

亚洲地区 KCNJ11 E23K 基因多态性与 2 型糖尿病关系的 Meta 分析

薛世聪¹, 刘忠民^{1△}, 石宗盛² (1. 广州医科大学附属第一医院检验科 510120; 2. 广东省清远市中医院检验科 511500)

【摘要】目的 探讨在亚洲地区内向整流钾通道亚家族成员 11(KCNJ11)E23K 基因多态性与 2 型糖尿病(T2DM)的相关性。**方法** 以 PubMed、中国知网、维普等为搜索数据库,全面检索关于亚洲人群 KCNJ11 E23K 基因多态性与 T2DM 相关性的随机病例对照研究,并用 Stata12.0 软件进行统计分析。**结果** 共 10 篇符合条件的文献被纳入,经随机效应模型(D-L 法)合并数据,结果显示,病例组 K 等位基因频率较对照组高, $OR=1.16, 95\%CI=1.08\sim 1.25, P=0.00$ 。**结论** 亚洲地区 KCNJ11 E23K 基因多态性与 T2DM 发病风险增高相关。

【关键词】 KCNJ11; E23K; 2 型糖尿病; meta 分析; 基因多态性

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.18.027 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)18-2718-02

Meta analysis on association of KCNJ11 E23K gene polymorphism with type 2 diabetes mellitus in Asian area XUE Shi-cong¹, LIU Zhong-min^{1△}, SHI Zong-sheng² (1. Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510120; 2. Department of Clinical Laboratory, Qingyuan Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qingyuan, Guangdong 511500, China)

【Abstract】Objective To investigate the correlation between KCNJ11 E23K gene polymorphism with type 2 diabetes mellitus(T2DM) in the Asian population. **Methods** The case-control study on the relationship between KCNJ11 E23K gene polymorphism and T2DM in Asian population were entirely retrieved from PubMed, CNKI, VIP databases. The statistical analysis was performed by the Stata12.0 software. **Results** 10 eligible articles were included in this study, the data were pooled with the random effect model(D-L method), the results showed that the K allele frequency of the patients group was significantly higher than that of the control group($OR=1.16, 95\%CI=1.08\sim 1.25, P=0.00$). **Conclusion** The KCNJ11 E23K gene polymorphism is correlated with the increase of T2DM onset risk in Asian population.

【Key words】 KCNJ11; E23K; type 2 diabetes; meta-analysis; gene polymorphisms

2 型糖尿病(T2DM)是一种常见的内分泌代谢性疾病,其发病特点主要表现为胰岛素抵抗和(或)胰岛 β 细胞功能受损。近年研究表明,内向整流钾通道亚家族成员 11(KCNJ11)基因多态性在胰岛素分泌和作用过程中发挥着十分重要的作用,E23K 多态性是由于 KCNJ11 第 23 位密码子由谷氨酸突变为赖氨酸。国外大量的研究已经证实 E23K 基因突变会导致糖尿病的产生。然而,缺少亚洲人群的相关 Meta 分析研究,为此作者搜集有关文献,探讨在亚洲人群中 KCNJ11 E23K 基因多态性与 T2DM 的相关性,现将有关情况报道如下。

1 材料与方 法

1.1 文献检索 以 PubMed、中国知网、维普等为搜索数据库,检索 1996~2014 年发表有关 KCNJ11 E23K 基因多态位点与 T2DM 的文献,并获取全文。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:需是研究亚洲人群 KCNJ11 E23K 多态位点与 T2DM 的独立病例-对照研究;T2DM 符合 1999 年世界卫生组织诊断标准;需提供病例组和对照组的各基因型,对照组的基因型分布符合 Hardy-Wenber 平衡法则。排除标准:数据不全,所观察疾病非 T2DM,多态位点不符合要求的文献。

1.3 纳入文献的质量评价数据提取与评价 资料的筛选,数

据提取与评价分别进行,由 2 人按事先确定的表格独立提取。文献的质量评价主要从以下 3 个方面进行:试验设计是否科学;研究对象的纳入标注及其基本特征是否明确;处理因素及其方法是否准确。

1.4 统计学处理 采用 Stata12.0 软件进行 Meta 分析,以 OR 值及 95%CI 为效应量探讨亚洲人群 KCNJ11 E23K 多态位点与 T2DM 发病风险的相关程度。Meta 分析时,首先用 I^2 统计量对纳入研究进行异质性检验,若 $I^2 < 25\%$,选择固定效应模型合并效应量进行分析;反之,则使用随机效应模型。同时用漏斗图检测纳入文献的发表偏倚。

2 结 果

2.1 检索结果 根据检索,作者最初共获得 25 篇文献,经过逐一排除,剔除不符合 Hardy-Wenber 平衡的,最后共 10 篇文献被纳入 Meta 分析,见表 1。

2.2 Meta 分析结果 比较 K 等位基因在病例和对照间的频率分布差异,经随机效应模型(D-L 法)合并结果显示,病例组 K 等位基因频率较对照组高, $OR=1.16, 95\%CI=1.08\sim 1.25, P=0.00, I^2=41.4\%$,存在显著相关,森林图见图 1。

2.3 发表偏倚评价 漏斗图中大部分散点位于在 95%CI 的可信区间里,对称性良好,没有发现明显性偏倚,见图 2。

表 1 KCNJ11 E23K 多态位点与 T2DM 的基本信息 (n)

纳入文献	年份	国家	病例总数	对照总数	病例基因频数			对照基因频数		
					KK	EK	EE	KK	EK	EE
王桂凤等 ^[1]	2011	中国	188	170	31	84	73	24	88	58
余敏和刘昭前 ^[2]	2009	中国	295	188	27	150	118	22	79	87
Koo 等 ^[3]	2006	韩国	758	630	150	364	244	102	273	255
Yokoi 等 ^[4]	2006	日本	1 590	1 244	246	734	610	171	570	503
Tabara 等 ^[5]	2009	日本	484	397	83	232	169	50	195	152
Wang 等 ^[6]	2009	中国	396	387	87	189	120	57	174	156
Cheung 等 ^[7]	2011	日本	198	1 185	23	86	89	137	513	535
Zhou 等 ^[8]	2009	中国	1 848	1 910	329	863	656	288	930	692
Liu 等 ^[9]	2010	中国	397	392	86	180	131	58	187	147
刘茂玲和董泾青 ^[10]	2011	中国	251	170	47	132	72	22	81	67

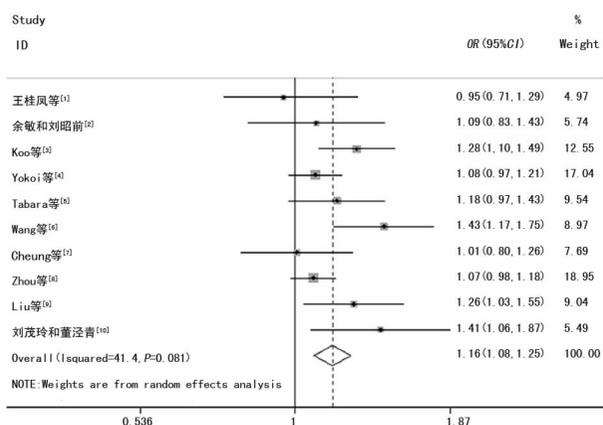


图 1 基于样本量分析的森林图

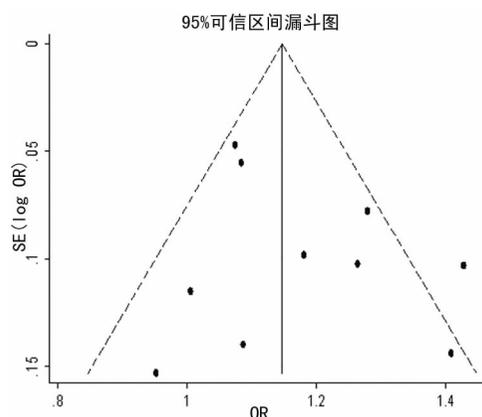


图 2 K 等位基因研究的发表偏倚评价的漏斗图

3 讨 论

随着 DM 的深入研究,发现了许多与 T2DM 发病有关的基因,KCNJ11 E23K 就是其中之一。KCNJ11 E23K 基因位点位于 KCNJ11 基因第 1 外显子,全长约 2 kb,在胰腺高度表达。E23K 变异可导致离子通道对 ATP 敏感性下降,使其在关闭之前需要更多的 ATP,延长通道的开放时间,削弱胰岛素释放,从而增加 DM 的发生。在国外 Hani 等^[11]在法国人中发现 E23K 变异与 T2DM 显著相关,与 EE 纯合子和 EK 杂合子相比,KK 纯合子与 T2DM 有更强的关联。但在日本人群中未检测到与 T2DM 的关联性,这估计与早期研究样本量小有关^[4];

与国内王桂凤等^[1]对青岛人群的研究结果相一致。然而 Wang 等^[6]的研究结果却指出 KCNJ11 基因是中国汉族人群 T2DM 易感基因之一。

本次 Meta 分析研究发现,在亚洲人群中病例组 K 等位基因频率与对照组有明显差异。同时通过观察漏斗图发现,图形的对称性虽有待改善,但发表偏倚不至于对本研究结果产生显著的影响,由此提示在亚洲人群中 KCNJ11 E23K 基因多态性与 T2DM 显著相关,其 K 等位基因可能是 T2DM 发病的危险因子。

参考文献

- [1] 王桂凤,姜文洁,姜秀波,等. KCNJ11 基因 E23K 位点多态性与 2 型糖尿病的关联研究[J]. 青岛大学医学院学报,2011,47(2):102-104.
- [2] 余敏,刘昭前. KCNJ11、TCF7L2 基因多态性与 2 型糖尿病中瑞格列奈疗效的相关性研究[D]. 长沙:中南大学,2009:10-14.
- [3] Koo BK,Cho YM,Park BL,et al. Polymorphisms of KCNJ11 (Kir6.2 gene) are associated with Type 2 diabetes and hypertension in the Korean population [J]. Diabet Med,2007,24(2):178-186.
- [4] Yokoi N,Kanamori M,Horikawa Y,et al. Association studies of variants in the genes involved in pancreatic beta-cell function in type 2 diabetes in Japanese subjects [J]. Diabetes,2006,55(8):2379-2386.
- [5] Tabara Y,Osawa H,Kawamoto R,et al. Replication study of candidate genes associated with type 2 diabetes based on genome-wide screening[J]. Diabetes,2009,58(2):493-498.
- [6] Wang F,Han XY,Ren Q,et al. Effect of genetic variations in KCNJ11, ABCC8, PPARG and HNF4A loci on the susceptibility of type 2 diabetes in Chinese Han population[J]. Chin Med J,2009,122(20):2477-2482.
- [7] Cheung CY,Tso AW,Cheung BM,et al. The KCNJ11 E23K polymorphism and progression of glycaemia in Southern Chinese: a long-term prospective study [J]. PLoS One,2011,6(12):e28598. (下转第 2721 页)

2 结 果

2.1 鼠类的构成和带毒情况 2012 年仙桃地区捕获鼠类共 100 只,其中黑线姬鼠 64 只,占 64%;褐家鼠 6 只,占 6%;小家鼠 13 只,占 13%;黄胸鼠 17 只,占 17%。在黑线姬鼠中检出 HV 核酸阳性鼠肺 2 只,编号分别为 XT015、XT016。

2.2 病毒 S 基因片段的序列分析及系统发育分析 Xiantao15、Xiantao16 测序结果提交 NCBI BLAST 进行对比,结果提示其与湖北省地区汉滩型(hantann, HTNV)型病毒毒株序列一致性最高,为 97%。与其他 HTNV 序列一致性为 90%~91%。这表明检测到的病毒分型为汉滩型。系统进化分析用 MEGA 5.2 软件对 GenBank 的其他毒株进行系统进化分析。结果见图 1。

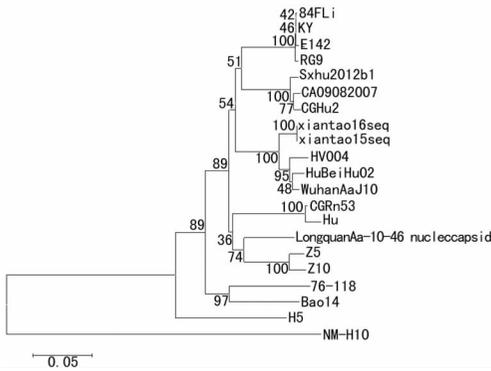


图 1 基于 S 片段部分序列构建的系统发育树

3 讨 论

肾综合征出血热是以鼠类为主要传染途径的自然疫源性疾病,鼠密度、宿主动物病毒感染率及与人群接触机会的不同,均能影响该病传播。其中 HV 和宿主间有最为紧密的对应关系,一种宿主一般只携带一种 HV,因此宿主动物的种群类别决定了其携带的 HV 亚型和人间 HV 流行强度。本研究调查发现,湖北省仙桃地区的啮齿动物 HV 携带率为 2%,优势鼠种是黑线姬鼠,也是 HV 的主要传染源。武汉地区肾综合征出血热发病数相对较高的江夏区、新洲区 2009~2011 年携带率是 4.05%^[3]。相比以上地区,仙桃啮齿动物 HV 携带率还处在较低水平。

HV 至少有 40 多种血清型或基因型,每一种血清型或基因型由 1 种或几种密切相关的啮齿动物携带传播,与宿主共进化,并且具有明显的地区聚集现象,许多疫区都存在着各自的优势 HV 基因型或亚型^[4-5]。过去的研究表明,通过病毒基因组核苷酸序列的分子进化分析,HTNV 可分为 9 个亚型^[5-6]。

湖北省肾综合征出血热患者中曾检测到 HTNV 第 7 和第 9 亚型^[7-8]。最新相关文献报道,湖北省存在 1 个 HTNV 新亚型^[9]。本研究中,测序的 Xiantao15/Xiantao16 毒株 S 片段和报道的新亚型 HV004 株明显处于同一分支,序列比对也显示同源性达到 97%。由此可见,Xiantao15/Xiantao16 也属于这一新亚型。研究结果提示,近来湖北 HV 流行毒株以新亚型为主,新亚型的出现是否是引起湖北省局部肾综合征出血热疫情上升到原因,值得进一步研究。

参考文献

- [1] 闭福银,谭毅,韦增良,等. 广西汉坦病毒全 S 基因核苷酸序列测定[J]. 应用预防医学,2010,16(6):325-328.
- [2] 李恒新,马超锋,左署青,等. 西安地区 2009 年鼠类携带汉坦病毒的基因特征研究[J]. 西安交通大学学报:医学版,2011,32(4):433-435.
- [3] 刘东瀛,刘婧,李金林,等. 湖北省武汉地区啮齿动物汉坦病毒 S 基因的特征分析[J]. 中华流行病学杂志,2012,33(8):828-831.
- [4] 耿英芝,田疆,刘芸,等. 辽宁省汉城型汉坦病毒基因亚型分析[J]. 中国公共卫生,2012,28(12):1594-1596.
- [5] 王世文,杭长寿,王华,等. 我国汉坦病毒基因型和基因亚型的分布研究[J]. 病毒学报,2002,18(3):211-215.
- [6] 程茂玲,乔刚. 青岛地区肾综合征出血热病毒基因分型[J]. 检验医学,2011,26(8):523-525.
- [7] Wang H, Yoshimatsu K, Ebihara H, et al. Genetic diversity of hantaviruses isolated in China and characterization of novel hantaviruses isolated from Niviventer confucianm and Apodemus agrarius [J]. Virology, 2000, 278 (2): 332-345.
- [8] 丁晓华,杨占秋,肖红,等. 汉滩病毒 M 片段的核苷酸序列变异和系统发生树分析[J]. 病毒学报,2003,19(2):169-172.
- [9] Li JL, Ling JX, Liu DY, et al. Genetic characterization of a new subtype of Hantaan virus isolated from a hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) epidemic area in Hubei Province, China [J]. Arch Virol, 2012, 157 (10): 1981-1987.

(收稿日期:2015-04-28 修回日期:2015-05-04)

(上接第 2719 页)

- [8] Zhou D, Zhang D, Liu Y, et al. The E23K variation in the KCNJ11 gene is associated with type 2 diabetes in Chinese and East Asian population [J]. J Hum Genet, 2009, 54:433-435.
- [9] Liu LF, Lei JJ, Liu HY, et al. Identification of susceptibility gene loci associated with type 2 diabetes [J]. Wuhan Univ J Nat Sci, 2010, 15(2):171-175.
- [10] 刘茂玲,董涇青. 深圳汉族 K. ir6. 2 基因与 2 型糖尿病关

系的病例对照研究[J]. 中国慢性病预防与控制, 2011, 4(9):123-125.

- [11] Hani EH, Boutin P, Durand E, et al. Missense mutations in the pancreatic islet beta cell inwardly rectifying K⁺ channel gene (Kir6. 2/BIR): a meta-analysis suggests a role in the polygenic basis of Type II diabetes mellitus in Caucasians [J]. Diabetologia, 1998, 41(12):1511-1515.

(收稿日期:2015-03-25 修回日期:2015-04-15)