

doi: 10.3969/j.issn.1006-7795.2024.06.024

· 综述 ·

胰高血糖素样肽-1受体激动剂的临床应用及围术期研究进展

王恬园 于 芸 韩如泉*

(首都医科大学附属北京天坛医院麻醉科, 北京 100070)

【摘要】 胰高血糖素样肽-1受体激动剂(glucagon like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RA)在控制2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的血糖水平及减轻肥胖患者体质量方面具有重要治疗地位。通过作用于分布于全身的GLP-1R,该药对人体其他重要系统也可产生一定影响,如可减少心血管事件发生率、延缓慢性肾脏病进展、增加消化系统不良事件发生风险等。随着该药物使用人群的不断增多,患者可能出现胃排空延迟、返流及误吸等围术期不良事件,需引起临床重视。本文针对该类药物的药理学特点及其围术期相关研究综述如下。

【关键词】 胰高血糖素样肽-1受体激动剂;围术期;2型糖尿病;减肥药

【中图分类号】 R969.3 **【文献标识码】** A

Advances in clinical application and perioperative studies of glucagon-like peptide-1 receptor agonists

Wang Tianyuan, Yu Yun, Han Ruquan*

(Department of Anesthesiology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China)

【Abstract】 Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA) have an important therapeutic role in controlling blood glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and reducing body weight in obese patients. Recent studies have showed that by acting on GLP-1R distributed throughout the body, the drug may also have some effect on other important systems of the body, such as reducing the incidence of cardiovascular events, delaying the progression of chronic kidney disease, and increasing the risk of adverse events in the digestive system. As the use of this drug increase in the population, the potential for patients to experience an increase in perioperative adverse events such as delayed gastric emptying and the occurrence of reflux aspiration needs to be emphasized. This article summarizes the pharmacological characteristics of these drugs and their perioperative studies as follows.

【Key words】 glucagon-like peptide-1 receptor agonists; perioperative period; type 2 diabetes mellitus; diet pills

胰高血糖素样肽-1 (glucagon like peptide-1, GLP-1) 是一种由 30 个氨基酸组成的肽类激素,大部分以 GLP-1(7-36) 和 GLP-1(7-37) 的活性形式存在于肠道、血液、肝脏和大脑等富含 GLP-1 受体 (glucagon like peptide-1 receptor, GLP-1R) 的重要器官。人体内天然的 GLP-1 可以被二肽基肽酶 4 及中性肽链内切酶 24.11 快速降解,并通过肾脏清除,因此其半衰期很短,约为 2~3min^[1]。作为人体内主要的肠促胰岛素激素,GLP-1 可以与 GLP-1R 结合,通过激活腺苷酸环化酶并增加胰腺 β 细胞中环磷酸腺苷水平,促进胰岛素的释放;与此同时,GLP-1 还可以抑制胰岛

α 细胞释放胰高血糖素、抑制肝糖原异生^[2]。值得注意的是,GLP-1 促进胰岛素释放的过程需要葡萄糖介导。因此,只有当葡萄糖和 GLP-1R 同时存在时,GLP-1 才可以发挥效应。与正常健康人相比,2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者体内 GLP-1 昼夜节律性及分泌量下降、GLP-1R 敏感性降低^[3],导致 GLP-1 无法发挥上述效应。

基于上述药理学特点,目前已开发出多种 GLP-1R 激动剂 (glucagon like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA) 产品投入临床使用,包括利拉鲁肽和司美格鲁肽等。除司美格鲁肽有口服制剂以外,其余均通

基金项目:北京市医院管理局扬帆计划项目 (ZYLX201708), 登峰人才团队计划项目 (DFL20180502)。This study was supported by Beijing Hospital Administration Key Medical Professional Development "Sail Plan" (ZYLX201708), Beijing Hospital Administration "Peak" Talent Training Program (DFL20180502).

* Corresponding author, E-mail: ruquan.han@ccmu.edu.cn

网络出版时间:2024-12-03 11:36 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/11.3662.R.20241202.1536.042

过皮下注射途径给药。通过修饰不同位点,上述药物可以与白蛋白发生可逆结合,在一定程度上延长药物半衰期,以此来增加体内 GLP-1 的含量并延长其作用时间。GLP-1RA 不但可以降低血糖,还可以延迟胃排空、减少食物和能量的摄入,从而降低患者体质量。近年来随着该类药物在市场上的不断普及和服用人群的增加,其可能对患者围术期产生的影响需引起麻醉医生的重视。本文拟就该类药物现有的临床及围术期应用领域做出综述。

1 GLP-1RA 对全身各系统产生的影响

1.1 内分泌系统

作为新型降糖药之一, GLP-1RA 在血糖控制方面具有一定优势。一项关于 GLP-1RA 的 Meta 分析^[4]比较了钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂和 GLP-1RA 对成人 T2DM 患者的疗效和耐受性,结果显示,长效 GLP-1RA 在降低患者糖化血红蛋白及体质量方面更胜一筹。除此以外, GLP-1RA 因其独特的药理学机制呈现出血糖依赖性降糖,很大程度上减少了糖尿病患者低血糖的发生风险。近年来,不断有研究^[5-7]证实了该药物的安全性,进一步开拓了该药物未来在临床上应用的可能性。美国糖尿病学会发布的《糖尿病诊疗标准(2024 年)》提出,对于使用胰岛素治疗的糖尿病患者,建议与 GLP-1 RA 联合治疗,以增强胰岛素对成人 T2DM 患者的降糖作用并降低低血糖的发生风险^[8]。

GLP-1RA 在国内外减重市场上备受瞩目。通过作用于中枢及外周的 GLP-1R,该药物可以减少热量摄入并降低饥饿感,以达到减重的目的。2022 年,《美国胃肠病协会成人肥胖药物干预临床实践指南》推荐在对肥胖或超重患者进行生活方式干预的前提下,给予司美格鲁肽 2.4 mg 或利拉鲁肽 3.0 mg 进行治疗^[9]。2024 年 6 月,司美格鲁肽获得中国国家药监局批准上市,用于治疗 T2DM 及对成年肥胖患者进行长期体重质量管理。

1.2 消化系统

GLP-1RA 对人体消化系统可以产生影响。近年来不断有文献报道, GLP-1RA 可以延迟胃排空^[10],增加肠梗阻和胰腺炎发生风险^[11]。STEP5 (NCT03693430) 试验中, Timothy 团队发现服用司美格鲁肽的患者中有 82.2% 的患者出现胃肠道不良反应,如恶心、腹泻、呕吐和便秘等^[12]。2023 年,有研

究团队^[13]随机从数据库中选取约 1 600 万名符合条件的肥胖患者,将其随机分组并分别给予等剂量的利拉鲁肽、司美格鲁肽和安非他酮-纳曲酮(非 GLP-1RA),并分析上述患者在使用不同药物期间的消化系统不良事件。结果显示,与使用非 GLP-1RA 减重相比, GLP-1RA 可使胰腺炎发生风险显著增加 9.09 倍(95% CI: 1.25 ~ 66.00),肠梗阻风险增加 4.22 倍(95% CI: 1.02 ~ 17.40),胃轻瘫风险增加 3.67 倍(95% CI: 1.15 ~ 11.90)。2023 年 9 月,美国食品药品监督管理局公布了 8 571 份与司美格鲁肽药物相关的消化系统病例报告^[14],共计 33 例患者诊断为肠梗阻,其中有 2 例患者死亡。因此,临床上使用该药物时需严格谨慎地考虑到上述消化系统不良事件的发生风险。

1.3 心血管系统

多项研究^[15-16]表明, GLP-1RA 可以降低心血管事件风险。作为心血管结局试验(cardiovascular outcomes trials, CVOTs)的一部分, SUSTAIN-6 (NCT01720446) 和 PIONEER-6 (NCT02692716) 的结果一致表明,司美格鲁肽与安慰剂在心血管系统的安全性方面具有非劣效性^[15]。SUSTAIN-6 将年龄 ≥ 50 岁、合并心血管系统疾病高危因素的 T2DM 患者,随机分配至接受每周一次皮下注射 0.5 mg、1.0 mg 司美格鲁肽或与之匹配的安慰剂组,治疗共计持续 104 周,结果显示,司美格鲁肽组中报告心血管不良事件(major adverse cardiovascular event, MACE)发生率为 6.6%,安慰剂组患者为 8.9% (HR: 0.74, 95% CI: 0.58 ~ 0.95),该研究证实了司美格鲁肽作用于心血管系统的安全性^[16]。同样,多中心随机对照研究 SELECT (NCT03574597)^[17]纳入了 17 604 例年龄 ≥ 45 岁合并心血管疾病、但不合并 T2DM 的超重或肥胖患者,根据公布的最新进展显示,与安慰剂相比,对于未确诊糖尿病、合并冠状动脉粥样硬化性心脏病(以下简称冠心病)及该类疾病高危的肥胖或超重患者,司美格鲁肽可显著降低 20% MACE 发生率(HR: 0.80, 95% CI: 0.72 ~ 0.90)^[18]。目前针对 GLP-1RA 类药物更加大型的 CVOTs,如随机干预性研究 SOUL (NCT03914326) 等^[19],已于 2024 年 8 月完成了 9 651 例受试者招募,后续研究结果可能会为该药物应用于合并 T2DM 的心血管疾病患者提供更权威的支持。研究^[20]显示,司美格鲁肽可以显著降低 MACE 的机制可能与抗动脉粥样硬化、预防颅内小血

管闭塞有关。未来,应在心血管相关领域开展更多关于 GLP-1RA 的基础和临床研究,以详细了解该药物的作用机制及效果。

1.4 其他系统

GLP-1RA 对泌尿系统及神经系统均可产生有益影响。有研究^[21]显示,使用 GLP-1RA 的受试者肾脏疾病发生率显著低于安慰剂组,这可能与其作用于近端小管促进钠离子排出、减少氧化应激、减轻炎症及纤维化有关。FLOW 试验(NCT03819153)^[22]旨在研究司美格鲁肽对 T2DM 和慢性肾脏病患者预防发生肾功能障碍的效果,该研究的主要复合结局指标包括肾小球滤过率持续小于 15 mL/min/1.73 m² 或持续降低幅度大于 50%、肾脏替代治疗、肾病或心血管系统疾病相关死亡事件。根据其中期结果,该药物已满足预设的特定疗效标准,因此数据监督委员会已建议提前结束该试验。相关试验数据及结果^[23]显示,每周 1 次皮下注射 1.0 mg 司美格鲁肽可显著减少 24% 的上述主要复合结局指标发生率。

GLP-1 RA 还具有神经保护作用。动物实验研究^[24]已经证实,GLP-1RA 可以改善中枢神经系统记忆功能、减少磷酸化 tau 蛋白的聚集与神经炎症。2021 年开展的双盲随机对照Ⅲ期临床试验研究 E-VOKE (NCT04777396) 和 EVOKE plus (NCT04777409),针对 1 840 例淀粉样蛋白阳性、因阿尔茨海默病而患有轻度认知障碍或痴呆的患者,随机分配 14 mg 司美格鲁肽或安慰剂口服治疗,按照临床痴呆评定量表评估从基线到第 104 周的变化,该研究预计将于 2025 年 9 月完成。除上述作用外,有研究^[25]显示该类药物还可以降低颅内压,这可能与脑脉络膜丛中 GLP-1R 激动后钠钾泵活性降低、脑脊液分泌减少有关。

2 GLP-1RA 的围术期管理与应对措施

2.1 内分泌系统

已有多项大型随机对照试验研究^[26-27]认可围术期使用 GLP-1RA 可以降低患者血糖水平,且不会增加低血糖风险。对于非急诊、胃肠、胆道、胰腺或神经外科患者,围术期可以使用 GLP-1RA 代替胰岛素,从而控制血糖并改善患者术后胰岛素敏感性^[26]。此外,近年来关于 GLP-1RA 可以改善代谢综合征的证据层出不穷,该药物对人体不同代谢指标的调节可能具有整体作用;不但可以降低血糖,在血压和血脂管

理方面同样具有诸多益处^[27],全面为患者围术期基本生命指标的管理保驾护航。

2.2 消化系统

2.2.1 胃排空延迟

服用 GLP-1RA 可以导致患者胃排空时间延迟。2023 年 7 月,一项前瞻性观察研究^[28]首次提供了服用司美格鲁肽后可以导致胃排空延迟的证据。通过超声,该研究分别评估了服用 GLP-1RA 的试验组与对照组在禁食 8h 后胃内容物的残余情况。结果显示,GLP-1RA 组与对照组胃内残留固体的 RR 值为 3.5~7.4;高达 90% 的司美格鲁肽组受试者胃内存在残留固体,对照组仅有 20%。此外,还有数例基于消化内镜手术的回溯性及病例对照研究^[29]得出类似结论。

研究^[30]显示,GLP-1RA 对胃排空的影响可能取决于患者血糖控制情况、药物类型、剂量和用药时长。具体表现为,患者血糖控制不良可能会延迟胃排空;药物剂量增加、作用时间延长则会减弱胃排空延迟。总体来说,胃排空延迟这一效应为服用 GLP-1RA 的患者围术期管理增加了一定挑战。

2.2.2 反流和误吸

在患者镇静或全身麻醉的情况下,胃排空延迟等因素可增加残余胃容量,理论上讲,这可能导致患者胃内容物反流和误吸的风险增加,增大围术期患者管理难度。2023 年,有研究者^[31-32]发表了服用司美格鲁肽的患者在全身麻醉过程中发生反流和误吸的病例报告。值得注意的是,2 例患者术前均已严格禁食,但其中 1 例患者在内镜检查过程中仍可见胃内存在大量内容物。该现象可能与 GLP-1RA 可以抑制胃蠕动并增加幽门肌肉收缩有关^[33]。

鉴于胃内容物的反流和误吸是术后发病率、病死率升高的重要原因之一,因此有专家建议在患者施行全身麻醉之前及诱导期间,需将服用 GLP-1RA 的患者视为饱胃状态,并采取特定的措施以防止发生胃内容物的反流和误吸^[31];对全身麻醉的患者考虑进行快速序贯诱导气管插管;对于需要监护的麻醉患者则采用气管插管代替镇静监护;此外,术前还可给予患者一定剂量的促胃动力药或质子泵抑制剂等,术前、术中多维度预防该现象发生^[34]。2024 年 10 月,美国麻醉医师协会、胃肠病学会、代谢和肥胖外科学会联合发布了相关临床指南。对于每日服药的择期患者应在手术当天停用 GLP-1RA,每周用药的患者考虑

在术前1周停用该药。若患者在术前出现严重的恶心、呕吐、腹胀或腹痛等消化道症状,应考虑推迟择期手术;若患者未出现上述消化道症状且已按建议停用GLP-1RA,则可照常进行手术^[35]。除上述措施外,必要时可通过超声等辅助检查手段判断胃内容物情况,全面降低患者围术期不良事件发生风险。

2.2.3 肝功能的保护作用

服用GLP-1RA可能为患者围术期肝功能保护提供一条新途径。研究^[36-37]显示,该药物可以减轻肝细胞脂肪变性,限制非酒精性脂肪性肝病的进展;此外,对肝脏缺血再灌注损伤也具有一定的保护作用,不会增加肝脏疾病发生率^[38]。来自台湾最新的一项队列研究^[39]收集了2013年1月1日至2018年12月31日期间使用GLP-1RA治疗的T2DM患者数据,通过倾向评分和亚组分析得出结论:GLP-1RA与严重肝脏疾病(亚分布风险比SHR:0.56,95%CI:0.42~0.76)风险降低显著相关。未来需要进行更大样本量的研究设计来进一步验证上述结论并探索GLP-1RA在术前肝功能保护方面的应用。

2.3 心血管系统

GLP-1RA降压效果显著。一项关于利拉鲁肽对血压影响的随机对照试验分析^[40]显示,与安慰剂相比,利拉鲁肽可以显著降低收缩压,二者降压效果的平均差值为3.18mmHg(95%CI:-4.32~-2.05),且该效应与药物剂量、干预时间有关。

不仅如此,以GLP-1RA为基础的肠促胰岛素疗法还具有潜在的的心脏保护特性^[41]。2020年,Hulst等^[42]随机分配129例符合筛选条件的受试者分别于术前1天和麻醉诱导期间皮下注射0.6mg和1.2mg利拉鲁肽,同时随机分配132例受试者至安慰剂对照组,比较各组围术期超声心动图指标(心室功能)、血流动力学参数(心率、心律、平均动脉压)、血管活性药使用剂量(去甲肾上腺素、多巴酚丁胺、米力农和胺碘酮)以及术后心肌标志物指标(肌钙蛋白、肌酸激酶)等测量结果。最终证实,术前短期接受利拉鲁肽治疗的的心脏手术患者,术后循环系统各指标更稳定。2023年,美国心脏协会、美国心脏病学会等学术组织联合发布的慢性冠心病管理指南^[43]明确指出,GLP-1RA可以降低非T2DM患者的MACE发生率。这不仅标志着未来该药物可常规用于心脏疾病的治疗,还意味着其可能对患者围术期的心血管系统保护

产生有益的影响。

2.4 其他系统

GLP-1RA在治疗神经退行性疾病、降低颅内压方面同样具有潜力,这与神经系统中存在的大量GLP-1R相关。多中心随机对照研究REWIND试验(NCT01394952)^[44]将9901例合并心血管疾病高危风险的T2DM患者,随机分配至每周1次皮下注射1.5mg杜拉鲁肽试验组或安慰剂组,后续随访显示,试验组较安慰剂组认知功能受损风险降低14%。Mitchell等^[45]的随机对照试验首次证明了艾塞那肽在特发性颅内高压中的作用及其安全性,与传统的治疗特发性颅内高压常用药物相比,该药降低颅内压的幅度更大且耐受性良好。通过大鼠模型证实,GLP-1RA可以通过GLP-1R/cAMP/PKA细胞信号转导通路降低钠钾泵活性,从而减少脉络丛脑脊液的分泌并降低颅内压^[25]。目前尚无该药物在围术期认知功能方面的研究,未来需要更进一步的研究以探索GLP-1RA在神经系统的应用潜力。

部分GLP-1RA相关大型临床研究详见表1。总体而言,GLP-1RA在围术期血糖管理、保护重要脏器功能方面存在诸多优势,但其可能带来的围术期胃排空延迟并增加反流、误吸等不良事件发生的风险同样不可忽视。因此,麻醉医生需结合患者个体情况,精准制定患者围术期服用GLP-1RA的用药方案。有研究者^[29]建议对于以减重为目的服用GLP-1RA的患者,择期手术前至少停药3个半衰期;对于以治疗T2DM为目的服用GLP-1RA的患者,应考虑咨询专科医生以了解个体化风险及益处。目前较为稳妥的做法之一是术前通过超声评估患者胃容量,一旦结果异常,则建议推迟手术或按照饱胃原则处理。该领域尚缺乏高质量的临床研究以证实GLP-1RA在围术期的安全性。

3 结语

GLP-1RA不但降糖、减重效果显著,在人体其他重要系统的临床应用中也具有一定潜力。未来随着GLP-1RA在全球范围内的不断普及^[34],麻醉医生需警惕该类药物对患者的围术期管理可能带来的影响:在降糖、降压、保护心肌的同时,可能增加患者消化系统不良事件的发生风险,导致患者围术期出现胃排空延迟及反流、误吸等,加大围术期管理难度。针对该

表 1 部分 GLP-1RA 相关大型临床研究总结
(根据 ClinicalTrials.gov 网站提供的研究记录变更的更新日期排序)
Tab. 1 Summary of some large clinical studies related to GLP-1RA

(Sorted according to the most recent date on which changes to a study record were made available on ClinicalTrials.gov.)					
Trial	Patients	Intervention	End point	Study design	Progress
SUSTAIN-6 ^[16]	T2DM and comorbid CVD	semaglutide 0.5/1.0 mg sc versus placebo	The first occurrence of CV death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke, an expanded composite CV outcome.	RCT	Completed
REWIND ^[43]	Aged at least 50 years with T2DM who had either a previous CVD or CVD risk factors	dulaglutide 1.5 mg sc versus placebo	The first occurrence of the composite endpoint of non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or death from cardiovascular causes.	RCT	Completed
PIONEER-6 ^[15]	High CVD risk	semaglutide 14 mg po versus placebo	The first occurrence of a major adverse CV event.	RCT	Completed
STEP-5 ^[12]	Obesity, or overweight with at least one weight-related comorbidity, without diabetes	semaglutide 2.4 mg sc versus placebo	The percentage change in body weight and achievement of weight loss of $\geq 5\%$ at week 104.	RCT	Completed
FLOW ^[22]	T2DM and CKD	semaglutide 1 mg sc versus placebo	Major kidney disease events, a composite of the onset of kidney failure, at least a 50% reduction in the eGFR from baseline, or death from kidney-related or CV causes.	RCT	Completed
SELECT ^[17]	Established CVD and overweight or obesity	semaglutide 2.4 mg sc versus placebo	Time from randomization to first occurrence of a composite endpoint consisting of: CV death, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke.	RCT	Completed
SOUL ^[19]	T2DM and established atherosclerotic CVD and/or CKD	semaglutide 14 mg po versus placebo	The first occurrence of MACE.	RCT	Completed
EVOKE(plus)	Amyloid-positive and mild cognitive impairment or dementia due to Alzheimer's disease	semaglutide 14 mg po versus placebo	Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes Assessment of Change from Baseline to week 104.	RCT	Estimated completion on 2025.09

GLP-1RA: glucagon like peptide-1 receptor agonists; T2DM: type 2 diabetes mellitus; CVD: cardiovascular disease; sc: subcutaneous injection; CV: cardiovascular; RCT: randomized controlled trial; po: per os; CKD: chronic kidney disease; eGFR: estimated glomerular filtration rate; MACE: major adverse cardiovascular event.

类患者的围术期管理,目前较为稳妥的做法是术前严格停药,否则将其视为饱胃状态;必要时可根据超声结果进一步评估胃内容物情况。未来,随着 GLP-1RA 类药物的不断研发,迫切需要更高质量的研究证据以证实其安全性及对围术期可能产生的影响,并进一步完善该药围术期的应用指南。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。
作者贡献声明 王恬园:查找文献,整理临床资料,

撰写论文;于芸:提供思路,修改论文;韩如泉:提供思路,审订论文,总体把关。

参考文献

[1] 蒋镜清,符玲,谈梦璐,等. 胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物研究进展[J]. 高校化学工程学报, 2020, 34(6): 1327-1338.
[2] Tasyurek H M, Altunbas H A, Balci M K, et al. Incretins: their physiology and application in the treatment of

- diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014, 30(5): 354–371.
- [3] Das A, Geetha K M, Hazarika I. Contemporary updates on the physiology of glucagon like peptide-1 and its agonist to treat type 2 diabetes mellitus[J]. *Int J Pept Res Ther*, 2020, 26(3): 1211–1221.
- [4] Hussein H, Zaccardi F, Khunti K, et al. Efficacy and tolerability of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(7): 1035–1046.
- [5] Smits M M, Van raalte D H. Safety of semaglutide[J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 645563.
- [6] Xie Z Y, Yang S S, Deng W S, et al. Efficacy and safety of liraglutide and semaglutide on weight loss in people with obesity or overweight: a systematic review [J]. *Clin Epidemiol*, 2022, 14: 1463–1476.
- [7] Trujillo J. Safety and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45 Suppl 1(Suppl 1): 43–60.
- [8] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 16. Diabetes care in the hospital: standards of care in diabetes-2024 [J]. *Diabetes Care*, 2024, 47(Suppl 1): S295–S306.
- [9] Grunvald E, Shah R, Hernaez R, et al. AGA clinical practice guideline on pharmacological interventions for adults with obesity[J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(5): 1198–1225.
- [10] Wu F, Smith M R, Mueller A L, et al. Association of glucagon-like peptide receptor 1 agonist therapy with the presence of gastric contents in fasting patients undergoing endoscopy under anesthesia care: a historical cohort study [J]. *Can J Anaesth*, 2024, 71(7): 958–966.
- [11] Wu T X, Zhang Y, Shi Y F, et al. Safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a real-world study based on the US FDA adverse event reporting system database [J]. *Clin Drug Investig*, 2022, 42(11): 965–975.
- [12] Garvey W T, Batterham R L, Bhatta M, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial[J]. *Nat Med*, 2022, 28(10): 2083–2091.
- [13] Sodhi M, Rezaeianzadeh R, Kezouh A, et al. Risk of gastrointestinal adverse events associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists for weight loss[J]. *JAMA*, 2023, 330(18): 1795–1797.
- [14] Gruen D S, Guyette F X, Brown J B, et al. Association of prehospital plasma with survival in patients with traumatic brain injury: a secondary analysis of the PAMPer cluster randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(10): e2016869.
- [15] Husain M, Birkenfeld A L, 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.
- [16] Marso S P, Bain S C, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1834–1844.
- [17] Ryan D H, Lingvay I, Colhoun H M, et al. Semaglutide effects on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity (SELECT) rationale and design [J]. *Am Heart J*, 2020, 229: 61–69.
- [18] Lincoff A M, Brown-Frandsen K, Colhoun H M, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(24): 2221–2232.
- [19] McGuire D K, Busui R P, Deanfield J, et al. Effects of oral semaglutide on cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular disease and/or chronic kidney disease: Design and baseline characteristics of SOUL, a randomized trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25(7): 1932–1941.
- [20] Nauck M A, Quast D R. Cardiovascular safety and benefits of semaglutide in patients with type 2 diabetes: findings from SUSTAIN 6 and PIONEER 6[J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 645566.
- [21] Shaman A M, Bain S C, Bakris G L, et al. Effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonists semaglutide and liraglutide on kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: pooled analysis of SUSTAIN 6 and LEADER [J]. *Circulation*, 2022, 145(8): 575–585.
- [22] Rossing P, Baeres F M M, Bakris G, et al. The rationale, design and baseline data of FLOW, a kidney outcomes trial with once-weekly semaglutide in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 38(9): 2041–2051.
- [23] Perkovic V, Tuttle K R, Rossing P, et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(2): 109–121.
- [24] Kuhre R E, Deacon C F, Holst J J, et al. What is an L-cell and how do we study the secretory mechanisms of the L-cell?[J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 694284.
- [25] Botfield H F, Uldall M S, Westgate C S J, et al. A glu-

- cagon-like peptide-1 receptor agonist reduces intracranial pressure in a rat model of hydrocephalus[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(404): eaan0972.
- [26] Hulst A, Visscher M, Godfried M, et al. Liraglutide for perioperative management of hyperglycaemia in cardiac surgery patients-A multicentre, prospective, randomised superiority trial[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2019, 33, Supplement 2: S89.
- [27] 纪立农. 胰高血糖素样肽-1受体激动剂改善代谢综合征的临床应用研究进展[J]. *中华糖尿病杂志*, 2023, 15(12): 1177-1184.
- [28] Sherwin M, Hamburger J, Katz D, et al. Influence of semaglutide use on the presence of residual gastric solids on gastric ultrasound: a prospective observational study in volunteers without obesity recently started on semaglutide[J]. *Can J Anaesth*, 2023, 70(8): 1300-1306.
- [29] Silveira S Q, da Silva L M, 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.
- [30] Joshi G P. Anesthetic considerations in adult patients on glucagon-like peptide-1 receptor agonists: gastrointestinal focus[J]. *Anesth Analg*, 2024, 138(1): 216-220.
- [31] Klein S R, Hobai I A. Semaglutide, delayed gastric emptying, and intraoperative pulmonary aspiration: a case report[J]. *Can J Anaesth*, 2023, 70(8): 1394-1396.
- [32] Gulak M A, Murphy P. Regurgitation under anesthesia in a fasted patient prescribed semaglutide for weight loss: a case report[J]. *Can J Anaesth*, 2023, 70(8): 1397-1400.
- [33] van Bloemendaal L, IJzerman R G, Ten Kulve J S, et al. GLP-1 receptor activation modulates appetite-and reward-related brain areas in humans[J]. *Diabetes*, 2014, 63(12): 4186-4196.
- [34] Jones P M, Hobai I A, Murphy P M. Anesthesia and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: proceed with caution! [J]. *Can J Anaesth*, 2023, 70(8): 1281-1286.
- [35] Kindel T L, Wang A Y, Wadhwa A, et al. Multisociety clinical practice guidance for the safe use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the perioperative period [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2024. 10.1016/j.cgh.2024.10.003
- [36] Jensen L, Kupcova V, Arold G, et al. Pharmacokinetics and tolerability of semaglutide in people with hepatic impairment[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(4): 998-1005.
- [37] Yabut J M, Drucker D J. Glucagon-like peptide-1 receptor-based therapeutics for metabolic liver disease[J]. *Endocr Rev*, 2023, 44(1): 14-32.
- [38] Li S L, Wang Z M, Xu C, et al. Liraglutide attenuates hepatic ischemia-reperfusion injury by modulating macrophage polarization [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 869050.
- [39] Yang C T, Yao W Y, Yang C Y, et al. Lower risks of cirrhosis and hepatocellular carcinoma with GLP-1RAs in type 2 diabetes: a nationwide cohort study using target trial emulation framework[J]. *J Intern Med*, 2024, 295(3): 357-368.
- [40] Zhao X, Huang K, Zheng M J, et al. Effect of liraglutide on blood pressure: a meta-analysis of liraglutide randomized controlled trials [J]. *BMC Endocr Disord*, 2019, 19(1): 4.
- [41] Sokos G G, Nikolaidis L A, Mankad S, et al. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure[J]. *J Card Fail*, 2006, 12(9): 694-699.
- [42] Hulst A H, Visscher M J, Cherpanath T G V, et al. Effects of liraglutide on myocardial function after cardiac surgery: a secondary analysis of the randomised controlled GLOBE trial[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(3): 673.
- [43] Virani S S, Newby L K, Arnold S V, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline for the management of patients with chronic coronary disease: a report of the American heart association/American college of cardiology joint committee on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2023, 148(9): e9-e119.
- [44] Gerstein H C, Colhoun H M, Dagenais G R, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10193): 121-130.
- [45] Mitchell J L, Lyons H S, Walker J K, et al. The effect of GLP-1RA exenatide on idiopathic intracranial hypertension: a randomized clinical trial [J]. *Brain*, 2023, 146(5): 1821-1830.

(收稿日期:2024-02-29)

编辑 陈瑞芳