

Exendin-4 治疗 2 型糖尿病的研究进展

周 琼<sup>1△</sup>(综述) 凤 姣<sup>2</sup>(审校)

(<sup>1</sup>复旦大学生命科学学院发育所 上海 200433; <sup>2</sup>中国科学院金属研究所 沈阳 110016)

**【摘要】** 近年来,Exendin-4 成为 2 型糖尿病治疗研究的热点。它是一种含有 39 肽的氨基酸,与胰高血糖素样肽 1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)具有相似的降糖机制,属于 GLP-1 受体激动剂。Exendin-4 在血糖浓度较高的情况下能促进胰岛素分泌,不但可以使初治 2 型糖尿病患者血糖正常,而且对于使用磺酰脲类和双胍类药物治疗失效者也有降血糖作用。本文就 Exendin-4 的国内外研究进展、作用机制以及临床药效学性质和安全性评价做一综述。

**【关键词】** Exendin-4; 2 型糖尿病; GLP-1; 机制

**【中图分类号】** R 587.1 **【文献标志码】** B

The advances of Exendin-4 used for the treatment of type 2 diabetes

ZHOU Qiong<sup>1△</sup>, FENG Jiao<sup>2</sup>

(<sup>1</sup> Institute of Development, School of Life Science, Fudan University, Shanghai 200433, China;

<sup>2</sup> Institute of Metal Research Chinese Academy of Sciences, Shenyang 110016, Liaoning Province, China)

**【Abstract】** As a new and useful addition to the medicines used to treat type 2 diabetes, Exendin-4 has been paid more attentions in recent years. It is a 39-amino acid peptide that acts as an agonist at the glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor, and share the same mechanism with glycemic control. Exendin-4 accelerates the exudation of insulin in those with high blood glucose concentration. As an initiation therapy medicament, Exendin-4 helps to recover the blood glucose lever of type 2 diabetic patients. In addition, it reduces blood glucose of patients who are insensitive to sulphonylurea and biguanides. This article reviews the research status, mechanisms, clinical pharmacodynamics and safty of Exendin-4.

**【Key words】** Exendin-4; type 2 diabetes; glucagon-like peptide 1; mechanism

糖尿病是由于体内胰岛素分泌缺陷或其生物学作用障碍所导致的、以高血糖为特征的代谢性疾病。2007 年至 2008 年间,我国糖尿患者数已达 9 240 万。此外,我国还有 1.48 亿糖尿病前期患者,快速增长的糖尿病患者使中国超越印度成为全球糖尿病患者最多的国家<sup>[1]</sup>。而这些糖尿病患者中,90% 以上为 2 型糖尿病患者。2 型糖尿病的主要病理表现为胰岛素抵抗和由胰岛细胞功能失调所致的胰岛素分泌相对不足,形成持久的高血糖,并可产生多种致命性并发症。Exendin-4 为全新类型的 2 型糖尿病治疗药物,是 2005 年美国 FDA 批准的第 4 个新分子实体,也是全球首次上市的新分子实体<sup>[2]</sup>。

2 型糖尿病的传统治疗药物及其缺点

**促进胰岛素分泌的药物** 这一类的代表药物是磺酰脲类降糖药。此类药物通过与 β 细胞表面特异受体的相互作用刺激胰岛素分泌,目前仍然是治疗 2 型糖尿病的主要药物,但其在应用时有发生低血糖的可能性<sup>[3]</sup>。另外,据报道,

在 2 型糖尿病患者中有 20% 的患者在开始治疗时就出现磺酰脲类药物原发性失效<sup>[4]</sup>。

**增加外周组织摄取和利用葡萄糖的药物** 这一类的代表药物是双胍类降糖药。双胍类主要作用于胰外组织,促进细胞利用葡萄糖,减少糖的生成,促进糖代谢。目前应用最广泛的是二甲双胍及其缓释剂,此药可改善胰岛素敏感性并降低血糖<sup>[3-4]</sup>。但该药在加大使用剂量的过程中,会引起消化道的不良反应,因此孕妇与肝肾功能不全者不宜使用。

**胰岛素增敏剂** 这一类的代表药物是噻唑烷二酮类降糖药、α 葡萄糖苷酶抑制剂和胰高血糖素受体拮抗剂。该类降糖药能改善肝脏、脂肪组织等对胰岛素的敏感性,抑制肝脏的糖异生,但是在使用过程中会引起胃肠道不适<sup>[5-6]</sup>。

以上药物在降低血糖水平方面具良好疗效,但在糖尿病治疗领域仍存在着未能解决的诸多重要问题,其中最为显著的问题就是药物在降低高血糖方面不能维持长期疗效、对胰

△Corresponding author E-mail:elist43@hotmail.com

腺  $\beta$  细胞功能衰减这一糖尿病的根本病因缺乏靶向作用以及不良反应显著。英国糖尿病前瞻性研究(UK Prospective Diabetes Study, UKPDS)显示<sup>[7]</sup>,约 25% 的 2 型糖尿病患者从口服降糖药转到胰岛素治疗或联合胰岛素治疗,但是胰岛素拮抗造成胰岛素作用不敏感,日剂量增加及长期使用可能产生高胰岛素血症,增加心血管病风险。不难想象,能有效解决以上问题的药物会具有巨大的市场潜力。

**Exendin-4 概述** 近年来胰高血糖素样肽 1(GLP-1)和 Exendin-4 成为糖尿病治疗研究的热点,因为它们具有在血糖浓度较高的情况下促进胰岛素分泌的特性,而在血糖正常的情况下不发挥作用,不仅可使初治的 2 型糖尿病患者血糖恢复正常,而且对磺脲类药物治疗失效者也有降血糖作用。但是,大量研究结果表明,GLP-1 非常不稳定,在人体内会迅速降解而无法发挥其功能,因而无法作为临床药物使用。

Exendin-4 是从生活在美国西南部的希拉毒蜥的唾液分离出来的 GLP-1 类似物,是一种含有 39 个氨基酸的多肽,在结构上与 GLP-1 有 53% 的同源性,可通过胰岛 GLP-1 受体的介导发挥相近的血糖调节作用,属于 GLP-1 受体激动剂。Exendin-4 在注射给药后,能够模拟调控机体胰岛素的激素在体内发挥作用,从而达到控制血糖的效果<sup>[8-9]</sup>。

**国内外开发情况** Exendin-4 已由美国 Amylin 和礼来制药公司共同开发,命名为 AC2993(商品名 Exenatide),新药上市申请于 2005 年 4 月获美国 FDA 批准,用于改善二甲双胍和磺酰脲类药物治疗不理想的 2 型糖尿病患者的血糖控制。目前批准的制剂为皮下注射针剂(艾塞那肽注射液,商品名 Byetta,百泌达),每日用药 2 次,已于 2009 年 8 月在中国上市。Exendin-4 的长效缓释皮下注射剂(Exenatide LAR,代号 AC-2993LAR)及其给药系统也在研究之中<sup>[10]</sup>。在国内,一些单位也在开展这方面的研究,但至今为止都只停留在实验室阶段,离成药还有一段较长的距离。

#### Exendin-4 的优势

**Exendin-4 的作用与血糖浓度有关** 用磺酰脲类和双胍类药物治疗,其促进胰脏分泌胰岛素的作用并不依赖于血糖浓度的高低,长期使用会因胰岛素分泌过度而导致胰脏  $\beta$  细胞衰竭,因而每年约有 10% 的 2 型糖尿病患者由于治疗失效而病情加剧。而 Exendin-4 只有在血糖浓度高的情况下才发挥作用,长期使用不会损伤胰岛细胞,且在使用过程中出现低血糖的风险小<sup>[11]</sup>,因此不需伴行频繁的血糖监测。

**改善胰岛细胞的功能**  $\beta$  细胞是胰腺中分泌胰岛素的细胞,与糖尿病密切相关,其数量的减少与功能的减低与 2 型糖尿病密切相关。正是因为还没有任何药物能够恢复其数量和功能,2 型糖尿病被视为不能被根治的疾病。磺酰脲类和双胍类药物可刺激胰岛细胞分泌胰岛素,但不能改善胰岛细胞的功能,Exendin-4 不仅能促进胰岛细胞分泌胰岛素,还能促进胰岛细胞的分化和增殖,改善胰岛细胞的功能<sup>[12]</sup>。这是 2 型糖尿病治疗领域的一个革命性的突破,因为  $\beta$  细胞的数量增加意味着糖尿病的病得到明显缓解,甚至一些早期糖尿病患者还有可能痊愈。这说明了 Exendin-4 有可能从根本上达到治疗糖尿病的目的。

**不依赖胰岛素的途径来抑制糖原的降解和促进糖原的合成** 除了作用胰岛细胞,Exendin-4 还能直接作用于肝脏

和肌肉细胞,不依赖胰岛素途径抑制糖原的降解和促进糖原合成,达到降血糖的作用。同时能通过抑制胃排空来抑制糖尿病患者的食欲,从而有益于糖尿病的治疗<sup>[11]</sup>。

**使糖化血红蛋白(HbA1c)维持在理想水平内** 现有各类抗 2 型糖尿病药物的主要缺陷是不能完全控制糖化血红蛋白(HbA1c)水平,而二甲双胍和磺酰脲类药物在控制 HbA1c 水平方面效果并不理想。这对已患糖尿病多年的患者来说疗效是不够的,因为他们的 HbA1c 水平远高于推荐的疗效指标,根据临床研究结果,Exendin-4 降低 HbA1c 的幅度为 1% 左右,并且在短期内有良好的降糖作用。

**与 GLP-1 相比较** Exendin-4 和 GLP-1 有相近的血糖调节作用,但也有一些功能上的差别。两者与 GLP-1 受体结合有相同的亲和力,所以这两种蛋白功能性的差异与受体亲和力无关。例如<sup>[13]</sup>,经门静脉灌注 GLP-1 可刺激肝迷走神经,而 Exendin-4 无此作用;Exendin-4 可以促进已分化的 3T3 L1 脂肪细胞胰岛素依赖的葡萄糖摄取增加,而 GLP-1 未被发现有此作用;最重要的是,GLP-1 在体内迅速被二肽基肽酶 IV(dipeptidylpeptidase IV, DPPIV)降解而失去生物活性,其半衰期不足 2 min<sup>[9]</sup>,必须持续静脉滴注或皮下注射,这大大限制了其临床应用。而动物实验表明,Exendin-4 可耐受 DPPIV 的降解,比 GLP-1 血浆半衰期长;另外,Exendin-4 还有一定的胰岛素增敏作用。因此 Exendin-4 倍受广大 2 型糖尿病患者和制药公司的青睐。

**Exendin-4 的作用机制** Exendin-4 是 GLP-1 受体的激动剂,它可通过胰岛 GLP-1 受体的介导发挥与 GLP-1 相近的血糖调节作用。GLP-1 受体是一种七次跨膜 G 蛋白偶联受体,与 GLP-1 有特异的高亲和力,亲和常数为  $1 \times 10^{-9}$  mol/L<sup>[13]</sup>。GLP-1 或 GLP-1 受体激动剂与胰岛  $\beta$  细胞上特异性的受体结合后,能提高  $\beta$  细胞对葡萄糖的敏感性,刺激  $\beta$  细胞中胰岛素基因的转录和翻译等,从而刺激胰岛素分泌。

**促进葡萄糖依赖的胰岛素分泌** Exendin-4 与受体结合后,偶联的 G 蛋白  $\alpha$  亚基与  $\beta$ 、 $\gamma$  亚基解离。G $\alpha$  亚单位被活化后,刺激腺苷酸环化酶,导致细胞内 cAMP 水平升高和 PKA 活化,引起离子通道活性改变,细胞内钙流变化、胰岛素分泌小泡释放等一系列级联反应。另外,Exendin-4 可通过 cAMP-PKA 途径影响前胰岛素基因的转录、翻译及剪切等功能环节,上调  $\beta$  细胞中与糖代谢密切相关的基因的表达,葡萄糖代谢使细胞内 ATP 与 ADP 的比值升高,促使电压敏感的  $\text{Ca}^{2+}$  通道开放, $\text{Ca}^{2+}$  内流, $\beta$  细胞去极化,胰岛素持续分泌<sup>[14-15]</sup>。Exendin-4 的促胰岛素分泌作用呈明显的葡萄糖依赖性,在葡萄糖浓度低于 4.5 mmol/L 时,无任何反应。

**对胰岛  $\beta$  细胞的影响**  $\beta$  细胞是胰腺中分泌胰岛素的细胞,与糖尿病密切相关。既往研究发现, $\beta$  细胞数量减少及功能降低与 2 型糖尿病密切相关。正是因为还没有任何药物能够恢复其数量和功能,2 型糖尿病也因此被视为不能被根治的疾病。近年的研究令人振奋地发现 Exendin-4 能诱导胰腺导管上皮细胞、腺细胞和 Nestin 阳性导管细胞(潜在的多能胰岛干细胞)向胰岛素分泌细胞分化、促进糖尿病模型鼠和糖尿病患者胰岛  $\beta$  细胞新生和增生、抑制  $\beta$  细胞凋亡从而增加胰岛  $\beta$  细胞数量<sup>[14-17]</sup>,从而有望逆转糖尿病的进展。

**促进胰岛β细胞增殖分化** 体内对比研究表明,在新生 GK 大鼠中,经 Exendin-4 注射 5 天,其胰岛素水平升高。继续使用,大鼠的β细胞持续增加,成年时的血糖控制能力显著提高<sup>[18]</sup>。另外,体外实验表明 Exendin-4 可诱导潜在的多能胰岛干细胞如:胰腺导管上皮细胞、腺细胞和 Nestin 阳性导管细胞向胰岛素分泌细胞分化。多个研究证实,Exendin-4 具有促进胰岛β细胞生长、增殖和分化的效应。

**上调 pdx-1 mRNA 表达** 实验发现,GLP-1 受体被激活后可诱导β细胞的增殖和分化。其中β细胞标志基因——胰脏和十二指肠同源盒基因(pancreatic and duodenal homeobox gene-1, pdx-1)的表达活化是一个关键因素。pdx-1 是高等脊椎动物中诱导内胚层向胰腺定向发育、成熟的主要因子。pdx-1 基因缺失可导致小鼠胰腺发育障碍;pdx-1 基因表达不完全可导致小鼠的胰岛体积缩小,胰岛素分泌减少而发生糖耐量异常<sup>[19]</sup>。同时持续存在的高血糖状态如糖尿病动物模型和体外培养的胰岛素瘤细胞中都提示了 pdx-1 表达的下调,从而抑制了胰岛素基因的转录,继而导致了胰岛素的产生和分泌的减少<sup>[20]</sup>。Stoffers<sup>[14]</sup>、Hui<sup>[21]</sup>和朱敏等<sup>[22]</sup>的研究均认为 Exendin-4 可以上调 STZ 造模小鼠 pdx-1 的表达,刺激胰岛β细胞的增殖和分化。

**cAMP 信号通路的激活对β细胞的增生也有作用** cAMP-PKA 可使 Ras 超家族中的 GTP 酶活化,激活 MAPK 激酶;cAMP 还可以以不依赖 PKA 的方式,通过与β细胞中 cAMP 调节的鸟苷酸交换因子相互作用,激活 Ras/MAPK 信号通路,促进β细胞的生长和分化<sup>[23]</sup>。

**抑制胰岛β细胞凋亡** Exendin-4 对β细胞实体的作用与其对细胞凋亡的影响有关:其可诱导 Zucker 糖尿病大鼠模型β细胞的凋亡,比例高达 20%以上;其可抑制以链脲佐菌素(streptozocin, STZ)诱导的小鼠β细胞的凋亡。另外,在分离培养的大鼠β细胞中,Exendin-4 能抵抗细胞毒因子对它的损害。目前 Exendin-4 抑制β细胞凋亡的机制尚不完全清楚,可能主要是通过调节前凋亡蛋白或抗凋亡蛋白活性,从而抑制β细胞凋亡。研究表明,Exendin-4 能减轻过氧化氢诱导的 Min6 小鼠胰岛细胞的凋亡,该现象可被 cAMP 拮抗剂 Rp-cAMP 或 PI3K 抑制剂 LY294CO2 部分阻断,提示这两条信号通路在抑制细胞凋亡中发挥着重要的作用<sup>[17]</sup>。

**抑制胰高血糖素过度分泌** Exendin-4 可降低 2 型糖尿病患者空腹以及餐后血糖水平<sup>[11]</sup>。胰高血糖素与维持肝糖原输出相关,因此可以推断 Exendin-4 抑制胰高血糖素过度分泌也是其控制血糖水平的重要机制之一。胰高血糖素与胰岛素的浓度改变是相辅相成的,所以 Exendin-4 促进胰岛素分泌与抑制胰高血糖素分泌是与血糖浓度相关的。值得注意的是,促胰岛素生成素以及外源胰岛素不能抑制糖尿病患者的餐后血糖升高<sup>[24]</sup>。这种不适当的餐后血糖浓度升高导致了肝门静脉胰岛素与胰高血糖素比值降低,从而维持了肝门静脉过量的糖水平<sup>[25]</sup>。因此,与其他降糖药相比,Exendin-4 基于其增加内源胰岛素分泌和抑制胰高血糖素分泌的能力,可使胰岛素与胰高血糖素比值处于一个适当的平台。

**改善外周组织胰岛素敏感性** 有实验数据表明,给予 2 型糖尿病患者 Exendin-4 后,其胰岛素抵抗的情况得到改善<sup>[26]</sup>,这一作用主要通过 PI3K 信号通路实现<sup>[27]</sup>。也有相关

报道的结果显示 Exendin-4 可能主要通过促进胰岛素的分泌,而不是通过提高胰岛素的敏感性来降低血糖<sup>[28]</sup>。

**减缓胃排空、降低食欲、减轻体重** 最近有研究表明,注射 Exendin-4 后 OLETF 大鼠进食量减少,体重减轻<sup>[28]</sup>; Exendin-4 以剂量依赖性方式抑制大鼠的食欲,而 Exendin (9-39)可逆转此现象<sup>[29]</sup>。同样,无论在正常人还是糖尿病患者中,应用 Exendin-4 均可使其产生短暂的胀饱感觉和食欲下降。Exendin-4 具有直接抑制胃肠平滑肌蠕动,抑制胃酸分泌,及延缓食物吸收的作用,这可能与饱食中枢下丘脑室旁核和杏仁体中心核的神经元具有 GLP-1 受体有关,Exendin-4 可能通过相似的途径与有关受体结合,抑制食欲<sup>[30]</sup>。

**临床药理学研究及安全性评价** Exendin-4 经皮下注射给药后 2.1 h 血药浓度达到峰值,其最终半衰期为 2.4 h。动物实验证明,皮下注射的 Exendin-4 生物利用度为 65%~75%,其被蛋白水解后主要经由肾小球过滤排除。在一项单盲、安慰剂对照、交叉临床研究中发现,Exendin-4 可以迅速降低 2 型糖尿病患者的餐后血糖水平,当受试者的血糖水平高于正常值时,它可降低血糖;而当受试者的血糖值正常或偏低时,使用本品后血糖不再降低,说明 Exendin-4 的降糖作用具有血糖依赖性<sup>[31]</sup>。多项 II 期和 III 期临床实验证明,对二甲双胍和磺脲类药物控制血糖不理想的 2 型糖尿病患者每天 2 次皮下注射 Exendin-4,可显著降低空腹和餐后血糖以及 HbA1c 水平;Heine 等<sup>[32]</sup>将 Exendin-4 用于二甲双胍和磺脲类药物控制血糖不理想的 2 型糖尿病患者,与胰岛素 Glargine(甘精胰岛素)进行比较,发现总体血糖控制相当, Glargine 主要降低空腹血糖,而 Exendin-4 对餐后血糖也控制良好,夜间低血糖发生率低,且进行性减轻患者体重;推荐的给药方式和初始剂量是每天 2 次(早饭和晚饭前 1 h)的皮下注射,每次 5 μg,1 个月以后增加到每次 10 μg。Exendin-4 的耐受性较好,最常见的不良反应是短暂的头痛、恶心和呕吐,但这种反应会随着持续治疗而减轻,治疗初期 30%患者出现恶心症状,治疗 28 d 后降 13%<sup>[33-34]</sup>。

**前景** Exendin-4 仅有 39 个氨基酸,属于生物活性短肽,大量制备较为困难。一般认为,化学合成法步骤多且难以有较高的效益成本比,仅适合 20 个氨基酸以下的短肽。基因工程制药解决了过去不能生产或者不能经济生产的药物问题,现在人类已经可以按照需要,通过基因工程方法生产出大量廉价优质的新药和诊断试剂。由于国外 Exendin-4 是全化学合成的,成本比较昂贵,成品价格约为胰岛素的 5 倍,而以基因工程的方法制备 Exendin-4 将会大大降低生产成本。一旦基因工程制备的 Exendin-4 获准上市,价格会相对国外全合成的 Exendin-4 要低,更能为患者接受。

由此可见,Exendin-4 及其长效缓释制剂为当前乃至今后 5~10 年中治疗糖尿病的一大亮点,为全世界诸多糖尿病患者带来了希望。

## 参 考 文 献

- [1] Yang WY, Lu JM, Weng JP, *et al.* Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362 (12): 1 090-1 101.

- [2] 阮健,肖志梅. 新型糖尿病治疗药物-肠降血糖素类似物依克那肽(Exenatide)[J]. 药品评价, 2006, 3(1): 65-67.
- [3] 赵洪英. 2 型糖尿病患者口服降糖治疗的新认识[J]. 中国医学文摘: 内科学, 2004, 25(1): 119-123.
- [4] 肖志梅,阮健. II 型糖尿病口服治疗药物研究进展[J]. 药品评价, 2004, 1(2): 138-140.
- [5] 陈亮. 糖尿病口服药物治疗进展[J]. 国外医学内分泌分册, 2000, 20(2): 140-143.
- [6] 王祥香,孙子林. 糖尿病药物治疗新进展——来自 2005 年欧洲糖尿病年会的最新信息[J]. 中国药科大学学报, 2006, 37(2): 105-110.
- [7] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in subjects with type 2 diabetes[J]. *Lancet*, 1998, 352(9131): 837-853.
- [8] Barnett AH. Exenatide[J]. *Drugs Today (Barc)*, 2005, 41(9): 563-578.
- [9] Nielsen LL, Young AA, Parkes DG. Pharmacology of Exenatide (synthetic Exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes[J]. *Regul Pept*, 2004, 117(2): 77-88.
- [10] Keating GM. Exenatide[J]. *Drugs*, 2005, 65(12): 1681-1695.
- [11] Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, et al. Synthetic Exendin-4 (AC2993) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(7): 3082-3089.
- [12] Briones M, Bajaj M. Exenatide: a GLP-1 receptor agonist as novel therapy for type 2 diabetes mellitus[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2006, 7(8): 1055-1064.
- [13] Brubaker PL, Drucker DJ. Structure-function of the glucagon receptor family of G protein-coupled receptors: the glucagon, GIP, GLP-1, and GLP-2 receptors[J]. *Receptors Channels*, 2002, 8(3-4): 179-188.
- [14] Stoffers DA, Desai BM, DeLeon DD, et al. Neonatal Exendin-4 prevents the development of diabetes in the intrauterine growth retarded rat[J]. *Diabetes*, 2003, 52(3): 734-740.
- [15] Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ, et al. Effect on glycemic control of synthetic Exendin-4 (AC2993) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(8): 2370-2377.
- [16] Abraham EJ, Leech CA, Lin JC, et al. Insulinotropic hormone glucagon like peptide 1 differentiation of human pancreatic islet derived progenitor cells into insulin producing cells[J]. *Endocrinology*, 2002, 143(8): 3152-3161.
- [17] Li Y, Hansotia T, Yusta B, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(1): 471-478.
- [18] 周彩红,胡慧,王明伟. 胰高血糖素样肽 1 受体——治疗糖尿病新药的研究热点[J]. 生命科学, 2004, 16(2): 90-95.
- [19] Estall JL, Drucker DJ. Glucagon and glucagon-like Peptide receptors as drug targets[J]. *Curr Pharm Des*, 2006, 12(14): 1731-1750.
- [20] Gallwitz B. Glucagon-like peptide-1-based therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *Treat Endocrinol*, 2005, 4(6): 361-370.
- [21] Hui HX, Wright C, Perfetti R. Glucagon-like peptide 1 induces differentiation of islet duodenal homeobox-1-positive pancreatic ductal cells into insulin-secreting cells[J]. *Diabetes*, 2001, 50(4): 785-796.
- [22] 朱敏,史虹莉,方京冲,等. Exendin-4 通过上调 pdx-1 mRNA 表达促进 STZ 造模小鼠  $\beta$  细胞增生[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2005, 21(6): 557-560.
- [23] Leech CA, Holz GG, Chepurny O, et al. Expression of cAMP-regulated guanine nucleotide exchange factors in pancreatic beta-cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 278(1): 44-47.
- [24] Baggio LL, Drucker DJ. Therapeutic approaches to preserve islet mass in type 2 diabetes[J]. *Annu Rev Med*, 2006, 57: 265-281.
- [25] Kathleen D, John B. Glucagon-like peptide 1-based therapies for type 2 diabetes: a focus on Exenatide[J]. *Clinical Diabetes*, 2005, 23(2): 56-62.
- [26] Gedulin BR, Nikoulina SE, Smith PA, et al. Exenatide (Exendin-4) improves insulin sensitivity and  $\beta$ -cell mass in insulin-resistant obese fa/fa Zucker rats independent of glycemia and body weight[J]. *Endocrinology*, 2005, 146(4): 2069-2076.
- [27] Idris I, Patiag D, Gray S, et al. Exendin-4 increases insulin sensitivity via a PI-3-kinase-dependent mechanism: contrasting effects of GLP-1[J]. *Biochem Pharmacol*, 2002, 63(5): 993-996.
- [28] 朱敏,史虹莉,刘瑜,等. 胰升糖素样肽 1 类似物对 OLETF 大鼠胰岛  $\beta$  细胞功能和胰岛素抵抗的影响[J]. 中华糖尿病杂志, 2005, 13(6): 426-428.
- [29] Terri P, Patric N, Larry S, et al. Exenatide improves glycemic control and reduces body weight in subjects with type 2 diabetes: a dose-ranging study[J]. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 2005, 7(3): 467-477.
- [30] Szayna M, Doyle ME, Betkey JA, et al. Exendin-4 decelerates food intake, weight gain, and fat deposition in Zucker rats[J]. *Endocrinology*, 2000, 141(6): 1936-1941.
- [31] Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, et al. Synthetic Exendin-4 (AC2993) Significantly reduces post-prandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(7): 3082-3089.
- [32] Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2005, 143(8): 559-569.
- [33] Triplitt C, Chiquette E. Exenatide: from the Gila monster to the pharmacy[J]. *J Am Pharm Assoc*, 2006, 46(1): 44-52.
- [34] Bray GM. Exenatide[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2006, 63(5): 411-418.

(收稿日期: 2010-02-04; 编辑: 张秀峰)