# 美国 FDA 上市减肥药不良反应研究进展与安全性思考

周　围[1],马　鹏[2],许天姝[2],张　丽[2,3],杜冠华[2],强桂芬[2]

(1 国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022; 2 北京协和医学院/中国医学科学院药物研究所药物靶点研究与新药筛选北京市重点实验室,北京 100050; 3 内蒙古医科大学,呼和浩特 010107)

[摘要]　本文综述了 1887 年至今获得美国 FDA 批准上市的 17 种减肥药在临床试验期间及上市后的相关不良反应,包括仍在市的 6 种以及因瓣膜性心脏病、自杀倾向、致癌风险等原因遭撤市的 11 种减肥药。减肥药在降低肥胖患者体重以及代谢获益的同时也会引发各种不良反应,包括精神神经系统不良反应、致癌风险、心脏毒性、肝损伤、胰腺毒性、肾毒性、消化道不良反应等诸多不良反应;其中,美国 FDA 会对严重不良反应进行黑框警告,而具有致命性的严重不良反应药物则被勒令撤市。本文在归纳减肥药不良反应的同时对其安全性进行深度思考,以期为减肥药的研发及临床医生与患者正确使用减肥药提供相关参考,保护人民生命健康。

[关键词]　肥胖;减肥药;不良反应;安全性;美国 FDA

[中图分类号] R969.3　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003 - 3734(2023)20 - 2113 - 08

# Progress in research on side effects of FDA listed weight-loss drugs and considerations on their safety

ZHOU Wei[1], MA Peng[2], XU Tian-shu[2], ZHANG Li[2,3], DU Guan-hua[2], QIANG Gui-fen[2]

(1 *Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing* 100022, *China*; 2 *Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College and Beijing Key Laboratory of Drug Target and Screening Research, Beijing* 100050, *China*; 3 *Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot* 010107, *China*)

[**Abstract**]　This article reviewed the reports of adverse reactions of 17 weight-loss drugs approved by the FDA since 1887 during the clinical trials and after their marketing, including six that are still on the market and 11 that have been withdrawn due to valvular heart disease, suicidal tendencies, cancer risk, or other reasons. Weight-loss drugs can reduce weight and bring metabolic benefits in obese patients, but also cause various side effects, including psychonnervous system adverse reactions, cancer risk, cardiotoxicity, liver damage, pancreatic toxicity, renal toxicity, digestive tract side effects, etc. Drugs with severe side effects will receive a black box warning from the FDA, and drugs with fatal side effects will be ordered to withdraw from the market. In addition to summarizing the side effects of weight-loss drugs, this article put forward some in-depth considerations on their safety, in order to provide reference for pharmaceutical companies to develop weight-loss drugs, clinicians and patients to use weight-loss drugs correctly and protect people's lives and health.

[**Key words**]　obesity; weight loss pills; adverse reactions; safety; FDA

---

[基金项目]　国家自然科学基金资助项目(82070877);中国医学科学院创新工程重大协同创新项目(2021-I2M-1-005)

[作者简介]　周围,女,助理研究员,主要从事药理毒理专业审评工作。联系电话:(010)88096591,E-mail:zhouw@ cde. org. cn。

[通讯作者]　强桂芬,女,博士生导师,研究员,主要从事代谢病药理学研究。联系电话:(010)63165313,E-mail:qianggf@ imm. ac. cn。

肥胖是机体能量摄入超过能量消耗导致过多三酰甘油储存在脂肪组织中,引发高血脂、糖尿病、心脑血管疾病和癌症等并发症的重大公共卫生问题。肥胖患者发生2型糖尿病的危险是正常人的3倍,绝经后女性体重每增加5 kg,患乳腺癌风险增加11%。随着全球肥胖发生率的逐年攀升,2013年美国医学会正式认定肥胖是一种疾病。截至2016年,世界卫生组织公布的数据显示,全球成年超重人口已超过19亿,其中肥胖患者高达6.5亿,占全球人口总数的13%[1]。《中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)》揭示我国已成为世界上超重和肥胖人数最多的国家之一,我国超过一半的成年人、19%的6~17岁儿童青少年以及10.4%的6岁以下儿童存在超重或肥胖的问题。

肥胖的治疗策略主要包括生活方式改善、药物治疗和手术治疗。以运动和节食为主的生活方式改善因依从性差难以坚持;手术治疗时间和经济成本较高,仅适合中重度肥胖患者。为解决肥胖问题,减肥药应运而生,按照作用机制,减肥药分为中枢食欲抑制剂、外周吸收抑制剂和基础代谢促进剂等。肥胖治疗的群体较大且范围广,尤其是在大众媒体和广告的宣传影响下,一些人受到社会对瘦身的期待压力,认为只有拥有较瘦身材才能感受到更高的自尊和自信,不自觉降低"肥胖标准",无形中增加肥胖治疗的群体。因此,减肥药的安全性直接关系到公众健康,自19世纪第一款减肥药上市以来,减肥药一直伴随着潜在的安全性风险,严重者甚至不得不撤市。

本文就1887年至今美国FDA批准上市减肥药报道的不良反应进行归纳总结,从多角度对减肥药安全性进行深度思考,为临床医生和肥胖患者提供一定的参考和借鉴。

## 1 1887—2023年美国FDA批准上市减肥药

自1887年至今美国FDA共上市17种减肥药,肥胖患者在长期使用减肥药降低体重以及代谢获益的同时,也逐渐出现各种不良反应,其中不乏一些致命性的严重不良反应,很多减重药物因为严重的安全风险而遭美国FDA勒令撤市,其中11种遭撤市,目前仍在市的有6种。

### 1.1 目前仍在市场销售的减肥药

目前仍在市场销售的减肥药共有6种,包括胰脂肪酶抑制剂奥利司他、拟交感神经胺食欲抑制剂/γ-氨基丁酸(GABA)受体调节剂芬特明/托吡酯、多巴胺和去甲肾上腺素受体拮抗剂/阿片类受体拮抗剂纳曲酮/安非他酮、GLP-1受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor antagonist, GLP-1RA)利拉鲁肽、黑皮质素4(melanocortin-4, MC4)受体激动剂塞美拉肽以及GLP-1RA司美格鲁肽。其中,奥利司他于2000年在我国上市,2005年底转换为非处方药,适应证为用于肥胖或体重超重患者(体重指数≥24)的治疗,是我国目前批准的唯一一款美国FDA批准上市减肥药,此外,中美华东制药公司的利拉鲁肽生物类似药(利鲁平®)已于2023年6月在我国获批上市,用于初始体重指数(BMI)≥30 kg·m$^{-2}$(肥胖)或≥27 kg·m$^{-2}$(肥胖),并伴有至少一种体重相关的合并症(例如高血压、2型糖尿病或血脂异常)的成人患者,具体信息见表1。

**表1 美国FDA批准且仍在市减肥药**

| 通用名 | 英文通用名 | 商品名 | 生产商 | 美国FDA批准时间(仅指减肥适应证) | 中国批准时间 | 作用机制 | 不良反应 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 奥利司他 | orlistat | Xenical | Roche | 1999年4月23日 | 2000年11月 | 胃肠道和胰脂肪酶抑制剂 | 胃肠胀气、腹泻、脂肪泄和严重肝损伤 |
| | | Alli(OTC) | GSK | 2007年2月7日 | — | | |
| 芬特明/托吡酯 | phentermine/topiramate | Qsymia | Vivus | 2012年7月17日 | — | 拟交感神经胺食欲抑制剂/GABA受体调节剂 | 周围神经病变、消化不良、失眠和口干 |
| 纳曲酮/安非他酮 | naltrexone/bupropion | Contrave | Nalpropion | 2014年9月10日 | — | 多巴胺和去甲肾上腺素受体拮抗剂/阿片类受体拮抗剂 | 恶心、便秘、头痛、呕吐和腹泻、自杀倾向 |
| 利拉鲁肽 | liraglutide | Saxenda | Novo Nordisk | 2014年12月23日 | | GLP-1受体激动剂,抑制食欲 | 恶心、低血糖、消化不良、胰腺炎、可能增加胰腺癌风险 |

续表 1

| 通用名 | 英文通用名 | 商品名 | 生产商 | FDA 批准时间(仅指减肥适应证) | 中国批准时间 | 作用机制 | 不良反应 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 塞美拉肽 | setmelanotide | Imcivree | Rhythm | 2020 年 11 月 27 日(用于特定基因型肥胖) | — | MC4 受体激动剂 | 抑郁、关节疼痛、自杀倾向 |
| 司美格鲁肽 | semaglutide | Wegovy | Novo Nordisk | 2021 年 6 月 4 日 | — | GLP-1 受体激动剂,抑制食欲 | 恶心、腹泻、便秘、胰腺炎、可能增加胰腺癌风险 |

特定基因型肥胖:因阿黑皮质素原(POMC)、前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 1 型(PCSK1)或瘦素受体(LEPR)缺陷引起的肥胖症

### 1.2 美国 FDA 撤市减肥药

减肥药上市后,在更多人群使用过程中逐渐发现其引发瓣膜性心脏病、肝损害、自杀倾向、致癌风险等严重不良反应,严重威胁人类生命健康,截至目前,共有 11 款上市减肥药被美国 FDA 勒令撤市,具体见表 2。

**表 2** 美国 FDA 撤市减肥药

| 通用名 | 英文名 | 商品名 | 上市时间 | 撤市时间 | 作用机制 | 全球撤市原因 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 安非他命 | amphetamine | Benzedrine | 1887 年 | 1937 年 | 抑制食欲 | 具有成瘾性 |
| 甲状腺激素 | thyroid hormone | — | 1893 年 | 1949 年 | 直接调高代谢率 | 具有导致甲亢的毒副作用 |
| 苯丙醇胺 | phenylpropanolamine | Re Hin | 1960 年 | 1998 年 | 交感神经兴奋 | 增加脑出血发生率 |
| 阿米雷司 | aminorex | Menocil | 1967 年 | 1971 年 | 交感神经兴奋 | 可导致肺动脉高压 |
| 麻黄碱 | ephedrine | Akovaz | 1968 年 | 2003 年 | 交感神经兴奋 | 可导致致死性心律失常 |
| 芬氟拉明 | fenfluramine | Fintepla | 1973 年 | 1997 年 | 抑制食欲,弱中枢兴奋作用 | 可导致瓣膜性心脏病 |
| 右芬氟拉明 | dexfenfluramine | Pondimin/Redux | 1976 年 | 1997 年 | 抑制食欲,弱中枢兴奋作用 | 可导致瓣膜性心脏病 |
| 苯氟雷司 | Benfluorex | Mediator | 1976 年 | 2009 年 | 抑制食欲 | 可导致心脏瓣膜病 |
| 芬-芬组合 | phentermine/fenfluramine | fen-phen | 1992 年 | 1997 年 9 月 | 芬氟拉明抑制食欲,弱中枢兴奋作用;芬特明兴奋下丘脑的饱觉中枢 | 可导致心脏瓣膜病 |
| 西布曲明 | sibutramine | Reductil/Meridia | 1997 年 | 2009 年 | 抑制 5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素的再摄取,抑制食欲中枢 | 可导致心血管疾病 |
| 利莫那班 | rimonabant | Acomplia | 2005 年 | 2008 年 | 大麻素 1 型受体(CB1)拮抗剂 | 可导致抑郁、自杀风险增加 |
| 氯卡色林 | lorcaserin | Belviq | 2012 年 | 2020 年 | 激动 5-HT 受体,抑制食欲 | 致癌风险增加 |

### 1.3 黑框警告(black box warning,boxed warning)减肥药

黑框警告是美国 FDA 要求在处方药的说明书上写明的一种对药物不良反应的警告标志,代表该药物具有引起严重、甚至危及生命的不良反应的重大风险。其中,西布曲明因引发心血管方面的安全问题被美国 FDA 给予了黑框警告,随后在 2010 年紧随欧盟撤市之后美国 FDA 也勒令其撤出市场。

目前仍在市的减肥药中仍有 3 款药物带有黑框警告,包括:奥利司他因引发罕见但严重的肝损害于 2010 年被美国 FDA 给予黑框警告;安非他酮是一种抗抑郁药,其可增加自杀思想和行为的风险,因此美国 FDA 给予纳曲酮/安非他酮黑框警告,禁用于控制不佳的高血压、癫痫发作或癫痫发作史、贪食症或神经性厌食症、戒酒或者鸦片戒断者等[2];司美格鲁肽是一种 GLP-1RA,在啮齿类动物中可引发降钙素升高,而降钙素是甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma,MTC)的生物标志物,因此美国 FDA 给予了黑框警告,禁用于甲状腺癌或多种内分泌肿瘤综合征 2 型的个人或家族史患者[3]。

## 2 减肥药的不良反应

### 2.1 精神神经系统不良反应

**2.1.1** 常见不良反应 头晕和头痛是抗肥胖药物常见的精神神经系统不良反应,国家药品监督管理

局发布的第 36 期《药品不良反应信息通报》表明，即使是作用于肠道胰脂肪酶的奥利司他也有头晕和头痛不良反应的报道。纳曲酮/安非他酮和利拉鲁肽分别因其升血压和降血糖的药理作用导致头晕和头痛。已退市的减肥药芬-芬组合、利莫那班、西布曲明、芬氟拉明、麻黄碱也曾有头晕和头痛的不良反应报道。塞美拉肽因其特殊的中枢神经作用靶点，不仅存在普遍的头晕和头痛不良反应，还会引起失眠、致抑郁和致焦虑等更为严重的不良反应。与之类似，纳曲酮/安非他酮因含有氨基酮类抗抑郁药物，也会导致焦虑的不良反应。已退市的苯丙醇胺、阿米雷司、麻黄碱和芬氟拉明均有失眠的不良反应。此外，已退市的利莫那班，研究表明每天 20 mg 的摄入会增加抑郁、情绪障碍和焦虑等不良事件的发生。芬氟拉明的旋光异构体右芬氟拉明虽然少有失眠的不良反应报道，但可导致抑郁发生。

**2.1.2** 自杀倾向　自杀倾向是中枢神经作用减肥药出现的精神神经系统不良反应中较为严重的一类，公众和医学界对其关注始于 20 世纪末和 21 世纪初。2008 年，利莫那班由于其显著的攻击性和自杀倾向一直未被美国 FDA 批准上市，随后也被欧洲 EMA 要求撤市。此外，纳曲酮/安非他酮因可增加自杀思想和行为的风险，遭遇美国 FDA 的黑框警告[2]。

此后，其他一些减肥药也受到审查，并对其潜在的心理和神经系统不良反应进行了更加严格的监测和评估。据美国 FDA 不良事件报告系统（FDA Adverse Event Reporting System，FAERS）数据，2018 年以来至少有 60 起服用司美格鲁肽患者出现自杀意念病例，但目前尚无证据证明其因果关系。安非他酮因具有抗抑郁作用也被美国 FDA 提醒关注其潜在的自杀念头和行为风险。塞美拉肽的临床研究也表明 11% 的受试者曾出现自杀倾向[4]。撤市时间较早的减肥药大部分缺乏自杀倾向的相关研究，但其中部分药物在其他国家仍用作处方药，故近年有相关研究证实长期使用安非他命后会出现偏执性精神病，典型的症状包括被害妄想、关系妄想和可能会出现自杀倾向。麻黄碱注射与自杀倾向风险增加有 80% 相关性。

**2.1.3** 成瘾性　早年上市的减肥药多作用于中枢神经系统，如苯丙胺类药物安非他命长期使用会导致大脑中多巴胺奖赏回路的改变，包括边缘纹状体-腹侧前额叶回路和中脑-壳核回路。这些改变可能导致对安非他命的渴求和依赖性增加[5]。同为苯丙胺类食欲抑制药的芬氟拉明具有成瘾性，但其异构体右芬氟拉明则无成瘾性。此外，阿片类药物麻黄碱长期使用可导致前额叶皮质、海马脑区奖赏回路改变，诱发药物依赖。作用于外周胰脂肪酶的奥利司他和 GLP-1RA 利拉鲁肽暂无成瘾性相关不良反应的报道。

**2.1.4** 厌食症　中枢食欲抑制是大部分减肥药的主要作用机制，因此往往带来厌食症的不良反应。芬特明本是基于拟交感神经作用研发的减肥药，但在临床试验阶段发现其具有继发性抑制食欲的作用，其厌食机制可能与 5-HT 受体激动相关，同样作用于 5-HT 受体的氯卡色林也具有厌食症的不良反应。此外，作用于去甲肾上腺素能受体、多巴胺能受体和 5-HT 受体的芬特明/托吡酯组合、选择性 MC4 受体的激动剂塞美拉肽等都具有食欲抑制导致厌食的不良反应[6]。但因食欲抑制是上述抗肥胖药理作用基础，因此不良反应界定界限模糊。

### 2.2 致癌风险

选择性 5-$HT_{2C}$ 受体激动剂氯卡色林始终未在我国申报上市。鉴于临床前数据揭示了其引发乳腺癌、加剧抑郁症、自杀念头、精神病以及瓣膜病等风险，氯卡色林一直未获欧洲 EMA 的批准[7]。最初于 2009 年提交美国 FDA 的致癌性研究表明，氯卡色林治疗组大鼠中几种类型肿瘤的发生率明显增加，因此未能获得美国 FDA 批准。然而在随后的临床试验中，2 400 例接受氯卡色林治疗的受试者并未发生癌症，因此于 2012 年获美国 FDA 批准上市用于体重管理，但上市 8 年后，不良反应监测系统发现其增加癌症（包括胰腺癌、结直肠癌和肺癌等）的发生风险，于 2020 年 2 月被美国 FDA 要求撤出市场[8]。

利拉鲁肽与司美格鲁肽等作为 GLP-1RA，兼具降糖与减肥作用，然而其与肿瘤之间的关系一直备受争议。非临床研究数据表明，司美格鲁肽给药可升高大鼠的降钙素水平，有引发 MTC 的风险，因此遭遇美国 FDA 黑框警告。然而，仍尚不清楚其是否能够诱发与人相关的肿瘤。Yang 等[9]通过挖掘 2004—2021 年的 FAERS 数据库，分析 GLP-1RA 与所有类型肿瘤的关联，结果发现，共计报道了 8 718 个 GLP-1RA 相关的肿瘤，然而 GLP-1RA 并未在系统器官分类（system organ class，SOC）水平以及高位组/高位语（high level group term/high level term，HLGT/

HLT)水平上增加 GLP-1RA 相关肿瘤发生率,但不成比例分析证实 GLP-1RA 与甲状腺良性和恶性肿瘤、胰腺恶性肿瘤与胰岛细胞肿瘤 &APUD 肿瘤(ICN&AN)病例有关。尤其是 GLP-1RA 与二肽基肽酶 IV 抑制剂(DPP4I)联用可能导致甲状腺恶性肿瘤、胰腺恶性肿瘤、ICN&AN、胆管癌和乳腺癌等报告率增加。鉴于 GLP-1RA 的广泛使用,应充分关注其潜在的不良事件,包括甲状腺肿瘤的症状(例如:颈部吞咽困难、呼吸困难、持续的嘶哑声),常规监测血清降钙素或甲状腺超声,尤其是 GLP-1RA 与 DPP4I 联用时需格外关注潜在的肿瘤相关不良反应。综合考虑心脏和肾脏益处以及 GLP-1RA 的减肥效应,增加的不良反应并不意味着临床医生应限制使用 GLP-1RA,而应对潜在的不良反应保持适当的警惕。

### 2.3 心脏毒性

**2.3.1** 高血压与肺动脉高压　肥胖是心血管疾病的危险因素之一,因此对减肥药的心血管不良反应尤为关注。安非他命因可增加高血压和肺动脉高压的风险已被禁用。苯丙胺醇可导致心律不齐和高血压,还会增加出血性卒中的风险,于 1998 年从美国撤市。20 世纪 60 年代末,在欧洲销售的安非他命类似物阿米雷司导致患者出现慢性肺动脉高压,死亡率高达 50%[10],在 1971 年被撤出市场。近年来研究表明,该不良反应的发生可能与阿米雷司抑制 5-HT 的运输有关。由于肺和脑中的 5-HT 转运蛋白相同,因此阿米雷司在抑制食欲的同时也会对肺部造成损伤[11]。芬氟拉明和右芬氟拉明因与肺动脉高压和瓣膜性心脏病有关而于 1997 年被撤出市场。麻黄碱导致心动过速,可能会增加心肌梗死等心血管系统的不良影响,已于 2003 年撤市。与之类似,肾上腺素受体激动剂苯丙醇胺可以通过抑制食欲发挥减肥效果,但其易导致严重的高血压反应且可增加发生卒中、脑溢血、室性心律失常与心肌损害的概率。

**2.3.2** 致命性瓣膜性心脏病　芬氟拉明和右芬氟拉明作为食欲抑制剂分别于 1973 年和 1996 年被美国 FDA 批准,但由于其会诱发严重的心脏瓣膜异常,均于 1997 年被撤市。在 1994 年 10 月—1997 年 7 月期间,比利时发现了 43 例使用过芬氟拉明或右芬氟拉明的妇女发生心脏瓣膜病的病例,其中 31 例有超声心动图确诊。

芬氟拉明与另一种作用于中枢神经系统的食欲抑制剂芬特明联合使用,被称为“芬-芬(fen-phen)”组合。在 1997 年,美国 Meritcare 医学中心和梅奥诊所的研究人员报道 24 例女性(平均年龄 44 岁)因曾接受芬-芬组合治疗而引发了心脏瓣膜病。随后,美国 FDA 收到更多出现心脏瓣膜病的病例,均与单独使用芬氟拉明或右芬氟拉明,或者芬-芬组合密切相关,因此芬-芬组合于 1997 年 9 月被勒令退出市场。

苯氟雷司被认为是导致瓣膜返流的罪魁祸首,原因是其代谢产物之一去甲芬氟拉明对心脏瓣膜上表达的 5-$HT_{2B}$受体产生激动作用。一项随机前瞻性试验报告显示,使用苯氟雷司的患者瓣膜返流的发生率增加了 3 倍。此外,据统计,2006—2009 年法国至少有 3 100 例因瓣膜返流而入院治疗的患者和至少 1 300 例因瓣膜返流而死亡的患者,可能均使用了苯氟雷司。因此,欧洲 EMA 于 2009 年撤销了含有苯氟雷司药品的上市许可。

西布曲明是一种中枢性食欲抑制剂,由于增加心血管疾病患者心脏病发作的风险,欧洲 EMA 于 2010 年宣布暂停其上市许可。美国 FDA 最初给予其黑框警告,但在认识到西布曲明带来了不必要的心血管风险后于 2010 年底也宣布撤市。“西布曲明心血管终点试验(The Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial, SCOUT)”证实,服用西布曲明后心血管不良事件(如心脏病发作、卒中和心脏骤停复苏或心血管死亡)的发病率增加了 16%。值得注意的是,与初始体重相比,患者服用西布曲明长达 12 个月后平均体重仅降低 4.5%,因此该药为患者带来的益处远小于其引发心血管不良事件的风险。

### 2.4 肝损伤

奥利司他可引发罕见但严重的肝损伤,1999 年 4 月—2010 年 8 月 4 000 万服用者中确认有 13 例发生严重肝损伤并上报给美国 FDA,其中 2 例已经死于肝功能衰竭、3 例需要肝移植。因此,奥利司他于 2010 年遭遇美国 FDA 黑框警告。奥利司他引发肝损伤的原因不明,鉴于目前报道关于奥利司他引发肝损伤的病例越来越多,临床医生需重点关注并提醒肥胖患者,在服用奥利司他后应密切随访并及时监测其肝功能变化情况,严防药物性肝损伤的发生。

利拉鲁肽与司美格鲁肽作为 GLP-1RA,在随机安慰剂对照临床试验中均证实可获得非酒精性脂肪性肝炎的病理组织学改善[12]。由于几乎没有肝脏

代谢,被认为引起药物性肝损伤的风险较低,因此GLP-1RA引发肝损伤的病例较少,仅有个案报道。Ma等[13]报道美国1例2型糖尿病男性患者在口服司美格鲁肽6个月后,出现黄疸和慢性肾病急性发作,进而肝损伤发展为胆汁性肝硬化并伴有肾炎,导致终末期肾病,肝肾活检已排除其他原因,最终该患者接受了肝肾联合移植。Maor等[14]与Parvataneni等[15]分别报道52岁女性与64岁女性使用利拉鲁肽进行减肥或糖尿病治疗后出现药物性肝损伤,其原因可能与炎症反应有关。

### 2.5 肾毒性

奥利司他在与单独富含草酸盐或与脂肪相关的饮食联用时,会导致尿中草酸盐显著增加,增加肾结石风险,其机制为未吸收的脂肪和胆汁酸可能与肠腔中的钙发生反应,限制与草酸盐结合的游离钙量,从而增加肠道草酸盐的吸收,导致高草酸尿症从而形成结石。此外,Singh等[16]报道首例奥利司他诱发罕见的急性肾损伤,继发于患有潜在慢性肾病的白人女性的急性草酸盐肾病,可能是由于奥利司他抑制胰腺和胃脂肪酶导致脂肪吸收不良增加,使钙皂形成,游离草酸盐增加吸收和高草酸尿症。李晨等[17]于2022年也报道1例中国女性口服奥利司他胶囊(120 mg,*tid*,4周)后出现急性肝损伤和肾损伤。

此外,已有多项研究表明GLP-1RA利拉鲁肽与司美格鲁肽可改善肥胖引发的肾损伤,降低2型糖尿病肾病的发生和进展。然而,Kaakeh等[18]报道了首例利拉鲁肽引发急性肾小管坏死的病例,源于患者发生了严重且逐渐恶化的胃肠道症状,导致脱水和急性肾损伤。此外,在前文中提及司美格鲁肽也可引发慢性肾病急性发作,最终导致终末期肾病的发生[13]。因此,临床医生应意识到这种可能的并发症,并严格遵循使用剂量,还应嘱咐患者随时报告异常或长期胃肠道症状的必要性。

### 2.6 胰腺毒性

自2009年利拉鲁肽上市以来,GLP-1RA与胰腺炎和胰腺癌的关联就备受关注。据报道,接受GLP-1RA治疗的患者与安慰剂组相比,急性胰腺炎发病率高6倍,胰腺癌发病率高2.9倍。尽管后续的GLP-1RA相关临床研究中没有发现胰腺炎和胰腺癌风险增加的证据,但由于胰腺癌的发病率很低,几乎无法进行有效的前瞻性研究,因此,GLP-1RA与胰腺癌之间的因果关系仍需进一步研究。此外,利拉鲁肽和司美格鲁肽等还与胆囊相关不良事件的风险增加有关。在SCALE试验中,利拉鲁肽治疗组胆石症和胆囊炎的发生率高于安慰剂组[19]。在2016年发表的一项回顾性队列研究中,GLP-1RA治疗显著增加了胆结石、胆囊炎和胆管炎等胆道疾病的风险[20]。

除利拉鲁肽和司美格鲁肽外,Jesus等[21]研究表明,塞美拉肽在临床使用过程中也发现了诱发胰腺炎相关病例。此外,尽管目前还没有奥利司他与增加胰腺相关疾病风险的临床研究,但已有多例奥利司他诱发部分患者急性胰腺炎的病例,然而其具体机制尚未阐明。

### 2.7 消化道不良反应

**2.7.1 常见消化道不良反应** 作用于中枢神经系统的食欲抑制类减肥药以及作用于胃肠道靶点的加速代谢减少吸收类的减肥药往往伴随着消化道不良反应,如胃肠胀气、恶心呕吐、便秘和腹泻等。一项多中心随机双盲Ⅱ期临床试验表明,纳曲酮/安非他酮与安慰剂组相比具有更普遍的消化道不良反应,恶心、呕吐、腹泻的人数均更多[22]。与之类似,另一种复方药物芬特明/托吡酯相关的临床试验也报道了多起胃肠不适、呕吐、腹泻和便秘的病例[23]。

利拉鲁肽和司美格鲁肽可以显著抑制食欲,延缓胃排空[24-25],均表现出极佳的减肥效果,然而其同样具有较多难以忍受的不良反应,其中以消化道不良反应最为显著[26]。目前有研究推测,大脑对利拉鲁肽和司美格鲁肽等外源性的GLP-1RA产生的生理反应通过脑-肠轴影响了胃肠道,其抑制食欲作用越强,越可能导致更严重的胃肠道不良反应[27]。

**2.7.2 脂肪泻** 奥利司他通过抑制胃肠道胰脂肪酶发挥减少脂肪吸收的作用,在常用剂量下,可以减少30%的脂肪吸收[28]。作为一种口服药物,奥利司他除了胃肠胀气和呕吐等常见的消化道不良反应外,还会因脂肪吸收受损引起更为严重的脂肪泻和大便失禁症状,对患者的日常生活造成较为严重的不便。

### 2.8 其他

除上述不良反应外,不同的减肥药因其药理机制不同,往往具有其他不良反应。2,4-二硝基苯酚是一种线粒体解偶联剂,首次以线粒体为靶标治疗肥胖,通过促进能量消耗降低体重,于20世纪30年代用于减肥,但因会引发致命的体温过高、损害心肝肾等脏器、粒细胞缺乏症和白内障等于1938年被禁

止使用[29]。奥利司他作为脂肪酶抑制剂,易因脂肪吸收受损而进一步导致脂溶性维生素和营养素的缺乏[30]。甲状腺激素及其类似物的长期使用可能引发甲亢、皮疹、瘙痒等,极少数情况下会引发危险的粒细胞缺乏症。

## 3 减肥药的安全性思考

随着肥胖发病率和患者的增加,由此产生的公共医疗支出持续增加,预计到2030年我国因肥胖的医疗费用将达到4 180亿元,约占全国医疗费用总额的22%。因此,肥胖已不仅是卫生健康问题,更是重大的社会经济问题。为实现健康长寿的健康中国战略,降低肥胖发生率刻不容缓。虽然爱美之心人皆有之,但应在专科医生的专业评估与正确指导下进行科学减肥,首先通过生活方式改善即增加锻炼与饮食控制来降低体重,而不是盲目使用减肥药。其次,应正确评估风险获益比,必要时针对患者采用个体化减肥药治疗,根据特定患者亚群的慢性病、家族史、合并症和偏好制定治疗方案。例如:肥胖兼有糖尿病患者,可采用GLP-1RA进行治疗;对于肝功能不佳的肥胖患者,应尽量避免使用奥利司他;对于其他有抑郁焦虑等精神神经系统疾病家族史或者倾向的患者,不应给予有精神神经不良反应的减肥药治疗,防止自杀等恶性事件发生。

目前,国内外众多制药企业致力于减肥药的开发与研究,然而近年来多个曾风靡市场的减肥药因安全性问题相继撤市,而正在研发的新药也被迫终止临床试验。因此,安全性问题一直是减肥药物研发中面临的最大挑战之一。减肥一方面通过中枢抑制食欲,一方面通过外周抑制消化吸收与增加能量消耗。从近百年减肥药的临床表现来看,中枢抑制食欲或多或少会引发精神神经方面的不良反应,而外周抑制消化吸收与增加能量消耗起到的抗肥胖作用似乎弱于食欲抑制剂,且无论何种减肥药,一旦停药后体重即出现反弹,因此抗肥胖新靶点的发现任重而道远。如果能够特异性抑制食欲但不影响其他精神神经功能,抑或通过增加外周能量消耗,减肥作用显著便可短期应用,作用温和便可长期应用。需要明确的是,与心脑血管疾病、糖尿病以及高血压不同,应根据肥胖程度决定是否给予减肥药物治疗,是否短期给药后可依靠运动和节食维持体重,进而停药,而非长期依赖减肥药物。

值得注意的是,一些天然产物、食品添加剂等中非法添加曲美、麻黄碱、2,4-二硝基苯酚等违禁化学物质,造成心脏、肝脏、肾脏等重要脏器损害,重者危及生命,意外事件屡见不鲜,应格外提高警惕。因此,全社会均应提高对健康和法律的认知,正确对待"肥"与"瘦",科学评估是否影响身体健康,而不是盲目地闻"胖"色变,对减肥药趋之若鹜。建议肥胖患者应理智减肥,到正规医院就诊,经过专科医生科学评估,正规渠道购买减肥药,正确使用减肥药。同时,为杜绝或减少不良反应,需要临床医生、制药公司、肥胖患者以及监管机构的共同努力,维系人类健康与生命安全。

## [ 参 考 文 献 ]


[1] WHO. Obesity and overweight[S]. 2021.

[2] FDA. CONTRAVE (naltrexone hydrochloride and bupropion hydrochloride) extendedrelease tablets, for oral use warning letter [S]. 2020.

[3] FDA. PRESCRIBING INFORMATION of WEGOVY (semaglutide) injection, for subcutaneous use[S]. 2022.

[4] FDA. PRESCRIBING INFORMATION of IMCIVREE (setmelanotide) injection, for subcutaneous use[S]. 2022.

[5] HONG SJ, SHEN BY, SUN RJ, *et al*. Current situation of methamphetamine abuse and related research progress[J]. *Fa Yi Xue Za Zhi*, 2023, 37(6): 763 - 775.

[6] MARKHAM A. Setmelanotide: first approval[J]. *Drugs*, 2021, 81(3): 397 - 403.

[7] TAK YJ, LEE SY. Long-term efficacy and safety of anti-obesity treatment: where do we stand? [J]. *Curr Obes Rep*, 2021, 10(1): 14 - 30.

[8] FDA. Safety clinical trial shows possible increased risk of cancer with weight-loss medicine Belviq, Belviq XR (lorcaserin)[S]. 2020.

[9] YANG Z, LV YH, YU M, *et al*. GLP-1 receptor agonist-associated tumor adverse events: a real-world study from 2004 to 2021 based on FAERS[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 925377.

[10] GELZINIS TA. Pulmonary hypertension in 2021: part I-definition, classification, pathophysiology, and presentation[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2022, 36(6): 1552 - 1564.

[11] MACLEAN MMR. The serotonin hypothesis in pulmonary hypertension revisited: targets for novel therapies (2017 Grover Conference Series)[J]. *Pulm Circ*, 2018, 8(2): 2045894018759125.

[12] NEWSOME PN, BUCHHOLTZ K, CUSI K, *et al*. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(12): 1113 - 1124.

[13] MA JY, MATHUR K, MULDOON JL, *et al*. Progressive cholestasis and biliary cirrhosis after initiating oral semaglutide: report from the drug-induced liver injury network[J]. *ACG Case Rep J*, 2022, 9(12): e00922.

[14] MAOR Y, ERGAZ D, MALNICK SDH, *et al*. Liraglutide-induced hepatotoxicity[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(2): 106.

[15] PARVATANENI S, RAMACHANDRAN R, THEN E, *et al*. An exceedingly rare case of liraglutide-induced liver injury[J]. *Case Rep Gastrointest Med*, 2021, 2021: 6306149.

[16] SINGH A, SARKAR SR, GABER LW, *et al*. Acute oxalate ne-

phropathy associated with orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor[J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(1): 153 – 157.

[17] 李晨, 苏海滨, 胡瑾华, 等. 奥利司他胶囊致急性肝损伤和肾损伤[J]. 药物不良反应杂志, 2022, 24(9): 502 – 504.

[18] KAAKEH Y, KANJEE S, BOONE K, *et al*. Liraglutide-induced acute kidney injury[J]. *Pharmacotherapy*, 2012, 32(1): e7 – e11.

[19] LIN QC, XUE Y, ZOU HM, *et al*. Efficacy and safety of liraglutide for obesity and people who are overweight: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2022, 15(12): 1461 – 1469.

[20] 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.

[21] JESÚS A, KARINE C, ERICA VDA, *et al*. Clinical Safety Summary of Setmelanotide in Healthy Volunteers With Obesity and Patients With Rare Genetic Diseases of Obesity[C]. The Pediatric Endocrine Society Annual Meeting, 2022: 155.

[22] TELCI CAKLILI O, CESUR M, MIKHAILIDIS DP, *et al*. Novel anti-obesity therapies and their different effects and safety profiles: a critical overview[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2023, 16: 1767 – 1774.

[23] 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.

[24] 谢泽宇, 黎锦健, 杨森森, 等. 利拉鲁肽和司美格鲁肽的卫生技术评估[J]. 今日药学, 2022, 32(12): 923 – 927.

[25] 周瑾, 杨晓姣, 赵振宇. 23 例 GLP-1 受体激动剂致急性肾损伤不良反应文献分析[J]. 今日药学, 2023, 33(3): 216 – 220.

[26] JASTREBOFF AM, KUSHNER RF. New frontiers in obesity treatment: GLP-1 and nascent nutrient-stimulated hormone-based therapeutics[J]. *Annu Rev Med*, 2023, 74: 125 – 139.

[27] ZHANG ZQ, ZHANG QL, TAN Y, *et al*. GLP-1RAs caused gastrointestinal adverse reactions of drug withdrawal: a system review and network meta-analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1149328.

[28] KWON YJ, KWON GE, LEE HS, *et al*. The effect of orlistat on sterol metabolism in obese patients[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 824269.

[29] CAIRNS R, RAUBENHEIMER J, BROWN JA, *et al*. 2, 4-dinitrophenol exposures and deaths in Australia after the 2017 upscheduling[J]. *Med J Aust*, 2020, 212(9): 434 – 434. e1.

[30] BANSAL AB, KHALILI YA. Orlistat[M]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.

编辑:杨青/接受日期:2023 – 08 – 10