

锌转运蛋白-8基因单核苷酸多态性和基因-吸烟的交互作用及与维吾尔族人群2型糖尿病的关联研究

苏银霞 王志强 姚华 王婷婷 马琦 朱筠 王淑霞 马艳

【摘要】 目的 探讨锌转运蛋白-8(SLC30A8)基因单核苷酸多态性和基因-吸烟交互作用及与维吾尔(维)族人群T2DM的关联性。方法 采用病例-对照研究方法以1 000例确诊为T2DM者作为病例组,按照与病例组同民族年龄相差 ± 3 岁的原则选取1 010例为对照组。收集研究对象血液标本5 ml,提取基因组DNA。应用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱分析技术(MALDI-TOF)检测SLC30A8的单核苷酸多态性,采用SPSS 16.0统计软件分析数据。结果 SLC30A8的rs13266634位点等位基因频率在两组间的差异有统计学意义,C为危险等位基因 $OR=1.194(95\%CI:1.044 \sim 1.366)$;rs13266634基因型分布频率在调整被动吸烟、主动吸烟、SBP、TC、HDL-C、LDL-C、BMI后,两组间差异均有统计学意义($P<0.05$)。基因模型分析显示rs13266634在显性模型中有意义($OR=1.640,95\%CI:1.072 \sim 2.510$)。病例组中被动吸烟所占比例高于对照组,主动吸烟两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。rs13266634与主动吸烟及被动吸烟的乘积项均无统计学意义($P>0.05$),二者对维族T2DM均无相乘交互作用;rs13266634与主动吸烟及被动吸烟的相加交互作用指标RERI、AP和S及其95%CI分别为0.301(-1.314~0.712)、0.204(-0.854~0.446)、0.612(0.186~2.013)和0.125(-0.805~1.055)、0.052(-0.353~0.456)、1.096(0.500~2.403),说明对维族T2DM无相加交互作用。结论 SLC30A8的rs13266634位点单核苷酸多态性与维族T2DM有关联性,TT为保护型基因型,rs13266634位点突变可能降低维族人群患T2DM的风险;CC、CT基因型及被动吸烟可能增加维族人群患T2DM的风险。

【关键词】 糖尿病,2型; 锌转运蛋白-8基因; 单核苷酸多态性; 吸烟; 交互作用

Association between type 2 diabetes in Uygur and polymorphisms of SLC30A8 and its interaction with smoking Su Yinxia¹, Wang Zhiqiang², Yao Hua¹, Wang Tingting², Ma Qi¹, Zhu Jun¹, Wang Shuxia¹, Ma Yan³. 1 Key Laboratory of Metabolic Disease, the First Affiliated Hospital, 2 Department of Public Health, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China; 3 Shayibake District Centers for Disease Control and Prevention, Urumqi

Corresponding author: Yao Hua, Email: yaohua01@sina.com

This work was supported by grants from the National Basic Research Program of China (973 Program) (No. 2012CB722403), Major Disease Medical Key Laboratory Open Project in Xinjiang (No. SKLIB-XJMDR-2012-Y4, No. SKLIB-XJMDR-2014-Y4) and Scientific Research Funds of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University (No. 2013ZRQN18).

【Abstract】 Objective To explore the relationship between the polymorphism of solute carrier family 30, member 8 (SLC30A8) gene and type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Uygur in Xinjiang and further analyze the interaction between SLC30A8 gene polymorphism loci and smoking. **Methods** A case control study, including 1 000 patients with T2DM and 1 010 non-diabetic controls, was conducted in Xinjiang. All the subjects were Uygur and the age difference between the two groups was within 3 years. Physical examination and blood biochemical detection were performed to obtain

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.10.028

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)(2012CB722403);新疆重大疾病医学重点实验室开放课题(SKLIB-XJMDR-2012-Y4, SKLIB-XJMDR-2014-Y4);新疆医科大学第一附属医院科研基金(2013ZRQN18)

作者单位:830011 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院新疆代谢性疾病重点实验室(苏银霞、姚华、马琦、朱筠、王淑霞),公共卫生学院(王志强、王婷婷);乌鲁木齐市沙依巴克区疾病预防控制中心(马艳)

通信作者:姚华, Email: yaohua01@sina.com

personal clinical parameters. Genomic DNA was extracted from peripheral blood leukocytes. The single nucleotide polymorphism (SNP) of SLC30A8 of all the subjects was tested by using MALDI-TOF. Statistical analyses were performed with SPSS 16.0. Bootstrap method was used to calculate 95% confidence intervals of RERI, AP and S. **Results** After adjusting BMI, SBP, TC, HDL-C and LDL-C, rs13266634 of SLC30A8 gene genotype frequency and allele frequency distribution had statistical differences ($P < 0.05$). Rs13266634 of risk allele were C, *OR* was 1.194 (95% *CI*: 1.044–1.366). In addition, the data from genotype distribution analysis under different models showed that significant association between rs13266634 and T2DM in dominant model, *OR* was 1.640 (95% *CI* 1.072–2.510). The product of rs13266634 with the active smoking or passive smoking had no statistical significance ($P > 0.05$), indicating there were no multiplication interaction among them. Additive interactions index of RERI, AP and S and its 95% confidence interval of rs13266634 and active smoking, rs13266634 and passive smoking were 0.301 (–1.314–0.712), 0.204 (–0.854–0.446), 0.612 (0.186–2.013) and 0.125 (–0.805–1.055), 0.052 (–0.353–0.456), 1.096 (0.500–2.403) respectively, indicating there were no significant additive interaction among them. **Conclusion** Rs13266634 of SLC30A8 gene is associated with the susceptibility of T2DM in Uyghur, and its protective genotype might be TT. Passive smoking might increase the risk of T2DM in Uyghur.

[Key words] Type 2 diabetes; Solute carrier family 30, member 8 gene; Single-nucleotide polymorphism; Smoking; Interaction

T2DM 是以 β 细胞功能受损和/或外周胰岛素抵抗导致体内血糖水平升高为特点,遗传因素和环境因素共同作用引起的慢性复杂性疾病^[1]。近年来全基因组关联研究已发现多个 T2DM 的遗传危险因素,其中锌转运蛋白-8 基因(solute carrier family 30, member 8 gene, SLC30A8)与 T2DM 的发生具有显著相关性,并在欧洲人群^[2]、亚洲人群以及我国汉族人群中得到验证^[3],但研究对象均存在种族和居住环境的差异。由于新疆维族人群与我国汉族人群有着不同的人种起源、地理环境以及生活方式和饮食习惯,所以 SLC30A8 及环境因素对于维族 T2DM 的影响也不同于其他人群。为此本课题采用病例对照研究,分析维族人群 SLC30A8 单核苷酸多态性(SNP)与 T2DM 的关联性。由于吸烟是 T2DM 的危险因素之一,因此将进一步分析基因-主动吸烟及基因-被动吸烟交互作用与 T2DM 易感性的关系。

对象与方法

1. 研究对象:病例组源自 2012 年 3 月至 2013 年 6 月新疆医科大学第一附属医院(一附院)新入院的 1 000 例维族 T2DM 患者,其中男性 627 例,女性 373 例。纳入标准为年龄 20~80 岁, $FPG \geq 7.0$ mmol/L, 和/或口服葡萄糖耐量试验(OGTT 2 h) ≥ 11.0 mmol/L, 或 FPG 和 OGTT 2 h 低于此标准但已确诊为 T2DM 正在使用各类降糖药物者。排除标准为 1 型糖尿病和病毒感染、结核、恶性肿瘤等消耗性疾病及患精神疾病或癫痫不能签署知情同意及完成问卷的患者。对照组源自同期一附院体检中心维族体检人群中的 1 010 名健康人,其中男性 635 人,女性 375 人。纳入

标准为 20~80 岁,未服用降糖药且 $FPG < 7.0$ mmol/L, 和/或 OGTT 2 h < 11.1 mmol/L 者。排除标准为任何患有其他内分泌疾病、恶性肿瘤、冠心病、慢性肝肾疾病等慢性疾病者,并剔除不能签署知情同意及完成问卷的精神患者及癫痫、结缔组织病、炎症急性期者。两组人群均来自新疆各地,个体间无血缘关系,按年龄相差 ± 3 岁,性别构成无差别的原则匹配。

2. 研究方法:

(1) SNP 位点的选择:本研究参考 hot SNP(国内外 T2DM 研究中常用的 SNP)、功能性 SNP[基因编码区和前导区的 SNP,最小等位基因频率(MAF) > 0.05]和 TagSNP。初步选入 3 个位点即 rs13266634、rs2466294、rs2466293,其中 rs2466294 由于引物设计失败而被剔除,故最终选择 rs13266634、rs2466293 位点。

(2) 基因组 DNA 的提取:空腹抽取 5 ml 静脉血,充分抗凝处理后置于 -80 °C 冰箱保存备用,采用全血基因组 DNA 提取试剂盒(北京百泰克生物技术有限公司),提取外周静脉血白细胞 DNA,利用紫外分光光度仪检测 DNA 含量,测定吸光度 A_{260} 和 A_{280} , 比值为 1.8~2.0。

(3) 基因型分析:采用多重 PCR、单碱基延伸技术和基质辅助激光解吸附电离飞行时间质谱分析(MALDI-TOF)进行 SNP 分型^[4]。使用 Sequenom 公司 Genotyping Tools 及 MassARRAY Assay Design 软件设计待测 SNP 位点的 PCR 扩增引物及单碱基延伸引物。rs13266634 引物序列 F: ACG TTG GAT GGC AAT TTC TCT CCG AAC CAC, R: ACG TTG GAT GGC AAT CAG TGC TAA TCT CCC, 扩增产物

片段长度为 99 bp。rs2466293 引物序列 F: ACG TTG GAT GCT GAA GAT GTG CAG GCC AAC, R: ACG TTG GAT GCA GAA GTC CAG GTT CCA AAC, 扩增产物片段长度为 89 bp。随机抽取 5% 的样本进行 SNP 位点重复分型检测, 计算基因分型的成功率和一致率, 分型成功率 > 95%, 基因分型一致率 > 98%。

3. 统计学分析: 采用 SPSS 16.0 统计软件, 以 Hardy-Weinberg (H-W) 遗传平衡定律检验样本群体代表性; 定量资料采用 *t* 检验, 定性资料采用 Pearson χ^2 检验; 用多因素 logistic 回归分析综合评价各因素与 T2DM 的关系, 以及基因型、等位基因频率、性别、吸烟、被动吸烟在两组间的分布差异, 并计算 OR 值及其 95% CI。采用非条件 logistic 回归模型分析吸烟与基因的相乘交互作用。通过 Bootstrap 法^[5], 先采用 Multinomial logistic 回归模型的参数估计值和协方差矩阵控制混杂因素, 再引入 Andersson 等编制的 Excel 计算表计算相对超额危险度比 (RERI)、归因比 (AP) 和交互作用指数 (S) 及其 95% CI, 以评价二者之间的相加交互作用。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般特征: 病例组中被动吸烟人数多于对照组; 病例组 SBP、TC、LDL-C、BMI 均值高于对照组, 差异均有统计学意义; 病例组 HDL-C 均值低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组人群年龄、性别、主动吸烟、DBP、TG 的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2. SLC30A8 等位基因频率分布: 经检验 rs13266634 及 rs2466293 均符合 H-W 遗传平衡定律 ($P > 0.05$), 见表 2。病例组中 rs13266634 及 rs2466293 的 MAF 值分别为 0.293 及 0.433, 均接近 HapMap 中欧洲人群的分布特点 (表 3)。对照组 MAF 值则介于亚洲人群与欧洲人群之间。rs13266634 野生型等位基因 C 和 rs2466293 突变型等位基因 C 为危险等位基因, OR 值 (95% CI) 分别为

表 1 两组人群一般特征

特 征	病例组 (n=1 000)	对照组 (n=1 010)	χ^2 (<i>t</i>) 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	51.14 ± 9.66	50.33 ± 9.70	-1.871	0.061
性别			0.006	0.937
男	627(62.7)	635(62.9)		
女	373(37.3)	375(37.1)		
主动吸烟	318(31.8)	294(29.1)	1.718	0.190
被动吸烟	718(71.8)	622(61.6)	23.599	<0.001
SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	125.78 ± 18.77	120.88 ± 17.53	-6.053	<0.001
DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	79.00 ± 11.76	78.19 ± 10.87	-1.596	0.111
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.45 ± 2.05	2.43 ± 2.10	-0.217	0.969
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.66 ± 1.36	4.33 ± 1.68	-4.717	<0.001
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	0.96 ± 0.33	1.25 ± 0.33	18.820	<0.001
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.01 ± 0.82	2.87 ± 1.46	2.386	0.017
BMI(kg/m ²)			25.068	<0.001
18.5 ~	230(29.00)	563(71.00)		
24.0 ~	399(57.10)	300(42.90)		
28.0 ~	371(71.60)	147(28.40)		

注: 括号外数据为人数, 括号内数据为构成比 (%)

1.194 (1.044 ~ 1.366) 和 1.166 (1.028 ~ 1.324); 两组间 rs13266634 的基因频率分布的差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

3. 两组不同遗传模型的 SLC30A8 基因型分布的差异: 经调整被动吸烟、SBP、TC、HDL-C、LDL-C、BMI 后, logistic 回归分析显示位点 rs13266634 基因型分布在隐性模型中与 T2DM 存在相关性 ($P = 0.016$), OR = 0.607 (95% CI: 0.404 ~ 0.912), 见表 4。两位点在加性模型与显性模型均未显示统计意义的相关性 ($P > 0.05$)。

4. rs13266634 位点 SNP 和吸烟及被动吸烟的交互作用与维族 T2DM 关系: logistic 回归分析显示, 对维族 T2DM 调整 SBP、TC、HDL-C、LDL-C、BMI 后, rs13266634 和吸烟及 rs13266634 和被动吸烟的乘积项显示无相乘交互作用 ($P > 0.05$), 见表 5; 相加交互作用各项指标 RERI、AP 和 S 值及其 95% CI 显示 rs13266634 与被动吸烟、rs13266634 与主动吸烟的 RERI 和 AP 值及其 95% CI 均包括 0, S 值及其 95% CI 均包括 1, 表明 rs13266634 与主动吸烟或被动吸烟之间均不存在相加交互作用 (表 6)。

表 2 两组间 H-W 遗传平衡定律检验及基因频率分布

分组	rs13266634			rs2466293		
	基因型(CC/CT/TT)	等位基因(C/T)	H-W	基因型(TT/TC/CC)	等位基因(T/C)	H-W
病例组(n=1 000)	0.484/0.445/0.071	0.717/0.293	0.021	0.445/0.448/0.107	0.669/0.331	0.737
对照组(n=1 010)	0.193/0.480/0.327	0.567/0.433	0.468	0.162/0.468/0.370	0.614/0.396	0.504
P 值*		0.009			0.011	
P 值		0.026			0.062	

注: * 经被动吸烟、SBP、TC、HDL-C、LDL-C、BMI 调整后两组间等位基因比较的 P 值

表3 本研究与HapMap中不同种族人群的MAF值

SNP (野生型/突变型)	等位 基因	本研究		HapMap	
		病例组	对照组	亚洲人	欧洲人
rs13266634(C/T)	T	0.293	0.331	0.465	0.239
rs2466293(T/C)	C	0.433	0.396	0.389	0.417

表4 两组人群SLC30A8基因多态性的基因模型分析

SNP (野生型/突变型)	相加模型		显性模型		隐性模型	
	OR值(95%CI)	P值	OR值(95%CI)	P值	OR值(95%CI)	P值
rs13266634(C/T)	0.914(0.767~1.090)	0.318	1.010(0.806~1.266)	0.931	0.607(0.404~0.912)	0.016
rs2466293(T/C)	1.170(0.924~1.481)	0.192	1.170(0.924~1.481)	0.192	1.079(0.803~1.449)	0.613

注:为调整被动吸烟、SBP、TC、HDL-C、LDL-C、BMI后的P值

表5 SLC30A8相乘交互作用分析

变量	β	Wald χ^2 值	P值	OR值(95%CI)
主动吸烟	0.572	0.249	0.022	1.771(1.086~2.888)
rs13266634	-0.003	0.430	0.994	0.997(0.429~2.316)
主动吸烟×rs13266634	-0.182	0.450	0.689	0.835(0.346~2.016)
被动吸烟	0.413	0.970	0.325	1.511(0.664~3.439)
rs13266634	0.579	2.617	0.106	1.784(0.885~3.598)
被动吸烟×rs13266634	-0.108	0.061	0.805	0.897(0.380~2.121)

注:调整SBP、BMI、TC、HDL-C、LDL-C

表6 SLC30A8与吸烟的相加交互作用分析

rs13266634 基因型	危险因素	病例组	对照组	OR值(95%CI)
主动吸烟	CC+CT	287	255	1.474(0.881~2.467)
	CC+CT	632	625	1.772(1.088~2.886)
	TT	25	34	1.003(0.432~2.330)
	TT	45	73	1
RERI值(95%CI)				0.301(-1.314~0.712)
AP值(95%CI)				0.204(-0.854~0.446)
S值(95%CI)				0.612(0.186~2.013)
被动吸烟	CC+CT	659	544	2.421(1.221~4.800)
	CC+CT	260	336	1.784(0.937~3.398)
	TT	49	66	1.511(0.664~3.439)
	TT	21	41	1
RERI值(95%CI)				0.125(-0.805~1.055)
AP值(95%CI)				0.052(-0.353~0.456)
S值(95%CI)				1.096(0.500~2.403)

注:同表5

讨 论

T2DM是遗传因素与环境因素共同作用的复杂性疾病,其病因至今尚不十分明确。2013年一项实验性研究证实,在小白鼠体内锌和胰岛素的联合被分泌是依赖于锌转运蛋白-8(ZnT-8)的方式^[6]。SLC30A8位于8号染色体的短臂24.11,基因全长为41.62 kb,该基因的mRNA编码一个长度为369个氨基酸构成的蛋白质,即ZnT-8。ZnT-8仅在胰腺β细胞分泌性囊中表达^[7],其在胰岛β细胞中被特异性的

高表达,也从另一方面证实了SLC30A8在T2DM发病机制中的作用。

SLC30A8基因T2DM的相关性已在欧洲、亚洲以及我国汉族人群中得到验证^[3]。Scott等^[8]在芬兰较大样本人群(包括1161例

T2DM患者和1174名对照)研究中筛查>315000个SNP,证实SLC30A8基因与芬兰人群T2DM易感性增加有关。Sladek等^[7]在法国人群中发现SLC30A8基因和T2DM相关。Lyssenko等^[9]在两个独立的人群(芬兰和瑞典)的前瞻性研究中发现,rs13266634位点和可能发展为T2DM显著相关。Palmer等^[10]证实SLC30A8基因rs13266634位点的C等位基因为T2DM的风险等位基因。Omori^[11]等以1630例T2DM患者和1064名健康对照为研究对象,采用Taqman探针方法,发现SLC30A8基因rs13266634与T2DM有关。Wu等^[12]以中国上海和北京市人群为研究对象,包括424例T2DM患者、878例IFG者和1908例血糖正常者,发现SLC30A8基因与中国汉族人T2DM和IFG相关。

本研究选择SLC30A8的2个位点rs13266634和rs2466293,其中rs13266634的MAF值在病例组为0.293与“千人基因组计划”公布的欧洲人群数据(0.239)接近。对照组为0.331介于亚洲人群数据(0.465)与欧洲人群数据之间。这很可能与新疆处于种族交界处的中亚,维族可能是种族混合而产生的过渡性或中间性种族类型有关。分析结果显示,rs13266634等位基因频率在病例组和对照组的差异有统计学意义且危险等位基因为野生型C,混杂因素校正前后基因型频率分布在两组间的差异均有统计学意义。logistic回归模型结果显示,隐性模型中rs13266634多态性与T2DM有相关性,OR=0.607(95%CI:0.404~0.912)。Geraldine等^[13]在病例对照研究基因统计方法一文中指出,隐性模型有意义则突变纯合子增加发病风险的倍数即等于OR值,在本研究中此结果则说明突变基因型TT增加维族T2DM患病风险的倍数为0.607倍,即TT为保护基因型,其降低维族T2DM患病风险的倍数为1/0.607,即1.647倍,而野生型CC则为危险基因型。2014年一项包括5个不同种族150000人的研

究结果显示,SLC30A8基因突变极有可能预防T2DM^[14],这与本文结果一致。

吸烟是T2DM的危险因素之一。本研究分析显示主动吸烟在病例组和对对照组中的差异无统计意义,且与rs13266634也不存在交互作用。分析原因可能有二。其一病例组为糖尿病现患人群,在住院期间可能暂停吸烟,故在完成问卷时可能存在回忆偏倚;其二,本研究两组人群均为维族,生活习惯相似,且维族吸烟率较低。国内外有研究认为被动吸烟可能成为T2DM突出的危险因素^[15-16]。为此本研究采用交互作用模型,探讨SLC30A8基因rs13266634位点与吸烟的交互作用对T2DM的影响。通过logistic回归模型引入rs13266634与主动吸烟及被动吸烟的乘积项,评价二者的相乘交互作用。结果发现,调整相关因素后,rs13266634与主动吸烟和被动吸烟对维族T2DM均无相乘交互作用。为控制不同水平BMI、SBP、TC、HDL-C、LDL-C等混杂因素的干扰,在分析相加交互作用时采用Bootstrap法,先采用Multinomial logistic回归模型进行参数估计和协方差矩阵控制混杂因素,再将所得结果引入Andersson等编制的Excel计算表计算RERI、AP和S及其95%CI。结果显示rs13266634与主动吸烟和被动吸烟的RERI和AP值的95%CI均包括0,S值的95%CI均包括1,表明不存在相加交互作用。

综上所述,本研究发现SLC30A8基因的rs13266634位点与维族T2DM有相关性,且突变等位基因TT可能为保护型基因型,所以该位点突变可能会降低维族患T2DM的风险。被动吸烟可能是维族T2DM的危险因素之一,但尚未发现其与rs13266634的交互作用。由于T2DM受到多基因与环境因素等共同作用,各基因之间及基因-环境的交互作用还有待于进一步研究。

参 考 文 献

[1] Defronzo RA, Ferrannini E, Keen H. International textbook of diabetes mellitus[M]. Chichester: John Wiley and Sons, 2004.
 [2] Abara 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.
 [3] Wang ZH, Zhang SH, Wang ZC, et al. Relationship of rs13266634 polymorphism in SLC30A8 (solute carrier family 30, member8) gene with type 2 diabetes in Chinese Han population [J]. Shanghai Med J, 2008, 31(5): 323-327. (in Chinese)

汪志红, 张素华, 王增产, 等. 中国汉族人群SLC30A8基因rs13266634多态性与2型糖尿病的关联[J]. 上海医学, 2008, 31(5): 323-327.

- [4] Schaeffeler E, Zanger UM, Eichelbaum M, et al. Highly multiplexed genotyping of thiopurine S-methyltransferase variants using MALDI-TOF mass spectrometry: reliable genotyping in different ethnic groups[J]. Clin Chem, 2008, 54(10): 1637-1647.
 [5] Andersson T, Alfredsson L, Källberg H, et al. Calculating measures of biological interaction [J]. Eur J Epidemiol, 2005, 20(7): 575-579.
 [6] Tamaki M, Fujitani Y, Hara A, et al. The diabetes susceptible gene SLC30A8/ZnT8 regulates hepatic insulin clearance [J]. J Clin Invest, 2013, 123(10): 4513-4524.
 [7] Sladek R, Rocheleau G, Rung J, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes [J]. Nature, 2007, 445(7130): 881-885.
 [8] Scott LJ, Mohlke KI, Bonnycastle LL, et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants [J]. Science, 2007, 316(5829): 1341-1345.
 [9] Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2008, 359(21): 2220-2232.
 [10] Palmer ND, Goodarzi MO, Langefeld CD, et al. Quantitative trait analysis of type 2 diabetes susceptibility loci identified from whole genome association studies in the insulin resistance atherosclerosis family study [J]. Diabetes, 2008, 57(4): 1093-1100.
 [11] Omori S, Tanaka Y, Takahashi A, et al. Association of CDKAL1, IGF2BP2, CDKN2A/B, HHEX, SLC30A8, and KCNJ11 with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population [J]. Diabetes, 2008, 57(3): 791-795.
 [12] Wu Y, Li HX, Loos RJF, et al. Common variants in CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2, SLC30A8, and HHEX/IDE genes are associated with type 2 diabetes and impaired fasting glucose in a Chinese Han population [J]. Diabetes, 2008, 57(10): 2834-2842.
 [13] Geraldine M, Carl A, Fredrik H, et al. Basic statistical analysis in genetic case-control studies [J]. Nat Protoc, 2011, 6(2): 121-133.
 [14] Flannick J, Thorleifsson G, Beer NL, et al. Loss-of-function mutations in SLC30A8 protect against type 2 diabetes [J]. Nat Genet, 2014, 46(4): 357-363.
 [15] Wang Y, Ji J, Liu YJ, et al. Passive smoking and risk of type 2 diabetes: a Meta-analysis of prospective cohort studies [J]. PLoS One, 2013, 8(7): e69915.
 [16] Lajous M, Tondeur L, Fagherazzi G, et al. Childhood and adult secondhand smoke and type 2 diabetes in women [J]. Diabetes Care, 2013, 36(9): 2720-2725.

(收稿日期: 2015-02-10)

(本文编辑: 张林东)