胰高血糖素样肽-1受体激动剂治疗儿童及青少年肥胖的疗效与安全性的系统评价[Δ]

杨春松[1,2*],舒安琴[3],吴　瑾[4#1],张伶俐[1,2#2](1. 四川大学华西第二医院药学部/循证药学中心,成都　610041;2. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室,成都　610041;3. 重庆大学附属肿瘤医院,重庆　400030;4. 四川大学华西第二医院儿科,成都　610041)

中图分类号　R977.1+5　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1672-2124(2024)09-1127-06

DOI　10.14009/j.issn.1672-2124.2024.09.023

摘　要　目的:系统评价胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂治疗儿童及青少年肥胖的疗效与安全性。方法:计算机检索PubMed、Embase、Web of Science、the Cochrane Library、中国知网、万方数据库、维普数据库中关于GLP-1受体激动剂对比安慰剂治疗儿童及青少年肥胖的随机对照试验(RCT)文献(数据库建库至2023年12月31日),根据纳入与排除标准进行文献筛选和数据提取后,运用RevMan 5.3软件进行Meta分析。结果:共纳入11篇RCT文献,涉及981例儿童及青少年肥胖患者,其中研究组542例(利拉鲁肽227例,艾塞那肽78例,司美格鲁肽134例,度拉糖肽103例),对照组439例。文献偏倚风险中等。Meta分析结果显示,与安慰剂相比,GLP-1受体激动剂可降低儿童及青少年肥胖患者的体重($MD=-3.83$,95%$CI=-5.94\sim-1.71$,$P=0.000\ 4$)、体重指数(BMI)($MD=-1.94$,95%$CI=-3.17\sim-0.70$,$P=0.002$)、BMI-Z评分($MD=-0.18$,95%$CI=-0.33\sim-0.03$,$P=0.02$)、糖化血红蛋白水平($MD=-0.22$,95%$CI=-0.38\sim-0.07$,$P=0.005$)、空腹血糖水平($MD=-4.43$,95%$CI=-8.18\sim-0.68$,$P=0.02$),差异均有统计学意义。亚组分析结果显示,周制剂在降低患者体重方面可能不具有优势,但周制剂相比于日制剂能更好地降低患者的BMI、BMI-Z评分;同时,相比于不伴有2型糖尿病的儿童及青少年肥胖患者,GLP-1受体激动剂可以更好地降低伴有2型糖尿病的儿童及青少年肥胖患者的空腹血糖和糖化血红蛋白水平。相对于安慰剂,使用GLP-1受体激动剂的儿童及青少年肥胖患者的恶心($OR=3.13$,95%$CI=2.23\sim4.39$,$P<0.000\ 01$)、呕吐($OR=5.97$,95%$CI=3.79\sim9.41$,$P<0.000\ 01$)、腹泻($OR=1.45$,95%$CI=1.02\sim2.06$,$P=0.04$)、头晕($OR=2.68$,95%$CI=1.36\sim5.26$,$P=0.004$)等不良反应发生率升高,差异均有统计学意义。结论:GLP-1受体激动剂可降低儿童及青少年肥胖患者的体重、BMI、糖化血红蛋白、空腹血糖水平,但胃肠道不良反应发生率较高,使用时应注意。

关键词　胰高血糖素样肽-1受体激动剂;儿童;青少年;肥胖;系统评价

Systematic Review on Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in the Treatment of Obesity in Children and Adolescents[Δ]

YANG Chunsong[1,2], SHU Anqin[3], WU Jin[4], ZHANG Lingli[1,2](1. Dept. of Pharmacy/Evidence Based Pharmacy Center, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Key Laboratory of Birth Defects and Related Maternal and Child Diseases, Ministry of Education, Chengdu 610041, China; 3. Cancer Hospital Affiliated to Chongqing University, Chongqing 400030, China; 4. Dept. of Pediatrics, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists in the treatment of obesity in children and adolescents. METHODS: PubMed, Embase, Web of Science, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data, and VIP databases were retrieved for randomized controlled trials (RCT) of GLP-1 receptor agonists and placebo in the treatment of obesity in children and adolescents (from database establishment to Dec. 31st, 2023). Literature screening and data extraction were performed based on inclusion and exclusion criteria, and Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. RESULTS: A total of 11 RCT were enrolled, including 981 children and adolescents with obesity. There were 542 cases in the study group (227 cases of liraglutide, 78 cases of exenatide, 134 cases of semaglutide, 103 cases of duraglutide) and 439 cases in the control group. The risk of literature bias was moderate. Meta-analysis results showed that compared with the placebo, GLP-1 receptor agonists can reduce body mass ($MD=-3.83$,95%$CI=-5.94$--1.71,$P=0.000\ 4$), body

Δ 基金项目:中华国际医学交流基金会项目(No. Z-2017-26-1902-5)

* 副主任药师,博士。研究方向:药物流行病学、循证药学、循证静脉药物使用与管理。E-mail:yangchunsong_123@126.com

通信作者1:主任医师。研究方向:儿童遗传内分泌。E-mail:wangdo620@163.com

通信作者2:主任药师。研究方向:循证药学、循证决策与管理。E-mail:zhlingli@sina.com

mass index (BMI) ($MD=-1.94$, 95% $CI=-3.17$--0.70, $P=0.002$), BMI-Z score ($MD=-0.18$, 95% $CI=-0.33$--0.03, $P=0.02$), glycated hemoglobin (HbA_1c) ($MD=-0.22$, 95% $CI=-0.38$--0.07, $P=0.005$), and fasting blood glucose ($MD=-4.43$, 95% $CI=-8.18$--0.68, $P=0.02$) in children and adolescents with obesity, with statistically significant differences. Subgroup analysis showed that weekly preparations may not have statistical significance in reducing body mass, yet weekly preparations could better reduce BMI and BMI-Z scores compared with daily preparations. Meanwhile, GLP-1 receptor agonists significantly lower fasting blood glucose and HbA_1c levels in obese children and adolescents with type 2 diabetes compared with those without type 2 diabetes. Compared with the control group, GLP-1 receptor agonists increased the incidence of nausea ($OR=3.13$, 95% $CI=2.23$-4.39, $P<0.000\ 01$), vomiting ($OR=5.97$, 95% $CI=3.79$-9.41, $P<0.000\ 01$), diarrhea ($OR=1.45$, 95% $CI=1.02$-2.06, $P=0.04$), and dizziness ($OR=2.68$, 95% $CI=1.36$-5.26, $P=0.004$), with statistically significant differences. CONCLUSIONS: GLP-1 receptor agonists can reduce body mass, BMI, HbA_1c, and fasting blood glucose in children and adolescents with obesity, but the incidence of gastrointestinal adverse drug reactions is high, and attention should be paid to the clinical use.

KEYWORDS Glucagon-like peptide-1 receptor agonists; Children; Adolescents; Obesity; Systematic review

随着全球范围内儿童肥胖问题的日益严峻,其已成为公共卫生领域的重要议题。儿童单纯性肥胖作为一种营养障碍性疾病,不仅影响儿童的生长发育,还与成年后多种慢性疾病的发生密切相关。研究指出,全球5~17岁儿童超重率预计将从2010年的13.9%升高至2025年的15.8%,其中我国儿童超重人数预计将达到4 850万[1]。儿童肥胖不仅与成年后患2型糖尿病、高血压和心血管疾病的风险增加有关,还可能对儿童的心理健康造成显著影响[2-3]。因此,寻找安全、有效的干预手段对于控制儿童肥胖的流行趋势、改善儿童健康具有重要意义。

近年来,胰高糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1,GLP-1)受体激动剂有明确的降糖作用,还具有减轻体重的作用,在成人肥胖治疗中显示出良好的疗效。GLP-1受体激动剂通过模拟人体自然分泌的GLP-1,作用于下丘脑和胃肠道等部位,发挥抑制食欲、增加能量消耗等多重作用,从而实现体重减轻[4-6]。独特的减重机制以及良好的疗效,使得GLP-1受体激动剂在肥胖治疗领域受到广泛关注。然而,对于正处于生长发育期的儿童和青少年,GLP-1受体激动剂的有效性和安全性尚存在争议。尽管已有多项研究探讨了GLP-1受体激动剂在儿童肥胖治疗中的应用,但由于研究设计、样本量等方面的差异,其结论并不一致。因此,本研究采用Meta分析的方法,对已有研究进行系统评价,旨在明确GLP-1受体激动剂治疗儿童肥胖的有效性和安全性,为肥胖儿童的健康管理提供新的思路和方法。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)研究对象:研究对象为符合儿童及青少年肥胖诊断标准[体重指数(BMI)≥30 kg/m^2,并且体重≥60 kg][7]、年龄≤18岁的儿童和青少年。(2)文献类型:临床随机对照试验(RCT),语种为英文和中文。(3)干预措施:研究组患者使用GLP-1受体激动剂,对照组患者使用安慰剂,疗程≥4周。(4)结局指标:主要疗效指标包括体重、BMI、BMI-Z评分;次要疗效指标包括腰围、糖化血红蛋白、空腹血糖;安全性指标为不良反应(包括恶心、头痛、呕吐、腹泻、上腹疼痛、口咽痛、胃肠炎、便秘、头晕、注射部位反应)发生率。(5)排除标准:研究组除GLP-1受体激动剂外联合应用其他药物;研究对象患有1型糖尿病、肥胖相关遗传疾病(如普拉德-威利综合征);回顾性的观察研究;会议论文。

1.2 文献来源与检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Web of Science、the Cochrane Library、中国知网、万方数据库和维普数据库,检索起止时间为数据库建库至2023年12月31日,语种为中文、英文。中文检索词包括"儿童""青少年""婴儿""婴幼儿""幼儿""学龄前""青年""肥胖""超重""胰高血糖素样肽1""GLP-1""利拉鲁肽""贝那鲁肽""司美格鲁肽""替尔泊肽"和"度拉糖肽";英文检索词包括"obesity""obese""overweight""children""child""paediatric""boy""girl""adolescence""teen""glucagon-like peptide-1 receptor agonist""GLP-1 RA""benaglutide""exenatide""liraglutide""lixisenatide""albiglutide""dulaglutide""loxenatide""semaglutide"和"tirzepatide"。

1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

由2名评审人员独立进行文献筛选、资料提取与质量评价工作,如遇分歧,则通过讨论或与第3名评审人员协商解决。采用Cochrane系统评价手册6.1风险评估工具和评价标准对纳入研究进行方法学质量评价,包括:生成序列是否是随机的;是否存在分配隐藏;研究者和受试者的盲态情况;研究结局指标是否采用盲法评价;结局数据是否完整;有无选择性报告其他数据;其他偏倚来源。

1.4 统计学方法

采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。对于连续性变量采用均数差(MD)为效应指标,对于二分类变量采用优势比(OR)为效应指标,采用95%CI进行区间估计。各研究间无统计学异质性($P\geq0.1$, $I^2<50\%$)时,采用固定效应模型合并效应量;当各研究结果间存在统计学异质性($P<0.1$, $I^2\geq50\%$),则选择随机效应模型进行Meat分析。检验水准$\alpha=0.05$, $P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索到文献955篇,其中中文文献41篇,英文文献914篇,经过筛选后最终有11篇RCT文献[4-5,8-16]被纳入Meta

分析，见图 1。

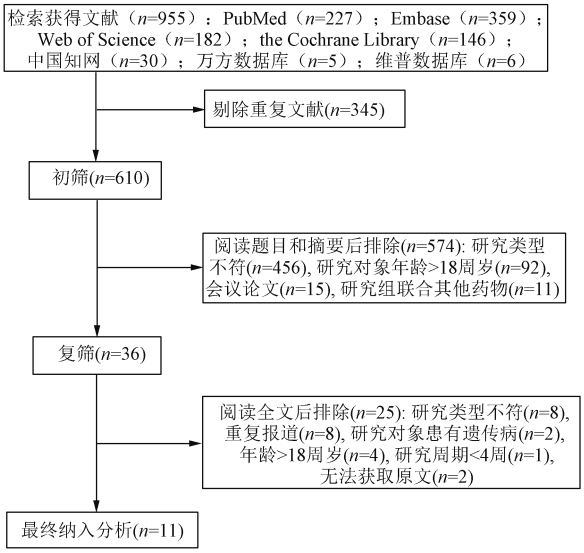

图 1　文献筛选流程

2.2　纳入文献的基本特征

纳入的 11 篇 RCT 文献中，1 篇的研究类型为交叉 RCT[5]，10 篇的研究类型为平行 RCT[4,8-16]；研究组共纳入儿童及青少年肥胖患者 542 例（利拉鲁肽 227 例，艾塞那肽 78 例，司美格鲁肽 134 例，度拉糖肽 103 例），对照组为 439 例（利拉鲁肽 245 例，艾塞那肽 76 例，司美格鲁肽 67 例，度拉糖肽 51 例）；4 项研究[4,11-12,14]的研究组采用 GLP-1 受体激动剂周制剂，7 项研究[5,8-10,13,15-16]的研究组采用 GLP-1 受体激动剂日制剂；患者年龄为 7～18 岁；研究周期为 5～68 周。纳入文献的基本特征见表 1。

2.3　纳入文献的质量评价

11 项研究中，2 项 RCT[5,8]为开放试验，9 项 RCT[4,9-16]为双盲试验，偏倚风险中等。纳入文献的偏倚风险见图 2。

2.4　Meta 分析结果

2.4.1　主要疗效指标：（1）体重及其亚组分析（以周制剂和日制剂分组）。10 项研究[4-5,9-16]报告了体重。随机效应模型的 Meta 分析结果显示，相较于对照组，研究组使用 GLP-1 受体激动剂可显著降低儿童和青少年肥胖患者的体重，差异有统计学意义（$MD=-3.83$，95% $CI=-5.94\sim-1.71$，$P=0.000\ 4$），见图 3。亚组分析结果显示，药物剂型不是异质性来源；GLP-1 受体激动剂周制剂亚组中，研究组与对照组方案在降低体重方面的差异无统计学意义（$MD=-6.58$，95% $CI=-13.56\sim0.41$，$P=0.06$），周制剂亚组各研究间异质性较大；GLP-1 受体激动剂日制剂亚组中，相较于对照组，研究组方案可显著降低患者体重，差异有统计学意义（$MD=-2.42$，95% $CI=-3.62\sim-1.22$，$P<0.000\ 1$），日制剂亚组各研究间无异质性，见图 4。

（2）BMI 及其亚组分析（以周制剂和日制剂分组）。

表 1　纳入文献的基本特征

文献	病例数（研究组/对照组）	男性（研究组/对照组）/例	年龄/($\bar{x}\pm s$，岁)		干预措施		研究周期/周	结局指标
			研究组	对照组	研究组	对照组		
Weghuber 等（2020 年）[4]	22/22	—	—	—	艾塞那肽（2 mg，1 周 1 次，皮下注射，24 周）	安慰剂	24	①②③④⑥⑦
Kelly 等（2012 年）[5]	11/11	2	12.7 ±2.1	12.7 ±2.1	艾塞那肽（5 μg，1 日 2 次，皮下注射，持续 4 周）→艾塞那肽（10 μg，1 日 2 次，皮下注射，持续 8 周）→安慰剂（持续 12 周）；安慰剂（持续 12 周）→艾塞那肽（5 μg，1 日 2 次，皮下注射，持续 4 周）→艾塞那肽（10 μg，1 日 2 次，皮下注射，持续 8 周）	—	24	①②⑥⑦
Zhou 等（2017 年）[8]	21/21	15/14	11.12 ±2.10	11.19 ±2.27	利拉鲁肽（0.6 mg，1 日 1 次，皮下注射，持续 1 周）→利拉鲁肽（1.2 mg，1 日 1 次，皮下注射，持续 11 周）	安慰剂	12	②③⑤⑥
Kelly 等（2013 年）[9]	12/10	5/3	15.0 ±1.82	15.3 ±1.79	艾塞那肽（5 μg，1 日 2 次，皮下注射，持续 4 周）→艾塞那肽（10 μg，1 日 2 次，皮下注射，持续 8 周）	安慰剂	12	①②④⑤⑦
Kelly 等（2020 年）[10]	125/126	54/48	14.6 ±1.6	14.5 ±1.6	利拉鲁肽（3 mg，1 日 1 次，皮下注射，持续 56 周）	安慰剂	56	①②③④⑤⑥⑦
Fox 等（2022 年）[11]	33/33	15/20	15.9 ±1.6	161. ±1.5	艾塞那肽缓释剂（2 mg，1 周 1 次，皮下注射，持续 52 周）	安慰剂	52	①②⑤⑥
Malozowski 等（2023 年）[12]	134/67	50/26	15.5 ±1.5	15.3 ±1.6	司美格鲁肽（2.4 mg，1 周 1 次，68 周）	安慰剂	68	①②③④⑤⑥
Mastrandrea 等（2019 年）[13]	8/16	8/7	9.7 ±1.1	10.4 ±1.1	利拉鲁肽（1 日 1 次，皮下注射，起始剂量为 0.3 mg，每周剂量递增 0.3 mg 直至 3.0 mg 或最大耐受剂量）	安慰剂	8	①③⑤⑥⑦
Arslanian 等（2022 年）[14]	103/51	103/34	14.7 ±2.0	14.2 ±2.1	度拉糖肽（0.75 mg 或 1.5 mg，1 周 1 次，26 周）	安慰剂	26	①②③④⑦
Tamborlane 等（2019 年）[15]	66/68	25/26	14.6 ±1.7	14.6 ±1.7	利拉鲁肽（1.8 mg，1 日 1 次，皮下注射，持续 26 周）	安慰剂	26	①③⑤⑥⑦
Danne 等（2017 年）[16]	7/14	3/4	15.1 ±0.9	14.4 ±1.8	利拉鲁肽（0.6 mg，1 日 1 次，皮下注射，持续 4 周）→利拉鲁肽（3 mg，1 日 1 次，皮下注射，持续 4 周）	安慰剂	5	①③⑤⑥⑦

注：①体重；②BMI；③BMI-Z 评分；④腰围；⑤糖化血红蛋白；⑥空腹血糖；⑦不良反应发生率；“—”表示未提及。

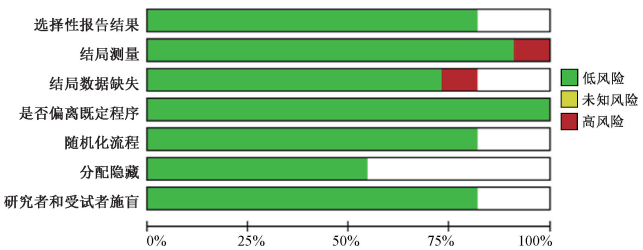

图 2　纳入文献的偏倚风险

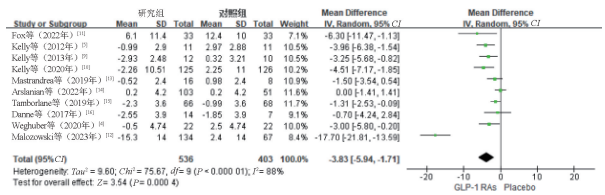

图 3　体重的 Meta 分析森林图

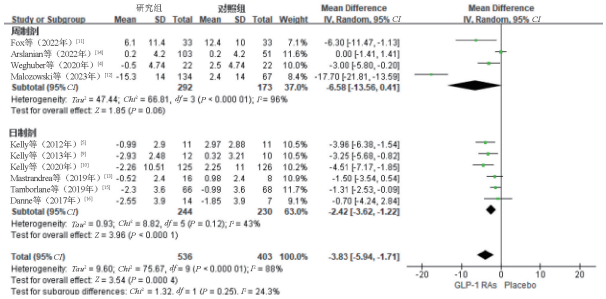

图 4　体重亚组分析的 Meta 分析森林图

8 项[4-5,8-12,14]研究报告了 BMI。随机效应模型的 Meta 分析结果显示，相较于对照组，研究组使用 GLP-1 受体激动剂可显著降低儿童和青少年肥胖患者的 BMI，差异有统计学意义（$MD=-1.94$，95% $CI=-3.17\sim-0.70$，$P=0.002$），见图 5。亚组分析结果显示，药物剂型不是异质性来源；GLP-1 受体激动剂周制剂亚组中，研究组与对照组方案在降低 BMI 方面的差异无统计学意义（$MD=-2.77$，95% $CI=-5.45\sim-0.10$，$P=0.04$），周制剂亚组各研究间异质性较大；GLP-1 受体激动剂日制剂亚组中，相较于对照组，研究组方案可显著降低患者的 BMI，差异有统计学意义（$MD=-1.45$，95% $CI=-1.97\sim-0.92$，$P<0.000\ 01$），日制剂亚组各研究间无异质性，见图 6。

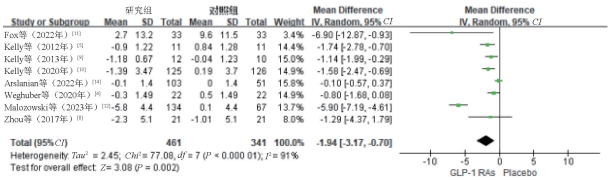

图 5　BMI 的 Meta 分析森林图

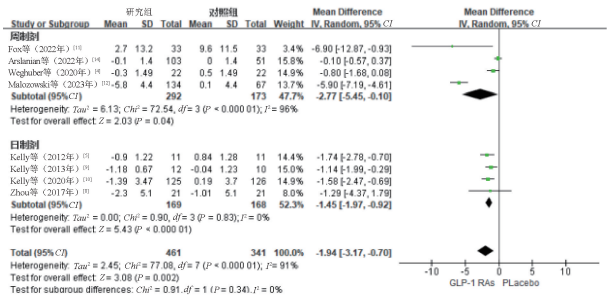

图 6　BMI 亚组分析的 Meta 分析森林图

（3）BMI-Z 评分及其亚组分析（以周制剂和日制剂分组）。6 项研究[10,12-16]报告了 BMI-Z 评分。随机效应模型的 Meta 分析结果显示，相较于对照组，研究组使用 GLP-1 受体激动剂可显著降低儿童和青少年肥胖患者的 BMI-Z 评分，差异有统计学意义（$MD=-0.18$，95% $CI=-0.33\sim-0.03$，$P=0.02$），见图 7。亚组分析结果显示，药物剂型不是异质性来源；GLP-1 受体激动剂周制剂亚组中，相较于对照组，研究组方案可降低患者的 BMI-Z 评分，差异有统计学意义（$MD=-0.32$，95% $CI=-0.62\sim-0.01$，$P=0.04$），周制剂亚组各研究间异质性较大；GLP-1 受体激动剂日制剂亚组中，研究组与对照组方案在降低 BMI-Z 评分方面的差异无统计学意义（$MD=-0.10$，95% $CI=-0.22\sim0.03$，$P=0.14$），日制剂亚组各研究间具有异质性，见图 8。

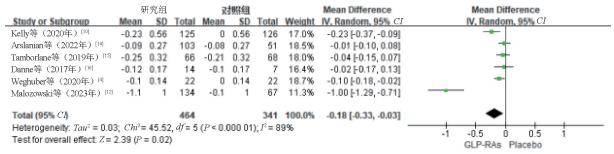

图 7　BMI-Z 评分的 Meta 分析森林图

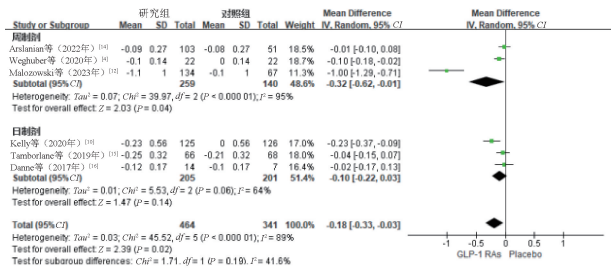

图 8　BMI-Z 评分亚组分析的 Meta 分析森林图

2.4.2　次要疗效指标：（1）腰围。5 项研究[4,9-10,12,14]报告了腰围。固定效应模型的 Meta 分析结果显示，相较于对照组，研究组使用 GLP-1 受体激动剂可改善儿童和青少年肥胖患者的腰围，但差异无统计学意义（$MD=-3.66$，95% $CI=-7.34\sim0.02$，$P=0.05$）。

（2）糖化血红蛋白及其亚组分析（以是否伴有 2 型糖尿病分组）。9 项研究[8-16]报告了糖化血红蛋白水平。随机效应模型的 Meta 分析结果显示，相较于对照组，研究组使用 GLP-1 受体激动剂可降低儿童和青少年肥胖患者的糖化血红蛋白水平，差异有统计学意义（$MD=-0.22$，95% $CI=-0.38\sim-0.07$，$P=0.005$）。亚组分析结果显示，药物剂型不是异质性来源；伴有 2 型糖尿病患者的糖化血红蛋白降低幅度（$MD=-0.94\%$，95% $CI=-1.56\sim-0.33$，$P=0.003$）大于不伴有 2 型糖尿病患者的糖化血红蛋白降低幅度（$MD=-0.08\%$，95% $CI=-0.21\sim0.04$，$P=0.17$）。

（3）空腹血糖及其亚组分析（以是否伴有 2 型糖尿病分组）。9 项研究[4-5,8,10-13,15-16]报告了空腹血糖水平。随机效应模型的 Meta 分析结果显示，相较于对照组，研究组使用 GLP-1 受体激动剂可降低儿童和青少年肥胖患者的空腹血糖水平，差异有统计学意义（$MD=-4.43$，95% $CI=-8.18\sim-0.68$，$P=0.02$）。亚组分析结果显示，药物剂型不是异质性来源；伴有 2 型糖尿病患者的空腹血糖降低幅度（$MD=-35.10$，95% $CI=-49.08\sim-21.11$，$P<0.000\ 01$）大于不伴有 2 型糖尿病患者的空腹血糖降低幅度（$MD=-1.80$，95% $CI=-3.41\sim-0.19$，$P=0.03$）。

2.4.3　安全性指标及亚组分析：Meta 分析结果显示，相较于对照组，研究组使用 GLP-1 受体激动剂可升高儿童和青少年肥胖患者的恶心（$OR=3.13$，95% $CI=2.23\sim4.39$，$P<0.000\ 01$）、呕吐（$OR=5.97$，95% $CI=3.79\sim9.41$，$P<0.000\ 01$）、腹泻（$OR=1.45$，95% $CI=1.02\sim2.06$，$P=0.04$）等胃肠道不良反应的发生率，以及头晕发生率（$OR=2.68$，

95%CI=1.36~5.26,P=0.004),差异均有统计学意义,见图9—12;两组患者头痛、上腹疼痛、注射部位反应的发生率比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。亚组分析结果显示,药物剂型不是异质性来源;使用GLP-1受体激动剂周制剂患者的恶心(OR=2.29,95%CI=1.39~3.79,P=0.001)、呕吐(OR=4.75,95%CI=2.40~9.38,P<0.000 01)、腹泻(OR=1.41,95%CI=0.84~2.35,P=0.20)等胃肠道不良反应的发生率均低于使用GLP-1受体激动剂日制剂患者的恶心(OR=4.06,95%CI=2.56~6.44,P<0.000 01)、呕吐(OR=7.20,95%CI=3.91~13.28,P<0.000 01)、腹泻(OR=1.49,95%CI=0.92~2.41,P=0.11)等胃肠道不良反应的发生率。

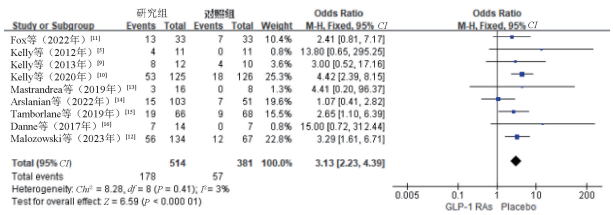

图9 恶心发生率的Meta分析森林图

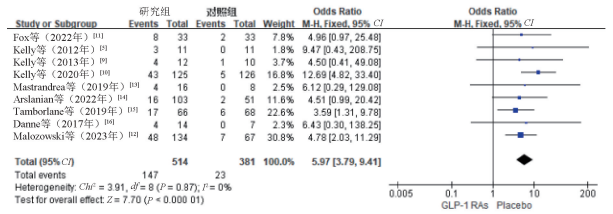

图10 呕吐发生率的Meta分析森林图

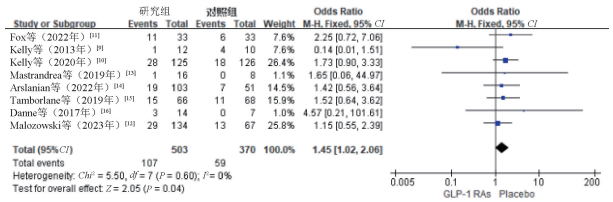

图11 腹泻的Meta分析森林图

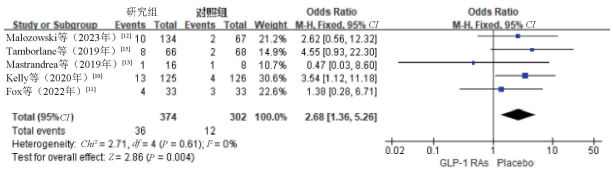

图12 头晕的Meta分析森林图

3 讨论

目前,市面上已有多种GLP-1受体激动剂类药物,如短效的利拉鲁肽、度拉糖肽,长效的艾塞那肽、司美格鲁肽等,其均被批准用于治疗成人肥胖和糖尿病,该类药物通过增加GLP-1受体的激活来促进胰岛素分泌和减少食物摄入以及对脂肪细胞的调控,从而达到减轻体重和控制血糖的目的[17-18]。

GLP-1受体激动剂治疗成人肥胖和糖尿病的疗效已得到广泛认可,然而,其在儿童和青少年中的疗效和安全性尚不明确。本研究通过检索多个数据库,共纳入了11篇RCT文献,涉及981例儿童及青少年肥胖患者(研究组542例,对照组439例),年龄为6~18岁,试验周期为5~68周,文献偏倚风险中等。Meta分析结果显示,与对照组(安慰剂)相比,研究组使用GLP-1受体激动剂可显著降低儿童和青少年肥胖患者的体重、BMI、BMI-Z评分、腰围、空腹血糖和糖化血红蛋白水平。亚组分析结果显示,GLP-1受体激动剂周制剂虽然在降低患者体重方面不具有明显优势,但相较于日制剂能更好地降低患者的BMI、BMI-Z评分;同时,相较于不伴有2型糖尿病的儿童和青少年肥胖患者,GLP-1受体激动剂可以更好地降低伴有2型糖尿病的儿童和青少年肥胖患者的空腹血糖和糖化血红蛋白水平。

GLP-1受体激动剂常见的不良反应为胃肠道不良反应,包括呕吐、恶心、腹泻、上腹疼痛等[19]。本研究结果显示,使用GLP-1受体激动剂会增加恶心、呕吐、腹泻和头晕不良反应的发生风险,与以往文献报道一致[20-21]。提示临床在使用GLP-1受体激动剂治疗儿童和青少年肥胖患者时,尤其需要注意胃肠道相关不良反应。

本研究存在一定的局限性:(1)仅检索了中英文文献,可能会有局限性;(2)纳入的文献数量有限,未进行发表偏倚分析。故本研究所得结论尚需更多高质量研究予以验证。

综上所述,GLP-1受体激动剂可降低儿童和青少年肥胖患者的体重、BMI、糖化血红蛋白和空腹血糖水平,但胃肠道不良反应发生率较高,使用时应注意。

参考文献

[1] LOBSTEIN T, JACKSON-LEACH R. Planning for the worst: estimates of obesity and comorbidities in school-age children in 2025[J]. Pediatr Obes, 2016, 11(5): 321-325.

[2] ZHAO Y L, WANG L, XUE B, et al. Associations between general and central obesity and hypertension among children: the childhood obesity study in China mega-cities[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 16895.

[3] 崔盈, 赵金玲, 程灶火, 等. 单纯性肥胖儿童心理行为问题、自我意识及家庭因素研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2018, 27(11): 988-992.

[4] 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.

[5] KELLY A S,METZIG A M,RUDSER K D,et al. Exenatide as a weight-loss therapy in extreme pediatric obesity: a randomized, controlled pilot study[J]. Obesity (Silver Spring),2012,20(2):364-370.

[6] 李馨, 杨刚毅. 肠促胰素类药物与2型糖尿病患者体重控制[J]. 药品评价, 2014, 11(21): 17-21.

[7] WRIGHT N, WALES J. Assessment and management of severely obese children and adolescents[J]. Arch Dis Child, 2016, 101(12): 1161-1167.

[8] ZHOU Q X, WANG Z Y, ZHAO H F, et al. The effects of GLP-1 analogues on pre-diabetes of the children[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(4): 1426-1430.

[9] KELLY A S, RUDSER K D, NATHAN B M, et al. The effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy on body mass index in adolescents with severe obesity: a randomized, placebo-controlled, clinical trial[J]. JAMA Pediatr, 2013, 167(4): 355-360.

(下转第1135页)