

· 综述 ·

DOI: 10.12464/j.issn.0253-9802.2024-0505

胰高血糖素样肽-1受体激动剂在肥胖和食物成瘾治疗中的作用机制

刘璐瑶, 李林蔚, 王晨, 狄建忠✉

(上海市第六人民医院减重代谢外科, 上海 201306)

【摘要】 肥胖和食物成瘾已经成为危害人民群众健康的重要因素, 其交互作用加剧代谢异常及并发症风险。胰高血糖素样肽-1受体激动剂 (GLP-1RA) 已成为治疗肥胖和食物成瘾的有利选择, 其治疗机制也逐渐成为研究的热点和重点。研究表明, GLP-1RA 通过中枢与外周机制抑制食欲、延缓胃排空, 并作用于中脑边缘多巴胺系统, 减少伏隔核多巴胺释放, 削弱高热量食物的奖赏效应, 从而改善食物成瘾行为, 进一步治疗肥胖。然而, GLP-1RA 的胃肠道不良反应及潜在长期风险仍需谨慎管理。文章就 GLP-1RA 治疗肥胖以及食物成瘾的临床研究进展进行综述, 为肥胖和食物成瘾的药物选择提供参考。

【关键词】 胰高血糖素样肽-1受体激动剂; 肥胖; 食物成瘾; 中脑边缘多巴胺系统

Mechanism of glucagon-like peptide-1 receptor agonist in the treatment of obesity and food addiction

LIU Luyao, LI Linwei, WANG Chen, DI Jianzhong✉

(Department of Weight Loss and Metabolism, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai 201306, China)

Corresponding author: DI Jianzhong, E-mail: dijianzhong@stju.edu.cn

【Abstract】 Obesity and food addiction have become major threats to public health, and their synergistic interactions exacerbate metabolic abnormalities and comorbidities. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) has emerged as a promising therapeutic option for these conditions, and their mechanism of action has become a major research focus. Evidence indicates that GLP-1RA suppress appetite and delay gastric emptying through central and peripheral pathways. Furthermore, they modulate mesolimbic dopamine system (MLDS), reduce the release of dopamine in the nucleus accumbens, attenuate the rewarding effects of high-calorie foods and ameliorate addictive eating behaviors, thereby treating obesity. However, adverse gastrointestinal effects and potential long-term risks of GLP-1RA necessitate cautious clinical management. In this article, recent clinical advances in the application of GLP-1RA applications for the treatment of obesity and food addiction were reviewed, providing reference for drug selection for obesity and food addiction.

【Key words】 GLP-1RA; Obesity; Food addiction; Mesolimbic dopamine system

肥胖已经成为危害人民健康的重要因素之一, 根据世界肥胖联合会 2023 年发布的《世界肥胖地图》, 预计到 2035 年全球将有超过 40 亿人肥胖或超重, 占全球人口的 51%^[1]。肥胖分为原发性肥胖和继发性肥胖^[2], 当患者体质指数 (body mass index, BMI) 超过 40 kg/m² 时, 即为“病态肥胖”。这类患者的身体代谢功能严重失衡, 将面临心血管疾病、糖尿病、骨关节病变等多种并发症的升高风险^[3]。肥胖与多种代谢性疾病及心血管疾病密

切相关: 在代谢性疾病方面, 肥胖增加了 2 型糖尿病患病风险; 在心血管系统损害中, 肥胖可诱发动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS)、心力衰竭 (heart failure, HF)、心房颤动 (atrial fibrillation, AF)^[4] 等病理改变。此外, 长期代谢紊乱还会导致糖尿病心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 等特异性器官损伤。食物成瘾 (food addiction, FA) 是肥胖的危险因素和流行的关键原因之一, 研究揭示在实施减重手术的肥胖患者中, 约有 1/3

收稿日期: 2024-12-29

基金项目: 国家自然科学基金 (82370901)

作者简介: 刘璐瑶, 硕士研究生, 研究方向: 肥胖与食物成瘾及 GLP-1 作用机制的基础研究, E-mail: m240100126@st.shou.edu.cn; 狄建忠, 通信作者, 主任医师, 博士生导师, 研究方向: 肥胖和糖尿病的基础和临床研究, E-mail: dijianzhong@stju.edu.cn

存在食物成瘾现象，并且患者的BMI越高，越易出现食物成瘾^[5]。

近年来，随着肥胖问题的加剧，抗肥胖药物的使用逐渐增加。胰高血糖素样肽-1受体激动剂（glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RA）作为一类新型抗肥胖药物，其使用率和效果在临床研究中得到了广泛关注。根据多项临床试验和流行病学研究发现，使用司美格鲁肽的患者在68周内平均体质量（体重）减轻了14.9%，并且2型糖尿病的发病率下降^[6-8]。此外，GLP-1RA还被发现能够降低心血管事件的发生率，特别是在高风险人群中^[9]。STEP 4研究进一步证实，持续使用GLP-1RA的患者在20周内平均体重减轻了10.6%，并且在停药后仍能维持显著的体重减轻效果^[10]。这些研究为GLP-1RA在肥胖和代谢疾病

治疗中的应用提供了强有力的证据。GLP-1RA类药物在治疗肥胖方面有显著效果，其作用机制不仅涉及对食欲和能量平衡的调节，还可能通过影响食物成瘾相关的神经环路发挥治疗作用，见图1。研究表明，GLP-1RA可通过作用于中脑边缘多巴胺系统，调节与食物奖赏相关的神经递质释放，从而改善食物成瘾行为^[11]。此外，GLP-1RA还被发现能够影响前额叶皮层和杏仁核等与决策控制和情绪调节相关的脑区活动，这可能是其改善强迫性进食行为的重要机制^[12]，并且可能对食物成瘾有治疗潜力^[13]，但其具体机制还需要进一步研究。本文系统综述GLP-1RA在治疗肥胖和食物成瘾的具体过程和机制，以及通过调控食物成瘾改善肥胖及超重人群代谢异常的分子与神经机制，以期基于成瘾行为的肥胖治疗提供理论依据。

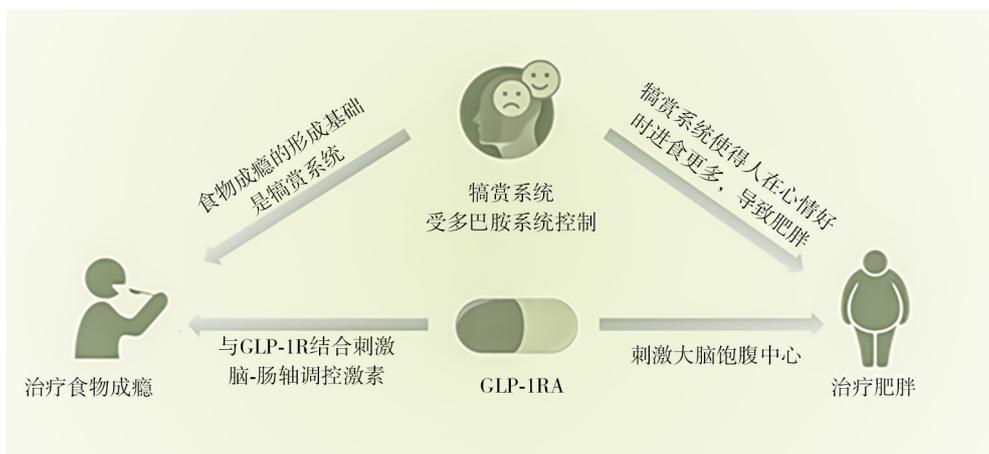


图1 GLP-1RA、食物成瘾、肥胖三者间的关系

Figure 1 The relationship of GLP-1RA, food addiction and obesity

1 肥胖与食物成瘾

食物成瘾是一种功能失调的慢性心理学疾病，指长期无法控制地进食以高热量、高脂肪、高糖类为主的食物^[14]，并且在得知尽管有负面影响，却仍有进食的冲动，并建立耐受性，以及在不进食或减少进食时出现戒断症状^[15]。耶鲁大学心理学系根据美国第4版《精神疾病诊断和统计手册》中的内容制定了诊断食物成瘾的耶鲁大学食物成瘾量表（The Yale Food Addiction Scale, YFAS）^[16]，这是首个也是唯一一个用于评估食物成瘾的量表。但随着研究的进一步深入，YFAS已不再能满足当下研究需求，因此在原版本上进行了进一步

完善，形成了YFAS 2.0。YFAS 2.0在诊断标准和评估项目上进行了更新，以期能更准确地反映食物成瘾的特征^[17]。

“食物成瘾是导致肥胖的根本源头”的论断让不少学者将肥胖与食物成瘾联系起来。食物成瘾的核心机制与中脑边缘多巴胺系统（mesolimbic dopamine system, MLDS）功能失调密切相关。长期高热量饮食过度激活MLDS，导致多巴胺受体敏感性下降，导致个体通过增加进食量维持快感，形成类似药物成瘾的耐受循环^[14, 18]。该过程同时受乙酰胆碱对伏隔核神经元的兴奋性调控^[19]及内源性阿片系统对欣快感的强化作用^[20]驱动。值得注意的是，肠-脑轴的双向调控进一步加剧成瘾行为：

肠道菌群紊乱通过迷走神经增强对高糖/高脂食物的渴求,并刺激黑质多巴胺释放以维持 MLDS 过度激活^[21-22]。临床数据显示,24.2%~47.4%的肥胖患者存在食物成瘾^[23-24],其摄食后奖赏相关脑区(如岛叶、眶额皮层)激活强度升高,且与BMI呈正相关^[25-26]。近年研究显示,GLP-1RA可通过多靶点干预这一病理过程,如通过激活下丘脑GLP-1受体(glucagon-like peptide 1 receptor, GLP-1R)抑制刺豚鼠相关肽(agouti-related protein, AgRP)神经元活性,从而降低饥饿感与对高热量食物的奖赏预期^[27]。在动物实验中,研究者通过向大鼠伏隔核注射GLP-1RA,证实了其能够减少伏隔核多巴胺释放,进而削弱甜食诱导的进食快感^[28]。此外,GLP-1RA通过延缓胃排空、促进胆囊收缩素分泌,阻断迷走神经向中枢传递的进食激励信号^[29]。进一步临床研究证实,GLP-1RA治疗可使肥胖患者对高脂/高糖食物的主动回避率提升2~3倍,YFAS评分改善率达65%以上^[30],提示其不仅能调节代谢,更能从神经奖赏层面重塑进食行为模式。

2 胰高血糖素样肽-1受体激动剂治疗肥胖

胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)是由远端回肠的L细胞分泌的,通过与胰岛β细胞及其他靶细胞表面的GLP-1R结合,发挥降低血糖的作用^[27]。GLP-1R是B型G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR),在多个大

脑区域如杏仁核、室旁核等发挥作用,通过激活GLP-1R,可以抑制食欲、增强饱腹感,从而帮助控制体重^[31]。然而,天然GLP-1在体内会被二肽激肽酶-4(dipeptidyl peptidase 4, DPP-4)降解^[29],限制了其在治疗中的应用。为克服这一问题,研究者开发了GLP-1RA,它们能够抵抗DPP-4的水解,具有较长的半衰期,可以每周或每月注射1次。GLP-1RA治疗肥胖的机制包括中枢机制和外周机制:在中枢水平上,下丘脑和脑干在食欲控制机制中起着主要作用^[30],通过迷走神经传递到外周组织包括胃肠道、胰腺、脂肪组织等^[32],激活特定部位的GLP-1R从而达到延缓胃排空、刺激饱腹感等的效果,帮助减轻体重,同时保护和促进胰岛β细胞的增殖,且不会导致低血糖^[33],见图2。GLP-1RA的中枢和外周机制并非独立作用,而是通过肠-脑轴相互影响^[30]。常见的GLP-1RA包括司美格鲁肽、替西帕肽、艾塞纳肽和利拉鲁肽等,它们在治疗肥胖等方面具有重要的临床应用前景。常见GLP-1RA的药学特性对比见表1^[6, 34-36]。

基于肥胖与多种并发症,如非酒精性脂肪性肝病^[37]、睡眠呼吸暂停低通气综合征^[38]的强关联性,临床指南已将肥胖治疗纳入一级预防,强调早期干预以改善远期预后^[39]。生活方式改变难以维持减重效果,而减重手术有严格指征和术后并发症风险,因此GLP-1RA因其安全性及有效性,逐渐成为肥胖管理中具有前景的药物选择^[6]。一项长达13年的研究显示,对于糖尿病病

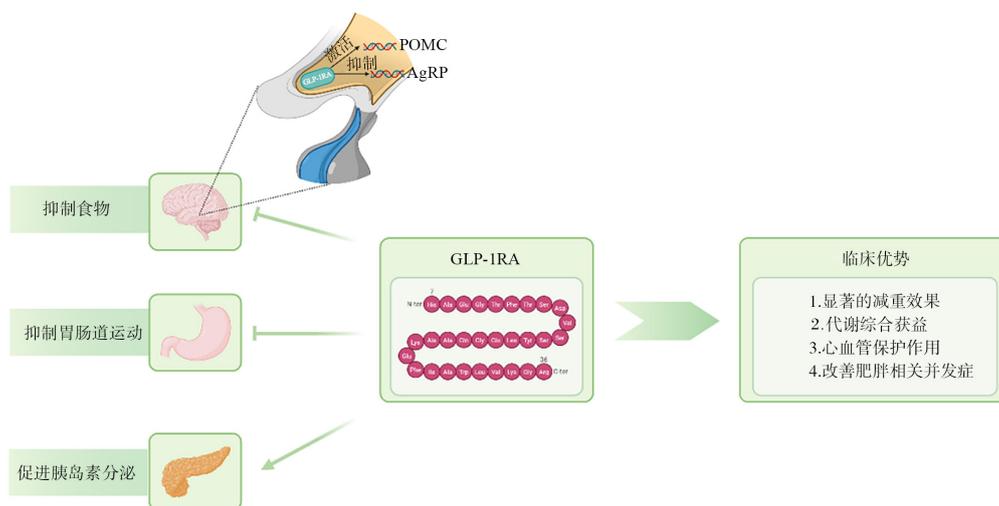


图2 GLP-1RA治疗肥胖示意图

Figure 2 Schematic diagram of GLP-1RA in the treatment of obesity

表1 常见GLP-1RA的药学特性对比

Table 1 Comparison of common GLP-1RA pharmacological characteristics

药物	半衰期	给药频率	GHbA _{1c} 降低幅度 /%	体重减轻幅度 /kg
司美格鲁肽	7 d	每周1次	1.5~1.8	4~6
替西帕肽	5 d	每周1次	2.0~2.5	7~12
艾塞纳肽	2.4 h	每日1次	1.3~1.6	2~3
利拉鲁肽	13 h	每日1次	1.1~1.6	2~3

注: GHbA_{1c} 为糖化血红蛋白 A_{1c}。

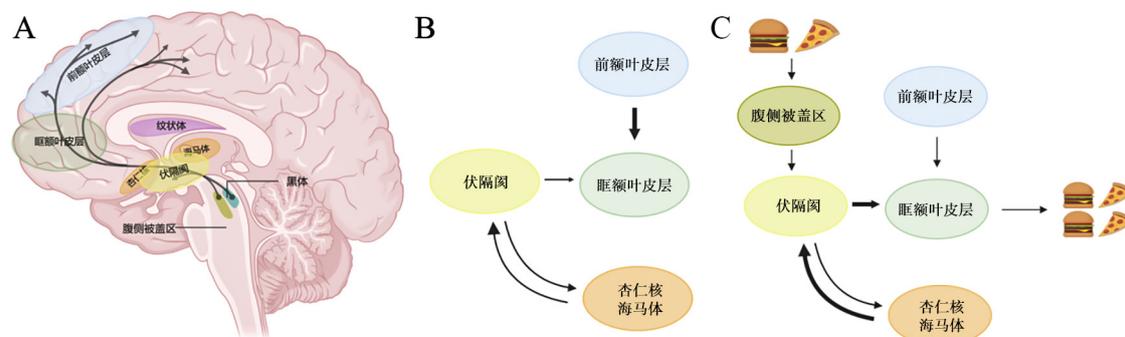
程不超过 10 年的患者, 减重代谢手术的病死率低于 GLP-1RA 治疗, 但在病程超过 10 年的患者中, 2 种方式的死亡风险无显著差异^[13]。GLP-1RA 如司美格鲁肽、艾塞那肽和利拉鲁肽等在治疗肥胖方面效果显著, 已被多个国际组织推荐。司美格鲁肽每周注射 2.4 mg 可有效减轻体重^[40], 并减轻心力衰竭症状^[4], 减重效果可持续长达 4 年^[41]。利拉鲁肽也对肥胖有良好疗效, 研究显示其可使无糖尿病的成年肥胖患者体重减轻 48.2%~88.7%^[42]。度拉糖肽虽然在减重效果上不如司美格鲁肽显著, 但对于患有多囊卵巢综合征的肥胖女性, 其减重效果明显^[43]。值得注意的是, 新型多靶点激动剂的研发为这一领域提供了新方向。例如, 替尔泊肽 (tirzepatide) 作为 GLP-1/ 抑胃肽 (gastric inhibitory polypeptide, GIP) 双受体激动剂, 可通过同时激活下丘脑弓状核中阿黑皮质素原 (pro-opiomelanocortin, POMC) 神经元和抑制 AgRP 神经元, 实现对食欲调节通路的双重调控, 研究显示替尔泊肽的体重减轻幅度大于司美格鲁肽^[44-45]。GLP-1RA 通过中枢系统与外周系统的双重机制调控代谢, 其与肠-脑轴的交互作用可抑制食物成瘾相关的神经奖赏通路。以司美格鲁肽为代表的 GLP-1RA 不仅能改善能量代谢, 还可通过调节 POMC/AgRP 神经元平衡以及杏仁核 GABA 释放, 削弱患者对高热量食物的“成瘾性偏好”, 从而减轻体重。

3 胰高血糖素样肽-1受体激动剂治疗食物成瘾

代谢减重手术后复胖率在 5%~20% 不等^[46], 研究显示, 食物成瘾可能是造成复胖的主要原因, 食物成瘾可能解释了减肥干预措施效果不佳以及复胖的原因^[47]。食物成瘾与大脑中的特定神经环路密切相关。研究表明, 外侧下丘脑-腹侧被盖

区-伏隔核神经环路、腹侧被盖区-前边缘皮质-伏隔核等神经通路在食物成瘾中起着关键作用。这些神经通路通过释放多巴胺等神经递质来增强对食物的渴望和奖励感, 从而导致过度进食和依赖某些高热量、高糖或高脂肪的食物^[48]。研究表明, 饥饿信号受到肠道激素的调节, 使人类产生各种渴望, 包括酒精、食物成瘾, 表明不同的成瘾性疾病可能受相同的激素通路调控, 即认为成瘾是一种涉及食欲和肠道激素的疾病^[49]。GLP-1RA 与 GLP-1R 结合, 通过肠-脑轴调控胃饥饿素, 从而治疗成瘾性疾病。参与食物奖励的通路主要包括中脑边缘通路和皮质边缘通路, 中脑边缘通路主要涉及 MLDS, 皮质边缘通路主要产生对食物的快感与偏好^[50]。MLDS 涉及腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA)、伏隔核等区域^[51], 而 GLP-1RA 治疗食物成瘾的主要作用机制则是通过影响伏隔核和 VTA 从而影响 MLDS, 减轻奖赏相关行为^[52], 见图 3。司美格鲁肽和替西帕肽还会特异地调节杏仁核中央区和边缘下皮层的 γ -氨基丁酸的释放, 通过调节多巴胺信号传导, 使患者在面对诱人的愉悦选择/刺激时更加理性^[53]。既往研究通过磁共振功能成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 检查表明, 静脉注射艾塞那肽可降低肥胖受试者的右侧杏仁核和岛叶等的脑区激活, 降低了被试在食欲和奖励相关脑区对食物线索的大脑反应, 这与食物摄入量的减少有关^[11]。

Nicolau 等^[54]对 113 例肥胖患者进行 4 个月的司美格鲁肽干预, 结果表明司美格鲁肽在短期内可有效减轻食物成瘾症状, 干预前后具有食物成瘾症状的人数从 57.5% 下降至 4.2%。该研究还显示, 在肥胖人群中, 不管是否具有食物成瘾的症状, 司美格鲁肽均可使体重下降、脂肪减少, 即司美格鲁肽对于肥胖的治疗不被食物成瘾症状所影响。但对于司美格鲁肽能否长期改善食物成瘾症状仍需进一步研究。此外, 暴食症得分与食物成瘾得分呈强相关。另有研究表明, 暴食症与食



注：A 为大脑奖赏途径；B 为非成瘾大脑作用机制；C 为成瘾大脑作用机制。

图3 食物成瘾的核心机制与 MLDS 关系图

Figure 3 Diagram of the core mechanism of food addiction and mesolimbic dopamine system

物成瘾的潜在机制都是“渴望”^[55]，对食物渴望的描述可以概括为“一种难以抗拒的强烈欲望，想要吃某种特定的食物”^[56]。多项研究表明，GLP-1RA 在治疗暴食症方面有明显效果：动物研究阐明了 GLP-1RA 通过 5-羟色胺途径调节食欲和暴饮暴食行为的影响；对 44 例患有暴食症的肥胖患者进行利拉鲁肽干预，接受利拉鲁肽干预的患者较之未接受的患者，其暴饮暴食行为下降幅度更大^[57]；司美格鲁肽可以改善对暴饮暴食的控制，减少对食物的渴望，并降低对高脂肪、高热量食物的偏好^[58]。综上，GLP-1RA 通过调控肠-脑轴及神经递质，短期可以改善食物成瘾症状，从而减轻体重，在肥胖治疗中具有一定潜力，但其长期效益仍需深入研究，未来需进一步探索相关机制以优化治疗方案。

4 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂的不良反应

多项临床研究表明，GLP-1RA 在治疗肥胖、食物成瘾方面有明显效果^[40-42, 54]，但其产生的不良反应也同样不可小觑。GLP-1RA 在治疗过程中所产生的不良反应主要表现在消化道上，包括胃肠道、胰腺、胆道等不良反应，其中最为常见的是胃肠道不良反应。胃肠道不良反应常表现为恶心、呕吐、腹泻、便秘等症状，其中恶心的发生率最高，便秘的持续时间最长^[59]。不同的 GLP-1RA 在其结构功能方面有较强的相似性和关联性，但是其产生的不良反应仍有所差别，研究显示，皮下注射司美格鲁肽相较于其他 GLP-1RA 更容易使患者出现恶心、呕吐的症状^[60]。短效 GLP-1RA

可能更容易导致恶心、呕吐的发生，而长效 GLP-1RA 则与更高的腹泻发生率有关。有研究者发现，在利拉鲁肽、司美格鲁肽以及替西帕肽这 3 种 GLP-1RA 中，利拉鲁肽和司美格鲁肽导致消化不良的概率高于替西帕肽，这可能是由于替西帕肽同时激活了 GLP-1 和 GIP 受体，但具体机制仍在研究中^[61]。同一药物的不同给药方式也会导致不同的不良反应。研究显示，口服司美格鲁肽所导致的不良反应与胃肠道相关，而皮下注射司美格鲁肽与恶性肿瘤以及内分泌疾病的关联性更大，产生上述情况的原因可能是司美格鲁肽对胃排空和胃肠蠕动减慢的抑制作用，进而导致食物转运时间延长，刺激胃肠道感觉器官，但皮下注射导致的恶性肿瘤等情况的机制仍然是研究热点^[62]。严重的不良反应主要表现为胰腺炎、胰腺癌、甲状腺癌等，但其发病率均较低，一项长达 7 年的随访研究并未发现 GLP-1RA 治疗后胰腺癌的发病率增加^[63]。除此之外，关于 GLP-1RA 心血管疾病方面的不良反应集中表现为用药后心率加快。目前对于患者使用 GLP-1RA 需要配合有效的饮食管理以及更为专业的用药指导，以减少各类不良反应的出现。由于该类药物临床使用时间短，尚可能有诸多不良反应未被发现。

5 结语与展望

全球肥胖问题日益严峻，GLP-1RA 作为新型抗肥胖药物，通过作用于下丘脑的中枢神经系统抑制饥饿信号，调节伏隔核多巴胺释放降低食物奖赏效应，并通过肠-脑轴作用于外周神经系统，从而达到延缓胃排空增强饱腹感的作用。临床研

究显示,司美格鲁肽等药物可使患者体重降低^[6],并改善食物成瘾症状;新型多靶点激动剂如替尔泊肽也展现出更优胜的疗效^[44-45]。尽管GLP-1RA在临床前已经得到了相对广泛的研究,但目前仍然缺乏临床研究来验证这些系统在人类成瘾性疾病中的治疗效果,并且在既往研究中发现,女性在接受GLP-1RA治疗后的整体效果要优于男性,这可能是因为女性有更大的药物暴露,并且性别可能是不良事件发生的决定因素,但具体机制仍需研究^[64]。另外GLP-1RA在治疗食物成瘾方面仍有较大空白,需要更加深入的研究进行填补,其能否长期改善食物成瘾症状仍需进一步研究,对在正常体重人群中食物成瘾的影响是否具有相同的作用同样值得进一步研究。另外,目前的GLP-1RA治疗肥胖与食物成瘾的给药方式多为皮下注射,在便捷度方面仍然有较大的提高空间,例如研制GLP-1RA的口服剂型,但目前面临的挑战较多:GLP-1RA半衰期较短、易被胃肠道酶降解,且难以通过肠道屏障等。这都是未来研究中需要攻克的难关。同时,GLP-1RA在治疗肥胖与食物成瘾过程中所产生的不良反应,尤其是对尚未被发现和重视的并发症需要加以关注。

随着对GLP-1RA认识的深入以及研究的深入,关于GLP-1RA改善肥胖、食物成瘾的更多内在机制被逐渐阐明,相信在不久的将来,GLP-1RA定会在肥胖以及食物成瘾的治疗中展现出广阔的应用前景。

利益冲突声明: 本研究未受到企业、公司等第三方资助,不存在潜在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] World Obesity Federation. World obesity atlas 2023 [EB/OL]. (2023-03-01) [2025-02-27]. https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/World_Obesity_Atlas_2023_Report.pdf.
- [2] 刘春燕. 肥胖症的分类、诊断和鉴别诊断 [J]. 医师进修杂志, 2004, 27 (15): 3-5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2004.15.002.
LIU C Y. Classification, diagnosis and differential diagnosis of obesity [J]. J Postgrad Med, 2004, 27 (15): 3-5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2004.15.002.
- [3] JENSEN M D, RYAN D H, APOVIAN C M, 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.
- [4] HARRINGTON J, FELKER G M, JANUZZI J L, et al. Worth their weight an update on new and emerging pharmacologic agents for obesity and their potential role for persons with cardiac conditions [J]. Curr Cardiol Rep, 2024, 26 (3): 61-71. DOI: 10.1007/s11886-023-02016-z.
- [5] 周圆媛, 伏天雨, 钟灵毓, 等. 超重/肥胖患者食物成瘾的现状调查及影响因素分析 [J]. 成都医学院学报, 2023, 18 (2): 219-223. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2257.2023.02.018.
ZHOU Y Y, FU T Y, ZHONG L Y, et al. Investigation on the current situation of food addiction in overweight/obese patients and analysis of influencing factors [J]. J Chengdu Med Col, 2023, 18 (2): 219-223. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2257.2023.02.018.
- [6] WILDING J P H, BATTERHAM R L, 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.
- [7] CHAO A M, TRONIERI J S, AMARO A, et al. Semaglutide for the treatment of obesity [J]. Trends Cardiovasc Med, 2023, 33 (3): 159-166. DOI: 10.1016/j.tcm.2021.12.008.
- [8] SINGH G, KRAUTHAMER M, BJALME-EVANS M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management [J]. J Investig Med, 2022, 70 (1): 5-13. DOI: 10.1136/jim-2021-001952.
- [9] HUSAIN M, BIRKENFELD A L, DONSMARK M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2019, 381 (9): 841-851. DOI: 10.1056/NEJMoa1901118.
- [10] 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.
- [11] VAN BLOEMENDAAL L, IJZERMAN R G, TEN KULVE J S, et al. GLP-1 receptor activation modulates appetite- and reward-related brain areas in humans [J]. Diabetes, 2014, 63 (12): 4186-4196. DOI: 10.2337/db14-0849.
- [12] BUHMANN H, LE ROUX C W, BUETER M. The gut-brain axis in obesity [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2014, 28 (4): 559-571. DOI: 10.1016/j.bpg.2014.07.003.
- [13] NESTOR L J, ERSCHE K D. Gut hormones: possible mediators of addictive disorders [J]. Eur Addict Res, 2024, 30 (6): 339-346. DOI: 10.1159/000540743.
- [14] 韩莉, 张丽娟, 邹大进. 食物成瘾症的原因与对策 [J]. 中华糖尿病杂志, 2023, 15 (1): 82-87. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20221122-00670.
HAN L, ZHANG L J, ZOU D J. Causes and countermeasures of food addiction [J]. Chin J diabet, 2023, 15 (1): 82-87. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20221122-00670.
- [15] FLORIO L, LASSI D L S, DE AZEVEDO-MARQUES PERICO C, et al. Food addiction: a comprehensive review [J]. J Nerv

- Ment Dis, 2022, 210 (11): 874-879. DOI: 10.1097/NMD.0000000000001555.
- [16] PAN X F, 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.
- [17] American Psychiatric Association. DSM-5-TR [EB/OL]. (2024-09-01) [2024-11-25]. https://www.psychiatry.org/getmedia/2ed086b0-ec88-42ec-aa0e-f442e4af74e6/APA-DSM5TR-Update-September-2024.pdf.
- [18] GOLD M S. From bedside to bench and back again: a 30-year Saga [J]. Physiol Behav, 2011, 104 (1): 157-161. DOI: 10.1016/j.physbeh.2011.04.027.
- [19] OCHOA M, LALLÈS J P, MALBERT C H, et al. Dietary sugars: their detection by the gut-brain axis and their peripheral and central effects in health and diseases [J]. Eur J Nutr, 2015, 54 (1): 1-24. DOI: 10.1007/s00394-014-0776-y.
- [20] PANDIT R, DE JONG J W, VANDERSCHUREN L J M J, et al. Neurobiology of overeating and obesity: the role of melanocortins and beyond [J]. Eur J Pharmacol, 2011, 660 (1): 28-42. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.01.034.
- [21] LI M, TAN H E, LU Z, et al. Gut-brain circuits for fat preference [J]. Nature, 2022, 610 (7933): 722-730. DOI: 10.1038/s41586-022-05266-z.
- [22] HAN W, TELLEZ L A, PERKINS M H, et al. A neural circuit for gut-induced reward [J]. Cell, 2018, 175 (3): 887-888. DOI: 10.1016/j.cell.2018.10.018.
- [23] MEULE A, DE ZWAAN M, MÜLLER A. Attentional and motor impulsivity interactively predict 'food addiction' in obese individuals [J]. Compr Psychiatry, 2017, 72 : 83-87. DOI: 10.1016/j.comppsy.2016.10.001.
- [24] STEWARD T, MESTRE-BACH G, VINTRÓ-ALCARAZ C, et al. Food addiction and impaired executive functions in women with obesity [J]. Eur Eat Disord Rev, 2018, 26 (6): 574-584. DOI: 10.1002/erv.2636.
- [25] MEULE A. Food addiction and body-mass-index: a non-linear relationship [J]. Med Hypotheses, 2012, 79 (4): 508-511. DOI: 10.1016/j.mehy.2012.07.005.
- [26] SMEETS P A M, DE GRAAF C, STAFLEU A, et al. Effect of satiety on brain activation during chocolate tasting in men and women [J]. Am J Clin Nutr, 2006, 83 (6): 1297-1305. DOI: 10.1093/ajcn/83.6.1297.
- [27] FERREIRA J P, SARAIVA F, SHARMA A, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes with and without chronic heart failure: a meta-analysis of randomized placebo-controlled outcome trials [J]. Diabetes Obes Metab, 2023, 25 (6): 1495-1502. DOI: 10.1111/dom.14997.
- [28] DICKSON S L, SHIRAZI R H, HANSSON C, et al. The glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogue, exendin-4, decreases the rewarding value of food: a new role for mesolimbic GLP-1 receptors [J]. J Neurosci, 2012, 32 (14): 4812-4820. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6326-11.2012.
- [29] KIEFFER T J, MCINTOSH C H, PEDERSON R A. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 *in vitro* and *in vivo* by dipeptidyl peptidase IV [J]. Endocrinology, 1995, 136 (8): 3585-3596. DOI: 10.1210/endo.136.8.7628397.
- [30] NICZE M, DEC A, BORÓWKA M, et al. Molecular mechanisms behind obesity and their potential exploitation in current and future therapy [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25 (15): 8202. DOI: 10.3390/ijms25158202.
- [31] DOSSAT A M, KOKOSKA M M, WHITAKER-FORNEK J R, et al. Glucagon-like peptide-1 receptors in the gustatory cortex influence food intake [J]. J Neurosci, 2023, 43 (23): 4251-4261. DOI: 10.1523/jneurosci.1668-22.2023.
- [32] CHATZIGEORGIOU A, KANDARAKI E, PAPAVALASSIOU A G, et al. Peripheral targets in obesity treatment: a comprehensive update [J]. Obes Rev, 2014, 15 (6): 487-503. DOI: 10.1111/obr.12163.
- [33] 苗瑞田, 高萍. GLP-1RA 对 2 型糖尿病合并心血管疾病的影响 [J]. 心血管康复医学杂志, 2023, 32 (1): 99-102. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0074.2023.01.27.
- MIAO R T, GAO P. Effect of GLP-1RA on type 2 diabetes with cardiovascular disease [J]. J Cardiovas Rehab Med, 2023, 32 (1): 99-102. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0074.2023.01.27.
- [34] JASTREBOFF A M, ARONNE L J, AHMAD N N, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity [J]. N Engl J Med, 2022, 387 (3): 205-216. DOI: 10.1056/NEJMoa2206038.
- [35] DRUCKER D J, BUSE J B, TAYLOR K, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study [J]. Lancet, 2008, 372(9645): 1240-1250. DOI: 10.1016/S0140-6736(08) 61206-4.
- [36] 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.
- [37] YOUNOSSI Z M, KOENIG A B, ABDELATIF D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes [J]. Hepatology, 2016, 64 (1): 73-84. DOI: 10.1002/hep.28431.
- [38] SCHWARTZ A R, PATIL S P, LAFFAN A M, et al. Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches [J]. Proc Am Thorac Soc, 2008, 5 (2): 185-192. DOI: 10.1513/pats.200708-137MG.
- [39] Section 1 : improving care and promoting health in populations [J]. Clin Diabetes, 2024, 42 (2): 182. DOI: 10.2337/cd24-a001.
- [40] DICKER D, SAGY Y W, RAMOT N, et al. Bariatric metabolic surgery vs glucagon-like peptide-1 receptor agonists and mortality [J]. JAMA Netw Open, 2024, 7 (6): e2415392. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.15392.
- [41] KOSIBOROD M N, PETRIE M C, BORLAUG B A, et al. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2024, 390 (15): 1394-1407. DOI: 10.1056/NEJMoa2313917.

- [42] RYAN D H, LINGVAY I, DEANFIELD J, et al. Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial[J]. *Nat Med*, 2024, 30 (7): 2049-2057. DOI: 10.1038/s41591-024-02996-7.
- [43] MARIAM Z, NIAZI S K. Glucagon-like peptide agonists: a prospective review[J]. *Endocrinol Diabetes Metab*, 2024, 7 (1): e462. DOI: 10.1002/edm2.462.
- [44] FRÍAS J P, DAVIES M J, ROSENSTOCK J, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385 (6): 503-515. DOI: 10.1056/NEJMoa2107519.
- [45] MÜLLER T D, FINAN B, BLOOM S R, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)[J]. *Mol Metab*, 2019, 30: 72-130. DOI: 10.1016/j.molmet.2019.09.010.
- [46] ZHANG Y, QU Z, LU T, et al. Effects of a dulaglutide plus calorie-restricted diet versus a calorie-restricted diet on visceral fat and metabolic profiles in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial[J]. *Nutrients*, 2023, 15 (3): 556. DOI: 10.3390/nu15030556.
- [47] O'BRIEN P E, HINDLE A, BRENNAN L, et al. Long-term outcomes after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis of weight loss at 10 or more years for all bariatric procedures and a single-centre review of 20-year outcomes after adjustable gastric banding[J]. *Obes Surg*, 2019, 29 (1): 3-14. DOI: 10.1007/s11695-018-3525-0.
- [48] CULLEN A J, BARNETT A, KOMESAROFF P A, et al. A qualitative study of overweight and obese Australians' views of food addiction[J]. *Appetite*, 2017, 115: 62-70. DOI: 10.1016/j.appet.2017.02.013.
- [49] 牟连伟, 王雅榕, 严梦思, 等. 食物成瘾及其神经环路调控机制[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2024, 51 (4): 881-889. DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0237.
- MOU L W, WANG Y R, YAN M S, et al. Food addiction and its neural circuit regulation mechanism[J]. *Adv Biochem Biophys*, 2024, 51 (4): 881-889. DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0237.
- [50] BERRIDGE K C, HO C Y, RICHARD J M, et al. The tempted brain eats: pleasure and desire circuits in obesity and eating disorders[J]. *Brain Res*, 2010, 1350: 43-64. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.04.003.
- [51] 文松, 萧文泽, 金建兰, 等. 胰升糖素样肽 1 通过特定脑神经核团调节食欲[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2018, 34 (2): 174-180. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2018.02.019.
- WEN S, XIAO W Z, JIN J L, et al. Glucagon like peptide-1 regulates appetite via specific nuclei in the central nervous system[J]. *Chin J Endoc Metabol*, 2018, 34 (2): 174-180. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2018.02.019.
- [52] O'KEEFE J H, FRANCO W G, O'KEEFE E L. Anti-consumption agents: tirzepatide and semaglutide for treating obesity-related diseases and addictions, and improving life expectancy[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2024: S0033-620 (24) 00179-8. DOI: 10.1016/j.pcad.2024.12.010.
- [53] SHEVCHOUK O T, TUFVESSON-ALM M, JERLHAG E. An overview of appetite-regulatory peptides in addiction processes; from bench to bed side[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 774050. DOI: 10.3389/fnins.2021.774050.
- [54] NICOLAU J, TAMAYO M I, SANCHÍS P, et al. Short-term effects of semaglutide among patients with obesity with and without food addiction: an observational study[J]. *J Addict Dis*, 2024, 42 (4): 535-543. DOI: 10.1080/10550887.2024.2315365.
- [55] SCHULTE E M, GRILO C M, GEARHARDT A N. Shared and unique mechanisms underlying binge eating disorder and addictive disorders[J]. *Clin Psychol Rev*, 2016, 44: 125-139. DOI: 10.1016/j.cpr.2016.02.001.
- [56] WHITE M A, WHISENHUNT B L, WILLIAMSON D A, et al. Development and validation of the food-craving inventory[J]. *Obes Res*, 2002, 10 (2): 107-114. DOI: 10.1038/oby.2002.17.
- [57] NAESSÉN S, CARLSTRÖM K, HOLST J J, et al. Women with bulimia nervosa exhibit attenuated secretion of glucagon-like peptide 1, pancreatic polypeptide, and insulin in response to a meal[J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 94 (4): 967-972. DOI: 10.3945/ajcn.111.014837.
- [58] DA PORTO A, CASARSA V, COLUSSI G, et al. Dulaglutide reduces binge episodes in type 2 diabetic patients with binge eating disorder: a pilot study[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2020, 14 (4): 289-292. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.009.
- [59] GORGOJO-MARTÍNEZ J J, MEZQUITA-RAYA P, CARRETERO-GÓMEZ J, et al. Clinical recommendations to manage gastrointestinal adverse events in patients treated with glp-1 receptor agonists: a multidisciplinary expert consensus[J]. *J Clin Med*, 2022, 12 (1): 145. DOI: 10.3390/jcm12010145.
- [60] SMITS M M, Van RAALTE D H. Safety of semaglutide[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 645563. DOI: 10.3389/fendo.2021.645563.
- [61] YANG Q, WANG J, WANG M, et al. Stratified analysis of the association between anti-obesity medications and digestive adverse events: a real-world study based on the FDA adverse event reporting system database[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2024, 25 (1): 64. DOI: 10.1186/s40360-024-00789-9.
- [62] NIU K, FAN M, GAO W, et al. Adverse events in different administration routes of semaglutide: a pharmacovigilance study based on the FDA adverse event reporting system[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1414268. DOI: 10.3389/fphar.2024.1414268.
- [63] DANKNER R, MURAD H, AGAY N, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatic cancer risk in patients with type 2 diabetes[J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7 (1): e2350408. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.50408.
- [64] RENTZEPERI E, PEGIOU S, KOUFAKIS T, et al. Sex differences in response to treatment with glucagon-like peptide 1 receptor agonists: opportunities for a tailored approach to diabetes and obesity care[J]. *J Pers Med*, 2022, 12 (3): 454. DOI: 10.3390/jpm12030454.

(责任编辑: 林燕薇)