

中国人群瘦素受体 Gln223Arg、Pro1019Pro 基因多态性与肥胖关联性的 Meta 分析

阳赣萍 彭司华 左双燕 王一任 彭小宁 曾小敏

【摘要】目的 探讨瘦素受体(LEPR)Gln223Arg、Pro1019Pro 基因多态性与肥胖的关联性。**方法** 计算机检索万方、CNKI、维普、CBM、PubMed、EMBASE 数据库,收集 1979—2010 年公开发表的关于中国人群 LEPR Gln223Arg、LEPR Pro1019Pro 基因多态性与肥胖的病例对照研究的文献,选择 OR 值及其 95%CI 作为 Meta 分析指标。利用 Stata 10.0 软件对各研究结果进行异质性检验和效应值合并计算。**结果** 根据统一的纳入和剔除标准,纳入 15 篇文献,其中 LEPR Gln223Arg 基因多态性相关文献 9 篇,共有肥胖者 1096 例,对照组 949 人;LEPR Pro1019Pro 基因多态性相关文献 8 篇,共有肥胖者 961 例,对照组 818 人。LEPR Gln223Arg 基因多态性与肥胖关联性的研究中,LEPR-668 位点基因 G/A 的 $OR=0.66(95\%CI:0.49\sim 0.89)$,将有 A→G 基因突变的 AG 基因型和 GG 基因型合并后与 AA 基因型比较,肥胖易感性降低($OR=0.50,95\%CI:0.32\sim 0.77$)有统计学意义;在 LEPR Pro1019Pro 基因多态性与肥胖关联性的研究中,LEPR-3057 位点基因 A/G 的 $OR=1.61(95\%CI:1.15\sim 2.26)$,有 G→A 基因突变的基因型 AG 和基因型 AA 合并后与 GG 基因型比较,肥胖易感性升高($OR=1.50,95\%CI:1.08\sim 2.08$),有统计学意义。**结论** 中国汉族为主的人群 LEPR Gln223Arg 和 LEPR Pro1019Pro 基因多态性与肥胖的发生均有关联。

【关键词】 瘦素受体; LEPR Gln223Arg; LEPR Pro1019Pro; 基因多态性; 肥胖; Meta 分析

Meta-analysis on the relationship between leptin receptor Gln223Arg and Pro1019Pro gene polymorphism and obesity in the Chinese population YANG Gan-ping¹, PENG Si-hua², ZUO Shuang-yan¹, WANG Yi-ren¹, PENG Xiao-ning³, ZENG Xiao-min¹. 1 Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Central South University, Changsha 410078, China; 2 Department of Pathology, Zhejiang University School of Medicine; 3 Department of Clinic Medicine, Hunan Normal University School of Medicine

Corresponding author: ZENG Xiao-min, Email: zxiaomin@xysm.net

This work was supported by a grant from the Graduate Student Innovation Program of Central South University (No. 2009ssxt023).

【Abstract】Objective To evaluate the associations between polymorphisms of LEPR Gln223Arg, LEPR Pro1019Pro and the risk on obesity. **Methods** A computerized search on literature was carried out in Wanfang, CNKI, VIP databases and CBM, PubMed, EMBASE databases to collect articles published between 1979 and 2010 concerning the associations between polymorphisms of LEPR Gln223Arg and/or LEPR Pro1019Pro and risk of obesity in the Chinese population. Odds ratios (ORs) were used to assess the strength of the association, and 95% confidence intervals (CIs) to present the precision of the estimates. Meta-analysis was performed using the STATA statistical software. **Results** Fifteen literature were collected for Meta-analysis by the uniform inclusion and exclusion criteria. There were 1096 obese patients and 949 controls for polymorphisms of LEPR Gln223Arg in 9 papers, together with 961 obese patients and 818 controls for polymorphisms of LEPR Pro1019Pro in 8 papers. Overall, there were significant associations between decreased risk of obesity and LEPR Gln223Arg polymorphisms (-668 A→G) (G versus A, $OR=0.66, 95\%CI:0.49\sim 0.89$; AG and GG versus AA, $OR=0.50, 95\%CI:0.32\sim 0.77$; respectively). There were significant associations between increased risk of obesity and LEPR Pro1019Pro polymorphisms (-3057 G→A) (A versus G, $OR=1.61, 95\%CI:1.15\sim 2.26$; AG and AA versus GG, $OR=1.50, 95\%CI:1.08\sim 2.08$; respectively). **Conclusion** Variant alleles at both LEPR-668 and LEPR-3057 were associated with obesity in the Chinese Han-dominated population.

【Key words】 Leptin receptor; LEPR Gln223Arg; LEPR Pro1019Pro; Gene polymorphism; Obesity; Meta-analysis

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.10.019

作者单位: 410078 长沙, 中南大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系(阳赣萍、左双燕、王一任、曾小敏); 浙江大学医学院病理学系(彭司华); 湖南师范大学医学院(彭小宁)

通信作者: 曾小敏, Email: zxiaomin@xysm.net

瘦素是脂肪组织分泌的一种激素,为肥胖基因的蛋白产物。瘦素受体(LEPR)是瘦素的高亲和力受体,与瘦素结合后具有不同的功能,可以调节体内的能量平衡、脂肪贮存、某些内分泌功能和参与造血及生殖功能等。LEPR基因的单核苷酸变异引起基因的多态性,其中Gln223Arg和Pro1019Pro变异频率较高^[1]。近年来,关于LEPR Gln223Arg、LEPR Pro1019Pro基因多态性与单纯性肥胖关系的研究较多,但各研究的结果不尽一致。本研究拟采用Meta分析方法,对已公开发表的有关中国人群LEPR Gln223Arg、LEPR Pro1019Pro基因多态性与肥胖关联性的研究论文进行系统综合定量分析^[2-16],以期科学地评价LEPR基因多态性与中国人群肥胖的关联。

资料与方法

1. 资料来源:检索万方数据全文数据库(1982—2010年)、中国期刊全文数据库(CNKI, 1979—2010年)、维普中文科技期刊全文数据库(1989—2010年)、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、EMBASE,并辅以文献追溯。中文文献以“瘦素受体”、“肥胖”、“基因多态性”和“Gln223Arg或Pro1019Pro”为检索词检索,英文文献以“Chinese”、“obesity”、“leptin receptor”、“genetic polymorphism”、“Gln223Arg or Pro1019Pro”为检索词并列检索。本研究不包括尚未公开发表的文献。

2. 纳入标准:①1979—2010年独立发表的有关LEPR Gln223Arg、LEPR Pro1019Pro基因多态性与肥胖关联性病例对照研究;②研究对象为中国人群,年龄不限;③研究对象根据是否肥胖分为肥胖组和对照组,肥胖是否合并其他疾病则不限;④可获得等位基因频率和(或)基因型频率的数据;⑤符合Hardy-Weinberg(H-W)遗传平衡定律。

3. 剔除标准:①非入选位点基因文献;②综述类型文献;③重复报告文献;④非肥胖与入选位点基因的研究;⑤非病例对照研究;⑥数据不完整或通过计算不能得出完整数据的文献;⑦不符合H-W遗传平衡定律文献。

4. 质量控制:采用统一的资料提取表,由2名研究人员分别独立完成数据的提取和整理,不一致部分进行讨论协商并达成一致,不能达成一致的由第3名研究者决定其是否纳入。每篇文献摘录的主要信息包括:第一作者、发表时间、研究地域、研究对象所属民族、肥胖组和对照组人群的基因型分布。

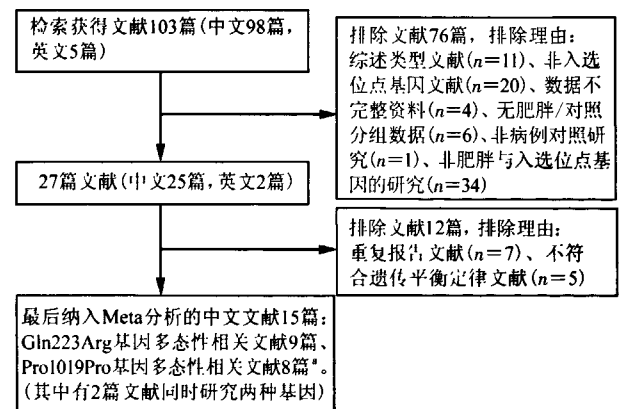
5. 统计学分析:对各研究中对照组人群的基因

型频率进行H-W遗传平衡检验。运用Stata 10.0软件进行Meta分析:对纳入的文献进行异质性检验,选取固定效应模型($P > 0.05$)或随机效应模型($P \leq 0.05$)合并效应指标值。在肥胖组和对照组之间比较基因和基因型发生变化的频率,指标选用OR值及其95%CI。采用倒漏斗图、Begg's和Egger's检验识别发表偏倚^[17, 18],同时运用较敏感的剪补(trim-and-fill)法^[19]进一步识别和校正发表偏倚,并进行敏感性分析、对纳入的文献进行质量评价和采用GRADEpro 3.5软件对Meta分析的证据质量等级进行评估。 α 取双尾0.05, $P \leq 0.05$,表示有统计学意义。

结果

1. 文献检索:初筛获得相关文献103篇(中文98篇、英文5篇),根据纳入标准和剔除标准,排除88篇,最终纳入Meta分析的文献为15篇(图1),其中中文14篇,英文1篇,发表在1999—2010年,研究人群主要分布在江苏、浙江和上海等地,民族主要为汉族。LEPR Gln223Arg基因多态性相关文献9篇^[2-10],各研究结论不一致(图2);LEPR Pro1019Pro基因多态性相关文献8篇^[4, 10-16],各研究结论也不一致(图3);其中文献[4, 10]同时研究了两种基因,文献[16]分别研究报道了两组不同的数据。分别对入选文献的对照组数据进行H-W遗传平衡检验,均符合H-W遗传平衡,最终入选15篇符合要求的文献(表1、2)。LEPR Gln223Arg基因多态性与肥胖关联性的相关文献中,共有肥胖者1096例,对照组949例;LEPR Pro1019Pro基因多态性与肥胖关联性的相关文献中,共有肥胖者961例,对照组818例。

2. LEPR Gln223Arg多态性与肥胖关联性的



注: *其中1篇文献分别报道了两组不同的数据

图1 文献筛选流程

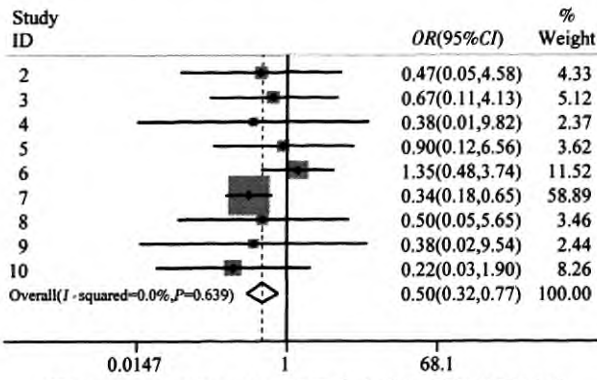


图2 LEPR Gln223Arg基因多态性与肥胖关联性的Meta分析森林图[(AG+GG)/AA]

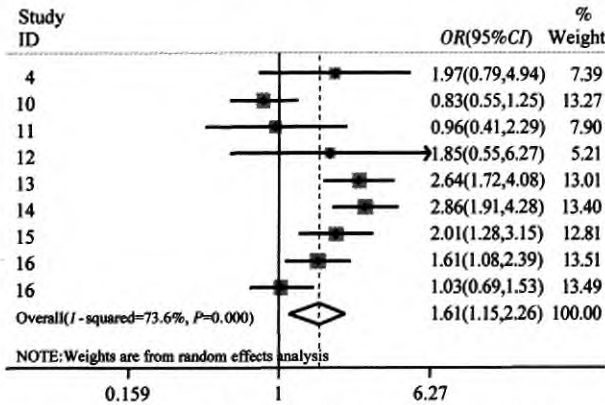


图3 LEPR Pro1019Pro基因多态性与肥胖关联性Meta分析森林图(A/G)

Meta分析:各研究中肥胖组和对照组基因型分布见表1。肥胖组AA、AG、GG基因型频数分别为105、318、673,对照组的分别为34、216、699。两组间,LEPR-668位点等位基因G/A的OR=0.66(0.49~0.89),有统计学意义,认为肥胖组的G等位基因较对照组少,而A等位基因比对照组多,即G等位基因会减小肥胖发生的风险,LEPR-668的A→G突变使

肥胖易感性下降了34%;将有基因突变的杂合子AG和纯合子GG合并,与无基因突变的AA比较,OR=0.50(0.32~0.77),肥胖易感性下降了50%,有统计学意义;基因型GG/AA的OR=0.40(0.24~0.66),有统计学意义,进一步提示G等位基因会减小肥胖发生的风险;基因型AG/AA的OR=0.64(0.39~1.04),无统计学意义。倒漏斗图呈对称分布,Begg's和Egger's检验结果P值为0.549~1.000,均无统计学意义,提示不存在明显的发表偏倚。剪补法分析结果中的OR值(95%CI)在剪补前后有变化,但其结论前后一致,均无统计学意义,提示不存在明显的发表偏倚(表3和图2)。

3. LEPR Pro1019Pro多态性与肥胖关联性的Meta分析:各研究肥胖组和对照组基因型分布见表2。肥胖组GG、AG、AA基因型频数分别为76、231、654;对照组的分别为85、279、454。LEPR-3057位点等位基因A/G的OR=1.61(1.15~2.26),有统计学意义,认为肥胖组的G等位基因较对照组的减少,而A等位基因增加,即A等位基因会增加肥胖发生的风险,LEPR-3057的G→A突变使肥胖易感性上升了61%;将有基因突变的杂合子AG和纯合子AA合并,与无基因突变的GG比较,OR=1.50(1.08~2.08),肥胖易感性上升了50%,有统计学意义;基因型AG/GG的OR=0.89(0.62~1.28),基因型AA/GG的OR=1.57(0.82~3.01),均无统计学意义(表3)。图3中I-squared=73.6%,>70%,提示多个研究间的异质性较大。Egger's检验和倒漏斗图结果显示基因型(AG+AA)/GG的结果存在一定的发表偏倚,基因型AG/GG的倒漏斗图基本对称,剪补法分析结果中所有的OR值(95%CI)在剪补前后不变,提示发表偏倚不明显(表3和图3、4)。

表1 纳入的LEPR Gln223Arg基因多态性与肥胖关联研究的基本情况

第一作者 (参考文献 序号)	发表 年份	地域	民族	肥胖组					对照组					H-W遗传 平衡检验			
				例数	基因型及等位基因					例数	基因型及等位基因					χ^2 值	P值
					AA	AG	GG	A	G		AA	AG	GG	A	G		
张蓉 ^[2]	1999	上海	汉族	211	3(1.4)	47(22.3)	161(76.3)	53(12.6)	369(87.4)	148	1(0.7)	28(18.9)	119(80.4)	30(10.1)	266(89.9)	0.22	0.639
谢平 ^[3]	2002	江苏	-	93	3(3.2)	21(22.6)	69(74.2)	27(14.5)	159(85.5)	91	2(2.2)	20(22.0)	69(75.8)	24(13.2)	158(86.8)	0.15	0.702
谢燕红 ^[4]	2006	山西	-	25	1(4.0)	6(24.0)	18(72.0)	8(16.0)	42(84.0)	21	0(0.0)	5(23.8)	16(76.2)	5(11.9)	37(88.1)	0.38	0.536
姚培芬 ^[5]	2008	上海	-	86	2(2.3)	22(25.6)	62(72.1)	26(15.1)	146(84.9)	95	2(2.1)	18(18.9)	75(79.0)	22(11.6)	168(88.4)	0.53	0.467
何青芳 ^[6]	2008	浙江	-	128	6(4.7)	29(22.7)	93(72.7)	41(16.0)	215(84.0)	177	11(6.2)	48(27.1)	118(66.7)	70(19.8)	284(80.2)	3.74	0.053
赵林双 ^[7]	2007	湖北	汉族	160	82(51.3)	68(42.5)	10(6.3)	232(72.5)	88(27.5)	61	16(26.2)	26(42.6)	19(31.2)	58(47.5)	64(52.5)	1.29	0.256
潘若望 ^[8]	2008	浙江	汉族	106	2(1.9)	45(42.5)	59(55.7)	49(23.1)	163(76.9)	104	1(1.0)	26(25.0)	77(74.0)	28(13.5)	180(86.5)	0.55	0.457
应俊 ^[9]	2009	浙江	汉族	121	1(0.8)	42(34.7)	78(64.5)	44(18.2)	198(81.8)	104	0(0.0)	24(23.1)	80(76.9)	24(11.5)	184(88.5)	1.77	0.184
刘赛琴 ^[10]	2009	湖南	-	166	5(3.0)	38(22.9)	123(74.1)	48(14.5)	284(85.5)	148	1(0.7)	21(14.2)	126(85.1)	23(7.8)	273(92.2)	0.01	0.903
合计	-	-	-	1096	105(9.6)	318(29.0)	673(61.4)	528(24.1)	1664(75.9)	949	34(3.6)	216(22.8)	699(73.7)	284(15.0)	1614(85.0)	-	-

注:括号外数据为频数,括号内数据为频率(%)

表 2 纳入的 LEPR Pro1019Pro 基因多态性与肥胖关联研究的基本情况

第一作者 (参考文献 序号)	发表 年份	地 域	民 族	肥 胖 组					对 照 组					H-W 遗传 平衡检验			
				例 数	基因型及等位基因					例 数	基因型及等位基因						
					AA	AG	GG	A	G		AA	AG	GG	A	G	χ^2 值	P 值
谢燕红 ^[4]	2006	山西	-	25	18(72.0)	3(12.0)	4(16.0)	39(78.0)	11(22.0)	21	8(38.1)	11(52.4)	2(9.5)	27(64.3)	15(35.7)	0.42	0.519
刘赛琴 ^[10]	2009	湖南	-	166	109(65.7)	51(30.7)	6(3.6)	269(81.0)	63(19.0)	148	103(69.6)	42(28.4)	3(2.0)	248(83.8)	48(16.2)	0.29	0.590
唐晓君 ^[11]	2005	重庆	汉族	22	13(59.1)	7(31.8)	2(9.1)	33(75.0)	11(25.0)	37	20(54.1)	16(43.2)	1(2.7)	56(75.7)	18(24.3)	1.13	0.288
王从杰 ^[12]	2006	江苏	-	37	34(91.9)	2(5.4)	1(2.7)	70(94.6)	4(5.4)	47	38(80.9)	9(19.1)	0(0.0)	85(90.4)	9(9.6)	0.53	0.468
刘长云 ^[13]	2005	山东	-	102	58(56.9)	30(29.4)	14(13.7)	146(71.6)	58(28.4)	81	22(27.2)	35(43.2)	24(29.6)	79(48.8)	83(51.2)	1.48	0.223
王莲 ^[14]	2007	山东	-	135	78(57.8)	39(28.9)	18(13.3)	195(72.2)	75(27.8)	84	23(27.4)	34(40.5)	27(32.1)	80(47.6)	88(52.4)	2.99	0.084
李佩珍 ^[15]	2010	江苏	汉族	148	114(77.0)	29(19.6)	5(3.4)	257(86.8)	39(13.2)	122	72(59.0)	43(35.3)	7(5.7)	187(76.6)	57(23.4)	0.03	0.863
应俊 ^[16]	2009	江苏	汉族	201	160(79.6)	25(12.4)	16(8.0)	345(85.8)	57(14.2)	150	97(64.7)	43(28.7)	10(6.7)	237(79.0)	63(21.0)	2.78	0.096
应俊 ^[16]	2009	江苏	汉族	125	70(56.0)	45(36.0)	10(8.0)	185(74.0)	65(26.0)	128	71(55.5)	46(35.9)	11(8.6)	188(73.4)	68(26.6)	0.80	0.372
合计	-	-	-	961	654(68.1)	231(24.0)	76(7.9)	1539(80.1)	383(19.9)	818	454(55.5)	279(34.1)	85(10.4)	1187(72.6)	449(27.4)	-	-

注: 同表 1

表 3 Gln223Arg 和 Pro1019Pro 基因多态性与肥胖关联性的 Meta 分析

基因型	肥胖组*	对照组*	异质性 检验		选用 模型	OR 值(95%CI)	Trim-and-fill 法剪补后的 OR 值(95%CI)	倒漏 斗图	Begg's		Egger's		GRADE 评价
			χ^2 值	P 值					z 值	P 值	t 值	P 值	
Gln223Arg													
G/A	1664(75.9)/528(24.1)	1614(85.0)/284(15.0)	22.23	0.005	随机	0.66(0.49 ~ 0.89) [†]	0.66(0.49 ~ 0.89) [†]	对称	0.10	0.917	0.06	0.955	中
(AG+GG)/AA	991(90.4)/105(9.6)	915(96.4)/34(3.6)	6.07	0.639	固定	0.50(0.32 ~ 0.77) [†]	0.50(0.32 ~ 0.77) [†]	对称	0.00	1.000	0.49	0.645	高
AG/AA	318(29.0)/105(9.6)	216(22.8)/34(3.6)	2.16	0.976	固定	0.64(0.39 ~ 1.04)	0.63(0.38 ~ 1.02)	对称	0.00	1.000	0.64	0.549	低
GG/AA	673(61.4)/105(9.6)	699(73.7)/34(3.6)	15.35	0.053	固定	0.40(0.24 ~ 0.66) [†]	0.13(0.08 ~ 0.20) [†]	对称	0.30	0.764	0.40	0.707	中
Pro1019Pro													
A/G	1539(80.1)/383(19.9)	1187(72.6)/449(27.4)	30.27	0.000	随机	1.61(1.15 ~ 2.26) [†]	1.61(1.15 ~ 2.26) [†]	对称	-0.10	1.000	-0.01	0.989	中
(AG+AA)/GG	885(92.1)/76(7.9)	733(89.6)/85(10.4)	15.32	0.053	固定	1.50(1.08 ~ 2.08) [†]	1.50(1.08 ~ 2.08) [†]	基本对称	1.36	0.174	-2.57	0.042	低
AG/GG	231(24.0)/76(7.9)	279(34.1)/85(10.4)	14.21	0.077	固定	0.89(0.62 ~ 1.28)	0.89(0.62 ~ 1.28)	基本对称	1.86	0.063	-2.43	0.051	低
AA/GG	654(68.1)/76(7.9)	454(55.5)/85(10.4)	20.97	0.007	随机	1.57(0.82 ~ 3.01)	1.57(0.82 ~ 3.01)	对称	1.11	0.266	-1.73	0.135	中

注: * 括号外数据为例数, 括号内数据为构成比(%); † 差异有统计学意义

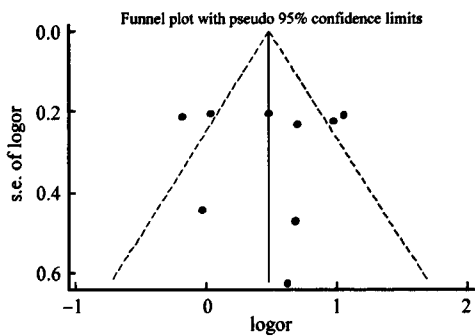


图 4 LEPR Pro1019Pro 基因多态性与肥胖关联性 Meta 分析的倒漏斗图 (A/G)

4. 敏感性分析: 在 LEPR Gln223Arg、LEPR Pro1019Pro 与肥胖关系的 Meta 分析中, 分别从各自的文献群中, 依次剔除某个文献再重新进行综合效应估计, 发现每次估计的综合效应均与未剔除文献之前所估计的综合效应非常接近, 且结论一致, 说明本研究的合并结果稳定性较好。

5. 质量评估: 纳入的 15 篇文献, 均设置对照组、

描述了研究对象选择方法和基因检测过程; 10 篇文献的干预组与对照组性别分布可比, 提示纳入的文献质量较好。本研究的 GRADE 证据质量等级评估中, 主要考虑纳入研究数、研究设计类型以及增加和降低证据质量因素(增加证据质量的因素如效应值很大、可能的混杂因素会降低疗效等; 降低证据质量的因素如结果不一致或发表偏倚)等相关因素, 评估结果显示, 所做的 8 次合并的结果中有 1 个证据为高质量、4 个为中级质量、3 个为低质量(表 3)。因为本研究纳入的文献都是观察性研究文献, 其本身的研究结果重要性的质量等级为低等级, 综合各自加分因素和减分因素的情况, 最后得到的评价结果认为比较满意。

讨 论

LEPR 基因在调节体脂平衡和能量代谢等方面发挥的重要作用已得到大量实验研究证实, 其基因多态性可能导致瘦素抵抗, 最终使人体肥胖, 这些多

态性还与肥胖相关疾病如2型糖尿病、高血压、心血管疾病等有一定相关性^[6,14]。LEPR基因由20个外显子和19个内含子组成,其多态性来自于基因序列中的单碱基变异。其中LEPR Gln223Arg基因多态性是LEPR基因第6外显子668位A→G的突变,使223位氨基酸谷氨酸(Gln)被精氨酸(Arg)取代;LEPR Pro1019Pro基因多态性是LEPR基因第20外显子3057位G→A的突变,该突变是一个同义突变(Pro→Pro)^[10]。LEPR Gln223Arg和LEPR Pro1019Pro变异的频率都较高,分别为91%和85%^[11]。故本研究选择多态性频率较高的LEPR Gln223Arg和LEPR Pro1019Pro进行分析。

近年来,有较多关于LEPR Gln223Arg、LEPR Pro1019Pro基因多态性与肥胖的研究,但结论不一致。Gotoda等^[20]在22名肥胖患者中发现LEPR基因编码序列中109、223、343、656、986、1019位密码子的突变与肥胖的关系证据不足,Guizar-Mendoza等^[21]对墨西哥青少年的研究得出LEPR Gln223Arg、LEPR Pro1019Pro与肥胖无关。Yiannakouris等^[22]报道,在地中海人群中,Gln223Arg基因多态性与肥胖相关,与国内潘若望等^[8]的研究结论一致。Paracchini等^[23]、Heo等^[24]的系统评价表明LEPR Gln223Arg基因多态性与BMI、腰围、肥胖无关。本研究显示,在LEPR Gln223Arg基因多态性(-668 A→G)与肥胖关联性的研究中,对照组LEPR基因第6外显子668位的G等位基因频率高于肥胖组,由于A→G突变而携带G等位基因的个体发生肥胖的危险性是不携带该基因的0.66倍,即肥胖易感性下降了34%,提示G等位基因与肥胖的易感性呈负相关;无G等位基因的AA基因型与肥胖之间的关联强度是有G等位基因的GA基因型和GG基因型的2.00倍(1/0.50)。LEPR Pro1019Pro基因多态性(-3057 G→A)相关性文献的Meta分析结果显示,LEPR基因第20外显子3057位有G→A突变的肥胖发生危险性是无突变的1.61倍,有G→A突变使肥胖易感性上升了61%,认为LEPR 3057位点的G等位基因与肥胖易感性相关;合并AG基因型和AA基因型之后,与肥胖之间的关联强度是GG基因型的1.50倍,显示有G→A突变的基因型的肥胖易感性上升50%,提示A等位基因与肥胖的易感性呈正相关。所以认为LEPR Gln223Arg和LEPR Pro1019Pro基因多态性与肥胖的发生均有关联。

本次Meta分析的纳入文献质量评价较好,倒漏斗图、Begg's检验、Egger's检验和剪补法结果显示

无明显的发表偏倚,并经过依次剔除某个文献再重新合并计算,结果非常接近,未改变结论,说明本研究的合并结果稳定性较好。按照国际通用的GRADE标准对Meta分析结果进行证据质量等级评估,结果显示总体质量较好。但也存在一些研究缺陷,在LEPR Gln223Arg基因多态性与肥胖关联性分析中,AG/AA和GG/AA剪补前后的OR值(95%CI)有变动,但未引起结论的变化;图3中 $I^2 > 70\%$,提示各研究间的异质性较大^[25],原因可能有:①此次纳入的各研究样本量大小不一,差别较大;②纳入研究的AG基因型和GG基因型的个体数较少;③各研究的研究对象、实施时间和地区等存在的差异。由于LEPR基因第6外显子668位的AA基因型频率也较低,本研究纳入的研究人数有限,使计算得到的合并OR值95%CI较宽。

综上所述,中国汉族为主的人群LEPR Gln223Arg、LEPR Pro1019Pro基因多态性与肥胖都有关联性,LEPR-668的A→G突变使肥胖易感性下降,降低肥胖发生的可能性,而LEPR-3057的G→A突变使肥胖易感性上升,增加肥胖发生的可能性,二者与肥胖的关联性方向相反。

[基金项目:中南大学研究生学位论文创新资助项目(2009ssxt023)]

参 考 文 献

- [1] Matsuoaka N, Ogawa Y, Hosoda K, et al. Human leptin receptor gene in obese Japanese subject: evidence against either obesity-causing mutation or association of sequence variants with obesity. *Diabetologia*, 1997, 40(10): 1204-1210.
- [2] Zhang R, Zheng YM, Xiang KS, et al. Preliminary study of Gln223Arg variant in leptin receptor gene in Shanghai Chinese of Han nationality. *Acta Univ Med Second Shanghai*, 1999, 19(5): 435-437. (in Chinese)
张蓉,郑以漫,项坤三,等.上海地区汉人瘦素受体基因Gln223Arg变异的研究. *上海第二医科大学学报*, 1999, 19(5): 435-437.
- [3] Xie P, Zhang J, Deng ZX, et al. Study on association of leptin receptor gene variant with obesity and hypertension in type II diabetes. *Chin J Birth Health & Hered*, 2002, 10(6): 34-35. (in Chinese)
谢平,张稷,邓振霞,等. II型糖尿病患者瘦素受体基因变异与肥胖及高血压的相关性研究. *中国优生与遗传杂志*, 2002, 10(6): 34-35.
- [4] Xie YH. Relationship between the mutations of leptin receptor gene and breast cancer. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2006. (in Chinese)
谢燕红.瘦素受体基因变异与乳腺癌相关性研究.太原:山西医科大学,2006.

- [5] Yao PF, Zhang YL, Mei Y, et al. Association study of leptin gene and leptin receptor gene with antipsychotic agent-induced weight gain. *Shanghai Arch Psy*, 2008, 20 (4) : 226-228. (in Chinese)
姚培芬, 张玉麟, 梅轶, 等. 瘦素基因及其受体基因多态性与抗精神病药源性肥胖的关联分析. *上海精神医学*, 2008, 20(4): 226-228.
- [6] He QF, Yu M, Chen YP, et al. Research on the relationship between leptin receptor gene Gln223Arg polymorphism and overweight-obesity. *Dis Surveil*, 2008, 23(6):378-381. (in Chinese)
何青芳, 俞敏, 陈雅萍, 等. 瘦素受体基因 Gln223Arg 位点多态性与超重肥胖的相关性研究. *疾病监测*, 2008, 23(6):378-381.
- [7] Zhao LS, Wu JP, Xiang GD, et al. Association of Gln223Arg variant in leptin receptor gene in obesity with hypertension in Wuhan "Han" population. *J Clin Intern Med*, 2007, 24 (5) : 325-327. (in Chinese)
赵林双, 吴江平, 向光大, 等. 瘦素受体基因 Gln223Arg 变异与武汉地区肥胖合并高血压患者相关性研究. *临床内科杂志*, 2007, 24(5):325-327.
- [8] Pan RW, Shi NS, Zhang EY, et al. Study on the relationship between Gln223Arg variation in leptin receptor gene and hypertension complicated with obesity in Wenzhou population. *Med J Clin PLA*, 2008, 33(10):1192-1194. (in Chinese)
潘若望, 石南松, 张恩勇, 等. 瘦素受体基因 Gln223Arg 多态性与温州地区高血压合并肥胖的相关性研究. *解放军医学杂志*, 2008, 33(10):1192-1194.
- [9] Ying J, Shi NS, Pan RW, et al. Relative study on the variation of leptin receptor gene Gln223Arg and type2 diabetes mellitus from Zhenan areas. *Chin J Gerontol*, 2009, 29 (7) : 858-860. (in Chinese)
应俊, 石楠松, 潘若望, 等. 瘦素受体基因 Gln223Arg 变异与浙南地区 2 型糖尿病的相关性研究. *中国老年学杂志*, 2009, 29 (7):858-860.
- [10] Liu SQ. Relationship of leptin receptor gene polymorphism and polyunsaturated fatty acids in obese children. Changsha: Central South University, 2009. (in Chinese)
刘赛琴. 肥胖儿童瘦素受体基因多态性变化及其与多不饱和脂肪酸的关系. 长沙:中南大学, 2009.
- [11] Tang XJ, Lu XE, Zhang SH, et al. Relationship of the variation of leptin receptor gene at 3057 nucleotide to type 2 diabetes mellitus, obesity and plasma lipid levels. *Acta Acad Med Mil Tert*, 2005, 27(15):1596-1598. (in Chinese)
唐晓君, 卢仙娥, 张素华, 等. LR 3057 位基因多态性与 2 型 DM 和肥胖及血脂的关系. *第三军医大学学报*, 2005, 27(15): 1596-1598.
- [12] Wang CJ, Zhang ZJ, Sun WJ, et al. Polymorphisms of leptin receptor gene 3057G/A associated with antipsychotic-related obesity and hypertension. *Chin J Behavioral Med Sci*, 2006, 15 (11):989-991. (in Chinese)
王从杰, 张志珺, 孙文婧, 等. 瘦素受体基因 3057G/A 多态性与抗精神病药所致肥胖及高血压的关系. *中国行为医学科学*, 2006, 15(11):989-991.
- [13] Liu CY, Lu Y, Wang YQ, et al. Effect of the variation of exon 20 of leptin receptor gene on lipid metabolism in children with obesity. *Chin J Contemp Pediatr*, 2005, 7(4):296-300.
- [14] Wang L, Liu CY, Zhao YY, et al. A clinical study on the relationship between the polymorphisms for LEPR, ApoE gene and the lipid metabolism in the children with simple obesity. *Chin J Obs/Gyne Pediatr (Electronic Version)*, 2007, 3 (4) : 189-193. (in Chinese)
王莲, 刘长云, 赵园园, 等. 单纯性肥胖儿童脂代谢与 LEPR 及 ApoE 基因多态性的相关性研究. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2007, 3(4):189-193.
- [15] Li PZ, Zhang EY, Pan RW, et al. Study on the relationship between polymorphism of Pro1019Pro variation in leptin receptor gene and hypertension complicated with obesity in Wenzhou population. *Acta Wenzhou Med College*, 2010, 40(2) : 123-125. (in Chinese)
李佩珍, 张恩勇, 潘若望, 等. 瘦素受体基因 Pro1019Pro 多态性与温州地区高血压合并肥胖的相关性研究. *温州医学院学报*, 2010, 40(2):123-125.
- [16] Ying J, Xiao W, Pan RW, 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 Chin Microcirc*, 2009, 13(5):329-332. (in Chinese)
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. *中国微循环*, 2009, 13(5):329-332.
- [17] Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a bank correlation test for publication bias. *Biometrics*, 1994, 50: 1088-1101.
- [18] Egger M, Smith GD, Schneider M, et al. Bias in Meta-analysis detected by a simple, graphical test. *British Med J*, 1997, 315: 629-634.
- [19] Duval S, Tweedie R. Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in Meta-analysis. *Biometrics*, 2000, 56:455-463.
- [20] Gotoda T, Manning BS, Goldstone AP, et al. Leptin receptor gene variation and obesity: lack of association in a white British male population. *Hum Mol Genet*, 1997, 6:869-876.
- [21] Guřzar-Mendoza JM, Amador-Licona N, Flores-Martínez SE. Association analysis of the Gln223Arg polymorphism in the human leptin receptor gene, and traits related to obesity in Mexican adolescents. *J Human Hyperten*, 2005, 19:341-346.
- [22] Yiannakouris N, Yannakolia 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 Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(9):4434-4439.
- [23] Paracchini V, Pedotti P, Taioli E. Genetics of leptin and obesity: a huge review. *Am J Epidemiol*, 2005, 162(2):101-114.
- [24] Heo M, Leibel RL, Fontaine KR, et al. A Meta-analytic investigation of linkage and association of common leptin receptor (LEPR) polymorphisms with body mass index and waist circumference. *Int J Obesity*, 2002, 26:640-646.
- [25] Sun ZQ. Medical synthetical evaluation methods and its applications. Beijing: Chemical Industry Press, 2006: 186. (in Chinese)
孙振球. 医学综合评价方法及其应用. 北京:化学工业出版社, 2006:186.

(收稿日期:2011-03-09)

(本文编辑:张林东)