



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.06.020

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.06.020

· 继续教育园地 ·

胰高血糖素样肽-1 受体激动剂对肥胖相关性肾病的影响

何维 王颖 秦雅红

[关键词] 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂; 肥胖; 肥胖相关性肾病

随着人们生活水平的提高,饮食结构及生活方式发生改变,肥胖已成为全球范围内的流行病。而肥胖可引起肾功能进行性减退,甚至导致终末期肾病(ESRD)^[1],因此由肥胖引发的肥胖相关性肾病(ORG)备受关注。近年来大量研究表明,新一代降糖药物胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1RAs,包括利拉鲁肽、艾塞那肽等)可直接通过减重、间接通过改善肾脏的病理结构、血流动力学异常及内分泌代谢异常的作用发挥保护肾脏的作用^[2-3]。因此,GLP-1RAs 成为肾脏疾病领域的研究热点,尤其在 ORG 中取得一定的进展。本文对 ORG 的发病机制进行概述,旨在探讨 GLP-1RAs 对 ORG 的影响及其潜在价值。

一、ORG 的发病机制

1. 肾脏结构改变:在光镜下,ORG 的肾脏病理改变主要表现为肾小球基底膜增厚、系膜基质增生、内皮细胞及足突细胞功能紊乱,伴或不伴局灶节段性肾小球硬化的肾小球肥大和肾小管肥大。一项成人尸检研究表明,肾脏重量随 BMI 的增加而增加^[1],推测其原因可能为单个肾单位代偿性肥大,因为肾小管和肾小球的肥大与肥胖有关。此外,细胞内外液体和脂质的积累也可能导致肥胖患者的肾脏重量增加。

2. 肾脏血流动力学改变:在肥胖症早期便可出现血流动力学改变。在肥胖患者中,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)过度激活,肾交感神经兴奋^[4],水钠重吸收增加,球管反馈失衡,因此肥胖往往伴系统性高血压。而肥胖引起的全身性高血压通过扩张入球小动脉实现高灌注,增加肾小球血流量,肾脏自身调节能力受损,并促进不可逆的动脉硬化,进而导致肾小球高血压和超滤液生成。肾小球内高血压引起管壁压力及张力增加,导致基底膜扩张、肾小球肥大及足细胞分布密度和数量减少^[5],改变足细胞功能导致蛋白质选择性丧失,足细胞脱离,并逐渐被基质沉积取代,从而导致局灶节段性肾小球硬化病变。同时,高滤过及高血压可导致肾小管重吸收增加及肾脏超负荷,进而加重肾小球肥大和肾损伤。因此,高血压、高灌注、高滤过即“三高”相辅相成,共同参与 ORG 的发生发展。

3. 内分泌代谢改变:有研究表明,代谢正常肥胖组患者慢性肾脏病(CKD)的发生率与代谢正常非肥胖组无明显差异,而代谢异常肥胖组的 CKD 发生率明显高于代谢异常非肥胖组^[6]。由此可见,代谢改变在肥胖导致肾损伤的过程中扮演重要角色。在代谢紊乱方面,脂质沉积在肾小球系膜细胞中可诱导其结构和功能发生损害;脂质堆积在足细胞中可导致胰岛素抵抗和细胞凋亡;同时非酯化脂肪酸-白蛋白积累在近段肾小管上皮细胞中可导致肾小管细胞萎缩和间质纤维化。有基础研究发现,肥胖会导致肾脏线粒体功能障碍和能量失衡,并加速小鼠 CKD 的进展^[7]。在分泌异常方面,肥胖本身是一种慢性低度炎症,其脂肪组织可分泌大量的促炎细胞因子及少量的抗炎细胞因子,促炎与抗炎因子失衡引起各种促炎转录因子[如核因子(NF)- κ B 和激活蛋白(AP)-1]诱导活性氧(ROS)产生、促氧化酶表达增加及抗氧化酶表达降低,形成氧化应激状态,进一步促进炎症细胞因子释放,因此,炎症与氧化应激二者相互影响,均可导致肾脏结构和功能发生异常变化。此外,胰岛素抵抗也与肥胖密切相关,导致机体代偿性分泌过多胰岛素,形成高胰岛素血症,刺激胰岛素样生长因子(IGF)-1 和 IGF-2 等多种细胞因子分泌,引起肾小球代偿性肥大;也可促进肾小管对尿酸的重吸收,形成高尿酸血症,进一步使肾功能受损。

二、GLP-1RAs 对 ORG 的影响

1. GLP-1RAs 直接保护肾脏作用:既往研究发现采用 GLP-1RAs 治疗 2 型糖尿病(T2DM)可减少蛋白尿的产生^[8],其原因可能是 GLP-1RA 的降低体重作用。近年研究结果证实 GLP-1RAs 一方面可通过沉默信息调节因子(SIRT)1 途径增加小鼠白色脂肪的能量代谢和脂代谢相关 mRNA、蛋白表达水平,即促进白色脂肪棕色化达到降低体重目的^[9];另一方面可抑制由体重减轻引起的可溶性瘦素受体增加,从而保持自由瘦素水平,防止体重反弹,保持降低体重效果^[10]。同时,利拉鲁肽可调节小鼠肠道微生物群的组成,导致其具有减轻体重的相关特征,这与其体重减轻效果一致^[11]。GLP-1RAs 在肠道微生物群组成变化中发挥的具体作用机制尚未明确,可能与 GLP-1RAs 治疗后食物摄入量和饮食结构变化有关。

2. GLP-1RAs 的间接保护肾脏作用

(1)改善肾脏病理结构:有关报道显示,GLP-1 通过降低晚期糖基化终末产物受体(RAGE)水平,抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶介导的 ROS 产生和 NF- κ B 活化,进而抑制肾小球系膜细胞中晚期糖基化终产物(AGE)诱导

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81200596);江苏省第五期“333 工程”培养资金资助项目;江苏省卫生计生委科研课题(Z2017018);扬州大学科技创新培育基金资助项目(2017CXJ124)

作者单位:225000 江苏扬州,扬州大学医学院(何维、秦雅红);扬州大学附属医院内分泌科(王颖)

通讯作者:王颖, E-mail:091007@yzu.edu.cn

的 MCP-1 基因和蛋白表达^[12],从而减少细胞外基质堆积,改善肾小球基膜不均匀增厚。此外,艾塞那肽被证实一方面可通过抑制受损的肾小管上皮细胞分泌微小 RNA(miR)-192;另一方面可通过减少肥胖 SD 大鼠中单核细胞趋化蛋白(MCP)-1、纤溶酶原激活物抑制物(PAI)-1、转化生长因子(TGF)- β_1 的表达,降低纤连蛋白和其 mRNA 表达水平,改善肾纤维化^[13]。

(2)改善血流动力学异常:GLP-1RAs 主要通过降压改善血流动力学异常。有研究发现,艾塞那肽一方面可通过刺激前列素 E_2 释放及增加从肾近段小管到远端小管的血流量使水负荷大鼠体内自由水清除率增加,且该作用可被 GLP-1 受体拮抗剂阻断^[14];另一方面其可通过抑制钠/氢交换体(NHE3)转运活性及增加肾小球滤过率(GFR)来减少近端小管 Na^+ 重吸收和 H^+ 排泄^[8] 以利尿降压。此外,GLP-1RAs 还可通过刺激内皮细胞增强一氧化氮(NO)介导的血管舒张作用及减弱交感神经收缩血管的作用降压^[15],从而减少全身性高血压对肾脏的损害。

(3)改善内分泌代谢异常:在改善代谢紊乱方面,GLP-1RAs 保护肾脏主要是通过调节脂质和能量代谢。肥胖易引起机体脂代谢紊乱,脂质异常沉积,如肾脏脂质堆积造成肾脏损伤。相关数据证实 GLP-1RAs 可降低 T2DM 患者的甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平^[16]。有研究进一步发现利拉鲁肽可通过协调脂肪生成和脂肪分解信号抑制肾脏脂质积聚^[17]。此外,由肥胖引起的内皮功能障碍和肾脏线粒体损伤易导致 ORG 状态下的肾脏缺血缺氧。相关实验研究表明 GLP-1 在肾脏缺血中发挥重要作用,如艾塞那肽可改善大鼠肾脏缺血再灌注损伤^[18]。同时肥胖表现出的能量消耗和线粒体功能障碍与关键线粒体调节蛋白[包括过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子(PGC)-1 α 和腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)]下降相关。而利拉鲁肽可抑制高脂喂养的大鼠肾脏中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+)降低,并通过恢复线粒体功能及激活高脂喂养大鼠中的 SIRT1/AMPK/PGC-1 α 途径来预防肾脏损伤^[17]。

在改善内分泌异常方面,脂肪组织能分泌趋化因子和细胞因子,其在体内可诱导整体促炎状态。而胰岛素抵抗也是一个慢性炎症过程,炎症因子可参与胰岛素信号通路,干扰其信号传导,亦可与机体氧化应激过程相互作用。因此,炎症是连接肥胖、胰岛素抵抗、氧化应激三者的桥梁。艾塞那肽一方面可减少巨噬细胞浸润,并通过抑制巨噬细胞中 NF- κ B 通路和炎症细胞因子分泌来改善炎症巨噬细胞来源的胰岛素抵抗^[19];另一方面可通过 SIRT1/叉头转录因子(Foxo)-1 信号通路上调脂肪细胞中的脂联素水平^[20],发挥其胰岛素致敏作用,并维持促炎和抗炎因子的平衡。同时,Kaidashev 等^[21]发现,利拉鲁肽可通过抑制 NF- κ B 途径及上调 SIRT1 的表达下调促炎因子分泌,包括细胞因子[如肿瘤坏死因子(TNF)- α]、细胞外和细胞内受体[如 Toll 样受体(TLR)2、TLR4]和炎症标志物(如铜蓝蛋白),起到肾脏保护作用。此外,在抗炎和改善胰岛素抵抗的同时也间接起到改善氧化应激的作用。GLP-1 可直接上调 CPT1A 和 SIRT1 及下调 miR-33 和 miR-370 的表达,进而改善棕榈酸诱导的氧化应激^[22]。

综上所述,肥胖可对肾脏造成一定损害,临床表现为肾脏纤

维化、肾小球滤过率降低、蛋白尿等。新一代降糖药物 GLP-1RAs 可与其受体结合后发挥一系列生物学效应,对上述表现的发病机制具有一定的改善作用,延缓 ORG 进展,为改善肾功能提供新的药物选择。但目前 GLP-1RAs 对 ORG 的保护作用机制尚未完全清楚,仍需要更多与其相关的基础及临床实验研究来进一步阐明和补充。

参 考 文 献

- [1] Tsuboi N, Okabayashi Y, Shimizu A, et al. The Renal Pathology of Obesity[J]. *Kidney Int Rep*, 2017, 2(2): 251-260.
- [2] 谢芳. 利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者的疗效分析[J]. *临床内科杂志*, 2018, 35(2): 131-132.
- [3] 叶夏云, 赵金英, 韩凤霞. 利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病合并肥胖患者的临床效果[J]. *中国医药*, 2019, 14(7): 1004-1006.
- [4] Packer M. Leptin-Aldosterone-Nephrilysin Axis: Identification of Its Distinctive Role in the Pathogenesis of the Three Phenotypes of Heart Failure in People With Obesity[J]. *Circulation*, 2018, 137(15): 1614-1631.
- [5] Praga M, Morales E. The Fatty Kidney: Obesity and Renal Disease[J]. *Nephron*, 2017, 136(4): 273-276.
- [6] Hashimoto Y, Tanaka M, Okada H, et al. Metabolically healthy obesity and risk of incident CKD[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(4): 578-583.
- [7] Andres-Hernando A, Lanaspas MA, Kuwabara M, et al. Obesity causes renal mitochondrial dysfunction and energy imbalance and accelerates chronic kidney disease in mice[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 317(4): F941-F948.
- [8] Thomas MC. The potential and pitfalls of GLP-1 receptor agonists for renal protection in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab*, 2017, 43 Suppl 1: 2S20-2S27.
- [9] Xu F, Lin B, Zheng X, et al. GLP-1 receptor agonist promotes brown remodelling in mouse white adipose tissue through SIRT1[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(5): 1059-1069.
- [10] Iepson EW, Lundgren J, Dirksen C, et al. Treatment with a GLP-1 receptor agonist diminishes the decrease in free plasma leptin during maintenance of weight loss[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2015, 39(5): 834-841.
- [11] Wang L, Li P, Tang Z, et al. Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33251.
- [12] 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.
- [13] Jia Y, Zheng Z, Guan M, et al. Exendin-4 ameliorates high glucose-induced fibrosis by inhibiting the secretion of miR-192 from injured renal tubular epithelial cells[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(5): 1-13.
- [14] 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.
- [15] Brown E, Cuthbertson DJ, Wilding JP. Newer GLP-1 receptor agonists and obesity-diabetes[J]. *Peptides*, 2018, 100: 61-67.
- [16] Sun F, Wu S, Wang J, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Clin Ther*, 2015, 37(1): 225-241, e228.
- [17] 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.
- [18] Yang H, Li H, Wang Z, et al. Exendin-4 ameliorates renal ischemia-reperfusion injury in the rat[J]. *J Surg Res*, 2013, 185(2): 825-832.
- [19] Guo C, Huang T, Chen A, et al. Glucagon-like peptide 1 improves insulin resistance in vitro through anti-inflammation of macrophages[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2016, 49(12): e5826.
- [20] Wang A, Li T, An P, et al. Exendin-4 Upregulates Adiponectin Level in Adipocytes via Sirt1/Foxo-1 Signaling Pathway[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169469.
- [21] Kaidashev I, Savchenko LG, Digtar NI, et al. Liraglutide Exerts an Anti-Inflammatory Action in Obese Patients with Type 2 Diabetes[J]. *Rom J Intern Med*, 2019, 57(3): 233-240.
- [22] Zhang Z, Liu H, Li Q. Glucagon-like peptide-1 effects lipotoxic oxidative stress by regulating the expression of microRNAs[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482(4): 1462-1468.

(收稿日期: 2019-08-26)

(本文编辑: 余晓曼)