

# GLP-1 受体激动剂和 DPP-4 抑制剂对心血管系统的保护作用

张雪松 秦明照

首都医科大学附属北京同仁医院干部医疗科 (北京 100730)

【摘要】 胰高糖素样肽1(GLP-1)受体激动剂和二肽基肽酶-4 (DPP-4)抑制剂是近年上市的治疗2型糖尿病的新型药物。GLP-1主要通过抑制心肌细胞凋亡、改善内皮细胞功能、减轻体重、降低血糖、降低血压、改善心肌收缩力、舒张血管等直接或间接发挥其心脏保护作用, GLP-1受体激动剂和DPP-4抑制剂对体重、血压和血脂等心血管危险因素有改善作用。GLP-1受体激动剂和DPP-4抑制剂作用于新靶点,具有其独特的优点,将会是一类抗糖尿病新药。

【关键词】 2型糖尿病; 胰高糖素样肽-1; 胰高糖素样肽1受体激动剂; 二肽基肽酶-4抑制剂; 心脏保护作用

【中图分类号】 R969.3;R54

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.04.010

**Cardioprotective effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors** Zhang Xue-song, Qin Ming-zhao. Beijing Tongren Hospital, Beijing 100730, China

【Abstract】 Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors are new kinds of drugs to treat type 2 diabetes mellitus. It was demonstrated that GLP-1 has an obvious cardioprotective effect mainly achieved by relaxing vascular vessels, improving endothelial function, improving endothelial function and promoting the functional recovery of pathological ventricle, which can directly or indirectly protect the heart. GLP-1 receptor agonists and DPP4 inhibitors also showed important effects on the body weight, blood pressure, lipids, and other cardiovascular risk factors. GLP-1 receptor agonists and DPP4 inhibitors have more advantages than other anti-diabetes drugs because they act on a new target. They will be a useful new class of anti-diabetes drugs.

【Key words】 Diabetes mellitus; Glucagon-like peptide-1; Glucagon-like peptide-1 receptor agonists; Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; Cardioprotective effect

糖尿病已成为当今社会危害公众健康的主要杀手之一,传统的糖尿病治疗药物仅满足于降低血糖,未能全面控制糖尿病中的心血管危险因素,有些药物甚至增加心血管风险。近年上市的胰高糖素样肽(GLP-1)受体激动剂和二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂在有效降糖的同时显示出心血管保护作用,因而受到广泛关注。

口服葡萄糖刺激胰岛素分泌的量明显大于静脉葡萄糖所引起的胰岛素释放,这种现象被称为“肠促胰素”效应。GLP-1是一种肠促胰素,

主要由远端小肠和结肠内L细胞分泌,受进食及神经内分泌等多种因素调节。然而,体内天然产生的活性GLP-1半衰期仅为1.5~2min,其氨基末端前两个氨基酸可被DPP-4快速裂解而失去促胰岛素分泌活性,使得内源性活性GLP-1无法在体内达到治疗浓度<sup>[1]</sup>。

## 1 GLP-1 相关制剂的药理作用

肠促胰素的药物是目前的研究热点,主要包括两类药物:注射用GLP-1受体激动剂和

口服 DPP-4 抑制剂。GLP-1 受体激动剂又称 GLP-1 类似物保留了天然 GLP-1 生理功能, 不易被 DPP-4 降解, 对 DPP-4 的清除有抵抗作用, 故半衰期长, 为临床应用创造了条件。临床研究较多的 GLP-1 受体激动剂有利拉鲁肽 (liraglutide)、艾塞那肽 (exenatide)、依克那肽 (axenatide) 等。

DPP-4 抑制剂疗效的产生依赖于通过选择性抑制 DPP-4 活性, 阻止内源活性 GLP-1 裂解, 延长 GLP-1 半衰期, 使机体内源的 GLP-1 水平升高。西格列汀 (sitagliptin)、维格列汀 (vildagliptin)、沙格列汀 (saxagliptin) 是目前研究最为深入并已应用于临床的 DPP-4 抑制剂, 另外尚有多类同类药物处于研发之中。

## 2 GLP-1 的心血管保护机制

GLP-1 通过多种途径降低血糖、保护胰岛功能。近期动物和临床试验显示, GLP-1 受体激动剂和 DPP-4 抑制剂具有独立于降血糖的多效心血管保护作用<sup>[2-3]</sup>。

### 2.1 GLP-1 对心血管的直接作用

2.1.1 GLP-1 抑制心肌细胞凋亡 Rose 等<sup>[4]</sup>研究首次阐明了 GLP-1 在大鼠完整的离体心脏中对抗心肌梗死的作用, 并提出 GLP-1 对心肌的直接保护作用可能与激活多种激酶如蛋白激酶 A、磷酸肌醇 3 激酶 (PI3K)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 等, 从而抑制心肌细胞的凋亡有关。GLP-1 可以直接抑制细胞凋亡, 从而减少缺氧/复氧诱导的心肌细胞损伤。Huisamen 等<sup>[5]</sup>研究发现, 在心肌缺血-再灌注损伤中, GLP-1 可通过直接激活心肌细胞中的蛋白激酶 B (PKB) 或细胞外信号调节激酶 (ERK)1/2, 也可通过提高环磷酸腺苷 (cAMP) 活化蛋白激酶的磷酸化而发挥其心脏保护作用。

2.1.2 GLP-1 对内皮功能的保护作用 血管内皮细胞损伤是糖尿病大血管病变启动因素及动脉粥样硬化的显著特征。Nystrom 等<sup>[6]</sup>已经证实, 血管内皮细胞上存在 GLP-1 受体, 使用 GLP-1 能减少血管损伤后内膜的增厚和平滑肌

的增殖, 具有潜在的抗炎和抗动脉粥样硬化作用。糖尿病患者采 GLP-1 进行治疗, 可使血管获益。Mason 等<sup>[7]</sup>的研究表明, DPP-4 抑制剂在控制血糖的同时, 能够促进内皮细胞释放 NO 降低血管的氧化应激反应, NO/ONOO<sup>-</sup> 比值 (代表内皮 NO 合酶活性, eNOS) 显著升高, 改善胰岛素抵抗, DPP-4 抑制剂能升高基质细胞衍生因子-1 (SDF-1) 水平, 增加内皮前体细胞数量。Gaspari 等<sup>[8]</sup>通过内皮细胞功能障碍和动脉粥样硬化的小鼠模型, 评价了利拉鲁肽是否具有血管保护功能。结果表明, 利拉鲁肽可改善内皮细胞功能障碍, 并减轻小鼠的动脉粥样硬化损伤程度。GLP-1 对内皮细胞的影响及其在血管病变中的作用, 对阻滞血管病变的发生、发展具有重要意义, 也为临床上进行糖尿病血管并发症的防治提供了新的思路。

### 2.2 GLP-1 对心血管的间接作用

2 型糖尿病患者常合并多种其他心血管危险因素或并发症, 单纯降糖治疗无法使其全面长期获益, 应注意多重危险因素的干预, 包括糖、脂代谢紊乱、高血压、肥胖等。

2.2.1 减轻体重 Nauck 等<sup>[9]</sup>的研究显示 GLP-1 可降低血糖, 减轻体重, 减少低血糖事件的发生。LEAD 系列研究中, 利拉鲁肽可使糖尿病患者的平均体重减少 2 ~ 3 kg<sup>[9-14]</sup>。荟萃分析<sup>[15]</sup>同样表明, 利拉鲁肽降糖治疗在减少体重的同时, 可以改善 2 型糖尿病患者的体质指数和腰围。

一项荟萃分析显示, 与安慰剂相比西格列汀和维格列汀治疗不增加患者的体质指数<sup>[16]</sup>。与西格列汀相比, 利拉鲁肽 1.2 mg 及 1.8 mg 的减重作用更显著, 且持续存在。与 DPP-4 抑制剂相比, GLP-1 受体激动剂可以被优先推荐用于需要减重的 2 型糖尿病肥胖患者。

2.2.2 降低血糖 严格的血糖控制可以减少糖尿病相关微血管和大血管并发症的发生、发展。GLP-1 的葡萄糖浓度依赖性降糖效应已得到多项研究的证实, 高血糖时, GLP-1 促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌, 从而发挥降糖作用; 一旦血糖正常, GLP-1 的上述效应明显减弱,

不再持续降糖。

LEAD 研究显示, 无论利拉鲁肽单药治疗, 还是与罗格列酮、格列美脲联用, 糖化血红蛋白 ( $\text{HbA}_{1c}$ )、空腹血糖 (FPG)、餐后血糖 (PPG) 水平均较对照组有明显下降。401 例未经药物治疗的 2 型糖尿病患者分别服用沙格列汀 2.5mg、5mg 或 10mg 每 24 周 1 次,  $\text{HbA}_{1c}$  水平小于 7.0% 的比例分别达到 35%、38% 和 41%, 明显高于安慰剂组 (24%), 3 个治疗组的空腹血糖相对于安慰剂组也分别下降  $15\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 、 $9\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$  和  $17\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$  [17]。Reasner 等 [18] 进行了西格列汀与二甲双胍联合用药的多中心、随机和双盲试验, 试验第 18 周时, 联合用药组  $\text{HbA}_{1c}$  水平较二甲双胍组有所下降 (-2.4% 对 -1.8%), 而且联合用药组  $\text{HbA}_{1c}$  水平小于 7.0% 的比例和二甲双胍组相比有明显提高, 联合用药组空腹血糖水平与二甲双胍组相比也有明显下降 ( $-3.8\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  对  $-3\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )。

**2.2.3 改善血压** 2 型糖尿病患者合并高血压的患病率明显高于普通人群, 严格控制血压可有效减少心肌梗死、猝死和卒中的发生。LEAD 研究表明, 每天 1 次利拉鲁肽能使收缩压下降 2~6mmHg。另外, 利拉鲁肽治疗后 2 周即出现收缩压降低, 而此时患者的体重尚未出现变化, 因而不能用体重减少对收缩压的降低进行解释 [19]。另一个荟萃分析也表明, 相对于安慰剂和胰岛素, 艾塞那肽可以降低收缩压, 但是舒张压无明显的变化 [20]。在一个交叉研究中, 给予 19 例非糖尿病高血压患者西格列汀 50mg 或 100mg, 每天 2 次或安慰剂, 与安慰剂相比, 西格列汀可显著降低 24h 动态血压 [21]。

**2.2.4 降低血脂以及改善胰岛素抵抗** 2 型糖尿病患者往往伴有血脂代谢紊乱和胰岛素抵抗, 血脂异常、胰岛素抵抗可以损害动脉内皮功能, 并能够促进动脉粥样硬化斑块的形成与发展。LEAD 研究证实, 利拉鲁肽治疗 26 周后, 低密度脂蛋白 (LDL)、总胆固醇 (TC)、游离脂肪酸及甘油三酯 (TG) 水平均较前明显下降, 分别减少 0.13、0.20、0.09 和  $0.20\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ; CT 扫描进一步表明, 利拉鲁肽对体脂的减少主要

体现在内脏脂肪的减少, 内脏脂肪的下降程度是皮下脂肪的 2 倍, 提示利拉鲁肽对心血管系统的潜在保护作用。Matikainen 等 [22] 研究认为, 维格列汀能够降低 2 型糖尿病患者餐后 TG 水平, 降低发生心血管疾病的风险。Tremblay 等 [23] 研究证明西格列汀能够改善 2 型糖尿病患者的脂蛋白水平。在对 5861 例服用西格列汀的糖尿病患者的回顾性分析中, 发现这些患者的 LDL、TC、TG 均有不同程度的下降 [24]。

**2.2.5 降低心血管危险标志物** LEAD 研究证实, 利拉鲁肽治疗还使脑钠肽 (BNP) 降低 11.9%, 超敏 C 反应蛋白水平下降 23.1%。Brandt 等 [25] 首次证明了 DPP-4 能够降解 BNP, 产生缺失氨基端的截短 BNP 分子, 给予维格列汀, 能有效抑制 BNP 的降解, 并且呈剂量依赖性, 从而使心血管获益。研究表明 DPP-4 抑制剂沙格列汀能显著降低炎症标志物 sCD40 的水平, 可能与 NO 和 eNOS 抑制 CD40 的活性有关。

### 3 GLP-1 对心血管效应的临床研究

目前公认的 GLP-1 对心血管的直接效应主要包括: 对心肌缺血的保护、降低缺血 / 再灌注损伤、改善心肌收缩力、舒张血管等。

#### 3.1 GLP-1 对心肌缺血的保护作用

心肌梗死是糖尿病患者常见的急性心血管疾病, 心肌缺血 / 再灌注是急性心肌梗死中最主要的病理生理过程, 而 GLP-1 可以减少心肌缺血 / 再灌注引起的损伤。一项动物研究提示, 利拉鲁肽预处理 7d 可降低心肌梗死小鼠的心脏破裂率, 减少心肌梗死范围, 改善心排量 [26]。Marso 等 [27] 报道的一项纳入 15 个研究 6638 例患者的大样本临床研究, 发现利拉鲁肽对心血管疾病患者具有明显的心脏保护作用, 并且其发生心源性猝死、心肌梗死以及脑卒中的概率均在当前美国食品药品监督管理局公布的糖尿病心血管疾病并发症发生率的范围之内。Huisamen 等 [28] 将 Wistar 大鼠给予 DPP-4 抑制剂治疗 4 周, 结果显示, DPP-4 抑制剂可减少心肌缺血 / 再灌注损伤。



目前认为, GLP-1 对缺血 / 再灌注的心肌保护机制独立于血糖和血胰岛素水平等因素, 是通过心脏 GLP-1 受体而发挥作用。

### 3.2 GLP-1 对心肌收缩力和左心室功能的影响

GLP-1 受体对维持正常的心肌结构及收缩功能有着重要的作用。GLP-1 受体不仅表达于胰岛  $\beta$  细胞和胃肠道, 心脏和血管平滑肌也有表达。GLP-1 与心肌细胞表面的受体结合后, 可以促进 cAMP 的产生, 激活蛋白激酶 A, 进而增加心肌葡萄糖摄取和心肌收缩力。

Zhao 等<sup>[29]</sup>的研究显示, GLP-1 对正常心脏的直接作用主要体现在能够降低左室收缩力, 减少等容收缩期内左心室压力变化速率, 增加心肌葡萄糖摄取; 当发生心肌缺血时, GLP-1 可通过加强左心室舒张末期压力, 有与胰岛素作用类似的机制, 可增加心肌葡萄糖摄取来对心肌功能进行恢复。Sokes 等<sup>[30]</sup>的研究纳入心功能 III - IV 级患者 12 例, 观察在标准治疗基础上加用 5 周 GLP-1, 结果显示不论有无糖尿病, GLP-1 可增加左心室射血分数, 改善左心室功能状态, 提高生活质量。进一步研究显示, GLP-1 的这种心脏保护作用是通过 GLP-1 受体依赖及非依赖途径共同介导的。Read 等<sup>[31]</sup>选择 14 例静息状态下左心功能正常的冠心病患者行多巴胺应激试验, 结果表明西格列汀具有心血管保护作用, 能够提高左室功能、减轻缺血后晕厥发生, 提高冠心病患者对多巴胺应激试验的心肌反应性。

### 3.3 GLP-1 对血管的舒张作用

LEAD-3 试验<sup>[11]</sup>中发现利拉鲁肽 1.2mg 组和 3.6mg 组可分别降低 2 型糖尿病患者的血压达 2.1mmHg 和 3.6mmHg, 于是提出 GLP-1 可能有直接舒张血管的功能。Sokes 等<sup>[30]</sup>发现用 GLP-1 可增加中重度心力衰竭患者的心排血量, 且平均动脉压没有明显改变, 而血管阻力下降明显, 提出 GLP-1 可能会引起外周血管舒张。Ban 等<sup>[32]</sup>提出 GLP-1 (7-36) 的扩血管作用可能是通过 GLP-1 (9-36) 介导的氮氧化物信号途径。Thomas 等<sup>[33]</sup>研究发现, GLP-1 有直接扩血管作用, 研究中 GLP-1 舒张大鼠股动脉环不

依赖于 NO 和内皮细胞机制。

因此, GLP-1 对血管的舒张作用是直接作用, 还是间接通过内皮细胞的作用, 或是两者兼而有之, 现在还不明确。

总之, 2 型糖尿病是一种涉及多个系统的进展性疾病, 多数患者最终死于心血管疾病。随着对糖尿病病理生理机制和肠促胰素生理作用研究的深入, GLP-1 受体激动剂和 DPP-4 抑制剂作为一种基于肠促胰素机制的治疗药物, 其全新的作用机制和广泛的心血管保护作用, 为其治疗带来新的希望。

### 【参考文献】

- [1] Kim MH, Lee MK. The incretins and pancreatic beta-cells: use of glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide to cure type 2 diabetes Mellitus[J]. Korean Diabetes J, 2010, 34(1): 2-9.
- [2] Chrysant SG, Chrysant GS. Clinical Implications of Cardiovascular Preventing Pleiotropic Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 109(11): 1681-1685.
- [3] Abu-Hamadah R, Rabiee A, Meneilly GS, et al. The Extrapankreatic effects of glucagon-like peptide-1 and related peptides[J]. Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(6): 1843-1852.
- [4] Bose AK, Mocanu MM, Cart RD, et al. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury[J]. Diabetes, 2005, 54(1): 146-151.
- [5] Huisamen B, Genade S, Lochner A. Signalling pathways activated by glucagon-like peptide-1 (7-36) amide in the rat heart and their role in protection against ischaemia: cardiovascular topics[J]. Cardiovas J Afr, 2008, 19(2): 77-83.
- [6] Nystrom T, Gumiak MK, Zhang Q, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2004, 287(6): E1209 - E1215.
- [7] Mason RP, Jacob RF, Kubant R, et al. Effect of Enhanced Glycemic Control with Saxagliptin on Endothelial Nitric Oxide Release and CD40 Levels in Obese Rats[J]. J Atheroscler Thromb, 2011, 18(9): 774-783.
- [8] Gaspari T, Liu H, Welungodai, et al. A GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits endothelial cell dysfunction and vascular adhesion molecule expression in an ApoE-/- mouse model[J]. Diab Vasc Dis Res. 2011, 8 (2): 117-124.
- [9] Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study[J]. Diabetes Care, 2009, 32 (1): 84-90.

- [10] Matte M, Shaw J, Brandle M, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU)[J]. *Diabet Med*, 2009, 26(3): 268-278.
- [11] Garber A, Henry R, Batner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes(LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial[J]. *Lancet*, 2009, 373(9662): 473-481.
- [12] Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD)[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(7): 1224-1230.
- [13] Russel-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(10): 2046-2055.
- [14] Buse J, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomized, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6)[J]. *Lancet*, 2009, 374(9683): 39-47.
- [15] Zinman B, Colagiuri S, Madsbad S, et al. The human GLP-1 analog, liraglutide, improves BMI and waist circumference in patients with type 2 diabetes: meta-analysis of six phase 3 trials[J]. *Diabetes*, 2010, 59(suppl 1): 1894-P.
- [16] Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010, 20(4): 224-235.
- [17] Rosenstock J, Aguilar-Salinas C, Klein E, et al. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes[J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(10): 2401-2411.
- [18] Reasner C, Olansky L, Seck TL, et al. The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of Sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(7): 644-652.
- [19] Gill A, Hoogwerf BJ, Burger J, et al. Effect of exenatide on heart rate and blood pressure in subjects with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, placebo-controlled, randomized pilot study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2010, 9: 6.
- [20] Okerson T, Yan P, Stonehouse A, et al. Effects of exenatide on systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes[J]. *Am J Hypertens*, 2010, 23(3): 334-339.
- [21] Mistry GC, Maes AL, Lasseter KC, et al. Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on blood pressure in nondiabetic patients with mild to moderate hypertension[J]. *J Clin Pharmacol*, 2008, 48(5): 592-598.
- [22] Matikainen N, Manttari S, Schweizer A, et al. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2006, 49(9): 2049-2057.
- [23] Tremblay AJ, Lamarche B, Deacon CE, et al. Effect of sitagliptin therapy on postprandial lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(4): 366-373.
- [24] Horton ES, Silberman C, Davis K, et al. Weight loss, glycemic control, and changes in cardiovascular biomarkers in patients with type 2 diabetes receiving incretin therapies or insulin in a large cohort database[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(8): 1759-1765.
- [25] Brandt I, Lambeir AM, Ketelslegers JM, et al. Dipeptidyl-peptidase IV converts intact B-type natriuretic peptide into its des-SerPro form [J]. *Clin Chem*, 2006, 52(1): 82-87.
- [26] Noyan-Ashraf MH, Momen MA, 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): 975-83.
- [27] Marso SP, Lindsey JB, Stolker JM, et al. Cardiovascular safety of liraglutide assessed in a patient-level pooled analysis of phase 2: 3 liraglutide clinical development studies[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2011, 8(3): 237-240.
- [28] Huisamen B, Genis A, Marais E, et al. Pre-treatment with a DPP-4 inhibitor is infarct sparing in hearts from obese, pre-diabetic rats[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2011, 25(1): 13-20.
- [29] Zhao T, Parikh P, Bhashyam S, et al. Direct effects of glucagon-like peptide-1 on myocardial contractility and glucose uptake in normal and postischemic isolated rat hearts[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 317(3): 1106-1113.
- [30] Sokes GG, Nikolaidis LA, Mankad S, et al. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure[J]. *J Card Fail*, 2006, 12(9): 694-699.
- [31] Read PA, Khan FZ, Heck PM, et al. DPP-4 inhibition by sitagliptin improves the myocardial response to dobutamine stress and mitigates stunning in a pilot study of patients with coronary artery disease[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2010, 3(2): 195-201.
- [32] Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefer J, et al. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and independent pathways[J]. *Circulation*, 2008, 117(18): 2340-2350.
- [33] Thomas N, Adrian TG, Ake S, et al. Glucagon-like peptide-1 relaxes rat via an endothelium-independent mechanism [J]. *Regulatory Peptides*, 2005, 125(1-3): 173-177.