



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.09.002

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.09.002

· 综述与讲座 ·

遗传性肥胖的研究进展

喻宝文 周红文

[关键词] 单基因肥胖; 肥胖综合征; 基因突变; 瘦素

肥胖是遗传、环境和行为相互作用的结果,早发重度肥胖往往提示遗传性肥胖,包括单基因非综合征肥胖、单基因综合征肥胖及多基因肥胖 3 类。前两者统称为单基因肥胖,其中单基因非综合征肥胖大多是由于瘦素(LEP)-黑素皮质素信号通路异常导致,而单基因综合征肥胖往往是显著肥胖伴一些特定先天异常,多基因肥胖则是由多个基因变异的效应叠加引起,并与环境相互作用。本文基于近年来有关遗传性肥胖的研究,对目前遗传性肥胖的常见遗传形式、临床特征、诊疗思路及新兴治疗手段进行系统综述。

一、遗传性肥胖概况

肥胖是一种复杂的可遗传疾病。世界卫生组织 2016 年最新数据显示,全球超过 19 亿成年人存在超重或肥胖^[1],其伴发的糖尿病、脂肪肝、心脑血管疾病等使肥胖成为一个社会问题。而今年,在新型冠状病毒(简称新冠病毒)肆虐之际,美国疾病预防控制中心(CDC)已确定肥胖(BMI ≥ 30 kg/m²)是新冠病毒感染患者预后较差和死亡率较高的一项常见临床危险因素^[2]。

在影响 BMI 的因素中,遗传占 40%~75%^[3]。遗传性肥胖分为 3 类:单基因非综合征肥胖、单基因综合征肥胖及多基因肥胖^[4]。前两者统称为单基因肥胖,遵循孟德尔遗传模式,是常染色体或 X 染色体连锁,因此又叫孟德尔式肥胖。单基因非综合征肥胖大多是由于 LEP-黑素皮质素信号通路异常导致,其中黑素皮质素受体-4(MC4R)基因的突变已发现超过 200 种变异^[5]。而多基因肥胖是多个基因中同时存在 DNA 变

异所致。一般认为,每个等位基因的效应可能很小,但多个基因的效应是可以叠加的^[6]。

二、单基因非综合征肥胖

单基因非综合征肥胖主要指由单个基因突变引起的肥胖,其主要临床特征见表 1,大多由于 LEP-黑素皮质素信号通路异常(图 1)导致严重的摄食亢进及早发性肥胖^[7]。

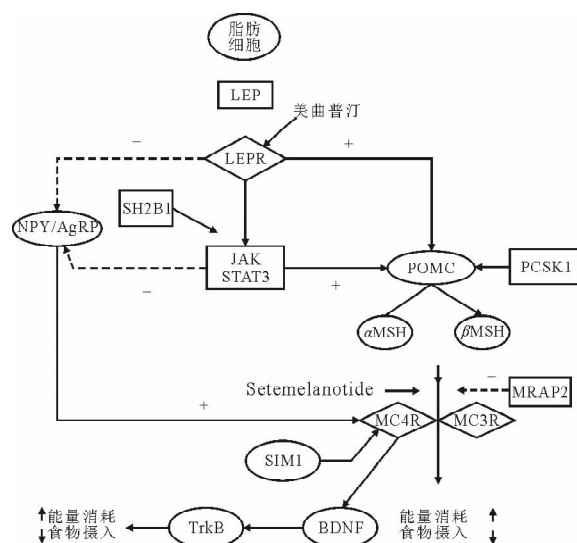


图 1 LEP-黑素皮质素信号通路^[8]:脂肪组织分泌的 LEP 与下丘脑的 LEPR 结合,既抑制神经肽 Y(NPY)及刺鼠相关蛋白(AgRP)产生,又刺激阿片黑素皮质素原(POMC)产生,后者翻译修饰后通过前蛋白转化酶枯草溶菌素 1(PCSK1)加工,产生 α/β 黑素细胞刺激性激素(α/β -MSH)等多肽,其与黑素皮质素 3 受体(MC3R)和黑素皮质素 4 受体(MC4R)结合并诱导其活性。MC3R 和 MC4R 活动的增加可导致食物摄入量的减少和能量消耗的增加,而黑素皮质素受体辅助蛋白 2(MRAP2)可降低 MC3R 和 MC4R 对 α/β -MSH 的反应性,导致肥胖。相反, SIM1 可促进 MC4R 活动。另外, MC4R 还可刺激脑源性神经营养因子(BDNF)释放,其与受体 TrkB 结合,影响食物的摄入和能量消耗。LEP 与其受体结合,除激活 POMC 外,还可激活 JAK/STAT 信号传导通路。在 Src 同源性 2B 衔接蛋白 1(SH2B1)的诱导下, STAT3 被激活,其在微管蛋白(Tub)的帮助下迁移到细胞核,激活与能量平衡相关的靶基因,介导 LEP 的厌食效应

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81670723);国家自然科学基金细胞器互作网络及其功能研究重大研究计划计划培育项目(91854122);国家重点研发计划蛋白质机器与生命过程调控重点专项(2018YFA0506904);江苏省科教强卫工程医学重点人才项目(ZDRCA2016017)

作者单位:210029 南京,南京医科大学第一附属医院内分泌科

通讯作者:周红文, E-mail: drhongwenzhou@njmu.edu.cn

表 1 单基因非综合征肥胖的主要临床特征

基因	遗传方式	发病率	主要临床特征(均有肥胖)
LEP ^[7,9] (Leptin)	纯合突变,常染色体隐性	27 例报道	过度摄食、低血压、性腺功能减退,LEP 缺乏或活性降低,高胰岛素血症,T 细胞介导的免疫缺陷
LEPR ^[1,9] (Leptin receptor)	纯合或杂合复合突变,常染色体隐性	与 LEP 突变共占重度肥胖 2.2% ~ 3.0%	同 LEP
SH2B1 ^[8,9] (SH2B adaptor protein 1)	杂合突变或 16p11.2 缺失	突变型占严重早发性肥胖 0.8%,缺失型占病态肥胖 0.7%	突变型:过度摄食、胰岛素抵抗、黑棘皮病、青少年 T2DM、身材矮小、行为异常;缺失型:肥胖、胰岛素抵抗、行为障碍、精神异常均有空腹高胰岛素血症
POMC ^[9-10] (Proopiomelanocortin)	纯合或复合杂合突变,常染色体隐性	11 例报道	肾上腺功能不全、过度摄食、甲状腺功能、性腺功能减退、低钠、高钾、低血糖、皮肤色素减退
MC4R ^[1,6] (Melanocortin 4 receptor)	纯合或复合杂合或杂合突变,常染色体显性或隐性	占早发重度肥胖儿童的 0.5% ~ 6.0%	过度摄食、生长发育迅速、亚临床甲状腺功能减退、高胰岛素血症
NTRK2 ^[8,9] (TrkB) (Neurotrophic tyrosine kinase receptor type 2)	杂合突变	<10 例	过度摄食、生长发育迟缓、短期记忆障碍、痛觉受损、空腹高胰岛素血症 易位型:出生体重增加、无面部畸形、过度摄食; 缺失型:胎儿宫内发育迟缓、新生儿肌张力低下、生长发育滞后、面部畸形、过度摄食、性腺机能减退; 突变型:出生体重正常、行为异常、认知缺陷、伴不伴 PWS 样特征以上均有空腹高胰岛素血症
SIM1 ^[9,11] (Single-minded homologue 1)	1p22.1 和 6q16.2 的易位、6q16.1-q21 的缺失或杂合突变	易位:1 例缺失:45 例突变:21 例	
KSR2 ^[9] (Kinase suppressor of Ras 2)	杂合突变	在无血缘关系的严重肥胖者中占 2%	过度摄食、严重胰岛素抵抗、基础代谢率降低
BDNF ^[9] (Brain-derived neurotrophic factor)	11p13-11p15 杂合缺失或倒位	5 例报道	过度摄食、认知障碍行为异常、多动症
MRAP2 ^[9,12-13] (Melanocortin 2 receptor accessory protein 2)	杂合突变	4 例报道	过度摄食、黑棘皮症、骨龄提前,成年后身高增加,亚临床甲状腺功能减退
MC3R ^[9] (Melanocortin 4 receptor)	杂合突变	22 例报道	目前未发现特征性表现
PCSK1 ^[8,9] (Pro-protein convertase subtilisin/kexin type 1)	纯合或复合杂合突变常染色体显性或隐性	19 例报道	过度摄食、腹泻、餐后低血糖、甲状腺功能减退、尿崩症、内分泌异常
TUB ^[8,12] (Tubby bipartite transcription factor)	11p15.4 纯合突变常染色体隐性	未知	视力下降
PPAR- γ ^[14] (peroxisome proliferator-activated receptor γ)	杂合突变常染色体显性	未知	早期脂肪组织普遍缺乏,而后缺乏皮下脂肪组织,主要影响四肢和臀部,脂肪储存到面部、颈部和躯干很少;可合并糖尿病和高甘油三酯血症

常见的如 LEP 基因突变、LEP 受体 (LEPR) 基因突变、MC4R 基因突变等,其他基因如 POMC、PCSK1、SIM1、BDNF、SH2B1 和 MRAP2 等也都涉及 LEP-黑素皮质素信号通路,大多数患者都存在过度摄食,并伴有一些内分泌功能异常^[15]。

在单个基因引起的肥胖中,比较常见的是 LEP 基因突变导致 LEP 功能异常,影响下丘脑饱腹感信号通路^[7]。而先天性 LEP 缺乏最早在巴基斯坦家庭的两个极度肥胖的一级表亲中被发现,由移码突变引起^[16],主要表现为血清 LEP 缺乏导致过度摄食,出生时体重正常,而后体重迅速增加,发生严重的早发性肥

胖,还可伴有性腺、甲状腺功能减退等其他内分泌功能异常,成年时可造成身材矮小^[1]。目前给 LEP 缺乏患者补充 LEP 类似物是针对该类型肥胖的有效治疗手段^[12]。

三、单基因综合征类肥胖

综合征被定义为经常出现的体征和症状的集合。而综合征性肥胖则是显著肥胖伴智力障碍、发育畸形等先天异常,除了早发重度肥胖,如 Prader-Willi 综合征、Bardet-Biedl 综合征、Kabuki 综合征及 16p11.2 微缺失综合征患者都存在一定程度的智力障碍,而 Cohen

综合征常有小头畸形, Carpenter 综合征有多指(趾)并指(趾)等特定畸形,还有一些不以生长发育异常为特点的综合征如 Alstrom 综合征,这些罕见的肥胖症候群均可由常染色体、X 连锁染色体异常引起^[15]。单基因综合征肥胖的主要临床特征见表 2。

Prader-Willi 综合征(PWS)是较常见的一种肥胖综合征^[17]。导致 PWS 异常遗传机制主要包括 4 类:(1)父源性 15q11-q13 缺失,母源基因不表达(65% ~ 75%);(2)母源单亲二倍体(20% ~ 30%);(3)印迹中心缺陷(1% ~ 3%);(4)部分基因突变和染色体平衡易位(罕见)^[18-19]。PWS 的临床表现有较大差异,随发病年龄不同而有所区别。比较常见的临床表现是新生儿低眼压、面部畸形、智力发育迟缓、贪食、性腺功能减退,部分还伴有行为异常、睡眠障碍和语言能力受损^[8]。另外,部分患者存在生长激素缺乏^[20]。约 25% 的成年患者患有 2 型糖尿病(T2DM)^[21]。目前除了补充生长激素、性激素治疗伴发疾病等直接针对临床症状的手段,相关药物治疗的研究也在不断推进,如通过补充催产素调节能量平衡及食物摄入^[22],补充二氮嗪(Diazoxide)提高 LEP 和胰岛素的敏感性,补充 MC4R 受体激动剂增加肥胖成年人静息时的能量消耗^[23],补充非乙酰化胃饥饿素类似物(Unacetylated ghrelin analogs)改善葡萄糖代谢,降低食欲^[24]。

四、多基因肥胖

多基因肥胖是由多个基因变异的叠加效应引起,并与环境相互作用。基因的连锁分析及定位克隆、全基因组关联分析(GWAS)及候选基因预测等方法已用于发现与多基因肥胖相关的基因^[8]。通过 GWAS,目前已经确定约 150 个与肥胖相关的基因变异^[25],如 ENPP1、TBC1D1、FTO、BDNF 等基因,其与 BMI、腰围、体重、臀围等肥胖指标显著相关,大大增加了肥胖的发生风险^[8]。

五、单基因肥胖的诊断

目前单基因肥胖的诊断主要依赖于早发的重度肥胖伴特异性临床表现、肥胖相关家族史及基因检测。

1. 临床诊断

严重早发性肥胖合并内分泌异常提示单基因肥胖,而大多数综合征类肥胖常伴认知障碍和生长发育畸形可合并其他器官损害。因此,通过一些特异性表现有助于早期识别特殊类型肥胖。另外,针对特定基因突变,也可通过检测循环中相关激素水平进行辅助诊断,如怀疑 PCSK1 缺乏可检测血清胰岛素和胰岛素原水平,POMC 缺乏可检测皮质醇和促肾上腺皮质激素水平,而 LEP 或 LEPR 缺乏则可检测血清 LEP 水平^[12]。

表 2 单基因综合征肥胖的主要临床特征

疾病名称	遗传方式及基因	发病率	主要临床特征(均有肥胖)
Prader-Willi 综合征 ^[8,12,26]	父系染色体 15q11-q13 片段缺失 MKRN3	1/10 000 ~ 1/30 000	新生儿低眼压、智力发育迟缓,食欲亢进、面部畸形、性腺功能减退,身材矮小
Bardet-Biedl 综合征 ^[8]	常染色体隐性 BBS 基因	1/125 000 ~ 1/175 000	视网膜病变、智力发育迟缓、肾功能不全,性腺功能减退
Alstrom 综合征 ^[27]	常染色体隐性 ALMS1 基因 2p13-p14	<1/1 000 000	视网膜病变、糖尿病、感觉神经性耳聋、扩张型心脏病
Cohen 综合征 ^[8,12,28]	常染色体隐性 COH1 基因 8q22-q23 VPS13B	<1 000 例	小头畸形、上中切牙突出、四肢畸形、中性粒细胞减少症
Albright hereditary osteodystrophy 综合征 ^[8,12]	常染色体显性 GNAS1 基因 20q13.2	1/100 000 ~ 1/1 000 000	面部畸形、身材矮小、代谢异常、骨骼发育异常
Kabuki 综合征 ^[8,29]	常染色体显性 KMT2D/MLL2/ALR/KABUK1X 染色体连锁显性 KDM6A/UTX/KABUK2	1/32 000	特殊面容、智力障碍、骨骼畸形、身材矮小
Borjeson-Forssman-Lehmann 综合征 ^[12,30]	X 染色体连锁 PHF6 基因 X q26-q27	约 64 例	智力低下、肌张力减退、性腺功能减退
Carpenter 综合征 ^[8,31]	常染色体隐性 RAB23 基因	<1/1 000 000	颅缝早闭、多指(趾)、并指(趾),先天性心脏病、智力障碍
Smith-Magenis 综合征 ^[8,32]	RAI1	1/15 000 ~ 1/25 000	智力运动发育迟缓、认知障碍、行为异常、特殊面容,睡眠障碍
WAGR 综合征 ^[8,33]	11p13 缺失	1/500 000 ~ 1/1 000 000	无虹膜、肾母细胞瘤、泌尿生殖异常、生长发育迟缓
脆性 X 综合征 ^[12,17]	X 染色体连锁 FMR1	1/2 500	智力低下、大耳朵、巨头畸形、下颌突出、音调高
16p11.2 微缺失综合征 ^[34]	常染色体显性 16p11.2 微缺失	3/10 000	发育迟缓,智力障碍,自闭症障碍,交流障碍

2. 基因诊断

单基因肥胖确诊最终依赖于基因检测,尚无统一的临床指南为严重早发性肥胖症提供完善的基因检测策略。Pigeyre 等^[9]研究中提出对于临床怀疑的一种特定单基因肥胖症可通过对候选基因进行直接测序以明确诊断。另外二代测序(NGS)则可对多个基因进行测序和分析,其中包括 LEP、LEPR、POMC、PCSK1、MC4R、MC3R、NTRK2 和 SIM1 基因。如临床判断及初步基因检测均未发现明显的特异性诊断,则考虑进行全基因组测序,可检测到 KSR2、MRAP2 和 SH2B1 基因中的致病突变,还可能识别新的罕见变异。

六、单基因肥胖的治疗

对于单基因肥胖的治疗,包括生活方式干预、药物治疗及手术治疗。其中生活方式干预包括控制饮食、加强锻炼及改善体质等^[35]。

1. 药物治疗

近年来涌现大量针对特定单基因肥胖的药物研究,但大多数仍处于试验阶段,临床得到广泛应用的药物比较局限。大量研究结果表明,对于 LEP 基因突变导致的肥胖症,通过补充 LEP(如 LEP 类似物美曲普汀)可获得较好的临床疗效,但对于 LEPR 缺陷患者无效^[9,12],该类药物可与 LEPR 结合产生药理作用(图 1)。最近一项研究对 5 例 LEPR/MC4R 缺乏症儿童进行盐酸哌甲酯(methylphenidate,治疗“注意缺陷多动障碍”的精神类药物)治疗,结果发现其可以改善体重轨迹,降低食欲,减少进食行为。然而,该治疗的长期风险尚不清楚^[36]。另外,在 MC4R、LEPR、POMC 缺陷患者中使用选择性 MC4R 激动剂 α -MSH 类似物 setmelanotide 可获得持续的体重减轻^[5],其可绕过正常的 LEP 途径来刺激 MC4R(图 1)。最近一项研究结果发现,雷公藤红素(Celastrol)可以显著减少 MC4R 缺失小鼠的摄食量和体重,证明了其 MC4R 非依赖性的减重效果,可考虑其作为一种安全的抗肥胖药物^[37]。另一项研究比较了 GLP-1 受体激动剂利拉鲁肽在 14 例 MC4R 致病突变肥胖者和 28 例无 MC4R 突变对照组中的作用,证实其作用不依赖于 MC4R 途径,可能对于单基因肥胖是一种有效的治疗方法^[38]。

2. 代谢手术治疗

外科代谢手术治疗单基因肥胖目前存在争议。一例突尼斯 BBS 患者进行了袖状胃切除术,术后 3 年的随访研究发现其体重下降,同时高血压、高血糖和非酒精性脂肪肝情况均明显改善,提示袖状胃切除术可能是治疗 BBS 肥胖的一种安全有效的方法^[39]。MC4R 是第一个被鉴定为代谢手术持续效应所必需的基因。

Roux-en-Y 胃旁路术在小鼠减肥效应中需要 MC4R 信号通路介导,美国波士顿的一项研究结果发现,MC4R 杂合子突变患者术后体重减轻的幅度和分布与没有这种突变的患者相同,证明单一 MC4R 基因正常拷贝足以介导 Roux-en-Y 胃旁路术的减重效果^[40]。有些研究结果相反,香港中文大学 Liu 等^[41]长达 10 年的随访研究证实减重手术在 PWS 患者中不能产生持续的体重减轻或改善并发症,不推荐将减重手术作为标准治疗应用于 PWS 患者。Li 等^[42]的研究通过比较单基因肥胖及未携带致病基因肥胖患者进行代谢手术的减重效果,首次证明各种单基因肥胖突变均能影响减重手术效果,尤其是 SIM1、PCSK1 或 MC3R 突变,有突变的患者比非携带者的术后体重减轻明显更少。

除此之外,对除肥胖外的相关伴发症状,如内分泌功能异常、发育异常等,应针对临床症状早期积极控制其发生发展。如 Alstrom 综合征存在多器官纤维化,对此抗炎抗纤维化药物 PBI-4050 已进入 II 期临床试验^[43]。Kabuki 综合征髋关节脱位发生率为 18%~62%,需及时管理和治疗^[29]。

随着肥胖发病率逐年上升,表观遗传因素对于肥胖发生发展的影响值得关注,而目前针对遗传性肥胖的干预并不十分有效,亟需通过探究基因及基因产物或可发现潜在药物靶点开发新的治疗方法。

参 考 文 献

- [1] Baxter J, Armijo PR, Flores L, et al. Updates on Monogenic Obesity in a Multifactorial Disease[J]. *Obes Surg*, 2019, 29(12):4077-4083.
- [2] Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). People at Increased risk of severe illness [EB/OL]. (2020-07-17) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>.
- [3] Wang DX, Kaur Y, Alyass A, et al. A Candidate-Gene Approach Identifies Novel Associations Between Common Variants in/Near Syndromic Obesity Genes and BMI in Pediatric and Adult European Populations[J]. *Diabetes*, 2019, 68(4):724-732.
- [4] Cummings DE, Schwartz MW. Genetics and pathophysiology of human obesity[J]. *Annu Rev Med*, 2003, 54:453-471.
- [5] Kühnen P, Krude H, Biebermann H. Melanocortin-4 Receptor Signalling: Importance for Weight Regulation and Obesity Treatment[J]. *Trends Mol Med*, 2019, 25(2):136-148.
- [6] Hinney A, Vogel CI, Hebebrand J. From monogenic to polygenic obesity: recent advances[J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2010, 19(3):297-310.
- [7] Thaker VV. Genetic and epigenetic causes of obesity[J]. *Adolesc Med State Art Rev*, 2017, 28(2):379-405.
- [8] Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, et al. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2016, 130(12):943-986.
- [9] Pigeyre M, Meyre D. Monogenic Obesity [M/OL]. FREEMARK MS, Pediatric Obesity. Cham: Springer International Publishing, 2018:135-152 [2020-06-28]. http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-68192-4_8. DOI:10.1007/978-3-319-68192-4_8.
- [10] da Fonseca ACP, Abreu GM, Zembrzinski VM, et al. Study of LEP, MRAP2 and POMC genes as potential causes of severe obesity in Brazilian patients[J]. *Eat Weight Disord*, 2020. (Epub ahead of print)
- [11] Akinci A, Türkahraman D, Tekedereli İ, et al. Novel Mutations in Obesity-related Genes in Turkish Children with Non-syndromic Early Onset Severe Obesity: A Multicentre Study [J]. *J Clin Res Pediatr*

- Endocrinol, 2019, 11(4):341-349.
- [12] Huvenne H, Dubern B, Clément K, et al. Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016 [J]. Obes Facts, 2016, 9(3):158-173.
- [13] Baron M, Maillat J, Huyvaert M, et al. Loss-of-function mutations in MRAP2 are pathogenic in hyperphagic obesity with hyperglycemia and hypertension [J]. Nat Med, 2019, 25(11):1733-1738.
- [14] Dymant DA, Gibson WT, Huang L, et al. Biallelic mutations at PPARC cause a congenital, generalized lipodystrophy similar to the Berardinelli-Seip syndrome [J]. Eur J Med Genet, 2014, 57(9):524-526.
- [15] Niazi RK, Gjesing AP, Hollensted M, et al. Screening of 31 genes involved in monogenic forms of obesity in 23 Pakistani probands with early-onset childhood obesity: a case report [J]. BMC Med Genet, 2019, 20(1):152.
- [16] Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans [J]. Nature, 1997, 387(6636):903-908.
- [17] Farooqi IS, O' Rahilly S. Monogenic obesity in humans [J]. Annu Rev Med, 2005, 56:443-458.
- [18] Butler MG, Hartin SN, Hossain WA, et al. Molecular genetic classification in Prader-Willi syndrome: a multisite cohort study [J]. J Med Genet, 2019, 56(3):149-153.
- [19] Muscogiuri G, Formoso G, Pugliese G, et al. Prader-Willi syndrome: An update on endocrine and metabolic complications [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2019, 20(2):239-250.
- [20] Bakker NE, Lindberg A, Heissler J, et al. Growth Hormone Treatment in Children With Prader-Willi Syndrome: Three Years of Longitudinal Data in Prepubertal Children and Adult Height Data From the KIGS Database [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(5):1702-1711.
- [21] Alves C, Franco RR. Prader-Willi syndrome: endocrine manifestations and management [J]. Arch Endocrinol Metab, 2020, 64(3):223-234.
- [22] Stanić D, Plećić A, Solarović B, Mirković D, et al. Oxytocin in corticosterone-induced chronic stress model: Focus on adrenal gland function [J]. Psychoneuroendocrinology, 2017, 80:137-146.
- [23] Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome-Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update [J]. Curr Pediatr Rev, 2019, 15(4):207-244.
- [24] Allas S, Abribat T. Clinical perspectives for ghrelin-derived therapeutic products [J]. Endocr Dev, 2013, 25:157-166.
- [25] Hu C. Aldehyde Dehydrogenases Genetic Polymorphism and Obesity: From Genomics to Behavior and Health [J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1193:135-154.
- [26] Cimolin V, Pau M, Cau N, et al. Changes in symmetry during gait in adults with Prader-Willi syndrome [J]. Comput Methods Biomech Biomed Engin, 2020, 1:8.
- [27] Kamal NM, Sahly AN, Banaganapalli B, et al. Whole exome sequencing identifies rare biallelic ALMS1 missense and stop gain mutations in familial Alström syndrome patients [J]. Saudi J Biol Sci, 2020, 27(1):271-278.
- [28] Nasser F, Kurtenbach A, Biskup S, et al. Ophthalmic features of retinitis pigmentosa in Cohen syndrome caused by pathogenic variants in the VPS13B gene [J]. Acta Ophthalmol, 2020, 98(3):e316-e321.
- [29] Theodore-Oklota C, Egan S, Paulich M, et al. Caregiver-reported clinical characteristics and the burden associated with Kabuki syndrome [J]. Am J Med Genet A, 2020, 182(7):1592-1600.
- [30] Zhang X, Fan Y, Liu X, et al. A Novel Nonsense Mutation of PHF6 in a Female with Extended Phenotypes of Borjeson-Forssman-Lehmann Syndrome [J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2019, 11(4):419-425.
- [31] Güvenç O, Çimen D, Arslan D, et al. Carpenter sendromu ve çift çıkışlı sağ ventrikül birlikteliği [Co-occurrence of Carpenter syndrome and double outlet right ventricle] [J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2017, 45(5):454-457.
- [32] Burke SL, Maramaldi P. Smith-Magenis Syndrome and Social Security Administration's Compassionate Allowances Initiative: An Evaluative Review of the Literature [J]. Intellect Dev Disabil, 2016, 54(4):273-284.
- [33] Meng Y, Yang J, Tian C, et al. Identification of a 6-month-old baby with a combination of WAGR and Potocki-Shaffer contiguous deletion syndromes by SNP array testing [J]. Hereditas, 2020, 157(1):23.
- [34] Dell'Edera D, Dilucca C, Allegretti A, et al. 16p11.2 microdeletion syndrome: a case report [J]. J Med Case Rep, 2018, 12(1):90.
- [35] Kostovski M, Tasic V, Laban N, et al. Obesity in Childhood and Adolescence, Genetic Factors [J]. Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki), 2017, 38(3):121-133.
- [36] Brandt S, von Schnurbein J, Lennerz B, et al. Methylphenidate in children with monogenic obesity due to LEPR or MC4R deficiency improves feeling of satiety and reduces BMI-SDS-A case series [J]. Pediatr Obes, 2020, 15(1):e12577.
- [37] Saito K, Davis KC, Morgan DA, et al. Celastrol Reduces Obesity in MC4R Deficiency and Stimulates Sympathetic Nerve Activity Affecting Metabolic and Cardiovascular Functions [J]. Diabetes, 2019, 68(6):1210-1220.
- [38] Iepson EW, Zhang J, Thomsen HS, et al. Patients with Obesity Caused by Melanocortin-4 Receptor Mutations Can Be Treated with a Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist [J]. Cell Metab, 2018, 28(1):23-32.
- [39] Boscolo M, Féry F, Cnop M. Beneficial Outcomes of Sleeve Gastrectomy in a Morbidly Obese Patient With Bardet-Biedl Syndrome. J Endocr Soc, 2017, 1(4):317-322.
- [40] Hatoun IJ, Stylopoulos N, Vanhoose AM, et al. Melanocortin-4 receptor signaling is required for weight loss after gastric bypass surgery [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(6):E1023-E1031.
- [41] Liu SY, Wong SK, Lam CC, Ng EK. Bariatric surgery for Prader-Willi syndrome was ineffective in producing sustainable weight loss: Long term results for up to 10 years [J]. Pediatr Obes, 2020, 15(1):e12575.
- [42] Li Y, Zhang H, Tu Y, et al. Monogenic Obesity Mutations Lead to Less Weight Loss After Bariatric Surgery: a 6-Year Follow-Up Study [J]. Obes Surg, 2019, 29(4):1169-1173.
- [43] Baig S, Veeranna V, Bolton S, et al. Treatment with PBI-4050 in patients with Alström syndrome: study protocol for a phase 2, single-centre, single-arm, open-label trial [J]. BMC Endocr Disord, 2018, 18(1):88.

(收稿日期:2020-08-09)

(本文编辑:余晓曼)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《临床内科杂志》2020 年重点内容安排

第一期 血栓与止血

第二期 肺部肿瘤的诊治进展

第三期 肿瘤相关性肾病

第四期 药物相关性消化系统损害或疾病

第五期 骨质疏松症的诊治进展

第六期 脑小血管病的诊治进展

第七期 心力衰竭的诊治进展

第八期 乙型肝炎的规范诊治和管理

第九期 肥胖及其慢性并发症的防治

第十期 肺部肉芽肿性疾病

第十一期 疑难肝病的诊治进展

第十二期 心房颤动的诊治进展