學術專論

抗肥胖藥物困境與停藥體重回升管理策略

馬偕紀念醫院家庭醫學科 石祐茹 許馨尹

前言

近年來，肥胖症(obesity)與第二型糖尿病(type 2 diabetes mellitus)的藥理治療取得重大突破，特別是GLP-1受體促效劑(GLP-1 receptor agonists)的廣泛應用，帶來了顯著的減重與心血管益處。然而，高昂成本與副作用早成臨床使用上的高停藥率。臨床證據顯示，停藥後患者普遍面臨嚴重的體重反彈(weight regain)與代謝指標惡化，其體重回升幅度會因藥物種類及後續管理策略而異。本文旨在探討目前減重藥物之臨床瓶頸、停藥後代謝反彈之病理機轉，並提出以實證為基礎的體重反彈防範與長期管理策略。

抗肥胖藥物(anti-obesity drugs)現今的困境

肥胖症已被全球醫學界公認為需要長期照護的慢性疾病。隨著GLP-1受體促效劑的問世，基層醫療在體重管理與代謝疾病治療上取得了革命性的進展。然而，臨床實務中正面臨嚴峻的困境：藥物的高昂自費成本以及伴隨而來的胃腸道副作用等問題，導致患者的長期順從性偏低。真實世界數據顯示，大量患者在達到初步減重目標或因無法耐受副作用而選擇停藥。一旦停藥，多數患者會出現不同程度的體重回升，並可能伴隨代謝指標惡化，使第一線醫師在制定長期治療計畫時面臨極大挑戰。

目前抗肥胖藥物之減重效果、副作用與代謝反彈特徵

目前主流抗肥胖藥物在療效、不良反應(adverse events)及停藥後的體重回升表現上有顯著差異。近期實證文獻亦將主要用於糖尿病控制的低劑量口服腸泌素類藥物納入比較，以提供更全面的臨床輪廓。考量國內臨床實務現況，以下彙整臨床常見及美國食品藥物管理局(FDA)核准之主要抗肥胖藥物數據如表一所示。

- **減重效果(efficacy)：**藥物減重效果呈現明顯分層。tirzepatide在臨床試驗中可達約15%至20%的體重下降，其次為semaglutide（約12%至15%），liraglutide與naltrexone/bupropion則多介於約3%至8%之間[1,2,3]。
- **安全性與耐受性(safety and tolerability)：**多數抗肥胖藥物具有劑量依賴性副作用。GLP-1受體促效劑主要引發短暫性胃腸道症狀，如噁心與嘔吐，通常隨時間改善。臨床試驗顯示，naltrexone/bupropion之停藥率相對較高（約25%），而Tirzepatide的停藥率呈劑量相關性增加（約5%-12%），而嚴重的副作用（如胰臟炎或膽囊疾病）在各類藥物中皆屬罕見，發生率與安慰劑組相近[2,4]。
- **體重回升與心血管代謝反彈(weight and cardiometabolic rebound)：**停藥後體重回升為各類抗肥胖藥物的常見現象，且復胖幅度通常與初始減重的絕對值呈現正相關。於GLP-1受體促效劑的延伸試驗中，停藥後約可觀察到原減重幅度的50%至70%回升；其他類別之抗肥胖藥物亦有復胖情形，但整體量化證據相對有限。這種體重的急遽回升，往往同步伴隨心血管與代謝參數（如血壓、血糖、血脂）的顯著惡化，且惡化程度

表一　抗肥胖藥物減重藥物之比較

藥物成分與商品名	減重效果（1年）	常見不良反應	停藥後復胖	心血管與代謝反彈
orlistat Xenical®	3.1%-3.4%	持續性胃腸道副作用（排便急迫感、油性糞便等）	隨時間逐漸回歸基準線（精確量化證據有限）	收縮壓回升至接近基準值 空腹血糖與HbA1c呈回升趨勢 血脂逐漸回歸治療前基準
naltrexone/bupropion Contrave®	5.0%-6.1%	噁心(33%)、便秘(19%)、頭痛(18%)、嘔吐、口乾	隨時間逐漸回歸基準線（精確量化證據有限）	收縮壓回升至接近基準值 空腹血糖與HbA1c呈回升趨勢 血脂逐漸回歸治療前基準
liraglutide Saxenda®	5.9%-8.4%	胃腸道副作用(65%-74%)，如噁心、嘔吐	體重回升50%-70%（追蹤1-2年）	收縮壓回升至接近基準值 空腹血糖與HbA1c呈回升趨勢 血脂逐漸回歸治療前基準
semaglutide Wegovy®	12.4%-14.9%	胃腸道副作用(74.2%)，多為短暫性且隨適應期緩解	體重回升50%-67%	收縮壓回升至接近基準值 空腹血糖與HbA1c呈回升趨勢 血脂逐漸回歸治療前基準
tirzepatide Mounjaro®	15.0%-20.9%	胃腸道副作用（噁心24.6%-35.5%）多發生於劑量遞增期	體重回升達67%（追蹤1-2年）	收縮壓回升至接近基準值 空腹血糖呈回升趨勢 糖化血色素(HbA1c)輕度上升 血脂(TG/non-HDL)回歸基準線

與復胖幅度高度相關[4,5,6]。特別是促成大量體重流失的強效針劑（如tirzepatide與針劑semaglutide)，其停藥後的反彈震盪最為劇烈。以SURMOUNT-4試驗為例，多數患者在停用tirzepatide後出現顯著體重回升，其中相當比例患者回升幅度達原減重的25%以上，同時收縮壓與血糖亦呈現退步趨勢[5,6]。

停藥後代謝反彈之病理生理機轉

綜合當前多項系統性回顧與臨床文獻，停藥後的體重回升與代謝惡化並非單純的患者生活型態退步，而是人體在失去藥理介入後產生一連串的生理代償反應(post-treatment physiological compensation)。其核心病理生理機轉可歸納為以下三個層面：

- **神經內分泌補償(neuroendocrine compensation)與體重設定點：**肥胖患者在減重過程中，脂肪細胞體積的縮小會觸發體內荷爾蒙的強烈代償反應，導致抑制食慾的瘦素(leptin)濃度大幅下降，同時促進食慾的飢餓素(ghrelin)分泌顯著增加。在用藥期間，腸泌素類藥物透過直接作用於下視丘(hypothalamus)的食慾調控中樞，強效壓制了這種生理性的飢餓訊號。然而，一旦停藥且外源性壓制驟然消失，中樞神經系統會啟動能量缺乏的生理反應，進而引發反彈性的食慾增加與進食行為，試圖將體重拉回原始

的病理設定點(set-point)[7,8]。

- **胃腸動力學逆轉(reversal of gastrointestinal motility)：**腸泌素類藥物在周邊組織的重要作用之一為延緩胃排空(delayed gastric emptying)與抑制腸道蠕動，藉此延長食物在胃部停留的時間，產生顯著的餐後飽足感(postprandial satiety)並減緩葡萄糖吸收。停藥後，胃腸道的運動功能會迅速恢復至治療前的基線狀態。胃排空速度的加快不僅導致患者的早期飽足感大幅降低、單餐進食容量增加，更會使餐後血糖出現較大的波動，進一步破壞整體的代謝穩定性[4,7]。
- **中樞神經與交感神經之適應性改變(central and sympathetic nervous system adaptation)：**長期使用長效且高劑量的強效針劑（如semaglutide或tirzepatide），其持續性的受體活化會導致中樞神經系統產生神經迴路的適應性改變（例如受體下調或敏感度改變）。當藥物被驟然抽離時，不僅抑制食慾的神經訊號瞬間斷裂，更會引發交感神經系統(sympathetic nervous system)的重新活化與強烈反彈。這種神經反饋與自主神經系統的劇烈波動，不僅加速了體重與脂肪的急遽囤積，更是導致停藥後短期內血壓（收縮壓平均上升4至7mmHg）及心率發生顯著反彈惡化的關鍵致病機轉[6,7]。

停藥後管理與體重回升應對策略

在肥胖、糖尿病及心血管高風險患者中，無論使用類升糖素胜肽-1受體促效劑(GLP-1 receptor agonists, GLP-1 RAs)、葡萄糖依賴性促胰島素多肽/類昇糖素胜肽-1雙重促效劑(GIP/GLP-1 receptor agonists)或傳統抗肥胖藥物，停藥後多數患者會於3至12個月內出現不同程度的體重回升，部分研究顯示其回升幅度可達原減重的50%以上，並伴隨血壓、血脂與血糖控制之惡化[2,8]。

- **持續給藥與新興口服藥物銜接(pharmacologic maintenance and transition)：**持續使用針劑型GLP-1受體促效劑（如semaglutide）或雙重促效劑（如tirzepatide），被認為是目前維持體重減輕與代謝效益最有效的策略之一[9,10,11]。然而，考量長期高劑量注射在依從性與經濟上的負擔，「降階銜接策略」(step-down transition)逐漸成為臨床關注的重點。
  - **針劑轉口服：**根據近期第三期臨床試驗(ATTAIN-Maintain)之初步結果，每日口服之非胜肽類GLP-1受體促效劑奧佛格列酮(orforglipron)顯示具備維持部分減重成果的潛力。在針劑治療後轉換為口服治療的族群中，經52週追蹤，由semaglutide轉換者體重平均僅小幅回升（約0.9kg），由tirzepatide轉換者則回升幅度較大（約5.0kg），相關結果仍有待完整發表與長期資料驗證[15]。
  - **高劑量轉低劑量維持：**除轉換給藥途徑外，同一藥物的「低劑量降階」亦為目前探討中的策略之一。目前進行中之第三期臨床試驗(SURMOUNT-Maintain)，

正評估患者於達到減重平台期後，將tirzepatide由較高劑量（10或15mg）降階至較低維持劑量（如5mg）以維持體重的可行性。若此策略獲得證實，可能有助於在維持療效的同時，降低長期副作用與經濟負擔。

- 若上述降階策略尚不可行，臨床上可依個別情況選擇傳統抗肥胖藥物（約可維持5%至10%減重效果），或以具輕度減重效果之二甲雙胍(metformin)作為高風險族群之輔助治療[12,13]。

- **高強度行為介入(high-intensity behavioral interventions)：**每年執行12至16次以上、維持期達24個月的醫療或營養諮詢，可減少體重回升並維持5%至10%的體重減輕。然而依從性挑戰極大，一旦停止介入，體重回升率依然極高。單純的生活型態改變對防範長期體重回升效果相對有限[8,14]。
- **過渡期之綜合管理：**若確定需停藥，醫療團隊應大幅加強行為介入與生活型態管理。目前尚無證據顯示單靠非藥理手段即可完全防止體重回升。針對GLP-1RAs停藥後結合高強度行為介入的長期預防成效，仍待更多隨機對照試驗(randomized controlled trials)確立最佳退場機制[5,14]。

停藥後體重回升防範之臨床實務策略

肥胖症是一種需要持續管理的慢性復發性疾病。美國糖尿病學會(ADA)與肥胖醫學會建議將藥理介入視為長期策略，並透過醫病共享決策(shared decision-making)制定以下停藥過渡與防範體重回升之實務策略[1,13,10,16]（表二）。

- **漸進式劑量遞減與重啟治療(gradual dose tapering and reinitiation)：**建議將劑量或給藥頻率的遞減期拉長至20週以(≥20weeks)，透過緩慢且彈性的降階來減緩藥理戒斷效應，並給予下視丘(hypothalamus)適應荷爾蒙變化的緩衝期，並優化患者的耐受性[8,10,17]。
- **體重與代謝之動態監控策略(dynamic weight and metabolic monitoring)：**依據美國糖尿病學會(ADA)指引，遞減期或停藥初期應維持每週至每月的高頻回診，待穩定後放寬至每季評估。回診須全面涵蓋生理指標（體重、血壓、血糖、血脂）與行為變化（飲食、活動量、飢餓反撲）。同時，強烈建議患者每日或至少每週一次居家量測體重，以強化病識感並利於早期偵測。醫療團隊應設立明確停損點：一旦體重回升大於5%或代謝指標發生實質惡化，應及早重啟或調升抗肥胖藥物，以挽救先前的治療成效[8,10]。
- **藥物橋接、轉換與口服銜接(pharmacologic bridging, switching and oral transition)：**針對因副作用或經濟考量停用強效針劑的患者，轉換療法是重要的維持手段。如同前述實證，轉換為每日口服之奧佛格列酮(orforglipron)能有效銜接減重成果。此外，若患者在標準劑量下3個月內未能達到≥5%減重目標，或出現體重停滯期(weight

表二　使用抗肥胖藥物藥物過渡與防範體重回升之實務策略

策略 / 介入措施 (strategy/intervention)	描述與方案 (description/protocol)	減緩體重回升之實證效益 (evidence for mitigating weight regain)
漸進式劑量遞減 [8,10] (gradual dose tapering)	緩慢調降≥20週，彈性調整劑量滴定。	減輕藥理戒斷效應，可能延緩體重回升速度。
重啟藥物治療 [8] (medication reinitiation)	若體重回升幅度 >5%，則重新啟動用藥或增加劑量。	可能恢復已流失的體重與心血管代謝益處。
藥物轉換或合併治療 [2,10,16] (switching/combining therapies)	針對停滯期或副作用改用替代藥物，或附加第二種藥物。	可能改善維持效果，目前尚在積極研究中。
持續監測 [8,10] (ongoing monitoring)	定期評估體重與代謝健康狀況。	早期發現體重回升跡象並及時介入。
高強度行為介入 [2,3,10] (intensive behavioral intervention)	6 個月內≥ 14 次諮詢、規律量測體重、每週 >200 分鐘體能活動。	改善維持效果，但在停用抗肥胖藥物後的長期有效性尚待驗證。
飲食型態調整 [3,10] (dietary pattern modification)	強調最少加工食品 (minimally processed)、高營養密度食物。	與長期的體重維持具相關性。
代謝手術 [10,16,18] (metabolic surgery)	針對藥理反應不佳者進行減重手術。	提供最持久的減重效果，術後輔助性使用抗肥胖藥物可能進一步有益。

plateau)，建議轉換替代藥物或合併具互補機轉的第二種藥物。若無新興藥物可選，轉換為phentermine/topiramate、naltrexone/bupropion或以二甲雙胍(metformin)作為背景代謝控制，亦為可行的橋接策略[2,3,16]。

- **高強度行為與生活型態介入(intensive behavioral and lifestyle interventions)：**停藥後維持體重極度仰賴結構化的行為支持。建議導入為期6個月內至少14次的高強度多面向行為計畫，包含規律的飲食自我監測與量測體重(self-weighing)。每週應維持大於200分鐘(>200 min/week)的體能活動，並建議納入阻力訓練以維持基礎代謝率；飲食型態應強調以最少加工(minimally processed)、高營養密度的食品為主[2,8]。
- **代謝手術評估(metabolic surgery)：**針對藥理介入反應不佳(suboptimal response)、出現頑固性體重回升或合併嚴重肥胖併發症的患者，應考慮轉介進行代謝手術。手術能提供最持久的減重效果，且部分患者術後亦可搭配輔助性抗肥胖藥物以達到最佳的長期體重維持[5,16,18]。

結語

面對肥胖症這項慢性疾病，停藥後的體重回升是臨床上常見且具挑戰性的現象。然而，臨床上應強調一項重要觀念：這段積極減重的歷程並非徒勞。綜合目前臨床研究與治療指引[3,10,16]，患者在用藥期間所獲得的體重減輕，通常伴隨血壓、血糖與血脂的顯著改善，並可能帶來一定程度的長期代謝效益。

也就是說，即使部分患者在停藥後體重有所回升，但由於曾經降低整體代謝負荷，相較於長期未接受治療且持續處於嚴重肥胖狀態者，其心血管風險可能仍具有較佳的趨勢，惟相關長期影響仍有待進一步研究釐清。

因此，基層醫療團隊在陪伴患者面對停藥與復胖的焦慮時，應給予適當且正向的支持。每一次體重管理的努力，皆有助於累積代謝健康的基礎。我們的最終目標，不僅是追求體重數值的變化，更是透過持續的監測與生活型態介入，與患者共同維持長期的心血管與代謝健康。

參考文獻

1. SZ Yanovski, JA Yanovski: Long-Term Drug Treatment for Obesity: A Systematic and Clinical Review. JAMA 2014; 311(1): 74-86.
2. A Elmaleh-Sachs, JL Schwartz, CT Bramante,et al: Obesity Management in Adults: A Review. JAMA 2023; 330(20): 2000-15.
3. CM Apovian, L Aronne, SR Barenbaum: Clinical Management of Obesity – Third Edition. 3rd ed,2025.The Obesity Society.
4. KA Gudzune, RF Kushner: Medications for Obesity: A Review. JAMA 2024; 332(7): 571-84.
5. L Sabatella, PM Ortega, VV Azcárate, et al: Comparative Efficacy of Metabolic/Bariatric Surgery Versus GLP-1 Receptor Agonists: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Obesity 2026; 34(4): 770-81.
6. DB Horn, B Linetzky, MJ Davies, et al: Cardiometabolic Parameter Change by Weight Regain on Tirzepatide Withdrawal in Adults With Obesity. JAMA Internal Med 2026; 186(2): 157-67.
7. CC Tzang, PH Wu, CA Luo, et al: Metabolic rebound after GLP-1 receptor agonist discontinuation: a systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine 2025; 90: 103680.
8. SZ Yanovski, JA Yanovski: Approach to Obesity Treatment in Primary Care: A Review. JAMA Internal Medicine 2024; 184(7): 818-29.
9. Q Shi, Y Wang, Q Hao et al: Pharmacotherapy for Adults With Overweight and Obesity: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials.

Lancet 2024; 403(10434): e21-31.

10. American Diabetes Association Professional Practice Committee: Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2026. Diabetes Care 2026; 49(Suppl 1): S166-182.
11. D Mozaffarian, M Agarwal, M Aggarwal, et al: Nutritional Priorities to Support GLP-1 Therapy for Obesity. Am J Clin Nutr 2025; 122(1): 344-67.
12. Eli Lilly and Company: Lilly's orforglipron helped people maintain weight loss after switching from injectable incretins to oral GLP-1 therapy in first-of-its-kind Phase 3 trial. PR Newswire. December 18, 2025.
13. B McGowan, A Ciudin, JL Baker, et al: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Pharmacological Treatments for Obesity in Adults. Nat Med 2025; 31(10): 3317-29.
14. YE Lentferink, CAJ Knibbe, MMJ van der Vorst: Efficacy of Metformin Treatment With Respect to Weight Reduction in Children and Adults With Obesity: A Systematic Review. Drugs 2018; 78(18): 1887-901.
15. JL Rosenzweig, GL Bakris, LF Berglund, et al: Primary Prevention of ASCVD and T2DM in Patients at Metabolic Risk: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104(9): 3939-85.
16. I Lingvay, RV Cohen, CWL Roux, et al: Obesity in Adults. Lancet 2024; 404(10456): 972-87.
17. F Mehrtash, J Dushay, JE Manson: Integrating Diet and Physical Activity When Prescribing GLP-1s—Lifestyle Factors Remain Crucial. JAMA Intern Med 2025; 185(9): 1151-2.
18. KL Chang, FA Orlando, WT Donahoo: How to Manage a Patient with Weight Regain. Am Fam Physician 2020; 102(9): 567-70.

