

# 药物治疗超重和肥胖患者的国内外研究进展

魏春燕\*, 苏娜, 徐珽\*(四川大学华西医院药剂科, 成都 610041)

中图分类号 R969;R979.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)42-4003-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.42.25

**摘要** 目的:综述减重药物的疗效及不良反应,为临床应用提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对减重药物在超重和肥胖患者中的应用研究进行总结和分析。结果和结论:减重药物主要分为中枢性减重药、非中枢性减重药和兼具减重作用的降糖药。中枢性减重药物疗效确切但不良反应较大,部分药物已在国内外禁止使用;非中枢性减重药主要抑制脂肪吸收,全身副作用小;对于合并有糖尿病的肥胖患者可以选用兼具减重作用的降糖药,这类药物还可抵消某些降糖药对体质量的不良影响。目前尚有值得关注的新药推出,临床应用时应根据患者情况及伴发疾病作出合理选择。

**关键词** 超重;肥胖;减重药物

超重和肥胖是指体内脂肪堆积过多和(或)分布异常,通常伴有体质量增加。世界卫生组织(WHO)将肥胖定义为可能导致健康损害的异常或过多脂肪的堆积。作为一种慢性疾病,肥胖的诊断标准并不是一成不变的,临床上主要通过对身体外部特征的测量间接反映体内脂肪的含量和分布,其中以体质量指数(Body mass index, BMI)和腰围(Waist circumference, WC)最为常用。2002年国际生命科学会中国办事处中国肥胖问题工作组根据对我国人群的大规模测量数据,提出对中国成人超重和肥胖判断的界限值。中国成人超重和肥胖患者的BMI和WC界限值与相关疾病(指高血压、糖尿病、血脂异常和危险因素聚集)危险的关系见表1<sup>[1]</sup>。

大量资料表明,肥胖是心血管疾病、2型糖尿病、高血压、胆结石等疾病的高危因素<sup>[2]</sup>。根据2002年“中国居民营养与健康状况调查”数据,我国成人超重率为22.8%,肥胖率为7.1%,估计人口数量分别为2.0亿和6 000多万。城市成人超重率和肥胖率高达30.0%和12.3%,儿童肥胖率达8.1%。与1992年

表1 中国成人超重和肥胖患者的BMI和WC界限值与相关疾病危险的关系

分类	BMI, kg/m <sup>2</sup>	WC, cm		
		男:<85 女:<80	男:85~<95 女:80~<90	男:≥95 女:≥90
体质量过轻	<18.5	-	-	-
体质量正常	18.5~23.9	-	+	++
超重	24.0~27.9	+	++	+++
肥胖	≥28	++	+++	+++

注:“-”表示相关疾病危险不增高;“+”表示相关疾病危险增高;“++”表示相关疾病危险高;“+++”表示相关疾病危险极高

相比,成人超重率上升39%,肥胖率上升达97%。虽然近年来缺乏全国范围内的肥胖调查数据,但地区性流行病学资料显示成人肥胖率仍在上升。如吉林大学附属第一医院做的一项调查显示,东北地区成人肥胖率已达37.71%(女性达34.77%,男性达41.11%)<sup>[3]</sup>。

## 1 药物治疗的选择

X receptor locus is associated with susceptibility to inflammatory bowel disease[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(2):341.

- [40] Andersen V, Christensen J, Ernst A, et al. Polymorphisms in NF-κB, PXR, LXR, PPARγ and risk of inflammatory bowel disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(2):197.
- [41] Glas J, Seiderer J, Fischer D, et al. Pregnane X receptor (PXR/NR112) gene haplotypes modulate susceptibility to inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(9):1917.
- [42] Dou W, Zhang J, Li H, et al. Plant flavonol isorhamnetin attenuates chemically induced inflammatory bowel disease via a PXR-dependent pathway[J]. *J Nutr Biochem*, 2014, 25(9):923.
- [43] Ho GT, Soranzo N, Tate SK, et al. Lack of association of

the pregnane X receptor (PXR/NR112) gene with inflammatory bowel disease: parallel allelic association study and gene wide haplotype analysis[J]. *Gut*, 2006, 55(11):1676.

- [44] Amre DK, Mack DR, Israel D, et al. Investigation of associations between the pregnane-X receptor gene (NR112) and Crohn's disease in Canadian children using a gene-wide haplotype-based approach[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2008, 14(9):1214.
- [45] Abbas S, Beckmann L, Chang Claude J, et al. Polymorphisms in genes of the steroid receptor superfamily modify postmenopausal breast cancer risk associated with menopausal hormone therapy[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(12):2935.
- [46] Meyer zu Schwabedissen HE, Tirona RG, Yip CS, et al. Interplay between the nuclear receptor pregnane X receptor and the uptake transporter organic anion transporter polypeptide 1A2 selectively enhances estrogen effects in breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(22):9338.

(收稿日期:2014-07-13 修回日期:2014-08-18)

\*药师。研究方向:临床药学。电话:028-85422692。E-mail: wcy90061125@163.com

#通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床药学、药事管理学。电话:028-85422965。E-mail:tingx2009@163.com

改善体质量的措施主要包括饮食控制、行为干预、体力活动、药物治疗和手术治疗。当饮食控制、行为干预、体力活动疗效欠佳或增加体力活动可能加重患者原患疾病时,可采用药物辅助减重。用于肥胖治疗的药物主要分为非中枢性减重药、中枢性减重药和兼有减重作用的降糖药物。

### 1.1 非中枢性减重药

奥利司他(Orlistat)是首个美国FDA批准的非处方减肥药,可以用于肥胖的长期治疗,也是欧盟唯一可以用于减重的药物。奥利司他的作用机制为与胃、胰脂肪酶的丝氨酸残基结合,导致脂肪酶失活,使其不能将脂肪分解为可吸收的游离脂肪酸而随大便排出,造成能量负平衡而达到减重的目的。许多临床试验已表明,奥利司他具有明显的减重作用,Torgerson JS等<sup>[4]</sup>做的关于3 305名患者的随机对照试验显示,对比于安慰剂,奥利司他可以使肥胖患者患糖尿病风险减少37.3% ( $P=0.0032$ ),并且经过4年的随访,奥利司他组体质量平均减少5.8 kg,安慰剂组平均减少3.0 kg ( $P<0.001$ )。但Yancy WS等<sup>[5]</sup>的研究提示,低碳水化合物饮食的患者与服用奥利司他同时采用低脂饮食的患者相比,两者的减重效果相仿,但奥利司他组患者血压更高。Meta分析结果表明,对比西方少数民族(比白种人肥胖发病率更高且不易得到控制)和白种人,使用西布曲明的少数民族患者体质量减少明显少于白种人,但使用奥利司他的少数民族患者与白种人减重作用是相仿的<sup>[6]</sup>。该药口服吸收极少(仅3%),因此全身性不良反应少见。最常见的不良反应为胃肠道症状,如油性大便、排便次数增多、胃肠胀气等,如果在治疗过程中注意减少脂肪摄入,这些症状可能缓解,老年便秘患者服用后可以缓解便秘。该药在国外也有引起血压升高、急性肝功能衰竭和急性肾损伤的报道,但发生率较低。奥利司他与其他药物的相互作用较少见,但它会影响脂溶性维生素A、D、E、K吸收,对于服用华法林的患者,因为维生素K吸收减少可能需要调整剂量<sup>[7]</sup>,或者补充这些维生素(至少在服用奥利司他前或后2 h服用)<sup>[8]</sup>。

### 1.2 中枢性减重药

中枢性减重药主要为去甲肾上腺素能摄取抑制剂和5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)受体激动药,前者可以刺激交感神经释放去甲肾上腺素(涉及到食欲控制的神经递质之一)和多巴胺,并能抑制这两种神经递质的再摄取,从而抑制食欲和诱导饱腹感。在国内上市的主要有芬特明(Phentermine)和安非拉酮(Amfepramone)。之前在我国使用较多的西布曲明,因其导致心脑血管疾病的发生率较高已于2010年在美国撤市,同年也被停止在我国生产销售。5-HT<sub>2</sub>受体介导了包括情绪、欲求行为和平滑肌功能在内的广泛的生理功能<sup>[9]</sup>。早期的5-HT<sub>2</sub>受体激动药因其选择性较低、不良反应严重,使用受到大大限制,其中芬氟拉明因其明确的对心脏瓣膜的损害,1997年已被美国禁用,我国已在2009年要求停止生产、销售和使用盐酸芬氟拉明原料药和制剂。

1.2.1 再摄取抑制剂。盐酸芬特明在美国被批准用于短期( $\leq 12$ 周)治疗肥胖症,是美国目前处方量最高的减重药。该药最常见的不良反应是过敏、口干、便秘、失眠和头痛等,值得注意的是它可能引发心血管事件如高血压、心悸、心动过速、原发性肺动脉高压和心脏瓣膜病等,因此不可用于有心血管疾病或显著高血压的肥胖患者,同时使用期间应监测血压。其用法为15、30或37.5 mg/d,分1~2次服用。近来备受关注的是2012年在美国批准上市的芬特明-托吡酯控释剂(PHEN/TPM),托吡酯是一种抗癫痫药,其作用原理尚不十分明确,但有研究发现,托吡酯对胰岛素敏感性和葡萄糖耐量有正面影

响<sup>[10]</sup>。EQUIP<sup>[11]</sup>和CONQUER<sup>[12]</sup>的随机对照试验表明,经过1年的治疗,PHEN/TPM 15 mg/92 mg对比安慰剂可以多减重9.3%和8.8%,其最常见的不良反应为感觉异常、口干、便秘、味觉障碍和失眠。

盐酸安非拉酮也仅被美国FDA批准用于肥胖症的短期治疗,有人对安非拉酮对比安慰剂做了12个月的随机对照研究,安非拉酮组和安慰剂组先治疗6个月,6个月后安慰剂组加用安非拉酮。前6个月安非拉酮可使患者体质量平均减少9.8%,而安慰剂组只有3.2% ( $P<0.0001$ );12个月后安非拉酮组的患者体质量平均减少10.6%,安慰剂组体质量平均减轻7.0%,这时两组间的差别不明显( $P=0.07$ )<sup>[6]</sup>。由此可见,安非拉酮的减重作用是明显的,但随着治疗时间的延长效果可能逐渐减弱。其不良反应与芬特明相似,同样存在有发生心血管事件的风险,使用时须监测血压;用法为速释片25 mg每日3次,缓释片75 mg每日1次,于上午10时左右服用。

1.2.2 5-HT<sub>2</sub>受体激动药。这类药物具有明显的心脏瓣膜病相关副作用,研究发现这主要是通过5-HT<sub>2B</sub>受体亚型介导的。氯卡色林(Lorcaserin)通过选择性刺激5-HT<sub>2C</sub>受体抑制食欲和诱导饱腹感<sup>[13]</sup>,它对5-HT<sub>2C</sub>受体的选择性作用是5-HT<sub>2A</sub>受体的15倍和5-HT<sub>2B</sub>受体的100倍<sup>[14]</sup>,大大减少了其心脏瓣膜病的发生率,已于2012年批准在美国上市。BLOOM<sup>[15]</sup>和BLOSSOM<sup>[16]</sup>的随机对照试验显示,经过1年的治疗,相比于安慰剂,氯卡色林10 mg可以多减重3.6%和2.0%,虽然不符合2007年美国FDA指南<sup>[17]</sup>提出的药物对比安慰剂应有 $\geq 5\%$ 减重率,但是它的二级标准很让人满意,如减重 $\geq 5\%$ 的患者比例大于35%,大约是安慰剂组的2倍。其主要的不良反应为头痛、头晕和恶心。

### 1.3 兼具减重作用的降糖药物

很多肥胖患者同时也受到糖尿病的困扰,部分的降糖药物有一定的减重作用,可以在肥胖的2型糖尿病患者中选用,虽然已有一些降糖药在非糖尿病肥胖患者中的临床研究,但目前均没有用于单纯性肥胖患者的注册适应证。

1.3.1 双胍类口服降糖药。临床上使用的双胍类药物主要是盐酸二甲双胍(Metformin),国内指南提出,二甲双胍可以使体质量下降,还可减少肥胖2型糖尿病患者心血管事件和死亡<sup>[18]</sup>。在使用其他降糖药的基础上加用二甲双胍,可减轻某些降糖药对体质量的不良影响,对于肥胖的2型糖尿病患者可以作为首选药。

1.3.2 胰淀粉样多肽类似物。普兰林肽(Pramlintide)是一种注射用胰淀粉样多肽类似物,可以减慢食物(包括葡萄糖)的吸收速度,降低患者的食欲,用于1型和2型糖尿病的辅助治疗,具有减重作用,与胰岛素合用时可使患者体质量适度减轻。美国Amylin制药公司正在用普兰林肽开发减肥药,Hollander P等<sup>[19]</sup>研究显示,治疗组在胰岛素基础上加用普兰林肽(120  $\mu\text{g}$ /次,每日2次),餐前皮下注射,26周后治疗组体质量减轻2.0 kg,而安慰剂组体质量反而增加0.5 kg;在另一组研究中,使用相同剂量普兰林肽治疗52周后,治疗组患者体质量下降1.4 kg,与安慰剂组相比差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

1.3.3 胰高糖素样肽1受体激动药。胰高糖素样肽1(Glucagon-like peptide 1, GLP-1)受体激动药不仅可以增加胰岛素分泌、抑制胰高糖素分泌,并且可以延缓胃排空,通过中枢性的食欲抑制减少进食量。目前国内上市的GLP-1受体激动药有利拉鲁肽(Liraglutide)和艾塞那肽(Exenatide),均需要皮下注射。国内外很多研究均表明,对于肥胖和超重的2型糖尿病患者有明显的减重作用<sup>[20-22]</sup>。Marre M等<sup>[23]</sup>研究证实,利拉鲁

肽(1.8 mg 或 1.2 mg)、罗格列酮和安慰剂分别与格列美脲合用,利拉鲁肽组不仅糖化血红蛋白降低更多,且体质量增加明显小于罗格列酮组( $P<0.0001$ ),1.8 mg 组体质量甚至下降。Schmittz O 等<sup>[24]</sup>研究显示,利拉鲁肽可使 2 型糖尿病患者平均体质量减少大约 2~3 kg, BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> 的患者平均体质量减少可达 4.4 kg,可见对于基线 BMI 越大的患者体质量减少可能越明显,这对超重和肥胖的 2 型糖尿病患者具有重要意义。这类药物的减重作用具有明显的剂量依耐性,研究表明,1.2、1.8、2.4 和 3.0 mg 的利拉鲁肽持续治疗 20 周,可以使患者体质量分别减少 4.8、5.5、6.3 和 7.2 kg,而安慰剂组仅减少 2.8 kg,奥利司他组体质量减少 4.1 kg<sup>[25]</sup>。一项 2 年的随访研究显示,利拉鲁肽 3.0 mg 治疗 1 年后比安慰剂多减重 5.8 kg,比奥利司他多减重 3.8 kg( $P=0.0001$ );2 年后利拉鲁肽 2.4 mg 和 3.0 mg 比奥利司他多减重 3.0 kg,对比患者治疗前的基线体质量减少了 7.8 kg;患者在治疗 20 周后躯体脂肪减少了 15.4%,无脂肪组织减少 2.0%;治疗 2 年后患者前期糖尿病和代谢综合征的患病率分别减少了 52% 和 59%<sup>[26]</sup>。其不良反应较轻微,单独使用时不明显增加低血糖发生率,最常见不良反应为胃肠道反应(如恶心、呕吐等),多为轻到中度,常见于初始治疗时,可随治疗时间延长逐渐减轻;但是对于有胰腺炎病史的患者应禁用此类药物。

## 2 药物治疗效果评价

Astrup A 等的研究已证实,低剂量的利拉鲁肽减重效果与奥利司他相仿,但高剂量(2.4/3.0 mg)的利拉鲁肽无论是长期治疗还是短期治疗减重效果明显优于奥利司他。

目前尚缺乏对不同作用机制的减重药物之间的对比研究,Susan Z 等<sup>[27]</sup>对奥利司他、氯卡色林和芬特明-托吡酯控释剂进行了对比综述,发现经过 1 年的治疗,对比安慰剂奥利司他和氯卡色林大约多减重 3%,而极量的芬特明-托吡酯控释剂(15/92 mg)可以多减重 9%,并且具有临床意义的减重率( $\geq 5%$ )。氯卡色林为 37%~47%,奥利司他为 35%~73%,芬特明-托吡酯控释剂为 67%~70%。这 3 种药物均可以明显减少代谢性疾病风险,但是没有药物显示可以降低心血管疾病的患病率和死亡率。

肥胖患者在采用药物治疗 3 个月后应对其疗效进行评价。非糖尿病患者体质量下降  $>5%$ 、糖尿病患者体质量下降  $>3%$  则视为有效,可以继续药物治疗,对于无效的患者应停药。对使用中枢性减重药的患者,为避免可能出现的不良反应,起始治疗时应至少 2~4 周随访 1 次,3 个月后可改为每月随访 1 次。

## 3 结语

常用的减重药物各有利弊。奥利司他主要抑制脂肪吸收,口服吸收少,全身性副作用小,但因其抑制脂肪吸收可能引起胃肠道不适,如油性大便和腹泻等,对于某些职业(如司机)可能不适用。有心脏疾病或难控制的高血压患者应尽量避免使用中枢性减重药,并检查血压,定期随访。新上市的氯卡色林因其对 5-HT<sub>2C</sub> 的选择性较高,可以大大减少心脏瓣膜损害。PHEN/TPM 疗效可能优于氯卡色林和奥利司他。这 3 种药物均可以减少代谢性疾病的发生率,但却未见其可以降低心血管疾病的发病率和死亡率。合并有糖尿病的超重和肥胖患者可以选用具有减重作用的降糖药,对于某些对体质量有不良影响的降糖药物,合用二甲双胍可以减轻对体质量的不良影响。GLP-1 受体激动药也有明显的减重作用,并且对于 BMI 基数越大的患者可能获益更多,其疗效具有剂量依赖性。低剂量的利拉鲁肽(1.2~1.8 mg)疗效与奥利司他相似或

略优于奥利司他,而大剂量利拉鲁肽(2.4~3.0 mg)疗效明显优于奥利司他。有胰腺炎病史的患者禁用 GLP-1 受体激动药,这类药物需要皮下注射,患者依从性可能较差。

目前对不同作用机制的减重药物之间的有效性和安全性对比研究尚不完善,希望随着研究的不断深入,可以有更多的对比性研究评价不同药物的疗效和不良反应,为超重和肥胖患者提供更合理和安全的治疗。

## 参考文献

- [1] 卫生部疾病控制司.中国成人超重和肥胖症预防控制指南:试行[J].营养学报,2004,26(1):1.
- [2] World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation* [R]. Geneva: World Health Organization, 2000:894.
- [3] Shi XD, He SM, Tao YC, et al. Prevalence of obesity and associated risk factors in Northeastern China[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 91(3):389.
- [4] Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(1):155.
- [5] Yancy WS, Westman EC, McDuffie JR, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet vs orlistat plus a low-fat diet for weight loss[J]. *Arch Intern Med*, 2010, 170(2):136.
- [6] Osei-Assibey G, Adi Y, Kyrou I, et al. Pharmacotherapy for overweight/obesity in ethnic minorities and White Caucasians: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(5):385.
- [7] MacWalter RS, Fraser HW, Armstrong KM. Orlistat enhances warfarin[J]. *Ann Pharmacother*, 2003, 37(4):510.
- [8] 中华医学会内分泌学分会肥胖学组.中国成人肥胖症防治专家共识[J].中华内分泌代谢杂志,2011,27(9):711.
- [9] 塞伦,张会志,苏胜偶.回顾与展望肥胖的药物治疗[J].糖尿病天地:临床,2010,4(7):318.
- [10] Bray GA, Hollander P, Klein S, et al. A 6-month randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial of topiramate for weight loss in obesity[J]. *Obes Res*, 2003, 11(6):722.
- [11] Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP)[J]. *Obesity*, 2011, 20(2):330.
- [12] Gadde KM, Ryan DH, Peterson CA, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2011(9774):1341.
- [13] Smith SR, Prosser WA, Donahue DJ, et al. Lorcaserin (APD356), a selective 5-HT<sub>2C</sub> agonist, reduces body weight in obese men and women[J]. *Obesity*, 2009, 17(3):494.
- [14] Smith BM, Thompson WJ, Grottick AJ. The potential use of selective 5-HT<sub>2c</sub> agonists in treating obesity[J]. *Expert*

# 我国临床超说明书用药现状和风险防范建议<sup>△</sup>

杨丽杰<sup>1\*</sup>, 李希娜<sup>1</sup>, 张郝程<sup>1</sup>, 李星达<sup>1</sup>, 赵文婷<sup>1</sup>, 胡月<sup>1</sup>, 何晶波<sup>2</sup>, 马满玲<sup>1#</sup>(1. 哈尔滨医科大学附属第一医院药学部, 哈尔滨 150001; 2. 哈尔滨医科大学附属第一医院医务部, 哈尔滨 150001)

中图分类号 R952;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)42-4006-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.42.26

**摘要** 目的:为规范临床超说明书用药提供参考。方法:通过对临床超说明书用药问题进行分析,探讨存在问题的原因并提出风险防范建议。结果与结论:临床超说明书用药问题既是临床常见问题又是亟待规范解决的问题。要加强临床规范化和制度化,建立临床超说明书用药的规范和患者知情同意管理流程,促进临床合理用药。

**关键词** 超说明书用药;影响因素;管理策略

## Situation and Risk Prevention Suggestion of Off-label Drug Use in China

YANG Li-jie<sup>1</sup>, LI Xi-na<sup>1</sup>, ZHANG Hao-cheng<sup>1</sup>, LI Xing-da<sup>1</sup>, ZHAO Wen-ting<sup>1</sup>, HU Yue<sup>1</sup>, HE Jing-bo<sup>2</sup>, MA Man-ling<sup>1</sup>(1. Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China; 2. Medical Department, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for normalizing off-label drug use in the clinic. METHODS: Through analyzing off-label drug use in the clinic, their reasons were investigated and the suggestions for risk prevention were put forward. RESULTS&CONCLUSIONS: The clinical off-label drug use is a clinical common problem and need to be urgently normalized and solved. It is suggested to strengthen clinical standardized and institutionalized management, establish clinical off-label drug use standard and the process of patients' informed consent management, and promote clinical rational drug use.

**KEYWORDS** Off-label drug use; Influential factors; Management strategy

- Opin Investig Drugs*, 2006, 15(3):257.
- [15] Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, *et al.* Multi-center, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(15):245.
- [16] Fidler MC, Sanchez M, Raether B, *et al.* A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(10):3 067.
- [17] Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). *Guidance for Industry Developing Products for Weight Management (DRAFT GUIDANCE)* US [S]. 2007-02.
- [18] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南[M]. 2010版. 北京:北京大学医学出版社, 2010:21-22.
- [19] Hollander P, Ratner R, Fineman M, *et al.* Addition of pramlintide to insulin therapy lowers HbA<sub>1c</sub> in conjunction with weight loss in patients with type2 diabetes approaching glycaemic targets[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2003, 5(6):408.
- [20] 张贵山, 高春斌, 杨秀红, 等. 利拉鲁肽治疗新诊断肥胖2型糖尿病疗效分析[J]. 河北医药, 2013, 35(18):2 828.
- [21] 徐静, 宋晓燕, 付裕. 艾塞那肽治疗肥胖2型糖尿病的临床观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(7):619.
- [22] Wilding JPH, Hardy K. New drugs for diabetes: glucagon-like peptide 1 analogues[J]. *BMJ*, 2011, 342:343.
- [23] Marre M, Shaw J, Brandle M, *et al.* Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 Su) [J]. *Diabetic Medicine*, 2009, 26(2):268.
- [24] Schmiitz O, Russell-Jones D, Shaw J, *et al.* Liraglutide, a human GLP-1 analogue, reduces bodyweight in subjects with type 2 diabetes, irrespective of body mass index at base line[J]. *Diabetologia*, 2008, 51(Suppl 1):888.
- [25] Astrup A, Rossner S, Van Gaal L, *et al.* Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised double-blind placebo-controlled study[J]. *Lancet*, 2009(9 701):1 606.
- [26] Astrup A, Carraro R, Finer N, *et al.* Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with once daily human GLP-1 analog, liraglutide[J]. *Int J Obesity*, 2011, 36(6):890.
- [27] Susan Z, Yanovski MD, Jack A, *et al.* Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review[J]. *JAMA*, 2014, 311(1):74.

(收稿日期:2014-01-26 修回日期:2014-03-31)

△ 基金项目:哈尔滨医科大学医疗风险管理研究所2012年度医疗卫生风险管理服务体系科研项目(No. LHLYLXYB201203)暨北京联合保险经纪集团资助项目

\* 药师, 硕士。研究方向:临床药学。电话:0451-85555440。E-mail:yanlijieup@126.com

# 通信作者:主任药师, 硕士研究生导师。研究方向:临床药理学、临床药学。电话:0451-85555345。E-mail:mamanling@126.com