综 述

利拉鲁肽的器官保护作用及研究进展

黄俊颖[1]，管少迪[1]，伍虹燕[1]，尹颢霖[1]，罗　涛[1]　综述　周　军[1,2]　审校
1.西南医科大学　麻醉学系（泸州 646000）；2.西南医科大学附属医院 麻醉科（泸州 646000）

【摘　要】利拉鲁肽（LiraglutideInjection）是胰高血糖素样肽（GLP-1）类似物，主要用于控制成人2型糖尿病患者的血糖，若糖尿病患者单用二甲双胍或磺脲类药物治疗后血糖仍控制不佳，可考虑与利拉鲁肽联合应用控制。临床研究发现利拉鲁肽在降低血糖的同时，对其他由糖尿病或非糖尿病导致的器官损伤也有不同程度的保护作用，为了进一步探究利拉鲁肽对器官损伤保护的作用，本文将从脑、肝、心、肺、肾五个方面对利拉鲁肽的脏器保护作用及机制做一综述，以供临床参阅与借鉴。

【关键词】利拉鲁肽；器官损伤；保护作用
【中图分类号】R969　　文献标志码 A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.02.014

Research advances in the organ-protective effect of liraglutide

HUANG Junying[1], GUAN Shaodi[1], WU Hongyan[1], YIN Haolin[1], LUO Tao[1] reviewing　*ZHOU Jun[1,2]* checking
1.Department of anesthesiology, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 2.Department of anesthesiology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

【**Abstract**】Liraglutide is a glucagon-like peptide-1 analogue which is mainly used to control blood glucose in adult patients with type 2 diabetes mellitus, and combination with liraglutide can be considered for diabetic patients with poor control after treatment with metformin or sulfonylurea alone. Clinical studies have shown that while reducing blood glucose, liraglutide can also exert varying degrees of protective effect against organ injuries caused by diabetes or non-diabetes factors. In order to further explore the protective role of liraglutide against organ injury, this article reviews the organ-protective effect and mechanism of liraglutide from the five aspects of the brain, liver, heart, lung, and kidney.

【**Key words**】Liraglutide; Organ injury; Protective effect

糖尿病（diabetes mellitus，DM）是由于胰岛素绝对或相对缺乏的代谢紊乱性疾病，可造成肾、脑、心等器官的慢行进行性退变。目前，我国糖尿病患者已达1.14亿，居世界首位。现阶段治疗方法主要是口服降糖药物或注射胰岛素。胰高血样素肽-1（glucagon-like petide-1，GLP-1）是一种内源性肠促胰岛素激素，可促进胰岛素的分泌。利拉鲁肽是GLP-1类似物，能发挥类似GLP-1的作用。近年来，大量研究发现利拉鲁肽在降低血糖的同时，对其他器官损伤也有保护作用，本文将对利拉鲁肽的脏器保护作用及其机制与研究进展做一综述，以供临床参阅与借鉴。

1　脑损伤及利拉鲁肽对脑损伤的保护作用

1.1　与糖尿病相关的脑损伤

贾贺[1]的研究发现，糖尿病对大鼠的神经系统有着进行性的损伤，如脑卒中、记忆力减退等。在糖尿病发展的过程中，海马体自嗜相关分子如Beclin-1、LC3B、Atg9a等表达下调，氧化应激相关分子（IL-6、TNF-a、nNOS）表达增强，造成认知功能障碍[2-3]。有研究报告指出[4]，高血糖脑损伤可能与氧化应激、线粒体功能障碍、乙酰胆碱酯酶活性紊乱、糖尿病性神经炎症、神经细胞凋亡、脑神经营养因子损伤、边缘-下丘脑-肾上腺-垂体轴失调等有关。

1.2　利拉鲁肽对糖尿病脑损伤的保护作用

研究发现利拉鲁肽对神经系统的保护作用独立于血糖改善作用[5]。其主要机制是上调VEFG（促血管生长因子）和抑制氧化应激。抗氧化应激方面，利拉鲁肽可

基金项目：国家自然科学基金（81873930）；省级大学生创业训练计划项目（S201910728097）
第一作者简介：黄俊颖，本科生。
通信作者：周　军，教授，博士研究生导师。E-mail：junzhou@swmu.edu.cn
引用本文：黄俊颖，管少迪，伍虹燕，等.利拉鲁肽的器官保护作用及研究进展[J].西南医科大学学报，2022，45（2）：157-160.DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.02.014.

激活抗氧化通道Nrf2/HO-1，减少氧化应激衍生物，不论是术前预防性还是术后治疗性的使用均有效[6-7]。另一方面，利拉鲁肽可通过增加促血管生长因子VEGF的表达促进血管内皮细胞的再生，增加脑组织微血管的密度，提高神经功能的修复能力[8]。

1.3 非糖尿病诱因的脑损伤及利拉鲁肽对其保护作用

1.3.1 认知功能障碍 Aβ淀粉样蛋白沉积和Tau蛋白过度磷酸化是阿尔茨海默病（alzheimer disease，AD）主要致病机制。而利拉鲁肽可减少AD相关的胰岛素受体，改善脑部特定区域的突触、Tau磷酸化等病理改变[9]。郑晨[10]发现利拉鲁肽可激活PI3k-AKt途径，减少乳酸脱氢酶（LDH）的释放，降低神经细胞内Tau蛋白沉积和抑制NFs的异常磷酸化，改善AD。熊慧[11]发现利拉鲁肽能通过影响MAPK信号通路中JNK与ERK的磷酸化抑制AD。

1.3.2 其他脑部疾病 利拉鲁肽对脑肿瘤、癫痫等也具有治疗作用。对于脑肿瘤造成的细胞牵张损害，利拉鲁肽主要通过降低LDH的释放，抑制细胞凋亡对神经细胞进行保护[12]。除此之外，利拉鲁肽可以减轻由于蛛网膜下腔出血造成的炎症反应以及神经细胞的凋亡[13]。

2 肝损伤及利拉鲁肽对肝损伤的保护作用

2.1 非酒精性脂肪肝（non-alcohol fatty liver disease，NAFLD）

NAFLD是一种代谢应激性肝损伤，与2型糖尿病有着共同的致病机制如胰岛素抵抗和代谢障碍、炎症反应、氧化应激[14]。不论是2型糖尿病还是胰岛素治疗2型糖尿病的过程，均可能造成NAFLD。在2型糖尿病合并NAFLD的初期，肝细胞存在自噬现象，而利拉鲁肽可通过AMPK-mTOR通路加强肝细胞的自噬，减少肝细胞的脂肪变性[15]。在胰岛素治疗2型糖尿病的过程中会抑制GLP-1受体的表达加重肝脏细胞的脂肪变性，而利拉鲁肽能激活PPARα（核转录因子）调节乙酰CoA羧化酶和肉碱棕榈酰转移酶，缓解肝损伤[16]。研究还发现利拉鲁肽对NAFLD的治疗与Nrf2/HO-1通路有关[17]。与脐带间充质干细胞或维生素E联合治疗效果更佳[18-19]。

2.2 其他肝脏疾病

在糖尿病合并肝硬化的患者的治疗过程中，利拉鲁肽合并胰岛素泵进行强化治疗除了可以更加有效的控制血糖水平外，还可缓解肝脏纤维化进而改善肝脏内环境[20]。利拉鲁肽还可通过P13K通路调节HEP-G2细胞的脂质代谢，保护肝癌患者[21]。

3 心脏损伤及利拉鲁肽对心脏损伤的保护作用

多方面实验证明，利拉鲁肽对心血管系统有直接或间接的保护作用，如直接保护心肌细胞或通过改善机体环境间接保护心脏[22]。利拉鲁肽治疗的2型糖尿病患者，其心外膜脂肪和颈动脉内膜厚度、血脂、血糖的相关指标在治疗后均明显改善。利拉鲁肽治疗尤其是对肥胖的2型糖尿病患者具有显著的心脏保护作用[23]。

3.1 心肌缺氧以及缺氧/复氧（H/R）、缺血/再灌注（I/R）

在缺氧条件下，大鼠心肌细胞由于心肌细胞内的线粒体发生损伤，导致其坏死或凋亡。利拉鲁肽能剂量依赖性提高心肌细胞抗氧化能力，如抑制p66shc表达、P38MAPK磷酸化，降低ROS生成和钙超载等，以减少心肌细胞凋亡[24]。除了H/R，利拉鲁肽对心肌细胞I/R具有与之相似的保护作用即抗氧化应激和抑制细胞凋亡。抗氧化应激方面，利拉鲁肽可以阻断TLR4/NF-κB，稳定Na+K ATP酶的活性，发挥抗氧化作用[25]；抑制凋亡方面，利拉鲁肽能抑制IP3R-[Ca^{2+}]c/VDAC-[Ca^{2+}]m信号通路，减少炎性因子和凋亡相关基因表达[26]。

3.2 冠心病

糖尿病患者自身的血液粘滞度较正常人增加，容易引起血管狭窄甚至堵塞，是冠心病的高发人群。现已有研究证明利拉鲁肽在降低2型糖尿病患者血糖的同时，可改善心功能、免疫因子和血管微环境。利拉鲁肽一方面能够激活MAPK/ERK减轻内皮细胞的损伤，另一方面通过降低血糖、调节血脂代谢，改善2型糖尿病患者的动脉粥样硬化[27]。利拉鲁肽治疗冠心病合并2型糖尿病患者的效果与剂量呈相关性，每次应用利拉鲁肽1.2 mg为最佳，另有实验证明1.2 mg或1.8 mg的利拉鲁肽均能达到2型糖尿病患者降低收缩压的效果[28]。目前，较多研究将利拉鲁肽与二甲双胍联合用与冠心病合并2型糖尿病的治疗，两者联用能使心脏获益更大，联合替格瑞洛也能取得显著的临床疗效[29-30]。

3.3 心肌梗死

当2型糖尿病合并急性心肌梗死型冠心病患者发生心肌梗死后，在直接PCI及常规药物治疗的基础上加用利拉鲁肽，可以改善左心室重构，抑制炎症和氧化应激，使更多的心血管获益[31]。

4 肺损伤及利拉鲁肽对肺损伤的保护作用

现多认为糖尿病引起肺损伤的机制主要是肺组织的纤维化和氧化应激。在糖尿病肺组织中，活性氧和活性氮的水平都有所增高。其中活性氮通过激活机体的NO/ONOO-信号转导通路，造成细胞内生物大分子物质发生过氧化和硝基化，诱发肺组织损害[32]。赵伟等[33]发现利拉鲁肽可能通过抑制局部肺组织RAS的活性来抑制TGF-β1的表达，保护肺组织。王杰等发现利拉鲁肽能在促进TTF-1表达的基础上，增加SP-A的合成，减轻肺水肿和炎症[34]。利拉鲁肽也能减轻H9N2引起的

急性肺损伤患者病情[35]。

5 肾损伤及利拉鲁肽对肾损伤的保护作用

糖尿病肾病是糖尿病肾脏损伤的一种表现形式。2型糖尿病合并肾损伤的患者以糖尿病肾病为大多数。另外糖尿病患者还存在糖脂代谢紊乱，与肾病的发生密不可分。且糖尿病的病程不同，肾损伤不同，部分炎症因子随病程延长逐渐升高[36]。

5.1 高糖饮食

高糖可以抑制肾小管上皮细胞的活力，激活H2-K细胞的自噬。而利拉鲁肽能剂量依赖性抑制自噬，剂量越大越显著[37]；利拉鲁肽对足细胞、近段小管和系膜细胞也具有同样作用[38-39]。

5.2 糖尿病肾损伤

对高糖饮食所诱发的糖尿病，利拉鲁肽可抑制局部RAS系统减少肾上皮细胞凋亡[40]。利拉鲁肽保护肾脏的原因可能是将血管紧张素受体1（AT-R1）/血管紧张素受体2（AT-R2）的平衡更加倾向于AT-R2[41]，也可能是通过增加肾组织FoxO1表达起到保护作用[42]。目前认为利拉鲁肽主要与抑制炎症反应和氧化应激有关。一方面，利拉鲁肽作用于肾脏的GLP-1受体，抑制mTOR通路，减少氧化应激[43]；另一方面，利拉鲁肽可调控HSP70-TLR4轴活性，改善肾小管炎性损伤[44]。

6 小结

利拉鲁肽作为GLP-1类似物，在发挥显著降糖作用的同时，还有着独立于降糖作用的一系列器官保护作用。根据目前相关文献可知，利拉鲁肽的器官保护作用主要与抑制氧化应激和改善细胞凋亡相关，具体的机制还有待进一步挖掘。相比于普通的降糖药，利拉鲁肽除恶心、呕吐等常见的不良反应外，无严重的并发症，且大部分不良反应无需特殊处理，停药后即可消失。相比于其他同类药物，利拉鲁肽在长期使用的情况下产生更少的抗体，长期治疗效果更显著。

虽然利拉鲁肽有着一系列显著的临床优势，但其上市时间不长，还需更多的临床数据验证其长远效益，但相信随着利拉鲁肽在临床上的推广应用，一定会有更多患者从中受益。

（利益冲突：无）

参 考 文 献

[1] 贾贺. 2型糖尿病大鼠脑损伤改变及氨基胍干预的脑保护作用的研究[D]. 郑州大学，2017.

[2] 张峻槐，李斓，陈亚希. 自噬在早期糖尿病大鼠海马损伤改变中的作用[J]. 重庆医学，2020，49(14)：2260-2264，2269.

[3] YAN W，PANG M，YU Y，*et al*. The neuroprotection of liraglutide on diabetic cognitive deficits is associated with improved hippocampal synapses and inhibited neuronal apoptosis[J]. Life Sciences，2019，231.

[4] HAMED S. Brain injury with diabetes mellitus: evidence，mechanisms and treatment implications[J]. Expert review of clinical pharmacology，2017，10(4)：409-428.

[5] FILCHENKO I，SIMANENKOVA A，CHEFU S，*et al*. Neuroprotective effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonist is independent of glycaemia normalization in type two diabetic rats [J]. Diabetes & Vascular Disease Research，2018，15(6).

[6] CAIHONG D，JUN C，JIANGQUAN H，*et al*. Liraglutide Activates the Nrf2/HO-1 Antioxidant Pathway and Protects Brain Nerve Cells against Cerebral Ischemia in Diabetic Rats[J]. Computational intelligence and neuroscience，2018，2018.

[7] 何婧，韩江全，施宁华，等. 利拉鲁肽通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体改善合并糖尿病的局灶性脑缺血损伤[J]. 重庆医科大学学报，2020，45(03)：350-355.

[8] 陈彦霞. Nrf2信号通路对实验性脑梗死小鼠神经功能改善和血管再生的影响及其作用机制的研究[D]. 河北医科大学，2018.

[9] F B A，LETICIA F-G，R C J，*et al*. The diabetes drug liraglutide reverses cognitive impairment in mice and attenuates insulin receptor and synaptic pathology in a non-human primate model of Alzheimer´s disease[J]. The Journal of pathology，2018，245(1).

[10] 郑晨. 利拉鲁肽对AD样神经退行性变的保护作用的研究[D]. 天津医科大学，2014.

[11] 熊慧. 利拉鲁肽对散发性AD模型小鼠学习记忆减退的影响及机制[D]. 天津医科大学，2013.

[12] 李建鑫，朱晓龙，苏景良，等. 利拉鲁肽对神经母细胞瘤细胞牵张损伤的神经保护作用[J]. 中国临床保健杂志，2018，21(02)：229-233.

[13] XIANKUN T，QUAN C，SONG C，*et al*. GLP-1R Agonist Liraglutide Attenuates Inflammatory Reaction and Neuronal Apoptosis and Reduces Early Brain Injury After Subarachnoid Hemorrhage in Rats[J]. Inflammation，2021，DOI：10.1007/S10753-020-01344-4.

[14] 白雪，周俊英. 非酒精性脂肪性肝病与2型糖尿病[J]. 西南医科大学学报，2017，40(1)：19-22.

[15] ZHANG Y，LING Y，YANG L，*et al*. Liraglutide relieves myocardial damage by promoting autophagy via AMPK-mTOR signaling pathway in zucker diabetic fatty rat[J]. Molecular and Cellular Endocrinology，2017.

[16] RUI Z，CHUMAN L，YANZHEN C，*et al*. Liraglutide Alleviates Hepatic Steatosis and Liver Injury in T2MD Rats via a GLP-1R Dependent AMPK Pathway[J]. Frontiers in pharmacology，2020，11.

[17] HAN X，DING C，ZHANG G，*et al*. Liraglutide ameliorates obesity-related nonalcoholic fatty liver disease by regulating Sestrin2-mediated Nrf2/HO-1 pathway[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications，2020，525(4).

[18] 宣宁昕，俞文芹. 利拉鲁肽联合维生素E改善抗非酒精性脂肪肝小鼠肝损伤和胰岛素抵抗的作用及机制研究[J]. 世界华人消

化杂志,2018,26(29): 1688-1695.
[19] 黄丽虹. 利拉鲁肽联合脐带间充质干细胞介导TLR4/NF-κ B炎症通路及氧化应激改善T2DM合并NAFLD大鼠肝脏损伤作用的研究[D]. 福建医科大学,2017.
[20] 王晓刚. 利拉鲁肽联合胰岛素泵对2型糖尿病合并肝硬化患者血糖代谢及肝纤维化的影响[J]. 医学信息,2018,31(20): 136-138.
[21] 朱红霞,高静,邓晓龙,等. 利拉鲁肽对人HepG2肝细胞脂代谢的影响及作用机制[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2015,35(09): 1211-1215.
[22] 段春梅,万腾飞,王礼,等. 利拉鲁肽对2型糖尿病患者心血管事件影响的Meta分析[J]. 重庆医学,2019,48(01): 112-116.
[23] 林华容,余锡河,张群,等. 利拉鲁肽对肥胖2型糖尿病患者的疗效及心外膜脂肪组织厚度的影响[J]. 中国医学创新,2018,15(27): 34-37.
[24] 姚旻,吴晓明,任焕新,等. 微小RNA27a在利拉鲁肽改善心肌细胞凋亡中的作用[J]. 中华糖尿病杂志,2017,9(04): 242-247.
[25] 万欢,李玲,任汉强,等. 从Toll样受体4和钠钾ATP酶探究利拉鲁肽对缺血再灌注损伤心肌的保护作用[J]. 中国新药与临床杂志,2018,37(06): 358-362.
[26] 王红雷,韩延辉,贾静静,等. 利拉鲁肽降低心肌微循环内皮细胞缺血再灌注损伤的机制研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2017,19(08): 858-866.
[27] CHEN Y, LIU C, ZHOU P, *et al*. Liraglutide reduces coronary endothelial cells no-reflow damage through activating MAPK/ERK signaling pathway[J]. Journal of receptor and signal transduction research,2021,41(6):553-557.
[28] 朱志良,刘嘉悦. 不同剂量利拉鲁肽治疗2型糖尿病合并冠心病患者的效果对比[J]. 中国保健营养,2019,29(021): 277.
[29] 董非斐,吉晓理,符薇薇,等. 利拉鲁肽注射液联合二甲双胍片治疗2型糖尿病伴冠心病的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2018,34(17): 47-49.
[30] 谢欣杨,黄岚. 利拉鲁肽联合替格瑞洛对2型糖尿病合并冠心病的疗效评价[J]. 西北药学杂志,2019,34(2): 88-92.
[31] 曹磊,宋新梅,冯克娜,等. 利拉鲁肽干预对急性心肌梗死伴2型糖尿病患者心室重构及心功能的影响[J].2019,2:121-127.
[32] 夏丽芳,王战建. 糖尿病肺损伤与氧化应激的相关研究[J]. 中国糖尿病杂志,2013,21(2): 187-188.
[33] 赵伟,陈光敏,孙蓓,等. 利拉鲁肽对糖尿病大鼠肺组织局部RAS活性及TGF-β 1,Ⅲ型胶原蛋白表达的影响[J].中华医学杂志,2014,94(6):459-463.
[34] 王杰,牟界,张文斌,等. 利拉鲁肽对LPS诱导的小鼠肺泡上皮细胞SP-A表达的调控机制研究[J]. 西部医学,2015(07): 981-985.
[35] BAI Y, LIAN P, LI J, *et al*. The active GLP-1 analogue liraglutide alleviates H9N2 influenza virus-induced acute lung injury in mice[J]. Microbial Pathogenesis,2021,150: 104645.
[36] 刘雪芳,曾炼坤,夏碧文. 不同病程2型糖尿病患者的肾损伤特点[J]. 中国医药指南,2013,11(16): 465-466.
[37] 昕赵. 高糖诱导肾小管上皮细胞自噬激活以及GLP-1类似物利拉鲁肽对其调节作用的研究[M].第四军医大学,2015.
[38] 孟凡东,李伟. 利拉鲁肽抑制高糖诱导大鼠肾小球系膜细胞系TNF-α 和ICAM-1表达[J]. 基础医学与临床,2012,32(12): 1426-1430.
[39] 杨青平,田顺立,王擒虎,等. 利拉鲁肽抑制高糖诱导足细胞损伤的作用[J]. 临床医学研究与实践,2018,3(28): 12-14.
[40] 江思瑜,梁婵,李蒙蒙,等. 利拉鲁肽对糖尿病大鼠肾组织炎症因子表达的影响[J]. 中国老年学,2018,38(18): 4470-4473.
[41] 李里,卢松,甘华. 利拉鲁肽对糖尿病大鼠肾脏血管紧张素Ⅱ1,2型受体表达的影响[J]. 重庆医科大学学报,2015,40(7): 1037-1041.
[42] CHEN, PIN, SHI, *et al*. Liraglutide ameliorates early renal injury by the activation of renal FoxO1 in a type 2 diabetic kidney disease rat model[J]. DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE,2018.
[43] 沈艳萍,乔青,李明,等. 利拉鲁肽调控PI3K-Akt-mTOR通路改善糖尿病肾病患者病情[J]. 华中科技大学学报:医学版,46(4): 466-470.
[44] 王海芳,曹情雯,牛银波,等. 利拉鲁肽通过调控HSP70-TLR4轴抑制db/db小鼠肾脏的炎症性损伤[J]. 免疫学杂志,2017,33(3):224-231.

(2021-05-20收稿;2021-11-03修回)