

利拉鲁肽致急性胰腺炎发病风险的Meta分析

黄文辉^{1*}, 温慧萍², 詹志红¹, 陈秋红^{1#}

(1.联勤保障部队第九〇九医院药剂科, 福建漳州 363000; 2.联勤保障部队第九〇九医院消化内科, 福建漳州 363000)

[摘要] **目的:** 系统评价糖尿病和肥胖症患者使用利拉鲁肽与急性胰腺炎的发病风险的相关性。 **方法:** 计算机检索PubMed数据库、Cochrane图书馆临床试验资料库、EMBASE数据库、万方、中国知网、维普数据库等以及网上图书馆(Wiley-Blackwell, Springer Link, Elsevier, OVD, JAMA, Taylor and Francis Online)建库至2020年4月的相关文献。按Cochrane系统评价方法筛选利拉鲁肽发生急性胰腺炎的所有中、英文随机对照试验(RCTs), 将纳入的文献进行数据提取和质量评价后运用RevMan 5.3软件进行Meta分析。 **结果:** 共纳入16篇文献。Meta分析结果显示: 利拉鲁肽致急性胰腺炎的发病风险与安慰剂/其他活性药物相似, 差异无统计学意义[RR=0.90, 95%CI (0.57, 1.43), P=0.66]。不同剂量的利拉鲁肽致急性胰腺炎的发病风险均与安慰剂/其他活性药物相似, 差异无统计学意义[0.6mg/d: RR=2.40, 95%CI (0.39, 14.86), P=0.35; 1.2mg/d: RR=1.52, 95%CI (0.06, 37.00), P=0.80; 1.8mg/d: [RR=0.78, 95%CI (0.46, 1.33), P=0.34; 3.0mg/d: RR=RR=1.76, 95%CI (0.43, 7.27), P=0.43]。 **结论:** 利拉鲁肽不增加糖尿病和肥胖症患者致急性胰腺炎的发病风险。但其远期安全性须进行更多大样本、高质量、长期随访的随机对照试验加以验证。

[关键词] 利拉鲁肽; 糖尿病; 肥胖症; 急性胰腺炎; 风险; Meta分析

Risk of acute pancreatitis induced by liraglutide: a meta analysis

HUANG Wen-hui^{1*}, WEN Hui-ping², ZHAN Zhi-hong¹, CHEN QIU-hong^{1#}

(1. Department of Pharmacy, No.909 Hospital of Joint Logistics Support Force, Fujian Zhangzhou 363000, China;

2. Department of Gastroenterology, No.909 Hospital of Joint Logistics Support Force, Fujian Zhangzhou 363000, China)

[ABSTRACT] **Objective:** To systematically evaluate relationship between liraglutide and acute pancreatitis in diabetes and obesity. **Methods:** The databases as

*作者简介: 黄文辉(1988-), 男, 学士, 主管药师。研究方向: 临床药学。电话: 18259693719。E-mail: hwhui175@163.com。

#通信作者: 陈秋红(1980-), 女, 主管药师。研究方向: 临床药学。E-mail: lailwj@sina.com。

PubMed, the Cochrane Library, EMBASE, Chinese Biomedical Literature Database (CBM), Chinese Journal Full-text Database in China National Knowledge Infrastructure(CNKI), VIP China, and Online libraries (Wiley-Blackwell, Springer Link, Elsevier, OVD, JAMA, Taylor and Francis) until April 2020 were searched. The randomized controlled trials (RCTs) about acute pancreatitis induced by liraglutide were collected and the quality of included RCTs was assessed according to the Cochrane systematic review methods, and then meta-analysis was performed using RevMan 5.3. **Results:** A total of 16 RCTs were included. Meta-analysis showed that risk of acute pancreatitis in liraglutide is similar to placebo or other active agents (RR=0.90, 95%CI 0.57 to 1.43, $P=0.66$). Different doses of liraglutide also had a similar risk of acute pancreatitis as placebo/other active agents (0.6mg/d: RR=2.40, 95%CI 0.39 to 14.86, $P=0.35$; 1.2mg/d: RR=1.52, 95%CI 0.06 to 37.00, $P=0.80$; 1.8mg/d: RR=0.78, 95%CI 0.46 to 1.34, $P=0.36$; 3.0mg/d: RR=1.76, 95%CI 0.43 to 7.27, $P=1.76$). **Conclusion:** Liraglutide did not increase risk of acute pancreatitis in patients with diabetes and obesity. But its long-term safety still need to be confirmed by performing more high quality, large-sample RCTs with longterm follow-up.

[KEY WORDS] liraglutide; diabetes; obesity; acute pancreatitis; risk; meta-analysis

胰高血糖素样肽(glucagon-like peptide 1, GLP-1)是一种肠促胰岛素, 进食时由回肠与结肠段黏膜的L细胞分泌, 发挥降糖的作用。然而, 内源性的GLP-1在体内会迅速被血管内皮上的二肽酰基酶 (dipeptidyl peptidase, DPP)-4降解排出体外, 特别是糖尿病患者内源性GLP-1分泌减少, 因而糖尿病患者需要外源性补充才能有效发挥降糖作用^[1]。利拉鲁肽作为一种人工合成的GLP-1类似物, 具备降低血糖、降低体重、部分改善胰岛 β 细胞功能, 减少低血糖的发生率等优点, 临床应用广泛^[2]。

2007年10月和2008年8月美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 分析不良反应监测中心的数据, 先后两次发布与艾塞那肽注射液相关的急性胰腺炎风险警告^[3]。随后, 在2013年美国FDA再次发布关于包括艾塞那肽和利拉鲁肽在内的肠促胰岛素可能增加胰腺炎风险的警告^[4]。然而, 目前为止对于利拉鲁肽是否增加急性胰腺炎的发病风险尚无定论。现为

进一步阐明利拉鲁肽与急性胰腺炎之间的关系，将多个大样本、多中心随机对照试验（RCT）进行Meta分析，以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准与排除标准

1.1.1 纳入标准

1.1.1.1 研究设计 纳入所有包含利拉鲁肽对比安慰剂或其他活性药物发生急性胰腺炎风险的RCT研究，包括II、III期临床试验，文种包含中、英文。

1.1.1.2 纳入对象 （1）纳入2型糖尿病的成年患者，糖尿病诊断标准符合世界卫生组织WHO或美国糖尿病学会ADA的标准。（2）纳入肥胖症患者，肥胖症诊断符合国际上通常用WHO制定的体重指数界限值，即体重指数（BMI）在25.0–29.9kg/m² 为超重，大于等于30 kg/m²为肥胖。

1.1.1.3 干预措施 试验组采用利拉鲁肽单药或联合治疗；对照组除使用安慰剂或其他活性药物（如西格列汀、德谷胰岛素或奥利司他等），未使用利拉鲁肽外，其余治疗不变。

1.1.1.4 结局指标 主要结局指标为急性胰腺炎的发病风险。

1.1.2 排除标准 （1）非RCT研究（如个案报道、综述或回顾性研究等）；（2）研究对象合并心脏、肝、肾损伤或其他严重疾病；（3）数据不全或无法提取原文数据者；（4）随访时间小于24周；（5）未出现急性胰腺炎；（6）其他无法比较的混杂因素等。

1.2 检索策略

应用计算机检索PubMed数据库、Cochrane图书馆临床试验资料库、EMBASE数据库、万方、中国知网、维普数据库等以及网上图书馆(Wiley-Blackwell, Springer Link, Elsevier, OVD, JAMA, Taylor and Francis Online)建库至2020年4月的相关文献资料。英文数据库以“diabetes, obesity, liraglutide, acute pancreatitis, randomized controlled trial”为检索词；中文数据库以“糖尿病、肥胖症、利拉鲁肽、急性胰腺炎、随机对照试验”为检索词。以PubMed为例，检索策略为：“#1 diabetes mellitus OR diabetes”，“#2 obesity OR adiposis”，“#3 liraglutide OR Victoza”，“#4 acute pancreatitis”，“#5 randomized controlled trial”，“#6 #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5”。

1.3 数据提取与质量评价

1.3.1 数据提取 由两名研究员共同筛选文献，并对文献进行数据提取和质量评价，最后结果需交叉核对，若发生疑义则由第三名研究员协商解决。流程包括：先阅读文献标题，后阅读摘要部分，按照排除标准排除明显不符合要求的文献，最后对可能符合纳入标准的文献通读全文。提取的内容主要包括：研究名称/第一作者、样本量（例）、干预措施、联用药物、年龄、病程、糖化血红蛋白（HbA1c）、体重指数（BMI）、随访时间等纳入对象的基本特征。

1.3.2 质量分析 根据Cochrane评价员手册5.1.0版推荐的质量评价标准：（1）随机方法是否正确；（2）是否进行分配隐藏；（3）是否实施盲法（单盲、双盲）；（4）失访和退出率，是否采用意向性（ITT）分析；（5）是否存在选择性报道偏倚^[5]。将文献质量由高到低分为3个等级：A级表示所有质量标准均满足，发生偏倚风险最小；B级表示≥1条质量评价标准不清楚或仅部分满足，存在中等偏倚风险；C级表示≥1条质量评价标准完全不满足，发生偏倚风险最高。

1.4 统计学方法

采用Cochrane提供的RevMan5.3软件进行Meta分析。二分量结果采用相对危险度（risk ratio, RR）表示，以其95%CI作为效应分析的统计量。各文献间的统计学异质性采用 χ^2 检验，评估文献间异质性的结合 I^2 定量。若 $P \geq 0.10$ 且 $I^2 \leq 50\%$ ，表示各文献间不存在统计学异质性，采用固定效应模型进行Meta分析；若 $P < 0.10$ 和/或 $I^2 > 50\%$ ，表示各文献间存在明显的统计学异质性，需采用随机效应模型进行Meta分析。

2 结果

2.1 文献检索结果 共检索到文献762篇，剔除重38篇，阅读标题和摘要后排除非RCT文献586篇，通读全文后排除未出现急性胰腺炎的122篇文献，最终纳入16篇文献（共16项研究）^[6-21]进行Meta分析，所有文献均为英文文献。

2.2 纳入对象的基本特征与文献的质量分析 16篇文献^[6-21]（共16项研究）发表于2009至2019年，纳入对象的基本资料详见表1。共纳入患者22126例，试验组12795例，对照组9331例。试验组采用利拉鲁肽，疗程为24周~5年，对照组均以安慰剂/其他活性药物（如西格列汀、德谷胰岛素或奥利司他等）替代利拉鲁肽。

纳入文献的质量均较高，16项研究质量评价为A级。且所有研究均为多中心RCT研究，发生偏倚的可能性低，详见表2。

表1 纳入对象的基本资料

Table 1 Basic data of included studies

研究名称/ 第一作者	样本量(例) (E/C)	干预措施	联用药物	年龄(岁)	病程(年)	HbA1C (%)	BMI (kg/m ²)	随访时间
D'Alessio D[6] 2015	470/474	E 1.8mg/d 利拉鲁肽	二甲双胍	57.4±8.9	8.4±1.0	9.1±1.1	31.8±4.1	24 周
		C 甘精胰岛素		57.1±8.8	8.5±0.9	9.0±1.0	32.0±4.2	
Marre M[7] 2009	233/114	E 0.6mg/d 利拉鲁肽	格列美脲	55.7±9.9	6.5±4.0,10.2)	8.4±1.0	30.0±5.0	26 周
		C 安慰剂		54.7±10.0	6.5±4.5,10.6)	8.4±1.0	30.3±5.4	
NCT00294723[8] 2009	247/248	E 1.8mg/d 利拉鲁肽	无	52.0±10.8	5.3±5.1	8.3±1.1	32.8±6.3	52 周
		C 格列美脲		53.4±10.9	5.6±5.1	8.4±1.2	33.2±5.6	
NCT00318461[9] 2009	240/121/242	E 1.2mg/d 利拉鲁肽	二甲双胍	57.0±9.0	7.0±5.0	8.3±1.0	30.9±4.6	26 周
		C 安慰剂/格列美脲		56.0±9.0/57.0±9.0	8.0±6.0/8.0±5.0	8.4±1.1/8.4±1.0	31.6±4.4/31.2±4.6	
NCT00422058[10] 2010	93/95	E 3.0mg/d 利拉鲁肽	无	45.9±10.7	不详	5.6±0.4	34.8±2.8	104 周
		C 奥利司他		45.9±9.1	不详	5.6±0.3	34.1±2.6	
NCT00480909[11] 2012	93/98	E 3.0mg/d 利拉鲁肽	无	45.9±10.7	不详	5.5±0.40	34.8±2.8	104 周
		C 安慰剂		45.9±9.1	不详	5.5±0.3	34.1±2.6	
NCT00700817[12] 2012	221/219	E 1.8mg/d 利拉鲁肽	二甲双胍	55.0±9.1	6.4±5.4	8.4±0.7	33.1±5.1	52 周
		C 西格列汀		55.0±9.0	6.3±5.4	8.5±0.7	32.6±5.4	
NCT01128894[13] 2014	408/404	E 1.8mg/d 利拉鲁肽	二甲双胍 ±SU±TZ D	55.8±10.0	8.3±5.6	8.1±0.8	32.8±5.9	32 周
		C 阿必鲁肽		55.4±10.0	8.4±6.1	8.1±0.9	32.8±6.0	
NCT01179048[14] 2017	4668/4672	E 1.8mg/d 利拉鲁肽	无	64.2±7.2	11.2±6.8	8.4±1.3	33.0±5.6	5 年
		C 安慰剂		64.4±7.2	13.2±7.9	8.9±1.6	34.4±6.9	
NCT01272219[15] 2015	2481/1242	E 3.0mg/d 利拉鲁肽	无	45.2±12.1	不详	5.6±0.4	38.3±6.4	56 周
		C 安慰剂		45.0±12.0	不详	5.6±0.4	38.3±6.3	
NCT01336023[16] 2014	825/412	E 1.8mg/d 利拉鲁肽	二甲双胍+ 吡格列酮+ 德谷胰岛素	55.1±9.9	6.6±5.1	8.3±0.9	31.2±5.2	26 周
		C 安慰剂		54.9±9.7	7.0±5.3	8.3±1.0	31.2±5.3	
NCT01388361[17] 2014	87/86	E 1.8mg/d 利拉鲁肽	二甲双胍+ 德谷胰岛素	60.9±8.8	11.8±6.5	7.7±0.8	32.0±4.8	104 周
		C 门冬胰岛素		61.9±9.3	10.8±5.9	6.4±0.4	31.7±5.2	
NCT01800968[18] 2016	154/146	E 1.8mg/d 利拉鲁肽	无	62 (52-68)	6.6 (3.3-12.5)	6.6 (6.0-7.6)	31 (26-36)	26 周
		C 安慰剂		61 (51-67)	6.1 (3.2-10.8)	6.7 (5.9-7.9)	33 (25-38)	
NCT01836523[19] 2017	350/348	E 0.6mg/d 利拉鲁肽	胰岛素	43.6±12.8	20.9±12.2	8.2±0.7	29.5±5.3	52 周
		C 安慰剂		43.4±12.6	21.6±11.8	8.2±0.7	29.8±5.6	
NCT02453711[20]2015	103/136	E 3.0mg/d 利拉鲁肽	无	48.5±11.2	不详	5.5±.04	不详	52 周
		C 安慰剂		46.4±12.8	不详	5.5±0.4	不详	
Pratley R[21]2019	284/142/285	E 1.8mg/d 利拉鲁肽	二甲双胍	56.0±10.0	7.3±5.3	8.0±0.7	33.4±6.7	52 周
		C 安慰剂		±SGLT-2i	57.0±10.0	7.8±5.5	7.9±0.7	

SU：磺脲类；TZD：噻唑烷二酮；SGLT-2i 钠-葡萄糖共转运蛋白-2抑制剂；BMI：体重指数；HbA1C：糖化血红蛋白

白； E：试验组； C：对照组

表2 纳入文献的方法学质量评价

Table 2 Evaluation of methodological quality of included literatures

研究项目	随机方法	分配隐藏	盲法	失访/退出率(%)	意向性分析	选择性报道偏移	文献等级
D'Alessio D[6] 2015	中心随机	正确	双盲	7.8	是	低	A
Marre M[7] 2009	中心随机	正确	双盲	14.1	是	低	A
NCT00294723[8] 2009	中心随机	正确	双盲	34.4	是	低	A
NCT00318461[9] 2009	中心随机	正确	双盲	19.3	是	低	A
NCT00422058[10] 2010	中心随机	正确	双盲	43.2	是	低	A
NCT00480909[11] 2012	中心随机	正确	双盲	32.7	是	低	A
NCT00700817[12] 2012	中心随机	正确	双盲	9.2	是	低	A
NCT01128894[13] 2014	中心随机	正确	双盲	18.4	是	低	A
NCT01179048[14] 2017	中心随机	正确	双盲	3.2	是	低	A
NCT01272219[15] 2015	中心随机	正确	双盲	30.6	是	低	A
NCT01336023[16] 2014	中心随机	正确	双盲	13.2	是	低	A
NCT01388361[17] 2014	中心随机	正确	双盲	9.2	是	低	A
NCT01800968[18] 2016	中心随机	正确	双盲	30.3	是	低	A
NCT01836523[19] 2017	中心随机	正确	双盲	21.5	是	低	A
NCT02453711[20]2015	中心随机	正确	双盲	6.8	是	低	A
Pratley R[21]2019	中心随机	正确	双盲	3.7	是	低	A

2.3 Meta分析结果

2.3.1 利拉鲁肽与急性胰腺炎的发病风险 16项研究^[6-21]报道了利拉鲁肽与对照组治疗后出现急性胰腺炎，各文献间无统计学异质性 ($P=0\%$, $P=0.98$)，采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示：利拉鲁肽致急性胰腺炎的发病风险与安慰剂/其他活性药物相似，差异无统计学意义[RR=0.90, 95%CI (0.57, 1.43), $P=0.66$]。亚组分析中，利拉鲁肽分别与安慰剂和其他活性药物相比致急性胰腺炎的发病风险均相似，差异无统计学意义[安慰剂：RR=0.63, 95%CI (0.36, 1.12), $P=0.11$ 和其他活性药物：RR=2.07, 95%CI (0.82, 5.19), $P=0.12$]，见图1。

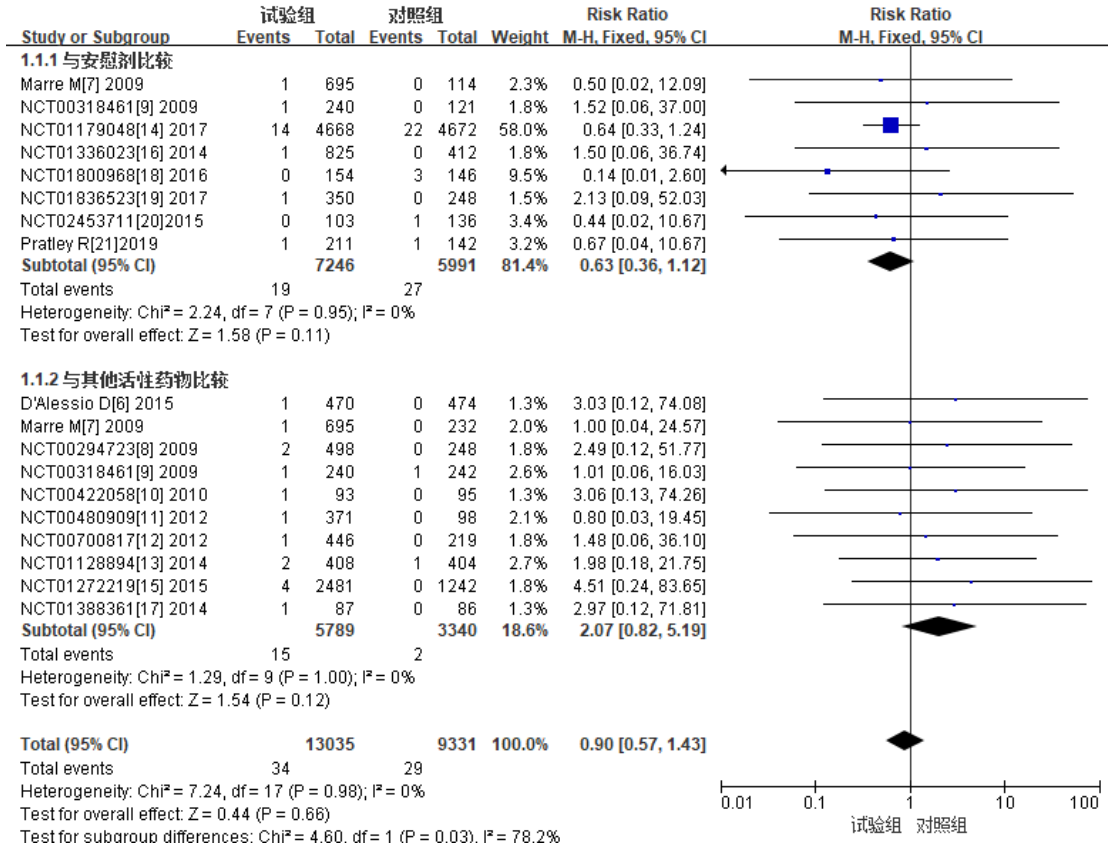


图 1 利拉鲁肽组与对照组急性胰腺炎发病风险的比较

Figure 1 Comparison of risk of acute pancreatitis between liraglutide group and control group

2.3.2 0.6mg/d利拉鲁肽与急性胰腺炎的发病风险 3项研究^[7,9,19]报道了0.6mg/d利拉鲁肽与对照组治疗后出现急性胰腺炎，各文献间无统计学异质性 ($I^2=0\%$, $P=0.94$)，采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示：0.6mg/d利拉鲁肽致急性胰腺炎的发病风险与安慰剂/其他活性药物相似，差异无统计学意义[RR = 2.40, 95%CI (0.39, 14.86), $P=0.35$]。见图2。

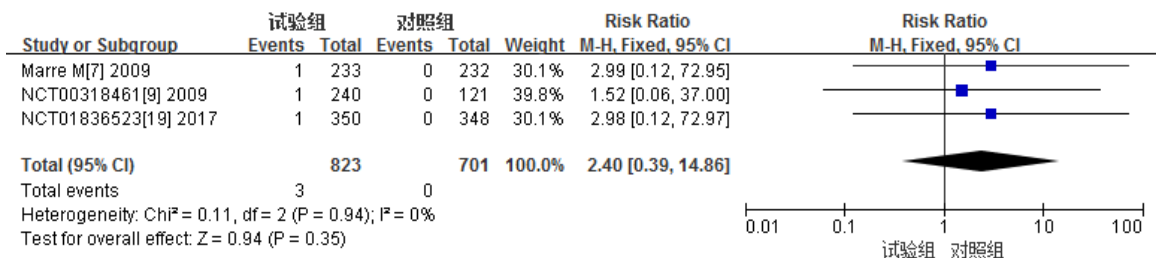


图2 0.6mg/d利拉鲁肽组与对照组急性胰腺炎发病风险的比较

Figure 2 Comparison of the risk of acute pancreatitis between 0.6 mg/d liraglutide group and control group

2.3.3 1.2mg/d利拉鲁肽与急性胰腺炎的发病风险 仅1项研究^[9]报道了1.2mg/d利拉鲁肽与对照组治疗后出现急性胰腺炎，Meta分析结果显示：1.2mg/d利拉鲁肽致急性胰腺炎的发病风险与安慰剂/其他活性药物相似，差异无统计学意义[RR = 1.52, 95%CI (0.06, 37.00), $P=0.80$]。见图3。

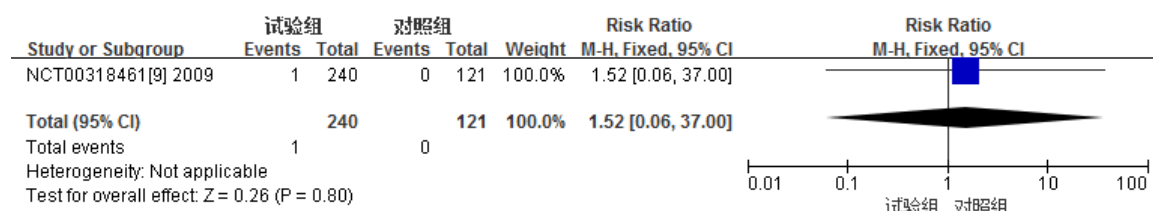


图3 1.2mg/d利拉鲁肽组与对照组急性胰腺炎发病风险的比较

Figure 3 Comparison of the risk of acute pancreatitis between 1.2 mg/d liraglutide group and control group

2.3.4 1.8mg/d利拉鲁肽与急性胰腺炎的发病风险 10项研究^[6,8,9,12-14,16-18,21]报道了1.8mg/d利拉鲁肽与对照组治疗后出现急性胰腺炎，各文献间无统计学异质性 ($I^2=0%$, $P=0.79$)，采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示：1.8mg/d利拉鲁肽致急性胰腺炎的发病风险与安慰剂/其他活性药物相似，差异无统计学意义[RR=0.78, 95%CI (0.46, 1.33), $P=0.34$]。见图4。

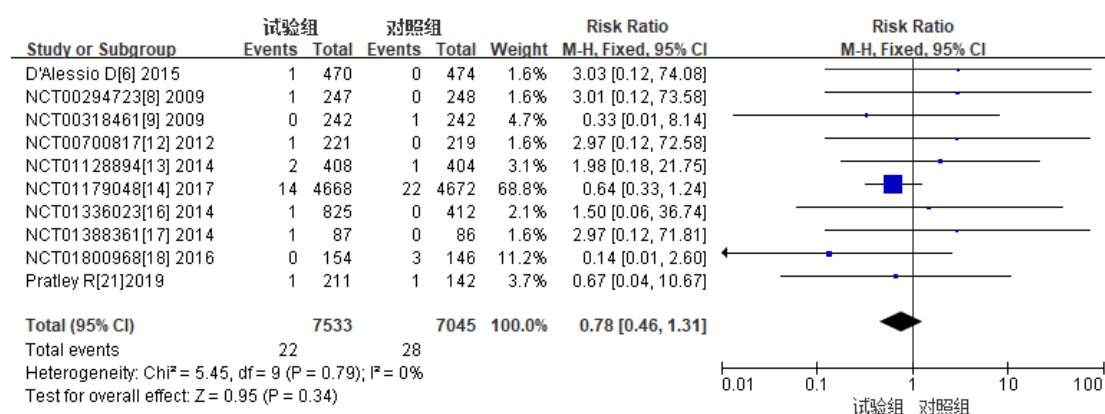


图4 1.8mg/d利拉鲁肽组与对照组急性胰腺炎发病风险的比较

Figure 4 Comparison of the risk of acute pancreatitis between 1.8 mg/d liraglutide group and control group

2.3.5 3.0mg/d利拉鲁肽与急性胰腺炎的发病风险 4项研究^[10,11,15,20]报道了肥胖症患者3.0mg/d利拉鲁肽与对照组治疗后出现急性胰腺炎，各文献间无统计学异质性 ($I^2=0%$, $P=0.69$)，采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示：3.0mg/d利拉鲁肽致急性胰腺炎的发病风险与安慰剂/其他活性药物相似，差异无统计学

意义[RR=1.76, 95%CI (0.43, 7.27), P=0.43]。见图4。

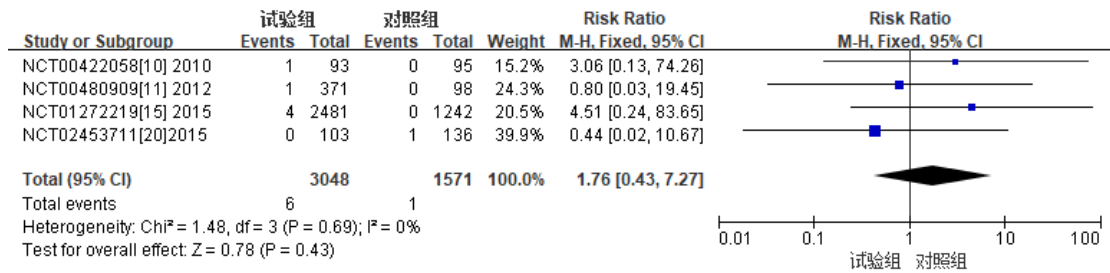


图5 3.0mg/d利拉鲁肽组与对照组急性胰腺炎发病风险的比较

Figure 5 Comparison of the risk of acute pancreatitis between 3.0 mg/d liraglutide group and control group

3 讨论

本Meta分析结果显示，利拉鲁肽与安慰剂或其他活性药物相比未发现增加急性胰腺炎的发病风险。进一步研究发现，不同剂量的利拉鲁肽治疗糖尿病和肥胖症时也未增加急性胰腺炎的发病风险。说明使用利拉鲁肽治疗的患者不增加急性胰腺炎的发病风险。此结果为正在接受治疗的患者使用该药的安全性提供依据。

目前为止，利拉鲁肽可能导致急性胰腺炎的机制尚不明确。有学者推测，GLP-1类似物可能通过刺激2型糖尿病或肥胖症患者胰导管的增生，从而增加急性胰腺炎的发病风险^[22-23]。也有研究认为，糖尿病患者易患胆结石症，导致胆结石相关性急性胰腺炎的发生^[24]。此外，糖尿病和肥胖症本身均为发生急性胰腺炎的独立危险因素。糖尿病患者机体糖代谢紊乱同时存在胰岛素抵抗，血糖和血症增多，血液黏稠度明显增加，胰腺微循环易发生障碍^[25]。肥胖症患者的胰周和腹膜后间隙中的过多脂肪的沉着为胰腺出血、坏死、皂化反应的发生提供了充足的原料^[26]。另外，利拉鲁肽与艾塞那肽相比，前者与天然GLP-1具有97%的同源性，对胰腺GLP-1受体的选择性更高，而后者与天然GLP-1仅有53%的同源性，选择性较低，可能增加对胰腺的副作用^[27]。

本研究的局限性：（1）以头对头的研究居多，与安慰剂的对照略显欠缺；（2）纳入1.2mg/d利拉鲁肽的研究仅一篇，结果的可靠性不足；（3）未检索到中文文献，所有纳入的文献均为英文文献，可能存在发表偏移。

参考文献

[1] Light PE, Manning Fox JE, Riedel MJ, et al. Glucagonlike Peptide-1 inhibits

- pancreatic ATP-sensitive potassium channels Via a protein kinase A-and ADP-dependent mechanism [J]. *Mol Endocrinol*, 2002, 16(9): 2135-2144.
- [2] Østergaard L, Frandsen CS, Madsbad S. Treatment potential of the GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus: a review[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2016, 8: 1-25.
- [3] 美国再次警告艾塞那肽注射液的急性胰腺炎风险[J]. *中国药物警戒*, 2009, 6(02):122.
- [4] Food and Drug Administration (FDA) . FDA Drug Safety Communication: FDA investigating reports of possible increased risk of pancreatitis and pre-cancerous findings of the pancreas from incretin mimetic drugs for type 2 diabetes[EB/OL]. (2013-03-14)[2020-04-30].
<https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm343187.htm>.
- [5] The Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0[EB/OL].(2011-03) [2020-04-30].
<http://handbook.cochrane.org/>.
- [6] D'Alessio D, Häring HU, Charbonnel B, et al.
Comparison of insulin glargine and liraglutide added to oral agents in patients with poorly controlled type 2 diabetes[J].*Diabetes Obes Metab*. 2015; 17(2):170-8.
- [7] Marre M, Shaw J, Brändle M, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding sitagliptin or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU)[J]. *Diabet Med*. 2009;26(3):268-78.
- [8] Novo Nordisk A/S. To Evaluate the Effect of Liraglutide Versus Glimepiride (Amaryl®) on Haemoglobin A1c (LEAD-3)[EB/OL]. (2010-03)[2020-04-30].
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00294723?term=NCT00294723&rank=1>.
- [9] Novo Nordisk A/S. To Compare the Effect of Liraglutide When Given Together With Metformin With the Effect of Metformin Given Alone and With the Effect of Glimepiride and Metformin Given Together (LEAD-2) [EB/OL]. (2010-03)[2020-04-30].

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00318461?term=NCT00318461&rank=1>.

- [10] Novo Nordisk A/S. The Effect of Liraglutide on Body Weight in Obese Subjects Without Diabetes [EB/OL]. (2010-10)[2020-04-30].
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00422058?term=NCT00422058&rank=1>.
- [11] Novo Nordisk A/S. The Effect of Liraglutide on Body Weight in Obese Subjects Without Diabetes [EB/OL]. (2010-10)[2020-04-30].
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00422058?term=NCT00480909&rank=1>.
- [12] Novo Nordisk A/S. The Effect of Liraglutide Compared to Sitagliptin, Both in Combination With Metformin on Glycaemic Control in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus [EB/OL]. (2010-08)[2020-04-30].
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00700817?term=NCT00700817&rank=1>.
- [13] GlaxoSmithKline. A Study to Determine the Efficacy and Safety of Albiglutide as Compared With Liraglutide [EB/OL]. (2014-05)[2020-04-30].
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01128894?term=NCT01128894&rank=1>.
- [14] Novo Nordisk A/S. Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER®) [EB/OL]. (2017-03)[2020-04-30].
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01179048?term=NCT01179048&rank=1>.
- [15] Novo Nordisk A/S. Effect of Liraglutide on Body Weight in Non-diabetic Obese Subjects or Overweight Subjects With Co-morbidities: SCALE™ - Obesity and Pre-diabetes[EB/OL]. (2015-02)[2020-04-30].
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01272219?term=NCT01272219&rank=1>.
- [16] Novo Nordisk A/S. Dual Action of Liraglutide and Insulin Degludec in Type 2 Diabetes: A Trial Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide, Insulin Degludec and Liraglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (DUAL™ I) [EB/OL]. (2017-06)[2020-04-30].
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01336023?term=NCT01336023&rank=1>.
- [17] Novo Nordisk A/S. Comparison of the Efficacy and Safety of Two Intensification Strategies in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin (BEGIN™) [EB/OL]. (2015-

- 11)[2020-04-30].
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01388361?term=NCT01388361&rank=1>.
- [18] Duke University. Functional Impact of GLP-1 for Heart Failure Treatment (FIGHT) (FIGHT) [EB/OL]. (2017-02)[2020-04-30].
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01800968?term=NCT01800968&rank=1>.
- [19] Novo Nordisk A/S. The Efficacy and Safety of Liraglutide as Adjunct Therapy to Insulin in the Treatment of Type 1 Diabetes (ADJUNCT ONE™)[EB/OL]. (2017-03)[2020-04-30].
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01836523?term=NCT01836523&rank=1>.
- [20] Novo Nordisk A/S. Investigation of Safety and Efficacy of Once-daily Semaglutide in Obese Subjects Without Diabetes Mellitus[EB/OL]. (2020-04)[2020-04-30].
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02453711?term=NCT02453711&draw=2&rank=1>.
- [21] Pratley R, Amod A, Hoff ST, 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 Jul 6;394(10192):39-50.
- [22] Butler PC, Dry S, Elashoff R. GLP-1-based therapy for diabetes: what you do not know can hurt you. Diabetes Care 2010;33:453–5.
- [23] Butler AE, Galasso R, Matveyenko AV, et al. Pancreatic duct replication is increased with obesity and type 2 diabetes in humans. Diabetologia 2010;53:21–6.
- [24] Noel RA, Braun DK, Patterson RE, et al. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Diabetes Care 2009; 32:834–838.
- [25] Pagliaruo M, Fornari F, Fraquelli M, et al. Gallstone disease and type-2 diabetes in a large cohort of diabetic patients[J]. Dig Liver Dis, 2010, 36 (2) :130-134.
- [26] Mery CM, Rubio V, Duarte-Rojo A, et al. Android fat distribution as predictor of severity in acute pancreatitis[J]. Pancreatology, 2002; 2: 543-549.

- [27] 宋智慧,王璐,纪立伟,胡欣.GLP-1类似物在2型糖尿病中的临床应用进展[J].
中国新药杂志,2013,22(05):542-546+555.