

## GLP-1受体激动剂在心血管代谢疾病中的研究进展：从ASCVD到HFpEF

戴希辉<sup>1</sup> 高国生<sup>2</sup> 张嫦珍<sup>3</sup> 蔡雁<sup>1</sup>

1 宁波市第九医院药剂科，浙江宁波，315020

2 宁波市第二医院检验科，温州医科大学，浙江宁波，315010

3 宁波市第二医院药剂科，温州医科大学，浙江宁波，315010

**[摘要]**胰高糖素样肽-1受体激动剂（GLP-1 receptor agonists, GLP-1RA）已由传统降糖药物逐步发展为心血管代谢疾病综合管理的重要治疗策略。大量研究表明，具有心血管获益证据的GLP-1RA不仅能够改善血糖和体重，还可通过减轻炎症反应、改善内皮功能、延缓动脉粥样硬化进展及调节心肌重构等机制发挥心血管保护作用。大型心血管结局试验证实，部分GLP-1RA可显著降低2型糖尿病患者主要不良心血管事件风险；而近年来的研究进一步将其获益拓展至非糖尿病肥胖合并动脉粥样硬化性心血管疾病及肥胖相关射血分数保留型心力衰竭人群。当前国际指南已将具有明确循证依据的GLP-1RA纳入高危心血管代谢患者的管理策略。本文围绕GLP-1RA的心血管保护机制、临床循证证据、指南推荐及未来发展方向进行综述，以期临床合理用药和药学实践提供参考。

**[关键词]** GLP-1受体激动剂；心血管结局试验；动脉粥样硬化；心血管代谢疾病；射血分数保留型心力衰竭

**[中图分类号]** R972

心血管疾病（cardiovascular disease, CVD）仍是全球死亡与致残的首位原因，而2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus, T2DM）、肥胖及代谢综合征等代谢异常状态与动脉粥样硬化性心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD）及心力衰竭的发生发展密切相关。传统降糖治疗主要以血糖控制为目标，但研究表明单纯降低糖化血红蛋白（hemoglobin A1c, HbA1c）并不必然转化为显著的心血管获益<sup>[1]</sup>。因此，现代慢病管理理念逐渐由“以降糖为中心”转向“以器官保护和改善长期预后为中心”的综合干预模式<sup>[2]</sup>。

胰高糖素样肽-1（glucagon-like peptide-1, GLP-1）是一种由肠道L细胞分泌、可通过促进葡萄糖依赖性胰岛素分泌、抑制胰高血糖素释放及延缓胃排空发挥降糖作用的肠促胰素<sup>[3]</sup>。基于其生理机制开发的GLP-1受体激动剂（GLP-1 receptor agonist, GLP-1RA）现已广泛应用于T2DM及肥胖治疗，包括艾塞那肽（exenatide）、利拉鲁肽（liraglutide）、利司那肽（lixisenatide）、度拉糖肽（dulaglutide）及司美格鲁肽（semaglutide）等。随着大型心血管结局试验（cardiovascular outcomes trial, CVOT）的开展，证实部分GLP-1RA还可降低主要不良心血管事件（major adverse cardiovascular event, MACE）的风险，其临床价值逐渐由代谢调控拓展至心血管保护<sup>[3-7]</sup>。

**[基金项目]** 宁波市自然科学基金（2022J246）

通讯作者：蔡雁，邮箱：ruby101010@126.com

现有研究表明，肠促胰素类药物在射血分数保留型心力衰竭（heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF）领域亦取得重要进展，进一步拓展了其应用前景<sup>[2,8]</sup>。基于近年来相关研究的快速发展，本文从作用机制、ASCVD循证证据、HFpEF研究进展及指南推荐等方面对GLP-1RA进行综述，并对未来研究方向进行展望。

## 1 GLP-1受体激动剂的心血管保护机制

### 1.1 血管与心肌保护作用

动脉粥样硬化的发生发展与内皮功能障碍、脂质沉积及慢性炎症密切相关。大量基础及转化研究表明，GLP-1RA除降糖作用外，还具有广泛的心血管保护效应。其可改善内皮依赖性血管舒张功能、减轻氧化应激反应，并通过抑制炎症信号通路活化降低全身炎症水平，从而延缓动脉粥样硬化进展并降低缺血性心血管事件风险<sup>[3,9]</sup>。

除血管保护作用外，GLP-1RA还可通过减轻心肌炎症、氧化应激及细胞凋亡发挥直接心肌保护作用，从而改善心肌结构与功能<sup>[10]</sup>。此外，GLP-1RA可减少心外膜脂肪组织（epicardial adipose tissue, EAT）蓄积，优化局部炎症微环境，减轻心肌脂毒性，并抑制不良心脏结构重塑<sup>[11]</sup>。

### 1.2 体重减轻与代谢重塑作用

系统评价与网络Meta分析显示，GLP-1RA治疗可使收缩压平均下降约3 mmHg，同时降低体重、腰围及甘油三酯水平，从而减轻心血管负荷<sup>[3,9,12]</sup>。此外，GLP-1RA通过中枢食欲调控减少能量摄入并促进脂肪组织重塑，对内脏脂肪及异位脂肪沉积具有明显改善作用。上述代谢改善被认为是GLP-1RA长期心血管获益的重要基础<sup>[3,9]</sup>。

### 1.3 心肾代谢保护中的机制互补

GLP-1RA与钠-葡萄糖协同转运蛋白2（sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2）抑制剂在心肾代谢保护中具有明显的机制互补性。GLP-1RA主要通过减重、抗炎、改善内皮功能及稳定动脉粥样硬化斑块发挥作用，而SGLT2抑制剂则主要通过利钠排糖、改善心肾血流动力学及降低心室充盈压发挥保护效应<sup>[13]</sup>。因此，GLP-1RA更适用于以ASCVD风险为主导的患者，而SGLT2抑制剂在心力衰竭及慢性肾脏病领域具有更充分的循证依据。两类药物联合应用可通过不同病理生理通路产生协同作用，实现更全面的心肾代谢保护<sup>[13]</sup>。

此外，部分GLP-1RA在肾脏结局方面亦显示出潜在获益。LEADER研究显示，利拉鲁肽可显著降低肾脏复合终点风险，主要表现为新发持续性大量白蛋白尿减少。随后FLOW研究进一步证实，司美格鲁肽能够降低2型糖尿病合并慢性肾脏病患者的肾脏事件及心血管死亡风险，提示GLP-1RA的获益已逐步

从心血管保护拓展至心肾代谢综合管理领域<sup>[14,15]</sup>。

## 2 GLP-1受体激动剂的心血管结局证据

### 2.1 T2DM合并高危ASCVD人群的CVOT证据及药物间差异

LEADER研究首次证实，利拉鲁肽可使3P-MACE（包括心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中的复合终点）风险降低13%，并进一步减少心血管死亡及全因死亡率，奠定了GLP-1RA在高危T2DM患者中的心血管保护地位<sup>[4]</sup>。随后，SUSTAIN-6研究显示，每周一次司美格鲁肽可使3P-MACE风险降低26%，其中非致死性卒中风险下降39%，进一步强化了GLP-1RA在动脉粥样硬化事件预防中的循证证据<sup>[5]</sup>。

REWIND研究则进一步将GLP-1RA的获益证据扩展至ASCVD比例较低的T2DM人群。该研究中仅31.5%的患者既往确诊ASCVD，但在5.4年的中位随访期间，度拉糖肽仍可使3P-MACE风险降低12%；亚组分析显示，无既往ASCVD患者与总体人群获益一致<sup>[6]</sup>。上述CVOT研究共同确立了GLP-1RA在T2DM合并ASCVD或心血管高危人群中的重要地位，并为其纳入国际指南推荐提供了关键循证依据。

值得注意的是，不同GLP-1RA之间的心血管获益并不完全一致。ELIXA研究显示，利司那肽虽达到心血管安全性的非劣效标准，但未显著降低MACE风险<sup>[16]</sup>；EXSCEL研究中每周一次艾塞那肽亦未达到MACE优效性终点<sup>[17]</sup>。相比之下，HARMONY Outcomes研究显示阿必鲁肽可使MACE风险降低22%，AMPLITUDE-O研究进一步证实依非格鲁肽（efpeglenatide）可使MACE风险降低27%<sup>[18-19]</sup>。结合LEADER、SUSTAIN-6及REWIND等研究结果，目前已有多种GLP-1RA被证实具有明确的MACE获益，但获益证据主要集中于利拉鲁肽、司美格鲁肽、度拉糖肽、阿必鲁肽及依非格鲁肽等特定药物。这提示GLP-1RA的心血管保护作用可能存在一定的分子异质性，其是否构成完全的类效应（class effect）仍有待进一步研究。

### 2.2 非糖尿病ASCVD人群中的突破：SELECT研究

SELECT研究是肠促胰素类药物发展史上的里程碑式试验，标志着其心血管保护效应正式突破了传统血糖控制的边界<sup>[7]</sup>。该试验共入组17604例体质指数 $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ 且已确诊ASCVD、但基线明确不伴有糖尿病的超重/肥胖患者。在平均随访39.8个月期间，标准治疗基础上联用司美格鲁肽（2.4 mg，每周一次皮下注射）可使3P-MACE风险较安慰剂组降低20%，其中非致死性心肌梗死风险显著下降28%，全因死亡风险下降19%<sup>[7]</sup>。

随后开展的多项预设分析进一步丰富了其循证证据。长期随访显示，司美格鲁肽的减重效应可持续维持超过4年，且不同亚组间结果一致<sup>[20]</sup>。此外，其

心血管获益在不同基线脂肪蓄积水平及不同减重幅度人群中均可观察到，提示体重下降并不能完全解释其心血管保护作用<sup>[21]</sup>。这表明 GLP-1RA 的获益机制可能不仅来源于减重本身，还与其改善内皮功能、抑制炎症反应、优化脂肪组织分布及稳定动脉粥样硬化斑块等密切相关<sup>[21]</sup>。

SELECT 研究首次在非糖尿病 ASCVD 人群中证实 GLP-1RA 能够降低 MACE 风险，为肥胖相关 ASCVD 患者的二级预防提供了新的循证依据，也进一步支持将 GLP-1RA 定位为兼具代谢改善与心血管保护作用的心血管代谢治疗策略<sup>[7,22,23]</sup>。

### 3 肠促胰素类药物在 HFpEF 中的研究进展

#### 3.1 肥胖相关 HFpEF：代谢性心衰新表型

HFpEF 约占全部心衰病例的 50%~60%，临床上缺乏明确改善预后的治疗手段<sup>[24]</sup>。近年来研究发现，肥胖、糖尿病及代谢异常不仅是 HFpEF 的重要危险因素，也是驱动疾病进展的关键病理基础。特别是内脏脂肪及 EAT 异常蓄积，可通过促进慢性炎症、微血管功能障碍及心肌纤维化导致舒张功能受损<sup>[11,25]</sup>。因此，肥胖相关 HFpEF 被视为最具代表性的心血管代谢疾病表型之一，也为肠促胰素类药物的应用提供了理论基础。

#### 3.2 STEP-HFpEF 研究

STEP-HFpEF 研究首次系统证实 GLP-1RA 在肥胖相关 HFpEF 中的临床价值<sup>[8]</sup>。研究显示，每周一次司美格鲁肽（2.4 mg）可显著改善患者堪萨斯城心肌病问卷临床综合评分、提高 6 分钟步行距离，并实现平均 13.3% 的体重下降<sup>[8]</sup>。此外，治疗后高敏 C 反应蛋白（high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP）水平显著降低，提示其获益可能不仅来源于减重，还与改善炎症状态及心脏代谢环境有关<sup>[8]</sup>。

值得注意的是，目前 GLP-1RA 在射血分数降低的心力衰竭（Heart Failure with reduced Ejection Fraction, HFrEF）患者中的获益证据仍不充分，既往研究未观察到明确的心功能改善，因此尚未被纳入 HFrEF 的标准治疗推荐<sup>[26-27]</sup>。

#### 3.3 SUMMIT 研究

SUMMIT 研究进一步将肠促胰素类药物的获益拓展至 HFpEF 临床结局层面<sup>[2]</sup>。该研究显示，GLP-1/葡萄糖依赖性促胰岛素多肽（glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP）双受体激动剂替尔泊肽（tirzepatide）可使心血管死亡或心衰恶化复合终点风险降低 38%，其中因心衰恶化导致住院或急诊就诊风险降低约 46%<sup>[2]</sup>。同时，替尔泊肽还能改善体重、运动耐量及健康状态评分<sup>[2]</sup>。

总体而言，STEP-HFpEF 首次证实 GLP-1RA 能够改善肥胖相关 HFpEF 患

者的症状和功能状态，而 SUMMIT 进一步将获益拓展至心衰临床事件层面。需要指出的是，替尔泊肽属于 GIP/GLP-1 双受体激动剂，其临床效应并不能完全等同于传统 GLP-1RA。然而，由于其保留了 GLP-1 受体激活这一核心作用机制，SUMMIT 研究结果仍从侧面支持了 GLP-1 通路靶向治疗在肥胖相关 HFpEF 中的潜在价值，同时提示多受体协同激活可能进一步增强代谢重塑及心衰获益作用。当然，对于肠促胰素类药物在 HFpEF 中的获益机制及其是否属于 GLP-1 通路的类效应，仍需进一步研究予以明确。

## 4 国际指南推荐与临床路径

### 4.1 欧洲心脏病学会慢性冠状动脉综合征指南：ASCVD 导向的治疗策略

欧洲心脏病学会（European society of cardiology, ESC）指南推荐，对于合并 T2DM 的 ASCVD 患者，应优先选择具有心血管获益证据的 GLP-1RA 或 SGLT2 抑制剂（I 类推荐，A 级证据）<sup>[28]</sup>。SELECT 研究进一步强化了肥胖管理在 ASCVD 二级预防中的重要地位，并为 GLP-1RA 向非糖尿病 ASCVD 人群拓展提供了重要循证依据<sup>[7,28]</sup>。

### 4.2 美国糖尿病协会指南更新：从降糖导向到器官保护导向

美国糖尿病协会（American diabetes association, ADA）《糖尿病诊疗标准》进一步确立了器官保护优先于单纯血糖控制的治疗理念<sup>[29,30]</sup>。对于已确诊 ASCVD 或处于心血管高危状态的 T2DM 患者，指南推荐优先选择具有心血管获益证据的 GLP-1RA；对于合并心力衰竭或慢性肾脏病患者，则优先推荐 SGLT2 抑制剂<sup>[30]</sup>。关键在于，该推荐独立于患者基线 HbA1c 水平，且不受是否联合应用二甲双胍的影响，体现了现代慢病管理从血糖控制向器官保护和结局改善的转变<sup>[29]</sup>。

### 4.3 肥胖相关 HFpEF 的多学科药学管理路径

现有指南已将 SGLT2 抑制剂作为 HFpEF 改善预后的基础治疗药物，而对于肥胖相关 HFpEF 这一具有明显代谢异常特征的新兴表型，减重及代谢干预正逐渐成为重要治疗方向<sup>[31]</sup>。尽管 STEP-HFpEF 和 SUMMIT 研究为肠促胰素类药物在该人群中的应用提供了重要依据，但相关证据尚未被正式纳入现行指南推荐，其临床定位仍有待进一步明确<sup>[31]</sup>。对于同时合并 ASCVD、肥胖及 HFpEF 的复杂高危患者，应加强心血管、内分泌及临床药学等多学科协作，在标准治疗基础上根据器官受累特点和代谢风险特征合理选择 GLP-1RA、SGLT2 抑制剂或新型双受体激动剂，以实现更全面的心血管代谢获益。

## 5 GLP-1RA 应用中的挑战与未来发展方向

### 5.1 临床耐受性、真实世界依从性与药学管理

胃肠道不良反应（gastrointestinal adverse events, GI-AEs）如恶心、呕吐和

腹胀是限制 GLP-1RA 长期应用的主要因素，其发生率受药物种类、剂量及滴定策略影响<sup>[9]</sup>。此外，啮齿动物实验观察到 GLP-1RA 可诱导甲状腺 C 细胞增生并增加髓样癌发生风险，但目前临床研究和 Meta 分析尚未证实其显著增加人类甲状腺癌风险。对于有甲状腺髓样癌个人或家族史以及多发性内分泌腺瘤综合征 2 型患者，现行药品说明书仍将其列为禁忌人群<sup>[5,32]</sup>。真实世界研究显示，GLP-1RA 治疗持续性明显低于随机对照试验，部分患者因耐受性不足或未完成剂量递增而停药<sup>[33]</sup>。由于其心血管和代谢获益通常依赖长期持续治疗，因此规范化剂量滴定、患者教育及药学随访对于提高依从性和治疗效果具有重要意义。此外，药物成本较高仍是影响长期应用的重要现实挑战。

## 5.2 新型制剂研发进展

为进一步提高治疗便利性和长期依从性，新一代 GLP-1RA 正向长效化和口服化方向发展。目前主要策略包括脂肪酸修饰、白蛋白结合及其他蛋白工程技术，以延长药物半衰期并降低给药频率<sup>[34-36]</sup>。与此同时，口服司美格鲁肽及新型非肽类小分子 GLP-1RA 的研发持续发展，有望进一步改善患者可及性和用药体验<sup>[37,38]</sup>。

## 5.3 多受体肠促胰岛素药物的发展

在 GLP-1RA 基础上，肠促胰岛素治疗正逐步迈向多受体激动剂时代。SUMMIT 研究显示，GLP-1/GIP 双受体激动剂替尔泊肽可改善肥胖相关 HFpEF 患者的临床结局<sup>[2]</sup>；而 GLP-1/GIP/胰高血糖素三受体激动剂 Retatrutide 则展现出更强的减重及代谢重塑潜力<sup>[39]</sup>。未来，多受体激动剂有望进一步拓展心血管代谢疾病治疗边界，但其长期安全性、心血管结局获益及药物经济学价值仍需更多研究予以验证。

## 6 总结与展望

现有研究表明，具有明确心血管获益证据的人源性 GLP-1RA 已逐步突破传统降糖治疗定位，成为心血管-代谢疾病综合管理的重要干预手段。LEADER、SUSTAIN-6 及 REWIND 等 CVOT 证实，其可显著降低 T2DM 患者的 MACE 风险；SELECT 研究进一步将这一获益拓展至非糖尿病肥胖合并 ASCVD 人群，推动 GLP-1RA 由降糖治疗向心血管代谢综合干预转变。与此同时，STEP-HFpEF 和 SUMMIT 研究为肥胖相关 HFpEF 的代谢靶向治疗提供了新的循证依据，提示肠促胰岛素类药物在心血管疾病领域具有更广阔的应用前景。

尽管如此，胃肠道不良反应、长期依从性不足及治疗成本较高等问题仍限制其真实世界应用。随着新型口服制剂、长效化改造技术、双受体及三受体激动剂等新型药物的快速发展，肠促胰岛素治疗策略正由单纯降糖逐步迈向以体重管理、代谢重塑和器官保护为核心的综合干预模式。未来研究应进一步明确不同临床表型人群的获益特征，探索基于生物标志物和多组学特征的精准治疗策

略，并通过长期 CVOT 和真实世界研究评价新型双受体及三受体激动剂的心血管获益与安全性，为心血管代谢疾病的个体化管理提供更高水平证据。

### 参考文献

- [1] Ray K K, Kondapally Seshasai S R, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Lancet*, 2009, 373(9677): 1765-1772.
- [2] Packer M, Zile M R, Kramer C M, et al. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity[J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(5): 427-437.
- [3] Drucker D J. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(4): 740-756.
- [4] Marso S P, Daniels G H, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4): 311-322.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Kosiborod M N, Abildstrøm S Z, Borlaug B A, et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(12): 1069-1084.
- [9] Nauck M A, Quast D R, Wefers J, et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art[J]. *Mol Metab*, 2021, 46: 101102.
- [10] Noyan-Ashraf M H, Momen M A, Ban K, et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice[J]. *Diabetes*, 2009, 58(4): 975-983.
- [11] Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(9): 593-606.
- [12] Ali A, Siddiqui A A, Usman M S, et al. Effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on systolic blood pressure in patients with obesity, with or without diabetes: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Clin Obes*, 2025, 15(4): e70012.
- [13] Scheen A J. GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: pleiotropic cardiometabolic effects and add-on value of a combined therapy[J]. *Drugs*, 2024, 84(11): 1347-1364.
- [14] Mann J F E, Ørsted D D, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(9): 839-848.
- [15] Perkovic V, Tuttle K R, Rossing P, et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(2): 109-121.
- [16] Pfeffer M A, 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.
- [17] Holman R R, Bethel M A, Mentz R J, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(13): 1228-1239.
- [18] Hernandez A F, Green J B, 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.
- [19] Gerstein H C, Sattar N, Rosenstock J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with efpeglenatide in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(10): 896-907.
- [20] Ryan D H, Lingvay I, Deanfield J, et al. Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial[J]. *Nat Med*, 2024, 30(7): 2049-2057.
- [21] Deanfield J, Lincoff A M, Kahn S E, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes by baseline and changes in adiposity measurements: a prespecified analysis of the SELECT trial[J]. *Lancet*, 2025, 406(10516): 2257-2268.
- [22] Kahn S E, Deanfield J E, Jeppesen O K, et al. Effect of semaglutide on regression and progression of glycemia in people with overweight or obesity but without diabetes in the SELECT trial[J]. *Diabetes Care*, 2024, 47(8): 1350-1359.

- [23] Fernández-Ruiz I. SELECT shows cardiovascular risk reduction with weight-loss drug semaglutide in people without diabetes[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2024, 21(2): 69.
- [24] Borlaug B A, Sharma K, Shah S J, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: JACC scientific statement[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(18): 1810-1834.
- [25] Paulus W J, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(4): 263-271.
- [26] Margulies K B, Hernandez A F, Redfield M M, et al. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 316(5): 500-508.
- [27] Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(1): 69-77.
- [28] Vrints C, Andreotti F, Koskinas K C, et al. 2024 ESC guidelines for the management of chronic coronary syndromes[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(36): 3415-3537.
- [29] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes—2024[J]. *Diabetes Care*, 2024, 47(Suppl 1): S158-S178.
- [30] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of care in diabetes—2024[J]. *Diabetes Care*, 2024, 47(Suppl 1): S179-S218.
- [31] Heidenreich P A, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2022, 145(18): e895-e1032.
- [32] Lisco G, De Tullio A, Disoteco O, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and thyroid cancer: is it the time to be concerned?[J]. *Endocr Connect*, 2023, 12(11): e230257.
- [33] Ulrich F S, Napoli N, Nielsen M F, et al. Real-world persistence and dose titration of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a UK population-based cohort study by obesity and cardiovascular disease status[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2026, 28(4): 3386-3395.
- [34] Xia J, Gao G, Zhang C, et al. Albumin-binding DARPins as scaffold improve the hypoglycemic and anti-obesity effects of exendin-4 in vivo[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2023, 185: 106422.
- [35] Zhang C, Gao G, Li Y, et al. Design of a dual agonist of Exendin-4 and FGF21 as a potential treatment for type 2 diabetes mellitus and obesity[J]. *Iran J Pharm Res*, 2023, 22(1): e131015.
- [36] Zhou Y, Li J, Gao G, et al. Exploring a novel long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonist built on the albumin-binding domain and XTEN scaffolds[J]. *Heliyon*, 2024, 10(2): e24340.
- [37] Müller T D, Blüher M, Tschöp M H, et al. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(3): 201-223.
- [38] Rosenstock J, Hsia S, Nevarez Ruiz L, et al. Orforglipron, an oral small-molecule GLP-1 receptor agonist, in early type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2025, 393(11): 1065-1076.
- [39] Jastreboff A M, Kaplan L M, Frías J P, et al. Triple-hormone-receptor agonist retatrutide for obesity: a phase 2 trial[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(6): 514-526.