

- clinical samples from neutropenic patients[J]. *J Clin Microbiol*, 2007, 45(11): 3743-3753.
- [15] McMullan R, Metwally L, Coyle PV, et al. A prospective clinical trial of a real-time polymerase chain reaction assay for the diagnosis of candidemia in nonneutropenic, critically ill adults[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(6): 890-896.
- [16] 刘金华, 史艳宇, 贺丹, 等. 应用实时荧光定量 PCR 技术检测烟曲霉菌的初步研究[J]. *生物技术*, 2009, 19(11): 34-36.
- [17] Thompson GR, Patterson TF. Pulmonary aspergillosis [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2008, 29(2): 103-110.
- [18] Serrano R, Gusmão L, Amorim A, et al. Rapid identification of *Aspergillus fumigatus* within the section *Fumigati* [J]. *BMC Microbiol*, 2011, 82(11): 397-403.
- [19] Bergman A, Fernandez V, Holmstrom KO, et al. Rapid identification of pathogenic yeast isolates by real-time PCR and two-dimensional melting-point analysis[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2007, 26(11): 813-818.
- [20] Millon L, Grenouillet F, Legrand F, et al. Ribosomal and mitochondrial DNA target for real-time PCR diagnosis of invasive aspergillosis[J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(3): 1058-1063.
- [21] Khot PD, Ko DL, Fredricks DN. Sequencing and analysis of fungal rRNA operons for development of broad-range fungal PCR assays[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2009, 75(6): 1559-1565.
- [22] Herrera ML, Vallor AC, Gelfond JA, et al. Strain-dependent variation in 18S ribosomal DNA copy numbers in *Aspergillus fumigatus* [J]. *J Clin Microbiol*, 2009, 47(5): 1325-1332.
- [23] Badiie P, Kordbacheh P, Alborzi A, et al. Study on invasive fungal infections in immunocompromised patients to present a suitable early diagnostic procedure[J]. *Int J Infect Dis*, 2009, 13(1): 97-102.
- [24] Tanriover MD, Metan G, Altun B, et al. False positivity for *Aspergillus* antigenemia related to the administration of piperacillin/tazobactam[J]. *Eur J Intern Med*, 2005, 16(7): 489-491.
- [25] Landlinger C, Preuner S, Willinger B, et al. Species-specific identification of a wide range of clinically relevant fungal pathogens by use of Luminex xMAP technology[J]. *J Clin Microbiol*, 2009, 47(4): 1063-1073.

(收稿日期: 2012-08-23 修回日期: 2012-10-25)

· 综 述 ·

## 胰高血糖素样肽-1 的心血管保护作用

罗敏综述, 肖谦<sup>△</sup>审校

(重庆医科大学附属第一医院老年科 400016)

**关键词:** 胰高血糖素样肽-1; 冠状动脉疾病; 心血管保护; 心肌细胞凋亡; 糖尿病

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.07.041

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)07-0816-03

糖尿病是严重危害人类健康和生命的慢性代谢性疾病之一, 随着人们生活水平的提高, 其患病率和病死率急剧上升<sup>[1]</sup>。其中, 心血管并发症是糖尿病患者最主要的死亡原因, 约 80% 的糖尿病患者最终死于心血管疾病<sup>[2]</sup>。一项荟萃分析结果显示, 糖尿病患者心血管并发症, 包括冠状动脉疾病、心肌病等的发病率显著增加<sup>[3]</sup>。糖尿病患者的心血管并发症风险与血糖浓度密切相关, 据统计, 糖化血红蛋白每降低 1%, 心肌梗死的发生率同比降低 14%, 微血管并发症同比降低 37%。胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 是一种葡萄糖依赖性促胰岛素多肽, 除了能有效降低血糖外, 还具有抑制心肌细胞的凋亡、促进血管内皮细胞增殖、改善血管内皮细胞分化功能、修复血管内皮、降低血脂和血压、减轻体重等心血管保护作用。本文将 GLP-1 对心血管保护作用的研究进展作一综述。

### 1 GLP-1 的来源与功能

GLP-1 发现于 20 世纪 80 年代中期, 是胰升糖素原在枯草杆菌蛋白酶作用下生成的, 包含 30 个氨基酸, 主要由小肠远端和结肠的 L 细胞分泌。GLP-1 可激动胰岛  $\beta$  细胞上的 GLP-1 受体, 刺激胰岛素的合成和分泌, 从而降低血糖, 这种刺激作用

随着血糖水平的下降而逐渐减弱, 从而达到最佳胰岛素分泌和血糖控制, 即葡萄糖依赖性调节。GLP-1 进入循环后迅速被二肽酰基酶 4 (dipeptidyl-peptidase-4, DPP-IV) 降解而失活, 其生物半衰期仅数分钟, 因而限制了天然 GLP-1 的临床应用。GLP-1 通过配体-受体结合方式与细胞表面的特异性 GLP-1 受体 (glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R) 结合而发挥作用<sup>[4]</sup>。GLP-1R 含 463 个氨基酸残基, 属于跨膜 G 蛋白耦联受体超家族, 广泛表达于胰腺、胃肠道、心、肺、肾和中枢神经系统。提示 GLP-1 的生物学作用并不局限于胰腺, 可能还存在广泛的胰腺外作用。

### 2 GLP-1 的心血管保护途径

**2.1 抑制心肌细胞凋亡** 细胞凋亡在形态学上完全不同于坏死的细胞程序性死亡。大量的研究证实, 糖尿病心肌病的发生机制与细胞代谢异常和细胞器 (如线粒体、肌纤维膜、内质网等) 功能缺失引起细胞凋亡有关, 抑制心肌细胞凋亡可以有效保护心肌。Ravassa 等<sup>[5]</sup>研究发现, 心肌细胞的凋亡与星形孢菌素有关。GLP-1 可通过调节磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 和细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 1/2 的活性, 抑制星形孢菌素

诱导的线粒体膜去极化,从而阻止星状孢子素诱导的心肌细胞凋亡。Xie 等<sup>[6]</sup>通过建立体外培养的乳鼠心室肌细胞缺血再灌注损伤模型,模拟缺血再灌注过程,造成心肌细胞的损伤后,再给予 GLP-1 预处理,结果发现心肌乳酸脱氢酶(myocardial lactate dehydrogenase,LDH)、半胱天冬酶-3(caspase-3)活性和细胞凋亡率均明显低于单纯造模组,实验结果表明 GLP-1 在一定程度上减轻了缺血再灌注造成的损伤,对心肌细胞具有保护作用。以上实验分别给予 PI3K 抑制剂 LY294002 和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase,MAPK)抑制剂 U0126 后,GLP-1 的保护作用均被不同程度的减弱,提示 GLP-1 的保护作用可能主要是通过抑制细胞凋亡实现的,且这种抑制作用可能与 PI3K/蛋白激酶 B 和 MAPK 所介导的抗细胞凋亡作用有关。Bao 等<sup>[7]</sup>建立缺血再灌注损伤模型后测量心肌损伤面积并检测心脏中脱氧葡萄糖、乳酸的含量。再给予 GLP-1 受体激动剂阿必鲁泰 1、3、10 mg/kg 治疗后,心肌损伤面积分别减少 7.2%~9%、12.2%~15.6%、13.7%~13.9%,葡萄糖含量增加 67%,乳酸含量减少 55%。研究结果表明 GLP-1 及其类似物可以减少缺血再灌注心肌损伤面积。其机制可能与增加心肌对糖类的吸收、加速乳酸代谢、改善心肌能量代谢,抑制心肌细胞凋亡有关。Brown 等<sup>[8]</sup>研究发现,给予心肌缺血小鼠模型皮下注射 GLP-1 类似物 Exendin-4 后可以提高心肌细胞缺血性损伤的恢复率,并且能减少细胞内氧化磷酸化的发生,抑制心肌细胞的凋亡。GLP-1 对抑制心肌细胞的凋亡、减轻缺血再灌注造成的心肌细胞损伤具有重要作用。

**2.2 改善血管内皮细胞功能** 糖尿病可引起血管内皮细胞损伤,血管内皮细胞凋亡与炎症细胞因子、氧化低密度脂蛋白和氧化应激密切相关<sup>[9]</sup>。研究表明,循环中氧化低密度脂蛋白的水平与抗动脉内皮损伤能力呈负相关<sup>[10]</sup>。氧化低密度脂蛋白被血管内皮细胞吸收后,通过蛋白二硫化物还原酶的激活、氧化亚氮合酶的解耦联、过氧化脂质的生成产生氧化应激反应,进而导致血管内皮细胞的坏死和凋亡。Liu 等<sup>[11]</sup>研究发现聚合糖酶-1 的激活、诱生型氧化亚氮合成酶及氧化亚氮的产生可以激发氧化低密度脂蛋白导致血管内皮细胞坏死和凋亡,GLP-1 可以有效地阻止聚核糖酶-1/诱生型氧化亚氮合成酶/氧化亚氮途径以减少血管内皮细胞损伤,保护血管。Shiraki 等<sup>[12]</sup>研究表明,高糖环境下产生的氧化应激及炎症反应可导致血管内皮细胞损伤。利拉鲁肽可以通过抑制蛋白激酶 C、核转录因子  $\kappa$ B(nuclear factor-kappa b,NF- $\kappa$ B)途径及还原型辅酶 II 氧化酶活性,减少脐静脉内皮细胞氧化应激与炎症反应保护血管内皮细胞。Gaspari 等<sup>[13]</sup>研究结果显示,利拉鲁肽可以抑制血浆酶原激活活酶抑制因子、血管内皮细胞黏附分子表达,减少血管内皮细胞损伤。以上研究结果表明,GLP-1 及其类似物对减少血管内皮损伤、改善内皮细胞功能具有重要作用。

外周血中内皮祖细胞(endothelial progenitor cells,EPCs)是一类尚未表达成熟血管内皮细胞表型,是未形成血管的前体细胞,具有分化为血管的内皮细胞及促进血管内皮细胞增殖的能力,在出生后促进血管新生和维持内皮功能完整中具有重要作用。研究发现,糖尿病、冠心病及高脂血症患者存在 EPCs 数目减少和生物学功能障碍的情况<sup>[14]</sup>。因此,对于糖尿病合并心血管疾病的患者,除降低血糖外,维持 EPCs 的数量和功

能同样具有非常重要的意义。目前较多研究结果证实,GLP-1 除降血糖外,还在心血管内皮的增殖和分化方面起重要作用。Xie 等<sup>[15]</sup>研究表明,GLP-1 可以改善 EPCs 的增殖能力,促进 EPCs 血管内皮细胞标志物的表达,增强其向血管内皮细胞分化。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)是血管中的内皮祖细胞分化和增殖过程中的重要因子。同一课题组还探讨了经 GLP-1 干扰后 VEGF 的变化与内皮祖细胞增殖、分化的函数关系。结果发现,GLP-1 明显能够增强 EPCs 的增殖和表达,同时增加 VEGF 的分泌<sup>[16]</sup>。VEGF 刺激内皮细胞增殖、内皮细胞的迁移,是血管内皮细胞分化、成熟过程中必不可少的细胞因子。GLP-1 提高部分由酪氨酸激酶诱导下的 VEGF 的产生,这有助于对内皮祖细胞生物学功能的改善。已有的实验及临床研究表明,GLP-1 可以通过增强内皮祖细胞的生物活性、促进 EPCs 的增殖及促进内皮细胞分化与修复、促进血管新生及维持内皮功能完整性等途径保护心血管。

**2.3 控制心血管事件的危险因素** 高血脂、高血压、高血糖、高胰岛素血症均可导致血管内皮功能失调,促进动脉粥样硬化发生、发展,当几种因素并存时,可加速心脑血管并发症的发生及增加病死率<sup>[1]</sup>。良好的血脂、血压、血糖控制可以减少心血管事件的发生。Klonoff 等<sup>[17]</sup>完成了一项开放性临床研究,纳入 217 例糖尿病患者,予 GLP-1 受体激动剂——艾塞那肽 10  $\mu$ g 每天 2 次治疗,3 年后与安慰剂组比较,结果表明,患者血中三酰甘油下降 12%,总胆固醇下降 5%,低密度脂蛋白胆固醇下降 6%,高密度脂蛋白胆固醇增加 24%,且体质量在基线水平降低了(-5.3 $\pm$ 0.4)kg。Schwartz 等<sup>[18]</sup>研究发现,GLP-1 具有降低餐后三酰甘油以及载脂蛋白 B-48 的作用。高血压是心血管疾病的重要危险因素,也是心脑血管疾病主要的死亡原因。心脏后果预防评估研究结果显示,每降低 2.5 mm Hg 收缩压和 1 mm Hg 舒张压可以使心肌梗死、卒中、4 年以上心血管病病死率降低 25%<sup>[19]</sup>。有研究证明,收缩压每降低 10 mm Hg 可以使糖尿病的病死率减少 25%<sup>[20]</sup>。Okerson 等<sup>[21]</sup>分析关于 GLP-1 受体激动剂——艾塞那肽在糖尿病合并高血压的临床疗效评估中提出,给予患者 10  $\mu$ g 艾塞那肽,每天 2 次,54 周后与安慰剂组相比,收缩压大于 130 mm Hg 和小于 150 mm Hg 组,治疗后收缩压下降 4.5~8.3 mm Hg;收缩压大于 150 mm Hg,收缩压下降 14.2~22.4 mm Hg。以上结果提示,GLP-1 通过良好的控制血压以减少心脑血管并发症的发生。低血糖可诱发糖尿病急性心血管事件。近期一些大规模强化降糖研究,如控制糖尿病心血管危险行动研究、退伍军人糖尿病研究、强化血糖控制与 2 型糖尿病患者的血管转归研究等结果均显示,强化降糖不但没有减少心血管疾病的发生率,反而增加了糖尿病患者的病死率。GLP-1 具有依赖血糖刺激胰岛素分泌的作用,随着血糖水平的下降其促胰岛素分泌的作用也减弱,GLP-1 降血糖作用的自限性,不会造成人体低血糖反应,最大限度地减少了糖尿病心血管疾病风险。因此,GLP-1 可通过有效降糖、减少低血糖的发生,改善血压、血脂等心血管危险因素,降低心血管事件的发生。

### 3 结 语

多年来的临床实践证明,对糖尿病患者的治疗,若只是单纯降糖,并不能完全阻止或逆转器官和组织的损害,更不能达到降低心脑血管事件发生的预期目标。因此,在降低血糖外,

还需积极控制 2 型糖尿病患者的血脂、血压,改善胰岛素抵抗等。现有的一些实验及临床研究结果显示, GLP-1 除了具有优异的降血糖效果外,还具有抑制心肌细胞凋亡、改善内皮细胞分化功能、修复血管内皮、改善血压和血脂、减少低血糖发生率等功效,针对心血管事件的多个靶点发挥保护作用,延缓糖尿病进展及减少糖尿病心血管并发症。这将为糖尿病心血管并发症的防治提供新的方向。相信随着对 GLP-1 调节细胞凋亡及保护血管内皮分子机制研究的深入,其将成为糖尿病心血管并发症防治的重要选择之一。但是,目前 GLP-1 对心血管的保护作用机制还不是很明了,许多的问题尚未阐明,特别是关于 GLP-1 受体激动剂及其类似物降低心血管危险因素的好处更有待大型、长期的临床研究来证实。

#### 参考文献:

- [1] 金萌萌,潘长玉,田慧. 老年人群代谢综合征与十年心脑血管疾病死亡率关系的研究[J]. 中华心血管病杂志, 2008,36(2):118-121.
- [2] Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, et al. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus[J]. *Endocr Pract*, 2007, 13(1):1-68.
- [3] Jax T. Treatment of patients with diabetes with GLP-1 analogues or DPP-4-inhibitors; a hot topic for cardiologists[J]. *Clin Res Cardiol*, 2009, 98(2):75-79.
- [4] Elahi D, Egan JM, Shannon RP, et al. GLP-1(9-36) amide, cleavage product of GLP-1(7-36) amide, is a glucoregulatory peptide[J]. *Obesity*, 2008, 16(7):1501-1509.
- [5] Ravassa S, Zudaire A, Carr RD, et al. Antiapoptotic effects of GLP-1 in murine HL-1 cardiomyocytes[J]. *Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(4):136-172.
- [6] Xie Y, Wang SX, Sha WW, et al. Effects and mechanism of glucagon-like peptide-1 on injury of rats cardiomyocytes induced by hypoxia-reoxygenation[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121(21):2134-2138.
- [7] Bao W, Aravindhan K, Alsaid H, et al. Albiglutide, a long lasting glucagon-like peptide-1 analog, protects the rat heart against ischemia/reperfusion injury: evidence for improving cardiac metabolic efficiency[J]. *PLoS One*, 2011, 6(8):e23570.
- [8] Brown SB, Libonati JR, Selak MA, et al. Neonatal exendin-4 leads to protection from reperfusion injury and reduced rates of oxidative phosphorylation in the adult rat heart[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2010, 24(3):197-205.
- [9] Simionescu M. Implications of early structural-functional changes in the endothelium for vascular disease[J]. *Arteriosclerosis*, 2007, 27(2):266-274.
- [10] Crisby M, Kublickiene K, Henareh L, et al. Circulating levels of autoantibodies to oxidized low-density lipoprotein and C-reactive protein levels correlate with endothelial function in resistance arteries in men with coronary heart disease[J]. *Heart Vessels*, 2009, 24(2):90-95.
- [11] Liu FQ, Zhang XL, Gong L, et al. Glucagon-like peptide 1 protects microvascular endothelial cells by inactivating the PARP-1/iNOS/NO pathway[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 339(1-2):25-33.
- [12] Shiraki A, Oyama J, 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.
- [13] Gaspari T, Liu H, Welungoda I, et al. A GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits endothelial cell dysfunction and vascular adhesion molecule expression in an ApoE<sup>-/-</sup> mouse model[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2011, 8(2):117-124.
- [14] Zhang Z, Li SM. Role of endothelial progenitor cells in diabetic vasculopathy and intervened therapy[J]. *Int J Pathol Clin Med*, 2009, 29(4):353-356.
- [15] Xie X, Mo Z, Chen K, et al. Effect of glucagon like peptide-1 on proliferation and differentiation of endothelial progenitor cells and its mechanism[J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2010, 35(12):1254-1260.
- [16] 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):35-41.
- [17] 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 3 year[J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(1):275-286.
- [18] Schwartz EA, Koska J, Mullin MP, et al. Exenatide suppresses postprandial elevations in lipids and lipoproteins in individuals with impaired glucose tolerance and recent onset type 2 diabetes mellitus[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 212(1):217-222.
- [19] Lonn E, Yusuf S, Hoogwerf B, et al. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators[J]. *Lancet*, 2000, 355(9200):253-259.
- [20] Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes(UKPDS 36): prospective observational study[J]. *BMJ*, 2000, 321(7258):412-419.
- [21] Okerson T, Yan P, Stonehouse A, et al. Effects of exenatide on systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes[J]. *J Hypertens*, 2010, 23(3):334-339.