

## · 述评 ·

## 抗肥胖药物研究进展、挑战及展望

陈莉明

天津医科大学朱宪彝纪念医院、天津市内分泌研究所、国家卫生健康委员会激素与发育重点实验室、天津市代谢性疾病重点实验室, 天津 300134

通信作者: 陈莉明, Email: xfx22081@vip. 163. com

**Research progress, challenges and prospects of anti-obesity drugs** Chen Liming. NHC Key Laboratory of Hormones and Development, Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Chu Hsien-I Memorial Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300134, China  
Corresponding author: Chen Liming, Email: xfx22081@vip. 163. com

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20231219-12051

肥胖症是长期能量摄入超过消耗, 导致体内脂肪过度积聚的代谢失衡性疾病。随着生活水平的提高和生活方式的改变, 肥胖正在成为全球范围内最重要的公共卫生健康问题之一。肥胖症既是一种独立疾病, 也是诱发 2 型糖尿病、心脑血管疾病及多种癌症的危险因素, 预防和治疗肥胖的发生发展, 必需要了解其复杂的调节机制, 才能有针对性地治疗。

## 1 肥胖症相关流行病学调查

随着社会经济的快速发展, 居民生活方式和膳食结构发生了显著改变, 中国居民超重/肥胖的患病率呈现明显上升趋势。2021 年国家国民体质监测中心发布《第五次国民体质监测公报》数据表明我国成年人超重、肥胖率分别为 35.0% 和 14.6%<sup>[1]</sup>。肥胖也增加了糖尿病患病率, 2010、2013、2015—2017 年的调查显示, 体重指数 (BMI) < 25 kg/m<sup>2</sup> 者糖尿病患病率分别为 6.9%、7.4% 和 8.8%, 25 kg/m<sup>2</sup> ≤ BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> 者糖尿病患病率分别为 14.3%、14.7% 和 13.8%, BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> 者糖尿病患病率分别为 19.6%、19.6% 和 20.1%<sup>[2]</sup>。

## 2 抗肥胖药物研究及进展

目前在美国批准用于抗肥胖药物有奥利司他、芬特明/托吡酯的组合、纳曲酮和安非他酮的组合、利拉鲁肽和司美格鲁肽。在欧洲, 有奥利司他、纳曲酮/安非他酮、芬特明、利拉鲁肽和司美格鲁肽获得批准。正在开发的药物有瘦素类似物、双重受体/三重受体激动剂等<sup>[3]</sup>。

奥利司他 (Orlistat) 是特异性胃肠道脂肪酶抑制剂, 在肠道阻止三酰甘油水解为可吸收的游离脂肪酸和单酰甘油酯, 促使脂肪由体内排出体外。XENDOS 研究发现, 奥利司他组体重减轻为 5.8 kg, 服用奥利司他后不良反应主要表现为便秘、腹痛、腹泻、头晕、月经紊乱和皮疹等, 这与其抑制胃肠道脂肪酶的活性有关; 长期应用该类物质可能导致脂溶性维生素如维生素 D、维生素 E、维生素 K 等缺乏<sup>[4]</sup>。

芬特明 (Phentermine) 属于去甲肾上腺素能再摄取抑制剂, 能够刺激去甲肾上腺素和多巴胺的释放, 从而诱导饱腹感, 适用于中-重度肥胖症的短期治疗。托吡酯对体重管理的作用可能是由于其抑制食欲和增强饱腹感, 这是由多种药理作用引起的, 包括增强神经递质 γ-氨基丁酸 (GABA) 盐的活性、调节电压门控离子通道、抑制 AMPA/kainate 兴奋性谷氨酸受体或抑制碳酸酐酶。EQUIP 和 CONQUER 的随机对照研究表明, 经过 1 年的治疗, 最高剂量组合 (15 mg 芬特明/92 mg 托吡酯), 相对安慰剂可以多减重 9.3% 和 8.8%, 但最常见异常、口干、便秘、味觉障碍和失眠等不良反应<sup>[5-6]</sup>。

安非他酮 (Bupropion) 是一种多巴胺能和去甲肾上腺素能药物, 也用作非典型抗抑郁药和戒烟辅助剂, 它会影响奖赏性摄食的中枢感知, 通过刺激阿黑皮素原 (POMC) 的分泌作用于下丘脑弓状核 (ARC), 导致饱腹感和能量消耗增加<sup>[7]</sup>。另一方面, 纳曲酮 (Naltrexone) 是一种阿片拮抗剂, 主要作

用于  $\mu$ -阿片受体, 纳曲酮可增强安非他酮产生的 POMC 分泌。COR-I 研究得出结论, 该组合的最佳剂量为每天 32 mg 纳曲酮/360 mg 安非他酮, 受试者减重达 4.8%<sup>[8]</sup>。COR-II 研究表明, 1 500 例超重或肥胖的受试者使用纳曲酮/安非他酮组合后, 体重减轻了 5.2%<sup>[9]</sup>。

胰高糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂 (GLP-1RA) 一方面延缓胃排空和胃肠蠕动, 增加机体饱腹感, 降低摄食; 同时, 增加能量消耗, 促进内脏白色脂肪向棕色脂肪转化, 随着棕色脂肪产热增加, 增加了能量的耗损; 另一方面, GLP-1RA 可直接刺激 POMC/可卡因苯丙胺调节转录物 (CART) 阳性神经元, 并通过 GABA 信号间接抑制神经肽 Y (NPY) 和刺鼠相关肽 (AgRP) 阳性神经元的神经投射从而抑制食欲, 减少摄食量<sup>[10]</sup>。

瘦素类似物 Metreleptin 是美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的瘦素类似物, 用于患有先天性瘦素缺乏症或先天性/获得性脂肪代谢障碍的患者。在基线体重大于 40 kg 的成人中, 男性或女性的起始剂量分别为 2.5 mg 或 5 mg, 最大日剂量为 10 mg。在人类中, 瘦素基因中极为罕见的突变会导致先天性瘦素缺乏症, 在这些患者中使用重组瘦素会降低食欲并导致体重显著减轻。然而, 瘦素尚未被证明是治疗常见肥胖症的有效方法, 瘦素类似物没有被 FDA 或欧洲药品管理局 (EMA) 批准作为广泛性肥胖的抗肥胖治疗<sup>[11]</sup>。

靶向内源性大麻素系统 G 蛋白偶联受体 (GPR) 的药物, 包括 GPR55、GPR18 和 GPR119, GPR119 激活可增强胰腺细胞的葡萄糖依赖性胰岛素分泌, 刺激肠道 L 细胞释放 GLP-1<sup>[12]</sup>。GPR119 激动剂已被证明具有与减少摄食、减少白色脂肪组织 (WAT) 沉积和厌食特性。内源性大麻素系统是一个重要的研究领域, 然而, 需要进一步的研究阐明潜在的机制, 探索其抗肥胖的潜力<sup>[13]</sup>。

双重受体/三重受体激动剂。GLP-1RA 因其不良的胃肠道安全性和治疗肥胖症的中等疗效而受到阻碍。为了解决这些局限性, GLP-1 和胰高血糖素或葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 的双重受体激动剂应运而生, 并且显示出比单独使用 GLP-1RA 更有效地减轻体重。胰高血糖素是 GLP-1 的一个

有吸引力的组合伙伴, 因为它增加能量消耗并增加脂肪氧化, 可能对脂肪肝等疾病产生有益影响<sup>[14]</sup>。在 GLP-1/GIP 的联合制剂中, GLP-1 与 GIP 协同减少脂质积蓄, 降低食欲<sup>[15]</sup>。替尔泊肽 (Tirzepatide) 是一种合成的线性肽分子, 由 39 个氨基酸组成, 具有 GIP 和 GLP-1 受体的双重激动作用; Tirzepatide 对 GIP 受体的亲和力与天然 GIP 相同, 对 GLP-1 受体的亲和力比天然 GLP-1 弱约 5 倍<sup>[16]</sup>。受试者为肥胖或超重的 SURMOUNT-1 研究表明, Tirzepatide 5 mg、10 mg 和 15 mg 组的平均体重减低百分比分别为 15.0%、19.5% 和 20.9%。服用 Tirzepatide 5 mg、10 mg 和 15 mg 的受试者体重减轻 5% 或更多的比例分别为 85%、89% 和 91%<sup>[17]</sup>。

GLP-1/GIP/胰高血糖素三重受体激动剂, 将胰高血糖素作用的益处添加到 GLP-1/GIP 的双受体作用中来增强体重减轻; 使用 GLP-1/OXM/PYY 组合的 GLP-1、胰高血糖素和 Y2 受体的三重激动作用甚至可能优于 Roux-en-Y 胃旁路术 (RYGB) 手术, 这也需要在未来的临床研究中进一步验证<sup>[18-19]</sup>, 见表 1。

### 3 新型抗肥胖药物的挑战

3.1 新型抗肥胖药物是否改变了传统思维 传统认为, 肥胖是一种生活方式疾病, 人们为此制定了相关的生活方式解决方案, 半个多世纪以来, 体现“少吃多动”理念的方法一直主导着肥胖治疗建议。然而事与愿违, 肥胖的患病率和严重程度却在全球范围内持续上升。单纯依靠生活方式干预是否能持续保持减重成效而不出现“复胖”? 新型减重药物的出现是否意味着我们已进入所谓的“游戏规则改变时代”? 当媒体对这些新型药物及其他正在酝酿中的新型抗肥胖药物表现出极度兴奋时, 作为医生, 我们开始思考, 控制体重是否有“捷径”? 能否避开有悖本能的生活方式改变? 来自美国北卡罗尼那大学的 Lewis 等<sup>[20]</sup>认为, 如果我们学会将生活方式干预与药物治疗结合起来, 既能优化健康结果, 又能帮助患者保持较低的体重, 患者将从互补的两种方法中获益。

3.2 抗肥胖的挑战及机遇 司美格鲁肽治疗 68 周可使患者体重降低约 15%, 替尔泊肽使体重降低达 20.9%, 而改变生活方式仅仅可使体重降低 5%~10%。

表 1 抗肥胖药物的比较(按减重效果排序)

药品/试验	体重减轻/ 治疗时间, 剂量	作用机制	减重外获益	起始剂量/最大剂量	常见不良反应
替尔泊肽/ SURMOUNT-1 研究	治疗组:20.9% 安慰剂组:3.1% 差异 17.8% 时间:72 周 剂量:15 mg	双重激素受体激动剂, 作用于 GLP-1 和 GIP 受体上,通过中枢神经 系统和脂肪组织中的 信号调节能量平衡	减少腰围、血压、糖化 血红蛋白、血脂,改善 糖耐量受损	起始剂量:2.5 mg/周, 皮下注射 最大剂量:15 mg/周, 皮下注射	腹泻,呕吐,便秘,脱 发,腹痛
司美格鲁肽/ STEP-1 研究	治疗组:14.9% 安慰剂组:2.4% 差异 12.5% 时间:68 周 剂量:2.4 mg	激活 GLP-1 受体,以葡 萄糖依赖性方式刺激 胰岛素分泌,抑制胰高 糖素分泌,延缓胃排空	减少腰围、血压、糖化 血红蛋白、CVD 事件、 血脂,改善糖耐量受损	起始剂量:0.25 mg/ 周,皮下注射 最大剂量:2.4 mg/周, 皮下注射	恶心,腹泻,便秘,消 化不良,呕吐
芬特明/托吡酯 苯丙胺缓释剂/ EQUATE	治疗组:9.2% 安慰剂组:1.7% 差异 7.5% 时间:28 周 剂量:15 mg/92 mg	芬特明增加去甲肾上 腺素在中枢神经系统, 托吡酯调节 GABA 受 体中枢神经系统	减少腰围、收缩压、糖 化血红蛋白、血脂,改 善偏头痛	起始剂量:3.75 mg/ 23 mg 每日 最大剂量:15 mg/92 mg 每日	感觉异常,口干,便 秘,头痛,失眠,头晕
利拉鲁肽 (SCALE)	治疗组:8.0% 安慰剂组:2.6% 差异 5.4% 时间:56 周, 剂量:3 mg	激活 GLP-1 受体,以葡 萄糖依赖性方式刺激 胰岛素分泌,抑制胰高 糖素分泌,延缓胃排空	减少腰围、血压、血红 蛋白 A1c、CVD 事件、 血脂,改善糖耐量受损	起始剂量:0.6 mg/d, 皮下注射 最大剂量:3 mg/d,皮 下注射	恶心,腹泻,便秘,消 化不良,呕吐
纳曲酮-安非他 酮缓释剂/ COR-11	治疗组:5.6% 安慰剂组:1.2% 差异 4.4% 时间:56 周 剂量:32 mg/360 mg	纳曲酮为阿片拮抗剂, 安非他酮激活下丘脑 POMC 分泌	减少腰围、2 型糖尿病 患者的糖化血红蛋白、 血脂,减少烟草或酒精 使用	起始剂量:8 mg/90 mg 每日 最大剂量:32 mg/360 mg 每日	恶心,便秘,头痛,呕 吐,头晕,失眠,口 干,腹泻
芬特明/ EQUATE 研究	治疗组:6.1% 安慰剂组:1.7% 差异 4.4% 时间:28 周 剂量:15 mg	增加 CNS 中去 甲肾上腺素的释放	降低收缩压和舒张压, 减少腰围	起始剂量:8 mg/d(片 剂)或 15 mg/d(胶囊) 最大剂量:37.5 mg/ 每日	感觉异常,口干,头 痛,便秘,失眠,头晕
奥利司他/欧洲 多中心 Orlistat 研究	治疗组:10.2% 安慰剂组:6.1% 差异 4.1% 时间:52 周 剂量:120 mg, tid	抑制胃和胰脂肪酶,减 少甘油三酯吸收	改善血压、血糖、 血脂和慢性便秘	起始剂量:60 mg, tid 最大剂量:120 mg, tid	脂肪漏,增加排便, 油性斑点,便秘,粪 便尿失禁

注:GLP-1;胰高糖素样肽-1;GIP;葡萄糖依赖性促胰岛素多肽;CVD;心血管疾病;GABA; $\gamma$ -氨基丁酸;POMC;阿黑皮素原;CNS;中枢神经系统

这两种药物都通过显著增强饱腹感和减少饥饿感来减少能量摄入,使人们对传统的生活方式干预以限制能量摄入的措施依赖性明显下降。来自美国宾夕法尼亚大学的 Wadden 等<sup>[21]</sup>认为,当应用这些新型减重药物时,未来我们进行生活方式的干预重心可能会从诱导减重(通过限制热量)转变为鼓励患者采用有利于全面健康的饮食和运动模式。

3.3 如何长期维持抗肥胖药物的减重效应 生活方式干预有效地促进了 5%~10% 的体重减轻,药物和手术干预甚至更多,一些新型药物甚至可达到 25% 的体重减轻。然而,大多数情况下,多种治疗方式均存在体重的反弹,长期保持体重减轻仍然极具挑战性。“复胖”的机制还有待充分阐明<sup>[22]</sup>。在

2023 年 12 月召开的世界生物医学科学研讨会上进行了相关讨论。越来越多的证据显示,高水平的体力活动(至少 200~300 min/周中等强度的有氧运动),减少精加工食品的摄入、增加就诊次数和心理支持等均有利于保持体重长期维持<sup>[23]</sup>。

4 展望

随着生活方式的改变,高热量食物摄入的增加以及机体活动的减少促进了肥胖的发生发展,中国已成为全球肥胖症人数最多的国家。体重的维持高度依赖于中枢神经的稳态系统,因此,理想的减重药物应伴随着中枢对食欲调控的改善,随着越来越多强效且安全的减重药物的研发,抗肥胖症的非侵袭治疗未来可期。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 中国营养学会肥胖防控分会,中国营养学会临床营养分会,中华预防医学会行为健康分会,等.中国居民肥胖防治专家共识[J].中华流行病学杂志,2022,43(5):609-626. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20220402-00253.
- [2] 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.
- [3] Angelidi AM, Belanger MJ, Kokkinos A, et al. Novel noninvasive approaches to the treatment of obesity: from pharmacotherapy to gene therapy[J]. *Endocr Rev*, 2022, 43(3):507-557. DOI:10.1210/endrev/bnab034.
- [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):155-161. DOI:10.2337/diacare.27.1.155.
- [5] Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP) [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2012, 20(2):330-342. DOI:10.1038/oby.2011.330.
- [6] Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2011, 377(9774):1341-1352. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60205-5.
- [7] Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss[J]. *Pharmacol Res*, 2014, 84:1-11. DOI:10.1016/j.phrs.2014.04.004.
- [8] Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9741):595-605. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60888-4.
- [9] Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II) [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2013, 21(5):935-43. DOI:10.1002/oby.20309.
- [10] Brierley DI, Holt MK, Singh A, et al. Central and peripheral GLP-1 systems independently suppress eating[J]. *Nat Metab*, 2021, 3(2):258-73. DOI:10.1038/s42255-021-00344-4.
- [11] Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(12):879-884. DOI:10.1056/NEJM199909163411204.
- [12] Chu ZL, Carroll C, Alfonso J, et al. A role for intestinal endocrine cell-expressed G protein-coupled receptor 119 in glycemic control by enhancing glucagon-like Peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic Peptide release [J]. *Endocrinology*, 2008, 149(5):2038-47. DOI:10.1210/en.2007-0966.
- [13] Overton HA, Fyfe MC, Reynet C. GPR119, a novel G protein-coupled receptor target for the treatment of type 2 diabetes and obesity [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 153 Suppl 1(Suppl 1):S76-S81. DOI:10.1038/sj.bjp.0707529.
- [14] Finan B, Capozzi ME, Campbell JE. Repositioning glucagon action in the physiology and pharmacology of diabetes [J]. *Diabetes*, 2020, 69(4):532-541. DOI:10.2337/dbi19-0004.
- [15] Finan B, Müller TD, Clemmensen C, et al. Reappraisal of GIP pharmacology for metabolic diseases [J]. *Trends Mol Med*, 2016, 22(5):359-376. DOI:10.1016/j.molmed.2016.03.005.
- [16] Chavda VP, Ajabiya J, Teli D, et al. Tirzepatide, a new era of dual-targeted treatment for diabetes and obesity: a mini-review [J]. *Molecules*, 2022, 27(13):4315. DOI:10.3390/molecules27134315.
- [17] Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the Treatment of obesity [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(3):205-216. DOI:10.1056/NEJMoa2206038.
- [18] Behary P, Tharakan G, Alexiadou K, et al. Combined GLP-1, Oxyntomodulin, and peptide YY improves body weight and glycaemia in obesity and prediabetes/type 2 diabetes: a randomized, single-blinded, placebo-controlled study [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(8):1446-1453. DOI:10.2337/dc19-0449.
- [19] Elmaleh-Sachs A, Schwartz JL, Bramante CT, et al. Obesity management in adults: a review [J]. *JAMA*, 2023, 330(20):2000-2015. DOI:10.1001/jama.2023.19897.
- [20] Lewis KH, Moore JB, Ard JD. Game changers: do new medications make lifestyle-based treatment of obesity obsolete? [J] *Obesity (Silver Spring)*, 2023. DOI:10.1002/oby.23962.
- [21] Wadden TA, Chao AM, Moore M, et al. The role of lifestyle modification with second-generation anti-obesity medications: comparisons, questions, and clinical opportunities [J]. *Curr Obes Rep*, 2023, 12(4):453-473. DOI:10.1007/s13679-023-00534-z.
- [22] Flanagan EW, Spann R, Berry SE, et al. New insights in the mechanisms of weight-loss maintenance: summary from a pennington symposium [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2023, 31(12):2895-2908. DOI:10.1002/oby.23905.
- [23] Ostendorf DM, Blankenship JM, Grau L, et al. Predictors of long-term weight loss trajectories during a behavioral weight loss intervention: an exploratory analysis [J]. *Obes Sci Pract*, 2021, 7(5):569-582. DOI:10.1002/osp4.530.

(收稿日期:2023-12-19)