

GLP-1 及其类似物心血管保护作用的机制

王晓晨 敖 娜 都 健

【摘要】 胰高血糖素样肽-1(GLP-1)作为肠促胰岛素,目前已广泛应用于 2 型糖尿病的治疗。GLP-1 不仅具有降糖作用,还在抑制炎症反应、保护内皮细胞、改善心肌葡萄糖代谢、减少心肌梗死面积等方面发挥直接或间接的心血管保护效应,为心血管疾病的治疗提供了新的选择。

【关键词】 胰高血糖素样肽-1;心血管疾病;炎症;内皮功能;心肌代谢

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.01.009

心血管疾病的发病机制主要包括:氧化应激、损伤反应、血栓形成、内皮功能紊乱等学说。胰高血糖素样肽-1(GLP-1)作为近年来热点研究的药物之一,在抑制炎症反应、保护内皮功能、改善心肌葡萄糖代谢等方面发挥着重要作用。本文就 GLP-1 及其类似物心血管保护作用的机制作一综述。

1 GLP-1 及其类似物概述

GLP-1 主要由回肠和结肠的 L 细胞分泌,体内以 GLP-1(7-36)(占 80%)和 GLP-1(7-37)(占 20%)形式存在。肠腔内的营养物质能直接刺激 GLP-1 释放,进食数分钟后体内 GLP-1 浓度开始升高,但很快被二肽基肽酶 4(DPP-4)所降解,其降解产物为 GLP-1(9-36)。GLP-1 通过与其特异性受体结合发挥生理效应,包括:促进胰岛素合成和分泌,促进 β 细胞增殖和新生,抑制 β 细胞凋亡,抑制胰高血糖素分泌,抑制食欲,延缓胃排空等^[1-2]。GLP-1 受体(GLP-1R)属于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体,广泛表达于全身多种器官和组织,如脑、心脏、胰腺、胃肠道、血管平滑肌细胞、内皮细胞等,激活 GLP-1R 通过激活腺苷酸环化酶,引起细胞内环磷酸腺苷(cAMP)增加和蛋白激酶 A(PKA)激活,因此 GLP-1 直接通过 cAMP-PKA 通路发挥其生理效应^[3-4]。目前应用的 GLP-1 主要包括两大类:一类是 GLP-1 激动剂 Exendin-4、艾塞那肽;一类是 GLP-1 类似物利拉鲁肽。虽然,临床上 GLP-1 及其类似物主要用于 2 型糖尿病的治疗,但有研究证实:GLP-1 及其类似物对心血管系统也具有一定的保护作用。

2 GLP-1 及其类似物心血管保护作用的机制

2.1 抑制炎症反应

心血管疾病的发病机制研究证实,炎症反应与心血管疾病的发生密切相关。炎症因子如 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、细胞黏附分子等均可引起或加重心血管疾病的发生。动物试验显示,Exendin-4 既可抑制脂多糖诱导的 TNF- α 、MCP-1 和 P65 蛋白 mRNA 的表达,也可抑制高糖诱导的乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平增加及超氧化物歧化酶(SOD)水平下降,抑制高迁移率族蛋白 1(HMGB1)的表达,进而降低炎症因子对心血管系统的损害^[5-7]。Shiraki 等^[8]对人脐静脉内皮细胞(HUVECs)研究显示:利拉鲁肽可明显抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶 gp91phox 亚基和 p22phox 亚基表达,抑制活性氧(ROS)产生及核转录因子- κ B 活化。这在血管重塑和动脉瘤形成方面具有一定的保护作用^[9]。Chaudhuri 等^[10]在人体也证实艾塞那肽在细胞分子水平具有抗炎效应,而这种效应有助于防止动脉粥样硬化的发生。由此提示,GLP-1 及其类似物可能通过抑制炎症反应而保护心血管系统,防止疾病的发生、发展。

2.2 保护血管内皮细胞

内皮细胞可以合成和分泌多种生物活性物质,在保持血管张力,调节血流,维持凝血与纤溶系统平衡,控制炎症反应等方面发挥着重要作用。内皮功能障碍是动脉粥样硬化发病机制中的早期事件,也是心血管事件发生的一个关键因素^[11]。研究发现,Exendin-4 可增强内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的表达,使一氧化氮(NO)合成增加,纠正组织氧化还原失衡,介导血管舒张,抑制血小板聚集及中性

基金项目:辽宁省科学技术计划项目(2009225029);沈阳市科学技术项目(F11-264-1-50)

作者单位:110001 沈阳,中国医科大学附属第一医院内分泌科

通信作者:都 健,Email:dujianbox@126.com

粒细胞黏附,并可通过激活 eNOS-PKA-磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)-丝氨酸/苏氨酸激酶(Akt)信号通路,刺激人冠状动脉内皮细胞的增殖和生长^[12-13]。同时发现,Exendin-4 可以增强促进血管生成基因包括血管生成素-1 和其受体 Tie-2(也被称为 TEK)的表达。这些研究均提示,Exendin-4 具有促进血管生成的作用,这种效应在改善局部缺血、建立血流侧支循环等方面起着重要作用。Goto 等^[14]研究显示,Exendin-4 可减轻血小板源性生长因子诱导的平滑肌细胞增殖,抑制血管新生内膜的形成,减轻血管损伤后内膜增厚,为临床上预防血管成形术后再次狭窄发挥一定作用。

2.3 降低血压

血压水平与心血管疾病的发生密切相关,血压越高患心肌梗死、动脉瘤、脑卒中的危险越高。研究表明,GLP-1 及其类似物对血压具有一定的改善作用。在动物研究中发现,GLP-1 可降低糖尿病大鼠的血压,并可促进损伤血管张力的恢复^[15]。对盐敏感大鼠 Exendin-4 可通过减轻血管紧张素 II 诱导的细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)磷酸化,抑制钠离子重吸收,发挥降血压作用^[16]。人类应用 GLP-1 同样具有降低血压的效果。第 70 届美国糖尿病协会(ADA)科学年会发布了 LEADTM(利拉鲁肽对糖尿病的影响及作用)研究的 6 项综合分析结果:利拉鲁肽具有降低收缩压的特点,并且其降压效应独立于同期服用的降压药物。Mendis 等^[17]也证实了艾塞那肽具有降低外周阻力,促尿钠排泄的特性,长期应用可能会降低患者血压。研究认为,GLP-1 及其类似物这种降低血压的机制可能是由于其抗炎、抗氧化作用改善了内皮细胞功能,增强了血管的弹性,也可能是因为 GLP-1 及其代谢产物具有直接舒张血管的作用。此外,GLP-1 抑制钠离子重吸收,促进尿钠排泄在血压调控方面可能也发挥着一定的作用。

2.4 改善心肌葡萄糖代谢

多项研究证实,心力衰竭患者应用改善心肌代谢药物可在一定程度上促进心功能恢复,延缓疾病的进展。Vyas 等^[18]对大鼠研究发现,GLP-1 可上调葡萄糖转运蛋白 GLUT-1 和 GLUT-4 的表达,增加心肌对葡萄糖摄取。Moberly 等^[19]进一步证实 GLP-1 优先促进缺血心肌对葡萄糖的摄取,且这种效应与心脏收缩功能和冠脉血流量无关。对 2 型糖尿病患者,艾塞那肽不仅增加心肌葡萄糖摄取,还

能提高心肌血流量及 C 肽水平,但其他循环激素或代谢产物水平无明显差异。在扩张型心肌病患者中,GLP-1 同样能改善心肌葡萄糖代谢,并且这种效应不依赖血浆胰岛素水平。Gejl 和 Bhashyam 等^[20-21]进一步证实了 GLP-1 增加心肌细胞葡萄糖摄取既不依赖于胰岛素刺激 Akt 磷酸化,也不依赖于 GLUT4 易位于细胞膜,而是与增加丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)的活性,增加 NO 合成,提高 GLUT1 蛋白水平有关。此外,Read 等^[22]发现 GLP-1 可以提高冠心病患者左室功能,增加二尖瓣环收缩速度,减轻缺血后心肌顿抑,GLP-1 还具有一定的正性肌力作用,但其机制尚未阐明,尚有待于进一步研究。

2.5 其他

有研究显示,GLP-1 具有减少心肌梗死面积,改善缺血再灌注损伤的作用。但其具体机制尚未明确,目前有以下几种观点:(1)GLP-1 激活 cAMP-PKA 途径及与再灌注损伤激酶信号相关的促生存激酶途径,包括 PI3K、Akt、MAPK、过氧化物酶体增殖物激活受体 β/δ (PPAR β/δ)、核因子 E2 相关因子-2(Nrf-2)、血红素加氧酶-1(HO-1)等。(2)GLP-1 可降低氧化应激,增强抗氧化作用。(3)促炎细胞如中性粒细胞在氧化应激和缺血再灌注损伤中起着重要作用,GLP-1 可减少中性粒细胞在心肌中活化和聚集,减少缺血再灌注损伤。另外,GLP-1 对心肌线粒体功能改善作用在一定程度上也可能减轻再灌注损伤^[23]。但是有研究表明,GLP-1 的这种保护效应与药物剂量相关,0.03 和 0.3 nmol 的 Exendin-4 有减少梗死面积的效应,但 3.0 nmol 的 Exendin-4 却没有此效应。此外,转铁蛋白(Tf)可以延长 GLP-1 活性^[24]。在冠状动脉闭塞前或后给予 GLP-1-Tf 均可有效减少梗死面积^[25]。GLP-1 减少心肌梗死面积,改善缺血再灌注损伤的效应可在一定程度上减少心肌细胞损害,提高患者生存率。

3 展望

GLP-1 及其类似物除了具有降低血糖,改善胰岛素抵抗,保护胰岛功能等作用外,还在多种胰腺外组织发挥着重要作用,尤其是在心血管系统,GLP-1 及其类似物可通过抑制炎症反应,保护血管内皮细胞,降低血压,改善心肌葡萄糖代谢等方面发挥着直接或间接的心血管保护作用,而且可能通过其他方面影响心血管系统。明确 GLP-1 及其类似物对心血管系统保护作用的机制将会为心血管

疾病的治疗提供新思路。

参 考 文 献

- [1] Chinda K, Chattipakorn S, Chattipakorn N. Cardioprotective effects of incretin during ischaemia-reperfusion[J]. Diab Vasc Dis Res, 2012, 9(4): 256-269.
- [2] Rekha MR, Sharma CP. Oral delivery of therapeutic protein/peptide for diabetes—future perspectives[J]. Int J Pharm, 2013, 440(1): 48-62.
- [3] Gupta V. Pleiotropic effects of incretins[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2012, 16(Suppl 1): s47-s56.
- [4] Dalle S, Burcelin R, Gourdy P. Specific actions of GLP-1 receptor agonists and DPP4 inhibitors for the treatment of pancreatic β -cell impairments in type 2 diabetes[J]. Cell Signal, 2013, 25(2): 570-579.
- [5] Arakawa M, Mita T, Azuma K, et al. Inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells and attenuation of atherosclerotic lesion by a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exendin-4[J]. Diabetes, 2010, 59(4): 1030-1037.
- [6] Cai Y, Hu X, Yi B, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist protects against hyperglycemia-induced cardiocytes injury by inhibiting high mobility group box 1 expression[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(12): 10705-10711.
- [7] Hu XR, Wang XH, Liu HF, et al. High mobility group box 1 protein: possible pathogenic link to atrial fibrillation [J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(13): 2346-2348.
- [8] 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.
- [9] Saito T, Hasegawa Y, Ishigaki Y, et al. Importance of endothelial NF- κ B signalling in vascular remodelling and aortic aneurysm formation [J]. Cardiovasc Res, 2013, 97(1): 106-114.
- [10] Chaudhuri A, Ghanim H, Vora M, et al. Exenatide exerts a potent antiinflammatory effect [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(1): 198-207.
- [11] Koska J. Incretins and preservation of endothelial function [J]. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem, 2012, 10(4): 295-308.
- [12] Erdogdu Ö, Eriksson L, Nyström T, et al. Exendin-4 restores glucolipotoxicity-induced gene expression in human coronary artery endothelial cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 419(4): 790-795.
- [13] 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(1-2): 26-35.
- [14] 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(1): 79-84.
- [15] Ozyazgan S, Kutluata N, Afsar S, et al. Effect of glucagons-like peptide-1(7-36) and exendin-4 on the vascular reactivity in streptozotocin/nicotinamide-induced diabetic rats [J]. Pharmacology, 2005, 74(3): 119-126.
- [16] Hirata K, Kume S, Araki S, et al. Exendin-4 has an anti-hypertensive effect in salt-sensitive mice model[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 380(1): 44-49.
- [17] Mendis B, Simpson E, MacDonald I, et al. Investigation of the haemodynamic effects of exenatide in healthy male subjects [J]. Br J Clin Pharmacol, 2012, 74(3): 437-444.
- [18] Vyas AK, Yang KC, Woo D, et al. Exenatide improves glucose homeostasis and prolongs survival in a murine model of dilated cardiomyopathy [J]. PLoS One, 2011, 6(2): e17178.
- [19] Moberly SP, Berwick ZC, Kohr M, et al. Intracoronary glucagon-like peptide 1 preferentially augments glucose uptake in ischemic myocardium independent of changes in coronary flow [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2012, 237(3): 334-342.
- [20] Gejl M, Søndergaard HM, Stecher C, et al. Exenatide alters myocardial glucose transport and uptake depending on insulin resistance and increases myocardial blood flow in patients with type 2 diabetes [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(7): E1165-E1169.
- [21] Bhashyam S, Fields AV, Patterson B, et al. Glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake via p38alpha MAP kinase-mediated, nitric oxide-dependent mechanisms in conscious dogs with dilated cardiomyopathy [J]. Circ Heart Fail, 2010, 3(4): 512-521.
- [22] Read PA, Khan FZ, Dutka DP. Cardioprotection against ischaemia induced by dobutamine stress using glucagon-like peptide-1 in patients with coronary artery disease[J]. Heart, 2012, 98(5): 408-413.
- [23] Brown SB, Libonati JR, Selak MA, et al. Neonatal exendin-4 leads to protection from reperfusion injury and reduced rates of oxidative phosphorylation in the adult rat heart [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2010, 24(3): 197-205.
- [24] Sonne DP, Engström 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.
- [25] Matsubara M, Kanemoto S, Leshnower BG, et al. Single dose GLP-1Tf ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. J Surg Res, 2011, 165(1):38-45.

(收稿:2013-04-22 修回:2013-06-14)

(本文编辑:金谷英)