· 综述 ·

减重药物的研究进展

倪文骐, 朱峰, 吕晓川
(中央军委联合参谋部警卫局卫生保健处, 北京 100017)

[摘要]　肥胖症是一种复杂慢性疾病, 严重影响患者生活质量。减重药物是肥胖症治疗的常用手段。本文从作用机制、疗效及安全性方面对现有减重药物及未来可能上市的减重药物进行综述, 并对未来发展趋势进行展望, 以期能够对减重药物的研发提供参考依据。

[关键词]　肥胖症; 药物疗法; 减肥药; 综述
DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2020.05.032

Research progress of the anti-obesity drugs

Ni Wenqi, Zhu Feng, Lyu Xiaochuan (Health Service Department of the Guard Bureau of the Joint Staff Department of Chinese PLA, Beijing 100017, *China)*
*Corresponding author: Lyu Xiaochuan, Email: lvxc*2002@126.*com*

[**Abstract**]　Obesity is a complex chronic disease, which negatively impact on the life quality of obese patients. Anti-obesity drugs are commonly used in the treatment of obesity. Based on consulting relevant data, this paper summarizes the action mechanisms, effectiveness and safety of the current available and potential new anti-obesity drugs, and the trend of the development of new anti-obesity drug also is presented to provide reference for the research and development of anti-obesity drugs.

[**Keywords**]　Obesity; Drug therapy; Anti-obesity agents; Review

根据世界卫生组织(WHO)的定义, 超重和肥胖是指可损害健康的异常或过量脂肪累积, 常用体质指数(BMI)来进行界定和分级, BMI ≥ 25 kg/m^2 时为超重, BMI ≥ 30 kg/m^2 时为肥胖。2003 年《中国成人超重和肥胖症预防控制指南(试用)》提出以 BMI ≥ 24 kg/m^2 为中国成人超重的界限, 以 BMI ≥ 28 kg/m^2 为中国成人肥胖的界限[1]。WHO 最新的数据显示, 全球范围内逾 19 亿成年人超重, 其中超过 6.5 亿人肥胖[2]。肥胖与血脂异常、高血压、2 型糖尿病(T2DM)等相关。减重可以有效改善上述病症或降低患病风险。

肥胖症主要有生活方式干预、药物治疗和减重手术[3]三种治疗方法。生活方式干预是首选, 同时也是药物治疗和减重手术治疗的基础。生活方式干预往往起效慢, 且需要有很强的意志力。而减重手术虽有立竿见影的效果, 但面临术后严重并发症的风险和昂贵的手术费用[4], 使得大多数肥胖症患者望而却步。因此, 减重药物在治疗肥胖症中扮演了重要的角色。本文对美国食品药品监督管理局(FDA)批准的可长期应用(>12 周)的减重药物及未来具有上市潜力的减重药物进行综述。

1　已退市的减重药物

减重药物的安全性问题不容忽视, 很多减重药物因为严重的安全风险而撤市。绵羊甲状腺提取物因能导致心律失常和死亡而被禁止使用; 二硝基酚(dinitrophenol)因会引发致命的体温过高、粒细胞缺乏症和白内障于 1938 年被禁止使用; 芬氟拉明(fenfluramine)和右芬氟拉明(dexfenfluramine)由于心脏毒性和肺动脉高压风险于 1997 年一同撤市; 西布曲明(sibutramine)由于心血管终点事件的风险增加于 2010 年撤市[5]; 利莫那班(rimonabant)由于其显著的神经系统不良反应, 如癫痫发作、抑郁、焦虑、失眠、攻击性和自杀倾向于 2008 年撤市[6]。氯卡色林(lorcaserin)由于会增加癌症(包括胰腺癌、结直肠癌和肺癌等)的发生风险于 2020 年 2 月被要求撤市[7]。

2　现有批准上市的减重药物

2.1　奥利司他(orlistat)　1999 年奥利司他(120

作者简介: 倪文骐, 药师, Email: 297946352@qq.com
通信作者: 吕晓川, 主任药师, Email: lvxc2002@126.com

mg)作为减重处方药(Xenical®)获美国 FDA 批准,2007 年奥利司他(60 mg)被美国 FDA 批准为非处方药(Alli®)。同时它也是目前我国唯一的合法减重药物。奥利司他是一种长效和强效的特异性胃肠道脂肪酶抑制剂,它能够特异性地与胃和胰脂肪酶的丝氨酸残基结合,使脂肪酶失活,而不能将食物中的脂肪(主要是三酰甘油)分解为游离脂肪酸和单酰基甘油,阻碍了脂肪在消化道的吸收,通常可使脂肪的吸收减少 30%,从而使体质量下降[8]。

一个纳入 17 项 RCTs 研究共 10 435 人的荟萃分析结果显示,用药至少 1 年后,奥利司他(120 mg)组体质量比安慰剂组平均多减轻 3.07 kg(95% *CI*:2.37 ~ 3.76, $P < 0.001$)。此外,与安慰剂组对比,奥利司他可使肥胖或超重人群的总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、糖化血红蛋白(HbA_1c)和空腹血糖(FPG)降低,并大大降低糖尿病的发病率,同时还有轻微降低收缩压(SBP)的作用[9]。

对比中枢性食欲抑制剂,奥利司他的安全性较高,即使超剂量服用也未见明显的毒性反应。常见的不良反应为胃肠道反应(包括脂肪泻、腹胀、腹痛、大便紧急感、大便失禁、油性斑点等),给用药者(尤其是司机或需要长时间办公的人士)带来了不少的困扰。不过这些胃肠道反应通常是轻度和一过性的,低脂饮食可显著减轻胃肠道反应。长期服用奥利司他会抑制脂溶性维生素的吸收,可使用复合维生素片来补充。此外,奥利司他与一些药物(尤其是治疗窗窄的药物)的相互作用也需要引起重视,如与华法林或其他抗凝药物合用时,应监测患者的国际标准化比值(INR),注意出血情况;与环孢素合用时会降低它的血药浓度,应加强血药浓度监测,调整用量;与抗癫痫药苯妥英钠、硫喷妥钠等抗癫痫药合用时,应注意可能引起惊厥;与左甲状腺素合用,可降低它的血药浓度,应监测甲状腺功能变化;与抗心律失常药胺碘酮、普罗帕酮合用,应注意可能引起心律失常[8]。关于奥利司他与结肠癌的关系,目前的研究并未证实其与结肠癌有密切的联系[10]。2009 年美国 FDA 提示奥利司他可能会引起严重肝损伤,但没有足够的证据证实奥利司他与肝损伤的必然联系[11],尽管如此,这仍然需要我们保持警惕,并长期监测。

2.2 芬特明/托吡酯(phentermine/topiramate) 芬特明是 1959 年美国 FDA 批准的短期治疗肥胖的食欲抑制剂,主要通过加强去甲肾上腺素(NE)和多巴胺(DA)的释放来产生抑制食欲的作用。托吡酯于 1996 年被批准用于治疗癫痫,并于 2004 年被批准用于治疗偏头痛,托吡酯减重的确切机制尚不明确,可能是通过调节 γ-氨基丁酸(GABA)受体、抑制碳酸酐酶和拮抗谷氨酸来实现的[12]。VIVUS 公司将芬特明和托吡酯联用,不但可以减少两种药物的用量,而且比单独使用效果更好,不良反应更小。芬特明/托吡酯控释胶囊 Qsymia® 于 2012 年在美国批准上市。

一个纳入 2 项 RCTs 研究共 2 985 人的荟萃分析结果显示,用药至少 1 年后,芬特明/托吡酯(15 mg/92 mg)组体质量比安慰剂组平均多减轻 9.77 kg (95% *CI*:7.81 ~ 11.73, $P < 0.001$)。此外,对比安慰剂组,芬特明/托吡酯能降低 HbA_1c、FPG、三酰甘油(TG)和 SBP,升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),但是会加快心率(HR)[9]。

芬特明/托吡酯常见的不良反应是口干、头晕、便秘、失眠、味觉障碍和感觉异常。鉴于芬特明的结构类似苯丙胺,长期服用易产生身体或心理上的依赖,应注意避免药物滥用。由于托吡酯会增加新生儿唇腭裂风险,FDA 已将芬特明/托吡酯归为妊娠毒性 X 级药物,禁用于已妊娠或即将妊娠的妇女[12]。

2.3 安非他酮/纳曲酮(bupropion/naltrexone) 安非他酮是一种选择性 NE 和 DA 再摄取抑制剂,主要用于治疗抑郁症、季节性情绪失调和辅助戒烟。安非他酮能促进大脑弓状核中 NE 和 DA 水平的升高,从而激发阿片 - 促黑素细胞皮质素原(POMC)通路,产生食欲抑制,不过 POMC 的激活导致了 β-内啡肽的负反馈,使食欲增加,单用减肥效果有限。纳曲酮是一种被批准用于治疗酒精和阿片依赖的阿片受体拮抗剂。纳曲酮能阻断 β-内啡肽信号,能增强安非他酮对 POMC 的作用。两者组合使用的减重效果明显优于单药使用[8]。安非他酮/纳曲酮缓释片于 2014 年在美国批准上市。一个纳入 4 项 RCTs 研究共 3 239 人的荟萃分析结果显示,用药至少 1 年后,安非他酮/纳曲酮(32 mg/360 mg)组体质量比安慰剂组平均多减轻 4.39 kg (95% *CI*:3.72 ~ 5.05, $P < 0.001$)。此外,对比安慰剂组,安非他酮/纳曲酮能降低 HbA_1c、FPG、TG、LDL-C,但是由于安非他酮对 DA 和 NE 的作用,会小幅度加快 HR 和升高 SBP[9]安非他酮/纳曲酮常见的不良反应包括恶

心、便秘、头痛、头晕、疲劳、呕吐和口干。此外,安非他酮可能导致癫痫发作及自杀念头或行为[13-14],应引起注意。

2.4　利拉鲁肽(liraglutide)　2010 年利拉鲁肽(1.2 mg/d 或 1.8 mg/d)被批准用于 2 型糖尿病的治疗,2014 年利拉鲁肽(3 mg/d)获美国 FDA 批准用于减重。利拉鲁肽是一种胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物,葡萄糖依赖性的促进胰岛素分泌和抑制胰高血糖素分泌、延缓胃排空、抑制食欲和增加饱腹感[8]。一个纳入 4 项 RCTs 研究共 4 978 人的荟萃分析结果显示,用药至少 1 年后,利拉鲁肽(3 mg/d)组体质量比安慰剂组平均多减轻 5.25 kg(95% *CI*:4.32 ~ 6.17, $P < 0.001$)。此外,对比安慰剂组,利拉鲁肽能降低 HbA_1c、TG 和 SBP,但是会小幅度加快 HR[9]。

利拉鲁肽最常见的不良反应是胃肠道反应,包括恶心、呕吐、腹泻、消化不良[8]。据报道,利拉鲁肽引起的严重的不良反应包括急性胰腺炎、肝胆疾病、肾功能损害、房室传导阻滞、心动过速、男性生殖功能障碍[15]和自杀倾向[16]等。利拉鲁肽可增加啮齿类动物的甲状腺 C 细胞瘤发生风险,但人类使用本药是否引发甲状腺 C 细胞瘤尚不明确[17]。因此,有甲状腺髓样癌病史或家族史者及 2 型多发性内分泌腺肿瘤综合征患者禁用本药。此外,利拉鲁肽为皮下注射剂,不可避免地会带来注射部位的疼痛与硬结。

3　未来可能上市的减重药物

3.1　肠促胰素类似物及双/多靶点激动剂

3.1.1　索马鲁肽(semaglutide)　索马鲁肽是 2017 年美国 FDA 批准的一种治疗糖尿病的长效 GLP-1 类似物。一项评估索马鲁肽减重效果的Ⅱ期临床试验显示,第 52 周时相比基线体质量,安慰剂组平均减重 2.3%,利拉鲁肽组(3.0mg/d)平均减重 7.8%,索马鲁肽组(0.05 mg/d、0.1 mg/d、0.2 mg/d、0.3 mg/d、0.4 mg/d)平均减重 6.0%、8.6%、11.6%、11.2%、13.8%。与安慰剂组相比,索马鲁肽所有剂量组均有显著性差异。而且,索马鲁肽(≥0.2 mg/d)减重效果优于利拉鲁肽(3.0mg/d),不良反应(恶心和呕吐等)程度却与利拉鲁肽相似[18]。2019 年 9 月美国 FDA 批准诺和诺德公司的口服索马鲁肽上市,这是世界上第一个可口服的 GLP-1 类似物,极大地提高了患者的治疗依从性。研究发现每日口服 14 mg 索马鲁肽比每日皮下注射 1.8 mg 利拉鲁肽有更好的减重效果,索马鲁肽口服制剂的安全性和耐受性与皮下注射的利拉鲁肽及其他 GLP-1 类似物没有明显区别[19]。

3.1.2　GLP-1R/GCGR 双靶点激动剂　GLP-1R 激动剂能够减少能量的摄入,而胰高血糖素(GCG)的生理作用是升高血糖、分解脂肪和产热[20],能够增加能量的消耗。因此,理论上具有 GLP-1R 和 GCGR 双靶点激动活性的肽类激素会具有良好的减重效果。为了避免 GCGR 引起的高血糖和其他潜在的不良反应,同时维持 GLP-1R 激动剂减轻体质量和降低 HbA_1c 的预期效果,在 GLR-1R 和 GCGR 激动活性中间找到平衡尤为关键[21]。一项评估 GLP-1R 和 GCGR 双靶点激动剂 MEDI0382(Medimmune 公司)的Ⅱa 期临床试验显示,42 d 后,MEDI0382 组的平均体质量较安慰剂组多减轻了 2.14 kg(90% *CI*: 1.31 ~ 3.13, $P = 0.0008$)。该药的主要不良反应是胃肠道不良反应及食欲下降[22]。

3.1.3　GLP-1R/GIPR 双靶点激动剂　葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)由肠道 K 细胞分泌,它和 GLP-1 均能促进餐后胰岛素的分泌。礼来公司的一项为期 26 周的 GLP-1R/GIPR 双靶点激动剂(LY3298176)Ⅱ期临床试验结果显示,与度拉糖肽和安慰剂相比,LY3298176 显著改善了所有治疗患者各项临床观察终点。其中体质量方面,5 mg、10 mg、15 mg 的 LY3298176 组的平均体质量较安慰剂组分别多减轻了 4.4 kg($P < 0.01$)、8.3kg($P < 0.01$)、10.9kg($P < 0.01$);而相比于度拉糖肽(1.5 mg)组,5 mg、10 mg、15 mg 的 LY3298176 组的平均体质量分别多减轻了 1.9 kg($P = 0.0521$)、6.0 kg($P < 0.001$)、8.6kg($P < 0.001$)。而且,LY3298176 组中有 14% ~71% 的患者实现了至少 5% 的减重目标(度拉糖肽组为 22%,安慰剂组为 0%),有 6% ~ 39% 的患者实现了至少 10% 的减重目标(度拉糖肽组为 9%,安慰剂组为 0%)。该药的主要不良反应是胃肠道不良反应及食欲下降[23]。

3.1.4　GLP-1R/GCGR/GIPR 多靶点激动剂　双靶点激动剂的阶段性成功激起了对单分子多靶点激动剂的研发兴趣。Finan 等研发的一种 GLP-1R/GCGR/GIPR 多靶点激动的单分子多肽,能抵抗二肽激肽酶-Ⅳ(DPP-4)的降解,在三种受体上都表现出极高的活性,其效力是三种天然配体的 10 倍,并表现出很高的协同活性。在临床前研究中,低剂量的 GLP-1R/GCGR/GIPR 多靶点激动剂组将饮食诱导

肥胖模型(DIO)小鼠的体质量减少近 30%(主要是体脂减少)。此外,这种单分子多肽还能改善小鼠的葡萄糖耐量,降低血糖和逆转肝脏脂肪变性[24-25]。GLP-1R/GCGR/GIPR 多靶点激动剂目前仍处于早期研究阶段。

3.2 特索芬辛(tesofensine) 特索芬辛是一种 NE、DA 和 5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂,最初是为了治疗帕金森或阿尔茨海默病而开发的药物,但没能达到预期的治疗效果。然而,在治疗过程中患者意外的体质量减轻促使了研究者们将目光转向减重药物开发[26]。一项评价特索芬辛减重疗效的Ⅱ期临床试验结果显示,24 周后,安慰剂组体质量平均减轻了 2.0%,而 0.25 mg、0.5 mg、1.0 mg 特索芬辛组体质量分别平均减轻了 4.5%、9.2% 和10.6%,优于安慰剂组($P<0.001$)。特索芬辛引起的最常见不良反应包括口干、恶心、便秘、大便干燥、腹泻和失眠。与安慰剂组相比,0.25 mg 和 0.5 mg 特索芬辛组血压无明显升高,而 0.5 mg 特索芬辛组的 HR 升高了 7.4 次/min($P=0.0001$)[27]。目前,评估特索芬辛减重疗效的Ⅲ期临床试验已经完成,结果显示,在 24 周后,特索芬辛组平均体质量减轻了 10%,超过一半的患者体质量减轻了 10% 以上,与安慰剂组相比,0.25 mg 和 0.5 mg 的特索芬辛组体质量减轻均差异有统计学意义($P<0.001$)。目前该药已经在墨西哥和阿根廷提交了新药上市申请,预计不久的将来便会上市[28]。

3.3 SGLT1/2 抑制剂 在肾脏近曲小管中,原尿中 80% ~90% 的葡萄糖是通过 SGLT2 重吸收入血,其余部分则是在肾脏 S2/S3 段的 SGLT1 重吸收。在抑制 SGLT2 后,SGLT1 代偿性重吸收葡萄糖,可阻止 30% ~40% 的葡萄糖从尿中排出,从而减弱了 SGLT2 抑制剂的降糖和减重作用[29]。此外,SGLT1 在肠道中也有表达,抑制 SGLT1 已被证实可以减少肠道葡萄糖的吸收[30]。因此,能够同时抑制 SGLT1 和 SGLT2 的药物或许能有不错的减重效果。利格列净(licogliflozin)是一种 SGLT1/2 双抑制剂。研究显示,与安慰剂组相比,在使用利格列净(150 mg/d)治疗 12 周后,平均体质量多减轻了 5.7%($P<0.001$),而且还显著改善了糖尿病患者的代谢参数,如餐后血糖、胰岛素水平等。利格列净最常见的不良反应是腹泻,而腹胀、腹痛的发生率较低[31]。

4 结语与展望

减重药物是肥胖症在生活方式干预失败后的重要治疗选项,需要长期治疗。因此,治疗肥胖症的药物应该兼顾安全性和有效性,尤其是长期安全性问题。减重药物的研发重点已从单靶点转向多靶点,侧重于不同作用机制的药物联用,减少联用药物中每个单药的剂量,达到协同增效,减少毒副作用的目的。

近年,由于减重西药不断出现严重不良反应而受到限制或撤市,中药减肥越来越受人们的欢迎。辨证施治、多靶点作用的中药在治疗肥胖症方面值得期待。另外,现有证据证实肠道菌群与肥胖及相关代谢紊乱有着密切的联系,针对肠道菌群的干预如使用微生态制剂或者肠道粪便移植等将是减重药物研发的另一方向[32]。

参考文献

[1] 中国肥胖问题工作组. 中国成人超重和肥胖症预防与控制指南(节录)[J]. 营养学报,2004,26(1):1-4.

[2] WHO. Obesity and overweight[EB/OL]. (2018-02-16)[2020-03-24]. http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight.

[3] 喻宝文,叶山东. 代谢手术在糖尿病患者中的应用[J]. 中国临床保健杂志,2019,22(6):852-855.

[4] CHANG S H, STOLL C R, SONG J, et al. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012[J]. JAMA Surg, 2014,149(3):275-287.

[5] SRIVASTAVA G, APOVIAN C M. Current pharmacotherapy for obesity[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018,14(1):12-24.

[6] NISSEN S E, NICHOLLS S J, WOLSKI K, et al. Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease: the STRDIVARUS randomized controlled trial[J]. JAMA, 2008,299(13):1547-1560.

[7] FDA. FDA requests the withdrawal of the weight-loss drug Belviq, Belviq XR (lorcaserin) from the market[EB/OL]. (2020-02-13)[2020-03-24]. https://www.fda.gov/drugs/fda-drug-safety-podcasts/fda-requests-withdrawal-weight-loss-drug-belviq-belviq-xr-lorcaserin-market.

[8] 陈新谦,金有豫,汤光. 陈新谦新编药物学[M]. 18 版. 北京:人民卫生出版社,2018:772-776.

[9] SINGH A K, SINGH R. Pharmacotherapy in obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of anti-obesity drugs[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2020,13(1):53-64.

[10] HALPERN B, HALPERN A. Safety assessment of FDA-approved (orlistat and lorcaserin) anti-obesity medications[J]. Expert Opin Drug Saf, 2015,14(2):305-315.

[11] SUMITHRAN P, PROIETTO J. Benefit-risk assessment of orlistat in the treatment of obesity[J]. Drug Saf, 2014, 37(8): 597-608.

[12] SMITH S M, MEYER M, TRINKLEY K E. Phentermine/topiramate for the treatment of obesity[J]. Ann Pharmacother, 2013, 47(3): 340-349.

[13] HALPERN B, MANCINI M C. Safety assessment of combination therapies in the treatment of obesity: focus on naltrexone/bupropion extended release and phentermine-topiramate extended release[J]. Expert Opin Drug Saf, 2017, 16(1): 27-39.

[14] GREIG S L, KEATING G M. Naltrexone ER/Bupropion ER: a review in obesity management[J]. Drugs, 2015, 75(11): 1269-1280.

[15] 董士超,刘鸿杉,王靖宇,等. 利拉鲁肽致不良反应文献分析[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(3): 310-314.

[16] O'NEIL P M, ARODA V R, ASTRUP A, et al. Neuropsychiatric safety with liraglutide 3.0 mg for weight management: Results from randomized controlled phase 2 and 3a trials[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(11): 1529-1536.

[17] MADSEN L W, KNAUF J A, 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.

[18] O'NEIL P M, BIRKENFELD A L, MCGOWAN B, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial[J]. Lancet, 2018, 392(10148): 637-649.

[19] PRATLEY R, AMOD A, HOFF S T, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial[J]. Lancet, 2019, 394(10192): 39-50.

[20] MÜLLERT D, FINAN B, CLEMMENSEN C, et al. The New biology and pharmacology of glucagon[J]. Physiol Rev, 2017, 97(2): 721-766.

[21] DAY J W, GELFANOV V, SMILEY D, et al. Optimization of Co-Agonism at GLP-1 and glucagon receptors to safely maximize weight reduction in DIO-Rodents[J]. Biopolymers, 2012, 98(5): 443-450.

[22] AMBERY P, PARKER V E, STUMVOLL M, et al. MEDI0382, a GLP-1 and glucagon receptor dual agonist, in obese or overweight patients with type 2 diabetes: arandomised, controlled, double-blind, ascending dose and phase 2a study[J]. Lancet, 2018, 391(10140): 2607-2618.

[23] 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.

[24] FINAN B, YANG B, OTTAWAY N, et al. A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes in rodents[J]. Nat Med, 2015, 21(1): 27-36.

[25] JALL S, SACHS S, CLEMMENSEN C, et al. Monomeric GLP-1/GIP/glucagon triagonism corrects obesity, hepatosteatosis, and dyslipidemia in female mice[J]. Mol Metab, 2017, 6(5): 440-446.

[26] ASTRUP A, MEIER D H, MIKKELSEN B O, et al. Weight loss produced by tesofensine in patients with parkinson's or alzheimer's disease[J]. Obesity, 2008, 16(6): 1363-1369.

[27] ASTRUP A, MADSBAD S, BREUM L, et al. Effect of tesofensine on bodyweight loss, body composition, and quality of life in obese patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2008, 372(9653): 1906-1913.

[28] SANIONA. Saniona'stesofensine meets primary and secondary endpoints in Phase 3 obesity registration trial[EB/OL]. (2018-12-17)[2020-03-24]. https://mL-eu.globenewswire. com/Resource/Download/8c5e2f47-ee50-4eae-b481-8c48f3eb4bb4.

[29] ABDUL-GHANI M A, DEFRONZO R A, NORTON L. Novel hypothesis to explain why SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50% of filtered glucose load in humans[J]. Diabetes, 2013, 62(10): 3324-3328.

[30] LEHMANN A, HORNBY P J. Intestinal SGLT1 in metabolic health and disease[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2016, 310(11): G887-G898.

[31] HE Y L, HAYNES W, MEYERS C D, et al. The effects of licogliflozin, a dual SGLT1/2 inhibitor, on body weight in obese patients with or without diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(6): 1311-1321.

[32] DAO M C, CLÉMENT K. Gut microbiota and obesity: concepts relevant to clinical care[J]. Eur J Intern Med, 2018, 48: 18-24.

(收稿日期:2020-04-22)