

不同分级血压的 2 型糖尿病患者血清甘丙肽及刺鼠基因相关蛋白水平变化及意义*

马爽¹ 李宝新² 张云良² 常文龙² 王翳² 姚琪¹ 郭淑芹²

【摘要】 目的:探讨血清甘丙肽(GAL)和刺鼠基因相关蛋白(AgRP)水平在不同分级血压 2 型糖尿病患者中的改变及其与血糖、血压相关参数的关系。方法:纳入 2 型糖尿病患者 197 例及健康体检者(NC 组)40 名,依据不同血压分级将糖尿病患者分为单纯糖尿病组(DS 组)、2 型糖尿病合并高血压 1 级(DH1 组)、2 型糖尿病合并高血压 2 级(DH2 组)、2 型糖尿病合并高血压 3 级(DH3 组),收集研究对象的一般资料并进行生化指标检测,应用 ELISA 法检测研究对象血清 GAL、AgRP 水平。多元线性回归法分析 GAL 和 AgRP 的影响因素。结果:NC 组的 GAL 水平较 DS 组减低,在 DH1 组、DH2 组和 DH3 组 3 组中,GAL 水平随着血压的升高而降低,且均低于 DS 组(均 $P < 0.05$)。DS 组、DH1 组、DH2 组和 DH3 组 AgRP 水平较 NC 组减低,其中 DH3 组中 AgRP 水平最低(均 $P < 0.05$)。Pearson 相关分析提示:血清 GAL 水平与收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、高血压病程(HP 病程)、体质指数(BMI)、三酰甘油(TG)呈负相关,与 AgRP 呈正相关($P < 0.05$);血清 AgRP 水平与 SBP、DBP、糖尿病病程(DM 病程)、HP 病程、TG、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)呈负相关,与 GAL 呈正相关($P < 0.05$)。进一步多元回归分析提示,SBP 是 GAL 水平的重要影响因素,同时也是血清 AgRP 水平的重要影响因素。结论:不同分级血压的 2 型糖尿病患者血清 GAL 和 AgRP 水平均减低,GAL 和 AgRP 水平的变化对 2 型糖尿病和高血压的发生均有一定影响。

【关键词】 甘丙肽;刺鼠基因相关蛋白;2 型糖尿病;不同分级;高血压

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2018.05.018

【中图分类号】 R587.1 **【文献标志码】** A

Changes of serum GAL and AgRP in type 2 diabetes and different classification of hypertension and its clinical value

MA Shuang¹ LI Baoxin² ZHANG Yunliang² CHANG Wenlong²
WANG He² YAO Qi¹ GUO Shuqin²

(¹Chengde Medical College, Chengde, 067000, China; ²Department of Endocrinology, Baoding No. 1 Central Hospital)

Corresponding author: GUO Shuqin, E-mail: gsqnfm@163.com

Abstract Objective: To investigate the levels of serum GAL and AgRP, and its relationship with blood pressure, blood glucose and related parameters in diabetes with different classification of hypertension. **Method:** One hundred and ninety-seven patients with type 2 diabetes and 40 normal control subjects (NC group) were enrolled in this study and the diabetes patients were divided into four group including simple diabetes (DS group), diabetes and grade 1 hypertension patients (DH1 group), diabetes and grade 2 hypertension patients (DH2 group), and diabetes and grade 3 hypertension patients (DH3 group). The general data of the subjects were collected and the biochemical indexes were detected. The levels of serum GAL and AgRP were detected by ELISA. The related factors of GAL and AgRP were analyzed by multiple linear regression analysis. **Result:** The level of GAL in DS group was higher than that in NC group, in the meantime, with the increase of blood pressure, the levels of GAL in DH1 group, DH2 group and DH3 group were gradually reduced ($P < 0.05$). Compared with NC group, the levels of AgRP in DS group, DH1 group, DH2 group and DH3 group were decreased, and the lowest was DH3 group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis reminded that GAL was negatively correlated with SBP, DBP, HP duration, BMI, and TG, as well as positively correlated with AgRP, meanwhile, AgRP was negatively correlated with SBP, DBP, DM duration, HP duration, TG, FBG and HbA1C ($P < 0.05$). Multiple linear regression analysis showed that SBP was independently correlated with GAL level ($P < 0.05$); SBP was independently correlated with serum AgRP level ($P < 0.05$). **Conclusion:** Serum levels of GAL and AgRP decreased in diabetes with different classification of

* 基金项目:国家自然科学基金(No:81500644);河北省医学科学研究重点课题计划(No:20160282);保定市科学技术研究与发展指导计划(No:17ZF036)

¹承德医学院(河北承德,067000)

²保定市第一中心医院内分泌科

通信作者:郭淑芹, E-mail: gsqnfm@163.com

hypertension. Both GAL and AgRP might closely be related to the occurrence and development of diabetes and hypertension.

Key words galanin; agouti-related protein; type 2 diabetes; different classification; hypertension

高血压病和糖尿病均是临床上较为常见的疾病,两者同时存在时易引起患者并发心脑血管等疾病,严重危害人类的健康和生命^[1]。甘丙肽(galanin, GAL)是一种由29个氨基酸组成的肽类物质,可刺激食物摄取和调节能量代谢^[2]。刺鼠基因相关蛋白(agouti-related protein, AgRP)又称刺鼠基因相关肽,是由大脑 AgRP 神经元产生的神经肽,其是一种最有效且最持久的食欲刺激因子^[3]。最近有研究表明 GAL 与胰岛素敏感性密切相关^[2]。同样,下丘脑神经肽 AgRP 与葡萄糖稳态相关^[3]。但目前尚无研究阐明不同分级血压的2型糖尿病患者血清 GAL 及 AgRP 水平变化。因此,本研究测定不同分级血压的2型糖尿病患者的血清 GAL 和 AgRP 水平,并分析其与血糖、血压相关参数的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2015-09—2017-01就诊于保定市第一中心医院的2型糖尿病住院患者197例,男98例,女99例;年龄40~70岁;均符合1999年世界卫生组织2型糖尿病诊断标准^[4],选取同期40名健康体检者作为正常对照组(NC组)。连续3d在清晨安静状态下、未服用降压药物时测量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^[5]推荐的测量要求及高血压诊断和分级标准将2型糖尿病患者分为4组:单纯2型糖尿病组[DS组, SBP<140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)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。本研究获保定市第一中心医院伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。排除标准:①1型糖尿病和特殊类型糖尿病;②糖尿病病程(DM病程)>15年,合并严重心、脑、血液等系统疾病,伴有严重急慢性糖尿病并发症[酮症酸中毒(DKA)、高血糖高渗状态等];③肝肾功能严重异常者;④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、体质量,并计算体质指数(BMI)。均禁食8~10h后于次日清晨采集空腹静脉血5ml。以4000×g离心5min,采用日立7600生化仪器检验空腹血糖(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),采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清GAL、AgRP(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,GAL有效检测范围是1~35 ng/L;AgRP有效检测范围是5~180 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

所有数据采用SPSS 19.0统计软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 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,组间指标两两比较采用LSD检验,并进行Pearson相关分析。多元线性回归分析GAL、AgRP与各影响因素的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料比较

各组的年龄、BMI之间差异无统计学意义($P > 0.05$),说明组间具有可比性;随着血压分级增加,各组SBP与DBP升高($P < 0.05$),DH1组、DH2组与DH3组之间HP病程差异无统计学意义($P > 0.05$);DS组、DH1组、DH2组和DH3组组间比较,DM病程差异无统计学意义($P > 0.05$);各组的TG、TC、Scr、ALT之间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);DS组、DH1组、DH2组与DH3组组间比较,FBG、HbA1C差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表1。

2.2 各组血清GAL和AgRP表达水平

DS组GAL浓度高于NC组($P < 0.05$),说明糖尿病患者血清GAL水平可能增加。DH1、DH2和DH3组的GAL水平均较DS组减低(均 $P < 0.05$),其中DH3组最低,提示高血压可能引起GAL水平的减低,且与NS组相比,DH1、DH2和DH3组的GAL水平减低,差异有统计学意义。与NC组相比,DS组AgRP水平减低,DH1、DH2和DH3组的AgRP水平亦均有降低(均 $P < 0.05$),其中DH3组最低,其次为DH2组、DH1组、DS组,说明高血压及糖尿病可能对血清AgRP水平的减低有叠加作用,见表2。

表 1 各组一般资料的比较

Table 1 Comparison of general data among each group

| 指标 | NC 组(40 例) | DS 组(45 例) | DH1 组(47 例) | DH2 组(51 例) | DH3 组(54 例) |
|-----------------------------|-------------|---------------------------|-----------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 年龄/岁 | 54.15±5.23 | 56.22±9.14 | 55.72±7.82 | 57.57±8.46 | 57.61±7.92 |
| BMI/(kg·m ⁻²) | 25.34±1.40 | 25.43±4.18 | 26.33±2.94 | 26.75±3.43 | 26.43±2.98 |
| DM 病程/年 | — | 7.00±2.69 ¹⁾ | 5.91±3.30 ¹⁾ | 7.14±3.98 ¹⁾ | 6.85±2.47 ¹⁾ |
| HP 病程/年 | — | — | 7.55±3.51 ¹⁾²⁾ | 7.47±3.60 ¹⁾²⁾ | 8.70±4.23 ¹⁾²⁾ |
| SBP/mmHg) | 121.38±5.43 | 126.13±7.75 ¹⁾ | 145.55±7.21 ¹⁾²⁾ | 161.65±7.39 ¹⁾²⁾³⁾ | 182.50±8.71 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾ |
| DBP/mmHg | 77.50±5.19 | 81.07±7.43 | 85.28±7.58 ¹⁾²⁾ | 91.88±8.07 ¹⁾²⁾³⁾ | 106.72±14.66 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾ |
| TC/(mmol·L ⁻¹) | 4.99±0.62 | 5.17±0.80 | 4.95±0.87 | 5.28±0.83 | 5.24±0.74 |
| TG/(mmol·L ⁻¹) | 1.69±0.18 | 1.63±0.30 | 1.69±0.31 | 1.67±0.28 | 1.78±0.32 |
| Scr/(μmol·L ⁻¹) | 76.50±16.34 | 74.51±17.02 | 76.05±14.28 | 78.82±15.28 | 75.04±14.74 |
| ALT/(U·L ⁻¹) | 23.73±5.40 | 23.13±6.40 | 23.16±6.45 | 22.55±6.66 | 22.95±6.66 |
| FBG/(mmol·L ⁻¹) | 5.34±0.39 | 9.49±2.96 ¹⁾ | 9.32±3.22 ¹⁾ | 8.97±2.86 ¹⁾ | 8.95±3.68 ¹⁾ |
| HbA1c/% | 5.22±0.67 | 9.37±2.21 ¹⁾ | 9.11±1.97 ¹⁾ | 8.48±1.67 ¹⁾ | 8.82±2.01 ¹⁾ |

与 NC 组比较,¹⁾ P<0.05;与 DS 组比较,²⁾ P<0.05;与 DH1 组比较,³⁾ P<0.05;与 DH2 组比较,⁴⁾ P<0.05。

表 2 各组血清 GAL 和 AgRP 表达水平

Table 2 Comparison of blood GAL and AgRP among each group

| 组别 | GAL/(ng·L ⁻¹) | AgRP/(ng·L ⁻¹) |
|-------------|-------------------------------|--------------------------------|
| NC 组(40 例) | 8.12±2.18 | 54.86±17.12 |
| DS 组(45 例) | 10.34±2.73 ¹⁾ | 48.18±12.64 ¹⁾ |
| DH1 组(47 例) | 8.34±2.56 ²⁾ | 40.23±11.74 ¹⁾²⁾ |
| DH2 组(51 例) | 5.29±1.73 ¹⁾²⁾³⁾ | 35.83±9.06 ¹⁾²⁾³⁾ |
| DH3 组(54 例) | 1.96±0.61 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾ | 30.42±7.28 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾ |

与 NC 组比较,¹⁾ P<0.05;与 DS 组比较,²⁾ P<0.05;与 DH1 组比较,³⁾ P<0.05;与 DH2 组比较,⁴⁾ P<0.05。

2.3 GAL 和 AgRP 水平与各影响因素的 Pearson 分析

Pearson 分析显示,血清 GAL 水平与 SBP、DBP、HP 病程、BMI、TG 呈负相关(P<0.05 或 P<0.01),与 AgRP 呈正相关(P<0.01)。血清 AgRP 水平与 SBP、DBP、DM 病程、HP 病程、TG、FBG、HbA1C 呈负相关(P<0.05 或 P<0.01),与 GAL 呈正相关(P<0.01),见表 3。

2.4 多元线性回归分析

以血清 GAL 为因变量,SBP、DBP、HP 病程、BMI、TG、AgRP 为自变量,进行多元逐步回归分析,结果显示:影响血清 GAL 表达最显著的因素为 SBP;以血清 AgRP 为因变量,SBP、DBP、DM 病程、HP 病程、TG、FBG、HbA1C、GAL 为自变量,进行多元逐步回归分析,结果显示:影响 AgRP 表达最显著的因素为 SBP,见表 4。

3 讨论

随着人们生活方式及饮食习惯的变化,糖尿病和高血压患者逐渐增多,糖尿病合并高血压的发病率呈现逐年上升的趋势,最新统计结果显示,高血压在糖尿病患者中的发病率高达 45%,同时患有这 2 种疾病严重降低了人们的生活质量,为患者带来

表 3 GAL 和 AgRP 与各临床参数的 Pearson 分析

Table 3 Pearson correlation analysis of GAL, AgRP and clinical parameters

| 变量 | GAL | | AgRP | |
|-------|-------|-------|-------|-------|
| | r 值 | P 值 | r 值 | P 值 |
| SBP | -0.61 | <0.01 | -0.59 | <0.01 |
| DBP | -0.48 | <0.01 | -0.43 | <0.01 |
| Age | -0.11 | 0.08 | -0.03 | 0.70 |
| DM 病程 | -0.11 | 0.08 | -0.33 | <0.01 |
| HP 病程 | -0.39 | <0.01 | -0.47 | <0.01 |
| BMI | -0.18 | <0.01 | -0.12 | 0.06 |
| ALT | -0.01 | 0.85 | 0.07 | 0.28 |
| TC | -0.06 | 0.39 | -0.06 | 0.40 |
| TG | -0.16 | 0.01 | -0.14 | 0.03 |
| Scr | -0.09 | 0.16 | -0.11 | 0.11 |
| FBG | -0.06 | 0.34 | -0.23 | <0.01 |
| HbA1C | -0.04 | 0.57 | -0.28 | <0.01 |
| AgRP | 0.40 | <0.01 | — | — |
| GAL | — | — | 0.40 | <0.01 |

较大的身心压力^[6-7]。因此,本研究以正常对照组、单纯 2 型糖尿病组、2 型糖尿病合并高血压 1 级组、2 型糖尿病合并高血压 2 级组、2 型糖尿病合并高血压 3 级组为研究对象,分析不同组血清 GAL 和 AgRP 的表达水平的变化并研究 GAL 和 AgRP 与多种影响因素的相关关系。

GAL 是一种重要的生物活性神经肽,广泛分布在整個中枢神经系统且有不同的调节作用,可改善实验动物的胰岛素敏感性和葡萄糖耐量^[8]。Zhang 等^[9]通过研究发现妊娠期糖尿病患者的 FBG 与血清 GAL 水平呈正相关,其 GAL 水平升高可能与葡萄糖耐受性增加有关,是对 FBG 升高的一种生理学适应。Xu 等^[10]发现糖尿病大鼠发生神经痛比非糖尿病大鼠更严重,外源性的 GAL 可以减轻糖尿病大鼠的神经痛并促进坐骨神经再生。

表4 多元线性回归分析影响血清 GAL、AgRP 的相关因素
 Table 4 Multiple linear regression analysis of related factors of serum GAL, AgRP

| 因变量 | 自变量 | β | SE | <i>t</i> | <i>P</i> | OR(95%CI) |
|------|-------|---------|-------|----------|----------|-------------|
| GAL | SBP | -0.09 | 0.02 | -5.74 | 0 | -0.12~-0.06 |
| | DBP | -0.04 | 0.02 | -1.66 | 0.10 | -0.08~0.01 |
| | HP 病程 | 0.04 | 0.06 | 0.69 | 0.49 | -0.08~0.17 |
| | BMI | -0.14 | 0.07 | -1.87 | 0.06 | -0.28~0.01 |
| | TG | -0.96 | 0.79 | -1.22 | -0.22 | -2.51~0.59 |
| | AgRP | 0.02 | 0.02 | 0.86 | 0.39 | -0.03~0.06 |
| AgRP | SBP | -0.18 | 0.05 | -3.80 | 0 | -0.28~-0.09 |
| | DBP | -0.03 | 0.06 | -0.55 | 0.58 | -0.16~0.09 |
| | DM 病程 | -0.29 | -0.19 | -1.57 | -0.12 | -0.66~0.07 |
| | HP 病程 | -0.30 | -0.17 | -1.73 | 0.09 | -0.64~0.04 |
| | TG | -2.21 | 2.25 | -0.98 | 0.33 | -0.64~2.22 |
| | FBG | -0.18 | 0.26 | -0.70 | 0.48 | -0.70~0.33 |
| | HbA1C | -0.55 | 0.38 | -1.45 | 0.15 | -1.29~0.20 |
| | GAL | 0.27 | 0.19 | 1.42 | 0.16 | -0.10~0.64 |

这表明一段特定时间内重复应用外源性 GAL 有可能修复糖尿病周围神经病变中的神经损伤并减轻疼痛。内源性 GAL 促进健康和 2 型糖尿病大鼠肌细胞中葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 从细胞质异位到细胞表面以加速葡萄糖吸收和增强胰岛素敏感性,而 M35 作为 GAL 拮抗剂可减弱质膜和全部骨骼肌细胞膜 GLUT4 浓度,从而影响血糖水平^[11]。笔者由此推测,对于 GAL 及其相关的代表物的研究可能是治疗 2 型糖尿病及其并发症的一种新的研究方向。GAL 内稳态受血糖调节,高血糖、增加的血清 GAL 水平和减少的 GAL 受体活动是 2 型糖尿病的特点^[12]。有文献指出高 GAL 水平和低葡萄糖处理之间的差异称为 GAL 抵抗,并且 GAL 抵抗和胰岛素抵抗密切相关。将 2 型糖尿病 GAL 抵抗障碍的病因学概念化可能激发一个新概念来加深关于 2 型糖尿病发病机制的了解^[13]。此外,有研究发现 2 型糖尿病是阿尔茨海默氏病发生发展的一个重要的危险因素,激活中枢 GAL 会减弱动物模型的胰岛素抵抗和缓解阿尔茨海默氏病的症状^[14]。Fang 等^[15]发现患有高血压的肥胖个体较血压正常的肥胖个体血清 GAL 水平明显降低,而肥胖个体较非肥胖个体的 GAL 水平明显升高,但单纯高血压个体的 GAL 水平并未明确阐述。本研究通过测定不同分级血压的 2 型糖尿病患者的血清 GAL 水平,发现单纯糖尿病组的平均 GAL 水平是正常对照组的 1.27 倍,提示糖尿病患者的血清 GAL 水平升高,与上述研究结论基本一致。此外,由本研究结果可看出, DH2、DH3 组 GAL 水平较 NC 组减低,而 DH1 组 GAL 水平与 NC 组相近。Pearson 相关性分析显示血清 GAL 水平与 SBP、DBP、HP 病程呈负相关,与 AgRP 水平呈正相关,多元线性回归分析提示,影响血清 GAL 表达最显

著的因素为 SBP,提示 GAL 水平改变可能与血压变化有关,说明 GAL 可能参与体内循环代谢的调节过程。另外,本研究发现血清 GAL 水平与 BMI、TG 呈负相关,说明 GAL 可能参与了血脂代谢,但其机制尚需进一步研究。

AgRP 由下丘脑弓状核的腹内侧核合成,主要在肾上腺、丘脑核和下丘脑中表达。AgRP 是一个有效的促进食欲的肽类物质,其对食欲的刺激由瘦素抑制并被胃促生长素激活,当其过表达时可增加食物的摄入量^[3]。Varela 等^[16]也认为 AgRP 通过不同的途径调节能量平衡:AgRP 构成了下丘脑中瘦素活动一个新的调节机制,通过阻止瘦素激活的下丘脑 a-MSH / MC4-R 信号来拮抗瘦素活动,影响能量代谢从而对血糖和血压等产生调节作用。同样,研究人员通过大量实验研究后发现,AgRP 基因多态性与非洲黑人 2 型糖尿病的发展相关^[17]。在空腹等负能量平衡的状态下,AgRP 的表达增加;相反,当能量过剩时其水平减低。类似于通过药物阻止胰岛素信号,消除小鼠 AgRP 神经元中的胰岛素受体,从而可以使胰岛素对肝脏葡萄糖生成的抑制作用减弱,这也证明了胰岛素作用于 AgRP 神经元以维持葡萄糖稳态的意义^[18-19]。关于不同分级血压患者 AgRP 水平变化情况的研究较少,有待于研究者们进行更多大量和深入的研究。本研究通过测定糖尿病患者以及健康体检者的血清 AgRP 水平,发现单纯糖尿病组的 AgRP 水平明显较正常对照组减低,而糖尿病合并高血压的各組血清 AgRP 水平亦较单纯糖尿病组减低,且随着血压分级的增加,AgRP 水平逐渐减低。血清 AgRP 水平与 SBP、DBP、DM 病程、HP 病程、TG、FBG、HbA1C 呈负相关,与 GAL 呈正相关。进一步多元线性回归分析表明,影响 AgRP 表达最显著的因素

为SBP,提示血清AgRP水平与血压密切相关,推测AgRP可能通过调节人体代谢进一步影响高血压和糖尿病的发展。

综上所述,本研究结果提示GAL与AgRP在不同分级血压的2型糖尿病患者中均减低。GAL与AgRP呈正相关性,提示二者虽然可能以不同途径参与血压及血糖调节,但它们可以通过相互影响从而进一步影响血压及血糖,具体机制有待于进一步探讨,这有可能为高血压及糖尿病的诊断和治疗提供新的靶点。

参考文献

- [1] Yuan X, Liu H, Wang L, et al. Gestational hypertension and chronic hypertension on the risk of diabetes among gestational diabetes women [J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(7): 1269—1274.
- [2] Fang P, Bo P, Shi M, et al. Circulating galanin levels are increased in patients with gestational diabetes mellitus[J]. *Clin Biochem*, 2013, 46(9): 831—833.
- [3] Attallal SM, Fathy WM. Study of the Hormones Controlling Food Intake(Leptin and Agouti Related Protein"AgRP") in Cannabis Smokers[J]. *Br J Med Med Res*, 2014, 4(29): 4844—4854.
- [4] 刘意,赵林双. 1 566例住院2型糖尿病患者心率现状调查[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(1): 68—73.
- [5] 王利红,纪禄凤,石向慧,等. 我国不同地区高血压病易感基因研究现状[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(6): 605—608.
- [6] Salagre SB, Itollikar SM, Bhagwat SN. Study of hypertensive subjects with diabetes as co-morbidity[J]. *Int J Res Med Sci*, 2017, 5(2): 456—462.
- [7] 郭夏青. miR-223、miR-210在糖尿病合并缺血性脑卒中患者血浆中的表达及意义[J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(7): 722—725.
- [8] Fang P, Sun J, Wang X, et al. Galanin participates in the functional regulation of the diabetic heart[J]. *Life Sci*, 2013, 92(11): 628—632.
- [9] Zhang Z, Fang P, Shi M, et al. Association between circulating levels of galanin and pre-pregnancy body mass index in patients with gestational diabetes mellitus[J]. *Eat Behav*, 2015, 19(7): 57—60.
- [10] Xu X, Zhang D, Liao J, et al. Galanin and its receptor system promote the repair of injured sciatic nerves in diabetic rats[J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11(9): 1517—1526.
- [11] Bu L, Liu Z, Zou J, et al. Blocking Central Galanin Receptors Attenuates Insulin Sensitivity in Myocytes of Diabetic Trained Rats [J]. *J Neurosci Res*, 2013, 91(7): 971—977.
- [12] Fang P, Min W, Sun Y, et al. The potential antidepressant and antidiabetic effects of galanin system [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 120(17): 82—87.
- [13] Fang P, Shi M, Zhu Y, et al. Type 2 diabetes mellitus as a disorder of galanin resistance[J]. *Exp Gerontol*, 2016, 73(12): 72—77.
- [14] Zhang Z, Fang P, Shi M, et al. Elevated galanin may predict the risk of type 2 diabetes mellitus for development of Alzheimer's disease[J]. *Mech Ageing Dev*, 2015, 150(11): 20—26.
- [15] Fang P, Yu M, Gu X, et al. Low levels of plasma galanin in obese subjects with hypertension[J]. *J Endocrinol Invest*, 2017, 40(1): 63—68.
- [16] Varela L, Horvath TL. The role of the hypothalamus in the maintenance of energy balance and peripheral glucose control [J]. *Int Tex Diabetes Mellit*, 2015, 4(4): 529—537.
- [17] Steculorum SM, Timper K, Engström RL, et al. Inhibition of P2Y6 Signaling in AgRP Neurons Reduces Food Intake and Improves Systemic Insulin Sensitivity in Obesity[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(7): 1587—1597.
- [18] Morozov YM, Koch M, Rakic P, et al. Cannabinoid type 1 receptor-containing axons innervate NPY/AgRP neurons in the mouse arcuate nucleus[J]. *Mol Metab*, 2017, 6(4): 374—381.
- [19] Page-Wilson G, Nguyen KT, Atalayer D, et al. Evaluation of CSF and plasma biomarkers of brain melancortin activity in response to caloric restriction in humans[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2017, 312(1): E19—E26.

(收稿日期:2017-10-23; 修回日期:2018-02-12)