文章编号: 1001-0580(2005)07-0807-02 中图分类号: R 181.3 文献标识码: A 【论 著】

β3-AR基因多态性与高血糖人群膳食干预效果*

左辉[1], 翟成凯[1], 姜玲[1], 赵宝华[2], 王翠华[3], 陈燕明[4], 冯妙仁[5], 王兆麟[6], 许雯[7]

摘 要: 目的 探讨β3-AR基因多态性与高血糖人群膳食干预效果的关系, 为糖尿病的膳食干预提供遗传学依据。方法 从南京市8个社区抽取233名汉族高血糖者, 随机分为复合干预组(154人)和对照组(79人)。干预组给予粗粮干预和进行健康进座, 对照组不采取任何措施, 试验周期6个月。结果 干预组Trp/Trp基因型者体质指数(BMI)、腰臀比(WHR)、舒张压(DBP)、空腹血糖(FBG)、血总胆固醇(TC)水平明显降低, 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平明显上升($P<0.05$); Trp/Arg基因型组BMI、WHR、FBG水平明显降低, HDL-C水平明显上升($P<0.05$)。Arg/Arg基因型组无明显变化。此外, Trp/Trp型人群的BMI、WHR和FBG下降的干预效果明显大于Trp64Arg型和Arg/Arg型, 而Trp64Arg型人群的这3项指标下降又明显大于Arg/Arg型($P<0.05$)。结论 高血糖人群膳食干预效果因β3-AR基因型不同而有差异, 其中, Trp/Trp人群对膳食干预效果最佳, Trp/Arg次之, 而Arg/Arg效果较差。

关键词: β3-AR; 基因多态性; 高血糖; 膳食干预

Study on β3-adrenergic receptor gene polymorphism and effect of dietary intervention in community hyperglycemia population *ZUO Hui, ZHAI Chengkai, JIANG Ling, et al. School of Public Health, Southeast University (Nanjing 210009, China)*

Abstract: **Objective** To find out the relationship between a mutation in the β3-adrenergic receptor gene and the susceptibility of hyperglycemia population to dietary intervention, and to provide genetic evidence for intervention on diabetes mellitus. **Methods** 233 hyperglycemia individuals of Han were screened from 8 communities in Nanjing, and they were separated into multiplex nutritional intervention (154 individuals) and control group (79 individuals) at random. The former were provided with coarse good grain and health education for 6 months, and no any intervention for the latter. **Results** Body mass index (BMI), waist to hip ratio (WHR), diastolic blood pressure (DBP), fasting blood glucose (FBG), total cholesterol (TC) decreased significantly, while high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) increased significantly ($P<0.05$) in the individuals with Trp/Trp of intervention group. BMI, WHR, FBG decreased significantly, HDL-C also increased significantly ($P<0.05$) in the ones with Trp/Arg. There was no significant changes in the ones with Arg/Arg. Moreover, susceptibility of change for BMI, WHR and FBG in Trp/Trp genotype carriers was greater than that in Trp/Arg or Arg/Arg genotype carriers. And, susceptibility of change for these 3 indexes in Trp/Arg genotpe carriers was greater than those in Arg/Arg genotype carriers ($P<0.05$). **Conclusion** Susceptibility of hyperglycemia population to dietary intervention varies with different genotypes of the β3-adrenergic receptor gene. Susceptibility of individuals with Trp/Trp to dietary intervention is the best of all, Trp/Trp takes second place, while Arg/Arg is relatively little.

Key words: β3-AR; genetic polymorphism; hyperglycemia; dietary intervention

研究结果证明, 膳食干预是防治高血糖和糖尿病的有效手段。而2型糖尿病的发生是遗传和环境因素相互作用的结果, 人类基因组计划的完成, 为寻找2型糖尿病的易感基因提供了方便, 同时对2型糖尿病也应提供更好的和个性化的干预措施[1]。国内外最近的研究发现, β3肾上腺素能受体基因(β3-AR基因)与糖尿病等营养代谢相关慢性病有密切关系[2]。β3-AR基因编码区存在Trp64Arg突变, 位于外显子190位核苷酸的胸腺嘧啶核苷酸(T)转变为胞嘧啶核苷酸(C), 使色氨酸密码子(TGG)被精氨酸密码子(CGG)代替, 使β3-AR活性降低[3]。为了观察β3-AR基因突变与高血糖、糖尿病的关系, 改善高血糖人群的膳食干预效果, 为高血糖人群选择最适宜的干预措施提供基因遗传学的理论依据, 我们运用聚合酶链反应-限制性内切酶片段长度多态性(PCR-RFLP)技术, 对β3-AR基因多态性与高血糖人群膳食干预的效果进行研究。现将结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 南京市鼓楼、下关、秦淮、白下、玄武、建邺等6个主城区的8个社区中老年人, 以空腹血糖≥6.1 mmol/L作为标准[4], 共筛出高血糖人群233人, 设立膳食干预组154人, 对照组79人, 年龄44~84岁, 平均63岁, 男女比例约为2∶3。2组观察指标在实验前差异均无统计学意义。

1.2 内容与方法

1.2.1 问卷调查 包括一般情况、过去史、家族史、饮食及生活习惯等。

1.2.2 观察指标 体质指数(BMI)、腰臀比(WHR)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、空腹血糖(FBG)、血总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等。血生化指标采用全自动生化分析仪测定。

1.2.3 复合式膳食干预 采用五谷杂粮为原料, 制成杂粮馒头, 干预组每人每天发给相当于85 g干粉的杂粮。同时进行社区健康讲座、发放讲座资料[5]。干预时限6个月。对照组自主饮食, 不采取干预措施。试验周期6个月, 试验前后各检查观察指标一次。

1.2.4 β3-AR基因位点多态性分析 从空腹肘静脉抗凝血中, 用全血基因组DNA纯化系统试剂盒提取DNA。用Flexi-

* 基金项目: 江苏省卫生厅预防医学基金项目(Y200203); 达能营养中心膳食营养研究与宣教基金项目(DIC2003-10)

作者单位: 1. 东南大学公共卫生学院, 南京 210009; 2. 南京市白下区中华医院; 3. 南京市秦淮区门西医院; 4. 南京市鼓楼区挹江门卫生院; 5. 南京市下关区小市医院; 6. 南京市玄武区医院; 7. 南京市鼓楼区中医院

作者简介: 左辉(1979-), 男, 江苏涟水人, 硕士在读, 研究方向: 营养流行病学。

通讯作者: 翟成凯

gene 基因扩增仪(TECHNE 公司) 进行聚合酶链反应(PCR),上游引物: 5′-CGCCCAATACCGCCAACAC-3′,下游引物: 5′-CCACCAGGAGTCCCATCACG-3′(上海博亚生物技术有限公司合成)。PC 扩增反应体系 50 μl,其中含有 0.4 mmol/L dNTP, 2.5 mmol/L $MgCl_2$, 0.6 μmol/L 各引物, 3 μl 模板 DNA, 2.5 U TaKaRa LA Tap 酶(大连宝生物工程有限公司)。PCR 反应条件为: 95 ℃ 30 s(变性), 62 ℃ 30 s(退火), 72 ℃ 40 s(延伸),循环 30 次; 最后 72 ℃延伸 5 min。PCR 产物为 210 bp DNA。扩增产物经 3% 的琼脂糖凝胶电泳,观察扩增效果。然后对扩增产物用限制性内切酶 BstNI(New Nenglad 产品),进行酶切,酶切位点为 CC↓WGG, 60 ℃酶切 1.5 h, 3% 琼脂糖凝胶电泳,凝胶成像分析仪观察酶切结果。

1.2.5 统计分析 干预前后观察指标的比较用配对 t 检验, 2 组干预后的比较用两样本 t 检验。不同基因型之间观察指标的变化幅度采用单因素方差分析。

2 结 果

2.1 β3-AR 3 种基因型的分布(表 1) 210 bp 的 PCR 扩增产物,经 BstNI 酶切后见图 1。Trp/Trp 为正常纯合子,在 99, 62, 30, 12 和 7 bp 处出现荧光带; Trp/Arg 为突变杂合子,在 161, 99, 62, 30, 12 和 7 bp 处出现荧光带; Arg/Arg 为突变纯合子,在 161, 30, 12 和 7 bp 处出现荧光带。12 和 7 bp 这 2 条荧光带因片段太小而无法观察。154 名干预对象中含正常纯合子 125 例,突变杂合子 25 例,突变纯合子 4 例。Trp64 Arg 突变频率为 0.175,其中男性与女性基因型分布差异无统计学意义。

图 1 β3-AR 基因 Trp64 Arg 突变琼脂糖凝胶电泳

表 1 154 名高血糖人群 Trp64 Arg 突变频率的比较

性别	Trp/Trp		Trp/Arg		Arg/Arg	
	n	%	n	%	n	%
男性	56	83.6	9	13.4	2	3.0
女性	69	79.3	16	18.4	2	2.3
合计	125	81.2	25	16.2	4	2.6

注: 男女比较, $\chi^2 = 0.727$, $P > 0.05$

2.2 复合式膳食干预的效果(表 2) 从表 2 可知,干预组的 BMI、WHR 和 DBP 前后自身比较明显降低($P < 0.05$);而对照组则无明显变化($P < 0.05$)。干预组的 FBG、TC 水平明显下降,而 HDL-C 水平明显上升($P < 0.05$)。另外,组间比较发现,干预组实验后 BMI、WHR、FBG 明显低于对照组, HDL-C 明显高于对照组($P < 0.05$),而实验前 2 组差异无经计学意义。

表 2 干预前后各指标的比较($\bar{x} \pm s$)

指 标	干预组($n = 154$)			对照组($n = 79$)		
	干预前	干预后	P 值	实验前	实验后	P 值
BMI(kg/m²)	25.5±3.3	24.9±3.3[a,b]	< 0.000 1	26.0±3.6	26.1±3.4	0.457
WHR	0.96±0.07	0.92±0.07[a,b]	< 0.000 1	0.95±0.06	0.95±0.06	0.322
SBP(mmHg)	135.26±17.0	133.2±16.2	0.081 0	137.2±18.5	13737±17.8	0.708
DBP(mmHg)	84.9±9.8	81.4±8.5[a]	< 0.000 1	84.8±10.7	83.8±10.1	0.328
FBG(mmol/L)	7.97±2.09	6.48±1.63[a,b]	< 0.000 1	7.70±1.58	7.64±1.91	0.660
TC(mmol/L)	5.23±1.00	4.95±1.04[a]	0.000 7	4.94±1.18	5.10±1.17	0.131
TG(mmol/L)	1.92±1.45	1.85±1.32	0.525 0	2.20±1.66	2.02±1.24	0.218
HDL-C(mmol/L)	1.18±0.38	1.46±0.62[a,b]	< 0.000 1	1.25±0.32	1.33±0.36	0.158

注: 差值 t 检验,与干预前比较, a$P < 0.05$; 与对照组比较, b$P < 0.05$

2.3 β3-AR 基因多态性与膳食干预易感性的关系

2.3.1 β3-AR 3 种基因型对膳食干预效果的影响(表 3) 本研究发现,干预组中 Trp/Trp 基因型者 BMI、WHR、DBP、FBG、TC 水平较干预前明显降低,而且显著低于对照组,而 HDL-C 水平较干预前明显上升,也显著高于对照组($P < 0.05$); Trp/Arg 基因型组 BMI、WHR、FBG 水平较干预前明显降低,其中 FBG 水平显著低于对照组,而 HDL-C 水平较干预前明显上升($P < 0.05$);然而 Arg/Arg 基因型组对应指标干预前后均无明显变化,且与对照组比较差异无统计学意义。

表 3 β3-AR 3 种基因型对膳食干预观察指标的影响($\bar{x} \pm s$)

指 标	Trp/Trp($n = 125$)		Trp/Arg($n = 25$)		Arg/Arg($n = 4$)	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
BMI(kg/m²)	25.5±3.4	24.8±3.4[a,b]	25.6±2.8	25.2±2.7[a]	23.5±4.32	23.5±4.34
WHR	0.96±0.07	0.92±0.07[a,b]	0.97±0.07	20.95±0.06[a]	0.94±0.07	0.93±0.06
SBP(mmHg)	135.3±16.9	133.0±16.7	136.3±17.7	134.6±13.0	125.0±16.5	130.1±21.7
DBP(mmHg)	85.0±9.7	81.2±8.8[a]	85.2±9.7	81.9±7.2	79.5±13.8	81.3±8.5
FBG(mmol/L)	8.08±2.22	6.42±1.63[a,b]	7.59±1.44	6.73±1.73[a,b]	7.15±0.85	6.68±1.01
TC(mmol/L)	5.28±1.02	4.96±1.01[a]	5.06±0.89	4.89±1.24	4.92±1.06	4.97±0.48
TG(mmol/L)	1.90±1.50	1.78±1.18	2.06±1.30	2.31±1.91	1.55±0.46	1.27±0.48
HDL-C(mmol/L)	1.20±0.40	1.49±0.66[a,b]	1.05±0.20	1.35±0.36[a]	1.37±0.43	1.42±0.51

注: 自身前后比较, a $P < 0.05$; 与对照组比较, b $P < 0.05$

2.3.2 β3-AR 3种基因型对膳食干预敏感性影响(表4) Trp/Trp型人群的BMI、WHR和FBG下降的敏感性明显大于Trp/Arg型和Arg/Arg型,而Trp/Arp型人群的这3项指标下降的敏感性又大于Arg/Arg型。

表4 干预前后基因突变对膳食干预效果的影响

指 标	对照组	干预组		
		Trp/Trp	Trp/Arg	Arg/Arg
BMI变化(kg/m^2)	0.07±0.82	−0.70±0.75[a]	−0.36±0.44[b]	−0.08±0.21[b]
WHR变化	0.01±0.05	−0.05±0.05[a]	−0.02±0.03[b]	−0.01±0.01[b]
SBP变化(mmHg)	0.48±11.37	−2.29±13.87	−1.76±14.08	5.75±18.84
DBP变化(mmHg)	−1.04±9.37	−3.75±8.78	−3.32±9.58	1.75±5.56
FBG变化(mmol/L)	−0.06±1.28	−1.66±1.65[a]	−0.86±1.49[b]	−0.47±0.53[b]
TC变化(mmol/L)	0.16±0.93	−0.32±1.04	−0.17±0.91	0.05±0.68
TG变化(mmol/L)	−0.18±1.30	−0.12±1.22	0.25±1.71	−0.27±0.40
HDL-C变化(mmol/L)	0.08±0.48	0.29±0.70	0.30±0.30	0.05±0.55

注:与对照组比较,a $P<0.05$;与Trp/Trp组比较,b $P<0.05$

3 讨 论

本研究虽然只检测了154名高血糖人群,但是β3-AR基因Trp64Arg突变频率(0.175)稍低于目前报告的中国汉族糖尿病人群的突变频率(0.20),但却高于非糖尿病人群(0.17)[6]。本研究进一步证明了复合式营养干预的良好效果[5]。其中改善敏感的是与营养代谢相关的指标BMI、WHR、RBG、TC、HDL-C等。

本研究结果发现,在β3-AR的3种基因型中,正常纯合子Trp/Trp人群对膳食干预易感性最佳,突变杂合子Trp/Arg次之,而突变纯合子Arg/Arg的易感性最差。进一步证明该基因外显子190位的T转变成C,使氨基酸中64位密码子的TGG变为CGG,造成β3-AR活性降低,从而影响机体的脂肪代谢、糖耐受和胰岛素抵抗。

本研究结果提示,在对糖尿病病人进行膳食干预时,不同基因型的人群会产生不同的效果,为提高干预的效果,建议首先进行β3-AR基因型的分析,以便采取不同的干预对策。鉴于样本量和干预时间的限制,本研究结果有待进一步验证。

参考文献

1 Park, Kyong Soo. Prevention of type 2 diabetes mellitus from the viewpoint of genetics[J]. Diabetes Research & Clinical Practice, 2004, 66: 33.

2 左辉,姜玲,翟成凯. β3-AR基因突变对营养相关慢性病的影响[J]. 中国公共卫生, 2005, 21(2): 228-230.

3 Walston J, Silver K, Bogardus C, et al. Time of onset of noninsulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the β3-adrenergic-receptor gene[J]. N Engl J Med, 1995, 333(6): 343-347.

4 WHO. Report of a WHO Consultation, Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its cmplications. Part 1 Diagnosis and classification of diabetes mellitus[R]. Geneva, Department of Noncommunicable Disease Surveillance, 1999.

5 翟成凯,张静,翟玉明,等. 复合式与单纯式营养干预效果的初步比较[J]. 卫生研究, 2004, 33(6): 719-721.

6 包爱民,肖尚喜,王长江,等. 2型糖尿病与正常人群中β3肾上腺素能受体基因Trp64Arg多态性表型征[J]. 临床中老年保健医学, 1999, 2(1): 6-9.

收稿日期:2005-02-15 (郭长胜编辑 宋艳萍校对)

文章编号:1001-0580(2005)07-0809-02 中图分类号:B181.8 文献标识码:B

【调查研究与分析】

哈尔滨市1995~2003年城区居民伤害死亡分析

徐国华,张典丰,隋丛兰,张绍艳,孙波

近年来,随着社会、经济的发展,卫生条件的改善,慢性非传染性病的危害相对突出,同时危害人类健康和生命的各种伤害的发生也不断增加,已构成本世纪威胁人类健康的重要公共卫生问题[1],也是世界各国的主要死亡原因之一。在我国,伤害的死因居死亡顺位的第5位,而在劳动力人群中,其造成的危害则居首位[2]。为全面了解哈尔滨市城区居民伤害死亡情况,我们对1995~2003年哈尔滨市城区居民伤害死亡卫生统计年报资料进行分析,为开展伤害的预防和控制提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 *资料来源* 来源于哈尔滨市1995~2003年城区居民病伤死亡原因卫生统计年报表,按国际疾病死因分类ICD-9标准进行分类。人口资料来自于哈尔滨市公安局历年同期人口数及年龄段人口数。

1.2 *分析方法* 分析指标包括死亡率、标化死亡率、死亡构成及死因顺位、死因别死亡率及顺位、死因的年龄别死亡率及死因顺位。采用1982年全国人口普查标准人口对数据进行标化。

2 结 果

2.1 *伤害死亡的变化趋势* 1995~2003年哈尔滨市城区平均每年约有21 443人死亡,其中伤害死亡平均每年约为1 079人,占总死亡构成的6.78%~4.64%,在全死因顺位中居第5位,且死亡水平呈缓慢下降趋势,见表1。

表1 1995~2003年哈尔滨市城市居民伤害死亡情况

年 份	死亡人数	粗死亡率	标化死亡率(/10万)	占总死亡构成(%)	死因顺位
1995	1 250	42.94	34.94	6.78	6
1996	1 179	39.96	32.53	6.29	6
1997	1 152	38.85	30.43	6.32	6
1998	1 055	35.27	29.65	5.55	6
1999	1 068	35.71	29.84	5.87	6
2000	1 093	35.99	28.61	5.16	4
2001	935	30.51	24.15	4.84	4
2002	1 047	33.82	28.17	5.43	5
2003	947	29.92	23.98	4.64	5

作者单位:黑龙江省哈尔滨市疾病预防控制中心,150018
作者简介:徐国华(1960-),女,哈尔滨人,副主任医师,大学,主要从事慢性病预防与控制工作。