

Exenatide 改善糖尿病大鼠血管内皮功能障碍

赵倩¹, 许春伶², 王珏³, 刘腾¹, 甄攀攀¹, 芦玲巧¹, 侯丹丹¹, 王雯¹

(1. 首都医科大学基础医学院生理与病理生理学系, 北京市 100069; 2. 首都医科大学附属北京友谊医院神经内科, 北京市 100050; 3. 首都医科大学基础医学院病理学教研室, 北京市 100069)

[关键词] Exenatide; 糖尿病; 大鼠; 内皮功能障碍

[摘要] 目的 初步探讨胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 受体激动剂 Exenatide 对糖尿病大鼠血管内皮功能障碍的影响, 为其临床应用提供实验依据。方法 34 只健康雄性 Wistar 大鼠随机分成 4 组: 对照组、糖尿病组、小剂量 Exenatide 治疗组 (0.3125 μg /日) 和大剂量 Exenatide 治疗组 (0.625 μg /日)。后 3 组大鼠脂肪乳灌胃 14 天后, 进行口服葡萄糖耐量试验和空腹胰岛素水平检测, 之后腹腔注射链脲佐菌素复制糖尿病模型, 以空腹血糖 ≥ 11.8 mmol/L 作为模型成功标志。Exenatide 皮下注射治疗 45 天。检测大鼠空腹血糖水平; 制作离体胸主动脉环, 观察动脉环对不同浓度去甲肾上腺素、乙酰胆碱和硝普钠的舒缩反应; 免疫组织化学法观察胸主动脉组织血管性假血友病因子的表达情况。结果 脂肪乳灌胃 14 天后高脂组大鼠口服葡萄糖耐量出现异常, 各时间点血糖水平均较对照组明显升高 ($P < 0.01$); 空腹胰岛素水平 [$49.2 \pm 13.0 \times 10^{-3} \mu\text{U/L}$]、稳态模式评价胰岛素抵抗指数 (11.7 ± 3.5) 较对照组 [$35.7 \pm 4.7 \times 10^{-3} \mu\text{U/L}$, 7.7 ± 1.1] 明显升高 (均 $P < 0.05$), 出现明显的胰岛素抵抗现象。糖尿病组大鼠空腹血糖水平 ($23.3 \pm 1.9 \text{ mmol/L}$) 较对照组 ($4.6 \pm 0.4 \text{ mmol/L}$) 明显升高 ($P < 0.01$), 小剂量 Exenatide 治疗组 ($20.9 \pm 1.4 \text{ mmol/L}$) 和大剂量 Exenatide 治疗组 ($20.2 \pm 1.4 \text{ mmol/L}$) 均明显低于糖尿病组 (分别 $P < 0.05$, $P < 0.01$)。各组大鼠胸主动脉对去甲肾上腺素的收缩反应无明显差异; 糖尿病组大鼠胸主动脉对乙酰胆碱的舒张反应较对照组明显下降 ($P < 0.01$, $P < 0.05$), 二种剂量 Exenatide 治疗组均较糖尿病组明显改善 (均 $P < 0.05$); 糖尿病组大鼠胸主动脉对浓度为 10^{-8} mol/L 和 10^{-7} mol/L 的小剂量硝普钠舒张反应较对照组有所下降 (均 $P < 0.05$), 二种剂量 Exenatide 治疗组与糖尿病组相比无明显改善。糖尿病组大鼠血管内皮血管性假血友病因子表达量较对照组降低, 二种剂量 Exenatide 治疗组均较糖尿病组增高。结论 Exenatide 治疗能够降低糖尿病大鼠血糖水平, 并改善糖尿病血管内皮结构和功能的损伤。

[中图分类号] 364.2

[文献标识码] A

Exenatide Attenuates Vascular Endothelial Dysfunction in Diabetes Mellitus Rats

ZHAO Qian¹, XU Chun-Ling², WANG Jue³, LIU Teng¹, ZHEN Pan-Pan¹, LU Ling-Qiao¹, HOU Dan-Dan¹, and WANG Wen¹

(1. Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. Department of Neurology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 3. Department of Pathology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

[KEY WORDS] Exenatide; Diabetes Mellitus; Rats; Endothelial Dysfunction

[ABSTRACT] Aim To investigate the effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonist Exenatide on vascular endothelial dysfunction in diabetes mellitus rats. Methods 34 Healthy male Wistar rats were randomly divided into 4 groups: control group, diabetes model group, low dose of Exenatide treatment group (0.3125 μg/day), and high dose of Exenatide treatment group (0.625 μg/day). The last three groups were experienced oral glucose tolerance test and fasting insulin level detection after administrated with high fat emulsion for 14 days. After that diabetes mellitus models were established by streptozotocin injected intraperitoneally, with fasting glucose level ≥ 11.8 mmol/L as a model successful marker. After treatment with Exenatide (injected hypodermically) for 45 days, fasting glucose levels were detected. Thoracic aortas were isolated to detect the responses to norepinephrine, acetylcholine and sodium nitroprusside. The expression

[收稿日期] 2011-01-27

[作者简介] 赵倩, 硕士研究生, 研究方向为心血管病理生理学, 电话为 010-83911433, E-mail 为 zhaoqian419@sina.com。许春伶, 博士, 副主任医师, 研究方向为周围神经病和神经电生理, E-mail 为 xchling@yahoo.cn。通讯作者王雯, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管病理生理学, 联系电话为 010-83911433, E-mail 为 wangwen2102@sina.com。

of von Willebrand factor was detected by immunohistochemistry. **Results** After high fat emulsion administration for 14 days, the results of oral glucose tolerance test were abnormal, the glucose levels at every time-point were elevated significantly compared with control group rats ($P < 0.01$). Besides that, both fasting insulin levels [$(49.2 \pm 13.0) \times 10^{-3} \mu\text{U/L}$] and homeostasis model assessment of insulin resistance index (11.7 ± 3.5) were higher than control group [$(35.7 \pm 4.7) \times 10^{-3} \mu\text{U/L}$, 7.7 ± 1.1 , both $P < 0.05$], all these implied that insulin resistance arose. Compared with control group ($4.6 \pm 0.4 \text{ mmol/L}$), the fasting glucose levels of diabetes model group ($23.3 \pm 1.9 \text{ mmol/L}$) were increased significantly, both low dose ($20.9 \pm 1.4 \text{ mmol/L}$) and high dose ($20.2 \pm 1.4 \text{ mmol/L}$) of Exenatide treatment could attenuate the elevated fasting glucose levels ($P < 0.05$, $P < 0.01$ respectively). The responses to acetylcholine ($P < 0.01$, $P < 0.05$) and low-dose (10^{-8} mol/L and 10^{-7} mol/L) sodium nitroprusside ($P < 0.05$) and the expression of von Willebrand factor were decreased significantly in diabetes model group. Except of response to sodium nitroprusside, two other parameters were improved obviously after treatment with either low dose or high dose of Exenatide (both $P < 0.05$). There was no significant difference in response to norepinephrine among groups. **Conclusion** Exenatide treatment could reduce blood glucose level and attenuate the vascular endothelial dysfunction in diabetes mellitus rats.

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 引起的慢性并发症如血管病变主要表现为动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As), 是导致糖尿病高致残率和病死率的主要原因^[1]。内皮功能障碍是 As 的早期关键事件^[2], 也是糖尿病血管病变的病理生理基础。胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 是一种内源性肠促胰岛素激素, 可以呈葡萄糖依赖性的促进胰岛素的分泌, 同时还具有刺激 β 细胞增殖和新生、抑制其凋亡、提高胰岛素敏感性、抑制胰高血糖素分泌、抑制胃肠动力和分泌、增加饱腹感、减轻体重以及保护心血管等效应^[3-7]。但由于 GLP-1 在体内易被二肽基肽酶 4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 快速灭活, 清除半衰期仅 1~2 min, 限制了其对糖尿病的治疗价值。Exenatide 是首个人工合成的 GLP-1 受体激动剂, 可结合并激活 GLP-1 受体, 且不被 DPP-4 降解, 平均终末半衰期为 2.4 h。Exenatide 降血糖作用与内源性 GLP-1 相似, 但对 DM 引起的血管内皮功能障碍是否有改善作用目前尚未明确。本工作拟通过复制糖尿病大鼠模型, 观察 Exenatide 治疗对糖尿病大鼠血管内皮结构和功能损伤的作用, 为其临床应用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂与仪器

Exenatide 购于礼来公司; 链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 和乙酰胆碱 (acetylcholine, Ach) 购于美国 Sigma 公司; 重酒石酸去甲肾上腺素注射液 (noradrenaline bitartrate injection, NE) 为上海禾丰制药有限公司提供; 注射用硝普钠 (sodium nitroprusside for injection, SNP) 系北京双鹤药业股份有限公司提供; 碘 [¹²⁵I] 血清胰岛素放射免疫分析药盒购于

北京普尔伟业生物科技有限公司; 兔抗人 VIII 因子相关抗原 (VIII-R Ag, vWF) 多克隆抗体和兔超敏二步法免疫组化检测试剂由北京中杉金桥公司提供; 血糖仪与血糖试纸由上海强生医疗器材有限公司提供; 标准大小鼠维持饲料由中国医学科学院实验动物研究所提供。其余试剂为国产分析纯。

主动脉环张力测定所用仪器离体组织器官恒温灌流装置和 BL-420E + 生物机能实验系统为成都泰盟科技有限公司产品。

1.2 动物模型制备

选用 34 只雄性健康 Wistar 大鼠 (购于中国医学科学院实验动物研究所 [动物合格证号 SCXK (军) 2007-004])。体重 150~180 g, 随机分成 4 组: 对照组 (CON) 7 只、糖尿病组 (DM)、小剂量 Exenatide 治疗组 (Emin) 和大剂量 Exenatide 治疗组 (Emax)。后三组每组 9 只, 脂肪乳 [配方: 猪油 (20 g)、甲基硫氧嘧啶 (1 g)、胆固醇 (5 g)、谷氨酸钠 (1 g)、蔗糖 (5 g)、果糖 (5 g) 和食用盐 (6 g) 溶于吐温 80 (20 mL) 和丙二醇 (30 mL) 中, 加水定溶至 100 mL] $1 \times 10^{-2} \text{ mL/(g} \cdot \text{d)}$ 灌胃 14 天后腹腔注射 STZ $4 \times 10^{-2} \text{ mL/(g} \cdot \text{d)}$ 复制糖尿病模型, 以空腹血糖 $\geq 11.8 \text{ mmol/L}$ 作为模型成功标志。其后给予 Exenatide 皮下注射治疗 45 天, Emin 组 $0.3125 \mu\text{g/日}$, Emax 组 $0.625 \mu\text{g/日}$ 。对照组腹腔注射等体积的枸橼酸 + 枸橼酸钠缓冲液。

1.3 口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 和空腹胰岛素的测定

OGTT: 脂肪乳灌胃结束后, 空腹 8~10 h, 分别在葡萄糖灌胃 $2 \times 10^{-3} \text{ g/g}$ 前 (0 h)、后 (0.5 h, 1 h, 2 h) 尾静脉采血检测血糖水平。空腹后尾静脉采血 1.5 mL, 静置 30 min 后于 4℃, 3 kr/min, 离心 10 min, 分离血清, 分装后 -80℃ 保存待用。采用放射

免疫分析方法测定胰岛素的含量,依据厂家提供的说明进行操作。稳态模式评价胰岛素抵抗(HOMAIR)
=空腹胰岛素($\times 10^{-3} \mu\text{U/L}$) \times 空腹血糖(mmol/L)/22.5,用于评估胰岛素敏感性。

1.4 离体胸主动脉环的制作及血管功能的检测

治疗结束后,腹腔注射20%乌拉坦($5 \times 10^{-3} \text{ mL/g}$)麻醉,颈动脉插管采血后处死大鼠,迅速分离胸主动脉,制作胸主动脉环^[8]。调节血管环初始张力为0.2 g,血管环在0.2 g张力下稳定30 min后,每隔5 min增加0.2 g的张力至血管环达最适静息张力2.0 g,期间每30 min换液一次,之后进行血管功能的检测。首先以NE($10^{-9} \sim 10^{-6} \text{ mol/L}$)刺激血管收缩,当血管达最大收缩后,分别用Ach($10^{-8} \sim 10^{-5} \text{ mol/L}$)或SNP($10^{-8} \sim 10^{-5} \text{ mol/L}$)舒张血管。方法为由低浓度到高浓度,当前一个浓度的药物刺激血管环,张力稳定后再加入下一个浓度的相应药物。血管的最大收缩幅度小于1.0 g视为活性差,弃去不用。分别记录每个浓度药物刺激下血管达最大收缩或舒张后血管的张力。血管的收缩以血管的张力(g)表示,血管的舒张以血管舒张率(%)表示:血管舒张率(%) = $[\text{NE}(10^{-6} \text{ mol/L}) \text{ 收缩血管的张力(g)} - \text{Ach}(10^{-8} \sim 10^{-5} \text{ mol/L}) \text{ 或 SNP}(10^{-8} \sim 10^{-5} \text{ mol/L}) \text{ 舒张血管的张力}] / [\text{NE}(10^{-6} \text{ mol/L}) \text{ 收缩血管的张力(g)} - 2.0] \times 100\%$ 。

1.5 免疫组织化学法检测胸主动脉组织血管内皮标志物血管性假血友病因子(von willebrand factor, vWF)蛋白的表达

取部分胸主动脉于4%多聚甲醛溶液中固定,石蜡包埋切片,60℃烤片3 h;常规脱蜡至水洗;微波热修复抗原;滴加3% H_2O_2 和5%胎牛血清封闭;滴加VIII因子相关抗原(VIII-R Ag, vWF)多克隆抗体工作液4℃过夜;滴加免疫超敏二步法免疫组织化学检测试剂;DAB显色;脱水,透明,封片。阴性对照用PBS代替一抗。观察各组血管内皮vWF表达情况。

1.6 数据分析

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS 11.5软件进行统计学分析,两组间的比较采用t检验,多组间的比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD法。

2 结果

2.1 脂肪乳灌胃14天后大鼠出现明显的胰岛素抵抗现象

脂肪乳灌胃14天后,与CON组比较,高脂喂养

组(fat diet, FD) OGTT各时间点血糖水平平均明显升高($P < 0.01$;图1A);空腹胰岛素水平明显升高($P < 0.05$;图1B);FD组HOMAIR明显高于CON组($P < 0.05$;图1C)。提示FD组大鼠对胰岛素敏感性降低,出现了明显的胰岛素抵抗现象。

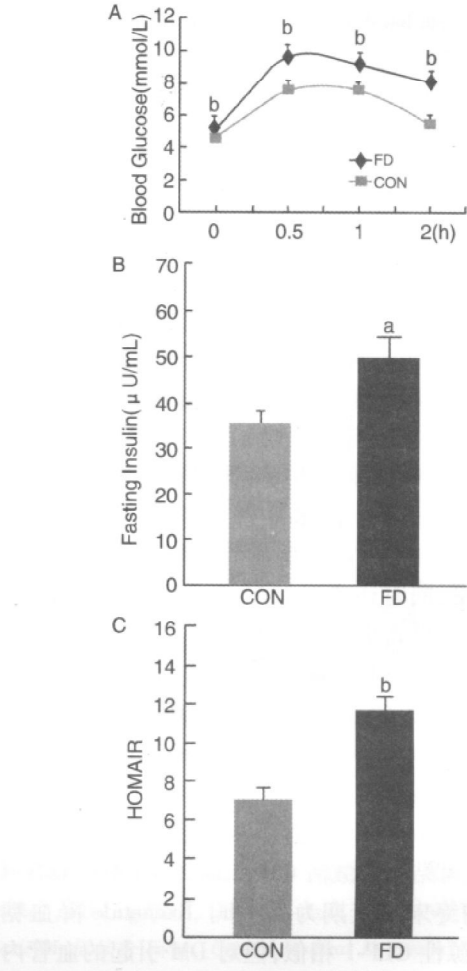


图1. 脂肪乳灌胃14天后大鼠出现明显的胰岛素抵抗现象 A为大鼠OGTT的改变,B为大鼠空腹胰岛素水平,C为HOMA胰岛素抵抗。a为 $P < 0.05$, b为 $P < 0.01$,与对照组比较。

Figure 1. Insulin resistance arose after high fat emulsion administration for 14 days

2.2 Exenatide治疗可明显降低糖尿病大鼠空腹血糖水平

与CON组比较,DM组空腹血糖水平明显升高($P < 0.01$);Exenatide治疗组(Emin组和Emax组)空腹血糖水平均较DM组明显下降(分别为 $P < 0.05, P < 0.01$),两治疗组之间差异无统计学意义(CON $n = 7$; DM $n = 7$; Emin $n = 8$; Emax $n = 8$,图2;下同)。

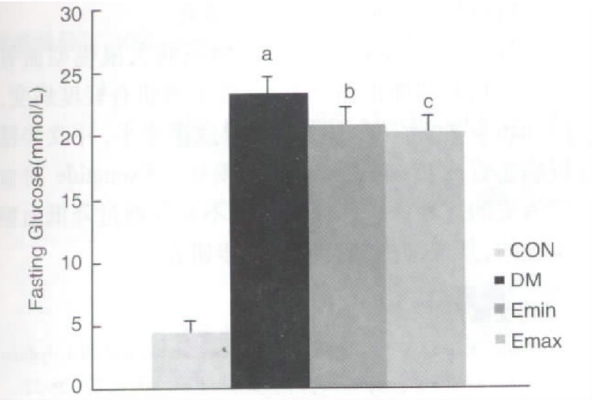


图 2. Exenatide 治疗可明显降低糖尿病大鼠空腹血糖水平
 a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, c 为 $P < 0.01$, 与糖尿病组比较。

Figure 2. Treatment with Exenatide could decrease fasting glucose levels in DM rats

2.3 Exenatide 治疗可明显改善糖尿病大鼠血管功能

2.3.1 大鼠胸主动脉环对 NE 的收缩反应 各组之间差异无统计学意义(图 3A)。

2.3.2 大鼠胸主动脉环对 Ach 的舒张反应 与 CON 组相比,DM 组血管对 Ach 的舒张反应明显下降 ($P < 0.01$, $P < 0.05$); Exenatide 治疗组 (Emin 组和 Emax 组) 血管对 Ach 的舒张反应较 DM 组明显增强 ($P < 0.05$), 两治疗组之间差异无统计学意义 (图 3B)。

2.3.3 大鼠胸主动脉环对 SNP 的舒张反应 与 CON 组相比,DM 组血管在 SNP 浓度为 10^{-8} 、 10^{-7} mol/L 时对 SNP 的舒张反应明显下降 ($P < 0.05$)。治疗组与 DM 组之间无统计学差异 (图 3C)。

2.4 Exenatide 治疗可增高糖尿病大鼠胸主动脉内皮血管性假血友病因子的表达

免疫组织化学法检测大鼠胸主动脉组织内皮标志物血管性假血友病因子 (vWF) 表达的变化。DM 组内皮 vWF 棕色阳性颗粒表达量少于 CON 组; Emin 组和 Emax 组较 DM 组内皮 vWF 棕色阳性颗粒表达量增高 (图 4)。

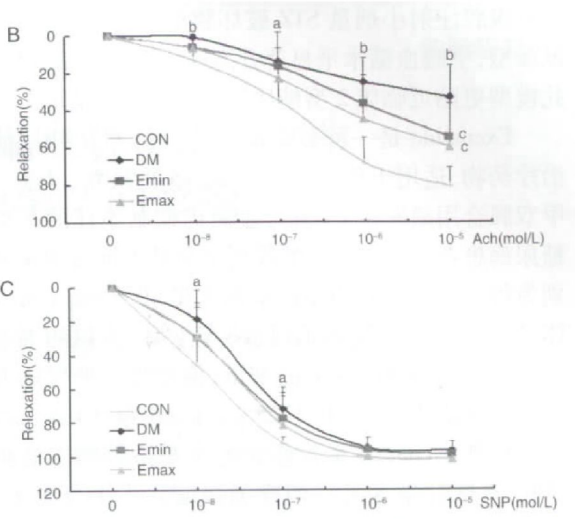
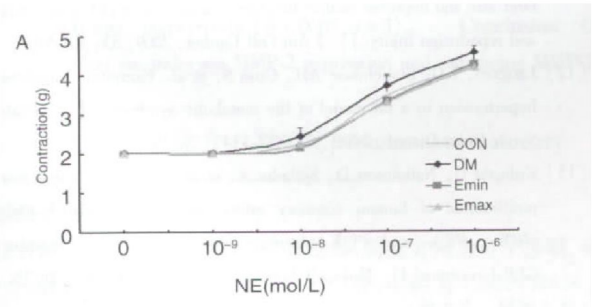


图 3. Exenatide 治疗可明显改善糖尿病大鼠血管功能 A 为大鼠胸主动脉环对不同浓度 NE 的反应, B 为大鼠胸主动脉环对不同浓度 Ach 的反应, C 为大鼠胸主动脉环对不同浓度 SNP 的反应。a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; c 为 $P < 0.05$, 与糖尿病组比较。

Figure 3. Treatment with Exenatide could significantly improve vascular function in DM rats

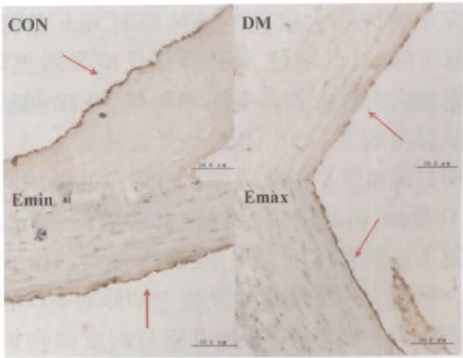


图 4. Exenatide 治疗可增高糖尿病大鼠胸主动脉内皮血管性假血友病因子的表达 ($\times 40$)

Figure 4. Treatment with Exenatide could increase the expression of vWF of thoracic aortas in DM rats ($\times 40$)

3 讨论

近年来,糖尿病尤其是 2 型糖尿病的发病率逐年升高,成为危害人类健康的主要杀手之一。胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的主要始发和独立的危险因素,贯穿于 2 型糖尿病的发生、发展整个过程。本研究参照哈尔滨医科大学药理学教研室杨宝峰教授课题组的方法^[9],脂肪乳灌胃后 OGTT 各时间点血糖水平明显升高,空腹胰岛素水平升高,HOMAIR 升高表明胰岛素敏感性低,提示出现明显的胰岛素抵抗。

之后腹腔注射小剂量 STZ 破坏胰岛,复制糖尿病大鼠模型,空腹血糖水平显著升高提示模型复制成功。此模型更贴近临床 2 型糖尿病病人的发病情形。

Exenatide 是一种葡萄糖依赖性的新型糖尿病治疗药物,适用于单用二甲双胍、磺酰脲类、以及二甲双胍合用磺酰脲类治疗,血糖仍控制不佳的 2 型糖尿病患者。人体起始推荐剂量和最大推荐剂量分别为每天 10 μg 和 20 μg,根据大鼠 (0.25 kg) 与人体 (50 kg) 的每公斤体重剂量折算公式:大鼠的剂量 = 6.25 (体重系数) × 人的剂量,换算得出糖尿病大鼠治疗剂量:Emin 组 0.3125 μg,Emax 组 0.625 μg。本研究中 Exenatide 治疗组血糖水平虽较糖尿病组降低 (有统计学意义),但降糖幅度并不十分明显。这可能与糖尿病模型损伤比较严重或者由于单独给药,给药量相对较小有关。

Ach 可作用于血管内皮,刺激内皮细胞合成和释放一氧化氮 (nitricoxide, NO),呈内皮依赖性舒张血管,血管对 Ach 的反应性可反映血管内皮的功能;SNP 作为 NO 的供体,可直接产生 NO,引起血管平滑肌舒张,呈非内皮依赖性地舒张血管,血管对 SNP 的反应性可反映血管平滑肌的舒张功能。本研究中糖尿病大鼠胸主动脉环对 Ach 的舒张反应明显下降,对低浓度 SNP 舒张反应灵敏度降低,提示糖尿病大鼠血管内皮细胞明显受损,同时伴有平滑肌轻度病变。NE 能激动肾上腺素 α₁A 受体,引起明显的血管平滑肌收缩,同时亦可激动肾上腺素 α₁D 受体,引起内皮依赖性的血管舒张反应,生理情况下以前者作用为主,表现为强大的血管收缩效应。本研究中糖尿病大鼠胸主动脉对 NE 的反应较对照组没有明显差异,这可能与内皮细胞损伤与平滑肌轻度病变导致的舒缩异常相抵有关。本研究发现,Exenatide 治疗能增强糖尿病大鼠胸主动脉对 Ach 的舒张反应,表明 Exenatide 能改善糖尿病大鼠内皮功能。形态学研究也证实了 Exenatide 治疗能改善糖尿病引起的血管内皮损伤。

值得注意的是,相比于 Exenatide 的降血糖作用,其改善糖尿病大鼠血管内皮结构和功能的损伤作用表现的更为突出,这提示 Exenatide 对糖尿病血管内皮的保护作用可能并不是仅通过降低血糖实现的。有研究表明,Exenatide 除降糖作用外还具有保护心脏^[10]、增强左心室功能^[11]以及改善代谢综合征动物模型血压的功能^[12]。也有文献报道,Exenatide 能通过 GLP-1 受体介导刺激人类冠状动脉内皮细胞的体外增殖^[13]。那么,在糖尿病病理条件下,Exenatide 是否对血管内皮有直接的保护作用?

通过何种机制实现的? 尚有待研究。

综上所述,本研究制备的糖尿病大鼠模型血管内皮结构和功能损伤严重,血管平滑肌有轻度病变。Exenatide 能够降低糖尿病大鼠血糖水平,并改善糖尿病血管内皮结构和功能的损伤。Exenatide 对血管内皮的这种保护作用可能并不是仅通过降低血糖实现的,其详细机制有待进一步研究。

[参考文献]

[1] Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective [J]. *Endocr Rev*, 2001, 22: 36-52.

[2] Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease [J]. *Obes Res*, 2003, 11: 1 278-289.

[3] Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, et al. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury [J]. *Diabetes*, 2005, 54: 146-151.

[4] Zhao T, Parikh P, Bhashyam S, et al. Direct effects of glucagon-like peptide-1 on myocardial contractility and glucose uptake in normal and postischemic isolated rat hearts [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 317: 1 106-113.

[5] Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardio-myopathy [J]. *Circulation*, 2004, 110: 955-961.

[6] Thrainsdottir I, Malmberg K, Olsson A, et al. Initial experience with GLP-1 treatment on metabolic control and myocardial function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2004, 1: 40-43.

[7] Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion [J]. *Circulation*, 2004, 109: 962-965.

[8] Zhen P, Duan J, Zhao Q, et al. Phytoestrogen α-zearalanol improves vascular function in ovariectomized hyperhomocysteinemic rats [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 215: 309-315.

[9] 艾静, 王宁, 杜杰. Wistar 大鼠 2 型糖尿病动物模型的建立 [J]. *中国药理学通报*, 2004, 20 (11): 1 309-312.

[10] Mafong DD, Henry RR. Exenatide as a treatment for diabetes and obesity: implications for cardiovascular risk reduction [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2008, 10: 55-60.

[11] Timmers L, Henriques JP, de Kleijn DP, et al. Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53: 501-510.

[12] Laugero, KD, Stonehouse AH, Guss S, et al. Exenatide improves hypertension in a rat model of the metabolic syndrome [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2009, 7: 327-334.

[13] Erdogan O, Nathanson D, Sjöholm A, et al. Exendin-4 stimulates proliferation of human coronary artery endothelial cells through eNOS-, PKA- and PI3K/Akt-dependent pathways and requires GLP-1 receptor [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 30 (325): 26-35.

(此文编辑 李小玲)