

GLP-1 受体激动剂对肥胖小鼠肝脏脂肪变性的影响*

王霞¹, 何詠¹, 梁利波², 张玫¹, 李舍予³, 李双庆², 安振梅³, 黄亨建^{1△}

1. 四川大学华西医院 实验医学科(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 全科医学科(成都 610041);

3. 四川大学华西医院 内分泌代谢科(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨胰高血糖素样肽 1(GLP-1)受体激动剂艾塞那肽对肥胖小鼠肝脏脂肪变性及肝功能的影响。**方法** 将 8 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠随机分为普通饲料组(NG)和高脂饲料组(HG)喂养 12 周, HG 组肥胖模型建模成功后再随机分为高剂量艾塞那肽组[H 组, 腹腔注射 0.02 $\mu\text{g}/(\text{g} \cdot \text{d})$, 高脂饲料喂养]、低剂量艾塞那肽组[L 组, 腹腔注射 0.01 $\mu\text{g}/(\text{g} \cdot \text{d})$, 高脂饲料喂养]、生理盐水对照组(NS 组, 腹腔注射等量生理盐水, 高脂饲料喂养)、饮食干预组(D 组, 更换为普通饲料喂养)、高脂对照组(M 组, 继续高脂饲料喂养)进行干预, 干预 4 周; NG 组继续喂养 4 周。干预 4 周后分别测量各组小鼠的血清生化指标, 包括血脂、肝功能、血糖(Glu)、尿酸(SUA)、胰岛素(INS), 计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), 观察体质量变化情况, 并取肝组织行 HE 染色, 评估脂肪变性程度。**结果** 治疗 4 周后, NS 组、M 组小鼠体质量均较治疗前增加($P < 0.001$); H、L、D 组小鼠体质量均较治疗前降低, 且 H 组小鼠体质量降低较 L 组及 D 组明显($P < 0.05$)。H 组、L 组、M 组、NS 组丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平低于 NG 组($P < 0.05$)。饮食治疗和药物治疗都可降低三酰甘油(TG)和总胆固醇(TC)至正常水平[NS 组高于 NG 组($P < 0.05$), NG 组与 H 组、L 组、D 组的差异无统计学意义($P > 0.05$)], 但 H 组、L 组和 D 组在 TC、TG 水平的组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。高剂量药物治疗存在 SUA 水平升高的风险[H 组 SUA 水平高于其余各组($P < 0.05$)]。门冬氨酸氨基转移酶(AST)、Gly、HOMA-IR、脂肪酶(LIP)、淀粉酶(AMY)各组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。饮食治疗和药物治疗均可改善肝组织的脂肪变性[NS 组脂肪变性评分高于 NG 组($P < 0.05$), H、L、D 组脂肪变性评分与 NG 组差异无统计学意义($P > 0.05$)]。**结论** 高剂量 GLP-1 受体激动剂能有效降低肥胖小鼠体质量, 但在改善血脂和肝细胞脂肪变性方面与饮食干预差别不大。

【关键词】 肥胖 GLP-1 受体激动剂 肝脏脂肪变性

The Preliminary Investigation of GLP-1 Receptor Agonist on Liver Steatosis in Obese Mice WANG Xia¹, HE He¹, LIANG Li-bo², ZHANG Mei¹, LI She-yu³, LI Shuang-qing², AN Zhen-mei³, HUANG Heng-jian^{1△}. 1. Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of General Practice, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Department of Endocrinology and Metabolism, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: huanghenjian@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist, exenatide, on liver function and steatosis in obese mice. **Methods** Male c57BL/6J mice (8 weeks old) were divided into high-fat-diet group (for obesity model construction) and chow diet group. 12 weeks later, mice of high-fat diet group were randomly divided into high-dose exenatide group [H group, intraperitoneal injection 0.02 $\mu\text{g}/(\text{g} \cdot \text{d})$, high-fat-diet], low-dose exenatide group [L group, intraperitoneal injection 0.01 $\mu\text{g}/(\text{g} \cdot \text{d})$, high-fat-diet], saline group (NS group, intraperitoneal injection of saline, high-fat-diet), diet control group (D group, shifted to chow diet) and high-fat control group (M group, high-fat-diet) for 4-week treatments, respectively. The body mass and serum biochemical indicators of were detected. Liver tissues were stained with HE, and steatosis score was measured. **Results** After 4-week treatments, H group showed more body mass loss than L group and D group ($P < 0.05$). The serum alanine aminotransferase (ALT) level of NG group was higher than that of H, L, M, and NS groups ($P < 0.05$). Serum cholesterol and triglyceride declined to normal levels by diet intervention or drug treatment. High-dose exenatide treatment ran a risk of increasing serum uric acid level. The serum levels of aspartate aminotransferase (AST), glucose, homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR), lipase,

* 国家自然科学基金青年项目(No. 81501800 和 No. 81400811)资助

△ 通信作者, E-mail: huanghenjian@sina.com

and amylase had no significant differences between groups ($P>0.05$). Hepatic steatosis score was reduced by diet intervention or drug treatment. **Conclusion** High-dose exenatide treatment can effectively reduce body mass of obese mice, but it has little difference when compared with dietary intervention in improving blood fat and liver steatosis.

【Key words】 Obesity GLP-1 receptor agonist Hepaticsteatosis

肥胖是心血管疾病及糖尿病的高危因素,脂肪在肝脏蓄积时表现为非酒精性脂肪肝,胰岛素抵抗可能为肥胖和非酒精性脂肪肝共同的病理基础。胰高血糖素样肽 1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)是一种小肠 L 细胞分泌的肠道激素,可以通过与存在于胰腺、胃肠道、大脑、心脏的受体结合发挥调节血糖、调节脂代谢的作用。艾塞那肽是 GLP-1 受体激动剂,具有葡萄糖依赖性促胰岛素分泌降糖作用,是重要的 2 型糖尿病治疗药物,特别对肥胖 2 型糖尿病的体质量控制具有良好的疗效^[1]。同时有研究提示艾塞那肽能显著降低肥胖或者超重的非糖尿病患者体质量^[2],其减重机制及改善肝脏脂肪变性机制尚不清楚。本研究通过建立肥胖小鼠模型评价 GLP-1 对减轻体质量的作用及改善脂质对肝细胞的毒性作用。

1 材料和方法

1.1 实验动物和饲料

选取 8 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠 27 只,小鼠及饲料均购自成都达硕实验动物有限公司,生产许可证号:AYXK(川)2008-09B。

1.2 主要仪器和试剂

血清学指标测定采用罗氏 COBAS 8000 全自动生化分析仪,试剂及校准品均采用罗氏原装配套试剂及校准品。实验室通过美国病理学家协会(College of American Pathologists, CAP)认可,实验所有分析指标均通过 CAP 能力验证。小鼠胰岛素试剂盒购自上海通蔚实业有限公司。

1.3 实验方法

1.3.1 分组和取材 8 周龄 C57BL/6J 小鼠根据体质量采用随机分组的方法分为高脂饲料组(HG)22 只、普通饲料对照组(NG)5 只,饲养于 SPF 级环境,两组小鼠间体质量差异无统计学意义($P>0.05$)。分别采用高脂饲料(脂肪含量 60%)、普通饲料(脂肪含量 10%)喂养 12 周,建立肥胖模型。成功模标准:肥胖度大于 20%,肥胖度(%)=(实验组平均体质量-对照组平均体质量)/对照组平均体质量 $\times 100\%$ 。造模成功后,高脂组随机分为 5 组:

高剂量艾塞那肽组〔H 组,继续高脂饮食,腹腔注射 0.02 $\mu\text{g}/(\text{g}\cdot\text{d})$ 〕、低剂量艾塞那肽组〔L 组,继续高脂饮食,腹腔注射 0.01 $\mu\text{g}/(\text{g}\cdot\text{d})$ 〕、生理盐水对照组(NS 组,继续高脂饮食,腹腔注射等量生理盐水)、饮食干预组(D 组,更换为普通饲料喂养,不注射)、高脂对照组(M 组,继续高脂饮食,不注射)进行干预,干预 4 周;NG 组继续喂养 4 周,不注射。每周测量小鼠体质量。干预 4 周后,小鼠行麻醉后处死,取肝脏组织做 HE 染色观察小鼠肝脏脂肪变性,眼眶取血检测相关指标。

1.3.2 血清学指标 干预 4 周后,采用酶法检测血清三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、淀粉酶(AMY)、脂肪酶(LIP)、血糖(Glu)、尿酸(SUA),ELISA 方法测胰岛素(INS),并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。HOMA-IR=空腹胰岛素(mU/L) $\times$ 空腹血糖(mmol/L) $\div 22.5$ 。

1.3.3 肝脏 HE 染色 干预 4 周后,取各组小鼠肝脏左叶用体积分数为 10%甲醛固定,从肝左叶中部做横切面取材,常规制片,HE 染色。镜下(400 $\times$)连续观察整张组织切片,观察肝细胞变性(脂肪变性)程度,并同时评分记录(5 个视野):无肝细胞脂肪变性为 0 分,偶见肝细胞脂肪变性为 1 分,灶状肝细胞脂肪变性占整个视野的 1/3 以内为 2 分,脂肪变性肝细胞占 1/3 以上为 3 分,肝细胞弥漫脂变为 4 分。最终取 5 个视野评分的平均值行统计学分析。

1.4 统计学方法

计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。小鼠治疗前后体质量比较采用配对 t 检验,组间比较采用 ANOVA 方差分析,进一步两两比较采用 LSD 法。非参数资料采用 Kruskal-Wallis H 秩和检验(INS 不符合方差齐性检验,肝脏 HE 染色脂肪变性评分为非参数资料)。 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 治疗前后小鼠体质量变化情况

治疗前,NG 组小鼠体质量低于其余各组($P<$

0.05)。而 HG 各亚组小鼠治疗前体质量差异无统计学意义($P>0.05$)。

治疗后,HG 组小鼠体质量仍高于 NG 组($P<0.05$)。NS 组、M 组小鼠体质量高于其余各组($P<0.05$)。

NG 组小鼠治疗前后的体质量变化无统计学意义($P>0.05$)。HG 各亚组治疗前后的体质量增减

量均有变化($P<0.001$):H、L、D 组小鼠体质量降低,其中 H 组小鼠体质量降低量较 L 组及 D 组明显($P<0.05$),L 组、D 组间体质量降低量无明显差异($P>0.05$);NS 组、M 组小鼠体质量均增加($P<0.001$),但两组间增加量差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 血清学指标的比较

表 1 治疗前后小鼠体质量变化情况
Table 1 Changes of body mass after treatment

Group	n	Before treatment/g	After treatment/g	After treatment—before treatment	
				Value/g	P
HG					
H	4	35.98±0.92 [*]	28.47±2.05 ^{*·●}	−7.51±1.80	<0.001
L	5	34.73±1.96 [*]	30.65±1.36 ^{*·●}	−4.07±1.66 [#]	<0.001
NS	5	35.26±1.04 [*]	37.74±1.06 [*]	2.48±0.63	<0.001
D	3	35.63±1.73 [*]	30.65±3.19 ^{*·●}	−4.98±1.47 [#]	<0.001
M	5	35.43±1.35 [*]	37.89±1.39 [*]	2.45±0.60	<0.001
NG	5	23.21±1.56	25.11±1.44 [●]	1.90±1.98	0.098

^{*} $P<0.05$, vs. NG group; [●] $P<0.05$, vs. NS group; [#] $P<0.05$, vs. H group

治疗 4 周后各组间 AST、Glu、HOMA-IR、LIP、AMY 差异无统计学意义($P>0.05$),ALT、TG、TC、SUA、INS 比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

进一步两两比较发现,NG 组 ALT 水平高于 H 组、L 组、NS 组、M 组($P<0.05$),NG 组和 D 组差异无统计学意义($P>0.05$),H 组、L 组、NS 组、M 组 4 组间 ALT 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。

NS 组 TG、TC 水平高于 H 组、D 组、NG 组($P<0.05$),H、L、D、NG 组 TG、TC 水平差异无统计学意义($P>0.05$),L 组 TG 水平低于 NS 组,M 组 TC 水平与 NS 组无明显差异($P>0.05$),但 M 组 TG 水平低于 NS、NG 组($P<0.05$)。M 组 INS 水平高于 NG 组($P<0.05$);H 组 SUA 水平高于其余各组($P<0.05$)。

2.3 各组小鼠肝脏 HE 染色结果

表 2 干预 4 周后小鼠生化指标变化情况
Table 2 Effects of GLP-1 on metabolic profiles in obese mice

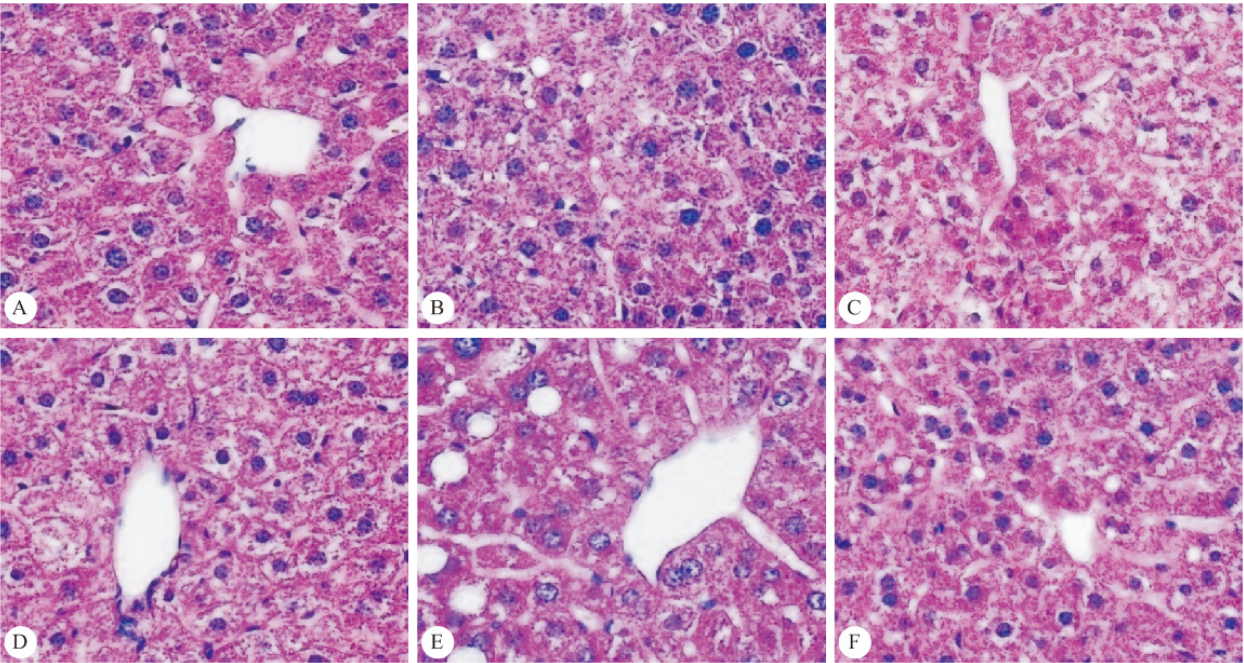
Item	HG group					NG group (n=5)	P
	H (n=4)	L (n=5)	NS (n=5)	D (n=3)	M (n=5)		
ALT/(IU/L)	43±15 [*]	36±15 [*]	48±11 [*]	60±20 [△]	32±13 [*]	68±28	0.040
TG/(mmol/L)	1.25±0.29 [●]	1.62±0.58	2.08±0.49 [*]	1.17±0.29 [●]	1.14±0.19 [*]	1.76±0.57 ^{●·△}	0.023
TC/(mmol/L)	2.55±0.29 [●]	2.54±0.57 [●]	3.58±0.61 [*]	1.90±0.26 ^{●·△}	3.10±0.23	2.62±0.33 [●]	0.007
SUA/(μmol/L)	205.00±62.45	92.00±27.75 [#]	114.00±27.02 ^{*·#}	80.00±26.46 [#]	80.00±27.39 [#]	46.00±32.86 [#]	<0.001
INS/(mIU/L)	2.21±0.44	2.57±0.09	2.51±0.20	2.57±0.20	3.67±1.65 [*]	2.17±0.04	0.017
AST/(IU/L)	245±87	274±126	206±84	206±51	166±38	232±96	0.285
Glu/(mmol/L)	10.35±3.01	10.10±1.73	10.60±0.91	11.33±0.99	10.18±2.53	7.38±1.40	0.087
LIP/(IU/L)	88±22	72±27	90±34	87±32	72±17	120±41	0.188
AMY/(IU/L)	2 450±456	2 816±685	2 908±253	2 386±255	2 510±279	2 544±595	0.507
HOMA-IR	1.023±0.307	1.159±0.212	1.179±0.114	1.299±0.198	1.671±0.936	0.711±0.139	0.067

ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; TG: Triglyceride; TC: Total cholesterol; SUA: Serum uric acid; INS: Insulin; Glu: Glucose; LIP: Lipase; AMY: Amylase; IR: Insulin resistance. ^{*} $P<0.05$, vs. NG group; [#] $P<0.05$, vs. H group; [△] $P<0.05$, vs. M group; [●] $P<0.05$, vs. NS group

M、NS 组小鼠肝脏组织呈弥漫性脂肪变性;药物干预组小鼠肝脏组织脂肪变性较轻,偶可见灶状肝细胞脂肪变,H 组、L 组间无明显差异;D 组小鼠

肝脏组织脂肪变性仍大于 1/3;NG 组小鼠肝组织无明显改变。见附图。

2.4 各组小鼠肝脏脂肪变性评分比较



附图 小鼠肝脏 HE 染色结果。×400

Fig HE staining results of liver tissues in mice after intervention. ×400

A: H group; B: L group; C: NS group; D: D group; E: M group; F: NG group

对各组小鼠肝脏脂肪变性的评分行秩和检验,差异有统计学意义($P<0.05$)。M、NS 组脂肪变性评分高于 NG 组($P<0.05$),H、L、D 组脂肪变性评分与 NG 组差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

3.1 肥胖与 GLP-1 受体激动剂

随着生活方式的改变,肥胖逐渐成为世界性的健康问题,受到越来越多的关注,肥胖的病因复杂,与多种因素有关,肥胖的诊断主要以体质量指数(body mass index,BMI)来衡量。据世界卫生组织 2015 年报道有超过 6 亿人口面临着肥胖问题,约有 280 万人每年死于肥胖相关并发症^[3],我国近年来已经迅速成为肥胖发病率偏高的国家之一,据 2014 年国家体育总局发布的国民体质监测公报显示:2014 年成年人和老年人的超重率分别为 32.7%和 41.6%,成年人和老年人的肥胖率分别为 10.5%和 13.9%,比 2010 年分别增长 0.6 和 0.9 个百分点。超重与肥胖问题已经成为影响我国成年人、老年人群体质的突出问题。

有研究表明肥胖患者 GLP-1 受体激动剂活性或总量下降^[4],其原因可能是碳水化合物刺激 GLP-1 受体激动剂分泌的能力下降或者游离脂肪酸抑制了 GLP-1 受体激动剂的分泌^[5]。由于 GLP-1 受体激动剂受体广泛分布于胃、十二指肠、丘脑、下丘脑

等部位,所以其功能不仅限于胰岛细胞,有着广泛的运用前景。

对于肥胖患者常见的治疗方法有饮食控制、药物治疗、运动治疗,艾塞那肽作为重要的降糖药物,越来越多的运用到肥胖型 2 型糖尿病的治疗,在控制患者血糖的同时还能保证患者的体质量达标。本研究中发现 H 组小鼠体质量降低情况优于 L 组,而 L 组与 D 组体质量变化量比较无统计学意义,这提示我们在治疗肥胖患者时有必要寻求最佳治疗量,对于轻度肥胖患者而言可能通过非药物治疗就能达到治疗目的。

3.2 GLP-1 受体激动剂对肥胖小鼠肝脏代谢的影响

由于脂肪的过度蓄积,肥胖患者的生理功能受到不同程度损害,当脂肪在肝细胞内过度沉积时会发展为非酒精性脂肪肝病,引起 ALT、AST 升高,而艾塞那肽能显著降低非酒精性脂肪肝患者的 ALT 水平^[6]。理论上,HG 组所有亚组 ALT、AST 都应该比 NG 组高,而本研究却发现与之不符的结果:NG、D 组 ALT 水平高于其余组。这种结果与理论有差异,猜测可能是由于 NG 组小鼠饮食未能满足其能量代谢需求,因而小鼠的肝脏代谢增强,从而影响肝脏酶学变化,但此假设需要进一步验证。

肥胖是 2 型糖尿病的独立危险因素,肥胖与 2 型糖尿病都存在胰岛素抵抗^[7]。本研究 HOMA-

IR、GLU 水平并未表现出组内差异,这可能与本研究对象为单纯肥胖模型有关,肥胖小鼠还未达到糖尿病的诊断标准。在糖尿病患者中,当血糖浓度调节到一定程度后,GLP-1 受体激动剂不再刺激胰岛素分泌,即艾塞那肽不增加低血糖风险^[8]。本研究中,M 组 INS 水平高于 NG 组,提示艾塞那肽可能改善 β 细胞功能,改善胰岛素抵抗,增加胰岛素敏感性^[9],胰岛素敏感性增加或者含量升高会降低 TG 水解,并促进游离脂肪酸再酯化,从而促进脂肪的合成和储存,其可能的机制为通过 Wnt/ β -catenin、PI3K/AK 等信号通路促进 β 细胞增殖作用,抑制凋亡^[10],这也意味着艾塞那肽长期治疗更有利于改善 β 细胞功能^[11]。

本研究中 NS 组 TG、TC 水平高于 H 组、NG 组,提示艾塞那肽同时可能具有调节脂代谢的作用^[12],然而本研究并没发现 H 组、L 组、D 组的血清学组内差异,提示在治疗肥胖有效的情况下 3 种干预方式均能达到血脂达标的目的,然而目前尚未出现艾塞那肽治疗的具体疗效评价标准从而避免过度的药物干预,还需要进一步研究。本研究中还发现 M 组 TG 水平低于 NG、NS 组,猜测可能是脂质大量沉积在肝脏,血清中 TG 水平反而不高;对于部分肥胖患者来说血清 TG 水平始终位于低值;另外 TG 水平受空腹时间影响,实验处理 M 组小鼠最晚,可能会对实验结果造成影响,争取后续研究能改进。有研究显示,在体质量超重的 2 型糖尿病患者中 GLP-1 受体激动剂可能通过减轻体质量从而改善肝脏脂肪含量^[13]。但本研究发现,H 组、L 组小鼠肝脏脂肪变性程度与 NG 组差异无统计学意义,而 M 组、NS 组脂肪变性评分高于 NG 组,这提示艾塞那肽可能直接作用于肝脏改善肝细胞的脂肪变性和脂质毒性,但其具体作用机制尚不明确,有待进一步相关的细胞实验的机制研究。

代谢综合征患者常合并高尿酸血症,因此我们将其纳入研究。国内外大量流行病学和临床研究显示,高尿酸血症与高血压、冠心病、动脉粥样硬化、心力衰竭和心肌梗死以及脑卒中等众多心血管疾病密切相关,甚至是上述疾病独立的危险因素^[14]。本研究中 H 组小鼠 SUA 水平较其他组高,猜测大剂量的 GLP-1 激动剂可能会影响肾脏排泄,从而影响尿酸的代谢,而低剂量药物对肾脏 SUA 排泄影响小,因此对血尿酸影响小。但目前并未报道艾塞那肽与尿酸相关的研究,具体机制有待进一步发现,同时本研究为动物实验,其在人体的药代动力学机制有待

进一步大样本量的前瞻性研究。

目前研究认为,胰岛素抵抗和脂质代谢紊乱可能是非酒精性脂肪肝病的启动因素。胰岛素抵抗和脂质毒性抑制相关脂肪酶的活性,本研究发现各组间 LIP 水平差异无统计学意义,可能由于小鼠肝脏仍处于功能代偿阶段,酶活性未完全受抑制。NAKAJIMA^[15]认为低水平的淀粉酶可能使中重度脂肪肝的风险增加。本研究中 NG 和 HG 各亚组的 AMY 变化并无规律且组间差异无统计学意义,可能由于分组时并未严格考虑脂肪变性程度,且样本量的限制,因此,其具体变化规律有待进一步的研究。

综上,通过本研究发现 GLP-1 可能有治疗肥胖的价值,但合适的剂量浓度、给药方式的改进有待进一步研究。肥胖的发生有复杂的机制,治疗肥胖的过程也不能仅仅依靠药物治疗,同时还需要改善生活方式、加强锻炼、加强教育等综合治疗。

参 考 文 献

- [1] DE LAPERTOSA SB, FRECHTEL G, HARDY E, *et al.* The effects of exenatide twice daily compared to insulin lispro added to basal insulin in Latin American patients with type 2 diabetes: a retrospective analysis of the 4B trial. *Diabetes Res Clin Pract*, 2016 (122): 38-45 [2016-10-01]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2016.10.001>. doi: 10.1016/j.diabres.2016.10.001.
- [2] SU N, LI Y, XU T, *et al.* Exenatide in obese or overweight patients without diabetes: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*, 2016 (219): 293-300 [2016-03-08]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.028>. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.028.
- [3] World health organization. Obesity. [2015-08-24]. <http://www.who.int/topics/obesity/en/>.
- [4] KNOP FK, AABOE K, VILSBOLL T, *et al.* Impaired incretin effect and fasting hyperglucagonaemia characterizing type 2 diabetic subjects are early signs of dysmetabolism in obesity. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14(6): 500-510.
- [5] RANGANATH L, NORRIS F, MORGAN L, *et al.* Inhibition of carbohydrate-mediated glucagon-like peptide-1 (7-36) amide secretion by circulating non-esterified fatty acids. *Clin Sci (Lond)*, 1999, 96(4): 335-342.
- [6] BERGENSTAL RM, LI Y, PORTER TK, *et al.* Exenatide once weekly improved glycaemic control, cardiometabolic risk factors and a composite index of an HbA1c < 7%, without weight gain or hypoglycaemia, over 52 weeks. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(3): 264-271.
- [7] OWENS DR, MONNIER L, BOLLI GB. Differential effects of GLP-1 receptor agonists on components of dysglycaemia in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*, 2013, 39(6): 485-496.

- 2006,16(2):134-140.
- [25] LEI H, WANG J, LU P, *et al.* BMP10 inhibited the growth and migration of gastric cancer cells. *Tumour Biol*,2016,37(3):3025-3031.
- [26] LIU H, BAO D, XIA X, *et al.* An unconventional role of BMP-Smad1 signaling in DNA damage response;a mechanism for tumor suppression. *J Cell Biochem*,2014,115(3):450-456.
- [27] BRETON G, YASSINE-DIAB B, COHN L, *et al.* SiRNA knockdown of PD-L1 and PD-L2 in monocyte-derived dendritic cells only modestly improves proliferative responses to Gag by CD8(+) T cells from HIV-1-infected individuals. *J Clin Immunol*,2009,29(5):637-645.
- [28] TANIGUCHI T, OGASAWARA K, TAKAOKA A, *et al.* IRF family of transcription factors as regulators of host defense. *Annu Rev Immunol*,2001(19): 623-655[2016-07-21]. <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.immunol.19.1.623>.
- [29] BYRD-LEIFER CA, BLOCK EF, TAKEDA K, *et al.* The role of MyD88 and TLR4 in the LPS-mimetic activity of Taxol. *Eur J Immunol*,2001,31(8):2448-2457.
- [30] ZIMMER SM, LIU J, CLAYTON JL, *et al.* Paclitaxel binding to human and murine MD-2. *J Biol Chem*,2008,283(41):27916-27926.
- [31] KARAKHANOVA S, MEISEL S, RING S, *et al.* ERK/p38 MAP-kinases and PI3K are involved in the differential regulation of B7-H1 expression in DC subsets. *Eur J Immunol*,2010,40(1):254-266.
- [32] LEE SJ, JANG BC, LEE SW, *et al.* Interferon regulatory factor-1 is prerequisite to the constitutive expression and IFN-gamma-induced upregulation of B7-H1 (CD274). *FEBS Lett*,2006,580(3):755-762.
- [33] KLEINERT H, SCHWARZ PM, FÖRSTERMANN U. Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase. *Biol Chem*,2003,384(10/11):1343-1364.
- [34] EMENS LA. Chemoimmunotherapy. *Cancer J*,2010,16(4):295-303.
- [35] LI B, YANG Y, JIANG S, *et al.* Adenovirus-mediated overexpression of BMP-9 inhibits human osteosarcoma cell growth and migration through downregulation of the PI3K/AKT pathway. *Int J Oncol*,2012,41(5):1809-1819.
- [36] SABADO RL, BHARDWAJ N. Directing dendritic cell immunotherapy towards successful cancer treatment. *Immunotherapy*,2010,2(1):37-56.

(2016-07-10 收稿,2016-10-27 修回)

编辑 沈 进

(上接第 32 页)

- [8] YUAN GH, SONG WL, HUANG YY, *et al.* Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy in obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes; a randomized, 26 weeks metformin controlled, parallel-group study. *Chin Med J (Engl)*,2012,125(15):2677-2681.
- [9] SEGHERI M, REBELOS E, GASTALDELLI A, *et al.* Direct effect of GLP-1 infusion on endogenous glucose production in humans. *Diabetologia*,2013,56(1):156-161.
- [10] BUNCK MC, CORNER A, ELIASSON B, *et al.* Effects of exenatide on measures of β -cell function after 3 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*,2011,34(9):2041-2047.
- [11] ARMSTRONG MJ, HULL D, GUO K, *et al.* Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*,2016,64(2):399-408.
- [12] PETIT JM, CERCUEIL JP, LOFFROY R, *et al.* Effect of liraglutide therapy on liver fat content in patients with inadequately controlled type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016; jc20162775 [2016-10-04]. <http://press.endocrine.org/doi/pdf/10.1210/jc.2016-2775>. doi: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2016-2775>.
- [13] CHAURASIA B, KADDAI VA, LANCASTER G. *et al.* Adipocyte ceramides regulate subcutaneous adipose browning, inflammation, and metabolism. *Cell Metab*,2016,24(6):820-834.
- [14] SO A, THORENS B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest*,2010,120(6):1791-1799.
- [15] NAKAJIMA K, OSHIDA H, MUNEYUKI T, *et al.* Independent association between low serum amylase and non-alcoholic fatty liver disease in asymptomatic adults: a cross-sectional observational study. *BMJ Open*,2013(3):e002235 [2013-01-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3549261/pdf/bmjopen-2012-002235.pdf>. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002235.

(2016-11-07 收稿,2016-11-27 修回)

编辑 吕 熙