doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.01.036

瘦素受体与载脂蛋白 E 基因型对肥胖儿童血脂的影响 *

肖子玉[1] 季加芬[2] 朱海玲[2] 赵吉省[1] 刘长云[1△]

（1 潍坊医学院临床学院 山东 潍坊 261000；2 潍坊医学院附属医院儿科 山东 潍坊 261000）

摘要 目的：探讨瘦素受体(LEP-R)外显子突变与载脂蛋白 E(ApoE)基因型对肥胖患儿血脂的影响。**方法：**选择肥胖儿童(肥胖组)115 例和非肥胖的健康儿童(健康组)84 例为研究对象，空腹 12 h 后抽取患儿静脉血，测定血清甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。采用聚合酶链式反应 - 限制性片段多态性(PCR-RFLP)方法及聚丙烯凝胶电泳分析 LEP-R 第 20 外显子的基因型及突变频率、ApoE 基因型。**结果：**LEP-R 基因共发现 3 种基因型，即 G/G、G/A、A/A 型。与健康组儿童相比，肥胖组患儿 LEP-R 基因第 20 外显子 G A 突变概率上升。与 G/G 基因型比较，A/A 基因型肥胖儿童血清 TG、LDL-C 水平升高和 HDL-C 水平下降（$P<0.05$），G/A 基因型肥胖儿童的 HDL-C 水平下降（$P<0.05$）；肥胖组及健康组儿童 ApoE 等位基因以 ε3 型常见，肥胖组儿童 ε4 基因检出率高于健康组儿童（$P<0.05$）。与 ApoE 基因型 ε3 型肥胖儿童比较，ε2 型肥胖儿童血清中的 TC、LDL-C 水平下降，HDL-C 水平升高（$P<0.05$），ε4 型肥胖儿童血清 TC、TG、LDL-C 水平升高（$P<0.05$）；在 G/A 型肥胖儿童中，携带 ε4 型的肥胖儿童血清中 TG、LDL-C 水平高于非 ε4 型（$P<0.05$）；在 A/A 型肥胖儿童中，携带 ε4 型 ApoE 基因的肥胖儿童血清中 TC、TG、LDL-C 水平高于非 4 型，血清 HDL-C 水平低于非 ε4 型（$P<0.05$）。**结论：**LEP-R 基因型可影响肥胖儿童血脂水平，A/A 型 LPE-R 基因儿童更易发生血脂异常。肥胖儿童 ApoE 基因型多变，ε4 基因频率升高，且影响肥胖儿童脂类代谢，A/A 型 LEP-R 基因同时携带 ApoE ε4 等位基因的肥胖儿童更容易发生血脂异常。

关键词：瘦素受体基因；脂质代谢；载脂蛋白 E 基因；肥胖儿童

中图分类号：R589.2；R723.14 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2023)01-182-05

Effects of Leptin Receptor and Apolipoprotein E Genotype on Blood Lipids in Obese Children*

XIAO Zi-yu[1], JI Jia-fen[2], ZHU Hai-ling[2], ZHAO Ji-xing[1], LIU Chang-yun[1△]

(1 Clinical College of Weifang Medical College, Weifang, Shandong, 261000, China;

2 Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Weifang Medical College, Weifang, Shandong, 261000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of leptin receptor (LEP-R) exon mutation and apolipoprotein E (ApoE) genotype on blood lipids in obese children. **Methods:** 115 obese children (obese group) and 84 non-obese healthy children (healthy group) were selected as the study subjects. The venous blood of the children was drawn after 12 hours of fasting. The serum triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) concentrations were measured. Polymerase chain reaction restriction fragment polymorphism (PCR-RFLP) method and polypropylene gel electrophoresis were used to analyze the genotype, mutation frequency and APOE genotype of exon 20 of LEP-R. **Results:** Three genotypes of LEP-R gene were found, namely G/G, G/A and A/A. Compared with healthy children, the probability of G A mutation in exon 20 of LEP-R gene increased in obese children. Compared with G/G genotype, serum TG and LDL-C levels were increased and HDL-C levels were decreased in obese children with A/A genotype ($P<0.05$). The HDL-C level in obese children with G/A genotype was decreased ($P<0.05$). Type ε3 of ApoE allele was common in children in obese group and healthy group. The detection rate of ε4 genes in children in obese group was higher than that in children in healthy group ($P<0.05$). Compared with type ε3 of ApoE genotype obese children, the serum TC and LDL-C levels in type ε2 obese children were decreased, and the HDL-C level was increased ($P<0.05$), and the serum TC, TG and LDL-C levels in type 4 obese children were increased ($P<0.05$). Among G/A obese children, the serum TG and LDL-C levels in carrying type ε4 obese children were higher than those non-type ε4 ($P<0.05$). In type A/A obese children, the serum TC, TG and LDL-C levels in carrying type ε4 ApoE gene obese children were higher than those in non-type ε4 ApoE gene, and the serum HDL-C level was lower than that in non-type ε4 ApoE gene ($P<0.05$). **Conclusions:** LEP-R genotype can affect the blood lipid level of obese children, and children with type A/A LPE-R genotype are more prone to dyslipidemia. The ApoE genotype of obese children is variable, and the frequency

* 基金项目：山东省医药卫生科技发展计划项目(2015QZ0018)

作者简介：肖子玉(1996-)，女，硕士研究生，研究方向：小儿遗传和优生，E-mail: ziyu0567@163.com

△ 通讯作者：刘长云(1955-)，男，硕士，主任医师，研究方向：小儿遗传和优生，E-mail: changyun1@163.com

(收稿日期：2022-03-26 接受日期：2022-04-22)

of ε4 genes is increased, which affects the lipid metabolism of obese children. Obese children who carry ApoE 4 alleles in the type A/A LPE-R gene are more likely to have dyslipidemia.

Key word: Leptin receptor genotype; Lipid metabolism; Apolipoprotein E genotype; Obese children

Chinese Library Classification(CLC): R589.2; R723.14 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2023)01-182-05

前言

随着社会发展，儿童肥胖越来越引起全球范围的重视，同时也是21世纪严重的公共卫生挑战之一[1]。在过去的四五十年中，全球范围内儿童肥胖率增加了至少8倍[2]。肥胖的病因学中存在明显的遗传因素，遗传性的可能为40%-70%[3]。肥胖的发生增加了糖尿病、心脑血管疾病甚至癌症的发病率，因此，儿童肥胖得到了临床儿科医师的密切关注。研究表明，肥胖症属于一种多基因遗传性疾病，瘦素受体（LEP-R）基因、载脂蛋白E（ApoE）基因已成为近年来国内外的研究热点[4,5]。LEP-R基因是瘦素的高亲和力受体，属于I类细胞因子超家族，其主要分布在大脑脉络丛，且在脂肪组织、胰岛细胞表面、下丘脑、肝脏、肾脏等均有分布[6,7]。ApoE基因位于人类第19号染色体上，根据组合方式能够构成6种基因型，其基因的多态性可能与多种疾病发生和发展密切相关，如脑胶质瘤、心脑血管疾病等[8,9]。研究表明[10]，肥胖儿童存在明显的脂代谢异常，故本研究通过探讨LEP-R基因外显子突变及ApoE基因型对肥胖患儿血脂的影响，从基因层面对儿童肥胖的发生及预防提供理论依据，现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2019年8月-2021年7月于潍坊医学院附属医院门诊就诊、住院的肥胖儿童115例（肥胖组），其中女52例，男63例，年龄7-14岁，平均（9.33 2.23）岁。纳入标准：儿童肥胖为体重超过按身长计算的平均标准体重的20%。排除标准：与内分泌及中枢神经系统疾病有关的肥胖及肥胖综合征。

选择与入组肥胖儿童同时期、同地区的84例健康儿童作为健康组，其中女36例，男48例，年龄7-15岁，平均（9.03 2.37）岁。两组性别、年龄比较未见差异（P>0.05）。本研究得到潍坊医学院附属医院伦理委员会批准，分组征得受试对象监护人的知情同意，并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血脂水平的测定 禁食12 h，抽取肥胖儿童2 mL外周静脉血，应用自动生化分析仪（日本，AU600 Olympus）测定低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）。

1.2.2 提取DNA基因及扩增 抽取两组儿童外周血3 mL，EDTA-K2抗凝，采用QIAGEN公司出品的QIAamp DNA Blood Mini Kit试剂盒提取儿童DNA（按照试剂盒说明书步骤进行），并通过紫外线分光光度计（岛津UV-150）测量目标DNA浓度，加入PCR扩增仪（美国ABI公司）进行目标DNA的扩增。

1.2.3 LEP-R及ApoE基因的PCR引物设计 应用Primer5.0软件完成PCR的初步设计、合成（由上海生工生物科技有限公司）。LEP-R基因rs7799039: 上游：5'-TGCCTGCTGGACTCT-CAAAG-3'，下游：5'-AGCTAATGCTTACCTATTTGTTGA A-3'；rs1137101上游：5'-GGTTCCCCAAAAAGGCAGTT-3'，下游：5'-CCCCCAGTACTACATCTACCATC-3'；rs7799039上游：5'-AGCCAAGGCAAAATTGAGGA-3'，下游：5'-AAGAGAT-TAAAGCAAAGACAGGCA-3'。

ApoE基因：rs429358F：5'-AGGGCGCTGATGGACGA-GAC-3'；rs429358R：5'-GCCCCGGCCTGGTACACT-3'；rs7412F:5'-GGCG- CGGACATGGAGGAC-3'；rs7412R:5'-GCCCCG-GCCTGGTACACT-3'。

1.2.4 PCR扩增及电泳分析 合成设计的PCR引物先在95℃预变形5分钟，再经过95℃下40 s变性，最后56℃退火30 s，70℃延伸50 s，进行30个循环，最后72℃延伸10分钟。将LEP-R及ApoE基因的PCR产物用硝酸银染色，在2.0%的琼脂糖凝胶中电泳30 min，根据电泳条带结果，进行LEP-R及ApoE基因型的分析。

1.3 统计学分析

采用SPSS26.0统计软件分析数据，符合正态分布计量资料采用（$\bar{x}\pm s$）表示，两组比较采用t检验，多组间比较采用F检验。采用频数表示计数资料，比较采用x^2检验。检验水准为α=0.05。

2 结果

2.1 LEP-R基因第20外显子突变情况

肥胖组与健康组A/A型、G/A型、G/G型分别为55例（47.83%）、34例（29.56%）、26例（22.61%）和23例（27.38%）、35例（41.67%）、26例（30.95%）。肥胖组携带A基因的频率为62.61%，高于健康组的48.21%（x^2=4.670，P=0.031），肥胖组LEP-R基因第20外显子G A突变概率上升。见表1。

表1 肥胖组与健康组LEP-R基因型与等位基因频率分布比较

Table 1 Comparison of LEP-R genotype and allele frequency distribution between obese group and healthy group

Groups	n	Genotype			Allele frequency	
		G/G	G/A	A/A	G	A
Obese group	115	22.61%(26)	29.56%(34)	47.83%(55)	37.39%(86)	62.61%(144)
Healthy group	84	30.95%(26)	41.67%(35)	27.38%(23)	51.79%(87)	48.21%(81)

Note: calculation formula of allele frequency: G=2 G/G+G/A, A=2 A/A+G/A.

2.2 LEP-R 基因型对肥胖儿童血脂的影响

与 G/G 基因型比较，A/A 基因型的肥胖儿童具有更高的 TG、LDL-C 和更低的 HDL-C 水平（$P<0.05$），G/A 基因型具有更低的 HDL-C 水平（$P<0.05$）。见表 2。

表 2 不同 LEP-R 基因型肥胖儿童血脂水平的比较

Table 2 Comparison of blood lipid levels of obese children with different LEP-R genotypes

Groups	n	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
G/G	26	1.11± 0.45	3.74± 0.48	1.40± 0.38	1.86± 0.41
G/A	34	1.55+0.55	3.90± 0.50	1.15± 0.37*	2.03± 0.35
A/A	55	1.78± 0.53*	4.03± 0.55	1.01± 0.25*	2.20± 0.39*
F		9.439	1.685	6.641	3.951
P		0.000	0.193	0.002	0.024

Note: compared with group G/G, *$P<0.05$.

2.3 ApoE 基因多态性

由于 HhaⅠ内切酶不能切割编码半胱氨酸的核苷酸顺序 GTGC，只能内切编码精氨酸的核苷酸顺序 GCG↓ C，酶切片段不同，从而使 ApoE 基因具有多态性。ApoE 有三种异构体：ε 2、ε3、ε4。肥胖组及健康组儿童 ApoE 等位基因以 ε3 型常见。与健康组相比，肥胖组含有 ε4 型等位基因频率较高，二者差异具有显著性（$x^2=3.897$，$P=0.043$）。见表 3。

表 3 肥胖组与健康组 ApoE 等位基因频率分布比较

Table 3 Comparison of ApoE allele frequency distribution between obese group and healthy group

Groups	n	Type ε2		Type ε3		Type ε4	
		Frequency	Percentage(%)	Frequency	Percentage(%)	Frequency	Percentage(%)
Obese group	115	10	6.96	90	78.26	15	13.04
Healthy group	84	10	12.35	70	83.33	4	4.76

2.4 ApoE 基因多态性对肥胖儿童血脂的影响

与 ApoE 基因型 ε3 型肥胖儿童比较，ε2 型肥胖儿童血清中的 TC、LDL-C 水平较低，HDL-C 水平较高（$P<0.05$），ε4 型儿童则具有较高的 TC、TG、LDL-C 水平（$P<0.05$）。见表 4。

表 4 不同 ApoE 基因型的肥胖儿童血脂水平的比较

Table 4 Comparison of blood lipid levels of obese children with different ApoE genotypes

Groups	n	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
Type ε2	10	1.42± 0.58	3.76± 0.47*	1.45± 0.29*	1.05± 0.17*
Type ε3	90	1.51+0.29	4.28± 0.55	1.15± 0.27	1.27± 0.26
Type ε4	15	1.73± 0.35*	4.60± 0.71*	1.17± 0.30	1.38± 0.27*
F		3.467	6.599	5.342	5.087
P		0.035	0.002	0.006	0.008

Note: compared with type ε3, *$P<0.05$.

2.5 LEP-R 基因型携带 ApoE ε4 型 等位基因对肥胖儿童血脂的影响

在 G/G 型肥胖儿童中，ε4 型与非 ε4 型携带 ApoE 基因比较，各项血脂指标比较无差异（$P>0.05$）；在 G/A 型肥胖儿童中，与非 ε4 型相比，携带 4 型的肥胖儿童血清中 TG、LDL-C 水平升高（$P<0.05$）；在 A/A 型肥胖儿童中，携带 ε4 型 ApoE 基因的肥胖儿童血清中 TC、TG、LDL-C 水平升高，血清 HDL-C 水平下降（$P<0.05$）。见表 5。

3 讨论

瘦素（LEP）属于肽激素分类，可以激活人下丘脑神经元的 LEP-R，调节人体能量代谢，为人体提供饱腹感，减少能量摄入[11-13]。LEP-R 基因定位于染色体 1p31，具有常染色体隐性遗传性，全长约 5.1kb，共包含外显子 20 个，内含子 19 个，转录翻译瘦素受体[14-16]。位于外显子的 LEP-R 基因的双等位非同义多态可通过改变瘦素受体蛋白的结构而导致 LEP/LEP-R 系统功能障碍。干扰受体与 LEP 的相互作用，产生无法固定在细胞膜上、以溶质形式存在的 LEP-R，导致患儿体内吞噬细胞活跃过度，下丘脑 - 垂体激素分泌不足，导致患儿肥胖[17]。Yiannakouris N[18]等的研究发现 LEP-R 基因有 3 种多态性，即 Lys 109Arg、

表 5 LEP-R 基因型携带 ApoE 4 型等位基因对肥胖儿童血脂的影响

Table 5 Effect of LEP-R genotype carrying ApoE type 4 allele on blood lipid of obese children

LEP-R	ApoE	n	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
G/G	Type ε4	15	4.01± 0.13	1.32± 0.10	1.97± 0.16	1.31± 0.23
	Non-type ε4	9	3.95± 0.15	1.27± 0.14	1.86± 0.35	1.67± 0.34
G/A	Type ε4	15	4.57± 0.12	1.76± 0.07*	2.66± 0.14*	1.33± 0.14
	Non-type ε4	19	4.52± 0.20	1.57± 0.08	2.38± 0.15	1.26± 0.13
A/A	Type ε4	15	5.09± 0.23*	2.17± 0.15*	3.16± 0.25*	0.95± 0.09*
	Non-type ε4	40	4.78± 0.15	2.03± 0.17	2.94± 0.19	1.17± 0.12

Note: compared with non-type 4, *P<0.05.

GIn (GIy)223Ser、Lys 656Asn，并证实 LEP-R 基因的 Lys 656Asn 多态性与肥胖症的发病率及患者的体脂分布有关。Blige S[19]同样认为 LEP-R 基因 Gln223Arg 与肥胖之间存在一定关系，瘦素信号传导障碍在肥胖发病机制中发挥了作用。Becer E[20]的研究结果表明 LEP-R 基因的 Q223R 多态性与肥胖儿童的腰围与臀围相关，并对肥胖及非肥胖者的脂质谱均有显著影响。本研究结果发现，在肥胖组儿童中，LEP-R 基因第 20 外显子 G A 突变概率上升，与 G/G 基因型相比较，A/A 基因型的肥胖儿童血清中 TG、LDL-C 水平较高，HDL-C 水平较低，G/A 基因型具有更低的 HDL-C 水平，提示 LEP-R 基因的多态性影响肥胖儿童的血脂水平，可能与 LEP-R 基因突变，导致 LEP-R 无法与 LEP 正常结合并传导信号调节体内能量代谢有关[21,22]。

ApoE 基因具有 3 个等位基因：ε2、ε3、ε4，构成 6 种基因型：ε2/ε2，ε2/ε3、ε3/ε3、ε2/ε4、ε3/ε4、ε4/ε2。ApoE 等位基因 3 型最为常见，ε4、ε2 型基因发生频率较低[23]。研究表明，高脂血症、动脉粥样硬化的发病机制与 ApoE 的结构及功能密切相关[24,25]。ε4 等位基因能显著提高健康人血浆总胆固醇的浓度，有研究认为其是冠心病(CHD)的重要遗传标记[26]；ε2 等位基因对人体具有保护作用，可降低血浆总胆固醇水平[27]。群体研究表明 ε2 的总胆固醇降低作用为 ε4 升高作用的 2-3 倍[28]。有研究表明[29]，ε3 型是心血管病存在的普遍基因型，并可增加罹患 CHD 的潜在风险。

本研究发现，与健康组相比，肥胖组含有 ε4 等位基因频率较高，说明肥胖儿童已携带促进 CHD 发生的危险因素。与 ApoE 基因型 ε3 型肥胖儿童比较，ε2 型肥胖儿童血清中的 TC、LDL-C 水平较低，HDL-C 水平较高(P<0.05)，ε4 型肥胖儿童 TC、TG、LDL-C 水平升高(P<0.05)。这提示 ApoE 基因多态性明显影响血脂水平。本研究进一步发现，在 G/A 型肥胖儿童中，携带 ε4 型的儿童血清中 TG、LDL-C 水平升高(P<0.05)；在 A/A 型肥胖儿童中，携带 ε4 型 ApoE 基因的儿童血清中 TC、TG、LDL-C 水平升高，血清 HDL-C 水平下降(P<0.05)。ApoE ε4 能够提高血脂水平的原因可能是：与其他基因型相比，ApoE ε4 与 LDL-R 紧密结合，产生高量脂质可以抑制 LDL-R 的合成，降低人体内脂蛋白的清除率。载脂蛋白的构成、转化和代谢与高脂血症及 CHD 的发病率密切相关，同时也是影响血清脂质水平和动脉粥样硬化(AS)发生的重要因素[30]。

综上所述，LEP-R 基因与 ApoE 基因对肥胖患儿的血脂均有一定的影响，当肥胖儿童 LEP-R 基因型为 A/A 型，并携带 ApoE ε4 等位基因时更应该引起临床医师的注意，尽早采用干预措施，预防肥胖及相关疾病的发生。

参 考 文 献(References)

[1] Banik S, Bardhan M, Basak S. Genetic, Epigenetic, and Molecular Biology of Obesity: From Pathology to Therapeutics the Way Forward [J]. J Assoc Physicians India, 2022, 70(9): 11-12

[2] 高燕琳, 蒋竞雄, 王惠珊. 儿童早期单纯肥胖症的流行病学及危险因素研究进展[J]. 中国妇幼健康研究, 2006, 17(2): 117-119

[3] 郭锡熔. 人类肥胖病因的遗传学研究 [J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(11): 647-648

[4] Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12(18): 585887

[5] Alharbi KK, Syed R, Alharbi FK, et al. Association of Apolipoprotein E Polymorphism with Impact on Overweight University Pupils [J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2017, 21(1): 53-57

[6] Mammès O, Betoulle D, Aubert R, et al. Association of the G-2548A polymorphism in the 5' region of the LEP gene with overweight [J]. Ann Hum Genet, 2000, 64(Pt 5): 391-394

[7] Bieńkiewicz J, Romanowicz H, Wilczyński M, et al. Association of Single Nucleotide Polymorphism LEP-R c.668A>G (p.Gln223Arg, rs1137101) of leptin receptor gene with endometrial cancer [J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 925

[8] 樊春波, 王晶, 蒋勇, 等. ApoE 和 IL-18 基因多态性与脑胶质瘤发生的临床关系[J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(10): 4574-4580

[9] 朱嫦琳, 李炜煊, 李美珠. 载脂蛋白 E 基因多态性与心脑血管疾病的相关性[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(16): 2773-2776

[10] 邓玲. 单纯性肥胖儿童血清瘦素、脂代谢及内分泌指标的检测价值[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(18): 4187-4189

[11] Socol CT, Chira A, Martinez-Sanchez MA, et al. Leptin Signaling in Obesity and Colorectal Cancer[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 4713

[12] Seth M, Biswas R, Ganguly S, et al. Leptin and obesity [J]. Physiol Int, 2020, 107(4): 455-468

[13] 温晶, 常晓岑, 白博文, 等. 肥胖合并高脂血症患者血清食欲素 A、25-羟维生素 D3、瘦素水平与胰岛素抵抗、脂代谢紊乱和肥胖评价指标的相关性分析 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(13): 2478-248

[14] do Carmo JM, da Silva AA, Gava FN, et al. Impact of leptin deficiency compared with neuronal-specific leptin receptor deletion on car-

diometabolic regulation[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2019, 317(4): R552-R562

[15] 李雪华, 崔金忠, 章金刚, 等. 瘦素 / 瘦素受体的分子生物学特性及其与肥胖的相互关系研究进展 [J]. 动物医学进展, 2022, 43(7): 78-82

[16] de Assis GG, Murawska-Ciałowicz E. Leptin-A Potential Bridge between Fat Metabolism and the Brain's Vulnerability to Neuropsychiatric Disorders: A Systematic Review [J]. J Clin Med, 2021, 10(23): 5714

[17] 胡楠, 刘艳, 李素芬, 等. 不同体质指数儿童青少年瘦素、脂联素、FGF-21 与胰岛素抵抗的相关性分析[J]. 天津医科大学学报, 2017, 23(5): 419-422

[18] Yiannakouris N, Yannakoulia 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]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(9): 4434-4439

[19] Bilge S, Yılmaz R, Karaslan E, et al. The Relationship of Leptin (+19) AG, Leptin (2548) GA, and Leptin Receptor Gln223Arg Gene Polymorphisms with Obesity and Metabolic Syndrome in Obese Children and Adolescents [J]. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr, 2021, 24(3): 306-315

[20] Becer E, Mehmetçik G, Bareke H, et al. Association of leptin receptor gene Q223R polymorphism on lipid profiles in comparison study between obese and non-obese subjects[J]. Gene, 2013, 529(1): 16-20

[21] Almeida SM, Furtado JM, Mascarenhas P, et al. Association between LEPR, FTO, MC4R, and PPARG-2 polymorphisms with obesity traits and metabolic phenotypes in school-aged children [J]. Endocrine, 2018, 60(3): 466-478

[22] Marcos-Pasero H, Aguilar-Aguilar E, Colmenarejo G, et al. The Q223R Polymorphism of the Leptin Receptor Gene as a Predictor of Weight Gain in Childhood Obesity and the Identification of Possible Factors Involved[J]. Genes (Basel), 2020, 11(5): 560

[23] 李秀锋, 刘雪凯, 冯璟, 等. 1446 例自然人群 ApoE 基因多态性与血清 ApoE 水平相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2022, 29(6): 904-908

[24] 刘慧方. ApoE 基因多态性与高脂血症患者血脂代谢的关系[J]. 检验医学, 2018, 33(11): 987-990

[25] Alagarsamy J, Jaeschke A, Hui DY. Apolipoprotein E in Cardiometabolic and Neurological Health and Diseases[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(17): 9892

[26] 王亚丹, 郑颖颖, 艾景雪, 等. ApoE 基因多态性与冠心病病变范围及氯吡格雷抵抗的关系[J]. 安徽医学, 2021, 42(12): 1365-1371

[27] Abondio P, Sazzini M, Garagnani P, et al. The Genetic Variability of APOE in Different Human Populations and Its Implications for Longevity[J]. Genes (Basel), 2019, 10(3): 222

[28] El-Lebedy D, Raslan HM, Mohammed AM. Apolipoprotein E gene polymorphism and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease [J]. Cardiovasc Diabetol, 2016, 15(22): 12

[29] 龙彦, 马寅婷, 孙媛媛, 等. APOE 和 SLCO1B1 基因多态性与冠心病严重程度的相关性研究 [J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(8): 634-639

[30] 肖懿慧, 舒娟, 袁祖贻, 等. 陕西地区心血管疾病患者 ApoE 基因多态性分布及其与血脂水平和冠心病类型的相关性[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2021, 42(3): 398-401

(上接第 196 页)

[21] 张浩, 王文瑀, 王莉梅, 等. 胸腰椎骨质疏松性骨折治疗后 BMD、BGP 变化的 Meta 分析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(5): 699-703

[22] Al-Daghri NM, Yakout S, Ghaleb A, et al. Iron and 25-hydroxyvitamin D in postmenopausal women with osteoporosis [J]. Am J Transl Res, 2022, 14(3): 1387-1405

[23] 姚华龙, 李政, 马雪峰, 等. 甲状旁腺激素、25 羟基维生素 D、血清 β- 胶原降解产物在骨质疏松症筛查中的应用 [J]. 检验医学与临床, 2022, 19(3): 393-395

[24] 唐颂军, 宋力轶, 朱文峰, 等. 骨转换标志物 PINP 和 β-CTX 的测定在预测骨质疏松性骨折中的价值 [J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(21): 17-19

[25] 龚健, 梁俊生, 张洪斌, 等. 骨疏康胶囊联合股骨近端防旋髓内钉内固定治疗老年骨质疏松性股骨粗隆间骨折的临床效果[J]. 中国医药, 2018, 13(7): 1070-1074

[26] 林哲, 吕存贤. 骨疏康胶囊联合阿法骨化醇治疗老年骨质疏松症临床研究[J]. 新中医, 2021, 53(15): 96-99

[27] 冯宜蓋, 来积芳, 董万涛, 等. 基于网络药理学的 " 淫羊藿 - 熟地黄 " 配伍治疗骨质疏松症作用机制研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(6): 875-881

[28] 马增斌, 邸学士, 袁巧妹, 等. 基于网络药理学探讨黄芪桂枝五物汤治疗颈椎病的作用机制[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(6): 969-974

[29] 陈锋, 章晓云, 陈跃平, 等. 基于网络药理学及生物信息学研究骨碎补 - 淫羊藿治疗骨质疏松的作用机制 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(5): 727-734

[30] 郭军, 于水英, 王钜忠. 骨疏康胶囊对腰椎压缩性骨折患者骨折愈合及椎体功能的影响 [J]. 中国药物与临床, 2021, 21(14): 2514-2516