

胰高血糖素样肽-1与主动脉瓣钙化机制研究进展

张盼¹, 许慧宁^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院老年科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年3月24日; 录用日期: 2023年4月19日; 发布日期: 2023年4月26日

摘要

主动脉瓣钙化(Aortic valve calcification, AVC)是一种进行性的纤维钙化瓣膜增厚和心室功能障碍的慢性疾病, 目前尚无特效治疗, 瓣膜置换术、经导管主动脉瓣人工瓣膜植入术、经皮主动脉瓣球囊瓣膜成形术等可缓解症状。胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)参与了瓣膜钙化相关机制各个方面, 如糖脂代谢、炎症反应、肠道菌群紊乱、分子生物学改变。本文综述了GLP-1与主动脉瓣钙化机制的相关性, 为临床抑制及减慢主动脉瓣钙化进程提供新的思路。

关键词

主动脉瓣钙化, 胰高血糖素样肽-1, 糖脂代谢, 炎症反应, 肠道菌群紊乱, 分子生物学, 机制

Research Progress on Mechanism of Glucagon-Like Peptide-1 and Aortic Valve Calcification

Pan Zhang¹, Huining Xu^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 24th, 2023; accepted: Apr. 19th, 2023; published: Apr. 26th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 张盼, 许慧宁. 胰高血糖素样肽-1与主动脉瓣钙化机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(4): 6439-6449.
DOI: 10.12677/acm.2023.134905

Abstract

Aortic valve calcification (AVC) is a chronic disease of progressive fibrous calcified valve thickening and ventricular dysfunction. At present, there is no specific treatment, and valve replacement, transcatheter aortic valve prosthesis implantation, and percutaneous balloon aortic valvuloplasty can relieve symptoms. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is involved in various aspects of valve calcification related mechanisms, such as glucose and lipid metabolism, inflammatory response, intestinal flora disorder, and molecular biological changes. This article reviews the correlation between GLP-1 and the mechanism of aortic valve calcification, so as to provide new ideas for clinical inhibition and slow down the process of aortic valve calcification.

Keywords

Aortic Valve Calcification, Glucagon-Like Peptide-1, Glucose and Lipid Metabolism, Inflammatory Response, Intestinal Flora Disorder, Molecular Biology, Mechanism

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 主动脉瓣钙化(Aortic valve calcification, AVC)概述及机制

主动脉瓣钙化(Aortic valve calcification, AVC), 是老年退行性心瓣膜病最常受累的瓣膜, 其发生率远远高于其他瓣膜。AVC 是一种慢性疾病, 进行性的纤维钙化瓣膜增厚和心室功能障碍, 最终发展为左心室流出道阻塞[1]。目前尚无有效阻止 AVC 进展的特效治疗, 严重主动脉瓣狭窄的患者行瓣膜置换术、经导管主动脉瓣人工瓣膜植入术、经皮主动脉瓣球囊瓣膜成形术等缓解症状, 对于老年人这个群体来说, 不能耐受手术者占大多数, 加之术后导致更严重的并发症的风险更大, 包括血栓、感染、出血等[2]。由于 AVC 早期多无明显症状, 家属及患者重视程度较低, 随着年龄的增长, 疾病严重程度呈上升趋势, 且老年患者基础疾病复杂(如高血压、冠心病、慢性缺氧性疾病等)、免疫力及身体机能的下降, 临床症状也日益严重, 极易掩盖和加重 AVC 症状, 大大延误了诊治时机, 发病率及死亡率也明显升高。

AVC 的发病机制与糖脂代谢、炎症反应、肠道菌群紊乱、分子生物学改变等相关: 1) 炎症反应: 钙化的瓣膜组织中存在炎症改变, 这些炎症细胞通过激活 Notch、骨形态发生蛋白、Wnt 以及 NF- κ B 等多种信号传导途径, 促进心脏瓣膜钙化的发生[3], 比如 Th17、热休克蛋白 60 均可诱发炎症反应, 导致钙化斑块的形成[4]。2) 钙磷代谢: 钙磷代谢异常是心脏瓣膜钙化的危险因素之一[5], 磷对成骨细胞的发育及分化起着重要的调节作用, 可使瓣膜间质细胞分化为成骨细胞; 钙离子可增加血管性血友病因子的表达, 而血管性血友病因子是内皮损伤生物标志物[6]。3) 糖脂代谢: 在心脏瓣膜钙化组织中发现氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)与炎症反应同时存在, 它能促进炎症反应及动脉粥样硬化的发生, 与心脏瓣膜钙化的发展关系密切; 晚期糖基化终末产物可导致机体对 LDL 清除能力降低, 并且可促进局部 NF- κ B 表达, 产生血管细胞黏附分子等趋化因子, 促进炎症细胞发生细胞黏附, 从而影响瓣膜钙化的发生及发展。4) 肠道菌群: 近年来, 有研究发现肠道菌群与心脏瓣膜钙化的发生也可能存在联系[7], 通过 104 例受试者与志愿者的粪便样本收集发现, 心脏瓣膜钙化组与冠状动脉硬化组肠道微生物组成上存在明显差异, 并进一步试验研究发现, 心脏瓣膜钙化组与冠状动脉硬化组 22 个不同的光转换单元, 可能与心脏瓣膜钙化的

发生存在联系。5) 分子生物: 在钙化的主动脉瓣中, 大多数主动脉间质细胞表现出肌成纤维细胞表型, 导致主动脉瓣增厚和纤维化。目前已发现[8], 微小 RNA (MicroRNA, mi RNA)、视蛋白、骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2) 基因可能与主动脉瓣钙化有关: miRNA 可调控炎症及成骨细胞分化相关基因的表达而调节瓣膜钙化的进程, BMP-2 可抑制血管的钙沉积和骨钙素产生, 视蛋白的生理作用与主动脉瓣钙化的离子通道有明确的协同作用, 如前文提到的 Notch、Wnt 以及 NF- κ B 等多种信号传导途径。目前对于 AVC 的确切发病机制尚不完全清楚, 仍需广大专家学者的进一步深究。

2. 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)

胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 是由肠上皮内分泌 L 细胞、胰腺 α 细胞和中枢神经系统分泌的一种的肽类激素[9]。由于内源性 GLP-1 的血浆半衰期较短, 约为 2~3 分钟[10] [11] [12], 因此 GLP-1 类似物改变了其天然结构使其半衰期明显延长以便于临床应用, 比如上市的艾塞那肽、利拉鲁肽等。胰高血糖素样肽-1 受体 (Glucagon like peptide-1 receptor, GLP-1R) 广泛分布于胰岛细胞、大脑、心脏、肾、胃肠道[9], 其激动剂已用于治疗 2 性糖尿病和肥胖症, 可降低心肌梗死和心血管死亡的发生率; 关于 GLP-1R 在人类心脏表达的一项研究中, 已明确人类心脏四个腔室中均可检测到的 GLP-1R mRNA 转录物的水平与人类胰腺 RNA 中检测到的水平相当, 但低于人类胰岛 RNA 中检测到的水平[13]。GLP-1 通过与 GLP-1R 结合发挥其功能, 并参与许多疾病的发生和进展[14] [15], 其生理效应主要为代谢作用, 例如葡萄糖依赖性刺激胰岛素分泌、调节摄食量和饱腹感、体液稳态调节、脂质代谢、胃肠动力和胃排空、调节啮齿动物 β 细胞增殖[16] [17], 除此之外还有心脏和神经保护作用, 减少炎症和细胞凋亡, 并与学习和记忆、奖赏行为和适口性有关[17]。GLP-1 和 GLP-1R 之间的相互作用通过激活不同的下游信号分子发挥多种生理功能, 包括促进胰岛素合成和分泌、抑制胰岛细胞生成和释放胰高血糖素、减少肝糖原输出、作用于中枢神经系统、增加饱腹感和减少食物摄入[18] [19] [20]。生理触发因素主要有碳水化合物、脂类、蛋白、胆汁酸, 其中葡萄糖主要利用质膜转运蛋白作为 L 细胞中的营养传感器; 蛋白质、脂肪和胆汁酸主要通过靶向 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR) 刺激 GLP-1 的分泌[21]。

综上所述, GLP-1 及其类似物的生物功能覆盖了心脏代谢性状的遗传关联、胰岛功能的控制、 β 细胞功能、外周血组织胰岛素敏感性、体重控制、控制食物摄入通路、迷走神经回路、食物摄入和葡萄糖稳态、下丘脑中、后脑中的、减肥手术、炎症、肠道微生物、胃肠道和肝脏中等器官、生物通道信号, 在人的生物活动、稳态调节、信号传导等方面有不可或缺的作用[16]。本文我们就已知的 AVC 机制相关内容作以综述, 为 AVC 的临床预防提供新的思路。

3. 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 与主动脉瓣钙化 (AVC) 机制

3.1. 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 与炎症反应

炎症反应是白细胞和血浆蛋白从血液中募集到组织中积累, 然后被激活以引起充分免疫应答的过程。在这一过程中, 免疫细胞通过清除组织碎片、促进血管生成和支持实质细胞的再生发挥作用[22]。免疫应答即通过识别来自损伤组织的病原体相关分子模式和损伤相关分子模式而触发, 并且在适应性免疫应答期间被细化和延长。这些反应中的涉及许多在先天免疫反应期间由树突细胞、巨噬细胞和其它类型的细胞产生的细胞因子[23]。

在免疫细胞中, 巨噬细胞不仅通过吞噬作用进行清除, 而且控制诸如血管生成和细胞外基质 (composed of extracellular matrix, ECM) 重塑以及炎症等过程。巨噬细胞是介导天然免疫的主要效应细胞, 具有高度可塑性和多样性, 而且为炎症反应中最主要的免疫防御细胞, 可促进炎症因子的形成, 从而促进疾病的进展。炎症反应中, 大量的炎性单核细胞 (巨噬细胞前体) 通过趋化因子梯度和各种粘附分子从骨

髓中被招募, 并随着组织局部微环境释放的生长因子和细胞因子而发生表型和功能的显著改变。美国一项以 RAW 264.7 细胞和小鼠 3 T3-L1 前脂肪细胞为材料的研究[24]显示: GLP-1/GLP-1 R 信号传导诱导人单核细胞衍生巨噬细胞(human monocyte-derived macrophage, HMDM)中转录激活因子 3 (activator of transcription 3, STAT3)活化, 进而诱导巨噬细胞向 M2 表型活化; 并在脂肪组织巨噬细胞(adipose tissue macrophages, ATMs)产生促炎细胞因子提供炎症与胰岛素抵抗之间的潜在联系的基础上[25] [26], 发现了 GLP-1 逆转了巨噬细胞对脂联素分泌的抑制作用。GLP-1 类似物利拉鲁肽通过调节信号转导子和转录激活子(Signal transducer and activator of transcription, STAT)的信号通路影响分化过程中巨噬细胞的重编程, 促进抗炎 M2 表型, 减少促炎细胞因子分泌[27]。除此之外, 也有动物模型研究报告 GLP-1 和它的类似物也可以通过间接促进 M2 极化、上调 M2 标志物 CD 163 [28]。GLP-1R 激动剂利拉鲁肽亦被证明可减少牙龈中牙周炎相关炎症 M1 巨噬细胞和牙槽骨表面的破骨细胞[29]。GLP-1 类似物显著减少了嗜酸性粒细胞产生 IL-4, IL-8 和 IL-13 这些嗜酸性粒细胞表面活化标志物的表达[30]。基于 GLP-1 具有神经营养和抗炎特性, 一项关于其类似物利拉鲁肽小鼠模型的研究结果显示: GLP-1 类似物可改善帕金森病患者肠屏障通透性、炎症反应和多巴胺能神经元损伤[31]。综上所述, GLP-1、GLP-1 R 及 GLP-1 类似物在炎症反应的过程中对巨噬细胞的影响不容忽视。

此外, 近年来也有动物实验研究结果证明, 胰高血糖素样肽 1 受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA)治疗可抑制吸入变应原诱导的中性粒细胞[32]。GLP-1R 激动剂艾塞那肽-4 (exendin-4, Ex-4)降低了氧糖剥夺(oxygen-glucose deprivation, OGD)诱导的星形胶质细胞源性血管内皮生长因子(VEGF-A)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、趋化因子单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)和趋化因子 C-X-C 基序配体 1 (CXCL-1), 可降低 OGD 后星形胶质细胞 JAK2/STAT3 信号通路的活化, 各种研究结果均提示 Ex-4 可以通过星形胶质细胞依赖的方式改善缺血诱导的炎症和血脑屏障破坏[33]。一项基于体外和体内多发性肌炎(polymyositis, PM)模型的功能研究, GLP-1RA 通过抑制肌纤维坏死性凋亡改善了肌肉无力, 肌肉重量下降和肌肉炎症[34]。需要进一步说明的是 PM 中受损的肌纤维经历 FASLG 介导的程序性坏死, 这是一种伴随着促炎介质释放的细胞调节死亡形式, 有助于加速肌肉炎症和肌肉无力。

总之, GLP-1 及其类似物可以抑制、减轻炎症免疫损害, 对于巨噬细胞的影响尤为明显, 通过抑制嗜酸性粒细胞、淋巴细胞等单核细胞等的增殖、分化, 进而影响炎症反应过程, 一定程度的保护机体的免疫功能。

3.2. 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)对钙磷代谢的影响

钙磷代谢对于调节和维持机体正常生理活动至关重要, 最主要的三个靶器官为肠、肾、骨[35]。钙负平衡可降低骨密度(bone mineral density, BMD), 低磷血症可刺激甲状旁腺激素的分泌, 增加骨吸收, 导致骨密度降低和骨质疏松[36]。

目前关于钙磷与 GLP-1 之间的研究较少, 文献荟萃分析结果为长期补充钙可能提高 GLP-1 的有效性, 并在该篇综述中的一项随机交叉实验例证, 参与者被提供了明确的饮食, 其中一组是面包, 每天补充 1 克磷酸钙, 另一组是安慰剂面包(间隔 2-wk washout), 在此实验中分别记录了两组参与者血液样品。并记录在不同时间磷的浓度, 结果发现重复给磷酸钙后 30 min、60 min 磷的浓度分别为 0.023 和 0.047, 活性 GLP-1 浓度显著升高; 安慰剂重复给药后 30 min、60 min、120 min、180 min 磷的浓度分别为 0.003、0.006、0.000、0.016, 可见补充磷酸钙后的血药浓度在 240 min 时显著高于补充安慰剂后的血药浓度(0.043); 可见, 干预后测量 GLP-1 反应 3 周磷酸钙干预后显著高于 3 周安慰剂组[37]。除此之外, 很多的动物模型和人体研究已经提供了初步证据, 表明钙在 GLP-1 分泌方面具有有效的协同作用[37]。在陈凯、吴若飞等人的大鼠模型研究中, 用 GLP-1 类似物利拉鲁肽(Liraglutide, LRG), 骨磷、骨钙水平比较治疗后, 治

疗组大鼠骨钙、骨磷水平明显高于对照组, 均 $p < 0.05$ [36]; 这就说明 LRG 对钙磷水平的调节有一定的影响。

以上研究成果在一定程度上说明, GLP-1 及其类似物对钙磷调节有协同效应, 但钙磷可促进瓣膜间质细胞钙化, 故对 AVC 的疾病进程有促进作用。

3.3. 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)与糖脂代谢

糖代谢包括糖酵解、磷酸戊糖途径和糖原转换, 其主要的作用是产生三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)以提供能量支持, 并为生物大分子的合成提供前体[38]。脂质是疏水分子, 具有多种生物功能, 例如储存能量、细胞膜的重要组成部分、参与双层结构的组装等; 具体到临床, 如高脂血症是心血管疾病的重要危险因素、癌细胞在脂质稳态中发生代谢变化、脂质稳态的失调与神经退行性疾病有关[39]。脂肪酸的氧化过程包括甘油三酯脂解、脂肪酸从血浆到肌浆的运输、肌内甘油三酯的可用性和水解率以及脂肪酸通过线粒体膜的运输[40]。糖类是主要的供能物质, 能够为人体提供能量; 脂肪是备用能源, 一般存储在皮下备用。糖代谢与脂肪代谢在人体的生理活动中具有重要的生理意义, 而 GLP-1 对二者均有调节意义, 以下我们就结合近年来专家学者们的研究成果作以举例说明。

在一项小鼠实验模型中[41], GLP-1RA/tesaglitazar (tesaglitazar 是过氧化物酶体增殖物激活受体 α 和 γ (peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma, PPAR α/γ)双激动剂)降低空腹血糖水平、提高了胰岛素的敏感性, 降低了甘油三酯水降低、显著改善葡萄糖耐量; 并且在实验过程中学者们进一步验证了低剂量的 GLP-1RA/tesaglitazar 同样具有上述作用。也有相关学者在相关文献中说明 GLP-1RA 通过刺激 GLP-1 受体, 以葡萄糖依赖的方式增加胰岛素分泌, 抑制胰高血糖素释放, 从而改善临床患者的血糖和体重[42]。近年来也有研究提示 GLP-1 可促进下丘脑星形胶质细胞 β -氧化, 进一步特异性 GLP-1R 缺失小鼠模型的建立, 其研究结果为缺乏星形胶质细胞 GLP-1R 信号可改善全身葡萄糖稳态, 成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF) 21 或星形胶质细胞特异性消融 FGF21 减弱了 GLP-1R 小鼠葡萄糖的代谢, 星形胶质细胞特异性 GLP-1R 消融增强了脑葡萄糖的可用性, 该研究证明了 GLP-1R 信号通路对于维持星形胶质细胞的线粒体完整性和功能是必需的, 下丘脑星形胶质细胞缺乏 GLP-1R 信号可轻度损害线粒体功能, 诱导细胞应激反应, 并伴有 FGF21 生成增加, 从而改善大脑和全身葡萄糖稳态, 增强记忆形成[43]。

结合以上专家学者们的研究成果以及糖和脂肪的基础生理作用, 我们不能否认 GLP-1 及其类似物对于糖脂代谢有一定促进作用, 特别是对于糖代谢尤为明显。

3.4. 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)与肠道菌群

“肠道菌群”是大量依附于人类肠道的微生物的总称, 其代谢产物可帮助宿主完成多种生理活动。相关医学报道, 胃肠道是人体细菌最多的部位。Eckburg 等人进一步分析了肠道菌群的基因组[44], 明确肠道微生物群落由六个科组成, 即韧皮菌科、类杆菌科、变形杆菌科、放线菌科、软骨菌科和疣鼻菌科, 其中大部分是厌氧生物, 参与调节人类的多种功能, 如为宿主提供代谢营养, 参与促进生长和免疫调节, 消除病原微生物, 维持肠道屏障的完整性和正常的平衡[45]。近年来, 随着糖尿病患者的数量增多, 关于 GLP-1 与肠道菌群的相关研究也逐渐增多。

2018 年的一项研究[46]提到 2 型糖尿病可能是由于肠道微生物组成和结构的不平衡。基于这一发现, 后来新疆医科大学的专家学者们分别建立了糖耐量正常的 Kazak 个体的 FMT (FMT from Kazak individuals with normal glucose tolerance, FMT-KNGT)模型和进行了粪便微生物群移植(faecal microbiota transplantation, FMT)的小鼠模型, 实验结果提示 FMT-KNGT 能够改善糖脂代谢的可能机制之一, 就是通过增加肠

道微生物群的多样性, 影响小鼠肠道中的不同微生物种类, 产生短链脂肪酸(Short-chain fatty acid, SCFA)的细菌水平可能增加, 导致小鼠粪便中 SCFA 含量增加。这种增加可能激活 GPR43/GLP-1 途径, 增加 GLP-1 在结肠中的表达, 进而调节葡萄糖和脂质代谢紊乱[46]。理论上 FMT-KNGT 可以通过改变负责生产 SCFAs 的细菌组成和激活 GPR43 (G 蛋白偶联受体 43 (G protein-coupled receptor 43, GPR43))/GLP-1 途径来改善糖脂紊乱。除此之外, 以鸡为研究模型的另一个研究提示, 短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路诱导 GLP-1 分泌, 进而调控肠道菌群对鸡肝脏脂肪生成的影响[47]。一项关于 GLP-1RA 对肠道细菌变化的影响相关的小鼠实验研究中发现, LRG 会增加小鼠体内大肠杆菌的含量, LRG 在葡聚糖硫酸钠结肠炎中, 利拉鲁肽可减弱盲肠中紧密连接基因的表达, LRG 结肠炎中促进细菌易位[48]。

简而言之, GLP-1 及其类似物有保护肠道正常菌群的作用, 进而促进机体的营养吸收、抗菌、机体代谢及免疫等。

3.5. 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)与分子生物学

在此, 我们主要介绍目前已知的与 AVC 相关的分子生物学指标, 即前文中提到的 miRNA、视蛋白、BMP-2 基因。miRNA 是一类由内源基因编码的长度约为 22 个核苷酸的小型非编码单链 RNA 分子, 主要通过识别同源序列和干扰转录、翻译或表观遗传过程来调节基因表达[49]。视蛋白是一种分子量约为 30~50 kDa 的膜蛋白, 包括 1 个胞外氨基末端、7 个跨膜区和 1 个胞内羧基末端, 属于 GPCR 超家族[50]; 目前已有研究证实, 动物视蛋白种类多、分布广, 具有视觉感光和调节生物昼夜节律、参与瞳孔对光反射等一些非视觉功能[51]。BMP-2 是转化生长因子 β 超家族成员之一, 具有诱导未分化间充质干细胞向成软骨细胞和成骨细胞定向分化与增殖的能力, 促进成骨细胞分化成熟, 参与骨和软骨生长发育及其重建过程, 进而促进骨形成[52]。目前已有研究提示 BMP-2 它通过促炎和促动脉粥样硬化作用增加斑块形成, 促进氧化应激、内皮功能障碍和成骨分化, 在 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞密集浸润区域的肌成纤维细胞和前成骨细胞的钙化瓣膜骨化区域过表达, 它作为动脉粥样硬化之间的连接体具有正常骨形成机制的血管钙化, 此外还可诱导血管生成、内皮细胞增殖和迁移[53] [54] [55]。

在胰腺 β 细胞中, GLP-1 可以激活不同的细胞信号通路[56]。GLP-1 主要刺激腺苷酸环化酶, 导致细胞内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)水平升高, 随后激活 PKA (protein kinase A system, PKA)和环腺苷酸结合蛋白, 最终增强葡萄糖刺激胰岛素分泌(glucose stimulated insulin secretion, GSIS) [57]。有研究者利用 PCR 测量新鲜分离的大鼠、小鼠和人的胰岛中经 GLP-1 给药 24 小时胰岛的 miRNA 水平, 结果证明 GLP-1 对胰腺 β 细胞的作用可以通过 miRNA 谱表达介导, GLP-1 选择性地诱导 miR-132 和 miR-212 的表达, 从而增加葡萄糖, GLP-1 刺激胰岛素分泌[58]。作者进一步通过用 miRNAs 的前体抑制剂转染 INS-1 细胞, 研究 miRNAs 对胰岛素分泌的作用, 在研究的 250 个 miRNAs 中, miR-132 和 miR-212 在 INS-1 832/3 细胞中被 GLP-1 明显上调了 2 倍以上, 随后在新鲜分离的大鼠、小鼠和人的胰岛体内输注 GLP-1 的胰岛中再一次验证了上述结果。GLP-1 对 miR-132 和 miR-212 的诱导与 cAMP 的产生相关, miR-132 或 miR-212 的过量表达明显增强了细胞中葡萄糖对胰岛素的刺激, 并恢复了对 GLP-1 的胰岛素反应。该研究最终的结论为 GLP-1 通过胰岛 β 细胞中的 cAMP/PKA 依赖途径增加 miRNAs 132 和 212 的表达; miR-132 或 miR-212 的过量表达可以增强葡萄糖和 GLP-1 刺激的胰岛素分泌[58]。另一方面, 也有研究者利用双酚 A (Bisphenol A, BPA)可以破坏葡萄糖平衡并损害胰岛功能的特性, 建立了雄性小鼠 (4 周岁)用 BPA (50 或 500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$)治疗 8 周的研究模型, 并观察了全身葡萄糖平衡、胰岛形态和功能以及 miR-338 介导的分子信号转导, 最终证实 miR-338 调节胰腺和十二指肠顺行因子 1, 从而促使 BPA 诱导的胰岛素分泌功能失调, 短期 BPA 暴露通过激活 G-蛋白偶联雌激素受体 1 下调了 miR-338, 而长期

BPA 暴露通过抑制 GLP-1R 上调了 miR-338, 即 BPA 调节 G-蛋白偶联雌激素受体 1/GLP-1R 以介导 miR-338 的表达, 从而起到控制 Pdx1 依赖的胰岛素分泌的作用[59]。

视蛋白有 7 个亚家族, 即脊椎动物视觉和非视觉视蛋白亚家族、encephalopsin/tmt-opsin 亚家族、Gq 偶联视蛋白/melanopsin 亚家族、Go 偶联视蛋白亚家族、neuropsin 亚家族、peropsin 亚家族和视黄醛光异构酶(retinal photoisomerase)亚家族, 特别需要注意的是视黄醛光异构酶亚家族主要包括视网膜 GPCR 和视网膜色素, 二者均可表达于脊椎动物和软体动物的视网膜[50]。Yildirim 等发现人视网膜中的 GLP-1R 表达高于肝脏和肠道的表达, 但在糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)的视网膜组织中表达较低, 证明 GLP-1R 水平与 DR 的发生发展密切相关[60]。以往报道中提到 GLP-1 RA 可以通过提高谷氨酸-天门冬氨酸转运蛋白的水平, 减少细胞外谷氨酸的含量, 保护光感受器细胞和双极细胞, 从而提高 DR 视网膜神经的电生理功能, 这与视蛋白存在协同生理作用, 具体的分子机制尚不清楚, 有待于广大专家的进一步研究。在聂元鹏等人的文献荟萃分析中, 也论述到 GLP-1 RA 通过激活 GLP-1R 来保护外部血管-视网膜屏障; GLP-1R 激活的 c AMP/PKA 或者 c AMP/Epac 通路主要介导了 GLP-1 RA 的急性效应, GLP-1 RA 的长期效应通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/Akt 通路调控上[61]。

另有研究证明 PI3K/AKT 信号通路、PPAR γ 通路在不同的细胞中调节细胞的增殖和分化, 在细胞生命活动中起重要的作用。在间充质干细胞中 PPAR γ 的激活能够增强 Runx2 启动子的组蛋白激活标记来影响 BMP-2 的作用, 同时 PPAR γ 靶基因启动子的组蛋白激活标记的表达在一定条件下也可通过 BMP-2 刺激而提高, 故 BMP-2 与 PPAR- γ 信号通路是相互交叉的, 共同调节细胞活动[62], 如前文所述 GLP-1RA/tesaglitazar 通过此信号降低血糖、增强胰岛素的敏感性, 这至少说明二者之间存在间接的联系, 其明确的分子机制还需进一步的探究。再者丁海璇等论述 GLP-1 减缓骨质疏松的分子机制有: Wnt/ β -catenin 信号通路、Hedgehog/Gli1 信号通路、OPG/RANKL 信号通路[63]。王婷等用倒置相差显微镜观察人成骨细胞(体外原代培养)的实验中, 用不同浓度的利拉鲁肽作用于人成骨细胞 24 小时, 统计分析得出结论: 低浓度 GLP-1 可能通过 Wnt 信号通路参与成骨细胞增殖调控过程; 高浓度 GLP-1 抑制 Wnt 信号通路相关基因表达, 可能通过其他未知通路促进成骨细胞的骨形成过程[64]。

总之, 以上所举证的研究成果, 均直接或间接说明了 GLP-1 及其类似物与 mi RNA、视蛋白、BMP-2 的信号传导通路均存在交叉作用。

4. 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)与主动脉瓣钙化(AVC)

GLP-1 是来源于胰高血糖素原的一种含有 30 个氨基酸的激素, 并通过单一的 GLP-1 受体[65]发挥其作用, 可以增加胰岛素调节血糖的敏感性、控制能量平衡[66], 其有部分逆转老龄化退行性疾病的作用[67]。AVC 是一种常见的慢性退行性心脏瓣膜疾病, 主要表现为主动脉瓣增厚和钙化, 前文已提到 AVC 的临床机制涉及炎症反应、脂质积聚、钙磷代谢及分子生物学等。

一项上海瑞金医院数据库中关于 AVC 患者的回顾性研究, 通过免疫组织化学分析比较钙化的主动脉瓣组织和正常的主动脉瓣组织之间的 GLP-1 浓度, 进行多变量回归分析表明, GLP-1 水平与 AVC 风险独立相关。在体外 GLP-1 以剂量和时间依赖的方式拮抗 AVC, 它下调了 RUNX2、MSX2、BMP2 和 BMP4 的表达, 但上调了 SOX9 的表达[68]。另一关于用 GLP-1 刺激小鼠原代瓣膜间质细胞生物分子学研究[69], 使用 GLP-1 刺激小鼠原代瓣膜间质细胞, 结果显示 GLP-1 能够上调 SOX9 的表达, 提示 GLP-1 可能通过 SOX9 调控细胞钙化。结合既往分子学研究提示主动脉瓣膜间质细胞过表达 SOX9 可减缓钙化进程, 而 Notch 通路对 SOX9 激活起调控作用。

总体来说, GLP-1 及其类似物的生物学效均为: 减缓了 AVC 的进程, 对主动脉瓣具有保护作用。这

些研究成果也进一步说明了在临床工作中我们应该考虑应用 GLP-1 及其类似物干预 AVC 的进展。

5. 总结与展望

根据联合国发布的 2019 年《世界人口展望》[70], 2020 年全球 60 岁以上的人口将达到 10.5 亿, 占总人口数 13.5%; 我国的形式更严峻, 2020 年 60 岁以上的人口约 2.6 亿。随着老龄化程度的持续加深, AVC 患者的数量逐年增多, 大大降低了老年患者的生活质量。OxVALVE 人群队列研究预测[71] 2056 年仅在英国, 患有中度或重度瓣膜性心脏病的老年人数就会增加一倍以上, 从 1.5 飞速生长为 330 万人。流行病学显示, 钙化性主动脉疾病在 ≥ 65 岁人群中占 26%, 75~84 岁人群中占 35%, ≥ 85 岁高达 50% [72]。可见 AVC 已经是一个不可忽视的临床疾病, 应该早起给予干预, 延缓疾病进程。

GLP-1 及其类似物目前已广泛应用于临床糖尿病、肥胖等相关疾病的治疗, 可针对 AVC 的治疗缺少关注。本文以 AVC 发生机制为出发点, 阐述了 GLP-1 及其类似物在其发生发展过程中炎性反应、钙磷代谢、糖脂代谢、肠道菌群紊乱以及分子生物学方面的作用, 可见 GLP-1 及其类似物对 AVC 有明显的延缓作用, 在以后的临床诊疗过程中能否考虑早期给予治疗, 改善不良疾病不良结局。需要特别注意的是, GLP-1 及其类似物与钙磷代谢为协同作用, 这对于 AVC 的进展有促进作用, 在 GLP-1 及其类似物的临床应用中, 应该监测该指标, 但具体指标还需要大量的临床伦理学实验及动物模型实验数据论证, 这就需要我们广大医学者及相关学者进一步探究。

参考文献

- [1] Chen, Z.Y., Gordillo-Martinez, F., Jiang, L., et al. (2021) Zinc Ameliorates Human Aortic Valve Calcification through GPR39 Mediated ERK1/2 Signalling Pathway. *Cardiovascular Researches*, **117**, 820-835. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa090>
- [2] Rodriguez-Gabella, T., Voisine, P., Puri, R., Pibarot, P. and Rodes-Cabau, J. (2017) Aortic Bioprosthetic Valve Durability: Incidence, Mechanisms, Predictors, and Management of Surgical and Transcatheter Valve Degeneration. *Journal of the American College of Cardiology*, **70**, 1013-1028. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.715>
- [3] Kossar, A.P., Wanda, A., Grau, J.B., et al. (2020) Circulating and Tissue Matricellular RNA and Protein Expression in Calcific Aortic Valve Disease. *Physiological Genomics*, **52**, 191-199. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00104.2019>
- [4] Natarajan, B., Aaron, W. and Pushpa, P. (2015) Th17 Inflammation Model of Oropharyngeal Candidiasis in Immunodeficient Mice. *Journal of Visualized Experiments*, No. 96, Article 52538.
- [5] Villa-Bellosta, R. (2021) Vascular Calcification: Key Roles of Phosphate and Pyrophosphate. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 13536. <https://doi.org/10.3390/ijms222413536>
- [6] Lu, W.T., Hynek, P., Abdonas, T., et al. (2022) Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension, Diabetes and Hypercholesterolemia, and Associated Risk Factors in the Czech Republic, Russia, Poland and Lithuania: a Cross-Sectional Study. *BMC Public Health*, **22**, Article No. 883. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13260-3>
- [7] Liu, Z.H., Li, J.Y., Liu, H.Y., et al. (2019) The Intestinal Microbiota Associated with Cardiac Valve Calcification Differs from that of Coronary Artery Disease. *Atherosclerosis*, **284**, 121-128. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.11.038>
- [8] Song, R., Fullerton, D.A., Ao, L., et al. (2017) Altered MicroRNA Expression Is Responsible for the Pro-Osteogenic Phenotype of Interstitial Cells in Calcified Human Aortic Valves. *Journal of the American Heart Association*, **6**, e005364. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005364>
- [9] Juul, H.J. (2007) The Physiology of Glucagon-Like Peptide 1. *Physiological Reviews*, **87**, 1409-1439. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2006>
- [10] Charles, P., Scott, H.R., Kirk, R.K., et al. (2014) GLP-1 Receptor Localization in Monkey and Human Tissue: Novel Distribution Revealed with Extensively Validated Monoclonal Antibody. *Endocrinology*, **155**, 1280-1290. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1934>
- [11] Chen, Y., Xu, Y.N., Ye, C.Y., et al. (2022) GLP-1 Mimetics as a Potential Therapy for Nonalcoholic Steatohepatitis. *Acta Pharmacologica Sinica*, **43**, 1156-1166. <https://doi.org/10.1038/s41401-021-00836-9>
- [12] Saraiva, J.F.K. and Franco, D. (2021) Oral GLP-1 Analogue: Perspectives and Impact on Atherosclerosis in Type 2

- Diabetic Patients. *Cardiovascular Diabetology*, **20**, Article No. 235. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01417-0>
- [13] Baggio, L.L., Yusta, B., Mulvihill, E.E., *et al.* (2018) GLP-1 Receptor Expression within the Human Heart. *Endocrinology*, **159**, 1570-1584. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00004>
- [14] Drucker, D.J. (2002) Biological Actions and Therapeutic Potential of the Glucagon-Like Peptides. *Gastroenterology*, **122**, 531-544. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.31068>
- [15] Duan, L.H., Rao, X.Q., Braunstein, Z., *et al.* (2017) Role of Incretin Axis in Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article 1734. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01734>
- [16] Drucker, D.J. (2018) Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-Like Peptide-1. *Cell Metabolism*, **27**, 740-756. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>
- [17] Müller, T.D., Finan, B., Bloom, S.R., *et al.* (2019) Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1). *Molecular Metabolism*, **30**, 72-130. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010>
- [18] Sandoval, D. (2008) CNS GLP-1 Regulation of Peripheral Glucose Homeostasis. *Physiology & Behavior*, **94**, 670-674. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2008.04.018>
- [19] Burmeister, M.A., Brown, J.D., Ayala, J.E., *et al.* (2017) The Glucagon-Like Peptide-1 Receptor in the Ventromedial Hypothalamus Reduces Short-Term Food Intake in Male Mice by Regulating Nutrient Sensor Activity. *The American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **313**, E651-E662. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00113.2017>
- [20] Alessia, C., Minrong, A., Nicolas, N., *et al.* (2022) Anorectic and Aversive Effects of GLP-1 Receptor Agonism Are Mediated by Brainstem Cholecystokinin Neurons, and Modulated by GIP Receptor Activation. *Molecular Metabolism*, **55**, Article 101407. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101407>
- [21] Gribble, F.M. and Reimann, F. (2019) Function and Mechanisms of Enteroendocrine Cells and Gut Hormones in Metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*, **15**, 226-237. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0168-8>
- [22] Qu, L., Matz, A.J., Karlinsey, K., Cao, Z., Vella, A.T. and Zhou, B. (2022) Macrophages at the Crossroad of Meta-Inflammation and Inflammation. *Genes*, **13**, Article 2074. <https://doi.org/10.3390/genes13112074>
- [23] Moro-García, M.A., Mayo, J.C., Sainz, R.M. and Alonso-Arias, R. (2018) Influence of Inflammation in the Process of T Lymphocyte Differentiation: Proliferative, Metabolic, and Oxidative Changes. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 339. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00339>
- [24] Daisuke, S., Yukio, F., Yoshihiro, K., *et al.* (2012) Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Induces M2 Polarization of Human Macrophages via STAT3 Activation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **425**, 304-308. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.07.086>
- [25] Lumeng, C.N., Bodzin, J.L. and Saltiel, A.R. (2007) Obesity Induces a Phenotypic Switch in Adipose Tissue Macrophage Polarization. *The Journal of Clinical Investigation*, **117**, 175-184. <https://doi.org/10.1172/JCI29881>
- [26] Shiho, F., Isao, U., Agussalim, B., *et al.* (2009) Regulatory Mechanisms for Adipose Tissue M1 and M2 Macrophages in Diet-Induced Obese Mice. *Diabetes*, **58**, 2574-2582. <https://doi.org/10.2337/db08-1475>
- [27] Ángela, V., Jorge, N., Herrero-Cervera, A., *et al.* (2017) The GLP-1 Analogue Lixisenatide Decreases Atherosclerosis in Insulin-Resistant Mice by Modulating Macrophage Phenotype. *Diabetologia*, **60**, 1801-1812. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4330-3>
- [28] Zubair, S., Thomas, K., Deiliis, J.A., *et al.* (2011) Long-Term Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibition Reduces Atherosclerosis and Inflammation via Effects on Monocyte Recruitment and Chemotaxis. *Circulation*, **124**, 2338-2349. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.041418>
- [29] Noritaka, S., Kei, A., Nakamura, N., *et al.* (2020) Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Liraglutide Ameliorates the Development of Periodontitis. *Journal of Diabetes Research*, **2020**, Article ID: 8843310. <https://doi.org/10.1155/2020/8843310>
- [30] Mitchell, P.D., Salter, B.M., Oliveria, J.P., *et al.* (2017) Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Expression on Human Eosinophils and Its Regulation of Eosinophil Activation. *Clinical & Experimental Allergy*, **47**, 331-338. <https://doi.org/10.1111/cea.12860>
- [31] Su, Y.F., Liu, N., Zhang, Z.J., *et al.* (2022) Cholecystokinin and Glucagon-Like Peptide-1 Analogues Regulate Intestinal Tight Junction, Inflammation, Dopaminergic Neurons and α -Synuclein Accumulation in the Colon of Two Parkinson's Disease Mouse Models. *European Journal of Pharmacology*, **926**, Article 175029. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175029>
- [32] Toki, S., Newcomb, D.C., Printz, R.L., Cahill, K.N., Boyd, K.L., Niswender, K.D. and Peebles Jr., R.S. (2021) Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Inhibits Aeroallergen-Induced Activation of ILC2 and Neutrophilic Airway Inflammation in Obese Mice. *Allergy*, **76**, 3433-3445. <https://doi.org/10.1111/all.14879>
- [33] Shan, Y., Tan, S., Lin, Y., Liao, S., Zhang, B., Chen, X., Wang, J., Deng, Z., Zeng, Q., Zhang, L., Wang, Y., Hu, X.,

- Qiu, W., Peng, L. and Lu, Z. (2019) The Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Reduces Inflammation and Blood-Brain Barrier Breakdown in an Astrocyte-Dependent Manner in Experimental Stroke. *Journal of Neuroinflammation*, **16**, Article No. 242. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1638-6>
- [34] Kamiya, M., Mizoguchi, F. and Yasuda, S. (2022) Amelioration of Inflammatory Myopathies by Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist via Suppressing Muscle Fibre Necroptosis. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, **13**, 2118-2131. <https://doi.org/10.1002/jcsm.13025>
- [35] Sun, M., Wu, X., Yu, Y., Wang, L., Xie, D., Zhang, Z., Chen, L., Lu, A., Zhang, G. and Li, F. (2020) Disorders of Calcium and Phosphorus Metabolism and the Proteomics/Metabolomics-Based Research. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article 576110. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.576110>
- [36] Chen, K., Wu, R., Mo, B., Yan, X., Shen, D. and Chen, M. (2021) Comparison between Liraglutide Alone and Liraglutide in Combination with Insulin on Osteoporotic Rats and Their Effect on Bone Mineral Density. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, **21**, 142-148.
- [37] Trautvetter, U. and Jahreis, G. (2014) Effect of Supplementary Calcium Phosphate on Plasma Gastrointestinal Hormones in a Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Human Study. *British Journal of Nutrition*, **111**, 287-293. <https://doi.org/10.1017/S0007114513002341>
- [38] Zhang, S., Lachance, B.B., Mattson, M.P. and Jia, X. (2021) Glucose Metabolic Crosstalk and Regulation in Brain Function and Diseases. *Progress in Neurobiology*, **204**, Article 102089. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2021.102089>
- [39] Segatto, M., Cutone, A. and Pallottini, V. (2022) Fat Checking: Emerging Role of Lipids in Metabolism and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 13842. <https://doi.org/10.3390/ijms232213842>
- [40] Muscella, A., Stefano, E., Lunetti, P., Capobianco, L. and Marsigliante, S. (2020) The Regulation of Fat Metabolism During Aerobic Exercise. *Biomolecules*, **10**, Article 1699. <https://doi.org/10.3390/biom10121699>
- [41] Quarta, C., Stemmer, K., Novikoff, A., Yang, B., Klingelhuber, F., Harger, A., Bakhti, M., Bastidas-Ponce, A., Baugé, E., Campbell, J.E., Capozzi, M., Clemmensen, C., Collden, G., Cota, P., Douros, J., Drucker, D.J., DuBois, B., Feuchtinger, A., Garcia-Caceres, C., Grandl, G., Hennuyer, N., Herzig, S., Hofmann, S.M., Knerr, P.J., Kulaj, K., Lalloyer, F., Lickert, H., Liskiewicz, A., Liskiewicz, D., Maity, G., Perez-Tilve, D., Prakash, S., Sanchez-Garrido, M.A., Zhang, Q., Staels, B., Krahmer, N., DiMarchi, R.D., Tschöp, M.H., Finan, B. and Müller, T.D. (2022) GLP-1-Mediated Delivery of Tesaglitazar Improves Obesity and Glucose Metabolism in Male Mice. *Nature Metabolism*, **4**, 1071-1083. <https://doi.org/10.1038/s42255-022-00617-6>
- [42] Lyseng-Williamson, K.A. (2019) Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Analogues in Type 2 Diabetes: Their Use and Differential Features. *Clinical Drug Investigation*, **39**, 805-819. <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00826-0>
- [43] Timper, K., Del Río-Martín, A., Cremer, A.L., Bremser, S., Alber, J., Giavalisco, P., Varela, L., Heilinger, C., Nolte, H., Trifunovic, A., Horvath, T.L., Kloppenburg, P., Backes, H. and Brüning, J.C. (2020) GLP-1 Receptor Signaling in Astrocytes Regulates Fatty Acid Oxidation, Mitochondrial Integrity, and Function. *Cell Metabolism*, **31**, 1189-1205. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.05.001>
- [44] Eckburg, P.B., Bik, E.M., Bernstein, C.N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., Gill, S.R., Nelson, K.E. and Relman, D.A. (2005) Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science*, **308**, 1635-1638. <https://doi.org/10.1126/science.1110591>
- [45] Jin, M., Qian, Z., Yin, J., Xu, W. and Zhou, X. (2019) The Role of Intestinal Microbiota in Cardiovascular Disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **23**, 2343-2350. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14195>
- [46] Ma, Y., You, X., Mai, G., Tokuyasu, T. and Liu, C. (2018) A Human Gut Phage Catalog Correlates the Gut Phageome with Type 2 Diabetes. *Microbiome*, **6**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0410-y>
- [47] Zhang, J.M., Sun, Y.S., Zhao, L.Q., Chen, T.T., Fan, M.N., Jiao, H.C., Zhao, J.P., Wang, X.J., Li, F.C., Li, H.F. and Lin, H. (2019) SCFAs-Induced GLP-1 Secretion Links the Regulation of Gut Microbiome on Hepatic Lipogenesis in Chickens. *Frontiers in Microbiology*, **10**, Article 2176. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02176>
- [48] Kato, S., Sato, T., Fujita, H., Kawatani, M. and Yamada, Y. (2021) Effects of GLP-1 Receptor Agonist on Changes in the Gut Bacterium and the Underlying Mechanisms. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 9167. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88612-x>
- [49] Chen, L., Heikkinen, L., Wang, C., Yang, Y., Sun, H. and Wong, G. (2019) Trends in the Development of miRNA Bioinformatics Tools. *Briefings in Bioinformatics*, **20**, 1836-1852.
- [50] 王卫杰, 刘新颖, 赵文爱, 李泽民. 视蛋白[J]. 生命的化学, 2009, 29(3): 440-443.
- [51] Feuda, R., Menon, A.K. and Göpfert, M.C. (2022) Rethinking Opsins. *Molecular Biology and Evolution*, **39**, msac033. <https://doi.org/10.1093/molbev/msac033>
- [52] 田壮, 汪雕雕, 张鑫, 李汉臣, 周建, 姚琦. 骨形态发生蛋白 2 间接调控骨细胞骨硬化蛋白基因表达的机制[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(11): 1686-1691.

- [53] Mohler III, E.R., *et al.* (2001) Bone Formation and Inflammation in Cardiac Valves. *Circulation*, **103**, 1522-1528. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.11.1522>
- [54] Demer, L.L., *et al.* (1994) Mechanism of Calcification in Atherosclerosis. *Trends in Cardiovascular Medicine*, **4**, 45-49. [https://doi.org/10.1016/1050-1738\(94\)90025-6](https://doi.org/10.1016/1050-1738(94)90025-6)
- [55] David, L., *et al.* (2009) Emerging role of Bone Morphogenetic Proteins in Angiogenesis. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **20**, 203-212. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2009.05.001>
- [56] Capuani, B., Pacifici, F., Della-Morte, D. and Lauro, D. (2018) Glucagon Like Peptide 1 and MicroRNA in Metabolic Diseases: Focusing on GLP1 Action on miRNAs. *Frontiers in Endocrinology*, **9**, Article 719. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00719>
- [57] MacDonald, P.E., El-Kholy, W., Riedel, M.J., Salapatek, A.M., Light, P.E. and Wheeler, M.B. (2002) The Multiple Actions of GLP-1 on the Process of Glucose-Stimulated Insulin Secretion. *Diabetes*, **3**, S434-S442. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.2007.S434>
- [58] Shang, J., Li, J., Keller, M.P., Hohmeier, H.E., Wang, Y., Feng, Y., Zhou, H.H., Shen, X., Rabaglia, M., Soni, M., Attie, A.D., Newgard, C.B., Thornberry, N.A., Howard, A.D. and Zhou, Y.P. (2015) Induction of miR-132 and miR-212 Expression by Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) in Rodent and Human Pancreatic β -Cells. *Molecular Endocrinology*, **29**, 1243-1253. <https://doi.org/10.1210/me.2014-1335>
- [59] Wei, J., Ding, D., Wang, T., Liu, Q. and Lin, Y. (2017) MiR-338 Controls BPA-Triggered Pancreatic Islet Insulin Secretory Dysfunction from Compensation to Decompensation by Targeting Pdx-1. *The FASEB Journal*, **31**, 5184-5195. <https://doi.org/10.1096/fj.201700282R>
- [60] Hebsgaard, J.B., Pyke, C., Yildirim, E., Knudsen, L.B., Heegaard, S. and Kvist, P.H. (2018) Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Expression in the Human Eye. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **20**, 2304-2308. <https://doi.org/10.1111/dom.13339>
- [61] 聂元鹏, 何学敏, 陈燕铭. 胰高血糖素样肽 1 受体激动剂在糖尿病视网膜病变中的应用进展[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(11): 947-951.
- [62] Takada, I., Kouzmenko, A.P. and Kato, S. (2010) PPAR-Gamma Signaling Crosstalk in Mesenchymal Stem Cells. *PPAR Research*, **2010**, Article ID: 341671.
- [63] 丁海璇, 李铁力, 田园, 杨丽. 胰高血糖素样肽-1 在骨质疏松症中的影响及作用机制的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(9): 1379-1384.
- [64] 王婷, 董进. 胰高血糖素样肽-1 类似物对人成骨细胞 Wnt 信号通路相关基因表达的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(6): 580-583.
- [65] Drucker, D.J. (2022) GLP-1 Physiology Informs the Pharmacotherapy of Obesity. *Molecular Metabolism*, **57**, Article 101351. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101351>
- [66] Liao, E.P. (2012) Management of Type 2 Diabetes: New and Future Developments in Treatment. *The American Journal of Medicine*. **125**, S2-S3. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.05.008>
- [67] Li, Y., Perry, T., Kindy, M.S., Harvey, B.K., Tweedie, D., Holloway, H.W., Powers, K., Shen, H., Egan, J.M., Sambamurti, K., Brossi, A., Lahiri, D.K., Mattson, M.P., Hoffer, B.J., Wang, Y. and Greig, N.H. (2009) GLP-1 Receptor Stimulation Preserves Primary Cortical and Dopaminergic Neurons in Cellular and Rodent Models of Stroke and Parkinsonism. *The Proceedings of the National Academy of Sciences*, **106**, 1285-1290. <https://doi.org/10.1073/pnas.0806720106>
- [68] Xiao, F., Zha, Q., Zhang, Q., Wu, Q., Chen, Z., Yang, Y., Yang, K. and Liu, Y. (2021) Decreased Glucagon-Like Peptide-1 Is Associated with Calcific Aortic Valve Disease: GLP-1 Suppresses the Calcification of Aortic Valve Interstitial Cells. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Article 709741. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.709741>
- [69] 查晴, 肖凡, 张倩茹, 叶佳雯, 张煜, 杨玲, 杨克, 刘艳. 主动脉瓣膜钙化中胰高血糖素样肽-1 对 Notch1-Sox9 信号通路的调控作用[J]. 国际心血管病杂志, 2021, 48(6): 370-375+379.
- [70] 国家统计局. 第七次全国人口普查公报(第五号)——人口年龄构成情况[J]. 中国统计, 2021(5): 10-11.
- [71] Coffey, S., d'Arcy, J.L., Loudon, M.A., Mant, D., Farmer, A.J., Prendergast, B.D. and OxVALVEPCS Group (2014) The OxVALVE Population Cohort Study (OxVALVE-PCS)—Population Screening for Undiagnosed Valvular Heart Disease in the Elderly: Study Design and Objectives. *Open Heart*, **1**, e000043. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2014-000043>
- [72] van Engeland, N.C.A., Bertazzo, S., Sarathchandra, P., *et al.* (2017) Aortic Calcified Particles Modulate Valvular Endothelial and Interstitial Cells. *Cardiovascular Pathology*, **28**, 36-45. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2017.02.006>