

基于新靶点的抗糖尿病药物研究进展

王薪宁, 徐 斌, 周金培, 张惠斌*

(中国药科大学江苏省抗代谢性疾病药物重点实验室, 南京 210009)

摘 要 随着研究者对糖尿病发病机制研究的不断深入, 许多治疗糖尿病的新靶点不断被发现和报道, 多种抗糖尿病新药(如利格列汀、艾塞那肽、达格列净等)陆续上市, 有多个针对不同靶点的新药处于临床后期研究阶段, 这些进展将为糖尿病的治疗提供新的手段。G 蛋白偶联受体 119(GPR119)、G 蛋白偶联受体 40(GPR40)、G 蛋白偶联受体 120(GPR120)、单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)、Apelin 受体以及糖原合成酶激酶 3 β (GSK3 β)是几类在当前和未来具有研究价值和开发潜力的抗糖尿病药物新靶点。本文总结了这些靶点的作用途径, 并对基于这些新靶点的药物及其研发现状进行了综述。

关键词 2 型糖尿病; 新靶点; 胰岛素; β 细胞; 研究进展; G 蛋白偶联受体 119; G 蛋白偶联受体 40; 糖原合成酶激酶 3 β

中图分类号 R914 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2015)02-0141-12

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20150202

Advances of anti-diabetic drugs based on new targets

WANG Xinning, XU Bin, ZHOU Jinpei, ZHANG Huibin*

Jiangsu Key Laboratory of Anti-metabolic Drugs, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract With the deepening of research, different new anti-diabetic drug targets have been discovered and reported, several categories of anti-diabetic drugs(linagliptin, exenatide, dapagliflozin, etc.) have been brought to the market and some new drugs acting on different targets are in late-stage clinical trials. All these progresses provide new means for overcoming diabetes. GPR119, GPR120, GPR40, AMPK, apelin receptor and GSK3 β are anti-diabetic targets with great research values in current days and the future. This article reviews the mechanisms, drugs and research advances with respect to the above-mentioned targets.

Key words type 2 diabetes; new target; insulin; β cell; research advance; GPR119; GPR40; GSK3 β

This study was supported by China National Key High-Tech Innovation Project for the R&D of Novel Drugs (No. 2013ZX09301303-002) and the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (No. BK20141349)

随着人类生活水平的提高, 生活方式的改变, 糖尿病的发病率在不断上升并且呈现全球化和低龄化的特征。据统计, 全球糖尿病患者已超过 3 亿人, 其中 2 型糖尿病占 90% 以上, 到 2030 年, 患病人数将超过 4 亿^[1]。当前已有许多药物靶点被发现并被应用于糖尿病治疗领域, 但由于靶点机制问题, 很多传统的抗 2 型糖尿病药物存在低血糖、心血管事件、体重增加等副作用, 这限制了他们的使用。近几年, 针对 DPP-4、GLP-1R 以及 SGLT2 等靶点^[2-3]的抗糖尿病新药因相对低的副作用风险和良好的降糖效果陆续获批上市, 这大大增加了患者

的治疗选择, 但这些药物仍然不能从根本上治疗糖尿病。因此, 人们一直在寻求治疗效果更好、患者顺应性更高的抗糖尿病药物。对于抗糖尿病新靶点的开发始终是药学领域研究的热点。本文介绍了近年来 2 型糖尿病治疗领域的一些新靶点及这些靶点的作用机制和开发现状。

1 G 蛋白偶联受体 119(GPR119)

GPR119 属于 A 类视紫红质样受体。目前 GPR119 的亚型已经在人、大鼠、小鼠、仓鼠、黑猩猩、恒河猴、牛、狗等动物体内发现。人类的

GPR119 由 335 个氨基酸组成,其在人体中主要分布于胰岛 β 细胞以及胃肠道,而在大鼠体内主要分布于大脑组织^[4]。由于 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 属于膜蛋白,穿插细胞膜多达 7 次,而且构象形态多,因此其结构生物学分析不容易开展,只有少量研究报道^[5]。最近诺和诺德公司和哥本哈根大学的研究人员通过突变分析和分子模拟研究了 GPR119 的结构基础以及某些配体与其结合的方式,这一研究成果对该靶点的后续开发具有重要参考价值^[6]。GPR119 的内源性配体为长链脂肪酸,以溶血卵磷脂 (LPC) 和油酰乙醇胺 (OEA) 为代表^[7–9]。

1.1 GPR119 的抗糖尿病作用

激动剂与胰岛 β 细胞上的 GPR119 结合,使细胞内偶联的 $G_{\alpha s}$ 发生 GDP/GTP 交换,结合了 GTP 的 α 亚基与 β 、 γ 亚基脱离,进而激活细胞内的腺苷酸环化酶 (AC),催化 ATP 生成 cAMP, cAMP 进一步激活 PKA 和 Epac。PKA 和 Epac 一方面抑制 ATP 敏感的钾通道打开,阻碍细胞膜的复极化;另一方面刺激内质网释放储存的钙离子,细胞内钙离子浓度增加进一步促进胰岛素的外分泌^[10]。

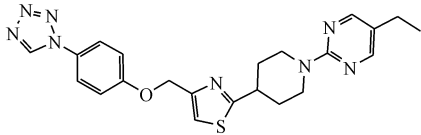
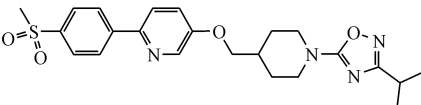
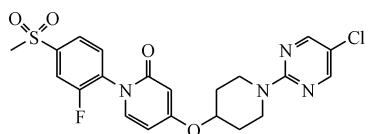
激动剂与肠道分泌细胞 L 细胞上的 GPR119 结合,同样通过腺苷酸环化酶系统,促进胰高血糖

素样肽-1 (GLP-1) 的分泌。GLP-1 作用于胰岛 β 细胞上的 GLP-1 受体,升高细胞内的 cAMP 含量,与上述机制产生协同作用,促进胰岛素的释放^[10]。此外, GLP-1 还具有抑制食欲,延缓胃排空,减轻体重,保护胰岛 β 细胞的作用^[11]。因此, GPR119 激动剂较传统抗糖尿病药物有以下优势:通过直接和间接两条通路促进葡萄糖依赖的胰岛素分泌,无低血糖风险,胰岛 β 细胞保护作用,减轻体重。

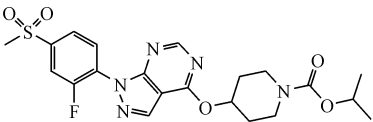
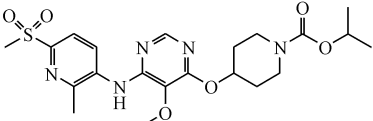
1.2 GPR119 激动剂

目前, GPR119 激动剂的开发受到很大的关注^[12]。Arena、Prosition、葛兰素史克、辉瑞、默克、百时美施贵宝、武田、罗氏等制药公司均有 GPR119 激动剂的开发项目^[13],其中一些药物已进入临床阶段 (表 1)。如 Metabolex 公司的 MBX-2982 (**1**, $EC_{50} = 3.9 \text{ nmol/L}$)^[14] 自 2009 年进入 II 期临床并完成一项 4 周的单一疗法试验后未有关于下一步进展的报道。GSK1292263A (**2**, $EC_{50} = 6.9 \text{ nmol/L}$), 已进入 II 期临床,但其在 2 型糖尿病受试者身上未能表现出理想的血糖控制效果^[15]。百时美施贵宝的 BMS-903452 (**3**, $EC_{50} = 14 \text{ nmol/L}$) 和 Arena 的 APD-668 (**4**, $EC_{50} = 0.47 \text{ nmol/L}$), 它们在 I 期临床的各剂量组中均表现出较好的剂量依赖性和耐受性,半衰期均可达到 1 日给药 1 次的标准^[16–17]。

表 1 部分处于临床阶段的 GPR119 激动剂

化合物名称	结构式	研究阶段
MBX-2982 (1)		II 期临床
MAR-701	未公开	II 期临床
GSK1292263A (2)		II 期临床
DS-8500	未公开	II 期临床
BMS-903452 (3)		I 期临床

(续表 1)

化合物名称	结构式	研究阶段
APD-668(4)		I 期临床
JNJ-38431055(5)		I 期临床

GPR119 作为一个很有前景的抗糖尿病新靶点,近年来受到广泛关注。GPR119 激动剂具有不引起患者低血糖以及促进 GLP-1 分泌的功能,因此较传统抗糖尿病药物有很大优势。此外,还有研究报道该类激动剂具有改善胰岛 β 细胞功能及减轻体重等作用,但传统上对该靶点降糖机制的阐释仅局限在胃肠道和胰腺表达的 GPR119^[18]。而 GPR119 在骨骼肌、心肌及肝脏也有表达,目前关于上述组织中的 GPR119 对体内代谢影响仍不明确。有研究表明,在糖尿病和肥胖等代谢功能紊乱的状态下,激活骨骼肌和心肌细胞中的 GPR119 可能对脂质代谢和心脏功能产生不利影响^[19]。关于长期使用 GPR119 激动剂对于整体代谢的影响也很少有研究涉及。由于目前已有大量高活性的小分子 GPR119 激动剂被报道,今后对于该靶点的一个重要研究方向是进一步阐明其分子内机制,考察治疗过程中可能发生的副作用以及开发具有组织选择性的激动剂。

2 G 蛋白偶联受体 40(GPR40)

GPR40 也叫游离脂肪酸受体 1(FFA1),与 GPR119 一样,在 G 蛋白偶联受体家族中属于 A 类视紫红质样受体。GPR40 在人类、小鼠和大鼠的胰腺中均高度表达,而在其他组织中的分布较少。中长链的游离脂肪酸是 GPR40 的内源性配体^[20-22]。

2.1 GPR40 的抗糖尿病作用

不同于上述的 GPR119,与 GPR40 偶联的 G 蛋白为 $G_{q/11}$ 。激动剂与 GPR40 结合,刺激偶联的 $G_{\alpha q/11}$ 结合 GTP,结合了 GTP 的 α 亚基与 G 蛋白分离后,激活磷脂酶 C(PLC),激活的 PLC 催化 PIP2 分解产生 1,4,5 三磷酸肌醇(IP3)和二酰甘油(DAG)。IP3 刺激内质网释放钙离子,使胞浆钙离

子浓度上升;DAG 磷酸化激活 PKD1^[23-25]。以上作用在胰岛 β 细胞中促进葡萄糖依赖的胰岛素分泌,在胃肠道细胞中促进 GLP-1 和 GIP 的释放。另一方面,一些研究认为 GPR40 下游可能存在如下述 GPR120 一样的 β -arrestin 通路^[25]。

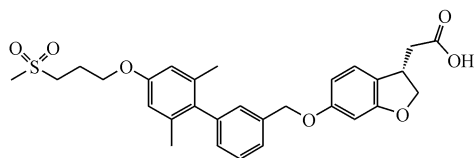
事实上,由于 GPR40 的配体结构类型较多,GPR40 下游的信号通路很可能比想象中的要复杂许多。当前科学界对于 G 蛋白偶联受体的信号传导有许多新的认识,其中一个很重要的观点认为 7 次跨膜受体能够产生各种构象变化从而结合不同结构类型的配体,而不同的结合构象可以偏向性地激发不同的信号传导方式,产生不同的生理作用,这一现象被称作偏向性激活^[26]。若这一观点在 GPR40 上得到证实,那么将对该类激动剂的开发产生重要影响:根据不同构型受体偏向性激发不同生理作用这一特点,设计特定结构的激动剂选择性结合某种受体构型,通过偏向性的信号通路,从而选择性地增强对治疗有利的生理作用,减少不良反应^[27-29]。

2.2 GPR40 激动剂

近年来,对 GPR40 激动剂的开发持续受到关注,最具代表性的化合物是武田公司的 TAK-875(6, $EC_{50} = 14 \text{ nmol/L}$,图 1),曾进入临床 III 期实验,早期临床数据表明其具有很好的抗糖尿病作用且引起低血糖的风险较传统药物更低,但在 2013 年底由于肝毒性而终止开发^[30-32]。礼来公司开发的 LY2881835(7, $EC_{50} = 233 \text{ nmol/L}$) 在 2011 年进入 I 期临床,但表现出明显的副作用,该激动剂的开发目前未有进一步报道^[33]。安进公司的化合物 AMG837(8, $EC_{50} = 13 \text{ nmol/L}$)^[34] 在 I 期临床中并未表现出理想的降血糖和促胰岛素分泌作用^[35],该激动剂的开发目前处于停滞状态。当前仍处于临床阶段的 GPR40 激动剂见表 2,而许多跨国制药

企业均有 GPR40 激动剂的临床前研究项目在进行中。

目前, GPR40 比其他几类具有治疗 2 型糖尿病潜力的 G 蛋白偶联受体获得了更高的关注度, 许多 GPR40 激动剂的开发项目都在快速推进, 新的化合物结构类型也不断被报道, 这给糖尿病的治疗领域又增添了一份希望。同时也应该看到人们对于 GPR40 的认识仍然还有很多未知的地方, 虽然 GPR40 多数分布在胰岛 β 细胞, 但在其他分布部位, 如胰岛 α 细胞、下丘脑、成骨细胞和破骨细胞中所产生的生理作用依旧不可忽视^[37–39], 这些生理作用对体内能量代谢和其他方面的影响目前仍不明确。另外, GPR40 下游的信号通路很可能具有多样性和复杂性, 这方面的研究亟需跟进。当前公开的 GPR40 激动剂分子大部分包含苯丙酸结构, 随着受体配体结合模式和偏向性激活等研究的不断深入, 一些全新结构类型的 GPR40 激动剂很可能在未来出现。



TAK-875 (6)

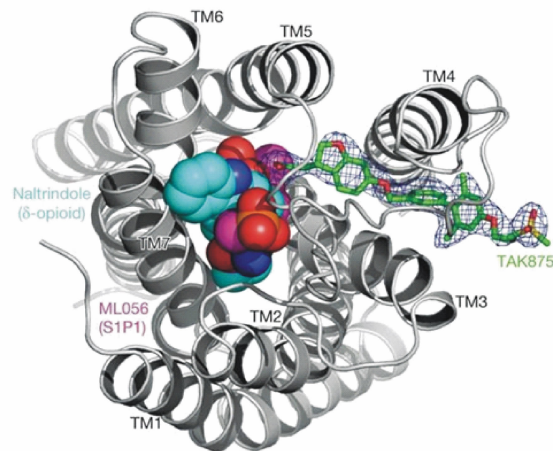
图 1 TAK-875 与人类 GPR40 的结合模式^[36]

表 2 处于临床研究阶段的部分 GPR40 激动剂

化合物名称	化合物结构式	研究阶段
JTT851	未公开	II 期临床
P-11187	未公开	I 期临床
LY2881835 (7)		I 期临床
AMG837 (8)		I 期临床

3 G 蛋白偶联受体 120 (GPR120)

GPR120 也被称为游离脂肪酸受体 4 (FFA4), 分类上属于 A 类 G 蛋白偶联受体, 在物种间高度保守。该受体在人体内的分布非常广泛, 在肺、肠道、胸腺、大脑、脂肪组织、骨骼肌、心脏、肝脏等部位均有表达^[40]。GPR120 的内源性配体为长链脂肪酸、 $\omega 3$ 脂肪酸、 α -亚麻酸 (ALA)、二十二碳六烯酸 (DHA) 及二十碳五烯酸 (EPA)^[41]。人体中的 GPR120 结构有长短两种形式, 区别在于长链比短

链多 16 个连续的氨基酸残基 (图 2 深色部分)。

3.1 GPR120 的抗糖尿病作用

目前公认的 GPR120 发挥抗糖尿病等代谢疾病作用的通路主要有两方面。首先, 与 GPR120 偶联的 G 蛋白为 $G_{q/11}$, 这条通路与上述 GPR40 的信号通路机制类似。激活该通路的结果为在胰岛 β 细胞中促进葡萄糖依赖的胰岛素分泌, 在胃肠道细胞中促进 GLP-1 和 CKK 的释放, 在骨骼肌中促进葡萄糖的转运和摄取^[43]。其次, 激活 GPR120 使胞内的 β -抑制蛋白 2 (β -arrestin 2) 向胞浆膜转移

并与 GPR120 发生偶联,随后 β -arrestin 2 发生磷酸化,激动剂、GPR120 和 β -arrestin 2 三者形成的复合物向细胞内迁移内化。复合物在细胞内一方面通过与 TAB1 相互作用来抑制 TAB1 和 TAK1 的结合^[44];另一方面与 NLRP3 相互作用抑制 caspase-1 活性。复合物通过以上两方面最终起到抑制下游促炎通路的作用。因此,对于一些有炎症状态的疾病(包括糖尿病),激活 GPR120 可以起到缓解炎症、改善病情的作用^[45]。因而,激活 GPR120 不仅能够通过 $G_{\alpha q/11}$ 促进葡萄糖依赖的胰岛素分泌,还能通过其他通路抑制炎症的发生,这对于治疗糖尿病,改善体内代谢状态有非常积极的作用。

3.2 GPR120 激动剂

目前已有一些小分子 GPR120 激动剂被报道^[46],其中具有代表性的见图 3。如葛兰素史克开发的 GW9508(9)为 GPR120 和 GPR40 双重激动剂(GPR120 $EC_{50} = 3.4 \mu\text{mol/L}$, GPR40 $EC_{50} = 48 \text{ nmol/L}$)^[47],单独使用不易判断其真正作用机制,通常会在实验中加入 GPR40 抑制剂以排除干扰。南丹麦大学和格拉斯哥大学合作开发的 TUG891(10, $EC_{50} = 44 \text{ nmol/L}$)对 GPR120 有更好的活性

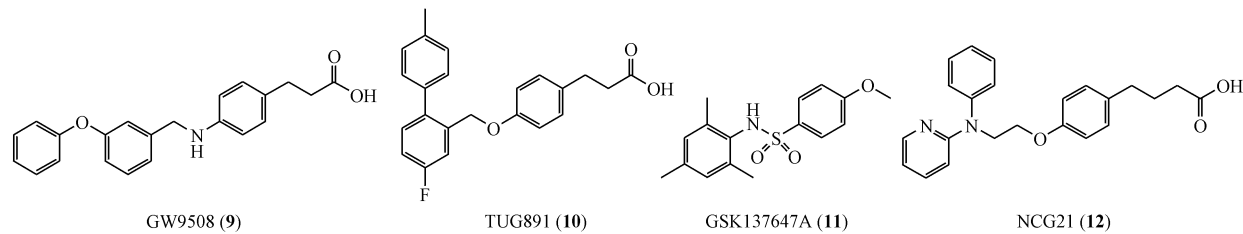


图 3 部分小分子 GPR120 激动剂的结构

根据大多数研究结果,GPR120 在糖尿病的治疗上具有很好的发展前景。该靶点在体内分布广泛,各种作用机制相互结合,对糖尿病等代谢疾病具有重要影响,且大多数影响(促进葡萄糖依赖的胰岛素分泌、促进 GLP-1 释放、抗炎)是有利于改善体内代谢状态的。目前对 GPR120 激动剂的开发仍然存在许多问题。首先,GPR120 的表达在动物和人体内并不相同,因此动物实验的结果未必能很好地反应在人体内的效果。其次,相关研究表明,GPR120 的激活作用在不同组织中很可能会选择性地使用不同的信号通路,使其最终效果具有明显的组织差异性。因此激动剂在某一组织中表现出的效果并不能代表在其他组织中也同样有效。

和选择性,但选择性存在种属差异^[48-49]。

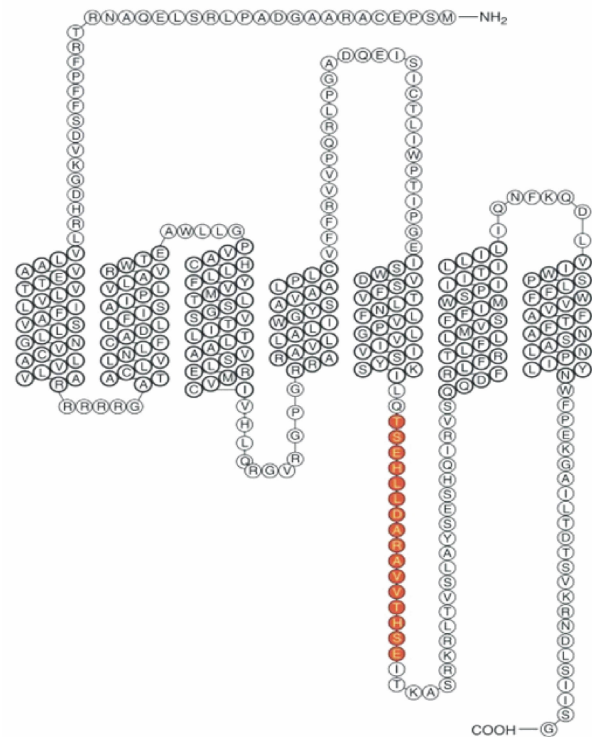


图 2 人类 GPR120 蛋白序列^[42]

此外,有研究指出激活 GPR120 可引起血管内皮生长因子的上调进而诱导肿瘤的发生^[45]。因此,未来对该靶点的研究应重点关注其产生生理作用的组织特异性及其背后的机制。

4 单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)

AMPK 是细胞内重要的能量感受器,在各组织中广泛分布,能够调节机体的能量代谢状态。AMPK 的结构为异源三聚体(图 4),由一个催化亚基 α 以及两个调节亚基 β 和 γ 组成^[50]。由于 α 亚基和 β 亚基各自又有 2 个亚型, γ 亚基有 3 个亚型,因此理论上共有 12 种 AMPK 存在^[51]。目前已有大量的科学研究表明,激活 AMPK 有助于提高

胰岛素敏感性,改善体内代谢状态^[52]。

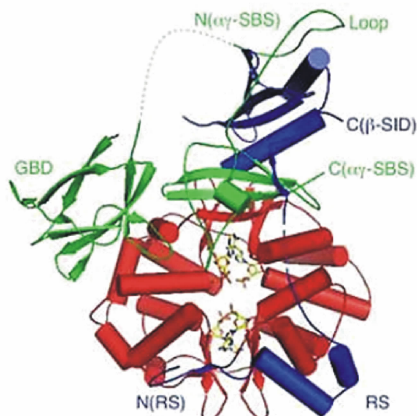


图 4 AMPK 三聚体结构模型^[51]

4.1 AMPK 的抗糖尿病作用

AMPK 的激活作用需要诸多因素的共同参与。首先在 α 亚基的 N 末端存在一个 Thr172 位点,该位点被 AMPK 上游的激酶磷酸化是激活状态的 AMPK 所必需的。目前发现的上游激酶有 CaMKK β 、LKB1 和 TAK1^[53]。同时 γ 亚基对 AMPK 的激活也有重要作用。在细胞能量代谢正常的情况下,ATP 结合在 AMPK γ 亚基的相关结构域上,当 AMP 相对 ATP 的含量升高(即 AMP/ATP 的比值升高)时,AMP 取代 ATP 的位置结合到 γ 亚基上并引起 AMPK 的构象发生改变,这种构象的变化使 α 亚基的苏氨酸位点更容易被上游激酶磷酸化,同时阻碍去磷酸化作用,使 AMPK 的激活状态得以保持^[54–56]。AMPK 被激活后,通过磷酸化各

种下游底物发挥多种生理作用。比如,激活状态的 AMPK 磷酸化 HMG 辅酶 A 还原酶,引起胆固醇的合成作用下降;激活 AMPK 可以磷酸化乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)阻碍了乙酰辅酶 A 向丙二酰辅酶 A 转变,促进了脂肪酸在线粒体内的氧化代谢^[57];激活的 AMPK 还可以抑制调控 PPAR γ 表达的共激活因子 CRTC2 和 PGC-1 α ^[58],阻碍糖异生过程^[59],目前已有 20 多种 AMPK 底物被发现^[60];此外许多研究证明激活的 AMPK 可以增加葡萄糖的转运,促进细胞内线粒体的生物合成,促进能量代谢,增加相关组织的胰岛素敏感性。总之,从最终的生理作用来看,激活 AMPK 能够在糖脂代谢中发挥积极作用,对糖尿病的治疗具有重要意义^[54]。

4.2 AMPK 激动剂

目前已发现许多能够对 AMPK 产生激活作用的化合物,根据作用类型可分为间接激动剂和直接激动剂。需要指出的是,间接激动剂中包含了多种已经上市的抗糖尿病药物如二甲双胍、噻唑烷二酮类药物、GLP-1 类似物和 DPP-4 抑制剂,他们的激活功能不是通过直接作用于 AMPK,而是通过提高 AMP/ATP 比例或刺激上游激酶 CaMKK β 来实现的^[54]。而当前的一个研究重点则是开发 AMPK 的直接激动剂,代表性的有 PT1 (13)、C24 (14)、A-769662 (15) 以及他们的衍生物^[61–63],其中 PT1 和 C24 直接作用于 AMPK 的 α 亚基发挥作用, A-769662 则作用于 AMPK 的 β 亚基。

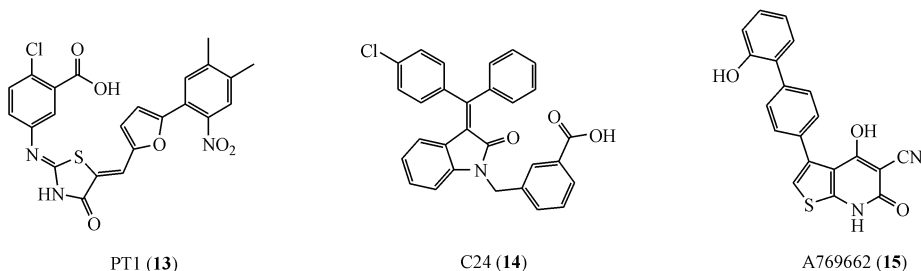


图 5 AMPK 直接激动剂的结构

AMPK 对糖脂代谢的全方位调控角色使其一直被认为是很有前景的治疗糖尿病的靶点,而且研究发现糖尿病患者体内的 AMPK 活性较正常人低更说明了其在维持糖脂代谢稳定中的重要作用。虽然已有大量实验证明激活 AMPK 对糖尿病状态下的多种代谢紊乱现象有积极的治疗效果,但目前

对 AMPK 激动剂的开发由于一些问题仍未解决导致进展缓慢。首先,异构体选择性是开发该类激动剂的一个主要挑战。由前述可知,AMPK 在理论上有 12 种亚型,而不同组织中主要分布的亚型也不尽相同,虽然某些激动剂被认为可以激活多种亚型,但在全身同时激活多种 AMPK 是否均能带来

积极作用仍然缺乏证据。另一个导致目前 AMPK 激动剂尤其是直接激动剂开发进展缓慢的原因是 AMPK 的下游底物众多,信号通路中牵涉多种疾病,对于激动剂的总体生理作用的研究不易展开。当然 AMPK 这一靶点在抗糖尿病领域有特殊的地位,未来在这方面的研究仍将持续展开。

5 Apelin 受体

Apelin 是在体内很多组织均有表达的一种多肽,由于其可以由脂肪细胞分泌,因此被认为是一种脂肪因子。Apelin 的受体 APJ 早在 1993 年就被发现^[64],是一种 G 蛋白偶联受体。直到 1998 年, Tatemoto 等^[65]从牛胃里提取到了能与 APJ 结合的一种多肽,即 Apelin。Apelin 的前体肽由 77 个氨基酸组成,物种间同源性较高,其在体内经过肽链内切酶的作用可产生多种活性形式,这些活性形式的肽链分别由 36、17 和 13 个氨基酸组成。其中 N 端连有焦谷氨酸的 apelin-13 最为稳定^[66]。近年研究发现 Apelin 在改善组织胰岛素敏感性,调节身体能量代谢方面有重要作用,因此开发与 Apelin 相关的药物被视为一个很有发展前景的抗糖尿病新方向。

5.1 Apelin 受体的抗糖尿病作用

Apelin 通过作用于受体 APJ 发挥潜在的抗糖尿病作用,这主要表现在增强外周组织胰岛素敏感性和阻碍糖尿病肾病的发生两方面。

胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的一个重要表现,主要是由于体内接受胰岛素的组织器官对胰岛素的敏感性降低。结果是造成胰岛素调节葡萄糖摄取和利用的效率降低,胰岛 β 细胞需要分泌更多的胰岛素来弥补这一问题^[66]。有研究发现,向胰岛素抵抗的小鼠给予 Apelin 结果小鼠外周组织的葡萄糖摄取和利用得到了改善,而 Apelin 基因敲除的小鼠饲养一段时间后相关组织则表现出了胰岛素抵抗的征兆。具体来说在胰岛素抵抗的骨骼肌细胞中,Apelin 与受体 APJ 结合,激活细胞内的 AMPK。被激活的 AMPK 一方面可以促进葡萄糖转运体 4 (GLUT4) 将葡萄糖摄取进细胞;另一方面可以增加 PPAR γ 共激活因子 1 α 的表达,进而促进脂肪酸的氧化和线粒体的生物合成^[67-69]。脂肪组织的胰岛素抵抗会引起脂肪酸过多积聚并转移至肝脏和骨骼肌等组织,影响全身的代谢。Apelin 作用于白色脂肪组织可以减少脂肪的积聚;作用于褐

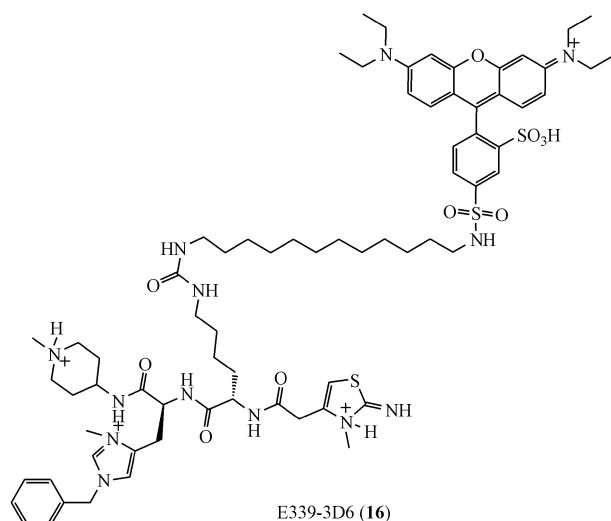
色脂肪组织则可促进其线粒体对脂肪酸的氧化作用^[70]。

糖尿病的最大危害在于并发症,而糖尿病肾病则是并发症中重要的一种。肾小球高滤过、肾小球系膜扩大、肾小球肥大以及肾脏炎症均为糖尿病肾病的重要表现。最近研究发现 Apelin 可以阻碍糖尿病肾病发展,对肾脏起到保护作用。在糖尿病肾病的小鼠模型上施以 Apelin-13 进行治疗,发现肾小球滤过率减小,蛋白尿得到缓解,肾小球肥大也得到抑制^[71-73]。有研究认为 Apelin 可能通过直接抑制 AT $_1$ 受体来起到肾脏保护作用^[74]。

Apelin-13 还可以抑制高血糖引发的组蛋白乙酰化过程及多种炎症因子的产生。由于组蛋白乙酰化在糖尿病肾病的发生发展中扮演关键角色,因此 Apelin 抑制组蛋白乙酰化的功能非常关键,Apelin 的这一功能主要是通过上调组蛋白去乙酰化酶 1 的表达实现的^[75]。此外,近来有多项研究证实了血浆 Apelin 浓度和糖尿病发生的相关性^[76]。血浆 Apelin 浓度较传统的糖化血红蛋白和遗传等糖尿病风险判断依据可能更加可靠^[77-80]。未来,血浆 Apelin 浓度有望成为糖尿病早期预测和诊断的重要指标之一。

5.2 Apelin 受体激动剂

目前已有非肽类的 Apelin 受体激动剂,如 E339-3D6 (16) 被发现^[81],但它们的生理作用还有待进一步研究^[82]。



Apelin/APJ 系统是一个极具价值的抗糖尿病潜在靶点,相关研究表明其在多数组织中的激活对

治疗糖尿病是有利的,但对其在心血管和中枢神经系统中的作用是否会产生不良结果的担忧依然存在。至今对 Apelin/APJ 系统的众多研究也还未能有效说明长期给予 Apelin 对糖尿病肾病、心脏功能、血管生成和中枢神经系统的影响,开发长效 Apelin 类似物前景并不明朗。另外 Apelin 也有可能和 APJ 以外的受体作用产生其他生理作用,这有待相关研究的进一步深入。

6 糖原合成酶激酶 3 β (GSK3 β)

GSK3 β 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,其被发现和鉴定已有 30 多年。GSK3 β 可以磷酸化糖原合酶来调控其活性,影响糖原的合成和分解过程。进入 21 世纪以来,人们对于 GSK3 β 有了更加深入的认识^[83],事实上 GSK3 β 在许多信号通路中都扮演着重要的调节作用,影响着包括阿尔茨海默病^[84]和 2 型糖尿病在内的多种疾病的发生和发展^[85]。

6.1 GSK3 β 的抗糖尿病作用

根据目前的研究,抑制 GSK3 β 可以在提高胰岛素敏感性和促进胰岛 β 细胞增殖这两个方面产生潜在的抗糖尿病效果。

最初人们将 GSK3 β 作为潜在的糖尿病治疗靶点是因为 GSK3 β 是胰岛素受体下游信号通路的一个关键节点,它和胰岛素敏感性相关^[86]。当胰岛素与细胞膜表面的胰岛素受体 (IR) 结合并激活下游信号通路时,Gsk3 β 的活性受到抑制。具体来说,在胰岛素的刺激下,IR 发生自身磷酸化并与胰岛素受体底物蛋白 1 和 2 (IRS1/2) 结合。磷酸化的 IRS1/2 通过磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 的催化作用将磷脂酰肌醇二磷酸酯 (PIP2) 转变为磷脂酰肌醇三磷酸酯 (PIP3),进而激活蛋白激酶 B (PKB/

Akt), Akt 使 GSK3 β 磷酸化而失活。而如果在细胞中过表达 GSK3 β 会引起胰岛素信号传导受阻,导致胰岛素抵抗的发生^[87]。因此,开发抑制剂作用于 GSK3 β 有利于增强细胞中胰岛素信号的传递,增加胰岛素敏感性并促进糖原的生物合成。

当前还没有一种糖尿病治疗方法能够完全替代胰岛 β 细胞的功能,包括注射胰岛素。而随着糖尿病病情的发展,体内的胰岛 β 细胞持续凋亡,细胞功能不断减弱,血糖水平更加难以控制。因此,从某种程度上说,逆转胰岛 β 细胞的凋亡,恢复其功能才能从根本上阻碍病情的加重,治愈糖尿病^[88]。近 10 年来,随着对 GSK3 β 研究的深入,该靶点在胰岛 β 细胞凋亡的信号通路中的作用也逐渐受到关注。2007 年 Musmann 等^[89]的研究发现,在大鼠胰岛瘤细胞株 INS-1E 上利用小分子抑制剂作用于 GSK3 可以阻碍糖脂毒性引起的胰岛 β 细胞凋亡并能够促进 β 细胞增殖。2010 年 Chou 等人利用上述细胞株筛选具有提高 β 细胞活性和功能的化合物,结果发现了多种类型的化合物,GSK3 β 抑制剂就是其中一种^[90]。目前有观点认为抑制 GSK3 β 产生的胰岛 β 细胞保护和促增殖作用是由于抑制剂阻碍了包括 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK)^[91]激活在内的细胞凋亡过程的多个环节,cazpaullone 和 alsterpaullone 等抑制剂还被发现能够提高胰岛 β 细胞转录因子 Pax4 的水平^[92]。

6.2 GSK3 β 抑制剂

对小分子 GSK3 β 抑制剂的开发已有十多年,已发现了数量众多结构各异的化合物^[93]。在作用机制上这些抑制剂可分为占大多数的 ATP 竞争性抑制剂 (17~20) 和以噻二唑二酮类 (21, TDZD) 为代表的非 ATP 竞争性抑制剂。

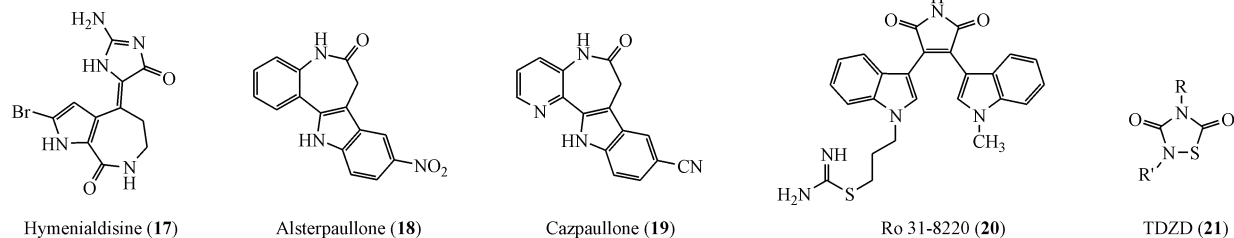


图 6 部分 GSK3 β 抑制剂的结构

GSK3 β 与多种疾病有关,对于该靶点在治疗糖尿病方面的关注也已超过 10 年,人们对于其在

胰岛素敏感性中扮演的角色有了深入的认识。另一方面,GSK3 β 抑制剂促胰岛 β 细胞增殖的现象,

也逐渐引起了研究人员的重视。目前关于 GSK3 β 在胰岛 β 细胞凋亡过程中的具体作用机制仍不明确,许多研究结果是基于小鼠细胞株或体外实验得出,无法代表整体的人类胰腺组织。另外值得警惕的是,GSK3 β 在众多细胞过程中均具有调节作用,包括了如 Wnt 这类与肿瘤发生相关的信号通路^[94-95],对该类抑制剂副作用的防控也至关重要。由于 GSK3 β 在体内分布极广泛且目前的小分子抑制剂选择性不高,未来在该靶点的研究中一个重要方向将是提高抑制剂的组织特异性和选择性,在更好地研究其作用机制的同时也可有效减少可能的副作用。

7 结 语

由于 2 型糖尿病的普遍性和危害性,抗糖尿病药物的开发一直以来都是新药研发领域的热点,近几年 DPP-4 抑制剂、GLP-1 受体激动剂、SGLT-2 抑制剂以及一系列复方制剂陆续上市,极大地促进了糖尿病的治疗。为了改善现有药物的治疗效果,减少副作用,甚至从根本上逆转糖尿病的发展,新靶点的发现与开发则显得尤为关键。当前,许多抗糖尿病新靶点的药物研发项目正稳步推进。以 GPR119 激动剂和 GPR40 激动剂为代表的新靶点药物已进入临床试验阶段,如 GSK3 β 这样处于前期研究阶段的靶点也在不断出现。当然,新靶点必然带来许多未知的问题,对于它们的机制、疗效、副作用等问题的考察需要大量的前期研究,而最终证明有药物开发价值的靶点只占少数。因此,研究人员需要在新靶点的发现和开发上做好充足的准备来面对挑战。

参 考 文 献

- [1] Hu FB. Globalization of diabetes; the role of diet, lifestyle, and genes[J]. *Diabetes Care*, 2011, **34**(6):1249-1257.
- [2] Mercado AA, Cobo-Vuilleumier N, Martin ES, et al. Emerging therapeutic targets in regenerative medicine for the treatment of diabetes mellitus a patent literature review[J]. *Recent Pat Regen Med*, 2013, **3**(1):56-62.
- [3] Xu SS, Zhang HB, Zhou JP, et al. Advances of new antidiabetic drugs[J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2011, **42**(2):97-106.
- [4] Overton HA, Fyfe MC, Reynet C. GPR119, a novel G protein-coupled receptor target for the treatment of type 2 diabetes and obesity[J]. *Br J Pharmacol*, 2008, **153**(Suppl 1):76-81.
- [5] Kotsikorou E, Askar SM. Exploring the binding site of the G protein-coupled receptor GPR119 model using a pair of diastereomers with opposing action[J]. *Biophys J*, 2014, **106**(2):479a.
- [6] Engelstoft MS, Norm C, Hauge M, et al. Structural basis for constitutive activity and agonist-induced activation of the enteroendocrine fat sensor GPR119[J]. *Br J Pharmacol*, 2014, **171**(24):5774-5789.
- [7] Hansen HS, Rosenkilde MM, Holst JJ, et al. GPR119 as a fat sensor[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2012, **33**(7):374-381.
- [8] Soga T, Ohishi T, Matsui T, et al. Lysophosphatidylcholine enhances glucose-dependent insulin secretion via an orphan G-protein-coupled receptor[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, **326**(4):744-751.
- [9] Overton HA, Babbs AJ, Doel SM, et al. Deorphanization of a G protein-coupled receptor for oleoylethanolamide and its use in the discovery of small-molecule hypophagic agents[J]. *Cell Metab*, 2006, **3**(3):167-175.
- [10] Ohishi T, Yoshida S. The therapeutic potential of GPR119 agonists for type 2 diabetes[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2012, **21**(3):321-328.
- [11] Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1[J]. *Physiol Rev*, 2007, **87**(4):1409-1439.
- [12] Shah U. GPR119 agonists: a promising new approach for the treatment of type 2 diabetes and related metabolic disorders[J]. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2009, **12**(4):519-532.
- [13] Buzard DJ, Lehmann J, Han S, et al. GPR119 agonists 2009-2011[J]. *Pharm Pat Anal*, 2012, **1**(3):285-299.
- [14] Song JG, Wherter CA, Ma F, et al. Substituted tetrazol-1-yl-phenoxy-methyl-thiazol-2-yl-piperidinyl-pyrimidine salts: US, 20110152270A1[P]. 2011-06-23[2014-12-28].
- [15] Nunez D, Bush M, Collins D, et al. Gut hormone pharmacology of a novel GPR119 agonist (GSK1292263), metformin, and sitagliptin in type 2 diabetes mellitus; results from two randomized studies[J]. *PLoS One*, 2014, **9**(4):e92494.
- [16] Wacker DA, Wang Y, Broekema M, et al. Discovery of 5-chloro-4-((1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)-1-(2-fluoro-4-(methylsulfonyl)phenyl)pyridin-2(1H)-one (BMS-903452), an antidiabetic clinical candidate targeting GPR119[J]. *J Med Chem*, 2014, **57**(18):7499-7508.
- [17] Semple G, Lehmann J, Wong A, et al. Discovery of a second generation agonist of the orphan G-protein coupled receptor GPR119 with an improved profile[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, **22**(4):1750-1755.
- [18] Kang SU. GPR119 agonists: a promising approach for T2DM treatment? A SWOT analysis of GPR119[J]. *Drug Discov Today*, 2013, **18**(23/24):1309-1315.
- [19] Cornall LM, Mathai ML, Hryciw DH, et al. Is GPR119 agonism an appropriate treatment modality for the safe amelioration of metabolic diseases[J]? *Expert Opin Investig Drugs*, 2013, **22**(4):

- 487–498.
- [20] Telvekar VN, Kundaikar HS. GPR40 carboxylic acid receptor family and diabetes: a new drug target [J]. *Curr Drug Targets*, 2008, **9**(10): 899–910.
- [21] Brownlie R, Mayers Rachel M, Pierce Jackie A, *et al.* The long-chain fatty acid receptor, GPR40, and glucolipotoxicity: investigations using GPR40-knockout mice [J]. *Biochem Soc Trans*, 2008, **36**(5): 950–954.
- [22] Bharate SB, Nemmani KV, Vishwakarma RA. Progress in the discovery and development of small-molecule modulators of G-protein-coupled receptor40 (GPR40/FFA1/FFAR1): an emerging target for type 2 diabetes [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2009, **19**(2): 237–264.
- [23] Feng XT, Leng J, Xie Z, *et al.* GPR40: a therapeutic target for mediating insulin secretion (review) [J]. *Int J Mol Med*, 2012, **30**(6): 1261–1266.
- [24] Burant CF. Activation of GPR40 as a therapeutic target for the treatment of type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2013, **36**(Suppl 2): 175–179.
- [25] Poitout V, Lin DC. Modulating GPR40: therapeutic promise and potential in diabetes [J]. *Drug Discov Today*, 2013, **18**(23/24): 1301–1308.
- [26] Shonberg J, Lopez L, Scammells PJ, *et al.* Biased agonism at G protein-coupled receptors: the promise and the challenges—a medicinal chemistry perspective [J]. *Med Res Rev*, 2014, **34**(6): 1286–1330.
- [27] Mancini AD, Poitout V. The fatty acid receptor FFA1/GPR40 a decade later: how much do we know [J]? *Trends Endocrinol Metab*, 2013, **24**(8): 398–407.
- [28] Violin JD, Crombie AL, Soergel DG, *et al.* Biased ligands at G-protein-coupled receptors: promise and progress [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2014, **35**(7): 308–316.
- [29] Whalen EJ, Rajagopal S, Lefkowitz RJ. Therapeutic potential of beta-arrestin- and G protein-biased agonists [J]. *Trends Mol Med*, 2011, **17**(3): 126–139.
- [30] Lead GPR40 agonist bites the dust [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, **13**(2): 91–91.
- [31] Negoro N, Sasaki S, Mikami S, *et al.* Discovery of TAK-875: a potent, selective, and orally bioavailable GPR40 agonist [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2010, **1**(6): 290–294.
- [32] Yabuki C, Komatsu H, Tsujihata Y, *et al.* A novel antidiabetic drug, fasiglifam/TAK-875, acts as an ago-allosteric modulator of FFAR1 [J]. *PLoS One*, 2013, **8**(10): e76280.
- [33] Hamdouchi C. A novel 1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivative useful for the treatment of diabetes: WO, 2013025424A1 [P]. 2013-02-21 [2014-12-28].
- [34] Houze JB, Zhu L, Sun Y, *et al.* AMG 837: a potent, orally bioavailable GPR40 agonist [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, **22**(2): 1267–1270.
- [35] Luo J, Swaminath G, Brown SP, *et al.* A potent class of GPR40 full agonists engages the enteroinsular axis to promote glucose control in rodents [J]. *PLoS One*, 2012, **7**(10): e46300.
- [36] Srivastava A, Yano J, Hirozane Y, *et al.* High-resolution structure of the human GPR40 receptor bound to allosteric agonist TAK-875 [J]. *Nature*, 2014, **513**(7516): 124–127.
- [37] Wauquier F, Philippe C, Leotoing L, *et al.* The free fatty acid receptor G protein-coupled receptor 40 (GPR40) protects from bone loss through inhibition of osteoclast differentiation [J]. *J Biol Chem*, 2013, **288**(9): 6542–6551.
- [38] Flodgren E, Olde B, Meidute-Abaraviciene S, *et al.* GPR40 is expressed in glucagon producing cells and affects glucagon secretion [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, **354**(1): 240–245.
- [39] Ma D, Lu L, Boneva N, *et al.* Expression of free fatty acid receptor GPR40 in the neurogenic niche of adult monkey hippocampus [J]. *Hippocampus*, 2008, **18**(3): 326–333.
- [40] Hara T, Hirasawa A, Ichimura A, *et al.* Free fatty acid receptors FFAR1 and GPR120 as novel therapeutic targets for metabolic disorders [J]. *J Pharm Sci*, 2011, **100**(9): 3594–3601.
- [41] Oh DY, Olefsky JM. Omega 3 fatty acids and GPR120 [J]. *Cell Metab*, 2012, **15**(5): 564–565.
- [42] Cornall LM, Mathai ML, Hryciw DH, *et al.* GPR120 agonism as a countermeasure against metabolic diseases [J]. *Drug Discov Today*, 2014, **19**(5): 670–679.
- [43] Ichimura A, Hara T, Hirasawa A. Regulation of energy homeostasis via GPR120 [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2014, **5**: 111.
- [44] Talukdar S, Olefsky JM, Osborn O. Targeting GPR120 and other fatty acid-sensing GPCRs ameliorates insulin resistance and inflammatory diseases [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2011, **32**(9): 543–550.
- [45] Zhang D, Leung PS. Potential roles of GPR120 and its agonists in the management of diabetes [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014, **8**: 1013–1027.
- [46] Halder S, Kumar S, Sharma R. The therapeutic potential of GPR120: a patent review [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2013, **23**(12): 1581–1590.
- [47] Briscoe C, Peat A, McKeown S, *et al.* Pharmacological regulation of insulin secretion in MIN6 cells through the fatty acid receptor GPR40: identification of agonist and antagonist small molecules [J]. *Br J Pharmacol*, 2006, **148**(5): 619–628.
- [48] Shimpukade B, Hudson BD, Hovgaard CK, *et al.* Discovery of a potent and selective GPR120 agonist [J]. *J Med Chem*, 2012, **55**(9): 4511–4515.
- [49] Hudson BD, Shimpukade B, Mackenzie AE, *et al.* The pharmacology of TUG-891, a potent and selective agonist of the free fatty acid receptor 4 (FFA4/GPR120), demonstrates both potential opportunity and possible challenges to therapeutic agonism [J]. *Mol Pharmacol*, 2013, **84**(5): 710–725.
- [50] Hardie DG. AMPK: a key regulator of energy balance in the sin-

- gle cell and the whole organism[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2008, **32** (Suppl 4): S7 – S12.
- [51] Kemp BE, Oakhill JS, Scott JW. AMPK structure and regulation from three angles[J]. *Structure*, 2007, **15**(10): 1161 – 1163.
- [52] Hardie DG. AMPK: a target for drugs and natural products with effects on both diabetes and cancer[J]. *Diabetes*, 2013, **62**(7): 2164 – 2172.
- [53] Sanders M, Ali ZS, Hegarty B, *et al.* Defining the mechanism of activation of AMP-activated protein kinase by the small molecule A-769662, a member of the thienopyridone family[J]. *J Biol Chem*, 2007, **282**(45): 32539 – 32548.
- [54] Coughlan KA, Valentine RJ, Ruderman NB, *et al.* AMPK activation: a therapeutic target for type 2 diabetes[J]? *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2014, **7**: 241 – 253.
- [55] Zhang BB, Zhou G, Li C. AMPK: an emerging drug target for diabetes and the metabolic syndrome[J]. *Cell Metab*, 2009, **9**(5): 407 – 416.
- [56] Steinberg GR, Kemp BE. AMPK in health and disease[J]. *Physiol Rev*, 2009, **89**(3): 1025 – 1078.
- [57] Viollet B, Guigas B, Leclerc J, *et al.* AMP-activated protein kinase in the regulation of hepatic energy metabolism: from physiology to therapeutic perspectives[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2009, **196**(1): 81 – 98.
- [58] Liu Y, Dentin R, Chen D, *et al.* A fasting inducible switch modulates gluconeogenesis via activator/coactivator exchange[J]. *Nature*, 2008, **456**(7219): 269 – 273.
- [59] Shaw R, Lamia K, Vasquez D, *et al.* The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin[J]. *Science*, 2005, **310**(5754): 1642 – 1646.
- [60] Rana S, Blowers EC, Natarajan A. Small molecule adenosine 5'-monophosphate activated protein kinase (AMPK) modulators and human diseases[J]. *J Med Chem*, 2014, **58**(1): 2 – 29.
- [61] Li YY, Yu LF, Zhang LN, *et al.* Novel small-molecule AMPK activator orally exerts beneficial effects on diabetic db/db mice[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, **273**(2): 325 – 334.
- [62] Cool B, Zinker B, Chiou W, *et al.* Identification and characterization of a small molecule AMPK activator that treats key components of type 2 diabetes and the metabolic syndrome[J]. *Cell Metab*, 2006, **3**(6): 403 – 416.
- [63] Yu LF, Li YY, Su MB, *et al.* Development of novel alkene oxindole derivatives as orally efficacious AMP-activated protein kinase activators[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2013, **4**(5): 475 – 480.
- [64] Odowd BF, Heiber M, Chan A, *et al.* A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11[J]. *Gene*, 1993, **136**(1/2): 437 – 445.
- [65] Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, *et al.* Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, **251**(2): 471 – 476.
- [66] Castan-Laurell I, Dray C, Knauf C, *et al.* Apelin, a promising target for type 2 diabetes treatment[J]? *Trends Endocrinol Metab*, 2012, **23**(5): 234 – 241.
- [67] Yue P, Jin H, Aillaud M, *et al.* Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, **298**(1): 59 – 67.
- [68] Yue P, Jin H, Xu S, *et al.* Apelin decreases lipolysis via Gq, Gi, and AMPK-dependent mechanisms[J]. *Endocrinology*, 2011, **152**(1): 59 – 68.
- [69] Hegarty B, Turner N, Cooney G, *et al.* Insulin resistance and fuel homeostasis: the role of AMP-activated protein kinase[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2009, **196**(1): 129 – 145.
- [70] Attane C, Foussal C, Le Gonidec S, *et al.* Apelin treatment increases complete fatty acid oxidation, mitochondrial oxidative capacity, and biogenesis in muscle of insulin-resistant mice[J]. *Diabetes*, 2012, **61**(2): 310 – 320.
- [71] Day RT, Cavaglieri RC, Feliars D. Apelin retards the progression of diabetic nephropathy[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, **304**(6): 788 – F800.
- [72] Lu Q, Feng J, Jiang YR. The role of apelin in the retina of diabetic rats[J]. *PLoS One*, 2013, **8**(7): 69703.
- [73] Monasterolo LA. Strategies in diabetic nephropathy: apelin is making its way[J]. *J Physiol*, 2014, **592**(Pt 3): 423 – 424.
- [74] Siddiquee K, Hampton J, McAnally D, *et al.* The apelin receptor inhibits the angiotensin II type 1 receptor via allosteric trans-inhibition[J]. *Br J Pharmacol*, 2013, **168**(5): 1104 – 1117.
- [75] Chen H, Li J, Jiao L, *et al.* Apelin inhibits the development of diabetic nephropathy by regulating histone acetylation in Akita mouse[J]. *J Physiol*, 2014, **592**(Pt 3): 505 – 521.
- [76] Cavallo MG, Sentinelli F, Barchetta I, *et al.* Altered glucose homeostasis is associated with increased serum apelin levels in type 2 diabetes mellitus[J]. *PLoS One*, 2012, **7**(12): 51236.
- [77] Demydenko G, Kovalyova O. Apelin as a marker of an insulin resistance in patients with essential hypertension[J]. *Endocrine Abstracts*, 2014.
- [78] Habchi M, Duvillard L, Cottet V, *et al.* Circulating apelin is increased in patients with type 1 or type 2 diabetes and is associated with better glycaemic control[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, **81**(5): 696 – 701.
- [79] Ma WY, Yu TY, Wei JN, *et al.* Plasma apelin: A novel biomarker for predicting diabetes[J]. *Clin Chim Acta*, 2014, **435**: 18 – 23.
- [80] Oktan MA, Calan M, Calan O, *et al.* Low apelin levels are associated with a marked increase in risk for development of the gestational diabetes mellitus[J]. *Endocrine Abstracts*, 2014, **35**: 383.
- [81] Iturrioz X, Alvear-Perez R, De Mota N, *et al.* Identification and pharmacological properties of E339-3D6, the first nonpeptidic apelin receptor agonist[J]. *FASEB J*, 2010, **24**(5): 1506 – 1517.
- [82] Margathe JF, Iturrioz X, Alvear-Perez R, *et al.* Structure-activity relationship studies toward the discovery of selective apelin receptor agonists[J]. *J Med Chem*, 2014, **57**(7): 2908 – 2919.

- [83] Frame S, Cohen P. GSK3 takes centre stage more than 20 years after its discovery[J]. *Biochem J*, 2001, 359(1):1–16.
- [84] Hernández F, de Barreda E, Fuster-Matanzo A, et al. The role of GSK3 in Alzheimer disease[J]. *Brain Res Bull*, 2009, 80(4/5):248–250.
- [85] Cohen P, Goedert M. GSK3 inhibitors: development and therapeutic potential[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(6):479–487.
- [86] Martínez A, Castro A, Dorronsoro I, et al. Glycogen synthase kinase 3 (GSK-3) inhibitors as new promising drugs for diabetes, neurodegeneration, cancer, and inflammation[J]. *Med Res Rev*, 2002, 22(4):373–384.
- [87] Gao C, Holscher C, Liu Y, et al. GSK3: a key target for the development of novel treatments for type 2 diabetes mellitus and Alzheimer disease[J]. *Rev Neurosci*, 2012, 23(1):1–11.
- [88] Vetere A, Choudhary A, Burns SM, et al. Targeting the pancreatic beta-cell to treat diabetes[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(4):278–289.
- [89] Musmann R, Geese M, Harder F, et al. Inhibition of GSK3 promotes replication and survival of pancreatic beta cells[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(16):12030–12037.
- [90] Chou DH, Bodycombe NE, Carrinski HA, et al. Small-molecule suppressors of cytokine-induced β -cell apoptosis[J]. *ACS Chem Biol*, 2010, 5(8):729–734.
- [91] Fornoni A, Pileggi A, Molano RD, et al. Inhibition of c-jun N terminal kinase (JNK) improves functional beta cell mass in human islets and leads to AKT and glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) phosphorylation[J]. *Diabetologia*, 2008, 51(2):298–308.
- [92] Stukenbrock H, Musmann R, Geese M, et al. 9-Cyano-1-azapallone (Cazpaullone), a glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) inhibitor activating pancreatic β cell protection and replication[J]. *J Med Chem*, 2008, 51(7):2196–2207.
- [93] Wagman AS, Johnson KW, Bussiere DE. Discovery and development of GSK3 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes[J]. *Curr Pharm Des*, 2004, 10(10):1105–1137.
- [94] Sherwood V. WNT Signaling: an emerging mediator of cancer cell metabolism[J]? *Mol Cell Biol*, 2015, 35(1):2–10.
- [95] Vigneron F, Dos-Santos P, Lemoine S, et al. GSK-3 β at the crossroads in the signalling of heart preconditioning: implication of mTOR and Wnt pathways[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 90(1):49–56.

· 本刊讯 ·

《中国药科大学学报》再次入选中国科学引文数据库 (CSCD) 核心库

据中国科学院文献情报中心的最新消息, 我校《中国药科大学学报》再次被收录为中国科学引文数据库核心库 (2015~2016) 来源期刊。

中国科学引文数据库 (Chinese Science Citation Database, 简称 CSCD) 由中国科学院文献情报中心与中国学术期刊 (光盘版) 电子杂志社联合主办, 并由清华同方光盘电子出版社正式出版。通过清华大学和中国科学院资源与技术的优势结合和多年的数据积累, CSCD 已发展成为我国规模最大、最具权威性的科学引文索引数据库, 为中国科学文献计量和引文分析研究提供了强大工具。

中国科学引文数据库来源期刊每两年遴选一次。每次遴选均采用定量与定性相结合的方法, 定量数据来自于中国科学引文数据库, 定性评价则通过聘请国内专家定性评估对期刊进行评审。定量与定性综合评估结果构成了中国科学引文数据库来源期刊。

经过定量遴选、专家定性评估, 2015~2016 年度中国科学引文数据库收录来源期刊 1 200 种, 其中中国出版的英文期刊 194 种, 中文期刊 1 006 种。中国科学引文数据库来源期刊分为核心库和扩展库两部分, 其中核心库收录 872 种; 扩展库 328 种, 药学期刊共有 17 种刊物入选核心库。

(本刊编辑部)