

论 著

(临床研究)

肝 X 受体 β 基因多态性与 2 型糖尿病易感性的相关性

罗 杰, 郭 蕾, 陈阳希, 杨 晨, 朱小蔚, 严好函, 万文辉, 张兴虎, 刘 瑜

【摘要】 目的 探讨肝 X 受体 β (LXR β) 基因多态性与 2 型糖尿病 (T2DM) 易感性的相关性。**方法** 采用病例对照的研究设计, 选择 2018 年 1-12 月在东部战区总医院体检中心进行健康体检者 510 例, 其中 T2DM 128 例 (T2DM 组), 对照者 382 例 (对照组)。收集所有研究对象社会人口学资料、既往病史, 测量腰臀比, 计算体重指数 (BMI)。采用改良的连接酶检测反应技术 (iMLDR) 对 LXR β 基因上 6 个单核苷酸多态性 (SNPs) 位点进行分型。非条件 Logistic 回归, 校正年龄、性别、吸烟饮酒状态、既往史后, 在不同遗传模式下分析各基因型与 T2DM 易感性的关系; 采用协方差分析, 校正年龄、性别、吸烟饮酒状态、既往史后, 评价其与 BMI 和腰臀比的相关性。**结果** 6 个 SNPs 位点在对照组中的频率均符合哈代-温伯格平衡。rs2695121 TT 基因型 [OR (95%CI) = 0.48 (0.25~0.85), $P=0.042$] 和 CT+TT [OR (95%CI) = 0.72 (0.31~0.98), $P=0.038$] 基因型发生 T2DM 的风险较 CC 基因型低, 各基因型与 BMI 和腰臀比无相关性。**结论** LXR β 基因多态性与 T2DM 易感性相关, LXR β 基因变异可能在 T2DM 发病中起作用。

【关键词】 肝 X 受体 β ; 基因多态性; 2 型糖尿病; 易感性; 相关性

【中图分类号】 R589 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2021)05-0455-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.05.002

Associations of LXR β gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetesLUO Jie¹, GUO Lei², CHEN Yang-xi², YANG Chen², ZHU Xiao-wei¹, YAN Yu-han², WAN Wen-hui², ZHANG Xing-hu², LIU Yu²

(1. Health Office, 2. the First Department of Cadre Ward, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between liver X receptor (LXR β) gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes (T2DM). **Methods** A case-control study design was used to enroll 510 patients who underwent a physical examination in the physical examination centre of our hospital from January 2018 to December 2018, including 128 T2DM patients and 382 controls. Sociodemographic data and medical history were collected, waist-hip ratio (WHR) and body mass index (BMI) were measured and calculated. Six single nucleotide polymorphisms (SNPs) were genotyped using improved ligase detection reaction (iMLDR) genotyping technology. After adjustment for age, gender, smoking and drinking status and past history, the relationship between each genotype and T2DM susceptibility was analyzed under different genetic models by unconditioned logistic regression analysis. Correlation with body mass index (BMI) and WHR was evaluated using covariance analysis. **Results** The frequencies of six SNPs were in accordance with Hardy-Weinberg equilibrium in the control group. Rs2695121 TT genotype (OR [95%CI] = 0.48 [0.25-0.85], $P=0.042$) and CT+TT genotype (OR [95%CI] = 0.72 [0.31-0.98], $P=0.038$) had a lower risk of T2DM than CC genotype, and each genotype had no correlation with BMI and WHR. **Conclusion** LXR β gene mutation may play a role on the pathogenesis of T2DM.

基金项目: 国家自然科学基金 (81701890); 全军保健专项课题 (17BJZ17)

作者单位: 210002 南京, 东部战区总医院 (原南京军区南京总医院) 保健办 (罗 杰、朱小蔚), 干部病房一科 (郭 蕾、陈阳希、杨 晨、严好函、万文辉、张兴虎、刘 瑜)

通信作者: 刘 瑜, Email: liuyufanwei@163.com

【Key words】 LXR β ; polymorphism; type 2 diabetes; susceptibility; association

0 引言

2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2DM) 是遗传与环境因素相互作用导致的一种常见的代谢性疾病。各种病因导致体内胰岛素分泌不足或不能有效利用胰岛素,从而出现机体对葡萄糖不耐受引起血糖水平升高^[1]。随着我国人口老龄化和生活方式的改变,T2DM 的发病率逐年升高,T2DM 及其相关并发症已成为影响我国居民健康的重大疾病之一。T2DM 的发病机制目前尚未完全阐明,家族聚集性发病提示遗传因素参与 T2DM 发病^[2-3]。发现与 T2DM 相关的基因能更好地理解 T2DM 的发病机制,并为治疗提供新的靶点。

肝 X 受体 (liver X receptor, LXR) 属于核受体超家族成员,本质上是配体激活的转录因子,氧化的胆固醇衍生物是其天然配体。LXR 被配体激活后,需要与视黄醛 X 受体 (retinoid X receptor, RXR) 结合形成异二聚体 (LXR-RXR) 而具有转录活性。活化的 LXR 再与靶基因上特异的 LXR 反应元件 (LXR response element, LXRE) 结合,通过多种机制调节靶基因的转录^[4]。人体 LXR 有两种亚型, LXR α 和 LXR β 。LXR α 主要分布在肝、脾、肾、小肠、脂肪组织等,而 LXR β 广泛分布于人体各组织,胰腺中主要为 LXR β ^[5]。已证实,LXR 的很多靶基因参与了糖和脂代谢调节,与胰岛素抵抗及糖尿病发生过程密切相关^[6]。因此,LXR 基因是 T2DM 遗传学研究的候选基因,其变异可能影响 T2DM 的发病风险。本研究在华东汉族人群中,观察 LXR β 基因上常见单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 与 T2DM 易感性的关系,为进一步探讨 T2DM 发病机制及风险预测提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集 2018 年 1-12 月在东部战区总医院门诊体检中心进行健康体检的患者 510 例,其中 T2DM 128 例 (T2DM 组),对照者 382 例 (对照组)。研究对象年龄 ≥ 18 岁、汉族、籍贯均为江苏及其周边地区且相互间无生物学亲缘关系。排除既往有内分泌疾病、胰腺切除、慢性肝肾疾病及服用影响糖代谢药物者和孕妇。2 型糖尿病的诊断根据既往病史 (目前正在接受胰岛素或口服降糖药物治疗) 和此次体检结果 (符合 2010 年美国糖尿病协会

诊断标准)。对照者均经口服葡萄糖耐量试验证实无糖代谢异常存在 (包括无空腹血糖受损、糖耐量异常和糖尿病)。510 例受试对象均采空腹静脉血 4 mL 并经乙二胺四乙酸 (ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA) 抗凝,-80 ℃ 冻存以备后续提取基因组 DNA。收集受试对象社会人口学资料、既往病史等,测量腰臀比,计算体重指数 (body mass index, BMI)。本研究通过原南京军区南京总医院伦理委员会的批准 (批准号为:2017NZGKJ-079),所有受试者均签署知情同意书。

1.2 SNP 位点的选择及基因分型 根据“常见疾病-常见变异”假说^[7],选择 LXR β 基因上常见的 SNP 位点。首先,在线 Pubmed 搜索 LXR β 基因多态性与疾病关联研究中常选择的 SNP 位点;其次,查阅美国国家生物技术信息中心 (National Center of Biotechnology Information, NCBI) 的 dbSNP 数据库,找到位于基因功能区的 SNP 位点;最后,从 HapMap 数据库中选择北京汉族人群样本,以 $r^2 > 0.8$ 得到标签 SNP (tag SNP)。从以上得到的 SNP 位点中选择在中国人群中次要等位基因频率 (minor allele frequency, MAF) $> 10\%$ 为本研究选择的位点 (共 6 个),见表 1。采用 TIANGEN™ 试剂盒提取基因组 DNA 并行琼脂糖凝胶电泳进行质控和定量。基因分型采用上海天昊生物科技有限公司改良的连接酶检测反应 (improved ligase detection reaction, im-LDR) 技术。所有 SNP 位点的基因分型成功率均大于 95%。分型结束后,随机选择 10% 的样品进行重复检测,一致性率为 100%。

表 1 肝 X 受体 β 基因单核苷酸多态性位点信息

| 位点 | 基因中的位置 | 等位基因型 | 次要等位基因频率 (%) |
|------------|-------------|-------|--------------|
| rs1405655 | intron7 | C<T | 14.67 |
| rs17373080 | 5'-flanking | G<C | 14.67 |
| rs2248949 | intron6 | T<C | 20.36 |
| rs2303044 | intron8 | T<C | 11.98 |
| rs2695121 | intron2 | T<C | 19.76 |
| rs3219281 | 5'-flanking | T<C | 12.57 |

1.3 统计学分析 使用 SPSS 19.0 软件 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 进行统计学分析。计数 T2DM 组和对照组各位点等位基因型频率,进行 goodness-of-fit χ^2 检验,判断是否符合哈代-温伯格

平衡。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料以频数(百分比)表示。单因素分析采用 Student-*t* 检验或 χ^2 检验或。采用非条件 logistic 回归分析,校正年龄、性别、吸烟饮酒状态、既往史后,分析 LXR β 各基因型与 T2DM 发病是否存在关联。采用协方差分析,校正年龄、性别、吸烟、饮酒后,评价各基因型与体重指数(BMI)和腰臀比(WHR)的相关性。计算比值比(odds ratio, OR)和 95% 置信区间(confidential interval, CI)。以 $P\leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料比较 510 例研究对象中,年龄 26~77 岁,平均年龄(52.76 ± 14.28)岁,其中男 290 例(56.86%),女 220 例(43.14%)。T2DM 组与对照组相比年龄较大($P=0.003$),空腹血糖水平较高($P<0.001$),具有较高的 BMI 和腰臀比($P<0.001$)。T2DM 组具有较高的高血压病、冠心病、高脂血症发病率(P 均 <0.01)。见表 2。

表 2 入组研究对象临床特征比较

| 项目 | 对照组 (<i>n</i> =382) | T2DM 组 (<i>n</i> =128) | <i>P</i> 值 |
|--|-------------------------|----------------------------|------------|
| 年龄($\bar{x}\pm s$,岁) | 50.16±14.30 | 58.10±11.03 | 0.003 |
| 男性[<i>n</i> (%)] | 217(56.81) | 73(57.03) | 0.648 |
| BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²) | 22.45±3.34 | 24.58±3.27 | <0.001 |
| 腰臀比($\bar{x}\pm s$) | 0.84±0.03 | 0.90±0.05 | <0.001 |
| 吸烟[<i>n</i> (%)] | 110(28.80) | 35(27.34) | 0.652 |
| 饮酒[<i>n</i> (%)] | 92(24.08) | 39(30.47) | 0.354 |
| 空腹血糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 5.35±1.21 | 10.23±3.95 | <0.001 |
| 高血压病[<i>n</i> (%)] | 76(19.90) | 51(39.84) | 0.008 |
| 冠心病[<i>n</i> (%)] | 38(9.95) | 29(22.66) | 0.004 |
| 高脂血症[<i>n</i> (%)] | 73(19.11) | 35(27.34) | 0.007 |

2.2 LXR β 基因多态性与 T2DM 及体型的相关性 各 SNP 位点在对照组中的频率分布符合哈代-温伯格平衡。校正年龄、性别、吸烟、饮酒、既往史后,非条件 Logistic 回归分析显示,其中 rs2695121 TT 基因型(OR [95%CI] = 0.48[0.25~0.85], $P=0.042$)和 CT+TT 基因型(OR [95%CI] = 0.72[0.31~0.98], $P=0.038$)发生 T2DM 的风险较 CC 基因型低,见表 3。各基因型与 BMI 和腰臀比无相关性,见表 4。

表 3 rs2695121 基因型与 T2DM 的相关性[*n*(%)]

| 基因型 | 对照组 (<i>n</i> =382) | T2DM 组 (<i>n</i> =128) | OR (95%CI) | <i>P</i> 值 |
|-------|-------------------------|----------------------------|-----------------|------------|
| CC | 253(66.23) | 98(76.56) | 1.00 | |
| CT | 108(28.27) | 28(21.88) | 0.74(0.32~1.24) | 0.193 |
| TT | 21(5.50) | 2(1.56) | 0.48(0.25~0.85) | 0.042 |
| CC | 253(66.23) | 98(76.56) | 1.00 | |
| CT+TT | 129(33.77) | 30(23.44) | 0.72(0.31~0.98) | 0.038 |
| CC+CT | 361(94.50) | 126(98.44) | 1.00 | |
| TT | 21(5.50) | 2(1.56) | 0.56(0.06~5.35) | 0.212 |

OR 和 *P* 值为校正年龄、性别、吸烟、饮酒、既往史后

表 4 LXR β 各位点基因型与 BMI 和腰臀比的相关性

| SNP | 基因型 [<i>n</i> =510, <i>n</i> (%)] | BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²) | 腰臀比 ($\bar{x}\pm s$) |
|------------|---------------------------------------|--|---------------------------|
| rs2695121 | CC[351(68.82)] | 23.24±3.28 | 0.85±0.07 |
| | CT[136(26.67)] | 27.08±3.04 | 0.84±0.07 |
| | TT[23(4.51)] | 21.82±2.42 | 0.82±0.06 |
| <i>P</i> 值 | | 0.589 | 0.487 |
| rs17373080 | CC[369(72.35)] | 23.02±3.12 | 0.83±0.06 |
| | CG[132(25.88)] | 23.44±3.35 | 0.84±0.07 |
| | GG[9(1.76)] | 23.28±3.81 | 0.82±0.10 |
| <i>P</i> 值 | | 0.692 | 0.584 |
| rs1405655 | CC[10(1.96)] | 23.28±3.81 | 0.83±0.09 |
| | CT[133(26.08)] | 23.44±3.35 | 0.85±0.08 |
| | TT[367(71.96)] | 23.02±3.12 | 0.84±0.07 |
| <i>P</i> 值 | | 0.692 | 0.450 |
| rs2248949 | TT[22(4.31)] | 21.82±2.43 | 0.82±0.06 |
| | CT[165(32.35)] | 22.95±3.02 | 0.84±0.07 |
| | CC[323(63.33)] | 23.31±3.29 | 0.85±0.07 |
| <i>P</i> 值 | | 0.562 | 0.455 |
| rs2303044 | CC[394(77.25)] | 23.06±3.09 | 0.84±0.07 |
| | CT[110(21.57)] | 23.31±3.48 | 0.86±0.08 |
| | TT[6(1.18)] | 24.43±4.60 | 0.85±0.11 |
| <i>P</i> 值 | | 0.756 | 0.546 |
| rs3219281 | CC[388(76.08)] | 23.01±3.08 | 0.84±0.07 |
| | CT[116(22.75)] | 23.45±3.48 | 0.83±0.07 |
| | TT[6(1.18)] | 24.43±4.60 | 0.85±0.08 |
| <i>P</i> 值 | | 0.525 | 0.354 |

P 值为校正年龄、性别、吸烟、饮酒、既往史后;SNP:单核苷酸多态性

3 讨 论

肝 X 受体是糖代谢的重要调节者,它能直接感受血中葡萄糖的变化^[8]。LXR 激活后主要通过以下机制降低血糖:①抑制肝糖异生酶—磷酸烯醇式丙酮酸羧化激酶(PEPCK)、葡萄糖-6-磷酸酶(G6PC)和果糖 1,6 二磷酸酶(FBP1)的表达,从而

抑制了糖的生成;②上调肌肉和脂肪组织中葡萄糖转运体(主要是 GLUT1 和 GLUT1)的表达,增加肌肉和脂肪组织对血糖的摄取;③增加胰腺 β 细胞的胰岛素分泌;④通过其抗炎作用和对糖皮质激素活性的抑制(抑制肝 1 型 11 β 羟基类固醇脱氢酶)提高机体对胰岛素的敏感性^[9-11]。LXR 是调节糖代谢的关键基因,LXR α 主要与脂代谢相关,而 LXR β 与糖代谢更相关。因此,本研究以 LXR β (NR1H2)为候选基因,首次在华汉族人群中观察 LXR β 基因上 6 个常见 SNPs 与 T2DM 和人体体型指标的相关性,在校正年龄、性别、吸烟饮酒、既往史后,发现 rs2695121 多态性与 T2DM 相关,TT/CT+TT 基因型者较 CC 型 T2DM 发病风险降低,提示该位点的变异对 T2DM 发病有保护作用。

LXR β 基因位于染色体 19q13.3 上,由 10 个外显子组成,为相对保守基因。已有研究证实,多个 LXR β 基因多态性位点与 T2DM 或肥胖发生发展密切相关。rs17373080(C \rightarrow G)位于 LXR β 基因启动子区,体外研究发现 C 等位基因型具有较高的转录活性^[12]。Dahlman 等^[12]在法国人群中发现 rs17373080 GG 基因型对 T2DM 发病具有保护作用;Solaas 等^[13]在欧洲人群中得到了同样的结果,rs17373080(G)能够降低 T2DM 发病风险(保护),但与超重、肥胖有关(促进),这与在 LXR β 基因缺陷大鼠中观察到的不同,且这些作用是似乎是矛盾的。原因是 LXR β 在抑制肝糖异生、促进脂肪和肌肉组织对葡萄糖的摄取的同时,可增加肌管细胞脂肪酸的吸收和脂积累,增加三酰甘油水平。此外,SNPs 可能诱导不同辅助因子的招募,从而改变 LXR β 对靶基因的作用,此外还有表观遗传的影响、物种间的差异等。rs2248949(C \rightarrow T)位于内含子 6,Ketterer 等^[14]在欧洲人群中发现,T 较 C 等位基因第一时相胰岛素分泌减少。此外,该突变还影响胰岛素原转换为胰岛素过程,T 等位基因携带者的胰岛素产生量比 C 等位基因纯合个体减少 18%。在本研究中,并未发现 rs17373080 和 rs2248949 与 T2DM 或 BMI、腰臀比相关。rs2695121(C \rightarrow T)位于内含子 2,是研究报道比较多的一个位点。有关 rs2695121 与 T2DM 或肥胖的相关性,在不同的人群中得到的结果不一致;Dahlman 等^[15]在法国人群中发现 rs2695121(T)与肥胖相关,Rooki 等^[16]在伊朗人群中发现 rs2695121 TT 基因型发生代谢综合征的

风险较 CC 型下降 53%,Solaas 等^[13]在欧洲人群未发现 rs2695121 与 T2DM、肥胖/超重有关,但 rs2695121(T)空腹胰岛素水平较低。Mehrad-Majd 等^[17]在伊朗东北部人口中也未发现 rs2695121 与肥胖相关,而与血压相关。本研究发现 rs2695121 与 T2DM 发病相关,TT/CT+TT 基因型者较 CC 型 T2DM 发病风险降低,提示该位点的变异对 T2DM 发病有保护作用,并未发现 rs2695121 与 BMI 或腰臀比相关。造成结果不一致的原因可能为种族的不同以及样本量较小等,查阅 ensembl 数据库 rs2695121 T 等位基因在中国人群中的频率(11.4%~16.7%)明显小于欧洲人(36.4%~56.6%)。rs2695121 位于内含子 2,它影响 T2DM 的机制还不清楚,有可能通过影响 mRNA 的剪切、稳定性或定位来影响基因的功能,或是通过与基因中其他具有生物活性的 SNP 连锁而表现出功能^[18]。

目前,在全基因组关联研究(GWAS)中并未发现 LXR β 基因多态性与 T2DM 或肥胖相关。由于 GWAS 所需的 p 值阈值非常低($<10^{-8}$),而 LXR β 与 T2DM 相关性较弱可能未报道。GWAS 并没有涵盖每个基因的全部遗传变异。因此,候选基因方法仍有助于检测 SNP 与疾病之间的关联^[19]。本研究中由于样本均来自于医院,存在选择偏倚。但病例和对照者籍贯均为江苏及其周边地区,最大程度避免了人群混杂对结果的影响。同样,由于样本量相对较少,统计效力不够,一些相关性可能发现不了,也不排除阳性位点因和其他与 T2DM 有关的 SNPs 位点连锁,而表现出与 T2DM 相关。研究中未对胰岛素水平和胰岛分泌功能进行检测,健康对照中可能有一部分未来会进展为 T2DM 患者,但即使存在对照组混入少量的病例,相关性仍然存在,该阳性结果更有价值。最后,随着 dbSNP 数据库和 HapMap 数据库不断完善,不排除该基因中还有其他位点与 T2DM 相关。对于本研究结果还需要更大样本量或 meta 分析来进一步验证。LXR β 通过对其靶基因进行调控而发挥作用,靶基因本身也存在着基因多态性,也与疾病相关,因此,对 LXR β 和其靶基因联合研究更有助于理解基因变异对疾病的影响。

【参考文献】

- [1] Tremblay J, Hamet P. Environmental and genetic contributions to diabetes[J]. *Metabolism*, 2019, 100S:153952.doi: 10.1016/j.metabol.2019.153952.

- [2] 李 杨,梅彩霞,牟 童,等. 2019 年糖尿病重要临床进展回顾[J]. 中国实用内科杂志,2020,40(5):387-390.
- [3] 朱小蔚,黄 方,方 放,等. 法尼酯衍生物 X 受体基因多态性与 2 型糖尿病的相关性研究[J]. 医学研究生学报,2016,29(8):832-835.
- [4] Wang B, Tontonoz P. Liver X receptor in lipid signaling and membrane homeostasis[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(8): 452-463.
- [5] Efanov Am, Sewing S, Bokvist K, *et al*. Liver X receptor activation stimulates insulin secretion via modulation of glucose and lipid metabolism in pancreatic beta cells[J]. *Diabetes*, 2004, 53 (Suppl 3): S75-78.
- [6] Cai D, Liu H, Zhao R, *et al*. Nuclear Receptors in Hepatic Glucose and Lipid Metabolism During Neonatal and Adult Life[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2017, 18(6):548-561.
- [7] Peng B, Kimmer M. Simulation provide support for the common disease-common variant hypothesis [J]. *Genetic*, 2007, 175 (2): 763-776.
- [8] Mitro N, Mak PA, Vargas L, *et al*. The nuclear receptor LXR is a glucose sensor[J]. *Nature*, 2007, 445(7124): 219-223.
- [9] Shavva VS, Bogomolova AM, Nikitin AA, *et al*. Insulin-Mediated Down regulation of Apolipoprotein A-I Gene in Human Hepatoma Cell Line HepG2: The Role of Interaction between FOXO1 and LXR β Transcription Factors[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(2):382-396.
- [10] Pettersson AM, Stenson BM, Lorente-Cebrián S, *et al*. LXR is a negative regulator of glucose uptake in human adipocytes[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(9): 2044-2054.
- [11] Korach-André M, Archer A, Barros RP, *et al*. Both liver-X receptor (LXR) isoforms control energy expenditure by regulating brown adipose tissue activity[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(1): 403-408.
- [12] Dahlman I, Nilsson M, Gu HF, *et al*. Functional and genetic analysis in type 2 diabetes of Liver X receptor alleles - a cohort study[J]. *BMC Med Genet*, 2009, 10:27.doi: 10.1186/1471-2350-10-27.
- [13] Solaas K, Legry V, Retterstol K, *et al*. Suggestive evidence of associations between liver X receptor b polymorphisms with type 2 diabetes mellitus and obesity in three cohort studies: HUNT2 (Norway), MONICA (France) and HELENA (Europe) [J]. *BMC Medical Genetics*, 2010, 11(144): 234-244.
- [14] Ketterer C, Müssig K, Machicao F, *et al*. Genetic variation within the NR1H2 gene encoding liver X receptor β associates with insulin secretion in subjects at increased risk for type 2 diabetes[J]. *J Mol Med*, 2011, (89): 75-81.
- [15] Dahlman I, Nilsson M, Jiao H, *et al*. Liver X receptor gene polymorphisms and adipose tissue expression levels in obesity [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2006, 16(12):881-889.
- [16] Rooki H, Ghayour-Mobarhan M, Haerian MS, *et al*. Lack of association between LXR α and LXR β gene polymorphisms and prevalence of metabolic syndrome: A case - control study of an Iranian population[J]. *Gene*, 2013, 532(2):288-293.
- [17] Mehrad-Majd H, Ghayour-Mobarhan M, Zali MR. Genetic association of liver X receptor beta rs2695121 polymorphism with obesity-related traits in a northeastern Iranian population [J]. *Electron Physician*, 2018, 10(1): 6249-6254.
- [18] Cartegni L, Chew SL, Krainer AR. Listening to silence and understanding nonsense: exonic mutations that affect splicing [J]. *Nat Rev Genet*, 2002, 3(4): 285-298.
- [19] Gerin I, Dolinsky VW, Shackman JG, *et al*. LXRbeta is required for adipocyte growth, glucose homeostasis, and beta cell function [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(24):23024-23031.

(收稿日期:2021-01-08; 修回日期:2021-02-22)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一超)