

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00329

胰高血糖素样肽-1 缓解糖尿病周围神经病变的机制研究进展

温旭东¹, 汤 玮², 刘志民^{2*}

1. 第二军医大学研究生管理大队, 上海 200433

2. 第二军医大学长征医院内分泌科, 上海 200003

[摘要] 糖尿病周围神经病变是糖尿病最常见的并发症之一。胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptides 1, GLP-1)在控制血糖、保护神经、改善微循环、抗氧化应激及调节脂质代谢等方面发挥重要作用,可能与糖尿病周围神经病变的发生、发展密切相关,是目前相关研究的热点。本文就 GLP-1 与糖尿病周围神经病变的相关性及其作用机制研究进展作一综述。

[关键词] 胰高血糖素样肽 1;糖尿病周围神经病变;发病机制

[中图分类号] R 587.25 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2011)03-0329-05

Glucagon-like peptide-1 alleviating peripheral neuropathy in diabetic patients: advance in mechanism

WEN Xu-dong¹, TANG Wei², LIU Zhi-min^{2*}

1. School of Graduate Students, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. Department of Endocrinology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] Peripheral neuropathy is a common complication of patients with diabetes mellitus. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is known to play important roles in glucose control, neural protection, improving microcirculation, anti-oxidation and lipid metabolism; it is thought to be closely related to the development and progression of diabetic peripheral neuropathy, and it has become a focus of study in the area. This paper introduces the recent researches concerning the association of GLP-1 with diabetic peripheral neuropathy and the related mechanism.

[Key words] glucagon-like peptide 1;diabetic peripheral neuropathy;pathogenesis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(3): 329-333]

糖尿病并发症是危害糖尿病患者健康的重要原因之一。糖尿病周围神经病变(DPN)在糖尿病患者中具有很高的发病率和病死率,严重影响患者生活质量。DPN病因及发病机制的复杂性使多靶点治疗 DPN 成为可能。胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptides 1, GLP-1)作为肠促胰岛素中的一种,其受体分布广泛,生理功能多样。本文就 GLP-1 对 DPN 的多靶点作用作一综述。

1 胰高血糖素样肽-1 概述

1.1 胰高血糖素样肽-1 与胰高血糖素样肽-1 受体 GLP-1 是胰高血糖素原酶解的多肽之一,经食物刺激,由胃肠道 L 细胞分泌,具有葡萄糖依赖性的肠促胰岛素激素。GLP-1 的 N 端结合 GLP-1 受体(GLP-1R),C 端肽链上氨基酸可被分解,未分解的剩余段酰胺化后具有生物活性。GLP-1 在机体进一步水解为 6 个氨基酸,以 GLP-1(7-36)和 GLP-1(7-7)两种形式存在,其中 GLP-1(7-36)占 GLP-1 总量的 80%,体内

二肽基肽酶-IV(DPP-IV)可几分钟内降解 GLP-1 N 端,使之失去生理活性^[1]。GLP-1R 是 G 蛋白偶联受体,在人胰腺、胃肠、肝脏、心脏、神经、脂肪等组织中均有表达。GLP-1R 的 mRNA 和蛋白质在下丘脑和脑中也有表达,通过 PET 观察到 GLP-1(7-36)酰胺显著降低大脑内¹⁸F 标记的葡萄糖代谢^[2]。GLP-1 受体 cDNA 已经在人和大鼠脑中克隆,序列与胰腺中一样。

1.2 胰高血糖素样肽-1 的主要生理功能 GLP-1 具有广泛的生理学效应。在胰岛 B 细胞中,GLP-1 与受体特异性结合后,可诱导酶链反应,促进胰岛素合成与释放。通过环腺苷酸(cAMP)为第二信使的信号通路发挥作用,诱发电压门控型 Ca²⁺ 通道开放,促进胞内胰岛素合成。cAMP 进一步激活蛋白激酶 A(PKA),增加胰岛素受体底物 2(IRS2)的表达^[3]。GLP-1 也可诱导胰岛素基因的转录,增加胰岛素 mRNA 的数量。有研究发现,GLP-1 还可促进活化 B 细胞增殖的信号通路,抑制胰岛 B 细胞的凋亡^[4]。此外,GLP-1 在刺激胰岛

[收稿日期] 2010-08-12 **[接受日期]** 2011-02-01

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(30872416),上海市科委自然科学基金(10ZR1439400). Supported by National Natural Science Foundation of China(30872416) and Natural Science Foundation of Shanghai(10ZR1439400).

[作者简介] 温旭东,第二军医大学临床医学专业 2006 级本科学员。E-mail: wxd_2008@smmu.edu.cn

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-63272124, E-mail: zmliu_yzhao@hotmail.com

素、生长抑素分泌的同时,还间接抑制了胰岛 A 细胞胰高血糖素的分泌。

在胰腺外细胞的作用中, GLP-1 可能通过抑制迷走神经产生抑制胃肠动力及胃液分泌的作用。在神经系统中, GLP-1R 可诱导神经突触在 PC12 细胞和 SK-N-SH 人神经瘤细胞中生长, 在神经可塑性及神经细胞的存活中起着重要作用, 同时 GLP-1 还有充当某种神经递质的可能。GLP-1 对血管壁通透性、内皮细胞功能也有一定作用, 具有微血管调节功能。此外, GLP-1 还可降低血浆中三酰甘油(TG)及游离脂肪酸(FFA)水平。在心肌损伤和心衰的实验模型中, GLP-1 具有心脏保护作用, 并能够改善左心室功能^[5], 其微血管及血脂调节功能也可能起到保护冠状动脉的作用。

2 糖尿病周围神经病变

2.1 概述 DPN 为糖尿病神经并发症之一, 多呈全身对称性分布, 可累及感觉神经、运动神经和自主神经等, 以慢性感觉神经表现最为明显, 主要症状为肢体末端感觉异常, 肌力减弱, 肌张力下降, 走路不稳。Tesfaye 等^[6] 研究报道, 糖尿病患病时间长, 糖化血红蛋白和低密度脂蛋白(LDL)水平升高均可增加 DPN 发病率, 发病时间也相对提前。此外, 高血压、吸烟、肥胖、高 TG 均为 DPN 的独立危险因素。目前缺乏安全有效的 DPN 治疗方法, 早发现和早诊断是延缓 DPN 患者病程的重要措施。2009 年美国糖尿病学会(ADA)在糖尿病指南中指出, 新诊断为“糖尿病”的患者应每年至少进行 1 次 DPN 筛查^[7]。

2.2 发病机制 DPN 是多因素致病疾病, 高血糖代谢紊乱、血管病变、氧化应激作用、神经营养障碍及自身免疫等多个方面均是参与其发生发展的重要因素。

持续高血糖造成的神经代谢紊乱为主要作用。高血糖状态可使血中山梨醇和果糖堆积、磷酸肌醇代谢异常、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性降低、脂肪酸代谢异常、蛋白激酶 C 通路的活化, 最终形成高渗透压, 神经节段性脱髓鞘。它破坏了髓鞘的完整性, 造成轴突变性, 同时也加剧了微血管病变的发生^[8]。肌醇为合成细胞膜脂质的主要成分, 葡萄糖与肌醇的结构相似, 可竞争神经组织摄取肌醇, 降低 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性, 导致纤维结构破坏, 神经传导速率变化^[9]。周围神经营养血管管壁因高血糖逐渐导致血管结构蛋白和胶原蛋白发生非酶性糖基化, 进而基底膜增厚, 出现管腔狭窄, 微血栓形成, 神经也因此缺血、缺氧^[10]。

血脂异常可加重 DPN 进展。Wiggin 等^[11] 通过对志愿者腓神经测试及临床症状等的评分发现, 髓鞘神经纤维密度降低仅与 TG 升高相关。糖尿病患者血脂代谢紊乱, 脂类过氧化物增加可产生自由基, 削弱受体与 GTP 结合蛋白的偶联而破坏胆碱能信号传递, 造成神经血管损伤。动物实验也证实了降脂治疗对 DPN 有保护作用。 γ -亚麻酸为神经膜上磷脂的主要成分, 转化产物花生四烯酸和前列腺素对神经冲动传导、神经组织供血有重要作用。糖尿病患者摄入维生素不足, 使同型半胱氨酸(Hcy)在血液堆积, 增加自由基活性,

产生毒性作用和造成神经纤维损伤^[12]。但目前尚无确切数据支持“改善脂代谢可直接改善 DPN 的临床症状”。

氧化应激的增强, 神经营养因子缺乏, 自身免疫损伤也发挥了一定的作用。高血糖造成神经细胞内线粒体内自由基生成增加, 电子传递链超载, 核因子 κB (NF- κB) 激活, NADH 氧化酶活性增加, 破坏神经营养因子, 影响轴浆运输并引起基因产物的表达, 从而引起线粒体和细胞溶质的氧化应激反应, 导致神经病变^[13]。线粒体的能量利用障碍和神经细胞轴突变性也是原因之一。1 型糖尿病患者中, 微血管并发症的严重程度与系统性氧化应激程度正相关^[14]。此外, 糖尿病患者神经营养因子(NTF)的合成不足可降低神经传导速率, 降低血管再生及血管扩张能力。DPN 患者血清中存在抗磷脂抗体(PLAS-Ab)、抗神经节抗体(GM1-Ab)等, 腓肠神经内膜处也有免疫球蛋白 IgG、IgM、补体 C3 的沉积, 更加肯定了自身免疫损伤在 DPN 中的作用。

DPN 的发病机制目前尚无“一元化”解释, 因此对 DPN 患者行有效的病因治疗和预后判断也更加困难。对 GLP-1 进一步研究发现, GLP-1 的生理作用同 DPN 多种发病机制密切相关, GLP-1 可能成为一种多途径靶点治疗 DPN 和改善预后的药物。

3 GLP-1 在糖尿病周围神经病变中的作用

GLP-1 能够降低血糖浓度, 保护神经, 改善微血管病变, 调节脂质代谢及减轻氧化应激。GLP-1 的应用有望有效缓解 DPN 的症状, 改善患者生活质量。现将作用机制简述如下。

3.1 GLP-1 的降血糖作用 GLP-1 可促进胰岛素分泌及 B 细胞增殖, 并抑制胰高血糖素分泌及 B 细胞凋亡。高血糖是糖尿病最直接的临床表现, 被公认为是导致糖尿病各种并发症的根本原因。GLP-1 与胰岛 B 细胞表面受体结合后可促进胰岛素合成与释放。同时, GLP-1 作用于胰岛 A 细胞可强烈抑制胰高血糖素的分泌, 作用于胰岛 D 细胞可促进生长抑素分泌, 经旁分泌抑制胰高血糖素分泌, 直接降低胰高血糖素浓度来减少糖原的分解^[1, 15]。GLP-1 的降糖作用具有葡萄糖依赖性, 可避免低血糖发生。体外研究中显示, GLP-1 具有诱导 B 细胞增殖的直接作用, 通过提高细胞内 cAMP 浓度, 刺激 B 细胞增殖信号通路, 活化 Ras/MAKP, 增加 B 细胞数量^[16]。在胰腺切除的动物模型实验中, 注射 GLP-1 又可促进 B 细胞转化为“功能性”干细胞, 使细胞数量增多, 但没有胰岛干细胞产生的明确报道。GLP-1 还可抑制 B 细胞凋亡, 我国已有研究显示, 体外培养大鼠胰岛素瘤 RINm5F 细胞经过 GLP-1 处理后, 可增加抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达, 增强激活核因子 κB (NF- κB) 启动子的活性, 使 B 细胞凋亡率显著下降。B 细胞功能和总量进行性丧失是 2 型糖尿病的早期特征, 糖尿病早期刺激 B 细胞增殖, 可以终止疾病的进程。

此外, GLP-1 有降低食欲, 减缓胃排空的作用。研究表明, 向下丘脑外侧区、丘脑背内侧核和下丘脑内侧等多个区域分别注射 GLP-1, 能使神经中枢传导饱腹感, 对糖尿病患

者的饮食控制产生了一定影响^[17]。GLP-1 能通过抑制迷走神经而抑制胃和十二指肠蠕动,增加幽门部压力,对胃排空起抑制作用。

目前,关于 GLP-1 的临床药物研究主要有两大类,即 GLP-1 类似物(exenatide, liraglutide)和其水解酶 DPP-IV 的抑制剂(sitagliptin, vildagliptin)。Exenatide 第Ⅲ期临床中,3 项随机、双盲、对照临床试验中,以最大有效剂量的二甲双胍、磺脲类药物或两者协同治疗均不能良好控制血糖的 1 447 例患者为研究对象,Exenatide 单药治疗 30 周,显著降低了血糖、糖化血红蛋白和体质量水平^[18-20]。2007 年 Lilly 公司报道,exenatide 还可以作为甘精胰岛素的替代药物加用治疗已经接受单一口服降糖药物治疗的 2 型糖尿病患者。Liraglutide 控制血糖能力较二甲双胍强,两药合用,患者体质量明显降低^[21]。Sitagliptin 被 FDA 批准单药与双胍类或磺脲类二酮类联合治疗 2 型糖尿病。目前,GLP-1 对糖尿病早期患者的血糖控制及防治 DPN 的长期疗效观察还未有报道,有待进一步临床研究结果证实。

3.2 CLP-1 的神经保护作用 GLP-1 可激活周围神经多信号通路。2002 年 Nakagawa 等^[22]推测,GLP-1 对独立神经突触的形态完整性具有支持作用,同时能加强中枢神经的存活能力和可塑性。2004 年 Perry 等^[23]证实了 GLP-1R 在结节性神经元上有所表达,并推测 GLP-1 对周围神经系统也发挥了作用。在链脲霉素诱导的糖尿病大鼠模型中,DPP-IV 抑制剂可激活神经元上的 GLP-1R,调控突触的可塑性,从而减轻周围神经退行性改变^[24]。Perry 等^[25]报道,维生素 B₆ 可使神经纤维排列紊乱及轴突萎缩,而 GLP-1 可对维生素 B₆ 诱导的周围感觉神经病变起保护作用。Biswas 等^[26]报道,体外培养的 PC-12 神经元细胞和交感神经元去除神经生长因子(NGF)后,可激活凋亡前蛋白 Bim 致使神经元死亡,而加入的 GLP-1 可抑制诱导蛋白 Bim,对神经元提供持续保护作用。

GLP-1 可能是一种神经递质,营养神经细胞。Bharucha 等^[27]通过微神经照相方法观察到 GLP-1 提高了肌肉交感神经的兴奋性,McClellan 等^[28]证实体内注射 GLP-1 或 GLP-1 类似物可在突触可塑性中发挥重要作用并影响突触活动,支持了 GLP-1 为一种神经递质的理论,两者证明 GLP-1 在调节神经活动方面起重要作用。GLP-1 或 GLP-1 类似物还具有广泛的神经细胞营养特性。

动物实验已证实,GLP-1 对神经的保护作用可延缓 DPN 发病过程,对 DPN 的治疗发挥积极作用。但尚无充足的临床资料证明 GLP-1 在 DPN 中发挥的治疗作用。动物实验中神经损伤模型的建立均不能完全模拟 DPN 的病理机制和临床表现,仅通过神经病理观察或生理检测结果得出结论,并且不能充分阐明具体分子生物学机制。这说明 GLP-1 对 DPN 患者具有神经保护特点时有一定局限性。因此,GLP-1 在 DPN 神经保护作用中的机制还待进一步研究。

3.3 CLP-1 改善微血管病变的作用 GLP-1 可保护血管内皮,调节血管通透性。有报道称,血管内皮细胞中也发现 G

蛋白偶联受体介导的 GLP-1 表达,GLP-1 还能直接作用于周围血管纤维,改善内皮功能和降低内皮依赖性的血管紧张度^[29-30]。Dozier 等^[31]通过在大鼠体内注射脂多糖诱导肠系膜内皮细胞通透性发生改变评价 GLP-1 对内皮细胞的保护作用,发现 GLP-1 或 GLP-1R 激动剂在一定程度上可降低脂多糖诱导的微血管通透性,但仅有一部分作用是通过 cAMP 信号转导通路实现的。动物实验中发现,GLP-1 能舒张大鼠股动脉环,这种作用呈剂量依赖性,且不依赖血管内皮和一氧化氮^[32]。已有研究显示,患糖尿病的猫科动物中,神经微血管病变可直接导致生成髓鞘的神经纤维损伤,人类 DPN 中也相类似。

近年来,GLP-1 与微血管之间的关系被广泛探究,DPN 的发生与微血管病变的关系尤为密切。在 DPN 的靶点治疗中,GLP-1 的这种独立于代谢控制的血管调节功能也是其他降糖药物所不具备的,GLP-1 对微血管的作用可能开创一个新的治疗领域,但其调控机制仍待进一步研究。

3.4 CLP-1 调节脂类代谢 GLP-1 可调节脂类代谢。糖尿病合并高脂血症的患者使用考来替兰,能升高体内 GLP-1 含量,提示 GLP-1 可能有降脂作用。1996 年有研究显示,GLP-1 短期(7 d)干预可以降低 2 型糖尿病患者血浆内极低密度脂蛋白(VLDL)和 TG 的水平。其后陆续有实验证实 GLP-1 或 DPP-4 抑制剂能降低机体多处 TG,减少肠道对 TG 的吸收^[33-35]。Roubicek 等^[36]通过临床对 18 例血糖控制不佳的糖尿病患者予 GLP-1 类似物 exenatide 治疗 6 个月,发现 VLDL 及 TG 并没有明显变化,但升高了患者体内高密度胆固醇(HDL)的含量,降低了患者体质量及糖化血红蛋白。然而有学者认为 GLP-1 降低餐后血脂主要与抑制胃排空和刺激厌食中枢功能相关。除此之外,也有研究认为是 GLP-1 加速了餐后脂质的转运和氧化或与交感神经兴奋性相关。总之,对 GLP-1 能否降低脂质的讨论还没有达成共识,但通过观察可以肯定 GLP-1 能降低冠状动脉粥样硬化型心脏病的发病率,推测考虑 GLP-1 有降低 VLDL、TG 和增高 HDL 的功能,但还需进一步考证。在临床实验过程中,使用的 GLP-1 药物种类(用 GLP-1 类似物或 DPP-4 抑制剂)、剂量等不统一,也是造成相互可比性降低的原因之一。

3.5 CLP-1 在氧化应激中的作用 GLP-1 具有抗氧化的功能,保护中枢神经元抵御兴奋性中毒。Tomas 等^[37]通过观察心脏细胞及脉管系统发现,GLP-1 是以线粒体为靶点调节机体细胞内氧化磷酸化、糖酵解、脂肪酸氧化、能量代谢及细胞程序性死亡的。GLP-1R 激动剂 geniposide,有神经营养的特性,如诱导 PC12 神经细胞分化,阻止通过 MAP 激酶途径造成的氧化损伤^[38-39]。Oeseburg 等^[40]进行人脐静脉内分泌细胞的体外实验,用 H₂O₂ 介导氧化应激促使内分泌细胞衰老,而 GLP-1 有直接延缓其衰老的作用,并且能减轻氧化应激介导的细胞 DNA 损伤,其作用主要是通过 GLP-1 激活 cAMP/PKA 的应答和信号转导通路完成,还能诱导氧化应激抑制基因 HO-1 和 NQO1 的表达。

综上所述,DPN 为糖尿病的常见并发症之一,对 DPN 发

病机制和治疗方法的探索正不断深入。目前治疗 DPN 的方法包括控制血糖、抗氧化物治疗、AGE 抑制剂治疗、补充 NTF、神经血管修复、神经减压术、低频刺激感觉神经等多种方法,但疗效均有局限性。GLP-1 具有降低血糖浓度、保护神经细胞、改善血管病变、调节脂质代谢和抗氧化等作用,故 GLP-1 相关药物的出现对 DPN 多靶点病因治疗显得极有意义。目前,多数有关 GLP-1 在 DPN 的病因治疗中发挥作用的研究尚处于观察阶段,报道数量较少,个别实验结论尚未达成共识,具体分子机制未能具体阐明,仍有待进一步研究证实。相信临床和基础医学工作者对糖尿病及糖尿病并发症更广泛的关注,DPN 患者的生存质量和预后将会随着研究的不断深入而改善。

[参考文献]

- [1] Holst J J. The physiology of glucagon-like peptide 1[J]. *Physiol Rev*, 2007, 87: 1409-1439.
- [2] Alvarez E, Martínez M D, Roncero I, Chowen J A, García-Cuartero B, Gisbert J D, et al. The expression of GLP-1 receptor mRNA and protein allows the effect of GLP-1 on glucose metabolism in the human hypothalamus and brainstem[J]. *J Neurochem*, 2005, 92: 798-806.
- [3] Fridlyand L E, Harbeck M C, Roe M W, Philipson L H. Regulation of cAMP dynamics by Ca^{2+} and G protein-coupled receptors in the pancreatic beta-cell: a computational approach[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 293: C1924-C1933.
- [4] Li L, El-Kholy W, Rhodes C J, Brubaker P L. Glucagon-like peptide-1 protects beta cells from cytokine-induced apoptosis and necrosis: role of protein kinase B[J]. *Diabetologia*, 2005, 48: 1339-1349.
- [5] Baggio L L, Drucker D J. Biology of incretins: GLP-1 and GIP[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132: 2131-2157.
- [6] Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton S E, Ward J D, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352: 341-350.
- [7] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2009[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(Suppl 1): S13-S61.
- [8] Finucane T E. Diabetic polyneuropathy and glucose control[J]. *JAMA*, 2010, 303: 420.
- [9] Tomlinson D R, Gardiner N J. Diabetic neuropathies: components of etiology[J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2008, 13: 112-121.
- [10] Kilo S, Berghoff M, Hilz M, Freeman R. Neural and endothelial control of the microcirculation in diabetic peripheral neuropathy[J]. *Neurology*, 2000, 54: 1246-1252.
- [11] Wiggin T D, Sullivan K A, Pop-Busui R, Amato A, Sima A A, Feldman E L. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy[J]. *Diabetes*, 2009, 58: 1634-1640.
- [12] de Luis D A, Fernandez N, Arranz M L, Aller R, Izaola O, Romero E. Total homocysteine levels relation with chronic complications of diabetes, body composition, and other cardiovascular risk factors in a population of patients with diabetes mellitus type 2[J]. *J Diabetes Complications*, 2005, 19: 42-46.
- [13] Cameron N E, Cotter M A. Pro-inflammatory mechanisms in diabetic neuropathy: focus on the nuclear factor kappa B pathway[J]. *Curr Drug Targets*, 2008, 9: 60-67.
- [14] Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. Glucose metabolism and hyperglycemia[J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 87: 217S-222S.
- [15] Tsuboi T, da Silva Xavier G, Holz G G, Jouaville L S, Thomas A P, Rutter G A. Glucagon-like peptide-1 mobilizes intracellular Ca^{2+} and stimulates mitochondrial ATP synthesis in pancreatic MIN6 beta-cells[J]. *Biochem J*, 2003, 369(Pt 2): 287-299.
- [16] Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, Li Calzi S, Khoury N, Noshmeh H, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets[J]. *Endocrinology*, 2003, 144: 5149-5158.
- [17] Klonoff D C, Buse J B, Nielsen L L, Guan X, Bowlus C L, Holcombe J H, 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: 275-286.
- [18] Buse J B, Henry R R, Han J, Kim D D, Fineman M S, Baron A D, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27: 2628-2635.
- [19] DeFronzo R A, Ratner R E, Han J, Kim D D, Fineman M S, Baron A D. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28: 1092-1100.
- [20] Kendall D M, Riddle M C, Rosenstock J, Zhuang D, Kim D D, Fineman M S, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28: 1083-1091.
- [21] Nauck M A, Hompesch M, Filipczak R, Le T D, Zdravkovic M, Gumprecht J, et al. NN2211-1499 Study Group. Five weeks of treatment with the GLP-1 analogue liraglutide improves glycaemic control and lowers body weight in subjects with type 2 diabetes[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2006, 114: 417-423.
- [22] Nakagawa A, Satake H, Nakabayashi H, Nishizawa M, Furuya K, Nakano S, et al. Receptor gene expression of glucagon-like peptide-1, but not glucose-dependent insulinotropic polypeptide, in rat nodose ganglion cells[J]. *Auton Neurosci*, 2004, 110: 36-43.
- [23] Perry T, Haughey N J, Mattson M P, Egan J M, Greig N H. Protection and reversal of excitotoxic neuronal damage by glucagon-like peptide-1 and exendin-4[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 302: 881-888.
- [24] Jin H Y, Liu W J, Park J H, Baek H S, Park T S. Effect of dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) inhibitor (Vildagliptin) on peripheral nerves in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Arch Med Res*, 2009, 40: 536-544.
- [25] Perry T, Holloway H W, Weerasuriya A, Mouton P R, Duffy K, Mattison J A, et al. Evidence of GLP-1-mediated neuroprotection in an animal model of pyridoxine-induced peripheral sensory neuropathy[J]. *Exp Neurol*, 2007, 203: 293-301.
- [26] Biswas S C, Buteau J, Greene L A. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) diminishes neuronal degeneration and death caused by NGF deprivation by suppressing Bim induction[J]. *Neurochem*

- Res, 2008, 33: 1845-1851.
- [27] Bharucha A E, Charkoudian N, Andrews C N, Camilleri M, Sle-tten D, Zinsmeister A R, et al. Effects of glucagon-like peptide-1, yohimbine, and nitregeric modulation on sympathetic and parasympathetic activity in humans[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008, 295: R874-R880.
- [28] McClean P L, Gault V A, Harriott P, Hölscher C. Glucagon-like peptide-1 analogues enhance synaptic plasticity in the brain: a link between diabetes and Alzheimer's disease[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 630(1-3): 158-162.
- [29] Ban K, Noyan-Ashraf M H, Hoefler J, Bolz S S, Drucker D J, Husain M. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways [J]. *Circulation*, 2008, 117: 2340-2350.
- [30] Nyström T, Gutniak M K, Zhang Q, Zhang F, Holst J J, Ahrén B, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004, 287: E1209-E1215.
- [31] Dozier K C, Cureton E L, Kwan R O, Curran B, Sadjadi J, Victorino G P. Glucagon-like peptide-1 protects mesenteric endothelium from injury during inflammation[J]. *Peptides*, 2009, 30: 1735-1741.
- [32] Nyström T, Gonon A T, Sjöholm A, Pernow J. Glucagon-like peptide-1 relaxes rat conduit arteries *via* an endothelium-independent mechanism[J]. *Regul Pept*, 2005, 125(1-3): 173-177.
- [33] Sebkova E, Christ A D, Boehringer M, Mizrahi J. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors: the next generation of new promising therapies for the management of type 2 diabetes[J]. *Curr Top Med Chem*, 2007, 7: 547-555.
- [34] Mathieu C. The scientific evidence: vildagliptin and the benefits of islet enhancement[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11(Suppl 2): 9-17.
- [35] Hsieh J, Longuet C, Baker C L, Qin B, Federico L M, Drucker D J, et al. The glucagon-like peptide 1 receptor is essential for postprandial lipoprotein synthesis and secretion in hamsters and mice[J]. *Diabetologia*, 2010, 53: 552-561.
- [36] Rouček T, Mráz M, Bártlová M, Kaválková P, Haluzíková D, Trachta P, et al. The influence of 6-months treatment with exenatide on type 2 diabetes mellitus compensation, anthropometric and biochemical parameters[J]. *Vnitr Lek*, 2010, 56: 15-20.
- [37] Tomas E, Habener J F. Insulin-like actions of glucagon-like peptide-1: a dual receptor hypothesis [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2010, 21: 59-67.
- [38] Liu J, Zheng X, Yin F, Hu Y, Guo L, Deng X, et al. Neurotrophic property of geniposide for inducing the neuronal differentiation of PC12 cells[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2006, 24: 419-424.
- [39] Liu J, Yin F, Zheng X, Jing J, Hu Y. Geniposide, a novel agonist for GLP-1 receptor, prevents PC12 cells from oxidative damage *via* MAP kinase pathway[J]. *Neurochem Int*, 2007, 51(6-7): 361-369.
- [40] Oeseburg H, de Boer R A, Buikema H, van der Harst P, van Gilst W H, Silljé H H. Glucagon-like peptide 1 prevents reactive oxygen species-induced endothelial cell senescence through the activation of protein kinase A[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30: 1407-1414.

[本文编辑] 贾泽军

• 书 讯 •

《神经外科疾病病例解析》已出版

本书由张品元等主编,第二军医大学出版社出版,ISBN 978-7-5481-0170-3,32开,定价:27.00元。

本书以神经外科常见的病例为引子,选用经手医治的典型病例60多个,在“真实性、实用性、科学性”的基础上,从病例介绍、检查、诊断思维、治疗、讨论、临床相关知识等方面分别进行了详细的阐述。本书旨在通过典型病例,用层层分析的方法作广泛深入的讨论,并与相关的临床和基础问题进行横向联系,理论与实际相结合,使年轻医生和医学生能从中学习到临床逻辑思维方法,提高分析判断的能力。本书适合医学高职、高专护理及相关专业的学生使用,也可供临床医师、护士参考。本书由第二军医大学出版社发行科发行,全国各大书店均有销售。

通讯地址:上海市翔殷路800号,邮编:200433

邮购电话:021-65344595,65493093

<http://www.smmup.com>