

## 艾塞那肽治疗 2 型糖尿病合并高血压的临床研究

唐能华<sup>1</sup>, 陈 刘<sup>2</sup>, 邓武权<sup>2</sup>, 梁自文<sup>2</sup>, 陈 兵<sup>2</sup>, 吴绮楠<sup>2\*</sup>

1. 重庆市沙坪坝区人民医院, 重庆 400030

2. 第三军医大学附属西南医院 内分泌科, 重庆 400038

**摘 要:** **目的** 观察艾塞那肽注射液治疗 2 型糖尿病合并高血压的临床疗效。**方法** 选取 2008 年 1 月—2015 年 1 月重庆市沙坪坝区人民医院收治的糖尿病合并高血压患者 97 例。所有患者随机分为对照组 (51 例) 和治疗组 (46 例)。对照组患者给予常规基础治疗。治疗组患者在对照组治疗基础上 sc 艾塞那肽注射液, 起始剂量 5  $\mu\text{g}/\text{次}$ , 2 次/d, 治疗 4 周; 然后改用剂量 10  $\mu\text{g}/\text{次}$ , 2 次/d。两组患者均治疗 24 周。观察两组的血糖、血压临床控制的临床疗效, 同时比较两组血糖、血脂、体质指数 (BMI)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、血压、超敏 C 反应蛋白 (Hs-CRP)、脂联素和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )。**结果** 治疗后, 对照组血糖控制总有效率为 58.82%, 治疗组血糖控制总有效率为 80.43%, 两组血糖控制总有效率比较差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。对照组血压控制总有效率为 49.02%, 治疗组血压控制总有效率为 91.30%, 两组血压控制总有效率比较差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。治疗后, 两组空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (PPG)、三酰甘油 (TG)、HbA1c 较治疗前显著下降, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 且治疗组这些指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。治疗后两组患者总胆固醇 (TC)、BMI 比较差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。治疗后, 两组收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP) 较治疗前显著下降, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 且治疗组这些观察指标的下降程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。对照组 Hs-CRP、脂联素和 TNF- $\alpha$  治疗前后无明显差异, 但在治疗组治疗后较治疗前显著降低 ( $P<0.05$ ), 且治疗组这些观察指标的下降程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。**结论** 艾塞那肽注射液治疗 2 型糖尿病合并高血压具有较好的临床效果, 可显著改善 HbA1c、血压、BMI、Hs-CRP、脂联素、TNF- $\alpha$ , 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 艾塞那肽; 2 型糖尿病; 高血压; 脂联素

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)03-0310-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.03.010

## Clinical study on exenatide in treatment of type 2 diabetes with hypertension

TANG Neng-hua<sup>1</sup>, CHEN Liu<sup>2</sup>, DENG Wu-quan<sup>2</sup>, LIANG Zi-wen<sup>2</sup>, CHEN Bing<sup>2</sup>, WU Qi-nan<sup>2</sup>

1. The Hospital of Chongqing Shapingba District People's Hospital, Chongqing 400030, China

2. Endocrinology Department, the Southwest Hospital affiliated with the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

**Abstract: Objective** To observe the clinical effect of Exenatide Injection in treatment of type 2 diabetes with hypertension.

**Methods** Patients (97 cases) with type 2 diabetes with hypertension in The Hospital of Chongqing Shapingba District People's Hospital from January 2008 to January 2015 were randomly divided into control (51 cases) and treatment (46 cases) groups. The patients in the control group were given the conventional treatment. The patients in the treatment group were sc administered with Exenatide Injection, and initial dose was 5  $\mu\text{g}/\text{time}$ , twice daily for four weeks. Then dose was adjusted to 10  $\mu\text{g}/\text{time}$ , twice daily. The patients in two groups were treated for 24 weeks. After treatment, the clinical efficacies of blood glucose and blood pressure control were evaluated. Blood glucose, blood lipid, body mass index (BMI), glycosylated hemoglobin (HbA1c), blood pressure, high sensitive C reactive protein (Hs-CRP), adiponectin and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) were compared between two groups.

**Results** After treatment, the clinical efficacies of blood glucose control in the control and treatment groups were 58.82% and

收稿日期: 2015-10-28

基金项目: 中华医学会临床医学专项资金资助项目 (13020120397, 13040630448)

作者简介: 唐能华, 重庆人, 主治医师, 研究方向: 糖尿病及其慢性并发症。

\*通信作者 吴绮楠, 男, 副主任医师, 博士, 研究方向为糖尿病及其并发症。Tel: (023)68773063 E-mail: wangjingxnyy@126.com

80.43%, respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). While the clinical efficacies of blood pressure control in the control and treatment groups were 49.01% and 91.30%, respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, fasting blood glucose (FPG), postprandial 2 h blood glucose (PPG), triglyceride (TG), and HbA1c in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, total cholesterol (TC) and BMI in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). There were no difference of Hs-CRP, adiponectin, and TNF- $\alpha$  in the control group before and after treatment, but those index in the treatment group were significantly decreased after treatment ( $P < 0.05$ ), and the observational indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Exenatide Injection has clinical curative effect in treatment of type 2 diabetes with hypertension, and can improve HbA1c, blood pressure, BMI, Hs-CRP, adiponectin and TNF- $\alpha$ , which has a certain clinical application value.

**Key words:** Exenatide Injection; type 2 diabetes mellitus; hypertension; adiponectin

我国有超过 1 亿的糖尿病患者, 其中绝大部分是 2 型糖尿病患者。众所周知, 心血管并发症是 2 型糖尿病致死致残的最主要原因<sup>[1]</sup>。许多大规模的调查均显示 2 型糖尿病患者容易合并高血压, 在糖尿病高血压研究中, 中青年 2 型糖尿病合并高血压的患者占有糖尿病患者总数的 40%, 如果超过 75 岁, 则该比例为 60%, 在英国糖尿病前瞻性研究中, 2 型糖尿病合并高血压的患者比例约为 39%, 我国门诊就诊的 2 型糖尿病患者大概 30% 左右合并高血压<sup>[2]</sup>。大量的研究发现, 2 型糖尿病合并高血压的可使糖尿病心血管并发症风险显著增加, 良好的血糖、血脂、血压管理则可有效降低这些风险<sup>[3]</sup>。艾塞那肽是一种胰高血糖素样肽-1 受体激动剂, 除了降糖作用外, 还能有效地降低血脂、血压, 具有一定的心血管保护效应<sup>[4-6]</sup>。为了考察艾塞那肽注射液对 2 型糖尿病合并高血压患者的治疗效果, 本研究与基础治疗进行了比较, 使用艾塞那肽治疗, 取得了一定的疗效。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2008 年 1 月—2015 年 1 月重庆市沙坪坝区人民医院收治的糖尿病合并高血压患者 97 例。其中男 62 例, 女 35 例, 年龄 35~70 岁, 平均年龄 54 岁, 病程 1.5~12 年, 平均病程 7.58 年。本研究已通过第三军医大学附属西南医院伦理委员会审批并在 ClinicalTrials.gov 注册, 注册号 NCT 01435980。

入选标准: (1) 符合 WHO 1999 年 2 型糖尿病

诊断标准, 患者签署知情同意书; (2) 年龄在 18~75 岁; (3) 2 型糖尿病病程  $\leq 5$  年; (4) 排除 1 型糖尿病, 即胰岛自身免疫抗体测定结果为阴性, C 肽水平  $\geq 0.3$  mg/L。

排除标准: (1) 严重肝、肾功能不全, 严重营养不良者; (2) 非 2 型糖尿病患者; (3) 合并严重感染的患者; (4) 妊娠和哺乳期妇女; (5) 有精神、神经疾病而无法合作者或不愿合作者。

### 1.2 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组 (51 例) 和治疗组 (46 例)。其中对照组男 33 例, 女 18 例, 平均年龄 ( $51.2 \pm 5.8$ ) 岁, 平均病程 ( $7.3 \pm 2.5$ ) 年, 收缩压 (SBP) ( $156.5 \pm 13.4$ ) mmHg (1 mmHg=133 Pa), 舒张压 (DBP) ( $91.3 \pm 11.6$ ) mmHg, 总胆固醇 (TC) ( $6.5 \pm 1.6$ ) mmol/L, 三酰甘油 (TG) ( $2.7 \pm 1.3$ ) mmol/L, 空腹血糖 (FPG) ( $9.9 \pm 3.8$ ) mmol/L, 糖化血红蛋白 (HbA1c) ( $9.7 \pm 3.8$ ) %, 体质指数 (BMI)  $28.1 \pm 4.4$ 。治疗组男 29 例, 女 17 例, 平均年龄 ( $50.9 \pm 8.1$ ) 岁, 平均病程 ( $7.6 \pm 1.8$ ) 年, SBP ( $157.3 \pm 14.9$ ) mmHg, DBP ( $90.7 \pm 10.5$ ) mmHg, TC ( $6.7 \pm 1.4$ ) mmol/L, TG ( $2.8 \pm 1.1$ ) mmol/L, FPG ( $10.1 \pm 4.1$ ) mmol/L, HbA1c ( $10.2 \pm 3.9$ ) %, BMI ( $28.2 \pm 3.9$ )。两组患者性别、年龄、病程、血压、血糖等各项指标资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者给予常规降血糖 (口服降糖药、胰岛素)、降压 (以血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧

张素受体 II 抑制剂类药物为基础,必要时加用钙离子拮抗剂和  $\alpha$  受体阻断剂)、降脂(肠溶阿司匹林、他汀类或贝特类药物)等基础治疗。治疗组患者在对照组治疗基础上 sc 艾塞那肽注射液(规格 5  $\mu$ g/支,美国礼来制药有限公司,产品批号 1259742),起始剂量 5  $\mu$ g/次,2 次/d,治疗 4 周;然后改用剂量 10  $\mu$ g/次,2 次/d。两组患者均治疗 24 周。

### 1.3 临床疗效判定标准

**1.3.1 血糖临床控制疗效判定标准。**显效:治疗后 FPG<7.0 mmol/L,或 PPG<7.8 mmol/L,或 HbA1c  $\leq$ 6.5%;有效:治疗后 FPG 在 7.2~8.8 mmol/L,或 PPG 在 8.8~11.1 mmol/L,或 HbA1c 在 7%~8%;无效:FPG、PPG 和 HbA1c 降低范围未达到以上标准,无变化或上升。

**1.3.2 血压临床控制疗效判定标准。**显效:SBP 下降  $\geq$ 20 mmHg,或 DBP 下降  $\geq$ 10 mmHg,并降至 140 mmHg/90 mmHg 内;有效:SBP 下降 10~20 mmHg,或 DBP 下降 <10 mmHg,并降至 140 mmHg/90 mmHg 内;无效:SBP 和 DBP 下降幅度和范围均未达到以上标准。

总有效率=(显效+有效)/总例数

### 1.4 观察指标

采用日立 7600-120 全自动生化分析仪检测治疗前后 FPG、餐后 2 h 血糖(PPG)、HbA1c、TC、TG。检查询问治疗前后症状和体征,测定 BMI。测定 SBP、DBP,主要终点为各种原因引起的死亡、急性心肌梗死、中风、糖尿病急性并发症。采用免疫比浊法检测治疗前后超敏 C 反应蛋白(Hs-CRP),白蛋白检测试剂盒由美国 Beckman Coulter 公司提供;酶联免疫吸附试验检测脂联素、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),大鼠脂联素试剂盒、TNF- $\alpha$  试剂盒分别由日本 Fujirebio Diagnostics 公司、美国 R&D Systems 公司提供。

### 1.5 不良反应

观察患者异常症状、体征的出现。三大常规以及心电图肝肾功能改变。

### 1.6 统计学处理

应用 SPSS 19.0 统计软件进行统计分析,计量资料中呈正态分布数据以  $\bar{x} \pm s$  表示;偏态分布数据采用几何均数(95% CI)表示,计量资料比较采用  $t$  检验或协方差分析。计数资料组间比较采用列联表  $\chi^2$  检验

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,对照组血糖控制总有效率为 58.82%,治疗组血糖控制总有效率为 80.43%,两组血糖控制总有效率比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。对照组血压控制总有效率为 49.02%,治疗组血压控制总有效率为 91.30%,两组血压控制总有效率比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

### 2.2 两组患者血糖、血脂、BMI、HbA1c 比较

治疗后,两组 FPG、PPG、TG、HbA1c 较治疗前显著下降,同组治疗前后差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后两组患者 TC、BMI 比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

### 2.3 两组患者血压、Hs-CRP、脂联素和 TNF- $\alpha$ 比较

治疗后,两组 SBP、DBP 较治疗前显著下降,同组治疗前后差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),且治疗组这些观察指标的下降程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。对照组 Hs-CRP、脂联素和 TNF- $\alpha$  治疗前后无明显差异,但在治疗组治疗后较治疗前显著降低( $P<0.05$ ),且治疗组这些观察指标的下降程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

表 1 两组血糖、血压临床控制的临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies of blood glucose and blood pressure control between two groups

指标	组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
血糖	对照	51	19	11	21	58.82
	治疗	46	24	13	9	80.43*
血压	对照	51	17	8	26	49.02
	治疗	46	26	16	4	91.30*

与对照组比较: \* $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs control group

表2 两组患者血糖、血脂、BMI、HbA1c变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 2 Comparison on blood glucose, blood lipid, BMI, and HbA1c in two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	观察时间	FPG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	PPG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	BMI	HbA1c/%
对照 (n=51)	治疗前	9.9±3.8	15.2±2.4	6.5±1.6	2.7±1.3	28.1±4.4	9.7±3.8
	治疗后	8.4±1.1 <sup>*</sup>	10.3±1.9 <sup>*</sup>	5.7±1.1	2.1±0.5 <sup>*</sup>	28.4±4.3	8.9±5.3 <sup>*</sup>
治疗 (n=46)	治疗前	10.1±4.1	14.5±2.7	6.7±1.4	2.8±1.1	28.2±3.9	10.2±3.9
	治疗后	6.3±1.2 <sup>*▲</sup>	7.2±2.1 <sup>*▲</sup>	3.6±1.5 <sup>*▲</sup>	1.4±0.4 <sup>*▲</sup>	24.4±2.1 <sup>*▲</sup>	6.3±3.3 <sup>*▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P<0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$ \* $P<0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$  vs control group after treatment表3 两组患者血压、Hs-CRP、脂联素和TNF- $\alpha$ 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 3 Comparison on blood pressure, Hs-CRP, adiponectin, and TNF- $\alpha$  in two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	观察时间	SBP/mmHg	DBP/mmHg	Hs-CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	脂联素/( $\mu$ g·mL <sup>-1</sup> )	TNF- $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> )
对照 (n=51)	治疗前	161.21±10.47	92.86±12.38	3.97±0.78	3.57±0.48	84.35±13.26
	治疗后	139.28±11.08 <sup>*</sup>	84.08±9.67 <sup>*</sup>	3.86±0.49	3.41±0.61	87.29±12.48
治疗 (n=46)	治疗前	159.18±16.89	90.67±10.45	3.89±0.99	3.48±0.61	86.12±14.35
	治疗后	120.59±14.77 <sup>*▲</sup>	73.15±10.04 <sup>*▲</sup>	1.97±0.74	4.95±0.38 <sup>*▲</sup>	68.01±9.49 <sup>*▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P<0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$  (1 mmHg=133 Pa)\* $P<0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$  vs control group after treatment (1 mmHg=133 Pa)

## 2.4 不良反应

治疗进程中治疗组患者有3例出现轻度恶心呕吐,休息后好转,未予特殊处理。所有患者无其他异常症状体征出现,三大常规、心电图和肝肾功能均无特殊改变,出凝血时间正常。

## 3 讨论

美国心脏联合会早已声明,由于糖尿病是心血管疾病最重要的独立危险因素,同时糖尿病最主要的并发症亦为心血管并发症,因此糖尿病在很大程度上等同于心血管疾病。大量的危险因素均可促进2型糖尿病心血管并发症的发生和发展,其中高血压是最主要的危险因素<sup>[1-2]</sup>。2型糖尿病患者中高血压发病率增高,同时高血压患者中多存在2型糖尿病,两者相辅相成,共同作用。

早在2004年,学者们就提出了“氧化应激”是糖尿病与心血管疾病的共同土壤,长期的代谢紊乱产生的慢性炎症,氧化应激,导致胰岛 $\beta$ 细胞功能障碍,胰岛素抵抗,参与2型糖尿病的发生和发展过程,并形成恶性循环<sup>[7]</sup>。在该过程中,一些细胞因子参与其中并起了很大的作用。脂联素是一种脂肪因子,在血清中大量存在。研究显示,脂联素的血清浓度与2型糖尿病及其心血管并发症密切相关,且与多种心血管疾病也有密切的联系,低脂联素血症往往预示着更高的心血管和糖尿病风险<sup>[8]</sup>。肿瘤坏死因子- $\alpha$ 是一种重要的细胞因子,它能阻断

脂肪酸的氧化和利用,降低葡萄糖的摄取,诱导内皮细胞功能紊乱,参与多种代谢紊乱如高血压、高血脂、胰岛素抵抗的发生和发展<sup>[9]</sup>。同时超敏C反应蛋白是一种炎症反应因子,其可直接参与糖尿病内皮细胞功能紊乱以及对血管的破坏<sup>[10]</sup>。在既往的研究中已发现这三者可共同作用于2型糖尿病合并高血压的患者中,参与其心血管并发症的发生发展。

本研究发现,与接受糖尿病标准治疗的对照组比较,接受艾塞那肽治疗的2型糖尿病合并高血压患者的糖化血红蛋白、血压、体质指数、血脂均显著改善( $P<0.05$ )。既往的研究显示,艾塞那肽是一种胰高血糖素样肽-1受体激动剂,多项研究均显示其除了有效地改善血糖以外,对血压、血脂和体质指数均有一定程度的改善<sup>[4-6]</sup>。结合本研究分析,这些改善可能与治疗方案中加入了艾塞那肽,显著改善了患者的血糖、血脂、血压和体质指数有关。

此外,糖尿病为慢性炎症反应性疾病,氧化应激和炎症因子在其发病机制中占有重要地位,脂联素是一种心血管保护因子,其信号途径的激活对于糖尿病和高血压等心血管疾病的治疗有较大的价值<sup>[7-10]</sup>。在动物和细胞实验中进行药物机制方面的研究发现,艾塞那肽可增加脂联素的分泌,激活脂联素信号途径,降低肿瘤坏死因子- $\alpha$ ,降低超敏C反应蛋白,改善内皮细胞功能障碍和慢性炎症状态,这可能是艾塞那肽以及胰高血糖素样肽-1类似物改

善血脂和血压的重要机制<sup>[11]</sup>。在本研究中也发现艾塞那肽在有效改善 2 型糖尿病合并高血压患者的血糖、血脂、血压及体质量指数的同时,艾塞那肽治疗组的脂联素,超敏 C 反应蛋白和肿瘤坏死因子- $\alpha$  较本组治疗前和对照组治疗前后均得到了显著降低,提示艾塞那肽能升高患者体内的脂联素浓度,改善患者超敏 C 反应蛋白,肿瘤坏死因子- $\alpha$  和慢性炎症状态尚需进一步研究。

综上所述,艾塞那肽治疗 2 型糖尿病合并高血压具有较好的临床效果,可显著改善糖化血红蛋白、血压、体质量指数、超敏 C 反应蛋白、脂联素、肿瘤坏死因子- $\alpha$ , 具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] Cheung B M Y. The hypertension-diabetes continuum [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2010, 55(4): 333-339.
- [2] Holman R R, Paul S K, Angelyn B M, *et al.* Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(15): 1565-1576.
- [3] Kuritzky L. The role of combination therapy in type 2 diabetes in the post-ACCORD era [J]. *Curr Diab Rep*, 2012, 12(3): 227-229.
- [4] Sun F, Wu S, Guo S, *et al.* mpact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 110(1): 26-37.
- [5] Katout M, Zhu H, Rutsky J, *et al.* Effect of GLP-1 mimetics on blood pressure and relationship to weight loss and glycemia lowering: results of a systematic meta-analysis and meta-regression [J]. *Am J Hypertens*, 2014, 27(1): 130-139.
- [6] Liang Z W, Wu Q, Chen B, *et al.* Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery on type 2 diabetes mellitus with hypertension: a randomized controlled trial [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 101(1): 50-56.
- [7] Shah S, Iqbal M, Karam J, *et al.* Oxidative stress, glucose metabolism, and the prevention of type 2 diabetes: pathophysiological insights [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2007, 9(7): 911-929.
- [8] Li S, Shin H J, Ding E L, *et al.* Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA*, 2009, 302(2): 179-188.
- [9] Yuen D Y, Dwyer R M, Matthews V B, *et al.* Interleukin-6 attenuates insulin-mediated increases in endothelial cell signaling but augments skeletal muscle insulin action via differential effects on tumor necrosis factor- $\alpha$  expression [J]. *Diabetes*, 2009, 58(5): 1086-1095.
- [10] Calabró P, Willerson J T, Yeh E T. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells [J]. *Circulation*, 2003, 108(16): 1930-1932.
- [11] Kim Chung le T, Hosaka T, Yoshida M, *et al.* Exendin-4, a GLP-1 receptor agonist, directly induces adiponectin expression through protein kinase A pathway and prevents inflammatory adipokine expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 390(3): 613-618.