

• 临床检验研究论著 •

中国人群脂联素基因+276G/T 位点多态性与 T2DM 易感性的 Meta 分析

韦传东[#], 李 艳[△], 郑红云, 孙开胜
(武汉大学人民医院检验科 430060)

摘要:目的 探讨中国人群脂联素基因+276G/T 位点多态性与 2 型糖尿病(T2DM)的相关性。方法 检索 2011 年 8 月前中国知网、维普中文科技期刊全文数据库、中国万方数据库、中国学位论文全文数据库和中国重要会议论文全文数据库及 Medline、Cochrane Library、Embase、Springer、Ovid 等数据库,收集有关中国人群脂联素基因+276G/T 位点多态性与 T2DM 相关性研究的文献;评价纳入研究质量,提取有效数据,采用 Review Manager 5.0 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 11 项研究中国人群脂联素基因+276G/T 位点多态性与 T2DM 相关性的病例对照研究;T2DM 患者 1 697 例,健康对照者 1 341 例。Meta 分析结果显示,脂联素基因+276G/T 位点 G/T 多态性与 T2DM 的相关性中 T 等位基因与 G 等位基因($OR=0.83, 95\% CI$ 为 0.65~1.05, $P=0.12$)、基因型(GT+TT)与 GG($OR=0.82, 95\% CI$ 为 0.60~1.12, $P=0.20$)、基因型 GT 与 GG($OR=0.93, 95\% CI$ 为 0.63~1.38, $P=0.72$)、基因型 TT 与 GG($OR=0.81, 95\% CI$ 为 0.46~1.42, $P=0.46$)比较,差异均无统计学意义。结论 中国人群脂联素基因+276G/T 位点多态性可能与 T2DM 易感性无关。

关键词:脂联素; 基因; 糖尿病, 2 型; Meta 分析; 中国; 人口

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.10.010

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)10-1172-03

A Meta analysis on the correlation between adiponectin gene +276G/T site polymorphisms and susceptibility of type 2 diabetes mellitus in Chinese population

Wei Chuandong[#], Li Yan[△], Zheng Hongyun, Sun Kaisheng

(Department of Clinical Laboratory, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

Abstract: **Objective** To investigate the association between the polymorphism of adiponectin gene+276G/T site and type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Chinese population. **Methods** Literatures, related with correlation research on adiponectin gene polymorphism +276G/T site and T2DM in Chinese population, were retrieved in databases including CNKI, VIP, Wanfang Database, CDDb, CPFD, Medline, Cochrane Library, Embase, Springer and Ovid before August 2011. The quality of enrolled researches was evaluated and valid data were extracted. Meta analysis was performed by using Review Manager 5.0 software. **Results** Eleven case-control researches on correlation between adiponectin gene +276G/T site polymorphism and T2DM in Chinese population were enrolled, involving 1 697 patients with T2DM and 1 341 controls. Meta analysis indicated that, according to the correlation with T2 DM, there was no statistical difference between T allele and G allele($OR=0.83, 95\% CI$ for 0.65—1.05, $P=0.12$), genotype of (GT+TT) and GG($OR=0.82, 95\% CI$ for 0.60—1.12, $P=0.20$), genotype of GT and GG($OR=0.93, 95\% CI$ for 0.63—1.38, $P=0.72$), and genotype of TT and GG($OR=0.81, 95\% CI$ for 0.46—1.42, $P=0.46$). **Conclusion** Adiponectin gene+276G/T site polymorphism might be not associated with T2DM in Chinese population.

Key words: adiponectin; genes; diabetes mellitus, type 2; meta-analysis; china; population

流行病学调查研究结果显示,脂联素在血液中浓度为 5~30 $\mu g/mL$,糖尿病患者、肥胖者和冠心病患者血清脂联素水平明显低于健康者,可见脂联素水平与该类疾病有关。

脂联素基因定位于染色体 3q27 上,全长约 17 kb,包括 3 个外显子(18~4 277 kb)和 2 个内含子(0.8, 12 kb),全基因组扫描显示该区域某些位点与 2 型糖尿病(T2DM)和代谢综合征易感性相关。由于脂联素基因多态性受种族、地区等因素影响,使国内外研究结果存在差异,甚至对同一种族、不同地区人群的研究也可能产生相互矛盾的结果^[1-2]。因此,本文就中国人群脂联素基因内含子 2 上的 +276G/T 位点多态性与 T2DM 易感性相关的病例对照研究进行系统分析,旨在为我国人群中脂联素基因多态性与 T2DM 的关系提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)公开发表的脂联素基因+276G/T 位点多态性与中国人群 T2DM 易感性相关的病例对照研究,限于中/英文;(2)研究对象为中国人,民族不限;(3)研究方法、诊断标准以及对照人群的选择标准相似;(4)符合 H-W 遗传平衡(hardy-weinberg equilibrium, HWE)定律;(5)统计方法恰当,数据质量可靠,结果表达明确,对源于同一人群、数据使用一致的重复发表文献,选择样本量最大的 1 篇文献作为研究纳入。

1.1.2 排除标准 研究内容非脂联素基因+276G/T 位点者,以及未按病例对照研究设计、重复发表、方法学质量低、数据不全的文献。

1.2 文献检索 以脂联素、基因多态性、2 型糖尿病等为主题词,从中国知网、维普中文科技期刊全文数据库以及中国万方数据库联合检索 2011 年 8 月以前的中国期刊全文数据库、中国学位论文全文数据库和中国重要会议论文全文数据库获得

[#] 右江民族医学院附属医院检验科,广西百色(533000)。 [△] 通讯作者, Tel:027-88041911-81176; E-mail:yanlitf@yahoo.com.cn。

全部文献,并同时检索同期 Medline、Cochrane Library、Embase、Springer、Ovid 等数据库中以中国人群为研究对象的相关文献。末次检索日期为 2011 年 8 月 31 日。

1.3 文献质量评价 评价纳入病例对照研究的质量参考英国牛津循证医学中心文献评价项目:(1)样本量是否充分;(2)诊断标准交待是否清楚;(3)分组匹配情况;(4)对照组是否与病例组具有可比性,对照组基因型分布需符合 HWE;(5)基因检测方法是否合理;(6)数据是否充分。由两名研究者采用统一标准,独立提取资料,并进行交叉核对。如在数据提取过程中存在异议由第 3 名研究者一起参照原文讨论后协助解决。

1.4 统计学处理 (1)用 HWE 检验选择研究的基因型分布情况;(2)对各研究结果进行异质性检验,并根据检验结果选用

相应数据合并方法(固定模型或随机模型)。(3)用 Meta 分析软件 Review Manager5.0 进行数据统计与分析,计算总 OR 值,采用双侧检验,检验水准: $\alpha=0.05$ 。(4)应用漏斗图判断纳入文献是否存在明显偏倚。

2 结 果

2.1 入选文献基本情况 中、英文数据库检索共获得文献 108 篇,排除研究非脂联素基因+276G/T 位点及数据不全文献,筛选到符合标准的研究文献共 11 篇,均符合 HWE 分布,最终纳入研究文献 11 篇^[3-13]。纳入的 11 项脂联素基因+276G/T 位点多态与 T2DM 易感性相关的病例对照研究中累计患者 1 697 例,健康对照者 1 341 例,见表 1。

2.2 异质性检验与 Meta 分析结果

表 1 入选文献基本情况及脂联素基因+276G/T 基因型分布和等位基因频率

纳入研究	地区/民族	组别	n	+276G/T 基因型分布(n)			等位基因频率(%)		HWE(p)
				GG	GT	TT	G	T	
董艳等 ^[3] (2004 年)	上海/未说明	对照组	186	100	73	13	0.73	0.27	0.948 1
		T2DM 组	191	104	71	16	0.73	0.27	0.437 3
王淑芬 ^[4] (2005 年)	山东/未说明	对照组	66	34	28	4	0.73	0.27	0.572 6
		T2DM 组	69	28	38	3	0.68	0.32	0.026 1
孙志连 ^[5] (2006 年)	内蒙/未说明	对照组	40	20	15	5	0.69	0.31	0.420 9
		T2DM 组	50	26	18	6	0.70	0.30	0.312 4
张红霞 ^[6] (2007 年)	山东/汉族	对照组	98	18	20	60	0.29	0.71	0.000 0
		T2DM 组	198	44	93	61	0.46	0.54	0.450 5
孙英姿和郭志新 ^[7] (2007 年)	山西/汉族	对照组	76	35	31	10	0.66	0.34	0.457 5
		T2DM 组	134	90	39	5	0.82	0.18	0.763 4
王吉影等 ^[8] (2007 年)	上海/未说明	对照组	138	83	48	7	0.78	0.22	0.985 9
		T2DM 组	199	109	82	9	0.75	0.25	0.050 6
王淑芳等 ^[9] (2007 年)	山东/汉族	对照组	132	68	56	8	0.73	0.27	0.425 0
		T2DM 组	138	56	76	6	0.68	0.32	0.001 6
王燕等 ^[10] (2007 年)	山东/未说明	对照组	98	18	20	60	0.29	0.71	0.000 0
		T2DM 组	198	44	93	61	0.46	0.54	0.450 5
劳力敏和向红丁 ^[11] (2008 年)	北方/汉族	对照组	285	155	119	11	0.75	0.25	0.040 5
		T2DM 组	191	105	75	11	0.75	0.25	0.615 4
王琨等 ^[12] (2009 年)	天津/汉族	对照组	165	76	71	18	0.68	0.32	0.816 5
		T2DM 组	196	110	75	11	0.75	0.25	0.700 9
李奕平等 ^[13] (2010 年)	昆明/汉族	对照组	57	25	31	1	0.71	0.29	0.015 0
		T2DM 组	133	65	56	12	0.70	0.30	0.990 1

2.2.1 异质性检验 见表 2。

表 2 +276G/T 异质性检验结果

比较对象	异质性检验		
	Q	P	I ² (%)
T 与 G	41.11	0.000 10	76
(GT+TT) 与 GG	37.66	0.000 10	73
GT 与 GG	52.07	0.000 01	81
TT 与 GG	18.55	0.020 00	57

2.2.2 Meta 分析 由于存在异质性,Meta 分析时采用随机效应模型进行分析,见表 3。

表 3 +276G/T 的 Meta 分析结果

比较对象	模型	合并 OR	95%CI	Meta 分析统计量	
				Z	P
T 与 G	Random	0.83	0.65~1.05	1.57	0.12
(GT+TT)与 GG	Random	0.82	0.60~1.12	1.27	0.20
GT 与 GG	Random	0.93	0.63~1.38	0.36	0.72
TT 与 GG	Random	0.81	0.46~1.42	0.74	0.46

2.3 发表偏倚评价和敏感性分析 Meta 分析漏斗图对称性较好,表明该位点基因多态性 Meta 分析结果发表偏倚较小,说明纳入的所有研究组都具有较好代表性。同时采用逐一排除各项研究的方法进行敏感性分析时合并 OR 值未见明显改变,说明本次 Meta 分析结果稳定可靠,见图 1。

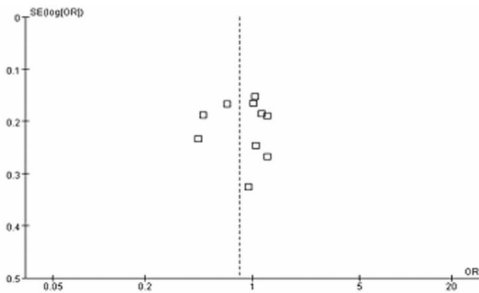


图 1 Meta 分析漏斗图

3 讨 论

作为脂肪细胞特异性分泌的一种新型脂肪因子的脂联素,有研究证明其是一种胰岛素增敏性激素,缺乏或功能不全可能引起胰岛素抵抗,最终导致 T2DM 的发生。人的脂联素基因在脂肪组织中具有高表达。全基因组扫描显示该位点是 T2DM 和代谢综合征的易感位点;其基因的外显子、启动子,甚至内含子单核苷酸基因多态性均影响血液脂联素水平及代谢表型,在不同地区、种族也存在差异。脂联素基因多态性部分可调控脂联素的表达,从而影响血清脂联素水平以及糖尿病发生、发展的危险性。

本研究纳入的 11 项研究中累计 T2DM 患者 1 697 例,健康对照者 1 341 例,Meta 分析结果表明其+276G/T 位点多态性与 T2DM 易感性可能与中国人不存在明显相关性。关于脂联素基因+276G/T 位点多态性与 T2DM 易感性相关方面的研究,国内外学者得出的结论均不尽相同。国外有些研究结果表明,与 T2DM 易感性相关^[2],有些研究结果表明,与 T2DM 易感性无关^[1];在本研究纳入的 11 项研究中有 4 项研究结果表明,与 T2DM 易感性相关^[6-7,10,12];而有 7 项研究结果表明,与 T2DM 易感性无关^[3-5,8-9,11,13]。以上研究结果差异产生的主要原因可能与人群遗传背景、样本量、研究对象入选标准、年龄和性别构成、是否具有 T2DM 家族史等相关,建议今后在研究脂联素基因多态性与 T2DM 易感性是否相关时必须考虑或排除以上各种混杂因素。

本研究其他不足之处:(1)文献检索限制是英/中文献,可能存在文种偏倚;(2)各研究的对照组并未与病例组进行性别和年龄匹配。

总之,本研究通过对中国人群脂联素基因+276G/T 位点多态性与 T2DM 易感性进行 Meta 分析,结果表明脂联素基因+276G/T 位点多态性可能与 T2DM 易感性无关。由于纳入研究和例数有限,上述结果还需要在中国人群中进行严格设计、最大程度排除各种混杂因素、大样本、同质性的病例对照或前瞻性研究加以验证,同时也要充分考虑基因与基因,以及基因与环境等相互作用的影响,以便能更好地阐明 T2DM 的发病机制。

参考文献:

[1] Salmenniemi U,Zacharova J,Ruotsalainen E,et al. Association of adiponectin level and variants in the adiponectin gene with glucose metabolism,energy expenditure,and cytokines in offspring of type 2 diabetic patients[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90 (7): 4216-4223.

[2] Hara K,Boutin P,Mori Y,et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated risk of type 2 diabetes in the Japanese population[J]. Diabetes,2002,51(4):536-540.

[3] 董艳,李果,骆天红,等. 脂联素基因多态性与 2 型糖尿病的关系[J]. 上海第二医科大学学报,2004,24(12):1001-1003.

[4] 王淑芬. 脂联素脂肪组织表达及其基因多态性与糖尿病相关性研究[D]. 济南:山东大学,2005.

[5] 孙志连. 脂联素基因多态性与 2 型糖尿病及胰岛素抵抗相关因素研究[D]. 呼和浩特:内蒙古医学院,2006.

[6] 张红霞. 脂联素基因多态性与糖尿病及其大血管病变的关系[D]. 济南:山东大学,2007.

[7] 孙英姿,郭志新. 脂联素基因 SNP276 多态性与 2 型糖尿病的关系[J]. 山西医药,2007,36(9):661-663.

[8] 王吉影,王艳波,于永春,等. 2 型糖尿病家系脂联素基因多态性研究[J]. 第二军医大学学报,2007,28(2):143-147.

[9] 王淑芳,赵家军,姜强,等. 脂联素基因多态性与 2 型糖尿病相关性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志,2007,23(1):51-52.

[10] 王燕,何凌,王春冬. 广东汉族人群脂联素基因多态性与 2 型糖尿病相关性研究[J]. 热带医学杂志,2007,7(7):651-653.

[11] 劳力敏,向红丁. 脂联素基因多态性与妊娠糖尿病的相关性[J]. 中国全科医学,2008,11(18):1640-1642.

[12] 王琨,聂秀玲,刘德敏,等. 脂联素基因多态性与胰岛素抵抗和 2 型糖尿病关系的研究[J]. 天津医科大学学报,2009,15(2):190-193,212.

[13] 李奕平,姚宇峰,张瑛,等. 脂联素基因多态性与 2 型糖尿病的相关性研究(英文)[J]. 中国现代医学杂志,2010,20(7):961-965, 970.

(收稿日期:2011-10-08)

(上接第 1171 页)

1997,17(11):2753-2758.

[3] Li WW,Dammerman MM,Smith JD,et al. Common genetic variation in the promoter of the human apo C-III gene abolishes regulation by insulin and may contribute to hypertriglyceridemia[J]. J Clin Invest,1995,96(6):2601-2605.

[4] Hegele RA,Connelly PW,Hanley AJ,et al. Common Genomic Variation in the APOC3 Promoter Associated With Variation in Plasma Lipoproteins[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997, 17(11): 2753-2758.

[5] Hegele RA,Connelly PW,Hanley AJ,et al. Common genomic variants associated with variation in plasma lipoproteins in young aboriginal Canadians[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,1997,17(6):1060-1066.

[6] Pollex RL,Ban MR,Young TK,et al. Association between the -455T>C promoter polymorphism of the APOC3 gene and the metabolic syndrome in a multiethnic sample[J]. BMC Med Genet, 2007,20(8):80.

[7] Olivieri O,Bassi A,Stranieri C,et al. Apolipoprotein C-III, metabolic syndrome,and risk of coronary artery disease[J]. J Lipid Res, 2003,44(12):2374-2381.

[8] Miller M,Rhyne J,Chen H,et al. APOC3 promoter polymorphisms C-482T and T455C are associated with the metabolic syndrome [J]. Arch Med Res,2007,38(3):444-451.

(收稿日期:2011-10-08)