

noma CaSKi cell line[J]. Chinese-German J Clin Oncol, 2012, 11(4): 237-242.

[21] Zhang K, Sefah K, Tang L, et al. A novel aptamer developed for breast cancer cell internalization[J]. Chem Med Chem, 2012, 7(1): 79-84.

[22] Kurosaki T, Higuchi N, Kawakami S, et al. Self-assembled gene delivery system for molecular targeting using nucleic acid aptamer[J]. Gene, 2012, 491(2): 205-209.

(收稿日期: 2014-10-18 修回日期: 2014-12-01)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.07.047

GLP-1 受体激动剂与糖尿病肾病*

姚迪, 张红综述, 陆卫平[△]审校

(南京医科大学附属淮安第一医院内分泌科, 江苏淮安 223300)

[关键词] GLP-1 受体激动剂; 糖尿病肾病; 发病机制

[中图分类号] R587.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)07-0981-03

糖尿病肾病是糖尿病微血管主要并发症之一, 早期表现为肾小球肥大、基底膜增厚、系膜扩张, 逐渐发展为肾小球、肾小管间质纤维化, 最终导致肾衰竭^[1]。糖尿病肾病的发病机制尚未完全阐明。目前认为其主要机制有高血糖、肾脏血流动力学改变、氧化应激和炎症反应等。临床上用于治疗糖尿病肾病的药物如 ACE I 类及 ARB 类对其虽有一定疗效, 但对延缓糖尿病肾病的进展却不十分理想。GLP-1 受体激动剂作为一种新型降糖药物, 因其特殊的生理作用引起了广泛关注, GLP-1 受体激动剂能通过多种机制延缓糖尿病肾病的发生、发展, 为糖尿病肾病的治疗提供了全新的选择方案。本文就近年来 GLP-1 受体激动剂改善糖尿病肾病的研究进展综述如下。

1 GLP-1 及其受体

GLP-1 是由位于回肠末端和结肠肠黏膜的 L 细胞分泌的一种含有 30 个残基的肽类激素^[2], GLP-1 的分泌与进食刺激及机体内营养消耗有关, 并通过与其受体 (GLP-1R) 结合来发挥作用, 这种受体不仅大量存在于胰岛细胞中, 还在肾脏细胞、神经细胞、胃肠道细胞、心脏、血管平滑肌细胞和内皮细胞中表达^[3]。GLP-1 作用于多个器官发挥多种功能: 在胰腺中, 能够通过促进胰岛素分泌和抑制胰高血糖素来调节血糖, 而且这种作用呈葡萄糖依赖性, 除此之外, 它还具有刺激 β 细胞增殖、减少 β 细胞凋亡的能力; 作用于中枢, 可以增加饱腹感、降低食欲, 减少食物摄入和延迟胃排空; 在肝脏中, GLP-1 可以促进肝糖原合成, 抑制肝糖原分解和输出; 它具有保护血管内皮, 调节血压、血脂, 以此改善心血管功能的作用。正因为 GLP-1 的这些效应, GLP-1 被应用于治疗糖尿病。而体内产生的内源性 GLP-1 半衰期很短, 具有活性的 GLP-1 (7-36) 会被二肽基肽酶-4 (DPP-4) 迅速降解为无活性的 GLP-1 (9-36), 成为限制 GLP-1 治疗糖尿病及其并发症的瓶颈, 因此, GLP-1 类似物及其激动剂应运而生。目前, 已上市的 GLP-1 受体激动剂主要有, (1) 艾塞那肽: 一种从希拉毒蜥唾液中分离的含有 39 个氨基酸残基的多肽激素, 与 GLP-1 有 53% 的同源性^[4]。(2) 利拉鲁肽: 为一种长效的 GLP-1 受体激动剂, 与天然 GLP-1 有 97% 的同源性。近年来, 研究发现在肾脏组织中存在 GLP-1 受体, GLP-1 可以通过这些受体对肾脏产生保护作用^[5]。

2 GLP-1 受体激动剂改善糖基化终末产物 (AGEs) 引起的肾

脏损害

无论是 1 型或是 2 型糖尿病所致的糖尿病肾病, 慢性高血糖是导致其发生、发展的主要机制^[6]。而在高糖环境中产生的 AGEs 在糖尿病肾病的发生、发展中扮演着重要角色。AGEs 是葡萄糖和蛋白质氨基基团、脂质、核酸之间非酶促反应产生的一种稳定的交联产物, 随着糖尿病患者患病年限的增加和高血糖状态的持续, AGEs 不断积聚, 并沉积于糖尿病伴或不伴有终末期肾衰竭患者的肾小球基底膜、系膜细胞、内皮细胞和足细胞中, 并与其受体 RAGE 相互作用, 引起一系列炎症反应和产生氧化应激, 导致血管通透性增加、滤过膜功能损伤、肾小球高滤过、基底膜增厚、肾小球和肾小管间质硬化, 蛋白尿的产生。有研究发现终末期肾病的糖尿病患者肾脏组织中 AGEs 浓度几乎是无肾病糖尿病患者的 2 倍, 提示 AGEs 水平与糖尿病肾病的严重程度相平行^[7-8]。Ojima 等^[5]研究发现肾小管上有 GLP-1 受体存在, 且 exendin-4 能作用于这些受体, 显著抑制肾小管细胞中 AGEs 介导的 RAGE mRNA 水平和过氧化物的产生。Ishibashi 等^[9]观察到 GLP-1 通过激活 cAMP 通路来抑制系膜细胞中 RAGE 的基因表达, 并抑制 AGEs 与 RAGE 相互作用引起的炎症反应, 而且这种效应能够被 GLP-1R 特异性小分子干扰 RNA 阻断。GLP-1 能够降低暴露于 AGEs 的系膜细胞中活性氧 (ROS) 的生成和单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 基因及蛋白表达, 减弱氧化应激及炎症反应, 从而产生肾脏保护作用。

3 GLP-1 受体激动剂对肾脏血流动力学的影响

糖尿病肾病肾脏血流动力学改变首先以肾小球高滤过、高灌注和肾小球毛细血管内高压为特征。Kutina 等^[10]研究发现, 艾塞那肽能够通过刺激前列腺素 E_2 的释放和增加近端肾小管向肾单位和集合管远端的血流来增加水负荷大鼠体内自由水清除率, 并且这种效应能够被 GLP-1R 拮抗剂所阻断。另外, 高血压也是导致肾小球高滤过和加速糖尿病肾病进展的一个非常重要的因素, 血压和肾小球囊内压升高与糖尿病肾病的发病密切相关, 高血压会促进全身的小动脉包括肾小动脉的硬化, 高收缩压和高肾小球囊内压能够促使蛋白尿产生, 并诱发局部炎症反应和促纤维化细胞因子释放, 导致肾脏损伤^[11]。Okerson 等^[12]进行了为期 6 个月关于艾塞那肽和胰岛素对糖

* 基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目 (81200595)。 作者简介: 姚迪 (1989-), 医师, 在读硕士, 主要从事糖尿病肾病临床诊断与治疗的研究。 [△] 通讯作者, Tel: 13511556318; E-mail: hyhalwp@sina.com。

尿病患者血压影响的研究,结果显示艾塞那肽能显著降低收缩压,而对舒张压无明显影响,且减轻了肾脏的缺血再灌注损伤。GLP-1 受体激动剂能够抑制近端肾小管钠的重吸收而促进尿钠排泄和产生利尿效应,降低肾脏细胞外血管紧张素 II 介导的细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)的磷酸化,从而产生抗高血压和保护肾脏的作用^[13]。

4 GLP-1 受体激动剂的抗氧化应激作用

氧化应激是引起糖尿病肾病的主要发病机制之一,氧化应激反应中产生的 ROS 能导致糖尿病肾脏组织结构和功能破坏,在糖尿病肾病的发生、发展中起着重要作用。还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶可能是糖尿病血管组织中 ROS 最重要的来源^[14]。在糖尿病肾脏组织中,高糖环境可以快速激活 NADPH 氧化酶和血管紧张素 II 水平升高,诱导 NADPH 氧化组分之一 Nox4 的过表达。Hendarto 等^[3]通过研究利拉鲁肽对糖尿病大鼠尿蛋白和肾脏 NADPH 氧化产物的影响,发现利拉鲁肽能通过腺苷酸环化酶(AC)及其产物 cAMP 介导,抑制肾脏系膜细胞中 NAD(P)H 依赖的超氧化物合成,减少氧化应激标志物和肾脏 NADPH 氧化组分(Nox4, gp91phox, p22phox, p47phox)的表达,显著减少糖尿病大鼠尿蛋白排泄,而且这种作用独立于其降血糖的效应,提示 NAD(P)H 氧化酶 Nox4 可能作为糖尿病肾病的一个新的治疗靶点。Ishibashi 等^[15]观察到 GLP-1 能完全阻断血管紧张素 II 诱导的肾小球系膜细胞内 ROS 的产生,抑制 ICAM-1 和 PAI-1 mRNA 水平的上调,抑制 NF- κ B 介导的过氧化物的产生,抑制系膜细胞中血管紧张素 II 诱导的炎症和血栓形成的基因表达。以上研究均表明了 GLP-1 受体激动剂可以通过抑制氧化应激反应减少其对肾脏的损害作用。

5 GLP-1 受体激动剂抑制 PKC 的激活

PKC 与糖尿病肾病的发病密切相关,PKC 是一种与细胞内多种蛋白中丝氨酸或苏氨酸残基磷酸化相关的酶,并涉及糖尿病并发症病理生理学中多种细胞功能障碍,肾小球中 PKC 的激活与系膜增生、基底膜增厚、内皮细胞功能障碍、平滑肌细胞收缩、激素和生长因子转导信号通路的异常相关^[16],PKC 包括 3 大类,11 个亚型。在体内和体外,高血糖是激活 PKC 的主要因素,另外,AGEs、RAGE、血管紧张素 II 和 ROS 也能激活 PKC^[16]。Mima 等^[17]发现糖尿病肾病小鼠肾小球内皮细胞中 PKC β 的过表达降低了 GLP-1R 的表达。与糖尿病对照组相比,EC-PKC β 2Tg 糖尿病小鼠肾小球内皮细胞 GLP-1R 显著减少,exendin-4 的保护作用降低,表现为肾小球系膜扩张和蛋白尿排泄增加。exendin-4 能激活 GLP-1R,抑制 PKC 和血管紧张素 II 的活性,阻止肾小球内皮细胞功能障碍,从而减缓糖尿病肾病的进展。Sasaki 等^[14]认为,PKC β 抑制剂和 GLP-1 受体激动剂通过抑制 PKC-NAD(P)H 氧化酶活性显示出抗氧化剂的作用而改善糖尿病肾病。

6 GLP-1 受体激动剂抑制炎症的作用

炎症在糖尿病肾病的发生、发展过程中的作用日益受到重视。糖尿病肾病时代谢、生化及血流动力学的异常能够激活炎症反应。多种炎症细胞(巨噬细胞、淋巴细胞、单核细胞、中性粒细胞)及相关因子如促炎症因子(TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-18、IFN- γ 等)、趋化因子(MCP-1、CSF-1 等)、黏附分子(ICAM1、VCAM1 等)、炎症细胞因子(TGF- β 、CTGF、VEGF 等)等共同参与并促进了糖尿病肾病的发生、发展^[18]。Li 等^[19]研究发现,exendin-4 通过激活腺苷酸环化酶的作用抑制高糖诱导的人系膜细胞的增殖和 TGF- β 1、结缔组织生长因子(CTGF)的

表达;显著减少肾脏内皮细胞中单核细胞/巨噬细胞浸润,并通过激活 cAMP/PKA 通路抑制巨噬细胞引起的炎症反应。Kodera 等^[20]通过检测 1 型糖尿病大鼠模型肾脏组织中巨噬细胞表面标志物 CD14 基因、ICAM-1 和 TGF- β 1 的表达来估计 exendin-4 的抗炎作用,结果显示糖尿病大鼠肾脏组织中 CD14、ICAM-1 和 TGF- β 1 的表达显著升高,而 exendin-4 治疗组则明显降低;exendin-4 能够抑制肾脏组织中的氧化应激及 NF- κ B 的活性,减轻肾小球肥大及系膜基质增生,抑制肾小球内皮细胞中巨噬细胞浸润,降低 ICAM-1、IV 型胶原的蛋白水平,降低肾小球高滤过和尿蛋白排泄率,减缓糖尿病肾病的进展,并且这些效应并不依赖于其降血糖、改变血压及体质量的作用。作者课题组前期通过对 42 例 2 型糖尿病伴微量清蛋白尿的患者进行为期 16 周的艾塞那肽与格列美脲的对照研究,发现艾塞那肽能够显著降低 2 型糖尿病伴微量清蛋白尿患者的尿蛋白排泄率、降低尿中 TGF- β 和 IV 型胶原的水平,且这种作用并不完全依赖于血糖控制,艾塞那肽可能具有直接的肾脏保护作用^[11]。

目前,糖尿病肾病的发病机制尚不十分明确,但 AGEs 的沉积、肾脏血流动力学改变、氧化应激、PKC 的激活、炎症机制等因素均促进了糖尿病肾病的发生、发展,并且各因素之间相互作用,而 GLP-1 受体激动剂以其针对上述因素独特的作用机制为糖尿病肾病的治疗提供了全新的选择方案。另外,越来越多的证据表明 GLP-1 受体激动剂除了降血糖和改善肾脏损伤效应以外,还对心脏、神经等多种器官具有保护作用^[21-22]。对 GLP-1 受体激动剂的深入研究及其作用机制的阐明和有关新药的开发将会为糖尿病肾病提供新的、更加有效的治疗方法。

参考文献

- [1] Karihaloo A. Anti-fibrosis therapy and diabetic nephropathy[J]. *Curr Diab Rep*, 2012, 12(4): 414-422.
- [2] Donnelly D. The structure and function of the glucagon-like peptide-1 receptor and its ligands[J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 166(1): 27-41.
- [3] 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.
- [4] Wheeler MB, Lu M, Dillon JS, et al. Functional expression of the rat glucagon-like peptide-I receptor, evidence for coupling to both adenylyl cyclase and phospholipase-C [J]. *Endocrinology*, 1993, 133(1): 57-62.
- [5] Ojima A, Ishibashi Y, Matsui T, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist inhibits asymmetric dimethylarginine generation in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats by blocking advanced glycation end product-induced protein arginine methyltransferase-1 expression[J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(1): 132-141.
- [6] Panchapakesan U, Mather A, Pollock C. Role of GLP-1 and DPP-4 in diabetic nephropathy and cardiovascular disease[J]. *Clin Sci*, 2013, 124(1): 17-26.
- [7] Fukami K, Yamagishi S, Ueda S, et al. Role of AGEs in diabetic nephropathy[J]. *Current Pharmaceutical Design*,

- 2008,14(10):946-952.
- [8] Ishibashi Y, Matsui T, Takeuchi M, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) inhibits advanced glycation end product (AGE)-induced up-regulation of VCAM-1 mRNA levels in endothelial cells by suppressing AGE receptor (RAGE) expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010,391(3):1405-1408.
- [9] Ishibashi Y, Nishino Y, Matsui T, et al. Glucagon-like peptide-1 suppresses advanced glycation end product-induced monocyte chemoattractant protein-1 expression in mesangial cells by reducing advanced glycation end product receptor level [J]. *Metabolism*, 2011,60(9):1271-1277.
- [10] Kutina AV, Marina AS, Shakhmatova EI, et al. Physiological mechanisms for the increase in renal solute-free water clearance by a glucagon-like peptide-1 mimetic [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2013,40(8):510-517.
- [11] Zhang H, Zhang X, Hu C, et al. Exenatide reduces urinary transforming growth factor-1 and type IV collagen excretion in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2012,35(6):483-488.
- [12] Okerson T, Yan P, Stonehouse A, et al. Effects of exenatide on systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes [J]. *Am J Hypertens*, 2010,23(3):334-339.
- [13] Anagnostis P, Athyros VG, Adamidou F, et al. Glucagon-like peptide-1-based therapies and cardiovascular disease: looking beyond glycaemic control [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011,13(4):302-312.
- [14] Sasaki S, Inoguchi T. The role of oxidative stress in the pathogenesis of diabetic vascular complications [J]. *Diabetes Metab J*, 2012,36(4):255-261.
- [15] Ishibashi Y, Matsui T, Ojima A, et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits angiotensin II-induced mesangial cell damage via 2 protein kinase A [J]. *Microvasc Res*, 2012,84(3):395-398.
- [16] Thallas-Bonke V, Cooper ME. Tandem inhibition of PKC in diabetic nephropathy; it takes two to tango [J]. *Diabetes*, 2013,62(4):1010-1011.
- [17] 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.
- [18] Kanasaki K, Taduri G, Koya D. Diabetic nephropathy; the role of inflammation in fibroblast activation and kidney fibrosis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2013,4:7.
- [19] Li W, Cui M, Wei Y, et al. Inhibition of the expression of TGF- β 1 and CTGF in human mesangial cells by exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012,30(3):749-757.
- [20] Kadera R, Shikata K, Kataoka HU, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2010,54(4):965-978.
- [21] Liu Q, Adams L, Broyde A, et al. The exenatide analogue AC3174 attenuates hypertension, insulin resistance and renal dysfunction in Dahl salt-sensitive rats [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2010,9:32.
- [22] Okerson T, Chilton RJ. The cardiovascular effects of GLP-1 receptor agonists [J]. *Cardiovasc Ther*, 2012,30(3):146-155.

(收稿日期:2014-10-28 修回日期:2014-12-16)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.07.048

TOMM40 基因多态性与阿尔茨海默病的相关性研究进展

王丽霞 综述, 杨林 Δ 审校

(大理学院附属医院神经内科, 云南大理 671000)

[关键词] 阿尔茨海默病; TOMM40 基因; 相关性研究

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)07-0983-03

阿尔茨海默病 (alzheimer's disease, AD) 是一种常见的与年龄相关的进行性神经变性疾病。临床上表现为记忆障碍、失语、失用、失认、视空间能力损害、抽象思维和计算力损害、人格和行为改变等^[1]。以神经炎性斑 (neuritic plaques, NP)、神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFT) 及脑血管淀粉样变性 (cerebrovascular amyloidosis, CAA) 为典型病理特征。虽然 AD 的病因还未完全清楚, 但随着遗传分子生物学的发展, 人类开始从基因层面来寻找 AD 的发病机制。研究发现 58%~79% 的 AD 与遗传因素有关^[2]。全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 发现许多染色体区域很可能

存在与 AD 有关的基因突变, 目前只有载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) ϵ 4 等位基因在世界范围内得到了公认, 但 ApoE ϵ 4 等位基因只占迟发型阿尔茨海默病 (late-onset alzheimer's disease, LOAD) 患者遗传风险的 42%^[3], 其基因的多态性并不能完全解释所有因染色体 19q13 等区域突变而引起的基因变异。因此, 寻找更多的候选基因, 对 AD 的基因诊断和治疗至关重要。随着研究的进行, 有学者发现线粒体外膜转移酶 40 (translocase of outer mitochondrial membrane 40, TOMM40) 基因多态性可增加 AD 的易感性^[4]。本文就 TOMM40 基因多态性与 AD 的相关性研究进展综述如下。