且进展为胆汁淤积性肝硬化,同时伴有肾炎,导致终末期肾病,最后接受了肝、肾联合移植^[9]。1 例无肝病史的患者在首次使用司美格鲁肽注射液后出现恶心、呕吐等症状,再次用药后症状加重;结合各种检查结果,考虑为司美格鲁肽引起的急性肝损伤,予以保肝治疗和 1 次人工肝治疗^[10]。虽然司美格鲁肽致肝损伤的机制目前尚不清晰,但这两例严重不良反应提醒临床医生使用司美格鲁肽时应重视对肝脏的影响,建议使用前检查肝功能,并在用药期间定期监测,特别是对有肝病史的患者。

3.3.2 肾脏

虽然 GLP-1 RA 可以通过改善血糖水平、减轻炎症和氧化应激、改善肾脏高灌注和高滤过状态等机制发挥肾脏保护作用^[11],但其致肾损伤的 ADR 也不容忽视。董士超等^[12]在基于 openFDA 数据库的研究得出泌尿及肾脏系统 ADR 中,与艾塞那肽、度拉糖肽、利司那肽相比,利拉鲁肽、司美格鲁肽更易诱发 AKI。

本研究中,7 例患者发生 AKI(甚至有 1 例需进行多次血液透析),其中有 5 例患者均有明显的恶心、呕吐等胃肠道反应,符合 Smits 等^[13]的观点,即司美格鲁肽致 AKI 可以用恶心、呕吐及腹泻引起的脱水来解释。由于该药致 AKI 可能会导致严重后果,因此在临床使用时应注意监测肾功能,特别是出现严重胃肠道 ADR 的患者。此外,建议中重度慢性肾脏病患者谨慎使用司美格鲁肽,如需增加剂量,应在肾功能监测的前提下谨慎进行。

3.3.3 皮肤及给药部位

本研究涉及皮肤和给药部位 ADR 有 4 例,包括皮疹 2 例、注射部位结节 1 例、大疱性类天疱疮 1 例,其中仅皮疹在说明书中明确提及。Hearn 等^[14]报告了 1 例司美格鲁肽每周一次皮下注射出现注射部位结节的病例(文中关联性评价为肯定),该患者在前期治疗中未出现结节,直至调整到最大剂量才出现,研究人员认为这种 ADR 的延迟出现支持抗体或嗜酸性粒细胞反应假说等。

大疱性类天疱疮是一种多发生于老年人的自身免疫性大疱性疾病。Burruss 等^[15]报告的 1 例大疱性类天疱疮患者,其症状发展的时间过程与既往度拉糖肽致大疱性类天疱疮的报告^[16]相似。因此,建议在初次使用司美格鲁肽或由其他 GLP-1 RA 换到司美格鲁肽时,留意患者过敏史和免疫反应等情况。

3.3.4 精神系统

本研究中,2例发生抑郁,其中1例既往无抑郁症,使用司美格鲁肽约1个月后出现抑郁症状;另1例经治疗病情稳定的抑郁症患者使用司美格鲁肽约1个月后情绪恶化,经过检查被确定为重度抑郁症复发^[17]。这两例患者在停用司美格鲁肽后抑郁情况均有所改善或缓解。尽管有推测认为, GLP-1 RA影响自杀和自伤观念的原因可能是其快速减肥的作用引发了显著情绪、生物和心理反应^[18],但目前还是没有能够完全、明确阐述其中因果关系的机制。尽管如此,仍需提醒临床医生在使用司美格鲁肽时警惕其对精神方面的影响,尤其是有抑郁等精神疾病史的患者。

3.3.5 其他

本研究还发现横纹肌溶解、急性溶血性贫血等其他与司美格鲁肽相关 ADR,也应引起临床关注。

4 结论

综上所述,司美格鲁肽在临床广泛应用的同时,其不良反应也逐渐显现,甚至出现了新的、严重的 ADR。因此,建议临床医师和药师不断加强对该药的认识,在使用过程中注意用药监护,特别是对于用药后2个月内以及择期手术者,以便及时发现并应对相关 ADR,减少患者用药风险。此外,鼓励医务人员结合临床,对司美格鲁肽致 ADR 进行更加深入的研究,为今后合理用药提供更全面、专业的依据。

参考文献

[1] 梁静茹, 杨晓蕾, 杜婉笛, 等. 新型 GLP-1 受体激动剂司美格鲁肽的临床研究进展 [J]. 中国临床药学杂志, 2022, 31 (10): 790-796.

[2] U.S. Food and Drug Administration. FDA approves new drug treatment for chronic weight management, first since 2014[EB/OL]. (2021-06-04) [2024-04-15]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-chronic-weight-management-first-2014>.

[3] Liu L, Chen J, Wang L, et al. Association between different GLP-1 receptor agonists and gastrointestinal adverse reactions: A real-world disproportionality study based on FDA adverse event reporting system database[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1043789.

[4] Shu Y, He X, Wu P, et al. Gastrointestinal adverse events associated with semaglutide: A pharmacovigilance study based on FDA adverse event reporting system[J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 996179.

[5] Silveira SQ, da Silva LM, de Campos Vieira Abib A, et al. Relationship between perioperative semaglutide use and residual gastric content: A retrospective analysis of patients undergoing elective upper endoscopy[J]. *J Clin Anesth*, 2023, 87: 111091.

[6] Kobori T, Onishi Y, Yoshida Y, et al. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment with gastric residue in an esophagogastroduodenoscopy[J]. *J Diabetes Investig*, 2023, 14 (6): 767-773.

[7] 叶秋萍, 陆姚, 方卫萍. 床旁胃部超声在评估反流误吸中的应用进展 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2019, 40 (9): 875-880.

[8] Joshi GP, M.B.B.S., Abdelmalak BB, et al. American Society of Anesthesiologists Consensus-Based Guidance on Preoperative Management of Patients (Adults and Children) on Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists[EB/OL]. (2023-06-29) [2024-04-15]. <https://www.asahq.org/about-asa/newsroom/news-releases/2023/06/american-society-of-anesthesiologists-consensus-based-guidance-on-preoperative>.

[9] Ma J, Mathur K, Muldoon JL, et al. Progressive Cholestasis and Biliary Cirrhosis After Initiating Oral Semaglutide: Report From the Drug-Induced Liver Injury Network[J]. *ACG Case Rep J*, 2022, 9 (12): e00922.

[10] 殷欢莉, 于磊, 苏兰, 等. 司美格鲁肽注射液致重度肝损伤 [J]. 药物不良反应杂志, 2023, 25 (12): 763-765.

[11] 安文成, 魏蕊, 洪天配. 胰高血糖素样肽 1 类药物对糖尿病肾病的保护作用及潜在机制 [J]. 中华医学杂志, 2017, 97 (42): 3354-3356.

[12] 董士超, 王靖宇. 基于 openFDA 数据库的胰高血糖素样肽 1 受体激动剂不良反应信号挖掘与分析 [J]. 中国药房, 2022, 33 (12): 1485-1491.

[13] Smits MM, Van Raalte DH. Safety of Semaglutide[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 645563.

[14] Hearn EB, Sherman JJ. Injection-Site Nodules Associated With Once-Weekly Subcutaneous Administration of Semaglutide[J]. *Diabetes Spectr*, 2021, 34 (1): 73-75.

[15] Burruss CP, Jones JM, Burruss JB. Semaglutide-associated bullous pemphigoid[J]. *JAAD Case Rep*, 2021, 15: 107-109.

[16] Fukuda G, Yoshida T, Hirayama A, et al. Dulaglutide-related bullous pemphigoid in a patient with type 2 diabetes: A case report[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2019, 19 (12): 1289-1290.

[17] Li J-R, Cao J, Wei J, et al. Case Report: Semaglutide-associated depression: a report of two cases[J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1238353.

[18] Guirguis A, Chiappini S, Papanti P GD, et al. Exploring the association between suicidal thoughts, self-injury, and GLP-1 receptor agonists in weight loss treatments: Insights from pharmacovigilance measures and unmasking analysis[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2024, 82: 82-91.