◇ “糖尿病心血管并发症的药物进展”专栏 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Jun; 31(6): 729-734

GLP-1 受体激动剂在糖尿病心肌病中的心血管保护作用：机制和临床前景

徐晓曼，周　蕾

南京医科大学第一附属医院心血管内科，南京 210009，江苏

摘要　糖尿病心肌病（diabetic cardiomyopathy，DCM）是糖尿病患者常见的心血管并发症，尤其在 2 型糖尿病患者中更为普遍。尽管近年来针对糖尿病的降糖治疗取得了显著进展，但常规药物仍难以有效延缓糖尿病心肌病的进展。胰高糖素样肽-1 受体激动剂（glucagon-like peptide-1 receptor agonists，GLP-1RAs）为新型肠促胰岛素类药物，不仅用于治疗 2 型糖尿病和肥胖症，还具有显著的心脏和代谢保护作用，能够降低糖尿病患者心血管不良事件的发生风险。本文综述了 DCM 的病理生理机制，并重点探讨了 GLP-1RAs 在 DCM 中的降糖外保护作用机制及其最新临床研究进展。

关键词　糖尿病心肌病；GLP-1 受体激动剂；糖尿病心血管并发症

中图分类号：R542.2
文献标志码：A
文 章 编 号：1009-2501(2026)06-0729-06
doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.06.002

心血管疾病是糖尿病（diabetes mellitus，DM）的主要并发症之一，尤其在 2 型糖尿病（diabetes mellitus type 2，T2DM）患者中更为常见。研究表明，近 1/4 糖尿病患者存在心肌损伤。糖尿病心肌病（diabetic cardiomyopathy，DCM）的最新定义为在糖尿病存在的情况下，出现的心肌收缩和/或舒张功能障碍，且这种功能障碍独立于其他危险因素和疾病[1]。尽管新型降糖药物不断涌现，兼具降糖和心血管保护作用的药物仍在开发中。继钠-葡萄糖协同转运蛋白-2（sodium-glucose co-transporter-2，SGLT-2）抑制剂后的又一潜力药物，胰高糖素样肽-1 受体激动剂（glucagon-like peptide-1 receptor agonists，GLP-1RAs）具有独立于降糖外的心血管保护作用。本文综述了 DCM 的发病机制，并探讨了 GLP-1RAs 在 DCM 中的降糖外保护作用机制及其最新临床研究进展。

1　DCM 发病机制

研究发现，在胰岛素抵抗或高胰岛素血症状态下，DCM 的病理变化主要表现为心肌细胞胰岛素信号通路受损、线粒体功能障碍、内质网应激、钙稳态受损、冠状动脉微循环异常、交感神经系统（sympathetic nervous system，SNS）、肾素-血管紧张素-醛固酮系统（the renin-angiotensin-aldosterone system，RAAS）激活和适应不良免疫反应等。这些变化会进一步引发氧化应激、心肌纤维化和肥大、心脏舒张功能障碍，最终进展为心力衰竭[2]。

1.1　胰岛素信号传导受损/胰岛素抵抗　胰岛素抵抗不仅是糖尿病的始发原因，还是 DCM 的独立危险因素。胰岛素信号传导受损主要涉及胰岛素受体底物 1（insulin receptor substrate-1，IRS-1）通路和丝裂原活化蛋白激酶（mitogen- activated protein kinase，MAPK）信号通路两个关键途径。IRS-1 通路调节代谢反应，而 MAPK 通路则与心肌生长和重塑反应有关[3]。胰岛素信号传导受损通常由胰岛素受体或其下游效应分子的突变或翻译后修饰引起[4-5]。

1.2　代谢紊乱　动物研究发现，高脂饮食诱导的小鼠通过脂肪组织炎症触发 IRS-1 丝氨酸磷酸化，抑制 V-akt 鼠胸腺瘤病毒癌基因同源物（Akt murine thymoma viral oncogene homolog，AKT）的活性，表明代谢紊乱可反向加剧胰岛素信号受损[6]。db/db 小鼠因肝脏和肌肉中 IRS-1/AKT 磷酸化水平

2025-02-25 收稿　2025-04-06 修回
国家自然科学基金（82370897）
徐晓曼，女，硕士在读，研究方向：心血管方向。
E-mail: 748263357@qq.com
周蕾，通信作者，女，博士，教授，博导，研究方向：心血管方向。
E-mail: zhoulei7005@163.com

下降，导致糖异生基因上调，引起高血糖和胰岛素抵抗[7]。代谢紊乱可通过胰岛素抵抗、氧化应激、炎症等多重途径，损伤心肌细胞结构和功能，导致DCM的发生发展，这是DCM的核心机制之一。

1.2.1 SNS和RAAS激活 SNS和RAAS激活后通过增加盐和水的保留、外周动脉血管收缩和增加心肌收缩能力来维持心输出量。然而，持续激活会引起血流动力学异常和心脏重塑[8]，如血管紧张素Ⅱ（angiotensin Ⅱ，AngⅡ）通过刺激血管紧张素受体-1直接作用于心肌细胞和成纤维细胞，促使胶原合成并抑制分解，导致心肌肥厚和纤维化[9-14]。

1.2.2 氧化应激 氧化应激是活性氧（reactive oxygen species，ROS）过度生成与ROS降解能力间的不平衡。糖尿病状态下，线粒体的功能障碍、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate，NADPH）氧化酶的激活以及RAAS系统的激活都能导致ROS的过量产生，引发线粒体DNA损伤、脂质过氧化和蛋白质氧化修饰，进而引起炎症、心脏肥大和纤维化[15]。

1.2.3 炎症 糖尿病是一种炎症性疾病。在DCM病理过程中，NLRP3炎性小体的特异性激活是驱动心肌炎症、纤维化的核心机制。高血糖通过多元醇途径和晚期糖基化终产物诱导氧化应激，产生大量的ROS，后者直接激活NLRP3炎性小体，引起促炎细胞因子的分泌，加重胰岛素抵抗和心肌损伤[16]。动物实验证实抑制NLRP3可减少心肌纤维化并改善心功能，临床试验也显示IL-1β中和抗体能降低心血管风险，提示靶向NLRP3炎性小体是治疗DCM的潜在策略[17]。

1.2.4 交互作用 在DCM的进展过程中，RAAS激活、氧化应激与炎症之间相互作用、相互影响，形成一个复杂的网络。糖尿病状态下，高血糖等因素可刺激RAAS激活。AngⅡ是RAAS的关键效应分子，可与细胞膜上的血管紧张素1型受体结合，激活NADPH氧化酶，释放大量ROS，促进氧化应激。同时氧化应激产生的ROS会损伤细胞膜，使细胞内的信号通路异常激活，促进肾素的释放，反过来激活RAAS。此外，ROS通过影响核因子κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）、NLRP3炎性小体和TLR4通路介导炎症反应[15]。RAAS激活时会产生大量炎性介质参与心脏修复和重塑，而多种炎症因子和细胞因子也能对RAAS产生调节作用，如TNF-α、IL-6等可抑制心肌细胞中血管紧张素转换酶2的活性和表达，使得AngⅡ水平相对升高，进一步激活RAAS，加重心肌损伤。因此，三种机制能够相互影响，共同推动DCM的发生发展。

2 GLP-1RAs的心血管保护机制

GLP-1是一类主要由肠道内分泌L细胞分泌的内源性激素，通过增加胰岛素和抑制胰高血糖素分泌来控制与膳食相关的血糖波动；还可抑制胃排空和食物摄入，最大限度地提高营养吸收，同时限制体质量增加[18-19]。GLP-1RAs可有类似GLP-1的作用，具有神经保护、抗炎、心血管保护和代谢调节作用，同时由于与天然GLP-1的结构差异可增强期作用时间，具有良好的应用前景[20]。《中国糖尿病防治指南（2024版）》将GLP-1RAs列为一线治疗药物，尤其在2型糖尿病合并心肾疾病、超重/肥胖等情况下，GLP-1RAs被推荐为优选药物。GLP-1RAs的药理机制复杂且涉及多个与DCM发生发展相关的分子事件，下面对其可能的机制进行介绍。

2.1 心脏直接作用 研究发现GLP-1RAs能通过抑制TGF-β/Smad通路，减少胶原蛋白和纤连蛋白的合成，从而减少心肌纤维化，同时能够激活PI3K/Akt信号通路减少心肌细胞的凋亡[21]。GLP-1RAs还能激活PPARα通路，增强心肌细胞对游离脂肪酸的氧化代谢，减少脂质蓄积和脂毒性。动物实验表明GLP-1RAs可降低心肌胶原沉积、恢复射血分数同时改善舒张功能，临床试验进一步证实其可降低心力衰竭住院风险，其中司美格鲁肽对心脏收缩/舒张功能的综合改善更显著，但需更多DCM患者专项研究验证[22]。

2.2 抗炎作用 GLP-1RAs不仅能够有效控制葡萄糖稳态，还在炎症调控中表现出显著作用[23]。有研究发现GLP-1RAs可能在各种疾病条件下控制炎症，如在类风湿性关节炎的小鼠模型中，利拉鲁肽干预显著减轻了滑膜炎症，并减少了促炎细胞因子的产生，从而改善了关节损伤[24]。GLP-1RAs的抗炎作用涉及多个分子信号通路。GLP-1RAs可通过阻止NF-κB抑制蛋白降解以结合NF-κB使其失活，NF-κB无法进入细胞核启动炎症因子的转录从而减少炎症介质的产生[25]。GLP-1RAs通过激活AMPK通路和JAK/STAT通路，调控抗炎相关基因的表达同时抑制促炎细胞因子和趋化因子的表达，发挥抗炎作用。此外，AMPK能够改善

线粒体功能，减少 ROS 的产生，从而间接减轻炎症反应并重建细胞内代谢平衡。

2.3　改善氧化应激　氧化应激源于 ROS 生成与降解的失衡，其过度积累可引发慢性炎症及组织损伤[26]。大量研究证实 GLP-1RAs 是通过减少 ROS 产生和减轻炎症来改善氧化应激。GLP-1RAs 可能通过抑制蛋白精氨酸甲基转移酶-1（protein arginine methyltransferase-1，PRMT-1）表达减少非对称二甲基精氨酸（asymmetric dimethylarginine，ADMA）形成[24]。游离的 ADMA 浓度升高通过多种机制促进氧化应激产生，如降低血清抗氧化酶水平以减少 ROS 的降解[27]；作为一氧化氮合酶的内源性抑制剂，ADMA 在抑制 NO 的产生、损害内皮功能、降低屏障完整性的同时会增加炎症标志物和 ROS 的产生，促进微血管病的发生发展；ADMA 还通过抑制 NF-κB 活性并随后抑制诱导型一氧化氮合酶的 mRNA 和蛋白质表达[28]。GLP1-RAs 治疗后会控制体内游离 ADMA 浓度，从而增加血清抗氧化酶并减少循环氧化低密度脂蛋白颗粒和氧化应激标志物丙二醛的含量，氧化应激得以改善[29]。

2.4　改善胰岛素抵抗　胰岛素抵抗和由此产生的高血糖是 DCM 发病的主要触发因素，也是 DCM 发生的早期阶段。研究发现 GLP-1RAs 能通过促进胰岛素分泌、改善 β 细胞功能、调节糖代谢相关激素、改善脂肪代谢、减轻炎症反应以及直接作用中枢等多个途径来有效改善胰岛素抵抗，具有干预 DCM 早期阶段的潜力。GLP-1RAs 与胰岛 β 细胞表面的 GLP-1 受体结合，通过激活 cAMP/PKA 信号通路，以葡萄糖浓度依赖的方式调控胰岛素的分泌。GLP-1RAs 还能够激活胰岛素相关通路 PI3K/Akt 和 MAPK，促进胰岛 β 细胞的增殖与分化，并有效抑制其凋亡。GLP-1RAs 通过抑制 NF-κB 炎症信号通路的激活，减轻炎症反应，改善胰岛素信号通路，提高胰岛素敏感性。

2.5　改善心肌代谢　代谢紊乱，尤其是脂质代谢紊乱，是 DCM 的主要特征，可导致心脏重塑和心功能障碍。GLP-1 RAs 能通过激活胰岛素相关通路调节胰高血糖素及胰岛素水平维持血糖正常水平，还能激活 AMPK 通路（能量感受器）促进葡萄糖摄取、脂肪酸氧化等分解代谢过程，同时抑制脂肪酸、胆固醇等的合成代谢，维持心肌细胞能量代谢平衡。GLP-1RAs 还与心房重塑有关，能够减少心外膜脂肪组织的积累和炎症反应，降低血液中糖基化终末产物和纤维化因子的浓度，以及调控 RyR2 通道稳定性及 SERCA2a 活性[30]，保护心肌细胞，减少细胞损伤。

3　GLP-1RAs 在 DCM 中的临床研究进展

近年来，DCM 作为一种独立的疾病引起了广泛关注，研究人员力求开发出有效的治疗药物，其中针对 GLP-1RAs 治疗 DCM 方面的研究越来越多。在心脏保护方面，有研究发现 GLP-1RAs 干预 DCM 鼠后能够显著降低其血清脑钠肽水平，抑制心脏舒张功能障碍、心肌纤维化和脂质沉积，而这种保护作用可能是通过 miR-29b-3p 调节肌膜相关蛋白表达来实现的[31]。此外，应用利拉鲁肽结合有氧间歇训练能够增加 DCM 鼠心脏中 GLP-1 及其受体的表达，有效控制血糖水平，减少心肌纤维化，改善心脏功能，并延缓了心功能不全的发展。这一研究结果也进一步证实了药物联合运动干预的安全性和有效性[32]。在减轻炎症方面，来自 STEP-HFpEF 和 STEP-HFpEF-DM 试验的最新证据表明，GLP-1RAs（特别是司美格鲁肽）不仅能够改善心脏代谢危险因素，降低 N 末端 B 型利钠肽原水平，减少心血管疾病的发生风险，还能降低炎症标志物（如 C-反应蛋白）水平，减轻炎症反应，同时还显著减少主要不良心血管事件的发生率，从而改善了糖尿病患者的预后[33]。在肾脏保护方面，来自 SUSTAIN 6 和 LEADER 的试验数据汇总表明，司美格鲁肽和利拉鲁肽对 2 型糖尿病患者具有肾脏保护作用。数据显示，与安慰剂相比，司美格鲁肽和利拉鲁肽治疗后白蛋白尿水平在随机分组的 2 年后相对于基线水平降低了 24%（95% CI：20% ~ 27%；P<0.001）；相对于安慰剂组，应用司美格鲁肽 1.0 mg 和利拉鲁肽组使估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）斜率下降显著减慢 0.87 和 0.26 mL/（min·1.73 m^2）（P<0.000 1 和 P<0.001）；司美格鲁肽和利拉鲁肽显著降低了持续 eGFR 降低 40% 和 50% 的风险[风险比，0.86（95%CI：0.75 ~ 0.99），P=0.039 和风险比，0.80（95%CI：0.66 ~ 0.97），P=0.023][34]。FLOW 研究显示，司美格鲁肽降低了 2 型糖尿病和慢性肾病患者出现临床重要肾脏结局和心血管原因死亡的风险。与安慰剂组相比，司美格鲁肽组的主要心血管结局事件风险要低 24%（风险比，0.76；95%CI：0.66 ~ 0.88，P=0.000 3），主要结局的复合肾脏终点（风险比，0.79；95%CI：0.66 ~ 0.94）和心血

管原因导致的死亡(风险比, 0.71; 95%CI: 0.56～0.89)也要低于安慰剂组[35]。

4 GLP-1RAs 在不同糖尿病亚型或特殊人群中的潜在作用

近年来, 对于 GLP-1RAs 在心血管领域的研究越来越多, 发现其在不同糖尿病亚型及特殊人群中展现出差异化疗效。对于 1 型糖尿病和成人隐匿性自身免疫糖尿病, 其作为胰岛素辅助治疗可改善血糖水平并延缓 β 细胞衰退[36]。在肥胖型 2 型糖尿病中司美格鲁肽具有显著的减重效果, 而非肥胖型则侧重于改善胰岛素敏感性[37-38]。对于老年及糖尿病肾病患者, 利拉鲁肽和司美格鲁肽独立于降糖作用外可降低心血管事件及蛋白尿风险, 延缓 eGFR 下降, 且无需调整剂量[39-41]。对于非糖尿病心肌病的治疗, GLP-1RAs 具有多维度的潜在作用。在改善心脏功能方面, GLP-1RAs 能增强心肌收缩力, 调节细胞内钙离子浓度和收缩蛋白活性; 在改善心肌代谢方面, GLP-1RAs 能促进脂肪酸 β 氧化, 提高心肌细胞对葡萄糖的摄取利用, 调节糖代谢相关酶活性, 维持心肌能量平衡; 在抗炎和改善氧化应激方面, GLP-1RAs 通过抑制 NF-κB 等炎症信号通路减少促炎因子释放, 通过上调血清抗氧化酶的活性和表达, 提高心肌组织的抗氧化能力。

5 GLP-1RAs 相比于 SGLT-2 抑制剂的独特性

SGLT-2 抑制剂和 GLP-1RAs 都是常用的降糖药物, 且都被发现具有心血管保护作用。SGLT-2 抑制剂直接作用于肾脏近曲小管上的 SGLT-2, 减少肾脏对尿液中葡萄糖的重吸收, 使尿糖排泄增加, 从而起到降糖作用, 其作用不依赖胰岛素。而 GLP-1RAs 是通过与 GLP-1 受体结合, 以葡萄糖浓度依赖的方式促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌以降低血糖, 这种机制更符合人体生理状态下的血糖调节模式。此外, 长期使用 GLP-1RAs 可能促进胰岛 β 细胞增殖、抑制其凋亡, 从而保护和改善胰岛 β 细胞功能, 对长期血糖控制意义重大, 但目前尚未发现 SGLT-2 抑制剂有类似对胰岛细胞的直接保护作用[42]。相比于其他降糖药, GLP-1RAs 具有更显著的减重效果, 主要是通过延缓胃排空和增加饱腹感减少食欲实现的, 是一种从食欲和消化吸收过程双向调节体重的方式[43]。而在血压调控方面, SGLT-2 抑制剂主要降低收缩压, 对舒张压影响不大, 而 GLP-1RAs 能使收缩压和舒张压都有轻微的降低。

6 GLP-1RAs 的平衡疗效与安全性

GLP-1RAs 不仅具有显著的降糖效果, 还通过抗炎、减轻氧化应激、改善胰岛素抵抗及心肌代谢等多重机制发挥心血管保护作用, 不仅能对糖尿病心肌病进行有效治疗, 对非糖尿病心肌病也存在潜在作用。GLP-1RAs 长期应用的安全性总体可控, 其心血管和代谢获益(如降低 MACE 风险、显著减重)显著超过胃肠道副作用(如恶心、腹泻)等风险。需通过个体化策略平衡疗效与安全性: 优先用于心血管高危或肥胖型患者, 避免用于胰腺炎或甲状腺髓样癌高危人群; 起始低剂量并逐步调整以改善耐受性, 联合二甲双胍可减少胃肠道反应; 长期监测肾功能、淀粉酶/脂肪酶及电解质, 尤其对中重度肾病患者选择无需调整剂量的度拉糖肽[44]。长期肿瘤风险(如甲状腺 C 细胞肿瘤)尚未完全排除, 还需要持续的随访队列研究。ADA 指南推荐 GLP-1RAs 作为糖尿病综合管理的核心药物, 通过规范用药和患者教育可最大化其临床价值[45]。

参考文献

[1] Seferović PM, Paulus WJ, Rosano G, et al. Diabetic myocardial disorder. A clinical consensus statement of the Heart Failure Association of the ESC and the ESC Working Group on Myocardial & Pericardial Diseases [J]. Eur J Heart Fail, 2024, 26(9): 1893-1903.

[2] Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy [J]. Nat Rev Endocrinol, 2016, 12(3): 144-153.

[3] Jia G, Habibi J, Bostick BP, et al. Uric acid promotes left ventricular diastolic dysfunction in mice fed a Western diet [J]. Hypertension, 2015, 65(3): 531-539.

[4] Lann D, LeRoith D. Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome [J]. Med Clin North Am, 2007, 91(6): 1063-1077.

[5] Ramasubbu K, Devi Rajeswari V. Impairment of insulin signaling pathway PI3K/Akt/mTOR and insulin resistance induced AGEs on diabetes mellitus and neurodegenerative diseases: a perspective review [J]. Mol Cell Biochem, 2023, 478(6): 1307-1324.

[6] Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance [J]. J Clin Invest, 1995, 95(5): 2409-2415.

[7] Seale LA, Hashimoto AC, Kurokawa S, et al. Disruption of the selenocysteine lyase-mediated selenium recycling pathway leads to metabolic syndrome in mice [J]. Mol Cell Biol, 2012, 32(20): 4141-4154.
[8] Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction [J]. Nat Rev Cardiol, 2017, 14(1): 30-38.
[9] Jia G, Aroor AR, Martinez-Lemus LA, et al. Overnutrition, mTOR signaling, and cardiovascular diseases [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2014, 307(10): 1198-1206.
[10] DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity [J]. Nat Rev Endocrinol, 2014, 10(6): 364-376.
[11] Nistala R, Sowers JR. Hypertension: synergy of antihypertensives in elderly patients with CKD [J]. Nat Rev Nephrol, 2013, 9(1): 13-15.
[12] Kim JA, Jang HJ, Martinez-Lemus LA, et al. Activation of mTOR/p70S6 kinase by ANG II inhibits insulin-stimulated endothelial nitric oxide synthase and vasodilation [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2012, 302(2): 201-208.
[13] Zhao Y, Hu X, Zhou L, et al. GLP-1 receptor agonists alleviate diabetic cardiomyopathy via Sirt3-dependent mitochondrial quality control [J]. Cardiovasc Diabetol, 2024, 23(1): 128.
[14] Falcão-Pires I, Leite-Moreira AF. Diabetic cardiomyopathy: understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment [J]. Heart Fail Rev, 2012, 17(3): 325-344.
[15] Peng ML, Fu Y, Wu CW, et al. Signaling pathways related to oxidative stress in diabetic cardiomyopathy [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 9077-9157.
[16] Hashiesh HM, Azimullah S, Nagoor Meeran MF, et al. Cannabinoid 2 receptor activation protects against diabetic cardiomyopathy through inhibition of AGE/RAGE-induced oxidative stress, fibrosis, and inflammasome activation [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2024, 391(2): 241-257.
[17] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. CANTOS Trial Group. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease [J]. N Engl J Med, 2017, 377(12): 1119-1131.
[18] Smith NK, Hackett TA, Galli A, et al. GLP-1: molecular mechanisms and outcomes of a complex signaling system [J]. Neurochem Int, 2019, 128: 94-105.
[19] Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1 [J]. Cell Metab, 2018, 27(4): 740-756.
[20] Zhao X, Wang M, Wen Z, et al. GLP-1 receptor agonists: beyond their pancreatic effects [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 721-135.
[21] Alobaid SM, Alshahrani RM, Alonazi AS, et al. Liraglutide attenuates diabetic cardiomyopathy via the ILK/PI3K/AKT/PTEN signaling pathway in rats with streptozotocin-induced type 2 diabetes mellitus [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2024, 17(3): 374.
[22] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2019, 394(10193): 121-130.
[23] Sazgarnejad S, Yazdanpanah N, Rezaei N. Anti-inflammatory effects of GLP-1 in patients with COVID-19 [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2022, 20(3): 373-381.
[24] Mercadante S, Al-Husinat L. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis [J]. J Pain Symptom Manage, 2023, 66(4): 485-499.
[25] Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, et al. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury [J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 20(7): 1126-1167.
[26] Ojima A, Ishibashi Y, Matsui T, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist inhibits asymmetric dimethylarginine generation in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats by blocking advanced glycation end product-induced protein arginine methyltranferase-1 expression [J]. Am J Pathol, 2013, 182(1): 132-141.
[27] Dowsett L, Higgins E, Alanazi S, et al. ADMA: a key player in the relationship between vascular dysfunction and inflammation in atherosclerosis [J]. J Clin Med, 2020, 9(9): 3026.
[28] Pekarova M, Kubala L, Martiskova H, et al. Asymmetric dimethylarginine regulates the lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in macrophages by suppressing the activation of NF-kappaB and iNOS expression [J]. Eur J Pharmacol, 2013, 713(1-3): 68-77.
[29] Luna-Marco C, Iannantuoni F, Hermo-Argibay A, et al. Cardiovascular benefits of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists through effects on mitochondrial function and oxidative stress [J]. Free Radic Biol Med, 2024, 213: 19-35.
[30] Zhong J, Chen H, Liu Q, et al. GLP-1 receptor agonists and myocardial metabolism in atrial fibrillation [J]. J Pharm Anal, 2024, 14(5): 1009-1017.
[31] Fang P, Ye Z, 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.
[32] Cai H, Zhou L, Liu J, et al. Independent and combined effects of liraglutide and aerobic interval training on

glycemic control and cardiac protection in diabetic cardiomyopathy rats [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 629: 112-120.
[33] Butler J, Shah SJ, Petrie MC, et al. STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide versus placebo in people with obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM randomised trials [J]. Lancet, 2024, 403(10437): 1635-1648.
[34] 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.
[35] Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. FLOW Trial Committees and Investigators. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2024, 391(2): 109-121.
[36] Landin-Olsson M. Effect of liraglutide on beta-cell function in latent autoimmune diabetes in adults: a randomized clinical trial [J]. Diabetes Care, 2019, 42(7): 1269-1275.
[37] Wilding JPH. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity [J]. N Engl J Med, 2021, 384(11): 989-1002.
[38] Marso SP. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2016, 375(4): 311-322.
[39] Verma S. Semaglutide in heart failure with preserved ejection fraction and diabetes: insights from STEP-HFpEF DM [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2024, 12(7): 489-498.
[40] Zhang Y, Li J, Chen H, et al. Dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide improves cardiac function and myocardial metabolism in diabetic cardiomyopathy [J]. J Mol Cell Cardiol, 2025, 96: 113245.
[41] Perkovic V. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy [J]. N Engl J Med, 2019, 380(15): 1407-1419.
[42] Zander M, Madsbad S, Madsen JL, et al. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study [J]. Lancet, 2002, 359(9309): 824-830.
[43] Liu QK. Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 15: 1431-292.
[44] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Diabetes Management in CKD [J]. Kidney Int, 2022, 102(5): 120-127.
[45] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2023 [J]. Diabetes Care, 2023, 46(1): 290-294.

Cardiovascular protective effects of GLP-1 receptor agonists in diabetic cardiomyopathy: mechanisms and clinical prospects

XU Xiaoman, ZHOU Lei

Department of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210009, Jiangsu, China

ABSTRACT Diabetic cardiomyopathy (DCM) is a common cardiovascular complication in diabetic patients, especially more prevalent in patients with type 2 diabetes mellitus. Although remarkable progress has been made in hypoglycemic therapy for diabetes in recent years, conventional drugs still fail to effectively delay the progression of diabetic cardiomyopathy. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) are novel incretin-based medications, which are not only used for the treatment of type 2 diabetes mellitus and obesity, but also exert significant cardioprotective and metabolic protective effects, and can reduce the risk of adverse cardiovascular events in diabetic patients. This paper reviews the pathophysiological mechanisms of DCM, and focuses on the extra-hypoglycemic protective mechanisms of GLP-1RAs in DCM as well as the latest advances in clinical research.

KEYWORDS diabetic cardiomyopathy; GLP-1 receptor agonists; diabetic cardiovascular complications