

· 新进展 ·

肠促胰素类药物对糖尿病患者动脉粥样硬化性心血管疾病作用的研究进展

徐远新, 李强*

【摘要】 作为动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的高危人群,糖尿病患者对既能降低血糖水平又能减少或不增加ASCVD患病风险的药物的需求逐渐增加。鉴于心肌细胞上存在胰高血糖素样肽1受体(GLP-1R),因此,肠促胰素类药物可能对糖尿病患者ASCVD产生作用。本文通过系统整理既往发表的国内外文献,对肠促胰素的结构与作用,肠促胰素对心肌细胞、心脏功能、血压、血脂水平等的影响进行综述,以期探讨肠促胰素类药物对糖尿病患者ASCVD的作用,为进一步研发既能降低血糖水平又起到保护心血管作用的药物提供依据,最终改善糖尿病患者尤其是合并ASCVD的患者的治疗效果和预后。

【关键词】 糖尿病;心血管疾病;肠促胰素;胰高血糖素样肽1;二肽基肽酶4

【中图分类号】 R 587.1 R 54 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.19.023

徐远新, 李强. 肠促胰素类药物对糖尿病患者动脉粥样硬化性心血管疾病作用的研究进展[J]. 中国全科医学, 2018, 21(19): 2379-2383. [www.chinagp.net]

XU Y X, LI Q. The effect of incretin mimetic drugs on atherosclerotic cardiovascular disease in diabetic patients [J]. Chinese General Practice, 2018, 21(19): 2379-2383.

The Effect of Incretin Mimetic Drugs on Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Diabetic Patients XU Yuan-xin, LI Qiang*

Department of Endocrine and Metabolic Diseases, the 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150036, China

*Corresponding author: LI Qiang, Professor, Doctoral supervisor; E-mail: QiangLi26@126.com

【Abstract】 As a high-risk group of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), there is a growing demand for medications in patients with diabetes mellitus that could both reduce blood glucose as well as the prevalence of ASCVD, or at least may not increase it. In view of the presence of glucagon-like peptide 1 receptor (GLP-1R) on the cardiac myocytes, incretin mimetic drugs may play a role in ASCVD of diabetic patients. To explore the effect of incretin mimetic drugs on ASCVD in diabetic patients, this article systematically reviews previous published literatures at home and abroad to introduce the structure and function of incretin, and the effect of incretin on cardiac myocytes, cardiac function, blood pressure and blood lipid level. We hope to provide basis for further research and development of drugs that not only reduce blood glucose but also protect cardiovascular system, and ultimately improve the therapeutic effect and prognosis of diabetic patients, especially those with ASCVD.

【Key words】 Diabetes mellitus; Cardiovascular diseases; Incretin; Glucagon-like peptide 1; Dipeptidyl peptidase 4

近年来,我国罹患糖尿病的人数与日俱增,糖尿病已逐渐成为危害我国居民健康的主要因素。糖尿病可引发心脑血管疾病、神经病变、肾血管病变等,其中,心血管疾病已经成为糖尿病患者死亡的主要原因之一^[1]。作为动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的高危人群,糖尿病患者对既能降

低血糖水平又能减少或不增加ASCVD患病风险的药物的需求逐渐增加。肠促胰素类药物的降糖效果显著,尤其是在对胰岛B细胞凋亡的抑制作用方面^[2]。鉴于心肌细胞上存在胰高血糖素样肽1受体(GLP-1R),肠促胰素类药物可能对糖尿病患者的心血管疾病产生作用^[3]。国内外关于肠促胰素类药物干预糖尿病患者ASCVD的研究较多,本文通过系统整理既往发表的国内外文献,对肠促胰素的结构与作用、肠促胰素对心脏功能影响的基础研究、肠促胰素对心脏功能影响的临床研究进行综述,以期探讨肠促胰素类药物对糖尿病患者ASCVD的作用,为进一步研发既能降低血糖水平又起到保护

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81170744, 81370902)

150036 黑龙江省哈尔滨市,哈尔滨医科大学附属第二医院内分泌与代谢病科

*通信作者: 李强,教授,博士生导师;

E-mail: QiangLi26@126.com

心血管作用的药物提供依据,最终改善糖尿病患者尤其是合并 ASCVD 患者的治疗效果和预后。

1 肠促胰素的结构与作用

胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 属于一种肠促胰素,是由大肠和小肠黏膜 L 细胞分泌的肽类激素,具有 30 个氨基酸,可通过与 GLP-1R 结合发挥重要生理功能。GLP-1 不仅能促进胰岛素分泌并抑制胰高血糖素分泌,还具有增加饱腹感、延缓胃排空时间、抑制 β 胰岛细胞凋亡和促进增殖等作用,肠道中的 GLP-1 还可起到降低血脂的作用。但是,天然 GLP-1 的稳定性较差,体内二肽基肽酶 IV (dipeptidyl peptidase-IV, DPP-IV) 可迅速使其失去活性,因而限制了其在临床的广泛应用。GLP-1R 激动剂和 DPP-IV 抑制剂分别代表以肠促胰素为基础治疗药物的 2 个不同类型,目前已上市的 GLP-1R 激动剂及其类似物有艾塞那肽、利拉鲁肽、杜拉鲁肽、利西拉来、索马鲁肽等;已上市 DPP-IV 抑制剂有西格列汀、维格列汀、沙格列汀、利格列汀及阿格列汀等^[4]。GLP-1R 广泛分布于全身多种器官和组织,且研究者也在心肌细胞上也发现了 GLP-1R 的存在,因此, GLP-1 可能对心血管系统产生作用。天然 GLP-1 在 DPP-IV 酶作用下可产生 GLP-1 (9-36),天然 GLP-1 通过调节 GLP-1R 或 GLP-1 (9-36) 来达到调节心血管系统的目的^[3]。临床已批准的 GLP-1R 激动剂绝大多数都是只通过经典的 GLP-1R 途径来产生生物学效应,并未通过减少 GLP-1 (9-36) 来达到所需目的。而由 DPP-IV 抑制剂调节心血管系统的机制则更加广泛,包括提高 GLP-1 水平、降低代谢产物 GLP-1 (9-36) 水平,并使心脏活性肽水平发生变化^[3]。

2 肠促胰素对心脏功能影响的基础研究

2.1 肠促胰素对心肌细胞的作用 研究表明,细胞内硫氧还蛋白 (Trx) 可减少自由基生成,减少 p38 激酶介导的凋亡途径,从而达到抗细胞凋亡的作用。高糖可引起蛋白的硝基化,使 Trx 的内源性抑制蛋白硫氧还蛋白互作蛋白 (TXNIP) 表达明显上调,导致 Trx 系统活性和功能下降,从而引起乳鼠的心肌细胞发生损伤,甚至凋亡。通过 GLP-1 的处理可使 TXNIP 下调,改善 Trx 活性,逆转高糖引起的细胞凋亡^[4]。基础研究证实,给心肌缺血的小鼠临时口服 1 次西格列汀,可以促进其左心室舒张压快速恢复。给发生心肌梗死的小鼠口服 3 d 或 14 d 西格列汀,检测到小鼠血浆 GLP-1 水平增加,且梗死面积缩小^[5]。

2.2 肠促胰素对心脏功能的影响 缺血再灌注损伤的动物模型研究显示,使用艾塞那肽治疗可以减少梗死面积并改善左心室收缩功能,同时增加胰岛素水平^[6];对比另一项研究,利拉鲁肽在冠状动脉闭塞的猪模型中并没有产生类似的结果^[7]。尽管有动物实验表明, GLP-1R 的激活可瞬间使血压升高,但长期使用此类药物的 2 型糖尿病 (T2DM) 患者血压有明显的下降趋势^[8]。基础研究证实,使用艾塞那肽进行 12 周治疗后,小鼠的收缩压明显降低,且在进食高盐食物后,收缩压的增长速率明显减慢。在给小鼠注射血管紧张素 II 2

周后,使用艾塞那肽进行治疗,收缩压明显减低^[5]。但目前为止 GLP-1R 是否在肾小管上皮细胞中表达尚无定论^[6-7], GLP-1R 激动剂可能修改血管紧张素 II 在哺乳动物中诱导高血压发生的信号通路。而给小鼠使用利拉鲁肽,可引起心房钠尿肽 (ANP) 分泌增加,导致收缩压和舒张压均降低^[8]。

天然 GLP-1 作用于成年大鼠心肌细胞时可使三羧酸循环中的一磷酸腺苷 (AMP) 水平增加,但 AMP 水平与心肌收缩力并无耦联关系。使用艾塞那肽治疗的小鼠,心肌细胞外信号调节激酶 (ERK) 磷酸化增加,可减少细胞凋亡^[6]。天然 GLP-1 和耐降解的艾塞那肽都对心肌细胞有直接作用,但此作用是否通过经典的 GLP-1R 途径还有待进一步讨论。而肠道中的 GLP-1 已被证实可降低餐后血清三酰甘油 (TG) 水平,且不受胃排空的影响。因此, GLP-1 既可通过增加葡萄糖的利用来调节血糖,也可通过减少脂肪酸的运输,改善左心室功能,达到调节心血管系统疾病的作用。同时,其对免疫细胞的直接作用,可以减少炎症反应,也可间接改善心肌代谢和心脏收缩功能^[9]。GLP-1 对交感神经系统 (SNS) 的直接作用可能有助于改善心率, GLP-1R 被激活后可刺激下丘脑减轻食欲,也可刺激肾脏增加排尿,减轻体质量,均有利于改善左心室功能^[10]。

2.3 肠促胰素对内皮细胞与血管平滑肌细胞作用 通过超声显像可看出,给大鼠注射 GLP-1 后,其血容量和血流量均明显增加, GLP-1 也可增加冠状动脉血流量^[8]。小鼠实验中发现,天然 GLP-1 具有扩张血管的作用,但艾塞那肽并没有此作用^[7]。HATTORI 等^[10]使用利拉鲁肽直接处理人脐静脉内皮细胞 (每次药量 0.1~100 mg/L, 每 5 h 给药 1 次) 可增加内皮一氧化氮 (NO) 合酶磷酸化,并使 NO 的产生增加,从而调节心肌收缩力和心率,抑制心肌梗死后心室重塑并对心肌缺血再灌注损伤有保护作用,通过降低肾上腺素所引起的心肌收缩从而起到降低心力衰竭发生率的作用。使用 GLP-1 (每次药量 0.03~0.3 nmol/L, 每 4 h 给药 1 次) 可以减少氧化反应,并且减少相关信使 RNA (mRNA) 在人脐静脉内皮细胞中的表达。利拉鲁肽可增加 NO 的生成,降低肿瘤坏死因子- α 诱导核因子- κ B 的激活,减少炎症基因如血管细胞黏附分子 1 和单核细胞趋化蛋白 1 基因在脐静脉内皮细胞的表达^[11]。与艾塞那肽相比, GLP-1 (9-36) 可改变主动脉内皮细胞活性,临床使用的抗降解 GLP-1R 激动剂均不直接影响细胞的内皮功能^[12]。天然 GLP-1 主要是通过 GLP-1 (9-36) 或其代谢产物 GLP-1 (28-36) 来激活内皮细胞的信号转导通路^[13]。血管平滑肌细胞作为 GLP-1 的直接目标,利拉鲁肽可以减少低密度脂蛋白 (LDL) 的氧化,在人主动脉平滑肌细胞中诱导线粒体活性氧的产生。因此, GLP-1 通过血管中的 GLP-1R 作用间接地对心肌进行保护,可通过影响交感神经兴奋性改变心率,通过改变肾血流量达到改善左心室功能的目的^[4]。

2.4 肠促胰素对葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT-4) 表达的影响 糖耐量减低阶段已存在胰岛素敏感性下降及胰岛素抵抗,同时存在心肌组织 GLUT-4 表达下降,从而导致葡萄糖在心肌

组织的摄取出现障碍。缺血再灌注后心肌细胞 GLUT-4 mRNA 表达明显减少,当心肌组织 GLUT-4 表达下降时,会加剧机体的胰岛素抵抗^[8]。有研究表明,GLP-1R 激动剂在降低血糖水平的同时可提高缺血再灌注后心肌细胞 GLUT-4 mRNA 的表达,增加大鼠心肌组织中 GLUT-4 的表达,增加胰岛素敏感性,减少心肌缺血再灌注损伤^[10]。

3 肠促胰岛素对心脏功能影响的临床研究

3.1 肠促胰岛素对血压的影响 GILL 等^[14]开展的研究显示,给予 T2DM 患者艾塞那肽治疗,5 μg /次,2 次/d,连续治疗 12 周后,患者血压小幅度降低,24 h 收缩压平均降低 3.5 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),体质量下降 1.8 kg,而长期(>12 个月)应用同等剂量该药物的患者,其平均收缩压每年可降低 3.8~6.2 mm Hg^[15]。在血压基线值 ≥ 130 mm Hg 的患者中应用艾塞那肽治疗第 52 周时,发现约有 50% 患者的血压水平达到正常范围^[14]。BLONDE 等^[16]的研究表明,对 314 例超重患者给予艾塞那肽(10 μg /次,2 次/d)的治疗,第 82 周时也出现收缩压和舒张压明显改善的情况。在应用利拉鲁肽的临床试验中,ASTRUP 等^[17]选择 268 例非糖尿病患者进行 20 周的治疗,结果表明收缩压平均降低 4.6 mm Hg。2014 年杜兰大学对 755 例 T2DM 患者给予每周注射 1 次的杜拉鲁肽治疗,研究表明患者收缩压平均降低 2.8 mm Hg,心率增加 2.8 次/min^[18]。ELIXA 研究表明,与安慰剂相比,利西拉来可明显降低心脏病患者致死率,并可有效缓解不稳定性心绞痛,但对血压和心率方面并无明显影响^[18]。肠促胰岛素可通过激活 GLP-1R 使血管舒张,并促进 ANP 的分泌,起到降低血压的效果^[18]。综上所述,GLP-1R 激动剂具有降低收缩压的效果是毋庸置疑的,但具体作用机制及其信号通路还有待进一步研究。

3.2 肠促胰岛素与心力衰竭

3.2.1 GLP-1 与心力衰竭 LEADER 研究显示,利拉鲁肽使糖尿病患者主要心血管不良事件发生率降低了 13%,左心室射血分数(LVEF) $\leq 40\%$ 的住院患者中发现利拉鲁肽治疗不增加既往发生心力衰竭患者的死亡内附或因心力衰竭再次入院的风险,不增加氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平,且患者心率也无明显上升^[19]。SINGH 等^[20]针对索马鲁肽与糖尿病患者心血管不良事件开展的研究证实,每周应用 1 次 GLP-1R 激动剂索马鲁肽使患者主要心血管不良事件发生率降低了 26%。LEADER 研究中,安慰剂组胰岛素用量是试验组(给予 T2DM 患者利拉鲁肽治疗)的 2 倍,SUSAIN6 试验中安慰剂组胰岛素用量是试验组(给予 T2DM 患者索马鲁肽治疗)的 3 倍,较高的胰岛素用量在一定程度上解释了安慰剂组患者发生心力衰竭、心血管疾病、肾功能衰竭甚至死亡的风险升高的原因^[21]。

SOKOS 等^[22]的研究对象为 12 例美国纽约心脏病协会(NYHA)分级为 III/IV 级的患者(其中 8 例糖尿病患者),给予患者输注 GLP-1 (2.5 $\text{pmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$),治疗持续 5 周,结果显示患者 LVEF、耗氧量及 6 min 步行距离均有明显改善。HALBIRK 等^[23]以 15 例合并充血性心力衰竭的非

T2DM 患者为研究对象,给予患者连续 48 h 持续输注 GLP-1 (0.7 $\text{pmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$),研究结果表明患者 LVEF 并无改善,且心率加快,舒张压上升(3 mm Hg)。有研究表明,GLP-1 在心房与血管平滑肌的作用可能与 GLP-1 (9-36)可改善冠状动脉血流密切相关。但完整的 GLP-1 是否也可以通过血管平滑肌细胞 GLP-1R 来改变心脏收缩功能,心房中的 GLP-1R 对心力衰竭信号通路的影响均需进一步研究^[8]。利拉鲁肽治疗还可使脑钠肽(BNP)水平降低 11.9%,超敏 C 反应蛋白水平下降 23.1%^[6, 20]。BRANDT 等^[24]证实了 DPP-IV 能够降解 BNP,产生缺失氨基端的截短 BNP 分子,维格列汀能有效抑制 BNP 的降解,并且呈剂量依赖性,从而使心血管获益。研究表明沙格列汀能明显降低炎症标志物可溶性 CD₄₀(sCD₄₀)的水平,可能与 NO 抑制了 CD₄₀的活性有关^[20]。

3.2.2 DPP-IV 抑制剂与心力衰竭 TECOS 研究表明,西格列汀不增加糖尿病患者心血管不良事件发生率^[25]。SAVOR-TIMI 53 研究显示,在参与试验的 16 492 例受试者中,沙格列汀表现出了良好的降糖效果与增加心血管安全性的能力,但沙格列汀组因心力衰竭住院的患者明显高于安慰剂组(3.5%比 2.8%, $P=0.007$)^[26]。针对阿格列汀与糖尿病患者心血管不良事件的 EXAMINE 研究显示,阿格列汀对心血管事件的发生率并无明显影响^[27]。

综上所述,对于合并心血管疾病或多重危险因素的非 T2DM 患者而言,目前的循证医学依据及数据荟萃分析表明,DPP-IV 抑制剂不增加心血管风险。但长期应用 DPP-IV 抑制剂是否对心力衰竭有有益影响尚需进一步研究^[28-31]。

3.3 肠促胰岛素与血脂水平 T2DM 患者常伴有血脂代谢紊乱和胰岛素抵抗,血脂水平异常、胰岛素抵抗可损害动脉内皮功能,并促进动脉粥样硬化斑块的形成与发展^[20]。MEIER 等^[19]进行的针对利拉鲁肽与糖尿病患者心血管疾病的 LEADER 研究证实,给予利拉鲁肽治疗 26 周后,患者 LDL、总胆固醇(TC)、游离脂肪酸及 TG 水平均较前明显下降,分别下降 0.13、0.20、0.09、0.20 mmol/L。CT 扫描进一步表明,利拉鲁肽对体脂的减少主要体现为减少内脏脂肪,内脏脂肪的减少程度是皮下脂肪的 2 倍,提示利拉鲁肽对心血管系统的潜在保护作用。MATIKAINEN 等^[32]研究认为,维格列汀能够降低 T2DM 患者餐后 TG 水平,降低其发生心血管疾病的风险。TREMBLAY 等^[33]研究证明西格列汀能够改善 T2DM 患者的脂蛋白水平。HORTON 等^[34]在对 5 861 例服用西格列汀治疗的糖尿病患者进行回顾分析,发现这些患者的 LDL、TC、TG 水平均有不同程度的下降。

4 小结

综上所述,肠促胰岛素类药物可减少或不增加糖尿病患者心血管不良事件的发生风险,实验室研究发现天然 GLP-1 与 GLP-1R 激动剂均有心肌保护作用,其作用机制有待深入研究,这些都可作为未来研究的方向^[35-37]。随着对糖尿病病理生理机制和肠促胰岛素生理作用研究的深入,已有临床试验表明,对于应用二甲双胍及磺脲类促泌剂的患者,同时加用肠促胰

素类药物可降低其远期心血管疾病发病风险,并对已患有心血管疾病人群的预后产生积极的影响^[38]。GLP-1R激动剂和DPP-IV抑制剂作为一类基于肠促胰素机制的治疗药物,其全新的作用机制和可能的心血管保护作用可为糖尿病患者,特别是糖尿病合并ASCVD患者的临床治疗带来新的希望。

作者贡献:徐远新进行文章的构思与设计、文献/资料收集与整理、撰写论文、成文并对文章负责;李强进行质量控制与审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 李强, 郭琳. 胰升血糖素样肽-1受体激动剂在2型糖尿病合并心血管疾病管理中的作用[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 22(11): 1051-1053. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2014.11.024.
- LI Q, GUO L. Management of type 2 diabetes combined with cardiovascular diseases [J]. Chinese Journal of Diabetes, 2014, 22(11): 1051-1053. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2014.11.024.
- [2] 杨啸, 范丽芬, 姚艳玲, 等. GLP-1对高糖诱导乳鼠心肌细胞损伤的保护作用及机制分析[J]. 中国心血管病研究, 2014, 12(5): 442-448. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2014.05.015.
- YANG X, FAN L F, YAO Y L, et al. The mechanism of GLP-1 protection against high glucose induced neonatal cardiomyocytes injury[J]. Chinese Journal of Cardiovascular Research, 2014, 12(5): 442-448. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2014.05.015.
- [3] HUPE-SODMANN K, MCGREGOR G P, BRIDENBAUGH R, et al. Characterisation of the processing by human neutral endopeptidase 24.11 of GLP-1 (7-36) amide and comparison of the substrate specificity of the enzyme for other glucagon-like peptides [J]. Regul Pept, 1995, 58(3): 149-156.
- [4] USSHER J R, DRUCKER D J. Cardiovascular actions of incretin-based therapies [J]. Circulation Research, 2014, 114(11): 1788-1803. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.301958.
- [5] HIRATA K, KUME S, ARAKI S, et al. Exendin-4 has an anti-hypertensive effect in salt-sensitive mice model [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 380(1): 44-49. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.01.003.
- [6] PYKE C, KNUDSEN L B. The glucagon-like peptide-1 receptor——or not? [J]. Endocrinology, 2013, 154(1): 4-8. DOI: 10.1210/en.2012-2124.
- [7] FUJITA H, MORII T, FUJISHIMA H, et al. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential [J]. Kidney Int, 2014, 85(3): 579-589. DOI: 10.1038/ki.2013.427.
- [8] KIM M, PLATT M J, SHIBASAKI T, et al. GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure [J]. Nat Med, 2013, 19(5): 567-575. DOI: 10.1038/nm.3128.
- [9] RICHARDS P, PARKER H E, ADRIAENSSENS A E, et al. Identification and characterisation of glucagonlike peptide-1 receptor expressing cells using a new transgenic mouse model [J]. Diabetes, 2014, 63(4): 1224-1233. DOI: 10.2337/db13-1440.
- [10] HATTORI Y, JOJIMA T, TOMIZAWA A, et al. A glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, liraglutide, upregulates nitric oxide production and exerts anti-inflammatory action in endothelial cells [J]. Diabetologia, 2010, 53(10): 2256-2263. DOI: 10.1007/s00125-010-1831-8.
- [11] ISHIBASHI Y, MATSUI T, TAKEUCHI M, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) inhibits advanced glycation end product (AGE)-induced up-regulation of VCAM-1 mRNA levels in endothelial cells by suppressing AGE receptor (RAGE) expression [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 391(3): 1405-1408. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.12.075.
- [12] BAN K, KIM H, CHO J, et al. GLP-1 (9-36) protects cardiomyocytes and endothelial cells from ischemia-reperfusion injury via cytoprotective pathways independent of the GLP-1 receptor [J]. Endocrinology, 2010, 151: 1520-1531.
- [13] TOMAS E, STANOJEVIC V, HABENER J F. GLP-1-derived nonapeptide GLP-1 (28-36) amide targets to mitochondria and suppresses glucose production and oxidative stress in isolated mouse hepatocytes [J]. Regul Pept, 2011, 167(2/3): 177-184. DOI: 10.1016/j.regpep.2011.01.003.
- [14] GILL A, HOOGERWERF B J, BURGER J, et al. Effect of exenatide on heart rate and blood pressure in subjects with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, placebo-controlled, randomized pilot study [J]. Cardiovasc Diabetol, 2010, 9(1): 6. DOI: 10.1186/1475-2840-9-6.
- [15] BUSE J B, DRUCKER D J, TAYLOR K L, et al. DURATION-1: exenatide once weekly produces sustained glycemic control and weight loss over 52 weeks [J]. Diabetes Care, 2010, 33(6): 1255-1261. DOI: 10.2337/dc09-1914.
- [16] BLONDE L, KLEIN E J, HAN J, et al. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes Obes Metab, 2006, 8(4): 436-447.
- [17] ASTRUP A, CARRARO R, FINER N, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide [J]. Int J Obes (Lond), 2012, 36(6): 843-854. DOI: 10.1038/ijo.2011.158.
- [18] FERDINAND K C, WHITE W B, CALHOUN D A, et al. Effects of the once weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide on ambulatory blood pressure and heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Hypertension, 2014, 64(4): 731-737. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03062.
- [19] MEIER J J, NITSCHMANN S. Cardiovascular effects of liraglutide

- therapy in patients with type 2 diabetes: Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) [J]. *Internist (Berl)*, 2017, 58 (3): 303-306. DOI: 10.1007/s00108-017-0193-4.
- [20] SINGH A K, SINGH R. SAVOR-TIMI to SUSTAIN-6: a critical comparison of cardiovascular outcome trials of antidiabetic drugs [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017, 10 (4): 1-14. DOI: 10.1080/17512433.2017.1287562.
- [21] IPP E, GENTER P, CHILDRESS K. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376 (9): 890-891. DOI: 10.1056/NEJMc1615712.
- [22] SOKOS G G, NIKOLAIDIS L A, MANKAD S, et al. Glucagonlike peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure [J]. *J Card Fail*, 2006, 12 (9): 694-699.
- [23] HALBIRK M, NORRELUND H, MOLLER N, et al. Cardiovascular and metabolic effects of 48-hour glucagonlike peptide 1 infusion in compensated chronic heart failure patients [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 298 (3): H1096-H1102. DOI: 10.1152/ajpheart.00930.2009.
- [24] BRANDT I, LAMBEIR A M, KCTCLSLEGERS J M, et al. Dipeptidylpeptidase-IV converts intact B-type natriuretic peptide into its des-SerPro form [J]. *Clin Chem*, 2006, 52 (1): 82-87.
- [25] JOSSE R G, MAJUMDAR S R, ZHENG Y, et al. Sitagliptin and risk of fractures in type 2 diabetes: results from the TECOS trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19 (1): 78-86. DOI: 10.1111/dom.12786.
- [26] CEBRIÁN CUENCA A M, OROZCO BELTRÁN D, NAVARRO PÉREZ J, et al. Saxagliptin and heart failure in the SAVOR-TIMI 53 trial: reflections on the bradford hill criteria [J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2017, 70 (12): 1143-1144. DOI: 10.1016/j.rec.2017.02.023.
- [27] CAVENDER M A, WHITE W B, JAROLIM P, et al. Serial measurement of high sensitivity troponin i and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus in the EXAMINE trial [J]. *Circulation*, 2017, 135 (20): 1911-1921. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024632.
- [28] SAUVE M, BAN K, MOMEN A, et al. Genetic deletion or pharmacological inhibition of dipeptidyl peptidase-4 improves cardiovascular outcomes following myocardial infarction in mice [J]. *Diabetes*, 2010, 59 (4): 1063-1073.
- [29] YE Y, KEYES K T, ZHANG C, et al. The myocardial infarct size-limiting effect of sitagliptin is PKA-dependent, whereas the protective effect of pioglitazone is partially dependent on PKA [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 298 (5): H1454-H1465. DOI: 10.1152/ajpheart.00867.2009.
- [30] HUISAMEN B, GENIS A, MARAIS E, et al. Pre-treatment with a DPP-4 inhibitor is infarct sparing in hearts from obese, pre-diabetic rats [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2011, 25 (1): 13-20. DOI: 10.1007/s10557-010-6271-7.
- [31] THEISS H D, GROSS L, VALLASTER M, et al. Antidiabetic gliptins in combination with G-CSF enhances myocardial function and survival after acute myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168 (4): 3359-3369. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.04.121.
- [32] MATIKAINEN N, MANTTARI S, SCHWEIZER A, et al. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2006, 49 (9): 2049-2057.
- [33] TREMBLAY A J, LAMARCHE B, DEACON C E, et al. Effect of sitagliptin therapy on postprandial lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13 (4): 366-373. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01362.x.
- [34] HORTON E S, SILBERMAN C, DAVIS K, et al. Weight loss, glycemic control, and changes in cardiovascular biomarkers in patients with type 2 diabetes receiving incretin therapies or insulin in a large cohort database [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33 (8): 1759-1765. DOI: 10.2337/dc09-2062.
- [35] GREEN J B, BETHEL M A, PAUL S K, et al. Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease [J]. *Am Heart J*, 2013, 166 (6): 983-989.e7. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.09.003.
- [36] MARSO S P, POULTER N R, NISSEN S E, et al. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial [J]. *Am Heart J*, 2013, 166 (5): 823-830.e5. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.07.012.
- [37] 魏伟平, 全会标, 陈道雄, 等. 二甲双胍联合艾塞那肽治疗新诊断超重2型糖尿病的疗效观察 [J]. *中国全科医学*, 2017, 20 (34): 4278-4283. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.34.013.
- WEI W P, QUAN H B, CHEN D X, et al. Response to metformin combined with exenatide in newly diagnosed overweight type 2 diabetic patients [J]. *Chinese General Practice*, 2017, 20 (34): 4278-4283. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.34.013.
- [38] ANYANWAGU U, MAMZA J, MEHTA R, et al. Cardiovascular events and all-cause mortality with insulin versus glucagon-like peptide-1 analogue in type 2 diabetes [J]. *Heart*, 2016, 102 (19): 1581-1587. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-309164.
- (收稿日期: 2017-11-08; 修回日期: 2018-02-28)
(本文编辑: 石敏杰)