

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.09.016

## 瘦素受体基因 Gln223Arg 变异对代谢综合征患者动态血压的影响\*

陈海翎,王倩,李菊芬,邓丽丽  
(北京积水潭医院内分泌科 100035)

**[摘要]** **目的** 探讨瘦素受体基因 Gln223Arg 变异与代谢综合征的相关性及其对动态血压的影响。**方法** 选取来该院就诊的代谢综合征患者 167 例,健康体检者 216 例,均进行血压、动态血压、生化指标、胰岛素检查。以聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)行 DNA 多态性分析,电泳并测序判断瘦素受体基因 Gln223Arg 基因型。**结果** 检测到 AA、GG、AG 3 种基因型。代谢综合征组携带 A 等位基因的频率显著高于对照组,携带 A 等位基因发生代谢综合征和发生血压节律呈非杓型的风险分别是携带 G 等位基因的 3.302 倍( $P=0.000$ ;95%CI:2.432~4.483)和 2.506 倍( $P=0.000$ ;95%CI:1.566~4.008)。AA 基因型患者具有较高的体质量指数、血糖、血压、空腹胰岛素水平,血脂紊乱更严重,腰围更大,胰岛素抵抗指数更高。携带 A 等位基因的代谢综合征患者各项动态血压指标较高。**结论** 瘦素受体基因 Gln223Arg 多态性 A 等位基因携带者发生代谢综合征的风险大,动态血压指标较高,并且更倾向于非杓型的血压节律。

**[关键词]** 瘦素受体;基因多态性;代谢综合征;动态血压**[中图分类号]** R589**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)09-1201-05Influence of leptin receptor gene Gln223Arg variation on ambulatory blood pressure  
in patients with metabolism syndrome\*

Chen Hailing, Wang Qian, Li Jufen, Deng Lili

(Department of Endocrinology, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the correlation between leptin receptor(LEPR) gene Gln223Arg variation with metabolism syndrome and its influence on ambulatory blood pressure. **Methods** Totally 167 patients with metabolism syndrome were selected and contemporaneous 216 individuals undergoing the physical examination were selected as the control group. The blood pressure, ambulatory blood pressure, biochemical indicators and insulin were detected in all the subjects. The DNA polymorphology analysis was performed by adopteint PCR-restricted fragment length polymorphism(RFLP). The Gln223Arg genotype was judged by electrophoresis and sequencing. **Results** Three genotypes of AA, GG and AG were detected. The frequency of carrying A alleles in the metabolism syndrome group was significantly higher than that in the control group. The occurrence risk of metabolism syndrome and non-dipper type blood pressure rhythm for carrying allele A was 3.302 times( $P=0.000$ ;95%CI:2.432-4.483)and 2.506 times of carrying allele G( $P=0.000$ ;95%CI:1.566-4.008). The patients with AA genotype had higher BMI, blood pressure, blood glucose and fasting insulin levels, more serious dyslipidemia, greater waist circumference and higher insulin resistance index. The patients with metabolism syndrome carrying A allele also had higher ambulatory blood pressure indexes. **Conclusion** LEPR gene Gln223Arg polymorphism A allele carrier has the great risk for metabolism syndrome occurrence, higher ambulatory blood pressure, moreover is more inclined to non-dipper type blood pressure rhythm.

**[Key words]** leptin receptor; gene; polymorphism; metabolism syndrome; ambulatory blood pressure monitoring

目前瘦素、瘦素受体(leptin receptor, LEPR)及其基因受到国际上广泛关注。由肥胖基因编码的蛋白质激素瘦素在与 LEPR 结合后可抑制食欲、减少热量摄取、提高机体代谢率及减少脂肪堆积。而研究发现 LEPR 基因与肥胖、高血糖、高血压、高血脂等密切相关。这些危险因素在同一个体的集聚构成了代谢综合征(metabolism syndrome, MS),集聚的危险因素也造成了 MS 患者极高的心血管疾病发病率和病死率。而动态血压监测发现血压节律的紊乱使心血管系统长时间处于过重负荷状态,导致心、脑和肾脏等靶器官损害的风险增加<sup>[1]</sup>。目前,关于 LEPR 基因 Gln223Arg 多态性与 MS 的关系及其对于动态血压的影响的报道较少,基于此,本文探讨 LEPR 基因

Gln223Arg 变异与 MS 的相关性及其对于动态血压的影响。

## 1 资料与方法

## 1.1 一般资料

1.1.1 MS 组 167 例(男 92 例,女 75 例)MS 患者均为 2005 年 10 月至 2012 年 6 月本院门诊初诊未经治疗的 MS 患者,均符合 2005 年国际糖尿病联盟(IDF)的 MS 诊断标准<sup>[2]</sup>:男性腰围大于或等于 90 cm,女性腰围大于或等于 80 cm,符合以下因素中任意 2 项,(1)三酰甘油(TG)≥1.70 mmol/L;(2)高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)减低,男性低于 1.0 mmol/L,女性低于 1.30 mmol/L;(3)血压升高,收缩压(SBP)≥130 mm Hg 和(或)舒张压(DBP)≥85 mm Hg;(4)空腹血糖(FPG)≥5.6

\* 基金项目:北京市保健专项资金资助项目(京 06-09 号)。 作者简介:陈海翎(1972-),博士,副主任医师,主要从事糖尿病,骨质疏松,代谢综合征方面的研究。

mmol/L。排除继发性高血压、心肌病、瓣膜疾病、先天性心脏病患者。

**1.1.2 对照组** 本院同期健康体检者 216 例(男 121 例,女 95 例),根据体检结果排除了肥胖、血压、血脂、血糖等异常,并排除有高血压、肥胖、高血脂、高血糖家族史者。

**1.2 方法** 采用盐析法抽提 DNA,DNA 多态性分析采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)法。

**1.2.1 引物设计与合成** 上游:5'-ACC CTT TAA GCT GGG TGT CCC AAA TAG-3';下游:5'-AGC TAG CAA ATA TTT TTG TAA GCA ATT-3'。特异性扩增包含 Gln223Arg 位点的序列。由上海生工生物工程技术有限公司合成并进行质量鉴定。

**1.2.2 PCR 扩增** PCR 扩增标准程序(英国 Hybaid Express 全自动 PCR 扩增仪),(1)预变性:94 °C 5 min;(2)PCR 反应:94 °C 5 s;(3)退火:59.4 °C 40 s;(4)延伸:72 °C 45 s。共循环 36 次,72 °C 再延伸 10 min。

**1.2.3 限制性核酸内切酶酶切** 取 PCR 扩增产物 8.2 μL,10×Buffer 1 μL,Msp I(英国 Biolabs 公司)8 μL,dH<sub>2</sub>O 20 μL,水浴(37 °C)4 h。

**1.2.4 电泳判断基因型及测序** 酶切产物点样至含溴化乙啶的 2% 的琼脂糖凝胶,电压 120 V 电泳 40 min;紫外灯下检测照相;于美国 Kodak 凝胶成像系统观察电泳图;由国家人类基因组北方研究中心进行抽样测序,核实基因型。

**1.2.5 身高、体质量、腰围、SBP、DBP 等数据采集** 对照组及 MS 组患者测量身高、体质量、腰围并计算体质量指数(body mass index,BMI)。测量 SBP、DBP 并佩戴美国 DMS 动态血压监测仪进行动态血压监测(ambulatory blood pressure monitoring,ABPM)。以 24 h 动态血压均值 130/80 mm Hg,白昼均值 135/85 mm Hg,夜间均值 120/75 mm Hg,夜间血压下降率超过 10% 为正常参照值。其中,夜间血压下降率=(白昼均值-夜间均值)/白昼均值;收缩压(舒张压)负荷为监测过程中收缩压(舒张压)超过 140(90)mm Hg 的次数百分率。

**1.2.6 胰岛素抵抗** 采用日立 7170 型全自动生化仪检测清晨空腹血脂等生化指标。采用放免法测定空腹血清胰岛素(Insulin),胰岛素测定中使用的试剂均由北京北方生物制剂所提供,按照说明书操作。胰岛素抵抗(insulin resistance,IR)评估用稳态模型评估法计算胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment insulin resistance index,HOMA-IR),即:HOMA-IR=空腹胰岛素(mU/L)×空腹血糖(mmol/L)/22.5。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 11.5 进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,计数资料以频数表示。不同基因型间的计量资料均数的比较采用方差分析;基因频率、OR 计算及基因型比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

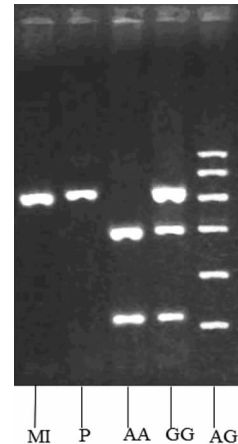
## 2 结果

**2.1 多态性基因型分析** PCR 扩增产物片段大小为 421 bp,酶切后 3 种基因型产生 3 种酶切产物。AA 纯合子(Gln/Gln,Gln223):421 bp、GG 纯合子(Arg/Arg,Arg223):294+127 bp 和 AG 杂合子(Gln/Arg,Gln223/Arg223):421+294+127 bp。电泳图见图 1,测序结果见图 2。

**2.2 Hardy-Weinberg 平衡检验** 经 Hardy-Weinberg 平衡检验显示,基因型分布的 Pearson chi-square  $P$  值在 MS 组为 0.632,在对照组为 0.778( $P > 0.05$ ),提示 Gln223Arg 基因型

分布频率达到遗传平衡,具有群体代表性。

**2.3 基因多态性与发生 MS 的关系** MS 组年龄范围为 25~78 岁,对照组为 26~77 岁。两组一般临床情况及生化指标见表 1,可见两组的年龄、性别构成比以及有吸烟史、饮酒史的比例差异无统计学意义,具有可比性。而 MS 组的 BMI、血压以及不同性别患者的腰围均显著高于对照组( $P < 0.05$ )。MS 组的空腹血糖、总胆固醇、低密度脂蛋白、TG 均显著高于对照组,而高密度脂蛋白显著低于对照组( $P < 0.05$ )。MS 组的空腹胰岛素则显著高于对照组( $P < 0.01$ )。这均符合 MS 的疾病临床特点。



MI: Marker I, 条带为 100、200、300、400、500、600 bp; P: PCR 产物,421 bp; AA(Gln/Gln): 421 bp; GG(Arg/Arg): 294+127 bp; AG(Gln/Arg): 421+294+127 bp。

图 1 LEPR 基因 Gln223Arg 多态性代谢综合征 MS p I 酶切电泳图

表 1 MS 组与对照组一般临床资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	对照组 (n=216)	MS 组 (n=167)	P
年龄(岁)	47.84±12.61	48.16±13.22	0.439
性别			
男(n)	121	92	0.856
女(n)	95	75	
有吸烟史者(n)	32	25	0.966
有饮酒史者(n)	41	29	0.685
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.76±3.14	26.21±3.08	0.028*
SBP(mm Hg)	109.96±10.13	151.82±13.26	0.002**
DBP(mm Hg)	76.82±8.69	97.68±9.03	0.036*
腰围			
男(cm)	84.19±6.91	95.12±7.36	0.038*
女(cm)	76.24±6.32	87.64±6.82	0.041*
空腹血糖(mmol/L)	5.32±0.69	6.79±0.92	0.046*
三酰甘油(mmol/L)	1.45±0.39	2.46±0.52*	0.021*
总胆固醇(mmol/L)	4.82±0.61	6.19±0.98	0.026*
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.12±0.18	0.87±0.22	0.032*
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.78±0.36	3.56±0.41	0.031*
空腹胰岛素(pmol/L)	48.42±24.13	132.72±38.96	0.008**

\*:  $P < 0.05$ ; \*\*:  $P < 0.01$ 。

表 2 MS 组与对照组 LEPR 基因 Gln223Arg 基因型构成比与等位基因频率[n(%)]

组别	基因型			等位基因	
	AA	GG	AG	A	G
对照组(n=216)	23(10.65)	131(60.65)	62(28.70)	108(25.00)	324(75.00)
MS 组(n=167)	42(25.15)**	34(20.36)	91(54.49)	175(52.40)**	159(47.60)

\*\* : P<0.01.

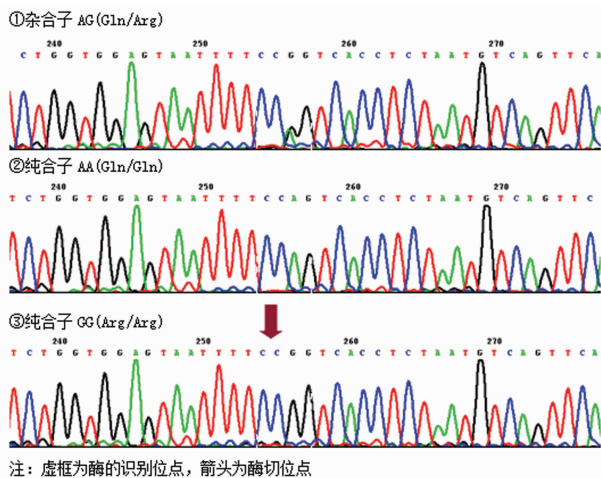


图 2 LEPR 基因 Gln223Arg 多态性测序结果(突变周围)

两组 LEPR 基因 Gln223Arg 多态性各基因型、等位基因频率的比较见表 2。可见两组基因型构成比与等位基因频率均存在显著差异,MS 组 AA 基因型及 AG 基因型所占比例显著高于对照组,MS 组携带 A 等位基因的频率显著高于对照组(P<0.01)。在等位基因频率的比较中,OR 值为 3.302(95%CI,2.432~4.483),即携带有 A 等位基因发生 MS 的风险是携带 G 等位基因的 3.302 倍。

**2.4 基因多态性各基因型对代谢综合征各组分的影响** MS 组患者按照 LEPR 基因 Gln223Arg 多态性的 3 种基因型分组后,3 组间年龄差异无统计学意义。但 AA 基因型患者具有较高的 BMI、血糖水平、血压水平、空腹胰岛素水平,血脂紊乱更严重,腰围更大,胰岛素抵抗指数更高,差异有统计学意义,其中血糖、TG、高密度脂蛋白及胰岛素抵抗指数的差异有统计学意义(表 3)。

**2.5 各基因型对 MS 患者动态血压的影响** MS 组动态血压监测 97.36%符合动态血压诊断高血压的标准。不同基因型

间 24 h、白天、夜间血压以及血压最大值、最小值、血压负荷、心率各项动态血压指标均有 AA>AG>GG 的趋势。除了最小收缩期血压、最小舒张期血压和夜间舒张期血压外,其余各项指标在 3 种基因型间的差异均有统计学意义(P<0.05)。其中收缩期血压负荷在 3 种基因型间的差异有统计学意义(P=0.006),见表 4。

以夜间血压下降率是否大于或等于 10%化分血压节律是否为杓型,结果 MS 组患者 3 种基因型发生血压非杓型的比例同样是 AA>AG>GG(P=0.000)。携带 A 和 G 等位基因发生血压节律呈非杓型的比率分别为 76.57%和 56.60%(P=0.000)。携带 A 等位基因发生血压节律呈非杓型的风险是 G 等位基因的 2.506 倍(OR=2.506,95%CI:1.566-4.008)。

表 3 MS 组不同 LEPR 基因 Gln223Arg 基因型的相关指标比较(±s)

项目	AA(n=42)	GG(n=34)	AG(n=91)	P
年龄(岁)	48.71±14.26	47.53±12.69	48.14±12.82	0.326
体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	28.42±4.16	23.75±3.61	26.11±3.42	0.024*
收缩压(mm Hg)	159.96±13.47	146.72±12.06	149.97±13.36	0.041*
舒张压(mm Hg)	103.42±10.16	91.55±8.98	97.32±9.93	0.036*
男性腰围(cm)	98.04±8.71	91.89±7.76	94.98±7.12	0.042*
女性腰围(cm)	90.27±7.13	86.29±6.04	86.93±6.91	0.036*
血糖(mmol/L)	7.46±0.78	5.91±0.86	6.81±0.98	0.005**
TG(mmol/L)	3.13±0.62	1.74±0.68	2.42±0.68	0.006**
总胆固醇(mmol/L)	7.04±0.71	5.09±0.43	6.21±0.49	0.016*
高密度脂蛋白(mmol/L)	0.69±0.27	1.45±0.39	0.81±0.33	0.002**
低密度脂蛋白(mmol/L)	4.41±0.51	3.26±0.39	3.28±0.44	0.046*
空腹胰岛素(pmol/L)	151.98±48.12	97.13±30.87	137.13±47.34	0.032*
HOMA-IR	7.72±1.67	2.79±0.72	5.89±1.82	0.001**

\* : P<0.05; \*\* : P<0.01.

表 4 LEPR 基因 Gln223Arg 基因型对 MS 患者动态血压指标的影响(±s)

项目	AA(n=42)	GG(n=34)	AG(n=91)	P
24 h 收缩期血压(mm Hg)	145.76±11.05	128.14±10.42	134.35±12.11	0.032*
24 h 舒张期血压(mm Hg)	86.52±9.62	70.46±8.26	75.34±9.72	0.043*
白天收缩期血压(mm Hg)	152.96±13.11	134.61±11.56	140.27±12.92	0.041*
白天舒张期血压(mm Hg)	91.85±9.06	73.98±8.47	80.12±8.76	0.036*
夜间收缩期血压(mm Hg)	131.36±10.13	115.26±10.69	122.51±11.32	0.042*
夜间舒张期血压(mm Hg)	75.86±9.71	63.42±8.74	65.78±9.64	0.076
最大收缩期血压(mm Hg)	176.36±14.56	158.62±12.34	166.81±14.12	0.026*
最大舒张期血压(mm Hg)	108.79±12.76	94.76±11.82	101.26±12.44	0.044*

续表 4 LEPR 基因 Gln223Arg 基因型对 MS 患者动态血压指标的影响( $\bar{x}\pm s$ )

项目	AA(n=42)	GG(n=34)	AG(n=91)	P
最小收缩期血压(mm Hg)	112.36±10.97	93.76±10.48	104.12±11.46	0.086
最小舒张期血压(mm Hg)	63.74±8.11	52.82±7.63	53.96±7.22	0.102
收缩期血压负荷(%)	69.36±24.26	38.47±19.84	47.31±20.22	0.006**
舒张期血压负荷(%)	43.72±21.49	24.06±10.32	30.96±14.67	0.016*
24 h 心率(次/min)	91.64±10.35	78.54±8.28	83.66±8.51	0.032*
血压节律				
构型[n(%)]	6(14.29)	20(58.82)	29(31.87)	0.000**
非构型[n(%)]	36(85.71)	14(41.18)	62(68.13)	

\*:  $P < 0.05$ ; \*\*:  $P < 0.01$ 。

### 3 讨 论

肥胖基因的蛋白产物瘦素具有控制食物摄入、能量消耗、防止异位脂质沉积、改变肌肉或肝脏的胰岛素敏感性、联接免疫系统与内分泌系统等广泛的生物学效应,因而与肥胖及其代谢紊乱相关<sup>[3]</sup>。瘦素需与其特异性的 LEPR 相结合作用发挥。突变频率较高的 Gln223Arg 多态性是 LEPR 胞外区基因的编码区第 6 外显子上第 668 位碱基突变。这可造成谷氨酰胺变为精氨酸,导致 LEPR 与瘦素亲和力及信号传导过程的变化,影响瘦素与受体结合和作用的发挥。

LEPR 基因 Gln223Arg 变异已被证实与肥胖<sup>[4]</sup>、2 型糖尿病(T2DM)<sup>[5]</sup>、高血压<sup>[6]</sup>、血脂紊乱<sup>[7]</sup>等诸多心血管疾病危险因素密切相关。而且国外研究发现 Gln223Arg 多态性可能还是 MS 的易感因素<sup>[8]</sup>。MS 正是上述多种心血管疾病危险因素在同一个体聚集的集中表现,这种协同作用危害更大<sup>[9]</sup>。但目前关于 LEPR 基因 Gln223Arg 变异与 MS 相关性的研究国内罕见报道,对动态血压的影响亦欠明确。

在诊断上,本研究采用了 2005 年国际糖尿病联盟(IDF)标准,并按其要求选用了国人特异性的腰围切点,而未采用 2004 年的中华医学会糖尿病学分会(CDS)的标准。其主要原因是一些研究认为 IDF 标准作为目前全球最新标准诊断 MS 比较灵敏(灵敏度为 100%,特异度为 92.5%),而对于非 MS 者,则与 CDS 标准有同样的鉴别力<sup>[10]</sup>。

本研究中,携带有 A 等位基因发生 MS 的风险是 G 等位基因的 3.302 倍。携带有 A 等位基因的 MS 患者发生胰岛素抵抗的风险是 G 等位基因的 3.446 倍,而且代谢紊乱更加严重。巴西学者的研究亦支持 LEPR 基因 Gln223Arg 多态性是 MS 的易感因素<sup>[8]</sup>,但其研究认为带来 MS 高发风险的是 G 等位基因。检索近年来中外学者对 LEPR 基因 Gln223Arg 多态性与肥胖、T2DM、高血压、血脂紊乱、等 MS 的单一组分之间的研究的关系的研究发现,结论也并不一致。目前越来越多的研究肯定了 A 等位基因携带者具有更高的血糖<sup>[5]</sup>、血压<sup>[6]</sup>、胰岛素水平<sup>[11]</sup>,更严重的血脂紊乱<sup>[7]</sup>和更加肥胖<sup>[4]</sup>。这些均支持本研究的结论。因此有理由相信 LEPR 基因 Gln223Arg 多态性 A 等位基因是 MS 及其各组分的易感因素。

笔者认为各研究存在较大分歧的原因可能有:(1)相同基因突变在不同人群中频率不同,所起的作用可能不同;(2)人类肥胖、血压、血糖等复杂性状受多因素、多基因的影响,单个基因的影响相对较小。样本量有限时,对微效基因相关性的分析将受到影响。而且一个基因上的一点变异也不可能完全概括

该基因对表型的全部作用。(3)各研究的方案设计及其样本的选择方法也不相同。特别是当入选者为老龄人群时,不良生活习惯等环境因素对于疾病的影响将远远大于对年轻人群的影响,甚至最终完全逆转了基因对于疾病的影响。本研究入选者近 400 例,而且 MS 组选择的是初发患者,平均年龄在中年水平,尽可能减少了这些因素的影响。

考虑 LEPR 基因 Gln223Arg 多态性变异导致代谢紊乱的可能机制为:Gln223Arg 多态性基因变异导致 LEPR 表达减少和蛋白结构异常,影响其信号转导功能<sup>[4]</sup>,造成受体不敏感,分泌过多的瘦素。瘦素与其他细胞因子等相互作用,通过交感神经系统的激活<sup>[12]</sup>、迷走神经调节功能受损<sup>[13]</sup>、一氧化氮机制<sup>[14]</sup>、肾素-血管紧张素系统<sup>[15]</sup>、IR<sup>[16]</sup>等机制共同促进了肥胖、高血压、高血糖、血脂紊乱等危险因素的丛集出现,进而出现 MS。

另外本研究发现,携带 A 等位基因的 MS 患者各项动态血压指标较高,而且发生血压节律呈非构型的风险是 G 等位基因的 2.506 倍。这说明带有 A 等位基因者高血压更加严重,并且容易发生血压节律的改变。具体血压节律紊乱的原因可能与前面提到的基因变异最终引起交感及副交感神经活动失常有关,最终导致血压节律呈非构型。而节律的变异使心血管系统更长时间地处于过重负荷状态,导致心、脑和肾脏等靶器官损害的全面风险增加<sup>[1]</sup>。故血压的昼夜节律是判断高血压病情严重程度的重要指标之一。研究表明非构型血压节律者有更高的心律失常检出率<sup>[17]</sup>以及卒中和心肌梗死发生率<sup>[18]</sup>,而且可导致内皮功能障碍及血小板聚集、黏附能力增加<sup>[19]</sup>。国外研究甚至认为非构型血压是心肌重构及左室舒张功能障碍的决定因子<sup>[20]</sup>和卒中、心肌梗死风险的最佳预测因素<sup>[18]</sup>。而且非构型血压是独立于血压负荷及其他引起肾损害的危​​险因素之外的肾功能恶化危险因素<sup>[21]</sup>。

虽然种族和表型研究结果的多样化提示 LEPR 基因 Gln223Arg 多态性可能为 MS 各单一组分的微效作用基因,但重要的是本研究提示了这一变异带来了明显的危险因素丛集。研究国人这一多态性与 MS 及血压节律间的关系,有助于找到 MS 发病的遗传机制,及早发现危险人群。同时本研究提示,对于存在 Gln223Arg 多态性变异的患者应早期开展对心脏病变的 1 级预防治疗,重视对于动态血压监测中血压节律的改善。而且防治措施应该是多角度多环节的,不仅侧重于各危险因素的逐一控制,更应积极干预其深层发生机制如 IR、交感神经活性等。

由于复杂的基因-环境相互作用,本研究样本量仍显不足。本研究也未进行瘦素水平的检测。今后,为了排除多基因遗传和环境因素相互协同或干扰作用,尚需更全面的横向的基因联合变异研究,以进一步揭示真实的遗传基础。

#### 参考文献

- [1] Ozdemir E, Yildirimturk O, Cengiz B, et al. Evaluation of carotid intima-media thickness and aortic elasticity in patients with nondipper hypertension [J]. *Echocardiography*, 2014, 31(5):663-668.
- [2] 金文胜,潘长玉. 国际糖尿病联盟关于代谢综合征定义的全球共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2005, 21(4):附录 4b-附录 4I.
- [3] Blaslov K, Bulum T, Duvnjak L. The role of endothelial dysfunction driven by adipocytokines in the development and progression of microvascular complications in patients with type 1 and type 2 diabetes [J]. *Med Hypotheses*, 2015, 84(6):593-595.
- [4] Angeli CB, Kimura L, Auricchio MT, et al. Multilocus analyses of seven candidate genes suggest interacting pathways for obesity-related traits in Brazilian populations [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2011, 19(6):1244-1251.
- [5] 应俊,石楠松,潘若望,等. 瘦素受体基因 Gln223Arg 变异与浙南地区 2 型糖尿病的相关性研究[J]. *中国老年学杂志*, 2009, 29(7):858-860.
- [6] Liu Y, Lou YQ, Liu K, et al. Role of leptin receptor gene polymorphisms in susceptibility to the development of essential hypertension: a case-control association study in a Northern Han Chinese population [J]. *J Hum Hypertens*, 2014, 28(9):551-556.
- [7] Sun YM, Wang LF, Li J, et al. The 223a > G polymorphism of the leptin receptor gene and lipid-lowering efficacy of simvastatin in Chinese patients with coronary heart disease [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65(2):157-161.
- [8] Gottlieb MG, Bodanese LC, Leite LE, et al. Association between the Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor and metabolic syndrome in free-living community elderly [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2009, 7(4):341-348.
- [9] Cuspidi C, Sala C, Lonati L, et al. Metabolic syndrome, left ventricular hypertrophy and carotid atherosclerosis in hypertension: a gender-based study [J]. *Blood Press*, 2013, 22(3):138-143.
- [10] 郭琦,王敬瀚,胡玉清,等. 肥胖、高血压、老年是代谢综合征的 3 个主要组成成分 [J]. *中华高血压杂志*, 2009, 17(9):830-834.
- [11] Li L, Lee KJ, Choi BC, et al. Relationship between leptin receptor and polycystic ovary syndrome [J]. *Gene*, 2013, 527(1):71-74.
- [12] Head GA, Lim K, Barzel B, et al. Central nervous system dysfunction in obesity-induced hypertension [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2014, 16(9):466-473.
- [13] De Lartigue G, Ronveaux CC, Raybould HE. Deletion of leptin signaling in vagal afferent neurons results in hyperphagia and obesity [J]. *Mol Metab*, 2014, 3(6):595-607.
- [14] Tsuda K. Leptin and nitric oxide in blood pressure regulation in humans [J]. *Am J Hypertens*, 2014, 27(11):1428.
- [15] Fontana V, Cabral De Faria AP, Oliveira-Paula GH, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on leptin and adiponectin levels in essential hypertension [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2014, 114(6):472-475.
- [16] Nalini D, Karthick R, Shirin V, et al. Role of the adipocyte hormone leptin in cardiovascular diseases - a study from chennai based population [J]. *Thromb J*, 2015, 13(12):12.
- [17] Ersoylu ZD, Tuöcu A, Yildirimtürk O, et al. Comparison of the incidences of left ventricular hypertrophy, left ventricular diastolic dysfunction, and arrhythmia between patients with dipper and non-dipper hypertension [J]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2008, 36(5):310-317.
- [18] Vaz-De-Melo RO, Toledo JC, Loureiro AA, et al. Absence of nocturnal dipping is associated with stroke and myocardium infarction [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2010, 94(1):79-85.
- [19] Rekhviashvili A, Tsinamdzgvrishvili B, Chkhetia M, et al. Relationship of 24-hour blood pressure rhythm with endothelial function and blood rheology [J]. *Georgian Med News*, 2008(159):21-26.
- [20] Tadic M, Ivanovic B, Celic V, et al. Are the metabolic syndrome, blood pressure pattern, and their interaction responsible for the right ventricular remodeling? [J]. *Blood Press Monit*, 2013, 18(4):195-202.
- [21] Ishikawa J, Shimizu M, Hoshida S, et al. Cardiovascular risks of dipping status and chronic kidney disease in elderly Japanese hypertensive patients [J]. *J Clin Hypertens*, 2008, 10(10):787-794.