

· 临床研究 ·

脂联素基因 SNPs+45T>G 和 SNPs+276G>T 与老年非糖尿病冠心病的相关性

史凯蕾^{1*}, 朱 毅¹, 缪应新², 郭新贵¹(复旦大学附属华东医院: ¹心血管内科, ²中心实验室, 上海 200040)

【摘要】目的 探讨老年人脂联素基因 SNPs+45T>G 和 SNPs+276G>T 与老年非糖尿病冠心病的相关性。方法 选择 2005 年 11 月至 2009 年 12 月入住我院心血管内科病房, 行冠状动脉造影、年龄≥65 岁的非糖尿病患者 688 例, 根据冠状动脉造影结果分为冠心病组 396 例和对照组 292 例。采用聚合酶链式反应/连接酶检测反应方法检测多态性位点。结果 SNPs+45T>G 基因型为突变型 GG 者发生冠心病的危险性较 TT 型者显著增加 (OR=2.65, $P<0.01$); SNPs+276G>T 基因型为 GG 型者发生冠心病的危险性较 TT 型者显著增加 (OR=2.36, $P<0.01$); 杂合子 GT 型者发生冠心病的危险性也较 TT 型者显著增加 (OR=1.66, $P<0.05$)。logistic 回归分析显示, SNPs+45T>G 基因型为 GG 型, SNPs+276G>T 基因型为 GG 和 GT 型是冠心病发病独立的危险因素。SNPs+45T>G 和 SNPs+276G>T 位点存在连锁不平衡, 脂联素基因 SNPs+45T>G 基因型为突变型 GG 型者 SNPs+276G>T 基因型均为 GG 型, 而 SNPs+276G>T 基因型为突变型 TT 型者 SNPs+45T>G 基因型均为 TT 型, 即 GGGG 基因型和 TTTT 基因型, 且 SNPs+45T>G 和 SNPs+276G>T 位点基因型为 GGGG 型者发生冠心病的危险性显著高于 TTTT 型者 (OR=4.77, $P<0.01$)。结论 在老年非糖尿病患者中, 脂联素基因 SNPs+45T>G 基因型为 GG 型者和 SNPs+276G>T 基因型为 GG 或 GT 型者可能是冠心病的易感人群。

【关键词】脂联素; 单核苷酸基因多态性; 冠心病; 老年人**【中图分类号】** R541.4**【文献标识码】** A**【doi】** 10.3724/SP.J.1264.2012.00047

Two single nucleotide polymorphisms (+45T>G and +276G>T) of adiponectin gene and coronary artery diseases in the elderly without diabetes

SHI Kailei^{1*}, ZHU Yi¹, MIAO Yingxin², GUO Xingui¹⁽¹Department of Cardiology, ²Central Laboratory, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

【Abstract】 Objective To investigate the association between two single nucleotide polymorphisms (SNPs+45T>G and SNPs+276G>T) of adiponectin gene and coronary artery diseases(CAD) in elderly patients without diabetes. **Methods** Coronary angiography were performed in 688 subjects ≥65 years without diabetes who were admitted to department of cardiology during November 2005 to December 2009. The subjects were divided into CAD group and control group according to coronary angiography. Genotype of two SNPs was measured by polymerase chain reaction/ligase detection reaction (PCR/LDR) assay. **Results** At +45position, the risk rate of CAD in GG genotype was significantly increased compared with that in TT genotype (OR=2.65, $P<0.01$). At +276position, the risk rate of CAD in GG or GT genotype was significantly higher than that in TT genotype (GG: OR=2.36, $P<0.01$; GT: OR=1.66, $P<0.05$). Logistic regression analysis showed that GG genotype at SNPs+45T>G, GG genotype and GT genotype at SNPs+276G>T were independent risk factors of CAD. Furthermore, adiponectin gene SNPs+45T>G and SNPs+276G>T displayed strong linkage disequilibrium. GG genotype was shown at SNPs+276G>T when SNPs+45T>G genotype was GG and TT genotype was shown at SNPs+45T>G when SNPs+276G>T genotype was TT, that is GGGG and TTTT genotypes. Homozygous GGGG subjects showed a significantly higher risk of CAD (OR=4.77, $P<0.01$) than homozygous TTTT subjects. **Conclusion** In non-diabetic elderly subjects, those with GG genotype at SNPs+45T>G, GG genotype and GT genotype at SNPs+276G>T are the susceptible population of CAD.

【Key words】 adiponectin; single nucleoside polymorphism; coronary artery disease; elderly

脂联素是脂肪细胞特异分泌的一种蛋白质, 由 244 个氨基酸构成, 在入血浆中含量丰富, 约占总血浆蛋白质的 0.01%^[1]。实验证据显示脂联素与动脉粥样硬化具有明显的相关性, 血清脂联素水平降低

与动脉粥样硬化损伤的严重性密切相关,低脂联素血症是冠心病独立的危险因素^[2,3]。编码脂联素的基因位于染色体 3q27,包括 3 个外显子和 2 个内含子。全基因组扫描及相关研究推测该染色体区域为心血管疾病、糖尿病、代谢综合征的易感位点^[4-6]。正常人脂联素基因中存在相当数量的等位基因单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs),脂联素外显子 2 的 SNPs+45T>G 和内含子 2 的 SNPs+276G>T 被证实与糖尿病、代谢综合征的发病有关^[7,8],而关于脂联素这两个位点 SNPs 与冠心病关系的研究结果却不尽相同。一方面汝颖等^[9]研究发现,脂联素基因 SNPs+276G>T 基因型 GG+G/T 与 TT 相比,患冠心病的风险比值明显上升 (OR=2.976); 另一方面 Jung 等^[10]的研究则显示,脂联素 SNPs+45T>G 和 SNPs+276G>T 多态性与冠心病发病无关。

目前文献中尚无关于 65 岁以上老年人脂联素 SNPs+45T>G 和 SNPs+276G>T 与冠心病相关性的报道。本文对老年非糖尿病冠心病患者脂联素 SNPs+45T>G 和 SNPs+276G>T 基因型分布情况进行了观察,旨在探讨其与冠心病发病的相关性。

1 对象与方法

1.1 对象

入选对象为 2005 年 11 月至 2009 年 12 月在我院心血管内科住院行冠状动脉造影,年龄≥65 岁的患者,共 688 例。排除标准:糖尿病、心肌病、瓣膜病、严重肝、肾功能不全;各种急慢性感染性疾病、肿瘤患者;6 个月内有脑卒中史;自身免疫性疾病患者。其中男性 507 例,女性 181 例,平均年龄 (73.76±6.58) 岁。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料采集 由专人负责测量身高、体重、坐位血压,计算体质指数 (body mass index, BMI)=体重/身高² (kg/m²)。心血管内科专科医师于入院当日收集患者既往病史。选择性冠状动脉造影检查使

用西门子 Axiom 100 数字减影机,由心脏内科专业医师操作,选择常规投照体位观察冠状动脉病变,分别对左主干、左前降支、左回旋支、右冠状动脉及其一级分支病变狭窄程度进行评价。

1.2.2 分组标准 根据美国心脏病学会所规定的冠状动脉血管图像记录分段评价标准,应用计算机软件定量冠脉造影对内径≥2.5 mm 的主要冠状动脉 (左主干、左前降支、左回旋支、右冠状动脉) 进行测量,有一支主要血管狭窄直径≥50%判断为冠心病。根据冠状动脉造影结果,在所有入选病例中,冠心病组为 396 例,对照组为 292 例。

1.2.3 脂联素基因 SNPs 检测 每位研究对象抽取 1 ml 静脉血 (EDTA 抗凝),采用介质纯化法提取白细胞 DNA (生工生物工程技术服务有限公司,上海),聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 扩增包含 SNPs+276G>T 多态位点的脂联素 DNA 片断,用连接酶检测反应 (ligase detection reaction, LDR) 检测 PCR 产物,从而识别多态性位点。用生物学软件 Primer 3 设计引物,上游引物 5'-GTCTCTCCTTGGCTGACAGTG-3'; 下游引物: 5'-AATCATTGAGGTTGCTTATGGTTA-3'。PCR 反应体系为 20 μl, 95℃ 预变性 15 min; 94℃ 变性 30 s, 60℃ 退火 90 s, 72℃ 延伸 30 s, 共 35 个循环; 末次 72℃ 延伸 10 min, PCR 产物长度为 400 bp, PCR 产物采用 3% 琼脂糖凝胶电泳检验。根据 LDR 探针设计原则设计 LDR 的上下游探针。上游探针 5' 端采用磷酸化修饰, 3' 端采用荧光标记 (表 1)。LDR 反应体系为 10 μl, 95℃ 预变性 2 min; 94℃ 变性 30 s, 60℃ 退火 2 min, 共 35 个循环。LDR 产物在 Abi Prism 377 测序仪下测序。

1.3 统计学处理

采用 SPSS13.0 软件进行统计分析,计算 Hardy-Weinberg 平衡以判断样本的群体代表性。实验数据中计量资料用均数±标准差表示。两组间比较采用 *t* 检验; 多组间比较采用 ANOVA 方差分析; 基因型的分布频率比较用 χ^2 检验和 logistic 回归分析。 *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

表 1 LDR 反应探针序列 (5'~3')

Table 1 LDR probes (5'~3')

DNA 片段	引物
hd45_modify	p-CCGGGCAGAGCTAATAGCAGTAGAATTTTTTTTTTTTTTTT-FAM
hd45_T	TTTTTTTTTTTTTTTTTTGAGTCGTGGTTTCCTGGACATGA
hd45_G	TTTTTTTTTTTTTTTTTTTGGAGTCGTGGTTTCCTGGACATGC
hd276_modify	p-CTTCATATAGTTTATATCAGTGTAGTTTTTTTTTTTTTTTTTT-FAM
hd276_G	TTTTTTTTTTTTTTTTTTCTAGGCCTTAGTTAATAATCAATGC
hd276_T	TTTTTTTTTTTTTTTTTTTCTAGGCCTTAGTTAATAATCAATGA

2 结 果

2.1 一般情况

两组间一般情况比较见表 2, 冠心病组和对照组在年龄、性别、BMI、高血压史、高脂血症史等方面均衡可比 ($P>0.05$); 冠心病组吸烟者多于对照组 ($P<0.01$)。

表 2 各组一般情况比较
Table 2 General condition of two groups

项目	冠心病组 (n=396)	对照组 (n=292)
性别(男/女)	303/93	204/88
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	73.72 $\pm$ 6.51	73.83 $\pm$ 6.68
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.98 $\pm$ 2.72	24.07 $\pm$ 2.98
高血压(n)	274	185
高脂血症(n)	71	63
吸烟(n)	172**	86

注: BMI: 体质指数。与对照组比较, ** $P<0.01$

2.2 基因表型分析

PCR 产物长度为 400 bp, 包含研究所涉及的 SNPs+45T>G 和 SNPs+276G>T 两个位点。PCR 扩增产物与 LDR 探针杂交, 在连接酶作用下形成含荧光标记的 LDR 产物。脂联素基因 SNPs+45T>G 为纯合子 TT 型时, 经测序仪测得长度为 82bp 的片段; 基因表型为杂合子 T/G 型时, 测得 82bp 和 85bp 的两个片段; 基因表型为纯合子 GG 型, 则测得 85bp 的片段。688 例研究对象中, TT 型为 399 例, T/G 型为 244 例, GG 型为 45 例, 以 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验, 基因型分布符合遗传平衡, 其基因频率分布具群体代表性 ($\chi^2=0.86$, $P>0.05$)。

脂联素基因 SNPs+276G>T 基因表型为纯合子 GG 型时, 经测序仪测得长度为 88bp 的片段; 基因表型为杂合子 G/T 型时, 测得 88bp 和 91bp 的两个片段; 如为纯合子 TT 型, 则测得 91bp 的片段。688 例研究对象中, GG 型为 328 例, G/T 型为 282 例, TT 型为 78 例, 以 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验, 基因型分布符合遗传平衡, 其基因频率分布具群体代表性 ($\chi^2=2.12$, $P>0.05$)。

2.3 冠心病组和对照组脂联素基因 SNPs+45T>G 和 SNPs+276G>T 基因型比较

脂联素基因 SNPs+45T>G, 冠心病组 396 例患者中 TT 型为 227/396 (57.4%), T/G 型为 134/396 (33.8%), GG 型为 35/396 (8.8%); 对照组 292 例患者中 TT 型为 172/292 (58.9%), T/G 型为 110/292 (37.7%), GG 型为 10/292 (3.4%), 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

脂联素基因 SNPs+276G>T, 冠心病组 396 例

患者中 GG 型为 208/396 (52.5%), G/T 型为 155/396 (39.1%), TT 型为 33/396 (8.3%); 对照组 292 例患者中 GG 型为 120/292 (41.1%), G/T 型为 127/292 (43.5%), TT 型为 45/292 (15.4%), 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.01$)。

2.4 脂联素基因多态性与冠心病相关性分析

以分类变量冠心病作为因变量, 以脂联素 SNPs+45T>G 基因型作为自变量进行风险因素分析, SNPs+45T>G 基因表型为突变型 GG 者发生冠心病的危险性较具有 TT 型者显著增加 (OR = 2.65, 95%CI 1.208~5.504; $P<0.01$); 杂合子 TG 型者与 TT 型者比较差异无统计学意义 (OR=0.923, 95%CI 0.670~1.272; $P>0.05$)。等位基因 G 与 T 相比冠心病的危险性无明显增加 ($P>0.05$)。

以分类变量冠心病作为因变量, 以脂联素 SNPs+276G>T 基因型作为自变量进行风险因素分析, SNPs+276G>T 基因表型为 GG 型者发生冠心病的危险性较具有 TT 型者显著增加 (OR=2.36, 95%CI 1.430~3.906; $P<0.01$); 杂合子 GT 型者发生冠心病的危险性也较具有 TT 型者显著增加 (OR = 1.66, 95%CI 1.003~2.763; $P<0.05$)。等位基因 G 与 T 相比冠心病的危险性显著增加 ($P<0.01$)。将 GG 和 GT 基因型合并统计后发现, 至少携带一个 G 等位基因者患冠心病的危险性仍增高 (OR = 2.004, 95%CI 1.243~3.230; $P<0.01$)。

2.5 连锁不平衡分析

本研究还发现, 脂联素基因 SNPs+45T>G 和 SNPs+276G>T 两个位点的基因表型存在连锁不平衡。脂联素基因 SNPs+45T>G 基因表型为突变型 GG 型者 SNPs+276G>T 基因表型均为 GG 型; 而 SNPs+276G>T 基因表型为突变型 TT 型者 SNPs+45T>G 基因表型均为 TT 型。冠心病组脂联素基因 SNPs+45T>G 和 SNPs+276G>T 两个位点的基因表型为 GGGG 型者较对照组显著增多, 相对于脂联素基因 SNPs+45T>G 和 SNPs+276G>T 两个位点基因表型为 TTTT 型者, 脂联素基因 SNPs+45T>G 和 SNPs+276G>T 两个位点的基因表型为 GGGG 型者, 发生冠心病的危险性显著增高 (OR = 4.77, 95%CI 2.07~10.99; $P<0.01$)。

2.6 logistic 回归分析冠心病独立危险因素

以冠心病为因变量 (是=1, 否=0), 年龄 (连续变量), 性别 (男=1, 女=0), BMI (连续变量), 高脂血症 (是=1, 否=0), 吸烟 (是=1, 否=0), SNPs+45T>G 基因表型为 GG 型 (是=1, 否=0),

SNPs+276G>T 基因表型为 GG 型和 GT 型 (是=1, 否=0) 为自变量, 进行 logistic 回归分析, 最后进入模型的变量为吸烟、SNPs+45T>G 基因表型为 GG 型、SNPs+276G>T 基因表型为 GG 型和 GT 型, 提示 SNPs+45T>G 基因表型为 GG 型、SNPs+276G>T 基因表型为 GG 型和 GT 型为冠心病独立的危险因素 (表 3)。

表3 logistic回归分析冠心病独立危险因素

Table 3 Logistic regression for single risk factors of coronary disease

变量(6步)	r	95% CI
吸烟	0.584*	1.296~2.482
SNP45GG	0.732*	1.004~4.384
SNP276GG	0.763*	1.283~3.585
SNP276GT	0.508*	1.000~2.768
常数	-0.517*	—

注: 第 1 步回归变量: 年龄、性别、BMI、高血压、高血脂、吸烟、SNP45GG, SNP276GG, SNP276GT。* $P<0.05$

3 讨论

脂联素与胰岛素抵抗、2型糖尿病及心血管疾病密切相关。脂联素可以通过抗炎、抗动脉粥样硬化、抗血小板聚集、改善胰岛素抵抗等发挥心血管保护作用。脂联素基因位于染色体3q27上, 全基因组扫描证实, 该区域存在代谢综合征和冠心病的易感位点, 因而此区域的基因突变可能与冠心病有相关性。以往关于脂联素基因多态性与冠心病相关性的研究多集中于普通冠心病或冠心病合并糖尿病患者, 因此大多混杂了糖尿病这个冠心病重要的危险因素^[11,12]。

冠心病是一个多因素疾病, 遗传因素、环境因素等共同作用导致疾病的发生。糖尿病是冠心病重要的易患因素之一, 排除糖尿病的作用更有利于分析遗传因素对老年冠心病的影响。本课题首次对老年非糖尿病患者脂联素 SNPs+45T>G 和 SNPs+276G>T 多态性对冠心病的影响作了研究, 结果显示, 在老年非糖尿病患者中, 脂联素 SNPs+45T>G 基因表型为突变型 GG 型者发生冠心病的危险性高于 TT 型 (OR=2.65), 提示突变型 GG 基因表型可能为冠心病易感人群, 这个结果与王珺楠^[13]及 Sabouri 等^[14]的研究结果一致。陆峰等^[15]研究发现, 南京地区非 2 型糖尿病患者冠心病患者脂联素 SNPs+276G>T 与冠心病发病相关, GG 型可能是冠心病易感基因。在我们的研究中, 脂联素 SNPs+276G>T 基因表型为 GG 型者发生冠心病的危险性高于突变型 TT 型 (OR=2.36); 基因表型为 GT 型者虽发生冠心病的危险性低于 GG 型, 但仍高于 TT 型 (OR=1.66); 携带至少一个 G 等位基因 (GG 或 GT 型)

者冠心病的危险性高于 TT 型者 (OR=2.00), 提示突变型 TT 型可能为具有保护作用的冠心病基因表型, 该结果与陆峰等^[15]的报道相符。Logistic 回归分析显示, 在考虑了年龄、性别、高血压、高脂血症、吸烟等冠心病常见的易患因素后, SNPs+45T>G 基因表型为 GG 型、SNPs+276G>T 基因表型为 GG 型和 GT 型仍然是冠心病发病独立的危险因素。由此可见, 在老年非糖尿病患者中, 脂联素基因 SNPs+45T>G 和 SNPs+276G>T 与冠心病的发生存在一定的相关性。

我们的研究还发现, 脂联素基因 SNPs+45T>G 和 SNPs+276G>T 存在连锁不平衡, 脂联素基因 SNPs+45T>G 基因表型为突变型 GG 型者 SNPs+276G>T 基因表型均为 GG 型; 而 SNPs+276G>T 基因表型为突变型 TT 型者 SNPs+45T>G 基因表型均为 TT 型。进一步统计分析显示, 冠心病组脂联素基因 SNPs+45T>G 和 SNPs+276G>T 两个位点的基因表型为 GGGG 型者发生冠心病的危险性显著高于 TTTT 型者 (OR=4.77, 95%CI 2.07~10.99) 提示脂联素基因 SNPs+45T>G 和 SNPs+276G>T 两个位点的基因表型为 GGGG 型者可能是冠心病的易感人群。

综上所述, 在老年非糖尿病患者中, 脂联素基因 SNPs+45T>G 基因表型为 GG 型者, SNPs+276G>T 基因表型为 GG 或 GT 型者可能是冠心病的易感人群。脂联素基因 SNPs+45T>G 和 SNPs+276G>T 影响冠心病发病的机制尚不清楚, 可能与脂联素基因 SNPs+45T>G 和 SNPs+276G>T 所致脂联素基因功能变异影响了脂联素 mRNA 表达有关^[16], 也可能与脂联素基因 SNPs+45T>G 和 SNPs+276G>T 影响了血脂代谢有关^[17], 从而影响了冠心病的易感性, 这些想法有待今后更进一步的研究证实。

【参考文献】

- [1] Scherer P, Williams S, Fogliano M, *et al.* A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes[J]. J Biol Chem, 1995, 270(45): 26746-26749.
- [2] Wang XY, Guo YH, Guo LJ. Association between plasma adiponectin levels and coronary lesion complexity[J]. Beijing Da Xue Xue Bao, 2007, 39(6): 599-602.
- [3] Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, *et al.* Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23(1): 85-89.
- [4] Matsuda M, Shimomura I, Sata M, *et al.* Role of adiponectin preventing vascular stenosis: the missing link of adipo-vascular axis[J]. J Biol Chem, 2002, 277(40): 37487-37491.
- [5] Vionnet N, Hani EH, Dupont S, *et al.* Genomewide search

- for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2 diabetes locus on chromosome 1q21-q24[J]. *Am J Hum Genet*, 2000, 67(6): 1470-1480.
- [6] Francke S, Manraj M, Lacquemant C, *et al.* A genome-wide scan for coronary heart disease suggests in Indo-mauritians a susceptibility locus on chromosome 16p13 and replicates linkage with the metabolic syndrome on 3q27[J]. *Hum Mol Genet*, 2001, 10(24): 2751-2765.
- [7] Mohammadzadeh G, Zarghami N. Associations between single-nucleotide polymorphisms of the adiponectin gene, serum adiponectin levels and increased risk of type 2 diabetes mellitus in Iranian obese individuals[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2009, 69(7): 764-771.
- [8] Melistas L, Mantzoros CS, Kontogianni M, *et al.* Association of the +45T>G and +276G>T polymorphisms in the adiponectin gene with insulin resistance in nondiabetic Greek women[J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 161(6): 845-852.
- [9] 汝颖, 马猛, 马腾, 等. 脂联素基因 SNPs 多态性与冠心病及胰岛素敏感性的相关性[J]. *中国循环杂志*, 2005, 20(5): 332-335.
- [10] Jung CH, Rhee EJ, Kim SY, *et al.* Associations between two single nucleotide polymorphisms of adiponectin gene and coronary artery diseases[J]. *Endocr J*, 2006, 53(5): 671-677.
- [11] Skrabal CA, Czaja J, Honz K, *et al.* Adiponectin—its potential to predict and prevent coronary artery disease[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 59(4): 201-206.
- [12] Esteghamati A, Mansournia N, Nakhjavani M, *et al.* Association of +45(T/G) and +276(G/T) polymorphisms in the adiponectin gene with coronary artery disease in a population of Iranian patients with type 2 diabetes[J]. *Mol Biol Rep*, 2011, [Epub ahead of print].
- [13] 王珺楠, 李淑梅. 吉林地区汉族人群脂联素基因多态性与冠心病的相关性[J]. *中国实验诊断学*, 2006, 10(11): 1272-1274.
- [14] Sabouri S, Ghayour MM, Moohebbati M, *et al.* Association between 45T/G polymorphism of adiponectin gene and coronary artery disease in an Iranian population[J]. *ScientificWorldJournal*, 2011, 11(1): 93-101.
- [15] 陆峰, 王连生, 杨志健, 等. 非糖尿病患者脂联素基因 SNP+276G>T 单核苷酸多态性与冠心病的相关性研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2007, 27(7): 736-739.
- [16] Lihn AS, Ostergaard T, Nyholm B, *et al.* Adiponectin expression in adipose tissue is reduced in first-degree relatives of type 2 diabetic patients[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 284(2): E443-E448.
- [17] Johansson LE, Danielsson P, Norgren S, *et al.* Interaction between PPARG Pro12Ala and ADIPOQ G276T concerning cholesterol levels in childhood obesity[J]. *Int J Pediatr Obes*, 2009, 4(2): 119-125.
- (编辑: 任开环)

· 消息 ·

欢迎订阅《中华老年心脑血管病杂志》

《中华老年心脑血管病杂志》是由解放军总医院主管、主办的医学专业学术期刊。1999 年 12 月创刊, 2000 年纳入国家科技统计源期刊。2004 年 4 月被确定为中国医药卫生核心期刊, 同年 10 月获全军期刊优秀学术质量奖。主要报道老年心脏疾病、脑部疾病、血管系统疾病的临床诊断及治疗等相关内容, 包括临床研究、基础研究、影像学、遗传学、流行病学、临床生化检验与药物、手术和介入治疗以及有关预防、康复等。主要栏目: 指南与共识、专家论坛、述评、临床研究、基础研究、循证医学荟萃、继续教育园地、综述、病例报告、短篇报道、经验交流、读者·作者·编者等, 是一本具有可读性和指导性的杂志。本刊为月刊, 大 16 开本, 96 页, 铜版纸印刷, 每期订价 15.00 元, 全年 180.00 元。邮发代号: 2-379, 国内统一刊号: CN 11-4468/R, 国际标准刊号: ISSN 1009-0126。欲订本刊的单位及读者请到各地邮局办理订购手续或直接汇款至本刊编辑部。

地址: 100853 北京市复兴路 28 号《中华老年心脑血管病杂志》编辑部

电话: 010-66936463

E-mail: zhlnxnxg@sina.com.cn

网址: <http://www.zhlnxnxg.com.cn>