

促胰岛素分泌活性肽对胰岛 β 细胞作用的分子机制

赵春霖 黄景文 金莉莉 王秋雨*

(辽宁大学生命科学院, 沈阳 110031)

摘要 促胰岛素分泌活性肽具有促进胰岛素分泌、增加胰岛 β 细胞数量和抑制胰岛 β 细胞凋亡等作用。研究这些活性肽功效的细胞信号转导及其分子机制, 将为进一步研究及开发高效、低毒副作用的2型糖尿病治疗药物奠定理论基础。该文综述了部分促胰岛素分泌活性肽对胰岛 β 细胞作用的细胞分子机制研究进展, 为进一步进行相关研究提供参考。

关键词 促胰岛素分泌活性肽; 胰岛 β 细胞; 分子机制; 2型糖尿病

The Molecular Mechanisms of Insulinotropic Peptides on Pancreas Beta Cells

Zhao Chunlin, Huang Jingwen, Jin Lili, Wang Qiuyu*

(Life Science School of Liaoning University, Shenyang 110031, China)

Abstract Insulinotropic active peptides have a series of functions on pancreas beta cells including promoting insulin secretion, increasing the quantity of islet beta cells, inhibiting the apoptosis of beta cells, etc. The investigation of their cell signaling pathways and molecular mechanisms would provide important messages for researching and developing novel therapeutic agents of type 2 diabetes mellitus, which would be high-efficient with low-side effect. Here we reviewed the progress of molecular mechanisms of several insulinotropic peptides on pancreas beta cells to provide the reference for the further related study.

Keywords insulinotropic active peptides; pancreas beta cells; molecular mechanisms; type 2 diabetes mellitus

糖尿病是当前威胁全球人类健康的重要慢性非传染性疾病之一, 其发病率呈逐年上升趋势。2013年全球共有510万人死于与糖尿病相关的疾病, 占有死亡人数的8.39%, 目前全球约有3.8亿糖尿病患者, 其中90%是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)^[1]。糖尿病是一个巨大且不断加重的全球问题, 给社会带来越来越沉重的负担。因此, 研究T2DM发病机理和研发新的高效、低毒副作用治疗药物具有重要经济和社会价值。

T2DM是一种慢性持续性血糖升高的高血糖症,

可能引起动脉粥样硬化等多种并发症。其发病原因主要是胰岛 β 细胞功能受损而导致胰岛素分泌量减少和靶器官对胰岛素敏感度降低, 促进胰岛素分泌、增加胰岛 β 细胞数量以及抑制胰岛 β 细胞凋亡是治疗T2DM的有效手段。

胰岛素作为人体内主要的血糖调节激素, 其分泌过程受到严格而精密的调控, 随着研究的不断深入, 发现许多生物活性肽具有促胰岛素分泌活性, 如葡萄糖依赖型的肠促胰岛素肽(glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP)、胰高血糖素样

收稿日期: 2016-03-27 接受日期: 2016-05-31

辽宁省科技厅基金项目(批准号: 2015020654)和辽宁省教育厅重点实验室项目(批准号: LZ2015044)资助的课题

*通讯作者: Tel: 024-62202074, E-mail: qiuyuwan@lnu.edu.cn

Received: March 27, 2016 Accepted: May 31, 2016

This work was supported by Natural Science Foundation of Liaoning Province (Grant No.2015020654) and Key Lab Projects of Educational Administrator of Liaoning Province (Grant No.LZ2015044)

*Corresponding author. Tel: +86-24-62202074, E-mail: qiuyuwan@lnu.edu.cn

网络出版时间: 2016-08-31 16:12:58

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20160831.1612.004.html>

肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)、Exendin-4、Amolopin以及本文作者从东北林蛙皮中发现并优化的抗菌肽AWRK6等。针对这些活性多肽的促胰岛素分泌机制已成为当今相关领域的研究热点,是研发高效T2DM药物治疗作用的重要靶标分子。本文综述了促胰岛素分泌活性肽对胰岛 β 细胞作用的分子机制研究进展,为进一步进行相关研究提供参考。

1 相关活性肽促胰岛素分泌的细胞分子机制

小肠对营养摄取的应答主要是通过分泌GLP-1等多肽类物质,其作用是促进胰岛素分泌,维持血糖平衡。对啮齿类^[2-3]和人类^[4]而言,胰岛 β 细胞对GIP的应答属于葡萄糖依赖型。关于GLP-1的促胰岛素分泌作用机制已有多篇文献报道^[5-9],而对GIP的作用方式的报道相对较少^[10]。这些促胰岛素分泌活性肽主要是通过G蛋白偶联受体来发挥作用的,活化的受体通过腺苷酸环化酶增加细胞内第二信使cAMP的含量^[11-12],然后通过不同的信号通路诱导胞质钙离子浓度上升,从而实现促胰岛素分泌功能。目前,相关研究工作的热点是与cAMP相关的信号通路及其分子机制,根据其诱导钙离子的来源不同分为如下两种。

1.1 引起胞外钙离子内流的促胰岛素机制

胰岛素分泌与细胞质的ATP/ADP比率增加有关。当胞外促胰岛素分泌活性肽与G蛋白偶联受体结合后,G蛋白偶联受体通过G蛋白进一步激活腺苷

酸环化酶,使cAMP含量上升,进而活化PKA(protein kinase A),导致ATP敏感的钾通道(ATP-sensitive potassium channel, K^+ -ATP channel)关闭,引发细胞膜去极化,使电压依赖型钙通道(voltage-dependent calcium channel, VDCC)开放,胞内游离钙离子浓度升高,诱发胰岛素分泌^[13]。

在最初研究中,人们仅知道GLP-1是通过cAMP/PKA途径调控胰岛 β 细胞的 K^+ -ATP离子通道的关闭^[14]。之后,Light等^[15]证实了是胰岛 β 细胞膜上的磺酰脲类1(sulphonylurea receptor 1, SUR1)亚单位被PKA磷酸化,进而使偶联的 K^+ -ATP离子通道关闭。

GIP和GLP-1作为两种胞外信号,通过它们独特的受体GIPR和GLP-1R来发挥其生理功能,这两种受体存在于胰岛 β 细胞和许多组织器官之中^[16]。GLP-1和GLP-1受体激动剂与GLP-1受体结合后,通过cAMP/PKA途径打开L-型电压门控钙离子通道(VDCC通道之一),使钙离子内流而活化胞吐蛋白,最终促进胰岛素分泌(图1)。

然而,刺激胞外钙离子内流的cAMP下游信号分子并非只有PKA。最近,关于PKA是否在调控 K^+ -ATP离子通道关闭过程中起主导作用产生了争议^[17]。越来越多的证据表明,Epac2(exchange protein 2 activated by cAMP)也是引起 K^+ -ATP离子通道的关闭以及钙离子内流之间的主要因素^[18-20]。Epac是由荷兰Bos等^[21]于1998年发现的cAMP效应因子,其主要作用是作

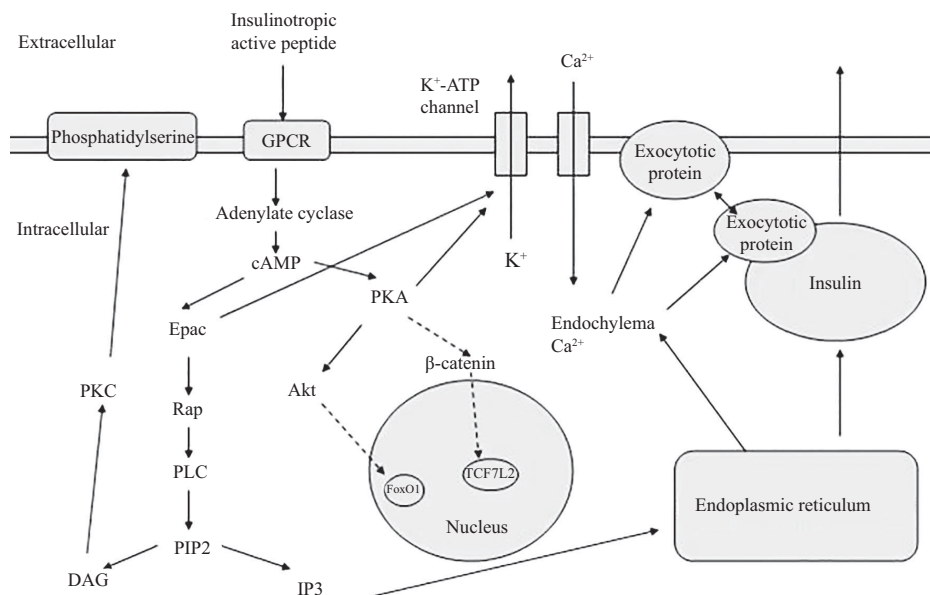


图1 促胰岛素分泌活性肽对胰岛 β 细胞作用的分子机制

Fig.1 The molecular mechanism of insulinotropic peptides on pancreas beta cells

为Ras家族小分子G蛋白Rap的特异性鸟嘌呤核苷酸交换因子, Epac将Rap结合的GDP置换为GTP而激活Rap, 从而使Rap发挥重要信号分子作用^[22]。Kashima等^[23]运用PKA阻断剂H-89阻断PKA的作用, 证实Epac也是cAMP的下游作用靶点。Epac可以直接作用于瞬时电位离子通道蛋白受体(transient receptor potential melastatin type 2 channel, TRPM2 channel), 使K⁺-ATP通道关闭, 引起膜内外电位变化, 使无选择性阳离子通道(non-selective cation channel, NSCC)打开, 导致胞外的Ca²⁺流入, 从而诱导胰岛素分泌^[24](图1)。

1.2 引起胞内钙库释放的促胰岛素机制

1983年, Streb等^[25]首次报道, 在小鼠的胰腺细胞中, IP₃(inositol 1,4,5-trisphosphate)具有促进内质网Ca²⁺释放、增加胞内Ca²⁺浓度的作用。随后的一系列实验表明, IP₃结合到内质网的IP₃受体上, 使其构象发生改变, 使内质网膜上Ca²⁺离子通道打开, 导致胞质Ca²⁺增加, 从而促进胰岛素分泌。胞质内高水平的Ca²⁺随即被内质网上的Ca²⁺泵重新泵入内质网储存。

Kang等^[26]通过使用8-pCPT-2'-O-Me-cAMP作为替代剂来排除cAMP对PKA的影响, 从而证实了GLP-1R/cAMP/Epac通路在胰岛素分泌的过程中作为一条独特的信号通路而存在。在GLP-1R/cAMP/Epac信号通路中, GLP-1与GLP-1R相结合, 使ATP水解并生成cAMP, cAMP作用于Epac^[24]。Epac可以使Rap发挥其生物学活性, 促进Plc ϵ (phospholipase C ϵ)作用于PIP₂(phosphatidyl inositol 4,5-bisphosphate), 从而使PIP₂分解, 产物之一的IP₃作用于内质网膜上的受体, 释放大量的Ca²⁺, 刺激胰岛素分泌^[27]; 另一产物DAG激活PKC信号通路。活化的PKC能够促进包括腺苷酸环化酶在内的多种蛋白质分子中的丝氨酸或苏氨酸残基磷酸化, 使腺苷酸环化酶和磷酸二酯酶可以共同调节细胞内的cAMP浓度, 引发细胞发生反应功能变化(图1)。

在细胞处于静息状态下, 胞质中存有活性很低的PKC。当细胞受到刺激时, 在质膜上短暂性地形成第二信使DAG, 其作用是使PKC与质膜上的磷脂酰丝氨酸结合, 结果PKC对Ca²⁺的依赖浓度由10⁻⁵~10⁻⁴ mol/L降到10⁻⁶ mol/L水平^[28]。此外, 微量DAG还可增加PKC对Ca²⁺的敏感性, 使PKC信号途径在10⁻⁷ mol/L的Ca²⁺浓度时也能充分发挥活性。

2006年以来, 人们逐渐发现, 一系列从蛙类表皮分离出的抗菌肽具有促进胰岛素分泌作用。抗菌肽是生物体内存在的氨基酸残基数目小于100、通常带正电荷、具有广谱抗菌活性的多肽类活性物质, 是生物体天然免疫系统的重要组成部分。抗菌肽Amolopin是一类从棕点湍蛙(*Amolops loloensis*)的皮肤分泌物中鉴定到的一种生物活性肽, 由16个氨基酸构成, 通过Edman降解法鉴定其一级结构为FLPIVGKSLSGSLGKL-NH₂^[29]。经BLAST程序证实, 其氨基酸序列并不同于其他已知的促胰岛素分泌素或肠促胰岛素。不同浓度的Amolopin对INS-1细胞(rat insulinoma cell line, 一种常用于研究胰岛素分泌的细胞)所产生的促胰岛素作用并不相同。用钙离子荧光探针Fluo3-AM检测发现, Amolopin刺激胰岛素分泌的作用机制并非通过引起胞外Ca²⁺内流实现, 虽然当时其具体机制尚未阐明, 但可推断出Amolopin促胰岛素分泌时胞质中增加了的钙离子可能来源于内质网的钙库。

本文作者采用ELISA、钙离子荧光探针Fluo3-AM、蛋白印迹法等技术手段, 分析研究了抗菌肽AWRK6对胰岛细胞MIN6促胰岛素分泌的初步机制。利用显微成像技术研究抗菌肽AWRK6促胰岛素分泌时钙离子来源, 发现抗菌肽AWRK6促MIN6细胞分泌胰岛素涉及胞内钙离子浓度增加而并不引起胞外钙离子内流。通过Western blot方法, 我们发现, 在经由AWRK6处理后的MIN6细胞中Epac2表达量增加。在针对Epac2的靶向性研究过程中, 证实了AWRK6正是通过GLP-1R/cAMP/Epac信号通路发挥其促胰岛素分泌作用, 基本确定抗菌肽AWRK6促胰岛素分泌是通过调动细胞内钙库释放钙离子来引发胰岛细胞释放胰岛素(数据未发表)。

2 促胰岛素分泌相关活性肽对胰岛 β 细胞增殖的影响

除上述促胰岛素分泌功能外, 促胰岛素分泌活性肽还具有促进胰岛 β 细胞增殖的功能, 其相关的分子机制如下。

2.1 通过PI3K-PKB(Akt)信号通路促进胰岛 β 细胞增殖

在针对促胰岛素功能药物的研发领域中, 包括抗菌肽在内的生物活性肽因其药理活性强、毒副作用低而颇受重视。Exendin-4是从希拉毒蜥(*Helo-*

derma suspectum)唾液中分离的一种多肽激素,由39个氨基酸残基组成。它与胰高血糖素样肽-1(GLP-1)有53%的同源性,但半衰期更长^[30]。Exendin-4已于2005年被美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市,用于T2DM患者的辅助治疗。研究发现,Exendin-4不仅能通过Epac来发挥其促胰岛素功能,促进胰岛β细胞增殖和胰岛素基因的表达活性。

最近, Liu等^[31]的研究发现, Exendin-4能够激活小鼠胰岛细胞和胰岛素分泌细胞株INS-1的Wnt信号通路, 而且被激活的这个信号通路参与了胰腺细胞的存活。在这个信号通路中, GLP-1和Exendin-4是通过与GLP-1受体相结合而活化了下游的PKA, 并激活了Akt和丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节激酶。研究表明, GLP-1和Exendin-4能够通过Akt介导的通路, 抑制转录因子FoxO1(forkhead transcription factor O1)的活性(图1)。在胰岛素分泌细胞核内稳定表达FoxO1的转基因小鼠中, 肠促胰岛素类似物Exendin-4未表现出促进胰岛素分泌细胞增殖的作用^[32], 由此表明, FoxO1介导了胰岛素分泌细胞增殖和存活。此外, GLP-1能够上调FoxO1的作用靶点Pdx1(pancreatic and duodenal homeobox 1)和FoxA2的表达^[33], 其中Pdx1也是对葡萄糖敏感的转录因子, 葡萄糖通过PI3K通路诱导Pdx1核转位, 触发Pdx1的磷酸化, 增加胰岛素基因的表达^[34]。

由于Exendin-4促胰岛素功能的发挥具有葡萄糖依赖性, 即使大剂量给药也可以避免低血糖的风险, 是一种理想的口服药物^[35]。这为Exendin-4成为糖尿病安全治疗药物提供了新的理论支持。

2.2 通过Wnt/β-catenin信号通路促进胰岛β细胞增殖

Wnt基因调控的信号转导通路在胚胎发育中具有重要作用。自从1982年在小鼠乳腺癌中发现了Wnt基因后, 近年来发现, 肠促胰岛素分泌活性肽也可以通过Wnt通路实现促胰岛β细胞的增殖功能。

在典型的Wnt/β-catenin信号通路中, Wnt基因编码的分泌性糖蛋白可以通过结合的方式激活Frizzled受体, 被激活的Frizzled受体通过其保守的富含半胱氨酸结构域与Dsh/Dvl(disheveled)蛋白质相结合, 但Dsh/Dvl被激活的机制尚未得到阐明。Dsh/Dvl的下游是酪氨酸激酶Iε, 是一个调节β-catenin稳定的关键正调控分子。而最初发现的轴蛋白Axin,

是该通路的一个重要的负调控分子, 通过与肿瘤抑制基因产物APC及GSK-3β直接结合, 介导磷酸化信号从GSK-3β传向β-catenin, 使β-catenin被细胞内的蛋白酶体降解。稳定的β-catenin在胞内聚集, 并入核与LEF(lymphoid enhancing factor)/TCF(T-cell factor)家族转录因子相互作用, 激活靶基因的表达。

T2DM的发生与胰岛β细胞的数量和功能均有密切关系, Wnt信号通路可以对其进行调节。转录因子7类似物2(transcription factor 7-like 2, TCF7L2)基因是Wnt信号通路的转录因子, 表达于肠道、胰腺等多种组织, 其单核苷酸多态性及选择性剪接会影响胰岛β细胞的功能及胰岛素抵抗。在体外通过对TCF7L2进行基因敲除, 降低其表达水平, 发现人原代β细胞增殖随之减慢^[36]。利用Wnt3a对胰岛β细胞系进行处理, 可以明显促进Wnt下游的转录因子pitx2(pituitary homeobox 2)的上调, pitx2与cyclinD2的启动子相结合, 从而增强cyclinD2的表达, 最终促进胰岛β细胞的增殖^[37]。在体内, 胰岛β细胞中特异性过表达β-catenin可以促进β细胞的增殖; 通过对Wnt下游的低密度脂蛋白受体相关蛋白5(low-density lipoprotein receptor-related protein 5, LRP5)基因进行敲除, 发现小鼠对葡萄糖刺激的胰岛素分泌水平降低^[38]。这些研究结果表明, Wnt信号通路与胰岛β细胞的增殖和胰岛素的分泌相关联。而GLP-1可以通过PKA来促进β-catenin的Ser675磷酸化, 这正是与β-catenin向核内转移以及激活靶基因表达的位点之一^[39]。因此, GLP-1可以通过Wnt信号通路促进胰岛β细胞的增殖(图1)。

3 促胰岛素分泌相关活性肽与内质网应激

内质网内环境的稳定是实现内质网功能的基本条件, 因此, 内质网具有极强的内稳态体系。但仍然有很多因素可导致内质网功能的内稳态失衡, 形成内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ER stress)。内质网应激与T2DM形成关系密切。eIF2(eukaryotic initiation factor 2)是一种通用的真核细胞翻译因子, 它的α亚基在蛋白激酶样内质网激酶(protein kinase R-like ER kinase, PERK)作用下发生磷酸化修饰, 将引起翻译受阻。ER聚集的错误折叠蛋白质(如胰岛素原)在磷酸化的eIF2α、ATF4与CHOP凋亡基因的转录诱导双重作用下, 将导致胰岛β细胞凋亡^[40]。

通过针对GLP-1和抗菌肽生物活性机制的研究,人们发现, GLP-1和部分抗菌肽(如AWRK6)可以抑制胰岛β细胞的凋亡。我们的研究结果显示, 在内质网应激条件下, 抗菌肽AWRK6可以上调免疫球蛋白重链结合蛋白(GRP78)的表达, 维持内质网的稳定, 从而缓解内质网应激, 抑制细胞凋亡(数据未发表)。此外, 作为T2DM治疗药物的艾塞那肽(Exendin-3)已被证实可以通过cAMP通路来下调细胞凋亡因子的表达, 抑制胰岛β细胞的凋亡^[41]。Kim等^[42]通过蛋白质组学方法进行分析, 与对照组相比, 艾塞那肽处理的INS-1小鼠胰岛素瘤细胞中包括西梅脱寡肽酶(Thimet oligopeptidase)在内的热休克蛋白表达量降低, 说明艾塞那肽通过减缓内质网应激抑制胰岛β细胞的凋亡。关于促胰岛素分泌活性肽与内质网应激之间的详细分子机制尚需进一步深入研究。

4 总结与展望

促胰岛素分泌活性肽对胰岛β细胞的胰岛素分泌、增殖和凋亡均具有显著的功效, 其相关的主要分子机制也已基本被研究者阐明。传统治疗2型糖尿病药物(如二甲双胍)存在着控制达标率较低以及容易引发胰腺炎、低血糖等问题, 临床上亟待开发功效高、毒副作用低的糖尿病治疗药物。因此, 进一步筛选优质、高效和低毒副作用的GLP-1类似物和GLP-1受体激动剂, 并深入研究其功能的细胞分子机制, 将对2型糖尿病治疗药物的开发和应用具有重要的理论和实践意义。

参考文献 (References)

- Swedberg JE, Schroeder CI, Mitchell JM, Durek T, Fairlie DP, Edmonds DJ, *et al.* Cyclic alpha-conotoxin peptidomimetic chimera as potent GLP-1R agonists. *Euro J Med Chem* 2015; 103: 175-84.
- Jia X, Brown JC, Ma P, Pederson RA, McIntosh CH. Effects of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-I(7-36) on insulin secretion. *Am J Physiol* 1995; 268(4 Pt 1): E645-51.
- Pederson RA, Brown JC. The insulinotropic action of gastric inhibitory polypeptide in the perfused isolated rat pancreas. *Endocrinology* 1976; 99(3): 780-5.
- Viltsbøll T, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ. Both GLP-1 and GIP are insulinotropic at basal and postprandial glucose levels and contribute nearly equally to the incretin effect of a meal in healthy subjects. *Regul Pept* 2003; 114(2/3): 115-21.
- Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metabol* 2006; 3: 153-65.
- Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132(6): 2131-57.
- Doyle ME, Egan JM. Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas. *Pharmacol Ther* 2007; 113(3): 546-93.
- Yu Z, Jin T. New insights into the role of cAMP in the production and function of the incretin hormone glucagon-like peptide-1 (GLP-1). *Cell Signal* 2010; 22(1): 1-8.
- Leech CA, Chepurny OG, Holz GG. Epac2-dependent rap1 activation and the control of islet insulin secretion by glucagon-like peptide-1. *Vitam Horm* 2010; 84: 279-302.
- Nie Y, Ma RC, Chan JC, Xu H, Xu G. Glucose-dependent insulinotropic peptide impairs insulin signaling via inducing adipocyte inflammation in glucose-dependent insulinotropic peptide receptor-overexpressing adipocytes. *FASEB J* 2012; 26(6): 2383-93.
- Kashima Y, Miki T, Shibasaki T, Ozaki N, Miyazaki M, Yano H, *et al.* Critical role of cAMP/GEFII-Rim2 complex in incretin-potentiated insulin secretion. *J Biol Chem* 2001; 276(49): 46046-53.
- Seino S, Shibasaki T. PKA-dependent and PKA-independent pathways for cAMP-regulated exocytosis. *Physiol Rev* 2005; 85(4): 1303-42.
- Novković M, Simunić J, Bojović V, Tossi A, Juretić D. DADP: the database of anuran defense peptides. *Bioinformatics* 2012; 28(10): 1406-7.
- Gromada J, Bokvist K, Ding WG, Holst JJ, Nielsen JH, Rorsman P. Glucagon-like peptide 1 (7-36) amide stimulates exocytosis in human pancreatic beta-cells by both proximal and distal regulatory steps in stimulus-secretion coupling. *Diabetes* 1998; 47(1): 57-65.
- Light PE, Manning Fox JE, Riedel MJ, Wheeler MB. Glucagon-like peptide-1 inhibits pancreatic ATP-sensitive potassium channels via a protein kinase A- and ADP-dependent mechanism. *Mol Endocrinol* 2002; 16(9): 2135-44.
- Seino Y, Yabe D. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1: Incretin actions beyond the pancreas. *J Diabetes Investig* 2013; 4(2): 108-30.
- Kasai H, Hatakeyama H, Ohno M, Takahashi N. Exocytosis in islet beta-cells. *Adv Exp Med Biol* 2010; 654: 305-38.
- Leech CA, Chepurny OG, Holz GG. Epac2-dependent rap1 activation and the control of islet insulin secretion by glucagon-like peptide-1. *Vitam Horm* 2010; 84: 279-302.
- Chepurny OG, Kelley GG, Dzhuira I, Leech CA, Roe MW, Dzhuira E, *et al.* PKA-dependent potentiation of glucose-stimulated insulin secretion by Epac activator 8-pCPT-2'-O-Me-cAMP-AM in human islets of Langerhans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 298(3): E622-33.
- Seino S, Shibasaki T, Minami K. Dynamics of insulin secretion and the clinical implications for obesity and diabetes. *J Clin Invest* 2011; 121(6): 2118-25.
- Bos JL. Epac: A new cAMP target and new avenues in cAMP research. *Nature reviews. Mol Cell Biol* 2003; 4(9): 733-8.
- 阳石坤, 肖力, 刘伏友, 孙林. cAMP-Epac-Rap1信号通路在肾脏疾病中的研究进展. *中华肾脏病杂志* (Yang Shikun, Xiao Li, Liu Fuyou, Sun Lin. The research of cAMP-Epac-Rap1 signaling pathway in kidney disease. *Chinese Journal of Nephrology*) 2012; 28(6): 498-501.
- Kashima Y, Miki T, Shibasaki T, Ozaki N, Miyazaki M, Yano H, *et al.* Critical role of cAMP-GEFII-Rim2 complex in incretin-potenti-

- ated insulin secretion. *J Biol Chem* 2001; 276(49): 46046-53.
- 24 Yosida M, Dezaki K, Uchida K, Kodera S, Lam NV, Ito K, *et al.* Involvement of cAMP/EPAC/TRPM2 activation in glucose and incretin-induced insulin secretion. *Diabetes* 2014; 63(10): 3394-403.
- 25 Streb H, Irvine RF, Berridge MJ, Schulz I. Release of Ca^{2+} from a nonmitochondrial intracellular store in pancreatic acinar cells by inositol-1,4,5-trisphosphate. *Nature* 1983; 306(5938): 67-9.
- 26 Kang G, Joseph JW, Chepurny OG, Monaco M, Wheeler MB, Bos JL, *et al.* Epac-selective cAMP analog 8-pCPT-2-O'-Me-cAMP as a stimulus for Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release and exocytosis in pancreatic β -cells. *J Biol Chem* 2003; 278(10): 8279-85.
- 27 Reimann F, Tolhurst G, Gribble FM. G-protein-coupled receptors in intestinal chemosensation. *Cell Metab* 2012; 15(4): 421-31.
- 28 O-Uchi J, Rice JJ, Ruwald MH, Parks XX, Ronzier E, Moss AJ, *et al.* Impaired IKs channel activation by Ca^{2+} -dependent PKC shows correlation with emotion/arousal-triggered events in LQT1. *J Mol Cell Cardiol* 2015; 79: 203-11.
- 29 Mo GX, Bai XW, Li ZJ, Ya XW, He XQ, Rong MQ. A novel insulinotropic peptide from the skin secretions of *Amolops loloensis* frog. *Nat Prod Bioprospect* 2014; 4(5): 309-13.
- 30 Nagayama K, Kyotani Y, Zhao J, Ito S, Ozawa K, Bolstad FA, *et al.* Exendin-4 prevents vascular smooth muscle cell proliferation and migration by angiotensin II via the inhibition of ERK1/2 and JNK signaling pathways. *PLoS One* 2015; 10(9): e0137960.
- 31 Liu Z, Habener JF. Glucagon-like peptide 1 activation of TCF7L2-dependent Wnt signaling enhance pancreatic beta cell proliferation. *J Biol Chem* 2008; 283(13): 8723-35.
- 32 Buteau J, Spatz ML, Accili D. Transcription factor FoxO1 mediates glucagon-like peptide-1 effects on pancreatic beta cell mass. *Diabetes* 2006; 55(5): 1190-6.
- 33 Buteau J, Shlien A, Foisy S, Accili D. Metabolic diapause in pancreatic beta cells expressing a gain of function mutant of the forkhead protein FoxO1. *J Biol Chem* 2007; 282(1): 287-93.
- 34 郭莉霞, 刘建辉, 陈刚, 邓小红. 胰高血糖素样肽1类似物调节胰岛素分泌细胞增殖和功能的细胞信号通路研究进展. *中国药理学与毒理学杂志*(Guo Lixia, Liu Jianhui, Chen Gang, Deng Xiaoxiong. Progress in signal transduction of glucagon-like peptide 1 on regulation insulin-secreting cell mass and function. *Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology*) 2009; 23(4): 308-11.
- 35 Kwon KC, Nityanandam R, New JS, Daniell H. Oral delivery of bioencapsulated exendin-4 expressed in chloroplasts lowers blood glucose level in mice and stimulates insulin secretion in beta-TC6 cells. *Plant Biotechnol J* 2013; 11(1): 77-86.
- 36 尹定子, 宋海云. Wnt信号通路: 调控机理和生物学意义. *中国细胞生物学学报*(Yin Dingzi, Song Haiyun. Regulation of Wnt signaling: Mechanisms and biological significance. *Chinese Journal of Cell Biology*) 2011; 33(2): 103-11.
- 37 Rulifson IC, Karnik SK, Heiser PW, Ten Berge D, Chen H, Gu X, *et al.* TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes prevention program. *N Engl J Med* 2006; 355(3): 241-50.
- 38 Fujino T, Asaba H, Kang MJ, Ikeda Y, Sone H, Takada S, *et al.* Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) is essential for normal cholesterol metabolism and glucose-induced insulin secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(1): 229-34.
- 39 Xiong X, Shao W, Jin T. New insight into the mechanisms underlying the function of the incretin hormone glucagon-like peptide-1 in pancreatic β -cells. *Islets* 2012; 4 (6): 359-65.
- 40 何人可, 胡越皓, 张嘉平, 樊秋菊, 蔡蓉. 内质网应激在胰岛素抵抗中的作用. *中国细胞生物学学报*(He Renke, Hu Yuehao, Zhang Jiaping, Fan Qiuju, Cai Rong. The role of endoplasmic reticulum stress in insulin resistance. *Chinese Journal of Cell Biology*) 2016; 38(1): 91-7.
- 41 Dalle S, Burcelin R, Gourdy P. Specific actions of GLP-1 receptor agonists and DPP4 inhibitors for the treatment of pancreatic beta-cell impairments in type 2 diabetes. *Cell Signal* 2013; 25(2): 570-9.
- 42 Kim MK, Cho JH, Lee JJ, Son MH, Lee KJ. Proteomic analysis of INS-1 rat insulinoma cells: ER stress effects and the protective role of exenatide, a GLP-1 receptor agonist. *PLoS One* 2015; 10(3): e0120536.