

生物活性肽降血糖功能的研究进展

王莹¹, 徐秀林^{1,*}, 朱乃硕²

(1. 上海理工大学医疗器械与食品学院, 上海 200093;

2. 复旦大学生命科学学院微生物感染与分子免疫学实验室, 遗传学国家重点实验室, 生物医学研究院, 上海 200433)

摘要: 糖尿病严重危害着人类的健康, 全球患病人数已超过 2 亿。近年来, 人们从动植物、昆虫以及人体中提取得到具有降血糖活性的多肽类物质, 与传统治疗糖尿病的药物相比, 其生物活性高, 副作用小, 有望开发成为预防或治疗糖尿病的功能食品或药物。本文分类介绍一些具有降血糖功能的生物活性肽, 以及国内外的研究进展和应用。

关键词: 生物活性肽; 糖尿病; 降血糖功能

Research Progress in Bioactive Peptides with Hypoglycemic Function

WANG Ying¹, XU Xiu-lin^{1,*}, ZHU Nai-shuo²

(1. School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China 2. Laboratory of Molecular Virology and Immunology, State Key Laboratory of Genetic Engineering, Institute of Biomedical Sciences, School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai 200433, China)

Abstract: Diabetes mellitus (DM) is one of the major threats to human health in the 21st century. All over the world there have been more than 200 million diabetic patients. Recently, many bioactive peptides derived from animals, insects and the human body have been reported as new hypoglycemic functional factors, which are more safety and have fewer side effects when compared with traditional treatments and accordingly are expected to be developed as functional foods or drugs that can prevent or even cure diabetes. In this paper, the recent research progress and applications of various types of hypoglycemic peptides are described.

Key words: bioactive peptides; diabetes mellitus; hypoglycemic function

中图分类号: Q514.3

文献标识码: A

文章编号: 1002-6630(2012)09-0341-04

目前, 糖尿病(diabetes mellitus, DM)已成为威胁人类健康的三大慢性疾病之一, 全球患病人数超过 2 亿, 据估计到 2030 年患病人数将达到 3.36 亿^[1]。其中 I 型糖尿病是由于胰岛 β 细胞受损造成胰岛素分泌量不足, 患者需要不断的注射胰岛素防止酮酸中毒^[2]。糖尿病中 90% 以上都属于 II 型糖尿病(NIDDM), 其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, 给患者的身心带来极大痛苦的同时也给社会造成巨大的经济压力。

生物活性肽是一类对生物机体的生命活动有益或具有生理作用的肽类化合物, 由两个或两个以上的氨基酸通过肽键连接而成, 具有多种多样的生物学功能, 如

神经、激素和免疫调节、抗高血压、降低胆固醇、抗癌、抗氧化作用、促进生长、调节食品风味等作用^[3]。生物活性肽和蛋白质相比, 其空间结构简单、稳定性较高、免疫原性较低或无免疫原性。近年来, 国内外学者不断地从天然动植物以及人体中分离出具降血糖功能的多肽类物质, 并对其结构和作用机理进行研究, 其中一些已经作为降糖药物或者保健食品上市, 为糖尿病的预防和治疗开辟了一条新路。

1 植物来源生物活性肽

1.1 苦瓜多肽

苦瓜多肽是研究较多的降血糖生物活性肽, 又被称为植物胰岛素, 是 Khanna 等^[4]于 1981 年, 从热带地区

收稿日期: 2011-06-01

作者简介: 王莹(1983—), 女, 硕士, 研究方向为功能食品。E-mail: andrea.woo@qq.com

* 通信作者: 徐秀林(1957—), 女, 副教授, 学士, 研究方向为生物医学工程。E-mail: xxlin100@163.com

一种苦瓜(*Monrordica charaitia*)的果实及种子中提取得到具有降血糖功效的多肽-P, 通过皮下注射给药, 可以显著降低实验动物的血糖。

我国学者对苦瓜多肽也做了大量的研究, 盛清凯等^[5-7]对 Khanna 等^[4]的提取方法加以改进, 从苦瓜种子中提取出苦瓜多肽-P(多肽-P 经反相高效液相色谱纯化分离出 4 种组分: PA、PB、PC、PD), 其中 PA 组分的氨基酸组成分析结果与 Khanna 分离的到的多肽-P 一致。苦瓜多肽经凝胶柱分离得到 P1、P2 两个洗脱峰, 其中主要成分 P2 通过注射给药, 对 I 型、II 型糖尿病实验动物均有显著的降血糖功效, 并提高其胰岛素敏感指数, 但是口服无效。多肽类物质容易被消化道内的胃蛋白酶, 胰蛋白酶等降解, 因而失去生物活性。刘红雨等^[8]在苦瓜降糖多肽 PA 中添加了蛋白水解酶抑制剂之后, 口服有降血糖作用。其降血糖机制可能是抑制小肠黏膜 α -葡萄糖苷酶活性, 减少葡萄糖摄入; 提高骨骼肌己糖激酶活性, 加速葡萄糖磷酸化过程进而提高体内葡萄糖代谢和利用; 保护或修复胰岛 β 细胞, 促进胰岛素分泌。通过与蛋白酶抑制剂的联合使用, 或采用舌下含服给药来防止胃肠道消化酶的水解, 苦瓜多肽有望开发成为口服降糖制剂。

1.2 人参多肽

人参自古就被称为“百草之王”, 具有改善大脑功能、抗肿瘤、增强免疫、降血糖、保肝调整血压、抗疲劳以及抗氧化、抗衰老等作用^[9]。关于其降血糖的功效, 早在汉代张仲景的《伤寒论》中记载用人参配以其他药材治疗消渴症。在临床上人参可以改善 II 型糖尿病患者胰岛素抵抗状态, 保护胰岛细胞, 降低血糖。

日本学者 Ando 等^[10]于 1980 年首次从人参中发现了一种 14 肽, 具有抑制脂肪分解和治疗糖尿病的功效。随后我国张今等^[11]也从人参中分离到 14 肽, 用 DABITC/PITC 双偶合微量手工液相顺序法测定该多肽氨基酸序列为: Glu-Thr-Val-Glu-Ile-Ile-Asp-Ser-Glu-Gly-Gly-Gly-Asp-Ala, 与之前 Ando 等^[10]发现的 14 肽有一个氨基酸的差别。1990 年, 王本样等^[12]进一步证实了该人参多肽的降血糖功效, 按 50、100mg/kg 和 200mg/kg 的剂量给大鼠一次静脉注射或小鼠多次皮下注射给药, 能够明显降低血糖和肝糖原, 但是对总血脂没有明显影响。且对肾上腺、四氧嘧啶(alloxan, ALX)及葡萄糖所引起的高血糖均有抑制作用, 并能够增强肾上腺素对肝糖原的分解。其降血糖的作用机制是: 促进糖原分解或抑制乳酸合成肝糖原作用, 此外还刺激了琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)和细胞色素氧化酶(cytochrome oxidase, CCO)的活性, 使糖的有氧氧化作用增强, 进而起到降低血糖的作用。葛焕琦等^[13]通过临床实验证明, 人参糖肽注射液治疗 II 型糖尿病总有效率为 86.67%, 能够显著降低血糖、尿糖及糖化血红蛋白

白, 对血液系统、肝肾功能未见毒副作用, 是一种安全有效治疗 II 型糖尿病的药物。

1.3 灵芝肽(*Ganoderma lucidum* peptides)

灵芝药用已经有 2000 多年历史, 其子实体、孢子粉、菌丝体均可入药。灵芝粗提液及灵芝孢子粉对糖尿病都有较好的防治作用。其降血糖活性成分中研究较多的为灵芝多糖和三萜类化合物, 近些年研究发现灵芝肽也具有降血糖功效, 而且能够抵抗羟基自由基活性^[14]、保护肝细胞^[15]。孙颀等^[16]从灵芝发酵干粉中提取纯化得到的灵芝肽, 对实验性糖尿病具有较好的持续降血糖作用, 并且还能抑制糖尿病所引起的体质量降低。

2 动物来源生物活性肽

2.1 胶原肽

海洋胶原肽是以海洋鱼皮为主要原料, 经生物酶解得到的 2~6 个氨基酸组成的低聚肽产品。具有抗氧化^[17]、保护胰腺组织^[18]等生物活性。

王军波等^[19]以深海鲑鱼为原料得到的海洋胶原肽(marine collagen peptides, MCPs), 能够明显降低高胰岛素血症模型大鼠的空腹胰岛素水平, 而且对空腹血糖和口服葡萄糖耐量也有一定的改善作用, 高剂量组的 MCPs 还可明显缓解胰岛细胞的结构损伤, 使分泌颗粒增加, 脂滴明显减少, 提高了胰岛素的生物学活性。王秀丽等^[20]首次用猪皮中提取的小肽与 CrCl_3 制成胶原蛋白多肽——铬(III)螯合物(collagenpeptide-chromium (III) complex, CPCC), 经验证该螯合物具有降血糖作用, CPCC 灌胃 4 周后, 四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠的空腹血糖值由 18.56mmol/L 下降到 8.43mmol/L, 基本接近于正常水平; 其肝糖原含量与糖尿病模型组相比也有显著增加, 与正常组相比无显著差异。其降血糖机理可能是通过促进葡萄糖转变为肝糖原、提高肝葡萄糖激酶活性而发挥作用, 但具体的作用机制有待进一步深入研究。铬是胰岛素发挥降糖作用必需的元素, 补铬对治疗不同类型的糖尿病(包括 I 型糖尿病、II 型糖尿病、妊娠糖尿病和类固醇引起的糖尿病等)均有效果^[21]。这种将胶原蛋白多肽与微量元素螯合的方法最大程度上发挥了生物活性肽降血糖的功效。

2.2 鲨鱼肝活性肽

近期研究发现糖尿病与自由基有着密不可分的关系。肥胖、高血糖、游离脂肪酸的过氧化反应以及各种急性炎症刺激等产生的氧自由基等对机体组织的严重伤害, 都可以诱发胰岛细胞的损伤、引发胰岛 β 细胞的凋亡, 从而导致糖尿病^[22]。因此, 具有抗氧化活性的物质能够帮助清除体内的过氧化物, 提高机体的抗氧化和免疫力, 有利于糖尿病的预防与治疗^[23]。

黄凤杰等^[24]从幼鲨鱼的肝脏中提取的鲨鱼肝活性肽 S-8300, 有助于脂质过氧化物和自由基的清除, 提高机

体自身的抗氧化能力的功能,进而消除氧化应激,减轻自由基对胰岛 β 细胞的损伤,降低血糖,改善糖尿病小鼠的糖脂代谢,减轻脂毒性,延缓胰岛 β 细胞的衰竭,对糖尿病有一定的治疗作用。

3 乳源生物活性肽

牛乳中含有大量的蛋白质,也是生物活性肽的重要来源。 β -酪啡肽-7(β -casomorphin-7, β -CM-7)是最具代表性的一种乳源生物活性肽,它是酪蛋白水解产生的含有7个氨基酸残基的寡肽(Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile),具有阿片肽活性^[25],能够刺激胰岛素分泌、调节胃肠道运动、延缓胃排空、增加摄食量^[26]。

宗亚峰^[27]发现 β -CM-7能降低葡萄糖跨膜吸收的速率,抑制小肠对葡萄糖的吸收,从而起到降低血糖的作用,其作用机制尚不明确需进一步研究。印虹等^[28]的研究表明 β -CM-7可以通过提高小肠黏膜SOD、GSH-Px等抗氧化应激酶的活性以及小肠黏膜 Na^+ - K^+ -ATP酶活力,增强小肠黏膜抗氧化应激的能力,减轻高血糖氧化应激产生的自由基对小肠黏膜的损伤,为其应用于糖尿病治疗提供了理论依据。

4 昆虫来源生物活性肽

昆虫是地球上分布最广、种类最多、数量最大的动物类群。昆虫体内蛋白质含量非常丰富,其粗蛋白质含量一般在20%~70%,且利于消化吸收,是一种“优质蛋白”。同时昆虫体内的一些活性多肽还具有有益于人体的生理活性功能,《本草纲目》中记载了“蚕蛹煎汁饮,止消渴”,可见利用蚕蛹来治疗糖尿病已有先例。

蚕蛹或蚕粉能够降低血糖和抑制小肠上皮细胞对葡萄糖吸收^[29],进而起到治疗糖尿病的作用。刘金明等^[30]用蛋白酶水解和超滤法制取了家蚕幼虫的蛋白水解液,具有良好的降血糖作用。他还利用超滤技术,去除了蚕体中致敏性的大分子物质,有望开发成为一种安全、服用方便的新型降血糖保健食品。此外,蜂王浆、蜂胶等一些蜂产品也具有降血糖、降血脂的生物活性,能在一定程度缓解糖尿病症状^[31]。盛晟等^[32]用冻干蜂蛹粉为原料,通过消化酶降解蛋白获得蜂蛹富肽蛋白粉,并通过动物实验进一步证实富肽蛋白粉可提高大鼠的免疫功能、降低血糖,并能够预防和减轻动脉粥样硬化。

5 激素类生物活性肽

5.1 胰高血糖素样多肽-1(GLP-1)

1983年Bell等^[33]在分析胰高血糖素前体——胰高血糖素原(proglucagon, PG)的基因序列时发现了胰高血糖素样多肽-1(glucagon like peptide-1, GLP-1)。它是由

末端空肠、回肠和结肠的朗罕氏(Langerhans)细胞分泌的30个氨基酸多肽类激素,其主要生理功能包括葡萄糖依赖性的促进胰岛素分泌和生物合成,抑制胰高血糖素的分泌,促进胰岛 β 细胞增殖,抑制胰岛 β 细胞凋亡,保存 β 细胞对血糖的敏感性,抑制胃肠道蠕动和胃液分泌,延迟胃排空等。

GLP-1及其类似物治疗II型糖尿病的优点在于降血糖作用只发生在较高血糖浓度条件下,不会造成胰岛素过度分泌而导致的低血糖,可以长期安全使用。而且,GLP-1对磺酰脲类药物失效的病人依然有效;它还能改善受体细胞对胰岛素的敏感性,有助于治疗胰岛素抗性;长期治疗还可改善病人果糖胺和糖化血红蛋白等中长期生化指标;对于肥胖引起的II型糖尿病,它能够通过抑制胃排空作用,帮助病人控制饮食或减肥^[34]。但天然的GLP-1在体内会被二肽酶IV(dipeptidyl peptidase IV, DPP IV)迅速降解,其在体内的半衰期仅为2min,大大限制了它的应用。Hou Jianhua等^[35]利用基因工程的方法改造了二肽酶IV的水解位点(Ser8、Gln26、Asp34),以延长其半衰期。并在大肠杆菌中表达了此GLP-1类似物的八聚体,通过口服给药,糖尿病小鼠的血糖值由 $(26.2 \pm 2.5)\text{mmol/L}$ 显著下降到 $(7.9 \pm 1.4)\text{mmol/L}$ 。2009年,Zhao Lei等^[36]将GLP-1类似物的十聚体GLP-T(Ser8、Gln26、Asp34)基因转入黄瓜中,用此转基因黄瓜的提取物饲喂糖尿病大鼠,其血糖值明显降低。也许在不久的将来,糖尿病患者可以通过非药物疗法:通过日常摄入一定量的转基因蔬菜,水果以及谷物,就可以达到治疗糖尿病的作用。

5.2 GLP-1的类似物

GLP-1类似物主要有依西奈肽(Exendin-4)和利拉鲁肽(Liraglutide)。Exendin-4首次于1992年由Eng等^[37]从美国西南部与墨西哥北部地区的希拉毒蜥(*Heloderma suspectum*)的唾液分离得到的39个氨基酸残基组成的多肽,与GLP-1有53%的序列同源性,同样具有促进胰岛素分泌的功能,但不被二肽基肽酶IV(DPP-IV)降解,体内半衰期长达9.57h^[38]。美国Amylin公司用化学方法合成了Exendin-4,将其命名为Exenatide并应用于临床,具有减轻体质量,降低糖化血红蛋白(HbA1c),恢复 β 细胞功能以及防止肝损伤的功效^[39]。Liraglutide也是一种GLP-1的类似物,目前,由Novo Nordisk公司开发的利拉鲁肽注射剂(Liraglutide/Victoza)已获得美国FDA批准,它与GLP-1只有一个氨基酸的不同,第34位的Lys变成了Arg,并在第26位Lys上增加了一个16碳棕榈酰脂肪酸侧链^[40]。Liraglutide保留了天然GLP-1的功效,同时由于脂肪酸侧链的存在,不易被DPP-IV降解,并且能与白蛋白结合,使其具有较高的代谢稳定性,半衰期长达12~24h,仅需每天注射一次就可以起到良好的降血糖效果。

6 结 语

目前,用于治疗糖尿病的药物主要有:促进胰岛素分泌的磺脲类、格列奈、GLP-1类似物;增加外周组织摄取和利用葡萄糖的双胍类;抑制小肠葡萄糖吸收的糖苷酶抑制剂;提高靶细胞对自身胰岛素的敏感性胰岛素增敏剂等。长期服用会产生耐药性、抗药性、肝肾损伤等副作用。而生物活性肽大部分来源于天然动植物,具有生物活性高、副作用低等优点;其不足为蛋白质及多肽类容易被肠道内的胃蛋白酶、胰蛋白酶等降解而失去生物活性,因而难以实现口服长效。随着基因工程技术的发展,我们通过对生物活性肽的氨基酸序列及结构进行局部修饰,以延长其半衰期,降低免疫原性,抵抗蛋白酶的水解,提高生物利用率以及减轻副作用。由于糖尿病病理机制复杂且伴有多种并发症,给药途径也具有多样化,除了注射、口服外还有肺部吸入给药、黏膜给药以及经皮给药等。此外,现阶段对生物活性肽降糖的作用机理、构效关系等的研究还不够深入,以上问题有待进一步研究,将生物活性肽开发为高效、安全、长效的新型降糖类药物或功能食品成为今后的研究重点。

参考文献:

- [1] WILD S, ROGLIC G, GREEN A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030[J]. *Diab Care*, 2004, 27: 1047-1053.
- [2] ZIMMET P, ALBERTI K G M M, SHAW J. Global and societal implications of the diabetes epidemic[J]. *Nature*, 2001, 414: 782-787.
- [3] CLARE D A, SWAISGOOD H E. Bioactive milk peptides: a prospectus[J]. *Journal of Dairy Science*, 2000, 83(6): 1187-1195.
- [4] KHANNA P, JAIN S C, PANAGARIYA A, et al. Hypoglycemic activity of polypeptide from a plant source[J]. *J Nat Prod*, 1981, 44(6): 648-655.
- [5] 盛清凯, 姚惠源. 苦瓜多肽-P的分离及其降糖活性[J]. *无锡轻工大学学报*, 2005, 24(1): 49-51.
- [6] 盛清凯, 赵红波, 刘俊珍, 等. 苦瓜降糖多肽-P对2型糖尿病模型鼠血糖血脂的影响[J]. *山东农业大学学报: 自然科学版*, 2008, 39(1): 23-25.
- [7] 盛清凯, 姚惠源. 苦瓜子中植物胰岛素的降糖作用[J]. *江苏农业科学*, 2004(6): 163-165.
- [8] 刘红雨, 付中平, 周吉燕, 等. 苦瓜降糖多肽PA对四氧嘧啶糖尿病小鼠的口服降血糖作用[J]. *中药药理与临床*, 2009, 25(4): 32-35.
- [9] CHOI K T. Botanical characteristics, pharmacological effects and medicinal components of Korean *Panax ginseng* C. A. Meyer.[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2008, 29(9): 1109-1118.
- [10] ANDO T, MURAOKA T, YAMASAKI N, et al. Preparation of antipolytic substance from *Panax ginseng*[J]. *Planta Medica*, 1980, 38(1): 18-23.
- [11] 张今, 张红缨, 陈冬松, 等. 人參多肽基因的化学合成和克隆[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 1990, 6(3): 193-197.
- [12] 王本样, 杨明, 金玉莲, 等. 人參多肽降血糖作用[J]. *药学报*, 1990, 25(6): 401-405.
- [13] 葛焕琦, 蔡寒青, 王涛, 等. 人參肽注射液治疗2型糖尿病30例[J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2003, 29(2): 206-207.
- [14] 石燕玲, 何慧, 张胜, 等. 灵芝肽对免疫性肝损伤小鼠的保护作用[J]. *食品科学*, 2008, 29(6): 415-418.
- [15] 张胜, 何慧, 韩园园, 等. 灵芝肽诱导人肝癌HepG2细胞凋亡的研究[J]. *菌物学报*, 2010, 29(3): 442-448.
- [16] 孙颀, 何慧, 谢笔钧. 灵芝肽对实验性糖尿病小鼠的治疗作用[J]. *食品科学*, 2002, 23(11): 133-135.
- [17] 赵海英, 梁程超, 缪锦来, 等. 鳕鱼皮胶原蛋白的制备及其成分分析[J]. *中国海洋药物杂志*, 2005, 24(5): 30-32.
- [18] 朱翠凤, 韩晓龙, 张帆, 等. 海洋骨胶原肽对去卵巢大鼠体质量以及胰腺细胞凋亡和组织病变的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2007, 27(11): 1046-1049.
- [19] 王军波, 张召锋, 裴新荣. 海洋胶原肽对高胰岛素血症模型大鼠糖脂代谢的影响[J]. *卫生研究*, 2010, 39(2): 143-146.
- [20] 王秀丽, 刘安军, 李琨, 等. 胶原蛋白多肽-铬(III)螯合物的降血糖机理探讨[J]. *食品研究与开发*, 2006, 27(5): 125-126.
- [21] SHINDEA U A, SHARMA G, XU Y J, et al. Insulin sensitizing action of chromium picolinate in various experimental models of diabetes mellitus[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2004, 18(1): 23-32.
- [22] SPRANGER J, KROKE A, MOJLIG M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study[J]. *Diabetes* 2003, 52(3): 812-817.
- [23] 刘桂琴, 朱翠凤, 李艳飞, 等. 海洋胶原肽对2型糖尿病大鼠过氧化应激标志物表达的影响[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12(23): 4469-4472.
- [24] 黄凤杰, 吴梧桐. 鲨鱼肝活性肽 S28300 抗糖尿病与细胞保护作用[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2007, 12(11): 1283-1287.
- [25] 王立晖, 袁永俊, 李培骏, 等. 乳源酪啡肽的研究进展[J]. *食品研究与开发*, 2006, 27(4): 169-171.
- [26] FROETSCHER M A. Bioactive peptides in digesta that regulate gastrointestinal function and intake[J]. *Animal Science*, 1996, 74: 2500-2508.
- [27] 宗亚峰. β 酪啡肽在大鼠胃肠道内的释放、吸收和稳定特性及其对胃肠机能的影响[D]. 南京: 南京农业大学, 2007: 104-107.
- [28] 印虹, 马畅, 韩东宁, 等. 乳源 β -酪啡肽-7对高血糖大鼠小肠黏膜氧化应激的影响[J]. *食品科学*, 2011, 32(3): 208-211.
- [29] HAN J, INOUE S, ISODA H. Effects of silkworm powder on glucose absorption by human intestinal epithelial cell line Caco-2[J]. *Journal of Natural Medicines*, 2007, 61(4): 387-390.
- [30] 刘金明, 傅志强, 桂仲争, 等. 家蚕幼虫蛋白水解液的研制及其降血糖效果初探[J]. *蚕业科学*, 2007, 33(4): 689-693.
- [31] 郭芳彬. 蜂产品与糖尿病[J]. *养蜂科技*, 2004(2): 31-35.
- [32] 盛晨, 周杰, 沈咏舟, 等. 蜂蛹富肽蛋白粉对大鼠免疫功能和血糖、血脂的影响[J]. *食品科学*, 2010, 31(3): 250-252.
- [33] BELL G I, LAYBOURN P J, NAJARIAN R C, et al. Exon duplication and divergence in the human preproglucagon gene[J]. *Nature*, 1983, 304: 368-371.
- [34] 李宗杰, 车巧林, 杨丽萍. 促胰岛素释放肽和GLP-1类似物研究进展[J]. *生命科学研究*, 2006, 10(2): 115-122.
- [35] HOU Jianhua, YAN Ruixiang, DING Dongfeng, et al. Oral administration of a fusion protein containing eight GLP-1 analogs produced in *Escherichia coli* BL21 in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Biotechnol Lett*, 2007, 29(10): 1436-1446.
- [36] ZHAO Lei, LIAO Fang, WANG Cuiyan, et al. Generation of transgenic cucumbers with expression of a ten-tandem repeat long-acting GLP-1 analogue and their biological function on diabetic rats[J]. *Chinese Science Bulletin*, 2009, 54: 4658-4663.
- [37] ENG J, KLEINMAN W A, SINGH I, et al. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas[J]. *J Biol Chem*, 1992, 267(11): 7402-7405.
- [38] CHEN Jie, YU Ling, WANG Liping, et al. Stability of synthetic exendin-4 in human plasma *in vitro*[J]. *Protein Pept Lett*, 2007, 14(1): 19-25.
- [39] BUSE J B, KLONOFF D C, NIELSEN L L, et al. Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: an interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials[J]. *Clin Ther*, 2007, 29(1): 139-153.
- [40] RUSSELL-JONES D. Molecular, pharmacological and clinical aspect of liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 297(1/2): 137-140.