

肥胖相关基因 FTO 表达水平与 2 型糖尿病的相关性

王小红 杨威 李珊 郑丽丽

【摘要】 目的 探讨肥胖相关基因 FTO 表达水平与 2 型糖尿病的相关性。方法 选取河南地区 135 例 2 型糖尿病患者,分为肥胖组(60 例)与非肥胖组(75 例),郑州大学第一附属医院体检科体检的正常人(51 例)作为正常对照组,以 RT-PCR 法测定 FTO mRNA 表达水平,ELISA 法测定 FTO 蛋白表达水平,分析 FTO 表达水平与 2 型糖尿病患者的相关性。结果 2 型糖尿病两组的 FTO mRNA 及蛋白表达水平高于正常组($P < 0.05$);FTO 表达水平与收缩压、舒张压、FINS、HOMA-IR、FBG、2 h BG、HbA1c、24 h Alb、TC 呈正相关($P < 0.05$),与 HDL-C 呈负相关($P < 0.05$),而与 BMI 无关($P > 0.05$);Logistic 回归分析显示: BMI、TG、HOMA-IR、FTO 基因及蛋白表达水平是患 2 型糖尿病的主要危险因素。结论 新诊断 2 型糖尿病患者外周血淋巴细胞 FTO 基因和血清 FTO 蛋白高表达,可能是 2 型糖尿病的早期预测因子之一。

【关键词】 糖尿病, 2 型; 肥胖症; 基因; FTO

The correlation of the expression levels of obesity-associated gene FTO and type 2 diabetes Wang Xiaohong, Yang Wei, Li Shan, Zheng Lili. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China
Corresponding author: Zheng Lili, Email: zhengli63162@126.com

【Abstract】 **Objective** To explore the correlation of the expression levels of the fat mass and obesity-associated gene(FTO) and type 2 diabetes. **Methods** 135 cases with type 2 diabetes mellitus in Henan province were selected as experimental subjects, divided into obese group($n=60$ cases) and non-obese group ($n=75$ cases), and selected people who were diagnosed as normal person in the department of physical examination as control group (51 cases). Meanwhile the expression level of FTO mRNA was detected by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR), and the expression level of FTO protein was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and then, analysing the correlation between the expression level of FTO gene and clinical parameters of type 2 diabetes. **Results** The expression level of FTO gene in obese and non-obese group of type 2 diabetic patients were higher than normal group ($P < 0.05$); and FTO mRNA and protein expression level were positively correlated with systolic blood pressure, diastolic blood pressure, fasting insulin (FINS), homeostasis model insulin resistance index (HOMA-IR), fasting blood glucose (FBG) and 2 h BG, HbA1C, 24 h Alb and TC ($P < 0.05$), but were inversely related to HDL-L ($P < 0.05$), and had no relationship with BMI. Logistic regression analysis showed: BMI, TG, HOMA-IR, the expression levels of FTO gene and FTO protein were the major risk factors for type 2 diabetes. **Conclusion** The FTO expression levels of newly diagnosed type 2 diabetes is significantly increased, FTO gene may be one of early predictors of type 2 diabetes.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Obesity; Genes; FTO

脂肪量与肥胖相关基因 (fat mass and obesity-associated gene, FTO) 是通过全基因组关联分析发现的一个肥胖候选基因^[1]。Yajnik 等^[2]对印欧人种的研究发现, FTO rs9939609 A 等位基因与 2 型糖尿病有较强的独立相关性, 在亚洲人群中, 此关联性亦得到证实^[3-4]。Bravard 等^[5]发现 2 型糖尿病患者骨骼肌中 FTO 表达量增加。Samaras 等^[6]证实 2 型糖尿病患者与正常人皮下和内脏脂肪组织中 FTO 基因表达水平并无差别, 但在皮下脂肪组织, FTO 基因通过影响 TNF- α 以及核因子 κ B 的表达量导致 2 型糖尿病的发生。在肝脏^[7], 非酒精性脂肪肝患者比正常人 FTO mRNA 表达水平增加, 过表达的 FTO 基因可增加肝脏细胞氧化应激和脂质沉积水平。外周血淋巴细胞作为机体重要的免疫细胞, 与炎症反应密切相关, 因而本研究选择人外周血淋巴细胞进行 FTO mRNA 检测 (具有提取 RNA 稳定、便捷的优点); 并选择血清 (目前尚未有全血淋巴细胞 FTO 蛋白浓度检测方法) 进行 FTO 蛋白水平检测。本研究首次测定外周血淋巴细胞 FTO mRNA 和蛋白表达水平, 探讨其与 2 型糖尿病的相关性, 以期对 2 型糖尿病的形成机理、预防提供更多的理论基础。

对象与方法

一、研究对象

选取 2011 年 10 月至 2012 年 7 月在郑州大学第一附属医院住院治疗的 2 型糖尿病患者 135 例, 据 BMI 将患者分为: 2 型糖尿病肥胖组 [BMI \geq 28 kg/m², 男 26 例, 女 34 例, 糖尿病病程 (0.32 \pm 0.34) 年] 和 2 型糖尿病非肥胖组 [BMI < 28 kg/m², 男 38 例, 女 37 例, 糖尿病病程 (0.26 \pm 0.19) 年], 均为河南人, 糖尿病病程 < 6 个月, 彼此间无亲缘关系, 并符合 1999 年 WHO 制订的糖尿病诊断分型标准。所有患者: (1) 无糖尿病急性及慢性并发症。(2) 调查前 1 个月内及调查中未使用可能影响糖代谢的药物如糖皮质激素、甲状腺素、噻嗪类药物等。(3) 无严重肾脏疾病史, 无肾功能异常 (Cr < 115 μ mol/L), 1 周内未使用利尿剂及血管活性药物, 未使用 ACEI、AT II 受体拮抗剂、肾毒性药物, 无吸烟史。(4) 无恶性肿瘤史、严重精神疾患史, 调查前 1 个月内及调查中无肠外营养史。(5) 能够配合研究调查及签署知情同意书。以郑州大学第一附属医院体检科诊断的正常人作为正常对照组 (51 例, 男

24 例、女 27 例, BMI < 28 kg/m²)。

二、研究方法

1. 一般资料及标本采集、处理: 所有受试者禁食水 12~14 h 后, 清晨测量身高、体重、腰围、臀围、腰臀比、收缩压、舒张压, 计算 BMI = 体重 (kg) / 身高² (m²); 空腹采血检测生化指标并进行口服 75 g 葡萄糖耐量试验 (OGTT), 收集 24 h 尿液检测 24 h 尿白蛋白 (24 h Alb); 计算稳态模式胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) = FINS \times FBG / 22.5。同时采血 2 管各 2 ml, 一管收集上层血清, 另一管应用人淋巴细胞分离液 (购自天津 TBD 公司) 分离淋巴细胞, 标本冻存于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱。

2. 血清中 FTO 蛋白浓度的测定: 采用酶联免疫吸附 (ELISA) 法测定 FTO 浓度, 具体检测步骤按照试剂盒说明书操作, 用酶标仪测得各孔 450 nm 处 OD 值, 根据不同浓度标准品的 A450 nm 值做标准曲线, 计算出样品中 FTO 的浓度。

3. 逆转录聚合酶链反应检测淋巴细胞的 FTO mRNA 表达: Trizol 法提取淋巴细胞 RNA (按试剂盒说明书操作), 在 260 nm 条件下测定吸光度值, 计算 RNA 纯度和含量。取 1 g 总 RNA 为模板按试剂盒说明书进行逆转录扩增出 PCR 产物。FTO 引物 (191 bp): 上游 5'-GAAGCACTGTGGAAGAAGATGGAGG-3', 下游 5'-TCAGCAGGTAATGTTCCGGCAAT-3'; GAPDH 引物 (454 bp): 上游 5'-GACCACAGTCCATGCCATCAC-3', 下游 5'-GTCCACCA CCCTGTTGCTGTGA-3'。扩增条件为: 95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min, 95 $^{\circ}$ C 变性 30 s, 58 $^{\circ}$ C 退火 40 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s, 40 个循环, 72 $^{\circ}$ C 10 min。然后, 取 PCR 产物 6 μ l 在 2% 琼脂糖凝胶上电泳, 110 V 35 min, 凝胶图像成像系统 (GelPro Analyzer 3.0) 拍摄保存、分析实验结果, 以 FTO/GAPDH 作为 FTO mRNA 的相对表达强度。

三、统计学分析

应用 SPSS 17.0 进行统计学分析。计量资料符合正态分布的采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间均数比较采用方差分析; 偏态分布数据 (24 h Alb、ALT、AST) 取自然对数值 (ln) 转为正态分布后统计, 转换后仍不符合正态分布的以中位数 (四分位间距) 表示, 采用 Kruskal-Wallis 检验进行分析; 计数资料采用 χ^2 检验; 各指标间的关系采用 Spearman 秩相关分析; 多因素分析采用多元逐步回归分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 三组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	女/男	身高(cm, $\bar{x} \pm s$)	体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	腰围(cm, $\bar{x} \pm s$)
2型糖尿病非肥胖组	75	52.94±11.32	38/37	165.84±8.38	64.67±10.77 ^d	23.24±2.64 ^d	82.30±9.07 ^d
2型糖尿病肥胖组	60	47.42±10.62	26/34	163.88±7.11	78.69±11.79 ^b	29.72±3.54 ^{ab}	105.30±8.17 ^b
正常对照组	51	48.80±16.10	24/27	162.46±8.75	63.38±10.61	23.97±3.07	82.8±8.16

组别	例数	腰臀比 ($\bar{x} \pm s$)	收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	骨钙蛋白 ($\bar{x} \pm s$)	FINS (mU/L, $\bar{x} \pm s$)	HOMA-IR ($\bar{x} \pm s$)
2型糖尿病非肥胖组	75	0.85±0.08 ^d	137.61±24.32	85.69±12.09 ^b	15.80±7.86	8.70±5.68 ^{bd}	3.55±1.83 ^{ac}
2型糖尿病肥胖组	60	0.97±0.09 ^a	135.32±19.15	85.43±13.98 ^b	16.87±9.78	12.40±9.36 ^b	4.71±3.45 ^b
正常对照组	51	0.88±0.08	127.46±15.61	77.13±10.72	16.85±4.86	7.14±3.94	1.90±1.22

组别	例数	FPG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	OGTT 2 h (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HbA1c (% , $\bar{x} \pm s$)	24 h Alb (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	ALT (U/L, $\bar{x} \pm s$)	AST (U/L, $\bar{x} \pm s$)
2型糖尿病非肥胖组	75	8.83±2.47 ^b	17.87±5.14 ^{bd}	8.84±2.47 ^b	4.50±0.73 ^b	3.13±0.19	3.29±0.06
2型糖尿病肥胖组	60	8.10±2.62 ^b	15.19±4.70 ^b	8.20±1.70 ^a	3.84±0.23 ^a	3.62±0.26	3.14±0.18
正常对照组	51	6.33±2.79	7.50±3.40	7.00±2.44	2.12±0.08	3.45±0.17	3.16±0.20

组别	例数	TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	hs-CRP[mg/L, 中位数(四分位间距)]
2型糖尿病非肥胖组	75	2.00±2.15 ^c	1.06±0.38 ^a	2.67±1.05 ^b	0.91(0.40,2.04) ^b
2型糖尿病肥胖组	60	2.85±2.52 ^b	0.99±0.22 ^b	2.45±0.82 ^a	1.42(1.42,4.45)
正常对照组	51	1.48±0.64	1.25±0.14	2.03±0.78	4.94(0.34,14.04)

注: 与正常组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$; 与2型糖尿病肥胖组比较, ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$; FPG: 空腹血糖; FINS: 空腹胰岛素; HbA1c: 糖化血红蛋白; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TC: 胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; hs-CRP: 超敏C反应蛋白; HOMA-IR: 稳态模式胰岛素抵抗指数

结果

一、一般资料比较

各组在年龄、性别构成上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与正常对照组相比, 2型糖尿病肥胖组的体重、BMI、腰围、腰臀比、舒张压、FINS、HOMA-IR、BG、2 h BG、HbA1c、24 h Alb、TG、TC、LDL-C 升高 ($P < 0.05$), HDL-C 降低 ($P < 0.05$); 2型糖尿病非肥胖组的舒张压、FINS、HOMA-IR、BG、2 h BG、HbA1c、24 h Alb、TG、TC、LDL-C、hs-CRP 升高 ($P < 0.05$), HDL-C 降低 ($P < 0.05$)。2型糖尿病两组之间比较: 肥胖组的体重、BMI、腰围、腰臀比、FINS、HOMA-IR、2 h BG、TG 高于非肥胖组 ($P < 0.05$) (表1)。

二、FTO mRNA 及蛋白表达水平分析

与正常对照组相比, 2型糖尿病两组 FTO mRNA 及蛋白的表达量明显升高 ($P < 0.01$), 而2型糖尿病两组间 FTO mRNA 表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 2型糖尿病肥胖组 FTO 蛋白表达量高于2型糖尿病非肥胖组 ($P < 0.05$) (表2, 图1)。

三、相关性分析

相关分析发现: FTO mRNA 及蛋白表达水平与收缩压、舒张压、FINS、HOMA-IR、FBG、2 h BG、HbA1c、24 h Alb、TC 呈正相关, 而与 HDL-C 呈负

相关 (表3), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表2 三组 FTO mRNA 及 FTO 蛋白表达水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FTO/GAPDH	FTO 蛋白(ng/L)
2型糖尿病非肥胖组	75	0.437±0.095 ^b	79.41±6.925 ^a
2型糖尿病肥胖组	60	0.454±0.124 ^b	100.33±9.179 ^{bc}
正常对照组	51	0.182±0.144	43.36±6.710

注: 与正常组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$; 与2型糖尿病非肥胖组比较, ^c $P < 0.05$

表3 相关性分析结果

项目	FTO mRNA		FTO 蛋白	
	r 值	P 值	r 值	P 值
年龄(岁)	0.047	0.787	-0.070	0.068
女/男	-0.177	0.302	-0.196	0.252
BMI(kg/m ²)	0.241	0.157	0.490	0.052
腰围(cm)	0.288	0.089	0.504	0.052
收缩压(mmHg)	0.633	<0.001	0.431	0.009
舒张压(mmHg)	0.518	0.001	0.351	0.036
FINS(mU/L)	0.348	0.038	0.340	0.042
HOMA-IR	0.391	0.018	0.317	0.042
FPG(mmol/L)	0.687	<0.001	0.428	0.009
OGTT 2 h(mmol/L)	0.683	<0.001	0.514	0.001
HbA1c	0.540	0.001	0.458	0.005
24 h Alb(mg/L)	0.643	<0.001	0.426	0.010
TG(mmol/L)	0.222	0.192	0.099	0.564
TC(mmol/L)	0.551	<0.001	0.445	0.007
HDL-C(mmol/L)	-5.587	<0.001	-0.485	0.003
LDL-C(mmol/L)	0.186	0.278	0.142	0.407
hs-CRP(mg/L)	0.135	0.432	0.055	0.750

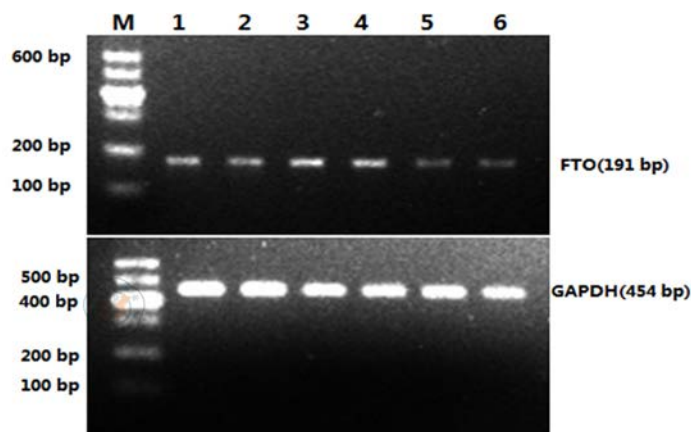


图1 三组间FTO mRNA的表达情况。M: Marker; 1、2: 2型糖尿病非肥胖组; 3、4: 2型糖尿病肥胖组; 5、6: 正常对照组

四、Logistic 回归分析

以是否患2型糖尿病为因变量,以年龄、BMI、WHR、SBP、DBP、FINS、HOMA-IR、FPG、OGTT 2 h、HbA1c、24 h Alb、TG、TC、HDL-C、LDL-C、hs-CRP及FTO蛋白表达水平为自变量,回归分析显示: BMI、TG、HOMA-IR、FTO基因及蛋白表达水平是患2型糖尿病的主要危险因素(表4)。

表4 Logistic 回归分析结果

变量	偏回归系数	P值	标准偏回归系数	OR值
BMI	0.145	0.000	0.436	1.154
TG	0.255	0.000	0.442	1.302
HOMA-IR	1.149	0.01	0.763	4.452
FTO mRNA	0.322	0.004	0.345	1.153
FTO 蛋白	0.436	0.002	0.384	1.675

讨 论

2007年Fraling等^[1]研究白色人种发现,FTO基因位于染色体16q12.2上,全长约430 kb,包含9个外显子、8个内含子,其基因rs9939609位点上的A等位基因可导致白色人种BMI增加,同时证实FTO基因通过BMI增加白色人种患2型糖尿病的易感性。随后在欧洲几项独立研究中,也分别报道了该基因多态性与高加索人群、西班牙及芬兰人群BMI和肥胖的相关性^[8-10]。近年来,FTO基因多态性在亚洲人群也有一些研究报道,但结果不一。Chang等^[11]报道,FTO基因rs9939609多态性与中国台湾成人肥胖和BMI存在相关性,但与2型糖尿病无相关性。许志远等^[4]发现FTO基因rs9939609多态性可能独立于肥胖对代谢综合征发挥作用。

2型糖尿病是一种复杂的多基因疾病,环境因

素包括膳食结构和生活方式都会对2型糖尿病的发生发展产生不可忽略的作用。而在新诊断的(病程<6个月的糖尿病患者)糖尿病患者中研究糖尿病与FTO的相关性,较少受到糖尿病药物等混杂因素的影响,能更真实地反映FTO与糖尿病的关联性。

本研究中,2型糖尿病患者(肥胖组与非肥胖组)FTO基因及蛋白的表达水平明显高于正常人($P<0.05$),但是2型糖尿病肥胖组与非肥胖组间,FTO mRNA表达水平并无统计学差异($P>0.05$),提示2型糖尿病的FTO mRNA表达水平增加,并不因患者的BMI而发生改变。但2型糖尿病肥胖组FTO蛋白表达量却高于2型糖尿病非肥胖组,这可能是本实验检测的是血清FTO蛋白表达量,包含多种血液细胞所致。

现越来越多的研究提示,FTO可通过除BMI外的多种机制影响2型糖尿病。Samaras等^[6]发现,脂肪组织中的FTO表达水平与胰岛素反应无关,但却可以通过影响TNF- α 以及核因子 κ B的表达量导致空腹血糖的升高,最终导致2型糖尿病的发生,而TNF- α 及核因子 κ B是调节细胞基因转录的关键因子,参与许多与炎症反应有关的基因的表达调控。Bravard等^[5]报道2型糖尿病患者骨骼肌中FTO表达水平增加,在培养的肌管细胞中FTO过表达增强基础PKB磷酸化、增加脂肪生成和脂质诱导的氧化应激并降低线粒体氧化功能,推断FTO可能是2型糖尿病肌肉缺陷的原因所在。牛丛丛^[12]对猪FTO基因的转录调控进行研究发现,FTO表达增加可影响细胞内的脂代谢,通过促进细胞内的脂肪酸合成、抑制细胞内甘油三酯的水解,从而增加细胞

内甘油三酯的含量导致脂质堆积; 还可通过促进线粒体的融合、抑制线粒体的分裂下调细胞线粒体数量, 影响线粒体氧化能力以及增加氧化应激; 而这些因素都与2型糖尿病的代谢缺陷相关。

本研究通过相关分析发现: **FTO** 外周血淋巴细胞基因表达量及血清蛋白表达水平与 **FINS** 和 **HOMA-IR** 等代谢指标呈正相关, 但并未发现 **FTO** 表达水平与 **BMI**、**WHR** 存在相关性, 提示 **FTO** 独立于 **BMI** 影响胰岛素分泌及胰岛素抵抗, 进而影响2型糖尿病发生发展。Logistic 回归分析显示: **BMI**、**TG**、**HOMA-IR**、**FTO** 基因及蛋白表达水平是患2型糖尿病的主要危险因素, 提示 **FTO** 基因及蛋白表达水平是2型糖尿病的重要危险因子。由于本研究的纳入对象为早期诊断的糖尿病患者, 因此 **FTO** 可能是2型糖尿病的早期预测因子。但是 **FTO** 基因及蛋白表达水平的调节机制是如何的, 尚需要进一步的研究证实。

综上所述, 新诊断的2型糖尿病患者外周血淋巴细胞 **FTO** 基因和血清 **FTO** 蛋白高表达。 **FTO** 可能独立于 **BMI** 影响胰岛素分泌及胰岛素抵抗, 可能是2型糖尿病的早期预测因子之一。本研究首次探讨了 **FTO** 在2型糖尿病患者中的表达水平及其相关影响因素, 且消除了 **BMI** 的影响, 为2型糖尿病发病机制的深入探讨提供了理论基础, 为临床早期发现糖尿病提供了可预测因子, 有助于早期干预及治疗。

参 考 文 献

- [1] Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the **FTO** gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity[J]. *Science*, 2007, 316(5826): 889-894.
- [2] Yajnik CS, Janipalli CS, Bhaskar S, et al. **FTO** gene variants are

strongly associated with type 2 diabetes in South Asian Indians[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(2): 247-252.

- [3] Li H, Kilpeläinen TO, Liu C, et al. Association of genetic variation in **FTO** with risk of obesity and type 2 diabetes with data from 96, 551 East and South Asians[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(4): 981-995.
- [4] 许志远, 宋洁云, 王海俊, 等. **FTO** 和 **MC4R** 基因多态性与代谢综合征相关性状的关联研究[J]. *现代预防医学*, 2012, 39(8): 1866-1870.
- [5] Bravard A, Lefai E, Meugnier E, et al. **FTO** Is Increased in Muscle During Type 2 Diabetes, and Its Overexpression in Myotubes Alters Insulin Signaling, Enhances Lipogenesis and ROS Production, and Induces Mitochondrial Dysfunction[J]. *Diabetes*, 2011, 60: 258-268.
- [6] Samaras K, Botelho NK, Chisholm DJ, et al. Subcutaneous and visceral adipose tissue **FTO** gene expression and adiposity, insulin action, glucose metabolism, and inflammatory adipokines in type 2 diabetes mellitus and in health[J]. *Obes Surg*, 2010, 20(1): 108-113.
- [7] Guo J, Ren W, Li M, et al. Fat Mass and Obesity-Associated Gene Enhances Oxidative Stress and Lipogenesis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(4): 1004-1009.
- [8] González-Sánchez JL, Zabena C, Martínez-Larrad MT, et al. Variant rs9939609 in the **FTO** gene is associated with obesity in an adult population from Spain[J]. *Clin Endocrinol*, 2009, 70: 390-393.
- [9] Peeters A, Beckers S, Verrijken A, et al. Variants in the **FTO** gene are associated with common obesity in the Belgian population[J]. *Mol Genet Metab*, 2008, 93: 481-484.
- [10] Al-Attar SA, Pollex RL, Ban MR, et al. Association between the **FTO** rs9939609 polymorphism and the metabolic syndrome in a non-Caucasian multi-ethnic sample[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2008, 7: 5.
- [11] Chang YC, Liu PH, Lee WJ, et al. Common variation in the fat mass and obesity-associated(**FTO**) gene confers risk of obesity and modulates **BMI** in the Chinese population[J]. *Diabetes*, 2008, 57: 2245-2252.
- [12] 牛丛丛. 脂肪和肥胖相关基因(**FTO**)的转录调控及其功能研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2012.

(收稿日期: 2014-06-13)

(本文编辑: 戚红丹)