

DPP-4 抑制剂的肾保护作用

包薇萍 陈国芳 刘超

【摘要】 二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂作为一类新型糖尿病治疗药物,具有降糖之外的肾保护作用。研究表明,DPP-4 抑制剂单用或与其他药物联用都有肾保护作用,具有治疗效果显著、服用安全、耐受性好、不良反应少等特点。其肾保护作用机制可能与抗炎、血管内皮保护作用、减少缺血-再灌注损伤、降低血压、改善血脂异常有关。

【关键词】 DPP-4 抑制剂;肾功能不全;糖尿病

Renal protective effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors Bao Weiping, Chen Guofang, Liu Chao. Endocrine and Diabetes Center, Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Branch of China Academy of Chinese Medical Science, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfm.cn.com

【Abstract】 Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors are a new class of anti-diabetic drugs. Many studies have shown that DPP-4 inhibitors have a protective effect on kidney. Monotherapy or in combination with other drugs is efficacious, well tolerated, and safe in clinical application. The underlying mechanisms for their renal protective effect involve the suppression of inflammation, protection of vascular endothelial cell, reduction of ischemia/reperfusion injury, reducing blood pressure, and the improvement of plasma lipid profile.

【Key words】 DPP-4 inhibitors; Renal dysfunction; Diabetes mellitus

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34:337-339)

二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂是治疗 2 型糖尿病的一类全新药物,可通过抑制体内 DPP-4 的活性,减少胰高血糖素样肽-1(GLP-1)的降解,进而促进胰岛素的合成与分泌、抑制胰高血糖素分泌、增加 β 细胞数量,延缓餐后胃排空,抑制食欲及促进肝脏、肌肉、脂肪组织糖原合成,从而达到控制血糖的目的。

迄今,世界范围内已上市 5 个 DPP-4 抑制剂:西格列汀、维格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀。近年研究显示,DPP-4 抑制剂不仅具有降糖作用,并且有一定的肾脏保护效应,引起了广大学者关注。

1 DPP-4 抑制剂对合并肾功能不全患者的有效性及安全性

研究发现 DPP-4 抑制剂在有效改善血糖的同时,不引起或较少引起低血糖、肥胖等不良事件,安全性好。Arjona Ferreira 等^[1]分别比较了西格列汀

和格列吡嗪应用于合并慢性肾功能不全的 2 型糖尿病患者的有效性与安全性。治疗 54 周后发现,西格列汀组和格列吡嗪组糖化血红蛋白(HbA1c)分别较基线下降 0.8%、0.6%;低血糖发生率分别是 6.2%、17.0% ($P=0.001$);在体重方面,西格列汀组平均体重下降 0.6 kg,而格列吡嗪组平均体重增加了 1.8 kg ($P<0.001$)。对于合并轻度慢性肾功能不全的 2 型糖尿病患者,西格列汀、格列吡嗪均能有效降低 HbA1c,而西格列汀引起低血糖、体重增加的风险均低于格列吡嗪,故认为西格列汀治疗 2 型糖尿病合并慢性肾功能不全安全性更好。

Mcgill 等^[2]观察了 133 例合并严重肾功能不全的 2 型糖尿病患者,随机分为两组,在原有胰岛素治疗的基础上,分别给予利格列汀与安慰剂。治疗 12 周后,利格列汀组与对照组平均 HbA1c 分别下降 0.76%、0.15% ($P<0.001$);治疗 1 年后,两组平均 HbA1c 分别下降 0.71%、0.01% ($P<0.001$);平均胰岛素用量分别减少了 6.2 U、0.3 U;治疗 1 年期间两组总体的不良事件发生率相似(94.1 vs. 92.3%);严重低血糖事件均发生 3 例;对肾功能的

影响均较小,均无药物相关性肾功能衰竭发生。由此可见,利格列汀可在显著减少胰岛素剂量的前提下,有效控制合并严重肾功能不全 2 型糖尿病患者的血糖,且低血糖、肾功能衰竭等不良事件发生率较小,安全性好。

肾移植后新发糖尿病 (NODAT) 是肾移植后严重并发症之一。Haidinger 等^[3]进行了一项前瞻性随机、双盲、对照的 II 期临床试验,该研究通过进行口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 确诊 32 例 NODAT 患者,并随机分为治疗组与对照组,治疗组每日给予维格列汀 50 mg,对照组则给予相同剂量的安慰剂。治疗 3 个月,通过观察餐后 2 h 血糖、HbA1c、空腹血糖的变化,以及在治疗过程中发生低血糖、不良事件数量、相关药物不良反应,评估 NODAT 患者中 DPP-4 抑制剂维格列汀的有效性与安全性。研究显示,维格列汀可有效降低 HbA1c,对中度肾功能损伤患者应用维格列汀安全性良好,其对免疫抑制剂等外源刺激引起的胰岛功能损伤有保护作用。

DPP-4 抑制剂具有良好的耐受性,但需注意根据肾功能情况调整用药剂量,减轻肾脏排泄减少带来的不良反应。研究发现,利格列汀是首个主要经由胆道和胃肠道排泄的 DPP-4 抑制剂,仅 5% 经由肾脏排泄。无论患者肾功能处于何种水平,无需进行剂量调整,对肝脏和肾脏没有明显的损伤作用。对于降低 2 型糖尿病患者肝、肾功能损害的风险意义重大,为患者提供一个全新的选择^[4]。

2 DPP-4 抑制剂肾保护作用的临床研究

微量白蛋白尿的出现是糖尿病患者早期肾损害的重要标志,同时它与心血管并发症及进行性肾损害密切相关^[5]。有学者研究发现 DPP-4 抑制剂对肾脏有潜在益处,通过观察 36 例经生活方式干预和降糖药物治疗 6 个月以上, HbA1c > 6.5% 的糖尿病患者,每日给予西格列汀 50 mg,发现 HbA1c 和收缩压、舒张压均显著降低,且尿白蛋白肌酐比值 (UACR) 显著下降^[6]。

Harashima 等^[7]进行一项为期 52 周的前瞻性随访研究,观察了 82 例给予磺脲类药物 (格列美脲或格列齐特) 治疗的糖尿病患者,在加用西格列汀之后, HbA1c、体重指数、血压、UACR 的变化及低血糖发生情况。结果发现, HbA1c 较治疗前降低 0.8%, UACR 由 (76.2 ± 95.6) 降至 (33.0 ± 48.1) mg/g, 体重指数、血压轻微下降。

另有研究发现,利格列汀联合肾素-血管紧张素-醛固酮系统阻断剂对 2 型糖尿病合并肾功能损

害患者具有显著降低尿白蛋白的作用。Groop 等^[8]研究了 217 例 2 型糖尿病患者合并持续白蛋白尿 ($30 < \text{UACR} < 3\,000$ mg/g), 已予固定剂量的血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 或血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB) 药物作为基础治疗的患者,对其中 162 例患者给予利格列汀 (5 mg qd) 治疗,另 55 名为对照组给予安慰剂。治疗 24 周后发现,利格列汀治疗组 UACR 较治疗前下降 33%,且尿微量白蛋白的下降幅度与 HbA1c 的变化无明显关系,说明利格列汀对尿微量白蛋白的影响是独立的,与血糖控制无关。

3 DPP-4 抑制剂肾保护作用的可能机制

3.1 抗炎作用 DPP-4 最初被认为是 T 淋巴细胞分化和激活的标志分子,后来研究发现其在炎症细胞如单核和巨噬细胞也有广泛表达。研究发现, DPP-4 抑制剂降低糖尿病动物模型体内炎症因子如 C 反应蛋白、白细胞介素-1 β 的表达水平^[9]。长期的 DPP-4 抑制剂治疗可抑制单核细胞的激活和趋化,从而发挥降低炎症反应的作用^[10]。动物实验研究发现,阿格列汀在高脂饮食诱导肥胖小鼠中,可降低脂肪组织中的巨噬细胞及炎症因子 CD11b 和 CD11c 的水平^[10]。阿格列汀类似物 PKF-275-055 可降低链脲佐菌素诱导糖尿病大鼠的肿瘤坏死因子- α 水平以降低炎症反应^[11]。

近年人们发现急性时相 C 反应蛋白 (CRP)、促炎性细胞因子 IL-6 与抗炎性细胞因子 IL-10 的异常释放均与慢性肾功能衰竭的炎症反应密切相关。Satoh-Asahara 等^[12]评估 48 例 2 型糖尿病患者 (非治疗组 $n = 24$; 西格列汀组 $n = 24$), 每日给予西格列汀 50 mg, 治疗 3 个月后,空腹血糖以及炎症因子如血清淀粉样蛋白 A (SAA)、CRP、肿瘤坏死因子- α 显著降低,另外,抗炎活性因子 IL-10 的水平升高,且西格列汀是 IL-10 升高的独立因素 ($P < 0.05$)。Rizzo 等^[13]把 90 例二甲双胍治疗效果不明显的糖尿病患者随机分为两组,分别接受西格列汀 (100 mg, qd) 和维格列汀 (50 mg, bid) 治疗 3 个月,发现维格列汀比西格列汀更进一步降低炎症因子 IL-6 和 IL-18 的水平。

3.2 保护血管内皮功能 糖尿病肾病属于微血管病变,而血管内皮功能受损是糖尿病血管病变发生的始动环节。DPP-4 可表达于血管内皮细胞,尤其是微血管循环系统。DPP-4 抑制剂通过抑制炎症因子的表达调节微血管内皮细胞的生长。除抗炎作用外, DPP-4 抑制剂还可调节血管的紧张性。一氧化氮是血管内皮细胞分泌的重要细胞因子,具有松弛

血管平滑肌,抗血小板聚集的作用,可减轻氧自由基造成的血管内皮功能障碍。DPP-4 抑制剂通过酪氨酸激酶 Src-蛋白激酶 B-内皮型一氧化氮合酶通路引起一氧化氮释放,激活血管内皮细胞的钾通道,继而诱导血管扩张并改善内皮功能^[14]。

肾间质纤维化是慢性肾病向终末期肾病发展的中间过程,此过程由多种细胞因子共同参与及作用。血管内皮生长因子(VEGF)属于糖蛋白,具有增加血管通透性、诱导血管内皮细胞增生、迁移的作用,同时能维持血管正常生理功能,促进血管生成。VEGF 在正常肾组织中,主要在足突细胞及肾小管上皮细胞中表达,随着患者病情的进展,VEGF 的阳性表达率逐渐下降。研究发现,GLP-1 可增加 VEGF 的产生,间接发挥血管保护作用^[15]。

3.3 减少缺血-再灌注损伤 已证实 DPP-4 抑制剂对心、肺的缺血-再灌注损伤有保护作用。而 DPP-4 及其底物在肾脏也有表达,故 Glorie 等^[16]应用一侧肾缺血-再灌注加对侧肾切除的方法,成功地建立了小鼠急性肾功能衰竭模型。在手术前 15 min 将维格列汀分别按 1 mg/kg、10 mg/kg 静脉注射小鼠体内。在模型建立后 2、12、48 h 处死小鼠。结果发现,DPP-4 抑制剂呈剂量依赖性显著降低血清肌酐水平。通过检测管型发现再灌注后 12 h 肾小管坏死明显减少,即维格列汀无法促进细胞再生但可减少细胞凋亡。目前,维格列汀抗缺血-再灌注损伤的作用机制尚未完全清楚,考虑其肾保护作用与抗凋亡、抗免疫、抗氧化有关。

3.4 降低血压 多项研究证实 DPP-4 抑制剂具有降低血压的作用。Pacheco 等^[17]观察西格列汀对于高血压大鼠血压的影响,结果显示,与对照组相比,西格列汀组血压明显下降,部分是由于西格列汀抑制了肾近曲小管微绒毛上 Na^+/H^+ 交换子亚型 3 的活性及表达,使尿钠排出增加所致。

另有研究发现 GLP-1 受体和 DPP-4 在肾近曲小管刷状缘表达,调节钠离子重吸收^[18]。DPP-4 抑制剂的利钠作用可能是由 GLP-1 受体介导的。利尿、排钠作用与肾膜上 Na^+/H^+ 交换泵有关。静脉应用 DPP-4 抑制剂,可使血浆 DPP-4 的活性降低 95%,GLP-1 受体活化,导致下游 Na^+/H^+ 交换子亚型 3 磷酸化,从而产生利尿、促进尿钠排泄,降低血压的作用。

3.5 改善血脂异常 近期的临床研究提示,DPP-4 抑制剂对糖尿病患者的血脂异常有改善作用。Derosa 等^[19]通过一项为期 2 年的随机、双盲、对照试

验,观察 205 例 2 型糖尿病患者,将其随机分成对照组与西格列汀组,即在原有方案基础上,分别加用安慰剂和西格列汀,结果显示西格列汀可明显改善患者的血脂谱,使总胆固醇、甘油三酯及低密度脂蛋白-胆固醇分别降低 13.3%、32.3% 和 20.4%,而高密度脂蛋白-胆固醇增加 13.6%。另一项关于 DPP-4 抑制剂对血脂影响的荟萃分析显示,DPP-4 抑制剂能改善总胆固醇和甘油三酯,与安慰剂及吡咯列酮相比,DPP-4 抑制剂对总胆固醇有降低作用,提示该类药物治疗改善血脂的作用确切,进一步的统计分析显示,血脂改善与血糖降低并无相关性,提示 DPP-4 抑制剂改善血脂作用并不依赖于血糖的降低^[20]。

综上所述,DPP-4 抑制剂是一类具有独特作用机制的新型降糖药物,其肯定的降糖疗效以及良好的耐受性,在临床上应用日益广泛。近年来,关于 DPP-4 抑制剂的体内、外试验以及临床研究均提示该类药物具有肾保护作用,但由于 DPP-4 抑制剂在临床使用时间尚短,其确切的肾保护作用及其机制仍有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Arjona Ferreira JC, Marre M, Barzilai N, et al. Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(5):1067-1073.
- [2] McGill JB, Sloan L, Newman J, et al. Long-Term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(2):237-244.
- [3] Haidinger M, Werzowa J, Voigt HC, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, prospective trial to evaluate the effect of vildagliptin in new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation [J]. *Trials*, 2010, 11: 91.
- [4] Gallwitz B. Safety and efficacy of linagliptin in type 2 diabetes patients with common renal and cardiovascular risk factors [J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2013, 4: 95-105.
- [5] Haluzik M, Frolík J, Rychlík I. Renal effects of DPP-4 inhibitors: A focus on microalbuminuria [J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013: 895102.
- [6] Hattori S. Sitagliptin reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes [J]. *Endocr J*, 2011, 58(1):69-73.
- [7] Harashina SI, Ogura M, Tanaka D, et al. Sitagliptin add-on to low dosage sulphonylureas: efficacy and safety of combination therapy on glycaemic control and insulin secretion capacity in type 2 diabetes [J]. *Int J Clin Pract*, 2012, 66(5):465-476.
- [8] Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, et al. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(11):3460-3468.

- 179-189.
- [8] Chen Z, Tato CM, Muul L, et al. Distinct regulation of interleukin-17 in human T helper lymphocytes [J]. *Arthritis Rheum*, 2007,56(9):2936-2946.
 - [9] Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells[J]. *Nat Immunol*, 2007,8(9):950-957.
 - [10] Manel N, Unutmaz D, Littman DR. The differentiation of human T(H)-17 cells requires transforming growth factor-beta and induction of the nuclear receptor RORgamma [J]. *Nat Immunol*, 2008,9(6):641-649
 - [11] Yang L, Anderson DE, Baecher-Allan C, et al. IL-21 and TGF-beta are required for differentiation of human T(H)17 cells[J]. *Nature*, 2008,454(722):350-352.
 - [12] Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, et al. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages[J]. *Annu Rev Immunol*, 2007,25:821-852.
 - [13] Marçal JR, Samuel RO, Fernandes D, et al. T-helper cell type 17/regulatory T-cell immunoregulatory balance in human radicular cysts and periapical granulomas[J]. *J Endod*, 2010,36(6):995-999.
 - [14] El Hed A, Khaitan A, Kozhaya L, et al. Susceptibility of human Th17 cells to human immunodeficiency virus and their perturbation during infection[J]. *J Infect Dis*, 2010,201(6):843-854.
 - [15] Xing WW, Zou MJ, Liu S, et al. Hepatoprotective effects of IL-22 on fulminant hepatic failure induced by d-galactosamine and lipopolysaccharide in mice [J]. *Cytokine*, 2011,56(2):174-179.
 - [16] Figueroa-Vega N, Alfonso-Pérez M, Benedicto I, et al. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010,95(2):953-962.
 - [17] Nanba T, Watanabe M, Inoue N, et al. Increases of the Th1/Th2 cell ratio in severe Hashimoto's disease and in the proportion of Th17 cells in intractable Graves' disease [J]. *Thyroid*, 2009,19(5):495-501.
 - [18] Li JR, Hong FY, Zeng JY, et al. Functional interleukin-17 receptor A are present in the thyroid gland in intractable Graves disease[J]. *Cell Immunol*, 2013,281(1):85-90.
 - [19] Borgogni E, Sarchielli E, Sottili M, et al. Elocalcitol inhibits inflammatory responses in human thyroid cells and T cells [J]. *Endocrinology*, 2008,149(7):3626-3634.
 - [20] Dong QY, Li SJ, Gao GQ, et al. Short-term effect of radioactive Iodine therapy on CXCL-10 production in Graves' disease [J]. *Clin Invest Med*, 2011,34(5):E262.
 - [21] Yan N, Yu YL, Yang J, et al. Association of interleukin-17A and -17F gene single-nucleotide polymorphisms with autoimmune thyroid diseases[J]. *Autoimmunity*, 2012,45(7):533-539.
 - [22] Kim SE, Yoon JS, Kim KH, et al. Increased serum interleukin-17 in Graves' ophthalmopathy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2012,250(10):1521-1526.
 - [23] Nanba T, Watanabe M, Akamizu T, et al. The -590CC genotype in the IL4 gene as a strong predictive factor for the development of hypothyroidism in Hashimoto disease [J]. *Clin Chem*, 2008,54(3):621-623.
 - [24] Shi Y, Wang H, Su Z, et al. Differentiation imbalance of Th1/Th17 in peripheral blood mononuclear cells might contribute to pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis [J]. *Scand J Immunol*, 2010,72(3):250-255.
 - [25] Qin Q, Liu P, Liu L, et al. The increased but non-predominant expression of Th17- and Th1-specific cytokines in Hashimoto's thyroiditis but not in Graves' disease [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2012,45(12):1202-1208.
 - [26] Horie I, Abiru N, Nagayama Y, et al. T helper type 17 immune response plays an indispensable role for development of iodine-induced autoimmune thyroiditis in nonobese diabetic-H2h4 mice [J]. *Endocrinology*, 2009,150(11):5135-5142.
 - [27] Zhou L, Lopes JE, Chong MM, et al. TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing RORgamma function [J]. *Nature*, 2008,453(7192):236-240.

(收稿日期:2014-06-05)

(上接第 339 页)

- [9] Ferreira L, Teixeira-de-Lemos E, Pinto F, et al. Effects of sitagliptin treatment on dysmetabolism, inflammation, and oxidative stress in an animal model of type 2 diabetes (ZDF rat). *Mediators Inflamm*, 2010, 2010: 592760.
- [10] Shah Z, Kampfrath T, Deiluiis JA, et al. Long-term dipeptidyl-peptidase 4 inhibition reduces atherosclerosis and inflammation via effects on monocyte recruitment and chemotaxis [J]. *Circulation*, 2011,124(21):2338-2349.
- [11] Akarte AS, Srinivasan BP, Gandhi S, et al. Chronic DPP-IV inhibition with PKF-275-055 attenuates inflammation and improves gene expressions responsible for insulin secretion in streptozotocin induced diabetic rats [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012,47(2):456-463.
- [12] Satoh-Asahara N, Sasaki Y, Wada H, et al. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, exerts anti-inflammatory effects in type 2 diabetic patients [J]. *Metabolism*, 2013,62(3):347-351.
- [13] Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R, et al. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition [J]. *Diabetes Care*, 2012,35(10):2076-2082.
- [14] Shah Z, Pineda C, Kampfrath T, et al. Acute DPP-4 inhibition modulates vascular tone through GLP-1 independent pathways [J]. *Vascul Pharmacol*, 2011,55(1-3):2-9.
- [15] Xiao-Yun X, Zhao-Hui M, Ke C, et al. Glucagon-like peptide-1 improves proliferation and differentiation of endothelial progenitor cells via upregulating VEGF Generation [J]. *Med Sci Monit*, 2011,17(2):BR35-BR41.
- [16] Glorie LL, Verhulst A, Matheeuissen V, et al. DPP4 inhibition improves functional outcome after renal ischemia-reperfusion injury [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012,303(5):F681-F688.
- [17] Pacheco BP, Crajoins RO, Couto GK, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition attenuates blood pressure rising in young spontaneously hypertensive rats [J]. *J Hypertens*, 2011,29(3):520-528.
- [18] Rieg T, Gerasimova M, Murray F, et al. Natriuretic effect by exendin-4, but not the DPP-4 inhibitor alogliptin, is mediated via the GLP-1 receptor and preserved in obese type 2 diabetic mice [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012,303(7):F963-F971.
- [19] Derosa G, Ragonesi PD, Fogari E, et al. Sitagliptin added to previously taken antidiabetic agents on insulin resistance and lipid profile: a 2-year study evaluation. *Fundam Clin Pharmacol*, 2014,28(2):221-229.
- [20] Monami M, Lamanna C, Desideri CM, et al. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis [J]. *Adv Ther*, 2012,29(1):14-25.

(收稿日期:2014-04-01)