

综述

贝那鲁肽治疗超重/肥胖的临床研究进展

徐芳华¹, 武云¹, 魏江明¹, 范晓艺¹, 刘天水¹, 周丽华¹, 吴晔冉¹, 史丽^{2,3*}¹河北北方学院研究生学院, 河北张家口 075000; ²航天中心医院内分泌科, 北京 100049; ³河北北方学院附属第一医院国际医疗部, 河北张家口 075000

[中图分类号] R587 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1201.2026.0119

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 徐芳华, 武云, 魏江明, 等. 贝那鲁肽治疗超重/肥胖的临床研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(6): 974-981.

[收稿日期] 2025-06-17 [录用日期] 2025-08-20 [上线日期] 2026-01-19

[摘要] 胰高血糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1RAs)在减重及代谢性疾病领域具有重要作用。我国自主研发的短效GLP-1RA贝那鲁肽, 能为患者实现减重和改善胰岛素抵抗(IR)的目的, 再加上其具有的全人源的优势, 为临床实践提供了新的本土化选择。本文系统性阐述了超重/肥胖与相关代谢性疾病的病理联系, 贝那鲁肽的减重与代谢改善机制、与其他GLP-1RAs在作用机制和安全性等方面的差异, 同时总结贝那鲁肽的减重疗效与综合代谢获益证据, 以期为其临床应用提供理论依据, 并为未来探索其治疗优势及优化策略提供参考。

[关键词] 胰高血糖素样肽-1受体激动剂; 贝那鲁肽; 减重; 胰岛素抵抗

Clinical advances of GLP-1 receptor agonist Beinaglutide in patients with overweight/obesity

Xu Fang-Hua¹, Wu Yun¹, Wei Jiang-Ming¹, Fang Xiao-Yi¹, Liu Tian-Shui¹, Zhou Li-Hua¹, Wu Zhuo-Ran¹, Shi Li^{2,3*}¹Graduate School of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China²Department of Endocrinology, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China³Department of International Medicine, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China

*Corresponding author, E-mail: only1055667626@163.com

This work was supported by the Clinical Medicine Excellence Training Program from the Department of Finance of Hebei Province and the Health Commission of Hebei Province (ZF2024225), and the Medical Science Research Project of Hebei Provincial Health Commission (20241510)

[Abstract] Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) have been shown to play an important role in weight loss and metabolic diseases. Beinaglutide, a short-acting GLP-1RA independently developed in China, can enable weight reduction and improvement in insulin resistance (IR) to be achieved. With the advantage of a fully human amino acid sequence, a new localized option has been provided for clinical practice. Therefore, this review systematically summarizes the pathological relationship between overweight/obesity and related metabolic diseases, the mechanisms of weight loss and metabolic improvement of Beinaglutide, as well as its differences from other GLP-1RAs in terms of mechanisms of action and safety, and the evidence on Beinaglutide's weight-loss efficacy and comprehensive metabolic benefits, with the aim of providing a theoretical basis for its clinical application and references for the future exploration of its therapeutic advantages and optimization strategies.

[Key words] glucagon-like peptide-1 receptor agonists; Beinaglutide; weight loss; insulin resistance

近年来, 全球超重/肥胖人群比例呈持续上升的趋势^[1]。超重/肥胖可通过胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)^[2-3]破坏机体对胰岛素的正常生理应

答, 从而引发机体的一系列代谢紊乱^[4-5], 出现包括2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver

[基金项目] 河北省财政厅和河北省卫生健康委员会资助临床医学优秀人才培养项目(ZF2024225); 河北省卫生健康委员会医学科学研究项目(20241510)

[作者简介] 徐芳华, 硕士研究生, 主要从事内分泌及代谢性疾病方面的研究

[通信作者] 史丽, E-mail: only1055667626@163.com

disease, MAFLD)乃至多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)等异常情况。因此,有效的体重管理策略,其价值不仅在于减轻体重,还在于对IR的逆转或改善。

在这一背景下,胰高血糖素样肽-1受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RAs)的出现,为肥胖及其相关代谢性疾病的治疗范式带来了革命性突破。这类药物可通过促进中枢食欲抑制^[6]、胃排空延迟^[7]及脂肪重塑等机制,实现远超传统疗法的减重效果及IR改善^[8]。贝那鲁肽作为我国自主研发的GLP-1RAs,自其体重管理适应证获批以来,针对中国人群的临床研究数据得以持续补充。尽管初步数据显示其疗效积极,但关于其在超重/肥胖人群中的确切减重效果、改善多重代谢紊乱的综合临床获益,及其相对于其他GLP-1RAs的独特性与差异性,仍需更全面、更深入的证据评估。本文就超重/肥胖与相关代谢疾病的病理联系,贝那鲁肽通过减重改善IR的作用机制、与其他GLP-1RAs的异同,以及临床疗效及综合代谢获益的证据进行综述,旨在为贝那鲁肽在超重/肥胖人群中的合理临床应用提供理论支持。

1 超重/肥胖与IR及内分泌代谢性疾病的关系

超重/肥胖不仅被认为是能量代谢失衡的结局,更被视为一种慢性低度炎症状态,是多种内分泌代谢性疾病的核心危险因素^[9-10]。在这一复杂的病理网络中,IR为核心病理机制之一^[2]。

1.1 肥胖诱导IR的核心机制 IR是指细胞或组织对生理浓度胰岛素的生物学效应反应性降低的病理状态。胰岛素信号转导依赖胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)功能完整性,其中IRS-1和IRS-2是接受胰岛素信号的主要蛋白,IRS1/2蛋白在不同的修饰下具有不同的功能,酪氨酸磷酸化后激活磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)通路,正向调控葡萄糖转运和糖原合成;而丝氨酸磷酸化阻碍酪氨酸磷酸化位点暴露,抑制胰岛素信号向细胞内转导^[11]。

在超重/肥胖状态下,内脏脂肪堆积与IR密切相关^[12]。在这种状态下,脂肪细胞为容纳过多脂质而发生肥大。在病理性肥大的脂肪组织中,血管生成相对滞后于细胞体积的扩张,导致局部缺氧^[13]。缺氧微环境进而驱动脂肪组织发生纤维化重塑,功能受损的脂肪组织出现脂质溢出,沉积于肝、肌肉、胰腺等非脂肪组织,并激活蛋白激酶C θ 型/c-Jun氨基末端激酶(protein kinase C theta/c-Jun N-terminal kinase, PKC θ /JNK)通路抑制IRS酪氨酸磷酸化^[14],

最终诱发全身的IR。肥大脂肪细胞的缺氧状态可触发M1型巨噬细胞的募集和浸润,释放肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)等促炎因子^[15];其中TNF- α 通过激活I κ B激酶 β 亚基(I κ B kinase beta subunit, IKK β)和JNK通路促进IRS丝氨酸磷酸化,并抑制脂联素分泌,削弱腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)通路信号^[16]。这些机制协同作用可阻碍胰岛素的信号转导,使胰岛素依赖性组织无法对生理分泌量的胰岛素做出应答,导致IR的发生。

1.2 IR作为共同通路驱动多种内分泌代谢性疾病的发生发展 IR作为共同通路,可参与多种内分泌代谢性疾病的发生。T2DM是超重/肥胖与IR相关的典型的结局。IR导致外周葡萄糖利用障碍,胰腺 β 细胞代偿性分泌高水平的胰岛素;当胰岛素的分泌量不足以代偿外周的抵抗时,糖代谢紊乱,可明显增加T2DM的发生风险。一项针对非洲裔美国人的大型队列研究显示,肥胖与IR在T2DM风险上存在叠加效应^[17]。2024年我国肝病学会将非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)更名为MASLD^[18],强调了肝脏脂肪样变的代谢基础。中国超重/肥胖人群中,最常见的并发症是MAFLD^[19]。外周IR导致脂质分解增强,释放过量游离脂肪酸(free fatty acids, FFAs)经门静脉进入肝脏,促进肝脏脂肪变性和氧化应激;外周IR降低肌糖原合成能力,导致循环中的葡萄糖向肝脏转移;同时,循环中代偿性增多的胰岛素通过门静脉进入肝脏,激活肝细胞核受体肝细胞固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element-binding protein 1c, SREBP-1c)轴,上调脂肪从头合成(de novo lipogenesis, DNL)关键酶乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)、脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FASN)、硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1)的表达,增加肝内的甘油三酯合成,最终促进MAFLD的发生^[20]。

PCOS以IR和高雄激素血症为特征^[21]。代偿性增多的胰岛素与卵巢膜细胞表面IRS结合,解除转录因子叉头框蛋白O1(forkhead box protein O1, FOXO1)对类固醇合成基因(17 α -羟化酶)的抑制作用,从而增加雄激素的合成^[22];高胰岛素血症还可直接抑制肝脏性激素结合球蛋白(sex hormone-binding globulin, SHBG)的分泌^[23],导致循环中具有生物活性的游离雄激素水平进一步升高。此外,肥胖相关的慢性炎症也直接参与PCOS的病理过程。肥大脂肪细胞过量分泌的TNF- α 可直接抑制卵泡成熟,并

促进卵巢膜细胞中17 α -羟化酶的表达^[24]。IR被认为是PCOS的内在病理特征,其在很大程度上独立于肥胖而存在;但超重/肥胖可加重PCOS患者的IR程度与临床表现^[21]。对于非瘦型PCOS患者,体重管理是治疗基础,减轻5%~10%的体重即可缓解患者的代谢和生殖异常^[25]。

综上所述,超重/肥胖通过诱发一个以慢性炎症和脂毒性为特征的病理微环境,导致系统性IR的发生。这一关键功能障碍构成了T2DM、MAFLD、PCOS等多种重大内分泌代谢性疾病共同的病理生理学基础。因此,超重/肥胖、IR及内分泌代谢性疾病构成了紧密关联的“病理三联征”。这深刻地揭示了为何有效的体重管理,能对下游多种疾病发挥广泛而深刻的治疗性作用。它并非仅仅减轻了身体负荷,而是从根本上调整了机体的代谢失衡状态,缓解了驱动多种疾病进展的核心动力。

2 贝那鲁肽对超重/肥胖的治疗潜力

胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)是由肠道L细胞在进食后分泌的一种激素,通过特异性激活GLP-1受体(GLP-1 receptor, GLP-1R)介导其生物学功能。在饮食诱导的肥胖小鼠中,贝那鲁肽表现出剂量依赖性地抑制食物摄入和延缓胃排空的效应^[26]。尽管现有研究结果中缺乏贝那鲁肽抑制中枢摄食、延缓胃排空的分子层面的实验数据,但贝那鲁肽作为一种GLP-1RAs,其作用机制主要基于模拟内源性GLP-1的功能调控多重生理效应。

2.1 贝那鲁肽的减重机制

2.1.1 抑制中枢性摄食 下丘脑是能量平衡的关键调控中枢。GLP-1可穿过血脑屏障或通过迷走神经传入信号,作用于下丘脑弓状核(arcuate nucleus, ARC)。在ARC中,GLP-1直接激活具有厌食欲效应的阿黑皮素原/可卡因-苯丙胺调节转录肽(proopiomelanocortin/cocaine- and amphetamine-regulated transcript, POMC/CART),同时通过 γ -氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)间接抑制促进食欲的神经肽Y/鼠相关蛋白(neuropeptide Y/agouti-related protein, NPY/AgRP)神经元,进而诱导饱腹感和食欲抑制^[27]。此外,GLP-1还作用于下丘脑室旁核(paraventricular nucleus, PVN),通过调节突触后膜兴奋性[可能经由腺苷酸环化酶-环磷酸腺苷-蛋白激酶A(AC-cAMP-PKA)通路介导]影响摄食行为^[28]。

2.1.2 延缓胃排空 在生理情况下,胃排空受神经、激素和机械因素的精密调控。十二指肠食糜触发肠抑胃反射,刺激L细胞分泌GLP-1^[29]。GLP-1作用于肠道迷走神经传入末梢的GLP-1R,信号上传至脑干孤束核(nucleus of the solitary tract, NTS),经整合后

通过迷走神经传出支抑制胃平滑肌收缩,从而延迟胃排空^[30]。

2.1.3 促进脂肪分解及产热 临床前研究为贝那鲁肽直接作用于脂肪组织提供了证据。在饮食诱导的肥胖小鼠模型中,通过转录组学分析发现,贝那鲁肽治疗能够下调脂肪组织中参与脂肪生成的关键基因,如ATP-柠檬酸裂解酶(ATP-citrate lyase, Acly)、乙酰辅酶A羧化酶 α (acetyl-CoA carboxylase alpha, ACACA)、FASN的表达,同时上调促进脂肪分解的基因如脂肪酶(lipase, Lipe)和含Patatin样磷脂酶结构域蛋白2(Patatin-like phospholipase domain containing protein 2, PNPLA2)的表达^[31]。此外,该项研究还发现,贝那鲁肽可促进与脂肪褐变和产热相关的基因PR结构域锌指蛋白16(PR domain zinc finger protein 16, PRDM16)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1- α (peroxisome proliferator-activated receptor Gamma coactivator 1-alpha, PGC-1 α)及跨膜蛋白26(transmembrane protein 26, TP26)表达水平升高^[31]。上述研究结果提示,贝那鲁肽可能不仅仅是减少脂肪储存,还可能通过促进白色脂肪组织向米色/棕色脂肪组织转化,增强机体的静息能量消耗,从而协同减重。

2.1.4 重塑肠道菌群多样性 近期研究显示,贝那鲁肽可明显恢复肠道菌群 α 多样性,增加有益菌如布劳特菌属(*Blautia* A)、瘤胃球菌(*Gemmiger* A)的丰度,同时减少与肥胖和炎症相关的有害菌如普雷沃菌属(*Prevotella*)、毛螺菌属(*Lachnospira*)^[32]。2023年, Han等^[33]通过16S核糖体RNA扩增子和宏基因组测序技术发现,贝那鲁肽可特异性地增加普拉梭菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)的丰度,而普拉梭菌是重要的产短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)的菌种,提示贝那鲁肽可能通过SCFAs介导的机制来发挥减重作用。

2.2 胰岛素敏感性改善的机制

2.2.1 改善脂质代谢与减轻脂毒性 在肥胖状态下,脂肪组织储存能力饱和,体内过多的FFAs沉积于非脂肪组织(如肝脏、骨骼肌等),其代谢产物如二酰甘油(diacylglycerol, DG)和神经酰胺(ceramide, Cer)过度积累,从而导致IR的发生^[34]。减重,尤其是内脏脂肪的减少^[32],能够减少FFAs的释放,从而减轻下游组织的脂毒性。在肥胖ob/ob小鼠模型中也发现,贝那鲁肽注射后的小鼠体重、DG和Cer水平明显降低,并伴随着胰岛素敏感性的增强^[31]。

2.2.2 调节脂肪组织炎症与功能 肥大的脂肪细胞募集M1型巨噬细胞,可导致促炎因子(如TNF- α 、IL-6、MCP-1)分泌增加,抑制脂联素表达并诱发内质网应激^[35],进而促进全身炎症^[36]和IR^[37]。减重可

以缓解脂肪细胞肥大状态、抑制肥胖诱导的巨噬细胞浸润^[38],改善炎症相关性IR。在经贝那鲁肽治疗后体重下降的小鼠中,可以观察到其肥大脂肪细胞数量减少,脂联素水平升高;体外和体内实验均显示胰岛素通路中Akt磷酸化信号增强^[31]。脂联素不仅通过磷酸酪氨酸衔接蛋白1(APPL1)-腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)-葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)通路改善脂质代谢和胰岛素敏感性^[39],还可作为巨噬细胞表型调节因子,促进促炎的M1型巨噬细胞向抗炎的M2型极化^[40],从而进一步改善脂肪组织的炎症微环境。临床研究也观察到贝那鲁肽治疗可降低炎症标志物TNF- α 和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平^[41],这些均与胰岛素敏感性的改善相关。

3 贝那鲁肽与其他GLP-1RAs的比较

在GLP-1RA药物家族中,不同药物因其分子结构、药代动力学特征和临床证据的积累程度而各具特点。对贝那鲁肽进行客观的比较分析,对于明确其在临床治疗中的定位至关重要。当前研究缺乏在相同条件下进行的贝那鲁肽与其他GLP-1RAs的随机、双盲、头对头对照试验数据,因此,只能基于各自独立研究的间接数据进行比较。

3.1 药物特性与作用机制差异 贝那鲁肽属于短效GLP-1RAs,氨基酸序列与人体内源性GLP-1完全相同,未经化学修饰,半衰期约11 min,主要通过肾脏途径清除,不在体内蓄积^[42]。该药物作用机制以瞬时抑制胃排空和快速刺激胰岛素分泌为主,从而优先改善餐后血糖水平;相比之下,长效GLP-1RAs(如利拉鲁肽、司美格鲁肽)则是通过脂肪酸侧链修饰延长半衰期,实现GLP-1受体的持续激活,进而维持稳定的空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)控制和长期代谢获益^[43]。

3.2 减重疗效对比 在以超重/肥胖非糖尿病患者为研究对象的随机对照试验中,贝那鲁肽0.2 mg治疗16周平均体重变化 -6.5% ^[44];而利拉鲁肽3.0 mg治疗56周的体重变化为 $(-8.0\pm 6.7\%)$ ^[45]。一项Meta分析指出,贝那鲁肽虽能明显减轻非T2DM患者体重,但其减重效力低于其他GLP-1RAs(如利拉鲁肽和司美格鲁肽)^[46],可能的原因为其短效特性和较高注射频率限制了持续食欲的抑制。

3.3 安全性与依从性 贝那鲁肽的氨基酸序列与人天然的GLP-1完全一致^[47]。理论上,这一全人源结构有助于降低药物在长期使用过程中引发的免疫反应风险,从而可能提高药物的安全性与耐受性;临床研究数据初步证实其具有极低的免疫原性^[48],且无明显的生殖毒性。然而,Meta分析结果显示,贝那鲁肽的胃肠道不良事件(腹泻、恶心)及头晕发生

率高于其他GLP-1RAs^[46]。这一矛盾可能源于其短效机制导致的频繁胃排空抑制,而长效制剂虽也可延缓胃排空,但程度较轻。在依从性方面,注射频率可影响患者的坚持度。研究发现,患者对1次/周给药的司美格鲁肽依从性高于1次/d的利拉鲁肽和3次/d的贝那鲁肽^[49]。

3.4 心血管结局相关证据 长效GLP-1RAs(如司美格鲁肽SUSTAIN研究^[50]、利拉鲁肽LEADER研究^[51])已被证实可降低主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)风险,包括心血管死亡和非致命性心肌梗死。一项纳入7种GLP-1RAs的Meta分析结果显示,此类药物总体可使MACE风险降低12%,且不同药物间差异无统计学意义^[52]。相较之下,贝那鲁肽尚无大规模心血管结局试验数据支持其长期心血管获益。然而,观察性研究表明其具有潜在的心血管保护作用。例如,一项为期3个月的多中心回顾性研究发现,贝那鲁肽治疗后患者的心率、血压、总胆固醇和低密度脂蛋白水平明显改善^[53],提示其具有短期代谢获益。此外,一项样本量小且随访期短的随机对照试验指出,治疗6个月贝那鲁肽组的心肌梗死、心力衰竭及卒中发生率低于利拉鲁肽组^[54],但该结论仍需进一步验证。

综上,贝那鲁肽在作用机制、药代动力学及临床证据谱系方面均展现出与长效GLP-1RAs不同的特征。其独特的全人源结构可能带来更低的免疫原性风险,在中国人群中积累的丰富临床数据,以及在改善餐后血糖及短期代谢指标方面的明确疗效,共同奠定了其作为GLP-1RAs药物中一个具有差异化特性、独特潜力和重要研究价值的亚型地位。然而,其在减重效力的持久性、患者依从性及心血管长期获益方面,与长效药物相比存在一定的差距。全面认识贝那鲁肽的优势与不足,为理解GLP-1RAs药物的多样性提供了不可替代的视角。

4 贝那鲁肽临床应用

4.1 单纯性肥胖 对于无显著代谢并发症的超重/肥胖个体,减重本身即是首要治疗目标。贝那鲁肽在这一人群中展现了良好的疗效。虽然药物指南中贝那鲁肽需3次/d用药,但临床上多采用随餐注射。一项基于中国超重/肥胖人群的前瞻性多中心研究($n=91$)中,受试者接受2次/d贝那鲁肽皮下注射治疗12周后,腰围从基线(104.22 ± 11.20) cm降低至(99.80 ± 9.66) cm($P<0.001$);臀围由(110.80 ± 8.43) cm下降至(107.10 ± 7.89) cm($P<0.001$);收缩压从(129.66 ± 14.89) mmHg降至(125.60 ± 11.39) mmHg($P=0.004$);其中治疗前合并糖耐量受损(impaired glucose tolerance, IGT)的患者(33/91)中,24.2%的患者干预后糖耐量

恢复正常[口服葡萄糖耐量试验(OGTT)餐后2 h血糖(2-hour postprandial blood glucose, 2hPG)<7.8 mmol/L]^[55],提示糖尿病前期的逆转。根据解剖位置的不同将白色脂肪组织分为皮下脂肪组织(subcutaneous adipose tissue, SAT)和内脏脂肪组织(visceral adipose tissue, VAT), SAT占人体总脂肪量的80%以上,分布在腹部、臀部、股部等部位;VAT则包绕在腹腔内器官如网膜、肠系膜、腹膜后、胰腺、肾、性腺和心包等周围^[56-57]。VAT堆积容易出现IR,分泌更少的脂联素,更多的炎症因子,引起更高的心脏代谢风险^[58-61]。上述针对中国人群的前瞻性研究中的91例患者腰臀比下降,提示用药后减少的主要是VAT,虽然未直接以胰岛素敏感性为研究终点,但内脏脂肪的减少与IR的改善相关。另一项为期12周的研究也证实,贝那鲁肽能够明显降低单纯性肥胖患者的血清胰岛素水平,并改善稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)^[62],说明其改善胰岛素敏感性的作用。

4.2 超重/肥胖合并T2DM 对于合并T2DM的肥胖患者,降糖和减重同样重要。一项回顾性队列分析($n=314$)发现,贝那鲁肽治疗12周后,患者的代谢指标得到全面改善:糖化血红蛋白(hemoglobin A_{1c}, HbA_{1c})平均下降2.87%,2hPG和FPG分别降低5.46 mmol/L和3.04 mmol/L;同时,减重效果也十分显著,84.96%和72.18%的患者分别实现了 $\geq 5\%$ 和 $\geq 10\%$ 的体重减轻,且呈剂量依赖性(0.60 mg剂量组减重幅度最优);体重指数(body mass index, BMI)分层显示,基线BMI ≥ 28 kg/m²的患者体重降幅显著^[53],提示基线体重越重,获益可能越大。除改善糖脂代谢,贝那鲁肽还可调节肥胖T2DM患者的炎症状态。Wang等^[41]发现,使用贝那鲁肽治疗12周后,患者血清中的炎症标志物CRP和TNF- α 水平均明显降低。此外,在西格列汀联用贝那鲁肽的患者中也观察到相同的变化^[63],其中机制与其改善IR的机制相吻合^[16]。

短效GLP-1RAs对FPG和HbA_{1c}的控制弱于长效制剂,因此,贝那鲁肽常常与其他降糖药物联用以增强药物疗效。一项前瞻性研究对比了“二甲双胍联合贝那鲁肽”与“二甲双胍联合门冬胰岛素”的疗效,贝那鲁肽联合治疗6个月后可加强对HbA_{1c}的控制水平,且2hPG、甘油三酯水平和HOMA-IR的改善均优于门冬胰岛素联合治疗($P<0.01$)^[48]。此外,还有研究发现,在贝那鲁肽单药治疗肥胖伴T2DM患者8周的基础上联用甘精胰岛素8周,可提高HbA_{1c}的达标率(40.68% vs. 25.42%),且体重、BMI、腰围、收缩压及血脂谱也得到明显改善^[64]。收缩压及血脂谱

的改善或许可影响糖尿病患者的心血管结局。上述研究表明,贝那鲁肽在联合治疗方案中具有良好的协同作用,能够“增效减副”,优化T2DM患者的综合管理。

4.3 超重/肥胖合并MAFLD 鉴于肥胖是MAFLD的主要危险因素,通过减重来治疗MAFLD是目前较为有效的策略。贝那鲁肽在这一领域的潜力已在临床前和临床研究中得到初步探索。小鼠NASH模型中,贝那鲁肽可减轻肝脏重量和肝脏脂肪变性,提高胰岛素敏感性^[26]。然而,目前尚缺乏贝那鲁肽对人NASH肝脏组织学改善效果的直接证据,例如通过肝活检评估MAFLD活动度评分或纤维化分期。已有的临床研究主要依赖于非侵入性指标。在一项为期24周的随机对照试验中,超重/肥胖伴MAFLD的患者随机接受生活干预或贝那鲁肽(0.1 mg, 3次/d)治疗,结果显示,贝那鲁肽组患者的体重和腰围明显降低,肝内脂肪含量虽明显减少,但校正体重变化后差异无统计学意义,提示贝那鲁肽改善MAFLD的作用主要是通过减重效应间接介导的^[65],再次凸显减重在MAFLD治疗中的核心地位。另一项研究则将贝那鲁肽与长效GLP-1RAs利拉鲁肽进行比较。该研究纳入合并T2DM和MAFLD的超重/肥胖患者,一组接受二甲双胍联合贝那鲁肽治疗,另一组接受二甲双胍联合利拉鲁肽治疗,结果显示,虽然两组均能有效改善患者的血糖水平、HOMA-IR、血脂及肝功能,但贝那鲁肽组在降低腰围、BMI、2hPG、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP)及肝脏硬度测量(liver stiffness measurement, LSM)方面均优于利拉鲁肽组($P<0.05$),提示对于超重/肥胖合并T2DM、肝脏脂肪变性的患者,贝那鲁肽在改善餐后血糖和肝脏指标方面可能更具优势^[66]。

然而,必须审慎解读以上临床研究的结论。上述两项研究均以T2DM合并MAFLD患者为对象,且药物剂量主要依据血糖水平进行调整,可能存在人群异质性和剂量混杂偏倚。T2DM患者通常存在更严重的代谢紊乱,从而放大药物的疗效。有研究发现,贝那鲁肽在糖尿病与非糖尿病的受试者中体重减轻程度相似,而腰围降低幅度存在差异^[67],未合并T2DM的个体表现出更大的体重减轻和腰围减少^[46],导致结论难以直接外推至非T2DM的MAFLD人群。此外,药物剂量基于血糖水平进行调整,而非体重或者肝脏终点,贝那鲁肽的优势可能部分源于降糖效能差异而非对肝脏的直接作用。因此,尽管现有证据支持贝那鲁肽在T2DM合并MAFLD人群中具有治疗潜力,但其在更广泛的非T2DM合并

MAFLD 人群中的疗效, 以及相对于其他 GLP-1RAs 的真正优势仍有待验证。不可否认的是, 超重/肥胖是 T2DM 与 MAFLD 的共同危险因素, 两者存在共同的病理基础(如均存在 IR), 理论上贝那鲁肽可通过减重同时干预两种疾病, 但非 T2DM 人群的临床证据仍需充实。

4.4 超重/肥胖合并 PCOS 对于超重/肥胖的 PCOS 患者, 减重和改善 IR 是打破其内分泌-代谢紊乱恶性循环的关键。Jensterle 等^[68]发现, 无论是利拉鲁肽单药治疗还是联合二甲双胍治疗均可改善 PCOS 患者的 HOMA-IR 评分, 联合二甲双胍可将体重减轻 $\geq 5\%$ 的患者比例从 42.9% 提高至 59.1%, 且联合组 FPG 和雄烯二酮的降幅更明显, 证实二甲双胍辅助低剂量利拉鲁肽可协同改善 PCOS 患者的代谢及生殖功能。此外, 贝那鲁肽在这一领域的应用也显示出协同增效的潜力。一项随机对照试验纳入 60 例非瘦型 PCOS 患者, 分别接受贝那鲁肽单药治疗(0.2 mg, 3 次/d)或联合二甲双胍(850 mg, 2 次/d)治疗 12 周, 结果显示, 联合治疗组体重下降幅度明显大于单药组, 且联合治疗组在 BMI、腰围、FPG、HOMA-IR 及总睾酮水平的改善程度也全面优于单药组^[69]; 一项为期 6 个月的长期研究进一步验证了这种联合治疗策略对于 PCOS 患者代谢及生殖指标的持续获益^[70]。

此外, 基于贝那鲁肽良好的代谢和生殖内分泌改善作用, 且未发现生殖毒性的安全性优势, 已有临床探索将其应用于肥胖型 PCOS 合并空卵泡综合征(empty follicle syndrome, EFS)患者的辅助生殖前期的治疗^[71]。通过术前使用贝那鲁肽进行减重和代谢状态的优化, 可能改善卵巢微环境, 从而提高促排卵治疗的反应性, 成功获取到优质卵泡, 最终可缩短患者的受孕时间。这为贝那鲁肽在生殖内分泌领域的应用开辟了新的、有前景的方向。

5 总结与展望

贝那鲁肽作为我国自主研发并已获批用于体重管理的 GLP-1RAs, 其临床研究已取得了阶段性的重要成果。现有证据表明, 贝那鲁肽在中国超重/肥胖人群中能够带来临床意义显著的体重减轻, 并伴随胰岛素敏感性、血糖、血脂和血压等多维度代谢指标的全面改善, 且安全性总体可控, 较多见的不良反应为可预期的胃肠道事件, 为国内日益庞大的肥胖患者群体提供了新的治疗选择。值得关注的是, 其治疗潜力目前已初步拓展至阻塞性睡眠呼吸暂停综合征^[72](obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)及胃切除术后晚期倾倒综合征^[73]等疾病。然而, 目前关于贝那鲁肽的知识体系仍存在若干空白。以胃肠

道不良反应为代表的耐受性问题, 长期疗效与心血管结局的数据缺口, 以及“全人源 GLP-1”这一理论特性是否具备差异化的临床转化价值, 共同构成了其进一步发展的重要挑战。未来研究应建立不良反应预测模型与标准化管理路径, 主动防控胃肠道不良反应, 以提高患者长期治疗的耐受性及依从性。同时, 开展以心血管事件为主要终点目标的大型研究, 以明确贝那鲁肽的长期心血管安全性及潜在获益; 设计与其他长效 GLP-1RAs 的“头对头”临床试验, 将有助于验证其“全人源”结构是否能转化为具有临床意义的优势。此外, 进一步借助多组学技术, 可深入揭示其在脂肪代谢、能量消耗、炎症状态及肠道菌群调节等方面是否具备独特作用。通过这些努力, 未来可更全面、深刻地评估贝那鲁肽的临床价值和局限, 为推动有效、安全且可及的长期体重管理策略提供更为扎实的证据支持。

【参考文献】

- [1] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults[J]. *Lancet*, 2024, 403(10431): 1027-1050.
- [2] Ni Y, Ni L, Zhuge F, et al. Adipose tissue macrophage phenotypes and characteristics: the key to insulin resistance in obesity and metabolic disorders[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2020, 28(2): 225-234.
- [3] Klein RJ, Viana Rodriguez GM, Rotman Y, et al. Divergent pathways of liver fat accumulation, oxidation, and secretion in lipodystrophy versus obesity-associated NAFLD[J]. *Liver Int*, 2023, 43(12): 2692-2700.
- [4] 陈重阳, 吕小羽, 赵阳婷, 等. 2 型糖尿病患者血清铁蛋白水平与体脂分布的相关性分析[J]. *解放军医学杂志*, 2024, 49(4): 380-386.
- [5] 臧丽, 杨雁. 成人肥胖相关代谢共病的管理: 共识声明和内分泌专家建议[J]. *中国实用内科杂志*, 2025, 45(8): 656-670.
- [6] Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity[J]. *Mol Metab*, 2022, 57: 101351.
- [7] Jalleh RJ, Marathe CS, Rayner CK, et al. Physiology and pharmacology of effects of GLP-1-based therapies on gastric, biliary and intestinal motility[J]. *Endocrinology*, 2024, 166(1): bqae155.
- [8] Collins KA, Kraus WE, Rogers RJ, et al. Effect of behavioral weight-loss program on biomarkers of cardiometabolic disease risk: Heart Health Study randomized trial[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2023, 31(2): 338-349.
- [9] 刘静, 孔祥清. 内脏脂肪相关心血管代谢性疾病的风险筛查与干预管理[J]. *中国实用内科杂志*, 2025, 45(11): 910-912.
- [10] 杨若梅, 闫振成. 尿酸代谢异常与 2 型糖尿病关系的研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2024, 49(8): 939-945.
- [11] Martínez Báez A, Ayala G, Pedroza-Saavedra A, et al. Phosphorylation codes in IRS-1 and IRS-2 are associated with the activation/inhibition of insulin canonical signaling pathways[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2024, 46(1): 634-649.
- [12] Fowler JR, Tucker LA, Bailey BW, et al. Physical activity and insulin

- resistance in 6,500 NHANES adults: the role of abdominal obesity[J]. *J Obes*, 2020, 2020: 3848256.
- [13] Huynh PM, Wang F, An YA. Hypoxia signaling in the adipose tissue[J]. *J Mol Cell Biol*, 2025, 16(8): mjae039.
- [14] Zhang Q, Lu CX, Lu F, *et al.* Challenges and opportunities in obesity: the role of adipocytes during tissue fibrosis[J]. *Front Endocrinol*, 2024, 15: 1365156.
- [15] Zhou ZX, Tao Y, Zhao H, *et al.* Adipose extracellular vesicles: messengers from and to macrophages in regulating immunometabolic homeostasis or disorders[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 666344.
- [16] Szukiewicz D. Molecular mechanisms for the vicious cycle between insulin resistance and the inflammatory response in obesity[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12): 9818.
- [17] Lee S, Lacy ME, Jankowich M, *et al.* Association between obesity phenotypes of insulin resistance and risk of type 2 diabetes in African Americans: the Jackson Heart Study[J]. *J Clin Transl Endocrinol*, 2020, 19: 100210.
- [18] 中华医学会肝病学分会. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)[J]. *实用肝脏病杂志*, 2024, 27(4): 494-510.
- [19] Chen K, Shen Z, Gu W, *et al.* Prevalence of obesity and associated complications in China: a cross-sectional, real-world study in 15.8 million adults[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25(11): 3390-3399.
- [20] Boulos M, Mousa RS, Jeries N, *et al.* Hidden in the fat: unpacking the metabolic tango between metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and metabolic syndrome[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(7): 3448.
- [21] Jurczewska J, Ostrowska J, Chelchowska M, *et al.* Abdominal obesity in women with polycystic ovary syndrome and its relationship with diet, physical activity and insulin resistance: a pilot study[J]. *Nutrients*, 2023, 15(16): 3652.
- [22] Etrusco A, Mikuš M, D'Amato A, *et al.* Incretin hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome: roles of obesity, insulin sensitivity and treatment with metformin and GLP-1s[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(3): 653.
- [23] Biernacka-Bartnik A, Kocelak P, Owczarek AJ, *et al.* Prediction of insulin resistance and impaired fasting glucose based on sex hormone-binding globulin (SHBG) levels in polycystic ovary syndrome[J]. *Int J Endocrinol*, 2022, 2022: 6498768.
- [24] Zhang HY, Zhu FF, Zhu YJ, *et al.* Effects of IL-18 on the proliferation and steroidogenesis of bovine theca cells: possible roles in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(2): 1128-1139.
- [25] Gautam R, Maan P, Jyoti A, *et al.* The role of lifestyle interventions in PCOS management: a systematic review[J]. *Nutrients*, 2025, 17(2): 310.
- [26] Fang X, Du Z, Duan C, *et al.* Beinaglutide shows significantly beneficial effects in diabetes/obesity-induced nonalcoholic steatohepatitis in ob/ob mouse model[J]. *Life Sci*, 2021, 270: 118966.
- [27] Chen XY, Chen L, Yang W, *et al.* GLP-1 suppresses feeding behaviors and modulates neuronal electrophysiological properties in multiple brain regions[J]. *Front Mol Neurosci*, 2021, 14: 793004.
- [28] Liu J, Jing C, Guo Y, *et al.* The central signaling pathways related to metabolism-regulating hormones of the gut-brain axis: a review[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 648.
- [29] De Silva A, Bloom SR. Gut hormones and appetite control: a focus on PYY and GLP-1 as therapeutic targets in obesity[J]. *Gut Liver*, 2012, 6(1): 10-20.
- [30] Holst JJ, Andersen DB, Grunddal KV. Actions of glucagon-like peptide-1 receptor ligands in the gut[J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(4): 727-742.
- [31] Zhang F, Chen ZN, Wu D, *et al.* Recombinant human GLP-1 beinaglutide regulates lipid metabolism of adipose tissues in diet-induced obese mice[J]. *iScience*, 2021, 24(12): 103382.
- [32] Liu T, Liang W, Xu F, *et al.* Effects of beinaglutide on visceral fat area and gut microbiota in obesity[J]. *Eur J Med Res*, 2025, 30(1): 448.
- [33] Han CY, Ye XM, Lu JP, *et al.* Effect of benaglutide on gut microbiota and fecal metabolites in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2023, 16: 2329-2344.
- [34] Janssen JAMJL. Overnutrition, hyperinsulinemia and ectopic fat: it is time for a paradigm shift in the management of type 2 diabetes[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(10): 5488.
- [35] Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, *et al.* Endothelial dysfunction in obesity-induced inflammation: molecular mechanisms and clinical implications[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(2): 291.
- [36] Kim AR, Jeon SG, Park SJ, *et al.* Alleviation of adipose tissue inflammation and obesity suppression by a probiotic strain that induces GLP-1 secretion[J]. *Microorganisms*, 2025, 13(6): 1211.
- [37] Gao D, Bing C, Griffiths HR. Disrupted adipokine secretion and inflammatory responses in human adipocyte hypertrophy[J]. *Adipocyte*, 2025, 14(1): 2485927.
- [38] Miranda AMA, McAllan L, Mazzei G, *et al.* Selective remodelling of the adipose niche in obesity and weight loss[J]. *Nature*, 2025, 644(8077): 769-779.
- [39] Pandey GK, Vadivel S, Raghavan S, *et al.* High molecular weight adiponectin reduces glucolipotoxicity-induced inflammation and improves lipid metabolism and insulin sensitivity via APPL1-AMPK-GLUT4 regulation in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 288: 67-75.
- [40] Ohashi K, Parker JL, Ouchi N, *et al.* Adiponectin promotes macrophage polarization toward an anti-inflammatory phenotype[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(9): 6153-6160.
- [41] Wang G, Wu P, Qiu Y, *et al.* Effect of beinaglutide treatment on weight loss in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus and overweight/obesity[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2021, 65(4): 421-427.
- [42] Lin PP, Li CQ, Liu YP, *et al.* Pharmacokinetics and safety profiles of beinaglutide injection, a recombinant human GLP-1, in adults with overweight/obesity: results from a phase I clinical trial[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1433587.
- [43] Smits MM, Tonnejck L, Muskiet MHA, *et al.* Gastrointestinal actions of glucagon-like peptide-1-based therapies: glycaemic control beyond the pancreas[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(3): 224-235.
- [44] Chen K, Chen L, Shan ZY, *et al.* Beinaglutide for weight management in Chinese individuals with overweight or obesity: a phase 3 randomized controlled clinical study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2024, 26(2): 690-698.
- [45] Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, *et al.* A randomized, controlled trial of 3.0 Mg of liraglutide in weight management[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(1): 11-22.
- [46] Xie Z, Zheng G, Liang Z, *et al.* Seven glucagon-like peptide-1

- receptor agonists and polyagonists for weight loss in patients with obesity or overweight: an updated systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Metabolism*, 2024, 161: 156038.
- [47] Wang JY, Wang QW, Yang XY, *et al.* GLP-1 receptor agonists for the treatment of obesity: role as a promising approach[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1085799.
- [48] Han CY, Lu JP, Ye XM, *et al.* Effect of beinaglutide combined with metformin *versus* aspart 30 with metformin on metabolic profiles and antidrug antibodies in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1267503.
- [49] Polonsky WH, Arora R, Faurby M, *et al.* Higher rates of persistence and adherence in patients with type 2 diabetes initiating once-weekly *vs.* daily injectable glucagon-like peptide-1 receptor agonists in US clinical practice (STAY study) [J]. *Diabetes Ther*, 2022, 13(1): 175-187.
- [50] Marso SP, Bain SC, Consoli A, *et al.* Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1834-1844.
- [51] Buse JB, Bain SC, Mann JFE, *et al.* Cardiovascular risk reduction with liraglutide: an exploratory mediation analysis of the LEADER trial[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(7): 1546-1552.
- [52] Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, *et al.* Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(10): 776-785.
- [53] Zhang YL, Zhou C, Li XF, *et al.* Beinaglutide showed significant weight-loss benefit and effective glycaemic control for the treatment of type 2 diabetes in a real-world setting: a 3-month, multicentre, observational, retrospective, open-label study[J]. *Obes Sci Pract*, 2019, 5(4): 366-375.
- [54] 史丽, 胡婷婷, 李红, 等. 贝那鲁肽与利拉鲁肽对 2 型糖尿病患者长期结局影响的对比研究[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(24): 4782-4785, 4723.
- [55] 方晨, 许岚, 刘煜, 等. 贝那鲁肽每日 2 次注射治疗中国肥胖症患者的前瞻性多中心临床研究[J]. *中华糖尿病杂志*, 2024, 16(6): 663-668.
- [56] Karastergiou K, Fried SK. Cellular mechanisms driving sex differences in adipose tissue biology and body shape in humans and mouse models[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1043: 29-51.
- [57] Boulet N, Briot A, Galitzky J, *et al.* The sexual dimorphism of human adipose depots[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(10): 2615.
- [58] Ferrara D, Montecucco F, Dallegrì F, *et al.* Impact of different ectopic fat depots on cardiovascular and metabolic diseases[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12): 21630-21641.
- [59] Koenen M, Hill MA, Cohen P, *et al.* Obesity, adipose tissue and vascular dysfunction[J]. *Circ Res*, 2021, 128(7): 951-968.
- [60] Dhawan D, Sharma S. Abdominal obesity, adipokines and non-communicable diseases[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2020, 203: 105737.
- [61] Sakers A, De Siqueira MK, Seale P, *et al.* Adipose-tissue plasticity in health and disease[J]. *Cell*, 2022, 185(3): 419-446.
- [62] Gao L, Huang H, Zhang L, *et al.* Comparison of beinaglutide *versus* metformin for weight loss in overweight and obese non-diabetic patients[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2022, 130(6): 358-367.
- [63] 陈富明, 袁清. 贝那鲁肽联合西格列汀治疗肥胖 2 型糖尿病的效果分析[J]. *吉林医学*, 2022, 43(4): 1020-1022.
- [64] Liu X, Yang W, Liu J, *et al.* The efficacy and safety of beinaglutide alone or in combination with insulin glargine in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus who are inadequately controlled with oral antihyperglycemic therapy: a multicenter, open-label, randomized trial[J]. *J Diabetes*, 2023, 16(2): e13483.
- [65] Fan Y, Xia M, Yan H, *et al.* Efficacy of beinaglutide in the treatment of hepatic steatosis in type 2 diabetes patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, open-label, controlled trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2024, 26(2): 772-776.
- [66] 余雪梅, 田沛文. 利拉鲁肽与贝那鲁肽辅助治疗 2 型糖尿病伴非酒精性脂肪肝的临床对比研究[J]. *中国基层医药*, 2020, 27(19): 2329-2333.
- [67] Kamrul-Hasan ABM, Ganakumar V, Nagendra L, *et al.* Effect of beinaglutide, a thrice-daily GLP-1 receptor agonist, on body weight and metabolic parameters: a systematic review and meta-analysis [J]. *World J Diabetes*, 2025, 16(5): 103244.
- [68] Jensterle M, Goricar K, Janez A. Metformin as an initial adjunct to low-dose liraglutide enhances the weight-decreasing potential of liraglutide in obese polycystic ovary syndrome: Randomized control study[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(4): 1194-1200.
- [69] Wen Q, Fang S, Liang YJ, *et al.* Short-term effect of beinaglutide combined with metformin *versus* metformin alone on weight loss and metabolic profiles in obese patients with polycystic ovary syndrome: a pilot randomized trial[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1156521.
- [70] 邢建东, 姚艳琴, 李鸿斌, 等. 贝那鲁肽联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病合并多囊卵巢综合征肥胖患者疗效观察[J]. *中国药物与临床*, 2021, 21(14): 2484-2485.
- [71] Guo D, Zhang L, Lin X, *et al.* Successful outcome of assisted reproductive technology in women with polycystic ovary syndrome combined with empty follicle syndrome: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2025, 104(26): e43001.
- [72] 常红叶, 徐晓静, 杨爱霞, 等. 二甲双胍联合贝那鲁肽治疗阻塞性睡眠呼吸暂停综合征合并 2 型糖尿病临床疗效[J]. *中国现代医药杂志*, 2021, 23(5): 41-43.
- [73] Ding B, Hu Y, Yuan L, *et al.* Effectiveness of beinaglutide in a patient with late dumping syndrome after gastrectomy: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(21): e26086.

(责任编辑: 张小利)