

瘦素受体基因多态性与云南地区高血压合并肥胖的相关性

王先梅¹, 李春城², 杨丽霞¹

(1. 成都军区昆明总医院心血管内科, 云南省昆明市 650032;

2. 昆明医学院研究生院, 云南省昆明市 650031)

[关键词] 瘦素受体; 基因多态性; 肥胖; 高血压; 颈动脉内膜中膜厚度

[摘要] **目的** 探讨瘦素受体(LEPR)基因多态性与云南地区汉族人口高血压合并肥胖的相关性。**方法** 选取云南地区汉族高血压病住院患者 283 例,同期选取正常对照组 153 例。将高血压组以体质指数(BMI) $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ 划分为肥胖高血压组 162 例和单纯高血压组 121 例两个亚组。运用聚合酶链反应限制性片段长度多态性(PCR-RELP)方法测定 LEPR 基因 Gln223Arg 和 Lys109Arg 多态性。采用彩色超声诊断仪测定颈动脉内膜中膜厚度(CIMT)。**结果** LEPR 基因 Gln223Arg 基因型频率和等位基因频率在高血压组和对照组之间分布有统计学意义($P < 0.01$); LEPR 基因 Lys109Arg 基因型频率和等位基因频率在高血压组和对照组之间分布无统计学意义($P > 0.05$)。LEPR 基因 Gln223Arg 等位基因 A 的频率在肥胖高血压明显高于单纯高血压组($P < 0.01$),并且有着更厚颈动脉内膜中膜厚度($P < 0.05$)。Lys109Arg 基因型频率在肥胖高血压组临床资料比较中差异无统计学意义。**结论** LEPR 基因 Gln223Arg 与高血压合并肥胖明显相关;且 A 等位基因是高血压合并肥胖人群发生动脉粥样硬化的危险因素;Lys109Arg 多态性与高血压及各项临床特征比较无明显相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Study on the Relationship Between Leptin Receptor Gene Polymorphism and Patients of Hypertension with Obesity in Yunnan Area

WANG Xian-Mei², LI Chun-Cheng¹, and YANG Li-Xia²

(1. Cardiovascular Department of Kunming General Hospital of Chengdu Military Area, Kunming 650032, China; 2. Master Graduate School of Kunming Medical College, Kunming 650031, China)

[KEY WORDS] Leptin Receptor; Gene polymorphism; Obesity; Hypertension; Carotid Intima-Media Thickness

[ABSTRACT] **Aim** To discuss the correlation between leptin receptor (LEPR) gene polymorphism and patients of the Han nationality who suffer from hypertension and obesity in Yunnan region. **Methods** Select 283 hospitalized patients of the Han nationality who suffer from hypertension and obesity in yunnan region as hypertension group and select 153 healthy persons of the Han nationality as normal control group at the same time. According to body mass index (BMI) $\geq 28 \text{ kg/m}^2$, the hypertension group is divided into a group of 162 patients suffering from hypertension and obesity and a group of 121 patients suffering from hypertension but without obesity. Use polymerase even response-restriction fragment length polymorphism (PCR - RELP) method for determining Gln223Arg and Lys109Arg LEPR gene polymorphism, ELISA determination leptin levels in blood. Carotid intima-media thickness(CIMT) were measured by ultrasonography in all subjects. **Results** The data of genotype frequency of Gln223Arg variant in leptin receptor gene between the case group and the control group had a significant difference ($P < 0.01$). The data of genotype frequency of Lys109Arg variant in leptin receptor gene between the case group and the control group had no significant difference. Gln223Arg alleles LEPR gene frequency of A showed significant difference between the patients of hypertension with obesity and the patients of hypertension without obesity($P < 0.01$). And patients of hypertension with obesity group has a higher CIMT($P < 0.05$). LEPR gene Lys109Arg frequency showed no significant difference between the patients of hypertension with obesity and

[收稿日期] 2011-11-21

[作者简介] 王先梅,博士,教授,研究方向为动脉粥样硬化的防治,E-mail 为 wangxianmei99@163.com。李春城,硕士研究生,研究方向为动脉粥样硬化的防治,E-mail 为 175973103@qq.com。杨丽霞,博士,教授,研究方向为冠心病的发病机理及介入治疗,E-mail 为 doctorlx yang@163.com。

the patients of hypertension without obesity ($P=0.226$). **Conclusion** LEPR gene polymorphism Gln223Arg was possibly associated with hypertension complicated with obesity in Han population in Yunnan area. And A allele is the risk factor to atherosclerosis in the patients of hypertension with obesity group.

瘦素与机体能量代谢有关,其通过瘦素受体(leptin receptor, LEPR)发挥作用。瘦素受体为细胞因子超家族成员,1997年 Matsumoto 等^[1]发现瘦素受体基因核苷酸顺序变异,其中 109、223 位变异频率较高,此两种多态一直是广大学者研究热点。Van Rossum 等^[2]研究发现肥胖者携带 Lys109Arg 等位基因 G 者比非携带者有着更高的体重及血清瘦素水平。Popko 等^[3]认为在波兰人群中,携带基因 Gln223Arg (AG) 与 Arg223Arg (GG) 者有着更高的总胆固醇、LDL、HDL 及甘油三酯水平,而携带 Gln223Gln (AA) 者相反。Rosmond 等^[4]表明 Lys109Arg、Gln223Arg 两种基因型多态性中 A 基因为高血压危险因素,而 G 基因为高血压保护性因素。国内也有研究认为 Gln223Arg 多态性 A 基因型是 T2DM 男性患者中血压升高的危险性因素^[5]。Lys109Arg 和 Gln223Arg 与 T2DM 的发生密切相关^[6]。大量的文献表明 Gln223Arg 及 Lys109Arg 基因多态性与临床疾病如肥胖、血糖、血脂代谢及高血压有密切关系,可见 223、109 位变异频率的分析一直是国内外学者研究的热点,目前对于这两种多态对瘦素受体基因功能的影响研究较少,机制尚不十分清楚,大部分研究集中在此两种多态与临床疾病特别是高血压之间的相关性分析。肥胖、糖耐量异常、血脂紊乱及高血压均为动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)易患因素,因此可以推测 LEPR 与 As 相关。本实验研究旨在探讨这两种多态与高血压合并肥胖及早期 As 的相关性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

所有病例组高血压患者选自 2011 年 2 月~2011 年 12 月间解放军昆明总医院的住院及门诊患者 283 例,符合我国 2010 年修订的高血压诊断标准:收缩压 ≥ 140 mmHg,舒张压 ≥ 90 mmHg (1 mmHg=0.133 kpa)。排除标准:继发性高血压病、感染性疾病、结缔组织病、恶性肿瘤等慢性疾病及其他危重病人。按中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组(2002)对肥胖患者的分类标准,体质指数(BMI) ≥ 28 kg/m²划分为肥胖高血压组 162 例和单纯高血压组 121 例,对照组 153 例,来自同期医院的

健康体检者,所有研究对象均为云南本地常住人口,系汉族,无血缘关系。

1.2 检查方法

研究对象抽清晨空腹血 6~8 mL,4~5 mL 送检测血常规、血生化。2~3 mL 经 EDTA 抗凝,低速离心机 3.5 kr/min) 离心 10 min,分离血清及血细胞,超低温冷冻保存。采用血液基因组 DNA 提取系统(Beijing TIANGEN, D319-01),提取基因组 DNA。记录患者总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度及低密度脂蛋白胆固醇(HDL-C 及 LDL-C)、空腹血糖、收缩压(SBP)/舒张压(DBP),计算 BMI 值。

1.3 颈动脉内膜中膜厚度测量

受试者在我院心内科彩超室进行颈动脉内膜中膜厚度(IMT)测量。测量仪器为美国 PHILIP-IE33 超声诊断仪,探头型号 L11-3,频率为 11 MHz。所有受试者均由同一超声医生检查。检查前受试者休息至少 15 min,取仰卧位,双肩垫枕,头颈部尽量仰伸,头转向对侧。自颈动脉起始处纵向扫查,依次探测双侧颈总动脉、颈总动脉分叉、颈内动脉颅外段和颈外动脉。检测指标包括:颈动脉内径、流速、IMT 及有无斑块形成。以颈动脉分叉处为参照,朝颈总动脉的方向 1 cm 处为颈总动脉 IMT 的测量部位;朝颈内动脉的方向 1 cm 处为颈内动脉 IMT 的测量部位;朝颈外动脉的方向 1 cm 处为颈外动脉 IMT 的测量部位,各测量 3 次,取双侧每个部位测量值的平均值,然后取 6 个测量值的平均值,即为该患者的颈动脉 IMT。

1.4 采用聚合酶链反应限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)方法进行基因多态性分析

反应引物:Gln223Arg-F:5'-TCCTCTTAAAAAG-CCTATCCAGTATTT, Gln223Arg-R:5'-AGCTAGCA-ATATTTTTGTAAGCAAT。Lys109Arg-F:5'-AGTTC-AAATAGAGGTCCAAATCA, Lys109Arg-R:5'-TTCT-GAGGTTGTGTCACCTGGCA(北京英杰生命科技有限公司提供)。目的 DNA 片段的 PCR 反应体系为 25 μ L,条件为 95℃ 预变性 5 min,94℃ 变性 30 s,55℃ 退火 90 s,72℃ 延伸 45 s,35 个循环,72℃ 延伸 10 min。反应产物 6 μ L 经 2% 琼脂糖凝胶电泳确认, Gln223Arg 及 Lys109Arg 长度分别为 421 bp 及 203 bp,继分别以 MspI 内切酶和 PstI 内切酶 37℃ 酶切 16 h,取 6 μ L 经 2% 琼脂糖凝胶电泳 30 min,分离酶切产物片段。

1.5 统计学处理

运用卡方检验计算样本基因型频率分布 Hardy-Weinberg 平衡, 计算各组基因频率及等位基因频率。采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理, 计算各基因型和等位基因的频率。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验、 χ^2 检验及多重线性回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1. 高血压组和对照组参数比较

Table 1. Comparison of values between case group and control group

项 目	高血压组(283 例)	对照组(153 例)	t 值	P 值
年龄(岁)	65.94 \pm 7.49	66.43 \pm 9.20	-0.220	0.829
男性(例)	132(46.6%)	69(45.1%)	0.095(χ^2 值)	0.764
BMI(kg/m ²)	29.75 \pm 1.29	22.71 \pm 1.83	34.975	0.000
SBP(mmHg)	157.02 \pm 9.16	121 \pm 21.03	11.086	0.000
DBP (mmHg)	92.7 \pm 7.40	73.08 \pm 8.80	8.107	0.000
TC(mmol/L)	2.23 \pm 1.86	1.85 \pm 0.85	0.870	0.395
TG(mmol/L)	4.97 \pm 0.84	4.67 \pm 0.6	1.443	0.164
HDLc(mmol/L)	1.35 \pm 0.35	1.41 \pm 0.39	0.531	0.601
LDLC(mmol/L)	3.05 \pm 1.01	2.55 \pm 0.79	1.985	0.062
CIMT(mm)	0.64 \pm 0.07	0.59 \pm 0.04	2.289	0.034

2.2 Gln223Arg 和 Lys109Arg 分型结果

Gln223Arg 有三种基因型, 分别为 Gln223Gln (AA):421 bp;Gln223Arg(AG):421 bp、294 bp、127 bp; Arg223Arg(GG):294 bp、127 bp。Lys109Arg 同样有三种基因型, 分别为 Lys109Lys(AA):175 bp; Lys109Arg(AG):203 bp、175 bp; Arg109Arg(GG):203 bp(图 1)。

2.3 Gln223Arg 和 Lys109Arg 多态性分布特点

LEPR 基因 Gln223Arg 及 Lys109Arg 等位基因频率在两组人群等位基因频率与预期频率基本一致($P > 0.05$), 符合 Hardy - weinberg 平衡, 具有群

2 结 果

2.1 一般资料比较

高血压组和对对照组比较, 高血压组的血压、BMI、CIMT 均高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$), 而年龄、性别、血脂等差异均无统计学意义($P > 0.05$; 表 1)。

体代表性。LEPR Gln223Arg 基因型频率和等位基因频率在高血压组和对对照组之间分布有统计学意义($P < 0.01$)。肥胖高血压组与单纯高血压组各基因型及等位基因比较, 两组间 LEPR 基因 Gln223Arg 基因型频率比较有统计学意义, 等位基因 A 的频率在肥胖高血压明显高于单纯高血压组($P < 0.01$)。进一步对肥胖高血压组、单纯高血压组及对对照组比较, 三组间有明显差异($P < 0.01$; 表 2)。Lys109Arg 基因型频率及等位基因频率在各组间比较差异无显著性($P > 0.05$; 表 3)。

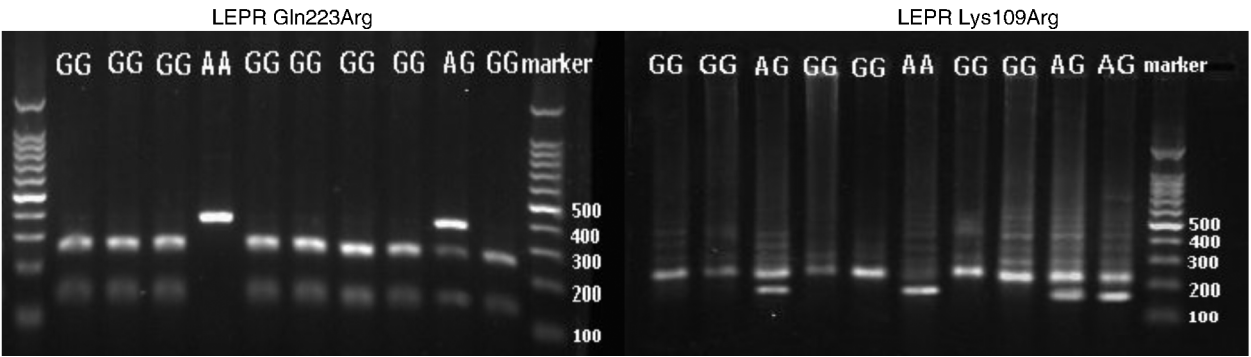


图 1. LEPR 基因位点 Gln223Arg 和 Lys109Arg 电泳结果

Figure 1. Electrophoresis results of the polymorphism alleles in the Gln223Arg gene and Lys109Arg gene by PCR-RELP

表 2. 各组 LEPR 基因 Gln223Arg 基因型频率和等位基因频率比较

Table 2. Genotypes and allelic frequency of Gln223Arg in groups

分 组	例数	基因型			等位基因	
		AA	AG	GG	A	G
高血压组	283	4(1.4%)	150(53.0%)	129(45.6%)	158(27.9%)	408(72.1%)
对照组	153	2(1.3%)	47(30.7%)	104(68.0%)	51(16.7%)	255(83.3%)
肥胖高血压组	162	3(1.9%)	110(67.9%)	49(30.2%)	116(35.8%)	208(64.2%)
单纯高血压组	121	1(0.8%)	40(33.1%)	80(66.1%)	42(17.4%)	200(82.6%)
P_1		0.000($\chi^2=20.240$)			0.000($\chi^2=13.791$)	
P_2		0.000($\chi^2=35.931$)			0.000($\chi^2=23.427$)	
P_3		0.000($\chi^2=56.056$)			0.000($\chi^2=39.659$)	

P_1 为高血压组与对照组比较; P_2 为肥胖高血压组与单纯高血压组比较; P_3 为肥胖高血压组、单纯高血压组与对照组比较。

表 3. 各组 LEPR 基因 Lys109Arg 基因型频率和等位基因频率比较

Table 3. Genotypes and allelic frequency of Lys109Arg in groups

分 组	例数	基因型			等位基因	
		AA	AG	GG	A	G
高血压组	283	5(1.8%)	115(40.6%)	163(57.6%)	125(22.1%)	441(77.9%)
对照组	153	3(2.0%)	52(34.0%)	98(64.1%)	58(19.0%)	248(81.0%)
肥胖高血压组	162	2(1.2%)	58(35.8%)	102(63.0%)	62(19.1%)	262(80.9%)
单纯高血压组	121	3(2.5%)	57(47.1%)	61(50.4%)	63(26.0%)	179(74.0%)
P_1		0.395($\chi^2=1.858$)			0.279($\chi^2=1.174$)	
P_2		0.096($\chi^2=4.680$)			0.052($\chi^2=3.830$)	
P_3		0.160($\chi^2=6.576$)			0.076($\chi^2=5.148$)	

P_1 为高血压组与对照组比较; P_2 为肥胖高血压组与单纯高血压组比较; P_3 为肥胖高血压组、单纯高血压组与对照组比较。

2.4 肥胖高血压组 LEPR 基因不同基因型与临床一般资料比较

由于两种瘦素受体基因 AA 基因型频率较低,故均将 AA 基因型与 GA 基因型合并统计,成为 A 组(GA + AA 组),GG 基因型成为 G 组。Gln223Arg 各基因型频率与临床代谢特征比较,携带 A 等位基因的肥胖高血压人群有着更高的 BMI($P<0.01$)、血压和 CIMA 差异有统计学意义($P<0.05$;表 4)。而 Lys109Arg 基因型频率与肥胖高血压人群一般临床资料比较无统计学意义($P>0.05$)。运用多重线性回归分析,明确肥胖高血压人群中 Gln223Arg 及

Lys109Arg 基因型多态性与血压、BMI 及 CIMA 的关系。分别以肥胖高血压组 BMI、SBP 及 DBP 和 CIMA 为因变量,以 Gln223Arg 及 Lys109Arg 基因型为自变量进行回归分析,A 基因携带者取值为 1,G 基因携带者取值为 0,通过逐步回归分析,均选出 Gln223Arg 基因型一种因素($P<0.05$),显示 Gln223Arg 变异与血压、BMI 及 CIMA 的关系密切,而 Lys109Arg 与以上均无明显相关。从标准化偏回归系数(0.394、0.553、0.448 和 0.751)看,携带 Gln223Arg 基因 A 等位基因者有着更高的 BMI、血压及 CIMA。

表 4. 高血压合并肥胖组 LEPR 基因 Gln223Arg 基因多态性与 BMI、血压及 CIMA 的多重线性回归分析

Table 4. Analysis of multivariate regression between Gln223Arg and BMI, blood pressure, CIMA in hypertension patients with obesity

基因型(例数)	BMI(kg/m ²)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	CIMA(mm)
AA + AG(113)	30.16 ± 1.28	160.26 ± 8.95	95.11 ± 7.52	0.66 ± 0.07
GG(49)	28.88 ± 0.63	154.35 ± 8.56	88.78 ± 6.02	0.62 ± 0.07
P	0.000	0.036	0.047	0.045
B	29.016	10.266	5.955	0.117
β	0.394	0.553	0.448	0.751

3 讨 论

原发性高血压患者在我国至少有 2 亿之多,且患病率呈逐年上升趋势。Gln223Arg 和 Lys109Arg 分型两种基因多态测序结果同国内部分学者研究一致^[7,8]。高血压是最常见的心血管疾病,已有的动物实验研究表明,瘦素参与了血压的正常调节^[9],并通过 LEPR 造成肥胖^[10],因此本实验通过研究 Gln223Arg 和 Lys109Arg 多态性的分布频率,试图证明 LEPR 基因多态性与云南地区高血压合并肥胖的关系。心脑血管疾病的致死、致残的主要原因是 As 引起心、脑血管并发症。研究表明瘦素与 As 发生发展密切相关^[11,12]。由于瘦素通过瘦素受体(LEPR)发挥作用,因此 LEPR 基因的变异可能参与了 As 发病机制。瘦素受体基因多态性肥胖、糖耐量异常、血脂紊乱及高血压密切相关,而以上均为动脉粥样硬化易患因素,因此我们对云南地区汉族原发性高血压病患者进行了瘦素受体基因检测,探讨 LEPR 基因多态性与云南地区汉族高血压合并肥胖患者 As 的关系。

研究结果表明:①LEPR 基因 Gln223Arg 位点等位基因分布频率在高血压组与正常对照组比较差异有显著性,表明其 A 等位基因可能与云南地区高血压病发生有关。这与国内外部分研究结果相似,Rosmond 等^[5]表明 Lys109Arg、Gln223Arg 两种基因型多态性中 A 基因为高血压危险因素,而 G 基因为高血压保护性因素。国内也有研究认为 Gln223Arg 多态性 A 基因型是 2 型 TDM 男性患者中血压升高的危险性因素^[5]。然而也有研究表明瘦素受体基因型多态性与肥胖、高血压无明显相关^[13-16]。②进一步分析 LEPR 是否与高血压合并肥胖有关,本实验进在高血压组间人群进行比较,发现 A 等位基因频率在高血压合并肥胖患者中显著高于非肥胖组,说明 A 等位基因可能是云南地区高血压患者发生肥胖的易感因素,这与国内外部分学者报道一致^[17,18]。相反,有学者^[19,20]研究表明 Gln223Arg 基因型 G 携带者更易发生肥胖。③在高血压合并肥胖人群中,瘦素受体基因多态性 Gln223Arg 与 CIMA 相关,携带 A 等位基因患者有着更高的 CIMA。CIMA 是反应 As 程度的重要指标,可见 Gln223Arg 基因型 A 等位基因可能是 As 发生发展的重要因素,因高血压组和对照组中血脂水平无明显差异,提示 Gln223Arg 基因型 A 等位基因有独立于血脂以外的促 As 作用。④LEPR 基因 Lys109Arg 位点等位基因分布频率在高血压组与正常对照组比较差异无显

著性,表明 Lys109Arg 多态性与高血压无明显相关,与文献[16]报道一致,与国外部分学者^[4]报道不同。在高血压人群中,瘦素受体基因多态性 Lys109Arg 与 CIMA 无关,提示 Lys109Arg 基因多态性与 As 无明显相关。⑤运用多重线性回归分析再次证实,瘦素受体基因 Gln223Arg 多态性与高血压合并肥胖患者 BMI、血压和 CIMA 相关,Gln223Arg 基因 A 等位基因者有着更高的 BMI、血压及 CIMA,而 Lys109Arg 与以上无相关。本次研究入组人员大部分为住院高血压患者,多数因合并有冠心病而入院,而冠心病本身存在 As,可能存在明显的偏倚,而且高血压组患者可能因服用降血脂药物而导致与对照组血脂水平无明显差异,因此关于 LEPR 基因多态性与 As 的相关性本文为初步报道,且此结果只适用于高血压合并肥胖人群中,具体机制尚不十分明确。

综上所述,本次研究发现了 LEPR 基因 Gln223Arg 与高血压合并肥胖存在关联,且与原发性高血压人群 As 密切相关,并且 A 等位基因为危险因素。但因 As 各危险因素之间存在关联,个体的危险性不能仅仅由某个基因决定,某个基因的个别变异也不可能概括该基因的全部作用。Gln223Arg 基因多态性与 As 相关性本文为初步报道,具体机制有待进一步探讨。

[参考文献]

- [1] Matsuo K, Ogawa Y, Hosoda K, et al. Human leptin receptor gene in obese Japanese subjects: evidence against either obesity-causing mutation or association of sequence variants with obesity [J]. Diabetes, 1997, 40 (10): 1 509-511.
- [2] Van Rossum CT, Hoebee B, van Beek MA, et al. Genetic variation in the leptin receptor gene, and weight gain in young dutch adults [J]. Obes Res, 2003, 11 (3): 377-386.
- [3] Popko K, Gorska E, Wasik M, et al. Frequency of distribution of leptin receptor gene polymorphism in obstructive sleep apnea patients [J]. Physiol Pharmacol, 2007, 58 Suppl 5 (pt2): 551-561.
- [4] Rosmond R, Chagnon YC, Holm G, et al. Hypertension in obesity and the leptin receptor gene locus [J]. Clin Endocrinol Metab, 2000, 85 (9): 3 126-131.
- [5] Zheng Y, Xiang K, Zhang R, et al. Association of Gln223Arg variant in leptin receptor gene with metabolic abnormalities and hypertension in type II diabetes mellitus in Shanghai "Han" population [J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 1999, 38 (3): 174-177.

- [6] Salopuro T, Pulkkinen L, Lindstrom J, et al. Finnish diabetes prevention study group. genetic variation in leptin receptor gene is associated with type2 diabetes and body weight;the finnish diabetes prebvention study[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2005, 29: 1 245-251.
- [7] 鲁瑾, 邹大进. 瘦素受体基因 Gln223Arg 多态性与上海地区人群肥胖的相关性[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 11(45): 9 142-145.
- [8] 丁百静, 朴云峰. 瘦素受体基因 Lys109Arg 多态性与慢性肝病的关系[J]. *临床基础研究*, 2007, 24(12): 840-842.
- [9] Tang-Christensen M, Havel PJ, Jacobs RR, et al. Central administration of leptin inhibits food intake and activates the sympathetic nervous system in rhesus macaques[J]. *Chin Endocrinol Metab*, 1999, 84(2): 711-717.
- [10] Chagnon YC, Wilmore JK, Borecki IB, et al. Association between the leptin receptor gene and adiposity in middle aged Caucasian males from the HERITAGE family study[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(1): 29-34.
- [11] Correia ML, Rahmouni K. Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2006, 8(6): 603-610.
- [12] Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Lopez-Jimenez F, et al. Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the United States population[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 100(2): 234-239.
- [13] Constantin, A, Costache G, Sima AV, et al. Leptin G-2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms are not associated with obesity in Romanian subjects[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 391(1): 282-286.
- [14] De Silva AM, Walder KR, Aitman TJ, et al. Combination of polymorphisms in OB-R and the OB gene associated with insulin resistance in Nauruan males[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1999, 23(8): 816-822.
- [15] Heo M, Leibel RL, Boyer BB, et al. Pooling analysis of genetic data; the association of leptin receptor (LEPR) polymorphisms with variables related to human adiposity[J]. *Genetics*, 2001, 159(3): 1 163-178.
- [16] Wang TN, Huang MC, Chang WT, et al. G-2548A polymorphism of the leptin gene is correlated with extreme obesity in Taiwanese aborigines[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2006, 14(2): 183-187. PMID:16571841.
- [17] 赵林双, 陈玉石, 向光大, 等. 武汉市地区中老年常住人口代谢综合征患病率与相关因素调查[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2006, 22(3): 264.
- [18] Quinton ND, Lee AJ, Ross RJ, et al. A single nucleotide polymorphism (SNP) in the leptin receptor is associated with BMI, fat mass and leptin levels in postmenopausal Caucasian women[J]. *Hum Genet*, 2001, 108(3): 233-236.
- [19] Murugesan D, Arunachalam T, Ramamurthy V, et al. Association of polymorphisms in leptin receptor gene with obesity and type 2 diabetes in the local population of Coimbatore[J]. *Indian J Hum Genet*, 2010, 16(2): 72-77.
- [20] Yiannakouris N, Yannakolia M, Melistas L, et al. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(9): 4 434-439.
- [21] Wang TN, Huang MC, Chang WT, et al. G-2548A polymorphism of the leptin gene is correlated with extreme obesity in Taiwanese aborigines[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2006, 14(2): 183-187.
- (此文编辑 李小玲)