

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.31.006

文章编号: 1005-8982 (2018) 31-0032-05

## 2 型糖尿病合并不同分级高血压患者血清瘦素和神经肽 Y 的变化及影响因素分析 \*

李宝新, 张云良, 张鑫, 常文龙, 王翥, 马爽, 郭淑芹

(河北省保定市第一中心医院 内分泌科, 河北 保定 071000)

**摘要: 目的** 探讨血清中瘦素和神经肽 Y 水平在 2 型糖尿病合并不同分级高血压患者中的改变及临床意义。**方法** 选取 197 例 2 型糖尿病患者作为研究对象, 分为单纯 2 型糖尿病组 (DS 组) 45 例、2 型糖尿病合并不同分级高血压组 (DH 组) 152 例。DH 组包括 2 型糖尿病合并高血压 1 级 (DH1 组) 47 例, 2 型糖尿病合并高血压 2 级 (DH2 组) 51 例, 2 型糖尿病合并高血压 3 级 (DH3 组) 54 例。另选取 40 例健康者作为对照组 (NS 组)。应用酶联免疫吸附试验测定血清瘦素和神经肽 Y 水平。多元线性回归法分析两者与各影响因素的相关性。**结果** DS 组瘦素和神经肽 Y 水平较 NS 组均升高, 且随血压分级增加, DH1、DH2、DH3 组瘦素和神经肽 Y 水平均高于 DS 组, 均以 DH3 组最高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。瘦素和神经肽 Y 均与收缩压、空腹血糖呈正相关, 进一步 Logistic 回归分析提示收缩压和空腹血糖均是瘦素和神经肽 Y 水平的影响因素。**结论** 在 2 型糖尿病合并高血压发生时, 血清瘦素和神经肽 Y 水平均升高, 且随着血压分级的增加升高明显, 表明两者可能共同对 2 型糖尿病合并高血压的发生有一定的影响。

**关键词:** 瘦素; 神经肽 Y; 2 型糖尿病; 不同分级; 高血压

**中图分类号:** R587.1

**文献标识码:** A

## Changes of serum leptin and neuropeptide Y in type 2 diabetes patients with hypertension of different grades and influencing factors\*

Bao-xin Li, Yun-liang Zhang, Xin Zhang, Wen-long Chang, He Wang, Shuang Ma, Shu-qin Guo  
(Baoding No.1 Central Hospital, Baoding, Hebei 071000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the changes of serum leptin (LPN) and neuropeptide Y (NPY) in patients with type 2 diabetes and different grades of hypertension and its clinical value. **Methods** In this study, 197 patients with type 2 diabetes were selected and divided into 45 cases of simple diabetes (DS group) and 152 cases of type 2 diabetes with different grades of hypertension (DH group). The DH group included 47 cases of diabetic patients with grade 1 hypertension (DH1 group), 51 cases of diabetic patients with grade 2 hypertension (DH2 group) and 54 cases of diabetic patients with grade 3 hypertension (DH3 group). Meanwhile 40 healthy people were enrolled in this study as normal controls (NS group). The serum levels of LPN and NPY were detected by ELISA. The relationships of LPN and NPY with each influencing factor were analyzed by multiple linear regression. **Results** The levels of LPN and NPY in the DS group were higher than those in the NS group, at the same time, the levels of LPN and NPY in the DH1 and DH2 and DH3 groups were higher than those in the DS group, and were the highest in the DH3 group ( $P < 0.05$ ). The result of the related analysis showed that LPN and NPY were positively correlated with SBP and FBG.

收稿日期: 2018-03-05

\* 基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目 (No: 81500644); 河北省医学科学研究重点课题计划 (No: 20170230)

[通信作者] 郭淑芹, E-mail: gsqfm@163.com; Tel: 0312-5976911

Logistic regression analysis showed that SBP and FBG both were positively correlated with LPN and NPY levels.

**Conclusions** Serum levels of LPN and NPY increase in patients with type 2 diabetes and hypertension. Both LPN and NPY might be closely related to the occurrence and development of diabetes and hypertension.

**Keywords:** leptin; neuropeptide Y; type 2 diabetes; different grades; hypertension

2 型糖尿病和高血压均为常见病和多发病, 两者发病率逐年增加, 糖尿病患者高血压发生率远大于非糖尿病人群, 两者常常伴随发生, 相互影响制约。瘦素 (Leptin, LPN), 近年发现的由脂肪细胞主要分泌的 16 kD 肽激素, 有着广泛的生物学效应, 可调节食欲、调节脂肪代谢、参与免疫功能调控等, 特别是与糖尿病、高血压之间有着错综复杂的联系<sup>[1]</sup>。神经肽 Y (Neuropeptide, NPY) 是可刺激进食的强有力因子之一, 其受体亚型在中枢系统广泛表达, 参与能量代谢, 有研究报道<sup>[2]</sup>, 输注 NPY 可降低血压、心率及交感神经活性。由上述可知, LPN 和 NPY 均影响 2 型糖尿病和高血压的发生、发展, 但当 2 型糖尿病合并高血压发生时两者的变化及其影响因素尚不明确, 本研究探讨不同分级血压的 2 型糖尿病患者血清 LPN 和 NPY 的变化, 并对其影响因素进行相关分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料与分组

选取 2015 年 9 月 -2017 年 1 月在保定市第一中心医院内分泌科住院的 2 型糖尿病患者 197 例。其中男性 98 例, 女性 99 例, 均符合 1999 年世界卫生组织 2 型糖尿病诊断标准<sup>[3]</sup>, 年龄 40 ~ 70 岁。选取同期 40 例健康体检者作为对照组 (NS 组), 其中男性 22 例, 女性 18 例。连续 3 d 在清晨安静状态下测量未服用降压药物患者双上肢的收缩压 (SBP) 与舒张压 (DBP), 分别测量 2 次, 取平均值作为最终血压值。分组标准: 依据 2010 年中国高血压防治指南<sup>[4]</sup>推荐的测量要求及高血压诊断和分级标准将 2 型糖尿病患者进行分组: 单纯 2 型糖尿病组 (DS 组, SBP<140 mmHg 和 DBP<90 mmHg) 45 例, 2 型糖尿病合并高血压 1 级组 (DH1 组, SBP 140 ~ 159 mmHg 和 / 或 DBP 90 ~ 99 mmHg) 47 例, 2 型糖尿病合并高血压 2 级组 (DH2 组, SBP 160 ~ 179 mmHg 和 / 或 DBP 100 ~ 109 mmHg) 51 例, 2 型糖尿病合并高血压 3 级组 (DH3 组, SBP ≥ 180 mmHg 和 / 或 DBP ≥ 110 mmHg) 54 例。本研究获本院伦理委员会批准, 所有受试者均签署知情同意书。排除标准: 1 型糖尿病; 糖尿病病程 15 年以上, 合并严重心脑血管等系统疾病,

伴有严重急慢性糖尿病并发症; 肝肾功能严重异常者; 精神异常患者。

### 1.2 研究方法

收集并记录所有研究对象的年龄、糖尿病病程 (DM 病程)、高血压病程 (HP 病程), 并测量所有受试者的身高、体重, 并计算体重指数 (BMI)。均禁食 8 ~ 10 h 后次日清晨采集空腹静脉血 5 ml。以 4 000 r/min 离心 5 min, 采用日立 7600 生化仪器检验空腹静脉血糖 (FBG)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、谷丙转氨酶 (ALT)、血肌酐 (Scr), 采用糖化 HA8180 仪器检验糖化血红蛋白 (HbA1c), 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定血清 LPN 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 <6%, 批间差异 <10%。根据试剂盒说明书指示, LPN 的有效检测范围是 0.3 ~ 12 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 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 方差齐性检验采用 Levene 检验, 方差齐的多组间比较用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD-*t* 检验。对 LPN 和 NPY 水平及影响因素进行 Pearson 相关分析, 采用 Logistic 回归分析 LPN 和 NPY 与各影响因素的相关性,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组一般临床资料比较

5 组的年龄、BMI 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。5 组 SBP 和 DBP 比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), DH3 组 SBP 和 DBP 最高, 其次依次为 DH2 组、DH1 组、DS 组、NS 组, 虽然 DS 组 DBP 高于 NS 组, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 各组血清检测指标比较

各组的 FBG、TC、TG、Scr、ALT 之间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。5 组间 HbA1c 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。5 组 LPN 比较, 差异有统计学意义

表 1 各组一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	年龄 / 岁	BMI / (kg/m <sup>2</sup> )	DM 病程 / 年	HP 病程 / 年	SBP/mmHg	DBP/mmHg
NS 组 (n=40)	54.15 ± 5.23	25.34 ± 1.40	-	-	121.38 ± 5.43	77.50 ± 5.19
DS 组 (n=45)	56.22 ± 9.14	25.43 ± 4.18	7.00 ± 2.69 <sup>1)</sup>	-	126.13 ± 7.75 <sup>1)</sup>	81.07 ± 7.43
DH1 组 (n=47)	55.72 ± 7.82	26.33 ± 2.94	5.91 ± 3.30 <sup>1)</sup>	7.55 ± 3.51 <sup>1)2)</sup>	145.55 ± 7.21 <sup>1)2)</sup>	85.28 ± 7.58 <sup>1)2)</sup>
DH2 组 (n=51)	57.57 ± 8.46	26.75 ± 3.43	7.14 ± 3.98 <sup>1)</sup>	7.47 ± 3.60 <sup>1)2)</sup>	161.65 ± 7.39 <sup>1)2)3)</sup>	91.88 ± 8.07 <sup>1)2)3)</sup>
DH3 组 (n=54)	57.61 ± 7.92	26.43 ± 2.98	6.85 ± 2.47 <sup>1)</sup>	8.70 ± 4.23 <sup>1)2)</sup>	182.50 ± 8.71 <sup>1)2)3)4)</sup>	106.72 ± 14.66 <sup>1)2)3)4)</sup>
F 值	1.503	1.408	46.586	93.423	352.455	72.893
P 值	0.712	0.842	0.000	0.000	0.000	0.000

注: 1) 与 NS 组比较,  $P < 0.05$ ; 2) 与 DS 组比较,  $P < 0.05$ ; 3) 与 DH1 组比较,  $P < 0.05$ ; 4) 与 DH2 组比较,  $P < 0.05$

( $P < 0.05$ ), DS 组浓度高于 NS 组, 随着高血压分级的增加, DH1、DH2、DH3 组 LPN 水平逐渐升高且高于 DS 组 ( $P < 0.05$ ), 提示高血压可能引起 LPN 水平增加, 且糖尿病合并高血压发生时较单纯糖尿病对 LPN 水平的影响更大。5 组 NPY 比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 与 NS 组比较, DS 组 NPY 水平升高, 而 DH1、DH2、DH3 组 NPY 水平较 DS 组逐渐升高 ( $P < 0.05$ ), 其中 DH3 组最高, 说明高血压及糖尿病对血清 NPY 水平升高有叠加作用。见表 2。

### 2.3 LPN 和 NPY 与各影响因素 Pearson 相关分析

Pearson 相关分析显示, 血清 LPN 水平与 SBP、DM

病程、FBG、HbA1c、TG、NPY 呈正相关 ( $P < 0.05$ ), 而与年龄、BMI、DBP、HP 病程、TC、ALT、Scr 无相关性 ( $P > 0.05$ ); 血清 NPY 水平与 SBP、HP 病程、FBG、HbA1c、LPN 呈正相关 ( $P < 0.05$ ), 而与年龄、BMI、DBP、DM 病程、TG、TC、ALT、Scr 无相关性 ( $P > 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 Logistic 回归分析

以血清 LPN 为因变量, SBP、DM 病程、FBG、HbA1c、TG、NPY 为自变量, 进行 Logistic 回归分析, 结果显示: 影响血清 LPN 表达最显著的因素为 FBG、

表 2 各组血清检测指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	FBG / (mmol/L)	HbA1c / %	TC / (mmol/L)	TG / (mmol/L)
NS 组 (n=40)	5.34 ± 0.39	5.22 ± 0.67	4.99 ± 0.62	1.69 ± 0.18
DS 组 (n=45)	9.49 ± 2.96 <sup>1)</sup>	9.37 ± 2.21 <sup>1)</sup>	5.17 ± 0.80	1.63 ± 0.30
DH1 组 (n=47)	9.32 ± 3.22 <sup>1)</sup>	9.11 ± 1.97 <sup>1)</sup>	4.95 ± 0.87	1.69 ± 0.31
DH2 组 (n=51)	8.97 ± 2.86 <sup>1)</sup>	8.48 ± 1.67 <sup>1)</sup>	5.28 ± 0.83	1.67 ± 0.28
DH3 组 (n=54)	8.95 ± 3.68 <sup>1)</sup>	8.82 ± 2.01 <sup>1)</sup>	5.24 ± 0.74	1.78 ± 0.32
F 值	14.457	36.153	1.681	1.666
P 值	0.271	0.034	0.626	0.592

  

组别	Scr / (μmol/L)	ALT / (u/L)	LPN / (μg/L)	NPY / (ng/L)
NS 组 (n=40)	76.50 ± 16.34	23.73 ± 5.40	0.78 ± 0.09	7.92 ± 2.36
DS 组 (n=45)	74.51 ± 17.02	23.13 ± 6.40	1.25 ± 0.25 <sup>1)</sup>	10.45 ± 2.71 <sup>1)</sup>
DH1 组 (n=47)	76.05 ± 14.28	23.16 ± 6.45	1.89 ± 0.52 <sup>1)2)</sup>	12.56 ± 2.37 <sup>1)2)</sup>
DH2 组 (n=51)	78.82 ± 15.28	22.55 ± 6.66	2.68 ± 0.61 <sup>1)2)3)</sup>	14.13 ± 3.78 <sup>1)2)</sup>
DH3 组 (n=54)	75.04 ± 14.74	22.95 ± 6.66	4.34 ± 0.77 <sup>1)2)3)4)</sup>	16.04 ± 4.16 <sup>1)2)3)4)</sup>
F 值	0.153	0.204	342.115	276.382
P 值	0.852	0.876	0.000	0.000

注: 1) 与 NS 组比较,  $P < 0.05$ ; 2) 与 DS 组比较,  $P < 0.05$ ; 3) 与 DH1 组比较,  $P < 0.05$ ; 4) 与 DH2 组比较,  $P < 0.05$

SBP 和 NPY。以血清 NPY 为因变量, SBP、HP 病程、FBG、HbA1c、LPN 为自变量, 进行 Logistic 回归分析, 结果显示: 影响血清 NPY 表达最显著的因素为 FBG、

SBP 和 LPN。可知 FBG 和 SBP 均为影响 NPY 和 LPN 的危险因素, 见表 4。

表 3 LPN 和 NPY 与各影响因素相关性

指标	年龄	BMI	SBP	DBP	HP 病程	DM 病程	FBG
LPN							
r 值	-0.143	-0.058	0.582	0.034	0.129	0.433	0.582
P 值	0.076	0.222	0.000	0.885	0.124	0.000	0.000
NPY							
r 值	-0.087	-0.073	0.554	0.072	0.364	0.114	0.488
P 值	0.142	0.213	0.000	0.313	0.022	0.074	0.000
指标	HbA1c	TG	TC	ALT	Scr	LPN	NPY
LPN							
r 值	0.424	0.226	-0.021	0.024	-0.032	-	0.469
P 值	0.000	0.033	0.845	0.701	0.792	-	0.000
NPY							
r 值	0.253	0.031	0.032	-0.062	-0.083	0.494	-
P 值	0.034	0.391	0.476	0.353	0.222	0.000	-

表 4 Logistic 回归分析影响血清 LPN 和 NPY 的相关因素

变量	影响因素	b	S <sub>b</sub>	Wald $\chi^2$	P 值	OR	95%CI	
							下限	上限
LPN	FBG	0.435	0.036	11.245	0.003	1.624	1.073	2.734
	SBP	0.054	0.013	15.462	0.000	3.087	2.052	6.116
	NPY	0.143	0.045	12.356	0.005	1.942	1.413	2.962
NPY	FBG	0.525	0.018	10.223	0.007	1.783	1.341	2.476
	SBP	0.164	0.034	16.487	0.000	2.962	1.925	7.991
	LPN	0.148	0.057	10.112	0.009	1.477	1.124	2.426

### 3 讨论

LPN 是脂肪细胞分泌的一种调节能量平衡的重要激素, 目前已明确的研究是 LPN 与 2 型糖尿病的发病密切相关, LPN 可通过与其受体结合从而发挥中枢性和外周性生物学效应来影响 2 型糖尿病的进程<sup>[5-6]</sup>。本研究通过测定糖尿病患者以及健康体检者的血清 LPN 水平, 发现单纯糖尿病组的 LPN 高于正常对照组, 与相关报道结果一致。LPN 除影响糖尿病和脂代谢外, 同时与高血压有着密切的关系, 研究指出血浆高 LPN 水平是高血压的危险因素, LPN 能引起血管内皮细胞受损, 造成其诱导的一氧化氮生成减少, 使 LPN 经一

氧化氮介导的舒血管作用减弱, 促使血管收缩、血压升高<sup>[7]</sup>。另外高 LPN 血症可引起交感神经系统激活, 导致水钠潴留, 致使血压升高。动物实验发现 LPN 可能通过激活某些信号通路诱导心肌细胞肥大, 使心室结构发生变化导致血压升高。也有研究发现, LPN 可通过介导下丘脑 NPY 水平的表达影响交感神经系统从而使血压升高<sup>[8]</sup>。本研究将糖尿病和高血压结合在一起研究, 并对高血压进行分层, 对影响因素进行相关分析, 结果指出血清 LPN 水平与血压密切相关, 随着血压的增加, 各组血清 LPN 水平也明显升高。相关分析表明 LPN 与 SBP 水平呈正相关, 进一步说明

LPN 与血压的调节密切相关。

NPY 是一种由 36 个氨基酸残基组成的多肽, 主要存在于交感神经末梢, 是常见的中枢与外周的神经递质。NPY 参与调节机体生理节律、维持记忆的过程, 并且与人类的摄食行为密切相关, 同时能够通过调节血管收缩活动, 引起高血压的发生及促进血管生成, 其在人体内的含量变化可能会引起与血管病变有关的一系列疾病发生<sup>[9]</sup>。研究表明<sup>[10]</sup>, 高脂饮食喂养和糖尿病的发生后胰岛细胞内激素的成分发生改变, 促进胰岛细胞表达 NPY 增加从而影响血糖。NPY 还通过增加缩血管物质与抑制舒血管物质, 影响血管平滑肌引起管壁增厚与管腔狭窄, 进而导致血压升高<sup>[11]</sup>。本研究中 DS 组 NPY 含量较 NS 组升高, 说明糖尿病患者血清 NPY 含量增高, 其次 DH 组患者血清 NPY 含量不仅高于 NS 组, 而且高于 DS 组, 虽然 DH1 组和 DH2 组 NPY 含量相近, 但低于 DH3 组, 说明糖尿病、高血压分别与 NPY 有密切的关系, 两者可能还存在叠加作用, 并且 NPY 在血压较高的患者体内含量升高。相关分析结果指出 NPY 水平与 SBP、FBG 呈正相关, SBP、FBG 是血清 NPY 水平的影响因素, 提示 NPY 与血压和血糖均有密切关系, 推测 NPY 可能通过调节钠稳态和诱导胰岛素抵抗来促进高血压和糖尿病的发展。

综上所述, 本研究发现糖尿病合并高血压患者体内血清 LPN 和 NPY 水平均升高, 提示两者可能与糖尿病和高血压的发生、发展存在密切联系, 其具体机制有待于进一步研究。相关性分析显示, FBG 和 SBP 均为影响 NPY 和 LPN 的危险因素, 且两者相互影响制约, 这可能为糖尿病和高血压的诊断和治疗提供了新的靶点, 今后还需要收集更多样本并进行更加全面的研究和探讨。

#### 参 考 文 献:

- [1] YU B, CAI D. Neural programmatic role of leptin, TNF- $\alpha$ , melanocortin, and glutamate in bloodpressureregulation vs obesity-related hypertension in male C57BL/6 mice[J]. *Endocrinology*, 2017, 158(6): 1766-1775.
- [2] BARZEL B, LIM K, DAVERN P J, et al. Central proopiomelanocortin but not neuropeptide Y mediates sympathoexcitation and hypertension in fat fed conscious rabbits[J]. *J Hypertens*, 2016, 34(3): 464-473.
- [3] 李宝新, 周雪, 梁璇璇, 等. 老年男性 2 型糖尿病合并抑郁患者骨代谢指标与骨密度变化 [J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2015, 7(12): 17-20.
- [4] 吴剑敏, 蔡文钦, 徐国焱, 等. 高血压患者直接进行口服葡萄糖耐量试验的临床观察 [J]. *中华高血压杂志*, 2016, 24(11): 1080-1082.
- [5] MAGNUSSEN L V, ANDERSEN P E, DIAZ A, et al. MR spectroscopy of hepatic fat and adiponectin and leptin levels during testosterone therapy in type 2 diabetes: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial[J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 177(2): 157-168.
- [6] MAJUMDAR J, CHAKRABORTY P, MITRA A, et al. Fenugreek, a potent hypoglycaemic herb can cause central hypothyroidism via leptin-a threat to diabetes phytotherapy[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2017, 125(7): 441-448.
- [7] PODZOLKOV V I, BRAGINA A E, MURASHKO N F. Stable nitric oxidemetabolites levels in hypertensive patients with obesity and highleptin level[J]. *Kardiologia*, 2016, 56(7): 14-19.
- [8] SHI Z, MADDEN C J, BROOKS V L. Arcuate neuropeptide Y inhibits sympathetic nerve activity via multiple neuropathways[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(7): 2868-2880.
- [9] KHAN D, VASU S, MOFFETT R C, et al. Influence of neuropeptide Y and pancreatic polypeptide on islet function and beta-cell survival[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1861(4): 749-758.
- [10] 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.
- [11] 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.

(张蕾 编辑)