

胰高血糖素样肽1类降糖药物与肾脏关系的研究进展

吴明昊, 刘剑, 高宇, 胡桂才

背景资料

胰高血糖素样肽1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 类药物是一种新型降糖药物, 目前研究发现此类药物对肾脏的保护作用, 若能明确其作用机制, 将对于糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN) 以及糖尿病合并慢性肾脏病的临床治疗带来新的期望。

吴明昊, 刘剑, 承德医学院研究生学院 河北省承德市 067000

高宇, 承德医学院附属医院内分泌科 河北省承德市 067000

胡桂才, 承德医学院附属医院肾脏内科 河北省承德市 067000

吴明昊, 在读硕士, 主要从事肾脏病学研究。

作者贡献分布: 本文综述由吴明昊与刘剑完成; 由高宇与胡桂才审核。

通讯作者: 胡桂才, 主任医师, 研究生导师, 067000, 河北省承德市双桥南营子大街36号, 承德医学院附属医院肾脏内科。
cdguicaihu@126.com
电话: 0314-2270061

收稿日期: 2015-07-03
修回日期: 2015-10-08
接受日期: 2015-10-19
在线出版日期: 2015-11-08

Advances in understanding relationship between GLP-1 based drugs and the kidney

Ming-Hao Wu, Jian Liu, Yu Gao, Gui-Cai Hu

Ming-Hao Wu, Jian Liu, Graduate School of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

Yu Gao, Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

Gui-Cai Hu, Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

Correspondence to: Gui-Cai Hu, Chief Physician, Department of Nephrology, Chengde Medical College Affiliated Hospital, 36 Nanyingzi Street, Shuangqiao

District, Chengde 067000, Hebei Province, China. cdguicaihu@126.com

Received: 2015-07-03

Revised: 2015-10-08

Accepted: 2015-10-19

Published online: 2015-11-08

Abstract

The drugs based on glucagon-like peptide-1 (GLP-1) not only lower urinary protein, but also increase urine sodium excretion and improve the pathological changes of kidney disease. However, the mechanism is not very clear and may be associated with atrial natriuretic peptide, renin angiotensin axis, and oxidative stress. This review focuses on the progress in understanding the relationship between GLP-1 and the kidney.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key words: Incretin; Glucagon-like peptide-1 receptor agonists; Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors; Kidney

Wu MH, Liu J, Gao Y, Hu GC. Advances in understanding relationship between GLP-1 based drugs and the kidney. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(31): 5004-5010 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5004.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.5004>

摘要

胰高血糖素样肽1类降糖药物可降低尿蛋白、增加尿钠排出以及改善肾脏疾病的组织病理改变, 但其机制尚不明确, 可能与心房钠利尿肽、肾素-血管紧张素轴、氧化应激

同行评议者

高凌, 副教授, 副主任医师, 武汉大学人民医院内分泌科

有关. 本文就胰高血糖素样肽1类降糖药物与肾脏关系的研究进展作一综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肠促胰岛素; 胰高血糖素样肽-1受体激动剂; 二肽基肽酶IV抑制剂; 肾脏

核心提示: 胰高血糖素样肽1类药物对肾脏具有保护作用, 但机制并不明确. 本文就此类药物对肾脏影响以及可能的作用机制的最新研究成果做一总结, 旨在为该类药物应用提供理论基础.

吴明昊, 刘剑, 高宇, 胡桂才. 胰高血糖素样肽1类降糖药物与肾脏关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(31): 5004-5010 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5004.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i31.5004>

0 引言

早期研究^[1]发现, 口服葡萄糖对胰岛素分泌的促进作用明显强于静脉注射, 并称此现象为“肠促胰岛素效应”, 而肠促胰岛素在此发挥重要作用. 肠促胰岛素是由肠上皮内分泌细胞分泌的一类肠源性激素, 其能调节摄食后机体的代谢反应, 在调控食欲、减轻体质量、稳定血糖等方面发挥着重要作用. 胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)属于肠促胰岛素的一种, 提高体内GLP-1浓度已成为治疗2型糖尿病、肥胖症等代谢性疾病的新途径. GLP-1降糖药物是一类新型降糖药物. 该类药物与传统降糖药物相比具有较低的低血糖风险和减轻体质量的作用, 故在糖尿病及肥胖症治疗中越来越受到关注^[2]. 目前在我国临床的此类药物有GLP-1受体激动剂: 艾塞那肽(商品名百泌达)、利拉鲁肽(商品名诺和力)和二肽基肽酶IV(dipeptidyl peptidase IV, DPP-4)抑制剂: 西格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀、维格列汀. 此类药物机制均通过提高体内GLP-1浓度进而发挥其效应. 大量基础及临床研究证实, GLP-1同时具有对胰腺及胰腺外的作用, 其中包括对肾脏功能的影响^[3-6], 但具体作用机制仍不明确. 本文就GLP-1降糖药物与肾脏关系的研究进展作一综述.

1 GLP-1的特点

GLP-1由人的2号常染色体长臂的胰高血糖素

原基因编码, 经修饰后形成的一种含有30个氨基酸序列的胃肠激素^[7,8]. 进食刺激后, 由肠道内分泌细胞L细胞分泌, 进入循环后, 与胰岛β细胞上的GLP-1受体结合, 激活了cAMP依赖的PKA信号, 而后呈葡萄糖浓度依赖方式促进胰岛素分泌^[9-11]. 此外, GLP-1可以刺激胰岛素合成, 增加β细胞数量, 抑制胰高血糖素的分泌. 然而天然的GLP-1在体内会迅速被DPP-4降解, 半衰期不足2 min. 其作为治疗药物的临床应用价值十分有限. 解决这一问题有两种方法: 一是利用DPP-4抑制剂增加内源性GLP-1的半衰期; 二是利用GLP-1受体激动剂抵抗DPP-4的降解作用. 目前临床应用的GLP-1降糖药物通过上述药理机制提高体内GLP-1的浓度, 进而发挥其效应.

GLP-1受体广泛分布于各个组织中(如胰腺、肝脏、心血管、脑等)^[12-14], 在肾脏的分布, 研究^[15,16]发现GLP-1受体表达于肾脏系膜细胞、肾小球内皮细胞、肾小管上皮细胞等. GLP-1与GLP-1受体结合, 发挥其生物学效应如增加尿钠排出、改善心肌缺血、降低收缩压^[17]、降低肝酶、抑制食欲、增加饱腹感^[18]等, 进而对肾脏^[19]、心脏^[18]、肝脏及神经系统^[20]均有保护作用.

2 GLP-1类降糖药物对肾脏的影响

近年研究发现: GLP-1能够影响肾脏的电解质排泄、肾血流量、肾小球滤过率、血压等, 与此同时在糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)及急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)研究中发现GLP-1类降糖药物对肾脏的保护作用.

2.1 对电解质的影响 既往动物实验证实, 天然GLP-1、GLP-1受体激动剂以及DPP-4抑制剂均有促进尿钠排出、并产生利尿效应, 且这些作用均呈剂量依赖性. 其机制可能GLP-1降低了大鼠近端小管钠的重吸收^[21,22]. 近端小管钠的重吸收多数通过Na⁺-H⁺离子交换体3(Na⁺/H⁺ ex-changer isoform 3, NHE3)途径介导, 小部分由Na-葡萄糖转运体2(sodium-glucose linked transporter 2, SGLT2)介导. SGLT-2主要集中于肾近曲小管中, 尿液中的葡萄糖通过SGLT-2介导可逆浓度转运至肾小管上皮细胞, 再经肾小管上皮细胞基底膜处的葡萄糖转运体2介导, 进入血循环中, 临床应用的SGLT-2

■ 研究前沿

研究发现GLP-1类药物除了降糖作用外, 还可明显降低尿白蛋白水平、增加尿钠排泄并改善DN组织病理学改变, 但药理作用机制尚待进一步阐明.

■ 相关报道

Thomson等发表多篇论文阐述GLP-1对肾脏肾小球滤过率、肾血流量、尿蛋白水平的影响。Lim等发表数篇论文就GLP-1类药物对肾脏保护作用机制进行阐述。

抑制剂达格列净就是通过阻断此过程、增加尿糖排泄进而降低血糖^[23-25]。有学者提出GLP-1在近端小管上皮细胞刷状缘与GLP-1受体结合, 并通过激活蛋白激酶A途径降低NHE3的活性, 进而导致尿钠重吸收减少、尿钠排泄增加^[26]。此外研究发现GLP-1可减少肾脏去神经支配大鼠的尿钠的重吸收^[27], 有学者解释可能是GLP-1影响中枢神经, 进而调控肾脏的传出神经, 发挥此效应^[28]。与此同时, 尿钠排泄增加及利尿效应会伴随着少量钾、钙、磷、氯排出。

2.2 对肾血流量、肾小球滤过率的影响 GLP-1能显著增加正常大鼠以及肥胖大鼠的肾血流量和肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)。Thomson等^[26]发现在禁水状态下, 艾塞那肽可以使正常大鼠双肾GFR增加25%, 使单一肾单位的GFR增加33%-50%。而在高脂饮食诱导的肥胖大鼠, 艾塞那肽能使大鼠双肾GFR增加30%-40%。临床研究亦发现GLP-1能使肥胖合并胰岛素抵抗患者GFR上升6%, 但此效应未在健康人群中体现。总结上述实验结果发现, GLP-1能够明显增加健康啮齿动物和机体代谢受损人群及动物的GFR, 但对健康人群作用较小, 造成这一现象的原因还不清楚。有学者认为, GLP-1受体激活对GFR的影响取决于受试对象、代谢状态、药物干预时间^[28]。

2.3 对血压的影响 应用艾塞那肽对肥胖db/db小鼠和盐敏感性Dahl大鼠干预12 wk, 结果表明两种动物模型均可通过减少钠盐潴留明显降低血压。研究发现西格列汀亦可降低青年高血压大鼠的血压^[29,30]。GLP-1降压机制尚不明确, 可能与GLP-1的排钠、舒张血管作用有关。然而近期一项临床荟萃分析示GLP-1受体激动剂应用与高血压无显著关联, 仍需进一步研究探索^[31]。

2.4 与DN的关系 GLP-1降糖药物可改善DN^[32]。DN是导致终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)的最常见原因。DN的发病机制非常复杂, 其中包括肾小球内压的增高和高滤过状态。此外, 活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)和炎症因子在疾病进展所起到的作用越来越得到公认和重视。近几年大量STZ诱导1型糖尿病动物模型实验证实, 艾塞那肽、利拉鲁肽、维格列汀、利格列汀、维格列汀, 均能

改善尿蛋白清除率, 氧化应激、炎症因子以及肾组织病理学变化^[33,34]。Mega等^[35]应用西格列汀干预ZDF糖尿病大鼠6 wk, 肾小球萎缩、系膜扩张、基底膜增厚病理改变均有所缓解, 小动脉透明变性和动脉硬化得到改善。另一项研究^[36]发现维格列汀可降低糖尿病大鼠尿蛋白/肌酐比, 肌酐清除率上升, 肾脏系膜扩张得到缓解且呈维格列汀剂量依赖性改变, 小球硬化和基底膜增厚得以改善。一项临床研究^[37]对23例2型糖尿病合并DN的患者在常规治疗基础上增加利拉鲁肽为期1年的治疗, 在干预前后反复监测GFR, 结果显示利拉鲁肽明显降低GFR下降率和尿蛋白排泄率。2012年中国学者Zhang等^[38]临床研究同样发现上述结果: 对2型糖尿病伴微量白蛋白尿患者进行为期16 wk的艾塞那肽治疗后, 患者24 h尿蛋白总量从107 mg降至65 mg($P<0.05$)。上述实验均证实了GLP-1类降糖药物对DN的保护作用。

2.5 与急性肾损伤的关系 有研究称GLP-1降糖药物能改善大鼠的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)。Katagiri等^[39]利用化疗药顺铂诱导大鼠AKI模型, 并分别应用阿格列汀和艾塞那肽进行干预, 结果显示阿格列汀和艾塞那肽均可降低Bax/Bcl-2, Bim/Bcl-2凋亡因子的表达, 减少顺铂诱导的肾损伤和细胞凋亡, 并大胆预测肠肾轴可能是将来治疗AKI的新靶点。目前GLP-1降糖药物与AKI关系的研究较少, 需我们做进一步探索。

3 GLP-1类降糖药物对肾脏影响的作用机制

目前实验已证实GLP-1降糖药物对肾脏有保护作用, 但具体机制仍不明确, 可能与心房钠尿肽、肾素-血管紧张素系统、肾脏的氧化应激有关。

3.1 肠-心-ANP轴 Kim等^[22]认为, GLP-1调节降压作用是通过心肌细胞-心房钠尿肽(atrial natriuretic peptide, ANP)实现, 并且提出肠-心-ANP轴概念, GLP-1对肾脏的生理效应继发于心肌细胞ANP的释放, 但此观点遭到质疑。为探索肠-心-ANP轴在人类中是否存在, Skov等^[40]检测了输注GLP-1的健康男性的血浆ANP。结果示输注GLP-1后尿钠排泄增加, 但血浆ANP无明显改变。人类机体是否存在肠-心-ANP轴有待进一步验证。

3.2 肾素-血管紧张素系统 肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)对机体调节血压和水钠平衡起重要作用^[41]。血管紧张素II(angiotensin II, ANG2)是RAS发挥效应的主要激素,其能增加NHE3活性和氧化应激水平。动物研究^[42]表明, GLP-1能够有效改善ANG2诱导的高血压。在体外, GLP-1通过PKA途径完全阻断ANG2诱导的氧化应激,从而防止系膜细胞损伤。在肾小球内皮细胞中, GLP-1受体通过PKA途径抑制ANG2信号cRaf(Ser259)传导,进而抑制ANG2的生物学作用^[43]。在健康人群中输注GLP-1, 血浆ANG2浓度迅速降低,表明血循环中ANG2的含量受GLP-1的影响。同时实验研究^[44,45]表明: GLP-1受体对机体的调节作用与ANG2信号下降所产生的机体反应相一致。如对胰岛素分泌, β 细胞存活, 胃蠕动, 肥胖, 高血压, 心脏的影响。以上的研究结果均提示, GLP-1可能是通过抑制RAS进而影响肾脏生理活动。

3.3 氧化应激 Fujimura等^[46]利用胃促生长素Ghrelin, 对ANG2诱导的氧化应激状态小鼠进行干预, 结果显示小鼠肾功能以及肾脏纤维化程度明显改善, 其具体机制可能是Ghrelin通过上调线粒体解耦联蛋白2(uncoupling protein2, UCP2)进而抑制线粒体介导的氧化应激水平, 而线粒体氧化应激下降会下调转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β)、纤溶酶原激活物抑制物PAI-1的表达, 减轻大鼠肾脏纤维化。此外该实验提示大鼠氧化应激的程度与肾脏损害存在显著关系。目前有报道^[47]称, 在糖尿病大鼠肾脏中热休克蛋白70(heat shock response, HSP70)的基因及蛋白水平与正常组相比表达明显增加(HSP是一种保护性蛋白, 热损伤及氧化应激状态可诱导其生成)。早期DN以及晚期肾病患者机体的氧化应激水平增加。Ojima等^[33]发现艾塞那肽可减少糖尿病大鼠肾脏晚期糖基化产物以及活性氧簇ROS。Shiraki等^[4]实验证实利拉鲁肽可明显抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)诱导的NADPH氧化酶亚基gp91(phox)和P22(phox)的表达, 并能显著增加锰超氧化物歧化酶-2的mRNA和蛋白水平以及过氧化氢酶水平。Hendarto等^[5]实验发现, 利拉鲁肽可以抑制肾系膜细胞NADPH过氧化物酶的生成, 进而抑制活性氧簇

ROS的产生, 同时系膜细胞病理学变化有所改善。上述实验提示GLP-1类似物极有可能通过抑制机体氧化应激水平, 发挥对肾脏的保护作用。

4 肠促胰素类药物的安全性

GLP-1半衰期短主要是因为酶的迅速降解, 但GLP-1类降糖药物也有通过自由滤过方式被肾脏清除。艾塞那肽能被肾脏清除, 其清除率明显与肾损伤严重程度有关。临床研究发现ESRD患者艾塞那肽的清除率较正常组减少84%。此外有个案报道艾塞那肽可诱发肾功能改变, 因此, 2014年中华医学会糖尿病分会在GLP-1药物临床应用共识中指出, 艾塞那肽可用于轻、中度肾损伤的治疗, 但如果肌酐清除率<30 mL/min或肌酐清除率<50 mL/min且持续降低, 不推荐使用艾塞那肽。利拉鲁肽不是经过肾脏清除, 在体内可完全降解, 但因目前缺少足够临床证据, 故当肌酐清除率<60 mL/min, 亦不推荐使用利拉鲁肽。西格列汀、维格列汀、沙格列汀和阿格列汀主要通过肾脏排泄而利格列汀主要是经肝脏清除。利格列汀可以应用于肾损害的所有阶段, 不需要调整剂量, 而西格列汀、维格列汀和沙格列汀治疗糖尿病合并肾损害时需要根据指南调整剂量^[48]。

5 结论

随着病程的进展, 临床发现糖尿病患者可伴有不同程度的肾损伤。同时亦发现慢性肾脏病患者可伴有不同程度的胰岛素抵抗, 甚至合并糖尿病。在近年临床及基础研究发现肠促胰素除了降糖作用外, 还能明显降低尿白蛋白水平, 并改善肾脏病组织的病理改变。GLP-1的肠促胰素效应、增加尿钠排泄、抗氧化以及包括对肾脏在内的多器官的保护作用让人感到欣喜。AKI是全球关注的主要健康问题, 目前仍缺乏行之有效的预防和治疗措施^[49]。探索GLP-1类药物对AKI的影响可以借鉴GLP-1对心肌再灌注损伤的预防作用^[50]。GLP-1类药物对肾脏的保护作用已得到证实, 但其具体作用机制仍未阐明, 仍需我们进行深入研究。一旦有所新的突破, 将会为GLP-1类药物在治疗糖尿病以及肾脏病等其他系统疾病带来新的期望。

■创新盘点

本文通过对目前GLP-1类降糖药物与肾脏关系的大量文献研究, 总结了这方面的最新研究成果, 对GLP-1类药物对肾脏保护的作用机制做了深入全面总结和分析。

应用要点

本文通过GLP-1类降糖药物与肾脏关系的探讨, 为该类药物在临床应用提供理论基础.

参考文献

- 1 Elrick H, Stummler L, Hlad CJ, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964; 24: 1076-1082 [PMID: 14228531]
- 2 刘剑, 吴明昊, 高宇. 肠促胰素分泌分子机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 2582-2587
- 3 Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007; 87: 1409-1439 [PMID: 17928588]
- 4 Shiraki A, Oyama J, Komoda H, Asaka M, Komatsu A, Sakuma M, Kodama K, Sakamoto Y, Kotooka N, Hirase T, Node K. The glucagon-like peptide 1 analog liraglutide reduces TNF- α -induced oxidative stress and inflammation in endothelial cells. *Atherosclerosis* 2012; 221: 375-382 [PMID: 22284365 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.039]
- 5 Hendarto H, Inoguchi T, Maeda Y, Ikeda N, Zheng J, Takei R, Yokomizo H, Hirata E, Sonoda N, Takayanagi R. GLP-1 analog liraglutide protects against oxidative stress and albuminuria in streptozotocin-induced diabetic rats via protein kinase A-mediated inhibition of renal NAD(P)H oxidases. *Metabolism* 2012; 61: 1422-1434 [PMID: 22554832]
- 6 Shimoda M, Kanda Y, Hamamoto S, Tawaramoto K, Hashiramoto M, Matsuki M, Kaku K. The human glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide preserves pancreatic beta cells via regulation of cell kinetics and suppression of oxidative and endoplasmic reticulum stress in a mouse model of diabetes. *Diabetologia* 2011; 54: 1098-1108 [PMID: 21340625 DOI: 10.1007/s00125-011-2069-9]
- 7 Drucker DJ, Mojsov S, Habener JF. Cell-specific post-translational processing of preproglucagon expressed from a metallothionein-glucagon fusion gene. *J Biol Chem* 1986; 261: 9637-9643 [PMID: 3525530]
- 8 Orskov C, Holst JJ, Knuhtsen S, Baldissera FG, Poulsen SS, Nielsen OV. Glucagon-like peptides GLP-1 and GLP-2, predicted products of the glucagon gene, are secreted separately from pig small intestine but not pancreas. *Endocrinology* 1986; 119: 1467-1475 [PMID: 3530719]
- 9 van Delft J, Uttenthal LO, Hermida OG, Fontela T, Ghiglione M. Identification of amidated forms of GLP-1 in rat tissues using a highly sensitive radioimmunoassay. *Regul Pept* 1997; 70: 191-198 [PMID: 9272633]
- 10 Orskov C, Rabenhøj L, Wettergren A, Kofod H, Holst JJ. Tissue and plasma concentrations of amidated and glycine-extended glucagon-like peptide I in humans. *Diabetes* 1994; 43: 535-539 [PMID: 8138058]
- 11 Holst JJ, Bersani M, Johnsen AH, Kofod H, Hartmann B, Orskov C. Proglucagon processing in porcine and human pancreas. *J Biol Chem* 1994; 269: 18827-18833 [PMID: 8034635]
- 12 Skov J, Dejgaard A, Frøkiær J, Holst JJ, Jonassen T, Rittig S, Christiansen JS. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1): effect on kidney hemodynamics and renin-angiotensin-aldosterone system in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E664-E671 [PMID: 23463656 DOI: 10.1210/jc.2012-3855]
- 13 Gaspari T, Brdar M, Lee HW, Spizzo I, Hu Y, Widdop RE, Simpson RW, Dear AE. Molecular and cellular mechanisms of glucagon-like peptide-1 receptor agonist-mediated attenuation of cardiac fibrosis. *Diab Vasc Dis Res* 2015 Sep 25. [Epub ahead of print] [PMID: 26408644]
- 14 von Scholten BJ, Hansen TW, Goetze JP, Persson F, Rossing P. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist (GLP-1 RA): long-term effect on kidney function in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2015; 29: 670-674 [PMID: 25935863]
- 15 Kodera R, Shikata K, Kataoka HU, Takatsuka T, Miyamoto S, Sasaki M, Kajitani N, Nishishita S, Sarai K, Hirota D, Sato C, Ogawa D, Makino H. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2011; 54: 965-978 [PMID: 21253697 DOI: 10.1007/s00125-010-2028-x]
- 16 Ishibashi Y, Nishino Y, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi S. 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. *Metabolism* 2011; 60: 1271-1277 [PMID: 21388644 DOI: 10.1016/j.metabol.2011.01.010]
- 17 Wang B, Zhong J, Lin H, Zhao Z, Yan Z, He H, Ni Y, Liu D, Zhu Z. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 737-749 [PMID: 23433305 DOI: 10.1111/dom.12085]
- 18 Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev* 2012; 33: 187-215 [PMID: 22323472 DOI: 10.1210/er.2011-1052]
- 19 Ritz E, Rychlík I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 795-808 [PMID: 10561134]
- 20 Holst JJ, Burcelin R, Nathanson E. Neuroprotective properties of GLP-1: theoretical and practical applications. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 547-558 [PMID: 21222567 DOI: 10.1185/03007995.2010.549466]
- 21 Crajoinas RO, Oricchio FT, Pessoa TD, Pacheco BP, Lessa LM, Malnic G, Girardi AC. Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301: F355-F363 [PMID: 21593184 DOI: 10.1152/ajprenal.00729.2010]
- 22 Kim M, Platt MJ, Shibasaki T, Quaggin SE, Backx PH, Seino S, Simpson JA, Drucker DJ. GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure. *Nat Med* 2013; 19: 567-575 [PMID: 23542788 DOI: 10.1038/nm.3128]
- 23 Bhartia M, Tahrani AA, Barnett AH. SGLT-2 inhibitors in development for type 2 diabetes treatment. *Rev Diabet Stud* 2011; 8: 348-354 [PMID:

- 22262072 DOI: 10.1900/RDS.2011.8.348]
- 24 Rosenwasser RF, Sultan S, Sutton D, Choksi R, Epstein BJ. SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013; 6: 453-467 [PMID: 24348059 DOI: 10.2147/DMSO.S34416]
- 25 Basile J. A new approach to glucose control in type 2 diabetes: the role of kidney sodium-glucose co-transporter 2 inhibition. *Postgrad Med* 2011; 123: 38-45 [PMID: 21680987 DOI: 10.3810/pgm.2011.07.2302]
- 26 Thomson SC, Kashkouli A, Singh P. Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases GFR and suppresses proximal reabsorption in the rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304: F137-F144 [PMID: 23019232 DOI: 10.1152/ajprenal.00064.2012]
- 27 Moreno C, Mistry M, Roman RJ. Renal effects of glucagon-like peptide in rats. *Eur J Pharmacol* 2002; 434: 163-167 [PMID: 11779579]
- 28 Skov J. Effects of GLP-1 in the kidney. *Rev Endocr Metab Disord* 2014; 15: 197-207 [PMID: 24791975 DOI: 10.1007/s11154-014-9287-7]
- 29 Simó R, Guerci B, Scherthaner G, Gallwitz B, Rosas-Guzmán J, Dotta F, Festa A, Zhou M, Kiljański J. Long-term changes in cardiovascular risk markers during administration of exenatide twice daily or glimepiride: results from the European exenatide study. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 116 [PMID: 26338040 DOI: 10.1186/s12933-015-0279-z]
- 30 Pacheco BP, Crajoinas RO, Couto GK, Davel AP, Lessa LM, Rossoni LV, Girardi AC. Dipeptidyl peptidase IV inhibition attenuates blood pressure rising in young spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2011; 29: 520-528 [PMID: 21150640 DOI: 10.1097/HJH.0b013e328341939d]
- 31 Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L, Zhang Y, Quan X, Ji L, Zhan S. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 110: 26-37 [PMID: 26358202 DOI: 10.1016/j.diabres.2015.07.015]
- 32 Makino Y, Fujita Y, Haneda M. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in progressive kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24: 67-73 [PMID: 25415611 DOI: 10.1097/MNH.000000000000080]
- 33 Ojima A, Ishibashi Y, Matsui T, Maeda S, Nishino Y, Takeuchi M, Fukami K, Yamagishi S. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist inhibits asymmetric dimethylarginine generation in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats by blocking advanced glycation end product-induced protein arginine methyltransferase-1 expression. *Am J Pathol* 2013; 182: 132-141 [PMID: 23159951 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.09.016]
- 34 Kodera R, Shikata K, Takatsuka T, Oda K, Miyamoto S, Kajitani N, Hirota D, Ono T, Usui HK, Makino H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor ameliorates early renal injury through its anti-inflammatory action in a rat model of type 1 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 443: 828-833 [PMID: 24342619]
- 35 Mega C, de Lemos ET, Vala H, Fernandes R, Oliveira J, Mascarenhas-Melo F, Teixeira F, Reis F. Diabetic nephropathy amelioration by a low-dose sitagliptin in an animal model of type 2 diabetes (Zucker diabetic fatty rat). *Exp Diabetes Res* 2011; 2011: 162092 [PMID: 22203828 DOI: 10.1155/2011/162092]
- 36 Liu WJ, Xie SH, Liu YN, Kim W, Jin HY, Park SK, Shao YM, Park TS. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor attenuates kidney injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 340: 248-255 [PMID: 22025647 DOI: 10.1124/jpet.111.186866]
- 37 Imamura S, Hirai K, Hirai A. The glucagon-like peptide-1 receptor agonist, liraglutide, attenuates the progression of overt diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Tohoku J Exp Med* 2013; 231: 57-61 [PMID: 24064677]
- 38 Zhang H, Zhang X, Hu C, Lu W. Exenatide reduces urinary transforming growth factor- β 1 and type IV collagen excretion in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Blood Press Res* 2012; 35: 483-488 [PMID: 22687869 DOI: 10.1159/000337929]
- 39 Katagiri D, Hamasaki Y, Doi K, Okamoto K, Negishi K, Nangaku M, Noiri E. Protection of glucagon-like peptide-1 in cisplatin-induced renal injury elucidates gut-kidney connection. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 2034-2043 [PMID: 24092928 DOI: 10.1681/ASN.2013020134]
- 40 Skov J, Holst JJ, Götze JP, Frøkiær J, Christiansen JS. Glucagon-like peptide-1: effect on pro-atrial natriuretic peptide in healthy males. *Endocr Connect* 2014; 3: 11-16 [PMID: 24327600 DOI: 10.1530/EC-13-0087]
- 41 Neumiller JJ. Incretin-based therapies. *Med Clin North Am* 2015; 99: 107-129 [PMID: 25456646 DOI: 10.1016/j.mcna.2014.08.013]
- 42 Ishibashi Y, Matsui T, Ojima A, Nishino Y, Nakashima S, Maeda S, Yamagishi S. Glucagon-like peptide-1 inhibits angiotensin II-induced mesangial cell damage via protein kinase A. *Microvasc Res* 2012; 84: 395-398 [PMID: 22750392 DOI: 10.1016/j.mvr.2012.06.008]
- 43 Mima A, Hiraoka-Yamamoto J, Li Q, Kitada M, Li C, Geraldine P, Matsumoto M, Mizutani K, Park K, Cahill C, Nishikawa S, Rask-Madsen C, King GL. Protective effects of GLP-1 on glomerular endothelium and its inhibition by PKC β activation in diabetes. *Diabetes* 2012; 61: 2967-2979 [PMID: 22826029 DOI: 10.2337/db11-1824]
- 44 Wang HW, Mizuta M, Saitoh Y, Noma K, Ueno H, Nakazato M. Glucagon-like peptide-1 and candesartan additively improve glucolipotoxicity in pancreatic β -cells. *Metabolism* 2011; 60: 1081-1089 [PMID: 21255808 DOI: 10.1016/j.metabol.2010.11.004]
- 45 Nagayama K, Kyotani Y, Zhao J, Ito S, Ozawa K, Bolstad FA, Yoshizumi M. Exendin-4 Prevents Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Migration by Angiotensin II via the Inhibition

同行评价

本综述选题新颖, 通过对近年 GLP-1 类降糖药物与肾脏关系作了一个较为详细全面的总结, 对于临床治疗方面的意义, 具有启示性和重要价值。

- of ERK1/2 and JNK Signaling Pathways. *PLoS One* 2015; 10: e0137960 [PMID: 26379274 DOI: 10.1371/journal.pone.0137960]
- 46 Fujimura K, Wakino S, Minakuchi H, Hasegawa K, Hosoya K, Komatsu M, Kaneko Y, Shinozuka K, Washida N, Kanda T, Tokuyama H, Hayashi K, Itoh H. Ghrelin protects against renal damages induced by angiotensin-II via an antioxidative stress mechanism in mice. *PLoS One* 2014; 9: e94373 [PMID: 24747517]
- 47 Arrigo AP. Editorial: heat shock proteins in cancer. *Curr Mol Med* 2012; 12: 1099-1101 [PMID: 22804233]
- 48 Baetta R, Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences. *Drugs* 2011; 71: 1441-1467 [PMID: 21812507 DOI: 10.2165/11591400-000000000-00000]
- 49 Lameire NH, Bagga A, Cruz D, De Maesseneer J, Endre Z, Kellum JA, Liu KD, Mehta RL, Pannu N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet* 2013; 382: 170-179 [PMID: 23727171 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60647-9]
- 50 Lønborg J, Vejlsstrup N, Kelbæk H, Bøtker HE, Kim WY, Mathiasen AB, Jørgensen E, Helqvist S, Saunamäki K, Clemmensen P, Holmvang L, Thuesen L, Krusell LR, Jensen JS, Køber L, Treiman M, Holst JJ, Engstrøm T. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33: 1491-1499 [PMID: 21920963 DOI: 10.1093/eurheartj/ehs309]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.