

胃肠道脂肪酶抑制剂治疗肥胖的药理药效研究进展——以奥利司他为例

黎秋萍¹, 郝小庆¹, 刘松^{1,2*} [1. 广东药科大学临床药学院(整合药学院、整合药学研究院), 广州 510006; 2. 广东药科大学附属第一医院临床药学重点专科, 临床精准用药研究中心, 广州 510080]

摘要: 肥胖症是一种由于机体能量过剩导致的慢性代谢性疾病, 有可能引起 II 型糖尿病、心血管病、高血压、中风和多种肿瘤等疾病。目前有多种药物可用于肥胖症治疗, 胃肠道脂肪酶抑制剂是当前治疗肥胖症的有效药物。现就胃肠道酶抑制剂及其代表药物奥利司他治疗肥胖的研究进展予以综述, 旨在为肥胖症研究及其治疗药物的开发提供参考。

关键词: 肥胖; 奥利司他; 胃肠道酶抑制剂

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2022)17-2287-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.17.020

引用本文: 黎秋萍, 郝小庆, 刘松. 胃肠道脂肪酶抑制剂治疗肥胖的药理药效研究进展——以奥利司他为例[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(17): 2287-2292.

Research Progress on Pharmacological Effect of Gastrointestinal Lipase Inhibitor in the Treatment of Obesity: Taking Orlistat as an Example

LI Qiuping¹, HAO Xiaoqing¹, LIU Song^{1,2*} [1. School of Clinical Pharmacy(School of Integrative Pharmacy, Institute of Integrative Pharmacy Research), Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 2. Key Specialty of Clinical Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, China]

ABSTRACT: Obesity is a chronic metabolic disease caused by the excess of energy in body. It may lead to the type II diabetes, cardiovascular disease, hypertension, stroke, and a variety of cancers. At present, many drugs are using for the treatment of obesity. Gastrointestinal lipase inhibitors are the most effective drugs of that. This paper reviewed the research progress of the gastrointestinal lipase inhibitors in the treatment of obesity and its representative drug orlistat, which aimed to provide references for the development of slimming drugs.

KEYWORDS: obesity; orlistat; gastrointestinal lipase inhibitors

引起肥胖的主要原因是能量摄入与消耗的失衡。下丘脑是人体的神经-内分泌中心, 调控机体的水分与食物的摄入。除了人体的饱食中枢——下丘脑的腹内侧核之外, 下丘脑视上核、室旁核、弓状核、穹隆周区也参与了饮食的调控^[1]。若下丘脑视上核与视旁核功能障碍, 导致水盐调节失衡或弓状核释放神经肽紊乱, 肥胖的几率都将显著上升。

瘦素为脂肪细胞分泌的一种蛋白质激素, 能与下丘脑内侧的相关瘦素受体结合, 刺激下丘脑分泌神经肽, 调节食欲与能量代谢。瘦素缺乏的人会表现出食欲过盛, 进而导致肥胖^[2]。参与瘦素的调控通路来控制食欲以及能量的消耗的物质有原肌球蛋白受体激酶 B、脑源性神经营养因子、黑

皮质素 4 受体、前阿片黑素细胞皮质激素(pro-opiomelanocortin, POMC)等^[3], 其中 G 蛋白偶联受体 GPR45 可以调控 POMC 来控制体内能量的代谢转换^[4]。神经元纤毛和 Alstrom 综合征相关蛋白(ALMS1 蛋白)与人的饱腹感有关, 可以将所有中枢神经神经元的纤毛或下丘脑中分泌 POMC 的细胞的纤毛破坏, 引起肥胖^[5]。

1 胰岛素代谢与肥胖

瘦素与胰岛素是内分泌系统中调节肥胖的主要两大激素, 胰岛素是体内降血糖的激素, 能够调节脂肪的代谢, 使血中的游离脂肪酸减少, 同时抑制脂肪的分解氧化。胰岛素与其受体结合后通过某些机制激活 β 亚单位上的酪氨酸, 使其磷酸化, 并导致胞质内酪氨酸激酶(protein tyrosine

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(32100705); 国家临床重点专科建设项目(临床药学)(Z155080000004); 广东省医学科研基金项目(A2021236); 广东省药用功能基因研究重点实验室(中山大学)开放课题基金项目(GDYYGNGY-2021-01)

作者简介: 黎秋萍, 女

E-mail: 1966597914@qq.com

***通信作者:** 刘松, 男, 博士, 讲师

E-mail: songliu@gdpu.edu.cn

kinase, PTK)活性上升和胰岛素受体底物(insulin receptor substrate 1, IRS-1)的磷酸化。IRS-1 上磷酸化的酪氨酸与含 SH2 结构域的信号分子磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)结合,依次激活信号转导通路下游的多个信号分子。通过蛋白激酶、磷酸化级联反应发挥胰岛素的生理学效应^[6],见图 1。

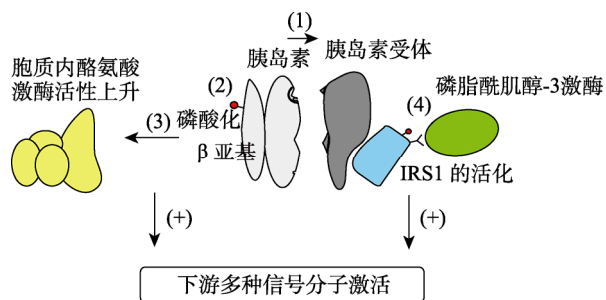


图 1 胰岛素激活信号传导通路

Fig. 1 Insulin activates signal transduction pathway

研究发现^[7],肝脏产生的胎球蛋白 A 能够抑制胰岛素自身磷酸化与酪氨酸激酶活性,产生胰岛素抵抗,从而导致肥胖。对于肥胖者而言,由于体内游离脂肪酸过量,而脂肪组织以甘油三酯储存过饱和,因此便以中性脂肪酸来储存脂质。过量的游离脂肪酸会沉积在肌肉以及体内的脏器,导致甘油三酯沉积,引起胰岛素抵抗与血脂异常。

2 脂肪组织代谢与肥胖

脂肪组织所涉及的能量代谢与肥胖有关。脂肪组织在体内的存在形式可分为两大类,一类是以甘油三酯的形式储存起来的白色脂肪组织,而另一类是棕色脂肪组织。棕色脂肪组织是一类产热器官,通过产热和应激进行能量消耗。 β_3 肾上腺素受体(β_3 -adrenergic receptors, β_3 -AR)在人体主要分布于白色脂肪组织与棕色脂肪组织中, β_3 -AR 与 β_3 -AR 激动剂结合后,脂肪组织特异性表达的解偶联蛋白-1的量增加,在线粒体上通过能量解偶联以发热的形式消耗能量,通过棕色脂肪组织消耗能量可减少白色脂肪组织中脂肪的存储量而降低肥胖值^[8],见图 2。

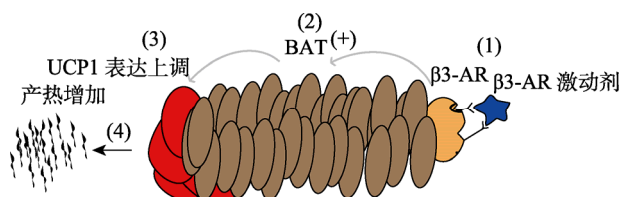


图 2 脂肪组织的产热过程

Fig. 2 Thermogenesis of adipose tissue

3 肠道微生物与肥胖

研究表明,肠道微生态失调与肥胖等疾病的出现具有因果关系^[9]。例如,肥胖的成年人与正常体质量的成年人相比,他们的肠道微生物组成发生了明显的改变,并且肠道微生物多样性减少^[10-11]。在动物研究中发现,无菌小鼠比传统小鼠更瘦,尽管无菌小鼠的热量摄入更高,但推测它们能抵抗高脂肪饮食下的体质量增加^[12]。在人类肠道内不同类型的共生微生物群中,拟杆菌门和厚壁菌门是 2 个优势门。并且这 2 种优势细菌物种——拟杆菌门和厚壁菌门之间的平衡变化被认为是肥胖个体的微生物群的主要显著特征^[13]。例如,拟杆菌门的增加和厚壁菌门的减少与肥胖有关^[14]。此外,肠道微生物还通过一些其他途径影响宿主的代谢和肥胖,包括肠道屏障的完整性、肠道微生物代谢物胆汁酸的代谢以及随后的代谢信号传导的变化^[15]。

4 胃肠道脂肪酶抑制剂的概述

胃肠道脂肪酶抑制剂类药物是一种阻断酶类药物,它们通过与胃、小肠内的胃脂肪酶、胰脂肪酶的活性丝氨酸部位形成共价键使这些胃肠道脂肪酶失活,失活的胃肠道脂肪酶不能将食物中的甘油三酯水解为可吸收的游离脂肪酸和单酰基甘油,未消化的甘油三酯将不能被人体吸收^[16]。例如:奥利司他、新利司他(ATL-962)。简而言之,胃肠道脂肪酶抑制剂类药物可以直接阻断人体对食物中脂肪的吸收,从而降低热量的吸收,达到减重的目的。目前临床上主要使用的是奥利司他^[17]。本文以奥利司他为例说明胃肠道脂肪酶抑制剂治疗肥胖的功效和机制。

5 奥利司他的药理药效作用

5.1 减轻体质量作用

奥利司他于 1999 年被 FDA 批准治疗肥胖,2000 年在中国批准上市^[18],是 FDA 批准的用于>12 岁青少年肥胖长期管理的唯一药物^[19]。奥利司他是由链霉菌属产生的内源性利普他汀的部分水化衍生物,是一种长效、强效的特异性胃肠道脂肪酶抑制剂,为剂量依赖型药物。它能够特异性地与胃和胰脂肪酶的丝氨酸残基结合,使脂肪酶失活,而不能将食物中的脂肪(主要是三酰甘油)分解为游离脂肪酸和单酰基甘油,阻碍了脂肪在消化道的吸收^[16],见图 3。

奥利司他通常可使脂肪的吸收减少 30%,从而使体质量下降^[20]。一项纳入了 146 例肥胖患者(平均体质量指数为 $39.3 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$)的研究发现:如

果使用奥利司他联合低脂膳食(每日摄入脂肪所提供的能量<每日摄入总能量的 30%), 最终导致患者的体质质量减轻了约 9%; 而使用低碳水化合物生酮饮食(最初每日摄入碳水化合物<20 g), 患者的减重程度也是相近的^[21]。奥利司他作用机制仅能限制 25%~30%的脂肪热量的摄入, 其必须联合低脂饮食才能真正达到其减少脂肪热量摄入的减重目的。

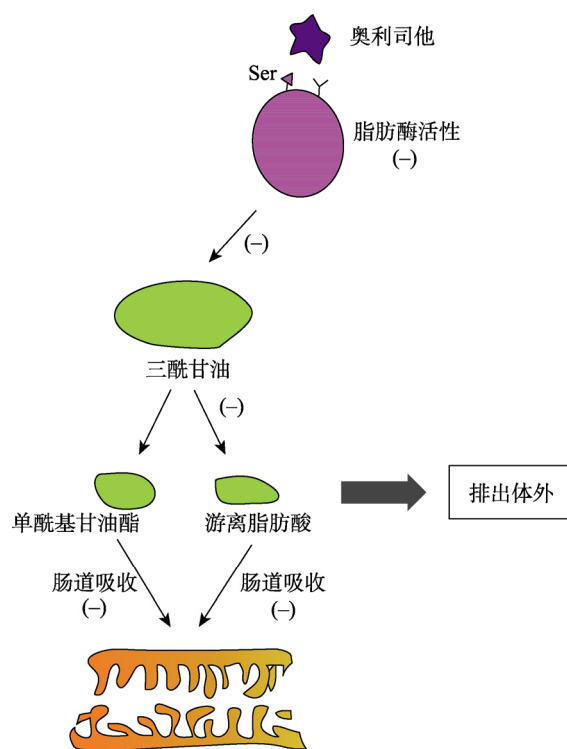


图3 奥利司他减重的作用机制

Fig. 3 Pharmacological mechanism of orlistat in the obesity treatment

奥利司他在帮助肥胖患者减轻体质质量方面的有效性与安全性方面得到了良好的验证^[22]。在欧洲, 一项 2a 期的多中心研究中, 奥利司他组与安慰剂组相比, 给药组体质质量明显下降, 且奥利司他组在复食后的体质质量反弹为 26%, 而安慰剂组高达 52%。这说明奥利司他可显著减轻体质质量, 并能防止体质质量反弹^[23]。在日本, 一项关于奥利司他对受试者内脏脂肪累积影响的实验中, 研究人群为单纯性肥胖且无代谢疾病, 12 周后, 与安慰剂组相比, 奥利司他组的内脏面积、腰围和体质质量显著降低^[24]。此外, 奥利司他降低体质质量还与肠道微生物群的变化有关。一项奥利司他诱导肥胖小鼠肠道菌群修饰的实验结果显示, 奥利司他对高脂饮食喂养的小鼠的体质质量、血浆胆固醇和葡萄糖

耐量产生有益影响。同时, 奥利司他的治疗改变了肠道微生物群, 表现为总微生物丰度降低与细菌数量增加^[25]。

5.2 降血脂作用

奥利司他降低体质质量的同时能显著改善肥胖相关的心血管疾病的危险因素, 包括血脂谱、血压、腰围。目前已有多项研究表明奥利司他能够降低超重者的血脂水平。一项随机试验的分析结果显示, 奥利司他给药组患者的血浆中甘油三酯、总胆固醇的含量较对照组均有所下降^[26]。另一项随机、双盲、交叉试验结果表明, 奥利司他能降低极低密度脂蛋白胆固醇的浓度与微粒大小, 这提示奥利司他可能有利于遏制餐后动脉粥样硬化危险因素^[27]。奥利司他治疗还可显著降低总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平而不依赖于减重效应^[28]。此外, 奥利司他能够抑制小肠吸收胆固醇与植物甾醇的主要运载体尼曼-匹克 C1 类似蛋白 1 的表达, 进而发挥抑制肠道吸收胆固醇的作用, 但具体机制目前不详^[29]。

5.3 改善血糖与胰岛素水平

II 型糖尿病患者伴随肥胖的患者在控制血糖的同时也必须对体质质量加以控制, 因此, 肥胖的糖尿病患者需要进行降血糖与减脂双重治疗。一项关于奥利司他的 meta 分析结果显示, 与安慰剂组相比, 奥利司他在降低空腹血糖、餐后 2 h 血糖以及糖化血红蛋白的效果更佳, 其降低空腹血糖与糖化血红蛋白的效果或更优于依替米贝与西替利司他^[30]。此外, 奥利司他联合二甲双胍在治疗超重或肥胖患者治疗中也取得显著疗效, 可以改善血脂与血糖水平, 安全性较好, 是值得临床推广的降血糖方法^[31]。

5.4 抗新型冠状病毒 SARS-CoV-2

肥胖是介导新冠肺炎患者病死的重要危险因素之一^[32]。有研究显示, 奥利司他可以显著提高新型冠状病毒 SARS-CoV-2 感染小鼠的生存率^[33]。这提示奥利司他可能通过抑制脂肪酸合成而阻断 SARS-CoV-2 病毒在细胞内的复制过程。抑制脂肪酸合成途径有望成为一种广谱的抗病毒方法, 奥利司他有望成为治疗新冠病毒 SARS-CoV-2 感染者的有效药物。

5.5 治疗肥胖引起的男性生育能力低下

据报道, 类固醇生成减少是肥胖导致的男性不育原因之一。研究显示^[34], 肥胖可导致脂联素

水平降低,精子水平参数降低。高脂饮食诱导的肥胖雄性大鼠中类固醇激素减少。奥利司他治疗后则增加了脂联素水平,改善了精子参数,减少了精子DNA片段化,并提高了高脂肪饮食诱导的肥胖雄性大鼠中类固醇激素水平。因此,奥利司他可能通过上调类固醇生成基因来改善肥胖引起的精子水平下降,从而改善肥胖引起的男性生育能力低下的病况。

5.6 改善多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)

PCOS是妇女常见的内分泌疾病,通常与肥胖有关。胰岛素抵抗是导致PCOS各种并发症的主要病理生理机制^[35]。目前已有多篇报道显示,奥利司他可以有效改善PCOS。有研究显示,奥利司他联合炔雌醇环丙孕酮片治疗PCOS,与对照组(单纯使用炔雌醇环丙孕酮片治疗)相比,促卵泡生成素水平有所提高,治疗后观察到排卵率与妊娠率均有所提高^[36]。近期国内的一项关于奥利司他联合屈螺酮炔雌醇片治疗PCOS的研究显示,联合用药在降低患者体质量,改善血脂、血糖代谢、提高雌激素结合蛋白等方面均优于单一用药^[37]。这提示奥利司他联合用药可成为改善PCOS的有效方法。

5.7 抑制结直肠癌(colorectal cancer, CRC)

CRC是全球最常见的胃肠道恶性肿瘤之一,也是全球癌症死亡的主要原因^[38]。有许多研究人员认为,肥胖受试者可以导致慢性炎症,而炎症是肥胖和结肠直肠癌之间的联系,肥胖可以使CRC的发病率增加^[39]。最近的研究显示,奥利司他通过抑制信号转导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)和核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)信号通路介导的炎症激活途径,从而减轻了饮食结构驱动的结肠癌进展^[40]。此外,有研究表明奥利司他可抑制人结肠癌细胞的增殖^[41]。据此,奥利司他有望成为治疗CRC患者的有效药物。

6 奥利司他的不良反应

6.1 胃肠道反应

奥利司他的安全性虽好,但也容易引起胃肠道的不良反应,膳食脂肪的吸收受损,容易导致脂肪泻。常见的有油性斑点、带便性胃肠排气、大便紧急感、油性便和大便次数增加等。此外,奥利司他还可以抑制脂溶性维生素A、D、E、K

的吸收,因而,服用奥利司他的患者还应该补充复方维生素片剂^[42]。2018年一篇关于减肥药的研究报道奥利司他的减重效果被评分为“中度”^[21]。

6.2 肝脏损害

2010年5月,美国食品药品监督管理局(FDA)发布信息称,奥利司他的使用可能会引起严重的肝损害。FDA对奥利司他的肝损害数据进行了全面的评估,在1999—2009年8月期间,因使用奥利司他而发生肝脏损害的就有13例,其中便有2例因肝衰竭而死,3例需要肝移植^[43]。常见的症状为黄疸、胃痛、食欲减退、瘙痒等。中国国家药品监督管理局于2011年3月在官网发布通报,警惕奥利司他的肝损害风险,一旦发现肝功能障碍应立即停止使用^[44]。目前在已发表的病例中,大多数患者是在服用奥利司他2~12周开始检测到肝脏血清转氨酶升高,一些病例较为严重,有肝衰竭的迹象并进展至死亡或需要肝移植^[45]。

6.3 肾脏损害

使用奥利司他可引起胃肠道的脂肪吸收障碍,可导致罕见的草酸盐肾病与高草酸尿症。人体中未被吸收的脂肪可与肠腔中的钙结合,从而竞争性地抑制草酸与钙的结合,使游离草酸的含量增加,过多的草酸被吸收并沉积在肾实质中。从而引起高草酸尿症与草酸盐肾病^[46]。一项研究表明,既往有慢性肾脏病,服用奥利司他6周后,经皮肾活检显示大量的草酸钙晶体沉积,伴有急性肾小管坏死和间质炎症。血清草酸钙水平上升至 $45\text{ mm}\cdot\text{L}^{-1}$ (正常 $<27\text{ mm}\cdot\text{L}^{-1}$)。可见脂肪吸收不良可导致草酸盐吸收过多和急性肾损伤,尤其是在已有肾损伤的患者中^[47]。

6.4 药物的相互作用

据报道,奥利司他会干扰某些药物的吸收与代谢,尤其是亲脂性的药物,如华法林、胺碘酮、环孢菌素和某些抗癫痫药^[48]。奥利司他还可以减少抗逆转录病毒药物的吸收,在一些病例报告中显示,奥利司他与HIV病毒反弹有关。因此临床上应对奥利司他与抗逆转录病毒药物的联用情况实施严密的监测^[49]。综上所述,奥利司他的作用与不良反应还有许多机制有待学者们进行深入研究。

7 总结

随着肥胖症以及其相关症状发生率的上升,肥胖症的药物治也来越受到重视。鉴于西布曲明、芬特明等中枢减肥药的不安全性,非中枢

类减脂药物奥利司他凭借其安全、效果好、降血脂、降血糖、广谱抗病毒、不良反应较小等优势,已经受到越来越多的关注。减肥药物的研发是治疗肥胖症的重要途径,相信随着人们对肥胖的病因,食欲调节以及代谢调节机制研究的不断深入,以及更多药物作用新靶点的发现,必将会促进更多、更新、更安全的减肥药物研制成功,并推向市场。关注效果良好,不良反应小的“老药”,开发其新的药效功能和应用场景,进行“老药新用”,或许是胃肠道脂肪酶抑制剂未来药物功效研究的重要方向。

REFERENCES

- [1] HE Y Z, TANG H Z. Research progress of the action mechanism of hypothalamus in weight loss by acupuncture[J]. *Henan Tradit Chin Med*(河南中医), 2017, 37(12): 2197-2199.
- [2] GADDE K M, MARTIN C K, BERTHOUD H R, et al. Obesity: pathophysiology and management[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(1): 69-84.
- [3] FLORES-DORANTES M T, DÍAZ-LÓPEZ Y E, GUTIÉRREZ-AGUILAR R. Environment and gene association with obesity and their impact on neurodegenerative and neurodevelopmental diseases[J]. *Front Neurosci*, 2020(14): 863.
- [4] CUI J, DING Y, CHEN S, et al. Disruption of Gpr45 causes reduced hypothalamic POMC expression and obesity[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(9): 3192-3206.
- [5] XU C H, HE Z J, ZENG L, et al. Research overview of the pathogenesis of obesity and drug therapy[J]. *Chin J Conval Med*(中国疗养医学), 2021, 30(2): 131-135.
- [6] HAEUSLER R A, MCGRAW T E, ACCILI D. Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(1): 31-44.
- [7] HUANG S C, WANG Y B. The progress in the pathogenesis of obesity[J]. *Mol Cardiol China*(中国分子心脏病学杂志), 2019, 19(5): 3105-3108.
- [8] WANG Y T, MI S Q, SUN Y X. The lipid-reducing mechanism of β 3-adrenergic receptor agonist[J]. *Chem Life*(生命的化学), 2021, 41(3): 462-470.
- [9] COX L M, YAMANISHI S, SOHN J, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences[J]. *Cell*, 2014, 158(4): 705-721.
- [10] LE CHATELIER E, NIELSEN T, QIN J J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers[J]. *Nature*, 2013, 500(7464): 541-546.
- [11] LI Z Q, XU Y, ZHAO X, et al. Study on liver diseases with zebrafish as an important tool[J]. *China J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2021, 46(2): 320-332.
- [12] BÄCKHED F, MANCHESTER J K, SEMENKOVICH C F, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(3): 979-984.
- [13] MATHUR R, BARLOW G M. Obesity and the microbiome[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 9(8): 1087-1099.
- [14] ANGELAKIS E, ARMOUGOM F, MILLION M, et al. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans[J]. *Future Microbiol*, 2012, 7(1): 91-109.
- [15] LEE C J, SEARS C L, MARUTHUR N. Gut microbiome and its role in obesity and insulin resistance[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1461(1): 37-52.
- [16] BANSAL AB, AL KHALILI Y. Orlistat[M]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2022.
- [17] 曹佳敏, 李慧, 孟银平, 等. 常用减肥药的研究与应用进展[J]. *预防医学论坛*, 2020, 26(5): 396-400.
- [18] JIANG L, TANG X L, GUAN C H, et al. Advances in drug therapy for obesity[J]. *Chin J Clin Pharmacol*(中国临床药理学杂志), 2021, 37(14): 1923-1927.
- [19] SINGHAL V, SELLA A C, MALHOTRA S. Pharmacotherapy in pediatric obesity: Current evidence and landscape[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2021, 28(1): 55-63.
- [20] ZI M, LI X X. Adverse reactions of orlistat and its rational application[J]. *Adv Drug React J*(药物不良反应杂志), 2007, 9(3): 182-185.
- [21] BESSESEN D H, VAN GAAL L F. Progress and challenges in anti-obesity pharmacotherapy[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(3): 237-248.
- [22] SIEBENHOFER A, JEITLER K, HORVATH K, et al. Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(3): CD007654.
- [23] 杨义生, 陈家伦. 一种新型减肥药物: 奥利司他[J]. *国外医学 内分泌学分册*, 2000, 20(6): 318-320.
- [24] SHIRAI K, FUJITA T, TANAKA M, et al. Efficacy and safety of lipase inhibitor orlistat in Japanese with excessive visceral fat accumulation: 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study[J]. *Adv Ther*, 2019, 36(1): 86-100.
- [25] KE J, AN Y X, CAO B, et al. Orlistat-induced gut microbiota modification in obese mice[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020(2020): 9818349.
- [26] ALDEKHAIL N M, LOGUE J, MCLOONE P, et al. Effect of orlistat on glycaemic control in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Obes Rev*, 2015, 16(12): 1071-1080.
- [27] QIN M, TAN H W, YU Y R. New progress in research on the efficacy and safety of weight-loss drug orlistat[J]. *West China Med J*(华西医学), 2021, 36(9): 1297-1302.
- [28] XU M T, FU Z Z. Pharmacologic therapy for obesity[J]. *China Prescr Drug*(中国处方药), 2005, 3(6): 41-44.
- [29] 黄秋菊, 李玉兰. 奥利司他疗效研究及不良反应[J]. *现代医药卫生*, 2018, 34(19): 3025-3027.
- [30] GAO L, LIU J B, YANG J, et al. Efficacy and safety of Orlistat for obese patients with cardiovascular risk: A meta-analysis[J]. *Chin J Evid Based Med*(中国循证医学杂志), 2018, 18(5): 476-488.
- [31] REN P K. Efficacy and safety of Orlistat capsule combined with metformin in the treatment of overweight or obese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Med Forum*(基层医学论坛), 2020, 24(31): 4462-4464.

- [32] KLANG E, KASSIM G, SOFFER S, et al. Severe obesity as an independent risk factor for COVID-19 mortality in hospitalized patients younger than 50[J]. Obesity (Silver Spring), 2020, 28(9): 1595-1599.
- [33] CHU J J, XING C S, DU Y, et al. Pharmacological inhibition of fatty acid synthesis blocks SARS-CoV-2 replication[J]. Nat Metab, 2021, 3(11): 1466-1475.
- [34] SULEIMAN J B, NNA V U, OTHMAN Z A, et al. Orlistat attenuates obesity-induced decline in steroidogenesis and spermatogenesis by up-regulating steroidogenic genes[J]. Andrology, 2020, 8(5): 1471-1485.
- [35] PANDA S R, JAIN M, JAIN S, et al. Effect of orlistat versus metformin in various aspects of polycystic ovarian syndrome: A systematic review of randomized control trials[J]. J Obstet Gynaecol India, 2018, 68(5): 336-343.
- [36] 李倩, 颜群, 李兰萍. 奥利司他联合炔雌醇环丙孕酮片治疗肥胖型多囊卵巢综合征不孕患者的疗效分析[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(16): 2830-2832.
- [37] MIN M, RUAN X Y, WANG H S, et al. Effects of orlistat comprehensive intervention on metabolic syndrome and its components in overweight or obese polycystic ovarian syndrome patients[J]. J Cap Med Univ(首都医科大学学报), 2020, 41(4): 514-519.
- [38] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016[J]. CA A Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30.
- [39] ELLULU M S, PATIMAH I, KHAZA'AI H, et al. Obesity and inflammation: The linking mechanism and the complications[J]. Arch Med Sci, 2017, 13(4): 851-863.
- [40] JIN B R, KIM H J, SIM S A, et al. Anti-obesity drug orlistat alleviates western-diet-driven colitis-associated colon cancer via inhibition of STAT3 and NF- κ B-mediated signaling[J]. Cells, 2021, 10(8): 2060.
- [41] CZUMAJ A, ZABIELSKA J, PAKIET A, et al. *In vivo* effectiveness of orlistat in the suppression of human colorectal cancer cell proliferation[J]. Anticancer Res, 2019, 39(7): 3815-3822.
- [42] Drugs and Lactation Database(LactMed). Bethesda(MD): National Library of Medicine-Orlistat[DB/OL]. LiverTox, 2006, [2021-4-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>.
- [43] 宗和. 警惕奥利司他可能引起严重肝损害风险[J]. 中国医药科学, 2011, 1(7): 10.
- [44] 寇威. 奥利司他并非减肥“神药”[J]. 家庭医药 就医选药, 2021(2): 42-43.
- [45] Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda(MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases[DB/OL]. LiverTox, 2012, [2021-10-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31643176>
- [46] NARAYANASWAMI V, DWOSKIN L P. Obesity: Current and potential pharmacotherapeutics and targets[J]. Pharmacol Ther, 2017(170): 116-147.
- [47] HUMAYUN Y, BALL K C, LEWIN J R, et al. Acute oxalate nephropathy associated with orlistat[J]. J Nephropathol, 2016, 5(2): 79-83.
- [48] BERSOUX S, BYUN T H, CHALIKI S S, et al. Pharmacotherapy for obesity: What you need to know[J]. Cleve Clin J Med, 2017, 84(12): 951-958.
- [49] COPE R J, FISCHETTI B S, KAVANAGH R K, et al. Safety and efficacy of weight-loss pharmacotherapy in persons living with HIV: A review of the literature and potential drug-drug interactions with antiretroviral therapy[J]. Pharmacotherapy, 2019, 39(12): 1204-1215.

收稿日期: 2021-10-15
(本文责编: 李艳芳)