

## $\alpha$ 2-HS-糖蛋白基因与 2 型糖尿病及其合并下肢动脉粥样硬化的相关性

王玲<sup>1,5</sup>, 卜锐<sup>2</sup>, 刘华<sup>3</sup>, 王玉明<sup>3</sup>, 高冬花<sup>4</sup>, 宋滇平<sup>5</sup>, 杨秋萍<sup>5</sup>

(1. 云南省楚雄州人民医院内分泌科, 云南省楚雄市 67500; 2. 昆明医学院第一附属医院超声科, 云南省昆明市 650032; 3. 昆明医学院第一附属医院检验科, 云南省昆明市 650032; 4. 云南省楚雄州人民医院检验科, 云南省楚雄市 67500; 5. 昆明医学院第一附属医院糖尿病科, 云南省昆明市 650032)

[关键词]  $\alpha$ 2-HS-糖蛋白; 单核苷酸多态性; 动脉粥样硬化; 2 型糖尿病

[摘要] **目的** 探讨  $\alpha$ 2-HS-糖蛋白的 4 个单核苷酸多态性位点(rs4917、rs4918、rs1071592 和 rs2248690)与 2 型糖尿病及其合并下肢动脉粥样硬化的相关性。**方法** 采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性及等位基因特异引物-聚合酶链反应技术对包括 88 例正常对照和 245 例 2 型糖尿病患者(其中无下肢动脉粥样硬化者 84 例和合并下肢动脉粥样硬化者 161 例)4 个多态性位点检测,通过 B 超检测其下肢动脉,比较三组间 4 个多态性位点的基因频率,分析筛选 2 型糖尿病及其合并下肢动脉粥样硬化的危险因素。**结果**  $\alpha$ 2-HS-糖蛋白基因 rs4917(C/T)、rs4918(C/G)、rs2248690(A/T)多态性在三组中其基因型分布及等位基因频率无明显差异( $P > 0.05$ );rs1071592(C/A)多态性在单纯糖尿病组、糖尿病合并下肢动脉粥样硬化组与正常对照组比较其基因型分布及等位基因频率差异有显著性( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ );多元回归分析显示携带 rs1071592 的 A 等位基因者 2 型糖尿病患病风险明显增加(OR = 8.501, 95% CI 1.201 ~ 60.153)。**结论**  $\alpha$ 2-HS-糖蛋白基因 rs1071592 的 A 等位基因是 2 型糖尿病的易感基因,但没有发现  $\alpha$ 2-HS-糖蛋白基因的 4 个多态性与 2 型糖尿病合并下肢动脉粥样硬化相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### The Relationship of Alpha 2-Heremans-Schmid Gene with Type 2 Diabetes Mellitus, and Lower Extremity Atherosclerosis with Type 2 Diabetes Mellitus

WANG Ling<sup>1,5</sup>, BU Rui<sup>2</sup>, LIU Hua<sup>3</sup>, WANG Yu-Ming<sup>3</sup>, GAO Dong-Hua<sup>4</sup>, SONG Dian-Ping<sup>5</sup>, and YANG Qiu-Ping<sup>5</sup>

(1. Department of Endocrinology, Chuxiong Prefecture People's Hospital, Chuxiong, Yunnan 675000, China; 2. Department of Ultraacoustics, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming, Yunnan 650032, China; 3. Department of Ecsomatics, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming, Yunnan 650032, China; 4. Department of Ecsomatics, Chuxiong Prefecture People's Hospital, Chuxiong, Yunnan 675000, China; 5. Department of Diabetes, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming, Yunnan 650032, China)

[KEY WORDS] Alpha 2-Heremans-Schmid; Single Nucleotide Polymorphism; Type 2 Diabetes Mellitus; Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship of alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein (AHSG) gene polymorphism including four single nucleotide polymorphisms (SNPs) (rs4917, rs4918, rs1071592 and rs2248690) with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and combined lower extremity atherosclerosis (LEA) in T2DM. **Methods** A case-control study for 333 Kunming Han subjects including 88 normal control and 245 T2DM (84 without LEA and 161 T2DM with LEA) was performed. Four SNPs of AHSG gene polymorphism analysis were performed with polymerase chain reaction-restricted fragment length polymorphism (PCR-RFLP) and allelic specific primer-polymerase chain reaction (ASP-PCR) in three groups. **Results** The SNPs including rs4917 (C/T), rs4918 (C/G) and rs2248690 (A/T) frequency of geno-

[收稿日期] 2011-09-06

[基金项目] 云南省自然科学基金资助项目(2009CD166)

[作者简介] 王玲, 硕士, 主治医师, 研究方向为糖尿病及其慢性并发症机制, E-mail 为 wangling12388@163.com。卜锐, 博士研究生, 主治医师, 研究方向为外周血管的彩色超声诊断。通讯作者杨秋萍, 硕士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为内分泌代谢病学及老年病学, E-mail 为 YQP22@suhoo.com。

type and allele of AHSG gene had no significant differences in three groups ( $P > 0.05$ ). In the groups of T2DM without LEA and with LEA there were significant difference on the AC and AA frequency of genotype and A allele distributions in rs1071592 compared with control subjects ( $P < 0.01$  or  $P < 0.05$ ). The Logistic regression showed that A allele s of rs1071592 was an important risk factor in T2DM (OR = 8.501, 95% CI 1.210-60.153). **Conclusions** The study suggested that A allele of rs1071592 was probably a predisposing gene for T2DM, but it was not found AHSG gene was related with T2DM combined LEA.

$\alpha 2$ -HS-糖蛋白 ( $\alpha 2$ -heremans-schmid glycoprotein, AHSG), 又称胎球蛋白 A (fetuin A), 是导致胰岛素抵抗<sup>[1]</sup>及系统性血管钙化抑制物<sup>[2]</sup>。糖尿病患者是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 的高危人群, 大血管并发症是糖尿病的主要致死和致残原因。血管钙化是动脉粥样硬化及不稳定性斑块的标志, 是导致其心血管疾病发生及死亡的重要原因, 尤其对 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者是心血管死亡的最佳指标<sup>[3]</sup>。本研究旨在探讨钙化抑制物 AHSG 基因的 4 个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点 rs4917、rs4918、rs1071592、rs2248690 与 2 型糖尿病及其合并下肢动脉粥样硬化 (lower extremity atherosclerosis, LEA) 的发病遗传易感关联性。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

收集 333 例长期定居云南省昆明市、3 代以内未与其他民族通婚的、并且相互之间无血缘关系的汉族人。T2DM 患者按 1999 年 WHO 推荐的诊断和分型标准, 随机选取 2008 年 7 月至 2009 年 5 月在昆明医学院附一医院糖尿病科住院的 T2DM 患者 245 例, 进一步通过多普勒彩色超声仪对双下肢股总动脉、腘动脉、胫后动脉、足背动脉进行管腔内中膜厚度 (intima-medial thickness, IMT)、斑块及狭窄情况进行检测, 分为 2 组: 单纯糖尿病组 ( $n = 84$  例, 年龄  $51.24 \pm 8.10$  岁) 和糖尿病合并下肢动脉硬化组 ( $n = 161$  例, 年龄  $59.66 \pm 8.44$  岁)。正常对照组来自同期昆明医学院附一医院体检中心的汉族健康体检者, 无糖尿病、高血压家族史且血糖、血脂、血压均正常, 进一步经多普勒彩色超声仪对双下肢动脉检查无病变 ( $n = 88$  例, 年龄  $53.92 \pm 5.92$  岁)。记录以上研究对象的年龄、性别指标, 测量身高、体重, 并计算体质指数 (body mass index, BMI) = 体重 (kg)/身高<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>), 其中 T2DM 患者记录糖尿病病程及是否合并高血压。

### 1.2 血液检查

所有研究对象要求禁食 12 h, 取空腹肘静脉血

4 mL, 其中 2 mL 置于乙二胺四乙酸 (ethylenediamine tetraacetic acid, EDTA) 抗凝管中, 分离血浆和血细胞。血细胞保存于  $-20^{\circ}\text{C}$  冰箱用于 DNA 提取。Olympas AU 4500 全自动生化分析仪测定血浆总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL)、血肌酐 (serum creatinine, Scr)、尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、餐后 2 h 血糖 (2 hour postprandial blood glucose, 2hPBG)。采用乳胶凝聚反应法测定糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin A1, HbA1c)。

### 1.3 下肢动脉超声检查

固定专人操作, 采用日本 Aloka  $\alpha 10$  多普勒彩色超声仪、探头频率为 7.5 ~ 10 MHz。受检者平卧或俯卧, 探头先置于腹股沟处由上至下, 双侧对比, 检测双侧股动脉, 检测部位为双侧股总动脉、股浅动脉、腘动脉、胫后动脉、足背动脉, 观察管腔 IMT 有无增厚、斑块、狭窄形成。以  $\text{IMT} < 1.0 \text{ mm}$ 、局部没有斑块并且无狭窄为单纯糖尿病组; 以  $\text{IMT} \geq 1.0 \text{ mm}$ 、局部有斑块、管腔狭窄中任何一项为糖尿病合并 LEA 组。

### 1.4 单核苷酸多态性位点的检测

使用上海华舜生物技术有限公司柱式小量血液 DNA 抽提试剂盒抽提基因组 DNA。对于 rs4917 (6828C/T)、rs4918 (7495C/G) 多态性位点的检测采用聚合酶链反应-限制性片长多态性 (polymerase chain reaction-restricted fragment length polymorphism, PCR-RFLP), 其反应体系及反应方法参见参考文献[4]。对于 rs1071592 (7538C/A)、rs2248690 (-799A/T) 多态性位点的检测采用等位基因特异引物-聚合酶链反应 (allelic specific primer polymerase chain reaction, ASP-PCR), 其反应体系及反应方法参见参考文献[4]。挑选不同的基因型送大连宝生物公司进行测序<sup>[4]</sup>。

### 1.5 统计分析

根据 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律估计等位基因频率, 确定样本的群体代表性<sup>[4]</sup>。用基因计数法

计算各组基因型频率及等位基因频率。正态分布计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较用配对  $t$  检验, 多组间比较用 ANOVA/LDS; 率的比较采用  $\chi^2$  检验; 多因素采用 Logistic 逐步回归素分析。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。使用 SPSS 11.5 统计软件进行分析。

## 2 结果

### 2.1 各组临床资料比较

糖尿病合并 LEA 组的年龄、收缩压、尿素氮、血肌酐、胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白高于其他两组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 高密度脂蛋白低于其他两组 ( $P < 0.01$ ), 糖尿病病程、高血压发生率、BMI、

餐后 2 h 血糖及糖化血红蛋白高于单纯糖尿病组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 单纯糖尿病组和糖尿病合并 LEA 组的空腹血糖、舒张压明显高于正常对照组 ( $P < 0.01$ ), 高密度脂蛋白明显低于正常对照组 ( $P < 0.01$ ) (表 1)。

### 2.2 三组间 rs4917 的基因型及等位基因频率

聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 扩增片段为 298 bp, 根据限制性内切酶 Hin II 酶切片段的情况, 基因型有 3 种, CC 型为 298 bp; CT 型为 298、242、57 bp (片段小, 跑出凝胶, 故图中未显示); TT 型为 242、57 bp (片段小, 跑出凝胶, 故图中未显示)。SNP rs4917 (C/T) 基因型分布及等位基因频率在三组间差异无显著性 ( $P > 0.05$ ) (图 1、表 2)。

表 1. 各组间临床资料比较

Table 1. Comparison of clinical characteristics in different groups

指 标	正常对照组 ( $n = 88$ )	单纯糖尿病组 ( $n = 84$ )	糖尿病合并 LEA 组 ( $n = 161$ )
男性占百分比	47.8%	58.7%	53.4%
年龄 (岁)	53.92 ± 5.92	51.24 ± 8.10 <sup>b</sup>	59.66 ± 8.44 <sup>bd</sup>
糖尿病病程 (月)	—	18 (2,69)	36 (6,96) <sup>c</sup>
合并高血压	—	22.6%	44.1% <sup>d</sup>
收缩压 (mmHg)	112.57 ± 12.73	132.44 ± 27.92 <sup>b</sup>	142.85 ± 30.74 <sup>bd</sup>
舒张压 (mmHg)	73.63 ± 8.66	83.77 ± 18.52 <sup>b</sup>	87.50 ± 16.24 <sup>bd</sup>
体质指数 (kg/m <sup>2</sup> )	22.61 ± 2.72	24.88 ± 2.92 <sup>b</sup>	23.66 ± 3.41 <sup>bd</sup>
尿素氮 (mmol/L)	4.26 ± 1.02	4.01 ± 1.27	4.82 ± 1.59 <sup>bd</sup>
血肌酐 (μmol/L)	65.37 ± 13.33	72.07 ± 17.61	78.01 ± 26.12 <sup>bd</sup>
总胆固醇 (mmol/L)	4.58 ± 0.68	4.64 ± 1.01	7.26 ± 2.38 <sup>bd</sup>
甘油三酯 (mmol/L)	1.21 ± 0.35	2.19 ± 1.35 <sup>b</sup>	4.51 ± 2.10 <sup>bd</sup>
高密度脂蛋白 (mmol/L)	1.67 ± 0.50	1.50 ± 0.40 <sup>b</sup>	1.03 ± 0.32 <sup>bd</sup>
低密度脂蛋白 (mmol/L)	2.64 ± 0.64	2.95 ± 0.83 <sup>b</sup>	4.82 ± 1.54 <sup>bd</sup>
空腹血糖 (mmol/L)	4.68 ± 0.44	10.48 ± 1.77 <sup>a</sup>	11.52 ± 4.01 <sup>ac</sup>
餐后 2 h 血糖 (mmol/L)	—	10.91 ± 3.11	16.44 ± 5.83 <sup>d</sup>
糖化血红蛋白	—	6.39% ± 1.22%	9.48% ± 2.56% <sup>d</sup>

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与正常对照组比较; c 为  $P < 0.05$ , d 为  $P < 0.01$ , 与单纯糖尿病组比较。

表 2. 各组间 rs4917 基因型分布及等位基因频率 (例)

Table 2. The genotype and allele frequencies of rs4917 in different groups (cases)

分 组	例数	基因型		等位基因	
		CC	CT + TT	C	T
正常对照组	88	61 (69.3%)	27 (30.7%)	145 (82.4%)	31 (17.6%)
单纯糖尿病组	84	57 (67.9%)	27 (32.1%)	135 (80.4%)	33 (19.6%)
糖尿病合并 LEA 组	161	99 (61.5%)	62 (38.5%)	254 (78.9%)	68 (21.1%)

TT 型的期望频数  $< 5$ , 合并至 CT 型。

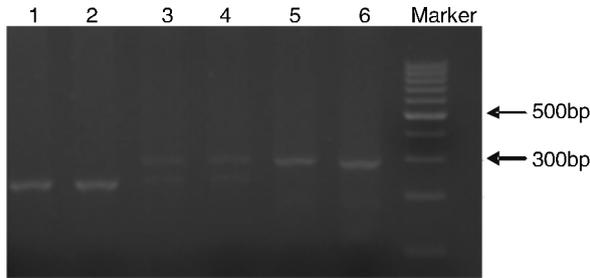


图1. rs4917 酶切结果 1,2 为 TT 型,3,4 为 CT 型,5,6 为 CC 型;57 bp 因片段小,跑出胶外。

Figure 1. Restriction enzyme digestion results of rs4917

### 2.3 三组间 rs4918 的基因型分布及等位基因频率

聚合酶链反应扩增片段为 1 063 bp,根据限制性内切酶 SacI 酶切片段的情况,基因型有 3 种,CC 型为

表 3. 各组间 rs4918 基因型分布及等位基因频率(例)

Table 3. The genotype and allele frequencies of rs4918 in different groups(cases)

分 组	例数	基因型			等位基因	
		CC	CG	GG	C	G
正常对照组	88	54(61.4%)	29(23.0%)	5(5.7%)	127(77.8%)	39(22.2%)
单纯糖尿病组	84	53(63.1%)	22(26.2%)	9(10.7%)	128(76.2%)	40(23.8%)
糖尿病合并 LEA 组	161	98(60.9%)	53(32.9%)	10(6.2%)	249(77.3%)	73(22.7%)

### 2.4 三组间 rs1071592 的基因型分布及等位基因频率

聚合酶链反应扩增片段为 349 bp,共有 3 种基因型,为 AA 型、AC 型、CC 型(图 3)。单纯糖尿病组、糖尿病合并 LEA 组 SNP rs1071592 的 AC、AA 基因型分布及 A 等位基因频率高于正常对照组( $\chi^2 = 13.505, P < 0.01$ ;  $\chi^2 = 5.193, P < 0.05$ ),但糖尿病合并 LEA 组与单纯糖尿病组比较 SNP rs1071592 (C/A)基因型分布及等位基因频率无显著差异( $\chi^2 = 3.776, P = 0.052$ ;表 4)。

### 2.5 三组间 rs2248690 的基因型分布及等位基因频率

聚合酶链反应扩增片段为 433 bp,共有 3 种基

表 4. 各组间 rs1071592 基因型分布及等位基因频率(例)

Table 4. The genotype and allele frequencies of rs1071592 in different groups(cases)

分 组	例数	基因型		等位基因	
		CC	AC + AA	C	A
正常对照组	88	76(86.4%)	12(13.6%)	162(92.0%)	14(8.0%)
单纯糖尿病组	84	52(61.3%)	32(38.1%) <sup>b</sup>	125(74.4%)	35(25.6%) <sup>b</sup>
糖尿病合并 LEA 组	161	119(73.9%)	42(26.1%) <sup>a</sup>	273(84.8%)	49(15.2%) <sup>a</sup>

AA 型的期望频数 < 5,合并至 AC 型。a 为  $P < 0.05$ ,b 为  $P < 0.01$ ,与正常对照组比较。

1 063 bp;CG 型为 354、709、1 063 bp;GG 型为 354、709 bp(图 2)。SNP rs4918(C/G)基因型分布及等位基因频率在三组间差异无显著性( $P > 0.05$ ;表 3)。

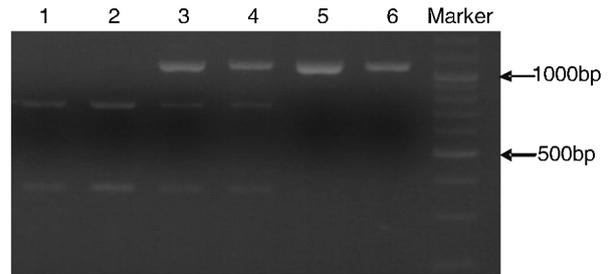


图 2. rs4918 酶切结果 1,2 为 GG 型,3,4 为 CG 型,5,6 为 CC 型。

Figure 2. Restriction enzyme digestion results of rs4918

因型,为 TT 型、AT 型、AA 型(图 4)。SNP rs2248690 (A/T)基因型分布及等位基因频率在三组间无显著差异( $P > 0.05$ ;表 5)。

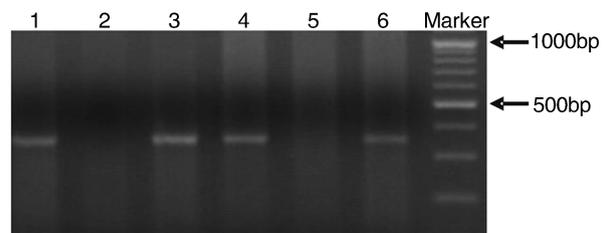


图 3. rs1071592 PCR 扩增产物 1,2 为 AA 型,3,4 为 AC 型,5,6 为 CC 型。

Figure 3. The polymerase chain reaction products of rs1071592

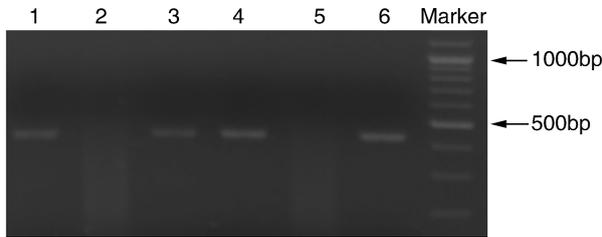


图 4. rs2248690 PCR 扩增产物 1、2 为 TT 型,3、4 为 AT 型,5、6 为 AA 型。

Figure 4. The polymerase chain reaction products of rs2248690

## 2.6 2 型糖尿病与单核苷酸多态性 rs1071592 (C/A) 的相关危险因素分析

进一步以 T2DM 发生与否作为应变量,选择年龄、性别、是否合并高血压、体质指数、收缩压、舒张压、空腹血糖、胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、血肌酐、尿素氮、rs1071592 的 A 等位基因为协变量,进行 Logistic 回归分析,结果显示收缩压、甘油三酯、空腹血糖和 rs1071592 AC + AA 基因型(即 A 等位基因携带者)是 T2DM 发生的独立危险因素。其中携带 A 等位基因的个体患 T2DM 的风险为非携带者的 8.501 倍(表 6)。

表 5. 各组间 rs2248690 基因型分布及等位基因频率(例)

Table 5. The genotype and allele frequencies of rs2248690 in different groups(cases)

分 组	例数	基因型		等位基因	
		AA	AT + TT	A	T
正常对照组	88	64(72.7%)	24(27.3%)	148(84.1%)	20(15.9%)
单纯糖尿病组	84	56(66.7%)	28(33.3%)	131(77.0%)	37(22.0%)
糖尿病合并 LEA 组	161	110(68.3%)	51(31.7%)	265(82.3%)	57(17.7%)

TT 型的期望频数 < 5, 合并至 AT 型。

表 6. 2 型糖尿病危险因素的多元 Logistic 分析

Table 6. Multiple Logistic regression analysis of type 2 diabetes mellitus for the influencing factors

项 目	B	S. E	Wald	P	OR	95% CI(OR)
常数	-22.256	5.342	17.359	0.001	0.001	—
收缩压	0.065	0.024	7.658	0.006	1.067	1.019 ~ 1.118
甘油三酯	3.001	0.867	11.985	0.001	20.096	3.676 ~ 109.864
空腹血糖	2.481	0.567	19.165	0.001	11.955	3.937 ~ 36.305
rs1071592 (AC + AA)	2.140	0.998	4.596	0.032	8.501	1.201 ~ 60.153

风险增加。本研究通过对 AHSG 基因 4 个 SNP rs4917、rs4918、rs1071592 及 rs2248690 进行筛查,其中 rs4917 (C/T)、rs4918 (C/G)、rs2248690 (A/

## 3 讨 论

染色体 3q27 是糖尿病和代谢综合征的一个易感区域,人 AHSG 基因定位于染色体 3q27,由 7 个外显子和 6 个内含子及 1 个长约 8 kb 的侧翼序列组成,AHSG 基因编码的蛋白质是一种多功能蛋白质,其可抑制胰岛素受体的酪氨酸激酶,胰岛素受体的自动磷酸化以及胰岛素底物 I 的磷酸化,从而认为 AHSG 为天然的抗胰岛素物质<sup>[1]</sup>。AHSG 基因突变可能是导致一些代谢性疾病如肥胖、代谢综合征、T2DM 等的原因。Heiss 等<sup>[5]</sup>研究表明 AHSG 基因的 5'端 -469T > G 的 SNP 与胰岛素介导的抑制脂肪分解、促进脂肪合成密切相关,且与胆固醇水平正相关。Siddiq 等<sup>[6]</sup>对法裔高加索人的研究发现,AHSG 基因位于外显子 7 的 SNP rs1072592 与 T2DM 显著相关 [ $P = 0.008$ ,  $OR = 1.27$  (95% CI 1.06 ~ 1.52)],另外 2 个 SNP rs2248690 与 rs4918 也表现出与 T2DM 有一定的相关性。我国在对重庆地区的人群研究<sup>[7]</sup>中也显示,AHSG 基因的 SNP rs1072592 和 rs2248690 的分布频率和国外报道接近,其中 rs1071592 等位基因突变导致患糖尿病的

T) 的基因型分布及等位基因频率在正常对照组与单纯糖尿病组之间没有统计学差异,而 rs1071592 的杂合型 AC 和多态纯合型 AA 及野生纯合型 CC

的分布在两组人群中具有统计学差异( $\chi^2 = 13.505$ ,  $P < 0.01$ ),进一步调整年龄、是否合并高血压、体质指数、收缩压、舒张压、空腹血糖、胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、血肌酐、尿素氮后,显示 rs1071592 A 等位基因与 T2DM 存在关联性,我们认为携带 rs1071592 A 等位基因可能增加 T2DM 的风险(OR = 8.501, 95% CI 1.201 ~ 60.153)。

另一方面,体外研究证实 AHSG 是主要的羟基磷灰石形成的抑制物<sup>[2]</sup>。近年来对 AHSG 基因多态性与血管钙化高发人群的关系成为研究热点。在对终末期肾病患者的研究显示,携带 AHSG rs4918 的 G 等位基因发生血管钙化的风险可能更大<sup>[8]</sup>。在一项对来自 368 个欧美家庭的 829 名 T2DM 患者关于冠状动脉粥样硬化斑块和颈动脉粥样硬化斑块与 AHSG 基因的 11 个 SNP 的连锁分析的研究<sup>[9]</sup>显示,3 个非编码区的 SNP(rs2248690、rs2593813 和 rs2070632)与一个编码区的 SNP(rs10197592)与 T2DM 的冠状动脉粥样硬化相关( $P < 0.05$ )。本研究通过对健康对照及 T2DM 及其合并下肢动脉粥样硬化与 AHSG 基因 1 个非编码区的 SNP(rs2248690)和 3 个编码区 SNP(rs4917、rs4918 和 rs1071592)的关联分析显示,rs4917(C/T)、rs4918(C/G)和 rs2248690(A/T)的基因型分布及等位基因频率在糖尿病合并 LEA 组与正常对照组及单纯糖尿病组之间无明显差异;rs1071592(C/A)基因型分布及等位基因频率在糖尿病合并 LEA 组与正常对照组之间有统计学差异( $\chi^2 = 5.193$ ,  $P < 0.05$ ),糖尿病合并 LEA 组基因型分布及等位基因频率与单纯糖尿病组进一步比较也存在差异,但没有达到统计学差异( $\chi^2 = 3.776$ ,  $P = 0.052$ ),尚不能认为 rs1071592(C/A)与 2 型糖尿病合并 LEA 有关联性。原因可能与我们筛查的样本量小,rs1071592 的 AA 基因型期望频数小有一定关系。

2 型糖尿病及糖尿病大血管病变为复杂疾病,其发生为遗传与环境的共同作用结果。由于 AHSG 拮抗胰岛素及抑制钙化的生物作用,使其与 T2DM 及动脉粥样硬化之间存在密切而复杂的关系<sup>[10]</sup>。目前关于 AHSG 基因多态性与 T2DM 合并动脉粥样硬化的相关性报道较少,对于 AHSG 基因存在多个 SNP 位点,本研究选择编码区的 3 个 SNP(rs4917、rs4918、rs1071592)和 1 个非编码区的 SNP

(rs2248690)进行关联性分析,认为 rs1071592(C/A)与中国昆明地区汉族 T2DM 存在关联性。今后如能通过进一步对 AHSG 基因 SNP 与 T2DM 及其大血管并发症进行流行遗传病学研究,能进一步明确复杂性遗传疾病发生、发展机制,为其防治提供更好的防治途径。

#### [参考文献]

- [1] Stefan N, Hennige AM, Staiger H, et al. Alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans [J]. *Diab Care*, 2006, 29(4): 853-857.
- [2] Schafer C, Heiss A, Schwarz A, et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification[J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(3): 357-366.
- [3] 段晓辉,齐永芬,唐朝枢. 血管钙化动物模型研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16(2): 153-157.
- [4] 王玲,刘华,王玉明,等. RFLP-PCR 和 ASP-PCR 方法对 AHSG 基因 SNP 位点检测[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(5): 595-597.
- [5] Heiss A, DuChesne A, Denecke B, et al. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A: Formation of colloidal calciprotein particles[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(15): 13 333-341.
- [6] Siddiq A, Lepretre F, Hercberg S, et al. A synonymous coding polymorphism in the alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein gene is associated with type 2 diabetes in French Caucasians[J]. *Diabetes*, 2005, 54(8): 2 477-481.
- [7] 李建华,彭惠民. AHSG 基因 SNPs 与 2 型糖尿病相关性研究[J]. *湖北民族学院学报·医学版*, 2006, 23(1): 22-26.
- [8] Stenvinkel P, Wang K, Qureshi AR, et al. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: Impact of variations in the gene encoding fetuin [J]. *Kidney Int*, 2005, 67(6): 2 383-392.
- [9] Lehtinen AB, Burdon KP, Lewis JP, et al. Association of alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein polymorphisms with subclinical atherosclerosis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(1): 345-352.
- [10] 谭洪,王玲,卜锐,等. 2 型糖尿病患者血浆  $\alpha 2$ -HS-糖蛋白水平与下肢血管硬化的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18(12): 969-971.

(此文编辑 曾学清)