

# 肥胖患者的长期体重管理及药物临床应用指南(2024 版)

中华医学会内分泌学分会

**【提要】** 随着全球肥胖发病率的快速增长,新型减重药物正在不断问世。特别是新一代肠促胰素类减重药,以其明显的减重疗效、代谢的全面获益及良好的安全特性,为肥胖症患者的体重管理带来新的希望。然而,对于这些迅速发展的新型减重药物的临床合理使用,仍缺乏相应的规范以指导临床实践。并且,基于肥胖症的慢性、复发性特征,长期体重管理尤为重要,而我国尚未建立肥胖症长期体重管理的规范。为此,本指南邀请我国从事体重管理的专家,结合先进科学的长期体重管理理念和丰富的减重药物临床应用经验,更新优化肥胖症的诊疗和管理,期望为我国肥胖症的体重管理提供临床指导,给患者的长期获益带来帮助。

**【关键词】** 肥胖; 体重管理; 长期; 减重药物; 指南

DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20240412-00149

## Guideline for chronic weight management and clinical practice of anti-obesity medications(2024 version)

Chinese Society of Endocrinology

**【Summary】** Novel anti-obesity medications (AOMs) are being introduced in the context of rapid growth of obesity globally. In particular, the new generation incretin-based therapy has made a breakthrough for the weight management in patients with obesity, with exceptional weight reduction, comprehensive cardiometabolic benefits, as well as favorable safety profile. However, until now, there is still lack of standardized clinical care with novel AOMs. Given the chronic and recurrent nature of obesity, long-term weight management is especially important. Despite this, we have not established a standard of care for the chronic weight management in obesity. To address this, the steering board invited experts with multidisciplinary expertise in obesity management to update the standard of care in obesity management, incorporating the concept of chronic weight management and extensive clinical experience with AOMs. It is expected that this guideline will provide comprehensive clinical guidance for weight management and long-term benefits to the patients with obesity.

**【Key words】** Obesity; Weight management; Chronic; Anti-obesity medication; Guideline

DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20240412-00149

## 目 录

|                              |     |
|------------------------------|-----|
| 一、肥胖症概述 .....                | 547 |
| (一) 肥胖症的定义和流行病学 .....        | 547 |
| (二) 肥胖相关合并症及其危害 .....        | 547 |
| (三) 肥胖症的诊断 .....             | 547 |
| (四) 肥胖症的分型分期 .....           | 548 |
| 二、肥胖症长期管理总体原则和诊疗路径 .....     | 548 |
| (一) 长期肥胖管理的原则 .....          | 548 |
| (二) 患者诊疗路径 .....             | 548 |
| 1. 患者识别和初步评估 .....           | 548 |
| 2. 全身评估 .....                | 548 |
| 3. 肥胖的综合诊断 .....             | 549 |
| 4. 动机访谈 .....                | 549 |
| 5. 减重目标的制定 .....             | 549 |
| (三) 减重策略实施和长期体重维持的总体原则 ..... | 550 |

|                               |     |
|-------------------------------|-----|
| 三、长期体重管理中的生活方式干预 .....        | 550 |
| (一) 饮食管理 .....                | 551 |
| (二) 运动干预 .....                | 551 |
| (三) 行为管理 .....                | 551 |
| (四) 社会心理支持 .....              | 551 |
| 四、长期体重管理中的减重药物治疗 .....        | 552 |
| (一) 减重药物发展概况 .....            | 552 |
| (二) 减重药分类介绍 .....             | 553 |
| 1. 脂肪酶抑制剂 .....               | 553 |
| 2. 营养刺激激素受体激动剂 .....          | 553 |
| (三) 营养刺激激素受体激动剂的减重外获益 .....   | 555 |
| (四) 营养刺激激素受体激动剂的不良反应及应对 ..... | 555 |
| (五) 减重药物治疗过程的监测和药物调整 .....    | 557 |
| (六) 长期用药帮助减重后的体重维持 .....      | 557 |
| (七) 减重药物的联合应用 .....           | 558 |
| 五、肥胖常见合并症用药 .....             | 558 |
| 六、特殊人群的治疗 .....               | 558 |
| (一) 儿童 .....                  | 558 |
| (二) 围妊娠期 .....                | 559 |
| (三) 老年人 .....                 | 559 |
| (四) 肝肾功能不全者 .....             | 560 |
| (五) 代谢手术围手术期者 .....           | 560 |
| (六) 肥胖综合征 .....               | 560 |

中 華 醫 學 會



## 一、肥胖症概述

### (一) 肥胖症的定义和流行病学

肥胖症是一种由遗传和环境因素共同导致的脂肪组织过度积累或分布、功能异常的慢性、进行性、复发性疾病。据 2024 世界肥胖地图, 2020 年全球已有 42% 的成人(约 22 亿)存在超重/肥胖问题, 预计到 2035 年将达 54%(33 亿)<sup>[1]</sup>。中国慢性病及其危险因素监测数据显示, 按中国肥胖症诊断标准[超重定义为体重指数(BMI) 24~27.9 kg/m<sup>2</sup>, 肥胖定义为 BMI ≥ 28 kg/m<sup>2</sup>], 至 2018 年, 我国超重和肥胖症患病率已达到 50.7% (分别为 34.3% 和 16.4%), 是 2004 年的 3 倍, 预计到 2030 年将达到 70.5% (6.1 亿)<sup>[2]</sup>。其中, 我国 6 岁以下儿童超重和肥胖的患病率分别为 6.8% 和 3.6%, 6~17 岁儿童和青少年为 11.1% 和 7.9%<sup>[3]</sup>。另据中国慢性病及其危险因素监测, 2011 年我国正常 BMI 的男性腹型肥胖(即中心性肥胖, 腰围 ≥ 90 cm)患病率高达 9.1%, 而女性(腰围 ≥ 80 cm)则高达 14.3%, 较 1993 年增长 3~4 倍<sup>[4]</sup>。

饮食、营养、活动/运动等生活方式以及社会经济生产模式转变是整体肥胖患病率逐年上升的主要驱动因素。近年来有学者提出使用超越能量出入平衡的“碳水化合物-胰岛素模型”来解释肥胖的迅猛增长, 认为超加工、高碳水化合物食物促使更多的热量在脂肪组织储存, 继而使得身体饥饿感增加和能量消耗减弱<sup>[5]</sup>。在个体层面, 农村/城市、生活作息、受教育水平、认知水平、吸烟、饮酒、合并疾病等均与现阶段超重/肥胖发病风险相关<sup>[4]</sup>。2017 年世界肥胖联合会(World Obesity Federation)发表声明称“肥胖是一种慢性复发性疾病”<sup>[6]</sup>, 而不仅是单纯生活方式问题的自主选择, 呼吁大众正确认识肥胖, 为肥胖去污名化。

### (二) 肥胖相关合并症及其危害

在肥胖人群中, 高体重和过多的脂肪给全身多个

器官带来机械性压迫和占位效应, 同时脂肪沉积所致的慢性炎症反应也造成一系列代谢损伤, 体型和运动能力的变化也会引起社会的歧视(语言、态度、公众言论), 进而产生自卑等一系列心理问题。因此, 肥胖人群会面临一系列慢性并发症, 包括糖代谢异常(糖尿病、糖尿病前期及代谢综合征); 血脂异常、高血压及心血管疾病; 慢性肾脏疾病; 代谢功能障碍相关性脂肪性肝病; 多囊卵巢综合征、女性不孕症、男性低促性腺激素性性腺功能减退症; 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; 哮喘/反应性气道疾病; 骨关节炎; 张力性尿失禁; 胃食管反流病; 抑郁症、焦虑等精神心理疾患<sup>[7]</sup>。此外, 痛风、肿瘤的发病风险也随之增加<sup>[8]</sup>。中国超重患者中 70.7% 至少合并 1 种并发症, 而肥胖患者中 89.1% 至少合并 1 种并发症<sup>[9]</sup>, 并且肥胖人群出现 1 种、2 种、多种(≥4 种)复杂肥胖相关疾病的风险分别是体重正常人群的 2.83 倍、5.17 倍和 12.39 倍。此外, 肥胖程度越高, 患多种复杂合并症的风险也越高<sup>[8]</sup>。

超重/肥胖除了与主要慢性非传染性疾病存在相关性<sup>[10]</sup>, 也是 2019 年我国第六大致死致残的主要危险因素<sup>[3]</sup>。据统计, >40 岁且不吸烟的男性和女性人群预期平均寿命可能会因患肥胖症而分别减少 5.8 年和 7.1 年<sup>[11]</sup>。而我国因超重/肥胖及其合并症所造成的医疗费用从 2000 年(25.7 亿元)至 2009 年(549.8 亿元)已增长了约 21 倍<sup>[12-13]</sup>, 预计到 2030 年中国超重/肥胖症相关的医疗费用将达到 4 180 亿元, 约占全国总医疗费用的 22%<sup>[14]</sup>。因此, 肥胖快速增长的趋势给我国公共卫生及临床医疗体系带来了极大的挑战。

### (三) 肥胖症的诊断

目前, 对肥胖的诊断(表 1)仍存在较大争议。在临床上, 肥胖症的诊断依据仍以 BMI 为标准(由身高和体重计算得出, 各地区标准不同), 但 BMI 并不能准确反映脂肪分布和身体成分, 因此仍需要测定腰围、臀围、体脂率、内脏脂肪等进行综合评估。

表 1 中国人群肥胖症的常用诊断标准

| 项目     | 检测方法                                       | 性别 | 诊断标准  | 优缺点  |
|--------|--|----|---|--|
| BMI    | 体重/身高 <sup>2</sup><br>(kg/m <sup>2</sup> ) |    | 正常 18.5~23.9 kg/m <sup>2</sup><br>超重 24.0~27.9 kg/m <sup>2</sup><br>肥胖 ≥ 28 kg/m <sup>2</sup> | 操作简单, 适用性广, 是目前最常用的诊断指标。但不能反映身体成分和脂肪分布                 |
| 腰围     |  | 男  | 正常 < 85 cm<br>腹型肥胖 ≥ 90 cm  | 可以部分反映脂肪的分布, 衡量腹型肥胖, 操作简单, 适用性广。但测量误差较大, 使用中需注意正确的测量方法 |
|        |  | 女  | 正常 < 80 cm<br>腹型肥胖 ≥ 85 cm  |  |
| 腰臀比    | 腰围/臀围                                      | 男  | 正常 0.85~0.90<br>腹型肥胖 ≥ 0.90   |  |
|        |  | 女  | 正常 0.75~0.80<br>腹型肥胖 ≥ 0.85   |  |
| 腰高比    | 腰围/身高                                      |    | 正常 < 0.5<br>腹型肥胖 ≥ 0.5  |  |
| 体脂率    | 生物电阻抗,<br>双能 X 线                           | 男  | 正常 10%~20%<br>肥胖 ≥ 25%  |  |
|        |  | 女  | 正常 15%~25%<br>肥胖 ≥ 30%  |  |
| 内脏脂肪面积 | CT、MRI                                     |    | 正常 < 80 cm <sup>2</sup><br>腹型肥胖 ≥ 80 cm <sup>2</sup>  |  |

注: BMI, 体重指数; 建议所有从事肥胖诊疗的医疗机构合理配置体重秤、软尺及体脂分析仪, 对所有超重和肥胖患者(包括腹型肥胖)均应测量 BMI 及腰围; 如条件许可, 尽可能评估体脂率或内脏脂肪

#### (四) 肥胖症的分型分期

肥胖症的分型分期目前方法较多,尚未统一。可以根据发生的原因分为单纯性肥胖和继发性肥胖,也可以按照脂肪的分布分为腹型肥胖和全身性肥胖,其中腹型肥胖通常有内脏脂肪的明显增加,与肥胖相关并发症风险的增加关系密切<sup>[15]</sup>。2017年,美国临床内分泌医师协会/美国内分泌学会(AACE/ACE)提出基于脂肪增多的慢性病(adiposity-based chronic disease, ABCD)分型<sup>[16]</sup>。该分型通过病因和并发症评估,将肥胖对个体健康和生活质量的影响程度或潜在风险进行划分,进而根据基线风险制定治疗方案。该分型体系充分考虑病因、肥胖程度、并发症等多重因素,发布以来受到了业界的肯定,但该分型体系较为复杂,在基层临床应用存在一定障碍。由于该分型仍采用 BMI 作为主要诊断标准之一,同样会忽视 BMI 正常但体内脂肪分布异常人群(体重正常的代谢性肥胖)及其并发症。

此外,随着人工智能在临床的应用,国内外学者也在尝试人工智能辅助下的肥胖症分类。美国梅奥诊所通过机器学习方法将肥胖患者分为“饥饿的大脑”、“饥饿的肠道”、“情绪性饥饿”和“缓慢的燃烧”4种表型,用于指导肥胖症的治疗,但所需检测指标过于复杂,临床适用性有限<sup>[17]</sup>。国内一项多中心研究采用人工智能机器学习方法,提出肥胖症新的代谢分型,将肥胖症分为代谢健康型肥胖、高代谢型肥胖-高尿酸亚型、高代谢型肥胖-高胰岛素亚型和低代谢型肥胖,这4种肥胖亚型的临床特点和并发症发病风险各异,并具有良好的可重复性和稳定性,且检测指标为临床常用,临床适用性较好<sup>[18-19]</sup>。合理的肥胖分型可帮助治疗目标的制定和方案的选择。但由于循证证据的缺乏,对于肥胖患者,临床医生可根据实际需要采用不同的分型。

## 二、肥胖症长期管理总体原则和诊疗路径

### (一) 长期肥胖管理的原则

长期体重管理的目的是降低相关并发症风险或控制已有并发症的进展,提高整体生活质量和健康状况。因此,长期体重管理的总目标是实现个体化最佳体重并长期维持(此处及之后的体重管理均指不仅限于 BMI 在内的多维度体重指标管理),以谋求远期结局(如心血管结局、全因死亡)的改善。基于肥胖症的慢性和复发性特征,肥胖管理应遵循及时性、长期性、个体性的原则,即在患者体重出现超重和(或)持续增加风险时即起始干预,并根据患者的全身状况、对体重管理方法的接受度和依从性等,制定个体化的治疗方案,

进行长期甚至终身的体重管理。长期体重管理通常包括强化治疗阶段和治疗维持阶段,针对同一肥胖个体,不同阶段应制定不同的治疗目标与策略,最终实现长期体重合理稳定、预防或减少减轻并发症的总目标,最终改善生活质量,延长生存期。应注意,即使最终无法实现或长期维持治疗效果,减重仍会带来显著获益<sup>[20-22]</sup>。

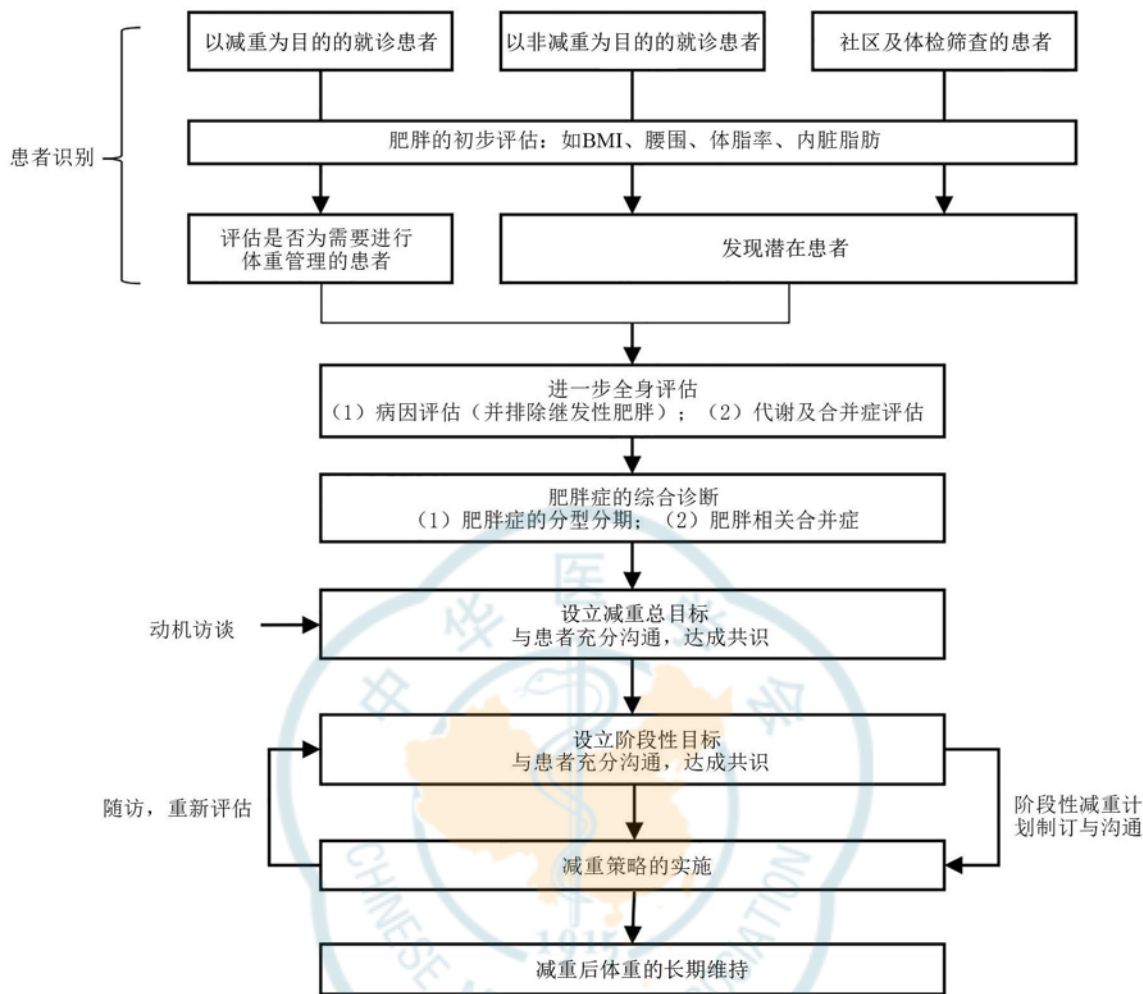
### (二) 患者诊疗路径

肥胖症患者诊疗路径概况如图 1 所示。

1. 患者识别和初步评估:由于肥胖人群常因为肥胖并发症或其他原因就诊,临床医生应主动识别潜在的肥胖人群,特别是因肥胖并发症就诊者往往会就诊于不同的临床科室,需要临床医生判断其是否需要转至肥胖专科治疗。此外,由于公众对肥胖症作为一种疾病的认知尚且不足,大量肥胖症患者并不会至医院就诊,因此需要通过加强社区筛查、体检筛查的方式,引导患者正确就诊于肥胖专科。

肥胖的初步识别主要包括直观评估(即医生对就诊者的主观感受)和人体测量指标(如 BMI、腰围、体脂率、内脏脂肪等)。特别针对有肥胖相关问题但表征不明显者(如 BMI 正常的腹型肥胖患者),体脂率和内脏脂肪的评估尤为重要。其中明确为肥胖者,建议进行全身评估。

2. 全身评估:(1)病因学评估:临床医生应对患者自出生以来的体重变化轨迹进行全面评估,了解体重显著增加的年龄段及发展速度、饮食、运动等生活方式的变化轨迹,肥胖聚集史、并发症及合并疾病、体格检查、特殊伴随症状及可致体重增加的药物使用史和疾病史,识别潜在的肥胖继发因素。继发性肥胖指某种躯体或精神疾病或相关药物所导致的体内脂肪过度沉积及其导致的一系列内分泌代谢紊乱综合征。这些患者不同于“单纯性肥胖”人群,其治疗高度依赖特定原发病的针对性治疗,而常规的减重治疗(如生活方式干预)往往效果不佳<sup>[23]</sup>。对疑似病例,特别是 BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> 和近期体重明显升高者,应注意及时采集病史,完善专科体格检查及辅助检查,以排查继发性肥胖,必要时转诊。遗传因素、神经内分泌因素、医源性因素导致体重增加等是肥胖症的常见发生原因。个体成长环境中经历的外源性事件也可导致体重的显著变化。成年期常见的体重影响事件包括妊娠、求学、结婚或离婚、体力活动减少、进食障碍、心理问题等<sup>[24]</sup>。在医患沟通过程中,临床医生应注意识别生活事件对患者体重的影响,在后续的减重计划中进行针对性辅导。(2)代谢及合并症评估:对肥胖合并症的评估有助于及时干预肥胖并发症。肥胖是 1 种全身性疾病,而其



注：BMI：体重指数

图 1 肥胖症患者的诊疗路径

部分合并症可能较为隐匿，容易忽视，或者患者并不认为和肥胖相关而无主诉，因此合并症的评估需要全面。全面的评估包括内分泌代谢系统（如糖尿病、血脂紊乱）、呼吸系统（如阻塞性睡眠呼吸暂停综合征）、心血管系统（如冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压）、泌尿系统（如慢性肾病、张力性尿失禁）、生殖系统（如多囊卵巢综合征、不孕不育）、消化系统（如胃食管反流病、代谢功能障碍相关性脂肪肝）、骨骼运动系统（如骨关节炎）、心理疾患（如抑郁症、焦虑）、肿瘤等。评估通常以开放问题起始，患者主动提出的健康问题通常反映了对患者生活最为困扰的合并症，这些也最有可能成为肥胖治疗的动机和阶段性目标。而在患者主动表达后，临床医生应根据患者具体情况进行全面询问，并开展辅助检查以明确合并症诊断。

3. 肥胖的综合诊断：根据以上评估结果，形成肥胖症的综合诊断，包括肥胖症的分型分期和肥胖相关合并症的诊断。

4. 动机访谈：动机访谈是临床医生与患者沟通共

同制定目标的重要环节，能增进患者主观能动性、提升患者的依从性，从而改善治疗效果、生活质量和满意度。动机访谈通过医患沟通，使双方明确肥胖对患者带来的最重要负担（对生活的影响），并达成一致，使其中全部或部分负担作为个性化减重目标。动机访谈时，临床医生应注意表达共情，突出差异，鼓励患者表达，发掘患者在减重过程中遇到的最关键的困扰，并在沟通中与患者共同选取一些可以减轻或改善的环节作为阶段性治疗目标。在交流过程中，临床医生应注意强化就诊者的主观能动性，避免争论，化解抵触情绪，评估并增强治疗信心。此外，患者家人朋友的态度和期望也有助于帮助就诊者制定以患者为中心的合理减重计划。

5. 减重目标的制定：肥胖症治疗的长期目标应当是实现个体化最佳体重并长期维持，以谋求远期结局（如心血管结局、全因死亡）的改善，提高整体生活质量和健康状况。这里的个体化最佳体重，指的是使得该个体长远身心健康最优的体重，对大多数患者而言

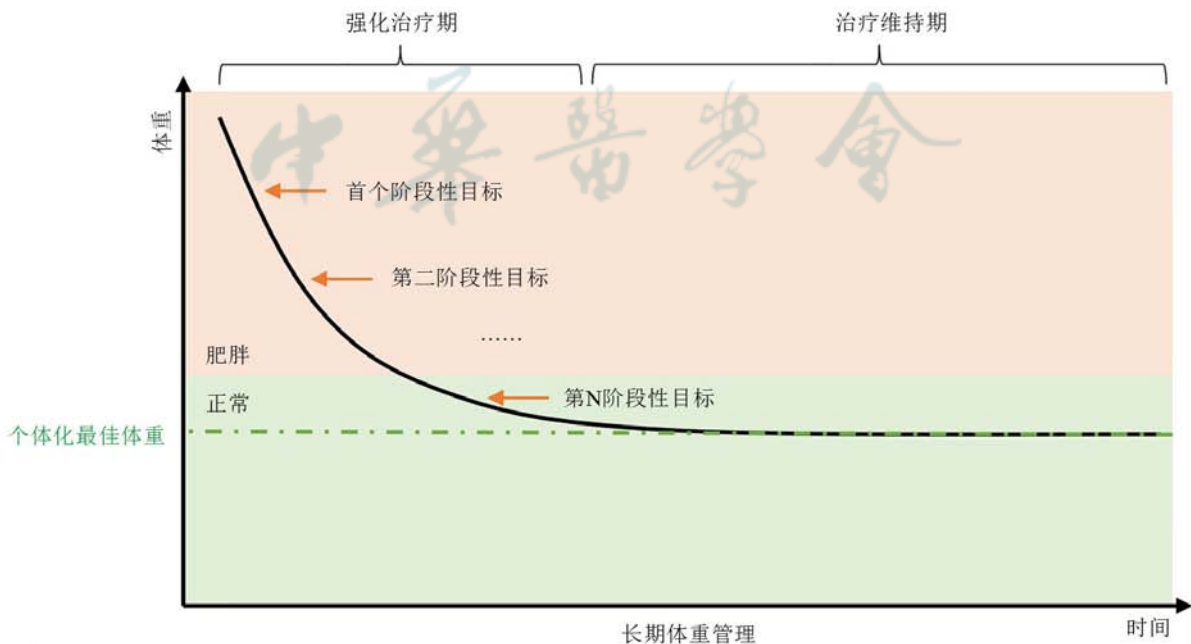
是多维度体重正常化(包括 BMI、腰围及体脂率等指标)<sup>[25]</sup>。在临床实操中,可根据患者的个体特征(如年龄、并发症等)进行适当调整。长期目标的实现,主要分为 2 个阶段:强化治疗期和治疗维持期(图 2)。(1) 强化治疗期:指从起始治疗到最接近个体化最佳体重的阶段。考虑到大部分肥胖症治疗周期较长,实现个体化最佳体重时间较长,为增进行为激励,提高依从性,控制合理体重变化轨迹,及时调整治疗方案,强化治疗期可根据个体情况分解为数个阶段,设立多个短期阶段目标逐一攻克。阶段目标可以是在一段时间内达到体重、腰围、身体成分等肥胖评估指标改变,或在一段时间内达到并发症的控制或改善等,动机访谈中识别的某些个体化疾病负担也可作为体重管理的阶段目标。每个阶段可自数周到数月不等,但一般不超过 3~6 个月。例如,对于年轻、并发症少或仅存在并发症风险的患者,首个阶段目标可以设立为 3~6 个月减重 10%~15%,以求尽快实现并发症的改善或风险降低,帮助患者建立减重信心,提高后续减重治疗的依从性。而对于年长、并发症较多的患者,更需要考虑减重安全性问题,可以设立相对较缓的阶段目标,如 3~6 个月减重 5%~10%,平稳减重,尽量避免减重不良反应。实现首个阶段目标后,再设立下一阶段的目标,最终以逐步实现个体化最佳体重。(2) 治疗维持期:指接近个体化最佳体重后的长期维持阶段。该阶段的首要目标为长期维持体重在个体化最佳体重,尽量避免体重波动和反弹,实现长期体重管理目标。

(三) 减重策略实施和长期体重维持的总体原则  
体重管理干预越早,获益越大<sup>[26-27]</sup>。因此,体重管理的关口应当前移,即在体重出现上升时即起始体重管理计划,而非等到并发症的出现甚至加重。生活方式干预需贯穿长期体重管理的始终,但单纯的生活方式干预往往效果欠佳或者出现反弹<sup>[28]</sup>。因此,在强化治疗期,建议对于所有达到肥胖或腹型肥胖标准的患者,或者存在肥胖相关合并症的患者,可联合减重药物起始治疗。对于尚处于超重且无合并症的患者,也可在生活方式干预效果不佳(如 3 个月减重<5%或未达预期)后,尽早联合减重药物治疗。

减重策略的实施须充分与患者沟通,了解患者的需求与顾虑,帮助患者制定最适合且执行度较高的方案,并充分指导患者减重实施、自我监测、随访计划,以提高减重策略实施的效果。制定阶段性随访计划,及时评估治疗效果、不良反应和调整治疗方案,以提高患者依从性和促使减重目标的实现。在达到强化治疗期的减重效果后,长期维持体重仍然具有挑战性,需要持续的综合减重治疗。可根据患者依从性及体重维持效果,选择单纯生活方式干预或联合减重药。具体方法参考后文“长期用药帮助减重后的体重维持”。对于保守治疗效果不佳,又符合手术适应证的患者,必要时可与减重外科专家探讨代谢手术的可能性(图 3)。

### 三、长期体重管理中的生活方式干预

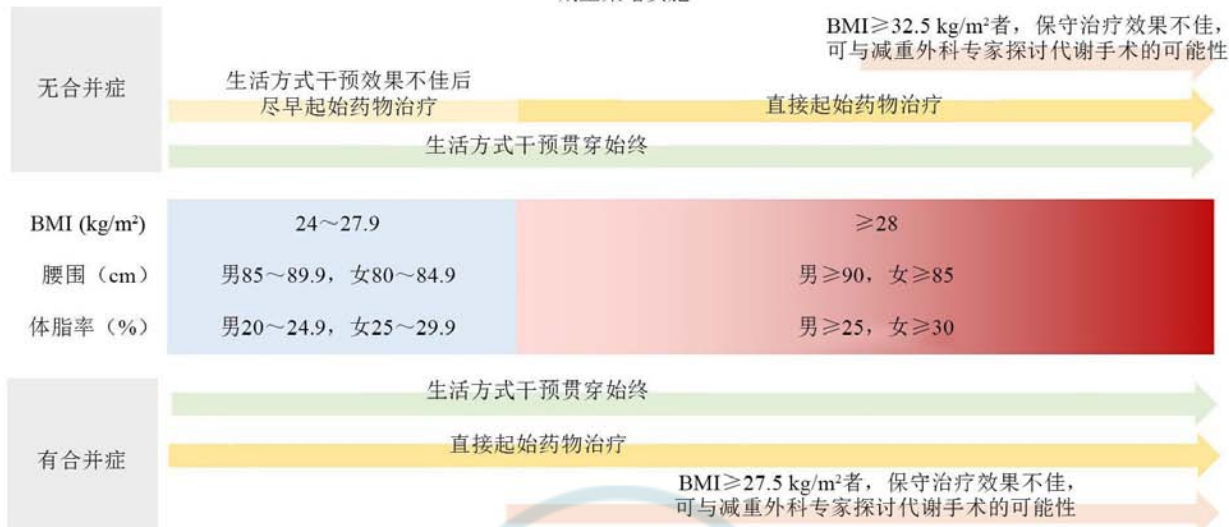
生活方式干预是长期体重管理(无论是强化治疗期还是治疗维持期)的基石,包括饮食管理、运动干



注:个体化最佳体重,使得该个体长远身心健康最优的体重,对大多数患者,是多维度体重正常化(包括 BMI、腰围及体脂率等指标);在临床实操中,可根据患者的个体特征(如年龄、并发症等)进行适当调整;对于年轻、并发症少或仅存在并发症风险的患者,首个阶段目标可以设立为 3~6 个月减重 10%~15%;对于年长、并发症较多的患者,首个阶段目标可以设立为 3~6 个月减重 5%~10%,平稳减重

图 2 长期体重管理的阶段实现

## 减重策略实施



注:略语同图1

图3 减重策略实施的总体原则

预、习惯养成和社会心理支持等。值得注意的是,针对肥胖的生活方式干预具有高度个体化的特点,患者的依从性对于干预效果的影响颇大<sup>[28-29]</sup>。因此,临床实践中,建议多学科临床医生与患者共同讨论,在现有生活方式偏好和习惯的基础上进行调整,制定患者易于接受和坚持的个体化干预方案,这是生活方式干预的重要原则。

#### (一) 饮食管理

饮食管理的意义不仅在于减少能量摄入,有效减轻体重,而且能够改善血糖、血压、血脂、胰岛素抵抗等代谢问题。限制总热量摄入、维持机体摄入与消耗之间的负平衡状态是实现有临床意义减重的关键,而饮食结构、进食方式和进食时间同样是影响减重的重要因素<sup>[30]</sup>。目前有多种形式的饮食模式,如限能量饮食、低碳水化合物饮食、高蛋白饮食、间断性节食、代餐等(详见表2),其降低体重的效果因人而异,个体差异极大,短期内使体重下降1%~16.1%,且单一饮食管理难以长期维持个体化最佳体重,大多数患者会在干预6~12个月时出现反弹<sup>[41,45-46]</sup>。

#### (二) 运动干预

运动干预是长期体重管理中综合生活方式干预的重要组成部分,包括有监督或无监督的锻炼、职业活动、家务、个人护理、通勤和休闲活动。而运动干预包括有氧运动、抗阻运动、有氧合并抗阻运动等。尽管单纯运动只能达到轻度的体重减轻(体重约下降2.4%),而运动在长期体重维持和生活质量维持时不可或缺,在减少肥胖相关代谢及心血管并发症中存在额外获益<sup>[47-48]</sup>。但应注意关节等运动器官的保护,严防运动相关损伤。此外,肥胖相关关节炎及痛风性关节

炎可能阻碍运动或锻炼,从而影响患者运动干预效果。

#### (三) 行为管理

行为管理是减重计划的重要组成部分和减重成功的必要环节,也是难点,需特别重视。需要专业人员指导患者对热卡摄入量、体育活动时间和自我监测频率设定具体的目标值,帮助肥胖患者在饮食、活动和相关行为方面做出客观、可衡量的改变<sup>[49-50]</sup>。自我监测可以帮助患者确定自己的饮食模式,也可以帮助患者选择减少热卡摄入的目标<sup>[51]</sup>。习惯养成过程中需要重视高频率的面访、个体化治疗以及体重减轻长期维持的重要性。研究显示,结构化的行为治疗计划在前6个月平均减少体重7~10 kg,但其疗效个体差异颇大,患者往往需要高强度的干预才能达到上述的减重效果<sup>[52-53]</sup>。

#### (四) 社会心理支持

情绪及行为障碍既是肥胖的病因,也是肥胖的并发症。一方面,享乐型进食、进食紊乱是肥胖的重要病因,通常需要药物或认知行为治疗;并且一些精神类药物(如帕罗西汀、喹硫平等)可通过增进食欲而增加体重<sup>[54-55]</sup>。另一方面,肥胖人群往往因体型和外观变化及其躯体并发症产生自卑、自责等负面情绪,部分甚至出现抑郁症或双相障碍,进一步加重进食紊乱,形成恶性循环。因此,心理评估是肥胖治疗中必不可少的一环,必要时应配合药物、心理、认知行为治疗<sup>[56]</sup>。研究显示,以家庭为基础的行为体重管理有利于帮助患者形成良好饮食、运动和生活习惯,可能带来5%~20%的体重减轻<sup>[57]</sup>。在临床实践中,针对患者的个体特征,必要时纳入社会支持,来自家庭成员、亲戚朋友、医护人员及其他社会群体(如肥胖患者互助群)的支持,

表 2 体重管理的常用饮食策略汇总

| 饮食类别     | 实施方法   | 效果及获益   |
|----------|--|---|
| 限能量饮食    | 限能量饮食是限制每日能量摄入目标小于所需的能量,通常限定女性 1 200~1 500 kcal/d,男性 1 500~1 800 kcal/d,或在预估个人能量需求基础上减少 500 或 750 kcal/d 或 30% 的能量摄入。更严格的极低能量饮食是限能量饮食的特殊类型,指将能量摄入水平控制在 800 kcal/d 以内 <sup>[31]</sup> 。宏量营养素的供能比例符合平衡膳食模式(40%~55%碳水化合物,15%~20%蛋白质,20%~30%脂肪) <sup>[31]</sup>      | 能有效降低体重、脂肪含量,改善胰岛素抵抗等代谢综合征组分,降低心血管疾病的发生风险 <sup>[32-34]</sup>  |
| 低碳水化合物饮食 | 低碳水化合物饮食通常是指每天碳水化合物供能比占每天总能量 20%~40% 的饮食模式 <sup>[31,35-36]</sup> 。极低碳水化合物饮食(亦称为生酮饮食)是低碳水化合物饮食的特殊类型,指将碳水化合物供能比控制在 20% 以内 <sup>[31,36]</sup>   | 低碳水化合物饮食在短期内应用可以显著降低肥胖患者的体重,并能有效改善血糖、血脂等指标 <sup>[37-38]</sup> 。但低碳水化合物饮食的依从性较低,较少有研究评估其长期减重效果及不良后果有助于降低体重、改善血糖、血脂等心血管疾病危险因素。部分研究证据表明,高蛋白饮食可以减弱肠道脂质吸收、阻止脂肪增加 <sup>[39]</sup> ,是一种防止体重反弹的有效策略 <sup>[40]</sup> |
| 高蛋白饮食    | 高蛋白饮食通常是指每天蛋白质供能比超过每天总能量的 20%,但一般不超过每天总能量 30% 的饮食模式 <sup>[31,36]</sup>   | 可在短时间内(8~12 周)内实现轻中度的体重减轻(比基线下降 3%~8%) <sup>[41]</sup> 。部分研究表明,间断性节食可能改善心脏代谢风险因素,如血压、血脂、胰岛素抵抗和糖化血红蛋白  |
| 间断性节食    | (1) 隔日节食:包括正常进食日和节食日交替进行。在进食日,患者可以自由进食,对食物的种类或数量没有限制;在节食日,患者仅摄入其能量需求的 0~25% (500~800 kcal),节食日的 1 餐可以一次性摄入,也可以分散在 1 天中摄入,不会影响减肥效果;(2) 5:2 间断性节食:是隔日节食的改良版,每周 5 个正常进食日和 2 个节食日,而节食日可以连续或者不连续;(3) 时间限制性节食:将每天的进食时间限制在特定的时间内(通常是 4~12 h),而不限制能量摄入;在非进食时间窗里,仅能饮用零卡饮料 |   |
| 地中海饮食    | 地中海饮食模式尚无统一的标准,其主要特点是多摄入橄榄油、坚果、全谷物、水果和蔬菜,适量饮用红酒,减少红肉或加工食品的摄入 <sup>[42]</sup>   | 可有效减轻体重,缩小腰围 <sup>[43]</sup>  |
| 终止高血压饮食  | 终止高血压饮食强调增加较大量蔬菜、水果、低脂(或脱脂)奶的摄入,采取全谷类食物,减少红肉、油脂、精制糖及含糖饮料的摄入,并进食适量坚果。这种饮食方法提供了丰富的钾、镁、钙等矿物质以及膳食纤维,增加了优质蛋白、不饱和脂肪酸的摄入  | 可有效降低肥胖患者的体重、血压、血糖、血脂,同时改善胰岛素抵抗 <sup>[44]</sup>   |

对肥胖患者长期坚持健康行为非常重要。

#### 四、长期体重管理中的减重药物治疗

随着药物研发的进展,减重药物的应用已成为长期体重管理领域一个重要的治疗手段,特别是新型减重药物明显的疗效和较好的安全性,以及减重以外的代谢和心肾获益,为临床带来新的突破。

对于大多数超重或肥胖(包括腹型肥胖)患者,尤其是既往减重失败或无法维持减重效果的个体,符合适应证可直接起始减重药的治疗。对于部分患者,如肥胖程度较轻(如 BMI 24~27.9 kg/m<sup>2</sup>)且无明显合并症的患者,也可在尝试生活方式干预效果不佳时(如 3 个月减重<5%或未达预期),起始减重药物治疗。当然临床上也需要对患者进行个体化综合评估,特别对于一些使用药物风险较高或药物耐受性较差的患者(如合并用药较多的老年人、严重肝肾功能不全者等),须在充分评估利弊后,在专业医生指导下合理使用减重药物。

在减重药物治疗过程中,医生应当根据患者个体情况,选择适合患者且患者接受度较高、用药依从性较好的减重药物,并充分与患者沟通用药方法、不良反应应对及随访周期。注意避免治疗惰性,定期监测患者体重和代谢指标的变化,合理应对不良反应,及时评估疗效及调整药物剂量。早期的良好减重效果有助于增加患者信心,提高患者依从性,确保患者获得最佳效

果。在使用减重药物的同时,生活方式干预仍然是长期体重管理的基石。减重药物使用的意义不仅在于使得体重下降及合并症改善,而且有助于增强个体对生活方式干预的有效坚持,使患者行为习惯更容易改变。

##### (一) 减重药物发展概况

减重药物(anti-obesity medications, AOMs)的研发起始于 19 世纪 90 年代,历经 100 多年的发展,大多药物上市后相继引发很多安全性问题而导致退市,包括羊甲状腺提取物(增加心律失常和心脏骤停的风险),2,4-二硝基酚(引起粒细胞缺乏症和致命的过高热),拟交感神经药物安非拉明(成瘾性)、“彩虹丸”即联合使用安非拉明、洋地黄、利尿剂、泻药和甲状腺激素(心脏毒性或猝死),安非拉明类似物—阿米雷司(肺动脉高压),食欲抑制剂苯丙醇胺(颅内出血和卒中),芬氟拉明(肺动脉高压和瓣膜病),5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂西布曲明(心血管疾病风险),大麻素受体拮抗剂利莫那班(抑郁和自杀),5-羟色胺 2C 受体激动剂氯卡色林(增加癌症风险)等<sup>[58-59]</sup>。至今在全球仍在使用的传统减重药物仅有芬特明、安非他酮、奥利司他,以及一些复方制剂如复方苯丁胺/托吡酯缓释剂、纳曲酮/安非他酮。在我国,有体重管理适应证并仍在使用的传统减重药物仅奥利司他。

除安全性考量之外,2007 年美国食品药品监督管理局(FDA)发布开发减重药物的指导文件,制定了减重药物有效性认定标准,即接受至少 1 年试验药物治



疗后,同安慰剂相比体重下降净获益 $\geq 5\%$ 、试验药物组超过 35% 人群体重下降 $\geq 5\%$ 或达到体重下降 $\geq 5\%$ 的人群比例超过安慰剂组 1 倍<sup>[60]</sup>。从此,减重药物的研发进入了更加严格规范的新时期。

近年来,新型减重药物,即基于营养刺激激素(nutrient-stimulated hormone, NuSH)受体靶点研发的相关药物,为减重药物的探索带来曙光<sup>[61]</sup>。NuSH 是指一系列由饮食营养成分刺激所分泌,发挥调节食欲与内分泌代谢的激素,如胰升糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)、葡萄糖依赖性促胰岛素肽 (glucose-dependent insulinotropic peptide, GIP) 等。这类新型减重药物包括:(1) 单靶点激动剂,主要是 GLP-1 受体单激动剂 (GLP-1RAs),始于 2014 年被美国 FDA 批准用于体重管理的 GLP-1RA 日制剂利拉鲁肽,2021 年周制剂司美格鲁肽也被美国 FDA 批准用于体重管理,减重药迎来了井喷式的发展,目前我国获批体重管理适应证的有利拉鲁肽、贝那鲁肽和司美格鲁肽。(2) 双靶点激动剂,例如新型减重药物 GIP/GLP-1 双受体激动剂替尔泊肽 (tirzepatide),减重幅度突破 20%,相对单靶点激动剂有着更高的减重潜能,于 2023 年美国 FDA 批准其体重管理适应证,2024 年我国也批准其体重管理适应证;此外 GLP-1/胰升糖素 (glucagon, GCG) 双受体激动剂、GLP-1/胰淀素激动剂合剂等也在申请上市或 3 期临床试验中。(3) 三靶点激动剂,主要是 GLP-1/GIP/GCG 三受体激动剂,可能有着更为明显的减重潜能,尚处在 3 期临床试验中。

## (二) 减重药分类介绍

1. 脂肪酶抑制剂:目前上市的脂肪酶抑制剂仅有奥利司他。该药物通过作用于胃脂肪酶和胰脂肪酶的活性位点,使脂肪酶失活,从而抑制三酰甘油水解为可吸收的游离脂肪酸和单酰基甘油,进而影响三酰甘油的吸收,减少热量摄入<sup>[62-63]</sup>。

该药物于 1999 年美国 FDA 批准上市,2001 年在我国获批上市,是国内唯一批准的非处方减重药。推荐剂量为每次 120 mg,每日 3 次,餐时或餐后 1 h 内服用<sup>[64]</sup>。建议在生活方式和行为干预基础上应用该药物治疗。

在超重或肥胖患者中,奥利司他可轻度减轻体重,与单纯生活方式干预相比,使体重额外下降 3.06%<sup>[65]</sup>。1 年减重幅度约 2.9~4.4 kg,大部分的体重减轻发生在治疗的前 6 个月,减重效果与服药剂量相关,但没有证据表明大于 120 mg 每日 3 次的剂量有更高的减重效果<sup>[66]</sup>。除了减重以外,奥利司他还可以降低与肥胖相关的危险因素和与肥胖相关的其他疾病的发病率或者改善其他疾病,包括 2 型糖尿病、胰岛素

抵抗、高胆固醇血症、高血压、非酒精性脂肪肝,并可减少脏器中的脂肪含量等。长期服用奥利司他,治疗效果(包括控制体重和改善危险因素)可以持续<sup>[67-68]</sup>。

奥利司他的不良反应主要是胃肠道反应,与药物阻止摄入脂肪吸收的药理作用有关,如大便紧急感、脂肪(油)性大便、脂肪泻、大便次数增多、大便失禁、油性斑点、胃肠排气增多、腹痛/腹部不适等。此外还可能还存在脂溶性维生素(A、D、E、K)和某些药物(如环孢素、甲状腺激素、抗惊厥药物)的潜在吸收障碍等。因此,启用奥利司他管理体重时应重点关注患者的个人价值观与偏好,充分交代不良反应与应对方法。患者教育包括膳食指导,如尽量减少摄入脂肪含量高的食物,定期补充复合维生素。同时需了解患者有无正在服用前面所述药物,以免影响其他疾病的疗效。

## 2. 营养刺激激素受体激动剂

(1) NuSH 单受体激动剂:目前在国内外上市的 NuSH 单受体激动剂仅有 GLP-1RA 及其类似物。GLP-1 是 1 种肠促胰素,在生理状态下,受胃肠道中营养物质(如碳水化合物、脂质等)刺激,由小肠 L 细胞分泌。GLP-1 受体广泛分布于中枢及外周的多个部位,包括下丘脑、胃肠道、胰岛细胞等。GLP-1R 的激活会产生包括降低下丘脑食欲调控、调节奖赏系统控制进食行为、延缓胃排空等效应,从而发挥减重作用<sup>[69-72]</sup>。GLP-1RA 则是模拟了天然 GLP-1 的效应而发挥减重作用。

目前我国已获批体重管理适应证的 GLP-1RA 主要有短效的贝那鲁肽(2023 年在我国获批,每日多次给药),日制剂利拉鲁肽(2023 年在我国获批)和周制剂司美格鲁肽(2024 年在我国获批),这些药物均为皮下注射给药制剂。而 GLP-1RA 口服制剂(如口服司美格鲁肽、Orforglipron)尚处在 3 期临床研发中,拟在中国申请体重管理适应证。其他一些 GLP-1RA 类药物如度拉糖肽、艾塞那肽、利司那肽、洛塞那肽等,目前无申请体重管理适应证或未进行减重相关临床试验(仅有 2 型糖尿病适应证),暂不推荐用于超重/肥胖患者的长期体重管理。

贝那鲁肽(注射制剂):为 GLP-1RA 短效制剂,用于减重治疗的滴定方法为第 1 周起始剂量每次 0.06 mg,每日 3 次,皮下注射,第 2 周剂量增加至每次 0.10 mg,第 3 周剂量增加至每次 0.14 mg,第 4 周剂量增加至每次 0.20 mg 并维持用于减重治疗。推荐维持剂量为 0.20 mg 每日 3 次或最大耐受剂量。其在超重/肥胖(非糖尿病)的中国人群的 3 期临床试验中显示,贝那鲁肽 0.2 mg 每日 3 次治疗组 16 周受试者平均减重 6.0%(显著高于安慰剂组的 2.4%)<sup>[73]</sup>。

利拉鲁肽(注射制剂):为 GLP-1RA 日制剂,用于减重治疗的使用方式为起始剂量 0.6 mg 每日 1 次皮下注射,以每周将日剂量增加 0.6 mg 的幅度予以递增,推荐将日剂量逐渐增至 3.0 mg 或最大耐受剂量并维持。全球 3 期临床试验 SCALE 系列研究显示,对于超重/肥胖人群(非糖尿病),利拉鲁肽 3.0 mg 每日 1 次治疗组 56 周受试者平均减重 8.0%(显著高于安慰剂对照组的 2.6%)<sup>[74]</sup>;对于超重/肥胖的 2 型糖尿病患者,利拉鲁肽 3.0 mg 和 1.8 mg 每日 1 次治疗组在 56 周后平均减重分别为 6.0% 和 4.7%(显著高于对照组的 2.0%)<sup>[75]</sup>。目前利拉鲁肽尚无超重/肥胖的中国人群的 3 期临床试验结果披露。

司美格鲁肽(注射制剂):GLP-1RA 周制剂,用于减重治疗的使用方式为第 1~4 周起始剂量 0.25 mg 每周 1 次皮下注射,第 5~8 周的周剂量增至 0.5 mg,第 9~12 周的周剂量增至 1.0 mg,第 13~16 周的周剂量增至 1.7 mg,第 17 周后的周剂量增至 2.4 mg 并维持用于减重治疗。推荐维持剂量为 2.4 mg 每周 1 次或最大耐受剂量。在全球 3 期临床试验 STEP 系列研究中,对于超重/肥胖人群(非糖尿病),使用司美格鲁肽 2.4 mg 每周 1 次皮下注射治疗 68 周后受试者平均减重 16.9%(安慰剂组为 2.4%)<sup>[76]</sup>;对于超重/肥胖的 2 型糖尿病患者,使用司美格鲁肽 2.4 mg 每周 1 次皮下注射治疗 68 周后,受试者平均减重 10.6%(安慰剂组为 3.1%)<sup>[77]</sup>。在超重/肥胖的中国人群(合并或不合并 2 型糖尿病)的 3 期临床试验显示,使用司美格鲁肽 2.4 mg 每周 1 次皮下注射治疗 44 周后,受试者平均减重 12.8%(显著高于安慰剂对照组的 3.0%)<sup>[78]</sup>。

司美格鲁肽片剂(口服制剂):为肽类 GLP-1RA 口服制剂,其以辛酸钠作为肠道渗透促进剂,促使司美格鲁肽经胃黏膜吸收入血<sup>[79]</sup>。由于该药物口服生物利用率非常低,吸收/药物动力学变异度极高,因此给药时有严格的要求,要求晨起空腹服药,且服药后至少半小时再进食、饮用液体或其他口服药物。用于减重的使用方式为第 1~4 周起始剂量为 3 mg 每日 1 次,第 5~8 周的日剂量增至 7 mg,第 9~12 周的日剂量增至 14 mg,第 13~16 周的日剂量增至 25 mg,第 17 周后的日剂量增至 50 mg 并维持用于减重治疗。其全球 3 期临床试验 OASIS 系列研究显示,对于超重/肥胖人群(非糖尿病),以口服司美格鲁肽 50 mg 每周 1 次治疗 68 周后受试者平均体重下降 17.4%(安慰剂组为 1.8%)<sup>[80]</sup>。目前口服司美格鲁肽在超重/肥胖的中国人群的 3 期临床试验仍在进行中。

Orforglipron(口服制剂):为小分子非肽类 GLP-1RA 口服制剂,适合口服吸收,进食和饮用液体对其

吸收效果无明显影响<sup>[81]</sup>。其全球 2 期临床试验显示,在超重/肥胖人群(非糖尿病),Orforglipron 12、24、36 或 45 mg 每日 1 次治疗 26 周的受试者体重平均下降 8.6%~12.6%(安慰剂组为 2.0%),36 周时体重平均下降 9.4%~14.7%(安慰剂组为 2.3%)<sup>[82-83]</sup>。目前正在 3 期临床试验中。

(2) NuSH 双受体激动剂:对 NuSH 的逐步深入了解以及其单受体激动剂 GLP-1RA 在体重管理上取得的巨大成功,推动了基于 NuSH 多受体调节减重药物的进一步研发,以期在长期安全用药下获得更好的减重效果。现有 NuSH 双受体激动剂均为注射制剂和周制剂,目前仅有 GIP/GLP-1 双受体激动剂替尔泊肽已在欧美获批体重管理适应证,GLP-1/GCG 双受体激动剂玛仕度肽也在体重管理适应证申请中,另一 GLP-1/GCG 双受体激动剂 survodutide 以及 GLP-1/胰淀素受体激动剂合剂 CagriSema 尚在 3 期临床试验中。① GIP/GLP-1 双受体激动剂:GIP 和 GLP-1 同属于肠促胰素,在生理状态下,受肠道中营养物质刺激,由小肠 K 细胞分泌。GIP 受体(GIP receptor, GIPR)的激活,不仅能产生部分与 GLP-1R 激活类似的生物学效应(如中枢食欲抑制、增加外周胰岛素敏感性等),还能作用于脂肪组织,调节脂质储存和脂肪分解。而 GLP-1R 和 GIPR 的联合激动则可能通过复杂的协同互补作用,对体重调控产生独特的协同效应<sup>[84]</sup>。替尔泊肽是首个且目前唯一的 GIP/GLP-1 双受体激动剂,已于 2023 年在欧美获批用于长期体重管理,2024 年在我国获批体重管理适应证。替尔泊肽为周制剂,使用方式为第 1~4 周起始剂量 2.5 mg 每周 1 次皮下注射,之后以每 4 周增加 2.5 mg 的幅度递增,逐渐滴定到 15 mg 或最大耐受剂量并长期维持。全球 3 期临床试验 SURMOUNT 系列研究显示,在超重和肥胖患者(非糖尿病)中,替尔泊肽 5、10、15 mg 每周 1 次治疗 72 周后,受试者平均减重分别为 16.0%、21.4%、22.5%(安慰剂对照组减重 2.4%)<sup>[85]</sup>;在超重/肥胖合并 2 型糖尿病的患者中,替尔泊肽 10、15 mg 每周 1 次治疗 72 周后,受试者平均体重分别减轻 13.4% 和 15.7%(安慰剂对照组减重 3.3%)<sup>[86]</sup>。在超重和肥胖患者(非糖尿病)的中国人群中,替尔泊肽 10、15 mg 每周 1 次治疗 52 周后,受试者平均减重分别为 14.4% 和 19.9%(安慰剂对照组减重 2.4%)<sup>[87]</sup>。此外,间接对比研究结果显示,相比于单纯激活 GLP-1R(司美格鲁肽 2.4 mg),GIP/GLP-1 双受体激动剂(替尔泊肽 15 mg)的减重效果更显著(减重百分比平均差值为 -5.92%)<sup>[88]</sup>。② GLP-1/GCG 双受体激动剂:GCG 是 1 种由胰岛 α 细胞合成并分泌的多肽类激素,可直接作用于肝脏,促进糖

原分解和糖异生,而且还可以通过激活脂肪酶促使脂肪分解及脂肪酸氧化,对能量消耗具有有利作用<sup>[89]</sup>。而 GCG 和 GLP-1 可协同减少食物摄入,增加能量消耗,且 GLP-1 可平衡 GCG 引起的血糖升高。目前进入到体重管理适应证申请阶段的 GLP-1/GCG 双受体激动剂仅有玛仕度肽。在中国超重/肥胖人群的 3 期临床试验 (GLORY-1) 结果显示,玛仕度肽 4、6 mg 每周 1 次治疗 48 周后受试者平均减重分别为 12.05% 和 14.84% (安慰剂对照组减重 0.47%)<sup>[90]</sup>。此外,另一 GLP-1/GCG 双受体激动剂 survodutide 尚处于 3 期临床试验中,其全球 2 期临床研究结果显示, SURVODUTIDE 3.6 mg 和 4.8 mg 每周 1 次治疗 46 周后受试者平均减重分别为 13.2% 和 14.9% (安慰剂组为 2.8%)<sup>[91]</sup>。③ GLP-1/胰淀素受体激动剂联合制剂:胰淀素是 1 种由胰岛 β 细胞分泌的多肽激素,其生理作用包括调节能量摄入和食物偏好、延缓胃排空、协同调节血糖稳态等<sup>[92]</sup>。Cagrilintide 是 1 种长效胰淀素类似物,其与 GLP-1RA 司美格鲁肽的联合制剂 CagriSema,预期能够实现比司美格鲁肽单药更强的减重效果。目前 3 期临床试验正在进行中<sup>[93]</sup>。

(3) NuSH 三受体激动剂:目前 NuSH 三受体激动剂仅有 GLP-1/GIP/GCG 三受体激动剂在研究中,而目前进入到 3 期临床试验的仅有 retatrutide,为周注射制剂。全球 2 期临床试验中,在超重/肥胖人群 (非糖尿病) 中,Retatrutide 4、8、12 mg 每周 1 次治疗 48 周时平均减重分别为 17.1%、22.8%、24.2% (安慰剂对照组为 2.1%)<sup>[94]</sup>。目前 3 期临床试验正在进行中。

表 3 中列举了现有和即将上市的减重药物供参考。

### (三) 营养刺激激素受体激动剂的减重外获益

NuSH 受体激动剂在减重的同时,常常能通过直接或间接作用,改善多维度体重指标,带来代谢及合并症改善等多重获益。

体重相关指标(腰围、体脂率)的改善: SURMOUNT-1 研究显示,超重/肥胖的患者使用替尔泊肽 5~15 mg 每周 1 次治疗 72 周后,平均腰围下降 14.6~19.9 cm,身体脂肪质量较基线下降 33.9%,瘦体重较基线下降 10.9%,内脏脂肪下降 40.1%<sup>[85]</sup>。STEP 系列研究中也观察到司美格鲁肽对腰围和体脂的改善<sup>[76]</sup>。

代谢指标及身心健康的改善: SURMOUNT 系列研究和 STEP 系列研究均观察到,在超重/肥胖患者中使用替尔泊肽或司美格鲁肽,血压、血糖、胰岛素、血脂等代谢指标全面改善<sup>[76,85]</sup>,同时患者自我报告的生理健康和心理健康评分均显著提高<sup>[95]</sup>。

对糖尿病的预防: SURMOUNT-1 研究显示,在糖尿病前期或正常血糖的超重/肥胖患者中使用替尔泊

肽 5~15 mg,预测 10 年后发生糖尿病的风险分别下降 16.0%~20.3% 和 10.1%~11.3%,显著优于安慰剂对照组 (仅生活方式干预,分别下降 2.6% 和上升 0.6%)<sup>[96]</sup>。

代谢功能障碍相关脂肪性肝炎 (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH): SYNERGY-NASH 研究中,伴有 II/III 期纤维化 MASH 的超重/肥胖患者在接受替尔泊肽 5~15 mg 治疗 52 周后,有 44%~62% 的患者 MASH 完全缓解且肝脏纤维化未恶化 (安慰剂组为 10%), 51%~55% 的患者纤维化至少改善一个阶段,且 MASH 未恶化 (安慰剂组为 30%), 平均肝脏脂肪含量较基线下降 41.3%~57.0% (安慰剂组为 9.8%)<sup>[97]</sup>。在一项 2 期临床试验中,伴有 I~III 期纤维化 MASH 的超重/肥胖患者接受司美格鲁肽治疗 72 周,观察到 36%~59% 的患者 MASH 完全缓解且肝脏纤维化未恶化 (安慰剂组为 17%)<sup>[98]</sup>。在 GLORY-1 研究中,伴有脂肪肝的超重/肥胖患者 (肝脏脂肪含量 ≥5%) 接受玛仕度肽 4~6 mg 治疗 48 周,平均肝脏脂肪含量下降 63.3%~73.2% (安慰剂组增加 8.2%)<sup>[99]</sup>。

阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA): SURMOUNT-OSA 研究显示,在肥胖的中重度 OSA 患者中,接受替尔泊肽 (10 或 15 mg) 治疗可显著减少呼吸暂停低通气指数 (AHI),未接受气道正压通气治疗 (PAP) 和正在使用 PAP 治疗的患者, AHI 分别降低 27.4 次/h 和 30.4 次/h (安慰剂组下降 4.8 次/h 和 6.0 次/h)<sup>[100]</sup>。

心肾获益: SELECT 研究中,对存在心血管疾病的超重/肥胖患者 (非糖尿病) 平均用药 34.2 个月,随访 39.8 个月,结果显示司美格鲁肽 2.4 mg 每周 1 次治疗,发生心血管死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中复合结局的风险较安慰剂对照组下降 20%,发生慢性肾病或肾源性死亡的风险较安慰剂对照组下降 22%<sup>[101]</sup>。SURMOUNT-1 的事后分析也显示替尔泊肽对心血管疾病预测风险的获益<sup>[102]</sup> 和对蛋白尿的改善<sup>[103]</sup>。

### (四) 营养刺激激素受体激动剂的不良反应及应对

NuSH 类新型减重药物的不良反应主要为胃肠道反应,包括恶心、腹泻、便秘、呕吐、消化不良、上腹痛、食欲下降等,这些不良反应一般为轻到中度,多见于治疗初期和剂量递增期,可随治疗时间的延长而逐渐减轻。由于胃肠道反应大多与进食相关,因此应当教育患者遵从膳食指导,并严格按照滴定方法小剂量起始,逐渐增加剂量,避免增加速度过快,给患者充足的时间耐受。对于在药物剂量递增过程中出现胃肠道不良反应的患者,建议: (1) 首先通过饮食调整 (例如减少摄

表 3 现有和即将上市的减重药

| 类别          | 减重药物         | 作用机制                 | 给药方式和推荐剂量  | 减重效果   | 安全性   | 上市状态及适应证  |
|-------------|--------------|----------------------|--|--|---|---|
| 脂肪酶抑制剂      | 奥利司他         | 脂肪酶抑制剂               | 120 mg, 口服, 每日 3 次, 餐时或餐后 1 h 内服用                                  | 全球(超重/肥胖); 与单纯生活方式干预相比, 使体重额外下降 3.16%。1 年减重幅度约 2.9~4.4 kg, 大部分的体重减轻发生在治疗的前 6 个月 <sup>[65]</sup>  | 主要引起胃肠道不良反应, 如油性斑点, 胃肠排气增多、大便紧急感、脂肪(油)性大便、脂肪泻、大便次数增多和大便失禁   | 2001 年中国上市, 为 OTC 药物                              |
| NuSH 单受体激动剂 | 贝那鲁肽         | GLP-1RA              | 0.2 mg 或最大耐受剂量, 皮下注射, 每天 3 次                                       | 中国人群(超重/肥胖, 非糖尿病); 0.2 mg 每日 3 次治疗 16 周平均减重 6.0% <sup>[73]</sup>   | 主要为胃肠道反应, 包括恶心、腹泻、便秘、呕吐、消化不良、上腹痛、食欲下降等, 这些不良反应一般为轻到中度, 多见于治疗初期和剂量递增期, 可随治疗时间的延长而逐渐减轻                                | 2016 年中国上市, 获批 2 型糖尿病适应证, 2023 年 7 月获批体重管理适应证     |
|             | 利拉鲁肽         | GLP-1RA              | 3.0 mg 或最大耐受剂量, 皮下注射, 每天 1 次                                       | 中国人群: 暂无数据; 全球(超重/肥胖, 非糖尿病): 3.0 mg 每日 1 次治疗 56 周平均减重 8.0% <sup>[74]</sup> ; 全球(超重/肥胖, 2 型糖尿病): 3.0 mg 和 1.8 mg 每日 1 次治疗 56 周平均减重分别为 6.0%和 4.7% <sup>[75]</sup>  | 其他可能的不良反应还包括与磺脲类降糖药或胰岛素合用时低血糖风险增加, 淀粉酶、脂肪酶升高, 胆石症, 心率升高, 过敏反应, 注射部位反应, 急性胰腺炎等, 但发生率均较低。                             | 2011 年中国上市, 获批 2 型糖尿病适应证, 2023 年 7 月获批体重管理适应证     |
|             | 司美格鲁肽        | GLP-1RA              | 2.4 mg 或最大耐受剂量, 皮下注射, 每周 1 次                                       | 中国人群(超重/肥胖, 合并或不合并 2 型糖尿病): 2.4 mg 每周 1 次皮下注射治疗 44 周后平均减重 12.8% <sup>[78]</sup> ; 全球(超重/肥胖, 非糖尿病): 2.4 mg 每周 1 次皮下注射治疗 68 周后平均减重 16.9% <sup>[76]</sup> ; 全球(超重/肥胖, 2 型糖尿病): 2.4 mg 每周 1 次皮下注射治疗 68 周后平均减重 10.6% <sup>[77]</sup>                    | 此外, GLP-1RA 会导致啮齿类动物中甲状腺 C 细胞肿瘤的发生, 尽管目前尚无充分临床证据显示 GLP-1RA 会导致人类甲状腺 C 细胞肿瘤, 但具有甲状腺髓样癌或多发性内分泌腺瘤病 2 型的个人或家族史是该类药物的禁忌证 | 2021 年 4 月中国上市, 获批 2 型糖尿病适应证, 2024 年 6 月获批体重管理适应证 |
| NuSH 双受体激动剂 | 口服司美格鲁肽      | 肽类 GLP-1RA 口服制剂      | 50 mg 或最大耐受剂量, 口服, 每天 1 次。给药要求严格: 晨起空腹服药, 且服药后至少半小时再进食、饮用液体或其他口服药物 | 中国人群: 暂无数据; 全球(超重/肥胖, 非糖尿病): 50 mg 每周 1 次治疗 68 周后平均体重下降 17.4% <sup>[80]</sup>  |   | 2024 年 1 月中国上市, 获批 2 型糖尿病适应证, 体重管理适应证尚在 3 期临床试验中  |
|             | Orforglipron | 小分子非肽类 GLP-1RA 口服制剂  | 口服, 每天 1 次   | 中国人群: 暂无数据; 全球 2 期临床试验数据(超重/肥胖, 非糖尿病): 12、24、36 或 45 mg 每日 1 次治疗 36 周时体重平均下降 9.4%~14.7% <sup>[82-83]</sup>   |   | 3 期临床试验中  |
| NuSH 双受体激动剂 | 替尔泊肽         | GIP/GLP-1 双受体激动剂     | 15 mg 或最大耐受剂量, 皮下注射, 每周 1 次  | 中国人群(超重/肥胖, 非糖尿病): 10、15 mg 每周 1 次治疗 52 周后平均减重 14.4%和 19.9% <sup>[87]</sup> ; 全球(超重/肥胖, 非糖尿病): 5、10、15 mg 每周 1 次治疗 72 周后平均减重分别为 16.0%、21.4%、22.5% <sup>[85]</sup> ; 全球(超重/肥胖, 2 型糖尿病): 10、15 mg 每周 1 次治疗 72 周后平均减重分别为 13.4%和 15.7% <sup>[86]</sup> |   | 2024 年 5 月中国上市, 获批 2 型糖尿病适应证, 2024 年 7 月获批体重管理适应证 |
|             | 玛仕度肽         | GLP-1/GCG 双受体激动剂     | 皮下注射, 每周 1 次   | 中国人群(超重/肥胖, 非糖尿病): 4、6 mg 每周 1 次治疗 48 周后平均减重 12.05%和 14.84% <sup>[90]</sup>  |   | 体重管理适应证尚在申请中                                      |
|             | Survodutide  | GLP-1/GCG 双受体激动剂     | 皮下注射, 每周 1 次   | 中国人群: 暂无数据; 全球 2 期临床试验数据(超重/肥胖, 非糖尿病): 3.6 mg 和 4.8 mg 每周 1 次治疗 46 周后平均减重分别为 13.2%和 14.9% <sup>[91]</sup>  |   | 3 期临床试验中  |
|             | CagriSema    | GLP-1/胰淀粉素受体激动剂联合制剂  | 皮下注射, 每周 1 次   | 暂无数据   |   | 3 期临床试验中  |
| NuSH 三受体激动剂 | Retatrutide  | GLP-1/GIP/GCG 三受体激动剂 | 皮下注射, 每周 1 次   | 中国人群: 暂无数据; 全球 2 期临床试验数据(超重/肥胖, 非糖尿病): 4、8、12 mg 每周 1 次治疗 48 周时平均减重分别为 17.1%、22.8%、24.2% <sup>[94]</sup>   |   | 3 期临床试验中  |

注: OTC: 非处方药; NuSH: 营养刺激激素; GLP-1: 胰升糖素样肽-1; GIP: 葡萄糖依赖性促胰岛素肽; GCG: 胰升糖素

食量或减少多餐) 尝试改善; (2) 若无效, 可考虑使用针对胃肠道反应对症治疗药物(例如奥美拉唑、多潘立酮等); (3) 若仍无效, 可以考虑将药物退回到前一耐受剂量, 待患者症状缓解后, 再次尝试增加药物剂量; (4) 如果患者仍无法耐受该剂量, 则退回前一

耐受剂量, 并将该剂量视为患者的最大耐受剂量, 维持治疗。

其他可能的不良反应还包括与磺脲类降糖药或胰岛素合用时低血糖风险增加, 淀粉酶、脂肪酶升高, 胆石症, 心率加快, 过敏反应, 注射部位反应和超敏反应,

急性胰腺炎等,但发生率均较低。需要指出的是,有胰腺炎病史的患者应慎用此类药物;如果怀疑胰腺炎,应立即停用本品;如确诊为胰腺炎,不应再使用此类药物进行治疗。对于合并较高三酰甘油水平(5.65 mmol/L)的患者,由于其发生急性胰腺炎风险较高,建议优先予以降三酰甘油治疗(至<5.65 mmol/L)后再起始 NuSH 受体激动剂进行体重干预。此外,由于 GLP-1RA 会导致啮齿类动物中甲状腺 C 细胞肿瘤的发生<sup>[104]</sup>,尽管目前尚无充分临床证据显示 GLP-1RA 会导致人类甲状腺 C 细胞肿瘤<sup>[105-106]</sup>,但具有甲状腺髓样癌或多发性内分泌腺瘤病 2 型的个人或家族史是该类药物的禁忌证。

此外,值得注意的是,在应用这些新型强效减重药物时,由于体重的大幅度下降,在减脂的同时也必将带来瘦体重的下降,因此对于合并营养不良或肌少症患者,以及需要长期用药的患者,使用时应当注意配合合理的增肌运动及高蛋白饮食等,以减少肌肉的丢失。

#### (五) 减重药物治疗过程的监测和药物调整

在减重药物的使用过程中,及时监测和调整方案至关重要,需要特别注意避免由治疗惰性导致的患者减重信心的丧失。建议在指导用药的同时,也给予患者饮食、运动、心理指导,教育患者每周自行监测体重和腰围,并自行记录,可结合穿戴式智能设备等方式,提高患者依从性。在药物治疗的前 3 个月,加强面访,并至少每月评估 1 次药物的疗效及安全性,之后可根据患者个体情况适当减少面访频率。每 3~6 个月进行 1 次体脂、内脏脂肪以及代谢指标(如血糖、胰岛素、血压、血脂等)的评估。

若患者在连续 3 个月内减重幅度不足 5%,则需要考虑是否出现治疗失败或减重平台期。此时,与患者充分沟通,了解其依从性,包括生活方式和药物的依从性,并重新评估减重方案。必要时,可以考虑增加药物剂量或升级为更强效的减重药物。

#### (六) 长期用药帮助减重后的体重维持

在长期体重管理中,减重后的体重维持,即预防反弹,是最具挑战的一部分。体重反弹通常被定义为体重从体重减轻的峰值(减重干预所能达到的最低体重)开始随时间的上升变化,上升程度超过 3%~5%的基线体重为体重反弹的切点<sup>[107]</sup>。体重减轻伴随着机体代谢适应性的改变,身体增加食欲,减少饱腹感,降低代谢率,从而抵抗持续的体重减轻,导致体重反弹,而反弹往往会带来肥胖相关合并症的恶化,损伤患者的减重信心<sup>[108-109]</sup>。基于肥胖症的慢性复发性特征,所有减重手段均存在停止干预后体重反弹的问题,因此正确对待反弹和体重管理的长期进行尤

其重要。

对于使用减重药物强化治疗,体重达到目标或达到个体最大程度的减重幅度后,临床上常用的治疗维持方案有:方案 1,维持原有减重药物和生活方式干预不变;方案 2,减少减重药物剂量或间断性用药,结合生活方式干预;方案 3,停用减重药物,单纯生活方式干预。而现有证据表明,药物强化治疗以后转为单纯生活方式干预体重反弹显著高于持续用药,而减少药物剂量或间断用药的证据不足。全球 3 期临床研究 SURMOUNT-4 和 STEP-4 均比较了减重药物强化治疗后,方案 1(维持用药和生活方式干预)与方案 3(停药,单纯生活方式干预)的疗效差异。在 SURMOUNT-4 中超重/肥胖受试者使用生活方式干预结合替尔泊肽治疗最大耐受剂量 36 周(平均减重 21.1%)后,分配到继续用药组和转用安慰剂组治疗 52 周,结果显示继续使用替尔泊肽的受试者进一步减重 6.7%,而转到安慰剂组(仅生活方式干预)的受试者体重反弹 14.8%,2 组体重差异 21.4%<sup>[11]</sup>。在 STEP-4 研究中,起始司美格鲁肽治疗 20 周(减重 10.6%)后,继续使用司美格鲁肽 48 周的受试者体重进一步下降 7.9%,而转到安慰剂组(仅生活方式干预)的受试者体重反弹 6.9%,2 组体重差异 14.7%<sup>[110]</sup>。

此外,研究显示,长期减重药物的使用可以带来持续获益。在 SELECT 研究中,对存在心血管疾病的超重/肥胖患者平均用药 34.2 个月,随访 39.8 个月,结果显示司美格鲁肽 2.4 mg 每周 1 次治疗在整个治疗期间能够维持其减重效果(平均体重下降 9.39%,安慰剂对照为 0.88%),发生心血管死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中复合结局的风险较安慰剂对照组下降 20%,发生慢性肾病或肾源性死亡的风险较安慰剂对照组下降 22%,同时基线糖耐量正常的受试者发生糖尿病前期的风险下降 67%,有更高比例的糖尿病前期患者转为血糖正常,并伴有血压、血脂的持续获益。但不良反应(主要为胃肠道反应)导致停药发生率为 16.6%,显著高于安慰剂对照组的 8.2%<sup>[101]</sup>。

综上,基于现有证据,建议在减重药物强化治疗后,在维持治疗期尽量保持原有减重药和生活方式干预不变,但也需结合患者个体情况(如经济情况,依从性等)进行适当调整。由于治疗维持期是一个长期的过程,患者依从性尤为重要,因此维持方案需与患者充分沟通,选择患者易于接受和长期执行的方案。须强调维持治疗期的患者教育,充分告知患者停止干预后反弹的必然性,长期维持体重稳定的重要性,以及维持治疗目的和方法、自我监测、随访计划等,取得患者的充分理解和配合,这对于体重的

长期维持至关重要。

### (七) 减重药物的联合应用

不同类型的减重药作用机制不同,不同类型药物的联合应用可能具有累加或协同效应<sup>[111]</sup>。就像其他慢性病一样,为了管理达标,应该关注联合用药的临床需求。但目前关于联合药物治疗的循证医学证据极少。除了已批准的减重药之外,包括二甲双胍、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)及 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂在内的降糖药物,以及一些中成药,虽然不是减重药物,但也具有一定的减重作用。如果使用单种减重药物疗效不能满足需求,需要联合用药,且应该选择不同种类、作用机制互补的药物联用。这时存在超说明书使用的问题,应该按照相关规定完善相关手续以后才能实施。使用减重药物后除了监测疗效以外,同时应该严格监测不良反应,按照超说明书

使用药物管理。

## 五、肥胖常见合并症用药

如前所述,肥胖与多种全身疾病高度相关。肥胖的治疗可改善部分合并症的病情。针对伴有合并疾病的肥胖成人,减重药物的选择应充分考虑这些疾病,而其合并疾病治疗的药物也应成为体重管理综合治疗方案的一部分,且应尽量避免使用增加体重的药物。表 4 列举了常见肥胖合并症的用药建议供参考。

## 六、特殊人群的治疗

### (一) 儿童

近年来,肥胖发病率显著上升并呈现低龄化趋势,2020 年全球数据显示我国儿童 BMI 增幅已居全球首位。最新全国流行病学调查数据显示我国儿童肥胖超

表 4 常见肥胖相关合并症的用药建议

| 常见合并症         | 流行病学数据   | 建议合并症用药   |
|---------------|--|---|
| 糖耐量受损         | 中国超重和肥胖患者中糖尿病前期的患病率分别为 40.7% 和 43.6% (正常体重人群患病率为 32.6%) <sup>[112]</sup>                                     | 大多数 NuSH 类减重药兼顾降糖和减重作用;部分降糖药物也有减轻体重的作用,如 SGLT2i、二甲双胍等,必要时可以联合减重药物使用   |
| 2 型糖尿病        | 中国超重和肥胖患者中糖尿病患病率分别为 15.4% 和 21.1% (正常体重人群患病率为 7.8%) <sup>[112]</sup>   |   |
| 高血压           | 中国超重和肥胖患者中高血压患病率分别为 20.7% 和 36.9% (正常体重人群患病率为 11.2%) <sup>[9]</sup>  | 大多数 NuSH 类减重药兼顾降压和减重作用;ARB 或 ACEI 应作为首选降压药物。钙离子拮抗剂因其对体重影响为中性,可作为备选药物联用控制血压  |
| 高脂血症          | 中国超重和肥胖患者中血脂紊乱的患病率分别为 42.4% 和 31.3% (正常体重人群患病率为 16.9%) <sup>[9,113]</sup>                                    | 大多数 NuSH 类减重药兼顾降脂和减重作用;在调脂药的选择上,胆固醇升高为主的患者建议选用他汀类药物,以三酰甘油升高为主的患者建议选用贝特类药物。对于以上药物不耐受的患者,必要时可考虑依折麦布、PCSK9 抑制剂等  |
| 代谢功能障碍相关脂肪性肝病 | 中国超重和肥胖患者中脂肪肝的患病率分别为 81.8% 和 49.0% (正常体重人群患病率为 13.3%) <sup>[9]</sup>   | 推荐具有肝脏获益证据的 NuSH 类减重药(如替尔泊肽、司美格鲁肽);针对代谢功能障碍相关脂肪性肝炎或进展性肝纤维化者,以及存在其他肝脏疾病或合并肝脏转氨酶升高者,对症治疗还包括维生素 E、水飞蓟素、双环醇、多烯磷脂酰胆碱、还原型谷胱甘肽、熊去氧胆酸等  |
| 阻塞性睡眠呼吸暂停     | 各研究数据差异较大,患病率为 40%~90% <sup>[114]</sup>  | 推荐使用具有阻塞性睡眠呼吸暂停获益证据的 NuSH 类减重药(如替尔泊肽);必要时可辅以持续正压通气对症治疗  |
| 多囊卵巢综合征及不孕不育  | 中国肥胖育龄期女性多囊卵巢综合征患病率为 67% <sup>[115]</sup>  | 以综合疗法为主,减轻体重、降雄激素。推荐使用 NuSH 类减重药物,也可联合二甲双胍和噻唑烷二酮类药物,以改善胰岛素抵抗。必要时予以雄激素拮抗治疗和促排卵治疗   |
| 心血管疾病         | 同正常体重相比,超重成年男性及女性患心血管疾病的风险增加 21%、32%;肥胖成年男性及女性风险增加 67%、85%。2019 年中国 11.98% 的 CVD 死亡归因于高 BMI <sup>[116]</sup> | 推荐具有心血管获益证据的 NuSH 类减重药(如司美格鲁肽、替尔泊肽)。必要时也可选择有心血管疾病适应证的 SGLT2i(如恩格列净、达格列净)。其他对症治疗包括抗血小板、调脂、RAAS 抑制剂、利尿等,根据患者个体情况选择  |
| 高尿酸血症         | 中国超重和肥胖患者中高尿酸血症的患病率分别为 21.1% 和 12.8% (正常体重人群患病率为 6.3%) <sup>[117-118]</sup>                                  | 当患者存在痛风性关节炎或泌尿系结石或潜在风险时应考虑使用降尿酸药物,如别嘌醇、非布司他、苯溴马隆等,同时应注意这些药物的一般不良反应与注意事项   |
| 慢性肾病          | 中国超重和肥胖患者中慢性肾病的患病率分别为 4.1% 和 6.3% (正常体重人群患病率为 3.7%) <sup>[119]</sup>   | 推荐有肾脏保护相关证据的 NuSH 类减重药(如司美格鲁肽、替尔泊肽);必要时也可选择具有慢性肾病适应证的 SGLT2i(如恩格列净、达格列净)。RAAS 抑制剂短期有效   |
| 情绪障碍          | 该流行病学数据目前争议较大。有研究显示在中国 45 岁以上的成年人中,超重和肥胖女性中抑郁的患病率为 32.1%、29.5%,超重和肥胖男性抑郁的患病率为 17.7%、16.2% <sup>[120]</sup>   | 合并抑郁等情绪障碍的患者应注意抗抑郁药物对体重的影响,在情绪症状可控的前提下优先选用有减重效果或对体重影响较小的药物(如氟西汀、舍曲林、安非他酮),而不优先选择有增重效果的药物(如帕罗西汀、阿米替林、米氮平) <sup>[65,121]</sup> 。应注意一些情绪障碍患者可能同时使用对体重影响较大的抗精神病药物,如硫利达嗪、氯氮平、奥氮平、利培酮(平均增重 2.1~4.5 kg)。常用增重超 7% 的药物还包括喹硫平、氟哌啶醇、三氟拉嗪等 <sup>[122]</sup> 。建议与精神科医生讨论体重问题和药物对体重的影响,共同制定管理方案 |

注:SGLT2i:钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂;ARB:血管紧张素 II 受体拮抗剂;ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;PCSK9:前蛋白转化酶枯草溶菌素 9;CVD:心血管疾病;RAAS:肾素-血管紧张素-醛固酮系统;余略语同表 3

重患病率高达 24.7%，北方高于南方，男孩高于女孩<sup>[123]</sup>。肥胖不但会导致多种躯体、心理和社会问题，而且 75%~80% 的肥胖可延续至成年，极大地影响人类健康和寿命<sup>[124]</sup>。

由于儿童生长发育的特殊性，当出现超重/肥胖时，首选的减重方法为生活行为方式干预。饮食行为干预的总体原则是保证儿童青少年正常生长发育的营养需求，在食物种类方面，选择相对低脂、低糖、低盐、高蛋白、适量纤维素的饮食策略；在食物频率上，尽量减少加餐；在饮食行为上，减少快餐食品、进食速度不宜过快、避免屏幕时间进食。运动方面，建议 6 岁以上儿童青少年每天坚持 60 min 以上中高强度运动，减少屏幕时间，日常生活中增加力所能及的家务劳动。同时，儿童青少年的肥胖防控，需联合学校、家庭、医院联动管理，加强心理支持，避免肥胖歧视<sup>[125-126]</sup>。

建议仅对经强化生活方式干预后仍无法控制体重增加或改善合并症的肥胖儿童或青少年进行药物治疗，不建议在超重儿童或青少年中使用减重药物<sup>[127]</sup>。目前美国获批可用于 ≥12 岁肥胖儿童或青少年的药物包括奥利司他(120 mg)、利拉鲁肽(3.0 mg)、司美格鲁肽(2.4 mg)以及芬特明/托吡酯<sup>[14]</sup>。尽管中国目前暂未批准用于儿童或青少年的减重药物，但目前正在开展相关临床药物试验。因此，在儿童或青少年中使用减重药物须严格把握指征，对经积极生活方式干预无效的中重度肥胖伴有合并症的儿童，与家长充分沟通并签署知情同意后酌情选择减重药物。建议从小剂量开始，最大剂量不超过成人耐受剂量，须密切监测药物不良反应。对于已出现肥胖相关合并症的儿童，在积极减重的基础上，针对合并症进行对症治疗。

## (二) 围妊娠期

中国育龄女性超重率和肥胖率分别达到 25.4% 和 9.2%，其中仅有 17.1% 的女性进行体重管理<sup>[128]</sup>。肥胖女性经常伴有月经周期不规律、无排卵和(或)子宫内膜病变以及多囊卵巢综合征(PCOS)，即使月经周期正常，其不孕风险也比正常女性更高。此外，肥胖合并妊娠会增加母体及胎儿围产期并发症的发生风险，且相关效应可持续对后代产生不良影响<sup>[129]</sup>。因此，妊娠前、妊娠期以及生产后肥胖女性均应积极进行体重管理以实现优生优育的目标，各阶段用药推荐如下。

妊娠前体重管理同正常成人，包括强化生活方式干预、药物治疗和减重手术。但考虑到受孕对时间的需求，以及生活方式干预效果往往不理想，因此建议早期用药以尽早实现目标体重，提供受孕条件。治疗药物可选用 NuSH 受体激动剂或奥利司他。部分 NuSH 受体激动剂已证实可以改善肥胖女性卵巢功能、提高

生育力，特别是合并 PCOS 的患者<sup>[130]</sup>。而奥利司他对肥胖女性生育力无影响。二甲双胍也可用于肥胖合并糖尿病女性的妊娠前体重管理以改善胰岛素敏感性，增加自然受孕几率，尚无证据显示能直接改善母婴结局指标，因此不常规推荐非糖尿病肥胖女性应用二甲双胍控制体重，但胰岛素抵抗严重患者可考虑作为辅助用药<sup>[3]</sup>。注意若在治疗期间有妊娠计划或发现妊娠，应停止药物治疗。

妊娠期体重管理的主要方法是饮食和运动干预，原则上为避免对胎儿的不良影响，不建议在妊娠期内以减重为目的使用 NuSH 受体激动剂、奥利司他和二甲双胍等药物<sup>[8,10-11]</sup>。

产后体重滞留指女性分娩后体重不能恢复到妊娠前的水平，妊娠前与妊娠期过度增重是导致产后体重滞留的主要原因，产后体重滞留是女性近、远期发生超重和肥胖的潜在危险因素。产后合理膳食、尽早锻炼、母乳喂养不少于 6 个月、加强社会支持、预防产后抑郁等均可能有助于预防产后体重滞留。应注意，哺乳期(母乳喂养)不推荐应用减重药控制体重。哺乳期结束后可启动药物治疗，药物选择同正常成人。

## (三) 老年人

对老年人进行体重干预的利弊目前尚存在争议。一方面，老年人往往合并症较多，如高血压、高血糖及高血脂等代谢异常，以及心血管疾病和肾功能不全；此外，营养不良和肌少性肥胖也是老年肥胖的一大特点；因此，老年人往往合并用药多<sup>[131]</sup>。另一方面，肥胖症致死致残所需时间往往较长，而一定的脂肪储备可能存在对抗重症疾病的意义。因此，老年人的体重管理需要权衡利弊，在肥胖治疗过程中也应当更加保守，宜缓不宜快，宜少不宜多。减重过程中应积极预防营养不良、肌少症的发生或进展，以及兼顾其他合并症(特别是心血管和肾脏合并症)的获益<sup>[8]</sup>。在生活方式干预方面，饮食以提高营养密度为主，保持营养支持；运动以有氧运动结合抗阻运动为主，适当增加耐力运动，避免瘦体重的显著下降<sup>[7]</sup>。药物的选择也应尽量从简，选择依从性高的药物，从小剂量起始，及时调整用药剂量，并监测药物不良反应及心肝肾功能。

奥利司他减重效果较弱，应用时需考虑老年患者对其胃肠道不良反应(如脂肪泻及所致的维生素缺乏)的耐受性并充分告知应对方法。此外，奥利司他与抗癫痫药、胺碘酮、环孢素、左旋甲状腺素、华法林及抗病毒药物等一起服用时会相互影响，共同使用时，需关注治疗效果及药物浓度<sup>[1]</sup>。NuSH 受体激动剂类减重药物减重效果显著，老年人使用也较为安全<sup>[2]</sup>。并且，大多数 NuSH 受体激动剂类减重药兼顾血糖、血

压、血脂的改善,部分 NuSH 受体激动剂减重药(如司美格鲁肽、替尔泊肽)有改善心血管和肾脏结局的临床证据,因此对于老年人体重管理通常推荐。但由于其减重效果较强,因此用药时需合理控制减重速度,避免营养不良和肌少症的发生发展,并关注胃肠道不良反应,指导患者应对。

#### (四) 肝肾功能不全者

当肥胖症患者合并肝肾功能异常时,应首先明确病因。若病因是肥胖引起的代谢功能障碍相关脂肪肝病和肥胖相关肾病,减重则有助于恢复肝脏转氨酶水平、改善蛋白尿。对于其他原因所致的肝肾功能受损,须充分评估减重的获益和风险,特别是对于严重的肝肾功能不全者,须优先考虑预期寿命,再考虑减重获益及可能使用的药物<sup>[24]</sup>。

对于肝肾功能不全者的减重药物考量:(1)替尔泊肽在肝功能不全和肾功能不全(包括终末期肾病)的患者中使用无需调整剂量,但在重度肾功能受损和终末期肾病、重度肝功能受损患者中的使用经验有限。(2)司美格鲁肽在轻、中、重度肾功能受损的患者中无需调整剂量,但在终末期肾病患者中的使用经验有限;在轻、中度肝功能受损的患者中无需调整剂量,但在重度肝功能受损患者中的使用经验有限。(3)利拉鲁肽在轻度肾功能损害的患者中不需要进行剂量调整,在中度肾功能损害患者中的治疗经验有限,不推荐用于包括终末期肾病在内的重度肾功能损害患者;在肝功能损害患者中的治疗经验有限,不推荐用于轻、中、重度肝功能损害患者。(4)奥利司他在肝肾功能不全者中无需调整剂量,但在胆汁淤积症患者中禁用。

#### (五) 代谢手术围手术期者

对于保守治疗效果欠佳的重度肥胖症患者,必要时可与外科医生探讨手术的可能性。在围手术期的减重药物应用有助于降低手术风险及预防术后复胖。

对于代谢手术前患者,可使用 NuSH 受体激动剂等药物以改善肥胖相关肺病(如低氧血症、OSA),减少腹内脂肪,从而降低麻醉和手术风险;但应在术前 2 周停用,以避免胃潴留<sup>[132]</sup>。

对于代谢手术后患者,约 25% 存在减重不足或术后复重问题,术后减重药物干预可给此 2 类患者带来获益<sup>[133-137]</sup>。建议对这类患者行多学科评估,排查饮食、心理、手术解剖等因素后,在对因治疗的基础上选择减重药物治疗。NuSH 受体激动剂类药物对术后患者的减重效果肯定,可作为首选方案<sup>[136-138]</sup>;奥利司他效果有限,可作为次选方案<sup>[133-134]</sup>。此外,选择的药物需与减重手术术式协调。如奥利司他与腹腔镜袖状胃切除术(LSG)术式配合,可改善患者术后便秘症状,但

对于转流手术后易发腹泻患者,不宜选用此药。对于术后发生倾倒综合征的患者,除使用  $\alpha$ -糖苷酶抑制剂外,NuSH 受体激动剂有助于维持血糖稳态,改善患者低血糖症状<sup>[139]</sup>。此外,对减重不足/复重患者,建议必要时行基因检测,如明确遗传性肥胖可使用相应针对性治疗。

#### (六) 肥胖综合征

肥胖综合征包括与神经发育障碍相关的肥胖综合征以及单基因肥胖综合征,约占所有重度肥胖病例的 5%<sup>[140]</sup>。随着基因检测技术的发展,为肥胖综合征患者提供了个体化的治疗方案。而肥胖综合征的用药也与单纯性肥胖有所不同。

塞美拉肽:是 1 种促黑激素皮质素受体-4(MC4R)激动剂,目前已被 FDA 批准用于针对阿黑皮素原(POMC)、前蛋白转化酶枯草溶菌素 1(PCSK1)和瘦素受体(LEPR)等基因缺陷或通过基因检测证实的 Bardet-Biedl 综合征。塞美拉肽治疗 1 年,约 80% 的 POMC 或 PCSK1 缺陷肥胖患者体重减轻超过 10%,45.5% 的 LEPR 缺陷肥胖患者体重减轻超过 10%<sup>[65,130,141]</sup>。

美曲普汀:是重组人瘦素类似物,通过结合并激活 LEPR 来模拟瘦素的生理作用。目前被批准用于先天性或获得性脂肪营养不良和神经性厌食症患者的替代治疗<sup>[57,142]</sup>。

应注意上述药物均不建议用于非特定基因突变的肥胖症患者,且目前在中国均未获批上市。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**指导委员会(按姓氏拼音排序):** 陈璐璐(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、郭立新(北京医院、国家老年医学中心)、母义明(中国人民解放军总医院)、王卫庆(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、严励(中山大学孙逸仙纪念医院)、周智广(中南大学湘雅二医院)、邹大进(上海交通大学医学院附属同仁医院)

**通信作者:** 赵家军(山东第一医科大学附属省立医院)、纪立农(北京大学人民医院)、曲伸(同济大学附属第十人民医院、上海曜影医疗)

**执笔:** 曲伸(同济大学附属第十人民医院、上海曜影医疗)、宋勇峰(山东第一医科大学附属中心医院)、蔡晓凌(北京大学人民医院)、李舍予(四川大学华西医院)

**编写专家(按姓氏拼音排序):** 包玉倩(上海交通大学医学院附属第六人民医院)、毕艳(南京大学医学院附属鼓楼医院)、毕宇芳(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、蔡晓凌(北京大学人民医院)、陈海冰(同济大学附属第十人民医院)、陈宏(南方医科大学珠江医院)、陈莉明(天津医科大学朱宪彝纪念医院)、傅君芬(国家儿童健康与疾病临床医学中心、浙江大学医学院附属儿童医院)、纪立农(北京大学人民医院)、励丽(宁波大学附属第一医院)、李舍予(四川大学华西医院)、李小英(复旦大学附属中山医院)、李勇(复旦大学附属华山医院)、刘超(南京中医药大学附属中西医结合医院)、陆灏(上海中医药大学附属曙光医院)、麻静(上海交通大学医学院附属仁济医院)、曲伸(同济大学附属第十人民医院、上海曜影医疗)、宋勇峰(山东第一医科大学附属中心医院)、童南伟(四川大学华西医院)、王广(首都医科大学附属北京朝阳医院)、王计秋(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、魏来(清华大学



附属北京清华长庚医院)、余学锋(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、袁慧娟(河南省人民医院)、袁明霞(首都医科大学附属北京友谊医院)、曾天舒(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、张惠杰(南方医科大学南方医院)、赵家军(山东第一医科大学附属省立医院)、郑宏庭(陆军军医大学新桥医院)、祝之明(陆军军医大学大坪医院)

## 参 考 文 献

- [1] Federation WO. World obesity atlas 2024 [M/OL]. 2024 March://www.worldobesity.org/.
- [2] Wang L, Zhou B, Zhao Z, et al. Body-mass index and obesity in urban and rural China: findings from consecutive nationally representative surveys during 2004-18[J]. *Lancet*, 2021, 398(10294): 53-63. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00798-4.
- [3] Pan XF, Wang L, Pan A. Epidemiology and determinants of obesity in China[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(6): 373-392. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00045-0.
- [4] 杨欣丽, 张兵, 张继国, 等. 1993—2011 年中国 9 省区成年人腰围分布变化趋势[J]. *营养学报*, 2014, 36(3): 212-217. DOI: 10.13325/j.cnki.acta.nutr.sin.2014.03.003.
- [5] Ludwig DS, Ebbeling CB. The carbohydrate-insulin model of obesity: beyond "calories in, calories out" [J]. *JAMA Intern Med*, 2018, 178(8): 1098-1103. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.2933.
- [6] Bray GA, Kim KK, Wilding J. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation [J]. *Obes Rev*, 2017, 18(7): 715-723. DOI: 10.1111/obr.12551.
- [7] Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden [J]. *Am J Manag Care*, 2016, 22(7 Suppl): s176-s185.
- [8] Kivimäki M, Strandberg T, Pentti J, et al. Body-mass index and risk of obesity-related complex multimorbidity: an observational multicohort study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(4): 253-263. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00033-X.
- [9] 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. DOI: 10.1111/dom.15238.
- [10] Li J, Shi Q, Gao Q, et al. Obesity pandemic in China: epidemiology, burden, challenges, and opportunities[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2022, 135(11): 1328-1330. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002189.
- [11] Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, et al. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2003, 138(1): 24-32. DOI: 10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00008.
- [12] Zeng Q, Li N, Pan XF, et al. Clinical management and treatment of obesity in China [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(6): 393-405. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00047-4.
- [13] Qin X, Pan J. The medical cost attributable to obesity and overweight in China: estimation based on longitudinal surveys [J]. *Health Econ*, 2016, 25(10): 1291-1311. DOI: 10.1002/hec.3217.
- [14] Wang Y, Zhao L, Gao L, et al. Health policy and public health implications of obesity in China [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(7): 446-461. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00118-2.
- [15] Litwin M, Kułaga Z. Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension [J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(4): 825-837. DOI: 10.1007/s00467-020-04579-3.
- [16] Mechanick JI, Hurley DL, Garvey WT. Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement [J]. *Endocr Pract*, 2017, 23(3): 372-378. DOI: 10.4158/EP161688.PS.
- [17] Acosta A, Camilleri M, Abu Dayyeh B, et al. Selection of antiobesity medications based on phenotypes enhances weight loss: a pragmatic trial in an obesity clinic [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2021, 29(4): 662-671. DOI: 10.1002/oby.23120.
- [18] Lin Z, Feng W, Liu Y, et al. Machine learning to identify metabolic subtypes of obesity: a multi-center study [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 713592. DOI: 10.3389/fendo.2021.713592.
- [19] Liu Y, Sheng C, Feng W, et al. A multi-center study on glucometabolic response to bariatric surgery for different subtypes of obesity [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 989202. DOI: 10.3389/fendo.2022.989202.
- [20] Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DIRECT): an open-label, cluster-randomised trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10120): 541-551. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33102-1.
- [21] Wing RR, Espeland MA, Clark JM, et al. Association of weight loss maintenance and weight regain on 4-year changes in CVD risk factors: the action for health in diabetes (Look AHEAD) clinical trial [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(8): 1345-1355. DOI: 10.2337/dc16-0509.
- [22] Hall KD, Guo J. Obesity energetics: body weight regulation and the effects of diet composition [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(7): 1718-1727.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.052.
- [23] Haslam DW, James WP. Obesity [J]. *Lancet*, 2005, 366(9492): 1197-1209. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67483-1.
- [24] Schetz M, De Jong A, Deane AM, et al. Obesity in the critically ill: a narrative review [J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(6): 757-769. DOI: 10.1007/s00134-019-05594-1.
- [25] Collaboration GBM, Di Angelantonio E, ShN B, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents [J]. *Lancet*, 2016, 388(10046): 776-786. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30175-1.
- [26] Dixon JB, Chuang LM, Chong K, et al. Predicting the glycemic response to gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(1): 20-26. DOI: 10.2337/dc12-0779.
- [27] Steven S, Hollingsworth KG, Al-Mrabeh A, et al. Very low-calorie diet and 6 months of weight stability in type 2 diabetes: pathophysiological changes in responders and nonresponders [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(5): 808-815. DOI: 10.2337/dc15-1942.
- [28] Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, et al. Obesity: pathophysiology and management [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(1): 69-84. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.011.
- [29] Elmaleh-Sachs A, Schwartz JL, Bramante CT, et al. Obesity management in adults: a review [J]. *JAMA*, 2023, 330(20): 2000-2015. DOI: 10.1001/jama.2023.19897.
- [30] Franz MJ, VanWormer JJ, Crain AL, et al. Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up [J]. *J Am Diet Assoc*, 2007, 107(10): 1755-1767. DOI: 10.1016/j.jada.2007.07.017.
- [31] Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society [J]. *Circulation*, 2014, 129(25 Suppl 2): S102-S138. DOI: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee.
- [32] Cazzola R, Rondanelli M, Trotti R, et al. Effects of weight loss on erythrocyte membrane composition and fluidity in overweight and moderately obese women [J]. *J Nutr Biochem*, 2011, 22(4): 388-392. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2010.03.007.
- [33] Chae JS, Paik JK, Kang R, et al. Mild weight loss reduces inflammatory cytokines, leukocyte count, and oxidative stress in overweight and moderately obese participants treated for 3 years with dietary modification [J]. *Nutr Res*, 2013, 33(3): 195-203. DOI: 10.1016/j.nutres.2013.01.005.
- [34] Rodriguez AJ, Scott D, Ebeling P. Effect of weight loss induced by energy restriction on measures of arterial compliance: a systematic review and meta-analysis [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 252: 201-202. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.043.
- [35] Bray GA, Heisel WE, Afshin A, et al. The science of obesity management: an endocrine society scientific statement [J]. *Endocr Rev*, 2018, 39(2): 79-132. DOI: 10.1210/er.2017-00253.
- [36] 中国医疗保健国际交流促进会营养与代谢管理分会, 中国营养

- 学会临床营养分会, 中华医学会糖尿病学分会, 等. 中国超重/肥胖医学营养治疗指南(2021)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(11):1-55. DOI: 10.12037/YXQY.2021.11-01.
- [37] Larsen RN, Mann NJ, Maclean E, et al. The effect of high-protein, low-carbohydrate diets in the treatment of type 2 diabetes: a 12 month randomised controlled trial [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(4): 731-740. DOI: 10.1007/s00125-010-2027-y.
- [38] Tobias DK, Chen M, Manson JE, et al. Effect of low-fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight change in adults: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(12): 968-979. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00367-8.
- [39] Zhong W, Wang H, Yang Y, et al. High-protein diet prevents fat mass increase after dieting by counteracting Lactobacillus-enhanced lipid absorption [J]. *Nat Metab*, 2022, 4(12): 1713-1731. DOI: 10.1038/s42255-022-00687-6.
- [40] van Baak MA, Mariman E. Obesity-induced and weight-loss-induced physiological factors affecting weight regain [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2023, 19(11): 655-670. DOI: 10.1038/s41574-023-00887-4.
- [41] Varady KA, Cienfuegos S, Ezpeleta M, et al. Clinical application of intermittent fasting for weight loss: progress and future directions [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, 18(5): 309-321. DOI: 10.1038/s41574-022-00638-x.
- [42] Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 151(5): 306-314. DOI: 10.7326/0003-4819-151-5-2009-09010-00004.
- [43] Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, et al. Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors [J]. *Am J Med*, 2011, 124(9): 841-851.e2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.04.024.
- [44] Shenoy SF, Poston WS, Reeves RS, et al. Weight loss in individuals with metabolic syndrome given DASH diet counseling when provided a low sodium vegetable juice: a randomized controlled trial [J]. *Nutr J*, 2010, 9:8. DOI: 10.1186/1475-2891-9-8.
- [45] Chao AM, Quigley KM, Wadden TA. Dietary interventions for obesity: clinical and mechanistic findings [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(1): e140065. DOI: 10.1172/JCI140065.
- [46] Moon J, Koh G. Clinical evidence and mechanisms of high-protein diet-induced weight loss [J]. *J Obes Metab Syndr*, 2020, 29(3): 166-173. DOI: 10.7570/jomes20028.
- [47] Chin SH, Kahathuduwa CN, Binks M. Physical activity and obesity: what we know and what we need to know [J]. *Obes Rev*, 2016, 17(12): 1226-1244. DOI: 10.1111/obr.12460.
- [48] Foster-Schubert KE, Alfano CM, Duggan CR, et al. Effect of diet and exercise, alone or combined, on weight and body composition in overweight-to-obese postmenopausal women [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2012, 20(8): 1628-1638. DOI: 10.1038/oby.2011.76.
- [49] Beutel ME, Dippel A, Szczepanski M, et al. Mid-term effectiveness of behavioral and psychodynamic inpatient treatments of severe obesity based on a randomized study [J]. *Psychother Psychosom*, 2006, 75(6): 337-345. DOI: 10.1159/000095439.
- [50] Gudzone KA, Doshi RS, Mehta AK, et al. Efficacy of commercial weight-loss programs: an updated systematic review [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(7): 501-512. DOI: 10.7326/M14-2238.
- [51] Alamuddin N, Wadden TA. Behavioral treatment of the patient with obesity [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2016, 45(3): 565-580. DOI: 10.1016/j.ecl.2016.04.008.
- [52] Tchang BG, Saunders KH, Igel LI. Best practices in the management of overweight and obesity [J]. *Med Clin North Am*, 2021, 105(1): 149-174. DOI: 10.1016/j.mcna.2020.08.018.
- [53] Wadden TA, Webb VL, Moran CH, et al. Lifestyle modification for obesity: new developments in diet, physical activity, and behavior therapy [J]. *Circulation*, 2012, 125(9): 1157-1170. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.039453.
- [54] Mazereel V, Detraux J, Vancampfort D, et al. Impact of psychotropic medication effects on obesity and the metabolic syndrome in people with serious mental illness [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 573479. DOI: 10.3389/fendo.2020.573479.
- [55] Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis [J]. *J Clin Psychiatry*, 2010, 71(10): 1259-1272. DOI: 10.4088/JCP.09r05346blu.
- [56] Avila C, Holloway AC, Hahn MK, et al. An overview of links between obesity and mental health [J]. *Curr Obes Rep*, 2015, 4(3): 303-310. DOI: 10.1007/s13679-015-0164-9.
- [57] Perdomo CM, Cohen RV, Sumithran P, et al. Contemporary medical, device, and surgical therapies for obesity in adults [J]. *Lancet*, 2023, 401(10382): 1116-1130. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02403-5.
- [58] Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, et al. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(3): 201-223. DOI: 10.1038/s41573-021-00337-8.
- [59] Bessesen DH, Van Gaal LF. Progress and challenges in anti-obesity pharmacotherapy [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(3): 237-248. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30236-X.
- [60] Colman E. Food and drug administration's obesity drug guidance document: a short history [J]. *Circulation*, 2012, 125(17): 2156-2164. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.028381.
- [61] 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. DOI: 10.1146/annurev-med-043021-014919.
- [62] Derosa G, Maffioli P. Anti-obesity drugs: a review about their effects and their safety [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2012, 11(3): 459-471. DOI: 10.1517/14740338.2012.675326.
- [63] Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity [J]. *Pharmacotherapy*, 2000, 20(3): 270-279. DOI: 10.1592/phco.20.4.270.34882.
- [64] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版) [J]. 中华内分泌代谢杂志. 2021, 37(4): 311-398. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20210304-00142.
- [65] Shi Q, Wang Y, Hao Q, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Lancet*, 2022, 399(10321): 259-269. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01640-8.
- [66] Smith SR, Stenlof KS, Greenway FL, et al. Orlistat 60 mg reduces visceral adipose tissue: a 24-week randomized, placebo-controlled, multicenter trial [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2011, 19(9): 1796-1803. DOI: 10.1038/oby.2011.143.
- [67] Hennessy B, Perry CM. Orlistat: a review of its use in the management of obesity [J]. *Drugs*, 2006, 66(12): 1625-1656. DOI: 10.2165/00003495-200666120-00012.
- [68] Lupianez-Merly C, Dilmaghani S, Vosoughi K, et al. Review article: pharmacologic management of obesity—updates on approved medications, indications and risks [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2024, 59(4): 475-491. DOI: 10.1111/apt.17856.
- [69] Xu F, Lin B, Zheng X, et al. GLP-1 receptor agonist promotes brown remodelling in mouse white adipose tissue through SIRT1 [J]. *Diabetologia*, 2016, 59(5): 1059-1069. DOI: 10.1007/s00125-016-3896-5.
- [70] López-Ferreras L, Richard JE, Noble EE, et al. Lateral hypothalamic GLP-1 receptors are critical for the control of food reinforcement, ingestive behavior and body weight [J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(5): 1157-1168. DOI: 10.1038/mp.2017.187.
- [71] Secher A, Jelsing J, Baquero AF, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(10): 4473-4488. DOI: 10.1172/JCI75276.
- [72] Jelsing J, Vrang N, Hansen G, et al. Liraglutide: short-lived effect on gastric emptying—long lasting effects on body weight [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14(6): 531-538. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01557.x.
- [73] Chen K, Chen L, Shan Z, et al. Beinauglutide 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. DOI: 10.1111/dom.15360.

- [74] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1411892.
- [75] Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes; the SCALE diabetes randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2015, 314 (7): 687-699. DOI: 10.1001/jama.2015.9676.
- [76] Wilding J, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (11): 989-1002. DOI: 10.1056/NEJMoa2032183.
- [77] Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2021, 397 (10278): 971-984. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0.
- [78] Mu Y, Bao X, Eliaschewitz FG, et al. Efficacy and safety of once weekly semaglutide 2.4 mg for weight management in a predominantly east Asian population with overweight or obesity (STEP 7): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2024, 12 (3): 184-195. DOI: 10.1016/S2213-8587(23)00388-1.
- [79] Buckley ST, Bækdal TA, Vegge A, et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(467): eaar7047 [pii]. DOI: 10.1126/scitranslmed.aar7047.
- [80] Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, et al. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2023, 402 (10403): 705-719. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01185-6.
- [81] Kawai T, Sun B, Yoshino H, et al. Structural basis for GLP-1 receptor activation by LY3502970, an orally active nonpeptide agonist [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117 (47): 29959-29967. DOI: 10.1073/pnas.2014879117.
- [82] Wharton S, Blevins T, Connery L, et al. Daily oral GLP-1 receptor agonist orforglipron for adults with obesity [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389 (10): 877-888. DOI: 10.1056/NEJMoa2302392.
- [83] Pratt E, Ma X, Liu R, et al. Orforglipron (LY3502970), a novel, oral non-peptide glucagon-like peptide-1 receptor agonist: a Phase 1b, multicentre, blinded, placebo-controlled, randomized, multiple-ascending-dose study in people with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25(9): 2642-2649. DOI: 10.1111/dom.15150.
- [84] Karagiannis T, Avgerinos I, Liakos A, et al. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetologia*, 2022, 65 (8): 1251-1261. DOI: 10.1007/s00125-022-05715-4.
- [85] Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387 (3): 205-216. DOI: 10.1056/NEJMoa2206038.
- [86] Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2023, 402 (10402): 613-626. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X.
- [87] Zhao L, Cheng Z, Lu Y, et al. Tirzepatide for weight reduction in Chinese adults with obesity; the SURMOUNT-CN randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2024. DOI: 10.1001/jama.2024.9217.
- [88] le Roux CW, Hankosky ER, Wang D, et al. Tirzepatide 10 and 15 mg compared with semaglutide 2.4 mg for the treatment of obesity: an indirect treatment comparison [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25 (9): 2626-2633. DOI: 10.1111/dom.15148.
- [89] Capozzi ME, D' Alessio DA, Campbell JE. The past, present, and future physiology and pharmacology of glucagon [J]. *Cell Metab*, 2022, 34 (11): 1654-1674. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.10.001.
- [90] Ji L, Jiang H, Li H, et al. 1856-LB; efficacy and safety of mazdutide in Chinese participants with overweight or obesity (GLORY-1) [J]. *Diabetes*, 2024, 73 (Supplement\_1): 1856-LB. DOI: 10.2337/db24-1856-LB.
- [91] le Roux CW, Steen O, Lucas KJ, et al. Glucagon and GLP-1 receptor dual agonist survodutide for obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding phase 2 trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2024, 12 (3): 162-173. DOI: 10.1016/S2213-8587(23)00356-X.
- [92] Hay DL, Chen S, Lutz TA, et al. Amylin: pharmacology, physiology, and clinical potential [J]. *Pharmacol Rev*, 2015, 67 (3): 564-600. DOI: 10.1124/pr.115.010629.
- [93] Frias JP, Deenadayalan S, Erichsen L, et al. Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2.4 mg with once-weekly semaglutide 2.4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2023, 402 (10403): 720-730. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01163-7.
- [94] Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, et al. Triple-hormone-receptor agonist retratutide for obesity—a phase 2 trial [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389 (6): 514-526. DOI: 10.1056/NEJMoa2301972.
- [95] Forzano I, Varzideh F, Avvisato R, et al. Tirzepatide: a systematic update [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (23): 14631. DOI: 10.3390/ijms232314631.
- [96] Hankosky ER, Wang H, Neff LM, et al. Tirzepatide reduces the predicted risk of developing type 2 diabetes in people with obesity or overweight: post hoc analysis of the SURMOUNT-1 trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25 (12): 3748-3756. DOI: 10.1111/dom.15269.
- [97] Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, et al. Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis [J]. *N Engl J Med*, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2401943.
- [98] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2028395.
- [99] Ji L, Jiang H, Zhang Y, et al. 1857-LB; improvement of liver steatosis by mazdutide in Chinese participants with overweight or obesity—an exploratory analysis of GLORY-1 [J]. *Diabetes*, 2024, 73 (Supplement\_1): 1857-LB. DOI: 10.2337/db24-1857-LB.
- [100] Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, et al. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity [J]. *N Engl J Med*, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2404881.
- [101] Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389 (24): 2221-2232. DOI: 10.1056/NEJMoa2307563.
- [102] Hankosky ER, Wang H, Neff LM, et al. Tirzepatide reduces the predicted risk of atherosclerotic cardiovascular disease and improves cardiometabolic risk factors in adults with obesity or overweight: SURMOUNT-1 post hoc analysis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2024, 26 (1): 319-328. DOI: 10.1111/dom.15318.
- [103] Heerspink HJ, Friedman AN, Bjornstad P, et al. Effect of tirzepatide on kidney function in people with excess body weight: a post hoc analysis of the SURMOUNT-1 Trial: FR-OR47 [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2023, 34 (11S): 41. DOI: 10.1681/ASN.20233411S141b.
- [104] Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation [J]. *Endocrinology*, 2010, 151 (4): 1473-1486. DOI: 10.1210/en.2009-1272.
- [105] Lisco G, De Tullio A, Disoteco O, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and thyroid cancer: is it the time to be concerned? [J]. *Endocr Connect*, 2023, 12 (11): e230257 [pii]. DOI: 10.1530/EC-23-0257.
- [106] Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141 (1): 150-156. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.018.
- [107] van Baak MA, Mariman E. Mechanisms of weight regain after weight loss—the role of adipose tissue [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15 (5): 274-287. DOI: 10.1038/s41574-018-0148-4.
- [108] Cornier MA. Is your brain to blame for weight regain? [J]. *Physiol Behav*, 2011, 104 (4): 608-612. DOI: 10.1016/j.physbeh.2011.04.003.

- [109] Wilding J, Batterham RL, Davies M, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: the STEP 1 trial extension [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24 ( 8 ) : 1553-1564. DOI: 10.1111/dom.14725.
- [110] Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2021, 325 ( 14 ) : 1414-1425. DOI: 10.1001/jama.2021.3224.
- [111] Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity [J]. *Endocr Pract*, 2016, 22 ( Suppl 3 ) : 1-203. DOI: 10.4158/EP161365.GL.
- [112] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J]. *JAMA*, 2017, 317 ( 24 ) : 2515-2523. DOI: 10.1001/jama.2017.7596.
- [113] Hao Q, Aertgeerts B, Guyatt G, et al. PCSK9 inhibitors and ezetimibe for the reduction of cardiovascular events: a clinical practice guideline with risk-stratified recommendations [J]. *BMJ*, 2022, 377; e069066. DOI: 10.1136/bmj-2021-069066.
- [114] 丁杉, 郭立新. 肥胖与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的研究进展 [J]. *临床内科杂志*, 2020, 37 ( 9 ) : 616-619. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.09.003.
- [115] Liang P, Xi L, Shi J, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in Chinese obese women of reproductive age with or without metabolic syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2017, 107 ( 4 ) : 1048-1054. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.029.
- [116] Khan SS, Ning H, Wilkins JT, et al. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity [J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3 ( 4 ) : 280-287. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.0022.
- [117] Gong M, Wen S, Nguyen T, et al. Converging relationships of obesity and hyperuricemia with special reference to metabolic disorders and plausible therapeutic implications [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13:943-962. DOI: 10.2147/DMSO.S232377.
- [118] Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16 ( 7 ) : 380-390. DOI: 10.1038/s41584-020-0441-1.
- [119] Jiang Z, Wang Y, Zhao X, et al. Obesity and chronic kidney disease [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2023, 324 ( 1 ) : E24-E41. DOI: 10.1152/ajpendo.00179.2022.
- [120] Qian J, Li N, Ren X. Obesity and depressive symptoms among Chinese people aged 45 and over [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45637. DOI: 10.1038/srep45637.
- [121] Silverii GA, Marinelli C, Mannucci E, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and mental health: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2024, 26 ( 6 ) : 2505-2508. DOI: 10.1111/dom.15538.
- [122] Alonso-Pedrero L, Bes-Rastrollo M, Marti A. Effects of antidepressant and antipsychotic use on weight gain: a systematic review [J]. *Obes Rev*, 2019, 20 ( 12 ) : 1680-1690. DOI: 10.1111/obr.12934.
- [123] Zhang L, Chen J, Zhang J, et al. Regional disparities in obesity among a heterogeneous population of Chinese children and adolescents [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4 ( 10 ) : e2131040. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.31040.
- [124] Hills AP, Andersen LB, Byrne NM. Physical activity and obesity in children [J]. *Br J Sports Med*, 2011, 45 ( 11 ) : 866-870. DOI: 10.1136/bjsports-2011-090199.
- [125] Lanigan J, Barber S, Singhal A. Prevention of obesity in preschool children [J]. *Proc Nutr Soc*, 2010, 69 ( 2 ) : 204-210. DOI: 10.1017/S0029665110000029.
- [126] Reinehr T, Wabitsch M. Childhood obesity [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2011, 22 ( 1 ) : 21-25. DOI: 10.1097/MOL.0b013e3283339c37.
- [127] Hinney A, Körner A, Fischer-Posovszky P. The promise of new anti-obesity therapies arising from knowledge of genetic obesity traits [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, 18 ( 10 ) : 623-637. DOI: 10.1038/s41574-022-00716-0.
- [128] Kapoor E, Faubion SS, Kling JM. Obesity update in women [J]. *J Womens Health ( Larchmt )*, 2019, 28 ( 12 ) : 1601-1605. DOI: 10.1089/jwh.2019.8041.
- [129] Tan HS, Habib AS. Obesity in women: anaesthetic implications for peri-operative and peripartum management [J]. *Anaesthesia*, 2021, 76 ( Suppl 4 ) : 108-117. DOI: 10.1111/anae.15403.
- [130] Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10 ( 12 ) : 859-868. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00277-7.
- [131] Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14 ( 9 ) : 513-537. DOI: 10.1038/s41574-018-0062-9.
- [132] Joshi GP. Anesthetic considerations in adult patients on glucagon-like peptide-1 receptor agonists: gastrointestinal focus [J]. *Anesth Analg*, 2024, 138 ( 1 ) : 216-220. DOI: 10.1213/ANE.0000000000006810.
- [133] Busetto L, Dicker D, Azran C, et al. Practical recommendations of the obesity management task force of the European association for the study of obesity for the post-bariatric surgery medical management [J]. *Obes Facts*, 2017, 10 ( 6 ) : 597-632. DOI: 10.1159/000481825.
- [134] Lucas E, Simmons O, Tchang B, et al. Pharmacologic management of weight regain following bariatric surgery [J]. *Front Endocrinol ( Lausanne )*, 2022, 13: 1043595. DOI: 10.3389/fendo.2022.1043595.
- [135] Redmond IP, Shukla AP, Aronne LJ. Use of weight loss medications in patients after bariatric surgery [J]. *Curr Obes Rep*, 2021, 10 ( 2 ) : 81-89. DOI: 10.1007/s13679-021-00425-1.
- [136] Schwartz J, Chaudhry UI, Suzo A, et al. Pharmacotherapy in conjunction with a diet and exercise program for the treatment of weight recidivism or weight loss plateau post-bariatric surgery: a retrospective review [J]. *Obes Surg*, 2016, 26 ( 2 ) : 452-458. DOI: 10.1007/s11695-015-1979-x.
- [137] Stanford FC, Alfaris N, Gomez G, et al. The utility of weight loss medications after bariatric surgery for weight regain or inadequate weight loss: a multi-center study [J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2017, 13 ( 3 ) : 491-500. DOI: 10.1016/j.soard.2016.10.018.
- [138] Pajceki D, Halpern A, Cercato C, et al. Short-term use of liraglutide in the management of patients with weight regain after bariatric surgery [J]. *Rev Col Bras Cir*, 2013, 40 ( 3 ) : 191-195. DOI: 10.1590/s0100-69912013000300005.
- [139] Webb DL, Abrahamsson N, Sundbom M, et al. Bariatric surgery - time to replace with GLP-1? [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2017, 52 ( 6-7 ) : 635-640. DOI: 10.1080/00365521.2017.1293154.
- [140] Mahmoud R, Kimonis V, Butler MG. Genetics of obesity in humans: a clinical review [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 ( 19 ) : 11005. DOI: 10.3390/ijms231911005.
- [141] Markham A. Setmelanotide: first approval [J]. *Drugs*, 2021, 81 ( 3 ) : 397-403. DOI: 10.1007/s40265-021-01470-9.
- [142] Chou K, Perry CM. Metreleptin: first global approval [J]. *Drugs*, 2013, 73 ( 9 ) : 989-997. DOI: 10.1007/s40265-013-0074-7.

(收稿日期:2024-04-12)

(本文编辑:周丽斌)