

PROX1-AS1 和 PRICKLE2-AS1 基因多态性与中国汉族人群 2 型糖尿病的相关性*

陶文玉¹, 李传印², 杨莹¹, 杨曼¹, 王晓苓¹, 角铭¹, 何思琦¹, 洪超², 李奕平^{1**}

(1. 云南省第二人民医院 & 昆明医科大学第四附属医院 内分泌代谢科, 云南 昆明 650021; 2. 中国医学科学院 & 北京协和医学院, 医学生物研究所, 云南 昆明 650118)

[摘要] 目的: 探讨两个长链非编码 RNA (lncRNA) 基因 (PROX1-AS1 和 PRICKLE2-AS1) 中的单核苷酸多态性位点 (SNP) 与中国汉族人群 2 型糖尿病 (T2DM) 的相关性。方法: 随机选取 784 名 T2DM 患者作为 T2DM 组, 846 名非糖尿病个体作为对照组; 采用质谱法对 lncRNA 基因 PROX1-AS1 和 PRICKLE2-AS1 基因中的多态性位点 rs2075423 和 rs12497268 进行基因分型, 并分析其与中国汉族人群 T2DM 的相关性。结果: 结果显示 PROX1-AS1 基因中的多态性位点 rs2075423 等位基因在 T2DM 组和对照组中的分布频率差异有统计学意义, 该位点等位基因 G 可能是 T2DM 的风险性因素 ($P < 0.001$, $OR = 1.394$, 95% CI 为 $1.153 \sim 1.686$), 而 PRICKLE2-AS1 基因中的多态性位点 rs12497268 的基因型频率及等位基因频率在 T2DM 组和对照组中分布频率的差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 共显性遗传模式的分析结果显示, PROX1-AS1 基因中多态性位点 rs2075423 基因型 G/G 相对于基因型 G/T + T/T 来说可能是 T2DM 发生的风险因素 ($P < 0.001$, $OR = 1.488$, 95% CI 为 $1.197 \sim 1.851$); PRICKLE2-AS1 基因中多态性位点 rs12497268 基因型 G/G 相对于基因型 G/C + C/C 来说可能是 T2DM 发生的风险因素 ($P = 0.027$, $OR = 1.260$, 95% CI 为 $1.027 \sim 1.545$)。结论: PROX1-AS1 和 PRICKLE2-AS1 基因中的多态性位点 rs2075423 和 rs12497268 可能与中国汉族人群 T2DM 发病风险相关。

[关键词] 糖尿病, 2 型; 基因型; 多态性, 单核苷酸; 遗传相关性研究; 长链非编码 RNA

[中图分类号] R394.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2020)02-0169-05

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2020.02.008

Correlation Study of Polymorphisms in PROX1-AS1 and PRICKLE2-AS1 Genes with T2DM in Chinese Han Population

TAO Wenyu¹, LI Chuanyin², YANG Ying¹, YANG Man¹, WANG Xiaoling¹, JIAO Ming¹,
HE Siqi¹, Hong Chao², LI Yiping¹

(1. Department of Endocrinology and Metabolism, the Second People Hospital of Yunnan Province & the Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650021, Yunnan, China; 2. Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Kunming 650118, Yunnan, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the correlation of single nucleotide polymorphisms (SNPs) (rs2075423 and rs12497268) in two long non-coding RNA (lncRNA) genes (PROX1-AS1 and PRICKLE2-AS1) with Type 2 diabetes (T2DM) in Chinese Han population. **Methods:** 784 patients with T2DM and 846 subjects without diabetes mellitus were divided into T2DM group and control group respectively. rs2075423 in PROX1-AS1 gene and rs12497268 in PRICKLE2-AS1 gene were genotyped by the Mass Apectrometry. Then, their correlation with T2DM was analyzed. **Results:** The results

*[基金项目] 国家自然科学基金项目(31660313); 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项[2019FE001(-092)和2013FB181]; 云南省中青年学术带头人后备人才项目(2018HB047); 云南省高层次卫生计生技术人才培养项目(D-2017040)

**通信作者 E-mail: yyflyp@aliyun.com

showed that the distribution frequency difference of polymorphic site rs2075423 allele of *PROX1-AS1* gene in T2DM group and control group were statistically significant, G allele of rs2075423 in *PROX1-AS1* gene might be the risk factor of T2DM ($P < 0.001$, $OR = 1.394$; 95% $CI: 1.153 \sim 1.686$). While the allelic and genotypic frequency of rs12497268 in *PRICKLE2-AS1* gene showed no significant difference between T2DM and control groups ($P > 0.05$). Moreover, the codominant inheritance pattern analysis showed that G/G genotype of rs2075423 might be the risk factor of T2DM compared with G/T + T/T genotype ($P < 0.001$, $OR = 1.488$; 95% $CI: 1.197 \sim 1.851$). Similarly, G/G genotype of rs12497268 might be the risk factor of T2DM ($P = 0.027$, $OR = 1.260$; 95% $CI: 1.027 \sim 1.545$) compared with G/C + C/C genotype. **Conclusion:** Results revealed the two lncRNA SNPs (rs2075423 in *PROX1-AS1* gene and rs12497268 in *PRICKLE2-AS1* gene) may be correlated with T2DM recurrence risk in Chinese Han population.

[**Key words**] diabetes mellitus, type 2; genotype; polymorphism, single nucleotide; genetic association studies; long non-coding RNA

最新流行病学数据显示,中国糖尿病发病率已达 10.9%^[1],T2DM 个体约占糖尿病总数的 90% 以上。研究发现,T2DM 可能是由遗传和环境因素共同导致^[2]。人类基因组序列中 75% 具有转录活性^[3],而基因组转录产物中非编码 RNA (non coding RNA, ncRNA) 占绝大多数^[4]。长链非编码 RNA 基因 (long non-coding RNA, lncRNA) 是一类长度超过 200nt ncRNA,可作为信号分子参与转录调控、RNA 蛋白复合物在胞质的定位以及分子装配等多种生物学过程以及基因表达调控^[5-6],目前已成为疾病的新型生物标记分子或治疗靶点^[7]。研究显示 lncRNA 在糖代谢中发挥重要生物学作用^[8-10],而在 T2DM 和非糖尿病患者中 lncRNA 存在表达差异^[11]。位于 lncRNA 基因单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 可通过影响 lncRNA 的结构和稳定性,影响其表达或改变其功能,这可能会影响疾病易感性^[12-13]。近年来,全基因组关联分析 (genome-wide association studies, GWAS) 结果已显示 lncRNA 基因多态性可能与 T2DM 相关^[14-15]。本研究选取 *PROX1-AS1* 基因 rs2075423 和 *PRICKLE2-AS1* 基因 rs12497268 的 lncRNA 多态性位点,分析其与中国汉族人群 T2DM 发病风险的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

随机选取 2012 年 2 月 - 2018 年 2 月在云南省第二人民医院内分泌科住院的 784 名 T2DM 患者

(男 495 例、女 289 例) 为 T2DM 组,根据世界卫生组织 (WHO, 1999 年) 诊断标准: (1) 糖尿病症状 + 空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) ≥ 7.0 mmol/L 或餐后 2 h 血浆血糖 ≥ 11.1 mmol/L, (2) 若无糖尿病症状,需两次血糖检测异常。随机选取 846 名参加体检的非糖尿病个体 (男 503、女 343) 作为对照组,排除标准: (1) FPG ≥ 6.1 mmol/L 和 (或) 糖化血红蛋白 (glycosylated haemoglobin, HbA1C) $\geq 6.2\%$ 的个体, (2) 糖尿病家族史阳性个体, (3) 高血压病和冠状动脉粥样硬化性心脏病个体。本研究在实施前获得了医院伦理委员会的批准。所有参加者均是中国汉族,实验前均签署知情同意书,相互之间无血缘关系。

1.2 研究方法

1.2.1 临床实验室检测项目 空腹 12 h 清晨抽静脉血,采用 HITACHI 自动分析仪 7600 - 020 测定 FPG; 用酶法测定总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglycerides, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C); 免疫比浊法测定 HbA1C。

1.2.2 DNA 提取 使用血 DNA 提取试剂盒 (QIAamp Blood Mini Kit, Qiagen) 抽提基因组 DNA。

1.2.3 基因型测定 采用质谱法 (MassArray Analyzer 4.0, Agena, Inc) 对 *PROX1-AS1* 基因 rs2075423, *PRICKLE2-AS1* 基因 rs12497268 基因型进行分型,采用 AssayDesigner 3.1 (Sequenom Inc., San Diego, CA, USA) 设计待检 SNP 的 PCR 引物。待检 SNP 基因片段的 PCR 反应在 384 孔板中进行,反应体

系为 5 μ L (PCR 混悬液 4 μ L 及 25 mg/L DNA 模板 1 μ L)。PCR 反应条件为 94 $^{\circ}$ C 预变性 5 min, 94 $^{\circ}$ C 20 s, 56 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 1 min 共 45 个循环, 最后 72 $^{\circ}$ C 长延伸 3 min。PCR 反应产物经虾碱性磷酸酶 (shrimp alkaline phosphatase, SAP) 处理, 进行单碱基延伸反应。反应产物经树脂纯化后使用 MassARRAY Nanodispenser RS1000 设备 (Agena, Inc, San Diego, CA, USA) 将终产物转到 SpectroCHIP 的 384 孔反应板。使用 MALDI-TOF 质谱分析仪 (Agena, Inc, San Diego, CA, USA) 对 SpectroCHIP 结果进行读取, TYPER4.0 s 软件获得原始基因型数据。为保证质谱分析法对基因型检测的准确性, 每一块 384 孔反应板中加入 3 个已知基因型 (野生纯合子、突变纯合子、杂合子) 的标准样品作为阳性对照, 同时, 用水代替 DNA 模板作为阴性对照。

1.3 统计学分析

临床实验数据用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。用 SPSS 20 进行统计学分析, 采用 χ^2 检验分析 T2DM 组和对照组间性别差异, 采用独立样本 t 检验分析两组间年龄、糖脂代谢指标差异。SHEsis 软件程序 (<http://analysis.bio-x.cn/SHEsisMain.htm>) 计算 SNP 位点的 Hardy-Weinberg equilibrium、等位基因和基因型频率, 检测 T2DM 组和对照组基因型、等位基因频率的差异^[16]。用 Logistic 回归分析, 校正年龄和性别, 检验多态性位点不同基因型对 T2DM 的作用。当统计学结果中 $P < 0.05$ 时, 说明差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 入选个体的临床特征

入选个体的临床特征见表 1。T2DM 组和对照组年龄和性别比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。T2DM 组个体的糖脂代谢指标 (TC、TG、LDL-C、FPG 及 HbA1C) 显著高于对照组个体; 而 HDL-C 显著低于对照组个体, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示糖脂代谢紊乱为 T2DM 的特征。

2.2 rs2075423 及 rs12497268 等位基因和基因型在两组中的分布特征

PROX1-AS1 基因中的 rs2075423 位点及 *PRICKLE2-AS1* 基因中的 rs12497268 位点的等位基因频率和基因型频率在两组中的分布特征见表 2。哈-温平衡分析显示, 2 个 SNP 位点在对照组和 T2DM 组均符合哈-温平衡 ($P > 0.05$), 说明本研

表 1 T2DM 组和对照组一般临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 The clinical characteristics of the subjects in T2DM and control groups

一般资料	T2DM 组	对照组	<i>P</i>
<i>n</i>	784	846	
年龄/岁	50.619 \pm 11.721	50.372 \pm 10.238	0.653
性别			
男	495	503	0.140
女	289	343	
男/岁	49.196 \pm 11.857	49.213 \pm 10.187	0.981
女/岁	53.055 \pm 11.086	52.073 \pm 10.089	0.248
TC/(mmol/L)	4.883 \pm 1.088	4.533 \pm 0.840	<0.000
TG/(mmol/L)	2.656 \pm 2.380	1.678 \pm 1.220	<0.000
HDL-C/(mmol/L)	1.084 \pm 0.276	1.213 \pm 0.297	<0.000
LDL-C/(mmol/L)	2.701 \pm 1.022	2.345 \pm 0.738	<0.000
FPG/(mmol/L)	7.954 \pm 2.557	4.912 \pm 0.537	<0.000
HbA1C(%)	8.911 \pm 2.675	5.128 \pm 0.373	<0.000

究样本符合群体代表性。对 2 个 SNP 位点等位基因和基因型在 T2DM 组合对照组的分布差异分析的结果显示, *PROX1-AS1* 基因 rs2075423 的等位基因和基因型频率在 T2DM 组和对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$ 或 $P = 0.002$), 该为点等位基因 G 可能是 T2DM 发生的风险因素 ($OR = 1.394$, 95% *CI* 为 1.153 ~ 1.686)。而 *PRICKLE2-AS1* 基因 rs12497268 基因型频率及等位基因频率在 T2DM 组和对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 显性遗传模式下 rs2075423 及 rs12497268 与 T2DM 的相关性

采用逻辑回归方法分析 *PROX1-AS1* 基因中多态性位点 rs2075423 及 *PRICKLE2-AS1* 基因中多态性位点 rs12497268 在显性遗传模式下与 T2DM 的风险的相关性。结果显示, 再现性遗传模式下, rs2075423 位点的基因型 G/G 相对于基因型 G/T + T/T 来说可能是 T2DM 的风险因素 ($P < 0.001$, $OR = 1.488$; 95% *CI* 为 1.197 ~ 1.851)。同样, 在显性遗传模式下, rs12497268 位点基因型 G/G 相对于基因型 G/C + C/C 来说可能是 T2DM 发生的风险因素 ($P = 0.027$, $OR = 1.260$; 95% *CI* 为 1.027 ~ 1.545), 见表 3。

3 讨论

T2DM 是多基因遗传的代谢性疾病, 大量研究已经证实 ncRNA 在 T2DM 发生、发展中扮演重要

表 2 *PROX1-AS1* 基因中 rs2075423 位点及 *PRICKLE2-AS1* 基因中 rs12497268 位点的等位基因和基因型在 T2DM 组和对照组的分布特征

Tab. 2 The allelic and genotypic distribution of rs2075423 and rs12497268 in T2DM and control groups

SNP 位点	等位基因[<i>n</i> (%)]		χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	基因型[<i>n</i> (%)]			χ^2	<i>P</i>	<i>H-W</i>
rs2075423	G	T				G/G	G/T	T/T			
T2DM 组	1 295 (85. 4)	221 (14. 6)	11. 804	<0.001	1. 394 (1. 153 ~ 1. 686)	555 (73. 2)	185 (24. 4)	18 (2. 4)	12. 898	0. 002	0. 581
对照组	1 265 (80. 8)	301 (19. 2)				507 (64. 8)	251 (32. 1)	25 (3. 2)			
rs12497268	C	G				C/C	C/G	G/G			
T2DM 组	404 (28. 0)	1 040 (72. 0)	3. 363	0. 067	0. 863 (0. 736 ~ 1. 010)	64 (8. 9)	276 (38. 2)	382 (52. 9)	4. 918	0. 086	0. 167
对照组	472 (31. 1)	1 048 (68. 9)				71 (9. 3)	330 (43. 4)	359 (47. 2)			

表 3 显性遗传模式下 *PROX1-AS1* 基因中多态性位点 rs2075423 及 *PRICKLE2-AS1* 基因中多态性位点 rs12497268

Tab. 3 rs2075423 and rs12497268 with T2DM under dominant inheritance pattern

SNP	基因型	T2DM 组[<i>n</i> (%)]	对照组[<i>n</i> (%)]	χ^2	⁽¹⁾ <i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
rs2075423	G/G	555 (73. 22)	507 (64. 75)	12. 804	<0. 001	1. 488 (1. 197 ~ 1. 851)
	G/T + T/T	203 (26. 78)	276 (35. 25)			
rs12497268	G/G	382 (52. 91)	359 (47. 23)	4. 890	0. 027	1. 260 (1. 027 ~ 1. 545)
	G/C + C/C	340 (47. 09)	401 (52. 77)			

注: ⁽¹⁾*P* 值经年龄和性别校正。

作用^[17-18],同时,相关性研究显示位于 ncRNA 基因的 SNP 位点可能与糖尿病的发生发展具有相关性^[19-21]。2012 年,以欧洲人群为主要研究对象, Morris 等^[22]对 34 840 例 T2DM 个体和 114 981 例对照的联合 meta 分析提示, *PROX1-AS1* 基因 rs2075423 等位基因 G 为 T2DM 的危险因素($P=8.1 \times 10^{-9}$; *OR* 为 1.07, 95% *CI* 为 1.05 ~ 1.10)。2014 年,对 4 个群体(欧洲人群、东亚人群、南亚人群、墨西哥和墨西哥裔美国人群)GWAS 的 meta 分析总结提示,无论是以上 4 个群体中任何 1 个群体,还是 4 个群体的联合分析,rs2075423G 均为 T2DM 的风险等位基因^[23]。不仅是病例对照研究,同年,欧洲癌症和营养状况前瞻性队列研究也报道,rs2075423 等位基因 G 发生 T2DM 的风险比为 1.03。本研究分析了该 SNP 与中国汉族人群 T2DM 发生风险的相关性,结果显示 *PROX1-AS1* 基因 rs2075423 等位基因 G 可能是 T2DM 的风险因素。以上研究结果说明 lncRNA *PROX1-AS1* 基因 rs2075423 可能与 T2DM 发生风险相关,鉴于 *PROX1-AS1* 为非编码 RNA,因此本研究推测 rs2075423 位点与 T2DM 发生风险相关的分子机制可能是通过影响 lncRNA *PROX1-AS1* 的表达或与其与靶基因的相互作用。

而 2012 年, Morris 等^[22]对欧洲人群的研究显示, *PRICKLE2-AS1* 基因 rs12497268 等位基因 G 是

T2DM 的危险因素($P=2.1 \times 10^{-2}$, *OR* = 1.03; 95% *CI* 为 1.01 ~ 1.07)。而本研究结果显示,该位点等位基因可能与中国汉族人群 T2DM 发生风险无相关性。相似地,2019 年, Kasuga 等^[24]对日本 213 名妊娠期糖尿病个体产前、产后葡萄糖耐受情况及其遗传特征进行了分析,结果显示,遗传特征可能是日本妇女妊娠糖尿病的风险因素之一,而 rs12497268 妊娠糖尿病无相关性。以上研究结果的不一致说明 rs12497268 在不同人群中发挥的作用可能不同,除此之外,不同研究纳入样本量的差异也有可能对结果产生影响。因此,该位点在 T2DM 发生过程中发挥的作用需要更多的相关性研究来揭示。

综上所述,本研究选取了两个 lncRNA 基因中的 SNP 位点,研究其与中国汉族人群 T2DM 发病风险的相关性。结果显示 *PROX1-AS1* 基因 rs2075423 等位基 G 因和基因型 G/G 以及 *PRICKLE2-AS1* 基因 rs12497268 基因型 G/G 可能是 T2DM 发生的风险因素。本研究结果说明, lncRNA 基因中的 SNP 位点可能与 T2DM 的发生风险相关,这可能是通过影响成熟 lncRNA 的表达以及改变 lncRNA 的功能实现的。鉴于 lncRNA 在 T2DM 发生发展过程发挥重要作用,而 lncRNA 基因中的 SNP 位点可能会影响 lncRNA 在 T2DM 发生发展过程中发挥的作用,因此, lncRNA 基因中的 SNP 位

点有望成为 T2DM 的分子标记之一。

4 参考文献

- [1] WANG L, GAO P, ZHANG M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. *Jama*, 2017, 317(24): 2515–2523.
- [2] ZIMMET P, SHI Z, EL-OSTA A, et al. Epidemic T2DM, early development and epigenetics: implications of the Chinese Famine [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(12): 738–746.
- [3] CONSORTIUM E P. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome[J]. *Nature*, 2012, 489(7414): 57–74.
- [4] LEKKA E, HALL J. Noncoding RNAs in disease[J]. *FEBS letters*, 2018, 592(17): 2884–2900.
- [5] CHEN L L. Linking long noncoding RNA localization and function[J]. *Trends in Biochemical Sciences*, 2016, 41(9): 761–772.
- [6] AKHADE V S, PAL D, KANDURI C. Long noncoding RNA: Genome organization and mechanism of action[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1008:47–74.
- [7] 韩聪, 胡建宏, 胡姗, 等. 长链非编码 RNA 研究进展[J]. *生物技术通讯*, 2018, 29(1): 123–130.
- [8] KNOLL M, LODISH H F, SUN L. Long non-coding RNAs as regulators of the endocrine system[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(3): 151–160.
- [9] FENG S D, YANG J H, YAO C H, et al. Potential regulatory mechanisms of lncRNA in diabetes and its complications[J]. *Biochem Cell Biol*, 2017, 95(3): 361–367.
- [10] RUAN X. Long non-coding RNA central of glucose homeostasis[J]. *Journal of cellular biochemistry*, 2016, 117(5): 1061–1065.
- [11] MANSOORI Z, GHAEDI H, SADATAMINI M, et al. Downregulation of long non-coding RNAs LINC00523 and LINC00994 in type 2 diabetes in an Iranian cohort[J]. *Molecular Biology Reports*, 2018, 45(5): 1227–1233.
- [12] KONG Y, HSIEH C H, ALONSO L C. ANRIL: A lncRNA at the CDKN2A/B Locus With Roles in Cancer and Metabolic Disease[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2018, 9:405–405.
- [13] CALORE M, DE WINDT L J, RAMPAZZO A. Genetics meets epigenetics: Genetic variants that modulate noncoding RNA in cardiovascular diseases[J]. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2015, 89(Pt A): 27–34.
- [14] PASMANT E, SABBAGH A, VIDAUD M, et al. ANRIL, a long, noncoding RNA, is an unexpected major hotspot in GWAS[J]. *FASEB J*, 2011, 25(2): 444–448.
- [15] HINDORFF L A, SETHUPATHY P, JUNKINS H A, et al. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106(23): 9362–9367.
- [16] SHI Y Y, HE L. SHEsis, a powerful software platform for analyses of linkage disequilibrium, haplotype construction, and genetic association at polymorphism loci [J]. *Cell Research*, 2005, 15(2): 97–98.
- [17] SATHISHKUMAR C, PRABU P, MOHAN V, et al. Linking a role of lncRNAs (long non-coding RNAs) with insulin resistance, accelerated senescence, and inflammation in patients with type 2 diabetes [J]. *Human Genomics*, 2018, 12(1): 41–41.
- [18] YOU L, WANG N, YIN D, et al. Downregulation of Long Noncoding RNA Meg3 Affects Insulin Synthesis and Secretion in Mouse Pancreatic Beta Cells [J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2016, 231(4): 852–862.
- [19] LI Y, ZHANG Y, LI X, et al. Association study of polymorphisms in miRNAs with T2DM in Chinese population [J]. *International Journal of Medical Sciences*, 2015, 12(11): 875–880.
- [20] CAO L, ZHOU W, ZHU Y, et al. Combined analysis of polymorphism variants in hMTH1, hOGG1 and MUTYH genes on the risk of type 2 diabetes in the Chinese population[J]. *Gene*, 2013, 519(1): 50–54.
- [21] MANSOORI Z, GHAEDI H, SADATAMINI M, et al. Downregulation of long non-coding RNAs LINC00523 and LINC00994 in type 2 diabetes in an Iranian cohort [J]. *Molecular Biology Reports*, 2018, 45(5): 1227–1233.
- [22] MORRIS A P, VOIGHT B F, TESLOVICH T M, et al. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes [J]. *Nature Genetics*, 2012, 44(9): 981–990.
- [23] MAHAJAN A, GO M J, ZHANG W, et al. Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility [J]. *Nature Genetics*, 2014, 46(3): 234–244.
- [24] KASUGA Y, MIYAKOSHI K. Clinical and genetic characteristics of abnormal glucose tolerance in Japanese women in the first year after gestational diabetes mellitus [J]. *Journal of Diabetes Investigation*, 2019, 10(3): 817–826.

(2019-11-13 收稿, 2020-01-15 修回)

中文编辑: 刘平; 英文编辑: 赵毅