

胰高血糖素样肽-1 在糖尿病治疗中的研究进展

韩志勇 刘媛媛 李会强(审校)

作者单位:300280 天津市,天津大港油田总医院检验科(韩志勇)

300280 天津市,天津大港油田总医院药剂科(刘媛媛)

300192 天津市,天津医科大学检验学院免疫系(李会强)

doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2012.03.014

糖尿病已成为继心脑血管疾病及肿瘤后第 3 位主要的非传染性疾病,WHO 预测到 2030 年全世界糖尿病患者将超过 3.6 亿^[1]。胰高血糖素样肽 1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)来源于胰高血糖素原,是重要的肠促胰岛素激素,具有促进胰岛素分泌、胰岛 β 细胞增殖和分化的功能。它通过促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌、抑制胃排空而发挥治疗作用,且不引发低血糖症状,成为近期治疗糖尿病的新亮点。本文就近年来 GLP-1 生物学作用的研究进展做一综述。

1 GLP-1 生物学特性

早在上世纪 60 年代,Turner 等人^[2]就发现,口服葡萄糖对胰岛素分泌的促进作用明显高于静脉注射,这种额外的效应被称为“肠促胰岛素效应”,Baggio 等人^[3]进一步研究证实,口服葡萄糖后分泌全部胰岛素的 50%~70%是由肠促胰岛素引起的;1986 年,Nauck 等人^[4]发现 2 型糖尿病患者肠促胰岛素作用减退,这提示肠促胰岛素系统异常可能是 2 型糖尿病的发病机制之一。

1.1 GLP-1 的来源 GLP 是胰高血糖素基因的产物,由胰高血糖素原通过翻译后加工形成多个活性肽,主要包括 GLP-1 和 GLP-2。胰高血糖素原是由 160 个氨基酸组成的蛋白质,其中第 33~61 位氨基酸序列编码胰高血糖素,第 72~108 位和第 126~158 位分别编码 GLP-1 和 GLP-2。其在不同组织内被加工成不同产物,在胰腺经激素原转化酶的作用被转化为胰高血糖素,在肠道则被转化为 GLP-1 和 GLP-2。其中 GLP-2 能促进正常小肠黏膜生长,并能促进慢性肠道疾病及放射性损伤的肠上皮的修复和愈合^[5]。GLP-1 主要由远端回肠及结肠的 L 细胞分泌,它通过 G 蛋白偶联受体通道发挥更广泛的生物学效应,该通道在胰岛、肺、胃肠道、中枢神经系统中均有表达。

1.2 GLP-1 生理及代谢特征 GLP-1 的相对分子质量为 3.3×10^3 ,人体内基础水平在 0.4~1.4 pmol/L,进食几分钟后体

内的 GLP-1 浓度开始升高,餐后 30~60 min 内达到峰值(10~12 pmol/L),但很快被体内广泛表达的二肽基肽酶 IV(dipeptidyl peptidase IV, DPP-IV)所降解。DPP-IV 可特异性识别 GLP-1 的 N 末端第二位丙氨酸残基,并从此处切除二肽使 GLP-1 失活^[6]。GLP-1 在体内主要以 GLP-1 (7-36)NH₂ 和 GLP-1 (7-37)NH₂ 两种形式存在,前者比后者在体内有更长的半衰期,酰胺化的肽链更稳定,二者具有相似的生物学活性。肾脏在 GLP-1 代谢过程中起重要作用,大鼠肾切除后 GLP-1 的代谢率下降,而肾功能衰竭的患者血浆 GLP-1 水平升高,提示肾脏参与了 GLP-1 的清除,其生物半衰期仅为 2~6 min^[7]。

随着细胞和分子生物学的发展,肠促胰岛素这层神秘的面纱被慢慢揭开,上述研究证实,肠促胰岛素是人体内一种肠源性激素,在进食后,该类激素可促进胰岛素分泌,发挥葡萄糖浓度依赖性降糖作用。肠促胰岛素主要由 GLP-1 和糖依赖性胰岛素释放肽组成,其中 GLP-1 在 2 型糖尿病的发生发展中起着更为重要的作用。

2 GLP-1 生物学作用

2.1 肠促胰岛素样作用 20 世纪 60 年代末,Perley 等^[8]发现,即使在相同的血糖浓度下,口服葡萄糖后刺激胰岛 β 细胞分泌的胰岛素多于静脉给予葡萄糖后分泌的胰岛素,提示肠道可能释放对胰岛素分泌有调节作用的因子,近年命名为“肠促胰岛素激素”。GLP-1 及其类似物具有血糖依赖性的促胰岛素分泌作用,即当血糖浓度高于 6 mmol/L 时,GLP-1 能显著促进胰岛素分泌,而一旦血糖浓度恢复正常则作用消失。健康人空腹时 GLP-1 的浓度很低,进食后 15 min 体内浓度就迅速上升,峰值可达空腹时的 5~10 倍,3~4 h 后浓度恢复正常。静脉给予糖尿病患者和正常健康人外源性 GLP-1 类似物,当血浆中 GLP-1 浓度达 100~150 pmol/L 时胰岛素分泌增加,但 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞对 GLP-1 的反应性要

比正常健康人低 4~5 倍, 由于其作用具有葡萄糖依赖性, 故均未发生低血糖反应^[9]。对重症医学科住院患者的研究^[10]表明, 静脉持续输注 GLP-1 类似物可使 2 型糖尿病患者大手术后的血糖显著降低, 胰岛素分泌明显增加, 并可抑制胰高血糖素的分泌, 而未发生低血糖不良事件。曹洁等^[11]对 2 型糖尿病患者血清 GLP-1 和血糖相关性的研究表明, 糖尿病患者内源性 GLP-1 的分泌是低下的, 刺激胰岛素分泌的作用也是低下的, 若给予一定量的外源性 GLP-1, 刺激胰岛素的分泌, 就能起到降血糖作用, 同时对高血糖的控制反过来也促进 GLP-1 的分泌。另一项研究^[12]表明, 给予 GLP-1 治疗 24 h 后, 胰岛细胞内胰岛素含量增加至基础的 1.5 倍, 与胰岛素基因的转录和胰岛素 mRNA 稳定性增加有关, 而这与 GLP-1 激活重要的核转录因子胰腺十二指肠同源盒-1 (pancreatic-duodenal homeobox-1, PDX-1) 是密不可分的。

2.2 促进 β 细胞的再生, 抑制细胞凋亡 胰岛素分泌不足及胰岛 β 细胞进行性衰退是糖尿病发病的重要机制, 因此促进胰岛 β 细胞的分化成熟及再生也成为糖尿病治疗的重要策略, Li 等^[13]利用 ZDF 大鼠模型对实验鼠持续 2 d 注射人重组 GLP-1 剂量为 $30 \text{ pmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 后发现, GLP-1 处理组大鼠糖耐量改善, 胰岛素分泌急性时相部分恢复, 胰岛细胞体积增大, 增殖增加; 而把新分离的人胰岛细胞置于含有和不含 GLP-1 的培养液中, 5 d 后比较两组的胰岛细胞发现, GLP-1 组的胰岛细胞保持更佳的三维结构, 4', 6-二脒基-2-苯基喹啉染色 (DAPI 染色) 观察 GLP-1 组细胞核裂解抑制, 并且该作用贯穿整个实验过程。研究^[14]发现, GLP-1 对胰岛细胞缺乏的动物模型也有治疗效果, 并在胰腺腺管区发现一些细胞可能产生胰岛素, 但由于没有确切的胰岛细胞干细胞应有的细胞标记, 对 GLP-1 能否使胰岛细胞再生尚有争议。

国内学者王川等^[15]的研究表明, 在葡萄糖协同作用下 GLP-1 可能通过 PDX-1 对体外扩增的 RIN-m 细胞功能维持起一定的作用。廖勇敢等^[16]研究发现 GLP-1 可促进 PDX-1 mRNA 的转录和翻译, 加速 PDX-1 的磷酸化, 使其从胞浆转位到胞核, 增强 PDX-1 与胰岛素、葡萄糖激酶、葡萄糖转运蛋白 2 基因结合的能力, 促进胰岛素的合成和分泌。

2.3 抑制胰高血糖素分泌 GLP-1 除了有效刺激胰岛素分泌外, 能以同样强度抑制胰高血糖素分泌, 在 GLP-1 刺激下经门脉到达肝脏的胰岛素/胰高血糖素比例显著增加, 肝脏糖原分解生成葡萄糖减少, 血糖降低^[17]。危重患者肠内营养期间静脉输注 GLP-1 的研究^[18]也表明, 静脉输注 GLP-1 类似物 30 min 后治疗组的胰高血糖素浓度显著低于对照组, 胰岛素/胰高血糖素比例明显增加, 同时糖吸收率下降, 肠内营养期间餐后血糖峰值显著低于对照组, 提示血糖控制与胰高血糖素分泌受抑制有关。

2.4 减慢胃排空 GLP-1 实现平稳降低血糖的效果还可通

过抑制糖原分解、减慢胃排空实现^[9]。GLP-1 可抑制胃酸分泌和保护修复胃黏膜上皮, 直接抑制胃和小肠平滑肌而减慢胃排空速度和小肠运动, 抑制胰酶分泌。将含有糖或脂肪的溶液直接输入回肠, 胃和胰酶的分泌及运动同样受到抑制, 此时检测 GLP-1 的分泌明显增加, 推测 GLP-1 可能参与“回肠制动”效应。GLP-1 减慢胃排空的作用无疑会限制其在危重症患者中的应用。但最近 Deane 等^[19]研究机械通气危重症患者静脉应用 GLP-1 后对胃排空的影响发现, 静脉输入 GLP-1 于胃排空正常的危重患者, 其胃排空速度显著低于盐水对照组, 而原本胃排空减慢的危重患者, 静脉输入 GLP-1 期间和盐水对照组的胃肠排空的差异无统计学意义, 这就为危重症患者应用 GLP-1 提供了依据。然而由于研究样本有限、人群选择有一定的局限性, 故将 GLP-1 用于应激性高血糖治疗尚需大样本的研究支持。

2.5 对心血管系统的作用 GLP-1 可通过与啮齿类动物和人类心血管组织表达的 GLP-1 受体结合, 发挥广泛的心血管保护作用, 如改善内皮功能、促进心肌梗死后功能恢复、增加左室功能和射血分数, 同时对扩张型心肌病、高血压性心力衰竭和心肌梗死的实验模型的心功能亦有改善作用^[20]。

Nystrom 等^[21]对 12 例伴有稳定性冠心病的 2 型糖尿病患者和 10 例健康受试者进行研究, 评价 GLP-1 对不同人群内皮功能的影响, 结果表明, 与基线和生理盐水对照组相比, GLP-1 输注显著增加内皮依赖的血管舒张程度的相对变化, 改善 2 型糖尿病患者的内皮功能, 但在健康人群中, GLP-1 输注对内皮功能没有显著影响。

Nikolaidis 等^[22]在一组动物实验中, 将犬的冠状动脉左旋支闭塞 10 min 后进行 24 h GLP-1 再灌注, 与对照治疗组进行比较, 缺血/再灌注期间输注 GLP-1 后, 心脏的局部室壁运动早期恢复, 局部收缩功能完全恢复, 且无再灌注心律失常发作。因此, GLP-1 可以保护心肌缺血性损伤, 促进心肌顿抑的恢复。Aronne 等^[23]进行的一项单中心、开放性研究中, 对 21 例充血性心力衰竭患者予 5 w GLP-1 输注, 结果发现 GLP-1 输注可改善充血性心力衰竭患者左室射血分数和功能状态, 同时 6 min 步行距离和生活质量也得到改善。

2.6 对调节食欲和饱腹感, 刺激感觉神经的作用 下丘脑内的“食欲调节网络”通过各种食欲调节因子信号传递作用, 对哺乳动物的食欲进行综合调节。在侧脑室内可检测出少量的 GLP-1 (7-36), 与特异性受体结合后可产生抑制食欲的作用, 脑室内注射 GLP-1 类似物也可起到同样的作用^[24]。除此之外, 短期应用 GLP-1 可促进正常健康人和糖尿病患者尿钠和水的排泄, 但是长期应用 GLP-1 类似物治疗糖尿病并未发现此类患者出现水、电解质紊乱现象^[25]。

3 GLP-1 及其类似物的临床应用

糖尿病传统治疗模式一般遵循饮食控制、口服降糖药及

外源性胰岛素替代的阶梯式治疗,其目的均是通过促进胰岛素分泌、减轻胰岛素抵抗或者延迟糖的吸收来达到降糖目的。但没有一种药物可以阻止 β 细胞功能衰竭,降低胰高血糖素的分泌。GLP-1 来源于胰高血糖素原,是重要的肠促胰岛素激素,具有促进胰岛素分泌、胰岛 β 细胞增殖和分化的功能。而由于 GLP-1 为短肽,半衰期仅 1~2 min,甚至尚未离开肠道即被 DPP 抑制剂降解,降解产物不再具备 GLP-1 的生物学活性,而限制了其在临床上应用。因此,GLP-1 长效类似物及 GLP-1 降解酶 DPP 抑制剂的出现便成为必然。

2008 年美国糖尿病学会和欧洲糖尿病研究学会发布了新版 2 型糖尿病治疗共识:新诊断的 2 型糖尿病患者,若生活方式干预和二甲双胍作为起始治疗血糖未达标,可加用一种 GLP-1 类似物。2011 年 6 月,美国糖尿病学会年会上,专场报告“口服降糖药无效时用药之选——胰岛素还是 GLP-1”,口头报告“新的 2 型糖尿病治疗策略范例”,壁报“利拉鲁肽对糖尿病疾病不同阶段的作用”等基于 GLP-1 的治疗再获热议。GLP-1 及其类似物的出现令人瞩目,它具有能够改变 2 型糖尿病自然病程的潜能,并将为 2 型糖尿病的治疗开辟新途径。

3.1 GLP-1 长效类似物

3.1.1 艾塞那肽 英文名称 Exenatide。目前在 GLP-1 长效类似物中,对艾塞那肽及利拉鲁肽已进行了较充分的研究,已于 2005 年 4 月被美国 FDA 批准上市。在我国该药也于 2008 年 7 月批准临床试验。第 1 个被批准上市的肠促胰岛素制剂,是从蜥蜴唾液中分离的 GLP-1 类似物,含有 39 个氨基酸,与 GLP-1 受体具有高度亲和力,并具有 GLP-1 相似的生物学作用。体外研究^[26]结果显示,艾塞那肽的生物学活性较 GLP-1 高 3000 倍,能完全模拟 GLP-1 的作用,增加第 1 和第 2 时相胰岛素分泌。因其 N 端不易被 DPP 分解,故血浆半衰期更长,为 3.3~4.0 h。艾塞那肽主要通过促进葡萄糖依赖的胰岛素分泌,恢复第 1 时相胰岛素分泌,延缓和降低胰高血糖素分泌及延缓胃排空和降低食欲,从而改善糖尿病患者的血糖控制,适用于使用二甲双胍、磺脲类或二者合用血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者。一项为期 3 年以上的开放性临床试验,对接受二甲双胍或磺脲类 2 型糖尿病患者加用艾塞那肽,结果显示患者的糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c) 可从基线水平降低 (1.0 ± 0.1)%,体质量降低 (5.3 ± 0.4) kg^[27]。刘红丽等^[28]研究结果显示,对于口服降糖药控制不佳的 2 型糖尿病患者,加用艾塞那肽治疗 3 个月后,无论正常体质还是肥胖或超重者,餐后 2 h 血糖、HbA1c、血甘油三酯水平均有显著下降,高密度脂蛋白水平明显上升,差异均有统计学意义。

3.1.2 利拉鲁肽 英文名称 Liraglutide。它保留了天然 GLP-1 的功效,不易被 DPP 降解,作用时间明显延长,只需皮下注

射 1 次/d,即发挥天然 GLP-1 作用,与其他药物相比抗体产生较少。研究^[29]结果显示,利拉鲁肽无论是单药治疗还是与磺脲类、双胍类或噻唑烷二酮类联合治疗,均有良好的降糖效果。不同剂量的利拉鲁肽单独或联合治疗能使 2 型糖尿病患者的 HbA1c 较基线再降低 0.5%~1.6%,同时使血糖达标率明显增加,体质量可较基线减少 1.8~3.2 kg,患者体质量的降低主要源于脂肪减少。

3.2 DPP 抑制剂 DPP 是一种丝氨酸蛋白酶,也称 CD26,能剪切在 N 末端倒数第 2 位上含有脯氨酸或丙氨酸残基的多肽,形成二肽,改变其生物活性。DPP 抑制剂是通过抑制 DPP 而增强肠促胰岛素系统的生理作用,影响胰腺中的 β 细胞来调节血糖水平。目前研究较成熟的 DPP 抑制剂有西他列汀和维格列汀,西他列汀已于 2006 年 10 月获得美国 FDA 批准。西他列汀对 2 型糖尿病患者的体质量无明显影响,对饮食控制或单用二甲双胍或吡格列酮而血糖控制欠佳的 2 型糖尿病患者,加用西他列汀均能进一步降低 HbA1c。有研究^[30]表明,口服 100 mg/d 西他列汀有最大降糖效应,此剂量亦为美国 FDA 的推荐剂量。

总之,GLP-1 长效类似物及 DPP 抑制剂为 2 型糖尿病的治疗带来了新希望。但任何一种糖尿病药物均不能满足所有患者的需要,要针对患者的具体情况,从众多药物中选择最适合的单独或联合使用。相信随着人们对 GLP-1 生物学作用研究的不断深入,会发现更多新的作用靶点,并且对于 GLP-1 的检测技术将越来越成熟,从而进一步了解 GLP-1 的作用机理,开发出更多治疗糖尿病的 GLP-1 类型的新型药物,以造福糖尿病患者。

4 参考文献

- 王慧,李宏亮,李光伟.人 GLP-1 类似物:2 型糖尿病治疗新篇章.药品评价,2008,11:504-505.
- Turner DS, McIntyre N. Stimulation by glucagon of insulin release from rabbit pancreas in vitro. Lancet, 1966,1:351-352.
- Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology, 2007, 132:2131-2157.
- Nauck M, Stockmann F, Ebert R, et al. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. Diabetologia, 1986,29:46-52.
- Rowland KJ, Brubaker PL. Life in the crypt: a role for glucagon-like peptide-2? Mol Cell Endocrinol, 2008, 288:63-70.
- Brubaker PL, Drucker DJ. Minireview: glucagon-like peptides regulate cell proliferation and apoptosis in the pancreas, gut, and central nervous system. Endocrinology, 2004, 145:2653-2659.
- Dennis MS, Zhang M, Meng YG, et al. Albumin binding as a general strategy for improving the pharmacokinetics of proteins. J Biol Chem, 2002,277:35035-35043.

- 8 Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest*, 1967, 46: 1954-1962.
- 9 Aulinger B, D'Alessio D. Glucagon-like peptide-1: continued advances, new targets and expanding a model therapeutic. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2007, 14: 68-73.
- 10 Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide I [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 1993, 91: 301-307.
- 11 曹洁, 张韬威, 胡昭宇. 2 型糖尿病患者血清 GLP-1 与 C 肽、血糖的相关性研究. *贵州医药*, 2008, 11: 975-977.
- 12 Li Y, Cao X, Li LX, et al. Beta-Cell Pdx1 expression is essential for the glucoregulatory, proliferative, and cytoprotective actions of glucagon-like peptide-1. *Diabetes*, 2005, 54: 482-491.
- 13 Li Y, Hansotia T, Yusta B, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. *J Biol Chem*, 2003, 278: 471-478.
- 14 Hao E, Tyrberg B, Itkin-Ansari P, et al. Beta-cell differentiation from nonendocrine epithelial cells of the adult human pancreas. *Nat Med*, 2006, 12: 310-316.
- 15 王川, 严励, 杨川, 等. 胰高糖素样肽 1 长期作用对 RIN-m 细胞胰岛分泌功能的影响. *中华内分泌代谢杂志*, 2006, 22: 75-76.
- 16 廖勇敢, 程长明, 贺荣, 等. 胰高血糖素样肽-1 对胰岛 β 细胞功能的影响. *中国老年保健医学*, 2008, 6: 15-17.
- 17 Creutzfeldt WO, Kleine N, Wilms B, et al. Glucagonostatic action and reduction of fasting hyperglycemia by exogenous glucagon-like peptide I (7-36) amide in type I diabetic patients. *Diabetes Care*, 1996, 19: 580-586.
- 18 Deane AM, Chapman MJ, Fraser RJ, et al. The effect of exogenous glucagon-like peptide-1 on the glycaemic response to small intestinal nutrient in the critically ill; double-blind placebo-controlled cross over study. *Crit Care*, 2009, 13: R67.
- 19 Deane AM, Chapman MJ, Fraser RJ, et al. Effects of exogenous glucagon-like peptide-1 on gastric emptying and glucose absorption in the critically ill; relationship to glycemia. *Crit Care Med*, 2010, 38: 1261-1269.
- 20 Grieve DJ, Cassidy RS, Green BD. Emerging cardiovascular actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1: potential therapeutic benefits beyond glycaemic control? *Br J Pharmacol*, 2009, 157: 1340-1351.
- 21 Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004, 287: E1209-E1215.
- 22 Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation*, 2004, 109: 962-965.
- 23 Aronne LJ, Thornton-Jones ZD. New targets for obesity pharmacotherapy. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, 81: 748-752.
- 24 Turton MD, O'Shea D, Gunn I, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature*, 1996, 379: 69-72.
- 25 Gutzwiller JP, Hru P, Huber AR, et al. Glucagon-like peptide-1 in involved in sodium and water homeostasis in humans. *Digestion*, 2006, 73: 142-150.
- 26 Joy SV, Rodgers PT, Scates AC. Incretin mimetics as emerging treatments for type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*, 2005, 39: 110-118.
- 27 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. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24: 275-286.
- 28 刘红丽, 王叶菊, 郝建宁. GLP-1 受体激动剂对不同体质指数的 2 型糖尿病患者疗效观察. *海南医学*, 2011, 24: 42-44.
- 29 Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*, 2009, 374: 39-47.
- 30 Raz I, Hanefeld M, Xu L, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2006, 49: 2564-2571.

(收稿日期: 2012-03-06)

(本文编辑: 杨军)