受体上，促使受体进入细胞内部，表面的活性受体数量随之减少，信号传递的强度和时间都被压缩。传统非偏向型 GLP–1 药物在激活 cAMP 的同时，也会无法避免地募集 β–arrestin、踩下这脚“刹车”。而 β–arrestin 通路的过度激活，还被认为与恶心、呕吐等胃肠道不良反应密切相关。

新一代偏向型 GLP–1 受体激动剂的设计思路，则是不做靶点的简单叠加，而是做单靶点的深度优化。这款药物在研发时被设定的铁律只有三条——降低不良反应，保障核心疗效，实现质量可控。

这相当于给代谢调控装上了一套“智能导航”：精准强化 cAMP 这条正向通路，同时尽量弱化引发受体脱敏和胃肠道反应的信号。在分子层面，这意味着受体在细胞表面停留的时间更长，信号传递更持久；在患者体验上，它指向的正是 Jean–Christophe Pointeau 所描述的那种状态——减重在进行，但生活没有被副作用打断。

Ⅲ期临床数据为这套逻辑提供了支撑。纳入 664 名中国超重或肥胖受试者的 SLIMMER 研究显示，2.4 毫克剂量组治疗 48 周后，平均体重较基线下降 15.4%，92.8% 的受试者实现了 5% 及以上的体重下降，腰围平均减少 12.8 厘米。更值得关注的是两个“过程性”指标：整个 48 周治疗期间，患者的体重持续下降，未出现传统减重药物常见的平台期；因胃肠道不良事件终止治疗的比例仅为 0.6%。

众所周知，平台期之所以让临床医生头疼，不仅因为它意味着体重数字的停滞，更因为它会瓦解患者继续治疗的心理基础。当一个人在三四个月里习惯了每周秤上的变化，突然连续数周看到同一个数字，自我怀疑几乎不可避免。

李小英对此有更具体的观察：多数患者一味追求快速减重，若短期内体重下降幅度未达心理预期，就会产生焦虑情绪、质疑治疗方案，“但科学减重从不追求速成，减重效果的核心评判标准，不在于短短数周的减重速度，而在于整个治疗疗程内的总体减重幅度、减脂效果，减重速度因人而异，无需盲目攀比、急于求成”。

作为 SLIMMER 研究主要研究者，纪立农教授在解读数据时也特别强调了“持续下降”的意义：“新一代偏向型 GLP–1 受体激动剂凭借独特的偏向型机制，打破了以往临床中‘疗效’与‘耐受性’难以兼顾的僵局。48 周的数据显示，患者在安全性、耐受性以及心血管代谢指标改善上均表现优异。同时，实现了显著且持续的体重下降，无明显平台期。这种稳步减重且长效维稳的特质，为中国乃至全球的超重及肥胖患者带来了舒适、可持续的长期体重管理选择。”

“轻松”并不是“什么都不用做”

如果“轻松减重”指的是“不需要任何努力、不需要医生、不需要改变生活方式，打一针就能瘦”，那它确实是一个伪命题——对目前所有已上市的减重药物都是如此。体重管理是需要长期进行的，用药需要和生活习惯相结合，并且药物减量也是一个逐步的过程。多项真实世界观察显示，单纯依赖药物而不调整生活习惯，停药后体重回升的速度往往比减重时更快，流失的肌肉和重新堆积的脂肪共同构成代谢的二次损伤。

李小英把体重反弹称为“临床最大难题之一”。他的描述具体而残酷：很多患者规范用药半年左右，看到

新一代偏向型 GLP-1 受体激动剂作用机制

传统 GLP–1 受体激动剂 (GLP–1RA)：

同时激活 G 蛋白信号通路和 β–arrestin 信号通路。

新一代偏向型 GLP–1 受体激动剂：

与 GLP–1 受体结合后，高选择性地激活 G 蛋白信号通路，减少对 β–arrestin 的招募和结合。

这种独特的偏向性机制降低了不良反应，保障了核心疗效，实现了疗效与耐受性的兼顾。