·综 述·

司美格鲁肽治疗合并肥胖的心血管疾病研究进展

马 庆，贾建旗，何 倩
（中国人民解放军第九八九医院派驻门诊部，河南洛阳 471003）

摘要：司美格鲁肽（semaglutide）于 2024 年 3 月 8 日获美国食品药品监督管理局批准用于超重或肥胖（obesity）的成年人群心血管疾病、心脏病及脑卒中（cerebral apoplexy）等的预防。司美格鲁肽可改善肥胖患者的血糖和传统心血管中等风险因子水平，并减少可能导致动脉粥样硬化（atherosclerosis）和心肌功能障碍的异位脂肪组织，改善与肥胖相关的全身性促炎及促血栓形成环境。现拟从多途径、多层次阐述司美格鲁肽治疗合并肥胖的心血管疾病作用机制、临床研究及安全性，为临床用药提供一定参考。

关键字：司美格鲁肽；肥胖；心血管疾病
中图分类号：R977；R587.1；R587.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2024)10-1099-005
引用：马庆, 贾建旗, 何倩, 等. 司美格鲁肽治疗合并肥胖的心血管疾病研究进展[J]. 世界临床药物, 2024, 45(10): 1099-1103.
DOI：10.13683/j.wph.2024.10.016

Research progress of semaglutide in the treatment of cardiovascular diseases complicated with obesity

MA Qing, JIA Jianqi, HE Qian
(*Department of Outpatient, the 989th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the People's Liberation Army of China, Luoyang 471003, Henan Province, China*)

Abstract: Semaglutide was approved by the U.S. Food and Drug Administration on March 8, 2024 for the prevention of cardiovascular disease, heart disease, and cerebral apoplexy in adults who are overweight or obese. Semaglutide improves blood glucose and traditional cardiovascular moderate risk factor levels in obese patients, reduces ectopic adipose tissue that can lead to atherosclerosis and myocardial dysfunction, and improves the systemic pro-inflammatory and pro-thrombotic environment associated with obesity. This article intended to elaborate the mechanism of action, clinical research and safety of semaglutide in the treatment of cardiovascular diseases complicated with obesity from multiple ways and levels, so as to provide certain reference for clinical use.

Key words: semaglutide; obesity; cardiovascular disease

2024 年 3 月，世界肥胖（obesity）联盟公布了最新版《世界肥胖地图》，预计至 2035 年，全球肥胖患病率将从 2020 年的 14% 上升至 24%，共近 20 亿[1]。肥胖已成为一个全球性健康问题，患病率高，且可导致死亡率增加，给患者家庭及社会带来沉重的经济负担[2]。肥胖是诱发心血管疾病（cardiovascular disease，CVD）的重要独立危险因素，而 CVD 是我国居民首位死亡原因[3]。治疗血脂异常、高血压（hypertension）和高血糖（hyperglycemia）是降低 CVD 发生风险的标准循证实践，但目前尚缺乏相关研究证实药物干预超重或肥胖可改善 CVD[4]。

收稿日期：2024-06-14
作者简介：马庆，主管药师，研究方向：临床药理学。

司美格鲁肽（semaglutide）于2024年3月8日获美国食品药品监督管理局批准，增加了新的适应证，可用于超重或肥胖成年人群CVD、心脏病及脑卒中（cerebral apoplexy）等的预防。司美格鲁肽可改善肥胖者血糖和传统心血管中等风险因子水平，并减少可能导致动脉粥样硬化（atherosclerosis，AS）和心肌功能障碍的异位脂肪组织，改善与肥胖相关的全身性促炎及促血栓形成环境。现主要从司美格鲁肽治疗合并肥胖CVD的作用机制、临床研究及安全性3个方面进行综述。

1 司美格鲁肽治疗合并肥胖CVD的作用机制

胰高血糖素样肽（glucagon-like peptide，GLP）-1是一种肽类激素，主要由人体远端肠道内分泌L细胞、胰腺α细胞和中枢神经系统分泌[5]。天然GLP-1半衰期短、稳定性差以及生物效率低，易被蛋白酶水解和肝肾清除，其临床应用受限[6]。司美格鲁肽通过氨基酸替代，使其不易被二肽基肽酶（dipeptidyl peptidase，DPP）-4降解，脂肪链引入使司美格鲁肽可与白蛋白紧密结合，使其肾清除率降低且降解减慢，这些结构修饰使其半衰期延长至165 h，故临床只需每周给药1次即可[7]。

司美格鲁肽除具有减轻体质量和控制血糖的有益作用外[8]，亦可降低2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）患者和超重或肥胖的非DM患者主要心血管不良事件（major adverse cardiac event，MACE）的发生风险[4]。司美格鲁肽不影响正常血糖，同时起到一定降脂、降压、抗炎、减轻体质量和降低CVD发生风险的作用[9]。司美格鲁肽的心血管获益可能为多重作用：①减少过多异常体脂，减轻体质量，在高体质量指数（body mass index，BMI）范围内不仅可改善血糖水平和传统心血管中等风险因子，还可减少可能导致AS和心肌功能障碍的异位脂肪组织，改善与肥胖相关的全身性促炎、促血栓形成环境，减少炎症。②改善内皮和左心室功能，扩张血管，降低血压，减少血小板聚集和斑块形成，增加斑块稳定性，减少平滑肌增生。③作用于多个器官，改善多重心血管危险因素[4, 10—11]。

2 司美格鲁肽治疗合并肥胖CVD临床研究

2.1 高血压

肥胖和高血压密切相关，尤其腹部肥胖会干扰内分泌和免疫系统，增加胰岛素抵抗、高血压及CVD发生风险。肥胖和高血压患者常表现出高心输出量、高血浆流量等特征性血流动力学变化，使其较瘦型高血压患者更易发生左心室肥大（left ventricular hypertrophy，LVH）和肾脏损害[12]。研究证明，T2DM患者收缩压降低与其死亡率、心血管事件发生风险显著降低相关，即使收缩压降低2.4 mmHg、舒张压降低1 mmHg，亦能显著减少MACE发生率[13]。研究表明，司美格鲁肽可能通过降低血压以降低MACE发生风险，可能与其抑制食欲和延缓胃排空而促进体质量减轻、抑制肾脏钠水重吸收、分泌利钠肽、改善血管内皮功能等有关[14]。

2.2 AS

AS是一种多因素引起的慢性炎症性血管疾病，是冠状动脉疾病和脑卒中主要原因[15—16]。肥胖是AS的独立危险因素，且与DM、高血压、高脂血症等多种AS危险因素相关，肥胖可单独或与其他因素联合导致AS发生发展[17]。

Jensen等[18]发现，对于AS新西兰大白兔，司美格鲁肽组较生理盐水安慰剂组示踪剂成像激活巨噬细胞和细胞代谢的血管摄取减少，但未减少微钙化。研究显示，心脏疾病患者接受司美格鲁肽治疗6个月后，糖化血红蛋白水平降低17%，胆固醇水平降低14%，低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）胆固醇水平降低26%，免疫细胞和血浆蛋白标志物较前均改善[19]。研究表明，司美格鲁肽可改善肥胖伴T2DM或非T2DM患者AS危险因素，机制可能包括：①降低血压，改善LDL和总胆固醇水平[20]。②减少内皮细胞和心肌细胞中活性氧产生，降低血管壁中8-异丙肾上腺素的循环水

平和单核细胞、巨噬细胞的积累。③抑制黏附分子表达，减缓 AS 斑块形成过程。④诱导内皮一氧化氮合成酶表达，降低内皮素水平等[21]。

2.3 心力衰竭（heart failure，HF）

HF 是一种由心脏泵血功能受损引起的临床综合征，并根据左室射血分数值将 HF 患者分为射血分数降低型 HF、射血分数轻度降低型 HF 和射血分数保留型 HF（preserved ejection fraction heart failure，HFpEF）[22]。肥胖已被明确为 HF 发生的重要危险因素[23]，尤其是 HFpEF[24]。肥胖型 HFpEF 表现为血浆量和复合血容量增加、左心室重构更集中、高血压患病率高、右心室功能障碍更多及心外膜脂肪厚度增加等。研究显示，肥胖型 HFpEF 患者体质量减轻 7%，则可使得充盈压力大幅下降和心功能改善[25]。

研究表明，在 HFpEF 和肥胖患者中，司美格鲁肽可显著改善 HF 相关症状及运动功能，并减轻体质量，减少炎症发生，降低利钠肽水平[26]。有学者提出，该机制可能为司美格鲁肽可减少炎症发生，改善氧化应激状态，增强内皮细胞和心肌细胞功能，减少纤维化和纤维化介质改善心脏结构，并且减少 LVH 等[27]。研究显示，在 HFpEF 小鼠模型中，司美格鲁肽较对照可减少 LVH 和纤维化，改善舒张功能障碍，恢复内皮功能，减少肺充血和提高运动能力等。提示适度体质量减轻可能不足以改善心脏结构和功能，需内脏脂肪组织（visceral adipose tissue，VAT）和心外膜脂肪组织减少＞ 10%，而司美格鲁肽可减轻超重或肥胖患者 15% 以上的体质量和脂肪量；在血浆中，司美格鲁肽增加抗氧化酶，防止氧化应激损伤；在 VAT 中，司美格鲁肽能降低炎症标志物水平，减轻与脂肪增生相关的炎症反应[28]。

3 司美格鲁肽治疗合并肥胖 CVD 安全性

在安全性方面，关于司美格鲁肽引发的胃肠道症状有一定报道，包括恶心、呕吐、腹泻等，大多数胃肠道反应为轻或中度，且大部分在未停药的情况下可自行恢复[4,29]。司美格鲁肽在低血糖状态下并不会抑制胰高血糖素释放，但与磺酰脲类药物和（或）胰岛素（insulin）联合使用时，低血糖风险可增加[30—31]。多项研究显示，司美格鲁肽与胰腺（pancreatitis）、胰腺癌（pancreatic cancer）发生风险增加无关[32—33]。处方信息提示，司美格鲁肽存在甲状腺髓样癌（medullary thyroid cancer，MTC）风险，故不建议有 MTC 个人史或家族史者使用[4]。另外，司美格鲁肽其他不良反应包括过敏[34]、胆囊和胆道疾病[35]、DM 视网膜病变（diabetic mellitus retinopathy）[36] 及心率升高[30] 等。迄今为止，尚未出现司美格鲁肽引发重大安全问题的相关报道，整体安全性较佳。

4 总结和展望

司美格鲁肽作为一种新型长效 GLP-1 受体激动剂，在 DM 和肥胖领域展现了广阔前景，且已被证实对合并或未合并 DM 的超重或肥胖 CVD 患者有显著降低 MACE 发生风险作用，且安全性和耐受性良好。由此，无论超重或肥胖 CVD 患者是否罹患 DM，可尽早启动司美格鲁肽用于心血管事件的二级预防。

参考文献：

[1] World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2024[R]. London: World Obesity Federation, 2024. https://data.worldobesity.org/publications/?cat=22.

[2] Li X, Zhu J, Zhao W, *et al*. The causal effect of obesity on the risk of 15 autoimmune diseases: a Mendelian randomization study[J]. Obes Facts, 2023, 16(6): 598-605.

[3] 田露, 薛浩. 肥胖与心血管疾病的研究进展[J]. 中华全科医师杂志, 2024, 23(3): 305-308.

[4] Michael LA, Kirstine BF, Mc H, *et al*. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes[J]. NEJM, 2023, doi: 10.1056/NEJMoa2307563.

[5] Zhao X, Wang MH, Wen ZT, *et al*. GLP-1 receptor agonists: beyond their pancreatic effects[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 721135.

[6] 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): 405-411.

[7] Knudsen LB, Lau J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide[J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2019, 10: 155.

[8] Hachula M, Kosowski M, Ryl S, *et al*. Impact of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on biochemical markers of the initiation of atherosclerotic process[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(3): 1854.

[9] 朱秋霞. 司美格鲁肽通过激活PKG/PKCε/ERK1/2通路抑制心肌细胞缺血/再灌注诱导的凋亡[D]. 泸州: 西南医科大学, 2024.

[10] Goldenberg RM, Teoh H, Verma S. Glucagon-like peptide-1/glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor co-agonists for cardioprotection, type 2 diabetes and obesity: a review of mechanisms and clinical data[J]. Curr Opin Cardiol, 2023, 38(6): 539-545.

[11] Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, *et al*. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity[J]. N Engl J Med, 2023, 389(12): 1069-1084.

[12] El Meouchy P, Wahoud M, Allam S, *et al*. Hypertension related to obesity: pathogenesis, characteristics and factors for control[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(20): 12305.

[13] 王歆烨, 崔萌萌, 赵刚, 等. 司美格鲁肽治疗2型糖尿病心血管并发症的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2023, 44(8): 733-737.

[14] 黄恺, 段宇辰. 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中国专家共识[J]. 临床心血管病杂志, 2023, 39(9): 651-660.

[15] Bułdak Ł. Cardiovascular diseases-a focus on atherosclerosis, its prophylaxis, complications and recent advancements in therapies[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 4695.

[16] Ozbeyaz NB, Gokalp G, Algul E, *et al*. Could systemic inflammation in healthy individuals with obesity indicate subclinical atherosclerosis?[J]. Angiology, 2023, 74(1): 62-69.

[17] 赵越. 超重/肥胖与动脉粥样硬化发生的研究进展[J]. 公共卫生与预防医学, 2024, 35(1): 129-132.

[18] Jensen JK, Binderup T, Grandjean CE, *et al*. Semaglutide reduces vascular inflammation investigated by PET in a rabbit model of advanced atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2022, 352: 88-95.

[19] García-Vega D, Sánchez-López D, Rodríguez-Carnero G, *et al*. Semaglutide modulates prothrombotic and atherosclerotic mechanisms, associated with epicardial fat, neutrophils and endothelial cells network[J]. Cardiovasc Diabetol, 2024, 23(1): 1.

[20] Bostrom JA, Mottel B, Heffron SP. Medical and surgical obesity treatments and atherosclerosis: mechanisms beyond typical risk factors[J]. Curr Atheroscler Rep, 2021, 23(10): 60.

[21] Gallo G, Volpe M. Potential mechanisms of the protective effects of the cardiometabolic drugs type-2 sodium-glucose transporter inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists in heart failure[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(5): 2484.

[22] Wu X, Wang Y, Hu X. Association of weight loss with cardiovascular or all-cause mortality in patients with heart failure: a meta-analysis[J]. Int J Obes(Lond), 2024, 48(5): 626-634.

[23] Jamaly S, Carlsson L, Peltonen M, *et al*. Heart failure development in obesity: underlying risk factors and mechanistic pathways[J]. ESC Heart Fail, 2021, 8(1): 356-367.

[24] Antonopoulos AS, Papastamos C, Cokkinos DV, *et al*. Epicardial adipose tissue in myocardial disease: from physiology to heart failure phenotypes[J]. Curr Probl Cardiol, 2023, 48(10): 101841.

[25] Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, *et al*. Design and baseline characteristics of STEP-HFpEF program evaluating semaglutide in patients with obesity HFpEF phenotype[J]. JACC Heart Fail, 2023, 11(8 Pt 1): 1000-1010.

[26] Kosiborod MN, Verma S, Borlaug BA, *et al*. Effects of semaglutide on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity: a prespecified analysis of the STEP-HFpEF trial[J]. Circulation, 2024, 149(3): 204-216.

[27] Kobak KA, Chiao YA. Semaglutide in heart failure with preserved ejection fraction: benefits above and beyond weight loss[J]. JACC Basic Transl Sci, 2023, 8(10): 1315-1317.

[28] Withaar C, Meems LMG, Nollet EE, *et al*. The cardioprotective effects of semaglutide exceed those of dietary weight loss in mice with HFpEF[J]. JACC Basic Transl Sci, 2023, 8(10): 1298-1314.

[29] Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, *et al*. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial[J]. J Am Med Assoc, 2021, 325(14): 1414-1425.

[30] Smits MM, van Raalte DH. Safety of semaglutide[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 645563.
[31] Romera I, Cebrián-Cuenca A, Álvarez-Guisasola F, *et al*. A review of practical issues on the use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of type 2 diabetes[J]. Diabetes Ther, 2019, 10(1): 5-19.
[32] Masson W, Lobo M, Barbagelata L, *et al*. Acute pancreatitis due to different semaglutide regimens: an updated meta-analysis[J]. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed), 2024, 71(3): 124-132.
[33] Nagendra L, Bg H, Sharma M, *et al*. Semaglutide and cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Metab Syndr, 2023, 17(9): 102834.
[34] Ouellette S, Frias G, Shah R, *et al*. Dermal hypersensitivity reaction to semaglutide: two case reports[J]. J Drugs Dermatol, 2023, 22(4): 413-416.
[35] He L, Wang J, Ping F, *et al*. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonist use with risk of gallbladder and biliary diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. J Am Med Assoc Intern Med, 2022, 182(5): 513-519.
[36] 赵翊如, 方振威, 张琳, 等. 基于FAERS数据库的成人使用司美格鲁肽的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(2): 264-268.

（编辑：虞　瑛）

