

· 临床流行病学 ·

维生素 D 受体基因多态性与妊娠期糖尿病关系的病例对照研究

李金波^{1,2} 郭孟竹^{1,2} 李汪俊^{1,2} 任庆文^{1,2} 冯永亮^{1,2} 杨海澜³ 张亚伟⁴
王素萍^{1,2} 邬惟为^{1,2}

¹山西医科大学公共卫生学院流行病学教研室,太原 030001; ²山西医科大学临床流行病学与循证医学中心,太原 030001; ³山西医科大学第一医院妇产科,太原 030001; ⁴国家癌症中心/国家肿瘤临床研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院,北京 100021

通信作者:邬惟为,Email:wuweiwei2008@sina.com

【摘要】目的 探讨维生素 D 受体(*VDR*)基因多态性与妊娠期糖尿病(GDM)之间的关系,为 GDM 的机制研究提供线索与依据。**方法** 采用病例对照研究设计,以 2012 年 3 月 1 日至 2014 年 7 月 30 日在山西医科大学第一医院产科分娩的孕妇为研究对象,其中 334 例被诊断为 GDM,按年龄、妊娠时间及居住地 1:1 匹配相应健康对照。对研究对象进行 DNA 基因分型,剔除基因分型缺失率>10% 者,最终 323 例病例和 320 例对照纳入研究。在共显性、显性、隐性和等位基因遗传模型下,通过非条件 logistic 回归分析 *VDR* 基因位点多态性和 GDM 之间的关系,并采用 Haplovew 软件分析单倍型与 GDM 之间的关系。**结果** 在基因水平上,*VDR* 基因与 GDM 发病风险有关($P<0.05$)。在调整孕前 BMI、糖尿病家族史后,rs7967152 位点在共显性(AC vs. AA, $OR=1.58$, 95%CI: 1.13~2.21)、显性(AC+CC vs. AA, $OR=1.58$, 95%CI: 1.15~2.18)和等位基因(C vs. A, $OR=1.41$, 95%CI: 1.10~1.82)遗传模型下与 GDM 风险升高有关;rs2238140 位点在共显性(AA vs. GG, $OR=2.24$, 95%CI: 1.19~4.20)、显性(GA+AA vs. GG, $OR=1.48$, 95%CI: 1.07~2.03)和等位基因(A vs. G, $OR=1.43$, 95%CI: 1.11~1.83)遗传模型下与 GDM 风险升高有关。在共显性和显性遗传模型下,孕妇携带 rs2853564 位点 AG 基因型、AG+GG 基因型($OR=1.46$, 95%CI: 1.04~2.05; $OR=1.45$, 95%CI: 1.05~2.00)与携带 AA 基因型相比,是 GDM 的危险因素;孕妇携带 rs2853566 位点 AG 基因型、AG+GG 基因型($OR=1.43$, 95%CI: 1.03~2.00; $OR=1.41$, 95%CI: 1.02~1.94)与携带 AA 基因型相比,是 GDM 的危险因素。在 *VDR* 基因内由 rs1544410、rs7967152 组成的单倍型区块,其 GC 单倍型与是 GDM 的危险因素($OR=1.50$, 95%CI: 1.15~1.97)。**结论** *VDR* 基因 rs7967152、rs2238140、rs2853564、rs2853566 位点多态性和区块(rs1544410、rs7967152)GC 单倍型与 GDM 的发病风险升高有关。

【关键词】 维生素 D 受体; 单核苷酸多态性; 妊娠期糖尿病; 单倍型

基金项目:国家自然科学基金(81703314);山西省高等学校科技创新项目(2019L0439);山西省留学回国人员科技活动择优资助项目(20210042)

Relationship between vitamin D receptor gene polymorphisms and gestational diabetes mellitus: a case-control study

Li Jinbo^{1,2}, Guo Mengzhu^{1,2}, Li Wangjun^{1,2}, Ren Qingwen^{1,2}, Feng Yongliang^{1,2}, Yang Hailan³, Zhang Yawei⁴, Wang Suping^{1,2}, Wu Weiwei^{1,2}

¹Department of Epidemiology, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001,

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20211210-00965

收稿日期 2021-12-10 本文编辑 万玉立

引用格式:李金波,郭孟竹,李汪俊,等.维生素 D 受体基因多态性与妊娠期糖尿病关系的病例对照研究[J].中华流行病学杂志,2022,43(9):1455-1461. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211210-00965.

Li JB, Guo MZ, Li WJ, et al. Relationship between vitamin D receptor gene polymorphisms and gestational diabetes mellitus: a case-control study[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(9):1455-1461. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211210-00965.



China; ²Center of Clinical Epidemiology and Evidence Based Medicine, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; ³Obstetrics and Gynecology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; ⁴National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China
Corresponding author: Wu Weiwei, Email: wuweiwei2008@sina.com

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between vitamin D receptor (*VDR*) gene polymorphisms and gestational diabetes mellitus (GDM) and provide evidence for the study of the mechanism of GDM. **Methods** A case-control study design was used to study pregnant women who delivered in the obstetrics department of the First Hospital of Shanxi Medical University from March 1, 2012 to July 30, 2014. Of these, 334 cases were diagnosed with GDM and were matched 1:1 by age, gestation time and residence to corresponding healthy controls. DNA genotyping was performed for the study subjects, and those with genotyping deletions >10% were excluded. Finally 323 cases and 320 controls were included in the study. Under co-dominant, dominant, recessive, and allele genetic models, unconditional logistic regression analysis on the relationship between *VDR* gene locus polymorphism and GDM was conducted. And software Haplovie was used to analyze the relationship between haplotype and GDM. **Results** At the genetic level, *VDR* gene was associated with the risk of developing GDM ($P<0.05$). After adjusting for pre-pregnancy body mass index, family history of diabetes, it was found that rs7967152 loci was associated with an increased risk of developing GDM (AC vs. AA, $OR=1.58$, 95%CI: 1.13-2.21; AC+CC vs. AA, $OR=1.58$, 95%CI: 1.15-2.18; C vs. A, $OR=1.41$, 95%CI: 1.10-1.82) and rs2238140 loci was associated with an increased risk of developing GDM (AA vs. GG, $OR=2.24$, 95%CI: 1.19-4.20; GA+AA vs. GG, $OR=1.48$, 95%CI: 1.07-2.03; A vs. G, $OR=1.43$, 95%CI: 1.11-1.83). Carrying rs2853564 locus AG genotype and AG+GG genotype ($OR=1.46$, 95%CI: 1.04-2.05; $OR=1.45$, 95%CI: 1.05-2.00) compared with carrying AA genotype and carrying rs2853566 locus AG genotype and AG+GG genotype ($OR=1.43$, 95%CI: 1.03-2.00; $OR=1.41$, 95%CI: 1.02-1.94) compared with carrying AA genotype were risk factors for GDM. Haplotype block consisting of rs1544410, rs7967152 in the *VDR* gene with GC haplotype was a risk factor for GDM ($OR=1.50$, 95%CI: 1.15-1.97). **Conclusions** *VDR* gene rs7967152, rs2238140, rs2853564, rs2853566 locus polymorphisms and block (rs1544410, rs7967152) GC haplotype were associated with an increased risk of developing GDM.

[Key words] Vitamin D receptor; Single nucleotide polymorphism; Gestational diabetes mellitus; Haplotype

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81703314); Scientific and Technological Innovation Project of Higher Education Institutions in Shanxi Province (2019L0439); Fund Program for the Scientific Activities of Selected Returned Overseas Professionals in Shanxi Province (20210042)

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus,GDM)是指在妊娠期首次发现的糖耐量受损,是孕妇常见的并发症之一^[1]。GDM影响全球9.8%~25.5%的孕妇,我国GDM发病率约为14.8%~17.6%^[2,3]。随着人们生活水平的提高和饮食结构的变化,我国GDM的发病率显著增加^[4]。GDM会对孕妇及其后代的健康产生巨大影响。一方面,GDM女性的围产期发病风险显著增加,未来更容易患上2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)和心血管疾病^[5,6]。此外,其子代出现巨大儿、新生儿低血糖、高胆红素血症和新生儿呼吸窘迫综合征的风险较高,还会增加儿童时期的肥胖和成年后的心血管疾病风险^[7-9]。因此,GDM已成为世界范围内一个重要的公共卫生问题。目前GDM的具体机制尚不清楚,β细胞功能障碍和胰岛素抵抗被认为是GDM发病的关键,其中β细胞的主要功能是储存和分泌胰岛素^[10]。研究表明GDM是由遗传和环境因素共同作用导致

的疾病^[11],遗传因素已被发现在调控胰岛素分泌和外周胰岛素敏感性中发挥着重要作用^[12-13]。维生素D受体(vitamin D receptor,VDR)是类固醇激素受体超家族的成员,维生素D在与VDR结合后显示出生物学活性^[14],已有多项研究发现维生素D缺乏可能会增加GDM的发病风险^[15-16]。VDR基因参与胰岛素代谢途径,其多态性与胰岛素抵抗和胰岛素分泌能力有关^[17-19]。研究显示VDR基因与T2DM的发生有关^[20-21],而GDM和T2DM有相似的病理机制和遗传易感性^[22],提示VDR基因可能在GDM的发病中具有类似的作用。国内外有关VDR基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism,SNP)位点与GDM的关联性研究较少,相关研究结论不一致^[23]。因此,本研究以山西医科大学第一医院产科住院分娩的孕妇为研究对象,通过病例对照研究来探讨VDR基因16个SNP位点与GDM之间的关系,为GDM的致病机制研究提供线索。

对象与方法

1. 研究对象:以 2012 年 3 月 1 日至 2014 年 7 月 30 日在山西医科大学第一医院产科住院分娩的孕妇为研究对象。纳入标准:①孕周≥20 周;②汉族;③无精神疾病;④年龄≥18 岁。排除标准:问卷信息不全及未提供血样者。采用标准化结构式调查问卷,由培训合格的调查员在孕妇分娩后进行面对面问卷调查,并查阅获取相关病历信息。问卷内容包括一般人口学特征、生活方式、疾病史、家族史等。本研究通过山西医科大学伦理委员会审查(批准文号:2014092),研究对象均签署知情同意书。

GDM 诊断采用国际糖尿病与妊娠研究组的诊断标准^[24]。在研究对象妊娠 24~28 周进行 75 g 口服葡萄糖耐量试验,分别测量空腹及口服葡萄糖后 1、2 h 血糖。排除妊娠前已患有糖尿病,且满足下列标准中任意一项即可诊断为 GDM:① FPG≥5.1 mmol/L;② 1 h 血糖≥10.0 mmol/L;③ 2 h 血糖≥8.5 mmol/L。研究对象中被诊断为 GDM 的孕妇有 334 例,根据年龄(±2 岁)、妊娠时间(相差不超过 3 个月)及居住地信息 1:1 匹配相应的健康对照孕妇。对研究对象进行 DNA 基因分型,剔除基因分型缺失率>10% 者,其中 11 例病例和 14 例对照孕妇因为基因分型缺失率过高而被剔除,最终 323 例病例和 320 例对照纳入本研究。

2. 基因分型:研究对象自愿提供血样,储存-80 °C 冰箱中。使用 OMEGA Blood DNA Mini Kit(美国 Omega Bio-tek 公司)试剂盒对 DNA 进行提取、分离和纯化。使用 Illumina Goldengate Platform(美国 Illumina 公司)对 SNP 位点进行分型。每个 96 孔板上挑选 5% 的样品做重复样检测,以作为质控。所有 SNP 完成检测率≥99%。SNP 筛选标准:① 最小等位基因频率(minor allele frequency, MAF)>0.05;② Hardy-Weinberg 平衡检验 $P>0.05$ 。

3. 统计学分析:使用 EpiData 3.1 软件建立数据库并使用 SAS 9.4 和 R 3.6.3 软件进行统计学分析。近似服从正态分布的定量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,定性资料用百分比(%)表示,单因素分析使用 χ^2 检验。用“minPtest”R 包在基因水平上检查 VDR 基因与 GDM 的关联性。使用非条件 logistic 回归调整孕前 BMI 和糖尿病家族史后,在共显性、显性、隐性和等位基因遗传模型中,分析基因型和 GDM 之间的关系。其中共显性遗传模型是以野生纯合型为参比组,探讨杂合型和突变纯合型对 GDM 的影响;显性

遗传模型是以野生纯合型为参比组,探讨(杂合型+突变纯合型)对 GDM 的影响;隐性遗传模型是以(野生纯合型+杂合型)为参比组,探讨突变纯合型对 GDM 的影响;等位基因遗传模型是以野生等位基因为参比组,探讨突变等位基因对 GDM 的影响。多重比较采用错误发现率方法, $\alpha=0.2^{[25]}$ 。使用 Haploview 软件评估单倍型结构,相互之间高度连锁的 SNP 位点构成了单倍型区块,其中连锁不平衡图颜色从白色到红色,代表连锁程度从低到高,并在“haplo.stats”R 程序包中分析 VDR 基因单倍型与 GDM 之间的关系。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况及单因素分析:纳入 643 名研究对象,GDM 组 323 人,对照组 320 人。孕妇年龄为 (30.3 ± 4.3) 岁,52.1% 的孕妇文化程度为大学及以上,人均月收入集中于 2 000~3 999 元(58.0%)。GDM 组和对照组孕前 BMI 和糖尿病家族史差异有统计学意义($P<0.05$),而文化程度、人均月收入、孕期增重、产次、胎儿性别、高血压家族史在 GDM 组与对照组之间分布均衡,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2. Hardy-Weinberg 遗传平衡检验:经过质控后共得到 VDR 基因的 16 个 SNP 位点,Hardy-Weinberg 平衡检验显示,所有位点均符合 Hardy-Weinberg 平衡($P>0.05$),被纳入基因关联性分析。见表 2。

3. VDR 基因 SNP 位点与 GDM 发病风险的关系:在基因水平上,VDR 基因与 GDM 发生风险有关($P<0.05$)。在调整孕前 BMI、糖尿病家族史后,非条件 logistic 回归结果显示,在共显性、显性、隐性和等位基因遗传模型下 VDR 基因有 4 个 SNP 位点与 GDM 的发生风险有关。其中,在共显性遗传模型下,rs7967152 位点(AC vs. AA, $OR=1.58$, 95%CI: 1.13~2.21)、rs2238140 位点(AA vs. GG, $OR=2.24$, 95%CI: 1.19~4.20)、rs2853564 位点(AG vs. AA, $OR=1.46$, 95%CI: 1.04~2.05)、rs2853566 位点(AG vs. AA, $OR=1.43$, 95%CI: 1.03~2.00)与 GDM 风险升高有关。见表 3。在显性遗传模型下,rs7967152 位点(AC+CC vs. AA, $OR=1.58$, 95%CI: 1.15~2.18)、rs2238140 位点(GA+AA vs. GG, $OR=1.48$, 95%CI: 1.07~2.03)、rs2853564 位点(AG+GG vs. AA, $OR=1.45$, 95%CI: 1.05~2.00)、rs2853566 位点(AG+GG

表1 妊娠期糖尿病(GDM)病例组和对照组孕妇基本特征比较

变量	总例数(n=643)		GDM组(n=323)		对照组(n=320)		χ^2 值	P值
	人数	构成比(%)	人数	构成比(%)	人数	构成比(%)		
孕前BMI(kg/m ²)							19.00	<0.001
<18.5	88	13.7	32	9.9	56	17.5		
18.5~	407	63.3	196	60.7	211	65.9		
≥24.0	148	23.0	95	29.4	53	16.6		
文化程度							0.26	0.880
初中及以下	90	14.0	43	13.3	47	14.7		
高中/中专/大专	218	33.9	110	34.1	108	33.7		
大学及以上	335	52.1	170	52.6	165	51.6		
人均月收入(元)							0.80	0.672
<2 000	116	19.0	56	18.3	60	19.7		
2 000~	354	58.0	183	59.8	171	56.3		
≥4 000	140	23.0	67	21.9	73	24.0		
孕期增重							0.55	0.759
不足	92	14.3	49	15.2	43	13.4		
适宜	248	38.6	121	37.4	127	39.7		
过多	303	47.1	153	47.4	150	46.9		
产次							0.19	0.663
初产	326	50.7	161	49.9	165	51.6		
经产	317	49.3	162	50.1	155	48.4		
胎儿性别							0.04	0.839
男	337	52.4	168	52.0	169	52.8		
女	306	47.6	155	48.0	151	47.2		
糖尿病家族史							8.41	0.004
是	62	9.6	42	13.0	20	6.3		
否	581	90.4	281	87.0	300	93.7		
高血压家族史							0.14	0.710
是	105	16.3	51	15.8	54	16.9		
否	538	83.7	272	84.2	266	83.1		

表2 维生素D受体基因单核苷酸多态性位点 Hardy-Weinberg遗传平衡(HWE)检验

位点	碱基对位置	最大等位基因	最小等位基因	MAF	HWE P值
rs1544410	48239835	G	A	0.051	0.398
rs7967152	48244184	A	C	0.265	0.311
rs2238140	48252664	G	A	0.283	0.770
rs1540339	48257326	A	G	0.261	0.683
rs2239179	48257766	A	G	0.208	0.632
rs12717991	48259126	A	G	0.261	0.609
rs886441	48262964	A	G	0.054	0.103
rs2238138	48264493	G	A	0.123	0.269
rs2239186	48269410	A	G	0.498	0.752
rs2238136	48277713	G	A	0.191	0.523
rs2853564	48278487	A	G	0.337	0.537
rs11168284	48283049	A	G	0.443	0.576
rs2853566	48284126	A	G	0.264	0.188
rs4237855	48287203	G	A	0.464	0.384
rs7136534	48294626	G	A	0.390	0.116
rs11574012	48298295	A	G	0.131	0.169

注: MAF: 最小等位基因频率

vs. AA, OR=1.41, 95%CI: 1.02~1.94)与GDM风险升高有关。见表4。在隐性遗传模型下,尚未发现VDR基因的4个SNP位点与GDM的发生风险有关。见表5。在等位基因遗传模型下, rs7967152位点(C vs. A, OR=1.41, 95%CI: 1.10~1.82)、rs2238140位点(A vs. G, OR=1.43, 95%CI: 1.11~1.83)与GDM风险升高有关。见表6。

表3 共显性遗传模型下维生素D受体基因单核苷酸多态性位点与妊娠期糖尿病的关系

位点和基因型	病例组(n=323)	对照组(n=320)	OR值(95%CI) ^a	P值	q值 ^b
rs7967152	AA	159	193	1.00	
	AC	136	104	1.58(1.13~2.21)	0.008
	CC	27	23	1.61(0.88~2.95)	0.124
rs2238140	GG	148	179	1.00	
	GA	142	121	1.37(0.98~1.91)	0.066
	AA	31	18	2.24(1.19~4.20)	0.013
rs2853564	AA	127	152	1.00	
	AG	161	134	1.46(1.04~2.05)	0.029
	GG	35	34	1.41(0.82~2.42)	0.212
rs2853566	AA	160	181	1.00	
	AG	144	119	1.43(1.03~2.00)	0.033
	GG	19	19	1.25(0.63~2.49)	0.524

注:^a调整因素为孕前BMI、糖尿病家族史;^b采用错误发现率方法进行多重比较调整

4. VDR基因单倍型与GDM发病风险的关系:经Haplovew软件分析,16个SNP位点中存在5个单倍型区块,分别为区块1(rs1544410、rs7967152)、区块2(rs1540339、rs2239179、rs12717991、rs886441)、区块3(rs2238138、rs2239186)、区块4(rs2238136、

表 4 显性遗传模型下维生素 D 受体基因单核苷酸多态性位点与妊娠期糖尿病的关系

位点和基因型	病例组 (n=323)	对照组 (n=320)	OR 值(95%CI) ^a	P 值	q 值 ^b
rs7967152					
AA	159	193	1.00		
AC+CC	163	127	1.58(1.15~2.18)	0.005	0.080
rs2238140					
GG	148	179	1.00		
GA+AA	173	139	1.48(1.07~2.03)	0.017	0.128
rs2853564					
AA	127	152	1.00		
AG+GG	196	168	1.45(1.05~2.00)	0.024	0.128
rs2853566					
AA	160	181	1.00		
AG+GG	163	138	1.41(1.02~1.94)	0.035	0.140

注:^a调整因素为孕前 BMI、糖尿病家族史;^b采用错误发现率方法进行多重比较调整

表 5 隐性遗传模型下维生素 D 受体基因单核苷酸多态性位点与妊娠期糖尿病的关系

位点和基因型	病例组 (n=323)	对照组 (n=320)	OR 值(95%CI) ^a	P 值	q 值 ^b
rs7967152					
AA+AC	295	297	1.00		
CC	27	23	1.34(0.74~2.41)	0.335	0.814
rs2238140					
GG+GA	290	300	1.00		
AA	31	18	1.95(1.05~3.60)	0.033	0.495
rs2853564					
AA+AG	288	286	1.00		
GG	35	34	1.16(0.70~1.94)	0.565	0.814
rs2853566					
AA+AG	304	300	1.00		
GG	19	19	1.07(0.55~2.09)	0.847	0.874

注:^a调整因素为孕前 BMI、糖尿病家族史;^b采用错误发现率方法进行多重比较调整

表 6 等位基因遗传模型下维生素 D 受体基因单核苷酸多态性位点与妊娠期糖尿病的关系

位点和等位基因	病例组 (n=323)	对照组 (n=320)	OR 值(95%CI) ^a	P 值	q 值 ^b
rs7967152					
A	454	490	1.00		
C	190	150	1.41(1.10~1.82)	0.008	0.064
rs2238140					
G	438	479	1.00		
A	204	157	1.43(1.11~1.83)	0.006	0.064
rs2853564					
A	415	438	1.00		
G	231	202	1.27(0.99~1.60)	0.053	0.283
rs2853566					
A	464	481	1.00		
G	182	157	1.26(0.97~1.62)	0.079	0.316

注:^a调整因素为孕前 BMI、糖尿病家族史;^b采用错误发现率方法进行多重比较调整

rs2853564、rs11168284)、区块 5 (rs4237855、rs7136534、rs11574012)。见图 1。在调整孕前 BMI

和糖尿病家族史后,经非条件 logistic 回归分析,区块 1(rs1544410、rs7967152)的 GC 单倍型是 GDM 的危险因素($OR=1.50, 95\%CI: 1.15 \sim 1.97$)。见表 7。

讨 论

GDM 是一种常见的妊娠并发症,对孕产妇和子代造成短期和长期的不良后果,除了生活方式干预外,目前没有广泛接受的预防策略^[10]。本研究通过病例对照研究来探讨 VDR 基因 SNP 位点与 GDM 之间的关系,为 GDM 的致病机制研究提供线索。

本研究分析了中国中部地区人群中 VDR 基因 SNP 位点与 GDM 发病风险之间的关系,结果发现 VDR 基因 rs7967152、rs2238140、rs2853564、rs2853566 位点多态性及区块 (rs1544410、rs7967152) GC 单倍型与 GDM 的发病风险升高相关。VDR 基因位于染色体 12q13.1 上,是维生素 D 发挥作用的效应基因。VDR 广泛分布在体内各种组织和细胞中,维生素 D 通过与 VDR 结合来发挥其生物活性作用,VDR 对靶组织中的维生素 D 活性至关重要。维生素 D 能够调节体内钙磷代谢过程,同时也能够调节免疫,影响机体的免疫功能^[26],维生素 D 缺乏与 GDM 有关^[15-16]。维生素 D 可以通过直接激活胰岛 β 细胞中的 VDR,进而影响胰岛 β 细胞的功能,促进胰岛素分泌;通过调节细胞内钙离子浓度,影响胰岛素的合成与分泌;通过调节免疫功能,抑制全身炎症反应,从而减少对胰岛 β 细胞的免疫损伤,维持其功能^[27-28]。维生素 D 能够影响 GDM 发病的关键环节,因此影响维生素 D 作用的基因发生变异可能会影响 GDM 的发生。而 VDR 基因的多态性可能会影响 VDR 的表达,从而影响维生素 D 的功能发挥,进而可能会影响 GDM 的发生。且已有研究表明 VDR 基因多态性与胰岛素抵抗有关,可能反映胰岛素敏感性的变化^[18],并且与胰岛素分泌能力有关^[19]。而 β 细胞功能障碍和胰岛素抵抗增加是 GDM 发生的关键^[10],因此 VDR 基因变异孕妇可能易患 GDM。

目前国内外对 VDR 基因多态性与 GDM 的关联性研究较少,相关研究结论不一致^[23]。中国武汉市的一项病例对照研究以 826 例 GDM 孕妇与 858 例非 GDM 孕妇为研究对象,对 VDR 基因 rs154410、rs7975232、rs731236、rs2228570、rs739837 共 5 个 SNP 位点进行基因分型,结果发现其多态性与 GDM 无关联^[29]。中国南京市的一项出生队列研究选取

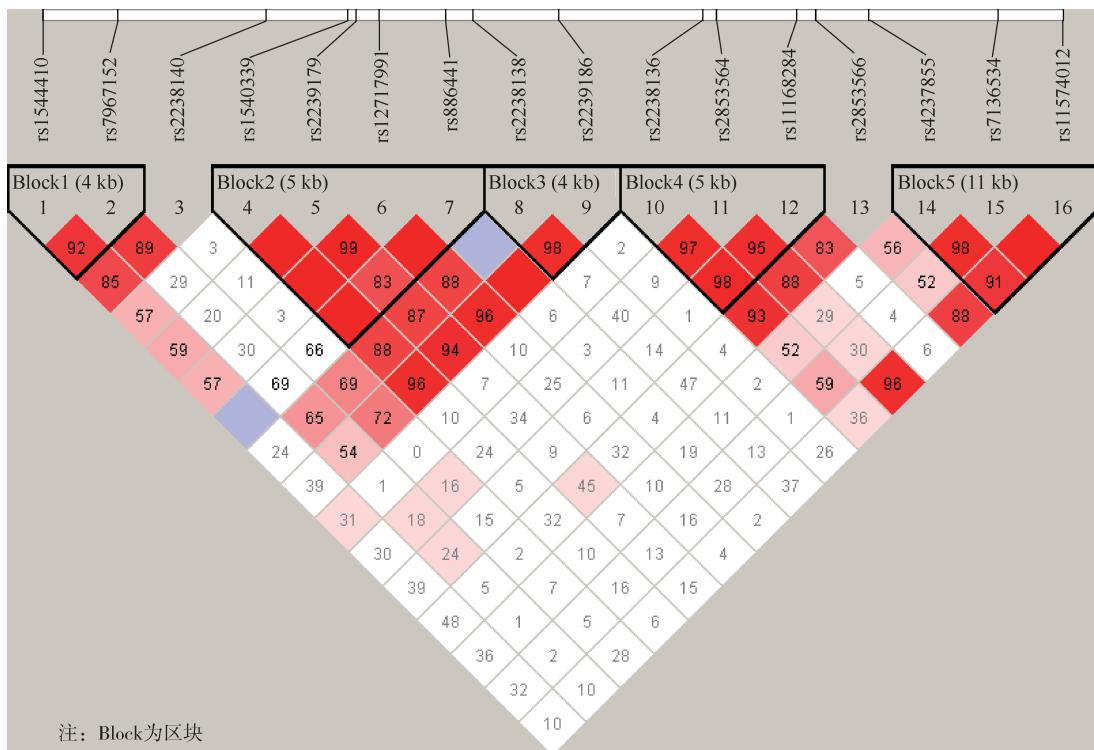


图1 维生素D受体基因16个单核苷酸多态性的连锁不平衡图

表7 维生素D受体基因区块1(rs1544410、rs7967152)

单倍型与妊娠期糖尿病的关系

单倍型	频率(%)	OR值(95%CI) ^a	P值
GA	73.23	1.00	
GC	21.71	1.50(1.15~1.97)	0.003
罕见(<0.05)	5.05	1.07(0.61~1.86)	0.814

注:^a调整因素为孕前BMI、糖尿病家族史

964例GDM和1 021例正常孕妇为研究对象,对VDR基因rs4341603、rs7136534、rs739837共3个SNP位点进行基因分型,发现这3个基因多态性与GDM无关^[30],本研究也发现rs7136534多态性与GDM无关。中国安徽省马鞍山市的一项出生队列研究对VDR基因rs1544410和rs731236共2个SNP位点进行基因分型,发现其多态性与该地区GDM发病有关^[31]。Apaydin等^[32]在土耳其人群中采用病例对照研究,选取100例GDM孕妇和135例正常孕妇分析VDR基因rs1544410、rs7975232、rs19735810和rs731236位点多态性与GDM的关系,结果发现rs1544410位点多态性与当地GDM的发病无关,与本研究结果一致。伊朗的一项病例对照研究分析了孕妇群体中VDR基因rs7975232和rs731236位点多态性与GDM的易感性之间的关联,结果发现这2个SNP位点与GDM之间存在关联^[33]。各研究结论不一致可能与种族差异、样本量大小以及混杂因素的控制等有关。

VDR基因4个SNP(rs7967152、rs2238140、rs2853564、rs2853566)都是VDR的内含子SNP,为了预测其生物学功能,进一步采用ESEfinder来验证突变是否会导致剪接因子结合位点的改变^[34]。结果发现,rs7967152可能导致SRP40结合位点的改变,rs2238140可能改变SF2/ASF、SRP55剪接结合位点,而rs2853564可能改变SF2/ASF、SRSF1(IgM-BRCA1)剪接结合位点。这些改变的剪接结合位点可能诱导剪接转换或外显子跳跃,随后通过改变转录影响蛋白质的合成^[35]。尚未发现rs2853566可以改变RNA剪接的结合位点,其功能有待进一步研究。

本研究存在局限性。对于文化程度、产次等因素已有研究表明其是GDM的危险因素,但是在本研究中这些因素在病例组与对照组之间分布均衡,所以未对其进行控制,可能存在对混杂因素的控制不足。虽然本研究是以医院为基础的病例对照研究,但是研究对象来自两年以上的出生队列,且研究人群中的GDM发病率(15.8%)在中国人群GDM发病率(14.8%~17.6%)范围内^[2~3]。本研究结果尚需在不同人群中进行交叉验证,并需要进一步的功能验证。

综上所述,本研究发现中国中部人群中VDR基因rs7967152、rs2238140、rs2853564、rs2853566位

点多态性及区块(rs1544410、rs7967152)GC 单倍型与 GDM 的发病风险升高有关。VDR 基因多态性与 GDM 的关系可能为 GDM 的预防提供新的思路,通过 VDR 的基因分型可以找到易感 GDM 的人群,从而提供有针对性的维生素 D 补充建议,具有潜在的科学和临床意义。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 李金波:分析/解释数据、统计分析、论文撰写;郭孟竹、任庆文:实施研究、采集数据;李汪俊:采集数据、分析/解释数据;冯永亮、杨海澜:酝酿和设计实验、研究指导;张亚玮、王素萍:酝酿和设计实验、研究指导、论文修改;邬惟为:酝酿和设计实验、研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] Alfadhli EM. Gestational diabetes mellitus[J]. Saudi Med J, 2015, 36(4):399-406. DOI:10.15537/smj.2015.4.10307.
- [2] Gao CH, Sun X, Lu L, et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus in mainland China: A systematic review and meta-analysis[J]. J Diabetes Investig, 2019, 10(1): 154-162. DOI:10.1111/jdi.12854.
- [3] Yan B, Yu YX, Lin MZ, et al. High, but stable, trend in the prevalence of gestational diabetes mellitus: a population-based study in Xiamen, China[J]. J Diabetes Investig, 2019, 10(5):1358-1364. DOI:10.1111/jdi.13039.
- [4] Wang XJ, Li W, Ma LK, et al. Investigation of miRNA-binding site variants and risk of gestational diabetes mellitus in Chinese pregnant women[J]. Acta Diabetol, 2017, 54(3):309-316. DOI:10.1007/s00592-017-0969-y.
- [5] Daly B, Toulis KA, Thomas N, et al. Increased risk of ischemic heart disease, hypertension, and type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus, a target group in general practice for preventive interventions: a population-based cohort study[J]. PLoS Med, 2018, 15(1):e1002488. DOI:10.1371/journal.pmed.1002488.
- [6] Li J, Song CH, Li CP, et al. Increased risk of cardiovascular disease in women with prior gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 140: 324-338. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.03.054.
- [7] Damm P. Future risk of diabetes in mother and child after gestational diabetes mellitus[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2009, 104(S1):S25-26. DOI:10.1016/j.ijgo.2008.11.025.
- [8] Rasmussen L, Poulsen CW, Kampmann U, et al. Diet and healthy lifestyle in the management of gestational diabetes mellitus[J]. Nutrients, 2020, 12(10): 3050. DOI: 10.3390/nu12103050.
- [9] Zhao P, Liu EQ, Qiao YJ, et al. Maternal gestational diabetes and childhood obesity at age 9-11: results of a multinational study[J]. Diabetologia, 2016, 59(11):2339-2348. DOI:10.1007/s00125-016-4062-9.
- [10] Plows JF, Stanley JL, Baker PN, et al. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(11):3342. DOI:10.3390/ijms19113342.
- [11] Mao HY, Li Q, Gao SJ. Meta-analysis of the relationship between common type 2 diabetes risk gene variants with gestational diabetes mellitus[J]. PLoS One, 2012, 7(9): e45882. DOI:10.1371/journal.pone.0045882.
- [12] Poulsen P, Levin K, Petersen I, et al. Heritability of insulin secretion, peripheral and hepatic insulin action, and intracellular glucose partitioning in young and old Danish twins[J]. Diabetes, 2005, 54(1): 275-283. DOI: 10.2337/diabetes.54.1.275.
- [13] Zhang CL, Bao W, Rong Y, et al. Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review [J]. Human Reprod Update, 2013, 19(4):376-390. DOI:10.1093/humupd/dmt013.
- [14] Guo SW, Magnuson VL, Schiller JJ, et al. Meta-analysis of vitamin D receptor polymorphisms and type 1 diabetes: a HuGE review of genetic association studies[J]. Am J Epidemiol, 2006, 164(8): 711-724. DOI: 10.1093/aje/kwj278.
- [15] Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, et al. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. BMJ, 2013, 346:f1169. DOI:10.1136/bmj.f1169.
- [16] Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, et al. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2013, 26(9):889-899. DOI:10.3109/14767058.2013.765849.
- [17] Mukhtar M, Batool A, Wajid A, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms influence T1D susceptibility among pakistanis[J]. Int J Genomics, 2017, 2017: 4171254. DOI: 10.1155/2017/4171254.
- [18] Jain R, von Hurst PR, Stonehouse W, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with insulin resistance and response to vitamin D[J]. Metabolism, 2012, 61(3): 293-301. DOI: 10.1016/j.metabol.2011.06.018.
- [19] Ogunkolade BW, Boucher BJ, Prahl JM, et al. Vitamin D receptor (VDR) mRNA and VDR protein levels in relation to vitamin D status, insulin secretory capacity, and VDR genotype in Bangladeshi Asians[J]. Diabetes, 2002, 51(7): 2294-2300. DOI:10.2337/diabetes.51.7.2294.
- [20] Safar HA, Chehadeh SEH, Abdel-Wareth L, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms among Emirati patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2018, 175: 119-124. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2017.03.012.
- [21] Yu F, Cui LL, Li X, et al. The genetic polymorphisms in vitamin D receptor and the risk of type 2 diabetes mellitus: an updated meta-analysis[J]. Asia Pacific J Clin Nutr, 2016, 25(3):614-624. DOI:10.6133/apjcn.092015.12.
- [22] Lauenborg J, Grarup N, Damm P, et al. Common type 2 diabetes risk gene variants associate with gestational diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(1): 145-150. DOI:10.1210/jc.2008-1336.
- [23] Zhou Q, Wen SW, Liu M, et al. Association between gene polymorphisms of Vitamin D receptor and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(1): 205. DOI: 10.3390/ijerph18010205.
- [24] Shang M, Lin L. IADPSG criteria for diagnosing gestational diabetes mellitus and predicting adverse pregnancy outcomes[J]. J Perinatol, 2014, 34(2): 100-104. DOI: 10.1038/jp.2013.143.
- [25] Zhang X, Cal AJ, Borevitz JO. Genetic architecture of regulatory variation in *Arabidopsis thaliana*[J]. Genome Res, 2011, 21(5):725-733. DOI:10.1101/gr.115337.110.
- [26] Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency[J]. N Engl J Med, 2011, 364(3):248-254. DOI: 10.1056/NEJMcp1009570.
- [27] Palmer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F, et al. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Obes Metab, 2008, 10(3): 185-197. DOI:10.1111/j.1463-1326.2007.00710.x.
- [28] Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, et al. Vitamin D and diabetes[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2012, 38(1): 179-206. DOI:10.1016/j.rdc.2012.03.015.
- [29] Liu JQ, Dai Q, Li W, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with gestational diabetes mellitus-a case control study in Wuhan, China[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2021, 21(1): 142. DOI: 10.1186/s12884-021-03621-y.
- [30] Shi AW, Wen J, Liu GQ, et al. Genetic variants in vitamin D signaling pathways and risk of gestational diabetes mellitus[J]. Oncotarget, 2016, 7(42): 67788-67795. DOI: 10.18632/oncotarget.11984.
- [31] Zhu BB, Huang K, Yan SQ, et al. VDR variants rather than early pregnancy Vitamin D concentrations are associated with the risk of gestational diabetes:the Ma'anshan birth cohort(MABC) study[J]. J Diabetes Res, 2019, 2019: 8313901. DOI:10.1155/2019/8313901.
- [32] Apaydin M, Beysel S, Eyerici N, et al. The VDR gene FokI polymorphism is associated with gestational diabetes mellitus in Turkish women[J]. BMC Med Genet, 2019, 20(1):82. DOI:10.1186/s12881-019-0820-0.
- [33] Rahmannezhad G, Mashayekhi FJ, Goodarzi MT, et al. Association between vitamin D receptor Apal and TaqI gene polymorphisms and gestational diabetes mellitus in an Iranian pregnant women population[J]. Gene, 2016, 581(1):43-47. DOI:10.1016/j.gene.2016.01.026.
- [34] Cartegni L, Wang JH, Zhu ZW, et al. ESEfinder: A web resource to identify exonic splicing enhancers[J]. Nucleic Acids Res, 2003, 31(13): 3568-3571. DOI: 10.1093/nar/gkg616.
- [35] Graveley BR. Sorting out the complexity of SR protein functions[J]. RNA, 2000, 6(9): 1197-1211. DOI: 10.1017/s1355838200000960.