

# 解偶联蛋白-1基因-3826 A→G变异 与2型糖尿病的相关研究\*

## Relationship between the -3826 A→G Variation of Uncoupling Protein-1 Gene and Type-2 Diabetes Mellitus

刘永明 路影\*\*  
Liu Yongming Lu Ying

(桂林医学院生物化学与分子生物学教研室 桂林市乐群路26号 541001)  
(Dept. of Biochemistry & Molecular Biology, Guilin Medical College,  
20 Lequnlu, Guilin, Guangxi, 541001, China, Email ymlu@public.glptt.gx.cn)

**摘要** 为研究解偶联蛋白-1 (UCP-1) 基因-3826 A→G变异与2型糖尿病发生和发展的关系,应用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性 (PCR-RFLP) 方法检测了83例2型糖尿病患者及74例正常对照者的UCP-1基因-3826 A→G变异,并测定体质量指数 (BMI)、空腹血糖血脂及胰岛素。结果: UCP-1基因-3826变异基因型频率与糖尿病无相关性;糖尿病组突变等位基因 (G) 与BMI呈正相关 ( $P < 0.05$ );糖尿病组中, G等位基因携带个体的低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平增高和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平降低有显著意义 ( $P$ 值分别小于0.01和0.05),表明UCP-1基因-3826 A→G变异与2型糖尿病患者体脂增多相关; G等位基因可能是2型糖尿病合并冠心病的一个危险因素。

**关键词** 解偶联蛋白-1 基因 2型糖尿病  
中图分类号 R 589.2

**Abstract** To investigate the role of the -3826 A→G variation of uncoupling protein-1 (UCP-1) gene in the genesis and development of type-2 diabetes mellitus, UCP-1 gene-3826 A→G variation was genotyped by PCR-RFLP assay in 83 type-2 diabetic subjects and 74 cases of normal control. And body mass index (BMI) as well as the levels of fasting plasma glucose, lipid profile and insulin were measured. Results genotype frequencies of UCP-1 gene-3826 A to G variation were not associated with diabetes; mutant allele (G) was significant associated with BMI ( $P < 0.05$ ) in diabetic subgroups; the levels of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were higher while the levels of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were lower in patients with G allele than those without the G allele in diabetic subgroups ( $P < 0.01$  and  $P < 0.05$  respectively). These findings suggest that the -3826 A to G variation in UCP-1 gene contributes to increase body fat and the G allele tends to increase the risk of coronary heart disease in type-2 diabetic subjects.

**Key words** uncoupling protein-1, gene, type-2 diabetes mellitus

体脂增多是引起胰岛素抵抗的重要原因。机体能量摄入大于消耗的慢性能量平衡失调导致肥胖的发生,进而增加2型糖尿病风险。解偶联蛋白-1 (uncoupling protein-1, UCP-1) 是参与机体产热调节

的蛋白质之一<sup>[1,2]</sup>,其基因的转录起始点上游-382位点A→G变异与mRNA表达水平降低密切相关<sup>[3]</sup>。有报道指出,该变异是成人体重高度增加的相关因子<sup>[4]</sup>,并有抵抗低热卡膳食的减肥作用<sup>[5]</sup>。但该变异与2型糖尿病发生和发展的关系尚不清楚。因此,本研究应用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性 (PCR-RFLP) 方法检测2型糖尿病和正常对照两组人群的UCP-1基因-3826 A→G变异,分析该变异对体质量指数 (BMI)、空腹血糖和血脂谱的影响。

2000-03-13收稿

\* 桂林医学院人才工程基金和奥地利 Salzburg 医学研究基金资助

\*\* 桂林医学院附属医院内科,广西桂林市,541001 (Dept. of Internal Medicine, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin, Guangxi, 541001).

# 1 对象与方法

## 1.1 对象

根据 WHO 有关糖尿病诊断标准选择无亲缘关系的 2 型糖尿病患者 83 例 (男 38, 女 45), 年龄  $56 \pm 13$  岁, 体质指数 (BMI)  $26.4 \pm 4.1$  ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )。同期选择正常对照 74 例 (男 36, 女 38), 年龄  $53 \pm 15$  岁, BMI  $25.5 \pm 3.2$  ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )。

## 1.2 方法

### 1.2.1 UCP-1 基因-3826 A>G 变异分析

参照文献 [6] 用 PCR-RFLP 方法检测 UCP-1 基因-3826 A>G 变异。主要条件为: (1) 用 200 ng 基因组 DNA 为模板于总反应体积  $25 \mu\text{l}$  中扩增该变异局部片段, 上下游引物分别为 5'-CTTGGGTAGTGA CAAAGTAT-3' 及 5'-CCAAAGGGTCAGATTTC TAC-3'; (2) PCR 产物用限制性内切酶 Bcl I 消化后于 12% 非变性聚丙烯酰胺凝胶电泳作基因分型。

### 1.2.2 空腹血糖、血脂谱及胰岛素的测定

血浆葡萄糖用酶法测定; 血脂谱包括甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 及低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 用脂法测定; 胰岛素用放免法测定。

### 1.2.3 统计学方法

等位基因频率用基因计数方法计算, 基因型频率与 Hardy-Weinberg 平衡的一致性判别用卡方检验。基因型与 BMI、血糖、血脂及胰岛素等指标的关系用 *H* 检验 (Kruskal-Wallis test), 组间比较用 *t* 检验及协方差分析。

## 2 结果

### 2.1 UCP-1 基因-3826 A>G 变异基因型分布与等位基因频率

本研究糖尿病组与正常对照组的 UCP-1 基因-3826 A>G 变异基因型与 2 型糖尿病患者临床变量的关系

Table 2 Relationship between the genotypes of UCP-1 gene-3826 A>G variation and the variables of type-2 diabetes mellitus

基因型 Genotype	年龄 (岁) Age (a)	性别 (男/女) Sex (male/ female)	体质指数 BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	TG ( $\text{mmol}/\text{L}$ )	TC ( $\text{mmol}/\text{L}$ )	HDL-C ( $\text{mmol}/\text{L}$ )	LDL-C ( $\text{mmol}/\text{L}$ )
1/1	$56 \pm 12$	18/24	$23.4 \pm 3.6$	$1.67 \pm 0.53$	$4.89 \pm 0.59$	$1.17 \pm 0.51$	$2.47 \pm 0.82$
1/2	$57 \pm 13$	17/18	$26.5 \pm 3.9$	$1.78 \pm 0.44$	$4.95 \pm 0.83$	$1.10 \pm 0.39$	$3.10 \pm 0.93$
2/2	$53 \pm 4$	3/3	$28.6 \pm 2.1$	$1.76 \pm 0.13$	$5.06 \pm 0.48$	$0.77 \pm 0.23$	$3.59 \pm 0.31$
	$P > 0.05$	$P > 0.05$	$P < 0.05$	$P > 0.05$	$P > 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.01$

3826 A>G 变异基因型分布见表 1 表 1 中 1/1 为野生型 (即 GG 纯合子), 1/2 为杂合子 (即 GA 杂合子) 和 2/2 突变型 (即 AA 纯合子), 两组基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡。糖尿病组野生型等位基因 (A) 和突变型等位基因 (G) 频率分别为 0.7 和 0.28, 正常对照组分别为 0.76 和 0.24, 两组间基因型频率及等位基因频率比较差别无显著意义 ( $P > 0.05$ )。

表 1 2 型糖尿病组与正常对照组 UCP-1 基因-3826 A>G 变异基因型与等位基因频率分布

Table 1 Distribution frequencies of genotypes and alleles of UCP-1 gene-3826 A>G variation between type-2 diabetes mellitus and control

组别 Group	总例数 No. total cases	基因型例数 (频率) No. cases (frequency) of genotype			等位基因频率 Allele frequency	
		1/1	1/2	2/2	A	G
糖尿病组 Diabetics	83	42 (0.51)	35 (0.42)	6 (0.07)	0.72	0.28
对照组 Controls	74	40 (0.54)	32 (0.43)	2 (0.03)	0.76	0.24

### 2.2 UCP-1 基因-3826 A>G 变异基因型与临床变量的关系

表 2 显示, 糖尿病组 3 种基因型亚组间 BMI 有显著差异 ( $P < 0.05$ ), G 等位基因数量与 BMI 呈正相关。此外, 在糖尿病组中 G 等位基因携带个体的低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平增高和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平降低有显著意义 ( $P$  值分别小于 0.0 和 0.05)。表 3 显示, 糖尿病组 1/1、1/2 和 2/2 三种基因型亚组的冠心病发病率分别为 14.3%、31.4% 和 50.0%, 三组间差别有极显著意义 ( $P < 0.01$ )。正常对照组中, 三种基因型亚组的临床变量差别无显著意义 ( $P > 0.05$ )。

表3 UCP-1基因-3826 A→G变异基因型与2型糖尿病合并冠心病的关系

Table 3 Relationship between the genotypes of UCP-1 gene-3826 A→G variation and type-2 diabetes mellitus accompanied by coronary heart disease(CHD)

组别 Type group	总例数 No. total cases	基因型例数 No. cases of genotype			P
		1/1	1/2	2/2	
2型糖尿病伴冠心病 Type-2 diabetes mellitus accompanied by CHD	20	6	11	3	
2型糖尿病不伴冠心病 Type-2 diabetes mellitus not accompanied by CHD	63	36	24	3	
发生率 Ratio		6/42 (14.3)	11/35 (31.4)	3/3 (50)	< 0.01

\* 括号内数字为百分率, Values in brackets are percentage

### 3 讨论

2型糖尿病与肥胖关系密切,两者的多数病例涉及复杂的多基因遗传。一些肥胖相关基因可能同时也是2型糖尿病的易感基因。UCP-1是机体产热相关蛋白。我们新近的研究发现,肥胖患者脂肪组织UCP-1 mRNA表达水平降低<sup>[7]</sup>,UCP-1基因-3826 A→G变异与其mRNA表达水平降低密切相关<sup>[3]</sup>。这些结果以及前人关于该变异是成人体重高度增加的相关因子<sup>[4]</sup>,并有抵抗低热卡膳食的减肥作用<sup>[5]</sup>的报道,提示了该变异基因与肥胖相关。

本研究结果显示UCP-1基因-3826变异基因型频率与糖尿病无相关性,表明该变异不是本研究人群2型糖尿病的主要易感因素。但糖尿病组突变等位基因(G)与BMI相关( $P < 0.05$ )的结果则提示携带G等位基因的2型糖尿病患者易患肥胖从而加重胰岛素抵抗。同时本研究还发现,糖尿病组中G等位基因携带个体低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平增高( $P < 0.01$ )和密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水

平降低( $P < 0.05$ ),临床资料显示该亚组冠心病发病率显著高于无此等位基因亚组( $P < 0.01$ ),因而提示G等位基因可能是2型糖尿病合并冠心病的一个危险因子。

本研究对UCP-1基因-3826 A→G变异与2型糖尿病发生和发展的关系作了初步的探讨,该变异在2型糖尿病发病中的地位尚待通过对多种人群、更大范围的研究加以阐明。

### 参考文献

- 1 Klaus S, Castella L, Bouillaud F et al. The uncoupling protein UCP: a membranous mitochondrial ion carrier exclusively expressed in brown adipose tissue. *Int J Biochem*, 1991, 23: 791-801.
- 2 Lowell B B, Flier J S. Brown adipose tissue,  $\beta$ 3-adrenergic receptors, and obesity. *Annu Rev Med*, 1997, 48: 307-316.
- 3 刘永明, Oberkofler H, Patsch W. 解偶联蛋白基因-3826多态性与其mRNA表达相关性的研究. *中国生物化学与分子生物学报*, 1999, 15(2): 211-214.
- 4 Oppert J M, Vohl M C, Changnon M et al. DNA polymorphism in the uncoupling protein (UCP) gene and human body fat. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1994, 18: 526-531.
- 5 Fumeron F, Durackbow n I, Betoulle D et al. Polymorphism of uncompling protein (UCP) and beta 3 adrenoceptor gene in obese people submitted to a low calorie diet. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1996, 20: 1051-1054.
- 6 Clement K, Ruiz J, Cassard-Doulcier AM. Additive effect of A→G (-3826) variant of the uncoupling protein gene and the Trp64Arg mutation of the beta 3 adrenergic receptor gene on weight gain in morbid obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1996, 20: 1062-1066.
- 7 刘永明, Oberkofler H, Patsch W. 肥胖患者脂肪组织解偶联蛋白基因表达水平的研究. *广西医科大学学报*, 1999, 16(5): 616-618.

(责任编辑: 蒋汉明)

(上接第12页)间的相互引证并不等价。

但仍不可否认,高影响因子的刊物具较高的“显示度”和“有用性”。高影响因子的刊物相对同类的低影响因子的刊物来说,所刊载的相同研究领域的论文具有更高的学术质量,尽管这种质量上的差别常难以绝对地加以量化。

然而,由于影响因子只是对期刊的大致评估,因此它在科研成果的评价中应结合研究者所担负的研究课题、科研成果产出、国际合作、研究论文的被引频次、研究者所从事专业学科的特点和同行评议或评审小组的评议等使用。在此过程中最重要的应当是同行评议或评审小组的综合评议结果。正如SCI的创始人Garfield先生所说,“SCI的发明者告诫人们对这些数据不要不加区分地使用……(SCI数据的使用)尽管很方便,但很危险。虽然期刊评估很重要,但对科研人员的评价更重要,因为这影响到个人的职业生涯。影响因子不应作为对人的评价的替代物。”