

桂北地区汉族代谢综合征与脂联素启动子单核苷酸多态性的关系

汪琳姣, 于健, 叶瑶, 黄漓莉, 李争明, 刘晓玲

(桂林医学院附属医院, 广西壮族自治区桂林市 541004)

[关键词] 代谢综合征; 脂联素基因; 单核苷酸多态性

[摘要] 目的 探讨桂北地区汉族代谢综合征(MS)与脂联素启动子单核苷酸多态性(SNP)的相关性。方法 筛选108例MS患者为MS组和76名健康者为对照组,测量身高、体重、血压、空腹血糖(FPG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDLC)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、尿酸(UA)以及进行肝脏B超检查,比较两组人群临床资料的差异,并对MS相关危险因素进行非条件Logistic回归分析。同时应用聚合酶链反应-限制性内切酶片段长度多态性(PCR-RFLP)技术,分析两组人群脂联素基因启动子-11377C/G位点基因型和等位基因频率差异,以及不同基因型相关体格测量和生化指标的差异。结果 MS组和对照组之间临床资料(体质指数、血压、FPG、TG、TC、LDLC、HDLC、ALT、AST和UA)比较,差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);Logistic回归分析结果显示,性别、年龄、尿酸以及脂肪肝是MS的独立危险因素($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);脂联素基因启动子-11377C/G位点在MS组与对照组之间比较基因型和等位基因频率差异均无统计学意义;MS组和对照组脂联素基因启动子-11377C/G不同基因型体格测量和生化指标比较,差异均无统计学意义。结论 脂联素基因启动子SNP-11377C/G与桂北地区汉族MS的发病无明显相关性。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Association of Adiponectin Promoter Single Nucleotide Polymorphisms with Metabolic Syndrome in Hans of the Northern Guangxi

WANG Lin-Jiao, YU Jian, YE Yao, HUANG Li-Li, LI Zheng-Ming, and LIU Xiao-Ling

(Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin, Guangxi 541004, China)

[KEY WORDS] Metabolic Syndrome; Adiponectin Gene; Single Nucleotide Polymorphism

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the association of adiponectin promoter single nucleotide polymorphisms with metabolic syndrome in Hans of the northern Guangxi. **Methods** A total of 108 MS subjects were selected as MS group, and 76 normal adults were selected as control group. Measurement of height, weight, blood pressure, fasting blood glucose(FPG), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDLC), high density lipoprotein cholesterol (HDLC), uric acid(UA) and ultrasonic examination were performed and these clinical datas were compared between the two groups. The attributing factors of MS were analyzed by Logistic regression model. The polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism(PCR-RFLP) was applied to analyze the differences of adiponectin gene promoter -11377C/G in the genotype and allele frequency between cases and controls. Many anthropometric and biological indices were compared between cases and controls in different genotype carriers. **Results** There was significant difference of clinical data(body mass index, blood pressure, FPG, TG, TC, LDLC, HDLC and UA) between MS and control groups($P < 0.01$ or $P < 0.05$). The multivariable stepwise analysis extracted sex, age, UA and fatty liver as major risk factors for MS($P < 0.01$ or $P < 0.05$). There was no significant difference of the distribution of the genotype and allele frequencies between MS and control groups. The anthropometric and biological indices were not significant among different genotypes in MS and control groups. **Conclusions** The adiponectin gene promoter -11377 is not associated with metabolic syndrome in Hans of the northern Guangxi.

[收稿日期] 2013-04-16

[基金项目] 广西壮族自治区卫生厅科研课题(Z2012398)

[作者简介] 汪琳姣, 硕士研究生, 主要从事为糖尿病慢性并发症的临床研究, E-mail 为 646103111@qq.com。通讯作者于健, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事糖尿病慢性并发症的基础和临床研究, 联系电话为 0773-2823742, E-mail 为 yujian94123@yahoo.com.cn。叶瑶, 硕士研究生, 主要从事内分泌代谢性、糖尿病慢性并发症防治的研究。

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是以胰岛素抵抗为核心, 多种代谢疾病或危险因素包括中心性肥胖、高血糖、高血压和血脂紊乱等在个体聚集为特征的临床症候群。脂联素 (APN) 是由脂肪细胞产生并在脂肪组织中高度表达的一种特异性蛋白。研究资料显示^[1,2] 脂联素具有增加胰岛素敏感性、调节糖脂代谢、抗炎和抗动脉粥样硬化的特性。人脂联素基因位于染色体 3q27, 全基因组扫描显示该区域是 MS 的易感基因位点^[3], 提示脂联素基因可能是 MS 的候选基因之一。近年来, 脂联素基因单核苷酸多态性 (SNP) 与肥胖、心血管疾病、2 型糖尿病以及 MS 发病相关的报道较多, 但结果不尽一致^[4,5]。本研究通过对脂联素基因启动子区 -11377 位点与桂北地区汉族 MS 发病的相关性研究, 为开展 MS 防治工作提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

于 2012 年 6 月至 2012 年 12 月在桂林医学院附属医院体检中心参加体检的人群中, 抽取确诊的 MS 患者 108 例作为 MS 组, 其中男 67 例, 女 41 例, 平均年龄 51.48 ± 9.42 岁; MS 的诊断标准依据 2004 年中华医学会糖尿病分会 (CDS2004) 提出的符合中国人群 MS 的诊断标准^[6]。同时选择年龄、性别与 MS 组相匹配的同期体检者 76 例为对照组, 其中男 43 例, 女 33 例, 平均年龄 50.01 ± 7.15 岁。两组均根据病史、体检、生化、心电图及彩超等检查排除心脑血管并发症, 肝肾疾病和急性并发症。两组年龄和性别构成比差异均无统计学意义, 具有可比性。所有研究对象均为长期在桂北地区居住的汉族人, 相互之间无血缘关系, 并知情同意。

1.2 体格检查

测量身高、体重、血压。计算体质指数 (BMI), $BMI = \text{体重}(\text{kg}) / \text{身高}^2(\text{m}^2)$ 。

1.3 生化指标检测和 B 超检查

受试者过夜禁食 12 h, 次晨空腹采肘正中静脉血。检测空腹血糖 (FPG)、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDLC)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 和尿酸 (UA) 的生化指标。FPG 采用葡萄糖氧化酶法, TG 采用 GPO-POD 酶法, TC 采用胆固醇氧化酶法, LDLC 采用 SUR 法, HDLC 采用磷钨酸-镁法, ALT、AST 采用速率法, UA 采用尿酸酶法, 所有指标均用全自动生化分析仪 (罗氏

公司 Cobas C501) 检测。肝脏 B 超检查应用迈瑞超声检查仪。

1.4 脂联素基因 -11377C/G 多态性检测

①DNA 提取: 受试者清晨空腹, 取静脉血 2 mL, EDTA 抗凝, 用血液基因组 DNA 提取试剂盒 (北京天根生化科技有限公司) 提抽基因组 DNA, -20°C 保存 (统一测量)。②PCR 扩增: 引物设计参照文献 [7], 由上海英潍捷基贸易有限公司合成。上游引物: 5'-TGG TGG ACT TGA CTT TAC TGG TAG-3', 下游引物: 5'-TAG AAG CAG CCT GGA GAA CTG-3'。PCR 反应体系为 25 μL : 模板 DNA 2 μL , 上下游引物各 0.5 μL , 2-MasterMix (北京天根生化科技有限公司) 12.5 μL , ddH₂O 9.5 μL 。PCR 反应条件: 95°C 预变性 5 min 后进入主循环, 变性 94°C 45 s, 退火 62°C s, 延伸 72°C 1 min, 共 30 个循环, 终末延伸 72°C 7 min, 扩增产物 4°C 暂存。PCR 产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳及 EB 染色, 凝胶成像系统拍照并判断扩增结果 (图 1)。③酶切: 酶切体系为 20 μL : PCR 产物 10 μL , HhaI 限制性内切酶 (北京纽英伦生物技术有限公司) 0.5 μL , $10 \times \text{NEB}$ 缓冲液 2 μL , $100 \times \text{BSA}$ 0.2 μL , ddH₂O 7.3 μL 。酶切产物经 1.5% 琼脂糖凝胶电泳及 EB 染色, 凝胶成像系统拍照并根据条带判断基因型。脂联素基因 SNP -11377C/G 经限制性内切酶 HhaI 酶切产生 3 种基因型, CC 型 (不能被酶切, 为 1 个条带), CG 型 (酶切为 2 个条带), GG 型 (酶切为 3 个条带; 图 2)。

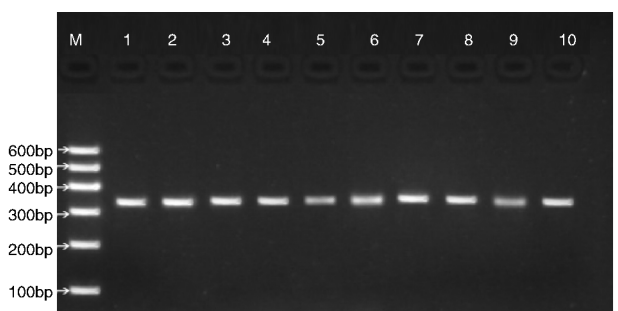


图 1. SNP-11377 PCR 产物电泳图谱 M 为 DNA Marker, 1~10 泳道均为脂联素基因 PCR 产物。

Figure 1. PCR result of SNP-11377

1.5 统计分析

应用 SPSS17.0 统计软件, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 计量资料比较采用 χ^2 检验, 危险因素分析采用非条件 Logistic 回归分析, 运用 Hardy-Weinberg 平衡检验确认样本的群体代表性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

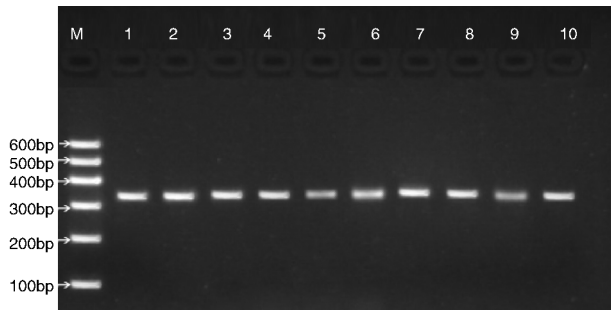


图 2. 限制性内切酶酶切产物电泳图谱 M 为 DNA Marker, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10 为 CC 型; 6, 8 为 CG 型; 9 为 GG 型。

Figure 2. Enzyme result of restriction enzymes

2 结果

2.1 MS 组与对照组一般临床特征和生化指标比较

MS 组的 BMI、FPG、SBP、DBP、TG、TC、LDLC、AST、ALT 和 UA 均显著高于对照组, HDLC 明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$; 表 1)。

2.2 MS 相关危险因素分析

采用 Logistic 回归模型进行分析, 将是否患有 MS 作为因变量, 性别、年龄、AST、ALT、UA 和脂肪肝作为自变量, 变量及赋值方法详见表 2。经单因素非条件 Logistic 回归分析, 得到有影响的独立危险因素: 性别、年龄、ALT、UA、脂肪肝, 其 OR 值分别为 2.019、2.343、2.093、31.579 和 97.340。将单因素分析有统计学意义的变量引入回归方程, 参照专业知识, 进行多因素非条件 Logistic 回归分析, 结果表明影响 MS 发生的独立因素为性别、年龄、UA 和脂肪肝($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$; 表 3)。

2.3 脂联素基因启动子 SNP-11377 基因型和等位基因分布

经 Hardy-Weinberg 平衡检验, 脂联素启动子 SNP-11377C/G 基因型和等位基因频率分布达遗传平衡, 提示本研究资料具有群体代表性。MS 组与对照组相比较, SNP-11377 的基因型及等位基因分布间差异无统计学意义(表 4)。

表 4. 脂联素基因 SNP-11377 基因型和等位基因分别[例(%)]

Table 4. Distribution of genotypes and alleles in adiponectin gene SNP-11377 [n(%)]

分 组	n	基因型			等位基因	
		CC	CG	GG	C	G
MS 组	108	65 (60.2%)	35 (32.4%)	8 (7.4%)	165 (76.4%)	51 (23.6%)
对照组	76	50 (65.8%)	25 (32.9%)	1 (1.3%)	125 (82.2%)	27 (17.8%)
χ^2 值			3.612		1.827	
P 值			>0.05		>0.05	

表 1. MS 组与对照组一般临床特征和生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Comparison of clinical characteristics and biochemical data between MS group and control group($\bar{x} \pm s$)

项 目	MS 组 (n = 108)	对照组 (n = 76)
BMI (kg/m ²)	27.85 ± 2.92 ^a	21.58 ± 1.61
FPG (mmol/L)	6.85 ± 1.64 ^a	5.45 ± 0.34
SBP (mmHg)	146.43 ± 12.88 ^a	119.33 ± 8.77
DBP (mmHg)	87.68 ± 10.37 ^a	71.91 ± 8.18
TG (mmol/L)	2.56 ± 1.84 ^a	0.87 ± 0.29
TC (mmol/L)	5.66 ± 0.88 ^a	4.87 ± 0.72
LDLC (mmol/L)	3.57 ± 0.84 ^a	2.89 ± 0.64
HDLC (mmol/L)	1.16 ± 0.27 ^a	1.59 ± 0.34
AST (U/L)	23.43 ± 6.80 ^a	21.26 ± 5.06
ALT (U/L)	25.51 ± 11.50 ^a	18.21 ± 8.32
UA (μmol/L)	382.73 ± 79.05 ^a	296.09 ± 68.25

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较。

表 2. Logistic 回归模型中变量及赋值方法

Table 2. Logistic regression model variables and assignment methods

变 量	赋值
是否患有 MS	对照 = 0, 病例 = 1
性别	女 = 0, 男 = 1
年龄	<50 = 0, ≥50 = 1
UA (μmol/L)	≤420 = 0, >420 = 1
AST (U/L)	≤40 = 0, >40 = 1
ALT (U/L)	≤38 = 0, >38 = 1
脂肪肝	无 = 0, 有 = 1

表 3. MS 相关危险因素的多因素非条件 Logistic 逐步回归分析

Table 3. Metabolic syndrome risk factors in multivariate non-conditional Logistic regression analysis

变量	β 值	SE	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
性别	0.845	0.409	4.266	<0.05	2.328	1.044 ± 5.189
年龄	1.012	0.412	6.028	<0.05	2.750	1.226 ± 6.167
UA	2.367	1.092	4.701	<0.05	10.669	1.255 ± 90.672
脂肪肝	4.444	1.042	18.181	<0.01	85.118	11.038 ± 656.399

2.4 脂联素基因启动子 SNP - 11377C/G 不同基因型的临床基本特征

MS 组和对照组中 CC 型携带者与 CG + GG 型携带者的 BMI、FPG、SBD、DBP、TG、TC、LDLC 和 HDLC 比较,差异均无统计学意义(表 5 和表 6)。

表 5. MS 组不同基因型之间临床资料比较

Table 5. Comparison of clinical data between genotypes of CC and CG + GG in MS group

项 目	CC 型(<i>n</i> = 65)	CG + GG 型(<i>n</i> = 43)
BMI (kg/m ²)	27.61 ± 2.43	28.21 ± 3.54
FPG (mmol/L)	6.72 ± 1.21	7.05 ± 2.13
SBP (mmHg)	146.23 ± 13.30	146.72 ± 12.38
DBP (mmHg)	87.85 ± 9.64	87.42 ± 11.51
TG (mmol/L)	2.43 ± 1.60	2.77 ± 2.15
TC (mmol/L)	5.60 ± 0.89	5.76 ± 0.87
LDLC (mmol/L)	3.54 ± 0.83	3.60 ± 0.86
HDLC (mmol/L)	1.17 ± 0.28	1.14 ± 0.26
UA (mmol/L)	376.72 ± 72.86	391.81 ± 87.71

表 6. 对照组不同基因型之间临床资料比较

Table 6. Comparison of clinical data between genotypes of CC and CG + GG in Control group

项 目	CC 型(<i>n</i> = 50)	CG + GG 型(<i>n</i> = 26)
BMI (kg/m ²)	21.61 ± 1.66	21.51 ± 1.52
FPG (mmol/L)	5.44 ± 0.34	5.48 ± 0.34
SBP (mmHg)	120.06 ± 8.32	117.92 ± 9.58
DBP (mmHg)	72.50 ± 7.47	70.77 ± 9.46
TG (mmol/L)	0.86 ± 0.30	0.90 ± 0.28
TC (mmol/L)	4.81 ± 0.76	4.98 ± 0.64
LDLC (mmol/L)	2.82 ± 0.67	3.03 ± 0.54
HDLC (mmol/L)	1.60 ± 0.32	1.56 ± 0.37
UA (mmol/L)	301.24 ± 70.81	286.19 ± 63.17

3 讨 论

脂联素是 20 世纪 90 年代发现的由脂肪细胞分泌的,同时是具有增加胰岛素敏感性、抗炎及心血管保护作用的脂肪细胞因子。脂联素由脂联素基因编码,基因全长 17 kb,由 3 个外显子和 2 个内含子组成,编码 244 种氨基酸。脂联素基因存在多种单核苷酸多态性。本研究在桂北地区汉族人群中

检测启动子 SNP-11377,并探讨其与 MS 之间的关系。

本研究经多因素非条件 Logistic 回归分析发现,性别、年龄、UA 和脂肪肝均与 MS 密切相关。男性发生 MS 的风险性明显高于女性,50 岁以上者发生 MS 的风险性是 50 岁以下者的 2.75 倍。本研究的相关因素与以往研究不同之处在于发现 MS 与 UA、脂肪肝有关。对以色列人的调查研究表明,高尿酸血症人群 MS 的患病率明显高于 UA 正常的人群^[8]。我们的研究发现,高尿酸血症患者存在明显的胰岛素抵抗^[9],同时发现了高尿酸血症与 MS 密切相关^[10],提示 MS 与高尿酸血症具有共同的病理生理基础胰岛素抵抗。本研究与上述文献结果相同,UA 水平的升高是 MS 的独立危险因素,所以提示将 UA 水平保持在正常范围,有利于降低 MS 的患病率。然而脂肪肝患者对患 MS 的风险性更高。徐林发等^[11]调查表明脂肪肝与 MS 存在共同的代谢危险因素,脂肪肝者发病早于 MS,加重代谢紊乱,促使 MS 的发生,而 MS 的代谢紊乱也可诱发和加重脂肪肝。韩国的一项前瞻性研究显示,脂肪肝是发生 MS 的独立危险因素^[12],本次研究结果与其一致,脂肪肝患者比非脂肪肝者更容易患 MS,与众多文献结论相一致。因此,早期给予相应的预防措施,如提倡健康的生活方式、合理的饮食结构以及适当的体育锻炼,对减少 MS 的发生具有积极意义。

本研究进一步就桂北地区汉族脂联素基因启动子 SNP-11377 与 MS 发病的相关性进行了探讨。结果显示,桂北地区汉族人群中 MS 组与正常对照组相比,CC、CG、GG 基因型分布差异无显著性,C、G 等位基因频率分布差异无显著性。为了探讨该多态性位点与 MS 组及对照组临床资料的关系,分析了脂联素基因启动子 SNP - 11377C/G 不同基因型 BMI、FPG、SBD、DBP、TG、TC、LDLC、HDLC 的特征,但无论是 MS 组还是对照组,以上指标在基因型中差异也无显著性。这与李奕平等^[13]的研究结果一致,提示脂联素基因启动子 SNP - 11377C/G 与桂北地区汉族体检人群 MS 发病无明显相关性。但有研究显示^[14]脂联素基因启动子 SNPC-11377G 的变异与胰岛素抵抗和 T2DM 相关。Avery 等^[15]证实脂联素基因启动子 C-11377G 多态性与血压相关,由 C 到 G 的变异,收缩期血压明显升高,而与舒张期血压影响较小。Lin 等^[16]报道,携带 GG 基因型的 MS 患者在 C-11377G 位点空腹血糖、空腹血清胰岛素和 HOMA-IR 水平明显增高,而血浆 APN 水平明显

降低。也有研究表明^[17]昆明地区汉族人群中,脂联素基因 SNP-11377G-SNP-4522C 和 SNP-11377C-SNP-4522T 单倍型可能增加 MS 的风险,而 SNP-11377G-SNP-4522T 单倍型可能降低 MS 的风险。我们推测造成这种差异的原因可能有以下几点:①研究人群的差异,国内外各地区人群具有种族区别;②本研究观察的样本量较小、具有局限性,不足以检测出相关性;③样本纳入标准不完全一致;④脂联素基因 SNP-11377 位点不是桂北地区汉族体检人群 MS 的候选基因位点;⑤MS 是多基因和多种环境因素综合作用所致的疾病,与其他因素相比,脂联素基因对 MS 所起的作用甚为微弱,以致被其他未确定因素遮盖了脂联素基因对 MS 的影响。扩大样本量、统一样本纳入标准和对脂联素基因其他多态性位点的研究,有利于全面探讨脂联素基因多态性位点与 MS 发病的相关性。

综上所述,本研究结果表明脂联素基因启动子 SNP-11377 多态性位点与桂北地区汉族 MS 的发病无明显相关性。然而脂联素基因是否可以成为 MS 患者的预示与检测指标,仍需基础和临床的进一步研究。

[参考文献]

- [1] 熊晓清, 冉建民, 刘薇, 等. 2 型糖尿病合并糖尿病肾病脂联素水平变化及与血管内皮功能的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(3): 247-251.
- [2] 朱立勋, 陆学胜, 丁素菊. 脑梗死合并代谢综合征患者脂联素水平与代谢紊乱的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(11): 1 021-024.
- [3] Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, et al. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin [J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000, 24 (7): 861-868.
- [4] 卜瑞芳, 吴文君, 华嘉临, 等. 脂联素基因多态性和血清脂联素水平与老年人代谢综合征的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2011, 11(31): 4 112-114.
- [5] 李显丽, 张瑛, 杨莹, 等. 中国汉族人群 2 型糖尿病与脂联素基因 SNP-11377 位点相关性的 Meta 分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(8): 561-564.

- [6] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议[J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12(3): 156-160.
- [7] 李奕平, 姚宇峰, 张瑛, 等. 脂联素基因多态性与 2 型糖尿病的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20(7): 961-965, 970.
- [8] Cohen E, Krause I, Fraser A, et al. Hyperuricemia and metabolic syndrome: lessons from a large cohort from Israel [J]. *Isr Med Assoc J*, 2012, 14(11): 676-680.
- [9] 于健, 祖颖, 陈辉, 等. 痛风患者脂联素水平及胰岛素抵抗与动脉粥样硬化的关系[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(19): 2 743-744.
- [10] 于健, 周玲, 刘春雨, 等. 桂林市部分男性血尿酸水平与代谢综合征相关性研究[J]. 现代预防医学, 2012, 39(18): 4 903-905.
- [11] 徐林发, 祝华君, 叶林军, 等. 成年人脂肪肝与代谢综合征关系[J]. 中国公共卫生, 2010, 26(6): 764-765.
- [12] Ryou JH, Choi JM, Moon SY, et al. The clinical availability of non alcoholic fatty liver disease as an early predictor of the metabolic syndrome in Korean men: 5-year's prospective cohort study[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 227 (2): 398-403.
- [13] 李奕平, 张瑛, 李显丽, 等. 脂联素基因 SNP-11377、SNP +45 和 SNP +276 与代谢综合征的相关性[J]. 临床荟萃, 2009, 24(9): 786-788.
- [14] 孙红, 王少明, 庄捷, 等. 脂联素基因启动子-11377 (C/G) 基因多态性与中国 2 型糖尿病和罗格列酮降糖疗效的相关性研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(1): 82-88.
- [15] Avery PJ, Patel SK, Ibrahim IM, et al. Common variation in the adiponectin gene has an effect on systolic blood pressure [J]. *J Hum Hypertens*, 2011, 25 (12): 719-724.
- [16] Lin CH, Ho CY, Liu CS, et al. Influence of adiponectin gene polymorphisms on adiponectin serum level and insulin resistance index in Taiwanese metabolic syndrome patients[J]. *Chin J Physiol*, 2012, 55(6): 405-411.
- [17] 李奕平, 杨曼, 熊煜欣, 等. 脂联素基因 SNP-11377 和 SNP-4522 单倍型与代谢综合征相关[J]. 基础医学与临床, 2010, 30(12): 1 288-292.

(此文编辑 李小平)