

CLINIC TERRAIN

科学专论

替尔泊肽：GIP与GLP-1受体的双重药理作用

本专论将替尔泊肽作为一种身份明确的GIP/GLP-1双受体激动剂进行评估，分别讨论受体药理学、人体暴露、血糖与体脂结局、身体组成变化、耐受性，以及停药后疗效能否维持的问题。

版本 5.0

11 条参考文献

身份明确的双受体构建体

证据截止日期 2026-08-23

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

摘要

本专论将替尔泊肽作为一种身份明确的GIP/GLP-1双受体激动剂进行评估，分别讨论受体药理学、人体暴露、血糖与体脂结局、身体组成变化、耐受性，以及停药后疗效能否维持的问题。

主要发现

01 • 分子身份与实体辨识

替尔泊肽是一种长效GIP/GLP-1双受体激动剂，已有较成熟的人体开发计划。结果归属于实际研究的确切构建体、制剂与暴露。

02 • 人体末端检验

SURMOUNT-1将2,539名成人随机分组。在第72周，5、10和15 mg组的平均体重变化分别为-15.0%、-19.5%和-20.9%，安慰剂组为-3.1%。身体组成分析估计，平均约75%的减重来自脂肪量，25%来自瘦体重。

03 • 反向证据与因果边界

活性治疗期间，胃肠不良事件与停药更常见，尤其在剂量递增期间。有利的平均值并不保证个体功能得到保留、营养充足或响应可以接受。

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

肠促胰素研究脉络 • 成熟的生理学，特定构建体的药理学

2021–2026 • 跨表型可重复的人体研究计划

机制与生物化学推演

约束所确定 • 中间变量不能互相替代

实测 • 身体组成拆解体重变化的构成

实测 • 停药揭示暴露的因果作用

双重激动作用是一种分子属性

内分泌信号取决于葡萄糖环境

白蛋白相关滞留改变实验条件

身体组成决定响应的生物学质量

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

双受体分子药理学

人体暴露与剂量递增

体重与身体组成结局

跨人群转化

边界与持续性

持续性、共病与比较试验

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

一种经过酰化、作用于双受体的肽分子构建体

长效GIPR/GLP-1R共激动剂

GIPR • GLP-1R

该分子不能与天然GIP、仅作用于GLP-1的激动剂或复配混合物互换。受体偏向性、白蛋白相关的滞留特性以及剂量历程，均属于这一特定构建体。

因果证据强度与转化边界

持续的共激动作用通过两个明确的肠促胰素受体系统，改变葡萄糖依赖性内分泌信号与能量摄入。

I-III级已确立：分子身份、双受体活性与人体药理学

在受研究人群中，血糖与体脂结局达到A类

个体脂肪与瘦组织变化的分配、食欲适应及停药后的生理状态。

人群平均减重不能等同于肌肉得到保留、代谢得到持久恢复或人人都适用。

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

替尔泊肽是一种现代双重激动剂，并非已有百年历史的实体。其机制承接了数十年肠促胰素生物学研究中的问题，但疗效与药代动力学仍归属于这一确切肽分子。

直接人体研究资料已较为成熟。剩余的机制任务是区分受体贡献、能量摄入的中介作用、组织特异性效应，以及持续或终止暴露的后果。

肠促胰素研究脉络 • 成熟的生理学，特定构建体的药理学

GIP与GLP-1的生理学提供了分子设计的基础。然而，替尔泊肽形成了自身的受体活性平衡、白蛋白相关滞留特性及每周重复暴露状态；天然激素无法预测这一完整状态。[3]

2021–2026 • 跨表型可重复的人体研究计划

单药治疗、活性药物对照、基础胰岛素、肥胖、停药、睡眠呼吸暂停及肝脏研究检验的是不同命题。其价值在于不同结果的交叉验证，而不是把所有终点合并成一项笼统主张。[1,4,5,6,7,8,9,10,11]

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。

约束所确定 • 中间变量不能互相替代

HbA1c、体重、脂肪量、瘦体重、肌肉功能与食欲是不同的状态变量。一个变量的变化，在数学上不能替代另一个未测变量的变化。[1,2]

实测 • 身体组成拆解体重变化的构成

DXA亚研究显示，平均减去的体重主要是脂肪，但也包括瘦体重。这一分配是人群平均值，不能在缺乏纵向身体组成和功能测量时直接套用于个体。[2]

实测 • 停药揭示暴露的因果作用

随机停药后的体重回升表明，持续药物暴露是维持试验中表型的一部分。这并不证明所有人都需要终身治疗，而是确定了该方案中的因果依赖所在。 [5]

双重激动作用是一种分子属性

替尔泊肽在一个长效构建体中同时具有GIPR与GLP-1R活性。由于序列、信号偏向性、受体占有率与驻留时间不同，不能把天然GIP和传统GLP-1激动剂的独立文献相加来重建其表型。 [1,3]

内分泌信号取决于葡萄糖环境

两个受体系统均可增强葡萄糖依赖性胰岛素分泌，而GLP-1R信号还影响胰高血糖素、食欲与胃部生理。因此，同一剂量可因初始胰岛素储备、食物摄入及合并治疗不同，产生不同的血糖与营养后果。 [1,3]

白蛋白相关滞留改变实验条件

延长的暴露支持每周给药，并产生持续而非仅限于进餐时的受体刺激。剂量递增、漏用剂量与胃肠耐受性都是具有因果意义的暴露变量；只注明维持剂量而不交代浓度随时间的历程，属于不完整的药理描述。 [3]

身体组成决定响应的生物学质量

同一平均响应中，体脂减少与瘦体重丢失可以同时出现。DXA与功能终点有助于判断，能量储备减少是否伴随收缩能力、蛋白质供给充足性和代谢韧性的保留。 [1,2]

已经确定的内容

身份明确的双受体构建体

人体药代动力学已确立

大规模3期结局数据集

仍待解决的问题

个体身体组成响应

停药后的持续性

针对特定表型的最佳治疗顺序

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

该分子不能与天然GIP、仅作用于GLP-1的激动剂或复配混合物互换。受体偏向性、白蛋白相关的滞留特性以及剂量历程，均属于这一特定构建体。

可达性规则的应用

群体药代动力学支持每周给药，并描述了人体暴露特征。临床转化仍取决于剂量递增、合并治疗和个体代谢表型。因此，替尔泊肽决定性的暴露边界仍具有分子、制剂与给药途径特异性。

因果强度规则的应用

持续的共激动作用通过两个明确的肠促胰素受体系统，改变葡萄糖依赖性内分泌信号与能量摄入。目前的因果深度因此处于已确立的I-III级：分子身份、双受体活性与人体药理学。该等级说明机制中的哪些环节已经得到证明；它不是消费者评分，不能转化为普遍获益的承诺。

人体裁定规则的应用

在受研究人群中，血糖与体脂结局达到A类。这一终端描述只回答实际观察的人群、给药途径、暴露与结局，既不会提升也不会否定替尔泊肽因果链中的另一个环节。

转化规则的应用

个体脂肪与瘦组织变化的分配、食欲适应及停药后的生理状态。人群平均减重不能等同于肌肉得到保留、代谢得到持久恢复或人人都适用。

可证伪规则的应用

只要任何决定性命题不成立，解释就必须改变。替尔泊肽预先设定的检验包括：若没有与暴露相关的血糖或食欲效应，就会质疑双受体是否得到有效激活；若响应主要表现为瘦组织或功能丢失，就会推翻身体组成总体有利的主张；若停药后迅速逆转，就会限制代谢得到持久恢复的说法。这些是对结论实际生效的边界，而不是在有利叙述之后附加的研究问题。

分子身份与实体辨识

替尔泊肽是一种长效GIP/GLP-1双受体激动剂，已有较成熟的人体开发计划。结果归属于实际研究的确切构建体、制剂与暴露。

生物化学机制与靶点架构

GIP与GLP-1受体的整合信号改变食欲、葡萄糖依赖性胰岛素分泌、胃部生理与能量摄入。剂量、依从性、饮食、抗阻训练刺激、睡眠及合并治疗仍是所观察轨迹中的因果组成部分。

体内药理学与暴露

群体药代动力学支持每周给药，并描述了人体暴露特征。临床转化仍取决于剂量递增、合并治疗和个体代谢表型。

整合生理学与个体背景

相关的生理状态并非孤立的体重。食欲抑制、葡萄糖依赖性胰岛素分泌、胃动力学、脂肪减少、瘦组织保留、水合状态与功能能力相互作用。有利响应需要降低代谢负担，同时避免营养、肌肉或表现受到不可接受的损害。

人体末端检验

SURMOUNT-1将2,539名成人随机分组。在第72周，5、10和15 mg组的平均体重变化分别为-15.0%、-19.5%和-20.9%，安慰剂组为-3.1%。身体组成分析估计，平均约75%的减重来自脂肪量，25%来自瘦体重。

反向证据与因果边界

活性治疗期间，胃肠不良事件与停药更常见，尤其在剂量递增期间。有利的平均值并不保证个体功能得到保留、营养充足或响应可以接受。

科学结论

替尔泊肽结合了明确而扎实的机制定义、人体药理学及受控临床验证。合理解释要求体脂或血糖得到改善，同时不付出不可接受的营养、功能或安全代价。

双受体分子药理学

替尔泊肽是一种对GIP与GLP-1受体均有活性的单一长效肽。临床表型来自整合的受体信号、持续暴露与能量摄入减少，不能通过相加天然GIP与传统GLP-1激动剂的独立文献来重建。 [1,3]

GIP与GLP-1信号在葡萄糖依赖性胰岛素分泌上汇合，但在组织分布与环境依赖性效应上不同。因此，食欲、胃部生理、脂肪组织生物学及血糖控制是相互联系但并不相同的结局领域。HbA1c变化不能作为瘦体重保留或功能恢复的替代指标。 [1,3]

人体暴露与剂量递增

群体药代动力学研究支持每周给药并描述了延长的暴露。临床解释仍需掌握实际递增方案、漏用剂量、合并用药与胃肠耐受性，因为这些变量决定实际达到的暴露和能否持续治疗。[3]

该分子已有成熟的人体研究计划，但成熟并不意味着各种用途可以互换。糖尿病、肥胖、阻塞性睡眠呼吸暂停及其他受研究表型，在初始风险、终点与合并照护上均有差别。证据归属于受研究的人群与结局。[1,4]

体重与身体组成结局

SURMOUNT-1将2,539名肥胖或超重成人随机分组。72周时，5、10和15 mg组的平均体重变化分别为-15.0%、-19.5%和-20.9%，安慰剂组为-3.1%。体重效应幅度大且与剂量相关，但仍是结构化试验计划下的平均结果。[1]

DXA亚研究补充了必要的身体组成信息。在160名具有可评估扫描结果的参与者中，合并的替尔泊肽组脂肪量减少33.9%，瘦体重减少10.9%；平均约75%的减重来自脂肪，25%来自瘦体重。平均比例无法指出哪些人出现了不成比例的瘦组织或功能丢失。[2]

跨人群转化

SURMOUNT-CN在中国成人中提供了独立的随机检验。在第52周，10 mg组平均体重变化为-13.6%，15 mg组为-17.5%，安慰剂组为-2.3%。这支持结果在不同人群中的可重复性，同时说明效应大小依赖于情境，而非分子的固定属性。[4]

临床转化必须维护营养、抗阻训练刺激与水合状态，并管理胃肠症状。这些并非生活方式的附注：它们改变减重的生物学意义，并决定体脂减少是否伴随力量与代谢韧性的保留。[1,2,4]

边界与持续性

胃肠不良事件与停药多集中在剂量递增阶段。胆囊事件、胰腺炎信号、严重脱水及血糖变化都需要直接监测。普通试验参与者中没有出现信号，并不等于初始状态不同的患者没有风险。[1,4]

主要未解科学问题并不是替尔泊肽能否在治疗期间减重，这已得到确立。问题在于如何维持响应、停药后食欲与身体组成如何变化，以及何种生物学或行为安排可以保留获益，而不预设获益会无限期持续。[1,2]

持续性、共病与比较试验

SURMOUNT-4直接检验停药，而非预设效果持久。继续使用替尔泊肽的参与者维持并进一步降低了体重，改用安慰剂者则明显回升。这确定了持续暴露是受研究结局的因果组成部分，但不能证明每位患者都需要相同疗程，也不能证明停药后的生物学状态不可改变。[5]

针对阻塞性睡眠呼吸暂停及代谢功能障碍相关脂肪性肝炎的对照研究，使用各自疾病的特异终点检验不同命题。阳性信号不能合并成笼统的健康改善主张，但当相关生理过程得到直接测量时，它们表明该分子的后果超出了体重本身。[6,7]

SURPASS-1、SURPASS-2和SURPASS-5分别在单药治疗、活性对照及基础胰岛素背景下确立降糖疗效；SURMOUNT-2则独立检验2型糖尿病成人的减重效果。这些试验共同增强了可重复性，也说明每个效应估计都必须保留其背景治疗、对照与表型信息。[8,9,10,11]

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。

13个扩展论断单元，另有2条历史记录和3条机制推理记录；完整资料集中引用11篇文献。

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。

若没有与暴露相关的血糖或食欲效应，就会质疑双受体是否得到有效激活。

若响应主要表现为瘦组织或功能丢失，就会推翻身体组成总体有利的主张。

若停药后迅速逆转，就会限制代谢得到持久恢复的说法。

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。

按表型解释长期心血管与肾脏结局

停药后食欲与身体组成的轨迹

瘦体重不成比例丢失的预测因素

营养与抗阻训练的相互作用研究

在受体层面与单独GLP-1激动作用开展比较研究

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*. 2022;387:205–216.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35658024/>
- [2] Look et al. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27:2720–2729.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39996356/>
- [3] Schneck & Urva. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2024.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38356317/>
- [4] Zhao et al. Tirzepatide for Weight Reduction in Chinese Adults With Obesity: SURMOUNT-CN. *JAMA*. 2024.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38819983/>
- [5] Aronne et al. *JAMA*. 2024;331:38–48. SURMOUNT-4.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38078870/>
- [6] Malhotra et al. *N Engl J Med*. 2024;391:1193–1205. SURMOUNT-OSA.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38912654/>
- [7] Loomba et al. *N Engl J Med*. 2024;391:299–310. SYNERGY-NASH.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38856224/>
- [8] Frías et al. *N Engl J Med*. 2021;385:503–515. SURPASS-2.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34170647/>
- [9] Garvey et al. *Lancet*. 2023;402:613–626. SURMOUNT-2.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37385275/>
- [10] Rosenstock et al. *Lancet*. 2021;398:143–155. SURPASS-1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34186022/>
- [11] Dahl et al. *JAMA*. 2022;327:534–545. SURPASS-5.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35133415/>