

TCF7L2 基因多态性与 2 型糖尿病的相关性研究

呼聪慧 苏银霞 阿力米热·阿布迪热依木 李媛媛 姚 华

摘 要 **目的** 探讨转录因子 7 类似物 2 (transcription factor 7 analogue 2, TCF7L2) 的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点与 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 之间的相关性, 为个体 T2DM 发病风险的预测及早期干预提供依据。**方法** 采用回顾性病例-对照研究, 选取 2020 年新疆维吾尔自治区墨玉县医院维吾尔族 150 例 T2DM 患者为病例组, 另选取同期健康体检者 218 例为对照组。采用 MGB 探针检测两组 TCF7L2 基因 rs7901695 位点的基因型, 并进行相关问卷调查和生化指标检测。采用 Logistic 回归模型分析不同遗传模型中基因型与 T2DM 遗传易感性的关联性。**结果** 两组在空腹血糖和低密度脂蛋白胆固醇水平方面比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组间 TCF7L2 基因 rs7901695 位点的等位基因和基因型分布频率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 在调整协变量后, TCF7L2 基因 rs7901695 位点 CC 基因型与 T2DM 遗传易感性有相关性 ($P < 0.05$)。TCF7L2 基因 rs7901695 位点与吸烟、饮酒和高甘油三酯在 T2DM 中未发现存在交互作用。**结论** 在新疆维吾尔自治区墨玉县维吾尔族人群中, TCF7L2 基因 rs7901695 位点的多态性与 T2DM 遗传易感性存在相关性, 即 CC 基因型可能会增加 T2DM 的发病风险。

关键词 TCF7L2 基因 单核苷酸多态性 2 型糖尿病

中图分类号 R587.1; R541.4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.08.014

Association between TCF7L2 Gene Polymorphism and Type 2 Diabetes Mellitus. HU Conghui, SU Yinxia, ALIMIRE · Abudireyimu, et al. School of Public Health, Xinjiang Medical University, Xinjiang 830000, China

Abstract **Objective** To investigate the relationship between the single nucleotide polymorphism (SNP) site of transcription factor 7 analog 2 (TCF7L2) and type 2 diabetes mellitus (T2DM), which is the basis for predicting the risk of individual T2DM and early intervention. **Methods** A retrospective case-control study was conducted. 150 Uyghur patients with T2DM in Moyu County Hospital of Xinjiang Uyghur Autonomous Region were selected as the case group, and 218 healthy people were selected as the control group. MGB probe was used to detect the genotype of rs7901695 locus of TCF7L2 gene in the two groups, and relevant questionnaires and biochemical indexes were tested. Logistic regression was used to analyze the relationship between genotype and genetic susceptibility of T2DM in different genetic models. **Results** There were significant differences in fast plasma glucose and low-density lipoprotein cholesterol levels between the two groups ($P < 0.05$). There were no significant differences in the allele and genotype distribution frequencies of the rs7901695 locus of TCF7L2 gene between the two groups ($P > 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the rs7901695 locus of TCF7L2 gene was correlated with genetic susceptibility to T2DM in both additive and recessive models after adjusting for covariates. No interaction was found between rs7901695 of TCF7L2 gene and smoking, drinking and high triglyceride in T2DM. **Conclusion** In the Uyghur population of Moyu County, Xinjiang, the polymorphism of TCF7L2 gene rs7901695 was correlated with the genetic susceptibility to T2DM, that is, the CC genotype may increase the risk of T2DM.

Key words TCF7L2; Single nucleotide polymorphism; Type 2 diabetes mellitus

据国际糖尿病联合会 (International Diabetes Federation, IDF) 报道, 2019 年全球糖尿病患者约有 4.63 亿, 预计 2045 年糖尿病患者将超过 7 亿, 其中绝大部分为 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患

者^[1]。因此, 预防糖尿病已经成为全球的重要公共卫生问题。T2DM 是一种多因素遗传疾病, 受到遗传和环境因素的双重作用^[2]。有研究显示, 遗传因素在 T2DM 的发病风险中也起到至关重要的作用^[3]。目前已经识别出 120 多种与 T2DM 相关的易感基因, 其中转录因子 7 类似物 2 (transcription factor 7 analogue 2, TCF7L2) 基因与 T2DM 显著相关^[4-6]。该基因位于人类染色体 10q25.3, 主要表达于人的胰岛 β 细胞和脂肪组织中, 是 Wnt 信号通路的重要组成部分

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81960608)

作者单位: 830000 乌鲁木齐, 新疆医科大学公共卫生学院 (呼聪慧、阿力米热·阿布迪热依木、李媛媛), 医学工程技术学院 (苏银霞), 健康管理学院 (姚华)

通信作者: 姚华, 电子邮箱: yaohua01@sina.com

分,在胰岛 β 细胞的功能调节中起中心作用^[7,8]。在中国大部分关于 TCF7L2 基因与 T2DM 的研究主要集中在汉族人群且得到的结果与国外其他人群存在差异。新疆维吾尔族人群拥有独特的遗传背景和生活方式,造成了维吾尔族 T2DM 相对高发,且目前 TCF7L2 基因 rs7901695 位点与 T2DM 的关联性研究在新疆维吾尔自治区墨玉县维吾尔族人群中少有报道^[9]。因此,本研究从基因的角度进行分析,探讨新疆维吾尔自治区墨玉县维吾尔族人群 TCF7L2 基因 rs7901695 位点多态性与 T2DM 的相关性,为 T2DM 的早期诊断提供线索和依据。

对象与方法

1. 研究对象:采用回顾性研究选取来自 2020 年新疆维吾尔自治区墨玉县医院的常住维吾尔族 T2DM 患者 150 例为病例组,同期的 218 例健康体检者为对照组。研究对象年龄均在 40 岁及以上,所有研究对象均无血缘关系。T2DM 诊断标准参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》:空腹血糖(fast plasma glucose, FPG) $\geq 7\text{mmol/L}$,或已被确诊为 T2DM,或正在服用降血糖药物^[10]。对照组纳入标准:40 岁及以上且 FPG $< 7\text{mmol/L}$,既往无糖尿病病史。两组均排除患有恶性肿瘤、神经系统退行性疾病、周围血管疾病或周围血管栓塞性疾病、血液病、严重肝肾疾病等人群。本研究经新疆医科大学第一附属医院医学伦理学委员会批准(伦理学审批号:20190225-86),且所有研究对象均签署知情同意书。

2. 方法:所有调查者均进行问卷调查、体格检测和实验室检测。①问卷调查:收集研究对象的基本资料,包括年龄、性别、血压、体重指数(body mass index, BMI)、吸烟史、饮酒史等;②体格检测:主要包括对研究对象身高、体重、腰围、血压等的测量;③调查对象空腹 8h 后采集外周血 4ml,采用日立 7600 全自动生化分析仪检测血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)等生化指标。

3. 基因分型:采用血液基因组 DNA 快速抽提试剂盒[生工生物工程(上海)股份有限公司]提取研究对象外周血中的 DNA,并保存在 -80°C 冰箱中。本

研究选定的基因多态性位点为 rs7901695。通过收集研究对象静脉血提取 DNA,进行聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增。PCR 引物序列:上游引物:5' - TCACTGTGGATTTGCCTGTTC - 3',下游引物:5' - CTTGAGAACCGTATGCTAAGTGAA - 3'。PCR 循环条件设置如下:95 $^{\circ}\text{C}$ 初始变性 3min,40 个循环,95 $^{\circ}\text{C}$ 7s(变性)、60 $^{\circ}\text{C}$ 35min(退火)和 72 $^{\circ}\text{C}$ 2min(延伸)。rs7901695 的基因型包括纯合子等位基因(CC)、杂合子(CT)和纯合子等位基因(TT)。

4. 统计学方法:应用 SPSS 23.0 统计学软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(Q1, Q3)$]表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例(百分比)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用二分类 Logistic 回归模型分析在调整协变量前后不同遗传模型中 TCF7L2 基因型与 T2DM 遗传易感性之间的相关性。基因和环境的交互作用用 Logistic 回归相乘模型拟合,评估交互作用,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料比较:与对照组比较,病例组患者的 FPG 和 ALT 显著升高,而 LDL-C 水平较低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。但两组在年龄、腰围、BMI、SBP、DBP、TC、TG、HDL-C 和 AST 方面比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),详见表 1。

2. TCF7L2 基因型和等位基因分析:病例组和对照组 rs7901695 多态性位点的 3 种基因型比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。TCF7L2 基因 rs7901695 位点等位基因(T/C)在 T2DM 组和对照组中的分布比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 2。

3. 基因多态性与 T2DM 发病风险的关系分析:以是否患有 T2DM 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,TCF7L2 基因 rs7901695 位点在不同遗传模型中基因型与 T2DM 遗传易感性无相关性($P > 0.05$)。在调整协变量(吸烟、饮酒、运动、FPG、肥胖、高 TG、T2DM 家族史和高血压)后,TCF7L2 基因 rs7901695 位点在加性模型和隐性模型中 CC 基因型与 T2DM 遗传易感性均有相关性($P < 0.05$),但在显性模型中 TC + CC 基因型与 T2DM 遗传易感性无相关性($P > 0.05$),详见表 3。

表 1 两组一般资料比较[$\bar{x} \pm s, M(Q1, Q3)$]

项目	病例组(<i>n</i> = 150)	对照组(<i>n</i> = 218)	<i>t/z</i>	<i>P</i>
腰围 (cm)	99.13 ± 11.17	98.69 ± 11.28	0.369	0.712
BMI (kg/m ²)	28.04 (25.05, 31.55)	27.64 (25.14, 30.52)	0.396	0.692
SBP (mmHg)	130.00 (120.00, 140.00)	120.00 (115.25, 140.00)	1.523	0.128
DBP (mmHg)	80.00 (70.00, 90.00)	80.00 (70.00, 80.00)	-1.670	0.095
FPG (mmol/L)	8.29 (7.31, 11.23)	5.90 (5.31, 6.45)	13.008	<0.001
TC (mmol/L)	3.92 (3.02, 4.21)	3.73 (3.24, 4.17)	0.477	0.633
TG (mmol/L)	1.74 (1.17, 2.45)	1.50 (1.08, 2.13)	-1.781	0.075
HDL-C (mmol/L)	1.46 (1.14, 2.05)	1.39 (1.14, 2.01)	0.824	0.410
LDL-C (mmol/L)	2.06 (1.59, 2.58)	2.30 (1.96, 2.82)	-2.333	0.020
AST (U/L)	26.09 (17.44, 33.60)	25.62 (17.75, 30.75)	0.743	0.458
ALT (U/L)	32.27 (22.40, 40.69)	25.76 (19.99, 35.43)	3.243	0.001

表 2 两组 TCF7L2 基因型和等位基因分析[*n*(%)]

基因型/ 等位基因	病例组 (<i>n</i> = 150)	对照组 (<i>n</i> = 218)	χ^2	<i>P</i>
基因型			1.299	0.522
TT	100 (66.667)	154 (70.642)		
TC	42 (28.000)	57 (26.147)		
CC	8 (5.333)	7 (3.211)		
等位基因			1.143	0.285
T	242 (80.667)	365 (83.716)		
C	58 (19.333)	71 (16.284)		

4. TCF7L2 基因和环境的交互作用与 T2DM 的关系:对 TCF7L2 基因和环境交互作用进行分析显示,TCF7L2 基因 rs7901695 位点与吸烟、饮酒和高 TG 在 T2DM 中未发现存在交互作用(*P* > 0.05),详见表 4。

讨 论

TCF7L2 基因多态性在 T2DM、心血管疾病等的发生、发展中起到重要作用^[11]。TCF7L2 基因作为一种转录因子可促进细胞增殖和分化,还可以通过 Wnt

表 3 基因多态性与 T2DM 发病风险的关系分析

遗传模型	未调整模型		调整模型	
	OR(95% CI)	<i>P</i>	OR(95% CI)	<i>P</i>
加性模型				
TT	1.000		1.000	
TC	1.135 (0.708 ~ 1.818)	0.599	1.442 (0.688 ~ 3.024)	0.333
CC	1.760 (0.619 ~ 5.005)	0.289	12.509 (2.690 ~ 58.175)	0.001
显性模型				
TT	1.000		1.000	
TC + CC	1.203 (0.769 ~ 1.882)	0.418	1.906 (0.949 ~ 3.825)	0.070
隐性模型				
TC + TT	1.000		1.000	
CC	1.698 (0.602 ~ 4.788)	0.317	11.184 (2.472 ~ 50.605)	0.002

信号通路调控肠道 L 细胞分泌的肠促胰岛素分泌因子胰升糖素样肽 (glucagon - like peptide - 1, GLP - 1)^[12]。GLP - 1 能诱导胰岛素的合成与分泌,抑制胰高血糖素释放,增加外周胰岛素敏感度^[13]。由于 GLP - 1 和胰岛素对血糖有稳态作用,因此,TCF7L2 基因多态性可能是通过调节 GLP - 1 的分泌影响 T2DM 的易感性。且 TCF7L2 基因还可以通过降低胰岛素分泌或其突变导致胰岛素抵抗从而增加了 T2DM 的易感性^[14]。

从 2006 年 Grant 等^[15]研究发现 TCF7L2 基因多态性与 T2DM 密切相关之后,越来越多的研究发现

TCF7L2 基因位点如 rs2255372、rs7903146、rs290487、rs7901695、rs11196205 等与 T2DM 的发生、发展互相关联。在日本、意大利、伊朗、摩洛哥等多个国家中已经证实 TCF7L2 基因多态性与 T2DM 相关^[15~18]。本研究通过病例对照研究,探讨 TCF7L2 基因 rs7901695 位点是否会影响维吾尔族 T2DM 易感性。

本研究结果显示,TCF7L2 基因 rs7901695 位点的基因型和等位基因频率两组比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。通过 Logistic 回归模型显示,该位点 CC 基因型与 T2DM 易感性相关,会增加 T2DM 的患病风险。这一发现与本课题组既往研究结果一

表 4 基因和环境的交互作用与 T2DM 的关系

基因型	危险因素	病例组 (n = 150)	对照组 (n = 218)	P	OR (95% CI)
TT	吸烟	24	13	参照	
	不吸烟	76	141		
TC	吸烟	9	4	0.942	1.055 (0.247 ~ 4.509)
	不吸烟	23	53		
CC	吸烟	3	2	0.481	0.438 (0.044 ~ 4.350)
	不吸烟	5	5		
TT	饮酒	13	35	参照	
	不饮酒	87	119		
TC	饮酒	6	13	0.872	1.110 (0.312 ~ 3.951)
	不饮酒	36	44		
CC	饮酒	3	2	0.353	2.952 (0.301 ~ 28.999)
	不饮酒	5	5		
TT	高 TG	51	64	参照	
	正常	49	90		
TC	高 TG	23	22	0.573	1.316 (0.507 ~ 3.416)
	正常	19	35		
CC	高 TG	5	3	0.701	1.518 (0.180 ~ 12.804)
	正常	3	4		

致^[9]。在一项纳入 42 项研究的 Meta 分析中也表明,TCF7L2 基因 rs7901695 位点多态性与 T2DM 的易感性显著相关,且背景的差异可能会影响 TCF7L2 基因与 T2DM 之间的遗传关联^[19]。杨曼等^[20]的研究结果也提示,TCF7L2 基因 rs7901695 位点多态性与中国人群 T2DM 具有相关性。但是也有研究发现 TCF7L2 基因 rs7901695 位点多态性与 T2DM 患者之间无相关性^[21,22]。这可能与维吾尔族不同遗传背景和环境暴露有关。

此外,环境因素在慢性病发病过程中发挥重要作用,同时可能影响基因对疾病的表型。本研究未调整模型中 TCF7L2 基因与 T2DM 无相关的,但是调整了吸烟、饮酒、运动、FPG 等环境因素后,TCF7L2 基因 rs7901695 位点 CC 基因型与 T2DM 遗传易感性有相关性($P < 0.05$),提示环境因素对疾病基因有影响。因此,进一步对环境因素和基因之间交互作用与 T2DM 的关系进行分析,结果显示,TCF7L2 基因 rs7901695 位点与吸烟、饮酒和高 TG 在 T2DM 中未发现存在交互作用。该结果与王志强等^[12]、陈铁晖等^[22]的研究结果一致。由于 T2DM 受到多基因和多种环境因素的共同作用,基因-环境因素之间的交互作用还有待于进一步研究。

综上所述,TCF7L2 基因 rs79016951 位点与 T2DM 的易感性相关。但本研究为横断面研究,无法推断因果关系。本研究人群仅为新疆维吾尔自治区

墨玉县维吾尔族中老年人群,之后可以对其他群体进行研究。考虑到 T2DM 是一种慢性复杂性疾病,受到环境和遗传因素的互相影响,因此,TCF7L2 基因多态性位点在 T2DM 发生、发展中的作用及临床应用价值需开展进一步的研究。

参考文献

1 Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, *et al.* Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157: 107843

2 王静,乌云娜. 2 型糖尿病易感基因 TCF7L2 的研究进展[J]. *内蒙古医学杂志*, 2021, 53(3): 306-309, 312

3 艾静雯,高玉敏,赵灵燕,等. 瘦素受体基因单核苷酸多态性与 2 型糖尿病发病风险关系的 Meta 分析[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2020, 42(2): 178-180, 184

4 王静. TCF7L2、SLC30A8 基因多态性与蒙古族 2 型糖尿病的相关性研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2021

5 Del Bosque - Plata L, Martínez - Martínez E, Espinoza - Camacho Má, *et al.* The role of TCF7L2 in type 2diabetes [J]. *Diabetes*, 2021, 70(6): 1220-1228

6 Ganmore I, Livny A, Ravona - Springer, *et al.* TCF7L2 polymorphisms are associated with amygdalar volume in elderly individuals with Type 2diabetes[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 15818

7 Katsoulis K, Paschou SA, Hatzl E, *et al.* TCF7L2gene variants predispose to the development of type 2diabetes mellitus among individuals with metabolic syndrome [J]. *Hormones (Athens)*, 2018, 17(3): 359-365

8 Chen X, Ayala I, Shannon C, *et al.* The diabetes gene and wnt pathway effector TCF7L2 regulates adipocyte development and function [J]. *Diabetes*, 2018, 4: 554-568

9 王志强,马琦,王婷婷,等. 转录因子 7 类似物 2 基因多态性与新疆维吾尔族人群 2 型糖尿病遗传易感性的关系[J]. *基础医学与临床*, 2015, 35(9): 1162-1166

10 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)(上)[J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(8): 668-695

11 Rattanatham R, Settasatian N, Komanasin N, *et al.* Association of combined TCF7L2 and KCNQ1gene polymorphisms with diabetic micro - and macrovascular complications in type 2diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab J*, 2021, 45(4): 578-593

12 王志强,王婷婷,马琦,等. TCF7L2 基因多态性与新疆维吾尔族人群 2 型糖尿病的相关性研究[J]. *中国全科医学*, 2015, 18(2): 157-161, 165

13 邱晓霞,李逸朗,梁关凤,等. 经典 Wnt/ β -catenin/TCF7L2 信号通路在 1 型糖尿病心肌病中的作用[J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(8): 1104-1109

14 赵珂,李新华,丁文宇. TCF7L2 基因单核苷酸多态性与 2 型糖尿病关系的研究进展[J]. *山东医药*, 2016, 56(14): 99-101

15 Hayashi T, Iwamoto Y, Kaku K, *et al.* Replication study for the association of TCF7L2 with susceptibility to type 2diabetes in a Japanese population[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(5): 980-984

(下转第 188 页)

- dependent risk factor for poor prognosis in children with Alport syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2020, 35(10): 1941 – 1952
- 9 姚小丹, 陈欣, 黄高渊, 等. 他克莫司治疗 Alport 综合征的近期疗效[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2011, 20(4): 338 – 341
 - 10 Kashtan CE. Alport syndrome: achieving early diagnosis and treatment[J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 77(2): 272 – 279
 - 11 Torra R, Furlano M. New therapeutic options for Alport syndrome[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(8): 1272 – 1279
 - 12 Yan K, Desai K, Gullapalli L, *et al.* Epidemiology of atypical hemolytic uremic syndrome: a systematic literature review[J]. *Clin Epidemiol*, 2020, 12: 295 – 305
 - 13 Klämbt V, Gimpel C, Bald M, *et al.* Different approaches to long – term treatment of aHUS due to MCP mutations: a multicenter analysis[J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(2): 463 – 471
 - 14 Lee H, Kang E, Kang HG, *et al.* Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome[J]. *Korean J Intern Med*, 2020, 35(1): 25 – 40
 - 15 Rondeau E, Scully M, Ariceta G, *et al.* The long – acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment[J]. *Kidney Int*, 2020, 97(6): 1287 – 1296
 - 16 Nagel SA, Hartmann MF, Riepe FG, *et al.* Gonadotropin – and adrenocorticotrophic hormone – independent precocious puberty of gonadal origin in a patient with adrenal hypoplasia congenita due to DAX1 gene mutation – a case report and review of the literature: implications for the pathomechanism[J]. *Horm Res Paediatr*, 2019, 91: 336 – 345
 - 17 Vázquez – Temprano N, Sánchez – Sobrino P, Díaz – Trastoy O. Congenital adrenal hypoplasia due to p. Leu386Pro mutation in DAX1[J]. *Med Clin (Barc)*, 2021, 156(11): 580 – 581
 - 18 Wu SM, Gao JZ, He B, *et al.* A novel NROB1 gene mutation causes different phenotypes in two male patients with congenital adrenal hypoplasia[J]. *Curr Med Sci*, 2020, 40(1): 172 – 177
 - 19 袁进磊, 张会娟, 王延年. DAX – 1 基因突变致先天性肾上腺发育不良伴低促性腺激素性腺功能减退的诊疗进展[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32(7): 617 – 620
 - 20 Yang H, Wei H, Shen L, *et al.* A novel stop – loss DAX1 variant affecting its protein – interaction with SF1 precedes the adrenal hypoplasia congenital with rare spontaneous precocious puberty and elevated hypothalamic – pituitary – gonadal/adrenal axis responses[J]. *Eur J Med Genet*, 2021, 64: 104192
 - 21 Nishi S, Imai N, Yoshita K, *et al.* Ultrastructural studies of IgG4 – related kidney disease[J]. *Intern Med*, 2015, 54(2): 147 – 153
 - 22 Arai H, Ogata S, Ozeki T, *et al.* Long – term changes in renal function after treatment initiation and the importance of early diagnosis in maintaining renal function among IgG4 – related tubulointerstitial nephritis patients in Japan[J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1): 261
 - 23 Mbengue M, Goumri N, Niang A. IgG4 – related kidney disease: pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. *Clin Nephrol*, 2021, 95(6): 292 – 302
 - 24 何一鸣, 陈理换, 蔡珺, 等. IgG4 相关性肾病发病机制和治疗新进展[J]. *现代免疫学*, 2016, 36(6): 521 – 524
 - 25 Saeki T, Kawano M, Nagasawa T, *et al.* Validation of the diagnostic criteria for IgG4 – related kidney disease (IgG4 – RKD) 2011, and proposal of a new 2020 version[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2021, 25(2): 99 – 109
 - 26 Boffa JJ, Esteve E, Buob D. Renal involvement in IgG4 – related disease[J]. *Presse Med*, 2020, 49(1): 104017
 - 27 Capecci R, Giannese D, Moriconi D, *et al.* Renal involvement in IgG4 – related disease: from sunlight to twilight[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 635706
 - 28 Ginhör NE, Artinger K, Pollheimer MJ, *et al.* Membranous nephropathy associated with immunoglobulin G4 – related disease successfully treated with obinutuzumab[J]. *Clin Kidney J*, 2022, 15(3): 564 – 566
 - 29 Chibbar R, Wright GR, Dokouhaki P, *et al.* Recurrent IgG4 – related tubulointerstitial nephritis concurrent with chronic active antibody mediated rejection: a case report[J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(7): 1799 – 1803
 - 30 Schiffmann R, Ries M. Fabry disease: a disorder of childhood onset[J]. *Pediatr Neurol*, 2016, 64: 10 – 20
 - 31 Maruyama H, Takata T, Tsubata Y, *et al.* Screening of male dialysis patients for fabry disease by plasma globotriaosylsphingosine[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(4): 629 – 636
 - 32 Riccio E, Sabbatini M, Capuano I, *et al.* Early biomarkers of fabry nephropathy: a review of the literature[J]. *Nephron*, 2019, 143(4): 274 – 281
 - 33 Eikrem Ø, Skrunes R, Tøndel C, *et al.* Pathomechanisms of renal Fabry disease[J]. *Cell Tissue Res*, 2017, 369(1): 53 – 62
 - 34 Capelli I, Aiello V, Gasperoni L, *et al.* Kidney transplant in fabry disease: a revision of the literature[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2020, 56(6): 284

(收稿日期: 2022 – 08 – 02)

(修回日期: 2022 – 08 – 18)

(上接第 72 页)

- 16 Ciccacci C, Di Fusco D, Cacciotti L, *et al.* TCF7L2 gene polymorphisms and type 2 diabetes: association with diabetic retinopathy and cardiovascular autonomic neuropathy[J]. *Acta Diabetol*, 2013, 5: 789 – 799
- 17 Kalantari S, Sharafshah A, Keshavarz P, *et al.* Single and multi – locus association study of TCF7L2 gene variants with susceptibility to type 2 diabetes mellitus in an Iranian population[J]. *Gene*, 2019, 696: 88 – 94
- 18 Elhourch S, Arrouchi H, Mekkaoui N, *et al.* Significant association of polymorphisms in the TCF7L2 gene with a higher risk of type 2 diabetes in a Moroccan population[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(6): 461
- 19 Xi X, Ma J. A meta – analysis on genetic associations between transcription factor 7 like 2 polymorphisms and type 2 diabetes mellitus[J]. *Genomics*, 2020, 2: 1192 – 1196
- 20 杨曼, 汪清, 洪翔, 等. 中国人群 TCF7L2 基因多态性与 2 型糖尿病关系的 Meta 分析[J]. *中华疾病控制杂志*, 2018, 22(5): 504 – 509
- 21 陈铁晖, 张洁, 李文燕, 等. 福建汉族人群 TCF7L2 基因多态性及基因 – 环境交互作用与 2 型糖尿病关联性[J]. *安徽预防医学杂志*, 2017, 23(5): 305 – 309
- 22 陈琰, 赵莹, 刘桂锋. SLC30A8、CDKN2A/2B、HHEX、TCF7L2 基因多态性与中国东北汉族人 2 型糖尿病的关联[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(15): 4201 – 4204

(收稿日期: 2022 – 08 – 01)

(修回日期: 2022 – 08 – 11)