

不同 BMI 的 2 型糖尿病患者血清瘦素和神经肽 Y 水平变化*

李宝新,郭淑芹,张 灿,常文龙,王 翥,姚 琪,张云良[△]

(河北省保定市第一中心医院内分泌科 071000)

[摘要] 目的 探讨不同体质量指数(BMI)的 2 型糖尿病患者血清瘦素和神经肽 Y 的水平变化和意义。

方法 195 例 2 型糖尿病患者根据 BMI 分为糖尿病正常体质量组(W1 组)、糖尿病超重组(W2 组)、糖尿病肥胖组(W3 组),同期体检 BMI 正常的健康人群为对照组(W0 组),ELISA 方法测定各组血清瘦素和神经肽 Y 的水平,采用多元线性回归分析法评估二者与 BMI、腰臀比(WHR)、血脂、血糖之间的相关性。结果 W3 组血清瘦素水平明显高于其他组($P<0.05$),W2 组和 W1 组血清瘦素水平均明显高于 W0 组($P<0.05$),但 W2 组和 W1 组血清瘦素水平无明显差别($P>0.05$);W3 组和 W2 组神经肽 Y 水平显著高于 W0 组($P<0.05$),而 W2 组较 W1 组、W1 较 W0 组神经肽 Y 水平虽有升高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。影响血清瘦素水平最显著的因素为 BMI、WHR、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、Ln[空腹胰岛素(FINS)]、Ln[胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)]和神经肽 Y,影响血清神经肽 Y 水平最显著的因素为 BMI、WHR、LDL、Ln(HOMA-IR)和瘦素。结论 在 2 型糖尿病合并肥胖发生时血清瘦素和神经肽 Y 水平均有不同程度升高,且相互影响,可能共同在糖尿病合并肥胖的发病机制中起一定的作用。

[关键词] 糖尿病,2 型;体质量指数;瘦素;神经肽 Y;肥胖

[中图法分类号] R587.1 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2018)23-3039-04

**Analysis of the level changes of leptin and neuropeptide Y in patients with
type 2 diabetes mellitus of different BMI***

LI Baoxin, GUO Shuqin, ZHANG Can, CHANG Wenlong, WANG He, YAO Qi, ZHANG Yunliang[△]

(Department of Endocrinology, Baoding NO. 1 Central Hospital, Baoding, Hebei 071000, China)

[Abstract] Objective To investigate the changes of serum levels of leptin and neuropeptide Y in patients with type 2 diabetes mellitus of different body mass index (BMI).

Methods According to BMI, 195 patients with type 2 diabetes mellitus were divided into the normal weight group (group W1), the diabetic overweight group (group W2) and the diabetes and obesity group (group W3), besides, healthy normal BMI people were chosen as the control group (group W0). The serum levels of levels of leptin and neuropeptide Y were detected by ELISA, the correlations between levels of leptin, neuropeptide Y and BMI, waist-to-hip ratio (WHR), blood lipids and blood glucose were assessed by multivariate linear regression analysis. **Results** The serum level of levels of leptin of group W3 was significantly higher than that of the other groups ($P<0.05$), the serum levels of leptin levels of group W2 and group W1 were significantly higher than that of group W0 ($P<0.05$), but there was no significant difference between group W2 and group W1 ($P>0.05$). The levels of neuropeptide Y of group W3 and W2 were significantly higher than that of group W0 ($P<0.05$), while the neuropeptide Y level of group W2 was higher than that of group W1, which of group W1 was higher than that of group W0, but there was no statistical significant difference ($P>0.05$). The most significant factors affecting the level of serum levels of leptin were BMI, WHR, low density lipoprotein (LDL), Ln [fasting insulin (FINS)], Ln [homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)] and neuropeptide Y, and the most significant factors affecting the level of serum neuropeptide Y were BMI, WHR, LDL, Ln (HOMA-IR) and levels of leptin. **Conclusion** The serum levels of leptin and neuropeptide Y levels increased in different degrees in patients with type 2 diabetes mellitus combining with obesity, and they may affect each other, which may play a role in the occurrence and development of diabetes mellitus with obesity.

[Key words] diabetes mellitus, type 2; body mass index; leptin; neuropeptide Y; obesity

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81500644);河北省医学科学研究重点课题计划(20160282);保定市科学技术研究与发展计划(17ZF036)。作者简介:李宝新(1983-),副主任医师,博士,主要从事糖尿病及其并发症诊治的研究。△ 通信作者, E-mail: nfmzyl@163.com。

2 型糖尿病和肥胖均是遗传与环境因素共同作用所致的营养代谢障碍性疾病,两者相互影响和制约,肥胖会加重胰岛素抵抗,加大糖尿病的发病风险,增加血糖控制难度,同时糖尿病患者的体质量也不易管理。瘦素(leptin, LPN)和神经肽 Y (Neuropeptide Y, NPY)是目前较明确的调控肥胖发生的外周及中枢调节分子。瘦素的生理作用主要是减少进食,增加活动量从而使脂肪消耗。研究已证实过量摄食导致的肥胖动物,血瘦素水平明显升高,提示瘦素抵抗的存在^[1]。NPY 是一种内源性的促食欲因子,在机体的摄食活动中具有重要作用,两者都参与能量代谢,但两者在 2 型糖尿病合并肥胖患者体内的表达尚不明确。本研究旨在以不同体质量指数(BMI)的 2 型糖尿病患者为研究对象,探讨血清瘦素和 NPY 的变化水平,并分析两者与 BMI、血糖、血脂等的相关关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 9 月至 2017 年 1 月在本院内分泌科住院的 2 型糖尿病患者 195 例,其中男 96 例,女 99 例,均符合 1999 年世界卫生组织(WHO)糖尿病的诊断标准^[2],同时要求年龄在 40~70 岁,无严重急慢性并发症,无严重肝、肾功能不全者。对照组为同期在医院体检的 50 名体质量正常的健康人群者。分组标准:所有受试者依次进行身高、体质量测定,计算其 BMI [BMI=体质量(kg)÷身高(m²)],根据世界卫生组织对肥胖的诊断标准^[3]将受试者分组,对照组(W0 组,19 kg/m²≤BMI<25 kg/m²)50 例,其中男 25 例,女 25 例;糖尿病正常体质量组(W1 组,19 kg/m²≤BMI<25 kg/m²)71 例,其中男 35 例,女 36 例;糖尿病超重组(W2 组,25 kg/m²≤BMI<30 kg/m²)70 例,其中男 33 例,女 37 例;糖尿病肥胖组(W3 组,BMI≥30)54 例,其中男 28 例,女 26 例。本研究获医院伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 观察指标

1.2.1 病史采集和体格检查 记录受试者的年龄,糖尿病病程等一般资料,测量身高、体质量、腰围、臀围,并计算 BMI 及腰臀比(WHR)。

1.2.2 生化指标检测 所有受试者均禁食 10 h,次日晨起、空腹、安静状态下采集外周血 10 mL(避免溶血),置入真空非抗凝玻璃试管中,标本置于室温下 30~60 min,待血液凝固后用离心机(4 000 r/min)离心 5 min。将离心血清分为两份,一份测定血糖、血脂等生化指标,另一份保存于-80℃冰箱中冰冻保存。所有受试者空腹血糖(FPG)、丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇

(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、肌酐(CREA)均采用日立全自动 7600 生化分析仪进行检测;糖化血红蛋白(HbA1c)用全自动 HA8180 糖化分析仪测定;空腹胰岛素(FINS)采用电化学发光法(德国 Cobas6000-E601)测定,计算稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=空腹血糖(mmol/L)×空腹胰岛素(mU/L/22.5)。

1.2.3 血清瘦素和 NPY 水平检测 采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清瘦素和 NPY 水平(上海酶联免疫生物科技有限公司提供试剂盒),批内差异小于 6%,批间差异小于 10%。根据试剂盒说明书指示,瘦素的有效检测范围是 0.3~12.0 μg/L;NPY 有效检测范围是 5~120 ng/L。操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,正态分布的计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示;非正态分布的数据以用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较比较采用单因素方差分析,组间计量资料均数比较采用多因素方差分析,采用 Spearman 相关分析法分析血清瘦素和 NPY 与 BMI、腰臀比、血脂、血糖、年龄之间的相关性,多元逐步回归分析血清瘦素和 NPY 与相关代谢指标的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料及血糖控制情况的比较 W0 组与 W1 组比较:年龄、BMI 和 WHR 差异无统计学意义($P > 0.05$),两组之间具有可比性。W1 组、W2 组、W3 组组间比较:年龄和 DM 病程匹配,BMI、WHR 逐渐递增($P < 0.05$)。FINS、HOMA-IR 在 W3 组中明显增加($P < 0.05$),见表 1。

2.2 各组生化指标、血清瘦素和 NPY 水平比较 TC、TG、HDL-C、ALT、CREA 在 W1 组和 W0 组之间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。W3 组 TC、TG、LDL-C 高于其他组($P < 0.05$),HDL-C 低于其他组($P < 0.05$)。各组瘦素水平比较结果显示 W3 组血清瘦素水平高于其他组($P < 0.05$),W2 组和 W1 组较 W0 组血清瘦素水平均升高($P < 0.05$),但 W2 组和 W1 组血清瘦素水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组 NPY 水平比较结果显示在 W3 组和 W2 组中 NPY 水平较 W0 组升高($P < 0.05$),而 W2 组较 W1 组、W1 较 W0 组 NPY 水平虽有升高,但差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 相关性分析 血清瘦素与 FBG、BMI、WHR、DM 病程、TC、TG、LDL、HbA1c、Ln(FINS)、Ln(HOMA-IR)、NPY 呈正相关($P < 0.05$; $P < 0.01$),与 HDL 呈负相关($P < 0.01$);血清 NPY 与 FBG、BMI、WHR、TG、LDL、Ln(FINS)、Ln(HOMA-IR)、

表 1 各组一般资料及血糖控制情况的比较

组别	n	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	WHR($\bar{x}\pm s$)	DM 病程($\bar{x}\pm s$,年)
W0 组	50	56.52±6.00	22.56±1.42	0.83±0.04	—
W1 组	71	58.39±8.31	22.91±1.37	0.84±0.04	6.70±3.11
W2 组	70	56.91±7.97	27.44±1.55 ^{ab}	0.87±0.03 ^{ab}	7.14±3.05
W3 组	54	56.33±7.50	31.52±1.85 ^{abc}	0.91±0.04 ^{abc}	6.37±3.42

续表 1 各组一般资料及血糖控制情况的比较

组别	n	FBG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	HbA1c($\bar{x}\pm s$,%)	FINS[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mU/L]	HOMA-IR[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]
W0 组	50	5.28±0.36	5.22±0.64	10.47(5.42,15.78)	2.59(1.26,3.70)
W1 组	71	9.34±3.54 ^a	9.33±2.07 ^a	10.48(8.66,15.48)	4.36(3.11,5.63)
W2 组	70	9.01±2.78 ^a	8.58±1.84 ^a	13.53(8.17,21.75) ^a	5.47(2.96,8.45)
W3 组	54	9.17±3.31 ^a	9.12±1.97 ^a	19.71(12.60,29.93) ^{abc}	8.18(4.73,11.30) ^{abc}

^a:P<0.05,与 W0 组比较;^b:P<0.05,与 W1 组比较;^c:P<0.05,与 W2 组比较

表 2 各组生化指标、瘦素和 NPY 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
W0 组	50	4.66±0.72	1.25±0.37	1.19±0.18	2.62±0.51
W1 组	71	4.91±0.84	1.37±0.42	1.08±0.16 ^a	2.90±0.47 ^a
W2 组	70	5.26±0.77 ^{ab}	2.12±0.50 ^{ab}	1.06±0.19 ^a	3.25±0.67 ^{ab}
W3 组	54	5.61±0.78 ^{abc}	3.73±1.69 ^{abc}	0.99±0.14 ^{abc}	3.18±0.83 ^{ab}

续表 2 各组生化指标、瘦素和 NPY 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CREA(μ mol/L)	ALT(U/L)	瘦素(μ g/L)	NPY(ng/L)
W0 组	50	70.16±13.55	23.81±4.93	1.08±0.15	11.64±1.81
W1 组	71	69.55±13.63	22.07±6.29	2.79±0.26 ^a	13.90±0.47
W2 组	70	72.81±14.64	24.01±6.92	3.86±0.48 ^a	14.25±0.67 ^a
W3 组	54	70.10±10.60	22.86±6.22	6.33±0.69 ^{abc}	16.18±0.83 ^{ab}

^a:P<0.05,与 W0 组比较;^b:P<0.05,与 W1 组比较;^c:P<0.05,与 W2 组比较

瘦素呈正相关(P<0.05),与 HDL 呈负相关(P<0.01),见表 3。

表 3 血清瘦素和 NPY 与各因素 Spearman 相关分析

项目	瘦素		NPY	
	r	P	r	P
年龄	0.07	>0.05	0.03	>0.05
BMI	0.68	<0.01	0.58	<0.01
WHR	0.51	<0.01	0.49	<0.01
DM 病程	0.34	<0.05	0.10	>0.05
TC	0.38	<0.01	0.09	>0.05
TG	0.46	<0.01	0.31	<0.05
HDL-C	-0.32	<0.05	-0.27	<0.05
LDL-C	0.52	<0.01	0.50	<0.01
FBG	0.32	<0.05	0.35	<0.01
HbA1c	0.45	<0.01	0.37	<0.05
Ln(FINS ^a)	0.67	<0.01	0.41	<0.01

续表 3 血清瘦素和 NPY 与各因素 Spearman 相关分析

项目	瘦素		NPY	
	r	P	r	P
Ln(HOMA-IR ^a)	0.68	<0.01	0.55	<0.01
瘦素	—	—	0.61	<0.01
NPY	0.54	<0.01	—	—

^a:血清 FINS、HOMA-IR 进行对数转换

2.4 多元线性回归分析 以血清瘦素为因变量,FBG、BMI、WHR、DM 病程、TC、TG、LDL、HDL、HbA1c、Ln(FINS)、Ln(HOMA-IR)、NPY 为自变量,进行多元逐步回归分析,结果显示:影响血清瘦素水平最显著的因素为 BMI、WHR、LDL-C、Ln(FINS)、Ln(HOMA-IR)和 NPY。以血清 NPY 为因变量,FBG、BMI、WHR、TG、LDL、HDL、Ln(FINS)、Ln(HOMA-IR)和瘦素自变量,进行多元逐步回归分析,结果显示:影响血清 NPY 水平最显著的因素为 BMI、

WHR、LDL、Ln(HOMA-IR)和瘦素,见表 4。

表 4 多元线性回归分析影响血清瘦素和 NPY 的相关因素

因变量	自变量	B	SE	OR	95%CI	P
瘦素	BMI	0.67	0.31	1.44	1.27~1.67	<0.01
	WHR	0.47	0.23	1.65	1.51~1.96	<0.01
	LDL	0.55	0.45	1.45	1.18~1.83	<0.01
	Ln(FINS)	0.42	0.35	1.32	0.94~1.62	<0.05
	Ln(HOMA-IR)	0.58	0.41	1.63	1.35~1.88	<0.01
	NPY	0.52	0.37	1.58	1.30~1.81	<0.01
NPY	BMI	0.61	0.24	1.71	1.43~1.98	<0.01
	WHR	0.54	0.33	1.27	1.08~1.67	<0.01
	LDL	0.45	0.45	1.28	1.02~1.62	<0.01
	Ln(HOMA-IR)	0.46	0.25	1.61	1.42~1.96	<0.05
	瘦素	0.66	0.42	1.72	1.55~1.97	<0.01

3 讨 论

近年来随着饮食结构和生活方式的改变,2 型糖尿病与肥胖已成为内分泌代谢疾病的常见病。糖尿病与肥胖两者相互联系,可能存在共同的发病机制。肥胖者患 2 型糖尿病、动脉粥样硬化、高血压、脂肪肝等风险明显增加,研究肥胖和 2 型糖尿病共同的发病机制始终是内分泌领域的一个研究热点。本研究主要探讨不同 BMI 的 2 型糖尿病患者体内瘦素和 NPY 的水平变化,重点是观察超重/肥胖的 2 型糖尿病患者这两个因子与 BMI、血脂和血糖等参数的相关关系,为糖尿病合并肥胖的预防及诊治提供参考依据。

高瘦素血症常被称为瘦素抵抗,是肥胖发病的主要原因之一,瘦素抵抗可能与瘦素从血浆运输至脑脊液中的通道发生障碍或与瘦素介导的硬脂酰辅酶 A 脱氢酶 1 相关的病理生理作用受抑制有关^[4]。临床中应用胰高血糖素样肽-1 受体激动剂观察对 2 型糖尿病患者体质量及相关因素影响,结果发现与安慰剂相比,应用激动剂治疗组患者,血糖控制明显改善、体质量有所减轻、胆固醇和瘦素水平均明显降低^[5]。流行病学学调查结果显示妊娠期糖尿病或肥胖产妇其出生后女孩出现胰岛素抵抗和瘦素抵抗概率明显高于正常产妇^[6]。本研究组前期对 2 型糖尿病大鼠实验观察发现糖尿病组大鼠的血清和下丘脑瘦素水平均高于对照组^[7]。本研究结果示糖尿病正常体质量组瘦素水平高于对照组,这与既往研究结果相符,同时随着 BMI 的增加,糖尿病患者瘦素水平逐渐增高,以糖尿病合并肥胖患者瘦素水平最高,多元逐步回归分析显示 BMI、WHR、LDL、Ln(FINS)和 Ln(HOMA-IR)是血清瘦素的重要影响因素,进一步说明糖尿病患者合并肥胖发生时,血清瘦素水平变化可能与 BMI、血脂和胰岛素水平密切相关,参与到调节糖脂代谢作用中。

NPY 具有多种生理功能,包括调节食物摄入量、

心血管作用、生长发育、荷尔蒙分泌、性行为、生物节律、温度和情感调节等。除上述作用外, NPY 对糖代谢的影响有了新的突破,中枢 NPY 神经元能整合来自外周的营养因子和激素的信号,不仅通过食欲调节影响能量代谢,还可能在胰岛素的中心能量调节中发挥重要作用^[8]。血脂升高和糖尿病发生会导致胰岛细胞激素合成的变化及表达 NPY 的胰岛细胞的数量增加。在糖尿病条件下, NPY 表达主要由 PP 细胞独自表达转变为以 δ 细胞表达为主,这可能是在糖尿病患者胰岛素分泌减少的一个因素^[9]。临床研究发现,与甘精胰岛素相比,地特胰岛素可以降低 2 型糖尿病大鼠的食物摄入量,导致体质量增加量减少,这种影响可能是由于下丘脑 NPY 和甘丙肽水平下调导致的^[10]。患有高脂血症的 Zucker 大鼠室旁核神经元兴奋过度,表现为 NPY mRNA 的表达增加和 NPY 浓度的增高,以及室旁核中的 NPY 释放及其对下丘脑 NPY 受体的负调节作用加强,向室旁核内重复注射 NPY 几天后即可表现出摄食过多和体脂增加等,提示 NPY 对于肥胖的发生起着重要作用, NPY 可通过促食欲作用调节机体能量平衡,维持正常体质量^[11]。通过对一种在去甲肾上腺素神经元过表达 NPY 的新型小鼠模型观察发现,小鼠模型表现出代谢异常,如过度肥胖、脂肪肝、葡萄糖耐量减低、应激相关性高血压和血管壁肥厚的敏感性增强^[12]。对禁食的大鼠实验观察发现,释放增加的 NPY 可刺激交感神经系统维持餐后的极低密度脂蛋白分泌,表明 NPY 可能通过对交感神经和血脂的调节参与到糖尿病和肥胖的发病过程^[13]。本研究结果提示随着 BMI 的增加,糖尿病患者 NPY 水平也随着升高,多元回归分析显示影响血清 NPY 表达最显著的因素为 BMI、WHR、LDL、Ln(HOMA-IR)和瘦素。研究认为瘦素对能量平衡的调控可能通过抑制 NPY 表达和分泌,从而使食欲增加和能量消耗减少,进而降低脂肪水平减轻体质量。本研究相关分析指出瘦素与 NPY 呈正相关,且互为重要的影响因素,共同参与到调节糖脂代谢的过程。

综上所述,不同 BMI 的 2 型糖尿病患者,随着 BMI 的增加,血清瘦素和 NPY 水平均有不同程度的升高,并与 BMI、血清胰岛素、血脂等具有相关性。后续研究可继续增加样本量并通过干预糖尿病合并肥胖患者的生活方式,减轻体质量,降低 BMI,观察血清的血清瘦素和 NPY 表达变化,为研究 2 型糖尿病和肥胖的关系提供新的思路和数据支持。

参考文献

[1] THON M, HOSOI T, CHEA C, et al. (下转第 3046 页)

- interaction of Treg cells with endothelial cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1):82.
- [3] HAN M, WANG Y, LIU M, et al. MiR-21 regulates epithelial-mesenchymal transition phenotype and hypoxia-inducible factor-1 α expression in third-sphere forming breast cancer stem cell-like cells [J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(6):1058-1064.
- [4] LIU Y, NIE H, ZHANG K, et al. A feedback regulatory loop between HIF-1 α and miR-21 in response to hypoxia in cardiomyocytes [J]. *FEBS Lett*, 2014, 588(17):3137-3146.
- [5] VAN DER HOEVEN N W, TEUNISSEN P F, WERNER G S, et al. Clinical parameters associated with collateral development in patients with chronic total coronary occlusion [J]. *Heart*, 2013, 99(15):1100-1105.
- [6] RAFFORT J, HINAULT C, DUMORTIER O, et al. Circulating microRNAs and diabetes: potential applications in medical practice [J]. *Diabetologia*, 2015, 58(9):1978-1992.
- [7] AKIN F, AYCA B, CELIK O, et al. Predictors of poor coronary collateral development in patients with stable coronary artery disease: neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelets [J]. *Anatol J Cardiol*, 2015, 15(3):218-223.
- [8] SABATEL C, MALVAUX L, BOVY N, et al. MicroRNA-21 exhibits antiangiogenic function by targeting RhoB expression in endothelial cells [J]. *PLoS One*, 2011, 6(2):e16979.
- [9] LIU L Z, LI C, CHEN Q, et al. MiR-21 induced angiogenesis through AKT and ERK activation and HIF-1 α expression [J]. *PLoS One*, 2011, 6(4):e19139.
- [10] HAKIMZADEH N, PIEK J J. The coronary collateral circulation revisited [J]. *Neth Heart J*, 2013, 21(3):144-145.
- [11] KURTUL A, DURAN M. The correlation between lymphocyte/monocyte ratio and coronary collateral circulation in stable coronary artery disease patients [J]. *Biomark Med*, 2017, 11(1):43-52.
- [12] MAZLOOM H, ALIZADEH S, ESFAHANI E N, et al. Decreased expression of microRNA-21 is associated with increased cytokine production in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of obese type 2 diabetic and non-diabetic subjects [J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 419(1/2):11-17.
- [13] ORNEK E, KURTUL A. Relationship of mean platelet volume to lymphocyte ratio and coronary collateral circulation in patients with stable angina pectoris [J]. *Coron Artery Dis*, 2017, 28(6):492-497.
- [14] AKHTAR S, HARTMANN P, KARSHOVSKA E, et al. Endothelial hypoxia-inducible factor-1 α promotes atherosclerosis and monocyte recruitment by upregulating microRNA-19a [J]. *Hypertension*, 2015, 66(6):1220-1226.

(收稿日期:2018-02-09 修回日期:2018-04-30)

(上接第 3042 页)

- Loss of stearoyl-coA desaturase-1 activity induced leptin resistance in neuronal cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(8):1161-1164.
- [2] 张云良, 殷俏, 郭淑芹, 等. 2 型糖尿病患者视网膜病变与视黄醇结合蛋白 4 和胰岛素抵抗的相关性研究 [J]. *微循环杂志*, 2016, 26(2):56-59.
- [3] 中华医学会内分泌学分会. 中国 2 型糖尿病合并肥胖综合管理专家共识 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2016(11):662-666.
- [4] LEITE F, LEITE A, SANTOS A, et al. Predictors of sub-clinical inflammatory obesity: plasma levels of leptin, very low-density lipoprotein cholesterol and CD14 expression of CD16+ monocytes [J]. *Obes Facts*, 2017, 10(4):308-322.
- [5] FRIAS J, BASTYR E, VIGNATI L, et al. The sustained effects of a dual GIP/GLP-1 receptor agonist, NNC0090-2746, in patients with type 2 diabetes [J]. *Cell Metab*, 2017, 26(2):343-352.
- [6] LECOUTRE S, OGER F, POURPE C, et al. Maternal obesity programs increased leptin gene expression in rat male offspring via epigenetic modifications in a depot-specific manner [J]. *Mol Metab*, 2017, 6(8):922-930.
- [7] 李宝新, 张云良, 王君, 等. 糖尿病合并高血压大鼠瘦素和神经肽 Y 水平变化 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2016, 8(9):1040-1042.
- [8] LOH K, ZHANG L, BRANDON A, et al. Insulin controls food intake and energy balance via NPY neurons [J]. *Mol Metab*, 2017, 6(6):574-584.
- [9] DOUGLASS J D, DORFMAN M D, FASNACHT R, et al. Astrocyte IKK β /NF- κ B signaling is required for diet-induced obesity and hypothalamic inflammation [J]. *Mol Metab*, 2017, 6(4):366-373.
- [10] AILANEN L, RUOHONEN S T, VÄHÄTALO L H, et al. The metabolic syndrome in mice overexpressing neuropeptide Y in noradrenergic neurons [J]. *J Endocrinol*, 2017, 234(1):57-72.
- [11] NAKAMURA Y, YANAGAWA Y, MORRISON S F, et al. Medullary reticular neurons mediate neuropeptide Y-induced metabolic inhibition and mastication [J]. *Cell Metab*, 2017, 25(2):322-334.
- [12] KIM Y, BI S. Knockdown of neuropeptide Y in the dorso-medial hypothalamus reverses high-fat diet-induced obesity and impaired glucose tolerance in rats [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2016, 310(2):134-142.
- [13] LIN X, QI Q, ZHENG Y, et al. Neuropeptide Y genotype, central obesity, and abdominal fat distribution: the POUNDS LOST trial [J]. *Am J Clin Nutr*, 2015, 102(2):514-519.

(收稿日期:2018-02-07 修回日期:2018-04-14)