

胰高血糖素样肽-1 及其类似物对细胞氧化应激的研究进展

吴灵灵, 孙李丹*

(嘉兴学院, 嘉兴 314000)

摘要 胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)是小肠L细胞分泌的多肽,具有增加胰岛素的合成和分泌、抑制食欲、延缓胃排空等多种作用。此外, GLP-1在多种组织和器官还具有除葡萄糖控制之外的多种功能。多项研究表明, GLP-1及其类似物可通过抗氧化作用机制,对包括糖尿病在内的多种慢性疾病具有治疗作用。因此,本文以氧化应激为出发点,总结了当前GLP-1的合成与代谢、胰腺和胰腺外效应、糖尿病及其并发症、衰老、神经疾病抗氧化作用等方面的相关进展,旨在为GLP-1相关氧化应激机制的研究和药物研发提供理论参考。

关键词 GLP-1; GLP-1类似物; 氧化应激

中图分类号 Q946.1; Q505 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2020)01-0114-07

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20200117

引用本文 吴灵灵,孙李丹. 胰高血糖素样肽-1 及其类似物对细胞氧化应激的研究进展[J]. 中国药科大学学报,2020,51(1):114–120.
Cite this article as: WU Lingling, SUN Lidan. Research progress of glucagon-like peptide-1 and its analogues on oxidative stress [J]. J China Pharm Univ, 2020, 51 (1):114 – 120.

Research progress of glucagon-like peptide-1 and its analogues on oxidative stress

WU Lingling, SUN Lidan*

Jiaxing University, Jiaxing 314000, China

Abstract Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), a polypeptide secreted by small intestinal L cells, has various effects including increasing insulin synthesis and secretion, suppressing appetite, and delaying gastric emptying. In addition to glucose control, GLP-1 has multiple functions in a variety of tissues and organs. A number of studies have shown that GLP-1 receptor agonists could treat a variety of chronic diseases, including diabetes, through antioxidant mechanisms. Based on oxidative stress, this paper summarizes the current progress in the synthesis & metabolism, pancreatic and extrapancreatic effects, anti-oxidation effects of diabetes and its complications, aging, and neurological diseases of GLP-1, with an attempt to provide theoretical reference to researches on related oxidative stress mechanisms and development of new drug.

Key words glucagon-like peptide-1; glucagon-like peptide-1 analogue; oxidative stress

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81703346); the Basic Public Welfare Research Project of Zhejiang Province (No. LGD19H070002); the Science and Technology Projects of Jiaxing (No. 2017AY33074); Zhejiang Provincial Xinmiao Talent Plan (No. 2018R417025); National College Students Innovation and Entrepreneurship Training Program (No. 201910354033) and Key Project of Jiaxing University Students' Research Training Program (No. 85178550).

胰高血糖素样肽-1(GLP-1)是一种主要由远端小肠L细胞响应营养摄入而分泌产生的肠促胰

岛素^[1]。GLP-1与受体结合后,可以通过刺激胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌、抑制胃排空和减少

收稿日期 2019-07-29 *通信作者 Tel:18358328736 E-mail:slidan89@mail.zjxu.edu.cn

基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 81703346);浙江省公益技术应用研究计划资助项目(No. LGD19H070002);嘉兴市科技局资助项目(No. 2017AY33074);浙江省大学生科技创新活动计划(新苗人才计划)资助项目(No. 2018R417025);国家级大学生创新创业训练计划资助项目(No. 201910354033);嘉兴学院大学生科研训练计划重点资助项目(No. 85178550)

食物摄入等途径影响血糖水平^[2]。GLP-1 对血糖具有较好的调节作用, 不会诱发低血糖, 因此在糖尿病临床治疗过程中得到了广泛的应用。GLP-1 除了具有降血糖作用外, 在肾、肺、心脏、下丘脑、内皮细胞、神经元、星形细胞、小胶质细胞等多种细胞和组织中具有抗炎、抗氧化、神经生成和血管保护作用。GLP-1 和 GLP-1 受体(GLP-1R) 激动剂也影响多种细胞通路, 包括抑制炎症和细胞凋亡、保护机体免受氧化应激等。本文将着重总结 GLP-1 在抗氧化应激方面的保护作用。

1 GLP-1

GLP-1 是一种胰高血糖素原的产物, 由胰腺 α 细胞以及小肠下层和结肠内分泌细胞 L 细胞分泌产生。体内 GLP-1 的主要形式为 GLP-1(7-36)-NH₂(约占 80%) 和 GLP-1(7-37)-OH(约占 20%), 两者具有相同的生理功能。GLP-1 具有以下作用: ①通过 G 蛋白偶联受体, 使细胞内的 cAMP 增加, 引起胞吐作用, 从而促进胰岛素分泌, 也可通过正向调节胰岛素的基因表达, 增加胰岛素的生物合成; ②促进 β 细胞的增殖而增加 β 细胞积聚, 也增加胰管上皮细胞的祖细胞分化, 减少 β 细胞凋亡; ③延缓胃排空, 并有剂量依赖性^[2], 机制可能由迷走神经介导; ④通过调整胰岛素和胰高血糖素分泌影响葡萄糖的代谢^[1], 可能是肠内 L 细胞分泌的 GLP-1 直接进入了门脉循环, 直接调节肝脏摄取葡萄糖的结果; ⑤通过作用于下丘脑的 GLP-1R 产生短暂的饱胀感, 减退食欲、降低热量摄入^[2]。

GLP-1 主要通过 GLP-1R 而发挥各项生理作用。人体机体中 GLP-1R 的分布范围十分广泛, 不仅分布于常见的胰腺胰岛 α 细胞和 β 细胞, 在人体心、肝、肠道、胃、视网膜色素上皮细胞、下丘脑、迷走神经神经节以及中枢系统中也有一定分布。GLP-1R 属于 B 族 G 蛋白偶联受体, 由 463 个氨基酸组成。GLP-1R 的 N 端位于细胞膜外, 具有 3 个保守的二硫键, 可与配体结合, C 端位于细胞膜内, 可与偶联的 G 蛋白作用来传导信号。目前临幊上可用于治疗成年患者 2 型糖尿病的 GLP-1R 激动剂主要包括塞马鲁肽、艾塞那肽、利拉鲁肽、利西拉来、长效艾塞那肽、阿必鲁肽以及度拉鲁肽等。

1.1 GLP-1 的合成与代谢

胰高血糖素原基因在小肠和大肠 L 细胞、中

枢神经系统以及胰腺 α 细胞中表达, 不同多肽通过胰高血糖素原特异性翻译后加工产生。在胰腺 α 细胞中, 激素原转化酶 2 加工胰高血糖素原, 产生胰高血糖素(主要产物)、胰高血糖素相关多肽、插入肽-1 和主要的胰高血糖素原片段。在肠和脑中, 激素原转化酶处理胰高血糖素原, 产生 GLP-1、GLP-2、胃泌酸调节素、肠高血糖素和插入肽-2, 其中 GLP-1 是由胰高血糖素原产生的主要多肽。

GLP-1 的两种活性形式 GLP-1(7-37) 和 GLP-1(7-36) 酰胺可随着体内碳水化合物、脂肪、蛋白质和膳食纤维等营养素的吸收而迅速增加。循环系统中的 GLP-1 被二肽酶快速降解, 产生 GLP-1(9-37) 和 GLP-1(9-36) 酰胺^[3]。这些代谢物可以进一步裂解生成其他代谢片段, 已有文献报道 GLP-1 代谢物具有许多有益的作用, 包括抑制肝脏葡萄糖的产生、心脏和神经保护作用、减少血管内的氧化应激、抑制胰腺细胞凋亡和增殖作用等^[3]。

1.2 GLP-1 对胰腺的影响

GLP-1 可促进胰腺 β 细胞释放胰岛素并具有葡萄糖依赖性, 胰岛细胞加入 1 或 10 nmol/L 葡萄糖与 GLP-1 温孵 12 或 24 h 后, 胰岛素释放量与细胞内胰岛素含量均明显高于对照组^[4]。GLP-1 诱导的胰岛素分泌主要由激活 cAMP-PKA 和 cAMP(Epac)2 信号通路的交换蛋白调节^[5]。此外, GLP-1 还能增强 mRNA 稳定性、促进生物合成和胰岛素原基因表达。胰腺胰高血糖素原基因的表达可因禁食和低血糖而上调, 并受胰岛素抑制。激活蛋白激酶 C(PKC) 信号通路、cAMP/蛋白激酶 A(PKA) 通路和 Ca²⁺ 信号通路均可增加胰岛胰高血糖素原胰高血糖素原基因转录。

研究表明, GLP-1 可促进 β 细胞增殖和新生, 并抑制 β 细胞凋亡。PKB、PKC、PI3K、c-Src 和 MAPK 信号通路介导 GLP-1 诱导的胰腺 β 细胞增殖。转录因子 7-样 2 和 Wnt/ β -连环蛋白信号通路也参与 GLP-1 诱导的胰岛素分泌和 β 细胞增殖^[6]。与野生型小鼠相比, GLP-1R 缺陷型小鼠切除 70% 胰腺后, β 细胞数量的增加明显减少, 表明 GLP-1 在 β 细胞再生中的重要作用^[6]。GLP-1 还可作用于细胞表面的 GLP-1R, 通过 PI3K/AKT/FOXO1 信号通路增强 PDX-1 的反应性, 从而维持 β 细胞形态功能并促进非 β 细胞向 β 细胞转化。多项研究报道了 GLP-1 和 GLP-1R 激动剂对 β 细

胞抵抗各种毒性刺激物(包括葡萄糖、脂肪酸、细胞因子和 ROS)的预防作用^[7]。GLP-1 的抗凋亡作用是通过增加抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-xL 水平并激活 cAMP 和 PI3K 以及 PKB 和 EGFR-PI3K 信号通路来降低半胱天冬酶-3 活性来介导产生^[6]。

1.3 GLP-1 的胰腺外效应

除了对胰腺的作用外, GLP-1 还可降低肝脏中的葡萄糖产量并增加脂肪组织和肌肉中的葡萄糖摄取。

GLP-1 的生物学效应通过与其受体结合而选择性介导, GLP-1R 是特异性跨膜受体鸟嘌呤核苷酸联合蛋白(G 蛋白)偶联受体(GPCR), 遍布于胰岛、脑、中枢、肾和肠胃。GLP-1 及其抗蛋白酶类似物可穿过血-脑脊液屏障, 保护记忆形成或活动, 保护突触和突触功能, 减弱细胞凋亡, 保护神经元免受氧化应激的影响, 减少小鼠斑块形成和退行性疾病小鼠的炎症反应[如阿尔茨海默病(AD)和帕金森病(PD)等^[8]], 表明 GLP-1 可能对神经退行性疾病的治疗具有一定作用。另外, GLP-1 可影响肾功能并对心脏具有一定的保护作用。GLP-1 通过直接或间接途径作用于胃肠道, 抑制胃肠道蠕动和胃液分泌, 延长胃排空时间, 延缓营养物质吸收。同时, 它作用于下丘脑, 增加饱腹感, 减少食物摄入量, 减少脂肪沉积并减轻体重。此外, GLP-1 还可以抑制内皮蛋白 C 受体(EPCR)脱落, 防止血栓形成。GLP-1 还通过减少炎性细胞因子的产生和免疫细胞的浸润, 对胰岛和其他组织[如脂肪组织、肝脏、大脑、内皮细胞、肾脏和皮肤]具有抗炎作用^[6]。因此, GLP-1 具有治疗非酒精性脂肪性肝炎、神经退行性疾病、动脉粥样硬化、糖尿病肾病和银屑病等疾病的潜力。

2 GLP-1 在糖尿病中的抗氧化作用

糖尿病及其并发症的产生与氧化应激增加密切相关。糖尿病经常伴随着自由基产物的增加和抗氧化防御系统的损坏。GLP-1 或其受体激动剂的治疗可显著降低多种诱导氧化应激标记物(超氧化物歧化酶、谷胱甘肽还原酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽、脂质过氧化和非酶糖化蛋白)的水平。GLP-1 降低糖尿病氧化应激的机制可通过 cAMP、PI3K 和 PKC 途径介导以及 Nrf-2 的激活^[6]。

Nrf2 敲除的小鼠胰岛素瘤细胞(MIN6)或 Nrf2

敲除小鼠分离的胰岛细胞易受砷诱导产生细胞损伤^[9], 表明 Nrf2 信号通路对砷诱导的细胞毒性具有保护作用。激活 Nrf2 可改善胰腺移植后的胰岛产量和胰岛功能^[10], 表明 Nrf2 在保护胰腺 β 细胞免受氧化应激方面发挥重要作用。此外, 激活 Nrf2 可提高糖尿病对胰岛素的敏感性, 改善小鼠的糖尿病和肥胖, 增加骨骼肌中的氧气消耗和葡萄糖摄取。以上结果表明, GLP-1 诱导的 Nrf2 激活有利于预防和治疗糖尿病。

2.1 体外研究

多项体外研究证实了 GLP-1 对氧化应激具有一定保护作用。糖化血清(GS)培养 HIT-T15 细胞 5 d 后, 氧化应激增加, 胰岛素原含量减少, PDX-1 和 MafA 结合 DNA 的能力减弱, 加入 10 nmol/L GLP-1 后可逆转 GS 诱导的细胞损伤, 表明 GLP-1 可保护细胞免受氧化应激影响^[11]。GLP-1 还可降低 INS-1 细胞中叔丁基过氧化物诱导的氧化应激, 恢复细胞内谷胱甘肽水平及其相关过氧化物酶和还原酶活性^[12]。INS-1 细胞与细胞因子温孵后产生高浓度 ROS 而增加细胞凋亡, 而与 GLP-1R 激动剂艾塞那肽温孵后完全阻止了这种作用^[13]。自发糖尿病大鼠经艾塞那肽治疗后, 葡萄糖诱导的 ROS 产生减少, Src 磷酸化水平显著降低。当用 Epac 特异性 cAMP 类似物(9CPT-2Me-cAMP)处理时, Src 磷酸化和 ROS 产生减少, 表明 Epac 介导的 Src 失活与艾塞那肽的抗氧化作用相关, 与 PKA 或 MAPK/ERK 信号通路无关^[6]。GLP-1(28-36)酰胺(100 nmol/L)也可抑制 ROS 形成并恢复细胞 ATP 水平^[14]。Kim 等^[15]报道艾塞那肽可减少棕榈酸酯或 H₂O₂ 诱导的 ROS 产生并恢复 INS-1 细胞中的谷胱甘肽水平和胰岛素分泌, 表明 PKC δ 介导的 Nrf2 激活增加了抗氧化基因表达, 改善氧化应激状态下 β 细胞功能。这些体外数据表明, GLP-1 通过降低 ROS、激活 Nrf2 和诱导抗氧化酶来增加抗氧化能力而发挥抗氧化作用。

2.2 体内研究

针对糖尿病患者的临床研究表明, GLP-1 短期和长期治疗可降低高血糖和氧化应激。2 型糖尿病患者在低血糖或高血糖症期间给予 GLP-1 0.4 pmol/(kg·min), 治疗 2 h 可降低血浆中的 8-异前列腺素 F2 α (8-iso-PGF2 α)和硝基酪氨酸(氧化应激标记物)水平^[6]。艾塞那肽治疗 1 年(10 μ g/d)

可降低 2 型糖尿病患者的餐后血糖和血脂, 这些作用与降低丙二醛(脂质过氧化标记)和氧化低密度脂蛋白有关^[16]。然而, 在另一项研究中观察到了不同的结果, 利拉鲁肽治疗 8 个月(0.74 mg/d)不影响血清丙二醛水平^[17]。这种差异可能是由于所用的利拉鲁肽剂量较低。在一项为期 2 个月的前瞻性试验中, 2 型糖尿病患者接受利拉鲁肽(1.2 mg/d)治疗后, 血清脂质过氧化物、血红素加氧酶 1 和糖化血红蛋白降低^[18]。

GLP-1 在 1 型和 2 型糖尿病动物模型中的部分作用可归因于其抗氧化活性。重组人 GLP-124 nmol/(kg·d) 可降低糖尿病小鼠链脲佐菌素(STZ)诱导的高血糖, 增强胰腺超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性^[19]。STZ 诱导的糖尿病大鼠连续 10 周给予艾塞那肽 1 μg/(kg·d) 后, 血糖水平降低和胰腺胰岛素释放增加。此外, 胰腺中过氧化氢酶和谷胱甘肽还原酶阳性细胞数量增加^[6]。Shimoda 等^[20]发现在糖尿病 db/db 小鼠接受 GLP-1 类似物利拉鲁肽 400 μg/(kg·d) 治疗 2 周有利于保护胰腺 β 细胞, 过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化应激相关基因在胰腺 β 细胞中的表达显著增加。

肥胖 ob/ob 小鼠使用艾塞那肽 10 或 20 μg/(kg·d), 治疗 60 d 后, 血糖和肝脂肪变性显著降低, 胰岛素敏感性提高, 肝脏脂肪变性明显改善, 肝组织中作为氧化应激标志物的硫代巴比妥反应物水平显著降低^[21]。与单用艾塞那肽或奥美拉唑相比, STZ 诱导的糖尿病小鼠使用奥美拉唑 30 mg/(kg·d) 和艾塞那肽 8 μg/(kg·d) 联合治疗 4 周后, 血糖水平明显改善, 这可能与肝脏脂质过氧化减少和 Nrf-2 表达增加有关^[22]。

3 GLP-1 在糖尿病并发症中的抗氧化作用

大量体外和体内研究表明, GLP-1 对糖尿病并发症具有一定的保护作用。在 2 型糖尿病患者中, 低 GLP-1 水平和高硝基酪氨酸(ROS-依赖性氧化应激标记物)水平与心脏重塑和心血管疾病的发展相关。在 HL-1 心肌细胞中, GLP-1(100 和 200 nmol/L) 可降低棕榈酸诱导的细胞质和线粒体氧化应激, 同时增加 ATP 合酶表达^[6]。据报道, GLP-1 及其类似物通过调节 c-Jun N 末端蛋白激酶信号通路、磷酸肌醇 3-激酶(PI3K) 通路和 ERK1/2 通

路来抑制心肌细胞凋亡。此外, GLP-1 可恢复线粒体膜通透性和细胞色素 C 氧化酶活性, 从而抑制线粒体中的氧化损伤。使用艾塞那肽作用于新生大鼠心肌细胞, H₂O₂ 诱导的 ROS 生成下降, 过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶-1 和锰超氧化物歧化酶等抗氧化酶的合成增加, 该作用主要依赖于 GLP-1R 介导的 Epac 途径^[23]。艾塞那肽(1 和 200 nmol/L) 可以改善 H₂O₂ 和缺氧/复氧导致的心肌细胞(H9C2) 细胞凋亡、线粒体功能障碍和 ROS 生成, 该作用与 PI3K/AKT 信号通路的活化有关^[6]。多项证据表明 AKT 磷酸化可激活 PI3K/AKT 信号通路, 保护心肌免于 MI/R 后的细胞凋亡。

艾塞那肽 24 nmol/(kg·d), 治疗 40 d 还可减轻高脂饮食诱导的糖尿病性心肌病, 如心肌纤维化和脂肪变性。此外, 艾塞那肽通过抑制 ROS 产生酶-烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH) 氧化酶 4, 升高抗氧化酶(超氧化物歧化酶-1 和谷胱甘肽过氧化物酶)而改善心肌氧化应激^[20]。此外, 艾塞那肽(10 μg/kg) 治疗还可逆转 STZ 和高脂饮食诱导糖尿病大鼠的主动脉氧化损伤^[24]。

糖尿病慢性肾病倾向性 KK/Ta-Akita 小鼠的蛋白尿和肾小球系膜扩张增加, 肾小球超氧化物和肾 NADPH 氧化酶上调, 使用西格列汀(一种 DPP-4 抑制剂, 10 mg/d) 连续治疗 20 周后, 自发糖尿病大鼠肾中抗氧化应答基因(过氧化物还原酶和谷胱甘肽 S-转移酶)的表达降低且 miR-200a 下调^[25]。研究证明糖尿病小鼠 miR-200a 通过醛糖还原酶依赖性机制来调节肾细胞中的 Nrf2^[26]。利拉鲁肽 200 μg/(kg·d) 治疗 4 周可抑制肾病进展, 并且该效应由 cAMP 和 PKA 水平升高介导^[27]。Hendarto 等^[28]也报道用利拉鲁肽 0.6 mg/(kg·d) 治疗 STZ 诱导的糖尿病大鼠, 治疗 4 周可减少肾组织中的氧化应激标记物(尿:8-羟基-2-脱氧鸟苷, 肾:二氢乙锭染色)并改善糖尿病肾病。

4 GLP-1 在衰老中的抗氧化作用

Denham Harman 提出的自由基衰老理论假定衰老是自由基引起的有害影响累积导致。ROS 诱导的细胞损伤对生物体寿命具有重要的影响。与该理论一致, 衰老组织的线粒体 ROS 产生增加, mtDNA 的 8-氧化-dG 含量也增加, 氧化性 DNA 损伤的逐渐积累是导致衰老的重要促成因素。多项

研究表明, GLP-1 对细胞衰老具有保护作用。GLP-1(10 nmol/L)治疗可抑制 H_2O_2 诱导的人脐静脉内皮细胞 DNA 损伤和细胞衰老, 并使用维达列汀抑制 DPP-4 3 mg/(kg·d) 可防止 Zucker 糖尿病肥胖大鼠的血管衰老^[6]。研究还发现 cAMP/PKA 依赖性途径可介导 GLP-1 对血管的抗衰老作用。

5 GLP-1 在神经疾病中的抗氧化作用

GLP-1R 激动剂可穿过血-脑脊液屏障, 目前已有多项研究对 GLP-1 神经炎症、线粒体功能、神经元保护和中枢神经系统内细胞增殖的影响进行探究。脑缺血再灌注损伤模型小鼠经过艾塞那肽(10 μg/kg)治疗后, 细胞内 cAMP 水平增加并且可观察到 GLP-1 的神经保护作用^[29]。在脑缺血的大鼠模型中, 长效艾塞那肽负载的微球(NF)-κBp65 和 p-AKT/内皮型一氧化氮合酶(p-AKT/p-eNOS)通路介导了神经保护作用^[30]。与缺血对照组相比, 利拉鲁肽(50 μg/kg)预治疗 14 d 后, 大鼠大脑中动脉闭塞诱导的脑缺血后梗死体积更小, 神经功能缺损减少, 脑组织中脂质过氧化标记物水平降低, 包括谷胱甘肽和超氧化物歧化酶在内的抗氧化分子活性提高^[6]。利拉鲁肽还可穿过血-脑脊液屏障, 提高脑内 cAMP 水平, 有利于神经退行性疾病

的治疗。利拉鲁肽 100 μg/(kg·d) 可减少缺血大鼠的梗死体积并改善运动和体感功能, 表明利拉鲁肽可通过激活 PI3K/AKT 和 MAPK 通路发挥其对缺血诱导神经细胞凋亡的保护作用^[31]。利拉鲁肽(500 nmol/L)还可通过降低原代神经元 ROS、增加 AKT 和 ERK 磷酸化及降低 p-38 和 c-Jun N 端激酶的磷酸化来抑制凋亡^[31]。利拉鲁肽(50 nmol/L)可通过 cAMP-反应元件结合蛋白磷酸化来促进人体神经母细胞瘤细胞的增殖。此外, 利拉鲁肽预治疗可降低 H_2O_2 或谷氨酸诱导的细胞凋亡并改善创伤性脑损伤小鼠行为。这些结果表明 GLP-1 可通过氧化应激相关保护作用来治疗神经疾病。

6 结 论

ROS 和氧化应激促进了包括糖尿病、糖尿病并发症、神经疾病和肿瘤等多种慢性疾病的致病过程。体外和体内研究结果表明 GLP-1 和 GLP-1R 激动剂可降低 ROS 水平, 提高抗氧化酶的表达并激活 Nrf2。尽管上述作用属于 GLP-1 的葡萄糖非依赖性效应, 但 GLP-1 在糖尿病及其并发症中的抗氧化作用也可能部分归因于其降低葡萄糖的作用。本文大部分结果来自体外和体内研究(图 1), GLP-1 抗氧化作用的详细机制需要进一步研究。

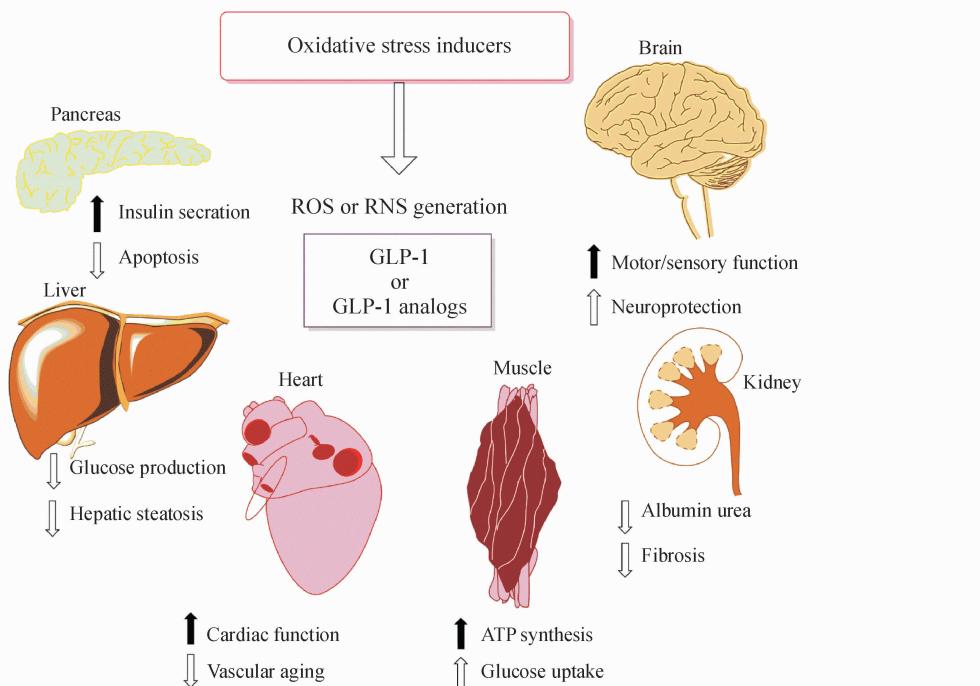


Figure 1 Antioxidant mechanisms of GLP-1 on various organs. GLP-1 receptor-mediated (GLT-1R) signaling blocks the production of reactive oxygen species (ROS) induced by various oxidative stressors and regulates physiological functions of various organs (black solid arrow, increase; black hollow, reduce).

参考文献

- [1] Yin L, Wang Y, Chen S, et al. Advances of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of nervous system diseases [J]. *J China Pharm Univ(中国药科大学学报)*, 2014, **45**(4): 383–391.
- [2] Li CY, Huang WL, Qian H. Advances in the research of long-acting strategy of insulin and GLP-1 analogs [J]. *J China Pharm Univ(中国药科大学学报)*, 2018, **49**(6): 660–670.
- [3] Guglielmi V, Sbraccia P. GLP-1 receptor independent pathways: emerging beneficial effects of GLP-1 breakdown products [J]. *Eat Weight Disord*, 2017, **22**(2): 231–240.
- [4] Wang Y, Egan JM, Raygada M, et al. Glucagon-like peptide-1 affects gene transcription and messenger ribonucleic acid stability of components of the insulin secretory system in RIN 1046-38 cells [J]. *Endocrinology*, 1995, **136**(11): 4910–4917.
- [5] Huang YY, Xu MX, Zhuang PW, et al. Advances on the Epac signal molecule in cardiovascular diseases [J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2017, **26**(17): 2034–2039.
- [6] Oh YS, Jun HS. Effects of glucagon-like peptide-1 on oxidative stress and Nrf2 signaling [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, **19**(1): E26.
- [7] Palus K, Čalka J. Diabetes mellitus in cats relevant to human type 2 diabetes-current knowledge and new treatment strategies-a review [J]. *Ann Anim Sci Vol*, 2015, **15**(1): 19–30.
- [8] Hölscher C. Glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide analogues as novel treatments for Alzheimer's and Parkinson's disease [J]. *Cardiovasc Endocrinol*, 2016, **5**(3): 93–98.
- [9] Rajappa R, Sireesh D, Salai MB, et al. Treatment with naringenin elevates the activity of transcription factor Nrf2 to protect pancreatic β-cells from streptozotocin-induced diabetes *in vitro* and *in vivo* [J]. *Front Pharmacol*, 2019, **9**: 1562.
- [10] Li S, Vaziri ND, Masuda Y, et al. Pharmacological activation of Nrf2 pathway improves pancreatic islet isolation and transplantation [J]. *Cell Transplant*, 2015, **24**(11): 2273–2283.
- [11] Puddu A, Mach F, Nencioni A, et al. An emerging role of glucagon-like peptide-1 in preventing advanced-glycation-end-product-mediated damages in diabetes [J]. *Mediators Inflamm*, 2013, **2013**: 591056.
- [12] Fernández-Millán E, Martín MA, Goya L, et al. Glucagon-like peptide-1 improves beta-cell antioxidant capacity via extracellular regulated kinases pathway and Nrf2 translocation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, **95**: 16–26.
- [13] Oh YS, Seo E, Park K, et al. Compound 19e, a novel glucokinase activator, protects against cytokine-induced beta-cell apoptosis in INS-1 cells [J]. *Front Pharmacol*, 2017, **8**: 169.
- [14] Tomas E, Stanojevic V, Habener JF. GLP-1-derived nonapeptide GLP-1(28-36) amide targets to mitochondria and suppresses glucose production and oxidative stress in isolated mouse hepatocytes [J]. *Regul Pept*, 2011, **167**(2/3): 177–184.
- [15] Kim MH, Kim EH, Jung HS, et al. EX4 stabilizes and activates Nrf2 via PKCδ, contributing to the prevention of oxidative stress-induced pancreatic beta cell damage [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, **315**: 60–69.
- [16] Bunck MC, Cornér A, Eliasson B, et al. One-year treatment with exenatide vs. insulin glargine: effects on postprandial glycemia, lipid profiles, and oxidative stress [J]. *Atherosclerosis*, 2010, **212**(1): 223–229.
- [17] Okada K, Kotani K, Yagyu H, et al. Effects of treatment with liraglutide on oxidative stress and cardiac natriuretic peptide levels in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Endocrine*, 2014, **47**(3): 962–964.
- [18] Rizzo M, Abate N, Chandalia M, et al. Liraglutide reduces oxidative stress and restores heme oxygenase-1 and ghrelin levels in patients with type 2 diabetes: a prospective pilot study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, **100**(2): 603–606.
- [19] Wu YL, Huang J, Liu J, et al. Protective effect of recombinant human glucagon-like peptide-1 (rhGLP-1) pretreatment in STZ-induced diabetic mice [J]. *J Pept Sci*, 2011, **17**(7): 499–504.
- [20] Shimoda M, Kanda Y, Hamamoto S, et al. 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 [J]. *Diabetologia*, 2011, **54**(5): 1098–1108.
- [21] Ding XK, Saxena NK, Lin SB, et al. Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice [J]. *Hepatology*, 2006, **43**(1): 173–181.
- [22] Patel V, Joharapurkar A, Dhanesha N, et al. Combination of omeprazole with GLP-1 agonist therapy improves insulin sensitivity and antioxidant activity in liver in type 1 diabetic mice [J]. *Pharmacol Rep*, 2013, **65**(4): 927–936.
- [23] Mangmool S, Hemplueksa P, Parichatikanond W, et al. Epac is required for GLP-1R-mediated inhibition of oxidative stress and apoptosis in cardiomyocytes [J]. *Mol Endocrinol*, 2015, **29**(4): 583–596.
- [24] Li Q, Lin Y, Wang S, et al. GLP-1 inhibits high-glucose-induced oxidative injury of vascular endothelial cells [J]. *Sci Rep*, 2017, **7**(1): 8008.
- [25] Civantos E, Bosch E, Ramirez E, et al. Sitagliptin ameliorates oxidative stress in experimental diabetic nephropathy by diminishing the miR-200a/Keap1/Nrf2 antioxidant pathway [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2017, **10**: 207–222.
- [26] Wei J, Zhang Y, Luo Y, et al. Aldose reductase regulates miR-200a-3p/141-3p to coordinate Keap1-Nrf2, Tgfβ1/2, and Zeb1/2 signaling in renal mesangial cells and the renal cortex of diabetic mice [J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, **67**: 91–102.
- [27] Fujita H, Morii T, Fujishima H, et al. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential [J]. *Kidney Int*, 2014, **85**(3): 579–589.

- [28] Hendarto H, Inoguchi T, Maeda Y, et al. 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 [J]. *Metab Clin Exp*, 2012, **61**(10):1422–1434.
- [29] Teramoto S, Miyamoto N, Yatomi K, et al. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, provides neuroprotection in mice transient focal cerebral ischemia [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2011, **31**(8):1696–1705.
- [30] Chien CT, Jou MJ, Cheng TY, et al. Exendin-4-loaded PLGA microspheres relieve cerebral ischemia/reperfusion injury and neurologic deficits through long-lasting bioactivity-mediated phosphorylated Akt/eNOS signaling in rats [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, **35**(11):1790–1803.
- [31] Zhu HL, Zhang YS, Shi ZS, et al. The neuroprotection of liraglutide against ischaemia-induced apoptosis through the activation of the PI3K/AKT and MAPK pathways [J]. *Sci Rep*, 2016, **6**:26859.

· 校园信息 ·

中国药科大学喜获 2019 年度 江苏省科学技术奖和青年科技杰出贡献奖

近日,江苏省政府发布《关于 2019 年度江苏省科学技术奖励的决定》(苏政发[2020]22 号),中国药科大学孔令义教授团队的成果“中药和天然药物活性物质的发现与研究”喜获江苏省科学技术一等奖;陈依军教授团队的成果“双羰基还原酶的发现、催化机制及药物生物合成应用”喜获江苏省科学技术二等奖;郝海平教授喜获江苏省青年科技杰出贡献奖。以上 3 位获奖者均为我刊编委。

孔令义教授团队的成果“中药和天然药物活性物质的发现与研究”对阐明其治疗疾病的科学内涵,实现中药现代化以及基于天然药物分子的新药创制都具有十分重要的意义,是中医药领域科学研究与新药开发的前提和基础,成果在常用中药品种基础的阐明、中药和天然药物新颖结构化学成分的发现以及从天然活性成分中发现新药等方面在国内外具有重要影响。陈依军教授团队的成果“双羰基还原酶的发现、催化机制及药物生物合成应用”,其中的“手性二醇”属于价值极大的“平台化合物”,发现新颖生物催化剂及阐明其催化机制成为解决两个手性羟基的立体选择性进一步合成这一科学难题和设计新型催化剂的必要前提。

此外,本次科学技术奖还首次设立了青年科技杰出贡献奖,旨在奖励 45 周岁以下从事技术研究、开发或成果转化等科技创新活动并为江苏经济社会发展作出杰出贡献的一线青年科技工作者。我刊编委郝海平教授获此殊荣。

据了解,2019 年度江苏省科学技术奖共颁发一等奖 45 项,二等奖 81 项,三等奖 147 项;省青年科技杰出贡献奖 10 名。这批获奖项目和人才体现了江苏紧扣高质量发展走在前列目标,围绕构建自主可控的现代产业体系,深入推进创新型省份建设取得的标志性成果。

近年来,中国药科大学围绕国家医药事业、医药产业发展方向,大力推进协同创新,全面激发科研活力,建立了药学领域一批关键核心技术,助推医药产业转型升级,为学校转型发展奠定了坚实基础。在今后的科技发展中,中国药科大学将充分激发科技人才创新活力,联合企业共同创新,统筹推进创新资源优化整合,大力推动科技成果加快转化,努力为实现中华民族伟大复兴中国梦的新征程贡献才智、建功立业。

(科技处,本刊有删改)