

维吾尔族早发糖尿病家系中 *MODY1-6* 基因缺陷的分子筛查

帕它木·莫合买提¹, 热比亚·努力¹, 伊力哈木江·伊马木², 艾尔肯·塔西铁木尔¹

1. 新疆医科大学公共卫生学院劳动卫生与环境卫生学教研室, 乌鲁木齐 830011

2. 新疆医科大学第一附属医院内分泌科, 乌鲁木齐 830054

摘要 探讨 *MODY1-6* (*HNF4α*, *GCK*, *HNF1α*, *IPF1*, *HNF1β*, *NEUROD1*) 基因是否为一个疑为 *MODY* 的维吾尔族早发糖尿病家系的主要致病基因。研究收集新疆喀什地区维吾尔族 4 代健在的 *MODY* 家系一个, 抽提两个家系成员的基因组 DNA, PCR 扩增 *HNF4α*, *GCK*, *HNF1α*, *IPF1*, *HNF1β*, *NEUROD1* 基因的所有外显子和外显子与内含子拼接区, 将 PCR 产物纯化直接双向测序。结果表明, 未发现 *MODY1-6* 基因致病突变, 但发现了 17 种多态性变异。*HNF1α* 基因的同义突变 *Gln497Gln* 和 *NEUROD1* 基因的 *c.164G>A* 国内外未见报道, 其他都是已报道的 *MODY* 基因常见多态性。由此得出, *MODY1-6* 基因的变异不是该维吾尔族 *MODY* 家系的主要致病基因。*MODY* 基因突变存在种族异质性, 为进一步研究维吾尔族 *MODY* 家系分子基础提供了重要的依据。所筛查到 *MODY* 基因多态性可能增加了家系内成员糖尿病的易感性, 具体机制有待进一步研究。

关键词 青少年发病的成人型糖尿病 (*MODY*); 维吾尔族 *MODY* 家系; 基因测序; 基因多态性

中图分类号 R587.1

文献标识码 A

doi 10.3981/j.issn.100-7857.2011.15.001

Molecular Sequencing of *MODY1-6* Genes in Uighur Early-onset Diabetes Pedigree

MOHEMAITI Patamu¹, NULI Rebiya¹, YIMAMU Yilihamjiang², TAXITIEMUER Aierken¹

1. Occupational and Environmental Health Department, School of Public Health, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

2. Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

Abstract Maturity-Onset Diabetes of the Young (*MODY*) is a monogenic form of diabetes mellitus characterized by autosomal dominant inheritance, early age of onset, and pancreatic beta cell dysfunction. Six *MODY* genes represent an excellent candidate gene set for identification genetic variation in the *MODY* family. There is no prior study on the molecular genetics of early-onset type II diabetes in Xinjiang Uighur Autonomous Region and also there is no report on mutations in *MODY* genes in Uighur ethnic population. The screening for mutations and polymorphism in six known *MODY* genes (*HNF4α*, *GCK*, *HNF1α*, *IPF1*, *HNF1β*, and *NEUROD1*) in a Uighur family with clinically diagnosed with *MODY* are studied. One Uighur *MODY* family from Kashgar City of Xinjiang was involved in this research with its informed consents. Proband and his father were screened for mutations and polymorphism in exon and exon-intron boundaries of six known *MODY* genes by PCR method followed by direct DNA sequencing. All sequences were analyzed and compared with the reference sequence from NCBI with the Lasergene software (DNASTAR). Seventeen sequence variations are identified and none of them are classified as the pathogenic mutation. Sequence variants of *HNF1α* gene are relatively more common. *HNF1α* Exon7 *p.Gln497Gln*, and *NEUROD1* Exon1 *c.164G>A* are novel variations. Others are all previously described common polymorphisms. No pathogenic mutations or polymorphisms found in *GCK*. In summary, it is the first report in which six known *MODY* genes are screened for mutations in Uighur ethnic group. Mutations in *MODY1-6* genes might not be the cause of this *MODY* family. The negative results in *MODY* genes

收稿日期: 2011-02-28; 修回日期: 2011-04-26

基金项目: 国家自然科学基金项目 (30860114); 新疆维吾尔自治区科技厅新疆地方病与分子生物学重点实验室开放课题 (XJDX0208-2006-06)

作者简介: 帕它木·莫合买提, 教授, 研究方向为环境与健康, 电子信箱: patam0616@yahoo.com.cn; 伊力哈木江·伊马木 (通信作者), 主任医师, 研究方向为维吾尔族早发糖尿病, 电子信箱: ilhamprof@hotmail.com

are provided a further support for the high heterogeneity of this disease. This is the first step for the researches on the *MODY* genes in Uighur *MODY* family. The variations which are identified in the study might indicate a relatively high susceptibility to *MODY* or Type II DM for the Uighur population.

Keywords *MODY*; Uighur *MODY* pedigree; gene sequencing; gene polymorphism

0 引言

青少年发病的成人型糖尿病 (Maturity-Onset Diabetes of the Young, *MODY*) 是一种常染色体显性遗传的单基因疾病, 以往认为是 2 型糖尿病的一种亚型, 现在将它归为特殊类型糖尿病^[1]。 *MODY* 是高度异质性疾病, 尽管具有低流行特点, 但遗传、代谢和临床特点都具有异质性^[2]。

随着基因组扫描、遗传连锁分析、候选基因克隆及测序等技术的发展, 已发现 9 个比较明确的与 *MODY* 发病相关的基因, 它们分别是: 肝细胞核因子 4 α (Hepatic Nuclear Factor 4 α , *HNF4* α) 基因, 葡萄糖激酶 (Glucokinase, *GCK*) 基因, 肝细胞核因子 1 α (Hepatic Nuclear Factor 1 α , *HNF1* α) 基因, 胰岛素启动子因子 1 (Insulin Promote Factor 1, *IPF1*) 基因, 肝细胞核因子 1 β (Hepatic Nuclear Factor 1 β , *HNF1* β) 基因以及后来报道的神经源性分化因子 1 (Neurogenic Differentiation Factor 1, *NEUROD1*) 基因^[3], *KLF11* 基因^[4], *CEL* 基因 (Carboxyl-Ester Lipase gene)^[5], *PAX4* 基因^[6], 这些基因无论对人类胚胎期器官的发育及细胞分化, 还是对成年期与糖代谢有关的基因表达均起着重要的作用。由上述基因突变产生的不同 *MODY* 亚型都有着各自不同的临床表型及遗传特征。

糖尿病属新疆维吾尔族特高发疾病, 其发病机制不明, 关于 *MODY* 遗传易感性的研究, 目前文献报道也相对较少。以突变为基础的遗传学检查能精确地预测在未来受累的一级亲属中的 *MODY* 发生的可能性。*MODY* 易感基因的分子遗传学检测在 *MODY* 的分类以及在这些家系中预测风险、明确诊断和治疗方案中起很重要的作用。然而, 对所有的个体进行基因筛查是不切实际的。因此, 先确定 *MODY* 的临床标准有助于确定可能携带突变的患者。根据 *MODY* 临床标准确定家系内先证者, 对先证者的 *MODY* 基因进行分子缺陷筛查研究, 进一步确定家系内的突变基因位点成为确定 *MODY* 分子基础和亚型的基本路线。本研究首先以 2 个疑为 *MODY* 的早发糖尿病家系先证者作为研究对象, 对其临床资料进行综合分析, 进行 DNA 直接测序, 初步筛查该家系中有无 *MODY1-6* 基因的缺陷。

1 对象与方法

1.1 研究对象

对病房和门诊就诊的可疑患者询问其病史和家族史, 发现符合 *MODY* 诊断标准的喀什地区 1 个 4 代健在维吾尔族早发糖尿病家系, 其先证者初诊 2 型糖尿病 (Type 2 diabetes, T2DM) 的年龄 <25 岁, 起病及病程中无自发酮症倾向, 且家系中糖尿病患者累及 3 代以上的家族成员, 家系中有 2 个以上

患者 25 岁前发病 (图 1)。其中, III-3 为先证者, 男, 34 岁, 23 岁时诊断为糖尿病。初诊时空腹血糖 (FPG) 为 8.93mmol/L, 餐后 2h 血糖为 10.70mmol/L, 糖化血红蛋白为 7.14%, 身体质量指数 (简称体质指数又称体重指数, Body Mass Index, BMI) 为 22kg/m², 血压正常, 血脂 CHOL、HDL-C 水平下降, 尿糖阳性, 早期用饮食治疗加药物控制血糖, 现在使用胰岛素治疗; II-1 为先证者的父亲, 57 岁, 其 39 岁时被诊断为糖尿病。FPG 为 11.81mmol/L, 餐后 2h 血糖为 16.76mmol/L, 血压正常, 血脂正常, 目前采取饮食治疗控制血糖。

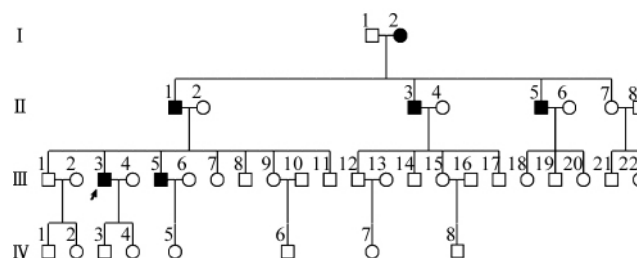


图 1 *MODY* 家系谱图

Fig. 1 Pedigree of the *MODY* family

注: 箭头表示先证者, 方框为男性, 圆圈为女性, 空心框表示没有临床表现, 实心黑框为 *MODY* 糖尿病。

Notes: An arrow identifies the proband. Squares denote male family members, and circles denote female family members. Solid symbols represent subjects with *MODY*, hollow symbols represent non-diabetic individuals.

1.2 实验方法

1.2.1 基因组 DNA 的提取

取全血 3mL, 根据血液基因组 DNA 提取试剂盒的说明 (TIAN amp Blood DNA Kit) Protocol 进行。用紫外分光光度计测定 DNA 浓度。提取的 DNA 置于 -70℃ 保存。

1.2.2 引物设计与 PCR 扩增

选用国内外文献^[7-9]报道的引物, 用 NCBI Primer BLAST 软件进行引物特异性评估。在 <http://ngl.man.ac.uk/> 上进行诊断性的引物序列 SNP 检查, 进一步证实引物结合片段是否正确。以 DNA 为模板, 进行 *HNF4* α , *GCK*, *HNF1* α , *IPF1*, *HNF1* β , *NEUROD1* 基因所有外显子和外显子与内含子拼接区的目的条带的 PCR 扩增 (引物序列见表 1)。

PCR 反应条件: 预变性 95℃, 5min, 变性 95℃, 30s, 52—67℃ 退火 30s, 72℃ 延伸 45s, 共 35 个循环, 末次延伸 72℃, 10min, 4℃ 保存。PCR 反应体系: 模板 50—100ng, 引物

表 1 *HNF4α*, *GCK*, *HNF1α*, *IPF1*, *HNF1β* 和 *NEUROD1* 基因扩增及测序引物

Table 1 Sequences of primers for amplification and sequencing of *HNF4α*, *GCK*, *HNF1α*, *IPF1*, *HNF1β*, and *NEUROD1*

基因外显子	上游 (5′-3′)	下游 (5′-3′)	产物大小/bp	退火温度/℃
<i>HNF4α</i>				
1a	GGGCACTGGGAGGAGGCAGT	GCCTGTAGGACCAACCTACC	340	63
1b	TCTGGTGTGCACGACTGCAC	CTGGAGCTGCAGCCTCATAC	357	60
1c	CACAGGTGTTGCCAAGTGAAGC	CACCGAGAAATGCGGTTATGTC	325	63
2	AAGGCTCCCTTAGATGCCTG	CCACTCAGGGAGAAGACAGACCT	321	63
3	CCTAGTTCTGTCTAAGAGG	GTCATAAAGTGTGGCTACAG	253	58
4	CCACCCCTACTCCATCCCTGT	CCCTCCCGTCAGCTGCTCCA	271	66
5	GTGCAGGGGACAGAGACTGC	AATCAAGCCAGTCCACGGCTAT	322	63
6	GCCCAGCGTCACTGAGTTGGCTA	TTGCCCTGGGTGAGTGCCATG	234	66
7	GCACCAGCTATCTTGCCAAC	AGGAGAAGTCTGGCAGAGCG	315	60
8	GGGACATCTGGTCTTGA CTCC	TCACTGTGTGAGGCCCTGTCTCC	384	66
9	TGGTTGATTGGCCACGCCTG	ATCCTGGTTCTACCTTCTAG	341	58
10	CATTTACTCCACAAAGGCT	GACCACGTGATCACCAGGTG	277	58
<i>GCK</i>				
1a	AACCCCAAACCAGCCCGAGG	TGCATAAAATCAGATTCTGAGGCTCA	290	62
1b	TGCTCTCCCACTGCAAAGTC	CCTCAGCAGGCAGGAGCATC	151	62
1c	AAGGGAGGTGGGAGGGGCTG	CCATGTCCAGGCCAGTGGCC	253	67
2	TGCAGATGCCCTGGTGACAGC	CACAGCTGCTTCTGGATGAG	290	63
3	GTAATATCCGGCTCAGTCACC	TGGTAGACAGGTGGCACCTC	339	60
4	CCCCATGCCAGATGGTCACC	CTCCCTCATCTGCCTTCTG	196	62
5	GCAGCCACGAGGCCTATCTC	GAGAAAGGCAGGCAGTGCTG	195	62
6	CCAGCACTGCAGCTTCTGTG	GAGCCTCAGCAGTCTGGAAG	176	62
7	GTGCAGCTCTCGCTGACAG	CATCTGCCGCTGCACCAGAG	285	66
8	TGCCTGCTGATGTAATGGAC	GTCGCCCTGAGACCAAGTC	269	52
9	ACTGTCTGGAGCGACACTCAG	CTTGGAGCTTGGGAACCGCA	367	61
10	GTGGAGGATGAGGTGGGAGG	GACCGTGTGGGAGCACTTC	277	64
<i>HNF1α</i>				
1	GGCAGGCAAACGCAACCCACG	GAAGGGGGGCTCGTTAGGAGC	483	64
2	CATGCACAGTCCCCACCTCA	CTTCCAGCCCCACCTATGAG	390	64
3	GGGCAAGGTCAGGGGAATGGA	CAGCCCAGACCAAACAGCAC	304	64
4	CAGAACCTCCCTTCATGCC	GGTACTGTCTGCTACTGGGAC	397	64
5	GGCAGACAGGCAGCTGGCCTA	GCCTCCCTAGGGACTGCTCCA	346	64
6	TGGAGCAGTCCCTAGGAGGC	GTTGCCCATGATCCAC	322	64
7	GCTCTTGGGAGGGGTGGGAT	CCCCTGCATCCATTGACAGCC	321	64
8	GAGGCCTGGGACTAGGCTGT	CTCTGTACAGGCCAAGGGAG	229	64
9	CAGAGCCCCTCACCCACAT	CGGACAGCAACAGAAGGGGTG	280	64
10	GTACCCCTAGGGACAGGCAGG	ACCCCCAAGCAGGCAGTACA	248	64
<i>IPF1</i>				
1	GCCACACAGTGCCAAATCCC	GAGAACC GGAAAGGAGAAAGGG	532	60
2	GCGCTGAAATGGGATGCTG	TCCTCGGCGAGTGTTGAAG	644	64
<i>HNF1β</i>				
1	GGGTGGAGGGGTTCTGGAT	CGGGCGCAGTGTCACTCAGG	528	62
2	CTCCCACTAGTACCCTAAC	GAGAGGGCAAAGGTCACTTCA	291	58
3	AGTGAAGGCTACAGACCTATC	TTCTTGGGTCTGTACTTGC	365	60
4	TGTGTTTTTGGCCAAGCACCA	AACCAGATAAGATCCGTGGC	381	59
5	TGCCGAGTCATTGTCCAGG	CCTCTTATCTTATCAGCTCCAG	276	60
6	CTGCTCTTTGTGCTCCAAGTCC	GAGTTTGAAGGAGACCTACAG	288	58
7	ATCCACCTCTCCTTATCCAG	ACTTCCGAGAAAGTTTCAAGACC	341	60
8	TTTGCCTGTGATTGCACTTG	GCCGAGTCCATGCTTGCCAC	257	60
9	CTTTGCTGGTTGAGTTGGGC	TTCCATGACAGCTGCCACAG	208	59
<i>NEUROD1</i>				
1	GGAGAACGGGGAGCGCACAGCC	CGCACACATACAGAATATGTAGGT	310	60
2	TTGCCTCTCCCTTGTGAATGTA	GCACAGTGGGTTTCGTTCCCGG	1150	60

3 讨论

糖尿病有明显的家族聚集性,糖尿病家系成员是糖尿病的高危人群,也是研究糖尿病发病机制的常用模式^[9]。对 MODY 的更深一步研究可以提供机体对胰岛素分泌及调节的影响依据,并为 2 型糖尿病的发病机制提供进一步依据。本研究选择新疆喀什地区 4 代健在的维吾尔族 MODY 家系,保持人群相对“同质性”,减少混杂因素,同时维吾尔族有家族群居的传统,因此能减少环境因素的影响。筛查基因突变的方法很多,本研究采用了目前应用最广泛,最敏感的 DNA 直接测序法。至今,已经报道有 800 多种突变与 MODY 相关联,大多是家系内的突变,*HNF1α* 的突变最常见,*HNF1α* Exon4 Pro291fs 是热点突变位点^[3]。

6 个 MODY 基因已成为在 MODY 家系中检测基因变异的最好的后选基因,它们相互影响并对蛋白质表达起着重要调控作用^[10]。本研究对维吾尔族 MODY 家系两个成员的 6 个 MODY 基因所有外显子和外显子与内含子的拼接区进行 DNA 直接测序,没有发现热点突变或其他的致病突变位点,而发现了 17 种常见多态性。这些多态性大多数与国内外文献^[11-12]报道一致,其中 *HNF1α* 基因 7 号外显子甘氨酸的同义突变 *p.Gln497Gln*,*NEUROD1* 基因的 1 号外显子 *c.164G>A* 国内外未见文献报道。研究中也发现了 MODY 基因内含子变异。大量研究显示,内含子除了组合外显子以外,还对基因的转录有调控作用。很多遗传性疾病的突变位点位于内含子与外显子的拼接区,导致内含子未被剪接或者外显子的缺失,有些内含子中的变异也可能与疾病有关^[13]。本研究中,发现的内含子的变异是否对该家系发生糖尿病起作用,还需要进一步研究。

MODY 的各种亚型是以少年期发病,常染色体显性遗传, β 细胞功能紊乱为特征的单基因型糖尿病。尽管各种 MODY 基因的突变发生频率在各种种族之间有所差异,但在英国、德国和日本 *HNF1α*/MODY3 基因的突变是引起 MODY 的主要病因。然而,在法国 MODY2 占 MODY 家系的 52%,西班牙为 25%,日本为 1%,中国为 3%^[14]。在同一国家,MODY 各种亚型的发病率根据先证者诊断标准,采用的筛查技术也有所变化。

本研究中 *HNF1α* 基因的多态性比较多,MODY3 是由 *HNF1α* 突变引起的,是 MODY 中最常见的一种亚型。本研究发现了 9 个已报道的 *HNF1α* 多态性,其中 4 个在编码区,包括 *Leu17Leu*,*Ile27Leu*,*Asn487Ser*,*Leu459Leu*,5 个在非编码区,即 *IVS1-42G>A*,*IVS2-23C>T*,*IVS7+7A>G*,*IVS9-24G>T*,*IVS5-42G>T*。近年来,MODY 基因的单核苷酸多态性在导致普通 2 型糖尿病遗传易感性增加的现象逐渐被重视。*HNF1α* 的多态性位点 G319S 的纯合子和杂合子跟 2 型糖尿病的关联强度比值分别为 4.00 和 1.97,与表现型和诊断年龄成正相关^[15]。同样,G574S 多态性位点也在非洲糖尿病人群中较多见^[16]。*Leu17Leu*,*Ile27Leu*,*Asn487Ser*,*Leu459Leu* 多态

性位点已在印度^[17]、墨西哥^[18]、泰国^[19]、欧洲高加索人群^[20-21]、中国汉族人群^[22-23]中也有所报道。Urhammer 等^[24]研究 245 例 2 型糖尿病患者和 240 例对照组的胰岛素分泌功能,结果显示 MODY3 基因的 *Ile27Leu* 和 *Asn487Ser* 多态性与胰岛素分泌没有相关性,但发现多态性位点 *Ala98Val* 与口服葡萄糖负荷后的胰岛素水平下降相关。Holmkvist 等^[25]研究了 *HNF1α* 的单核苷酸多态性位点 *Ile27Leu*,*Ala98Val*,*Asn487Ser* 在体内对转录活动的作用及其在体外与 2 型糖尿病和胰岛素分泌之间的关联性,发现携带 *Ile27Leu* 和 *Ala98Val* 的 *HNF1α* 基因在 HeLa 和 INS-1 细胞系中能减少目的转录区域的葡萄糖转录子 2 和白蛋白的转录活动。在体内,这些多态性与口服葡萄糖后胰岛素分泌减少相互关联,随后的病例对照研究显示,*Ile27Leu* 跟 2 型糖尿病关联 ($OR=1.5$),尤其是在年老和肥胖人群中关联性更强 ($OR=2.3$)。另一项研究显示,携带 *HNF1α* 基因多态性 (*Ile27Leu*,*Ala98Val*,*Asn487Ser*) 患者的诊断年龄比携带 *HNF1α* 基因突变的患者诊断年龄要低,并最后提出携带 *HNF1α* 基因多态性患者归类到 MODY3 里是错误的,这些可能是自身抗体阴性的 1 型糖尿病或者 2 型糖尿病或者是 MODY 的其他亚型^[26]。

HNF1α 由 3 个功能区构成:二聚体区、DNA 结合区和转录活化区。DNA 结合区发生突变的频率高于二聚体区和转录活化区。本研究中发现的 9 个 *HNF1α* 多态性里面的 6 个位于转录活化区域(图 2)。其中有些氨基酸的变异可能通过单倍型缺陷或优势抵消机制造成有功能的转录因子数量的改变,进一步形成无功能的二聚体,影响 *HNF1α* 功能。

本研究中发现的这些多态性位点可能参与了这两个家系成员糖尿病的发生过程,但具体机制和分子病理学意义有待进一步研究。今后可以在维吾尔族糖尿病人群中或者在发现的 MODY 家系中进行 *HNF1α* 的 SNPs(*Leu17Leu*,*Ile27Leu*,*Asn487Ser*,*Leu459Leu*) 的与糖尿病的相关性研究中,观察其对表现型的影响,进一步说明 *HNF1α* 的多态性位点对维吾尔族糖尿病遗传易感性的影响。

本研究中的先证者 III-3 具有很明显的糖尿病家族史,三代常染色体显性遗传。23 岁诊断为糖尿病,诊断时有轻微的空腹血糖升高,但是口服葡萄糖耐量试验 2h 血糖值达糖尿病水平,没有出现肥胖和酮症酸中毒,自身抗体阴性,诊断时就出现了糖尿。开始治疗时,患者对磺脲类降糖药的降糖作用非常敏感。随后几年,葡萄糖耐量恶化,使用胰岛素治疗,但胰岛素用量相对较低,血糖控制良好,停用胰岛素也不会发生酮症酸中毒。但患者已经发生视网膜病变和神经病变等微血管并发症。这些临床特点与 MODY3 的临床表型相符,并已根据临床表型把该家系初步诊断为 MODY 家系^[27]。先证者 III-3 的诊断年龄较高,这可能与被发现的多态性在 *HNF1α* 的功能区域上的位置有关。有研究显示,*HNF1α* 转录活化区上的错义突变与较高的诊断年龄相关,二聚体区和 DNA 结合区上的错义突变与较低的诊断年龄相关^[28]。通过本

次基因缺陷的筛查,没有发现 *MODY3* 基因突变位点,可以排除 *MODY3* 的可能,这可能是与 *MODY3* 临床特点比较相近的 *MODYX*。

相比 *HNF4α* 和 *HNF1α* 基因的变异, *GCK*, *IPF1*, *HNF1β*, *NEUROD1* 基因变异都比较少见。最近研究显示,在芬兰、瑞典、加拿大、中国人群中, *HNF1β* 基因的多态性会提高 2 型糖尿病的易感性^[29]。本研究中检测到的 *HNF1β* *IVS8-22C>T* 多态性位点对该家系 2 型糖尿病发生的影响有待进一步研究。

NEUROD1 基因的突变引起 *MODY6*, 该基因由两个外显子组成。外显子 1 不被翻译,故很多研究中只测序外显子 2。本研究中对外显子 1 和外显子 2 都进行测序,发现了外显子 1 的一个多态性位点,此位点的变异可能像内含子或者调控区域的变化一样对编码区产生影响。

由于本研究样本量较少,并仅局限于家系部分成员和先证者,故目前无法判定是否存在共分离现象的致病突变,因此这些多态性是否具有临床意义,或者仅仅是基因多态性还需要进一步研究。在进一步研究中,应增加样品含量,提高维吾尔族 *MODY* 基因筛查研究的准确性。因为单独用基因测序来了解疾病是不够的,还需进一步功能性检测^[30],本研究结果为此奠定了基础,并为在维吾尔族 2 型糖尿病家系内研究遗传易感性提供了重要的依据。

4 结论

本研究收集的维吾尔族早发糖尿病家系中存在 *MODY* 基因的多种常见多态性,但并没有筛查到 6 个基因的致病突变。*HNF4α*, *GCK*, *HNF1α*, *IPF1*, *HNF1β*, *NEUROD1* 基因的突变很可能不是该维吾尔族早发糖尿病家系的主要致病基因,这可能是由于种族异质性引起。

随着分子生物学检测技术的发展,对 *MODY* 患者进行实验室基因诊断逐渐成为了可能。检测 *MODY* 家系 *MODY* 基因的突变,有助于更好地了解 *MODY* 和 T2DM 的发病机制,进行早期筛查,发现家系中其他突变携带者,对于早期预防,优生优育,指导治疗有很重要的作用。

参考文献 (References)

- [1] Vaxillaire M, Froguel P. Monogenic diabetes in the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of type 2 diabetes [J]. *Endocr Rev*, 2008, 29(3): 254–264.
- [2] Jorge F M, Caroline K, Nadia M, et al. HNF1α mutations are present in half of clinically defined MODY patients in South-Brazilian individuals [J]. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2008, 52(8): 1326–1331.
- [3] Ohn N, Joyce Y W, Ivan N G, et al. Investigating maturity onset diabetes of the young [J]. *Clin Biochem Rev*, 2009, 30(2): 67–74.
- [4] Neve B, Fernandez-Zapico M E, Ashkenazi-Katalan V, et al. Role of transcription factor KLF11 and its diabetes-associated gene variants in pancreatic beta cell function [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(13): 4807–4812.
- [5] Raeder H, Johansson S, Holm P I, et al. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction [J]. *Nat Genet*, 2006, 38(1): 54–62.
- [6] Plengvidhya N, Kooptiwut S, Songtawe N, et al. PAX4 mutations in Thais with maturity onset diabetes of the young [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(7): 2821–2826.
- [7] 贾贺堂. 中国人早发 2 型糖尿病家系中 *MODY* 基因缺陷的分子筛查 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2005: 14–17.
- [8] Jia Hetang. Molecular scanning on *MODY* genes in Chinese early onset familial type 2 diabetes [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2005: 14–17.
- [9] Sage J V, Baumann M E, Salvesen H B, et al. Diagnostic screening of *NEUROD1* (*MODY6*) in subjects with *MODY* or gestational diabetes mellitus [J]. *Diabetic Medicine*, 2005, 22(8): 1012–1015.
- [10] Araujo Vilar D, Garcia Eatevez D A, Cabezas-Cerrato J. Insulin sensitivity, glucose effectiveness, and insulin secretion in nondiabetic offspring of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A cross-sectional study [J]. *Metabolism*, 1999, 48(8): 978–983.
- [11] Winckler W, Weedon M N, Graham R R, et al. Evaluation of common variants in the six known maturity-onset diabetes of the young (*MODY*) genes for association with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2007, 56(3): 685–693.
- [12] Plengvidhya N, Boonyasrisawat W, Chongjaroen N, et al. Mutations of maturity-onset diabetes of the young (*MODY*) genes in Thais with early-onset type 2 diabetes mellitus [J]. *Clin Endocrinol*, 2009, 70(6): 847–853.
- [13] Yang Z, Wu S H, Zheng T S, et al. Identification of four novel mutations in the *HNF-1A* gene in Chinese early-onset and/or multiplex diabetes pedigrees [J]. *Chin Med J*, 2006, 119(13): 1072–1078.
- [14] 王绍斌, 刘国仰. 有关内含子的功能研究新进展 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2000, 17(3): 211–212.
- [15] Wang Shaobin, Liu Guoyang. *Chin J Med Genet*, 2000, 17(3): 211–212.
- [16] Hwang J S, Shin C H, Yang S W, et al. Genetic and clinical characteristics of Korean maturity-onset diabetes of the young (*MODY*) patients [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2006, 74(1): 75–81.
- [17] Hegele R A, Cao H, Harris S B, et al. The hepatic nuclear factor-1α G319S variant is associated with early-onset type 2 diabetes in Canadian Oji-Cree [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84 (3): 1077–1082.
- [18] Mauvais-Jarvis F, Boudou P, Sobngwi E, et al. The polymorphism *Gly574Ser* in the transcription factor HNF-1α is not a marker of adult-onset ketosis-prone atypical diabetes in Afro-Caribbean patients [J]. *Diabetologia*, 2003, 46(5): 728–729.
- [19] Radha V, Ek J, Anuradha S, et al. Identification of novel variants in the hepatocyte nuclear factor-1α gene in South Indian patients with maturity onset diabetes of young [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94 (6): 1959–1965.
- [20] Domingue-López A, Miliar-García A, Segura-Kato Y X, et al. Mutations in *MODY* genes are not common cause of early-onset type 2 diabetes in Mexican families [J]. *JOP*, 2005, 6(3): 238–245.
- [21] Plengvidhya N, Boonyasrisawat W, Chongjaroen N, et al. Mutations of maturity-onset diabetes of the young (*MODY*) genes in Thais with early-onset type 2 diabetes mellitus [J]. *Clin Endocrinol*, 2009, 70(6): 847–853.
- [22] Bellanne-Chantelot C, Carette C, Riveline J P, et al. The type and the position of HNF1A mutation modulate age at diagnosis of diabetes in patients with maturity-onset diabetes of the young (*MODY3*) [J]. *Diabetes*, 2008, 57(2): 503–508.

- [21] Yamagata K, Oda N, Kaisaki P J, *et al.* Mutations in the hepatic nuclear factor-1 alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3) [J]. *Nature*, 1996, 384(6608): 455-458.
- [22] 严晋华, 沈云峰, 余秋琼, 等. 中国早发 2 型糖尿病家系 MODY1-5 基因测定[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2009, 30(4): 437-441.
Yan Jinhua, Shen Yunfeng, Yu Qiuqiong, *et al.* J *Sun Yat-Sen Univ: Medical Sciences*, 2009, 30(4): 437-441.
- [23] Ng M C, Cockburn B N, Lindner T H, *et al.* Molecular genetics of diabetes mellitus in Chinese subjects: Identification of mutations in glucokinase and hepatocyte nuclear factor-1 alpha genes in patients with early-onset type 2 diabetes mellitus/MODY [J]. *Diabet Med*, 1999, 16(11): 956-963.
- [24] Urhammer S A, Moller A M, Nyholm B, *et al.* The effect of two frequent amino acid variants of the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene on estimates of the pancreatic beta-cell function in Caucasian glucose-tolerant first-degree relatives of type 2 diabetic patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(11): 3992-3995.
- [25] Holmkvist J, Cervin C, Lyssenko V, *et al.* Common variants in HNF-1alpha and risk of type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2006, 49(12): 2882-2891.
- [26] Wendy L A, Angelika T, Klemens R, *et al.* Genetic and clinical characteristics of patients with *HNF1A* gene variations from the German-Austrian DPV database [J]. *Euro J Endocrinol*, 2011, 164(4): 513-520.
- [27] 安辛, 伊力哈木江·伊马木, 帕它木·莫合买提, 等. 维吾尔族 MODY 家系的脂代谢特点[J]. 中国糖尿病杂志, 2010, 18(6): 427-430.
An Xin, Yimamu Yilihamjiang, Mohemaiti Patamu, *et al.* *Chin J Diabetes*, 2010, 18(6): 427-430.
- [28] Bellanne-Chantelot C, Carette C, Riveline J P, *et al.* The type and the position of *HNF1A* mutation modulate age at diagnosis of diabetes in patients with maturity-onset diabetes of the young (MODY3) [J]. *Diabetes*, 2008, 57(2): 503-508.
- [29] Wang C, Hu C, Zhang R, *et al.* Common variants of hepatocyte nuclear factor 1 beta are associated with type 2 diabetes in Chinese population [J]. *Diabetes*, 2009, 58(2): 1023-1027.
- [30] 李娜. 基因测序能否拯救人类[J]. 科技导报, 2011, 29(4): 9.
Li Na. *Science and Technology Review*, 2011, 29(4): 9.

(责任编辑 吴晓丽)

·学术动态·

“第十二届全国铸造年会暨 2011 中国铸造活动周”征文



中国机械工程学会将于 2011 年 11 月 13—17 日在广州召开“第十二届全国铸造年会暨 2011 中国铸造活动周”。

征文范围: 涉及铸造领域的新理论、新观点、新技术、新材料、新工艺、新设备; 铸造行业发展综述; 节能环保技术与设备。

征文截止日期: 2011 年 7 月 30 日。

通信地址: 沈阳市铁西区云峰南街 17 号(100022)刘秀玲; 联系电话: 024-25851598; 传真: 024-25855793; 电子信箱: lxl@foundrynations.com。

会议网址: www.foundrynations.com/Files/Active/2011-1-20/news2011120134755.htm。

·科学共同体介绍·

中国技术经济研究会

中国技术经济研究会由时任国家科委副主任的于光远倡议, 于 1978 年 11 月 15 日正式成立。中国技术经济研究会是全国技术经济工作者自愿组成、依法登记的学术性、公益性社会团体, 是中国科学技术协会的组成部分。

中国技术经济研究会下设企业技术经济分会、农业技术经济分会、运输技术经济专业委

员会、化工技术经济专业委员会、煤炭技术经济专业委员会、林业技术经济专业委员会、标准化技术经济专业委员会、通信技术经济专业委员会、价值工程专业委员会、可行性研究与项目评价分会、技术管理专业委员会等 11 个分会、专业委员会。主办《技术经济》、《科学技术与工程》、《科技和产业》期刊。

中国技术经济研究会会员包括团体会员、个人会员, 目前个人会员有 7000 余名。第 1—4 届理事会理事长分别为于光远、吴明瑜、吴明瑜、罗冰生; 第 5 届理事会名誉理事长为于光远、吴明瑜, 理事长为孙晓郁, 常务副理事长为吴贵生, 秘书长为郑琦。

(责任编辑 陈广仁、朱崇开(实习生))