

## · 综述 ·

# GLP-1 受体激动剂对糖尿病患者肾功能的影响

李春睿 王静 陈峰 刘超

**【摘要】** 作为一种新型的降糖药物,胰高血糖素样肽 (GLP)-1 受体激动剂可有效降低血糖、减轻体重。此外,该药可能还具有改善糖尿病患者肾功能,调节水、盐排泄、降低血压等作用。并且,这一保护作用可能是通过其抗炎、抗氧化应激、改善内皮细胞功能实现的。但是,该药物不适用于严重肾脏病变的患者,因此,它是否可以用于预防和治疗糖尿病肾病,目前尚无定论。

**【关键词】** GLP-1 受体;GLP-1 受体激动剂;糖尿病;肾功能

**Effects of GLP-1 receptor agonists on renal function of diabetics** Li Chunrui\*, Wang Jing, Chen Feng, Liu Chao. \* Department of Endocrinology, Weifang Municipal Official Hospital, Weifang 262600, China  
Corresponding author: Wang Jing, Email: wangjing6569044@126.com

**【Abstract】** As a new antidiabetic medicine, glucagon-like peptide (GLP)-1 receptor agonist can effectively lower blood glucose and reduce body weight. In addition, it may also improve renal function of diabetic patients, regulate water and salt excretion as well as lower blood pressure. This effect may depend on its anti-inflammation, anti-oxidative stress and endothelial function improvement. However, GLP-1 receptor agonist is not suitable for patients with severely injured renal function, and whether or not it can be used to prevent and treat diabetic nephropathy remains unclear.

**【Key words】** GLP-1 receptor; GLP-1 receptor agonist; Diabetes mellitus; Renal function

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34:401-403)

生理状态下,人进食后,营养成分经过小肠吸收时会刺激小肠分泌一种肠促胰岛素,即胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)。GLP-1 通过与受体结合发挥促进胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素、抑制胰岛  $\alpha$  细胞分泌胰高血糖素的作用,因而可有效降低血糖<sup>[1]</sup>。此外, GLP-1 受体还存在于脑、心脏、肾脏、肌肉和脂肪组织中,因此, GLP-1 还有减慢胃蠕动、延缓胃排空、增强饱腹感的作用,并可保护心肌细胞、神经元细胞及肾脏细胞,发挥降糖外的作用<sup>[2]</sup>。GLP-1 可以被二肽基肽酶-IV (DPP-IV) 降解,亦可被 GLP-1 受体激动剂激活。因而 GLP-1 受体激动剂和 DPP-IV 抑制剂被用于糖尿病的治疗,单药使用可改善患者血糖水平,与其他药物联用亦可给予患者更多获益。近年来,它对糖尿病并发症的影响开始受到越来越多

的关注<sup>[3]</sup>。其代表药物为艾塞那肽和利拉鲁肽。

## 1 对糖尿病肾病的作用

1.1 艾塞那肽对糖尿病肾病的作用及其机制 已有基础实验的结果证实,艾塞那肽可修复 2 型糖尿病患者肾损伤,其机制包括抑制肾素-血管紧张素系统的激活、减少尿白蛋白、减轻炎症反应、改善肾脏循环以及减轻肾纤维化等。

1.1.1 艾塞那肽增加 GLP-1 受体的表达 研究认为,2 型糖尿病对肾脏的损伤可能与 GLP-1 作用受抑制有关。正常状况下,肾脏细胞上的蛋白激酶 A 可以激活存在于肾小球内皮细胞上的 GLP-1 受体,使之正常表达, GLP-1 与之结合后发挥调节肾功能的作用。而 2 型糖尿病时,同型的蛋白激酶 C  $\beta$  被激活,不能激活肾小球内皮细胞上的 GLP-1 受体,导致其表达减少,而通过泛素化或血管紧张素 II 介导的降解机制被激活, GLP-1 受体降解增多,最终导致 GLP-1 不能正常发挥作用<sup>[4]</sup>。艾塞那肽可以激活蛋白激酶 A,因此它可能能够纠正这一通路,减轻糖尿病肾病病情。此外,艾塞那肽还可以减少血管

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.06.011

作者单位:262600 潍坊市市直机关医院内分泌科(李春睿,王静,陈峰);210028 南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌代谢病区(刘超)

通信作者:王静,Email:wangjing6569044@126.com

紧张素 II 的表达,抑制肾素-血管紧张素系统的激活。这可能也是其中一个机制。

1.1.2 艾塞那肽改善肾纤维化 此前,有研究对糖尿病大鼠进行艾塞那肽干预(每日 1 nmol/kg),8 周后检测其肾功能,发现大鼠尿蛋白排泄减少,然而其肌酐水平与对照组相比差异无统计学意义。进一步对其肾组织进行观察,发现肾小球扩张、肾小球系膜基质增厚、IV 型胶原沉积等状况得到改善,炎症反应细胞减少,提示艾塞那肽可能能够减轻糖尿病大鼠的肾脏炎症反应,部分改善其肾功能<sup>[5]</sup>。而 Li 等<sup>[6]</sup>在对人肾小球系膜细胞进行艾塞那肽处理后发现,某些间接反映肾组织纤维化程度的指标,例如细胞内转化生长因子- $\beta_1$  的表达减少。在对糖尿病肾病动物模型进行此种处理后亦可见肾纤维化的减轻。说明艾塞那肽可能具有减轻肾纤维化的作用。

此外,Liu 等<sup>[7]</sup>对高血压大鼠使用该药后观察其肾脏变化,可见肾动脉血流增加及动脉内皮细胞内一氧化氮产生增加,对离体的高血压患者肾动脉内皮细胞进行类似处理也可见这一现象。提示艾塞那肽还可能通过改善肾脏血流及一氧化氮的生物利用度来缓解糖尿病肾病的病情。

1.2 利拉鲁肽对糖尿病肾病的作用及其机制 与艾塞那肽相似的是,利拉鲁肽亦可改善糖尿病肾病患者的尿蛋白、肾小球滤过率等指标。晚近,Imamura 等<sup>[8]</sup>选取 23 例糖尿病肾病患者,使用利拉鲁肽 1 年后发现,受试者的肾小球滤过率明显下降,差异有统计学意义,而其尿蛋白排泄也明显减少,说明利拉鲁肽可改善 2 型糖尿病患者糖代谢指标,还可使之在肾功能方面获益。另外一项研究探讨了利拉鲁肽减少尿蛋白排泄的可能机制。研究者每日对 1 型糖尿病大鼠应用利拉鲁肽 0.3 mg/kg,皮下注射 4 周后可见其尿蛋白排泄减少,进一步分析发现,大鼠体内氧化应激指标下降,NAPDH 氧化酶复合物及转化生长因子- $\beta_1$  表达降低。他们认为,这可能是其机制之一<sup>[9]</sup>。不仅如此,还有研究发现,利拉鲁肽可抑制 NADPH 氧化酶和核因子- $\kappa B$  信号通路,并上调抗氧化应激的酶的表达。因此,利拉鲁肽具有抗氧化应激、抗炎、改善内皮细胞等作用。但是,这些作用是否还存在其他机制,目前尚缺乏相关研究<sup>[10]</sup>。

与艾塞那肽不同的是,利拉鲁肽通过促进钠离子经肾脏排泄而降低血压,且这一过程依赖于心房钠尿肽的分泌增加。提示消化道与心脏之间存在一个调节血压的轴,利拉鲁肽通过与主动脉弓上的

GLP-1 受体结合,促进 GLP-1 释放,间接促进心房钠尿肽释放,从而舒张血管,降低血压。此外,它还可增加肾小球滤过率,抑制肾小管重吸收,促进肾排水、排钠<sup>[11]</sup>。这些都改善了肾脏的血流。

## 2 对水、电解质的影响

在尿液的生成过程中,60% ~ 70% 的钠离子经肾近曲小管上的  $Na^+/H^+$  通道重吸收,而 GLP-1 受体亦存在于肾脏近曲小管细胞上<sup>[12]</sup>。动物实验表明,GLP-1 与其受体结合后可调节水盐平衡,而使用 DPP-IV 抑制剂联合 GLP-1 受体激动剂却未发现受试动物肾脏的近曲小管糖、盐摄取及转运有明显改变<sup>[13]</sup>。GLP-1 可刺激肾脏排钠,导致肾血流量和肾小球滤过率增加,并对野生型小鼠有利尿作用。这一效果的可能机制是 GLP-1 受体激动剂上调肾脏细胞膜表面的一种 cAMP 依赖的蛋白激酶 A 表达实现的,若小鼠不能表达 GLP-1 受体,则 GLP-1 受体激动剂的这一效果将消失,然而 DPP-IV 抑制剂却可以在此情况下产生利尿效果,说明两者的作用机制不同<sup>[14]</sup>。

此外,最近一项随机、双盲交叉试验选取 12 名健康成年男性为研究对象,其注射 GLP-1 受体激动剂 2 h 后分析其水盐排泄的变化。结果发现,受试者的钠离子排泄率增加了 40% ( $P=0.007$ ),血管紧张素 II 水平降低了 19% ( $P=0.003$ ),而肾素、醛固酮和尿液中的血管紧张素原的含量没有发生明显变化。使用 GLP-1 受体激动剂亦未使其肾小球滤过率、肾血流量及血压发生明显改变<sup>[11]</sup>。这与基础实验结果并不完全相符,还需要进行更多临床研究深入探讨。

## 3 对肾脏的安全性

3.1 艾塞那肽对肾脏的安全性 艾塞那肽曾一度因其由肾脏排泄的特点而被质疑。研究显示,该药物存在诱发急性肾损伤及慢性肾功能衰竭的风险,但这一现象多存在于终末期肾病患者中。最近的一项研究针对其对肾脏的可能不良反应进行了分析<sup>[15]</sup>。研究纳入 8 名肾功能正常者、8 例轻度肾损伤(肌酐清除率  $> 80$  ml/min)、7 例中度肾损伤(肌酐清除率 51 ~ 80 ml/min)和 8 例重度肾损伤(肌酐清除率 31 ~ 50 ml/min)者,分别给予 5  $\mu g$  或 10  $\mu g$  艾塞那肽皮下注射后对比发现,随着肾损伤程度加重,艾塞那肽排泄率减少。重度肾损伤组的艾塞那肽排泄率较对照组明显降低(0.9 L/h vs. 3.4 L/h),且艾塞那肽的半衰期亦较对照组延长(1.5 h vs. 6 h)。期间出现的不良反应包括恶心、呕吐、头痛等,前 3

组受试者对两种剂量的艾塞那肽均可耐受,而重度肾损伤组即使对低剂量艾塞那肽亦无法耐受。因此,艾塞那肽的剂量调整应参照其肾损伤程度,重度肾损伤及终末期肾病患者并不适用该药物治疗。而且,艾塞那肽不良反应的发生与使用者的年龄并无关联<sup>[16]</sup>。

**3.2 利拉鲁肽对肾脏的安全性** 与艾塞那肽不同,尽管曾有患者使用利拉鲁肽后出现可逆性血肌酐升高、胃肠道不适甚至急性肾功能衰竭,但是这种情况非常罕见,多见于同时应用其他有肾功能损害风险的药物时。因此,相对于艾塞那肽,利拉鲁肽较为安全,很少对肾脏产生损伤。但是,在临床应用时亦应特别谨慎,特别是对于多饮、多尿症状明显或有脱水症状者更应当慎重使用<sup>[17]</sup>。

#### 4 总结

糖尿病肾病是 2 型糖尿病常见的一项并发症,可严重影响肾功能,而且,许多降糖药物不能应用于这类患者<sup>[18]</sup>。基于个别的临床证据,艾塞那肽不适用于严重肾损伤或终末期肾病的患者,但是它对病情较轻的糖尿病肾病患者可达到保护肾功能、调节水盐代谢、降低血压等效果,是值得未来进一步探讨的一种药物<sup>[19]</sup>。但是,目前还缺乏可信服的临床研究证实这一效果,临床应用中还需慎重考虑。

#### 参 考 文 献

- [1] Cho YM, Wideman RD, Kieffer TJ. Clinical application of glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2013, 28(4): 262-274.
- [2] Amer DA. Standards of medical care in diabetes-2013[J]. Diabetes Care, 2013, 36(1): S11-S66.
- [3] Sheikh-Ali M, Raheja P, Borja-Hart N. Medical management and strategies to prevent coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Postgrad Med, 2013, 125(1): 17-33.
- [4] Mima A, Hiraoka-Yamamoto J, Li Q, et al. Protective effects of GLP-1 on glomerular endothelium and its inhibition by PKC $\beta$  activation in diabetes[J]. Diabetes, 2012, 61(11): 2967-2979.
- [5] Park CW, Kim HW, Ko SH, et al. Long-term treatment of glucagon-like peptide-1 analog exenatide ameliorates diabetic nephropathy through improving metabolic anomalies in db/db mice[J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(4): 1227-1238.
- [6] Li W, Cui M, Wei Y, et al. Inhibition of the expression of TGF- $\beta$ 1 and CTGF in human mesangial cells by exenatide-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist[J]. Cell Physiol Biochem, 2012, 30(3): 749-757.
- [7] Liu L, Liu J, Wong WT, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin protects endothelial function in hypertension through a glucagon-like peptide 1-dependent mechanism[J]. Hypertension, 2012, 60(3): 833-841.
- [8] Imamura S, Hirai K, Hirai A. The glucagon-like peptide-1 receptor agonist, liraglutide, attenuates the progression of overt diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients[J]. Tohoku J Exp Med, 2013, 231(1): 57-61.
- [9] Hendarto H, Inoguchi T, Maeda Y, et al. GLP-1 analog liraglutide protects against oxidative stress and albuminuria in streptozotocin-induced diabetic rats via protein kinase A-mediated inhibition of renal NAD(P)H oxidases[J]. Metabolism, 2012, 61(10): 1422-1434.
- [10] Shiraki A, Oyama JI, Komoda H, et al. The glucagon-like peptide 1 analog liraglutide reduces TNF- $\alpha$ -induced oxidative stress and inflammation in endothelial cells[J]. Atherosclerosis, 2012, 221(2): 375-382.
- [11] Kim M, Platt MJ, Shibasaki T, et al. GLP-1 receptor activation and Epac2 Link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure[J]. Nat Med, 2013, 19(5): 567-575.
- [12] Greger R. Physiology of renal Sodium transport[J]. Am J Med Sci, 2000, 319(1): 51-62.
- [13] 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.
- [14] Rieg T, Gerasimova M, Murray F, et al. Natriuretic effect by exenatide-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.
- [15] Linnebjerg H, Kothare PA, Seger M, et al. Exenatide - pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability in patients  $\geq 75$  years of age with Type 2 diabetes[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2011, 49(2): 99-108.
- [16] Linnebjerg H, Kothare PA, Park S, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide[J]. Br J Clin Pharmacol, 2007, 64(3): 317-327.
- [17] Kaakeh Y, Kanjee S, Boone K, et al. Liraglutide-induced acute kidney injury[J]. Pharmacotherapy, 2012, 32(1): e7-e11.
- [18] Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification[J]. Ann Intern Med, 2003, 139(2): 137-147.
- [19] Germino FW. Noninsulin treatment of type 2 diabetes mellitus in geriatric patients: a review[J]. Clin Ther, 2011, 33(12): 1868-1882.

(收稿日期:2014-07-25)