

儿茶酚胺氧位甲基转移酶基因单核苷酸多态性与2型糖尿病的关联研究

修良昌 刘伟伟 周善存 林美华 欧阳平 覃继恒 赵小蕾
孔丹莉 饶绍奇 丁元林

【摘要】 目的 探讨儿茶酚胺氧位甲基转移酶(*COMT*)基因的单核苷酸多态性(SNP)与广东地区汉族人群T2DM的关联性。方法 采用SNPscan™多重SNP分型试剂盒,在595例T2DM患者(病例组)和725名健康对照(对照组)中对筛选的2个tagSNP(rs4646312、rs4680)进行基因分型,并应用 χ^2 检验、logistic回归模型等方法分析SNP位点与T2DM的关联性。结果 病例组rs4646312的TT、CT、CC基因型频数分别为304(51.1%)、234(39.3%)、57(8.6%),对照组分别为323(44.6%)、319(44.0%)、83(11.4%);病例组rs4680位点的GG、GA、AA基因型频数分别为311(52.4%)、236(39.8%)、46(7.8%),对照组分别为417(57.7%)、265(36.6%)、41(5.7%)。校正性别、BMI和TG等因素后,rs4646312在等位基因关联分析和基因型关联分析(隐性模型)中的差异均有统计学意义[*P*值分别为0.020、0.022,*OR*值(95%*CI*)分别为1.26(1.04~1.53)、1.35(1.05~1.74)],而rs4680的差异均无统计学意义(等位基因关联分析*P*=0.099,显性模型下基因型关联分析*P*=0.081)。rs4680与BMI有关联。结论 在广东地区汉族人群中,*COMT*基因的rs4646312位点与T2DM的遗传易感性有关,而rs4680与T2DM则无关联。

【关键词】 糖尿病,2型;儿茶酚胺氧位甲基转移酶;多态性,单核苷酸

Study on the association between catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms and type 2 diabetes mellitus Xiu Liangchang^{1,2}, Liu Weiwei², Zhou Shancun³, Lin Meihua², Ouyang Ping², Qin Jiheng², Zhao Xiaolei², Kong Danli², Rao Shaoqi², Ding Yuanlin^{1,2}. 1 Department of Biostatistics, School of Public Health and Tropical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2 Department of Epidemiology and Medical Statistics, School of Public Health, Guangdong Medical College; 3 Department of Endocrinology, Houjie Hospital

Corresponding author: Ding Yuanlin, Email: gdmcsbd@163.com

This work was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 81273166), the Natural Science Foundation of Guangdong Province (No. S2012010008271), the Science and Technology Planning Project of Dongguan City (No. 2012105102010), the Science and Technology Project of Zhanjiang City (No. 2012C3103012) and the Project for Key Discipline of Guangdong Medical College (No. XZ1105).

【Abstract】 Objective To evaluate the association between the two single nucleotide polymorphisms located in catechol-O-methyltransferase (*COMT*) gene and type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Han population in Guangdong province. **Methods** Two tagSNPs(rs4646312 and rs4680) were picked out from *COMT* gene. Using the SNPscan™ Kit, SNP genotyping was then performed, in two cohorts, including 595 cases and 725 controls. Finally, Chi-square test, logistic regression model and other methods were employed for statistical analysis. **Results** The frequencies of TT, CT and CC of rs4646312 appeared to be 304(51.1%), 234(39.3%) and 57(8.6%) in cases, 323(44.6%), 319(44.0%) and 83(11.4%) in controls, respectively. The frequencies of GG, GA and AA of rs4680 were 311(52.4%), 236(39.8%) and 46(7.8%) in cases, 417(57.7%), 265(36.6%) and 41(5.7%) in controls, respectively. Results showed that SNP rs4646312 was significantly associated with T2DM

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.02.020

基金项目:国家自然科学基金(81273166);广东省自然科学基金(S2012010008271);东莞市科技计划项目(2012105102010);湛江市科技攻关计划项目(2012C3103012);广东医学院重点学科项目(XZ1105)

作者单位:510515 广州,南方医科大学公共卫生与热带医学学院生物统计学系(修良昌、丁元林);广东医学院公共卫生学院流行病与卫生统计学教研室(修良昌、刘伟伟、林美华、欧阳平、覃继恒、赵小蕾、孔丹莉、饶绍奇、丁元林);东莞市厚街医院内分泌科(周善存)

通信作者:丁元林, Email: gdmcsbd@163.com

both in allelic association analysis ($P=0.020$, $OR=1.26$, 95% CI : 1.04–1.53) and in recessive model ($P=0.022$, $OR=1.35$, 95% CI : 1.05–1.74) after adjustment for sex, BMI and TG. The association between rs4680 and T2DM was not significant, but BMI was remarkably different among the three genotypes of rs4680 after controlling for other factors. **Conclusion** SNP rs4646312 of *COMT* gene was associated with the increased risk of T2DM in Han population in Guangdong province. However, rs4680 was not significantly associated with T2DM.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Catechol-O-methyltransferase; Polymorphism, single nucleotide

T2DM已成为我国主要的公共卫生问题之一^[1]。众多证据表明T2DM是遗传性疾病^[2-4],并已报道了一些与T2DM关联的基因及单核苷酸多态性(SNP)位点,但这些发现仍不足以完全阐明该病的遗传学基础和发病机制。近年来研究发现,内分泌系统与神经系统之间存在密切的联系及相互作用^[5,6],为更好研究T2DM的遗传易感性提供了新思路^[7,8]。

儿茶酚胺氧位甲基转移酶(*COMT*)基因是编码一种广泛存在于人体内的儿茶酚胺类(包括多巴胺、肾上腺素和去甲肾上腺素)的降解酶。*COMT*基因具有多态性,不同基因型的*COMT*显示不同的生物活性,从而影响其生物底物的降解速度,在与多巴胺、肾上腺素和去甲肾上腺素等相关的疾病发病过程中起着重要作用^[9-11]。Annerbrink等^[12]认为*COMT*基因的val158-met多态位点(rs4680)在男性人群中与腹型肥胖有关,而腹型肥胖可通过增强机体的胰岛素抵抗促使T2DM的发生。Kring等^[13]的研究发现*COMT*基因的SNP位点rs4680与肥胖者的BMI有关,与T2DM关联接近显著性水准($P=0.06$)。由此可见,*COMT*基因的SNP与T2DM的关联还需要进一步确认。因此,本研究选取*COMT*基因中的2个SNP(rs4646312和rs4680)进行探讨,结果报告如下。

对象与方法

1. 研究对象:本研究采用病例对照设计。病例组为来自广东医学院附属医院、茂名市人民医院、高州市人民医院等8家直属和非直属附属医院内分泌科的T2DM患者;其纳入和排除标准:①年龄 ≥ 20 岁;②出现糖尿病症状者随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L,无糖尿病症状者FPG ≥ 7.0 mmol/L,或葡萄糖负荷后2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L;③无其他严重疾病如心脑血管疾病、恶性肿瘤、慢性肝肾疾病等。对照组为与病例组同期在同医院体检的健康人群,其纳入和排除标准:①年龄 ≥ 20 岁;②无糖尿病家族遗传史;③经询问病史、体检、血糖检查及其他生化检查,结果均无异常。

2. 资料和标本采集:由统一培训的调查员对研

究对象进行标准化的问卷调查,内容包括年龄、性别、籍贯、职业、疾病史、病程、家族史、并发症等。调查结束后,使用身高体重秤测量受试者的身高、体重,采用台式汞柱血压计测量坐位右臂血压,连续测量2次,取平均值。由内分泌科护士于清晨采集受试者外周血,测定FPG、TC、TG、HDL-C、LDL-C和糖化血红蛋白等临床生化指标,并将检测结果由调查员抄录至相应的调查表上。另外冷冻保存受试者外周血4 ml(EDTA·K₂抗凝, -80 °C),采用血液基因组提取试剂盒(北京天根生化科技有限公司)提取DNA。本研究经广东医学院伦理委员会批准,全部调查和取样均征得受试者同意并签署知情同意书。

3. SNP位点的选择与分型:应用HaploView(ver. 4.2)从基因区域及其上下游5 kb范围内选择tagSNP,要求次要等位基因频率(minor allele frequency, MAF) > 0.05 , $r^2 \geq 0.8$ (SNP的MAF和LD数据来自HapMap数据库, release 27, <http://snp.cshl.org/>)。然后应用FastSNP(http://fastsnp.ibms.sinica.edu.tw/pages/input_CandidateGeneSearch.jsp)推测tagSNP的功能效应,并分别赋予风险分值,选择风险分值较高的tagSNP,最终选择5'端上游的rs4646312和外显子区的rs4680进行研究。采用SNPscan™多重SNP分型试剂盒(上海天昊生物科技有限公司)对选择的2个tagSNP进行分型。

4. 质量控制:①严格按照纳入及排除标准选择研究对象;②合理设计调查问卷,统一培训调查员,根据操作指南进行调查;③及时检查问卷完整性及其逻辑性,并及时填补或确认;④应用单纯随机抽样方法抽取5%的个体,进行重复基因分型,要求符合率达到100%;⑤采用独立、双录入的方式输入数据,并核查数据,确保无录入错误;⑥严格按照研究设计分析数据。

5. 统计学分析:利用SPSS 15.0统计软件并采用 t 检验(定量资料)或Pearson χ^2 检验(定性资料)比较病例组与对照组的人口学特征及生理生化指标;在PLINK 1.07软件下,对照组基因型频率的Hardy-Weinberg(H-W)平衡检验、等位基因关联分析和基

因型关联分析同样采用 χ^2 检验,不同遗传模型下(即加性、显性和隐性三种常见遗传模型)的基因型关联分析采用 Cochran-Armitage 趋势检验,调整协变量后等位基因和基因型与T2DM关联采用多重 logistic 回归模型。最后应用 HaploView 4.2 软件进行连锁不平衡检验和单体型频率的估计,分析单体型与T2DM的关联。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况:病例组(595名)男301名、女294名,平均年龄(59.68±12.62)岁;对照组(725名)男458名、女267名,平均年龄(59.77±11.91)岁。两人群的年龄、SBP、TC和HDL-C差异无统计学意义,性别构成、BMI、DBP、FPG、TG和LDL-C差异有统计学意义,病例组BMI、FPG和TG水平高于对照组(表1)。此外高血压在两组中所占比例的差异并无统计学意义。

表1 两组人群人口学特征及生理生化指标比较

特征/指标	病例组 (n=595)	对照组 (n=725)	检验 统计量	P值
男性	301(50.6)	458(63.2)	21.18 ^a	<0.001
女性	294(49.4)	267(36.8)	-	-
年龄(岁)	59.68±12.62	59.77±11.91	0.13 ^b	0.897
BMI(kg/m ²)	24.54±3.90	23.29±3.37	5.77 ^b	<0.001
SBP(mmHg)	133.78±23.33	134.96±21.51	-0.91 ^b	0.365
DBP(mmHg)	77.05±11.12	79.75±12.22	-3.96 ^b	<0.001
FPG(mmol/L)	10.92±4.96	5.34±0.83	24.89 ^b	<0.001
TC(mmol/L)	5.41±1.58	5.43±1.06	-0.27 ^b	0.784
TG(mmol/L)	2.23±2.71	1.35±0.99	7.14 ^b	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.36±0.72	1.36±0.38	0.14 ^b	0.892
LDL-C(mmol/L)	2.89±1.12	3.06±0.72	-2.56 ^b	0.011

注:括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%),其他为 $\bar{x} \pm s$; ^a为 χ^2 值, ^b为t值

2. rs4646312和rs4680位点与T2DM的关联:rs4646312分型成功率为100.0%,次等位基因为C,次等位基因频率为31.6%;rs4680分型成功率为99.7%,次等位基因为A,次等位基因频率为25.7%(表2)。两位点在对照组中均符合H-W平衡(P值分别为0.739和1.000)。

等位基因关联分析显示,rs4646312与T2DM关联,未调整协变量时 $P=0.021$,OR值(95%CI)为1.22(1.03~1.44),调整协变量后 $P=0.020$,OR值(95%CI)为1.26(1.04~1.53),T等位基因可能为风险等位基

表2 rs4646312和rs4680的基本信息和H-W平衡检验

SNP ID	分型 成功率 (%)	次/主 等位 基因	MAF ^a (%)	基因型		P值 ^b
				病例组	对照组	
rs4646312	100.0	C/T	31.6	57/234/304	83/319/323	0.739
rs4680	99.7	A/G	25.7	46/236/311	41/265/417	1.000

注:^a次等位基因频率;^b对照组H-W平衡检验P值

因;rs4680在未调整协变量时 $P=0.033$,OR值(95%CI)为1.21(1.02~1.44),与T2DM关联,调整协变量后 $P=0.099$,OR值(95%CI)为1.19(0.97~1.46),与T2DM无关联(表3)。

基因型关联分析显示,rs4646312与T2DM关联的P值接近检验水准,未调整协变量时 $P=0.057$,调整后 $P=0.063$;对于rs4680,尚不能认为其与T2DM关联,未调整协变量时 $P=0.101$,调整后 $P=0.211$ (表4)。为确认随着风险等位基因的增加患T2DM的风险是否也增加,进一步分析不同遗传模型下的基因型关联:rs4646312在加性模型(CC vs. CT vs. TT)和隐性模型(CC+CT vs. TT)下差异均有统计学意义(P值分别为0.023和0.018),而在显性模型(CT+TT vs. CC)下其差异无统计学意义($P=0.273$),调整性别、BMI和TG等协变量后,仍得到相同的结果,即加性模型(CC vs. CT vs. TT)和隐性模型(CC+CT vs. TT)下差异均有统计学意义(P值分别为0.023和0.022),而在显性模型(CT+TT vs. CC)下差异无统计学意义($P=0.220$),根据P值大小,认为rs4646312在隐性模型下与T2DM关联;rs4680在加性模型(GG vs. GA vs. AA)下差异有统计学意义($P=0.033$),在显性模型(AA+GA vs. GG)下P值接近检验水准($P=0.058$),在隐性模型(GG+GA vs. AA)下差异无统计学意义($P=0.131$),调整协变量后差异均无统计学意义(P值分别为0.110、0.081和0.624),即尚不能认为rs4680与T2DM关联(表5)。

3. 单体型分析:连锁不平衡检验结果显示 $D' = 0.949$, $r^2 = 0.144$,即可以认为rs4646312与rs4680间存在连锁不平衡。对rs4646312(C/T)和rs4680(A/G)构建单体型,估计的单体型频率见表6。两组间单体型构成的差异有统计学意义($P=0.036$)。但

表3 等位基因关联分析

SNP ID	等位 基因	病例组 ^a	对照组 ^a	未调整协变量		调整协变量后 ^b	
				P值	OR值(95%CI)	P值	OR值(95%CI)
rs4646312	C	348(29.2)	485(33.5)	1.00		1.00	
	T	842(70.8)	965(66.5)	0.021	1.22(1.03~1.44)	0.020	1.26(1.04~1.53)
rs4680	G	858(72.3)	1099(76.0)	1.00		1.00	
	A	328(27.7)	347(24.0)	0.033	1.21(1.02~1.44)	0.099	1.19(0.97~1.46)

注:^a括号外数据为频数,括号内数据为频率(%);^b调整性别、BMI和TG协变量

表 4 基因型关联分析

SNP ID	基因型	病例组 ^a	对照组 ^a	未调整协变量		调整协变量后 ^b	
				P 值	OR 值(95% CI)	P 值	OR 值(95% CI)
rs4646312	CC	57(8.6)	83(11.4)	0.057	1.00	0.063	1.00
	CT	234(39.3)	319(44.0)	0.732	1.07(0.73 ~ 1.56)	0.616	1.12(0.72 ~ 1.74)
	TT	304(51.1)	323(44.6)	0.097	1.37(0.95 ~ 1.99)	0.079	1.47(0.96 ~ 2.28)
rs4680	GG	311(52.4)	417(57.7)	0.101	1.00	0.211	1.00
	GA	236(39.8)	265(36.6)	0.129	1.19(0.95 ~ 1.50)	0.095	1.26(0.96 ~ 1.64)
	AA	46(7.8)	41(5.7)	0.073	1.50(0.96 ~ 2.35)	0.361	1.27(0.76 ~ 2.13)

注：^{a,b}同表 3

表 5 不同遗传模型下基因型关联分析

SNP ID	遗传模型	未调整协变量		调整协变量后	
		P 值	OR 值(95% CI)	P 值	OR 值(95% CI)
rs4646312	加性	0.023	1.21(1.03 ~ 1.43)	0.023	1.25(1.03 ~ 1.51)
	显性	0.273	1.22(0.86 ~ 1.74)	0.220	1.30(0.87 ~ 1.96)
	隐性	0.018	1.30(1.05 ~ 1.62)	0.022	1.35(1.05 ~ 1.74)
rs4680	加性	0.033	1.21(1.01 ~ 1.44)	0.110	1.18(0.96 ~ 1.46)
	显性	0.058	1.24(0.99 ~ 1.54)	0.081	1.26(0.97 ~ 1.63)
	隐性	0.131	1.40(0.91 ~ 2.16)	0.624	1.14(0.68 ~ 1.90)

表 6 rs4646312 和 rs4680 单体型频率及其与 T2DM 的关联分析

单体型	病例组	对照组	P 值	OR 值(95% CI)
TG	516(43.3)	624(43.0)	-	1.00
CG	345(29.0)	477(32.9)	0.147	0.88(0.73 ~ 1.05)
TA	326(27.4)	341(23.5)	0.138	1.16(0.96 ~ 1.40)
CA	3(0.3)	8(0.6)	0.245	0.45(0.12 ~ 1.72)

在单体型关联分析中,以单体型 TG 为参照,单体型 CG、TA、CA 的差异均无统计学意义, P 值分别为 0.147、0.138 和 0.245, OR 值(95% CI) 分别为 0.88(0.73 ~ 1.05)、1.16(0.96 ~ 1.40)和 0.45(0.12 ~ 1.72), 即与最常见单体型相比,其他单体型并未增加患 T2DM 的风险。

4. 不同基因型间 BMI、FPG 水平比较: rs4646312 不同基因型间 FPG 水平差异无统计学意义(病例组 $P=0.20$, 对照组 $P=0.25$), BMI 差异亦无统计学意义(病例组 $P=0.54$, 对照组 $P=0.23$), 调整协变量后均无统计学意义, 即 rs4646312 与 FPG、BMI 无关联; rs4680 不同基因型间 FPG 水平在病例组差异有统计学意义($P=0.03$), 在对照组差异无统计学意义($P=0.56$), BMI 在病例组和对照组间的差异均无统计学意义(病例组 $P=0.24$, 对照组 $P=0.21$), 见表 7。调整协变量后 rs4680 与 FPG 无关联, 与 BMI 有关联($P=0.007$)。

讨 论

DeFronzo 和 Lecture^[14]认为胰腺(β 、 α 细胞)、肝脏、骨骼肌、脂肪细胞、胃肠道、肾脏和脑等不同的细胞或器官(系统)参与 T2DM 的发病过程。最近

表 7 两组人群不同基因型间 BMI(kg/m²)和 FPG(mmol/L)水平的比较($\bar{x} \pm s$)

SNP ID	基因型	病例组		对照组	
		BMI	FPG	BMI	FPG
rs4646312	CC	24.50 ± 3.32	11.07 ± 4.34	23.38 ± 3.25	5.46 ± 1.01
	CT	24.15 ± 3.74	10.42 ± 4.93	23.05 ± 3.23	5.30 ± 0.75
	TT	24.52 ± 3.55	11.27 ± 5.08	23.50 ± 3.52	5.36 ± 0.84
	F 值	0.61	1.64	1.47	1.41
	P 值	0.54	0.20	0.23	0.25
rs4680	AA	24.88 ± 3.40	12.33 ± 4.87	24.01 ± 3.58	5.21 ± 0.48
	GA	24.58 ± 3.66	10.28 ± 4.58	23.42 ± 3.21	5.35 ± 0.76
	GG	24.10 ± 3.57	11.16 ± 5.19	23.13 ± 3.43	5.36 ± 0.89
	F 值	1.41	3.57	1.58	0.59
	P 值	0.24	0.03	0.21	0.56

Kalra 等^[7]又提出自主神经系统特别是多巴胺系统也参与 T2DM 发病的系统。儿茶酚胺氧位甲基转移酶是多巴胺代谢系统主要的代谢酶,也是最关键酶。COMT 基因定位于 22q11.2, 是一个变异较多的基因,已报道其在神经精神疾病的易感性方面发挥复杂和多效的作用^[15-18], 而 COMT 基因多态性与 T2DM 的关联性尚未得到确认。

本研究显示,校正性别、BMI 和 TG 等协变量后,rs4646312 与 T2DM 关联有统计学意义,携带 CT/TT 基因型者患 T2DM 风险高于 CC 携带者,隐性模型 OR 值(95% CI)为 1.35(1.05 ~ 1.74)。张科进^[19]发现 rs4646312 与秦巴山区儿童精神发育迟滞有关,王丹妮等^[20]在研究 COMT 基因遗传多态性与汉族人白癜风易感性时未发现 rs4646312 与汉族人白癜风的关联,rs4646312 与 T2DM 关联尚未见报道。

rs4646312 虽然位于非编码区,但越来越多的证据表明,蛋白编码基因的转录产物中包含的非编码基因序列在基因表达调控元件(内含子或内含子来源的 microRNA)和调节通路中发挥重要作用^[21-23], 据此推测它有可能通过改变 COMT 转录活性而影响 COMT 的功能,进而经过一系列过程导致 T2DM 的发生,此结论尚需功能学进一步验证。另外一种可能是它与潜在的功能位点处于连锁不平衡状态,而该位点影响 COMT 的活性。

rs4680 位于 *COMT* 基因的第 4 外显子, 引起第 158 位氨基酸由缬氨酸 (Val) 变为蛋氨酸 (Met), 多数研究集中于它与神经精神疾病的关联, 并报道与精神分裂症^[24]、阿尔茨海默病^[25]、双极性精神病^[17]等有关。在与肥胖、T2DM 的关联研究中, rs4680 与腹型肥胖和 BMI 有关, 而与 T2DM 的关联接近显著性水准^[12, 13]。本研究有关 rs4680 的结果与 Kring 等^[13]的结果一致, rs4680 可能在肥胖的发生中起作用^[12, 26, 27]。

Ustione 和 Piston^[28]在动物实验中发现胰岛是中枢神经系统以外合成和蓄积多巴胺的重要场所, 多巴胺及其前体左旋多巴 (L-dopa) 均可抑制葡萄糖刺激的胰岛素分泌。*COMT* 是多巴胺、肾上腺素和去甲肾上腺素的降解酶, *COMT* 基因多态性影响其生物活性, 降低对多巴胺的降解, 抑制胰岛素分泌的作用增强, 胰岛素分泌不足导致 T2DM。此外肥胖是 T2DM 的危险因素, 在胰岛素抵抗和 T2DM 的发病过程中起重要作用, *COMT* 基因多态性即使与 T2DM 无关, 但与肥胖有关, 尚不能排除其通过肥胖间接导致 T2DM 发生的可能。

总之, 本研究发现 *COMT* 基因中的 rs4646312 位点与广东省汉族人群 T2DM 遗传易感性有关, 而 rs4680 与 BMI 有关联, 与 T2DM 无关联。但该结果还有待进一步在其他人群中验证。

参 考 文 献

- [1] Diabetes Branch of the Chinese Medical Association. China Guideline for Type 2 Diabetes [M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2011: 1-4. (in Chinese)
中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 1-4.
- [2] Weires MB, Tausch B, Haug PJ, et al. Familiality of diabetes mellitus [J]. *Exp Clin Endocrinol Diab*, 2007, 115(10): 634-640.
- [3] Medici F, Hawa M, Ianari A, et al. Concordance rate for type II diabetes mellitus in monozygotic twins: actuarial analysis [J]. *Diabetologia*, 1999, 42(2): 146-150.
- [4] Knowler WC, Bennett PH, Hamman RF, et al. Diabetes incidence and prevalence in Pima Indians: a 19-fold greater incidence than in Rochester, Minnesota [J]. *Am J Epidemiol*, 1978, 108(6): 497-505.
- [5] Schwartz MW, Porte D, Jr. Diabetes, obesity, and the brain [J]. *Science*, 2005, 307(5708): 375-379.
- [6] Rosmond R. Obesity and depression: same disease, different names? [J]. *Med Hyp*, 2004, 62(6): 976-979.
- [7] Kalra S, Kalra B, Agrawal N, et al. Dopamine: the forgotten felon in type 2 diabetes [J]. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*, 2011, 5(1): 61-65.
- [8] Das SK, Elbein SC. The genetic basis of type 2 diabetes [J]. *Cell Sci*, 2006, 2(4): 100-131.
- [9] Dawling S, Roodi N, Mernaugh RL, et al. Catechol-O-methyltransferase (COMT)-mediated metabolism of catechol estrogens: comparison of wild-type and variant COMT isoforms [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(18): 6716-6722.
- [10] Syvanen AC, Tilgmann C, Rinne J, et al. Genetic polymorphism of catechol-O-methyltransferase (COMT): correlation of genotype with individual variation of S-COMT activity and comparison of the allele frequencies in the normal population and parkinsonian patients in Finland [J]. *Pharmacogenetics*, 1997, 7(1): 65-71.

- [11] Lachman HM, Papolos DF, Saito T, et al. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders [J]. *Pharmacogenetics*, 1996, 6(3): 243-250.
- [12] Annerbrink K, Westberg L, Nilsson S, et al. Catechol O-methyltransferase val158-met polymorphism is associated with abdominal obesity and blood pressure in men [J]. *Metabolism*, 2008, 57(5): 708-711.
- [13] Kring SI, Werge T, Holst C, et al. Polymorphisms of serotonin receptor 2A and 2C genes and COMT in relation to obesity and type 2 diabetes [J]. *PLoS One*, 2009, 4(8): e6696.
- [14] DeFronzo RA, Lecture B. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes*, 2009, 58(4): 773-795.
- [15] Massat I, Souery D, Del-Favero J, et al. Association between COMT (Val158Met) functional polymorphism and early onset in patients with major depressive disorder in a European multicenter genetic association study [J]. *Mol Psychiatry*, 2005, 10(6): 598-605.
- [16] Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, et al. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(12): 6917-6922.
- [17] Kutumbarao NHV, Das A, Lakshmi V. Association between catechol-O-methyltransferase gene variant and bipolar disorder [J]. *Int J Human Genet*, 2011, 11(1): 55-58.
- [18] Zheng CD, Zheng HB, Li JH, et al. An association study of COMT polymorphism with depression [J]. *J Pract Med*, 2008, 24(3): 342-344. (in Chinese)
郑朝盾, 郑洪波, 黎娟花, 等. 儿茶酚胺氧化甲基转移酶基因多态性与抑郁症的关联性研究 [J]. *实用医学杂志*, 2008, 24(3): 342-344.
- [19] Zhang KJ. The association study between the genes related with dopaminergic transmitters and the mental retardation of children in Qinba Area [D]. Xi'an: Northwest University, 2007. (in Chinese)
张科进. 多巴胺能神经递质相关基因与秦巴山区儿童精神发育迟滞的相关性研究 [D]. 西安: 西北大学, 2007.
- [20] Wang DN, Quan S, Yuan F, et al. Association between polymorphism of COMT gene and vitiligo susceptibility in Chinese Han population [J]. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*, 2009, 44(3): 302-304. (in Chinese)
王丹妮, 权晟, 袁锋, 等. COMT 基因遗传多态性与汉族人白癜风易感性关联分析 [J]. *安徽医科大学学报*, 2009, 44(3): 302-304.
- [21] Zhou B, Wu B, Tompkins KL, et al. Characterization of Nfatc 1 regulation identifies an enhancer required for gene expression that is specific to pro-valve endocardial cells in the developing heart [J]. *Development*, 2005, 132(5): 1137-1146.
- [22] Stemmler MP, Hecht A, Kemler R. E-cadherin intron 2 contains cis-regulatory elements essential for gene expression [J]. *Development*, 2005, 132(5): 965-976.
- [23] Ying SY, Lin SL. Intron-derived microRNAs-fine tuning of gene functions [J]. *Gene*, 2004, 342(1): 25-28.
- [24] Costas J, Sanjuan J, Ramos-Rios R, et al. Heterozygosity at catechol-O-methyltransferase Val158Met and schizophrenia: new data and meta-analysis [J]. *J Psychiatr Res*, 2011, 45(1): 7-14.
- [25] Serretti A, Olgiati P. Catechol-O-methyltransferase and Alzheimer's disease: a review of biological and genetic findings [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2012, 11(3): 299-305.
- [26] Wang SS, Morton LM, Bergen AW, et al. Genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT) and obesity in the prostate, lung, colorectal, and ovarian (PLCO) cancer screening trial [J]. *Hum Genet*, 2007, 122(1): 41-49.
- [27] Halford JC, Cooper GD, Dovey TM. The pharmacology of human appetite expression [J]. *Curr Drug Targets*, 2004, 5(3): 221-240.
- [28] Ustione A, Piston DW. Dopamine synthesis and D3 receptor activation in pancreatic beta-cells regulates insulin secretion and intracellular [Ca(2+)] oscillations [J]. *Mol Endocrinol*, 2012, 26(11): 1928-1940.

(收稿日期: 2013-08-27)

(本文编辑: 张林东)