

· 规范与指南 ·

胰高糖素样肽-1 受体激动剂联合胰岛素治疗 2 型糖尿病专家共识(2025 版)

中国研究型医院学会糖尿病学专业委员会

通信作者:郭立新,北京医院内分泌科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院,北京 100730,Email:glx1218@163.com;母义明,解放军总医院第一医学中心内分泌科,北京 100853,Email:muyiming@301hospital.com.cn;肖新华,中国医学科学院北京协和医学院 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,Email:xiaoxh2014@vip.163.com

【摘要】 2 型糖尿病(T2DM)发病机制复杂,开展具有不同作用机制的降糖药物的联合治疗对于提高 T2DM 患者血糖管理水平和改善临床结局具有重要意义。胰高糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1RA)与胰岛素联合治疗可弥补 T2DM 多种病理生理缺陷,在增强降糖效果的同时减少每日胰岛素用量,减少低血糖和体重增加等不良反应,是临床常用的 T2DM 联合治疗方案。如何规范应用 GLP-1RA 和胰岛素的联合治疗方案,取得安全、有效的治疗效果,是迫切需要解决的问题。基于此,由中国研究型医院学会糖尿病学专业委员会成立共识专家组,组织撰写了《胰高糖素样肽-1 受体激动剂联合胰岛素治疗 2 型糖尿病专家共识(2025 版)》。本共识基于各种胰岛素降糖方案与 GLP-1RA 联合治疗的疗效与安全性的临床研究证据,结合专家实践经验形成主要推荐意见,旨在为基层医师临床工作提供参考和指导。

【关键词】 糖尿病,2 型; 胰岛素; 胰高糖素样肽-1 受体激动剂; 共识

Combining glucagon-like peptide-1 receptor agonist and insulin: practical consensus (2025 edition)

Committee of Diabetes, Chinese Research Hospital Association

Corresponding authors: Guo Lixin, Department of Endocrinology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: glx1218@163.com; Mu Yiming, Department of Endocrinology, First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China, Email: muyiming@301hospital.com.cn; Xiao Xinhua, Department of Endocrinology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Key Laboratory of Endocrinology, National Health Commission, Beijing 100730, China, Email: xiaoxh2014@vip.163.com

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)及其并发症已成为全球重要的公共卫生问题,其带来的经济负担持续加重。T2DM 确诊后尽早将血糖控制至接近正常水平并长期维持,可以降低糖尿病

相关并发症的发生风险。一些新型降糖药物如胰高糖素样肽-1 受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA)的使用还可带来降糖外的心肾获益。

DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20241213-00729

收稿日期 2024-12-13 本文编辑 张志巍 张晓冬

引用本文:中国研究型医院学会糖尿病学专业委员会. 胰高糖素样肽-1 受体激动剂联合胰岛素治疗 2 型糖尿病专家共识(2025 版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2025, 17(4): 421-430. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20241213-00729.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



随着 T2DM 病程的进展,胰岛 β 细胞功能进行性衰退,需要补充外源性胰岛素以控制血糖。胰岛素治疗相关的低血糖、体重增加等不良反应是阻碍血糖安全达标的重要原因。已证实 GLP-1RA 兼具降糖、减重和保护心肾的作用,在胰岛素治疗基础上联合 GLP-1RA 不仅能够增强降糖效果,还能降低体重增加、低血糖风险,以及减少每日胰岛素用量。基于 GLP-1RA 联合胰岛素治疗 T2DM 的优势互补,目前临床上二者联用越来越广泛,其疗效和安全性证据也日渐丰富。为了规范 GLP-1RA 和胰岛素治疗方案的应用,中国研究型医院学会糖尿病学专业委员会组成共识专家组,基于 PICO 原则,系统检索了 PubMed、Cochrane Library、Web of Science、Embase、Ovid、Scopus、中国知网、中国生物医学文献数据库、万方知识数据服务平台等数据库,英文检索词:glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA), liraglutide, dulaglutide, semaglutide, polyethylene glycol loxenate, exenatide, lixisenatide, benralizumab, insulin treatment, insulin analogues, basal insulin, prandial insulin, biphasic insulin, continuous subcutaneous insulin infusion, insulin glargine, IDegLira, iGlarLixi, type 2 diabetes; 中文检索词:胰高糖素样肽-1 受体激动剂、利拉鲁肽、度拉糖肽、司美格鲁肽、聚乙二醇洛塞那肽、艾塞那肽、利司那肽、贝那鲁肽、胰岛素治疗、胰岛素类似物、基础胰岛素、餐时胰岛素、预混胰岛素、持续皮下胰岛素输注、德谷胰岛素利拉鲁肽注射液、甘精胰岛素利司那肽注射液、2 型糖尿病。检索时间为 2010 年 1 月 1 日至 2024 年 12 月 31 日。文献类型为临床指南、系统评价、Meta 分析、随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)、队列研究、横断面研究、病例对照研究及专家共识等。将证据级别分为 A、B、C。证据级

别 A:证据基于多项 RCT 或 Meta 分析;证据级别 B:证据基于单项 RCT 或多项非 RCT;证据级别 C:仅为专家共识意见和(或)基于小规模研究、回顾性研究和注册研究结果。对纳入的研究证据进行质量评价,结合专家的临床经验编写《胰高糖素样肽-1 受体激动剂联合胰岛素治疗 2 型糖尿病专家共识(2025 版)》,形成主要推荐意见(表 1),为基层医师临床工作提供参考和指导。

GLP-1RA 联合胰岛素治疗的优势

T2DM 的病理生理机制复杂,涉及全身多个器官、组织的功能障碍和激素分泌缺陷。联用不同作用机制的降糖药物,多靶点发挥作用,有助于实现协同降糖。GLP-1RA 和胰岛素联合,机制互补,可纠正 T2DM 的多种病理机制^[1]。在胰岛素使用剂量相同甚至更低的情况下,降糖效果优于单用胰岛素,并减少胰岛素治疗所致的体重增加和低血糖等不良反应^[2-5]。

GLP-1RA 可以带来明确的心血管与肾脏获益,且与 GLP-1RA 的暴露时间、累积暴露剂量显著相关^[6-7]。心血管结局试验(cardiovascular outcome trial, CVOT)显示,T2DM 合并动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)或心血管高危因素患者,在标准治疗的基础上联合司美格鲁肽每周皮下注射 0.5 mg 或 1.0 mg 治疗 2 年可降低主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)风险 26%^[8],联合度拉糖肽每周皮下注射 1.5 mg 治疗 5.4 年可降低 MACE 风险 12%^[9],联合利拉鲁肽每日皮下注射 1.8 mg 治疗 3.8 年可降低 MACE 风险 13%^[10]。在上述 3 项研究中,分别有 58.0%、23.9% 和 44.6% 的患

表 1 本共识主要推荐意见表

推荐意见	推荐内容	证据级别
1	T2DM 合并 ASCVD、心血管高危因素或 CKD 患者,如果正在接受胰岛素治疗,推荐联合 GLP-1RA 并调整至最大耐受剂量,以获得降糖疗效和心血管、肾脏的额外获益	A
2	口服降糖药治疗血糖控制不佳的 T2DM 患者,基础胰岛素和 GLP-1RA 联合治疗可以作为一种选择	A
3	基础胰岛素联合口服降糖药治疗血糖控制不佳的 T2DM 患者,推荐联合 GLP-1RA 治疗,并将胰岛素的剂量减少 20%~50%	A
4	GLP-1RA 联合口服降糖药治疗血糖控制不佳的 T2DM 患者,推荐添加基础胰岛素	A
5	对于部分胰岛功能尚可的 T2DM 患者,基础胰岛素联合 GLP-1RA 可以尝试作为基础胰岛素联合餐时胰岛素的替代治疗方案,在降糖效果相同的前提下,具有减轻体重、减少每日胰岛素剂量和注射次数的额外效果	B
6	对于部分胰岛功能尚可的 T2DM 患者,应用预混胰岛素 2~3 次/d 血糖控制不佳,可转换成基础胰岛素联合 GLP-1RA,降糖效果可能优于预混胰岛素剂量增加	A

注:T2DM 为 2 型糖尿病;ASCVD 为动脉粥样硬化性心血管疾病;CKD 为慢性肾脏病;GLP-1RA 为胰高糖素样肽-1 受体激动剂。证据级别 A 指证据基于多项随机对照试验或 Meta 分析;证据级别 B 指证据基于单项随机对照试验或多项非随机对照试验



者在基础治疗中使用了胰岛素,其中两项亚组分析^[8,10]显示,基础治疗中是否使用胰岛素不影响其心血管获益。FLOW 研究显示,在标准治疗的基础上联合司美格鲁肽每周皮下注射 1.0 mg 治疗 3.4 年可降低伴慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)的 T2DM 患者的主要肾脏复合事件风险 24%^[11],证实司美格鲁肽具有确切的肾脏保护作用。亚组分析显示,基线合并用药(61.3% 的患者使用胰岛素治疗)不影响司美格鲁肽的肾脏获益。上述研究结果提示,对于合并 ASCVD 或 CKD 的 T2DM 患者,如果正在接受胰岛素治疗,从心血管或肾脏获益的角度,推荐联合使用 GLP-1RA 并调整至最大耐受剂量,同时减少胰岛素的剂量。

GLP-1RA 联合胰岛素治疗的临床应用时机

降糖药物治疗是 T2DM 综合管理策略的重要组成部分。多个国家专业学术组织的指南^[12-14]推荐降糖药物的选择应以患者为中心,充分考虑并发症或合并症情况,以改善临床结局为目标,制订个体化的血糖控制目标和治疗方案,T2DM 合并 ASCVD 或心血管高危因素时,应独立于糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A_{1c},HbA_{1c})将 GLP-1RA 作为优选药物。

当新诊断 T2DM 患者有明显的高血糖症状、HbA_{1c}≥9.0% 或空腹血糖≥11.1 mmol/L 时,推荐使用胰岛素或胰岛素短期强化治疗^[12-13]。当高糖毒性解除之后,根据患者病情采取简化的治疗方案,可采用基础胰岛素联合 GLP-1RA(或基础胰岛素 GLP-1RA 固定复方制剂)联合口服降糖药作为强化治疗的替代选择。对于已经接受基础胰岛素治疗血糖控制不佳的 T2DM 患者,推荐联合 GLP-1RA 治疗,以增强降糖疗效及降低体重增加和低血糖风险。在起始联合 GLP-1RA 治疗时,应重新评估胰岛素的使用剂量,可将胰岛素剂量减少 20%~50%^[15],后续根据血糖控制情况调整胰岛素和 GLP-1RA 的剂量。

GLP-1RA 联合胰岛素治疗的临床应用

我国已获批的 GLP-1RA 有周制剂和日制剂,包括每周注射 1 次的司美格鲁肽、度拉糖肽、聚乙二醇洛塞那肽和注射用艾塞那肽微球,每日注射 1 次的利拉鲁肽、利司那肽,每日注射 2 次的艾塞那肽和每日注射 3 次的贝那鲁肽,以及每日口服 1 次

的司美格鲁肽片。目前常用的胰岛素制剂包括基础胰岛素、餐时胰岛素、预混胰岛素和双胰岛素类似物。基础胰岛素与 GLP-1RA 组成的固定复方制剂包括德谷胰岛素利拉鲁肽注射液(IDegLira)和甘精胰岛素利司那肽注射液(iGLarLixi)。

根据我国胰岛素的临床使用现状,常见基础胰岛素或预混胰岛素与 GLP-1RA 联合方案。基础胰岛素与 GLP-1RA 联合方案包括固定复方制剂和自由联合,固定复方制剂注射次数少,依从性好;自由联合方案剂量调整更灵活。胰岛素和 GLP-1RA 联合治疗主要应用在以下 3 种情况。

一、口服降糖药治疗血糖控制不佳的 T2DM 患者起始基础胰岛素和 GLP-1RA 联合治疗

经多种口服降糖药联合治疗血糖不达标的 T2DM 患者,指南建议尽早起始胰岛素治疗^[12];当 HbA_{1c} 水平高于个体化目标值≥1.5% 时,考虑起始联合治疗,以缩短达到个体化血糖控制目标的时间^[13]。

一项为期 26 周的随机、平行对照研究^[2],纳入 1 663 例 HbA_{1c} 7%~10%、平均体重指数(body mass index,BMI)31.2 kg/m² 的成人 T2DM 患者,稳定接受二甲双胍单药或联合吡格列酮治疗至少 90 d 血糖控制未达标,随机分配至 IDegLira 组、德谷胰岛素组或利拉鲁肽组。结果显示,IDegLira 在降低 HbA_{1c} 方面非劣效于德谷胰岛素,优于利拉鲁肽,IDegLira 较利拉鲁肽胃肠道反应少,较德谷胰岛素低血糖事件发生少。另一项 RCT^[3] 评估了 iGLarLixi 在 T2DM 患者中的疗效和安全性,共纳入 1 170 例成人 T2DM 患者,平均糖尿病病程 8.8 年,平均 BMI 31.7 kg/m²,服用二甲双胍单药或联合其他口服降糖药物血糖控制不佳(平均 HbA_{1c} 8.2%),随机分配至 iGLarLixi 组、甘精胰岛素组或利司那肽组,观察 30 周,结果显示,iGLarLixi 降低 HbA_{1c} 优于单独使用甘精胰岛素或利司那肽,且较单用甘精胰岛素减少低血糖发生率和体重增加的风险。真实世界研究显示,对于口服降糖药治疗 HbA_{1c}≥9.0% 的 T2DM 患者,使用基础胰岛素联合 GLP-1RA 治疗能够尽快实现 HbA_{1c}<7% 的血糖控制目标^[16-17]。

二、胰岛素治疗血糖控制不佳的患者联合 GLP-1RA 治疗

(一)基础胰岛素联合 GLP-1RA 治疗

AWARD-9 研究^[18]是一项评估度拉糖肽联合甘精胰岛素的疗效和安全性的随机、双盲、安慰剂对照研究,共纳入 300 例 T2DM 患者,基线治疗是甘精



胰岛素联合/不联合二甲双胍(≥ 1500 mg/d), 平均 BMI 32.8 kg/m^2 , 平均糖尿病病程 13 年, 平均 HbA_{1c} 8.4%, 随机分为联合度拉糖肽组(每周 1.5 mg)或安慰剂组, 治疗 28 周。结果显示, 度拉糖肽联合甘精胰岛素组 HbA_{1c} 水平下降优于安慰剂联合甘精胰岛素组, 前者体重下降, 后者体重增加, 低血糖发生率在度拉糖肽联合甘精胰岛素组显著低于安慰剂联合甘精胰岛素组。AWARD-CHN3 研究^[19]是在我国开展的一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验, 基线治疗是甘精胰岛素联合二甲双胍和(或)阿卡波糖, 平均 BMI 25.8 kg/m^2 ($19.0\sim 35.0\text{ kg/m}^2$), 平均病程 11.2 年, 给予联合应用度拉糖肽每周 1.5 mg 或安慰剂, 结果与 AWARD-9 研究相同。SUSTAIN 5 研究^[4]是在 5 个国家开展的评估司美格鲁肽联合基础胰岛素治疗 T2DM 的疗效和安全性的 III 期临床试验, 结果显示, 联合司美格鲁肽每周 0.5 mg 和 1.0 mg 治疗 30 周, HbA_{1c} 分别降低 1.4% 和 1.8%, 安慰剂组 HbA_{1c} 降低 0.1%。国内一项 RCT 评估了聚乙二醇洛塞那肽联合甘精胰岛素治疗 T2DM 的疗效和安全性, 结果显示, 与单独使用甘精胰岛素治疗相比, 应用联合治疗方案可以更好地控制 T2DM 患者的血糖与 C 肽水平, 且不会明显增加不良反应^[20]。上述 RCT 结果说明, 应用基础胰岛素治疗血糖控制不佳的 T2DM 患者, 联合 GLP-1RA 安全有效, 同时可减少胰岛素用量, 减轻体重。治疗期间应注意减少基础胰岛素剂量, 以避免低血糖的发生。有学者建议, 在 HbA_{1c} $\leq 8\%$ 的患者, 使用基础胰岛素联合 GLP-1RA 时, 胰岛素的剂量可下调 20%^[21]。多项研究显示, 基础胰岛素治疗血糖控制不佳的 T2DM 患者, 转换为基础胰岛素与 GLP-1RA 固定复方制剂的疗效显著优于基础胰岛素剂量增加^[22-23]。Meta 分析^[5]显示, 基础胰岛素 GLP-1RA 固定复方制剂与自由联合方案降糖疗效和安全性无差异。

(二) 预混胰岛素联合 GLP-1RA 治疗

我国一项小样本研究结果提示, 聚乙二醇洛塞那肽联合门冬胰岛素 50 治疗可以改善 T2DM 合并骨质疏松患者的血糖和体重, 并增加患者的骨密度, 改善骨代谢^[24]。英国一项基于倾向性评分匹配的回顾性队列研究评估了真实世界中门冬胰岛素 30 联合 GLP-1RA 与基础胰岛素联合 GLP-1RA 两种方案对血糖控制的影响, 结果显示, 两种方案的疗效和低血糖发生率相似^[25], 提示预混胰岛素联合 GLP-1RA 同样可以获得良好的降糖效果。

(三) 餐时胰岛素联合 GLP-1RA 治疗

AWARD-4 研究^[26]是一项在 15 个国家的 105 个研究中心进行的为期 52 周的随机、开放标签、III 期非劣效性试验, 旨在比较度拉糖肽联合赖脯胰岛素与甘精胰岛素联合赖脯胰岛素的疗效和安全性。共纳入 884 例年龄 ≥ 18 岁、采用常规胰岛素治疗血糖控制欠佳的 T2DM 患者, 平均 BMI 33 kg/m^2 , 平均糖尿病病程 12.4 年, 结果显示, 联合度拉糖肽每周 1.50 mg 和 0.75 mg 在降低 HbA_{1c} 方面均优于联合甘精胰岛素。事后分析显示, 度拉糖肽联合赖脯胰岛素组在体重管理上更有优势^[27]。在 T2DM 合并中-重度慢性肾功能不全患者中, 度拉糖肽联合赖脯胰岛素的降糖疗效非劣于甘精胰岛素联合赖脯胰岛素, 前者低血糖事件更少^[28]。

(四) 基础-餐时胰岛素方案联合 GLP-1RA

日本一项小样本研究结果提示, 在基础-餐时胰岛素方案中加入小剂量利拉鲁肽(0.6 mg/d)可进一步改善心脏外科患者围术期血糖控制, 减少胰岛素剂量及注射频次, 降低低血糖发生风险^[29]。

(五) 持续皮下胰岛素输注联合 GLP-1RA

国内一项小样本研究结果显示, 持续皮下胰岛素输注 (continuous subcutaneous insulin infusion, CSII) 联合利拉鲁肽治疗可以减少胰岛素用量, 改善血糖变异性、葡萄糖在目标范围内时间、体重以及瘦素、脂联素等心脏代谢危险标志物水平^[30]。另一项小样本研究结果提示, CSII 联合艾塞那肽显著改善血糖变异性和 β 细胞应答, 提高脂联素水平^[31]。

(六) 基础胰岛素联合 GLP-1RA 作为多次胰岛素注射治疗的优化方案

1. 从预混胰岛素优化为基础胰岛素联合 GLP-1RA: DUAL II Japan 研究^[32]是一项在日本糖尿病患者中开展的为期 26 周、III a 期的多中心 RCT, 在 210 例 BMI $\geq 23\text{ kg/m}^2$ 、使用基础胰岛素或预混胰岛素治疗血糖控制欠佳 (HbA_{1c} 7.5%~11.0%) 的成人 T2DM 患者中, 证实了转换为 IDegLira 治疗的有效性和安全性。事后分析显示, 针对使用预混胰岛素联合二甲双胍(伴或不伴其他口服降糖药) 血糖控制欠佳的 T2DM 患者, 转换为 IDegLira 治疗, 在不增加治疗复杂性的情况下实现了血糖水平的改善, 且需要的胰岛素剂量更小, 患者体重减轻^[33]。

一项在欧洲巴尔干半岛开展的 RCT, 入组患者接受每日 2 次或 3 次预混胰岛素治疗, 平均 HbA_{1c} 10.9%, 平均 BMI 36.1 kg/m^2 , 随机分为用 IDegLira



替换预混胰岛素组或预混胰岛素加量组,结果显示,从相对复杂的胰岛素强化治疗转换为相对简单的 IDegLira 治疗,可显著改善血糖控制和体重管理,同时减少胰岛素用量^[34]。有 RCT 证实基础胰岛素联合口服降糖药效果不佳的糖尿病患者转换成基础胰岛素 GLP-1RA 复方制剂的疗效优于转换为预混胰岛素治疗^[35]。

2. 从胰岛素强化方案优化为基础胰岛素联合 GLP-1RA: 由于胰岛素强化治疗的低血糖和体重增加的风险以及多次胰岛素注射导致的生活质量和依从性下降等问题,胰岛素强化治疗一般作为短期方案。DUAL VII^[36] 是一项在 12 个国家的 89 个研究中心开展的 IIIb 期 RCT, 比较了胰岛素强化方案(基础胰岛素联合餐时胰岛素)与基础胰岛素联合 GLP-1RA 联合治疗方案的疗效和安全性。入组患者平均 BMI 32.7 kg/m², 基线用药为甘精胰岛素(20~50 U/d)联合二甲双胍(≥ 1500 mg/d), 随机分为 IDegLira 组和甘精胰岛素联合餐时胰岛素组, 结果显示, 两组 HbA_{1c} 均从 8.2% 降至 6.7%, 说明 IDegLira 降糖效果非劣于基础胰岛素联合餐时胰岛素, 其中 IDegLira 组体重减轻, 且低血糖事件更少, 而基础胰岛素联合餐时胰岛素组体重增加。一项纳入 15 项 RCT 的荟萃分析^[37] 显示, GLP-1RA 联合基础胰岛素联合治疗 HbA_{1c} 平均额外降低 0.44%, 体重平均减轻 3.22 kg, 未增加低血糖风险, 与基础-餐时胰岛素方案相比, 降糖效果相当, 低血糖风险较低, 体重降低更多。

基于基础胰岛素联合 GLP-1RA 联合治疗方案与胰岛素强化治疗方案疗效相当, 且低血糖风险更低, 故可将基础胰岛素联合 GLP-1RA 联合治疗作为胰岛素强化治疗的后续转换方案之一。

三、GLP-1RA 治疗血糖控制不佳的患者联合基础胰岛素治疗

当患者通过改变生活方式、口服降糖药和 GLP-1RA 无法使血糖控制达标时, 需要开始使用胰岛素, 这是病情发展所需。有两项 RCT^[38-39] 观察了应用最大耐受剂量的 GLP-1RA 联合口服降糖药物治疗后血糖控制不佳的 T2DM 患者, 转换至基础胰岛素 GLP-1RA 复方制剂的疗效, 患者年龄 58.3~60.0 岁, BMI 32.8~33.0 kg/m², 病程 10.4~11.2 年。结果显示, 基础胰岛素 GLP-1RA 固定复方制剂组 HbA_{1c} 降幅和 HbA_{1c} 复合终点达标率均显著优于 GLP-1RA 治疗组。

一项真实世界研究^[40] 评估了 GLP-1RA 治疗血

糖控制不佳的 T2DM 患者添加甘精胰岛素的治疗效果, 结果显示, 无论是 GLP-1RA 日制剂还是周制剂, 联合甘精胰岛素治疗 HbA_{1c} 显著降低, 血糖达标率提高。

特殊人群用药及注意事项

一、肝、肾功能不全患者

胰岛素可用于任何程度肝功能不全的患者, 但是, 肝功能不全可能会影响胰岛素的代谢和降解, 导致胰岛素在体内的作用时间延长, 因此, 合并轻、中度肝功能不全的 T2DM 患者在胰岛素治疗方案中添加 GLP-1RA 时, 需特别注意减少胰岛素的剂量, 并定期监测血糖甚至血液胰岛素浓度^[41]。

胰岛素可用于任何程度肾功能不全的患者, CKD 患者随着肾小球滤过率降低, 胰岛素代谢减慢, 更易发生低血糖, 应根据患者的估算的肾小球滤过率水平适时调整胰岛素的类型和剂量, 避免低血糖的发生。杜克大学医学中心推荐: CKD 1~2 期, 胰岛素剂量无需调整; CKD 3~5 期, 胰岛素剂量分别需减少 30%、50%、60%^[42], 当与 GLP-1RA 联用时, 胰岛素剂量可能减少更多。

GLP-1RA 在肝、肾功能不全患者中的应用见表 2。

二、老年 T2DM 患者

《中国老年糖尿病诊疗指南(2024 版)》推荐, 老年 T2DM 患者的治疗应采取“简约治疗理念”和“去强化治疗策略”^[43]。相较于每日多针胰岛素治疗, 基础胰岛素联合 GLP-1RA 周制剂方案或基础胰岛素 GLP-1RA 固定复方制剂可减少注射次数, 安全性好, 能够提高老年患者治疗依从性与满意度。

大多数 GLP-1RA 在老年 T2DM 人群中进行研究^[44-46], 在老年患者和年轻患者间没有观察到安全性和有效性的差异, 但是, 70 岁以上的 T2DM 患者接受 GLP-1RA 治疗时, 可能会出现更多的胃肠道反应。对于体弱、消瘦的老年 T2DM 患者应慎用或禁用。

三、儿童、青少年及妊娠期、哺乳期患者

我国暂未批准任何 GLP-1RA 用于治疗 18 岁以下儿童、青少年及妊娠期、哺乳期患者。2019 年美国食品药品监督管理局批准利拉鲁肽(1.8 mg)用于治疗 ≥ 10 岁的儿童和青少年 T2DM 患者^[47], 并分别于 2021、2022 年批准了艾塞那肽周制剂和度拉糖肽用于 ≥ 10 岁儿童 T2DM 的治疗^[48-49]。



表2 胰高糖素样肽-1受体激动剂在肝、肾功能不全患者中的应用

药物名称	肾功能不全			肝功能不全	
	轻度 (Ccr≥60 ml/min)	中度 (Ccr 30~59 ml/min)	重度 (Ccr<30 ml/min)	轻、中度 (Child-Pugh 分级 A、B 级)	重度 (Child-Pugh 分级 C 级)
司美格鲁肽	√	√	<15 禁用	√	慎用
度拉糖肽	√	√	<15 禁用	√	√
聚乙二醇洛塞那肽	√	减量	×	未知	未知
艾塞那肽微球	√	慎用	×	未知	未知
利拉鲁肽	√	√	<15 禁用	√	×
利司那肽	√	√	×	√	√
艾塞那肽	√	√	×	未知	未知
贝那鲁肽	√	未知	未知	未知	未知
德谷胰岛素利拉鲁肽注射液	√	√	<15 禁用	√	×
甘精胰岛素利司那肽注射液	√	√	×	√	√

注: Ccr 为肌酐清除率; Child-Pugh 肝功能分级: A 级 5~6 分, B 级 7~9 分, C 级 ≥10 分; “√”表示可以使用; “×”表示不推荐使用; 数据来源于药品说明书

孕期出现能量负平衡可能有害。在动物模型中观察到 GLP-1RA 在妊娠期和哺乳期均可导致胎儿和新生儿生长减缓、体重下降、骨化延迟, 这些影响大多伴随着母体食物摄入量减少和母体体重下降^[50]。目前尚缺乏 GLP-1RA 在人类妊娠期、哺乳期开展的高质量研究数据, 故建议在计划怀孕以及怀孕、哺乳期间停用 GLP-1RA。

四、用药注意事项

1. 伴甲状腺髓样癌、甲状腺髓样癌既往病史或家族病史、多发性内分泌腺瘤病 2 型的 T2DM 患者应禁用 GLP-1RA; 当前研究并未证实 GLP-1RA 与甲状腺癌之间存在明确关联, 临床研究结论不尽一致。啮齿类动物的甲状腺滤泡旁 C 细胞上存在胰高糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体, 持续给予 GLP-1RA 可导致大鼠和小鼠的甲状腺 C 细胞增生及甲状腺髓样癌^[51]。但人类的甲状腺 C 细胞并不表达典型的 GLP-1 受体, 在人类 C 细胞模型中, 使用 GLP-1RA 也未刺激降钙素释放^[52]。一项纳入 9 340 例接受利拉鲁肽或安慰剂治疗的 T2DM 患者的研究显示, 随访 3 年后血清降钙素水平与基线相比并无显著变化^[53]。另一项纳入 12 831 例接受艾塞那肽或安慰剂治疗的 T2DM 患者的研究, 在起始治疗至少 1 年后重新检测两组受试者的降钙素水平, 结果发现与基线相比也无显著变化^[54]。针对法国健康保险索赔数据的分析研究指出, 正在使用 GLP-1RA 的患者患所有甲状腺癌的风险增加 (HR=1.46)^[55]。而对韩国和斯堪的纳维亚数据库的分析则显示, 在使用 GLP-1RA 至少 1 年后, 平均随访 3.9 年, 甲状腺癌风险并未

增加^[56-57]。

2. 伴增殖期糖尿病视网膜病变的患者在使用 GLP-1RA 治疗时应更加谨慎: 目前关于 GLP-1RA 对糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 发生风险的研究结论不尽一致。针对 6 个 GLP-1RA CVOT 数据的荟萃分析显示, 中位随访时间 3.4 年, GLP-1RA 治疗与 DR 发生风险之间无关联, 但 GLP-1RA 用药后 DR 风险增加与 HbA_{1c} 的降低幅度显著相关 ($P=0.007$)^[58]。其中一项为期 2 年、纳入 3 297 例伴有心血管疾病高危风险的 T2DM 患者的临床研究观察到司美格鲁肽组 DR 发生率高于安慰剂组 (分别为 3% 和 1.8%; HR=1.76, $P=0.02$)^[59]。两项大型保险数据库的回顾性分析结论也不尽相同。一项纳入 6 093 例 GLP-1RA 使用者和 14 122 名对照者的分析显示, 在患有非增殖期 DR 的患者中, 与使用其他降糖药相比, 使用 GLP-1RA 在发生威胁视力的 DR 风险方面差异无统计学意义^[60]。另一项纳入 9 549 例无 DR 和 1 517 例患有 DR 并起始使用 GLP-1RA 治疗的 T2DM 患者的回顾性分析显示, 在基线时无 DR 的患者中, GLP-1RA 组和钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂组发生 DR 的风险差异无统计学意义; 在基线已确诊 DR 的患者中, 与使用钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂相比, 使用 GLP-1RA 与 DR 进展的风险增加有关^[61], 这一效应不排除与 GLP-1RA 能更快速地控制血糖有关。目前正在进行的 FOCUS 试验 (NCT03811561) 将招募 1 500 例 T2DM 患者, 以评估司美格鲁肽对 T2DM 患者 DR 的长期影响为主要结局, 将为司美格鲁肽对视网膜的安全性提供重要数据。



建议关注接受 GLP-1RA 治疗患者的视力改变, T2DM 患者应从确诊开始每年常规进行视网膜病变筛查。对于患有增殖期 DR 的患者, 在使用 GLP-1RA 治疗时应更加谨慎, 在开始强化降糖治疗之前或同时, 应进行 DR 治疗。在使用 GLP-1RA 联合胰岛素治疗时应注意下调胰岛素剂量以防止血糖快速下降, 从而降低 DR 进展的风险。

3. 有胰腺炎病史的患者应慎用 GLP-1RA: 研究显示, GLP-1RA 可增加胰酶分泌, 临床曾报道与 GLP-1RA 治疗相关的急性胰腺炎事件, 建议有胰腺炎病史的患者应慎用 GLP-1RA。在没有胰腺炎的 T2DM 患者中, 使用 GLP-1RA 治疗后淀粉酶和脂肪酶的水平也可能升高^[62-63]。因此, 对于应用 GLP-1RA 后出现腹部不适且胰酶轻度升高的 T2DM 患者, 急性胰腺炎的诊断变得相对复杂。而关于应用 GLP-1RA 与胰腺炎或胰腺癌发生之间的相关性, 目前也尚未得到 RCT^[64-65]或真实世界研究^[66-68]数据的支持。一项针对以色列 Clalit 医疗保健数据库中 543 595 例 T2DM 患者 9 年期间胰腺癌发病情况的分析显示, 与使用胰岛素的患者相比, 使用 GLP-1RA 的患者患胰腺癌的 HR 值为 0.5, 胰腺炎发生率也并未增加^[69]。

4. 关注胆囊与胆道疾病的发生风险: GLP-1RA 可以抑制胆囊收缩素的分泌, 抑制胆囊运动并延迟胆囊排空^[70-71]。部分患者使用 GLP-1RA 后出现体重快速下降, 而体重快速下降也是发生胆道疾病的已知危险因素。在 T2DM 和(或)肥胖患者使用 GLP-1RA 治疗后, 临床观察到包括胆囊炎、胆结石和胆道梗阻等不良事件的发生率增加^[72-74]。因此, 在应用 GLP-1RA 过程中, 如果出现消化道相关症状, 应与胆囊和胆道疾病相鉴别, 特别是对于已有胆结石、胆囊炎病史的患者, 更要引起重视。

共识执笔者:

徐 春 解放军总医院第三医学中心内分泌科
高 凌 武汉大学人民医院内分泌科
王 彤 解放军第三〇五医院内分泌科

共识编写专家(按照姓氏拼音排序):

陈树春 河北省人民医院内分泌科
陈晓平 中日友好医院内分泌科
陈云霞 沧州市人民医院内分泌科
崔丽梅 清华大学附属垂杨柳医院内分泌科
邓 微 首都医科大学附属北京积水潭医院内分泌科
段俊婷 民航总医院内分泌科
方 毅 解放军总医院第五医学中心内分泌科

冯 波 同济大学附属东方医院内分泌科
傅松波 兰州大学第一医院内分泌科
郭立新 北京医院内分泌科
韩学尧 北京大学人民医院内分泌科
姬秋和 西安国际医学中心医院内分泌科
蒋成燕 遵义市第一人民医院内分泌科
蒋 升 新疆医科大学第一附属医院内分泌科
匡洪宇 哈尔滨医科大学附属第一医院内分泌科
李全民 解放军火箭军特色医学中心内分泌科
李小凤 陕西省人民医院内分泌代谢科
李延兵 中山大学附属第一医院内分泌科
李玉凤 北京市平谷区医院内分泌科
廖 涌 武警重庆总队医院内分泌科
马建华 南京医科大学附属南京医院内分泌科
马立萍 首都医科大学附属北京安贞医院全科医疗科(糖尿病门诊)
母义明 解放军总医院第一医学中心内分泌科
蒲丹岚 重庆市渝北区人民医院内分泌科
单忠艳 中国医科大学附属第一医院内分泌科
申 晶 解放军总医院第八医学中心内分泌科
苏 青 上海交通大学医学院附属新华医院内分泌科
陶 红 首都医科大学附属北京安贞医院内分泌代谢科
田 勇 北京怀柔医院内分泌科
王 广 首都医科大学附属北京朝阳医院内分泌科
王宁蓉 上海交通大学医学院附属第九人民医院内分泌与代谢科
王世东 北京中医药大学东直门医院内分泌科
王 彤 解放军第三〇五医院内分泌科
王颜刚 青岛大学附属医院内分泌科
肖建中 北京清华长庚医院(清华大学临床医学院)内分泌与代谢科
肖新华 中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院内分泌科
徐 春 解放军总医院第三医学中心内分泌科
徐 剑 首都医科大学附属北京天坛医院内分泌科
徐向进 解放军联勤保障部队第九〇〇医院内分泌科
薛耀明 南方医科大学南方医院内分泌代谢科
闫慧娴 北京市海淀区医院 北京大学第三医院海淀区院区内分泌科
余学锋 华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科
袁明霞 首都医科大学附属北京友谊医院内分泌科
曾静波 首都医科大学附属复兴医院内分泌科
张晓梅 北京大学国际医院内分泌科
周建博 首都医科大学附属北京同仁医院内分泌与代谢科
朱 巍 北京航天总医院内分泌科
利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ahmad E, Lim S, Lampthey R, et al. Type 2 diabetes[J]. Lancet, 2022, 400(10365): 1803-1820. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01655-5.
- [2] Gough SC, Bode B, Woo V, et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2(11): 885-893. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)



- 70174-3.
- [3] Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et al. Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: the LixiLan-O randomized trial[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(11): 2026-2035. DOI: 10.2337/dc16-0917.
 - [4] Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, et al. Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5): a randomized, controlled trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(6):2291-2301. DOI: 10.1210/jc.2018-00070.
 - [5] Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, et al. Free and fixed-ratio combinations of basal insulin and GLP-1 receptor agonists versus basal insulin intensification in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(9):2309-2313. DOI: 10.1111/dom.13343.
 - [6] Caruso I, Cignarelli A, Giorgino F. Heterogeneity and similarities in GLP-1 receptor agonist cardiovascular outcomes trials[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2019, 30(9): 578-589. DOI: 10.1016/j.tem.2019.07.004.
 - [7] Pan Q, Yuan M, Guo L. Exposure-response analysis of cardiovascular outcome trials with incretin-based therapies[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 893971. DOI: 10.3389/fendo.2022.893971.
 - [8] 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(19): 1834-1844. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141.
 - [9] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(19) 31149-3.
 - [10] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4): 311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.
 - [11] Perkovic V, Tuttle KR, 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2403347.
 - [12] 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(4):315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
 - [13] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes-2024[J]. *Diabetes Care*, 2024, 47 Suppl 1: S158-S178. DOI: 10.2337/dc24-S009.
 - [14] Samson SL, Vellanki P, Blonde L, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2023 update[J]. *Endocr Pract*, 2023, 29(5): 305-340. DOI: 10.1016/j.eprac.2023.02.001.
 - [15] Li S, Vandvik PO, Lytvyn 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. DOI: 10.1136/bmj.n1091.
 - [16] Rosenstock J, Ampudia-Blasco FJ, Lubwama R, et al. Real-world evidence of the effectiveness on glycaemic control of early simultaneous versus later sequential initiation of basal insulin and glucagon-like peptide-1 receptor agonists[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(12): 2295-2304. DOI: 10.1111/dom.14154.
 - [17] Peng XV, McCrimmon RJ, Shepherd L, et al. Glycemic control following GLP-1 RA or basal insulin initiation in real-world practice: a retrospective, observational, longitudinal cohort study[J]. *Diabetes Ther*, 2020, 11(11): 2629-2645. DOI: 10.1007/s13300-020-00905-y.
 - [18] Pozzilli P, Norwood P, Jódar E, et al. Placebo-controlled, randomized trial of the addition of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes (AWARD-9) [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(7):1024-1031. DOI: 10.1111/dom.12937.
 - [19] Wang W, Yan X, Cheng Z, et al. Efficacy and safety of adding once-weekly dulaglutide to basal insulin for inadequately controlled type 2 diabetes in Chinese patients (AWARD-CHN3): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25(12): 3690-3699. DOI: 10.1111/dom.15263.
 - [20] 杨建华. 聚乙二醇洛塞那肽联合长效胰岛素对 2 型糖尿病患者血糖控制的效果分析[J]. *糖尿病新世界*, 2022, 25(7): 71-74. DOI: 10.16658/j.cnki.1672-4062.2022.07.071.
 - [21] Carris NW, Taylor JR, Gums JG. Combining a GLP-1 receptor agonist and basal insulin: study evidence and practical considerations[J]. *Drugs*, 2014, 74(18): 2141-2152. DOI: 10.1007/s40265-014-0325-2.
 - [22] Pei Y, Agner BR, Luo B, et al. DUAL II China: superior HbA1c reductions and weight loss with insulin degludec/liraglutide (IDegLira) versus insulin degludec in a randomized trial of Chinese people with type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(12): 2687-2696. DOI: 10.1111/dom.14522.
 - [23] Yuan X, Guo X, Zhang J, et al. Improved glycaemic control and weight benefit with iGlarLixi versus insulin glargine 100 U/mL in Chinese people with type 2 diabetes advancing their therapy from basal insulin plus oral antihyperglycaemic drugs: results from the LixiLan-L-CN randomized controlled trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24(11):2182-2191. DOI: 10.1111/dom.14803.
 - [24] 张梦瑶, 牛姝, 张弛, 等. 聚乙二醇洛塞那肽注射液 (PEX168) 联合胰岛素对 2 型糖尿病合并骨质疏松患者糖代谢、骨代谢的影响 [J]. *河北医药*, 2022, 44(12): 1822-1825. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2022.12.013.
 - [25] Davies M, Alibegovic AC, Anil G, et al. Real-world study of the concomitant use of biphasic insulin aspart 30/70 with GLP-1 receptor agonist versus first-generation basal insulin with GLP-1 receptor agonist in type 2 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2024, 41(5): e15267. DOI: 10.1111/dme.15267.
 - [26] Blonde L, Jendle J, Gross J, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study[J]. *Lancet*, 2015, 385(9982): 2057-2066. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60936-9.
 - [27] Fuechtenbusch M, Aberle J, Heitmann E, et al. Weight loss



- in patients with type 2 diabetes receiving once-weekly dulaglutide plus insulin lispro or insulin glargine plus insulin lispro: a post-hoc analysis of the AWARD-4 study across baseline body mass index subgroups[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(6): 1340-1348. DOI: 10.1111/dom.13658.
- [28] Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(8):605-617. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30104-9.
- [29] Makino H, Tanaka A, Asakura K, et al. Addition of low-dose liraglutide to insulin therapy is useful for glycaemic control during the peri-operative period: effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy on glycaemic control in patients undergoing cardiac surgery (GLOLIA study) [J]. *Diabet Med*, 2019, 36(12):1621-1628. DOI: 10.1111/dme.14084.
- [30] Yao MY, Li LQ, Ma JX, et al. Use of flash glucose-sensing technology in patients with type 2 diabetes treated with liraglutide combined with CSII: a pilot study[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2020, 53(1): e8652. DOI: 10.1590/1414-431X20198652.
- [31] Lin CH, Hsieh SH, Sun JH, et al. Glucose variability and β -cell response by GLP-1 analogue added-on CSII for patients with poorly controlled type 2 diabetes[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:16968. DOI: 10.1038/srep16968.
- [32] Watada H, Kaneko S, Komatsu M, et al. Superior HbA1c control with the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with a maximum dose of 50 units of insulin degludec in Japanese individuals with type 2 diabetes in a phase 3, double-blind, randomized trial[J]. *Diabetes Obes Metab*. 2019 (12):2694-2703. DOI: 10.1111/dom.13859.
- [33] Watada H, Ross Agner BF, Doshi A, et al. IDegLira improves glycemic control in Japanese patients with uncontrolled type 2 diabetes on premixed insulin therapy [J]. *Diabetes Ther*, 2020, 11(1): 331-339. DOI: 10.1007/s13300-019-00730-y.
- [34] Bostandzic AD, Beslic VK, Surkovic I, et al. IDegLira improves metabolic control in patients with type 2 diabetes previously treated with premix insulin[J]. *Med Arch*, 2022, 76(2): 96-100. DOI: 10.5455/medarh.2022.76.96-100.
- [35] Rosenstock J, Emral R, Sauque-Reyna L, et al. Advancing therapy in suboptimally controlled basal insulin-treated type 2 diabetes: clinical outcomes with iGlarLixi versus premix BIAsp 30 in the SoliMix randomized controlled trial[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(10): 2361-2370. DOI: 10.2337/dc21-0393.
- [36] Billings LK, Doshi A, Gouet D, et al. Efficacy and safety of IDegLira versus basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin: the DUAL VII randomized clinical trial[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(5): 1009-1016. DOI: 10.2337/dc17-1114.
- [37] Castellana M, Cignarelli A, Brescia F, et al. GLP-1 receptor agonist added to insulin versus basal-plus or basal-bolus insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2019, 35(1):e3082. DOI: 10.1002/dmrr.3082.
- [38] Blonde L, Rosenstock J, Del Prato S, et al. Switching to iGlarLixi versus continuing daily or weekly GLP-1 RA in type 2 diabetes inadequately controlled by GLP-1 RA and oral antihyperglycemic therapy: the LixiLan-G randomized clinical trial[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(11): 2108-2116. DOI: 10.2337/dc19-1357.
- [39] Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB, et al. The efficacy of IDegLira (insulin degludec/liraglutide combination) in adults with type 2 diabetes inadequately controlled with a GLP-1 receptor agonist and oral therapy: DUAL III randomized clinical trial[J]. *Diabetes Ther*, 2017, 8(1): 101-114. DOI: 10.1007/s13300-016-0218-3.
- [40] Bailey TS, Gill J, Jones SM, et al. Real-world outcomes of addition of insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) to glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA) therapy in people with type 2 diabetes: the DELIVER-G study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24(8): 1617-1622. DOI: 10.1111/dom.14739.
- [41] 中国医药生物技术协会慢病管理分会. 肝硬化合并糖尿病患者血糖管理专家共识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2022, 14(8): 749-763. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20220624-00291.
- [42] Rajput R, Sinha B, Majumdar S, et al. Consensus statement on insulin therapy in chronic kidney disease[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 127: 10-20. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.02.032.
- [43] 国家老年医学中心, 中华医学会老年医学分会, 中国老年保健协会糖尿病专业委员会. 中国老年糖尿病诊疗指南(2024 版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2024, 16(2):147-189. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20240112-00020.
- [44] Hamano K, Nishiyama H, Matsui A, et al. Efficacy and safety analyses across 4 subgroups combining low and high age and body mass index groups in Japanese phase 3 studies of dulaglutide 0.75 mg after 26 weeks of treatment[J]. *Endocr J*, 2017, 64(4): 449-456. DOI: 10.1507/endocrj.EJ16-0428.
- [45] Raccach D, Miossec P, Esposito V, et al. Efficacy and safety of lixisenatide in elderly (≥ 65 years old) and very elderly (≥ 75 years old) patients with type 2 diabetes: an analysis from the GetGoal phase III programme[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2015, 31(2):204-211. DOI: 10.1002/dmrr.2588.
- [46] Bode BW, Brett J, Falahati A, et al. Comparison of the efficacy and tolerability profile of liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, in patients with type 2 diabetes ≥ 65 and < 65 years of age: a pooled analysis from phase III studies[J]. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2011, 9(6): 423-433. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2011.09.007.
- [47] Tamborlane WV, Barrientos-Pérez M, Fainberg U, et al. Liraglutide in children and adolescents with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(7): 637-646. DOI: 10.1056/NEJMoa1903822.
- [48] Tamborlane WV, Bishai R, Geller D, et al. Once-weekly exenatide in youth with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(8):1833-1840. DOI: 10.2337/dc21-2275.
- [49] Arslanian SA, Hannon T, Zeitler P, et al. Once-weekly dulaglutide for the treatment of youths with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(5): 433-443. DOI: 10.1056/NEJMoa2204601.
- [50] Muller D, Stenvers DJ, Malekzadeh A, et al. Effects of GLP-1 agonists and SGLT2 inhibitors during pregnancy and lactation on offspring outcomes: a systematic review of the evidence[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:



1215356. DOI: 10.3389/fendo.2023.1215356.
- [51] Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(4):1473-1486. DOI: 10.1210/en.2009-1272.
- [52] Madsen LW, Knauf JA, Gotfredsen C, et al. GLP-1 receptor agonists and the thyroid: C-cell effects in mice are mediated via the GLP-1 receptor and not associated with RET activation[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(3): 1538-1547. DOI: 10.1210/en.2011-1864.
- [53] Hegedüs L, Sherman SI, Tuttle RM, et al. No evidence of increase in calcitonin concentrations or development of C-cell malignancy in response to liraglutide for up to 5 years in the LEADER trial[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(3): 620-622. DOI: 10.2337/dc17-1956.
- [54] Bethel MA, Patel RA, Thompson VP, et al. Changes in serum calcitonin concentrations, incidence of medullary thyroid carcinoma, and impact of routine calcitonin concentration monitoring in the EXenatide study of cardiovascular event lowering (EXSCEL)[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(6):1075-1080. DOI: 10.2337/dc18-2028.
- [55] Bezin J, Gouverneur A, Pénichon M, et al. GLP-1 receptor agonists and the risk of thyroid cancer[J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(2):384-390. DOI: 10.2337/dc22-1148.
- [56] Bea S, Son H, Bae JH, et al. Risk of thyroid cancer associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a population-based cohort study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2024, 26(1): 108-117. DOI: 10.1111/dom.15292.
- [57] Pasternak B, Wintzell V, Hviid A, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist use and risk of thyroid cancer: Scandinavian cohort study[J]. *BMJ*, 2024, 385: e078225. DOI: 10.1136/bmj-2023-078225.
- [58] Bethel MA, Diaz R, Castellana N, et al. HbA(1c) change and diabetic retinopathy during GLP-1 receptor agonist cardiovascular outcome trials: a meta-analysis and meta-regression[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(1): 290-296. DOI: 10.2337/dc20-1815.
- [59] Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(4): 889-897. DOI: 10.1111/dom.13172.
- [60] Tauqeer Z, Bracha P, Hua P, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists are not associated with an increased risk of progressing to vision-threatening diabetic retinopathy[J]. *Ophthalmic Epidemiol*, 2024: 1-4. DOI: 10.1080/09286586.2024.2399764.
- [61] Lin DS, Lo HY, Huang KC, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy in patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists versus sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a population-based cohort study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2024, 26(10):4386-4396. DOI: 10.1111/dom.15788.
- [62] Hou Y, Ernst SA, Heidenreich K, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is present in pancreatic acinar cells and regulates amylase secretion through cAMP[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 310(1):G26-G33. DOI: 10.1152/ajpgi.00293.2015.
- [63] Steinberg WM, Rosenstock J, Wadden TA, et al. Impact of liraglutide on amylase, lipase, and acute pancreatitis in participants with overweight/obesity and normoglycemia, prediabetes, or type 2 diabetes: secondary analyses of pooled data from the SCALE clinical development program[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(7):839-848. DOI: 10.2337/dc16-2684.
- [64] Abd El Aziz M, Cahyadi O, Meier JJ, et al. Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and malignancies: a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(4):699-704. DOI: 10.1111/dom.13924.
- [65] Nauck MA, Frossard JL, Barkin JS, et al. Assessment of pancreas safety in the development program of once-weekly GLP-1 receptor agonist dulaglutide[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(5): 647-654. DOI: 10.2337/dc16-0984.
- [66] Azoulay L, Filion KB, Platt RW, et al. Incretin based drugs and the risk of pancreatic cancer: international multicentre cohort study[J]. *BMJ*, 2016, 352: i581. DOI: 10.1136/bmj.i581.
- [67] Azoulay L, Filion KB, Platt RW, et al. Association between incretin-based drugs and the risk of acute pancreatitis[J]. *JAMA Intern Med*, 2016, 176(10): 1464-1473. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.1522.
- [68] Wilhite K, Reid JM, Lane M. Risk of pancreatitis with incretin therapies versus thiazolidinediones in the veterans health administration[J]. *Ann Pharmacother*, 2024, 58(7):685-689. DOI: 10.1177/10600280231205490.
- [69] Dankner R, Murad H, Agay N, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatic cancer risk in patients with type 2 diabetes[J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(1):e2350408. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.50408.
- [70] Keller J, Trautmann ME, Haber H, et al. Effect of exenatide on cholecystokinin-induced gallbladder emptying in fasting healthy subjects[J]. *Regul Pept*, 2012, 179(1-3): 77-83. DOI: 10.1016/j.regpep.2012.08.005.
- [71] Shaddinger BC, Young MA, Billiard J, et al. Effect of albiglutide on cholecystokinin-induced gallbladder emptying in healthy individuals: a randomized crossover study[J]. *J Clin Pharmacol*, 2017, 57(10):1322-1329. DOI: 10.1002/jcph.940.
- [72] 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(5): 513-519. DOI: 10.1001/jamainternmed.2022.0338.
- [73] 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(10): 1474-1481. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.1531.
- [74] 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(10): 1912-1920. DOI: 10.2337/dc19-0415.

