

• 论 著 •

KLF14 基因 rs4731702 位点多态性与妊娠期糖尿病的关联性研究*

叶 兰¹, 王 梅¹, 杨祖菁^{2△}

(1. 上海交通大学附属新华医院崇明分院妇产科 202150; 2. 上海交通大学附属新华医院产科 200092)

摘要:目的 研究 KLF14 基因单核苷酸多态性位点 rs4731702 与妊娠期糖尿病(GDM)的相关性以及 KLF14 基因 rs4731702 位点不同基因型与体质指数(BMI)、胰岛素抵抗之间的关系。方法 该研究采用病例对照法,随机选取妊娠期糖尿病孕妇(GDM 组)和健康孕妇(对照组)各 100 例作为研究对象,对受试者进行体格检查,检测相关生化指标,计算出胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及胰岛β细胞功能指数(HOMA-β),并采用限制性片段长度多态性聚合酶链反应(PCR-RFLP)技术,对两组孕妇 KLF14 基因 rs4731702 位点进行基因分型,比较两组间的基因型和等位基因频率,进行与 GDM 的关联分析。结果 KLF14 基因 rs4731702 位点 C 等位基因频率、CC 基因型频率在 GDM 组均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。GDM 组内 CC 基因型者 BMI、FPG、TG、HbA1c、HOMA-IR 较 CT、TT 基因型者高,差异有统计学意义($P < 0.05$);CC 基因型者 FINS、HDL、HOMA-β 较 CT、TT 基因型者低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素分析提示 KLF14 基因 CC 基因型与 GDM 密切相关($P = 0.005, RR = 25.128$)。结论 KLF14 基因 rs4731702 位点 CC 基因型在 GDM 发病过程中起一定的作用,可能为 GDM 的易感基因,且与胰岛功能异常、脂肪代谢异常以及肥胖有关。KLF14 基因 rs4731702 位点的多态性研究有助于揭示脂代谢异常、胰岛素抵抗与 GDM 发病的关系。

关键词:妊娠期糖尿病; KLF14 基因; rs4731702 位点; 限制性片段长度多态性聚合酶链反应

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.04.009

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)04-0455-04

Study on correlation between rs4731702 polymorphism of KLF14 gene and gestational diabetes mellitus*

YE Lan¹, WANG Mei¹, YANG Zujing^{2△}

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Chongming Branch Hospital, Affiliated Xinhua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 202150, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Xinhua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200092, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between KLF14 gene rs4731702 locus polymorphism and gestational diabetes mellitus (GDM) and relation between its different genotypes with BMI and insulin resistance. Methods This study adopted the case-control method. One hundred pregnant women of GDM (GDM group) and one hundred healthy pregnant women (normal control group) were randomly selected as the research subjects and performed the physical examination, biochemical indicators detection. HOMA-IR and HOMA-β were calculated. The polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) was adopted. The genotyping of KLF14 gene rs4731702 locus in the two groups was performed. The genotypes and allele gene frequency were compared between the two groups and the GDM association analysis was conducted. Results The C alleles frequency and CC genotype frequency of KLF14 gene rs4731702 locus in the GDM group was significantly higher than that in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The patients with genotype CC in the GDM group had higher BMI, FPG, TG, HbA1c and HOMA-IR as compared with those carrying genotype CT and TT, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Also they had lower FINS, HDL and HOMA-β as compared with carriers of genotype CT and TT, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The multivariate analysis showed that the genotype CC of KLF14 gene rs4731702 locus was closely related with GDM ($P = 0.005, RR = 25.128$). Conclusion The genotype CC of KLF14 gene rs4731702 locus plays a role in the pathogenesis process of GDM, may be susceptibility genes for GDM, which is also related to the abnormal lipid metabolism, islet dysfunction and obesity. The polymorphism study of KLF14 gene rs4731702 locus helps to reveal the relation between lipid metabolism abnormality and insulin resistance with GDM onset.

Key words: gestational diabetes mellitus; KLF14 gene; rs4731702 locus; polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism

妊娠期糖尿病(GDM)是指妊娠期发生或首次发现的不同程度的糖代谢异常,还包含了一部分妊娠前已患有糖尿病但未被诊断的糖尿病患者。GDM 属高危妊娠,对孕妇、胎儿和新生

儿的影响极大,因此,对 GDM 进行早期筛查、诊断和治疗十分重要。GDM 是一种多基因相关的疾病,而其易感基因尚未完全确定。目前研究认为,GDM 可能代表各种形式的非妊娠期

* 基金项目:上海市崇明县青年科技启明星项目(CQYL2014-04)。

作者简介:叶兰,女,主治医师,主要从事围产医学研究。△ 通信作者,E-mail:yzujing@sohu.com。

糖尿病的早期阶段,因此,2 型糖尿病(T2DM)发病机制的研究方向对 GDM 有借鉴作用。KLF14 基因是一种转录因子,是最新研究发现与 T2DM 密切相关的易感基因^[1-3],在人体组织中广泛表达,参与多种生理活动并发挥重要作用。在对欧洲人群的研究中,KLF14 基因 rs4731702 位点与 T2DM 的发病明显相关^[2];在对日本人群的研究中,KLF14 基因与 T2DM 的发病也具有相关性^[4]。而与 T2DM 人群关联的基因多态型在 GDM 人群中的关联性有待验证,因此本研究探讨了 KLF14 基因 rs4731702 位点与 GDM 发病的关联性,从而研究 GDM 的发病机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取 2014 年 1 月至 2016 年 6 月于上海交通大学附属新华医院崇明分院正规产检的健康孕妇(对照组)和 GDM 孕妇(GDM 组)各 100 例。GDM 诊断采用原卫生部 2011 年 7 月 1 日发布的《妊娠期糖尿病诊断》标准。所有研究对象均为单胎初产。所有研究对象详细询问病史,了解其饮食习惯,测量身高、体质量、血压,计算体质量指数(BMI)。

1.2 采集血样标本 采集空腹 8 h 以上肘静脉血 8 mL,4 mL 用于测定生化指标;4 mL 置于 EDTA 管抗凝,保存于-80 °C 冰箱,用于基因提取及 KLF14 基因 rs4731702 位点多态性分析。

1.3 方法

1.3.1 测定生化指标 测定空腹血清胰岛素(FINS)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)及脂代谢指标,分别为总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)。胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)采用稳态模型(HOMA-IR=FPG×FINS/22.5)进行评估。胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-β)=20×FINS/(FPG-3.5),体质量指数(BMI)=体质量/身高²。

1.3.2 提取基因 DNA 采用 QIAGEN BLOOD MINI KIT 试剂盒从 4 ml 置于 EDTA 管的血样标本中提取外周血白细胞基因组 DNA。

1.3.3 引物的设计与合成 应用 Primer5.0 软件,根据从 NCBI 中获得的 KLF14 基因的标准序列信息,结合 KLF14 基因 rs4731702 多态性位点的特点设计引物,由上海生工生物工程有限公司合成,上游引物序列:5'-AAA TCC CAA GGC ATC TAT CCA -3',引物长度 21 bp, TM 值为 57.1 °C;下游引物序列:5'-ATC CTC CCT CTG CTC CGT TA -3',引物长度 20 bp, TM 值为 59.8 °C。

1.3.4 目的基因的扩增及多态性分析 应用已设计的引物,以提取的外周血白细胞基因组 DNA 为模板,对所有研究对象的 DNA 样品进行 PCR 扩增。PCR 反应过程:94 °C 预变性 10 min,95 °C 变性 25 s,56 °C 退火 20 s,72 °C 延伸 35 s,35 个循环后 72 °C 延伸 5 min 得到扩增产物,应用美国 ABI310 测序仪对纯化后的 DNA 片段进行测序分型,应用 Genemapper 对结果进行分析。

1.4 统计学处理 统计分析采用 SPSS13.0 软件。采用 χ² 检验进行基因型及等位基因频率比较,采用 F 检验进行组间比较。采用 t 检验或 t' 检验进行 GDM 组不同基因型相关指标的比较。采用 χ² 检验进行单因素相关分析,采用 logistic 回归分析进行多因素相关性分析。P<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料及生化指标的比较 对照组与病例组孕妇的平均年龄、身高、体质量、产前 BMI 及血压差异无统计学意义(P>0.05),两组资料具有可比性。较之对照组,GDM 组的 FPG、LDL、HOMA-IR 均升高,差异有统计学意义(P<0.05);FINS、HDL、HOMA-β 均降低,差异具有统计学意义(P<0.05),见表 1。

表 1 一般临床资料及生化指标比较

| 指标 | GDM组(n=100) | 对照组(n=100) | F | P |
|-------------------------|--------------|-------------|--------|-------|
| BMI(kg/m ²) | 26.13±2.87 | 26.06±2.25 | 13.42 | 0.203 |
| 收缩压(mm Hg) | 112.20±10.50 | 108.90±8.10 | 2.89 | 0.229 |
| 舒张压(mm Hg) | 69.26±7.10 | 68.02±8.68 | 10.34 | 0.52 |
| FPG(mmol/L) | 6.16±0.90 | 4.56±0.37 | 142.20 | <0.05 |
| FINS(mIU/L) | 13.38±5.89 | 15.24±5.21 | 20.38 | <0.05 |
| TG(mmol/L) | 3.63±0.86 | 3.46±1.08 | 24.54 | 0.577 |
| TC(mmol/L) | 5.97±1.00 | 5.90±1.41 | 2.24 | 0.853 |
| HDL(mmol/L) | 1.72±0.35 | 1.98±0.42 | 5.90 | <0.05 |
| LDL(mmol/L) | 3.65±1.10 | 3.14±0.85 | 2.68 | <0.05 |
| HOMA-IR | 1.62±0.46 | 1.14±0.87 | 50.46 | <0.05 |
| HOMA-β | 3.19±0.35 | 3.39±0.33 | 75.24 | <0.05 |

2.2 KLF14 基因 rs4731702 位点基因型及等位基因频率分布 KLF14 基因 rs4731702 位点有 3 种基因型:CC、CT 和 TT,在对照组、GDM 组中都可以检测到。所有研究对象共检测到 CC 基因型 105 例、CT 基因型 78 例、TT 基因型 17 例,T 等位基因频率为 28%,C 等位基因频率为 72%。研究结果表明:较之对照组,GDM 组 KLF14 基因 rs4731702 位点 C 等位基因频率明显升高,差异具有统计学意义(P<0.05),分别为 64%和 80%;CC 基因型频率也明显升高,差异具有统计学意义(P<0.05),分别为 40%和 65%,见表 2。

表 2 KLF14 基因 rs4731702 位点基因型和等位基因频率比较[n(%)]

| 组别 | n | 基因型 | | | 等位基因 | |
|----------------|-----|--------|--------|--------|---------|--------|
| | | CC | CT | TT | C | T |
| 对照组 | 100 | 40(40) | 48(48) | 12(12) | 128(64) | 72(36) |
| GDM 组 | 100 | 65(65) | 30(30) | 5(5) | 160(80) | 40(20) |
| χ ² | | | 12.989 | | | 12.698 |
| P | | | 0.002 | | | 0.000 |

2.3 GDM 组 KLF14 rs4731702 位点不同基因型与生化指标的关系 GDM 组内 CC 基因型者 BMI、FPG、TG、HbA1c 较 CT、TT 基因型者高,差异有统计学意义(P<0.05);CC 基因型者 FINS、HDL 较 CT、TT 基因型者低,差异有统计学意义(P<0.05);而 TC、LDL 差异无统计学意义(P>0.05),见表 3。

2.4 GDM 组 KLF14 rs4731702 位点不同基因型与胰岛功能关系 GDM 组内 CC 基因型者 HOMA-IR 较 CT、TT 基因型者高,差异具有统计学意义(P<0.05);CC 基因型者 HOMA-β 较 CT、TT 基因型者低,差异具有统计学意义(P<0.05),见表 4。

表 3 GDM 孕妇 KLF14 rs4731702 位点不同基因型与各临床生化指标的关系

| 基因型 | n | BMI(kg/m ²) | FPG(mmol/L) | FINS(mIU/L) | TC(mmol/L) | TG(mmol/L) | HDL(mmol/L) | LDL(mmol/L) | HbA1c(%) |
|-----|----|-------------------------|-------------|-------------|------------|------------|-------------|-------------|-----------|
| CC | 65 | 28.80±2.04 | 6.45±1.21 | 10.51±6.03 | 7.20±1.04 | 3.80±1.82 | 2.40±0.59 | 4.69±1.10 | 0.76±0.08 |
| CT | 30 | 25.54±2.63 | 6.20±0.80 | 14.47±6.71 | 7.08±1.64 | 2.99±1.80 | 2.46±0.61 | 3.75±1.37 | 0.73±0.08 |
| TT | 5 | 24.04±1.85 | 5.83±0.78 | 14.80±5.91 | 7.96±1.45 | 2.63±1.14 | 2.88±0.29 | 3.68±1.59 | 0.69±0.07 |
| F | | 1.216 | 53.89 | 20.44 | 2.24 | 24.53 | 5.50 | 4.18 | 33.17 |
| P | | <0.05 | <0.05 | <0.05 | 0.11 | <0.05 | <0.05 | 0.13 | <0.05 |

表 4 GDM 组 KLF14 rs4731702 位点不同基因型与胰岛功能的关系

| 基因型 | n | HOMA-IR | HOMA-β |
|-----|----|-----------|-----------|
| CC | 65 | 1.42±0.23 | 2.99±0.42 |
| CT | 30 | 1.32±0.18 | 3.43±0.47 |
| TT | 5 | 1.18±0.21 | 3.65±0.42 |
| F | | 50.46 | 73.24 |
| P | | <0.01 | <0.01 |

2.5 KLF14 基因 rs4731702 位点不同基因型与 GDM 临床特征的相关性 单因素相关分析:KLF14 基因 rs4731702 位点 CC 及 CT 基因型与 GDM 密切相关($P=0.001, P=0.011$),见表 5。Logistic 多因素分析:KLF14 基因 rs4731702 位点 CC 基因型与 GDM 密切相关($P=0.005, RR=25.128$)。

表 5 KLF14 rs4731702 位点不同基因型与 GDM 的相关性分析

| 基因型 | 总例数(n) | GDM(n) | χ^2 | P |
|------|--------|--------|----------|-------|
| CC 型 | 105 | 65 | 11.834 | 0.001 |
| CT 型 | 78 | 30 | 6.492 | 0.011 |
| TT 型 | 17 | 5 | 2.356 | 0.125 |

3 讨论

KLF14 基因是 Kruppel 样转录因子家族的成员之一,在人体组织中广泛表达,参与机体重要的生理活动如胚胎发育、生长、分化以及维持组织新陈代谢等^[5-6]。人类 KLF14 基因定位于 7q32.3 染色体,长约 1 500 bp,其编码蛋白含有 323 个氨基酸^[7]。KLF14 基因 C 端结构域含有 3 个连续 C2H2 锌指结构域,能识别并结合靶基因启动子区域的 GC 盒或 CACCC 元件,从而调节靶基因的转录;而 N 端功能区则包含脯氨酸和丝氨酸等酸性氨基酸残基,与转录活性相关,参与下游基因表达的调控^[8]。KLF14 基因在胚胎和胚胎外组织中的印迹表达受转化生长因子-β(TGF-β)所诱导,抑制 TGF-β 受体 II 的表达^[9-10];在体内,不仅以辅助抑制因子参与转录抑制复合物的装配,并且可作为远端基因的总开关,控制与代谢性特征相关基因组的下游基因。

GDM 是一种多基因遗传性疾病,多种因素如环境、饮食习惯和遗传因素等对其均有影响。研究表明 KLF14 基因可调控脂肪内基因表达,与皮下脂肪内多种基因表达有关,与糖尿病发病相关^[11]。本研究中,对 GDM 孕妇和健康孕妇 KLF14 基因 rs4731702 位点多态性进行了分析,探讨该位点不同基因型

与 GDM 发病的相关性。研究结果显示,GDM 孕妇的 FPG、LDL、HOMA-IR 均高于健康孕妇,而 FINS、HDL、HOMA-β 均低于健康孕妇。此结果表明:GDM 孕妇存在脂代谢紊乱和胰岛素抵抗,两者相互作用,脂代谢紊乱引起胰岛素抵抗和胰岛素分泌下降,而胰岛素抵抗促使脂代谢紊乱。研究还表明:GDM 孕妇和健康孕妇 KLF14 基因 rs4731702 位点分为 CC、CT 和 TT 3 种基因型,该位点 C 等位基因频率及 CC 基因型频率在 GDM 组明显高于对照组,提示 KLF14 基因 rs4731702 位点多态性与 GDM 的发病呈相关性。而目前研究已知 KLF14 基因与 T2DM 发病相关,从而也间接提示了 GDM 与 T2DM 发病基础具有相似性。进一步研究发现:GDM 孕妇 CC 基因型者 BMI、FPG、TG、HbA1c、HOMA-IR 较 CT、TT 基因型者高,而 FINS、HDL、HOMA-β 较 CT、TT 基因型者低,提示该位点与肥胖关系密切。体内脂肪积聚不仅降低胰岛素介导的葡萄糖清除率,加重胰岛素抵抗,还可导致脂代谢紊乱,这与目前已知研究结果一致^[12]。

上述研究结果提示:KLF14 基因 rs4731702 位点 CC 基因型可能在 GDM 发病过程中起一定的作用,且与胰岛功能异常、脂代谢异常有关。研究 KLF14 基因 rs4731702 位点的多态性有助于揭示脂代谢异常、胰岛素抵抗与 GDM 发病的关系。本研究的目的在于探索与 GDM 发病相关的基因,但基因多态性与疾病发生的相关性极其复杂,在不同人群中,基因多态性的表型效应也不尽一致。探讨 KLF14 基因作用的分子生物学机制以及与 GDM 发病的相关性,仍需对更大样本、更多组织细胞来源和不同位点进行的研究,从而为预防及控制 GDM 提供新思路。

参考文献

- [1] Small KS, Hedman AK, Grundberg E, et al. Identification of an imprinted master trans regulator at the KLF14 locus related to multiple metabolic phenotypes[J]. Nat Genet, 2011,43(6):561-564.
- [2] Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis[J]. Nat Genet, 2010,42(7):579-589.
- [3] Chasman I, Paré G, Mora S, et al. Forty-three loci associated with plasma lipoprotein size, concentration, and cholesterol content in genome-wide analysis[J]. PLoS Genet, 2009,5(11):1000730.
- [4] Ohshige T, Iwata M, Omori S, et al. Association of new loci identified in European genome-wide association studies with susceptibility to type 2 diabetes in the(下转第 460 页)

41.6%、IVSII-654(C→T)占 21.8%、CD17(A→T)占 18.0%、-28(A→G)占 8.0%、CD71-72(+A)占 3.9%和-29(A→G)占 1.2%^[7]。本文 HbA₂ 增高 260 例,β-地贫基因检测分型情况以 CD41-42(-TTCT)占 41.92%、IVSII-654(C→T)占 26.54%、CD17(A→T)占 6.15%、-28(A→G)占 13.85%占与 Xiao 等^[7]报道接近。

αβ 复合型地贫,主要发生在 α-地贫与 β-地贫杂合之间婚配而生的儿童中^[8]。在广东,α-地贫和 β-地贫的育龄夫妇携带率分别为 12.96%和 4.51%^[9-10],如果这两类地贫的携带者婚配,就有可能生育 αβ 复合型地贫的后代。αβ 复合型地贫患者,由于患者的 α 肽链和 β 肽链合成均降低,但由于 HbA₂ 的比例相对增高^[11],所以就呈 β-地贫基因特征,从而掩盖了 α-地贫的基因特征,研究显示,成人 β 复合 α 地贫患者血液学表现为 β 地贫的类型^[12]。如果 HbA₂ 增高患者不同时进行 α-地贫和 β-地贫的基因检测,就有可能造成漏诊。在本组研究中,257 例 β-地贫患者中有 42 例复合 α 地贫,占 β-地贫的 16.34%,与张慧敏等^[13]报道接近。

综上所述,Sebia CapillaryS2 全自动毛细管电泳 HbA₂ 增高能为 β-地贫的诊断提供快速准确的依据,同时,当患者 HbA₂ 增高时同时进行 α-地贫和 β-地贫基因检测对降低漏诊率有重要的作用。

参考文献

- [1] 刘基铎,肖明锋,袁晴,等. 高压毛细电泳技术检测 β-地中海贫血的结果分析[J]. 国际检验医学杂志,2013,20(4):427-429.
- [2] 张新华,尹晓林. 地中海贫血预防控制操作指南[M]. 北京:人民军医出版社,2011:35-38.
- [3] 全国血红蛋白病研究协作组. 20 省、市、自治区 60 万人血红蛋白病调查[J]. 中华医学杂志,1983,63(6):382-385.
- [4] 郑琳,黄海龙,范向群,等. 高效液相色谱技术检测 β-地中海贫血的临床价值探讨[J]. 中国妇幼保健,2011,11(1):

1665-1666.

- [5] 孙大光,韩健,金孝华,等. 悬浮点阵技术用于分析 β 地中海贫血基因突变类型[J]. 中华血液学杂志,2004,20(4):50-52.
- [6] Tosto F,Salvatore M,Falbo V. The Italian scheme of External Quality Assessment for beta-thalassemia: genotyping and reporting results and Testing strategies in a 5-year survey[J]. Genet Test Mol Biomarkers,2009,13(1):31-36.
- [7] Xiao W,Oefner PJ. Denaturing high-performance liquid chromatography:A review[J]. Hum Mutat,2001,17(6):439-474.
- [8] 李莉艳,李强,宋兰林,等. 69 例 αβ 复合型地中海贫血的血液学和基因型研究[J]. 实用妇产科杂志,2011,27(5):378-382.
- [9] Yin A,Li B,Luo M,et al. The prevalence and molecular spectrum of α-globin and β-globin gene mutations in 14,332 families of Guangdong Province, China [J]. PLoS One,2014,9(2):89855.
- [10] Li B,Zhang XZ,Yin AH,et al. High prevalence of thalassemia in migrant populations in Guangdong Province,China[J]. BMC Public Health,2014,14(1):905.
- [11] 刘绮婷,何秋贤. αβ 复合型地中海贫血的血液学和基因型相关分析[J]. 中国医药指南,2015,27(1):85-86.
- [12] 黄道连,袁春雷,冯丹艺. αβ 复合型地中海贫血筛查结果分析[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志,2011,20(5):214-216.
- [13] 张慧敏,李少英,刘维强,等. αβ 复合型地中海贫血的分子检测及血液学分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2011,32(7):31-32.

(收稿日期:2016-09-28 修回日期:2016-11-19)

(上接第 457 页)

- [5] Japanese[J]. PLoS One,2011,6(10):26911.
- [6] Black R,Black D,Azizkhan-Clifford J. Sp1 and kruppel-like factor family of transcription factors in cell growth regulation and cancer[J]. J Cell Physiol,2001,188(2):143-160.
- [7] Kaczynski J,Cook T,Urrutia R. Sp1-and krppel-like transcription factors[J]. Genome Biol,2003,4(2):206.
- [8] Fernandez-Zapico E,Lomberk A,Tsuji S,et al. A functional family-wide screening of SP/KLF proteins identifies a subset of suppressors of KRAS-mediated cell growth[J]. Biochem J,2011,435(2):529-537.
- [9] Parker-Katirae L,Carson R,Yamada T,et al. Identification of the imprinted KLF14 transcription factor undergoing human-specific accelerated evolution[J]. PLoS Genet,2007,3(5):65.
- [10] Truty J,Lomberk G,Fernandez-Zapico E,et al. Silencing

of the transforming growth factor-beta (TGFbeta) receptor II by Kruppel-like factor 14 underscores the importance of a negative feedback mechanism in TGFbeta signaling[J]. J Biol Chem,2009,284(10):6291-6300.

- [10] Gonzalez R,Vallcaneras S,Calandra S,et al. Involvement of KLF14 and egr-1 in the TGF-beta1 action on Leydig cell proliferation[J]. Cytokine,2013,61(2):670-675.
- [11] Nicklas J,Wang X,You T,et al. Effect of exercise intensity on abdominal fat loss during calorie restriction in overweight and obese postmenopausal women:a randomized,controlled trial[J]. Am J Clin Nutr,2009,89(4):1043-1052.
- [12] Teslovich TM,Musunuru K,Smith AV,et al. Biological,clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids[J]. Nature,2010,466(737):707-713.

(收稿日期:2016-10-15 修回日期:2016-12-06)