

GLP-1 类药物对糖尿病肾病肾脏保护作用的研究进展

尹卫芹 张文健 许世清 姜晋宁

摘要 糖尿病肾病是糖尿病的常见并发症,对患者健康和生命威胁严重,但目前治疗手段匮乏。GLP-1 类药物是近年研发的治疗糖尿病新药,它可促进胰腺 β 细胞分泌胰岛素,临床用于辅助降糖药物。研究显示除胰岛外, GLP-1 受也表达在肾脏,动物实验显示 GLP-1 对糖尿病肾脏具有明显保护作用,并且这种保护作用与其控制血糖、血压及体重无关,是 GLP-1 直接作用于肾小球和肾小管起到保护作用。本文针对 GLP-1 类药物在治疗糖尿病肾病方面的研究进展进行综述。

关键词 胰高血糖素样肽-1 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 二肽基肽酶-4 抑制剂 糖尿病肾病;

中图分类号 R587

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.08.048

一、糖尿病肾病

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是引起终末期肾脏疾病的主要原因。糖尿病患者体内长期代谢紊乱导致的肾小球病变是 DN 的主要病理改变,此外,糖尿病肾病也表现出纤维化、肾小管萎缩及缺血性坏死等肾脏间质病变。目前公认的引起 DN 的主要分子机制主要包括 4 个:多元醇信号通路的增强,晚期糖基化终末产物(advanced glycation end-product, AGE)的增加,蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)亚型的激活,以及己糖胺信号途径的增强。这 4 个机制最终引起血流动力学和糖代谢途径的异常,导致肾脏损伤^[1]。此外,促纤维化因子如转化生长因子 $\beta 1$ 和结缔组织生长因子升高与肾间质纤维化及炎症反应有关。糖尿病时各种因素相互作用,造成肾脏损伤。因此,抑制 DN 发生的任意环节,可能对预防、延缓甚至逆转糖尿病肾病也许对于预防 DN 发展为 ESRD 或延缓 DN 的进程起着重要作用。

目前糖尿病肾病的治疗主要是控制血糖、血脂、血压等针对基础疾病的治疗措施,尚无特异有效的治疗手段。实验研究显示,主要由肠道 L 细胞分泌的胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)不仅具有保护胰岛 β 细胞和促进胰岛素分泌的作

用,而且具有对肾脏的直接保护作用。

二、GLP-1 及 GLP-1 类药物

GLP-1 主要由胰高血糖素原基因转录翻译,蛋白水解酶切割形成。机体的肠末梢 L 细胞、胰岛内分泌 α 细胞及中枢神经系统的神经元细胞等均可生成 GLP-1^[2-5]。GLP-1 可增加胰岛内分泌 β 细胞对葡萄糖的敏感度,从而刺激胰岛素的分泌^[5]。GLP-1 与其受体 (GLP-1 receptor, GLP-1R) 结合发挥作用。除胰岛外, GLP-1R 还表达在多种器官上,包括肾脏、肺脏、内皮细胞等^[6, 7]。GLP-1R 的广泛分布,提示 GLP-1 在这些组织上可能也具有一定作用。研究发现,在胰腺胰岛细胞和肾脏组织内, GLP-1 可通过 GLP-1R 信号抑制胰腺胰岛细胞的凋亡,发挥降低血糖及减轻肾脏损伤的作用^[8, 9]。在啮齿动物研究发现, GLP-1 具有预防糖尿病肾病发生的作用。另外, GLP-1 对肾小球损伤、肾小管间质纤维化、及肾小管上皮细胞炎症和凋亡也具有重要作用^[10]。生理条件下的天然 GLP-1 半衰期约 2min, 被主要由肝脏产生的二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 降解^[10]。因此,抑制 DPP-4 的作用可延长 GLP-1 的生物半衰期。

三、GLP-1 类药物

基于 GLP-1 的体内代谢过程,目前开发的 GLP-1 类药物从作用机制上主要分成两类:一类是 GLP-1R 激动剂,是对 GLP-1 进行结构修饰使其不易被 DPP-4 降解的合成肽,在循环中更稳定并具有更长的半衰期;另一类是 DPP-4 抑制剂,通过抑制 DPP-4 活性从而延缓内源性 GLP-1 的降解,提高

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81370873,81370918);国家自然科学基金发展计划基金资助项目(2012CB966402)

作者单位:100730 北京协和医学院研究生院(尹卫芹、姜晋宁); 100029 北京,中日友好医院临床医学研究所(尹卫芹、张文健、许世清、姜晋宁)

通讯作者:姜晋宁,电子信箱:Lou_jn@163.com

GLP-1 的作用。GLP-1 类药物主要通过激活 GLP-1R,启动细胞内信号转导途径,刺激胰岛素的分泌和抑制胰高血糖素的产生从而治疗糖尿病。这类药物诱发低血糖的风险较低^[11]。此外,GLP-1 受体激动剂还可延缓胃排空、降低食欲,而 DPP-4 抑制剂无此作用。

临床上使用的 GLP-1R 激动剂主要有艾塞那肽和利拉鲁肽,而 DPP-4 抑制剂主要包括有西他列汀、沙克列汀、维达列定、阿格列定及利拉利汀。另有十余种 GLP-1 类药物处于研发阶段。GLP-1R 受体激动剂与 DPP-4 抑制剂的药代动力学特征和排泄模式不同,如 DPP-4 抑制剂的利拉利汀主要被肝脏清除,沙克列汀主要被肾脏清除,而 GLP-1R 激动剂艾塞那肽主要由肾脏清除,利拉鲁肽主要被机体内的蛋白酶水解。DPP-4 抑制剂能够引起内源性 GLP-1 水平的增加,但与 GLP-1R 之间的相互作用弱于 GLP-1R 激动剂。因此,DPP-4 抑制剂的降糖作用弱于 GLP-1R 激动剂的降糖作用^[11]。

在对 GLP-1 受体激动剂和 DPP-4 抑制剂的研究中均发现,两类药物除具有保护胰岛 β 细胞及辅助降低血糖的作用外,还具有抗炎作用,如糖尿病肾病引起的肾小球和肾小管损伤、神经退行性及心血管疾病等^[12]。在对啮齿动物研究发现,GLP-1 类药物可以通过 GLP-1R 信号改善肾小球内皮细胞的脂毒性,降低了 2 型糖尿病啮齿动物模型肾脏中的脂质聚集、炎性反应及尿白蛋白的产生^[13]。在 GLP-1 类药物中 GLP-1R 激动剂可以降低体重,但是 DPP-4 抑制剂对体重则没有影响^[14]。因此,DPP4 抑制剂对于通过改善体重相关的风险因素(包括体脂肪含量和分布),达到改善 DN 肾脏的作用明显低于 GLP-1R 激动剂。此外,GLP-1 类药物也可通过改善肾脏血液动力(降低肾小球超过滤肾小球毛细血管血压及血压)和炎性反应(糖代谢异常、脂质代谢异常及氧化应激反应),抑制 DN 的发生及发展^[14, 15]。一些证据表明,GLP-1R 激动剂和 DPP-4 抑制剂,也可通过介导钠排泄和利尿降压,改善 DN 的发生和发展。

四、DPP-4 抑制剂的肾脏保护作用

临床上通过安慰剂对照研究发现,DPP-4 抑制剂不仅对 2 型糖尿病肾病患者的肾脏没有损伤作用,而且还能降低患者尿中白蛋白的产生^[16]。对实验性糖尿病肾病的研究发现,DPP-4 可通过多种途径保护肾脏。

1. 间接作用:DPP-4 抑制剂可增加循环系统中 GLP-1 的水平及其他血管活性肽的活性,降低血糖,从而降低或抑制了血糖升高对肾脏的损伤作用^[17]。同时研究发现,GLP-1R 在糖尿病小鼠模型中的近端肾小管、肾小球内皮细胞、系膜细胞及足突细胞中的表达明显低于非糖尿病小鼠模型^[18, 19]。因此,DPP-4 抑制剂增加内源性 GLP-1,间接促使 GLP-1 与 GLP-1R 结合,从而发挥保护肾脏的作用。此外,DPP-4 抑制剂还可与脑利钠肽和基质衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)相互作用,延缓或抑制 DN 的发生^[15, 20]。

2. 直接作用于肾脏:DPP-4 可作用于肾小管上皮细胞和肾小球微血管内皮细胞,因此,DN 时,患者尿中出现白蛋白之前,可在患者尿中检测到肾小管上皮细胞分泌的微泡型 DPP-4^[21]。当糖尿病引起肾小球硬化时,肾小球微血管内皮细胞分泌产生的微泡型 DPP-4 明显增多^[22]。而 DPP-4 抑制剂对 DN 肾脏的保护作用,可能部分通过增加内源性 GLP-1 实现,部分通过抑制肾脏上微泡型 DPP-4 的产生实现。

3. 抗炎和抗氧化应激:许多研究发现,在 DN 大鼠模型 DPP-4 抑制剂可能通过降低大鼠脂质过氧化反应,改善肾小球、肾小管间质及肾脏血管病变^[17, 23]。Marques 等研究发现,DN 时 DPP-4 抑制剂可通过降低肾脏中 IL-1 β 、TNF- α 等的水平,对肾脏产生保护作用。且 DN 时,由于机体内葡萄糖代谢的异常,导致肾脏内大量晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)的聚集。而 DPP-4 抑制剂可通过抑制肾小球系膜细胞产生单核趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1),降低肾小球内 RAGE(AGE-receptor)的表达,最终抑制了 AGEs 诱导的炎性反应对肾脏的损伤作用。DPP-4 抑制剂还可以通过抑制 RAGE-AGEs 介导的近端肾小管上皮细胞内非对称二甲精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)的产生,抑制 DN 时肾脏内氧自由基(如 NO、ROS)的产生,从而对肾脏起到保护作用^[24]。

五、GLP-1R 激动剂的肾脏保护作用

GLP-1R 是 G 蛋白偶联受体家族成员,能够激活腺苷酸环化酶和蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)。GLP-1R 激动剂对肾脏的基本生理作用已经在啮齿动物模型中研究,而在人体上的研究较少^[25]。Mima 等^[18]研究发现 GLP-1R 存在于肾脏的血管系统,但是有些研究也发现,GLP-1R 也表达于

近端肾小管上皮^[26]。因此,在血糖升高的条件下, GLP-1R 激动剂可能通过 GLP-1R 信号降低了肾小球的滤过率和近端肾小管上皮细胞对钠的重吸收。因此,越来越多的研究者,开始研究 GLP-1R 激动剂在 DN 中的作用。

Park 等于 2007 年首次证实, GLP-1R 激动剂对肾脏具有保护作用。研究发现 GLP-1R 激动剂治疗 2 型糖尿病小鼠模型,降低了小鼠尿白蛋白、氧化应激反应,改善了糖尿病肾病组织学特征。应用 GLP-1 激动剂治疗 GLP-1R 敲除的 DN 小鼠模型时,小鼠尿中白蛋白水平明显增加,而肾脏内的氧化应激反应及系膜基质的增生明显高于没有敲除 GLP-1R 的 DN 小鼠模型。这一发现暗示了 GLP-1R 激动剂可能主要通过与肾脏内的 GLP-1R 结合,发挥对肾脏的保护作用。在人类肾脏, GLP-1R 激动剂还可通过促使近端肾小管对尿钠的排泄,降低了机体内水和盐的摄入,从而对肾脏产生保护作用。

GLP-1R 激动剂对肾脏的间接保护包括 GLP-1 受体激动剂可通过降低 2 型糖尿病患者体重,使患者产生饱腹感及抑制胃肠系统的功能(如降低肠蠕动及胰腺外分泌腺的分泌等),间接保护肾脏。临床研究发现, GLP-1R 激动剂可明显抑制 2 型糖尿病引起的 DN 患者尿白蛋白的产生,且能够抑制患者尿中转化生产因子- $\beta 1$ (transforming growth factor $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 和 IV 胶原蛋白的产生,但是对血糖的控制作用不明显。这一发现暗示了 GLP-1 受体激动剂可能还存在不依赖于通过控制血糖来保护肾脏,而是直接对肾脏具有保护作用。

GLP-1、GLP-1R 激动剂及 DPP-4 均能够影响肾脏的血流动力。GLP-1 增加了肾脏致密斑内钠的分布,从而恢复了由于血糖升高引起的管球反馈机制的紊乱,促使肾脏入球动脉血管的收缩,降低肾小球毛细血管渗透静水压,对肾脏起到保护作用。然而, GLP-1 类药物对肾脏血流动力的影响,不仅可以通过管球反馈机制来实现,还可以通过与其他血管活性物质相互作用来实现^[10]。

总之, GLP-1 类药物对肾脏的保护作用得到越来越多的实验支持,并且发现其肾脏保护作用不依赖于对血糖、血压和体重的调节作用。GLP-1 在肾脏的抗炎、抗氧化应激、改善肾脏血流动力学等多种保护作用使其有望成为治疗糖尿病肾病的潜在药物。

参考文献

1 Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic com-

- plications [J]. *Nature*, 2001, 414(6865): 813-820
- 2 Fava GE, Dong EW, Wu H. Intra-islet glucagon-like peptide 1 [J]. *J Diabetes Complicat*, 2016, 30(8): 1651-1658
- 3 Lehmann A, Hornby PJ. Intestinal SGLT1 in metabolic health and disease [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 310(11): 887-998
- 4 Kuhre RE, Holst JJ, Kappe C. The regulation of function, growth and survival of GLP-1-producing L-cells [J]. *Clin Sci: Lond*, 2016, 130(2): 79-91
- 5 Sandoval D, Sisley SR. Brain GLP-1 and insulin sensitivity [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 418: 27-32
- 6 Fujita H, Morii T, Fujishima H, *et al.* The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential [J]. *Kidney Int*, 2014, 85(3): 579-589
- 7 Romani-Perez M, Outeirino-Iglesias V, Gil-Lozano M, *et al.* Pulmonary GLP-1 receptor increases at birth and exogenous GLP-1 receptor agonists augmented surfactant-protein levels in litters from normal and nitrofen-treated pregnant rats [J]. *Endocrinology*, 2013, 154(3): 1144-1155
- 8 Birnbaum Y, Bajaj M, Qian J, *et al.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibition by Saxagliptin prevents inflammation and renal injury by targeting the Nlrp3/ASC inflammasome [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2016, 4(1): e000227
- 9 Marques C, Mega C, Goncalves A, *et al.* Sitagliptin prevents inflammation and apoptotic cell death in the kidney of type 2 diabetic animals [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 538737
- 10 Skov J. Effects of GLP-1 in the kidney [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2014, 15(3): 197-207
- 11 Gallwitz B. The evolving place of incretin-based therapies in type 2 diabetes [J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(7): 1207-1217
- 12 Lee YS, Jun HS. Anti-inflammatory effects of GLP-1-based therapies beyond glucose control [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 3094642
- 13 Yin QH, Zhang R, Li L, *et al.* Exendin-4 ameliorates lipotoxicity-induced glomerular endothelial cell injury by improving ABC transporter A1-mediated cholesterol efflux in diabetic apoE knockout mice [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(51): 26487-26501
- 14 Muskiet MH, Smits MM, Morsink LM, *et al.* The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10(2): 88-103
- 15 Takashima S, Fujita H, Fujishima H, *et al.* Stromal cell-derived factor-1 is upregulated by dipeptidyl peptidase-4 inhibition and has protective roles in progressive diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2016, 90(4): 783-796
- 16 Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, *et al.* Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *New Engl J Med*, 2013, 369(14): 1317-1326
- 17 Avogaro A, Fadini GP. The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on microvascular diabetes complications [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(10): 2884-2894

(转第 120 页)

长期随访[J]. 中国介入影像与治疗学, 2011, 8(3): 175-178

- 6 Raymond J, Guilbert F, Weill A, *et al.* Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils[J]. *Stroke*, 2003, 34(6): 1398-1403
- 7 Mitra D, Herwadkar A, Soh C, *et al.* Follow-up of intracranial aneurysms treated with matrix detachable coils: a single-center experience[J]. *Am J Neuroradiol*, 2007, 28(2): 362-367
- 8 North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients high with grade stenosis[J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(7): 445-453
- 9 Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, *et al.* Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(5): 427-433
- 10 Piotin M, Blanc R, Spelle L, *et al.* Stent-assisted coiling of intracranial aneurysms: Clinical and angiographic results in 216 consecutive aneurysms[J]. *Stroke*, 2010, 41: 110-115
- 11 汪求精, 李铁林, 段传志, 等. 颅内动脉瘤栓塞术后数字减影脑血管造影随访研究[J]. 中国脑血管病杂志, 2006, 3(3): 100-105
- 12 Ferns SP, Sprengers ME, van Rooij WJ, *et al.* Coiling of intracranial aneurysms: a systematic review on initial occlusion and reopening and retreatment rates[J]. *Stroke*, 2009, 40: 523-529
- 13 White PM, Lewis SC, Gholkar A, *et al.* Hydrogel-coated coils versus bare platinum coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms (HELPS): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2011, 377: 1655-1662
- 14 Cho YD, Kim KM, Lee WJ, *et al.* Time-of-flight magnetic resonance angiography for follow-up of coil embolization with enterprise stent for intracranial aneurysm: usefulness of source images[J]. *Korean J Radiol*, 2014, 15(1): 161-168
- 15 Hahnel S, Nguyen-Trong TH, Rohde S, *et al.* 3.0 Tesla contrast-enhanced MR angiography of carotid with 1.5 Tesla[J]. *J Neuroradiol*, 2006, 33: 75-80

enhanced MR angiography of carotid with 1.5 Tesla[J]. *J Neuroradiol*, 2006, 33: 75-80

- 16 中华医学会神经外科学分会神经介入学组. 颅内动脉瘤血管内介入治疗中国专家共识(2013)[J], 中国脑血管病杂志 2013, 10(11): 606-615
- 17 宋伟健. 磁共振血管成像在颅内动脉瘤栓塞术后随访中的应用价值[J], 中国脑血管病杂志, 2015, 12(4): 210-214
- 18 Hennemeyer CT, Wicklow K, Feinberg DA, *et al.* In vitro evaluation of platinum Guglielmi detachable coils at 3T with a porcine model: safety issues and artifacts[J]. *Radiology*, 2001, 219: 732-737
- 19 Ernstberger T, Heidrich G, Buchhorn G. Postimplantation MRI with cylindric and cubic intervertebral test implants: evaluation of implant shape, material, and volume in MRI artifacting-an in vitro study[J]. *Spine J*, 2007, 7(3): 353-359
- 20 Hartmann J, Nguyen T, Larsen D, *et al.* MR artifacts, heat production, and ferromagnetism of Guglielmi detachable coils[J]. *AJNR*, 1997, 18: 497-501
- 21 Anzalone N, Scomazzoni F, Cirillo M, *et al.* Follow-up of coiled cerebral aneurysms: comparison of three-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography at 3 tesla with three-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography and contrast-enhanced magnetic resonance angiography at 1.5 Tesla[J]. *Invest Radiol*, 2008, 43(8): 559-567
- 22 Pierot L, Portefaix C, Boulin A, *et al.* Follow-up of coiled intracranial aneurysms: comparison of 3D time-of-flight and contrast-enhanced magnetic resonance angiography at 3T in a large, prospective series[J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(10): 2255-2263
- 23 Wallace RC, Karis JP, Paartovi S, *et al.* Noninvasive imaging of treated cerebral aneurysms, part I: MR angiographic follow-up of coils aneurysms[J]. *AJNR*, 2007, 28: 1001-1008

(收稿日期: 2016-11-11)

(修回日期: 2016-12-09)

(接第 193 页)

- 18 Mima A, Hiraoka-Yamamoto J, Li Q, *et al.* Protective effects of GLP-1 on glomerular endothelium and its inhibition by PKC β activation in diabetes[J]. *Diabetes*, 2012, 61(11): 2967-2979
- 19 Schlatter P, Beglinger C, Drewe J, *et al.* Glucagon-like peptide 1 receptor expression in primary porcine proximal tubular cells[J]. *Regul Pept*, 2007, 141(1-3): 120-128
- 20 Tanaka T, Higashijima Y, Wada T, *et al.* The potential for renoprotection with incretin-based drugs[J]. *Kidney Int*, 2014, 86(4): 701-711
- 21 Sun AL, Deng JT, Guan GJ, *et al.* Dipeptidyl peptidase-IV is a potential molecular biomarker in diabetic kidney disease[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2012, 9(4): 301-308
- 22 Hoher B, Reichetzedder C, Alter ML. Renal and cardiac effects of

DPP4 inhibitors-from preclinical development to clinical research[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2012, 36(1): 65-84

- 23 Alter ML, Ott IM, von Websky K, *et al.* DPP-4 inhibition on top of angiotensin receptor blockade offers a new therapeutic approach for diabetic nephropathy[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2012, 36(1): 119-130
- 24 Bae EJ. DPP-4 inhibitors in diabetic complications: role of DPP-4 beyond glucose control[J]. *Arch Pharm Res*, 2016, 39(8): 1114-1128
- 25 Renner S, Blutke A, Streckel E, *et al.* Incretin actions and consequences of incretin-based therapies: lessons from complementary animal models[J]. *J Pathol*, 2016, 238(2): 345-358

(收稿日期: 2016-12-13)

(修回日期: 2016-12-15)