

CLINIC TERRAIN

科学专论

Retatrutide: GIP、GLP-1与胰高血糖素受体的三重激动作用

本专论将Retatrutide作为经过分子工程设计的单一三重受体激动剂进行研究，梳理其受体设计、体内暴露、代谢作用、身体成分研究结果、肝脂肪数据及现有结局证据的边界。司美格鲁肽、替尔泊肽或天然胰高血糖素的研究结果不被直接移用于Retatrutide。

版本 5.0

7 条参考文献

明确的三受体分子构型

证据截止日期 2026-08-23

www.clinicterrain.com/zh/yanjiu/tai-lei/retatrutide

摘要

本专论将Retatrutide作为经过分子工程设计的单一三重受体激动剂进行研究，梳理其受体设计、体内暴露、代谢作用、身体成分研究结果、肝脂肪数据及现有结局证据的边界。司美格鲁肽、替尔泊肽或天然胰高血糖素的研究结果不被直接移用于Retatrutide。

主要发现

01 • 分子身份与实体辨识

Retatrutide是一个经工程设计的长效肽，可激活GIP、GLP-1和胰高血糖素受体。它体现的是经过校准的多受体药理学，而非把三种药物加在一起。

02 • 人体末端检验

在一项纳入338名参与者的2期肥胖试验中，第48周平均体重变化从1 mg组的-8.7%至12 mg组的-24.2%不等，安慰剂组为-2.1%。一项纳入98名参与者的MASLD子研究在第24周发现肝脂肪明显减少。由申办方公布的3期初步主要结果，在完整同行评议报告发布之前仍保留相应标识。

03 • 反向证据与因果边界

胃肠道事件与剂量相关，心率也先呈剂量依赖性升高，随后回落。体重不能厘清瘦体重、营养充分性、胆囊或胰腺症状、严重胃肠道疾病期间的肾脏负担，以及长期结局。

目录

科学立场

分子档案

因果证据强度与转化边界

历史与国际研究文献

分子构建之前的研究脉络 · 三个成熟的受体研究领域先于一个新分子

2022–2026 · 针对特定构型的人体研究快速推进

机制与生物化学推演

受构型约束 · 一个构型，而非三种独立药物

实测 · 剂量同时改变获益与生物学代价

推断 · 胰高血糖素的贡献仍只能部分分离

受体结合是第一个因果事件

第二信使的整合

胰高血糖素的作用张力具有机制意义

转化判断需要身体成分，而非仅看体重

已经确定的内容

仍待解决的问题

七个证据层级

实体规则的应用

可达性规则的应用

因果强度规则的应用

人体裁定规则的应用

转化规则的应用

可证伪规则的应用

分子身份与实体辨识

生物化学机制与靶点架构

体内药理学与暴露

整合生理学与个体背景

人体末端检验

反向证据与因果边界

科学结论

分子架构与受体活性平衡

暴露与剂量方案

人体代谢与身体成分证据

肝脂肪信号

反向证据与尚未解决的结局

糖尿病研究计划与结局证据成熟度

方法、覆盖范围与可追溯性

什么观察可能使该命题不成立？

研究议程

作者职责与责任

科学立场

本专论从分子出发，沿着生物化学、细胞机制、体内暴露和整合生理学追踪因果链。人群研究仅在最终检验阶段进入分析：它们有助于判断实际受检验的命题，却不能定义分子，也不能取代因果模型。

分子身份确定研究对象是什么；生物化学确定什么能够发生反应；药理学确定能否达到触发反应的条件；生理学确定系统如何回应。对人类的统计观察置于最后，仅裁定实际研究的给药途径、暴露水平、人群和结局。

人群平均值不能识别分子、创造机制或决定个体反应。即使机制已被证实，其效力仍限于已经展示的因果步骤。末端研究可以在明确条件下确认或否定该机制的转化，却不能改写其基础化学。

分子档案

经序列工程设计并连接脂质基团的单一肽，而非三种产品的混合物

具有三重激动活性的长效肽

GIPR • GLP-1R • GCGR

受体活性的相对平衡及体内暴露均属于Retatrutide这一精确分子构型的性质。天然胰高血糖素、GLP-1、GIP或其他共激动剂的证据只能提供相关背景，不能充当替代证据。

因果证据强度与转化边界

单一分子构型作用于三个明确的B类GPCR系统，其代谢作用既可能相互对抗，也可能相互补充。

I-III已建立：分子构型、受体药理学及人体暴露均已得到表征

针对明确代谢结局达到A类；效果持续性及长期器官结局尚未得到完整阐明

受体活性平衡、能量缺口与组织特异性信号传导，分别如何贡献于个体所观察到的体脂、肝脂肪和瘦组织减少。

平均体重变化更大，并不能证明代谢状态在所有情境下都更优、功能得以保留，或每种组织均获得有利结局。

这一描述仅适用于所指明的给药途径、人群及结局。它既不为分子的生物化学研究排序，也不创造其科学基础。

获益属于下游临床判断。科学研究首先关注作用本身：什么发生变化、在何种暴露下、处于何种生物状态，以及推论到哪里必须停止。

历史与国际研究文献

Retatrutide是一种较新的分子实体，建立在更悠久的肠促胰岛素及胰高血糖素研究传统之上。受体领域的研究年限不能折算为这一特定三重激动剂的证据年限。

对于一种新肽，当前研究计划的信息量异常丰富。但每项结论仍离不开精确的分子构型、酰化方式、受体活性平衡和实际达到的暴露。

分子构建之前的研究脉络 · 三个成熟的受体研究领域先于一个新分子

GLP-1、GIP和胰高血糖素的生物学研究远早于Retatrutide。这种历史积累解释了工程设计的依据，却不构成对整合构型的直接证据，因为同时激动多个受体可以产生非加和甚至相反的作用。[3]

2022–2026 · 针对特定构型的人体研究快速推进

早期人体药理学研究之后，陆续开展了肥胖、糖尿病、肝脂肪及身体成分研究。因此，较短的研发历史与异常密集的直接暴露及结局数据并存；新近出现本身并非科学弱点。[1,2,3,4,5,6]

机制与生物化学推演

生物化学命题即使没有临床试验，也可能具有很强的解释力，但其前提、暴露条件和适用范围必须明确。以下每项陈述均按支持它的推理方式标注。

受构型约束 · 一个构型，而非三种独立药物

可观察到的表型由一个酰化肽及其在GIPR、GLP-1R和GCGR上的相对活性共同产生。不能把独立药物文献中的受体效应进行算术相加。[3]

实测 · 剂量同时改变获益与生物学代价

随着暴露增加，对体脂和肝脂肪的平均作用增强，同时胃肠道事件及心率变化也发生改变。正确的分析对象是多维度的剂量-反应关系，而不是追求最大暴露的规则。[1,2,3]

推断 • 胰高血糖素的贡献仍只能部分分离

能量消耗与脂质动员符合GCGR被激活时的预期，但同时发生的能量摄入减少和脂肪组织丢失，使肝脏及全身表型无法简单归因于某一受体分支。[1,2,3]

受体结合是第一个因果事件

Retatrutide通过一个工程设计肽激活GIPR、GLP-1R和GCGR。因此，相关的生物化学对象是这一构型的联合效应谱，而不是三个受体名称的文字相加。序列、酰化或暴露发生改变，都可能改变这一平衡及随后产生的表型。[1,3]

第二信使的整合

这三个受体均属于B类G蛋白偶联受体，与环磷酸腺苷信号通路紧密耦联，但它们在不同组织中表达，并嵌入不同的反馈回路。胰腺胰岛素分泌、食欲回路、胃部生理、肝脏底物流动及脂肪动员必须作为相互耦合的系统来解释。[1,3]

胰高血糖素的作用张力具有机制意义

GCGR激活可以增加肝糖生成，同时促进脂质动员和能量消耗。并行的肠促胰素受体信号及摄入减少可以限制升糖压力。净效应是暴露、营养状态和受体活性平衡共同涌现的结果，不能证明胰高血糖素信号本质上有益或有害。[1,3]

转化判断需要身体成分，而非仅看体重

体重和肝脂肪变化是下游的综合输出，不能指出其中多少来自食欲、直接组织信号、底物流量变化或瘦组织丢失。因此，DXA、功能测量与纵向代谢标志物是区分机制的工具，而非可有可无的补充。[2,4]

已经确定的内容

明确的三受体分子构型

对照研究中幅度较大的代谢信号

与剂量相关的耐受性特征

仍待解决的问题

长期临床结局

完整的3期研究同行评议

个体瘦体重的变化轨迹

七个证据层级

I-V层级构建因果与转化模型。随后，人体观察及对照临床试验在实际研究的给药途径、暴露、人群和结局条件下检验完整命题。试验属于最终裁定，而非分子真相的来源。

I. 分子身份与化学：实际存在的精确序列、末端化学、制剂及给药途径是什么？

II. 生物化学与靶点架构：哪些反应、结合事件和信号步骤在物理上可能发生？

III. 细胞与离体组织：相关细胞或分离组织系统中发生了什么变化？

IV. 动物与体内药理学：在完整生物体中，暴露能否达到机制发挥作用所需的条件？

V. 整合生理学与转化：组织状态、反馈、剂量和个体生理背景如何改变反应？

VI. 人体药代动力学与观察信号：该实体是否存在于人体、能否耐受，以及是否伴随某种信号？

VII. 对照临床试验：特定方案能否改变预先指定且与患者相关的结局？

实体规则的应用

受体活性的相对平衡及体内暴露均属于Retatrutide这一精确分子构型的性质。天然胰高血糖素、GLP-1、GIP或其他共激动剂的证据只能提供相关背景，不能充当替代证据。

可达性规则的应用

人体研发确立了持久且剂量依赖的暴露，支持每周给药一次。相关解释单位是实际研究的真实分子构型、制剂、给药系统及递增剂量方案。因此，Retatrutide的关键暴露边界仍特异于分子、制剂和给药途径。

因果强度规则的应用

单一分子构型作用于三个明确的B类GPCR系统，其代谢作用既可能相互对抗，也可能相互补充。因此，目前的因果深度处于已建立的I-III层级：分子构型、受体药理学和人体暴露已得到表征。该等级说明机制的哪些环节已被证实；它不是消费者评分，也不能转化为普遍获益的承诺。

人体裁定规则的应用

针对明确代谢结局达到A类；效果持续性及长期器官结局尚未得到完整阐明。这一末端描述仅回答实际观察到的人群、给药途径、暴露和结局，既不提升也不取消Retatrutide因果链中的其他环节。

转化规则的应用

需要解释的是：受体活性平衡、能量缺口与组织特异性信号，分别如何贡献于个体所观察到的体脂、肝脂肪和瘦组织减少。平均体重变化更大，并不能证明代谢状态在所有情境下都更优、功能得以保留，或每种组织均获得有利结局。

可证伪规则的应用

任何决定性命题一旦不成立，解释就必须改变。Retatrutide预先规定的检验如下：受体被激活却未出现预测的暴露-反应关系，将削弱整合激动作用模型；肝脂肪变化若与暴露和代谢流量脱离，则需重新划分因果贡献；即使体脂减少，若出现功能丧失或不成比例的瘦组织丢失，也会推翻反应整体有利的主张。这些是结论的实际边界，而非在有利叙事后追加的研究问题。

分子身份与实体辨识

Retatrutide是一个经工程设计的长效肽，可激活GIP、GLP-1和胰高血糖素受体。它体现的是经过校准的多受体药理学，而非把三种药物加在一起。

生物化学机制与靶点架构

GIP和GLP-1受体活性将葡萄糖依赖性胰岛素分泌与食欲降低整合起来。胰高血糖素受体活性可能增加能量消耗及脂质动员，同时改变血糖调节和心血管系统所承受的需求。受体活性平衡、暴露和剂量递增均是效应不可分割的一部分。

体内药理学与暴露

人体研发确立了持久且剂量依赖的暴露，支持每周给药一次。相关解释单位是实际研究的真实分子构型、制剂、给药系统及递增剂量方案。

整合生理学与个体背景

机体结果源于相互竞争的流量：摄入减少、肠促胰岛素依赖的内分泌信号、与胰高血糖素相关的肝脏底物处理、脂质动员，以及可能发生的能量消耗变化。因此，身体成分、血糖轨迹、肝脂肪变化、静息心率、营养充足程度及身体功能，比单纯体重更准确地描述生物反应。

人体末端检验

在一项纳入338名参与者的2期肥胖试验中，第48周平均体重变化从1 mg组的-8.7%至12 mg组的-24.2%不等，安慰剂组为-2.1%。一项纳入98名参与者的MASLD子研究在第24周发现肝脂肪明显减少。由申办方公布的3期初步主要结果，在完整同行评议报告发布之前仍保留相应标识。

反向证据与因果边界

胃肠道事件与剂量相关，心率也先呈剂量依赖性升高，随后回落。体重不能厘清瘦体重、营养充分性、胆囊或胰腺症状、严重胃肠道疾病期间的肾脏负担，以及长期结局。

科学结论

针对代谢结局，Retatrutide已形成从分子身份到人体效应的较完整证据链。其解释仍特异于表型、制剂和暴露，在科学上不能被简化为‘更强的GLP-1’。

分子架构与受体活性平衡

Retatrutide不是三种激动剂的混合物，而是一个酰化肽，经设计以特定效价平衡激活GIP、GLP-1和胰高血糖素受体。这种平衡很重要：序列、酰化、制剂或暴露改变，可改变食欲抑制、促胰岛素信号、胃部效应、脂质动员及能量消耗的相对贡献。[1,3]

胰高血糖素组分带来核心的机制张力。胰高血糖素受体信号可能增加肝糖输出，同时促进脂质动员和能量消耗。GIP和GLP-1活性则可通过葡萄糖依赖性胰岛素分泌及能量摄入减少，抵消升糖压力。因此，观察到的表型属于整合构型，而非任何单独受体。[1,3]

暴露与剂量方案

人体研发采用每周一次皮下注射，并逐级增加剂量。剂量递增方案是干预本身的一部分，因为胃肠道耐受性、停药及实际暴露取决于起始剂量和达到更高剂量的速度。只写维持剂量而不交代递增历史，是不完整的药理学描述。[1,3]

疗效和耐受性均表现出剂量-反应关系。2期肥胖试验中，较高剂量组的平均减重更多，但胃肠道事件和一过性心率升高也与剂量相关。这并不意味着暴露越大就一定越好，而是一种由表型、耐受性和时长共同塑造的获益-代价关系。[1]

人体代谢与身体成分证据

纳入338名参与者的肥胖试验提供了目前已发表的最强疗效信号。第48周平均体重变化从1 mg组的-8.7%至12 mg组的-24.2%不等，安慰剂组为-2.1%。这些是符合试验入组标准的成人治疗组平均值，不能预测个体体重变化的幅度、成分或持久性。[1]

体重是不完整的终点。一项预先指定、针对2型糖尿病人群的DXA子研究分别考察脂肪量和瘦体重，而不只是体重。这提高了生物学分辨能力，但子研究仍小于主研究计划，不能最终解决个体肌肉功能保留、蛋白质充足性或抗阻训练反应的问题。[4]

肝脂肪信号

在98名参与者的MASLD子研究中，第24周肝脂肪相对变化从1 mg组的-42.9%至12 mg组的-82.4%不等，安慰剂组为+0.3%。12 mg组有86%达到低于5%的正常肝脂肪含量。该结果是强烈的影像学信号，但MRI-PDFF改善并不等同于组织学纤维化逆转或长期肝脏结局获益。[2]

肝脂肪下降与体重、腹部脂肪和代谢标志物的变化同步。这种关联支持整合代谢机制，却未能将肝脏胰高血糖素受体的直接作用，与能量缺口及脂肪组织减少的后果分离。因此，机制归因仍应是多因素的，而非单一的。[2]

反向证据与尚未解决的结局

已发表的研究计划确立了较大的代谢效应，但尚未确立长期心血管、肾脏、骨骼或死亡结局。胃肠道疾病还可能导致脱水、肾脏负担和营养受损。这些结局需要直接测量，不能通过类比其他肠促胰素类药物来作出安全保证。[1,3]

讨论申办方公布的3期初步主要结果时，在完整方法和结果公开之前，必须持续标注其未经同行评议。更大的样本不能弥补方法部分不可获取的问题。因此，本专论的定量结论以可访问的原始研究论文为依据。[1,2,4]

糖尿病研究计划与结局证据成熟度

一项针对2型糖尿病成人的2期试验，将人体对照研究从肥胖扩展到另一领域，相较安慰剂和度拉糖肽，显示出剂量依赖的血糖与体重效应。这确立了第二种代谢表型中的转化，但比较药物、背景治疗及糖尿病特有的基线状态，使其估计值不能直接替代单纯肥胖人群的估计值。[5]

TRANSCEND-T2D-1是一项3期随机检验，纳入患有2型糖尿病并伴肥胖或超重的成人。其同行评议论文显著提高了疗效和安全性证据的成熟度，但心血管、肾脏及死亡结局仍是独立问题。代谢组学和脂质谱分析可细化通路假说，但仍属于中间测量指标，而非患者重要结局。[6,7]

方法、覆盖范围与可追溯性

本专论是依据精选原始记录构建的机制性专论，不声称具有系统综述的完整性。未检索到某个结果，不等于证明某种效应不存在。

检索范围包括PubMed/MEDLINE原始记录、被索引的俄语摘要，以及通过参考文献链追踪确定实体身份、历史和转化研究。语言、地域、监管地位及期刊流行度不构成证据等级。

包含12个深入论述的命题单元、2条历史记录和3条机制推演记录；完整文献体系引用7条来源记录。

身份 → 物理约束 → 实测反应或结合 → 可达暴露 → 系统反应 → 结局。统计显著性不能制造机制；机制上的合理性不能制造患者结局。

参考文献编号直接对应被索引的记录。这套文献体系记录本专论提出的命题，不被表述为穷尽性的系统综述检索。能够通过索引访问，并不会提升研究的证据类别。

什么观察可能使该命题不成立？

科学专论不仅要说明机制为什么可能成立，还必须指出哪些观察会削弱或推翻推论。

受体被激活却未出现预测的暴露-反应关系，将削弱整合激动作用模型。

肝脂肪变化若与暴露和代谢流量脱离，则需重新划分因果贡献。

即使体脂减少，若出现功能丧失或不成比例的瘦组织丢失，也会推翻反应整体有利的主张。

研究议程

有价值的研究议程应解决从身份到结局这一链条中最薄弱的环节，而不只是增加更多同类型观察。

经同行评议的3期疗效与安全性报告

心血管及肾脏结局数据

纵向DXA与肌肉功能结局

停药后的效果持续性与生理变化

从机制上区分胰高血糖素受体效应与减重介导的效应

作者职责与责任

Clinic Terrain Clinical Intelligence Unit临床研究员Valentine Wibowo负责概念构建、证据综合、科学解释及撰稿。dr. I Wayan Cahyadi Surya Distira Putra, MPH完成医学审查并批准原始英文出版物。内部医学审查不被表述为独立同行评议。

本工作未采集新的患者数据，也未开展新的人体研究。作者及审查者声明不存在个人财务利益冲突。Clinic Terrain与Klinik Pratama Cepat Sehat提供临床服务；上述机构关系在此披露。

参考文献

- [1] Jastreboff et al. N Engl J Med. 2023;389:514–526.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37366315/>
- [2] Sanyal et al. Nat Med. 2024;30:2037–2048.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38858523/>
- [3] Urva et al. Lancet. 2022;400:1869–1881.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36354040/>
- [4] Coskun et al. Effects of retatrutide on body composition in people with type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40609566/>
- [5] Rosenstock et al. Lancet. 2023;402:529–544.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37385280/>
- [6] Bajaj et al. Lancet. 2026;407:2402–2413.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42250575/>
- [7] Pearson et al. J Clin Endocrinol Metab. 2026. Retatrutide and lipid and metabolite profiles.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42135195/>