

二肽基肽酶IV抑制对血管再生作用及机制研究进展

类延娜¹, 李香² 综述, 成宪武² 审校

(延边大学附属医院 1.重症医学科;2.心脏病中心, 吉林省延吉市 133000)

[关键词] 二肽基肽酶IV; 血管再生; 血管内皮生长因子

[摘要] 近年来,新型抗糖尿病药物二肽基肽酶IV(DPP-4)抑制剂的多重性作用获得了越来越多的关注。除了降低血糖,改善胰岛素抵抗等作用以外,DPP-4抑制剂在心脏保护、血管再生、造血恢复、抑制炎症反应等方面也表现出了重要作用。这些作用主要通过调节DPP-4广泛存在的底物来实现的,如:胰高血糖素样肽1(GLP-1)、基质细胞衍生因子1 α (SDF-1 α)、血管内皮生长因子(VEGF)、高迁移率族蛋白B1(HMGB1)等。关于DPP-4抑制剂对心血管疾病的保护作用已有较多的相关报道。本文首次重点关注DPP-4及其抑制剂在促进血管再生方面的作用及相关机制,为将来更好的认识该类药物打下基础。

[中图分类号] R543

[文献标识码] A

Research progress of the effects and mechanisms of dipeptidyl peptidase IV inhibition in angiogenesis

LEI Yan-Na¹, LI Xiang², CHENG Xian-Wu²

(1. Department of ICU; 2. Department of Cardiology, the Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji, Jilin 133000, China)

[KEY WORDS] Dipeptidyl peptidase IV; Angiogenesis; Vascular endothelial growth factor

[ABSTRACT] Recently, a new class of antidiabetic drugs, dipeptidyl peptidase-IV (DPP-4) inhibitors, has gained considerable interest in different fields. In addition to lower glucose and improve insulin resistance, DPP-4 inhibitors have exhibited pleiotropic effects, including cardioprotection, angiogenesis, hematopoiesis recovery and inflammation inhibition via the regulation of the substrates, such as glucagon-likepeptide-1 (GLP-1), stromal cell-derived factor-1 α (SDF-1 α), vascular endothelial growth factor (VEGF) and high mobility group box 1 (HMGB1) etc. The role of DPP-4 in cardiovascular disease has been fully reported by previous studies, so the goal of this review is focused on the function and mechanism of DPP-4 and its inhibitors in vascular regeneration, and developing a better understanding of the drugs.

随着人口老龄化进程加剧,动脉硬化导致的缺血性疾病的发病率呈逐年增高趋势。虽然溶栓、介入等治疗手段不断进步,但是在面对冠状动脉小血管、慢性机化性血栓、支架再狭窄等问题时,其治疗效果仍受到一定的限制,致使缺血性疾病致残、致死率始终居高不下,经济耗费巨大。因此,促进缺血部位血管再生对于缺血性疾病的治疗具有重要意义。二肽基肽酶IV(dipeptidyl peptidase-IV, DPP-4)抑制剂作为新型的糖尿病治疗药物已经上市。除了具有降糖,改善胰岛素抵抗等作用外,越来越

多的研究显示通过调节相关底物,DPP-4抑制剂还具有心脏保护、血管再生、造血恢复、炎症抑制等多重作用^[1-4]。为了更好的认识该类药物,本文首次就DPP-4及其抑制剂与血管再生方面作一综述。

1 DPP-4生物学特性

DPP-4是一种丝氨酸蛋白酶,属于跨膜蛋白,它可以从活性蛋白酶肽链N端的倒数第二位水解两个氨基酸残基Xaa-Pro或Xaa-Ala(Xaa为任意氨基

[收稿日期] 2016-05-23

[修回日期] 2016-10-09

[基金项目] 国家自然科学基金资助(8156024;81210068)

[作者简介] 类延娜,主治医师,博士研究生,研究方向为应激与冠状动脉粥样硬化性心脏病,E-mail为 leiyanalyn@126.com。通讯作者成宪武,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向为心血管疾病的临床及基础研究,E-mail为 chengxw0908@163.com。

酸),从而使活性多肽部分或完全失活^[5]。除了 DPP-4 外,DPP 家族成员还包括静息期细胞脯氨酸二肽酶(quiescent cell proline dipeptidase,QPP,也称 DPP-7 或 DPP-2)、DPP-8 和 DPP-9 等其他同工酶^[6]。DPP-4 作为一种生物酶,具有许多天然底物和被其调节的多肽、激素,其中包括胰高血糖素样肽 1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)、生长激素释放激素、胃泌素释放肽、神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY)、白细胞介素 2、基质细胞衍生因子 1 α (SDF-1 α)、嗜酸细胞衍生趋化因子、单核细胞趋化因子蛋白 1 等^[7-8]。广泛存在的生物学底物,决定了 DPP-4 非单一的生物学特性。

2 DPP-4 抑制剂与血管再生

血管再生过程涉及多种调节因子及细胞的参与,其中许多调节因子都是 DPP-4 直接或间接作用的底物。参与血管再生的相关因子、酶类及细胞主要包括骨髓间充质干细胞(mesenchyma stem cells, MSCs)、内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、肿瘤坏死因子 α 、SDF-1 α 、低氧诱导因子 1(hypoxia inducible factor, HIF-1)、NPY、高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box 1, HMGB1)、脂联素(adiponectin, APN)等。GLP-1 是 DPP-4 最主要的天然底物之一,DPP-4 抑制剂不但可以通过减少 DPP-4 对 GLP-1 的降解,增强 GLP-1 原有的生物学功能,还表现出一些独立于 GLP-1 之外的作用。Matsubara 等^[9]研究发现,DPP-4 抑制剂西他列汀可以通过 cAMP/PKA 途径影响多种炎症因子、氧化应激产物以及内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)而发挥心血管保护作用。同样,本团队研究也显示应用 GLP-1 受体激动剂及 DPP-4 抑制剂,可以起到抑制炎症反应、改善血管内皮细胞(endothelial cells, ECs)功能、促进缺血部位血管再生等作用^[10]。由此可见,DPP-4 及其抑制剂具有多重、多效的生物学作用,可能与其对不同底物的调节功能有关。本文主要关注其在血管再生方面的作用。

2.1 DPP-4 抑制剂与 VEGF 和 eNOS

VEGF 是血管形成的关键调控因素之一,它能特异性地作用于血管内皮细胞(endothelial cells, ECs),具有维持血管完整性、提高血管通透性、促进血管再生等功能,在创面愈合过程中起着重要作

用^[11]。有研究表明 GLP-1 可以促进 VEGF 的表达,从而增强血管 ECs 的增殖功能^[12]。Marfella 等^[13]进一步应用 DPP-4 抑制剂来增强 GLP-1 的活性,结果显示应用 DPP-4 抑制剂后,缺血部位 HIF-1、VEGF 水平及微血管密度明显增加,说明 DPP-4 抑制剂可以通过调节 GLP-1 的作用来增加 VEGF 和 HIF-1 等的表达,从而参与血管再生过程。众所周知,舒张期心衰早期的主要病理变化是代偿性心室肥厚,导致心肌供血相对性不足。日本学者 Shigeta 等^[14]发现 DPP-4 抑制剂能够经由心肌细胞膜上结合的 DPP-4/SDF-1 依赖性血管再生途径和循环 DPP-4/GLP-1 介导的正性肌力作用来逆转左室舒张功能障碍。同时,一项临床研显示,冠状静脉窦和末梢静脉血中的 DPP-4 活性与左室舒张功能不全指数有显著相关性,循环血 DPP-4 活性及浓度可作为监测左室舒张功能障碍的一个新的生物标志物。2016 年,Aoyama 等^[15]利用舒张功能不全心衰模型研究 DPP-4 抑制剂对细胞的保护作用,结果显示 DPP-4 抑制剂通过 cAMP/Rap1 信息通路对血管内皮细胞和心肌细胞起到保护作用,并能改善心室重构和舒张功能障碍。以上结果提示 DPP-4 抑制剂通过调节相关的促血管生成因子,直接或间接的参与血管再生过程;同时,这些证据也提示 DPP-4 抑制剂的心脏保护作用至少部分是通过促进血管新生、改善心肌血供来实现的。

另外,Ishii 等^[1]通过体外试验发现 DPP-4 抑制剂维格列汀可以促进 ECs 形成血管网样结构;用维格列汀治疗野生型下肢缺血模型小鼠,可以促进缺血下肢的血流恢复、增加毛细血管密度,同时伴有血 GLP-1 水平的增高,炎症反应降低。其作用机制是:(1)通过 cAMP 信号通路,使 eNOS 磷酸化而改善内皮功能;(2)通过 cAMP-PKA 途径减少氧化应激产物产生,延缓血管 ECs 衰老和凋亡。ECs 是新生血管形成的基础,DPP-4 抑制剂可以通过 eNOS 磷酸化、抑制氧化应激产物来调节 ECs 生物学效应,说明在促进血管再生机制中 DPP-4 抑制剂参与多种信号通路的调节。

2.2 DPP-4 抑制剂与 EPCs 和 SDF-1 α

EPCs 又称血管母细胞或血管内皮干细胞,在体内、外均能分化成熟为 ECs,调节血管再生过程。EPCs 的动员,迁移主要受 SDF-1 α 影响,先前的研究已经证实循环血中 EPCs 数量增加或用血管干、祖细胞治疗,可以促进血管内皮修复、新生血管形成、减少缺血性综合征后遗症^[16-18]。本团队之前的研究也支持这一理论,无论是组织蛋白酶 K 基因缺

陷后小鼠缺血部位血管再生能力减弱,还是运动刺激缺血区血管新生作用,都有 EPCs 的参与,与血管再生密切相关^[19-20]。基础和临床研究也已证实 DPP-4 抑制剂促进血管再生的同时伴有循环血中 EPCs 水平增高^[21-22]。关于具体机制,近期 Fadini 等^[21]通过体内及体外试验有了一些进展性的发现。体外培养的脂肪组织检测发现,DPP-4 抑制剂可以明显增强 MSCs 和 EPCs 的分化和迁移能力,同时伴有 SDF-1 α 表达增强,DPP-4 表达下降。该研究组进一步利用大鼠下肢缺血模型研究发现,DPP-4 抑制剂可以从基因和蛋白两个水平促进 VEGF 和 SDF-1 α 等促血管生成因子的表达,从而引起循环血中促血管再生细胞(EPCs、MSCs)数量增加,且同样发现 DPP-4 的表达下降。组织学检查证实 DPP-4 抑制剂治疗组缺血组织内血管密度增加,多普勒检查证实与其他组比较 DPP-4 抑制剂治疗组血流明显恢复^[23]。从目前研究不难看出,DPP-4 抑制剂可以通过增加循环中促血管再生细胞的数量来发挥血管再生作用,而在此过程中 SDF-1 α 具有重要作用。

但是值得注意的是,目前关于 DPP-4 及其抑制剂对 EPCs 的作用也有不一致的研究结果。Sun 等^[24]利用 DPP-4 基因敲除大鼠评价 DPP-4 对血管再生的影响,尤其是对 EPCs 动员的影响。结果显示与野生型大鼠相比,DPP-4 基因敲除大鼠循环血中 EPCs(CD34⁺、CD133⁺、CD3⁺/c-kit⁺)数量明显降低,而且 DPP-4 基因敲除大鼠缺血下肢血管舒张功能及其血流的恢复反而更减退。该研究组同时发现 DPP-4 基因敲除大鼠缺血术前、术后循环血中的 SDF-1 α 的水平均低于野生型大鼠。根据 De Falco 等^[25]的研究结果,循环中的 SDF-1 α 与骨髓中的 SDF-1 α 的浓度差是 EPCs 动员及向循环中释放的决定因素。因此 Sun 等^[24]等研究者认为,在 DPP-4 基因敲除大鼠中循环和骨髓中 SDF-1 α 浓度差减小是导致 EPCs 动员减少的主要原因。同样,SDF-1 α 也是 DPP-4 的天然底物之一^[26],该组研究者认为本试验中,循环和骨髓中 SDF-1 α 浓度差缩小,一方面是因为 DPP-4 的完全缺陷导致同家族内其它 DPP 酶的活性代偿性增强,致使循环中 SDF-1 α 分解;另一方面是 DPP-4 的完全缺陷影响了骨髓内 SDF-1 α 分解酶如基质金属蛋白酶的表达,减少了骨髓内 SDF-1 α 的分解,使骨髓中 SDF-1 α 水平相对偏高。两方面原因导致了循环血和骨髓中的 SDF-1 α 浓度差下降,致使 EPCs 从骨髓的动员减少。

因此,根据目前的研究结果,药物抑制 DPP-4

活性和基因敲除 DPP-4 对 EPCs 具有不同的影响,继而影响血管再生过程。需要在今后的进一步研究中探明原因及机制。

2.3 DPP-4 与 HMGB1

HMGB1 是一种广泛存在的、高度保守的细胞核非组蛋白。在机体损伤、炎症反应时,由多种细胞分泌释放到细胞外,可以趋化许多炎症因子、血管黏附分子^[27]。HMGB1 在血管 ECs 功能调节方面也具有重要作用。已有研究证实 HMGB1 可以诱导 ECs 迁移,发芽和新生血管形成^[28]。Marchetti 等^[29]研究发现,在高糖培养条件下,DPP-4 活性增强,同时伴有被裂解成短肽形式的 HMGB1 水平增高,应用 DPP-4 抑制剂后全长形式的 HMGB1 水平增高。进一步研究发现 DPP-4 能在 N-末端区域裂解 HMGB1,形成短肽形式的 HMGB1,从而影响 ECs 迁移以及 HMGB1 介导的毛细血管网形成,因而影响血管再生过程。这一结果说明 DPP-4 通过降解产生短肽形式的 HMGB1 来影响血管再生过程,而 DPP-4 抑制剂可以改善这一过程。

2.4 DPP-4 与 NPY

NPY 是一种广泛存在于中枢和外周系统的维持内环境稳态的激素。NPY 在外周能诱导血管收缩、血管平滑肌增殖,导致血脂升高、高糖耐受、脂肪细胞因子释放等作用。在培养的人脐静脉 ECs 中发现 NPY 与 DPP-4 共同定位分布于同一区域内,而且 DPP-4 能将 NPY(1-36)的 Tyr(1)-Pro(2)裂解,转变成 NPY(3-36)。NPY(3-36)能够与非 Y1 型受体(Y1R, NPY 的一个受体亚型)结合,结果导致血管再生^[30]。类似的结果,Li 等^[31]研究发现动脉粥样斑块中新生血管的形成与非 NPY-1R 增加有关,同时发现 DPP-4 在动脉粥样硬化组织内的微血管内皮表达,推断 NPY 在血管再生中的作用与 DPP-4 有关。关于 NPY 和 DPP-4 的这些研究显示 DPP-4 可以通过 NPY 促进血管再生,而不是 DPP-4 抑制剂,与前面的结果不一致,但是该研究是在动脉粥样硬化的病理条件下,与下肢缺血的机制不同,还需进一步研究后明确。

2.5 DPP-4 与 APN

APN 是一种胰岛素增敏激素,又被称为 Acrp30、apM1、AdipoQ、GBP28,主要作用是调节脂肪酸氧化和糖代谢,同时也具有一定的心血管保护作用^[32]。有证据表明给与生理剂量的 APN 处理 ECs,可促进 ECs 毛细血管样结构形成^[33]。目前尚无研究表明是否 APN 具有 DPP-4 作用位点,但是有

研究证实应用 DPP-4 抑制剂后 APN 的水平明显增高^[34-35]。关于缺血研究方面, Kubota 等^[36]发现用 DPP-4 抑制剂维格列汀治疗缺血模型小鼠, 可以使循环中 GLP-1、SDF-1、APN 水平增加, 并可以促进缺血区血流恢复, 改善血管再生功能。同样, Miyagawa 等^[37]临床研究也证实在糖尿病患者中用西他列汀治疗可以促进胰岛 β -细胞的胰岛素分泌和脂肪细胞的 APN 分泌, 并能显著改善血管内皮功能。根据这些研究可以推断 DPP-4 抑制剂能够通过 GLP-1 依赖或非依赖途径提高 APN 的水平, 从而在血管再生和心血管保护方面发挥作用。

3 展 望

血管再生本身是一个复杂的病理生理过程, 包括 EPCs 的动员、迁移、趋化因子作用、ECs 功能调节以及各种促血管再生物质的参与。从目前的研究结果来看, DPP-4 抑制剂与血管再生过程中的多种物质密切相关, 可以影响或调节多种与血管再生相关的细胞、分子、蛋白等。DPP-4 抑制剂通过 GLP-1 依赖或非依赖途径参与血管再生过程, 对于缺血性疾病是一个新的治疗靶点。但是, DPP-4 抑制剂参与血管再生的各个环节的机制及具体途径尚未完全明确, 关于 DPP-4 抑制剂的促进血管再生作用仍存在部分争论性的结果。DPP-4 抑制剂对不同病理生理条件下的血管新生作用不一致, 完全的 DPP-4 基因敲除并未产生预期的效果。另外, 自 2013 年以来, 陆续地基于肠促胰岛素药物相关前瞻性研究揭晓。近几年的大规模的临床试验结果显示除了因心衰而住院率增高以外, 跟对照组相比 DPP-4 抑制剂治疗没有显著增加包括心血管事件在内的负性效果, 但其结果不够满意, 并有一些争议。总之, 所有这些问题需要更多的临床和基础研究来进一步研究及证实。

[参考文献]

- [1] Ishii M, Shibata R, Kondo K, et al. Vildagliptin stimulates endothelial cell network formation and ischemia-induced revascularization via an endothelial, nitric-oxide synthase-dependent mechanism [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(39): 27 235-245.
- [2] Broxmeyer HE, Hoggatt J, O'Leary HA, et al. Dipeptidyl peptidase 4 negatively regulates colony-stimulating factor activity and stress hematopoiesis [J]. *Nat Med*, 2012, 18(12): 1 786-796.
- [3] Ervinna N, Mita T, Yasunari E, et al. Anagliptin, a DPP-4 inhibitor, suppresses proliferation of vascular smooth muscles and monocyte inflammatory reaction and attenuates atherosclerosis in male apo E-deficient mice [J]. *Endocrinology*, 2013, 154(3): 1 260-270.
- [4] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(3): 232-242.
- [5] Mentlein R, Gallwitz B, Schmidt WE. Dipeptidyl-peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1(7-36) amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum [J]. *Eur J Biochem*, 1993, 214(3): 829-835.
- [6] Havale SH, Pal M. Medicinal chemistry approaches to the inhibition of dipeptidyl peptidase-4 for the treatment of type 2 diabetes [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(5): 1 783-802.
- [7] Gupta R, Walunj SS, Tokala RK, et al. Emerging drug candidates of dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor class for the treatment of type 2 diabetes [J]. *Current Drug Targets*, 2009, 10(1): 71-87.
- [8] Klemann C, Wagner L, Stephan M, et al. Cut to the chase: a review of CD26/dipeptidyl peptidase-4's (DPP4) entanglement in the immune system [J]. *Clin Exp Immunol*, 2016, 185(1): 1-21.
- [9] Matsubara J, Sugiyama S, Sugamura K, et al. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, des-fluoro-sitagliptin, improves endothelial function and reduces atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(3): 265-276.
- [10] Cheng XW, Murohara T, Kuzuya M, et al. GLP-1R agonists for the prevention of cardiac injury in STEMI patients undergoing PCI: Something new and promising, or not [J]. *IJC Metabolic Endocrine*, 2013, 1: 1-3.
- [11] 王佳琪, 王国栋, 颜红柱, 等. 生长因子在创伤愈合中作用的研究 [J]. *创伤外科杂志*, 2013, 15(3): 281-283.
- [12] Xie YH, Mo ZH, Chen K, et al. Glucagon-like peptide-1 improves proliferation and differentiation of endothelial progenitor cells via upregulating VEGF generation [J]. *Medical Science Monitor*, 2011, 17(2): 35-41.
- [13] Marfella R, Sasso FC, Rizzo MR, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibition may facilitate healing of chronic foot ulcers in patients with type 2 diabetes [J]. *Exp Diabet Res*, 2012, 2012(6): 419-435.
- [14] Shigeta T, Aoyama M, Bando YK, et al. Dipeptidyl peptidase-4 modulates left ventricular dysfunction in chronic heart failure via angiogenesis-dependent and -independent actions [J]. *Circulation*, 2012, 126(15): 1 838-851.

- [15] Aoyama M, Kawase H, Bando YK, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibition alleviates shortage of circulating glucagon-like peptide-1 in heart failure and mitigates myocardial remodeling and apoptosis via the exchange protein directly activated by cyclic amp 1/ras-related protein 1 axis [J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(1): e002 081.
- [16] 刘海挺, 褚现明, 安毅. 内皮祖细胞对 PCI 术后内皮损伤的修复作用研究进展[J]. 2015, 23(3): 315-320.
- [17] O' Neill CL, O' Doherty MT, Wilson SE, et al. Therapeutic revascularisation of ischaemic tissue: the opportunities and challenges for therapy using vascular stem/progenitor cells [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2012, 3 (4): 31.
- [18] Liew A, O' Brien T. Therapeutic potential for mesenchymal stem cell Trans-plantation in critical limb ischemia [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2012, 3(4): 28.
- [19] Cheng XW, Kuzuya M, Kim W, et al. Exercise training stimulates ischemia-induced neovascularization via phosphatidylinositol 3-kinase/Akt- dependent hypoxia-induced factor-1 reactivation in mice of advanced age [J]. *Circulation*, 2010, 122(7): 707-716.
- [20] Jiang HY, Cheng XW, Shi GP, et al. Cathepsin K-mediated notch1 activation contributes to neovascularization in response to hypoxia [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3 838.
- [21] Fadini GP, Boscaro E, Albiero M, et al. The oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin increases circulating endothelial progenitor cells in patients with type 2 diabetes: possible role of stromal-derived factor-1alpha [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(7): 1 607-609.
- [22] Huang CY, Shih CM, Tsao NW, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor improves neovascularization by increasing circulating endothelial progenitor cells [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 167(7): 1 506-519.
- [23] Chua S, Sheu JJ, Chen YL, et al. Sitagliptin therapy enhances the number of circulating angiogenic cells and angiogenesis-evaluations in vitro and in the rat critical limb ischemia model [J]. *Cytotherapy*, 2013, 15 (9): 1 148-163.
- [24] Sun CK, Leu S, Sheu JJ, et al. Paradoxical impairment of angiogenesis, endothelial function and circulating number of endothelial progenitor cells in DPP4-deficient rat after critical limb ischemia [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2013, 4 (2): 31.
- [25] De Falco E, Porcelli D, Torella AR, et al. SDF-1 involvement in endothelial phenotype and ischemia-induced recruitment of bone marrow progenitor cells [J]. *Blood*, 2004, 104(12): 3 472-482.
- [26] Imanishi T, Tsujioka H, Akasaka T. Endothelial progenitor cells dysfunction and senescence: contribution to oxidative stress [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2008, 4(4): 275-286.
- [27] Treutiger CJ, Mullins GE, Johansson AS, et al. High mobility group 1 B-box mediates activation of human endothelium [J]. *J Intern Med*, 2003, 254(4): 375-385.
- [28] De Mori R, Straino S, Di Carlo A, et al. Multiple effects of high mobility group box protein 1 in skeletal muscle regeneration [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27 (11): 2 377-383.
- [29] Marchetti C, Di Carlo A, Facchiano F, et al. High mobility group box 1 is a novel substrate of dipeptidyl peptidase-IV [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(1): 236-244.
- [30] Mentlein R, Dahms P, Grandt D, et al. Proteolytic processing of neuropeptide Y and peptide YY by dipeptidyl peptidase IV [J]. *Regul Pept*, 1993, 49(2): 133-144.
- [31] Li L, Najafi AH, Kitlinska JB, et al. Of mice and men: neuropeptide y and its receptors are associated with atherosclerotic lesion burden and vulnerability [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2011, 4(3): 351-362.
- [32] 郭莹莹. 脂联素在代谢综合征及心血管疾病中的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(5): 527-531.
- [33] Ouchi N, Kobayashi H, Kihara S, et al. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (2): 1 304-309.
- [34] Sahebkar A, Ponzio V, Bo S. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on plasma adiponectin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Curr Med Chem*, 2016, 23(13): 1 356-369.
- [35] Hibuse T, Maeda N, Kishida K, et al. A pilot three-month sitagliptin treatment increases serum adiponectin level in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus--a randomized controlled trial START-J study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 96.
- [36] Kubota Y, Miyamoto M, Takagi G, et al. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin improves vascular endothelial function in type 2 diabetes [J]. *J Korean Med Sci*, 2012, 27(11): 1 364-370.
- [37] Miyagawa K, Kondo T, Goto R, et al. Effects of combination therapy with vildagliptin and valsartan in a mouse model of type 2 diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 160.

(此文编辑 朱雯霞)