

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00915

• 短篇论著 •

IGF2BP2 基因 rs4402960 多态性与内蒙古地区汉族人群 2 型糖尿病的相关性研究

李晓晶^{1△}, 苏燕^{1*}, 闫朝丽^{2△}, 顾丽³, 秦文斌¹, 李彩萍², 李爱珍²

1. 包头医学院生物化学与分子生物学教研室, 包头 014060

2. 内蒙古医学院第一附属医院内分泌科, 呼和浩特 010050

3. 包头医学院病原生物学教研室, 包头 014060

[摘要] **目的** 探讨内蒙古地区汉族人群胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白(IGF2BP2)基因 rs4402960 单核苷酸多态性的等位基因和基因型频率分布与 2 型糖尿病(type 2 diabetes, T₂DM)的相关性。**方法** 采用等位基因特异性聚合酶链反应(AS-PCR)对 360 例内蒙古地区汉族人(T₂DM 组 166 例,正常对照组 194 例) rs4402960 进行基因分型。**结果** T₂DM 组中 rs4402960 的 T 等位基因频率和 TT、GT 基因型频率分别为 41.6%、12.1%和 59.0%,均高于正常对照组的 10.6%、3.6%和 13.9%(*P* 均<0.05);而 T₂DM 组的 GG 基因型频率为 28.9%,低于正常对照组的 82.5%(*P*<0.05)。携带 T 等位基因是患 T₂DM 的危险因素(*OR*=6.02, 95%*CI*=4.075~8.895)。**结论** IGF2BP2 基因 rs4402960 多态性位点的 T 等位基因可能是 T₂DM 的风险等位基因,该位点 G/T 多态性与内蒙古地区汉族人群 T₂DM 具有相关性,可能是内蒙古地区汉族人 T₂DM 的易感基因之一。

[关键词] 2 型糖尿病;单核苷酸多态性;IGF2BP2 基因

[中图分类号] R 587.1

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2012)08-0915-03

Association of IGF2BP2 rs4402960 genotype with type 2 diabetes susceptibility in Han population living in Inner Mongolia region

LI Xiao-jing^{1△}, SU Yan^{1*}, YAN Zhao-li^{2△}, GU Li³, QIN Wen-bin¹, LI Cai-ping², LI Ai-zhen²

1. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Baotou Medical College, Baotou 014060, Inner Mongolia Autonomous Region, China

2. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical College, Hohhot 010050, Inner Mongolia Autonomous Region, China

3. Department of Pathogenic Biology, Baotou Medical College, Baotou 014060, Inner Mongolia Autonomous Region, China

[Abstract] **Objective** To study the association of alleles and genotype frequencies of rs4402960 in insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 2 (IGF2BP2) gene with type 2 diabetes mellitus (T₂DM) in Han population of Inner Mongolia region. **Methods** Allele-specific polymerase chain reaction was used to genotype the rs4402960 polymorphism of IGF2BP2 in 360 Han population living in the Inner Mongolia region, including 166 patients with T₂DM (T₂DM group) and 194 normal controls (NC group). **Results** The frequencies of T allele, TT and GT genotype of rs4402960 in T₂DM group were 41.6%, 12.1% and 59.0%, respectively, which were significantly higher than those in the NC group (10.6%, 3.6% and 13.9%, all *P*<0.05). The GG genotype frequency was 28.9% in T₂DM group, being significantly lower than that in the NC group (82.5%, *P*<0.05). Carrying T allele was a risk factor of T₂DM (*OR*=6.02, 95%*CI*=4.075-8.895). **Conclusion** T allele of rs4402960 polymorphism in IGF2BP2 gene might be a risk factor of T₂DM, and G/T polymorphism is associated with T₂DM. IGF2BP2 rs4402960 might be a susceptible gene of T₂DM in Han population living in Inner Mongolia region.

[收稿日期] 2012-04-17

[接受日期] 2012-05-21

[基金项目] 内蒙古自治区科技计划项目(20090501), 国家自然科学基金面上项目(2009MS1120), 包头医学院秦文斌助研基金(200911).

Supported by Science and Technology Project of Inner Mongolia Autonomous Region (20090501), Inner Mongolia Natural Science Foundation Project (2009MS1120), and Qin Wen-bin Research Funds Project of Baotou Medical College (200911).

[作者简介] 李晓晶, 硕士生. E-mail: jil51a@163.com; 闫朝丽, 博士生. E-mail: aliceyzl@126.com

△共同第一作者(Co-first authors).

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 0472-7167841, E-mail: synmg@126.com

[Key words] type 2 diabetes; single nucleotide polymorphism; IGF2BP2 gene

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(8): 915-917]

2007年全基因组研究发现了人类2型糖尿病(type 2 diabetes, T₂DM)新的易感基因即定位于3号染色体q27.2的胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白(insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 2, IGF2BP2)基因。近年研究发现, IGF2BP2基因 rs4402960单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与T₂DM发病相关^[1-3]。由于种族遗传背景及生存环境的不同,在不同种族中印证已报道的疾病相关基因或位点对人类复杂性疾病病理机制的研究具有重要意义^[4]。本研究采用等位基因特异性聚合酶链反应(allele-specific PCR, AS-PCR)方法,选取内蒙古地区汉族人群探讨IGF2BP2基因 rs4402960多态性是否与T₂DM相关。

1 材料和方法

1.1 研究对象 T₂DM组和正常对照组抗凝血取自2008年1月至2009年12月间内蒙古医学院第一附属医院内分泌科住院患者和健康体检的内蒙古地区无血缘关系的汉族人群。T₂DM组166例,男98例、女68例,年龄(57.90±10.37)岁,体质指数(BMI)为(24.04±3.51) kg/m²;正常对照组194例,男110例、女84例,年龄(52.55±8.98)岁, BMI为(23.99±3.33) kg/m²。抗凝血血样按50 μl/管分装后, -40℃保存备用。

1.2 仪器 PCR扩增仪(杭州博日科技有限公司), 高速离心机(长沙湘仪有限公司), 电泳仪、紫外分析仪(北京六一仪器厂)。

1.3 试剂 DNA提取裂解液由包头医学院基因诊断研究所秦文斌教授惠赠; rs4402960 G/T PCR引物(sense 1: 5'-GTA GGA TGG ACA GTA GAT TG-3', sense 2: 5'-GTA GGA TGG ACA GTA GAT TT-3', anti-sense: 5'-GAG GAT GTA AGT TAG TTG AT-3')由北京奥科生物科技有限公司合成; 2×Taq Mix(内含10×PCR buffer, Mg²⁺, dNTP, Taq酶等)购自北京博迈德科技发展有限公司; 琼脂糖为西班牙进口; DL2000 DNA标记物、T载体、DNA凝胶回收试剂盒和质粒小量提取试剂盒均购自宝生物工程(大连)有限公司。

1.4 研究方法 DNA提取按照本室常规方法进行^[5]。利用AS-PCR进行多态性分析。PCR反应的总体积为10 μl, 其中DNA模板1.5 μl, 2×Taq Mix 5 μl, 10 μmol/L的上下游引物各0.5 μl, 灭菌水2.5 μl。rs4402960 G/T位点的PCR反应条件: 94℃预变性2 min后, 94℃变性30 s, 54℃退火延伸30 s, 72℃延伸45 s, 共35个循环, 72℃终延伸5 min。扩增产物长度为544 bp。扩增产物直接进行1%琼脂糖凝胶电泳, EB染色, 紫外灯下观察记录结果并判读基因型。

1.5 统计学处理 应用SPSS 13.0软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 率的比较采用 χ^2 检验。通过 χ^2 检验判断多态性位点的基因型频率分布是否符合Hardy-Wein-

berg平衡, 计算组间各基因型频率及等位基因频率。检验水平(α)为0.05; Logistic回归分析计算OR值及95%CI。

2 结果

2.1 临床参数的比较及Hardy-Weinberg平衡检测 T₂DM组与正常对照组的年龄、性别及BMI之间的差异无统计学意义($P > 0.05$)。对T₂DM组和正常对照组3种基因型的实际频数和理论频数进行 χ^2 检验, 基因型频率分布均符合Hardy-Weinberg平衡, 说明两组样本都具有群体代表性, 能够反映内蒙古地区汉族人群的总体情况。

2.2 IGF2BP2基因 rs4402960 SNP基因型和等位基因频率分布 IGF2BP2基因 rs4402960位点PCR扩增产物长度为544 bp, 得到GG、GT和TT共3种基因型。3种基因型在两组间的分布差异有统计学意义($\chi^2 = 105.355, P = 0.00$), 其中T₂DM组的rs4402960 TT及GT基因型频率高于正常对照组(12.1% vs 3.6%及59.0% vs 13.9%), 而GG型频率减少(28.9% vs 82.5%)。与正常对照组相比, T₂DM组T等位基因频率增高(41.6% vs 10.6%), 而G等位基因频率降低(58.4% vs 89.4%), 两组分布差异有统计学意义($\chi^2 = 92.035, P = 0.00$)。携带T等位基因是T₂DM的危险因素(OR=6.02, 95%CI=4.075~8.895), 而携带G等位基因则是保护因素(OR=0.166, 95%CI=0.112~0.245)。

3 讨论

本研究对内蒙古地区汉族人群360例样本进行检测, 入选本实验的两组人群在性别和年龄上均互相匹配, 用AS-PCR对rs4402960 G/T基因进行基因分型, 操作简便、经济、重复性好。研究结果显示IGF2BP2 rs4402960有3种基因型GG、GT和TT; T₂DM组以GT基因型为主, 正常对照组中以未突变的纯合子GG基因型为主。IGF2BP2定位于染色体3q27上, 是人生长激素基因、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和胰岛素样生长因子-2(IGF-2)基因mRNA结合蛋白家庭成员之一, 参与胰腺的发育、生长以及刺激胰岛素作用^[6]。其广泛表达于胰腺等人体各种组织中, 其编码产物通过结合胰岛素信号分子来发挥生理功能, 可与IGF-2 mRNA 5'端非编码区结合并调控IGF-2的翻译^[7]。IGF-2是胰岛素家族多肽生长因子的一员, 参与胰岛素分泌^[8]。其2号内含子上的SNPs rs4402960对T₂DM的发展有中度危险性。Ruchat等^[9]报道, IGF2BP2基因 rs4402960变异与糖耐量及胰岛素的敏感性有关, 而与胰岛素的分泌无关; 提示IGF2BP2基因发生变异, 所致的胰岛B细胞功能下降比胰岛素敏感性和空腹血糖水平降低更重要^[10-11], 通过使B细胞的功能下降增加了人群患T₂DM的危险性。本研究发现两组间基因型分布差异有统计学意义($\chi^2 = 105.355, P = 0.00$), 这与相关文献报道的欧洲、亚洲人群^[12-14]结果基本一致。T₂DM组与正常

对照组间等位基因频率分布差异均有统计学意义 ($\chi^2 = 92.035, P=0.00$), 与相关报道^[15]一致。携带 T 等位基因的人群患糖尿病的风险更大。T 等位基因携带者是 T₂DM 的风险等位基因, 而 G 等位基因对 T₂DM 的发生起保护作用。中国人群中 IGF2BP2 基因 rs4402960 多态性与 T₂DM 发病的相关研究报道不多。本研究结果证明内蒙古地区汉族人群中 T₂DM 易感性与 IGF2BP2 基因 rs4402960 具有强相关性, 对研究 IGF2BP2 基因 rs4402960 基因多态性与 T₂DM 的相关性在中国的分布有一定意义。但 IGF2BP2 基因变异是如何使胰岛 B 细胞功能降低而增加罹患 T₂DM 风险的机制尚不清楚, 有待进一步深入研究。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Zeggini E, Weedon M N, Lindgren C M, Frayling T M, Elliott K S, Lango H, et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes[J]. *Science*, 2007, 316: 1336-1341.
- [2] Ng M C, Park K S, Oh B, Tam C H, Cho Y M, Shin H D, et al. Implication of genetic variants near TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2, and FTO in type 2 diabetes and obesity in 6, 719 Asians[J]. *Diabetes*, 2008, 57: 2226-2233.
- [3] Omori S, Tanaka Y, Takahashi A, Hirose H, Kashiwagi A, Kaku K, 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: 791-795.
- [4] Hayashi T, Iwamoto Y, Kaku K, Hirose H, Maeda S. Replication study for the association of TCF7L2 with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population[J]. *Diabetologia*, 2007, 50: 980-984.
- [5] 韩丽红, 王彩丽, 闫斌, 高丽君, 秦文斌. PAI-1 基因 4G/5G 多态性与内蒙地区 IgA 肾病的相关性研究[J]. *放射免疫学杂志* 2009, 22: 74-76.
- [6] Spagnoli F M, Brivanlou A H. The RNA-binding protein, Vg1RBP, is required for pancreatic fate specification[J]. *Dev Biol*, 2006, 292: 442-456.
- [7] Frayling T M. Genome-wide association studies provide new insights into type 2 diabetes aetiology[J]. *Nat Rev Genet*, 2007, 8: 657-662.
- [8] Nielsen J, Christiansen J, Lykke-Andersen J, Johnsen A H, Wewer U M, Nielsen F C. A family of insulin-like growth factor II mRNA binding proteins represses translation in late development[J]. *Mol Cell Biol*, 1999, 19: 1262-1270.
- [9] Ruchat S M, Elks C E, Loos R J, Vohl M C, Weisnagel S J, Rankinen T, et al. Association between insulin secretion, insulin sensitivity and type 2 diabetes susceptibility variants identified in genome-wide association studies[J]. *Acta Diabetol*, 2009, 46: 217-226.
- [10] Grarup N, Rose C S, Andersson E A, Andersen G, Nielsen A L, Albrechtsen A, et al. Studies of association of variants near the HHEX, CDKN2A/B, and IGF2BP2 genes with type 2 diabetes and impaired insulin release in 10, 705 Danish subjects: validation and extension of genome-wide association studies[J]. *Diabetes*, 2007, 56: 3105-3111.
- [11] Horikoshi M, Hara K, Ito C, Shojima N, Nagai R, Ueki K, et al. Variations in the HHEX gene are associated with increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population[J]. *Diabetologia*, 2007, 50: 2461-2466.
- [12] Pascoe L, Tura A, Patel S K, Ibrahim I M, Ferrannini E, Zeggini E, et al. Common variants of the novel type 2 diabetes genes CDKAL1 and HHEX/IDE are associated with decreased pancreatic β -cell function[J]. *Diabetes*, 2007, 56: 3101-3104.
- [13] Zeggini E. A new era for type 2 diabetes genetics[J]. *Diabet Med*, 2007, 24: 1181-1186.
- [14] Sanghera D K, Ortega L, Han S, Singh J, Ralhan S K, Wander G S, et al. Impact of nine common type 2 diabetes risk polymorphisms in Asian Indian Sikhs: PPARG2 (Pro12Ala), IGF2BP2, TCF7L2 and FTO variants confer a significant risk[J]. *BMC Med Genet*, 2008, 9: 59.
- [15] Rong R, Hanson R L, Ortiz D, Wiedrich C, Kobes S, Knowler W C, et al. Association analysis of variation in/near FTO, CDKAL1, SLC30A8, HHEX, EXT2, IGF2BP2, LOC387761, and CDKN2B with type 2 diabetes and related quantitative traits in Pima Indians[J]. *Diabetes*, 2009, 58: 478-488.

[本文编辑] 尹茶