

胰高血糖素样肽-1对糖尿病心血管病变的影响

杨淑芬¹, 陈红梅^{2*}

(1. 汕头大学医学院, 汕头 515041; 2. 广东省人民医院内分泌科, 广东省医学科学院, 广州 510080)

【摘要】 目的: 综述近年胰高血糖素样肽1及其类似物的研究进展, 为糖尿病心血管病变的临床防治提出新的思路。**方法:** 通过检索近10余年的相关文献, 总结胰高血糖素样肽1及其类似物对糖尿病心血管病的作用及其相关机制。**结果结论:** 目前研究提示胰高血糖素样肽1除了可以有效降低血糖以外, 还通过多种机制影响心脏和血管的功能, 此类活性物质以其独特的作用机制, 为糖尿病心血管病变的治疗掀开新的一页。

【关键词】 胰高血糖素样肽1; 糖尿病; 心血管系统

【中图分类号】 R54

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)01-0017-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.01.004

Effect of Glucagon-like peptide-1 on cardiovascular disease in Type 2 diabetes patients

YANG Shu-fen¹, CHEN Hong-mei^{2*}

(1. Shantou University Medical College, Shantou 515041, China; 2. Department of endocrinology, Guangdong General Hospital, Guangzhou 510080, China)

【Abstract】 Objective: Recent studies demonstrate glucagon-like peptide-1 and its analogs have the cardioprotection effect, and provide new options of treatment for patients with diabetic cardiovascular disease. **Methods:** Relevant information was identified through a literature research of PubMed, the cardiovascular protective effect and its related mechanism of glucagon-like peptide-1 were summarized. **Results and Conclusion:** Besides glycemic control, cardioprotection effect of glucagon-like peptide-1 and its analogs via different pathways were confirmed, which is beneficial to searching new strategies for patients with diabetic cardiovascular disease.

【Keywords】 glucagon-like peptide-1; diabetes mellitus; cardiovascular system

近年来糖尿病的患病率不断增高, 预计在2030年全球将有4.39亿成年人患糖尿病, 患者数量与2010年相比将增加69%^[1]。研究显示糖尿病显著增加了心血管疾病风险。一项纳入698 782研究对象的大规模前瞻性研究表明, 在排除年龄、性别、收缩压、体重指数等影响因素后, 糖尿病患者发生心血管系统疾病的危险比约为非糖尿病患者的两倍^[2], 且约有50%糖尿病患者死于心血管疾病^[3]。

胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) (7-36) 是由人胰高血糖素基因编码, 对胰升糖素原进行加工修饰而来, 主要由位于远端回肠、直肠、结肠的L细胞合成与分泌的肽类激素。进食

后, 消化道内的葡萄糖、脂肪等能刺激GLP-1 (7-36) 的释放。GLP-1 (7-36) 通过与GLP-1受体 (GLP-1R) 结合, 激活第二信使环磷酸腺苷 (cAMP), 活化下游信号, 可呈血糖依赖性促进胰岛素分泌和抑制胰高血糖素分泌, 发挥降血糖作用。然而, GLP-1 (7-36) 进入血循环中迅速被二肽基肽酶IV (dipeptidyl peptidase-4, DPP IV) 降解为无活性产物GLP-1 (9-36)^[4]。目前GLP-1 (7-36) 类似物、GLP-1R激动剂及DPP IV抑制剂已经作为新型降糖药物应用于临床, 而近年研究提示GLP-1对心血管系统的有一定的作用, 可能影响糖尿病患者的心血管病变的预后。

[收稿日期] 2015-10-08

[基金项目] 广东省药学会2型糖尿病用药研究基金项目 (2012C15)

[作者简介] 杨淑芬, 女, 硕士研究生; 研究方向: 糖尿病心肌病变; Tel: (020) 83827812-61911; E-mail: ygsu.fn@163.com

[通信作者] * 陈红梅, 女, 主任医师; 研究方向: 糖尿病心肌病变; Tel: (020) 83827812-61911; E-mail: ch_may@163.com

1 GLP-1 对炎症及血管内皮的影响

糖尿病是一种慢性炎症性疾病,而慢性炎症反应与心血管疾病的发生又密切相关。Belenkova 等^[5]通过比较 601 例 ST 段抬高型心肌梗塞患者初诊时与 1 年后血清中白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等炎症指标水平,发现并存糖尿病的心梗患者血清中炎症指标明显升高。一项对 24 名 2 型糖尿病肥胖患者的前瞻性研究发现,持续 12 周皮下注射 GLP-1R 激动剂 (艾塞那肽) $10 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 能抑制血清肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6 等炎症指标^[6]。Shiraki 等^[7]发现 GLP-1R 激动剂可通过抑制蛋白激酶- α (PKC- α)、NADPH 氧化酶、转录因子- κ B (NF- κ B) 信号通路和上调抗氧化酶的含量发挥抗氧化应激和抗炎作用,从而减少人脐静脉内皮细胞损伤。Hisko 等^[8]在人脐静脉细胞试验中发现 GLP-1 通过环磷酸腺苷/蛋白激酶 A (cAMP/PKA) 信号途径减缓活性氧损伤诱导的细胞衰老。Zhao 等^[9]的研究也提示 GLP-1 可能通过激活 cAMP/PKA 信号通路,介导抗氧化作用,从而实现对内皮功能的保护作用。因此, GLP-1 可能通过下调 PKC- α 、NADPH 氧化酶、NF- κ B 及激活 cAMP/PKA 信号通路,抑制慢性炎症反应,进而保护内皮细胞。

2 GLP-1 对动脉粥样硬化斑块的作用

近年研究提示 GLP-1 对动脉粥样硬化斑块有直接作用。Yuko 等^[10]提出 GLP-1 激动剂利拉鲁肽能延缓动脉粥样硬化病变。Kahal 等^[11]在对 19 名患多囊卵巢综合症的肥胖女性和 17 名健康女性研究中发现,连续 6 个月使用利拉鲁肽 ($1.8 \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 能减少两组女性 P 选择素 (P-selectin)、可溶性 P 选择素 (sP-selectin) 等动脉粥样硬化标志物的表达,认为利拉鲁肽对改善血小板功能和降低动脉粥样硬化风险具有潜在价值。Burqmaier 等^[12]通过研究动脉粥样硬化小鼠模型发现 GLP-1 (7-37)、GLP-1 (9-37)、GLP-1 (28-37) 能减轻动脉粥样硬化斑块炎症及增强动脉粥样硬化斑块稳定性。Michishige 等^[13]在以 Apoe-/- 小鼠、Apoe-/- 糖尿病小鼠、db/db 糖尿病小鼠为研究对象的试验中发现,连续 4 周喂养 DPP IV 抑制剂维格列汀 ($3 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 产生的抗动脉粥样硬化斑块作用是通过提高 GLP-1 等胃肠激素浓度从而抑制巨噬

泡沫细胞的形成发挥的。Nagashima 等^[14]发现持续向载脂蛋白 E 基因敲除小鼠 (Apoe-/- 小鼠) 体内泵入 $2.2 \text{nmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量 GLP-1 (7-36), 可明显抑制动脉粥样硬化病变及减轻主动脉壁巨噬细胞浸润。该研究提示, GLP-1 (7-36) 与其受体结合后,通过激活 cAMP, 抑制巨噬泡沫细胞形成,发挥抗动脉粥样硬化斑块作用。多种证据提示 GLP-1 潜在预防动脉粥样硬化的作用,该作用主要通过影响 cAMP 信号通路抑制巨噬泡沫细胞发挥的。

3 GLP-1 对心脏结构和功能的影响

Nikolaidis^[15]等在对 10 名左室射血分数 $<40\%$ 的急性心肌梗塞患者与 11 名健康受试者的治疗研究中发现,在原治疗方案的基础上连续静滴 72 h rGLP ($1.5 \text{pmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) 能改善患者的心脏收缩功能障碍及提高左室功能。McCormick 等^[16]在对 19 名并存冠心病的糖尿病患者的研究中发现,在原治疗方案基础上连续 4 周加用 DPP IV 抑制剂西格列汀 ($100 \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 除了患者体内 GLP-1 水平提高,且射血分数、二尖瓣环收缩期速度等指标得到改善。Poornima 等^[17]发现,与同剂量生理盐水组对比,向患有高血压和有心衰倾向的大鼠持续 3 个月腹腔内注射 GLP-1 (7-36) ($1.5 \text{pmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) 不仅能提高心肌细胞生存能力,还能提高心输出量、维持左室射血分数和左室收缩末期压力,保护左室收缩功能。Noyan 等^[18]发现连用 7 d GLP-1R 激动剂 (利拉鲁肽) 能延缓冠状动脉左前降支堵塞的小鼠的左室重构及提高其心排出量,并在进一步细胞试验中揭示 GLP-1R 激动剂可能通过上调 cAMP 信号通路发挥其对小鼠心肌细胞的保护作用。Monji 等^[19]在对小鼠的研究中发现,食源性糖尿病小鼠出现心脏收缩和舒张功能紊乱, GLP-1R 激动剂 (艾塞那肽) 能减轻其左心室壁肥厚,从而改善左心室的舒张和收缩功能,并进一步提出 GLP-1R 激动剂可能参与改善心肌细胞中脂代谢失衡和减少线粒体的氧化应激损伤。上述研究均提示 GLP-1 及 GLP-1R 激动剂可能具有延缓心室重构和保护心脏功能的作用,而且这些作用机制涉及 cAMP 信号通路、调节细胞内脂代谢、减少线粒体氧化应激损伤等多种机制。

4 GLP-1 对缺血/再灌注损伤的作用

大量研究表明 GLP-1 能减轻心肌缺血/再灌注

损伤。Woo 等^[20]将 58 名 ST 段抬高型心肌梗塞与心梗溶栓治疗后的患者分为 GLP-1 受体激动剂艾塞那肽组与生理盐水组,发现使用艾塞那肽 72 h 后 CK-MB、肌钙蛋白 I 水平明显降低,使用艾塞那肽 1 个月后心脏 MRI 提示心梗面积减小。Amal 等^[21]通过研究大鼠心脏模型发现,在缺血前期或再灌注期联合应用 GLP-1 (7-36) 与 DPP IV 抑制剂缬氨酸吡咯烷能使心梗面积减少 39%~58%,并进一步在大鼠心肌细胞试验中发现 GLP-1 通过 cAMP、磷酸激酶 3 激酶 (PI3K)、p44/42 促分裂原活化蛋白激酶 (p44/42MAPK) 通路减少心梗面积。Ye 等^[22]发现 GLP-1R 激动剂 (艾塞那肽) 能减少糖尿病小鼠的心梗面积,并进一步在小鼠心肌细胞的试验中发现其保护机制依赖于 cAMP/PKA 信号通路。此外,多项研究分别提示 GLP-1 能通过激活再灌注损伤挽救酶信号通路 (RISK pathway)、抑制线粒体通透性转换孔 (MPTP) 开放、阻断钙超载、上调抗凋亡等机制发挥心血管保护作用^[23]。

但目前 GLP-1 及其受体激动剂对血管和心脏作用效应的研究结果并非一致。Kavianipour 等^[24]发现在猪的心脏缺血/再灌注损伤模型中, GLP-1 (7-36) 尽管可以增加心肌细胞对葡萄糖的利用,却无助于减少心梗面积和改善心脏功能。Sonne 等^[25]发现 GLP-1R 激动剂 (艾塞那肽) 在采用 $0.03\sim 0.3 \text{ nmmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 剂量时能减少大鼠离体心脏的心梗面积,而采用 $3.0 \text{ nmmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 剂量时则没有相应作用。GLP-1 作用的这种不一致效应可能与剂量、剂型、使用时间、动物种类等因素有一定关系。

5 结语与展望

研究提示 GLP-1 及其受体激动剂除了具有降糖作用以外,还可独立作用于心血管系统。GLP-1 具有减轻炎症、保护血管内皮功能;抗动脉粥样硬化斑块作用;影响心脏结构和功能;及减轻心肌缺血再灌注损伤的作用。而其作用机制可能有多个信号通路共同参与,其中 cAMP-PKA 信号通路可能起着主导作用。但 GLP-1 对心血管系统的作用有待大型的临床研究进一步证实,其作用机制仍需深入探讨。

【参考文献】

[1] Shaw J E, Sicree R A, Zimmet P E, et al. Global estimates of the

prevalence of diabetes for 2010 and 2030[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 87(1): 4-14.

- [2] Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies[J]. *Lancet*, 2010, 375(9733): 2215-2222.
- [3] van Dieren S, Beulens J W, van der Schouw Y T, et al. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic[J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2010, 17(Suppl 1):S3-S8.
- [4] Ussher J R, Drucker D J. Cardiovascular biology of the incretin system[J]. *Endocr Rev*, 2012, 33(2): 187-215.
- [5] Belenkova Y, Karetnikova V, Diachenko A, et al. Association of inflammatory markers and poor outcome in diabetic patients presenting with ST segment elevation myocardial infarction[J]. *J Inflamm Res*, 2015, 8:107-116.
- [6] Chaudhuri A, Ghanim H, Vora M, et al. Exenatide exerts a potent antiinflammatory effect[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(1): 198-207.
- [7] 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.
- [8] Oeseburg H, de Boer R A, Buikema H, et al. Glucagon-like peptide 1 prevents reactive oxygen species-induced endothelial cell senescence through the activation of protein kinase A[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(7): 1407-1414.
- [9] Zhao L, Li A Q, Zhou T F, et al. Exendin-4 alleviates angiotensin II-induced senescence in vascular smooth muscle cells by inhibiting Rac1 activation via a cAMP/PKA-dependent pathway[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2014, 307(12):C1130-C1141.
- [10] Tashiro Y, Sato K, Watanabe T, et al. A glucagon-like peptide-1 analog liraglutide suppresses macrophage foam cell formation and atherosclerosis [J]. *Peptides*, 2014, 54: 19-26.
- [11] Kahal H, Aburima A, Ungvari T, et al. The effects of treatment with liraglutide on atherothrombotic risk in obese young women with polycystic ovary syndrome and controls[J]. *BMC Endocr Disord*, 2015, 15:14.
- [12] Burgmaier M, Liberman A, Möllmann J, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and its split products GLP-1(9-37) and GLP-1(28-37) stabilize atherosclerotic lesions in apoe^{-/-} mice[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 231(2):427-435.
- [13] Terasaki M, Nagashima M, Nohtomi K, et al. Preventive Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor on atherosclerosis is mainly attributable to incretin's actions in nondiabetic and diabetic apolipoprotein E-null mice[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e70933.
- [14] Nagashima M, Watanabe T, Terasaki M, et al. Native incretins prevent the development of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E knockout mice[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(10):2649-2659.

- [15] Nikolaidis L A, Mankad S, Sokos G G, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion[J]. *Circulation*, 2004, 109(8):962-965.
- [16] McCormick L M, Kydd A C, Read P A, et al. Chronic dipeptidyl peptidase-4 inhibition with sitagliptin is associated with sustained protection against ischemic left ventricular dysfunction in a pilot study of patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(2):274-281.
- [17] Poornima I, Brown S B, Bhashyam S, et al. Chronic glucagon-like peptide-1 infusion sustains left ventricular systolic function and prolongs survival in the spontaneously hypertensive, heart failure-prone rat[J]. *Circ Heart Fail*, 2008, 1(3):153-160.
- [18] Noyan-Ashraf M H, Momen M A, Ban K, et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice[J]. *Diabetes*, 2009, 58(4): 975-983.
- [19] Monji A, Mitsui T, Bando Y K, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation reverses cardiac remodeling via normalizing cardiac steatosis and oxidative stress in type 2 diabetes[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 305(3): H295-H304.
- [20] Woo J S, Kim W, Ha S J, et al. Cardioprotective effects of exenatide in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: results of exenatide myocardial protection in revascularization study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013, 33(9): 2252-2260.
- [21] Bose A K, Mocanu M M, Carr R D, et al. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury[J]. *Diabetes*, 2005, 54(1): 146-151.
- [22] Ye Y, Qian J, Castillo A C, et al. Phosphodiesterase-3 inhibition augments the myocardial infarct size-limiting effects of exenatide in mice with type 2 diabetes[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304(1): H131-H141.
- [23] Ravassa S, Zudaire A, Díez J. GLP-1 and cardioprotection: from bench to bedside[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 94(2): 316-323.
- [24] Kavianipour M, Ehlers M R, Malmberg K, et al. Glucagon-like peptide-1(7-36) amide prevents the accumulation of pyruvate and lactate in the ischemic and non-ischemic porcine myocardium[J]. *Peptides*, 2003, 24(4): 569-578.
- [25] Sonne D P, Engstrom T, Treiman M. Protective effects of GLP-1 analogues exendin-4 and GLP-1(9-36) amide against ischemia-reperfusion injury in rat heart[J]. *Regul Pept*, 2008, 146(1-3): 243-249.

量和单位的正确表述

文章中量和单位的表述, 请按照《中华人民共和国国家标准 (GB3100 ~ 3102 - 93) 量和单位》书写, 如 $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (物质的量浓度), m (米), g (克), mg (毫克), L (升), d (天), h (小时), min (分钟), s (秒)。统计学符号用斜体表示, 如样本数 (n), 概率 (P), 标准差 (s), t 检验, F 检验, 卡方 χ^2 检验, 相关系数 (r)。对于非法定计量单位, 采用在其后加括号注明其与法定计量单位之间的换算系数, 如血压单位 mmHg 需用括号注明其与压力法定计量单位 kPa 之间换算关系 ($1\text{mmHg}=0.133\text{kPa}$); 离心速率单位用 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 或 g , 不用 rpm 。

在一个组合单位符号内不用斜线, 改用负幂次方表示, 例如 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 不能写为 mg/kg/d 或 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。量符号一般采用单个斜体拉丁字母或希腊字母, 如浓度 $C(\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$, 质量浓度 $\rho(\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$, 质量分数 W , 体积分数 V ; 相对分子质量 M_r , 相对原子质量 A_r ; 非物理量的单位 (如个、次、件、人等) 可用中文表示。具体执行可参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第3版 (人民军医出版社2001年出版)。

——摘自本刊2016年投稿须知