

胰高血糖素样肽-1 受体激动剂与非酒精性脂肪性肝病

王兴纯 曲伸

【摘要】 胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂作为治疗糖尿病的新型药物得到广泛应用。近年来的研究显示,此类药物能够通过改善血脂水平、降低脂肪含量、减少肝脂肪变性、肝纤维化程度及细胞死亡等机制,实现降低转氨酶水平以改善非酒精性脂肪性肝病的作用。

【关键词】 GLP-1 受体激动剂;肝功能;脂肪含量;非酒精性脂肪性肝病

Glucagon like peptide-1 receptor agonist and nonalcoholic fatty liver disease Wang Xingchun*, Qu Shen.*Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China
Corresponding author: Qu Shen, Email: qushencn@hotmail.com

【Abstract】 As new antidiabetic drugs, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists have been widely used. Recent studies suggest that these drugs can reduce transaminase level to improve nonalcoholic fatty liver disease by improving blood lipid levels, decreasing the content of fat, reducing fatty degeneration of the liver, the degree of liver fibrosis and cell death.

【Key words】 GLP-1 receptor agonist; Liver function; Fat content; Nonalcoholic fatty liver disease

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34:40-42)

胰高血糖素样肽(GLP)-1 是空肠末端、回肠、结肠上皮的 L 细胞分泌的一种含 30 个氨基酸的多肽。现已发现,胰岛细胞、肺、脑、肾、肝、脂肪等都有 GLP-1 受体的表达, GLP-1 受体分布的广泛性决定了 GLP-1 受体激动剂作用的多样性^[1]。近年来研究发现 GLP-1 受体激动剂可影响肝脏脂代谢,有望成为治疗非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的有效药物。本文就此进行综述。

1 GLP-1 受体激动剂对 NAFLD 的改善作用

NAFLD 患者的血清转氨酶可有轻度或中度升高, GLP-1 受体激动剂治疗能够降低血清转氨酶水平,从而改善肝功能,缓解 NAFLD。一项涵盖 12 项试验数据的荟萃分析显示,使用 GLP-1 受体激动剂利拉鲁肽治疗后的 2 型糖尿病(T2DM)患者谷丙转氨酶(ALT)水平下降^[2]。另外, Ohki 等^[3]研究显示,利拉鲁肽治疗后 T2DM 合并 NAFLD 患者的 ALT 水平

从 65 U/L 降至 48 U/L($P<0.01$),且谷草转氨酶水平也从 50 U/L 降至 35 U/L($P<0.01$)。Cuthbertson 等^[4]给予肥胖的 T2DM 患者 GLP-1 受体激动剂(艾塞那肽或利拉鲁肽)治疗 6 个月后发现, ALT 从 40 U/L 降至 31 U/L,谷酰转氨酶也从 69 U/L 降至 43 U/L。

2 GLP-1 受体激动剂改善 NAFLD 的可能机制

2.1 改善脂代谢 肥胖、T2DM 及高脂血症是脂肪肝形成的始动因素,而 GLP-1 受体激动剂可通过改善脂代谢,减少肝脏负担,达到减轻脂肪肝的作用。Samson 等^[5]建立饮食诱导的肥胖小鼠模型,给予 exendin-4 治疗 4 周后发现,甘油三酯含量显著减少。Sathyanarayana 等^[6]研究显示,与单用匹格列酮相比,联合艾塞那肽治疗的 T2DM 患者血甘油三酯水平下降更为明显。Kelly 等^[7]予以腹型肥胖伴糖耐量异常的非糖尿病者 3 个月的艾塞那肽治疗,与二甲双胍治疗相比,甘油三酯减少更为显著。除甘油三酯外, GLP-1 受体激动剂治疗后血脂谱亦改善,一项 1 446 例 T2DM 患者的 3 期临床试验,分别予以一天两次的艾塞那肽和安慰剂治疗,30 周后显示艾塞那肽组患者的甘油三酯降低 12%、总胆固醇降低 5%、低密度脂蛋白-胆固醇降低 6%,高密度脂蛋白-胆固醇升高 24%^[8]。Drucker 等^[9]给予 T2DM 患

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.01.011

基金项目:2012 年中华医学会临床医学科研专项基金(120120550355);2012 年上海市卫生局申康慢病综合防治项目(SHDC12012303)

作者单位:210029 南京医科大学(王兴纯);200072 上海同济大学附属第十人民医院内分泌代谢科(曲伸)

通信作者:曲伸, Email: qushencn@hotmail.com

者 26 周的利拉鲁肽治疗后同样发现,总胆固醇、游离脂肪酸、低密度脂蛋白-胆固醇、甘油三酯水平下降。GLP-1 受体激动剂改善脂代谢的可能机制是通过激活肝细胞表面的过氧化物酶体增殖物活化受体,从而减少载脂蛋白 C III 的合成,降解血浆中的脂质,达到调脂目的,也可能与延缓胃排空相关^[10]。此外, GLP-1 受体激动剂还可通过增强机体胰岛素敏感性,促进胰岛素分泌,间接降低血脂水平。

2.2 减少脂肪含量

2.2.1 减少总体脂及腹部内脏脂肪含量 GLP-1 受体激动剂治疗具有减轻体重的作用,主要表现为腹部内脏脂肪含量的减少。Jendle 等^[11]发现,利拉鲁肽治疗组和对照组相比,总脂肪组织含量减少,内脏和皮下脂肪面积下降($P<0.05$),并且内脏脂肪比皮下脂肪减少更为显著。Inoue 等^[12]研究亦发现,利拉鲁肽治疗 200 d 后,肥胖的 T2DM 患者内脏脂肪面积下降。Kelly 等^[13]给予重度肥胖的青少年 3 个月的艾塞那肽治疗后和安慰剂相比,结果也显示内脏脂肪面积显著下降。

2.2.2 减少肝脏脂肪含量 GLP-1 受体激动剂减少腹部内脏脂肪含量具体表现为减少肝脏脂肪含量,从而缓解 NAFLD。Cuthbertson 等^[4]给予肥胖的 T2DM 患者 GLP-1 受体激动剂治疗 6 个月后,腹部皮下脂肪组织及腹部内脏脂肪含量下降,其中肝脏脂肪含量减少 42%。Hopkins 等^[14]也给予 T2DM 患者 GLP-1 受体激动剂治疗 6 个月后发现,肝脏脂肪含量从 $(213 \pm 193)\%$ 降至 $(127 \pm 10.6)\%$ 。Sathyanarayana 等^[6]联合艾塞那肽和匹格列酮治疗 T2DM 患者,结果显示肝脏脂肪含量降低情况优于匹格列酮单药治疗组。并且 Ding 等^[15]发现,exendin-4 治疗后 ob/ob 小鼠肝脏脂肪含量的减少呈 exendin-4 剂量依赖性。GLP-1 减少脂肪含量是通过与脂肪组织特异性的 GLP-1 受体结合起作用的。Vendrell 等^[16]证实成熟脂肪细胞上存在 GLP-1 受体,并且病态肥胖者内脏脂肪细胞 GLP-1 受体 mRNA 和蛋白均表达增加。3T3-L1 脂肪细胞上同样存在 GLP-1 受体, GLP-1 受体激动剂能够促进 3T3-L1 脂肪细胞的脂解作用^[16]。其可能机制是上调脂滴包被蛋白(perilipin)和激素敏感性脂肪酶的磷酸化,直接引起脂肪溶解,当 perilipin 发生磷酸化后激素敏感性脂肪酶易于进入脂肪小滴,引起脂肪溶解。Gupta 等^[17]给予脂肪细胞 GLP-1 受体激动剂后发现,其磷酸化的 perilipin 水平增加,此外, GLP-1 受体激动剂作用后原先在细胞质分布的激素敏感性脂肪酶发生磷酸化并且在脂

肪小滴表面排成一排,这一现象也标志着脂肪溶解的开始。

2.3 对肝细胞的直接作用

2.3.1 减少肝脂肪变性 Gupta 等^[18]证实,肝细胞存在 GLP-1 受体, GLP-1 可通过与肝细胞的 GLP-1 受体结合,直接减少肝脂肪变性。动物研究显示,exendin-4 类似物及利拉鲁肽治疗可减少美式肥胖综合征饮食小鼠的肝脂肪变性。Gupta 等^[17]予以脂肪沉积的肝 HuH7 细胞 GLP-1 受体激动剂治疗后同样发现,脂肪变性减少($P<0.006$)。Jendle 等^[11]发现,利拉鲁肽 1.8 mg 治疗后,患者肝脾密度比增加,可能意味着利拉鲁肽能够减少肝脂肪变性。GLP-1 受体激动剂对肝脂肪变性的直接作用是由 AMP 活化蛋白激酶和胰岛素信号通路关键代谢信号通路介导的^[18,21]。研究证实, GLP-1 受体激动剂可使培养的肝细胞 AMP 活化蛋白激酶磷酸化^[21]。Exendin-4 治疗 4 周后,高脂饮食诱导的肥胖、肝脂肪变性的小鼠模型肝 AMP 活化蛋白激酶磷酸化作用增强。另外,肝细胞的胰岛素抵抗可能导致肝脂肪变性。而 GLP-1 受体激动剂能够通过改善胰岛素抵抗和胰岛素敏感性防止 NAFLD 进展。Gupta 等^[18]研究发现 GLP-1 受体激动剂能激活胰岛素受体底物-2 下游的关键信号。另外, Ding 等^[15]研究显示 exendin-4 治疗改善了 ob/ob 小鼠的胰岛素抵抗。

2.3.2 改善肝纤维化及细胞死亡 GLP-1 受体激动剂可通过减少肝脏及血浆成纤维细胞生长因子 21 (FGF21) 水平,从而减少肝脏纤维化程度,进而阻止 NAFLD 进展。Dushay 等^[22]发现肥胖的 NAFLD 患者血浆及肝脏 FGF21 水平升高。而 GLP-1 受体激动剂治疗可降低 FGF21 水平。Samson 等^[15]研究发现,联合艾塞那肽治疗可显著降低 FGF21 水平。Ohki 等^[13]回顾性研究显示, GLP-1 受体激动剂治疗可使患者的 APRI 指数(反映肝纤维化程度)下降($P<0.01$)。GLP-1 受体激动剂还可通过减少肝细胞死亡从而阻止 NAFLD 的进展。肝细胞死亡主要包括细胞坏死和细胞凋亡。Bello 等^[10]给予 GLP-1 受体激动剂短期治疗发现,脂肪肝模型鼠肝细胞坏死显著减少,同时 GLP-1 受体激动剂通过抑制细胞凋亡,保护脂肪沉积的肝细胞免于死亡。其作用机制可能是由于肝细胞中含有大量的内质网,持久强烈的内质网应激可引起肝细胞不可逆的损伤甚至凋亡,而 GLP-1 受体激动剂能够降低肝细胞内质网应激,增加肝细胞存活,改善肝细胞损伤^[23]。研究显示,应用 exendin-4 处理脂肪沉积的肝细胞,环磷酸

腺苷反应元件结合蛋白同源蛋白(CHOP)表达减少^[20]。张学力等^[24]研究显示,与正常糖耐量组相比,糖耐量减低对照组及艾塞那肽干预组大鼠肝脏 CHOP mRNA 表达升高(P 均 <0.05),而予以艾塞那肽干预 8 周后,与同期糖耐量减低对照组比较,艾塞那肽干预组 CHOP mRNA 表达降低($P<0.05$)。

近年来我国 NAFLD 的患病率日趋升高,其中约 10%~25% 可进展为非酒精性脂肪性肝炎,而 10%~15% 的非酒精性脂肪性肝炎可发展为肝细胞癌^[25]。因此,早期对 NAFLD 进行干预治疗十分必要,改变生活方式,减轻体重是治疗 NAFLD 的第一选择,目前尚无治疗 NAFLD 的特效药。GLP-1 受体激动剂可降低血脂,减轻体重,并可促进脂肪重分布而达到改善胰岛素抵抗的作用,同时,它对肝内脂肪的沉积也有良好的治疗效果,其作用机制有待进一步探讨。综上所述,GLP-1 受体激动剂有望成为治疗 NAFLD 的有效药物,其临床应用及作用机制的探讨有待深化。

参 考 文 献

- [1] Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Emerging GLP-1 receptor agonists [J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2011, 16(4): 607-618.
- [2] Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials [J]. *BMJ*, 2012, 344: d7771.
- [3] Ohki T, Isogawa A, Iwamoto M, et al. The effectiveness of liraglutide in nonalcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus compared to sitagliptin and pioglitazone [J]. *Sci World J*, 2012, 2012: 496453.
- [4] Cuthbertson DJ, Irwin A, Gardner CJ, et al. Improved glycaemia correlates with liver fat reduction in obese, type 2 diabetes, patients given glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e50117.
- [5] Samson SL, Sathyanarayana P, Jogi M, et al. Exenatide decreases hepatic fibroblast growth factor 21 resistance in non-alcoholic fatty liver disease in a mouse model of obesity and in a randomised controlled trial [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(12): 3093-3100.
- [6] Sathyanarayana P, Jogi M, Muthupillai R, et al. Effects of combined exenatide and pioglitazone therapy on hepatic fat content in type 2 diabetes [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2011, 19(12): 2310-2315.
- [7] Kelly AS, Bergenstal RM, Gonzalez-Campoy JM, et al. Effects of exenatide vs. metformin on endothelial function in obese patients with pre-diabetes: a randomized trial [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11: 64.
- [8] Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years [J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(1): 275-286.
- [9] Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study [J]. *Lancet*, 2008, 372(9645): 1240-1250.
- [10] Bello NT, Kemm MH, Ofeldt EM, et al. Dose combinations of exendin-4 and salmon calcitonin produce additive and synergistic reductions in food intake in nonhuman primates [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, 299(3): R945-R952.
- [11] Jendle J, Nauck MA, Matthews DR, et al. Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11(12): 1163-1172.
- [12] Inoue K, Maeda N, Kashine S, et al. Short-term effects of liraglutide on visceral fat adiposity, appetite, and food preference: a pilot study of obese Japanese patients with type 2 diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10: 109.
- [13] Kelly AS, Rudser KD, Nathan BM, et al. The effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy on body mass index in adolescents with severe obesity: a randomized, placebo-controlled, clinical trial [J]. *JAMA*, 2013, 167(4): 355-360.
- [14] Hopkins ND, Cuthbertson DJ, Kemp CJ, et al. Effects of 6 months glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment on endothelial function in type 2 diabetes mellitus patients [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(8): 770-773.
- [15] Ding X, Saxena NK, Lin S, et al. Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice [J]. *Hepatology*, 2006, 43(1): 173-181.
- [16] Vendrell J, El Bekay R, Peral B, et al. Study of the potential association of adipose tissue GLP-1 receptor with obesity and insulin resistance [J]. *Endocrinology*, 2011, 152(11): 4072-4079.
- [17] Gupta NA, Kolachala VL, Jiang R, et al. The glucagon-like peptide-1 receptor agonist exendin 4 has a protective role in ischemic injury of lean and steatotic liver by inhibiting cell death and stimulating lipolysis [J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(5): 1693-1701.
- [18] Gupta NA, Mells J, Dunham RM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis *in vitro* by modulating elements of the insulin signaling pathway [J]. *Hepatology*, 2010, 51(5): 1584-1592.
- [19] Trevaskis JL, Griffin PS, Wittmer C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonism improves metabolic, biochemical, and histopathological indices of nonalcoholic steatohepatitis in mice [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 302(8): G762-G772.
- [20] Sharma S, Mells JE, Fu PP, et al. GLP-1 analogs reduce hepatocyte steatosis and improve survival by enhancing the unfolded protein response and promoting macroautophagy [J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e25269.
- [21] Ben-Shlomo S, Zvibel I, Shnell M, et al. Glucagon-like peptide-1 reduces hepatic lipogenesis via activation of AMP-activated protein kinase [J]. *J Hepatol*, 2011, 54(6): 1214-1223.
- [22] Dushay J, Chui PC, Gopalakrishnan GS, et al. Increased fibroblast growth factor 21 in obesity and nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(2): 456-463.
- [23] Cnop M, Ladrière L, Igoillo-Estève M, et al. Causes and cures for endoplasmic reticulum stress in lipotoxic beta-cell dysfunction [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12 (Suppl 2): 76-82.
- [24] 张学力, 郝光霞, 赵媛媛, 等. 艾塞那肽对糖耐量减低大鼠肝脏内质网应激标志蛋白 C/EBP 同源蛋白表达的作用 [J]. *中国药物与临床*, 2012, 2: 167-169.
- [25] Vanni E, Bugianesi E, Kotronen A, et al. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa [J]. *Dig Liver Dis*, 2010, 42(5): 320-330.

(收稿日期: 2013-09-23)