

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.01.005

论著 · 临床研究

回族及维吾尔族肥胖儿童瘦素基因多态性分析

张季红 曾文娟 徐佩茹 张卫平

(新疆医科大学第一附属医院儿科, 新疆 乌鲁木齐 830054)

[摘要] **目的** 探讨瘦素基因型与回族及维吾尔族儿童肥胖之间的关系。**方法** 从乌鲁木齐周边地区 6 所小学选取 68 例肥胖儿童(回族 35 例, 维吾尔族 33 例)及 69 例非肥胖儿童(回族 36 例, 维吾尔族 33 例), 共 137 例儿童纳入该研究。空腹 12 h 后抽取 2 组儿童外周静脉血 5 mL, 常规提取基因组 DNA, 应用限制性片段长度多态性方法检测其 C2549A 瘦素基因型, 同时检测各组儿童空腹血脂水平, 采用放射免疫法测定其空腹瘦素和胰岛素水平。**结果** 137 例受试儿童中, 瘦素基因 C2549A AA、AC、CC 基因型频率分别为 9.5%、33.6%、56.9%。A 等位基因频率在回族及维吾尔族儿童中的差异有统计学意义($P<0.05$); A 等位基因频率、AA+AC 基因型频率在回族及维吾尔族肥胖组和非肥胖组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。含有 AA+AC、CC 基因型的回族和维吾尔族儿童肥胖组及非肥胖组间血瘦素水平比较差异无统计学意义。**结论** 回族与维吾尔族儿童存在瘦素基因 C2549A 多态性; 单个瘦素基因多态性与回族及维吾尔族儿童肥胖的发病无明显相关性。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(1): 20-24]

[关键词] 瘦素基因; C2549A 多态性; 肥胖; 回族; 维吾尔族; 儿童

Leptin gene C2549A polymorphism in minority Hui and Uygur children with obesity

ZHANG Ji-Hong, ZENG Wen-Juan, XU Pei-Ru, ZHANG Wei-Ping. Department of Pediatrics, First Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China (Xu P-R, Email: xupeiuru126@126.com)

Abstract: Objective To investigate the relationship of leptin gene polymorphism with obesity in ethnic minority Hui and Uygur children in China. **Methods** Sixty-eight ethnic minority (35 Hui and 33 Uygur) children with obesity and 69 age-matched minority (36 Hui and 33 Uygur) children without obesity were recruited from six primary schools in the sub-urban areas of Urumqi. Venous blood was sampled from all subjects after fasting for 12 hours. Leptin gene C2549A polymorphism was determined by polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism methods. Blood concentrations of lipids, leptin and insulin were measured with biochemical methods and radioimmunoassays, respectively. **Results** In the 137 children tested, the prevalence of AA, AC and CC genotype was 9.5%, 33.6% and 56.9%, respectively. A allele frequency was significantly different between the two ethnic (i.e. Hui and Uygur) groups ($P<0.05$). A allele frequency and AA+AC genotype frequency were not significantly different between obese and non-obese children in both ethnic groups ($P>0.05$). Blood leptin levels were not significantly different between obese and non-obese children with an AA+AC or CC genotype in both ethnic groups ($P>0.05$). **Conclusions** Leptin gene polymorphisms exist in Hui and Uygur children. The C2549A polymorphism is not significantly associated with the prevalence of obesity in both Hui and Uygur children.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(1): 20-24]

Key words: Leptin gene; C2549A polymorphism; Obesity; Hui ethnic minority; Uygur ethnic minority; Child

目前儿童肥胖已是全球普遍存在的一个问题, 同时也是影响儿童正常生长发育的一个重要因素。前期研究发现新疆地区儿童肥胖的总患病率为 5.66%, 其中回族儿童的患病率为 3.08%, 维

吾尔族儿童的患病率为 4.83%^[1]。是什么因素导致了维吾尔族和回族肥胖儿童患病率的不同尚不清楚。据研究, 儿童肥胖的出现是各种因素共同作用的结果, 根据目前研究主要考虑是遗传因素与

[收稿日期] 2013-07-20; [接受日期] 2013-10-08

[基金项目] 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2010211A42)。

[作者简介] 张季红, 女, 硕士, 副主任医师。

[通信作者] 徐佩茹, 女, 主任医师。

环境因素的相互作用,遗传因素是目前研究的热点。自从1994年通过克隆技术发现了肥胖基因的产物瘦素,从而开始了人类肥胖病的遗传学研究^[2]。Constantin等^[3]的研究发现,瘦素受体223R等位基因的存在可能会影响血清脂质代谢,甚至可能是诱发肥胖的一个危险因素;此外,在瘦素基因编码区上游2548位存在G→A多态性,但未发现此种多态性与罗马尼亚人群肥胖有关。新疆地区瘦素基因多态性与肥胖的前期研究表明,在哈萨克族儿童中单个瘦素基因多态性与个体空腹血浆瘦素水平无明显相关^[4]。那么回族与维吾尔族儿童肥胖的发生及回族与维吾尔族儿童肥胖患病率的不同是否与瘦素基因有关呢?本研究应用限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)方法对35例回族肥胖儿童和36例健康对照儿童及33例维吾尔族肥胖儿童和33例健康对照儿童的瘦素基因启动子2549位核苷酸(C2549A)变异进行研究,以了解回族及维吾尔族儿童瘦素基因C2549A基因型分布特点,探讨瘦素基因型与空腹瘦素水平及脂代谢的关系,并进一步了解瘦素基因C2549A基因型分布是否与维吾尔族和回族肥胖儿童肥胖的发生存在一定的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

在乌鲁木齐周边地区6所小学进行健康普查,采取整群抽样的方法,抽取68例肥胖儿童(回族35例,其中男23例,女12例;维吾尔族33例,其中男20例,女13例)及69例非肥胖儿童(回族36例,其中男27例,女9例;维吾尔族33例,其中男21例,女12例),共137例6~12岁儿童纳入该研究,排除其他疾病如遗传、内分泌、代谢及中枢神经系统疾病有关的肥胖及肥胖综合征。

采用中国城区0~18岁男、女童身高及体重值为参照人群值,体重指数相关标准参照中国肥胖问题工作组所制定^[5]。所有观察对象彼此间无亲缘关系,均进行体格测量。受试儿童家长签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 体格测量 由专业人员用校正的身高体重计测量身高与体重,测量前仪器均经校正。测量立式身高,受试儿童免冠、脱鞋测量。身高以

cm表示,精确至0.1 cm。测量体重仅穿内衣裤,体重以kg表示,精确至0.1 kg。

1.2.2 血清采集和制备 所有研究对象于早晨8:00~9:00抽取空腹静脉血5 mL,加到含乙二胺四乙酸钾盐(EDTA-K2)的抗凝管中,混匀,8000转/分离心,除上清留取行生化检测(如血脂、胰岛素、瘦素)外,其余置-20℃冰箱冻存。

1.2.3 瘦素基因多态性检测 (1) 人基因组DNA提取:取静脉血2 mL EDTA抗凝,淋巴细胞分离液分离白细胞后,酚氯仿法抽提DNA,应用岛津UV-150(日本)可见紫外分光光度计检测基因组DNA的浓度和纯度。

(2) DNA扩增:按照文献^[6]方法由E海生生物工程公司合成引物,用于扩增瘦素基因启动子部分。上游引物5'-TTTCCTGAATTTTCCCGTG-AG-3',下游引物5'-AAAGCAAAGACAGGCATAAA-AA-3'。在Eppendorf管加入引物1.5 μL,10倍扩增反应液2.5 μL,MgCl₂ 1.5 μL,dNTP 0.5 μL,DNA模板3 μL,Taq酶0.25 μL,再加入双蒸水14.25 μL使反应总体积为25 μL。置入PCR仪进行PCR循环。循环条件为变性94℃,45 s,复性55℃,45 s,延伸72℃,60 s,共35次循环,循环之前预变性94℃,180 s,循环之后最后延伸72℃,300 s。

(3) 基因型检测:取PCR扩增产物约5 μL加入6×上样缓冲液1 μL,于30 g/L琼脂糖凝胶上样孔中点样,在40 V电压下电泳20 min,在紫外灯下观察结果。与DNA Marker对照,确认有目标带,行进一步的酶切反应。取扩增产物10 μL加入Hin6I内切酶1 μL(10⁶ u/L),恒温水浴箱中37℃过夜酶切后,取其中反应液约7 μL行琼脂糖凝胶电泳,根据条带判断基因型。由于瘦素基因5'端未翻译区-2549位存在A→C多态性,为A等位基因时存在Cfo I限制性内切酶酶切位点,而为C等位基因时该酶切位点消失。因此,酶切产物电泳后有181 bp和61 bp 2条条带,瘦素基因型为AA;2个等位基因均无切点,酶切产物电泳后为242 bp 1条条带,为CC基因型;一个等位基因有切点,另一个等位基因无切点,酶切产物电泳后为242、181和61 bp 3条条带,为AC基因型。

(4) 胰岛素水平测定:采用北京北方生物技术有限公司生产的人胰岛素放射免疫试剂盒。批内变异系数(CV)<8.1%,批间CV<6.8%。测试

仪器为中佳 GC-2016 γ 放射免疫计数器。

(5) 血脂测定: 所采外周血加入含 EDTA-K2 的抗凝管中, 混匀, 8000 转 / 分离心 5 min, 上清液送新疆医科大学第三附属医院由全自动生化仪测定。

(6) 瘦素水平测定: 采用北京北方生物技术有限公司生产的人瘦素放射免疫检测试剂盒, 检测范围 0.5~24.0 mg/L。批内 CV 为 3.4% ~ 8.3%, 批间 CV 为 3.6% ~ 6.2%。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验; 组间率的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 瘦素基因变异位点在回族、维吾尔族儿童中的分布

在 137 例样本中, 瘦素基因 C2549 AC 型 46 例,

表 1 变异位点 A 在回族、维吾尔族儿童中的分布

[例(%)]

组别	<i>n</i>	A	C
回族	142	29(20.4)	113(79.6)
维吾尔族	132	43(32.6)	89(67.4)
χ^2 值		5.216	
<i>P</i> 值		0.02	

表 3 变异位点 A 在维吾尔族非肥胖及肥胖儿童中的分布

[例(%)]

组别	<i>n</i>	A	C
非肥胖组	66	26(39)	40(61)
肥胖组	66	17(26)	49(74)
χ^2 值		2.794	
<i>P</i> 值		0.095	

表 5 瘦素基因型在回族非肥胖、肥胖儿童中的分布

[例(%)]

组别	<i>n</i>	瘦素基因型	
		AA+AC	CC
非肥胖组	69	32(46)	37(53)
肥胖组	68	27(40)	41(60)
χ^2 值		0.622	
<i>P</i> 值		0.43	

占 33.6%; AA 型 13 例, 占 9.5%; CC 型 78 例, 占 56.9%。A 等位基因频率在回族及维吾尔族儿童中的差异有统计学意义 ($\chi^2=5.216$, $P=0.02$), 见表 1。A 等位基因频率在回族非肥胖组及肥胖组儿童中的差异无统计学意义 ($\chi^2=0.291$, $P=0.590$), 见表 2。A 等位基因频率在维吾尔族非肥胖组及肥胖组儿童中的差异无统计学意义 ($\chi^2=2.794$, $P=0.095$), 见表 3。

2.2 瘦素基因型在回族及维吾尔族儿童中的分布

AA 及 AC 变异的瘦素基因型在回族及维吾尔族肥胖及非肥胖儿童中均有分布。表 4 提示, AA 及 AC 基因型儿童比例在肥胖组 (包括回族及维吾尔族) 及非肥胖组 (包括回族及维吾尔族) 间比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.622$, $P=0.43$)。表 5、6 提示瘦素变异基因型 AA 及 AC 儿童在回族肥胖组及非肥胖组间比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.152$, $P=0.697$), 在维吾尔族肥胖组及非肥胖组间比较差异也无统计学意义 ($\chi^2=0.547$, $P=0.459$)。

表 2 变异位点 A 在回族非肥胖及肥胖儿童中的分布

[例(%)]

组别	<i>n</i>	A	C
非肥胖组	72	16(22)	56(78)
肥胖组	70	13(19)	57(81)
χ^2 值		0.291	
<i>P</i> 值		0.590	

表 4 瘦素基因型在非肥胖及肥胖儿童中的分布 [例(%)]

组别	<i>n</i>	瘦素基因型	
		AA+AC	CC
非肥胖组	69	32(46)	37(54)
肥胖组	68	27(40)	41(60)
χ^2 值		0.622	
<i>P</i> 值		0.43	

表 6 瘦素基因型在维吾尔族非肥胖、肥胖儿童中的分布

[例(%)]

组别	<i>n</i>	AA+AC	CC
非肥胖组	33	17(52)	16(48)
肥胖组	33	14(42)	19(58)
χ^2 值		0.547	
<i>P</i> 值		0.459	

2.3 瘦素基因多态性与血脂、瘦素、胰岛素之间的关系

在回族肥胖组中, 基因型 AA+AC 儿童血清总胆固醇 (TC) 及载脂蛋白 B (ApoB) 水平较基因型 CC 儿童增高 ($P<0.05$), 余指标差异无统计学意义 ($P>0.05$); 在回族非肥胖组中, 各项指标差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 7。在维吾尔族肥胖组中, 基因型 AA+AC 儿童与 CC 儿童比较, 除血清高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、载脂蛋白 A (ApoAI) 水平显著增高外 ($P<0.05$), 余

指标差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。在维吾尔族非肥胖组中, 不同基因类型各项指标差异均无统计学意义, 见表 8。在肥胖组中, 回族儿童血清甘油三酯 (TG) 及 HDL-C 水平较维吾尔族儿童增高 ($P<0.05$), 余指标差异无统计学意义, 见表 9。在非肥胖组中, 回族儿童血清 HDL-C、ApoAI、瘦素水平均较维吾尔族儿童增高, 胰岛素水平降低, 血清 TG、TC、ApoB 水平差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 9。

表 7 回族非肥胖、肥胖儿童脂质代谢指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	肥胖组		非肥胖组	
	AA+AC (n=13)	CC (n=20)	AA+AC (n=15)	CC (n=21)
TG (mmol/L)	1.56 ± 0.89	1.32 ± 0.58	0.96 ± 0.48	1.10 ± 0.56
TC (mmol/L)	4.04 ± 0.74	3.34 ± 0.48 ^a	3.21 ± 0.52	3.55 ± 0.93
HDL-C (mmol/L)	1.38 ± 0.36	1.21 ± 0.16	1.30 ± 0.29	1.40 ± 0.30
ApoAI (g/L)	1.35 ± 0.31	1.20 ± 0.15	1.24 ± 0.22	1.34 ± 0.23
ApoB (g/L)	0.73 ± 0.16	0.62 ± 0.12 ^a	0.58 ± 0.11	0.59 ± 0.18
LEP (μg/L)	4.8 ± 1.4	3.8 ± 1.5	2.1 ± 0.7	2.4 ± 1.0
INS (pmol/L)	27.2 ± 40.1	22.1 ± 16.3	11.2 ± 5.1	11.1 ± 4.7

注: TG 甘油三酯; TC 总胆固醇; HDL-C 高密度脂蛋白胆固醇; ApoAI 载脂蛋白 A; ApoB 载脂蛋白 B; LEP 瘦素; INS 胰岛素。
a: 与同组 AA+AC 型儿童相比, $P<0.05$ 。

表 8 维吾尔族非肥胖、肥胖儿童脂质代谢指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	肥胖组		非肥胖组	
	AA+AC (n=7)	CC (n=10)	AA+AC (n=8)	CC (n=13)
TG (mmol/L)	0.93 ± 0.17	1.00 ± 0.53	0.68 ± 0.43	0.91 ± 0.56
TC (mmol/L)	3.52 ± 0.45	3.25 ± 0.73	3.12 ± 0.37	3.25 ± 0.56
HDL-C (mmol/L)	1.21 ± 0.2	1.03 ± 0.13 ^a	1.13 ± 0.12	1.10 ± 0.15
ApoAI (g/L)	1.34 ± 0.18	1.09 ± 0.23 ^a	0.97 ± 0.43	1.17 ± 0.17
ApoB (g/L)	0.61 ± 0.07	0.62 ± 0.21	0.56 ± 0.09	0.57 ± 0.09
LEP (μg/L)	4.7 ± 1.0	5.0 ± 1.8	9.0 ± 4.8	15.1 ± 10.2
INS (pmol/L)	9.7 ± 3.5	8.9 ± 5.7	2.9 ± 0.8	3.2 ± 0.8

注: TG 甘油三酯; TC 总胆固醇; HDL-C 高密度脂蛋白胆固醇; ApoAI 载脂蛋白 A; ApoB 载脂蛋白 B; LEP 瘦素; INS 胰岛素。
a: 与同组 AA+AC 型儿童比较, $P<0.05$ 。

表 9 回族及维吾尔族儿童肥胖组、非肥胖组脂质代谢指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

各项指标	肥胖组		非肥胖组	
	回族 (n=33)	维吾尔族 (n=17)	回族 (n=36)	维吾尔族 (n=21)
TG (mmol/L)	1.42 ± 0.71	0.97 ± 0.41 ^a	1.04 ± 0.53	0.82 ± 0.52
TC (mmol/L)	3.61 ± 0.68	3.36 ± 0.63	3.41 ± 0.79	3.20 ± 0.49
HDL-C (mmol/L)	1.28 ± 0.26	1.10 ± 0.18 ^a	1.36 ± 0.30	1.11 ± 0.13 ^a
ApoAI (g/L)	1.26 ± 0.23	1.19 ± 0.24	1.30 ± 0.23	1.10 ± 0.31 ^a
ApoB (g/L)	0.66 ± 0.14	0.61 ± 0.17	0.59 ± 0.15	0.56 ± 0.09
LEP (μg/L)	4.2 ± 1.5	4.9 ± 1.5	11.2 ± 4.8	3.2 ± 0.8 ^a
INS (pmol/L)	24.1 ± 27.5	9.2 ± 4.7	2.3 ± 0.9	13.6 ± 9.4 ^a

注: TG 甘油三酯; TC 总胆固醇; HDL-C 高密度脂蛋白胆固醇; ApoAI 载脂蛋白 A; ApoB 载脂蛋白 B; LEP 瘦素; INS 胰岛素。
a: 与同组 AA+AC 型儿童比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

肥胖的发生与遗传因素有关,肥胖相关基因突变(ob 基因)导致瘦素生物活性降低,又转而促使 ob mRNA 高表达,导致食欲增加,能耗减少,脂肪堆积^[7]。近年来研究较多的是瘦素基因,瘦素基因位于7号染色体(q31.3),由3个外显子和2个内含子组成,共16352 bp。瘦素是一种主要由脂肪细胞合成的肽类激素,通过与下丘脑受体结合发挥抑制食欲、减少能量摄入、增加能量代谢和降低体重等生理作用^[8]。Boumaiza 等^[9]的研究表明瘦素 2548AA 增加人体每日能量的摄入,Stunff 等^[10]、Ren 等^[11]、Hinuy 等^[12]的研究表明 AA 基因型与瘦素水平降低有关。刘长云等^[13]的研究表明,单纯性肥胖儿童瘦素受体基因第20外显子存在基因多态性,且该多态性明显影响肥胖儿童的脂质代谢及体脂分布。

本研究显示:(1)回族与维吾尔族儿童存在瘦素基因 C2549A 多态性。我们课题组同期所做的研究发现哈萨克族儿童也存在瘦素基因 C2549A 多态性^[4]。本研究中瘦素基因 A 等位基因频率在回族及维吾尔族儿童中的差异有统计学意义,考虑与民族的不同有关^[4]。(2)在回族儿童肥胖组中,基因型 AA+AC 儿童血清 TC、ApoB 水平较基因型 CC 儿童增高;在维吾尔族儿童肥胖组中,基因型 AA+AC 儿童血清 HDL-C、ApoAI 水平较 CC 型儿童增高。上述表明变异基因型会导致回族儿童肥胖组血清 TC、ApoB 水平及维吾尔族儿童肥胖组血清 HDL-C、ApoAI 水平的变化。(3)在非肥胖组中,回族儿童血清瘦素水平较维吾尔族增高,表明两个民族非肥胖儿童之间血清瘦素水平存在差异。但回族儿童肥胖组及维吾尔族儿童肥胖组中均未见基因型 AA+AC 儿童瘦素水平较 CC 型儿童增高,考虑单个瘦素基因多态性与回族及维吾尔族儿童肥胖的发病无明显相关,可能单个基因位点的改变作用太弱,不足以影响到基因的表达。前期研究已表明在哈萨克族儿童中单个瘦素基因多态性与个体空腹血浆瘦素水平无明显相关^[4]。

郎琼等^[14]的研究表明肥胖儿童较健康儿童瘦素受体基因第20外显子第3057位 G→A 突变频率增高,且 D 等位基因检出率高,两者对肥胖儿童脂质代谢均有影响,且有一定的协同作用。这表明多个基因位点可能存在相互影响。本研究表明回族与维吾尔族儿童存在瘦素基因 C2549A 多态

性,两个民族中非肥胖儿童之间瘦素水平存在差异,但两个民族中单个基因多态性均未导致瘦素水平的明显改变,单个基因多态性与回族与维吾尔族肥胖的发病无明显相关。考虑到单个基因位点的改变对基因表达影响力弱,在后续的研究中,应该考虑对多个基因位点的研究。

【参考文献】

- [1] 徐佩茹,张卫平,阿依古丽,等.新疆维、哈、回、汉族学龄儿童肥胖因素分析调查[J].新疆医学,2003,33(2):87-88.
- [2] Dardeno TA, Chou SH, Moon SH. Leptin in human physiology and therapeutics[J]. Front Neuroendocrinol, 2010, 31(3): 377-393.
- [3] 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, 2010, 391(1): 282-286.
- [4] 张季红,徐佩茹,张晓英,等.瘦素基因多态性与哈萨克族儿童肥胖的关系[J].实用儿科临床杂志,2012,10,27(19):1477-1479.
- [5] 中国肥胖问题工作组.中国学龄儿童青少年超重、肥胖筛查体重指数值分类标准[J].中华流行病学杂志,2004,25(2):97-102.
- [6] Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation[J].World Health Organ Tech Rep Ser, 2000, 894: i-xii,1-253.
- [7] 董晓燕,葛青玮,田国力,等.儿童血清瘦素水平及其与糖脂代谢关系的初步探讨[J].中华预防医学杂志,2002,36(2):137-138.
- [8] 向波,王晓春.瘦素基因多态性与土家族儿童单纯性肥胖的相关性[J].检验医学与临床,2011,8(10):1214-1216.
- [9] Boumaiza I, Omezzine A, Rebhi L, et al. Relationship between leptin G2548A and leptin and leptin receptor Q223R Gene polymorphisms and metabolic syndrome risk in Tunisian volunteers[J]. Genet Test Molecul Biom, 2012, 16(7): 726-733.
- [10] Le Stunff C, Le Bihan C, Schork NJ. A common promoter variant of the leptin gene is associated with changes in the relationship between serum leptin and fat mass in obese girls[J]. Diabetes, 2000, 49(2): 2196-2200.
- [11] Ren W, Zhang SH, Wu J. Polymorphism of the leptin gene promoter in pedigrees of type 2 diabetes mellitus in chongqing, China[J]. Chin Med J (Engl), 2004(4), 117: 558-561.
- [12] Hinuy HM, Hirata MH, Forti N. Leptin G-2548A promoter polymorphism is associated with increased plasma leptin and BMI in Brazilian women[J]. Arq Bras Endocrinol Metab, 2008, 52(4): 611-616.
- [13] 刘长云,卢映,王永芹,等.瘦素受体基因20外显子突变对儿童脂质代谢影响的临床研究[J].中国当代儿科杂志,2005,7(4):296-300.
- [14] 郎琼,刘长云,朱海玲,等.瘦素受体外显子突变与ACE基因联合作用对肥胖儿童血脂的影响[J].中华儿科杂志,2012,30(1):43-46.

(本文编辑:邓芳明)