

· 论 著 ·

司美格鲁肽和恩格列净对肥胖小鼠主动脉结构和功能的影响

岳琳¹, 陈树春^{2*}, 牛姝³, 王玥¹, 位学迎¹, 董细红¹

(1.河北省石家庄市第三医院内分泌科, 河北石家庄 050011; 2.河北省人民医院内分泌科, 河北石家庄 050051; 3.河北省石家庄市人民医院内分泌科, 河北石家庄 050000)

[摘要] 目的 研究司美格鲁肽和恩格列净是否可以改善肥胖小鼠的主动脉损伤, 并比较两种药物的疗效。方法 通过高脂饮食构建肥胖小鼠模型。肥胖小鼠组分别给予司美格鲁肽、恩格列净及两药联合干预。观察小鼠的体重变化。在实验结束时观察血清学指标以及主动脉功能和结构的变化。结果 在高脂饮食的影响下, 各组小鼠体重显著增加, 而接受不同药物干预的各组小鼠体重均有所下降。统计分析显示, 这些变化在组间、不同时间点间以及组间与时点间的交互作用比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。具体而言, 高脂组(high-fat diet, HFD组)小鼠的总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)水平显著高于正常对照饮食组(normal control diet, NCD组)($P < 0.001$)。此外, 在葡萄糖负荷后, HFD组小鼠在各时间点的血糖水平均高于NCD组。同时, HFD组小鼠的脉搏波速度、主动脉内中膜厚度以及胶原蛋白含量也显著高于NCD组, 这些差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与HFD组相比, 接受Sema药物干预和Sema联合Empa药物干预(S+E)的小鼠TG水平显著降低($P < 0.05$)。此外, Sema组、Empa组以及S+E组在降低TC和LDL-C水平方面也表现出显著效果($P < 0.05$)。然而, 各药物干预组之间在高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平上的差异并不显著。在血糖水平方面, 与NCD组相比, Sema组、Empa组及S+E组小鼠的空腹血糖水平有所升高, 但在葡萄糖负荷后的15min和30min时, 这些组的血糖水平显著降低($P < 0.05$)。在脉搏波速度方面, Sema组、Empa组及S+E组小鼠的脉搏波速度均低于HFD组, 但Empa组小鼠的脉搏波速度相较于Sema组和S+E组有所升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。在主动脉的弹性纤维面积方面, NCD组、HFD组、Sema组、Empa组及S+E组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。然而, 在主动脉血管内中膜厚度及胶原蛋白含量方面, Sema组和S+E组小鼠的数值均显著低于HFD组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 司美格鲁肽和恩格列净均对肥胖引起的主动脉结构和功能损伤具有保护作用。

[关键词] 肥胖症; 司美格鲁肽; 恩格列净 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.01.013

[中图分类号] R589.25

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-3205(2025)01-0072-08

Effects of semaglutide and empagliflozin on structure and function of the aorta of obese mouse

YUE Lin¹, CHEN Shu-chun^{2*}, NIU Shu³, WANG Yue¹, WEI Xue-ying¹, DONG Xi-hong¹

(1. Department of Endocrinology, the Third Hospital of Shijiazhuang City, Hebei Province, Shijiazhuang 050011, China; 2. Department of Endocrinology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China;

3. Department of Endocrinology, Shijiazhuang People's Hospital, Hebei Province,

Shijiazhuang 050000, China)

[Abstract] **Objective** To determine whether semaglutide (Sema) and empagliflozin (Empa) can improve aortic injury in obese mice and to compare the efficacy of the two drugs. **Methods** Obese mouse models were constructed by high-fat diet. The obese mice were

[收稿日期] 2023-11-13

[基金项目] 河北省医学科学研究指令性课题(20240082)

[作者简介] 岳琳(1983-), 女, 河北石家庄人, 河北省石家庄市

第三医院副主任医师, 医学博士, 从事内分泌与代谢病诊治研究。

* 通信作者。E-mail: guan6701@sina.com

intervened with Sema, Empa and the combination of Sema and Empa (S+E), respectively. The mice were closely monitored for changes in body weight. Serological parameters and changes in aortic function and structure were measured at the end of the experiment. **Results** Under the influence of a high-fat diet, the weight of mice in each group increased significantly, while the weight of mice in each group subjected to different drug interventions decreased. Statistical analysis showed that there were significant differences in the interaction between groups, time points, and time points between groups ($P < 0.05$). Specifically, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) of mice in the high-fat diet (HFD group) were significantly higher than those of the normal control diet (NCD group) ($P < 0.001$). In addition, after glucose load, the glucose of the mice in the HFD group was higher than that of the NCD group at all time points. In the mean time, the pulse wave velocity, aortic intima-media thickness (IMT) and collagen content of the mice in the HFD group were also significantly higher than those in the NCD group, showing significant differences ($P < 0.05$). Compared with the HFD group, the TG level of mice receiving Sema intervention and S+E intervention was significantly reduced ($P < 0.05$). In addition, the Sema group, Empa group and S+E group also showed significant results in reducing the levels of TC and LDL-C ($P < 0.05$). However, the difference in high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels between drug intervention groups was not significant. In terms of blood glucose levels, compared with the NCD group, the fasting blood glucose levels of mice in the Sema group, Empa group and S+E group increased, but the blood glucose level of these groups decreased significantly at 15 min and 30 min after glucose load ($P < 0.05$). In terms of pulse wave velocity, the pulse wave velocity of the mice in the Sema group, Empa group and S+E group was lower than that of the HFD group, whereas the pulse wave velocity of the mice in the Empa group was higher than that of the Sema group and the S+E group, suggesting significant difference ($P < 0.05$). In terms of the elastic fiber area of the aorta, no significant difference was observed between the NCD group, the HFD group, the Sema group, the Empa group and the S+E group ($P > 0.05$). However, in terms of the aortic IMT and collagen content, the values of the Sema group and the S+E group mice were significantly lower than those of the HFD group, showing significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion** Our results suggest that both Sema and Empa have a protective effect against obesity-induced structural and functional impairment of the aorta.

[Key words] obesity; semaglutide; empagliflozin

近年来,成人向心性肥胖的患病率不断上升,平均腰围水平明显增加。与此同时,由超重和肥胖引发的高血压、冠心病等心血管疾病的发病率也呈现出逐年上升的趋势,并呈现出年轻化的趋势^[1]。司美格鲁肽和恩格列净是两种新型的降糖药物,除降血糖外,之前的研究^[2-3]表明它们对心血管系统具有保护作用。但司美格鲁肽和恩格列净对单纯性肥胖小鼠血管功能和结构的影响研究较少,也未见其联合用药对肥胖小鼠血管损伤的保护性作用研究。在这项研究中,通过构建肥胖小鼠模型并使用两种药物的联合来研究司美格鲁肽和恩格列净对肥胖小鼠主动脉结构和功能的保护作用。

1 材料与 方法

1.1 试验动物 40 只雄性 C57 小鼠(5 周龄)购自河北益维沃生物科技有限公司(中国石家庄),河北省人民医院医学伦理委员会批准了本实验。普通饲料和高脂饲料均购自北京华福康生物技术有限公司。普通饲料总热量为 3 628 kcal/kg,蛋白质含量为 23.2%,脂肪含量为 12.9%,碳水化合物含量为 63.9%。高脂饲料的总热量为 5 240 kcal/kg,含有 20%的蛋白质、20%的碳水化合物和 60%的脂肪。所有动物在标准试验条件下饲养在动物房中。食物和水供应充足,饲料和垫料定期更换。每周记录每组小鼠的体重。

所有动物实验程序均经河北省石家庄市第三医院伦理委员会批准,并按照美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)实验动物护理和使用指南进行。

1.2 方法

1.2.1 实验设计 所有小鼠适应性喂养1周后随机分为正常饮食组(NCD组, $n=8$)、高脂饮食组(HFD组, $n=8$)、司美格鲁肽干预组(Sema组, $n=8$)、恩格列净干预组(Empa组, $n=8$)、联合干预组(S+E组, $n=8$)。NCD组给予对照饮食,其余组给予高脂饮食,12周后以高脂喂养小鼠体重较对照组增加20%为造模成功。

1.2.2 实验分组 符合条件的肥胖小鼠分别予以不同药物干预:①HFD组:继续高脂饮食,腹腔给予 $120 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 生理盐水,灌胃给予 $10 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 生理盐水。②司美格鲁肽干预组(Sema组):喂食高脂饮食,腹腔给予 $30 \text{nmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的司美格鲁肽。③恩格列净干预组(Empa组):高脂饮食并予以 $10 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的恩格列净灌胃。④联合干预组(S+E组):高脂饮食,司美格鲁肽 $30 \text{nmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 腹腔注射,恩格列净 $10 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 灌胃。按照以上分组和不同的治疗方法,持续干预12周。

1.2.3 通过体内脉搏波速度测定主动脉僵硬度 实验结束前1d,用异氟醚麻醉小鼠,使用Vevo2100微型超声心动图仪(Visual Sonics, Canada)测试相关参数,在主动脉弓处采集速度波形,然后立即在主动脉弓远端35 mm处的降主动脉处进行测量,通过测量压力脉冲沿主动脉的两个固定距离之间的时间差与距离的比值来计算脉搏波速度。

1.2.4 血糖、血脂分析 所有小鼠禁食6h后腹腔注射20%的葡萄糖2 mg/g,注射前及注射后15、30、60、90、120 min取尾尖血测定血糖水平。采用酶联免疫吸附法测定血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平,所有试剂盒均由南京建成生物公司提供。

1.2.5 主动脉组织准备及形态学和组织学分析 实验结束时,处死小鼠,打开胸腔,取出主动脉,用冷生理盐水洗去多余血液,主动脉在滤纸上吸干,称重并拍照。部分组织浸入多聚甲醛中固定,用于后续

组织学分析,其余血管组织保存于 $-80 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中。多聚甲醛固定的主动脉组织用石蜡包埋,切成约5mm的切片,苏木精和伊红染色、Masson染色、EVG染色。每个切片随机选择3个高倍视野。严格按照制造商的说明进行染色。将染色切片置于Eclipse Ci-L显微镜(尼康,日本)下进行观察。

1.3 统计学方法 应用GraphPad Prism 8.0统计软件对所有数据进行统计分析。计量资料采用单因素方差分析、SNK- q 检验和重复测量的方差分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 小鼠体重变化 每周进行体重监测,观察各组小鼠的体重变化。高脂饮食干预后1~8周,各组小鼠体重均显著增加,除Sema组外,均在8周时达到最高值。在高脂饮食干预12周后开始药物治疗,NCD组、HFD组、Empa组、S+E组均较8周时有所降低,Sema组较8周时有所升高。各组在组间、时点间、组间·时点间交互作用差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1,图1。

2.2 血清学指标的变化 HFD组小鼠TC、TG、LDL-C水平显著高于NCD组($P<0.001$),而HDL-C水平略高于NCD组($P<0.05$)。药物干预可在一定程度上缓解高脂饮食带来的脂质代谢紊乱。对于TG,司美格鲁肽干预组和司美格鲁肽与恩格列净联合干预组可显著降低TG水平($P<0.05$),但仍高于NCD组($P<0.01$)。然而,与HFD组相比,单独的恩格列净干预并未降低TG水平。与HFD组相比,司美格鲁肽和恩格列净的干预显著降低了血清TC($P<0.001$),但并未恢复到正常水平,Sema组、Empa组和S+E组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。药物对血清LDL-C水平的影响与TC相似,但单独使用恩格列净比司美格鲁肽和司美格鲁肽联合恩格列净更能降低LDL-C。对于HDL-C,药物作用有限,不同药物干预组之间差异无统计学意义($P>0.05$),见表2,图2。

2.3 葡萄糖耐量测试结果 HFD组在空腹及后续时间点的血糖水平均显著高于NCD组和药物干预组。与NCD组相比,药物干预组空腹血糖水平显著升高,而15 min和30 min时的血糖水平显著降低。与Sema和Empa组相比,S+E组糖负荷后血糖升高较低,但在空腹和120 min时差异无统计学意义($P>0.05$)。见图3。

表1 各组小鼠体重的变化

Table 1 Changes in body weight of mice in each group

(n=8, $\bar{x} \pm s$, g)

组别	1周	4周	8周	12周	24周
NCD组	19.40±0.94	28.74±1.66	28.44±1.39	26.25±2.15	26.58±2.44
HFD组	20.34±1.15	44.90±4.23	47.16±4.44	43.86±4.46	43.86±4.46
Sema组	20.73±0.76	31.08±1.51	29.04±1.74	30.24±0.90	30.06±3.59
Empa组	19.55±1.31	31.98±1.68	32.41±1.03	30.60±0.87	30.68±0.98
S+E组	20.01±0.96	29.69±0.66	30.29±2.17	27.13±1.34	27.13±1.34
组间		F值=66.426	P值<0.001		
时点间		F值=728.397	P值<0.001		
组间·时点间		F值=33.313	P值<0.001		

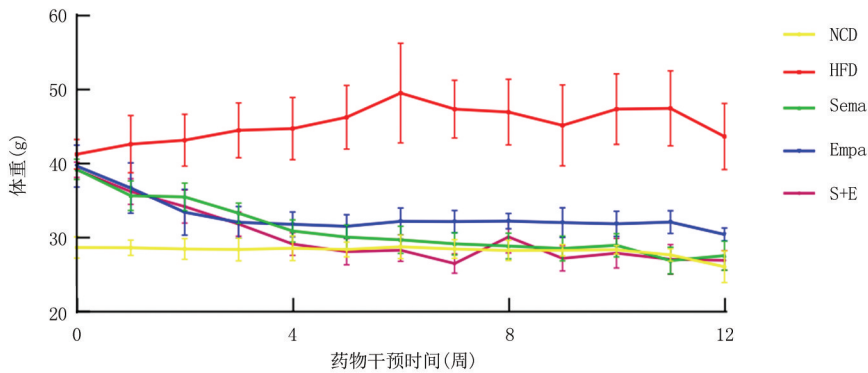


图1 药物干预后各组小鼠体重的变化

Figure 1 Changes in body weight of mice in each group after drug intervention

表2 各组小鼠血脂的变化

Table 2 Changes in lipids of mice in each group

(n=8, $\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	TC	TG	LDL	HDL
NCD组	3.19±0.43	0.64±0.10	2.39±0.29	4.27±0.99
HFD组	8.36±1.23*	0.95±0.11*	6.48±0.83*	5.79±0.71
Sema组	5.85±0.47#	0.72±0.06#	4.69±0.56#	4.91±0.93
Empa组	5.37±1.41#	0.99±0.17 [△]	3.03±1.51 ^{#△}	3.78±0.92 [#]
S+E组	5.57±0.92 [#]	0.75±0.13 ^{#☆}	3.90±1.14 [#]	4.90±0.51
F值	28.410	12.430	21.810	3.449
P值	<0.001	<0.001	<0.001	0.017

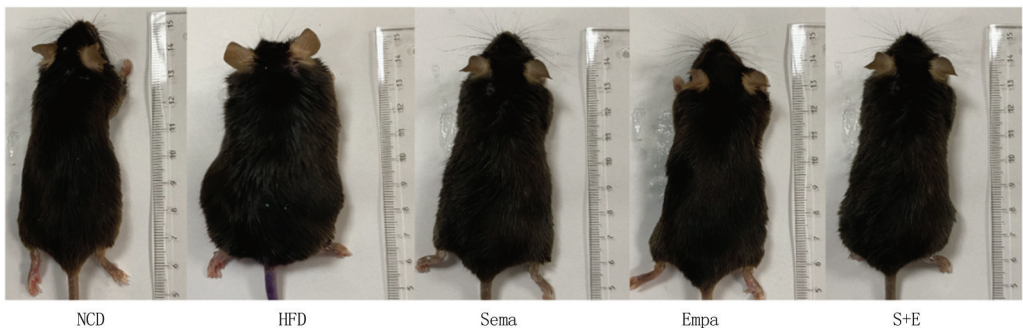
* P值<0.05与NCD组比较 # P值<0.05与HFD组比较 [△]P值<0.05与Sema组比较 [☆]P值<0.05与Empa组比较(SNK-q检验)

图2 实验结束时每组小鼠的照片

Figure 2 Representative pictures of mice in each group at the end of the experiment

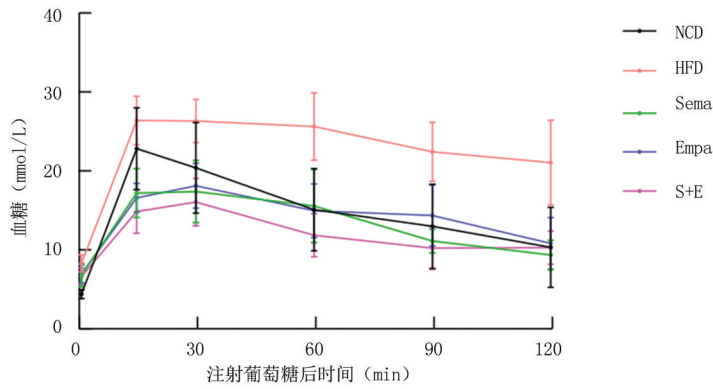


图3 各组小鼠糖耐量的变化

Figure 3 Changes in glucose tolerance of mice in each group

2.4 主动脉结构和功能的变化 脉搏波速度反映了动脉硬化的程度^[4]。本研究显示,HFD组小鼠的脉搏波速度显著高于NCD组和药物干预组($P < 0.001$)。恩格列净降低小鼠脉搏波速度的水平低于单独使用司美格鲁肽以及联合使用司美格鲁肽和恩格列净的水平。虽然高脂饮食降低主动脉弹性纤维的面积、药物干预增加了主动脉弹性纤维的面积,但

5组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。HFD组小鼠的主动脉血管内中膜厚度明显高于其他组,而司美格鲁肽和恩格列净均改善了高脂饮食引起的血管内中膜的增厚,司美格鲁肽的作用较其他组更为明显。同样,胶原蛋白含量的改变与血管内中膜的改变相似。见表3,图4。

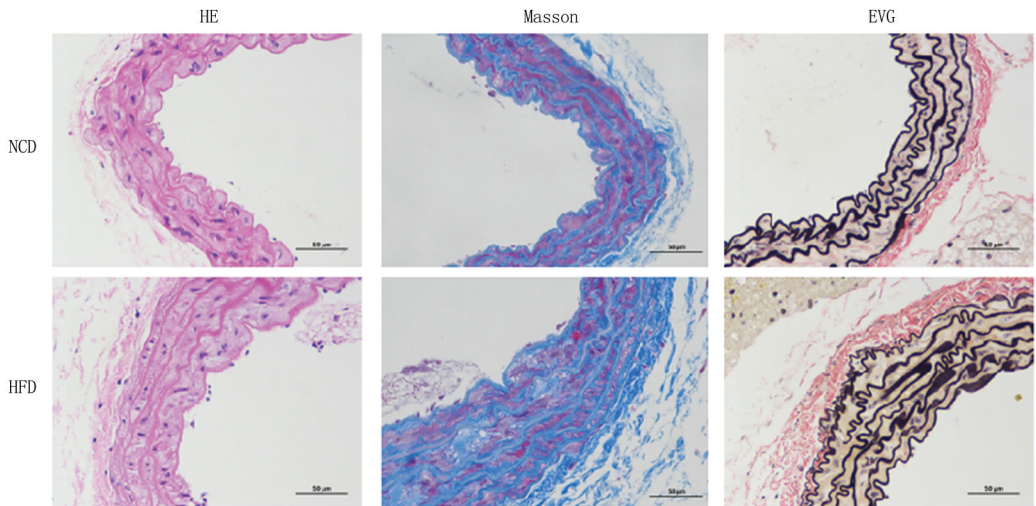
表3 主动脉结构和功能的变化

Table 3 Structural and functional changes in the aorta

($n = 8, \bar{x} \pm s$)

组别	脉搏波(mm/ms)	内中膜厚度(mm)	胶原含量(%)	弹性纤维面积(%)
NCD组	3.15±1.12	0.05±0.01	42.17±8.37	34.00±1.66
HFD组	9.08±0.20*	0.08±0.01*	64.48±8.23*	28.48±1.72
Sema组	2.88±0.45#	0.06±0.01#	46.15±4.33#	36.42±3.49
Empa组	4.96±1.10#△	0.06±0.01	55.29±2.45△	33.24±7.98
S+E组	3.25±0.23#	0.06±0.02#	43.91±5.78#	33.18±2.18
F值	36.870	6.321	6.536	1.441
P值	<0.001	0.009	0.008	0.290

* P值<0.05与NCD组比较 # P值<0.05与HFD组比较 △P值<0.05与Sema组比较(SNK-q检验)



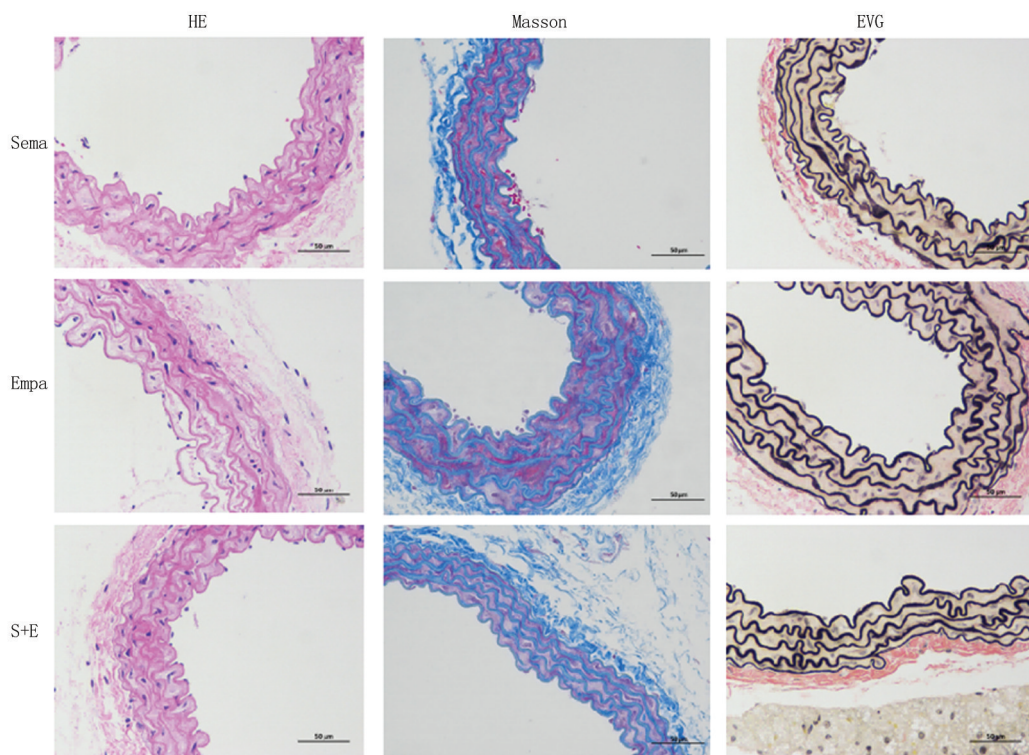


图4 主动脉病理病变(×400)

Figure 4 Aortic pathological changes(×400)

3 讨论

肥胖的发病率持续上升,并且肥胖与许多慢性疾病密切相关,其中,心血管疾病是主要受肥胖影响的疾病类型之一^[5-6]。肥胖患者由于内脏脂肪过多、皮下脂肪过多以及血液中的脂质含量过高等因素,会对心血管系统造成损害,并可能导致动脉粥样硬化的发展,进而引发冠心病、脑血管病和高脂血症等疾病^[7-8]。急性冠状动脉事件主要由易损斑块破裂引起,而炎症介质在动脉粥样硬化斑块的失稳中起重要作用,脂肪组织目前被认为是炎症介质的来源之一^[9]。在非ST段抬高型急性心肌梗死患者中,合并肥胖者的发病年龄明显低于非肥胖患者,且血液透析比例明显高于非肥胖患者。此外,在原发性高血压患者中,肥胖是一个主要的危险因素^[10]。患高血压的相对风险随着体重指数的增加而显著增加,并受年龄影响。肥胖的人往往倾向于摄入高脂肪食物,如果不适当控制这些食物的摄入,就会增加胆固醇,而胆固醇是心血管动脉粥样硬化的诱因之一^[11]。肥胖合并高脂血症在临床上也非常常见,其血脂异常的特征是TG升高、LDL-C升高、倾向于形成小而密的LDL-C,以及HDL-C水平降低^[12]。所以肥胖与动脉粥样硬化之间存在显著关联。如果患者的体重得不到有效控制,可能会导致血压、血糖和血脂升高,进而导致血管硬化、弹性下降,甚至出

现动脉管腔狭窄等情况。因此,对于肥胖患者来说,积极进行体重控制至关重要。根据个体自身的情况开展必要的饮食和运动干预,并在这些基础上采取控制血压、血糖和血脂等为基础的干预措施,可以减缓动脉粥样硬化的发展速度^[13-14]。对于大多数患者来说,饮食和运动干预并不能减轻体重,而及时的药物干预对这些患者来说更有益。

司美格鲁肽和恩格列净是近年来最流行的具有心脏保护作用的降糖药物^[15-16]。司美格鲁肽可以通过降低血糖、改善脂质代谢、改善炎症状态来发挥心血管保护作用。在肥胖人群中,它可以降低食欲并延迟胃排空从而减轻体重,之前的研究表明司美格鲁肽在多种人群中具有心脏保护作用^[17-19]。恩格列净通过从尿液中排出葡萄糖来降低血糖,在一定程度上也有减轻体重的作用。之前的研究表明,恩格列净可以保护心力衰竭患者的心功能,显著改善患者预后^[20-22]。但是这两种药物的组合是否也可以减缓肥胖引起的主动脉损伤,以及两种药物的组合是否优于单药获益尚未得到研究。

在本研究中,通过构建肥胖小鼠模型研究了肥胖对小鼠主动脉功能和结构的影响,并检测了司美格鲁肽和恩格列净以及两药联合对主动脉的保护作用。结果表明,司美格鲁肽和恩格列净均能显著降低肥胖小鼠体重,且体重降低程度相当,但不如两药联合作用。之前的研究表明,司美格鲁肽和恩格列

净均对肥胖引起的脂质代谢紊乱发挥保护作用^[23-24]。在本研究中,司美格鲁肽和恩格列净对肥胖小鼠的脂质代谢紊乱表现出一定的改善作用,但2种药物的疗效存在一些差异。这种疗效差异可能与药物剂量不同以及样本量小有关系,但这两种药物均有利于改善因肥胖引起的脂质代谢紊乱。糖耐量结果提示司美格鲁肽、恩格列净或二药联用均能改善肥胖引起的糖代谢紊乱,但药物间的差异不显著。这一结果也表明,这两种药物用于非糖尿病肥胖患者,不会因血糖的原因而停用,并表明这2种药物的心血管保护作用与其降糖作用无关。

动脉硬化是主动脉的一种退行性非炎症性疾病,表现为动脉壁粥样硬化和增厚,导致管腔变窄甚至闭塞以及弹性丧失。动脉硬化化的主要原因是高血压、高血糖、高脂血症、吸烟、缺乏运动和肥胖^[25]。脉搏波传导速度反应动脉硬化程度^[26],司美格鲁肽和恩格列净均能缓解肥胖所致的动脉硬化,司美格鲁肽对脉搏波传导速度的降低作用强于恩格列净。此外,在本研究中这两种药物均降低主动脉壁中胶原蛋白含量及中膜厚度,司美格鲁肽的作用强于恩格列净,但两种药物的组合并未增加进一步的获益。

综上所述,本研究证明了司美格鲁肽和恩格列净对肥胖引起的主动脉结构和功能是损伤具有保护作用。司美格鲁肽对TG和胶原蛋白含量的降低作用强于恩格列净,而恩格列净具有更强的降低LDL-C的能力。单用司美格鲁肽与联合组相比具有相当的降低胶原含量和脉搏波速度的作用,而单用使用恩格列净对其改善程度改善低于联合治疗组。

[参考文献]

- [1] Seay MD, Digre KB. Idiopathic intracranial hypertension from benign to fulminant; diagnostic and management issues[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2022, 25(Suppl 2): S59-S64.
- [2] Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular volumes in patients with type 2 diabetes, or prediabetes, and heart failure with reduced ejection fraction(SUGAR-DM-HF)[J]. *Circulation*, 2021, 143(6): 516-525.
- [3] Thethi TK, Pratley R, Meier JJ. Efficacy, safety and cardiovascular outcomes of once-daily oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: The PIONEER programme[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(8): 1263-1277.
- [4] Saz-Lara A, Battino M, Del Saz Lara A, et al. Differences in carotid to femoral pulse wave velocity and carotid intima media thickness between vegetarian and omnivorous diets in healthy subjects: a systematic review and meta-analysis[J]. *Food Funct*, 2024, 15(3): 1135-1143.
- [5] Zhang Z, Chen B, Zeng J, et al. Associations between consumption of dietary fibers and the risk of type 2 diabetes, hypertension, obesity, cardiovascular diseases, and mortality in Chinese adults: Longitudinal analyses from the China Health and Nutrition Survey[J]. *Nutrients*, 2022, 14(13): 2650.
- [6] Pan X, Chen X, Ren L, et al. Correlation between cardiac ultrasound index and cardiovascular risk in healthy obese and overweight populations[J]. *Int J Clin Pract*, 2022, 2022: 2235994.
- [7] le Roux CW, Hartvig NV, Haase CL, et al. Obesity, cardiovascular risk and healthcare resource utilization in the UK[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2021, 28(11): 1235-1241.
- [8] Emamat H, Jamshidi, A, Farhadi, A, et al. The association between the visceral to subcutaneous abdominal fat ratio and the risk of cardiovascular diseases; a systematic review[J]. *BMC Public Health*, 2024, 24(1): 1827.
- [9] Santos ACC, Amaro LBR, Batista Jorge AH, et al. Curcumin improves metabolic response and increases expression of thermogenesis-associated markers in adipose tissue of male offspring from obese dams[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2023, 563: 111840.
- [10] Liu H, Song X, Zhu J, et al. The elevated visceral adiposity index increases the risk of hyperuricemia in Chinese hypertensive patients: A cross-sectional study[J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2022, 13: 1038971.
- [11] Ai ZL, Zhang X, Ge W, et al. Salvia miltiorrhiza extract may exert an anti-obesity effect in rats with high-fat diet-induced obesity by modulating gut microbiome and lipid metabolism[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(43): 6131-6156.
- [12] Huang S, Zou Y, Tang H, et al. Cordyceps militaris polysaccharides modulate gut microbiota and improve metabolic disorders in mice with diet-induced obesity[J]. *J Sci Food Agric*, 2023, 103(4): 1885-1894.
- [13] Chandra HR, Goldstein JA, Choudhary N, et al. Adverse outcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery disease and inflammation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(2): 169-175.
- [14] Iung B, Bouleti C. Adverse cardiovascular disease outcomes in patients with aortic sclerosis and mitral annular calcification even when valve function is normal[J]. *Heart*, 2021, 107(16): 1280-1281.
- [15] Yang Q, Zhou F, Tang X, et al. Peptide-based long-acting co-agonists of GLP-1 and cholecystokinin 1 receptors as novel anti-diabetes agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 233: 114214.
- [16] Makrecka-Kuka M, Korzh S, Videja M, et al. Empagliflozin protects cardiac mitochondrial fatty acid metabolism in a mouse model of diet-induced lipid overload[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 34(6): 791-797.
- [17] Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity[J]. *N Engl J*

- Med, 2021, 384(11):989-1002.
- [18] Pan X, Chen X, Ren Q, et al. Single-cell transcriptome reveals effects of semaglutide on non-cardiomyocytes of obese mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 622:22-29.
- [19] 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.
- [20] Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials [J]. *Lancet*, 2020, 396(10254):819-829.
- [21] Sun X, Han F, Lu Q, et al. Empagliflozin ameliorates obesity-related cardiac dysfunction by regulating sestrin2-mediated AMPK-mTOR signaling and redox homeostasis in high-fat diet-induced obese mice [J]. *Diabetes*, 2020, 69(6):1292-1305.
- [22] Pan X, Chen S, Chen X, et al. Effect of high-fat diet and empagliflozin on cardiac proteins in mice [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2022, 19(1):69.
- [23] Novodvorský P, Haluzik M. The Effect of GLP-1 receptor agonists on postprandial lipaemia [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2022, 24(1):13-21.
- [24] Hüttl M, Markova I, Miklankova D, et al. In a prediabetic model, empagliflozin improves hepatic lipid metabolism independently of obesity and before onset of hyperglycemia [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21):11513.
- [25] Kurasawa S, Hishida M, Imaizumi T, et al. All-cause and cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis with aortic sclerosis and mild-to-moderate aortic stenosis: A cohort study [J]. *Atherosclerosis*, 2021, 331:12-19.
- [26] Masini G, Gargani L, Morizzo C, et al. Prognostic impact of peripheral artery disease-related parameters in patients with acute coronary syndrome [J]. *J Cardiovasc Med*, 2024, 25(10):749-756.

(本文编辑:刘斯静)