糖 尿 病 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000753

家族性 2 型糖尿病线粒体 DNA16189T→C 突变的临床研究

韩 睿[1],普 玲[1],董 霞[1],宋滇平[1],孔祥复[2]
(1. 昆明医科大学第一附属医院糖尿病科,昆明 650032;
2. 昆明医科大学生物医学工程中心孔祥复院士工作站,昆明 650032)

[摘 要]目的:探讨 nt16189 突变在母系遗传 2 型糖尿病(type 2 diabete mellitus,T2DM)中的作用。方法:采用聚合酶链反应_限制性片段长度多态性的方法,并结合 DNA 直接测序,对 22 个家系共 203 例(男 99 例,女 104 例)家族性 T2DM,192 例(男 104 例,女 88 例)非家族性 T2DM 及 175 例糖耐量正常对照者(男 67 例,女 108 例)的 nt16189T→C 位点进行筛查。家族性 T2DM 中按是否母系遗传分为母系遗传 T2DM 组及非母系遗传 T2DM 组,比较两组 nt16189T→C 突变阳性率。将母系遗传 T2DM 组中所有成员据 nt16189T→C 突变与否分为突变组与未突变组进行 2 组间各临床指标的比较。结果:nt16189T→C 突变率家族性 T2DM 组与非家族性 T2DM 组比较无差异(χ^2=0.072,P=0.788);非家族性 T2DM 组与糖耐量正常对照组比较具有显著差异(χ^2=24.042,P=0.000),家族性 T2DM 组与糖耐量正常对照组比较具有统计学差异(χ^2=26.862,P=0.000);nt16189T→C 突变率在母系遗传 T2DM 组[65.79%(25/38)]高于非母系遗传 T2DM 组[17.24%(5/29)],差异具有统计学意义(χ^2=10.823,P=0.001);母系遗传 T2DM 组中 nt16189T→C 突变个体的糖化血红蛋白、胰岛素原、真胰岛素均高于 nt16189T→C 未突变个体,差异具有统计学意义(z值分别为 3.41、3.90、3.14,P 值分别为 0.001、0.000、0.032)。结论:nt16189T→C 突变与 T2DM 发病有关。在母系遗传 T2DM 中,携带 nt16189T→C 突变可能增加糖尿病发生的风险。

[关键词]nt16189;线粒体基因;突变;母系遗传;2 型糖尿病;云南
[中图分类号]R587.1 [文献标志码]A [收稿日期]2015-06-10

Clinical study on mitochondria DNA16189T→C mutation in familial type 2 diabetes mellitus

Han Rui[1], *Pu Lin*[1], *Dong Xia*[1], *Song Dianping*[1], *Kong Xiangfu*[2]
(*1. Department of Diabetes, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University;*
2. Xiangfu Kong Academician Workstation, Biomedical Engineering Center, Kunming Medical University)

[Abstract] ***Objective*** To explore the effects of mitochondrial gene mutation of 16189 on family type 2 diabetes mellitus (T2DM). ***Methods*** Totally 570 subjects were enrolled in this study, including 203 with family T2DM (99 males, 104 females), 192 without family T2DM (104 males, 88 females) and 175 with normal glucose tolerance control (NGT group) (67 males, 108 females). The mutation of nt16189T→C in all groups was detected by PCR and DNA sequencing. Again, family T2DM was subdivided into two groups: maternally inherited T2DM and maternally non-inherited T2DM and mutation rate of nt16189T→C between the two groups was compared. According to nt16189T→C mutation, in the maternally inherited T2DM was subdivided into nt16189T→C mutation group and non-mutation group, then clinical indicators between the two groups were compared. Statistical analysis was made. ***Results*** nt16189T→C mutation rate of T2DM (both family T2DM and without family T2DM) was higher than that of NGT group (χ^2=26.86, 24.04, P=0.00, 0.00, respectively), with no difference between family T2DM and without family T2DM (χ^2=0.07, P=0.079). nt16189T→C mutation rate of maternally inherited family T2DM was also higher than that of maternally non-inherited family T2DM [65.79% (25/38) vs. 17.24% (5/29), χ^2=10.823, P=0.001]. In the maternally inherited family T2DM, the plasma of proinsulin (PI), true insnlin (TI) and hemoglobin Alc (HbA1c) in ntDNA16189T→C mutation was higher than that of without nt16189T→C mutation (χ^2=3.41, 3.90, 3.14, P=0.001, 0.000, 0.032, respectively). ***Conclusion*** nt16189T→C mutation is associated with T2DM. The maternally inherited family T2DM with ntDNA 16189T→C mutation has more severe degree of PI, TI and HbA1c, and it may increase the incidence of diabetes.

[Key words] nt16189; mitochondrial gene mutation; maternal inheritance; type 2 diabetes mellitus; Yunnan province

作者介绍:韩 睿,Email:h504789r@qq.com,
研究方向:糖尿病及其并发症的分子遗传学。
通信作者:孔祥复,Email:hanrui_201207@163.com。
基金项目:云南省科技厅-昆医大联合基金资助项目(编号:2010CD159,2014FB029)。
优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150824.1616.002.html(2015-08-24)

遗传因素在 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）的发生中起着重要作用，线粒体基因缺陷是其遗传易感因素之一[1]。自 1992 年首次报道线粒体基因突变糖尿病（mitochondial DNA diabetes mellitus，MDDM）[2]，随后的研究集中于与糖尿病相关的致病位点 tRNALeu（UUR）基因内[3]。研究最多的线粒体基因突变位点是 3243 A→G 突变。此外，对 MDDM 的研究大多数着重于在糖尿病人群中的筛查，对具有家族性 T2DM 患者 mtDNA 中突变率较高的 tRNALeu（UUR）基因（突变热区）及其邻近区段进行遗传学筛查的研究还不多。近来在早发糖尿病家系中发现有 13% 携带线粒体基因 3243 A→G 突变，提示线粒体基因突变参与早发糖尿病的发生[4]，故对糖尿病家系的研究就越来越重要。从我省对线粒体基因突变糖尿病的研究现状来看，报道最多的是线粒体基因 3243A→G，而对 D 环区的 nt16189T→C 位点的报道目前未见。故本研究主要针对我省家族性 T2DM 患者 nt16189T→C 位点进行检测，重点研究 nt16189 突变的母系遗传糖尿病家系的临床特点，以探讨 nt16189 突变在母系遗传 T2DM 中的作用，以期为其早期预防、诊断提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 T2DM 组 收集长期居住在云南的 T2DM 患者。以家族性糖尿病的诊断标准[5]分为家族性 T2DM 组共 203 例，22 个家系（男性 99 例，女 104 例），平均年龄（53.55±10.37）岁，平均体质指数（24.02±4.05）kg/m²，平均糖化血红蛋白（9.3±2.4）%；及非家族性 T2DM 组共 192 例（男 104 例，女 88 例），平均年龄（52.5±13.72）岁，平均体质指数（24.43±3.12）kg/m²，平均糖化血红蛋白（9.7±2.6）%。入选对象予胰岛素或胰岛素联合二甲双胍或阿卡波糖治疗。T2DM 的诊断标准参照 1999 年 WHO 的糖尿病诊断及分型标准。家族性糖尿病是以有糖尿病家族史的 T2DM 患者为先证者并收集 T2DM 家系中有血缘关系的家系成员。其诊断标准是以 T2DM 患者为核心，家系中至少有两代，且除先证者外，其一级亲属中至少还有 1 位是糖尿病的患者。家族性糖尿病中按照先证者是否为母亲又分为母系遗传家族性 T2DM 及非母系遗传家族性 T2DM（各 11 个家系）。

1.1.2 糖耐量正常对照组 纳入同期在我院体检的昆明市及其周边地区无亲缘关系、无糖尿病家族史的人群 175 例（男 67 例，女 108 例），平均年龄（55.56±9.28）岁。所有受试者均按 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准行口服葡萄糖耐量试验（oral glucose tolerance test，OGTT）排除糖代谢异常者，为糖耐量正常对照组。3 组间年龄、性别具有可比性。

1.2 家系调查及标本采集

经昆明医科大学第一附属医院医学伦理委员会批准，所有研究对象或监护人员签署同意书后，在遵循赫尔辛基宣言及遗传学研究原则下进行家系调查，收集临床资料。对家族性 T2DM 患者中既往无糖尿病史者均口服 82.5 g 含一分子水的葡萄糖行 OGTT 检查。所有研究对象均抽取静脉血行下列临床指标检。全自动生化分析仪检测空腹血糖、乳酸浓度；用乳胶凝集法测定糖化血红蛋白糖化血红蛋白（hemoglobin Alc，HbA1c）；用 ELISA 法测定空腹胰岛素、空腹 C 肽、胰岛素原及真胰岛素。并计算以下指标：胰岛素抵抗指数（homeostasis model assessment of insulin resistance，HOMA-IR）=[空腹血糖×空腹胰岛素）/22.5]；胰岛素敏感指数（insulin sensitivity index，ISI）=[1/（空腹血糖×空腹胰岛素）]；胰岛 β 细胞功能指数（HOMA-β）=[20×空腹胰岛素水平/（空腹血糖水平-3.5）]。

1.3 主要试剂

DNA 抽提试剂盒（上海华舜生物工程有限公司提供），D 环区的 16189（T→C）位点（由北京迪纳兴科公司合成）。

1.4 实验方法

1.4.1 DNA 提取及检测 集研究对象清晨空腹肘静脉血 2 ml，用全血 DNA 抽提试剂盒提取血液基因组 DNA，置于 -20 ℃ 冰箱保存。

1.4.2 线粒体基因多态性分析 针对 D 环区 16189 位点以寡核苷酸 5'-TGGGGAAGCAGATTTGGGTAC-3'，为上游引物，5'-GGTGGCTTTGGAGTTGCAGTT-3'，为下游引物，分别进行聚合酶链反应（PCR）。扩增产物分别以限制性内切酶 *HincⅡ*、*MnlI*（北京迪纳兴科公司）37 ℃酶切过夜。酶切产物经 2% 的琼脂糖凝胶电泳及溴化乙锭染色后，观察结果（图1）。扩增条件为：94 ℃预变性 5 min，94 ℃变性 60 s，60 ℃退火 40 s，72 ℃延伸 60 s，共 30 个循环，最后 72 ℃进一步延伸 10 m。PCR 产物纯化后进行 DNA 直接测序加以确证（图2、图3）。

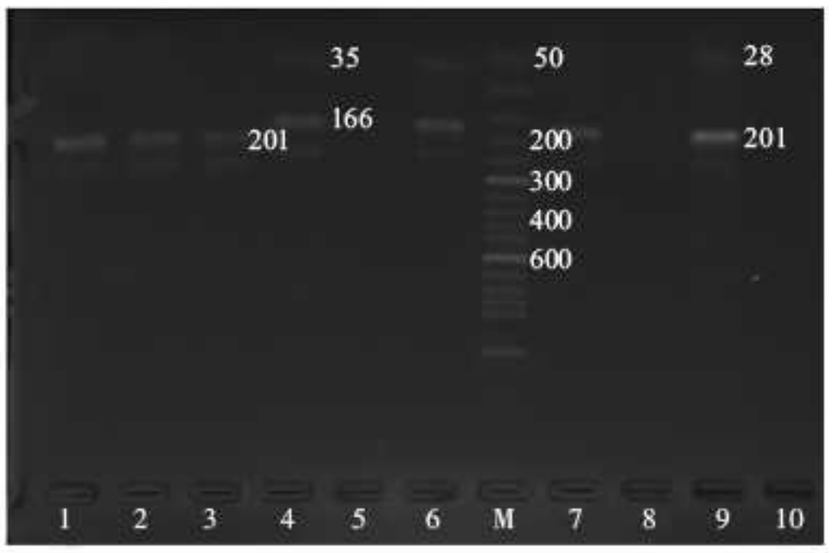


图1 D 环区基因 16189（T→C）PCR-RFLP 图

Fig.1 16189（T→C）PCR-RFLP map

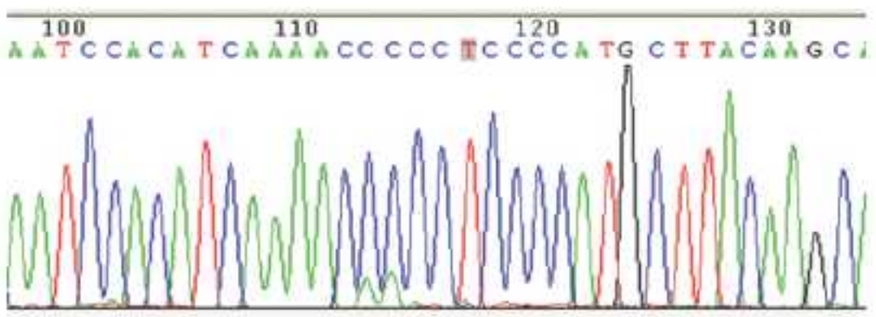


图2 nt 16189T→C 测序图谱：野生型

Fig.2 nt16189 t→C sequence map：wild type

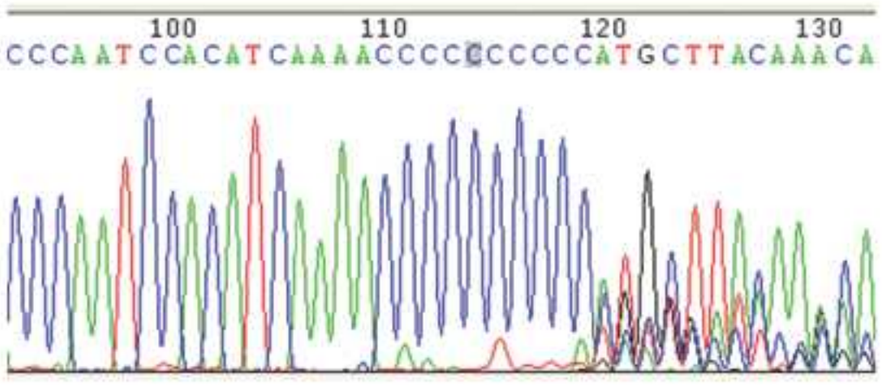


图 3 nt16189T→C 测序图谱：突变型

Fig.3 nt16189T→C sequence map：mutant type

对 D 环区基因 16189（T→C）位点目的片段进行 PCR 后得到的 PCR 产物长度为 229 bp，经 *MnlI* 内切酶水解后，PCR 产物进行酶切结果可见：突变者酶切产物片段为 28 bp 和 201 bp 两个片段，未突变者酶切产物片段为 28、35、166 bp 3 个片段。

1.5 统计学处理

数据采用 EXCEL 建立数据库，用 SPSS 17.0 统计软件处理，正态分布的计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，2 组间比较用 t 检验，偏态计量资料以 M（Q_1，Q_3）表示。非正态分布资料比较用秩和检验。计数资料采用行 × 列表卡方检验，3 组间比较对检验水准 α 进行 Bonferroni 校正，α'=0.016。

2 结 果

2.1 家族性 T2DM、非家族 T2DM、糖耐量正常者 nt16189T→C 突变率的比较

家族性糖尿病组共 203 例，其中 nt16189T→C 突变有 66 例，其突变率为（66/203）32.5%；非家族性糖尿病共 192 例，其中 nt16189T→C 突变有 60 例，其突变率为（60/192）31.25%；糖耐量正常组共 175 例，其中 nt16189T→C 突变有 18 例，其突变率为（18/175）10.3%。3 组之间 nt16189 突变率的比较发现：家族性 T2DM 组与非家族性 T2DM 组比较无差异（χ^2=0.072，P=0.788）；非家族性 T2DM 组与糖耐量正常对照组比较具有统计学差异（χ^2=24.042，P=0.000）；家族性 T2DM 组与糖耐量正常对照组比较具有统计学差异（χ^2=26.862，P=0.000）。见表 1。

表 1 家族性 T2DM、非家族性 T2DM、糖耐量正常者 nt16189T→C 突变率的比较（n，%）

Tab.1 Comparison of nt16189T→C mutation among familial T2DM，non-familial T2DM and those with normal glucose tolerance（n，%）

组别	例数（n）	突变率
家族性 T2DM 组	203	66（32.5）[a]
非家族性 T2DM 组	192	60（31.25）[a]
糖耐量正常对照组	175	18（10.3）

注：a，与糖耐量正常对照组比，P<0.016

2.2 nt16189T→C 突变与家族性 T2DM 遗传因素的分析

2.2.1 家族性组 T2DM 患者中母系遗传与非母系遗传患者 nt16189 突变率的比较 家族性 T2DM 22 个家系中，母系遗传糖尿病的家系及非母系遗传糖尿病的家系各 11 个。母系遗传糖尿病家系组的 T2DM 患者中 nt16189T→C 突变率为 65.79%（25/38），而非母系遗传糖尿病家系组的 T2DM 患者中 nt16189T→C 突变率为 16.13%（5/31），母系遗传 T2DM 组 nt16189T→C 突变率明显高于非母系遗传 T2DM 组，差异具有统计学意义（χ^2=10.823，P=0.001）。见表 2。

表 2 母系遗传与非母系遗传 T2DM 患者 nt16189 位点突变率的比较（n，%）

Tab.2 Comparison on nt16189 mutation rate between maternally inherited T2DM and maternally non-inherited T2DM（n，%）

分组	家系总数	T2DM患者（n）	nt16189T→C 突变阳性	χ^2 值	P 值
母系遗传	11	38	25（65.79%）	10.823	0.001
非母系遗传	11	31	5（16.13%）		

2.2.2 家族性母系遗传 T2DM 中 nt16189 突变及未突变者临床资料的比较 在母系遗传 T2DM 患者中，nt16189T→C 突变者与未突变者相比较，2 组在年龄、体质指数、腰臀比、空腹血糖、空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数、胰岛 β 细胞功能指数、胰岛素敏感指数以及乳酸水平无明显差异。但母系遗传 T2DM 中 nt16189 突变的个体其糖化血红蛋白、胰岛素原和真胰岛素水平均高于 nt16189 未突变的个体，且差异具有统计学意义（P<0.05）。见表 3。

3 讨 论

T2DM 是由遗传因素和环境因素长期共同作用[6]，其发病有明显的遗传倾向和家族聚集性。其发病的遗传学研究涉及到了与胰岛素抵抗、β-细胞功能障碍、糖脂代谢障碍有关的一大类基因，机制目前尚未完全阐明。1992 年 Ballinger、Vanden Ouweland Reardon 等发现线粒体基因组（mitochondrial DNA mtDNA）的点突变和碱基缺失可导致糖尿病的发生，把这类特殊类型的糖尿病称为 MDDM[2]。而已知的 MDDM 主要见于 T2DM，故而近几年 MDDM 的研究成为 T2DM 遗传学研究的热点。

线粒体基因突变与糖尿病相关的致病位点主要位于 tRNALeu（UUR）基因内[3]。对于线粒体 nt16189T→C 突变是 1998 年 Poulton 等[7]提出的。在我国，北京[8]、上海[9]、吉林[10]等地也有筛查，发现中国人 nt16189T→C 突变在 T2DM 人群中发生率为 32%~39%，在正常人中为 15%~29%，但其变异与糖尿病的相关性未获得一致的结果，研究还指出该变异在中国人群的频率明显高于英国白种人（9.9%）[7]。提示存在种族差异性。本研究发现，在家族性 T2DM

表 3 母系遗传 T2DM nt16189T→C 突变临床资料的比较[$\bar{x}\pm s$，$M(Q_1,Q_3)$]

Tab.3 Clinical characteristics of nt16189 mutations in maternally inherited T2DM[$\bar{x}\pm s$，$M(Q_1,Q_3)$]

指标	nt16189T→C 突变阳性	nt16189T→C 突变阴性	t/Z 值	P 值
例数（n）	25	13	-	-
年龄（岁）	38.45± 19.47	37.85± 19.07	0.750	0.450
BMI（kg/m²）	24.13（19.92，26.11）	22.89（20.13，25.57）	0.175	0.680
WHR	0.84（0.80，0.88）	0.84（0.79，0.90）	0.980	0.130
FIns（mU/L）	10.80（7.10，15.32）	13.46（9.71，17.21）	1.640	0.100
FCP（mU/L）	1.81（1.20，2.41）	1.65（1.10，2.21）	1.330	0.180
HbA1c（%）	8.61（5.91，11.32）	6.26（5.51，7.01）	2.140	0.032[a]
PI（pmol/L）	12.76（12.31，13.22）	10.47（8.22，12.73）[a]	3.410	0.001
TI（pmol/L）	45.61（41.81，49.42）	38.31（34.42，42.21）[a]	3.900	0.000
ISI	0.03（0.01，0.05）	0.02（0.01，0.02）	0.750	0.450
HOMA-IR	3.28（1.04，5.53）	2.98（2.14，3.82）	0.750	0.450
HOMA-β	173.2（25.13，321.32）	202.06（104.81，299.32）	1.310	0.190
乳酸（mmol/L）	2.51（1.91，3.12）	2.97（2.13，3.82）	1.670	0.090

注：BMI，体质指数；WHR，腰臀比；FPG，空腹血糖；FINS，空腹胰岛素；FCP，空腹 C 肽；HBA1c，糖化血红蛋白；PI，胰岛素原；TI，真胰岛素；HOMA-IR，胰岛素抵抗指数；HOMA-β，胰岛β细胞功能指数；ISI，胰岛素敏感指数；FINS、ISI、HOMA-IR、HOMA-β 取其自然对数；a，$P<0.05$；-，无此数据

中 nt16189T→C 突变率是 32.5%，在 T2DM 中为 31.25%，与上述研究结果一致。糖耐量正常人中 nt16189T→C 突变率仅为 10.3%略低于上述研究，当 3 组进行比较时，发现 nt16189T→C 突变率在家族性及非家族性糖尿病组中明显高于非糖尿病组，但在家族性和非家族性糖尿病两者中无明显差异，说明 nt16189T→C 突变与糖尿病的发病存在一定关联。既往本课题研究[11]把家族性 T2DM 组和非家族性 T2DM 组中 nt16189T→C 突变阳性与突变阴性者的临床指标进行比较，发现在 2 组中 nt16189T→C 突变阳性的患者较 nt16189T→C 突变阴性者有较高的 HOMA-胰岛素抵抗指数，提示 nt16189T→C 变异与胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）有关。当然，T2DM 的主要发病机制是 IR 和胰岛 β 细胞功能缺陷[12]，而 IR 的发生与遗传和环境因素有关。Altinli 等[13]发现有 T2DM 家族史的儿童存在以高胰岛素血症为特征的 IR，高胰岛素血症可作为 T2DM 的早期遗传标志。Stadler 等[14]则报道 T2DM 家系中在糖耐量正常的一级亲属对胰岛素敏感，但存在 β 细胞功能缺陷。国内张素华[15]等的研究指出 T2DM 家系人群早期已经出现 IR，在此基础上吴雪霁等[16]的研究结果亦证实 IR 是家系 T2DM 的发病基础之一。故 Poulton 等[7]提出有 nt16189T→C 变异的患者，是在其他因素（如肥胖或与其他糖尿病易感基因相互作用等）的共同作用下将进展为葡萄糖耐量减低或糖尿病。而本课题组前期研究[11]中未发现 nt16189T→C 突变阳性者其有高的体质指数或腰臀比，故糖尿病家族史、肥胖、nt16189T→C 的变异与 IR、糖代谢的关系有待进一步研究。近期 1 篇探讨[17]在 mtND3243A→G 突变阳性的个体发生糖尿病与否的文章中提示，没有发生糖尿病的个体是由于其胰岛素的敏感性是正常的，从而增加了葡萄糖的利用，因此结论是：在伴有线粒体基因缺陷的个体中胰岛素抵抗和胰岛 B 细胞功能的异常共同决定个体是否发生糖尿病。故 nt16189T→C 突变在 T2DM 人群中发病率高于糖耐量正常对照者，但突变者是否发生糖尿病，还受其他因素的影响，如前提及的家族史、体质指数、腰臀比或其他易感基因的参与等，有待进一步研究。

众所周知，T2DM 的发生与遗传有关，而 MDDM 的遗传方式突出地表现为母系遗传。为了进一步分析 nt16189T→C 突变在母系遗传中的作用，本课题组把家族性 T2DM 按照是否为母系遗传进行分类并比较，发现在母系遗传糖尿病家系组的 T2DM 患者中 nt16189T→C 突变率为 65.79%（25/38），而非母系遗传糖尿病家系组的 T2DM 患者中突变率为 16.13%（5/31），提示母系遗传 T2DM 组 nt16189T→C 突变率显著高于非母系遗传 T2DM 组。且把母系遗传 2 型糖尿病中 nt16189T→C 突变与 nt16189T→C 未突变的个体进行临床资料的比较，发现 nt16189 突变的个体其糖化血红蛋白、胰岛素原和真胰岛素水平均高于未突变者。T2DM 胰岛 β 细胞功能改变不仅表现为葡萄糖刺激的胰岛素反应降低，而且还表现在胰岛素原绝对或相对分泌增加，这不仅反应

β细胞分泌功能受损的程度，而且可作为预测 T2DM 早期发病的指标。国外研究发现[18]，在正常情况下，胰岛的 β 细胞内保持着胰岛素合成、分泌、降解的平衡，并保持细胞内有一定的储存，在高血糖情况下，早期胰岛素释放增加，导致胰岛内胰岛素贮存减少，而持续的高糖刺激使胰岛 β 细胞功能不足，β细胞内存在的胰岛素原转变成真胰岛素功能障碍，导致胰岛素原升高，这一现象与遗传有关。国内外许多研究表明[19-21]，胰岛素原的升高与家族性糖尿病有关，单纯的胰岛素原就可预示糖尿病的发生，真胰岛素升高与 T2DM 的发病风险也有关[22]。除此之外，高糖可抑制胰岛素的分泌和胰岛素的作用，加重 β 细胞功能的恶化。因此，本研究推测，在母系遗传糖尿病中携带 nt16189 突变的个体其发生糖尿病的风险增加与母系遗传个体的胰岛素分泌增加，β 细胞分泌功能更易受损有关，且这部分患者血糖控制也不佳。

故具有母系遗传糖尿病家族史，其 nt16189T→C 突变率高于糖耐量正常个体。此外，在母系遗传糖尿病中，携带 nt16189T→C 突变的个体其 PI、TI 的水平较高，患糖尿病的风险增加，血糖也较高。因此我们推论 nt16189T→C 突变与母系遗传糖尿病的发生有关，但鉴于 nt16189T→C 突变家系中第 3 代甚至第 4 代尚未出现糖尿病，所以尚需对突变家系的个体进行长期随访。

由于临床上对于线粒体基因突变糖尿病的治疗，目前[23]还没有明确的证据支持使用任何干预线粒体代谢紊乱的治疗方法是有效的，因此，还需要进一步的深入研究。也基于糖尿病的遗传倾向性非常明确，故在糖尿病家族中进行早期基因筛查及诊断，明确有无特殊类型的糖尿病，有利于对未发病的个体进行早期预防，从而保护胰岛 β 细胞功能，使延缓糖尿病及其并发症的发生成为可能。

参 考 文 献

[1] Lowell BB，Shulman GI.Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes[J].Science，2005，307（5708）：384-387.

[2] Trembath RC，Luxou LM，Ross RTW，et al.Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA[J].Lancet，1992，340（8832）：1376-1379.

[3] Maassen JA，Van Essen E，van den Ouweland JM，et al.Molecular and clinical aspects of mitochondrial diabetes mellitus[J].Exp Clin Endocrinol Diabete，2001，109（2）：127-134.

[4] Shea J，Agarwala V，Philippakis AA，et al.Comparing strategies to fine-map the association of common SNPs at chromosome 9p21 with type 2 diabetes and myocardial infarction[J].Nature Genetics，2011，48（8）：801-805.

[5] 王劲松，周 玲，成金罗，等.2 型糖尿病家系的遗传异质性研究[J].中国公共卫生，2004，20（9）：1029-1030.

[6] Li JK，Ng MC，So WY，et a1.Phenotypies and genetic clustering of diabetes and metabolic syndrome in Chinese families with type 2 diabetes mellitus[J].Diabetes Metab Res Rev，2006，22（1）：46-52.

[7] Poulton J，Scott Rrown M Cooper A.A common mitochondrial DNA variant is associated with insulin resistance in adult life[J].Diabetologia，1998，41（1）：54-58.

[8] 纪立农，高蕾莉，韩学尧.线粒体 16189T→C 变异与 2 型糖尿病遗传易感性的相关性研究[J].中华医学杂志，2001，81（12）：711-714.

[9] 石 毅，项坤三，吴松华，等.线粒体 DNA16189T→C 变异与 2 型糖尿病发病机制的关系[J].中华糖尿病杂志，2004，12（1）：5-8.

[10] 葛焕琦，杨 洋，蔡寒青，等.线粒体基因 16189T/C 突变性糖尿病的特点[J].吉林大学学报（医学版），2004，30（3）：468-471.

[11] 普 玲.云南汉族家族性 2 型糖尿病人群线粒体 DNA3426、12026、16189 突变位点的遗传学研究[D].昆明：昆明医科大学，2014.

[12] Abdul-Ghani MA，Tripathy D，DeFronzo RA，et al.Contributions of β-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose[J].Diabetes Care，2006，29（5）：1130-1139.

[13] Altinli S，Elevli M，Ozkul AA，et al.Insulin resistance and metabolic syndrome in children of parents with diabetes mellitus[J].Pediatr Endocrinol Metab，2007，20（3）：431-436.

[14] Stadler M，Pacini G，Petrie J，et al.β-cell dysfunction in nondiabetic offspring of diabetic patients[J].Diabetologia，2009，5（11）：2435-2444.

[15] 张素华，任 伟，李晨钟，等.2 型糖尿病家系胰岛素分泌功能的研究[J].中华内分泌代谢杂志，1999，15（6）：339-341.

[16] 吴雪霁，周 玲，周金意，等.2 型糖尿病家系胰岛素抵抗及危险因素分析[J].中国公共卫生，2006，22（7）：777-779.

[17] El-Hattab AW，Emrick LT，Hsu JW，et al.Glucose metabolism derangements in adults with the MELAS m.3243A>G mutation[J].Mitochondrion，2014（18）：63-69.

[18] Grill V，BjorkLund A.Overstimulation and beta-ell function[J].diabetes，2001，50（s）：122-124.

[19] Gelding SV，Andres C，Niththyananthan R，et al.Increased secretion of 32，33 split proinsulin after intravenous glucose in glucose-tolerant first-degree relatives of patients with non-insulin dependent diabetes of European，but not Asian，origin[J].Clin Endocrinol，1995，42（3）：255-264.

[20] Beer SF，O'Rahilly S，Spivey RS，et al.Plasma proinsulin in first-degree relatives of type 2 diabetic subjects[J].Diabetes Res，1990，14（2）：51-54.

[21] 任 艳，李秀钧，田浩明，等.2 型糖尿病患者一级亲属真胰岛素、胰岛素原水平研究[J].国外医学内分泌学分册，2003，23（3）：186-188.

[22] 陆雷群，马晓英，杨洁瑾，等.2 型糖尿病真胰岛素和胰岛素原水平的初步探讨[J].中国现代医药杂志，2012，14（8）：38-40.

[23] Pfeffer，Majamaa，Turnbull，et al.Treatment for mitochondrial disorders[J].Cochrane Database of Systematic Reviews，2012，18（4）：CD004426.

（责任编辑：唐秋姗）