

胰高血糖素样肽 1 影响动脉粥样硬化的研究进展

李波, 陈韵岱

(中国人民解放军总医院心血管内科, 北京市 100853)

[关键词] 胰高血糖素样肽 1; 胰高血糖素样肽 1 受体激动剂; 二肽激肽酶 4 抑制剂; 动脉粥样硬化

[摘要] 胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 是一种新型治疗 2 型糖尿病肠促胰液素, 它可以在进食后血糖升高而刺激肠道分泌进而控制血糖。越来越多的研究表明, GLP-1 可直接作用于心血管系统, 例如可以影响内皮功能、炎症反应、血压、血脂代谢等。本文将对 GLP-1 类药物包括 GLP-1 类似物和二肽激肽酶 4 抑制剂影响动脉粥样硬化以及其潜在的机制进行综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Review of glucagon-like peptide-1 in the management of atherosclerosis

LI Bo, CHEN Yun-Dai

(Department of Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

[KEY WORDS] Glucagon-like peptide-1; Glucagon-like peptide 1 analogue; Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; Atherosclerosis

[ABSTRACT] Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is an incretin hormone whose glucose-dependent insulinotropic actions have been regulated as a novel therapy for glycemic control in diabetes. Emerging evidence indicates that GLP-1 exerts direct effects on specific aspects of cardiovascular disease, such as endothelial dysfunction, inflammation, blood pressure and lipid metabolism. This review will focus on the effects of incretin therapies, including GLP-1 analogs and dipeptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitors, on the atherosclerosis disease, and will discuss the potential mechanisms underlying these effects.

目前中国心血管疾病的患病率及死亡率处于上升阶段, 而糖尿病的患病率逾 11.6%^[1]。血糖的异常升高可增加糖尿病患者的大血管并发症, 包括冠状动脉、脑动脉及周围动脉等大血管的动脉粥样硬化是其主要原因, 近年新出现的降糖药物胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 类药物因其较少见的低血糖反应及对体重影响小而被临床上广泛应用, 此外, 其可能具有的心血管保护作用成为人们关注的热点。目前已经有动物及临床研究发现, 该类物质可能具有抗动脉粥样硬化的作用^[2-5]。为此, 本文将对 GLP-1 及相关药物影响动脉粥样硬化相关研究进展进行综述。

GLP-1 是一种由肠道分泌的激素类多肽, 经过进食刺激后, 由位于小肠末端 L 细胞分泌入血, 通

过与胰岛 β 细胞 GLP-1 受体结合后促进胰岛素的释放、同时抑制 α 细胞分泌胰高血糖素及延迟胃排空来发挥降低血糖作用。GLP-1 有 2 种生物活性形式, 分别为 GLP-1(7-37) 和 GLP-1(7-36) 酰胺, 这两者仅有一个氨基酸序列不同, GLP-1 约 80% 的循环活性来自 GLP-1(7-36) 酰胺。近年来研究表明, GLP-1 受体除在胰岛分布外, 还广泛分布于其他人体组织器官如胃肠、肺、脑、肾脏、下丘脑, 尤其是心血管系统等。但在生理状态下, GLP-1 在体内半衰期约 2 min, 即被二肽激肽酶 4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 所分解失活。目前, 临床上使用的 GLP-1 类药物有两种, 即 GLP-1 受体激动剂和 DPP-4 抑制剂。前者包括利拉鲁肽、艾塞那肽、利西拉来等, 后者有西格列汀、沙格列汀、维格列汀、利格列汀等。

[收稿日期] 2016-06-03

[修回日期] 2016-11-17

[作者简介] 李波, 博士研究生, 主治医师, 研究方向为冠心病的药物及介入治疗, E-mail 为 22401919@qq.com。通讯作者陈韵岱, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病的介入诊断和治疗, E-mail 为 cyundai@vip.163.com。

1 GLP-1 与动脉粥样硬化的危险因素

1.1 GLP-1 影响动脉血压

无论有无合并糖尿病,高血压都是动脉粥样硬化性心脑血管疾病的重要危险因素,因此,通过降低血压可以明显减少动脉粥样硬化的发生及进展。Kim 等^[6]发现,经血管紧张素 2 诱导的高血压小鼠模型,给予利拉鲁肽或艾塞那肽均可导致血压显著降低。Aroor 等^[7]利用 Zuker 肥胖糖尿病小鼠模型给予 DPP-4 抑制剂后可出现血压下降,改善心脏舒张功能,进一步探讨其机制可能是 GLP-1 可促使心房利尿钠肽升高,发挥利钠水降低血压的作用。但是 GLP-1 对血压的影响因给药速度的不同而有不同的结果,有人在血糖正常的小鼠或经链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠模型上,经急性快速注射 GLP-1 后出现血压和心率上升,反之,给予 GLP-1 受体抗体封闭后上述现象消失,提示 GLP-1 急性给药可导致血压升高,且独立于血糖影响之外^[8]。因发现 GLP-1 受体在脑干及脑室周围广泛存在,推测可能作为一种神经肽递质存在于中枢神经系统, Yamamoto 等^[9]在小鼠动物模型上,无论是从外周静脉还是经脑室给药途径,给予快速灌注 GLP-1 受体激动剂艾塞那肽后出现血压和心率上升,并指出 GLP-1 可能是通过作用于延髓极后区儿茶酚胺神经元而发挥中枢性血管舒缩性反应。而在临床研究上, Zinman 等^[10]发现 2 型糖尿病患者给予利拉鲁肽联合二甲双胍 6 个月后血压较安慰剂组出现下降 ($P<0.05$)。同样 Nauck 等^[11]亦发现利拉鲁肽治疗组的 2 型糖尿病患者血压平均下降 2~3 mmHg,而对照格列美脲组血压轻度升高。Krisai 等^[12]分析 1479 名年龄 25~41 岁的正常人血压水平与空腹 GLP-1 水平后发现,血浆 GLP-1 水平和收缩压、舒张压均显著正相关,且经多因素校正后此相关性仍然存在,这似乎与其他临床试验相矛盾,作者进一步分析可能这是 GLP-1 对血压升高的一种代偿性反应,而这种代偿性调节反应可能并不充分有效。此现象有待于进一步的临床研究去观察,长期外源性补充 GLP-1 或 DPP-4 抑制剂延缓体内 GLP-1 降解后进一步分析其和血压的关联。

尽管目前有关 GLP-1 和血压关系的基础和临床研究结果似乎有矛盾之处,但多和给药时间和给药的速度有关,动物体内短期大量给予 GLP-1 或其类似物常导致血压包括心率的升高,但长期性缓慢给药多带来的是血压下降的效果。结合动脉粥样硬化性心脑血管疾病慢性病程特点,长期规律应用

GLP-1 受体激动剂或 DPP-4 抑制剂对血压的影响如同前述试验所示,可能有助于改善动脉粥样硬化的进展。

1.2 GLP-1 影响血脂代谢

血脂异常是包括冠心病在内的动脉粥样硬化性心血管疾病的重要危险因素,高血糖和血脂紊乱可加快动脉粥样硬化的发生及进展。Monji 等^[13]曾发现,对于基因敲除修饰或饮食诱导的糖尿病小鼠给予连续 40 天 GLP-1 受体激动剂后,期体内血脂水平得到明显改善。另一在涉及 apoE 基因敲除小鼠的动物研究中,经高脂饲料诱导血脂紊乱,给予艾塞那肽及 DPP-4 抑制剂干预后均可使血清极低密度脂蛋白胆固醇酯及载脂蛋白 B 水平降低,且对于甘油三酯、胆固醇合成相关基因的表达有抑制作用^[14]。而在临床应用方面,研究发现对于肥胖相关的脂代谢异常,长期应用利拉鲁肽后可以改善血脂水平^[15],其机制推测可能与抑制胃排空、降低食欲有关。一项关于 GLP-1 受体激动剂的影响脂代谢相关动物和临床研究的 meta 分析显示,利拉鲁肽、艾塞那肽和 DPP-4 抑制剂均可改善基线和餐后的血脂水平,包括血浆低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇、甘油三酯水平,但对于血浆高密度脂蛋白胆固醇水平,不管是 GLP-1 受体激动剂还是 DPP-4 抑制剂均未发现有升高作用^[16]。其降脂机制推测主要是通过作用于肠道及肝脏的脂代谢过程,包括直接抑制小肠对脂肪吸收及肝脏脂蛋白合成^[17]。

1.3 GLP-1 影响晚期糖基化终末产物途径

晚期糖基化终产物 (advanced glycation end products, AGE) 是体内可还原糖的醛基与蛋白质的氨基发生非酶糖基化反应的终末期产物。糖尿病患者的血清、多种组织中 AGE 水平显著高于正常人群,而 AGE 水平和糖尿病血管并发症的严重程度存在相关性。AGE 通过其受体 (receptor for advanced glycation end-products, RAGE) 途径介导激活氧化应激,诱发活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 生成增多,活化核转录因子 (nuclear transcription factor kappa B, NF- κ B) 炎症因子,增加内皮细胞的促凝活性,诱导血管内皮细胞损伤、凋亡,促使斑块的形成并使其由稳定向易损方向发展,最终趋于破裂、血栓形成,导致心脑血管事件的发生^[18]。

Ishibashi 等^[19]研究发现, GLP-1 可以通过抑制人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) 的 RAGE 表达而下调 AGE 诱导的血管内皮黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 的 mRNA 表达,进而抑制 ROS 的生成,

并提示 GLP-1 可能通过环腺苷酸 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 调节 AGEs/RAGE 信号通路所介导的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 而发挥下调内皮细胞的炎症反应。Zeng 等^[20] 研究发现, GLP-1 可通过部分抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK) 的磷酸化而提高内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 的表达而减低有 AGE 诱导的 HUVEC 的凋亡。同样对于动物水平的研究发现, 维格列汀可以降低 2 型糖尿病大鼠胸主动脉的 AGE 和 RAGE 水平, 抑制氧化应激标志物 (VCAM-1) 以及 NF- κ B 表达^[21]。

2 GLP-1 改善动脉粥样硬化

2.1 GLP-1 改善内皮细胞功能

内皮细胞具有重要的抗炎、抗凝血特性, 内皮细胞的完整及功能的正常可有效延缓动脉粥样硬化的进展。GLP-1 受体在血管内皮细胞及血管平滑肌细胞表面广泛表达, GLP-1 结合受体激活腺苷酸环化酶产生第二信使 cAMP 激活蛋白激酶 A 和内皮细胞 eNOS, 继而生成一氧化氮 (NO), NO 同时也是一种重要的信使分子, 可以下调与炎症细胞募集有关的基因表达, 如细胞黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)、VCAM-1、单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 的编码基因, 减少炎症细胞在血管内皮细胞的聚集^[22]。

体外细胞水平研究方面, 有研究将 HUVEC 与维格列汀一起培养发现内皮型一氧化氮合酶活性增加及蛋白激酶 B (AKT) 磷酸化, 继而 NO 浓度升高^[23]。Wei 等^[24] 在临床上发现, 对于 2 型糖尿病患者, 给予 12 周的 GLP-1 受体激动剂艾塞那肽治疗后, 冠脉血流储备显著改善, 血液中可溶性 ICAM-1 和 VCAM-1 较对照组显著下降, 同时在细胞水平研究中发现艾塞那肽亦可使 HUVEC 生成 NO 显著增加, 其机制有可能是通过 GLP-1 受体激活依赖 AMP 的蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK)/磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K-Akt)/eNOS 通路所致。类似的细胞研究也发现 GLP-1 受体激动剂 Exendin-4 作用于冠状动脉内皮细胞上的受体, 通过依赖 PKA、PI3K/Akt/eNOS 途径刺激人冠状动脉内皮

细胞增殖^[25]。另外, 还有研究显示, GLP-1 对心脏微血管内皮细胞 (cardiac microvascular endothelial cells, CMEC) 氧化应激反应及细胞凋亡有保护作用, 其作用有赖于通过 cAMP/PKA/Rho 信号通路抑制 NADPH 氧化酶的表达^[26]。

2.2 GLP-1 降低血管炎症反应

斑块形成及破裂的细胞生物学研究表明动脉粥样硬化实质上是一个炎症过程, 机体血管壁受到多种理化损伤因素影响后由炎症介导的脂质在血管壁的沉积, 可形成动脉粥样硬化性斑块, 炎症细胞核及炎症介质在整个动脉粥样硬化病程中起重要作用。控制炎症水平, 可明显改善疾病本身的预后。Matsubara 等^[3] 在细胞水平研究发现西格列汀可显著提高 GLP-1 诱导培养的巨噬细胞内 cAMP 水平, 并进一步发现 GLP-1 可通过环磷酸腺苷/蛋白激酶途径激活 cAMP 环化酶, 升高细胞内 cAMP 水平, 抑制 c-Jun 氨基末端激酶 (JNKs) 和细胞外信号调节激酶 1/2 磷酸化和 NF- κ B p65 迁移, 抑制炎症细胞因子 (如白细胞介素 1、白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子 α), 发挥抗炎作用。Vittone 等^[27] 在 ApoE^{-/-} 基因敲除小鼠研究中发现, 相较对照组西格列汀显著降低斑块内巨噬细胞浸润 (主动脉和主动脉弓都下降 67%; $P < 0.05$) 和斑块内基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 水平 (主动脉根部呈现 69% 和主动脉弓降 58%; $P < 0.01$), 并显著增加斑块内胶原含量 ($P < 0.05$), 提示有改善斑块稳定的作用。Hirano 等^[28] 在较大的动物试验中发现, 经高脂饮食诱导的动脉粥样硬化兔子模型中直接观察到冠状动脉粥样硬化性斑块在阿拉格列汀 (Anagliptin) 的干预下, 炎症细胞因子包括肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 6 的基因表达降低约 90%, 同时发现增大增厚的冠脉内膜中层面积和内膜面积减少约 43%, 免疫组化染色显示 α -平滑肌肌动蛋白阳性和巨噬细胞阳性的区域在冠状动脉分别抑制了 66 和 75%。最近的一项艾塞那肽对于心血管危险标志物长期影响的研究, 将逾 1000 例口服二甲双胍血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者随机分为艾塞那肽组 515 例和格列美脲对照组 514 例, 观察期超过 36 个月, 结果发现艾塞那肽组患者超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 较基线值下降 1.7 mg/L, 而对照组为下降 0.2 mg/L, 两组间差异从治疗 12 个月开始出现 ($P = 0.011$), 到 36 个月观察期结束两组差异更加明显 ($P = 0.004$), 提示 GLP-1 可降低机体炎症水平, 且疗程越长效果越显著^[29]。

2.3 GLP-1 抗动脉粥样硬化相关的临床研究

GLP-1 改善动脉粥样硬化进展同样在临床上得

到直接印证。一项小样本(76例)西格列汀治疗糖耐量异常和轻度2型糖尿病患者的临床试验发现,给予西格列汀100 mg,每日1次,治疗12个月后发现颈动脉内膜厚度较单纯饮食控制组进展显著减少($P=0.02$)^[4]。另一包含282例未合并心血管疾病的2型糖尿病患者的多中心、随机对照试验也观察了西格列汀对颈动脉内膜厚度进展的影响,发现经过104周的西格列汀治疗后平均颈动脉内膜厚度(-0.029 ± 0.013 比 0.024 ± 0.013 mm, $P=0.005$)和左侧颈动脉内膜厚度(-0.065 ± 0.027 比 0.022 ± 0.026 mm, $P=0.021$)较基线显著降低,但右侧未见明显差异^[5],提示西格列汀有延缓动脉粥样硬化进展作用。

尽管人们经超声直接评价观察到GLP-1可改善动脉粥样硬化进展,但其对总的心血管终点事件方面的影响却有不一致的结果。其中英国的一项回顾性队列研究在回顾性分析了2003例2型糖尿病患者,对比了应用胰岛素、二甲双胍、磺脲类降糖药物的患者(1584例)和二甲双胍、磺脲类降糖药物联合GLP-1类药物的患者(419例)的主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的发生率,随访5年(6614人年)发现,发生MACE的例数分别为231和11例(44.5比7.7每千人年,校正HR0.27,95%CL:0.14~0.53, $P<0.0001$),提示2型糖尿病患者加用GLP-1类药物可降低不良心血管事件的发生^[30]。另外在一项有关2型糖尿病的真实世界研究中发现,在为期1年的随访中应用DPP-4抑制剂可显著降低卒中、短暂性脑缺血发作($P<0.05$),而其他血管性事件的差别(如再血管化率)则为临界^[31]。而连续公布的大型随机对照多中心临床试验SAVOR-TIMI 53^[32](研究药物:沙格列汀)与EXAMINE^[33](研究药物:阿格列汀),却得出关于心血管终点事件不同的结果,此两项研究的主要复合终点为发生心血管事件(心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中、需要住院治疗的不稳定性心绞痛)较安慰剂均无显著性差异,其中SAVOR-TIMI 53和EXAMINE试验分别提示在合并糖尿病的冠心病患者中,治疗组患者因心力衰竭住院的风险呈现出不同程度的增高。在2015年公布的TECOS^[34](研究药物:西格列汀)试验亦未得出明显改善心血管终点事件结局的结果,但对于因心衰住院的发生率未见明显影响。ELIXA研究^[35]是关于GLP-1受体激动剂利西拉来的一项多中心随机对照大型临床试验同样发现其对合并急性冠脉综合症的2型糖尿病患者的心血管终点事件较安慰剂组无

显著性差异,且对因心功能不全而住院的发生率无显著性影响。新近公布的LEADER研究^[36]共纳入9340例2型糖尿病患者,随机分为两组,在常规降糖和降压基础上分别应用利拉鲁肽或安慰剂治疗,主要复合终点为首次发生心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中。终点结果发现:与安慰剂组相比,利拉鲁肽组与安慰剂组患者主要终点事件发生率分别为13.0%与14.9%(非劣效性检验 $P<0.0001$,优效性检验 $P<0.01$);心血管死亡率分别为4.7%与6.0%($P=0.007$);全因死亡率分别为8.2%与9.6%($P=0.02$);两组间非致死性心肌梗死、非致死性卒中与因心衰住院无统计学显著性差异。近期有关评估索马鲁肽(Semaglutide)对2型糖尿病患者心血管事件以及其他长期结局的影响的SUSTAIN-6研究^[37]共纳入3297例 ≥ 50 岁的2型糖尿病患者,随访104周时结果显示,与安慰剂组相比,接受索马鲁肽治疗的患者主要终点事件发生率降低26%(8.9%比6.6%,非劣效性检验 $P<0.001$,优效性检验 $P=0.02$)。其中心血管死亡率分别为2.8%与2.7%($P=0.92$),非致死性心梗分别为3.9%与2.9%($P=0.12$),非致死性卒中分别为2.7%与1.6%($P=0.04$)。通过以上两个最新研究显示,与接受传统降糖药物治疗的患者相比,心血管高危的2型糖尿病患者接受利拉鲁肽或索马鲁肽治疗可以显著降低由心血管死亡、非致死性心梗和非致死性卒中所组成的主要复合终点事件发生率。使得GLP-1受体激动剂(利拉鲁肽和索马鲁肽)首次被大型随机对照临床试验证实具有心血管获益的GLP-1类药物。而正在进行之中的GLP-1受体激动剂艾塞那肽(EXSCEL)^[38]对心血管终点事件长期影响的临床研究亦值得期待,并有望进一步确立这GLP-1类药物在心血管保护方面的作用。

3 总结和展望

动脉粥样硬化是一个动态的炎症过程,并非是不可逆的进展性疾病,尽管动脉粥样硬化的病因仍未完全明确,但通过改变与动脉粥样硬化有关的危险因素、机体炎症可延缓疾病的发生及进展,合适的药物治疗是抗动脉粥样硬化的关键,而目前在基础及临床研究方面,均发现GLP-1有多种抗动脉粥样硬化的潜在作用,对于总的心血管终点事件的影响亦有研究得出积极结果,因此,有必要进一步研究GLP-1影响动脉粥样硬化病变发生发展的作用机制和潜在靶点,并结合血管影像学手段直接评估

其对动脉粥样硬化的影响。

[参考文献]

- [1] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2014》概要[J]. 中国循环杂志, 2015, (7): 617-622.
- [2] Shah Z, Kampfrath T, Deiuliis JA, et al. Long-term dipeptidyl-peptidase 4 inhibition reduces atherosclerosis and inflammation via effects on monocyte recruitment and chemotaxis [J]. *Circulation*, 2011, 124(21): 2338-349.
- [3] Matsubara J, Sugiyama S, Sugamura K, et al. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, des-fluoro-sitagliptin, improves endothelial function and reduces atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(3): 265-276.
- [4] Ishikawa S, Shimano M, Watarai M, et al. Impact of sitagliptin on carotid intima-media thickness in patients with coronary artery disease and impaired glucose tolerance or mild diabetes mellitus [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(3): 384-388.
- [5] Mita T, Katakami N, Shiraiwa T, et al. Sitagliptin attenuates the progression of carotid intima-media thickening in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the sitagliptin preventive study of intima-media thickness evaluation (SPIKE): a randomized controlled Trial [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(3): 455-464.
- [6] Kim M, Platt MJ, 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.
- [7] Aroor AR, Sowers JR, Bender SB, et al. Dipeptidylpeptidase inhibition is associated with improvement in blood pressure and diastolic function in insulin-resistant male Zucker obese rats [J]. *Endocrinology*, 2013, 154(7): 2501-513.
- [8] Barragan JM, Rodriguez RE, Blazquez E. Changes in arterial blood pressure and heart rate induced by glucagon-like peptide-1-(7-36) amide in rats [J]. *Am J Physiol*, 1994, 266(3 Pt 1): E459-466.
- [9] Yamamoto H, Kishi T, Lee CE, et al. Glucagon-like peptide-1-responsive catecholamine neurons in the area postrema link peripheral glucagon-like peptide-1 with central autonomic control sites [J]. *J Neurosci*, 2003, 23(7): 2939-946.
- [10] Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD) [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(7): 1224-230.
- [11] Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(1): 84-90.
- [12] Krisai P, Aeschbacher S, Schoen T, et al. Glucagon-like peptide-1 and blood pressure in young and healthy adults from the general population [J]. *Hypertension*, 2015, 65(2): 306-312.
- [13] Monji A, Mitsui T, Bando YK, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation reverses cardiac remodeling via normalizing cardiac steatosis and oxidative stress in type 2 diabetes [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 305(3): H295-304.
- [14] Parlevliet ET, Wang Y, Geerling JJ, et al. GLP-1 receptor activation inhibits VLDL production and reverses hepatic steatosis by decreasing hepatic lipogenesis in high-fat-fed APOE3-Leiden mice [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49152.
- [15] Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(1): 11-22.
- [16] Sun F, Wu S, Wang J, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Clin Ther*, 2015, 37(1): 225-241.
- [17] Xiao C, Dash S, Morgantini C, et al. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, acutely inhibits intestinal lipoprotein particle secretion in healthy humans [J]. *Diabetes*, 2014, 63(7): 2394-401.
- [18] 王中群, 李丽华, 严金川, 等. 糖基化终末产物与动脉粥样硬化的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(1): 94-100.
- [19] 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): 1405-408.
- [20] Zeng H, Huang Z, Zhang Y, et al. Role of p38MAPK/eNOS signaling pathway in the inhibition of AGEs-induced apoptosis of human umbilical vein endothelial cells by glucagon-like peptide-1 [J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2016, 36(1): 116-119, 139.
- [21] Matsui T, Nishino Y, Takeuchi M, et al. Vildagliptin blocks vascular injury in thoracic aorta of diabetic rats by suppressing advanced glycation end product-receptor axis [J]. *Pharmacol Res*, 2011, 63(5): 383-388.
- [22] Tsao PS, Wang B, Buitrago R, et al. Nitric oxide regulates monocyte chemotactic protein-1 [J]. *Circulation*, 1997, 96(3): 934-940.

- [23] Ishii M, Shibata R, Kondo K, et al. Vildagliptin stimulates endothelial cell network formation and ischemia-induced revascularization via an endothelial nitric-oxide synthase-dependent mechanism [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(39): 27 235-245.
- [24] Wei R, Ma S, Wang C, et al. Exenatide exerts direct protective effects on endothelial cells through AMPK/Akt/eNOS pathway in a GLP-1 receptor dependent manner [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, 310(11): E947-957.
- [25] Erdogdu O, Nathanson D, Sjöholm A, et al. Exendin-4 stimulates proliferation of human coronary artery endothelial cells through eNOS-, PKA- and PI3K/Akt-dependent pathways and requires GLP-1 receptor [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 325(1-2): 26-35.
- [26] Ge GH, Dou HJ, Yang SS, et al. Glucagon-like peptide-1 protects against cardiac microvascular endothelial cells injured by high glucose [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2015, 8(1): 73-78.
- [27] Vittone F, Liberman A, Vasic D, et al. Sitagliptin reduces plaque macrophage content and stabilises arteriosclerotic lesions in ApoE^{-/-} mice [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(8): 2 267-275.
- [28] Hirano T, Yamashita S, Takahashi M, et al. Anagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, decreases macrophage infiltration and suppresses atherosclerosis in aortic and coronary arteries in cholesterol-fed rabbits [J]. *Metabolism*, 2016, 65(6): 893-903.
- [29] Simo R, Guerci B, Scherthaner G, et al. Long-term changes in cardiovascular risk markers during administration of exenatide twice daily or glimepiride: results from the European exenatide study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14(1): 1-13.
- [30] 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): 1 581-587.
- [31] Gitt AK, Bramlage P, Binz C, et al. Prognostic implications of DPP-4 inhibitor vs. sulfonylurea use on top of metformin in a real world setting- results of the 1 year follow-up of the prospective DiaRegis registry [J]. *Int J Clin Pract*, 2013, 67(10): 1 005-014.
- [32] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(14): 1 317-326.
- [33] White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(14): 1 327-335.
- [34] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(3): 232-242.
- [35] Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(23): 2 247-257.
- [36] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4): 311-322.
- [37] 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): 1 834-844.
- [38] Holman RR, Bethel MA, George J, et al. Rationale and design of the EXenatide study of cardiovascular event lowering (EXSCEL) trial [J]. *Am Heart J*, 2016, 30(174): 103-110.
- (此文编辑 朱雯霞)