

• 论 著 •

## 2 型糖尿病易感基因代谢通路生物信息学研究\*

张丽杰<sup>1,2</sup>, 裴智勇<sup>1,2</sup>, 马跃<sup>3</sup>, 陈禹保<sup>1,2,4△</sup>

(1. 北京市计算中心 100094; 2. 云计算关键技术与应用北京市重点实验室 100094;

3. 北京小汤山医院 102211; 4. 北京市测序与功能分析工程技术研究中心 100094)

**摘要:**目的 构建中国人群中 2 型糖尿病易感基因的代谢通路。方法 采用 2 型糖尿病的易感基因集合, 基于商用数据库 Ingenuity Pathway Analysis(后简称 IPA)中的 Right-Tailed Fisher's Exact Test 算法进行统计分析, 找到与糖尿病相关的代谢通路, 并从中筛选出 15 个与中国人群糖尿病相关的易感基因, 根据易感基因建立代谢通路, 探讨中国人群易感基因之间在生物学上的关联关系。结果 KCNQ1、PPARG、IRS1、ADIPOQ 等基因位于多条代谢通路的节点位置, 与多条代谢通路相关。结论 KCNQ1、PPARG、IRS1、ADIPOQ 等基因在中国人群 2 型糖尿病的发生过程中起到了关键作用。该研究结果对基于代谢通路研究复杂性疾病具有很好的借鉴意义。

**关键词:** 2 型糖尿病; 易感基因; 代谢通路**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.21.017**文献标识码:** A**文章编号:** 1673-4130(2016)21-2996-04**Metabolic pathways research of susceptibility genes of diabetes by bioinformatics\***ZHANG Lijie<sup>1,2</sup>, PEI Zhiyong<sup>1,2</sup>, MA Yue<sup>3</sup>, CHEN Yubao<sup>1,2,4△</sup>

(1. Beijing Computing Center, Beijing 100094, China; 2. Key Technologies Cloud Computing and Key Application Laboratory Beijing City, Beijing 100094, China; 3. Xiaotangshan Hospital, Beijing 102211, China; 4. Beijing Sequencing and Functional Analysis Engineering Technology Research Center, Beijing 100094, China)

**Abstract:** **Objective** To build a complicated metabolic pathway based on susceptibility genes in China and to explore the biological relationship in Chinese susceptibility genes. **Methods** By a set of susceptibility genes in type 2 diabetes and based on Right-Tailed Fisher's Exact Test algorithm of Ingenuity Pathway Analysis(IPA), diabetes-related metabolic pathways were founded. And 15 susceptibility genes which related to Chinese diabetes had been screened out. Based on these susceptibility genes a complex metabolic pathway had been built to explore the relationship between biological susceptibility genes in the Chinese population. **Results** KCNQ1, PPARG, IRS1 and ADIPOQ genes were located more than one biological pathway node positions, and the genes were related with a plurality of metabolic pathways. **Conclusion** KCNQ1, PPARG, IRS1 and ADIPOQ genes play a vital role in the occurrence of type 2 diabetes in Chinese people. The result is a good reference for research on complex diseases based on metabolic pathways.

**Key words:** type 2 diabetes; susceptibility genes; metabolic pathway

2 型糖尿病是 1 种多基因遗传性疾病, 一般认为, 其发生有多源性, 是环境因素和遗传因素共同作用的结果<sup>[1-2]</sup>。群体遗传分析表明, 单个易感基因位点对患者的表型仅具有微效作用, 只有多个位点协同作用才显著影响人群糖代谢表型<sup>[3-5]</sup>。已鉴定的 GWAS 信号多数定位于非编码区域(或调控区域), 可能通过影响易感基因的表达调控过程导致差异<sup>[6]</sup>。在细胞内, 基因或蛋白质通常彼此相互作用形成复合物或共同参与某些通路, 而非单独作用发挥生物学功能<sup>[7]</sup>。2 型糖尿病作为复杂疾病, 通常认为多种因素共同作用的结果。已经证实 TCF7L2 是 2 型糖尿病的易感基因之一, 它一方面参与胰腺 beta 细胞的功能发挥; 另一方面, 作为 1 个转录因子, 它也参与 Wnt/beta-catenin 信号通路中<sup>[8]</sup>。目前, 多数易感位点的功能及代谢通路机制仍不明确, 因此, 建立易感基因通路模型, 探讨易感基因的治病过程, 是后期糖尿病研究的核心之一。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 2 型糖尿病的易感基因集主要来自 3 个方面。PharmGKB 数据库(网址为 <https://www.pharmgkb.org>)<sup>[9]</sup>, 该数据库能够显示与文献、通路表征、试验方案信息整合的基因型、分子和临床原始数据, 笔者从该数据库中搜索到

与 2 型糖尿病直接相关的基因信息和通路信息。Ingenuity Pathway Analysis(后简称 IPA)商用数据库(网址为 <http://www.ingenuity.com>), 为现有的最大的基因、蛋白及通路注释、研究互作效应的生物学知识数据库。A Catalog of Published Genome-Wide Association Studies 公开数据库(网址: <http://www.genome.gov/gwastudies>)<sup>[10]</sup>, 可从已发表的基因组范围关联研究中, 调查与形状/疾病有关的单核苷酸多态性基因组特征。

**1.2 方法**

**1.2.1 易感基因信息整理** 通过上述的 3 种数据源共得到 371 个基因与 2 型糖尿病之间存在直接或间接的关联关系, 见表 1(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。这些易感基因的相关报道研究主要集中在欧洲、亚洲和拉丁美洲, 通过试验得到验证的易感基因位点数目超过 200 个, 且涉及变异位点、效应大小、致病机制与关联性各不相同<sup>[11-13]</sup>。

**1.2.2 通路信息整理** 将步骤 1.2.1 中整理到的糖尿病易感基因输入 IPA 中, 查找易感基因所对应的代谢通路信息, 最终将 371 个基因映射于 226 条代谢通路。见表 2(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。

\* 基金项目: 北科院创新团队项目(IG201406C1); 北京市计算中心萌芽计划项目; 北京市优秀青年骨干项目(2015400685627G238)。

作者简介: 张丽杰, 男, 生物信息工程师, 主要从事慢性疾病生物信息学方面的研究。△ 通讯作者, E-mail: chenyb@bcc.ac.cn。

**1.2.3 构建中国人群中糖尿病易感基因代谢通路** 采用 IPA 中的 Core Analysis 方法将 371 个基因按照代谢通路进行分类,采用 Right-Tailed Fisher's Exact Test 算法进行显著性分析,查找这些基因中与中国人群糖尿病相关的易感基因,及已在中国人群中得到验证糖尿病易感基因。筛选出 15 个易感基因与中国人群 2 型糖尿病相关,包括 ADIPOQ、CDH13、CDKN2B、GLIS3、GRB14、HHEX、HNF1A、IRS1、KCNQ1、PAX4、PEPD、PPARG、RASGRP1、SLC30A8、TCF7L2<sup>[14-33]</sup>。将中国人群 2 型糖尿病易感基因作为输入基因,于 IPA 中构建基因对应的代谢通路,观察易感基因在代谢通路过程中的关联性。

**2 结 果**

**2.1 糖尿病易感基因集代谢通路分析** 为将糖尿病易感基因集进行代谢通路富集分析,笔者将 371 个易感基因数据上传于 IPA 中,并将其映射到对应生物学通路中进行代谢通路分析。最终得到了 9 个与 2 型糖尿病显著相关的代谢通路 ( $P < 0.05$ ),见表 3。其中,糖尿病易感基因集对应代谢通路中显著性最高为 MODY Signaling 信号通路,表明糖尿病的发生可能

最先影响(最易受影响)的是 MODY Signaling 信号通路。影响显著的通路还包括 G-Protein Coupled Receptor Signaling 和 Insulin Receptor Signaling 信号通路等。从相关信号通路中发现,有些信号通路不仅和糖尿病相关,同时还与精神分裂等其他疾病相关<sup>[34]</sup>。

表 3 糖尿病易感基因集生物通路

| 通路索引 | 通路名称  | 校正值得 (log)           |
|------|---|----------------------|
| 1    | Maturity Onset Diabetes of Young (MODY) Signaling | 1.50×10 <sup>1</sup> |
| 2    | G-Protein Coupled Receptor Signaling              | 1.49×10 <sup>1</sup> |
| 3    | FXR/RXR Activation                                | 1.48×10 <sup>1</sup> |
| 4    | Hypoxia Signaling in the Cardiovascular System    | 1.38×10 <sup>1</sup> |
| 5    | Protein Ubiquitination Pathway                    | 1.34×10 <sup>1</sup> |
| 6    | Glucocorticoid Receptor Signaling                 | 1.31×10 <sup>1</sup> |
| 7    | Insulin Receptor Signaling                        | 1.18×10 <sup>1</sup> |
| 8    | LXR/RXR Activation                                | 1.16×10 <sup>1</sup> |
| 9    | cAMP-mediated signaling                           | 1.10×10 <sup>1</sup> |

表 4 中国人群中易感基因生物通路分布

| 基因索引 | 基因名称    | 通路名称  |
|------|---------|---|
| 1    | IRS1    | Type II Diabetes Mellitus Signaling; ERK/MAPK Signaling; FXR/RXR Activation; FXR/RXR Activation   |
| 2    | CDH13   | RhoGDI Signaling; Signaling by Rho Family GTPases; Gr12/13 Signaling  |
| 3    | CDKN2B  | Glioma Signaling; Molecular Mechanisms of Cancer; Small Cell Lung Cancer Signaling  |
| 4    | GRB14   | Angiopoietin Signaling  |
| 5    | HNF1A   | Acute Myeloid Leukemia Signaling; Colorectal Cancer Metastasis Signaling; FXR/RXR Activation; Ovarian Cancer Signaling; Hepatic Cholestasis                                     |
| 6    | ADIPOQ  | G-Protein Coupled Receptor Signaling; T Cell Receptor Signaling; Molecular Mechanisms of Cancer   |
| 7    | PPARG   | Type II Diabetes Mellitus Signaling; PPAR Signaling; Thyroid Cancer Signaling; ERK/MAPK Signaling   |
| 8    | RASGRP1 | G-Protein Coupled Receptor Signaling; Leukocyte Extravasation Signaling; Molecular Mechanisms of Cancer; T Cell Receptor Signaling  |
| 9    | TCF7L2  | Factors Promoting Cardiogenesis in Vertebrates; Human Embryonic Stem Cell Pluripotency; Protein Kinase A Signaling; Regulation of the Epithelial-Mesenchymal Transition Pathway |

**2.2 中国人群中糖尿病易感基因通路分布** 将中人群中与糖尿病相关易感基因进行通路分析,15 个基因中有 9 个基因 (ADIPOQ、CDH13、CDKN2B、GRB14、HNF1A、IRS1、PPARG、RASGRP1、TCF7L2) 与代谢通路相关,其余 6 个基因 (PEPD、PAX4、KCNQ1、GLIS3、HHEX、SLC30A8) 目前暂无代谢通路相关信息。见表 4。

**2.3 中国人群中糖尿病易感基因通路关联分析** 从步骤 2.2 中分析可见,从中国人群 15 个易感基因中,有 6 个易感基因目前暂未发现代谢通路相关信息。为分析其与已有代谢通路易感基因间的相互关系,笔者采用 IPA 对中国人群 15 个糖尿病易感基因进行代谢通路分析,确定易感基因间是否在生物代谢过程中存在关联关系。通过 IPA 的 Core Analysis 模块分析,获得代谢通路图,见图 1(图中实线代表直接关联关系,虚线代表间接关联关系)。其中,PPARG、IRS1、ADIPOQ 等基因与其他的基因和通路间存在复杂关联,处于生物通路的节点位置,并与胰岛素的合成及 AMPK 等代谢通路之间存在直接或间接关系。虽然 KCNQ1 基因所在生物学通路暂无相关试验证明,但从通路图中可见, KCNQ1 基因也与胰岛素合成存在关联。

**3 讨 论**

本研究采用生物信息学和统计学方法分析了糖尿病中易感基因的代谢通路。搜集和整理目前与糖尿病相关易感基因(共找到 371 个基因),从中筛选出 15 个与中国人群糖尿病相关易感基因,确定其中有 9 个基因存在代谢通路相关信息。为分析 15 个易感基因间在代谢通路方面是否存在关联,成功构建中国人群易感基因的代谢通路图,并从中发现 PPARG、KCNQ1、IRS1、ADIPOQ 等基因间存在复杂的代谢通路相关性

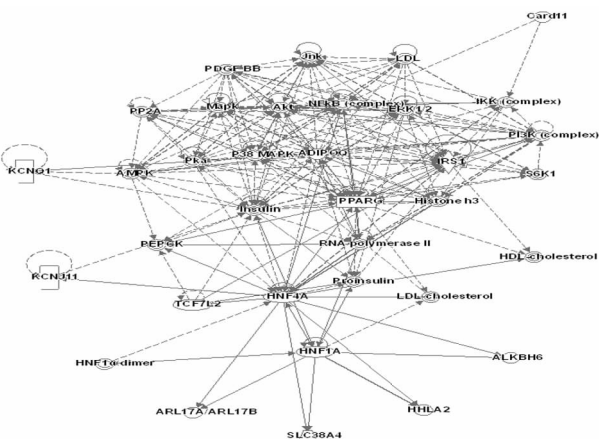


图 1 中国人群中易感基因通路分析图

(如 PPARG 与 AMPK 信号通路、胰岛素合成、ERK 等信号通路均存在直接或间接的关系)。该结果对于基于通路分析方法破译疾病中各种基因的协调和功能作用提供了借鉴和指导。此外,笔者所构建的通路相互作用网络提示许多糖尿病易感基因参与不同的代谢通路,且具有多效性,其编码蛋白可能是治疗多种复杂疾病的候选药物靶点。

#### 参考文献

- [1] Risérus U, Willett WC, Hu FB. Dietary fats and prevention of type 2 diabetes[J]. *Prog Lipid Res*, 2009, 48(1): 44-51.
- [2] Ripsin CM, Kang H, Urban RJ. Management of blood glucose in type II diabetes mellitus[J]. *Am Fam Physician*, 2009, 79(1): 29-36.
- [3] Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ, et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(1): 25-34.
- [4] Heid IM, Jackson AU, Randall JC, et al. Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(11): 949-960.
- [5] Scherag A, Dina C, Hinney A, et al. Two new Loci for body-weight regulation identified in a joint analysis of genome-wide association studies for early-onset extreme obesity in French and German study groups[J]. *PLoS Genet*, 2010, 6(4): e1000916.
- [6] Scuteri A, Sanna S, Chen WM, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits[J]. *PLoS Genet*, 2007, 3(7): e115.
- [7] Barabasi AL, Oltvai ZN. Network biology: understanding the cell's functional organization[J]. *Nat Rev Genet*, 2004, 5(2): 101-113.
- [8] Struewing I, Boyechko T, Barnett C, et al. The balance of TCF7L2 variants with differential activities in Wnt-signaling is regulated by Lithium in a GSK3beta-independent manner[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 399(2): 245-250.
- [9] Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine[J]. *Clin Pharmacol Therap*, 2012, 92(4): 414-417.
- [10] Hindorff LA, Sethupathy P, Junkins HA, et al. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(23): 9362-9367.
- [11] 丁晓慧, 杨泽. 2 型糖尿病易感基因研究进展[J]. *中国糖尿病杂志*, 2010, 18(4): 311-313.
- [12] 王旭东, 丁显平. 2 型糖尿病相关基因研究进展[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2006, 14(1): 4-5.
- [13] 陆凤, 钱云, 沈洪兵. 2 型糖尿病的全基因组关联研究进展[J]. *中华疾病控制杂志*, 2012, 16(11): 989-994.
- [14] Wang K, Li WD, Zhang CK, et al. A genome-wide association study on obesity and obesity-related traits[J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e18939.
- [15] Okada Y, Kubo M, Ohmiya H, et al. Common variants at CDKAL1 and KLF9 are associated with body mass index in East Asian populations[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(3): 302-306.
- [16] Fox CS, Liu Y, White CC, et al. Genome-wide association for abdominal subcutaneous and visceral adipose reveals a novel locus for visceral fat in women[J]. *PLoS Genet*, 2012, 8(5): e1002695.
- [17] Zabaneh D, Balding DJ. A genome-wide association study of the metabolic syndrome in Indian Asian men[J]. *PLoS One*, 2010, 5(8): e11961.
- [18] Freathy RM, Mook-Kanamori DO, Sovio U. Variants in ADCY5 and near CCNL1 are associated with fetal growth and birth weight[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(5): 430-435.
- [19] Li H, Gan W, Lu L, et al. A genome-wide association study identifies GRK5 and RASGRP1 as type 2 diabetes loci in Chinese Hans[J]. *Diabetes*, 2013, 62(1): 291-298.
- [20] Yasuda K, Miyake K, Horikawa Y, et al. Variants in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus[J]. *Nat Genet*, 2008, 40(9): 1092-1097.
- [21] Ma RC, Hu C, Tam CH, et al. Genome-wide association study in a Chinese population identifies a susceptibility locus for type 2 diabetes at 7q32 near PAX4[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(6): 1291-1305.
- [22] Hu C, Zhang R, Wang C, et al. Variants from GIPR, TCF7L2, DGKB, MADD, CRY2, GLIS3, PROX1, SLC30A8 and IGF1 are associated with glucose metabolism in the Chinese[J]. *PLoS One*, 2010, 5(11): e15542.
- [23] Hu C, Zhang R, Wang CR, et al. PPARG, KCNJ11, CDKAL1, CDKN2A-CDKN2B, IDE-KIF11-HHEX, IGF2BP2 and SLC30A8 are associated with type 2 diabetes in a Chinese population[J]. *PLoS One*, 2009, 4(10): e7643.
- [24] Wang C, Hu C, Zhang R, et al. Common variants of hepatocyte nuclear factor 1beta are associated with type 2 diabetes in a Chinese population[J]. *Diabetes*, 2009, 58(4): 1023-1027.
- [25] Xiang J, Li XY, Xu M, et al. Zinc transporter-8 gene (SLC30A8) is associated with type 2 diabetes in Chinese[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(10): 4107-4112.
- [26] Xu M, Bi Y, Xu Y, et al. Combined effects of 19 common variations on type 2 diabetes in Chinese: results from two community-based studies[J]. *PLoS One*, 2010, 5(11): e14022.
- [27] Wu Y, Li H, Loos RJ, et al. Common variants in CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2, SLC30A8, and HHEX/IDE genes are associated with type 2 diabetes and impaired fasting glucose in a Chinese Han population[J]. *Diabetes*, 2008, 57(10): 2834-2842.
- [28] Liu Y, Liu Z, Song YQ, et al. Meta-analysis added power to identify variants in FTO associated with type 2 diabetes and obesity in the Asian population[J]. *Obesity*, 2010, 18(8): 1619-1624.

导临床制订治疗方案和进行预后判断<sup>[11]</sup>。因此,急性白血病的分型诊断必须结合免疫表型、细胞形态学和化学染色进行综合分析。BAL 免疫表型具有异质性,包括髓系/B 系、髓系/T 系、髓系/B 系/T 系和 B 系/T 系 4 种表型,大多数研究报道表明,约 70% 的 BAL 患者为髓系/B 系,23%~30% 的患者为髓系/T 系表型,髓系/B 系/T 系和 B 系/T 系表型极少见<sup>[12]</sup>。本研究经 FCM 检测显示,BAL 的免疫分型中最常见为髓系/B 系分化抗原的混合表达(占 63.6%);其次为髓系/T 系分化抗原的混合表达(占 27.2%);少见髓系/B 系/T 系分化抗原的混合表达(仅 1 例,占 9.1%),与相关报道一致。髓系与 B 系共表达的抗原 7 例,均共同表达 cCD79a 和 cMPO,胞膜抗原 CD19 和 CD10 表达量较高;髓系与 T 系共表达的抗原 3 例,均共同表达 cCD3 和 cMPO,胞膜抗原 CD5 和 CD7 表达量较高。在本研究中,BAL 细胞 CD34 阳性率高达 81.8%,与同时期诊断的 AML(占 33.0%)和 ALL(占 35.2%)比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。其他学者研究表明,CD34 和末端脱氧核苷酸转移酶(TdT)的阳性率超过 80%<sup>[13-14]</sup>。由于 CD34 和 TdT 为干细胞特有抗原,提示 BAL 细胞来源于干、祖细胞。有研究报道,CD34 阳性 BAL 患者的缓解率显著低于 CD34 阴性 BAL 患者的缓解率,表明 CD34 阳性是 BAL 预后不良指标<sup>[15]</sup>。BAL 属特殊类型白血病,有其独特临床生物学特征,还涉及预后和治疗等复杂问题,不能仅对其进行简单诊断。因此,结合免疫表型、细胞形态学和化学染色对急性白血病患者进行综合分析可最大程度减少结果判断的主观性,可提高结果判断准确性,是 1 种可确诊 BAL 的简单方法。

参考文献

[1] 张宗,雷敏捷,赵佳,等. 恶性肿瘤骨髓转移的诊断和细胞形态学分析[J]. 白血病·淋巴瘤,2011,20(12):753-755.  
 [2] 陈文杰,陈辉树. 造血系统疾病临床病理学[M]. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1997:1.  
 [3] Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias (EGIL) [J]. Leukemia, 1995, 9(10):1783.  
 [4] 姜鹏君,夏雯,徐祖琼,等. 135 例急性髓细胞白血病免疫表型特点及意义[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(21):

2590-2591.

[5] 季正华,赵文理,计雪强,等. 伴 t(8;21)、(q22;q22)易位的儿童急性双表型白血病的生物学特征[J]. 苏州大学学报:医学版,2012,32(3):386-416.  
 [6] Yu L, Reader JC, Chen C, et al. Activation of a novel palmitoyltransferase ZDHHC14 in acute biphenotypic leukemia and subsets of acute myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2011, 25(2):367-371.  
 [7] 陈丽娟,陈万新,薛梅,等. 细胞形态酷似 Burkitt 细胞白血病的急性 T/M 双表型白血病 1 例[J]. 临床血液学杂志,2011,24(2):174-175.  
 [8] 吴波,舍晓红. 急性双表型白血病的临床治疗和实验室特征及预后分析[J]. 临床输血与检验,2011,34(19):56-59.  
 [9] 刘爱俊. 双表型急性白血病临床治疗分析[J]. 中国医药导刊,2011,13(4):67-68.  
 [10] 沈腾飞,薛清贵. 成人急性双表型白血病的临床治疗和研 究[J]. 中华肿瘤杂志,2012,24(4):211-214.  
 [11] Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms[J]. Blood, 2008, 111(8):3941-3967.  
 [12] Xu XQ, Wang JM, Lv SQ, et al. Clinical and biological characteristics of adult acute biphenotypic leukemia in comparison with that of acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia; a case series of a Chinese population[J]. Hematology, 2009, 94(7):919-927.  
 [13] 王爱清,耿美菊,朱明清,等. 109 例慢性 B 淋巴系白血病免疫表型特征分析[J]. 中国实验血液学杂志. 2011, 19(6):1374-1377.  
 [14] 郝乐,刘艳荣,王亚哲,等. B 淋巴细胞白血病骨髓 B 细胞 CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> 和 CD34<sup>+</sup>CD38<sup>low/+</sup> 细胞亚群的临床意义 [J]. 中国实验血液学杂志,2012,20(4):801-805.  
 [15] 张婧婧,张楠,张新富,等. 双系表型急性白血病的免疫分型特点及疗效分析[J]. 中国实验血液学杂志,2011, 19(2):317-320.

(收稿日期:2016-04-30 修回日期:2016-06-20)

(上接第 2998 页)

[29] Liu Y, Yu L, Zhang D, et al. Positive association between variations in CDKAL1 and type 2 diabetes in Han Chinese individuals [J]. Diabetologia, 2008, 51(11): 2134-2137.  
 [30] Wen J, Ronn T, Olsson A, et al. Investigation of type 2 diabetes risk alleles support CDKN2A/B, CDKAL1, and TCF7L2 as susceptibility genes in a Han Chinese cohort [J]. PLoS One, 2010, 5(2):e9153.  
 [31] Ng MC, Tam CH, Lam VK, et al. Replication and identification of novel variants at TCF7L2 associated with type 2 diabetes in Hong Kong Chinese [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(9):3733-3737.  
 [32] Ng MC, Park KS, Oh B, et al. Implication of genetic variants near TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2, and FTO in type 2 diabetes and obe-

sity in 6 719 Asians [J]. Diabetes, 2008, 57(8): 2226-2233.

[33] Chang YC, Chang TJ, Jiang YD, et al. Association study of the genetic polymorphisms of the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene and type 2 diabetes in the Chinese population [J]. Diabetes, 2007, 56(10):2631-2637.  
 [34] 刘艳丽. 基于通路分析的方法探讨精神分裂症与 II 型糖尿病致病机理的关联性研究[D]. 上海:华东师范大学, 2013.

(收稿日期:2016-03-15 修回日期:2016-05-28)

