·综 述·

二肽基肽酶 -4 抑制剂治疗糖尿病肾病研究进展

陶　钧[1,2]，程东生[1*]，汪年松[1*]
（1. 上海交通大学附属上海市第六人民医院肾脏内科，上海 200233；2. 上海交通大学附属上海市第六人民医院老年病科，上海 200233）

摘要：糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）是糖尿病（diabetes mellitus，DM）最常见的并发症之一，目前临床上以药物治疗为主。口服降糖药物除可优化血糖控制、降低低血糖发生风险外，还可影响 DN 进展。其中，二肽基肽酶 -4 抑制剂（dipeptidyl peptidase-4 inhibitor，DPP-4i）是一种在肠促胰岛素系统水平变化中起作用的口服降糖药物。DPP-4i 在体外模型中显示出额外的多效性作用，包括减少炎症、纤维化和氧化损伤等，进一步表明其具有潜在的肾脏保护作用。DPP-4i 可能有助于延缓 DN 进展，但尚需进一步研究证明其对肾脏的特异性益处。现就 DPP-4i 的生物学功能、对 DN 的作用机制以及临床疗效等进行综述，以期为临床治疗提供新思路。

关键词：二肽基肽酶 -4 抑制剂；糖尿病肾病；作用机制；肾脏保护
中图分类号：R587.1；R587.2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2023）01-0027-05
DOI：10.13683/j.wph.2023.01.005

Research progress on dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of diabetic nephropathy

TAO Jun[1,2], CHENG Dongsheng[1*], WANG Niansong[1*]
(*1. Department of Nephrology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China; 2. Department of Geriatrics, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China*)

Abstract: Diabetic nephropathy (DN) is one of the most common complications in patients with diabetes mellitus (DM), which is mainly treated by medication in clinic. Oral hypoglycemic agents can not only optimize blood glucose control and reduce the risk of hypoglycemia, but also affect the progression of DN. Among them, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP-4i) is an oral hypoglycemic agent that plays a role in changes in the level of the incretin system. DPP-4i showed additional pleiotropic effects *in vitro* models, including reduced inflammation, fibrosis and oxidative damage, further indicating a potential renal protective effect. DPP-4i may help delay DN progression, but further studies are needed to prove their specific benefit to the kidney. This article reviewed the biological function of DPP-4i, the mechanism on DN, and the clinical efficacy, in order to provide new ideas for clinical treatment.

Key words: dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; diabetic nephropathy; mechanism of action; renal protection

目前，全球 2 型糖尿病（diabetes mellitus type 2，T2DM）患者数量逐年增加。严格控制血糖可预防包括糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）在内的 DM 并发症，而 DN 又是导致终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）的主要原因[1]。一直以来，学者十分关注 T2DM 治疗药物的潜在肾脏保护作用，即多效作用，而这些作用往往与降血糖特性无关[2—3]。

二肽基肽酶 -4 抑制剂（dipeptidyl peptidase-4 inhibitor，DPP-4i）是一类口服降糖药物，亦是近期

收稿日期：2022-11-28
作者简介：陶钧，主治医师，博士研究生，研究方向：慢性肾脏病营养治疗、慢性肾脏病肌少症的发病机制及防治。
通信作者：汪年松，主任医师，教授，博士研究生导师，研究方向：糖尿病肾脏疾病、急性肾损伤的发病机制和防治。
基金项目：国家自然基金面上项目（81770741、81870504、82270761）；上海市领军人才（058）资助

治疗 DN 研究热点之一，其具有独立于降血糖作用外的肾脏保护作用，且引发低血糖的风险低，对患者体质量无显著影响[4]。此外，沙格列汀（saxagliptin）、西格列汀（sitagliptin）、阿格列汀（alogliptin）以及利拉利汀（lilalitine）等 DPP-4i 的心血管安全性已在随机临床试验中进行了评估[5]。然而，这些研究仅显示 DPP-4i 在心血管方面的安全性，但对 DN 的治疗作用目前尚无共识，对肾脏的保护作用仍存较大争议。

1 DPP-4 的结构和生物学功能

DPP-4 是一种丝氨酸肽酶，存在于包括肾脏在内的各器官中，其中肾脏中水平最高[6]。DPP-4 表达为Ⅱ型跨膜糖蛋白，是一种活性二聚体，单体分子量为 110 kDa[7]，是一种普遍存在的具有外肽酶活性的蛋白，以细胞膜结合和可溶性形式存在[8]。DPP-4 负责肠泌素的降解，葡萄糖依赖性胰岛素性多肽（glucose-dependent insulinotropic polypeptide，GIP）和胰高血糖素样肽（glucagon-like peptide，GLP）-1 是小肠在摄入各种营养物质时释放的两种主要的肠促胰岛素激素[9]。生理条件下，GLP-1 和 GIP 被 DPP-4 迅速降解，半衰期仅为 1 ～ 2 min。因此，DPP-4i 能阻止 GLP-1 和 GIP 的分解，恢复胰岛素的正常分泌[10—11]。

2006 年，DPP-4i 作为发生 T2DM 治疗药物被引入，作用于肠促胰岛素系统，具有良好的心血管安全性，同时可有效控制血糖，降低低血糖发生风险。DPP-4i 是一种口服药物，具有良好的生物利用率，不受食物摄入量和作用高峰水平的影响，作用机制主要是通过抑制 DPP-4 酶，延长 GLP-1 半衰期，使胰岛素分泌增加[12]。DPP-4i 还可降低空腹血糖和餐后血糖水平，以葡萄糖依赖的方式降低胰高血糖素浓度。同年，西格列汀被批准作为第 1 个 DPP-4i 用于 DM 的治疗，随后维格列汀（vigliptin）、沙格列汀、利格列汀（ligliptin）以及阿格列汀逐步进入临床。

2 肾脏中 DPP-4 表达

在多项动物试验中，DPP-4 存在于各种组织和器官中，在大鼠肾脏中活性最高[9,13—14]。在大鼠模型中，DPP-4 在肾小球、近端肾小管的 S1 ～ S3 段和 Henle 环中大量表达[15]。在临床研究中，仅在 DN 患者肾小球中发现 DPP-4 的过表达和活性升高。Girardi 等[16]发现，DM 大鼠肾脏近端小管中的跨膜 DPP-4 可与钠氢交换器 3 形成复合物，调节钠氢离子交换。在高脂饮食诱导的 DM 大鼠模型中，DPP-4 的表达在肾脏中上调[17]，在缺氧条件下，DPP-4 在啮齿动物肾脏中过表达[18]，其缺乏会导致大鼠肾脏急性缺血再灌注损伤的再保护[19—20]。上述研究结果显示，DPP-4 过表达是肾功能低下的重要调节因子，抑制 DPP-4 可能是 DM 及其他慢性肾脏病患者肾脏保护的目标。

3 DPP-4i 治疗 DN 的机制研究

多项动物试验显示，DPP-4i 具有肾脏保护作用。首先，DPP-4 降解 GLP-1 等肠促胰岛素，故 DPP-4i 可帮助恢复 GLP-1 信号通路[21]。GLP-1 及其受体介导的信号通路对肾脏稳态具有重要作用[22]，GLP-1 能调节心房利钠肽和肾素 - 血管紧张素系统。这可能使 GLP-1 具备肾脏保护作用[23]。研究显示，输注 GLP-1 能提高大鼠肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）、钠排泄和尿量。通过刺激 GLP-1 受体，可降低血管紧张素 -2 引起的活性氧（reactive oxygen species，ROS）水平升高[24]，GLP-1 还可显著降低病鼠体内及体外系膜细胞的炎症反应及 ROS 生成[25]。在胰岛素减少的小鼠模型中，维达列汀（vidaletine）可提高 GLP-1 水平，并显著降低尿蛋白和转化生长因子（transforming growth factor，TGF）-β 过表达，肾组织光镜和电镜显示，维达列汀可抑制肾间质扩张、肾小球硬化和肾小球基底膜增厚[26]。以上结果提示，GLP-1 在保护正常肾功能方面起重要作用，抑制 DPP-4 或能直接改善 DN。

其次，DPP-4i 能显著改善模型小鼠的肾小管间质损伤、炎症、纤维化和凋亡，且不受葡萄糖浓度的影响[27]。DPP-4i 的肾脏保护作用也在其他小鼠试验中得到证实。在链霉素（streptomycin）诱导的 DM 小鼠模型中，沙格列汀治疗 12 周可限制肾肥大（renal

hypertrophy)、TGF-β 相关纤维化和巨噬细胞浸润[28]。DPP-4 缺乏使得肾脏晚期糖化终产物积累、蛋白尿及氧化应激标志物明显抑制，其作用机制尚不完全清楚，但与血糖无关[29—30]。另有研究显示，DPP-4i 可降低尿白蛋白 - 肌酐比（urinary albumin/creatinine ratio，UACR）、延缓 DN 组织学改变，并通过直接抗炎作用，防止巨噬细胞浸润及肾小球发生炎症[31]。综上，DPP-4i 可能具有抗纤维化和减少氧化应激、炎症以及凋亡的能力，从而延缓 DN 的发展。

4 DPP-4i 用于 DN 的临床研究

尽管许多研究表明，DPP-4i 在 DM 和 DN 的动物模型中具有肾脏保护作用，但目前少有证据可证明其在临床治疗中有利于减缓 DN 进展。多数研究证实的是 DPP-4i 的安全性，而非真正的疗效[32—33]。

最近一项心血管安全性研究结果显示，沙格列汀和利那列汀（linliptin）能改善 UACR，但不能改善 GFR[34]。另一项针对长期使用 DPP-4i 人群的调查显示，DPP-4i 对血清肌酐无明显影响[35]。SAVOR-TIMI 心血管安全性研究结果显示，沙格列汀能显著降低尿蛋白，但是在 GFR、患者预后（如透析、肾移植）方面并未改善，且沙格列汀降低尿蛋白的效果与其血糖控制作用无关[36]。

一项涉及 27 个国家、605 家诊所的多地点、多国临床研究对 T2DM 患者进行随机非劣效性试验，结果显示，接受利那列汀治疗的患者中，8.8% ～ 9.4% 转归良好，且对心肾有较好的耐受性[37]。故目前 DPP-4i 对 DN 发展和结局的长期临床影响在很大程度上仍不完全清楚，需进一步前瞻性研究探明。

5 结语

慢性炎症、持续高血糖是 DM 的病理生理基础，可导致内皮细胞损伤，从而导致大血管和微血管 DM 并发症。近年来，DPP-4i 已成为治疗 DM 的重要手段，被证实能有效控制 T2DM 及 DN 患者的血糖水平，且不会增加低血糖发生风险，不影响体质量及心血管安全。另外，DPP-4i 或能提供除降低血糖作用外的肾脏益处，预防或延缓 DN 进展。

参考文献：

[1] Forst T, Mathieu C, Giorgino F, *et al*. New strategies to improve clinical outcomes for diabetic kidney disease[J]. Bio Med Central Med, 2022, 20(1): 337.

[2] Mohsen M, Elberry AA, Mohamed Rabea A, *et al*. Recent therapeutic targets in diabetic nephropathy[J]. Int J Clin Pract, 2021, 75(11): e14650.

[3] Qiu DD, Liu J, Shi JS, *et al*. Renoprotection provided by dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in combination with angiotensin receptor blockers in patients with type 2 diabetic nephropathy[J]. Chin Med J(Engl), 2018, 131(22): 2658-2665.

[4] Daza-Arnedo R, Rico-Fontalvo JE, Pájaro-Galvis N, *et al*. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and diabetic kidney disease: a narrative review[J]. Kidney Med, 2021, 3(6): 1065-1073.

[5] Nishimura R, Takeshima T, Iwasaki K, *et al*. Comparison of the effects on cardiovascular events between use of metformin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as the first-line hypoglycaemic agents in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a claims database analysis[J]. Br Med J Open, 2022, 12(3): e045966.

[6] Deacon CF. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Nat Rev Endocrinol, 2020, 16(11): 642-653.

[7] Stoian AP, Sachinidis A, Stoica RA, *et al*. The efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors compared to other oral glucose-lowering medications in the treatment of type 2 diabetes[J]. Metabolism, 2020, 109: 154295.

[8] Lambeir AM, Durinx C, Scharpé S, *et al*. Dipeptidyl-peptidase Ⅳ from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP Ⅳ[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2003, 40(3): 209-294.

[9] Gallwitz B. Clinical use of DPP-4 inhibitors[J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2019, 10: 389.

[10] Nistala R, Habibi J, Lastra G, *et al*. Prevention of obesity-induced renal injury in male mice by DPP4 inhibition[J]. Endocrinology, 2014, 155(6): 2266-2276.

[11] Zhong J, Rao X, Rajagopalan S. An emerging role of dipeptidyl peptidase 4(DPP4) beyond glucose control: potential implications in cardiovascular disease[J]. Atherosclerosis, 2013, 226(2): 305-314.

[12] Thomas MC. The potential and pitfalls of GLP-1 receptor agonists for renal protection in type 2 diabetes[J]. Diabetes

Metab, 2017, 43(Suppl 1): 2S20-2S27.

[13] Klemann C, Wagner L, Stephan M, *et al*. Cut to the chase: a review of CD26/dipeptidyl peptidase-4's (DPP4) entanglement in the immune system[J]. Clin Exp Immunol, 2016, 185(1): 1-21.

[14] Wang Z, Grigo C, Steinbeck J, *et al*. Soluble DPP4 originates in part from bone marrow cells and not from the kidney[J]. Peptides, 2014, 57: 109-117.

[15] Tiruppathi C, Miyamoto Y, Ganapathy V, *et al*. Hydrolysis and transport of proline-containing peptides in renal brush-border membrane vesicles from dipeptidyl peptidase Ⅳ-positive and dipeptidyl peptidase Ⅳ-negative rat strains[J]. J Biol Chem, 1990, 265(3): 1476-1483.

[16] Girardi AC, Fukuda LE, Rossoni LV, *et al*. Dipeptidyl peptidase Ⅳ inhibition downregulates Na^+-H^+ exchanger NHE3 in rat renal proximal tubule[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2008, 294(2): F414- F422.

[17] Yang J, Campitelli J, Hu G, *et al*. Increase in DPP-Ⅳ in the intestine, liver and kidney of the rat treated with high fat diet and streptozotocin[J]. Life Sci, 2007, 81(4): 272-279.

[18] Glorie LL, Verhulst A, Matheeussen V, *et al*. DPP4 inhibition improves functional outcome after renal ischemia-reperfusion injury[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2012, 303(5): F681-F688.

[19] Reichetzeder C, von Websky K, Tsuprykov O, *et al*. Head-to-head comparison of structurally unrelated dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the setting of renal ischemia reperfusion injury[J]. Br J Pharmacol, 2017, 174(14): 2273-2286.

[20] Chen YT, Wallace CG, Yang CC, *et al*. DPP-4 enzyme deficiency protects kidney from acute ischemia-reperfusion injury: role for remote intermittent bowel ischemia-reperfusion preconditioning[J]. Oncotarget, 2017, 8(33): 54821-54837.

[21] Hasan AA, Hocher B. Role of soluble and membrane-bound dipeptidyl peptidase-4 in diabetic nephropathy[J]. J Mol Endocrinol, 2017, 59(1): R1-R10.

[22] von Websky K, Reichetzeder C, Hocher B. Physiology and pathophysiology of incretins in the kidney[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2014, 23(1): 54-60.

[23] Skov J. Effects of GLP-1 in the kidney[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2014, 15(3): 197-207.

[24] Mima A, Hiraoka-Yamomoto J, Li Q, *et al*. Protective effects of GLP-1 on glomerular endothelium and its inhibition by PKCβ activation in diabetes[J]. Diabetes, 2012, 61(11): 2967-2979.

[25] Mikov M, Pavlović N, Stanimirov B, *et al*. DPP-4 inhibitors: renoprotective potential and pharmacokinetics in type 2 diabetes mellitus patients with renal impairment[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2020, 45(1): 1-14.

[26] Nicotera R, Casarella A, Longhitano E, *et al*. Antiproteinuric effect of DPP-Ⅳ inhibitors in diabetic and non-diabetic kidney diseases[J]. Pharmacol Res, 2020, 159: 105019.

[27] Jo CH, Kim S, Park JS, *et al*. Anti-inflammatory action of sitagliptin and linagliptin in doxorubicin nephropathy[J]. Kidney Blood Press Res, 2018, 43(3): 987-999.

[28] Gangadharan Komala M, Gross S, Zaky A, *et al*. Saxagliptin reduces renal tubulointerstitial inflammation, hypertrophy and fibrosis in diabetes[J]. Nephrology (Carlton), 2016, 21(5): 423-431.

[29] Matsui T, Nakashima S, Nishino Y, *et al*. Dipeptidyl peptidase-4 deficiency protects against experimental diabetic nephropathy partly by blocking the advanced glycation end products-receptor axis[J]. Lab Invest, 2015, 95(5): 525-533.

[30] Surendran S, Sapkal R, Paul D, *et al*. Effect of resveratrol on dipeptidyl peptidase-4 inhibitors pharmacokinetics: an *in vitro* and *in vivo* approach[J]. Chem Biol Interact, 2020, 315: 108909.

[31] Kodera R, Shikata K, Takatsuka T, *et al*. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor ameliorates early renal injury through its anti-inflammatory action in a rat model of type 1 diabetes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 443(3): 828-833.

[32] Xie Y, Bowe B, Gibson AK, *et al*. Comparative effectiveness of SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors, and sulfonylureas on risk of kidney outcomes: emulation of a target trial using health care databases[J]. Diabetes Care, 2020, 43(11): 2859-2869.

[33] Han SJ, Ha KH, Lee N, *et al*. Effectiveness and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in older adults with type 2 diabetes: a nationwide population-based study[J]. Diabetes Obes Metab, 2021, 23(3): 682-691.

[34] Cooper ME, Perkovic V, Groop PH, *et al*. Hemodynamic effects of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin with renin-angiotensin system inhibitors in type 2 diabetic patients with albuminuria[J]. J Hypertens, 2019, 37(6): 1294-1300.

[35] Cristiano EA, Miles JM, Worsham S, *et al*. Decreased mortality after long-term treatment with dipeptidyl peptidase-4

inhibitors: a retrospective study of U.S. veterans with type 2 diabetes[J]. Endocr Pract, 2022, 28(1): 8-15.

[36] Mosenzon O, Leibowitz G, Bhatt DL, *et al*. Effect of saxagliptin on renal outcomes in the SAVOR-TIMI 53 trial[J]. Diabetes Care, 2017, 40(1): 69-76.

[37] Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, *et al*. Effect of linagliptin *vs* placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial[J]. J Am Med Assoc, 2019, 321(1): 69-79.

（编辑：虞　瑛）

广 告 索 引

封二　华领医药技术(上海)有限公司
封三　CSL Behring
封底　中国医药工业信息中心
前彩插1　赛诺菲(中国)投资有限公司
前彩插2　《世界临床药物》杂志征订信息
中彩插1　山东罗欣药业集团股份有限公司
中彩插2　北京泰德制药
后彩插1　山东齐鲁制药集团有限公司
后彩插2　上海君实生物医药科技股份有限公司