

# 胰高血糖素样肽-1受体激动剂防治成人2型糖尿病合并动脉粥样硬化性心血管疾病的专家共识

中国心血管代谢联盟

**[摘要]** 胰高血糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1RAs)除具有很强的降糖作用外,也具有很强的心血管保护作用。随着心血管结局研究结果的公布,GLP-1RAs也被证实可显著改善2型糖尿病患者合并动脉粥样硬化性心脏病的远期风险。本共识针对GLP-1RAs药理学、心血管保护机制、循证医学证据、临床应用建议、不良反应及注意事项等临床问题给出具体的推荐意见。

**[关键词]** 胰高血糖素样肽-1受体激动剂;2型糖尿病;动脉粥样硬化性心血管疾病

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2023.09.001

**[中图分类号]** R54 **[文献标志码]** A

## Chinese Expert Consensus on the use of GLP-1RAs in patients with type 2 diabetes mellitus complicated by arteriosclerotic cardiovascular disease

*China CardioMetabolic Association*

**Abstract** Glucagon like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) not only have strong hypoglycemic effects, but also have strong cardiovascular protective effects. With the announcement of cardiovascular outcomes, GLP-1RAs have been proved to improve the long-term risk of type 2 diabetes patients with atherosclerotic heart disease significantly. This consensus provides specific recommendations on clinical issues such as GLP-1RAs pharmacology, cardiovascular protection mechanisms, evidence-based medical evidence, clinical application recommendations, adverse reactions, and precautions.

**Key words** glucagon like peptide-1 receptor agonists; type 2 diabetes mellitus; arteriosclerotic cardiovascular disease

### 1 前言

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是目前中国居民的首要死因,在2019年分别占城乡居民死因的44.26%和46.74%<sup>[1]</sup>。糖尿病是导致CVD发生的重要病因。随着包括降糖、降压、降脂等糖尿病标准治疗措施在糖尿病管理中的落实,糖尿病合并CVD患者的病死率已有明显下降趋势,但仍有很大的剩余风险和进一步改善的空间。

肠促胰素早在1902年被发现,因具有刺激胰液分泌功能,一度被称为“促胰液素”。1929年开始使用“肠促胰素”这一名称,并沿用至今。肠促胰素能促进胰岛素分泌,占进餐后胰岛素分泌总量的50%以上。胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptides, GLP-1)是肠促胰素的重要成员之一,于1983年被发现。随后研究表明,注射外源性GLP-1可显著降低2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,

T2DM)患者血糖水平和能量摄入,从而开启以GLP-1途径为靶点的降糖药物研发之旅<sup>[2]</sup>。艾塞那肽(exenatide)是全球第1个胰高血糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1 receptor agonists, GLP-1RAs)药物,于2005年在美国获批上市。之后,更多的GLP-1RAs被开发并被投入到临床使用。采用GLP-1RAs开展的心血管结局研究(cardiovascular outcomes trials, CVOT)如LEADER、SUSTAIN-6、REWIND等表明,GLP-1RAs可显著改善T2DM患者CVD的发生风险和死亡风险,具有良好心血管保护作用,尤其能降低动脉粥样硬化性心血管疾病(arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)风险<sup>[3-5]</sup>。因此,GLP-1RAs应用从单纯降糖发展到T2DM合并CVD治疗,适应证得到了拓宽。

近年来,GLP-1RAs在T2DM合并ASCVD及其高危因素患者中改善心血管结局证据日益增加,为T2DM合并ASCVD的治疗提供了更多安全有效的药物。真实世界的研究数据显示,当前GLP-1RAs在T2DM合并ASCVD中的应用仍存在使用不足和不规范等诸多问题。为此,我国心血管和

通信作者:李为民, E-mail: liweimin\_2009@163.com, 哈尔滨医科大学附属第一医院; 纪立农, E-mail: jiln@bjmu.edu.cn, 北京大学人民医院; 霍勇, E-mail: huoyong@263.net.cn, 北京大学第一医院

**引用本文:** 中国心血管代谢联盟. 胰高血糖素样肽-1受体激动剂防治成人2型糖尿病合并动脉粥样硬化性心血管疾病的专家共识[J]. 临床心血管病杂志, 2023, 39(9): 651-660. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2023.09.001.

内分泌领域的专家结合 GLP-1RAs 的药物代谢动力学特征、作用机制、循证医学证据及临床实践经验,共同制订《胰高血糖素样肽-1 受体激动剂治疗成人 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化性心血管疾病的中国专家共识》(简称专家共识),以提升我国 GLP-1RAs 在 T2DM 合并 ASCVD 治疗中合理、规范应用,促进疾病结局和患者生活质量的改善。

## 2 GLP-1RAs 药理学

GLP-1 是一种胰高血糖素原经剪切形成的含 30 个氨基酸的肽类激素,主要由远端肠道的 L 细胞、胰腺中的  $\alpha$  细胞和中枢神经系统分泌<sup>[6]</sup>。GLP-1 受体 (GLP-1 receptor, GLP-1R) 是 G 蛋白偶联受体,广泛表达于包括心血管系统在内的各组织与器官。GLP-1 分泌入血形成活化的 GLP-1(7~36) a 能结合并激活 GLP-1R 经 cAMP 依赖的 PKA 信号通路发挥调节胰岛素和胰高血糖素分泌,实现控制血糖的作用:血糖水平升高时, GLP-1 促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌,发挥降糖作用;血糖水平下降或趋于正常时, GLP-1 促进胰

岛素分泌的作用减弱直至终止,血糖水平则不会进一步降低<sup>[7]</sup>。GLP-1RAs 可与 GLP-1R 结合,发挥与 GLP-1 相似的生物效应和药理作用。二肽基肽酶 IV 可分解 GLP-1(7~36) a 为 GLP-1(9~36) 和 GLP-1(9~37), 灭活其促胰岛素释放肽活性<sup>[8]</sup>。GLP-1RAs 具有降糖效果好且发生低血糖风险小的特点,近年来被美国糖尿病协会和中华医学会糖尿病学分会推荐为强效降糖药物<sup>[9-11]</sup>。

目前已上市的 GLP-1RAs 可分为两种:基于 exendin-4 结构的多肽类药物,包括艾塞那肽、利司那肽及聚乙二醇洛塞那肽等;基于 GLP-1 结构的多肽类药物,包括利拉鲁肽、司美格鲁肽、度拉糖肽及贝那鲁肽等。GLP-1RAs 分子结构和药代动力学特点见表 1。目前,美国食品药品监督管理局已批准 3 种 GLP-1RAs 用于降低 T2DM 患者心血管风险的适应证,包括利拉鲁肽、司美格鲁肽和度拉糖肽。我国也已批准利拉鲁肽和司美格鲁肽的 T2DM 患者心血管保护适应证。但目前度拉糖肽国内说明书尚无心血管保护适应证。

表 1 GLP-1RAs 分子结构和药代动力学特点

Table 1 Molecular structure and pharmacokinetic characteristics of GLP-1RAs

药物	分子结构	与人 GLP-1 同源性/%	作用时间	半衰期	给药频率
艾塞那肽	exendin-4	53	短效	2.4 h	每日 2 次
贝那鲁肽	重组人 GLP-1	100	短效	11 min	每日 3 次
利司那肽	改良的 exendin-4	50	短效	2~5 h	每日 1 次
利拉鲁肽	改良的人 GLP-1	97	长效	13 h	每日 1 次
艾塞那肽周制剂	exendin-4	53	长效	2.4 h(缓释剂)	每周 1 次
阿必鲁肽	改良的人 GLP-1	97	长效	4~5 d	每周 1 次
度拉糖肽	改良的人 GLP-1	90	长效	4.7 d	每周 1 次
司美格鲁肽	改良的人 GLP-1	94	长效	165 h	每周 1 次

## 3 GLP-1RAs 心血管保护作用

GLP-1RAs 对心血管的保护作用可能是通过多种路径实现的,包括降糖、降压、降脂、减重、抗血小板、抑制炎症反应、改善内皮功能、抗动脉硬化等<sup>[12-13]</sup>。详见图 1。

### 3.1 降糖

多项研究证实,艾塞那肽、利拉鲁肽、度拉糖肽等 GLP-1RAs 均可显著降低 T2DM 患者的糖化血红蛋白(HbA1c),各药物单独使用时不增加低血糖发生风险。利拉鲁肽(1.8 mg/d)单药治疗 T2DM 患者(基线 HbA1c 8.3%)52 周,可使 HbA1c 自基线降低 1.14%;度拉糖肽(1.5 mg 每周 1 次)单药治疗 T2DM 患者(基线 HbA1c 7.6%)26 周,可使 HbA1c 自基线降低 0.78%。二者降糖效果均显著优于二甲双胍<sup>[14]</sup>。GLP-1RAs 也可与除 DPP-4 抑制剂之外的其他降糖药物联合应用,进一步改善对血糖的控制。

### 3.2 减重

研究显示,1.0 mg 司美格鲁肽与其他口服降糖药联合治疗 30 周时患者体重较基线下降 4.0 kg;度拉糖肽 1.5 mg 单药治疗 26 周,体重较基线下降 1.5 kg<sup>[11]</sup>。另一项真实世界研究同样显示,应用利拉鲁肽 5 年,可显著降低平均体重达 5.3 kg, BMI 指数平均下降 1.98<sup>[15]</sup>。GLP-1RAs 减重机制主要源于对摄食行为、能量代谢两方面的影响<sup>[16-17]</sup>。具体包括:抑制食欲,减少摄食,显著增加下丘脑弓状核饱食信号的水平,并抑制弓状核饥饿信号的增加,从而增加饱食感,减少热量摄入;增加能量消耗,促进内脏白色脂肪向棕色脂肪转化,并促进棕色脂肪产热;作用于胃肠道,延缓胃排空和胃肠蠕动,并减少五肽胃泌素刺激的胃酸分泌。

### 3.3 降压

多项研究表明, GLP-1RAs 具有一定的降压作用。LEADER 研究随访 36 个月的结果表明,利拉

鲁肽较安慰剂使患者收缩压降低了 1.2 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。SUSTAIN-6 研究随访 104 周时发现,不同剂量(0.5、1.0 mg)的司美格鲁肽较安慰剂使患者收缩压分别下降 3.4 mmHg 和 5.4 mmHg。纳入 60 项随机对照研究的荟萃分析

显示,与安慰剂、胰岛素和磺脲类药物相比较,GLP-1RAs 使患者收缩压降低 1.8~4.6 mmHg,但不降低正常血压患者的血压水平<sup>[18]</sup>。GLP-1RAs 的降压机制可能与改善血管内皮代谢功能、抑制肾脏钠水重吸收、促进心房利钠肽分泌及降低体重有关<sup>[19]</sup>。



RAAS: 肾素-血管紧张素-醛固酮系统; ANP: 心房钠尿肽。

图 1 GLP-1RAs 治疗 ASCVD 的药理作用

Figure 1 Pharmacological effects of GLP-1RAs in the treatment of ASCVD

### 3.4 降脂

LEADER 研究显示,与安慰剂比较,利拉鲁肽降低患者总胆固醇(TC)达 17%、降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)达 8%,降低甘油三酯(TG)达 28%<sup>[20]</sup>。荟萃分析表明,与基础胰岛素治疗相比,GLP-1RAs 可更好地控制血脂水平<sup>[21]</sup>。SUSTAIN-9 研究表明,在钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)治疗基础上,联合司美格鲁肽 1.0 mg 较联合安慰剂可显著降低患者血 TC、LDL-C 和 TG 水平。

### 3.5 抗血小板

抑制血小板活性对于控制 ASCVD 具有重要临床意义。一项单中心、前后自身对照研究表明,应用 GLP-1RAs 后血小板活性相关指标如血栓烷、可溶性 P 选择素及可溶性 CD40 配体水平等显著下降<sup>[22]</sup>。单中心 ELAID 研究表明,利拉鲁肽干预后第 1 周血小板聚集曲线最大斜率可显著下降,并不增加出血事件<sup>[23]</sup>。这可能与 GLP-1RAs 激活下游 c-AMP/PKA 和(或)eNOS/NO 通路发挥抗血小板作用,也可抑制 MAPK/ERK 途径发挥抗血小板作用,且独立于减重和降糖作用有关。

### 3.6 抑制炎症反应

炎症反应贯穿了动脉粥样硬化发生发展及相关心血管事件的全过程。许多研究证实,GLP-1RAs 可在多器官通过多种途径发挥抗炎作用,包

括抑制炎症因子(如肿瘤坏死因子、白细胞介素)表达;抑制趋化因子(如单核细胞趋化因子、C-C 类趋化因子)表达;抑制黏附分子(如血管细胞黏附分子-1、细胞间黏附分子-1)表达,从而发挥抗炎调节免疫作用<sup>[24-25]</sup>。在 LIRAFLAME 研究中,应用 PET/CT 和靶向血管壁活化巨噬细胞的放射性示踪剂对冠状动脉(冠脉)进行扫描,观察利拉鲁肽对冠脉的影响,结果发现,利拉鲁肽治疗 26 周较安慰剂可显著减少患者冠脉<sup>64</sup>Cu-DOTATE 摄取量<sup>[26]</sup>。利拉鲁肽还可降低促炎和促动脉粥样硬化趋化因子表达,且与减重作用无关。

### 3.7 改善内皮细胞功能

基础研究证实,GLP-1RAs 可改善内皮功能、促进血管新生,增加肌肉微血管的灌注<sup>[27]</sup>。正常情况下,胰岛素通过微血管动员和血管新生作用调节心肌组织的微循环灌注,GLP-1RAs 可发挥类似作用且不完全依赖胰岛素。在 T2DM 或肥胖合并胰岛素抵抗情况下,GLP-1R 下游信号可直接促进 NO 生成,发挥微血管动员作用;另一方面,GLP-1R 可增强血管内皮生长因子转录,促进血管新生。

### 3.8 抗动脉硬化

研究表明,利拉鲁肽治疗 4 周可减轻 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠动脉硬化程度<sup>[28]</sup>。一项对 T2DM 患者随访 8 个月的前瞻性研究证实,利拉鲁肽使患者颈动脉内膜中层厚度(IMT)从(1.19±0.47) mm 下降到

(0.94±0.21) mm( $P<0.01$ ), 与其对血糖和血脂的影响无关<sup>[29]</sup>。

### 3.9 改善肾病的指标

LEADER、SUSTAIN-6、REWIND、AWARD-7 等研究证实, GLP-1RAs 可显著降低新发大量蛋白尿风险<sup>[3-5,30]</sup>。一项日本随机对照研究表明, GLP-1RAs 可延缓估测肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)下降, 尤其适用于中晚期慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者<sup>[31]</sup>。GLP-1RAs 的肾脏保护机制可能与其抑制氧化应激、炎症反应, 减轻肾脏纤维化, 增

加尿钠排泄, 改善内皮功能等有关。

## 4 GLP-1RAs 在 T2DM 合并 ASCVD 中应用的循证医学证据

GLP-1RAs 在 T2DM 合并 ASCVD 患者中应用的部分研究见表 2、3<sup>[32-33]</sup>。

### 4.1 降低 CVD 风险

近年来, ELIXA、LEADER、EXSCEL、REWIND 等大型 CVOT 结果先后公布。部分 GLP-1RAs 可显著减少 T2DM 患者主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE), 包括心血管死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中的复合终点。

表 2 GLP-1RAs 在 T2DM 合并 ASCVD 中应用的主要随机临床试验汇总(一)

Table 2 Summary of CVOT on the cardiovascular application of GLP-1RAs

药物	主要心血管事件	全因死亡	心血管死亡	非致死性卒中	心力衰竭住院率	肾脏复合结局
阿必鲁肽	Harmony Outcomes					
利司那肽	ELIXA					
度拉糖肽	REWIND			REWIND		REWIND
艾塞那肽	EXSCEL					
利拉鲁肽	LEADER	LEADER	LEADER			LEADER
司美格鲁肽	SUSTAIN6-13	PIONEER 6	PIONEER 6	SUSTAIN-6		SUSTAIN-6
Efpeglenatide	AMPLITUDE-O				AMPLITUDE-O	AMPLITUDE-O

表 3 GLP-1RAs 在 T2DM 合并 ASCVD 中应用的主要随机临床试验汇总(二)

Table 3 Summary of CVOT on the cardiovascular application of GLP-1RAs

试验	ELIXA	LEADER	SUSTAIN-6	EXSCEL	REWIND	PIONEER-6	Hamony	AMPLITUDE-O
药物	利司那肽	利拉鲁肽	司美格鲁肽皮下	艾塞那肽	度拉糖肽	司美格鲁肽口服	阿必鲁肽	Efpeglenatide
入组受试者/例	6 068	9 340	3 297	1 4752	9 901	3 183	9 463	4 076
随访时间/年	2.1	3.8	2.1	3.2	5.4	1.3	2.3	2
合并 ASCVD/%	100	81	72	73	31	85	70	89.6
基线心力衰竭/%	22	18	24	16	9	未报道	20	18.1
糖尿病病史/年	9.3	12.8	13.9	12.0	9.5	14.9	14.2	15.4
基线 HbA1c/%	7.7	8.7	8.7	8.0	7.2	8.2	8.4	8.91
他汀应用率/%	93	72	73	74	66	85	84	80.8
主要终点事件/ HR(95%CI)	1.02 (0.89~1.17)	0.87 (0.78~0.97)	0.74 (0.58~0.95)	0.91 (0.83~1.00)	0.88 (0.79~0.99)	0.79 (0.57~1.11)	0.78 (0.68~0.90)	0.73 (0.58~0.92)
主要终点事件发 生数量	844 例	1 302 例	254 例	839 例	2.35 例/100 例	136 例	766 例	314 例
心血管死亡率/ HR(95%CI)	0.98 (0.78~1.22)	0.78 (0.66~0.93)	0.98 (0.65~1.48)	0.88 (0.76~1.02)	0.91 (0.87~1.06)	0.49 (0.27~0.92)	0.93 (0.73~1.19)	0.71 (0.59~0.87)
心肌梗死发生率/ HR(95%CI)	1.03 (0.87~1.22)	0.86 (0.73~1.00)	0.74 (0.51~1.08)	0.97 (0.85~1.10)	0.96 (0.79~1.15)	1.18 (0.73~1.90)	0.75 (0.61~0.90)	0.75 (0.54~1.05)
卒中发生率/HR (95%CI)	1.12 (0.79~1.58)	0.86 (0.71~1.06)	0.61 (0.38~0.99)	0.85 (0.70~1.03)	0.76 (0.62~0.94)	0.74 (0.35~1.57)	0.86 (0.66~1.14)	0.74 (0.47~1.17)
全因死亡率/HR (95%CI)	0.94 (0.78~1.13)	0.85 (0.74~0.97)	1.05 (0.74~1.50)	0.86 (0.77~0.97)	0.90 (0.80~1.01)	0.51 (0.31~0.84)	0.95 (0.79~1.16)	0.78 (0.58~1.06)
心力衰竭住院率/ HR(95%CI)	0.96 (0.75~1.23)	0.87 (0.73~1.05)	0.86 (0.48~1.55)	0.94 (0.78~1.13)	0.93 (0.77~1.12)	1.11 (0.77~1.61)	0.85 (0.70~1.04)	0.61 (0.380.98)

2016 年公布的 LEADER 研究是一个里程碑式研究,首次证实应用 GLP-1RAs 可改善合并 CVD 或有 CVD 高风险的 T2DM 患者的心血管结局。结果显示,利拉鲁肽可显著降低 MACE 风险、心血管死亡风险和全因死亡风险<sup>[3]</sup>。2017 年公布的 SUSTAIN-6 研究显示司美格鲁肽可显著降低 MACE 发生风险和非致死性卒中风险<sup>[4]</sup>。2018 年公布的 Harmony Outcomes 研究结果表明,阿必鲁肽显著降低 3P-MACE 风险<sup>[34]</sup>。2019 年公布的 PIONEER-6 研究显示口服司美格鲁肽对糖尿病患者心血管终点事件的影响不劣于安慰剂<sup>[35]</sup>。2019 年公布的 REWIND 研究结果表明,不论是否合并 CVD,度拉糖肽均可降低 T2DM 患者 MACE 发生风险。度拉糖肽为 GLP-1RAs 中唯一具有 CVD 一级预防证据的药物<sup>[5]</sup>。2021 年公布的 AMPLITUDE-O 研究结果表明,Efpeglenatide 治疗组明显降低主要心血管复合终点事件发生率及复合肾脏终点事件发生率<sup>[36]</sup>。

真实世界的研究也提示,GLP-1RAs 的使用与 CVD 的发生风险下降相关。一项纳入 23 402 例使用利拉鲁肽的患者与 23 402 例使用 DPP-4 抑制剂的患者对比,平均随访 3.3 年,结果显示利拉鲁肽与 DPP-4 抑制剂相比可显著降低糖尿病患者心血管死亡风险和全因死亡风险<sup>[37]</sup>。一项瑞典急性心肌梗死后应用 GLP-1RAs 后 CVD 风险疗效的研究共入选 15 221 例患者,中位随访 2.98 年,结果表明 5 634 例患者发生 MACE,应用 GLP-1RAs 的患者 MACE 发生风险降低了 28%,主要归因于再次心肌梗死和卒中发生率降低<sup>[38]</sup>。纳入 19 项随机对照试验的荟萃分析表明,GLP-1RAs 较安慰剂降低 T2DM 患者心肌梗死面积<sup>[39]</sup>。一项共纳入 5 个 GLP-1RAs 的心血管结局试验的 meta 分析结果显示,GLP-1RA 降低急性心肌梗死事件发生率达 11%,但未达到统计学意义,这与分析中入选了不同 GLP-1RAs 的临床试验有关<sup>[40]</sup>。GLP-1RAs 可降低 T2DM 患者缺血性脑卒中风险,获益独立于既往卒中、心肌梗死、年龄等因素,且与基线 HbA1c 水平无关。一项纳入 8 个 CVOT 研究的 meta 分析结果显示,GLP-1RAs 可降低合并心血管高风险的 T2DM 患者的卒中风险达 17%<sup>[41]</sup>。

#### 4.2 心脏围手术期

多中心随机对照研究的 GLOBE 研究纳入荷兰 4 家医疗机构中计划接受心脏手术的 178 例患者,随机分为利拉鲁肽组和安慰剂组,结果表明,利拉鲁肽组左心室收缩功能正常患者数量及比例更高[59 例(68%) vs 44 例(53%)],并可降低胰岛素需求,改善围手术期血糖控制<sup>[42]</sup>。

### 5 GLP-1RAs 临床应用建议

#### 5.1 适应证

通常认为,新型降糖药物须进行严格 CVOT

研究证明其心血管安全性才能在临床上长期用于血糖管理。此外,在具有高危心血管风险的 T2DM 人群中,应选择有心血管保护证据的 GLP-1RAs,包括利拉鲁肽、司美格鲁肽和度拉糖肽,以进一步减少 CVD 的发生风险。

GLP-1RAs 在合并 ASCVD 及其高危因素的 T2DM 患者中既可单独也可根据血糖控制需求与其他降糖药物联合起始使用。ASCVD 高危因素包括吸烟、高血压、早发冠心病家族史、严重高脂血症(最大耐受剂量他汀类药物治疗后 LDL-C 仍 $\geq$  2.6 mmol/L)尤其是家族性高胆固醇血症、CKD 等。

基于国内外循证学证据、临床实践经验以及相关指南推荐,本专家共识对 GLP-1RAs 治疗 ASCVD 患者的临床应用建议见表 4。

表 4 GLP-1RAs 治疗 CVD 的临床应用建议

Table 4 Clinical application recommendations for GLP-1RAs in the treatment of ASCVD

建议	推荐级别	证据等级
T2DM 合并 ASCVD 患者推荐起始使用具有明确心血管获益的 GLP-1RAs,不需考虑患者 HbA1c 水平和二甲双胍是否正在使用	I	A
T2DM 合并 ASCVD 高危因素但未确诊 ASCVD 患者推荐应用具有明确心血管获益的 GLP-1RAs,其中度拉糖肽可用于主要心血管病变的一级预防	II a	B

推荐级别: I 级指已证实和(或)一致公认有益、有用和有效的操作或治疗,推荐使用; II 级指有用和(或)有效的证据尚有矛盾或存在不同观点的操作或治疗; II a 级指有关证据/观点倾向于有用和(或)有效,应用这些操作或治疗是合理的,应当考虑使用; II b 级指有关证据/观点尚不能被充分证明有用和(或)有效,可以考虑使用; III 级指已证实和(或)一致公认无用和(或)无效,并对一些病例可能有有害的操作或治疗,不推荐使用。证据水平: A 级资料来源于多项随机对照研究或荟萃分析; B 级资料来源于单项随机对照研究或大型非随机对照研究; C 级资料来源于专家共识和(或)小型研究、回顾性分析、注册研究。

#### 5.2 禁忌证

GLP-1RAs 禁用于 1 型糖尿病、2 型多发性内分泌腺瘤综合征、有甲状腺髓样癌史或家族病史以及对本品活性成分或任何辅料过敏的患者。

#### 5.3 用法与用量

GLP-1RAs 的用法与用量见表 5。

#### 5.4 GLP-1RAs 与 SGLT2i 药物选择

在降糖药物中,心血管保护作用尤为突出的药物是 GLP-1RAs 和 SGLT2i,在临床应用中各具优势,也可互补<sup>[43-44]</sup>。AWARD10、DURATION 8 等研究结果表明,GLP-1RAs 联合 SGLT2i 治疗可显

著降低 HbA1c 和减重<sup>[45-46]</sup>。SUSTAIN 9 研究也表明,司美格鲁肽周制剂联合 SGLT2i 治疗在降糖、减重方面均疗效显著,且不良反应与单用司美格鲁肽周制剂相似<sup>[47]</sup>。一项纳入 3 个数据库的 meta 分析结果显示,在 GLP-1RAs 基础上加用

SGLT2i 可降低 T2DM 患者 MACE 风险及心力衰竭风险<sup>[48]</sup>。另一项基于真实世界临床数据的分析研究显示,与 GLP-1RAs 联合磺脲类降糖药物相比,GLP-1RAs 联合 SGLT2i 治疗与 CVD 和心力衰竭发生的风险下降相关<sup>[49]</sup>。

表 5 GLP-1RAs 的用法与用量  
 Table 5 Usage and dosage of GLP-1RAs

药物	规格	初始剂量	剂量调整/目标剂量	药物的供应形式	是否配有针头
利拉鲁肽	3 mL:18 mg	0.6 mg 每日 1 次(可在任何时间给药)	可每周增加 1 次剂量,1 周后增至 1.2 mg 每日 1 次。如需进一步控制血糖,可继续增至 1.8 mg 每日 1 次	1 支注射笔有 3 个不同的可程序化调节剂量(0.6、1.2 和 1.8 mg)。注射笔可多次使用,针头为一次性	否
注射用司美格鲁肽	1.34 mg/mL, 1.5 mL 1.34 mg/mL, 3 mL	0.25 mg 每周 1 次(可在任何时间给药)	可每 4 周增加 1 次剂量,4 周后增至 0.5 mg 每周 1 次。如需进一步控制血糖,可继续增至 1.0 mg 每周 1 次	提供 2 种不同的注射笔,每支笔有 2 个可程序化调节的剂量:一支笔允许使用 0.25 和 0.5 mg 的剂量,另一支笔允许使用 1.0 mg 的剂量。注射笔可多次使用,针头为一次性	否
度拉糖肽	1.5 mg:0.5 mL	1.5 mg 每周 1 次		注射笔为一次性	是

GLP-1RAs 和 SGLT2i 均可改善 T2DM 患者的临床结局。GLP-1RAs 主要改善 T2DM 患者与动脉粥样硬化相关的临床结局如心肌梗死、卒中及其导致的死亡。SGLT2i 主要改善与肾病和心力衰竭相关的结局,在 CKD 和心力衰竭患者中应优先使用。可根据 T2DM 患者临床情况进行个体化选择。

### 5.5 特殊人群使用

**5.5.1 肾功能不全患者** 研究表明,多种 GLP-1RAs 可带来肾脏获益,且在肾功能不全患者中应用较为安全。对于合并肾功能不全的 T2DM 患者,若  $eGFR \geq 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ,可应用利拉鲁肽、度拉糖肽及司美格鲁肽等,且无需调整剂量;若  $eGFR < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ,不推荐使用 GLP-1RAs<sup>[50]</sup>。对发生重度胃肠道不良反应的患者,建议监测肾功能,以早期发现急性肾损害。

**5.5.2 肥胖/超重患者** 目前,高剂量利拉鲁肽(3 mg/d,注射 1 次)及司美格鲁肽(2.4 mg/周,注射 1 次)均获美国食品药品监督管理局批准治疗肥胖/超重<sup>[51-52]</sup>。在我国被批准用于治疗 T2DM 的 GLP-1RAs 也有一定的改善体重的作用,其中以司美格鲁肽改善体重的作用最明显。

**5.5.3 重度肝损伤患者** 推荐 GLP-1RAs 应用前、应用 4 周后监测肝功能。利拉鲁肽、度拉糖肽和司美格鲁肽可用于轻度肝功能损伤(Child-Pugh 分级 A、B 级)患者,中度肝功能损伤及合并营养不良肝硬化患者应慎用,在重度肝功能损伤(Child-Pugh 分级 C 级)的患者中应用度拉糖肽和司美格鲁肽是安全的。

**5.5.4 非酒精性脂肪肝患者** GLP-1RAs 通过抑

制肝脏从头脂肪生成,增加脂肪酸  $\beta$ -氧化调节肝脏脂质代谢,还可减轻肝细胞损伤。荟萃分析表明,GLP-1RAs 可改善肝内脂肪(IHA)、皮下脂肪组织(SAT)、内脏脂肪组织(VAT)及炎症标志物等指标<sup>[53]</sup>。但目前 GLP-1RAs 尚无治疗脂肪肝的适应证。

**5.5.5 妊娠或哺乳期妇女** GLP-1RAs 不推荐用于妊娠或哺乳期妇女患者。目前 GLP-1RAs 在妊娠妇女中缺乏研究。动物实验证实部分 GLP-1RAs 可经乳汁分泌。

**5.5.6 心力衰竭患者** 目前已完成的 7 项大型 CVOT 的事后分析表明,GLP-1RAs 并未给心力衰竭患者带来临床获益。一项纳入 19 项随机对照试验的荟萃分析也表明,GLP-1RAs 与安慰剂相比较,两组间左室射血分数和心脏指数无统计学差异<sup>[39]</sup>。因此,GLP-1RAs 可用于合并心力衰竭的 T2DM 患者,但不能预防和治疗心力衰竭;考虑 GLP-1RAs 可增加 T2DM 患者静息心率,合并心力衰竭失代偿期患者应慎用<sup>[3-5,34-35,54-55]</sup>。

### 6 不良反应及注意事项

GLP-1RAs 安全性较好,单用时发生低血糖事件较少,除与磺脲类药物或胰岛素联用以外极少发生低血糖。最常见的不良反应为胃肠道不适,包括恶心、呕吐、腹泻、早饱、食欲减退和腹胀,15%~40%的患者在治疗最初 4 周内出现,通常为—过性和轻度反应。因此,建议 GLP-1RAs 从小剂量起始,逐渐增加剂量到耐受范围;对患者进行事先心理预防;进行少量多餐、避免油炸或油腻食物,以减轻不良反应。GLP-1RAs 可延迟胃排空,故应慎用于胃轻瘫、慢性恶心或既往接受过胃部手术的患者。

SUSTAIN-6 试验中, 糖尿病视网膜病变并发症总体很少见, 但在接受注射用司美格鲁肽治疗组发生率高于安慰剂组(分别为 3.0% 和 1.8%)<sup>[4]</sup>。注射用司美格鲁肽产品说明书中明确说明其治疗早期对视网膜病变有加重现象, 这可能与血糖改善速度过快有关。因此, 对于伴增殖性糖尿病视网膜病变患者, 司美格鲁肽应慎用。在血糖控制不佳(如 HbA1c > 10%) 患者中使用司美格鲁肽改善血糖控制时, 建议在开始司美格鲁肽治疗前进行视网膜检查, 并在用药后注意复查。

GLP-1RAs 的使用与胆囊疾病(包括胆石症和胆囊炎) 发生风险增高相关, 应慎用于此类患者<sup>[48-49]</sup>。上市后药物不良反应报告中曾提示, GLP-1RAs 的使用与胰腺炎发生风险增高相关, 但在前瞻性随机临床试验中未观察到相关风险<sup>[42]</sup>。与其他 GLP-1RAs 相比, 艾塞那肽长效缓释剂型使用过程中的注射部位反应更多见, 包括红斑、皮疹和皮下结节, 可以通过轮换注射部位来预防。

GLP-1RAs 可激活窦房结 GLP-1 受体使心率增快, 导致心悸。长期临床试验观察到利拉鲁肽相对基线水平平均增加 2~3 次/min, 司美格鲁肽增

加 1~6 次/min, 度拉糖肽增加 2~4 次/min。患者接受 GLP-1RAs 治疗后如出现心动过速或不能耐受的心慌、心悸表现应及时评估其与 GLP-1RAs 治疗间的因果关系, 如与 GLP-1RAs 治疗相关应考虑停药或减少剂量后继续观察。

## 7 结语

GLP-1RAs 以其独特的药理作用机制发挥降糖、降压、降脂、减重、抗血小板、抑制炎症反应、改善内皮功能、抗动脉硬化及改善蛋白尿等多重心肾保护效应, 是控制 T2DM 高血糖和改善 CVD 预后的重要手段。希望我国临床医生及时了解与 GLP-1RAs 相关的临床证据和相关指南的建议, 并将循证医学证据和指南建议落实到临床成人 T2DM 合并 ASCVD 患者的治疗中去, 为提高我国 T2DM 的管理水平和改善 T2DM 患者的临床结局、为实现 2030 健康中国的目标做出更大的贡献。

附: 本专家共识推荐有证据获益的 GLP-1RAs 用于 T2DM 合并 ASCVD 及其高危因素患者的临床管理, 见图 2。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

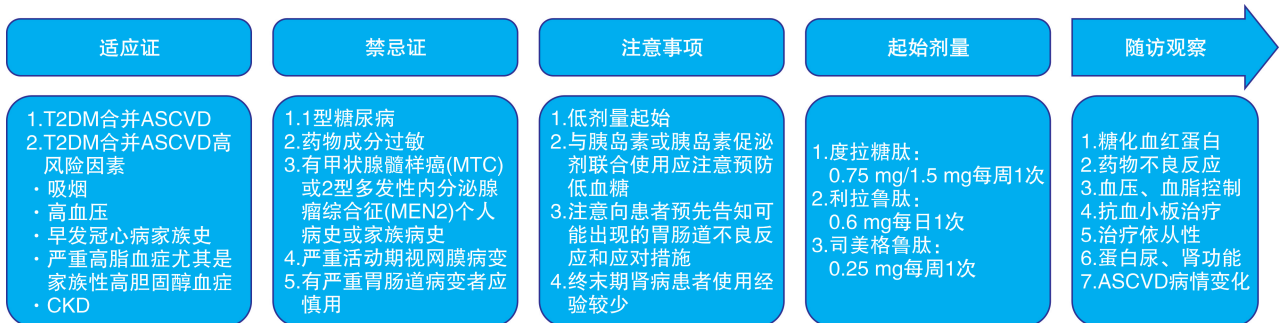


图 2 GLP-1RAs 的临床应用  
 Figure 2 Clinical application of GLP-1RAs

### 主要执笔人:

黄 恺 华中科技大学同济医学院附属协和医院  
 心内科  
 段宇辰 哈尔滨医科大学附属第一医院心内科

### 核心专家(按姓氏笔画排序):

陈璐璐 华中科技大学同济医学院附属协和医院  
 内分泌科  
 童南伟 四川大学华西医院大内科  
 郭艺芳 河北省人民医院老年心内科  
 严 励 中山大学孙逸仙纪念医院内分泌科  
 李 勇 复旦大学附属华山医院心内科  
 白 明 兰州大学第一医院心内科  
 单忠艳 中国医科大学附属第一医院内分泌与代谢病科

### 专家组成员(按姓氏笔画排序):

马礼坤(安徽医科大学附属省立医院)、马建华(南京市第一医院)、马翔(新疆医科大学第一附属医院)、王红(哈尔滨医科大学附属第一医院)、王卫庆(上海交通大学医学院附属瑞金医院); 王宪沛(河南省人民医院); 王桂侠(吉林大学第一医院); 车文良(同济大学附属第十人民医院); 尹慧勇(中国科学院上海营养与健康研究所); 孔洪(四川省人民医院)、孔祥清(南京医科大学第一附属医院); 石蓓(遵义医科大学附属医院); 田凤石(天津市第四中心医院); 边惠萍(青海省心脑血管病专科医院); 匡洪宇(哈尔滨医科大学附属第一医院); 吕雪梅(西藏自治区人民医院); 全会标(海南省人民医院); 刘礼斌(福建医科大学附属协和医院); 刘兴国(中国科学院广州生物医药与健康研究院); 刘启明(中南大学湘雅二医院); 刘建英(南昌大学第一附属医院); 刘勇(武汉大学)

命科学学院);刘峰(上海交通大学医学院苏州九龙医院);刘铁民(复旦大学);刘萍(宁夏医科大学总医院);刘铭(天津医科大学总医院)、刘越(哈尔滨医科大学附属第一医院)、闫朝丽(内蒙古医科大学附属医院);汤旭磊(兰州大学第一医院);孙子林(东南大学附属中大医院);孙爱军(复旦大学附属中山医院);寿锡凌(陕西省人民医院);苏晔(武汉亚心总医院);李伟(贵州医科大学附属医院);李延兵(中山大学附属第一医院);李仲(南京医科大学);李红(昆明医学院第一附属医院);李红(浙江大学医学院附属邵逸夫医院);李妍(空军军医大学第二附属医院);李春洁(天津市胸科医院);李浪(广西医科大学第一附属医院);杨刚毅(重庆医科大学第二附属医院);杨玲(华中科技大学同济医学院附属协和医院);杨萍(昆明医科大学第一附属医院);杨清(天津医科大学总医院);杨静(山西医科大学第一医院);时立新(贵州医科大学附属医院);吴延庆(南昌大学第二附属医院);吴娜琼(中国医学科学院阜外心血管病医院);何金汗(四川大学华西医院);余再新(中南大学湘雅医院);谷新顺(河北医科大学第二医院);沙勇(宁夏医科大学总医院);张澄(山东大学齐鲁医院);张力辉(河北医科大学第二医院);张金盈(郑州大学第一附属医院);陆士娟(中南大学附属海口医院);陈刚(福建省立医院南院);陈良龙(福建医科大学附属协和医院);苑海涛(山东省立医院);罗玮(青海省人民医院);罗素新(重庆医科大学第一附属医院);郑杨(吉林大学第一医院);郑宏庭(陆军军医大学第二附属医院);郑金刚(中日友好医院)、孟照辉(昆明医科大学第一附属医院)、赵玉娟(哈尔滨医科大学附属第一医院)、胡新央(浙江大学医学院附属第二医院);侯爱洁(辽宁省人民医院);姜长涛(北京大学);秦映芬(广西医科大学第一附属医院);袁慧娟(河南省人民医院);都渝(青海省心脑血管病专科医院);格桑罗布(西藏自治区人民医院);夏豪(武汉大学人民医院);翁建平(中国科学技术大学附属第一医院);高政南(大连市中心医院);高凌(武汉大学人民医院);郭立新(北京医院);宾建平(南方医科大学附属南方医院);常永生(天津医科大学基础医学院);章秋(安徽医科大学第一附属医院);彭永德(上海交通大学附属第一人民医院);彭道泉(中南大学湘雅二医院);董吁钢(中山大学附属第一医院);蒋升(新疆医科大学第一附属医院);蒋学俊(武汉大学人民医院);韩冰(徐州市中心医院);韩学斌(山西省人民医院);韩清华(山西医科大学第一医院);焦凯(空军军医大学唐都医院);曾和松(华中科技大学同济医学院附属同济医院);曾秋棠(华中科技大学同济医学院附属协和医院);赖晓阳(南昌大学第二附属医院);雷闽湘(中南大学湘雅医院);管庆波(山东省立医院);谭宁(广东省人民医院)

## 参考文献

- [1] 国家心血管病中心. 中国心血管健康与疾病报告 2021[M]. 北京:科学出版社, 2022.
- [2] Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1(7-36) amide on ad libitum energy intake in humans[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(9):4382-4389.
- [3] 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.
- [4] 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):1834-1844.
- [5] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2019, 394(10193):121-130.
- [6] Zhao X, Wang M, Wen Z, et al. GLP-1 Receptor Agonists; Beyond Their Pancreatic Effects[J]. Front Endocrinol, 2021, 12:721135.
- [7] Song G, Yang D, Wang Y, et al. Human GLP-1 receptor transmembrane domain structure in complex with allosteric modulators[J]. Nature, 2017, 546(7657):312-315.
- [8] Winquist RJ, Gribkoff VK. Cardiovascular effects of GLP-1 receptor agonism[J]. Adv Pharmacol, 2022, 94:213-254.
- [9] American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2021 [J]. Diabetes Care, 2021, 44 (Suppl):S111-S124.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4):315-409.
- [11] 纪立农. 胰高血糖素样肽 1 受体激动剂周制剂中国证据与专家指导建议[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(6):7.
- [12] Berndt J, Ooi SL, Pak SC. What Is the Mechanism Driving the Reduction of Cardiovascular Events from Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists? -A Mini Review[J]. Molecules, 2021, 26(16):4822.
- [13] Samson SL, Vellanki P, Blonde L, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm-2023 Update [J]. Endocr Pract, 2023, 29(5):305-340.
- [14] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会糖尿病学分会. 胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂用于治疗 2 型糖尿病的临床专家共识[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(11):836-846.
- [15] Frison V, Simioni N, Marangoni A, et al. Clinical Impact of 5 Years of Liraglutide Treatment on Cardiovascular Risk Factors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in a Real-Life Setting in Italy: An Observational Study[J]. Diabetes Ther, 2018, 9(6):2201-2208.



- [16] Dandona P, Ghanim H, Chaudhuri A. Incretins: Beyond type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20 Suppl 1:59-67.
- [17] Secher A, Jelsing J, Baquero AF, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(10): 4473-4488.
- [18] Sun F, Wu S, Guo S, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 110(1):26-37.
- [19] Liakos CI, Papadopoulos DP, Sanidas EA, et al. Blood Pressure-Lowering Effect of Newer Antihyperglycemic Agents (SGLT-2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and DPP-4 Inhibitors) [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2021, 21(2):123-137.
- [20] Zinman B, Schmidt WE, Moses A, et al. Achieving a clinically relevant composite outcome of an HbA1c of <7% without weight gain or hypoglycaemia in type 2 diabetes: a meta-analysis of the liraglutide clinical trial programme[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14(1): 77-82.
- [21] Rigato M, Avogaro A, Vigili de Kreutzenberg S, Fadini GP. Effects of Basal Insulin on Lipid Profile Compared to Other Classes of Antihyperglycemic Agents in Type 2 Diabetic Patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(7):dgaa178.
- [22] 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*, 2022, 11(10):1878.
- [23] Loganathan J, Cohen AC, Kaloupis GM, et al. A pilot clinical study to Evaluate Liraglutide-mediated Antiplatelet activity in patients with type-2 Diabetes (ELAID study) [J]. *J Diabetes Complications*, 2022, 36(5):108188.
- [24] Lee YS, Jun HS. Anti-Inflammatory Effects of GLP-1-Based Therapies beyond Glucose Control [J]. *Mediators Inflamm*, 2016;3094642.
- [25] Xia J, Li Q, Liu Y, et al. A GLP-1 Analog Liraglutide Reduces Intimal Hyperplasia After Coronary Stent Implantation via Regulation of Glycemic Variability and NLRP3 Inflammasome/IL-10 Signaling in Diabetic Swine [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:372.
- [26] Jensen JK, Zobel EH, von Scholten BJ, et al. Effect of 26 Weeks of Liraglutide Treatment on Coronary Artery Inflammation in Type 2 Diabetes Quantified by [<sup>64</sup>Cu]Cu-DOTATATE PET/CT: Results from the LIRAFLAME Trial [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:790405.
- [27] Tsai TH, Lee CH, Cheng CI, et al. Liraglutide Inhibits Endothelial-to-Mesenchymal Transition and Attenuates Neointima Formation after Endovascular Injury in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice [J]. *Cells*, 2019, 8(6):589.
- [28] Bruen R, Curley S, Kajani S, et al. Liraglutide Attenuates Preestablished Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice via Regulation of Immune Cell Phenotypes and Proinflammatory Mediators [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 370(3):447-458.
- [29] Rizzo M, Chandalia M, Patti AM, et al. Liraglutide decreases carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes: 8-month prospective pilot study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13:49.
- [30] Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(8): 605-617.
- [31] Hirose N, Tsujimoto N, Katayose T, et al. Utilization of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and changes in clinical characteristics in patients with type 2 diabetes by chronic kidney disease stage in Japan: A descriptive observational study using a nationwide electronic medical records database [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24(3):486-498.
- [32] Mancini GBJ, O'Meara E, Zieroth S, et al. 2022 Canadian Cardiovascular Society Guideline for Use of GLP-1 Receptor Agonists and SGLT2 Inhibitors for Cardiovascular Risk Reduction in Adults [J]. *Can J Cardiol*, 2022, 38(8):1153-1167.
- [33] Martens P, Mathieu C, Vanassche T. The use of glucagon-like-peptide-1 receptor agonist in the cardiology practice [J]. *Acta Cardiol*, 2023, 78(5):552-564.
- [34] Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2018, 392(10157):1519-1529.
- [35] Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(9):841-851.
- [36] Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Efglenatide in Type 2 Diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(10): 896-907.
- [37] Svanström H, Ueda P, Melbye M, et al. Use of liraglutide and risk major cardiovascular events: a register-based cohort study in Denmark and Sweden [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(2):106-114.
- [38] Trevisan M, Fu EL, Szummer K, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and the risk of cardiovascular events in diabetes patients surviving an acute myocardial infarction [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2021, 7(2):104-111.
- [39] Wong SY, Lee A, Sia A, et al. Effects of Glucagon-

- Like Peptide-1 Receptor Agonist (GLP-1RA) on Cardiac Structure and Function: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2022.
- [40] Alfayez OM, Almutairi AR, Aldosari A, et al. Update on Cardiovascular Safety of Incretin-Based Therapy in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Cardiovascular Outcome Trials [J]. *Can J Diabetes*, 2019, 43(7):538-545. e2.
- [41] Sattar N, Lee M, Kristensen SL, 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 randomised trials [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(10):653-662.
- [42] Hulst AH, Visscher MJ, Cherpanath T, et al. Effects of Liraglutide on Myocardial Function After Cardiac Surgery: A Secondary Analysis of the Randomised Controlled GLOBE Trial [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(3):673.
- [43] Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [published correction appears in *Diabetes Care*. 2020 Jul; 43(7):1670] [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(2):487-493.
- [44] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus [J]. *Circulation*, 2019, 139(17):2022-2031.
- [45] Ludvik B, Frias JP, Tinahones FJ, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(5):370-381.
- [46] Frias JP, Guja C, Hardy E, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(12):1004-1016.
- [47] Zinman B, Bhosekar V, Busch R, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(5):356-367.
- [48] Wright AK, Carr MJ, Kontopantelis E, et al. Primary Prevention of Cardiovascular and Heart Failure Events With SGLT2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and Their Combination in Type 2 Diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(4):909-918.
- [49] Dave CV, Kim SC, Goldfine AB, et al. Risk of Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes After Addition of SGLT2 Inhibitors Versus Sulfonureas to Baseline GLP-1RA Therapy [J]. *Circulation*, 2021, 143(8):770-779.
- [50] Fadah K, Alashi A, Deoker A. The Enhanced Cardiac Outcome of Conjugated SGLT2 Inhibitors and GLP-1RA Therapy in Diabetic Patients [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2022, 24(1):17-22.
- [51] Azebu LM. The FDA's risk/benefit calculus in the approvals of Qsymia and Belviq: treating an obesity epidemic while avoiding another fen-phen [J]. *Food Drug Law J*, 2014, 69(1):87-iii.
- [52] Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(11):989-1002.
- [53] Zhu Y, Xu J, Zhang D, et al. Efficacy and Safety of GLP-1 Receptor Agonists in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:769069.
- [54] 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):2247-2257.
- [55] Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(13):1228-1239.

(收稿日期:2023-07-20)