

· 论著 ·

雌激素受体基因多态性与妊娠糖尿病的相关性研究

孙树凯 翟玉娥 田清武 赵鹏 申井利 翟木绪

【摘要】 目的 观察雌激素受体(ER) α 和 β 基因多态性与妊娠糖尿病(GDM)的关系。**方法** 392例GDM患者(GDM组)和308名糖耐量正常孕妇(对照组)均来自2016年5月至2017年12月在淄博市妇幼保健院糖尿病筛查门诊就诊的孕妇,GDM诊断依据参照2014年中华医学会妇产科学分会产科学组与中华医学会围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组制订的诊断标准,采用PCR-限制性片段长度多态性(RFLP)方法对ER α 和 β 基因(Xba I、Pvu II、Rsa I、Alu I酶切位点)多态性进行检测,并采用SHEsis在线计算平台进行单体型分析。**结果** 两组间ER α Xba I和Pvu II酶切位点以及ER β Rsa I酶切位点的基因型及等位基因分布频率差异均无统计学意义($P=0.870, 0.287, 0.904, 0.982, 0.725, 0.720$);而ER β Alu I酶切位点的基因型及等位基因分布频率差异存在统计学意义($P=0.007, 0.003$),携带有a等位基因的个体发生GDM的风险是A的1.559倍(95%CI:1.161~2.095, $P=0.003$)。GDM组R-a单体型所占频率显著高于对照组($OR=1.562, 95\%CI:1.162\sim2.099, P=0.003$)。**结论** GDM的遗传易感性与ER α 基因多态性无关,而与ER β 基因多态性存在关联性,R、a等位基因可能是其易感等位基因。

【关键词】 雌激素受体;基因多态性;单核苷酸多态性;妊娠糖尿病

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2017WS493)

Correlation between polymorphism of estrogen receptor gene and gestational diabetes mellitus Sun Shukai*, Zhai Yu'e, Tian Qingwu, Zhao Peng, Shen Jingli, Zhai Muxu. * Department of Laboratory, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266555, China
Corresponding author: Zhai Muxu, Email: mxzhai@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between genetic polymorphisms of estrogen receptor (ER) α , β and gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** A total of 392 patients with GDM (GDM group) and 308 pregnant women with normal glucose tolerance (control group) who underwent diabetes screening were included in this study in the clinic of the Maternal and Child Health Care Hospital of Zibo from May 2016 to December 2017. The diagnosis of GDM was based on the 2014 diagnostic criteria of the Department of Obstetrics and Gynecology and the Department of Perinatal Medicine of the Chinese Medical Association. Polymorphisms of ER α and ER β genes (Xba I, Pvu II, Rsa I, Alu I) were examined by polymerase chain reaction-based restriction fragment length polymorphism (RFLP) and the haplotype analysis was conducted by SHEsis on-line computing platform. **Results** There was no significant difference in the distribution frequency of genotype and allele in enzyme sites of Xba I, Pvu II and Rsa I between these two groups ($P=0.870, 0.287, 0.904, 0.982, 0.725, 0.720$). In enzyme sites of Alu I, there was significant difference in the distribution frequency of genotype and allele between these two groups ($P=0.007, 0.003$). The risk of GDM in persons with a allele was 1.559-fold compared with persons with A allele (95%CI:1.161-2.095, $P=0.003$). The frequency of R-a haplotype was significantly higher in GDM group than that in control group ($OR=1.562, 95\%CI:1.162\sim2.099, P=0.003$). **Conclusion** The polymorphism of ER β gene but not ER α gene is associated with the susceptibility of GDM, and the R,a allele may be the susceptible alleles.

【Key words】 Estrogen receptor; Gene polymorphism; Single nucleotide polymorphism; Gestational

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2018.06.001

作者单位:266555 青岛大学附属医院检验科(孙树凯、翟玉娥、田清武、赵鹏、申井利);255000 淄博市妇幼保健院内分泌科(翟木绪)

通信作者:翟木绪,Email:mxzhai@163.com

diabetes mellitus

Fund program: Medicine and Health Science Technology Development Project of Shandong Province (2017WS493)

妊娠糖尿病(GDM)是指妊娠期间发生不同程度的糖代谢异常,但血糖未达到显性糖尿病的水平,占孕期糖尿病的80%~90%。GDM不仅短期造成围生期母婴并发症的高发风险,而且远期可使母婴患糖尿病、肥胖和心血管疾病的风险显著增加^[1]。已有研究发现,雌激素受体(ER)基因多态性与糖尿病及其并发症密切相关^[2-4]。但尚缺乏有关ER基因多态性与GDM的相关性研究。本研究采用PCR-限制性片段长度多态性(RFLP)技术,观察ER α 和ER β 基因型在糖耐量正常孕妇与GDM患者中的分布差异,以探讨ER基因多态性与GDM的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 392例GDM患者(GDM组)和308名糖耐量正常对照孕妇(对照组)均来自2016年5月至2017年12月在淄博市妇幼保健院糖尿病筛查门诊就诊的孕妇。GDM诊断依据参照2014年中华医学会妇产科学分会产科学组与中华医学会围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组制订的诊断标准^[5]:GDM指妊娠期发生的糖代谢异常,妊娠期首次发现且血糖升高已经达到糖尿病标准,应将其诊断为孕前糖尿病而非GDM。GDM诊断标准如下:(1)推荐医疗机构对所有尚未被诊断为孕前糖尿病或GDM的孕妇,在妊娠24~28周以及28周后首次就诊时行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)。(2)75g OGTT的诊断标准:服糖前及服糖后1h、2h、3项血糖值应分别低于5.1、10.0、8.5 mmol/L(92、180、153 mg/dl),任何一项血糖值达到或超过上述标准即诊断为GDM,并排除以下情况:多胎妊娠、高血压、严重心血管疾病、肝、肾疾病和服用激素类药物。本研究通过了医院伦理委员会审核,所有研究对象均签署了知情同意书。

1.2 主要试剂和仪器 DNA提取试剂盒、DNA扩增试剂盒以及DNA Marker均为北京天根生化科技有限公司产品,Xba I、Pvu II、Rsa I、Alu I限制性内切酶为NEW ENGLAND BioLabs公司产品;血糖、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、

低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)试剂均为北京利德曼公司产品;其余试剂均为分析纯。主要仪器有贝克曼AU5400全自动生化分析仪、Stratagene MX3000 PCR扩增仪、北京六一电泳仪、Tanon凝胶成像仪等。

1.3 临床及生化指标检测 所有研究对象均测量血压、身高、体重,计算体重指数,禁食12h,于次晨8:00~9:00肘静脉采血,测定血糖、血脂等检查。然后口服75g葡萄糖,再分别于1h和2h采血检测血糖。

1.4 ER基因型检测

1.4.1 全血DNA提取 EDTA抗凝全血100 μ l,用北京天根生化科技有限公司生产的全血DNA提取试剂盒,提取基因组DNA溶于40 μ l ddH₂O中,于-20℃保存。

1.4.2 引物的设计与合成 ER α 和ER β 基因PCR引物均由上海生工生物工程公司合成,见表1。

1.4.3 PCR反应 取基因组DNA 2 μ l,上游、下游引物各20 pmol,2 \times Taq PCR Mastermix 13 μ l,ddH₂O补足至30 μ l反应体积。ER α 基因的PCR反应条件为94℃变性45 s,57℃退火40 s,72℃延伸70 s;ER β 基因第5外显子和第8外显子PCR反应条件为94℃变性30 s,57℃退火30 s,72℃延伸30 s。取5 μ l PCR产物经1%或1.5%琼脂糖凝胶电泳,溴化乙锭染色,凝胶成像仪下观察扩增结果。

1.4.4 扩增产物的限制性内切酶酶切 PCR扩增产物5 μ l,用2.5 U Pvu II或Xba I或5 U Rsa I或Alu I酶切,37℃水浴保温2 h。反应终止后,产物经1%或1.5%琼脂糖凝胶电泳,溴化乙锭染色,于凝胶成像仪判定基因型。

1.5 统计学处理 采用SPSS 11.5统计软件进行统计学处理,计量资料先进行正态分布检验,符合正态分布两独立样本均数的比较采用 t 检验,计数资料的比较采用卡方检验,基因型和等位基因分布频率比较以及单体型分析采用NCBI官方网站提供的SHEsis在线计算平台,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 ER α 和ER β 基因PCR引物和扩增产物

基因	引物序列	扩增产物
ER α 亚型	上游引物:5'-CTG CCA CCC TAT CTG TAT CTT TTC CTA TTC TCG-3' 下游引物:5'-TCT TTC TCT GCC ACC CTG GCG TCG ATT ATC TGA-3'	1 300 bp
ER β 亚型第5外显子	上游引物:5'-CTT GCC ATT CTG TCT CTA CAC-3' 下游引物:5'-CTT TGT TCC CAC TCA CTC AGC-3'	286 bp
ER β 亚型第8外显子	上游引物:5'-GCA CCT TTT TGT CCC CAT AGT AAC-3' 下游引物:5'-CTA TGG CTT CCT CAC ACC GAC-3'	391 bp

注:ER:雌激素受体

2 结果

2.1 对照组及 GDM 组临床及生化特点的比较

两组间总胆固醇、LDL-C、HDL-C 水平差异无统计学意义(P 均 >0.05);与对照组相比,GDM 组年龄、孕前体重指数、收缩压、舒张压、甘油三酯、空腹血糖、1 h 血糖和 2 h 血糖较高(P 均 <0.01),见表 2。

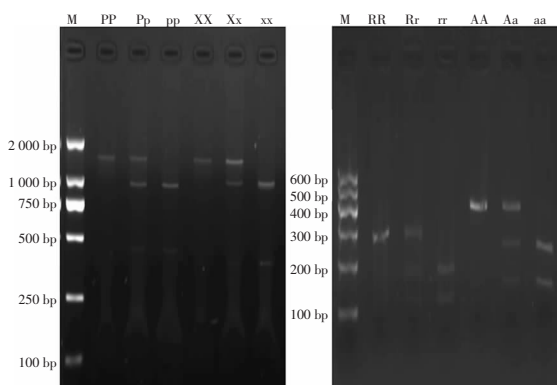
2.2 对照组及 GDM 组 ER 基因型分析 ER α 基因经 Pvu II 酶切区分出 3 种基因型:PP 型(1 300 bp 一条带)、Pp 型(1 300 bp、850 bp 和 450 bp 3 条带)和 pp 型(850 bp 和 450 bp 两条带);ER α 基因经 Xba I 酶切区分出 3 种基因型:XX 型(1 300 bp 一条带)、Xx 型(1 300 bp、910 bp 和 390 bp 3 条带)和 xx 型(910 bp、390 bp 两条带)。ER β 基因第 5 外显子经 Rsa I 酶切区分出 3 种基因型:RR 型(286 bp 一条带)、Rr 型(286 bp、177 bp 和 109 bp 3 条带)和 rr 型(177 bp 和 109 bp 两条带);ER β 基因第 8 外显子经 Alu I 酶切区分出 3 种基因型:AA 型(391 bp 一条带)、Aa 型(391 bp、246 bp 和 145 bp 3 条带)和 aa 型(246 bp、145 bp 两条带),见图 1。

2.3 对照组与 GDM 组 ER α 基因多态位点基因型及等位基因分布 对照组和 GDM 组 ER α PP、Pp、pp 基因型和 P、p 等位基因分布频率分别为 16.9%、42.2%、40.9%、38.0%、62.0% 和 17.9%、43.1%、

39.0%、39.4%、60.6%,ER α XX、Xx、xx 基因型和 X、x 等位基因分布频率分别为 2.6%、28.6%、68.8%、16.9%、83.1% 和 3.1%、27.6%、69.4%、16.8%、83.2%,经 Hardy-Weinberg 平衡检验,证实上述两个位点各等位基因分布符合遗传平衡法则($\chi^2=3.340$ 、3.710、0.100、0.104, P 均 >0.05),具有群体代表性。上述两个酶切位点的 ER α 基因型及等位基因分布频率在两组人中群中分布均无显著差异($\chi^2=0.280$ 、0.296、0.202、0.001, P 均 >0.05),见表 3。

2.4 对照组与 GDM 组 ER β 基因多态位点基因型及等位基因分布 对照组和 GDM 组 ER β RR、Rr、rr 基因型和 R、r 等位基因分布频率分别为 55.8%、37.7%、6.5%、74.5%、25.5% 和 56.1%、38.8%、5.1%、75.5%、24.5%,ER β AA、Aa、aa 基因型及 A、a 等位基因分布频率分别为 75.3%、23.4%、1.3%、87.0%、13.0% 和 67.3%、27.6%、5.1%、81.1%、18.9%,经 Hardy-Weinberg 平衡检验,证实上述两个位点各基因频率符合遗传平衡法则($\chi^2=0.015$ 、0.919、0.362、3.949, P 均 >0.05),因而具有群体代表性。两组间 ER β Rsa I 酶切位点基因型及等位基因频率无显著差异($\chi^2=0.643$ 、0.129, P 均 >0.05),而 Alu I 酶切位点基因型及等位基因频率存在显著差异($\chi^2=9.995$ 、8.780, P 均 <0.05),见表 4。在 Alu I 酶切位点的等位基因频率的比较中, $OR=1.559$ (95% CI : 1.161 ~ 2.095, $P<0.01$)。即携带有 a 等位基因的个体发生 GDM 的风险是 A 的 1.559 倍,见表 4。

2.4 对照组与 GDM 组 ER α 和 ER β 多态位点的单体型分析 由于 ER α 和 ER β 亚型编码基因分别位于不同染色体上,因此,分别进行单体型分析,理论上各有 4 种可能的单体型。ER α 基因单体型除 p-X 单体型外其他单体型分布频率均大于 5%,但在对照组及 GDM 组中其分布无显著差异($\chi^2=0.802$,



注:ER:雌激素受体

图 1 ER α 和 ER β 基因 PCR 产物酶切电泳图

表 2 对照组与 GDM 组一般临床及生化指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	孕前体重指数 (kg/m ²)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)
对照组	308	28.5 ± 3.3	22.2 ± 2.9	114 ± 12	69 ± 7	5.28 ± 1.14	1.20 ± 0.71
GDM 组	392	33.0 ± 5.1	23.6 ± 3.1	121 ± 14	74 ± 8	5.36 ± 1.21	1.64 ± 1.46
<i>t</i> 值		11.92	5.73	6.16	7.72	1.17	11.45
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.205	0.000

组别	例数	空腹血糖 (mmol/L)	1 h 血糖 (mmol/L)	2 h 血糖 (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
对照组	308	4.34 ± 0.37	7.68 ± 1.19	6.68 ± 1.02	1.75 ± 0.45	2.84 ± 0.72
GDM 组	392	5.11 ± 0.73	11.20 ± 1.38	9.48 ± 1.42	1.70 ± 0.43	2.92 ± 0.78
<i>t</i> 值		8.52	17.16	4.61	-1.06	1.57
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.264	0.531

注:GDM:妊娠糖尿病;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;1 mmHg = 0.133 kPa

$P > 0.05$); ER β 基因单体型除 r-r 单体型外其他单体型分布频率均大于 5%, 且在对照组及 GDM 组中的分布存在显著差异($\chi^2 = 9.147, P < 0.01$), R-a 单体型在 GDM 组所占频率显著高于对照组($OR = 1.562, 95\% CI: 1.162 \sim 2.099, P < 0.01$), 见表 5。

3 讨论

GDM 是围产期常见的代谢紊乱性疾病, 严重危及母婴安全。随着人民生活水平的提高和生活方式的改变, GDM 的患病率迅速增加。从世界范围内来看, 至少约 1% ~ 28% 的孕前妇女受到 GDM 的影响^[6]。15 个跨国中心的调查显示, GDM 的患病率高达 17.8%^[7]。国内最新来自青岛的研究显示, GDM 的患病率高达 21.8%^[8]。GDM 的最常见的高危因素包括年龄、孕前肥胖, 产次少, 糖尿病家族史等。本研究结果也显示, GDM 孕妇的平均年龄、孕前体重指数均显著高于对照组, 且血压和甘油三酯水平亦明显升高, 提示 GDM 孕妇与 2 型糖尿病相似, 同样存在代谢综合征的某些组分, 提示胰岛素抵抗是其共同的发病机制。

雌激素与其受体结合后, 通过调控一系列基因的表达, 可促进胰岛素的信号转导, 增强糖、脂代谢关键酶的活性, 促进葡萄糖转运蛋白的表达和转位等多种机制, 改善胰岛素抵抗。ER 属于核受体超家族的成员, 是一类配体依赖性转录因子, 包括 α

和 β 亚型, 大量研究表明, ER 与胰岛素抵抗和糖尿病密切相关。Zhu 等^[9]研究发现, ER α 基因敲除小鼠胰岛素抵抗程度加重, 肥胖发病风险升高。Zhou 等^[10]通过 ER α 基因敲除小鼠和 MINE6 细胞培养发现, ER α 可通过保持线粒体的健康而促进胰岛 β 细胞的增殖和胰岛素的分泌, 从而减轻胰岛素抵抗。Motawi 等^[11]在对 90 例埃及女性 2 型糖尿病患者的研究中发现, ER α 基因 Pvu II 酶切位点 T \rightarrow C 的突变与糖尿病患者血清空腹血糖、总胆固醇、LDL-C 水平升高有关, T \rightarrow C 的突变会增加患 2 型糖尿病的风险。Meshkani 等^[12]应用 PCR-RFLP 技术对伊朗 152 例糖尿病患者和 377 名血糖正常者研究发现, 正常对照组中 ER α 基因 Pvu II 酶切位点 Pp 基因型和 pp 基因型的占比明显高于 2 型糖尿病患者, ER α 基因 Pvu II 酶切位点的多态性是伊朗男性 2 型糖尿病的独立危险因素。已有研究显示, ER 基因多态与多种妊娠相关并发症如妊娠高血压、妊娠期肝内胆汁淤积症等密切相关^[13]。但目前尚缺乏 ER α 和 ER β 基因多态性与 GDM 的相关性报道。本研究结果显示, ER α 基因 Pvu II 和 Xba I 酶切位点的基因多态性与 GDM 无显著相关性, ER β 基因 Rsa I 酶切位点基因多态性与 GDM 也无显著相关性, 而 GDM 患者中 ER β 基因 Alu I 酶切位点 a 等位基因频率显著高于对照组, 携带有 a 等位基因的个体发生 GDM 的风险

表 3 对照组与 GDM 组 ER α 多态位点基因型及等位基因分布[n(%)]

组别	例数	Pvu II					Xba I				
		PP	Pp	pp	P	p	XX	Xx	xx	X	x
对照组	308	52(16.9)	130(42.2)	126(40.9)	234(38.0)	382(62.0)	8(2.6)	88(28.6)	212(68.8)	104(16.9)	512(83.1)
GDM 组	392	70(17.9)	169(43.1)	153(39.0)	309(39.4)	475(60.6)	12(3.1)	108(27.6)	272(69.4)	132(16.8)	652(83.2)
χ^2 值			0.280			0.296		0.202			0.001
P 值			0.870			0.287		0.904			0.982

注: ER: 雌激素受体; GDM: 妊娠糖尿病

表 4 对照组与 GDM 组 ER β 多态位点基因型及等位基因分布[n(%)]

组别	例数	Rsa I				Alu I			
		RR	Rr	rr	R	r	AA	Aa	aa
对照组	308	172(55.8)	116(37.7)	20(6.5)	460(74.5)	156(25.5)	232(75.3)	72(23.4)	4(1.3)
GDM 组	392	220(56.1)	152(38.8)	20(5.1)	592(75.5)	192(24.5)	264(67.3)	108(27.6)	20(5.1)
χ^2 值			0.643			0.129		9.995	
P 值			0.725			0.720		0.007	

注: ER: 雌激素受体; GDM: 妊娠糖尿病

表 5 对照组与 GDM 组 ER α 和 β 多态位点的单体型分析[n(%)]

组别	例数	ER α			ER β		
		p-x	P-x	P-X	R-A	R-a	r-A
对照组	308	368(59.8)	143(23.3)	90(14.7)	380(61.7)	80(13.0)	156(25.3)
GDM 组	392	473(60.4)	178(22.7)	131(16.7)	444(56.6)	148(18.9)	192(24.5)
OR 值		0.974	0.942	1.136	0.810	1.562	0.957
95% CI		0.783 ~ 1.211	0.733 ~ 1.211	0.848 ~ 1.521	0.653 ~ 1.004	1.162 ~ 2.099	0.750 ~ 1.222

注: ER: 雌激素受体; GDM: 妊娠糖尿病

是 A 的 1.559 倍,提示 ER β 基因多态性(Alu I 酶切位点)与 GDM 存在相关性。这与上述 ER 基因多态性与 2 型糖尿病的研究结果不一致,说明 GDM 与 2 型糖尿病在遗传易感性上存在异质性,这有待于进一步研究。

综上所述,ER α 基因 Pvu II 和 XbaI 酶切位点和 ER β 基因 Rsa I 酶切位点基因多态性与 GDM 无显著相关性,而 ER β 基因 Alu I 酶切位点基因多态性与 GDM 显著相关,a 等位基因可能是 GDM 发病的危险因素。

参 考 文 献

- [1] Nikolic D, Al-Rasadi K, Al Busaidi N, et al. Incretins, pregnancy, and gestational diabetes [J]. Curr Pharm Biotechnol, 2016, 17 (7): 597-602.
- [2] Słomiński B, Myśliwska J, Ryba-Stanis awowska M, et al. Estrogen receptor α gene polymorphism and vascular complications in girls with type 1 diabetes mellitus [J]. Mol Cell Biochem, 2018, 437 (1-2): 153-161. DOI: 10. 1007/s11010-017-3103-0.
- [3] Motawi TM, El-Rehany MA, Rizk SM, et al. Genetic polymorphism of estrogen receptor alpha gene in Egyptian women with type II diabetes mellitus [J]. Meta Gene, 2015, 6: 36-41. DOI: 10. 1016/j. mgene. 2015. 08. 001.
- [4] Mohammadi F, Pourahmadi M, Mosalanejad M, et al. Association of estrogen receptor α genes Pvu II and Xba I polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in the inpatient population of a hospital in southern Iran [J]. Diabetes Metab J, 2013, 37 (4): 270-277. DOI: 10. 4093/dmj. 2013. 37. 4. 270.
- [5] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学会围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组. 妊娠合并糖尿病诊治指南 (2014) [J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49 (8): 561-569. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0529-567x. 2014. 08. 001.
- [6] Jiwani A, Marseille E, Lohse N, et al. Gestational diabetes mellitus; results from a survey of country prevalence and practices [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012, 25 (6): 600-610. DOI: 10. 3109/14767058. 2011. 587921.
- [7] Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria; the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study [J]. Diabetes Care, 2012, 35 (3): 526-528. DOI: 10. 2337/dc11-1641.
- [8] Wu L, Han L, Zhan Y, et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus and associated risk factors in pregnant Chinese women; a cross-sectional study in Huangdao, Qingdao, China [J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2018, 27 (2): 383-388. DOI: 10. 6133/apjcn. 032017. 03.
- [9] Zhu L, Shi J, Luu TN, et al. Hepatocyte estrogen receptor alpha mediates estrogen action to promote reverse cholesterol transport during Western-type diet feeding [J]. Mol Metab, 2018, 8: 106-116. DOI: 10. 1016/j. molmet. 2017. 12. 012.
- [10] Zhou Z, Ribas V, Rajbhandari P, et al. Estrogen receptor α protects pancreatic β -cells from apoptosis by preserving mitochondrial function and suppressing endoplasmic reticulum stress [J]. J Biol Chem, 2018, 293 (13): 4735-4751. DOI: 10. 1074/jbc. M117. 805069.
- [11] Motawi TM, El-Rehany MA, Rizk SM, et al. Genetic polymorphism of estrogen receptor alpha gene in Egyptian women with type II diabetes mellitus [J]. Meta Gene, 2015, 6: 36-41. DOI: 10. 1016/j. mgene. 2015. 08. 001.
- [12] Meshkani R, Saberi H, MohammadTaghvaei N, et al. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms are associated with type 2 diabetes and fasting glucose in male subjects [J]. Mol Cell Biochem, 2012, 359 (1-2): 225-233. DOI: 10. 1007/s11010-011-1017-9.
- [13] 张力, 刘淑芸. 雌激素受体基因多态性与妇产科疾病关系研究进展 [J]. 国外医学 (妇产科学分册), 2006, 33 (3): 194-197. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-1870. 2006. 03. 015.

(收稿日期: 2018-04-10)

· 消息 ·

2019 年第 1 期部分文题介绍

1. 甲亢性肝损害的发生机制 2. 甲状腺相关性眼病治疗新进展 3. 碘治疗 Graves 病的研究进展 4. 孤儿核受体 Nur77 的研究进展 5. 二甲双胍对糖尿病视网膜病变的作用及机制研究进展 6. GLP-1 受体激动剂对肥胖相关性肾病的作用机制研究 7. 内质网与线粒体相互作用在糖尿病心肌病中的作用 8. 组蛋白甲基化去甲基化与脂肪形成 9. 肿瘤免疫学在垂体瘤发病机制中的研究进展 10. ABCC8 基因突变致先天性高胰岛素血症性低血糖 1 例并文献复习 11. 以肌阵挛为特征的糖尿病腰骶神经根神经丛神经病一例

本刊编辑部