

基础研究

DOI: 10.11699/cyxb20130901

重庆地区汉族人群 Fetuin-A 基因 rs2248690 多态性与多囊卵巢综合征易感性的研究

林 川, 李启富, 叶 鹏, 杨淑敏, 高茹菲, 赵长虹
(重庆医科大学附属第一医院内分泌科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨中国重庆地区汉族人群 Fetuin-A 基因 rs2248690 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)与多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)易感性及其内分泌代谢特征的关系。**方法:**应用 Taqman 探针荧光定量 PCR 法对 147 例 PCOS 患者和 156 例对照 Fetuin-A 基因 rs2248690 位点进行基因分型, 同时进行人体学测量及代谢指标的检测, 并对 147 例 PCOS 患者和 20 例对照行高胰岛素-正葡萄糖钳夹实验, 用 M 值表示其胰岛素敏感性。**结果:**Fetuin-A 基因 rs2248690 多态性位点基因型及等位基因分布频率在 PCOS 组和对照组间无统计学差异($OR=4.432, P=0.09, 95\%CI=0.925\sim 21.224$; $OR=1.123, P=0.57, 95\%CI=0.751\sim 1.679$)。PCOS 患者 AA 基因型空腹胰岛素水平、稳态模型的胰岛素抵抗指数显著高于 AT+TT 基因型, 而 M 值水平明显低于 AT+TT 基因型, 差异有统计学意义($P=0.00, P=0.00$)。**结论:**Fetuin-A 基因 rs2248690 多态性可能与重庆地区汉族人群 PCOS 无明显关联, 而与 PCOS 患者胰岛素敏感性有关。

【关键词】基因多态性; 多囊卵巢综合征; Fetuin-A**【中国图书分类法分类号】**R588.6**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2013-03-04

Association of polymorphism of Fetuin-A gene rs2248690 with polycystic ovary syndrome in Chongqing Han population

LIN Chuan, LI Qifu, YE Peng, YANG Shumin, GAO Rufe, ZHAO Changhong

(Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the association of Fetuin-A gene rs2248690 single nucleotide polymorphisms (SNPs) with polycystic ovary syndrome (PCOS) in Chongqing Han population. **Methods:** A total of 147 PCOS patients and 156 controls were genotyped by TaqMan SNP genotyping assay. Hyperinsulinemic-euglycemic clamp was performed on 147 PCOS women and 20 controls. M value was used to signify insulin sensitivity. **Results:** No significant difference in genotype and allele frequencies of rs2248690 was observed between PCOS patients and controls ($OR=4.432, P=0.09, 95\%CI=0.925$ to 21.224 ; $OR=1.123, P=0.57, 95\%CI=0.751$ to 1.679 ; respectively). Patients with AA genotype had higher fasting serum insulin, homeostasis model assessment-insulin resistance and lower M value as compared with those of AT and TT genotypes in PCOS group ($P=0.00, P=0.00$). **Conclusions:** Fetuin-A gene rs2248690 polymorphism has no association with PCOS in Han population in Chongqing area, but it may associate with insulin resistance in PCOS.

【Key words】polymorphism; polycystic ovary syndrome; Fetuin-A

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是一种常见而复杂的内分泌紊乱性疾病, 其发病率占育龄期女性的 5%~7%^[1]。PCOS 临床特征呈高度异质性, 主要表现为高雄激素血症、月经不规则、胰岛素抵抗、肥胖等。对 PCOS 的家族聚集现象和荷兰双胞胎研究结果显示 PCOS 有显著的遗传

倾向, 同时受遗传因素和环境因素的双重影响^[2-3]。研究发现超过 40% 的 PCOS 患者在其发病过程中可能会发生糖耐量受损或 2 型糖尿病, 其高脂血症、动脉粥样硬化的发病风险也明显增高^[4]。Fetuin-A 是一种肝脏分泌的血浆糖蛋白, 具有广泛的生物学功能。近年来已有研究证实 Fetuin-A 基因 rs2248690 多态性与 2 型糖尿病相关。众所周知, PCOS 与 2 型糖尿病相似, 常表现为胰岛素抵抗。然而, 目前国内外尚缺乏 PCOS 与 Fetuin-A 基因 rs2248690 多态性的有关报道, 本研究旨在了解中国重庆地区汉族人群

作者介绍: 林 川, Email: 153695921@qq.com,

研究方向: 肥胖与胰岛素抵抗。

通信作者: 李启富, Email: liqifu@yeah.net。

基金项目: 国家自然科学基金面上资助项目 (编号: 81170751)。

该位点基因型及其等位基因频率分布,并讨论其与 PCOS 发病及胰岛素抵抗的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集 2007 年 11 月至 2012 年 9 月在重庆医科大学附属第一医院内分泌科或妇产科诊断为 PCOS 的 147 例患者为 PCOS 组。同时招募 156 例年龄匹配的健康妇女为对照组。所有研究对象均签署知情同意书,研究方案经重庆医科大学附属第一医院伦理委员会批准。

1.2 诊断标准

PCOS 的诊断标准参照 2003 年鹿特丹标准^[4],即满足以下 3 条中的任意 2 条:排卵稀发或无排卵;高雄激素血症的临床和(或)生化证据;多囊卵巢。同时排除其他引起高雄激素、排卵障碍的内分泌疾病,如先天性肾上腺增生、库欣氏综合征、分泌雄激素的肿瘤、高催乳素血症、甲状腺疾病等。对照组的纳入标准:月经正常,无多毛、痤疮、秃顶等家族史。所有研究对象均为重庆地区汉族人群,近 3 个月未服用过激素类药物和对胰岛素分泌有影响的药物。

1.3 方法

1.3.1 病史询问及体格检查 由经过专门培训的护士按照统一制定的调查表对研究对象进行病史询问及体格检查,空腹测量身高、体质量、腰围(waist circumference, WC)、臀围、血压等,计算体质指数(body mass index, BMI)=体质量(kg)/身高²(m²)。

1.3.2 生化指标的测定和方法 所有研究对象于月经周期第 3~5 天(闭经者任何时期)进行口服 75 g 葡萄糖耐量实验(oral glucose tolerant test, OGTT),留取空腹血样用于提取基因组 DNA 及生化指标的测定。并分别对其中的 147 例 PCOS 患者和 20 例对照行高胰岛素-正葡萄糖钳夹实验,以稳态期 120~180 min 葡萄糖代谢率(M 值)评估胰岛素敏感性^[5]。血糖测定采用葡萄糖氧化酶法;空腹胰岛素(fasting plasma glucose, FPG)、睾酮(testosterone, T)、采用化学发光法;血脂测定由全自动生化分析仪完成。稳态模型的胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR)=FPG(mmol/L)×空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)(mIU/L)/22.5。

1.3.3 基因组 DNA 提取 空腹采取外周静脉血 2 ml 经 EDTA 抗凝,用全血基因组 DNA 抽提试剂盒(天根生化科技)提取外周血 DNA。紫外分光光度计测定 DNA 浓度和纯度,选取 A_{260 nm}/A_{280 nm}=1.7~1.9 的 DNA 样品进行下一步实验。

1.3.4 Taqman 探针荧光定量 PCR 应用 Taqman 探针法(ABI7500 型荧光定量 PCR 仪)检测 rs2248690 的基因型,反应体系为:引物/探针 0.4 μl,PCR 反应混和液 5 μl,基因组 DNA 0.6 μl(1~20 ng),加水至 10 μl。每次 PCR 扩增均设立阴性对照(以无菌去离子纯水代替模板 DNA)。反应结束由 Taqman[®]基因型软件 1.2 系统对样本进行分型。引物及探针

的设计、合成均由 ABI 公司完成。

1.3.5 直接测序分析 设计上下游引物扩增目的片段用于直接测序分析。上游引物 5'-GCTTCAGACTAAACCAAACC-3';下游引物 5'-TGTGTATAGGAGATGCCAAG-3'。PCR 循环条件:95 ℃ 5 min;95 ℃ 30 s,58 ℃ 30 s,72 ℃ 40 s,共 35 循环;72 ℃ 5 min。引物由生工生物工程(上海)有限公司合成,PCR 扩增产物长度为 568 bp。PCR 产物纯化及直接测序均由广州英维捷生物技术有限公司完成。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析。所有计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用百分率表示。计量资料两组间比较采用独立样本 *t* 检验。非正态分布资料[FINS、甘油三酯(triglycerides, TG)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后 2 h 血糖(2-hour postprandial plasma glucose, 2 h PG)、低密度脂蛋白-胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、T、M 值和 HOMA-IR)]经 log2 对数转换成正态分布资料后再进行独立样本 *t* 检验。Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验及基因分布频率均采取卡方检验。*P*≤0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组基本临床资料分析

如表 1 所示,PCOS 组 BMI、WC、FPG、2 h PG、FINS、TG、T 和 HOMA-IR 均高于对照组,而 LDL-C、高密度脂蛋白(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和 M 值低于对照组(*P*<0.05)。2 组间年龄、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)差异无统计学意义(*P*>0.05)。

表 1 PCOS 组和对照组一般资料和代谢指标比较

Tab.1 Comparison on general information and metabolic index between PCOS group and control group

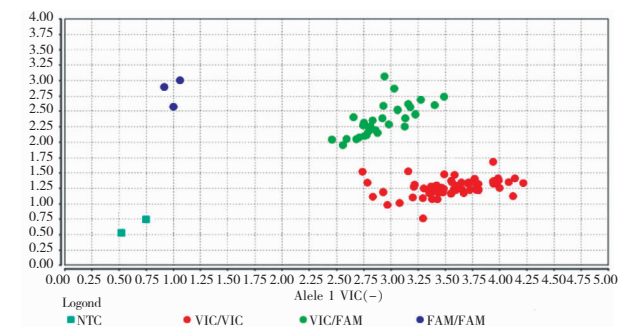
临床特点	对照组 (<i>n</i> =156)	PCOS 组 (<i>n</i> =147)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	25.92 ± 3.08	25.11 ± 4.36	1.80	0.07
BMI(kg/m ²)	20.62 ± 2.09	23.32 ± 4.54	6.58	0.00
WC(cm)	70.82 ± 6.42	79.11 ± 12.15	7.20	0.00
SBP(mmHg)	108.69 ± 9.22	111.01 ± 12.24	1.71	0.09
DBP(mmHg)	69.23 ± 8.09	70.92 ± 10.38	1.50	0.14
FPG(mmol/L)	4.82 ± 0.39	5.24 ± 0.74	6.19	0.00
2 h PG(mmol/L)	5.63 ± 1.05	7.05 ± 2.25	7.36	0.00
FINS(mIU/L)	5.24 ± 3.50	9.70 ± 9.97	5.97	0.00
TC(mmol/L)	4.12 ± 0.84	4.23 ± 0.91	1.18	0.24
TG(mmol/L)	0.89 ± 0.60	1.44 ± 1.58	5.48	0.00
HDL-C(mmol/L)	1.73 ± 0.63	1.40 ± 0.25	5.69	0.01
LDL-C(mmol/L)	2.17 ± 0.50	1.59 ± 0.84	9.39	0.00
T(ng/dl)	40.60 ± 14.01	58.83 ± 27.55	3.46	0.00
M 值[mg/(min·kg)]	12.03 ± 1.71	8.13 ± 2.98	9.94	0.00
HOMA-IR	1.12 ± 0.73	2.00 ± 1.38	6.88	0.00

表 2 Fetuin-A 基因 rs2248690 基因型及等位基因频率分布 (n , %)

组别	基因型			等位基因	
	AA	AT	TT	A	T
PCOS组 (n=147)	95 (64.63)	44 (29.93)	8 (5.44)	234 (79.59)	60 (20.41)
对照组 (n=156)	100 (64.10)	54 (34.62)	2 (1.28)	254 (81.41)	58 (18.59)
χ^2 值	0.009	0.759	2.904	0.319	
P 值	0.92	0.38	0.09	0.57	
OR (95%CI)	1.023 (0.639~1.638)	0.807 (0.498~1.308)	4.432 (0.925~21.224)	1.123 (0.751~1.679)	

2.2 Taqman 探针荧光定量 PCR 结果及测序分析

不同的等位基因对应不同的荧光,根据不同的 Ct 值便可区分不同的基因型(图 1)。分型结果与直接测序结果(图 2)一致。



红点示 VIC 纯合子,对应等位基因 A,即 AA 基因型;蓝点示 FAM 纯合子,对应等位基因 T,即 TT 基因型;绿点示 VIC/FAM 杂合子,对应 AT 基因型;NTC 示空白对照

图 1 Taqman 探针荧光定量 PCR 分析 303 例基因分型图谱
Fig.1 Taqman probe fluoresce quantitative PCR analysis of genotyping map of 303 cases

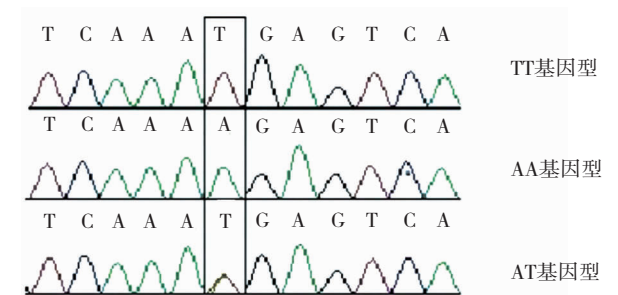


图 2 rs2248690 多态性位点各基因型测序结果图
Fig.2 SNP rs2248690 genotype sequencing map

2.3 Fetuin-A rs2248690 位点基因型频率及等位基因频率分布

Fetuin-A 基因 rs2248690 位点的基因型频率分布在 PCOS 组和对照组中均符合 Hardy-Weinberg 平衡 ($P>0.05$)。如表 2 所示,AA、AT、TT 3 种基因型频率分布在 PCOS 组和对照组间差异无统计学意义 ($OR=4.432, P=0.09, 95\%CI=0.925\sim21.224$), A、T 等位基因频率分布在 PCOS 组和对照组间差异亦无统计学意义 ($OR=1.123, P=0.57, 95\%CI=0.751\sim1.679$)。

2.4 PCOS 组 SNP rs2248690 不同基因型患者临床指标比较

由于 PCOS 患者 AA 基因型携带者人数较少,所以将 TT 基因型和 AT 基因型合并分析。研究发现,在 PCOS 患者中 AA 基因型组 FINS、HOMA-IR 明显高于 AT+TT 基因型组,差异有统计学意义 ($P=0.00$)。同时 AA 基因型组 M 值显著低于 AT+TT 基因型组 ($P=0.00$),提示 AA 基因型可能与胰岛素抵抗有关。其它人体测量学指标、内分泌及糖代谢指标在不同基因型患者间均无统计学差异(表 3)。

表 3 Fetuin-A 基因 rs2248690 不同基因型患者临床、内分泌、代谢指标比较

Tab.3 Comparson on clinical, endocrinal and metabolic index of rs2248690 SNP of Fetuin-A gene				
临床特点	AA (n=95)	TT+AT (n=52)	t 值	P 值
年龄(岁)	25.49 ± 4.48	24.38 ± 4.06	1.39	0.17
BMI(kg/m ²)	23.62 ± 4.44	22.77 ± 4.71	-1.08	0.28
WC(cm)	77.96 ± 10.95	81.08 ± 13.84	1.48	0.14
SBP(mmHg)	110.8 ± 11.15	111.30 ± 13.65	0.22	0.83
DBP(mmHg)	69.43 ± 10.22	72.88 ± 10.36	1.78	0.08
FPG(mmol/L)	5.20 ± 0.62	5.30 ± 0.90	0.68	0.50
2 h PG(mmol/L)	6.96 ± 1.89	7.20 ± 2.77	0.26	0.80
FINS(mU/L)	11.21 ± 11.64	6.91 ± 4.72	3.20	0.00
TC(mmol/L)	4.13 ± 0.82	4.40 ± 1.03	1.74	0.08
TG(mmol/L)	1.38 ± 1.58	1.54 ± 1.57	0.86	0.39
T(ng/dl)	58.92 ± 28.93	58.66 ± 25.12	0.30	0.77
M 值[mg/(min·kg)]	7.65 ± 3.15	8.99 ± 2.41	3.70	0.00
HOMA-IR	2.19 ± 1.49	1.65 ± 1.08	2.40	0.02

3 讨 论

PCOS 是一种症状、体征具有异质性的复杂的内分泌疾病,是环境和基因共同作用的结果。近年来寻找其致病基因与易感基因已经成为研究的热点,基于已知病理生理学基础上的候选基因法已广泛应用于 PCOS 的基因研究^[6]。目前有研究表明许多与 2 型糖尿病、胰岛素抵抗、胰岛素作用以及肥胖相关的基因在 PCOS 的发病中起着重要作用,并被广泛应用于 PCOS 的研究。

Fetuin-A 是血浆中的一种多功能糖蛋白,首次

发现于 1944 年,其主要在肝脏中表达,在骨生成和吸收,胰岛素调节以及炎症等许多病理生理过程中发挥着重要作用^[7-10]。Fetuin-A 基因定位于人类染色体 3q27,全长 36 kb,含有 7 个外显子和 1 个 8.2 kb 的侧翼序列,其所在染色体 3q27 是人类 2 型糖尿病和代谢综合征的易感区域^[11]。研究发现 Fetuin-A 是胰岛素受体酪氨酸激酶的天然抑制剂,可通过调节胰岛素受体酪氨酸激酶的水平抑制胰岛素受体自身磷酸化^[8,12]。Fetuin-A 基因敲除大鼠模型表现出胰岛素活性显著增强和肥胖风险降低^[13-14]。深入研究 Fetuin-A 基因多态性与 PCOS 的关系对预防及早期诊治 PCOS、探讨其发病机制、筛查高危人群等有重要意义。

Siddiq 等^[15]在法国高加索人中对 Fetuin-A 基因位于 5' 端启动子区域的 rs2248690 多态性和 2 型糖尿病的关系进行了深入的研究,结果显示其与 2 型糖尿病有一定的相关性。考虑到 2 型糖尿病和 PCOS 都是内分泌代谢紊乱性疾病,在发病机制和遗传背景方面有许多相似之处且胰岛素抵抗是二者共同发病机制。故在本研究中将 Fetuin-A 基因 rs2248690 作为 PCOS 的候选基因,探讨了 rs2248690 基因变异和育龄期妇女 PCOS 易感性的关系。结果显示 rs2248690 AA、AT、TT 3 种基因型及其等位基因频率分布在 PCOS 组和对照组之间没有统计学差异,提示 Fetuin-A 基因 rs2248690 多态性可能不是导致本地区 PCOS 发生的原因,与国内李建华和彭惠民报道的 rs2248690 多态性与重庆地区汉族人群 2 型糖尿病无关类似^[16]。

尽管本研究未发现 Fetuin-A 基因 rs2248690 多态性与 PCOS 相关,但有趣的是,在 rs2248690 PCOS 患者不同基因型与临床代谢指标的比较中发现,AA 基因型患者 FINS、HOMA-IR 高于 AT+TT 基因型,同时 AA 基因型患者 M 值低于 AT+TT 基因型,提示 rs2248690 AA 基因型可能与 PCOS 患者胰岛素抵抗有关。据文献报道,位于启动子区域的基因变异可能会影响靶基因的转录活性,从而影响基因功能^[17-20]。本研究推测在 rs2248690 多态性位点中 AA 基因型患者 FINS、HOMA-IR 增高和 M 值降低可能是由于 AA 基因型和 AT、TT 基因型与靶基因转录活性不同导致的,具体机制有待进一步研究。大量研究证实,胰岛素抵抗及高胰岛素血症是 PCOS 患者糖代谢异常的基本特征,与 2 型糖尿病、高血压和心血管疾病等 PCOS 的远期并发症有密切联系^[21-23]。

综上所述,Fetuin-A 基因 rs2248690 多态性与重庆地区汉族人群 PCOS 发生无明显关联,但可能与 PCOS 患者胰岛素抵抗相关。由于本研究对象仅限于重庆地区汉族人群,且样本量较小,rs2248690 多态性与 PCOS 发生的相关性尚需不同种族、不同地区,更大样本量来进一步研究证实。

参 考 文 献

- [1] Ehrmann D A. Polycystic ovary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(12): 1223-1236.
- [2] Menke M N, Strauss J F 3rd. Genetic approaches to polycystic ovarian syndrome[J]. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 2007, 19(4): 355-359.
- [3] Deligeorgoglou E, Kouskouti C, Christopoulos P. The role of genes in the polycystic ovary syndrome: predisposition and mechanisms[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2009, 25(9): 603-609.
- [4] Rotterdam E. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2004, 81(1): 19-25.
- [5] Yang S, Li Q, Zhong L, et al. Serum pigment epithelium-derived factor is elevated in women with polycystic ovary syndrome and correlates with insulin resistance[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(3): 831-836.
- [6] Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2003, 14(8): 365-370.
- [7] Dasgupta S, Bhattacharya S, Biswas A, et al. NF- κ B mediates lipid-induced fetuin-A expression in hepatocytes that impairs adipocyte function effecting insulin resistance[J]. *Biochem J*, 2010, 429(3): 451-462.
- [8] Wang A Y, Woo J, Lam C W, et al. Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(8): 1676-1685.
- [9] Stefan N, Hennige A M, Staiger H, et al. α 2-heremans-schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(4): 853-857.
- [10] Goustin A S, Abou-Samra A B. The 'thrifty' gene encoding ahsg/fetuin-A meets the insulin receptor: insights into the mechanism of insulin resistance[J]. *Cell Signal*, 2011, 23(6): 980-990.
- [11] Kissebah A H, Sonnenberg G E, Myklebust J, et al. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(26): 14478-14483.
- [12] Hennige A M, Staiger H, Wicke C, et al. Fetuin-A induces cytokine expression and suppresses adiponectin production[J]. *PLoS One*, 2008, 3(3): e1765.
- [13] Mathews S T, Rakhade S, Zhou X, et al. Fetuin-null mice are protected against obesity and insulin resistance associated with aging[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 350(2): 437-443.
- [14] Mathews S T, Singh G P, Ranalletta M, et al. Improved insulin

基础研究

DOI: 10.11699/cyxh20130902

小鼠早期营养过剩诱导子代肥胖动物模型的建立

纪金金, 董 志

(重庆医科大学药学院药理教研室, 重庆 400016)

【摘要】目的:观察小鼠早期营养过剩对子代肥胖的影响,为研究儿童肥胖机制提供实验基础。**方法:**通过减少哺乳期间幼鼠只数建立早期营养过剩动物模型即母代模型,实验组在子代出生第 3 天调整为 3 只/窝,对照组调整为 10 只/窝。母乳喂养 21 d 后给予小鼠标准饲料喂养至第 8 周,与同龄正常雄性 ICR 小鼠交配,得早期营养过剩子代和正常小鼠子代,在小鼠出生第 3 天,均调整为 10 只/窝。每周测定子代体质量,母乳喂养 21 d 后给予小鼠标准饲料喂养,并测定第 23~29 天进食量。在第 30 天处死小鼠,HE 染色观察性腺周围白色脂肪组织形态。**结果:**第 8 周合笼时,早期营养过剩母代平均体质量为 (40.75 ± 0.89) g,正常母代平均体质量为 (33.01 ± 1.71) g ($t=4.021, P=0.007$)。与正常小鼠子代相比,早期营养过剩小鼠的子代体质量增加($F=465.387, P=0.000$),进食量增加($t=3.709, P=0.006$),脂肪细胞体积增大($t=4.487, P=0.001$)。**结论:**小鼠早期营养过剩增加了子代肥胖的危险。

【关键词】母代;早期营养过剩;子代;肥胖**【中国图书分类法分类号】**R589.2**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2012-11-06

Establishment of obesity model in offspring rats induced by early overfeeding

JI Jinjin, DONG Zhi

(Teaching and Research Section of Pharmacology, College of Pharmacy, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the effects of early overfeeding on the obesity of offspring rats and to provide references for experi-**作者介绍:**纪金金, Email: 502728178@qq.com,

研究方向:药理学。

通信作者:董 志, Email: zhidong073@hotmail.com。**基金项目:**国家自然科学基金面上资助项目(编号:81173066);国家科技重大专项重大新药创制资助项目(编号:2010ZX09401-306-1-1);重庆市自然科学基金重点资助项目(编号:CSTC2009BA5086)。**ment in child obesity. Methods:** Early overfeeding female rat model was established on the 3rd d after birth by reducing the litter size to 3 pups per litter (small litter, SL), which was in contrast to the normal litter size of 10 pups per litter (NL). The pups were weaned onto regular chow after breast feeding for 21 d. At the 8th week, these rats were bred with normal male rats and offsprings of the early overfeeding and control rats were

sensitivity and resistance to weight gain in mice null for the Ahsg gene [J]. Diabetes, 2002, 51(8): 2450-2458.

[15] Siddiq A, Lepretre F, Herberg S, et al. A synonymous coding polymorphism in the alpha2-Heremans-schmid glycoprotein gene is associated with type 2 diabetes in French Caucasians [J]. Diabetes, 2005, 54(8): 2477-2481.

[16] 李建华, 彭惠民. AHSG 基因 SNPs 与 2 型糖尿病相关性研究 [J]. 湖北民族学院学报(医学版), 2006, 23(3): 5.

Li J H, Peng H M. Study on AHSG gene SNPs and their correlation with type 2 diabetes mellitus [J]. Journal of Hubei Institute for Nationalities (Medical Edition), 2006, 23(3): 5.

[17] Baldini M, Lohman I C, Halonen M, et al. A Polymorphism* in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 1999, 20(5): 976-983.

[18] Wray G A, Hahn M W, Abouheif E, et al. The evolution of transcriptional regulation in eukaryotes [J]. Mol Biol Evol, 2003, 20(9): 1377-

1419.

[19] Wen A Q, Wang J, Feng K, et al. Effects of haplotypes in the interleukin 1beta promoter on lipopolysaccharide-induced interleukin 1beta expression [J]. Shock, 2006, 26(1): 25-30.

[20] Gu W, Shan Y A, Zhou J, et al. Functional significance of gene polymorphisms in the promoter of myeloid differentiation-2 [J]. Ann Surg, 2007, 246(1): 151-158.

[21] Saad M F, Knowler W C, Pettitt D J, et al. A two-step model for development of non-insulin-dependent diabetes [J]. Am J Med, 1991, 90(2): 229-235.

[22] Cui L, Zhao H, Zhang B, et al. Genotype-phenotype correlations of PCOS susceptibility SNPs identified by GWAS in a large cohort of Han Chinese women [J]. Hum Reprod, 2013, 28(2): 538-544.

[23] Mather K J, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity [J]. Fertil Steril, 2000, 73(1): 150-156.

(责任编辑:冉明会)