

GLP-1受体激动剂降脂作用机制及临床应用的研究进展[△]

朱艳娇^{1*},高蕊¹,宗慧颖²,李安安²,周芃霖²,何帅²,吴希超²,李妍^{1#}[1. 山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)药学部/山东省儿童药物临床评价与研发工程技术研究中心/山东省医药卫生临床药学重点实验室,济南 250014;2. 山东中医药大学药学院,济南 250355]

中图分类号 R972+.6;R96

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2025)20-2615-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.20.23



摘要 胰高血糖素样肽1(GLP-1)受体激动剂是一类新型降糖药物,兼具降脂和心血管保护作用,利拉鲁肽和司美格鲁肽是其代表药物。本文基于系统的文献检索,综述了利拉鲁肽和司美格鲁肽直接作用于肝肾(调控自噬、关键脂质代谢通路、胆固醇逆向转运等途径)、直接作用于脂肪组织(影响脂肪细胞增殖与分化、脂质代谢蛋白表达及基因转录)、通过中枢神经系统激活交感神经通路、调节肠道微生物群等降脂机制,还总结了其在2型糖尿病(T2DM)、超重等人群中的临床降脂证据。上述内容表明,GLP-1受体激动剂可通过作用于多个组织或系统而发挥降脂作用,为深入阐明此类药物在血脂调节中的分子机制及挖掘潜在的临床应用新思路提供了重要依据。

关键词 胰高血糖素样肽-1受体激动剂;降脂作用;机制;临床研究;利拉鲁肽;司美格鲁肽

Research progress on the lipid-lowering mechanisms and clinical application of GLP-1 receptor agonists

ZHU Yanjiao¹, GAO Rui¹, ZONG Huiying², LI An'an², ZHOU Penglin², HE Shuai², WU Xichao², LI Yan¹[1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Provincial Qianfoshan Hospital)/Shandong Engineering and Technology Research Center for Clinical Evaluation and Development of Pediatric Drugs/Shandong Medicine and Health Key Laboratory of Clinical Pharmacy, Jinan 250014, China; 2. School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China]

ABSTRACT Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists are a novel class of antidiabetic drugs that also possess lipid-lowering and cardiovascular protective effects, with liraglutide and semaglutide being their representative medications. Based on a systematic literature search, this review summarizes the lipid-lowering mechanisms by which liraglutide and semaglutide exert direct effects on the liver and kidney (regulating autophagy, key lipid metabolism pathways, reverse cholesterol transport, etc.), direct actions on adipose tissue (affecting adipocyte proliferation and differentiation, expression of lipid metabolism proteins, and gene transcription), activation of sympathetic pathways through the central nervous system, and modulation of the gut microbiota. Additionally, it summarizes the clinical evidence of their lipid-lowering effects in populations with type 2 diabetes mellitus, overweight individuals, and others. These findings indicate that GLP-1 receptor agonists exert lipid-lowering effects by acting on multiple tissues or systems, providing crucial evidence for further elucidating the molecular mechanisms of these drugs in lipid regulation and exploring potential new ideas for their clinical applications.

KEYWORDS GLP-1 receptor agonists; lipid-lowering effect; mechanism; clinical research; liraglutide; semaglutide

胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂是一类新型降糖药物,主要用于治疗2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)^[1]。该类药物的低血糖风险较低,安全性良好,故常被作为T2DM治疗的

优选药物^[2]。研究表明,GLP-1受体激动剂具有明确的心血管保护作用,可显著减少心血管死亡、非致死性心肌梗死、外周动脉疾病等主要心血管不良事件的发生^[3-4]。而降脂是GLP-1受体激动剂实现心血管保护作用的有效手段之一,具有重要的临床意义。利拉鲁肽(liraglutide)和司美格鲁肽(semaglutide)是GLP-1受体激动剂中最具代表性的两种药物,二者在降脂方面均展现出了明确的多重获益。尽管“降脂”尚未成为上述药

△基金项目 山东省药品临床综合评价项目(No.2024YZ002)

*第一作者 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:zhu6919@163.com

#通信作者 主任药师,硕士生导师。研究方向:临床药学。E-mail:li_xyan@126.com

物的独立适应证,但其已被广泛用于合并血脂异常T2DM或肥胖患者的治疗^[5-6]。本文系统综述了GLP-1受体激动剂降脂的分子机制,并汇总了利拉鲁肽和司美格鲁肽在降脂方面的临床研究证据,旨在为该类药物的临床应用提供参考。

1 GLP-1受体激动剂降脂的分子机制

GLP-1受体激动剂的降脂作用,是抑制食欲、降糖、直接调节脂质代谢的综合效应。近年来,研究者愈发关注其不依赖于抑制食欲和降糖的直接降脂机制,尤其是对脂肪组织的直接作用。GLP-1受体激动剂可通过多种独立于抑制食欲和降糖作用的途径来调节脂质代谢,具体包括直接作用于肝脏脂肪组织、外周脂肪组织,以及通过中枢系统或肠道菌群等调节脂质代谢。

1.1 直接靶向代谢器官的调控作用

1.1.1 恢复自噬通量

肝脏的脂质代谢调控涉及多条通路,其中恢复自噬通量是一条重要途径。自噬在脂质代谢中具有关键作用,抑制自噬会影响脂质的周转和氧化^[7]。转录因子EB(transcription factor EB,TFEB)为溶酶体生物发生的关键调节因子,对自噬过程具有重要的调控作用。Fang等^[8]研究表明,在高脂饮食(high-fat diet,HFD)C57BL/6J小鼠模型中,利拉鲁肽可通过激活1条由GLP-1受体起始并最终促使TFEB活化的信号通路来促进自噬-溶酶体依赖性脂质降解,恢复自噬通量,从而减轻肝脂肪变性。这一机制最终显著降低了HFD小鼠的总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglyceride, TAG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平。Fan等^[9]研究发现,在HFD喂养联合链脲佐菌素诱导的T2DM小鼠模型中,利拉鲁肽可通过上调自噬相关基因5的表达、促进微管相关蛋白1轻链3-I(microtubule-associated protein 1 light chain 3-I,LC3-I)向LC3-II转化来增强胰腺β细胞自噬,并可通过上调增殖细胞核抗原和Ki-67抗原的表达来促进胰腺β细胞的增殖,从而改善小鼠糖尿病症状。上述研究显示,利拉鲁肽可通过恢复自噬通量来改善肝脏脂质代谢,表明GLP-1受体激动剂有望成为改善肝脏脂质代谢紊乱的潜在药物。然而,鉴于个体间自噬功能存在差异,且目前研究者对药物干预后自噬动态变化的长期追踪仍不够充分,因此有必要进一步深入研究,以助力GLP-1受体激动剂更好地满足临床降脂需求。

1.1.2 促进胆固醇逆向转运

胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT)是指将胆固醇从装载脂质的外周细胞经高密度脂蛋白转运至肝脏,最终再经胆汁排出体外的过程^[10]。三磷酸腺苷结合盒转运体A1(ATP-binding cassette transporter

A1, ABCA1)是细胞内胆固醇外排的关键调节因子,其功能受损会削弱细胞向外运送胆固醇的能力,使胆固醇外排减少,最终导致血脂异常^[11]。胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)作为广泛表达的亲水性非受体蛋白,参与Ras-Raf-丝裂原活化蛋白激酶-ERK信号转导级联反应,调控细胞黏附、迁移、分化、代谢等多种细胞过程^[12]。研究表明,利拉鲁肽可通过促进RCT,改善HFD喂养的db/db小鼠的脂质代谢和肝脏脂质积累,其机制与促进ERK1/2磷酸化、介导ABCA1上调,从而增强胆固醇外排有关^[13]。Wu等^[14]在基于肾小球内皮细胞模型的研究中发现,在高糖、高胆固醇共同作用下,类视黄醇X受体α(retinoid X receptor α, RXRα)的表达受到抑制,进而下调环状RNA 8411(circular RNA 8411, circ8411),解除circ8411对微RNA-23a-5p(microRNA-23a-5p, miR-23a-5p)的抑制作用,进而抑制ABCA1的表达。这一通路的紊乱会减少胆固醇外排,促进肾小球内皮细胞的脂质积累和焦亡。该研究团队进一步在ApoE基因敲除(ApoE^{-/-})糖尿病小鼠模型中验证了上述机制。此外,该研究还发现,利拉鲁肽能上调人肾小球内皮细胞中RXRα、circ8411、ABCA1的表达,同时抑制miR-23a-5p的表达,并最终减少胆固醇积聚和细胞焦亡;在ApoE^{-/-}糖尿病小鼠模型中,利拉鲁肽可调节RXRα/circ8411/miR-23a-5p信号通路,显著降低胆固醇含量,减轻细胞损伤,从而改善小鼠肾功能。上述研究提示,GLP-1受体激动剂可通过激活ERK1/2信号通路或调节RXRα/circ8411/miR-23a-5p信号通路等机制来促进ABCA1表达和RCT,进而改善脂质代谢。然而,现有研究多基于细胞或动物实验,后续应在此基础上进一步开展临床研究,以验证GLP-1受体激动剂在人体内对RCT的促进作用及降脂效果。

1.1.3 通过腺苷一磷酸活化蛋白激酶信号通路改善肝脏脂质代谢

腺苷一磷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)信号通路的激活是GLP-1受体激动剂调节脂质代谢的关键机制。研究表明,利拉鲁肽可通过激活AMPK来调节脂质代谢:在db/db小鼠模型中,利拉鲁肽可通过激活AMPK来抑制蛋白激酶B的磷酸化,进而抑制脂肪生成因子的表达,减轻内脏脂肪负荷^[15];利拉鲁肽还可诱导巨噬细胞中酸性成纤维细胞生长因子21的表达,并通过与巨噬细胞中的GLP-1受体结合来促进肝激酶B1(liver kinase B1, LKB1)、AMPK和乙酰辅酶A羧化酶1的磷酸化,从而激活LKB1/AMPK信号通路,降低白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)中的TAG水平^[16]。司美格鲁肽则可通过调节雷帕霉素靶蛋白复合物1(mammalian target of rapamycin complex 1,

mTORC1)/AMPK 信号通路来改善肥胖小鼠肝脏脂质代谢相关基因的表达,具体表现为:在HFD诱导的肥胖小鼠中,司美格鲁肽可显著抑制肝脏中mTORC1信号通路相关标志物的异常升高,并可使部分受损的AMPK信号通路相关标志物恢复至正常水平^[17]。上述研究提示,激活AMPK信号通路可能是GLP-1受体激动剂改善肝脏脂肪代谢的重要途径。

1.1.4 抑制肝脏脂肪从头合成

抑制肝脏脂肪从头合成(de novo lipogenesis, DNL)是GLP-1受体激动剂改善脂质代谢的另一重要途径。DNL过程对维持肝脏脂质稳态至关重要,该过程一旦失调,会导致肝脏脂质过度积累,进而引发非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)等一系列肝脏疾病。多项研究表明,GLP-1受体激动剂可通过干预DNL途径来减少肝脏内脂质堆积,从而发挥降脂作用^[18-19]。研究发现,在ob/ob小鼠模型中,FAS,SREBP-1c等DNL相关基因的表达均显著上调,从而促进小鼠肝脏内脂质的大量堆积;而经GLP-1受体激动剂干预后,上述基因的表达水平得以显著降低,DNL进程得以抑制,肝脏脂质含量明显减少^[18]。Soto-Catalán等^[19]在基于db/db小鼠的研究中发现,经司美格鲁肽干预11周后,小鼠肝脏中的TAG和DNL终产物(如棕榈酸、棕榈油酸等)水平均显著降低,脂肪生成酶基因(如Acaca和Scd1)的表达亦显著下调。这表明司美格鲁肽可通过抑制DNL途径来减少肝脏脂质积累,进而发挥降脂作用。上述研究提示,GLP-1受体激动剂能够通过抑制DNL途径,下调关键脂肪生成酶编码基因的表达,减少DNL终产物的生成,进而降低肝脏中的TAG水平,减轻肝脏脂质积累,在肝脏脂质代谢的改善及相关肝脏疾病的防治中具有重要意义。

1.1.5 促进脂肪细胞分化并抑制其增殖

脂肪组织是GLP-1受体激动剂发挥直接药理作用的重要靶器官之一。研究证明,GLP-1受体存在于皮下脂肪组织和内脏脂肪组织中,其激动剂可通过这些受体直接作用于脂肪组织^[20]。Chen等^[21]在3T3-L1前脂肪细胞和ob/ob小鼠模型中发现,利拉鲁肽可促进前脂肪细胞分化,并抑制成熟脂肪细胞中脂肪酸合成酶的表达,进而减少脂质积累。另一项基于3T3-L1前脂肪细胞的深入研究进一步证实,利拉鲁肽可在不影响细胞凋亡的情况下,通过“促进脂肪细胞分化-抑制其增殖”的双重机制来调控脂肪代谢^[22],与上述研究结论基本一致。有研究者在鸡体外脂肪细胞模型中发现,利拉鲁肽同样可通过抑制前脂肪细胞增殖和促进其分化来减少脂肪沉积^[23]。上述研究提示,从细胞模型到动物模型、从哺乳动物到禽类动物的相关研究结果均表明,GLP-1受体激

动剂可通过促进脂肪细胞分化和抑制其增殖的双重机制来调控脂肪代谢,有效减少脂质积累,体现了其对脂肪组织的直接调节作用。

1.1.6 调控脂质代谢蛋白表达和基因转录

一项基于蛋白质组学的研究分析了司美格鲁肽对肥胖小鼠附睾WAT中脂肪生成相关蛋白表达的影响,结果显示,与对照组相比,司美格鲁肽干预组小鼠的WAT中存在差异表达蛋白640个,包括上调蛋白292个、下调蛋白348个,其中与脂质代谢相关的人类白细胞分化群36(cluster of differentiation 36, CD36)、脂肪酸结合蛋白5、长链脂酰辅酶A合成酶等蛋白在司美格鲁肽干预组小鼠体内的表达均显著降低,且伴有内脏脂肪积累减少、血脂水平下降和糖耐量改善^[24]。上述研究提示,司美格鲁肽可通过调节WAT中脂质的摄取、储存和分解过程来减少内脏脂肪积累和血脂水平,进而改善脂质代谢。另外,在基因转录层面,GLP-1受体激动剂可通过锌指蛋白ZBTB20-脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)轴来调控脂肪代谢:ZBTB20作为LPL启动子转录抑制因子,其表达下调可显著促进LPL介导的TAG水解^[25]。该机制在3T3-L1前脂肪细胞模型和ob/ob小鼠模型中亦得到证实,即利拉鲁肽可通过下调ZBTB20的表达,解除ZBTB20对LPL的抑制作用,进而减少3T3-L1前脂肪细胞中的脂滴积累,并缩小ob/ob小鼠的WAT体积,同时降低小鼠血清中TAG、LDL-C水平^[26]。上述研究提示,GLP-1受体激动剂可通过“蛋白表达-基因转录”来调控脂肪代谢:司美格鲁肽可调节CD36等脂质代谢相关蛋白的表达,利拉鲁肽可经由ZBTB20-LPL轴调控相关基因的转录,协同减少脂质积累。其中,ZBTB20-LPL轴的发现可能为新型降脂药物的开发提供潜在靶点。

1.2 系统间的协同调控作用

1.2.1 通过中枢神经系统调控脂质代谢

GLP-1(7-36)酰胺是一种由肠道L细胞分泌的肠促胰岛素,是GLP-1的一种活性形式。Nogueiras等^[27]在对正常饮食组和饮食诱导肥胖组C57BL/6J小鼠进行脑室注射给药后发现,GLP-1(7-36)酰胺可通过激活中枢神经系统(central nervous system, CNS)中的GLP-1受体而直接抑制外周脂肪沉积,且上述作用独立于该药对摄食行为的调控。进一步研究发现,于下丘脑腹内侧核内直接注射利拉鲁肽可通过激活局部AMPK信号通路,增强交感神经输出,进而促进WAT产热基因表达和棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)活化^[28]。研究表明,GLP-1受体激动剂可透过血脑屏障而直接作用于下丘脑神经元,并通过激活交感神经系统来促进BAT产热、调控WAT功能;而基于GLP-1受体编码基因敲除

(*GlplR*^{-/-})小鼠的实验进一步揭示, GLP-1受体在CNS中的激活对于促进BAT产热是必要的^[29]。该研究还通过脑室注射实验揭示, GLP-1受体激动剂在不影响摄食和体重的条件下可显著增强交感神经对脂肪组织的支配能力, 而基因敲除实验进一步表明这种促代谢效应依赖于中枢GLP-1受体的表达。这些发现共同确立了“下丘脑-交感神经-脂肪组织”这一神经轴在能量代谢中的关键地位; 同时, 上述研究提示, GLP-1受体激动剂可通过CNS激活交感神经通路, 从而实现对脂肪代谢的精准调控。与直接作用于脂肪细胞的机制不同, 中枢交感神经激活可同时协调多器官代谢响应, 这可能是GLP-1受体激动剂实现长期代谢获益的关键。这一机制不仅揭示了GLP-1受体激动剂在改善肥胖及相关代谢疾病中的作用靶点, 也为新型代谢干预策略的开发提供了理论依据。

1.2.2 通过调节肠道微生物群改善脂质代谢

肠道微生物群对人类健康具有极为关键的作用。近年来研究表明, GLP-1受体激动剂可通过调节肠道微生物群来改善脂质代谢^[30-31], 且肠道微生物群的不同组成会影响GLP-1受体激动剂的干预效果^[32]。在HFD喂养的小鼠模型中, 利拉鲁肽可调节与脂质代谢相关的肠道菌群组成, 从而改善血脂异常^[33]。另有研究发现, 司美格鲁肽能够改善肠道屏障的完整性, 改变db/db小鼠模型的肠道微生物群组成^[34]。微生物的变化与短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)的产生密切相关, SCFAs具有抗炎和降胆固醇的作用, 可通过改善肠道屏障功能、减少肝脏炎症反应, 进而缓解NAFLD, 改善体内脂质代谢紊乱。这一机制的发现, 拓展了研究者对GLP-1受体激动剂降脂作用路径的认知, 揭示了肠道微生物群在降脂中的关键作用, 为此类药物降脂机制的全面阐释提供了新视角。人类肠道菌群对GLP-1受体激动剂的治疗响应存在明显的个体差异, 提示研究者未来应着力探索可预测疗效的微生物标志物, 以实现对潜在获益人群治疗策略的精准筛选。

2 GLP-1受体激动剂降脂效果的临床研究

虽然GLP-1受体激动剂降脂分子机制多源于基础研究, 但大量临床试验已明确证实了其在改善T2DM患者以及超重等其他代谢异常人群血脂谱方面的显著效果。本综述将对司美格鲁肽和利拉鲁肽的临床降脂研究进行重点综述。

SUSTAIN 5是一项为期30周的随机、双盲、安慰剂对照、多中心Ⅲ期临床试验, 涉及全球5个国家/地区的90个研究中心。该研究纳入的397例受试者被随机分配到司美格鲁肽0.5 mg组(132例)、司美格鲁肽1.0 mg组(132例)、安慰剂组(133例), 以评估该药作为基础胰

岛素辅助治疗的疗效和安全性。结果显示, 与安慰剂组相比, 司美格鲁肽1.0 mg组患者治疗30周后的TAG水平显著降低, 其体重亦明显减轻, 提示司美格鲁肽对患者的整体血脂谱具有明显的改善作用^[35]。

为探究司美格鲁肽对餐后脂质代谢的调节作用, 一项随机、双盲、安慰剂对照交叉试验提供了相关证据: 相较于安慰剂组, T2DM患者口服司美格鲁肽(14 mg, 每天1次)治疗12周后, 其空腹TAG、极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)、载脂蛋白B48(apolipoprotein B48, apoB48)水平均显著降低; 在摄入高脂早餐的餐后状态下, T2DM患者的TAG、VLDL、apoB48的0~8 h曲线下面积分别降低了24%、21%、30%, 提示司美格鲁肽不仅能降低T2DM患者的空腹血脂水平, 而且能显著降低餐后状态下的TAG水平, 进而改善患者的脂质代谢紊乱, 对减轻T2DM相关脂质异常所致心血管风险具有重要意义^[36]。

在复杂代谢性疾病状况下, 司美格鲁肽仍能表现出明显的降脂作用。一项针对非酒精性脂肪性肝炎相关代偿期肝硬化患者的随机对照试验评估了皮下注射司美格鲁肽(2.4 mg, 每周1次)的疗效。虽然患者的主要组织学终点(肝纤维化改善)未得到显著改善, 但在次要代谢终点方面, 与安慰剂相比, 司美格鲁肽治疗48周后患者的TAG、VLDL水平均显著降低, 但TC变化不大^[37]。这表明, 在伴有严重肝脏疾病的复杂代谢紊乱患者中, 司美格鲁肽虽对TC水平无明显影响, 但仍能有效改善特定的致动脉粥样硬化性血脂异常。

利拉鲁肽的临床研究同样显示出降脂潜力。一项为期6周的开放标签临床试验结果显示, 在接受利拉鲁肽治疗4周后, 14例超重无糖尿病的男性受试者的TC水平显著下降[从基线(4.8±0.7)mmol/L降至(4.3±0.8)mmol/L], TAG也呈现下降趋势[从基线(1.69±1.00)mmol/L降至(1.27±0.55)mmol/L], 而LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇等其他脂蛋白则无明显变化^[38]。

上述研究提示, GLP-1受体激动剂具有改善血脂的能力, 不同药物的优势可能存在差异: 司美格鲁肽会使TAG显著下降, 利拉鲁肽则使TC显著降低。这些发现表明, GLP-1受体激动剂能有效改善多种代谢性疾病患者的致动脉粥样硬化性血脂异常, 为该类药物的心血管代谢获益提供了重要证据支持。

3 结语

GLP-1受体激动剂作为一类兼具降糖与心血管保护作用的新型药物, 其降脂效应源于多器官、多层次的复杂脂质代谢调控网络, 其机制包括直接作用于肝肾(调控自噬, mTORC1/AMPK、ERK1/2等信号通路, 以及RCT、DNL等途径)和脂肪组织(影响脂肪细胞增殖与分

化、脂质代谢蛋白表达及基因转录),以及通过CNS激活交感神经通路、调节肠道微生物群等途径。这些机制共同构成了GLP-1受体激动剂降脂作用的分子基础,揭示了其区别于传统降糖药物的独特优势,即不依赖抑制食欲的直接脂质代谢调控能力。

然而,目前相关研究仍存在许多亟待解决的问题。在基础研究层面,多数机制验证依赖细胞或动物实验,其在人体组织中的真实调控模式(如自噬、AMPK信号通路的激活强度)尚未被完全阐明,跨物种差异可能影响该药的临床转化效率;在药物特性层面,不同GLP-1受体激动剂在降脂机制上的特异性差异仍缺乏系统比较,难以指导临床个体化用药;在临床实践层面,GLP-1受体激动剂所致胃肠道不良反应降低了部分患者的用药依从性,同时肠道微生物群差异等个体因素对该类药物疗效的影响尚不明确,无法实现获益人群的精准筛选。未来研究可围绕以下方向展开:(1)强化临床转化,通过人体样本明确动物模型中关键信号通路/途径的实际作用;(2)解析制剂差异,比较不同药物的靶向作用强度及通路偏好,助力临床用药筛选;(3)推动个体化治疗,探索基于生物标志物的疗效预测模型;(4)优化药物设计,增强药物选择性激活降脂通路的能力,同时减少不良反应。

综上所述,GLP-1受体激动剂可通过作用于多个组织或系统而发挥降脂作用,本综述为深入阐明此类药物在血脂调节中的分子机制及挖掘潜在的临床应用新思路提供了重要依据。

参考文献

- [1] SPASOVSKI G, RROJI M, HRISTOV G, et al. A new hope on the horizon for kidney and cardiovascular protection with SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and mineralocorticoid receptor antagonists in type 2 diabetic and chronic kidney disease patients[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2024, 22(3):170-178.
- [2] HONIGBERG M C, CHANG L S, MCGUIRE D K, et al. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a review[J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(10):1182-1190.
- [3] CARUSO I, CIGNARELLI A, SORICE G P, et al. Cardiovascular and renal effectiveness of GLP-1 receptor agonists vs. other glucose-lowering drugs in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of real-world studies [J]. *Metabolites*, 2022, 12(2):183.
- [4] SOLINI A, TRICÒ D, DEL PRATO S. Incretins and cardiovascular disease: to the heart of type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2023, 66(10):1820-1831.
- [5] GUL U, AUNG T, MARTIN M, et al. A comprehensive review of the role of GLP-1 agonists in weight management and their effect on metabolic parameters such as blood glucose, cholesterol, and blood pressure[J]. *Cureus*, 2024, 16(12):e76519.
- [6] PI-SUNYER X, ASTRUP A, FUJIOKA K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(1):11-22.
- [7] CUI W Q, SATHYANARAYAN A, LOPRESTI M, et al. Lipophagy-derived fatty acids undergo extracellular efflux via lysosomal exocytosis[J]. *Autophagy*, 2021, 17 (3) : 690-705.
- [8] FANG Y Y, JI L L, ZHU C Y, et al. Liraglutide alleviates hepatic steatosis by activating the TFEB-regulated autophagy-lysosomal pathway[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:602574.
- [9] FAN M L, JIANG H W, ZHANG Y Y, et al. Liraglutide enhances autophagy and promotes pancreatic β cell proliferation to ameliorate type 2 diabetes in high-fat-fed and streptozotocin-treated mice[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 2310-2316.
- [10] ROSENSON R S, BREWER H B, Jr, DAVIDSON W S, et al. Cholesterol efflux and atheroprotection: advancing the concept of reverse cholesterol transport[J]. *Circulation*, 2012, 125(15):1905-1919.
- [11] XIAO X, KENNELLY J P, FERRARI A, et al. Hepatic nonvesicular cholesterol transport is critical for systemic lipid homeostasis[J]. *Nat Metab*, 2023, 5(1):165-181.
- [12] ROSKOSKI R, Jr. ERK1/2 MAP kinases: structure, function, and regulation[J]. *Pharmacol Res*, 2012, 66 (2) : 105-143.
- [13] WU Y R, SHI X Y, MA C Y, et al. Liraglutide improves lipid metabolism by enhancing cholesterol efflux associated with ABCA1 and ERK1/2 pathway[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):146.
- [14] WU W X, WANG Y, SHAO X, et al. GLP-1RA improves diabetic renal injury by alleviating glomerular endothelial cells pyroptosis via RXR α /circ8411/miR-23a-5p/ABCA1 pathway[J]. *PLoS One*, 2024, 19(12):e0314628.
- [15] SHAO Y M, YUAN G H, ZHANG J Q, et al. Liraglutide reduces lipogenetic signals in visceral adipose of db/db mice with AMPK activation and Akt suppression[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9:1177-1184.
- [16] ZHANG N, LIU C, ZHANG Y, et al. Liraglutide regulates lipid metabolism via FGF21-LKB1-AMPK-ACC1 pathway in white adipose tissues and macrophage of type 2 diabetic mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 548:120-126.
- [17] REIS-BARBOSA P H, MARCONDES-DE-CASTRO I A, MARINHO T S, et al. The mTORC1/AMPK pathway

- plays a role in the beneficial effects of semaglutide (GLP-1 receptor agonist) on the liver of obese mice[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2022, 46(6):101922.
- [18] PERFIELD J W, 2nd, ORTINAU L C, PICKERING R T, et al. Altered hepatic lipid metabolism contributes to non-alcoholic fatty liver disease in leptin-deficient ob/ob mice [J]. *J Obes*, 2013, 2013:296537.
- [19] SOTO-CATALÁN M, OPAZO-RÍOS L, QUICENO H, et al. Semaglutide improves liver steatosis and de novo lipogenesis markers in obese and type-2-diabetic mice with metabolic-dysfunction-associated steatotic liver disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(5):2961.
- [20] VENDRELL J, EL BEKAY R, PERAL B, et al. Study of the potential association of adipose tissue GLP-1 receptor with obesity and insulin resistance[J]. *Endocrinology*, 2011, 152(11):4072-4079.
- [21] CHEN J C, ZHAO H C, MA X L, et al. GLP-1/GLP-1R signaling in regulation of adipocyte differentiation and lipogenesis[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(3) : 1165-1176.
- [22] LI Y M, DU J Y, ZHU E D, et al. Liraglutide suppresses proliferation and induces adipogenic differentiation of 3T3-L1 cells via the Hippo-YAP signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3):4499-4507.
- [23] ZHANG J M, YANG G C, LIU J B, et al. Glucagon-like peptide-1 analog liraglutide reduces fat deposition in chicken adipocytes[J]. *Poult Sci*, 2024, 103(7):103766.
- [24] ZHU R Y, CHEN S C. Proteomic analysis reveals semaglutide impacts lipogenic protein expression in epididymal adipose tissue of obese mice[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1095432.
- [25] LI H, LIU G, WAN X Q, et al. The zinc finger and BTB domain containing protein ZBTB20 regulates plasma triglyceride metabolism by repressing lipoprotein lipase gene transcription in hepatocytes[J]. *Hepatology*, 2022, 75 (5):1169-1180.
- [26] LI Y, GAO R, YANG Z Y, et al. Liraglutide modulates lipid metabolism via ZBTB20-LPL pathway[J]. *Life Sci*, 2025, 360:123267.
- [27] NOGUEIRAS R, PÉREZ-TILVE D, VEYRAT-DUREBEX C, et al. Direct control of peripheral lipid deposition by CNS GLP-1 receptor signaling is mediated by the sympathetic nervous system and blunted in diet-induced obesity [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(18):5916-5925.
- [28] BEIROA D, IMBERNON M, GALLEGOS R, et al. GLP-1 agonism stimulates brown adipose tissue thermogenesis and browning through hypothalamic AMPK[J]. *Diabetes*, 2014, 63(10):3346-3358.
- [29] LOCKIE S H, HEPPNER K M, CHAUDHARY N, et al. Direct control of brown adipose tissue thermogenesis by central nervous system glucagon-like peptide-1 receptor signaling[J]. *Diabetes*, 2012, 61(11):2753-2762.
- [30] ZHAO L, CHEN Y, XIA F Z, et al. A glucagon-like peptide-1 receptor agonist lowers weight by modulating the structure of gut microbiota[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9:233.
- [31] DENG X L, MA J, SONG M T, et al. Effects of products designed to modulate the gut microbiota on hyperlipidemia[J]. *Eur J Nutr*, 2019, 58(7):2713-2729.
- [32] ZENG Y, WU Y F, ZHANG Q, et al. Crosstalk between glucagon-like peptide 1 and gut microbiota in metabolic diseases[J]. *mBio*, 2024, 15(1):e0203223.
- [33] ZHAO L, QIU Y, ZHANG P P, et al. Gut microbiota mediates positive effects of liraglutide on dyslipidemia in mice fed a high-fat diet[J]. *Front Nutr*, 2022, 9:1048693.
- [34] MAO T H, ZHANG C X, YANG S, et al. Semaglutide alters gut microbiota and improves NAFLD in db/db mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 710:149882.
- [35] RODBARD H W, LINGVAY I, REED J, et al. Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5) : a randomized, controlled trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(6):2291-2301.
- [36] DAHL K, BROOKS A, ALMAZEDI F, et al. Oral semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays gastric emptying, in subjects with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23 (7) : 1594-1603.
- [37] LOOMBA R, ABDELMALEK M F, ARMSTRONG M J, et al. Semaglutide 2.4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(6):511-522.
- [38] SVANE M S, JOHANNESEN H H, HANSEN A E, et al. Four weeks treatment with the GLP-1 receptor analogue liraglutide lowers liver fat and concomitantly circulating glucagon in individuals with overweight[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2022, 46(11):2058-2062.

(收稿日期:2025-05-08 修回日期:2025-09-22)

(编辑:邹丽娟)