

# GLP-1 受体激动剂减轻心肌缺血再灌注损伤的研究进展

杨颖榕<sup>1</sup> 刘宏<sup>2</sup>▲

1 大理大学临床医学院，云南大理 671000；2 大理大学第一附属医院心血管内科，云南省跨高原心血管疾病防治工程研究中心，大理大学跨高原心血管疾病防治研究所 云南大理 671000

**摘要：**胰高血糖素样肽-1 受体激动剂（Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist, GLP-1RA）是一类广泛应用于 2 型糖尿病治疗的降糖药物，近年大型心血管结局试验证实其具有显著的心血管保护效应。心肌缺血再灌注损伤是急性心肌梗死患者接受再灌注治疗后预后改善的重要制约因素，即使成功实现血运重建，再灌注本身所致的心肌损伤仍可占最终梗死面积的 40%-50%。本文系统综述 GLP-1RA 在心肌缺血再灌注损伤领域的保护作用及机制，从受体信号转导、氧化应激调控、钙稳态维持、炎症反应抑制、线粒体功能保护及程序性细胞死亡调控等多个维度整合现有证据，并梳理不同 GLP-1RA 药物的临床前及临床研究现状。在此基础上，分析该领域临床转化面临的主要挑战，展望未来研究方向，以期 GLP-1RA 作为心肌缺血再灌注治疗辅助策略的临床应用提供理论依据。

**关键词：**心肌缺血再灌注损伤；胰高血糖素样肽-1 受体激动剂；急性心肌梗死；心肌保护；细胞死亡=

**中图分类号：**R542.2

## 引言

急性心肌梗死（[acute myocardial infarction, AMI](#)）是全球范围内发病率和死亡率最高的心血管疾病之一，据估计 2020 年全球约有 890 万人死于 AMI<sup>[1]</sup>。及时开通闭塞血管、恢复心肌灌注是挽救缺血心肌的关键手段，经皮冠状动脉介入治疗（[percutaneous coronary intervention, PCI](#)）在 ST 段抬高型心肌梗死（[ST-elevation myocardial infarction, STEMI](#)）患者中的应用已被证实可显著降低死亡率。然而，再灌注过程本身会加重心肌损伤并导致心肌细胞死亡，这一现象被称为心肌缺血再灌注损伤（[myocardial ischemia/reperfusion injury, MI/RI](#)）<sup>[2]</sup>。研究表明，再灌注损伤可占最终心肌梗死面积的 40%-50%<sup>[3]</sup>。因此，减轻

▲ **基金项目：**云南省教育厅科学研究基金项目（2025Y1150） **作者简介：**杨颖榕（1998-），女，云南大理人，大理大学 2023 级内科学专业学位硕士研究生，研究方向：心血管内科学。

▲ 刘宏（1980-），男，云南大理人，内科学博士，毕业于第三军医大学，大理大学第一附属医院心血管内科副主任医师，硕士生导师，曾获云南省科技进步二等奖、军队科技进步二等奖；现主持 1 项国家自然科学基金项目，并参与 3 项国家级科研项目，发表了包括 SCI 论文在内的学术论著 10 余篇，E-mail: daliliuhong@163.com

MI/RI 是进一步改善 AMI 患者预后的重要干预目标。

近年来，大型心血管结局试验证实，胰高血糖素样肽-1 受体激动剂（[glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA](#)）不仅具有良好的降糖效果，还能显著降低主要不良心血管事件（[major adverse cardiovascular events, MACE](#)）风险。例如，LEADER 试验显示，利拉鲁肽可使 2 型糖尿病患者的 3P-MACE（心血管死亡、非致死性心梗及卒中复合终点）风险降低 13%；REWIND 试验则证实，度拉糖肽在长达 5.4 年的随访中将 MACE 风险降低 12%，且该人群中仅 31.5%在基线时确诊心血管疾病<sup>[4-5]</sup>。

现有综述多广义讨论 GLP-1RA 的心血管保护作用或与其他降糖药进行比较，但针对 MI/RI 的机制整合与系统梳理尚显不足。本文旨在填补这一空白，系统整合 GLP-1RA 减轻 MI/RI 的多维度机制，梳理不同药物的临床证据，并探讨临床转化面临的挑战与未来研究方向。

## 1 GLP-1RA 受体及信号转导概述

胰高血糖素样肽-1（[glucagon-like Peptide-1, GLP-1](#)）是一种主要由肠道 L 细胞分泌的肠促胰素激素，其经典生理功能是通过与 GLP-1 受体（[glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R](#)）结合，以葡萄糖浓度依赖性方式促进胰岛素分泌并抑制胰高血糖素释放，从而维持血糖稳态<sup>[6]</sup>。GLP-1R 广泛分布于胰腺组织之外，在心血管系统（包括心肌细胞、冠状动脉内皮细胞及血管平滑肌细胞）及中枢神经系统等区域亦有表达，为其超越降糖效应的多器官保护作用奠定了分子基础<sup>[7]</sup>。

在信号转导层面，GLP-1R 作为一种典型的 G 蛋白偶联受体，激活后主要通过 Gs 蛋白刺激腺苷酸环化酶，促使细胞内第二信使环磷酸腺苷（[cyclic Adenosine monophosphate, cAMP](#)）水平升高，进而激活下游两条核心信号枢纽：蛋白激酶 A（[protein kinase A, PKA](#)）与交换蛋白直接激活的 cAMP 受体（[exchange protein directly activated by cAMP, Epac](#)）<sup>[8]</sup>。PKA 通过磷酸化多种靶蛋白（[cAMP 反应元件结合蛋白](#)、L 型钙通道等），广泛参与心肌收缩功能调节、基因转录及细胞存活调控；Epac 则主要通过激活小 GTP 酶 [Ras 相关蛋白 1 \(Ras-related protein 1, Rap1\)](#)，调节细胞黏附、细胞间连接完整性及钙稳态，并在心肌保护中通过 [Rap1-Akt](#) 信号轴有效抑制心肌细胞凋亡<sup>[9-11]</sup>。

值得注意的是，GLP-1R 信号的调控并非单一线性过程，而是受到多重反馈机制的精细调节。受体激活后可招募  $\beta$ -arrestin，介导受体内吞与信号脱敏，同

时  $\beta$ -arrestin 亦可作为支架蛋白激活独立于 G 蛋白的旁路信号；此外，磷酸二酯酶通过水解 cAMP 形成负反馈调节，限制信号过度激活<sup>[12-13]</sup>。本文后续讨论主要聚焦于经典的 GLP-1R 依赖性机制。

## 2 GLP-1RA 减轻心肌缺血再灌注损伤的机制整合

MI/RI 涉及一系列复杂的病理机制，包括钙超载、线粒体膜损伤、活性氧（reactive oxygen Species, ROS）生成、内皮功能障碍、一氧化氮代谢紊乱、线粒体通透性转换孔（mitochondrial permeability transition pore, mPTP）开放、血小板聚集以及细胞凋亡和自噬相关信号通路。GLP-1RA 通过多靶点干预这些过程发挥保护作用。

### 2.1 氧化应激调控

氧化应激是 MI/RI 的核心驱动因素之一。再灌注早期，线粒体电子传递链功能障碍及 NADPH 氧化酶（NADPH oxidase, NOX）激活导致 ROS 爆发性生成，直接损伤脂质、蛋白质及 DNA，并触发下游炎症及死亡信号。GLP-1RA 通过多种途径增强心肌抗氧化能力。其一，激活 Nrf2/HO-1 通路，上调 SOD 及 GSH-Px 表达，减少线粒体 ROS 生成；其二，司美格鲁肽特异性激活 PKC $\epsilon$  亚型，调控 NOX2/NOX4 活性，抑制再灌注早期氧自由基爆发<sup>[14-15]</sup>。利拉鲁肽被证实可通过激活 AMPK 通路促进 PGC-1 $\alpha$  表达，增强线粒体生物发生及抗氧化能力<sup>[16]</sup>。研究显示，利拉鲁肽可激活 AMPK-SIRT-1-PGC1- $\alpha$  信号轴，改善线粒体功能；在其他组织模型中亦证实其通过上调 PGC-1 $\alpha$  介导线粒体生物发生，并伴随 Nrf2/HO-1 抗氧化通路的激活。艾塞那肽同样具有明确的抗氧化效应，可降低 ROS 水平、减轻脂质过氧化损伤<sup>[17]</sup>。作为 GLP-1 受体激动剂的共性机制，该类药物的抗氧化作用涉及 cAMP/PKA 信号通路及 Nrf2/HO-1 轴的调控。

### 2.2 钙稳态调节与钙超载抑制

缺血再灌注过程中，细胞内钙稳态失衡是导致心肌细胞损伤及死亡的关键环节。缺血期胞浆钙离子升高，再灌注期进一步加剧，引发线粒体钙超载、mPTP 开放及细胞死亡。GLP-1RA 可改善心肌细胞钙稳态，减轻缺血再灌注诱导的钙超载及细胞损伤<sup>[18]</sup>。利拉鲁肽在衰老大鼠模型中证实可改善“漏泄性”兰尼碱受体功能，恢复钠钙交换体电流，并改善线粒体膜电位、降低胞浆钠水平及 ROS/氮生成，其机制涉及 IRS1-eNOS-PKG 通路的激活<sup>[19]</sup>。在胰岛  $\beta$  细胞中，研究已充分证实 GLP-1RA 通过 Epac-Rap1 信号调节钙诱导的钙释放，促进线粒体钙摄取，进而激活线粒体脱氢酶、上调葡萄糖依赖的 ATP 产生<sup>[20]</sup>。值得注意

的是，Epac1 在心肌细胞中定位于线粒体-肌浆网连接处，在缺血再灌注等病理条件下可能促进 mPTP 开放和细胞损伤<sup>[11]</sup>。利拉鲁肽处理可显著逆转代谢综合征大鼠心肌细胞中线粒体-肌浆网连接处的结构异常，为其心脏保护作用提供了新的结构基础。

### 2.3 炎症反应调控

再灌注引发强烈的无菌性炎症反应，其特征为促炎细胞因子释放及免疫细胞浸润，进一步放大心肌损伤。GLP-1RA 通过多维度调控炎症反应发挥保护作用。GLP-1RA 可通过抑制 NF-κB 通路发挥抗炎作用。研究证实，利拉鲁肽能显著降低自身免疫性心肌炎模型中心肌组织的 NF-κB 磷酸化水平，阻断其核转位，进而下调肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-6 及单核细胞趋化蛋白-1 等趋化因子的表达。在糖尿病心肌病模型中亦观察到类似的抗炎效应<sup>[21]</sup>。其次，GLP-1RA 可调控巨噬细胞极化状态。利拉鲁肽能有效促进巨噬细胞从促炎的 M1 表型向抗炎的 M2 表型转化，表现为 M2 型标志物精氨酸酶 1 表达增加，M1 型标志物诱导型一氧化氮合酶表达减少<sup>[22]</sup>。第三，GLP-1RA 可抑制 NLRP3 炎症小体活化。以司美格鲁肽为例，其通过改善线粒体自噬、清除功能障碍线粒体，抑制 NLRP3 炎症小体激活，减少白细胞介素-1β 和白细胞介素-18 释放。该机制已在压力超负荷心肌肥厚模型和药物性肝损伤模型中得到证实，显示出跨器官的抗炎效应，提示其对再灌注期无菌性炎症可能具有潜在保护作用<sup>[23]</sup>。

### 2.4 线粒体功能保护

线粒体作为心肌细胞能量代谢的中心枢纽，其功能障碍是 MI/RI 的关键环节。GLP-1RA 对线粒体的保护作用涉及动力学平衡、自噬清除及生物发生等多个层面。在线粒体动力学层面，GLP-1 通过激活 cAMP-PKA 通路，诱导动力相关蛋白（dynamin-related protein 1, Drp1）Ser637 位点磷酸化——此为抑制性磷酸化位点，可抑制 Drp1 GTP 酶活性并减少其向线粒体转位，从而抑制线粒体过度分裂<sup>[24]</sup>。同时，GLP-1RA 可促进融合相关基因线粒体融合蛋白 2 表达、抑制分裂相关基因 Drp1 表达，这可能是通过调控 PGC1α 等转录因子实现。通过维持融合-分裂动态平衡，GLP-1RA 保护线粒体网络完整性，减轻缺血再灌注诱导的线粒体碎片化损伤<sup>[25-26]</sup>。在线粒体自噬层面，司美格鲁肽可激活 PTEN 诱导激酶 1（PTEN-induced putative kinase 1, PINK1）/Parkin 通路，促进损伤线粒体选择性清除。在缺氧/复氧诱导的心肌细胞损伤模型中，司美格鲁肽通过 ROS/PINK1/Parkin/p62 通路增强线粒体自噬，防止去极化线粒体积累导致的

ROS 爆发和细胞死亡信号放大<sup>[27]</sup>。在线粒体生物发生层面，GLP-1RA 可能通过促进线粒体生物发生恢复能量代谢。研究证实，利拉鲁肽可上调心肌细胞中 PGC-1 $\alpha$  表达，在炎症损伤模型中恢复 ATP 产生；司美格鲁肽在糖尿病心肌病模型中增加 ATP 产生和呼吸率<sup>[28-29]</sup>。这些改善提示线粒体生物发生可能参与 GLP-1RA 的保护效应，但 PGC-1 $\alpha$  下游 NRF1/TFAM 的具体激活状态仍需进一步研究。

## 2.5 细胞死亡方式调控

MI/RI 涉及多种程序性细胞死亡方式的激活，包括凋亡、焦亡、铁死亡及坏死性凋亡。GLP-1RA 通过调控这些死亡方式协同发挥心脏保护作用。在细胞凋亡层面，GLP-1RA 通过 PI3K/Akt 通路发挥双重抑制作用：内在通路上促进 Akt 介导的 Bad 蛋白 Ser136 位点磷酸化，阻止其向线粒体转位，维持 Bcl-2/Bax 比值，抑制细胞色素 c 释放及 caspase-9/3 级联活化；外在通路上可下调死亡受体信号，减少 caspase-8 启动的死亡受体途径活化<sup>[30]</sup>。在细胞焦亡抑制层面，GLP-1RA 通过抑制 NLRP3 炎症小体组装，减少 caspase-1 活化，阻止消皮素 D 的 N 端结构域形成膜孔，从而阻断 IL-1 $\beta$ /IL-18 释放及细胞肿胀裂解，机制上与其促进功能障碍线粒体自噬、减少 ROS 产生密切相关<sup>[31]</sup>。在铁死亡抑制层面，利拉鲁肽和艾塞那肽通过 Nrf2/HO-1 通路及 GPX4 活性恢复抑制脂质过氧化；而司美格鲁肽则通过激活 PKC 信号通路降低 S100A9 表达以减轻氧化应激和线粒体损伤，从而抑制心肌细胞铁死亡。该通路是否调控 TFR1 和 SLC7A11 尚需进一步验证<sup>[14]</sup>。在坏死性凋亡层面，利拉鲁肽通过激活 GLP-1R/PI3K/Akt 通路，降低受体相互作用蛋白激酶 3 及混合谱系激酶结构域样蛋白的磷酸化与寡聚化，阻断程序性坏死信号传递，减少细胞膜破裂及损伤相关分子模式释放<sup>[30]</sup>。综上，GLP-1RA 通过多维度、多靶点调控心肌细胞死亡方式，实现对缺血再灌注损伤的协同保护。上述机制研究多基于临床前模型，GLP-1RA 在 MI/RI 中的临床疗效及安全性尚需临床试验验证。以下系统梳理现有临床证据，以评估 GLP-1RA 作为再灌注辅助治疗的转化潜力。

## 3 GLP-1RA 减轻心肌缺血再灌注损伤的临床证据

早期动物实验已证实 GLP-1 及其类似物具有直接心肌保护作用。Bose 等<sup>[32]</sup>在离体大鼠心脏缺血再灌注模型中证实，GLP-1 灌注可显著缩小心梗面积并改善左室功能恢复，该效应可被 GLP-1R 拮抗剂 exendin(9-39)及 cAMP、PI3K 和 MAPK 抑制剂阻断。

Lønborg 等<sup>[33]</sup>开展的随机对照试验纳入 172 例 STEMI 患者，于 PCI 前至少 15 分钟开始静脉输注艾塞那肽（0.12 $\mu$ g/min）并持续至术后 6 小时。结果显示，艾塞那肽组心肌挽救指数显著高于安慰剂组，梗死面积/危险区比值显著降低；亚组分析揭示，在缺血时间 $\leq$ 132 分钟的患者中，艾塞那肽可使最终梗死面积相对减少近 30%。Woo 等<sup>[34]</sup>的 EMPIRE 研究采用“PCI 前 5 分钟皮下注射 10 $\mu$ g 联合静脉推注 10 $\mu$ g，术后每日两次皮下注射 10 $\mu$ g 持续 3 天”的给药方案，证实艾塞那肽组 1 个月时梗死面积占左室质量百分比显著低于对照组。6 个月随访时，艾塞那肽组左室整体纵向应变和圆周应变均明显改善，提示左室收缩功能亚临床水平显著恢复。Chen 等<sup>[35]</sup>报道利拉鲁肽可改善 STEMI 患者 PCI 术后的无复流现象，并显著提高 3 个月左室射血分数。需指出的是，目前司美格鲁肽的心肌保护效应仅得到临床前研究支持，尚缺乏临床试验验证。

#### 4 临床转化面临的挑战与展望

尽管临床前及临床研究已为 GLP-1RA 的心肌保护效应积累了丰富证据，但其在 MI/RI 领域的临床转化仍面临多重瓶颈。首先，安全性考量不容忽视：GLP-1RA 可能引起的胃肠道反应（恶心、呕吐）在 AMI 患者中可能加重血流动力学不稳定；尽管低血糖风险较低，但与胰岛素或磺脲类药物联用时仍需谨慎。其次，成本效益分析缺失：目前 GLP-1RA 价格显著高于传统心肌保护策略（如缺血后处理、远端保护装置），其在 AMI 这一急性情境中的性价比尚待卫生经济学评估。此外，现有证据多来源于临床前研究或小样本临床探索，尚缺乏专门以 MI/RI 为靶点、设计严谨的大规模 RCT 进行验证。临床前研究多采用“预处理”模式，而临床真实场景中患者往往在缺血发生且接受再灌注治疗后方可干预，这一给药模式的差异在一定程度上限制了研究结论的外推性。

#### 5 未来研究方向

未来研究可从以下几个方向进一步推进 GLP-1RA 在心肌缺血再灌注损伤领域的临床转化。首先，应开展以再灌注损伤为靶点、设计严谨的随机对照试验，以梗死面积、心肌挽救指数及远期心功能等为终点指标，明确 GLP-1RA 在再灌注治疗中的辅助价值。其次，需深入探索不同细胞死亡形式（如凋亡、焦亡、铁死亡、坏死性凋亡）在 MI/RI 中的时序性与交互作用，GLP-1RA 可能通过 cAMP/PKA、PI3K/Akt 等上游信号实现多靶点调控，这一机制整合视角有助于发现新的干预靶点。在给药策略方面，应系统比较单次、短期与长期给药、静脉与皮下给药等不同方案的疗效差异，探索“急性损伤遏制”与“长期功能逆

转”的最佳组合策略，并深入研究剂量-信号效能关系。

## 6 结论

GLP-1受体激动剂通过多靶点协同调控多种程序性细胞死亡、改善线粒体功能与氧化应激，从而减轻心肌缺血再灌注损伤。不同GLP-1RA在保护机制上呈现靶细胞偏好性与通路差异，提示临床应用中需精准把握药物特性。尽管临床转化仍面临证据层级局限、给药窗口匹配等挑战，GLP-1RA作为AMI再灌注治疗的辅助干预手段已展现出广阔前景。

## 参考文献

- [1] ROTH G A, MENSAH G A, JOHNSON C O, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(25): 2982-3021.
- [2] IBANEZ B, JAMES S, AGEWALL S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation[J]. *Eur Heart J*, 2017, 39(2): 119-177.
- [3] HAUSENLOY D J, YELLON D M. Myocardial ischemia-reperfusion injury: A neglected therapeutic target[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1): 92-100.
- [4] GERSTEIN H C, COLHOUN H M, DAGENAIS G R, 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.
- [5] MARSO S P, DANIELS G H, BROWN-FRANDBSEN K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4): 311-322.
- [6] HOLST J J. The physiology of glucagon-like peptide 1[J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(4): 1409-1439.
- [7] DRUCKER D J. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(1): 15-30.
- [8] LYMPEROPOULOS A, BORGES J I, STOICOVY R A. Cyclic adenosine monophosphate in cardiac and sympathoadrenal GLP-1 receptor signaling: Focus on anti-inflammatory effects[J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(6): 693.
- [9] JOHNSON D A, AKAMINE P, RADZIO-ANDZELM E, et al. Dynamics of cAMP-dependent protein kinase[J]. *Chem Rev*, 2001, 101(8): 2243-2270.
- [10] OLMEDO I, MUÑOZ C, GUZMÁN N, et al. EPAC expression and function in cardiac fibroblasts and myofibroblasts[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 272(2): 414-422.
- [11] WANG Z, LIU D, VARIN A, et al. A cardiac mitochondrial cAMP signaling pathway regulates calcium accumulation, permeability transition and cell death[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(4): e2198.
- [12] EL EID L, REYNOLDS C A, TOMAS A. Biased agonism and polymorphic variation at the GLP-1 receptor: Implications for the development of personalised therapeutics[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 184: 106411.
- [13] TOMAS E, HABENER J F. Insulin-like actions of glucagon-like peptide-1: A dual receptor hypothesis[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2010, 21(2): 59-67.
- [14] SONG J X, AN J R, CHEN Q, et al. Liraglutide attenuates hepatic iron levels and ferroptosis in db/db mice[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 8334-8348.
- [15] ZHU Q, LUO Y, WEN Y, et al. Semaglutide inhibits ischemia/reperfusion-induced cardiomyocyte apoptosis through activating PKG/PKCε/ERK1/2 pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 647: 1-8.
- [16] ZHOU J, POUDEL A, CHANDRAMANI-SHIVALINGAPPA P, et al. Liraglutide induces beige fat development and promotes mitochondrial function in diet induced obesity mice partially through AMPK-SIRT1-PGC1-α cell signaling pathway[J]. *Endocrine*, 2018, 64(2): 271-283.
- [17] FANG J, TANG Y, CHENG X, et al. Exenatide alleviates adriamycin-induced heart dysfunction in mice: Modulation of oxidative stress, apoptosis and inflammation[J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 304: 186-193.
- [18] NABRDALIK K, TOMASIK A, IRLIK K, et al. Low quantitative blush evaluator score predicts larger infarct size and reduced left ventricular systolic function in patients with STEMI regardless of diabetes status[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 250.
- [19] DURAK A, TURAN B. Liraglutide provides cardioprotection through the recovery of mitochondrial dysfunction and oxidative stress in aging hearts[J]. *J Physiol Biochem*, 2022, 79(2): 297-311.
- [20] LEECH C A, CHEPURNY O G, HOLZ G G. Epac2-dependent Rap1 activation and the control of islet insulin secretion by glucagon-like peptide-1[J]. *Vitam Horm*, 2010: 279-302.
- [21] ZHANG L, HAN L, LU Y, et al. Liraglutide attenuates autoimmune myocarditis by inhibiting NLRP3 and NF-κB pathways[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 27274.
- [22] WAN S, SUN H. Glucagon-like peptide-1 modulates RAW264.7 macrophage polarization by interfering with the JNK/STAT3 signaling pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(4):

- 2753-2760.
- [23] HE W, WEI J, LIU X, et al. Semaglutide ameliorates pressure overload-induced cardiac hypertrophy by improving cardiac mitophagy to suppress the activation of NLRP3 inflammasome[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 11824.
  - [24] TORRES G, MORALES P E, GARCÍA-MIGUEL M, et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits vascular smooth muscle cell dedifferentiation through mitochondrial dynamics regulation[J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 104: 52-61.
  - [25] WANG W, PANG M, ZHANG Y, et al. Semaglutide mitigates ischemic brain injury by inhibiting ferroptosis via modulation of FoXO1 and DRP1 pathways[J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(12): 16168-16188.
  - [26] BLAGOV A, KOZLOV S, BLOKHINA T, et al. Targeting mitochondrial dynamics proteins for the development of therapies for cardiovascular diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 14741.
  - [27] LI L, JIN L, TIAN Y, et al. Semaglutide enhances PINK1/Parkin-dependent mitophagy in hypoxia/reoxygenation-induced cardiomyocyte injury[J]. *Mol Med Rep*, 2025, 31(5): 111.
  - [28] ZHANG L, TIAN J, DIAO S, et al. GLP-1 receptor agonist liraglutide protects cardiomyocytes from IL-1 $\beta$ -induced metabolic disturbance and mitochondrial dysfunction[J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 332: 109252.
  - [29] TIAN M Y, YANG J Q, HU J C, et al. Semaglutide administration protects cardiomyocytes in db/db mice via energetic improvement and mitochondrial quality control[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2025, 46(5): 1250-1261.
  - [30] WANG T, DING J, CHENG X, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: New strategies and therapeutic targets to treat atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1396656.
  - [31] ZHOU G, WU H, YANG J, et al. Liraglutide attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through the inhibition of necroptosis by activating GLP-1R/PI3K/Akt pathway[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2023, 23(3-4):161-175.
  - [32] BOSE A K, MOCANU M M, CARR R D, et al. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury[J]. *Diabetes*, 2005, 54(1): 146-151.
  - [33] LØNBORG J, VEJLSTRUP N, KELBÆK H, et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2011, 33(12): 1491-1499.
  - [34] WOO J S, KIM W, HA S J, et al. Cardioprotective effects of exenatide in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(9): 2252-2260.
  - [35] CHEN W R, TIAN F, CHEN Y D, et al. Effects of liraglutide on no-reflow in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 208: 109-114.