

超重肥胖儿童的脂代谢异常与 *INSIG2* 基因的关联研究

王海俊 张衡 张伋 王燕 马军

【摘要】 目的 研究儿童超重肥胖和脂代谢与胰岛素诱导基因2(*INSIG2*)变异的相关性。方法 选择北京市2030名7~18岁的儿童进行身体测量及血脂、*INSIG2*基因rs13428113多态性检测。结果 研究对象rs13428113多态性的等位基因突变率($T>C$)为49.3%。比较体重正常、超重和肥胖组基因型及等位基因频率,发现三组差异无统计学意义($P>0.05$)。在超重组中CC基因型携带者的体重指数、腰臀比、肱三头肌和髂前上棘皮褶厚度高于TT/TC基因型携带者;在肥胖组中CC携带者总胆固醇水平高于TT/TC携带者($P<0.05$)。结论 *INSIG2*基因rs13428113多态性与超重肥胖儿童的脂代谢异常有关,可能加重肥胖、血脂异常程度。

【关键词】 肥胖;儿童;*INSIG2*基因

Association of abnormal lipid metabolism with *INSIG2* gene variant in overweight and obese children WANG Hai-jun, ZHANG Heng, ZHANG Ji, WANG Yan, MA Jun. Division of Maternal and Child Health, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China

Corresponding author: MA Jun, Email: majunt@bjmu.edu.cn

This work was supported by grants from the Specialized Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education (No. 20070001811); National Natural Science Foundation of China (No. 30700668) and the National Basic Research Program of China (973 Program) (No. 2006CB503900)

【Abstract】 Objective To study the relationship between insulin induced gene 2 (*INSIG2*) variant and obesity or lipid metabolism in Chinese children and adolescents. **Methods** A total number of 2030 school students at the age from 7 to 18 years were selected in Beijing. Physical indicators, serum lipids and the rs13428113 polymorphism in *INSIG2* gene were examined for all the subjects. **Results** The overall mutation rate of the rs13428113 polymorphism ($T>C$) was 49.3%. The differences of genotype and allele frequencies were not statistically significant among normal-weight, overweight and obesity groups ($P>0.05$). Among the overweight students, those with CC genotype had higher body mass index, waist-hip ratio, bronchial triceps skin-fold, and anterior superior iliac spine skin-fold than TT/TC carriers. Among the obese group, those with CC genotype had higher total cholesterol level than TT/TC carriers ($P<0.05$). **Conclusion** The rs13428113 polymorphism in *INSIG2* gene was associated with abnormal lipid metabolism in overweight and obese children, which increasing the degree of obesity and abnormal serum lipids.

【Key words】 Obesity; Children; *INSIG2* gene

儿童青少年肥胖已经成为公共卫生领域亟待解决的问题之一。哺乳动物的胰岛素诱导基因包括 *INSIG1* 和 *INSIG2*, 分别编码2个异构体蛋白。其中, *INSIG2* 蛋白是胆固醇反馈机制的主要成分, 体外研究和动物研究发现它可以抑制脂肪酸和胆固醇合成, 提示 *INSIG2* 基因可能与肥胖和脂代谢异常有关^[1,2]。继而, 人类和小鼠全基因组扫描发现 *INSIG2* 基因区域与肥胖表型密切相关。 *INSIG2* 基因位于人类染色体2q14.1区域, 已有两项人类全基因组扫描发现, 该基因区域与腰围、BMI、体脂含量等有关, 其中该基因区域与BMI显著相关, LOD值为4.04^[3,4]; 最近小鼠基因组扫描也发现 *INSIG2* 基因区域与血浆胆固醇水平有关^[5]。本课题组前期对 *INSIG2* 基因上游10 kb的单核苷酸多态性(SNP) rs7566605进行研究, 先发现该多态性与我国青少年重度肥胖发生有关^[6], 扩大样本研究结果提示它对超重和肥胖儿童青少年的体脂含量及甘油三酯

醇合成, 提示 *INSIG2* 基因可能与肥胖和脂代谢异常有关^[1,2]。继而, 人类和小鼠全基因组扫描发现 *INSIG2* 基因区域与肥胖表型密切相关。 *INSIG2* 基因位于人类染色体2q14.1区域, 已有两项人类全基因组扫描发现, 该基因区域与腰围、BMI、体脂含量等有关, 其中该基因区域与BMI显著相关, LOD值为4.04^[3,4]; 最近小鼠基因组扫描也发现 *INSIG2* 基因区域与血浆胆固醇水平有关^[5]。本课题组前期对 *INSIG2* 基因上游10 kb的单核苷酸多态性(SNP) rs7566605进行研究, 先发现该多态性与我国青少年重度肥胖发生有关^[6], 扩大样本研究结果提示它对超重和肥胖儿童青少年的体脂含量及甘油三酯

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.06.012

基金项目: 高等学校博士学科点专项科研基金(20070001811); 国家自然科学基金(30700668); 国家重点基础研究发展计划(“973”计划)(2006CB503900)

作者单位: 100191 北京大学公共卫生学院妇女与儿童青少年卫生学系(王海俊、王燕), 儿童青少年卫生研究所(张衡、张伋、马军), 流行病学教育部重点实验室(王海俊、张衡、张伋)

通信作者: 马军, Email: majunt@bjmu.edu.cn

(TG)蓄积可能有一定的影响^[7]。为进一步了解儿童青少年超重肥胖和脂代谢与 *INSIG2* 基因变异的相关性,本研究选择该基因的一个标签 SNP (rs13428113),对北京地区2030名儿童青少年进行研究,为阐明儿童青少年肥胖和脂代谢异常的遗传机制以及预防控制提供依据。

对象与方法

1. 对象:从北京市东城区9所中学选择937名14~17岁初中生为第一批研究对象(研究1),其中肥胖组386名,超重组400名,体重正常组151名;男生607名,女生330名^[6];从北京市海淀区3所中学和2所小学选择1093名7~18岁中小学生为第二批研究对象(研究2),其中肥胖组319名,超重组318名,体重正常组456名;男生611名,女生482名^[7]。体重正常和超重儿童是从入选学校中选择自愿参加的学生,肥胖组则是纳入这些学校所有肥胖学生。

2. 方法:

(1) 身体测量及超重、肥胖的判定:对所有研究对象进行身高、体重、腰围、臀围的测量,身高、体重测量按照《2000年中国学生健康与体质调研检测细则》,腰围、臀围的测量依据WHO推荐的人体标准测量法。根据测量结果,计算BMI、腰臀比(WHR)、腰围身高比(WtHR)。根据《中国学龄儿童青少年超重、肥胖BMI筛查分类标准》判定超重和肥胖^[8]。根据既往体检资料和询问病史,排除心、肺、肝、肾等重要脏器疾病和身体发育异常、残疾、畸形以及内分泌疾病、药物副作用等引起的肥胖。

(2) 血液生化指标的测定:由专职人员采清晨空腹(禁食12h)静脉血3ml,于室温下凝固离心后,用自动生化分析仪测定4项血脂指标。总胆固醇(TC)、TG采用酶法,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)采用过氧化物清除法。

(3) 皮褶厚度和体脂百分比测定:除以上指标的测定外,对第二批研究对象还测定皮褶厚度和体脂百分比。依据《2005年中国学生健康与体质调研检测细则》,使用皮褶卡钳测量皮褶厚度(肱三头肌、肩胛下角、腹部和髂前上棘四部位),各处连续测量3次取平均值。体脂百分比测量采用韩国产的Genius-220身体成分分析仪,采用Williams等^[9]提出的标准,将男生体脂百分比 $\geq 25\%$ 、女生体脂百分比 $\geq 30\%$ 判定为肥胖者。

(4) *INSIG2* 基因 rs13428113 多态性检测:采用

常规酚氯仿法从血凝块中提取DNA。用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性分析(PCR-RFLP)方法,根据基因组序列,自行设计PCR引物并选择适合的限制性内切酶,对 *INSIG2* 基因 rs13428113 多态性进行检测。PCR引物由北京奥科生物技术公司合成。正向引物序列为:5'-CCA GTT AAC GTT GGA AAA AGT TG-3';反向引物序列为:5'-AGC TCC ACC GCA ATA CTG AT-3'。PCR反应体系为25 μ l,其中DNA模板50 ng,正反向引物(25 μ mol/L)各0.25 μ l, dNTPs (10 mmol/L) 0.5 μ l, Taq聚合酶1 U。PCR扩增条件为:94 $^{\circ}$ C预变性5 min,接着进行94 $^{\circ}$ C变性30 s,59.8 $^{\circ}$ C退火30 s,72 $^{\circ}$ C延伸30 s,共35个循环,最后72 $^{\circ}$ C延伸5 min。PCR产物(175 bp)用1 U限制性内切酶 *Nla* III 于37 $^{\circ}$ C酶切2.5 h。酶切产物用EB染色的2.5%琼脂糖凝胶电泳进行基因型鉴定,3种基因型酶切产物分别为:野生纯合型(TT)(111 bp, 64 bp)、突变杂合型(TC)(175 bp, 111 bp, 64 bp)及突变纯合型(CC)(175 bp)。

3. 统计学分析:用EpiData软件建立数据库,采用双录入方法进行数据输入和检错。用SPSS软件进行Hardy-Weinberg平衡检验、 χ^2 检验、*t*检验、方差分析、多元线性回归等。

结 果

1. 研究对象的基本人口学特征:如表1所示,体重正常、超重和肥胖组年龄和性别的差异有统计学意义($P < 0.05$),而三组民族分布无差异,均以汉族为主($P > 0.05$)。BMI表现为肥胖组 $>$ 超重组 $>$ 体重正常组,差异有统计学意义($P < 0.001$)。

表1 研究对象基本人口学特征

特征	正常 (n=607)	超重 (n=718)	肥胖 (n=705)	χ^2 值	P值
汉族(%)	94.05	94.53	93.59	0.560	0.756
女性(%)	53.21	37.33	31.35	68.283	<0.001
年龄(岁)	12.55 \pm 3.04	13.26 \pm 2.36	12.85 \pm 2.59	14.657*	0.001
BMI(kg/m ²)	18.78 \pm 2.50	23.86 \pm 2.20	28.11 \pm 3.94	1336.861*	<0.001

注:*因方差不齐,采用Kruskal-Wallis检验

2. *INSIG2* 基因 rs13428113 多态性发生情况:在2030名研究对象中,TT、TC、CC三种基因型频率分别为26.6%、48.1%、25.3%;等位基因突变率($T > C$)为49.3%。分别在两批样本中,对不同营养状况组的 *INSIG2* 基因 rs13428113 多态性进行Hardy-Weinberg平衡检验, *P* 值均 > 0.05 ,表明各组研究对象 rs13428113 多态性符合Hardy-Weinberg平衡定律。

3. *INSIG2* 基因 rs13428113 多态性与肥胖的相关

性:分别用加性(*TT vs. TC vs. CC*)、显性(*TT vs. TC/CC*)和隐性(*TT/TC vs. CC*)模型进行检验,发现隐性模型比较适合检验 rs13428113 多态性与肥胖的关系。在隐性模型下,研究1中体重正常、超重、肥胖组的 *CC* 基因型频率分别为 24.5%、26.3%、24.4%,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。研究2中体重正常、超重、肥胖组的 *CC* 基因型频率分别为 25.7%、24.2%、26.0%,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。将两研究数据合并后,体重正常、超重、肥胖组的 *CC* 基因型频率分别为 25.4%、25.3%、25.1%,差异无统计学意义 ($P>0.05$);三组等位基因频率差异也无统计学意义 ($P>0.05$),见表2。以性别分层分析,结果基本一致。

根据体脂百分比,将研究对象分为肥胖组和正常组。在隐性模型下比较肥胖组(即高体脂百分比组)和正常组的 rs13428113 位点基因型构成和等位基因频率,发现肥胖组和正常组中 *CC* 基因型的比例分别为 28.2%和 24.3%,两组间差异无统计学意义 ($P>0.05$);分性别分析,未发现性别间差异(表3)。

4. 比较 rs1047214 多态性不同基因型之间肥胖指标和代谢指标水平:在隐性模型下用多元线性回归分析 rs13428113 多态性与 BMI、其他肥胖指标(腰围、WHR、WHtR)、血脂(TC、TG、HDL-C、LDL-C)、皮褶厚度、体脂百分比,未发现任何指标与 rs13428113 多态性之间存在相关性 ($P>0.05$) (结果未列表)。

将研究对象分成体重正常、超重、肥胖三组后分别分析。如表4所示,超重组的 BMI、WHR 指标与

rs34281113 多态性相关 (P 值分别为 0.039、0.033), *CC* 基因型携带者 BMI、WHR 水平高于 *TT/TC* 基因型携带者;超重组的肱三头肌皮褶厚度、髂前上棘皮褶厚度与 rs13428113 均相关, *CC* 基因型携带者的肱三头肌皮褶厚度、髂前上棘皮褶厚度水平高于 *TT/TC* 基因型携带者 ($P<0.05$);而肩胛下角皮褶厚度、腹部皮褶厚度、体脂百分比指标的组间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。肥胖组的 TC 指标与 rs13428113 多态性相关 ($P=0.019$), *CC* 基因型携带者 TC 水平比 *TT/TC* 基因型携带者高 0.15 mmol/L;肥胖组中 *CC* 基因型携带者与 *TT/TC* 基因型携带者的肱三头肌皮褶厚度、肩胛下角皮褶厚度、髂前上棘皮褶厚度、体脂百分比指标的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

讨 论

本研究对 *INSIG2* 基因 rs13428113 多态性进行了基因型鉴定,其 *TT*、*TC*、*CC* 三种基因型频率分别为 26.6%、48.1%、25.3%, *C* 等位基因频率为 49.3%。这与 Hapmap 报道的基本一致,我国汉族人(90人)的 rs13428113 多态性 *TT*、*TC*、*CC* 基因频率分别为 37.80%、37.80%、24.40%, *C* 等位基因频率为 43.30%。但是,rs13428113 多态性的突变频率可能存在着种族差异, HapMap 中日本人群为 58.00%; Fornage 等^[10]报道黑人为 41%,白人为 58%。

以 BMI 分组,发现正常、超重、肥胖组 rs13428113 多态性的 *CC* 基因型频率比较接近;根据体脂百分比分组,发现肥胖组和正常组中 *CC* 基因型

表2 不同营养状况组的 rs13428113 基因型构成和等位基因频率比较

分组	基因型					等位基因			
	<i>n</i>	<i>TT/TC</i> (%)	<i>CC</i> (%)	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值*	<i>T</i> (%)	<i>C</i> (%)	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值*
正常	607	453(74.6)	154(25.4)	-	-	615(50.7)	599(49.3)	-	-
超重	718	536(74.7)	182(25.3)	0.047	0.828	722(50.3)	714(49.7)	<0.001	0.987
肥胖	705	528(74.9)	177(25.1)	0.202	0.653	720(51.1)	690(48.9)	0.005	0.945
合计	2030	1517(74.7)	513(25.3)			2057(50.7)	2003(49.3)		

注:用调整年龄、性别、研究的 logistic 回归分析,将超重组、肥胖组分别与体重正常组比较

表3 不同体脂百分比组的 rs13428113 基因型构成和等位基因频率比较

分 组	基因型					等位基因				
	<i>n</i>	<i>TT/TC</i> (%)	<i>CC</i> (%)	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值*	<i>T</i> (%)	<i>C</i> (%)	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值*	
男性	正常	440	332(75.5)	108(24.5)	1.184	0.277	441(50.1)	439(49.9)	0.154	0.695
	肥胖	152	105(69.1)	47(30.9)			152(50.0)	152(50.0)		
女性	正常	376	286(76.1)	90(23.9)	0.003	0.954	393(52.3)	359(47.7)	0.100	0.751
	肥胖	103	78(75.7)	25(24.3)			107(51.9)	99(48.1)		
合计	正常	816	618(75.7)	198(24.3)	0.679	0.410	834(51.1)	798(48.9)	0.032	0.857
	肥胖	255	183(71.8)	72(28.2)			259(50.8)	251(49.2)		

注:男性正常和肥胖组体脂百分比分别为 <25%和 ≥25%,女性正常和肥胖组体脂百分比分别为 <30%和 ≥30%;*调整年龄、性别的 logistic 回归

表 4 超重、肥胖组中 rs13428113 基因型与肥胖和代谢指标的相关性

分组	指标	n	β	s_{β}	t 值	P 值	
超重	BMI	718	0.174	0.084	2.066	0.039*	
	WHR	712	0.008	0.004	2.139	0.033*	
	TC	718	0.022	0.064	0.340	0.734	
	TG	718	0.023	0.032	0.707	0.480	
	HDL-C	718	0.001	0.020	0.013	0.989	
	LDL-C	718	0.009	0.058	0.148	0.882	
	皮褶厚度	肱三头肌	318	1.067	0.519	2.056	0.041*
		肩胛下角	318	1.003	0.516	1.945	0.053
		腹部	318	0.585	0.592	0.988	0.324
		髂前上棘	318	1.157	0.541	2.139	0.033*
体脂百分比	316	0.539	0.351	1.536	0.126		
肥胖	BMI	705	0.248	0.243	1.022	0.307	
	WHR	697	0.002	0.005	0.361	0.718	
	TC	705	0.153	0.065	2.361	0.019*	
	TG	705	0.001	0.056	0.014	0.989	
	HDL-C	705	0.024	0.020	1.194	0.233	
	LDL-C	705	0.108	0.063	1.725	0.085	
	皮褶厚度	肱三头肌	317	0.060	0.546	0.110	0.913
		肩胛下角	317	0.639	0.548	1.093	0.275
		腹部	317	0.059	0.682	0.086	0.932
		髂前上棘	317	0.519	0.588	0.883	0.378
体脂百分比	318	0.196	0.466	0.421	0.674		

注：考虑年龄、性别及研究的影响，在隐性模型下对指标与 rs13428113 多态性进行多元线性回归；*P<0.05

的比例分别为 28.2% 和 24.3%，虽然差异无统计学意义，但是提示 *INSIG2* 基因多态性可能与体脂百分比的关系比 BMI 更为密切。另外，对 rs13428113 多态性不同基因型的各项肥胖指标和脂代谢指标水平进行比较，发现 rs13428113 多态性与超重组的 BMI、WHR 相关，CC 基因型携带者 BMI、WHR 高于 TT/TC 基因型携带者。在肥胖组中 rs13428113 多态性 CC 基因型携带者 TC 水平高于 TT/TC 基因型携带者。提示 *INSIG2* 基因 rs13428113 多态性可能在我国超重、肥胖儿童中对肥胖程度 (BMI、WHR 水平)、血脂异常有一定影响。

INSIG2 是内质网上的膜蛋白，通过结合胆固醇调节元件结合蛋白 (SREBP) 的分解活性蛋白 (SCAP) 和羟甲基戊二酸单酰辅酶 A (HMGCoA)，阻止 SREBPs 进入高尔基氏体的蛋白酶解过程，从而影响脂质合成^[1,2]；在肝脏过度表达 *INSIG2* 基因的 fa/fa 大鼠中血浆 TG 水平明显下降^[11]；肝细胞缺少 *INSIG1* 和 *INSIG2* 的小鼠，在普通食物饲养时就出现 TC 过度蓄积和肝脂肪变，明显比对照组小鼠肥胖^[12]。本研究发现 *INSIG2* 基因变异可能与儿童肥胖和脂代谢异常的发生有关，与关于 *INSIG2* 的功能

研究和动物实验结果一致。

选择 rs13428113 多态性进行研究，是因为本研究前期发现 *INSIG2* 基因上游 10 kb 的 rs7566605 多态性对超重和肥胖儿童青少年的体脂含量及 TG 蓄积可能有一定的影响^[7]，所以在 Hapmap 中选择该基因的一个标签 SNP (rs13428113)，以进一步探讨 *INSIG2* 基因在肥胖和脂代谢异常发生中的作用。到目前为止，在中国人群中还未见 *INSIG2* 基因 rs13428113 多态性的研究报道，国外仅有 Fornage 等^[10] 研究 *INSIG2* 基因的多个 SNP 时包括该多态性，结果发现另外 2 个 SNP (rs1352083 和 rs10185316) 与白种人 HDL-C 降低有关，未发现 rs13428113 与肥胖和血脂异常相关。但是，由于该基因多态性的突变频率可能有种族差异，rs13428113 在中国人群中的作用可能与白种人不同。

笔者还联合分析 rs13428113 与 rs7566605 的作用，未发现两者有协同作用。2 个多态性不存在显著的连锁不平衡 ($r^2=0.45$)，但是对超重、肥胖儿童的脂代谢有相似作用。根据 Krapivner 等^[13] 研究结果，*INSIG2* 基因的一个变异 -102G/A 与 BMI 有关，位于预测的启动子区，可能具有生理功能，所以推测 *INSIG2* 基因可能另有功能性的变异 (如 -102G/A)，rs13428113、rs7566605 多态性与之存在连锁，还有待今后的功能研究验证。

不同人群研究已证实超重、肥胖儿童的脂代谢异常率明显高于体重正常者^[14]，可能是由于肥胖者体内过多的血脂沉积于胰岛 β 细胞，抑制胰岛素的分泌，使血糖升高，机体代偿性分泌更多的胰岛素以降低过高的血糖，出现高胰岛素血症；胰岛素与靶细胞上胰岛素受体结合后有抗脂解作用，使脂肪酸进入肝脏增多，肝脏合成 TG 增加，而在高 TG 的情况下，脂蛋白颗粒内积聚的 TG 取代了 TC，造成 HDL-C 降低，发生脂代谢异常，加重肥胖的程度^[15]。在超重、肥胖儿童发生脂代谢异常的过程中，可能有一定的遗传基础，即携带易感基因的肥胖者与非携带者相比，即使暴露于相同的环境因素中，也容易发生脂代谢异常。本研究结果提示 *INSIG2* 基因变异携带者更易发生超重、肥胖，将对肥胖的预防和控制有重要的公共卫生意义，即可能用在肥胖儿童中筛查脂代谢异常的易感人群，采取更有针对性的干预措施。

由于肥胖已经是一个世界性的儿童青少年健康问题，与肥胖关系密切的脂代谢异常也日益增多，肥胖和脂代谢异常的遗传机制方面研究意义重大。本研究发现 *INSIG2* 基因 rs13428113 多态性可能与超

重、肥胖儿童的脂代谢异常有关,加重肥胖、血脂异常程度,有待今后进一步研究证实。

参 考 文 献

- [1] Schoenheimer R, Breusch F. Synthesis and destruction of cholesterol in the organism. *Biol Chem*, 1933, 103:439-448.
- [2] Yabe D, Brown MS, Goldstein JL. Insig-2, a second endoplasmic reticulum protein that binds SCAP and blocks export of sterol regulatory element-binding proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99:12753-12758.
- [3] Deng HW, Deng H, Liu YJ, et al. A genomewide linkage scans for quantitative trait loci for obesity phenotypes. *Am J Hum Genet*, 2002, 70:1138-1151.
- [4] Fox CS, Heard-Costa NL, Wilson PWF, et al. Genome-wide linkage to chromosome 6 for waist circumference in the Framingham Heart Study. *Diabetes*, 2004, 53:1399-1402.
- [5] Cheverud JM, Ehrich TH, Hrbeck T, et al. Quantitative trait loci for obesity- and diabetes-related traits and their dietary responses to high-fat feeding in LGXSM recombinant inbred mouse strains. *Diabetes*, 2004, 53(12):3328-3336.
- [6] Wang HJ, Ma J, Abudu A, et al. Correlation study on obesity and a single nucleotide polymorphism in adolescents. *Chin J Sch Health*, 2007, 28(2):101-102. (in Chinese)
王海俊, 马军, 阿布都艾尼·吾布力, 等. 青少年肥胖与某单核苷酸多态性的相关性研究. *中国学校卫生*, 2007, 28(2):101-102.
- [7] Zhang H, Wang HJ, Ma J, et al. Relation between *INSIG2* gene polymorphism and obesity, metabolic abnormalities in children and adolescents. *Chin J Public Health*, 2009, 25(5):537-540. (in Chinese)
张衡, 王海俊, 马军, 等. 青少年肥胖及代谢异常与 *INSIG2* 基因多态性. *中国公共卫生*, 2009, 25(5):537-540.
- [8] Group of China Obesity Task Force. Body mass index reference norm for screening overweight and obesity in Chinese children and adolescents. *Chin J Epidemiol*, 2004, 25(2):97-102. (in Chinese)
中国肥胖问题工作组. 中国学龄儿童青少年超重、肥胖筛查体重指数分类标准. *中华流行病学杂志*, 2004, 25(2):97-102.
- [9] Williams DP, Going SB, Lohman TG, et al. Body fatness and risk for elevated blood pressure, total cholesterol, and serum lipoprotein ratios in children and adolescents. *Am J Public Health*, 1992, 82(3):358-363.
- [10] Fornage M, Papanicolaou G, Lewis CE, et al. Common *INSIG2* polymorphisms are associated with age-related changes in body size and high-density lipoprotein cholesterol from young adulthood to middle age. *Metabolism*. 2009 Dec 30. [Epub ahead of print]
- [11] Takaishi K, Duplomb L, Wang MY, et al. Hepatic insig-1 or -2 overexpression reduces lipogenesis in obese Zucker diabetic fatty rats and in fasted/refed normal rats. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(18):7106-7111.
- [12] Engelking LJ, Liang G, Hammer RE, et al. Schoenheimer effect explained-feedback regulation of cholesterol synthesis in mice mediated by Insig proteins. *Clin Invest*, 2005, 115:2489-2498.
- [13] Krapivner S, Popov S, Chernogubova E, et al. Insulin-induced gene 2 (*INSIG2*) involvement in human adipocyte metabolism and body weight regulation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(5):1995-2001.
- [14] Wang HJ, Ma J, Yin ZD, et al. Study on the relationship between obesity and metabolic syndrome in adolescents. *Chin J Sch Health*, 2007, 28(10):878-879. (in Chinese)
王海俊, 马军, 尹遵栋, 等. 青少年肥胖与代谢综合征关系的研究. *中国学校卫生*, 2007, 28(10):878-879.
- [15] Ma J. Metabolic syndrome in children. *Chin J Sch Health*, 2006, 27(10):829-831. (in Chinese)
马军. 儿童代谢综合征. *中国学校卫生*, 2006, 27(10):829-831.

(收稿日期:2009-10-30)

(本文编辑:张林东)

· 消息 ·

本刊现已实行“中华医学会信息管理平台”在线投稿

2010年中华医学会信息管理平台升级,本刊登录网址更新为中华医学会网站:<http://www.cma.org.cn>。在线投稿请点击首页上方“业务中心”。新老用户使用过程中具体注意如下:(1)第一次使用本系统进行投稿的作者,必须先注册,才能投稿。注册时各项信息请填写完整。作者自己设定用户名和密码,该用户名和密码长期有效。(2)已注册过的作者,请不要重复注册,否则将导致查询稿件时信息不完整。如果忘记密码,可以从系统自动获取,系统将自动把您的账号信息发送到您注册时填写的邮箱中。向中华医学会系列杂志中不同杂志投稿时无须重复注册,进入系统后即可实现中华医学会系列杂志间的切换。本刊的审稿专家可使用同一个用户名作为审稿人进行稿件受理和作者投稿。(3)作者投稿请直接登录后点击“个人业务办理”,然后点击左上角“远程稿件处理系统”,在页面右上角“选择杂志”对话框中的“中华流行病学杂志”再点击“作者投稿”。投稿成功后,系统自动发送回执邮件。作者可随时点击“在线查稿”,获知该稿件的审稿情况、处理进展、审稿意见、终审结论等;有关稿件处理的相关结果编辑部不再另行纸质通知。投稿成功后请从邮局寄出单位介绍信,来稿需付稿件处理费20元/篇(邮局汇款),凡未寄单位介绍信和稿件处理费者,本刊将对文稿不再做进一步处理,视为退稿。如有任何问题请与编辑部联系,联系电话:010-61739449,58900730, Email:lxbonly@public3.bta.net.cn。

本刊编辑部