

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2010.00808

中国汉族人群 *ENPP1* 基因 K121Q 多态与 2 型糖尿病的关联及 Meta 分析

王敏¹, 彭婵¹, 屈亚莉², 黄青阳¹

1. 华中师范大学生命科学学院, 遗传调控与整合生物学湖北省重点实验室, 武汉 430079;
2. 武汉医疗救治中心, 武汉 430022

摘要: 多个欧洲白人的 Meta 分析表明核苷酸焦磷酸酶 1(Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1, *ENPP1*) 基因 K121Q 多态与 2 型糖尿病相关联, 但在日本人、韩国人和中国台湾人的研究中没有发现相关性, 而在中国大陆人群中二者的关联研究结果不尽一致。文章调查了湖北地区 539 例 2 型糖尿病患者和 404 名正常人 *ENPP1* 基因 K121Q 多态性。基因型及等位基因频率在病例组和对照组间没有显著差异($P > 0.05$), 但经性别、年龄和体重指数调整后的 Logistic 回归分析揭示 *XQ* 基因型与 2 型糖尿病显著相关($OR=1.5$, 95%*CI*: 1.39~1.62, $P < 0.001$)。对性别进行的亚组分析显示, 女性病例组 *Q* 等位基因和 *XQ* 基因型的频率显著高于对照组(*Q*: 12.4% vs. 6.1%, $P=0.001$; *XQ*: 23.7% vs. 11.7%, $P=0.001$)。结果表明 *ENPP1* 基因 K121Q 多态与湖北汉族人 2 型糖尿病的关联存在性别差异, 在女性中更明显。文章是对中国大陆人群进行的第一个 Meta 分析, 结果显示 *Q* 等位基因增加 2 型糖尿病的发病风险($OR=1.42$, $P=0.042$)。

关键词: *ENPP1* 基因; K121Q; 2 型糖尿病; 多态性; Meta 分析

Association and meta-analysis of *ENPP1* K121Q with type 2 diabetes in Han Chinese

WANG Min¹, PENG Chan¹, QU Ya-Li², HUANG Qing-Yang¹

1. Hubei Key Lab of Genetic Regulation and Integrative Biology, College of Life Sciences, Central China Normal University, Wuhan 430079, China;
2. Wuhan Center of Medical Therapeutics, Wuhan 430022, China

Abstract: Multiple meta-analyses in Europeans showed that *ENPP1* K121Q polymorphism was associated with type 2 diabetes. However, no association in Japanese, Korean, and Chinese in Taiwan, and inconsistent results in mainland Chinese were reported. In this study, the single nucleotide polymorphism K121Q of the *ENPP1* gene was genotyped in 539 type 2 diabetes patients and 404 healthy controls. No difference was observed in the genotypic and allelic frequencies of *ENPP1* K121Q between the cases and the controls. Logistic regression analysis with adjustment of sex, age, and BMI suggested that the *XQ* genotype was significantly associated with the risk of type 2 diabetes ($OR=1.5$, 95%*CI*: 1.39–1.62, $P < 0.001$). Sub-group analysis by gender revealed that the association between *ENPP1* K121Q and type 2 diabetes was observed only in women (*Q*: 12.4% vs. 6.1%, $P=0.001$; *XQ*: 23.7% vs. 11.7%, $P=0.001$). Our results

收稿日期: 2009-11-24; 修回日期: 2009-12-22

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 30340068)资助

作者简介: 王敏(1985-), 女, 硕士研究生, 专业方向: 复杂疾病的遗传学研究。Tel: 027-87752903; E-mail: xiaomin163-111@163.com

通讯作者: 黄青阳(1963-), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 分子遗传流行病学。E-mail: huangqy@mail.ccnu.edu.cn

suggest that the association of *ENPP1* K121Q with type 2 diabetes in Hubei Han Chinese population is more evident in women. The first meta-analysis of 10 Chinese studies indicated that the Q allele increased the risk of type 2 diabetes (OR=1.42, $P=0.042$).

Keywords: *ENPP1* gene; K121Q; type 2 diabetes; polymorphism; Meta-analysis

2 型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)是由遗传因素和环境因素共同作用导致的一类多基因复杂疾病^[1]。胰岛素分泌缺陷和胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)是其发病的两个主要原因。*ENPP1*(核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶-1)是一类典型的跨膜金属酶,属于胞外酶ENPPs多基因家族的一员,能水解磷酸二酯键和焦磷酸键,从而对苏氨酸残基及其他外源性底物产生磷酸化作用^[2]。胰岛素受体由两个 α -亚基和两个 β -亚基组成,有酪氨酸蛋白激酶活性。当胰岛素与受体 α -亚基结合后, β -亚基的酪氨酸蛋白激酶活性部位被激活从而产生其生理效应。*ENPP1*的Q121和K121两个等位基因都可直接作用于胰岛素受体,但突变型Q121比野生型K121更强地抑制胰岛素受体酪氨酸激酶活性,从而抑制胰岛素作用,导致葡萄糖转运信号及其在骨骼肌和脂肪中的利用率减少^[3]。因此,*ENPP1*的121Q等位基因可能通过更紧密地与胰岛素受体结合,抑制胰岛素受体自磷酸化,影响蛋白质间的相互作用,阻碍胰岛素受体下游信号的传递,导致胰岛素抵抗的发生,从而引发T2DM。

*ENPP1*基因位于6q22-23,全长80 kb,含25个外显子和24个内含子。自Pizzuti等^[2]报道*ENPP1*基因外显子4的常见多态K121Q(rs1044498)与胰岛素抵抗和T2DM相关联以来,多个研究小组研究了*ENPP1*基因K121Q多态与T2DM的相关性,但结果不尽一致。对欧洲白人的多个Meta分析表明*ENPP1*基因121Q增加T2DM的患病风险^[4-7]。但日本人、韩国人和台湾人的病例对照研究结果表明,*ENPP1*基因K121Q多态QQ基因型及Q等位基因与T2DM都不存在遗传相关性^[8-10]。中国大陆人群的研究因样本较小,所得到的结果很不一致,山东^[11]、深圳^[12]、大连^[13]以及昆明^[14]地区的研究表明*ENPP1*基因121Q增加T2DM的发病风险,而湖北^[15]、重庆^[16]、上海^[17]、深圳^[18]以及北京^[19]地区的研究结果未发现

二者存在显著相关性。

本研究首先在一个较大的湖北汉族人群中调查了*ENPP1*基因第4外显子K121Q多态与T2DM的关联,然后对所有中国大陆人群K121Q多态与T2DM的关联研究进行Meta分析,以全面评价*ENPP1*基因K121Q多态在中国大陆汉族人群T2DM发病中的作用,为T2DM高危人群的筛查和早期预防提供参考依据。

1 材料和方法

1.1 研究对象

本研究共征集了943名湖北地区汉族人样本。按1997年美国糖尿病协会公布的糖尿病诊断标准^[20]:空腹血糖(Fasting blood glucose, FPG) ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL)及/或餐后2 h血糖(Postprandial blood glucose, PBG) ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL)为糖尿病。FPG <5.6 mmol/L (126 mg/dL)作为正常对照。采用病例对照设计:正常对照组404人,男207人,女197人,平均年龄 61.10 ± 12.67 岁;2型糖尿病组539人,男273人,女266人,平均年龄 55.46 ± 12.79 岁。调查和取样均征得受试者本人同意并签署了知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 生理指标测定及DNA提取

测量身高、体重、腰围、臀围、血压、静脉空腹血糖及胰岛素、总胆固醇(CHDL)、甘油三酯、高密度和低密度脂蛋白(HDL和LDL)、尿微量白蛋白、尿酸、肌酐、肝胆B超及心电图等生理生化指标。并计算体重指数(BMI)[BMI=体重(kg)/身高²(m²)]和腰臀比(WHR)[WHR=腰围(cm)/臀围(cm)]。抽取研究对象空腹静脉血3 mL,加入抗凝剂ACD,于-20℃保存。采用酚-氯仿法提取血液基因组DNA,用紫外分光光度计进行DNA浓度测定并标化至50 ng/ μ L,置于-80℃保存备用。

1.2.2 基因分型

采用 PCR-RFLP 方法分析 *ENPP1* 基因第 4 外显子单核苷酸多态 K121Q(rs1044498)。参照文献[2]设计一对引物 (由上海生物工程技术服务公司合成), 上游引物为: 5'-CTGTGTTCACTTTGGACATGTTG-3'; 下游引物为: 5'-GACGTTGGAAGATACCAGGTTG-3'。PCR 扩增体系为: 10×缓冲液 2.5 μL, dNTP (10 mmol/L) 0.5 μL, *Taq* DNA 聚合酶 1 U, 引物 (10 μmol/L) 各 0.5 μL, DNA 模板 100 ng, 加 ddH₂O 补足至 25 μL。PCR 扩增条件: 94 预变性 5 min; 94 变性 45 s, 58 复性 45 s, 72 延伸 50 s, 共 35 个循环; 最后再 72 延伸 5 min。PCR 产物经 1.2% 琼脂糖凝胶电泳及溴化乙锭染色检测扩增结果。

扩增产物的 DNA 片段长度为 238 bp, 用限制性内切酶 *Ava* 酶切, 37 消化过夜, 酶切片段经 2% 琼脂糖凝胶电泳、溴化乙锭染色后, 用 Bio-Rad 凝胶成像系统拍照并判断基因型。

1.2.3 统计学分析

采用 SPSS11.5 统计软件对样本进行数据分析, 基因型和等位基因频率采用直接计数法进行统计, 以 Hard-Weinberg 平衡(HWE)检验确认研究样本的群体代表性。关联分析用 χ^2 检验和 Logistic 回归, 调整因素包括性别、年龄和 BMI, 以 $P < 0.05$ 为差异具

有统计学意义。

1.2.4 Meta 分析

借助电子检索, 同时查找期刊、学术会议论文汇编等资料, 检索有关 *ENPP1* K121Q 多态性与中国大陆人群 2 型糖尿病相关的中英文文献。以“*ENPP1/PCI*”和“type 2 diabetes mellitus 或 T2DM”为检索词在 PubMed 和 Springer 数据库中检索, 以“*ENPP1/PCI*”和“2 型糖尿病”为关键词在中国学术期刊全文数据库(含硕博学位论文数据库)、万方数据库、维普数据库中检索, 并对所选出文献的参考文献进行查阅。分别对所筛选出的文献进行数据提取、汇总, 摘录的内容包括作者、发表时间、研究对象的地区、性别比例、年龄、BMI、病例组和对照组的基因型分布及等位基因频率。运用 Stata10.0 统计软件进行数据分析。

2 结果与分析

2.1 2 型糖尿病组和对照组的临床特征

对所有样本临床特征进行两组独立样本 *t* 检验分析, 2 型糖尿病组性别构成、臀围、CHDL、LDL、尿酸和肌酐与对照组相匹配, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 2 型糖尿病组身高、体重、腰围、收缩压、舒张压、空腹血糖、空腹胰岛素、甘油三酯、尿微量白蛋白、BMI 和 WHR 显著高于对照组 ($P < 0.05$) (表 1)。

表 1 所有研究对象的临床特征

一般临床特征	对照组(n=404)	病例组(n=539)	P 值
性别(M/F)	207/197	273/266	0.91
年龄(岁)	61.10±12.67	55.46±12.79	< 0.001
身高(cm)	158.86±9.09	160.91±9.41	0.001
体重(kg)	56.78±11.05	63.53±11.88	< 0.001
腰围(cm)	75.77±13.44	80.56±18.03	< 0.001
臀围(cm)	88.89±13.22	90.54±18.62	0.12
收缩压(mmHg)	129.12±31.04	134.98±23.96	0.002
舒张压(mmHg)	79.90±18.23	83.70±14.41	0.001
空腹血糖(mmol/L)	5.29±1.16	10.36±4.07	< 0.001
空腹胰岛素(mmol/L)	6.59±5.74	12.20±12.11	< 0.001
甘油三酯(mmol/L)	1.22±0.61	2.30±2.00	< 0.001
CHDL(mmol/L)	7.45±28.48	5.54±1.20	0.35
HDL(mmol/L)	1.69±0.43	1.52±0.51	0.001
LDL(mmol/L)	2.36±3.45	2.84±2.88	0.15
尿微量白蛋白(mg/L)	9.83±8.06	14.83±21.00	0.004
尿酸(umol/L)	272.57±81.89	264.08±98.47	0.39
肌酐(umol/L)	82.64±16.58	82.90±23.41	0.91
BMI(kg/m ²)	22.07±4.26	24.19±4.39	< 0.001
WHR	0.85±0.08	0.89±0.15	< 0.001

2.2 基因型鉴定

ENPP1 基因 K121Q 位点 PCR 扩增产物为 238 bp, 经限制性内切酶 *Ava* 酶切后基因型分别为: *KK* 纯合子, 为 238 bp 一条带; *QQ* 纯合子, 为 148 bp 和 90 bp 两条带; *KQ* 杂合子, 为 238 bp、148 bp 和 90 bp 3 条带(图 1)。

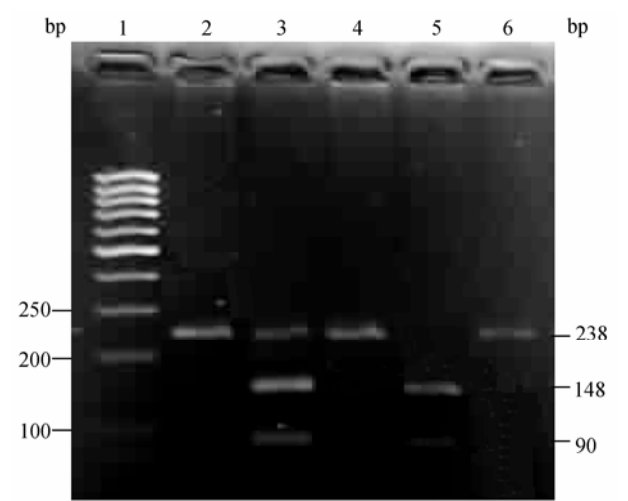


图 1 *ENPP1* 基因 K121Q 多态酶切图谱
1: Diamond™ 2500 bp DNA 标记; 2、4、6: *KK* 基因型; 3: *KQ* 基因型; 5: *QQ* 基因型。

2.3 2 型糖尿病组和对照组基因型及等位基因频率比较

经 HWE 检验, *ENPP1* 基因 K121Q 多态基因型及等位基因频率在病例组和对照组中均达到遗传平衡, 具有群体代表性。由于 *QQ* 基因型样本个数少,

因此将 *KQ* 基因型和 *QQ* 基因型合并为 *XQ* 表示。通过 χ^2 检验, 结果显示 *ENPP1* 基因 K121Q 位点基因型频率在病例组和对照组间差异无显著性($P>0.05$), 等位基因频率的分布在两组间差异亦无显著性($P>0.05$)(表 2)。

2.4 单因素Logistic回归分析

在所有样本中, 单因素 Logistic 回归分析显示 *ENPP1* K121Q 多态基因型 *XQ* 与 2 型糖尿病不相关 ($OR=1.36, P=0.07$)。但经性别、年龄和 BMI 多因素调整后, 关联变得显著($OR=1.5, 95\%CI: 1.39\sim1.62, P<0.001$)(表 3)。

2.5 不同性别的亚组分析

所有样本按性别进行亚组分析, 在男性人群中, 病例组和对照组间基因型和等位基因频率皆无显著性差异; 在女性人群中, 病例组 *XQ* 基因型和 *Q* 等位基因频率显著高于对照组 (*XQ*: 23.7% vs. 11.7%, $P=0.001$; *Q*: 12.4% vs. 6.1%, $P=0.001$) (表 4), 表明 *ENPP1* 基因 K121Q 多态与湖北汉族人群 2 型糖尿病的关联存在性别差异, 在女性中关联更明显。

2.6 不同BMI的亚组分析

按体重指数 $BMI<23\text{ kg/m}^2$ 、 $23\text{ kg/m}^2\leq BMI<25\text{ kg/m}^2$ 和 $BMI\geq 25\text{ kg/m}^2$ 将所有样本分为 3 个亚组, 病例组和对照组间基因型和等位基因频率皆无统计学差异($P>0.05$)(表 5), 仅 $23\text{ kg/m}^2\leq BMI<25\text{ kg/m}^2$ 组有一个弱的相关趋势(基因型: $P=0.07$; 等位基因: $P=0.06$)。

表 2 中国湖北汉族人 *ENPP1* 基因 K121Q 多态基因型和等位基因频率分布

组别	基因型频率(%)		等位基因频率(%)	
	<i>KK</i>	<i>XQ</i>	<i>K</i>	<i>Q</i>
对照组(n=404)	340 (84.2)	64 (15.8)	741 (91.7)	67 (8.3)
病例组(n=539)	429 (79.6)	110 (20.4)	964 (89.4)	114 (10.6)
		$\chi^2=3.186, P=0.074$		
		$OR=1.36\ (95\%CI: 0.97\sim1.91)$		
			$\chi^2=2.775, P=0.096$	
			$OR=1.275\ (95\%CI: 0.96\sim1.70)$	

表 3 *ENPP1* 基因 K121Q 多态与 2 型糖尿病的单因素 Logistic 回归分析

基因型	组别		未调整			调整后		
	病例组	对照组	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
<i>KK</i>	429	340	1.00	—	—	1.00	—	—
<i>XQ</i>	110	64	1.36	0.97~1.91	0.074	1.50	1.39~1.62	<0.001

注: 调整因素包括性别、年龄和 BMI。

表 4 按性别分组 K121Q 多态的分布

亚组	组别	基因型频率(%)		等位基因频率(%)	
		KK	XQ	K	Q
男性(M)	对照组	166 (80.2)	41 (19.8)	371 (89.6)	43 (10.4)
	病例组	226 (82.8)	47 (17.2)	498 (91.2)	48 (8.8)
		$\chi^2=0.53, P=0.47$ OR=0.87 (95%CI: 0.6~1.27)		$\chi^2=0.7, P=0.4$ OR=0.85 (95%CI: 0.57~1.25)	
女性(F)	对照组	174 (88.3)	23 (11.7)	370 (93.9)	24 (6.1)
	病例组	203 (76.3)	63 (23.7)	466 (87.6)	66 (12.4)
		$\chi^2=10.79, P=0.001$ OR=2.03 (95%CI: 1.306~3.151)		$\chi^2=10.29, P=0.001$ OR=2.04 (95%CI: 1.30~3.19)	

表 5 按 BMI 分组 K121Q 多态的分布

亚组	组别	基因型频率(%)		等位基因频率(%)	
		KK	XQ	K	Q
BMI<23	对照组	193 (81.1)	45 (18.9)	428 (89.9)	48 (10.1)
	病例组	152 (79.2)	40 (20.8)	343 (89.3)	41 (10.7)
		$\chi^2=0.25, P=0.62$ OR=1.1 (95%CI: 0.75~1.61)		$\chi^2=0.08, P=0.78$ OR=1.06 (95%CI: 0.71~1.57)	
23 BMI<25	对照组	65 (92.9)	5 (7.1)	135 (96.4)	5 (3.6)
	病例组	98 (83.8)	19 (16.2)	214 (91.5)	20 (8.5)
		$\chi^2=3.24, P=0.07$ OR=2.27 (95%CI: 0.89~5.82)		$\chi^2=3.48, P=0.06$ OR=2.39 (95%CI: 0.92~6.23)	
BMI 25	对照组	74 (85.1)	13 (14.9)	161 (92.5)	13 (7.5)
	病例组	173 (77.6)	50 (22.4)	394 (88.3)	52 (11.7)
		$\chi^2=2.16, P=0.14$ OR=1.5 (95%CI: 0.86~2.62)		$\chi^2=2.34, P=0.13$ OR=1.56 (95%CI: 0.87~2.79)	

2.7 ENPP1 基因K121Q多态与中国大陆人群 2 型糖尿病的Meta分析

通过检索, 9 篇相关文献入选, 再加上本研究, 共 10 个研究用于 Meta 分析(表 6)。异质性检验不具统计学意义($\chi^2=15.92, P=0.068$), 因此合并效应量 OR 采用固定效应模型, 图 2 是各研究的森林图, 合并的 OR 值及 95%CI 位于森林图中线的右侧, 表明 ENPP1 基因 K121Q 多态位点 Q 等位基因频率在病例组与对照组中的分布差异显著($Z=2.04, P=0.042$)。

3 讨论

本研究采用病例-对照设计分析了湖北地区 539 例 2 型糖尿病患者和 404 名正常人 ENPP1 基因 K121Q 多态性, 研究结果显示 ENPP1 基因 K121Q 位点基因型及等位基因频率在病例组和对照组间差异不显著($XQ: P=0.074; Q: P=0.096$), 但经性别、年龄和 BMI 调整后的 Logistic 回归分析揭示 XQ 基因型与 2 型糖尿病显著相关($OR=1.5, P<0.001$)。对性别进行的亚组分析显示, 女性人群病例组 XQ 基因型和 Q 等位基因频率显著高于对照组($XQ: 23.7\%$

vs. 11.7%, $P=0.001$; $Q: 12.4\%$ vs. 6.1%, $P=0.001$), 而男性人群中相关不显著, 表明 ENPP1 基因 K121Q 多态与性别存在互作, 与女性 2 型糖尿病的发生关联更明显。对中国大陆人群进行的 Meta 分析显示, 121Q 等位基因增加 2 型糖尿病的患病风险($OR=1.42, P=0.042$)。

2 型糖尿病是一种具有明显遗传倾向并存在显著遗传异质性的复杂疾病, 有关 2 型糖尿病与 ENPP1 基因 K121Q 多态的关联, 不同地区、不同种族的研究结果不尽一致。自 1999 年 Pizzuti 等^[2]首次在意大利西西里岛人中发现 ENPP1 K121Q 与胰岛素抵抗显著相关以来, 各研究小组先后在多米尼加人^[21]、南亚和高加索人^[22]、法国和澳洲人^[23]、塞尔维亚人^[24]、突尼斯人^[25]中发现该多态与 2 型糖尿病相关。经性别、年龄和 BMI 多因素调整后, 在美国白人和意大利人^[5]、非西班牙裔白人、美国黑人和西班牙人 3 个种群^[26]中该多态也与 2 型糖尿病相关。但在斯堪的纳维亚人^[27]、加拿大人^[28]、台湾人^[10]、日本人^[8]、英国白人^[7]、摩洛哥人^[29]、阿拉伯人^[30]中, 并未发现 ENPP1 基因 K121Q 多态与 2 型糖尿病相关。最

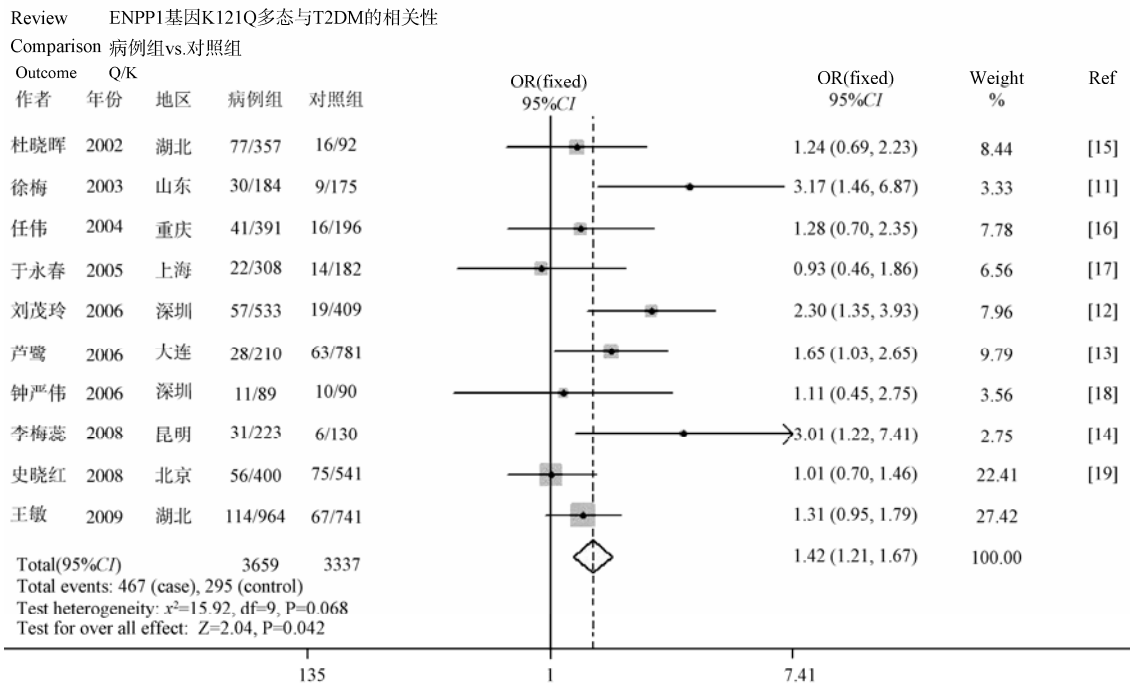


图 2 *ENPP1* 基因 K121Q 多态与中国大陆人群 2 型糖尿病的 Meta 分析

近进行的多个Meta分析皆表明*ENPP1* 基因K121Q多态在白人中与 2 型糖尿病显著相关^[4~7]。

在亚洲人群中,中国台湾人的研究结果显示*ENPP1* 基因 K121Q 多态与 2 型糖尿病不相关($P=0.617$)^[10],在日本人中,*ENPP1* 基因K121Q多态基因型QQ及等位基因Q都与 2 型糖尿病不存在相关性(QQ: $P=0.95$; Q: $P=0.83$)^[8],在韩国人中,也未发现*ENPP1*K121Q多态与 2 型糖尿病相关(XQ: $P=0.44$; Q: $P=0.62$)^[9]。在中国大陆,湖北^[11]、重庆^[13]、上海^[14]、深圳^[12]和北京^[19]地区的研究表明该多态与 2 型糖尿病无关,而山东^[12]、深圳^[15]、大连^[16]和昆明^[18]地区的研究则显示二者相关。但这些研究的样本较小(<540),我们的样本($n=943$)是迄今中国大陆人群这个位点关联研究中最大的。因此我们对中国大陆所有研究进行了Meta分析,结果表明*ENPP1* 基因 K121Q 多态XQ基因型及Q等位基因都可增加 2 型糖尿病的患病风险(XQ: OR=1.49, 95%CI: 1.25~1.78, $P<0.01$; Q: OR=1.42, 95%CI: 1.21~1.87, $P=0.042$)。对所有亚洲人的Meta分析获得了类似的结果(XQ: OR=1.3, 95%CI: 1.07~1.58, $P=0.008$; Q: OR=1.26, 95%CI: 1.06~1.50, $P=0.009$)。因此Meta分析也支持*ENPP1* 基因K121Q多态在亚洲人 2 型糖尿病发病中

的作用。值得注意的是, Q等位基因频率在非裔美国人(AER: African-American)、欧洲人(EUR: European)、日本人(JPN: Japanese)以及中国汉族人(CHN: Han Chinese)中有很大差异: AER: 77.3%; EUR: 16.7%; JPN: 10.5%; CHN: 4.2%^[8],在白人中的频率明显高于亚洲人, Q等位基因频率在不同群体的差异至少可以部分解释观察到的差异关联结果。

本研究结果显示*ENPP1* 基因K121Q多态与 2 型糖尿病相关不显著,但经性别、年龄和BMI调整后变得显著,在性别亚组分析中,*ENPP1* 基因K121Q多态与 2 型糖尿病的关联在女性中更明显,在BMI的亚组分析中, 23 kg/m^2 BMI $<25 \text{ kg/m}^2$ 组有一个弱的相关趋势。值得注意的是,在丹麦白人*ENPP1* 基因K121Q多态与 2 型糖尿病及相关代谢性状无关,但在BMI $>25 \text{ kg/m}^2$ 的亚群中K121Q多态与 2 型糖尿病显著相关(OR=1.63, $P=0.015$)^[6]。对 7109 名欧洲非肥胖人群的研究显示该多态与 2 型糖尿病无关,但在肥胖人群中该多态与 2 型糖尿病相关(OR=1.3, $P=0.003$)^[31]。在波兰人中此变异也与 2 型糖尿病无关,但在肥胖人群中该变异与 2 型糖尿病显著相关^[32]。因此我们的结果和先前的研究都表明*ENPP1* 基因 K121Q 多态与性别和BMI可能存在一定的交互,需

要用更大的样本在多个群体中进一步加以验证。我们对中国大陆人群进行的第一个 Meta 分析支持 ENPP1 基因 K121Q 多态在大陆汉人 2 型糖尿病发病中的作用, 121Q 等位基因增加 2 型糖尿病的患病风险。

参考文献(References):

- [1] 黄青阳, 程孟荣, 姬森林. 2 型糖尿病易感基因的连锁和关联研究. 遗传学报, 2006, 33(7): 573–589.
- [2] Pizzuti A, Frittitta L, Argiolas A, Baratta R, Goldfine ID, Bozzali M, Ercolino T, Scarlato G, Iacoviello L, Vigneri R, Tassi V, Trischitta V. A polymorphism (K121Q) of the human glycoprotein PC-1 gene coding region is strongly associated with insulin resistance. *Diabetes*, 1999, 48(9): 1881–1884. [\[DOI\]](#)
- [3] Costanzo BV, Trischitta V, Di Paola R, Spampinato D, Pizzuti A, Vigneri R, Frittitta L. The Q allele variant (GLN121) of membrane glycoprotein PC-1 interacts with the insulin receptor and inhibits insulin signaling more effectively than the common K allele variant (LYS121). *Diabetes*, 2001, 50(4): 831–836. [\[DOI\]](#)
- [4] McAteer JB, Prudente S, Bacci S, Lyon HN, Hirschhorn JN, Trischitta V, Florez JC; ENPP1 Consortium. The ENPP1 K121Q polymorphism is associated with type 2 diabetes in European populations: evidence from an updated meta-analysis in 42,042 subjects. *Diabetes*, 2008, 57(4): 1125–1130. [\[DOI\]](#)
- [5] Bacci S, Ludovico O, Prudente S, Zhang YY, Di Paola R, Mangiacotti D, Rauseo A, Nolan D, Duffy J, Fini G, Salvemini L, Amico C, Vigna C, Pellegrini F, Menzaghi C, Doria A, Trischitta V. The K121Q polymorphism of the ENPP1/PC-1 gene is associated with insulin resistance/atherogenic phenotypes, including earlier onset of type 2 diabetes and myocardial infarction. *Diabetes*, 2005, 54(10): 3021–3025. [\[DOI\]](#)
- [6] Grarup N, Urhammer SA, Ek J, Albrechtsen A, Glümer C, Borch-Johnsen K, Jørgensen T, Hansen T, Pedersen O. Studies of the relationship between the ENPP1 K121Q polymorphism and type 2 diabetes, insulin resistance and obesity in 7,333 Danish white subjects. *Diabetologia*, 2006, 49(9): 2097–2104. [\[DOI\]](#)
- [7] Weedon MN, Shields B, Hitman G, Walker M, McCarthy MI, Hattersley AT, Frayling TM. No evidence of association of ENPP1 variants with type 2 diabetes or obesity in a study of 8,089 U.K. Caucasians. *Diabetes*, 2006, 55(11): 3175–3179. [\[DOI\]](#)
- [8] Keshavarz P, Inoue H, Sakamoto Y, Kunika K, Tanahashi T, Nakamura N, Yoshikawa T, Yasui N, Shiota H, Itakura M. No evidence for association of the ENPP1 (PC-1) K121Q variant with risk of type 2 diabetes in a Japanese population. *J Hum Genet*, 2006, 51(6): 559–566. [\[DOI\]](#)
- [9] Seo HJ, Kim SG, Kwon OJ. The K121Q polymorphism in ENPP1 (PC-1) is not associated with type 2 diabetes or obesity in Korean male workers. *J Korean Med Sci*, 2008, 23(3): 459–464. [\[DOI\]](#)
- [10] Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai JC, Huang HF, Shin SJ, Lee YJ. ENPP1 K121Q polymorphism is not related to type 2 diabetes mellitus, features of metabolic syndrome, and diabetic cardiovascular complications in a Chinese population. *Rev Diabet Stud*, 2006, 3(1): 21–30. [\[DOI\]](#)
- [11] 徐梅, 王德全, 许玲, 唐宽晓, 司元国. 膜糖蛋白 PC-1 基因 K121Q 多态性与 2 型糖尿病相关性. 中华内分泌代谢杂志, 2003, 19(5): 390–391.
- [12] 刘茂玲. 2 型糖尿病易感基因、环境危险因素及其交互作用研究[学位论文]. 华中科技大学, 2006, 1–118.
- [13] 芦鹭. PC-1 基因 K121Q 多态性与 2 型糖尿病及肥胖相关性的研究[学位论文]. 大连医科大学, 2006, 1–37.
- [14] 李梅蕊, 吴于滨, 刘华, 王玉明, 冯霞, 宋滇平. PC-1 基因多态性与 2 型糖尿病及糖尿病肾病的相关性研究. 昆明医学院学报, 2008, 1: 27–31.
- [15] 杜晓晖. 膜糖蛋白 PC-1 基因多态性与 2 型糖尿病及胰岛素抵抗关系的研究[学位论文]. 武汉大学, 2002, 1–41.
- [16] 任伟, 张素华, 吴静, 倪银星, 李全民. 2 型糖尿病家系膜糖蛋白 PC-1 基因多态性的研究. 中华糖尿病杂志, 2004, 12(4): 246–249.
- [17] 于永春, 李智, 李晶华, 滕小洪, 汪纯, 赵敏. PC-1 基因 K121Q 变异与 2 型糖尿病的关系. 检验医学, 2005, 20(4): 313–316.
- [18] 钟严伟, 高玲, 吴少庭, 耿艺介, 余英祥. PC-1 基因 K121Q 多态性与 2 型糖尿病相关性研究. 中国热带医学, 2006, 6(12): 2113–2114.
- [19] 史晓红, 杨泽, 孙亮, 王沥, 金锋. 浆细胞膜糖蛋白基因 K121Q 变异与老年人 2 型糖尿病的关联研究. 中国老年保健医学, 2008, 6(5): 3–6.
- [20] 许曼音主编. 糖尿病学. 上海: 上海科学技术出版社. 2003, 17.
- [21] Hamaguchi K, Terao H, Kusuda Y, Yamashita T, Hazoury Bahles JA, Cruz LL M, Brugal V LI, Jongchong W B, Yoshimatsu H, Sakata T. The PC-1 Q121 allele is exceptionally prevalent in the Dominican Republic and is associated with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(3): 1359–1364. [\[DOI\]](#)
- [22] Abate N, Chandalia M, Satija P, Adams-Huet B, Grundy SM, Sandeep S, Radha V, Deepa R, Mohan V. ENPP1/PC-1

- K121Q polymorphism and genetic susceptibility to type 2 diabetes. *Diabetes*, 2005, 54(4): 1207–1013. [\[DOI\]](#)
- [23] Meyre D, Bouatia-Naji N, Tounian A, Samson C, Lecoeur C, Vatin V, Ghoussaini M, Wachter C, Hercberg S, Charpentier G, Patsch W, Pattou F, Charles MA, Tounian P, Clément K, Jouret B, Weill J, Maddux BA, Goldfine ID, Walley A, Boutin P, Dina C, Froguel P. Variants of ENPP1 are associated with childhood and adult obesity and increase the risk of glucose intolerance and type 2 diabetes. *Nat Genet*, 2005, 37(8): 863–867. [\[DOI\]](#)
- [24] Tasic I, Milojkovic M, Sunder-Plassmann R, Lazarevic G, Tasic NM, Stefanovic V. The association of PC-1 (ENPP1) K121Q polymorphism with metabolic syndrome in patients with coronary heart disease. *Clin Chim Acta*, 2007, 377(1–2): 237–242. [\[DOI\]](#)
- [25] Bouhaha R, Meyre D, Kamoun HA, Ennafaa H, Vaillant E, Sassi R, Baroudi T, Vatin V, Froguel P, Elgaaid A, Vaxillaire M. Effect of ENPP1/PC-1-K121Q and PPARgamma-Pro 12Ala polymorphisms on the genetic susceptibility to T2D in the Tunisian population. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 81(3): 278–283. [\[DOI\]](#)
- [26] Chandalia M, Grundy SM, Adams-Huet B, Abate N. Ethnic differences in the frequency of ENPP1/PC1 121Q genetic variant in the Dallas Heart Study cohort. *J Diabetes Complicat*, 2007, 21(3): 143–148. [\[DOI\]](#)
- [27] Gu HF, Almgren P, Lindholm E, Frittitta L, Pizzuti A, Trischitta V, Groop LC. Association between the human glycoprotein PC-1 gene and elevated glucose and insulin levels in a paired-sibling analysis. *Diabetes*, 2000, 49(9): 1601–1603. [\[DOI\]](#)
- [28] Hegele RA, Harris SB, Zinman B, Hanley AJ, Cao H. Absence of association of type 2 diabetes with CAPN10 and PC-1 polymorphisms in Oji-Cree. *Diabetes Care*, 2001, 24(8): 1498–1499. [\[DOI\]](#)
- [29] El Achhab Y, Meyre D, Bouatia-Naji N, Berraho M, Deweirder M, Vatin V, Delplanque J, Serhier Z, Lyoussi B, Nejari C, Froguel P, Chikri M. Association of the ENPP1 K121Q polymorphism with type 2 diabetes and obesity in the Moroccan population. *Diabetes Metab*, 2009, 35(1): 37–42. [\[DOI\]](#)
- [30] Ezzidi I, Mtiraoui N, Cauchi S, Vaillant E, Dechaume A, Chaieb M, Kacem M, Almawi WY, Froguel P, Mahjoub T, Vaxillaire M. Contribution of type 2 diabetes associated loci in the Arabic population from Tunisia: a case-control study. *BMC Med Genet*, 2009, 10:33. [\[DOI\]](#)
- [31] Cauchi S, Nead KT, Choquet H, Horber F, Potoczna N, Balkau B, Marre M, Charpentier G, Froguel P, Meyre D. The genetic susceptibility to type 2 diabetes may be modulated by obesity status: implications for association studies. *BMC Med Genet*, 2008, 9:45. [\[DOI\]](#)
- [32] Bochenski J, Placha G, Wanik K, Malecki M, Sieradzki J, Warram JH, Krolewski AS. New polymorphism of ENPP1 (PC-1) is associated with increased risk of type 2 diabetes among obese individuals. *Diabetes*, 2006, 55(9): 2626–2630. [\[DOI\]](#)

• 遗传咨询 •

遗传性多发性软骨瘤可以产前诊断吗？

答：遗传性多发性软骨瘤，也称多发性外生骨疣、干骺续连症或遗传性变形性软骨发育异常，是一种先天性骨骼发育异常，表现为有许多软骨外生骨疣生成于长骨干骺处。本病为常染色体显性遗传，分为三型，致病基因命名为 exostosin-1, exostosin-2 和 exostosin-3，分别定位于 8 号染色体、11 号染色体和 9 号染色体。此外混合性软骨瘤病和 Langer-Giedion 综合征等疾病也会表现为多发性骨疣，应注意鉴别。基因诊断可以对该病进行早期诊断。如果发病部位出现变形，压迫重要组织，生长过快或怀疑恶变，应手术切除。

(中国科学院遗传与发育生物学研究所 张喆, 李巍)