

钙蛋白酶 10 基因多态性与 2 型糖尿病的关联研究: Meta 分析

张汝阳 柏建岭 易洪刚 赵杨 林玉娣 张铁梅 陈峰

【摘要】 目的 探讨钙蛋白酶 10(CAPN10) 基因 SNP43、SNP44 位点及主要单倍型、单倍型组合与 2 型糖尿病(T2DM) 的关联性。方法 根据系统评价的原理和规范, 检索 PubMed 及中文期刊数据库, 纳入 CAPN10 基因与 T2DM 的病例对照研究。根据种族, 采用分层 Meta 分析评估 CAPN10 基因多态性与 T2DM 的关联性。同时评估发表偏倚。结果 各种族与 T2DM 有关联的基因多态性分别是: 蒙古人种, SNP43 位点 G 等位基因 $OR=1.368(95\%CI: 1.155 \sim 1.620)$, G/G 基因型 $OR=1.437(95\%CI: 1.186 \sim 1.741)$, 111/221 单倍型组合 $OR=2.762(95\%CI: 1.287 \sim 5.927)$; 高加索人种, SNP44 位点 C 等位基因 $OR=1.144(95\%CI: 1.023 \sim 1.278)$, 111/111 单倍型组合 $OR=1.291(95\%CI: 1.050 \sim 1.586)$; 混血人种, SNP44 位点 C 等位基因 $OR=1.653(95\%CI: 1.025 \sim 2.665)$ 。结论 SNP43 位点 G 等位基因、G/G 基因型、111/221 单倍型组合是蒙古人种的危险因素; SNP44 位点 C 等位基因、111/111 单倍型组合是高加索人种的危险因素; SNP44 位点 C 等位基因是混血人种的危险因素。

【关键词】 糖尿病, 2 型; 钙蛋白酶 10; 种族; 基因多态性; 分层 Meta 分析

Association between calpain-10 gene polymorphism and risk of type 2 diabetes mellitus: a Meta analysis ZHANG Ru-yang*, BAI Jian-ling, YI Hong-gang, ZHAO Yang, LIN Yu-di, ZHANG Tie-mei, CHEN Feng. *Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China*

Corresponding author: CHEN Feng, Email: fengchen@njmu.edu.cn

【Abstract】 Objective The purpose of this study was to approach the relation of SNP43, SNP44 locus, main haplotypes and haplotype combinations with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Methods According to the theory and principles of systematic review, data from case-control studies regarding the association between calpain-10 (CAPN10) gene and T2DM were derived through electronic search of PubMed and Chinese journals databases. To gain a more precise estimation of the relationship, a stratified Meta-analysis with four subgroups was performed according to the races. Publication bias was also assessed. Results The association with T2DM in different races was evaluated. In Mongoloid race, SNP43-G allele, G/G genotype and 111/221 haplotype combination showed notable association with T2DM with ORs(95%CI) as 1.368 (1.155-1.620), 1.437(1.186-1.741) and 2.762(1.287-5.927) respectively. In Caucasoid race, SNP44-C allele, 111/111 hapotype combination showed strong relationship with T2DM with ORs(95%CI) as 1.144 (1.023-1.278), 1.291 (1.050-1.586) respectively. In Hybrid race, only one positive finding was obtained which was SNP44-C allele with OR (95% CI) as 1.653 (1.025-2.665). Conclusion SNP43-G allele, G/G genotype, 111/221 were risk factors to Mongoloid race. And SNP-C allele, 111/111 haplotype combination were risk factors to Caucasoid race, and SNP44-C allele to Hybrid race.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Calpain-10; Race; Gene polymorphism; Stratified Meta analysis

2 型糖尿病 (T2DM) 是一种复杂的多因素、多系统疾病^[1,2]。目前公认的糖尿病易感基因位点有 9 个

(PPARG、KCNJ11、TCF7L2、CDKALI、CDKN2A/B、IGF2BP2、HHEX/IDX、FTO 和 SLC30A8^[3])。编码半胱氨酸蛋白酶的钙蛋白酶 10(calpain-10, CAPN10) 基因是首个成功通过定位克隆策略, 发现与复杂遗传性疾病有联系的候选基因^[4,5]。CAPN10 基因的 4 个单核苷酸多态性 (SNP) 位点: SNP-44 (T/C, rs2975760)、SNP-43 (G/A, rs3792267)、SNP-19 (2/3 重复插入缺

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.08.021

基金项目: 国家“十一五”科技支撑项目 (2006BAI02B08)

作者单位: 210029 南京医科大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系 (张汝阳、柏建岭、易洪刚、赵杨、陈峰); 无锡市疾病预防控制中心 (林玉娣); 卫生部北京医院 卫生部北京老年医学研究所 (张铁梅)

通信作者: 陈峰, Email: fengchen@njmu.edu.cn

失,rs3842570)和SNP-63(C/T,rs5030952)的变异能够增加患糖尿病的风险。*CAPN10*基因多态性与T2DM关联性受到环境因素、种族遗传因素差异的影响^[1,4]。仅有Weedon等^[6]按种族对SNP44-C等位基因(allele)进行分层Meta分析。本研究以种族为亚组探讨SNP43-G、SNP44-C等位基因、SNP43-G/G、SNP44-C/C基因型、SNP43-19-63单倍型(haplotype)以及单倍型组合(haplotype combination)与T2DM关联性,旨在提供不同种族间糖尿病*CAPN10*基因易感性的综合评价。

资料与方法

1. 文献来源:使用PubMed平台检索文献;时间为1997年1月1日至2009年3月18日;检索式为(calpain10 OR calpain-10 OR calpain 10 OR CAPN10 OR CAPN-10 OR CAPN 10) AND (type 2 diabetes OR NIDDM OR TDM OR T2D * OR mellitus OR non insulin dependent diabetes);限制条件:文献语言为English, Chinese;研究对象为Humans。另外,以“糖尿病”和“钙蛋白酶10”为关键字进行中英文扩展,检索中国期刊全文数据库(CNKI),中国生物医学文献数据库(CBM),维普中文期刊数据及万方数据库。根据综述和既往Meta分析文献,人工搜索符合要求的文献。

2. 文献纳入和剔除标准:

(1)纳入标准:①研究类型为*CAPN10*基因多态性与T2DM的病例对照研究;②病例组人群为新发或现患病例,对照组人群空腹血糖或糖耐量正常;③T2DM诊断标准符合ADA(1997年)^[7]或者WHO(1999年)^[8]标准;④能够提供四格表基本数据或者效应量OR值及95%CI;⑤公开刊登发表的中英文文献。

(2)剔除标准:①T2DM患者并发其他疾病;②对照组Hardy-Weinberg遗传平衡检验 $P \leq 0.05$;③基于家系的研究(family-based study)。

3. 数据提取:2名研究者分别从文献中提取数据,如意见相佐,进行讨论并征求第三方建议。建立电子数据库,双份录入后进行逻辑和有效性检查。

4. Meta分析:*CAPN10*基因多态性与T2DM的关联性估计采用OR值(Woolf法)^[9]。按照种族分成4个亚组:尼格罗(Negroid)、蒙古(Mongoloid)、高加索(Caucasoid)和混血(Hybrid)人种^[10,11]。异质性检验采用Q检验,并给出 I^2 值。每个亚组内异质性检验 $P \leq 0.10$ 且 $I^2 > 50\%$,或者当4个亚组间

异质性检验 $P \leq 0.05$ 且 $I^2 > 50\%$ 时认为存在异质性。若存在异质性采用随机效应模型,否则采用固定效应模型^[12]。Begg法评估发表偏倚^[13],当 $P \leq 0.05$ 时,认为存在发表偏倚。统计学分析采用Stata 9.2(StataCorporation, College Station, TX)。P值取双侧。

结 果

1. 文献检索:参照Meta分析质量评价指南(Quality of Reporting of Meta-Analysis, QUOROM^[14])推荐的流程进行文献检索、资料整理和数据分析。PubMed检索结果132篇,中文数据库检索结果为83篇,手工检索到3篇,合计218篇。共73篇文献为*CAPN10*基因目标位点与T2DM的病例对照研究。其中,5篇为同一文献中英文检索结果,1篇为中英文版本。5篇T2DM诊断标准为1985年WHO标准,3篇无详细数据,4篇患者出现并发症,1篇为家系研究。20篇文献人群重复。保留数据较详细者。最后纳入分析的文献为34篇(中文11篇,英文23篇)。

2. 入选研究各种群人数及特征:尼格罗人种病例组982例,对照组2039人;混血人种病例组838例,对照组1112人;蒙古人种病例组4000例,对照组3337人;高加索人种病例组6115例,对照组9659人。合计病例组11935例,对照组16144人。38个研究中SNP43-G等位基因在9373个病例和13142个对照中的频率分别为0.822、0.790;31个研究中G/G基因型在7656个病例和11821个对照中的频率分别为0.715、0.643;26个研究中SNP44-C等位基因在7271个病例和11270个对照中的频率分别是0.151、0.148;13个研究中C/C基因型在3967个病例和7692个对照中的频率分别是0.023、0.025;5个主要单倍型在Meta分析中有4180个病例、3981个对照;10个主要单倍型组合在Meta分析中有5086个病例、5502个对照(表1)。所有研究对照组Hardy-Weinberg遗传平衡检验 $P > 0.05$ 。

3. Meta分析:

(1)SNP43位点:G等位基因Meta分析显示,高加索人种组内存在异质性($P = 0.009$, $I^2 = 57.7\%$)。按随机效应模型 $OR = 1.095$ (95%CI:0.997~1.202), $P = 0.056$ 。各亚组的OR值(95%CI):尼格罗人种1.004(0.759~1.330)、混血人种0.944(0.725~1.228)、蒙古人种1.368(1.155~1.620), $P = 0.000$ 、高加索人种1.000(0.889~1.124)。未见发表偏倚($P = 0.860$)。其中10个研究对象为汉族,无异质性($P =$

表 1 病例与对照组研究样本特征

作者(研究对象)	年份	病例组		对照组		人种
		例数(男/女)	诊断标准	例数(男/女)	诊断标准	
Song 等(美裔白人) ^[41]	2007	968(0/968)	WHIOS, FCR	968(0/968)	配对, NT2DM	高加索
Song 等(亚太裔美国人) ^[41]	2007	98(0/98)	WHIOS, FCR	195(0/195)	配对, NT2DM	蒙古
Song 等(非裔美国人) ^[41]	2007	366(0/366)	WHIOS, FCR	732(0/732)	配对, NT2DM	尼格罗
Song 等(西班牙裔美国人) ^[41]	2007	152(0/152)	WHIOS, FCR	303(0/303)	配对, NT2DM	混血
Tsai 等(美裔萨摩亚人) ^[13]	2001	172	T2DM*	96	FPG < 120 mg/dl	混血
Weedon 等(捷克) ^[41]	2003	279(100/79)	T2DM	110(75/35)	NT2DM	高加索
Weedon 等(德国 1) ^[41]	2003	308(117/191)	T2DM	73(25/48)	NT2DM	高加索
Weedon 等(德国 2) ^[41]	2003	244(143/101)	T2DM	235(131/104)	NT2DM	高加索
Weedon 等(英国 4) ^[41]	2003	696(378/318)	W2T2D, T2DM	1329(684/645)	ECACC, EFS	高加索
Weedon 等(日本 3) ^[41]	2003	206(121/85)	T2DM*	206(138/68)	NT2DM	蒙古
Weedon 等(日本 4) ^[41]	2003	189(107/82)	T2DM*	90(29/70)	NT2DM	蒙古
Horikawa 等(日本) ^[15]	2000	232(93/139)	OGTT*	88(31/57)	NT2DM	高加索
Horikawa 等(美裔墨西哥) ^[15]	2000	233	T2DM	101	NT2DM	混血
Evans 等(英国 1) ^[16]	2001	153(96/57)	T2DM, P, 1997ADA	411(213/198)	出生队列*	高加索
Evans 等(英国 2) ^[16]	2001	222(106/116)	T2DM, P, 1997ADA	212(71/141)	*	高加索
Fingerlin 等(芬兰 1) ^[17]	2002	526(289/237)	FUSION1, OGTT	408(168/240)	配偶, NGT	高加索
Fingerlin 等(芬兰 2) ^[17]	2002	215(149/106)	FUSION2, OGTT	408(168/240)	配偶, NGT	高加索
Malecki 等(波兰) ^[18]	2002	229(91/138)	居民, 1999WHO	148(67/81)	正常对照	高加索
Orho-Melandar 等(芬兰 1) ^[19]	2002	192(87/105)	FH, T2DM, OGTT	192(88/104)	配偶, NGT, NFH	高加索
Orho-Melandar 等(芬兰 2) ^[19]	2002	203(84/119)	FH, T2DM, OGTT	106(52/54)	配偶, NGT, NFH	高加索
Jensen 等(丹麦白人) ^[20]	2006	1359(817/542)	1999WHO	4659(2165/2494)	NGT	高加索
Li 等(中国新疆哈萨克族) ^[21]	2006	33	1997ADA*	122	OGTT	高加索
Li 等(中国新疆维吾尔族) ^[21]	2006	54(20/34)	1997ADA*	107(39/68)	OGTT	高加索
Demirci 等(土耳其) ^[22]	2008	202(133/69)	1997ADA*	80(44/36)	体检	高加索
Garant 等(非裔美国人) ^[23]	2002	269(107/162)	ARIC, OGTT	1159(474/685)	正常对照	尼格罗
Chen 等(加纳) ^[24]	2005	150(45/105)	AADM, ADA	51(29/22)	NT2DM	尼格罗
Chen 等(尼日利亚) ^[24]	2005	197(111/86)	AADM, ADA	97(26/71)	NT2DM	尼格罗
Xiang 等(中国上海) ^[25]	2001	124(57/67)	1999WHO	144(64/80)	NA	蒙古
Cassell 等(印度南方) ^[26]	2002	85	T2DM, 1999WHO	323	NGT	蒙古
Daimon 等(日本) ^[27]	2002	81(36/45)	体检, T2DM	81(35/46)	配对, NGT	蒙古
Horikawa 等(日本) ^[28]	2003	177(114/63)	FH, OGTT, JDA	172(89/90)	无病史, NFH*	蒙古
Shima 等(日本) ^[29]	2003	10	OGTT	276	正常血糖	蒙古
Chen 等(中国北方汉族) ^[30]	2003	211(125/86) ^b	1997ADA	127(52/75)	OGTT, NFH	蒙古
Zheng 等(中国湖北汉族) ^[31]	2004	268(145/123)	1999ADA	153(87/66)	配对	蒙古
Iwasaki 等(日本 1) ^[32]	2005	205(121/84)	T2DM*	208(140/68)	*	蒙古
Iwasaki 等(日本 3) ^[32]	2005	454(248/206)	T2DM*	192(122/70)	*	蒙古
Li 等(中国宁夏) ^[33]	2005	120(71/49)	1999WHO*	132(69/63)	体检, NFH	蒙古
Wang 等(中国大连汉族) ^[34]	2005	119(76/43)	1999WHO*	197(116/81)	NFH	蒙古
Zhang 等(中国昆明) ^[35]	2005	131(37/94)	1999WHO*	131(37/94)	匹配	蒙古
Kang 等(韩国) ^[36]	2006	454(230/224)	2003WHO	236(124/112)	NA	蒙古
Chen 等(中国海南黎族) ^[37]	2006	57(35/22)	1999WHO*	52(31/21)	体检	蒙古
Dong 等(中国重庆汉族) ^[38]	2008	144	1999WHO*	98	匹配, NFH	蒙古
Li 等(中国天津汉族) ^[39]	2008	255(128/127)	1999WHO*	125(68/57)	社区体检	蒙古
Wang 等(中国镇江) ^[40]	2008	123(64/59)	1999WHO*	102(55/47)	体检, NFH	蒙古
Zhou 等(中国铜陵) ^[41]	2008	100(53/47)	1999WHO	97(51/46)	体检	蒙古
Hegele 等(加拿大克里族) ^[42]	2001	121(47/74)	T2DM	468	NT2DM	混血
del Bosque-Plata 等(美裔墨西哥) ^[43]	2004	134(56/78)	*	114(57/57)	*	混血
López-Orduna 等(墨西哥) ^[44]	2007	26(12/14)	BBCMS, ADA	30(15/15)	NT2DM	混血

注: *住院或门诊病例; ^b有 389 病例资料不详; ^cFPG < 5.5 mmol/L 且 HbA1c < 6%; ^dHbA1c < 5.6%; WHIOS (Women's Health Initiative Observational Study); W2T2D (Warren 2 Type 2 Diabetes Collection); ECACC (European Collection of Cell Cultures); EFS (Exeter Family Study); JDA (Japanese Diabetes Association); FUSION (Finland-U.S. Investigation of NIDDM Genetics); ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study); AADM (Africa America Diabetes Mellitus); BBCMS (Blood Bank at Centro Medico SXXI); FCR (首次病例报告); NT2DM (非 2 型糖尿病); P (先证者); NFH/FH (无/有家族史); NA (不能获知); 配对 (性别和年龄等匹配)

0595)。按固定效应模型 $OR=1.692$ (95% CI : 1.427~2.007), $P=0.000$ 。未见发表偏倚 ($P=0.592$)。

G/G 基因型 Meta 分析显示:高加索人种组内存在异质性 ($P=0.024, I^2=61.5%$), 尼格罗人种组内存在异质性 ($P=0.016, I^2=82.7%$)。按随机效应模型 $OR=1.219$ (95% CI : 1.076~1.380), $P=0.002$ 。各亚组结果见图 1。未见发表偏倚 ($P=0.455$)。其中 10 个研究对象为汉族, 无异质性 ($P=0.510$)。按固定效应模型 $OR=1.845$ (95% CI : 1.529~2.226), $P=0.000$ 。未见发表偏倚 ($P=0.721$)。

(2) SNP44 位点:C 等位基因 Meta 分析显示, 蒙古人种组内存在异质性 ($P=0.024, I^2=51.5%$)。按随机效应模型 $OR=1.163$ (95% CI : 1.046~1.293), $P=0.005$ 。各亚组见图 2。未见发表偏倚 ($P=0.311$)。其中 4 个研究对象为汉族, 存在异质性 ($P=0.038, I^2=64.5%$)。按随机效应模型 $OR=1.519$

(95% CI : 0.988~2.336), $P=0.057$ 。未见发表偏倚 ($P=0.308$)。

C/C 基因型表达频率较低, 有研究人群 C/C 基因型频数为 0^[22,27,35,43]。C/C 基因型 Meta 分析显示:按固定效应模型 $OR=1.187$ (95% CI : 0.914~1.542), $P=0.198$ 。各亚组 OR 值 (95% CI): 尼格罗人种 0.132 (0.008~2.317)、混血人种 1.329 (0.220~8.039)、蒙古人种 1.312 (0.528~3.258)、高加索人种 1.234 (0.933~1.632)。未见发表偏倚 ($P=0.133$)。其中 2 个研究对象为汉族, 无异质性 ($P=0.940$)。按固定效应模型 $OR=2.291$ (95% CI : 0.503~10.423), $P=0.284$ 。

(3) 单倍型、单倍型组合:基因型中, 1 代表主要等位基因, 2 代表突变等位基因。各单倍型 Meta 分析异质性检验显示:未见单倍型与 T2DM 关联有统计学意义 (表 2)。单倍型组合 111/111 是危险因素, $P=0.038$, 且是高加索人种的危险因素, $P=0.015$; 111/221 是蒙古人种危险因素, $P=0.009$ (表 3)。

表 2 不同人种单倍型与 T2DM 的关联 (OR 值及 95% CI)

基因型	尼格罗人种	蒙古人种	高加索人种	混血人种	合计
111*	1.002(0.804, 1.249)	1.233(0.670, 2.268)	1.012(0.841, 1.217)	1.008(0.777, 1.307)	1.087(0.930, 1.270)
检验	1.11/0.574/0.0	13.68/0.001/85.4	0.03/0.856/0.0	4.86/0.302/17.8	23.72/0.022/49.4
112*	1.065(0.874, 1.297)	0.973(0.853, 1.109)	0.806(0.472, 1.378)	1.032(0.829, 1.284)	1.021(0.931, 1.121)
检验	0.71/0.702/0.0	2.09/0.351/4.5	2.56/0.109/61.0	1.92/0.750/0.0	8.77/0.723/0.0
121*	0.914(0.664, 1.259)	0.899(0.802, 1.009)	0.996(0.662, 1.500)	1.405(0.875, 1.248)	0.949(0.857, 1.050)
检验	2.62/0.270/23.7	1.05/0.591/0.0	4.78/0.029/79.1	5.05/0.282/20.8	15.46/0.217/22.4
122*	0.452(0.221, 0.924)	0.973(0.730, 1.296)	0.215(0.009, 5.291) [†]	0.516(0.143, 1.865)	0.848(0.654, 1.100)
检验	0.28/0.596/0.0	0.00/0.976/0.0	-	0.82/0.364/0.0	6.24/0.397/3.8
221*	1.540(0.705, 3.365)	1.176(0.921, 1.501)	0.977(0.742, 1.287)	0.990(0.725, 1.353)	1.084(0.919, 1.278)
检验	6.69/0.035/70.1	0.85/0.654/0.0	2.02/0.155/50.6	7.01/0.135/43.0	20.19/0.064/40.6

注: 检验分别为 Q 检验/ P 值/ I^2 值(%); *随机效应模型; [†]固定效应模型; [‡]仅 1 个研究; -: 不能计算

表 3 不同人种单倍型组合与 T2DM 的关联 (OR 值及 95% CI)

基因型	尼格罗人种	蒙古人种	高加索人种	混血人种	合计
111/111 [‡]	1.021(0.626, 1.667) [‡]	1.112(0.618, 2.002)	1.291(1.050, 1.586) [‡]	0.927(0.533, 1.611)	1.199(1.010, 1.424) [‡]
检验	-	2.33/0.311/14.3	1.53/0.910/0.0	1.62/0.805/0.0	7.28/0.923/0.0
111/112 [‡]	1.000(0.722, 1.386) [‡]	1.433(0.692, 2.970)	1.242(0.944, 1.634)	1.174(0.655, 2.104)	1.235(0.991, 1.540)
检验	-	8.97/0.011/77.7	3.29/0.656/0.0	4.25/0.236/29.4	19.43/0.110/33.1
111/121 [‡]	0.895(0.581, 1.378) [‡]	0.931(0.712, 1.218)	0.893(0.772, 1.032)	0.943(0.695, 1.280)	0.906(0.809, 1.015)
检验	-	2.40/0.302/16.6	3.14/0.678/0.0	3.66/0.454/0.0	9.35/0.808/0.0
111/221 [‡]	1.196(0.724, 1.975) [‡]	2.762(1.287, 5.927) [‡]	0.959(0.812, 1.133)	1.214(0.799, 1.844)	1.044(0.903, 1.207)
检验	-	0.53/0.767/0.0	3.68/0.597/0.0	1.18/0.758/0.0	13.39/0.418/2.9
112/112 [‡]	0.930(0.656, 1.317) [‡]	1.053(0.776, 1.429)	0.880(0.462, 1.678)	0.684(0.386, 1.211)	0.940(0.768, 1.150)
检验	-	2.04/0.360/2.2	0.90/0.825/0.0	4.21/0.379/0.0	8.91/0.710/0.0
112/121 [‡]	0.942(0.671, 1.323) [‡]	0.989(0.667, 1.466)	1.081(0.817, 1.431)	1.601(0.958, 2.676)	1.129(0.928, 1.374)
检验	-	8.33/0.040/64.0	7.14/0.308/16.0	9.23/0.056/56.7	30.17/0.017/47.0
112/221 [‡]	1.105(0.758, 1.610) [‡]	0.987(0.436, 2.238)	1.061(0.683, 1.649)	0.707(0.406, 1.231)	0.937(0.720, 1.221)
检验	-	3.75/0.153/46.7	4.89/0.298/18.3	12.73/0.013/68.6	23.08/0.041/43.7
121/121 [‡]	1.379(0.707, 2.692) [‡]	0.869(0.667, 1.134)	1.013(0.722, 1.422)	0.884(0.630, 1.242)	0.934(0.792, 1.100)
检验	-	3.60/0.165/44.4	12.71/0.026/60.7	3.12/0.538/0.0	21.11/0.099/33.7
121/221 [‡]	1.854(1.075, 3.197) [‡]	0.936(0.472, 1.854)	0.895(0.766, 1.046)	1.219(0.897, 1.658)	1.003(0.847, 1.188)
检验	-	7.06/0.029/71.7	4.44/0.488/0.0	1.28/0.865/0.0	22.00/0.079/36.4
221/221 [‡]	0.528(0.174, 1.603) [‡]	2.059(0.434, 9.774) [‡]	1.139(0.908, 1.428)	1.064(0.655, 1.729)	1.109(0.908, 1.354)
检验	-	-	7.29/0.200/31.4	5.00/0.172/39.9	14.69/0.197/25.1

注: 同表 2; [‡] $P<0.05$

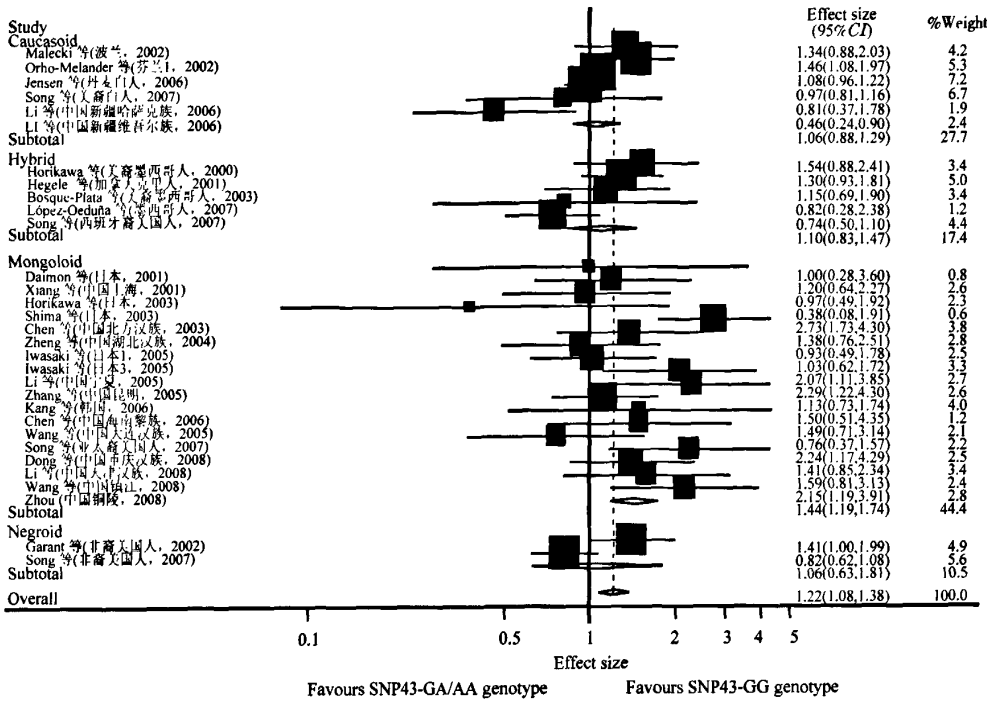


图1 SNP43位点G/G基因型森林图

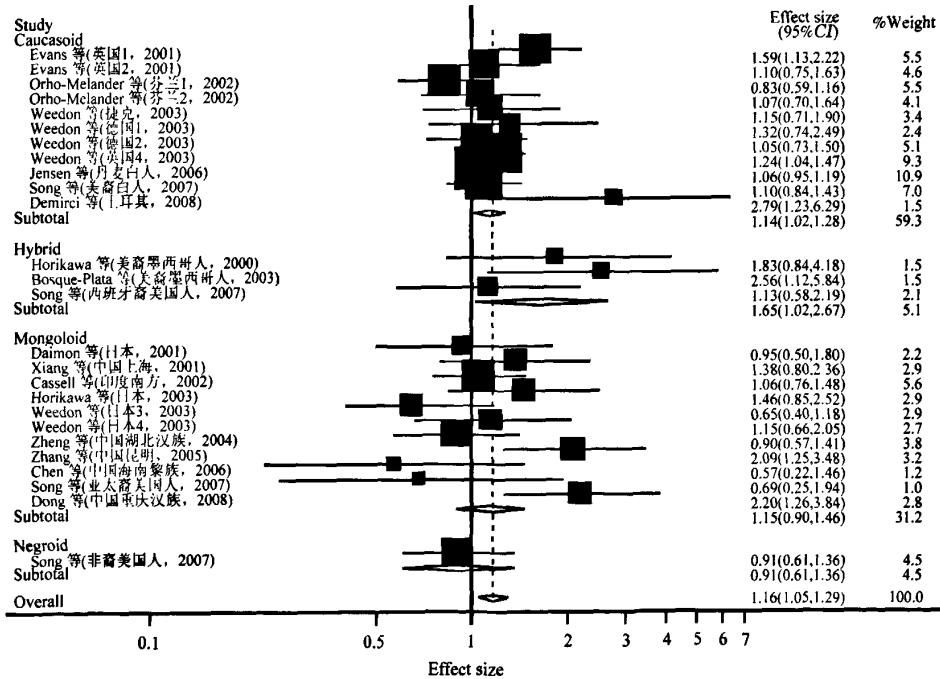


图2 SNP44位点C等位基因森林图

讨论

SNP43位点:既往Meta分析中,Jensen等^[20]认为G是危险等位基因;Song等^[11]认为G/G是危险基因

型;Tsuchiya等^[45]认为G并非高加索人危险等位基因。此次仅得出蒙古人种及汉族人G等位基因或G/G基因型与T2DM存在关联的结论。

SNP44位点:既往Meta分析中,Jensen等^[20]认为

C是危险等位基因; Weedon等^[6]认为C是高加索人危险等位基因。此次研究结论与以往一致。

单倍型、单倍型组合: 既往Meta分析中, Song等^[1]认为112/121是危险单倍型组合; Iwasaki等^[32]认为111/221是日本人的危险单倍型组合; Tsuchiya等^[45]认为121单倍型、112/121、121/121单倍型组合是高加索人危险因素。此次研究中未发现与T2DM有关联的单倍型。仅发现单倍型组合111/221、111/111分别是蒙古与高加索人种危险因素。

既往Meta分析或无明确病例、对照诊断标准, 或未剔除家系研究。此次分析根据纳入剔除标准, 涵盖了既往Meta分析中所有符合要求且公开发表的中英文文献, 并添加新增的研究。因此, 该研究结果更具有可靠性。

根据“节俭基因”假说, 在食物紧缺环境中, 目前是危险因素的变异却提供了节约能量的保护作用^[2]。基因选择偏向筛选出此类“节俭基因”。然而一旦暴露于西方饮食结构和生活环境中, “节俭基因”便与T2DM相关联。但是, Vander等^[46]实验提示CAPN10基因变异或许只是一个标记而已, 并非导致T2DM的病因。CAPN10的生物学功能仍然不明确。突变基因型与血糖代谢、胰岛素水平、BMI等是否有关联, 各研究结论不一, 可解释的理由有六点: ①多数研究的样本量较小。尽管低频变异可能不是T2DM流行的主要因素, 但是大样本研究可能会检测出低频、潜在的与T2DM存在关联的变异基因^[4]。多数研究OR值较小, 变异基因或者单倍型等频率相对较低, 若要获得足够的把握度, 则要求样本量充足。Meta分析可以部分解决研究效能低下的难题^[2,4]。但是阴性、阳性结果的合并可能会掩盖存在的矛盾, 所以探求矛盾的原因亦很重要。②病例有统一的诊断标准, 对照同质性则相对较差。研究者须选择适宜的人群进行病例对照研究。不同质的对照也是产生异质性的主要原因^[1,2]。③不同研究分析策略。基于人群或基于家族的研究、是否调整混杂因素等也影响CAPN10基因多态性与T2DM的关联^[4]。④T2DM的发生除具有遗传特异性外, 同样受到环境因素的影响。单纯的基因或环境作用很难全面解释其原因。目前多数学者比较倾向基因-基因、基因-环境交互作用导致T2DM^[47-49]。⑤目前大部分研究集中在CAPN10基因的SNP43、SNP44、SNP19、SNP63这4个位点和原始报道的单倍型、单倍型组合上^[4]。⑥Song等^[4]研究中发现新单倍型为T2DM的危险因素, 所以探索其他位点也

显得尤为重要。

尽管单倍型或者单倍型组合似乎提供了比等位基因较大的效能检出易感基因与T2DM的关联, 但是统计效能仍会因多个假设检验而降低。值得注意的是: 单独的基因证据不足以证明任何基因变异与疾病易感性之间的因果联系。如果能够从生物学的角度阐明CAPN10基因多态性与T2DM之间的关系, 那么此类病例对照研究结果则是有力的依据^[1]。

(志谢: 南京医科大学流行病与卫生统计学系周敏林硕士协助完成文献检索、数据整理与核查; 美国加州大学洛杉矶分校公共卫生学院流行病学系Simin Liu教授提供详细数据; 香港中文大学内科及药物治疗学系内分泌与糖尿病科Maggie CY Ng博士、德国德累斯顿工业大学Carl Gustav Carus医学系Peter Schwarz教授提供相关科研成果及信息)

参 考 文 献

- [1] Song Y, Niu T, Manson JE, et al. Are variants in the CAPN10 gene related to risk of type 2 diabetes? A quantitative assessment of population and family-based association studies. *Am J Hum Genet*, 2004, 74(2): 208-222.
- [2] Ridderstråle M, Nilsson E. Type 2 diabetes candidate gene CAPN10. First, but not last. *Curr Hyperten Rep*, 2008, 10(1): 19-24.
- [3] Zeggini E. A new era for type 2 diabetes genetics. *Diabet Med*, 2007, 24: 1181-1186.
- [4] Song Y, You NC, Hsu YH, et al. Common genetic variation in calpain-10 gene (CAPN10) and diabetes risk in a multi-ethnic cohort of American postmenopausal women. *Hum Mol Genet*, 2007, 16(23): 2960-2791.
- [5] Tsai HJ, Sun G, Weeks DE, et al. Type 2 diabetes and three calpain-10 gene polymorphisms in Samoans: no evidence of association. *Am J Hum Genet*, 2001, 69: 1236-1244.
- [6] Weedon MN, Schwarz PE, Horikawa Y, et al. Meta-analysis and a large association study confirm a role for calpain-10 variation in type 2 diabetes susceptibility. *Am J Hum Genet*, 2003, 73(5): 1208-1212.
- [7] American Diabetes Association, Alexandria, Virginia, USA. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus, 2001.
- [8] World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, 1999.
- [9] Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. IARC Scientific Publications, 1980, 32: 128-136.
- [10] Taylor GT. Environment and race: a study of the evolution, migration, settlement and status of the races of man. Oxford University Press, H. Milford, 1927.
- [11] Buettner-Janusch J. Physical anthropology: a perspective. John Wiley & Sons, New York, 1973.
- [12] Deseminian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clin Trials*, 1986, 7: 133-188.
- [13] Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication Bias. *Biometrics*, 1994, 50: 1088-1101.
- [14] Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al. For the QUOROM

- group: improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials; the QUOROM statement. *Lancet*, 1999, 354: 1896-1900.
- [15] Horikawa Y, Oda N, Cox NJ, et al. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nature Genetics*, 2000, 26(2): 163-175.
- [16] Evans JC, Frayling TM, Cassell PG, et al. Studies of association between the gene for calpain-10 and type 2 diabetes mellitus in the United Kingdom. *Am J Hum Genet*, 2001, 69(3): 544-552.
- [17] Fingerlin TE, Erdos MR, Watanabe RM, et al. Variation in three single nucleotide polymorphisms in the calpain-10 gene not associated with type 2 diabetes in a large finnish cohort. *Diabetes*, 2002, 51(5): 1644-1648.
- [18] Malecki MT, Moczulski DK, Klupa T, et al. Homozygous combination of calpain-10 gene haplotypes is associated with type 2 diabetes mellitus in a Polish population. *Eur J Endocrinol*, 2002, 146(5): 695-699.
- [19] Orho-Melander M, Klannemark M, Svensson MK, et al. Variants in the calpain-10 gene predispose to insulin resistance and elevated free fatty acid levels. *Diabetes*, 2002, 52(5): 1306.
- [20] Jensen DP, Urhammer SA, Eiberg H, et al. Variation in *CAPN10* in relation to type 2 diabetes, obesity and quantitative metabolic traits: studies in 6018 whites. *Mol Genet Metab*, 2006, 89(4): 360-367.
- [21] 李琳琳, 张月明, 杜景玉, 等. 维吾尔族 2 型糖尿病患者 calpain 10 基因分型及其环境影响因素. *疾病控制杂志*, 2006, 10(3): 245-247.
- [22] Demirci H, Yurtcu E, Ergun MA, et al. Calpain 10 SNP-44 gene polymorphism affects susceptibility to type 2 diabetes mellitus and diabetic-related conditions. *Genet Test*, 2008, 12(2): 305-309.
- [23] Garant MJ, Kao WH, Brancati F, et al. SNP43 of *CAPN10* and the risk of type 2 diabetes in African-Americans; the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*, 2002, 51(1): 231-237.
- [24] Chen Y, Kittles R, Zhou J, et al. Calpain-10 gene polymorphisms and type 2 diabetes in West Africans: The Africa America Diabetes Mellitus (AADM) Study. *Ann Epidemiol*, 2005, 15(2): 153-159.
- [25] 项坤三, 方启晨, 郑泰山, 等. Calpain 10 基因的 SNP 组合变异与 2 型糖尿病及其临床代谢性状的关系. *中华医学遗传学杂志*, 2001, 18(6): 426-430.
- [26] Cassell PG, Jackson AE, North BV, et al. Haplotype combinations of calpain 10 gene polymorphisms associate with increased risk of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in South Indians. *Diabetes*, 2002, 51(5): 1622-1628.
- [27] Daimon M, Oizumi T, Saitoh T, et al. Calpain 10 gene polymorphisms are related, not to type 2 diabetes, but to increased serum cholesterol in Japanese. *Diab Res Clin Prac*, 2002, 56(2): 147-152.
- [28] Horikawa Y, Oda N, Yu L, et al. Genetic variations in calpain-10 gene are not a major factor in the occurrence of type 2 diabetes in Japanese. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(1): 244-247.
- [29] Shima Y, Nakanishi K, Odawara M, et al. Association of the SNP-19 genotype 22 in the calpain-10 gene with elevated body mass index and hemoglobin A1c levels in Japanese. *Clinica Chimica Acta*, 2003, 336(1-2): 89-96.
- [30] 陈陵霞, 纪立农, 韩学尧, 等. 2 型糖尿病家系 Calpain10 基因多态性的研究. *中华医学杂志*, 2003, 83(21): 1856-1859.
- [31] Zheng J, Chen L, Li H, et al. Relationship between calpain-10 gene polymorphism and insulin resistance phenotype in Chinese. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2004, 24(5): 452-455.
- [32] Iwasaki N, Horikawa Y, Tsuchiya T, et al. Genetic variants in the calpain-10 gene and the development of type 2 diabetes in the Japanese population. *J Hum Genet*, 2005, 50(2): 92-98.
- [33] 李云春, 霍正浩, 赵巍, 等. Calpain-10 基因多态性与 2 型糖尿病遗传易感性的关联性研究. *临床荟萃*, 2005, 20(1): 12-15.
- [34] 王丹, 苏本利, 李昌臣, 等. Calpain-10 基因 43 位点单核苷酸多态性与 2 型糖尿病及胰岛素抵抗相关性的研究. *中华糖尿病杂志*, 2005, 13(3): 190-191.
- [35] 张茂谔, 许冰莹, 邱俊, 等. Calpain10 基因多态性与昆明地区人群 2 型糖尿病相关性研究. *中国慢性病预防与控制*, 2005, 13(6): 263-265.
- [36] Kang ES, Kim HJ, Nam M, et al. A novel 111/121 diplotype in the calpain-10 gene is associated with type 2 diabetes. *J Hum Genet*, 2006, 51(7): 629-633.
- [37] 陈小盼, 宋钦华, 陈志斌, 等. 海南黎族 2 型糖尿病患者 Calpain10 基因多态性的实验研究. *临床荟萃*, 2006, 21(14): 1000-1002.
- [38] 董靖, 彭惠民. CAPN10 基因单核苷酸多态性与西南地区人群 2 型糖尿病的相关性研究. *重庆医科大学学报*, 2008, 33(12): 1475-1478.
- [39] 李金娥, 刘德敏, 张喆, 等. 钙蛋白酶 10 基因多态性与 2 型糖尿病胰岛素抵抗的研究. *天津医药*, 2008, 36(2): 96-98.
- [40] 王东, 陈军建, 俞力, 等. Calpain-10 基因 SNP43 单核苷酸多态性与 2 型糖尿病的相关性研究. *山东医药*, 2008, 48(25): 54-55.
- [41] 周青. 钙蛋白酶 10 基因多态性与汉族人 2 型糖尿病遗传易感性的相关性研究. *皖南医学院学报*, 2008, 27(4): 246-249.
- [42] Hegele RA, Harris SB, Zimman B, et al. Absence of association of type 2 diabetes with CAPN10 and PC-1 polymorphisms in Oji-Cree. *Diabetes Care*, 2001, 24(8): 1498-1499.
- [43] del Bosque-Plata L, Aguilar-Salinas CA, Tusié-Luna MT, et al. Association of the calpain-10 gene with type 2 diabetes mellitus in a Mexican population. *Mol Genet Metab*, 2004, 81(2): 122-126.
- [44] López-Orduña E, García-Mena J, García-Macedo R, et al. CAPN10 mRNA splicing and decay is not affected by a SNP associated with susceptibility to type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 358(3): 831-836.
- [45] Tsuchiya T, Schwarz PE, Bosque-Plata LD, et al. Association of the calpain-10 gene with type 2 diabetes in Europeans: results of pooled and meta-analyses. *Mol Genet Metab*, 2006, 89(1-2): 174-184.
- [46] Vander MJ, Frisse LM, Fullerton SM, et al. Population genetics of CAPN10 and GPR35 implications for the evolution of type 2 diabetes variants. *Am J Hum Genet*, 2005, 76(4): 548-560.
- [47] Booth FW, Lees SJ. Fundamental questions about genes, inactivity, and chronic diseases. *Physiol Genomics*, 2007, 28: 146-157.
- [48] Cho YM, Ritchie MD, Moore JH, et al. Multifactor - dimensionality reduction shows a two-locus interaction associated with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2004, 47: 549-554.
- [49] Franks PW, Mesa JL, Harding AH, et al. Gene-environment interaction on risk of type 2 diabetes. *Nutrition Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 2007, 17: 104-124.

(收稿日期: 2009-03-09)

(本文编辑: 张林东)