

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.11.001
文章编号: 1005-8982 (2023) 11-0001-06

专家述评

替尔泊肽在肥胖治疗中的应用价值与机遇*

于浩¹, 童慧昕¹, 李钰婕¹, 宋媛媛², 梁琳琅¹

(1. 北部战区总医院 内分泌科, 辽宁 沈阳 110016; 2. 解放军第九六〇医院 特勤科, 山东 济南 250000)



专家简介 于浩, 中共党员, 北部战区总医院内分泌科副主任, 医学博士、博士后、副主任医师、副教授, 硕士研究生导师。全军及辽宁省医学会内分泌专业青年委员会委员; 辽宁省医学会中西医结合内分泌专业委员会委员。科研方向: TRPs 通道对高血压及糖脂代谢的影响。发表论文 30 余篇, SCI 收录 5 篇、实用新型专利 5 项, 参编论著 5 部。主持辽宁省自然科学基金项目 2 项, 军队课题 1 项, 经费 30 余万元。曾赴“汶川抗震”“援鄂火神山医院”执行任务, 荣获三等功 1 次。

摘要: 肥胖目前已成为全球性的重大公共卫生问题, 不断增加的患病率及并发症给医疗保健系统带来巨大负担。目前被批准用于减重的药物相对较少。替尔泊肽为葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)/胰高血糖素样肽-1(GLP-1)双受体激动剂, 是一种治疗 2 型糖尿病(T2DM)的新型药物。相比传统的 GLP-1 受体激动剂, 其具有更显著的降糖和减重疗效。该文阐述替尔泊肽减重的可能作用机制、临床研究数据等, 探讨其用于肥胖治疗的可行性和安全性, 为治疗肥胖提供一种新选择。

关键词: 肥胖; 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽; 胰高血糖素样肽-1; 替尔泊肽

中图分类号: R589

文献标识码: A

Application value and opportunity of Tirzepatide in treatment of obesity*

Yu Hao¹, Tong Hui-xin¹, Li Yu-jie¹, Song Yuan-yuan², Liang Lin-lang¹

(1. Department of Endocrinology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang, Liaoning 110016, China; 2. Department of Special Service, 960 Hospital of PLA, Jinan, Shandong 250000, China)

Abstract: The prevalence of obesity is a major global public health threat. The increasing prevalence and concurrent diseases have imposed an enormous burden on the healthcare system. Relatively few drugs are currently approved for weight loss. Tirzepatide, known as a dual receptor agonist of both glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP), is a new drugs treatment for type 2 diabetes mellitus (T2DM). Compared with traditional GLP-1 receptor agonists. Tirzepatide has more significant effective for weight and glucose loss. In this review, we summarize the possible mechanism of Tirzepatide for weight loss, clinical research data, etc., and then discuss its feasibility and safety for obesity treatment, which could provide a new option for the

收稿日期: 2023-04-28

* 基金项目: 辽宁省科学技术计划面上项目(No:2022-MS-048)

[通信作者] 梁琳琅, E-mail: liangllj@sina.com

treatment of obesity.

Keywords: obesity; glucose-dependent insulintropic polypeptide; glucagon-like peptide 1; Tirzepatide

肥胖是体内脂肪积聚过多对健康造成极大影响的慢性代谢性疾病。随着社会经济的高速发展,居民生活方式发生巨大变化,居民超重/肥胖的患病率呈明显上升趋势^[1]。预计到2030年,中国成人超重/肥胖患病率将达到65.3%^[2]。肥胖可以导致代谢性疾病、心血管疾病、骨关节炎和睡眠呼吸暂停综合征等疾病^[3-4]。研究发现,感染新型冠状病毒感染时,肥胖人群的死亡风险高于非肥胖人群^[5]。因此,找寻治疗肥胖及体重相关共病的新型药物是临床研究的热点。

肥胖的一线治疗手段是生活方式干预,但目前中国尚缺乏公认的生活方式干预方案,且单纯生活方式干预对体重减轻作用缓慢并难以长期坚持^[6]。药物治疗被认为是生活方式干预效果不佳时的主要选择,但目前我国获批的减肥药物很少。美国食品药品监督管理局(FDA)已批准了奥利司他、苯丁胺/托吡酯、纳曲酮/安非他酮、利拉鲁肽、司美格鲁肽等药物用于生活方式干预的辅助手段治疗肥胖,但由于副作用和治疗效果有限,其使用范围有一定的局限性。另有减重手术治疗,但其主要适用于16岁以上重度肥胖个体,且存在一定术后并发症的风险^[6]。2022年5月13日,美国FDA批准了替尔泊肽用于治疗2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM),同时授予其治疗肥胖适应证的快速通道资格,启动其肥胖适应证的滚动上市申请,为治疗肥胖提供了新选择。

葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP)/胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)均为胰高血糖素肽超级家族成员,具有相似氨基酸序列及二级结构。替尔泊肽嵌合多肽的设计,每个多肽嵌合单分子仅可激动多受体中的一种,可避免同时结合多个受体可能产生的副作用。替尔泊肽由39个氨基酸组成线性肽,分子大小与GLP-1和GIP相似,分子式为 $C_{225}H_{348}N_{48}O_{68}$,分子量为4 813.45 Da,起始氨基酸序列与人类GIP相同,保留了该肽的9个同源氨基酸,以及GIP和GLP-1共有的10个氨基酸,4个氨基酸对应GLP-1中的相同位置,10个氨基末端氨基酸与艾塞那肽的序列相同, α -氨基异丁酸残

基存在于2号位(二肽基肽酶-4的识别位点)和13号位,有3个氨基酸位点仅存在于替尔泊肽,2- γ Glu-C₂₀二酸附着在20号位的赖氨酸残基上,促进其与白蛋白结合,药物半衰期延长至116.7 h(约5 d),每周给药1次,平均达峰时间24~48 h^[7]。替尔泊肽可激活人体GIP和GLP-1两种天然肠促胰素的受体,两者作用机制协同互补,实现了血糖控制及减重等多方面“1+1>2”的聚力效应,最终进一步提高了药物的安全性及疗效。研究显示,在患有和未患有糖尿病的肥胖患者中替尔泊肽均取得了良好的减重效果^[8-9]。本文阐述替尔泊肽用于治疗肥胖的研究进展。

1 替尔泊肽的减重作用机制

替尔泊肽为GIP/GLP-1双受体激动剂,其控制体重的作用机制尚未完全阐明^[10]。有研究表明,替尔泊肽可通过激动GIP和GLP-1受体以改善脂质积蓄,从而达到减重的效果。其中GLP-1受体激动剂与下丘脑腹内侧核中的受体结合,促进白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)棕色化,激活棕色脂肪组织热原活性,并促其产热,达到减少内脏脂肪含量和降低体重的作用^[11]。作为一种脂肪细胞中有效的胰岛素增敏剂,GIP凭借葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter 4, GLUT 4)的易位来增加葡萄糖摄取,同时激活脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)来促进乳糜微粒水解甘油三酯(Triglyceride, TG),还可增加3T3-L1脂肪细胞中LPL的活性^[12]。此外,GIP受体在WAT中高表达,增加血流量、促进葡萄糖摄取、降低游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)的输出,促进脂质在脂肪组织中的储存,从而减少脂质“溢出”及异位脂肪的沉积^[13]。总之,替尔泊肽相关药效学研究显示,GIP对脂肪组织的发挥重要作用。

GIP受体和GLP-1受体均存在于大脑负责调控能量平衡的区域并发挥作用,且分布位置不完全相同。因此,替尔泊肽不仅能够改善脂质积聚,还可以作用于中枢神经系统降低食欲。目前证实,GLP-1受体广泛分布在中枢神经系统中,可以抑制促食欲神经元及刺激厌食神经元,减少食物摄入

量及降低食欲^[14]。而 GIP 可能直接作用于中枢神经系统来抑制食欲, 或通过增强 GLP-1 受体介导中枢神经系统间接产生厌食效应^[15]。研究发现中枢 GIP 受体参与调节认知和食欲, 在下丘脑激活 GIP 受体会减少食物摄入^[16]。有动物研究发现, 中枢神经系统-GIP 受体(CNS-GIPR)敲除小鼠能够减轻高脂饮食诱导的肥胖, 表现为摄食减少、体重下降和葡萄糖代谢改善; 中枢神经系统和外周注射酰基-GIP 的野生型小鼠能够降低体重和摄食量, 但 CNS-GIPR 敲除小鼠的效果并不明显; GLP-1 和 GIP 联合注射的野生型小鼠体重减轻最明显, 但该作用在 CNS-GIPR 敲除小鼠中消失, 进一步证实 CNS-GIPR 对控制能量代谢有关键作用^[17]。研究还发现, 下丘脑内的一部分细胞可同时表达 GIP 和 GLP-1 受体, 而另一部分细胞则单独表达一种受体, 因此, 替尔泊肽可能通过同一细胞上不同的受体或激活不同的细胞来产生多重减重效应, 但其具体的信号传导方式需要进一步研究^[12]。另有一项随机、双盲、平行研究结果显示, 与安慰剂和司美格鲁肽相比, 替尔泊肽能够降低随意进餐期间的能量摄入, 显著减轻体重, 尤其是降低脂肪量。但替尔泊肽和司美格鲁肽的食欲评分没有差异^[18]。此外, 有动物研究显示, 替尔泊肽能呈剂量依赖性地影响对高脂饮食的偏好, 使总热卡摄入量降低^[19]。SAMMS 等^[12]研究发现 GIP 受体激动剂可减弱酪酪肽 (Peptideyy, PYY) 和肿瘤药物顺铂引起的恶心呕吐反应。同时, 有动物试验发现, 将短效 GIP 受体激动剂 (0.3 nmol/1 μ L) 输注到第四脑室 (仅靶向后脑 GIP 受体表达细胞) 能够缓解大鼠的摄食行为异常, 提示 GIP 通过激动后脑的 GIP 受体, 缓解 GLP-1 受体激动剂引起的恶心和呕吐反应^[20], 因此, 可以认为 GIP 还可能通过增加 GLP-1RA 耐受性来增强其减重作用。

替尔泊肽减重的机制并非是 GLP-1 和 GIP 两种受体激动剂的简单相加, 而是通过两者作用机制的协同互补, 实现更显著的减重效果。但关于其调控能量平衡及体重的机制仍待进一步阐明。

2 替尔泊肽与肥胖症

2.1 替尔泊肽与单纯性肥胖

SURMOUNT-1^[9]是一项多中心、随机、双盲、安

慰剂对照研究, 是在肥胖或超重的非 T2DM 患者中开展的 III 期临床研究, 比较饮食控制和增加运动基础上联合替尔泊肽的减重疗效和安全性。该研究结果显示, 安慰剂组和 5、10、15 mg 替尔泊肽治疗组患者的体重分别降低 2、16、22、24 kg; 此外, 替尔泊肽治疗组体重至少降低 5% 的患者比例为 89.4% (5 mg)、96.2% (10 mg) 和 96.3% (15 mg), 安慰剂组仅为 27.9%; 该研究还分别分析了各组体重至少降低 10%、15%、20%、25% 的患者比例, 结果都显示各剂量替尔泊肽治疗组体重降低量显著高于安慰剂组; 该研究进一步分析了替尔泊肽治疗 72 周时腰围相对于基线的百分比变化: 15、10、5 mg 替尔泊肽治疗组和安慰剂组分别降低了 18.5%、17.7%、14% 和 4%, 通过双能 X 射线吸收测量法评估受试者全身脂肪量, 从基线至第 72 周总脂肪量的平均百分比变化在替尔泊肽治疗组和安慰剂组中分别为 -33.9% 和 -8.2%, 总瘦体重的平均百分比变化两组分别为 -10.9% 和 -2.6%, 替尔泊肽治疗组的总脂肪质量与总瘦体重的比率从基线的 0.93 下降到第 72 周的 0.70, 而安慰剂组从 0.95 下降到 0.88。所以, 替尔泊肽并非单纯的降低体重, 而是使体脂率下降, 且效果十分显著, 适用于慢性体重管理。

2.2 替尔泊肽与 T2DM 合并肥胖

现有 I 期临床研究证实, 替尔泊肽可显著降低 T2DM 患者的体重^[7, 21]。SURPASS 作为全球性的临床研究, 旨在评估替尔泊肽作为单药和联合降糖药物治疗的有效性和安全性, 平均体重变化是其研究的关键次要终点。SURPASS-1^[8]研究结果显示, 在经过饮食和运动治疗后血糖仍控制不佳的成人 T2DM 患者中, 替尔泊肽受试者的体重自基线的 86 kg, 分别降低了约 6 kg (5 mg 组)、7 kg (10 mg 组) 和 8 kg (15 mg 组), 而安慰剂组的体重仅下降约 0.5 kg。SURPASS-2^[22]研究显示, 在接受二甲双胍治疗后血糖仍控制不佳的成人 T2DM 患者中, 替尔泊肽受试者的体重自基线的 94 kg, 分别降低了约 8 kg (5 mg 组)、10 kg (10 mg 组) 和 11 kg (15 mg 组), 而司美格鲁肽组的体重降幅约为 6 kg。SURPASS-3^[23]研究显示, 在接受二甲双胍治疗 (联合或不联合 SGLT-2 抑制剂) 的 T2DM 患者中, 替尔泊肽受试者的体重自基线的 94 kg, 分别降低了约 7 kg (5 mg

组)、10 kg(10 mg组)和11 kg(15 mg组),而德谷胰岛素组的体重增加了约2 kg。基于SURPASS-3研究的亚组分析^[24]显示,替尔泊肽组肝脏脂肪含量、内脏脂肪组织体积和腹部皮下脂肪组织与德谷胰岛素组相比显著减少。SURPASS-4^[25]研究显示,在接受1~3种口服降糖药治疗后血糖仍控制不佳且存在心血管风险的成人T2DM患者中,替尔泊肽受试者的体重自基线的90 kg,分别降低了约6 kg(5 mg组)、9 kg(10 mg组)和10 kg(15 mg组),而德谷胰岛素组体重增加了约2 kg。SURPASS-5^[26]研究显示,在接受甘精胰岛素治疗后血糖仍控制不佳的T2DM患者中,替尔泊肽受试者的体重自基线的95 kg,降低了约5 kg(5 mg组)、8 kg(10 mg组)和9 kg(15 mg组),而安慰剂组体重增加了约2 kg。SURPASS J-combo^[27]研究显示,在接受口服降糖药物治疗的T2DM患者中,替尔泊肽受试者的体重较基线分别降低了3.8 kg(5 mg组)、7.5 kg(10 mg组)和10.2 kg(15 mg组)。SURPASS J-mono^[28]研究为期52周,在停用降糖药物或未接受过药物治疗T2DM患者中,替尔泊肽受试者的体重分别降低了5.8 kg(5 mg组)、8.5 kg(10 mg组)、10.7 kg(15 mg组),而度拉糖肽组的体重下降了0.5 kg。SURPASS-AP-Combo^[29]研究显示,在接受二甲双胍基础上加/不加磺脲类药物的T2DM患者中,替尔泊肽受试者的体重分别降低了5.0 kg(5 mg组)、7.0 kg(10 mg组)、7.2 kg(15 mg组),而甘精胰岛素组的体重增加了1.5 kg。基于以上研究结果笔者认为,替尔泊肽可显著降低T2DM患者的体重,并且可能呈剂量依赖性,同时替尔泊肽对肥胖导致的伴发疾病如脂肪肝也有一定作用。

3 替尔泊肽的不良反应

替尔泊肽的不良反应与GLP-1受体激动剂相似,主要包括恶心、腹泻和呕吐等胃肠道反应。2018年FRIAS等^[30]研究结果显示,GLP-1/GIP双受体激动剂15 mg剂量组的胃肠道不良反应发生率与1、5、10 mg剂量组及度拉糖肽组相比,显著升高66.0%,这种情况在治疗的最初阶段很常见,随着治疗的持续,不良反应逐渐得到缓解。2020年FRIAS等^[31]的研究评估了替尔泊肽不同剂量递增方案给药的有效性、安全性和耐受性,结果显示,在确保临床疗效的前提下,缓慢递增的给药方式可提高患者的药物

耐受性并减少胃肠道不良反应。此外,在SURPASS-1至SURPASS-5研究中发现,替尔泊肽组的低血糖发生率均低于司美格鲁肽组、甘精胰岛素组和德谷胰岛素组;而接受替尔泊肽(5 mg)治疗患者的呕吐(5.7%)、腹泻(13.2%)、恶心(17.4%)发生率与司美格鲁肽组基本相当,但比甘精胰岛素、德谷胰岛素及安慰剂组略高^[8,22-23,25-26]。此外,使用替尔泊肽治疗还有窦性心动过速、超敏反应、注射部位反应和急性胆囊疾病等不良反应,但发生率均较低,组间差异无统计学意义^[32]。而且,替尔泊肽不会增加T2DM患者的主要心血管事件风险^[33]。肝功能或肾功能不全患者使用替尔泊肽治疗时,无须进行剂量调整^[34-35]。在已开展的研究中也没有发现视网膜病变、胰腺炎、甲状腺肿瘤等其他特殊并发症^[36]。

4 总结

大型临床研究数据结果证实替尔泊肽可通过改善脂质蓄积、调节中枢神经系统以降低食欲等多重机制发挥更强效的减重作用。如其治疗肥胖适应证获批,可进一步弥补现有减重药的不足,临床应用前景不容小觑。但是,当前替尔泊肽仍有许多临床问题有待解决,如其在调控能量平衡及体重方面的作用机制,以及长期的疗效和安全性等都需进一步探索。SURMOUNT-1研究中看到替尔泊肽的减重幅度与胃旁路手术相似,这是否预示未来替尔泊肽有可能成为肥胖患者的替代治疗药物,期待SURMOUNT系列研究能够提供更全面的研究数据,同时希望未来进行更多替尔泊肽的开放性临床研究和真实世界研究,尤其是在治疗肥胖及肥胖导致的并发症等方面,以期获得更多更充分的循证医学证据,为其临床合理应用提供强有力的支持,使更多的肥胖患者受益。

参考文献:

- [1] WANG Y, MI J, SHAN X Y, et al. Is China facing an obesity epidemic and the consequences? The trends in obesity and chronic disease in China[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2007, 31(1): 177-188.
- [2] WANG Y F, ZHAO L, GAO L W, et al. Health policy and public health implications of obesity in China[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(7): 446-461.
- [3] LADENHEIM E E. Liraglutide and obesity: a review of the data so far[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 1867-1875.

- [4] AHRÉN B, ATKIN S L, CHARPENTIER G, et al. Semaglutide induces weight loss in subjects with type 2 diabetes regardless of baseline BMI or gastrointestinal adverse events in the SUSTAIN 1 to 5 trials[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(9): 2210-2219.
- [5] HUSSAIN A, MAHAWAR K, XIA Z F, et al. Retraction notice to obesity and mortality of COVID-19. Meta-analysis [obesity research & clinical practice 14/4 (2020) 295-300][J]. *Obes Res Clin Pract*, 2021, 15(1): 100.
- [6] 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.
- [7] COSKUN T, SLOOP K W, LOGHIN C, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: from discovery to clinical proof of concept[J]. *Mol Metab*, 2018, 18: 3-14.
- [8] ROSENSTOCK J, WYSHAM C, FRÍAS J P, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 398(10295): 143-155.
- [9] JASTREBOFF A M, ARONNE L J, AHMAD N N, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(3): 205-216.
- [10] FRÍAS J P. Tirzepatide: a glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) dual agonist in development for the treatment of type 2 diabetes[J]. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2020, 15(6): 379-394.
- [11] HOLST J J. Incretin therapy for diabetes mellitus type 2[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2020, 27(1): 2-10.
- [12] SAMMS R J, COGHLAN M P, SLOOP K W. How may GIP enhance the therapeutic efficacy of GLP-1? [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2020, 31(6): 410-421.
- [13] THONDAM S K, CUTHBERTSON D J, WILDING J P H. The influence of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) on human adipose tissue and fat metabolism: implications for obesity, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. *Peptides*, 2020, 125: 170208.
- [14] 姚红, 郗光霞, 郭敏, 等. 胰高血糖素样肽-1 及其受体在中枢神经系统的分布和功能[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2014, 34(1): 36-39.
- [15] ADRIAENSSENS A E, GRIBBLE F M, REIMANN F. The glucose-dependent insulinotropic polypeptide signaling axis in the central nervous system[J]. *Peptides*, 2020, 125: 170194.
- [16] ADRIAENSSENS A E, BIGGS E K, DARWISH T, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor-expressing cells in the hypothalamus regulate food intake[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(5): 987-996.e6.
- [17] ZHANG Q, DELESSA C T, AUGUSTIN R, et al. The glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) regulates body weight and food intake via CNS-GIPR signaling[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(4): 833-844.e5.
- [18] HEISE T, DEVRIES J H, URVA S, et al. Tirzepatide reduces appetite, energy intake, and fat mass in people with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(5): 998-1004.
- [19] GEISLER C E, ANTONELLIS M P, TRUMBAUER W, et al. Tirzepatide suppresses palatable food intake by selectively reducing preference for fat in rodents[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25(1): 56-67.
- [20] BORNER T, GEISLER C E, FORTIN S M, et al. GIP receptor agonism attenuates GLP-1 receptor agonist-induced nausea and emesis in preclinical models[J]. *Diabetes*, 2021, 70(11): 2545-2553.
- [21] OHWAKI K, FURIHATA K, MIMURA H, et al. 1024-P: effect of tirzepatide, a dual GIP and GLP-1 receptor agonist, on glycemic control and body weight in Japanese patients with T2DM[J]. *Diabetes*, 2019, 68(Supplement_1): 1024-P.
- [22] FRÍAS J P, DAVIES M J, ROSENSTOCK J, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(6): 503-515.
- [23] LUDVIK B, GIORGINO F, JÓDAR E, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 398(10300): 583-598.
- [24] GASTALDELLI A, CUSI K, FERNÁNDEZ LANDÓ L, et al. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(6): 393-406.
- [25] del PRATO S, KAHN S E, PAVO I, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 398(10313): 1811-1824.
- [26] DAHL D, ONISHI Y, NORWOOD P, et al. Effect of subcutaneous tirzepatide vs placebo added to titrated insulin glargine on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the SURPASS-5 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2022, 327(6): 534-545.
- [27] KADOWAKI T, CHIN R, OZEKI A, et al. Safety and efficacy of tirzepatide as an add-on to single oral antihyperglycaemic medication in patients with type 2 diabetes in Japan (SURPASS J-combo): a multicentre, randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(9): 634-644.
- [28] INAGAKI N, TAKEUCHI M, OURA T, et al. Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(9): 623-633.

- [29] Clinical Trials. gov. A study of tirzepatide (LY3298176) in participants with type 2 diabetes on metformin with or without sulfonylurea (SURPASS-AP-Combo) [EB/OL]. (2019-9-18) [2022-6-25]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04093752?term=NCT04093752.&draw=2&rank=1>.
- [30] FRIAS J P, NAUCK M A, VAN J, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10160): 2180-2193.
- [31] FRIAS J P, NAUCK M A, van J, et al. Efficacy and tolerability of tirzepatide, a dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate different dose-escalation regimens[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(6): 938-946.
- [32] LUDVIK B, GIORGINO F, JÓDAR E, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 398(10300): 583-598.
- [33] SATTAR N, MCGUIRE D K, PAVO I, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis[J]. *Nat Med*, 2022, 28(3): 591-598.
- [34] URVA S, QUINLAN T, LANDRY J, et al. Effects of hepatic impairment on the pharmacokinetics of the dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2022, 61(7): 1057-1067.
- [35] URVA S, QUINLAN T, LANDRY J, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics of the dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60(8): 1049-1059.
- [36] de BLOCK C E M, DIRINCK E, VERHAEGEN A, et al. Efficacy and safety of high-dose glucagon-like peptide-1, glucagon-like peptide-1/glucose-dependent insulinotropic peptide, and glucagon-like peptide-1/glucagon receptor agonists in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24(5): 788-805.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 于浩, 童慧昕, 李钰婕, 等. 替尔泊肽在肥胖治疗中的应用价值与机遇[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(11): 1-6.

Cite this article as: YU H, TONG H X, LI Y J, et al. Application value and opportunity of Tirzepatide in treatment of obesity[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(11): 1-6.