

- as in full blood counts processed at an academic laboratory in Soweto, South Africa[J]. S Afr Med J, 2017, 107(3):264-269.
- [16] HARDING B N, WHITNEY B M, NANCE R M, et al. Anemia risk factors among people living with HIV across the United States in the current treatment era: a clinical cohort study[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1):238.
- [17] 向海平, 吴昊, 汪习成, 等. HIV/AIDS 患者血浆病毒载量及外周血 T 淋巴细胞亚群的变化对病情评估的探讨[J]. 中华实验与临床病毒学杂志, 2017, 19(2):145.
- [18] 赵勤, 张会芬, 李丽华, 等. 40 例艾滋病患者外周血细胞及骨髓细胞异常改变[J]. 实用医技杂志, 2017, 14(34):4682-4684.
- [19] HUIBERS H W, BATES I, MCKEY S, et al. Severe anaemia complicating HIV in Malawi; multiple co-existing aetiologies are associated with high mortality[J]. PLoS One, 2020, 15(2):e0218695.
- [20] 刘雯, 张萍, 邵丽芳, 等. 综合医院住院患者合并 AIDS/HIV 感染 85 例临床特征分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(22):3405-3409.
- [21] AKDAG D, KNUDSEN A D, THUDIUM R F, et al. Increased risk of anemia, neutropenia, and thrombocytopenia in people with human immunodeficiency virus and well-controlled viral replication[J]. J Infect Dis, 2019, 220(11):1834-1842.
- [22] WAHYUWIBOWO J, HARUMSARI S, ZULAIKHA S T, et al. Age and CD4 count are dominant factors in the prediction of anaemia in Javanese HIV patients[J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2018, 27(3):649-654.
- [23] TAMIR Z, ALEMU J, TSEGAYE A. Anemia among HIV infected individuals taking ART with and without zidovudine at Addis Ababa, Ethiopia[J]. Ethiop J Health Sci, 2018, 28(1):73-82.
- [24] ASSEFA M, ABEGAZ W E, SHEWAMARE A, et al. Prevalence and correlates of anemia among HIV infected patients on highly active anti-retroviral therapy at Zewditu memorial hospital, ethiopia[J]. BMC Hematol, 2015, 15:6.
- [25] 王丽娜, 徐青龙, 蔡莉莉, 等. 临床 517 例艾滋病患者接受 HARRT 治疗后严重不良反应的观察[J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 61(7):52-54.
- [26] DURANDT C, POTGIETER J C, MELLET J, et al. HIV and haematopoiesis[J]. S Afr Med J, 2019, 109(8):40-45.
- [27] VISHNU P, ABOULAFIA D M. Haematological manifestations of human immune deficiency virus infection[J]. Br J Haematol, 2015, 171(5):695-709.
- [28] KATEMBA C, MUZOORA C, MUWANGUZI E, et al. Hematological abnormalities in HIV-antiretroviral therapy naïve clients as seen at an immune suppression syndrome clinic at mbarara regional referral hospital, south-western Uganda[J]. J Blood Med, 2018, 9:105-110.
- (收稿日期:2022-04-11 修回日期:2022-11-08)
- 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.03.033

口服索马鲁肽治疗 2 型糖尿病的研究进展

陈 晴 综述, 方 明[△] 审校

浙江省义乌市中心医院内分泌科, 浙江金华 322000

关键词: 口服; 索马鲁肽; 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂; 2 型糖尿病; 糖化血红蛋白; 体质量
中图分类号: R977.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2023)03-0418-06

胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1 RA)是 2 型糖尿病(T2DM)患者实现良好血糖控制的有效药物。GLP-1 RA 可诱导葡萄糖依赖性刺激胰岛素分泌、减少胰高血糖素释放、减少肝葡萄糖输出、延迟胃排空和增加饱腹感,从而使糖化血红蛋白(HbA_{1c})、体质量和收缩压适度降低,同时低血糖发生风险较低^[1-2]。美国糖尿病协会推荐 GLP-1 RA 作为已确诊动脉粥样硬化性心血管疾病的 T2DM 患者的首选二线药物^[3],欧洲心脏病学会(ESC)已将 GLP-1 RA 视为降低 T2DM 患者心血管风险的一线治疗药物^[4]。目前我国已上市了多种 GLP-1 RA,包括长效度拉糖肽、中效利拉鲁肽、短效贝那鲁肽等,均通过皮下注射途径给药。即使 GLP-1 RA 在降糖及心血管获益方面有明显优势,GLP-1 RA 治疗在患者中的接受度仍

较低,主要与胃肠道不良反应及皮下注射给药途径有关^[5]。口服索马鲁肽是全球首个被批准用于口服治疗 T2DM 的 GLP-1 RA,随着这种药物的出现,即使是不愿通过注射方式使用 GLP-1 RA 的 T2DM 患者,也可以在糖尿病治疗早期中使用索马鲁肽,为患者提供有价值的口服药物选择^[6]。目前该药在我国尚未上市,现对口服索马鲁肽治疗 T2DM 的最新研究进展综述如下。

1 口服索马鲁肽的药理学

GLP-1 RA 是多肽类药物,大分子在胃肠道黏膜穿透性差,易被蛋白水解酶的降解及受酸性环境的影响,因此它在胃黏膜中的吸收较差,口服时生物利用度通常较低,与吸收促进剂相结合可有助于减轻这些障碍^[7]。8-(2-羟基苯甲酰胺基)辛酸钠(SNAC)是一

[△] 通信作者, E-mail: s17816435565@163.com。

种吸收促进剂,将索马鲁肽与 SNAC 结合后,SNAC 会增加胃内片剂周围环境的 pH 值,从而保护索马鲁肽不被胃蛋白酶降解,并通过跨细胞途径以浓度依赖的方式促进索马鲁肽通过胃上皮细胞来增强吸收^[8-9]。进入血液之后,SNAC 容易与索马鲁肽解离,不影响索马鲁肽的药理作用^[8-9]。

2 口服索马鲁肽的药代动力学

口服索马鲁肽主要从胃中吸收,已有研究证明食物摄入会影响胃 pH 值并阻止口服索马鲁肽的最大吸收,因此,患者应至少在饭前 30 min 服用口服索马鲁肽,以免食物干扰^[10-11]。索马鲁肽的吸收程度取决于与其结合的 SNAC 量,有研究表明 SNAC 为 300 mg 时,索马鲁肽的血药浓度最高^[12]。在 T2DM 患者中口服给药,索马鲁肽的群体药代动力学估计绝对生物利用度为 0.4%~1.0%,每天 1 次口服 7 mg 和 14 mg 索马鲁肽后的平均稳态浓度分别为 7.6 mmol/L 和 14.6 mmol/L,口服后 1 h 内达到最大浓度,持续给药 4~5 周后达到稳态^[13]。在健康受试者中,口服索马鲁肽与血浆白蛋白广泛结合,半衰期为 150 h,在最后一次给药后存在于血液循环中约 5 周,清除率为 0.04 L/h。口服索马鲁肽通过肽链骨架蛋白水解切割和脂肪酸侧链的连续 β -氧化进行代谢,通过尿液和粪便排出体外,约 3% 以完整的索马鲁肽形式从尿中排出^[14]。

口服索马鲁肽的药代动力学特性不受患者特定因素的影响,如年龄、性别、种族、民族及肝肾功能。无论肝肾损伤的严重程度如何,它都显示出与皮下制剂相似的药代动力学特性^[15-17]。口服索马鲁肽的药物暴露随着体质量增加而减少,但已有研究发现口服索马鲁肽 7~14 mg/d 为体质量在 188 kg 以下的患者提供了充足的药物暴露^[18]。

由于口服索马鲁肽的吸收依赖于 SNAC 传递,因此评估药物与药物间的相互作用是非常重要的。多项进行药物相互作用的研究发现,二甲双胍、奥美拉唑、瑞舒伐他汀、赖诺普利、呋塞米、华法林、地高辛、乙炔雌二醇/左炔诺孕酮等药物均未显著影响口服索马鲁肽的药物浓度^[19-22]。

3 口服索马鲁肽的临床研究

3.1 口服索马鲁肽单药治疗 PIONEER 1 是一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验,比较了口服索马鲁肽与安慰剂单药治疗对仅通过饮食运动控制的 T2DM 患者的疗效和安全性。共有 703 例患者被随机分组至口服索马鲁肽 3 mg/d(175 例)、7 mg/d(175 例)、14 mg/d(175 例)或口服安慰剂(178 例),主要研究终点为 HbA1c 与基线的差异,次要终点为体质量与基线的变化。持续服药 26 周后发现,与安慰剂相比,不同剂量口服索马鲁肽均导致 HbA1c 水平显著降低,随着药物剂量的增加,HbA1c 分别降低 0.7%、1.2% 及 1.4%,超过 80% 的患者达到了 HbA1c<7% 的目标,这与索马鲁肽注射剂效果相当。

口服索马鲁肽减轻体质量具有剂量依赖性,最高口服剂量可显著减轻体质量,平均减质量 2.6 kg。口服索马鲁肽的耐受性良好,最常见的不良事件是胃肠道反应,主要表现为短暂的、轻至中度的恶心和腹泻,并且主要发生在药物剂量递增期间^[23]。

3.2 口服索马鲁肽与钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂的比较 PIONEER 2 是一项为期 52 周的多国、随机、非盲的 III 期临床试验,该试验比较了口服索马鲁肽与 SGLT-2 抑制剂恩格列净在二甲双胍治疗血糖控制欠佳的 T2DM 患者中的疗效和安全性。纳入的患者具有与 PIONEER 1 相似的基线特征,但是该试验中的 T2DM 患者病程更长,HbA1c 水平更高。共有 822 例患者被随机分配口服索马鲁肽 14 mg/d 或恩格列净 25 mg/d。与恩格列净相比,口服索马鲁肽在第 26 周时 HbA1c 水平降低明显,然而,在减轻体质量方面并未取得优势。在第 52 周时,口服索马鲁肽在 HbA1c 水平和体质量方面均较恩格列净显著降低(-1.3% vs. -0.8%, -4.7 kg vs. -3.8 kg)。两组的低血糖事件都很少,与恩格列净组相比,口服索马鲁肽组的严重不良事件更少^[24]。

3.3 口服索马鲁肽与二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂的比较 PIONEER 3 是一项多国随机双盲临床研究,研究数据来自 14 个国家,包含 206 个临床机构,持续时间为 78 周。该研究纳入 1 864 例口服二甲双胍联合或不联合磺脲类药物血糖控制欠佳的 T2DM 患者,比较口服索马鲁肽 3、7、14 mg/d 与 DPP-4 抑制剂西格列汀 100 mg/d 的长期疗效、安全性和耐受性。所有接受口服索马鲁肽的患者均以 3 mg/d 的剂量开始,每 4 周增加 1 次剂量,直至达到分组剂量。在第 26 周时发现,口服索马鲁肽 3、7、14 mg/d 与西格列汀的 HbA1c 变化分别为 -0.6%、-1.0%、-1.3% 和 -0.8%,口服索马鲁肽 7、14 mg/d 在减轻体质量方面优于西格列汀($P<0.001$)。在第 78 周时,与西格列汀相比,口服索马鲁肽 7、14 mg/d 的 HbA1c 降低幅度更加明显,对于不同剂量口服索马鲁肽,在体质量减轻方面均优于西格列汀。该研究认为与西格列汀相比,口服索马鲁肽 7、14 mg/d 在降低 HbA1c 水平、增加 HbA1c 达标率、减轻体质量方面的疗效更佳^[25]。

PIONEER 7 中再次选择西格列汀作为比较药物,旨在评估口服索马鲁肽在 504 例口服 1~2 种降糖药物血糖仍未达标的 T2DM 患者中的疗效和安全性。与 PIONEER 3 不同的是,该研究的给药方案比较灵活,口服索马鲁肽组中的所有患者最初以 3 mg/d 开始,并在第 8 周及之后每 8 周根据患者的 HbA1c 水平和药物耐受性进行剂量调整。研究的主要终点是第 52 周时 HbA1c<7% 的患者百分比,次要终点是从基线到第 52 周的体质量变化。在第 52 周时,接受灵活剂量口服索马鲁肽治疗的患者中,分别

有 9%、30% 和 59% 的患者接受口服索马鲁肽 3、7、14 mg/d。口服索马鲁肽 HbA1c < 7% 的患者比例明显高于西格列汀 (58% vs. 25%), 口服索马鲁肽组的平均体质量下降也大于西格列汀组 (-2.6 kg vs. -0.7 kg), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。但口服索马鲁肽组的总体不良反应高于西格列汀组 (78% vs. 68%), 最常见不良反应为恶心和腹泻^[26]。

3.4 口服索马鲁肽与皮下注射 GLP-1 RA 的比较 PIONEER 4 纳入了 711 例口服二甲双胍单药和/或联合 SGLT-2 抑制剂降糖的 T2DM 患者, 患者以 2:2:1 的比例随机分配接受口服索马鲁肽 14 mg/d、皮下注射利拉鲁肽 1.8 mg/d 和安慰剂治疗 52 周。分配到口服索马鲁肽组的患者初始服用 3 mg/d, 每 4 周增加 1 次剂量, 直至达到 14 mg/d。在利拉鲁肽组中, 患者从 0.6 mg/d 开始并每周增加 1 次剂量, 直至达到最大耐受剂量 1.8 mg/d。在第 26 周时, 口服索马鲁肽 14 mg/d 组、利拉鲁肽 1.8 mg/d 组和安慰剂组的 HbA1c 与基线相比分别下降 1.2%、1.1% 和 0.2%。与利拉鲁肽相比, 口服索马鲁肽体质量降幅更加明显 (-4.4 kg vs. -3.1 kg)。在第 52 周时, 口服索马鲁肽较利拉鲁肽及安慰剂 HbA1c 下降更加显著, HbA1c 达标率更高, 体质量减轻效果更好。口服索马鲁肽的安全性和耐受性与利拉鲁肽一致, 最常见的不良反应是轻至中度的胃肠道事件。该研究证实与利拉鲁肽相比, 口服索马鲁肽在降低 HbA1c 水平方面的非劣效性, 以及在减体质量方面该药均优于利拉鲁肽和安慰剂。对于拒绝皮下注射 GLP-1 RA 治疗的患者, 口服索马鲁肽提供了与注射 GLP-1 RA 具有相等获益的选择^[27]。

PIONEER 9 是一项以通过生活方式或一种抗糖尿病药物进行血糖管理仍不达标的日本 T2DM 患者为研究对象的临床药物试验。它的试验设计类似于 PIONEER 4, 再次选择利拉鲁肽作为比较药物进行了研究, 但是在分组选择上将 243 例患者分为口服索马鲁肽 3、7、14 mg/d, 皮下注射利拉鲁肽 0.9 mg/d 和安慰剂治疗 5 组。在第 26 周时, HbA1c 的变化与口服索马鲁肽呈剂量依赖性, 随着口服索马鲁肽的剂量增加, HbA1c 下降幅度更加明显, 但与注射利拉鲁肽相比, 口服索马鲁肽 3、7 mg/d 对于降低 HbA1c 没有明显优势, 而口服索马鲁肽 14 mg/d 的 HbA1c 下降最多 (1.7%)。口服索马鲁肽 14 mg/d 在 52 周时减体质量效果最好, 体质量下降 2.8 kg, 而注射利拉鲁肽者体质量却增加了 0.4 kg, 不同剂量的口服索马鲁肽在 HbA1c 下降和体质量减轻方面都优于安慰剂^[28]。

PIONEER 10 是一项为期 52 周的随机非盲试验, 旨在评估口服索马鲁肽与度拉糖肽周制剂在日本 T2DM 患者中的耐受性和疗效。患者以 2:2:2:1 的比例随机分配接受口服索马鲁肽 3、7、14 mg/d 或

每周 1 次皮下注射 0.75 mg 度拉糖肽。主要研究终点是不良事件的数量, 不同剂量口服索马鲁肽受试者在 52 周内耐受良好, 不良事件的总体发生率与注射度拉糖肽相似, 最常见的是轻度胃肠道事件。所有干预措施均导致 HbA1c 降低, 在第 26 周及第 52 周, 与度拉糖肽相比, 口服索马鲁肽 14 mg/d 时, HbA1c 降幅更高, 口服索马鲁肽 7 mg/d 与度拉糖肽的 HbA1c 降幅相似, 口服索马鲁肽 3 mg/d 的 HbA1c 降低程度显著低于度拉糖肽。第 52 周时, 口服索马鲁肽 14 mg/d 平均体质量减轻 1.9 kg, 而注射度拉糖肽体质量增加 1.1 kg^[29]。该研究具有一定的局限性, 度拉糖肽每周 0.75 mg 为基础注射剂量, 临床上选择每周注射 1.50 mg 度拉糖肽与口服索马鲁肽间进行比较可能更为合适^[30]。

3.5 口服索马鲁肽与胰岛素联合治疗 PIONEER 8 研究了口服索马鲁肽与安慰剂在接受胰岛素治疗血糖仍未控制的 T2DM 患者中的疗效和安全性。入选患者长期皮下注射胰岛素和/或联合二甲双胍口服降糖, 以 1:1:1:1 的比例随机分配至口服索马鲁肽 3、7、14 mg/d 或安慰剂, 持续观察 52 周。在随机分组时将患者每天总胰岛素剂量减少 20% 并维持至第 8 周, 将治疗期分为 2 个胰岛素给药阶段, 在 8~26 周, 每天总胰岛素剂量不超过随机分组时的剂量, 在 >26~52 周, 每天总胰岛素剂量可根据研究者的判断自由调整。与其他 PIONEER 试验中观察到的一致, HbA1c 呈剂量依赖性下降, 在第 26 周及第 52 周, 不同剂量的口服索马鲁肽在 HbA1c 及体质量下降方面均优于安慰剂。接受 7、14 mg/d 索马鲁肽治疗的患者, 每天胰岛素剂量从基线到第 52 周分别减少 16 U 及 17 U, 而口服索马鲁肽 3 mg/d 或安慰剂的患者从第 26 周到 52 周期间总胰岛素剂量可能增加 20%^[31]。

4 口服索马鲁肽的安全性

4.1 口服索马鲁肽的心血管安全性 PIONEER 6 研究中评估了口服索马鲁肽对心血管疾病高危患者的心血管安全性。共纳入 3 183 例心血管疾病高危 T2DM 患者 (年龄 ≥ 50 岁且患有心血管疾病和/或慢性肾脏病, 或年龄 ≥ 60 岁且仅具有心血管高危因素), 随机双盲接受口服索马鲁肽 14 mg/d 或安慰剂治疗 16 个月。主要结局是首次发生重大不良心血管事件 (MACE), 包括死于心血管疾病、非致命性心肌梗死或非致命性中风。该研究发现口服索马鲁肽与安慰剂相比, 心血管病死率和全因病死率均显著降低, MACE 相对风险降低 21%, 口服索马鲁肽具有非劣效性, 需要进一步的随机对照试验来确定口服索马鲁肽是否优于安慰剂^[32]。最近的一项对 56 004 例患者进行的网络荟萃分析发现, 口服索马鲁肽比艾塞那肽、度拉糖肽和利西拉肽更能降低心血管病死率, 并且与利拉鲁肽和皮下注射索马鲁肽效果相似^[33]。此

外,口服索马鲁肽与皮下注射索马鲁肽的成本相似,并且比利拉鲁肽便宜^[34-35]。最新的 ESC 指南推荐无论是口服还是皮下注射,索马鲁肽均可降低心血管疾病患者或高危患者的心血管事件^[4]。

4.2 口服索马鲁肽的肾脏安全性 PIONEER 5 研究旨在评估口服索马鲁肽在中度肾功能不全[估算肾小球滤过率(eGFR)为 30~59 mL/(min·1.73 m²)]的 T2DM 患者中的疗效和耐受性。背景降糖治疗包括二甲双胍单药、磺脲类药物单药、二甲双胍联合磺脲类药物、基础胰岛素或基础胰岛素联合二甲双胍方案,324 例患者按 1:1 随机分配口服索马鲁肽 14 mg/d 或安慰剂。从基线到第 26 周,口服索马鲁肽在降低 HbA1c、提高 HbA1c 达标率、减体质量方面均优于安慰剂。此外还评估了肾脏疾病的进展和血压的变化,研究中未观察到基于 eGFR 的肾功能显著变化,与安慰剂相比,口服索马鲁肽的患者蛋白尿有所减轻,收缩压和舒张压也有更明显的下降,表明在慢性肾脏患者中口服索马鲁肽是一种安全的选择并可获得额外益处^[36]。

4.3 口服索马鲁肽的肝脏安全性 一项随机对照试验研究了在肝功能不全患者中口服索马鲁肽的安全性及耐受性。受试者根据 Child-Pugh 分级标准分为肝功能正常组及轻度、中度、重度肝功能受损组,并给予口服索马鲁肽降糖治疗,在给药期间和最后 1 次给药后 21 d 内测量口服索马鲁肽的血药浓度。各组间末次给药后 0~24 h 的索马鲁肽血药浓度-时间曲线下面积与末次给药后的索马鲁肽药物最大浓度均相似,肝脏损伤程度对达到索马鲁肽药物最大浓度或半衰期的时间均没有明显影响。在接受口服索马鲁肽治疗的肝功能不全患者中未发现安全问题,报道的不良事件与其他 GLP-1 RA 的观察结果一致。该试验的结果表明,肝脏损伤对口服索马鲁肽的药代动力学、安全性及耐受性均没有明显影响,在肝功能不全患者中不需要调整口服索马鲁肽的剂量^[17],JENSEN 等^[15]进行的另一项有关口服索马鲁肽在肝功能受损患者中的药代动力学研究也得出了一致的结论。

4.4 口服索马鲁肽的药物安全性及耐受性 口服索马鲁肽与 GLP-1 RA 中的其他药物具有相似的安全性及耐受性。口服索马鲁肽的停药率在所有临床试验中各不相同,但在 14 mg/d 的剂量下通常更高。PIONEER 研究中最常见的不良反应是恶心、呕吐、腹痛、腹泻和便秘,在接受口服索马鲁肽治疗的患者中,恶心被认为是与药物剂量相关的不良反应,在所有临床试验中,恶心的发生率为 5%~20%^[23-29,31-32,36-37]。在最近的一项荟萃分析中也得到证实,与安慰剂和活性比较剂相比,接受口服索马鲁肽的患者更易出现恶心和呕吐,而在低血糖、急性肾损伤、糖尿病视网膜病变及急性胰腺炎方面没有观察到安全性指标^[38]。另外一项关于 GLP-1 RA 的荟萃分析发现,胃肠道不良

事件的发生率在口服索马鲁肽及皮下注射 GLP-1 RA 之间没有差异^[39]。

与其他 GLP-1 RA 一样,口服索马鲁肽禁用于有甲状腺髓样癌或家族史的患者及患有多发性内分泌肿瘤综合征 2 型和已知对任何片剂成分过敏的患者。胰腺炎是临床试验中报告的严重不良事件,有胰腺炎病史的患者不应使用口服索马鲁肽,如果在治疗期间出现胰腺炎的症状和体征,应立即停用并不再重新使用。不建议孕妇及哺乳期患者使用口服索马鲁肽,备孕期的女性应在尝试受孕前 2 个月停药。口服索马鲁肽的低血糖风险较低,但同时使用口服索马鲁肽与胰岛素促泌剂或胰岛素会增加低血糖风险。口服索马鲁肽上市后已有研究报道急性肾损伤或慢性肾脏病加重,因此初始治疗或增加口服索马鲁肽剂量时应监测肾功能。

5 小 结

口服索马鲁肽是 GLP-1 RA 中第 1 个用于治疗 T2DM 的口服药物,开启了口服 GLP-1 RA 的新时代。PIONEER 系列试验表明,口服索马鲁肽可显著降低 HbA1c 和体质量,具有安全性和非劣效性,但应注意胃肠道不良事件的发生,在我国开展进一步的临床试验将有助于提高对这种药物的了解。

参考文献

- [1] AWADHESH K S, RITU S, ANOOP M. Oral semaglutide in type 2 diabetes mellitus: comprehensive review, critical appraisal and clinical consideration of its use in India[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2022, 16(3): 102436.
- [2] HTIKE Z Z, ZACCARDI F, PAPAMARGARITIS D, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and mixed-treatment comparison analysis [J]. *Diabet Obes Metab*, 2017, 19(4): 524-536.
- [3] BUSE J B, WEXLER D J, TSAPAS A, et al. 2019 update to: management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Diabetologia*, 2019 (63): 221-228.
- [4] COSENTINO F, GRANT P J, ABOYANS V, et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD; the task force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(2): 255-323.
- [5] SCHERNTHANER G, SHEHADEH N, AMETOV A S, et al. Worldwide inertia to the use of cardiorenal protective glucose-lowering drugs (SGLT2i and GLP-1 RA) in highrisk patients with type 2 diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1): 185.

- [6] MIYASAKA K. New drug for type 2 diabetes: introduction of oral Semaglutide (Rybelsus[®]) tablets, an oral GLP-1 receptor agonist[J]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 2022, 157(2): 146-154.
- [7] HALL S, ISAACS D, CLEMENTS J N. Pharmacokinetics and clinical implications of semaglutide: a new glucagon-like peptide (GLP)-1 receptor agonist[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(12): 1529-1538.
- [8] BUCKLEY S T, BÆKDAL T A, VEGGE A, et al. Trans-cellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(467): 7047.
- [9] TWAROG C, FATTAH S, HEADE J, et al. Intestinal permeation enhancers for oral delivery of macromolecules: a comparison between salcaprozate sodium (SNAC) and sodium caprate (C10)[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(2): 78.
- [10] MAARBJERG S J, BORREGAARD J, BREITSCHAFT A, et al. Evaluation of the effect of food on the pharmacokinetics of oral semaglutide[J]. *Diabetes*, 2017, 66(Suppl 1): A321.
- [11] BAEKDAL T A, BORREGAARD J, DONSMARK M, et al. Evaluation of the effects of water volume with dosing and post-dose fasting period on pharmacokinetics of oral semaglutide[J]. *Diabetes*, 2017, 66(Suppl 1): S363-S364.
- [12] GRANHALL C, DONSMARK M, BLICHER T M, et al. Safety and pharmacokinetics of single and multiple ascending doses of the novel oral human glp-1 analogue, oral semaglutide, in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2019, 58(6): 781-791.
- [13] OVERGAARD R V, DELFF P H, PETRI K, et al. Population pharmacokinetics of semaglutide for type 2 diabetes[J]. *Diabetes Ther*, 2019, 10(2): 649-662.
- [14] JENSEN L, HELLEBERG H, ROFFEL A, et al. Absorption, metabolism and excretion of the GLP-1 analogue semaglutide in humans and nonclinical species[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 104(15): 31-41.
- [15] JENSEN L, KUPCOVA V, AROLD G, et al. Pharmacokinetics and tolerability of semaglutide in people with hepatic impairment[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(4): 998-1005.
- [16] GRANHALL C, SØNDERGAARD F L, THOMSEN M, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of oral semaglutide in subjects with renal impairment[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(12): 1571-1580.
- [17] BAEKDAL T A, THOMSEN M, KUPCOVA V, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of oral semaglutide in subjects with hepatic impairment[J]. *Clin Pharmacol*, 2018, 58(10): 1314-1323.
- [18] OVERGAARD R V, NAVARRIA A, INGWERSEN S H, et al. Clinical pharmacokinetics of oral semaglutide: analyses of data from clinical pharmacology trials[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60(10): 1335-1348.
- [19] BAEKDAL T A, BORREGAARD J, HANSEN C W, et al. Effect of oral semaglutide on the pharmacokinetics of lisinopril, warfarin, digoxin, and metformin in healthy subjects[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2019, 58(9): 1193-1203.
- [20] BAEKDAL T A, BREITSCHAFT A, NAVARRIA A, et al. A randomized study investigating the effect of omeprazole on the pharmacokinetics of oral semaglutide[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2018, 14(8): 869-877.
- [21] BAEKDAL T, ALBAYATY M, MANIGANDAN E, et al. A trial to investigate the effect of oral semaglutide on the pharmacokinetics of furosemide and rosuvastatin in healthy subjects[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(Suppl 1): S346-S347.
- [22] JORDY A B, BREITSCHAFT A, CHRISTIANSEN E, et al. Oral semaglutide does not affect the bioavailability of the combined oral contraceptive ethinylestradiol/levonorgestrel[J]. *Diabetes*, 2018, 67(Suppl 1): 1135.
- [23] ARODA V R, ROSENSTOCK J, TERAUCHI Y, et al. Pioneer 1: randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(9): 1724-1732.
- [24] RODBARD H W, ROSENSTOCK J, CANANI L H, et al. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(12): 2272-2281.
- [25] ROSENSTOCK J, ALLISON D, BIRKENFELD A L, et al. Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea: the PIONEER 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(15): 1466-1480.
- [26] PIEBER T R, BODE B, MERTENS A, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(7): 528-539.
- [27] 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.
- [28] YAMADA Y, KATAGIRI H, HAMAMOTO Y, et al. Dose response, efficacy, and safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9): a 52-week, phase 2/3a, randomised, controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(5): 377-391.
- [29] YABE D, NAKAMURA J, KANETO H, et al. Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): an open-label, randomised, active-controlled, phase 3a trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(5): 392-406.
- [30] SCHEEN A J. Oral semaglutide in Japanese versus non-Japanese patients with type 2 diabetes[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(5): 350-352. (下转第 426 页)

- 情况分析[J]. 现代预防医学, 2015, 42(6): 1129-1135.
- [5] 谢田刚, 王运铎, 郑秋月, 等. 铜绿假单胞菌的 MALDI-TOF-MS 检测方法的建立[J]. 中国微生态学杂志, 2012, 24(10): 938-940.
- [6] 周龙荣, 徐元宏. 基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱 (MALDI-TOF MS) 分析在丝状真菌实验诊断中的应用[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(1): 5-8.
- [7] 陈飞, 胡玢婕, 赵虎. MALDI-TOF MS 在临床微生物样本直接检测中的应用[J]. 检验医学, 2015, 30(7): 750-756.
- [8] 丁进亚. 基质辅助激光解析电离飞行时间质谱应用于临床微生物快速鉴定诊断[J]. 华南国防医学杂志, 2018, 32(4): 286-289.
- [9] ZHU M, LI C, ZHAO S, et al. The role of three-dimensional reconstruction of medical images and virtual reality in nursing experimental teaching [J]. J Healthc Eng, 2022; 3853193.
- [10] 王作昭, 李薇茹, 王雪松, 等. 食品中沙门氏菌检验虚拟仿真实验研究[J]. 食品安全导刊, 2021, 313(20): 180-182.
- [11] SOLIMAN M E, ADEWUMI A T, AKAWA O B, et al. Simulation models for prediction of bioavailability of medicinal drugs-the interface between experiment and computation[J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2022, 23(3): 86.
- [12] 周思洁, 杨泽亮, 董子和, 等. 基于 Unity3D 的气相色谱仪虚拟仿真实验系统的构建[J]. 色谱, 2016, 34(6): 621-624.
- [13] 曾照芳, 安琳. 基于虚拟仿真技术的血细胞分析仪模型构建[J]. 现代医学仪器与应用, 2008, 20(1): 38-40.
- [14] 许飞, 聂志妍, 金磊, 等. “高效价兔抗绵羊红细胞抗体的制备与检测”虚拟仿真实验项目的设计与探索[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(2): 231-234.
- [15] 李鑫怡, 谢伙生, 钱若杨, 等. 流式细胞仪检测细胞凋亡的虚拟仿真实验[J]. 福建电脑, 2020, 36(7): 22-26.
- [16] 薛金方, 邓海云, 黄涌泉. 铜绿假单胞菌耐药性分析[J]. 中国实用医药, 2016, 11(14): 172-173.
- [17] 孙晓霞, 张亦琴, 王旭旭, 等. 基质辅助激光解析电离-飞行时间质谱法对铜绿假单胞菌的鉴定与聚类分析[J]. 食品安全质量检测学报, 2019, 10(18): 6047-6054.
- [18] 付阳, 陈思, 夏君香, 等. 构建外周血细胞分析相关手工检验的虚拟仿真项目[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(16): 2035-2038.
- [19] 杜斌, 赵鹏, 郭辉, 等. 膝关节解剖虚拟仿真实验项目脚本的设计与路径[J]. 解剖学研究, 2018, 40(4): 311-313.
- [20] 左瑞菊. 质谱技术在微生物检测和鉴定中的应用[J]. 医学食疗与健康, 2020, 18(21): 180-181.

(收稿日期: 2022-04-04 修回日期: 2022-10-25)

(上接第 422 页)

- [31] ZINMAN B, ARODA V R, BUSE J B, et al. Efficacy, safety, and tolerability of oral semaglutide versus placebo added to insulin with or without metformin in patients with type 2 diabetes; the PIONEER 8 trial[J]. Diabetes Care, 2019, 42(12): 2262-2271.
- [32] HUSAIN M, BIRKENFELD A L, DONSMARK M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2019, 381(9): 841-851.
- [33] ALFAYEZ O M, ALMOHAMMED O A, ALKHEZI O S, et al. Indirect comparison of glucagon like peptide-1 receptor agonists regarding cardiovascular safety and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus; network meta-analysis[J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19(1): 96.
- [34] HANSEN B B, NUHOHO S, ALI S N, et al. Oral semaglutide versus injectable glucagon-like peptide-1 receptor agonists; a cost of control analysis[J]. J Med Econ, 2020, 23(6): 650-658.
- [35] BAIN S C, HANSEN B B, MALKIN J P, et al. Oral semaglutide versus empagliflozin, sitagliptin and liraglutide in the UK: long-term cost-effectiveness analyses based on the PIONEER clinical trial programme[J]. Diabetes Ther, 2020, 11(1): 259-277.
- [36] MOSENZON O, BLICHER T M, ROSEN LUND S, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(7): 515-527.
- [37] DAVIES M, PIEBER T R, HARTOFT-NIELSEN M L, et al. Effect of oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycemic control in patients with type 2 diabetes; a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2017, 318(15): 1460-1470.
- [38] AVGERINOS I, MICHAELIDIS T, LIAKOS A, et al. Oral semaglutide for type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Obes Metab, 2020, 22(3): 335-345.
- [39] NUHOHO S, GUPTA J, HANSEN B B, et al. Orally administered semaglutide versus glp-1 ras in patients with type 2 diabetes previously receiving 1-2 oral antidiabetics; systematic review and network meta-analysis[J]. Diabetes Ther, 2019, 10(6): 2183-2199.

(收稿日期: 2022-04-15 修回日期: 2022-09-26)