

• 内分泌专栏 •

胰高血糖素在糖尿病型肥胖症及相关代谢性疾病的研究进展

王晓倩(综述),赵永才*(审校)

(河北省沧州市中心医院内分泌科,河北 沧州 061000)

[摘要] 糖尿病是当前最常见的慢性疾病之一。胰高血糖素(glucagon, Gg)作为重要的体内血糖调节激素,其拮抗剂在降低高血糖方面被证实有效,且不增加低血糖的风险。然而,应用 Gg 拮抗剂后出现了不良反应,如血清胆固醇、体重、血清转氨酶水平等的升高。研究指出,Gg 通过糖脂氨基酸代谢途径达到纠正因药物治疗导致的低血糖,减轻患者体重、降低血脂浓度的作用。由于 Gg 对空腹和餐后血糖的重要性,调节 Gg 的分泌成为代谢性疾病治疗的潜在靶点。因此,将 GLP-1 和 Gg 结合起来,在减重和降低血糖方面优于单独的 GLP-1 受体激动剂。此外,双受体激动剂对非酒精性脂肪肝、心力衰竭也有一定的缓解作用。未来,需要进一步研究胰高血糖素的生理机制和药物治疗潜力。

[关键词] 糖尿病,2 型;胰高血糖素;减重 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.09.013

[中图分类号] R587.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)09-1058-05

糖尿病是一种由胰岛素分泌绝对缺乏或胰岛素抵抗和代偿性胰岛素分泌不足引起的高血糖症^[1]。Unger 等^[2]认为:胰高血糖素(glucagon,Gg)在糖尿病发展中的作用比胰岛素缺乏更为重要。阻断胰高血糖素与其受体(glucagon receptor,Gcgr)结合可以减轻动物和人类的高血糖症状,但可能伴随肝脏脂肪沉积、肝转氨酶升高、体重增加^[3]。生理剂量的胰高血糖素能提升小鼠肝脏脂肪酸氧化,逆转饮食导致的肝脂肪变性和胰岛素抵抗^[4]。本综述基于最新研究,探讨了 Gg 与糖尿病代谢紊乱的关系,强调了其最新证据。此外,总结了基于 Gg 的新药物,为处理代谢性疾病提供了新的治疗方向。

1 Gg 对糖代谢的影响

Gg 通过激活 β 细胞表面的 Gcgr 和 Gg 样肽 1 受体,从而直接促使 cAMP-蛋白激酶 A(protein kinase A,PKA)通路激活,引发环腺苷酸(cyclic adenosine monophosphate,cAMP)的生成。这导致糖原的分解(糖原分解)和葡萄糖 6-磷酸(内源性葡萄糖产生的前体)的生成^[5-6],同时刺激胰岛素的释放。在这个阶段, β 细胞膜已经因葡萄糖引发的

ATP 敏感 K^+ 通道关闭而去极化,胰岛素分泌机制处于活跃状态。因此,这种情况仅在轻度高血糖下发生^[7-8],Gcgr 和 GLP-1Rs 的激活本身并不能引起胰岛素的分泌^[5]。因此,在餐后阶段,Gg 刺激胰岛素的分泌。相比正常饮食,Gg 在胰岛素诱导的低血糖时期,即正常血糖和低血糖状态下,通过短期禁食可以降低健康人群的 Gg 水平^[9]。因此,Gg 通过促进糖原分解和糖异生,抑制糖酵解和糖原生成,增加肝脏产生葡萄糖的过程。

2 Gg 对脂质代谢的影响

Gg 在肝脏脂质代谢中的作用已得到充分证实,通过三种主要途径参与刺激肝脏 β -氧化并抑制脂肪生成。首先,近期研究^[3]表明在肝细胞内,Gg 与 Gcgr 结合,激活 CREB 蛋白(肉碱酰基转移酶 I 转录增加的关键介质),从而激活 β -氧化,生成乙酰辅酶 A,以柠檬酸的形式进入三羧酸循环。这样,Gg 促进脂肪酸的分解代谢,抑制糖酵解,加速三羧酸循环。其次,研究^[10]指出,Gg 可以诱导 PKA 通路的磷酸化(Gg 信号传导的主要下游途径),导致乙酰辅酶 A 羧化酶失活,抑制肉碱酰基转移酶 I 的生成,从而减少 β -氧化,降低丙二酰辅酶 A 水平,使游离脂肪酸再次进入 β -氧化,而非合成三酰甘油,达到减重的效果。最后,研究^[11]表明,Gg 可以通过调节肝脏成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21,FGF21)的合成和释放,降低血糖和血脂

[收稿日期]2023-09-04

[基金项目]河北省“三三三人才工程”资助项目(A202005024)

[作者简介]王晓倩(1997-),女,河北衡水人,河北省沧州市中心医院医师,医学硕士,从事内分泌疾病诊治研究。

* 通信作者。E-mail:zyc_78615@aliyun.com

浓度,同时通过刺激棕色脂肪组织的产热基因表达,增加能量消耗。在成熟脂肪细胞中,Gg可以增加乙酰辅酶A羧化酶磷酸化,进而通过激活Ca²⁺调素依赖性蛋白激酶B/AMP激活的蛋白激酶级联来减少脂质合成。

有研究^[12]显示,Gg可以提升大鼠的棕色脂肪组织和白色脂肪组织的氧气消耗,进而增加产热,或通过参与白色脂肪组织的褐变,刺激能量消耗,从而减轻体重。然而,这个机制目前尚未完全阐明。脂肪分解通常由G蛋白偶联受体(例如肾上腺素能受体)来调节,而Gg能够激活PKA,提升细胞内的cAMP浓度。近期的研究^[13]表明,Gg能够通过G蛋白偶联受体介导的途径,在空腹状态下诱导白色脂肪组织分解。因此,Gg能够促进脂肪分解,减少脂质的合成。此外,一些研究^[10]表明,在饮食诱导的高脂肪肥胖小鼠中,注射Gg后体重显著下降,可能是因为Gg能够减少肝脏内脂质的积聚,降低低密度脂蛋白胆固醇,从而降低肝脏重量。此外,运动可以增加Gg的循环水平,提高脂肪组织对Gg的敏感性^[14]。

3 Gg对氨基酸代谢的影响

1974年,研究^[15]显示,注入精氨酸到大鼠的胰腺后,在没有葡萄糖的情况下,精氨酸刺激的Gg分泌表现出平稳的双相作用,且剂量依赖性明显。然而,胰岛素分泌则呈现出强烈的单相刺激,需要高浓度的精氨酸刺激。虽然传统观念认为胰岛素和Gg的分泌是相互对立的,但有研究^[16]表明,蛋白质摄入会引发胰岛素和Gg的分泌随氨基酸浓度增加而增强。其中一些氨基酸,尤其是丙氨酸,可以转化为丙酮酸,成为肝葡萄糖生成的前体。Gg通过调控糖异生的关键步骤,刺激氨基酸的糖异生作用。其显著促进肝脏中氨基酸的代谢(包括尿素的合成),降低氨基酸的血浆浓度并清除氨基转移产物中的氮。肝脏中的Gg受体信号,通过丙酮酸激酶A介导的CREB磷酸化,增强相关基因的转录,这些基因可能参与N-乙酰谷氨酸合酶的调控,从而影响尿的生成^[17]。相反,具有肝迷走神经去神经支配的啮齿类动物对精氨酸、亮氨酸和丙氨酸等氨基酸表现出更强烈的反应,导致更多的Gg分泌^[18]。这种负反馈可能有助于抑制过度的Gg反应,从而防止蛋白质过量摄入导致肝葡萄糖释放异常升高,但目前还不清楚迷走神经是如何感知血液中氨基酸水平的变化的。研究^[19]表明, α 细胞上大量表达氨基酸转运蛋白,这可能有助于增强Gg的分泌。然而,仍需要深

入了解 α 细胞中氨基酸的转运和代谢过程,以及这些机制是否与 β 细胞共享。因此,Gg通过其对氨基酸代谢的急性作用,调节着餐后氨基酸代谢的过程。

4 Gg对中枢神经系统的影响

除了在胰腺和代谢中的作用外,Gg还能影响大脑中与饱腹感和饥饿感控制相关的区域。实际上,广泛的研究^[20]表明GcGR在中枢神经系统中表达。研究^[21]显示,在侧脑室内注射Gg后,通过降低钙调蛋白依赖性蛋白激酶B和AMPK的活性,抑制PKA途径,Gg的垂体作用减弱,导致雄性小鼠的食物摄入减少。另外,一些研究^[22]将Gg与一种厌食作用联系起来,这主要由肝迷走神经一下丘脑轴引发,通过减少进食量而不影响进食频率、味觉厌恶或餐后行为,从而支持了其在治疗肥胖方面的药理应用。

5 Gg在糖尿病中的作用

T1DM主要表现为 β 细胞功能完全丧失,伴随着Gg分泌的彻底失调。而T2DM的特点是空腹血浆中Gg浓度升高。结合了相对较低的胰岛素血浆水平和胰岛素抵抗,高血糖会导致葡萄糖清除率降低和内源性葡萄糖生成增加。随着葡萄糖摄入的减少,T2DM患者的反应是Gg分泌一开始会增加,然后胰高血糖蛋白的抑制会延迟发生。然而,T2DM患者保留了在等血糖静脉输注葡萄糖期间抑制Gg的能力。餐后Gg的缺乏抑制与T2DM患者的餐后高血糖有关。传统上,这种高血糖反应被解释为 α 细胞的抵抗和对葡萄糖及胰岛素的敏感性降低。然而,OGTT或等血糖静脉葡萄糖输注后观察到的不同Gg反应与T2DM中葡萄糖和/或胰岛素导致口服葡萄糖摄入后Gg分泌不当的观点不一致。没有糖尿病的个体也会分泌过量的Gg,以应对75g OGTT的葡萄糖负荷。研究^[23]表明,吸收后高血糖症可能是由于肠道分泌促胰高血糖因子,如GIP所致。另一种可能机制^[17]是由于肠道来源的Gg的分泌,这与接受胰腺切除手术的患者中发现的胰高血糖蛋白一致。在T2DM患者中观察到的高血糖也可能是由于 β 细胞对细胞应激和凋亡的敏感性增加,导致 α 细胞与 β 细胞比率发生改变。研究^[24]表明,代谢应激导致 α 细胞亚群的丧失,改变了对葡萄糖代谢的反应,使其类似于 β 细胞,这可能解释了高血糖时Gg水平升高的原因。

6 Gg在糖尿病并发症中的作用

Gg参与处理蛋白质代谢的氮废物,刺激肝脏中

氨基酸的尿素生成和糖异生,并在摄入富含蛋白质的膳食或进行氨基酸输注后促使肾脏排泄尿素^[23-24]。肾脏中 Gg 的部分作用受到 GCGR 介导,因为 GCGR 在肾脏中表达广泛,特别是在髓祥升支粗段、远曲小管和集合管中。Gg 通过减少近端小管中水、电解质和尿素的吸收,增加 NaCl 的吸收,降低肾小管-肾小球反馈信号,提高肾小球滤过率,调节致密斑区管液的特性,从而引发肾小球的高滤过效应^[24]。尽管 Gg 对肾小管髓祥升支粗段的作用直接受到 GCGR 介导,但对近端小管的作用受到肝脏产生的 cAMP,以及 Gg 和胰岛素影响的共同调控^[24]。胰岛素促进 Gg 引起的 cAMP 降解,因此,影响 cAMP 水平的是胰岛素和 Gg 的比例,而不仅仅是 Gg 的绝对浓度。

在小鼠中,敲除 GCGR 基因与视网膜功能和视力的迟发性丧失,以及最终的视网膜细胞死亡有关^[25]。同样,缺乏 Gg 基因的小鼠容易发生糖尿病周围神经病变。实际上,Gg 在神经系统中具有保护作用。在糖尿病神经病变模型中^[26],通过对背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)神经元细胞进行甲基乙二醛(methyl glyoxal, MG)处理,可以导致晚期糖基化终产物、活性氧(reactive oxygen species, ROS)和细胞凋亡在细胞内积累。然而,Gg 可以减轻 MG 诱导的线粒体 ROS 产生、细胞凋亡和整体细胞毒性。此外,在没有 MG 的情况下,使用生理剂量的 Gg 治疗 DRG 神经元可以激活 cAMP/PKA 通路,促进轴突生长。这些实验首次表明 Gg 对于外周神经元细胞具有一定的保护作用,但其确切机制以及是否适用于人类尚不清楚。然而,目前关于 Gg 在糖尿病视网膜病变和神经病变中的临床应用尚缺乏数据。

7 基于 Gg 的新发药物

在 1 型糖尿病^[27-28]和 2 型糖尿病^[29-30]的临床试验中,已经证实 GCGR 拮抗剂可以有效降低高血糖,而不会增加低血糖的风险。然而,到目前为止,所有被测试^[31]的 GCGR 拮抗剂在临床试验中均出现了不良反应,包括血清胆固醇升高、体重增加、糖原贮积的变化、 α 细胞的恶性转化风险、血清转氨酶水平上升、脂肪肝变性风险增加、胆固醇和/或脂质代谢循环水平改变以及血压升高等。因此,目前 Gg 的药理学拮抗作用不被视为糖尿病或其他代谢疾病治疗的最佳选择。尽管如此,GLP-1 激动剂仍然是治疗 2 型糖尿病的临床最佳药物。然而,独立使用 GLP-1 激动剂的效果受到剂量相关的胃肠道事件

的限制,而且在糖尿病患者中,GLP-1 受体激动剂的最大疗效随着剂量的增加而趋于稳定。基于 Gg 对空腹和餐后循环血糖的重要性,以及 2 型糖尿病中普遍存在的高血糖现象,调节 Gg 的分泌已成为代谢性疾病潜在的治疗靶点。因此,研究人员试图通过利用 GLP-1 的食欲抑制和抗糖尿病效应,以及 Gg 增加能量消耗的特性,来实现最大的治疗效果。

MEDI0382^[32]通过增强酶解稳定性和棕榈酰化,促进与血浆白蛋白结合,延长体内半衰期。实验^[33]证明,饮食诱导肥胖小鼠每天皮下注射 MEDI0382 4 周,10、30、40 nmol/kg 剂量分别降低体重 21%、30%、21%,而未接受治疗组体重增加 2.5%。针对日本 2 型糖尿病患者(体重指数 24~40)的荟萃^[34]分析显示,每日 1 次的 MEDI0382 以剂量依赖方式减轻患者体重。100 μ g 剂量组平均减重 2.12 kg,200 μ g 剂量组平均减重 3.34 kg,300 μ g 剂量组也减重 3.34 kg。因此,在中国人群中需要进一步评估 MEDI0382,尤其是考虑其对体重控制的潜在疗效。

Kayed 等^[35]研究显示,双受体激动剂可以通过降低体重、改善肝脏及脂质状态、减少肝纤维化标志物 PRO-C4 水平(PRO-C4 是非酒精性脂肪肝啮齿类动物的纤维化标志物),以及改善血糖水平,从而改善肥胖小鼠的非酒精性脂肪肝的发展。

Boland 等^[36]研究也显示,双受体激动剂可以降低乙酰辅酶 A 和丙二酰辅酶 A 的生成(其是丙酮酸脱羧的主要产物),抑制成脂基因的表达,从而增强生酮作用,降低血脂浓度。此外,还能增加脂肪酸氧化基因(如 FGf21、Cpt1a)的表达,从而增加能量消耗。通过 GCGR 信号通路,直接促进线粒体周转,改善线粒体的氧化能力,从而改善非酒精性脂肪肝的情况。这些研究强调双受体激动剂在改善肥胖相关非酒精性脂肪肝,特别是在调节脂质代谢、能量消耗以及纤维化标志物水平等方面的潜在作用。

最近的临床试验^[37]将 70 例肥胖型 2 型糖尿病受试者,随机分配接受每日一次的 SAR425899(剂量为 0.12、0.16 或 0.20 mg)、利拉鲁肽(剂量为 1.8 mg)或安慰剂治疗 26 周,期间进行了混合膳食耐受性测试。研究采用口服最小模型(oral minimum model, OMM)方法评估胰岛素作用和分泌的代谢指标。SAR425899 和利拉鲁肽治疗组中, OMM 量化的胰岛素敏感性分别为 203%和 36%,基础 β 细胞反应性分别为 67%和 40%,高于 β 细胞反应性分别为 139%和 69%^[38-39]。与利拉鲁肽相比, SAR425899 可以显著增加 β 细胞功能,降低糖

化血红蛋白以及空腹血糖水平。因此, SAR425899在改善 T2DM 患者的 β 细胞功能方面表现出较好的效果, 同时也能在降低糖化血红蛋白和空腹血糖水平方面优于利拉鲁肽。

ZP2495 通过作用于 Akt/FoxO3a 和 AMPK/FoxO3a 信号通路, 改善心肌缺血再灌注损伤后的 db/db 小鼠心脏中的心脏功能和能量代谢^[40]。实验^[41]显示, 接受 ZP2495 干预的雄性 JCR:LA-cp 大鼠在心率、心输出量、血压和心功率方面, 相较于注射 GLP-1 的大鼠, 呈现剂量依赖性增加。

8 总结与展望

因此, Gg 通过糖脂氨基酸代谢途径来改善因药物治疗导致的低血糖, 减轻体重、降低血脂浓度。Gg/GLP-1 双受体激动剂在治疗糖尿病、严重心力衰竭或心源性休克、非酒精性脂肪肝、肥胖方面可能会具有益处。这些研究结果提示双受体激动剂对心脏功能的改善可能有助于处理相关的心血管疾病状况。然而, 需要进一步的研究和临床试验来证实其在临床实践中的应用价值。未来, 需要进一步研究 Gg 的生理机制和药物治疗潜力。

[参考文献]

[1] Jia Y, Liu Y, Feng L, et al. Role of glucagon and its receptor in the pathogenesis of diabetes [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 928016.

[2] Unger RH, Orci L. The essential role of glucagon in the pathogenesis of diabetes mellitus [J]. *Lancet*, 1975, 1(7897): 14-16.

[3] Janah L, Kjeldsen S, Galsgaard KD, et al. Glucagon receptor signaling and glucagon resistance [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3314.

[4] Perry RJ, Zhang D, Guerra MT, et al. Glucagon stimulates gluconeogenesis by INSP3R1-mediated hepatic lipolysis [J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 279-283.

[5] Moede T, Leibiger IB, Berggren PO. Alpha cell regulation of beta cell function [J]. *Diabetologia*, 2020, 63(10): 2064-2075.

[6] Wewer Albrechtsen NJ. The glucose-mobilizing effect of glucagon at fasting is mediated by cyclic AMP [J]. *Am J Physiol Endocrinol*, 2021, 321(4): E571-E574.

[7] Capozzi ME, Wait JB, Koech J, et al. Glucagon lowers glycemia when β -cells are active [J]. *JCI Insight*, 2019, 5(16): e129954.

[8] Huising MO. Paracrine regulation of insulin secretion [J]. *Diabetologia*, 2020, 63(10): 2057-2063.

[9] Warner SO, Dai Y, Sheanon N, et al. Short-term fasting lowers glucagon levels under euglycemic and hypoglycemic conditions in healthy humans [J]. *JCI Insight*, 2023, 8(12): e169789.

[10] Wang W, Wen X, Duan W, et al. DR10601, a novel recombinant long-acting dual glucagon-like peptide-1 and glucagon receptor agonist for the treatment of obesity and type 2 diabetes mellitus [J]. *J Endocrinol Invest*, 2020, 43(5): 653-662.

[11] Kleinert M, Sachs S, Habegger KM, et al. Glucagon regulation of energy expenditure [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5407.

[12] Nauck MA, Quast DR, Wefers J, et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes-state-of-the-art [J]. *Mol Metab*, 2021, 46: 101102.

[13] Vasileva A, Marx T, Beaudry JL, et al. Glucagon receptor signaling at white adipose tissue does not regulate lipolysis [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2022, 323(4): E389-e401.

[14] Frampton J, Cobbold B, Nozdrin M, et al. The effect of a single bout of continuous aerobic exercise on glucose, insulin and glucagon concentrations compared to resting conditions in healthy adults; a systematic review, meta-analysis and meta-regression [J]. *Sports Med*, 2021, 51(9): 1949-1966.

[15] Gerich JE, Charles MA, Grodsky GM. Characterization of the effects of arginine and glucose on glucagon and insulin release from the perfused rat pancreas [J]. *J Clin Invest*, 1974, 54(4): 833-841.

[16] Stensen S, Gasbjerg LS, Krogh LL, et al. Effects of endogenous GIP in patients with type 2 diabetes [J]. *Eur J Endocrinol*, 2021, 185(1): 33-45.

[17] Hadersdal S, Andersen A, Knop FK, et al. Revisiting the role of glucagon in health, diabetes mellitus and other metabolic diseases [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2023, 19(6): 321-335.

[18] Capozzi ME, D'Alessio DA, Campbell JE. The past, present, and future physiology and pharmacology of glucagon [J]. *Cell Metab*, 2022, 34(11): 1654-1674.

[19] Dean ED. A primary role for α -cells as amino acid sensors [J]. *Diabetes*, 2020, 69(4): 542-549.

[20] Thorens B. Neuronal regulation of glucagon secretion and gluconeogenesis [J]. *J Diabetes Investig*, 2022, 13(4): 599-607.

[21] Zeigerer A, Sekar R, Kleinert M, et al. Glucagon's metabolic action in health and disease [J]. *Compr Physiol*, 2021, 11(2): 1759-1783.

[22] Del Prato S, Gallwitz B, Holst JJ, et al. The incretin/glucagon system as a target for pharmacotherapy of obesity [J]. *Obes Rev*, 2022, 23(2): e13372.

[23] Bankir L, Bouby N, Speth RC, et al. Glucagon revisited: Coordinated actions on the liver and kidney [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 146: 119-129.

[24] Bankir L, Roussel R, Bouby N. Protein- and diabetes-induced glomerular hyperfiltration: role of glucagon, vasopressin, and urea [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 309(1): F2-F23.

[25] Charron MJ, Vuguin PM. Lack of glucagon receptor signaling and its implications beyond glucose homeostasis [J]. *J Endocrinol*, 2015, 224(3): R123-R130.

- [26] Mohiuddin MS, Himeno T, Yamada Y, et al. Glucagon prevents cytotoxicity induced by methylglyoxal in a rat neuronal cell line model[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(2):287.
- [27] Kazda CM, Ding Y, Kelly RP, et al. Evaluation of efficacy and safety of the glucagon receptor antagonist ly2409021 in patients with type 2 diabetes; 12- and 24-week phase 2 studies [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(11):e198.
- [28] Kazierad DJ, Chidsey K, Somayaji VR, et al. Efficacy and safety of the glucagon receptor antagonist PF-06291874; A 12-week, randomized, dose-response study in patients with type 2 diabetes mellitus on background metformin therapy [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(11):2608-2616.
- [29] Pettus J, Reeds D, Cavaiola TS, et al. Effect of a glucagon receptor antibody (REMD-477) in type 1 diabetes: A randomized controlled trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(5):1302-1305.
- [30] Pettus J, Boeder SC, Christiansen MP, et al. Glucagon receptor antagonist volagidemab in type 1 diabetes: a 12-week, randomized, double-blind, phase 2 trial[J]. *Nat Med*, 2022, 28(10):2092-2099.
- [31] Pearson MJ, Unger RH, Holland WL. Clinical trials, triumphs, and tribulations of glucagon receptor antagonists [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(7):1075-1077.
- [32] Day JW, Ottaway N, Patterson JT, et al. A new glucagon and GLP-1 co-agonist eliminates obesity in rodents[J]. *Nat Chem Biol*, 2009, 5(10):749-757.
- [33] Henderson SJ, Konkar A, Hornigold DC, et al. Robust anti-obesity and metabolic effects of a dual GLP-1/glucagon receptor peptide agonist in rodents and non-human primates [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(12):1176-1190.
- [34] Asano M, Sekikawa A, Kim H, et al. Pharmacokinetics, safety, tolerability and efficacy of cotadutide, a glucagon-like peptide-1 and glucagon receptor dual agonist, in phase 1 and 2 trials in overweight or obese participants of Asian descent with or without type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(8):1859-1867.
- [35] Kaye A, Melander SA, Khan S, et al. The effects of dual glp-1/glucagon receptor agonists with different receptor selectivity in mouse models of obesity and nonalcoholic steatohepatitis[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2023, 384(3):406-416.
- [36] Boland ML, Laker RC, Mather K, et al. Resolution of NASH and hepatic fibrosis by the GLP-1R/GcgR dual-agonist Cotadutide via modulating mitochondrial function and lipogenesis[J]. *Nat Metab*, 2020, 2(5):413-431.
- [37] Schiavon M, Visentin R, Göbel B, et al. Improved postprandial glucose metabolism in type 2 diabetes by the dual glucagon-like peptide-1/glucagon receptor agonist SAR425899 in comparison with liraglutide[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(8):1795-1805.
- [38] Tillner J, Posch MG, Wagner F, et al. A novel dual glucagon-like peptide and glucagon receptor agonist SAR425899: Results of randomized, placebo-controlled first-in-human and first-in-patient trials[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(1):120-128.
- [39] Visentin R, Schiavon M, Göbel B, et al. Dual glucagon-like peptide-1 receptor/glucagon receptor agonist SAR425899 improves beta-cell function in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(4):640-647.
- [40] Li S, Wu H, Han D, et al. ZP2495 protects against myocardial ischemia/reperfusion injury in diabetic mice through improvement of cardiac metabolism and mitochondrial function; the possible involvement of AMPK-FoxO3a signal pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018:6451902.
- [41] Axelsen LN, Keung W, Pedersen HD, et al. Glucagon and a glucagon-GLP-1 dual-agonist increases cardiac performance with different metabolic effects in insulin-resistant hearts[J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(8):2736-2748.

(本文编辑:何祯)