

本文引用: 黄雪倩, 区昱森, 何旭瑜. 超重/肥胖人群合并心血管代谢疾病多靶点药物治疗机制及策略[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(9): 844-853. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.09.004.

· 霍勇教授代谢性心血管疾病专栏 ·

[文章编号] 1007-3949(2026)34-09-0844-10

超重/肥胖人群合并心血管代谢疾病多靶点药物治疗机制及策略

黄雪倩¹, 区昱森^{2,3}, 何旭瑜¹

1. 广东省心血管病研究所 广东省人民医院 广东省医学科学院, 广东省广州市 510080; 2. 南方医科大学临床医学院, 广东省广州市 510515; 3. 南方医科大学附属广东省人民医院(广东省医学科学院), 广东省广州市 510080

[摘要] 超重/肥胖合并心血管代谢疾病已成为全球突出公共卫生问题,其病理机制以内脏脂肪病理重构、多器官交互损伤及神经-内分泌失衡为核心,形成“代谢紊乱-器官损伤-炎症激活”的恶性循环。文章系统综述了超重/肥胖与心血管代谢疾病的核心关联机制,重点阐述以胰高血糖素样肽 1 受体激动剂(GLP-1RA)为代表的新型药物的治疗机制与临床应用,并创新性地提出其在动脉粥样硬化性心血管疾病一级、二级、三级预防中的分层应用价值,前瞻性地探讨双靶点、三靶点激动剂的协同治疗策略,填补现有综述对“全周期风险管理”阐述不足的空白。同时,探讨如何应对当前临床应用面临的个体疗效异质性、长期安全性数据不足、药物可及性受限及联合治疗策略待优化等挑战,旨在为肥胖合并心血管代谢疾病的全周期、分层级风险管理提供区别于传统单一减重视角的循证依据。

[关键词] 超重; 肥胖; 心血管代谢疾病; 胰高血糖素样肽 1 受体激动剂

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Mechanisms and strategies of multi-targeted pharmacotherapy for cardiometabolic diseases in overweight/obese populations

Huang Xueqian¹, Ou Yusen^{2,3}, He Xuyu¹

1. Guangdong Cardiovascular Institute & Guangdong Provincial People's Hospital & Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou, Guangdong 510080, China; 2. School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China; 3. Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510080, China

[ABSTRACT] Overweight/obesity complicated by cardiometabolic diseases constitutes a pressing global health crisis.

The pathological cascade hinges on visceral adipose tissue remodeling, inter-organ detrimental crosstalk, and neuroendocrine imbalance, creating a vicious cycle of metabolic disorder, organ injury, and inflammatory activation. This systematic review examines the mechanistic nexus between obesity and cardiometabolic disorders, focusing on the therapeutic mechanisms and clinical applications of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP1RA) as representative novel agents. Specifically, we elaborate on their stratified application value in the primary, secondary and tertiary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), and prospectively discuss synergistic therapeutic strategies of dualtarget and tripletarget agonists, filling the gap of inadequate elaboration on “fullcycle risk management” in existing reviews.

Meanwhile, we discuss how to cope with current challenges in clinical application, including heterogeneity of individual therapeutic responses, insufficient longterm safety data, limited drug accessibility, and pending optimization of combination therapy strategies. This study aims to provide evidence for fullcycle and hierarchical risk management of obesity combined with cardiometabolic diseases, which differs from the traditional single perspective of weight loss.

[KEY WORDS] overweight; obesity; cardiometabolic diseases; glucagon-like peptide-1 receptor agonists

[收稿日期] 2026-02-06

[修回日期] 2026-04-22

[基金项目] 广东省自然科学基金项目(2024A1515011451); 力·心中药科研创新基金(2023-CCA-TCM-033); 沃华科研基金项目(BYPDF2411213)

[作者简介] 黄雪倩, 硕士研究生, 研究方向为心血管内科, E-mail: huangxueqian@gdph.org.cn。通信作者何旭瑜, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事心血管代谢相关疾病的临床诊疗与转化研究, E-mail: hexuyu@gdph.org.cn。

肥胖是一种慢性、易复发且具有复杂多因素特征的代谢-神经-免疫综合性疾病,其病理学核心在于过量体脂导致的脂肪组织功能障碍及由此引发的系统性代谢紊乱,同时涉及中枢神经系统对能量代谢的调控异常。根据 2025 年世界肥胖地图(World Obesity Atlas 2025)预测,全球成年肥胖人口已突破 10 亿^[1]。中国在这一全球流行趋势中面临着尤为严峻的挑战,中国成年人糖尿病患病率已达 13.8%,其中约 43% 的病例归因于肥胖驱动的代谢紊乱^[2]。

伴随对肥胖病理机制认识的深化,临床管理策略正经历从单一减重向全周期“心血管-肾脏-代谢(cardiovascular-kidney-metabolic, CKM)”保护的范式转移,包括胰高血糖素样肽 1 受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA)、钠-葡萄糖共转运蛋白 2(sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2)抑制剂及多靶点激动剂在内的创新药物,其治疗核心已转向重塑全身代谢稳态与降低主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE)的复合风险。当前, GLP-1RA 已成为循证管理的基石, SELECT 试验证明其能使非糖尿病患者的主要心血管事件风险降低 20%,显著提升了其临床地位^[3]。

现有关减重药物的综述多聚焦于单一药物的

降糖或减重疗效,尚未将新兴药物(如 GLP-1RA)的作用机制与其在动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)三级预防中的分层应用价值进行系统整合,缺乏对“机制-临床转化-全程管理”链条的完整阐述。为此,本文旨在通过系统梳理药物治疗机制与分级预防策略的内在关联,为提升对肥胖合并心血管代谢疾病人群的分级预防意识、优化 GLP-1RA 等新型药物在不同风险层级的应用场景提供理论依据,推动从“被动减重”向“主动心肾代谢保护”的临床范式转变。

1 肥胖对心血管代谢影响的关联机制

肥胖与代谢综合征并非单纯代谢异常的结果,而是涉及神经、内分泌与免疫系统的多轨交叉通路紊乱。特别是中枢与外周肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)、交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)、下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴等系统的持续激活,打破了体重、血压与代谢的动态平衡,从而推动心血管疾病的病程进展,核心机制可归结为图 1 中提及的三大方面。

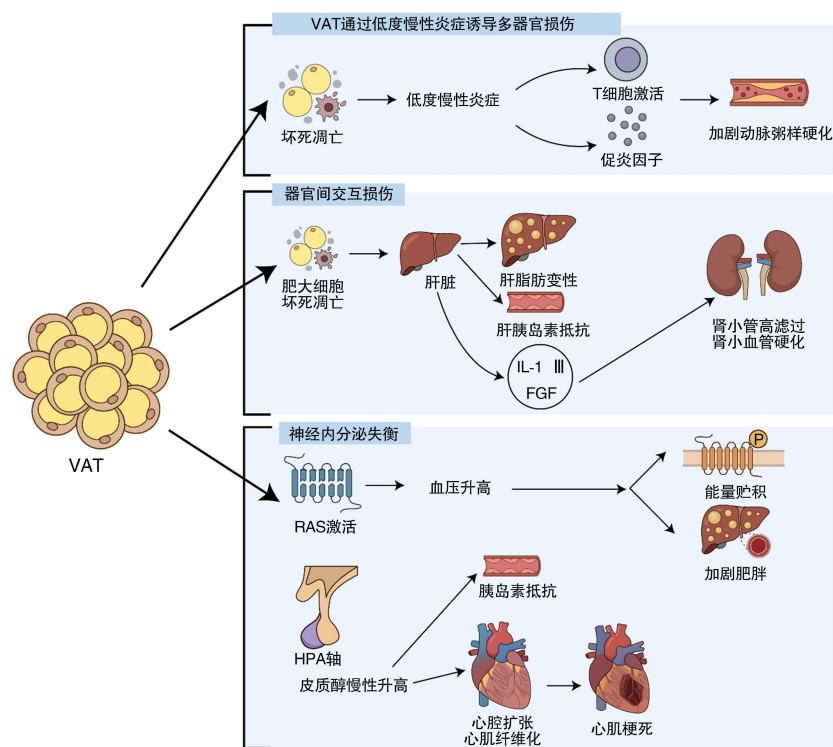


图 1. 肥胖对心血管代谢的影响

IL-1; 白细胞介素 1 (interleukin-1); VAT; 内脏脂肪组织 (visceral adipose tissue); FGF; 成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor)。

Figure 1. Mechanisms underlying the effects of obesity on cardiometabolic disorders

1.1 内脏脂肪病理重构、代谢紊乱

腹部脂肪沉积主要分为皮下脂肪组织 (subcutaneous adipose tissue, SAT) 和内脏脂肪组织 (visceral adipose tissue, VAT) 两种类型。VAT 解剖上紧邻肠系膜、肝脏和门静脉系统, 具有更高的脂解活性和内分泌活性。尽管 VAT 仅占整体脂肪组织的一小部分, 其增加却与胰岛素抵抗、2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)、代谢相关脂肪性肝病以及 ASCVD 风险显著升高密切相关, 这种关联在控制体重指数和总体脂肪量后依然存在, 提示 VAT 本身是独立的代谢及心血管危险因素^[4]。

在内脏型肥胖状态下, VAT 发生明显的病理性重构: 脂肪细胞从以“增生”为主转变为以“肥大”为主, 肥大的脂肪细胞更易发生局部缺氧、氧化应激和内质网应激, 诱导细胞凋亡和坏死, 释放脂质及危险相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP), 进一步吸引免疫细胞浸润^[5]。其次, VAT 中巨噬细胞、T 细胞、B 细胞等免疫细胞数量显著增加, 其表型由抗炎的 M2 型巨噬细胞、调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 等向促炎的 M1 型巨噬细胞和辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th) 1/Th17 倾斜, 形成持续的低度慢性炎症微环境^[6]。与之相对应的是脂肪细胞因子谱失衡: 抗炎、胰岛素增敏和脂联素水平下降, 而瘦素、抵抗素、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 等促炎因子表达和分泌增加^[7]。

这些变化在多层面推动代谢紊乱与血管/心脏损伤。以先天免疫为例, 瘦素、抵抗素等促炎脂肪因子促进单核细胞向组织迁移并偏向促炎 M1 型巨噬细胞极化^[8], 后者分泌大量活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、IL-1 β 、IL-6、TNF, 并可激活 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 等炎症小体, 加剧 VAT 及血管壁炎症浸润, 加速动脉粥样硬化斑块形成及进展^[9]。在获得性免疫方面, 瘦素通过调控树突状细胞成熟和抗原呈递功能, 促进 CD4⁺ T 细胞 Th1 极化, 同时抑制 Treg 的分化与功能^[10], 打破免疫稳态, 推动全身性炎症和动脉粥样硬化发生。

1.2 器官间交互损伤

腹部肥胖已被明确为 CKM 综合征早期阶段 (0~2 期) 中可调节的关键危险因素之一^[11]。在此阶段, VAT 与多部位异位脂肪沉积 (如肝脏、心外膜、骨骼肌和胰腺等) 可通过器官间代谢和炎症信

号相互作用^[12], 诱导并维持胰岛素抵抗、全身炎症反应与氧化应激, 从而促进多种代谢危险因素及慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 的发生与进展^[13]。

过多的内脏脂肪与异位脂肪沉积可通过直接向肝脏输送大量游离脂肪酸并经体循环释放炎症因子与脂肪细胞因子, 引发肝脂肪变性和肝脏胰岛素抵抗, 促进极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 过度分泌和动脉粥样硬化性脂质谱的形成^[13]。与此同时, 肝脏释放的炎症介质、凝血因子和成纤维因子通过循环作用于肾脏、心脏和血管, 推动肾小球高滤过、肾小动脉硬化以及心肌和血管壁重构, 构成“脂肪-肝-肾-心”的病理信号环。VAT 分泌的多种脂肪因子和炎症因子还会作用于远隔器官, 诱导骨骼肌和胰腺的脂质沉积与功能障碍, 进一步放大胰岛素抵抗和代谢失衡^[14]。

总的来看, 以内脏脂肪为核心的全身异位脂肪沉积, 通过内分泌、旁分泌和免疫炎症途径在多个器官之间形成复杂的相互作用网络, 推动 CKM 综合征从单纯代谢异常向器官结构与功能受损逐步进展。

1.3 神经-内分泌失衡

中心性肥胖通过多条神经-内分泌通路紊乱对心血管系统产生重要影响。肥胖状态下 RAS 激活、瘦素水平升高、胰岛素浓度增加以及肾上腺髓质激素异常分泌^[15], 与 SNS 和下丘脑-垂体-肾上腺轴激活形成正反馈通路, 是关联肥胖、代谢综合征与心血管疾病的核心机制。

脂肪组织局部 RAS 持续活化, 使血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 生成增加, 血管紧张素 II 1 型受体 (angiotensin II type 1 receptor, AT1R) 和 AT2R 过度表达^[16], Ang II 还干扰胰岛素信号通路 [如胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate 1, IRS-1)-磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)-蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路] 导致胰岛素抵抗, 促进代谢综合征形成^[17]。生理状态下, 循环 RAS 轻度激活可通过负反馈机制抑制中枢 RAS 活性, 并与交感神经活性 (sympathetic nervous activity, SNA) 协同调控能量消耗, 维持静息代谢率与体重稳定。然而, 在肥胖状态下, 该反馈机制发生解耦联, 即便血压升高, 脑内 RAS 与 SNA 仍持续高度活化, 一方面不断促进血压上升, 另一方面却无相应的能量代谢上调反馈, 造成能量持续蓄积, 进而加重肥胖进展^[18]。该现象是“肥胖相关性高血压”的重要病理基础。

神经-内分泌失衡还通过损伤内皮功能、促进血管重塑以及心肌结构异常,加速心血管疾病的发生与发展。例如,过量瘦素刺激中枢神经系统,既可增强 SNA,又能作用于血管内皮细胞,诱导一氧化氮(nitric oxide, NO)生成减少,促进黏附分子表达,加速内皮功能障碍与动脉粥样硬化形成^[19]。此外,肥胖状态下 HPA 轴的过度活化导致皮质醇慢性升高,不仅诱导胰岛素抵抗,还刺激心肌纤维化、促进心腔扩张,进而导致射血分数保留型心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)等临床表型出现^[18]。因此,针对相关通路的药理学靶向治疗(如 RAS 抑制剂、交感神经抑制剂、GLP-1RA)和生活方式改变,对于逆转肥胖与心血管疾病风险具有潜在积极意义。

2 超重/肥胖合并心血管代谢疾病的药物治疗机制及临床应用

作为当前肥胖症标准化治疗中的重要手段之一, GLP-1RA 司美格鲁肽可以实现约 1/3 患者体重降幅超过 20%,并可降低 MACE 风险达 20%^[3],是目前唯一被证实兼具减重和降低 MACE 风险的减重药物。GLP-1RA 介导的体重下降部分源于中枢食欲抑制,同时伴随脂代谢重塑与能量利用模式改变^[3]。

2.1 GLP-1RA 的心血管保护机制:基础研究证据

1980 年,胰高血糖素样肽 1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)被证实为肠促胰岛素,其作用机制包括增强葡萄糖依赖性胰岛素分泌、抑制胰高血糖素释放、延缓胃排空以及促进饱腹感^[3]。天然 GLP-1 会被二肽基肽酶 4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)快速降解,这推动了 DPP-4 耐受性 GLP-1RA(艾塞那肽、利拉鲁肽、司美格鲁肽)及 DPP-4 抑制剂的研发^[3]。首个 GLP-1RA(艾塞那肽)于 2005 年获批用于治疗 T2DM^[3], GLP-1RA 最初作为降糖药物有着降低糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)、改善空腹和餐后血糖并降低胰岛素需求量的优点,同时具有较低的低血糖风险^[20]。其降糖效应可通过刺激 β 细胞、抑制 α 细胞分泌胰高血糖素、减少肝脏葡萄糖生成、延缓胃排空及提高胰岛素敏感性实现^[21]。在早期的大型临床试验中,心血管风险的改善大多归因于体重数值下降后附属获益——即通过物理体重的减轻,被动地带动血压及容量负荷的缓解^[21]。

但近年来若干前临床模型表明 GLP-1 受体在内皮细胞、血管平滑肌细胞、心肌细胞、免疫细胞及脑组织中存在表达,提示 GLP-1RA 可能存在直接的

心血管获益靶点^[22]。

2.1.1 直接作用于血管内皮 GLP-1 和 GLP-1(9-36)可增强内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)活性,提高环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)和 NO 水平,从而改善内皮依赖性血管舒张和冠状动脉血流,即使在 GLP-1 受体敲除模型中也是如此^[23]。在 GLP-1RA 干预的小鼠模型中可观察到,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶活性、ROS 和血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)水平降低,同时内皮屏障完整性和微血管密度改善,最终表现为氧化应激和炎症反应减轻^[23]。Vinué 等^[24]发现在载脂蛋白 E 基因敲除(ApoE^{-/-})小鼠中, GLP-1 代谢物可通过减少巨噬细胞浸润、降低基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)水平和增加纤维帽厚度来稳定斑块,从而实现抗动脉粥样硬化作用。

2.1.2 直接心脏作用和抗重塑作用 GLP-1RA 可激活 PI3K-Akt、细胞外信号调节激酶 1/2(extra-cellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)、蛋白激酶 C ϵ (protein kinase C ϵ , PKC ϵ)、腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)、eNOS、血红素加氧酶 1(heme oxygenase-1, HO-1)等促生存激酶,并抑制线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)开放,进而改善心功能恢复、缩小梗死面积,减少心肌缺血再灌注损伤^[25]。同时, GLP-1RA 还可抑制细胞凋亡、坏死性凋亡、细胞焦亡和铁死亡^[23],增强自噬/线粒体自噬和氧化磷酸化,发挥抗细胞死亡与线粒体保护效应^[25]。如司美格鲁肽可通过环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)-蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)-去乙酰化酶 3-Raf 激酶抑制蛋白(sirtuin 3-Raf kinase inhibitor protein, Sirt3-RKIP)通路减轻糖尿病心肌病相关心脏炎症,并抑制 TANK 结合激酶 1(TANK-binding kinase 1, TBK1)-核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)信号通路、减少促炎细胞因子,从而阻断炎症信号传导^[26]。其次,心房肌细胞 GLP-1 受体激活后,可通过环磷酸腺苷直接激活的交换蛋白 2(exchange protein directly activated by cAMP-2, EPAC2)依赖机制促进心房利尿钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP)/脑利尿钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)释放,降低血压并改善血压负荷^[23]。此外, GLP-1RA 还可促使细胞代谢底物转变,提高心肌葡

葡萄糖摄取和线粒体效能,对心肌缺血和 HFpEF 可能产生有益效应^[27];同时可减轻炎症反应、抑制血小板活化,稳定心肌组织,降低心律失常和血栓形成风险^[22]。

上述提示,GLP-1RA 除了通过减重调控全身危险因素外,还存在直接的血管和心肌保护效应^[25]。在基础实验模型中,GLP-1RA 作用于内皮细胞、血管、心肌、免疫细胞和神经激素通路,整合抗炎、抗氧化、抗凋亡和斑块稳定作用^[28]。这些机制或可解释临床试验中观察到的 MACE 发生率下降,也推动了大型心血管结局试验(cardiovascular outcome trial, CVOT)及拓展心血管适应证相关临床研究的开展。同时,每条通路在人体中的具体作用仍是当前研究热点。

2.2 GLP-1RA 在心血管事件分级预防中的应用价值

心血管直接获益发现,推动 GLP-1 类药物应用于肥胖合并心血管疾病人群,这意味着肠促胰岛素类药物正在从“血糖控制工具”升级为“心血管事件预防工具”,有助于实现冠心病分级预防。

2.2.1 分级预防在动脉粥样硬化性心血管疾病管理中占据关键地位 冠心病的一级预防是指对未确诊冠心病但存在高危因素(如肥胖、高血压、高血脂、糖尿病等)的人群,采取干预措施以预防疾病发生。其核心在于控制可控危险因素,包括健康饮食、规律运动、戒烟限酒、体重管理及必要时药物干预(如降压药、降脂药)^[29];二级预防指的是治已病,就是对已确诊冠心病的患者人群,为了防止心肌梗死、心力衰竭、心律失常、猝死等发生所采取的预防措施;三级预防指的是积极治疗冠心病并发症,降低致残率和死亡率,延长患者寿命,提高患者生活质量^[29]。

作为 ASCVD 的核心危险因素,肥胖在各级预防中均具有关键干预价值。对于合并肥胖的 ASCVD 患者,三级预防需在控制心血管事件复发的基础上,针对性改善代谢紊乱,减轻肥胖对心血管系统的持续损害。因此,以 GLP-1RA 为代表的兼具减重与心血管保护作用的药物,是贯穿 ASCVD 分级预防的潜在重要手段。

2.2.2 以 GLP-1RA 为核心的 ASCVD 分层风险管理体系构建

(1) 一级预防。对肥胖但未确诊 ASCVD 或糖尿病的高危人群,GLP-1RA 可通过中枢食欲抑制、脂代谢重塑及能量利用优化实现持续减重,大多降幅可超过 20%^[30],同时改善血压、血糖及血脂的亚临床异常状态。在 17 604 名确诊为心血管疾病、超重/肥胖且无糖尿病的成人中开展

的 SELECT 试验显示,与安慰剂组比较,每周 2.4 mg 司美格鲁肽治疗可使 MACE 发生率降低 20% (风险比 0.80, 95% CI: 0.72 ~ 0.90), 随访约 3.3 年^[3]。对于肥胖合并代谢综合征的人群,早期使用 GLP-1RA(如利拉鲁肽 3.0 mg, 司美格鲁肽 2.4 mg)可显著降低未来 ASCVD 发病风险,尤其对 BMI ≥ 30 kg/m² 且伴有 2 项以上代谢危险因素的人群获益更为显著^[31]。生活方式干预联合 GLP-1RA 的一级预防策略,可有效阻断“肥胖-代谢紊乱-ASCVD”的病理链条,可成为高风险人群的重要干预手段。

(2) 二级预防。已确诊为 ASCVD 且伴有肥胖的患者,即使在最佳血脂和血压控制下仍存在高残留风险,因此二级预防成为 ASCVD 治疗的核心策略^[32]。GLP-1RA 可降低高危 T2DM 人群的 MACE 发生率,其中确诊 ASCVD 患者获益最为显著^[33]。SELECT 试验及真实世界靶向模拟试验数据表明,司美格鲁肽等 GLP-1RA 可降低既往心肌梗死或脑卒中且肥胖(即使无糖尿病)人群的心血管复发事件,其效果优于盐酸安非他酮-纳曲酮、芬特明-托吡酯等传统抗肥胖药物^[34]。因此,GLP-1RA 如今在减重药物领域占据着关键地位,它们不仅能够控制高危因素,还能真正改善心血管风险。心脏病学和糖尿病指南建议对患有 T2DM 且合并 ASCVD 或高风险的患者使用 GLP-1RA,且该建议不依赖于基线血糖水平,这反映出治疗策略正转向基于风险的应用模式^[35]。

(3) 三级预防。针对 ASCVD 已发展至晚期,出现严重并发症(如心力衰竭、严重肢体缺血、脑卒中后遗症等)的人群,长效 GLP-1RA 可显著降低高危 T2DM 患者 MACE 发生风险^[36]。真实世界和荟萃分析数据证实,GLP-1RA 显著降低了心血管死亡率和全因死亡率、心力衰竭住院率,对脑卒中和心肌梗死具保护作用^[22]。CVOT 研究进一步显示,在高风险糖尿病患者中,MACE、心肌梗死、脑卒中和心血管死亡风险显著降低,证实 GLP-1RA 具有真实的心脏保护作用,而非中性作用^[37]。

综上所述,以 GLP-1RA 为中心的三级预防理念可能有助于构建高危 ASCVD 再发人群的分级心血管风险管理体系。对于患有 ASCVD 的肥胖患者,可构建分层治疗体系。(1) 基础治疗。生活方式干预、他汀类药物、血压控制、抗血小板治疗,以及在适应证范围内使用 SGLT2 抑制剂等^[38]。(2) 药物减重。GLP-1RA(如利拉鲁肽 3.0 mg, 司美格鲁肽 2.4 mg 等)作为一线抗肥胖药物,已被证实可实现持续减重

(约 8% ~ 15% 的体重) 并降低 ASCVD 事件发生率^[39]。(3) 强化治疗。对于重度肥胖、多次事件发生或疗效不佳的患者, 可采用更高强度的肠促胰岛素类药物方案(例如替尔泊肽), 并进行心血管结局试验^[40]。(4) 辅助联合治疗策略。与 SGLT2 抑制剂联合用药, 以补充心血管肾脏保护和额外减重, 尤其适用于心力衰竭或慢性肾脏病患者^[38]。

此外, 荟萃分析显示, 与生活方式干预联合安慰剂相比, 生活方式干预联合 GLP-1RA 可额外减重约 7 kg, 并显著改善血压、血糖及血脂水平。上述证据支持将 GLP-1RA 作为肥胖症、心肾代谢疾病三级预防的锚定药物; 该类物质有望成为未来核心减重药物, 其作用不仅限于危险因素管控, 更能实现真正意义上的心血管风险干预^[39]。

2.3 多靶点减重药物: 基于 GLP-1 机制的拓展与升级策略

目前, 相关机制研究多聚焦于多条非葡萄糖依赖通路, 包括: 减轻氧化应激、炎症反应、内质网应激与细胞凋亡, 抑制血管及心脏重构; 改善内皮 NO 生物利用度、微血管灌注与斑块稳定性, 修复线粒体功能; 调控神经-激素系统及利尿相关通路^[22]。基础信号通路研究表明, cAMP-PKA、PI3K-Akt、AMPK、ERK1/2 及核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 等多条信号通路的激活, 可在下游抑制多种形式的程序性细胞死亡^[25]。此外, 围绕 GLP-1 的多靶点药理学拓展研究也在持续推进。该类研究策略是将 GLP-1 与胰淀素、成纤维细胞生长因子类似物或其他作用靶点组

合, 力求在增强减重效应的基础上, 缓解药物相关的胃肠道不良反应^[40]。基于 GLP-1 的药物设计策略相关综述指出, 多靶点激动剂可产生协同效应, 例如借助葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP) 的活性, 缓冲胰高血糖素介导的升血糖效应, 同时保留其产热获益^[40]。

2.3.1 双靶点激动剂的临床价值与研究进展

双靶点激动剂是继单一 GLP-1 药物之后治疗糖尿病和肥胖症的重要突破, 其中替瑞帕肽是首个获批的此类药物。GIP/GLP-1 双重激动剂(如替尔泊肽/LY3298176、CT-868) 的设计策略在于发挥肠促胰岛素对胰岛 β 细胞、中枢神经系统食欲调控中枢以及脂质代谢的协同效应, 因此其降糖和减重效果通常优于单用 GLP-1 制剂^[41]。胰高血糖素/GLP-1 双靶点激动剂(如 survodutide、cotadutide) 将 GLP-1 的降糖和饱腹效应, 与胰高血糖素驱动的能量消耗及潜在肝脏保护作用相结合^[42]。目前, 各类核心双靶点激动剂的临床应用价值及研发进展详见表 1。

受体激活的优化平衡以及偏向性激动剂在驱动卓越疗效中的作用仍未完全明确^[43]。长期心血管和肾脏结局、对代谢相关脂肪性肝炎 (metabolic associated steatohepatitis, MASH) 及重度肥胖的影响, 以及糖尿病缓解的持久性正处于积极研究中^[43]。此外, 双靶点激动剂在不同肥胖表型患者中的疗效差异、与其他心血管药物的联合应用效果, 也需进一步临床验证。

表 1. 主要双靶点激动剂、疗效及研发阶段
Table 1. Main dual agonists, efficacy and research stages

受体/类别	相较于 GLP-1 单靶点激动的主要临床价值	阶段
替尔泊肽 (GIP 受体/GLP-1 受体)	更大幅度降低 HbA1c (约 1.2% ~ 2.6%), 减重 10% 以上, 优于 1 mg 司美格鲁肽; 心血管安全性已证实, 正在进行 CVOT	获批用于 T2DM、肥胖症治疗
CT-868 (GIP 受体/GLP-1 受体, 偏向性激动剂)	HbA1c 显著下降 (1.6% ~ 2.2%, 与安慰剂比), 体重适度减轻, 血脂和血压改善显著, 展现出独特的心血管代谢调控特征	II a 期试验
Survodutide (GCGR/GLP-1 受体)	T2DM 患者 16 周减重可达 8.7%, 每周 ≥ 1.8 mg 剂量的减重效果优于 1 mg 司美格鲁肽, 降糖效果与 GLP-1 单靶点激动剂相当	II 期试验
Cotadutide (GCGR/GLP-1 受体)	54 周随访中, 降糖效果与利拉鲁肽相似, 但减重效果更显著	II b 期试验

注: HbA1c: 糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin A1c); GCGR: 胰高血糖素受体 (glucagon receptor)。

2.3.2 三靶点激动剂的研发管线情况 三靶点激动剂通常同时作用于 GLP-1 受体、GIP 受体和胰高血糖素受体 (glucagon receptor, GCGR), 从而实现抑制食欲、增强胰岛素分泌和提高能量消耗的重

功效。目前已有的双靶点激动剂如 GLP-1 受体 + GIP 受体激动剂可实现强效降糖、抑制食欲、改善胰岛素分泌的效果。添加 GCGR 可促进能量消耗和脂肪氧化, 但存在高血糖风险, 因此需通过 GLP-1/

GIP 活性进行调节^[44]。此外还有研究者提出,结合生长分化因子 15 (growth differentiation factor 15, GDF15)或胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)与肠促胰岛素,以调节恶心/饱腹感或维持瘦体重^[45]。目前,各类核心三靶点激动剂的研发阶段及主要疗效见表 2。

最先进的三靶点激动剂项目(如瑞他鲁肽、LY3437943)在治疗 T2DM 和肥胖症方面,疗效已超越现有 GLP-1RA 及双靶点激动剂。若干早期及临床前三靶点激动剂(NN1706、SAR441255 等)正在探

索疗效与安全性的边界,尤其涉及心率、肝脏信号及胰高血糖素驱动的代谢作用^[46]。针对代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)/MASH 和神经退行性疾病的平行研究正将适应证拓展至传统代谢终点之外^[47]。未来发展方向将取决于其长期安全性以及**与强效双靶点激动剂的对照试验,以及根据特定表型调整受体平衡**。此外,三靶点激动剂在肥胖合并 HFpEF、ASCVD 等心血管疾病人群中的疗效和安全性,仍待后续临床研究以进一步探索。

表 2. 选择性三靶点激动剂的靶点、阶段及主要疗效
Table 2. Targets, stages and main efficacy of selective triple agonists

分子	靶点	阶段/主要人群	主要疗效
瑞他鲁肽(retatrutide)	GIP 受体/GLP-1 受体/GCGR	Ⅱ 期试验(T2DM、肥胖症)	36 周时 HbA1c 降低达 2.0% , 体重减轻约 17% , 优于度拉鲁肽
LY3437943	GIP 受体/GLP-1 受体/GCGR	I b 期(T2DM) ; Ⅱ 期试验进行中	每周一次给药, 12 周 HbA1c 降低 1.4% ~ 1.7% , 体重减轻约 8.8 kg
NN1706	GLP-1 受体/GIP 受体/GCGR	早期临床阶段; 研发暂停	减重效果显著, 但观察到心率升高, 后续研发面临挑战
SAR441255	GLP-1 受体/GIP 受体/GCGR	I 期试验	动物实验中展现强效代谢调节作用; 人体试验中安全性良好, 作用持续时间较短

2.4 新药研发前沿

NLRP3 激活可通过半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1 (cysteine-aspartic protease-1, caspase-1) 和消皮素 D (gasdermin D, GSDMD) 驱动 IL-1 β /IL-18 释放及细胞焦亡,进而参与风湿性疾病、代谢性疾病、神经退行性疾病、心血管疾病和感染性疾病的发生发展^[48]。靶向作用可以发生在 NLRP3 本身(阻碍其 NACHT 结构域所介导的寡聚化)、上游触发因素(氧化 DNA、线粒体信号等)、下游效应分子(caspase-1、GSDMD、IL-1 轴)^[49]。例如 磺酰脲类化合物 MCC950 是一种高效、高度特异性的小分子抑制剂,能在多种临床前模型中使 IL-1 β 释放恢复正常并改善疾病表型^[50],但其肝毒性及脱靶效应问题导致临床开发暂停,但 MCC950 衍生的骨架结构(例如 Inzomelid, Somalix)已完成 I 期临床试验,为更新、更安全的化学类型提供了参考^[50]。

目前已有数种口服小分子药物进入或即将进入Ⅱ期临床试验。达帕他韦(OLT1177)在 I 期试验中展现出良好安全性,正针对心力衰竭、骨关节炎及新型冠状病毒感染相关超炎症展开测试;而其他药物如脑渗透性 NLRP3 抑制剂则正处于神经退行性疾病的早期临床试验阶段^[49]。与此同时,秋水仙

碱、曲尼司特等传统药物及多种植物化学物质被重新认定或证实为非特异性 NLRP3 通路抑制剂,在心血管疾病、肠道疾病、代谢性疾病及脓毒症模型中均展现出颇具潜力的临床前数据与部分临床研究证据^[51]。靶向 IL-1 β 或其受体的生物制剂已获批用于自身炎症综合征的治疗,并能降低心血管疾病事件发生率,其作用靶点为 NLRP3 下游通路^[52]。

3 药物治疗的挑战

超重与 ASCVD、T2DM、CKD 及心力衰竭存在高度共病特征,显著升高疾病进展风险与全因死亡率。尽管以 GLP-1RA 为代表的新型代谢药物在减重效果、心肾保护领域展现出突破性疗效,但受疾病病理生理复杂性与临床实践多重因素制约,该类药物的临床应用仍面临严峻挑战。在个体疗效层面,GLP-1RA 的治疗响应存在显著异质性,如约 10% ~ 15% 的患者使用司美格鲁肽几乎没有减重效果,且合并 T2DM 患者的减重效果不如无糖尿病患者。不同的 GLP-1RA 也存在差异性,如司美格鲁肽减重效果明显优于利拉鲁肽,且在降低全因死亡率和心血管死亡率方面显示显著优势^[53]。ASCVD 患

者的斑块负荷、冠状动脉微循环状态、心肌纤维化程度、残余炎症水平及肾功能状况等病理生理特征,与肥胖相关药代动力学改变共同影响药物代谢动力学与药效学效应,而当前临床决策仍依赖传统危险因素评估,缺乏对代谢表型、脂肪分布特征、炎症/纤维化生物标志物谱及遗传/表观遗传背景的整合分析,现有 CVOT 的入组策略未能充分控制关键变量,导致约 30%~40% 指南推荐人群呈现“低应答”,精准用药体系尚处于探索阶段^[54]。

GLP-1RA 低应答的原因可能源于多种生物学基础,包括药物的使用情况不同、个体遗传变异以及信号通路的差异。在临床使用中,由于患者的具体疾病不同,导致合用药以及用药剂量不同,影响减重效果。如在糖尿病患者中,GLP-1RA 常与其他可能导致体重增加的降糖药物使用(如磺酰脲类、胰岛素或噻唑烷二酮类)而影响减重效果,因此应针对患者的合并用药作药物剂量调整。在遗传变异中,GLP-1 受体基因中的 rs6923761 变异和 β 抑制蛋白 1 (arrestin beta 1, ARRB1) 基因的低频变异(如 rs140226575)与 GLP-1RA 的血糖控制反应显著相关,不同种族中这些变异的频率差异也影响疗效。另外还有研究报告 GLP-1 受体中 Gly168Ser 变异与 T2DM 患者对 GLP-1RA 治疗的体重反应有关^[55]。此外,Gly168Ser 和 Pro7Leu 与 GLP-1RA 诱导的减重相关。在一项针对多囊卵巢综合征肥胖女性的初步研究中,Pro7Leu 也与利拉鲁肽的减重潜力有关^[56]。因此,对基因变异的定位,有助于对使用 GLP-1RA 患者进行精准分型,指导其个性化治疗。在通路层面,GLP-1RA 诱导减重的机制主要由中枢介导,但其反应异质性的机制目前尚未明确。阐明该机制,亦有助于实现对 GLP-1RA 治疗的精准分型。

在长期安全性与耐受性方面,GLP-1RA 的胃肠道不良反应发生率为 30%~50%,显著影响患者依从性;其中,多靶点激动剂并未显示出较单靶点激动剂更高的胃肠道不良事件发生率。心律异常等心脏安全性问题在不同 GLP-1RA 间差异不大,但部分研究提示利拉鲁肽可能对心力衰竭患者有不利影响,而司美格鲁肽则表现出心血管获益。另一方面,新一代多靶点肠促胰素类药物的长期安全性数据匮乏,其对骨代谢、脂肪组织重塑及下丘脑-垂体-肾上腺轴、性腺轴的潜在影响尚未明确^[57],且超大幅度减重可能引发肌肉量流失、营养素缺乏等继发问题,而绝大多数相关试验随访周期仅 2~4 年,10 年以上真实世界长期安全性数据的缺失进一步限

制了药物的临床应用^[57]。

在临床认知与实践层面,尽管美国心脏协会(American heart association, AHA)、欧洲心脏病学会(European society of cardiology, ESC)等权威机构已将 GLP-1RA 列为 T2DM 合并 ASCVD 或高心血管风险患者的一线推荐药物,但真实世界中其处方率显著偏低,美国符合适应证人群的治疗率不足 20%,中国这一比例仅约 14%,其核心原因包括临床医生对肥胖的疾病属性认知不足、对新型药物的心血管获益证据掌握不充分、多学科协作模式未普及,以及肥胖管理中心等整合性医疗资源的全球普及率极低,导致高危患者在诊疗路径中易出现“漏诊漏治”^[58]。

4 总结与展望

超重/肥胖合并心血管代谢疾病的病理机制复杂,以内脏脂肪病理重构、多器官交互损伤及神经-内分泌失衡为核心,形成“代谢紊乱-器官损伤-炎症激活”的恶性循环。近年来,以 GLP-1RA 为代表的新型药物实现了治疗理念的突破,从单一减重转向全周期心肾代谢保护。其通过直接作用于血管与心肌、发挥抗炎抗氧化效应、调节神经激素通路等机制,显著降低 MACE 风险,有望成为贯穿 ASCVD 三级预防的核心药物。双靶点、三靶点激动剂的研发进一步拓展了治疗边界,凭借协同增效作用,在降糖减重疗效上超越单一靶点药物,为重度肥胖及合并多器官损伤患者提供了新选择。NLRP3 炎症小体抑制剂、脂肪因子靶向药物等前沿方向,有望为精准干预炎症通路、打破病理循环提供新的靶点。同时,临床应用仍面临多重挑战:个体疗效异质性缺乏精准预测体系、长期安全性数据不足、药物可及性受限、联合治疗策略有待优化等,这些问题需通过多学科交叉研究逐步解决。

展望未来,超重/肥胖合并心血管代谢疾病的治疗将朝着“精准化、多靶点、全周期”的方向发展,通过机制研究的深化、药物研发的突破及临床管理模式的创新,逐步打破“肥胖-心血管疾病”的病理链条,为患者带来更全面的获益。同时,需重视预防与治疗的结合,通过早期干预内脏脂肪堆积、改善代谢稳态,从源头降低心血管代谢疾病的发病风险,最终减轻全球公共卫生负担。

[参考文献]

- [1] World Obesity Federation. World obesity Atlas 2025[R]. London:

- World Obesity Federation, 2025.
- [2] 张晓帆, 王惠君, 苏畅, 等. 2000-2023年中国十省(自治区)成年居民超重肥胖及中心性肥胖的流行现状及趋势[J]. 卫生研究, 2024, 53(6): 874-879.
- Zhang X F, Wang H J, SU C, et al. Prevalence and trends of overweight, obesity, and central obesity among adult residents in 10 provinces (autonomous regions) of China in 2000-2023[J]. J Hyg Res, 2024, 53(6): 874-879.
- [3] Lincoff A M, Brown-Frandsen K, Colhoun H M, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes[J]. N Engl J Med, 2023, 389(24): 2221-2232.
- [4] Despres J P. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update[J]. Circulation, 2012, 126(10): 1301-1313.
- [5] Kolb H. Obese visceral fat tissue inflammation: from protective to detrimental? [J]. BMC Med, 2022, 20(1): 494.
- [6] Bensussen A, Torres-Magallanes J A, Roces De Álvarez-Buylla E. Molecular tracking of insulin resistance and inflammation development on visceral adipose tissue[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1014778.
- [7] Gao D, Bing C, Griffiths H R. Disrupted adipokine secretion and inflammatory responses in human adipocyte hypertrophy[J]. Adipocyte, 2025, 14(1): 2485927.
- [8] Tilg H, Ianiro G, Gasbarrini A, et al. Adipokines: masterminds of metabolic inflammation[J]. Nat Rev Immunol, 2025, 25(4): 250-265.
- [9] Liu M H, Chen R M, Zheng Z W, et al. Mechanisms of inflammatory microenvironment formation in cardiometabolic diseases: molecular and cellular perspectives [J]. Front Cardiovasc Med, 2024, 11: 1529903.
- [10] Bellini R, Bonacina F, Norata G D. Crosstalk between dendritic cells and T lymphocytes during atherogenesis: focus on antigen presentation and break of tolerance [J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 934314.
- [11] Ndumele C E, Rangaswami J, Chow S L, et al. Cardiovascular-kidney-metabolic health: a presidential advisory from the American heart association[J]. Circulation, 2023, 148(20): 1606-1635.
- [12] 杨彩凤, 邓婵翠, 石蓓, 等. 冠状动脉周围脂肪组织在冠心病中的临床意义[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(11): 999-1005.
- Yang C F, Deng C C, Shi B, et al. The clinical significance of pericoronary adipose tissue in coronary heart disease[J]. Chin J Arterioscler, 2024, 32(11): 999-1005.
- [13] Powell-Wiley T M, Poirier P, Burke L E, et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American heart association[J]. Circulation, 2021, 143(21): e984-e1010.
- [14] Steinberg G R, Valvano C M, De Nardo W, et al. Integrative metabolism in MASLD and MASH: pathophysiology and emerging mechanisms[J]. J Hepatol, 2025, 83(2): 584-595.
- [15] Jais A, Brüning J C. Arcuate nucleus-dependent regulation of metabolism-pathways to obesity and diabetes mellitus [J]. Endocr Rev, 2022, 43(2): 314-328.
- [16] Alvarez-Gallego F, González-Blázquez R, Gil-Ortega M, et al. Angiotensin II type 2 receptor as a novel activator of brown adipose tissue in obesity[J]. Biofactors, 2023, 49(6): 1106-1120.
- [17] Taheri R, Mokhtari Y, Yousefi A M, et al. The PI3K/Akt signaling axis and type 2 diabetes mellitus (T2DM): from mechanistic insights into possible therapeutic targets[J]. Cell Biol Int, 2024, 48(8): 1049-1068.
- [18] Kanugula A K, Kaur J, Batra J, et al. Renin-angiotensin system: updated understanding and role in physiological and pathophysiological states[J]. Cureus, 2023, 15(6): e40725.
- [19] Cassis L A, Police S B, Yiannikouris F, et al. Local adipose tissue renin-angiotensin system[J]. Curr Hypertens Rep, 2008, 10(2): 93-98.
- [20] 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, 276.
- Suo S Q, Gao Y, Liu X Y. Research of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in cardioprotective mechanism[J]. Chin J Arterioscler, 2025, 33(3): 264-268, 276.
- [21] Yao H Q, Zhang A Q, Li D L, et al. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network Meta-analysis[J]. The BMJ, 2024, 384: e076410.
- [22] Yang H M. GLP-1 agonists in cardiovascular diseases: mechanisms, clinical evidence, and emerging therapies[J]. J Clin Med, 2025, 14(19): 6758.
- [23] Karakasis P, Patoulis D, Theofilis P, et al. GLP-1 receptor agonists and myocardial perfusion: bridging mechanisms to clinical outcomes[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(7): 3050.
- [24] Vinué Á, Navarro J, Herrero-Cervera A, et al. The GLP-1 analogue lixisenatide decreases atherosclerosis in insulin-resistant mice by modulating macrophage phenotype[J]. Diabetologia, 2017, 60(9): 1801-1812.
- [25] Król M, Kupnicka P, Żychowska J, et al. Molecular insights into the potential cardiometabolic effects of GLP-1 receptor analogs and DPP-4 inhibitors[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(14): 6777.
- [26] Lin K, Wang A, Zhai C, et al. Semaglutide protects against diabetes-associated cardiac inflammation via Sirt3-dependent RKIP pathway[J]. Br J Pharmacol, 2025, 182(7): 1561-1581.
- [27] Thomas J, Dagan M, Wang B, et al. Mechanisms of GLP-1 receptor agonists in HFpEF: exploring weight-dependent and independent drivers of therapeutic benefit[J]. Circ Heart Fail, 2026, 19(5): e013279.
- [28] Lee J, You J H, Park H J, et al. Metabolic flux adaptations during GLP-1 receptor agonist therapy: redox implications[J]. Curr Obes Rep, 2026, 15(1): 28.
- [29] 中国心血管病预防指南(2017)写作组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心血管病预防指南(2017)[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(1): 10-25.
- Task Force on Chinese Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Diseases(2017), Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Chinese guidelines for the prevention of cardiovascular diseases(2017)[J]. Chin J Cardiol, 2018, 46(1): 10-25.
- [30] Garvey W T, Batterham R L, Bhatta M, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial [J]. Nat Med, 2022, 28(10): 2083-2091.
- [31] Zhang F, Tong Y, Su N, et al. Weight loss effect of glucagon-like peptide-1 mimetics on obese/overweight adults without diabetes: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Diabetes, 2015, 7(3): 329-339.

- [32] Le R, Nguyen M T, Allahwala M A, et al. Cardiovascular protective properties of GLP-1 receptor agonists: more than just diabetic and weight loss drugs[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(16): 4674.
- [33] Marx N, Husain M, Lehrke M, et al. GLP-1 receptor agonists for the reduction of atherosclerotic cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes[J]. *Circulation*, 2022, 146(24): 1882-1894.
- [34] Guo W, Wang M, Shin J, et al. Abstract 4367419: glucagon-like peptide-1 receptor agonist use is associated with lower risk of cardiovascular event recurrence compared with use of bupropion-naltrexone or phentermine-topiramate: a nationwide target trial emulation study[J]. *Circulation*, 2025, 152(Suppl_3): A4367419.
- [35] Yeo D, Jo Y, Jeong J, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide 1 receptor agonists across all health outcomes in type 2 diabetes: an umbrella review and evidence map of randomised controlled trials[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2026, 28(2): 1136-1149.
- [36] Deanfield J, Verma S, Scirica B M, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial [J]. *Lancet*, 2024, 404(10454): 773-786.
- [37] An X, Sun W, Wen Z, et al. Comparison of the efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists on cardiovascular events and risk factors: a review and network Meta-analysis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2025, 27(4): 1735-1751.
- [38] Gourdy P, Darmon P, Dievart F, et al. Combining glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT2is) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22(1): 79.
- [39] Chu J, Zhang H, Wu Y, et al. Efficacy of lifestyle modification combined with GLP-1 receptor agonists on body weight and cardio-metabolic biomarkers in individuals with overweight or obesity: a systematic review and Meta-analysis [J]. *EclinicalMedicine*, 2025, 88: 103464.
- [40] Zhang J, Wei J, Lai W, et al. Focus on glucagon-like peptide-1 target: drugs approved or designed to treat obesity[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(4): 1651.
- [41] Chakravarthy M V, Elliott M A, Acosta L, et al. Efficacy and safety of CT-868, a novel, fully biased, dual glucagon-like peptide-1/glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor agonist, in type 2 diabetes: a double-blind, randomized placebo controlled phase 2 trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2026, 28(3): 1673-1682.
- [42] Blüher M, Rosenstock J, Hoefler J, et al. Dose-response effects on HbA1c and bodyweight reduction of survodutide, a dual glucagon/GLP-1 receptor agonist, compared with placebo and open-label semaglutide in people with type 2 diabetes: a randomised clinical trial[J]. *Diabetologia*, 2024, 67(3): 470-482.
- [43] Campbell J E, Müller T D, Finan B, et al. GIPR/GLP-1R dual agonist therapies for diabetes and weight loss-chemistry, physiology, and clinical applications[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(9): 1519-1529.
- [44] Coskun T, Urva S, Roell W C, et al. LY3437943, a novel triple glucagon, GIP, and GLP-1 receptor agonist for glycemic control and weight loss: from discovery to clinical proof of concept [J]. *Cell Metab*, 2022, 34(9): 1234-1247.
- [45] Zhang J, Sanan S, Csanalosi M, et al. Novel dual and triple agonists targeting GLP-1, GIP, glucagon, and GDF15 for type 2 diabetes and obesity management[J]. *Endocrinology*, 2025, 166(11): bqaf130.
- [46] Finan B, Douros J D, Goldwater R, et al. A once-daily GLP-1/GIP/glucagon receptor tri-agonist (NN1706) lowers body weight in rodents, monkeys and humans[J]. *Mol Metab*, 2025, 96: 102129.
- [47] Zafer M, Tavaglione F, Romero-Gómez M, et al. Review article: GLP-1 receptor agonists and glucagon/GIP/GLP-1 receptor dual or triple agonists-mechanism of action and emerging therapeutic landscape in MASLD [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2025, 61(12): 1872-1888.
- [48] Vande Walle L, Lamkanfi M. Drugging the NLRP3 inflammasome: from signalling mechanisms to therapeutic targets [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2024, 23(1): 43-66.
- [49] Matico R, Grauwen K, Chauhan D, et al. Navigating from cellular phenotypic screen to clinical candidate: selective targeting of the NLRP3 inflammasome [J]. *EMBO Mol Med*, 2025, 17(1): 54-84.
- [50] Cabral J E, Wu A, Zhou H, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome for inflammatory disease therapy [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2025, 46(6): 503-519.
- [51] Ma Y H, Meng J L, Sun F Y, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in sepsis: molecular mechanisms and therapeutic strategies [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2025, 86: 57-70.
- [52] Toldo S, Mezzaroma E, Buckley L F, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in cardiovascular diseases [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 236: 108053.
- [53] Moiz A, Filion K B, Toutoumchi H, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for weight loss among adults without diabetes: a systematic review of randomized controlled trials [J]. *Ann Intern Med*, 2025, 178(2): 199-217.
- [54] Wilding J P H, Batterham R L, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(11): 989-1002.
- [55] De Luis D A, Diaz Soto G, Izaola O, et al. Evaluation of weight loss and metabolic changes in diabetic patients treated with liraglutide, effect of RS 6923761 gene variant of glucagon-like peptide 1 receptor [J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29(4): 595-598.
- [56] Jensterle M, Pirš B, Goricar K, et al. Genetic variability in GLP-1 receptor is associated with inter-individual differences in weight lowering potential of liraglutide in obese women with PCOS: a pilot study [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015, 71(7): 817-824.
- [57] Marso S P, Bain S C, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1834-1844.
- [58] Bray G A, Kim K K, Wilding J P H, et al. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the world obesity federation [J]. *Obes Rev*, 2017, 18(7): 715-723.
- (此文编辑 许雪梅)