

过氧化物酶体增植物激活受体 γ Pro12Ala: 老问题, 新问题

方福德

中国医学科学院 北京协和医学院 基础医学研究所医学分子生物学国家重点实验室, 北京 100005

电话: 010-65253005, 电子邮件: fangfd@vip.sina.com

摘要: 本文就不同人群过氧化物酶体增植物激活受体 γ Pro12Ala 多态性与 2 型糖尿病发病风险和易感性的相关性的 Meta 分析结果进行了评述, 并就中国疾病遗传分析研究工作中所存在的相关问题作了点评, 提出了相关的建议。

关键词: 过氧化物酶体增植物激活受体; 糖尿病

中图分类号: R587.1 文献标志码: A 文章编号: 1000-503X(2011)06-0591-02

DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2011.06.001

Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ Pro12Ala: Old Topic of Conversation and New Question

FANG Fu-de

National Laboratory of Medical Molecular Biology, Institute of Basic Medical Sciences,
CAMS and PUMC, Beijing 100005, China

Tel: 010-65253005, E-mail: fangfd@vip.sina.com

ABSTRACT: Comments concerning Meta analysis for relationship between peroxisome proliferator activated receptor γ Pro12Ala polymorphism and type 2 diabetes susceptibility in different cohorts in this mini review were given. The comments pointed out existent problems and presented suggestions for genetic analysis of diseases in Chinese populations.

Key words: peroxisome proliferator activated receptor; diabetes mellitus

Acta Acad Med Sin, 2011, 33(6): 591-592

本刊本期发表的纪立农研究组《中国汉族人群过氧化物酶体增植物激活受体 γ 基因 Pro12Ala 多态性与 2 型糖尿病相关性的 Meta 分析》一文, 得出的结论是该多态性与中国汉族人群 2 型糖尿病无相关性。一石激起千层浪。该文似一枚震撼弹投到中国糖尿病遗传学研究阵地, 必将促进中国在该研究领域的重新思考和学术进步。

Pro12Ala, 是一个既老又新的问题。说它老, 是

因为二三十年前就开始研究它, 当时处于糖尿病遗传分析的第 1 阶段——候选基因 + 病例-对照研究。这一阶段的研究思路和方法比较简单: 只要等位基因或基因型频率有统计学差异, 就认为 Pro12Ala 与 2 型糖尿病发生具有相关性。此阶段发表的相关论文为数不少, 提出与 2 型糖尿病相关的基因也不少, 但多数缺乏验证实验结果的支持。有的研究者采用家系连锁分析或大样本量验证就排除了文献报道的

绝大多数所谓相关性基因。大约 11 年前,有西方研究者采用大样本量(病例组与对照组均为 5000 ~ 6000 例)对此前报道的 16 个与 2 型糖尿病易感性相关的基因多态性位点进行了验证,结果只有过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator activated receptor, PPAR) γ Pro12Ala 多态性与 2 型糖尿病患病风险具有相关性。这也被认为是该研究阶段仅存的硕果,令人印象深刻。

须指出,上述的结果来源于西方人群的研究。

其实,有关中国人群,特别是汉族人群 PPAR γ -Pro12Ala 多态性与 2 型糖尿病相关性研究也陆续有所报告,但其结果不甚一致。也有国外研究者对东亚人群(包含汉族人群)所做的 Meta 分析,结果显示 PPAR γ Pro12Ala 多态性与 2 型糖尿病患病风险具有相关性。纪立农研究组则单独针对汉族人群进行 Meta 分析,排除了其他民族混杂对分析结果的影响,其结果理应更有说服力。该研究再次证明,不同种族 2 型糖尿病易感性的遗传背景是有所差异的,因此,加强对中国特定人群的遗传学研究很有必要。

问题是,就 PPAR γ Pro12Ala 多态性与 2 型糖尿病相关性而言,汉族人群与西方人群果真截然不同吗?对此尚需进一步验证。但就中国发表的相关原始论文来看,普遍存在 3 个主要问题:(1) 样本量

普遍较少或很少,通常每组 200 ~ 300 例,少则 100 例左右,个别者稍多些。样本量少易造成“小概率事件”,影响统计学结果的可靠性。国际上有一条不成文规则,此类研究的样本量需达到 10^3 数量级。(2) 遗传分析的效力(Power)普遍较低或很低,Power 值通常只有 0.10 左右。这说明决定遗传分析效力的 4 大因素并没有被调整到最佳状态,遗传异质性因素没有减低到理想程度,低分析效力无疑会影响结果的准确性。(3) 普遍设计简单化和缺乏验证实验的支持。目前,疾病的遗传分析还不够完善,缺乏验证实验易造成结果的偏颇。笔者曾在不同场合提倡验证实验,并提出大约 10 种验证实验的思路与方法。当今,糖尿病等重大疾病的遗传易感性研究已进入第三阶段即全基因组分析阶段,其研究思路与方法也应随之进入多元、新颖、综合的轨道。

值得注意的是,直到现在,国内各种杂志上发表的有关疾病遗传易感性的病例-对照研究论文仍然存在上述 3 个主要问题。这种低水平的工作亟待改进。须知,任何先进的统计学方法都是建立在准确、可靠、充分的原始数据的基础上的。从这个角度看,PPAR γ Pro12Ala 仍然是一个新问题。

(收稿日期:2011-11-21)