

文章编号: 1000-8020(2016)03-0376-07

· 论著 ·

## 瘦素受体基因多态性与中国大城市汉族 老年人代谢综合征相关性研究

吴景欢 卓勤<sup>1</sup> 陈曦 田园 朴建华 杨晓光

中国疾病预防控制中心营养与健康所 国家卫生计生委微量元素  
重点实验室 北京 100050



**摘要:** 目的 研究瘦素受体基因 rs1137100( Lys109Arg) 和 rs1137101( Gln223Arg) 多态性位点( SNP) 与中国大城市汉族老年人代谢综合征( MS) 的相关性。方法 根据国际联合暂定声明( JIS) 2009 年的 MS 定义, 从2002 年营养与健康状况调查对象中选取 15 个省/直辖市 18 个大城市 60 岁以上汉族老年人, 分为 MS 组 1846 人和正常对照组 236 人, 男性 701 人, 女性 1381 人, 共 2082 人。检测所有研究对象的血浆瘦素和胰岛素, 采用 Taqman 方法检测所有研究对象的瘦素受体基因 rs1137100 和 rs1137101 位点的基因型, 分析各 SNP 位点基因型与 MS 的相关性。结果 MS 组 BMI、腰围、血糖、血压、甘油三酯( TG)、总胆固醇( TC)、胰岛素、胰岛素抵抗指数( HOMA-IR)、瘦素均显著高于正常对照组, 高密度脂蛋白胆固醇( HDL-C) 显著低于正常对照组。rs1137100 和 rs1137101 位点 GG、AA、GA 基因型以及 A 等位基因频率在两组间分布相似。两个位点 AA 基因型的 SBP 和 DBP 均较高, AA 及 GA + AA 基因型的 HDL-c 均较低。在 rs1137100 位点上, 与 GG 型研究对象相比, GA 型、AA 型研究对象发生 MS 的风险相似, OR 值分别为 1.23( 95% CI 0.90 ~ 1.67) 和 2.23( 95% CI 0.83 ~ 6.44); 在 rs1137101 位点上, 与 GG 型研究对象相比, GA 型、AA 型研究对象发生 MetS 的风险相似, OR 值分别为 1.15( 95% CI 0.74 ~ 1.79) 和 1.97( 95% CI 0.37 ~ 10.42)。结论 瘦素受体基因 rs1137100 和 rs1137101 多态性与中国大城市汉族老年人代谢综合征没有相关性, 可能与高血压或血脂异常相关。

关键词: 瘦素受体 基因多态性 代谢综合征 老年人

中图分类号: R151.42 R589

文献标志码: A

### Association of leptin receptor gene polymorphism with metabolic syndrome in older Han adults from major cities in China

WU Jinghuan, ZHUO Qin, CHEN Xi, TIAN Yuan, PIAO Jianhua, YANG Xiaoguang

Key Laboratory of Trace Element Nutrition MOH, National Institute for Nutrition and Health, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China

**Abstract: Objective** To investigate the relationship of leptin receptor gene rs1137100 and rs1137101 single nucleotide polymorphism ( SNP) with metabolic syndrome ( MS) in older Han adults from major cities in China. **Methods** A total of 2082 older Han adults were selected from 18 major cities including 15 provinces/municipalities of China National Nutrition and Health Survey in 2002. According to the MS definition

基金项目: 国家自然科学基金( No. 30671750)

作者简介: 吴景欢, 女, 博士, 助理研究员, 研究方向: 营养与食品卫生, E-mail: jhwu2012@163.com

1 通信作者: 卓勤, 女, 博士, 研究员, 研究方向: 营养与食品卫生, E-mail: zhuoqin1@sina.com

proposed by Joint Interim Statement (JIS) the subjects were divided into MS and control groups. Plasma leptin and insulin levels were measured. The genotypes of rs1137100 and rs1137101 were detected by Taqman method. Association of genotypes of leptin receptor gene SNPs with MS was investigated. **Results** The MS group showed higher body mass index (BMI), waist circumference, fasting serum glucose, systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), triglycerides (TG), serum total cholesterol (TC), insulin, homeostasis model of assessment for insulin resistance index (HOMA-IR) and leptin levels than those of control individuals, while the high density lipoprotein cholesterol (HDL-c) was significantly lower than the control group. The GG, AA, GA genotypes distribution and the A allele frequency of rs1137100 and rs1137101 were similar between the two groups. The DBP and SBP level were obviously higher in AA genotype. The HDL-c concentration was significantly lower in AA and GA + AA genotype. The AA and GA genotypes carriers in rs1137100 had similar risk for MS when comparing with the GG genotypes, and the OR values were 1.23 (95% CI 0.90-1.67) and 2.23 (95% CI 0.83-6.44), respectively. The AA and GA genotypes carriers in rs1137101 had similar risk for MS when comparing with the GG genotypes, and the OR values were 1.23 (95% CI 0.90-1.67) and 2.23 (95% CI 0.83-6.44), respectively. **Conclusion** Leptin receptor genes rs1137100 and rs1137101 are not associated with pathogenesis of MS in older Han adults, but it may relate with hypertension or lipid abnormality.

**Key words:** leptin receptor, single nucleotide polymorphism, metabolic syndrome, older adults

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是一组以肥胖、高血糖 (糖尿病或糖调节受损)、血脂异常 [指高甘油三酯和/或低高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 血症] 以及高血压等聚集发病, 严重影响机体健康的临床征候群, 是一组在代谢上相互关联的危险因素的组合<sup>[1]</sup>。

瘦素定位于染色体 7q31.3, 为肥胖基因 (*ob* 基因) 的表达产物。瘦素受体 (leptin receptor, LEPR) 是其高亲和力受体, 与瘦素特异性结合后具有参与调节摄食、能量代谢、激素分泌等功能<sup>[2]</sup>。LEPR 基因的单核苷酸变异引起基因的多态性, 即单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点, 其中以 rs1137100 和 rs1137101 的变异频率较高<sup>[3]</sup>, 成为近年研究热点。有研究表明 LEPR 基因多态性与肥胖、糖尿病、脂代谢紊乱和代谢综合征等密切相关<sup>[3-4]</sup>, 但也有研究报道不一致的结果<sup>[5-6]</sup>。这些研究中采用的样本量较小, 研究的人群和种族不同, 有关 rs1137100、rs1137101 基因多态性与老年人代谢综合征的报道较少。因此, 本研究以 2002 年中国居民营养与健康状况调查的人群资料为基础, 探索瘦素受体基因 rs1137100 和 rs1137101 位点多态性与中国大城市汉族老年人代谢综合征的相关性。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

来源于“2002 年中国居民营养与健康状况调查”的数据库资料。此次调查按经济发展水平及类型将全国各县/区划为大城市、中小城市、一类农村、二类农村、三类农村、四类农村共 6 类地区<sup>[7]</sup>。此次调查涉及 15 个省/直辖市 18 个大城市, 分别是北京、上海、天津、重庆、哈尔滨、沈阳、大连、济南、青岛、宁波、南京、广州、深圳、郑州、成都、西安、武汉及厦门, 共 22 个调查点。本研究从所有大城市中挑选有血液样品的 60 岁以上汉族老年人。选择受试对象的血浆、全血样品, 在排除溶血、样品量不够及身高、体重、腰围及血糖、血脂资料不完整的研究对象后, 共有 2082 人纳入本研究, 其中代谢综合征组 1846 人, 正常对照组 236 人, 男性 701 人, 女性 1381 人, 年龄范围在 60~88 岁。所有研究对象在参加 2002 年中国居民营养与健康状况调查时均签署了知情同意书。

根据国际联合暂定声明 (JIS) 2009 年的代谢综合征定义, MS 标准诊断<sup>[8]</sup> 为具有以下 3 项及以上者: ①中心性肥胖: 男/女腰围  $\geq 85/80$  cm; ②高 TG 血症: TG  $\geq 1.70$  mmol/L; ③低 HDL-c 血症: 男/女 HDL-c  $< 1.00/1.30$  mmol/L; ④高血压: 收缩压 (SBP)  $\geq 130$  mmHg 或舒张压  $\geq$

85 mmHg 或服用降血压药物或已降压治疗者;  
⑤高血糖: FPG  $\geq 5.6$  mmol/L 或降糖治疗者。上述 5 项条件都不符合者纳入正常对照组。

## 1.2 方法

### 1.2.1 一般资料

按照 2002 年营养调查手册的统一要求测量研究对象的身高、体重、腰围及血压。通过问卷调查获得研究对象的吸烟、饮酒、体力活动情况。本研究将调查对象的吸烟情况分为不吸烟、 $\leq 20$  支/周及  $> 20$  支/周三个水平; 饮酒情况分为不饮酒、适量饮酒 ( $< 3 \sim 4$  次/周, 或每次  $< 100$  g) 及大量饮酒 ( $\geq 3 \sim 4$  次/周, 且每次  $\geq 100$  g) 三个水平; 体力活动水平分为不锻炼、有时锻炼 (每年锻炼  $< 10$  个月, 且每月锻炼  $< 20$  天, 每次锻炼  $< 20$  min) 和常规锻炼 (每年锻炼  $\geq 10$  个月, 且每月锻炼  $\geq 20$  天, 每次锻炼  $\geq 20$  min) 三个水平。

采用统一的试剂检测调查对象的血浆 FBG、TG、HDL-C、总胆固醇 (TC) 和低密度脂蛋白 (LDL-C) 等指标, 血脂指标统一在中国疾病预防控制中心营养与健康所实验室采用自动生化分析仪检测, FBG 统一由现场实验室采用分光光度法检测, 其检测同时带有高低质控样品的结果必须在规定的范围内。

### 1.2.2 瘦素及胰岛素的测定

所有样品的检测均采用同一批试剂盒完成, 对 10% 的样品进行双样检测, 所有质控样品的检测值均在试剂盒推荐的范围内。采用 ELISA 试剂盒 (美国 Phoenix 公司) 检测血浆瘦素的浓度, 采用放免试剂盒 (北京北方生物技术研究所) 检测血浆胰岛素 (FINS) 的浓度。采用 HOMA 公式计算胰岛素抵抗指数,  $HOMA-IR = (FBG \times FINS) / 22.5$ 。

### 1.2.3 基因型的测定

采用美国 Promega 公司试剂盒 (A1125) 提取全血中基因组 DNA。使用 ABI 7900 型荧光定量 PCR 仪检测瘦素受体基因 rs1137100 和 rs1137101 位点的基因型。检测方法为 Taqman 方法, 荧光探针的设计、制备及两个 SNP 位点的检测由上海基康生物技术有限公司完成。

rs1137100 的引物序列:

FP: 5' -AACATAGCTAATGCTTACCTATTTGTTGA  
RP: 5' -GCAAGATAGAACTGCTCCTTATGTG  
探针序列为:

FAM-CAAATGTCCTTCCTTC

HEX-CAAATGTCCTTCCTTCAA

rs1137101 的引物序列:

FP: 5' -ACAGCCAAACTCAACGACTCT

RP: 5' -ACCCCAGTACTACATCTACCATCA

探针序列为:

FAM-TAATTTTCCGGTCACCTC-MGB

HEX-AGTAATTTTCCAGTCACCTC-MGB

探针序列中加粗斜显的核苷酸为待检测的 SNP 位点。

## 1.3 数据处理及统计分析

计量资料为正态分布的以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 非正态计量资料以中位数或几何均数表示。数据呈正态分布、方差齐者组间差异用  $t$  检验或单因素方差分析; 不符合者若能转化为方差齐者采用参数检验, 否则用 Kruskal-Wallis  $H$  检验; 计数资料采用卡方检验分析; 基因型的分布是否符合 Hardy-Weinberg 平衡用卡方检验分析。用 logistic 回归来评估各基因型与代谢综合征的相关性, 结果用  $OR(95\% CI)$  表示。数据采用 SAS 9.1 和 SPSS 16.0 处理。  $P < 0.05$  为具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 研究对象一般情况

由表 1 可见, MS 组与正常对照组研究对象的年龄的差异无统计学意义, MS 组 BMI、腰围、血糖、血压、TG、TC、胰岛素、HOMA-IR、瘦素均显著性高于正常对照组, MS 组 HDL-C 显著低于正常对照组, 两组间 LDL-C 的浓度的差异无统计学意义。生活方式上, 大部分研究对象不吸烟, 但两组间吸烟程度分布的差异有统计学意义; 大部分研究对象不饮酒, 但两组间饮酒程度分布的差异有统计学意义; 两组研究对象的体力活动情况相似, 差异无统计学意义。

### 2.2 rs1137100 和 rs1137101 多态性位点基因型和等位基因频率分布

由表 2 可见, 经 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验, rs1137100 和 rs1137101 两个位点的基因型分布在两组人群中均符合遗传平衡, 提示具有群体代表性。rs1137100 (G/A) 位点 GG、AA、GA 基因型分布在 MS 组和正常对照组间的差异无统计学意义, MS 组 A 等位基因频率与正常对照组相似。rs1137101 (G/A) 位点 GG、AA、GA 基因型分布在 MS 组和正常对照组间的差异无统计学意义, A 等位基因频率在两组间的差异无统计学意义。

表 1 代谢综合征组和正常对照组研究对象的一般情况比较

Table 1 Characteristics of MS and control subjects

指标	MS 组 (n = 1846)	正常对照组 (n = 236)	统计值	P
年龄/岁	68.25 ± 5.81	68.04 ± 6.22	0.54	0.59
性别(男/女)	556/1290	145/91	91.92	<0.01
BMI	27.18 ± 3.18	21.03 ± 2.42	35.36	<0.01
腰围/cm	91.67 ± 7.96	73.71 ± 6.46	39.10	<0.01
FBG/(mmol/L)	7.02 ± 2.71	4.77 ± 0.51	31.56	<0.01
SBP/mmHg	151.43 ± 19.53	116.00 ± 9.48	46.23	<0.01
DBP/mmHg	85.21 ± 10.47	72.50 ± 6.68	25.52	<0.01
TG/(mmol/L)	1.96 ± 1.00	0.92 ± 0.28	35.20	<0.01
TC/(mmol/L)	4.64 ± 1.05	4.46 ± 0.88	2.77	<0.01
HDL-C/(mmol/L)	1.11 ± 0.23	1.51 ± 0.30	19.72	<0.01
LDL-C/(mmol/L)	2.57 ± 0.88	2.49 ± 0.74	1.54	0.13
胰岛素/(mmol/L) <sup>(1)</sup>	8.29(8.02 ~ 8.54)	5.55(5.07 ~ 6.08)	4.48	<0.01
瘦素/(μg/mL) <sup>(1)</sup>	14.54(13.99 ~ 15.09)	2.12(1.69 ~ 2.65)	29.20	<0.01
HOMA-IR <sup>(1)</sup>	2.42(2.33 ~ 2.50)	1.17(1.06 ~ 1.28)	7.31	<0.01
吸烟情况			32.96	<0.01
不吸烟	1522(85.4%)	163(71.8%)		
≤20支/周	80(4.5%)	12(5.3%)		
>20支/周	181(10.2%)	52(22.9%)		
饮酒情况			30.16	<0.01
不饮	1609(90.2%)	179(78.4%)		
适量	81(4.5%)	19(8.4%)		
大量	93(5.2%)	30(13.2%)		
体力活动情况			1.76	0.42
不锻炼	790(44.3%)	100(44.1%)		
有时	116(6.5%)	20(8.8%)		
经常	877(49.2%)	107(47.1%)		

注: (1) 几何均数(95% CI)

表 2 代谢综合征组和正常对照组 rs1137100 和 rs1137101 多态性位点基因型和等位基因频率分布

Table 2 Genotype and allele distribution for rs1137100 and rs1137101 in the leptin receptor gene in MS and control subjects

基因型	MS 组		正常对照组		P	Hardy-Weinberg 平衡检测 <sup>(1)</sup>
	n	频率/%	n	频率/%		
rs1137100						
GG	1229	66.6	170	72.0	0.128	0.85/0.83
AA	67	3.6	4	1.7		
GA	550	29.8	62	26.3		
G 等位基因	3008	81.47	402	85.17	0.050	
A 等位基因	684	18.53	70	14.83		
rs1137101						
GG	1342	72.7	184	78.0	0.131	0.96/0.78
AA	42	2.3	2	0.8		
GA	462	25.0	50	21.2		
G 等位基因	3146	85.21	418	88.56	0.051	
A 等位基因	546	14.79	54	11.44		

注: (1) Hardy-Weinberg 平衡检测, 显示的分别为 MS 组和正常对照组基因型检测的 P 值

2.3 rs1137100 和 rs1137101 位点各基因型间相关指标的比较

由表 3 可见, 在 rs1137100 位点上, 与 GG、GA 基因型相比, AA 基因型研究对象的 SBP 和 DBP

较高, HDL-C 则较低。其余指标在三组间的差异无统计学意义。将 GA 与 AA 组合并后, GA + AA 组 HDL-C 低于 GG 组, 其余指标的差异无统计学意义。

表 3 rs1137100 不同基因型相关指标比较

Table 3 Genotype of rs1137100 with clinical indices correlated with MS

指标	GG (n = 1399)	AA (n = 71)	GA (n = 612)	P	AA + GA (n = 683)	P
BMI	26.47 ± 3.67	26.10 ± 4.70	26.57 ± 3.54	0.56	26.52 ± 3.68	0.74
腰围/cm	89.57 ± 9.73	90.86 ± 10.05	89.63 ± 9.47	0.55	89.76 ± 9.53	0.67
FBG/(mmol/L)	6.82 ± 2.76	6.99 ± 2.35	6.63 ± 2.42	0.25	6.67 ± 2.41	0.21
SBP/mmHg	147.15 ± 22.10	158.44 ± 21.87	146.73 ± 20.72	<0.01	147.94 ± 21.13	0.44
DBP/mmHg	83.49 ± 10.69	87.86 ± 9.14	83.94 ± 11.42	<0.01	84.35 ± 11.26	0.09
TG/(mmol/L)	1.82 ± 1.00	2.02 ± 1.15	1.88 ± 1.00	0.18	1.89 ± 1.01	0.13
TC/(mmol/L)	4.62 ± 1.02	4.48 ± 1.05	4.62 ± 1.06	0.51	4.61 ± 1.06	0.80
HDL-C/(mmol/L)	1.16 ± 0.28	1.05 ± 0.29	1.14 ± 0.26	<0.01	1.13 ± 0.26	0.02
LDL-C/(mmol/L)	2.57 ± 0.87	2.59 ± 0.72	2.54 ± 0.85	0.73	2.55 ± 0.84	0.49
胰岛素/(mmol/L) <sup>(1)</sup>	7.90 (7.64 ~ 8.16)	6.72 (5.00 ~ 8.77)	8.09 (7.59 ~ 8.57)	0.77	7.93 (7.43 ~ 8.45)	0.66
瘦素/(μg/mL) <sup>(1)</sup>	11.89 (11.10 ~ 12.65)	10.38 (7.86 ~ 13.44)	11.22 (10.12 ~ 12.28)	0.27	11.13 (10.14 ~ 12.17)	0.14
HOMA-IR <sup>(1)</sup>	2.24 (2.16 ~ 2.32)	1.97 (1.45 ~ 2.65)	2.22 (2.07 ~ 2.38)	0.26	2.19 (2.04 ~ 2.36)	0.12

注: (1) 几何均数(95% CI)

由表 4 可见,在 rs1137101 位点上,与 GG、GA 基因型相比,AA 基因型研究对象的 SBP、DBP、TG 较高,HDL-c 则较低。其余指标在三组间的差异

无统计学意义。将 GA 与 AA 组合并后,GA + AA 组 HDL-c 低于 GG 组,其余指标的差异无统计学意义。

表 4 rs1137101 不同基因型相关指标比较

Table 4 Genotype of rs1137101 with clinical indices correlated with MS

指标	GG (n = 1526)	AA (n = 44)	GA (n = 512)	P	AA + GA (n = 556)	P
BMI	26.44 ± 3.67	26.19 ± 2.82	26.73 ± 3.70	0.52	26.60 ± 3.66	0.37
腰围/cm	89.54 ± 9.76	88.70 ± 7.88	89.98 ± 9.52	0.55	89.88 ± 9.40	0.49
FBG/(mmol/L)	6.78 ± 2.74	7.14 ± 2.87	6.71 ± 2.35	0.57	6.74 ± 2.40	0.79
SBP/(mmHg)	146.85 ± 21.73	157.91 ± 19.22	148.19 ± 21.94	<0.01	148.96 ± 21.88	0.05
DBP/(mmHg)	83.64 ± 10.80	88.73 ± 10.04	83.74 ± 11.11	0.01	84.13 ± 11.11	0.36
TG/(mmol/L)	1.84 ± 0.98	2.29 ± 1.13	1.83 ± 1.06	0.01	1.86 ± 1.08	0.62
TC/(mmol/L)	4.63 ± 1.02	4.62 ± 0.90	4.58 ± 1.06	0.59	4.58 ± 1.05	0.32
HDL-C/(mmol/L)	1.17 ± 0.28	0.96 ± 0.21	1.12 ± 0.24	<0.01	1.11 ± 0.24	<0.01
LDL-C/(mmol/L)	2.57 ± 0.87	2.80 ± 0.59	2.54 ± 0.84	0.17	2.56 ± 0.82	0.86
胰岛素/(mmol/L) <sup>(1)</sup>	7.80 (7.53 ~ 8.05)	6.20 (4.22 ~ 9.12)	8.46 (7.95 ~ 8.98)	0.06	8.23 (7.69 ~ 8.82)	0.06
瘦素/(μg/mL) <sup>(1)</sup>	11.84 (11.12 ~ 12.54)	9.85 (7.63 ~ 12.59)	11.20 (10.12 ~ 12.35)	0.05	11.07 (9.96 ~ 12.15)	0.18
HOMA <sup>(1)</sup>	2.20 (2.12 ~ 2.29)	1.84 (1.19 ~ 2.77)	2.33 (2.17 ~ 2.50)	0.80	2.28 (2.13 ~ 2.46)	0.73

注: (1) 几何均数(95% CI)

#### 2.4 rs1137100 和 rs1137101 基因多态与 MS 的相关性分析

由表 5 可见,在 rs1137100 位点上,与 GG 型研究对象相比,GA 型、AA 型研究对象发生 MS 的风险分别为 1.23 和 2.32,但差异无统计学意义,即三种基因型发生 MS 的风险性相似。在校正性别和年龄以及进一步校正吸烟、饮酒和体力活动水平后,三种基因型之间差异无统计学意义。在 rs1137101 位点上,GA 型、AA 型研究对象与 GG

型研究对象发生 MS 的风险相似,三组之间差异无统计学意义。在校正性别和年龄以及进一步校正吸烟、饮酒和体力活动水平后,三组之间差异无统计学意义。

### 3 讨论

rs1137100 和 rs1137101 是瘦素受体基因常见的单核苷酸多态性位点,这些多态性位点与遗传背景密切相关,存在明显的种族差异<sup>[9-10]</sup>。

表5 rs1137100 和 rs1137101 基因型与 MS 的相关性  
Table 5 Association between rs1137100 and rs1137101 and MS

SNP 基因型	未调整		校正 1 <sup>(1)</sup>		校正 2 <sup>(2)</sup>	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
rs1137100						
GG	1.00		1.00		1.00	
GA	1.23	0.90 ~ 1.67	1.36	0.99 ~ 1.86	1.33	0.97 ~ 1.84
AA	2.32	0.83 ~ 6.44	2.66	0.95 ~ 7.50	2.69	0.96 ~ 8.08
GA + GG	1.00		1.00		1.00	
AA	2.18	0.79 ~ 6.05	2.43	0.87 ~ 6.81	2.71	0.96 ~ 7.67
rs1137101						
GG	1.00		1.00		1.00	
GA	1.15	0.74 ~ 1.79	1.14	0.74 ~ 1.76	1.03	0.66 ~ 1.63
AA	1.97	0.37 ~ 10.42	1.54	0.27 ~ 8.91	1.47	0.26 ~ 8.50
GG + GA	1.00		1.00		1.00	
AA	1.85	0.36 ~ 9.61	1.44	0.26 ~ 8.14	1.45	0.26 ~ 8.18

注: (1) 校正年龄和性别; (2) 校正年龄、性别、吸烟、饮酒和体力活动水平

rs1137100 A 等位基因频率在亚洲人群中约为 0.136 ~ 0.226, 欧洲人群中为 0.661 ~ 0.708<sup>[9]</sup>。rs1137101 A 等位基因频率在亚洲人群中约为 0.108 ~ 0.167, 欧洲人群中为 0.458 ~ 0.527<sup>[10]</sup>。本次研究中, 汉族老年人 rs1137100 A 等位基因频率为 0.181, rs1137101 A 等位基因频率为 0.144, 符合亚洲人群的分布特征。

国外多项研究表明 LEPR 基因多态性与胰岛素和血糖代谢<sup>[11]</sup>、胰岛素抵抗<sup>[11-12]</sup>和 2 型糖尿病相关<sup>[3,13]</sup>。但是有关 LEPR 基因多态性与代谢综合征的报道则较少, 且研究结果之间存在不一致性。VALLE-GOTTIEB 等<sup>[14]</sup>对巴西 98 例 MS 患者和 64 例健康者(年龄 ≥ 60 岁)进行病例对照研究, 结果发现与对照组比较, MS 组中 GG 基因型减少, AA 基因型增加, 即 rs1137101 基因多态性与 MS 具有相关性。KOMŞU-ÖRNEK 等<sup>[15]</sup>对土耳其 92 名肥胖儿童和 99 名瘦体质儿童(年龄 5 ~ 15 岁)进行研究, 结果发现, 基本测量数值(BMI 和腰臀比)、空腹血糖、胰岛素、瘦素和脂质水平在肥胖组和瘦体质组之间存在明显差异, 但 rs1137101 基因型频率或等位基因分布在肥胖组、肥胖合并代谢综合组及瘦体质组中没有差异。PYRZAK 等<sup>[6]</sup>对波兰 101 名肥胖儿童和 41 名健康儿童进行的研究发现, rs1137101 基因多态性与肥胖、瘦素水平、胰岛素抵抗和代谢异常没有相关性。BOUMAIZA 等<sup>[16]</sup>对突尼斯 160 名肥胖志愿者和 169 名非肥胖志愿者进行病例-对照研究, 结果发现 Gln223Arg(rs1137101) 基因多态性与代谢综合征和肥胖风险有相关性。

中国人群瘦素受体基因 SNPs 与肥胖、糖尿病和胰岛素抵抗的研究较多, 有关瘦素受体基因 SNPs 与代谢综合征相关性的研究较少, 且各研究

结果之间也存在不一致性。刘嘉月等<sup>[17]</sup>对 236 例 MS 患者和 251 例非 MS 患者[平均年龄为 (46.5 ± 9.6) 岁]的研究发现, 在北方汉族女性中, 瘦素受体基因 Gln223Arg 多态性与代谢综合征密切相关, 而在北方汉族男性中, 该位点的多态性与代谢综合征的关系不密切。李云霄等<sup>[18]</sup>对 100 例 MS 患者以及 96 例健康者研究发现, MS 组比非 MS 组的 AG + AA 基因型比例高 (P = 0.037), A 等位基因比例也高 (P = 0.023), 因此判断瘦素受体基因 Gln223Arg A 等位基因可能是代谢综合征的致病基因。陈海翎等<sup>[19]</sup>对 167 例 MS 患者和 216 名非 MS 患者(平均年龄为 34.9 ~ 61.4 岁)进行病例对照研究, 结果发现瘦素受体基因 Gln223Arg 多态性 A 等位基因携带者发生 MS 的风险增加, 是 G 等位基因的 3.302 倍<sup>[20]</sup>。

本研究结果显示汉族老年人代谢综合征组 BMI、腰围、血糖、血压、TG、TC、胰岛素、HOMA 和瘦素均显著高于正常对照组, HDL-C 显著低于正常对照组; rs1137100 和 rs1137101 位点 GG、AA、GA 基因型以及 A 等位基因频率在两组间分布相似; 两个位点 AA 基因型的 SBP 和 DBP 均较高, 提示 AA 基因型与高血压相关; GA + AA 基因型中 HDL-C 均较低, 提示 A 等位基因可能与血脂异常相关, 这与 TAKAHASHI-YASUNO 等<sup>[20]</sup>的研究发现一致; 两个位点 AA 型研究对象与 GA 型、GG 型研究对象发生 MS 的风险相似, 提示 rs1137100 和 rs1137101 基因多态性与汉族老年人代谢综合征没有相关性。该结果与 VALLE-GOTTIEB 等<sup>[14]</sup>的研究结果不一致, 其原因可能为这两个基因多态性存在着种族差异; 其次, KOMŞU-ÖRNEK 等<sup>[17]</sup>的研究也表明瘦素受体基因多态性与代谢综合征没有相关性, 说明代谢综合征受多因素、多

基因影响,单个基因的影响对其相对较小。

综上所述,本研究结果显示瘦素受体基因 rs1137100 和 rs1137101 多态性与中国大城市汉族老年人代谢综合征没有相关性,但可能与高血压或血脂异常相关。要阐明瘦素受体 rs1137100 和 rs1137101 位点基因多态与 MS 的关系,可通过增加大样本规模的研究进一步探索其相关性,或对特定种族人群进行 Meta 分析,以得出更明确的结论。

#### 参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20: S1-S37.
- [2] DARDENO T A, CHOU S H, MOON S H, et al. Leptin in human physiology and therapeutics [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2010, 31(3): 377-393.
- [3] 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.
- [4] OKADA T, OHZEKI T, NAKAQAWA Y, et al. Impact of leptin and leptin-receptor gene polymorphisms on serum lipids in Japanese obese children [J]. *Acta Paediatr*, 2010, 99(8): 1213-1217.
- [5] BENDER N, ALLEMANN N, MAREK D, et al. Association between variants of the leptin receptor gene (LEPR) and overweight: a systematic review and analysis of the CoLaus study [J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e26157.
- [6] PYRZAK A, WISNIEWSKA A, KUCHARSKA M, et al. No association of LEPR Gln223Arg polymorphism with leptin, obesity or metabolic disturbances in children [J]. *Eur J Med Res*, 2009, 14(suppl 4): 201-204.
- [7] 王陇德. 中国居民营养与健康状况调查报告之一: 2002 综合报告 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 4-5.
- [8] ALBERTI K G, ECKEL R H, GRUNDY S M, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity [J]. *Circulation*, 2009, 120(16): 1640-1645.
- [9] Reference SNP (refSNP) Cluster Report: rs1137100 [R/OL]. [2015-07-15] [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp\\_ref.cgi?rs=1137100](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1137100).
- [10] Reference SNP (refSNP) Cluster Report: rs1137101 [R/OL]. [2015-07-15] [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp\\_ref.cgi?rs=1137101](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1137101).
- [11] WAUTERS M, MERTENS I, RANKINEN T, et al. Leptin receptor gene polymorphisms are associated with insulin in obese women with impaired glucose tolerance [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(7): 3227-3232.
- [12] CHIU K C, CHU A, CHUANG L M, et al. Association of leptin receptor polymorphism with insulin resistance [J]. *Eur J Endocrinol*, 2004, 150(5): 725-729.
- [13] HAN H R, RYU H J, CHA H S, et al. Genetic variations in the leptin and leptin receptor genes are associated with type 2 diabetes mellitus and metabolic traits in the Korean female population [J]. *Clin Genet*, 2008, 74(2): 105-115.
- [14] VALLE-GOTTLIEB M G, BODANESE L C, ARAUJO LEITE L E, et al. Association between the Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor and metabolic syndrome in free-living community elderly [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2009, 7(4): 341.
- [15] KOMŞU-ÖRNEK Z, DEMIREL F, DURSUN A, et al. Leptin receptor gene Gln223Arg polymorphism is not associated with obesity and metabolic syndrome in Turkish children [J]. *Turk J Pediatrics*, 2012, 54(1): 20-24.
- [16] BOUMAIZA I, OMEZZINE A, REJEB J, et al. Relationship between leptin G2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms and obesity and metabolic syndrome risk in Tunisian volunteers [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2012, 16(7): 726-733.
- [17] 刘嘉月, 向红丁. 瘦素受体基因 Gln223Arg 多态性及血清瘦素与代谢综合征相关性研究 [J]. *中华医学杂志*, 2006, 86: 27-28.
- [18] 李云霞, 纪霞, 高俊杰. 瘦素基因-2548A/G 和瘦素受体基因 Gln223Arg 位点多态性与哮喘和代谢综合征的关系 [J]. *中国免疫学杂志*, 2014, 30(11): 1467-1476.
- [19] 陈海翎, 邓丽丽, 李菊芬. 瘦素受体基因 Gln223Arg 多态性与代谢综合征患者胰岛素抵抗的相关性 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 9(7): 754-758.
- [20] TAKAHASHI-YASUNO A, MASUZAKI H, MIYAWAKI T, et al. Leptin receptor polymorphism is associated with serum lipid levels and impairment of cholesterol lowering effect by simvastatin in Japanese men [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2003, 62(3): 169-175.

收稿日期: 2015-08-03