

· 基础研究 ·

# 胃肠转流术对糖尿病大鼠降糖作用及 GLP-1 和 IGF-1 水平的影响

杨丽娜<sup>1</sup>, 张 鹏<sup>2</sup>

<sup>1</sup>济南市第六人民医院内分泌科, <sup>2</sup>胃肠外科, 山东 济南 250200

**[摘要]** 目的:探究胃肠转流术对糖尿病大鼠的降糖作用及胰高血糖素样肽-1(glucagon like peptide -1, GLP-1)和大鼠胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor -1, IGF-1)水平的影响。方法:SD大鼠60只,随机分为对照组、假手术组、十二指肠转流组和空肠转流组,假手术组、十二指肠转流组和空肠转流组大鼠腹腔注射1%链脲佐菌素复制糖尿病模型,再分别进行相应手术操作,于术前以及术后第1、3和8周检测各组大鼠血糖、胰岛素、GLP-1和IGF-1水平。结果:对照组和假手术组大鼠的存活率均为100.00%,十二指肠转流组和空肠转流组存活率分别为93.33%、86.67%。术前假手术组、十二指肠转流组和空肠转流组血糖、GLP-1、IGF-1水平均显著高于对照组,胰岛素水平显著低于对照组( $P < 0.05$ );术后第3周和第8周,十二指肠转流组和空肠转流组的体重和血糖低于同时点假手术组,胰岛素、GLP-1和IGF-1水平高于同时点假手术组( $P < 0.05$ );并且十二指肠转流组的体重、血糖水平均低于同时点空肠转流组,胰岛素、GLP-1和IGF-1水平均高于同时点空肠转流组( $P < 0.05$ )。结论:胃肠转流术可以有效治疗糖尿病模型大鼠,且随着小肠转流长度的增加,治疗糖尿病的作用更加明显,其作用机制之一可能为胃肠转流术增加GLP-1和IGF-1的合成与分泌。

**[关键词]** 胃肠转流术;糖尿病;大鼠;胰高血糖素样肽-1;胰岛素样生长因子-1

**[中图分类号]** R587.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2020)01-045-05

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20200109

## Hypoglycemic effect of gastrointestinal bypass and the changes of GLP - 1 and IGF - 1 levels in diabetic rats

YANG Lina<sup>1</sup>, ZHANG Kun<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, <sup>2</sup>Department of Gastrointestinal Surgery, Jinan Sixth People's Hospital, Jinan 250200, China

**[Abstract]** **Objective:** To explore the hypoglycemic effect of gastrointestinal bypass and effects on glucagon like peptide -1 (GLP-1) and insulin-like growth factor -1 (IGF-1) levels in diabetic rats. **Methods:** A total of 60 SD rats were randomly divided into the control group, the sham operation group, the duodenal bypass group, and the jejunal bypass group. The diabetic model was established by injecting of 1% streptozotocin (STZ) intraperitoneally in the sham operation group, the duodenal bypass group and the jejunal bypass group. The surgical operations were performed accordingly. The levels of blood sugar, insulin, serum GLP-1, and IGF-1 were examined before operation and 1, 3 and 8 weeks after operation. **Results:** The survival rates of rats were 100.00% in both the control group and the sham-operated group, and were 93.33% and 86.67% in the duodenal bypass group, and the jejunal bypass group, respectively. The blood glucose, GLP-1 and IGF-1 levels of the sham operation group, the duodenal bypass group, and the jejunal bypass group before operation were significantly higher than those of the control group, and the insulin level was significantly lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ); 3 or 8 week after surgery, the body weight, and blood glucose of the duodenal bypass group and the jejunal bypass group were lower than those of the sham operation group at the same time point, and the levels of insulin, GLP-1, and IGF-1 were higher than those of the sham operation group at the same time point ( $P < 0.05$ ); meanwhile, the body weight, blood glucose of the jejunal bypass group were lower than those of the duodenal bypass group, and the levels of insulin, GLP-1, and IGF-1 were higher than those of the duodenal bypass group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Gastrointestinal bypass can be effective in the treatment of diabetic rats, and the effect increased with the increase of the length of small intestine. One of the mechanisms may be that gastrointestinal bypass increases the synthesis and secretion of GLP-1 and IGF-1.

**[Key words]** gastrointestinal bypass; diabetes mellitus; rat; glucagon like peptide-1; insulin-like growth factor-1

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(01):045-049]

2型糖尿病约占所有糖尿病发病人数的85%~90%,我国约有9.7%的成年人患有糖尿病<sup>[1]</sup>。目前糖尿病的治疗方法主要有运动、控制饮食、口服降糖药物、注射胰岛素等<sup>[2-4]</sup>,这些治疗方法需要长期进行,不但患者的依从性降低,而且很多患者的血糖很难控制在正常水平。20世纪末,有学者提出用胃肠转流术的方法治疗2型糖尿病<sup>[5]</sup>。现有研究中,关于胃肠转流术对2型糖尿病患者血糖控制效果的研究逐渐丰富和完善,然而胃肠转流术治疗2型糖尿病的机制目前尚未十分清楚。因此本文复制糖尿病大鼠模型,通过对糖尿病模型大鼠实施胃肠转流术并检测糖尿病模型大鼠血糖控制情况以及相关生化指标,探究胃肠转流术对2型糖尿病相关指标的影响,现报道如下。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

SPF级SD大鼠60只,雄性,体重220~250 g,购自中国科学院上海斯莱克实验动物公司,将购买的动物先适应性喂养1周再进行实验。

链脲佐菌素、戊巴比妥钠(Sigma公司,美国),大鼠胰高血糖素样肽-1(glucagon like peptide -1, GLP-1)酶联免疫检测试剂盒、大鼠胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor -1, IGF-1)酶联免疫检测试剂盒(Linco公司,美国),大鼠胰岛素检测试剂盒(上海信帆生物科技有限公司)。血糖仪(强生公司,美国)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 动物分组与模型复制

将60只动物随机分为对照组、假手术组、十二指肠转流组、空肠转流组,每组15只。所有入组大鼠均禁饮禁食过夜,然后给予假手术组、十二指肠转流组和空肠转流组大鼠腹腔注射1%链脲佐菌素,注射剂量为30 mg/kg,对照组腹腔注射等体积的生理盐水。48 h后每天剪尾取血,用血糖仪检测血糖,当连续5 d血糖值>13.6 mmol/L时判定糖尿病大鼠模型复制成功。研究经本院实验动物伦理委员会批准。

#### 1.2.2 外科手术

戊巴比妥钠腹腔麻醉,取仰卧位,腹部备皮,常规消毒。对照组和假手术组:在上腹部正中纵行切口,游离幽门上下两侧并横断幽门,用可吸收无损伤缝线将离断的幽门进行全层间断缝合;十二指肠转流组:在上腹部正中纵行切口,离断幽门,将十二

指肠残端用可吸收无损伤缝线进行全层间断结扎,将距离Treitz韧带1.0 cm的小肠离断,上提远端小肠,用可吸收无损伤缝线将远端小肠与胃进行全层间断吻合,用可吸收无损伤缝线将近端小肠与距离胃肠吻合处远端8.0 cm的肠管进行性全层间断肠侧侧吻合;空肠转流组:在上腹部正中纵行切口,离断幽门,将十二指肠残端用可吸收无损伤缝线进行全层间断结扎,将距离Treitz韧带35.0 cm的小肠离断,上提远端小肠,用可吸收无损伤缝线将远端小肠与胃进行全层间断吻合,用可吸收无损伤缝线将近端小肠与距离胃肠吻合处远端8.0 cm的肠管进行性全层间断肠侧侧吻合。术后适当升高鼠笼所在环境的温度,连续3 d给予每只大鼠肌肉注射青霉素,术后3 d给予5%的糖盐水,术后第4天开始给予鼠粮。术后每天更换垫料。

#### 1.2.3 指标观察

术前和术后第1、3、8周称大鼠的体重,眼眶取血,用血糖仪检测血糖值,分离血清,按照酶联检测试剂盒上的操作说明用酶标仪检测血清中胰岛素、GLP-1和IGF-1水平。

### 1.3 统计学方法

使用SPSS19.0统计学软件对本研究中的数据进行处理,计量资料用均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,LSD法进行两两比较。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠术后情况

对照组和假手术组大鼠在后续的观察过程中没有死亡,存活率为100.00%;十二指肠转流组大鼠在后续的观察过程中有1只死亡,尸检结果显示为大出血,存活率为93.33%;空肠转流组大鼠在后续的观察过程中有2只死亡,尸检结果显示1只为大出血,1只为吻合口狭窄所引起的肠梗阻,存活率为86.67%。

### 2.2 各组大鼠体重水平比较

术前和术后第1周假手术组、十二指肠转流组和空肠转流组的体重无显著性差异( $P > 0.05$ ),但均高于对照组(均 $P < 0.05$ );术后第3、8周十二指肠转流组和空肠转流组的体重水平低于同时间点假手术组,且低于同组术前水平(均 $P < 0.05$ );术后第3、8周空肠转流组的体重低于同时间点十二指肠转流组(均 $P < 0.05$ ,表1)。

### 2.3 各组大鼠血糖水平比较

术前和术后第1周假手术组、十二指肠转流组

表1  各组大鼠手术前后体重水平比较

Table 1  Comparison of body weight of rats in each group before and after operation (g)					
组别	例数	术前	术后1周	术后3周	术后8周
对照组	15	272.46 ± 4.64	271.89 ± 4.85	272.46 ± 4.62	272.46 ± 4.38
假手术组	15	284.85 ± 3.45 <sup>*</sup>	284.46 ± 4.22 <sup>*</sup>	285.89 ± 3.34 <sup>*</sup>	284.46 ± 4.35 <sup>*</sup>
十二指肠转流组	14	285.56 ± 3.95 <sup>*</sup>	283.45 ± 4.45 <sup>*</sup>	281.44 ± 2.64 <sup>*#&amp;</sup>	279.58 ± 3.46 <sup>*#&amp;</sup>
空肠转流组	13	284.47 ± 4.64 <sup>*</sup>	283.64 ± 4.38 <sup>*</sup>	278.46 ± 3.85 <sup>*#△&amp;</sup>	273.46 ± 3.87 <sup>*#△&amp;</sup>

与对照组比较,<sup>\*</sup>*P* < 0.05;与假手术组比较,<sup>#</sup>*P* < 0.05;与十二指肠转流组比较,<sup>△</sup>*P* < 0.05;与术前比较,<sup>&</sup>*P* < 0.05。

和空肠转流组血糖水平的差异无统计学意义(*P* > 0.05),但均高于对照组(均*P* < 0.05);术后第3、8周十二指肠转流组和空肠转流组的血糖水平低于同时间点假手术组,且低于同组术前(均*P* < 0.05);术后第3、8周空肠转流组的血糖水平低于同时间点十二指肠转流组(均*P* < 0.05,表2)。

2.4  各组大鼠胰岛素水平比较

术前和术后第1周假手术组、十二指肠转流组和空肠转流组胰岛素水平的差异无统计学意义(*P* > 0.05),但均低于对照组(均*P* < 0.05);术后第3、8周十二指肠转流组和空肠转流组的胰岛素水平高于同时间点假手术组,且高于同组术前(均*P* <

0.05);术后第3、8周空肠转流组的胰岛素水平高于同时间点十二指肠转流组(均*P* < 0.05,表3)。

2.5  各组大鼠血清中GLP-1水平比较

术前和术后第1周假手术组、十二指肠转流组和空肠转流组GLP-1水平的差异无统计学意义(*P* > 0.05),但均高于对照组(均*P* < 0.05);术后第3、8周十二指肠转流组和空肠转流组的GLP-1水平高于同时间点假手术组,且高于同组术前(均*P* < 0.05);术后第3、8周空肠转流组的GLP-1水平高于同时间点十二指肠转流组(均*P* < 0.05,表4)。

2.6  各组大鼠血清中IGF-1水平比较

术前和术后第1周假手术组、十二指肠转流组

表2  各组大鼠手术前后血糖水平比较

Table 2  Comparison of blood glucose levels of rats in each group before and after operation (mmol/L)					
组别	例数	术前	术后1周	术后3周	术后8周
对照组	15	6.20 ± 1.11	6.32 ± 1.19	6.41 ± 1.18	6.28 ± 1.20
假手术组	15	17.32 ± 1.40 <sup>*</sup>	15.67 ± 2.01 <sup>*</sup>	16.03 ± 2.11 <sup>*</sup>	16.32 ± 1.99 <sup>*</sup>
十二指肠转流组	14	17.50 ± 1.39 <sup>*</sup>	16.23 ± 1.42 <sup>*</sup>	13.11 ± 2.01 <sup>*#&amp;</sup>	10.02 ± 1.88 <sup>*#&amp;</sup>
空肠转流组	13	17.41 ± 1.43 <sup>*</sup>	16.02 ± 1.68 <sup>*</sup>	10.11 ± 1.86 <sup>*#△&amp;</sup>	7.45 ± 1.53 <sup>*#△&amp;</sup>

与对照组比较,<sup>\*</sup>*P* < 0.05;与假手术组比较,<sup>#</sup>*P* < 0.05;与十二指肠转流组比较,<sup>△</sup>*P* < 0.05;与术前比较,<sup>&</sup>*P* < 0.05。

表3  各组大鼠手术前后胰岛素水平比较

Table 3  Comparison of insulin levels of rats in each group before operation and after operation (mU/L)					
组别	例数	术前	术后1周	术后3周	术后8周
对照组	15	26.33 ± 3.55	26.39 ± 3.64	27.01 ± 3.53	26.68 ± 3.03
假手术组	15	15.32 ± 2.23 <sup>*</sup>	16.65 ± 2.56 <sup>*</sup>	16.89 ± 2.64 <sup>*</sup>	17.42 ± 2.67 <sup>*</sup>
十二指肠转流组	14	15.20 ± 2.03 <sup>*</sup>	17.65 ± 2.56 <sup>*</sup>	19.46 ± 2.64 <sup>*#&amp;</sup>	22.42 ± 2.10 <sup>*#&amp;</sup>
空肠转流组	13	15.73 ± 2.21 <sup>*</sup>	17.99 ± 2.78 <sup>*</sup>	22.57 ± 2.68 <sup>*#△&amp;</sup>	25.55 ± 2.89 <sup>*#△&amp;</sup>

与对照组比较,<sup>\*</sup>*P* < 0.05;与假手术组比较,<sup>#</sup>*P* < 0.05;与十二指肠转流组比较,<sup>△</sup>*P* < 0.05;与术前比较,<sup>&</sup>*P* < 0.05。

表4  各组大鼠手术前后GLP-1水平比较

Table 4  Comparison of GLP-1 levels of rats in each group before and after operation (pmol/L)					
组别	例数	术前	术后1周	术后3周	术后8周
对照组	15	8.21 ± 1.77	8.33 ± 1.68	8.30 ± 1.72	8.40 ± 1.82
假手术组	15	9.86 ± 1.82 <sup>*</sup>	9.72 ± 1.93 <sup>*</sup>	10.03 ± 2.01 <sup>*</sup>	10.34 ± 1.98 <sup>*</sup>
十二指肠转流组	14	9.85 ± 1.83 <sup>*</sup>	10.98 ± 2.63 <sup>*</sup>	15.32 ± 2.42 <sup>*#&amp;</sup>	18.56 ± 2.73 <sup>*#&amp;</sup>
空肠转流组	13	9.96 ± 1.90 <sup>*</sup>	11.42 ± 2.83 <sup>*</sup>	18.93 ± 2.83 <sup>*#△&amp;</sup>	24.69 ± 3.02 <sup>*#△&amp;</sup>

与对照组比较,<sup>\*</sup>*P* < 0.05;与假手术组比较,<sup>#</sup>*P* < 0.05;与十二指肠转流组比较,<sup>△</sup>*P* < 0.05;与术前比较,<sup>&</sup>*P* < 0.05。



和空肠转流组 IGF-1 水平的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 但均高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 术后第 3、8 周十二指肠转流组和空肠转流组的 IGF-1 水平高于同时点假手术组, 且高于同组术前 (均  $P < 0.05$ ); 术后第 3、8 周空肠转流组的 IGF-1 水平高于同时点十

二指肠转流组 (均  $P < 0.05$ , 表 5)。

### 3 讨 论

20 世纪末, 国外学者在用胃肠转流术治疗恶性肥胖时发现, 患有 2 型糖尿病的恶性肥胖患者接受

表 5 各组大鼠手术前后 IGF-1 水平比较

Table 5 Comparison of IGF-1 levels of rats in each group before and after operation (pg/L)					
组别	例数	术前	术后 1 周	术后 3 周	术后 8 周
对照组	15	5.49 ± 1.04	5.38 ± 1.11	5.28 ± 1.05	5.51 ± 1.06
假手术组	15	7.67 ± 1.11 <sup>*</sup>	7.83 ± 1.03 <sup>*</sup>	7.78 ± 1.05 <sup>*</sup>	7.67 ± 1.12 <sup>*</sup>
十二指肠转流组	14	7.82 ± 1.13 <sup>*</sup>	9.91 ± 1.69 <sup>*</sup>	13.64 ± 1.78 <sup>*#&amp;</sup>	16.46 ± 1.82 <sup>*#&amp;</sup>
空肠转流组	13	7.68 ± 1.14 <sup>*</sup>	10.23 ± 2.01 <sup>*</sup>	17.46 ± 2.87 <sup>*#△&amp;</sup>	23.67 ± 3.23 <sup>*#△&amp;</sup>

与对照组比较, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ , 与假手术组比较, <sup>#</sup> $P < 0.05$ , 与十二指肠转流组比较, <sup>△</sup> $P < 0.05$ , 与术前比较, <sup>&</sup> $P < 0.05$ 。

胃肠转流术后, 在体重显著降低的同时, 血糖水平也得到了有效控制, 有学者提出将胃肠转流术作为治疗 2 型糖尿病的新型治疗方法<sup>[6]</sup>。在广泛的临床应用中已经证明胃肠转流术成为治疗恶性肥胖合并有 2 型糖尿病的有效方法<sup>[7-8]</sup>。然而对于非肥胖的 2 型糖尿病患者实施胃肠转流术能否有效控制血糖水平, 少有相关文献报道。本研究复制了非肥胖的 2 型糖尿病模型大鼠, 对大鼠行胃肠转流术后, 大鼠的血糖水平显著降低, 并且随着转流大鼠小肠长度的增加, 降低糖尿病模型大鼠血糖作用更强。同时发现对糖尿病模型大鼠行胃肠转流术后, 大鼠的体内胰岛素水平显著升高, 且随着术后时间的延长以及转流大鼠小肠长度的增加, 升高大鼠体内胰岛素水平的作用更强。这说明胃肠转流术可以有效升高 2 型糖尿病模型大鼠胰岛素水平, 进而降低体内血糖水平。且在一定程度下转流大鼠小肠的长度越长, 降糖作用越明显。这一研究结果与现有的文献报道相似。但关于胃肠转流术降低 2 型糖尿病模型大鼠血糖的作用机制目前还未完全清楚, 且少有文献报道。

GLP-1 由小肠下段的 L 细胞合成分泌, 具有多种生物学作用, 其中有多种作用与血糖调节有密切相关性<sup>[9-13]</sup>。①GLP-1 对胰岛素的合成和分泌具有促进作用, 且这种促进作用的强弱与血糖水平的高低有密切相关性, 血糖水平越高, GLP-1 促进胰岛素合成和分泌的作用越强, 降低血糖的作用越强; ②GLP-1 对胰腺β细胞的增殖和分化具有促进作用, 且这种促进作用的强弱与血糖水平的高低有密切相关性, 血糖水平越高, GLP-1 促进胰腺β细胞的增殖和分化的作用越强; ③GLP-1 可以抑制胰高血糖素

的合成和分泌, 血糖水平越高, GLP-1 抑制胰高血糖素的作用越强; ④GLP-1 作用于下丘脑, 可以产生饱腹感, 抑制机体对食物的索求感; ⑤延缓胃内容物的排空速度, 降低餐后高血糖。IGF-1 由肝脏合成释放到循环中, 同样也具有多种与血糖调节相关的生物学作用<sup>[14-15]</sup>。①IGF-1 通过诱导丝/氨酸苏氨酸途径促进胰腺β细胞的增殖和分化, 促进胰岛素合成与分泌; ②IGF-1 和胰岛素的结构相似, 具有胰岛素样作用, 可以增加胰岛素受体对胰岛素的敏感性; ③IGF-1 抑制垂体生长激素的释放, 减轻胰岛素抵抗。在本研究中发现术前对照组大鼠血清中的 GLP-1 和 IGF-1 水平均显著低于假手术组、十二指肠转流组和空肠转流组, 这说明当糖尿病模型复制成功后, 大鼠体内血糖水平升高, 反射性地刺激 GLP-1 和 IGF-1 的合成和分泌, 以达到促进胰岛素分泌降低血糖的目的。另外本研究发现当对糖尿病模型大鼠行十二指肠转流术或空肠转流术后, 大鼠血清中的 GLP-1 和 IGF-1 水平显著增加, 且随着转流大鼠小肠长度的增加, 大鼠血清中 GLP-1 和 IGF-1 水平增加的幅度增大。因为 GLP-1 是由小肠下段的 L 细胞合成分泌, 因此推测当糖尿病模型大鼠接受肠转流术后, 小肠的长度减小, 胃中的食物提前进入回肠末端, 更快更多地刺激 L 细胞合成和分泌 GLP-1, 进而促进胰岛素的分泌和释放, 降低胰岛素抵抗, 降低血糖。且随着转流大鼠小肠长度的增加, 胃中食物提前进入回肠末端的速度更快, 量更多, 降低血糖的作用更明显。而肠转流术前和术后 IGF-1 水平的变化可能有多种原因, 结合现有动物及临床研究文献, 推测 IGF-1 水平的变化可能为糖尿病后的高血糖水平抑制肝脏对 IGF-1 的合成和释放; 另外

胃肠转流术本身不能促进IGF-1的释放,可能胃肠转流术后的某些机制使血糖水平有所改善,促使肝脏对IGF-1的合成和释放。

综上所述,胃肠转流术可以有效治疗大鼠糖尿病,且随着转流大鼠小肠长度的增加,治疗作用更加明显,这可能与胃肠转流术升高GLP-1和IGF-1的合成分泌,促进胰岛素分泌具有密切关系。

[参考文献]

[1] 廖 涌. 中国糖尿病的流行病学现状及展望[J]. 重庆医科大学学报,2015,40(7):1042-1045

[2] 胡广云,马向华. 双时相门冬胰岛素联合二甲双胍对2型糖尿病患者的疗效和安全性研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2019,39(6):919-921

[3] 汪润清,钱东福. 农村2型糖尿病患者治疗依从性及影响因素分析[J]. 南京医科大学学报(社会科学版),2018,18(6):447-450

[4] 嵇加佳,刘 林,楼青青,等. 2型糖尿病患者自我管理行为及血糖控制现状的研究[J]. 中华护理杂志,2014,49(5):617-620

[5] ERIKSSON S,BACKMAN L,LJUNGSTROM K G. The incidence of clinical postoperative thrombosis after gastric surgery for obesity during 16 years[J]. *Obes Surg*, 1997,7(4):332-336

[6] GUARIGUATA L,WHITING D R,HAMBLETON I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 103

(2):137-149

[7] 张 振,宫 轲. 外科治疗糖尿病的主要手术方式及其机制[J]. 首都医科大学学报,2015,36(2):318-323

[8] 高相楠,高宏凯,张利岩,等. 腹腔镜胃转流术对体质指数28-35 kg/m<sup>2</sup>伴代谢综合征的2型糖尿病患者的疗效研究[J]. 中国全科医学,2015,18(8):906-910

[9] 闵媛婷,盛德乔. GLP-1与2型糖尿病的研究进展[J]. 生命的化学,2015,35(6):751-756

[10] 周 玥,何 梅,杨 明,等. GLP-1受体激动剂与DPP-4抑制剂比较治疗2型糖尿病效果的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2014,14(12):1459-1466

[11] 吴美芬,陈晓铭,武 革,等. 2型糖尿病大鼠胰岛β细胞PDX-1基因表达及GLP-1的干预作用[J]. 实用医学杂志,2014,30(11):1699-1701

[12] 宋智慧,王 璐,纪立伟,等. GLP-1类似物在2型糖尿病中的临床应用进展[J]. 中国新药杂志,2013,22(5):542-546,555

[13] PAPAMARGARITIS D,MIRAS A D,LE ROUX C W. Influence of diabetes surgery on gut hormones and incretins[J]. *Nutr Hosp*, 2013,28(Suppl 2):95-103

[14] 武银铃,叶小珍,卢 斌,等. 2型糖尿病患者视网膜病变与血清胰岛素样生长因子-1的相关性研究[J]. 医学研究生学报,2014,27(2):163-165

[15] 张 莉. 血糖控制达标的T2DM血清IGF-1水平与视网膜病变的关系[J]. 实用糖尿病杂志,2016,12(1):31-33

[收稿日期] 2018-11-28

(上接第020页)

[J]. *Lung Cancer*, 2008,61(3):391-397

[17] GULEN S T,KARADAG F,KARUL A B, et al. Adipokines and systemic inflammation in weight - losing lung cancer patients[J]. *Lung*, 2012,190(3):327-332

[18] BUECHLER C,WANNINGER J,NEUMEIER M. Adiponectin receptor binding proteins - recent advances in elucidating adiponectin signalling pathways[J]. *FEBS Lett*, 2010,584(20):4280-4286

[19] NIGRO E,SCUDIERO O,SARNATARO D, et al. Adiponectin affects lung epithelial A549 cell viability counter-

acting TNFα and IL-1β toxicity through AdipoR1[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013,45(6):1145-1153

[20] AKIMOTO M,MARUYAMA R,KAWABATA Y, et al. Antidiabetic adiponectin receptor agonist AdipoRon suppresses tumour growth of pancreatic cancer by inducing RIPK1/ERK-dependent necroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2018,9(8):804

[21] OKADA-IWABU M,YAMAUCHI T,IWABU M, et al. A small - molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity[J]. *Nature*, 2013,503(7477):493-499

[收稿日期] 2019-05-30