

本文引用: 索斯琪, 高宇, 刘晓燕. GLP-1RA 对糖尿病心肌病的保护机制研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(3): 264-268. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.03.011.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2025)33-03-0264-05

GLP-1RA 对糖尿病心肌病的保护机制研究进展

索斯琪, 高宇, 刘晓燕

承德医学院附属医院内分泌科, 河北省承德市 067000

[摘要] 2型糖尿病(T2DM)是一种常见的慢性代谢性疾病,与非糖尿病相比,T2DM患者患心脏疾病的风险更高,其患血管疾病的风险是非糖尿病患者的两倍。多项临床试验证实,胰高血糖素样肽1受体激动剂(GLP-1RA)除了具有降低血糖的功能外,还可以降低T2DM患者发生心血管事件的风险。本文就近年来GLP-1RA介导的心脏保护机制的进展作一综述,阐述GLP-1RA对心脏特定细胞的保护机制,进一步探讨其对心力衰竭(HF)的影响,为临床治疗糖尿病心肌病提供帮助。

[关键词] 胰高血糖素样肽1受体激动剂; 糖尿病心肌病; 心力衰竭

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research of Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in cardioprotective mechanism

SUO Siqi, GAO Yu, LIU Xiaoyan

Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei 067000, China

[ABSTRACT] Diabetes mellitus type 2 (T2DM) is a common chronic metabolic disease, compared to non-diabetics, T2DM patients have a higher risk of heart disease, and their risk of vascular diseases is twice that of non-diabetic individuals. Multiple clinical trials have confirmed that glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA), in addition to their function of lowering blood glucose, can also decrease the risk of cardiovascular events in T2DM patients. This article reviews the mechanisms of GLP-1RA-mediated cardioprotection. It provides a comprehensive review of the recent progress in GLP-1RA-mediated cardiac protective mechanisms, elaborating on the protective effects of GLP-1RA on specific heart cell and further discussing its impact on heart failure (HF), provide assistance for clinical treatment of diabetic cardiomyopathy.

[KEY WORDS] glucagon-like peptide-1 receptor agonists; diabetic cardiomyopathy; heart failure

2型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)是一种常见的慢性代谢性疾病,在世界范围内发病率和死亡率都很高,受影响的人数日益增加,控制高血糖和预防糖尿病慢性并发症是糖尿病治疗的主要目标。胰高血糖素样肽1受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RA)和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP)是肠道内分泌细胞分泌的肽激素,通过促进胰岛素分泌来调节血糖水平。糖尿病患者心肌病的患病率高于非糖尿病患者,其发生机制涵盖胰岛素信号通路传导受损、细胞自噬、钙调节受损和血栓形成等多方面。目前,糖尿病心肌病没

有单一的有效治疗方法,但近期研究发现GLP-1RA通过降低血糖和减轻体重对心血管有着间接的保护作用。但也有大量文献表明,GLP-1RA直接作用于心肌组织,其对心脏的保护机制不仅限于血糖调控,还涉及非血糖依赖途径。本篇主要对GLP-1RA非依赖血糖调控机制保护心脏的研究进展作一综述。

1 GLP-1RA 对心脏保护作用的临床证据

一项基于人群的回顾性开放队列研究,在年龄、性别、体质指数、T2DM病程和吸烟状况匹配的

[收稿日期] 2024-02-18

[修回日期] 2024-04-29

[基金项目] 河北省自然科学基金项目(C2022406011);承德市科技局基础研究项目(202205B074)

[作者简介] 索斯琪,硕士研究生,研究方向为糖尿病心肌病,E-mail:suosiqi1908@163.com。通信作者刘晓燕,主任医师,硕士研究生导师,研究方向为糖尿病并发症,E-mail:liuxiaoyan955@163.com。

情况下,将暴露于 GLP-1RA 的 T2DM 患者($n = 8\,345$)和未暴露于 GLP-1RA 的 T2DM 患者($n = 16\,541$)进行比较,发现主要结局是 GLP-1RA 使用者的总体死亡率显著降低,不受基线心血管风险、年龄或基线糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平的影响^[1]。研究发现,在目前应用的多种 GLP-1RA 中,利西拉肽(lixisenatide)对 T2DM 患者心血管事件结局没有影响;虽然未观察到利拉鲁肽(liraglutide)对心衰的益处,但其使 T2DM 患者发生主要不良心血管事件的风险降低,心血管疾病死亡率和全因死亡率也显著降低;司美格鲁肽(semaglutide)在 T2DM 患者长期心血管结局试验中,降低大多数二级预防发生主要不良心血管事件的风险,同时降低卒中和心肌梗死的风险,但未改善心血管疾病的死亡结局;艾塞那肽(exenatide)降低了全因死亡率;阿比鲁肽(albiglutide)减少了主要不良心血管事件的发生,其主要对降低心肌梗死发病率有效,对心衰事件没有显著影响,但其因经济原因目前已退出市场;度拉糖肽(dulaglutide)是唯一一种用于一级和二级预防以降低主要不良心血管事件发生风险的降糖药物,是 T2DM 患者的理想降糖药^[2-5]。药物的药理学差异,导致 GLP-1RA 在改善心血管结局中也存在诸多不同,但 GLP-1RA 使用者的主要不良心血管事件发生率降低,全因死亡率和心血管死亡率降低^[6]。

2 GLP-1R 在心脏保护中的作用与机制

胰高血糖素样肽 1 受体(glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R)是胰高血糖素受体家族和 G 蛋白偶联受体的成员,在多种脏器中表达,它通过增强胰岛素的合成和释放来参与调控血糖水平。GLP-1R 通过 G 蛋白 α 亚基激活腺苷酸环化酶,从而增加 ATP 产生环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP),随后激活下级信号通路,包括蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)、磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,其中 MAPK 与心肌细胞凋亡和心肌重塑相关^[7]。GLP-1R 还能改变离子通道活性使细胞质内的 Ca^{2+} 水平升高,从而增强胰腺 β 细胞的胰岛素释放和含胰岛素颗粒的胞吐作用^[8]。内源性胰高血糖素样肽 1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)会被二肽基肽酶 4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)、中性内肽酶等迅速降解,而 GLP-1RA 是稳定的,可以拮抗

该酶的降解,并可以增加 GLP-1 的活性^[7]。

既往研究发现 GLP-1R 在心脏的窦房结和四个腔室及小动脉平滑肌中都有表达, GLP-1 在小鼠心肌梗死期间,对心肌细胞具有保护作用,这种作用也存在于心脏特异性 GLP-1R 敲除的小鼠中,表明 GLP-1 及 GLP-1R 对心肌细胞有着直接和间接的影响^[9]。目前认为 GLP-1RA 通过舒张血管、增加利钠作用和预防心肌纤维化对心血管产生直接效应,通过介导体质量减轻对心血管产生间接效应。研究表明 T2DM 患者应用 liraglutide 治疗后左心室负荷减轻,舒张功能改善,并通过抗炎机制发挥抗动脉粥样硬化作用^[10]。心肌细胞中 GLP-1R 的表达与血液 GLP-1 浓度水平相关,在射血分数降低的左心室功能障碍患者的血液中检测到较高的 GLP-1 和 GLP-1R 浓度,这表明 GLP-1 变化可能是心脏自我保护的代偿机制。有研究表明小鼠腹主动脉缩窄 16 周,血液 GLP-1 浓度降低,心肌细胞中 GLP-1R 的表达下降,表明 GLP-1 在长时间的压力过载下处于失代偿状态^[11]。GLP-1RA 抑制心肌纤维化的作用可能与激活心肌细胞中 GLP-1R 表达和抑制心肌细胞中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路传导有关,该物质能有效抑制 mTOR/核糖体蛋白 S6 激酶介导的自噬过程,并减轻心脏损伤^[11]。有研究结果证明心肌细胞的丙酮酸脱氢酶活性和葡萄糖氧化的增加可能有助于 GLP-1RA 对 T2DM 相关心脏舒张功能障碍起到保护作用,表明 GLP-1RA 增加心肌葡萄糖氧化速率可能是改善 T2DM 患者心脏舒张功能的新策略^[12]。沉默信息调节因子 1(silence information regulator 1, SIRT1)对于 GLP-1RA 的心脏保护作用至关重要。用选择性 SIRT1 抑制剂 EX527 干预大鼠, EX527 使 GLP-1RA 对 SIRT1 和 SIRT3 水平/活性的影响减弱或消失,该研究首次表明,在左前降支冠状动脉结扎后 10 分钟快速给药 Exendin-4 可以减少心肌梗死面积,保留缺血心肌的功能,并抑制心肌细胞的氧化应激和凋亡,至少部分是通过激活 SIRT1/AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)信号通路并上调 SIRT3 表达实现的^[13]。

3 GLP-1R 对冠状动脉粥样硬化的作用

3.1 GLP-1R 和血管内皮细胞及平滑肌细胞

糖萼是附着于血管内皮细胞表面的一层动态复合物,是血管壁的重要组成部分,是保护血管壁

免受炎症细胞侵害的屏障。它通过介导内皮细胞释放一氧化氮(nitric oxide, NO),在维持血管稳态中发挥重要的作用。急性和长期高血糖刺激使糖萼损伤,伴随血管通透性增加和凝血功能激活,导致内皮细胞功能障碍。有临床研究表明在1年的随访中成功控制血糖或以肠促胰岛素为基础的药物治疗,血管内皮细胞表面糖萼厚度有所改善^[14]。

血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)的增殖和迁移促进了血管疾病的形成,并最终导致冠状动脉粥样硬化的发展。邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯[di(2-ethylhexyl) phthalate, DEHP]诱导的VSMC增殖促进动脉粥样硬化的发生。GLP-1R通过蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/Akt)和胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)信号通路保护心肌细胞、内皮细胞和VSMC。有研究发现100 nM浓度的GLP-1RA抑制了DEHP诱导的VSMC增殖, GLP-1RA显著降低了VSMC中DEHP诱导的Akt和ERK1/2磷酸化,表明GLP-1RA在预防冠状动脉粥样硬化中的适用性^[15]。

大量研究支持GLP-1RA对血管内皮细胞的作用与预防大血管并发症有关, GLP-1RA具有抗增殖作用,增加NO形成从而抑制动脉粥样硬化的发生^[16]。

3.2 GLP-1R和血小板

在糖尿病患者中,血小板反应性升高可以预测主要不良心血管事件的发生。血小板过度活跃是心血管疾病发生的潜在病理机制之一。糖尿病患者的抗血小板治疗已被证明有利于冠状动脉粥样硬化血栓复发的二级预防,也可以在无心血管疾病的情况下减少血管不良反应。

有数据表明缺乏或阻断DPP-4会抑制小鼠生理流动条件下血栓的形成。GLP-1是DPP-4的主要底物, DPP-4可迅速将GLP-1(7-36)酰胺和GLP-1(7-36)分别转化为GLP-1(9-36)酰胺和GLP-1(9-37)。GLP-1(7-36)可以降低人全血中的血小板聚集,裂解后的GLP-1(9-36)不能再抑制血栓形成,这种调节可以通过GLP-1(7-36)在人全血样本中得到证实。在DPP-4活性减弱的情况下(无论是由于遗传缺陷还是长期抑制治疗),天然未裂解的GLP-1在血液中积聚并持续抑制血栓形成^[17]。生理上, GLP-1(7-36)的半衰期很短(1.5~5 min),因此,合成稳定的GLP-1(7-36)RA治疗高血糖导致的血管并发症具有一定的意义。活性氧(reactive oxygen species, ROS)增强和NADPH氧化酶2(NADPH oxi-

dase 2, Nox2)激活导致T2DM患者的血小板氧化应激水平上调,增加血小板聚集。此外, Nox2是心肌细胞中ROS的主要来源,其激活导致心脏缺血再灌注损伤。有研究证明GLP-1RA能够通过降低Nox2水平来减轻氧化应激,并通过降低血栓素生成、可溶性P选择素和可溶性CD40配体的水平抑制血小板活化^[18]。

3.3 GLP-1R和炎症细胞

GLP-1可以阻断单核巨噬细胞系统的激活,减少炎症细胞的侵袭,减少促炎细胞因子、趋化因子和黏附分子的产生。GLP-1RA可降低T2DM患者血清C反应蛋白水平,减轻CD4+辅助性T淋巴细胞和单核细胞的促炎反应和氧化应激,并诱导巨噬细胞向抗炎表型转化^[19]。在一项高糖和高游离脂肪酸诱导的胰岛素抵抗模型中,其结果显示核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)抑制蛋白降解使NF- κ B p65亚基Ser536位点磷酸化,导致NF- κ B的活化,而0.1 μ mol/L Liraglutide能有效抑制糖脂毒性下NF- κ B的活化,削弱NF- κ B介导的炎症^[20]。此外, Liraglutide还可以有效降低一些促炎细胞因子包括白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和单核细胞趋化蛋白1。高血糖和血脂异常诱导TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等细胞因子的上调,并增加分解代谢物阻遏蛋白的分泌。NF- κ B活化,导致单核细胞的显著募集,促使细胞向炎症状态转化,同时产生胰岛素抵抗。多项体外研究表明GLP-1RA可以减弱高糖诱导的细胞死亡以及TNF- α 和IL-6等各种炎症因子的表达,抑制NF- κ B活化^[21]。此外, GLP-1RA通过调节单核细胞和巨噬细胞,减少其释放的多种炎症因子和黏附分子,进而阻止它们在动脉壁中的聚集,有效抑制巨噬细胞泡沫细胞形成。还有证据表明Liraglutide可通过钙和AMPK依赖性机制在早期阶段减少动脉粥样硬化斑块的发生发展,增强斑块稳定性^[22]。此外, GLP-1RA改善循环脂质谱也可能间接有助于抗冠状动脉粥样硬化。

3.4 GLP-1R和动脉粥样硬化

GLP-1R在VSMC去分化过程中高水平表达,其可能是动脉粥样硬化中主要表达GLP-1R的细胞。在动脉粥样硬化中, VSMC向巨噬细胞样表型转化,转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号下调,成纤维细胞生长因子受体/受体底物4被上调, TGF- β 信号在VSMC的转化和增殖中起着重要作用,其下调提示这些细胞向巨噬细胞样表型转化, GLP-1RA可有效防止VSMC向巨噬细

胞样表型转化^[23]。GLP-1RA (semaglutide) 以非剂量依赖的方式显著减弱非糖尿病低密度脂蛋白受体缺陷小鼠的主动脉斑块病变,并影响动脉粥样硬化相关的因素,可以减少动脉粥样硬化性炎症,降低血液中炎症因子 TNF- α 和 γ 干扰素的水平,抑制免疫细胞聚集^[24]。T2DM 患者内脏脂肪堆积会增加动脉粥样硬化的风险,semaglutide 治疗 12 周后可使 T2DM 和肥胖患者心外膜脂肪组织减少 20%^[25]。

4 GLP-1RA 对心力衰竭的影响机制

心力衰竭(heart failure, HF)是指心脏无法泵出足够的血液来满足身体的代谢需求。T2DM 患者患 HF 的风险增加,有研究表明患有 T2DM 的患者晚期 HF 的临床特征与无 T2DM 的晚期 HF 患者不同,其特点是 T2DM 患者晚期 HF 伴有大血管和微血管并发症,多合并慢性肾脏疾病,且有不同的临床表现(恶心、疼痛),T2DM 患者晚期 HF 预后更差^[26]。

4.1 GLP-1RA 和糖尿病心肌病所致 HF

糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是一种在没有心血管疾病的前提下,由糖尿病引起的心脏结构和功能的改变,其发病机制复杂。GLP-1RA 是治疗 T2DM 的有效药物,同时还可以使 T2DM 患者的主要不良心血管事件发生率降低,并使 HF 患者住院率降低^[27]。GLP-1RA 可能对 DCM 心肌结构和功能损伤发挥有效的治疗作用。有研究发现,GLP-1RA 可以显著改善 DCM 小鼠血液脑利尿钠肽水平、心肌舒张功能障碍、心肌纤维化和心肌脂质沉积^[28]。肌膜相关蛋白(sarcolemmal membrane-associated protein, SLMAP)在心肌中广泛表达,其异常表达(无论表达增加或减少)可能与不同类型 HF 的发病机制有关。有研究表明在 DCM 小鼠心肌中 miR-29b-3p 的表达明显降低,而 GLP-1RA 干预后可以逆转 miR-29b-3p 的表达水平,并通过 miR-29b-3p 调节 SLMAP 的表达改善 DCM,减轻 HF^[28]。

4.2 GLP-1RA 和非糖尿病所致的 HF

HF 是一种临床综合征,累及全球数千万患者,并发症发生率和死亡率较高。糖尿病、冠状动脉疾病和 HF 之间的作用是相互的,而 GLP-1RA 对非糖尿病所致的 HF 亦有所影响。心脏移植已被用于终末期充血性 HF 的治疗,免疫抑制疗法可以控制急性排斥反应,但对于严重的心脏同种异体移植血管病变,其无法使长期生存率得到改善。有研究表明 liraglutide 上调移植心脏中的 GLP-1R,改善了心脏

同种异体移植血管病变和心肌纤维化,减少了炎症细胞浸润和黏附分子的表达^[29]。也有研究表明在射血分数降低的 HF 患者中使用 GLP-1RA 存在潜在风险,可能是由于 GLP-1RA 治疗后心脏细胞内 cAMP 水平增加,导致钙超载,易发生心肌功能障碍和致命的心律失常事件^[30]。使用 GLP-1RA 观察到的 HF 结局的益处可能是由于其降低循环免疫细胞和趋化因子水平,抑制促炎因子和白细胞黏附分子的表达,以及免疫细胞的浸润。在一项临床试验中观察到控制血糖水平和减轻体质量也可能是影响 HF 结局的潜在因素^[31]。GLP-1RA 能显著降低超重或肥胖合并或不合并糖尿病患者的体质量,肥胖与成人动脉粥样硬化性心脏病密切相关,减轻体质量可以减少心脏代谢危险因素,为早期疾病患者提供治疗决策^[32]。一项随机对照试验显示在有心脏疾病风险的肥胖人群中,liarglutide 联合运动能显著降低代谢综合征、腹部肥胖和炎症的发生率,进而可能最大限度地降低成年肥胖人群未来发生心血管事件的风险^[33]。

5 总结

GLP-1RA 作为一种新型降糖药物可免于被 DPP-4 降解的同时,还可以增加体内 GLP-1 的活性控制血糖。众多临床研究证实 GLP-1RA 可通过除降低血糖外的其他机制对 DCM 和 HF 发挥有效的治疗作用。本文主要介绍了 GLP-1RA 通过一些信号通路对心肌组织、血管壁细胞的保护机制,以及抑制血栓形成从而降低心血管不良事件的发生率和死亡率,为 GLP-1RA 临床应用提供一个新的作用靶点,但在不同组织中的作用机制及方式还需要进一步研究。

[参考文献]

- [1] TOULIS K A, HANIF W, SARAVANAN P, et al. All-cause mortality in patients with diabetes under glucagon-like peptide-1 agonists: a population-based, open cohort study [J]. *Diabetes Metab*, 2017, 43(3): 211-216.
- [2] RIPA R S, ZOBEL E H, VON SCHOLTEN B J, et al. Effect of liraglutide on arterial inflammation assessed as [18F] FDG uptake in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2021, 14(7): e012174.
- [3] PAGIDIPATI N J, LOPES R D. New antihyperglycemic medications with cardiovascular protection for patients with diabetes: what do surgeons need to know? [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 158(4): 1113-1117.

- [4] GARG A, KUMAR A. Risk and benefit profile of dulaglutide in established therapeutic indication[J]. *Curr Drug Saf*, 2018, 13(3): 165-170.
- [5] MA X X, LIU Z H, ILYAS I, et al. GLP-1 receptor agonists (GLP-IRAs): cardiovascular actions and therapeutic potential[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(8): 2050-2068.
- [6] MORIERI M L, AVOGARO A, FADINI G P. Long-acting injectable GLP-1 receptor agonists for the treatment of adults with type 2 diabetes: perspectives from clinical practice[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 4221-4234.
- [7] VANDEMARK C, NGUYEN J, ZHAO Z Q. Cardiovascular protection with a long-acting GLP-1 receptor agonist liraglutide: an experimental update[J]. *Molecules*, 2023, 28(3): 1369.
- [8] SMITH N K, HACKETT T A, GALLI A, et al. GLP-1: molecular mechanisms and outcomes of a complex signaling system[J]. *Neurochem Int*, 2019, 128: 94-105.
- [9] TANDAY N, FLATT P R, IRWIN N. Metabolic responses and benefits of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor ligands[J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(4): 526-541.
- [10] WITHAAR C, MEEMS L M G, MARKOUSIS-MAVROGENIS G, et al. The effects of liraglutide and dapagliflozin on cardiac function and structure in a multi-hit mouse model of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(9): 2108-2124.
- [11] ZHENG R H, ZHANG W W, JI Y N, et al. Exogenous supplement of glucagon like peptide-1 protects the heart against aortic banding induced myocardial fibrosis and dysfunction through inhibiting mTOR/p70S6K signaling and promoting autophagy[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 883: 173318.
- [12] ALMUTAIRI M, GOPAL K, GREENWELL A A, et al. The GLP-1 receptor agonist liraglutide increases myocardial glucose oxidation rates via indirect mechanisms and mitigates experimental diabetic cardiomyopathy[J]. *Can J Cardiol*, 2021, 37(1): 140-150.
- [13] EID R A, BIN-MEFERIJ M M, EL-KOTT A F, et al. Exendin-4 protects against myocardial ischemia-reperfusion injury by upregulation of SIRT1 and SIRT3 and activation of AMPK[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021, 14(4): 619-635.
- [14] IKONOMIDIS I, PAVLIDIS G, THYMIS J, et al. Effects of Glucagon-Like peptide-1 receptor agonists, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, and their combination on endothelial glycocalyx, arterial function, and myocardial work index in patients with type 2 diabetes mellitus after 12-Month treatment[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(9): e015716.
- [15] KIM J H. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist reduces di(2-ethylhexyl) phthalate-induced atherosclerotic processes in vascular smooth muscle cells[J]. *Physiol Res*, 2020, 69(6): 1095-1102.
- [16] ALMUTAIRI M, AL BATRAN R, USSHER J R. Glucagon-like peptide-1 receptor action in the vasculature[J]. *Peptides*, 2019, 111: 26-32.
- [17] STERNKOPF M, NAGY M, BAATEN C C F M J, et al. Native, intact glucagon-like peptide 1 is a natural suppressor of thrombus growth under physiological flow conditions[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(3): e65-e77.
- [18] PIGNATELLI P, BARATTA F, BUZZETTI R, et al. The sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors reduce platelet activation and thrombus formation by lowering NOX2-related oxidative stress: a pilot study[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(10): 1878.
- [19] ALICIC R Z, COX E J, NEUMILLER J J, et al. Incretin drugs in diabetic kidney disease: biological mechanisms and clinical evidence[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(4): 227-244.
- [20] KORNELIUS E, TSOU S H, CHANG C C, et al. Liraglutide attenuates glucolipotoxicity-induced RSC96 schwann cells' inflammation and dysfunction[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(10): 1338.
- [21] BALOGH D B, WAGNER L J, FEKETE A. An overview of the cardioprotective effects of novel antidiabetic classes: focus on inflammation, oxidative stress, and fibrosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 7789.
- [22] WEI J I, YANG B, WANG R X, et al. Risk of stroke and retinopathy during GLP-1 receptor agonist cardiovascular outcome trials: an eight RCTs meta-analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1007980.
- [23] MAISEYEU A, DI L, RAVODINA A, et al. Plaque-targeted, proteolysis-resistant, activatable and MRI-visible nano-GLP-1 receptor agonist targets smooth muscle cell differentiation in atherosclerosis[J]. *Theranostics*, 2022, 12(6): 2741-2757.
- [24] SARAIVA J F K, FRANCO D. Oral GLP-1 analogue: perspectives and impact on atherosclerosis in type 2 diabetic patients[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 235.
- [25] IACOBELLIS G, VILLASANTE FRICKE A C. Effects of semaglutide versus dulaglutide on epicardial fat thickness in subjects with type 2 diabetes and obesity[J]. *J Endocr Soc*, 2020, 4(4): bvz042.
- [26] LORIDO J C A, GÓMEZ J C, CORREA M R, et al. Different profiles of advanced heart failure among patients with and without diabetes mellitus. Findings from the EPICTER study[J]. *Eur J Intern Med*, 2022, 104: 59-65.
- [27] KRISTENSEN S L, RØRTH R, JHUND P S, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(10): 776-785.
- [28] FANG P, YE Z Q, LI R, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist protects against diabetic cardiomyopathy by modulating microRNA-29b-3p/SLMAP[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17: 791-806.
- [29] WANG Z M, WANG M J, HU X F, et al. Liraglutide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, attenuates development of cardiac allograft vasculopathy in a murine heart transplant model[J]. *Transplantation*, 2019, 103(3): 502-511.
- [30] NEVES J S, VASQUES-NÓVOA F, BORGES-CANHA M, et al. Risk of adverse events with liraglutide in heart failure with reduced ejection fraction: a post hoc analysis of the FIGHT trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25(1): 189-197.

- phagy is differentially regulated in leukocyte and nonleukocyte foam cells during atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2022, 130(6): 831-847.
- [39] MIAO G L, ZHAO X, CHAN S L, et al. Vascular smooth muscle cell c-Fos is critical for foam cell formation and atherosclerosis[J]. *Metabolism*, 2022, 132: 155213.
- [40] PI S L, MAO L, CHEN J F, et al. The P2RY12 receptor promotes VSMC-derived foam cell formation by inhibiting autophagy in advanced atherosclerosis[J]. *Autophagy*, 2021, 17(4): 980-1000.
- [41] WU J H, ZHANG L S, NEPLIOUEV I, et al. Drebrin attenuates atherosclerosis by limiting smooth muscle cell transdifferentiation [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(3): 772-784.
- [42] WIRKA R C, WAGH D, PAIK D T, et al. Atheroprotective roles of smooth muscle cell phenotypic modulation and the TCF21 disease gene as revealed by single-cell analysis [J]. *Nat Med*, 2019, 25(8): 1280-1289.
- [43] ZHAI M, GONG S Y, LUAN P P, et al. Extracellular traps from activated vascular smooth muscle cells drive the progression of atherosclerosis[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7500.
- [44] LIU X, ZENG Q, YANG H, et al. Single-Nucleus Multiomic Analyses Identifies Gene Regulatory Dynamics of Phenotypic Modulation in Human Aneurysmal Aortic Root[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(22): e2400444.
- [45] BLECKWEHL T, BABLER A, TEBENS M, et al. Encompassing view of spatial and single-cell RNA sequencing renews the role of the microvasculature in human atherosclerosis[J]. *Nat Cardiovasc Res*, 2025, 4(1): 26-44.
- [46] NIU X, PI S L, BARAL S, et al. P2Y12 promotes migration of vascular smooth muscle cells through cofilin dephosphorylation during atherogenesis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(3): 515-524.
- [47] KO D S, KANG J, HEO H J, et al. Role of PCK2 in the proliferation of vascular smooth muscle cells in neointimal hyperplasia[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(13): 5154-5167.
- [48] ZHENG H Q, LI X L, ZENG X, et al. TMEM16A inhibits angiotensin II-induced basilar artery smooth muscle cell migration in a WNK1-dependent manner [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(12): 3994-4007.
- [49] WEI Z, CHONG H, JIANG Q, et al. Smooth muscle overexpression of PGC1 α attenuates atherosclerosis in rabbits[J]. *Circ Res*, 2021, 129(4): e72-e86.
- (此文编辑 王颖)

(上接第 268 页)

- [31] PÉREZ-BELMONTE L M, SANZ-CÁNOVAS J, GARCÍA DE LUCAS M D, et al. Efficacy and safety of semaglutide for the management of obese patients with type 2 diabetes and chronic heart failure in real-world clinical practice[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 851035.
- [32] MA H, LIN Y H, DAI L Z, et al. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists versus SGLT-2 inhibitors in overweight/obese patients with or without diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2023, 13(3): e061807.
- [33] SANDSDAL R M, JUHL C R, JENSEN S B K, et al. Combination of exercise and GLP-1 receptor agonist treatment reduces severity of metabolic syndrome, abdominal obesity, and inflammation: a randomized controlled trial [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22(1): 41.
- (此文编辑 王颖)