

· 综述 ·

不同人群 2 型糖尿病的易感基因分析研究进展^{*}

裴智勇, 刘满姣 综述, 陈禹保[△] 审校

(北京市科学技术研究院北京市计算中心/云计算关键技术与应用北京市重点实验室, 北京 100094)

关键词: 2 型糖尿病; 易感基因; KCNQ1; 复杂疾病

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.24.028

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)24-3434-06

随着现代生物医学研究与技术的发展, 尤其是基因组学与生物信息学的进展, 使得人们对人类疾病的成因及相关因素的研究越来越明晰。2 型糖尿病(T2DM)是一种多基因遗传异质性疾病, 病因复杂, 发病率高, 知晓率低, 严重者伴有动脉粥样硬化、肾衰竭、失明、神经病变等并发症, 已经成为影响人们健康状况和生活质量的主要疾病之一。T2DM 占糖尿病 90% 以上, 在我国发病率接近 10%, 从特征上看, 属于典型的复杂疾病^[1-2]。研究表明, 疾病的发生与遗传因素有关, 大多数疾病是多种环境因素和遗传体质共同作用的结果。基因与疾病的产生有着重要关系, 根据易感基因的基因频率与影响效应的大小, 可以大体上把遗传疾病分为两大类, 一类为孟德尔遗传病, 特点是基因频率低, 有时低于 1%, 而影响效应大, 如乳腺癌、阿尔茨海默症等^[3-4]。另一类疾病一般统称为复杂疾病, 其特点是相关基因数量多, 且有基因频率并不低, 多不是极稀有变异, 从单个基因看, 影响效应大小不一, 情况复杂, 大体上呈现多基因微效, 大多数慢性病属于这一类, 如糖尿病、高血压、心血管疾病等^[5-6]。从基因组的角度考虑, 有一些基因型与疾病发生相关, 携带这些基因型将不利于人体健康, 这些基因型, 称之为疾病易感基因^[7-8]。本文针对 T2DM 的易感基因的相关研究进展、应用进行了总结及展望。

1 T2DM 易感基因数据资源

关于 T2DM 的易感基因, 数量众多, 具体数量并不确定。已有多个公共的数据库或对包括 T2DM 在内的遗传信息、易感基因或相关研究报道进行查询。在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM), 将目前的遗传病进行了分类, 并且与人类基因组中的疾病相关基因进行数据整合, 该数据由美国 Johns Hopkins 大学医学院维护, 是目前对遗传疾病及相关基因数据报道较为权威的数据库之一。OMIM 数据库关于 T2DM 的数据(<http://omim.org/entry/125853>), 记录了与 T2DM 相关 32 个相关基因, 经统计位点分布, 涉及 22 条常染色体中的 15 条, 可见其数据及分布的复杂性。然而, 对于 T2DM, 这些基因数据并不完善, 有许多已报道的 T2DM 易感基因并未收录其中。例如, KCNQ1, 是近年来报道最多的中国人群中 T2DM 的易感基因, 多项研究证明其与 T2DM 的发病密切相关, 但该基因并未在 OMIM 数据的 T2DM 相关基因中收录。

近年来, 研究复杂性疾病的易感基因报道, 多由全基因组关联分析(GWAS)方法获得。GWAS 是对多个个体在全基因组范围的遗传变异多态性进行检测, 进行群体水平的统计学分析, 筛选出最有可能影响该性状的遗传变异, 特别适用于遗传机制不明的复杂疾病或性状。美国国立人类基因组研究所(NHGRI)的 GWAS 网站(www.genome.gov/GWASStudies)对

GWAS 的研究报道进行报道统计, 关于 T2DM 的 GWAS 研究可以通过 GWAS Catalog 数据库(<http://www.ebi.ac.uk/gwas/>)查询。据统计, 目前与 T2DM 相关的 GWAS 研究有 44 项, 报道 T2DM 易感基因 251 个。GWAS 的研究方法适用于多基因致病的相关研究, 使得 T2DM 的易感基因的相关报道在近些年成果颇丰^[9]。

基于一些商业软件数据库, 也可以实现 T2DM 相关基因的查询与分析研究, 如 Ingenuity Knowledge Base, 通过文献挖掘结合人工校正搜集整合数据形成知识库, 通过 IPA 等一体化的基于网络软件应用程序, 可实现 T2DM 有关基因、药物、通路等数据分析。通过该软件查询统计, 与 T2DM 相关的基因有 371 个。文献挖掘也是获得疾病易感基因的重要途径, 只是由于如 T2DM 这样的复杂疾病涉及基因众多, 手工检索工作量大、效率低, 一般多借助于一些生物信息学工具或数据库来实现。

此外, 可实现 T2DM 相关易感基因查询分析的工具或方法还有, GeneCards 人类基因数据库(<http://www.genecards.org/>), 可提供友好便捷的整合在线查询服务; 人类基因突变数据库(HGMD, <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/search.php>), 可以提供遗传病的突变信息, 包含致病性变异的数据等; Diabetes Genes 数据库(<http://www.diabetesgenes.org/>), 可提供与糖尿病相关的基因型诊疗及健康管理相关信息; 还一些组织机构如 ADA(<http://www.diabetes.org>)、IDF(<http://www.idf.org>) 及 WHO(<http://www.who.int/diabetes>) 等, 可以实现关于糖尿病的多层次数据信息的查询与研究数据。

2 T2DM 易感基因

2.1 研究概况 总体看来, 世界范围内, 关于 T2DM 的易感基因相关研究报道主要集中于欧洲、亚洲和拉丁美洲, 目前发现的 T2DM 易感基因数量超过 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。经过统计分析, 在欧洲人群中被报道较多的易感基因有 TCF7L2、CDKAL1、SLC30A8、FTO、CDKN2B 等^[10-12], SLC16A11 等基因在拉美人群、美洲印第安人中较为显著^[13], 而东亚人群中, 尤其中国人群被报道最多且最引人关注的易感基因是 KCNQ1 等^[14]。从表 1 的统计结果看, 不同地区人群, 发现的与 T2DM 相关的基因不相同^[15-38]。

用 GWAS 的策略研究疾病相关的易感基因, 多采用病例对照经典设计, 有的工作在第一阶段以一定量的样品量为基础得到一些有意义的变异位点, 还会用更大量的样品数据进行验证以确认变异位点的可靠性。随着基于新一代测序技术(NGS)的基因组学技术发现, 基于全基因组重测序(WGS)和

* 基金项目: 北京市科学技术研究院创新团队项目(IG201406C2); 北京市委组织部优秀人才青年骨干项目(2015400685627G238); 北京市科学技术研究院青年骨干项目(BAJSTYT201620)。

△ 通信作者, E-mail: chenyb@bcc.ac.cn。

全外显子测序(WES)的 GWAS 研究也对 T2DM 基因有重要发现,2016 年一项基于 2 657 人 WGS 和 12 940 人 WES 的报道在《Nature》发表,该工作以欧洲人群为主(WGS),另外还涉及南亚、东亚、西班牙和非洲裔美国人,共 5 个人群,各约 2 000

人(WES),该研究阐述了 ASCC2、MTMR3、RREB1、THADA 等重要 T2DM 易感基因变异与 T2DM 的关系,并着重讨论了低频基因变异在疾病发病中的作用^[9]。

表 1 不同人群 T2DM 易感基因

样本人群	报道易感基因	文献
Han Chinese *	ARF5,PAX4,SND1	[32]
Han Chinese *	GRK5,RASGRP1,GLIS3,CDKN2B,CDC123,HNF1B,FAM58A,DUSP9,CDKAL1,KCNQ1	[31]
Han Chinese *	SRR,PTPRD,KCNQ1	[23]
Chinese *	HMG20A,ZPLD1,HUNK,KIF11,CDKAL1,PEX5L,PCNXL2,CR2,LPIN2,C6orf57,ACHE,TCERG1L,PLS1,FLJ16165,MARCH1	[29]
Chinese *	CDC123,CAMK1D,SPRY2,C2CD4B,HHEX	[22]
Japanese *	ADCY5,ADH5P4,ANK1,ANKRD55,ARAP1,CENTD2,ASB3,ATP8B2,C16orf74,C2CD4A/B,CCDC85A,CDC123,CAMK1D,CDKAL1,CDKN2A,CDKN2B,DMRTA1,FAF1,FAM60A,FSCN3,PAX4,FTO,GCC1,GCKR,GIPR,GLIS3,GP5M1,HHEX,IDE,HNF1A,HNF1B,TCF2,IDE,HHEX,IGFBP2,INAFM2,KCNQ1,KIAA1456,KLHD5,MAEA,MIR129,LEP,MIR4686,PRC1,PSMD6,RPL19P16,SALL4P5,SLC16A13,SLC30A8,SPRY2,TCF7L2,TLE1,TLE4,UBE2E2,ZBTB20,ZMIZ1	[14]
Japanese *	MIR129,LEP,GP5M1,SLC16A13,IGF2BP2,UBE2E2,MAEA,CDKAL1,SLC30A8,CDKN2A,CDKN2B,TCF7L2,HHEX,KCNQ1,C2CD4A,C2CD4B,AP3S2,HNF1B,DUSP9	[41]
Japanese *	C2CD4A,C2CD4B	[25]
Japanese *	CDKAL1,IGF2BP2,KCNQ1	[19]
Japanese *	KCNQ1	[44]
East Asian *	MAEA,GLIS3,FITM2,R3HDM1,HNF4A,GCC1,PAX4,PSMD6,ZFAND8,PEPD,KCNK16,CMIP,WWOX	[30]
India	TCF7L2,SGCG,SACS,RHOU,WISP1,NXN,IGF2BP2,HMG1L1,CTCFL,RBM38,PCK1	[33]
South Asian	GRB14,ST6GAL1,VPS26A,HMG20A,AP3S2,HNF4A	[27]
European	TCF7L2,IGF2BP2,JAZF1,SLC30A8,CDKAL1,CDKN2A,CDKN2B,MHC,MACF1,TOMM40,APOE,ANKRD55	[10]
European	TMEM154,SSR1,RREB1,FAF1,POU5F1,TCF19,LPP,ARL15,MPHOSPH9,PLEKHAI1,TMEM75,TMEM18,RNF6,VEGFA,ETV1,PCBD2,LYPLAL1,C6orf173,C10orf35,IL20RA,CRHR2,PTEN,TCF7L2,CDKAL1,GRB14,TLE4,HHEX,IDE,CDC123,ARAP1,CENTD2,KCNQ1,JAZF1,KCNJ11,DGKB,KCNK16,ST6GAL1,MTNR1B,PROX1,HNF4A,GIPR,HMGA2,SPRY2,AP3S2,FTO,GLIS3,IGF2BP2,PPARG,HNF1B,PRC1,CDKN2A,CDKN2B,HNF1A,ANK1,KLHD5,TP53INP1,C2CD4A,BCL11A,SLC30A8,WFS1,TLE1,JRS1,UBE2E2,HMG20A,ZMIZ1,ADCY5,MC4R	[12]
European	BCL11A,ZBED8,KLF14,TP53INP1,CHCHD9,KCNQ1,CENTD2,HMGA2,HNF1A,ZFAND6,PRC1,DUSP9,JRS1,MTNR1B,PPARG,IGF2BP2,WFS1,CDKAL1,JAZF1,SLC30A8,CDKN2A,CDKN2B,HHEX,IDE,TCF7L2,TSPAN8,LGR5,FTO,HNF1B,TCF2	[24]
European	JAZF1,CDC123,CAMK1D,TSPAN8,LGR5,THADA,ADAMTS9,NOTCH2,ADAM30,DCD,VEGFA,SYN2,PPARG,IGF2BP2,CDKAL1,CDKN2A,CDKN2B,HHEX,KCNJ11,TCF7L2,FTO	[20]
European	CDKAL1,FTO,TCF7L2	[15]
European	CDKAL1,HHEX,SLC30A8,PPARG,CDKN2A,CDKN2B,IGF2BP2,TCF7L2,KCNJ11	[40]
European	TCF7L2,IGF2BP2,CDKAL1,CDKN2A,CDKN2B,FTO,PPARG,SLC30A8,HHEX,KCNJ11	[16]
European	CDKAL1,TCF7L2,SLC30A8	[18]
European	HHEX,SLC30A8,TCF7L2	[17]
Finland	TCF7L2	[39]

续表 1 不同人群 T2DM 易感基因

样本人群	报道易感基因	文献
French	LOC64673, IRS1, WFS1, PPP2R2C, LOC72901, CETN3, CDKAL1, SLC30A8, TCF7L2	[21]
Latin—American	SLC16A11, SLC16A13, LINGO2, TCF7L2, KCNQ1	[35]
Mexican—American	PTPRD	[26]
Mexican—American	IGF2BP2, CDKN2A, CDKN2B, KCNQ1, HNF1A, C14orf70	[28]
American—Indian	DNER, KCNQ1	[34]
African — Americans	ANXA2, ASCL2, CPA6, GALNT14, CAPN13, HECW1, HLA—B, HMGA2, INS—IGF2, INTS8, KCNQ1, TCF7L2, TMEM175	[37]
Australian	ADAMTS20, BCL6, LPP, BCL9, CHD1L, C18orf42, COMMID7, CPPED1, SNX29, GTF2F2, TPT1, IGF2BP2, KLF5, KLF12, LINC00348, LRIG1, KBTBD8, MTHFD1L, AKAP12, SOCS5P5, MARCKS, SRBD1, TMEM167A, XRCC4, ATP6AP1L, TYW5, SATB2,	[36]

注: * 为东亚人群; △为维尔考姆信托病例对照协会(WTCCC)。

2.2 欧洲人群 T2DM 易感基因 T2DM 易感基因的早期研究始于欧洲, 目前在欧洲人群的主要几个基因为 TCF7L2、HHEX、FTO、KCNJ11 等, 这些基因在不同功能层面, 对 T2DM 的发病发挥作用。这些基因的验证采用了不同的策略, 以下分别着重阐述。

Sladek 等^[17]于 2007 年在《Nature》杂志上发表了基于欧洲 T2DM 人群样品的关联分析。他们先用 661 例病例个体和 614 例个对照者进行分析, 而后将样品量扩大至 2 617 例病例和 2 894 例对照者, HHEX、SLC30A8、TCF7L2 被报道与 T2MD 相关。其中, TCF7L2 基因, 在同年, 被 Salonen 等^[39]和 WTCCC 的研究所验证^[15]。Salonen 等人用芬兰及欧洲人群样本进行研究, 两期的样品量分别是 201 病例、200 对照者和 2 573 病例、2 776 病例, 总样本量约 6 千人。该工作除了验证了 TCF7L2 基因外, 还发现 HHEX 和 SLC30A8 基因与 T2DM 有关^[39]。TCF7L2 基因, 别名 TCF4, 全称 T cell factor-4 即 T 细胞因子-4, 是位于人类 10 号染色体长臂 25 区 (10q25.3) 的一个基因, 有 17 个外显子, 其表达产物是一种参与细胞增殖与分化调节的转录因子, 细胞因子/淋巴细胞增强子结合因子 (TCF / LEF)。

HHEX 基因和 SLC30A8 基因随后也被 Scott、Zeggini、Saxena 等研究组的工作重复报道^[16, 20, 40]。这些研究的总样本量也越来越大, 如 Saxena 的工作总样本量达 13 万。HHEX 基因也位于人类 10 号染色体 (10q23.33), 有研究表明该基因与所在区域的 IDE 基因 (胰岛素降解酶) 基因, 和 KIF11 (驱动蛋白家族成员 11) 基因, 具有连锁不平衡的关系^[17]。这两个基因后来也被报道与 T2DM 有关。

SLC30A8 基因, 位于 8 号染色体 (8q24.11) 编码锌转运蛋白 8, 该蛋白在胰岛 β 细胞中高表达, 在胰岛素的合成、储存、分泌中发挥非常重要的作用。后来的研究表明^[41], TCF7L2 基因、HHEX 基因和 SLC30A8 基因不但多次在基于欧洲人群的研究中被报道, 在亚洲人群也有一些研究发现其与 T2DM 的发病有关, 一些位于这些基因上的 SNP 位点在基于东亚以中国人群样本的研究被发现。在一项基于中国回族人群的研究中, Yang 等研究者发现, TCF7L2 基因与回族人群的 T2DM 相关, 在该基因的多态性位点中, rs12255372 的相关性最为显著。

在 2007 至今的多年间, 许多项基于欧洲人群工作被报道, 研究者用 GWAS 的方法进行与 T2DM 相关的易感基因研究, 报道的基因及变异位点越来越多。单项研究报告的显著的基

因与变异位点, 多达十几个至几十个。在这些工作中, 除一些已发现的 T2DM 易感基因被验证外, 还有一些新的基因被多次报道, 如 CDKAL1、FTO、CDKN2A、CDKN2B、PPARG、KCNJ11 等。CDKAL1 基因位于 6 号染色体 (6p22.3), 其编辑产物为 CDK5 调节亚单位相关蛋白 1 类似物 1, 其中 CDK 是指细胞周期素依赖性激酶。该基因是基于欧洲人群的研究报道最多的基因之一, 在近年来的亚洲人群研究中也有多次报道。Mansoori 等^[42]在基于伊朗人群中的研究中, 位于 CDKAL1 基因的 rs7754840 位点的多态性与该人群 T2DM 的发病与发展有确定关联关系。

FTO 基因 (脂肪量与肥胖相关基因) 是研究肥胖相关性状被发现, 位于人体 16 号染色体 (16q12.2), 而研究欧洲白色人种的 T2DM 易感基因研究工作中, 对该基因也多次报道。该基因全长约 430 kb, 包含 9 个外显子、8 个内含子, 与肥胖的形成有关。而医学研究认为, 肥胖会使 T2DM、心脏病、癌症等疾病的发病概率上升。然而, FTO 在亚洲人群的相关研究中却少有报道。由于环境因素包括膳食结构和生活方式都会对 T2DM 的发生发展产生不同作用, 也体现了其复杂性疾病的特征。CDKN2A/CDKN2B 基因位于 9 号染色体 (9p21.3), CDK 激酶参与多种细胞功能, 与细胞代谢有关。有研究表明, CDKN2A/CDKN2B 与磺脲类药物代谢相关。磺脲类药物是 T2DM 治疗中最常用的口服降血糖药物之一。纪立农课题组的研究表明^[43], CDKN2A/CDKN2B 基因多态性不仅与 T2DM 患者的 β 细胞功能有关, 也可能与格列本脲的疗效有关。PPARG 基因位于 3 号染色体上 (3p25.2), 其编码的是过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 的三种亚型之一, PPARγ, 该基因主要表达于脂肪组织, 调节脂肪细胞的分化过程, 参与脂肪细胞的凋亡。另外, 有研究表明, PPARγ 是噻唑烷二酮类药物作用的靶分子, 激活 PPARγ 可以增加胰岛素的敏感性。KCNJ11 基因全称钾离子内向整流通道蛋白 J 亚单位 11 号成员基因, 位于 11 号染色体 (11p15.1), 编码 KATP 的亚单位内向整流钾通道蛋白 (Kir6.2), 该基因仅包含一个外显子, 在胰腺中高表达。

2.3 亚洲人群 T2DM 易感基因 与欧洲人群相比, 亚洲人群的易感基因有明显不同。多项基于欧洲人群的研究发现 KCNJ11 基因变异与 T2DM 发生关系密切, 而在亚洲人群中 KCNJ11 少有报道。另外 FTO 基因、PPARG 基因, 在欧洲人群中研究中与 T2DM 关联强烈, 但在亚洲人群中却较少。而 KCNQ1 基因在亚洲人群, 尤其中国人群中, 有非常显著的关系,

报道最多,但该基因在欧洲人群中却不是很显著。

在亚洲较早的相关工作基于日本人群,针对东亚人群的 T2DM 相关易感基因的大规模关联分析研究发表于 2008 年,日本研究者 Yasuda 等^[44]与欧洲科研团队合作在《Nat Genet》杂志发表他们基于日本人群的研究,该工作总样本量约 20 000 人,除了日本人群以外,还包括其他东亚人群,如中国人群、韩国人群,还涉及一定数量的欧洲人群。该工作首次发表了 KCNQ1 基因为 T2DM 的易感基因,第一阶段在基于日本人群的 GWAS 工作发现,而后在第二阶段研究中,用大样本的东亚及其他人群得到了验证。同在 2008 年,几乎同时,Unoki 等^[19]也在《Nat Genet》杂志发表了 T2DM 关联分析研究,他们的样本量相对略大,除发现 KCNQ1 基因之外,还发表 CDKAL1 和 IGF2BP2 两个基因上多个位点突变与 T2DM 相关。对于 KCNQ1 基因,这两项研究报道的各发现一个 SNP 变异位点,表现了与 T2DM 非常强的相关性。之后的几年里,包括中国科学家在内的多个研究机构,基于东亚人群发表多项报道,验证了 KCNQ1 基因与 T2DM 的显著性关系。另外,KCNQ1 基因在以拉丁美洲等人群的研究中也有多次报道^[26,28,35],而除此之外的其他拉丁美洲人群的 T2DM 基因重复报道较少。近年来,关于亚洲及中国人群的 T2DM 其他基因也多有研究报道。PENG D 等人的研究发现,TLR4 基因在中国人群,尤其是女性中与 T2DM 显著相关,主要涉及该基因的 rs10759932 与 rs1927911 等位点。Rastegari 等人研究发现,在伊朗人群中,KCNJ11 基因的 E23K 多态性与 T2DM 关系紧密。Yao 等^[46]研究发现,ADIPOQ 基因在中国北方人群中与 T2DM 密切相关。Sun 等^[47]研究者,在中国人群中,基于全基因组重测序的技术,与 100 对 100 的病例\对照实验设计,检测出了的 77 个变异位点,位于 37 个基因上,上文提到 KCNJ11、KCNQ1、C2CD4A、C2CD4B、CDKAL1、TCF7L2 等基因在该工作的结果中被验证。有些基因会引起严重的 T2DM 并发症,如 ARH-GAP22 基因的多态性就与视网膜病变相关^[38]。

关注 T2DM 相关变异位点,遗传背景的差异与来源,对其易感基因的研究很大影响,这也表明了人群特异性的重要性。在 2014 年的一篇报道中,Mahajan 等人 2014 年发表于《Nat Genet》一篇文章,发现了 67 个有意义的 T2DM 的易感基因。该项目研究由来自四大洲的 20 个国家的科学家联合完成,样本以欧洲人群为主,也有东亚、南亚、南美人群。总体样本收集了来自四个人种的约 48 000 例患者和约 139 000 例健康人。作者相信从更多的人种中收集 DNA 样本,才能更好地描述二型糖尿病的相关基因。这对揭示有多少糖尿病相关遗传突变是在不同人种中是一致的。另外,该研究还发现两个新基因 ARL15 和 RREB1 基因与胰岛素和葡萄糖升高有强烈的相关性,这两个基因附近的遗传突变符合 T2DM 的两项标准特征^[48]。

中国人属于东亚人群,在中国人群中,KCNQ1 基因与 T2DM 的关联分析分析结果非常显著,在此做着重阐述。KCNQ1 基因位于 11 号染色体(11p15.4),约 400 kb,由 17 个外显子组成,编码电压门控钾通道 a 亚单位。有研究者在 KCNQ1 基因敲除的小鼠及该基因无义突变所致编码蛋白功能缺失的个体上并未发现高血糖或葡萄糖不耐型。KCNQ1 基因致病的机制可能与该基因在胰腺上的分布有关,通过对稳态模型的 β 细胞功能或胰岛素敏感性的评估,KCNQ1 基因多态性与胰岛素分泌减少相关。Tsai 等^[23]于 2010 年发表基于中国汉族人群的研究,他们第一阶段样本量为 995 例病例与 894 例对照者,第二阶段又用 1 803 例病例与 1 473 例对照者做了验

证,样本全部来自中国台湾汉族人群,该工作报道包括了 KCNQ1 在内的多个易感基因,还有 SRR 和 PTPRD 基因,这两个基因分别位于第 17 号染色体(17p13.3)和第 9 号染色体(9p23)上,SRR 基因变异推测可能影响胰脏信号传导,进而改变胰脏的胰岛素的分泌,而 PTPRD 基因可能影响身体产生胰岛素阻抗性,从而影响血糖的正常吸收代谢。这两个基因被称为是首次被发现的在中国汉族人特有的 T2DM 易感基因,然而之后几年,少有报道重复验证这两个基因的文献报道。而 KCNQ1 基因被多个基于中国人群的研究报道。2011 年,Cui 等^[48]完成中国大陆汉族人群中首个有关 T2DM 的 GWAS 工作,研究者在第一阶段纳入 793 例病例和 806 例对照者,在第二阶段工作中,样本人群扩大至 4 445 例病例和 4 458 对照。该工作证实了 KCNQ1 和 C2CD4A/C2CD4B 基因位点与 T2DM 之间的关系。

2012 年,一项大规模基于中国汉族人群的 T2DM 全基因组关联研究在国际糖尿病研究领域权威杂志《Diabetes》发表。该工作由中科院营养所、北京大学等多个国内研究机构合作完成,文章的通讯作者包括中科院上海生命科学研究院营养所林旭、李亦学研究员,北京大学人民医院纪立农教授。该研究样本人群超过 4 万人,研究结果发表了 10 个与 T2DM 相关的易感基因,包括之前研究报道过的 CDKAL1、KCNQ1 等,还首次报道了 GRK5、RASGRP1 等关键基因与 T2DM 的关联关系,并在一定程度上对其致病机制进行了讨论。GRK5 基因位于第 10 号染色体(10q26.11),编码 G 蛋白偶联受体激酶 5,参与催化受体磷酸化等多个生物过程。该研究发现 GRK5 基因的转录水平的高低会影响 T2DM 的发病风险,GRK5 的位点变异与血浆胰岛素水平升高和胰岛素敏感指数的降低有着显著的关联关系。RASGRP1 基因位于第 15 号染色体(15q14),研究表明它与糖化血红蛋白水平的升高和 β 细胞功能指数的降低显著相关。这些研究成果不仅为解析 T2DM 病理生理过程提出了新的见解,而且也揭示了 T2DM 易感性的种族差异性。另外,这一相关研究结果同时还在亚洲(AGEN-T2D)和欧洲(DIAGRAM)两个 GWAS 研究合作联盟的人群数据中进行了验证^[31]。2016 年,Lu 等^[49]人的工作发现,KCNJ11 的 rs5219 位点与中国人群 T2DM 患者的周围神经功能相关,该工作基于 1 900 例 T2DM 样本的芯片分析完成,而 KCNJ11 与中国人群疾病发生的机制研究还有待进一步研究。

3 结语与展望

近年来,精准医疗与生物医学大数据研究逐渐成为研究热点,人们对于慢性疾病防治的关口前移,防大于治的观念也越来越被接受。基于 NGS 与生物信息学的基因检测、疾病预警、早期诊断和治疗将是未来的趋势。对于 T2DM 这样的慢性复杂疾病,其易感基因的发现、定位及功能研究具有重大的科学价值。研究清楚其相关的基因位点及其与表型生物学功能的关联关系,可以为疾病的预警、干预打下良好的理论基础。关于易感基因的发现方法,近十年来,GWAS 是重要研究手段之一。由于之前的技术与实验成本限制,多数研究是以芯片为主,而随着 NGS 的快速发展,WES、目标区域捕获测序乃至 WGS 渐普及成为常规技术手段,这将对 T2DM 的疾病基因组学研究产业巨大的推动作用。在此基础上需要在单个易感基因研究的基础上,提出更加复杂和适用的研究策略,如基于生物学通路的分析、基于基因网络的策略等。相信今后会有更多的新的 T2DM 易感基因及变异位点被发现,并在更大程度上多个层次为疾病的机制研究发挥重要的应用价值。

参考文献

- [1] Sanghera DK, Blackett PR. Type 2 diabetes genetics: beyond GWAS[J]. *J Diabetes Metab*, 2012, 3(198).
- [2] Lau W, Andrew T, Maniatis N. High—Resolution genetic maps identify multiple type 2 diabetes loci at regulatory hotspots in african americans and europeans[J]. *Am J Hum Genet*, 2017, 100(5):803-816.
- [3] Song F, Han G, Bai Z, et al. Alzheimer's Disease: Genomics and Beyond[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2015, 121:1-24.
- [4] Masoodi TA, Banaganapalli B, Vaidyanathan V, et al. Computational Analysis of Breast Cancer GWAS Loci Identifies the Putative Deleterious Effect of STXBP4 and ZNF404 Gene Variants[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(12):4296-4307.
- [5] Smith CJ, Saftlas AF, Spracklen CN, et al. Genetic Risk Score for Essential Hypertension and Risk of Preeclampsia[J]. *Am J Hypertens*, 2016, 29(1):17-24.
- [6] Selvaraju V, Joshi M, Suresh S, et al. Diabetes, oxidative stress, molecular mechanism, and cardiovascular disease—an overview[J]. *Toxicol Mech Methods*, 2012, 22(5):330-335.
- [7] Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases[J]. *Nature*, 2009, 461(7265):747-753.
- [8] Smith C. Genomics:SNPs and human disease[J]. *Nature*, 2005, 435(7044):993.
- [9] Fuchsberger C, Flannick J, Teslovich T M, et al. The genetic architecture of type 2 diabetes[J]. *Nature*, 2016, 536(7614):41-47.
- [10] Cook JP, Morris AP. Multi-ethnic genome-wide association study identifies novel locus for type 2 diabetes susceptibility[J]. *Eur J Hum Genet*, 2016, 24(8):1175.
- [11] Gaulton KJ, Ferreira T, Lee Y, et al. Genetic fine-mapping and genomic annotation defines causal mechanisms at type 2 diabetes susceptibility loci [J]. *Nat Genet*, 2015, 47(12):1415.
- [12] Mahajan A, Go M J, Zhang W, et al. Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(3):234.
- [13] Traurig M, Hanson RL, Marinela A, et al. Analysis of SLC16A11 Variants in 12,811 American Indians: Genotype-Obesity Interaction for Type 2 Diabetes and an Association With RNASEK Expression[J]. *Diabetes*, 2016, 65(2):510.
- [14] Imamura M, Takahashi A, Yamauchi T, et al. Genome-wide association studies in the Japanese population identify seven novel loci for type 2 diabetes[J]. *Nature Communications*, 2016, 7(4):10531.
- [15] Wtccc. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls[J]. *Nature*, 2007, 447(7145):661-678.
- [16] Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants [J]. *Science*, 2007, 316(5829):1341-1345.
- [17] 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.
- [18] Steinhorsdottir V, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes[J]. *Nat Genet*, 2007, 39(6):770-775.
- [19] Unoki H, Takahashi A, Kawaguchi T, et al. SNPs in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes in East Asian and European populations[J]. *Nat Genet*, 2008, 40(9):1098-1102.
- [20] Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes [J]. *Nat Genet*, 2008, 40(5):638-645.
- [21] Rung J, Cauchi S, Albrechtsen A, et al. Genetic variant near IRS1 is associated with type 2 diabetes, insulin resistance and hyperinsulinemia[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(10):1110-1115.
- [22] Shu X O, Long J, Cai Q, et al. Identification of new genetic risk variants for type 2 diabetes[J]. *PLoS Genet*, 2010, 6(9):e1001127.
- [23] Tsai FJ, Yang CF, Chen CC, et al. A genome-wide association study identifies susceptibility variants for type 2 diabetes in Han Chinese [J]. *PLoS Genet*, 2010, 6(2):e1000847.
- [24] Voight BF, Scott LJ, Steinhorsdottir V, et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(7):579-589.
- [25] Yamauchi T, Hara K, Maeda S, et al. A genome-wide association study in the Japanese population identifies susceptibility loci for type 2 diabetes at UBE2E2 and C2CD4A-C2CD4B[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(10):864-868.
- [26] Below JE, Gamazon ER, Morrison JV, et al. Genome-wide association and meta-analysis in populations from Starr County, Texas, and Mexico City identify type 2 diabetes susceptibility loci and enrichment for expression quantitative trait loci in top signals[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(8):2047-2055.
- [27] Kooner JS, Saleheen D, Sim X, et al. Genome-wide association study in individuals of South Asian ancestry identifies six new type 2 diabetes susceptibility loci[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(10):984-989.
- [28] Parra EJ, Below JE, Krithika S, et al. Genome-wide association study of type 2 diabetes in a sample from Mexico City and a meta-analysis of a Mexican-American sample from Starr County, Texas[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(8):2038-2046.
- [29] Sim X, Ong R T, Suo C, et al. Transferability of type 2 diabetes implicated loci in multi-ethnic cohorts from Southeast Asia[J]. *PLoS Genet*, 2011, 7(4):e1001363.
- [30] Cho YS, Chen CH, Hu C, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies eight new loci for type

- 2 diabetes in east Asians[J]. Nat Genet, 2012, 44(1): 67-72.
- [31] 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.
- [32] 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): 1291-305.
- [33] Saxena R, Saleheen D, Been LF, et al. Genome-wide association study identifies a novel locus contributing to type 2 diabetes susceptibility in Sikhs of Punjabi origin from India[J]. Diabetes, 2013, 62(5): 1746-1755.
- [34] Hanson RL, Muller YL, Kobes S, et al. A genome-wide association study in American Indians implicates DNER as a susceptibility locus for type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2014, 63(1): 369-376.
- [35] Williams AL, Jacobs SB, Moreno-Macias H, et al. Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico[J]. Nature, 2014, 506(7486): 97-101.
- [36] Anderson D, Cordell HJ, Fakiola M, et al. First Genome-Wide Association Study in an Australian Aboriginal Population Provides Insights into Genetic Risk Factors for Body Mass Index and Type 2 Diabetes[J]. Plos One, 2015, 10(3): e0119333.
- [37] Ng MCY, Shriner D, Chen BH, et al. Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies in African Americans Provides Insights into the Genetic Architecture of Type 2 Diabetes[J]. Plos Genetics, 2014, 10(8): e1004517.
- [38] Li R, Chen P, Li J, et al. Association of ARHGAP22 gene polymorphisms with the risk of type 2 diabetic retinopathy[J]. J Gene Med, 2017, 19(12): 6-7.
- [39] Salonen JT, Uimari P, Aalto JM, et al. Type 2 diabetes whole-genome association study in four populations: the DiaGen consortium[J]. Am J Hum Genet, 2007, 81(2): 338-45.
- [40] Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels[J]. Science, 2007, 316 (5829): 1331-1336.
- [41] Hara K, Fujita H, Johnson TA, et al. Genome-wide association study identifies three novel loci for type 2 diabetes [J]. Hum Mol Genet, 2014, 23(1): 239-246.
- [42] Mansoori Y, Daraei A, Naghizadeh MM, et al. Significance of a common variant in the CDKAL1 gene with susceptibility to type 2 diabetes mellitus in Iranian population[J]. Adv Biomed Res, 2015, 4: 45.
- [43] Ren Q, Han X, Tang Y, et al. Search for genetic determinants of sulfonylurea efficacy in type 2 diabetic patients from China[J]. Diabetologia, 2014, 57(4): 746-753.
- [44] 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.
- [45] Rastegari A, Rabbani M, Sadeghi HM, et al. Association of KCNJ11(E23K) gene polymorphism with susceptibility to type 2 diabetes in Iranian patients[J]. Adv Biomed Res 2015, 4: 1.
- [46] Yao M, Wu Y, Fang Q, et al. Association of ADIPOQ variants with type 2 diabetes mellitus susceptibility in ethnic Han Chinese from Northeast China[J]. J Diabetes Investig, 2016, 7(6): 853-857.
- [47] Sun X, Sui W, Wang X, et al. Whole-genome re-sequencing for the identification of high contribution susceptibility gene variants in patients with type 2 diabetes[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(5): 3735-3746.
- [48] Cui B, Zhu X, Xu M, et al. A genome-wide association study confirms previously reported loci for type 2 diabetes in Han Chinese[J]. PLoS One, 2011, 6(7): e22353.
- [49] Lu J, Luo Y, Wang J, et al. Association of type 2 diabetes susceptibility loci with peripheral nerve function in a Chinese population with diabetes[J]. J Diabetes Investig, 2017, 8(1): 115-116.

(收稿日期:2017-06-12 修回日期:2017-08-28)

(上接第 3431 页)

- [9] Segarra-Medrano A, Jatem-Escalante E, Quiles-Perez MT, et al. Prevalence, diagnostic value and clinical characteristics associated with the presence of circulating levels and renal deposits of antibodies against the M-type phospholipase A2 receptor in idiopathic membranous nephropathy[J]. Nefrologia, 2014; 34(3): 353-359.
- [10] 邱杰山, 胡良峰, 张丽红, 等. 血清抗 M 型 PLA2R 抗体对特发性膜性肾病的诊断价值[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2016, 10(1): 15-20.
- [11] 林伟锋, 李航, 李雪梅, 等. 抗 PLA2R 抗体与特发性膜性肾病的关系[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(9): 783-788.
- [12] Hihara K, Iyoda M, Tachibana S, et al. Anti-Phospholipase A2 receptor (PLA2R) antibody and glomerular

PLA2R expression in Japanese patients with membranous nephropathy[J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0158154.

- [13] 付冉婕, 李绍梅, 焦素敏, 等. 肾组织 M 型 PLA2R 和血清抗体在成人特发性膜性肾病的诊断价值[J]. 中国医师杂志, 2016, 18(12): 1820-1824, 1828.
- [14] 王述莲, 孙钧, 郑继伟, 等. 抗 PLA2R 抗体表达在特发性膜性肾病人肾组织及血液中的检测价值[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(3): 434-436.
- [15] 杨书光, 窦艳娜, 王春燕, 等. M 型 PLA2R 相关检测在成人特发性膜性肾病诊断中的应用[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(5): 42-46.

(收稿日期:2017-05-22 修回日期:2017-08-11)