- Front immunol, 2022, 13: 898690.
- [43] TARDIF J C, KOUZ S, WATERS D D, et al. efficacy and safety of low-dose ccolchicine after myocardial infarction [J]. N Engl J Med, 2019, 381(26): 2497-2505.
- [44] LIANG X Y, LI H Y, ZHANG A A, et al. Red blood cell bio-mimetic nanoparticle with anti-inflammatory, anti-oxidative and hypolipidemia effect ameliorated atherosclerosis therapy [J]. Nanomedicine, 2022, 41: 102519.
- [45] ROSHANRAVAN N, KOICHE GHAZI M K, GHAFFARI S, et al. Sodium selenite and Se-enriched yeast supplementation in atherosclerotic patients: Effects on the expression of pyroptosis-related genes and oxidative stress status [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2022, 32(6): 1528-1537.
- [46] RODRIGUEZ-DUARTE J, GALLIUSI G, DAPUETO R, et al. A novel nitroalkene- α -tocopherol analogue inhibits inflammation and ameliorates atherosclerosis in Apo E knockout mice [J]. Br J Pharmacol, 2019, 176(6): 757-772.
- [47] MA Q, WU S J, YANG L, et al. Hyaluronic acid-guided cerasome nano-agents for simultaneous imaging and treatment of advanced atherosclerosis [J]. Adv Sci, 2023, 10(5): e2202416.

妊娠期糖尿病易感基因的研究进展

谭冰¹, 曾巧莉², 方凌燕¹, 郭润民^{2*} (1. 广东医科大学附属第二医院, 广东湛江 524000; 2. 广东医科大学顺德妇女儿童医院(佛山市顺德区妇幼保健院), 广东佛山 528300)

摘要: 妊娠期糖尿病(GDM)对母婴健康危害极大,是一种由遗传、环境和生活方式共同参与、相互作用所致,与2型糖尿病有着相似的遗传基因背景。该文从GDM相关的遗传基因及其多态性的研究进展进行综述,以揭示GDM发病的易感性机制,从而为GDM早期预测及干预提供依据。

关键词: 妊娠期糖尿病; 基因; 多态性

中图分类号: R 714

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2023) 05-0594-04

Advances on susceptibility genes of gestational diabetes mellitus

TAN Bing¹, ZENG Qiao-li², FANG Ling-yan¹, GUO Run-min^{2*} (1. Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China; 2. Shunde Women and Children's Hospital, Guangdong Medical University, Foshan 528300, China)

Abstract: Gestational diabetes mellitus (GDM) is caused by the interaction of genetics, environment and lifestyle, and is extremely harmful to the health of mothers and infants. It has a similar genetic background to type 2 diabetes mellitus. This article reviews the advances on genetic genes and their polymorphisms of GDM, so as to provide a basis for early prediction and intervention of GDM.

Key words: gestational diabetes mellitus; gene; polymorphism

妊娠期糖尿病(GDM)是妊娠期常见并发症之一,其会导致先兆子痫和妊娠高血压等并发症、流产和巨大儿等不良妊娠结局,对母婴健康造成极大的威胁^[1-2]。通常情况下,分娩后血糖恢复至正常水平,但从长远角度看,GDM病史的女性患T2DM(type 2 diabetes mellitus)风险更高,且其子代更容易肥胖或超重^[3]。关于该病发病机制目前尚不明确,其发生与遗传基因、肥

胖、高龄、遗传、不健康饮食习惯等有关^[4-5]。候选基因关联分析、全基因组关联研究以及全基因组外显子测序技术已经被用于寻找糖尿病等复杂性疾病遗传背景的重要手段。自2007年以来多中心合作的全基因组关联研究(GWAS)发现糖尿病的一些易感基因与GDM发病相关,这对GDM的早期筛查、防治、预后具有重要的意义,本文就目前GDM相关的易感基因作一综述。

收稿日期: 2023-03-11

作者简介: 谭冰(1985-),女,硕士研究生,主治医师, E-mail: 451501889@qq.com

通信作者: 郭润民,男,医学博士,副研究员, E-mail: runmin.guo@gdmu.edu.cn

1 妊娠糖尿病与易感基因单核苷酸多态性

单核苷酸多态性是指基因组水平上单个核苷酸的变异所引起的DNA序列多态性,易引发多种疾病。GDM的发生、发展与多种易感基因单核苷酸多态性相关。随着人类基因组计划的完成、功能基因组学研究的开展以及基因定位技术的不断进步,一系列糖尿病相关的易感基因被发现,如SLC30A8基因、CAPN10基因、IGF2BP2基因等,同时也发现其与GDM的发病有一定的相关性。

1.1 人锌转运蛋白家族30-8(SLC30A8)基因

SLC30A8主要表达于胰腺β细胞,在胰腺中呈特异性高表达,位于人体8号染色体q24.11,在胰岛素的成熟、分泌及储存中具有重要意义^[6]。李莹等^[7]研究发现,SLC30A8基因rs11558471 SNP与GDM有关,A等位基因可能是其风险等位基因,该基因可能是GDM的易感基因。正常情况下,SLC30A8编码的锌离子转运蛋白-8可促进胰岛素的分泌、成熟及储存,而该基因发生变异则可对锌离子在胰岛素颗粒中聚集造成影响,致使胰岛素的稳定性、分泌、存储受到影响,进而导致胰腺β细胞受损而发生GDM^[8]。

1.2 蛋白酶10(CAPN10)基因

CAPN10位于染色体2q37.3,在肝脏、胰腺等中均有表达,尤其在胰腺和心脏中表达较高,其编码的蛋白质对胰岛素分泌具有调节作用,其参与细胞凋亡、分化和增值,调节糖脂代谢、细胞内信号传导等过程。Ustianowski等^[9-10]研究提示,CAPN10基因多态性可能与妊娠期间葡萄糖代谢紊乱相关联。

1.3 胰岛素生长因子2结合蛋白2(IGF2BP2)基因

IGF2BP2基因在胰腺中呈高水平表达,对于胰腺生长、发育具有积极的作用。当机体缺乏胰岛素时,可刺激其分泌并发挥胰岛素类似作用。研究显示,IGF2BP2的GG基因型患GDM风险较高,表明IGF2BP2基因多态性与GDM发病存在相关性^[11]。

1.4 褪黑素受体1B(MTNR1B)基因

MTNR1B位于染色体11q21-122(8)上,是T2DM的易感基因,在胰岛β细胞中呈高表达,表达产物与褪黑素结合,能够调节人体昼夜节律和睡眠周期,而胰岛素分泌则与上述密切相关,故其发生紊乱后可导致GDM发生。郭绮棱等^[12]研究结果显示,GDM组与对照组孕妇MTNR1B的rs10830962位点的等位基因分布对比差异有统计学意义($\chi^2=6.472, P=0.039$),说明GDM的发生与MTNR1B存在密切联系。MTNR1B基因可对环磷酸鸟苷的形成直接抑制,并可影响胰岛

素的分泌而使血糖水平升高,故其可能影响褪黑素信号传导,在GDM中发挥胰岛素释放和葡萄糖稳态的作用。

1.5 转录因子7类似物2(TCF7L2)基因

TCF7L2基因编码的TCF-4蛋白质是Wnt信号传导通路中重要的转录因子,而Wnt信号通路可对胰高血糖素样多肽(GLP-1)的表达和合成进行调节,刺激胰岛素分泌,进而达到降低血糖的目的,其发生突变可通过对降低胰岛素的敏感性和分泌而增加GDM的发生风险^[13]。TCF7L2表达产物具有高度特异性,表达形式与胚胎胰岛素β细胞分化所需的神经苷相似,推测其参与早期胰岛β细胞分化。陈郁钢等^[14]研究显示,深圳地区GDM孕妇遗传易感性与TCF7L2基因位点rs7903146T/C多态性具有一定的相关性。陈高琴等^[15]采用聚合酶链反应技术对TCF7L2基因位点rs7903146T/C多态性进行检测,结果指出GDM组孕妇TCF7L2基因位点rs7903146/C多态性与GDM孕妇遗传易感具有一定的相关性。TCF7L2基因可保护胰岛β细胞凋亡和功能损伤,故该基因表达异常可诱发GDM的发生。

1.6 葡萄糖激酶调节蛋白(GCKR)基因

GCKR基因两个遗传点位rs1260326和rs780094与胰岛素分泌、血糖水平及T2DM发病密切相关,其可能是通过降低血糖水平及刺激胰岛素分泌,进而控制T2DM的发生。一项回顾性分析显示,妊娠期间3次空腹静脉血糖均 ≥ 5.5 mmol/L且血清三酰甘油至少1次 ≤ 1.43 mmol/L,同时口服葡萄糖耐量试验2h血糖增量 < 4.6 mmol/L,可以证实GCKR基因突变,表明GCKR基因与GDM存在一定的相关性^[16]。

1.7 蛋白络氨酸磷酸酶D(PTPRD)基因

PTPRD基因位于9号染色体9p23-p24.3区,是PTP家族的亚单位,在胰岛素敏感器官中广泛分布,如脂肪组织、肝脏等,是胰岛素信号转导过程中的负性调节因子,如果发生遗传变异可改变胰岛素敏感性和葡萄糖稳态。国内外研究均发现,T2DM患者的PTPRD水平显著降低,并且该蛋白参与胰岛素信号通路,同时也证实PTPRD的遗传变异可能与GDM发病相关^[17-18]。

1.8 肥胖相关(FTO)基因

FTO可维持机体能量动态平衡,是与肥胖相关性较强的基因,与糖脂代谢、胰岛素抵抗具有明显的相关性,在调身体质量和脂肪含量方面具有重要的作用。肖玲等^[19]对GDM发病风险与FTO基因rs9939609单

核苷酸多态性的相关性进行探讨,结果显示,与对照组相比,GDM组TT基因型频率及T等位基因频率较低,AA和TA基因型频率较高,说明GDM发病风险与FTO基因rs9939609单核苷酸多态性位点A等位基因相关。一项非条件logistic回归分析显示,在FTO基因的多态性位点中,rs74018601、rs3826169、rs74245270、rs11075995、rs9888758、rs7205009位点多态性与GDM的发生存在相关性^[20]。由此推断,人类肥胖、糖尿病的代谢与FTO基因有关,其发生变异后可增加GDM的发生风险。

1.9 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子2A/2B(CDKN2A/CDKN2B)基因

CDKN2A/CDKN2B位于9号染色体p21区,其过度表达可导致胰岛β细胞凋亡,引发GDM的发生。刘念等^[21]探讨了GDM的发生与CDKN2A/CDKN2B基因单核苷酸多态性(SNP)的关系,分别选取571例正常妊娠和459例GDM患者作为对照组和病例组,并从文献筛选出7个候选SNP位点,结果显示,最优单位点模型为rs10811661位点,SNP-SNP联合作用与GDM发病存在密切关联,阐明GDM的发生与CDKN2A/CDKN2B基因rs10811661位点多态性有关。余水泉等^[22]研究指出,GDM、CDKN2A/CDKN2B、乙型肝炎之间存在相关性。由此可见,CDKN2A/CDKN2B基因与GDM的发生有着密切联系,其机制可能与该基因发生变异后改变表达有关。

1.10 电压门控通道亚家族QI(KCNQ1)基因

KCNQ1基因位于11号染色体p15.5区,对调节胰岛素分泌具有一定的作用,但具体机制尚不清楚。郭孟竹等^[23]对KCNQ1基因多态性与GDM发病风险的关系进行探讨,采用logistic回归分析模型分析SNP与GDM发病风险,结果显示,KCNQ1基因位点多态性(rs163171、rs4930000、rs2074196、rs72847583、rs2237888)均与GDM发生风险相关。由此可见,KCNQ1基因与GDM发生具有一定的关联。

1.11 细胞周期素依赖性激酶5调节亚基相关蛋白类似物(CDKAL1)基因

CDKAL1基因位于6号染色体p22.3,其编码蛋白质属甲硫基转移酶家族成员,与CDK5调节亚单位相关蛋白有同源性。CDK5在高糖毒性作用下导致胰岛β细胞变性,而CDKAL1基因是CDK5抑制因子,发生变异可增加GDM的发病风险。研究结果显示,CDKAL1基因可能是GDM的易感基因,CDKAL1蛋白作为tRNA修饰酶影响蛋白质翻译进而削弱胰岛β

细胞功能,增加GDM的发病风险,因而推断GDM的发生与CDKAL1基因发生变异存在相关性^[24]。

综上所述,妊娠期糖尿病易感基因主要通过影响胰岛细胞分泌胰岛素、胰岛素作用敏感性等关键环节参与发病。如SLC30A8、CAPN10、GCKR等基因调控胰岛素合成分泌;TCF7L2、PTPRD等基因调节胰岛素对靶细胞的作用;FTO等基因调控脂肪组织分化。但目前没有证据证明,这些基因的多态性对疾病的发生具有独立、主要的作用。这些易感基因可能是其中的致病因素之一,也可能是众多微效基因的综合效应,存在地区差异性、种族差异性和个体差异性^[25-26],且它们之间可能存在相互协同、相互调控作用。如这些易感基因表达或调控的产物处于胰岛素作用信号通路的上、中、下游,共同调控胰岛素抵抗或分泌。

2 小结与展望

GDM的病因是多源性的,由遗传、环境等多种因素共同引起。遗传易感性、炎症因子、代谢紊乱、氧化应激等影响着疾病的发生、发展。其中遗传基因是影响GDM发病的重要因素,以基因多态性(尤其是SNP多态性)为切入点探讨易感基因在GDM发病中的作用和机制具有重要意义。因传统高危因素(种族、地域、年龄、肥胖及不良妊娠结局等)的评估对疾病的预测价值不高,导致许多GDM妇女没有及时筛查及诊断,错失干预与治疗的时机。因此,以易感基因多态性为分子生物标志物(单个或多个联合)进行早期筛查和诊断GDM具有重要的应用价值,有关基因多态性与GDM的早期诊断成为当前研究的热点^[27-28]。针对GDM易感基因进行药物干预、RNA干扰、基因操作等处理能显著预防或者减少2型糖尿病的发生^[29-30]。

参考文献:

- [1]刘丽,刘素新,刘翠莲,等.维生素D及其代谢相关基因与妊娠期糖尿病关系的研究[J].实用妇产科杂志,2022,38(4):296-300.
- [2]杨飞飞,韩天碧,杜文琼,等.肥胖相关基因多态性与妊娠期糖尿病发病风险的关系[J].中华流行病学杂志,2020,41(7):1097-1102.
- [3]MEYRUEIX L P, GHARAIBEH R, XUE J, et al. Gestational diabetes mellitus placentas exhibit epimutations at placental development genes[J]. Epigenetics, 2022, 17(13): 2157-2177.
- [4]廖建华,李婉婷,梁真娇.妊娠期糖尿病患者胎盘中不同亚型11β-羟类固醇脱氢酶基因的表达水平及其临床意义[J].广西医学,2019,41(16):2026-2030,2034.
- [5]ZUBKOVA N, BURUMKULOVA F, PILECHANOVA M, et

- al. High frequency of pathogenic and rare sequence variants in diabetes-related genes among Russian patients with diabetes in pregnancy[J]. *Acta Diabetol*, 2019, 56(4): 413-420.
- [6] ZENG Q, TAN B, HAN F, et al. Association of solute carrier family 30A8 zinc transporter gene variations with gestational diabetes mellitus risk in a Chinese population[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1159714.
- [7] 李莹, 张书巧, 周霞, 等. SLC30A8 基因位点 rs11558471 A/G 多态性与妊娠期糖尿病的相关性研究[J]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2019, 6(30): 18-20.
- [8] 徐婷, 潘佰灵, 丁萍英. KCNQ1 及 SLC30A8 基因多态性与 2 型糖尿病患者相关性研究[J]. *中国现代医生*, 2018, 56(9): 1-4.
- [9] USTIANOWSKI P, MALINOWSKI D, KOPYTKO P, et al. ADCY5, CAPN10 and JAZF1 gene polymorphisms and placental expression in women with gestational diabetes[J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(8): 806.
- [10] CASTRO-MARTINEZ A G, SANCHÉZ-CORONA J, VÁZQUEZ-VARGAS A P, et al. Association analysis of calpain 10 gene variants/haplotypes with gestational diabetes mellitus among Mexican women[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2018, 64(3): 81-86.
- [11] LIU J, SONG G, ZHAO G, et al. Lack of association between IGF2BP2 rs4402960 polymorphism and gestational diabetes mellitus: A case-control study, meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(7): BSR20200990.
- [12] 郭绮菱, 王瑞, 李伟玲, 等. MTNR1B rs10830962 和 CDKAL1 rs7754840 基因多态性与妊娠期糖尿病发病的关系[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(18): 2848-2852.
- [13] 俞宁娟, 陈南刚, 程媛. TCF7L2 基因多态性与糖尿病患者微血管病变及终末期肾病发生的关系[J]. *中国卫生检验杂志*, 2020, 30(2): 192-194.
- [14] 陈郁钢, 杨凤英, 贾彤, 等. MTHFR 和 TCF7L2 基因多态性与妊娠期糖尿病易感性的相关性[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(20): 4728-4730.
- [15] 陈高琴, 张燕, 何广营, 等. TCF7L2 基因位点 rs7903146T/C 单核苷酸多态性与妊娠期糖尿病孕妇遗传易感性之间的相关性[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2019, 27(3): 263-265.
- [16] 元沙沙, 马燕, 吴南楠, 等. 妊娠期血糖异常者葡萄糖激酶基因突变筛查[J]. *首都医科大学学报*, 2020, 41(1): 45-49.
- [17] 王珊, 张燕, 梁卉, 等. IGF2BP2、PTPRD 基因多态性与妊娠期糖尿病的相关性研究[J]. *妇产与遗传(电子版)*, 2017, 7(2): 32-38.
- [18] KANG Y, HUANG H, LI H, et al. Functional genetic variants in the 3' UTR of PTPRD associated with the risk of gestational diabetes mellitus[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(6): 562.
- [19] 肖玲, 舒俊俊, 龚丹. FTO 基因 rs9939609 单核苷酸多态性与妊娠期糖尿病发病风险的相关性研究[J]. *中国现代医生*, 2020, 58(20): 10-13.
- [20] 杨飞飞, 韩天碧, 杜文琼, 等. 肥胖相关基因多态性与妊娠期糖尿病发病风险的关系[J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(7): 1097-1102.
- [21] 刘念, 于祥远, 秦林原, 等. CDKN2A/2B 基因单核苷酸多态性与妊娠期糖尿病的相关性[J]. *广西医学*, 2019, 41(13): 1673-1677.
- [22] 余水泉. CDKN2A 单核苷酸基因多态性与妊娠糖尿病伴 HBV 感染的临床相关研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(8): 1013-1015.
- [23] 郭孟竹, 杨飞飞, 韩天碧, 等. KCNQ1 基因单核苷酸多态性与妊娠期糖尿病的相关性[J]. *中华疾病控制杂志*, 2022, 26(3): 302-308, 372.
- [24] WANG K, CHEN Q, FENG Y, et al. Single nucleotide polymorphisms in CDKAL1 gene are associated with risk of gestational diabetes mellitus in Chinese population[J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 3618103.
- [25] CHEN M, YAN J, HAN Q, et al. Identification of hub-methylated differentially expressed genes in patients with gestational diabetes mellitus by multi-omic WGCNA basing epigenome-wide and transcriptome-wide profiling[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 21(5-6): 3173-3184.
- [26] 王艳艳, 张静文, 蔡娅琼. 血管内皮生长因子表达及基因多态性与妊娠期糖尿病风险的相关性[J]. *河北医学*, 2020, 26(5): 868-872.
- [27] 王玲玲, 郭志国, 陶晓明, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性及甲状腺功能与妊娠期糖尿病的相关性[J]. *中国实验诊断学*, 2021, 25(6): 825-829.
- [28] DICEGLIE C, ANELLI GM, MARTELLI C, et al. Placental antioxidant defenses and autophagy-related genes in maternal obesity and gestational diabetes mellitus[J]. *Nutrients*, 2021, 13(4): 1303.
- [29] 尹影, 李蕊, 李晓黎, 等. 抗糖尿病药物基因组学的研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(24): 2607-2611.
- [30] CHAUDHARY R, GUPTA S, CHAUHAN S. Protein uncoupling as an innovative practice in diabetes mellitus treatment: A metabolic disorder[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2022. doi: 10. 2174/1871530322666220902143401. Online ahead of print.