

文章编号: 1000-8020(2018)03-0358-09

·论著·

20世纪60年代初期中国出生人群 糖尿病相关基因多态性

汪蒙 宋超 宫伟彦 毛德倩 王睿 郭海军 房红芸 刘爱玲¹

中国疾病预防控制中心营养与健康所 北京 100050



摘要:目的 了解中国20世纪60年代初期出生人群糖尿病相关基因多态性的分布情况。方法 从2010—2012年中国居民营养与健康状况监测的研究对象中选取1983名在1960—1961年(饥荒暴露)及1963年(对照)出生人群作为研究对象,其中男性770名,女性1213名。采用飞行时间质谱技术对1983人的最新报道的45个糖尿病相关基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点进行检测。并与千人基因组计划(The 1000 Genomes project)数据库中的美国犹他州的北欧和西欧后裔、居住在日本东京的人群、美国西南部的非洲后裔、居住在北京的中国汉族人群的结果进行比较。结果 中国1960—1961年及1963年出生人群的45个糖尿病相关SNP位点的基因中,rs17584499、rs10906115、rs10886471及rs11257655的风险等位基因频率存在性别差异,其中rs17584499($\chi^2 = 4.270$, $P = 0.039$)和rs10906115($\chi^2 = 4.254$, $P = 0.039$)男性高于女性,rs10886471($\chi^2 = 6.199$, $P = 0.013$)和rs11257655($\chi^2 = 5.644$, $P = 0.018$)女性高于男性。不同人种之间风险等位基因频率存在明显差异,其中与欧洲后裔和非洲后裔的差异更为明显,与日本的差异相对较少。结论 1960—1961年及1963年中国出生人群的糖尿病相关基因多态性分布在不同性别间少部分SNP位点出现不同,与其他人种比较时大部分SNP位点有明显差异。

关键词: 糖尿病 单核苷酸多态性 风险等位基因频率 种族

中图分类号: R181.37 R394.5 R587.1

文献标志码: A

Distribution of the diabetes related gene variants among Chinese population born in early 1960s

Wang Meng, Song Chao, Gong Weiyan, Mao Deqian, Wang Rui,
Guo Haijun, Fang Hongyun, Liu Ailing

National Institute for Nutrition and Health, Chinese Center for Disease
Control and Prevention, Beijing 100050, China

Abstract: Objective To describe the distributions of the diabetes related gene variants among Chinese population born in early 1960s. **Methods** A total of 1983 subjects (770 male, 1213 female) were selected from the cross-sectional 2010–2012 China National Nutrition and Health Surveillance. The 45 diabetes related single nucleotide polymorphism (SNPs) were detected by the Mass Array. The distributions of these risk allele in the current study were compared with the result of Utah residents with Northern and Western European ancestry, Japanese in Tokyo, African ancestry in

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(No. 81372990)

作者简介: 汪蒙,女,硕士研究生,研究方向: 饥荒、基因与糖尿病的关系, E-mail: 1151611581@qq.com

¹通信作者: 刘爱玲,女,博士,研究员,研究方向: 营养及慢性病防治, E-mail: liuailing72@126.com

Southwest USA and Han Chinese in Beijing from the 1000 Genomes project. **Results** Among Chinese population born in 1960 – 1961 and 1963 , significant differences in the frequency of the risk allele of rs17584499 , rs10906115 , rs10886471 and rs11257655 were found between male and female. Compared to the female population , the male have the higher frequency in rs17584499 ($\chi^2 = 4.270$, $P = 0.039$) and rs10906115 ($\chi^2 = 4.254$, $P = 0.039$) , while lower frequency of risk allele in rs10886471 ($\chi^2 = 6.199$, $P = 0.013$) and rs11257655 ($\chi^2 = 5.644$, $P = 0.018$) . There was ethnic difference in the frequency of most of the risk alleles , and the difference between the Chinese population and the European ancestry or African ancestry were higher than between the Chinese population and Japanese population. **Conclusion** The distributions of the diabetes risk alleles among the Chinese population born in early 1960s have slight gender difference only in few SNPs. There is significant ethnic difference in the frequency of risk allele in most of the diabetes related SNPs.

Key words: diabetes , single nucleotide polymorphism , risk allele frequency , ethnics

糖尿病的患病率全球总体呈上升趋势,据世界卫生组织数据,糖尿病的患病人数现已达到4.2亿人,现在每10个成年人中就有一人患糖尿病^[1]。研究发现糖尿病在流行病学特征上存在种族差异^[2-3],2012年我国18岁以上居民糖尿病患病率为9.7%^[4],2014年,美国糖尿病患病率为9.1%,日本的糖尿病患病率为10.1%^[1]。糖尿病是具有遗传倾向的疾病,目前通过全基因组关联性分析研究至少发现了80个糖尿病相关的位点^[5],而糖尿病患病的种族差异可能与这些糖尿病相关位点在不同种族间的携带频率有关。本研究选取2010—2012年中国居民营养与健康监测项目中1960—1961及1963年出生人群作为研究对象,初步了解45个糖尿病相关基因多态性的分布状况,为糖尿病的研究提供基础遗传数据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2010—2012年中国居民营养与健康状况监测项目以多阶段分层与人口成比例的随机抽样的方法,将全国划分为大城市、中小城市、普通农村和贫困农村等4类地区^[6]。本研究将1960—1961年(饥荒暴露)及1963年(对照)出生在中小城市、普通农村和贫困农村的作为研究对象。剔除标准:(1)无血液样品或血量极少无法满足检测要求者;(2)膳食和生活方式数据不完整;(3)没有做血糖检查或葡萄糖耐量试验;(4)DNA提取失败或基因检测结果异常者;(5)罹患癌症或者肝肾心脏病患者;(6)已知糖尿病并且其膳食或者生活方式相应改变者。最终将1983名满足

要求的纳入研究,其中男性770名,女性1213名,来自30个省/直辖市/自治区。

本项目已通过中国疾病预防控制中心营养与食品安全所伦理审查委员会(现已更名为:中国疾病预防控制中心营养与健康所伦理审查委员会)批准(No.2013-010);所有调查对象在调查开始前均签署了知情同意书。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 仪器 低速离心机(湖南湘仪实验室仪器有限公司);核酸自动提取仪(BioTeKe[®] Corporation);NanoDrop 2000(Thermo);Smart view pro 1100 凝胶电泳成像仪(Major science);MP-300 V 电泳仪(Major science);ABI verity-384 PCR仪;384-well SpectroCHIP[®] bioarray 芯片(Sequenom, Inc);MassARRAY[®] Nanodispenser 点样机(Sequenom, Inc);MassARRAY[®] Analyzer 4.0 质谱仪(Sequenom, Inc)。

1.2.2 试剂 DNA提取试剂盒、DNA染料(BioTeKe[®] Corporation);琼脂糖[BIOWEST, REGULAR (AGAROSE, G-10)];iPLEX Reagent Kit、MassARRAY[®] TYPER4.0(Sequenom, Inc)。

1.3 方法

对最新报道的45个糖尿病相关基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点(均位于常染色体)进行检测。采集所有研究对象的外周血样品,使用试剂盒提取基因组DNA。按照下列条件进行PCR扩增:94℃预变性5 min,94℃ 20 s,56℃ 30 s,72℃ 1 min,30个循环,70℃延伸3 min。反应产物处理后按照下列反应条件进行单碱基延伸反应:94℃预变性30 s,[94℃ 5 s,(52℃ 5 s和80℃ 5 s)5个循环]

30 个循环, 70 °C 延伸 3 min。后移至 SpectroCHIP[®] bioarray 芯片上点样, 使用 MALDI-TOF 质谱仪分析, 获取基因分型数据。

风险等位基因频率 (risk allele frequency, RAF) 等于风险等位基因携带个数除以两倍的总人数。

1.4 基因数据收集

为进行不同种族间的比较, 通过 Ensembl 数据库 (<http://www.ensembl.org>) 搜索 45 个 SNP 位点 rs 号, 得到千人基因组计划的基因检测分型数据, 选取美国犹他州的北欧和西欧人后裔和美国西南部的非洲人后裔人群作为其他人种数据, 居住在东京的日本人的人群作为相似人种数据, 居住在北京的中国汉族人人群作为以往研究数据, 分别与本研究结果进行比较。

1.5 统计学分析

采用 SAS 9.4 软件进行统计学分析。计量资

料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组比较采用独立样本 t 检验, 多组样本比较采用方差分析, 分析前进行正态性检验和方差齐性检验。计数资料采用率和构成比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson χ^2 拟合优度检验验证哈迪温伯格平衡 (Hardy-Weinberg) 定律。

2 结果

2.1 一般情况

1983 名研究对象中, 男性 770 人, 女性 1213 人, 男性和女性平均年龄为 (49.9 ± 1.5) 岁 ($t < 0.001$, $P = 0.930$), 不同性别的糖尿病家族史和民族分布上均无明显差异 (表 1)。1960 年出生 512 人, 占 25.8%, 1961 年 479 人, 占 24.2%, 1963 年 992 人, 占 50.0%。中小城市 644 人, 占 32.5%, 普通农村 845 人, 占 42.6%, 贫困农村 494 人, 占 24.9%。

表 1 1960—1961 年及 1963 年中国出生人群基本信息

特征	男性 (N=770)		女性 (N=1213)		χ^2 值	P 值
	n	r/%	n	r/%		
糖尿病家族史						
无	757	98.3	1189	98.0	0.217	0.642
有	13	1.7	24	2.0		
民族						
汉族	692	89.9	1089	89.8	0.004	0.947
少数民族	78	10.1	124	10.2		

2.2 Hardy-Weinberg 平衡检验

由表 2 可见, 45 个糖尿病相关基因的 SNP 位点的检测结果均符合 Hardy-Weinberg 平衡, 表示该样本具有群体代表性。

2.3 不同性别 SNP 位点频率分布情况

由表 3 可见, 对不同性别的 45 个糖尿病相关 SNP 位点的基因频率进行比较, rs17584499、rs10906115、rs10886471 及 rs11257655 的风险等位基因频率存在性别差异, 其中 rs17584499 ($\chi^2 = 4.270$, $P = 0.039$) 和 rs10906115 ($\chi^2 = 4.254$, $P = 0.039$) 男性高于女性, rs10886471 ($\chi^2 = 6.199$, $P = 0.013$) 和 rs11257655 ($\chi^2 = 5.644$, $P = 0.018$) 女性高于男性。

2.4 与千人基因组计划数据库中不同人种基因频率分布的比较

45 个糖尿病相关基因中, 有 33 个风险等位基因的频率分布与美国犹他州北欧和西欧后裔人群有明显差异 (表 4), 有 38 个风险等位基因频率分布与美国西南部非洲后裔相比存在显著差异 (表 5), 有 13 个风险等位基因频率分布与日本东

京人群存在显著差异 (表 6)。与中国北京汉族人群相比, 只有 4 个风险等位基因的频率有明显差异 (表 7)。

3 讨论

本研究描述了中国 19 世纪 60 年代初期出生在 30 个省/直辖市/自治州的 1983 人的糖尿病相关基因多态性位点风险等位基因的携带频率分布情况, 与欧洲后裔和非洲后裔的人群相比, 大部分位点的风险等位基因存在明显差异, 与日本人群也存在差异, 但只有少部分位点存在差异, 差异性明显少于欧洲后裔和非洲后裔。以往的基因与糖尿病的关联性研究中, 发现白种人与亚洲人携带许多相同的糖尿病基因, 但其风险等位基因的频率在不同人种中出现明显差异^[7]。这与本研究的结果一致。与此同时, 许多研究表明糖尿病的患病风险也存在种族差异^[2, 8-10]。一项多种族的队列研究结果显示, 非白种人的糖尿病的患病率比白种人中的高出至少两倍^[10]。美国国民健康访问调查 (National Health Interview Survey) 显示,

表2 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验

染色体	报告基因	SNP 位点	基因型	基因型频率	P 值
1	<i>PROX1</i>	rs340874	TT/TC/CC	283/824/622	0.7263
2	<i>BCL11 A</i>	rs243021	GG/GA/AA	191/754/798	0.5134
2	<i>IRS1</i>	rs2943641	TT/TC/CC	11/251/1481	0.8682
2	<i>GRB14</i>	rs3923113	AA/AC/CC	39/405/1298	0.2695
2	<i>RBMS1 ,ITGB6</i>	rs7593730	CC/CT/TT	45/479/1220	0.8610
2	<i>GCKR</i>	rs780094	CC/CT/TT	420/850/437	0.8845
3	<i>IGF2BP2</i>	rs1470579	AA/AC/CC	104/666/970	0.4838
3	<i>ST6GAL1</i>	rs16861329	CC/CT/TT	83/608/1048	0.7289
3	<i>ADAMTS9</i>	rs4607103	CC/CT/TT	252/792/696	0.2815
3	<i>UBE2E2</i>	rs7612463	CC/CA/AA	76/532/1132	0.1965
3	<i>PSMD6</i>	rs831571	TT/TC/CC	222/804/715	0.9170
4	<i>MAEA</i>	rs6815464	CC/CG/GG	285/851/596	0.5513
5	<i>ANKRD55</i>	rs459193	AA/AG/GG	412/884/445	0.5331
6	<i>CDKAL1</i>	rs10946398	AA/AC/CC	275/859/601	0.2958
6	<i>KCNK16</i>	rs1535500	GG/GT/TT	381/851/505	0.5308
6	<i>ZFAND3</i>	rs9470794	TT/TC/CC	179/734/828	0.4036
7	<i>DGKB ,TMMEM195</i>	rs2191349	GG/GT/TT	228/757/744	0.1131
7	<i>GCK</i>	rs4607517	GG/GA/AA	80/578/1080	0.8296
7	<i>JAZF1</i>	rs864745	TT/TC/CC	83/655/982	0.0541
7	<i>KLF14</i>	rs972283	AA/AG/GG	141/692/902	0.6343
8	<i>SLC30A8</i>	rs13266634	CC/CT/TT	311/883/536	0.1176
8	<i>ANK1</i>	rs516946	TT/TC/CC	18/383/1342	0.1131
8	<i>TP53INP1</i>	rs896854	TT/TC/CC	201/735/803	0.1021
9	<i>PTPRD</i>	rs17584499	CC/CT/TT	21/325/1398	0.6126
9	<i>TLE1</i>	rs2796441	GG/GA/AA	287/799/639	0.1748
9	<i>GLIS3</i>	rs7041847	AA/AG/GG	374/889/469	0.2283
10	<i>GRK5</i>	rs10886471	CC/CT/TT	71/584/1057	0.4263
10	<i>CDC123 ,CAMK1D</i>	rs10906115	AA/AG/GG	210/830/700	0.1447
10	<i>CDC123</i>	rs11257655	CC/CT/TT	293/858/584	0.4892
10	<i>HHEX</i>	rs5015480	CC/CT/TT	53/534/1150	0.3799
11	<i>MTNR1B</i>	rs10830963	CC/CG/GG	288/874/571	0.1388
11	<i>CENTD2</i>	rs1552224	AA/AC/CC	8/268/1464	0.3352
11	<i>KCNJ11</i>	rs5215	CC/CT/TT	248/849/626	0.1563
12	<i>KLHDC5</i>	rs10842994	CC/CT/TT	51/556/1131	0.0854
12	<i>TSPAN8 ,LGR5</i>	rs7961581	CC/CT/TT	77/590/1073	0.7755
15	<i>AP3S2</i>	rs2028299	CC/CA/AA	75/558/1111	0.6569
15	<i>C2CD4A ,C2CD4B</i>	rs7172432	AA/AG/GG	232/828/672	0.3825
15	<i>HMG20A</i>	rs7178572	AA/AG/GG	212/835/677	0.0690
15	<i>RASGRP1</i>	rs7403531	TT/TC/CC	208/701/665	0.2955
16	<i>BCAR1</i>	rs7202877	TT/TG/GG	56/558/1121	0.1910
16	<i>FTO</i>	rs8050136	CC/CA/AA	27/364/1340	0.6515
17	<i>HNFB1B</i>	rs4430796	AA/AG/GG	146/704/884	0.7250
18	<i>MC4R</i>	rs12970134	GG/GA/AA	54/483/1169	0.6126
18	<i>LAMA1</i>	rs8090011	CC/CG/GG	139/621/865	0.0722
19	<i>CILP2</i>	rs10401969	TT/TC/CC	17/249/1477	0.0777

注: SNP: 单核苷酸多态性

表 3 1960—1961 年及 1963 年中国出生人群 45 个糖尿病相关基因多态性位点分布

染色体	报告基因	SNP 位点	风险/其他 等位基因	男性		女性		χ^2 值	P 值
				基因频率	RAF	基因频率	RAF		
1	<i>PROX1</i>	rs340874	C/T	574/874	0.396	911/1367	0.400	0.045	0.831
2	<i>GCKR</i>	rs780094	C/T	698/732	0.488	1137/1157	0.496	0.200	0.655
2	<i>BCL11 A</i>	rs243021	A/G	971/467	0.675	1579/739	0.681	0.144	0.704
2	<i>RBMS1 , ITGB6</i>	rs7593730	C/T	1203/261	0.822	1984/366	0.844	3.334	0.068
2	<i>GRB14</i>	rs3923113	A/C	1236/198	0.862	1996/330	0.858	0.106	0.745
2	<i>IRS1</i>	rs2943641	C/T	1340/126	0.914	2178/166	0.929	2.917	0.088
3	<i>IGF2BP2</i>	rs1470579	C/A	375/1081	0.258	586/1764	0.249	0.320	0.572
3	<i>PSMD6</i>	rs831571	C/T	911/549	0.624	1505/835	0.643	1.430	0.232
3	<i>ADAMTS9</i>	rs4607103	C/T	887/565	0.611	1484/844	0.637	2.701	0.100
3	<i>UBE2E2</i>	rs7612463	C/A	1158/288	0.801	1870/454	0.805	0.082	0.774
3	<i>ST6GAL1</i>	rs16861329	C/T	1118/344	0.765	1797/553	0.765	<.001	0.999
4	<i>MAEA</i>	rs6815464	C/G	846/600	0.585	1381/937	0.596	0.423	0.516
5	<i>ANKRD55</i>	rs459193	G/A	735/713	0.508	1195/1133	0.513	0.117	0.732
6	<i>ZFAND3</i>	rs9470794	C/T	468/992	0.321	724/1610	0.310	0.447	0.504
6	<i>CDKAL1</i>	rs10946398	C/A	577/877	0.397	971/1357	0.417	1.519	0.218
6	<i>KCNK16</i>	rs1535500	T/G	657/803	0.450	1084/1240	0.466	0.975	0.323
7	<i>GCK</i>	rs4607517	A/G	330/1130	0.226	486/1816	0.211	1.169	0.280
7	<i>KLF14</i>	rs972283	G/A	1056/388	0.731	1660/656	0.717	0.939	0.333
7	<i>DGKB , TMMEM195</i>	rs2191349	T/G	948/498	0.656	1439/817	0.638	1.212	0.271
7	<i>JAZF1</i>	rs864745	T/C	1076/368	0.745	1763/529	0.769	2.807	0.094
8	<i>TP53INP1</i>	rs896854	T/C	475/973	0.328	760/1578	0.325	0.036	0.850
8	<i>SLC30A8</i>	rs13266634	C/T	808/634	0.560	1321/995	0.570	0.365	0.546
8	<i>ANK1</i>	rs516946	C/T	1290/172	0.882	2063/283	0.879	0.076	0.782
9	<i>PTPRD</i>	rs17584499	T/C	135/1327	0.092	266/2078	0.113	4.270	0.039
9	<i>TLE1</i>	rs2796441	G/A	566/864	0.396	912/1366	0.400	0.076	0.783
9	<i>GLIS3</i>	rs7041847	A/G	679/753	0.474	1095/1227	0.472	0.024	0.877
10	<i>HHEX</i>	rs5015480	C/T	272/1154	0.191	417/1885	0.181	0.538	0.463
10	<i>CDC123 , CAMK1D</i>	rs10906115	A/G	963/495	0.660	1467/871	0.627	4.254	0.039
10	<i>GRK5</i>	rs10886471	C/T	1065/331	0.763	1795/455	0.798	6.199	0.013
10	<i>CDC123</i>	rs11257655	T/C	881/569	0.608	1291/981	0.568	5.644	0.018
11	<i>KCNJ11</i>	rs5215	C/T	587/889	0.398	911/1417	0.391	0.154	0.695
11	<i>MTNR1B</i>	rs10830963	G/C	589/861	0.406	993/1345	0.425	1.261	0.261
11	<i>CENTD2</i>	rs1552224	A/C	1350/132	0.911	2156/186	0.921	1.108	0.292
12	<i>TSPAN8 , LGR5</i>	rs7961581	C/T	301/1157	0.206	516/1814	0.221	1.195	0.274
12	<i>KLHDC5</i>	rs10842994	C/T	1205/287	0.808	1915/435	0.815	0.315	0.575
15	<i>AP3S2</i>	rs2028299	C/A	314/1172	0.211	481/1869	0.205	0.243	0.622
15	<i>RASGRP1</i>	rs7403531	T/C	453/873	0.342	763/1357	0.360	1.193	0.275
15	<i>HMG20 A</i>	rs7178572	G/A	570/902	0.387	830/1486	0.358	3.215	0.073
15	<i>C2CD4A , C2CD4B</i>	rs7172432	A/G	916/556	0.622	1460/846	0.633	0.453	0.501
16	<i>FTO</i>	rs8050136	A/C	184/1298	0.124	285/2037	0.123	0.017	0.897
16	<i>BCAR1</i>	rs7202877	T/G	1180/302	0.796	1878/440	0.810	1.121	0.290
17	<i>HNF1B</i>	rs4430796	G/A	422/1024	0.292	650/1638	0.284	0.260	0.610
18	<i>MC4R</i>	rs12970134	A/G	247/1177	0.173	381/1841	0.171	0.024	0.877
18	<i>LAMA1</i>	rs8090011	G/C	983/365	0.729	1563/619	0.716	0.691	0.406
19	<i>CILP2</i>	rs10401969	C/T	120/1372	0.080	199/2159	0.084	0.189	0.664

注: SNP: 单核苷酸多态性; RAF: 风险等位基因频率

表 4 美国犹他州北欧和西欧后裔糖尿病相关基因的分布情况及与本研究的差异

染色体	报告基因	SNP 位点	风险/其他 等位基因	本研究		美国犹他州北欧和 西欧后裔		χ^2 值	P 值
				基因频率	RAF	基因频率	RAF		
1	<i>PROX1</i>	rs340874	C/T	1485/2241	0.399	104/94	0.525	12.525	<0.001
2	<i>GCKR</i>	rs780094	C/T	1835/1889	0.493	117/81	0.591	7.246	0.007
2	<i>BCL11 A</i>	rs243021	A/G	2550/1206	0.679	95/103	0.480	33.672	<0.001
2	<i>GRB14</i>	rs3923113	A/C	3232/528	0.860	117/81	0.591	104.285	<0.001
2	<i>IRS1</i>	rs2943641	C/T	3518/292	0.923	131/67	0.662	158.125	<0.001
3	<i>PSMD6</i>	rs831571	C/T	2416/1384	0.636	151/47	0.763	13.174	<0.001
3	<i>ADAMTS9</i>	rs4607103	C/T	2371/1409	0.627	155/43	0.783	19.648	<0.001
3	<i>UBE2E2</i>	rs7612463	C/A	3028/742	0.803	172/26	0.869	5.171	0.023
3	<i>ST6GAL1</i>	rs16861329	C/T	2915/897	0.765	172/26	0.869	11.488	<0.001
4	<i>MAEA</i>	rs6815464	C/G	2227/1537	0.592	195/3	0.985	122.389	<0.001
5	<i>ANKRD55</i>	rs459193	G/A	1930/1846	0.511	147/51	0.742	40.344	<0.001
6	<i>ZFAND3</i>	rs9470794	C/T	1192/2602	0.314	23/175	0.116	34.851	<0.001
6	<i>CDKAL1</i>	rs10946398	C/A	1548/2234	0.409	63/135	0.318	6.485	0.011
7	<i>KLF14</i>	rs972283	G/A	2716/1044	0.722	107/91	0.540	30.441	<0.001
7	<i>DGKB , TMEM195</i>	rs2191349	T/G	2387/1315	0.645	106/92	0.535	9.760	0.002
7	<i>JAZF1</i>	rs864745	T/C	2839/897	0.760	100/98	0.505	64.634	<0.001
8	<i>TP53INP1</i>	rs896854	T/C	1235/2551	0.326	85/113	0.429	9.026	0.003
8	<i>SLC30A8</i>	rs13266634	C/T	2129/1629	0.567	150/48	0.758	28.113	<0.001
8	<i>ANK1</i>	rs516946	C/T	3353/455	0.881	164/34	0.828	4.791	0.029
9	<i>PTPRD</i>	rs17584499	T/C	401/3405	0.105	40/158	0.202	17.942	<0.001
9	<i>TLE1</i>	rs2796441	G/A	1478/2230	0.399	119/79	0.601	31.863	<0.001
9	<i>GLIS3</i>	rs7041847	A/G	1774/1980	0.473	110/88	0.556	5.193	0.023
10	<i>HHEX</i>	rs5015480	C/T	689/3039	0.185	115/83	0.581	181.039	<0.001
10	<i>GRK5</i>	rs10886471	C/T	2860/786	0.784	90/108	0.455	114.500	<0.001
10	<i>CDC123</i>	rs11257655	T/C	2172/1550	0.584	51/147	0.258	81.375	<0.001
11	<i>MTNR1B</i>	rs10830963	G/C	1582/2206	0.418	51/147	0.258	19.933	<0.001
15	<i>RASGRP1</i>	rs7403531	T/C	1216/2230	0.353	55/143	0.278	4.649	0.031
15	<i>HMG20 A</i>	rs7178572	G/A	1400/2388	0.370	136/62	0.687	79.973	<0.001
16	<i>FTO</i>	rs8050136	A/C	469/3335	0.123	88/110	0.444	162.018	<0.001
16	<i>BCAR1</i>	rs7202877	T/G	3058/742	0.805	179/19	0.904	12.042	<0.001
17	<i>HNFB1B</i>	rs4430796	G/A	1072/2662	0.287	94/104	0.475	31.741	<0.001
18	<i>MC4R</i>	rs12970134	A/G	628/3018	0.172	57/141	0.288	17.148	<0.001
18	<i>LAMA1</i>	rs8090011	G/C	2546/984	0.721	77/121	0.389	99.304	<0.001

注: SNP: 单核苷酸多态性; RAF: 风险等位基因频率

校正 BMI 后, 亚裔美国人比白种人的糖尿病患病率高出 20%~40%^[9]。随后, 美国的一项多种族的长期随访研究表明, 亚洲人群的糖尿病发病风险高于美国本土地区的白人^[11], BMI、膳食和生活方式因素并不能解释这一差异。综合以上研究结果, 糖尿病的患病风险的种族差异可能部分归因于人种之间糖尿病基因携带频率的不同^[17]。

糖尿病发病的两大机制是胰岛素抵抗和胰岛

素分泌不足, 与西方国家相比, 亚洲人群更容易出现腹型肥胖, 继而出现胰岛素抵抗^[7]。*IRS1* 基因上的 rs2943641 位点会增加机体对胰岛素的抵抗^[12], 该位点的风险等位基因频率在不同人种之间的分布出现明显差异, 中国 1960—1961 年及 1963 年出生人群为 0.923, 大于欧洲后裔 (0.662, $\chi^2 = 158.125, P < 0.001$) 和非洲后裔 (0.680, $\chi^2 = 90.568, P < 0.001$), 与日本人群无明显差

表 5 美国西南部非洲后裔糖尿病相关基因的分布情况及与本研究的差异

染色体	报告基因	SNP 位点	风险/其他 等位基因	本研究		美国西南部非洲后裔		χ^2 值	P 值
				基因频率	RAF	基因频率	RAF		
1	<i>PROX1</i>	rs340874	C/T	1485/2241	0.399	19/103	0.156	29.253	<0.001
2	<i>GCKR</i>	rs780094	C/T	1835/1889	0.493	108/14	0.885	72.801	<0.001
2	<i>BCL11 A</i>	rs243021	A/G	2550/1206	0.679	36/86	0.295	78.358	<0.001
2	<i>RBMS1 ,ITGB6</i>	rs7593730	C/T	3187/627	0.836	78/44	0.639	32.200	<0.001
2	<i>GRB14</i>	rs3923113	A/C	3232/528	0.860	35/87	0.287	290.681	<0.001
2	<i>IRS1</i>	rs2943641	C/T	3518/292	0.923	83/39	0.680	90.568	<0.001
3	<i>IGF2BP2</i>	rs1470579	C/A	961/2845	0.252	81/41	0.664	102.670	<0.001
3	<i>PSMD6</i>	rs831571	C/T	2416/1384	0.636	94/28	0.770	9.309	0.002
3	<i>ADAMTS9</i>	rs4607103	C/T	2371/1409	0.627	89/33	0.730	5.305	0.021
3	<i>UBE2E2</i>	rs7612463	C/A	3028/742	0.803	111/11	0.910	8.615	0.003
3	<i>ST6GAL1</i>	rs16861329	C/T	2915/897	0.765	114/8	0.934	19.229	<0.001
4	<i>MAEA</i>	rs6815464	C/G	2227/1537	0.592	107/15	0.877	40.124	<0.001
5	<i>ANKRD55</i>	rs459193	G/A	1930/1846	0.511	79/43	0.648	8.806	0.003
6	<i>ZFAND3</i>	rs9470794	C/T	1192/2602	0.314	22/100	0.180	9.900	0.002
6	<i>CDKAL1</i>	rs10946398	C/A	1548/2234	0.409	67/55	0.549	9.533	0.002
6	<i>KCNK16</i>	rs1535500	T/G	1741/2043	0.460	105/17	0.861	76.082	<0.001
7	<i>GCK</i>	rs4607517	A/G	816/2946	0.217	13/109	0.107	8.571	0.003
7	<i>DGKB ,TMEM195</i>	rs2191349	T/G	2387/1315	0.645	64/58	0.525	7.415	0.006
8	<i>TP53INP1</i>	rs896854	T/C	1235/2551	0.326	81/41	0.664	60.360	<0.001
8	<i>SLC30A8</i>	rs13266634	C/T	2129/1629	0.567	104/18	0.852	39.546	<0.001
8	<i>ANK1</i>	rs516946	C/T	3353/455	0.881	99/23	0.811	5.274	0.022
9	<i>PTPRD</i>	rs17584499	T/C	401/3405	0.105	3/119	0.025	8.358	0.004
9	<i>TLE1</i>	rs2796441	G/A	1478/2230	0.399	97/25	0.795	76.687	<0.001
9	<i>GLIS3</i>	rs7041847	A/G	1774/1980	0.473	109/13	0.893	83.791	<0.001
10	<i>HHEX</i>	rs5015480	C/T	689/3039	0.185	69/53	0.566	108.313	<0.001
10	<i>CDC123</i>	rs11257655	T/C	2172/1550	0.584	20/102	0.164	84.876	<0.001
11	<i>KCNJ11</i>	rs5215	C/T	1498/2306	0.394	20/102	0.164	26.336	<0.001
11	<i>MTNR1B</i>	rs10830963	G/C	1582/2206	0.418	6/116	0.049	66.527	<0.001
11	<i>CENTD2</i>	rs1552224	A/C	3506/318	0.917	119/3	0.975	5.427	0.020
12	<i>TSPAN8 ,LGR5</i>	rs7961581	C/T	817/2971	0.216	17/105	0.139	4.105	0.043
12	<i>KLHDC5</i>	rs10842994	C/T	3120/722	0.812	113/9	0.926	10.245	0.001
15	<i>AP3S2</i>	rs2028299	C/A	795/3041	0.207	39/83	0.320	8.986	0.003
15	<i>RASGRP1</i>	rs7403531	T/C	1216/2230	0.353	21/101	0.172	16.994	<0.001
15	<i>HMG20 A</i>	rs7178572	G/A	1400/2388	0.370	68/54	0.557	17.775	<0.001
15	<i>C2CD4A ,C2CD4B</i>	rs7172432	A/G	2376/1402	0.629	43/79	0.352	38.345	<0.001
16	<i>FTO</i>	rs8050136	A/C	469/3335	0.123	54/68	0.443	104.393	<0.001
17	<i>HNF1B</i>	rs4430796	G/A	1072/2662	0.287	78/44	0.639	70.041	<0.001
19	<i>CILP2</i>	rs10401969	C/T	319/3531	0.083	22/100	0.180	14.315	<0.001

注: SNP: 单核苷酸多态性; RAF: 风险等位基因频率

表6 日本东京人群糖尿病相关基因的分布情况及与本研究的差异

染色体	报告基因	SNP 位点	风险/其他 等位基因	本研究		日本东京人群		χ^2 值	P 值
				基因频率	RAF	基因频率	RAF		
2	GCKR	rs780094	C/T	1835/1889	0.493	87/121	0.418	4.373	0.037
2	GRB14	rs3923113	A/C	3232/528	0.860	190/18	0.913	4.823	0.028
3	IGF2BP2	rs1470579	C/A	961/2845	0.252	67/141	0.322	5.017	0.025
3	UBE2E2	rs7612463	C/A	3028/742	0.803	179/29	0.861	4.156	0.041
6	ZFAND3	rs9470794	C/T	1192/2602	0.314	45/163	0.216	8.838	0.003
6	KCNK16	rs1535500	T/G	1741/2043	0.460	76/132	0.365	7.132	0.008
10	CDC123, CAMK1D	rs10906115	A/G	2430/1366	0.640	104/104	0.500	16.670	<0.001
10	CDC123	rs11257655	T/C	2172/1550	0.584	82/126	0.394	28.869	<0.001
11	CENTD2	rs1552224	A/C	3506/318	0.917	199/9	0.957	4.212	0.040
15	RASGRP1	rs7403531	T/C	1216/2230	0.353	97/111	0.466	10.972	<0.001
15	HMG20 A	rs7178572	G/A	1400/2388	0.370	95/113	0.457	6.394	0.011
16	FTO	rs8050136	A/C	469/3335	0.123	36/172	0.173	4.443	0.035
17	HNF1B	rs4430796	G/A	1072/2662	0.287	75/133	0.361	5.157	0.023

注: SNP: 单核苷酸多态性; RAF: 风险等位基因频率

表7 中国北京汉族人群糖尿病相关基因的分布情况及与本研究的差异

染色体	报告基因	SNP 位点	风险/其他 等位基因	本研究		中国北京汉族人群		χ^2 值	P 值
				基因频率	RAF	基因频率	RAF		
2	GCKR	rs780094	C/T	1835/1889	0.493	84/122	0.408	5.642	0.018
3	UBE2E2	rs7612463	C/A	3028/742	0.803	149/57	0.723	7.762	0.005
4	MAEA	rs6815464	C/G	2227/1537	0.592	107/99	0.519	4.207	0.040
15	AP3S2	rs2028299	C/A	795/3041	0.207	30/176	0.146	4.569	0.033

注: SNP: 单核苷酸多态性; RAF: 风险等位基因频率

异,这一结果也提示亚洲人群可能更容易出现胰岛素抵抗^[8]。还有一些基因与胰岛素分泌有关,如 *HHEX*、*KCNJ11*、*KCNK16*、*CDKAL1*、*GCK*、*SLC30A8* 等^[13-14],其中 *CDKAL1* 能降低胰岛素分泌水平,继而出现空腹血糖过高和空腹胰岛素水平下降^[15]。而中国 1960—1961 年及 1963 年人群携带 rs10946398 (*CDKAL1*) 的风险等位基因的频率为 0.409,与日本人群相同,低于非洲后裔 (0.549, $\chi^2 = 9.533$, $P = 0.002$),而高于欧洲后裔 (0.318, $\chi^2 = 6.485$, $P = 0.011$)。另外, *GLIS3* 基因对胰腺 β 细胞的发育起着重要作用,该基因也与空腹血糖水平有关^[16],中国 1960—1961 年及 1963 年出生人群的 *GLIS3* 基因上的 rs7041847 位点的风险等位基因频率为 0.473,低于欧洲后裔 (0.556, $\chi^2 = 5.193$, $P = 0.023$) 和非洲后裔 (0.893, $\chi^2 = 83.791$, $P < 0.001$),与日本人群的无明显差异 (0.524, $\chi^2 = 2.094$, $P = 0.148$)。欧洲后裔和非洲后裔的糖尿病患者更多地表现为空腹血糖过高,可能正是与这些风险等位基因携带频率不同有关。此外,有研究也显示种族之间携带糖尿病风险等位基因频率不同,使糖尿病基因的作用在不同种族间也表现出差异^[17]。因此,还需要进一步研究探讨种族基因频率差异对糖尿病

发病风险变化的机制。

中国 1960—1963 年出生的人群中,不同性别人群的糖尿病基因分布大致相同,少数位点如 *PTPRD* 上的 rs17584499、*CDKN2A/CDKN2B* 上的 rs10906115、*GRK5* 上的 rs10886471 及 *CDC123* 上的 rs11257655 存在差异,差异产生的具体原因还需要进一步研究。

本研究所提供的遗传学数据只是中国 1960—1961 年及 1963 年出生人群的数据,可能在中国人群的代表性上存在一定的局限性。但与千人基因组计划中的中国北京汉族人群的糖尿病风险等位基因的频率比较发现,本研究的数据可以在一定程度上描述中国人群的糖尿病基因的携带情况。另外,尽管本研究男女性别比与营养监测同年代出生人群有所差异,但本文研究的糖尿病基因相关位点均位于常染色体上,且 Hardy-Weinberg 平衡检验显示样本具有群体代表性,所以认为男女的性别差异不会对结果造成影响。

综上所述,本研究描述了中国 1960—1961 年及 1963 年出生人群 45 个糖尿病相关基因的携带情况,男女之间并未表现出明显差异,与其他种族比较有明显差异,这为了解中国人群糖尿病基因多态性的分布,为探讨糖尿病的发病机制提供了

重要的数据支持。

参考文献

- [1] WHO. Global report on diabetes [EB/OL]. <http://www.who.int/diabetes/en/>, 2016/2017.
- [2] SHAI I, JIANG R, MANSON J E, et al. Ethnicity, obesity, and risk of type 2 diabetes in women: a 20-year follow-up study [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29 (7): 1585-1590.
- [3] 徐斐斐,高继东,张惠莉. 糖尿病种族差异性研究 [J]. *中国现代医药杂志*, 2015(9): 105-108.
- [4] 国家卫生计生委疾病预防控制局. 中国居民营养与慢性病状况报告(2015) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 51.
- [5] STANCAKOVA A, LAAKSO M. Genetics of type 2 diabetes [J]. *Endocr Dev*, 2016, 31: 203-220.
- [6] 赵丽云,马冠生,朴建华,等. 2010-2012 中国居民营养与健康状况监测总体方案 [J]. *中华预防医学杂志*, 2016, 50(3): 204-207.
- [7] CHAN J C, MALIK V, JIA W, et al. Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology [J]. *JAMA*, 2009, 301(20): 2129-2140.
- [8] KANAYA A M, HERRINGTON D, VITTINGOFF E, et al. Understanding the high prevalence of diabetes in U. S. south Asians compared with four racial/ethnic groups: the MASALA and MESA studies [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37 (6): 1621-1628.
- [9] LEE J W, BRANCATI F L, YEH H C. Trends in the prevalence of type 2 diabetes in Asians versus whites: results from the United States National Health Interview Survey, 1997-2008 [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(2): 353-357.
- [10] MASKARINEC G, GRANDINETTI A, MATSUURA G, et al. Diabetes prevalence and body mass index differ by ethnicity: the multiethnic cohort [J]. *Ethn Dis*, 2009, 19(1): 49-55.
- [11] MASKARINEC G, JACOBS S, MORIMOTO Y, et al. Disparity in diabetes risk across Native Hawaiians and different Asian groups: the multiethnic cohort [J]. *Asia Pac J Public Health*, 2015, 27 (4): 375-384.
- [12] RUNG J, CAUCHI S, ALBRECHTSEN A, et al. Genetic variant near IRS1 is associated with type 2 diabetes, insulin resistance and hyperinsulinemia [J]. *Nat Genet*, 2009, 41(10): 1110-1115.
- [13] ALI S, NAFIS S, KALAIARASAN P, et al. Understanding genetic heterogeneity in type 2 diabetes by delineating physiological phenotypes: SIRT1 and its gene network in impaired insulin secretion [J]. *Rev Diabet Stud*, 2016, 13 (1): 17-34.
- [14] NDIAYE F K, ORTALLI A, CANOUIL M, et al. Expression and functional assessment of candidate type 2 diabetes susceptibility genes identify four new genes contributing to human insulin secretion [J]. *Mol Metab*, 2017, 6(6): 459-470.
- [15] LIANG J, PEI Y, LIU X, et al. The CDKAL1 gene is associated with impaired insulin secretion and glucose-related traits: the Cardiometabolic Risk in Chinese (CRC) study [J]. *Clin Endocrinol*, 2015, 83(5): 651-655.
- [16] CHO Y S, CHEN C H, HU C, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies eight new loci for type 2 diabetes in east Asians [J]. *Nat Genet*, 2011, 44(1): 67-72.
- [17] WATERS K M, STRAM D O, HASSANEIN M T, et al. Consistent association of type 2 diabetes risk variants found in europeans in diverse racial and ethnic groups [J]. *PLoS Genet*, 2010, 6 (8): 1001078.

收稿日期: 2017-09-26