

• 论 著 •

# 武汉地区汉族 T2DM 患者 PPAR $\gamma$ 2 基因多态性与高脂血症易感性的相关性研究\*

盛 碧, 夏 晶, 安 靖, 王 雄, 吴金虎, 陈永刚, 孟军华, 陈 灵 $\Delta$

武汉市第三医院药学部, 湖北武汉 430060

**摘要:**目的 探讨武汉地区汉族 2 型糖尿病(T2DM)患者过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ 2(PPAR $\gamma$ 2)基因多态性与该类人群发生高脂血症的关系。方法 选取 2018 年 1 月至 2019 年 6 月在武汉市第三医院行 PPAR $\gamma$ 2 基因 rs1801282 位点基因多态性检测且无血缘关系的 122 例汉族 T2DM 患者为研究对象, 收集患者的临床资料[年龄、性别、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、尿酸、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、糖化血红蛋白(HbA1c)]。根据是否并发高脂血症将患者分为两组, 其中 57 例 T2DM 并发高脂血症患者作为研究组, 65 例 T2DM 患者作为对照组。采用荧光染色原位杂交技术检测 PPAR $\gamma$ 2 基因 rs1801282 位点基因多态性。分析 T2DM 患者相关基因型分布特征, 比较两组一般资料、PPAR $\gamma$ 2 基因 rs1801282 位点基因型及不同 PPAR $\gamma$ 2 基因 rs1801282 位点基因型 T2DM 患者血脂水平。采用 Logistic 回归模型分析 T2DM 并发高脂血症的危险因素。结果 122 例 T2DM 患者 PPAR $\gamma$ 2 基因 rs1801282 位点基因型中, 野生型 CC 107 例(87.7%), 突变型 CG 15 例(12.3%), 未检测出突变型 GG, 基因型分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律( $P>0.05$ )。研究组 TC、TG、LDL、HbA1c 水平高于对照组, HDL 水平低于对照组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。不同 PPAR $\gamma$ 2 基因 rs1801282 位点基因型 T2DM 患者血脂水平差异无统计学意义( $P>0.05$ )。该地区汉族人群 T2DM 患者 C、G 等位基因分布频率为 93.9%、6.1%, 与欧洲人群的 88.7%、11.3% 比较, 差异较大。PPAR $\gamma$ 2 基因 rs1801282 位点基因多态性不是 T2DM 患者并发高脂血症的独立危险因素( $P>0.05$ )。结论 武汉地区汉族 T2DM 患者 PPAR $\gamma$ 2 基因 rs1801282 位点基因型以 CC 型为主, 其基因多态性与武汉地区汉族人群 T2DM 患者并发高脂血症无关。

**关键词:**过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ 2; 基因多态性; 2 型糖尿病; 高脂血症

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2022.22.010 **中图法分类号:**R587.1; R589.2

**文章编号:**1673-4130(2022)22-2740-05 **文献标志码:**A

## Study on the Correlation between PPAR $\gamma$ 2 gene polymorphism and susceptibility to hyperlipidemia of Han nationality patients with T2DM in Wuhan area\*

SHENG Bi, XIA Jing, AN Jing, WANG Xiong, WU Jinhu, CHEN Yonggang, MENG Junhua, CHEN Ling $\Delta$

Department of Pharmacy, the Third Hospital of Wuhan, Wuhan, Hubei 430060, China

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ 2 (PPAR $\gamma$ 2) gene polymorphism and hyperlipidemia of Han nationality patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Wuhan area. **Methods** A total of 122 unrelated Han T2DM patients who underwent PPAR $\gamma$ 2 gene rs1801282 gene polymorphism detection in Wuhan Third Hospital from January 2018 to June 2019 were selected as the research objects, and the clinical data [age, gender, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), uric acid, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, glycosylated hemoglobin (HbA1c)] of the patients were collected. The patients were divided into two groups according to whether they were complicated with hyperlipidemia, 57 patients with T2DM complicated with hyperlipidemia were selected as the study group, and 65 patients with T2DM were selected as the control group. Fluorescence staining in situ hybridization technique with TL998A fluorescence detection instrument was used to detect the rs1801282 gene polymorphism of PPAR $\gamma$ 2 gene. The distribution character-

\* 基金项目:湖北省中央引导地方科技发展专项项目(2020ZXYP026);湖北省卫生健康委科研项目(WJ2021M011)。

作者简介:盛碧,女,主管药师,主要从事临床药学方面的研究。  $\Delta$  通信作者, E-mail:57776228@qq.com。

istics of related genotypes of T2DM patients were analyzed. The general data, PPAR $\gamma$ 2 gene rs1801282 genotype and the blood lipid levels of T2DM patients with different PPAR $\gamma$ 2 gene rs1801282 genotypes were compared between the two groups. Logistic regression model was used to analyze the risk factors of T2DM complicated with hyperlipidemia. **Results** Among the 122 T2DM patients with PPAR $\gamma$ 2 gene rs1801282 genotype, 107 patients (87.7%) were wild type CC, and 15 patients (12.3%) were mutant CG, and no mutant GG was detected. The distribution of genotypes was consistent with Hardy-Weinberg genetic equilibrium law ( $P>0.05$ ). The levels of TC, TG, LDL and HbA1c in the study group were higher than those in the control group, and the level of HDL in the study group was lower than that in the control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). There were no statistically significant differences in the levels of blood lipid of T2DM patients with different PPAR $\gamma$ 2 gene rs1801282 genotype ( $P>0.05$ ). The distribution frequencies of C and G alleles in T2DM patients in the Han population in this area were 93.9% and 6.1%, which were significantly different from those in European population (88.7% and 11.3%). The rs1801282 gene polymorphism of PPAR $\gamma$ 2 gene was not an independent risk factor for hyperlipidemia in T2DM patients ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The genotype of rs1801282 locus of PPAR $\gamma$ 2 gene in Han nationality patients with T2DM in Wuhan area is mainly CC type, and its gene polymorphism is not associated with hyperlipidemia in T2DM patients in the Han population in Wuhan area.

**Key words:** peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ 2 ; gene polymorphism; type 2 diabetes mellitus; hyperlipidemia

2 型糖尿病(T2DM)是以高血糖和脂类代谢紊乱为主要特征的复杂性疾病<sup>[1]</sup>。血脂水平升高会加重 T2DM 患者血管内皮细胞功能的损伤而导致动脉粥样硬化,高血脂水平是 T2DM 患者发生心脑血管疾病的重要危险因素<sup>[2-3]</sup>。因此,多角度分析与 T2DM 患者糖脂代谢的相关因素,以期发现潜在的治疗靶点尤为重要。

过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )是核激素受体家族中的配体激活受体,具有 PPAR $\gamma$ 1, PPAR $\gamma$ 2 和 PPAR $\gamma$ 3 三种亚型,其中 PPAR $\gamma$ 2 亚型参与脂肪细胞分化,对脂质代谢有重要影响<sup>[4]</sup>。rs1801282 位点是 PPAR $\gamma$ 2 基因最常见发生突变的位点,PPAR $\gamma$ 2 外显子 B 密码子 12 中脯氨酸(CCA)发生丙氨酸(GCA)突变导致了 rs1801282 位点多态性<sup>[5]</sup>。目前,国内外关于 PPAR $\gamma$ 2 基因 rs1801282 位点多态性与脂代谢紊乱之间的相关性仍不确定<sup>[6]</sup>。本研究旨在研究武汉地区汉族 T2DM 患者 PPAR $\gamma$ 2 基因多态性,探讨 PPAR $\gamma$ 2 基因多态性与该类人群发生高脂血症的关系。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究为回顾性分析。选取 2018 年 1 月至 2019 年 6 月在武汉市第三医院行 PPAR $\gamma$ 2 基因检测且无血缘关系的汉族 T2DM 患者为研究对象。通过医院临床药学美康信息管理系统和医院信息管理系统查阅电子病历,收集患者的临床资料,包括年龄、性别及总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、尿酸、丙氨酸

氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平。纳入标准:T2DM 诊断均符合 1999 年世界卫生组织修订的糖尿病诊断及分型标准;高脂血症诊断标准符合《中国成人血脂异常防治指南(2016 修订版)》,即 TC $\geq$ 6.2 mmol/L 和(或)TG $\geq$ 2.3 mmol/L。排除标准:严重心脑血管疾病、免疫性疾病、恶性肿瘤患者;妊娠期或哺乳期患者;严重肝、肾功能障碍患者。符合纳入、排除标准的患者共 122 例,根据是否并发高脂血症将患者分为两组,其中 57 例 T2DM 并发高脂血症患者作为研究组,65 例 T2DM 患者作为对照组。所有患者均签署知情同意书。

**1.2 方法** 采用荧光染色原位杂交技术检测 PPAR $\gamma$ 2 基因 rs1801282 位点多态性,具体方法:取 200  $\mu$ L 患者外周静脉血,加入 1 mL 氯化铵(北京华夏时代基因科技发展有限公司),用于裂解红细胞,混匀后静置 5 min,将混合液 3 000 r/min 离心 5 min,得到沉淀在离心管底部的白细胞。将白细胞沉淀用红细胞裂解液冲洗 2~3 次,去除上清液后加入 30  $\mu$ L 核酸纯化试剂(北京华夏时代基因科技发展有限公司)混匀。根据检测的目的基因,取 1.5  $\mu$ L 待测白细胞标本加入至相对应的测序反应试剂(北京华夏时代基因科技发展有限公司)管中,混匀后上机检测(TL998A 荧光检测仪,西安天隆科技有限公司)并进行结果判读。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,

组间比较采用  $t$  检验;不符合正态分布的计量资料采用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料采用例数、率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用  $\chi^2$  检验分析 PPAR $\gamma$ 2 基因 rs1801282 位点基因型分布是否符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律,采用 Logistic 回归模型分析 T2DM 并发高脂血症的相关危险因素。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 PPAR $\gamma$ 2 基因 rs1801282 位点基因型及等位基因检测结果** PPAR $\gamma$ 2(rs1801282)基因型包含野生型 CC 及突变型 CG、GG。122 例 T2DM 患者中,CC 型 107 例(87.7%),CG 型 15 例(12.3%),未检出 GG 型。C、G 等位基因的频率分别为 93.9%(229/244)和 6.1%(15/244)。122 例 T2DM 患者 CC 型、CG 型、GG 型基因型理论例数分别为 107.6、14、0.4 例,PPAR $\gamma$ 2 基因 rs1801282 位点基因型分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律( $P>0.05$ )。

**2.2 两组一般资料及 PPAR $\gamma$ 2 基因 rs1801282 位点基因型比较** 研究组 TC、TG、LDL、HbA1c 水平高于对照组,HDL 水平低于对照组,差异均有统计学意

义( $P<0.05$ );两组性别构成、年龄,ALT、AST、尿酸水平,以及 PPAR $\gamma$ 2 基因 rs1801282 位点基因型比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

**2.3 不同 PPAR $\gamma$ 2 基因 rs1801282 位点基因型 T2DM 患者血脂水平比较** CC 型与 CG 型 T2DM 患者的 TC、TG、HDL、LDL 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

**2.4 T2DM 患者并发高脂血症相关危险因素的 Logistic 回归模型分析** 将 T2DM 患者是否并发高脂血症作为因变量,将表 1 中差异有统计学意义的指标 TC、TG、HDL、LDL、HbA1c 作为自变量建立 Logistic 回归模型。因研究组与对照组尿酸水平比较的  $P$  值近似 0.05,故将尿酸作为自变量纳入分析;同时为了验证 rs1801282 位点基因型对 T2DM 患者并发高脂血症有无影响,也将 rs1801282 位点基因型作为自变量纳入分析,分析结果显示,TG、尿酸可能是 T2DM 并发高脂血症的独立危险因素[ $OR=8.250$  (95% $CI:2.801\sim24.304$ )、1.008(95% $CI:1.001\sim1.015$ ), $P<0.05$ ]。见表 3。

表 1 两组一般资料及 PPAR $\gamma$ 2 基因型比较

| 组别           | $n$ | 性别<br>(男/女, $n/n$ ) | 年龄<br>( $\bar{x}\pm s$ ,岁) | ALT<br>[ $M(P_{25}, P_{75})$ ,IU/L] | AST<br>( $\bar{x}\pm s$ ,IU/L) | 尿酸<br>( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ ) | TC<br>( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L) |
|--------------|-----|---------------------|----------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------|
| 研究组          | 57  | 34/23               | 63.5 $\pm$ 11.8            | 20(13,25)                           | 22.4 $\pm$ 8.9                 | 348.6 $\pm$ 101.5                            | 5.1 $\pm$ 1.1                   |
| 对照组          | 65  | 34/31               | 65.1 $\pm$ 11.1            | 15(12,21)                           | 20.5 $\pm$ 7.3                 | 312.2 $\pm$ 102.8                            | 4.3 $\pm$ 0.8                   |
| $\chi^2/t/Z$ |     | 0.663               | -0.771                     | -1.431                              | 1.295                          | 1.963                                        | 4.632                           |
| $P$          |     | 0.415               | 0.442                      | 0.152                               | 0.198                          | 0.052                                        | <0.001                          |

| 组别           | $n$ | TG( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L) | HDL( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L) | LDL( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L) | HbA1c( $\bar{x}\pm s$ ,%) | CC 型( $n$ ) | CG 型( $n$ ) |
|--------------|-----|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------|-------------|-------------|
| 研究组          | 57  | 2.6 $\pm$ 1.3               | 1.2 $\pm$ 0.2                | 3.0 $\pm$ 0.9                | 8.7 $\pm$ 2.0             | 50          | 7           |
| 对照组          | 65  | 1.3 $\pm$ 0.5               | 1.3 $\pm$ 0.3                | 2.4 $\pm$ 0.7                | 7.9 $\pm$ 2.0             | 57          | 8           |
| $\chi^2/t/Z$ |     | 7.461                       | -2.134                       | 4.135                        | 2.204                     |             | 0.000       |
| $P$          |     | <0.001                      | 0.035                        | <0.001                       | 0.029                     |             | 1.000       |

表 2 不同 PPAR $\gamma$ 2 基因 rs1801282 位点基因型 T2DM 患者血脂水平比较

| 基因型   | $n$ | TC( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L) | TG[ $M(P_{25}, P_{75})$ ,mmol/L] | HDL( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L) | LDL( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L) |
|-------|-----|-----------------------------|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| CC 型  | 107 | 4.7 $\pm$ 1.1               | 1.56(1.12,2.52)                  | 1.2 $\pm$ 0.3                | 2.7 $\pm$ 0.9                |
| CG 型  | 15  | 4.4 $\pm$ 1.0               | 1.33(0.98,1.89)                  | 1.2 $\pm$ 0.3                | 2.5 $\pm$ 0.6                |
| $t/Z$ |     | 0.999                       | -1.092                           | 0.000                        | 0.834                        |
| $P$   |     | 0.320                       | 0.275                            | 1.000                        | 0.406                        |

**2.5 不同地区 PPAR $\gamma$ 2 基因 rs1801282 位点基因多态性** 检索美国国家生物技术信息中心单核苷酸多态性(SNP)数据库,结果显示,欧洲人群 PPAR $\gamma$ 2 基因 rs1801282 位点等位基因 C、G 的分布频率为 88.7%、11.3%,非洲人群为 98.6%、1.4%,亚洲人群

为 96.0%、4.0%。武汉地区 T2DM 患者等位基因 C、G 的分布频率为 93.9%、6.1%,大致符合亚洲人群等位基因 C、G 的分布频率,但等位基因 C 分布频率高于欧洲人群,低于非洲人群,等位基因 G 分布频率低于欧洲人群,高于非洲人群。欧洲人群发生突变的

等位基因 G 的分布频率为 11.3%,高于亚洲人群和非洲人群的 1.4%、4.0%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表 3 T2DM 患者并发高脂血症相危险关因素的 Logistic 回归模型分析

| 自变量            | $\beta$ | SE    | Wald   | P        | OR    | OR 的 95%CI   |
|----------------|---------|-------|--------|----------|-------|--------------|
| 尿酸             | 0.008   | 0.004 | 4.654  | 0.031    | 1.008 | 1.001~1.015  |
| TC             | 0.295   | 0.766 | 0.148  | 0.700    | 1.343 | 0.299~6.029  |
| HDL            | 0.980   | 1.672 | 0.343  | 0.558    | 2.663 | 0.100~70.595 |
| LDL            | 0.707   | 0.779 | 0.822  | 0.365    | 2.027 | 0.440~9.341  |
| HbA1c          | 0.045   | 0.139 | 0.108  | 0.743    | 1.047 | 0.797~1.373  |
| TG             | 2.110   | 0.551 | 14.656 | $<0.001$ | 8.250 | 2.801~24.304 |
| rs180128 位点基因型 | -9.448  | 3.380 | 7.816  | 0.797    | 1.318 | 0.161~10.773 |

3 讨 论

PPAR $\gamma$  在脂质代谢、葡萄糖稳态、胰岛素敏感性和炎症途径中起着重要作用,人类 PPAR $\gamma$  基因位于 3p25 染色体上,具有 9 个外显子,其蛋白质产物具有 3 种亚型,即 PPAR $\gamma$ 1,PPAR $\gamma$ 2 和 PPAR $\gamma$ 3,其中 PPAR $\gamma$ 2 在脂肪细胞中高度表达,其调控脂肪细胞增殖及 TG 稳态等过程,是关键的脂肪选择性 PPAR 亚型<sup>[7-9]</sup>。

本课题组对 122 例武汉地区 T2DM 患者 PPAR $\gamma$ 2 基因 rs1801282 位点多态性进行了研究,结果显示,武汉地区 T2DM 患者中,主要基因型为野生型 CC(87.7%)、突变杂合型 CG(12.3%),未发现突变纯合型 GG;PPAR $\gamma$ 2 基因 rs1801282 位点基因型分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律( $P>0.05$ ),表明该样本具有群体代表性;与其他地区人群比较显示,本研究中的 T2DM 患者等位基因 C、G 分布频率符合亚洲人群分布频率,但与非洲、欧洲人群分布频率存在一定差异,突变基因 G 在欧洲人群的分布频率要高于亚洲人群和非洲人群( $P<0.05$ ),提示相对于亚洲和非洲人群,欧洲人群可能更易发生 rs1801282 位点突变。

本研究结果显示,T2DM 患者及 T2DM 并发高脂血症组患者 PPAR $\gamma$ 2 基因 rs1801282 位点基因型比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );CC 型与 CG 型 T2DM 患者的 TC、TG、HDL、LDL 水平差异无统计学意义( $P>0.05$ );Logistic 回归模型分析结果显示,PPAR $\gamma$ 2 基因 rs1801282 位点基因型不是 T2DM 患者并发高脂血症的独立危险因素,提示武汉地区 PPAR $\gamma$ 2 基因 rs1801282 位点 SNP 可能与 T2DM 患者并发高脂血症易感性无明显关系。此前,亦有 rs1801282 位点基因多态性与血脂相关性报道,但结论不一。李秀丽等<sup>[10]</sup>报道 PPAR $\gamma$ 2 基因 rs1801282 位点基因多态性与西北地区汉族 T2DM 及其一级亲

属血脂水平具有相关性;另有报道称 PPAR $\gamma$  基因 rs1801282 位点基因中 CG 基因型携带者比 CC、GG 基因型更易患高 TG 血症<sup>[11]</sup>;CARRILLO-VENIOR 等<sup>[12]</sup>对 PPAR $\gamma$ 2 基因多态性与血清脂质水平等常规生化指标进行分析,发现 PPAR $\gamma$ 2 基因多态性与总研究人群的 HDL 之间存在关联,但对族群进行调整后,这种关联差异无统计学意义( $P>0.05$ )。多个报道的研究结果不一致可能与样本量、患者标本的选择、种族、地域有关。在本研究中,虽然 Logistic 回归模型分析结果显示,尿酸可能是 T2DM 患者并发高脂血症的独立危险因素,但 OR 为 1.008(95%CI:1.001~1.015),已近乎为 1,说明尿酸对 T2DM 患者高脂血症的发生几乎没有影响或影响很小,这与其他关于尿酸水平与糖尿病风险及血脂异常之间相关性仍不确定的结论基本一致<sup>[13-15]</sup>。本研究为回顾性分析且样本量较小,存在一定的局限性,统计结果可能存在偏倚,后续需进一步扩大临床样本量研究。

综上所述,武汉地区汉族 T2DM 患者 PPAR $\gamma$ 2 基因 rs1801282 位点基因多态性与 T2DM 患者并发高脂血症无关。

参考文献

[1] JIA W P, Ma J H, MIAO H, et al. Chiglitazar monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, phase 3 trial (CMAS)[J]. Sci Bull, 2021, 66(15): 1581-1590.

[2] 刘丽. 甘精胰岛素联合格列美脲治疗 2 型糖尿病合并高脂血症的临床分析[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(02): 124-125.

[3] 李勇, 杨文翔, 王龙飞. 300 例 2 型糖尿病合并高脂血症患者他汀类药物应用现状及成本效果分析[J]. 中国药业, 2019, 28(19): 83-85.

[4] LI X F, JIANG G B, CHENG S Y, et al. Association between PPAR- $\gamma$ 2 gene polymorphisms and diabetic reti-

nopathy risk; a meta-analysis[J]. Aging (Albany NY), 2021,13(4):5136-5149.

[5] PRIYA S S, SANKARAN R, RAMALINGAN S, et al. Genotype phenotype correlation of genetic polymorphism of PPAR gamma gene and therapeutic response to pioglitazone in type 2 diabetes mellitus-a pilot study[J]. J Clin Diagn Res, 2016,10(2):11-14.

[6] CATALDI S, COSTA V, CICCODICOLA A, et al. PPAR $\gamma$  and diabetes: beyond the genome and towards personalized medicine[J]. Curr Diab Rep, 2021,21(6):1-15.

[7] HONG F, XU P F, ZHAI Y G. The opportunities and challenges of peroxisome proliferator-activated receptors ligands in clinical drug discovery and development[J]. Int J Mol Sci, 2018,19(8):2189-2218.

[8] STRYJECKI C, PERALTA-ROMERO J, ALYASS A, et al. Association between PPAR- $\gamma$ 2 Pro12Ala genotype and insulin resistance is modified by circulating lipids in Mexican children[J]. Sci Rep, 2016,6(1):24472.

[9] SAREMI L, LOTFIPANAH S, MOHAMMADI M, et al. The Pro12Ala polymorphism in the PPAR- $\gamma$ 2 gene is not associated with an increased risk of NAFLD in Iranian patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Cell Mol Biol Lett, 2019,24(12):1276-1284.

[10] 李秀丽,章琳,李影娜,等. PPAR $\gamma$ \_2 基因 Pro12Ala 多态性与 2 型糖尿病及其一级亲属血脂的相关性研究[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2013,34(05):632-636.

[11] SZKUP M, OWCZAREK A J, SCHNEIDER-MATYKA D, et al. Associations between the components of metabolic syndrome and the polymorphisms in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- $\gamma$ ), the fat mass and obesity-associated (FTO), and the melanocortin-4 receptor (MC4R) genes[J]. Aging (Albany NY), 2018,10(1):72-82.

[12] CARRILLO-VENZOR M A, ERIVES-ANCHONDO N R, MORENO-GONZÁLEZ J G, et al. Pro12Ala PPAR- $\gamma$ 2 and +294T/C PPAR- $\delta$  polymorphisms and association with metabolic traits in teenagers from Northern Mexico[J]. Genes (Basel), 2020,11(7):776.

[13] CHEN S H, YANG H, CHEN Y S, et al. Association between serum uric acid levels and dyslipidemia in Chinese adults: a cross-sectional study and further meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020,99(11):e19088.

[14] KEERMAN M, YANG F, HU H, et al. Mendelian randomization study of serum uric acid levels and diabetes risk: evidence from the Dongfeng-Tongji cohort[J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2020,8(1):e000834.

[15] SON M, SEO J, YANG S. Association between dyslipidemia and serum uric acid levels in Korean adults: Korea national health and nutrition examination survey 2016-2017[J]. PLoS ONE, 2020,15(2):e0228684.

(收稿日期:2022-01-11 修回日期:2022-08-19)

---

(上接第 2739 页)

through altering beclin1 expression[J]. PLoS One, 2014, 9(4):e95716.

[25] 王颖,倪健彬. 血清 miR-17-5p 在卵巢癌患者中的表达及预后价值[J]. 实用癌症杂志, 2020,35(5):721-723.

[26] 张瑶,李家合. PI3K/AKT 信号通路与前列腺癌关系的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2021,27(2):153-157.

[27] 郭金兰,甘才斌,张洁,等. miR-17-5p 靶向 PI3K/AKT 信号通路调控皮肤鳞状细胞癌细胞增殖、凋亡的机制[J]. 中国老年学杂志, 2021,41(12):2599-2603.

[28] ZHU J, LV J, CHEN J, et al. Down-regulated microRNA-223 or elevated ZIC1 inhibits the development of pancreatic cancer via inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway activation[J]. Cell Cycle, 2020, 19(21):2851-2865.

[29] COSMA G, ACAMPORA G, BROWN D, et al. Prediction of pathological stage in patients with prostate cancer: a neuro-fuzzy model[J]. PLoS One, 2016,11(6):e0155856.

[30] VAN LEENDERS G J L H, VAN DER KWAST T H, GRIGNON D J, et al. The 2019 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on grading of prostatic carcinoma[J]. Am J Surg Pathol, 2020,44(8):e87-e99.

[31] 韩磊,王辉,钱磊,等. HMGB1 和 PSA 联合检测对前列腺癌诊断价值的研究[J]. 检验医学与临床, 2021,18(5):625-627,631.

[32] HOSSEINI M, KHATAMIANFAR S, HASSANIAN S M, et al. Exosome-encapsulated microRNAs as potential circulating biomarkers in colon cancer[J]. Curr Pharm Des, 2017,23(11):1705-1709.

[33] FAN M, SETHURAMAN A, BROWN M, et al. Systematic analysis of metastasis-associated genes identifies miR-17-5p as a metastatic suppressor of basal-like breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2014,146(3):487-502.

[34] 刘洪久,郭磊,陈延,等. 经尿道前列腺等离子双极电切术治疗良性前列腺增生对患者血清 PSA、PGI2 水平及术后性功能、生活质量的影响[J]. 中国性科学, 2021,30(1):15-18.

(收稿日期:2021-11-24 修回日期:2022-07-17)