

• 临床检验研究论著 •

CAPN-10 基因多态性与 2 型糖尿病遗传易感性及其相关危险因素的研究*

周 龙¹, 马 莉², 谭玉洁^{2,3△}

(1. 重庆三峡中心医院生化科, 重庆万州 404000; 2. 贵阳医学院附属医院中心实验室, 贵州贵阳 550001; 3. 贵阳医学院附属白云医院检验科, 贵州贵阳 550014)

摘要:目的 探讨 CAPN-10 基因 19、43 及 63 位点多态性与 2 型糖尿病遗传易感性的关系, 同时探讨 2 型糖尿病发生、发展相关的危险因素。方法 运用病例对照研究方法, 采用 PCR-RFLP 技术对 100 例 2 型糖尿病患者(T2DM 组)和 100 例健康体检者(对照组)的 CAPN-10 基因 19、43 及 63 多态性位点进行基因分型。采用 Logistic 回归对 T2DM 发生、发展有关的危险因素进行相关性分析。结果 CAPN-10 基因的 19、43、63 位点的基因型频率经 Hardy-Weinberg 定律检验, 均符合遗传平衡法则, 表明各基因频率满足遗传平衡($P > 0.05$), 基因型频率分布具有群体代表性。43 位点 GG 基因型频率在 T2DM 组显著高于对照组(90% vs 75%), 差异有统计学意义($P < 0.05$); G 等位基因频率在 T2DM 组显著高于对照组(95% vs 87.5%), 差异有统计学意义($P < 0.01$)。19 位点和 63 位点的基因型频率、等位基因频率在 T2DM 组与对照组分布差异均无统计学意义($P > 0.05$)。T2DM 组的年龄、糖尿病家族史、FPG 和 2h-PG 均较对照组升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示: CAPN-10 基因 SNP43 位点多态性、糖尿病家族史、BMI、年龄增加 T2DM 发生的危险度, 可能是其重要危险因素。结论 CAPN-10 基因 SNP43 位点 G 等位基因可能与 T2DM 的发生有关, 而 19 和 63 位点则与 T2DM 发生无明显关系。CAPN-10 基因 SNP43 位点多态性、糖尿病家族史、BMI 和年龄是 T2DM 发生的重要危险因素。

关键词:糖尿病, 2 型; 疾病遗传易感性; 多态现象, 遗传

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.13.009

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)13-1651-05

Relationship between the genetic polymorphism of CAPN-10 and the genetic susceptibility to type 2 diabetes mellitus and the influential factors on the occurrence of T2DM*

Zhou Long¹, Ma Li², Tan Yujie^{2,3△}

(1. Department of Biochemistry, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Wanzhou, Chongqing 404000, China;

2. Department of Central Laboratory, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang, Guizhou 550001, China;

3. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Baiyun Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang Guizhou, 550014, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between the genetic polymorphism of CAPN-10 at sites 19, 43 and 63 and the genetic susceptibility to type 2 diabetes mellitus(T2DM), and the influential factors on the occurrence of T2DM. **Methods** The research was a case-control study. Restriction fragment length polymorphism(PCR-RFLP) method was used to determine the distribution of allele and genotype frequencies of SNP19 polymorphism(1/2), SNP43 polymorphism(G/A) and SNP63 polymorphism(C/T) in CAPN-10 gene among 100 patients with T2DM(T2DM group) and 100 subjects(control group). Also this paper explored the influential factors on the occurrence of T2DM by means of Logistic regression analysis. **Results** The distribution of genotypes frequencies at sites 19, 43 and 63 of CAPN-10 gene accorded to Hardy-Weinberg's equation law, which showed the gene frequency to meet the genetic equilibrium($P > 0.05$), the genotype frequency distribution with group representative. The frequency of GG genotype of site 43 in T2DM group(90%) was significantly higher than the control group(75%), the difference was statistically significant($P < 0.05$). The frequency of G allele of site 43 was 95% in T2DM group, which was significantly higher than the control group(87.5%), the difference was statistically significant($P < 0.01$). There was no significant difference in genotypic frequencies and allele frequencies of site 19, 63 between T2DM group and control group($P > 0.05$). Age, family history of diabetes, fasting plasma-glucose and 2-hour plasma glucose in T2DM group were significantly higher than the control group, the difference was statistically significant($P < 0.05$). The result of Logistic regression analysis indicated that CAPN-10 gene polymorphism loci of 43, family history of diabetes, age and BMI were risk factors on T2DM. **Conclusion** CAPN-10 gene may lead to the genetic susceptibility to T2DM. The CAPN-10 gene polymorphism loci of 19 and 63 may not be associated with T2DM susceptibility. G allele of site 43 is an important risk factor on T2DM possibly. The research results indicate that CAPN-10 gene polymorphism loci of 43, family history of diabetes, age, fasting plasma-glucose are 2-hour plasma glucose were closely related to the occurrence of T2DM.

Key words: diabetes mellitus, type 2; genetic predisposition to disease; polymorphism, genetic

目前,糖尿病是继肿瘤、心脑血管疾病之后威胁人类健康的重大非传染性疾病。全世界约有 2.2 亿糖尿病患者,预计

* 基金项目:贵州省贵阳市科技局资助项目(筑科农字 2008-9-2 号)。作者简介:周龙,男,初级检验师,主要从事临床生化与生化检验研究。

△ 通讯作者, E-mail: tanyujie5@qq.com。

2025 年全球糖尿病患者总数将达到 3.8 亿^[1]。据有关推测,中国糖尿病患者已达 9 240 万人,居世界第 2。其中,T2DM 占整个糖尿病患者总数 90% 以上,是最主要且增长最快的糖尿病类型^[2]。T2DM 是一种由遗传因素和环境因素引起的复杂疾病,其病因和发病机制尚不十分清楚。CAPN-10 基因是被首次发现的 T2DM 易感基因,大多学者都对该基因的一些位点展开研究,但研究结果不尽相同。本文就 CAPN-10 基因 19、43 及 63 位点多态性与 T2DM 遗传易感性是否相关进行探讨,以期对 T2DM 遗传易感性提供一定的实验依据和资料;同时观察可能与 T2DM 的发生有关联的危险因素,包括年龄、体质指数(BMI)、糖尿病家族史等。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 10 月至 2010 年 9 月于贵阳医学院附属医院内分泌科就诊、彼此间无亲缘的 T2DM 患者 100 例,其中男 56 例,女 44 例,汉族,年龄(58.5±8.6)岁,均符合 1999 年 WHO 修订的糖尿病诊断标准^[3]。经统计计算,该组中男女患者在年龄上差异无统计学意义($P>0.05$)。另选 100 例体检健康且排除糖尿病及其他自身免疫性疾病和遗传性疾病、各项临床和实验室检查指标均无异常者为对照组,其性别、年龄与 T2DM 组有可比性。研究对象均符合伦理学要求,经患者或体检本人知情同意。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 仪器 Mastercycler gradient 梯度 PCR 仪(德国 Eppendorf)、9700 PCR 仪(美国 ABI)、Gel Doc EQ DNA 成像分析仪(美国 BIO-RAD)、TU-1810 紫外可见分光光度仪(北京华仪)。

1.2.2 试剂 引物、dNTPs、*Taq* DNA 聚合酶、DNA 标记物

购自北京赛百盛生物有限公司;Hha I 内切酶、Nsi I 内切酶、SDS、氯仿、琼脂糖、蛋白酶 K 购自天根生物科技有限公司;其他试剂均为国产分析纯。

1.3 方法

1.3.1 流行病学调查及相关指标检测 研究对象采集时均采用问卷调查方式,了解糖尿病相关危险因素。观察年龄、身高、体质量、受教育程度、孕次、既往生育史、糖尿病家族史等指标,计算体质量指数(BMI)=体质量/身高²。抽取静脉血,测定空腹血糖及 OGTT 试验的血糖值。

1.3.2 DNA 提取 抽取研究对象的空腹肘静脉血 2 mL,乙二胺四乙酸(EDTA-K₂)抗凝,采用酚-氯仿法^[4]提取基因组 DNA,并用紫外分光光度法测定所提取 DNA 的纯度和浓度,-20 °C 保存备用。

1.3.3 CAPN-10 基因 19、43 及 63 位点 PCR 扩增 (1)PCR 引物序列:参考相关文献^[5-7]中 CAPN-10 基因 19、43 和 63 位点的引物,用 Primer premier 5 软件比对,由北京赛百盛公司合成(见表 1)。(2)PCR 扩增反应体系:用 Mastercycler gradient 梯度 PCR 仪和 9700 PCR 仪进行 PCR 反应,PCR 扩增体系 25 μL,其中 *Taq* DNA 聚合酶 2.5 U(北京赛百盛公司产品)、4 种三磷酸脱氧核苷酸(dNTPs)各 2 mmol/L、PCR 染料 2.5 μL、10×PCR 缓冲液(含 Mg²⁺)2.5 μL、上下游引物各 10 pmol 及模板 DNA 100 ng,用超纯水将反应体积补足至 25 μL。(3)PCR 反应条件:19 位点,94 °C 预变性 5 min,94 °C 变性 30 s,58 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 30 s,30 个循环后 72 °C 延伸 7 min;43 位点退火温度为 59 °C,其他同上;63 位点退火温度为 64.5 °C,其他同上。

表 1 CAPN-10 基因 19、43 及 63 位点的引物序列

位点	引物序列	PCR 产物长度(bp)
19	Forward:5'-CTCTGCCTGCCGAAGTGA-3'	404
	Reverse:5'-GGGAAAGCCGCTGTTGTT-3'	
43	Forward:5'-CACGCTTGCTGTGAAGTAATGC-3'	144
	Reverse:5'-CTCTGATTCATGGTCTGTAG-3'	
63	Forward:5'-AAGGGGGCCAGGGCTGACGGGGTGGCG-3'	192
	Reverse:5'-AGCACTCCAGCTCCTGATC-3'	

1.3.4 产物检测

1.3.4.1 PCR 扩增产物的检测 取上述 PCR 产物 5 μL,加 1 μL 的 6×上样缓冲液混匀,加样于 3%琼脂糖凝胶点样孔中,在 120 V 电压,0.5×TBE 电泳液电泳至指示剂位于凝胶下 1/3 处,终止电泳。于 DNA 成像分析仪下观察电泳条带的位置,确定在产物大小范围内为特异性扩增条带(即目的条带)并拍照。

1.3.4.2 CAPN-10 基因的多态性检测分析 SNP43、63 多态性检测采用 PCR-RFLP 方法:相应的 PCR 产物分别经 *Nsi*I 内切酶、*Hha*I 内切酶 37 °C 水浴 6 h 酶切后,行 3%琼脂糖凝胶电泳,DNA 成像分析仪下观察电泳条带的位置并读取基因型。19 位点多态性检测:PCR 产物直接行 3%琼脂糖电泳,DNA 成像分析仪下观察电泳条带的位置并读取基因型。

1.4 统计学处理 使用 SPSS11.5 软件进行统计分析。以 Hardy-Weinberg 平衡检验方法检验每组各位点基因频率在群

体中的代表性;直接计数法计算每组的各个基因位点的基因型、等位基因频率;各组之间基因型和等位基因的分布差异采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义;计量资料的两组间比较采用 *t* 检验,以 $\bar{x}\pm s$ 表示。采用单因素及多因素 Logistic 回归分析疾病的相关因素。

2 结果

2.1 研究对象的一般特征 与对照组相比,T2DM 组的年龄、糖尿病家族史、FPG 及 2h-PG 均显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.2 遗传平衡检验 CAPN-10 基因 19、43、63 位点的基因型频率经 Hardy-Weinberg 定律检验,均符合遗传平衡法则,表明各基因频率满足遗传平衡($P>0.05$),等位基因的分布具群体代表性,见表 3~5。

2.3 基因型的判断

2.3.1 CAPN-10 基因 SNP19 位点的长度多态性 SNP19 位

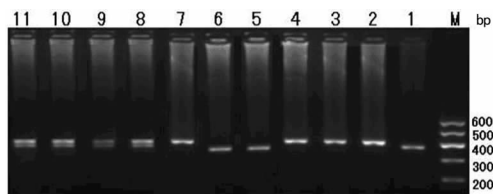
点多态性是一种类似于小卫星多态性的长度多态性,位于该基因第 3 个内含子内,是 32 bp 的 2 次或 3 次重复多态性。PCR

产物可直接电泳分为 3 个基因型,即 22 纯合子(404 bp)、12 杂合子(372 bp 和 404 bp)、11 纯合子(372 bp),见图 1。

表 2 研究对象的临床特征

组别	n	年龄(岁)	糖尿病家族史(%)	BMI(kg/m ²)	FPG(mmol/L)	2h-PG(mmol/L)
对照组	100	29.6±4.3	11	20.57±3.05	4.99±0.38	6.86±1.13
T2DM 组	100	58.5±8.6**	25*	21.32±2.71	6.04±0.68**	9.34±1.22**

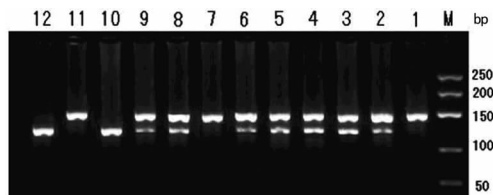
*: P<0.05; **: P<0.01, 与对照组比较。



M: DNA 标记物; 1, 5, 6: 11 型; 2, 3, 4, 7: 22 型; 其余为 12 型。

图 1 CAPN-10 基因 SNP19 位点凝胶电泳图谱

2.3.2 CAPN-10 基因 SNP43 多态性 SNP43 位点多态性位于该基因第 3 个内含子内,其 PCR 产物长度为 144 bp,此序列内单个碱基的 G-A 突变使其内部产生一个 Nis I 酶切位点,因而 PCR 产物可被酶切成 121 bp 和 23 bp 的两个片段。电泳后可出现 3 种基因型: GG 型(144 bp)、GA 型(144, 121, 23 bp)、AA 型(121, 23 bp),见图 2。



M: DNA 标记物; 1, 7, 11: GG 型; 10, 12: AA 型; 其余为 GA 型。

图 2 CAPN-10 基因 SNP43 多态性凝胶电泳图谱

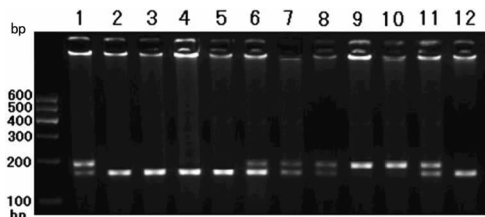
2.3.3 CAPN-10 基因的 SNP63 多态性 SNP63 位点多态性位于该基因第 13 个内含子内,其 PCR 产物长度为 192 bp,此序列内单个碱基的 C-T 突变使其内部产生 1 个 Hha I 酶切位点,因而 PCR 产物可被酶切成 162 bp 和 30 bp 的两个片段。电泳后可出现 3 种基因型: TT 型(192 bp)、CT 型(192, 162、

30 bp)、CC 型(162, 30 bp),见图 3。

2.4 CAPN-10 基因 19、43、63 位点基因型、等位基因频率分布

2.4.1 CAPN-10 基因 19 位点基因型、等位基因频率分布 与对照组相比, T2DM 组的基因型频率及等位基因频率差异无统计学意义(P>0.05)。

2.4.2 CAPN-10 基因 43 位点基因型、等位基因频率分布 与对照组相比, T2DM 组的 GG 基因型频率升高(90% vs 75%), 差异有统计学意义(P<0.05); G 等位基因频率显著升高(95% vs 87.5%), 差异有统计学意义(P<0.05)。



M: DNA 标记物; 9, 10: TT 型; 2, 3, 4, 5, 12: CC 型; 其余为 CT 型。

图 3 CAPN-10 基因 SNP63 多态性凝胶电泳图谱

2.4.3 CAPN-10 基因 63 位点基因型、等位基因频率分布 与对照组相比, T2DM 组的基因型频率及等位基因频率差异无统计学意义(P>0.05)。

2.5 T2DM 发生的相关危险因素分析

2.5.1 对纳入观察的年龄、身高、BMI、受教育程度、FPG、2h-PG、BMI、糖尿病家族史、SNP 43 位点、SNP 63 位点和 19 位点一共 11 个因素进行单因素 Logistic 回归分析, 筛选出年龄、BMI、糖尿病家族史、SNP 43 位点 4 个有意义的变量, 见表 6。

表 3 CAPN-10 基因 19 位点基因型、等位基因频率分布

组别	n	基因型频率[n(%)]			等位基因频率[n(%)]		Hardy-Weinberg 平衡检验(χ ² 值)
		11 型	12 型	22 型	1	2	
对照组	95	10(10.5)	47(49.5)	38(40)	67(35.3)	123(64.7)	0.411
T2DM 组	100	9(9.0)	48(48.0)	43(43.0)	66(33.0)	134(67.0)	0.419

表 4 CAPN-10 基因 43 位点基因型、等位基因频率分布

组别	n	基因型(n)			等位基因频率[n(%)]		Hardy-Weinberg 平衡检验(χ ² 值)
		GG 型	GA 型	AA 型	G	A	
对照组	100	75	25	0	175(87.5)	25(12.5)	2.213
T2DM 组	100	90*	10	0	190(95.0)*	10(5.0)	0.011

*: P<0.05, 与对照组比较。

表 5 CAPN-10 基因 63 位点基因型、等位基因频率分布

组别	n	基因型(n)			等位基因频率[n(%)]		Hardy-Weinberg 平衡检验(χ^2 值)
		CC 型	CT 型	TT 型	C	T	
对照组	100	58	39	3	155(77.5)	45(22.5)	2.213
T2DM 组	100	66	31	3	163(81.5)	37(18.5)	0.011

2.5.2 以研究对象对照组和 T2DM 组为因变量,年龄、BMI、糖尿病家族史和 SNP43 位点为自变量,建立多因素 Logistic 回归模型。分析结果表明,在 4 个变量中,影响 T2DM 发病的危险因素从大到小依次为:SNP43、糖尿病家族史、BMI、年龄。SNP43 的 OR 值最大,OR 值为 11.523;其次为糖尿病家族史,为 4.172,提示 SNP43 和糖尿病家族史增加 T2DM 的危险度;其他包括年龄、BMI 均与 T2DM 的发生具有相关性,见表 7。

表 6 单因素 Logistic 回归分析结果

自变量	β	SE	χ^2	P	OR
年龄	0.261	0.086	14.981	0.001	1.275
BMI	0.275	0.095	8.462	0.003	1.312
糖尿病家族史	2.453	0.227	11.681	0.001	7.232
SNP 43 位点	1.504	0.359	9.524	0.004	6.028

表 7 多因素 Logistic 回归模型结果(T2DM 组与对照组)

自变量	β	SE	χ^2	P	OR
年龄	0.096	0.041	5.359	0.008	1.101
BMI	0.533	0.110	23.239	0.001	1.703
糖尿病家族史	1.428	0.529	7.281	0.006	4.172
SNP 43 位点	2.444	0.596	16.821	0.001	11.523

3 讨论

3.1 CAPN-10 的生物学特性及 CAPN-10 基因 钙蛋白酶(calpain)是细胞内钙依赖的半胱氨酸蛋白酶,存在于包括骨骼肌、肝脏和胰腺的许多组织中^[8]。calpain 激活后引起底物蛋白不可逆的水解^[9],其活性受 Ca^{2+} 浓度调节,因此认为它参与 Ca^{2+} 调节的某些细胞内的信号通路以及细胞增殖与分化的过程^[10-11]。Calpain10(CAPN-10)广泛分布于多种组织中,参与细胞增殖、分化、凋亡等过程,调节细胞内信号传导、脂肪细胞分化以及胰岛素诱导的胰岛素受体-1 下调^[12]。

CAPN-10 基因是被定位克隆的与 T2DM 相关的基因,位于 T2DM 染色体 2q37.3 中,该基因全长 31 kb,含有 15 个外显子和 14 个内含子,编码一种溶酶体半胱氨酸蛋白酶,可在骨骼肌、肝脏、胰腺等多种组织中表达,其功能可能与 β 细胞凋亡有关^[13]。CAPN-10 基因的 mRNA 在人类、大鼠等许多哺乳动物体内的组织器官中均能被检测到,具有重要的生理作用^[14]。

3.2 CAPN-10 基因多态性与 T2DM 自 Cox 等^[15]报道了 CAPN-10 基因的单核苷酸多态性(SNP)与 T2DM 呈显著相关以来,近年来各国学者在不同种族中就 CAPN-10 基因与 T2DM 的关系进行研究,发现两者的关系有正相关也有负相关,且存在种族差异。Horikawa 等^[8]指出该基因的 43、19、63 位点与墨西哥美籍人 T2DM 关联,其中 43 位点 GG 纯合子显著增加罹患 T2DM 的危险度。Suzuki 等^[16]、纪立农等^[5]学者也发现 SNP43 位点 G 等位基因可直接与其他糖尿病基因相互作用决定汉族人的 T2DM 的遗传易感性。但是 Tsai 等^[17]对 CAPN-10 基因与 T2DM 相关性研究时,选择 T2DM 发病率

很高的波利尼西亚岛的萨摩亚人,结果显示该基因 16、43 和 63 位点的基因型频率、等位基因频率在病例-对照组之间差异均无统计学意义,认为 CAPN-10 基因多态性存在种族差异。王丹等^[18]对大连地区汉族人、陈小盼等^[19]对海南黎族人的 T2DM 研究中均发现 CAPN-10 基因 SNP43 位点多态性与 T2DM 遗传易感性无关,也提示 T2DM 的发生受环境、种族等诸多因素影响,并具有地域差异。

本研究课题同时对 CAPN-10 基因 19、43 和 63 位点的多态性进行观察,结果显示,T2DM 组 43 位点的 GG 基因型明显高于对照组,差异有统计学意义,同时 G 等位基因频率明显高于对照组,差异也具有统计学意义,这与纪立农等^[5]的研究结果较一致;而 19、63 位点的基因型频率、等位基因频率分布差异均无统计学意义,这提示 CAPN-10 基因 19、63 位点多态性与 T2DM 的发生无关。19 位点等位基因 1、2 在 T2DM 组的频率分布与鲍丽雅等^[20]的研究结果基本一致,提示在样本量足够的前提下,相同的基因位点在同一地区、相同种群的研究具有较好的重复性。从国内外对 CAPN-10 基因相关研究报道来看,研究结论大多显示 CAPN-10 基因 43 位点多态性与 T2DM 遗传易感性有关,而 19、63 位点多态性与 T2DM 的遗传易感性无关。

本研究课题结论与国内大多数研究结论一致,而与少数研究结论存在差异。除种族、地域差异的影响之外,多基因、多因素可能对 CAPN-10 基因的影响较大,T2DM 可能系在多种遗传和环境因素等共同作用的结果,单个基因的多态性对其影响甚微或无明显影响。其次可能由于研究对象的样本数量所造成的差异,样本数量越大,越有群体代表性,越具有说服力。采用小样本的研究,病例对照组选择的偶然误差可能掩盖或抵消待测基因对疾病的微小作用,而大样本的研究会减少这种偶然误差。再者,不同实验方法也可能造成结果产生一定差异。这种差异在小样本研究中表现较为明显。

3.3 与 T2DM 发生、发展有关的危险因素 据国内外流行病学研究报道,糖尿病家族史、肥胖、年龄、糖耐量降低、高血压以及女性巨大婴儿(>4 kg)生育史和妊娠糖尿病等均为 T2DM 的危险因素^[21]。

本课题对纳入观察的年龄、身高、BMI、受教育程度、FPG、2h-PG、BMI、糖尿病家族史、SNP43 位点、SNP63 位点和 19 位点一共 11 个可能与疾病发生的相关因素进行单因素 Logistic 回归分析,筛选出年龄、BMI、糖尿病家族史、SNP43 位点 4 个有意义的变量,再进行多因素 Logistic 回归分析,最后均进入回归模型。提示在影响 T2DM 发病的因素中,SNP43 的作用最强,其余依次是糖尿病家族史、BMI、年龄,年龄、BMI、糖尿病家族史、SNP43 均可能是其重要的危险因素,从而进一步证实以上观点。

遗传因素在 T2DM 的发生中起着相当重要的作用。目前众多研究已证实糖尿病家族史是 T2DM 发生的重要危险因素^[22-24]。在本课题中,糖尿病家族史在 T2DM 组明显高于对照组(25% vs 11%),差异有统计学意义,同时其在多因素 Lo-

gistic 回归分析中的 OR 值为 4.172, 仅次于 SNP43, 提示其是 T2DM 发生的重要危险因素。一般认为, 随着年龄的增加, 肌肉组织含量逐渐减少, 脂肪组织含量逐渐增多, 摄取、储存和利用葡萄糖的能力均下降, β 细胞对内源性胰岛素刺激因子(如胰高血糖素、抑胃肽)的反应性降低、胰岛素抵抗激素的分泌增加; 这一定程度上提示年龄越大, 发生 T2DM 可能性越高。本结果显示年龄在单因素统计分析及多因素 Logistic 回归分析中均有统计学意义, 证实了上述观点。已有的研究提示, 受教育程度是糖尿病的保护因素^[25], 这可能与文化程度较高的人群, 掌握更多的预防保健知识, 更注重自我保健有关。本研究的 Logistic 回归分析结果未显示受教育程度与 T2DM 发病的相关性($P=0.053, OR=0.536$), 这可能与本次调查对象均为在医院就诊或进行健康体检的人群对糖尿病的知晓度较好有关, 下一步可扩大范围做进一步研究分析。

参考文献

[1] WHO. Diabetes program. <http://www.who.int/diabetes/en>.
 [2] 刘杨, 刘英. 2 型糖尿病候选基因单核苷酸多态性的研究进展[J]. 中国医学科学院学报, 2006, 28(2): 294-297.
 [3] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议[J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12(3): 156-161.
 [4] Gustincich S, Manfioletti G, Delsal G, et al. A fast method for high-quality genomic DNA extraction from whole human blood [J]. Biotechniques, 1991, 11(3): 298-302.
 [5] 纪立农, 陈陵霞, 韩学尧, 等. Calpain 10 基因多态性与中国人 2 型糖尿病遗传易感性的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2002, 10(1): 7-10.
 [6] 邓梅香, 陈军建, 俞力, 等. 钙蛋白酶 10 基因 Indel-19 与 2 型糖尿病及胰岛素抵抗的关系[J]. 四川医学, 2008, 29(7): 832-834.
 [7] 褚志华, 张君, 袁红玲, 等. Calpain 10 基因与新疆维吾尔族 2 型糖尿病遗传易感性研究[J]. 石河子大学学报, 2009, 27(3): 312-316.
 [8] Horikawa Y, Oda N, Cox NJ, et al. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus[J]. Nat Genet, 2000, 26(2): 163-175.
 [9] Saido TC, Sorimachi H, Suzuki K. Calpain: new perspectives in molecular diversity and physiological-pathological involvement [J]. FASEB J, 1994, 8(11): 814-822.
 [10] Sorimachi H, Ishiura S, Suzuki K. Structure and physiological

function of calpains[J]. Biochem J, 1997, 328(Pt 3): 721-732.
 [11] Carafoli E, Molinari M. Calpain: a protease in search of a function [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1998, 247(2): 193-203.
 [12] 李云春, 霍正浩, 赵巍, 等. Calpain-10 基因多态性与 2 型糖尿病遗传易感性的关联性研究[J]. 临床荟萃, 2005, 20(1): 12-15.
 [13] Hanis CL, Boerwinkle E, Chakraborty R, et al. A genome-wide search for human non-insulin-dependent (type 2) diabetes genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 2 [J]. Nat Genet, 1996, 13(2): 161-166.
 [14] Seshiah V, Balaji V, Balaji MS, et al. Gestational diabetes mellitus manifests in all trimesters of pregnancy [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2007, 77(3): 482-484.
 [15] Cox NJ, Frigge M, Nicolae DL, et al. Loci on chromosome 2 (NIDDM1) and 15 interact to increase susceptibility to diabetes in Mexican Americans [J]. Nat Genet, 1999, 21(2): 213-215.
 [16] Suzuki K, Hata S, Kawabata Y, et al. Structure, Activation, and Biology of Calpain [J]. Diabetes, 2004, 53(Suppl 1): S12-18.
 [17] Tsai HJ, Sun G, Weeks DE, et al. Type 2 diabetes and three calpain-10 gene polymorphisms in Samoans: no evidence of association [J]. Am J Hum Genet, 2001, 69(6): 1236-1244.
 [18] 王丹, 苏本利, 李昌臣, 等. Calpain-10 基因 43 位点单核苷酸多态性与 2 型糖尿病及胰岛素抵抗相关性的研究[J]. 中华糖尿病杂志, 2005, 13(3): 190-191.
 [19] 陈小盼, 宋钦华, 陈志斌, 等. 海南黎族 2 型糖尿病患者 Calpain-10 基因多态性的实验研究[J]. 临床荟萃, 2006, 21(14): 1000-1002.
 [20] 鲍丽雅, 谢渊, 单可人, 等. 钙蛋白酶 10 基因多态性与贵阳地区人群 2 型糖尿病的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(16): 1691-1692.
 [21] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes [J]. Diabetes Care, 2011, 34(Suppl 1): S11-61.
 [22] 孟雪晖, 余天强, 张小方. 2 型糖尿病危险因素病例对照研究 [J]. 疾病控制杂志, 2010, 14(7): 600-602.
 [23] 龙理良, 谭聪, 李风华, 等. 2 型糖尿病危险因素病例对照研究 [J]. 南华大学学报: 医学版, 2010, 38(2): 194-196.
 [24] 娄能俊, 杜书玉, 辛颖, 等. 糖尿病家族史对糖尿病发病及相关危险因素的影响 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2010, 48(2): 4-6.
 [25] 邹宇华, 张弛, 张冬梅, 等. 2 型糖尿病危险因素的非条件 Logistic 回归分析 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2004, 12(1): 12-14.

(收稿日期: 2012-12-28)

(上接第 1650 页)

的, 其比率维持正常。因此, 尿液 κ/λ 值的异常可预示尿液中单克隆轻链增多, 本实验 54 例患者尿液中本-周蛋白全部呈阳性, 但 κ/λ 值的异常并不能用来准确判断患者尿液中是否出现本-周蛋白, 因为有些患者尿液中并不出现单克隆游离轻链, 其 κ 或 (和) λ 浓度增高有可能是结合在单克隆免疫球蛋白重链上的轻链增高所致。因此, 研究认为, 血清蛋白电泳不能作为轻链型单克隆免疫球蛋白血症患者 M 蛋白的筛查实验, 只有利用免疫固定电泳技术检测血清和尿液本-周蛋白, 才能对轻链型 M 蛋白作出准确的判断。

参考文献

[1] 武淑兰, 孙士斌. 浆细胞病: 基础与临床 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2003: 130-133.

[2] 侯健, 孔宪涛, 刘焱, 等. 337 例蛋白血症的血清免疫学特征 [J]. 中华检验医学杂志, 1997, 20: 102-104.
 [3] Dvid FK. Protein electrophoresis in clinical diagnosis [J]. London: Arnold, 2003.
 [4] 杨璐, 徐俊荣, 顾兵, 等. 免疫固定电泳技术对多发性骨髓瘤的分型诊断及预后判断价值 [J]. 检验医学与临床杂志, 2011, 8: 1975-1976.
 [5] 杨志钊, 杨山虹, 郭子文, 等. 本周氏蛋白电泳在 M 蛋白检测中价值的探讨 [J]. 中国热带医学, 2006, 6: 2180-2181.
 [6] Jon R, Jan O. The usefulness of quantifying kappa and lambda light chain [J]. Chin Chem, 1996, 32(5): 899.
 [7] 翟玉华, 张惠玲, 宿莉, 等. 血清免疫球蛋白轻链含量检测对 M 蛋白血症的论断意义 [J]. 临床血液学杂志, 2000, 13(4): 177-178.

(收稿日期: 2012-12-08)