

• 论 著 •

## 葡萄糖激酶基因 3 个标签单核苷酸多态性位点与 2 型糖尿病的相关性研究\*

张秀明<sup>1</sup>, 孙各琴<sup>2</sup>, 罗楚君<sup>2</sup>, 李晶晶<sup>2</sup>, 韩 慧<sup>2</sup>, 陈 琼<sup>2</sup>

(1. 广东省深圳市罗湖医院集团医学检验中心 518000; 2. 中山大学附属中山医院, 广东中山 528403)

**摘要:**目的 探讨葡萄糖激酶(GCK)基因 3 个标签单核苷酸多态性(tagSNPs)位点 rs2971672、rs2268573、rs2300587 与 2 型糖尿病的关系。方法 选取 2013 年 8 月至 2014 年 12 月在中山大学附属中山医院住院的中国南方汉族 2 型糖尿病患者 499 例(2 型糖尿病组),同时选择同期在该院健康体检中心体检的汉族健康人 499 例作为对照组,对 GCK 基因的 3 个 tagSNPs 位点采用改良多重高温连接酶检测反应技术(iMLDR)进行基因分型,应用 Hardy-Weinberg 平衡规律检测标本代表性,采用  $\chi^2$  检验、Logistic 回归分析比较 2 型糖尿病组和对照组基因型和等位基因频率的差异,并在加性、显性和隐性 3 种遗传模型下对各 SNP 位点进行相关性分析。应用 Haploview 软件构建 GCK 基因 3 个 tagSNPs 位点的单体型,分析是否存在连锁不平衡(LD)及不同的 GCK 单体型与 2 型糖尿病易感性的关系。结果 rs2268573、rs2300587 的基因型( $\chi^2=3.361, 2.076$ , 均  $P>0.05$ )和等位基因频率( $\chi^2=0.222, 1.980$ , 均  $P>0.05$ )在 2 型糖尿病组和对照组之间差异均无统计学意义。rs2971672 的基因型( $\chi^2=6.896, P<0.01$ )和等位基因分布( $\chi^2=4.708, P<0.05$ )在 2 型糖尿病组和对照组之间差异有统计学意义。在显性遗传模式下以及在加性遗传模式下,rs2971672 的基因型分布在 2 型糖尿病组和对照组之间的差异有统计学意义(显性遗传模式下  $OR=1.74, 95\%CI: 1.17\sim2.57, P<0.01$ ; 加性遗传模式下  $OR=1.51, 95\%CI: 1.06\sim2.14, P<0.05$ )。GCK 基因 3 个位点中的 rs2971672 和 rs2300587 有一个 LD 域,其中 TC、TA、CA3 种主要单体型,单体型 TA 和 CA 均降低个体患 2 型糖尿病的风险,OR 值分别为 0.81(95%CI: 0.66~1.00,  $P<0.05$ )和 0.78(95%CI: 0.62~0.98,  $P<0.05$ )。结论 在汉族人群中, GCK 基因区域的 rs2971672 位点与糖尿病遗传易感性密切相关,而 rs2268573、rs2300587 位点与糖尿病遗传易感性无明确相关性。rs2971672 和 rs2300587 的 LD 域单体型 TA 和 CA 均降低个体患 2 型糖尿病的风险。

**关键词:** 2 型糖尿病; 基因; 葡萄糖激酶; 多态性, 单核苷酸

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.16.003

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)16-2211-04

### Study on relationship between glucokinase gene 3 tag single nucleotide polymorphism sites and type 2 diabetes\*

ZHANG Xiuming<sup>1</sup>, SUN Gegin<sup>2</sup>, LUO Chujun<sup>2</sup>, LI Jingjing<sup>2</sup>, HAN Hui<sup>2</sup>, CHEN Qiong<sup>2</sup>

(1. Medical Laboratory Center, Luohu Hospital Group, Shenzhen, Guangdong 518000, China;

2. Affiliated Zhongshan Hospital of Sun Yat-sen University, Zhongshan, Guangdong 528403, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the relationships between glucokinase(GCK) gene 3 tag single-nucleotide polymorphisms (tagSNPs) sites rs2971672, rs2268573 and rs2300587 polymorphisms with type 2 diabetes (T2DM). **Methods** A total of 499 southern Han inpatients with T2DM(T2DM group) in our hospital and contemporaneous 499 Han individuals undergoing the physical examination(control group) in the Health and Fitness Protection Center of our hospital from August 2013 to December 2014 were chosen. The GCK gene 3 tagSNPs sites in all subjects were genotyped by adopting the improved multiple ligase detection reaction (iMLDR), and the genotype and allele frequency between the T2DM group and healthy controls were compared by the chi-square test, logistic regression analysis, moreover the tagSNPs sites were performed the correlation analysis under three genetic modes (dominant, recessive and additive). The Haploview software was used to construct the haplotype of GCK gene 3 tagSNPs and the linkage disequilibrium(LD) and relationship between various GCK haplotype and T2DM susceptibility was analyzed. **Results** The differences of rs2268573 and rs2300587 genotypes( $\chi^2=3.361, 2.076, P>0.05$ ) and allele frequency( $\chi^2=0.222, 1.980, P>0.05$ ) between the T2DM group and the control group were not statistically significant. The difference of rs2971672 genotype( $\chi^2=6.896, P<0.01$ ) and allele distribution( $\chi^2=4.708, P<0.05$ ) between the T2DM group and the control group was statistically significant. Under the dominant genetic model and additive genetic model, the genotype distribution of rs2971672 between the T2DM group and the control group was statistically significant( $OR=1.74, 95\%CI: 1.17\sim2.57, P<0.01$ ;  $OR=1.51, 95\%CI: 1.06\sim2.14, P<0.05$ ). Among 3 GCK gene sites, rs2971672 and rs2300587 had the LD domain including 3 main haplotypes of TC, TA and CA3, the TA and CA haplotypes all decreased the risk suffering from T2DM( $OR=0.81, 95\%CI: 0.66\sim1.00, P<0.05$ ;  $OR=0.78, 95\%CI: 0.62\sim0.98, P<0.05$ ). **Conclusion** In Han population, GCK gene rs2971672 site is closely related with T2DM genetic susceptibility, while rs2268573 and rs2300587 sites have no obvious correlation with T2DM susceptibility. Haplotype TA and CA in rs2971672 and rs2300587 LD domain all reduce the individual risk suffering from T2DM.

\* 基金项目: 广东省科技计划基金资助项目(2013B02180012)。

作者简介: 张秀明, 男, 主任技师, 主要从事临床化学检验和实验室管理工作。

**Key words:** type 2 diabetes; gene; glucokinase; polymorphism, single nucleotide

糖尿病是一组由胰岛素分泌不足或新陈代谢紊乱所导致的高血糖病。据估计,2013 年在中国就有 9 800 万糖尿病患者,居世界首位<sup>[1]</sup>。遗传因素在糖尿病的发生和发展中起重要作用。全基因组关联研究(GWAS)是一种通过对大规模人群进行测试、统计,从而发现与疾病表型或相关性状关联的遗传位点的关联研究<sup>[2]</sup>,一般以单核苷酸多态性(SNPs)作为标记物<sup>[3]</sup>。近年来,GWAS 候选基因方法已被广泛用于解释糖尿病的遗传基础<sup>[4]</sup>,并发现了多个与糖尿病相关的基因<sup>[5]</sup>。但是,糖尿病相关的基因数目和特性、潜在的遗传模型以及与环境因素的相互作用还不清楚<sup>[6]</sup>。葡萄糖激酶(GCK)是糖酵解的关键酶,也是通过  $\beta$  细胞维持葡萄糖自身稳定的传感器<sup>[7]</sup>。GCK 基因位于 7 号染色体(7p15.3-p15.1)上,由 12 个外显子组成,编码由 465 个氨基酸组成的蛋白质<sup>[8]</sup>。通过对 GCK 基因的标签单核苷酸多态性(tagSNPs)网上系统分析和文献查阅,与糖尿病相关的 GCK 基因 3 个 tagSNPs 位点 rs2971672、rs2268573、rs2300587 引起了笔者的关注。因此,本研究对 GCK 基因上的这 3 个位点与中国汉族人 2 型糖尿病易感性的关系进行探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 8 月至 2014 年 12 月在中山大学附属中山医院诊治的 2 型糖尿病患者 499 例(2 型糖尿病组),均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准<sup>[9]</sup>,其中男 257 例、女 242 例,年龄 28~93 岁、平均 58.6 岁。另取同期体检健康者 499 例作为对照组,其中男 290 例、女 209 例,年龄 27~86 岁、平均 55.7 岁。本研究已通过医院伦理委员会审核,患者均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 DU800 核酸检测仪、5415D 高速离心机(德国 Eppendorf 公司),DYY-6B 型稳压稳流电泳仪(北京六一仪器厂),UVP 凝胶成像系统(美国 UVP 公司),血液基因组提取试剂盒(Gentra Puregene Blood Kit,美国 Qiagen 公司)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 入选者知情同意后签字,分别抽取静脉血 5 mL,乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,室温放置 15 min,2 000 r/min 离心 10 min,吸取上层血浆,有核细胞层经红细胞裂解液处理后,置-70℃低温冰箱保存备用。

1.3.2 基因组 DNA 提取 采用 Gentra Puregene Blood Kit 基因组提取试剂盒,提取标本外周血白细胞基因组 DNA,DNA 标本经 1%琼脂糖凝胶电泳对其进行完整度检查,核酸检测仪测定浓度,并将标本 DNA 稀释到工作浓度(5~10 ng/L)。

1.3.3 基因检测 SNP 位点的检测使用改良多重高温连接酶检测反应技术(iMLDR),所需 PCR 扩增引物和多重单碱基延伸反应延伸引物(表 1)均由上海天昊生物科技有限公司设计,上海生工生物科技有限公司合成,按要求稀释到指定浓度。由于待测的 SNP 附近有其他高频的 SNP,设计连接引物时因为必须紧挨目的位点,所以必定要覆盖到这些附近的 SNP,因此在设计连接引物时两种碱基都合成,这样才不会因为只设计其中一种而另一种多态的染色体因为和引物存在错配而效率低甚至不出现碱基峰从而导致基因型判读错误。分型实验委托上海天昊生物科技有限公司进行。反应体系(10  $\mu$ L)包含:1 $\times$ GCI buffer,3.0 mmol/L Mg<sup>2+</sup>,0.3 mmol/L dNTP,1 U HotStar Taq polymerase,1  $\mu$ L 标本 DNA 和 1  $\mu$ L 多重 PCR 引

物。PCR 循环程序:95℃ 2 min;94℃ 20 s、65℃ 和-0.5℃/cycle 40 s、72℃ 90 s,共 11 个循环;94℃ 20 s、59℃ 30 s、72℃ 90 s,24 个循环;4℃ 60 min;在 PCR 产物中加入试剂盒中的 Exo I/SAP 酶 1  $\mu$ L,37℃ 温浴 1 h,然后 75℃ 灭活 15 min;取 10 $\times$ 连接缓冲液 2  $\mu$ L、高温连接酶 0.2  $\mu$ L、连接引物混合液 1  $\mu$ L 与纯化后多重 PCR 产物 3  $\mu$ L、ddH<sub>2</sub>O 3.8  $\mu$ L,混匀。连接程序:94℃ 1 min、56℃ 4 min,38 个循环;4℃ 60 min;取 0.5  $\mu$ L 稀释后的连接产物,与 0.5  $\mu$ L Liz500 SIZE STAND-ARD、9  $\mu$ L HiDi 混匀,95℃ 变性 5 min 后上 ABI 3130 XL 测序仪;收集的原始数据用 Gene Mapper 4.1(美国应用生物系统公司)分析并输出结果。

表 1 扩增 SNPs 的引物序列

| 位点        | 引物名称       | 序列(5'-3')                 |
|-----------|------------|---------------------------|
| rs2268573 | rs2268573F | GGTGACATGCCACAATTTGAA     |
|           | rs2268573R | TGCATCTTCCAGCTCTTCGACTACA |
| rs2971672 | rs2971672F | TCCAGGGCTTTTATGGGCTCAG    |
|           | rs2971672R | AACCCACCTTCAAGCCAAAAA     |
| rs2300587 | rs2300587F | ATTGCTGGGGTTGCTCTTGGTA    |
|           | rs2300587R | CCCTGCCTTTCAGGGAACATA     |

1.3.4 相关定义 如果双亲的性状同时在 F1 个体上表现出来,这种显性表现称为共显性,或叫并显性。显性就是表现出来的特征,隐性是没有表现出来但是自身携带。比如 rs2235321(G>A),G 为野生型、A 为突变型。共显性模型假设等位基因 G 和 A 均显性表达,致病基因型为 GA、AA 型;显性模型假定突变型 A 为显性致病基因,致病基因型为 GA、AA 型;隐性模型假定突变型 A 为隐性致病基因,致病基因型为 AA 型;超显性模型假定纯合子不发病而杂合子发病,致病基因型为 GA 型。

1.4 统计学处理 运用 Hardy-Weinberg 平衡规律检测标本代表性;SPSS 17.0 统计软件处理基因型和等位基因频率结果,计数资料各百分率比较用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义;运用 Haploview 软件进行 GCK 的 3 个位点 tag-SNPs 单体型的构建;[http://bioinfo. iconcologia. net/snpstats/ start. htm](http://bioinfo.iconcologia.net/snpstats/start.htm) 在线分析 LD,分析是否存在 LD 及不同的 GCK 单体型与 2 型糖尿病风险的关系。

2 结果

2.1 候选 SNPs 基因型与等位基因频率 采用 iMLDR 多重 SNP 分型试剂盒对 998 份标本的 3 个 SNP 进行分型。经统计发现所有 SNP 位点均符合 Hardy-Weinberg 检验平衡定律,提示所选人群具有较好代表性。通过多变量回归分析,rs2268573、rs2300587 的基因型( $\chi^2=3.361,2.076$ ,均  $P>0.05$ )和等位基因频率( $\chi^2=0.222,1.980$ ,均  $P>0.05$ ) 在 2 型糖尿病组 and 对照组之间差异均无统计学意义,见表 2。rs2971672 的基因型( $\chi^2=6.896,P<0.01$ )和等位基因分布( $\chi^2=4.708,P<0.05$ ) 在 2 型糖尿病组 and 对照组之间差异有统计学意义,提示此位点 SNP 多态性与 2 型糖尿病相关,见表 2。在显性遗传模式下( $OR=1.74,95\%CI:1.17\sim2.57,P<0.01$ )以及在加性遗传模式下( $OR=1.51,95\%CI:1.06\sim2.14,P<0.05$ )rs2971672 的基因型分布在 2 型糖尿病组和对

照组之间差异有统计学意义,见表 3,提示此位点在显性和加性遗传模式下与 2 型糖尿病的易感性相关。

2.2 GCK 单体型的构建及与 2 型糖尿病风险的关系运用 Haploview 软件进行单体型构建。GCK 基因 3 个位点中的 2 个位点组成 LD 域,即 rs2971672 和 rs2300587。GCK 的两个

位点 rs2971672 和 rs2300587 共存在 TC、TA、CA 3 种主要单体型(表 4),其中两种差异有统计学意义( $P<0.05$ ):单体型 TA 和 CA 均降低了个体患 2 型糖尿病的风险,OR 值分别为 0.81(95%CI:0.66~1.00, $P<0.05$ )和 0.78(95%CI:0.62~0.98, $P<0.05$ )。

| 表 2 SNPs 位点基因型及等位基因分布在 2 型糖尿病组与对照组之间的分析 |       |                   |               |          |       |        |                   |               |          |       |
|-----------------------------------------|-------|-------------------|---------------|----------|-------|--------|-------------------|---------------|----------|-------|
| SNP 位点                                  | 基因型分析 |                   |               |          |       | 等位基因分析 |                   |               |          |       |
|                                         | 基因型   | 2 型糖尿病组<br>[n(%)] | 对照组<br>[n(%)] | $\chi^2$ | $P$   | 基因型    | 2 型糖尿病组<br>[n(%)] | 对照组<br>[n(%)] | $\chi^2$ | $P$   |
| rs2268573                               | G/G   | 208(0.4)          | 228(0.5)      | 3.361    | 0.120 | G      | 651(65.2)         | 661(66.2)     | 0.222    | 0.670 |
|                                         | G/T   | 235(0.5)          | 205(0.4)      |          |       | T      | 347(34.8)         | 337(33.8)     |          |       |
|                                         | T/T   | 56(0.1)           | 66(0.1)       |          |       |        |                   |               |          |       |
| rs2300587                               | T/T   | 272(54.5)         | 294(58.9)     | 2.076    | 0.590 | C      | 257(25.8)         | 230(23.0)     | 1.980    | 0.088 |
|                                         | C/T   | 197(39.5)         | 180(36.1)     |          |       | T      | 741(74.2)         | 768(77.0)     |          |       |
|                                         | C/C   | 30(6.0)           | 25(5.0)       |          |       |        |                   |               |          |       |
| rs2971672                               | A/A   | 186(37.3)         | 144(28.9)     | 7.990    | 0.009 | A      | 601(60.2)         | 547(54.8)     | 5.979    | 0.008 |
|                                         | C/A   | 229(45.9)         | 259(51.9)     |          |       | C      | 397(39.8)         | 451(45.2)     |          |       |
|                                         | C/C   | 84(16.8)          | 96(19.2)      |          |       |        |                   |               |          |       |

| 表 3 不同遗传背景下各 SNP 位点分析 |                 |       |                 |       |                 |       |
|-----------------------|-----------------|-------|-----------------|-------|-----------------|-------|
| SNP 位点                | 显性模型            |       | 隐性模型            |       | 加性模型            |       |
|                       | OR(95%CI)       | $P$   | OR(95%CI)       | $P$   | OR(95%CI)       | $P$   |
| rs2268573             | 0.85(0.66~1.09) | 0.200 | 1.21(0.82~1.76) | 0.330 | 0.96(0.80~1.15) | 0.640 |
| rs2300587             | 0.84(0.65~1.07) | 0.160 | 0.82(0.48~1.42) | 0.490 | 0.86(0.70~1.06) | 0.150 |
| rs2971672             | 1.54(1.17~2.04) | 0.002 | 1.12(0.80~1.56) | 0.530 | 1.26(1.04~1.52) | 0.016 |

| 表 4 rs2300587 C/T、rs2971672C/A 位点配对单体型频率比较 |           |              |          |      |           |       |
|--------------------------------------------|-----------|--------------|----------|------|-----------|-------|
| rs2300587                                  | rs2971672 | 2 型糖尿病组频率(%) | 对照组频率(%) | OR 值 | 95%CI     | $P$   |
| T                                          | C         | 0.396 3      | 0.450 3  | 1.00 | —         | —     |
| T                                          | A         | 0.346 2      | 0.319 2  | 0.81 | 0.66~1.00 | 0.045 |
| C                                          | A         | 0.256 0      | 0.228 9  | 0.78 | 0.62~0.98 | 0.035 |

注:—表示无数据。

3 讨 论

近年来,遗传因素在糖尿病发生和发展中的作用备受关注。已有研究表明,钙蛋白酶 10(Calpain-10)基因、KIR6.2 基因、HNF-4 $\alpha$  基因、TCF7L2 基因等与糖尿病的发生和发展相关<sup>[10]</sup>。本研究通过对 GCK 基因的 tagSNPs 网上系统分析和文献查阅,选取 GCK 基因 3 个 tagSNPs 位点 rs2971672、rs2268573、rs2300587,探讨其与中国汉族人 2 型糖尿病风险的关系。本研究在挑选位点时,基于以下两点:(1)在疾病相关基因中,基因编码区、5'非编码区(5'UTR)、3'非编码区(3'UTR)、5'附近的基因(5'near gene)、3'附近的基因(3'near gene)的 SNP 位点,最小等位基因频率(MAF)一般大于 5%,进入美国国家生物技术信息中心(NCBI)的 SNP 数据库网站(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>),输入目的基因,找出 MAF 频率大于 0.05 的多态性位点,这些位点在基因的编码区、5'UTR、3'UTR、5'near gene、3'near gene。同时,注意选择人种,因为不同的人种各 SNP 的频率是不同的。(2)一个基因上有很多个 SNP 位点,并且基因上位点间往往是有关联的,可以用一个位点或多个位点的组合代表另外的位点或单体型,所以可以挑选有代表性的位点来代表基因上其他的位点或人群中存在的常见单体型。在选取 tagSNPs 时主要考虑序列范围

(一般常用基因前 5 kb 和后 2 kb)、SNP 入选频率标准(MAF $\geq$ 0.05)和  $r^2$  标准( $r^2\geq$ 0.8)。

在 dbSNP 数据库中查询得到:rs2971672 位点的 MAF 值 C 在非洲裔美国人和中国南方汉族人群分别占 0.475 和 0.461。有文献报道,非洲裔美国人 2 型糖尿病和 2 型糖尿病伴发终末期肾病患者,GCK 都起着重要作用,但未发现 rs2971672 位点突变与非洲裔美国人 2 型糖尿病和 2 型糖尿病伴发终末期肾病有关<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,GCK 位点 rs2971672 与 2 型糖尿病有关,在对背景、年龄和性别作出调整后,仍与 2 型糖尿病相关。在显性遗传模式和加性遗传模式下,rs2971672 位点的基因型分布在 2 型糖尿病组和对照组之间差异有统计学意义( $P<0.05$ ),提示该位点在显性和加性遗传模式下与 2 型糖尿病的易感性密切相关,可能增加个体患 2 型糖尿病的风险,但与文献<sup>[11]</sup>的研究不符,这可能与种族和地区差异有关。此外,有文献还报道印第安人群 rs2268573 突变与 2 型糖尿病有相关性<sup>[12]</sup>,rs2300587 则与空腹血糖的水平无关<sup>[13]</sup>。本研究发现,GCK 位点 rs2268573 和 rs2300587 等位基因及基因型分布频率与健康人群相比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),与上述研究不完全一致,提示这些基因与糖尿病及糖代谢的关系尚需深入研究。单体型研(下转第 2216 页)

因的结果基本一致。说明老年 ICU 患者感染产 ESBLs 的肺炎克雷伯菌中有 I 类整合子, 这样容易形成多重耐药菌株, 导致老年 ICU 患者感染的整合子阳性菌对 13 种药物耐药率与整合子阴性菌的耐药率相比差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。通过本研究整合子阳性菌株可变区扩增的产物测序结果与 BLAST 比对发现, I 类整合子可变区编码 aadA2、aadA1、aadA16、dfra27 和 arr-3 耐药基因, 说明这些整合子阳性的菌株不仅对三代头孢在内的  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物出现耐药, 对氨基糖苷类和喹诺酮类抗菌药物也会出现耐药, 其原因是在播散过程中整合子的产 ESBLs 菌株存在有  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物所起到的筛选效应<sup>[10]</sup>, 其他耐药基因黏附在其整合子上形成接合性质粒在筛选 ESBLs 基因中发生作用, 促进某些 ESBLs 编码基因位于整合子内部, 形成高耐药基因, 促进 ESBLs 的传播。

综上所述, 应加强对产 ESBLs 的细菌整合子基因检测和耐碳青霉烯类抗菌药物细菌的专项监测, 微生物室及时把监测结果反馈至临床, 这样有利于临床加强医务人员的手卫生管理, 做好环境卫生及物品消毒, 采取消毒隔离措施, 避免耐药菌的交叉传播, 延缓细菌耐药性的出现。

参考文献

[1] 王惠姣, 徐娇君, 陈小平, 等. ICU 患者感染多药耐药肺炎克雷伯菌的耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(6):1235-1237.

[2] 王元元, 张昭勇, 吕军. 下呼吸道感染肺炎克雷伯菌耐药性及产 ESBLs 株危险因素分析[J]. 湖北医药学院学报, 2014, 33(3):248-252.

(上接第 2213 页)

究结果显示, SNP 位点 rs2300587、rs2971672 形成 LD 域, 表达显著关联 ( $P<0.05$ ), 表明在这 2 个 SNP 位点中有基因-基因相互作用。

总之, 本研究初步验证了在汉族人群中, GCK 基因区域的 rs2971672 位点与糖尿病遗传易感性密切相关, 而 rs2268573、rs2300587 位点与糖尿病遗传易感性无明确相关性。rs2300587 和 rs2971672 的 LD 域有基因-基因相互作用。rs2971672 和 rs2300587 LD 域单体型 TA 和 CA 均降低了个体患 2 型糖尿病的风险。这些突变基因的作用机制值得深入研究。

参考文献

[1] 刘子杰, 晋臻, 段勇. HbA1c 常规工作中引入测量不确定度的意义和存在的困难[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(12):884-886.

[2] 朱啸林, 宁光. 2 型糖尿病的全基因组关联研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(12):1094-1096.

[3] Hardy J, Singleton A. Genomewide association studies and human disease[J]. N Engl J Med, 2009, 360:1759-1768.

[4] Sladek R, Rocheleau G, Rung J, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes [J]. Nature, 2007, 445(7130):881-885.

[5] Billings LK, Florez JC. The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS? [J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1212:59-77.

[6] Bao XY, Peng B, Yang MS. Replication study of novel risk variants in six genes with type 2 diabetes and related

[3] 郝家砚, 程邦宁. 产 ESBLs 肺炎克雷伯菌的整合子介导耐药的研究[J]. 国外医药抗生素分册, 2014, 35(1):16-18.

[4] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-second informational supplement: M100-S22[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2012.

[5] 卢赛飞, 张建礼. 415 株肺炎克雷伯菌的临床分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(22):3076-3077.

[6] 张爱勤, 孙红艳. 住院患者肺炎克雷伯菌感染及其耐药性监测[J]. 中国消毒学杂志, 2014, 31(6):642-643.

[7] 胡志军, 潘晓龙, 周东升, 等. 肺炎克雷伯菌感染的临床分布及耐药性监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(12):2865-2867.

[8] Cambray G, Guerout AM, Mazel D. Integrons[J]. Annu Rev Genet, 2010, 44:141-166.

[9] Roy Chowdhury P, Ingold A, Vanegas N, et al. Dissemination of multiple drug resistance genes by class 1 integrons in Klebsiella pneumoniae isolates from four countries: a comparative study [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(7):3140-3149.

[10] 王玉红, 邓敏, 闵晓春. 产 ESBLs 肺炎克雷伯菌临床分布特征及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(21):5213-5214.

(收稿日期:2016-04-03 修回日期:2016-06-07)

quantitative traits in the Han Chinese lean individuals[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(3):2447-2454.

[7] Matschinsky F, Liang Y, Kesavan P, et al. Glucokinase as pancreatic beta cell glucose sensor and diabetes gene[J]. J Clin Invest, 1993, 92(5):2092-2098.

[8] Iynedjian PB. Mammalian glucokinase its gene[J]. Biochem J, 1993, 293(1):1-13.

[9] WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus[S]. Geneva: WHO, 1999:1-59.

[10] 张秀明, 黄宪章, 曾方银, 等. 临床生化检验诊断学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012:866.

[11] Leak TS, Langefeld CD, Keene KL, et al. Chromosome 7p linkage and association study for diabetes related traits and type 2 diabetes in an African-American population enriched for nephropathy[J]. BMC Med Genet, 2010, 11(2):11-22.

[12] Echouffo-Tcheugui JB, Dieffenbach SD, Kengne AP. Added value of novel circulating and genetic biomarkers in type 2 diabetes prediction: A systematic review[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2013, 101(3):255-269.

[13] Jansen RJ, Robinson DP, Stolzenberg-Solomon RZ, et al. Polymorphisms in metabolism/antioxidant genes May mediate the effect of dietary intake on pancreatic cancer risk[J]. Pancreas, 2013, 42(7):1043-1053.

(收稿日期:2016-03-13 修回日期:2016-06-21)