

# Exendin - 4 调控烧伤小鼠炎症反应 及多器官损害的交感神经机制

计小静 张庆红 王丽雪 郝济伟 董 宁 祝筱梅 卢中秋 姚咏明

**摘要** **目的** 探讨胰高血糖素样肽 (GLP - 1) 的长效类似物 Exendin - 4 (Ex - 4) 对烫伤小鼠生存率、炎症反应和器官损伤的影响及其交感神经调控机制。**方法** BALB/C 小鼠随机分为烫伤组和假伤组, 分别行 93℃ 15% 总体表面积 (TBSA) 的Ⅲ度烫伤和 37℃ 假伤。烫伤前 30min 腹腔注射  $\beta_2$  肾上腺素能受体阻断剂普萘洛尔 (prop, 30mg/kg), 伤后 30min 立即腹腔注射 Ex - 4 (2.4nmol/kg)。24h 后处死动物留取肺脏和血清, 生化法检测肝肾功能, ELISA 法检测外周血及肺部炎症因子 TNF -  $\alpha$ 、MCP - 1 和 IL - 10 水平; 分离脾脏单个核细胞, 观察核蛋白 NF -  $\kappa$ B p65 蛋白表达; 此外, 烫伤小鼠随机分组观察 Ex - 4 对动物 72h 存活情况的影响。**结果** Ex - 4 处理的烫伤小鼠病死率有增加趋势。Ex - 4 对假伤组肺组织炎症细胞因子没有显著影响, 但可显著增加烫伤动物肺脏 TNF -  $\alpha$ 、MCP - 1 和 IL - 10 水平, 且此效应可被 prop 阻断。Ex - 4 可抑制假伤小鼠血清 TNF -  $\alpha$ 、IL - 10 水平, 而促进烫伤组血清 TNF -  $\alpha$ 、MCP - 1、IL - 10 水平 ( $P < 0.05$ ), 且烫伤组 prop 干预后, 反而增强了 Ex - 4 的促细胞因子分泌作用。Ex - 4 可显著增加烫伤小鼠肝肾功能损伤指标 AST/ALT 和 UR/Cr ( $P < 0.05$ ), 并能被 prop 阻断; 而对假伤组无明显影响。Ex - 4 能显著上调烫伤小鼠脾脏细胞核 NF -  $\kappa$ B p65 蛋白表达 ( $P < 0.05$ ), 且此效应可被 prop 阻断。**结论** Ex - 4 可通过交感神经机制促进局部组织器官的炎症反应以及器官损伤, Ex - 4 和激活的肾上腺素能受体共同激活 cAMP - PKA - NF -  $\kappa$ B 信号转导途径, 进而调节全身炎症反应。

**关键词** 烧伤 胰高血糖素样肽 - 1 炎症反应 交感神经系

中图分类号 R644

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.07.009

**Sympathetic Nervous System Mechanism Underlying Exendin - 4 on Inflammatory Response and Multiple Organ Dysfunction in Mice after Thermal Injury.** Ji Xiaojing, Zhang Qinghong, Wang Lixue, et al. Emergency Medicine Center, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325016, China

**Abstract Objective** To investigate the regulation of glucagon - like peptide - 1 (GLP - 1) analogue Exendin - 4 (Ex - 4) on inflammatory response and organ damage in burned mice and its possible sympathetic regulatory mechanism. **Methods** Male BALB/C mice were randomly divided into thermal injury group and sham - thermal group. The thermal injury model was carried out by exposing the back skin of 15% total body surface area (TBSA) to 93℃ water for 7 second, while in sham - thermal model the mice were immersed in 37℃ water. Propranolol (prop) (30mg/kg) was i. p. injected prior to thermal injury, then Ex - 4 (2.4nmol/kg) was injected i. p. 30 minutes after scalding. The survival number of mice was recorded every 2h until 72h. Kaplan - Merer was used to analyze the survival rate. Levels of TNF -  $\alpha$ , MCP - 1 and IL - 10 in serum and lungs were determined by ELISA, and changes in ALT, AST, UR and Cr values were observed. In addition, the expression of NF -  $\kappa$ B in purified splenic T lymphocytes of scalded and sham injured mice was detected by Western blot. **Results** Treatment with Ex - 4 markedly reduced the survival rate and immune function of T lymphocytes in burn mice. In lung tissues, levels of TNF -  $\alpha$ , MCP - 1 and IL - 10 were significantly elevated by Ex - 4 in burned mice ( $P < 0.05$ ), and was restored by pretreatment with prop. Serum levels of TNF -  $\alpha$ , IL - 10 and IL - 10 were significantly increased by Ex - 4 ( $P < 0.05$ ), which was potentiated by prop intervention in thermal mice. Ex - 4 significantly increased AST/ALT and UR/Cr levels in burned mice, and was restored by pretreatment with prop. Ex - 4 obviously up - regulated the expression of nuclear p65 protein in the splenic T lymphocytes from burned mice, which was restored by pretreatment with prop. **Conclusion** Ex - 4 can potentiate the inflammatory reaction in burn injury

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81272089、81372054);国家重点研发计划项目(2017YFC1103302);全军“十二五”计划重点项目(BWS12J050)

作者单位:325016 温州医科大学附属第一医院急诊中心(计小静、王丽雪、卢中秋、姚咏明);100048 北京,解放军总医院第一附属医院创伤研究中心(计小静、张庆红、王丽雪、郝济伟、董宁、祝筱梅、姚咏明)

通讯作者:姚咏明,电子邮箱:c\_ff@sina.com

and aggravate its organ damage via the sympathetic nervous mechanism.

**Key words** Burn injury; Glucagon-like peptide-1; Inflammation response; Sympathetic nervous system

烧伤作为一种应激原激活神经内分泌系统,导致大量激素和炎性介质释放,使机体进入高分解代谢状态<sup>[1]</sup>。其中,糖代谢障碍主要表现为胰岛素分泌相对不足和周围组织胰岛素抵抗,增加了严重烧伤患者对感染的易感性,损害机体对炎症的防御功能和组织修复能力。严重烧伤引起的应激性高血糖和胰岛素抵抗与患者病情及病死率密切相关<sup>[2,3]</sup>。胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 是肠黏膜 L 内分泌细胞分泌的一种降血糖激素。Exendin-4 (Ex-4) 作为 GLP-1 长效类似物,以葡萄糖依赖方式增加胰岛素的合成和分泌,适用于危重患者血糖的控制<sup>[4,5]</sup>。烧伤状态下,交感神经被激活,而外周注射 GLP-1 也可激活交感神经通路<sup>[1,6]</sup>。同时,体外实验表明, GLP-1 通过细胞内 cAMP-PKA-NF- $\kappa$ B 信号转导途径抑制单核-吞噬细胞的免疫和炎性反应,但缺乏相关的整体研究<sup>[7,8]</sup>。因此,笔者推测 GLP-1 可能通过激活交感神经通路调控全身炎性反应。本实验通过建立小鼠烫伤模型,采用  $\beta_2$  肾上腺素能受体 ( $\beta_2$ -AR) 阻断剂普萘洛尔 (propranolol, prop) 在体内阻断交感神经,观察 Ex-4 对烫伤小鼠炎性反应、多器官损害的影响及其与交感神经调控途径的内在联系,为 GLP-1 类药物在危重症方面的临床应用提供预警。

### 材料与方 法

1. 实验动物、试剂和仪器:健康雄性 BALB/c 小鼠 (北京华阜康科技股份有限公司),清洁级,6~7 周龄,平均体重  $23 \pm 2$ g。实验使用的主要试剂与仪器包括:Exendin-4 (E7144, 美国 Sigma 公司)、propranolol (美国 Sigma 公司)、肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$ 、单核细胞趋化蛋白 (MCP)-1、白细胞介素 (IL)-10 (上海 Excell Biology 公司)、核蛋白提取试剂盒 (北京普利莱公司)、核因子 (NF)- $\kappa$ B p65 抗体 (美国 Santa Cruz 公司)。

2. 动物烫伤模型的建立及分组:小鼠背部备皮,第 2 天将动物按随机原则分为假伤组和烫伤组,行乙醚麻醉,背部浸于 15% 总体表面积 (TBSA) 木质模具中,93℃ 热水烫伤 7s,达到 III 度烫伤。碘伏消毒后颈部皮下迅速注射 1ml 生理盐水补液。假伤组背部皮肤则浸于 37℃ 水中 7s,其余条件同烫伤组。伤后 27℃ 保温,常规喂养。(1) 存活率:烫伤小鼠随机分

为 4 组, A 组:对照 (control); B 组:Ex-4; C 组:Ex-4 + prop; D 组:prop。烫伤前 30min 腹腔注射 prop (30mg/kg) 或 PBS 0.2ml, 伤后立即腹腔注射 Ex-4 (2.4nmol/kg) 或 PBS 0.2ml。每隔 2h 观察各组动物的存活率,观察至 72h ( $n = 20$  只/组)。(2) 取材:假伤 ( $n = 64$ ) 或烫伤 ( $n = 100$ ) 动物注射 prop 或 Ex-4 后,24h 后处死动物取肺脏,置于离心管 -20℃ 保存;下腔静脉取血,盛于 1.5ml 离心管,4℃ 静置,待血液凝固后,10000r/min  $\times$  15min 4℃ 离心,得到的上清液即为血清,将上清吸出,分装保存于 -80℃。

3. 肺组织伊红-苏木精染色 (HE) 染色:假伤组及烧伤各处理组小鼠在 24h 时断颈处死并立即取出完整的肺组织,于 4% 多聚甲醛 4℃ 固定 24h,行逐级浓度乙醇脱水、浸蜡及石蜡包埋处理,切片,烘片脱蜡后进行 HE 染色,光镜下观察肺组织形态学改变。

4. 酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定炎性因子检测:经冰生理盐水漂洗,除去血液的肺脏置于 1% Triton 裂解液中,组织剪将肺脏尽量剪碎,再用组织匀浆机处理 1min,将碎片匀成粉末状,反复冻融 3 次,离心后制成肺组织匀浆液。采用 ELISA 方法,按照说明书操作,检测 TNF- $\alpha$ 、MCP-1、IL-10 含量。

5. 血清肝、肾功能检测:取出冻存保存的血清,送至检验科生化法检测丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate transaminase, AST)、尿素 (urea, UR) 和肌酐 (creatinine, Cr) 水平。

6. NF- $\kappa$ B 通路检测:按照核蛋白提取试剂盒说明书操作提取核蛋白,其中 5  $\mu$ l 用于 BCA 法蛋白定量,余下蛋白与 5  $\times$  SDS 上样缓冲液混合,制成上样样本。Western blot 法检测细胞核中 p65 表达水平,反映 NF- $\kappa$ B 通路激活情况。

7. 统计学方法:应用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析,计量资料用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。采用单因素方差分析 (ANOVA) 对细胞因子含量、器官功能指标等数据进行组间比较,两组间比较采用成组  $t$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. Exendin-4 对烫伤小鼠存活率的影响:由图 1 可见,对照组存活率为 88.2% 时,Ex-4 组存活率下

降至 76.5%，烫伤前 30min 给予 prop 阻断交感神经并注射 Ex-4 组的存活 77.8%，单纯 prop 组存活率为 83.3%。

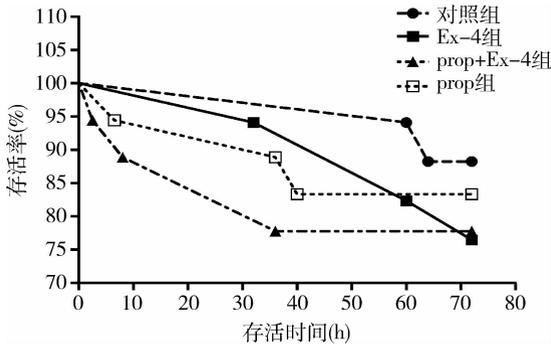


图 1 Ex-4 对烫伤小鼠存活率的影响

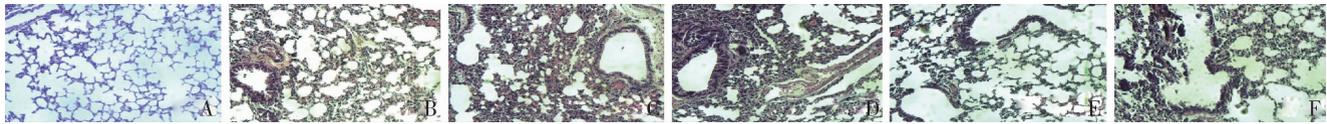


图 2 Ex-4 对烫伤小鼠肺组织的影响 (HE, ×200)

A. sham 组; B. 对照组; C. EX-4 组; D. EX-4 + prop 组; E. prop + EX-4 组; F. prop 组

(2) 肝功能: 由图 3 中 A、B、C 可见, 烫伤组与假伤组比较, 肝功能指标 ALT、AST 及 AST/ALT 明显高于假伤组。假伤组内肝功能指标 ALT、AST 及 AST/ALT 组间没有差别。烫伤组内, Ex-4 处理组与对照组比较, AST 和 AST/ALT 比值增加 ( $P < 0.05$ ), 而 Ex-4 + prop 组与 Ex-4 组比较, AST 和 AST/ALT 比值显著下降 ( $P < 0.05$ ), prop + Ex-4 组和对照组比较差异无统计学意义。Ex-4 可增加血清中 AST 和 AST/ALT 比值水平, 且此作用可被 prop 阻断。

(3) 肾功能: 由图 3 中 D、E、F 可见, 烫伤组与假伤组比较, 肾功能指标 UR 和 UR/Cr 比值高于假伤组, Cr 没有明显变化。假伤组内, Ex-4 组和 prop + Ex-4 组的肾功能指标 Cr 较对照组显著升高, prop + Ex-4 组与 Ex-4 组比较, Cr 下降, 部分逆转了 Ex-4 的促使 Cr 水平增高效应。UR 和 UR/Cr 比值水平各组之间的变化不明显。烫伤组内, Ex-4 处理组与对照组相比, UR、Cr 及 UR/Cr 比值增加 ( $P < 0.05$ ), 而 Ex-4 + prop 组与 Ex-4 组相比, UR、Cr 及 UR/Cr 比值水平显著下降 ( $P < 0.05$ ), prop + Ex-4 组和对照组比较差异无统计学意义。Ex-4 可增加血清中 UR、Cr 及 UR/Cr 比值水平, 且此作用可被 prop 阻断。

### 3. Exendin-4 对烫伤小鼠炎症反应效应的影响

(1) 肺组织炎症反应: 由图 4 可见, 烫伤对照组 MCP-1 分泌水平明显高于假伤对照组 ( $P < 0.05$ ),

### 2. Exendin-4 对烫伤小鼠多器官损害的影响

(1) 肺脏病理改变: 由图 2 可见, 假伤 (sham) 组肺组织结构较清晰、完整, 肺泡壁薄, 无炎症细胞渗出。烫伤后 24h, 对照 (control) 组肺泡壁略增厚, 中性粒细胞少量渗出, 少量红细胞渗出, 富含蛋白质的水肿液渗出, 透明膜形成及上皮细胞脱落。Ex-4 组肺组织有弥漫性炎症细胞浸润, 明显的肺水肿、出血, 肺泡间隔明显增厚以及破坏。prop + Ex-4 组肺泡壁增厚, 中性粒细胞渗出, 红细胞渗出, 富含蛋白质的水肿液渗出, 透明膜形成及上皮细胞脱落, 较 Ex-4 组肺组织损伤情况好转。prop 组肺组织炎症细胞浸润, 明显肺水肿、出血, 肺泡间隔明显增厚, 较 prop + Ex-4 组肺组织损伤情况严重, 与 Ex-4 组损伤情况大致相当。

表明烫伤后炎症因子分泌增加。假伤组内 prop 组炎症因子较 Ex-4 和对照组略下降。烫伤组内, Ex-4 组与对照组比较, TNF- $\alpha$ 、MCP-1、IL-10 分泌明显增加 ( $P < 0.05$ ), prop + Ex-4 组较 Ex-4 组 MCP-1 分泌下降, TNF- $\alpha$ 、IL-10 水平没有明显变化。

(2) 血浆炎症因子水平改变: 烫伤组 MCP-1、IL-10 水平明显高于假伤组 ( $P < 0.05$ ), TNF- $\alpha$  分泌没有明显变化。假伤组内各组炎症因子水平之间差异无统计学意义。烫伤组内, Ex-4 组与对照组相比 TNF- $\alpha$ 、MCP-1、IL-10 水平显著增加 ( $P < 0.05$ ), prop + Ex-4 组上述炎症因子的分泌与 Ex-4 处理组相比也显著增加 ( $P < 0.05$ ), prop 和 Ex-4 对炎症因子的分泌有协同效应。

4. 细胞核 NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达: 烫伤对照组细胞质 NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达与假伤组比较差异无统计学意义; 细胞核内 NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达高于假伤对照组。假伤组内, 细胞质蛋白之间比较差异无统计学意义。假伤组内细胞核蛋白, Ex-4 组较对照组细胞核内 NF- $\kappa$ B p65 蛋白水平显著增加 ( $P < 0.05$ ), prop + Ex-4 组与 Ex-4 处理组比较细胞核内 NF- $\kappa$ B p65 蛋白显著下降 ( $P < 0.05$ )。烫伤组内, 细胞质蛋白之间比较差异无统计学意义。细胞核蛋白, Ex-4 组较对照组细胞核内 NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达增强 ( $P < 0.05$ ), 而 prop + Ex-4 组与 Ex-4 处理组相

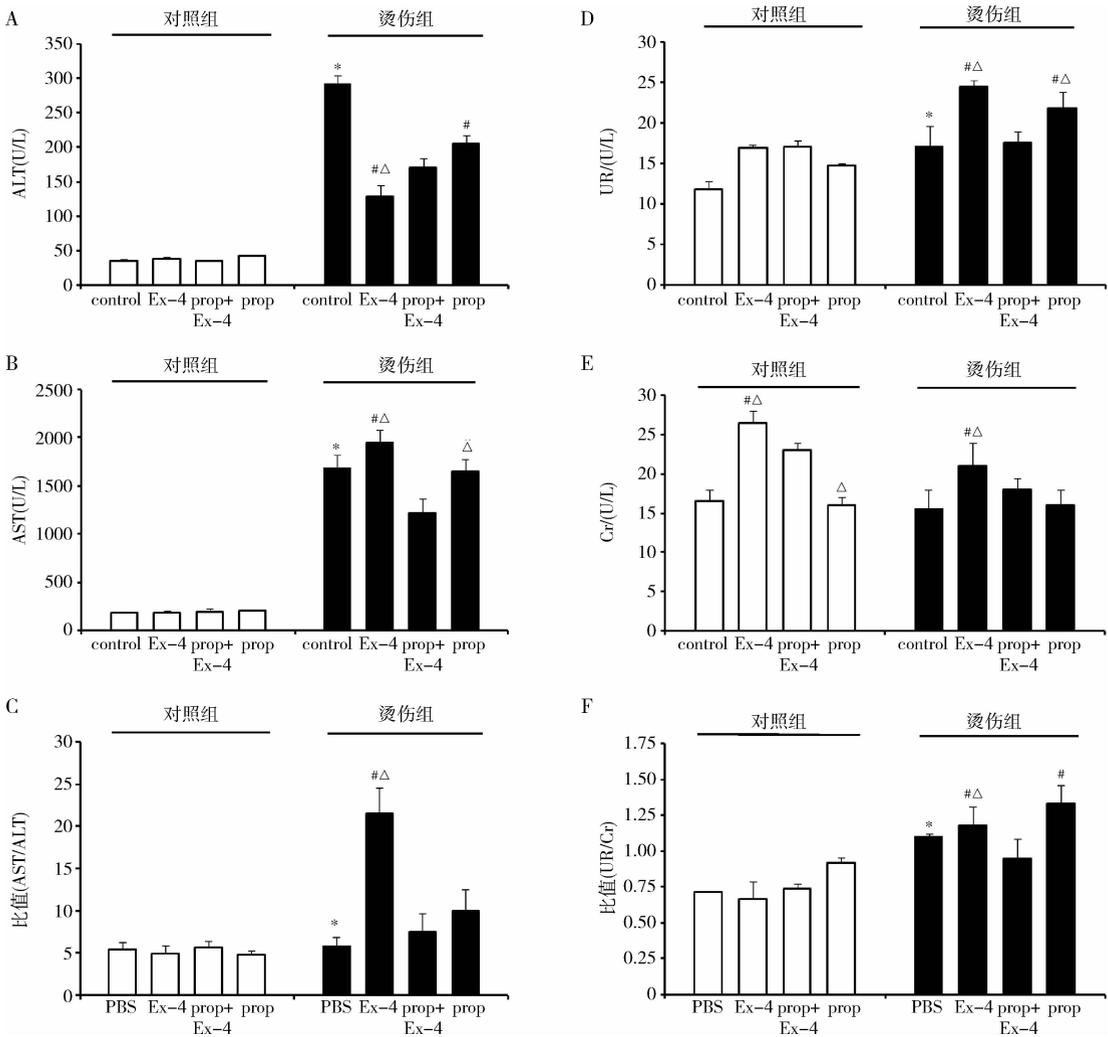


图3 Ex-4对烫伤小鼠肝、肾功能的影响

A、B、C分别为血浆ALT、AST、AST/ALT比值水平；D、E、F分别为血浆UR、Cr、UR/Cr比值水平；与假伤相同处理组比较，\*  $P < 0.05$ ，与对照组比较，#  $P < 0.05$ ；与Ex-4 + prop组比较，Δ  $P < 0.05$

比其表达量显著降低 ( $P < 0.05$ )。不论假伤和烫伤，Ex-4均能激活NF-κB通路，激活程度可被prop阻断，此效应依赖于交感神经。

### 讨 论

烧伤来势凶猛，尤其是严重烧伤可导致机体休克，伴随全身性感染和并发症，病死率极高。严重烧伤早期，有诱发两种休克的可能：一种是因剧烈疼痛刺激，引起短暂的神经性休克；另一种是因有效循环血量急剧减少，而发生的低血容量性休克。一方面，严重烧伤破坏皮肤的防御，致使大量液体渗出及机体抵抗力下降；另一方面，严重烧伤破坏胃肠道的屏障系统，致使体内的细菌和毒素进入机体循环系统，两方面原因均可导致机体发生脓毒症。严重烧伤可引起高代谢综合征，进一步在机体的代谢水平加重机体

的损害。其中，胰岛素抵抗引起的高血糖更加重了炎症反应和内皮损伤。胰泌素类降糖药物由于其胰岛素依赖性降血糖的优势，符合严重烧伤的病理生理特点，获得了广泛的应用<sup>[9]</sup>。

作为一种脑肠肽，GLP-1无论在外周还是中枢都能激活下丘脑-垂体-肾上腺轴以及交感和副交感神经系统<sup>[6]</sup>。严重烧伤是临床危重症状态之一，作为一种巨大应激，可激活交感神经系统。交感神经是自主神经系统的重要组成部分，其末梢释放的儿茶酚胺可结合巨噬细胞等炎性细胞表面的β2AR激活炎性细胞，并通过cAMP-PKA信号转导途径，调控炎性因子的产生和释放<sup>[10]</sup>。既往研究表明，GLP-1主要通过GLP-1R-AC-cAMP-PKA途径参与炎症调节<sup>[11]</sup>。因此，Ex-4和激活的肾上腺素能受体

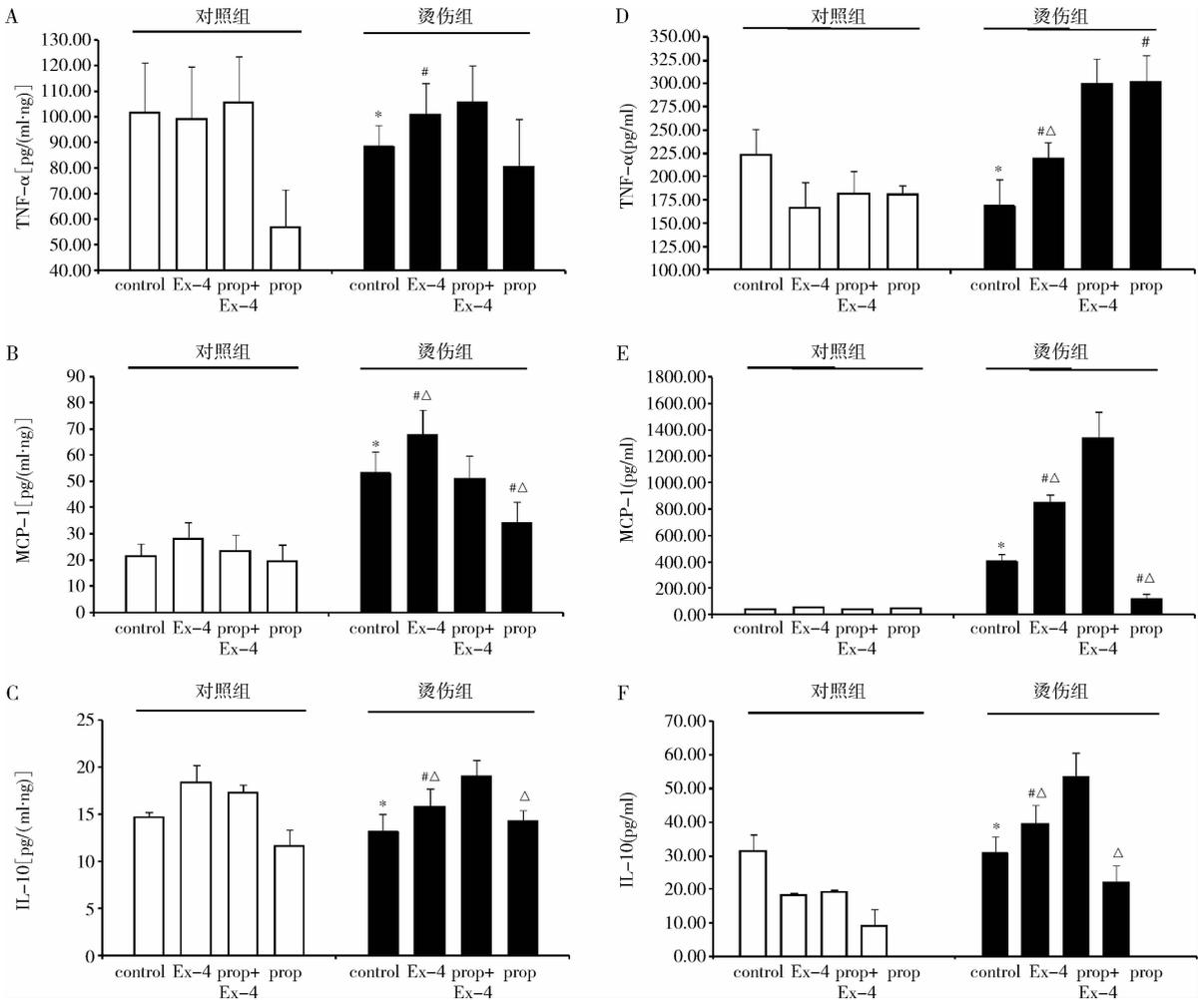


图4 Ex-4对烫伤小鼠肺组织和血清炎症因子水平的影响

A、B、C分别为肺组织匀浆蛋白TNF-α、MCP-1、IL-10水平；D、E、F分别为血浆TNF-α、MCP-1、IL-10水平；与假伤相同处理组比较，\*P<0.05；与对照组比较，#P<0.05；与Ex-4+prop组比较，ΔP<0.05

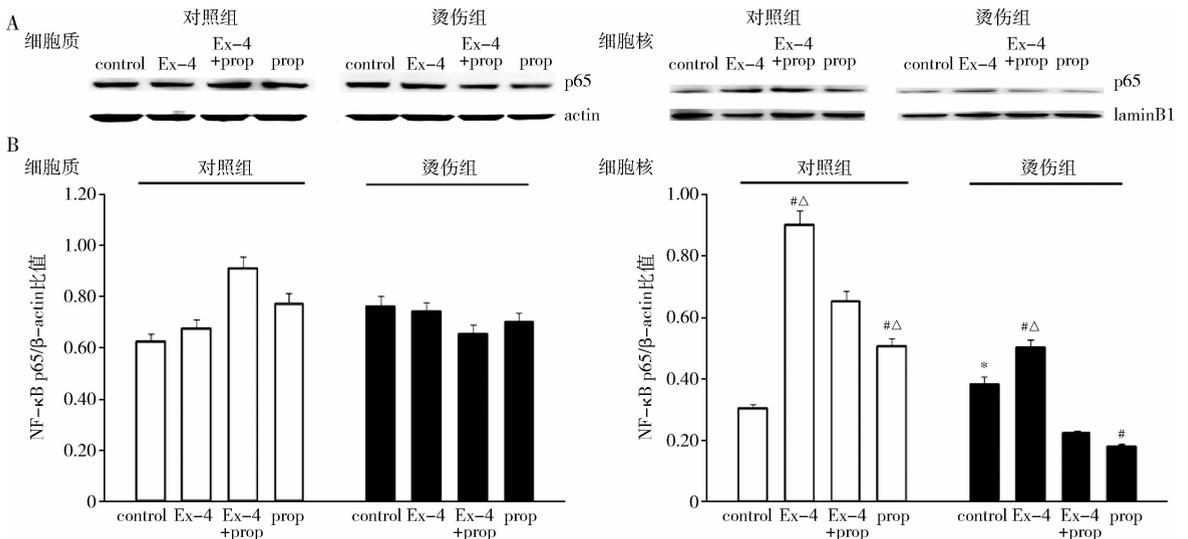


图5 蛋白印迹检测Ex-4对烫伤小鼠脾细胞NF-κB p65活性的影响

A. Western blot法检测p65表达，细胞质蛋白和细胞核蛋白分别以actin与laminB1作为内参；B. 细胞质和细胞核蛋白p65含量与相应内参比值；与假伤相同处理组比较，\*P<0.05；与对照组比较，#P<0.05；与Ex-4+prop组比较，ΔP<0.05

可能协同激活 cAMP - PKA - NF -  $\kappa$ B 信号转导通路,进而促进全身炎性反应。

本组资料中,笔者观察了  $\beta$ 2AR 阻断剂 prop 对 Ex - 4 干预效应的影响。考虑到此模型为控制性烫伤,只有单一热度因素所致皮肤损伤,且经积极补液、创面处理,病死率较临床复杂因素烫伤低。本次烧伤模型小鼠基础病死率为 11.8%,Ex - 4 处理组病死率上升为 23.5%。虽然差异无统计学意义,但仍可看出 Ex - 4 干预有增加病死率风险,具有一定参考意义。实验结果显示,烧伤小鼠腹腔注射 Ex - 4 24h 后,组织器官明显受损,炎性反应剧烈。在烧伤前阻断交感神经后再给予 Ex - 4 组,则明显减轻炎性反应和多器官损伤,表明 prop 可逆转 Ex - 4 对烧伤小鼠的器官损害效应,包括肝功能、肾功能、肺组织病理情况及肺部炎性因子分泌等。但是 prop + Ex - 4 组的全身炎性反应较单纯 Ex - 4 组更加严重,表现为血清 TNF -  $\alpha$ 、MCP - 1 和 IL - 10 水平进一步增加,存活率有所降低,提示在全身整体状态下,prop 和 Ex - 4 之间可能存在协同关系,阻断交感神经,反而进一步加重炎性反应。

在调节全身炎性反应方面,GLP - 1 在烧伤疾病模型中和慢性炎症疾病模型中的表现明显不同。慢性炎症疾病模型研究显示 GLP - 1 主要参与抗炎过程,而烧伤模型则与之不同,GLP - 1 既能上调抗炎细胞因子 IL - 10 的分泌,又能增加促炎介质 TNF -  $\alpha$ 、MCP - 1 的分泌,其确切调节机制有待深入探讨。

NF -  $\kappa$ B 参与众多信号分子的调控过程,通常以 p50 - p65 异二聚体的形式与其抑制性蛋白 (inhibitor kappaB, I -  $\kappa$ B) 结合,被激活后游离 NF -  $\kappa$ B 移位至细胞核,与特异性  $\kappa$ B 序列结合,诱导 TNF -  $\alpha$ 、IL - 10 和趋化因子等的转录<sup>[12]</sup>。NF -  $\kappa$ B 是炎性细胞因子的上游调控元件,是调节过度强烈的炎性反应的关键环节。本实验观察到,Ex - 4 组小鼠细胞核 p65 表达增加,而提前阻断交感神经的烧伤小鼠细胞核 p65 表达则下降,表明 prop 阻断了 Ex - 4 的激活 NF -  $\kappa$ B 效应。

本研究发现,给予烫伤小鼠外源性 Ex - 4 可通过交感神经机制影响炎性反应及多器官损害。Ex - 4 对烧伤状态下的全身炎性反应程度的调节效应,则不

仅仅依赖交感神经,还协同作用于 GLP - 1R 和  $\beta$ 2AR,二者共同调节 cAMP - PKA 信号转导途径。本实验证实,GLP - 1 与烧伤后炎性反应及器官损害有关,为此类药物在危重症领域的应用提供了一定预警意义。

#### 参考文献

- 1 姚咏明. 急危重症病理生理学[M]. 北京: 科学出版社, 2013, 1201 - 1231
- 2 Jeschke MG, Gauglitz GG, Finnerty CC, *et al.* Survivors versus non-survivors postburn: differences in inflammatory and hypermetabolic trajectories[J]. *Ann Surg*, 2014, 259(4): 814 - 823
- 3 Chipp E, Milner CS, Blackburn AV. Sepsis in burns: a review of current practice and future therapies[J]. *Ann Plast Surg*, 2010, 65(2): 228 - 236
- 4 Mecott G, Herndon D, Kulp G, *et al.* The use of exenatide in severely burned pediatric patients[J]. *Crit Care*, 2010, 14(4): R153
- 5 Deane AM, Chapman MJ, Fraser RJJ, *et al.* Effects of exogenous glucagon - like peptide - 1 on gastric emptying and glucose absorption in the critically ill: relationship to glycemia [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(5): 1261 - 1269
- 6 Llewellyn - Smith IJ, Gnanamanickam GJ, Reimann F, *et al.* Preproglucagon (PPG) innervate neurochemically identified autonomic neurons in the mouse brainstem[J]. *Neuroscience*, 2013, 229: 130 - 143
- 7 Lee YS, Park MS, Choung JS, *et al.* Glucagon - like peptide - 1 inhibits adipose tissue macrophage infiltration and inflammation in an obese mouse model of diabetes [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(9): 2456 - 2468
- 8 He L, Wong CK, Cheung KK, *et al.* Anti - inflammatory effects of exendin - 4, a glucagon - like peptide - 1 analog, on human peripheral lymphocytes in patients with type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Investig*, 2013, 4(4): 382 - 392
- 9 Mecott G, Herndon D, Kulp G, *et al.* The use of exenatide in severely burned pediatric patients[J]. *Crit Care*, 2010, 14(4): R153
- 10 Zhang F, Wu R, Qiang X, *et al.* Antagonism of alpha2A - adrenoceptor: a novel approach to inhibit inflammatory responses in sepsis [J]. *J Mol Med:Berl*, 2010, 88(3): 289 - 296
- 11 Meloni AR, DeYoung MB, Lowe C, *et al.* GLP - 1 receptor activated insulin secretion from pancreatic beta - cells: mechanism and glucose dependence[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(1): 15 - 27
- 12 Wang T, Zhang X, Li JJ. The role of NF - kappaB in the regulation of cell stress responses [J]. *Int Immunopharmacol*, 2002, 2(11): 1509 - 1520

(收稿日期:2017 - 07 - 04)

(修回日期:2017 - 07 - 22)