

GLP-1 受体激动剂在肥胖相关性肾病中的作用机制

叶勇健 潘天荣

安徽医科大学第二附属医院内分泌科,合肥 230601

通信作者:潘天荣,Email:ptr1968@163.com

【摘要】 肥胖相关性肾病(ORG)是一种由于肥胖及代谢综合征引起的胰岛素抵抗和慢性炎症反应而最终导致的肾脏损害。其发生机制比较复杂,可能与肾小球血流动力学异常、炎症反应、氧化应激以及胰岛素抵抗等有关。近年来研究提示,胰高血糖素样肽-1受体激动剂对ORG有一定的保护作用。

【关键词】 肥胖相关性肾病;胰高血糖素样肽-1;肾脏疾病

基金项目:安徽省科技厅公益性技术应用研究联动项目(15011d04042);安徽省高等学校自然科学研究重点项目(KJ2018A0202)

DOI:10.3760/ema.j.issn.1673-4157.2019.01.011

Mechanisms of GLP-1 receptor agonist in obesity-related glomerulopathy Ye Yongjian, Pan Tianrong.
Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China

Corresponding author: Pan Tianrong, Email:ptr1968@163.com

【Abstract】 Obesity-related glomerulopathy (ORG) is a renal lesion caused by insulin resistance and chronic inflammation caused by obesity and metabolic syndrome. The mechanisms are complex, especially glomerulus hemodynamic changes, inflammatory reaction, oxidative stress, insulin resistance. Recently, a number of studies have reported that glucagon-like peptide-1 receptor agonists have a protective effect on ORG.

【Key words】 Obesity-related glomerulopathy; Glucagon-like peptide-1; Kidney disease

Fund program: Linkage Projects of the Public Welfare Technology Application Research of Anhui Provincial Science and Technology Department (15011d04042); Key Projects of the Natural Science Research of Anhui Higher Education Institution (KJ2018A0202)

DOI:10.3760/ema.j.issn.1673-4157.2019.01.011

肥胖在过去几十年里一直呈增长趋势。世界卫生组织统计显示,自1975年以来,肥胖人群在总人口中的比例已经增加了3倍。随着肥胖人群数的不断攀升,肥胖问题已经成为全球公共卫生的新挑战^[1]。肥胖通常伴随全身脏器的损害,如心脏、肝脏、肾脏等。继发于肥胖的肾脏损害统称为肥胖相关性肾病(ORG),肥胖的流行导致ORG的发病率逐年增加。ORG的具体发病机制目前尚未完全明确,相关研究表明,ORG的发生可能与肾小球血流动力学异常、炎症反应、氧化应激以及胰岛素抵抗等有关。近年来有研究证实,胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂可以通过改善上述发病机制,从而对ORG起一定的保护作用。

1 ORG的发病机制

1.1 肾小球血流动力学异常 ORG最主要的发病机制是肾小球高滤过、高血压和高灌注。肾小球的高血压提高了局部毛细血管壁的压力,导致基底膜的扩张以及肾小球的增大^[2]。研究表明,肥胖者的肾小球滤过率(GFR)、有效肾血浆流量以及滤过分数均高于非肥胖者^[3]。肥胖还可降低血管阻力,增加肾小球血流量,从而导致肾小球高血压、肾小球肥大和血管拉伸,最终导致足细胞丢失和局灶节段性肾小球硬化病变的出现^[4]。

1.2 炎症反应 炎症反应在ORG的发生、发展中起重要作用。肥胖患者中,瘦素、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6、单核细胞趋化蛋白-1

等水平显著升高,提示其体内存在增强的低度炎症反应。同时,脂联素和IL-10等抗炎因子水平下降,体内炎症反应的动态平衡被打破,导致机体处于持续炎症反应状态,引起肾脏等多器官的损伤^[5]。TNF- α 可以作用于足细胞,重组细胞骨架蛋白,使足突的孔径变大,加重白蛋白尿的产生^[6]。此外,瘦素可以与瘦素受体结合,激活信号通路 Janus 激酶/信号转导与转录激活因子以及黑皮质素 4 受体,兴奋交感神经,引起肾脏血压升高,从而导致肾脏的损害^[7]。研究显示,其他炎症因子如血管细胞黏附分子-1、细胞间黏附分子-1、P-选择素等在肥胖状态下均会升高,参与肾脏功能及形态学异常的发生^[8]。

1.3 氧化应激 机体内存在氧化作用与抗氧化作用的动态平衡,一旦两种作用之间失衡,则会引起机体的氧化应激,导致体内活性氧簇增多,进而对细胞和组织产生一系列的损伤。高糖、高脂诱导的线粒体超氧阴离子过量产生是氧化应激的启动因素,线粒体 DNA 对氧自由基极为敏感,氧化应激状态下过量产生的自由基攻击线粒体并干扰 DNA 复制,最终破坏线粒体结构,导致细胞凋亡^[9]。在 ORG 中,活性氧簇生成增多,激活氧化应激相关的生物标志物如蛋白激酶 C 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶相关转导通路,刺激血管紧张素的合成,血管紧张素又通过激活转化生长因子(TGF)- β 的生成,正反馈上调纤溶酶原激活物抑制因子-1,诱导胶原蛋白的产生,由此促进细胞外基质的沉积,最终引起肾脏的进一步损伤^[10]。

1.4 胰岛素抵抗 在 ORG 中,胰岛素抵抗可引起肾小球血流动力障碍,尤其是肾小球高滤过、高血压和钠再吸收过多,同时胰岛素抵抗可激发高胰岛素血症,减少盐的排泄,导致盐相关性高血压,引起足细胞损伤^[11]。此外,De Cosmo 等^[12] 实验表明,高胰岛素血症可诱导血管内皮细胞功能障碍并增加血管的通透性。胰岛素抵抗还会引起代谢综合征、脂肪因子的失调以及炎症反应,这一系列作用加重了肾脏损害。

2 GLP-1 受体激动剂对 ORG 的保护作用和机制

GLP-1 是由肠道分泌的一种激素,主要通过刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素,同时抑制胰高血糖素分泌,从而降低血糖。GLP-1 受体激动剂不仅可以降糖,还能起到减重作用,其通过减慢胃肠道蠕动、延缓胃排空、刺激下丘脑的饱食中枢等机制,降低食欲,起到有效控制体重的作用。相关研究显示,

GLP-1 受体不仅存在于胰腺,同时在心脏、肾脏、肝脏、脑组织、血管以及脂肪组织中都有表达,它的作用不仅降糖,对机体其他组织还具有一定的保护作用^[13]。

2.1 GLP-1 受体激动剂对 ORG 的保护作用

Gutzwiller 等^[14] 研究显示, GLP-1 受体激动剂增加了肥胖人群近端肾小管的钠排泄,且能显著降低其 GFR。GLP-1 受体激动剂可以明显降低慢性肾脏病患者新发大量白蛋白尿的风险,改善肌酐、尿酸等肾功能指标,从而发挥对肾脏的保护作用^[15]。Skov 等^[16] 研究证实,男性 2 型糖尿病患者接受利拉鲁肽治疗后,血管紧张素 II 水平下降 21%,近端肾小管钠离子重吸收减少,肾脏尿钠排泄增强。

目前已经有不少基础研究显示, GLP-1 受体激动剂对于肥胖动物模型的肾脏具有保护作用。GLP-1 受体激动剂已被证实可以降低肥胖大鼠的食物摄入量、体重以及血糖^[17]。有报道显示, GLP-1 受体激动剂可以降低肥胖大鼠白蛋白尿的排泄,24 h 尿白蛋白比对照组有明显下降^[18]。同时 Wang 等^[19] 研究显示, GLP-1 受体激动剂可以明显改善高脂饮食诱导的肥胖大鼠肾组织病理损伤,如肾小球肥大、肾小球硬化及肾组织间质纤维化等。此外, Glastras 等^[20] 研究显示, GLP-1 受体激动剂可以明显改善肥胖大鼠肾组织的氧化应激及肾组织纤维化的发生。

2.2 GLP-1 受体激动剂对 ORG 的保护机制

2.2.1 改善肾小球血流动力异常 GLP-1 受体激动剂对肾脏血流动力的影响主要是通过降压及改善高滤过而发挥作用。研究表明, GLP-1 受体激动剂作用于肥胖小鼠后,可以通过抑制钠氢交换体,减少近端肾小管钠离子的重吸收,同时减轻血管紧张素 II 诱导的细胞外信号调节激酶的磷酸化,有效缓解水钠潴留引起的血压升高,减轻肾脏的高滤过^[16]。国外一项关于利拉鲁肽的前瞻性研究显示,利拉鲁肽对肾功能正常患者的血浆肌酐及 GFR 无明显影响,而在轻、中度肾功能受损的患者中,利拉鲁肽可以改善其 GFR 水平^[21]。

2.2.2 抗炎 肥胖患者体内促炎性因子和促纤维因子的释放增加,使机体处于低度炎症反应状态^[22]。研究显示, GLP-1 受体激动剂作用于高脂饮食喂养的小鼠后,甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇水平显著下降,脂毒性明显改善^[23]。同时 GLP-1 受体激动剂通过抑制核因子- κ B 的活性,进

而下调炎性因子 TNF- α 和 IL-6 的表达,起到肾脏保护作用。GLP-1 受体激动剂亦可刺激腺苷酸环化酶,促进 cAMP 的产生,作用于肾小球系膜细胞,减少系膜细胞过度扩张,发挥其抗炎作用。此外, GLP-1 受体激动剂可抑制肾小球肥大及系膜基质增生,减少肾小球内皮细胞中巨噬细胞的渗入,降低 GFR,从而延缓肾脏病变的发生、发展^[24]。Dai 等^[25] 研究发现,利拉鲁肽可以抑制人脐静脉内皮细胞的核因子- κ B-p65 的磷酸化,同时可阻碍核因子- κ B 从细胞质向细胞核的转位,从而发挥抗炎作用。不仅如此, GLP-1 受体激动剂还能抑制高糖诱导下肾小球系膜细胞中 TNF- α 的表达,减轻炎症反应,达到肾脏保护的作用。

2.2.3 抗氧化应激 氧化应激在 ORG 的发病机制中十分重要。Shiraki 等^[26] 发现, GLP-1 受体激动剂对内皮细胞氧化应激的抑制呈剂量依赖性,可能通过抑制 TNF- α 诱导的 NADPH 氧化酶两种亚基表达,同时增加锰超氧化物歧化酶-2 mRNA 和蛋白及过氧化氢酶的表达,进而减轻氧化应激。Ishibashi 等^[27] 研究发现, GLP-1 受体激动剂通过阻断血管紧张素 II 对肾小球系膜细胞的作用,从而减少活性氧簇的产生,抑制血管紧张素 II 诱导的炎症反应。Hendarto 等^[28] 研究显示,利拉鲁肽可通过抑制 cAMP-蛋白激酶 A 途径介导的肾脏 NAD(P)H 氧化酶活性,降低尿 8-羟基-2-脱氧鸟苷等氧化应激标志物的表达,减轻肾脏氧化应激,减少尿白蛋白排泄,从而保护肾脏。

2.2.4 改善胰岛素抵抗 胰岛素抵抗是 ORG 中肾脏损伤的独立危险因素。动物实验显示,高脂饮食喂养的大鼠注射利拉鲁肽 4 周后,大鼠的体质量、体脂比、血清甘油三酯水平明显降低,胰岛素抵抗指数明显下降,提示 GLP-1 受体激动剂可改善肥胖引起的胰岛素抵抗^[29]。Nicolucci 和 Rossi^[30] 研究显示, GLP-1 作用于细胞膜上的受体后,可通过激活 cAMP 促进细胞内钙库释放钙离子,加速 β 细胞内囊泡的动员,促进胰岛素释放。Madsbad^[31] 研究发现,肥胖患者体内 GLP-1 水平降低,在细胞实验观察中, GLP-1 可通过作用于 GLP-1 受体,抑制 3T3-L1 前脂肪细胞分化为脂肪细胞,同时促进脂肪动员,分解为游离脂肪酸及甘油,进而起到一定的减脂作用,其机制可能与 GLP-1 改善胰岛素抵抗有关。

综上所述,随着肥胖人群数的逐年增加, ORG 已引起全球性的关注。目前 ORG 尚缺乏有效的治疗药物,初步研究显示, GLP-1 受体激动剂对 ORG 有

确切的保护作用,今后尚需进一步深入研究 GLP-1 受体激动剂作用于 ORG 的具体机制。

参 考 文 献

- [1] Jia W. Obesity in China: its characteristics, diagnostic criteria, and implications[J]. *Front Med*, 2015, 9(2): 129-133. DOI: 10.1007/s11684-015-0387-x.
- [2] Kriz W, Lemley KV. A potential role for mechanical forces in the detachment of podocytes and the progression of CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(2): 258-269. DOI: 10.1681/ASN.2014030278.
- [3] Wuerzner G, Pruijm M, Maillard M, et al. Marked association between obesity and glomerular hyperfiltration: a cross-sectional study in an African population[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 56(2): 303-312. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.03.017.
- [4] Praga M, Morales E. The fatty kidney: obesity and renal disease[J]. *Nephron*, 2017, 136(4): 273-276. DOI: 10.1159/000447674.
- [5] Nolan E, O'Meara YM, Godson C. Lipid mediators of inflammation in obesity-related glomerulopathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28 (Suppl 4): iv22-iv29. DOI: 10.1093/ndt/gft392.
- [6] 高原. 肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 6 与 IgA 肾病足细胞损伤的相关研究[D]. 河北医科大学, 2017.
- [7] Nasrallah MP, Ziyadeh FN. Overview of the physiology and pathophysiology of leptin with special emphasis on its role in the kidney[J]. *Semin Nephrol*, 2013, 33(1): 54-65. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2012.12.005.
- [8] Hatunic M, Finucane F, Burns N, et al. Vascular inflammatory markers in early-onset obese and type 2 diabetes subjects before and after three months' aerobic exercise training[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2007, 4(3): 231-234. DOI: 10.3132/dvdr.2007.045.
- [9] Real JT, Folgado J, Molina Mendez M, et al. Plasma homocysteine, Lp(a), and oxidative stress markers in peripheral macroangiopathy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Investig Arterioscler*, 2016, 28(4): 188-194. DOI: 10.1016/j.arteri.2016.05.007.
- [10] Maul B, Becker M, Gembardt F, et al. Genetic deficiency in nephrin or its pharmacological inhibition initiate excessive stress-induced alcohol consumption in mice[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e50187. DOI: 10.1371/journal.pone.0050187.
- [11] Coward RJ, Welsh GI, Yang J, et al. The human glomerular podocyte is a novel target for insulin action[J]. *Diabetes*, 2005, 54(11): 3095-3102.
- [12] De Cosmo S, Menzaghi C, Prudente S, et al. Role of insulin resistance in kidney dysfunction: insights into the mechanism and epidemiological evidence[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(1): 29-36. DOI: 10.1093/ndt/gfs290.
- [13] Muscogiuri G, Cignarelli A, Giorgino F, et al. GLP-1: benefits beyond pancreas[J]. *J Endocrinol Invest*, 2014, 37(12): 1143-1153. DOI: 10.1007/s40618-014-0137-y.
- [14] Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(6): 3055-3061. DOI: 10.1210/jc.2003-031403.
- [15] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4): 311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

- [16] Skov J, Pedersen M, Holst JJ, et al. Short-term effects of liraglutide on kidney function and vasoactive hormones in type 2 diabetes: a randomized clinical trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(6):581-589. DOI:10.1111/dom.12651.
- [17] Raun K, von Voss P, Gotfredsen CF, et al. Liraglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 analog, reduces body weight and food intake in obese candy-fed rats, whereas a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, vildagliptin, does not [J]. *Diabetes*, 2007, 56(1):8-15. DOI:10.2337/db06-0565.
- [18] Guo H, Wang B, Li H, et al. Glucagon-like peptide-1 analog prevents obesity-related glomerulopathy by inhibiting excessive autophagy in podocytes [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 314(2):F181-F189. DOI:10.1152/ajprenal.00302.2017.
- [19] Wang C, Li L, Liu S, et al. GLP-1 receptor agonist ameliorates obesity-induced chronic kidney injury via restoring renal metabolism homeostasis [J]. *PLoS One*, 2018, 13(3):e0193473. DOI:10.1371/journal.pone.0193473.
- [20] Glasstras SJ, Chen H, McGrath RT, et al. Effect of GLP-1 receptor activation on offspring kidney health in a rat model of maternal obesity [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:23525. DOI:10.1038/srep23525.
- [21] Zavattaro M, Caputo M, Samà MT, et al. One-year treatment with liraglutide improved renal function in patients with type 2 diabetes: a pilot prospective study [J]. *Endocrine*, 2015, 50(3):620-626. DOI:10.1007/s12020-014-0519-0.
- [22] Guebre-Egziabher F, Alix PM, Koppe L, et al. Ectopic lipid accumulation: a potential cause for metabolic disturbances and a contributor to the alteration of kidney function [J]. *Biochimie*, 2013, 95(11):1971-1979. DOI:10.1016/j.biochi.2013.07.017.
- [23] 吴晓静. 高脂喂养大鼠肾脏 NF- κ B 及炎症因子表达变化及利拉鲁肽的干预研究 [D]. 承德医学院, 2017.
- [24] 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.
- [25] Dai Y, Mehta JL, Chen M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide inhibits endothelin-1 in endothelial cells by repressing nuclear factor-kappa B activation [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2013, 27(5):371-380. DOI:10.1007/s10557-013-6463-z.
- [26] Shiraki A, Oyama J, Komoda H, et al. The glucagon-like peptide 1 analog liraglutide reduces TNF- α -induced oxidative stress and inflammation in endothelial cells [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 221(2):375-382. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.039.
- [27] 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.
- [28] 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. DOI:10.1016/j.metabol.2012.03.002.
- [29] 索琳娜, 王薇. 利拉鲁肽对高脂饮食诱导的肥胖大鼠血清网膜素 1 及胰岛素抵抗的影响 [J]. *中国医科大学学报*, 2015, 44(12):1129-1131. DOI:10.3969/j.issn.0258-4646.2015.12.018.
- [30] Nicolucci A, Rossi MC. Incretin-based therapies: a new potential treatment approach to overcome clinical inertia in type 2 diabetes [J]. *Acta Biomed*, 2008, 79(3):184-191.
- [31] Madsbad S. The role of glucagon-like peptide-1 impairment in obesity and potential therapeutic implications [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(1):9-21. DOI:10.1111/dom.12119.

(收稿日期:2018-05-17)

(本文编辑:刘欣)

(上接第 35 页)

- [2] Kibirige D, Kiggundu DS, Sanya R, et al. Cholestatic hepatic injury due to a thyroid storm: a case report from a resource limited setting [J]. *Thyroid Res*, 2012, 5(1):6. DOI:10.1186/1756-6614-5-6.
- [3] Wang R, Tan J, Zhang G, et al. Risk factors of hepatic dysfunction in patients with Graves' hyperthyroidism and the efficacy of 131iodine treatment [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(5):e6035. DOI:10.1097/MD.0000000000006035.
- [4] Antón Aranda E. Intrahepatic cholestasis in untreated hyperthyroidism [J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2000, 92(1):49-50.
- [5] Khemichian S, Fong TL. Hepatic dysfunction in hyperthyroidism [J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2011, 7(5):337-339.
- [6] Pasyechko NV, Kuleshko II, Kulchinska VM, et al. Ultrastructural liver changes in the experimental thyrotoxicosis [J]. *Pol J Pathol*, 2017, 68(2):144-147. DOI:10.5114/pjp.2017.69690.
- [7] Videla LA, Fernández V, Cornejo P, et al. Causal role of oxidative stress in unfolded protein response development in the hyperthyroid state [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 89:401-408. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2015.09.004.
- [8] Vargas-Uricochea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-Torres CH. Effects of thyroid hormones on the heart [J]. *Clin Investig Arterioscler*, 2014, 26(6):296-309. DOI:10.1016/j.arteri.2014.07.003.
- [9] Osuna PM, Udovic M, Sharma MD. Hyperthyroidism and the Heart [J]. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 2017, 13(2):60-63. DOI:10.14797/mdcj-13-2-60.
- [10] Hui TY, Bruyette DS, Moore GE, et al. Effect of feeding an iodine-restricted diet in cats with spontaneous hyperthyroidism [J]. *J Vet Intern Med*, 2015, 29(4):1063-1068. DOI:10.1111/jvim.13368.
- [11] Heidari R, Niknahad H, Jamshidzadeh A, et al. An overview on the proposed mechanisms of antithyroid drugs-induced liver injury [J]. *Adv Pharm Bull*, 2015, 5(1):1-11. DOI:10.5681/apb.2015.001.
- [12] Van Steenberg W, Fevery J, De Groote J. Thyroid hormones and the hepatic handling of bilirubin. II. Effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on the apparent maximal biliary secretion of bilirubin in the Wistar rat [J]. *J Hepatol*, 1988, 7(2):229-238.

(收稿日期:2018-04-17)

(本文编辑:饶颖)