

胰高血糖素样肽-1 受体激动剂在心血管疾病中的研究进展

林君义 钱航 张祝娣 刘凯仪 刘娟 操文榜 马泳楠 闵新文 陈俊
(湖北医药学院附属东风总医院,湖北 十堰 442000)

【摘要】近年来新型降血糖药在心血管疾病治疗中获益显著。胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (GLP-1RA) 是新一代降血糖药,除有较为明显的降糖作用外,还通过提高肠促胰岛素的活性在心血管系统中发挥保护作用。基础与临床研究表明,GLP-1RA 具有抑制免疫反应、抑制平滑肌细胞增生和改善动脉粥样硬化形成等作用,在心血管临床研究中受到广泛关注。现对 GLP-1RA 在心血管疾病中直接或间接的影响进行综述,为临床防治提供理论基础。

【关键词】胰高血糖素样肽-1;激动剂;心血管疾病

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.03.016

Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Cardiovascular Disease

LIN Junyi, QIAN Hang, ZHANG Zhudi, LIU Kaiyi, LIU Juan, CAO Wenbang, MA Yongnan, MIN Xinwen, CHEN Jun
(Dongfeng Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei, China)

【Abstract】 In recent years, new antihyperglycemics have gained significant benefits in cardiovascular disease treatment. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) is a new generation of antihyperglycemics, which not only has obvious hypoglycemic effect, but also plays a protective role in the cardiovascular system by increasing the activity of incretin. Basic and clinical studies have shown that GLP-1RA can inhibit immune response, inhibit smooth muscle cell proliferation, and improve atherosclerosis formation, which has attracted wide attention in cardiovascular clinical research. This article reviews the direct or indirect effects of GLP-1RA on cardiovascular diseases, so as to provide a theoretical basis for clinical prevention and treatment.

【Key words】 Glucagon-like peptide-1; Agonist; Cardiovascular disease

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的患病率逐年上升^[1], 糖尿病相关并发症主要分为微血管疾病和大血管疾病。大血管疾病主要表现为动脉粥样硬化性疾病, 是 T2DM 患者死亡和致残的主要原因。吸烟、高血压、高脂血症和高血糖等是促进动脉粥样硬化进展的高危因素。研究表明, 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA) 是一种治疗糖尿病的新型药物, 除降血糖外, 还有保护心血管和肾脏等作用。现讨论 GLP-1RA 在心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD)、动物模型和培养细胞中的心血管作用和分子机制, 希望将这一重要类别的抗糖尿病药物的适应证扩大到无糖尿病的 CVD 患者。

1 GLP-1RA 的历史

1987 年, Holst (丹麦) 和 Orskov (美国)^[2] 最先发现并描述了哺乳动物肠道内分泌细胞分泌的天然肽胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)。

此后进一步研究表明, GLP-1 在健康啮齿动物和患有 T2DM 的患者中是一种有效的促胰岛素肽。由于 GLP-1 可降低持续性高血糖患者的血糖水平, 因此它成为研究最广泛的肠源性激素^[3]。GLP-1 具有促进胰岛素基因的转录、胰岛素的合成和分泌, 并可抑制胰岛 β 细胞凋亡, 增加胰岛 β 细胞数量。此外, GLP-1 还可作用于胰岛 α 细胞, 减少胰岛 α 细胞的胰高血糖素分泌, 并作用于胰岛 δ 细胞, 促进生长抑素的分泌, 生长抑素又可作为旁分泌激素参与抑制胰高血糖素的分泌, 从而抑制餐后高血糖^[4]。然而, GLP-1 易被体内普遍存在的二肽基肽酶-4 快速降解, 因此, 研发了抗二肽基肽酶-4 蛋白水解活性的 GLP-1RA (例如利拉鲁肽和塞马鲁肽), 目前已被确定为 T2DM 的指南用药。

2 肠促胰岛素系统

GLP-1 是一种肠促胰岛素, 由远端小肠和大肠 L 细胞产生, 在进食后释放^[5]。胰高血糖素样肽-1 受体 (glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R) 不仅存在于

中枢神经系统和胃肠道,且存在于胰腺、肾脏、心肌细胞、血管平滑肌细胞和内皮^[6]。GLP-1 的信号转导通过 GLP-1R 介导,该受体属于 G 蛋白耦联受体的胰高血糖素超家族,通过增加细胞内环磷酸腺苷、钙离子和磷脂酶 C 发挥作用^[7]。

GLP-1RA 与 GLP-1 有一定同源性,它可模拟天然 GLP-1 而发挥作用,具有高度特异性、毒性较小和药物相互作用少的特点。根据药代动力学,GLP-1RA 分为短效和长效药物^[8]。短效 GLP-1RA 如艾塞那肽和西塞那肽,作用机制是减缓胃排空和降低餐后血糖。长效 GLP-1RA 包括度拉糖肽和替利帕肽等,与短效化合物相比,长效药物的作用机制主要包括刺激胰岛素分泌和抑制胰高血糖素释放,从而影响餐后和空腹血糖。

3 GLP-1RA 的现状

全球已有多项针对 GLP-1RA 的心血管结局研究,如 EXSCEL^[9](艾塞那肽周制剂)、LEADER^[10](利拉鲁肽)、SUSTAIN-6^[11](索马鲁肽)和 REWIND^[12](度拉糖肽)。REWIND 研究^[12]是一项旨在评估度拉糖肽改善成人 T2DM 患者心血管事件疗效的研究,69% 的受试者在基线无 CVD 病史。其研究结果证实,度拉糖肽可显著减少 T2DM 患者心血管事件的发生。GLP-1RA 兼具降糖、减重和减少内脏脂肪的作用,同时不增加低血糖风险,在老年患者中无需调整剂量,安全性好,可鼎力助推糖尿病精准医疗,与其他降血糖药相比在心血管保护中显示出明显优势。

目前,关于 GLP-1RA 的指南建议与临床现实之间存在明显差距的原因是多方面的。首先,GLP-1RA 治疗的成本远高于大多数口服降血糖药,虽然与强化胰岛素治疗方案的成本相当,但目前可获得的 GLP-1RA 的价格过高仍是大多数国家的主要障碍;其次,每日或每周注射阻碍了一些患者启动 GLP-1RA;再次,禁忌证(即胰腺炎、糖尿病视网膜病变或甲状腺髓样癌的历史)可能会影响患者使用 GLP-1RA^[13];最后,胃肠道不良事件仍是 GLP-1RA 治疗的重要限制。

4 GLP-1RA 降低 CVD 风险的间接作用

4.1 GLP-1RA 减少巨噬细胞炎症和泡沫细胞形成

在病理应激下巨噬细胞参与炎症反应,从而导致胰岛素抵抗和 T2DM。GLP-1RA(如 exendin-4)不仅减轻巨噬细胞浸润,还会抑制白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 的表达。在机制上,GLP-1RA 通过介导巨噬细胞直接改善核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)活化,从而改善胰岛素抵抗^[14]。此外,GLP-1RA 和二甲双胍可通过影响增强子结合蛋白 β 抑制单核/巨噬细胞的促炎表型,以及丝裂原活化蛋白激酶和 NF- κ B 途径^[15]。因此,GLP-1RA 可通过上

述机制抑制巨噬细胞相关炎症。

单核/巨噬细胞转化为泡沫细胞是动脉粥样硬化形成的标志,位于血管的单核/巨噬细胞吞噬氧化低密度脂蛋白产生泡沫细胞,释放大促炎介质。泡沫细胞的形成过程是因修饰脂蛋白流入和流出的不平衡。脂质摄取后,胆固醇酰基转移酶-1 催化胆固醇酯化。GLP-1RA 可通过激活 GLP-1R 信号转导诱导的自噬,降低酰基辅酶 A 胆固醇酰基转移酶-1 表达活性,以及抑制 PKA/CD36 途径来抑制氧化低密度脂蛋白摄取,从而抑制泡沫细胞形成。即使在泡沫细胞中,GLP-1RA 也可通过调节 AMPK/SREBP1 来防止氧化应激和脂肪变性^[16]。因此,推测 GLP-1RA 可减少泡沫细胞抑制血管衰老并延缓动脉粥样硬化的进展。

4.2 GLP-1RA 对 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎性小体的抑制作用

高血糖诱导的 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎性小体激活可导致 T2DM 的内皮功能障碍。GLP-1RA 通过减弱含有凋亡相关斑点样蛋白的 NLRP3 表达来抑制 NLRP3 炎性小体激活,并切割胱天蛋白酶^[17]。在 H9c2 心肌细胞中,GLP-1RA 还通过调节 SIRT1/NOX4/ROS 途径,抑制缺氧诱导的 NLRP3 炎性小体活性和肿瘤坏死因子- α ^[18]。此外,GLP-1RA 既可直接又可间接地抑制 NLRP3 炎性小体。

GLP-1RA 通过线粒体途径调节对 NLRP3 炎性小体激活的抑制;GLP-1RA 还通过增强有丝分裂吞噬途径,抑制 NLRP3 炎性小体,从而改善肝脏中氧化应激诱导的损伤,而 3-甲基腺嘌呤/线粒体激酶可消除 GLP-1RA 对炎症损伤的抑制^[19]。此外,临床上 GLP-1RA 可通过上述途径减少支架植入后的内膜增生^[20]。由此可见 GLP-1RA 对抑制 NLRP3 炎性小体具有积极影响。

4.3 GLP-1RA 对免疫细胞功能和炎症的调节

慢性炎症是糖尿病和肥胖症的基础。GLP-1RA 可通过巨噬细胞极化调节促炎介质和免疫细胞表型。在这种情况下,GLP-1RA 可抑制白细胞介素-2 和 γ 干扰素的分泌,从而调节免疫微环境并预防糖尿病^[21]。GLP-1RA 可通过调节早期阶段免疫细胞表型,抑制动脉粥样硬化的进展。利拉鲁肽通过促进巨噬细胞极化为抗炎巨噬细胞,减少促炎巨噬细胞的数量,减轻载脂蛋白 E 敲除小鼠主动脉根部的动脉粥样硬化^[22]。

GLP-1RA 的免疫调节作用也表明其在 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)中的潜在作用。在 T1DM 小鼠模型的非肥胖糖尿病小鼠中,GLP-1RA 可

改善免疫功能和炎症反应,并减轻胰岛细胞损伤,这种作用可能与 miR-19 β 表达的降低有关^[23]。类似的, GLP-1RA 通过减少 γ 干扰素分泌和下调 T 细胞中程序性死亡受体 1 的表达,对 T1DM 中的炎症反应发挥潜在的保护作用^[24]。因此, GLP-1RA 在 T1DM 的免疫调节中发挥潜在作用。

4.4 GLP-1RA 改善心肌细胞或心肌成纤维细胞功能障碍

心肌细胞或心肌成纤维细胞功能障碍与异常增殖、凋亡、肥大以及炎症和纤维化有关,这可能由线粒体功能障碍和代谢紊乱引起。持续性高血糖可介导缺氧或缺血性损伤,并引发心肌细胞收缩功能障碍,激活 NF- κ B 信号通路,从而诱导内质网应激^[25]。GLP-1RA 可通过激活 PI3K/Akt 途径维持心肌细胞的能量代谢平衡,有助于增加心肌细胞葡萄糖摄取。基于这些途径, GLP-1RA 有助于改善代谢紊乱,缓解心肌细胞功能障碍。

GLP-1RA 可调节细胞内钙稳态,以防止心肌细胞的再灌注损伤; GLP-1RA 还可通过降低 2 型赖氨酸受体的磷酸化,并减轻钙调素依赖蛋白激酶 II 的活性,减少室性心律失常中肌质网的钙离子流出而发挥抗心律失常作用^[26]。此外, GLP-1R 激活可抵消 β 肾上腺素受体刺激对心室兴奋性的影响,并降低心室肌心律失常电位。除维持钙通道稳态外, GLP-1RA 还通过激活 ATP 敏感钾通道,减轻压力超负荷引起的心肌细胞凋亡和肥大^[27]。

除调节心肌细胞功能外, GLP-1RA 还可改善心脏成纤维细胞的功能。例如, GLP-1RA 可通过部分下调脯氨酸 4-羟化酶 α 多肽 I 来调节 CD36/JNK/AP1 信号通路,然后抑制由血管紧张素 II 1 型受体介导的活性氧产生,从而改善心脏成纤维细胞的增殖和心肌纤维化^[28]。此外, GLP-1RA 通过减少磷酸化 NF- κ B p65 和磷酸化细胞外调节蛋白激酶的表达,减少心脏成纤维细胞,改善心肌细胞功能障碍^[29]。综上所述, GLP-1RA 通过平衡能量代谢及与腺苷酸活化蛋白激酶相关的多种途径,抑制心肌细胞凋亡,改善心肌细胞或心脏成纤维细胞功能障碍。

5 GLP-1RA 与 CVD

5.1 GLP-1RA 与动脉粥样硬化

血脂和糖化血红蛋白异常是 T2DM 患者动脉粥样硬化和 CVD 进展的危险因素。基础研究^[30]表明,在链脲佐菌素诱导的高血糖和高脂血症小鼠或 T1DM 大鼠中,大剂量 GLP-1RA 通过 AMP 活化蛋白激酶非依赖性途径,减少高血糖小鼠主动脉脂质沉积。GLP-1RA 抑制载脂蛋白 E 敲除小鼠的动脉粥样硬化进展,

通过调节斑块不稳定性,调节炎症(如炎症的标志物 CD163、胆固醇代谢相关的标志物 ATP 结合盒转运体 A1)起到抑制作用,这种抑制作用独立于血浆胆固醇变化和体重降低^[31]。具体而言, GLP-1RA 可通过 C57BL/6 小鼠的 cAMP/PKA 途径,抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移。

临床试验表明,大多数 GLP-1RA 改善了动脉粥样硬化的进展,尤其是低密度脂蛋白水平。在接受标准他汀类药物治疗的新发糖尿病患者中,利拉鲁肽和二甲双胍一起改善了动脉粥样硬化中低密度脂蛋白和 C 反应蛋白的表达^[32]。研究^[33]还报告,单独使用利拉鲁肽(1.2 mg/d)比单独使用二甲双胍或利拉鲁肽和二甲双胍联用对脂质代谢和心血管保护更有效。这些研究表明, GLP-1RA 通过抗炎机制和预防血管重塑来限制和稳定动脉粥样硬化斑块的发展。

5.2 GLP-1RA 与心肌梗死

心肌梗死(myocardial infarction, MI)及其组织损伤导致心力衰竭是 T2DM 患者死亡的主要原因。证据表明, GLP-1RA 可减少 MI 的发生^[34]。在接受经皮介入治疗的急性 MI 患者中, GLP-1RA 治疗可减少梗死面积,同时改善左室射血分数。动物实验^[35]发现 GLP-1RA(如 exendin-4)治疗可减少大鼠 MI 面积,抑制心室扩张、心肌纤维化和心肌细胞肥大。在异丙肾上腺素诱导的 MI 中, GLP-1RA 通过调节胰岛素样生长因子-1/2 并上调 α 雌激素受体从而发挥心脏保护作用^[36]。在肥胖猪中, GLP-1R 激活可改善 MI 后的心功能并增加心输出量^[37]。由此可见 GLP-1RA 能缓解 MI 和修复受损心脏组织以改善心脏功能。

MI 发生后, GLP-1 诱导人心脏成纤维细胞形成新的弹力纤维,限制心脏离心性肥大,在心脏功能恢复中发挥有益作用。一项临床随机双盲试验^[38]对高危因素的 T2DM 患者进行随访显示,服用利拉鲁肽的患者 CVD 及卒中死亡的发生率显著低于安慰剂组。SUSTAIN 研究^[39]显示,司美格鲁肽较安慰剂显著降低主要不良心血管事件的发生风险,非致死性卒中发生的风险降低 39%。以上研究表明 MI 可在 GLP-1RA 中获益。

5.3 GLP-1RA 与心力衰竭

GLP-1RA 在心力衰竭中的作用仍有争议。心脏钙代谢紊乱是心力衰竭的标志。GLP-1RA 可通过抑制 Ca^{2+} /钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 的激活来调节 Ca^{2+} 水平,可能是通过激活 eNOS/cGMP/PKG 途径对心脏重构产生有利影响^[35]。

此外,心肌重构在 MI 后心力衰竭中起关键作用。GLP-1RA 通过影响细胞外基质的变化而不是依赖于

其血糖控制来预防 MI 后重塑。甲基乙二醛诱导的线粒体异常可能会抑制心力衰竭的进展。在培养的 H9c2 细胞中, GLP-1RA 减少甲基乙二醛诱导的线粒体和细胞内活性氧的产生, 可看出 GLP-1RA 对线粒体功能障碍和心力衰竭时的氧化应激具有一定抑制作用^[40]。

6 总结与展望

在过去 30 年进行的临床研究中, 已确定 GLP-1RA 是一类广泛推荐的降血糖药。基于肠促胰岛素的新型药物, 如 GLP-1/葡萄糖依赖性促胰岛素多肽、GLP-1/葡萄糖依赖性促胰岛素多肽/胰高血糖素也正在研发中。目前, 肠促胰岛素药物不仅在 T2DM 和肥胖治疗上积累了丰富的证据, 也在糖尿病前期、妊娠糖尿病、T1DM、多囊卵巢综合征和替代胃转流术方面进行了深入探索。笔者有理由相信, 此类药物的应用领域将逐步拓宽, 将为 CVD 提供新的临床治疗策略。

参考文献

- [1] Song R, Qian H, Wang Y, et al. Research progress on the cardiovascular protective effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists [J]. *J Diabetes Res*, 2022, 2022: 4554996.
- [2] Holst JJ, Orskov C, Nielsen OV, et al. Truncated glucagon-like peptide I, an insulin-releasing hormone from the distal gut [J]. *FEBS Lett*, 1987, 211 (2): 169-174.
- [3] Nauck MA, Kleine N, Orskov C, et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients [J]. *Diabetologia*, 1993, 36 (8): 741-744.
- [4] Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, et al. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man [J]. *Dig Dis Sci*, 1993, 38 (4): 665-673.
- [5] Gallo G, Pierelli G, Forte M, et al. Role of oxidative stress in the process of vascular remodeling following coronary revascularization [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 268: 27-33.
- [6] Pyke C, Heller RS, Kirk RK, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody [J]. *Endocrinology*, 2014, 155 (4): 1280-1290.
- [7] Cantini G, Mannucci E, Luconi M. Perspectives in GLP-1 research: new targets, new receptors [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27 (6): 427-438.
- [8] Kalra S, Bhattacharya S, Kapoor N. Contemporary classification of glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP1RAs) [J]. *Diabetes Ther*, 2021, 12 (8): 2133-2147.
- [9] Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (13): 1228-1239.
- [10] Vergès B, Charbonnel B. After the LEADER trial and SUSTAIN-6, how do we explain the cardiovascular benefits of some GLP-1 receptor agonists? [J]. *Diabetes Metab*, 2017, 43 (suppl 1): 2S3-2S12.
- [11] Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (19): 1834-1844.
- [12] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10193): 121-130.
- [13] Aroda VR, Ratner R. The safety and tolerability of GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: a review [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27 (6): 528-542.
- [14] Yu HJ, Rimbert A, Palmer AE, et al. GPR146 deficiency protects against hypercholesterolemia and atherosclerosis [J]. *Cell*, 2019, 179 (6): 1276-1288. e14.
- [15] Buldak Ł, Machnik G, Buldak RJ, et al. Exenatide and metformin express their anti-inflammatory effects on human monocytes/macrophages by the attenuation of MAPKs and NFκB signaling [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2016, 389 (10): 1103-1115.
- [16] Wang YG, Yang TL. Liraglutide reduces oxidized LDL-induced oxidative stress and fatty degeneration in Raw 264.7 cells involving the AMPK/SREBP1 pathway [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2015, 12 (4): 410-416.
- [17] Luo XJ, Hu YM, He S, et al. Dulaglutide inhibits high glucose-induced endothelial dysfunction and NLRP3 inflammasome activation [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2019, 671: 203-209.
- [18] Chen A, Chen ZW, Xia Y, et al. Liraglutide attenuates NLRP3 inflammasome-dependent pyroptosis via regulating SIRT1/NOX4/ROS pathway in H9c2 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 499 (2): 267-272.
- [19] Yu XY, Hao M, Liu Y, et al. Liraglutide ameliorates non-alcoholic steatohepatitis by inhibiting NLRP3 inflammasome and pyroptosis activation via mitophagy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 864: 172715.
- [20] Xia JG, Li QX, Liu YY, et al. A GLP-1 analog liraglutide reduces intimal hyperplasia after coronary stent implantation via regulation of glycemic variability and NLRP3 inflammasome/IL-10 signaling in diabetic swine [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 372.
- [21] Athauda D, Foltynie T. Protective effects of the GLP-1 mimetic exendin-4 in Parkinson's disease [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 136 (Pt B): 260-270.
- [22] Bruen R, Curley S, Kajani S, et al. Liraglutide attenuates preestablished atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice via regulation of immune cell phenotypes and proinflammatory mediators [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 370 (3): 447-458.
- [23] He JS, Kang YY, Lian CW, et al. Effect of miR-19b on the protective effect of Exendin-4 on islet cells in non-obese diabetic mice [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18 (1): 503-508.
- [24] Huang JW, Yi HH, Zhao CL, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) signaling ameliorates dysfunctional immunity in COPD patients [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 3191-3202.
- [25] Fu ZH, Mui D, Zhu H, et al. Exenatide inhibits NF-κB and attenuates ER stress in diabetic cardiomyocyte models [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12 (9): 8640-8651.
- [26] Chen JJ, Xu SN, Zhou W, et al. Exendin-4 reduces ventricular arrhythmia activity and calcium sparks-mediated sarcoplasmic reticulum Ca leak in rats with heart failure [J]. *Int Heart J*, 2020, 61 (1): 145-152.
- [27] Bai XJ, Hao JT, Zheng RH, et al. Glucagon-like peptide-1 analog liraglutide attenuates pressure-overload induced cardiac hypertrophy and apoptosis through activating ATP sensitive potassium channels [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2021, 35 (1): 87-101.
- [28] Chen P, Yang F, Wang WY, et al. Liraglutide attenuates myocardial fibrosis via inhibition of AT1R-mediated ROS production in hypertensive mice [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2021, 26 (2): 179-188.
- [29] Wang XW, Zhang FX, Yang F, et al. Effects of linagliptin and liraglutide on glucose- and angiotensin II-induced collagen formation and cytoskeleton degradation in cardiac fibroblasts in vitro [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37 (10): 1349-1358.
- [30] Koshibu M, Mori Y, Saito T, et al. Antiatherogenic effects of liraglutide in hyperglycemic apolipoprotein E-null mice via AMP-activated protein kinase-independent mechanisms [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019, 316 (5): E895-E907.

- [31] Rakipovski G, Rolin B, Nøhr J, et al. The GLP-1 analogs liraglutide and semaglutide reduce atherosclerosis in ApoE^{-/-} and LDLr^{-/-} mice by a mechanism that includes inflammatory pathways[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(6): 844-857.
- [32] Anholm C, Kumarathurai P, Pedersen LR, et al. Liraglutide in combination with metformin may improve the atherogenic lipid profile and decrease C-reactive protein level in statin treated obese patients with coronary artery disease and newly diagnosed type 2 diabetes; a randomized trial[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 288:60-66.
- [33] Liu Y, Jiang X, Chen X. Liraglutide and metformin alone or combined therapy for type 2 diabetes patients complicated with coronary artery disease[J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1):227.
- [34] Baggio LL, Yusta B, Mulvihill EE, et al. GLP-1 receptor expression within the human heart[J]. *Endocrinology*, 2018, 159(4):1570-1584.
- [35] Chen JJ, Wang DD, Wang FG, et al. Exendin-4 inhibits structural remodeling and improves Ca²⁺ homeostasis in rats with heart failure via the GLP-1 receptor through the eNOS/cGMP/PKG pathway[J]. *Peptides*, 2017, 90:69-77.
- [36] Darwesh AM, El-Azab MF, Abo-Gresha NM, et al. Cardioprotective mechanisms of exenatide in isoprenaline-induced myocardial infarction; novel effects on myocardial α -estrogen receptor expression and IGF-1/IGF-2 system [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2018, 71(3):160-173.
- [37] Sassoon DJ, Tune JD, Mather KJ, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor activation augments cardiac output and improves cardiac efficiency in obese swine after myocardial infarction[J]. *Diabetes*, 2017, 66(8):2230-2240.
- [38] Shaman AM, Bain SC, Bakris GL, et al. Effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonists semaglutide and liraglutide on kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: pooled analysis of SUSTAIN 6 and LEADER[J]. *Circulation*, 2022, 145(8):575-585.
- [39] Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(11):834-844.
- [40] Nuamnaichati N, Mangmool S, Chattipakorn N, et al. Stimulation of GLP-1 receptor inhibits methylglyoxal-induced mitochondrial dysfunctions in H9c2 cardiomyoblasts: potential role of Epac/PI3K/Akt pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:805.

收稿日期:2022-08-31

(上接第 259 页)

- [29] Andersen CBF, Stødkilde K, Saederup KL, et al. Haptoglobin [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 26(14):814-831.
- [30] Bozza MT, Jeney V. Pro-inflammatory actions of heme and other hemoglobin-derived DAMPs[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1323.
- [31] Wischmann P, Kuhn V, Suvorava T, et al. Anaemia is associated with severe RBC dysfunction and a reduced circulating NO pool: vascular and cardiac eNOS are crucial for the adaptation to anaemia[J]. *Basic Res Cardiol*, 2020, 115(4):43.
- [32] Potor L, Hendrik Z, Patsalos A, et al. Oxidation of hemoglobin drives a proatherogenic polarization of macrophages in human atherosclerosis [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 35(12):917-950.
- [33] Zhu Y, Xian X, Wang Z, et al. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation[J]. *Biomolecules*, 2018, 8(3):80.
- [34] Ouyang S, You J, Zhi C, et al. Ferroptosis: the potential value target in atherosclerosis[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(8):782.
- [35] Zhao ZW, Zhang M, Chen LY, et al. Heat shock protein 70 accelerates atherosclerosis by downregulating the expression of ABCA1 and ABCG1 through the JNK/Elk-1 pathway[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2018, 1863(8):806-822.
- [36] Kotla S, Singh NK, Rao GN. ROS via BTK-p300-STAT1-PPAR γ signaling activation mediates cholesterol crystals-induced CD36 expression and foam cell formation[J]. *Redox Biol*, 2017, 11:350-364.
- [37] Tziakas DN, Chalikias G, Pavlaki M, et al. Lysed erythrocyte membranes promote vascular calcification[J]. *Circulation*, 2019, 139(17):2032-2048.
- [38] Böhm EW, Pavlaki M, Chalikias G, et al. Colocalization of erythrocytes and vascular calcification in human atherosclerosis: a systematic histomorphometric analysis[J]. *TH Open*, 2021, 5(2):e113-e124.

收稿日期:2022-07-29