·基础研究·

司美格鲁肽对小鼠心肌梗死后心脏功能、心室重构和心肌细胞的影响

张昕[1,2,3],沈建[1,2],焦阳[1,2],宿永康[1,2],周伯宁[1,2],党子杰[1,2],李影[1,2],付振虹[2*]

([1]解放军医学院,北京 100853;[2]中国人民解放军总医院第六医学中心心血管病医学部,北京 100048;[3]中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院内分泌科,石家庄 050051)

【摘 要】 **目的** 探究司美格鲁肽对小鼠心肌梗死后心脏功能学、组织学和细胞学变化的影响。**方法** 选取7~8周龄KM雄性小鼠,结扎前降支构建心肌梗死模型,分为假手术组、心肌梗死组、心肌梗死+司美格鲁肽组。4周后行心脏超声检查以及心脏病理切片的HE染色、TUNEL染色及Masson染色。选取大鼠心肌细胞H9c2细胞系,将其分为对照组(CON组)、缺氧组(Hypoxia组)和司美格鲁肽组(Sem组),流式细胞仪和蛋白质免疫印迹检测3组心肌细胞凋亡情况。采用GraphPad Prism 9.5统计软件进行数据分析。根据数据类型,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD-t检验。**结果** 超声结果显示,司美格鲁肽能有效改善心肌梗死后的射血分数、缩短分数、左心室收缩末期内径及舒张末期内径、左心室收缩末期容积及舒张末期容积,与心肌梗死组相比差异有统计学意义($P<0.05$)。组织学染色提示司美格鲁肽能够降低心肌梗死后心肌细胞的凋亡率,异常细胞形态率和胶原容积分数,与心肌梗死组相比差异有统计学意义($P<0.05$)。流式细胞术提示司美格鲁肽能有效降低缺氧心肌细胞的凋亡率,蛋白质免疫印迹表明司美格鲁肽能促进抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,减少促凋亡蛋白Bax和Caspase-3的表达,与缺氧组相比差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 司美格鲁肽可有效改善小鼠心肌梗死后心脏功能,减少心室重构及心肌细胞凋亡。

【关键词】 司美格鲁肽;心肌梗死;心脏功能;心室重构;细胞凋亡

【中图分类号】 R541.4 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.01.011

Effects of semaglutide on cardiac function, ventricular remodeling and cardiomyocytes in mice after myocardial infarction

Zhang Xin[1,2,3], Shen Jian[1,2], Jiao Yang[1,2], Su Yongkang[1,2], Zhou Boning[1,2], Dang Zijie[1,2], Li Ying[1,2], Fu Zhenhong[2*]

([1]Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; [2]Department of Cardiology, Sixth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China; [3]Department of Endocrinology, No. 980 Hospital of Joint Logistic Support Force, Shijiazhuang 050051, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the impact of semaglutide (Sem) on cardiac function, as well as histological and cytological changes following myocardial infarction in mice. **Methods** Mouse model of myocardial infarction (MI) was induced by ligation of the left anterior descending artery in male KM mice aged 7-8 weeks. Then male KM mice were randomly divided into the sham group, MI group, and Sem treatment group. After four weeks, echocardiography, HE staining, TUNEL staining, and Masson staining were conducted in the four groups. H9c2 rat cardiomyocytes were divided into control group (CON), hypoxia group (Hypoxia), and Sem group. Flow cytometry and Western blotting were utilized to assess the apoptosis of H9c2 cells in the three groups. GraphPad Prism 9.5 was used for statistical analysis. Depending on data type, one-way analysis of variance was used for intergroup comparison, and LSD-t test for pairwise comparison. **Results** Ultrasonography demonstrated that Sem significantly improved ejection fraction, shortening fraction, left ventricular end-systolic diameter and end-diastolic diameter, left ventricular end-systolic volume and end-diastolic volume when compared with the values of the MI group ($P<0.05$). Histological observation revealed that Sem treatment reduced the apoptosis rate, abnormal cell morphology rate, and collagen volume fraction of myocardial cells when compared to the MI group ($P<0.05$). Flow cytometry showed that Sem effectively decreased the apoptosis rate of hypoxic cardiomyocytes, while Western blotting indicated that Sem promoted the expression of anti-apoptotic protein Bcl-2 and reduced the expression of pro-apoptotic proteins Bax and Caspase-3, with statistical significance compared to the hypoxia group ($P<0.05$). **Conclusion** Sem can effectively improve cardiac function in mice after MI, reduce ventricular remodeling, and decrease myocardiocyte apoptosis.

【Key words】 semaglutide; myocardial infarction; apoptosis; myocardial remodeling

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82300287) *and the Key Research and Development Project of Hainan Province* (ZDYF2023SHFZ145).

Corresponding author: *Fu Zhenhong*, *E-mail*: *fuzhenh@126.com*

收稿日期:2024-05-14;**接受日期**:2024-07-01

基金项目:国家自然科学基金(82300287);海南省重点研发项目(ZDYF2023SHFZ145)

通信作者:付振虹,E-mail:fuzhenh@126.com

世界心脏病联盟发布的 2023 年世界心脏报告中指出,2021 年有 2 050 万人死于心血管疾病,约占全球总死亡人数的 1/3;其中,缺血性心脏病和脑卒中是心血管病死亡的主要原因[1]。在我国,缺血性心脏病的发病率逐年增高,急性心肌梗死是最严重的类型,其死亡率也逐年攀升[2]。心肌梗死后,梗死区微环境发生急剧变化,包括但不限于炎性细胞浸润、氧化应激、心肌细胞凋亡坏死以及组织纤维化,引起恶性心律失常事件频发和心功能进行性下降,导致心力衰竭的发生。有效的药物治疗在心肌梗死后保护心肌细胞、改善心脏功能、血管新生及心肌重塑等方面起着至关重要的作用。胰高糖素样肽 1 受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonist,GLP-1RA)是一类主要应用于糖尿病的药物。人群研究显示利拉鲁肽(GLP-1RA 代表药物之一)可有效降低合并高心血管病风险的 2 型糖尿病患者主要复合终点(心血管死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中)风险[3];动物实验表明利拉鲁肽能够修复缺血再灌注后损伤的心肌细胞、促进血管新生、减少炎症反应及纤维化[4,5]。司美格鲁肽(semaglutide, Sem)是新型长效 GLP-1RA,其半衰期更长、安全性更高,患者依从性更好[6]。临床研究证实,Sem 有效控制血糖的同时,显著降低合并高心血管病危险因素的 2 型糖尿病患者心血管病风险、缺血性卒中风险和死亡率[7]。然而,司美格鲁肽发挥心脏保护作用的具体机制还不明确,其能否发挥急性心肌梗死后的直接保护,还有待进一步探索。本研究拟以心肌梗死小鼠及缺氧心肌细胞为模型,探究司美格鲁肽的保护作用。

1 材料与方法

1.1 研究材料

1.1.1 实验动物和细胞 本实验使用的雄性 KM 小鼠(7~8 周龄)购自斯贝福(北京)生物有限公司。根据《实验动物保护条例》将小鼠饲养于解放军总医院第一医学中心动物实验中心,在室温控制在 20℃~24℃的房间中维持 12h/12h 的光暗周期,并予以充足的食物和水。本实验使用的 H9c2 细胞系(大鼠心肌细胞)购自北京中生奥邦生物科技有限公司。

1.1.2 实验器材和试剂 气体麻醉机为上海玉研科学仪器有限公司产品,小动物超声系统是美国 Acuson 公司产品,BD FACSCanto Ⅱ流式细胞仪是美国 BD 公司的产品。异氟烷购自深圳瑞沃德生命科技有限公司,司美格鲁肽注射液(规格:1.5 ml:2 mg;商品名:诺和泰)购自诺和诺德(中国)制药有限公司,Annexin V-FITC/PI 双染细胞凋亡检测试剂盒购自北京迈瑞达科技有限公司,细胞增殖及毒性检测试剂盒(cell counting kit-8, CCK-8)购自北京中生奥邦生物科技有限公司,B 细胞淋巴瘤 2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2 关联 X 蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)及含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3(cysteinyl aspartate specific proteinase-3, Caspase-3)的相关抗体均购自武汉三鹰技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 心肌梗死模型 本实验采用在气体麻醉状态下开胸结扎小鼠前降支血管的方法构建小鼠心肌梗死模型[8]。选取 18 只小鼠随机均分为 3 组,分别为假手术组(Sham 组,$n=6$),心肌梗死组(MI 组,$n=6$),心肌梗死+司美格鲁肽组(MI+Sem 组,$n=6$),其中 MI 组和 MI+Sem 组采取上述手术方法构建模型,Sham 组小鼠 7-0 缝合线只穿线不结扎,其余步骤相同。MI+Sem 组术后每周给予 0.2 ml 司美格鲁肽注射液(120 μg/kg)[9-11],Sham 组和 MI 组给予 0.2 ml 生理盐水,连续注射 4 周后行小动物心脏超声检查评估心脏功能及结构,超声结束后取材心脏行组织学染色观察心肌细胞形态、凋亡情况及心脏组织纤维化程度。

1.2.2 超声心动图 小鼠备皮后在气体麻醉剂维持下固定于超声采集板上,在 M 型超声模式下采集图像并记录相关参数,主要包括心脏射血分数(ejection fraction, EF)、心脏缩短分数(fractional shortening, FS)、左心室收缩末期内径(left ventricular internal dimension in systole, LVIDs)、左心室舒张末期内径(left ventricular internal dimension in diameter, LVIDd)、左心室收缩末期容积(left ventricular end-systolic volume, LVESV)以及左心室舒张末期容积(left ventricular end-diastolic volume, LVEDV),所有数值均取 3 个心动周期的平均值。

1.2.3 组织学染色 心脏超声结束后,取出完整心脏组织,使用生理盐水反复冲洗心腔内残留血液并置于吸水纸上控干水份,将心脏标本保存于 4% 的多聚甲醛中。每组取部分左心室组织行常规石蜡包埋,脱蜡染色固定拍照,使用 ImageJ 软件对照片进行分析,TUNEL 染色反映的细胞凋亡率 = 凋亡细胞数量/视野细胞数量×100%;HE 染色反映的心肌细胞形态异常率 = 异常心肌细胞的像素面积/视野像素面积×100%;Masson 染色反映的胶原纤维比例 = 蓝色胶原像素面积/视野像素面积×100%。

1.2.4 心肌细胞缺氧模型 选取生长状态良好且密度在 70%~80%的 H9c2 的细胞构建缺氧模型,在超净台中进行细胞换液操作后,将细胞放入恒温孵

箱中培养 8 h，随后将处理好的细胞置于低氧孵箱（94%N_2，5%CO_2，1%O_2）中继续培养 6 h，得到密度在 40%～50% 的缺氧心肌细胞。根据研究目的将细胞分为 3 组，分别是对照组（CON 组）、缺氧组（Hypoxia 组）和司美格鲁肽组（Sem 组），CON 组是正常培养的心肌细胞，Hypoxia 组采用缺氧模型造模，Sem 组是在造模组基础上加入一定浓度的司美格鲁肽干预处理，每组重复 3 次。

1.2.5　流式细胞仪检测细胞凋亡　Sem 组细胞给予低氧孵化和 100 nmol/L 的司美格鲁肽处理[12,13]。细胞重悬后先后加入 Annexin V-FITC 液和 PI 染色液进行染色，取 200 μl 的细胞悬液（1×10^6 细胞/ml）上样检测。

1.2.6　蛋白质免疫印迹　提取细胞蛋白后采用二喹啉甲酸（bicinchoninic acid，BCA）法测定蛋白浓度，凝胶电泳后转膜，5% 牛奶封闭 2 h，4℃ 孵育一抗过夜，室温与抗兔二抗孵育 2 h，采用超敏化学发光试剂盒曝光分析。使用 ImageJ 软件对不同泳道的蛋白进行灰度值分析来确定蛋白的相对表达量。

1.3　统计学处理

采用 GraphPad Prism 9.5 统计软件进行数据分析，所有数据重复 3 次。计量资料用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，符合正态分布和方差齐性的，多组间比较采用单因素方差分析，两两比较采用 LSD-t 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　司美格鲁肽改善心肌梗死后小鼠心脏收缩舒张功能

术后 28 d MI 组剩余 4 只，MI+Sem 组剩余 5 只，成活率为 75%（9/12）。心脏超声结果显示，MI 组和 MI+Sem 组均有 4 只小鼠发生心肌梗死，模型成功率为 88.89%（8/9），故 3 组的样本量均调整为 4 只。其中 MI 组的 EF 和 FS 较 Sham 组明显下降，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$）；LVIDs、LVIDd、LVESV 和 LVEDV 较 Sham 组明显升高，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$）。司美格鲁肽治疗能有效提高心肌梗死后小鼠的 EF、FS，减小 LVIDs、LVIDd、LVESV 和 LVEDV，且与 MI 组相比差异有统计学意义（均 $P<0.05$；图 1）。

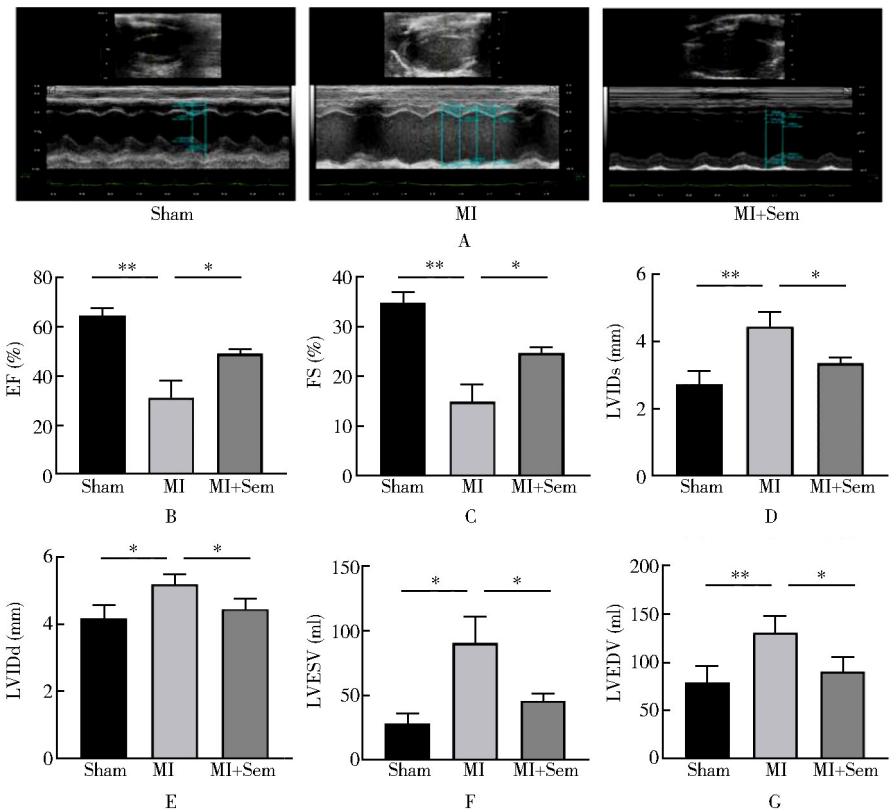


图 1　小鼠心脏超声的变化

Figure 1　Alterations in cardiac echocardiography in mouse

A: structural schematic diagram of cardiac ultrasound; B: EF; C: FS; D: LVIDs; E: LVIDd; F: LVESV; G: LVEDV. EF: ejection fraction; FS: fractional shortening; LVIDs: left ventricular internal dimension in systole; LVIDd: left ventricular internal dimension in diameter; LVESV: left ventricular end-systolic volume; LVEDV: left ventricular end-diastolic volume; MI: myocardial infarction; Sem: semaglutide. Compared with MI group, $^{*}P<0.05$; $^{**}P<0.01$.

2.2 司美格鲁肽能够减少梗死后心肌细胞凋亡、改善心肌细胞形态和心肌重塑

综合心脏病理切片图像和柱状图结果分析，TUNEL 染色提示，MI 组心肌细胞的凋亡比例明显高于 Sham 组，司美格鲁肽治疗后心肌细胞凋亡减少，MI 组与 Sham 组及 MI+Sem 组的差异均有统计学意义（均 $P<0.05$）；HE 染色显示 Sham 组心肌排列整齐、细胞质丰富均匀、间质正常，MI 组心肌细胞核丢失、心肌细胞呈空泡样变、梗死区可见心肌组织紊乱、梗死区心肌细胞消失，司美格鲁肽干预后异常心肌细胞的比例降低，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$）；Masson 染色提示 MI 组胶原纤维形成，经过司美格鲁肽干预的心脏纤维化程度较 MI 组有明显降低，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$；图 2）。

2.3 司美格鲁肽改善缺氧心肌细胞形态、增加细胞数量、降低细胞凋亡

2.3.1 细胞形态学及药物浓度 正常心肌细胞在缺氧孵箱中培养 6 h，加入不同浓度的司美格鲁肽注射液（100、200、400、800 nmol/L），使用 CCK-8 试剂盒检测不同浓度下缺氧细胞的增殖情况，结果显示 100 nmol/L 的司美格鲁肽对缺氧心肌细胞的改善最为明显，与 Hypoxia 组相比，差异有统计学意义（$P<0.05$；图 3A）。光镜下 CON 组心肌细胞形态良好，胞质丰富，胞膜无皱缩，Hypoxia 组细胞数量减少，且细胞形态不规则，胞核皱缩明显，加入 100 nmol/L 的司美格鲁肽干预后细胞数量增加，细胞形态得到一定的改善，差异有统计学意义（$P<0.05$；图 3B）。

2.3.2 司美格鲁肽对细胞凋亡的影响 （1）Annexin V-FITC/PI 双标记的流式结果显示 Hypoxia 组心肌细胞的凋亡率明显增加，司美格鲁肽治疗后能够有效的降低心肌梗死后的心肌细胞凋亡，且差异有统计学意义（$P<0.05$；图 3C，D）。（2）Western blot 显示 Hypoxia 组的抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达减少，司美格鲁肽干预后 Bcl-2 表达有所增加，且差异有统计学意义（$P<0.05$；图 3E，F）；其中，Hypoxia 组中促凋亡蛋白 Bax 和 Caspase-3 表达明显增加，司美格鲁肽能有效抑制促凋亡蛋白的表达，且差异有统计学意义（$P<0.05$；图 3E，F）。

3 讨 论

急性心肌梗死后直接冠状动脉介入可以及时开通阻塞的冠状动脉，缓解胸闷、胸痛等症状，对于改善预后发挥至关重要的作用。然而，梗死后心肌局部微环境发生一系列改变，包括 pH、炎症反应、氧化应激、细胞凋亡及心肌重塑等。新的防治手段如中药、新型降糖药物、干细胞、外泌体、基因治疗、生物材料和组织工程等措施在实验动物中均表现出良好的心肌保护作用[14-16]。

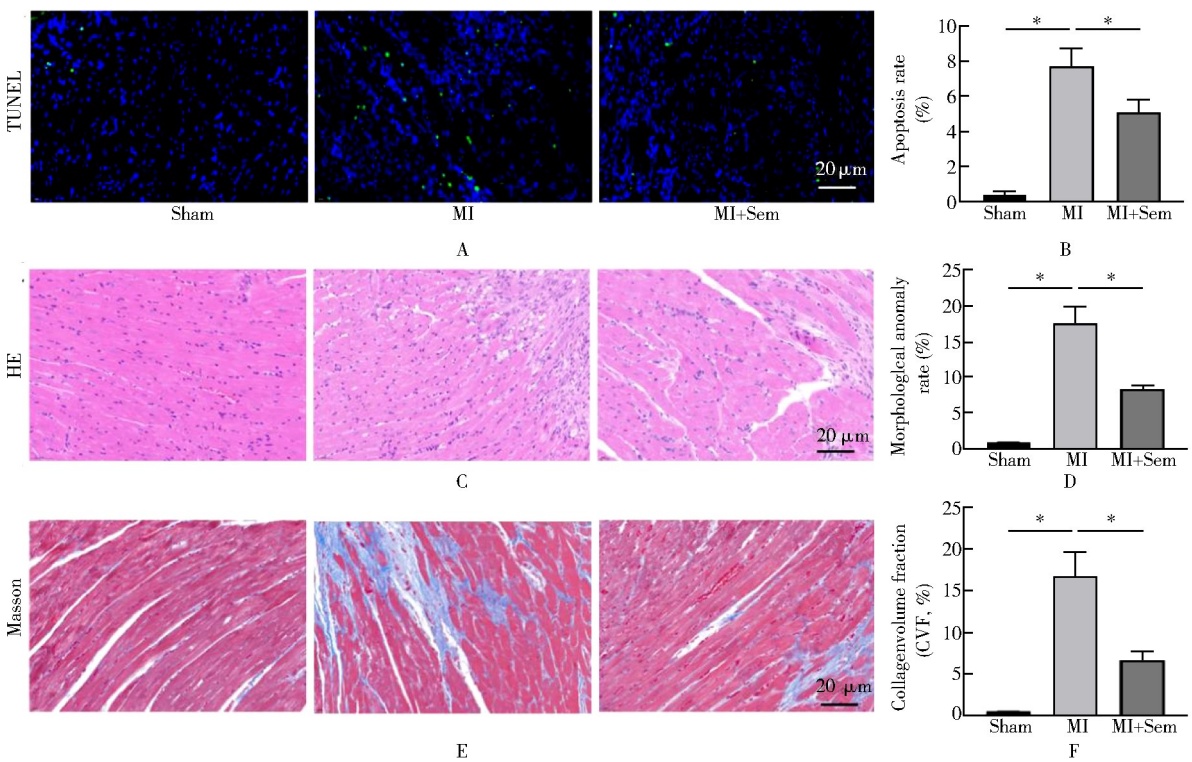


图 2 小鼠心脏标本的组织学染色

Figure 2 Histological staining of mouse heart specimens

A: TUNEL staining; B: apoptosis rate; C: HE staining; D: morphological anomaly rate; E: Masson staining; F: collagen volume fraction. MI: myocardial infarction; Sem: semaglutide. Compared with MI group, * $P<0.05$.

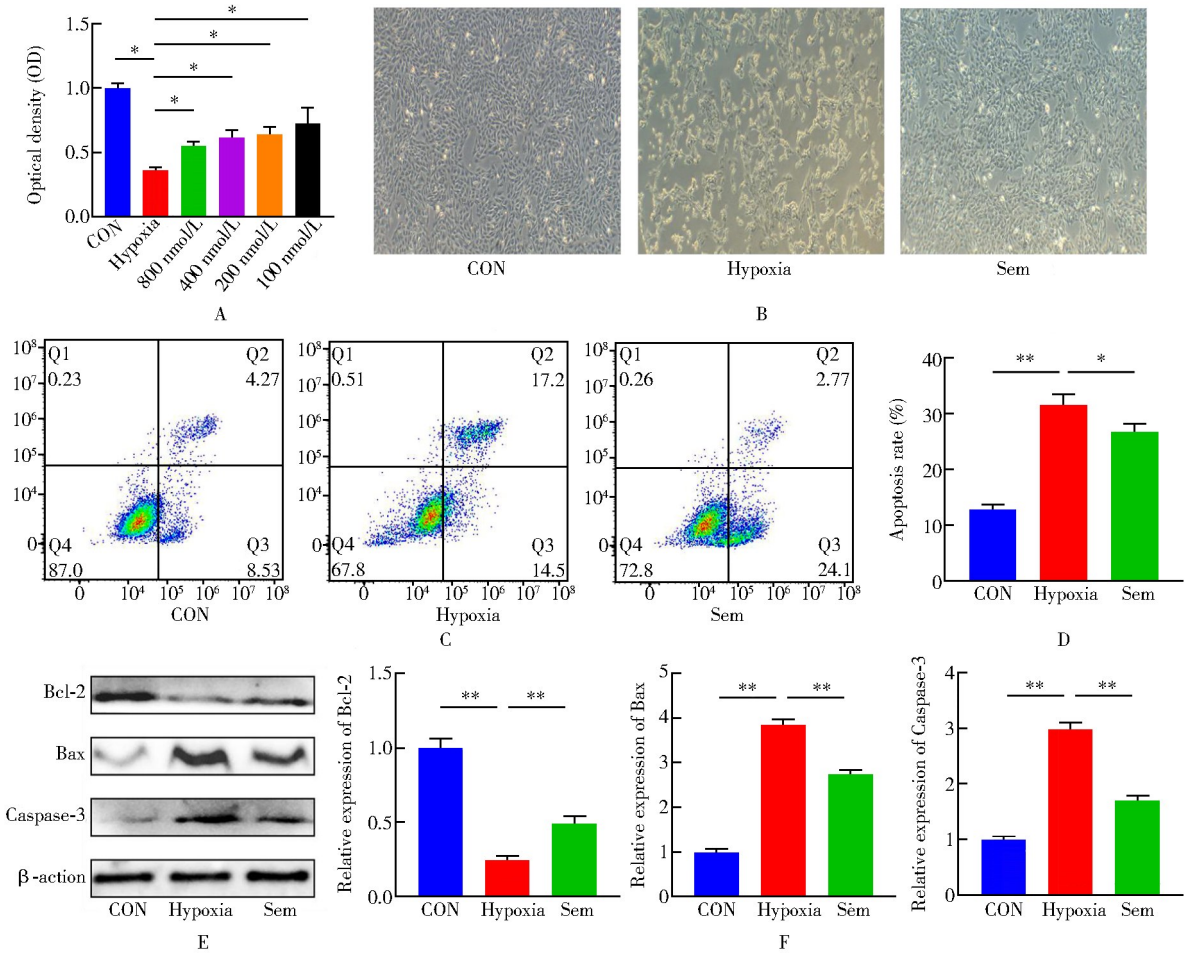


图 3　心肌细胞形态学、细胞毒性及细胞凋亡情况

Figure 3　Cardiomyocyte morphology, cytotoxicity and apoptosis

A: cytotoxic test; B: morphology under light microscope; C: flow cytometry; D: apoptosis rate; E: expression of Bcl-2, Bax, Caspase-3 deceted by Western blotting; F: quantitative analysis of Bcl-2, Bax, Caspase-3 expression. CON: control; Sem: semaglutide; Bcl-2: B-cell lymphoma-2; Bax: Bcl-2-associated X protein; Caspase-3: cysteinyl aspartate specific proteinase-3. Compared with hypoxia group, $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$.

GLP-1RA 类降糖药物在多项人群研究中显示有心血管获益,可减少非致死性心肌梗死的风险[3]。有研究表明,艾塞那肽和利拉鲁肽可改善心肌梗死后心脏功能和(或)减小心脏缺血再灌注损伤,二者半衰期分别为 2.4 h 和 11~15 h,因半衰期较短,需要频繁的给药维持机体内的药物浓度;频繁给药会导致患者的依从性下降,对于 GLP-1RA 而言,每周给药一次比每日给药一次的的不依从性风险明显下降[17]。司美格鲁肽注射液的上市打破了这一弊端,由于司美格鲁肽面世时间较短,主要应用于糖尿病和肥胖症的治疗,在心肌保护方面的研究还有待进一步完善。

基础研究表明,司美格鲁肽可通过改变动脉粥样硬化进展降低 2 型糖尿病患者的心血管风险[18];通过抗炎、抗凋亡发挥大鼠大脑中动脉闭塞损伤后神经保护作用[19];还可以降低脂质合成,减轻炎症和氧化应激,防止脂质过氧化和心脏损伤[20]。同时,在改善左心室细胞骨架功能和内皮功能、恢复内脏脂肪组织中的保护性免疫反应中,司美格鲁肽也发挥重要作用[11]。司美格鲁肽在延缓动脉粥样硬化进展、防治脂质过氧化、促进机体内源性免疫保护等方面发挥或多或少的心脏保护作用,降低心血管风险,但在心肌梗死领域的应用尚未有文献报道。

本研究首次将司美格鲁肽应用于心肌梗死的治疗,且在心脏功能学、心肌组织学、心肌细胞学等多维度、多层次验证了司美格鲁肽对心脏的保护作用,其可以减少心肌细胞凋亡、改善心肌重塑,实现改善心脏功能和结构的治疗效果。本研究使用快速结扎前降支法构建心肌梗死模型,模型成功率及术后小鼠成活率高。在图像采集上和数据分析上采用图表结合、数形结合的模式,结果展示更立体。在实验层次上,不仅验证了司美格鲁肽对活体小鼠心脏功能及结构的保护,进一步在细胞层面观察到司美格鲁肽有效降低缺氧心肌细胞的凋亡率、减少凋亡蛋白的表达。本研究成果有力地从理论和实践两方面,

支持司美格鲁肽在心肌梗死的早期应用可以降低心血管疾病风险,同时为心肌梗死的预后治疗保驾护航。

综上,本研究在宏观层面上已明确证实了司美格鲁肽对于心肌组织的保护作用。然而,值得注意的是,关于其在微观分子机制层面的深入探讨尚显不足,这一局限性指出了我们研究团队未来探索的关键方向。具体而言,我们将致力于阐明司美格鲁肽是通过直接作用于特定受体而发挥效应,还是通过诸如降低血糖、调节血压、促进体重减轻及改善血脂水平等间接途径来实现其心血管保护功能的。

【参考文献】

[1] Di Cesare M, Bixby H, Gaziano T, *et al*. World Heart Report 2023: Confronting the World's Number One Killer[R]. Geneva, Switzerland: World Heart Federation, 2023.

[2 马丽媛, 王增武, 樊静, 等. 《中国心血管健康与疾病报告2022》要点解读[J]. 中国全科医学, 2023, 26(32): 3975-3994. DOI:10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0408.

[3] Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, *et al*. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial[J]. Am Heart J, 2013, 166(5): 823-830 e5. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.07.012.

[4] Hu SY, Zhang Y, Zhu PJ, *et al*. Liraglutide directly protects cardiomyocytes against reperfusion injury possibly *via* modulation of intracellular calcium homeostasis[J]. J Geriatr Cardiol, 2017, 14(1): 57-66. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.01.008.

[5] Liu C, Liu Y, He J, *et al*. Liraglutide increases VEGF expression *via* CNPY2-PERK pathway induced by hypoxia/reoxygenation injury[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 789. DOI: 10.3389/fphar.2019.00789.

[6] D'aquino AI, Maikawa CL, Nguyen LT, *et al*. Use of a biomimetic hydrogel depot technology for sustained delivery of GLP-1 receptor agonists reduces burden of diabetes management[J]. Cell Rep Med, 2023, 4(11): 101292. DOI: 10.1016/j.xcrm.2023.101292.

[7] Aroda VR, Ahmann A, Cariou B, *et al*. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: insights from the SUSTAIN 1-7 trials[J]. Diabetes Metab, 2019, 45(5): 409-418. DOI: 10.1016/j.diabet.2018.12.001.

[8] 焦阳, 王继航, 李影, 等. 褪黑素通过介导线粒体自噬改善糖尿病心肌梗死后心肌损伤[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2022, 21(3): 208-215. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.03.045.

[9] Aranas C, Edvardsson CE, Shevchouk OT, *et al*. Semaglutide reduces alcohol intake and relapse-like drinking in male and female rats[J]. EBioMedicine, 2023, 93: 104642. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104642.

[10] Zhang Q, Liu C, Shi R, *et al*. Blocking C3d(+)/GFAP(+) A1 astrocyte conversion with semaglutide attenuates blood-brain barrier disruption in mice after ischemic stroke[J]. Aging Dis, 2022, 13(3): 943-959. DOI: 10.14336/AD.2021.1029.

[11] 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. DOI: 10.1016/j.jacbts.2023.05.012.

[12] Pan X, Yang L, Wang S, *et al*. Semaglutide alleviates inflammation-induced endothelial progenitor cells injury by inhibiting MiR-155 expression in macrophage exosomes[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 119: 110196. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110196.

[13] Wang ZJ, Li XR, Chai SF, *et al*. Semaglutide ameliorates cognition and glucose metabolism dysfunction in the 3xTg mouse model of Alzheimer's disease *via* the GLP-1R/SIRT1/GLUT4 pathway[J]. Neuropharmacology, 2023, 240: 109716. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2023.109716.

[14] Li X, Xiang N, Wang Z. Ginsenoside Rg2 attenuates myocardial fibrosis and improves cardiac function after myocardial infarction *via* AKT signaling pathway[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2020, 84(11): 2199-2206. DOI: 10.1080/09168451.2020.1793292.

[15] Yamada Y, Minatoguchi S, Kanamori H, *et al*. Stem cell therapy for acute myocardial infarction-focusing on the comparison between muse cells and mesenchymal stem cells[J]. J Cardiol, 2022, 80(1): 80-87. DOI: 10.1016/j.jjcc.2021.10.030.

[16] Jin L, Pan Y, Li Q, *et al*. Elabela gene therapy promotes angiogenesis after myocardial infarction[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(17): 8537-8545. DOI: 10.1111/jcmm.16814.

[17] Weeda ER, Muraoka AK, Brock MD, *et al*. Medication adherence to injectable glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists dosed once weekly *vs* once daily in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis[J]. Int J Clin Pract, 2021, 75(9): e14060. DOI: 10.1111/ijcp.14060.

[18] Rakipovski G, Rolin B, Nohr J, *et al*. The GLP-1 analogs liraglutide and semaglutide reduce atherosclerosis in ApoE(-/-) and LDLr(-/-) mice by a mechanism that includes inflammatory pathways[J]. JACC Basic Transl Sci, 2018, 3(6): 844-857. DOI: 10.1016/j.jacbts.2018.09.004.

[19] Yang X, Feng P, Zhang X, *et al*. The diabetes drug semaglutide reduces infarct size, inflammation, and apoptosis, and normalizes neurogenesis in a rat model of stroke[J]. Neuropharmacology, 2019, 158: 107748. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.107748.

[20] Pan X, Yue L, Ban J, *et al*. Effects of semaglutide on cardiac protein expression and cardiac function of obese mice[J]. J Inflamm Res, 2022, 15: 6409-6425. DOI: 10.2147/JIR.S391859.

(编辑: 温玲玲)