

胰高血糖素样肽-1 与肾素-血管紧张素系统的交互作用

吴海洋 黄禎子 彭嘉欣 沈泽锋 杨力

【摘要】 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 是由肠道 L 细胞分泌的一种肠促胰岛素。近年来研究发现, GLP-1 能够作用于 cAMP/蛋白激酶 A、细胞外信号调节激酶和 c-Jun 氨基末端激酶等多种信号通路, 改善肾素-血管紧张素系统 (RAS) 激活对肾脏、肺脏、心血管等组织器官的损伤。同时抑制 RAS 也能上调 GLP-1 及其受体的表达, GLP-1 与 RAS 拮抗剂之间也存在着协同作用。

【关键词】 胰高血糖素样肽-1; 肾素-血管紧张素系统; 血管紧张素 II

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81270966, 81500679); 广东省自然科学基金资助项目 (2014A030310036, 2014A030310472); 南方医科大学 2015 国家级大学生创新训练计划项目 (201512121038)

Interaction between glucagon-like peptide-1 and renin angiotensin system Wu Haiyang, Huang Zhenzi, Peng Jiixin, Shen Zefeng, Yang Li. The Second Clinical Medical College, Southern Medical University, Guangzhou 510282, China

Corresponding author: Yang Li, Email: yangli19762009@163.com

【Abstract】 Glucagon like peptide-1 (GLP-1) is a kind of incretin which is secreted from the intestinal L cells. Recently, researchers have found that GLP-1 promotes the injuries induced by renin angiotensin system (RAS) stimulation to the tissues and organs including kidneys, lungs, heart, vasculature and so on, though a variety of pathways such as cyclic adenosine monophosphate (cAMP)/protein kinase A (PKA), extracellular-signal regulated kinase (ERK), c-Jun N-terminal kinase (JNK), etc. RAS inhibitors can also enhance the expression of GLP-1 and its receptors and there is a synergy between GLP-1 and RAS inhibitors.

【Key words】 Glucagon-like peptide-1; Renin angiotensin system; Angiotensin II

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81270966, 81500679); Natural Science Foundation of Guangdong Province, China (2014A030310036, 2014A030310472); National College Student's Innovative Training Program of Southern Medical University in 2015 (201512121038)

肾素-血管紧张素系统 (RAS) 主要包括肾素、血管紧张素原 (AGT)、血管紧张素 I (Ang I) 和血管紧张素 II (Ang II)。Ang II 是 RAS 中最主要的生物活性物质, 主要通过与其 I 型受体 (AT1) 和 II 型受体 (AT2) 结合发挥生物活性, 同时血管紧张素转换酶 (ACE) 能够分解 Ang II 产生 Ang (1-7)。研究发现, RAS 不仅在循环系统中起重要作用, 而且在组织器官如肾脏、肺脏、心血管等均有表达, 成为一个自我调控的独立体系, 称为组织 RAS^[1]。组织 RAS 参与了肾脏炎症反应、肺纤维化、动脉粥样硬化、骨质疏松等多种病理过程。

胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 是由肠 L 细胞分泌的肠道激素, 主要生物活性成分为 GLP-1 (7-36) NH₂。蛋白水解酶——二肽基肽酶-4 (DPP-4) 特异性地切割 GLP-1 羧基端的第二位丙氨酸残基, 使其快速失活^[2]。GLP-1 受体是一种 G 蛋白耦联受体蛋白, 广泛表达于多种组织细胞, GLP-1 与其特异性受体结合后, 下游信号通路 cAMP/蛋白激酶 A (PKA) 和磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 C (PKC) 等被激活, 产生诸如调控胰岛 β 细胞增殖与凋亡、改善内皮细胞功能、促进肺表面活性物质分泌、抑制炎症反应等生物学效应^[3]。同时既往研究发现, GLP-1 与 RAS 存在交互作用, 二者能通过多种信号通路相互作用, 进而对靶器官及靶细胞产生不同的影响, 目前主要研究概括如下。

1 GLP-1 对 RAS 的调控作用

多项体内、外实验证实, GLP-1 可在多个组织器官水平抑制 RAS 活性, 改善 Ang II 介导的损伤作用, 目前研究主要集中于肾脏和肺脏两方面。

1.1 GLP-1 对肾 RAS 的调控作用 研究证实, 啮齿类动物和人肾脏内均有 GLP-1 受体表达^[4-5]。糖尿病肾病中 RAS 可以通过刺激 PKC 的活化、晚期糖基化终末产物的生成和沉积、活性氧簇的产生等多种途径, 促进细胞外基质的积聚和肾小球基底膜的增厚, GLP-1 可以通过多种途径作用于 RAS, 减轻上述病理生理过程。在注射 GLP-1 后的健康男性中, 可以观察到血清 Ang II 浓度的快速下降, 提示 GLP-1 可以影响血液循环中 RAS 的组分^[6]。Ishibashi 等^[7]发现 0.03 nmol/L GLP-1 能够完全阻断 100 nmol/L Ang II 诱导的系膜细胞内活性氧簇的产生, 而选择性 PKA 抑制剂 (H-89) 能够阻断 GLP-1 对 Ang II 的抗氧化作用。Mima 等^[8]也发现, GLP-1 类似物 exendin-4 能够有效增加 Ser259 磷酸化并显著抑制 Ang II 诱导的 Ser338 磷酸化、细胞外信号调节蛋白激酶 (ERK) 1/2 磷酸化和纤溶酶原激活物抑制因子-1 的表达, 选择性 PKA 抑制剂和 cAMP 抑制剂 (MDL12330A) 能够显著减少 exendin-4 的上述 4 种效应, 证明 GLP-1 可以通过 cAMP/PKA 途径阻断 Ang II 对肾小球内皮细胞的氧化应激损伤, 同时也能通过 ERK1/2 途径调节下游 Ser259 和 Ser338 信号分子对纤溶酶原激活物抑制因子-1 基因的表达, 改善 Ang II 对肾小球内皮细胞的炎性损伤。另有实验发现, 在非糖尿病小鼠体内通过微量泵注入 Ang II 能够明显诱导其血压升高, exendin-4 能够明显改善 Ang II 诱导的升压效应, 进一步细胞实验发现, exendin-4 能够明显抑制 Ang II 诱导的小鼠肾小管上皮细胞 ERK1/2 的磷酸化, 抑制强度与 exendin-4 剂量有关且呈双向倍增趋势, 表明 GLP-1 可以通过 ERK1/2 途径抑制肾局部 Ang II 活性改善小鼠血压^[9]。此外 Skov 等^[6]发现, GLP-1 可以通过抑制肾近曲小管细胞 Na⁺/H⁺ 交换泵同型 3, 降低 RAS 的活性。以上均说明 GLP-1 可通过 cAMP/PKA、ERK1/2 和离子交换多种途径抑制 RAS 活性, 进而改善肾脏生理功能。

1.2 GLP-1 对肺 RAS 的调控作用 高血糖可引起局部 RAS 的激活, 其中 Ang II 水平的上调在糖尿病相关的肺损伤过程中起重要作用。局部 Ang II 的上调能引起肺血管床收缩增强, 血流阻力增加, 成纤维细

胞增殖, 胞外胶原纤维沉积, 肺泡上皮细胞凋亡, 进而诱发肺组织纤维化和肺功能损害。赵伟等^[10]利用利拉鲁肽干预 2 型糖尿病大鼠模型后显示, 肺组织局部 RAS 活性被明显抑制, AT1、Ang II、转化生长因子- β_1 、Ⅲ型胶原蛋白表达下调, 提示利拉鲁肽可能通过抑制高糖过度激活的局部 RAS, 进而抑制转化生长因子- β_1 、Ⅲ型胶原蛋白的表达, 改善糖尿病大鼠肺组织纤维化的病理变化。Romaní-Pérez 等^[11]研究表明, 高血糖状态下 Ang II 升高可能与 ACE 和 ACE2 表达失调有关。利拉鲁肽能够增加 2 型糖尿病大鼠肺组织内 ACE 和 ACE2 表达, 协调二者比例关系, 进而降低 Ang II、升高 Ang (1-7) 水平, 即利拉鲁肽能够恢复肺局部 RAS 平衡, 改善糖尿病大鼠肺血管床的舒缩功能, 修复 Ang II 介导的肺损伤。以上研究均说明, GLP-1 可通过抑制 RAS 活性来改善肺脏生理功能。

1.3 其他方面 GLP-1 对 RAS 的调控作用在血管平滑肌细胞和心脏方面也有相关研究。Nagayama 等^[12]研究发现, GLP-1 受体激动剂 exendin-4 可以抑制 Ang II 诱导的 ERK1/2 和 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 的磷酸化过程, 而 ERK1/2 激酶抑制剂 U0126 和 JNK 抑制剂 SP600125 可以抑制由 Ang II 诱导的大鼠主动脉平滑肌细胞增殖和迁移的过程, 表明 exendin-4 可以通过 ERK1/2 和 JNK 信号通路抑制 Ang II, 进而改善血管平滑肌细胞的增殖和迁移。此外, 研究发现 exendin-4 能够通过 cAMP/PKA 途径, 减少 Ang II 诱导的血管平滑肌细胞活性氧簇的产生, 改善血管平滑肌细胞衰老^[13]。因此 GLP-1 可通过 ERK1/2、JNK 和 cAMP/PKA 信号通路等多种途径抑制 RAS 活性, 改善血管平滑肌细胞功能。此外在心脏方面研究发现, 利拉鲁肽能够下调 AT1 蛋白并上调 AT2 蛋白水平, 增加 ACE2 活性, 改善 Ang II 诱导的心脏纤维化^[14]。

2 RAS 对 GLP-1 及其受体的作用

关于 RAS 对 GLP-1 及其受体的作用研究报道较少, 主要概括如下。Rodriguez 等^[15]研究发现, 2 型糖尿病模型大鼠体内胰腺 AT1 蛋白表达增加, GLP-1 浓度水平受到抑制, AT1 受体阻断剂 (ARB) 作用于 OLEFE 大鼠后, 胰腺 AT1 蛋白表达减少了 20% ~ 27%, GLP-1 受体增加了 41% ~ 88%, 血浆 GLP-1 浓度增加了 2 ~ 5 倍。表明 ARB 能够增加 GLP-1 受体表达并通过减少 AT1 蛋白改善胰腺功能紊乱, 同时进一步证实, AT1 活化可减少 GLP-1 及其受体表达并导

致胰腺功能紊乱和胰岛素抵抗。此外,Shen 等^[16]随机给予糖尿病模型小鼠 AT1 受体抑制剂、DPP-4 抑制剂,结果二者均能增加 GLP-1 表达,减少糖尿病小鼠主动脉内皮细胞凋亡和血管内皮氧化应激作用以及炎性反应,且二者合用效果优于单独使用。目前关于抑制 RAS 增强 GLP-1 表达的具体机制尚不清楚,Mima 等^[8]发现,野生型小鼠与过量表达 PKC β 2 的小鼠相比,GLP-1 受体表达明显降低,糖尿病肾病中 RAS 可以通过刺激 PKC 的活化,促进细胞外基质的积聚和肾小球基底膜的增厚等病理过程,可以推测在糖尿病状态下,Ang II 能够通过激活 PKC β 2 途径降低 GLP-1 受体表达水平。另有研究发现,Ang II 能够上调钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT-2)的表达,餐后使用 SGLT-2 抑制剂能够提高 GLP-1 表达水平,可以推测 Ang II 能够通过上调 SGLT-2 的方式抑制 GLP-1 水平,这可能是 RAS 抑制 GLP-1 表达的一种作用方式^[17]。然而,Fujiwara 等^[18]对 13 例原发性高血压患者给予 24 周 ARB 类药物治疗,结果显示并不能提高患者血浆中 GLP-1 水平。因此,对二者信号通路之间存在的相互作用有待进一步研究。

3 GLP-1 与 RAS 拮抗剂的协同作用

临床上糖尿病患者合并高血压的情况多见,让 GLP-1 受体激动剂和 ARB、ACE 抑制剂类药物的联用成为可能,这也为科研提供了新的思路。多项研究表明,GLP-1 与 RAS 拮抗剂在多系统存在协同作用。Miyagawa 等^[19]以高脂饮食喂养小鼠和糖尿病模型小鼠为对象,联合 DPP-4 抑制剂维格列汀和 ARB 类缬沙坦用药,联用组较单一用药组显示出最大程度的血糖降低,胰岛素敏感性升高,血清炎性细胞因子降低。类似的联用同样可以促进胰岛祖细胞向人胰岛样细胞群分化^[20]。在 GLP-1 和 RAS 拮抗剂协同信号通路方面,有实验报道,GLP-1 受体激活后,通过活化 PKA,进而减少糖尿病 β 细胞内解耦联蛋白 2 (UCP2) 的过度表达,而 AT1 拮抗剂可以通过降低 NADPH 氧化酶活性进而抑制 UCP2 的表达^[21]。因此,UCP2 可能作为 GLP-1 和 ARB 类药物的共同作用靶点,发挥其增加胰岛 β 细胞数量和促进胰岛素分泌的功能。另外 Wang 等^[22]研究表明,人源性 GLP-1 (7-36)NH₂ 和坎地沙坦联合应用,对脂毒性介导的胰岛 β 细胞凋亡有明显的抑制作用,并提示该抑制作用可能通过抑制胰岛素受体底物-2/磷脂酰肌醇 3 激酶/PKB/FoxO1 信号通路完成。

GLP-1 与 RAS 拮抗剂的协同作用在心血管系统

也有表现。Artinian 等^[23]研究发现,1 型糖尿病大鼠 GLP-1 与冠状动脉内皮细胞上的 GLP-1 受体亲和力降低,与心肌细胞上的 GLP-1 受体亲和力升高,而 GLP-1 类似物 exendin-4 和肾素抑制剂阿利吉仑的联合用药可以最大化地使 GLP-1 与两者的亲和力正常化。另外 DPP-4 在 ARB 类药物的基础上使用,能够通过上调 cAMP 的产生,减少对早期糖尿病肾病肾小管的氧化应激损伤^[24]。Alter 等^[25]也发现, DPP-4 与 ARB 联合应用,能够有效减少糖尿病模型小鼠尿白蛋白和氧化应激,说明 GLP-1 与 ARB 在改善糖尿病肾病中具有协同作用。

4 总结

GLP-1 与 RAS 在多个系统疾病的发生、发展中起重要作用。目前 GLP-1 以及 DPP-4 的多种生物学功能赋予了其在 2 型糖尿病治疗中的广阔应用前景。阐明 GLP-1 及其相关信号通路与 RAS 作用通路的关系,将为多种代谢性疾病如糖尿病肾病、糖尿病心血管疾病等的治疗提供新的理论依据和更多有效靶点。

参 考 文 献

- [1] Skov J, Persson F, Frøkiræ J, et al. Tissue renin-angiotensin systems: a unifying hypothesis of metabolic disease [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2014, 5: 23. DOI: 10.3389/fendo.2014.00023.
- [2] Kazafeos K. Incretin effect: GLP-1, GIP, DPP4 [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 93 (Suppl 1): S32-S36. DOI: 10.1016/S0168-8227(11)70011-0.
- [3] Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP [J]. Gastroenterology, 2007, 132(6): 2131-2157.
- [4] Pyke C, Heller RS, Kirk RK, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody [J]. Endocrinology, 2014, 155(4): 1280-1290. DOI: 10.1210/en.2013-1934.
- [5] 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. DOI: 10.1038/ki.2013.427.
- [6] Skov J, Dejgaard A, Frøkiræ J, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1): effect on kidney hemodynamics and renin-angiotensin-aldosterone system in healthy men [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(4): E664-E671. DOI: 10.1210/jc.2012-3855.
- [7] Ishibashi Y, Matsui T, Ojima A, et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits angiotensin II-induced mesangial cell damage via protein kinase A [J]. Microvasc Res, 2012, 84(3): 395-398. DOI: 10.1016/j.mvr.2012.06.008.
- [8] 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. DOI: 10.2337/db11-1824.
- [9] Hirata K, Kume S, Araki S, et al. Exendin-4 has an anti-hypertensive effect in salt-sensitive mice model [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 380(1): 44-49. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.01.003.

- [10] 赵伟,陈光敏,孙蓓,等. 利拉鲁肽对糖尿病大鼠肺组织局部 RAS 活性及 TGF- β_1 、III 型胶原蛋白表达的影响[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(16): 459-463. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2014. 06. 016.
- [11] Román-Pérez M, Outeiriño-Iglesias V, Moya CM, et al. Activation of the GLP-1 receptor by liraglutide increases ACE2 expression, reversing right ventricle hypertrophy, and improving the production of SP-A and SP-B in the lungs of type 1 diabetes rats [J]. Endocrinology, 2015, 156(10): 3559-3569. DOI: 10. 1210/en. 2014-1685.
- [12] Nagayama K, Kyotani Y, Zhao J, et al. Exendin-4 prevents vascular smooth muscle cell proliferation and migration by angiotensin II via the inhibition of ERK1/2 and JNK signaling pathways [J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0137960. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0137960.
- [13] Zhao L, Li AQ, Zhou TF, et al. Exendin-4 alleviates angiotensin II-induced senescence in vascular smooth muscle cells by inhibiting Rac1 activation via a cAMP/PKA-dependent pathway [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2014, 307(12): C1130-C1141. DOI: 10. 1152/ajpcell. 00151. 2014.
- [14] Zhang LH, Pang XF, Bai F, et al. Preservation of glucagon-like peptide-1 level attenuates angiotensin II-induced tissue fibrosis by altering AT1/AT2 receptor expression and angiotensin-converting enzyme 2 activity in rat heart [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2015, 29(3): 243-255. DOI: 10. 1007/s10557-015-6592-7.
- [15] Rodriguez R, Viscarra JA, Minas JN, et al. Angiotensin receptor blockade increases pancreatic insulin secretion and decreases glucose intolerance during glucose supplementation in a model of metabolic syndrome [J]. Endocrinology, 2012, 153(4): 1684-1695. DOI: 10. 1210/en. 2011-1885.
- [16] Shen M, Sun D, Li W, et al. The synergistic effect of valsartan and LAF237 [(S)-1-[(3-hydroxy-1-adamantyl)amino]acetyl-2-cyanopyrrolidine] on vascular oxidative stress and inflammation in type 2 diabetic mice [J]. Exp Diabetes Res, 2012, 2012: 146194. DOI: 10. 1155/2012/146194.
- [17] Gnudi L, Karalliedde J. Beat it early: putative renoprotective haemodynamic effects of oral hypoglycaemic agents [J]. Nephrol Dial Transplant, 2016, 31(7): 1036-1043. DOI: 10. 1093/ndt/gfv093.
- [18] Fujiwara W, Izawa H, Ukai G, et al. Low dose of hydrochlorothiazide, in combination with angiotensin receptor blocker, reduces blood pressure effectively without adverse effect on glucose and lipid profiles [J]. Heart Vessels, 2013, 28(3): 316-322. DOI: 10. 1007/s00380-012-0246-5.
- [19] Miyagawa K, Kondo T, Goto R, et al. Effects of combination therapy with vildagliptin and valsartan in a mouse model of type 2 diabetes [J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12: 160. DOI: 10. 1186/1475-2840-12-160.
- [20] Liang J, Leung KK, Lam SY, et al. Combined treatment with a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor (sitagliptin) and an angiotensin II type 1 receptor blocker (losartan) promotes islet regeneration via enhanced differentiation of pancreatic progenitor cells [J]. Diabetes Obes Metab, 2012, 14(9): 842-851. DOI: 10. 1111/j. 1463-1326. 2012. 01612. x.
- [21] Cheng Q, Leung PS. An update on the islet renin-angiotensin system [J]. Peptides, 2011, 32(5): 1087-1095. DOI: 10. 1016/j. peptides. 2011. 03. 003.
- [22] Wang HW, Mizuta M, Saitoh Y, et al. Glucagon-like peptide-1 and candesartan additively improve glucolipotoxicity in pancreatic β -cells [J]. Metabolism, 2011, 60(8): 1081-1089. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2010. 11. 004.
- [23] Artinian SB, Al Lafi SM, Boutary SS, et al. Assessment of glucagon-like peptide-1 analogue and renin inhibitor on the binding and regulation of GLP-1 receptor in type 1 diabetic rat hearts [J]. Exp Diabetes Res, 2011, 2011: 489708. DOI: 10. 1155/2011/489708.
- [24] Fujita H, Tanai H, Murayama H, et al. DPP-4 inhibition with alogliptin on top of angiotensin II type 1 receptor blockade ameliorates albuminuria via up-regulation of SDF-1 α in type 2 diabetic patients with incipient nephropathy [J]. Endocr J, 2014, 61(2): 159-166.
- [25] 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. DOI: 10. 1159/000341487.

(收稿日期:2015-11-02)

• 消息 •

2017 年《国际内分泌代谢杂志》征稿暨征订启事

《国际内分泌代谢杂志》原刊名《国外医学内分泌学分册》，是由中华人民共和国国家卫生与计划生育委员会主管，中华医学会、天津医科大学主办的国内、外公开发行的国家级医学学术期刊，是中华医学会系列杂志之一。本刊为中文科技核心期刊。主要栏目设有述评、专家论坛、临床热点话题、综述、论著、报道与交流、临床病例讨论、争鸣园地、短篇报道、新药介绍、网上快讯、会议精粹等。

除综述类文章，本刊还欢迎具有独创性和包含重大研究成果的论著文章。已在国外核心期刊发表的研究成果可以中文形式在本刊二次发表，以促进国内研究人员对该研究工作的深入了解。另外，如果您有内分泌方面的常见但易于误诊、误治或疑难、罕见病例，也欢迎您投稿。

《国际内分泌代谢杂志》中国标准连续出版物号：CN 12-1383/R，ISSN 1673-4157。

本杂志印刷版为大 16 开 72 页，双月刊，逢单月 20 日出版，每册定价 12 元，全年 6 期，共计 72 元。国外代号：W 86。国内邮发代号：6-53，全国邮局均可订阅，也可直接向编辑部订阅。

地址：300070 天津市和平区气象台路 22 号天津医科大学院内《国际内分泌代谢杂志》编辑部

电话：022-83336730 022-83336731

本刊编辑部