

· 综述 ·

GLP-1 缓解非酒精性脂肪性肝病相关信号通路的研究进展

林楚曼 林伟浩 周蕊 杨力

【摘要】 既往研究表明,胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 可改善肝脏脂肪变性,特别是在 2 型糖尿病患者中。研究 GLP-1 是否作用于肝细胞并影响非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的进展已成为防治 NAFLD 的研究热点。近年的研究发现,人肝细胞上有 GLP-1 受体 (GLP-1R) 的表达,提示 GLP-1 可直接作用于 GLP-1R,并通过 cAMP-蛋白激酶 A-AMP 活化蛋白激酶/沉默信息调节因子 1-胰岛素受体底物 1-磷酸肌醇依赖性酶 1-蛋白激酶 C/蛋白激酶 B、Janus 激酶-信号转导与转录激活因子、内质网转膜蛋白激酶 1 α -c-Jun 氨基末端激酶等信号通路调节脂代谢相关基因的表达,改善肝脏脂肪代谢。

【关键词】 胰高血糖素样肽-1;非酒精性脂肪性肝病;信号通路

基金项目:国家自然科学基金(81270966);广东省自然科学基金(2014A030310472);南方医科大学 2017 年校级大学生创新训练计划项目(201712121342)

The research progresses on GLP-1 related signal pathways in alleviating non-alcoholic fatty liver disease Lin Chuman*, Lin Weihao, Zhou Rui, Yang Li. * Second College of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Corresponding author: Yang Li, Email: yangli19762009@163.com

【Abstract】 Previous studies have shown that glucagon-like peptide-1 (GLP-1) can improve hepatic steatosis, especially in patients with type 2 diabetes. Therefore, the study of whether GLP-1 acts on hepatocytes and affects the progress of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become a hotspot in the prevention and treatment of NAFLD. Recent studies have shown that GLP-1 receptor (GLP-1R) was expressed on human hepatocytes, suggesting that GLP-1 could act directly on GLP-1R. Besides, GLP-1 could regulate lipid metabolism-related genes via cAMP-protein kinase A-adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase/Sirtuin 1, insulin receptor substrate 1-phosphoinositide-dependent protein kinase-1-protein kinase C/protein kinase B, Janus kinase-signal transduction and activator of transcription, inositol-requiring enzyme 1-c-Jun N-terminal kinase signal pathway to improve lipid metabolism of the liver.

【Key words】 Glucagon-like peptide 1; Non-alcoholic fatty liver disease; Signaling pathway

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81270966); Natural Science Foundation of Guangdong Province of China (2014A030310472); 2017 College Student Innovation Training Program of Southern Medical University (201712121342)

近几年中国糖尿病患病率逐年上升,至 2013 年糖尿病患病率已达 11.6%,患者人数达 1.14 亿,其中 50%~70% 的 2 型糖尿病 (T2DM) 患者伴有非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)^[1-2]。近年来研究均证实,肠促胰岛素胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 可有效减少肝脏脂肪沉积,减轻肝脂肪变性,逆转肝纤维化。GLP-1 受体激动剂利拉鲁肽 LEAD1-6 研究显示:与对

照组相比,经过 26 周利拉鲁肽 (1.8 mg/d) 治疗可呈剂量依赖性降低谷丙转氨酶的水平;LEAD2 亚组应用肝/脾 CT 值评价治疗前、后 NAFLD 的程度,表明利拉鲁肽有改善肝脏脂肪变性的作用^[3]。因此, GLP-1 受体激动剂成为治疗 NAFLD 最有希望的一类药物。GLP-1 受体激动剂可通过抑制食欲、降低体重,并激活骨骼肌及脂肪细胞中的 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 通路,改善外周胰岛素抵抗和氧化应激,进而间接缓解肝脏的脂质沉积^[4-5]。近年来的研究发现,人及啮齿类动物的肝细胞上均存在 GLP-1 受体^[6]。其激动剂可呈剂量依赖性地增加 GLP-1 受体的表达,主要通过 cAMP 等信号通路,影

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2018.03.009

作者单位:510515 广州,南方医科大学第二临床医学院(林楚曼、林伟浩),基础医学院病理学系(周蕊);510282 广州,南方医科大学珠江医院内分泌代谢科(杨力)

通信作者:杨力,Email: yangli19762009@163.com

响肝脏胰岛素抵抗、氧化应激及脂代谢等相关基因的表达,进而改善 NAFLD。现对其作用机制的信号通路作一综述。

1 GLP-1 改善肝脏胰岛素抵抗

1.1 基于 cAMP-蛋白激酶 A (PKA)-AMPK 信号通路 AMPK 是丝氨酸/苏氨酸激酶家族的成员,其在肝、心、脑、肺、肾和骨骼肌等多种器官中均有分布。有文献报道在 NAFLD 模型小鼠中,提高内源性 GLP-1 水平或利拉鲁肽治疗后,提取 NAFLD 模型小鼠肝组织蛋白并检测 AMPK 及其磷酸化水平,结果显示 AMPK 的活性明显提高^[7]。在联合游离脂肪酸培养的 LO2 肝细胞(人正常肝细胞)中,利拉鲁肽以剂量依赖性方式增强 AMPK α 1 磷酸化,而抑制固醇调节元件结合蛋白(SREBP)-1 的表达,油红 O 染色发现细胞内脂质积累显著改善,此作用可被 AMPK 抑制剂阻断。这些结果证明,利拉鲁肽减少肝细胞中游离脂肪酸诱导的脂肪变性作用可能部分直接由 AMPK/SREBP-1 途径介导^[5]。

在 NAFLD 小鼠模型中,利拉鲁肽治疗组与对照组相比,其肝脏中脂质沉积得到缓解,同时电镜下观察到利拉鲁肽治疗小鼠的肝脏中自噬小体显著增多,且肝组织蛋白中自噬标志物 P62 表达减少,LC3B 表达增多。以上结果表明,利拉鲁肽通过促进肝细胞自噬,缓解肝脏的脂质积累。在游离脂肪酸诱导的 LO2 肝细胞脂肪变性模型中,利拉鲁肽以剂量依赖性方式增强 AMPK 的磷酸化水平,通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的磷酸化以及促进 Beclin-1 的表达,进而促进肝细胞的自噬,缓解肝细胞脂肪变性,而 AMPK 抑制剂能够阻断此过程^[8]。

1.2 基于 cAMP-PKA-沉默信息调节因子(SIRT)1 信号通路 哺乳动物 sirtuin1 是一种 NAD⁺ 依赖的蛋白质脱乙酰酶,为机体获取营养时能量自稳的重要调节因子^[9]。有研究表明,肝细胞 SIRT1 特异性缺失可导致肝脏脂肪变性和炎症反应,而在腺病毒介导 SIRT1 过表达的小鼠肝脏中,其内质网应激(ERS)和胰岛素抵抗得到缓解^[10]。同样,体外研究中通过白藜芦醇或 sirtuin1 抑制剂 SRT1720 激活 SIRT1 能够缓解脂肪肝,减少脂质合成并使脂肪酸氧化率增加。有研究报道,SIRT1 是肝细胞中成纤维细胞生长因子 21 的内源性激活因子,其转导的信号能够刺激肝细胞 β 氧化和酮体生成,可以预防由饮食引起的肝脏脂肪变性^[11]。上述研究均表明,SIRT1 在肝脏脂质稳定中至关重要。

GLP-1 可介导 SIRT1 改善肝脏脂肪变性的作用。有研究发现,用高脂饮食同时诱导雄性野生型小鼠

和雄性 SIRT1 基因敲除小鼠肝脏脂肪变性,经过艾塞那肽治疗 8 周后,发现与 SIRT1 基因敲除小鼠相比,野生型小鼠中脂质沉积和肝脏炎症反应显著改善,SIRT1 和磷酸化 AMPK 的蛋白表达上调,而脂质合成相关蛋白[包括 SREBP-1c 和含 patatin 样磷脂酶域 3 (PNPLA3)]表达下调。体外研究中,exendin-4 能够改善棕榈酸酯诱导的肝癌细胞脂质沉积。当用 RNA 干扰技术沉默 SIRT1 的表达后,这种现象消失^[12]。此外,利拉鲁肽可通过上调线粒体自噬相关基因 Park2 和 Pink1、线粒体融合相关基因 GTPases MFN2 和 OPA1、线粒体分裂相关基因 DRP1 的表达,促进自噬并增强线粒体结构稳定性以减少氧化应激,改善饮食诱导的 NAFLD,该过程通过 SIRT1/SIRT3-FOXO3a-LC3 信号通路转导^[13]。这些数据均表明 GLP-1 受体激动剂(如 exendin-4、利拉鲁肽等)通过 GLP-1 受体影响 SIRT1 的作用,从而改善肝脏脂肪变性。

1.3 基于胰岛素受体底物-1-磷酸肌醇依赖性酶-1-蛋白激酶 C/蛋白激酶 B 信号通路 在 ob/ob 糖尿病小鼠中,GLP-1 水平升高可增加肝脏胰岛素受体底物-1 的表达,促进肝脏 PKC 活化、减少肝葡萄糖的产生和肝脏脂肪酸的合成,伴随着葡萄糖转运蛋白-1 表达的升高和磷酸烯醇丙酮酸羧激酶表达的降低,改善肝胰岛素抵抗^[14]。在人肝细胞系中,exendin-4 可刺激胰岛素信号通路的其他关键元件磷酸化,包括磷酸肌醇依赖性酶-1、蛋白激酶 B 和蛋白激酶 C。通过 siRNA 干扰肝癌细胞中 GLP-1 受体的表达后,exendin-4 的作用消失^[15]。

1.4 基于 Janus 激酶(JAK)-信号转导与转录激活因子(STAT)信号通路 研究发现,细胞因子信号转导抑制蛋白-3(SOCS-3)在 NAFLD 的发病机制中起重要作用,可以影响胰岛素和细胞因子的信号转导,导致胰岛素抵抗,还能通过上调肝脏 SREBP-1c 的表达使脂肪酸合成增加,促进肝脏脂肪沉积。SOCS-3 是 JAK-STAT 通路的负向调节因子,可以下调 STAT,STAT 能够抑制 SREBP-1c 的启动子活性,当 STAT 介导的阻抑作用减弱时,SREBP-1c 表达增强。研究显示,高脂饮食喂养大鼠 12 周后 SREBP-1c mRNA 表达增加,肝脏甘油三酯含量增多,GLP-1 能够降低 SREBP-1c mRNA 的表达,降低肝脏甘油三酯含量,并且肝组织 SOCS-3 mRNA 的表达水平与 SREBP-1c mRNA 呈正相关^[16]。

所以,GLP-1 通过下调肝组织中 SOCS-3 的表达,进而通过 JAK-STAT 信号通路下调 SREBP-1c mRNA 的表达,改善胰岛素抵抗,减少肝脏甘油三酯沉积,从而对 NAFLD 起到治疗作用。

2 GLP-1 调节肝脏氧化应激

肝细胞氧化应激是 NAFLD 或非酒精性脂肪性肝炎进展的必要步骤之一。内质网转膜蛋白激酶 (IRE) 1 是介导 ERS 信号转导的跨膜蛋白之一, IRE1 α 是 IRE1 的主要结构, 在许多组织中皆有表达。IRE1 α 经自身磷酸化被激活, 增加分子伴侣蛋白的产生, 促进未折叠蛋白反应, 对 ERS 进行应答。当内质网长期处于应激状态或 ERS 得不到缓解时, 会启动细胞程序性死亡, 即细胞凋亡。IRE1 α 可能是诱导细胞凋亡过程中关键的信号分子, 可通过其激酶的作用, 结合肿瘤坏死因子受体相关因子 2, 并与凋亡信号调节激酶 (ASK) 1 共同形成肿瘤坏死因子受体相关因子 2-ASK1-c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 复合体, 激活 JNK 通路。JNK 是一种丝裂原活化蛋白激酶, 一方面可以调节凋亡相关基因 Bcl-2, 甚至直接激活 Bcl 家族中 Bax 基因促进凋亡, 另一方面, JNK 可通过调节胰岛素受体底物-1 的磷酸化调控胰岛素抵抗的发生, 而胰岛素抵抗是 NAFLD 发病机制中“一次打击”的核心, 可促进 NAFLD 的发生及发展。研究发现, 经 GLP-1 干预的高脂饮食喂养小鼠肝脏内 IRE1 α 与 JNK 的磷酸化水平与生理盐水-高脂饮食组相比明显降低, 提示 GLP-1 可能通过调节与 ERS 相关的 IRE1 α -JNK 信号通路缓解 ERS、抑制肝细胞凋亡^[17]。而近期研究发现, GLP-1 类似物可通过抑制丝裂原活化蛋白激酶激酶 4 的表达并降低 JNK 的磷酸化水平, 进而调节炎症相关因子及脂质合成相关基因的表达, 最终阻止小鼠胰岛素抵抗及 NAFLD 的进展。推测 GLP-1 可能通过抑制 IRE1-JNK 通路进而减轻肝细胞炎症反应和细胞脂质沉积^[18]。

3 GLP-1 改善肝脏脂代谢

GLP-1 处理的肝细胞 cAMP 产生显著增加, 过氧化物酶体增殖物活化受体 α 和乙酰辅酶 A 氧化酶表达增加, 而脂肪酸合成相关酶如 SREBP-1、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 和乙酰辅酶 A 羧化酶表达降低^[19]。在 ob/ob 鼠中, 利拉鲁肽下调了肝脏中脂肪酸合成酶的表达, 抑制乙酰辅酶 A 羧化酶磷酸化水平, 并且上调了解耦联蛋白 2、肉毒碱棕榈酰转移酶-1 及过氧化物酶酰基辅酶 A 氧化酶 1 的表达水平^[20]。这些发现表明, GLP-1 抑制肝细胞脂肪生成和增强脂肪酸的 β 氧化。此外, 用 GLP-1 受体抑制剂预处理可以阻断 GLP-1 对这些基因表达的影响, 提示 GLP-1 受体在这个调节过程中是必要的。用 PKA 或 AMPK 抑制剂时, 艾塞那肽对与脂肪酸 β 氧化相关基因表达的调节作用消失, 表明 GLP-1 受体激动剂对脂代谢的作用通过 PKA 和 AMPK 信号通路介导^[21]。

利拉鲁肽也可下调肝脏中促炎细胞因子和相关转录因子的表达, 包括肿瘤坏死因子 α 和核因子 κ B^[22-23]。在游离脂肪酸诱导的 LO2 肝细胞脂肪变性模型中, exendin-4 恢复了 ERS 标志物葡萄糖调节蛋白 78 和 CCAAT/增强子结合蛋白同源物蛋白的表达^[24]。此外, exendin-4 明显促进肝细胞自噬相关基因的表达^[8]。结果表明 GLP-1 能够通过炎症反应、内质网氧化应激、自噬等间接改善肝脏的脂代谢。

4 总结与展望

NAFLD 是一种与肥胖、胰岛素抵抗、T2DM 密切相关的临床病理综合征。利拉鲁肽是 GLP-1 类似物, 目前已经被 FDA、中国国家食品药品监督管理总局等机构批准应用于 T2DM 患者。利拉鲁肽在人体试验和体外细胞中都被证明能保护 NAFLD。在许多研究中, 利拉鲁肽已被证实可从改善胰岛素抵抗、减轻肝脏氧化应激和直接调控脂代谢等方面, 直接缓解肝脏脂肪变性、炎症反应和纤维化程度, 然而确切的基础机制和相关途径尚未完全明了, 需要对 GLP-1 作用于肝细胞从而缓解 NAFLD 进展的机制作进一步研究, 从而找到预防以及治疗 NAFLD 的新靶点。因此, GLP-1 类似物可能成为治疗 NAFLD 药物作用的新靶点, 但仍需大量的临床样本以证实其在 NAFLD 治疗中的应用价值。

参 考 文 献

- [1] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. JAMA, 2013, 310 (9): 948-959. DOI: 10.1001/jama.2013.168118.
- [2] Fruci B, Giuliano S, Mazza A, et al. Nonalcoholic fatty liver: a possible new target for type 2 diabetes prevention and treatment [J]. Int J Mol Sci, 2013, 14 (11): 22933-22966. DOI: 10.3390/ijms141122933.
- [3] Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA, et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD program [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 37 (2): 234-242. DOI: 10.1111/apt.12149.
- [4] Wang XC, Gusdon AM, Liu H, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on non-alcoholic fatty liver disease and inflammation [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20 (40): 14821-14830. DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14821.
- [5] Wang YG, Yang TL. Liraglutide reduces fatty degeneration in hepatic cells via the AMPK/SREBP1 pathway [J]. Exp Ther Med, 2015, 10 (5): 1777-1783. DOI: 10.3892/etm.2015.2741.
- [6] Gupta NA, Mells J, Dunham RM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis *in vitro* by modulating elements of the insulin signaling pathway [J]. Hepatology, 2010, 51 (5): 1584-1592. DOI: 10.1002/hep.23569.
- [7] 赵昕怡, 张利莉, 索朗曲珍, 等. 利拉鲁肽改善非酒精性脂肪

- 性肝病小鼠肝脂肪沉积的机制探讨[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22 (11): 849-853. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-3418. 2014. 11. 010.
- [8] He Q, Sha S, Sun L, et al. GLP-1 analogue improves hepatic lipid accumulation by inducing autophagy via AMPK/mTOR pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 476 (4): 196-203. DOI: 10. 1016/j. bbrc. 2016. 05. 086.
- [9] Chalkiadaki A, Guarente L. Sirtuins mediate mammalian metabolic responses to nutrient availability [J]. Nat Rev Endocrinol, 2012, 8 (5): 287-296. DOI: 10. 1038/nrendo. 2011. 225.
- [10] Li Y, Xu S, Giles A, et al. Hepatic overexpression of SIRT1 in mice attenuates endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in the liver [J]. FASEB J, 2011, 25 (5): 1664-1679. DOI: 10. 1096/fj. 10-173492.
- [11] Li Y, Wong K, Giles A, et al. Hepatic SIRT1 attenuates hepatic steatosis and controls energy balance in mice by inducing fibroblast growth factor 21 [J]. Gastroenterology, 2014, 146 (2): 539-549. e7. DOI: 10. 1053/j. gastro. 2013. 10. 059.
- [12] Xu F, Li Z, Zheng X, et al. SIRT1 mediates the effect of GLP-1 receptor agonist exenatide on ameliorating hepatic steatosis [J]. Diabetes, 2014, 63 (11): 3637-3646. DOI: 10. 2337/db14-0263.
- [13] Tong W, Ju L, Qiu M, et al. Liraglutide ameliorates non-alcoholic fatty liver disease by enhancing mitochondrial architecture and promoting autophagy through the SIRT1/SIRT3-FOXO3 a pathway [J]. Hepatol Res, 2016, 46 (9): 933-943. DOI: 10. 1111/hepr. 12634.
- [14] Liu Y, Wei R, Hong TP. Potential roles of glucagon-like peptide-1-based therapies in treating non-alcoholic fatty liver disease [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20 (27): 9090-9097. DOI: 10. 3748/wjg. v20. i27. 9090.
- [15] Gupta NA, Mells J, Dunham RM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis *in vitro* by modulating elements of the insulin signaling pathway [J]. Hepatology, 2010, 51 (5): 1584-1592. DOI: 10. 1002/hep. 23569.
- [16] 侯洪涛, 裴艳梅, 张建, 等. GLP-1 下调非酒精性脂肪肝大鼠 SOCS-3 和 SREBP-1c 的表达 [J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32 (7): 1312-1316. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-4718. 2016. 07. 026.
- [17] 徐嘉好, 敖娜, 都健, 等. 胰升糖素样肽 1 类似物对非酒精性脂肪肝大鼠 IRE1 α -JNK 通路的干预效应 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31 (3): 272-276. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6699. 2015. 03. 018.
- [18] Zhang L, Yang M, Ren H, et al. GLP-1 analogue prevents NAFLD in ApoE KO mice with diet and Acip30 knockdown by inhibiting c-JNK [J]. Liver Int, 2013, 33 (5): 794-804. DOI: 10. 1111/liv. 12120.
- [19] 李春君, 于德民. GLP-1 受体激动剂治疗非酒精性脂肪肝的新进展 [J]. 天津医药, 2015, (11): 1230-1234. DOI: 10. 1172/JC144271.
- [20] Decara J, Arrabal S, Beiroa D, et al. Antiobesity efficacy of GLP-1 receptor agonist liraglutide is associated with peripheral tissue-specific modulation of lipid metabolic regulators [J]. Biofactors, 2016, 42 (6): 600-611. DOI: 10. 1002/biof. 1295.
- [21] Zhou M, Mok MT, Sun H, et al. The anti-diabetic drug exenatide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, counteracts hepatocarcinogenesis through cAMP-PKA-EGFR-STAT3 axis [J]. Oncogene, 2017, 36 (29): 4135-4149. DOI: 10. 1038/ncr. 2017. 38.
- [22] 高慧亭, 徐丽姝, 李东风, 等. GLP-1 对非酒精性脂肪肝大鼠肝氧化应激及 TNF- α 、TGF- β 1 的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2013, 33 (11): 1661-1664.
- [23] 周小俐. GLP-1 对非酒精性脂肪肝大鼠的作用及对 PKC ϵ 、TLR4/NF- κ B 信号通路的影响 [D]. 广州: 南方医科大学, 2015.
- [24] Oh YS, Lee YJ, Kang Y, et al. Exendin-4 inhibits glucolipotoxic ER stress in pancreatic β cells via regulation of SREBP1c and C/EBP β transcription factors [J]. J Endocrinol, 2013, 216 (3): 343-352. DOI: 10. 1530/JOE-12-0311.

(收稿日期: 2017-09-24)

(上接第 178 页)

- [13] González N, Martín-Duce A, Martínez-Arrieta F, et al. Effect of bombesin receptor subtype-3 and its synthetic agonist on signaling, glucose transport and metabolism in myocytes from patients with obesity and type 2 diabetes [J]. Int J Mol Med, 2015, 35 (4): 925-931. DOI: 10. 3892/ijmm. 2015. 2090.
- [14] Feng Y, Guan XM, Li J, et al. Bombesin receptor subtype-3 (BRS-3) regulates glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic islets across multiple species [J]. Endocrinology, 2011, 152 (11): 4106-4115. DOI: 10. 1210/en. 2011-1440.
- [15] Reitman ML, Dishy V, Moreau A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of MK-5046, a bombesin receptor subtype-3 (BRS-3) agonist, in healthy patients [J]. J Clin Pharmacol, 2012, 52 (9): 1306-1316. DOI: 10. 1177/0091270011419854.
- [16] Ramos-Álvarez I, Moreno-Villegas Z, Martín-Duce A, et al. Human BRS-3 receptor: functions/role in cell signaling pathways and glucose metabolism in obese or diabetic myocytes [J]. Peptides, 2014, 51: 91-99. DOI: 10. 1016/j. peptides. 2013. 11. 002.
- [17] Moreno P, Mantey SA, Nuche-Berenguer B, et al. Comparative pharmacology of bombesin receptor subtype-3, nonpeptide agonist MK-5046, a universal peptide agonist, and peptide antagonist Bantag-1 for human bombesin receptors [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2013, 347 (1): 100-116. DOI: 10. 1124/jpet. 113. 206896.
- [18] González N, Martín-Duce A, Martínez-Arrieta F, et al. Effect of bombesin receptor subtype-3 and its synthetic agonist on signaling, glucose transport and metabolism in myocytes from patients with obesity and type 2 diabetes [J]. Int J Mol Med, 2015, 35 (4): 925-931. DOI: 10. 3892/ijmm. 2015. 2090.
- [19] Matsumoto K, Yamada K, Wada E, et al. Bombesin receptor subtype-3 modulates plasma insulin concentration [J]. Peptides, 2003, 24 (1): 83-90.
- [20] Lateef DM, Xiao C, Brychta RJ, et al. Bombesin-like receptor 3 regulates blood pressure and heart rate via a central sympathetic mechanism [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2016, 310 (7): H891-H898. DOI: 10. 1152/ajpheart. 00963. 2015.

(收稿日期: 2017-08-13)