

利拉鲁肽对急性肾损伤的作用及机制研究

Research on the effects and mechanisms of liraglutide on acute kidney injury

周璇^{1a}, 周晶晶^{1a}, 杜亚丽²,
林佩瑜^{1a}, 王琪瑛^{1b}, 陈健³

(1. 温州医科大学 附属第二医院, a. 药学部;
b. 临床研究中心, 浙江 温州 325000; 2. 浙江大学
附属邵逸夫医院 药学部, 浙江 绍兴 312300;
3. 浙江省台州医院, 浙江 台州 317013)

ZHOU Xuan^{1a}, ZHOU Jing-jing^{1a},
DU Ya-li², LIN Pei-yu^{1a},
WANG Qi-ying^{1b}, CHEN Jian³

(1. a. Department of Pharmacy; b.
Clinical Research Center, The Second
Affiliated Hospital of Wenzhou Medical
University, Wenzhou 325000, Zhejiang
Province, China; 2. Department of
Pharmacy, Sir Run Run Shaw Hospital
Affiliated to School of Medicine of
Zhejiang University, Shaoxing 312300,
Zhejiang Province, China; 3. Taizhou
Hospital of Zhejiang Province, Taizhou
317013, Zhejiang Province, China)

基金项目: 温州市科技局基金支持项目
(Y20220897)

作者简介: 周璇(1980-), 女, 副主任药师, 主要
从事医院药学、临床药学和临床药理
方面的工作和研究

通信作者: 陈健, 副主任医师
MP: 13958585522

E-mail: chenjian@enzemed.com

摘要:目的 探究利拉鲁肽对顺铂诱导的肾小管上皮(HK-2)细胞急性肾损伤的作用及相关机制。方法 将HK-2细胞随机分为对照组、模型组和实验组。对照组常规培养,模型组用 $20\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 顺铂试剂处理48 h,实验组在模型组的基础上用100 nM利拉鲁肽试剂共同处理48 h。用细胞计数试剂盒-8(CCK-8)法检测细胞增殖活性,用蛋白质印迹法检测半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase 3)、活化的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(C-Caspase3)、B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(BAX)、核因子E2相关因子2(Nrf-2)、超氧化物歧化酶2(SOD2)、血红素加氧酶1(HO-1)和内参 β -actin蛋白相对表达水平,用实时荧光定量聚合酶链反应法检测肾损伤分子-1(Kim-1)、Bcl-2和BAX相关信使核糖核酸(mRNA)相对表达水平,用原位末端标记法(TUNEL)检测细胞凋亡情况,用超氧化物阴离子荧光探针(DHE)法检测活性氧(ROS)水平。结果 CCK-8法检测得出, $100\ \text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 作为利拉鲁肽最佳干预浓度。干预48 h后,对照组、模型组和实验组的Kim-1 mRNA相对表达水平分别为 0.98 ± 0.25 、 56.23 ± 23.25 和 2.61 ± 0.79 ;BAX/Bcl-2 mRNA相对表达水平分别为 1.01 ± 0.08 、 15.47 ± 3.01 和 5.41 ± 0.54 ;细胞凋亡率分别为 $(5.60\pm0.40)\%$ 、 $(40.00\pm4.79)\%$ 和 $(6.40\pm0.87)\%$;DHE阳性率荧光值分别为 1.95 ± 0.03 、 3.01 ± 0.28 和 1.51 ± 0.13 ;Nrf-2蛋白相对表达水平分别为 0.80 ± 0.01 、 0.47 ± 0.01 和 0.68 ± 0.02 ;SOD2蛋白相对表达水平分别为 0.96 ± 0.04 、 0.57 ± 0.28 和 0.91 ± 0.04 ;HO-1蛋白相对表达水平分别为 1.01 ± 0.08 、 0.47 ± 0.05 和 1.56 ± 0.18 。模型组与对照组比较、实验组与模型组比较,上述指标在统计学上差异均有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.001$, $P<0.0001$)。结论 利拉鲁肽可以降低顺铂诱导的急性肾损伤肾小管上皮细胞凋亡率与氧化应激水平,并提高超氧化物水平。

关键词:利拉鲁肽;顺铂;急性肾损伤;肾小管上皮细胞;氧化应激

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.09.012

中图分类号:R977.15 **文献标志码:**A

文章编号:1001-6821(2026)09-1271-06

Abstract: Objective To investigate the effect and mechanism of liraglutide on cisplatin-induced acute kidney injury in renal tubular epithelial (HK-2) cells. Methods HK-2 cells were randomly divided into control group, model group and experimental group. The control group was cultured conventionally, the model group was treated with $20\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ cisplatin reagent for 48 hours, and the experimental group was treated with 100 nM liraglutide reagent in addition to the model group for 48 hours. Cell proliferation activity was detected by cell counting kit-8 (CCK-8) method. Western blot was used to detect cysteine-aspartic acid protease 3 (Caspase 3), cleaved cysteine-aspartic acid

protease 3 (C - Caspase3), B cell lymphoma - 2 (Bcl - 2) associated X protein (BAX), nuclear factor E2 related factor 2 (Nrf - 2), superoxide dismutase 2 (SOD2), heme oxygenase - 1 (HO - 1) and reference β - actin protein relative expression levels; the relative expression levels of kidney injury molecule - 1 (Kim - 1), BAX and Bcl - 2 related messenger ribonucleic acid (mRNA) were detected by real - time fluorescent quantitative polymerase chain reaction, and cell apoptosis was detected by terminal deoxynucleotidyl transferase - mediated dUTP nick end labeling (TUNEL). Reactive oxygen species (ROS) levels were measured by superoxide anion fluorescent probe (DHE).

Results CCK - 8 assay showed that $100 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ was the optimal intervention concentration of liraglutide. After 48 hours of intervention, the relative expression levels of Kim - 1 mRNA in control group, model group and experimental group were 0.98 ± 0.25 , 56.23 ± 23.25 and 2.61 ± 0.79 , respectively; BAX /Bcl - 2 mRNA relative expression levels were 1.01 ± 0.08 , 15.47 ± 3.01 and 5.41 ± 0.54 , respectively; the apoptosis rates were $(5.60 \pm 0.40)\%$, $(40.00 \pm 4.79)\%$ and $(6.40 \pm 0.87)\%$, respectively; the fluorescence value of positive rates of DHE were 1.95 ± 0.03 , 3.01 ± 0.28 and 1.51 ± 0.13 , respectively; the relative expression levels of Nrf - 2 protein were 0.80 ± 0.01 , 0.47 ± 0.01 and 0.68 ± 0.02 , respectively; the relative expression levels of SOD2 protein were 0.96 ± 0.04 , 0.57 ± 0.28 and 0.91 ± 0.04 , respectively; the relative expression levels of HO - 1 were 1.01 ± 0.08 , 0.47 ± 0.05 and 1.56 ± 0.18 , respectively. There were statistically significant differences in the above indicators between model group and control group, and between experimental group and model group ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$, $P < 0.0001$). **Conclusion** Liraglutide can reduce the apoptosis rate and oxidative stress level of renal tubular epithelial cells in cisplatin - induced acute kidney injury, and increase the level of superoxide.

Key words: liraglutide; cisplatin; acute kidney injury; renal tubular epithelial cell; oxidative stress

顺铂 (cisplatin) 是临床常用的高效化疗药物, 对肺癌、头颈部鳞癌、膀胱癌等多种实体肿瘤疗效显著, 但其易在近端肾小管上皮细胞蓄积, 通过激活凋亡、诱导氧化应激及线粒体损伤等方式导致肾毒性^[1], 成为药物性急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 的常见病因。接受顺铂治疗的患者 AKI 发病率约 30%^[2], 尽管现有防治措施可以部分缓解, 肾毒性仍是限制其应用的主要因素。利拉鲁肽 (liraglutide) 作为人胰高糖素样肽 - 1 (glucagon - like peptide - 1, GLP - 1) 类似物, 临床用于糖尿病治疗, 其肾保护作用独立于降糖效应。鉴于其对糖尿病肾病的明确保护作用^[3], 且 AKI 的氧化应激、细胞凋亡等病理机制与 GLP - 1 类似物作用靶点高度契合^[4], 推测其可能改善顺铂诱导的 AKI。本研究以人肾小管上皮细胞实验研究利拉鲁肽对 AKI 的影响, 通过构建顺铂诱导的细胞损伤模型, 用利拉鲁肽进行干预, 从细胞活力、凋亡水平、氧化应激指标及相关蛋白表达等方面, 探究利拉鲁肽对顺铂诱导急性肾损伤细胞的保护作用及潜在机制。

材料与方法

1 材料

细胞 人肾小管上皮细胞 (HK - 2), 购自湖北武

汉普诺赛生命科技有限公司。

药品与试剂 利拉鲁肽注射液, 规格: $3 \text{ mL}/18 \text{ mg}$ (预填充注射笔), 批号: 2020S00257, 注册证号: 国药准字 JS20190122, 丹麦 Novo Nordisk 公司生产; 顺铂, 规格: 每瓶 50 mg , 纯度: 99.84%, 批号: S116618, 美国 Selleck Chemicals 公司生产; 末端脱氧核苷酸转移酶 dUTP 标记试剂盒 (terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling kit, TUNEL), 湖北武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司生产; 细胞计数试剂盒 - 8 (cell counting kit - 8, CCK - 8) 和二氢乙啶 (dihydroethidium, DHE) 超氧化物阴离子荧光探针, 均由上海碧云天生物科技公司生产; Trizol 试剂盒、逆转录试剂盒、荧光定量聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 试剂盒, 均由北京全式金公司生产。

仪器 Varioskan LUX 多功能酶标仪、NanoDrop One 微量分光光度计、Sovall LYNX 4000 高速冷冻离心机, 均为美国 Thermo Forma 公司产品; Mini - PROTEAN Tetra Cell 凝胶电泳仪、XRS + 凝胶成像仪、CFX96 荧光定量 PCR 仪, 均为美国 Bio - Rad 公司产品; C2si 共聚焦显微镜, 上海尼康仪器有限公司产品; SP8 激光扫描共聚焦显微镜, 德国徕卡公司产品。

2 实验方法

2.1 细胞培养^[5]

将 HK-2 细胞置于 37 ℃、5% CO₂ 环境,用含有 10% 胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)、1% 青链霉素双抗杜尔贝科改良伊格尔培养基(Dulbecco's modified eagle medium, DMEM)的葡萄糖基础培养基贴壁培养,每隔 1 天更换 1 次培养基,待培养瓶细胞覆盖率达到 80% 以上,进行消化、传代培养以及后续实验。

2.2 细胞分组与处理方法

将 HK-2 细胞随机分为对照组、模型组和实验组。对照组细胞进行常规培养,用磷酸盐缓冲溶液(phosphate buffer solution, PBS)处理;模型组细胞用 20 μmol 顺铂处理;实验组细胞用 20 μmol · L⁻¹ 顺铂和 100 nmol · L⁻¹ 利拉鲁肽共同处理。分别在处理 12、24 和 48 h 观察对照组、模型组和实验组的情况。

2.3 CCK-8 法检测细胞活力^[6]

取对数生长期的 HK-2 细胞,调整细胞密度为 1×10^5 cell · mL⁻¹,接种至 96 孔板中,在 37 ℃、5% CO₂ 环境培养,待贴壁后用无血清的 DMEM 基础培养基培养 12 h。顺铂给药剂量为 20 μmol · L⁻¹,利拉鲁肽的剂量分别为 0.1、1.0、10.0、100.0、200.0 nmol · L⁻¹。给药 24 h 后,每孔加入 CCK-8 溶液 10 μL,分别在加入后的 0.5、1.0、2.0、4.0 h,用酶标仪测 450 nm 的光密度值。

2.4 蛋白质印迹法检测各细胞蛋白相对表达水平^[7]

取对数生长期的 HK-2 细胞,调整细胞密度为 1.5×10^5 cell · mL⁻¹,按“2.2”的方法进行分组和处理,培养 48 h 后,在培养板中刮取细胞,用配置好的缓冲裂解液裂解 15 min,在 4 ℃ 下,收集裂解液获得总蛋白,并用考马斯亮蓝法(595 nm 波长)测定各组蛋白浓度。配制适宜的电泳凝胶,然后吸取样品 10 μL 加入泳道中开始电泳。电泳结束后,用恒流湿转法转膜。5% 脱脂牛奶浸泡 2 h,分别加入半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(cysteine-aspartic acid protease 3, Caspase3)、活化的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(cleaved cysteine-aspartic acid protease 3, C-Caspase3)、B 细胞淋巴瘤-2(B cell lymphoma-2, Bcl-2)相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)、核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf-2)、超氧化物歧化酶 2(superoxide dismutase 2, SOD2)、血红素加氧酶 1(heme oxygenase 1, HO-1)和内参 β-actin 的特异性一抗,4 ℃ 过夜,用二抗溶液(1:5 000)室温孵育 1 h。

用增强型化学发光显影液显影,放入成像仪暗室内自动曝光。以 β-actin 为内参对照,计算各蛋白相对表达水平。

2.5 RT-qPCR 法检测细胞相关 mRNA 相对表达水平^[8]

收集分组处理后的各组 HK-2 细胞,用 Trizol 法提取总 RNA,用逆转录试剂盒对其进行逆转录,之后配置体系进行 PCR 扩增,得到 Ct 值,以 β-actin 为内参,用 2^{-ΔΔCt} 法计算肾损伤分子-1(kidney injury molecule-1, Kim-1)、BAX 和 Bcl-2 mRNA 相对表达水平。

2.6 Tunel 试剂盒测定细胞凋亡率^[9]

收集分组处理后的各组 HK-2 细胞,接种到有爬片的 12 孔版中,用 4% 多聚甲醛固定液进行固定,用 0.5% TritonX-100 通透液孵育后,经磷酸盐缓冲液清洗,用 Tunel 缓冲液孵育,随后滴加细胞核染色工作液,室温避光孵育,对细胞核进行复染。封片并置于荧光显微镜下观察,计算肾细胞凋亡率。肾细胞凋亡率 = Tunel 阳性细胞数/总细胞数 × 100%。

2.7 超氧化物阴离子荧光探针(dihydroethidium, DHE)染色法检测氧化应激水平^[10]

收集分组处理后的各组 HK-2 细胞,接种到有爬片的 12 孔版中,用 4% 多聚甲醛固定液进行固定,用配好的 DHE 染色液(配置比例为 1:1 000,避光)室温孵育,将爬片经磷酸盐缓冲液清洗,封片,用荧光显微镜于 535 nm 处激发波长,观察染色情况。

3 统计学处理

用 Graphpad Prism 9.5 软件进行统计分析。数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间数据比较用单因素方差分析。

结 果

1 利拉鲁肽对顺铂诱导 AKI 的 HK2 细胞存活率的影响

用浓度为 0、1、10、100、200 nmol · L⁻¹ 的利拉鲁肽联合顺铂处理细胞 24 h,检测细胞存活率分别为 (81.68 ± 3.08)%、(84.77 ± 7.20)%、(83.78 ± 6.34)%、(98.87 ± 6.96)% 和 (95.44 ± 4.76)%。与 0 nmol · L⁻¹ 相比,低浓度利拉鲁肽(1、10 nmol · L⁻¹)联合处理时,细胞存活率在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);当利拉鲁肽浓度升至 100、200 nmol · L⁻¹ 时,细胞存活率均上升,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。上述实验表明,利拉鲁肽对顺铂诱导的损伤在 100 ~ 200 nmol · L⁻¹ 浓度区间可以显著改善细胞存活状态,本实验用 100 nmol · L⁻¹ 利拉

鲁肽浓度进行后续实验。

2 利拉鲁肽对顺铂诱导细胞凋亡及肾损伤标志物的调控作用

处理 12 和 24 h 时,模型组与实验组的 Caspase-3、C-Caspase-3 及 Bax 蛋白相对表达水平比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);处理 48 h 时,实验组与模型组相比,C-caspase-3 和 Bax 蛋白相对表达水平均显著下降($P < 0.05$, $P < 0.001$),Caspase3 蛋白相对表达水平在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

3 利拉鲁肽对急性肾损伤 HK-2 细胞中肾损伤和凋亡相关 mRNA 表达的影响

模型组与对照组相比较,细胞中的 *KIM1*、*BAX* 和 *BAX/Bcl-2* mRNA 相对表达水平均显著升高($P < 0.05$, $P < 0.001$),*Bcl-2* mRNA 相对表达水平显著降低($P < 0.0001$);实验组和模型组相比,*KIM1*、*BAX* 和 *BAX/Bcl-2* mRNA 相对表达水平均显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),*Bcl-2* mRNA 相对表达水平显著增加($P < 0.001$),见表 2。

4 利拉鲁肽对急性肾损伤 HK-2 细胞凋亡率的影响

对照组、模型组和实验组的 HK-2 细胞凋亡率分别为(5.60 ± 0.40)%、(40.00 ± 4.79)% 和

(6.40 ± 0.87)%。模型组的细胞凋亡率显著高于对照组($P < 0.05$),实验组的细胞凋亡率显著低于模型组($P < 0.05$)。

5 利拉鲁肽改善急性肾损伤 HK-2 细胞氧化应激

对照组、模型组和实验组细胞的氧化应激率相对荧光值分别为 1.95 ± 0.03 、 3.01 ± 0.28 和 1.51 ± 0.13 。模型组的细胞氧化应激对应荧光值显著高于对照组($P < 0.05$),实验组的细胞氧化应激相对荧光值显著低于模型组($P < 0.05$)。

6 利拉鲁肽对急性肾损伤 HK-2 细胞中氧化应激相关蛋白表达的影响

模型组与对照组比较,细胞中的 Nrf-2、SOD2 和 HO-1 蛋白相对表达水平均显著降低(均 $P < 0.05$);实验组与模型组相比较,细胞中的 Nrf-2、SOD2 和 HO-1 蛋白相对表达水平均显著升高(均 $P < 0.05$),见图 1 和表 3。

7 利拉鲁肽对急性肾损伤 HK-2 细胞中超氧化物 mRNA 表达的影响

对照组、模型组和实验组的 *SOD2* mRNA 相对表达水平分别为 0.91 ± 0.10 、 0.28 ± 0.03 和 0.69 ± 0.03 。模型组细胞的 *SOD2* mRNA 相对表达水平显著低于对照组($P < 0.05$),实验组细胞的 *SOD2* mRNA 相对表达水平显著高于模型组($P < 0.05$)。

表 1 各组细胞的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)、活化的(C-)Caspase-3 及 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关 X 蛋白(Bax)相对表达水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the relative expression levels of Caspase-3, activated (C-) Caspase-3 and B cell lymphoma-2(Bcl-2) related X protein (Bax) in cells in different groups($\bar{x} \pm s$)

Item	n	Model			Experimental		
		12 h	24 h	48 h	12 h	24 h	48 h
Caspase 3	8	0.83 ± 0.06	0.83 ± 0.08	0.85 ± 0.05	0.95 ± 0.07	0.82 ± 0.03	0.68 ± 0.04
C-Caspase 3	8	0.51 ± 0.02	0.81 ± 0.03	0.97 ± 0.04	0.65 ± 0.02	0.90 ± 0.06	$0.78 \pm 0.05^*$
Bax	8	1.11 ± 0.02	1.47 ± 0.04	1.66 ± 0.05	1.20 ± 0.02	1.38 ± 0.03	$1.46 \pm 0.05^{***}$

Compared with model group at the same time, * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$.

表 2 各组细胞肾损伤和凋亡相关 mRNA 相对表达水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of relative expression levels of renal injury and apoptosis related mRNA among each group of cells($\bar{x} \pm s$)

Item	n	<i>KIM-1</i>	<i>Bcl-2</i>	<i>BAX</i>	<i>BAX/Bcl-2</i>
Control	8	0.98 ± 0.25	1.02 ± 0.10	1.02 ± 0.09	1.01 ± 0.08
Model	8	$56.23 \pm 23.25^*$	$0.21 \pm 0.02^{****}$	$3.04 \pm 0.38^{***}$	$15.47 \pm 3.01^{***}$
Experimental	8	$2.61 \pm 0.79^{\#}$	$0.50 \pm 0.04^{###}$	2.59 ± 0.11	$5.41 \pm 0.54^{\#\#}$

Control group: Routine culture; Model group: $20 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ cisplatin treated cells; Experimental group: $20 \mu\text{m}$ cisplatin and $100 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ liraglutide treated cells; Compared with control group, * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$; Compared with model group, $^{\#} P < 0.05$, $^{\#\#} P < 0.01$, $^{###} P < 0.001$.

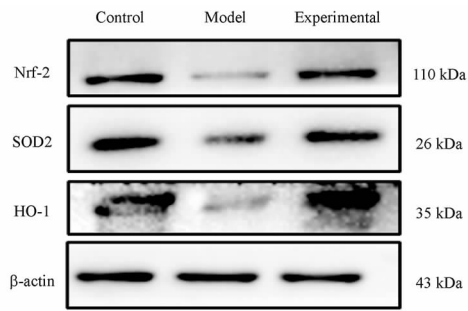


图1 蛋白质印迹法检测利拉鲁肽对各组 HK-2 细胞氧化应激相关蛋白相对表达水平

Figure 1 The relative expression levels of liraglutide on oxidative stress-related proteins in HK-2 cells of each group

表3 各组细胞氧化应激相关蛋白相对表达水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the relative expression levels of oxidative stress-related proteins in cells in each group ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	Nrf-2	SOD2	HO-1
Control	8	0.80 ± 0.01	0.96 ± 0.04	1.01 ± 0.08
Model	8	0.47 ± 0.01 ****	0.57 ± 0.28 **	0.47 ± 0.05 *
Experimental	8	0.68 ± 0.02 ###	0.91 ± 0.04 ##	1.56 ± 0.18 ##

Compared with control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, **** $P < 0.0001$;

Compared with model group, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$.

讨论

本研究证实,利拉鲁肽可以通过抑制氧化应激和细胞凋亡减轻顺铂诱导的 HK-2 细胞损伤。顺铂是应用最广泛的化疗药物之一,AKI 是顺铂治疗的主要风险^[11]。其肾毒性主要源于对近端肾小管上皮细胞的选择性损伤,尤其是近端肾小管上皮细胞,因高表达顺铂转运蛋白而成为肾毒性损伤的主要靶点^[12],氧化应激和细胞凋亡被普遍认为是这一过程中的核心病理环节。利拉鲁肽是一种长效的 GLP-1 类似药,与人 GLP-1 具有 97% 的序列同源性^[13],目前,利拉鲁肽被广泛用于治疗肥胖症、糖尿病、心血管疾病等^[14]。本研究以 HK-2 细胞为模型,在细胞层面系统验证了利拉鲁肽对顺铂肾损伤的保护作用,并初步明确其作用于疾病的核心病理,有望成为疾病治疗的候选药物。

近年来,GLP-1 类似药的肾保护作用日益受到关注。XU 等^[15]在动物实验中发现,利拉鲁肽可以减轻顺铂诱导的小鼠 AKI,其研究侧重于肾功能指标改善,未深入探讨氧化应激的具体调控通路。EL-GOHARY 等^[16]在大鼠模型中发现,利拉鲁肽可

以激活 Nrf-2/HO-1、抑制 NLRP3 炎症小体介导的焦亡,并调控 Bax/Bcl-2 缓解顺铂肾损伤,2 者主要研究对象为大小鼠,均为预防性提前干预,与临床实际应用场景存在一定差距。本研究从细胞层面证实了利拉鲁肽对肾小管上皮细胞的直接保护作用,系统评估了利拉鲁肽对顺铂损伤 HK-2 细胞的浓度依赖性和时间依赖性保护效应,明确了其有效作用范围;在检测凋亡指标方面,通过 Tunnel 实验,同时评估了 BAX 和 Bcl-2 mRNA 相对表达水平变化,并计算 BAX/Bcl-2 比值,多维度证实了利拉鲁肽对细胞凋亡的抑制作用;本研究检测了氧化应激的关键指标 (ROS、SOD2),将抗氧化效应与凋亡抑制直接关联,初步揭示了二者间的逻辑关系。值得注意的是,本研究结果与 GLP-1 类似药在糖尿病肾病中的保护机制高度一致,提示 GLP-1 受体下游信号通路在不同肾病模型中可能存在共性的保护机制,这一发现为该类药物跨适应症应用提供了理论依据。本研究仍存在一定的局限性。本研究仅使用 HK-2 细胞,但顺铂肾损伤同时累及远端小管和集合管等,本结论仅能说明利拉鲁肽对近端小管上皮细胞的直接保护作用,无法排除其在其他肾实质细胞类型中可能存在的不同效应甚至相反调节作用。

本研究提示,在 HK-2 细胞模型中证实利拉鲁肽可以通过抑制氧化应激和细胞凋亡减轻顺铂诱导的肾小管上皮细胞损伤。该发现为利拉鲁肽作为顺铂肾毒性辅助治疗药物的潜在应用提供了细胞层面的实验依据,拓展了 GLP-1 类似药的肾保护谱系。未来研究需在动物模型和临床试验中进一步验证其有效性与安全性,以推动其临床转化。

参考文献:

- [1] YANG Y, MENG L, WU S, *et al.* LIGHT deficiency aggravates cisplatin-induced acute kidney injury by upregulating mitochondrial apoptosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 89 (Pt A): 106999.
- [2] CURRY J N, MCCORMICK J A. Cisplatin-induced kidney injury: Delivering the goods [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33(2): 255—256.
- [3] SLOMSKI A. Liraglutide may reduce diabetic kidney disease [J]. *Jama*, 2017, 318(16): 1532.
- [4] LIU D, JIN F, SHU G, *et al.* Enhanced efficiency of mitochondria-targeted peptide SS-31 for acute kidney injury by pH-responsive and AKI-kidney targeted nanopolyplexes [J/OL]. *Biomaterials*, 2019, 211: 57—67. 2019-08-31 [2025-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31085359/>.
- [5] GAO Y, LU X, ZHANG G, *et al.* DRD4 alleviates acute kidney injury by suppressing ISG15/NOX4 axis-associated oxidative stress

- [J/OL]. *Redox Biol*, 2024, 70: 103078. 2024 - 04 - 30 [2025 - 05 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38354631/>.
- [6] LUO X, LI Y, WANG B, *et al*. Carnosine alleviates cisplatin - induced acute kidney injury by targeting Caspase - 1 regulated pyroptosis [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 167: 115563. 2023 - 11 - 30 [2025 - 05 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37742605/>.
- [7] 聂丙飞, 陈煌辉, 谭群杰, 等. 槲皮素联合铁死亡抑制药对草酸钙诱导的 HK - 2 细胞损伤的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(14): 2028—2032.
- [8] 周振鹏, 孟庆荣, 王世平. 比卡鲁胺通过 CDH7 调控 MAPK - ERK 信号通路影响前列腺癌 LNCaP 细胞的恶性生物学行为的研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2026, 42(5): 686—692.
- [9] 殷思敏, 王思怡, 黄东升, 等. 和厚朴酚调控 Klotho 改善顺铂诱导小鼠急性肾损伤的研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(19): 2798—2802.
- [10] 孙凌云, 蔡佳盈, 沈世忠, 等. 达格列净对高糖诱导的人近端肾小管细胞损伤的保护作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(8): 777—781.
- [11] TIAN Z, WU Y, YI B, *et al*. ESCRT III - mediated lysosomal repair improve renal tubular cell injury in cisplatin - induced AKI [J]. *Autophagy*, 2025, 21(9): 1927—1944.
- [12] LI J, SHI X, CHEN Z, *et al*. Aldehyde dehydrogenase 2 alleviates mitochondrial dysfunction by promoting PGC - 1 α - mediated biogenesis in acute kidney injury [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(1): 45.
- [13] LI Y K, MA D X, WANG Z M, *et al*. The glucagon - like peptide - 1 (GLP - 1) analog liraglutide attenuates renal fibrosis [J/OL]. *Pharmacol Res*, 2018, 131: 102—111. 2018 - 05 - 30 [2025 - 05 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29530599/>.
- [14] 张洁, 董闪闪, 康岩, 等. 利拉鲁肽对食源性肥胖大鼠下丘脑 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(5): 703—707.
- [15] XU C, LU C, WANG Z, *et al*. Liraglutide abrogates nephrotoxic effects of chemotherapies [J/OL]. *Pharmacol Res*, 2023, 189: 106680. 2023 - 03 - 31 [2025 - 05 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36746359/>.
- [16] EL - GOHARY R M, GHALWASH A A, AWAD M M, *et al*. Novel insights into the augmented effect of curcumin and liraglutide in ameliorating cisplatin - induced nephrotoxicity in rats; Effects on oxidative stress, inflammation, apoptosis and pyroptosis via GSK - 3 β [J/OL]. *Arch Biochem Biophys*, 2023, 749: 109801. 2023 - 11 - 30 [2025 - 05 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37884117/>.

(本文编辑:马凌云 收稿日期 2025 - 09 - 13)

· 科学文摘 ·

戈沙妥珠单抗联合帕博利珠单抗治疗晚期三阴性乳腺癌的临床研究

引自:TOLANEY S M, DE AZAMBUJA E, KALINSKY K, *et al*. Sacituzumab govitecan plus pembrolizumab for advanced triple - negative breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2026, 394(4): 354—366.

三阴性乳腺癌是一种侵袭性癌症亚型,既往未经治疗的程序性死亡配体 1 (PD - L1) 阳性、局部晚期不可切除或转移的癌症三阴性乳腺癌患者仍需改善预后。本研究为一项 3 期开放标签国际试验,以 1: 1 的比例将患者随机分为试验组和对照组,试验组患者接受戈沙妥珠单抗联合帕博利珠单抗治疗,对照组患者接受化疗联合帕博利珠单抗进行治疗。主要终点是通过盲法独立中央审查评估的无进展生存期。次要终点包括由盲法独立中央审查评估的总生存期、客观反应(完全或部分反应)和反应持续时间,以及安全性。共纳入 443 例患者,其中试验组 221 例、对照组 222 例。试验组的中位无进展生存期为 11.2 个月[95% 置信区间(CI), 9.3 ~ 16.7], 对照组为 7.8 个月(95% CI, 7.3 ~ 9.3)(疾病进展或死亡的风险比为 0.65; 95% CI 为 0.51 ~ 0.84; 双侧 $P < 0.001$)。总体生存数据尚不成熟。试验组的客观反应患者百分比为 60% (95% CI, 53 ~ 66), 对照组为 53% (95% CI, 46 ~ 60); 在有反应的患者中,反应的中位持续时间分别为 16.5 个月(95% CI, 12.7 ~ 19.5) 和 9.2 个月(95% CI, 7.6 ~ 11.3)。试验组 71% 的患者和对照组 70% 的患者发生了 3 级或更高级别的不良事件; 因不良事件而停药的发生率分别为 12% 和 31%。每组中有 3% 的患者发生了导致死亡的不良事件。在既往未经治疗的 PD - L1 阳性、晚期三阴性癌症患者中,戈沙妥珠单抗联合帕博利珠单抗与化疗联合帕博利珠单抗比较,显著延长了无进展生存期。