

艾塞那肽部分通过抑制聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 1 途径延缓糖尿病动脉粥样硬化的发展

张津晶, 季晓平, 张运, 张铭湘

(山东大学齐鲁医院心内科, 山东省济南市 250012)

[关键词] 糖尿病; 动脉粥样硬化; 胰高血糖素样肽 1; 聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 1

[摘要] 目的 探讨艾塞那肽对糖尿病动脉粥样硬化的影响。方法 将雄性 ApoE 基因敲除 (ApoE^{-/-}) 小鼠分为对照组、糖尿病组和艾塞那肽组 (糖尿病 + 艾塞那肽) 三组, 6 周后测量小鼠体重、心脏重量, 检测其血糖及血脂水平, HE 染色、油红 O 染色及免疫组织化学法测量主动脉斑块面积大小、组分及其稳定指数, Western Blot 检测聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 1 及诱导型一氧化氮合酶的表达。结果 与对照组相比, 糖尿病组小鼠的血清总胆固醇、甘油三酯和血糖水平明显升高, 主动脉根部斑块面积占血管管腔面积的百分比明显增高, 斑块稳定性明显降低, 聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 1 及诱导型一氧化氮合酶表达增高。与糖尿病组相比, 艾塞那肽组小鼠的血清总胆固醇水平明显降低, 甘油三酯降低, 主动脉根部斑块面积百分比显著降低, 斑块稳定性明显增高, 聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 1 及诱导型一氧化氮合酶表达降低。结论 艾塞那肽可以部分通过抑制聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 1 途径减少糖尿病小鼠动脉粥样硬化斑块的面积, 增加斑块的稳定性。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

A Glucagon-Like Peptide-1 Analog Exenatide Suppresses the Development of Aortic Atherosclerotic Lesions Partly Through Poly(ADP-ribose) Polymerase-1 Pathway in Diabetes ApoE^{-/-} Mice

ZHANG Jin-Jing, JI Xiao-Ping, ZHANG Yun, and ZHANG Ming-Xiang

(Qilu Hospital of Shandong University, Jinan, Shandong 250012, China)

[KEY WORDS] Diabetes; Atherosclerosis; Glucagon-Like Peptide-1; Poly(ADP-Ribose) Polymerase-1

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of exenatide on the development of aortic atherosclerotic lesions in diabetes ApoE^{-/-} mice. **Methods** The male ApoE^{-/-} mice were randomly divided into three groups: control group, diabetes group and exenatide group, all fed with high-fat diet. Diabetes group and exenatide group were injected with streptozocin (STZ) intraperitoneally to induce diabetes then infused with either placebo or exenatide for six weeks. At last their body weight, heart weight, blood glucose and serum lipids were measured. And the aortic atherosclerotic plaque area, plaque composition and plaque stability score were analyzed by using HE staining and immunohistochemistry. Meanwhile, the protein expression levels of poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) and induced nitric oxide synthase (iNOS) were measured by Western Blot. **Results** Compared with control group, the diabetes group exhibited higher serum total cholesterol, triglycerides, blood glucose, aortic atherosclerotic plaque area and lower plaque stability score, and the expression of PARP-1 and iNOS increased. While compared with the diabetes group, the exenatide group exhibited lower serum total cholesterol, triglycerides, aortic atherosclerotic plaque area and higher plaque stability score, and the expression of PARP-1 and iNOS decreased. **Conclusion** Exenatide can suppress the area of aortic atherosclerotic lesions and stabilize the aortic atherosclerotic plaques through PARP-1 pathway in diabetes ApoE^{-/-} mice.

[收稿日期] 2014-09-26

[修回日期] 2014-11-18

[基金项目] 国家自然科学基金(81170275); 山东省自然科学基金(ZR2010HM063)

[作者简介] 张津晶, 硕士研究生, 主要从事动脉粥样硬化发生发展机制的研究, E-mail 为 zhangjinjing1989@163.com。通讯作者张铭湘, 教授, 博士研究生导师, 主要从事动脉粥样硬化发生发展机制的研究, E-mail 为 zhangmingxiang@sdu.edu.cn。

糖尿病是由多种原因引起的临床常见疾病,其发病率正随着人民生活水平的提高、人口老化、生活方式改变而迅速增加。据国际糖尿病联盟估计,2011年全球有2.82亿糖尿病男性和3.17亿糖尿病女性死亡,其中多数死于心血管疾病。因此,对于糖尿病心血管并发症的研究显得尤为重要。现今的糖尿病治疗药物可分为三类,分别为促胰岛素分泌剂/胰岛素、胰岛素增敏剂、葡萄糖吸收抑制剂,而近年来新推出的胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide, GLP-1)受体激动剂及DPP-4(dipeptidyl peptidase-4)抑制剂受到临床的广泛关注。GLP-1是由肠道L细胞分泌的重要调节激素,可以通过多种机制对全身各器官组织发挥保护作用,但是具体机制尚未完全阐明。聚二磷酸腺苷核糖聚合酶1[poly(ADP-ribose) polymerase-1, PARP-1]是聚二磷酸腺苷核糖聚合酶超家族的一员,是一类极为重要的核蛋白。它作为诱导型一氧化氮合酶(induced nitric oxide synthase, iNOS)基因的启动子,对动脉粥样硬化斑块的形成发挥极其重要的作用^[1]。iNOS是一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)的一种,当细胞受到病理刺激后开始表达,从而催化产生过多的一氧化氮(NO),介导多个病理学过程。本课题组已证实,GLP-1可以通过PARP-1/iNOS/NO途径保护2型糖尿病小鼠胰岛微循环内皮细胞,从而保护胰岛结构,增加胰岛素分泌^[2]。而血管内皮细胞损伤是动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)发生的始动环节。因此我们推测,GLP-1可能通过PARP-1途径保护血管内皮细胞,从而延缓糖尿病动脉粥样硬化的进程。因此,本文旨在研究GLP-1类似物艾塞那肽对糖尿病动脉粥样硬化的影响,并探求其作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

雄性ApoE基因敲除(ApoE^{-/-})小鼠,8周龄,购自北京维通利华公司,均饲以高脂饲料。

1.2 药物及试剂

临床醋酸艾塞那肽注射液,购自山东大学齐鲁医院。链脲佐菌素(streptozocin, STZ, Cat: SO130)购自Sigma-Aldrich;巨噬细胞/单核细胞标记抗体(monocyte/macrophage marker antibody, MOMA-2)一抗(Cat: MCA519G)购自AbD Serotec;α平滑肌细胞肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)一抗(Cat:

ab5694)购自Abcam;PARP-1一抗(Cat: sc-8007)、iNOS一抗(Cat: sc-650)购自Santa Cruz Biotechnology;冰冻包埋剂(Cat: 4583)购自SAKURA;油红O试剂(Cat: O0625)购自Sigma-Aldrich。天狼猩红试剂(Cat: 35780)购自国药集团化学试剂有限公司。DAB显色试剂盒(ZLI-9017)购自中杉金桥公司。

1.3 糖尿病模型建立及分组

ApoE^{-/-}小鼠自10周龄左右(体重>25g)开始造模,腹腔注射STZ[70 mg/(kg·d)],连续注射5天,诱导糖尿病模型形成。末次STZ注射72h后测定全血随机血糖,随机血糖>15 mmol/L者确定为糖尿病。造模成功的小鼠再随机分为糖尿病组和艾塞那肽组,每日分别给予醋酸钠和艾塞那肽醋酸钠溶液[100 μg/(kg·d)]腹腔注射,持续6周。未造模小鼠为对照组。三组均给予高脂饮食。

1.4 标本收集

造模后的小鼠给予相应处理,6周后实施安乐死,留血清备用。一部分小鼠留取主动脉,储存于-80℃以备行分子生物学检测;另一部分小鼠留取全部主动脉及心脏储存于4%多聚甲醛溶液中,以备行相应染色。固定好的心脏取心底1/3位置使用OCT包埋,然后制作5 μm的主动脉根部冰冻切片。

1.5 体重、心脏重量测量

使用电子天平称量每只小鼠的体重和心脏重量,称量3次,取平均值。

1.6 血清指标检测

利用酶法检测总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)水平,己糖激酶法检测血糖水平。

1.7 主动脉病理学检查

1.7.1 HE染色观察主动脉根部斑块面积 将水化后的组织冰冻切片置于苏木素染液中染色4 min,流水冲洗掉浮色后经1%的盐酸酒精分化3 s,流水返蓝后再入0.5%伊红染液中染色3 min,经水洗、脱水、透明后,镜检、封片、拍照。

1.7.2 苦味酸-天狼猩红染色评估斑块内胶原面积 冰箱中取出冰冻切片,室温平衡10~30 min;流水冲洗10 min;苦味酸-天狼猩红染液30 min;经水洗、脱水、透明后,镜检、封片。使用偏振光镜片观察并拍照。

1.7.3 油红O染色评估斑块内脂质面积,大体油红O染色评估主动脉全长的斑块面积 取出冰冻切片室温下晾片20 min;流水洗10 min;置于刚配制的油红O染液中10 min;85%的乙醇分化2 min;

流水冲洗 1 min; 苏木精染细胞核; 晾干; 甘油明胶封片; 拍照观察。大体油红 O 染色步骤: 取出主动脉弓至腹主动脉肾动脉分支处; 剔除主动脉外的组织, 并纵向剪开主动脉; 平铺主动脉, 滴上油红 O 染液, 10 min 后去掉染液; 酒精分化, 看到正常组织变成乳白色为止; 载玻片覆盖; 拍照。

1.7.4 免疫组织化学法测定 MOMA-2 及 α -SMA 在斑块内的表达 室温下晾片 30 min; PBS 冲洗; 3% H_2O_2 室温 10 min; PBS 冲洗后 37℃ 下 5% 山羊血清封闭 30 min; 甩掉血清, 滴加一抗 MOMA-2(1:200) 或 α -SMA(1:150); 4℃ 孵育过夜; 37℃ 复温 30 min; PBS 冲洗; 使用抗大鼠或抗兔二抗, 37℃ 孵育 40 min; PBS 冲洗后 DAB 显色; 中性树胶封片, 拍照。

1.7.5 评估斑块的稳定系数 斑块的稳定系数按公式(胶原面积 + 平滑肌细胞面积)/(油红 O 面积 + 巨噬细胞面积)计算。

1.8 Western Blot 法检测主动脉中 PARP-1 和 iNOS 蛋白的表达

分别取出各组主动脉后, 剔除主动脉外的组织, 用试剂提取蛋白后, 采用 BCA 蛋白定量法测定蛋白浓度。6% ~ 10% SDS 聚丙烯酰胺凝胶进行蛋白电泳, 蛋白分离后 200 mA 转至 PVDF 膜上。室温下 5% 脱脂奶粉封闭 2 h, 用相应一抗 4℃ 孵育过夜, TBST 洗涤后换相应二抗室温孵育 2 h。TBST 洗涤后显影, 拍照分析。

1.9 统计学分析

计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 应用 SPSS 17.0 软件处理, 采用单因素方差分析, 并进行 LSD 检验, 方差不齐时运用 Dunnett's T3 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 糖尿病模型评估

糖尿病组小鼠均造模成功, 其随机血糖均大于 15 mmol/L, 多饮、多食、多尿的“三高”症状明显, 体重明显减轻, 活动量减少, 毛发稀疏, 个别小鼠出现糖尿病足及尾部坏死。

2.2 一般情况

与对照组相比, 糖尿病组小鼠体重明显减轻, 其差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 心脏重量以及心重/体重比均无统计学差异 ($P > 0.05$)。而糖尿病组与艾塞那肽组的体重、心脏重量以及心重/体重比均无统计学差异 ($P > 0.05$; 表 1 和图 1)。

表 1. 各组小鼠体重、心脏重量及心重/体重的比较

Table 1. Data of body weight, heart weight and heart weight/body weight of three groups

分组	体重(g)	心脏重量(mg)	心重/体重(mg/g)
对照组	25.67 ± 2.36	128.14 ± 10.78	4.89 ± 0.34
糖尿病组	22.87 ± 2.47 ^a	118.18 ± 17.56	5.09 ± 0.41
艾塞那肽组	23.85 ± 2.54	119.48 ± 15.45	5.10 ± 0.44

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较。

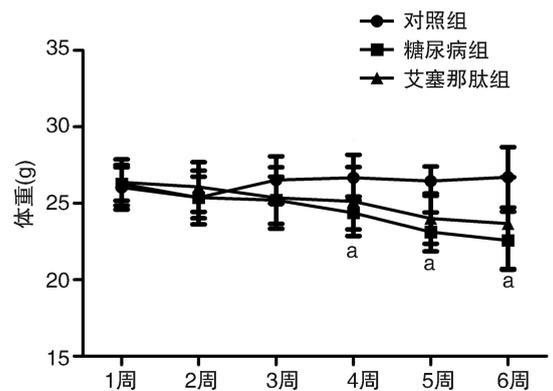


图 1. 各组小鼠 6 周内的体重变化 a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较。

Figure 1. Data on body weight of three groups during six weeks

2.3 血脂和血糖水平

与对照组比较, 糖尿病组小鼠血清 TC 和 TG 明显升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 而 HDLC、LDLC 两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与糖尿病组相比, 艾塞那肽组小鼠血清 TC、TG 明显降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 而 HDLC 和 LDLC 差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 表 2)。

与对照组相比, 糖尿病组小鼠血糖水平明显上升, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 与糖尿病组相比, 艾塞那肽组小鼠血糖水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 表 2 和图 2)。

表 2. 各组小鼠血清血脂和血糖水平的比较 (mmol/L)

Table 2. Comparison of blood lipid profile and fasting blood glucose of three groups (mmol/L)

参数	对照组	糖尿病组	艾塞那肽组
TC	23.59 ± 2.17	34.40 ± 6.56 ^a	27.06 ± 6.62 ^b
TG	1.29 ± 0.38	3.51 ± 2.41 ^a	1.32 ± 0.45 ^b
HDLC	5.95 ± 0.32	4.90 ± 1.47	5.46 ± 0.47
LDLC	3.04 ± 0.69	3.71 ± 2.17	3.77 ± 1.27
血糖	13.31 ± 2.52	20.58 ± 3.37 ^a	17.64 ± 4.10

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与糖尿病组比较。

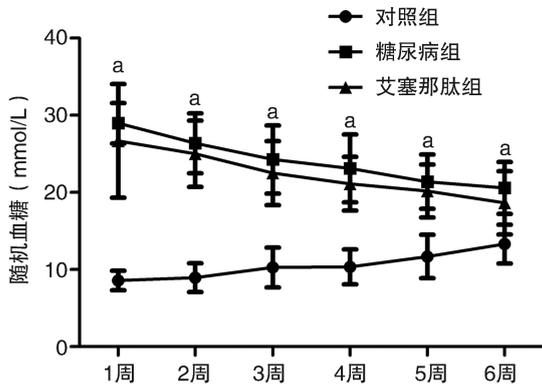


图 2. 各组小鼠 6 周内随机血糖水平的变化 a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较。

Figure 2. Data of random plasma glucose of three groups during six weeks

2.4 斑块面积的结果分析

2.4.1 主动脉全长斑块面积 与对照组相比,糖尿病组小鼠主动脉斑块面积增大,差异具有统计学意义($P < 0.05$);而艾塞那肽组与糖尿病组比较差

异无统计学意义($P > 0.05$;图 3)。

2.4.2 主动脉根部斑块面积 与对照组相比,糖尿病组小鼠主动脉根部斑块面积百分比明显增高,差异具有统计学意义($P < 0.01$);与糖尿病组相比,艾塞那肽组小鼠主动脉根部斑块面积百分比明显降低,差异具有统计学差异($P < 0.01$;图 3)。

2.5 斑块组成成分及其稳定性的结果分析

与对照组相比,糖尿病组小鼠主动脉根部粥样硬化斑块中胶原含量(天狼猩红)明显减少,脂质及巨噬细胞含量明显增高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),平滑肌含量无统计学差异($P > 0.05$)。与糖尿病组相比,艾塞那肽组小鼠主动脉根部粥样硬化斑块巨噬细胞含量明显降低,差异具有统计学意义($P < 0.01$);而胶原含量、脂质含量和平滑肌含量差异无统计学意义($P > 0.05$)。三组斑块稳定指数比较差异有统计学意义,糖尿病组较对照组明显降低($P < 0.01$),而艾塞那肽组较糖尿病组明显升高($P < 0.05$;图 4 与表 3)。

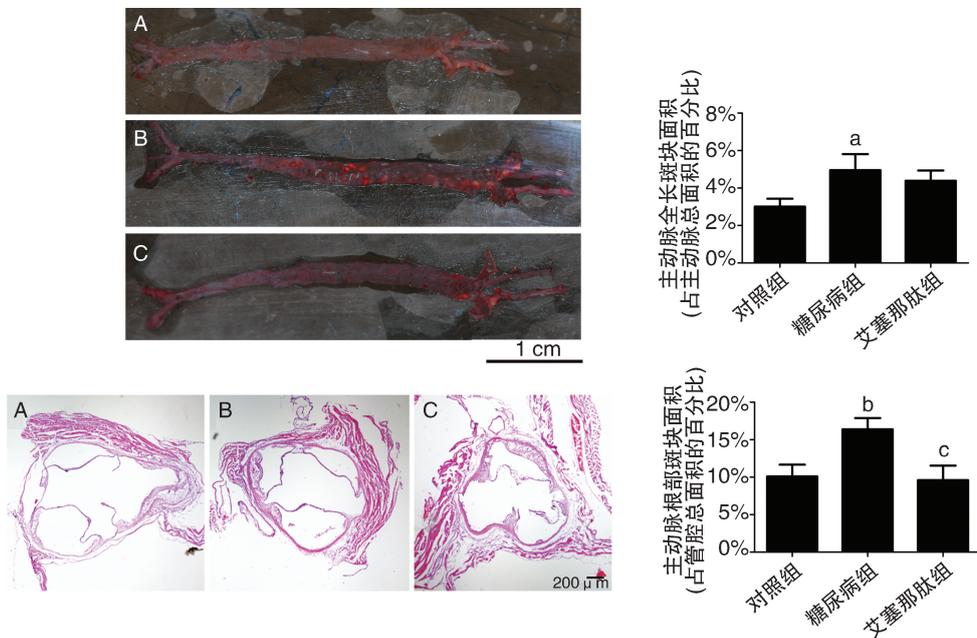


图 3. 艾塞那肽减少糖尿病 $ApoE^{-/-}$ 小鼠主动脉斑块面积 上图为大体油红 O 染色显示主动脉全长斑块面积;下图为 HE 染色显示主动脉根部斑块面积。A 为对照组, B 为糖尿病组, C 为艾塞那肽组。a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; c 为 $P < 0.01$, 与糖尿病组比较。

Figure 3. Suppressive effects of exenatide infusion against the area of aortic atherosclerotic lesions in diabetes $ApoE^{-/-}$ mice

表 3. 各组小鼠主动脉根部斑块组分及其稳定指数

Table 3. Compositions and stability scores of aortic atherosclerotic plaques of three groups

分 组	胶原面积	脂质面积	MOMA-2	α -SMA	稳定指数
对照组	5.71 ± 2.87	14.51 ± 7.48	3.48 ± 2.32	0.87 ± 0.76	0.36 ± 0.18
糖尿病组	2.52 ± 1.77^a	24.16 ± 8.87^a	6.03 ± 1.79^a	0.44 ± 0.42	0.11 ± 0.09^b
艾塞那肽组	4.47 ± 2.72	18.08 ± 7.28	3.25 ± 1.96^d	0.85 ± 0.50	0.16 ± 0.13^c

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与糖尿病组比较。

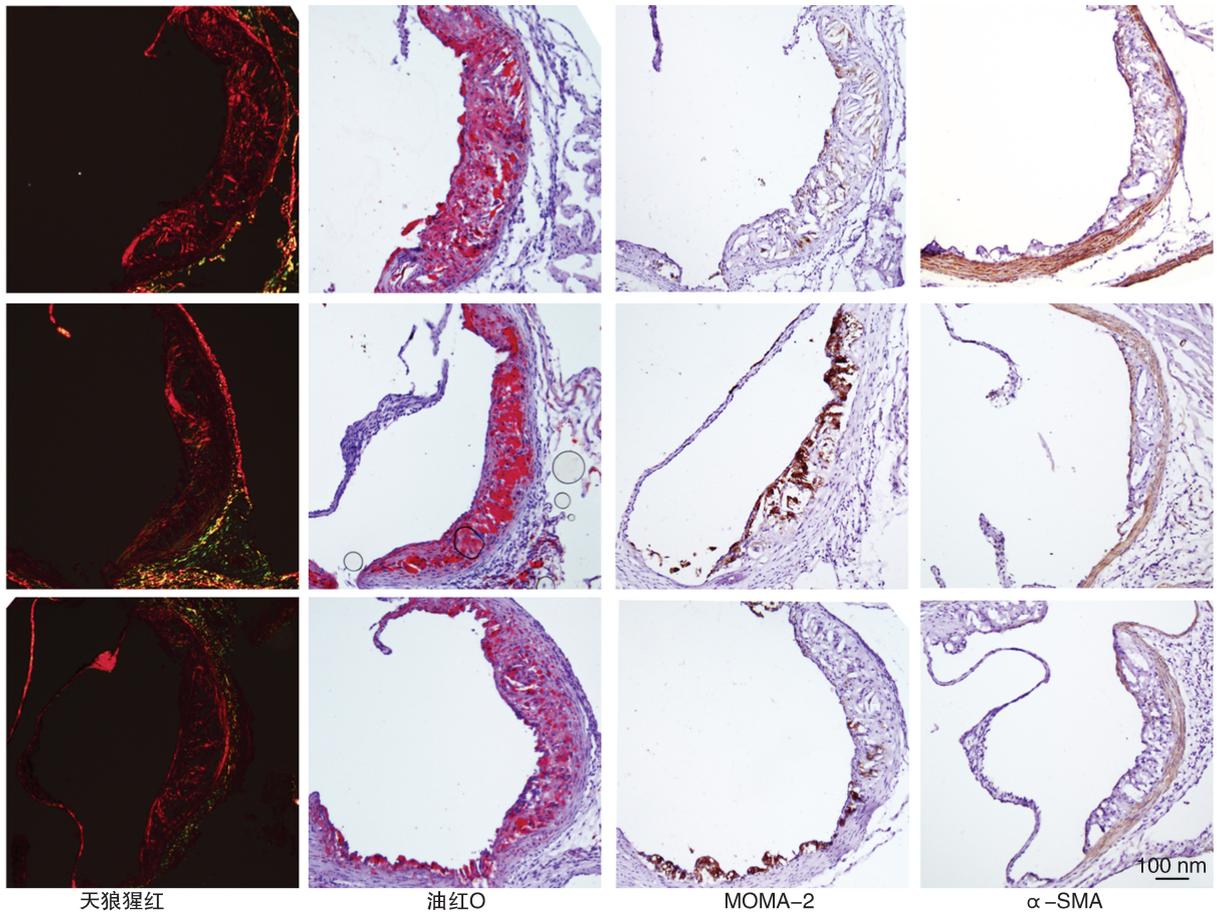


图 4. 艾塞那肽增加糖尿病 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉斑块的稳定性 从上至下依次为对照组、糖尿病组和艾塞那肽组。
 Figure 4. Protective effects of exenatide infusion on the stability of aortic atherosclerotic plaques in diabetes ApoE^{-/-} mice

2.6 聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 1 和诱导型一氧化氮合酶表达变化

达明显增多,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。与糖尿病组比较,艾塞那肽组 PARP-1 和 iNOS 的表达明显减少,差异具有统计学意义($P < 0.05$;图 5)。

与对照组比较,糖尿病组 PARP-1 和 iNOS 的表

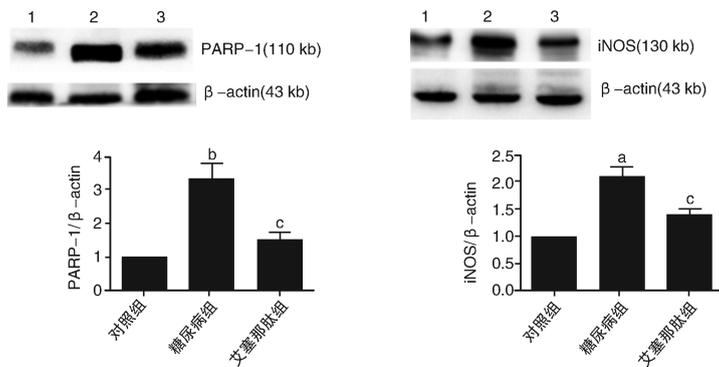


图 5. 艾塞那肽减少糖尿病 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉 PARP-1 和 iNOS 蛋白的表达 1 为对照组,2 为糖尿病组,3 为艾塞那肽组。a 为 $P < 0.05$,b 为 $P < 0.01$,与对照组比较;c 为 $P < 0.05$,与糖尿病组比较。

Figure 5. Suppressive effects of exenatide infusion against the protein expression of PARP-1 and iNOS in aorta of diabetes ApoE^{-/-} mice

3 讨论

众所周知,糖尿病是一种涉及多组织器官的代谢疾病,其发展过程中所出现的高血糖和脂代谢紊乱可降低组织胰岛素敏感性并损伤胰岛 β 细胞功能。动脉粥样硬化是糖尿病常见的血管并发症,是导致糖尿病患者死亡的首要原因。动脉粥样硬化产生的原因有很多学说,但被大家广泛接受的是内皮损伤反应学说,此学说认为动脉粥样硬化始发于内皮损伤。在斑块的形成过程中,内皮细胞发挥着极其重要的作用,而当内皮细胞暴露于高糖环境之下,细胞氧化应激增加,更容易出现细胞损伤^[3],从而出现早发的动脉斑块。

GLP-1是由肠道L细胞分泌的重要调节激素,它一方面可增强 β 细胞葡萄糖依赖的胰岛素分泌反应,另一方面通过调节胃排空,减少胰岛 α 细胞介导的胰高血糖素分泌,还可以作用于中枢神经系统促进饱胀感,降低食欲,从而减轻胰岛 β 细胞工作负担。GLP-1通过多种机制降低过高血糖,包括葡萄糖依赖的刺激胰岛素分泌作用、葡萄糖依赖的抑制胰高血糖素分泌作用、延缓胃排空、改善 β 细胞功能、增加 β 细胞数量、促进胰岛新生等。GLP-1还可以明显提高胰外组织(如肝脏、骨骼肌等)对葡萄糖的摄取、利用能力,增加葡萄糖的消耗,并减少内源性葡萄糖的生成,从而起到降低血糖的作用^[4]。而近年来,我们发现GLP-1对心血管系统具有重要保护作用,如改善心肌缺血、改善心功能、降低血压、舒张血管等^[5-6]。

GLP-1类似物(包括艾塞那肽和利拉鲁肽),是现已应用于临床工作的重要降糖药物。艾塞那肽是第一种应用于临床的GLP-1类似物,它是一种合成肽类,通过cAMP和/或其他细胞内信号传导通路的作用来增加葡萄糖依赖性的胰岛素合成和体内胰岛 β 细胞的胰岛素分泌,从而对全身各器官组织发挥保护作用。很多研究表明,GLP-1类似物可以改善糖尿病患者的糖脂代谢紊乱。艾塞那肽可以降低2型糖尿病患者餐后ApoC III水平^[7]。Klonoff等人^[8]研究发现,连续使用艾塞那肽的患者与正常服用二甲双胍或磺胺类药物的患者相比,其血清TC可降低5%,TG降低12%,LDLC降低6%,HDLC升高24%。而艾塞那肽对健康人群的血脂也有一定的积极作用,可减少肠道脂质的生成^[9]。我们的实验得出,注射艾塞那肽6周后,小鼠血清TC、TG水平明显降低,HDLC和LDLC未出现上述文献中的明显改变,分析其原因可能与种属差异以及用药时

间较短有关。

此外,艾塞那肽还可以抑制巨噬细胞向泡沫细胞转变,刺激其转变为M2型巨噬细胞,从而抑制巨噬细胞浸润造成的斑块形成^[10]。在ApoE^{-/-}糖尿病小鼠中,利拉鲁肽可以通过保护内皮细胞功能,减少血管粘性因子的表达,提高斑块的稳定性^[11];而在ApoE^{-/-}非糖尿病小鼠中,利拉鲁肽可以通过抑制斑块产生、保护内皮细胞功能和提高斑块稳定性来减少心血管事件的发生^[12]。因此,我们推断,GLP-1对心血管的保护作用可能并不是依赖血糖水平的降低,这与我们的实验结果一致,即单独应用艾塞那肽并不能有效降低血糖,但是可以明显改善糖尿病血管并发症的发生发展。而在本实验中我们看到,注射艾塞那肽后,小鼠主动脉根部的斑块面积百分比明显降低,且斑块脂质含量减少,胶原含量增多,巨噬细胞含量减少,斑块的稳定性明显提高,说明艾塞那肽能够减少糖尿病动脉粥样硬化斑块面积,并起到稳定斑块的作用。

Liu等^[2]的研究指出,GLP-1可以通过PARP-1/iNOS/NO途径保护氧化型低密度脂蛋白引起的胰岛微循环内皮细胞凋亡,从而对胰岛组织起到保护作用。iNOS是NOS的一种,正常情况下一般不表达,当细胞受到内毒素、细胞因子(白细胞介素、肿瘤坏死因子 α 等)等病理刺激后开始表达,从而催化产生过多的NO,介导多个病理学过程。而NO是iNOS/凋亡信号通路的主要效应分子,其衍生而来的活性氧簇和酪氨酸残基是造成内皮细胞凋亡的重要因素。过量的NO及其衍生物能直接损伤细胞DNA,并激活PARP-1,使细胞死亡。而PARP-1是一种新的反式激活iNOS启动子,其绑定到一个特定的iNOS启动子顺式作用元件,而且受到其终产物NO的反馈调节^[13]。Qin等^[1]研究证实,PARP-1的激活在动脉粥样硬化斑块的产生中发挥极其重要的作用。而我们的实验也证实GLP-1可以抑制糖尿病小鼠主动脉PARP-1和iNOS的表达,从而对糖尿病动脉粥样硬化的发展产生抑制作用。

总之,我们的实验验证了艾塞那肽可降低糖尿病小鼠主动脉PARP-1和iNOS的表达,从而减少主动脉粥样硬化斑块的面积,增加斑块的稳定性,延缓糖尿病动脉粥样硬化的发展,为临床药物应用提供了新的依据。

[参考文献]

- [1] Qin WD, Wei SJ, Wang XP, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase 1 inhibition protects against low shear stress in-

- duced inflammation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833(1): 59-68.
- [2] Liu FQ, Zhang XL, Gong L, et al. Glucagon-like peptide 1 protects microvascular endothelial cells by inactivating the PARP-1/iNOS/NO pathway[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 339(1-2): 25-33.
- [3] Park MH, Heo SJ, Park PJ, et al. 6,6'-Bieckol isolated from *Ecklonia cava* protects oxidative stress through inhibiting expression of ROS and proinflammatory enzymes in high-glucose-induced human umbilical vein endothelial cells[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2014, 174(2): 632-643.
- [4] Parlevliet ET, van Weenen JED, Romijn JA, et al. GLP-1 treatment reduces endogenous insulin resistance via activation of central GLP-1 receptors in mice fed a high-fat diet [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 299(2): E318-E324.
- [5] 李礼, 马康华, 罗素新. 胰高血糖素样肽-1 及类似物对心血管系统作用的研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2013, 33(4): 504-507.
- [6] 周理兰, 吴娜, 吕婷婷, 等. 胰高血糖素样多肽-1 及其类似物对心血管系统的作用[J]. *中华糖尿病杂志*, 2011, 3(4): 344-346.
- [7] Ansar S, Koska J, Reaven PD. Postprandial hyperlipidemia, endothelial dysfunction and cardiovascular risk: focus on incretins[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10: 61.
- [8] Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years[J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(1): 275-286.
- [9] Xiao C, Bandsma RH, Dash S, et al. Exenatide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, acutely inhibits intestinal lipoprotein production in healthy humans[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(6): 1513-1519.
- [10] Shiraishi D, Fujiwara Y, Komohara Y, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) induces M2 polarization of human macrophages via STAT3 activation[J]. *Biochem Biophys Res Com*, 2012, 425(2): 304-308.
- [11] Gaspari T, Liu H, Welungoda I, et al. A GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits endothelial cell dysfunction and vascular adhesion molecule expression in an ApoE^{-/-} mouse model[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2011, 8(2): 117-124.
- [12] Gaspari T, Welungoda I, Widdop RE, et al. The GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits progression of vascular disease via effects on atherogenesis, plaque stability and endothelial function in an ApoE^(-/-) mouse model[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2013, 10(4): 353-360.
- [13] Yu Z, Kuncewicz T, Dubinsky WP, et al. Nitric oxide-dependent negative feedback of PARP-1 trans-activation of the inducible nitric-oxide synthase gene [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(14): 9101-109.

(此文编辑 许雪梅)