

二肽基肽酶-4 抑制剂心血管保护作用的研究进展

汝颖 任安 叶山东

【提要】 二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂是一种新型的 2 型糖尿病治疗药物,通过抑制 DPP-4,升高包括胰升糖素样肽-1(GLP-1)在内的多种内源性肠促胰岛素,产生降糖作用。除升高 GLP-1 外,DPP-4 还能广泛裂解炎症、免疫和血管功能调节中涉及的多种细胞因子、趋化因子和神经肽。已经证实 GLP-1 具有心血管系统的保护作用,由于上述非靶机制的存在,DPP-4 抑制剂还具有独立于 GLP-1 之外的心血管保护作用,其中对内皮祖细胞、炎症过程、缺血反应和血脂的调节是其主要作用靶点。

【关键词】 糖尿病, 2 型; 胰升糖素样肽-1; 二肽基肽酶-4; 西格列汀

Progress in the investigation of cardiovascular protective effects of DPP-4 inhibitors Ru Ying, Ren An, Ye Shandong. Department of Endocrinology and Metabolism, Anhui Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230001, China

Corresponding author: Ru Ying, Email: ruying2@gmail.com.

【Summary】 Dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) inhibitors are designed as oral anti-hyperglycemic drugs for the treatment of type 2 diabetes owing to their effects on the incretin system through sparing incretin hormones including glucagon-like peptide-1 (GLP-1) from rapid degradation by DPP-4. It has been shown that GLP-1 signaling may exert beneficial effects on cardiovascular system. In addition to GLP-1, DPP-4 physiologically cleaves cytokines, chemokines, and neuropeptides involved in inflammation, immunity, and vascular function. It means that DPP-4 inhibitors hold promise for cardiovascular protection independent of GLP-1. And its modulation of endothelial progenitor cells, inflammatory pathway, ischemic response, and lipid metabolism emerges as the major cardiovascular target of DPP-4 inhibitors.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Glucagon-like peptide-1; Dipeptidyl-peptidase-4; Sitagliptin
(Chin J Endocrinol Metab, 2014, 30: 258-260)

二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂是治疗 2 型糖尿病的新型口服降糖药物,它主要通过抑制 DPP-4,升高内源性的肠促胰岛素[主要包括胰升糖素样肽-1(GLP-1)、葡萄糖依赖性促胰岛素释放多肽(GIP)等]而发挥降糖作用。膳食刺激可引起 GLP-1 在肠道的即时分泌,进而刺激胰腺产生葡萄糖依赖性胰岛素分泌,同时抑制胰升糖素分泌,延迟胃排空,参与血糖的调节。人体内 GLP-1 可被 DPP-4 迅速降解,DPP-4 抑制剂则能阻断这一过程,延长 GLP-1 的作用时间。已经上市的 DPP-4 抑制剂包括西格列汀、维格列汀和沙格列汀等,当然还将会其它新的制剂被研制和开发。目前临床使用的 DPP-4 抑制剂是一类化学合成物质,具有与 DPP-4 天然底物类似的结构,可以通过对 DPP-4 的竞争性抑制而发挥作用,可以口服,可单独使用,亦可与其它口服降糖药(双胍类、格列酮类、磺脲类)或胰岛素联合使用。DPP-4 抑制剂能够有效控制 2 型糖尿病患者的 HbA_{1c} 以及餐后血糖,且不增加体重^[1]。DPP-4 抑制剂安全性较好,迄今为止,尚未发现严重的不良反应,且低血糖风险明显低于磺脲类药物^[2]。由于这些原因,DPP-4 抑制剂越来越多地被用于 2 型糖尿病的治疗。我们在临床使用西格列汀的过程中,发现

其不增加体重,且能在有效降低血糖的同时不增加低血糖的风险,目前也尚未发现其存在严重的不良反应,而且由于每日单次服药,患者的依从性较好。

在全球范围内,2 型糖尿病患病率增加与心血管疾病导致的死亡率增加密切相关,因此,糖尿病治疗药物除了降糖之外,是否具有心血管保护甚或损害作用尤为受人们关注。初步的临床 meta 分析表明 DPP-4 抑制剂具有良好的心血管安全性,以及一定的心血管保护作用^[1],故本文将主要对 DPP-4 抑制剂在心血管方面的保护作用及其机制进行总结回顾。

一、DPP-4 的生物学特性

DPP-4 又称 CD26,在包括淋巴细胞和单核细胞在内的多种细胞表面表达,参与免疫调节。它是一种跨膜糖蛋白,具有丝氨酸肽链外切酶活性,能够从多肽 N-末端裂解第二位的 X-脯氨酸或丙氨酸,从而改变它们的生物活性。蛋白质二聚化为 DPP-4 发挥催化活性所必需,另外,蛋白的糖基化会影响其生物活性。它的天然底物是含有脯氨酸或丙氨酸的多肽类,包括生长因子、趋化因子、神经肽和血管活性肽等。可见,DPP-4 除调节 GLP-1 外,还可通过裂解其它蛋白而发挥多种生物学作用。当然,有些蛋白 N 末端第二位氨基酸被裂解后并不影响其生物学活性。

DPP-4 基因转录及其催化活性的调节机制目前尚未明确,DPP-4 编码区的 5'-侧翼区存在 DNA 顺式作用元件,在其启动

子区域,包含一个可以被干扰素和视黄酸激活的转录因子结合部位,它还是转录因子 HIF-1 α 以及 HNFs 的下游靶基因。血糖本身就可以对 DPP-4 的活性进行调节,在癌细胞表面,低氧可以上调 DPP-4 的表达。另外,目前已经证实,二甲双胍能够降低血清中 DPP-4 的活性^[3]。

二、DPP-4 抑制剂依赖 GLP-1 途径的心血管作用

体外试验显示,GLP-1 类似物利拉鲁肽能够抑制内皮细胞 NF- κ B 的激活,增加内皮细胞中一氧化氮的生成,发挥抗炎作用^[4]。艾塞那肽(GLP-1 类似物)能够通过内皮型一氧化氮合酶(eNOS)、蛋白激酶 A (PKA) 以及磷酸肌醇-3 激酶(PI3K/Akt) 路径,刺激冠状动脉内皮细胞的增殖^[5]。对股动脉机械性损伤的小鼠模型,持续给予艾塞那肽皮下注射 4 周,可以抑制受损血管新生内膜的形成^[6]。

初步的临床研究已证实,GLP-1 可阻止 2 型糖尿病患者高糖诱发的内皮功能损伤以及氧化应激的发生。与采用其他降糖药治疗的患者相比,使用艾塞那肽治疗的 2 型糖尿病患者,心血管事件的发生率、心血管疾病相关的住院率及全因住院率均有所下降^[7]。但 GLP-1 的心血管保护作用,依赖于超生理剂量的血液浓度或 GLP-1 类似物产生的超生理状态的信号途径的激活。而 DPP-4 抑制剂对 GLP-1 的调节往往在生理剂量范围,因此,即使 DPP-4 抑制剂能够产生心血管保护作用,也与 GLP-1 类似物有所不同。目前,对 DPP-4 抑制剂在体内,是否能够通过增加 GLP-1 生物利用度和信号强度来提供血管保护,尚存在争议。

三、DPP-4 抑制剂对内皮祖细胞(EPCs)以及内皮细胞的影响

EPCs 最早于 1997 年被报道,是一类能循环、增殖并可直接分化为血管内皮细胞的前体细胞,在胚胎发育过程中参与血管发生,在出生后还具有促进新生血管形成和内皮损伤后修复等作用。EPCs 起源于骨髓,当血管损伤或局部缺血缺氧时会释放多种生长因子和细胞因子,在这些因子的作用下,EPCs 从骨髓迁移入血进入损伤部位,帮助损伤部位内膜层结构修复。随后,EPCs 分化成为成熟的内皮细胞,完成脉管系统正常机能的重建。基质细胞衍生因子 1 α (SDF-1 α) 能通过其特异性受体 CXCR4 的介导,在干/祖细胞动员、迁移、募集和归巢等方面发挥重要作用。EPCs 表面上高表达 CXCR4, SDF-1 α 与 CXCR4 结合后,促使 EPCs 沿 SDF-1 α 的浓度梯度方向发生迁移、增殖、归巢等,并能抑制 EPCs 的凋亡,发挥对 EPCs 的多重调节作用。

SDF-1 α 是 DPP-4 的一种天然底物,DPP-4 抑制剂有望通过增加 SDF-1 α 生物利用度及活性,增强 SDF-1 α /CXCR4 轴的激活,最终有效提高循环中 EPCs 的数量并改善其功能,从而发挥心血管保护作用。已经有研究证实,DPP-4 基因敲除或 DPP-4 抑制剂能够增加小鼠心脏中 SDF-1 α 的稳定性,当与粒细胞集落刺激因子(G-CSF)联合使用时,能够明显促进小鼠体内 CXCR4⁺EPCs 在心肌梗死部位的归巢,延缓心肌重构,促进新生血管形成,抑制细胞凋亡,改善心脏功能,并最终提高生存率^[8]。该研究结果为使用 DPP-4 抑制剂,进行心肌梗死后的治疗提供了依据。一项临床研究数据提示,通过检测体内 EPCs 的水平,可以预测心血管事件的发生率和心血管疾病的致死

率,低水平的 EPCs 往往预示着心血管事件的高发生率和高死亡率^[9]。使用西格列汀治疗 4 周,能够增加 2 型糖尿病患者 SDF-1 α 血浆浓度和循环中 EPC 水平,并可能因此而具有潜在的心血管保护作用^[10]。

在血管尤其是微血管内皮细胞上,DPP-4 有较高表达。使用药物或 RNA 干扰抑制 DPP-4,可以增强细胞因子介导的内皮细胞的生长及迁移能力,促进新生毛细血管的形成。故而推测在临床上,可以使用 DPP-4 抑制剂改善糖尿病患者高血糖引起的内皮细胞损伤。Shah 等^[11]发现 DPP-4 抑制剂阿格列汀,能够剂量依赖性地舒张收缩的动脉血管片段,但对于剥去内膜层的动脉环,这种舒血管作用则明显减弱,这提示阿格列汀的舒血管作用,至少部分是通过调节内皮功能而实现;在体外培养的内皮细胞中,阿格列汀能够激活 Akt-eNOS 路径,诱导一氧化氮的释放,而且,阿格列汀对经 eNOS 抑制剂处理后的动脉环,其舒张血管的作用明显下降,这表明 DPP-4 抑制剂可能通过一氧化氮系统来调节血管张力。虽然 GLP-1 可以通过其受体刺激 eNOS,但阻断 GLP-1 受体并不能完全消除阿格列汀对动脉环的舒张作用,这进一步提示 DPP-4 抑制剂具有不依赖 GLP-1 的血管舒张功能。DPP-4 抑制剂的血管舒张作用,提示其可能具有降低血压的临床应用价值。

四、DPP-4 抑制剂对炎症的影响

在心血管疾病的发生中,慢性低度炎症起着重要作用。糖尿病患者的炎症状态不仅存在于血管床中,同样还广泛存在于脂肪组织以及胰岛中。炎症状态以及免疫调节紊乱,会增加动脉粥样硬化斑块形成所诱发的心肌梗死和中风风险。DPP-4 的免疫调节作用已广为人知,由于动脉粥样硬化是一种免疫紊乱性的炎症疾病,故而推测 DPP-4 抑制剂可能会对动脉粥样硬化的形成进行调节。我们知道,基质金属蛋白酶-1 在炎症反应中,参与细胞外基质的重塑和白细胞的迁移,加剧炎症反应过程。在 U937 组织细胞(动脉粥样硬化进程中的细胞模型)中,DPP-4 抑制剂阿格列汀能够抑制脂多糖诱导的 Toll 样受体介导的 ERK 磷酸化,以及 ERK 依赖性的基质金属蛋白酶-1 的表达,这提示 DPP-4 在炎症反应以及组织重塑中具有重要的调节作用^[12]。在趋化单核细胞到达动脉粥样硬化斑块以及存在炎症的内脏脂肪的过程中,单核细胞趋化因子 MCP-1 具有重要的调节作用,而这两个过程均是糖尿病患者中常见的病理生理改变。有报道称,使用西格列汀治疗 4 周,能够显著减少 2 型糖尿病患者体内 MCP-1 的生成^[10]。

在肥胖和胰岛素抵抗的高脂饮食小鼠模型中,西格列汀能够改善胰岛素抵抗和糖耐量受损,缩小脂肪细胞体积,减少内脏脂肪组织间质血管片段(SVF)中炎症细胞以及 CD11b⁺F4/80⁺巨噬细胞的数量;还能抑制脂肪组织中的 IL-6、TNF- α 和 IL-12,以及胰岛中的 MCP-1、IL-6、IL-12 和 IP-10 等炎症性因子 mRNA 的表达^[13]。在给予高脂饮食的 β 细胞特异性葡萄糖激酶杂合缺失(Gck^{+/-})小鼠体内,可以观察到 DPP-4 抑制剂脱氧西格列汀能够降低纤溶酶原激活物抑制物-1 的表达,阻止脂肪细胞中 CD11c⁺M1 巨噬细胞以及 CD8⁺T 细胞的浸润^[14]。这提示 DPP-4 抑制剂除了增加葡萄糖的利用外,还能改善胰岛和脂肪组织的炎症状态,从而发挥调节代谢和保护血管功能的双重

作用。

五、DPP-4 抑制剂对心肌缺血的影响

很多数据表明, DPP-4 抑制剂可以改善心肌梗死的预后。DPP-4 抑制剂可以通过调节 SDF-1 α 信号途径而改善心肌梗死后的左心室功能。将间质干细胞和 DPP-4 抑制剂抑二肽素同时移植到梗死后的左心室表面上, 可以发现伴随间质细胞中 SDF-1 α 表达的增加, 缺血后血管再生和心脏泵功能得到改善, 心室重构得到逆转^[15]。在 DPP-4 基因敲除 (DPP4^{-/-}) 小鼠中, 伴随心肌细胞成活相关蛋白表达的高表达, 其心肌梗死后的生存率较 DPP4^{+/+} 小鼠提高了 20%; 高脂饮食和链脲佐菌素诱发的 DPP4^{+/+} 小鼠糖尿病模型, DPP-4 抑制剂能够明显激活心肌细胞成活相关蛋白的表达, 显著提高心肌梗死后的生存率^[16]。在肥胖、糖尿病前期的大鼠模型体内试验中, 观察到了类似的结果, DPP-4 抑制剂与心肌再灌注损伤挽救激酶 (RISK) 途径的激活相关, 并能缩小缺血/再灌注损伤后心肌梗死面积^[17]。另有一项临床试验显示, 西格列汀可以改善冠心病患者心肌对多巴酚丁胺的反应, 并减少缺血后心肌顿抑的发生^[18]。

六、DPP-4 抑制剂对血脂的影响

众所周知, 脂代谢紊乱是 2 型糖尿病患者心血管疾病的一个重要的独立危险因素。一项随机双盲对照研究发现, 阿格列汀能够降低高脂进餐引起的血脂升高^[19]。临床 meta 分析更表明, DPP-4 抑制剂能够明显改善血脂谱, 显著降低总胆固醇以及甘油三酯^[20]。故而推测, DPP-4 抑制剂还可能通过调节血脂, 而对心血管系统产生保护作用。但其调脂作用的详细机制, 目前尚不明确。

在临床应用中, 我们发现对于初诊的 2 型糖尿病患者, 西格列汀单独或联合二甲双胍治疗 12 周, 能够显著降低患者的总胆固醇及低密度脂蛋白, 改善患者的血脂谱。

DPP-4 抑制剂的主要作用是通过升高体内 GLP-1 水平而治疗 2 型糖尿病。随着人们对 DPP-4 其他生理功能认识的拓展, 为 DPP-4 抑制剂提供了更广泛的临床应用前景。现有数据表明 DPP-4 抑制剂具有独立于 GLP-1 之外的心血管保护作用, 但最终尚待更大规模的随机对照试验来证实这一结论, 确切的机制也值得进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010, 20:224-235.
- [2] Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2012, 344:e1369.
- [3] Lenhard JM, Croom DK, Minnick DT. Reduced serum dipeptidyl peptidase-IV after metformin and pioglitazone treatments[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 324:92-97.
- [4] Hattori Y, Jojima T, Tomizawa A, et al. A glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, liraglutide, upregulates nitric oxide production and exerts anti-inflammatory action in endothelial cells[J]. *Diabetologia*, 2010, 53:2256-2263.
- [5] Erdogdu O, Nathanson D, Sjöholm A, et al. Exendin-4 stimulates proliferation of human coronary artery endothelial cells through eNOS-

- PKA- and PI3K/Akt-dependent pathways and requires GLP-1 receptor [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 325:26-35.
- [6] Goto H, Nomiyama T, Mita T, et al. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, reduces intimal thickening after vascular injury[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 405:79-84.
- [7] Best JH, Hoogwerf BJ, Herman WH, et al. Risk of cardiovascular disease events in patients with type 2 diabetes prescribed the glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist exenatide twice daily or other glucose-lowering therapies: a retrospective analysis of the LifeLink database[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34:90-95.
- [8] Zaruba MM, Theiss HD, Vallaster M, et al. Synergy between CD26/DPP-IV inhibition and G-CSF improves cardiac function after acute myocardial infarction[J]. *Cell Stem Cell*, 2009, 4:313-323.
- [9] Werner N, Kosiol S, Schiegl T, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353:999-1007.
- [10] Fadini GP, Boscaro E, Albiero M, et al. The oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin increases circulating endothelial progenitor cells in patients with type 2 diabetes: possible role of stromal-derived factor-1 α [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33:1607-1609.
- [11] Shah Z, Pineda C, Kampfrath T, et al. Acute DPP-4 inhibition modulates vascular tone through GLP-1 independent pathways [J]. *Vasc Pharmacol*, 2011, 55:2-9.
- [12] Ta NN, Li Y, Schuyler CA, et al. Huang Y. DPP-4 (CD26) inhibitor alogliptin inhibits TLR4-mediated ERK activation and ERK-dependent MMP-1 expression by U937 histiocytes [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 213:429-435.
- [13] Dobrian AD, Ma Q, Lindsay JW, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor sitagliptin reduces local inflammation in adipose tissue and in pancreatic islets of obese mice [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 300:E410-E421.
- [14] Shirakawa J, Fujii H, Ohnuma K, et al. Diet-induced adipose tissue inflammation and liver steatosis are prevented by DPP-4 inhibition in diabetic mice [J]. *Diabetes*, 2011, 60:1246-1257.
- [15] Zhang D, Huang W, Dai B, et al. Genetically manipulated progenitor cell sheet with diprotin A improves myocardial function and repair of infarcted hearts [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 299:H1339-1347.
- [16] Sauv e M, Ban K, Momen MA, et al. Genetic deletion or pharmacological inhibition of dipeptidyl peptidase-4 improves cardiovascular outcomes after myocardial infarction in mice [J]. *Diabetes*, 2010, 59:1063-1073.
- [17] Huisamen B, Genis A, Marais E, et al. Pre-treatment with a DPP-4 inhibitor is infarct sparing in hearts from obese, pre-diabetic rats [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2011, 25:13-20.
- [18] Read PA, Khan FZ, Heck PM, et al. DPP-4 inhibition by sitagliptin improves the myocardial response to dobutamine stress and mitigates stunning in a pilot study of patients with coronary artery disease [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2010, 3:195-201.
- [19] Eliasson B, M oller-Goede D, Eeg-Olofsson K, et al. Lowering of postprandial lipids in individuals with type 2 diabetes treated with alogliptin and/or pioglitazone: a randomised double-blind placebo-controlled study [J]. *Diabetologia*, 2012, 55:915-925.
- [20] Monami M, Lamanna C, Desideri CM, et al. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis [J]. *Adv Ther*, 2012, 29:14-25.

(收稿日期:2013-02-17)

(本文编辑:陈文辉)