文章编号:1000-5404(2010)20-2201-04

论著

Exenatide对胰岛素抵抗大鼠胰岛素敏感性及脂联素、瘦素水平的影响

谭兴容[1],杨刚毅[2],李 伶[3],王 毅[1],方 超[1],李生兵[2],李 钶[2] (400700 重庆,重庆市第九人民医院内分泌科[1];400010 重庆,重庆医科大学附属第二医院内分泌科[2];400016 重庆,重庆医科大学检验系临床生化教研室,教育部实验诊断重点实验室[3])

【摘要】 **目的** 探讨Exenatide对高脂诱导胰岛素抵抗(insulin resistance,IR)大鼠胰岛素敏感性及血浆脂联素、瘦素水平的影响。**方法** 将69只清洁级健康雄性(SD)大鼠分为对照组(NC组,$n=22$),高脂组(HF组,$n=23$),Exenatide治疗组(HE组,$n=24$)。高脂诱导胰岛素抵抗大鼠给予Exenatide 10周后,采用扩展胰岛素钳夹技术测定机体胰岛素敏感性和糖脂代谢,并观察血浆脂联素、瘦素水平的变化。**结果** 高脂诱导IR大鼠经Exenatide处理(HE组)后,Lee's指数、空腹血浆游离脂肪酸(FFA)、甘油三酯(TG)、总胆固醇酯(TC)、低密度脂蛋白(LDL)明显降低($P<0.01$),高密度脂蛋白(HDL)明显升高($P<0.01$)。同时,HE组血浆脂联素水平明显升高($P<0.01$),瘦素水平明显降低($P<0.01$)。在钳夹稳态时,高脂组(HF)与对照组(NC)相比,血浆FFA、胰岛素(INS)水平均明显升高($P<0.01$),葡萄糖输注率(GIR)、葡萄糖清除率(G_{Rd})明显降低($P<0.01$),且胰岛素对肝糖输出(HGP)的抑制作用明显障碍(仅抑制16%)。经Exenatide处理后,血浆FFA、INS水平则明显降低($P<0.01$),G_{Rd}、GIR明显升高($P<0.01$),胰岛素对HGP的抑制作用明显增强(抑制67%)。**结论** Exenatide处理可能通过下调血浆瘦素水平和上调血浆脂联素水平,改善糖脂代谢而使机体胰岛素敏感性增加。

【关键词】 Exenatide;胰岛素抵抗;胰岛素敏感性;脂联素;瘦素
【中图法分类号】 R589;R363.27;R977.6 **【文献标志码】** A

Exenatide improves insulin sensitivity of insulin resistant rats by decreasing plasma adiponectin and increasing leptin levels

Tan Xingrong[1], Yang Gangyi[2], Li Ling[3], Wang Yi[1], Fang Chao[1], Li Shengbing[2], Li Ke[2] ([1]Department of Endocrinology, 9th People's Hospital of Chongqing, Chongqing, 400700; [2]Department of Endocrinology, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400010; [3]Department of Clinical Biochemistry, Key Laboratory of Clinical Laboratory Diagnosis of Ministry of Education, Faculty of Laboratory Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effects of exenatide on the plasma levels of adiponectin (ADI) and leptin (LEP) and on insulin sensitivity in insulin resistant rats induced by high fat diet. Methods A total of 69 health male rats were divided into control group ($n=22$, normal chow), and high fat group ($n=23$, high fat diet) and exenatide treatment group ($n=24$, high fat diet with exenatide treatment). All rats were fed with corresponding diet for 20 weeks. Insulin resistance was found in 2 later groups after 10 weeks' high fat diet, and then exenatide (2 μg/kg, ip, twice a day) or normal saline (at same volume and time) were injected for 10 weeks. The insulin sensitivity and glucose lipid metabolism in awaken rats were evaluated by hyperinsulinemic-euglycemic clamp technique combined with 3-[^{3}H] glucose as a tracer. In addition, plasma ADI and leptin levels were measured by ELISA. Results Plasma free fatty acids (FFA), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), and low density lipoprotein (LDL) levels were significantly reduced in high fat rats after exenatide treatment ($P<0.01$), however plasma high density lipoprotein (HDL) level were significantly increased in exenatide treatment group ($P<0.01$). In addition, plasma leptin levels was also significantly reduced, and plasma ADI levels was significantly increased in exenatide treatment group ($P<0.01$). During the clamp steady-state, there was a significant increase in plasma FFA and insulin and a significant decrease in glucose infusion rate (GIR), glucose disposal rate (G_{Rd}) in high fat group compared to control group ($P<0.01$). The suppressive effect of insulin on hepatic glucose production (HGP) was significantly blunted (only 16%) in high fat group. In exenatide treatment group, plasma insulin and FFA levels were significantly

【基金项目】 国家自然科学基金(30270631,30370671);国家教委春晖计划(2003-56)
【通信作者】 王 毅,电话:(023)68867917,E-mail:wangy-med@sohu.com

decreased ($P<0.01$), GIR and G_{Rd} were significantly increased ($P<0.01$), and HGP was suppressed by 67%. **Conclusion** Exenatide treatment may ameliorate high fat diet-induced insulin resistance by reducing leptin level, elevating adiponectin level and thus improving glucose-lipid metabolism.

[Key words] exenatide; insulin resistance; insulin sensitivity; adiponectin; leptin

Supported by the National Natural Science Foundation of China (30270631, 30370671) and the Chunhui Plan of Ministry of Education (2003-56). Corresponding author: Wang Yi, Tel: 86-23-68867917, E-mail: wangy-med@sohu.com

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是代谢综合征、糖尿病和动脉粥样硬化的共同病理生理改变。糖尿病和代谢综合征的关系是复杂的,肥胖是中心环节。与肥胖有关的脂肪细胞因子通过调节免疫和炎症反应等途径参与胰岛素抵抗及其相关疾病如代谢综合征、2型糖尿病的发生、发展。艾塞那肽(Exenatide)是从南美洲一种毒蜥的唾液中分泌的胰升糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1,GLP-1)的长效类似物 Exendin-4 的人工合成产物。Kolterman 等[1]研究显示 Exenatide 具有葡萄糖依赖性的促胰岛素分泌、延缓胃排空、抑制胰高糖素分泌及减少肝糖输出等作用。近年的研究表明,它还能促进 β 细胞的增殖与再生,改善胰岛素的敏感性[2,3]。但其改善机体胰岛素敏感性的机制并不十分清楚。为此,本研究探讨了高脂诱导胰岛素抵抗(IR)大鼠在 Exenatide 干预下,机体糖脂代谢和血浆脂联素、瘦素水平的变化及其对胰岛素敏感性的影响。进一步探索血清脂联素和瘦素在肥胖与胰岛素抵抗发病机制中可能的作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物

4 周龄清洁级健康雄性(SD)大鼠 69 只,体质量 120 ~ 130 g。适应性喂养 1 周后,对照组(NC 组)22 只,给予常规饮食(碳水化合物 60%,蛋白质 22%,脂肪 10%,其他 8%),余下 47 只给予高脂饮食(碳水化合物 30%,蛋白质 12%,脂肪 52%,其他 6%)喂养 10 周后再分为 2 组:高脂组(HF 组,$n=23$)继续高脂喂养至 20 周,Exenatide 治疗组(HE 组,$n=24$)在继续高脂喂养的同时给予 Exenatide(美国 Lilly 公司)2 μg/kg 每日 2 次腹腔注射 10 周。HF 组和 NC 组从 10 周开始腹腔注射与 HE 组等量的生理盐水 10 周。各组大鼠分笼喂养,自由摄食取水,明暗周期为 12 h(8:00 ~ 20:00),温度控制在(23 ± 2)℃,实验大鼠及 2 种饲料均由第三军医大学大坪医院野战外科研究所实验动物中心提供。

1.2 导管植入术

大鼠空腹 8 ~ 10 h,行苯妥巴比妥(50 mg/kg)腹腔麻醉,经右颈外静脉植入一硅胶导管,延伸至右心房;颈动脉导管由 2.5 cm的聚丙烯和 10 cm 聚乙烯导管相连,经左颈动脉植入达主动脉弓,导管体外部分末端用不锈钢针封堵,用标准伤夹固定于颈背部皮肤。动物术后恢复 4 d 行胰岛素钳夹术。

1.3 扩展胰岛素钳夹术

胰岛素钳夹术于空腹 12 h 后进行,钳夹过程中允许大鼠在笼内自由活动。用三通阀连接动脉导管,经动脉导管输入 25% 葡萄糖、胰岛素及 3-[^{3}H] 葡萄糖示踪剂。由静脉导管抽取血液样本。为防止大鼠出现血容量不足及贫血,取血后用同窝大鼠血补充血容量。钳夹过程简述如下[4]:钳夹开始前 1 h (0 min)由动脉导管给予 3-[^{3}H] 标记葡萄糖 22.2 kBq,随后以 0.74 kBq/min 的速度输注直至钳夹结束。在 60 min 时开始钳夹,以 6 mU/(kg · min)的速度输注胰岛素,并输注 25% 的葡萄糖,根据血糖调整葡萄糖输注率(GIR),使血糖维持在 4.5 ~ 5.5 mmol/L。于钳夹 0、60、140、160、170、180 min 分别取血液样品分离血浆,置于 -70 ℃待测。试验过程中有 2 只大鼠出现胃口明显下降退出、5 只由于插管失败退出、2 只由于插管术后导管堵塞退出。最终各组动物数均为 20 只。

1.4 血浆生化指标和脂联素、瘦素检测

血糖测定采用葡萄糖氧化酶法;血浆胰岛素采用放射免疫法测定(美国 Linco 公司,Louis, MO);血浆游离脂肪酸(FFA)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)采用酶法测定;血浆脂联素(ADI)采用酶免法测定(美国 Phoenix Pharmaceutical 公司药盒),批间 *CV* 5.7%,批内 *CV* 6.5%;血清瘦素(LEP)测定采用单克隆双夹心酶联免预吸附法(美国 R&D 公司),批内 *CV* 7.8%,批间 *CV* 9.8%;血浆 3-[^{3}H] 葡萄糖比活性采用液体闪烁计数法测定(美国 Amersham 公司)。

1.5 各项参数计算

Lee's 指数(LI)表示大鼠体脂分布情况,$LI=(W\times 1\,000)^{1/3}/L$,W 为体质量(g),L 为肛 ~ 鼻长(cm)[5];在钳夹稳态时,外源性葡萄糖的输注率(glucose infusion rate,GIR)反映了整个机体对胰岛素的敏感性。机体对葡萄糖利用率等于葡萄糖显现率(glucose appearance rate,G_{Ra})或葡萄糖清除率(G_{Rd}),G_{Rd} = 3-[^{3}H] 标记葡萄糖输注率(Bq/min)/血浆 3-[^{3}H] 标记葡萄糖比活性(Bq/mg);肝糖输出率(hepatic glucose production,HGP) = G_{Rd} − GIR;基础状态下 HGP = G_{Rd}[4]。

1.6 统计学处理

所有数据采用 SPSS 13.5 统计软件进行统计分析。各项指标均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较行方差分析,组内比较行配对 t 检验。

2 结果

2.1 各组大鼠基础生化及一般指标检测

高脂组基础血浆 FFA、TG、TC、LDL 水平明显高于对照组和 Exenatide 治疗组($P<0.01$),而 HDL 则明显低于对照组和 Exenatide 治疗组($P<0.01$),FFA 在对照组和药物治疗组间无统计学差异($P>0.05$)。Exenatide 治疗组 TC 明显低于对照组($P<0.01$),高脂组大鼠 Lee's 指数明显高于对照组和 Exenatide 治疗组($P<0.01$),而对照组和 Exenatide 治疗组无明显差异($P>0.05$)。基础血糖(FBG)和胰岛素(FINS)在各组间无统计学差异($P>0.05$,表 1)。

表 1 饲养 20 周后 3 组大鼠基础资料比较（$n=20$，$\bar{x}\pm s$）

组别	LI	FBG(mmol/L)	FINS(mU/L)	FFA(mmol/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL(mmol/L)	LDL(mmol/L)	LEP(μg/ L)	ADI(ng/L)
NC 组	2.35±0.01	4.72±0.13	22.2±0.3	0.60±0.05	0.36±0.02	1.50±0.12	1.02±0.06	2.35±0.10	3.14±0.11	0.59±0.01
HF 组	2.64±0.02[b]	4.86±0.15	22.9±0.5	1.15±0.05[b]	0.79±0.04[b]	2.29±0.14[b]	0.78±0.05[b]	2.92±0.12[b]	4.48±0.14[b]	0.50±0.02[a]
HE 组	2.38±0.01[c]	4.80±0.13	20.1±0.6	0.64±0.04[c]	0.48±0.03[bc]	1.19±0.08[bc]	1.21±0.07[c]	2.48±0.13[ac]	2.75±0.11[ac]	0.75±0.02[bc]

a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，与 NC 组比较；c：$P<0.01$，与 HF 组比较

表 2 3 组大鼠生化指标之间的比较（$n=20$，$\bar{x}\pm s$）

时间(min)	BG(mmol/L)			INS(mU/L)		
	NC 组	HF 组	HE 组	NC 组	HF 组	HE 组
0	4.80±0.16	4.83±0.14	4.82±0.15	21.5±0.8	22.4±1.0	20.0±1.1
60	5.10±0.11	5.09±0.09	5.39±0.09	14.5±0.8	13.6±0.5	13.9±0.7
140	4.78±0.15	4.88±0.12	4.98±0.15	116.1±1.1	109.0±1.4[a]	121.8±1.2[c]
160	4.73±0.19	4.76±0.20	4.72±0.12	113.6±1.9	181.7±1.7[b]	126.5±1.4[c]
170	4.74±0.17	4.76±0.18	4.79±0.17	114.8±1.4	148.8±1.5[b]	118.8±1.9[c]
180	4.70±0.17	4.83±0.15	4.78±0.19	98.5±1.8	105.6±1.4[a]	101.2±1.6
时间(min)	FFAs(mmol/L)			GIR[mg/(kg·min)]		
	NC 组	HF 组	HE 组	NC 组	HF 组	HE 组
0	0.60±0.05	1.15±0.05[b]	0.64±0.04[c]			
60	0.64±0.05	0.87±0.06[b]	0.69±0.05[c]			
140	0.20±0.02	0.47±0.02[b]	0.21±0.01[c]	44.6±1.2	25.7±1.2[b]	52.1±1.8[c]
160	0.18±0.01	0.37±0.02[b]	0.15±0.01[c]	45.3±1.1	26.5±1.2[b]	51.5±1.5[c]
170	0.19±0.01	0.36±0.03[b]	0.16±0.01[c]	45.9±1.3	26.3±1.3[b]	48.6±1.3[c]
180	0.18±0.01	0.30±0.02[b]	0.14±0.01[c]	46.8±1.1	26.0±1.2[b]	46.4±1.2[c]

a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，与 NC 组比较；c：$P<0.01$，与 HF 组比较

表 3 3 组大鼠钳夹过程中基础与稳态时糖代谢和生化指标之间的比较（$n=20$，$\bar{x}\pm s$）

组别	INS(mU/L)		FFAs(mmol/L)		G_{Rd}[mg/(min·kg)]		HGP[mg/(min·kg)]	
	基础	稳态	基础	稳态	基础	稳态	基础	稳态
NC 组	21.5±0.8	113.6±1.9[d]	0.60±0.05	0.18±0.01[d]	28.5±0.7	56.9±1.2[d]	28.5±0.7	12.8±1.1[d]
HF 组	22. 4±1.0	181.7±1.7[bd]	1.15±0.05[b]	0.37±0.02[bd]	26.4±1.1	47.9±1.2[bd]	26.4±1.1	22.1±1.1[b]
HE 组	20.0±1.1	126.5±1.4[acd]	0.64±0.04[c]	0.15±0.01[cd]	27.2±1.0	55.8±1.1[cd]	27.2±1.0	8.9±1.2[acd]

a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，与 NC 组比较；c：$P<0.01$，与 HF 组比较；d：$P<0.01$，与 基础状态比较

2.2 各组大鼠血浆脂联素、瘦素水平变化

Exenatide 治疗组基础血浆脂联素（ADI）水平明显高于对照组和高脂组（$P<0.01$），高脂组明显低于对照组（$P<0.05$）；Exenatide 治疗组基础血浆瘦素（LEP）水平明显低于对照组和高脂组（$P<0.05$，$P<0.01$），且高脂组明显高于对照组（$P<0.01$）。见表 1。

2.3 胰岛素钳夹术中生化与代谢指标的变化

钳夹稳态时，各组大鼠血糖维持在基础值附近（4.5～5.5）mmol/L，而血浆胰岛素（INS）升高到基础值的 5～8 倍，高脂组血浆 INS 水平明显高于对照组和 Exenatide 治疗组（$P<0.05$，$P<0.01$），而对照组和 Exenatide 治疗组之间没有明显差异（表 2）。各组大鼠血浆 FFA 明显抑制，但高脂组血浆 FFA 仍明显高于对照组和 Exenatide 治疗组（$P<0.01$），而对照组和 Exenatide 治疗组之间没有统计学差异（$P>0.05$，表 2）。在钳夹稳定状态，高脂组 GIR 明显降低，仅为对照组的 57% 左右（$P<0.01$），而 Exenatide 治疗组 GIR 与对照组没有明显差异（$P>0.05$，表 2）。

3 组大鼠基础 G_{Rd} 和 HGP 没有统计学差异（$P>0.05$），钳夹稳态时，各组 G_{Rd} 明显增加，但高脂组 G_{Rd} 仍明显低于对照组和 Exenatide 治疗组（$P<0.01$），而对照组和 Exenatide 治疗组间则无统计学差异（$P>0.05$）。在钳夹稳态期，对照组和 Exenatide 治疗组 HGP 分别被抑制达 56% 和 67%，而高脂组仅被抑制 16%（表 3）。

3 讨论

GLP-1 是肠道 L 细胞在进食后分泌的一种含 30 个氨基酸的肽类激素，近年对 GLP-1 的研究展示了其具有众多的糖调节功能，如促进葡萄糖介导的胰岛素分泌、抑制胰高糖素的分泌、延缓胃的排空、抑制摄食及减轻体质量等，并且还能促进 β 细胞的再生和第一相分泌的恢复[1,6,7]。Exenatide 是 GLP-1 长效类似物 Exendin-4 的人工合成产物。它具有与 GLP-1 类似的促胰岛素分泌和糖调节活性，但它不像 GLP-1 那样在血循环中迅速降解，因其 C 端含有 GLP-1 所没有的 9 个氨基酸（即 PSSGAPPPS），能抗二肽基肽酶Ⅳ（DPPⅣ）的降解而具有较长的半衰期[8]。前期的研究显示，Exendin-4 治疗减少了高脂诱导的肥胖大鼠体脂量，降低血浆脂质水平，并呈剂量依赖性趋势，且大剂量治疗改善了胰岛 β 细胞功能和胰岛素敏感性[2,5]，而 Preumont 等[9]通过 HOMA 模型研究发现 Exenatide 对改善 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能比胰岛素敏感性具有更明显的作用。本研究以 3-[^{3}H] 葡萄糖为示踪剂，采用扩展胰岛素钳夹试验评价了高脂喂养诱导的 IR 大鼠模型经 Exenatide 处理后，机体胰岛素敏感性和

糖脂代谢的变化,并测定了血浆脂联素及瘦素水平。

本研究结果表明,SD大鼠经高脂喂养20周后LI、基础血浆FFA、TG、LDL和TC等较对照组明显增加,而HDL较对照组明显降低,提示大鼠出现肥胖和脂代谢紊乱。高脂大鼠经Exenatide处理后上述指标明显改善,TC还明显低于正常对照组,这些结果提示高脂诱导的IR大鼠经Exenatide处理10周后,肥胖和脂代谢紊乱得到明显改善。

为进一步评价Exenatide对高脂诱导IR大鼠胰岛素敏感性和体内糖代谢的影响,我们采用3-[^{3}H]葡萄糖作为示踪剂分别对各组大鼠进行了胰岛素钳夹研究。在钳夹稳态期,HF组大鼠血浆胰岛素(INS)和FFA浓度明显高于对照组,而GIR和G_{Rd}均明显低于对照组,且HGP明显高于对照组。这些结果表明HF组大鼠胰岛素抗脂解和对肝糖的抑制作用明显障碍(仅抑制了16%),外周组织对胰岛素的敏感性降低,提示存在肝和外周组织的胰岛素抵抗。在经Exenatide处理后,在胰岛素钳夹稳态期,血浆INS、FFA水平和G_{Rd}均基本恢复到接近对照组水平,而胰岛素对肝糖的抑制作用明显改善,HGP明显低于对照组(抑制达67%)。说明高脂大鼠经Exenatide处理10周后,糖脂代谢明显改善,肝和外周组织胰岛素敏感性增加,有效逆转了机体IR。

随着对胰岛素抵抗研究的深入,人们越来越认识到脂肪细胞因子在胰岛素抵抗中的作用,如TNF-α、脂联素、抵抗素(resistin)和瘦素(leptin)。脂联素为近年来新发现的一种由脂肪细胞分泌的激素,由244个氨基酸组成 基因位于3q27,包含3个外显子和2个内含子,基因全长17 kb。国外有关资料显示,脂联素与2型糖尿病、冠心病、肥胖、胰岛素抵抗等有关[10]。推测其在代谢综合征的发病过程中可能起重要作用。瘦素是由脂肪细胞分泌的由167个氨基酸组成的蛋白质,人瘦素基因突变时,能引起明显肥胖和2型糖尿病,编码瘦素的肥胖基因结构与脂联素的基因结构存在显著的相关性[11]。Elkind-Hirsch等[12]研究发现Exenatide除了改善超重的多囊卵巢综合征妇女胰岛素抵抗以外,还升高了血浆脂联素水平。本研究显示,高脂大鼠经Exenatide处理后血浆脂联素水平明显高于对照组和高脂组,瘦素水平明显低于对照组和高脂组。自1994年发现瘦素以来,目前已认识到其在能量稳态方面发挥关键的作用,其作用较关键的部位是下丘脑,调节能量储存和调节特异神经内分泌轴,瘦素也可直接作用于外周组织发挥效应。瘦素分泌量与脂肪组织量成正比,在脂肪营养不良的患者,由于脂肪组织的缺乏,其瘦素水平是相当低的,而低瘦素水平与胰岛素抵抗显著负相关[13]。

总之,本研究在前期发现Exenatide具有促进胰岛素分泌,降低空腹及餐后血糖,抑制摄食及减轻体重等现象的基础上,进一步从体内代谢角度对其效应机制进行了研究。结果表明Exenatide处理10周在使IR大鼠血浆瘦素水平下降和血浆脂联素水平升高的同时,糖脂代谢明显改进,肝和外周组织胰岛素敏感性增加。因此,我们推论Exenatide可能通过改善调节脂肪细胞因子的水平等环节来阻止IR的形成。然而,这一假设必须通过更深入的研究来加以证实。

参考文献:

[1] Kolterman O G, Kim D D, Shen L, *et al*. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Am J Health Syst Pharm,2005, 62(2):173-181.

[2] Li L, Yang G, Li Q, *et al*. Exenatide prevents fat-induced insulin resistance and raises adiponectin expression and plasma levels[J]. Diabetes Obes Metab, 2008,10(10):921-930.

[3] Chen J, Couto F M, Minn A H,*et al*. Exenatide inhibits beta-cell apoptosis by decreasing thioredoxin-interacting protein[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 346(3):1067-1074.

[4] Yang G, Li L, Fang C, *et al*. Effects of free fatty acids on plasma resistin and insulin resistance in awake rats[J]. Metabolism, 2005, 54(9):1142-1146.

[5] 谭兴容,王毅,杨刚毅,等. Exendin-4对高脂大鼠脂代谢及胰岛β细胞功能的影响[J]. 第三军医大学学报,2009,31(2):120-123.

[6] Szayna M, Doyle M E, Betkey J A, *et al*. Exendin-4 decelerates food intake, weight gain, and fat deposition in Zucker rats[J]. Endocrinology, 2006, 141(6):1936-1941.

[7] Fehse F C, Trautmann M E, Holst J J, *et al*. Effects of exenatide on first and second phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2004, 53(Suppl 2):A82.

[8] Green B D, Irwin N, Gault V A, *et al*. Chronic treatment with exendin (9-39) amide indicates a minor role for endogenous glucagon-like peptide-1 in metabolic abnormalities of obesity-related diabetes in ob/ob mice[J]. J Endocrinol, 2005, 185(2):307-317.

[9] Preumont V, Hermans M P, Brichard S, *et al*. Six-month exenatide improves HOMA hyperbolic product in type 2 diabetic patients mostly by enhancing beta-cell function rather than insulin sensitivity[J]. Diabetes Metab, 2010, 36(4):293-298.

[10] Sheng T, Yang K. Adiponectin and its association with insulin resistance and type 2 diabetes[J]. J Genet Genomics, 2008, 35(6):321-326.

[11] Lee C Y, Lee C H, Tsai S, *et al*. Association between serum leptin and adiponectin levels with risk of insulin resistance and impaired glucose tolerance in non-diabetic women[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2009, 25(3):116-125.

[12] Elkind-Hirsch K, Marrioneaux O, Bhushan M, *et al*. Comparison of single and combined treatment with exenatide and metformin on menstrual cyclicity in overweight women with polycystic ovary syndrome [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008 ,93(7):2670-2678.

[13] Park S, Ahn I S, Kim da S. Central infusion of leptin improves insulin resistance and suppresses beta-cell function, but not beta-cell mass, primarily through the sympathetic nervous system in a type 2 diabetic rat model[J]. Life Sci, 2010, 86(23/24):854-862.

(收稿 2010-06-29 修回 2010-08-03)

(编辑 王小宴)