

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.01.0112

CDKAL1 基因 rs7756992 位点 A>G 多态性与 2 型糖尿病易感性的 meta 分析

廖清船*, 任平, 张又枝

湖北科技学院药学院药理学教研室, 咸宁 437100

[摘要] **目的** 系统评价 CDKAL1 基因 rs7756992 位点 A>G 多态性与 2 型糖尿病(T2DM)易感性的关系。**方法** 制定原始文献的纳入、排除标准及检索策略,通过检索学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库及 EMBASE、PubMed、ScienceDirect 等数据库,收集有关 CDKAL1 基因 rs7756992 位点 A>G 多态性与 T2DM 易感性的病例对照研究,以病例组与对照组 CDKAL1 基因 rs7756992 位点各种基因模型的比值比(OR)及其 95%置信区间(CI)为效应指标进行 meta 分析,并根据研究人群种族不同进行亚组分析。**结果** 本研究共纳入 15 篇文献,T2DM 组和对照组病例数分别为 24 315 例和 35 132 例。Meta 分析显示,CDKAL1 基因 rs7756992 位点 A>G 多态性与 T2DM 易感性有关联[等位基因模式(G vs A);OR=1.171,95%CI 1.122~1.223,P<0.001;共显性模式(GG vs AA);OR=1.380,95%CI 1.258~1.515,P<0.001;共显性模式(AG vs AA);OR=1.131,95%CI 1.089~1.176,P<0.001;显性模式(AG+GG vs AA);OR=1.168,95%CI 1.101~1.240,P<0.001;隐性模式(GG vs AA+AG);OR=1.343,95%CI 1.282~1.405,P<0.001]。亚组分析显示,亚洲人群和白种人群中携带 CDKAL1 基因 rs7756992 位点 G 等位基因的人群发生 T2DM 的风险增加(P<0.05);而非洲人群中携带 CDKAL1 基因 rs7756992 位点 G 等位基因与 A 等位基因的人群发生 T2DM 风险的差异无统计学意义。**结论** 在亚洲人群及白种人群中 CDKAL1 基因 rs7756992 位点 A>G 等位基因的突变可能是 T2DM 发病的危险因素之一。

[关键词] 2 型糖尿病;细胞周期素依赖性激酶 5 调节亚单位相关蛋白 1 类似物 1;单核苷酸多态性;meta 分析

[中图分类号] R 587.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2017)01-0112-07

Relationship between CDKAL1 gene rs7756992 A>G polymorphism and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis

LIAO Qing-chuan*, REN Ping, ZHANG You-zhi

Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100, Hubei, China

[Abstract] **Objective** To review the relationship between CDKAL1 gene rs7756992 A>G polymorphism and the susceptibility to type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Electronic databases including China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang database, EMBASE, PubMed and ScienceDirect were searched. Case-control studies on the relationship between CDKAL1 gene rs7756992 A>G polymorphism and the susceptibility to T2DM were selected based on the inclusion and exclusion criteria of original document. The pooled odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI) of the relationship between CDKAL1 gene rs7756992 polymorphism and the susceptibility to T2DM were calculated using different genetic models. Subgroup analysis based on the population of different ethnicities and sensitivity analysis were performed. **Results** Fourteen studies including 24 315 participants in T2DM group and 35 132 in control group were identified in this analysis. Meta analysis showed that CDKAL1 gene rs7756992 A>G polymorphism was associated with the susceptibility to T2DM under different genetic models (allele [G vs A]; OR=1.171, 95%CI: 1.122-1.223, P<0.001; co-dominant [GG vs AA]; OR=1.380, 95%CI: 1.258-1.515, P<0.001; co-dominant

[收稿日期] 2016-09-16 **[接受日期]** 2016-11-25

[基金项目] 湖北省教育厅科学技术研究项目(B2014018). Supported by Science and Technology Research Program of the Education Department of Hubei Province (B2014018).

[作者简介] 廖清船,硕士,副主任药师.

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 0715-8272135, E-mail: lqc730227@126.com

[AG vs AA]; $OR=1.131$, 95% CI : 1.089-1.176, $P<0.001$; dominant [AG+GG vs AA]; $OR=1.168$, 95% CI : 1.101-1.240, $P<0.001$; recessive [GG vs AA+AG]; $OR=1.343$, 95% CI : 1.282-1.405, $P<0.001$). Results of subgroup analysis showed that *CDKAL1* gene rs7756992 G allele significantly increased the risk of T2DM in both Asian and Caucasian populations ($P<0.05$), but there was no significant difference in African population. **Conclusion** The mutations of A>G allele of rs7756992 locus in *CDKAL1* gene may be a risk factor for T2DM in Asian and Caucasian population.

[Key words] type 2 diabetes mellitus; cyclin-dependent kinase 5 regulatory subunit-associated protein 1-like 1; single nucleotide polymorphism; meta-analysis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(1): 112-118]

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是由胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能失调引起的慢性代谢紊乱综合征,其发病机制目前尚不十分明确,通常认为是由遗传因素和环境因素共同作用的结果。在已报道的约 50 个与 T2DM 密切相关的基因当中,细胞周期素依赖性激酶 (CDK)5 调节亚单位相关蛋白 1 类似物 1 (cyclin-dependent kinase 5 regulatory subunit-associated protein 1-like 1, *CDKAL1*) 一直是研究的焦点^[1],并已有多篇关于 *CDKAL1* 基因 rs7756992 位点 A>G 突变与 T2DM 易感性的报道,然而受样本量大小及种族差异影响,各地区研究结果不尽相同。本文应用 meta 分析方法定量评价以往的研究结果,以期获得 *CDKAL1* 基因 rs7756992 A>G 多态性与 T2DM 易感性关系的综合证据,为 T2DM 的早期防治提供一定的参考。

1 资料和方法

1.1 资料来源 以“基因多态性”“细胞周期素依赖性激酶 (CDK)5 调节亚单位相关蛋白 1 类似物 1”和“2 型糖尿病”为中文主题词检索中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据资源系统,以“gene polymorphism”“cyclin-dependent kinase 5 regulatory subunit-associated protein 1-like 1”“*CDKAL1*”和“type 2 diabetes mellitus”为英文主题词检索 EMBASE、PubMed、ScienceDirect 等数据库,并辅以文献追溯和手工检索等方法。对 *CDKAL1* 基因 rs7756992 位点单核苷酸多态性和 T2DM 易感性关系的研究报道始于 2007 年^[1],末次检索为 2015 年 9 月,未进行语种限制,摘要和未发表文章不被考虑。

1.2 文献纳入与排除标准 纳入标准:(1)以全文形式发表的研究报告;(2)研究对象为临床确诊的 T2DM 病例;(3)研究类型为病例对照研究,原始文献有严格的对照;(4)各文献提供完整的病例组和对

照组中个体基因型的频率分布,可计算二分类数据的比值比 (OR) 和 95% 可信区间 (95% CI);(5)对照组基因型分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡 (HWE) 定律。排除标准:(1)未设立对照组;(2)剔除信息少或数据不完整而无法利用的文献;(3)同一人群资料的重复研究结果,只保留样本量最多的一篇文章;(4)对照组人群中的被研究位点不符合 HWE 定律。

1.3 数据提取与质量评价 由 2 名研究者独立提取数据,并经核对,结果存在分歧时通过讨论达成一致。提取的数据包括:第一作者、发表时间、研究人群的种族、T2DM 诊断标准、病例组和对照组例数及个体基因型的例数。根据英国牛津循证医学中心评价标准,分别从样本量是否充分、数据是否充分、诊断标准是否清楚、对照组基因型分布是否符合 HWE 定律、基因检测方法是否合理、病例组与对照组是否具有可比性等多方面对纳入文献进行质量评价。

1.4 统计学处理 采用统计学软件 Stata 12.0 进行分析,检验水准 (α) 为 0.05。采用 χ^2 检验确定对照组基因型频率是否符合 HWE 定律, $P<0.05$ 为不符合 HWE 定律,予以剔除。采用 Q 检验及 I^2 检验评价研究间的异质性,如 $P<0.1$ 则认为各研究存在异质性, $I^2=25\% \sim 49\%$ 为轻度异质性, $I^2=50\% \sim 74\%$ 为中度异质性, $I^2=75\% \sim 100\%$ 为高度异质性。计算二分类数据的 OR 和 95% CI ,若各研究间无异质性,采用固定效应模型;若各研究间存在异质性,则采用随机效应模型,并应用 meta 回归分析异质性来源。合并效应 OR 值的统计学检验采用 Z 检验评价,并根据种族、异质性来源进行亚组分析。应用敏感性分析评价结果的稳定性,采用 Begger 漏斗图及 Egger 线性回归评价是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献基本情况 通过检索数据库共获得相关文献 35 篇,仔细阅读每篇文献后,最终确定入选 15

篇文献^[1-15](表1);共纳入 T2DM 病例组 24 315 例和对照组 35 132 例,对照组人群基因型分布经检验均符合 HWE 定律。由于 Steinthorsdottir 等^[1]和 Cauchi 等^[4]在同一文献中进行多次独立研究,因而这 15 篇文献实际共包括 22 项研究,其中研究对象为亚洲人群(中国、日本、印度、以色列)的有 11 项研究^[2-10,12-13],为白种人群(冰岛、丹麦、美国、新西兰、

法国、澳大利亚、俄罗斯)的有 7 项研究^[1,4,11],为非洲人群(西非、摩洛哥、突尼斯)的有 4 项研究^[1,4,14-15]。T2DM 诊断标准符合美国糖尿病协会(ADA)诊断标准的有 4 项研究^[1,4,9,12],其余 18 项研究均符合世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准^[1-8,10-11,13-15]。

表 1 纳入文献的 CDKAL1 rs7756992 位点 A>G 基因型的分布特征及文献信息

研究	年份	国家	亚组	T2DM 组			对照组			诊断标准	样本量		HWE 定律	质量评价
				AA	AG	GG	AA	AG	GG		T2DM	对照		
Steinthorsdottir 等 ^{[1]a}	2007	冰岛	白种人群	751	539	108	3 107	1 887	277	WHO	1 398	5 271	0.664	3 高
Steinthorsdottir 等 ^{[1]b}	2007	丹麦	白种人群	735	663	174	2 795	2 139	444	WHO	1 572	5 378	0.223	2 高
Steinthorsdottir 等 ^{[1]c}	2007	美国	白种人群	216	174	40	492	331	68	ADA	430	891	0.238	3 高
Steinthorsdottir 等 ^{[1]d}	2007	荷兰	白种人群	186	138	30	475	359	63	WHO	354	897	0.664	9 高
Steinthorsdottir 等 ^{[1]e}	2007	西非	非洲人群	137	349	344	160	499	397	WHO	830	1 056	0.876	1 高
Horikoshi 等 ^[2]	2007	日本	亚洲人群	238	426	188	191	450	216	WHO	852	857	0.134	9 高
Omori 等 ^[3]	2008	日本	亚洲人群	398	782	430	293	508	238	WHO	1 610	1 039	0.532	高
Cauchi 等 ^{[4]a}	2008	法国	白种人群	1 855	1 751	430	2 357	1 783	336	WHO	4 036	4 476	0.962	3 高
Cauchi 等 ^{[4]b}	2008	奥地利	白种人群	233	174	43	368	269	56	WHO	450	693	0.488	7 高
Cauchi 等 ^{[4]c}	2008	摩洛哥	非洲人群	238	225	57	204	172	41	ADA	520	417	0.591	5 中
Cauchi 等 ^{[4]d}	2008	以色列	亚洲人群	208	236	69	229	201	45	WHO	513	475	0.925	8 高
Liu 等 ^[5]	2008	中国	亚洲人群	394	800	506	471	956	457	WHO	1 700	1 884	0.517	3 高
Horikawa 等 ^[6]	2008	日本	亚洲人群	442	876	537	438	818	330	WHO	1 855	1 586	0.147	9 高
Rong 等 ^[7]	2009	印度	亚洲人群	610	574	178	820	744	184	WHO	1 362	1 748	0.374	4 高
Takeuchi 等 ^[8]	2009	日本	亚洲人群	387	773	463	748	1 213	509	WHO	1 623	2 470	0.671	6 高
Tabara 等 ^[9]	2009	日本	亚洲人群	119	217	155	102	217	78	ADA	491	397	0.052	8 高
Xu 等 ^[10]	2010	中国	亚洲人群	21	30	16	164	338	154	WHO	67	656	0.431	3 中
Chistiakov 等 ^[11]	2011	俄罗斯	白种人群	361	322	82	398	311	57	WHO	765	766	0.725	1 高
Lu 等 ^[12]	2012	中国	亚洲人群	570	1 423	910	802	1 615	847	ADA	2 903	3 264	0.559	高
李伟等 ^[13]	2013	中国	亚洲人群	114	260	160	115	225	113	WHO	534	453	0.888	2 高
Benrahma 等 ^[14]	2014	摩洛哥	非洲人群	95	128	27	113	112	25	WHO	250	250	0.719	4 中
Lasram 等 ^[15]	2015	突尼斯	非洲人群	88	80	32	95	90	23	WHO	200	208	0.808	5 中

a~e: 同一文献中的不同研究. T2DM: 2 型糖尿病; ADA: 美国糖尿病协会; WHO: 世界卫生组织

2.2 Meta 分析结果 通过将 T2DM 病例组和健康对照组相比,来确定 CDKAL1 基因 rs7756992 A>G 多态性是否与 T2DM 易感性相关(表 2)。

(1)等位基因模型。在总人群、白种人群及亚洲人群中,G 等位基因增加 T2DM 的发生风险($P<0.01$),而在非洲人群中两者之间无统计学关联(图 1)。

(2)共显性模型。在总人群、白种人群及亚洲人群中,GG 基因型相对 AA 基因型增加 T2DM 的发生风险($P<0.01$),而在非洲人群中两者之间无统计学关联;在总人群和白种人群中,AG 基因型相对 AA 基因型增加 T2DM 的发生风险($P<0.01$),而在亚洲人群和非洲人群中两者之间无统计学关联。(3)显性模型。在总人群、白种人群及亚洲人群中,含有 G 等位基因的基因型相对 AA 基因型增加 T2DM 的发生风险($P<0.01$),而在非洲人群中两者之间无统计学关联。(4)隐性模型。在总人群、白种人群、亚洲人群及

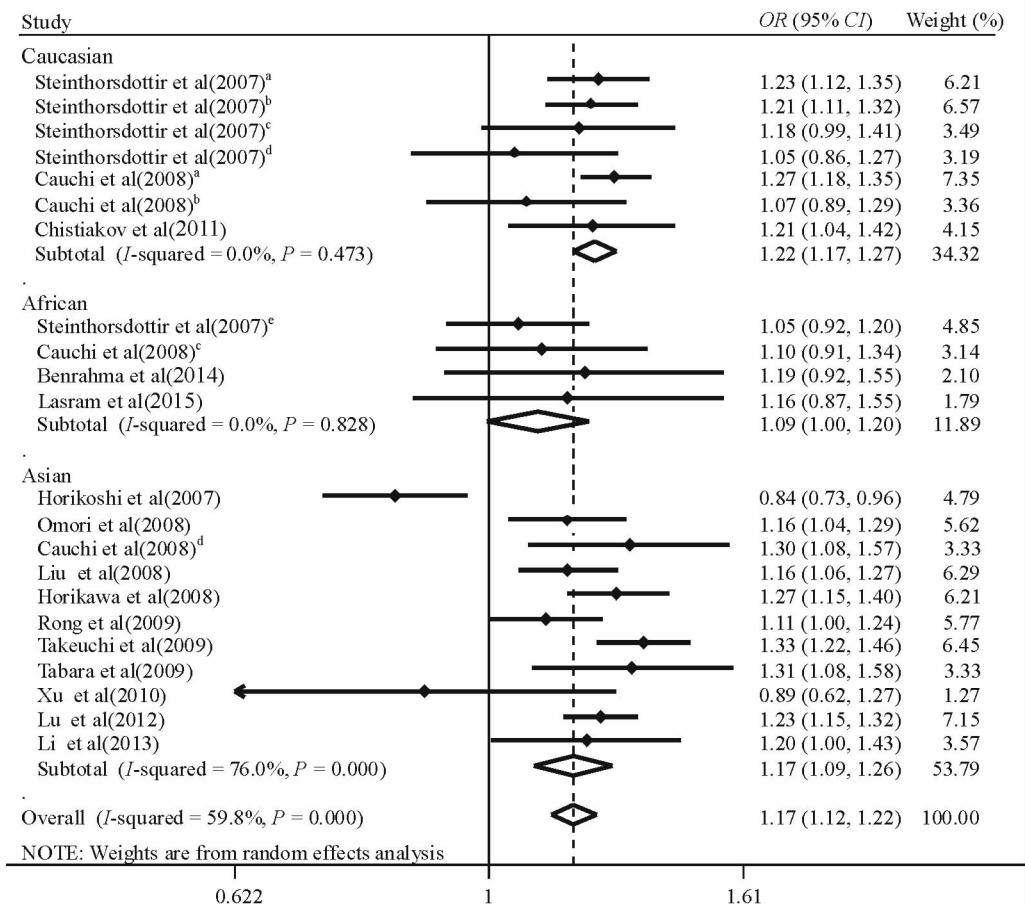
非洲人群中,GG 纯合基因型相对非 GG 纯合基因型均增加 T2DM 的发生风险($P<0.05$)。

2.3 异质性分析 在各遗传模式下,白种人群及非洲人群各研究间均不存在异质性,而亚洲人群各研究间均存在中、高度异质性。为探索异质性来源,我们对所有基因遗传模式进行了 meta 回归分析,结果显示 OR 异质性主要来自于 T2DM 组的例数大小,为此,按照 T2DM 组例数大小分为 2 个亚组(亚组 1:T2DM 组例数 $\geq 1 000$,共 6 项研究;亚组 2:T2DM 组例数 $<1 000$,共 5 项研究)。亚组分析显示,亚组 1 中 rs7756992 A>G 多态性与 T2DM 易感性在各遗传模式下均存在显著关联($P<0.01$),且各研究间异质性较未分组时明显降低;而在亚组 2 中未发现 rs7756992 位点 A>G 多态性与 T2DM 易感性之间的相关性,且各研究间异质性较未分组时明显增加(表 3)。

表 2 *CDKAL1* 基因 rs7756992 位点 A>G 多态性与 T2DM 易感性的 meta 分析

遗传模式	亚组	研究数目	样本量		合并 OR(95% CI)			异质性		
			T2DM	对照	OR(95% CI)	Z 值	P 值	Q 值	P 值	I ² (%)
等位基因模式(G vs A)	总体	15	24 315	35 132	1.171(1.122, 1.223)	7.15	0.000	52.20	0.000	59.8
	白种人群	7	9 005	18 372	1.218(1.169, 1.269)	9.51	0.000	5.57	0.473	0.0
	亚洲人群	11	13 510	14 829	1.169(1.085, 1.260)	4.12	0.000	41.64	0.000	76.0
	非洲人群	4	1 800	1 931	1.095(0.995, 1.205)	1.86	0.063	0.89	0.828	0.0
共显性模式(GG vs AA)	总体	15	24 315	35 132	1.380(1.258, 1.515)	6.80	0.000	52.01	0.000	59.6
	白种人群	7	9 005	18 372	1.530(1.391, 1.684)	8.72	0.000	3.32	0.767	0.0
	亚洲人群	11	13 510	14 829	1.367(1.180, 1.584)	4.17	0.000	39.64	0.000	74.8
	非洲人群	4	1 800	1 931	1.124(0.918, 1.377)	1.13	0.260	1.70	0.636	0.0
共显性模式(AG vs AA)	总体	15	24 315	35 132	1.131(1.089, 1.176)	6.30	0.000	39.77	0.008	47.2
	白种人群	7	9 005	18 372	1.185(1.122, 1.252)	6.04	0.000	4.77	0.574	0.0
	亚洲人群	11	13 510	14 829	1.067(0.971, 1.172)	1.36	0.175	23.49	0.009	57.4
	非洲人群	4	1 800	1 931	1.017(0.869, 1.190)	0.21	0.835	5.51	0.138	0.0
显性模式(AG+GG vs AA)	总体	15	24 315	35 132	1.168(1.101, 1.240)	5.12	0.000	46.28	0.001	54.6
	白种人群	7	9 005	18 372	1.239(1.176, 1.305)	8.02	0.000	5.86	0.439	0.0
	亚洲人群	11	13 510	14 829	1.152(1.038, 1.280)	2.65	0.008	32.97	0.000	69.7
	非洲人群	4	1 800	1 931	1.069(0.922, 1.240)	0.88	0.377	3.57	0.312	15.9
隐性模式(GG vs AA+AG)	总体	15	24 315	35 132	1.343(1.282, 1.405)	12.60	0.000	37.35	0.015	43.8
	白种人群	7	9 005	18 372	1.418(1.293, 1.555)	7.42	0.000	2.06	0.914	0.0
	亚洲人群	11	13 510	14 829	1.325(1.189, 1.476)	5.11	0.000	30.61	0.001	67.3
	非洲人群	4	1 800	1 931	1.185(1.013, 1.387)	2.12	0.034	0.91	0.824	0.0

T2DM: 2 型糖尿病

图 1 *CDKAL1* 基因 rs7756992 位点 A>G 多态性与 T2DM 易感性关联的 meta 分析森林图(G vs A)

a~e: 同一文献中的不同研究. T2DM: 2 型糖尿病

表3 CDKAL1 基因 rs7756992 位点 A>G 多态性与亚洲人群 T2DM 易感性的 meta 分析

遗传模式	亚组	研究数目	样本量		合并 OR(95% CI)			异质性		
			T2DM	对照	OR(95% CI)	Z 值	P 值	Q 值	P 值	I ² (%)
等位基因模式		11	13 510	14 829	1.169(1.085, 1.260)	4.12	0.000	41.64	0.000	76.0
(G vs A)	亚组 1:T2DM≥1 000	6	11 053	11 991	1.218(1.174, 1.264)	10.40	0.000	9.64	0.086	48.1
	亚组 2:T2DM<1 000	5	2 457	2 838	1.096(0.890, 1.350)	0.86	0.389	23.77	0.000	83.2
共显性模式		11	13 510	14 829	1.367(1.180, 1.584)	4.17	0.000	39.64	0.000	74.8
(GG vs AA)	亚组 1:T2DM≥1 000	6	11 053	11 991	1.489(1.381, 1.604)	10.42	0.000	8.06	0.153	38.0
	亚组 2:T2DM<1 000	5	2 457	2838	1.196(0.790, 1.813)	0.85	0.398	22.52	0.000	82.2
共显性模式		11	13 510	14829	1.114(1.094, 1.134)	7.36	0.000	23.49	0.009	57.4
(AG vs AA)	亚组 1:T2DM≥1 000	6	11 053	11 991	1.124(1.056, 1.198)	3.64	0.000	7.14	0.211	29.9
	亚组 2:T2DM<1 000	5	2 457	2 838	0.952(0.746, 1.215)	0.39	0.694	11.83	0.019	66.2
显性模式		11	13 510	14 829	1.152(1.038, 1.280)	2.65	0.008	32.97	0.000	69.7
(AG+GG vs AA)	亚组 1:T2DM≥1 000	6	11 053	11 991	1.229(1.158, 1.304)	6.81	0.000	9.21	0.101	45.7
	亚组 2:T2DM<1 000	5	2 457	2 838	1.021(0.776, 1.342)	0.15	0.883	16.78	0.002	76.2
隐性模式		11	13 510	14 829	1.325(1.189, 1.476)	5.11	0.000	30.61	0.001	67.3
(GG vs AA+AG)	亚组 1:T2DM≥1 000	6	11 053	11 991	1.370(1.288, 1.457)	10.06	0.000	7.62	0.179	34.3
	亚组 2:T2DM<1 000	5	2 457	2 838	1.196(0.790, 1.813)	0.85	0.398	22.52	0.000	82.2

T2DM: 2 型糖尿病

2.4 纳入文献质量分析

2.4.1 敏感性分析 人群未分组时各研究间异质性较大,故根据研究人群分为白种人群、亚洲人群及非洲人群。白种人群与非洲人群不具有异质性,在这两亚组人群研究中对所有纳入文献采取逐一排除的方法进行敏感性分析,结果显示任意一项研究被排除出相应的效应模型后,每组 OR 值都比较接近并且与总 OR 值相近;而亚洲人群亚组 1 各研究间异质性显著降低,采用相同的敏感性分析方法,结果显示剔除前后的结果差异无统计学意义,提示本研究稳定性较好。

2.4.2 发表偏倚分析 采用 Begger 漏斗图和 Egger 线性回归法评估发表偏倚,Begger 漏斗图显示资料分布基本对称(图 2),Egger 线性回归法检验亦未发现明显发表偏倚($t = -2.04, P = 0.055$)。

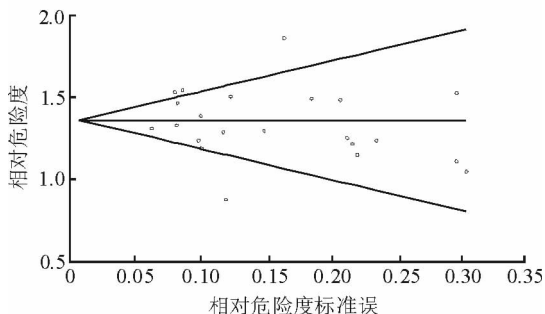


图2 CDKAL1 基因 rs7756992 A>G 多态性与 2 型糖尿病易感性关联的文献发表偏倚漏斗图

3 讨论

CDKAL1 基因位于人类染色体 6p22.3,全长 37 kb,编码含 539 个氨基酸残基的蛋白。CDKAL1 在人类胰腺、骨骼肌细胞及脑组织中高度表达,其结构与细胞周期依赖性蛋白激酶 5 调节亚单位相关蛋白 1(cyclin-dependent kinase 5 regulatory subunit associated protein 1, CDK5RAP1)有相似的蛋白质结构域,可特异地抑制 CDK5 的活化。CDK5 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,CDK5 在胰腺组织中通过形成 CDK5-P35 复合物被激活并抑制胰岛素的分泌,因而其被认为在 β 细胞功能紊乱所致的糖尿病病理过程中发挥重要作用。CDKAL1 基因突变可能导致对 CDK5 抑制作用的丧失,进而增加罹患 T2DM 的风险^[7];另有研究发现 CDKAL1 基因敲除小鼠中,胰岛 β 细胞线粒体存在 ATP 生成障碍和第一时相胰岛素分泌受损,提示 CDKAL1 亦可通过非 CDK5 依赖途径调节 β 细胞内胰岛素的释放,因而其基因突变也可导致罹患 T2DM 的风险增加^[16]。

2007 年全基因组研究发现 CDKAL1 基因是人类 T2DM 重要的风险基因之一^[17],其中关于 CDKAL1 基因 rs7756992 位点 A>G 多态性与 T2DM 易感性的研究逐渐成为关注的焦点,然而这

些研究存在不一致的结果。本次 meta 分析结果显示, 未分组人群在各遗传模式下, 合并 OR(95%CI) 分别为等位基因模式 (G vs A) 1.171 (1.122, 1.223), 共显性模式 (GG vs AA) 1.380 (1.258, 1.515), 共显性模式 (AG vs AA) 1.131 (1.089, 1.176), 显性模式 (AG+GG vs AA) 1.168 (1.101, 1.240), 隐性模式 (GG vs AA+AG) 1.343 (1.282, 1.405), 表明 CDKAL1 基因 rs7756992 位点 G 等位基因是 T2DM 的易感基因; 由于各研究间异质性较大, 按种族将研究人群分为白种人群、亚洲人群及非洲人群进行亚组分析, 结果提示 G 等位基因与白种人群和亚洲人群 T2DM 发病有关 ($P < 0.05$), 但在非洲人群则未发现 G 等位基因与 T2DM 发病相关 ($P > 0.05$), 其原因可能与种族间的遗传差异有关, 也可能是由于非洲人群仅筛选出 4 项研究, 且样本量偏小所致, 今后应增加非洲人群研究的次数与样本量, 从而增强结论的可信度。

在 11 项关于亚洲人群的研究间仍然存在中、重度异质性, meta 回归分析发现 T2DM 组例数是异质性的主要来源。为此按 T2DM 组病例数大小将亚洲人群研究进一步分为亚组 1 (≥ 1000 例) 和亚组 2 (< 1000 例), 结果发现亚组 1 各研究间异质性较未分组时降低, 同时 G 等位基因与 T2DM 发病的关联更强; 而亚组 2 各研究间异质性较未分组时增高, 也未发现 G 等位基因与 T2DM 发病的阳性关联, 提示可通过增加 T2DM 组的样本量来降低各研究间的异质性, 增强研究结果的可信度。

本研究设计了严格的纳入和排除标准, 采用分层分析、回归分析等方法处理研究中产生的混杂偏倚等, 分析结果可信度较好。尽管如此, 本研究仍存在一定局限性: (1) 未对纳入文献进行质量评价, 不能排除纳入了低质量研究对结果造成一定的偏倚; (2) 所纳入的大部分研究的 T2DM 诊断是按照 WHO 公布的糖尿病诊断标准进行, 但有些研究是遵循 ADA 糖尿病诊断标准, 可能导致各研究纳入的患者之间存在一定差异; (3) 仅对 CDKAL1 基因多态位点中的 1 个位点进行分析, 虽然分析结果显示具有统计学关联, 但其 OR 值均在 1.1~1.3 附近, 且基因-基因、基因-环境之间的潜在交互作用的影响未包含在本次 meta 分析中, 因而本研究分析结

果仅用于研究参考。

综上所述, CDKAL1 基因 rs7756992 位点 A>G 多态性可能增加亚洲人群及白种人群罹患 T2DM 的风险, 但与非洲人群 T2DM 的易感性无关。考虑到 T2DM 的发生是遗传及环境因素共同作用的结果, 结合本研究的一些局限性, 因而确切结论尚需大样本病例对照或前瞻性临床研究进一步证实。

[参考文献]

- [1] STEINTHORSDOTTIR V, THORLEIFSSON G, REYNISDOTTIR I, BENEDIKTSSON R, JONSDOTTIR T, WALTERS G B, et al. A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes[J]. *Nat Genet*, 2007, 39: 770-775.
- [2] 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.
- [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] CAUCHI S, MEYRE D, DURAND E, PROEN A C, MARRE M, HADJADJ S, et al. Post genome-wide association studies of novel genes associated with type 2 diabetes show gene-gene interaction and high predictive value[J/OL]. *PLoS One*, 2008, 3: e2031. doi: 10.1371/journal.pone.0002031.
- [5] LIU Y, YU L, ZHANG D, CHEN Z, ZHOU D Z, ZHAO T, et al. Positive association between variations in CDKAL1 and type 2 diabetes in Han Chinese individuals[J]. *Diabetologia*, 2008, 51: 2134-2137.
- [6] HORIKAWA Y, MIYAKE K, YASUDA K, ENYA M, HIROTA Y, YAMAGATA K, et al. Replication of genome-wide association studies of type 2 diabetes susceptibility in Japan[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93: 3136-3141.
- [7] 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.
- [8] TAKEUCHI F, SERIZAWA M, YAMAMOTO K, FUJISAWA T, NAKASHIMA E, OHNAKA K, et al. Confirmation of multiple risk Loci and genetic impacts by a genome-wide association study of type 2 diabetes in the Japanese population [J]. *Diabetes*, 2009, 58: 1690-1699.
- [9] TABARA Y, OSAWA H, KAWAMOTO R, ONUMA H, SHIMIZU I, MIKI T, et al. Replication study of candidate genes associated with type 2 diabetes based on genome-wide screening[J]. *Diabetes*, 2009, 58: 493-498.
- [10] XU M, BI Y, XU Y, YU B, HUANG Y, GU L, et al. Combined effects of 19 common variations on type 2 diabetes in Chinese: results from two community-based studies[J/OL]. *PLoS One*, 2010, 5: e14022. doi: 10.1371/journal.pone.0014022.
- [11] CHISTIakov D A, POTAPOV V A, SMETANINA S A, BEL'CHIKOVA L N, SUPLOTOVA L A, NOSIKOV V V. The carriage of risk variants of CDKAL1 impairs beta-cell function in both diabetic and non-diabetic patients and reduces response to non-sulfonylurea and sulfonylurea agonists of the pancreatic KATP channel[J]. *Acta Diabetol*, 2011, 48: 227-235.
- [12] LU F, QIAN Y, LI H, DONG M, LIN Y, DU J, et al. Genetic variants on chromosome 6p21.1 and 6p22.3 are associated with type 2 diabetes risk; a case-control study in Han Chinese[J]. *J Hum Genet*, 2012, 57: 320-325.
- [13] 李伟, 牛庆, 李霞莲, 沈飞霞, 施红英, 曹淑彦, 等. CDKAL1 基因 rs7756992 位点多态性与 2 型糖尿病发病风险及临床特征关联分析[J]. *温州医学院学报*, 2013, 43: 141-146.
- [14] BENRAHMA H, CHAROUTE H, LASRAM K, BOULOUIZ R, ATIG R K, FAKIRI M, et al. Association analysis of IGF2BP2, KCNJ11, and CDKAL1 polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in a Moroccan population: a case-control study and meta-analysis[J]. *Biochem Genet*, 2014, 52: 430-442.
- [15] LASRAM K, BEN HALIM N, BENRAHMA H, MEDIENE-BENCHEKOR S, ARFA I, HSOUNA S, et al. Contribution of CDKAL1 rs7756992 and IGF2BP2 rs4402960 polymorphisms in type 2 diabetes, diabetic complications, obesity risk and hypertension in the Tunisian population [J]. *J Diabetes*, 2015, 7: 102-113.
- [16] OHARA-IMAIZUMI M, YOSHIDA M, AOYAGI K, SAITO T, OKAMURA T, TAKENAKA H, et al. Deletion of CDKAL1 affects mitochondrial ATP generation and first-phase insulin exocytosis[J/OL]. *PLoS One*, 2010, 5: e15553. doi: 10.1371/journal.pone.0015553.
- [17] SCOTT L J, MOHLKE K L, BONNYCASTLE L L, WILLER C J, LI Y, DUREN W L, et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants[J]. *Science*, 2007, 316: 1341-1345.

[本文编辑] 曾奇峰