

胰高血糖素样肽-1受体激动剂在儿童患者中的临床应用进展[△]

王月玥^{1,2*}, 卢金淼¹, 朱琳¹, 王艺^{3#}, 李智平^{1#} (1. 国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院临床药理学部, 上海 201102; 2. 复旦大学附属儿科医院启东分院/启东市妇幼保健院药理学部, 江苏 启东 226200; 3. 国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院神经内科, 上海 201102)

中图分类号 R977.1⁺5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)01-0119-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.01.026



摘要 胰高血糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1RA)在成人2型糖尿病的治疗中已有广泛应用,近年来的研究表明, GLP-1RA也可用于儿童肥胖和短肠综合征的治疗。本篇综述主要关注GLP-1RA在儿童患者中的临床应用进展。GLP-1RA通过改善胰岛素敏感性、减轻体重、降低血压和降低代谢综合征发生风险来改善儿童肥胖患者的代谢异常和心血管疾病风险。在短肠综合征中, GLP-1RA可增加肠道对养分的吸收,刺激胰岛素分泌,促进葡萄糖的利用和减少外源性葡萄糖的使用,增加脂肪的利用。GLP-1RA虽在临床应用中具有良好的安全性和耐受性,但也存在低血糖、恶心和呕吐、胰腺炎和甲状腺癌等风险,故需要密切监测患者的不良反应,进一步开展更加系统和深入的研究。

关键词 胰高血糖素样肽-1受体激动剂; 肥胖; 儿童; 短肠综合征; 安全性

Progress on Clinical Application of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Children[△]

WANG Yueyue^{1,2}, LU Jinmiao¹, ZHU Lin¹, WANG Yi³, LI Zhiping¹ (1. Dept. of Clinical Pharmacy, National Children's Medical Center/Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China; 2. Dept. of Pharmacy, Qidong Branch, Children's Hospital of Fudan University, Qidong Women's and Children's Health, Jiangsu Qidong 226200, China; 3. Dept. of Neurology, National Children's Medical Center/Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China)

ABSTRACT Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA) have been widely used in the treatment of adult type 2 diabetes, and recent studies have shown that GLP-1RA can also be used in the treatment of children with obesity and short bowel syndrome. This review focuses on the progress of GLP-1RA in clinical use in children. GLP-1RA improves metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk in children with obesity by improving insulin sensitivity, reducing weight, lowering blood pressure, and reducing the risk of developing metabolic syndrome. In short bowel syndrome, GLP-1RA can increase intestinal absorption of nutrients and can stimulate insulin secretion, thereby promoting glucose utilization and reducing exogenous glucose use, increasing fat utilization. Although GLP-1RA are safe and well tolerated in clinical use, there are risks of hypoglycemia, nausea and vomiting, pancreatitis, and thyroid cancer, so it is necessary to closely monitor the adverse drug reactions and to further carry out more systematic and in-depth studies.

KEYWORDS Glucagon-like peptide-1 receptor agonist; Obesity; Children; Short bowel syndrome; Safety

胰高血糖素样肽-1受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA)是一类新型药物,其能模拟人体内

自然产生的胰高血糖素样肽-1(GLP-1)激素,刺激胰岛素分泌和减缓胃肠道排空速度。该类药已被广泛用于成人2型糖尿病的治疗,并取得了良好的临床效果。自从GLP-1被发现具有降糖效果之后, GLP-1RA的开发便受到广泛关注。迄今为止,包括已经停用的阿必鲁肽在内,全球已有9款GLP-1RA类药物获批上市。此外,还有Tirzepatide,其是全球首个GLP-1受体和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)受体双重激动剂,在临床试验中展现了优异的降低血糖和糖化血红蛋白、减轻

△ 基金项目: 中国-世界卫生组织双年合作项目(No. WPCN1611348)

* 药师。研究方向: 临床药理学。E-mail: 107474195@qq.com
通信作者 1: 主任医师, 博士生导师。研究方向: 儿童神经发育障碍性疾病。E-mail: yiwang@shmu.edu.cn
通信作者 2: 主任药师, 博士生导师。研究方向: 儿科临床药理学。E-mail: zpli@fudan.edu.cn

当^[14-15]。1项针对利拉鲁肽短期治疗肥胖儿童(7~11岁)的临床研究发现,利拉鲁肽短期治疗儿童肥胖的安全性和耐受性与成人和青少年肥胖的研究相似,且未发现新的安全问题^[16]。GLP-1RA作为一种治疗小儿肥胖的新疗法,对心血管和代谢参数产生积极影响的潜力令人兴奋,未来对儿科GLP-1RA使用的研究将继续推进儿科肥胖领域,并为一些受影响的儿童提供有希望的选择^[17]。

3 用于儿童短肠综合征(short bowel syndrome, SBS)的治疗

SBS是由于疾病或胃肠道手术导致肠道长度缩短而引起的营养吸收障碍。儿童SBS的最常见病因包括坏死性小肠结肠炎、腹裂、肠闭锁、肠扭转等。约80%的儿童SBS发生在新生儿期。坏死性小肠结肠炎是新生儿SBS的最常见病因。由于肠道长度缩短,吸收黏膜表面积减少,患儿通常需要靠静脉营养支持来维持生命。但静脉营养支持可能会引发许多并发症,如感染、肝功能异常和骨质疏松等。患儿小肠的消化吸收功能除维持生存所需营养外,还要满足生长发育的需要,长期依赖肠外营养支持可严重降低患儿的生活质量,且患儿可能死于肠外营养相关并发症。

由肠道L细胞分泌的GLP-1和胰高血糖素样肽-2(GLP-2)是调节肠道运输、分泌、吸收和黏膜生长的关键激素,对肠功能衰竭患儿的肠道适应性具有调节作用^[18]。目前,注射用替度鲁肽是全球首款也是唯一获批应用于SBS的GLP-2类似物^[19]。2019年,美国批准该药用于1岁以上儿童SBS患者。GLP-2已明确能刺激肠黏膜隐窝细胞增殖,从而增加绒毛高度、肠道长度和表面积,促进肠黏膜的修复和适应性生长,有益于SBS患者^[20-22]。但GLP-2不是唯一在SBS患者预后中起作用的肠道激素。GLP-1也是一种关键激素,可调节近端肠道运输^[23]。目前已有证据证明,GLP-1RA在成人SBS的治疗中具有良好的疗效和安全性。1项GLP-1RA艾塞那肽治疗SBS的回顾性研究共纳入5例SBS患者,使用艾塞那肽治疗后所有患者的排便频率和排便形式立即改善,且全部成功停止了全肠外营养支持,疗效显著^[24]。艾塞那肽可以作为SBS的一种新型且安全的治疗选择。另外,Hvistendahl等^[25]利用代谢平衡研究了利拉鲁肽对SBS患者空肠造口输出量的影响,发现利拉鲁肽治疗使造口湿重输出量减少,肠湿重和能量吸收增加。

对回肠切除患者而言,GLP-1和GLP-2浓度升高可能有助于保留结肠对肠运动和功能的适应作用^[26]。正常情况下,GLP-1和GLP-2同时等比例分泌。生理GLP-1的半衰期很短(≤ 2 min),而GLP-1RA具有极长的半衰期(6~24 h),剂量也远超GLP-1生理剂量。GLP-1RA通过增加肠道收缩和减少胃肠道运动,减缓食物在肠道中的通过速度,增加肠道对养分的吸收。艾塞那肽在SBS患者中的成功治疗证明其可以改善SBS患者的预后,可能是由于其对胃肠道转运的影响以及其鲜为人知的促进肠道生长的作用,可改善SBS患者的排便习惯,减少肠外营养和小肠移植的需要,显著改善患者的生活质量^[24,27-29]。

1项比较连续输注GLP-1、GLP-2以及GLP-1+GLP-2组合治疗SBS的随机对照研究结果提示,GLP-1和GLP-2均可减少腹泻和粪便排泄,GLP-1+GLP-2的组合显示出加和效应,并倾向于改善单独输注GLP-1时的恶心和食欲减退等不利影响^[30]。故GLP-1与GLP-2共同治疗可能存在协同效应。由于GLP-1RA的半衰期较长,长期存在的GLP-1RA可能会促进内源性GLP-2分泌增加,可进一步促进小肠、结肠绒毛和隐窝的生长,增加小肠的长度,促进肠道适应和吸收,减少粪便流失,减少甚至消除肠外支持的需要,将有助于SBS患者的肠道康复^[31]。GLP-1和GLP-2的组合突出了双重激动剂的潜力,不仅比单一疗法更有效地改善吸收,减少初始所需剂量,还可减轻GLP-1的剂量依赖性不良反应^[27,30]。此外,SBS患儿易出现小肠细菌过度生长的情况,GLP-1和GLP-2作为代谢和炎症信号的传感器,通过与微生物群和免疫系统相互通信的复杂网络,在维持肠道健康和代谢方面也发挥着协调作用^[32]。故GLP-1和GLP-2可能通过恢复和利用正常的反馈机制和潜在的协同效应,进一步促进肠道适应,为SBS患儿带来更有效的治疗^[27,33]。

总之,由于SBS病因和病情的复杂性,GLP-1RA的应用仍需进一步的临床研究和验证。

4 可能存在的安全性风险

目前,GLP-1RA被广泛用于成人2型糖尿病的治疗,且在青少年肥胖和SBS的治疗中也逐步开始使用。该类物质在临床应用中具有显著的疗效,但也存在一些潜在的安全性风险,目前已知的风险因素包括低血糖(特别是与胰岛素或磺脲类药物合用时)、恶心和呕吐等胃肠道反应、胰腺炎(尤其是有胰腺炎既往史或存在其他胰腺炎的危险因素的患者)、甲状腺癌(长期使用GLP-1RA可能会增加甲状腺癌的风险)^[34]。1项在10~18岁患有2型糖尿病的青少年中进行的随机对照试验结果显示,利拉鲁肽组胃肠道不良事件发生率高于安慰剂组,安全性与成人报告一致^[35]。相关Meta分析也提出,GLP-1RA治疗儿童及青少年肥胖会导致低血糖发生率升高,结果也与成人报告相似^[36]。

GLP-1RA改善人类肠道适应性的效果已经显现,但长期使用也会带来相应的不良反应,GLP-1RA对胃肠道蠕动的长期抑制可能会使肠梗阻风险增加^[37]。鉴于肥胖的慢性 and 复发性,必然需要长期治疗,青少年和成人患者停药后体重反弹已在临床研究中得到证实^[38-39]。1项GLP-1RA索马鲁肽用于成人肥胖患者的Ⅲ期临床研究中,停药后患者出现体重反弹^[38]。目前对GLP-1RA在青少年或成人中长期应用的安全性知之甚少,而这对处于大脑发育重要时期的儿童患者尤为重要^[40]。故除上述已知的不良反应外,对于儿童和青少年患者,还需考虑GLP-1RA对生长发育可能产生的影响。不能仅重视GLP-1RA的多重短期益处,而忽略其可能存在的长期安全性问题。

5 小结

综上,GLP-1RA在儿童肥胖和SBS的治疗中具有良好的应用前景。但肠道疾病患者更关注胃肠道相关不良反

应,且处于生长发育期的儿童和青少年对 GLP-1RA 的反应和耐受程度不同于成人。在尝试采用 GLP-1RA 治疗时,应缓慢调整剂量,合理选择短效与长效制剂,以满足患儿的个体需求。这将在平衡不良反应与疗效方面带来挑战,故需要开展更加系统和深入的研究。目前,GLP-1RA 在儿童和青少年人群中尚未广泛应用,在使用的同时需要重视其长期安全性问题。

参考文献

[1] 赵世峰, 宋向明, 姚建平. 新型胰高血糖素样肽-1 受体/葡萄糖依赖性促胰岛素多肽受体双重激动剂——Tirzepatide[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2023, 28(2): 220-227.

[2] LI X Y, SUN T, DU X, et al. The efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and glucagon-like peptide-1 agonists in pediatric patients with type 2 diabetes: a systematic review[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2022, 35(12): 1457-1463.

[3] CARYDIAS E, TASHO A, KANI C, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of metformin and GLP-1 analogues in children and adolescents with diabetes mellitus type 2 [J]. Children (Basel), 2022, 9(10): 1572.

[4] SALAMA M, BIGGS B K, CREO A, et al. Adolescents with type 2 diabetes: overcoming barriers to effective weight management[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2023, 16: 693-711.

[5] NICOLUCCI A, MAFFEIS C. The adolescent with obesity: what perspectives for treatment? [J]. Ital J Pediatr, 2022, 48(1): 9.

[6] KANSRA A R, LAKKUNARAJAH S, JAY M S. Childhood and adolescent obesity: a review[J]. Front Pediatr, 2020, 8: 581461.

[7] 康焯, 苑旺, 崔璐. 利拉鲁肽治疗儿童和青少年肥胖有效性与安全性的 meta 分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(11): 59-64.

[8] 杨静静, 黄帅, 吴倩, 等. 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂治疗肥胖的研究进展[J]. 临床荟萃, 2022, 37(5): 477-480.

[9] WEGHUBER D, FORSLUND A, AHLSTRÖM H, et al. A 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial of weekly exenatide in adolescents with obesity[J]. Pediatr Obes, 2020, 15(7): e12624.

[10] JENSTERLE M, JANEŽ A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of obesity[J]. Horm Res Paediatr, 2023, 96(6): 599-608.

[11] SHOEMAKER A H, SILVER H J, BUCHOWSKI M, et al. Energy balance in hypothalamic obesity in response to treatment with a once-weekly GLP-1 receptor agonist [J]. Int J Obes (Lond), 2022, 46(3): 623-629.

[12] ROTH C L, PEREZ F A, WHITLOCK K B, et al. A phase 3 randomized clinical trial using a once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist in adolescents and young adults with hypothalamic obesity[J]. Diabetes Obes Metab, 2021, 23(2): 363-373.

[13] RYAN P M, SELTZER S, HAYWARD N E, et al. Safety and efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in children and adolescents with obesity: a meta-analysis [J]. J Pediatr, 2021, 236: 137-147. e13.

[14] CHADDA K R, CHENG T S, ONG K K. GLP-1 agonists for

obesity and type 2 diabetes in children: Systematic review and meta-analysis[J]. Obes Rev, 2021, 22(6): e13177.

[15] CARLSSON PETRI K C, HALE P M, HESSE D, et al. Liraglutide pharmacokinetics and exposure-response in adolescents with obesity [J]. Pediatr Obes, 2021, 16(10): e12799.

[16] MASTRANDREA L D, WITTEN L, CARLSSON PETRI K C, et al. Liraglutide effects in a paediatric (7-11 y) population with obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics[J]. Pediatr Obes, 2019, 14(5): e12495.

[17] PAGE L C, FREEMARK M. Role of GLP-1 receptor agonists in pediatric obesity: benefits, risks, and approaches to patient selection[J]. Curr Obes Rep, 2020, 9(4): 391-401.

[18] MUTANEN A, PAKARINEN M P. Serum fasting GLP-1 and GLP-2 associate with intestinal adaptation in pediatric onset intestinal failure[J]. Clin Nutr, 2017, 36(5): 1349-1354.

[19] VIPPERLA K, O'KEEFE S J. Targeted therapy of short-bowel syndrome with teduglutide: the new kid on the block[J]. Clin Exp Gastroenterol, 2014, 7: 489-495.

[20] JANSSEN P, ROTONDO A, MULÉ F, et al. Review article: a comparison of glucagon-like peptides 1 and 2 [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 37(1): 18-36.

[21] ADRIAN T E. Importance of gut hormones in gastrointestinal, metabolic, and malignant diseases [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes, 2005, 12(1): 80-88.

[22] AZMY NABEH O, ISHAK ATTALLAH M, EL-SAYED EL-GAWHARY N. The pivotal relation between glucagon-like peptides, NFκB and inflammatory bowel disease [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2020, 47(10): 1641-1648.

[23] VERBIEST A, WAUTERS L, VANUYTSEL T. Enterohormone therapy for short bowel syndrome [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2022, 29(2): 207-218.

[24] KUNKEL D, BASSERI B, LOW K, et al. Efficacy of the glucagon-like peptide-1 agonist exenatide in the treatment of short bowel syndrome[J]. Neurogastroenterol Motil, 2011, 23(8): 739-e328.

[25] HVISTENDAHL M, BRANDT C F, TRIBLER S, et al. Effect of liraglutide treatment on jejunostomy output in patients with short bowel syndrome: an open-label pilot study [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2018, 42(1): 112-121.

[26] JEPPESEN P B, HARTMANN B, THULESEN J, et al. Elevated plasma glucagon-like peptide 1 and 2 concentrations in ileum resected short bowel patients with a preserved colon [J]. Gut, 2000, 47(3): 370-376.

[27] SRIKRISHNARAJ A, JEONG H, BRUBAKER P L. Complementary and antagonistic effects of combined glucagon-like peptide-2 and glucagon-like peptide-1 receptor agonist administration on parameters relevant to short bowel syndrome [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2022, 46(6): 1361-1370.

[28] KOEHLER J A, BAGGIO L L, YUSTA B, et al. GLP-1R agonists promote normal and neoplastic intestinal growth through mechanisms requiring Fgf7[J]. Cell Metab, 2015, 21(3): 379-391.

[29] THAZHATH S S, MARATHE C S, WU T Z, et al. The glucagon-

- like peptide 1 receptor agonist exenatide inhibits small intestinal motility, flow, transit, and absorption of glucose in healthy subjects and patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial[J]. *Diabetes*, 2016, 65(1): 269-275.
- [30] MADSEN K B, ASKOV-HANSEN C, NAIMI R M, et al. Acute effects of continuous infusions of glucagon-like peptide (GLP)-1, GLP-2 and the combination (GLP-1 + GLP-2) on intestinal absorption in short bowel syndrome (SBS) patients. A placebo-controlled study[J]. *Regul Pept*, 2013, 184: 30-39.
- [31] JEPPESEN P B. Gut hormones in the treatment of short-bowel syndrome and intestinal failure[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2015, 22(1): 14-20.
- [32] ABDALQADIR N, ADELI K. GLP-1 and GLP-2 orchestrate intestine integrity, gut microbiota, and immune system crosstalk [J]. *Microorganisms*, 2022, 10(10): 2061.
- [33] WAUTERS L, VANUYTSEL T. Applications of peptide hormone ligands for the treatment of dumping and short bowel syndrome[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2018, 43: 118-123.
- [34] GOURGARI E, HUERTA-SAENZ L, TONYUSHKINA K N, et al. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for pediatric patients with obesity and diabetes: the providers' perspectives[J]. *Pediatr Diabetes*, 2021, 22(6): 872-875.
- [35] KLEIN D J, BATTELINO T, CHATTERJEE D J, et al. Liraglutide's safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in pediatric type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2014, 16(10): 679-687.
- [36] 黄楚鑫, 张力, 张雅文, 等. 胰高血糖素样肽 1 受体激动剂治疗儿童和青少年肥胖的有效性和安全性 Meta 分析[J]. *中国循证儿科杂志*, 2021, 16(5): 361-367.
- [37] FAILLIE J L, YIN H, YU O H Y, et al. Incretin-based drugs and risk of intestinal obstruction among patients with type 2 diabetes [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, 111(1): 272-282.
- [38] WILDING J P H, BATTERHAM R L, 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.
- [39] KELLY A S, AUERBACH P, BARRIENTOS-PEREZ M, et al. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(22): 2117-2128.
- [40] KELLY A S. Current and future pharmacotherapies for obesity in children and adolescents[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2023, 19(9): 534-541.

(收稿日期:2023-08-29 修回日期:2023-10-09)

(上接第 118 页)

- [5] 莫俊俏, 林景, 羊莉. 水飞蓟宾胶囊联合多烯磷脂酰胆碱治疗抗结核药物所致药物性肝损伤患者疗效研究[J]. *实用肝脏病杂志*, 2023, 26(5): 666-669.
- [6] DOBIASOVÁ S, ŘEHO ŘOVÁ K, KUČEROVÁ D, et al. Multidrug resistance modulation activity of silybin derivatives and their anti-inflammatory potential[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(5): 455.
- [7] 李婷, 刘华宝, 胡文艳, 等. 炎症在肝纤维化中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(10): 2368-2372.
- [8] 沈炎, 许文聪, 代海洋, 等. 细胞死亡机制在肝纤维化中的研究进展[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2023, 33(5): 456-459.
- [9] YASSIN N Y S, ABOUZID S F, EL-KALAAWY A M, et al. Silybum marianum total extract, silymarin and silibinin abate hepatocarcinogenesis and hepatocellular carcinoma growth via modulation of the HGF/c-Met, Wnt/ β -catenin, and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 145: 112409.
- [10] 闫鹏举, 苏瑾, 王璐璐. 水飞蓟宾的肝保护机制及促吸收技术研究[J]. *中国医药生物技术*, 2020, 15(6): 630-634.
- [11] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 更新版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(3): 195-203.
- [12] 中国研究型医院学会肝病专业委员会, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会, 中华医学会肝病学会脂肪肝与酒精性肝病学组, 等. 中国脂肪性肝病诊疗规范化的专家建议(2019 年修订版)[J]. *现代医药卫生*, 2019, 35(23): 3728, 后插 1-后插 4.
- [13] 蔡祖欢, 邓桃妹, 魏奶杰, 等. 水飞蓟宾改善非酒精性脂肪性肝炎小鼠脂质代谢紊乱[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2023, 28(3): 241-248.
- [14] 常越, 张文, 刘沁雨, 等. 水飞蓟宾治疗对非酒精性脂肪性肝病患者转氨酶影响的 Meta 分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(5): 1057-1060.
- [15] UMETSU T, INOUE J, KOGURE T, et al. Inhibitory effect of silibinin on hepatitis B virus entry [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2018, 14: 20-25.
- [16] 赵红, 吕芳芳, 桑荣霞, 等. 水飞蓟宾胶囊治疗药物性肝损伤的临床疗效[J]. *甘肃医药*, 2021, 40(6): 490-493.
- [17] 李瑞. 甘草酸二铵胶囊、水飞蓟宾胶囊、硫普罗宁肠溶片治疗药物性肝损伤的疗效-成本分析[J]. *首都食品与医药*, 2020(5): 60-61.
- [18] 周旖璇, 张纯刚, 尹丽, 等. 水飞蓟宾原料药、利加隆、水林佳大鼠体内药物动力学研究[J]. *亚太传统医药*, 2021, 17(6): 11-15.
- [19] 李秉新, 王鑫, 刘有平, 等. 水飞蓟宾非对映异构体在大鼠肝微粒体中葡萄糖醛酸化代谢的酶动力学比较研究[J]. *沈阳药科大学学报*, 2018, 35(4): 289-294, 305.
- [20] 郑子恢, 高峰, 赵紫楠, 等. 水飞蓟宾胶囊治疗脂肪性肝病有效性和安全性的系统评价[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2022, 22(6): 726-734.
- [21] 潘慧杰, 张碧华, 王洋, 等. 水飞蓟宾胶囊对比护肝片改善脂肪肝相关生化指标有效性和安全性的系统评价[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2022, 22(1): 64-69.

(收稿日期:2023-04-04 修回日期:2023-11-22)