

· 论 著 ·

妊娠期糖代谢异常与 CAPN-10 基因多态性及相关危险因素研究*

周 龙¹, 费 樱², 马 莉², 谭玉洁^{2,3△}

(1. 重庆三峡中心医院生化科, 重庆万州 404000; 2. 贵阳医学院附属医院中心实验室, 贵阳 550001;
3. 贵阳医学院附属白云医院检验科, 贵阳 550014)

摘要:目的 研究妊娠期糖代谢异常发生与 CAPN-10 基因多态性之间的相关性, 并探讨与妊娠期糖代谢异常相关的危险因素。方法 应用聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)技术; 采用病例-对照研究的方法, 对贵阳地区无血缘关系的 100 例妊娠期糖尿病孕妇(GDM 组)、100 例糖耐量受损孕妇(GIGT 组)和 100 例糖耐量正常的妊娠妇女(NGT 组, 即对照组)的 CAPN-10 基因 19、43 及 63 位点进行单核苷酸多态性分析; 采用 Logistic 回归对与妊娠期糖代谢异常发生、发展有关的危险因素进行相关性分析。结果 (1)CAPN-10 基因 43 位点 GG 基因型频率分布在 GDM 组均显著高于 NGT 组, 差异有统计学意义($P < 0.01$); G 等位基因频率分布在 GDM 组均显著高于 NGT 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 19 位点和 63 位点的基因型频率、等位基因频率分布在 GDM 组、GIGT 组与 NGT 组比较差异均无统计学意义; 19、43、63 位点的基因型频率、等位基因频率在 GIGT 组与 GDM 组间比较差异无统计学意义。(2)GDM 组和 GIGT 组的年龄、孕期 BMI、 Δ BMI、FPG 和 2 h-PG 均较 NGT 组升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。(3)糖尿病家族史在 GDM 组较 NGT 组升高(22% vs 11%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。(4)Logistic 回归分析显示, CAPN-10 基因 SNP 43 位点多态性、糖尿病家族史、 Δ BMI、年龄均增加了妊娠期糖代谢异常发生的危险度。结论 妊娠期糖代谢异常的发生可能与 CAPN-10 基因 SNP 43 位点 G 等位基因相关, 而与 19 和 63 位点无关。CAPN-10 基因 SNP 43 位点多态性、糖尿病家族史、 Δ BMI 和年龄是 GDM 发生的重要危险因素, 可能增加了妊娠期糖代谢异常发生的危险性。

关键词:妊娠期糖尿病; CAPN-10 基因; 危险因素; 基因多态性

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.22.003

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)22-2574-04

Correlation study between CAPN-10 gene polymorphism and gestational abnormal metabolism of glucose and its risk factors*

Zhou Long¹, Fei Ying², Ma Li², Tan Yujie^{2,3△}

(1. Department of Biochemistry, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Wanzhou, Chongqing 404000, China;

2. Central Laboratory, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang, Guizhou 550001, China;

3. Laboratory Medicine of the Affiliated Baiyun Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang, Guizhou 550014, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between the polymorphisms of CAPN-10 gene and the occurrence of gestational abnormal metabolism of glucose, and to explore the risk factors on the occurrence of gestational abnormal metabolism of glucose. **Methods** Genotyping was conducted to investigate the polymorphism of sites 19, 43, 63 in CAPN-10 gene among 100 unrelated women with gestational diabetes mellitus(GDM group), 100 unrelated women with gestational impaired glucose tolerance(GIGT group) and 100 pregnant women with normal glucose tolerance(NGT group). Also this paper explores the risk factors on the occurrence of gestational abnormal glucose metabolism by means of Logistic regression analysis. **Results** The frequency of G allele of site 43 was 94.5% in GDM group, which was significantly higher than that in NGT group($P < 0.05$). There was no significant difference in the frequencies of GG genotype and G allele of site 43 between GIGT group and NGT group. There was no significant difference in genotypic frequencies and allele frequencies of 19 locus, 63 locus among GIGT group, GDM group and NGT group. There was no significant difference in genotypic frequencies and allele frequencies of 19 locus, 43 locus, 63 locus between GIGT group and GDM group. Age, gestational BMI, Δ BMI, fasting plasma-glucose and 2-hour plasma-glucose in GIGT group and GDM group were significantly higher than in NGT group. Family history of diabetes in GDM group was significant higher than in NGT group($P < 0.05$). The result of Logistic regression analysis indicated that CAPN-10 gene polymorphism loci of 43, family history of diabetes, age and BMI were risk factors of gestational abnormal metabolism of glucose. **Conclusion** CAPN-10 gene may contribute to the genetic susceptibility to GDM. G allele of site 43 is related to GDM possibly. The polymorphism 19 and 63 of CAPN-10 gene may be not related to GDM. The research results indicate that family history of diabetes, age, BMI, fasting plasma-glucose and 2-hour plasma-glucose are closely related to the occurrence of GDM. 43 locus in CAPN-10 gene polymorphism, family history of diabetes, age and BMI are risk factors for GDM, they are likely to increase the risk of GDM and GIGT.

Key words: gestational diabetes mellitus; calpain-10; gene polymorphism; risk factors

* 基金项目: 贵州省贵阳市科技局基金资助项目(筑科农字[2008-9-2]号)。 作者简介: 周龙(1984~), 检验师, 硕士研究生, 主要从事临床生物化学检验的研究。 △ 通讯作者, Tel: 13985189340; E-mail: tanyujie5@163.com。

妊娠期糖代谢异常包括妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus,GDM)和妊娠期糖耐量受损(gestational impaired glucose tolerance,GIGT)。有关研究资料表明,GDM 与 GIGT 的总体发病率逐年升高,达 7.6%^[1],其发生与遗传、环境及生活习惯密切相关,但发病机制和病因至今还在研究之中。Hannis 等^[2]首次报道了 CAPN-10 基因与 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)连锁不平衡。国内外学者纷纷对 CAPN-10 基因与糖尿病的关系展开研究。目前,同时对 GIGT、GDM 与 CAPN-10 基因以及相关危险因素的报道较少。本文就贵阳地区汉族 GDM、GIGT 患者的 CAPN-10 基因 19、43 及 63 位点多态性进行研究,并探讨与糖代谢异常发生相关的因素,以期对 GDM、GIGT 的发病机理研究提供实验室数据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2009 年 10 月至 2010 年 11 月在贵阳市妇幼保健院及贵阳医学院附属医院门诊就诊的孕妇,排除有孕前糖尿病史、慢性高血压、内分泌疾病、结缔组织疾病、慢性肝病等系统性疾病,以及长期使用类固醇激素者,行 50 g 葡萄糖负荷试验(glucose challenge test,GCT)及 75 g 口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test,OGTT)。采用相关的诊断标准将受试者分为糖耐量正常(normal glucose tolerance,NGT)组、GIGT 组和 GDM 组,每组 100 例,均为汉族,年龄在 25~35 岁之间,对每位孕妇进行问卷调查,建立临床资料,包括年龄、身高、体质量、受教育程度、孕次、自然流产次数、孕前体质量指数(body mass index,BMI,BMI=体质量/身高²)、孕期体质量指数、孕期体质量指数的变化(即△BMI=体质量的变化/身高²)、有无糖尿病家族史等。研究对象均符合伦理学要求,经孕妇本人知情同意。

1.2 筛查程序及诊断标准 GCT 以口服 50 g 葡萄糖后 1 h 血糖大于 7.8 mmol/L 为异常,对异常者做 OGTT 试验,采用葡萄糖氧化酶法测定血糖。根据乐杰主编的《妇产科学》第 6 版教科书标准,空腹 12 h 后,口服葡萄糖 75 g,测空腹血糖(fasting plasma-glucose,FPG)及服糖后 1、2、3 h 共 4 个时点的血糖即 2 h 血糖(two hour plasma-glucose,2 h-PG),正常值分别为 5.6、10.3、8.6、6.7 mmol/L,其中有 2 项或者 2 项以上超过正常值可诊断为 GDM,1 项异常者诊断为 GIGT。

1.3 研究方法

1.3.1 基因组 DNA 提取方法 采用酚-氯仿法提取基因组 DNA,并测定 DNA 的纯度和浓度,-20 ℃保存备用。

1.3.2 CAPN-10 基因 19、43 及 63 位点基因型分析 (1)PCR 引物序列:引物设计应用 primer premier 5 软件,由北京赛百盛公司合成。PCR 扩增反应体系:PCR 反应体系 25 μL,其中 Taq DNA 酶 2.5 U、dNTPs 2 mmol/L、PCR 染料 2.5

μL、10×PCR Buffer(含 Mg²⁺)2.5 μL、上下游引物各 10 pmol 及模板 DNA 100 ng。(2)PCR 反应条件:19 位点:94 ℃预变性 5 min,94 ℃变性 30 s,58 ℃退火 30 s,72 ℃延伸 30 s,30 个循环后 72 ℃延伸 7 min;43、63 位点退火温度分别为 59 ℃、64.5 ℃,其他同上。(3)PCR 扩增产物的检测:取上述 PCR 产物 5 μL,于 3%琼脂糖凝胶电泳后,在 DNA 成像分析仪下观察目的条带的位置。(4)CAPN-10 基因的多态性检测分析:19 位点多态性是 32 bp 的 2 次或 3 次重复多态性,其 PCR 产物可直接电泳分为 3 个基因型,即 22 纯合子(404 bp)、12 杂合子(372 bp 和 404 bp)、11 纯合子(372 bp);SNP 43、63 多态性检测采用聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)方法。SNP 43 位点的 PCR 产物经 NsiI 内切酶 37 ℃水浴 6 h 酶切成 121 bp 和 23 bp 的 2 个片段,电泳后可出现 GG 型(144 bp)、GA 型(144、121、23 bp)和 AA 型(121、23 bp)3 种基因型。SNP 63 位点的 PCR 产物经 HhaI 内切酶 37 ℃水浴 6 h 酶切成 162 bp 和 30 bp 的 2 个片段,电泳后可出现 TT 型(192 bp)、CT 型(192、162、30 bp)和 CC 型(162、30 bp)3 种基因型。

1.4 统计学处理 使用 SPSS11.5 软件进行数据处理。以 Hardy-Weinberg 平衡检验各位点基因频率在群体中的代表性;计量资料的两组间比较采用 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示;各组之间基因型和等位基因的分布差异采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;采用单因素和多因素 Logistic 回归分析疾病发生的相关因素。

2 结 果

2.1 遗传平衡定律检验 CAPN-10 基因 19、43、63 位点的基因型频率经 Hardy-Weinberg 定律检验,均符合遗传平衡法则,表明各基因频率满足遗传平衡($P > 0.05$),等位基因的分布具有群体代表性。

2.2 研究对象的临床特征 与 NGT 组比较,GIGT 组的孕期 BMI、△BMI、FPG 及 2 h-PG 均升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);GDM 组的年龄、孕期 BMI、△BMI、糖尿病家族史、FPG 及 2 h-PG 均显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1、图 1;与 GIGT 组比较,GDM 组的 FPG、2 h-PG 均升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 CAPN-10 基因 19、43、63 位点基因型、等位基因频率分布

2.3.1 CAPN-10 基因 19 位点基因型、等位基因频率分布 与 NGT 组比较,GIGT、GDM 组基因型及等位基因频率的分布差异均无统计学意义;GIGT 与 GDM 组的基因型频率、等位基因频率分布差异无统计学意义(表 2)。提示 CAPN-10 基因 19 位点的长度多态性可能与 GIGT、GDM 的发病无关。

表 1 研究对象的临床特征

组别	n	年龄(岁)	糖尿病家族史(%)	BMI(kg/m ²)	孕期 BMI(kg/m ²)	△BMI	FPG(mmol/L)	2 h-PG(mmol/L)
NGT 组	100	29.6±4.3	11	20.57±3.05	24.93±3.36	4.33±1.64	4.99±0.38	6.86±1.13
GIGT 组	100	30.2±3.8	16	20.61±2.32	25.91±2.48*	5.29±1.64**	5.42±0.45*	8.29±1.16*
GDM 组	100	31.4±4.7**	22*	20.89±2.48	26.49±3.02**	5.68±1.83**	5.88±0.57**△	9.67±1.45**△

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$,与 NGT 组比较;△: $P < 0.05$,与 GIGT 组比较。

表 2 CAPN-10 基因 19 位点基因型、等位基因频率分布

组别	n	基因型频率			χ^2	P	等位基因频率[n(%)]		χ^2	P	Hardy-Weinberg 平衡检验(χ^2)
		11 型	12 型	22 型			1	2			
NGT 组	95	10	47	38			67(35.3)	123(64.7)			0.411
GIGT 组	99	12	52	35	0.48	0.79	76(38.4)	122(61.6)	1.03	0.31	0.704
GDM 组	99	8	49	42	0.38	0.83	65(32.8)	133(67.2)	0.02	0.89	0.841

表 3 CAPN-10 基因 43 位点基因型、等位基因频率分布

组别	n	基因型			χ^2	P	等位基因频率[n(%)]		χ^2	P	Hardy-Weinberg 平衡检验(χ^2)
		GG 型	GA 型	AA 型			G	A			
NGT 组	100	75	25	0			175(87.5)	25(12.5)			2.213
GIGT 组	100	85	15	0	3.13	0.077	185(92.5)	15(7.5)	2.78	0.096	1.035
GDM 组	100	92	5	3	10.49	0.001**	189(94.5)	11(5.5)	5.98	0.014*	0.523

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$, 与 NGT 组比较。

表 4 CAPN-10 基因 63 位点基因型、等位基因频率分布

组别	n	基因型			χ^2	P	等位基因频率[n(%)]		χ^2	P	Hardy-Weinberg 平衡检验(χ^2)
		CC 型	CT 型	TT 型			C	T			
NGT 组	100	58	39	3			155(77.5)	45(22.5)			0.75
GIGT 组	100	60	36	4	0.083	0.774	156(78.0)	44(22.0)	0.014	0.904	0.177
GDM 组	100	55	43	2	0.183	0.669	151(75.5)	49(24.5)	0.056	0.812	2.486

2.3.2 CAPN-10 基因 43 位点基因型、等位基因频率分布
GG 基因型频率在 GDM 组较 NGT 组显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.01$); G 等位基因频率在 GDM 组较 NGT 组升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); GIGT 组与 GDM 组比较, 其基因型频率、等位基因频率分布差异无统计学意义(表 3)。

2.3.3 CAPN-10 基因 63 位点基因型、等位基因频率分布
在 NGT、GIGT 和 GDM 组间两两比较, 其基因型频率、等位基因频率分布差异无统计学意义(表 4)。提示 CAPN-10 基因 SNP 63 位点可能与 GIGT、GDM 的发病无关。

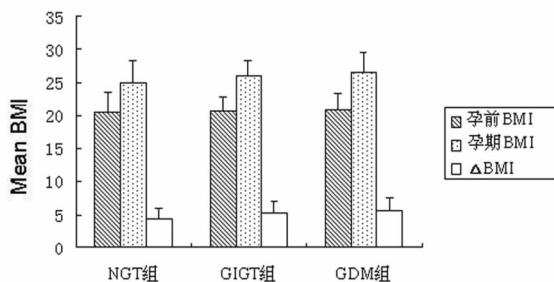


图 1 NGT 组、GIGT 组及 GDM 组的孕前 BMI、孕期 BMI 及 Δ BMI 比较

2.4 妊娠期糖代谢异常的相关危险因素分析

2.4.1 单因素 Logistic 回归分析 对纳入观察的年龄、身高、体质量、受教育程度、FPG、2 h-PG、孕次、自然流产次数、孕前 BMI、孕期 BMI、 Δ BMI、糖尿病家族史、SNP 43 位点、SNP 63 位点和 19 位点一共 15 个因素进行单因素 Logistic 回归分析, 筛选出年龄、孕期 BMI、 Δ BMI、糖尿病家族史、SNP 43 位点 5 个有意义的变量, 结果显示糖尿病家族史危险性最大, OR 为

7.232, 其次为 SNP 43 位点, 其余也显示增加了患 GIGT 和 GDM 的危险性(表 5)。

表 5 单因素 Logistic 回归分析结果

自变量	β	S. E.	Wald	P	OR
年龄	0.261	0.086	14.981	0.001	1.275
孕期 BMI	0.367	0.082	8.213	0.004	2.205
Δ BMI	1.827	0.524	9.351	0.004	3.572
糖尿病家族史	2.453	0.227	11.681	0.001	7.232
SNP 43 位点	1.504	0.359	9.524	0.004	6.028

2.4.2 多因素 Logistic 回归分析 以 NGT 组、GIGT 组和 GDM 组为因变量, 年龄、孕期 BMI、 Δ BMI、糖尿病家族史和 SNP 43 位点为自变量, 建立多因素 Logistic 回归模型。分析结果表明, 在 5 个变量中, 影响妊娠期糖代谢异常发病的危险因素从大到小依次为: SNP 43、糖尿病家族史、 Δ BMI、孕期 BMI、年龄。SNP 43 的 OR 值最大, 为 8.105; 其次为糖尿病家族史, 为 5.821, 强烈提示 SNP 43 和糖尿病家族史增加了 GIGT 和 GDM 的危险度; 其他包括年龄、孕期 BMI、 Δ BMI 均与 GIGT、GDM 的发生具有相关性(表 6)。

表 6 多因素 Logistic 回归模型结果

自变量	β	S. E.	Wald	P	OR
年龄	0.296	0.138	4.683	0.049	1.027
孕期 BMI	0.492	0.169	8.442	0.006	1.411
Δ BMI	0.559	0.188	14.309	0.001	2.103

续表 6 多因素 Logistic 回归模型结果

自变量	β	S. E.	Wald	P	OR
糖尿病家族史	1.108	0.496	6.536	0.007	5.821
SNP 43 位点	1.863	0.431	12.145	0.001	8.105

3 讨 论

CAPN-10 是 calpain 家族的一员,为细胞内钙依赖的半胱氨酸蛋白酶,存在于包括骨骼肌、肝脏和胰腺的许多组织中^[3],可参与细胞凋亡、增殖、分化等过程,调节细胞内信号传导,脂肪细胞分化以及胰岛素诱导的胰岛素受体 1 下调^[4]。CAPN-10 基因位于 2 号染色体长臂(2q37.3),该区域与 T2DM 连锁不平衡,该基因存在多种 SNP,其 mRNA 在胰、肌肉和肝脏中表达,它可能与胰岛素分泌、胰岛素作用和肝脏中葡萄糖的产生有关^[5],若基因发生变异时会出现胰岛素的分泌和功能异常,导致胰岛素抵抗的发生。

CAPN-10 基因最初是由 Horikawa 发现的,他指出该基因的 3 个 SNP(43、19、63)与墨西哥美籍人 T2DM 关联。其中 SNP 43 的 G/G 纯合子显著增加了罹患 T2DM 的危险度。Leipold 等^[6]对 GDM 患者及正常对照妊娠妇女的 CAPN-10 基因多态性(SNP 19、43、63)进行研究,结果发现该基因 SNP 63 位点 C 等位基因与 GDM 遗传易感性相关,而与 19、43 位点无相关性。随后 Shaat 等^[7]对斯堪的纳维亚妇女 CAPN-10 基因多态性进行研究,结果显示这一地区的 GDM 妇女和正常妊娠者其 SNP 43 和 SNP 44 没有显著差别。田静等^[8]、罗毅平等^[9]、周龙等^[10]在对 CAPN-10 基因多态性(SNP 19、43、63)的研究中发现,SNP 43 位点多态性与 GDM 遗传易感性有关,而与 SNP 19、63 则无关。同时,罗毅平等^[11]通过对 GDM 患者脂肪及胎盘组织中 CAPN-10 mRNA 的表达研究发现,脂肪组织该基因表达的减少可能是 GDM 患者胰岛素抵抗的重要原因,而胎盘中该基因的表达则与 GDM 及其胰岛素抵抗的关系不明显。本研究结果显示在 CAPN-10 基因 19、63 位点上,GDM 组、GIGT 组与 NGT 组的基因型频率、等位基因频率分布差异均无统计学意义。而在 43 位点上,GDM 组 GG 基因型频率和 G 等位基因频率(92%、94.5%)明显高于对照组(75%、87.5%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。这提示 CAPN-10 基因 SNP 43 位点多态性与 GDM 遗传易感性有关,而与 SNP 19、63 位点可能与 GDM 的发生无关。这一结果与 Leipold 等^[6]、Shaat 等^[7]的研究存在差异,但与田静等^[8]、罗毅平等^[9]结论一致。这些研究结果之间的差异性表明,GDM 的遗传易感性存在着种族、地域的差异,同时 GDM 患者的多基因、多因素可能对 CAPN-10 基因的影响较大,可能 GDM 是多种遗传和环境因素等共同作用的结果。此外,样本的数量也可能对研究结果产生影响。

对于与妊娠期糖代谢异常发生有关的因素,国内外已有大量研究报道。糖尿病家族史、高龄、肥胖是公认的 GDM 的高危因素^[12],但仍有一些因素还在探讨和研究中。遗传因素在 GDM 的发生中起着相当重要的作用。余平芝^[12]进行前瞻性研究中显示,如果父母同时患糖尿病则孕妇妊娠期糖代谢异常发生的危险性较无家族史者增加 9 倍,而且家族中糖尿病患者越多以及与孕妇亲缘关系越近,孕妇 GDM 发生的危险性越

大。本次调查单因素及多因素非条件 Logistic 回归分析结果中,糖尿病家族史的 OR 值分别为 7.232 和 5.821,与 GIGT、GDM 发病呈正相关,表明糖尿病家族史是妊娠期糖代谢异常发生的高危因素。

由于肥胖者体内脂肪对胰岛素不敏感,产生胰岛素抵抗及葡萄糖不耐受,使胰岛素分泌过多,引起胰岛素下调,增加糖尿病发生的危险性。而肥胖妊娠妇女在妊娠后期的胰岛素抵抗及敏感性下降则更为显著^[13-14]。母体肥胖已经是 GDM 较明确和公认的高危因素。有研究^[15-16]显示,超重、肥胖和严重肥胖者比正常体质妊娠妇女更容易发生 GDM。本研究显示,GDM 组和 GIGT 组的孕期 BMI、 Δ BMI 明显高于对照组,本文还应用单因素及多因素 Logistic 回归分析结果显示孕期 BMI、 Δ BMI 的危险性也大大提高($P < 0.01$),也证明了肥胖可增加糖代谢异常发生的危险性,提示孕妇可通过饮食和运动等来控制体质量,以减少肥胖的发生,进而减少 GDM 的发生,因此,控制妇女肥胖也是预防 GDM 发生的重要因素。

由于妊娠期的糖代谢特点,妊娠本身具有促进糖尿病形成的作用。随着年龄增长,糖尿病的发病率也增加。有研究显示 35 岁以上的孕妇糖筛查异常率是 25 岁以下者的 2~4 倍,GDM 发生率是 5.5 倍^[17]。本研究通过单因素和多因素 Logistic 回归分析 OR 值分别为 1.275、1.027, $P < 0.05$,均显示出孕妇年龄可增加妊娠期糖代谢的危险性。

人们的文化程度可决定其社会地位、自我保健意识等,可直接影响着人们的生活习惯、行为方式及精神状况等方面。有调查研究^[18]显示文化程度与糖尿病的发病相关,文化程度高是糖尿病的保护因素,表明文化程度越高,发生糖尿病危险性越低。这可能与文化程度较高的人群,了解和掌握更多的预防保健知识,更注重身体健康和自我保健有关。目前,对于受教育程度与妊娠期糖代谢异常的关系报道不多,但在本研究中,多因素 Logistic 回归分析结果未显示受教育程度与 GDM 发病的相关性($P = 0.053$,OR = 0.536),这可能与妊娠这一特殊的生理时期有关,也可能是与研究对象的样本量有关,需要在今后的研究中进一步研究讨论。

综上所述,妊娠期糖代谢异常的发生是多源性的,是遗传、社会及饮食等多因素多种环境共同作用的结果,同时,糖尿病的发生也与种族、民族及地域等相关。孕妇在孕 24~28 周进行糖尿病筛查是必要的,还应加强对妊娠期健康教育的大力宣传,培养健康的生活方式、饮食习惯,适量运动和普及人群糖尿病预防及保健知识等综合措施。同时,对具有高危因素的孕妇应重点监护,指导其合理饮食,控制其体质量增长,对血糖密切监测,并早期进行筛查,以减少妊娠期糖代谢异常的发生,减少对母婴的危害。

参考文献:

- [1] 张眉花,韩雅菲,吴桂莲,等.妊娠期糖代谢异常发生率及高危因素的前瞻性对照分析[J].中国妇产科临床杂志,2007,8(3):181-184.
- [2] Hanis CL,Boerwinkle E,Chakraborty R,et al. A genome-wide search for human non-insulin-dependent(type 2) diabetes genes reveals a major susceptibility(下转第 2581 页)

善术后生存质量。

参考文献:

- [1] 柴小花,张镭,卢庆虹,等.慢性鼻-鼻窦炎患者的鼻黏液纤毛传输功能与生存质量相关性的研究[J].中国现代药物应用,2009,3(10):10-12.
- [2] 张镭,柴小花.儿童鼻窦炎患者治疗前后生存质量调查[J].郑州大学学报:医学版,2008,33(5):1029-1031.
- [3] 周兵,马晶影,黄谦,等.少年儿童慢性鼻窦炎患者生存质量的影响因素[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2006,14(12):915-918.
- [4] 左可军,许庚,史剑波,等.慢性鼻-鼻窦炎鼻息肉患者的生存质量调查[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2006,14(10):748-752.
- [5] 左可军,许庚,王德云,等.慢性鼻-鼻窦炎鼻息肉内镜鼻窦手术前后症状与生存质量的评估[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2007,15(4):245-249.
- [6] 史平.东北地区慢性鼻窦炎鼻息肉患者手术前后生存质量评价[D].吉林大学,2008.
- [7] 褚勇,姚行齐,阳光,等.鼻内窥镜手术治疗慢性鼻-鼻窦炎的临床疗效及生存质量状况研究[J].实用预防医学,2010,17(9):1849-1850.
- [8] 李淑洁,高振峰,吕凌燕,等.鼻内镜手术及高渗盐水鼻腔冲洗对慢性鼻窦炎少年儿童生存质量影响因素调查[J].中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志,2010,18(5):277-280.
- [9] 严波,张秋航,吕海丽,等.内镜下经鼻-蝶入路垂体腺瘤术后并发鼻窦炎的防治[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2010,24(8):353-355.
- [10] 李淑洁,高振峰,吕凌燕,等.鼻内镜手术对儿童慢性鼻窦炎生存质量的影响调查[J].中国误诊学杂志,2010,10(7):1760-1761.
- [11] Dietz DLD, Hopkins C, Fokkens WJ. Symptoms in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps[J]. Laryngoscope, 2013, 123(1):57-63.
- [12] Shargorodsky J, Bhattacharyya N. What is the role of nasal endoscopy in the diagnosis of chronic rhinosinusitis? [J]. Laryngoscope, 2013, 123(1):4-6.
- [13] Prokopakis E, Vlastos I, Pant H, et al. Chronic rhinosinusitis: observation or treatment [J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2013, 13(1):31-36.
- [14] Kern RC. Biologics and the treatment of chronic rhinosinusitis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 131(1):117-118.
- [15] Wang LF, Chien CY, Chiang FY, et al. Expression of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in recurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyposis [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2013, 29(1):26-31.

(收稿日期:2013-01-08 修回日期:2013-04-22)

(上接第 2577 页)

- locus on chromosome 2 [J]. Nature Genetics, 1996, 13:161-166.
- [3] Horikawa Y. Calpain10 (NIDDM1) as a susceptibility gene for common type 2 diabetes [J]. Endocr J, 2006, 53(5):567-576.
- [4] 李云春,霍正浩,赵巍. Calpain-10 基因多态性与 2 型糖尿病遗传易感性的关联性研究 [J]. 临床荟萃, 2005, 20(1):12-15.
- [5] 黄青阳,彭姝彬,杜纪坤,等. 2 型糖尿病候选基因的研究进展 [J]. 国际遗传学杂志, 2006, 29(6):446-453.
- [6] Leipold H, Knofler M, Gruber C, et al. Calpain-10 haplotype combination and association with gestational diabetes mellitus [J]. Obstet Gynecol, 2004, 103(6):1235-1240.
- [7] Shaat N, Ekelund M, Lernmark A, et al. Association of the E23K polymorphism in the KCNJ11 gene with gestational diabetes mellitus [J]. Diabetologia, 2005, 48(12):2544-2551.
- [8] 田静,立洲. 蛋白酶 10 基因单核苷酸多态性(SNP 43、63)与妊娠糖尿病相关性研究 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2007, 15(10):29-30.
- [9] 罗毅平,薛耀明,赵一俏,等. 南方汉族人群钙蛋白酶 10 基因多态性与妊娠糖尿病的相关性 [J]. 中国妇幼保健, 2009, 24(3):791-793.
- [10] 周龙,费樱,谭玉洁,等. CAPN-10 基因多态性与妊娠期糖尿病遗传易感性的关系 [J]. 中国妇幼保健, 2012, 15(27):2337-2341.
- [11] 罗毅平,赵一俏,薛耀明,等. Calpain10 基因在脂肪及胎盘组织中的表达与妊娠糖尿病的相关研究 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2010, 29(6):16-17.
- [12] 余平芝. 妊娠期糖尿病诊治进展 [J]. 中国临床保健杂志, 2009, 12(6):663-665.
- [13] 林小兵. 妊娠期糖尿病与妊娠结局的关系 [J]. 中国基层医药, 2009, 16(6):1005-1006.
- [14] Catalano PM. Management of obesity in pregnancy [J]. Obstetrics Gynecology, 2007, 109(2):419-433.
- [15] Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus [J]. Diabetes Care, 2007, 30(8):2070-2076.
- [16] 杨慧霞. 妊娠期糖尿病流行病学现况 [J]. 中华全科医师杂志, 2005, 4(8):453.
- [17] 龙理良,谭聪,李凤华,等. 2 型糖尿病危险因素的病例对照研究 [J]. 南华大学学报:医学版, 2010, 38(2):194-196.

(收稿日期:2013-02-13 修回日期:2013-04-30)