

TRB3 基因 +251A/G 多态性与糖耐量减低的关系

阮晔¹, 刘茶珍¹, 葛军², 孟健², 杨群娣¹, 施亮¹, 黎衍云¹, 李锐¹

摘要: [目的] 分析 *TRB3* 基因 +251A/G 多态性分布, 并探讨该多态性与糖耐量减低(IGT)及胰岛素抵抗的相关性。[方法] 在 112 例 IGT 者和 209 例对照者中, 采用 Taqman 探针方法对 *TRB3* 基因 +251A/G 位点进行基因分型; 同时进行问卷调查、体格检查及血糖、血脂、胰岛素等生化指标的检测, 并计算稳态模型法 β 细胞功能指数(HOMA-B)、早期相胰岛素分泌指数($\Delta I30/\Delta G30$)、稳态模型法胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、Cederholm 胰岛素敏感指数(ISIc)等评价胰岛素分泌及胰岛素敏感性。[结果] 在 IGT 组与对照组中, 性别、年龄差异无统计学意义; 两组临床指标比较: BMI、血糖(空腹及糖后 2 h)、糖化血红蛋白、游离脂肪酸、胰岛素(空腹及糖后 2 h)、 $\Delta I30/\Delta G30$ 、HOMA-IR、ISIc 等 10 项差异有统计学意义。*TRB3* 基因 +251A/G 位点存在多态性。AA、AG、GG 3 种基因型的频率分布在 IGT 组、对照组分别为 64.29%、64.11%、28.57%、32.54%、7.14%、3.35%, 其分布差异无统计学意义($\chi^2=0.006$, $P=0.938$)。两组不同基因型的临床指标比较: 在 IGT 组中, AG/GG 基因型者空腹胰岛素、HOMA-IR 高于 AA 基因型者($P<0.05$); 对照组 +251A/G 不同基因型者血糖、血脂、胰岛素、HOMA-B、HOMA-IR 等指标差异均无统计学意义。[结论] *TRB3* 基因 +251A/G 多态性与研究人群 IGT 的发生无关, 但可能与 IGT 者肝脏胰岛素抵抗存在相关性。

关键词: *TRB3* 基因; 多态性; 糖耐量减低; 胰岛素抵抗

Correlation of *TRB3* +251A/G Polymorphism with Impaired Glucose Tolerance RUAN Ye¹, LIU Chazhen¹, GE Jun², MENG Jian², YANG Qun-di¹, SHI Liang¹, LI Yan-yun¹, LI Rui¹ (1. Department of Chronic Non-Communicable Diseases and Injury Prevention and Control, Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China; 2. Department of Endocrinology, Shidong Hospital Yangpu District, Shanghai 200438, China). Address correspondence to LI Rui, E-mail: lirui@scdc.sh.cn • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: [Objective] To describe the polymorphism distribution of *TRB3* +251A/G, and to identify its correlation with impaired glucose tolerance (IGT) and insulin resistance. [Methods] A total of 112 IGT subjects and 209 control subjects were genotyped by Taqman probe method. Questionnaire survey, physical examination, and biochemical measurements of glucose, lipid, and insulin were conducted. Homeostasis model assessment for β -cell function index (HOMA-B), index of early phase insulin secretion ($\Delta I30/\Delta G30$), homeostasis model assessment for insulin resistance index (HOMA-IR), insulin sensitivity index by Cederholm (ISIc) were calculated to assess insulin release and insulin sensitivity. [Results] In comparison between the IGT and control groups, there was no statistical difference in gender or age, but differences were observed in 10 tested indicators, including body mass index, glucose (0 h and 2 h), hemoglobin A1c, free fatty acids, insulin (0 h and 2 h), $\Delta I30/\Delta G30$, HOMA-IR, and ISIc. The gene polymorphisms of *TRB3* +251A/G were identified. The frequencies of AA, AG, GG were 64.29%, 28.57%, and 7.14% genotypes in the IGT group versus 64.11%, 32.54%, and 3.35% in the control group respectively, and there was no significant difference ($\chi^2=0.006$, $P=0.938$). In comparison of clinical characteristics, the participants with IGT carrying AG/GG versus those carrying AA showed higher levels of insulin (0 h) and HOMA-IR ($P<0.05$); no significant difference was observed in glucose, lipid, insulin, HOMA-B, or HOMA-IR between AA and AG/GG genotypes in the controls. [Conclusion] *TRB3* +251A/G polymorphism is not associated with IGT in the studied population. However, it might be correlated with liver insulin resistance among IGT subjects.

Key Words: *TRB3* gene; polymorphism; impaired glucose tolerance; insulin resistance

DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2015.14613

[基金项目] 上海市卫生局局级课题(编号: 20114081)

[作者简介] 并列第一作者。阮晔(1977—), 女, 博士, 副主任医师; 研究方向: 慢性病防治; E-mail: ruanye@scdc.sh.cn。刘茶珍(1968—), 女, 博士, 主任医师; 研究方向: 慢性病分子流行病学; E-mail: liuchazhen@scdc.sh.cn

[通信作者] 李锐, E-mail: lirui@scdc.sh.cn

[作者单位] 1. 上海市疾病预防控制中心慢性非传染病与伤害防治所, 上海 200336; 2. 杨浦区市东医院内分泌科, 上海 200438

糖耐量减低(impaired glucose tolerance, IGT)是糖耐量正常和糖尿病之间的特殊代谢状态,是发展成糖尿病的过渡阶段。研究显示,在IGT阶段已出现胰岛素抵抗和高胰岛素血症,而且IGT是糖尿病、高血压病、心脑血管疾病的重要危险因素^[1-2]。*Tribbles*基因是Grosshans等^[3]于2000年在果蝇体内新发现的一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶样蛋白基因家族,是抑制有丝分裂、诱导细胞凋亡的核基因。*TRB3*是果蝇*Tribbles*基因的哺乳动物同源基因。研究发现*TRB3*基因第251位A/G(+251A/G)多态性与胰岛素抵抗、代谢综合征等的发生密切相关。由于基因多态性存在种族、地区的差异,本研究旨在以2型糖尿病高危人群IGT人群作为主要观察对象,了解上海市IGT者和对照者中*TRB3*+251A/G基因多态分布情况,并分析其与IGT、胰岛素抵抗的相关关系,以进一步探索糖尿病的发病机制。

1 对象与方法

1.1 研究对象

研究对象为上海市杨浦区市东医院收集的IGT者及对照者。对空腹末梢血糖 ≥ 5.6 mmol/L且 < 7.0 mmol/L者(既往无糖尿病及糖尿病前期病史,排除严重的急慢性疾病)进行口服葡萄糖耐量试验,根据世界卫生组织(WHO)1999年的诊断标准,口服葡萄糖耐量试验检查空腹血糖(FPG) < 7.0 mmol/L,服糖后2 h血糖(2 hPG) ≥ 7.8 mmol/L但 < 11.1 mmol/L的研究对象纳入IGT组;FPG < 6.1 mmol/L,2 hPG < 7.8 mmol/L者纳入对照组,两组在年龄、性别构成上匹配。本研究共纳入IGT组112人、对照组209人,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 内容与方法

1.2.1 问卷调查、体格检查和血液生化指标检测 问卷调查内容主要包括人口学信息、既往疾病史、家族史、吸烟、饮酒和体力活动等情况。为每个研究对象测量身高、体重、腰围、臀围和收缩压(SBP)、舒张压(DBP)等。并计算体质指数(BMI),BMI=体重(kg)/[身高(m)]²。问卷调查由经过统一严格培训的医务人员完成,调查表统一设计,体检使用的仪器、方法均一致。

血液生化指标检测:清晨抽取过夜空腹外周静脉血5 mL,检测FPG、空腹胰岛素(Ins0)、血脂和糖化血红蛋白(HbA1c)水平等,并服用75 g无水葡萄

糖粉进行口服葡萄糖耐量试验,测定糖后30 min、120 min血糖(30 minPG、2 hPG)及胰岛素(30 minIns、2 hIns)。采用葡萄糖氧化酶法测定血糖;采用酶法测定总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、游离脂肪酸(FFA);采用高压液相法测定HbA1c;采用放免法测定胰岛素。对血糖、血脂、胰岛素和HbA1c等检测前,均用质控品对检测仪器进行校准,检测时设置标准样品,并保证组内和组间变异系数控制在5%以内。

1.2.2 胰岛素分泌功能和胰岛素敏感性评价 采用稳态模型法 β 细胞功能指数(HOMA-B)、早期相胰岛素分泌指数($\Delta I30/\Delta G30$)分别评价基础状态及糖负荷后胰岛素分泌功能;采用稳态模型法胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、Cederholm胰岛素敏感指数(ISIc)分别评价肝脏和外周胰岛素敏感性^[4]。

1.2.3 *TRB3*基因多态性检测 采用Taqman探针法对*TRB3*基因+251A/G进行等位基因分型,使用ABI 7900荧光定量PCR仪(美国ABI公司)操作。以基因组DNA为模板,特异性扩增*TRB3*基因第2外显子上包含+251A/G这一SNP位点(rs2295490)的DNA序列,其探针编号:C_16190162_10,购自美国ABI公司。ABI 7900荧光定量PCR仪进行终点读板,使用仪器自带软件SDS2.2.1分析扩增结果。采用盲法对研究对象的基因进行分型判断,并随机抽取10%的样本进行复检。

1.3 统计学分析

采用EpiData 3.1软件建立数据库,对调查数据和实验检测数据进行双人双遍录入及一致性检验。统计分析采用SPSS 17.0软件完成。正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示;非正态分布数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,并经对数转换呈正态分布后进行统计分析。计量资料组间比较采用方差或协方差分析;计数资料组间比较采用卡方检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况及临床指标

本次研究纳入对象321人,其中IGT组、对照组各112人、209人。IGT组男性30人(26.79%),女性82人(73.21%);对照组男性51人(24.40%),女性158人(75.60%),其性别分布差异无统计学意义($\chi^2=0.220$, $P=0.639$)。IGT组、对照组年龄分别为(60.54 ± 3.74)、(60.06 ± 4.36)岁,差异无统计学意义

($F=1.052$, $P=0.306$)。

IGT组BMI、FPG、2hPG、HbA1c、FFA、Ins0、2hIns、HOMA-IR均高于对照组，而 $\Delta I30/\Delta G30$ 及ISIC均低于对照组($P<0.05$)(表1)。

表1 IGT组、对照组临床指标比较($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of clinical indicators between IGT and control groups

临床指标 Clinical indicator	IGT组($n=112$) IGT group	对照组($n=209$) Control group	F	P
BMI(kg/m^2)	26.41 $\pm$ 3.06	25.18 $\pm$ 3.20	83.417	0.001
SBP(mmHg)	137.05 $\pm$ 17.52	133.50 $\pm$ 15.69	3.815	0.052
DBP(mmHg)	82.93 $\pm$ 8.53	81.58 $\pm$ 9.69	1.358	0.245
FPG(mmol/L)	5.50 $\pm$ 0.68	4.92 $\pm$ 0.59	60.850	<0.001
2hPG(mmol/L)	8.93 $\pm$ 0.88	6.04 $\pm$ 1.08	593.582	<0.001
HbA1c(%)	6.11 $\pm$ 0.43	5.78 $\pm$ 0.31	62.378	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.40 $\pm$ 0.72	1.37 $\pm$ 0.47	0.272	0.603
LDL-C(mmol/L)	3.39 $\pm$ 0.92	3.40 $\pm$ 0.89	0.001	0.987
TC(mmol/L)	5.52 $\pm$ 1.00	5.51 $\pm$ 0.98	0.031	0.861
TG(mmol/L)	2.12 $\pm$ 1.30	2.05 $\pm$ 1.67	0.090	0.764
FFA(mmol/L)	0.62 $\pm$ 0.22	0.55 $\pm$ 0.24	7.830	0.005
Ins0 [▲] (mU/L)	15.39(11.64, 19.66)	11.36(8.14, 15.29)	24.252	<0.001
2hIns [▲] (mU/L)	113.95(70.65, 175.20)	59.02(38.42, 93.49)	62.612	<0.001
HOMA-B [▲]	147.01(114.31, 233.07)	168.74(115.93, 250.46)	2.498	0.115
$\Delta I30/\Delta G30$ [▲]	12.93(7.77, 22.33)	21.91(11.49, 36.19)	29.389	<0.001
HOMA-IR [▲]	3.84(2.79, 4.83)	2.41(1.71, 3.41)	41.839	<0.001
ISIC [▲]	42.32(37.74, 48.12)	69.80(58.21, 83.94)	275.751	<0.001

[注]▲: 非正态分布数据, 以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示; 并经对数转换呈正态分布后进行统计分析。

[Note]▲: Non-normal distribution data, which are described with median (interquartile interval) and logarithmic transformed for statistical analysis.

2.2 Hardy-Weinberg 平衡检验

将对照组人群 $TRB3+251A/G$ 位点 AA 、 AG 、 GG

3种基因型分布进行 χ^2 检验, 结果显示其频率分布未偏离Hardy-Weinberg平衡, 差异无统计学意义($\chi^2=0.209$, $P=0.647$), 具有群体代表性。

2.3 $TRB3$ 基因 +251A/G 多态性分布

$TRB3$ 基因 +251A/G 位点 AA 、 AG 、 GG 3种基因型的频率在IGT组、对照组分别为64.29%与64.11%、28.57%与32.54%和7.14%与3.35%, 调整性别后两组 AA 与 AG/GG 分布差异无统计学意义($\chi^2=0.006$, $P=0.938$); 其等位基因 A 、 G 的频率在IGT组及对照组分别为78.57%与80.38%、21.43%与19.62%, 调整性别后两组间比较差异亦无统计学意义($\chi^2=0.178$, $P=0.673$)(表2)。

表2 IGT组、对照组 $TRB3$ 基因 +251A/G 多态性分布
Table 2 The distributions of $TRB3+251A/G$ polymorphism in IGT and control groups

项目 (Item)	IGT组 (IGT group) ($n=112$)		对照组 (Control group) ($n=209$)		χ^2	P
	n	%	n	%		
基因型 (Genotype)					0.006	0.938
AA	72	64.29	134	64.11		
AG	32	28.57	68	32.54		
GG	8	7.14	7	3.35		
等位基因 (Allele)					0.178	0.673
A	176	78.57	336	80.38		
G	48	21.43	82	19.62		

2.4 各基因型间临床指标

在IGT组中, 与 AA 基因型者相比, G 基因携带者即 AG/GG 基因型者Ins0、HOMA-IR均升高($P<0.05$), 其余指标差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组不同基因型间各临床指标差异均无统计学意义($P>0.05$)(表3)。

表3 IGT组、对照组各基因型间临床指标比较($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of clinical indicators between AA and AG/GG genotypes in IGT and control groups

临床指标 Clinical indicator	IGT组 (IGT group)		F	P	对照组 (Control group)		F	P
	AA ($n=72$)	AG/GG ($n=40$)			AA ($n=134$)	AG/GG ($n=75$)		
BMI(kg/m^2)	26.72 $\pm$ 3.25	25.88 $\pm$ 2.66	2.603	0.110	25.19 $\pm$ 3.37	25.14 $\pm$ 2.87	0.007	0.932
SBP(mmHg)	139.07 $\pm$ 18.17	133.60 $\pm$ 16.00	1.908	0.170	133.19 $\pm$ 16.05	134.19 $\pm$ 15.09	0.175	0.676
DBP(mmHg)	83.46 $\pm$ 8.63	82.03 $\pm$ 8.38	0.998	0.320	81.95 $\pm$ 9.79	80.88 $\pm$ 9.54	0.514	0.474
FPG(mmol/L)	5.50 $\pm$ 0.66	5.49 $\pm$ 0.73	0.001	0.994	4.90 $\pm$ 0.59	4.95 $\pm$ 0.58	0.293	0.589
2hPG(mmol/L)	8.90 $\pm$ 0.84	8.99 $\pm$ 0.95	0.101	0.751	6.05 $\pm$ 1.07	6.03 $\pm$ 1.10	0.019	0.890
HbA1c(%)	6.10 $\pm$ 0.37	6.15 $\pm$ 0.51	0.368	0.545	5.80 $\pm$ 0.32	5.76 $\pm$ 0.29	0.830	0.363
HDL-C(mmol/L)	1.50 $\pm$ 0.87	1.23 $\pm$ 0.29	2.757	0.100	1.41 $\pm$ 0.54	1.31 $\pm$ 0.31	2.220	0.138
LDL-C(mmol/L)	3.38 $\pm$ 0.98	3.39 $\pm$ 0.84	0.145	0.704	3.43 $\pm$ 0.84	3.34 $\pm$ 0.97	0.577	0.448

续表3

临床指标 Clinical indicator	IGT组(IGT group)				对照组(Control group)			
	AA(n=72)	AG/GG(n=40)	F	P	AA(n=134)	AG/GG(n=75)	F	P
TC(mmol/L)	5.54 ± 1.00	5.47 ± 1.01	0.018	0.892	5.55 ± 0.91	5.43 ± 1.11	0.955	0.330
TG(mmol/L)	2.17 ± 1.48	2.03 ± 0.94	0.549	0.460	2.08 ± 1.74	2.01 ± 1.54	0.085	0.771
FFA(mmol/L)	0.60 ± 0.21	0.65 ± 0.24	2.360	0.127	0.55 ± 0.25	0.55 ± 0.20	0.001	0.995
Ins0 [▲] (mU/L)	13.99(9.07, 19.06)	17.70(13.41, 19.87)	4.121	0.045	11.26(8.67, 15.57)	11.50(7.96, 14.64)	0.402	0.527
2hIns [▲] (mU/L)	110.31(68.05, 183.53)	116.15(71.36, 170.07)	0.208	0.649	60.29(38.45, 93.41)	53.55(37.89, 100.25)	0.029	0.865
HOMA-B [▲]	138.04(97.41, 230.78)	185.24(135.18, 218.20)	2.756	0.100	171.49(127.02, 250.86)	156.00(101.26, 225.39)	1.499	0.222
ΔI30/ΔG30 [▲]	14.16(6.90, 23.13)	11.41(7.90, 20.72)	0.173	0.678	22.71(11.96, 40.87)	18.05(11.25, 30.90)	3.419	0.066
HOMA-IR [▲]	3.60(2.19, 4.75)	3.99(3.21, 4.96)	4.060	0.046	2.38(1.75, 3.40)	2.44(1.68, 3.42)	0.246	0.620
ISIC [▲]	43.21(37.75, 48.84)	41.72(37.68, 47.08)	0.642	0.425	69.77(58.00, 85.65)	70.26(59.21, 81.79)	0.104	0.747

[注]▲: 非正态分布数据, 以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 并经对数转换呈正态分布后进行分析。

[Note]▲: Non-normal distribution data, which are described with median (interquartile interval) and logarithmic transformed for statistical analysis.

3 讨论

IGT是预防糖尿病发生的重要阶段。从本次研究结果可以看到IGT组BMI、血糖(0、2h)、HbA1c、FFA、胰岛素(0、2h)、HOMA-IR均高于对照组,而早期相胰岛素分泌指数($\Delta I30/\Delta G30$)及ISIC均低于对照组。可见早在IGT阶段就已经存在脂代谢紊乱、高胰岛素血症和胰岛素抵抗,使大血管、微血管病变发生的危险性大大增高^[5-7]。

*TRB3*具有广泛的生物学功能。近年来,研究发现*TRB3*基因第二外显子+251A/G多态性与胰岛素抵抗发生关系密切。*TRB3*基因第251位的腺苷酸(A)转变为鸟苷酸(G),使编码的第84位密码子CAG变为CGG,从而出现错义Q84R变异体。Prudente等^[8]在高加索人群中率先报道了*TRB3*多态性与胰岛素抵抗相关,胰岛素敏感性在AA、AG到GG 3种基因型个体中依次降低。Prudente等^[9]还在意大利和美国的3018名2型糖尿病患者和2451名对照者中分析+251A/G多态性与2型糖尿病发生的关系,并发现糖尿病患者中AG/GG的频率较高,达30.3%(对照组27.1%),尤其早发型2型糖尿病患者AG/GG的频率更高(32.7%),并使其患病风险增加了32%(95%CI: 1.10~1.58, $P=0.002$)。此外,国内学者发现,代谢综合征者与正常人*TRB3*基因+251A/G多态性的基因型和等位基因频率分布存在差异($P<0.05$),认为其多态性是代谢综合征的独立危险因素,并与胰岛素抵抗有关^[10]。

本研究对*TRB3*基因+251A/G位点的多态性与IGT的关系进行了初步探索,发现研究人群中存在+251A/G多态性;但基因型的频率分布在IGT组、对照组间比较差异无统计学意义,故认为IGT与该多态性之

间无直接关联性。这与国内Shi等^[11]报道的*TRB3*基因+251A/G多态性与2型糖尿病发生无关的研究结果相似。推测这可能与糖尿病遗传微效基因模式有关。IGT是糖尿病前期的一种表现,而糖尿病是复杂的多基因遗传病^[12],其遗传主要是通过微效基因作用模式,即来自多个位点的大多数风险等位基因在群体中的发生频率都很低,它们之间相互作用,通过数量性状的剂量-效应关系,达到疾病发生的临界阈值^[13]。故可能受到种族、地区、环境、样本量等的影响,在本次研究的IGT人群中,*TRB3*基因+251A/G单个位点的多态性并不是IGT发生的危险因素。

本研究显示IGT组中,与AA基因型者相比,AG/GG基因型携带者Ins0、HOMA-IR均升高,但在对照组中无该情况。HOMA-IR是反应基础状态肝脏胰岛素敏感性的指标,故结合本研究结果推测+251A/G多态性与IGT者肝脏胰岛素抵抗升高有关。既往研究发现*TRB3*参与了肝脏及肌肉组织胰岛素抵抗。在糖尿病小鼠肝脏中,*TRB3*表达产物通过与胰岛素信号转导通路中关键蛋白——非磷酸化的蛋白激酶B结合,负反馈调节而增加胰岛素抵抗的危险^[14]。而研究证实*TRB3*的这种通过阻断蛋白激酶B磷酸化来促进胰岛素抵抗的作用与*TRB3*+251A/G多态性密切相关^[8]。该多态性还可通过促进胰岛 β 细胞的凋亡、抑制细胞的增殖和胰岛素的分泌,以及干扰人内皮细胞胰岛素信号转导引起胰岛素抵抗^[15-16]。此外*TRB3*在内质网应激导致的骨骼肌胰岛素抵抗中发挥重要作用^[17]。

综上所述,IGT虽属于糖尿病前期,但已存在胰岛素抵抗及糖脂代谢紊乱;*TRB3*基因+251A/G多态

性与研究人群 IGT 的发生无关,但可能与 IGT 者肝脏胰岛素抵抗存在相关性。既往研究人群主要是高加索人,并集中在糖尿病患者、代谢综合征者,本研究以 IGT 人群作为主要观察对象,对 *TRB3*+251A/G 基因多态分布及与胰岛素抵抗、IGT 发生的相关关系进行初探,研究内容具有一定的创新性。但由于本研究调查对象主要是中老年人,样本量相对较小,且仅对该基因的一个多态位点进行检测,存在局限性,今后还需对 *TRB3* 基因在多地区、多种族、不同糖代谢水平人群的多态性分布情况,及其与体内其他基因相互作用等问题开展进一步研究。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献

- [1] Grcop L, Ortho-Melander M. The dysmetabolic syndrome[J]. J Intern Med, 2001, 250(2): 105-120.
- [2] 袁晓华,刘士莹,张蕴.糖耐量减低患者发生早期大血管病变的相关机制[J].医学综述,2010,16(15): 2339-2341.
- [3] Grosshans J, Wieschaus E. A genetic link between morphogenesis and cell division during formation of the ventral furrow in *Drosophila*[J]. Cell, 2000, 101(5): 523-531.
- [4] 周健,贾伟平.应用口服葡萄糖耐量试验评估胰岛 B 细胞功能及胰岛素敏感性的研究进展[J].上海医学,2008,81(12): 897-899.
- [5] Jia W, Gao X, Pang C, et al. Prevalence and risk factors of albuminuria and chronic kidney disease in Chinese population with type 2 diabetes and impaired glucose regulation: Shanghai diabetic complications study(SHDCS)[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(12): 3724-3731.
- [6] DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: compafison of fasting and 2-hour diagnostic criteria[J]. Arch Intern Med, 2001, 161(3): 397-405.
- [7] Wang XL, Lu JM, Pan CY, et al. A comparison of urinary album in excretion rate and microalbuminuria in various glucose tolerance subjects[J]. Diabet Med, 2005, 22(3): 332-335.
- [8] Prudente S, Hribal ML, Flex E, et al. The functional Q84R polymorphism of mammalian Tribbles homolog *TRB3* is associated with insulin resistance and related cardiovascular risk in Caucasians from Italy[J]. Diabetes, 2005, 54(9): 2807-2811.
- [9] Prudente S, Scarpelli D, Chandalia M, et al. The *TRIB3* Q84R polymorphism and risk of early-onset type 2 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(1): 190-196.
- [10] Gong HP, Wang ZH, Jiang H, et al. *TRIB3* functional Q84R polymorphism is a risk factor for metabolic syndrome and carotid atherosclerosis[J]. Diabetes Care, 2009, 32(7): 1311-1313.
- [11] Shi Z, Liu J, Guo Q, et al. Association of *TRB3* gene Q84R polymorphism with type 2 diabetes mellitus in Chinese population[J]. Endocrine, 2009, 35(3): 414-419.
- [12] 韩学尧. 2 型糖尿病易感基因对中国人 2 型糖尿病遗传易感性影响的系统评价[J].中国糖尿病杂志,2011,19(3): 161-162.
- [13] 孙玉茹,杨泽. II 型糖尿病的遗传学研究进展[J].国外医学:遗传学分册,2003,26(2): 102-106.
- [14] Du K, Herzig S, Kulkarni RN, et al. *TRB3*: a tribbles homolog that inhibits Akt/PKB activation by insulin in liver[J]. Science, 2003, 300(5625): 1574-1577.
- [15] Andreozzi F, Formoso G, Prudente S, et al. *TRB3* R84 variant is associated with impaired insulin mediated nitric oxide production in human endothelial cells[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(7): 1355-1360.
- [16] Sowers JR. Role of *TRB3* in diabetic and overnutrition-induced atherosclerosis[J]. Diabetes, 2012, 61(2): 265-266.
- [17] Koh HJ, Toyoda T, Didesch MM, et al. Tribbles 3 mediates endoplasmic reticulum stress-induced insulin resistance in skeletal muscle[J]. Nat Commun, 2013, 4: 1871.

(收稿日期: 2015-03-12)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 洪琪; 校对: 王晓宇)