

替尔泊肽与心血管疾病关系的研究进展

丁 淼 叶 强 (通讯作者)

西南医科大学附属医院心血管内科 四川 泸州 646000

【摘 要】：替尔泊肽是一种新型的胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 和葡萄糖依赖性胰岛素促分泌多肽 (GIP) 双重受体激动剂，其独特的双重激动机制，使其在降糖、减重方面的疗效显著，同时表现出心血管保护作用，为心血管疾病治疗提供了新方向。本文综述替尔泊肽的作用机制、心血管益处，其对血糖、体重、血脂、血压等心血管危险因素的调控作用，以及与心室重构、炎症反应等心血管病理过程的关联，旨在为替尔泊肽在代谢性疾病及心血管疾病中的临床应用与后续研究提供参考。

【关键词】：替尔泊肽；心血管疾病；胰高血糖素样肽-1；葡萄糖依赖性胰岛素促分泌多肽

DOI:10.12417/2705-098X.26.14.027

前言

替尔泊肽同时作用于 GLP-1 和 GIP 受体，其独特的双重激动机制使其在治疗 T2DM 方面展现出良好的前景，除代谢调节外，替尔泊肽还可以降低主要心血管不良事件的风险，展现出良好的心血管益处。关于替尔泊肽在心血管疾病方面的具体机制尚未完全阐明，但越来越多的证据表明替尔泊肽对心血管系统的潜在保护作用已超出其降糖本身。本文围绕替尔泊肽与心血管疾病的关联及相关研究进展展开综述，为其临床应用与后续研究提供依据。

1 替尔泊肽的双重激动作用与心血管益处

1.1 GLP-1 和 GIP 的生理作用与替尔泊肽的关系

GLP-1 主要作用于胰腺的β细胞促进胰岛素的分泌^[1]，同时可抑制胰高血糖素的分泌、延缓胃排空及增加饱腹感。GIP 主要作用于胰腺和肠道调节餐后血糖，同时在促进脂肪细胞的甘油三酯储存和调节能量平衡方面发挥重要作用^[2]。

替尔泊肽同时激活 GLP-1 和 GIP 受体，这种双重作用机制能够增强胰岛素分泌并通过中枢性作用抑制食欲，使得其在降糖和减重方面表现出显著的优势^[3,4]。

1.2 替尔泊肽的心血管益处

1.2.1 替尔泊肽降低心血管事件的发病风险

多项大型临床试验证实了替尔泊肽的心血管保护作用，表明其可以显著降低 T2DM 患者或非糖尿病人群的血糖、体重、血脂及血压，并可以显著降低心血管事件的发病风险^[5,6]、降低新发心力衰竭风险^[7]及 ASCVD 的 10 年预测风险^[8]及降低 MACE-4 (非致命性心肌梗死、非致命性中风、心血管死亡和心绞痛入院) 事件的发生率^[9,10]。

1.2.2 替尔泊肽改善心血管病患者预后

多项临床研究表明，替尔泊肽可以改善已患有心血管病患者的预后。SUMMIT 试验针对肥胖合并射血分数保留的心衰 (HFpEF) 患者展开，结果表明与安慰剂相比，替尔泊肽治疗可以降低患者心源性死亡及心力衰竭恶化的风险，同时改善患

者的健康状况^[11]。

SURPASS-CVOT 是首个以具有心血管保护作用的降糖药度拉鲁肽作为对照的试验^[12,13] (见表 1)，结果表明替尔泊肽可降低 28% 的 MACE-3 (心血管死亡、心肌梗死、卒中) 风险，非劣效于度拉鲁肽^[14]。

表 1 替尔泊肽目前已公布的代谢结果与心血管研究结果总结

Study	Comparator	Population	Results
SURPASS-1	Placebo	T2DM	Weight ↓ , HbA1C ↓
SURPASS-2	Semaglutide	T2DM	Weight ↓ , HbA1C ↓
SURPASS-3	Insulin degludec	T2DM	Weight ↓ , HbA1C ↓
SURPASS-4	Insulin glargine	T2DM with established cardiovascular disease or high risk of cardiovascular events	Weight ↓ , HbA1C ↓ Lower MACE-4 events
SURPASS-5	Placebo	T2DM	Weight ↓ , HbA1C ↓
SURMOUNT-1	Placebo	Obesity without diabetes	
SURMOUNT-2	Placebo	Obesity with T2DM	Weight ↓
SURMOUNT-3	Placebo	Obesity without diabetes	Greater reductions in
SURMOUNT-4	Placebo	Obesity without diabetes	SBP, DBP and lipid levels
SURMOUNT-5	Semaglutide	Obesity without diabetes	

SUMMIT	Placebo	Obesity with HFpEF	Weight ↓
			Lower risk of a
			composite of
			death from
SURPASS-CV OT	Dulaglutide	T2DM with established ASCVD	cardiovascular
			causes or
			worsening heart
			failure
			Weight ↓ ,
			HbA1C ↓
			Lower rate of
			MACE-3 and
			all-cause death

注：续表 1。

2 替尔泊肽对心血管危险因素的调控

2.1 血糖控制

替尔泊肽对比其他降糖药物，更能有效的控制血糖。替尔泊肽在改善血糖方面的效果显著，SURPASS 系列研究表明，对比安慰剂、甘精胰岛素、德谷胰岛素及司美格鲁肽，替尔泊肽都更能够显著降低糖化血红蛋白水平，且对血糖的控制表现出剂量依赖性^[15-19]（见表 1）

2.2 减重

肥胖是心血管疾病的一大危险因素，脂肪组织广泛参与各种心血管疾病的进展^[20-22]。SURPASS 及 SURMOUNT 系列试验表明替尔泊肽治疗可使患者体重呈剂量依赖性下降，且与其他类型的 GLP-1 受体激动剂相比，替尔泊肽对伴或不伴 T2DM 的肥胖患者均能实现最优减重效果^[23-25]（见表 1）。

心外膜脂肪组织（epicardial adipose tissue，EAT）是心脏特有的多功能脂肪组织，因其解剖部位邻近心脏且具有独特的转录和分泌功能，EAT 在冠状动脉疾病、心房颤动和心力衰竭的发生和发展中起关键作用^[26]。EAT 中存在 GIP 受体及 GLP-1 受体的编码基因^[27]，研究表明替尔泊肽可减少肥胖相关 HFpEF 患者的左心室质量和 EAT 厚度，从而降低心衰患者心血管不良事件的发生风险^[28]。

2.3 改善血脂

替尔泊肽能够降低 LDL-C、VLDL-C、TG 和 TC 水平，升高 HDL-C 水平^[29,30]。且对比于司美格鲁肽、甘精胰岛素、德谷胰岛素，替尔泊肽对血脂的改善更为明显^[17,31]。对于替尔泊肽改善血脂的相关机制尚需进一步的研究，目前研究表明其对血脂水平的影响可能与促进体重减轻、改善胰岛素敏感性，以及优化脂联素和胰岛素原等循环脂肪因子和生物标志物的水

平相关。

2.4 降低血压

血压的控制对于心血管疾病患者来说至关重要，降低血压可减少糖尿病患者 ASCVD 事件、心力衰竭和微血管并发症的发生风险^[32]。SURMOUNT 系列试验表明，替尔泊肽可降低伴或不伴 T2DM 肥胖患者的收缩压及舒张压，且表现出剂量依赖性^[33,34]（见表 1）。

3 替尔泊肽与心血管疾病的病理生理关系

3.1 替尔泊肽与炎症反应、氧化应激以及心率的关系

在心血管疾病背景下，慢性炎症是心血管事件发生的重要机制，替尔泊肽可以通过抑制炎症反应发挥心血管保护中作用。替尔泊肽可呈剂量依赖性降低全身炎症标志物 hsCRP、促炎细胞因子 YKL-40 和内皮障碍标志物 ICAM-1 水平^[35]。替尔泊肽还可以通过抑制 TLR4/NF-κB/NLRP3 通路改善心肌炎症和细胞凋亡来减轻脂多糖（LPS）诱导的心脏毒性^[36]。

此外，替尔泊肽可以通过增加心肌梗死小鼠的低支链氨基酸（BCAA）分解代谢，减少心脏中 BACC 的蓄积，从而减少心肌细胞坏死、促进心肌纤维化修复、减轻心肌梗死后的炎症反应，最终改善心脏功能^[37]。

替尔泊肽的抗氧化机制同样是其心血管保护作用的另一重要机制。替尔泊肽可降低高糖暴露的人类心脏 AC16 细胞的氧化应激水平，减少自由基的生成，保护心肌细胞免受氧化损伤，从而防止细胞死亡、纤维化和肥大，对心脏重构发挥积极作用^[10]。

替尔泊肽还可以通过激活 PI3K/Akt 信号通路^[38]、调节 HRD1 介导的 Nrf2 表达和活性^[39]来减轻阿霉素诱导的氧化应激、炎症反应和心脏损伤。

替尔泊肽对心脏电生理的影响同样值得关注，研究表明，使用替尔泊肽可增加患者的基础心率^[40]，心率的增幅与其剂量正相关^[41]。其机制可能与调节心肌细胞的代谢、激活窦房结的 GLP-1 受体^[42]或直接激活下游分子通路 cAMP/PKA^[43]从而激活交感神经有关。但现有研究发现替尔泊肽并不增加心律失常发病率，但心率的增加是否与不良心血管事件发生有关目前尚不清楚。

3.2 替尔泊肽改善房颤、室速患者预后

尽管研究发现替尔泊肽有增加心率的作用，但根据多项大型回顾性研究结果显示，替尔泊肽并不会增加患者心律失常风险，反而可降低肥胖患者心律失常的发病率^[44]，且对于已患有心律失常的患者，替尔泊肽也表现出良好的安全性与临床益处。研究发现替尔泊肽可以降低患有心房颤动的 T2DM 患者两年内心脏复律、静脉使用抗心律失常药物及房颤消融的需求^[45]，减少房颤合并慢阻肺患者的 1 年全因死亡率及心脏不良事

件发生率^[46]。但总的来说目前替尔泊肽来对心脏电生理作用的影响及其机制还需要进一步的研究。

4 结论与展望

现有临床试验已证实,替尔泊肽在降低心血管不良事件风险、改善心血管疾病患者预后方面的疗效优于 GLP-1 单受体激动剂,且显示出良好的安全性,并能够改善房颤、室速患者的预后,为替尔泊肽的临床应用提供了重要依据。

替尔泊肽心血管保护效应并非单一机制作用的结果,而是通过调控血糖、体重、血脂、血压等核心心血管危险因素,以及直接干预心室重构、炎症反应、氧化应激、减少 EAT 厚度等心血管疾病关键病理生理过程实现的。这些发现为心血管疾病

患者的治疗提供了新的视角,显示了替尔泊肽作为潜在心血管保护剂的前景。

尽管目前的研究结果令人鼓舞,替尔泊肽的研究也存在许多待解决的问题:首先,替尔泊肽对于改善血脂、调控血压的具体分子机制尚不明确,与 GLP-1、GIP 受体结合后的下游信号通路调控网络需要进一步的研究。

其次,替尔泊肽对于心脏电生理活动的长期影响及作用机制尚未明确,对于合并心动过速、心律失常高风险的特殊人群,其用药的安全性需要大量本及长期随访研究验证。最后,替尔泊肽在其他不同心血管基础疾病及合并症患者中的应用及与心血管其他药物的联合应用也值得未来进一步研究。

参考文献:

- [1] Greenwell A A,Chahade J J,Ussher J R.Cardiovascular biology of the GIP receptor[J].Peptides,2020,125:170228.
- [2] Jones B.The therapeutic potential of GLP-1 receptor biased agonism[J].Br J Pharmacol,2022,179(4):492-510.
- [3] Nowak M,Nowak W,Grzeszczak W.Tirzepatide-a dual GIP/GLP-1 receptor agonist-a new antidiabetic drug with potential metabolic activity in the treatment of type 2 diabetes[J].Endokrynol Pol,2022,73(4):745-55.
- [4] Holst J J.GLP-1 physiology in obesity and development of incretin-based drugs for chronic weight management[J].Nat Metab,2024,6(10):1866-85.
- [5] Patoulas D,Papadopoulos C,Fragakis N,et al.Updated Meta-Analysis Assessing the Cardiovascular Efficacy of Tirzepatide[J].Am J Cardiol,2022,181:139-40.
- [6] Galli M,Benenati S,Laudani C,et al.Cardiovascular Effects and Tolerability of GLP-1 Receptor Agonists:A Systematic Review and Meta-Analysis of 99,599 Patients[J].J Am Coll Cardiol,2025,86(20):1805-19.
- [7] Wu J Y,Tseng K J,Kao C L,et al.Tirzepatide and the Prevention of Heart Failure in Obesity:A Multi-Center Cohort Study Using the TriNetX Database[J].Eur J Prev Cardiol,2025.
- [8] Hankosky E R,Wang H,Neff L M,et al.Tirzepatide reduces the predicted risk of atherosclerotic cardiovascular disease and improves cardiometabolic risk factors in adults with obesity or overweight:SURMOUNT-1 post hoc analysis[J].Diabetes Obes Metab,2024,26(1):319-28.
- [9] Nauck M A,D'alessio D A.Tirzepatide,a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regading glycaemic control and body weight reduction[J].Cardiovasc Diabetol,2022,21(1):169.
- [10] Taktaz F,Scisciola L,Fontanella R A,et al.Evidence that tirzepatide protects against diabetes-related cardiac damages[J].Cardiovasc Diabetol,2024,23(1):112.
- [11] 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):427-37.
- [12] Nicholls S J,Bhatt D L,Buse J B,et al.Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease:SURPASS-CVOT design and baseline characteristics[J].Am Heart J,2024,267:1-11.
- [13] Mcguire D K,D'alessio D,Nicholls S J,et al.Transitioning to active-controlled trials to evaluate cardiovascular safety and efficacy of medications for type 2 diabetes[J].Cardiovasc Diabetol,2022,21(1):163.
- [14] Nicholls S J,Pavo I,Bhatt D L,et al.Cardiovascular Outcomes with Tirzepatide versus Dulaglutide in Type 2 Diabetes[J].N Engl J Med,2025,393(24):2409-20.

- [15] Rosenstock J,Wysham C,Frías J P,et al.Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes(SURPASS-1):a double-blind,randomised,phase 3 trial[J].Lancet,2021,398(10295):143-55.
- [16] Singh M.In type 2 diabetes with increased CV risk,tirzepatide reduced HbA(1c)vs.glargine at 52 wk[J].Ann Intern Med,2022,175(3):Jc34.
- [17] Frías J P,Davies M J,Rosenstock J,et al.Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes[J].N Engl J Med, 2021,385(6):503-15.
- [18] Ludvik B,Giorgino F,Jódar E,et al.Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes(SURPASS-3):a randomised,open-label,parallel-group,phase 3 trial[J].Lancet,2021, 398(10300):583-98.
- [19] Del Prato S,Kahn S E,Pavo I,et al.Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4):a randomised,open-label,parallel-group,multicentre,phase 3 trial[J].Lancet,2021,398(10313):1811-24.
- [20] Su X,Peng D.Emerging functions of adipokines in linking the development of obesity and cardiovascular diseases[J].Mol Biol Rep, 2020,47(10):7991-8006.
- [21] Preda A,Carbone F,Tirandi A,et al.Obesity phenotypes and cardiovascular risk:From pathophysiology to clinical management[J].Rev Endocr Metab Disord,2023,24(5):901-19.
- [22] Li M,Cui M,Li G,et al.The Pathophysiological Associations Between Obesity,NAFLD,and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases[J]. Horm Metab Res,2024,56(10):683-96.
- [23] Ansari H U H,Qazi S U,Sajid F,et al.Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Body Weight and Cardiometabolic Parameters in Individuals With Obesity and Without Diabetes:A Systematic Review and Meta-Analysis[J].Endocr Pract,2024,30(2):160-71.
- [24] Aronne L J,Horn D B,Le Roux C W,et al.Tirzepatide as Compared with Semaglutide for the Treatment of Obesity[J].N Engl J Med,2025,393(1):26-36.
- [25] Müllertz A L O,Sandsdal R M,Jensen S B K,et al.Potent incretin-based therapy for obesity:A systematic review and meta-analysis of the efficacy of semaglutide and tirzepatide on body weight and waist circumference,and safety[J].Obes Rev,2024,25(5):e13717.
- [26] Iacobellis G.Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology[J].Nat Rev Cardiol,2022,19(9):593-606.
- [27] Malavazos A E,Iacobellis G,Dozio E,et al.Human epicardial adipose tissue expresses glucose-dependent insulinotropic polypeptide,glucagon,and glucagon-like peptide-1 receptors as potential targets of pleiotropic therapies[J].Eur J Prev Cardiol,2023, 30(8):680-93.
- [28] Kramer C M,Borlaug B A,Zile M R,et al.Tirzepatide Reduces LV Mass and Paracardiac Adipose Tissue in Obesity-Related Heart Failure:SUMMIT CMR Substudy[J].J Am Coll Cardiol,2025,85(7):699-706.
- [29] Yu D,Shen S,Zhang J,et al.Effect of the Dual Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide/Gulcagon-like Peptide 1 Receptor Agonist Tirzepatide on Lipid Profile and Waist Circumference:A Systematic Review and Meta-analysis[J].Clin Ther,2023,45(8):787-96.
- [30] Mahar M U,Mahmud O,Ahmed S,et al.The Effects of Tirzepatide on Lipid Profile:A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J].J Obes Metab Syndr,2024,33(4):348-59.
- [31] Gastaldelli A,Cusi K,Fernández LandóL,et al.Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes(SURPASS-3 MRI):a substudy of the randomised,open-label,parallel-group,phase 3 SURPASS-3 trial[J].Lancet Diabetes Endocrinol,2022,10(6):393-406.
- [32] Elsayed N A,Aleppo G,Aroda V R,et al.10.Cardiovascular Disease and Risk Management:Standards of Care in Diabetes-2023[J]. Diabetes Care,2023,46(Suppl 1):S158-s90.
- [33] Krumholz H M,De Lemos J A,Sattar N,et al.Tirzepatide and blood pressure reduction:stratified analyses of the SURMOUNT-1 randomised controlled trial[J].Heart,2024,110(19):1165-71.
- [34] Kanbay M,Copur S,Siriopol D,et al.Effect of tirzepatide on blood pressure and lipids:A meta-analysis of randomized controlled

trials[J].Diabetes Obes Metab,2023,25(12):3766-78.

[35] Wilson J M,Lin Y,Luo M J,et al.The dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist tirzepatide improves cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes:A post hoc analysis[J].Diabetes Obes Metab,2022,24(1):148-53.

[36] Liu Q,Zhu J,Kong B,et al.Tirzepatide attenuates lipopolysaccharide-induced left ventricular remodeling and dysfunction by inhibiting the TLR4/NF- κ B/NLRP3 pathway[J].Int Immunopharmacol,2023,120:110311.

[37] Chen M,Zhao N,Shi W,et al.Glucose-dependent insulinotropic polypeptide/glucagon-like peptide 1 receptor agonist tirzepatide promotes branched chain amino acid catabolism to prevent myocardial infarction in non-diabetic mice[J].Cardiovasc Res,2025,121(3):454-67.

[38] Chen L,Chen X,Ruan B,et al.Tirzepatide protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting oxidative stress and inflammation via PI3K/Akt signaling[J].Peptides,2024,178:171245.

[39] Yang D,Chen Y H,Chen Y K,et al.Tirzepatide alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity via inhibiting HRD1-mediated Nrf2 ubiquitination[J].Cardiovasc Res,2025,121(12):1865-82.

[40] Maringwa J,Sardu M L,Hang Y,et al.Characterizing Effects of Antidiabetic Drugs on Heart Rate,Systolic and Diastolic Blood Pressure[J].Clin Pharmacol Ther,2021,109(6):1583-92.

[41] Yang Y,He L,Liu P,et al.Impact of a dual glucose-dependent insulinotropic peptide/glucagon-like peptide-1 receptor agonist tirzepatide on heart rate among patients with type 2 diabetes:A systematic review and pairwise and network meta-analysis[J].Diabetes Obes Metab,2024,26(2):548-56.

[42] Baggio L L,Yusta B,Mulvihill E E,et al.GLP-1 Receptor Expression Within the Human Heart[J].Endocrinology,2018,159(4):1570-84.

[43] Zaïmia N,Obeid J,Varraut A,et al.GLP-1 and GIP receptors signal through distinct β -arrestin 2-dependent pathways to regulate pancreatic β cell function[J].Cell Rep,2023,42(11):113326.

[44] Baser O,Samayoa G,Rodchenko K,et al.The association between weight loss medications and cardiovascular complications[J].Obesity(Silver Spring),2024,32(7):1401-9.

[45] Wu J Y,Tseng K J,Kao C L,et al.Clinical effectiveness of tirzepatide for patients with atrial fibrillation and type 2 diabetes:A retrospective cohort study[J].Diabetes Res Clin Pract,2025,225:112279.

[46] Tan M C,Yee M F,Vignarajah A,et al.Exploring the cardiopulmonary effects of tirzepatide in atrial fibrillation and comorbid chronic obstructive pulmonary disease[J].Am J Med,2026,139(1):108-13.