

• 论 著 •

GLP-1 及其受体激动剂与糖尿病肾病的相关性研究

陈丁芹

(海南省琼海市中医院内分泌科 571400)

摘要:目的 观察血清中血浆胰高血糖素样肽-1(GLP-1)在糖尿病肾病不同时期的水平变化,探讨其相关性及其临床意义。**方法** 选取 2012 年 6 月至 2014 年 6 月该院收治的糖尿病患者共 180 例,根据尿清蛋白排泄率(UAER)将其分为 3 组:UAER $< 20 \mu\text{g}/\text{min}$ 的 58 例,为无糖尿病肾病组(I 组);UAER 为 $20 \sim 200 \mu\text{g}/\text{min}$ 的 59 例,为早期糖尿病肾病组(II 组);UAER $> 200 \mu\text{g}/\text{min}$ 的 63 例,为临床糖尿病肾病组(III 组)。选取同时期健康体检者共 60 例作为对照组。用酶免疫分析法测定各组空腹血清中 GLP-1 水平,分析其在糖尿病肾病不同阶段水平的变化及与疾病的相关性。**结果** 各阶段糖尿病肾病组血浆自然对数变换后的高血糖素样肽-1 水平(LnGLP-1 水平)均低于对照组,且随着糖尿病肾病的加重,血浆 LnGLP-1 水平不断降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多元逐步回归分析显示,全体受试对象血浆 GLP-1 水平与患者年龄、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)显著相关,差异有统计学意义($P < 0.05$),而糖尿病肾病患者的血浆 GLP-1 水平与 HDL-C 相关,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 低水平血浆 GLP-1 可能是糖尿病肾病的危险因素,而高水平血浆 GLP-1 则可以减少糖尿病肾病患者大血管并发症的发生,GLP-1 水平下降与糖尿病肾病的发病密切相关,可作为临床治疗的新靶点。

关键词:糖尿病肾病; 血浆胰高血糖素样肽-1; 高密度脂蛋白胆固醇

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.07.022 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)07-0969-03

Study on correlation between GLP-1 and its receptor stimulant with diabetic nephropathy

CHEN Dingqin

(Department of Endocrinology, Qionghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qionghai, Hainan 571400, China)

Abstract: **Objective** To observe the change of levels of glucagon like peptide-1(GLP-1) in different stages of diabetes nephropathy(DN) patients, and to investigate their correlation and clinical significance. **Methods** A total of 180 cases of DN in our hospital from June, 2012 to June, 2014 were selected and divided into 3 groups according to urinary albumin excretion rate(UAER): 58 cases in the non-DN group(group I, UAER $< 20 \mu\text{g}/\text{min}$), 59 cases in the early DN group(group II, UAER: $20 \sim 200 \mu\text{g}/\text{min}$) and 63 cases in the clinical DN group(group III, UAER $> 200 \mu\text{g}/\text{min}$). Meanwhile contemporaneous 60 persons undergoing the healthy physical examination were selected as the control group. The level of fasting serum GLP-1 was measured by using the enzyme linked immunosorbent assay. The correlation between its level change in different stages of DN with the disease was analyzed. **Results** The level of plasma LnGLP-1 after logarithm transformation in different stages of DN groups was lower than that in the control group, moreover which was gradually decreased with DN was aggravated, the difference was statistically significant($P < 0.05$). The multivariate stepwise regression analysis showed the plasma GLP-1 level in all subjects was significantly correlated with the age and HDL-C, the difference was statistically significant($P < 0.05$), and plasma HDL-C level was correlated with HDL-C in DN patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Low plasma GLP-1 level might be a risk factor for DN. High plasma GLP-1 level may reduce the occurrence of macrovascular complications in DN patients. The GLP-1 level decrease is closely correlated with DN onset and can serve as the new target point of clinical treatment.

Key words: diabetes nephropathy; glucagon like peptide-1; HDL-C

作为糖尿病微血管病变的重要并发症,糖尿病肾病早期表现以肾小球肥大、系膜扩张、基底膜增厚为主,逐步向肾小球、肾小管间质纤维化发展,最终引发肾衰竭^[1]。目前,国内外学者对糖尿病肾病的发病机制仍未完全阐明,但是公认的病理生理学变化包括高血糖、肾脏血流动力学改变、炎性反应及氧化应激等。对于糖尿病肾病的治疗,临床上使用的药物有血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类和血管紧张素受体阻滞剂(ARB)类,虽有一定疗效,却并不理想。胰高血糖素样肽-1(GLP-1)是由 30 个氨基酸组成的多肽,被认为是迄今为止最强的一种

葡萄糖依赖型胰岛素分泌促进激素^[2]。作为第一种被描述的肠促胰岛素,GLP-1 是一种由胃肠道系统在消化时释放出的物质,其不仅能促进胰腺 β 细胞释放葡萄糖依赖性胰岛素,还能降低血浆中胰高血糖素水平,减缓胃排空速率,增加饱食感,刺激胰岛 β 细胞增殖、分化。GLP-1 的以上特性使得诸多学者认为其可成为治疗 2 型糖尿病的理想药物。因此,近年来 GLP-1 已作为治疗糖尿病的新药物而成为研究热点。笔者选取 2012 年 6 月至 2014 年 6 月本院收治的糖尿病患者共 180 例,通过分析 GLP-1 在糖尿病肾病不同阶段水平的变化,研究 GLP-1

与糖尿病肾病的相关性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 6 月至 2014 年 6 月本院住院糖尿病患者共 180 例。年龄 44~78 岁,中位年龄 58.3 岁;其中男 95 例,女 85 例;糖尿病病程 2~35 年,中位时间 11.8 年。本研究所有患者的诊断均符合 1999 年世界卫生组织(WHO)公布的糖尿病诊断标准,排除损伤、感染、风湿等炎性疾病,排除冠心病、脑血管病及原发性肾脏疾病等慢性病^[3]。根据实验室检查,180 例患者尿微量清蛋白排泄率(UAER)均>10 μg/min,在除外其他有可能导致蛋白尿的肾脏疾病和因素后,将其分为 3 组:UAER<20 μg/min 的 58 例,为无糖尿病肾病组(I 组);UAER 为 20~200 μg/min 的 59 例,为早期糖尿病肾病组(II 组);UAER>200 μg/min 的 63 例,为临床糖尿病肾病组(III 组)。另选取同时期健康体检者共 60 例,男、女各 30 例,无糖尿病、高血压家族史,血糖、血脂、血压均健康者作为对照组,中位年龄 55.7 岁。各组间一般情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 各组间一般情况比较

组别	n	男/女(n/n)	年龄(岁)	病程(年)	BMI(kg/m ²)
I 组	58	30/28	57.4	10.3	22.4
II 组	59	31/28	59.1	11.5	23.1
III 组	63	34/29	58.4	13.6	22.9
对照组	60	30/30	55.7	0.0	22.3

1.2 方法 所有研究对象在采集标本的前日晚上 10 点起禁食而不禁水。次日测量时,患者于清晨 8 时取坐位抽取肘静脉血液标本,尽快将血清与血浆分离。直接送检血清标本以测定空腹血糖(FPG)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、空腹胰岛素(FINS)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的水平。再使用乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管抽取患者肘静脉血标本 3 mL,30 s 内加入 10 μL/mL 的 DPPP-IV 抑制剂共 30 μL,混匀后立刻在 -18 ℃ 的低温环境下以 1 000 r/min 离心 10 min,将分离出的血浆置于 EP 管中,放置在 -80 ℃ 的冰箱中等待测定 GLP-1 水平。采用酶免疫分析(EIA)法测定血浆 GLP-1 水平。采用美国 Minipore 公司生产的 GLP-1 检测试剂盒,由专人按照试剂盒的说明书操作;血糖测定采用葡萄糖氧化酶法。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件包进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以率表示。通过 K-S 检验显示,GLP-1 水平、HOMA-IR 指数(空腹血糖水平×空腹胰岛素水平/22.5)和 HOMA-β 指数[20×空腹胰岛素水平/(空腹血糖水平-3.5)×100%]均为非正态分布,需要用自然对数变换后使其符合正态分布,再进行统计学处理。2 组间均数比较,通过 Levene 方法检验总体,若方差齐,则采用独立样本 *t* 检验;若方差不齐,则用近似 *t* 检验。血浆 GLP-1 水平和其他变量间的关系采用简单直线相关分析与多元逐步回归分析。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血浆 GLP-1 水平在不同分组患者中的比较 用正态性检验分析研究资料,结果发现 GLP-1 水平为偏态分布。通过对数转换后改变为正态分布,并进行统计学处理。I 组血浆自然对数变换后的 LnGLP-1 水平为 0.84±0.37,II 组为 0.77±0.34,III 组为 0.73±0.31,对照组为 1.04±0.56。各阶段糖尿病肾病组的血浆 LnGLP-1 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),且随着糖尿病肾病的加重,血浆 LnGLP-1 水平不断降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。通过分别纠正性别、年龄及 BMI 之后,差异仍有统计学意义($P<0.05$)。详见表 2。

表 2 血浆 GLP-1 水平在不同组患者中的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	I 组	II 组	III 组	对照组
GLP-1(pmol/L)	2.98±4.02	2.78±3.15	2.65±2.74	3.84±6.83
LnGLP-1	0.84±0.37*	0.77±0.34*#	0.73±0.31*#▲	1.04±0.56

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与 I 组比较,# $P<0.05$;与 II 组比较,▲ $P<0.05$ 。

2.2 GLP-1 相关的糖尿病肾病危险因素进行多元逐步回归分析 将血浆 GLP-1 水平作为因变量,将年龄、HDL-C、FPG 和 Ln(HOMA-β)设为自变量,进行相应多元逐步回归分析。结果显示,全体受试对象的血浆 GLP-1 水平与患者年龄和 HDL-C 显著相关,差异有统计学意义($P<0.05$),而糖尿病肾病患者的血浆 GLP-1 水平与 HDL-C 相关,差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表 3、4。

表 3 全体受试对象的多元回归模型

入选变量	回归系数(B)	标准误(SB)	标准回归系数(Beta)	t	P
常数	0.396	0.113	3.484	0.001	
年龄	-0.003	0.002	-0.181	-2.246	0.026
HDL-C	0.145	0.050	0.225	2.768	0.006

表 4 糖尿病肾病患者的多元回归模型

入选变量	回归系数(B)	标准误(SB)	标准回归系数(Beta)	t	P
常数	0.019	0.148	0.130	0.897	
HDL-C	0.299	0.126	0.145	2.419	0.019

3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病常见的慢性并发症之一,在糖尿病群体中的发生率大约为 20%~40%,这也是造成终末期肾病的主要因素^[2]。近年来,临床和试验研究表明,糖代谢紊乱与肾脏血流动力学改变在病发过程中起重要作用^[3-4]。同时,多种细胞因子的异常表达、遗传基因、易感性氧化应激等因素也有相对作用^[5]。不过,国内外研究人员对糖尿病肾病具体发病的

机制并未完全说明, 临床治疗药物主要为 ACEI 类与 ARB 类, 效果不佳。

回肠末端与结肠肠黏膜 L 细胞分泌的 GLP-1, 是一种包含 30 个残基的肽类激素, 其分泌和进食刺激、机体内营养消耗相关, 且通过和 GLP-1 受体 GLP-1R 结合来表现作用, 受体 GLP-1R 不但大量存在于胰岛细胞中, 还会在肾脏细胞、胃肠道细胞、神经细胞、血管平滑肌细胞、心脏与内皮细胞中表现^[6]。GLP-1 作用在多个器官, 表现多种功能: 在胰腺中, 能通过促使胰岛素分泌与抑制胰高血糖素来调整血糖, 且这种作用呈葡萄糖依赖性, 另外还拥有促进 β 细胞增殖、缩小 β 细胞凋亡的能力; 在中枢中, 可增强饱腹感、减低食欲, 减少食物的摄入, 推迟胃排空; 在肝脏中, 可促使肝糖原合成, 控制肝糖原分解与输出; 具备保护血管内皮, 调节血压和血脂, 以此提高心血管功能。正由于 GLP-1 的这些作用, 它对治疗糖尿病有重要应用价值。

GLP-1 分泌功能一旦改变, 就可能会造成血糖代谢出现紊乱, 而代谢紊乱者也会发生 GLP-1 分泌的紊乱。部分研究已经表明, GLP-1 分泌缺乏和糖尿病肾病的发生有关系。Nauck 等^[7]指出, 糖尿病肾病患者 GLP-1 分泌受损, 输入外源性 GLP-1 会显著加强胰岛素分泌, 当血糖正常时, 静脉输注生理量的 GLP-1 会显著加强胰岛素分泌, 但血糖水平如果下降, 葡萄糖刺激作用就会消失, GLP-1 促进胰岛素分泌作用也会变小。如果进一步输注 GLP-1, 血糖水平不会继续下降。在本研究中, 糖尿病肾病患者空腹血浆 GLP-1 水平减低, Logistic 结果表明, 每次减低 1 个单位的 LnGLP-1, 就会增加 1.47 倍糖尿病肾病的风险, 这和熊静等^[8]的结果一致, 表明血浆 GLP-1 水平降低和糖尿病肾病的发生有关, GLP-1 有可能成为糖尿病肾病的保护因子。GLP-1 会被 DPP-4 裂解失活, 还会通过肾脏滤过清除。其可和血液中的大分子蛋白(例如转铁蛋白、免疫球蛋白、清蛋白)结合, 降低肾脏的清除率, 从而延长其半衰期。部分研究结果显示, 在大鼠肾切除后, GLP-1 的代谢率会下降, 离体灌注肾脏可有效摄取 GLP-1。肾功能衰竭患者的血浆 GLP-1 水平提高, 提示人肾脏参加了 GLP-1 的清除^[9]。糖尿病肾患者的肾功能有着不同程度损坏, 是否影响 GLP-1 的代谢, 是本研究应该考虑的问题。本研究表明, 血浆 GLP-1 水平和肾小球滤过率水平并不相关, 显示 GLP-1 的代谢过程中肾脏所起的作用可能不大, 其也有可能和糖尿病肾病样本数量不够多有关, 且大部分患者处在糖尿病早期, 此时对 GLP-1 的代谢可能尚无影响。所以, GLP-1 和糖尿病肾病的关系和其具体机制, 还需扩大样本的数量, 从各种角度进行研究。糖尿病肾病患者注射一定剂量的 GLP-1 后, 在不加强胰岛素水平的情况下, 患者体内也会显著减低膳食有关的甘油酯短程运输。Klonoff 等^[10]指出, 糖尿病肾病患者持续 36 个月使用 GLP-1 激动剂 Exenatide, 体质量下降了 5.3 kg, TG 降低了 12%, TC 下降了 5%, LDL-c 下降了 6%, HDL-C 增加了 24%。临床研究显示, 使用 GLP-1 可减低能量摄入约 20%, 减少摄食可降低血糖、血脂, 体质量也会有所下降, 能让糖尿病肾病患者获益。本研究发现, 在糖尿病肾病患者中, 血浆 GLP-1 水平与 HDL-C 呈正相关, 即 GLP-1 的分泌增加时, HDL-C 的水平也会增高, 表明 GLP-1 可促使 HDL-C 增加, 调节脂代谢。伴随年龄的增

长, 葡萄糖耐量降低。60 岁以上超过 60% 的老年人糖耐量降低, 血糖水平和年龄的增长呈正相关。本研究中, 对所有受试对象进行分析发现 GLP-1 和年龄呈负相关, 即伴随随年龄的增长, 血浆 GLP-1 水平会降低。推断可能和老年患者时常并发多种慢性疾病, 脏器功能较年轻人显著衰退, 肠道 L 细胞功能降低有关; 也可能与肠-胰岛素轴受到损伤有关。

综上所述, 低水平的血浆 GLP-1 可能是糖尿病肾病的危险因素, 而高水平的血浆 GLP-1 则可通过增高 HLD-c 水平减少糖尿病肾病患者大血管并发症的发生, GLP-1 水平下降与糖尿病肾病的发病密切相关, 可呈为临床治疗的新靶点。

参考文献

- [1] Karihaloo A. Anti-fibrosis therapy and diabetic nephropathy[J]. *Curr Diab Rep*, 2012, 12(4): 414-422.
- [2] Donnelly D. The structure and function of the glucagon-like peptide-1 receptor and its ligands[J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 166(1): 27-41.
- [3] 唐灵, 甄瑞峰, 苏桂兰. 血清 FKN 因子和 CRP 与 2 型糖尿病肾病的相关性[J]. *广东医学*, 2010, 31(22): 2972-2973.
- [4] Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(1): 136-154.
- [5] 李敏州, 高彦彬, 马鸣飞, 等. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(22): 344-349.
- [6] Meier JJ, Gallwitz B, Salmen S, et al. Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying after solid meals during intravenous glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes[J]. *Endocrinol Metab*, 2003, 88(6): 2719-2725.
- [7] Nauck MA, Kleine N, Orskov C, et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1(7-36 amide) in type 2 (noninsulin dependent) diabetic patients[J]. *Diabetologia*, 1993, 36(8): 741-744.
- [8] 熊静, 莫朝辉, 谢艳红, 等. 初诊 2 型糖尿病患者肠促胰岛素和胰高血糖素水平的变化[J]. *中国全科医学*, 2010, 13(12B): 3951-3953.
- [9] Lugari R, Cas DA, Ugoliti D, et al. Evidence for early impairment of glucagon-like Peptide 1-induced insulin secretion in human type 2 (non insulin-dependent) diabetes [J]. *Horm Metab Res*, 2002, 34(3): 150-154.
- [10] Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years[J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(1): 275-286.