

度拉糖肽对糖尿病肾病尿蛋白的影响

赵雨¹ 陈云霞^{2*} 王唯一¹ 齐珊珊³

1 承德医学院 2 沧州市人民医院 3 青县人民医院

DOI:10.12238/bmtr.v4i4.5434

[摘要] 糖尿病肾病作为常见的糖尿病微血管并发症以及成为终末期肾病的第一大病因,尚缺乏有效治疗手段来延缓其进展。近年来新型降糖药物GLP-1以其抗炎、促进尿钠排泄、改善内皮细胞功能等潜在肾脏获益机制为糖尿病肾病的治疗带来了新的进展,度拉糖肽作为国内新上市的GLP-1RA周制剂,大大提高了患者的依从性,为探究GLP-1RA对糖尿病肾病疗效的研究提供了新的方向。

[关键词] 糖尿病; 2型糖尿病; 糖尿病肾病; 度拉糖肽; 胰高血糖素样肽-1

中图分类号: R587.1 **文献标识码:** A

Effects of Dulaglutide on Urinary Protein in Diabetic Nephropathy

Yu Zhao¹ Yunxia Chen^{2*} Weiyi Wang¹ Shanshan Qi³

1 Chengde Medical College 2 Cangzhou people's hospital 3 Qingxian people's Hospital

[Abstract] Diabetic nephropathy is a common diabetic microvascular complication and the first cause of end-stage renal disease. There is still no effective treatment to delay its progress. In recent years, the new hypoglycemic drug GLP-1 has brought new progress in the treatment of diabetic nephropathy with its potential renal benefit mechanisms such as anti-inflammatory, promotion of urinary sodium excretion, and improvement of endothelial cell function. Dulaglutide, as a newly marketed weekly preparation of GLP-1RA in China, greatly improves the compliance of patients, and provides a new direction for the research on the efficacy of GLP-1RA on diabetic nephropathy.

[Keyword] diabetes mellitus; Type 2 diabetes mellitus; diabetic nephropathy; Dulaglutide; glucagon-like peptide-1

引言

糖尿病肾病作为常见的微血管并发症已成为全世界范围内导致终末期肾病的首要病因。最新一项流行病学调查显示,全世界ESRD患者中合并DM的占比已从2000年的19.0%升至2015年的29.7%,其中因为DM造成的新发的ESRD占比由2000年的22.1%增至2015年的31.3%^[1]。在我国的糖尿病患者中合并有糖尿病肾病的人数比例约为20%-40%;根据DM慢性并发症的调查数据显示,在糖尿病的慢性并发症中DN的患病率在我国仅次于DPN和DR,并且现已成为造成我国慢性肾脏疾病以及终末期肾病的第一大病因^[2]。DN的早期主要是由于足细胞和内皮细胞损伤造成的微量白蛋白尿。如果不及早干预治疗,可迅速进展为大量蛋白尿,一旦进入大量蛋白尿期,可引发肾小球滤过率(eGFR)快速下降,最终使肾小管及肾小球损伤,造成间质纤维化,患者后期常常发生肾衰竭,只能通过血液透析治疗来维持生命。给患者的家庭经济与生活质量造成了沉重的负担,因此探究糖尿病肾病的有效治疗方法有着重要的意义。过去二十多年来,肾素-血管紧张素转化酶抑制剂是糖尿病肾病的一线治疗方法,但新的

抗糖尿病治疗已显示出保护肾脏的潜力。在使用胰高血糖素样肽(GLP-1)受体激动剂进行心血管结局研究后,在以心血管为结局的实验中度拉糖肽和利拉鲁肽等药物可以降低蛋白尿水平和进展为大量蛋白尿^[3],这为糖尿病肾病的治疗潜在地提供更多和更需要的治疗选择。

1 糖尿病肾损伤机制

糖尿病慢性并发症的主要原因是长期暴露在高血糖环境中。血管内皮细胞转运细胞膜葡萄糖转运的功能受损,导致细胞内葡萄糖含量升高,进一步引发了氧化应激反应和细胞葡萄糖代谢的障碍,使得肾小球毛细血管内皮细胞受损。此外,足细胞的受损对于肾小球基底膜的滤过功能有着很大的影响^[4],导致白蛋白从血液漏入尿液。随着时间的进展,肾单位的结构会发生明显的受损。肾小球的典型病变以肾小球基底膜增厚、系膜硬化、微动脉瘤和透明动脉硬化为特征。此外,还会发生肾间质炎症和肾纤维化。除了糖尿病本身的高血糖影响以外,还有其他因素参与其中。遗传因素以及糖尿病的病程等有着重要影响,吸烟、胆固醇和高血压也是如此^[3]。

2 度拉糖肽降糖机制

胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide 1 GLP-1)以其独特的作用机理成为了糖尿病治疗研究的热点,胰高血糖素样肽-1(GLP-1)是一种由肠道上皮L细胞分泌的多功能肽类激素,通过与B细胞的GLP-1受体结合后激活cAMP依赖的PKA信号通路,从而刺激胰岛素前体基因表达而合成胰岛素,并且能够保护B细胞,增加B细胞的数量^[5]因为其信号传导通路具有葡萄糖依赖性,血糖越高,作用越强,所以在调节血糖的同时,还能减少低血糖的风险。度拉糖肽作为一种肠促胰岛素类药物,具有与GLP-1有着类似的作用,可稳定有效地控制血糖水平,同时还能通过延缓胃排空、增强饱腹感、降低食欲,同时起到降糖和减重的效果^[6]。肠促胰岛素目前研究发现的有两种,包括胰升血糖素样肽(glucagon-like peptide-1, GLP-1)和葡萄糖依赖的促胰岛素肽(glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP),两者都存在有促进胰岛β细胞的胰岛素释放可能,但两者对代谢的作用方面存在一些差异。GIP可以促进肠道内脂肪酸的吸收,但GIP对胰岛α细胞和β细胞均无明显作用,所以GIP一般很少用于临床^[7]。但是GLP-1可以通过等效生物活性形式来促进胰岛素的分泌^[8]。GLP-1可通过胰腺和胰腺外作用来影响代谢,对胰腺的作用可以促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌、保护B细胞,增加B细胞的数量。在胰腺外作用可抑制食欲、延缓胃排空、抑制肝糖生成、降低肝酶、降低血脂、改善肾功能^[9]。GLP-1通过与B细胞的GLP-1受体结合后激活cAMP依赖的PKA信号通路,从而促进胰岛素前体基因发生表达进而合成胰岛素^[10]。但GLP-1半衰期很短,进入血液后会被DPP-4降解,GLP-1RA类新型降糖药延长GLP-1作用的时间和半衰期^[11],增加了体内活性GLP-1的浓度,以使体内GLP-1水平达到药理浓度进而发挥降糖等效果。2019年在我国上市了一种GLP-1RA周制剂度拉糖肽,该药物作为周制剂为融合蛋白,与修饰人免疫球蛋白G4重链相融合,以减少GLP-1与Fc受体之间的相互作用,并降低其形成抗体的可能性,延缓了其清除速率^[12],半衰期可至4.7d,药物可维持在血浆峰值浓度达48小时,因此使得该药物可以达到每周只需注射一次的频次,并且该药物可在2~4周以后达到稳态血药浓度,一周一次的频次大大提高了患者的依从性,糖尿病长期用药的使得依从性与血糖达标密切相关,周制剂削弱了患者对注射的恐惧性,有助于较好的控制血糖水平。

3 度拉糖肽肾脏保护机制

GLP-1的受体不仅在胰腺有分布,在胰腺之外还分布于心血管系统、肝脏、肾脏、中枢神经系统^[13],有实验表明GLP1R表达于肾皮质和近端小管^[14]。Hviid^[15]也证实了GLP-1R存在于肾血管中。另一项研究也均在肾脏的肾小球和近端肾小管处发现了GLP-1R受体mRNA的表达,不仅如此,在生理状态下,GLP-1与受体结合后,还可以产生排钠利尿的作用^[16],在此基础上也提示了其对于肾脏保护功能潜在的机制。

(1) GLP-1RAs在抗炎反应和氧化应激方面的作用:有研究^[17]证实GLP-1RAs可增加蛋白激酶A(PKA)减少蛋白激酶C(PKC) b

来减少肾小管和肾小球中的氧化应激反应。还可通过促进磷酸腺苷(cAMP)的产生和激活PKA通路进而减少烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶,进一步减少肾脏的氧化应激反应^[18]。有研究显示Exendin-4可以延缓肾小球系膜细胞的死亡,并且通过减少AGE受体(RAGE)的表达来抑制晚期糖基化终产物(AGE)介导的白细胞介素(IL6)和肿瘤坏死因子α(TNF-α)的产生^[19]。此外,据报道,GLP-1RAs的应用可通过降低丙二醛含量和增加超氧化物歧化酶水平来减轻减轻链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠的肾脏炎症指标,包括降低IL-6、TNF-α、CCL5和hsCRP水平^[20]。有项^[21]研究结果显示,在经过GLP-1RA治疗后的鼠,白介素6、肿瘤坏死因子α、MCP-1等肾脏损伤相关炎症因子和MMP-9、pro-fibrotic基因均减少,并通过解剖还发现肾脏组织的结构错乱还得到了改善,这提示小鼠的肾脏组织上广泛的分布有GLP-1受体,GLP-1RAs可能通过抗炎作用而保护肾脏。一项临床研究^[22],有51例肥胖的2型糖尿病患者分别接受利拉鲁肽治疗和二甲双胍治疗,结果利拉鲁肽组的患者IL-6、TNF-α、白细胞介素(IL)-1β水平均低于二甲双胍组(P<0.05),说明GLP-1RA能降低肥胖2型糖尿病患者机体的炎症反应。

(2) 促进尿钠排泄, GLP-1RA在2型糖尿病患者和正常人群中都可以产生促进尿钠排泄的作用,这可能是因为抑制了钠氢交换器3(sodium hydrogen exchanger, NHE3)的活性导致的, NHE3是一种位于肾单位近端小管上皮细胞顶膜上的通道。这一过程是通过cAMP的产生和最终通过PKA的激活来介导的。有研究显示^[16]全身注射GLP-1增加了GFR和RPF,减少了近曲小管对钠、水和碳酸盐的重吸收,这部分是通过抑制NHE3介导的Na/H交换来实现的。对NHE3的抑制似乎是由于增加了细胞内cAMP的积累, PKA的激活,以及PKA共有位点丝氨酸552和605处交换器的COOH末端区域的磷酸化。钠离子的排出增多使得远曲小管内的致密斑向旁边入球小动脉周围的球旁细胞传到信号产生球管反馈使得肾小球囊内压降低,改善肾小球的高滤过状态^[23]。

(3) 对内皮细胞的保护作用,肾小球的滤过膜由血管内皮细胞、基底膜和肾小球脏层细胞构成,肾小球内皮细胞的破坏对尿蛋白的产生有着重要作用,肾小球的滤过屏障上有一种蛋白质,是足细胞裂隙膜的主要蛋白,对阻止蛋白的漏出有着重要作用,足细胞的破坏使得蛋白尿的产生。有项以肥胖小鼠为模型的实验^[24],利拉鲁肽注射液可能同过减少TNF-β和NF-β等炎症因子来减轻MAPK通路的激活,使得小鼠肾脏损伤以及尿蛋白足细胞形态学改变较高脂饮食组明显减轻明显减轻。有研究^[25]显示GLP-1可显著减低高血糖介导了NOX4、p47phox和Rac-1蛋白水平,进而减少了高糖引发的对血管内皮的氧化应激反应。

(4) 减轻肾脏纤维化,肾脏纤维化被认为是慢性肾脏疾病转变成终末期肾病的共同途径。有项以小鼠为模型的研究显示^[26],GLP-1R可能通过抑制转化生长因子-ERK1/Smad3和ERK1/2信号通路的激活,从而减少细胞外基质的分泌和沉积,从而阻止细胞外基质的转化发生,延缓肾纤维化的进展。miR-192是一种受p53基因调控的非编码微小RNA,其表达能够影响肾脏的纤维

化,有研究证实exendin-4可通过抑制miR-192的表达来减少高糖引起的肾小管上皮细胞纤维连接蛋白(FN)和I型胶原(Co11)的表达来延缓肾脏纤维化^[27]。

4 相关研究

一项关于度拉糖肽的随机多中心实验研究性显示^[28],相对于使用甘精胰岛素的实验组,虽然度拉糖肽组在降糖效果上与其相当,但是度拉糖肽组可以减轻体重,并且有着更低的低血糖发生率,重点是度拉糖肽组能够在eGFR基本不下降的基础上,能够显著减少患者的UACR,提示度拉糖肽可能存在肾脏获益性,并且糖尿病肾病患者中尿蛋白越多的患者肾脏这种肾脏获益越明显。还有实验基于LEADER研究对度拉糖肽的肾脏安全性进行了分析,显示度拉糖肽不会对肾功能产生损伤^[29]。一项针对度拉糖肽的对糖尿病肾病影响的随机对照实验显示^[30],较安慰剂组相比,患者的UACR相对较低,并且对于糖尿病患病时间大概5.4年的患者,度拉糖肽可显著降低肾脏损害的发生。

5 结束语

目前对于糖尿病肾病的治疗SGLT-2i类药物已有明确的证据可以产生肾获益,但是对于GLP-1RA类药物,尚缺少以肾脏病为主要终点的大型临床实验,其潜在的肾脏获益性往往容易被忽视。度拉糖肽作为国内上市的一种新型GLP-1RA周制剂以其一周只需注射一次的用药频次大大提高了患者的依从性,减少了患者对注射的恐惧,提升了糖尿病患者的生活质量。度拉糖肽类GLP-1RA有着抗炎、促进尿钠排泄、改善内皮功能等潜在肾脏获益机制。目前GLP-1RA针对糖尿病肾病患者治疗的研究较少,度拉糖肽周制剂在国内上市较晚,缺少其对糖尿病及糖尿病肾病患者尿蛋白、肾功能方面影响的研究,亟需相关方面实验的证实,为糖尿病肾病的治疗找到新的突破方向。

【参考文献】

[1]Cheng H T, Xu X, Lim P S, et al. Worldwide Epidemiology of Diabetes-Related End-Stage Renal Disease, 2000-2015.[J]. Diabetes care,2021,44(1):89-97.

[2]中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J].中国实用内科杂志,2018,38(04):292-344.

[3]Persson, F., R. Borg and P. Rossing, A narrative review of new treatment options for chronic kidney disease in type 2 diabetes. Annals of Translational Medicine,2021.9(8):716.

[4]CE, A. and H. KL, Pathology identifies glomerular treatment targets in diabetic nephropathy. Kidney research and clinical practice,2018.37(2):106-111.

[5]NM, M., H. AA and M. EE, Distinct Identity of GLP-1R, GLP-2R, and GIPR Expressing Cells and Signaling Circuits Within the Gastrointestinal Tract. Frontiers in cell and developmental biology, 2021.9:703966.

[6]DJ, D., GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. Molecular metabolism, 2021:101351.

[7]崔佳乐, GLP-1RA在2型糖尿病中的应用进展. 医学综述,

2021.27(4):778-782,787.

[8]Keyhani-Nejad, F., et al., Endogenously released GIP reduces and GLP-1 increases hepatic insulin extraction. Peptides, 2020. 125:170231.

[9]Salehi, M., B.A. Aulinger and D.A. D'Alessio, Targeting beta-cell mass in type 2 diabetes: promise and limitations of new drugs based on incretins. Endocr Rev,2008.29(3):367-79.

[10]Wang, X., et al., Glucagon-like peptide-1 causes pancreatic duodenal homeobox-1 protein translocation from the cytoplasm to the nucleus of pancreatic beta-cells by a cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A-dependent mechanism. Endocrinology, 2001. 142(5):1820-7.

[11]Sbraccia, et al., GLP-1 receptor independent pathways: emerging beneficial effects of GLP-1 breakdown products. Eating and weight disorders: EWD, 2017.

[12]王仙花, GLP-1类似物——度拉糖肽研究进展. 中国医药科学, 2020, 10(03):34-37.

[13]H, H., 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. Metabolism: clinical and experimental, 2012. 61(10):1422-34.

[14]Carraro-Lacroix, L.R., G. Malnic and A.C.C. Girardi, Regulation of Na⁺/H⁺ exchanger NHE3 by glucagon-like peptide 1 receptor agonist exendin-4 in renal proximal tubule cells. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 2009. 297(6): p. F1647-F1655.

[15]AVR, H. and S. CM, Glucagon-like peptide-1 receptors in the kidney: impact on renal autoregulation. American journal of physiology. Renal physiology, 2020. 318(2): p. F443-F454.

[16]Crajoinas, R.O., et al., Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 2011. 301(2):p.F355-F363.

[17]Winiarska, A., et al., Inflammation and Oxidative Stress in Diabetic Kidney Disease: The Targets for SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists. International Journal of Molecular Sciences, 2021. 22(19):p.10822.

[18]W, Y., et al., Protein kinase C and protein kinase A are involved in the protection of recombinant human glucagon-like peptide-1 on glomeruli and tubules in diabetic rats. Journal of diabetes investigation, 2019. 10(3): p. 613-625.

[19]Chang, J., et al., Glucagon-like peptide receptor agonists attenuate advanced glycation end products-induced inflammation in rat mesangial cells. BMC Pharmacology and

Toxicology, 2017. 18(1).

[20]Wang, X., et al., An experimental study of exenatide effects on renal injury in diabetic rats. *Acta Cirurgica Brasileira*, 2019. 34(1).

[21]Patel V J, Joharapurkar A A, Kshirsagar S G, et al. Coagonist of glucagon-like peptide-1 and glucagon receptors ameliorates kidney injury in murine models of obesity and diabetes mellitus[J]. *World journal of diabetes*, 2018, 9(6): 80-91.

[22]朱超霞,利拉鲁肽对初发2型糖尿病伴肥胖患者代谢紊乱的调节作用[J].*深圳中西医结合杂志*, 2019, 29(16): 156-157.

[23]Rojano Toimil, A. and A. Ciudin, GLP-1 Receptor Agonists in Diabetic Kidney Disease: From Physiology to Clinical Outcomes. *Journal of Clinical Medicine*, 2021. 10(17): p. 3955.

[24]Ye, Y., et al., Protective effects of liraglutide on glomerular podocytes in obese mice by inhibiting the inflammatory factor TNF- α -mediated NF- κ B and MAPK pathway. *Obesity Research & Clinical Practice*, 2019. 13(4): p. 385-390.

[25]Li, Q., et al., GLP-1 Inhibits High-Glucose-Induced Oxidative Injury of Vascular Endothelial Cells. *Scientific Reports*, 2017. 7(1).

[26]YK, L., et al., The glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog liraglutide attenuates renal fibrosis. *Pharmacological*

research, 2018. 131: p. 102-111.

[27]Jia, Y., et al., Exendin-4 ameliorates high glucose-induced fibrosis by inhibiting the secretion of miR-192 from injured renal tubular epithelial cells. *Experimental & Molecular Medicine*, 2018. 50(5): p. 1-13.

[28]Tuttle, K.R., et al., Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *The Lancet. Diabetes & endocrinology*, 2018. 6(8): p. 605-617.

[29]Tuttle, K.R., et al., Effects of once-weekly dulaglutide on kidney function in patients with type 2 diabetes in phase II and III clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2017. 19(3): p. 436-441.

[30]Lakshmanan, M., et al., Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet (British edition)*, 2019. 394(10193): p. 131-138.

作者简介:

赵雨(1996--),男,汉族,河北省沧州市人,研究生在读,承德医学院,从事内分泌科方面研究。

通讯作者:

陈云霞(1969--),女,汉族,河北省沧州市人,硕士研究生,沧州市人民医院,主任医师,从事糖尿病并发症方面研究。