

葡萄糖激酶调节蛋白基因多态性与非酒精性脂肪性肝病相关性的研究进展

董全勇^{1,2}, 辛永宁^{2,3}, 宣世英^{2,3} (1.大连医科大学, 辽宁 大连 116044; 2.青岛市市立医院 消化内二科, 山东 青岛 266011; 3.青岛市消化疾病重点实验室, 山东 青岛 266011)

摘要: 非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种常见的慢性肝脏疾病, 在全球范围内患病率呈上升趋势。NAFLD是一种遗传-环境-代谢-应激相关性疾病, 遗传因素在其发病机制中有重要作用。葡萄糖激酶调节蛋白 (glucokinase regulatory protein, GCKR) 是一种主要存在于肝细胞内分子量为 68×10^3 的蛋白质, 能与葡萄糖激酶 (glucokinase, GCK) 结合而抑制其活性, 进而影响糖脂代谢。GCKR基因多态性与NAFLD的相关性成为近年来的热点。本文对GCKR基因多态性与NAFLD的关系进行了综述。认为GCKR基因多态性与NAFLD具有相关性, 并对其致病机制进行了初步探讨。

关键词: 葡萄糖激酶调节蛋白; 非酒精性脂肪性肝病; 多态性

Advances in GCKR polymorphisms and non-alcoholic fatty liver disease

DONG Quan-yong^{1,2}, XIN Yong-ning^{2,3}, XUAN Shi-ying^{2,3} (1.Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China; 2.Department of Gastroenterology-II, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China; 3.The Key Laboratory of Qingdao Digestive Diseases, Qingdao 266021, Shandong Province, China)

Abstract: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common chronic liver disease and is increasing worldwide. NAFLD is a genetic-environment-metabolic-stress-related disease. Genetic factors play an important role in the pathogenesis of NAFLD. GCKR is a 68×10^3 which protein mainly exists in the hepatocyte, and can depress the activity of GCK by combining to it, and then influence the glucose and lipid metabolism. The correlation between GCKR polymorphisms and NAFLD have become a hot issue in recent years. The previous research achievements concluded that GCKR SNP polymorphism is associated with NAFLD, and preliminarily explored the pathogenic mechanism.

Key words: Glucokinase regulatory protein; Non-alcoholic fatty liver disease; Polymorphism

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种常见的慢性肝脏疾病, 以肝细胞大泡性脂肪变为主要特征。其疾病谱包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化及肝硬化。随着肥胖和2型糖尿病的增加, NAFLD的发病率不断增加, 目前我国普通成年人发病率约为15% (6.3%~27.0%)^[1]。葡萄糖激酶调节蛋白 (glucokinase regulatory protein, GCKR) 是葡萄糖激酶 (glucokinase, GCK) 的变构抑制剂, 可通过调节GCK的活动调节糖脂代谢。近年来发现GCKR基因多态性与多种疾病有关, 例如2型糖尿病、肥胖、高甘油三酯^[2]、痛风^[3]、

慢性肾脏疾病^[4]等。2011年Speliote等^[5]通过全基因组关联分析, 首次提出了GCKR基因rs780094多态性与NAFLD的相关性, 随后又有多项研究验证了这种相关性, 现就目前GCKR基因多态性与NAFLD的关系进行综述。

1 GCKR的结构与生物学功能

1.1 GCKR的结构与功能 GCKR是GCK的抑制因子, 它与GCK结合后可抑制GCKR的活性, 在调节血糖稳态方面有重要作用。GCKR最早发现于1979年, Clark研究发现果糖能够提高大鼠肝脏中葡萄糖的磷酸化, 1989年Van Schaftingen等经研究发现, 6-磷酸果糖与GCK的抑制物相结合, 使抑制物从GCK上解离, 进而恢复GCK活性而提高葡萄糖的磷酸化, 这种抑制物是一种可以与葡萄糖竞争并抑制其与GCK结合的蛋白质, 这种蛋白质就是GCKR^[6]。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2015.04.008

基金项目: 青岛市民生科技计划项目 (14-2-3-17-nsh); 青岛市医疗卫生重点学科建设项目资助

通讯作者: 辛永宁 Email: xinyongning@163.com

GCKR的相对分子量为 68×10^3 , 主要在肝脏大量地表达, 近年研究发现在胰腺及下丘脑也有表达, 并可能参与中枢神经系统的调控^[7]。GCKR的作用主要是调节GCK的生理活性。空腹时GCKR与GCK结合后固定于细胞核内, 抑制肝细胞中GCK的活性, 并避免在胞浆中被水解, 使空腹状态下GCK的活性处于低水平状态; 进食后GCKR与GCK分离, 使GCK从核内转入胞浆, 增强葡萄糖磷酸化, 产生能量增加^[8]。De la Iglesia等^[9]研究发现在肝脏中GCKR与GCK的比例影响肝细胞对葡萄糖的亲合力大小。GCKR与GCK组成复合体, 在复合体中GCKR具有两方面的功能: 作为分子伴侣, 协助GCK通过核孔复合体进入细胞核; 在细胞核生成一个无活性的GCK池, 可以对肝脏血糖和果糖水平做出迅速的反应。

GCKR由GCKR基因编码, 全基因组扫描显示GCKR基因可编码625个氨基酸, 定位于染色体2p23.2-3, 该基因长27 kb, 由19个外显子及18个内含子组成, 此区域存在代谢综合征的易感位点^[10]。敲除小鼠的GCKR基因, 可导致GCKR对GCK调控的缺陷, GCK活性降低及血糖水平升高^[11]; 类似的是, 由于猫的肝细胞缺少GCKR, 表现出较低的GCK功能。通过重组腺病毒介导过度表达GCKR基因大鼠, GCKR水平升高, GCK的活性增加^[12], 说明GCKR不但可抑制GCK的功能, 而且也能增加GCK的稳定性。原因可能是GCKR的表达提高使更多GCK被固定于细胞核内, 避免在胞浆被水解。

1.2 GCKR与GCK 糖酵解共有3个关键酶, 第一个是己糖激酶, 有4种类型, 其中己糖激酶IV又称为GCK, 有465个氨基酸, 分子量51 919 Da, 等电点为4.85^[13]。约99.9%的GCK存在于肝脏, 其他的存在于胰岛内分泌细胞、肠道细胞、垂体促性腺细胞、部分中枢神经细胞^[14], 肝脏中的GCK受转录和翻译后调节, 胰岛素可诱导GCK的转录, 促进其合成, 胰岛素缺失几天内可导致几乎全部GCK不再表达; 在胰岛 β 细胞及肠道和神经元细胞中GCK作为葡萄糖感受器, 根据血糖水平调整胰岛素的释放和组织的反应。进食后和空腹状态GCK在胞浆和细胞核的分布是不同的, 进食时主要分布在胞质, 空腹时主要分布在细胞核, 而GCKR大部分都在细胞核。在基础血糖水平时, GCKR与GCK结合而将其固定于核内, 当血糖浓度上升时, GCK与GCKR分离, 并进入胞浆。目前认为GCKR是GCK的变构开关^[15], 两者结合为复合体, 在GCKR的协助下进入细胞核, GCKR根据血糖浓度以S型曲线的方式释放GCK, S型曲线有两个特点: 在血糖浓度高的时候表现为放大效应, GCK升高明显; 血糖浓度低时GCK活动降低。GCKR与GCK结合后抑制GCK对葡萄糖的磷酸化, 6-磷酸果糖或1-磷酸果糖可以通过影响GCKR与GK的结合, 进一步使这种抑制作用增强或减弱, 从而影响葡萄糖的磷酸化。6-磷酸果糖存在时, GCKR与GCK通过非共价键结合, 抑制GCK的活性; 1-磷酸果糖可减少这种阻抑作用, 增强GCK的活性^[16], 1-磷酸果糖/6-磷酸果糖比例影响GCK活性的调节。GCK活动的增强可促进

糖酵解、脂肪生成、甘油三酯升高。GCKR基因多态性通过影响GCKR的表达水平和生物活性, 进而影响GCK的功能和脂类代谢。

2 基因多态性与NAFLD

NAFLD是一种遗传-环境-代谢-应激相关性疾病。NAFLD的种族差异性^[17]、家族聚集性^[18]及疾病严重程度的不同均提示基因对其形成的重要作用。应用全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWASs)、候选基因研究(candidate gene studies, CGSs)及连锁分析进行基因定位明确了多种基因多态性与NAFLD密切相关。①胰岛素抵抗和肥胖相关基因: NAFLD是代谢综合征在肝脏的表现, 胰岛素抵抗是NAFLD发生、进展的中心环节, 影响胰岛素敏感性的相关因素也会影响NAFLD的发病。如抵抗素-420C/G、脂联素SNP45TT和276GT、胰岛素受体、瘦素等; ②影响脂肪代谢的相关基因: 微粒体甘油三酯转移蛋白(MTP)、脂肪酸转运蛋白(FATP)、脂肪酸合酶(FASN)、ApoB和E、类固醇调节元件结合蛋白、磷脂酰乙醇胺-N-甲基转移酶(PEMT)、过氧化物酶体增殖因子活化受体- γ 、细胞色素P450等, 影响肝脏甘油三酯的代谢, 进而影响NAFLD的进程; ③炎症细胞因子: 如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)等在诱导IR、损伤线粒体功能、引起氧化应激等方面起作用; ④与氧化应激有关的基因: 如超氧化物歧化酶(SOD)、铁超载及HFE基因突变; ⑤影响纤维化的基因: 如编码转化生长因子TGF- β 、基质金属蛋白酶MMP-3等。在NAFLD发病机制的各个环节, 基因多态性均起了重要作用。GCKR可影响脂质代谢, 促进脂质在肝脏的沉积及影响脂肪酸的氧化, 其基因多态性可对脂质代谢产生影响, 进而对NAFLD产生影响。目前对GCKR rs780094与rs1260326基因多态性与NAFLD的关系研究较多。

2.1 rs780094基因多态性与NAFLD rs780094是GCKR基因非编码区的一个单核苷酸多态性(SNP)位点, 位于GCKR的第16号内含子, 其等位基因型存在C/C、C/T、T/T型及G/G、G/A、A/A型。它与GCKR基因第17内含子区的rs780093位点存在强连锁不平衡, 两者的A等位基因频率在不同种族存在差异, 在欧洲人群和汉族人群中分别为0.39和0.61, 说明该基因在不同种族与疾病的相关性不同。2011年Speliote等^[5]对一项来自多个中心的7176名个体进行全基因组关联分析, 分析CT先证的肝脂肪变性及组织学确定的NAFLD患者与SNP间的关系, 首次提出了GCKR基因rs780094多态性与NAFLD的关系, T与C基因相比, 患NAFLD风险增加1.25。进一步的研究表明, GCKR基因多态性与儿童、肥胖人群^[19,20]和不同种族^[21]的人群中的肝脂肪变有关, 但GCKRrs780094多态性对于NAFLD各个阶段的影响并不一致。

Tan等^[22]对144名NAFLD患者及198名对照者进行研究, 表明GCKR rs780094与单纯性脂肪肝和不伴明显纤维化的NASH无明显相关性, 但与NAFLD的易感性($P=0.013$)及

NASH ($P = 0.012$) 和伴明显纤维化的NASH ($P = 0.038$) 相关。按种族分层后分析发现rs780094与NAFLD的易感的相关性在印度人群中明显, 在马来人和华人中不明显。

Petta等^[23]研究366名意大利NAFLD患者(197名来自西西里地区, 169名来自中部或北部地区), 发现GCKR rs780094 C > T与NAFLD患者肝纤维化的严重程度具有独立相关性 ($OR = 2.06$, $P < 0.001$), 对两组分别进行观察时也能得到类似的结果。对总体来说, GCKR rs780094 C > T还与血清甘油三酯水平相关 ($P = 0.02$)。

Yang等^[24]对903名汉族人进行病例对照研究, 验证在汉族老年人群中GCKR rs780094 T独立增加NAFLD易感性, 但与脂肪浸润程度无关。GCKR rs780094与空腹甘油三酯及血清CRP水平相关, 由于调整甘油三酯后, 这种相关性仍然存在, 而调整CRP后这种相关性消失, 认为GCKR rs780094对NAFLD的影响是因为低度慢性炎症而不是脂肪代谢紊乱所致。

儿童有较少的混杂因素如生活习惯和并发症, 基因变异效应在儿童较成人明显, 所以在儿童中验证基因变异的影响效果更明显。Lin等^[25]对台湾地区797名7~18岁汉族肥胖儿童进行基因分型及肝脏超声检查, 通过多因素Logistic回归分析研究发现, 在调整年龄和性别相关的BMI、腰臀围比值、性别、PNPLA3 rs738409后, 与GCKR rs780094 CC相比, GCKR rs780094 TT基因型可独立增加NAFLD OR到1.997 ($P = 0.008$), 且ALT水平增高 ($P = 0.01$)。

关于GCKR多态性是否导致ALT升高意见不一致, Lin等^[25]研究认为与GCKR rs780094 CC相比, GCKR rs780094 TT ALT的浓度升高8.64 IU/L。Hernaez等^[26]报道对于欧洲、非洲、西班牙成年人, GCKR rs780094变异对ALT无影响。Santoro等^[19]发现对于肥胖儿童而言GCKR rs1260326只与西班牙人有关, 而与非洲人、欧洲人无关。这些差异可能与潜在的基因结构、样本量大小及人种环境之间的相互关系有关。

目前GCKR rs780094多态性导致NAFLD的机制尚不明确。GCKR rs780094 C > T可能通过降低GCKR的阻抑作用, 增加GCK的活性, 通过诱导肝脏脂肪酸从头合成和抑制肝脏脂肪酸的氧化, 进而促进甘油三酯在肝脏的积累, 导致器官损伤。另外, GCKR rs780094 SNP可能还通过另外两种途径促进肝脏纤维化的发生: ①通过影响附近基因的表达, 特别是增加C2或f16 mRNA的表达; ②通过促进轻度慢性炎症, 表现为CRP水平的升高。2008在芬兰和瑞典人群中的一项GWAS研究表明, GCKR rs780094多态性的A等位基因与高三酰甘油血症密切相关, 该项结果在欧美和亚洲成年人群中得到验证^[27]。但GCKR rs780094多态性的A等位基因是否与NAFLD相关, 尚需进一步研究。

2.2 rs1260326 基因多态性与NAFLD rs1260326位于GCKR第15个外显子区域的446位点, 该基因C > T引起脯氨酸被亮氨酸替换(P446L), 通过下调6-磷酸果糖, 使GCK活性增强, 进而增加糖酵解、脂肪从头合成和甘油三酯水平, 其

中糖酵解产生的丙二酰辅酶A, 是脂肪从头合成的基质, 可以增加脂肪沉积, 并且抑制脂肪酸的氧化, 脂肪的堆积可导致NAFLD。多项研究表明GCKR rs1260326基因多态性与NAFLD相关, 但意见并不统一。rs780094与rs1260326存在连锁不平衡, 在欧洲人、亚洲人及尼日利亚约鲁巴人群中 r^2 分别为0.93、0.83和0.43, 说明二者在不同人群中连锁不平衡模式存在差异。

最初GWSA及几项队列研究报道了rs1260326与甘油三酯具有相关性^[19], 考虑到NAFLD主要是由于甘油三酯积聚导致的, 进一步开展了该基因多态性是否与NAFLD相关的研究, Santoro等^[19]研究发现在肥胖儿童和青少年中GCKR rs1260326次要等位基因(T)与脂肪肝、血清甘油三酯、大颗粒VLDL水平有相关性。ShenY等^[28]选择北京地区3518名汉族儿童及青少年、1773名汉族成年人进行研究, 测定基因型、甘油三酯水平、胰岛素和HOMA-IR等, 发现rs1260326 T等位基因和儿童与成人中甘油三酯的增加有关 ($P < 0.05$), 但是可以降低胰岛素水平、HOMA-IR指数, 减少儿童IR的发生。

Tan等^[22]对144名组织学确定的NAFLD患者及198名对照者进行基因分型, 发现GCKR rs1260326 T等位基因与NAFLD的易感性 ($P = 0.012$)、NASH ($P = 0.013$) 及伴明显纤维化的NASH ($P = 0.044$) 相关, 与单纯性脂肪肝及不伴明显纤维化的NASH无明显关。按种族分层分析, rs1260326与NAFLD易感的相关性在印度人中明显 ($P = 0.009$), 在马来人及华人中不明显; 组织学显示rs1260326与高级别的肝脏脂肪变性相关 ($P = 0.04$)。GCKR rs1260326编码P446L蛋白, 促进糖的代谢, 促进脂肪的从头合成。因为碳水化合物是GCK调节的上游底物, 推测GCKR变异对于NAFLD发展的影响可能是通过饮食摄入糖类导致的, 如果这种假设成立的话, 可以通过减少糖的摄入降低GCKR变异者发展到NAFLD的可能性^[29]。

2.3 其他 PNPLA3和GCKR基因变异的存在共同促进肥胖青少年的脂肪肝的易感性, Speliotes^[5]发现, PNPLA3和GCKR基因多态性对HFF%起的作用分别是0.2%和2.41%; 而Santoro等^[19]的研究中观察到白种人中GCKR rs1260326和PNPLA3 rs738409对HFF%起的作用所占比例分别是9.2%和29.7%。这一显著差异可能是因为研究人群全部为肥胖的年轻人。肥胖年轻人的变异对表型的影响大小可能比成人更明显, 因为没有混杂的环境因素(如酒精等)掩盖或抑制基因变异的影响。进一步来讲, 肥胖青少年出现曾经被认为只有成年人才有的临床表现时, 可能被认为是基因富集人群, 在他们身上, 一般的变异对于基因表型的影响来说更明显。Santoro等^[19]也观察到GCKR变异和PNPLA3 rs738409在HFF%上的累加效应。这些累加效应占非洲裔美国人的39%, 高加索白种人HFF%中的32%, 西班牙人的15%。较低的是西班牙人, 其脂肪肝患病率最高, 这表明一些其他基因或者环境危险因素可能占据肝脏脂肪含量变化的主要部分。

3 总结与展望

NAFLD发病机制至今并不完全明确,该病是一种遗传-环境-代谢-应激性疾病,基因的多态性是影响NAFLD患病风险性因素之一。GCKR基因是可能影响NAFLD的基因中的一个,可从机制上选择NAFLD的相关基因,研究其在NAFLD中的独立作用以及与其他基因的联合作用,更全面地阐明NAFLD的发病机制。GCKR rs780094基因多态性与NAFLD的相关性在国外及我国上海、台湾地区已得到验证,但在北方人群中是否有关,鲜见相关报道,需要进行更深入的研究,进一步明确GCKR的基因变异在NAFLD发病机制中的作用,从而为NAFLD的早期诊断和预测开辟更多途径,同时对携带易患基因的个体进行危险性评估,对其发病采取有效的干预措施。

参考文献

- [1] Fan JG. Epidemiology of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease in China[J]. J Gastroenterol Hepatol,2013,28:11-17.
- [2] Diabetes Genetics Initiative of Broad Institute of Harvard and MIT, Lund University, and Novartis Institutes of BioMedical Research, Saxena R, Voight BF, et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels[J]. Science,2007,316:1331-1336.
- [3] Wang J, Liu S, Wang B, et al. Association between gout and polymorphisms in GCKR in male Han Chinese[J]. Hum Genet,2012,131:1261-1265.
- [4] Köttgen A, Pattaro C, Böger CA, et al. Multiple New Loci Associated with Kidney Function and Chronic Kidney Disease: The CKD Gen consortium[J]. Nat Genet,2010,42:376-384.
- [5] Speliotes EK, Yerges-Armstrong LM, Wu J, et al. Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits[J]. PLoS Genet,2011,7:e1001324.
- [6] Van Schaftingen E. A protein from rat liver confers to glucokinase the property of being antagonistically regulated by fructose 6-phosphate and fructose 1-phosphate[J]. Eur J Biochem,1989,179:179-184.
- [7] Alvarez E, Roncero I, Chowen JA, et al. Evidence that glucokinase regulatory protein is expressed and interacts with glucokinase in rat brain[J]. J Neurochem,2002,80:45-53.
- [8] Saker PJ, Hattersley AT, Barrow B, et al. High prevalence of a missense mutation of the glucokinase gene in gestational diabetic patients due to a founder-effect in a local population[J]. Diabetologia,1996,39:1325-1328.
- [9] De la Iglesia N, Mukhtar M, Seoane J, et al. The role of the regulatory protein of glucokinase in the glucose sensory mechanism of the hepatocyte [J]. J Biol Chem,2000,275:10597-10603.
- [10] Comuzzie AG, Hixson JE, Almasy L, et al. A major quantitative trait locus determining serum leptin levels and fat mass is located on human chromosome 2[J]. Nature Genetics,1997,15:273-276.
- [11] Farrelly D, Brown KS, Tieman A, et al. Mice mutant for glucokinase regulatory protein exhibit decreased liver glucokinase: a sequestration mechanism in metabolic regulation[J]. Proc Natl Acad Sci USA,1999,96:14511-14516.
- [12] Slosberg ED, Desai UJ, Fanelli B, et al. Treatment of type 2 diabetes by adenoviral-mediated overexpression of the glucokinase regulatory protein[J]. Diabetes,2001,50:1813-1820.
- [13] Tappy L, Dussoix P, Iynedjian P, et al. Abnormal regulation of hepatic glucose output in maturity-onset diabetes of the young caused by a specific mutation of the glucokinase gene[J]. Diabetes,1997,46:204-208.
- [14] Zelent B, Raimondo A, Barrett A, et al. Analysis of the co-operative interaction between the allosterically regulated proteins GK and GKR using tryptophan fluorescence[J]. Biochem J,2014,459:551-564.
- [15] Choi JM, Seo MH, Kyeong HH, et al. Molecular basis for the role of glucokinase regulatory protein as the allosteric switch for glucokinase[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2013,110:10171-10176.
- [16] Hayward BE, Dunlop N, Intody S, et al. Organization of the Human Glucokinase Regulator Gene GCKR[J]. Genomics,1998,49:137-142.
- [17] Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity[J]. Hepatology,2004,40:1387-1395.
- [18] Day CP. The potential role of genes in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Clin Liver Dis,2004,8:673-691.
- [19] Santoro N, Zhang CK, Zhao H, et al. Variant in the glucokinase regulatory protein (GCKR) gene is associated with fatty liver in obese children and Adolescents[J]. Hepatology,2012,55:78-789.
- [20] Palmer ND, Musani SK, Yerges-Armstrong LM, et al. Characterization of European-ancestry NAFLD-associated Variants in individuals of African and Hispanic descent[J]. Hepatology,2013,58:966-975.
- [21] Hernaez R, McLean J, Lazo M, et al. Association between variants in or near PNPLA3, GCKR, and PPP1R3B with ultrasound-defined steatosis based on data From the third National Health and Nutrition Examination Survey[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2013,11:1183-1190.
- [22] Tan HL, Zain SM, Mohamed R, et al. Association of glucokinase regulatory gene polymorphisms with risk and severity of non-alcoholic fatty liver disease:an interaction study with adiponutrin gene[J]. J Gastroenterol,2014,49:1056-1064.
- [23] Petta S, Miele L, Bugianesi E, et al. Glucokinase regulatory protein gene polymorphism affects liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease[J]. PLoS One,2014,9:e87523.
- [24] Yang Z, Wen J, Tao X, et al. Genetic variation in the GCKR gene is associated with non-alcoholic fatty liver disease in Chinese people[J]. Mol Biol Rep,2011,38:1145-1150.
- [25] Lin YC, Chang PF, Chang MH, et al. Genetic variants in GCKR and PNPLA3 confer susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease in obese individuals[J]. Am J Clin Nutr,2014,99:869-874.
- [26] Hernaez R, McLean J, Lazo M, et al. Association between variants in or near PNPLA3, GCKR, and PPP1R3B with ultrasound-defined steatosis based on data from the third National Health and Nutrition Examination Survey[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2013,11:1183-1190.e2.
- [27] 尚晓瑞, 宋洁云, 刘芳宏, 等. 葡萄糖激酶调节蛋白基因rs780094多态性与儿童青少年血脂关系的研究[J]. 中华流行病学杂志,2014,35:626-629.
- [28] Shen Y, Wu L, Xi B, et al. GCKR variants increase triglycerides while protecting from insulin resistance in Chinese children[J]. PLoS One,2013,8:e55350.
- [29] Rees MG, Wincovitch S, Schultz J, et al. Cellular characterization of the GCKR P446L variant associated with type 2 diabetes risk[J]. Diabetologia,2012,55:114-122.

收稿日期: 2015-05-05