

游离脂肪酸受体 1 对胰岛素分泌的调控作用及相关药物开发进展

贾伟华, 杨秀颖*, 杜冠华*

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 天然药物活性物质与功能国家重点实验室,
药物靶点研究与新药筛选北京市重点实验室, 北京 100050)

摘要: 游离脂肪酸受体 1 (free fatty acid receptor 1, FFAR1), 也称 G 蛋白偶联受体 40 (G protein-coupled receptor 40, GPR40), 是中长链游离脂肪酸的受体。本综述旨在总结该受体在胰岛素分泌及调控糖脂代谢方面的作用及研究进展。FFAR1 参与糖尿病的发生发展, 但其具体作用机制尚未明确。FFAR1 在多种组织中均有表达, 主要表达于胰岛 β 细胞, 其他组织有胰岛 α 细胞、中枢神经系统、皮下脂肪、肌肉、胃肠道等。FFAR1 可作用于胰岛 β 细胞, 促进胰岛素分泌, 促进胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素; 调控胃肠道内分泌细胞调控糖脂水平。现有研究发现, FFAR1 激动剂可促进胰岛素释放, 降低体重及保护 β 细胞, 而且没有低血糖的风险, 具有明显优势。对 FFAR1 靶点的深入药理机制研究, 可评价其作为糖尿病治疗药物靶点的可能性, 有利于高效、安全的抗 2 型糖尿病药物开发。

关键词: 游离脂肪酸受体 1; 2 型糖尿病; 游离脂肪酸; 胰岛素

中图分类号: R966

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2018) 11-1770-08

The regulation of FFAR1 on insulin secretion and the development of related drugs

JIA Wei-hua, YANG Xiu-ying*, DU Guan-hua*

(State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, Beijing Key Laboratory of Drug Target Identification and Drug Screening, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: Free fatty acid receptor 1 (FFAR1), also known as G protein-coupled receptor 40 (GPR40), is a receptor for diverse free fatty acids. This review aims at summarizing effects and mechanisms of FFAR1 on insulin secretion and related blood glucose and lipids metabolism. FFAR1 is involved in the occurrence and development of type 2 diabetes, but its specific mechanism has not been clarified. FFAR1 is expressed in the wide variety of tissues, especially β -cells in the pancreatic islets, as well as α -cells in islets, central nervous tissue, subcutaneous fat, skeletal muscle, gastrointestinal tract, etc. FFAR1 can act on islet β -cells to promote the secretion of insulin, promote α -cells on glucagon secretion, and regulate the secretion of endocrine cells in the gastrointestinal tract to balance the level of glucose and lipids. Existing research found that FFAR1 agonists have significant advantages. They promote insulin release, reduce weight and protect pancreatic β -cells, and have no risk of hypoglycemia. To in-depth understand the role of FFAR1 as a drug target in the treatment of

收稿日期: 2018-06-30; 修回日期: 2018-08-15.

基金项目: 国家自然科学基金面上项目资助 (81470159, 81770847); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2016-I2M-3-007, 2017-I2M-1-010); 国家重点研发计划 (2016YFC1000905).

*通讯作者 Tel: 86-10-63165184, E-mail: dugh@imm.ac.cn;

Tel: 86-10-63165313, E-mail: Lucia@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2018-0599

diabetes, further pharmacological studies are still needed in order to obtain safer and more effective drugs against type 2 diabetes.

Key words: free fatty acid receptor 1; type 2 diabetes; free fatty acid; insulin

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 病因和发病机制目前还不明确, 可能为胰岛 β 细胞功能缺陷所导致的胰岛素分泌减少 (或相对减少), 或胰岛素抵抗所导致的胰岛素在机体内调控葡萄糖代谢能力的下降, 或两者共同存在^[1]。在所有糖尿病患者中约占 90%。2017 年全世界约有 4.25 亿成年糖尿病患者, 我国 18 岁及以上人群糖尿病患病率为 10.9%, 患者的比例仍在增加^[2]。长期高血糖可导致各种大、微血管并发症, 是导致糖尿病患者致残致死的主要因素。因此, 降低 2 型糖尿病患者血糖新靶点的研究, 对于开发有效安全的降糖药物至关重要。游离脂肪酸不仅是一种产生能量的营养物质, 还可作为细胞外信号分子与多种脂肪酸受体结合。游离脂肪酸受体 1 (FFAR1) 在胰岛 β 细胞中大量表达, 具有较强的促进胰岛素分泌的作用, 因此作为潜在的抗糖尿病靶点受到广泛关注。它在促进胰岛素释放、调节葡萄糖稳态、预防及治疗 2 型糖尿病方面有显著作用。本文就 FFAR1 在胰岛素分泌调节方面的研究及相关药物开发进展进行综述。

1 FFAR1 基因及蛋白结构

FFAR1 以往又称 GPR40, 属于 G 蛋白偶联受体 (GPCRs), 激活后通过一系列信号通路调节细胞功能^[3,4]。FFAR1 于 1997 年被 Sawzdargo 等^[5]发现, 2003 年去孤儿化, 是第一个被脱孤的脂肪酸受体^[6]。目前已确定的脂肪酸受体有 G 蛋白偶联受体 40 (GPR40) 家族, 包括 FFAR1 (GPR40)、FFAR2 (GPR43)、FFAR3 (GPR41) 及 GPR42, 还有其他家族的 GPR84、GPR120^[7]。GPR40 家族的编码基因串联排列于人体 19 号染色体长臂 (19q13.1), 位于 CD22 基因的下游, 序列具有相似性但各自拥有不同的配基^[5]。FFAR1 的基因 mRNA 编码区域长度 903 bp, 隶属于长链非编码 RNA (lncRNA) 类。FFAR1 蛋白是具有 7 次跨膜结构蛋白受体, 含 300 个氨基酸肽链, 具有高度保守结构。结构上有 7 个跨膜 α 螺旋, 且其肽链的 C 端和连接第 5 和第 6 个跨膜螺旋的胞内环上有 G 蛋白 (鸟苷酸结合蛋白) 的结合位点。位于跨膜螺旋 3 和胞内环 2 边界处的精氨酸 104 (R104) 对于 FFAR1 的正常功能至关重要, R104 突变为脯氨酸 (R104P) 可导致受体功能完全丧失^[8]。FFAR1 基因中的

Arg211His (第 211 位精、组氨酸) 多态性可能导致胰岛素分泌能力的变化^[9]。

2 FFAR1 表达分布及调控

FFAR1 在胰岛, 尤其是 β 细胞中大量表达, 在胰岛 α 细胞也有表达。FFAR1 还表达于各种肠内分泌细胞, 包括分泌胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 和多肽 YY (PYY) 的 L 细胞^[10]、I 细胞和 K 细胞等。另外还表达于脑、胃肠道、肝脏、心脏、骨骼肌、脂肪等组织中。HR2 是 β 细胞特异表达 FFAR1 的转录增强子, 含有转录因子胰腺十二指肠同源异型盒-1 (pancreas-duodenum homeobox-1, PDX-1) 和 β 细胞 E 盒转录启动子-2 (β -cell E-box transactivator 2, BETA2) 的结合位点, 这两个转录因子与胰岛素基因的转录调控有关。葡萄糖、脂肪酸通过增强 PDX-1 基因与 HR2 区域 A-box 结合, 促进 FFAR1 基因转录^[11]。研究发现, 2 型糖尿病患者胰岛的 FFAR1 表达水平降低^[12], 这可能与 PDX-1 在长期糖脂毒性下活性改变有关^[13]。

3 FFAR1 在 2 型糖尿病中的作用及功能

FFAR1 被中链 (6~12 个碳原子) 和长链 (多于 12 个碳原子) 脂肪酸激活, 其中包括亚油酸、油酸、棕榈酸等中长链饱和或不饱和和游离脂肪酸。FFAR1 激活后, 可激活 Gq/11, Gs 及 Gi 信号通路, 另外还可激活 β -arrestin 信号通路^[14], 调控胰岛素的分泌调控。胰岛素分泌由许多因素调控, 包括葡萄糖、脂肪酸、肠促胰岛素和交感神经和副交感神经等生理因素^[15]。FFAR1 对 2 型糖尿病的调控作用主要表现为参与胰岛素的分泌调节, 包括调控胰岛 β 的分泌胰岛素功能及细胞增殖; 调控胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素功能; 调控胃肠道内分泌细胞间接促进胰岛素分泌; 控制“脑-脂质传感”参与胰岛素分泌和能量平衡。FFAR1 对胰岛素和胰高血糖素都有促分泌作用, 但是在血糖浓度升高时, β 细胞生成的胰岛素会抑制胰高血糖素的升血糖作用, 维持血液中葡萄糖稳态。

3.1 FFAR1 可调控 β 细胞分泌胰岛素 FFAR1 在胰岛 β 细胞高表达, 2 型糖尿病患者的胰岛 β 细胞内 FFAR1 表达较低^[16]。研究发现 FFAR1 可放大长链 FFAs 介导的葡萄糖依赖的胰岛素分泌 (glucose stimulated insulin secretion, GSIS)。在过表达胰岛 β

细胞 FFAR1 转基因小鼠发现, 胰岛素分泌增加, 葡萄糖耐量增加^[17]。Salehi 等^[18]利用反义寡核苷酸干扰 mFFAR1 的 9~33 之间的序列, 抑制 FFAR1 基因的翻译, 诱导产生基因沉默 *FFAR1*^{-/-} 小鼠, 表现出亚油酸 (linoleic acid, LA) 诱导的葡萄糖依赖的胰岛素释放减弱。Sabrautzki 等^[19]用胰岛 *FFAR1* 基因的 R258W 错义点突变小鼠, 给予棕榈酸酯和 FFAR1 激动剂, 发现 *FFAR1* (R258W) 突变小鼠失去 FFAs 促进胰岛素释放作用, 但高脂诱导的葡萄糖耐受不良得到改善。20-羟-二十烷四烯酸 (20-HETE) 可激活 FFAR1 并形成正反馈环, 增强葡萄糖刺激的胰岛素分泌^[20]。FFAR1 信号可能通过增强线粒体呼吸来影响棕榈酸刺激的胰岛素分泌^[21]。

胰岛素在胰岛 β 细胞中合成储存并释放, 当血液中葡萄糖含量升高时, β 细胞膜上的葡萄糖转运体 2 (glucose transporter-2, GLUT-2) 把血液中高浓度葡萄糖转运到 β 细胞内, 在葡萄糖激酶 (glucokinase, GK) 的作用下, 葡萄糖被磷酸化为葡萄糖-6-磷酸 (glucose-6-phosphate, G-6-P)。GK 只有在血糖浓度大于 $5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时发挥作用^[22], 使胰岛素只在需要时分泌从而降低血糖。G-6-P 继续水解为丙酮酸, 丙酮酸进入线粒体氧化脱羧生成乙酰-CoA, 然后进入三羧酸循环 (TCA), 消耗 ADP 生成 ATP, 即 ATP/ADP 升高, 细胞膜上的 ATP 敏感的 K^+ (K_{ATP}) 通道关闭, 膜去极化, 电压门控 L 型 Ca^{2+} (L-type Ca^{2+} -channel, LTCC) 通道打开, Ca^{2+} 内流, 细胞内 Ca^{2+} 浓度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) 升高, 从而使胰岛素经 β 细胞分泌颗粒释放到胞外。电压依赖的 K^+ (K_v) 通道开放, K^+ 外流, β 细胞膜复极化, LTCC 通道关闭, 保持动作电位短暂, 限制 Ca^{2+} 内流及胰岛素释放的时间长度。

FFAR1 促进胰岛素分泌的信号机制 (图 1) 为, FFAR1 激活后可同时经 G 蛋白及 β -arrestin 信号通路传导, 内源性及外源性配体可经不同通路发挥作用^[14]。FFAR1 通过 *Gaq/11* 亚基磷酸化激活磷脂酶 C (phospholipase C, PLC)^[23], 催化 4,5-二磷酸磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP_2) 产生第二信使 1,4,5-三磷酸肌醇 (inositol-1,4,5-triphosphate, IP_3) 和甘油二酯 (diacyl glycerol, DAG)。 IP_3 激活内质网上的 IP_3 受体 (IP_3R), Ca^{2+} 由内质网释放, DAG 可激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC), 或直接促进分泌颗粒与膜融合, 或激活蛋白激酶 D1 (protein kinase D1, PKD1), 使 F-肌动蛋白解聚, 帮助分泌颗粒在胞内转移。另外, FFAR1 也可通过 *Gas* 亚基激活

腺苷酸环化酶 (adenylyl cyclase, AC), 产生环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP), 升高细胞内 cAMP 水平, 拮抗电压门控钾离子通道的活性, 膜去极化时间延长, 增强 Ca^{2+} 由 LTCC 内流, 维持细胞内的高水平 Ca^{2+} , 促进胰岛素释放^[24]。放大途径也是在葡萄糖达到一定浓度 (大于 $1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[25]) 条件下进行的, 可避免胰岛素过度分泌引起高胰岛素血症和低血糖症。FFAR1 信号也可通过过氧化物酶体增殖物激活受体 $\text{PPAR}\gamma$ 来介导, 二者可以作为一种整合的双受体信号转导途径发挥抗糖尿病作用^[26]。Mancini 等^[14]研究发现 FFAR1 还可通过招募 β -arrestin 2 通路, 调节胰岛素释放。不同配体引发受体不同的构象改变, 有些构象利于 G 蛋白结合, 有些构象则利于 β -arrestin 结合, 从而分别激活配体特异的下流信号传递信号。内源性配体棕榈酸和油酸倾向于激活 *Gaq* 信号, 而合成的 FFAR1 激动剂 TAK-875 主要促进 β -arrestin 2 介导的信号传导, 具有受体偏向性。

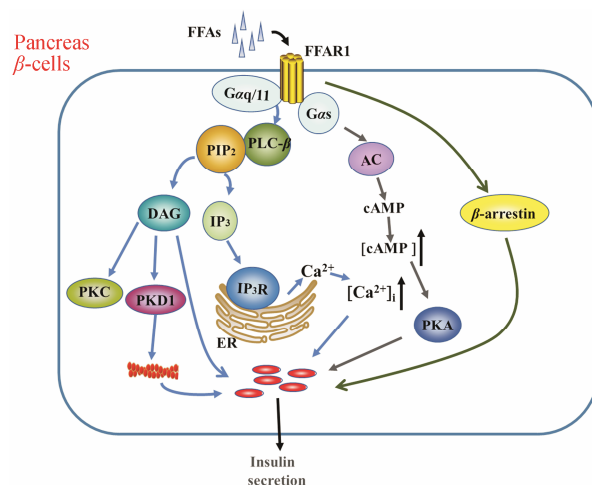


Figure 1 FFAR1 signaling in pancreatic β -cells. FFAs: Free fatty acids; FFAR1: Free fatty acid receptor 1; PLC: Phospholipase C; PIP_2 : Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate; IP_3 : Inositol-1,4,5-triphosphate; IP_3R : IP_3 receptor; ER: Endoplasmic reticulum; DAG: Diacyl glycerol; PKC: Protein kinase C; PKD1: Protein kinase D1; AC: Adenylyl cyclase; cAMP: Cyclic adenosine monophosphate; PKA: Protein kinase A; $[\text{Ca}^{2+}]_i$: Intracellular Ca^{2+} concentration

研究还发现 FFAR1 在介导脂肪酸导致的胰岛 β 细胞胰岛素分泌中具有双向性, 短期急性给予可促进胰岛素分泌, 而长期作用则发挥相反作用^[27]。FFAs 对 GSIS 的作用是双向的, 短暂大量的 FFAs 可增强 GSIS, 长时间高浓度 FFAs 则会产生脂毒性。FFAR1 至少部分介导短期 FFAs 对 GSIS 的促进作用, 而

FFAR1 是否也介导长期 FFAs 对 GSIS 的抑制作用则存在争议。一方面, Steneberg 等^[28]发现 *FFAR1* 转基因高表达小鼠在正常饮食条件下会发生葡萄糖耐受和高胰岛素血症, 而 *FFAR1* 基因敲除小鼠在高脂饮食条件下, 没有发生胰岛素抵抗, 认为 FFAR1 同时介导短期 FFAs 的促胰岛素和长期 FFAs 的抑制胰岛素作用。另一方面, Wu 等^[29]体外实验发现, 长期 FFAs 刺激对 *FFAR1* 基因沉默的小鼠胰岛素瘤细胞系 β -TC6 有显著抑制作用。Lan 等^[30]体内实验表明, 野生小鼠和 *FFAR1* 基因完全敲除小鼠在高脂喂养下具有相似的高胰岛素血症, 葡萄糖耐量和胰岛素耐受无差异, 认为慢性脂肪酸引起的促胰岛 β 细胞凋亡作用与 FFAR1 无关。Wang 等^[31]认为过量脂肪酸对胰岛 β 细胞的损伤与线粒体外膜破裂有关。

3.2 FFAR1 可调控 α 细胞生成胰高血糖素 胰高血糖素在血糖浓度低时, 由 α 细胞分泌, 促进肝脏糖原转变为葡萄糖, 抑制糖原生成。Flodgren 等^[32]发现, 在中低葡萄糖浓度下, FFAR1 具有促进胰高血糖素生成, 升高血糖的作用。研究表明, 对小鼠胰岛进行复染, 用共聚焦显微镜观察 FFAR1 和胰高血糖素分布, 发现除了胰岛 β 细胞, 在分泌胰高血糖素的 α 细胞中也可检测到 FFAR1 表达。仓鼠胰高血糖素瘤细胞株 In-R1-G9 也可内源性表达 FFAR1, LA 刺激过表达 FFAR1 的细胞, 出现磷脂酰肌醇 (PI) 水解和胰高血糖素分泌剂量依赖性增加; 在 1 及 8.3 mmol·L⁻¹ 葡萄糖条件下, LA 处理分离的胰岛组织, 也可见胰高血糖素分泌增加。反之, LA 刺激反义寡核苷酸沉默 *FFAR1* 表达的细胞, 胰高血糖素分泌减少, 表明 FFAR1 在 α 细胞表达并发挥促胰高血糖素分泌作用。Verma 等^[33]发现, 在高葡萄糖浓度下, 大鼠胰岛分泌胰高血糖素降低, 激动 FFAR1 后更加抑制了胰高血糖素分泌。

3.3 FFAR1 通过调控胃肠道内分泌细胞间接促进胰岛素分泌 胃肠道内分泌细胞中有大量 FFAR1 存在, 并可促进肠促胰岛素分泌。肠促胰岛素是一组具有降血糖作用胃肠道激素的统称, 在糖代谢调节中起重要作用。Edfalk 等^[10]用 lacZ 报告基因插入小鼠 *FFAR1* 基因, 结果在胃幽门部、十二指肠、结肠、空肠、回肠细胞均观察到明显的 β -半乳糖苷酶显色反应, 进而发现 FFAR1 在胃肠道内分泌细胞表达, 包括分泌 GLP-1 的 L 细胞、分泌 GIP 的 K 细胞、分泌胆囊收缩素 (CCK) 的肠内分泌细胞 I 细胞。GLP-1 及 GIP 是肠促胰岛素主要成员, 具有促进胰岛素分泌、减少

肝脏糖异生、抑制胰高血糖素释放、延缓胃排空、抑制食欲的作用。研究发现, FFAR1 可介导 FFAs 诱导的 GLP-1^[34-36]及 GIP 分泌, 使胰岛素分泌增加^[10]。高脂饲养的 *FFAR1* 基因敲除小鼠在 FFAs 刺激下, 与正常小鼠比较可见胰岛素水平下降, 同时伴有 GLP-1 及 GIP 表达减少^[32]。在胃幽门、十二指肠也存在调节 FFAR1 表达的 *Ipf1/Pdx1* 基因^[10]。表明 FFAR1 直接作用于 β 细胞促进胰岛素分泌之外, 还可调节 GLP-1 及 GIP 的肠促胰岛素作用, 间接介导 FFAs 促进的胰岛素分泌^[10]。

肠内分泌细胞 I 细胞分泌的 CCK 也可以调节胰岛素分泌^[37]。Liou 等^[38]用 eGFP 与 CCK 基因融合, 标记表达 CCK 的 I 细胞。结果显示, 在表达 CCK 的细胞中也检测到 FFAR1 的表达, 表达量远大于不表达 CCK 的细胞。长链 FFAs 可增加 FFAR1 过表达 I 细胞的 CCK 分泌及 $[Ca^{2+}]_i$, 而在无 FFAR1 表达的 I 细胞 CCK 分泌减少, $[Ca^{2+}]_i$ 降低。这表明 FFAR1 还可诱导 CCK 的分泌, 间接促进胰岛素的产生^[38]。

3.4 FFAR1 可能通过脑调节胰岛素分泌 FFAR1 还广泛分布在人脑的各个区域, 目前研究发现可能与胰岛素分泌及糖脂代谢调节有关。一般认为 FFAs 不是神经代谢的初级燃料, 故其在脑代谢中的作用一直不被认可。但越来越多的证据表明, FFAs 可在中枢神经系统作为细胞信使, 向脂肪酸敏感神经元传递身体的能量状况信号, 即“脑-脂质传感”^[39], 从而对饮食行为、肝糖生成、胰岛素分泌产生影响。据报道, FFAR1 在人脑中各个区域 (包括下丘脑) 也普遍存在^[40]。下丘脑神经元和胰岛 β 细胞的共同点是都能对 FFAs 产生应答, 并与能量平衡的调节有关^[41]。“脑-脂质传感”可能参与胰岛素分泌和能量平衡的控制。胰岛中副交感神经和交感神经的分布广泛, 提示下丘脑和胰腺的亲密关系。副交感神经末梢释放乙酰胆碱, 激活胰岛 β 细胞表面 M2 受体, 促进胰岛素通过甘油二酯-蛋白激酶 C (DAG-PKC) 依赖途径释放。交感神经激动 β -肾上腺素能受体和 α 2-肾上腺素能受体, β -受体活性增加增强胰岛素释放, 而 α 2-受体活性增加减少胰岛素释放。两种通路通过 cAMP 作用, 分别导致 cAMP 水平的减少或增多^[15]。但 FFAR1 在脑组织表达与胰岛素分泌的具体关联及作用尚不明确, 对 FFAR1 作用的深入理解可能为代谢性疾病的防治提供重要线索。

3.5 FFAR1 与其他组织 FFAR1 还表达于肝脏、心脏、骨骼肌、脂肪等组织中。肝脏、脂肪、骨骼肌组

织在全身葡萄糖稳态方面的作用极其重要，它是血糖消耗、转化和储存的场所，也是调控刺激胰岛素分泌的主要器官。

研究发现，FFAs 通过抑制胰岛素信号通路和葡萄糖转运导致骨骼肌胰岛素抵抗^[42]。FFAR1 在骨骼肌中也有表达。短期 FFAs 升高会损害基础状态骨骼肌的葡萄糖利用^[5]，长期高水平 FFAs 或高水平胰岛素，会促进骨骼肌糖摄取，增加骨骼肌内脂肪和糖原的积累，导致骨骼肌胰岛素抵抗及 2 型糖尿病的发生^[43]。

4 以 FFAR1 为靶点的药物开发

FFAR1 在促进胰岛素分泌方面的作用引起广泛关注，具有很大的药物开发潜力。目前针对该靶点的激动剂包括完全激动剂、选择性激动剂、变构激动剂。当前的临床证据表明，FFAR1 激动剂能够通过激活 FFAR1，调节胰岛素分泌，并具有葡萄糖依赖性，即血糖上升才能促进胰岛素释放，降低餐后血糖而且没有低血糖的风险，因此优于磺酰脲类和格列奈类药物；FFAR1 激动剂能够调节 GLP-1 释放，在促进胰岛素分泌的同时能降低体重及保护 β 细胞，没有增重的风险，因此较噻唑烷二酮类和 PPAR 激动剂药物有优势。但截止到 2017 年底，相关 FFAR1 的药物开发均仅停留在临床研究阶段，尚未有药物上市。

日本武田制药 (Takeda) 的 FFAR1 激动剂

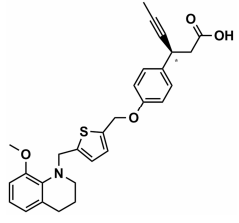
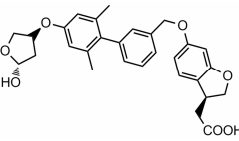
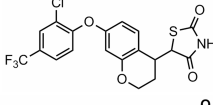
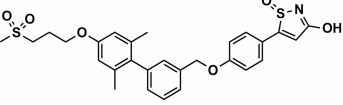
Fasiglifam (也称 TAK-875) 是第一个进入 III 期临床试验的药物，同时也是 FFAR1 的变构激活剂^[44]，2013 年 12 月因药物肝毒性而停止研发。有研究发现其诱导肝脏损害与其诱发的氧化应激导致的活性氧生成增加有关^[45]。美国礼来 (Eli Lilly) 公司的 LY 2922470 是一种 FFAR1 *Gaq* 亚基选择性激动剂^[46]，目前已完成临床概念性验证研究与临床 I 期试验，包括单剂量给药及患者重复剂量给药试验。

FFAR1 的选择性激动剂 LY3104607、变构激活剂 Fasiglifam/TAK-875、部分激动剂 MK-8666^[47]、完全变构激动剂 AgoPAMs^[48] 与 FFAR1 结合的晶体结构也得到解析。FFAR1 激动剂也有一些结构优化和修饰改造产物，具有较好的效果^[49, 50]，还有一些天然产物也具有 FFAR1 激动作用^[51, 52]。目前在临床阶段的主要 FFAR1 激动剂见表 1^[46, 53–56]。

5 结语

目前，基础和临床研究均提示 FFAR1 是抗糖尿病治疗的潜在靶点，但有关 FFAR1 的研究仍存在争议，到目前为止尚无药物上市。一方面，FFAR1 是否介导长期高浓度 FFAs 导致的 β 细胞脂毒性，尚不明确；另一方面，激动 FFAR1 不仅可促进胰岛素分泌，还可促进胰高血糖素分泌，而这两种激素作用相反。虽然目前还没有定论，但 FFAR1 激动剂在临床试验

Table 1 The main FFAR1 agonist being studied in clinical research

Company	Drug name	Structure	Global status
Eli Lilly	LY 2922470 ^[46]		Phase I
Hyundai Pharm	HD-0471042 ^[53]	Not disclosed	Phase I
JIANGSU HENGRUI	SHR0534 ^[54] (Fuglifam)		Phase I
Johnson & Johnson	JNJ-4307	Not disclosed	Preclinical
	JNJ-A	Not disclosed	Preclinical
Merck & Co.	MK-2305 ^[55]		Preclinical
Mochida	MR-1704 ^[56]		Preclinical
Celon Pharma	CPL207-280CA	Not disclosed	Preclinical

上的良好结果, 为选择 FFAR1 激动剂而不是拮抗剂用于抗糖尿病治疗提供了有力依据。目前, FFAR1 的选择性激动剂、完全激动剂、拮抗剂的研究都已取得一定进展, 但药效和安全性仍存在问题。FFAR1 作为 2 型糖尿病治疗的靶点, 其药理作用及机制仍需要深入研究。

References

- [1] Chinese Diabetes Society. Guidelines for prevention and treatment of type 2 diabetes in China (2017 version) [J]. Chin J Diabetes Mellitus (中华糖尿病杂志), 2018, 10: 4–67.
- [2] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J]. JAMA, 2017, 317: 2515–2523.
- [3] Aizawa F, Nishinaka T, Yamashita T, et al. *GPR40/FFAR1* deficient mice increase noradrenaline levels in the brain and exhibit abnormal behavior [J]. J Pharmacol Sci, 2016, 132: 249–254.
- [4] Stein DT, Esser V, Stevenson BE, et al. Essentiality of circulating fatty acids for glucose-stimulated insulin secretion in the fasted rat [J]. J Clin Invest, 1996, 97: 2728–2735.
- [5] Sawzdargo M, George SR, Nguyen TV, et al. A cluster of four novel human G protein-coupled receptor genes occurring in close proximity to CD22 gene on chromosome 19q13.1 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1997, 239: 543–547.
- [6] Briscoe CP, Tadayyon M, Andrews EJ, et al. The orphan G protein-coupled receptor GPR40 is activated by medium and long-chain fatty acids [J]. J Biol Chem, 2003, 278: 11303–11311.
- [7] Liaw CW, Connolly DT. Sequence polymorphisms provide a common consensus sequence for GPR41 and GPR42 [J]. DNA Cell Biol, 2009, 28: 555–560.
- [8] Guo S, Zhang J, Zhang S, et al. A single amino acid mutation (R104P) in the E/DRY motif of GPR40 impairs receptor function [J]. PLoS One, 2015, 10: e0141303.
- [9] Ogawa T, Hirose H, Miyashita K, et al. *GPR40* gene Arg211His polymorphism may contribute to the variation of insulin secretory capacity in Japanese men [J]. Metabolism, 2005, 54: 296–299.
- [10] Edfalk S, Steneberg P, Edlund H, et al. Gpr40 is expressed in enteroendocrine cells and mediates free fatty acid stimulation of incretin secretion [J]. Diabetes, 2008, 57: 2280–2287.
- [11] Bartoovshifman R, Ridner G, Bahar K, et al. Regulation of the gene encoding GPR40, a fatty acid receptor expressed selectively in pancreatic β cells [J]. J Biol Chem, 2007, 282: 23561–23571.
- [12] Guerra SD, Bugliani M, Daleo V, et al. G-protein-coupled receptor 40 (GPR40) expression and its regulation in human pancreatic islets: the role of type 2 diabetes and fatty acids [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2010, 20: 22–25.
- [13] Poitout V, Amyot J, Semache M, et al. Glucolipototoxicity of the pancreatic beta cell [J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1801: 289–298.
- [14] Mancini A, Bertrand G, Vivot K, et al. β -Arrestin recruitment and biased agonism at free fatty acid receptor 1 [J]. J Biol Chem, 2015, 290: 21131–21140.
- [15] Mizgier ML, Casas M, Contrerasferrat A, et al. Potential role of skeletal muscle glucose metabolism on the regulation of insulin secretion [J]. Obes Rev, 2014, 15: 587–597.
- [16] Tomita T, Masuzaki H, Iwakura H, et al. Expression of the gene for a membrane-bound fatty acid receptor in the pancreas and islet cell tumours in humans: evidence for GPR40 expression in pancreatic beta cells and implications for insulin secretion [J]. Diabetologia, 2006, 49: 962–968.
- [17] Nagasumi K, Esaki R, Iwachidow K, et al. Overexpression of GPR40 in pancreatic β -cells augments glucose-stimulated insulin secretion and improves glucose tolerance in normal and diabetic mice [J]. Diabetes, 2009, 58: 1067–1076.
- [18] Salehi SA, Flodgren E, Nilsson NE, et al. Free fatty acid receptor 1 (FFAR₁/GPR40) and its involvement in fatty-acid-stimulated insulin secretion [J]. Cell Tissue Res, 2005, 322: 207–215.
- [19] Sabrautzi S, Kaiser G, Przemek GK, et al. Point mutation of FFAR1 abrogates fatty acid-dependent insulin secretion, but protects against HFD-induced glucose intolerance [J]. Mol Metab, 2017, 6: 1304–1312.
- [20] Tunaru S, Bonnavion R, Brandenburger I, et al. 20-HETE promotes glucose-stimulated insulin secretion in an autocrine manner through FFAR1 [J]. Nat Commun, 2018, 9: 177.
- [21] Kristinsson H, Bergsten P, Sargsyan E, et al. Free fatty acid receptor 1 (FFAR1/GPR40) signaling affects insulin secretion by enhancing mitochondrial respiration during palmitate exposure [J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1853: 3248–3257.
- [22] Matschinsky FM, Glaser B, Magnuson MA, et al. Pancreatic beta-cell glucokinase: closing the gap between theoretical concepts and experimental realities [J]. Diabetes, 1998, 47: 307–315.
- [23] Yamada H, Yoshida M, Ito K, et al. Potentiation of glucose-stimulated insulin secretion by the GPR40-PLC-TRPC pathway in pancreatic β -cells [J]. Sci Rep, 2016, 6: 25912.
- [24] Offermanns S. G-proteins as transducers in transmembrane signalling [J]. Prog Biophys Mol Biol, 2003, 83: 101–130.

- [25] Henquin J. Triggering and amplifying pathways of regulation of insulin secretion by glucose [J]. *Diabetes*, 2000, 49: 1751–1760.
- [26] Wang S, Awad KS, Elinoff JM, et al. G protein-coupled receptor 40 (GPR40) and peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ): an integrated two-receptor signaling pathway [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290: 19544–19557.
- [27] Kristinsson H, Smith DM, Bergsten P, et al. FFAR1 is involved in both the acute and chronic effects of palmitate on insulin secretion [J]. *Endocrinology*, 2013, 154: 4078–4088.
- [28] Steneberg P, Rubins N, Bartoovshifman R, et al. The FFA receptor GPR40 links hyperinsulinemia, hepatic steatosis, and impaired glucose homeostasis in mouse [J]. *Cell Metab*, 2005, 1: 245–258.
- [29] Wu P, Yang L, Shen X, et al. The relationship between GPR40 and lipotoxicity of the pancreatic β -cells as well as the effect of pioglitazone [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 403: 36–39.
- [30] Lan H, Hoos LM, Liu L, et al. Lack of FFAR1/GPR40 does not protect mice from high-fat diet-induced metabolic disease [J]. *Diabetes*, 2008, 57: 2999–3006.
- [31] Wang Y, Liu SN, Shen ZF. Dynamic associations of mitochondria-endoplasmic reticulum in maintenance of pancreatic beta cell homeostasis [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2017, 52: 667–672.
- [32] Flodgren E, Olde B, Meiduteabaraviciene S, et al. GPR40 is expressed in glucagon producing cells and affects glucagon secretion [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 354: 240–245.
- [33] Verma MK, Biswas S, Chandravanshi B, et al. A novel GPR40 agonist, CNX-011-67, suppresses glucagon secretion in pancreatic islets under chronic glucolipotoxic conditions *in vitro* [J]. *BMC Res Notes*, 2014, 7: 595.
- [34] Hauge M, Vestmar MA, Husted AS, et al. GPR40 (FFAR1)-combined Gs and Gq signaling *in vitro* is associated with robust incretin secretagogue action *ex vivo* and *in vivo* [J]. *Mol Metab*, 2015, 4: 3–14.
- [35] Guo D, Li D, Ning M, et al. Yhhu4488, a novel GPR40 agonist, promotes GLP-1 secretion and exerts anti-diabetic effect in rodent models [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 466: 740–747.
- [36] Li A, Wang Q, Dinh TT, et al. Mercaptoacetate blocks fatty acid-induced GLP-1 secretion in male rats by directly antagonizing GPR40 fatty acid receptors [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2016, 310: R724–R732.
- [37] Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986, 63: 492–498.
- [38] Liou AP, Lu X, Sei Y, et al. The G-protein-coupled receptor GPR40 directly mediates long-chain fatty acid-induced secretion of cholecystokinin [J]. *Gastroenterology*, 2011, 140: 903–912.
- [39] Moulle VS, Picard A, Foll CL, et al. Lipid sensing in the brain and regulation of energy balance [J]. *Diabetes Metab*, 2014, 40: 29–33.
- [40] Yamashita T. Dual effects of the non-esterified fatty acid receptor 'GPR40' for human health [J]. *Prog Lipid Res*, 2015, 58: 40–50.
- [41] Dragano NR, Solon C, Ramalho AF, et al. Polyunsaturated fatty acid receptors, GPR40 and GPR120, are expressed in the hypothalamus and control energy homeostasis and inflammation [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14: 91.
- [42] Griffin ME, Marcucci M, Cline GW, et al. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade [J]. *Diabetes*, 1999, 48: 1270–1274.
- [43] Jenkins AB, Storlien LH, Chisholm DJ, et al. Effects of nonesterified fatty acid availability on tissue-specific glucose utilization in rats *in vivo* [J]. *J Clin Invest*, 1988, 82: 293–299.
- [44] Kaku K, Enya K, Nakaya R, et al. Long-term safety and efficacy of fasiglifam (TAK-875), a G-protein-coupled receptor 40 agonist, as monotherapy and combination therapy in Japanese patients with type 2 diabetes: a 52-week open-label phase III study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18: 925–929.
- [45] Kim M, Gu GJ, Koh YS, et al. Fasiglifam (TAK-875), a G protein-coupled receptor 40 (GPR40) agonist, may induce hepatotoxicity through reactive oxygen species generation in a GPR40-dependent manner [J]. *Biomol Ther*, 2018. DOI: 10.4062/biomolther.2017.225.
- [46] Hamdouchi C, Kahl SD, Lewis AP, et al. The discovery, preclinical, and early clinical development of potent and selective GPR40 agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus (LY2881835, LY2922083, and LY2922470) [J]. *J Med Chem*, 2016, 59: 10891–10916.
- [47] Krug AW, Vaddady P, Railkar RA, et al. Leveraging a clinical phase Ib proof-of-concept study for the GPR40 agonist MK-8666 in patients with type 2 diabetes for model-informed Phase II dose selection [J]. *Clin Transl Sci*, 2017, 10: 404–411.
- [48] Pachanski M, Kirkland M, Kosinski DT, et al. GPR40 partial agonists and AgoPAMs: differentiating effects on glucose and

- hormonal secretions in the rodent [J]. *PLoS One*, 2017, 12: e0186033.
- [49] Krasavin M, Lukin A, Bagnyukova D, et al. Polar aromatic periphery increases agonist potency of spirocyclic free fatty acid receptor (GPR40) agonists inspired by LY2881835 [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 127: 357–368.
- [50] Badolato M, Carullo G, Perri M, et al. Quercetin/oleic acid-based G-protein-coupled receptor 40 ligands as new insulin secretion modulators [J]. *Future Med Chem*, 2017, 9: 1873–1885.
- [51] Feng XT, Duan HM, Li SL. Protective role of Pollen Typhae total flavone against the palmitic acid-induced impairment of glucose-stimulated insulin secretion involving GPR40 signaling in INS-1 cells [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40: 922–930.
- [52] Krasavin M, Lukin A, Bakholdina A, et al. Continued SAR exploration of 1, 2, 4-thiadiazole-containing scaffolds in the design of free fatty acid receptor 1 (GPR40) agonists [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 140: 229–238.
- [53] Kim S, Kim DH, Kim Y, et al. HD047703, a new promising anti-diabetic drug candidate: *in vivo* preclinical studies [J]. *Biomol Ther*, 2014, 22: 400–405.
- [54] Li Z, Xu X, Huang W, et al. Free fatty acid receptor 1 (FFAR1) as an emerging therapeutic target for type 2 diabetes mellitus: recent progress and prevailing challenges [J]. *Med Res Rev*, 2018, 38: 381–425.
- [55] Miller C, Pachanski MJ, Kirkland ME, et al. GPR40 partial agonist MK-2305 lower fasting glucose in the Goto Kakizaki rat *via* suppression of endogenous glucose production [J]. *PLoS One*, 2017, 12: e0176182.
- [56] Tsuda N, Kawaji A, Sato T, et al. A novel free fatty acid receptor 1 (GPR40/FFAR1) agonist, MR1704, enhances glucose-dependent insulin secretion and improves glucose homeostasis in rats [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2017. DOI: 10.1002/prp2.340.