

云南彝族 Fetuin A 基因多态性与 2 型糖尿病合并下肢动脉硬化的相关性研究

刘 娜 杨秋萍 张健伟

摘 要 **目的** 研究云南彝族人群中 Fetuin A 基因 rs4917、rs4918、rs1071592、rs2248690 单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 的基因型、等位基因频率分布特征, 及其与 2 型糖尿病合并下肢动脉硬化的相关性。**方法** 采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性 (PCR-RFLP) 和等位基因特异引物-聚合酶链反应 (ASP-PCR) 技术检测 120 例健康对照组、61 例 2 型糖尿病组、67 例糖尿病合并下肢动脉硬化组 Fetuin A 基因 4 个位点的 SNP。**结果** Fetuin A 基因 rs1071592 (C/A) 位点的 C/C 型基因频率及 C 等位基因频率在 2 型糖尿病合并下肢动脉粥样硬化组高于健康对照组 ($P < 0.01$); rs4917 (C/T)、rs4918 (C/G)、rs2248690 (A/T) 在 3 组中其基因型及等位基因频率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。Logistic 回归分析显示糖尿病下肢动脉粥样硬化的发生与 Fetuin A 基因 rs1071592 位点 CC 基因型相关。**结论** 在中国楚雄地区彝族中存在 Fetuin A 基因 rs4917 (C/T)、rs4918 (C/G)、rs1071592 (C/A)、rs2248690 (A/T) 多态性。在云南彝族人群 Fetuin A 基因 rs1071592 位点 CC 基因型可能是糖尿病下肢动脉粥样硬化的危险因素。

关键词 Fetuin A 基因 单核苷酸多态性 2 型糖尿病 动脉粥样硬化 彝族

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.06.012

Study on the Correlation of Fetuin A Gene Polymorphism and Lower Extremity Atherosclerosis with Type 2 Diabetes of Yi Nationality in Yunnan Province. Liu Na, Yang Qiuping, Zhang Jianwei. Department of Diabetes, The First Affiliated Hospital, Kunming Medical University, Yunnan 650100, China

Abstract **Objective** To investigate the Allele and genotype frequency distribution of four single nucleotide polymorphisms (SNPs) sites (rs4917, rs4918, rs1071592, rs2248690) in Fetuin A gene with type 2 diabetes and type 2 diabetes complicated by atherosclerosis of lower limb arteries (ALLA) in Yi Nationality of Chuxiong, and evaluated for association of Fetuin A polymorphisms with ALLA in type 2 diabetes. **Methods** Four SNPs in Fetuin A were genotyped in One hundred twenty normal controls, sixty one T2DM cases and sixty seven ALLA in type 2 diabetes by polymerase chain reaction-restricted fragment length polymorphism (PCR-RFLP) and allelic specific primer-polymerase chain reaction (ASP-PCR). **Results** The CC genotype and Allele C of rs1071592 in normal controls was lower than those which ALLA in type 2 diabetes ($P < 0.01$), and there were no significant differences in frequency of genotype and allele distributions in the polymorphism analysis of rs4917 (C/T), rs4918 (C/G), rs2248690 (A/T) in these three groups ($P > 0.05$). Logistic regression analysis showed; the CC genotype of rs1071592 in Fetuin A were nominally associated with atherosclerosis of lower limb arteries of T2DM. **Conclusion** There existed polymorphism of 4917 (C/T), rs4918 (C/G), rs2248690 (A/T), rs1071592 (C/A) of Fetuin A in Yi nationality of chuxiong. The CC genotype of rs1071592 might be genetic risk factors of type 2 diabetes complicated by ALLA.

Key words Fetuin A gene; Single nucleotide polymorphism (SNP); Type 2 diabetes mellitus; Atherosclerosis; Yi Nationality

目前我国糖尿病发生率迅速上升, 糖尿病大血管并发症虽不是糖尿病特异并发症, 但为糖尿病患者死亡的首要原因。下肢血管是糖尿病大血管病变的常见受累部位, 是导致动脉闭塞、组织缺血、下肢坏疽的主要原因, 也是糖尿病重要的致死、致残原因。Fetuin

A 是近年来发现的主要系统性钙化抑制物, 位于 3 号染色体 q27, 为糖尿病和代谢综合征的一个易感区域, 且已被认为是一种新的心血管危险因素。云南省是我国少数民族最多的省份, 其中楚雄彝族自治州是彝族人群聚居地, 由于地理、历史和社会的原因, 与其他地区的婚配概率小, 染色体位点互换率小, 已形成独特的遗传隔离人群, 较适于遗传学, 特别是多基因疾病的遗传学研究。本课题利用云南省民族资源优势, 研究云南彝族人群 Fetuin A 基因 SNPs 的分布频

基金项目: 云南省自然科学基金资助项目 (2009CD166)

作者单位: 650100 昆明医科大学第一附属医院干内科 (刘娜、杨秋萍); 650032 昆明市第一人民医院内分泌科 (张健伟)

通讯作者: 杨秋萍, 电子信箱: yqp22@sohu.com

率,探讨 Fetuin A 基因多态性与 2 型糖尿病合并下肢动脉粥样硬化的相关性。

对象与方法

1. 研究对象:收集 248 例长期定居云南省楚雄州、三代未与其他民族通婚,且相互之间无血缘关系的彝族。按 1999 年 WHO 推荐的 T2DM 诊断和分型标准,选取楚雄州医院内分泌科住院的彝族 2 型糖尿病患者 128 例,排除合并甲状腺疾病、库欣综合征、全身慢性病等疾病的患者。进一步经多普勒彩色超声仪检测双下肢动脉的内膜中层厚度、有无斑块及血管狭窄程度,分为单纯 2 型糖尿病组(T2DM 组)61 例,平均年龄 53.79 ± 6.59 岁,糖尿病合并下肢动脉粥样硬化组(T2DM + ALLA 组)67 例,平均年龄 57.01 ± 7.39 岁。健康对照组(NC 组)来自楚雄州医院体检中心的体检者,无糖尿病、高血压家族史且血糖、血脂、血压均正常,经超声检测双下肢动脉无病变的健康者 120 例,平均年龄 52.22 ± 5.63 岁。

2. 标本采集:所有检测对象禁食 12h,取次日清晨静脉血 4ml 置于 EDTA 抗凝管,离心后分离血浆与血细胞,分别于 -20°C 冻存,血浆用于生化指标检测,血细胞提取 DNA 进行相关检测。

3. 单核苷酸多态性位点的检测:提取 DNA 操作步骤按试剂盒说明书进行。PCR - RFLP 技术检测

rs4917、rs4918 基因型:(1)反应体系(两位点相同):模板 DNA $2\mu\text{l}$,上、下游引物(表 1)各 $1\mu\text{l}$, $2 \times$ Power Taq PCR Master Mix $20\mu\text{l}$,灭菌水 $16\mu\text{l}$ 。(2)反应条件:①rs4917: 94°C 预变性 5min, 94°C 变性 45s, 60°C 退火 45s, 72°C 延伸 45s, 共循环 33 次, 72°C 过度延伸 5min;②rs4918: 94°C 预变性 5min, 94°C 变性 60s, 62°C 退火 60s, 72°C 延伸 60s 共循环 35 次, 72°C 过度延伸 7min。(3)酶切:①rs4917:取扩增产物 $10\mu\text{l}$, 加入 Hin1 II (Nla III) $1\mu\text{l}$, $10 \times$ BufferG $2\mu\text{l}$, 于 37°C 过夜酶切;②rs4918:取扩增产物 $10\mu\text{l}$, 加入 SacI 1U, $10 \times$ BufferG $2\mu\text{l}$, 于 37°C 过夜酶切。(4)酶切产物经 2% 琼脂凝胶电泳,紫外光下判断结果。

4. ASP - PCR 技术检测 rs1071592、rs2248690 基因型:(1)反应体系:模板 DNA $2\mu\text{l}$,上、下游引物(表 1)各 $0.5\mu\text{l}$, $2 \times$ Power Taq PCR Master Mix $10\mu\text{l}$,灭菌水 $7\mu\text{l}$ 。(2)反应条件:①rs1071592 的 PCR 反应条件:A 等位基因与 C 等位基因相同, 94°C 预变性 5min, 94°C 变性 45s 62°C 退火 45s 72°C 延伸 45s 共循环 33 次, 72°C 过度延伸 5min;②rs2248690 的 PCR 反应条件:T 等位基因与 A 等位基因相同, 94°C 预变性 5min, 94°C 变性 45s 67°C 退火 45s 72°C 延伸 45s 共循环 35 次, 72°C 过度延伸 5min。(3)酶切产物经 2% 琼脂凝胶电泳,紫外光下判断结果。

表 1 Fetuin A 基因的引物

SNP 位点	上游引物(5'→3')	下游引物(5'→3')
rs4917	GTAAGGCAACACTCAGTGA	ACACAGTAAGATGGTTCTTC
rs4918	GTAAGGCAACACTCAGTGA	TCATCTCTGCCATGTCTAG
rs1071592	1: CAATGAAGCAGTCCCCACA	TCTGTGCCAAACCTCCTCAT
	2: CAATGAAGCAGTCCCCACC	
rs2248690	1: GAACCCAGAGCTGTGTCAAAT	GGAAGGGAGGATACTCAGCAA
	2: GAACCCAGAGCTGTGTCAAAA	

5. 下肢动脉超声检查:采用日本 Aloka α 10 多普勒彩色超声仪、探头频率为(7.5 ~ 10.0) MHz,受检者取平卧位,探头从腹股沟处由上至下,依次探查双侧股总动脉、股浅动脉、股深动脉、腘动脉、胫后动脉、足背动脉,检测动脉的形态学、频谱分析和动脉内斑块。符合如下诊断标准中任何一项即可诊断为下肢动脉粥样硬化,归入 T2DM + ALLA 组:①动脉内膜厚度 $\geq 1\text{mm}$;②内膜不厚但回声增强;③单发、多发或弥漫的斑块;④管腔狭窄。

6. 统计学方法:应用 SPSS17.0 统计学软件进行统计分析,用 χ^2 检验证实 Hardy - Weinberg 平衡以检验

所选样本的群体代表性。组间基因型与等位基因频率比较用四格表资料 χ^2 检验。相关危险因素分析应用 Logistic 回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.3 组间临床资料比较:空腹血糖、甘油三酯在 T2DM + ALLA 组高于 T2DM 组高于 NC 组($P < 0.05$);年龄、收缩压、胆固醇、低密度脂蛋白、尿素氮、血肌酐、尿酸在 T2DM 组和 T2DM + ALLA 组高于 NC 组($P < 0.05$);T2DM + ALLA 组的高血压合并率、胰岛素抵抗指数高于 T2DM 组,胰岛分泌功能指数低于 T2DM 组($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 3 组临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	健康对照组(NC 组)	2 型糖尿病组 (T2DM 组)	2 型糖尿病合并动脉粥样 硬化组(T2DM + ALLA 组)	P
n	120	61	67	-
糖尿病病程(月)	-	24(12~54)	36(6~84)	0.346
合并高血压(%)	-	21.3	43.3 [#]	0.05
年龄(岁)	52.22±5.63	53.79±6.59	57.01±7.39 ^{*#}	0.000 [*] ,0.05 [#]
收缩压(mmHg)	115.97±8.93	121.51±16.89	129.84±16.75 ^{*#}	0.001 [*] ,0.05 [#]
舒张压(mmHg)	75.11±5.19	75.70±9.19	80.88±10.25 [*]	0.000
体重指数(kg/m ²)	23.48±3.17	24.62±3.30 [*]	23.49±2.69	0.05
胆固醇(mmol/L)	4.50±0.57	4.80±0.92	5.97±1.56 ^{*#}	0.000
甘油三酯(mmol/L)	1.44±0.43	2.15±1.17 [*]	3.15±1.41 ^{*#}	0.000
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.31±0.35	1.27±0.46	1.08±0.77 ^{*#}	0.000
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.51±0.60	2.96±0.68	3.82±1.00 ^{*#}	0.000
尿素氮(mmol/L)	4.66±1.03	4.60±1.35	5.96±2.02 ^{*#}	0.000
血肌酐(μmol/L)	72.78±13.11	71.16±14.34	91.72±26.45 ^{*#}	0.000
尿酸(μmol/L)	309.6±61.34	327.19±82.07	381.27±92.76 ^{*#}	0.000
空腹血糖(mmol/L)	5.02±0.49	8.18±2.80 [*]	11.23±2.86 ^{*#}	0.000
胰岛素抵抗指数	-	3.07±2.27	4.30±3.07 [#]	0.011

* 与健康对照组比较;# 与 2 型糖尿病无血管病变组比较

2. SNP 基因型的确定:rs4917、rs4918 位点基因型的确定:根据有无酶切位点判断基因型:①rs4917:3 种基因型为:T/T 型 57bp、242bp;C/T 型:57bp、242bp、298bp;C/C 型:298bp(图 1);②rs4918:3 种基因型为:T/T 型 354bp、709bp;C/T 型:354bp、709bp、1053bp;C/C 型:1053bp(图 2)。

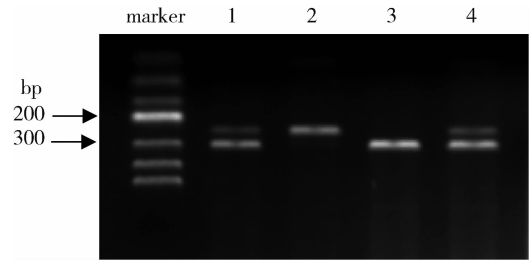


图 1 rs4917 酶切结果

1、4. C/T 型;2. T/T 型;3. C/C 型;57bp 因分子量较小,未见

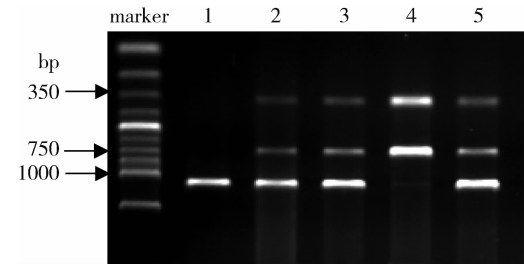


图 2 rs4918 酶切结果

1. C/C 型;2、3、5. C/G 型;4. G/G 型

3. rs1071592、rs2248690 位点基因型的确定:若

野生型引物出现条带,而突变引物不能扩增出条带,则基因型为野生型,反之为突变型纯合子;若都能扩增出条带,则为杂合子。①rs1071592 扩增片段为 349bp,有 AA、AC、CC 3 种基因型(图 3);②rs2248690 扩增片段为 433bp,有 A/A、A/T、T/T 3 种基因型(图 4)。

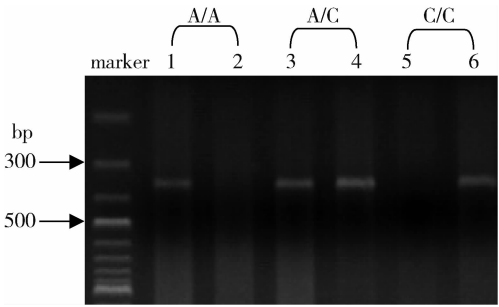


图 3 rs1071592 PCR 扩增产物

1、2. A/A 型;3、4. A/C 型;5、6. C/C 型

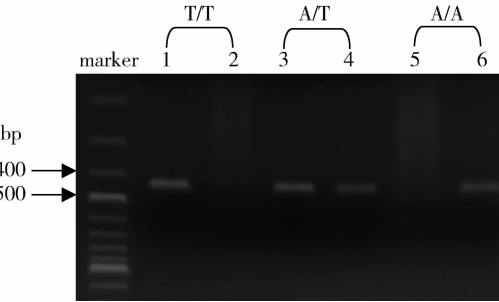


图 4 rs2248690 PCR 扩增产物

1、2. T/T 型;3、4. A/T 型;5、6. A/A 型

4. DNA 测序结果:分别选取 rs1071592 位点的 A 等位基因、C 等位基因型,rs2248690 位点的 T 等位基因、A 等位基因,以及 rs4917 和 rs4918 位点的 3 个不同基因型的 PCR 产物各一管进行测序、Blast 比对,测序结果与 ASP-PCR、PCR-RFLP 方法基因分型结

果一致。rs1071592 位点基因型测序结果见图 5。rs2248690 位点基因型测序结果见图 6。rs4917 位点 3 种基因型测序结果见图 7。rs4918 位点 3 种基因型测序结果见图 8。

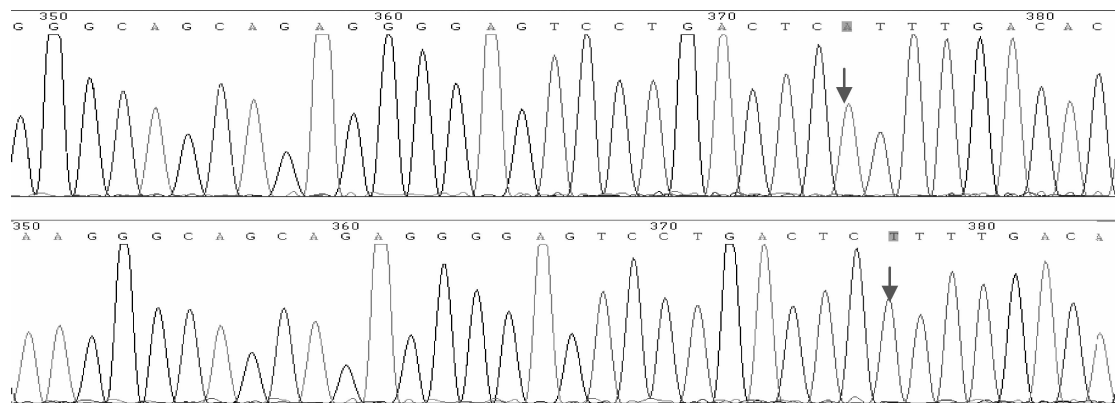


图 5 rs1071592 位点基因型测序结果

从上至下箭头所示分别为 A/A 型、C/C 型

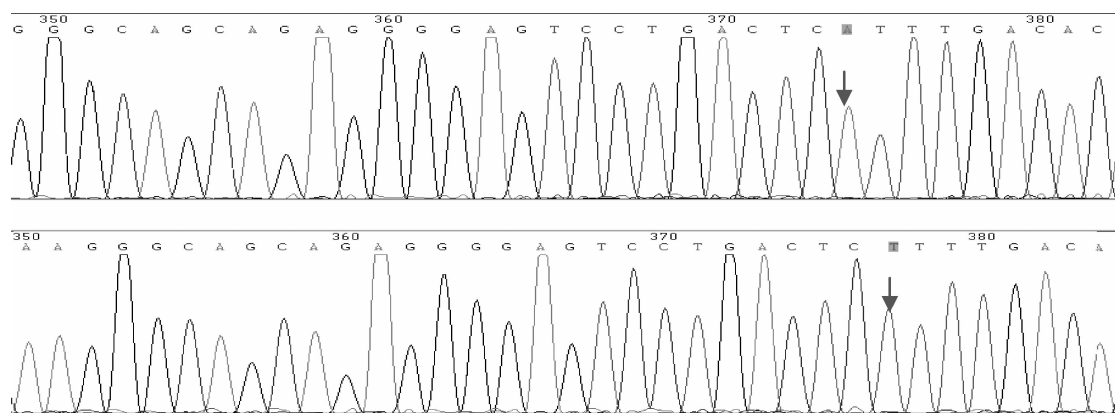


图 6 rs2248690 位点基因型测序结果

从上至下箭头所示分别为 T/T 型、A/A 型

5.3 组间 Fetuin A 基因型和等位基因分布频率:rs1071592 位点的 C/C 型基因频率及 C 等位基因频率在 T2DM + ALLA 组高于 NC 组, χ^2 分别为 9.254 ($P = 0.002$)、11.670 ($P = 0.001$),见表 3。rs4917、rs4918、rs2248690 基因型及等位基因频率分布在 3 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$,表 4 ~ 表 6)。

6.2 型糖尿病的相关危险因素分析:以 2 型糖尿病发生与否作为因变量,选择年龄、收缩压、舒张压、空腹血糖、胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、血肌酐、尿素氮、尿酸、rs1071592 的基因型为自变量,运用 Backward Stepwise (Conditional) 进行

Logistic 回归分析,彝族人群 2 型糖尿病的发生与空腹血糖、甘油三酯、低密度脂蛋白相关(表 7)。

7.2 型糖尿病下肢动脉粥样硬化的相关危险因素分析:进一步以 2 型糖尿病下肢动脉粥样硬化发生与否作为因变量,选择年龄、收缩压、舒张压、空腹血糖、胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、血肌酐、尿素氮、rs1071592 的基因型为自变量,运用 Backward Stepwise (Conditional) 进行 Logistic 回归分析,空腹血糖、胆固醇、血肌酐、Fetuin A 基因 rs1071592 位点 C/C 基因型为彝族人群 2 型糖尿病下肢动脉粥样硬化发生的危险因素 ($P < 0.05$,OR 分别为 1.394、1.719、1.064、3.196),详见表 8。

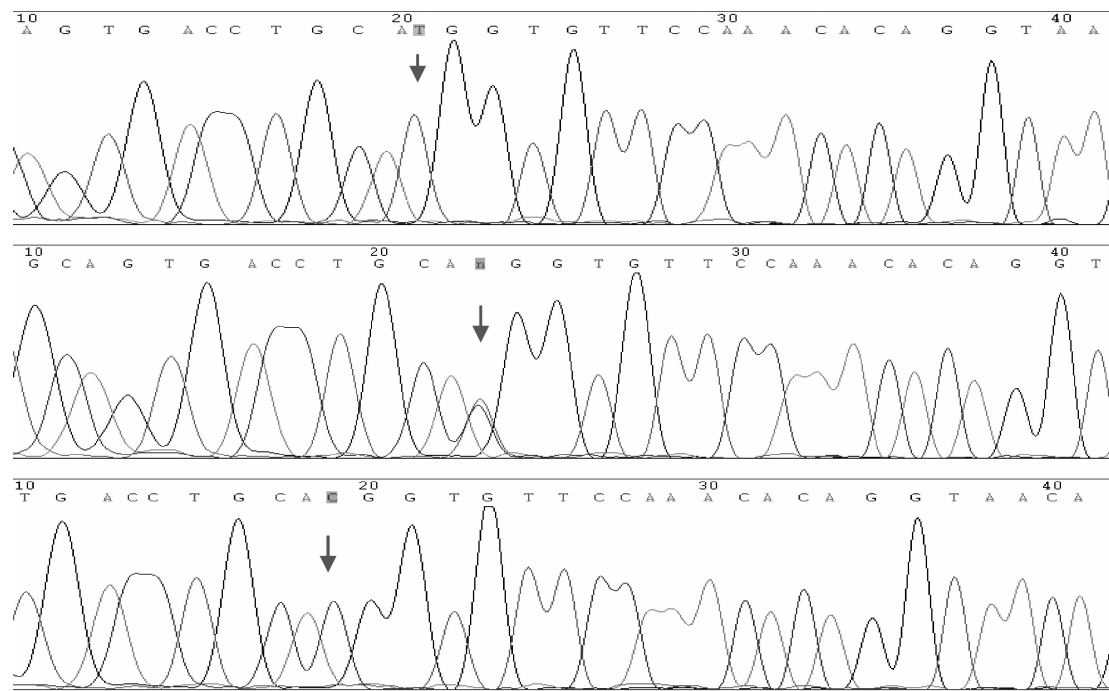


图 7 rs4917 位点基因型测序结果
从上至下箭头所示分别为 T/T 型、T/C 型、C/C 型

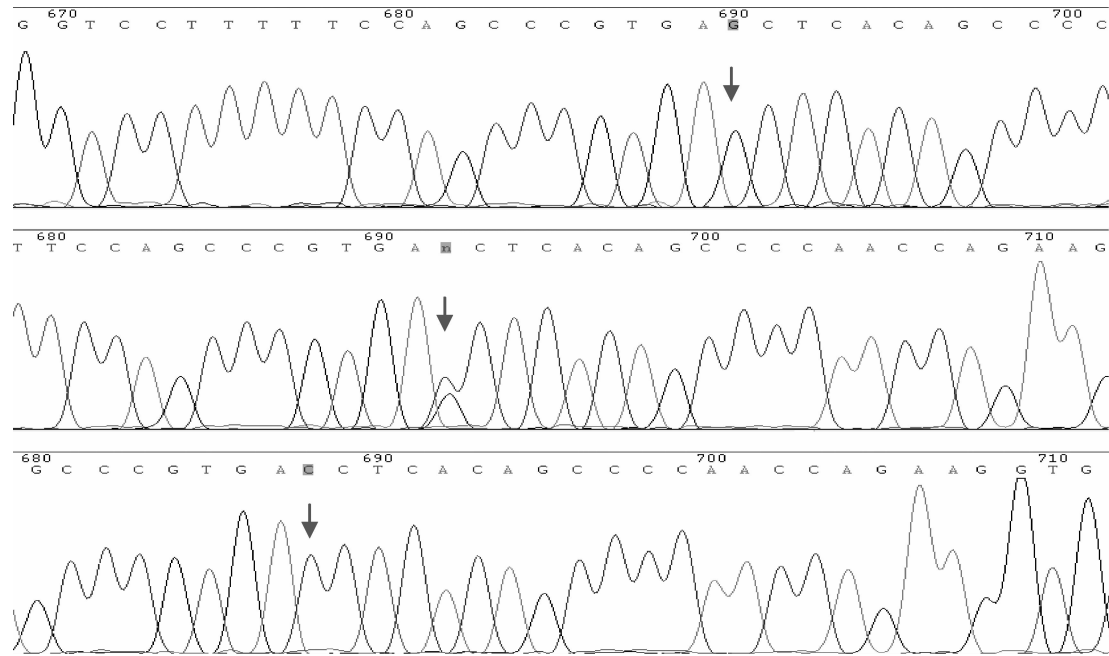


图 8 rs4918 位点基因型测序结果
从上至下箭头所示分别为 G/G 型、C/G 型、C/C 型

表 3 彝族各组间 rs1071592 基因型频率及等位基因频率[n(%)]

组别	n	基因型		等位基因	
		C/C	C/A + A/A	C	A
NC 组	120	77 (64.2)	43 (35.8)	187 (77.9)	53 (22.1)
T2DM 组	61	42 (68.9)	19 (31.1)	102 (83.6)	20 (16.4)
T2DM + ALLA 组	67	57 (85.1)	10 (14.9) *	123 (91.8) *	11 (8.2)

A/A 型的期望频率 <5, 合并至 C/A 型; 与 A 组比较, * P < 0.01

表 4 彝族各組間 rs4917 基因型頻率及等位基因頻率[*n*(%)]

組別	<i>n</i>	基因型		等位基因	
		C/C	C/T + T/T	C	T
NC 組	120	55 (45.9)	65 (54.1)	159 (66.2)	81 (33.8)
T2DM 組	61	30 (49.2)	31 (50.8)	86 (70.5)	36 (29.5)
T2DM + ALLA 組	67	40 (59.7)	27 (40.3)	104 (77.6)	30 (22.4)

T/T 型期望頻數 <5, 合并至 C/T 型

表 5 彝族各組間 rs4918 基因型頻率及等位基因頻率[*n*(%)]

組別	<i>n</i>	基因型		等位基因	
		C/C	C/G + G/G	C	G
NC 組	120	61 (50.8)	59 (49.2)	167 (69.6)	73 (30.4)
T2DM 組	61	30 (49.2)	31 (50.8)	86 (70.5)	36 (29.5)
T2DM + ALLA 組	67	40 (59.7)	27 (40.3)	104 (77.6)	30 (22.4)

G/G 型期望頻數 <5, 合并至 C/G 型

表 6 彝族各組間 rs2248690 基因型頻率及等位基因頻率[*n*(%)]

組別	<i>n</i>	基因型		等位基因	
		A/A	A/T + T/T	A	T
NC 組	120	74 (61.7)	46 (38.3)	187 (77.9)	53 (22.1)
T2DM 組	61	41 (67.2)	20 (32.8)	100 (82.0)	22 (18.0)
T2DM + ALLA 組	67	51 (76.1)	16 (23.9)	117 (87.3)	17 (12.7)

T/T 型期望頻數 <5, 合并至 A/T 型

表 7 彝族 2 型糖尿病危險因素的 Logistic 分析

項目	B	SE	Wald	<i>P</i>	OR	95% CI
IFG	3.189	0.676	22.220	0.000	24.253	6.442 ~ 91.316
LDL	2.244	0.875	6.576	0.010	9.428	1.697 ~ 52.383
TG	1.586	0.610	6.754	0.009	4.885	1.477 ~ 16.155

表 8 彝族 2 型糖尿病下肢動脈粥樣硬化危險因素的 Logistic 分析

項目	B	SE	Wald	<i>P</i>	OR	95% CI
IFG	0.332	0.089	20.214	0.000	1.394	1.171 ~ 1.660
TC	0.541	0.239	5.150	0.023	1.719	0.077 ~ 2.743
SCR	0.062	0.018	12.080	0.001	1.064	1.028 ~ 1.102
rs1071592 (C/C)	1.162	0.582	3.980	0.046	3.196	1.021 ~ 10.007

讨 论

Fetuin A 是一种由肝脏分泌的多功能蛋白质,位于 3 号染色体 q27, 为糖尿病和代谢综合征的一个易感区域^[1]。Fetuin A 为胰岛素受体酪氨酸激酶天然的抑制剂,抑制胰岛素受体自身磷酸化^[2]。因此,当 Fetuin A 基因发生变化时,其基因表达的产物也随之发生改变,导致机体糖代谢发生异常^[3]。关于 Fetuin A 的遗传学研究已报道其与 2 型糖尿病、血浆胆固醇水平、β2 - 肾上腺素能受体在脂肪细胞的敏感度、血清磷酸盐及 Fetuin A 水平,以及胰岛素介导的抑制脂解作用、刺激脂肪细胞中的脂肪生成等相关^[4-8]。但在对不同人群的研究中,糖尿病的易感位点有所差异:与法国白种人 2 型糖尿病相关的位点有 rs4918、

rs1071592,而 rs2248690 与高加索人 2 型糖尿病相关,与斯堪的纳维亚的女性的血浆胆固醇显著相关^[4,9]。本研究对 248 例云南彝族人群 Fetuin A 基因 4 个 SNPs 位点基因的分型,分析其基因型及等位基因频率在 T2DM 组、T2DM + ALLA 组以及 NC 组中分布的差异,结果显示 rs4917、rs4918、rs2248690 3 个位点的基因型和等位基因频率在 3 组间比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),rs1071592 位点的 C/C 型基因频率及 C 等位基因频率在 T2DM + ALLA 组高于 NC 组,进一步以 2 型糖尿病发生与否为因变量进行 Logistic 回归分析显示,2 型糖尿病的发生与低密度脂蛋白、甘油三酯、空腹血糖相关,而与 rs1071592 基因型无明显相关。

另一方面, Fetuin A 能增加血管钙化斑块、炎症和心血管事件病死率及全因病死率, 目前已被认为是一种新的心血管危险因素^[10,11]。Fetuin A 作为重要的钙化抑制剂, 能与血液中不溶性钙盐结合, 转化为可溶性, 保证了哺乳动物体内不溶性的钙盐沉积和运输。血管钙化是一个与正常骨发育类似的、受多种相关基因及骨调节蛋白主动调控的过程^[12]。Fetuin A 能抑制转化生长因子- β 的细胞内信号转导, 其基因改变可导致血浆 Fetuin A 蛋白及血液磷酸盐的水平变化, 可能是导致心脑血管意外发生的机制之一^[13]。Lee 等^[14]的研究发现, Fetuin A 能在体外促进平滑肌细胞钙化, 同时协同巨噬细胞促进动脉血管平滑肌细胞表型的转化; 此外, Fetuin A 能增加血管平滑肌细胞上的受体数量, 使细胞摄钙能力增加^[13]。

首位研究 Fetuin A 基因多态性与临床前期动脉粥样硬化相关性的 Lehtinen 等^[11]通过对欧美 368 个家庭中的 829 例 2 型糖尿病患者进行研究, 探索 Fetuin A 基因变异对冠状动脉、颈动脉粥样硬化、及颈动脉内膜厚度的影响, 结果显示 Fetuin A 的 3 个非编码区的 SNP (rs2248690、rs2593813 和 rs2070632) 与一个编码区的 SNP(rs10197592) 与 T2DM 的冠状动脉粥样硬化相关($P < 0.05$), 由于 Fetuin A 基因变异导致的遗传易感性使动脉粥样硬化斑块钙化的程度不同。最近也有研究显示, Fetuin A 水平与内中膜厚度、动脉硬度呈正相关^[15,16]。目前关于 Fetuin A 基因多态性与血管病变的关系主要集中在冠状动脉、颈动脉、肾血管、眼底动脉, 有关下肢动脉粥样硬化的报道较少^[17,18]。本研究以云南彝族人群 2 型糖尿病下肢动脉粥样硬化发生与否为因变量进行 Logistic 回归分析, 结果显示糖尿病下肢动脉粥样硬化的危险因素与彝族人群的 Fetuin A 基 rs1071592 位点 CC 基因型, 以及空腹血糖、胆固醇、血肌酐相关。

造成不同地区、不同民族中研究结果不一致的原因, 除了不同人群的遗传易感性和环境差异外, 样本量较小也可能造成结果偏差。此外, 糖尿病及其下肢血管硬化为多基因遗传病, 是多重变异联合作用的结果。今后应从多个基因的角度进行更深入的研究, 并尽可能地加大样本量, 以筛选彝族 2 型糖尿病及其合并下肢动脉粥样硬化的易感基因, 进一步明确复杂性遗传病的发生, 提供更好的防治途径。

参考文献

- 1 Yin L, Cai WJ, Zhu LY, *et al.* Association of plasma Fetuin - A and clinical characteristics in patients with new - onset type 2 diabetes mellitus[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8 (1): 991 - 999

- 2 Stefan N, Hennige AM, Staiger H, *et al.* Alpha2 - Heremans - Schmid glycoprotein/fetuin - A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(4): 853 - 857
- 3 Shidfar F, Zarrati M, Khamseh ME, *et al.* Relationship between serum levels of fetuin - A with apo - A1, apo - B100, body composition and insulin resistance in patients with type 2 diabetes[J]. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*, 2014; 28:100
- 4 Siddiq A, Lepretre F, Hercberg S, *et al.* A synonymous coding polymorphism in the $\alpha 2$ - Heremans - Schmid glycoprotein gene is associated with type 2 diabetes in French Caucasians[J]. *Diabetes*, 2005, 54(8): 2477 - 2481
- 5 Siegel - Axel DI, Susanne U, Norbert S, *et al.* Fetuin - A influences vascular cell growth and production of proinflammatory and angiogenic proteins by human perivascular fat cells[J]. *Diabetologia*, 2014, 57 (5): 1057
- 6 Ley SH, Sun Q, Jimenez MC, *et al.* Association between alcohol consumption and plasma fetuin - A and its contribution to incident type 2 diabetes in women[J]. *Diabetologia*, 2014, 57 (1): 93 - 101
- 7 Lavebratt C, Dungner E, Hoffstedt J. Polymorphism of the AHSG gene is associated with increased adipocyte $\beta 2$ - adrenoceptor function [J]. *J Lipid Res*, 2005, 46(10): 2278 - 2281
- 8 Chan - Hee J, Bo - Yeon K, Chul - Hee K, *et al.* Associations of serum fetuin - A levels with insulin resistance and vascular complications in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Vascular Dis Res*, 2013, 10(5): 459
- 9 Osawa M, Tian W, Horiuchi H, *et al.* Association of $\alpha 2$ - HS glycoprotein (AHSG, fetuin - A) polymorphism with AHSG and phosphate serum levels[J]. *Human Genetics*, 2005, 116(3): 146 - 151
- 10 Mori K, Emoto M, Inaba M. Fetuin A and the cardiovascular system [J]. *Adv Clin Chem*, 2012, 56: 175 - 195
- 11 Lehtinen AB, Burdon KP, Lewis JP, *et al.* Association of $\alpha 2$ - Heremans - Schmid glycoprotein polymorphisms with subclinical atherosclerosis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(1): 345 - 352
- 12 Giachelli CM. Ectopic calcification: gathering hard facts about soft tissue mineralization[J]. *Am J Pathol*, 1999, 154(3): 671
- 13 Schoppet M, Rauner M, Benner J, *et al.* Serum fetuin - A levels and abdominal aortic calcification in healthy men - The STRAMBO study [J]. *Bone*, 2015, 79(5): 196 - 202
- 14 Lee YJ, Park JH, Ju SK, *et al.* Leptin receptor isoform expression in rat osteoblasts and their functional analysis[J]. *FEBS Lett*, 2002, 528(1): 43 - 47
- 15 Rittig K, Thamer C, Haupt A, *et al.* High plasma fetuin - A is associated with increased carotid intima - media thickness in a middle - aged population[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 207(2): 341 - 342
- 16 Mori K, Emoto M, Araki T, *et al.* Association of serum Fetuin A with carotid arterial stiffness[J]. *Clin Endocrinol*, 2007, 66(2): 246 - 250
- 17 Muendlein A, Stark N, Rein P, *et al.* Are AHSG polymorphisms directly associated with coronary atherosclerosis? [J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 413(1): 287 - 290
- 18 Zhao C, Hou J, Wang S, *et al.* Relation of serum and vitreous concentrations of Fetuin - A with diabetic retinopathy[J]. *Med Sci Monitor Int Med J Exp Clin Res*, 2015, 21: 1839

(收稿日期: 2017 - 06 - 15)

(修回日期: 2017 - 07 - 09)