

瘦素受体基因 Lys109Arg 多态性与慢性阻塞性肺疾病营养状况的关系

陈鹤峰 李向阳[△] 朱汉民 缪应新 甘洁明 洪慰麟

(上海复旦大学附属华东医院 上海 200040)

摘要 目的 探讨瘦素受体基因 Lys109Arg 多态性与慢性阻塞性肺疾病营养状况的关系。对象与方法 观察 159 例 COPD 稳定期患者及 110 例健康对照者体重指数(BMI)、理想体重百分比(NW%)、三头肌皮皱厚度(TSF)、上臂中点臂围(MAC)、血清白蛋白(ALB)、总淋巴细胞(LYM)等营养参数,将 COPD 组分为营养不良组(COPD1 组)68 例, COPD 非营养不良组(COPD2 组)91 例。用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定血清瘦素水平,采用聚合酶链式反应及连接酶检测反应方法(PCR-LDR)测定瘦素受体 Lys109Arg 多态性的基因型。结果 :COPD1 组 Lys109Arg 基因型 GG、GA 及 AA 的频率分别为 0.838、0.147 和 0.015 ,G 和 A 等位基因分别为 0.912 和 0.088 ;COPD2 组 Lys109Arg 基因型 GG、GA 及 AA 的频率分别为 0.67、0.319 和 0.011 ,G 和 A 等位基因分别为 0.83 和 0.17 ;对照组 Lys109Arg 基因型 GG、GA 及 AA 的频率分别为 0.7、0.273 和 0.027 ,G 和 A 等位基因分别为 0.841 和 0.159 ;COPD1 组 Lys109Arg 基因型及等位基因频率与 COPD2 组和对照组比较差异有显著性 ;COPD2 组和对照组比较差异无显著性。GG 型受试者血清瘦素水平低于 A/G 型 +AA 型(39.08± 15.79ng/ml vs 43.29± 17.25ng/ml) ,但差异无统计学意义。结论 :瘦素受体基因 Lys109Arg 多态性可能与 COPD 营养状况相关。

关键词 :慢性阻塞性肺疾病 ;瘦素 ;瘦素受体 ;基因多态性

中图分类号 R563 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2012)15-2842-05

Study on Relationship between Leptin Receptor Gene Polymorphism Lys109Arg and Nutriture of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

CHEN He-feng, LI Xiang-yang[△], ZHU Han-min, MIAO Ying-xin, GAN Jie-ming, HONG Wei-lin

(Department of Respiratory, HuaDong Hospital of Shanghai, Affiliated Fudan University, Shanghai 200040, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the association between Leptin Receptor Gene polymorphism Lys109Arg and nutriture of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Methods:** A hundred and fifty-nine COPD patients in stable stage and a hundred and ten normal controls were studied. Nutritional parameters, including body mass index (BMI), percentage of normal body mass (NM%), triceps skin-fold thickness(TSF), mid-upper arm circumference(MAC), serum album(ALB), total lymphocyte counts(LYM) were determined. COPD patients were divided into malnutrition group (group 1) and non-malnutrition group (group 2) according to the nutrition parameter. Serum leptin levels were measured by ELISA. The frequencies of genotype and allele single nucleotide polymorphism of leptin receptor gene (Lys109Arg) were detected and compared with polymerase chain reaction-ligase detection reaction. **Results:** In patients of COPD with malnutrition, the frequencies of genotype GG, GA, and AA were 0.838, 0.147 and 0.015 respectively, while those in patients of COPD without malnutrition were 0.67, 0.319 and 0.011 respectively, while those in controls were 0.7, 0.273 and 0.027; the allele frequencies of G and A in patients of COPD with malnutrition were 0.912 and 0.088, while those in patients of COPD without malnutrition were 0.83 and 0.17, while those in controls were 0.841 and 0.159. Significant differences were detected in genotypes and allele frequencies of Lys109Arg between COPD1 subjects, COPD2 subjects and controls, but there was no obvious difference between COPD2 subjects and controls. And there were no significant difference in leptin levels between GG, A/G and AA genotype. **Conclusion:** Results suggests that LEPR Lys109Arg polymorphism is possibly associated with nutriture of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; Leptin; Leptin receptor; Gene polymorphisms

Chinese Library Classification(CLC): R563 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)15-2842-05

慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者常存在体重减轻和营养不良。营养不良是 COPD 患者预后不良的独立影响因素^[1-2]。瘦素是一个包含 146 个氨基酸,相对分子质量为 16 000 的单链蛋

白质,具有参与调节摄食、能量代谢、激素分泌等功能^[3],主要通过与中枢及外周瘦素受体结合来对全身能量代谢发挥调节作用^[4]。研究表明瘦素受体基因单核苷酸多态性与肥胖、糖尿病等相关^[5]。Lys109Arg 多态性与能量代谢关系密切。而目前未有瘦素受体基因多态性对 COPD 患者营养状况影响的研究。本研究针对 COPD 患者人群,检测其瘦素受体基因多态性与

[△]通讯作者:李向阳,女,主任医师,研究方向为肺部肿瘤的综合诊治

(收稿日期 2012-02-15 接受日期 2012-03-13)

COPD 患者营养状况的关系。

1 对象

1.1 研究对象

1.1.1 COPD 组 选取我院定期随访的稳定期 COPD 患者 159 例,其中男 116 例,女 43 例,平均年龄(64.8± 8.9)岁。诊断均符合中华医学会呼吸分会制定的诊断标准^[6],病情稳定至少四周以上。入选患者均为汉族人,有以下情况予以剔除:(1)糖尿病。(2)甲状腺功能紊乱。(3)恶性肿瘤。(4)结缔组织病。(5)终末期肝肾疾病。

分组: COPD 营养不良组 (COPD 1 组,符合下列 2 项或 2 项以上者^[7]: BMI<20kg/m²,理想体重百分比(NW%)<90%,肱三头肌皮皱厚度(TSF)<10mm,上臂中点臂围(MAMC)<24cm,血清白蛋白 (ALB)<35g/L,总淋巴细胞计数 (LYM)<1.2×10⁹/L,共 68 例,男 49 例,女 19 例,平均年龄 65.3± 8.3 岁,其余归入 COPD 非营养不良组(COPD2 组,共 91 例,男 67 例,女 24 例)平均年龄 64.3± 9.1 岁。

1.1.2 对照组 同期年龄、性别相仿的门诊体检的健康者作为对照组。共 110 例,男 79 例,女 31 例。平均年龄(64± 7)岁,均为汉族。COPD 组和对照组在年龄、性别上无明显差异。

2 方法

2.1 人体参数测定

体重指数(BMI)=体重(公斤)/身高²(米²)。身高为赤足高度(精确到 1cm),体重为含内衣(单衣)重量(精确到 0.5kg)。NW%=(实测体重/理想体重)×100%;肱三头肌皮皱厚度(TSF):被测者手臂自然下垂,测试者以左手拇指与另 4 指将其上臂背侧中点上 2cm 处的皮下脂肪提起成褶皱,用皮脂厚度计测量肱三头肌皮皱厚度。上臂肌围(MAMC)测量:上臂自然下垂,于肘关节至肩关节连线中点处,以软尺环绕测上臂径围(MAC)3 次,取其平均值,计算 MAMC(MAMC=MAC-0.314XTSF)。

2.2 血清瘦素测定

取清晨空腹静脉血 3 mL,离心分离血清,-80℃冷冻保存待检。由美国 Headquarter 公司提供人类瘦素测定试剂盒(Kit),采用 ELISA 法测定所有受检对象血清瘦素水平,具体操作步骤严格按照试剂盒说明书要求操作。

2.3 瘦素受体基因 Lys109Arg 多态性分析

2.3.1 DNA 提取 取外周静脉血 3ml 置入 EDTA 抗凝管中,-80℃冰箱保存。利用介质纯化法提取白细胞 DNA。

2.3.2 聚合酶链反应 (PCR) 扩增 用生物学软件 primer3 设计 PCR 引物,以 50ng DNA 为模板在反应容积 20μL 内进行 PCR 扩增,PCR 反应体系是 20μL 体系,引物分别为:上游引物 TCGGAGTGAGCAAGATAGAAA;下游引物 GCTAATGCT-TACCTATTTGTTGAAAA。PCR 扩增条件为:95℃预变性 15 分钟,94℃变性 30 秒,59℃退火 1 分钟,72℃延伸 1 分钟,共 35 个循环,72℃末次延伸 7 分钟;反应结束后,用 3%琼脂糖凝胶电泳观察 PCR 的扩增产物片段为 110 bp。PCR 扩增产物与 LDR 探针杂交,在连接酶作用下形成含荧光标记的 LDR 产物(LDR 反应条件:95℃预变性 2 分钟,94℃变性 30 秒,60℃退火 2 分钟,共 35 个循环)。LDR 反应产物在 ABI PRISM 377 测序仪下测序。

2.4 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计分析软件进行数据的统计学处理。用 X² 检验分析比较两组间数据,用 X² 检验验证基因型分布频率是否符合 Hardy-Weinberg 平衡定律。用方差分析比较多组间数据。两组间数据比较采用独立样本间的 t 检验。以 P<0.05 为有统计学意义。

3 结果

3.1 三组间营养状况比较

COPD1 组、COPD2 组及对照组的年龄和性别构成比较差异无统计学意义(P 均>0.05),但 3 组各项营养参数的比较:COPD1 组 BMI、NW%、TSF (mm)、MAC (mm)、ALB (g/L)、LYM (X10⁹)与 COPD2 组和对照组相比差异均有显著性(P<0.01),而 COPD2 组与对照组比较差异无显著性(P 均>0.05),详见表 1。

表 1 各组一般情况比较
Table 1 General compared in three groups

	COPD1 Group n=68	COPD2 Group n=91	Control Group n=110
BMI	19.41± 2.62* △	23.55± 3.15	23.46± 2.26
NW%	87.38± 13.7* △	110.65± 16.3	110.3± 16.9
TSF(mm)	9.74± 1.94* △	12.34± 2.11	12.54± 1.99
MAC(mm)	224.21± 13.81* △	249.03± 20.48	254.01± 18.61
ALB(g/L)	32.59± 2.52* △	38.62± 3.47	39.98± 5.3
LYM (X10 ⁹)	1.06± 0.36* △	1.59± 0.44	1.65± 0.53

注:与 COPD2 组比较,*表示 P<0.01,与对照组比较,△表示 P<0.01。

Note: *P<0.01 COPD 1 group compared with COPD 2 group; △P<0.01 COPD 1 group compared with control group.

3.2 瘦素受体基因 Lys109Arg 多态性与 COPD 营养状况的关系

3.2.1 瘦素受体 Lys109Arg 基因 PCR 扩增产物及各种基因表

型 PCR 扩增产物长度为 110bp。PCR 扩增产物与 LDR 探针杂交,在连接酶作用下形成含荧光标记的 LDR 产物。当瘦素受体基因 Lys109Arg 为纯合子 AA 型时,经测序仪测得长度为

110bp 的片段(见图 1),当瘦素受体基因 Lys109Arg 为杂合子 A/G 型时,测得 110bp 和 112bp 的两个片段(图 2),如瘦素受

体基因 Lys109Arg 为纯合子 GG 型时,则测得 112bp 的片段(图 3)。



图 1 瘦素受体基因第 109 位 AA 纯合子
Fig. 1 Lys109ArgAA

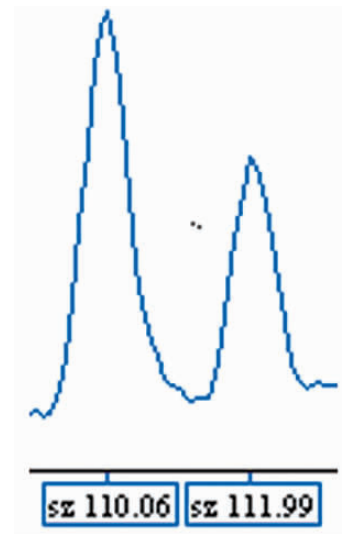


图 2 瘦素受体基因第 109 位 A/G 杂合子
Fig. 2 Lys109ArgA/G

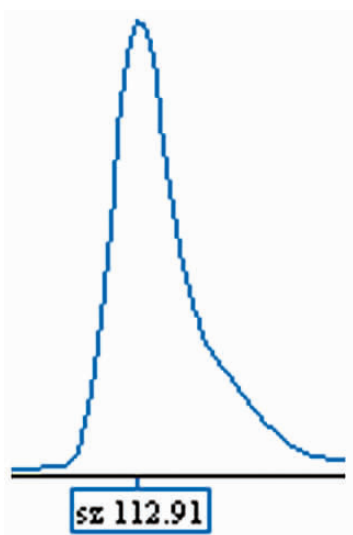


图 3 瘦素受体基因第 109 位 GG 纯合子
Fig. 3 Lys109ArgGG

3.2.2 瘦素受体基因 Lys109Arg 多态性 269 例受试者中,GG 型最多 A/G 型次之 AA 型最少。GG、GA、AA 基因型频率分别为 0.725 及 0.256,0.019,G 及 A 等位基因频率分别为

0.853 和 0.147,以 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验各基因型分布符合遗传平衡,其基因频率分布具有群体代表性。

3.2.3 各组瘦素受体基因 Lys109Arg 的比较 COPD1 组 Lys109Arg 基因型 GG、GA 及 AA 的频率分别为 0.838、0.147 和 0.015,G 和 A 等位基因分别为 0.912 和 0.088,COPD2 组 Lys109Arg 基因型 GG、GA 及 AA 的频率分别为 0.67、0.319 和 0.011,G 和 A 等位基因分别为 0.83 和 0.17;对照组 Lys109Arg 基因型 GG、GA 及 AA 的频率分别为 0.7、0.273 和 0.027,G 和 A 等位基因分别为 0.841 和 0.159;COPD1 组 Lys109Arg 基因型及等位基因频率与 COPD2 组比较差异有显著性 ($\chi^2=6.199$, $P<0.05$),和对照组比较差异也有显著性 ($\chi^2=4.315$, $P<0.05$; $\chi^2=4.096$, $P<0.05$),而 COPD2 组和对照组比较差异无显著性 ($\chi^2=0.495$, $P>0.05$; $\chi^2=0.032$, $P>0.05$)。Lys109Arg 基因频率和等位基因分布见表 2。

3.3 不同瘦素受体 Lys109Arg 基因型血清瘦素水平比较

由于 AA 基因型频率仅占 0.019,故作统计学分析时将 AA 基因型与 AG 基因型合并处理。Lys109Arg 基因型中 GG 型血清瘦素为 39.08 ± 15.79 ng/mL,A/G 型 + AA 型血清瘦素为 43.29 ± 17.25 ng/mL,两组血清瘦素相比,A/G 型 + AA 型 > GG 型,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 瘦素受体 Lys109Arg 基因型频率和等位基因分布

Table 2 Leptin receptor Lys109Arg genotypes and allele frequencies distribution

Group	n	Genotypes frequencies(%)			Allele frequencies(%)	
		GG	A/G	AA	G	A
COPD1	68	57(83.82)	10(14.71)	1(1.47)	124(91.17)	12(8.83)
COPD2	91	61(67.03)	29(31.87)	1(1.1)	151(82.97)	31(17.03)
Control	110	77(70)	30(27.27)	3(2.73)	184(84.09)	36(15.91)

注:1 组为营养不良组,2 组为非营养不良组。

Note: Group 1 were COPD with malnutrition, Group 2 were COPD without malnutrition.

3 讨论

COPD 存在包括营养不良、全身炎症反应在内的多种系统性损害(systemic effects)。目前关于 COPD 营养不良的分子机制尚未完全阐明,有研究认为^[8-10]瘦素-细胞因子的联合作用,是造成 COPD 患者消瘦和营养不良及对营养支持反应效果差的原因之一。瘦素通过作用于相应的瘦素受体为营养水平提供一个正确的循环信号,而这一信号在下丘脑和外周组织中被感受,从而参与摄食等生理功能的调节^[11],在调节能量平衡,维持体脂相对稳定方面发挥重要作用。瘦素受体由 1165 个氨基酸组成,是瘦素的高亲和力受体,是瘦素发挥作用的重要中介物质。瘦素受体的结构和功能的改变直接影响着瘦素的生物学功能。人类的瘦素受体基因的多态性来自于基因序列中的单碱基变异。迄今为止,已经发现多种瘦素受体基因多态性^[12-13]。Matsuoka 等^[14]应用 PCR 技术对瘦素受体基因 2-20 外显子进行扩增测序分析发现 7 种核苷酸顺序变异,分别是 Lys109Arg、Gln223Arg、Ser343Ser、Ser492Thr、Lys656Asn、Ala976Asp、Pro1019Pro,其中第 109、223、976、1019 位基因变异频率较高。Van Rosum 等^[15]研究认为 Lys109Arg 变异对瘦素受体功能有修饰作用,影响了瘦素的生理作用,并对体重增加的易感性增加^[16]。多项荟萃分析发现瘦素受体 Lys109Arg 基因多态性与肥胖的相关性其 OR 值为 1.05(95% CI:0.89, 1.23)^[17]。

本研究显示瘦素受体 Lys109Arg 基因 GG、GA、AA 基因型频率分别为 0.725、0.256 及 0.019,G 及 A 等位基因频率分别为 0.853 和 0.147,基因型频率分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡。此与文献报道的日本人频率^[14](G 及 A 等位基因频率分别为 0.838 和 0.162)相接近。并与韩国及我国浙江、吉林地区^[18-19]基因频率分布相似,提示该等位基因频率分布在亚洲人种中保持一致。

我们的研究结果显示 COPD 营养不良组瘦素受体 Lys109Arg 基因 GG 型频率及 G 等位基因频率明显高于对照组及 COPD 非营养不良组,而 AA、AG 型频率及 A 等位基因频率明显低于对照组及 COPD 非营养不良组。其 Lys109Arg 基因 G→A 变异明显低于对照组及 COPD 非营养不良组,笔者推断 Lys109Arg 位点的基因变异与否可能与 COPD 营养不良的发生相关。其发病机制可能是:当瘦素受体基因发生 G→A 变异时,造成了瘦素受体编码氨基酸的变化--氨基酸由赖氨酸(Lys)转换为精氨酸(Arg),其基因产物(瘦素受体)的结构可能发生变化,虽血清瘦素浓度未受影响,却可能使其不能与瘦素正常结合或致使瘦素受体对信号不敏感,导致瘦素不能正常发挥其抑制食欲、促进能量消耗的生物学作用^[20]。在正常人中可能导致肥胖的发生,而在 COPD 病人中则可能阻碍了营养不良的发生。当然,其确切机制还需进一步研究验证。同时,COPD 合并营养不良的发生是基因、COPD 疾病状态和环境因素共同作用的结果,三者在 COPD 合并营养不良的发生和发展过程中均发挥着不可或缺的作用。而瘦素受体基因多态性与 COPD 营养状况的研究将为 COPD 营养不良的防治提供新的理论基础。

综上所述,本次研究发现瘦素受体基因 Lys109Arg 多态性与 COPD 营养不良可能存在关联,并且 A 等位基因可能是 COPD 营养不良发生的保护因子。但由于瘦素受体基因结构复

杂,变异多样,且具有种族差异,对其与肥胖、COPD 营养状况的关系,以及瘦素信号传递机制、基因表达调控等,尚有待于更深入的研究。

参考文献(References)

- [1] 王海劲,陈永华,李先.营养状态对慢性阻塞性肺疾病急性加重期病情及预后的影响[J].河北医药,2011,33(8):1166-1167
Wang Hai-jing, Chen Yong-hua, Li Xian. The affection of nutritional status with exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and prognosis[J]. Hebei Medical and Pharmaceutical Journal, 2011, 33(8):1166-1167(In Chinese)
- [2] Schols AMWJ, Slangen J, Volovics L, et al. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157(6):1791-1797
- [3] Zhang X, Zhang G, Zhang H, et al. Hypothalamic IKKbeta/NF-kappaB and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity[J]. Cell, 2008, 135(1):20-22
- [4] Burcelin R. Leptin and resistin: master enemy adipokines unified in brain to control glucose homeostasis [J]. Endocrinology, 2008, 149: 443-444
- [5] 应俊,肖伟,潘若望,等.瘦素受体基因 Pro1019Pro 变异与浙南地区 2 型糖尿病的相关性研究[J].中国微循环, 2009, 13(5):329-332
Ying Jun, Xiao Wei, Pan Ruowang, et al. Study on the Relationship Between the Variation of Pro1019Pro in Leptin Receptor Gene and Type 2 Diabetes of "Han" Population in Zhenan Areas [J]. J Chin Microcirc, 2009, 13(5):329-332(In Chinese)
- [6] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007 年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(1):8-17
Chinese Medical Association Pulmonology Branch. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Guideline[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2007, 30(1):8-17(In Chinese)
- [7] 林江涛,翁心植主编.慢性阻塞性肺疾病与肺源性心脏病[M].北京:北京出版社, 1999:366-381
Lin Jiang-tao, Weng Xin-zhi. Chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary heart disease [M]. Bei Jing: Beijing Press, 1999: 366-381(In Chinese)
- [8] Schols AM, Creutzberg EC, Buurman WA, et al. Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with COPD[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 160(4):1220-1226
- [9] 顾雪峰,沈宏韬,翁翠萍,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者饮食摄入与瘦素及全身炎症状况的关系[J].安徽医药, 2008, 12(1):36-37
Gu Xue-feng, Shen Hong-tao, Weng Cui-ping, et al. The relationship between nutritional state and serum leptin as well as systemic inflammatory response during acute exacerbation of COPD[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2008, 12(1):36-37(In Chinese)
- [10] 施劲东,邓星奇,李善群,等.血清瘦素、肿瘤坏死因子和甲状腺激素在慢性阻塞性肺病患者营养不良发生中的意义[J].中国临床医学, 2008, 15(4):489-492
Shi Jin-dong, Deng Xing-qi, Li Shan-qun, et al. Relationship between Malnutrition and Serum Leptin, Thyroid Hormones and Tumor Necrosis Factor Levels in Patients with Chronic Obstructive

- Pulmonary Disease [J]. Clinical Medical Journal of China, 2008,15 (4):489-492 (In Chinese)
- [11] 郭春丽.瘦素与其他摄食信号在肥胖调节中的相互作用[J].安徽医药, 2010,14(9):1098-1100
- Guo Chun-li. Interactions between leptin and other feeding-related signals in adiposity control [J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2010,14(9):1098-1100 (In Chinese)
- [12] 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, 2002,86(7):3227
- [13] Woo HY, Park H, Ki CS, et al. Relationships among leptin, leptin receptor gene polymorphisms and breast cancer in Korea [J]. Cancer Lett, 2006,237(1):137
- [14] Matsuoka N, Ogawa Y, Hosoda K, et al. Human leptin receptor gene in obese Japanese subjects: evidence against either obesity-causing mutations or association of sequence variants with obesity [J]. Diabetologia, 1997,40(10):1204-1210
- [15] Van Rossum CT, Hoebee B, van Baak MA, et al. Genetic variation in the leptin receptor gene, leptin and weight gain in young Dutch Adults [J]. Obes Res, 2003,11(3):377-386
- [16] Van Rossum CT, Hoebee B, Seidell JC, et al. Genetic factors as predictors of weight gain in young adult Dutch men and women [J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 2002,26(4):517-528
- [17] Paracchini V, Pedotti P, Taioli E. Genetics of Leptin and Obesity: A HuGE Review [J]. Am J Epidemiology, 2005,162(2):101-114
- [18] 陈韶华, 厉有名, 姜玲玲, 等. 瘦素受体基因 Lys109Arg 多态性与非酒精性脂肪性肝病的关系 [J]. 中华肝脏病杂志, 2006,6(14):453-455
- Chen Shao-hua, Li You-ming, Jiang Ling-ling, et al. Evaluation of leptin receptor Lys109Arg polymorphisms in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. Chin J Hepatol, 2006,6 (14):453-455 (In Chinese)
- [19] 丁百静, 朴云峰, 关英会, 等. 瘦素受体基因 Lys109Arg 多态性与慢性肝病的关系 [J]. 临床内科杂志, 2007,12(24):840-842
- Ding Bai-jing, Piao Yun-feng, Guan Ying-hui, et al. An investigation of the relationship between receptor gene Lys109Arg polymorphisms and patients with chronic liver disease [J]. J Clin Intern Med, 2007,12(24):840-842 (In Chinese)
- [20] 刘长云, 王永芹, 刘红英, 等. 肥胖儿童瘦素受体基因外显子 3057 位 G→A 突变及其临床意义 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2004,21(3):252-256
- Liu Chang-yun, Wang Yong-qin, Liu Hong-ying, et al. Relationship of variation 3057 G-A of exon leptin receptor gene to lipid metabolism and fat distribution of children with obesity [J]. Chin J Med Genet, 2004,21(3):252-256 (In Chinese)

(上接第 2838 页)

- [12] 张志军, 吴利平, 万群, 等. 缺血再灌注对大鼠神经元与星形胶质细胞的影响 [J]. 神经解剖学杂志, 2005,21(6):611-614
- Zhang Zhi-jun, Wu Li-ping, Wan Qun, et al. Effects of the Middle Cerebral Artery Occlusion/Reperfusion on Neurons and Astrocytes in the Cerebral Cortex of rats [J]. Chinese Journal of Neuroanatomy, 2005,21(6):611-614
- [13] Chen Y, Swanson RA. Astrocytes and brain injury [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2003,23:137-149
- [14] Wang Wen-lan, Li Jin-sheng, Chang Yao-ming, et al. Effects of immune reaction in rats after acute carbon monoxide poisoning [J]. Undersea Hyperb Med, 2011,38(4):239-246
- [15] Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system [J]. Science, 1992,255:1707-1710
- [16] Ciccolini F. Identification of two distinct types of multipotent neural precursors that appear sequentially during CNS development [J]. Mol Cell Neurosci, 2001,17(5):895-907
- [17] Thom SR, Bhopale VM, Fisher D. Hyperbaric oxygen reduces delayed immunemediated neuropathology in experimental carbon monoxide toxicity [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2006,213:152-159
- [18] Yang JT, Chang CN, Lee TH, et al. Hyperbaric oxygen treatment decreases post-ischemic neurotrophin-3 mRNA down-regulation in the rat hippocampus [J]. Neuro report, 2001,12(16):3589-3592
- [19] 余海, 田润兰, 潘小雯, 等. 高压氧治疗在神经修复与再生过程中的作用及分子学机制 [J]. 现代康复, 2001,5(3):44-48
- Yu Hai, Tian Run-lan, Pan Xiao-wen, et al. The effect of hyperbaric oxygen therapy on recovery and regeneration of nerve and molecular mechanism [J]. Modern Rehabilitation, 2001,5(3):44-48
- [20] Nakatomi H, Kuriu T, Okabe S, et al. Regeneration of hippocampal pyramidal neurons after ischemic brain injury by recruitment of endogenous neural progenitors [J]. Cell, 2002,110(4):429-441