·临床研究·

中国汉族人群脂联素+276位点基因多态性与2型糖尿病相关性的meta分析

赵燕平[1],崔萌[2],高玉敏[2,3],庞慧[2],赵灵燕[2,3*],赵世刚[1*]
(内蒙古医科大学:[1]附属医院神经内科,[2]公共卫生学院,[3]慢性病分子流行病学实验室,呼和浩特 010050)

【摘 要】 **目的** 通过meta分析评估中国汉族人群脂联素基因(adiponectin,ADIPOQ)+276G/T(rs1501299)位点单核苷酸多态性与2型糖尿病(T2DM)的相关性。**方法** 检索自2000年1月1日至2018年12月31日PubMed、Ovid、CBM、Springer、CNKI和WanFang Data中关于中国汉族人群脂联素基因rs1501299(+276G/T)与2型糖尿病相关性的病例-对照研究,并辅以文献追溯。采用Review Manager 5.3软件进行meta分析。**结果** 共纳入13项研究,其中T2DM患者3 384例,健康对照者3 187例。meta分析结果显示,在隐性遗传模式下,两组差异有统计学意义[*OR*=1.29,95%*CI*(1.13, 1.49), *P*<0.05]。该位点基因多态性meta分析结果发表偏倚较小,研究纳入的样本量大、精度较高,所有研究组都具有较好代表性。**结论** 中国汉族人群脂联素基因+276G/T位点基因多态性与2型糖尿病可能具有相关性。

【关键词】 糖尿病,2型;脂联素基因;基因多态性;中国汉族人群;meta分析
【中图分类号】 R587.1 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.05.076

Correlation of adiponectin gene +276 in exon 2 polymorphisms and type 2 diabetes mellitus in Chinese Han population: a meta-analysis

ZHAO Yan-Ping[1], CUI Meng[2], GAO Yu-Min[2,3], PANG Hui[2], ZHAO Ling-Yan[2,3*], ZHAO Shi-Gang[1*]
([1]Department of Neurology, Affiliated Hospital, [2]School of Public Health, [3]Laboratory of Molecular Epidemiology of Chronic Diseases, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China)

【Abstract】 **Objective** To evaluate the association between adiponectin ADIPOQ +276G/T (rs1501299) single nucleotide polymorphisms and type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the Chinese Han population *via* a meta-analysis. **Methods** A search, supplemented by literature traceability, was conducted for the case-control studies about the association between adiponectin gene rs1501299 (+276G/T) and T2DM in Chinese Han population from PubMed, Ovid, CBM, Springer, CNKI and WanFang Data from Jan. 1, 2000 to Nov. 25, 2018. The meta-analysis was performed using Review Manager 5.3. **Results** A total of 13 studies were included with 3 384 T2DM patients and 3187 healthy people as controls. The meta-analysis showed that the difference between the two groups was statistically significant [*OR*=1.29, 95%*CI* (1.13, 1.49), *P*<0.05]. Gene polymorphism at this locus was less biased with large samples and high accuracy, all the study groups having good representativeness. **Conclusion** Polymorphism of adiponectin +276G/T locus in Chinese Han population may be correlated to T2DM.

【Key words】 diabetes mellitus, type 2; adiponectin gene; gene polymorphism; Chinese Han population; meta-analysis
This work was supported by National Natural Science Foundation of China (81660564), *Inner Mongolia Autonomous Region Natural Science Foundation* (2018MS08014), *Inner Mongolia Medical University for Chronic Diseases* (YKD2017KJCXTDO15), *and Talent Development Projects of Inner Mongolia Autonomous Region* 2016.
Corresponding author: ZHAO Ling-Yan, E-mail: lingyan_zhao@163.com; ZHAO Shi-Gang, E-mail: shigang_zhao@126.com

糖尿病是目前全世界发病率和病死率最高的疾病之一,据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation,IDF)2019年的最新统计,世界上20~79岁人口中有9.3%(4.63亿人)患有糖尿病,到2045年

收稿日期: 2019-08-21; **接受日期:** 2019-12-05
基金项目: 国家自然科学基金(81660564),内蒙古自治区自然科学基金(2018MS08014),内蒙古医科大学慢性病分子流行病学创新团队(YKD2017KJCXTDO15),内蒙古自治区2016年度人才开发基金项目
通信作者: 赵灵燕, E-mail: lingyan_zhao@163.com; 赵世刚, E-mail: shigang_zhao@126.com

将有 7 亿人患有糖尿病[1]。中国疾病预防控制中心(Chinese Center for Disease Control and Prevention, CDC)一篇疾病负担研究分析得出,2016 年中国有近 9 000 万糖尿病患者[2]。目前研究认为,糖尿病是一种由遗传因素和环境因素共同作用所致的复杂性疾病。

SNP276 位于 ADIPOQ 内含子 2 上,在现有的研究中,对于脂联素基因 rs1501299(+276G/T)是否与 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的发生有关,结果并不一致。2002 年, Hara 等[3] 发现, SNP276G 等位基因增加了日本人群中 T2DM 的风险。2007 年, Yang 等[4] 发现,在中国大陆和台湾, SNP276T 等位基因增加了老年人 T2DM 的风险。在中国,有研究检测出 SNP276GG + GT 基因型或 SNP276G 等位基因与 T2DM[5,6] 相关,但大多数研究侧重于与 T2DM 并发症的关联。韦传东等[7] 于 2012 年行 meta 分析发现, SNP +276 与 T2DM 没有关联。因此,有必要重新对脂联素基因 +276G/T 位点与 T2DM 相关性进行系统评价。

1 资料与方法

1.1 纳入排除标准

收集自 2000 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日于国内外公开发表的关于 ADIPOQ 基因 +276G/T (rs1501299)位点多态性与 T2DM 的病例对照研究。纳入标准:(1)研究对象均为中国汉族人(包含香港、台湾地区);(2)研究类型为病例-对照研究;(3)研究内容涉及脂联素基因 SNP+276 与 T2DM 的关系。排除标准:(1)未提供基因型分布或结局的数据;(2)剔除重复报道的研究资料、综述、动物实验。

1.2 检索策略

检索 PubMed、Springer-Link、CBM、VIP、CNKI 和 WanFang Data 中关于中国汉族人群脂联素基因 +276G/T(rs1501299)与 T2DM 相关性的病例-对照研究,并辅以文献追溯。检索时限均从 2000 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日。采用主题词检索,中文主题词为“2 型糖尿病”、“脂联素基因多态性”,英文主题词为“diabetes mellitus, type 2”、“adiponectin gene polymorphism”、“Chinese population”。

1.3 统计学处理

运用 Cochrane 提供的 Review Manager 5.3 软件,通过计算各研究的合并 OR 值及 95%*CI* 来评估 +276 位点基因多态性与 T2DM 相关性。使用 Q 检验分析各研究间异质性,检验水准设为 $\alpha = 0.10$。若各研究结果间无统计学和临床异质性($P>0.1$, $I^2<50\%$),采用固定效应模型进行合并;若存在异质性($P<0.1$, $I^2>50\%$)时,则采用随机效应模型进行合并[8]。绘制 Begg's 漏斗图来评估发表偏倚。

2 结 果

2.1 文献检索结果及纳入研究的基本特征

文献筛选流程及结果见图 1。最终纳入 13 篇文献。研究对象为汉族人群。其中对照组为来自同期体检正常者 8 篇,来自健康人群者有 5 篇,对照组与病例组均具有可比性。所有文献中,研究针对南方地区的文献 9 篇,针对北方地区的 4 篇。基因型检测方法为 PCR-RFLP 技术的 10 篇,采用其他方法的 3 篇。表 1 显示了入选文献的基本情况。

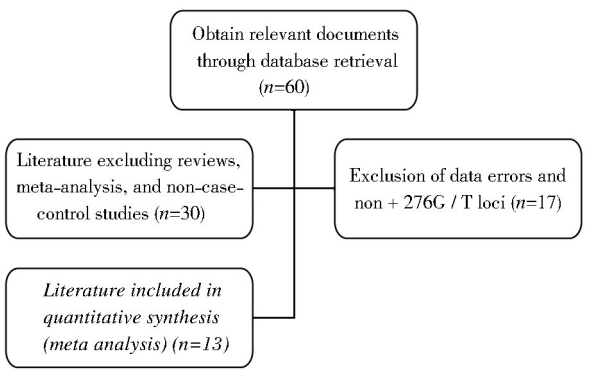


图 1 文献筛选流程及结果

Figure 1 Document screening process and results

2.2 meta 分析结果

图 2 为 RevMan 森林图,通过对纳入的 13 个研究进行显性遗传模式(GT + TT *vs* GG)、隐性遗传模式(TT *vs* GG + GT)、加性遗传模式(TT *vs* GG)分析,结果显示均存在统计学异质性($P = 0.0008$, $I^2 = 68\%$; $P = 0.003$, $I^2 = 64\%$; $P = 0.003$, $I^2 = 64\%$;表 2)。故隐性遗传模式采用固定效应模型分析,显性、加性遗传模式采用随机效应模型进行分析。meta 分析结果显示[$OR = 0.98$, 95%*CI*(0.94, 1.02); $OR = 1.29$, 95%*CI* (1.13, 1.49); $OR = 0.80$, 95% *CI* (0.62, 1.02);表 3]显性遗传模式、加性遗传模式可信区间包括 1,无法确定关联性,隐性遗传模式显示 +276G/T 与 T2DM 存在关联,即在隐性遗传模式下 +276G/T 是 T2DM 的危险因素。

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;散点集中在漏斗图上部,说明研究纳入的样本量大、精度较高。所有研究组都具有较好代表性(图 3)。

表1 入选文献基本情况及脂联素+276基因型分布和等位基因频率

Table 1 Basic information of selected literature and adiponectin +276 genotype distribution and allele frequency

Study	Study area/ Nationality	Group	*n*	+276G/T genotype distribution(*n*)			Allele frequency(%)		*HWE*(*P*)
				GG	GT	TT	G	T	
Dong *et al*, 2004[9]	Shanghai/Han	T2DM	191	104	71	16	0.73	0.27	0.44
		Control	186	100	73	13	0.73	0.27	0.95
Wang *et al*, 2007[10]	Shanghai/Han	T2DM	200	109	82	9	0.75	0.25	0.19
		Control	138	83	48	7	0.78	0.22	0.99
Wang *et al*, 2009[11]	Tianjin/Han	T2DM	196	110	75	11	0.75	0.25	0.70
		Control	165	76	71	18	0.68	0.32	0.82
Wang *et al*, 2009[12]	Shanghai/Han	T2DM	914	451	397	66	0.71	0.29	0.00
		Control	966	496	398	72	0.72	0.28	0.52
Li *et al*, 2010[13]	Kunming/Han	T2DM	133	65	56	12	0.70	0.30	0.99
		Control	57	25	31	1	0.71	0.29	0.02
Ru *et al*, 2005[14]	Anhui/Han	T2DM	276	164	101	11	0.22	0.78	0.35
		Control	141	69	59	13	0.30	0.70	0.94
Lin *et al*, 2012[15]	Taiwan/Han	T2DM	137	60	49	28	0.38	0.62	0.00
		Control	110	19	47	44	0.39	0.61	0.30
Sun *et al*, 2014[16]	Inner Mongolia/Han	T2DM	50	26	18	6	0.30	0.70	0.30
		Control	40	20	15	5	0.31	0.69	0.42
Tsai *et al*, 2014[17]	Taiwan/Han	T2DM	149	80	53	16	0.53	0.47	0.12
		Control	139	92	37	10	0.59	0.41	0.03
Ye *et al*, 2014[18]	Wenzhou/Han	T2DM	198	109	77	12	0.74	0.26	0.74
		Control	255	130	96	29	0.70	0.30	0.09
Li *et al*, 2015[19]	Sichuan/Han	T2DM	340	81	202	57	0.53	0.47	0.00
		Control	340	113	172	55	0.60	0.40	0.44
Ji *et al*, 2015[20]	Jilin/Han	T2DM	90	16	36	38	0.27	0.73	0.16
		Control	90	6	37	47	0.38	0.62	0.72
Wang *et al*, 2015[21]	Tianjin/Han	T2DM	510	122	301	87	0.53	0.47	2.70
		Control	510	177	253	80	0.60	0.40	0.51

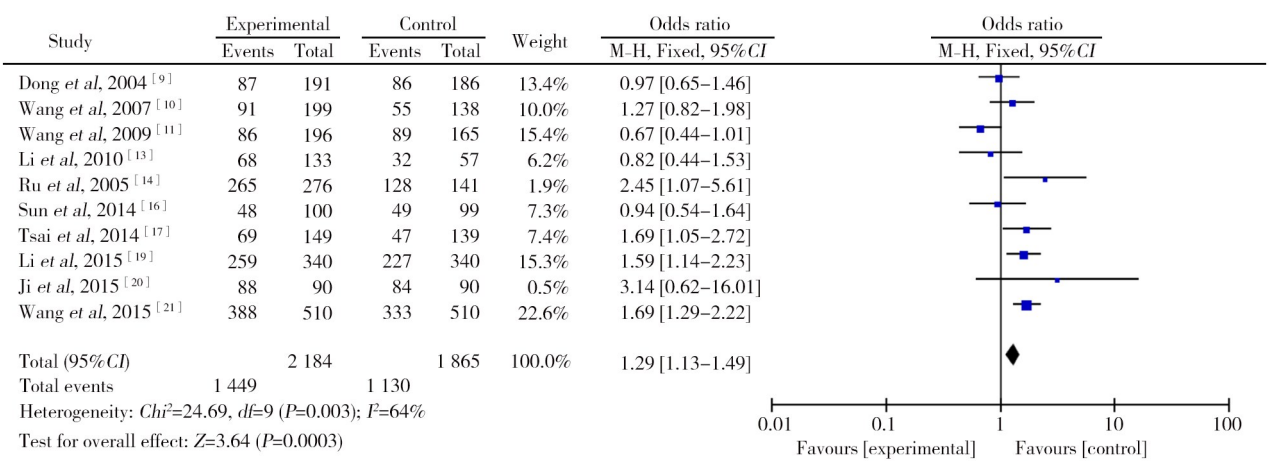


图2 RevMan森林图

Figure 2 RevMan forest map

表2 +276 G/T异质性检验结果

Table 2 Results of +276 G/T heterogeneity test

Item	Heterogeneity test		
	Q	*P* value	I^2(%)
T *vs* G	34.47	0.0006*	65
(GT+TT) *vs* GG	28.50	0.0008*	68
TT *vs* (GG+GT)	24.69	0.0030*	64
TT *vs* GG	24.71	0.0008*	64

* *P*<0.05.

表3 +276G/T meta分析结果

Table 3 +276G/T meta analysis results

Item	Model	*OR*	95%*CI*	Meta analysis statistics	
				Z	*P* value
T *vs* G	Radom	1.02	0.98–1.07	0.95	0.34
(GT+TT) *vs* GG	Radom	0.98	0.94–1.02	1.10	0.27
TT *vs* (GG+GT)	Radom	1.29	1.13–1.49	3.64	0.00*
TT *vs* GG	Radom	0.79	0.62–1.02	1.75	0.08

* *P*<0.05.

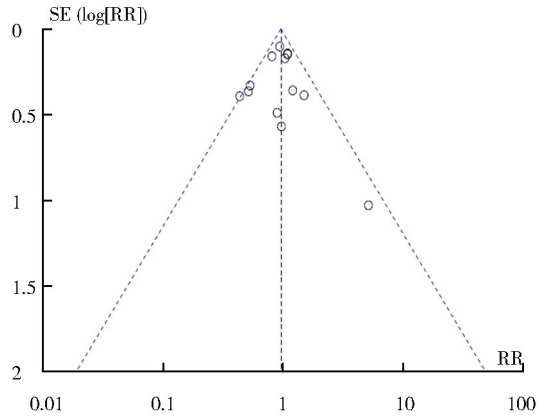


图 3 Meta 分析漏斗图

Figure 3 Meta analysis funnel chart

3 讨 论

脂联素由白色脂肪组织分泌,是人血液中最丰富的脂肪因子。脂联素基因多态性调控着脂联素的表达,从而影响血清脂联素水平以及胰岛素抵抗,与 T2DM 密切相关。遗传关联研究表明,位于外显子 2 的单核苷酸多态性(SNPs)+45T/G 和内含子 2 的 +276G/T 基因赋予对 T2DM、肥胖和糖尿病肾病(DN)发展的风险易感性。

本研究从显性、隐性及加性遗传模式出发,计算脂联素基因 SNP276 与 2 型糖尿病相关性的合并 OR 分别为[*OR* = 0.98, 95% *CI* (0.94, 1.02); *OR* = 1.29, 95% *CI* (1.13, 1.49); *OR* = 0.80, 95% *CI* (0.62, 1.02)],可以认为在隐性遗传模式下,脂联素基因 rs1501299 多态性与中国人群 T2DM 易感性存在关联。

通过异质性检验发现研究间存在异质性。探索异质性的来源发现以下几方面的问题:(1)纳入文献主体为汉族人群,但是仍有可能掺杂其他民族人群;(2)对照组的来源分为体检正常者和社区健康人群,不同来源的对照可能会影响样本的代表性;(3)基因型检测方法不全采用 PCR-RFLP 技术;(4)文献涉及的研究地区分布 10 个省市自治区,仅占全国的三分之一地区,不能完全代表中国全部汉族;(5)由于 T2DM 是受到基因-基因、基因-环境因素综合作用的复杂疾病,单独考虑一个位点可能对 T2DM 发生不具有显著性意义,而且环境因素存在多变性和复杂性,也可能是异质性出现的原因。

综上所述,中国汉族人群脂联素基因+276G/T 位点基因多态性与 T2DM 可能具有相关性。

【参考文献】

[1] International Diabetes Federation. IDF DIABETES ATLAS Ninth edition 2019[R]. [2019-11-15]. www. diabetesatlas. org.

[2] Liu M, Liu SW, Wang LJ, *et al*. Burden of diabetes, hyperglycaemia in China from 1990 to 2016: Findings 4 from the 1990 to 2016, global burden of disease study[J]. Diabetes Metab, 2019, 45(3): 286-293. DOI: 10. 1016/j. diabet. 2018. 08. 008.

[3] Hara K, Boutin P, Mori Y, *et al*. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population[J]. Diabetes, 2002, 51(2): 536-540. DOI: 10. 2337/diabetes. 51. 2. 536.

[4] Yang WS, Yang YC, Chen CL, *et al*. Adiponectin SNP276 is associated with obesity, the metabolic syndrome, and diabetes in the elderly[J]. Am J Clin Nutr, 2007, 86(2): 509-513. DOI: 10. 1093/ajcn/86. 2. 509.

[5] Zhang HX, Li YY, Zou CY, *et al*. Relationship between polymorphism of adiponectin gene and type 2 diabetes with vascular diseases[J]. Shandong Med, 2007, 47(10): 1-2. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0125186.

[6] 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. DOI: CNKI:SUN:TJYK. 0. 2009-02-010.
Wang K, Nie XL, Liu DM, *et al*. The association of adiponcetin gene polymorphism with insulin resistance and type 2 diabetes mellitus[J]. Tianjin Med Univ, 2009, 15(2): 190-193. DOI: CNKI:SUN:TJYK. 0. 2009-02-010.

[7] 韦传东, 李艳, 郑红云, 等. 中国人群脂联素基因+276T/G 位点多态性与 T2DM 易感性的 meta 分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(10): 1172-1174. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 10. 010.
Wei CD, Li Y, Zheng HY, *et al*. A meta analysis on the correlation between adiponectin gene +276T/G site polymorphisms and susceptivity of type 2 diabetes mellitus in Chinese population[J]. Int J Lab Med, 2012, 33(10): 1172- 1174. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 10. 010.

[8] Loannidis J, Patsopoulos NA, Evangelou E, *et al*. Uncertainty in heterogeneity estimates in meta-analyses[J]. Brit Med J, 2007, 335(7626): 914. DOI: DOI: 10. 1136/bmj. 39343. 408449. 80.

[9] 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, 12(24): 1001-1003. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-8115. 2004. 12. 009.
Dong Y, Li G, Luo TH, *et al*. Relationship between adiponectin gene polymorphism and type 2 diabetes[J]. J Shanghai Sec Med Univ, 2004, 12(24): 1001-1003. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-8115. 2004. 12. 009.

[10] 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. DOI: 10. 3321/j. issn:0258-879X. 2007. 02. 006.
Wang JY, Wang YB, Yu YC, *et al*. Polymorphism of adiponectin gene in pedigree of type 2 diabetes mellitus[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 28(2): 143-147. DOI: 10. 3321/j. issn: 0258-879X. 2007. 02. 006.

[11] 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. DOI: CNKI:SUN:TJYK. 0. 2009-02-010.
Wang K, Nie XL, Liu DM, *et al*. The association of adiponectin gene polymorphism with insulin resistance and type 2 diabetes mellitus[J]. J Tianjin Med Univ, 2009, 15(2): 190-193.

[12] Wang Y, Zhang D, Liu Y, *et al*. Association study of the single nucleotide polymorphisms in adiponectin-associated genes with type 2 diabetes in Han Chinese[J]. J Genet Genomics, 2009, 36(7): 417-423. DOI: 10.1016/S1673-8527(08)60131-9.

[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[J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20(7): 961-965.
Li YP, Yao YF, Zhang Y, *et al*. Correlation between adiponectin gene polymorphisms and type 2 diabetes[J]. Chin J Mod Med, 2010, 20(7): 961-965.

[14] 汝颖, 马猛, 马腾, 等. 脂联素基因 SNP276 多态性与2型糖尿病易感性及胰岛素敏感性的关联[J]. 中华医学遗传学杂志, 2005, 22(6): 698-701. DOI: 10.3760/j.issn:1003-9406.2005.06.027.
Ru Y, Ma M, Ma T, *et al*. Association of SNP276 in adiponectin gene with type 2 diabetes mellitus and insulin sensitivity[J]. Chin J Med Genet, 2005, 22(6): 698-701. DOI: 10.3760/j.issn:1003-9406.2005.06.027.

[15] Lin CH, Ho CY, Liu CS, *et al*. Influence of adiponectin gene polymorphisms on adiponectin serum level and insulin resistance index in Taiwanese metabolic syndrome patients[J], Chin J Physiol, 2012, 55(6): 405-411. DOI: 10.4077/CJP.2012.BAA081.

[16] 孙志连, 李彩萍, 呼日勒特木尔, 等. 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[J]. 内蒙古医科大学学报, 2014, 36(4): 348-350. DOI: 10.3969/j.issn.2014.04.014.
Sun ZL, Li CP, Hrl TME, *et al*. Study on adiponectin gene polymorphism and related factors of type 2 diabetes and insulin resistance[J]. J Inner Mongolia Med Univ, 2014, 36(4): 348-350. DOI: 10.3969/j.issn.2014.04.014.

[17] Tsai MK, Wang HM, Shiang JC, *et al*. Sequence variants of ADIPOQ and association with type 2 diabetes mellitus in Taiwan Chinese Han population[J]. Sci World J, 2014, 2014: 650393. DOI: 10.1155/2014/650393.

[18] Ye E, Yang H, Chen LM, *et al*. Adiponectin and peroxisome proliferator-activated receptor-γ gene polymorphisms and gene-gene interactions with type 2 diabetes[J]. Life Sci, 2014, 98(1): 55-59. DOI: 10.1016/j.lfs.2013.12.232.

[19] Li ZP, Zhang M, Gao J, *et al*. Relation between ADIPOQ gene polymorphisms and type 2 diabetes[J]. Genes (Basel), 2015, 6(3): 512-519. DOI: 10.3390/genes6030512.

[20] Ji ZY, Li HF, Lei Y, *et al*. Association of adiponectin gene polymorphisms with an elevated risk of diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients[J]. J Diabetes Complications, 2015, 29(7): 887-892. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.06.008.

[21] Wang WL, Zhu H, Xie Y, *et al*. Relation between ADIPOQ gene polymorphisms and type 2 diabetes in a Chinese population[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(4): 6124-6128. DOI: 10.3390/genes6030512.

(编辑: 门可)

·消 息·

《中华老年多器官疾病杂志》调整文末参考文献著录格式

自2017年1月起,我刊调整录用稿件的文末参考文献著录格式:(1)中文参考文献采用中英文双语著录,中文在前,英文在后;(2)参考文献如有"数字对象唯一标识符(DOI)"编码,应著录,列于末尾。

示例:

[1] Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, *et al*. Intensive *vs* standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 315(24): 2673-2682. DOI: 10.1001/jama.2016.7050.

[2] 李葳, 邓雅丽, 卓琳, 等. 阿司匹林对于心血管疾病一级预防的效果及安全性的系统综述及meta分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(12): 896-901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.
Li W, Deng YL, Zhuo L, *et al*. Effect and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular diseases: a systematic review and meta analysis[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(12): 896-901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.

地址: 100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部
电话: 010-66936756
网址: www.mode301.cn
E-mail: zhlndqg@mode301.cn