

· 调查研究 ·

中国汉族 2 型糖尿病人群中 *UCP* 基因单核苷酸多态性与视网膜病变的关联分析

金佩瑶 李志强 徐娴 贺江南 陈剑华 许迅 杜宣 白雪林 张波 何鲜桂 陆丽娜
朱剑锋 师咏勇 邹海东

200080 上海交通大学附属第一人民医院眼科(金佩瑶、徐娴、许迅、杜宣、邹海东);200030 上海交通大学 Bio-X 研究院(李志强、陈剑华、师咏勇);200040 上海市眼病防治中心防治科(贺江南、张波、何鲜桂、陆丽娜、朱剑锋、邹海东);200335 上海市新泾社区卫生服务中心(白雪林)

通信作者:邹海东,Email:zouhaidong@263.net

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.08.015

【摘要】 **背景** 研究发现血糖水平的短期升高可对细胞和组织造成长期损害,这种损伤可能存在代谢记忆现象,合理管理血糖代谢记忆对糖尿病并发症的预防有重要作用,但其机制尚未完全阐明,推测糖尿病患者中糖尿病视网膜病变(DR)的发生可能与相关机制有关。解偶联蛋白(UCPs)可减少线粒体活性氧(ROS)的生成,可能与 DR 发病相关。**目的** 探讨中国汉族 2 型糖尿病人群中 DR 与 *UCP* 基因单核苷酸多态性(SNPs)之间的关系。**方法** 采用横断面研究方法和整群抽样法,于 2014 年 11 月至 2015 年 1 月在新泾社区对 1 875 例确诊为 2 型糖尿病的患者进行流行病学调查,收集受检者的基本信息、眼科检查和血生物化学检验结果,采集每例患者的全血 2 ml 以提取 DNA。采用 Sequenom 平台将 *UCP1* 基因的 8 个 SNPs 位点、*UCP2* 基因的 3 个 SNPs 位点及 *UCP3* 的 7 个 SNPs 位点选为标记位点以检测基因型,采用 SAS 和 SHEsis 软件计算 Hardy-Weinberg 平衡、碱基型和基因型频率,评估各位点 SNPs 与 DR 之间的关系。**结果** 受检的 1 875 例 2 型糖尿病患者中 530 例患 DR,占 28.27%。*UCP2* 基因的 rs660339 位点和 *UCP3* 基因的 rs1626521 位点、rs668514 位点的检出率低,*UCP2* 基因 rs632862 位点次要等位碱基频率 < 0.01,*UCP3* 基因的 rs15763 位点不符合 Hardy-Weinberg 平衡,故均不纳入分析。在纳入分析的 13 个 SNPs 位点中,仅有 *UCP1* 基因的 2 个 SNPs 位点与 DR 发病有关,其中与非糖尿病视网膜病变(NDR)患者比较,DR 患者 rs10011540 的 G 碱基频率增加 [$P=0.03$, $OR=1.31$, 95% 可信区间(CI) = 1.03 ~ 1.67], rs3811787 的 T 碱基频率下降 ($P=0.04$, $OR=0.86$, 95% CI = 0.75 ~ 0.99)。基因型分析发现,DR 患者 *UCP1* 基因的 rs3811790 位点纯合子 C/C 和 A/A 频率明显多于 NDR 患者,杂合子 C/A 频率少于 NDR 患者,差异均有统计学意义 ($P<0.01$)。Logistic 回归分析提示,在排除了血糖水平和糖尿病病程的影响因素后,rs10011540 和 rs3811787 位点 SNPs 仍是 DR 发病的独立影响因素。**结论** 中国汉族 2 型糖尿病患者 *UCP1* 基因 rs10011540 和 rs3811787 位点 SNPs 与 DR 发病相关。

【关键词】 2 型糖尿病/并发症;糖尿病视网膜病变/基因;解偶联蛋白;基因多态性;等位基因;基因频率;优势比;横断面研究;中国人

基金项目: 国家自然科学基金项目(81371069、81670898);上海市浦江人才计划项目(PJ[2012]0001652);上海市优秀学术带头人计划项目(16XD1402300);上海公共卫生三年行动计划项目(GWIV-3.3、GWTD2015S08);上海申康医院发展中心慢性病防治项目(SHDC12015315)

Associations of single nucleotide polymorphisms of *UCP* genes with diabetic retinopathy in Chinese Han population Jin Peiyao, Li Zhiqiang, Xu Xian, He Jiangnan, Chen Jianhua, Xu Xun, Du Xuan, Bai Xuelin, Zhang Bo, He Xiangui, Lu Lina, Zhu Jianfeng, Shi Yongyong, Zou Haidong

Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China (Jin PY, Xu X, Xu X, Du X, Zou HD); Bio-X Institutes, Key Laboratory for the Genetics of Developmental and Neuropsychiatric Disorders, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China (Li ZQ, Chen JH, Shi YY); Shanghai Eye Disease Prevention and Treatment Center, Shanghai 200040, China (He JN, Zhang B, He XG, Lu LN, Zhu JF, Zou HD); Xinjing Community Health Service Center, Shanghai 200335, China (Bai XL)

Corresponding author: Zou Haidong, Email: zouhaidong@263.net

[Abstract] **Background** Researches showed that elevatory blood glucose level results in long-term damage

of cells and tissue, or metabolic memory phenomenon, and manipulation of hyperglycemic memory is a good approach in the prevention of diabetic complications. However, its mechanism is not clear. It is speculated that the pathogenesis of diabetic retinopathy (DR) in diabetic patients may be associated to related mechanisms. Uncoupling proteins (UCPs) can decrease the production of reactive oxygen species (ROS), which may be related to DR. **Objective** This study was to explore the association between DR and the single nucleotide polymorphisms (SNPs) of *UCP* genes in Chinese Han population with type 2 diabetes. **Methods** A cross-sectional study was performed. This study was approved by Ethic Committee of Affiliated First Hospital of Shanghai Jiao Tong University and complied with Declaration of Helsinki, and written informed consent was obtained from each subject prior to any medical examination. One thousand eight hundreds and seventy-five patients with type 2 diabetes mellitus were enrolled in Xinjing district of Shanghai city by cluster sampling from November 2014 to January 2015. The demographic and medical baseline characteristics, ocular examination and laboratory tests were obtained and periphery blood of 2 ml was collected for extraction of DNA. Eight tag SNPs of *UCP1*, three tag SNPs of *UCP2*, and seven tag SNPs of *UCP3* were selected as marker locus for the detection of genotype by Sequenom Mass ARRAY. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight (MALDI-TOF) mass spectrometry platform were used for genotyping. Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) analysis, allele and genotype frequencies, haplotype analysis, and association tests for DR and SNPs were performed by SAS and SHEsis software. **Results** A total of 530 DR patients were checked out from 1 875 subjects with type 2 diabetes mellitus, with the detection rate of 28.27%. rs660339 locu of *UCP2* gene and rs1626521, rs668514 locus of *UCP3* gene appeared to have low detectable rates, and the secondary allele base frequency of rs632862 in *UCP2* gene was <0.01 and rs15763 of *UCP3* gene was unmatched with HWE, therefore, these locus analysis was not included. In 13 SNPs locus included in the analysis, only 2 SNPs of *UCP1* gene were related to DR. Compared with the non-diabetic retinopathy (NDR) patients, the G allele frequency of rs10011540 was increased ($P=0.03$, $OR=1.31$, 95% confidence interval [CI]=1.03-1.67, and T allele frequency of rs3811787 was decreased ($P=0.04$, $OR=0.86$, 95% CI=0.75-0.99) in DR patients. Genotyping detection showed that the C/C and A/A frequencies of rs3811790 in *UCP1* gene were significantly more and C/A frequency was less in DR patients than those in NDR patients (all at $P<0.01$). The logistic regression analysis indicated an association of SNPs of rs10011540 and rs3811787 with DR independent from glucose and disease duration. **Conclusions** The SNPs of rs10011540 and rs3811787 locus in *UCP1* gene are associated with DR in Chinese type 2 diabetes patients.

[**Key words**] Diabetes mellitus, type 2/complications; Diabetic retinopathy/genetics; Uncoupling proteins; Polymorphism, genetic; Alleles; Gene frequency; Odds ratio; Cross-sectional study; Chinese

Fund program: National Nature Science Foundation of China (81371069, 81670898); Shanghai Pujiang Program (PJ [2012] 0001652); The Shanghai Outstanding Academic Leader Program (16XD1402300); Shanghai Three Year Public Health Action Program (GWIV-3.3, GWTD2015S08); The Chronic Diseases Prevention and Treatment Project of Shanghai Shen Kang Hospital Development Centre (SHDC12015315)

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病患者常见的眼部并发症,是工作年龄段人群中常见的致盲原因^[1-2]。既往大规模人群流行病学调查发现,中国糖尿病人群中 DR 的患病率为 25.0% ~ 43.1%^[3-5]。DR 的发病是环境因素和遗传因素共同作用的结果,而高血糖、高血压和糖尿病长病程是促进 DR 发病重要的环境因素^[6]。在社区防控 DR 的工作中,我们发现有一些糖尿病患者即使血糖和血压都控制良好,且糖尿病病程不长,但仍然出现并发 DR^[7],这可能与遗传因素有关。血糖水平的短期升高可对细胞和组织造成长期损害,且这种损伤在血糖控制良好后仍然持续存在,称为代谢记忆现象,其机制尚未完全阐明。研究发现,高血糖引起的氧化应激在代谢记忆中起到重要作用,可能是过度生成的线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)激活信号通路引起瀑布样反应所致^[8-9]。解偶联蛋白(uncoupling proteins,

UCPs)是一组位于线粒体内膜上的转运蛋白,其主要功能为消除线粒体内膜两侧的跨膜质子浓度差,阻碍 ATP 的生成,同时可被超氧化物所激活,减少线粒体 ROS 的生成,因此 *UCP* 基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)可能与 DR 发病相关^[10]。*UCP1* 基因位于 4 号染色体,主要表达于棕色脂肪组织,视网膜细胞中可以检测到其蛋白和 mRNA。*UCP2* 和 *UCP3* 基因位于第 11 号染色体的同一基因簇中,相距 8 kb。*UCP2* 蛋白广泛分布于全身组织,而 *UCP3* 基因主要存在于骨骼肌^[11]。既往多项研究探讨过 *UCP* 基因 SNPs 与糖尿病及其并发症之间的关系,然而,由于研究人群和研究方法的不同尚未形成统一的结论^[12-15]。本研究旨在通过人群流行病学研究得到的基础资料来探讨中国汉族 2 型糖尿病患者中 DR 患病与 *UCP* 基因 SNPs 之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用横断面研究方法及整群抽样法于 2014 年 11 月至 2015 年 1 月对上海市新泾社区确诊为 2 型糖尿病的汉族居民进行 *UCP* 基因 SNPs 检测。本研究遵循赫尔辛基宣言,所有受检者知晓研究目的并签署知情同意书。本研究经上海交通大学附属第一人民医院伦理委员会审核批准(批文号:2013KY023)。

1.2 方法

1.2.1 样本资料的采集 采用文献[5]的方法采集受检者资料,对受检者行全身和眼科检查,采集资料包括:(1)一般资料 包括姓名、年龄、性别、糖尿病病程和既往眼病史。(2)全身体格检查以及实验室检查 包括身高、体质量、血压、糖化血红蛋白水平及血三酰甘油、血总胆固醇和血肌酐水平。(3)眼科检查 包括日常生活视力和针孔矫正视力。采用 YZ-5 型裂隙灯显微镜(苏州六六医疗仪器厂)检查眼睑及眼前节结构;用直接检眼镜检查玻璃体和眼底病变。(4)眼底照相 参考 ERUODIAB 的方法,采用 DG-R 型免扩瞳数字眼底照相机(日本 CANON 公司),参照文献[16]描述的方法拍摄后极部 45° 范围内 2 个不同区域的图片,眼底照片中疑诊 DR 患者由眼科医师进一步行检眼镜检查,结合 OCT 和荧光素眼底血管造影(fundus fluorescence angiography, FFA)检查确定 DR 诊断。因屈光间质严重混浊等导致眼底照相图像不够清晰者则扩瞳后直接检查。(5)基因血样 抽取受检者 2 ml 全血至含 EDTA-K2 抗凝的负压采血管(江苏宇力医疗器械有限公司)中, -80 °C 保存,并及时送至上海交通大学 Bio-X 研究院进行常规基因提取。

1.2.2 DR 的诊断标准 根据目前通用的国际临床分类方法将 DR 诊断分为 5 级:(1)无明显视网膜病变。(2)轻度非增生性 DR,即仅有微动脉瘤。(3)中度非增生性 DR,即有明显微动脉瘤,症状轻于重度非增生性 DR。(4)重度非增生性 DR,即无增生性 DR 表现,出现任一象限有多于 20 处的视网膜内出血、大于 2 个象限静脉串珠样改变或大于 1 个象限显著的视网膜微血管异常等表现。(5)增生性 DR,即出现新生血管形成、玻璃体积血或视网膜前出血。如有分级困难的患者,根据受试者情况及意愿决定是否转诊到上海市第一人民医院眼科进行 OCT 和 FFA 检查,最后由项目组主任综合考虑所有检查结果,最终确定 DR 的分级。本研究观察的结局指标为 DR 患病。DR 患病的定义为在调查时至少 1 眼眼底存在轻度、中度或重度

的非增生性或增生性 DR。DR 患病人群被纳入 DR 组,而双眼均无明显视网膜病变的人群被纳入非糖尿病视网膜病变(non-diabetic retinopathy, NDR)组。

1.2.3 标志性 SNPs 位点的选择和基因型分型 使用 Haploview 软件(version 4.2),遵循成对标记 $r^2 \geq 0.6$ 和次要等位碱基频率 ≥ 0.05 的标准,在 HapMap 中国汉族人群数据库中挑选能代表 *UCP* 基因的标志性 SNPs 位点,同时包括既往文献报道的与糖尿病相关的 *UCP* 基因 SNPs 位点。最后选中 18 个 SNPs 位点,包括 *UCP1* 基因的 8 个 SNPs 位点、*UCP2* 基因的 3 个 SNPs 位点和 *UCP3* 基因的 7 个 SNPs 位点, Haploview 软件显示其覆盖率达 100%。

用 QuickGene DNA 全血试剂盒 L(日本 FUJIFILM 公司)从外周血样本的白细胞中提取染色体 DNA。采用 Sequenom Mass ARRAY 系统平台(Sequenom, San Diego, CA, USA)进行基因型分型,其过程结合多重 PCR 技术、Mass ARRAYiPLEX 单碱基延伸技术和基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱分析质谱技术(matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight, MALDI-TOF),将包含 SNPs 位点区域的 DNA 模板通过 PCR 技术扩增,再使用特异的延伸引物与 PCR 产物进行单碱基延伸反应。由于 SNPs 位点碱基不同,延伸产物不同的末端碱基将导致延伸后产物相对分子质量的差异,通过 MALDI-TOF 技术检测延伸产物相对分子质量的大小,应用 Mass ARRAY 系统专用的分析软件,通过判断相对分子质量的差异而进行 SNPs 分型。

1.3 资料收集和数据处理

采用 SHEsis 在线软件(<http://shesisplus.bio-x.cn/SHEsis.html>)^[17] 和 SAS 8.0 软件(美国 SAS 公司)进行数据整理和分析,检测各 SNPs 位点是否符合 Hardy-Weinberg 平衡,各 SNPs 位点等位基因和单体型频率数据资料用频数和百分率进行表达,DR 与 NDR 患者间靶 SNPs 位点等位基因频率和单体型频率的差异比较采用 χ^2 检验,采用 Logistic 回归分析法评估 SNPs 位点与 DR 的相关性。采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究共纳入 1 875 例 2 型糖尿病患者,检出 DR 者 530 例,患病率为 28.27%, *UCP2* 基因的 rs660339 位点和 *UCP3* 基因的 rs1626521 位点、rs668514 位点的检出率低($\leq 95\%$), *UCP2* 基因的 rs632862 位点次要等位碱基频率 < 0.01 ; *UCP3* 基因的 rs15763 位点不符合 Hardy-Weinberg 平衡,群体代表性差,未纳入进一步分析(表 1)。

表 1 UCP 基因的 18 个标志性 SNPs 位点检出率

基因(位置)	SNPs 编号	碱基变异	次要等位碱基频率	Hardy-Weinberg 平衡 P 值	检出率
UCP1 (4q28-q31)	rs7688743	G>A	0.257 6	0.93	0.96
	rs3811787	G>T	0.461 7	0.38	0.96
	rs1472268	A>T	0.499 8	1.00	0.96
	rs10011540	T>G	0.086 6	0.38	0.96
	rs3811790	C>A	0.360 2	0.67	0.96
	rs6818140	A>G	0.173 1	0.15	0.96
	rs1800592	G>A	0.499 1	1.00	0.96
	rs3811791	T>C	0.237 2	0.92	0.96
UCP2 (11q13)	rs660339	C>T	0.436 6	0.64	0.95
	rs659366	C>T	0.445 1	0.77	0.96
	rs632862	C>G	0.001 0	1.00	0.96
UCP3 (11q13.4)	rs591758	G>C	0.452 0	0.80	0.96
	rs3741135	C>T	0.328 0	0.28	0.96
	rs668514	C>T	0.126 4	1.00	0.95
	rs2734827	C>T	0.144 4	0.18	0.96
	rs1685356	G>A	0.392 6	0.99	0.96
	rs15763	C>T	0.194 2	<0.01	0.96
	rs1626521	C>T	0.131 6	0.96	0.95

注:UCP:解偶联蛋白;SNPs:单核苷酸多态性

在剩余的 13 个 SNPs 位点中,仅 UCP1 基因的 2 个 SNPs 位点与罹患 DR 有关。与 NDR 患者比较,DR 患者 rs10011540 的 G 碱基频率增加 [$P = 0.03, OR = 1.31, 95\%$ 可信区间 (confidence interval, $CI = 1.03 \sim 1.67$)], rs3811787 的 T 碱基频率下降 ($P = 0.04, OR = 0.86, 95\% CI = 0.75 \sim 0.99$)。基因型分析发现,DR 患者 UCP1 基因的 rs3811790 位点上纯合子 C/C 和 A/A 频率明显多于 NDR 患者,杂合子 C/A 频率少于 NDR 患者,差异均有统计学意义 ($P < 0.01$) (表 2)。Logistic 回归结果提示,在排除了血糖、血压和糖尿病病程的因素后,rs10011540 位点 G 碱基 ($OR = 1.31, 95\% CI: 1.03 \sim 1.67, P = 0.04$) 和 rs3811787 位点 T 碱基 ($OR = 0.86, 95\% CI: 0.75 \sim 0.99, P = 0.04$) 与 DR 发病的相关性仍独立存在。回归分析显示,在纳入 2 个 UCP 位点和血糖、血压、病程的回归方程中,UCP 与 DR 的相关性较弱 ($F = 37.66, P < 0.01, R^2 = 0.0860$)。而在仅纳入 2 个 UCP 位点的回归方程中,UCP 与 DR 的相关性仍较弱 ($F = 3.53, P = 0.03, R^2 = 0.0038$)。

表 2 DR 患者与 NDR 患者 UCP 基因 SNPs 位点的碱基型频率和基因型频率比较

基因	SNPs 位点	碱基 [n (%)]		P 值	基因型 [n (%)]			P 值
UCP1	rs7688743	G	A	0.09	G/G	G/A	A/A	0.20
		NDR	2 010 (75)		680 (25)	741 (55)	528 (39)	
	DR	763 (72)	297 (28)	272 (52)	219 (41)	39 (7)		
	rs3811787	T	G	0.04	T/T	G/T	G/G	0.09
		NDR	1 343 (50)		1 347 (50)	343 (25)	657 (49)	
	DR	490 (46)	570 (54)	122 (23)	246 (46)	162 (31)		
	rs1472268	T	A	0.93	T/T	T/A	A/A	0.73
		NDR	1 347 (50)		1 343 (50)	340 (25)	667 (50)	
	DR	529 (50)	531 (50)	139 (25)	251 (48)	140 (27)		
	rs10011540	T	G	0.03	T/T	G/T	G/G	0.08
		NDR	2 470 (92)		218 (8)	1 133 (84)	204 (15)	
	DR	950 (90)	110 (10)	424 (80)	102 (19)	4 (1)		
	rs3811790	C	A	0.48	C/C	C/A	A/A	<0.01
		NDR	1 710 (64)		980 (36)	533 (40)	644 (48)	
	DR	687 (65)	373 (35)	237 (45)	213 (40)	80 (15)		
	rs6818140	A	G	0.77	A/A	G/A	G/G	0.52
		NDR	2 229 (82)		461 (18)	915 (68)	399 (30)	
	DR	874 (83)	186 (17)	353 (66)	168 (32)	9 (2)		
rs1800592	T	C	0.96	T/T	T/C	C/C	0.65	
	NDR	1 345 (50)		1 345 (50)	338 (25)	669 (50)		338 (25)
DR	529 (50)	531 (50)	139 (26)	251 (47)	140 (27)			
rs3811791	T	C	0.75	T/T	T/C	C/C	0.31	
	NDR	2 042 (76)		644 (24)	772 (58)	498 (37)		73 (5)
DR	811 (77)	249 (23)	316 (60)	179 (34)	35 (6)			
UCP2	rs659366	C	T	0.98	C/C	C/T	T/T	0.97
		NDR	1 680 (63)		1 008 (37)	513 (38)	654 (49)	
DR	663 (63)	397 (37)	201 (38)	261 (49)	68 (13)			
UCP3	rs591758	G	C	0.88	G/G	G/C	C/C	0.97
		NDR	1 660 (62)		1 030 (38)	501 (37)	658 (49)	
	DR	657 (62)	403 (38)	198 (37)	261 (49)	71 (14)		
	rs3741135	G	A	0.78	G/G	G/A	A/A	0.64
		NDR	1 701 (63)		989 (37)	533 (40)	635 (47)	
	DR	665 (63)	395 (37)	201 (38)	263 (50)	66 (12)		
	rs2734827	G	A	0.33	G/G	G/A	A/A	0.48
		NDR	2 538 (94)		148 (6)	1 197 (89)	144 (11)	
DR	1 010 (95)	50 (5)	480 (91)	50 (9)	0 (0)			
rs1685356	C	T	0.48	C/C	C/T	T/T	0.68	
	NDR	1 486 (55)		1 204 (45)	406 (30)	674 (50)		265 (20)
DR	572 (54)	488 (46)	156 (29)	260 (49)	114 (22)			

注:DR:糖尿病视网膜病变;NDR:非糖尿病视网膜病变;UCP:解耦联蛋白;SNPs:单核苷酸多态性

- [13] Xu K, Zhang M, Cui D, et al. UCP2-866G/A and Ala55Val, and UCP3-55C/T polymorphisms in association with type 2 diabetes susceptibility: a meta-analysis study [J]. *Diabetologia*, 2011, 54 (9) : 2315–2324. DOI:10.1007/s00125-011-2245-y.
- [14] Crispin D, Fagundes NJ, dos SKG, et al. Polymorphisms of the UCP2 gene are associated with proliferative diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010, 72(5) : 612–619. DOI:10.1111/j.1365-2265.2009.03684.x.
- [15] Brondani LA, de Souza BM, Duarte GC, et al. The UCP1-3826A/G polymorphism is associated with diabetic retinopathy and increased UCP1 and MnSOD2 gene expression in human retina [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53 (12) : 7449–7457. DOI:10.1167/iovs.12-10660.
- [16] Newsholme P, Haber EP, Hirabara SM, et al. Diabetes associated cell stress and dysfunction: role of mitochondrial and non-mitochondrial ROS production and activity [J]. *J Physiol*, 2007, 583 (Pt 1) : 9–24. DOI:10.1113/jphysiol.2007.135871.
- [17] Shi YY, He L. SHEsis, a powerful software platform for analyses of linkage disequilibrium, haplotype construction, and genetic association at polymorphism loci [J]. *Cell Res*, 2005, 15 (2) : 97–98. DOI:10.1038/sj.cr.7290272.
- [18] Jia JJ, Tian YB, Cao ZH, et al. The polymorphisms of UCP1 genes associated with fat metabolism, obesity and diabetes [J]. *Mol Biol Rep*, 2010, 37 (3) : 1513–1522. DOI:10.1007/s11033-009-9550-2.
- [19] Jia JJ, Zhang X, Ge CR, et al. The polymorphisms of UCP2 and UCP3 genes associated with fat metabolism, obesity and diabetes [J]. *Obes Rev*, 2009, 10 (5) : 519–526. DOI:10.1111/j.1467-789X.2009.00569.x.
- [20] Dalgaard LT, Pedersen O. Uncoupling proteins: functional characteristics and role in the pathogenesis of obesity and type II diabetes [J]. *Diabetologia*, 2001, 44 (8) : 946–965. DOI:10.1007/s001250100596.
- [21] Cui Y, Xu X, Bi H, et al. Expression modification of uncoupling proteins and MnSOD in retinal endothelial cells and pericytes induced by high glucose: the role of reactive oxygen species in diabetic retinopathy [J]. *Exp Eye Res*, 2006, 83 (4) : 807–816. DOI:10.1016/j.exer.2006.03.024.
- [22] Liu Y, Cao L, Li Z, et al. A genome-wide association study identifies a locus on TERT for mean telomere length in Han Chinese [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9 (1) : e85043 [2016-12-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24465473>. DOI:10.1371/journal.pone.0085043.
- [23] Cha MH, Kim KS, Suh D, et al. A UCP1-412A>C polymorphism is associated with abdominal fat area in Korean women [J]. *Hereditas*, 2008, 145 (5) : 231–237. DOI:10.1111/j.1601-5223.2008.02071.x.
- [24] Vimalaewaran KS, Radha V, Ghosh S, et al. A haplotype at the UCP1 gene locus contributes to genetic risk for type 2 diabetes in Asian Indians (CURES-72) [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2010, 8 (1) : 63–68. DOI:10.1089/met.2009.0039.
- [25] Mori H, Okazawa H, Iwamoto K, et al. A polymorphism in the 5' untranslated region and a Met229→Leu variant in exon 5 of the human UCP1 gene are associated with susceptibility to type II diabetes mellitus [J]. *Diabetologia*, 2001, 44 (3) : 373–376. DOI:10.1007/s001250051629.
- [26] Fukuyama K, Ohara T, Hirota Y, et al. Association of the -112A>C polymorphism of the uncoupling protein 1 gene with insulin resistance in Japanese individuals with type 2 diabetes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 339 (4) : 1212–1216. DOI:10.1016/j.bbrc.2005.11.140.

(收稿日期:2017-03-22)

(本文编辑:尹卫靖 刘艳)

读者·作者·编者

眼科常用英文缩略语名词解释

AMD:年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration)
 ANOVA:单因素方差分析(one-way analysis of variance)
 BUT:泪膜破裂时间(breakup time of tear film)
 DR:糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy)
 EAU:实验性自身免疫性葡萄膜炎(experimental autoimmune uveitis)
 EGF:表皮生长因子(epidermal growth factor)
 ELISA:酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immuno sorbent assay)
 ERG:视网膜电图(electroretinogram)
 FFA:荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography)
 FGF:成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor)
 GFP:绿色荧光蛋白(green fluorescent protein)
 IFN- γ : γ 干扰素(interferon- γ)
 IL:白细胞介素(interleukin)
 IOL:人工晶状体(intraocular lens)
 IRBP:光间受体视黄类物质结合蛋白(interphotoreceptor retinoid binding protein)
 LASIK:准分子激光角膜原位磨镶术(laser in situ keratomi leusis)
 ICGA:吲哚青绿血管造影(indocyanine green angiography)
 LECs:晶状体上皮细胞(lens epithelial cells)
 miRNA:微小RNA(microRNA)
 MMP:基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase)
 mTOR:哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of

rapamycin)

MTT:四甲基偶氮唑盐(methyl thiazolyl tetrazolium)
 NF:核因子(nuclear factor)
 OCT:光学相干断层扫描(optical coherence tomography)
 OR:优势比(odds ratio)
 PACG:原发性闭角型青光眼(primary angle-closure glaucoma)
 PCR:聚合酶链式反应(polymerase chain reaction)
 RGCs:视网膜节细胞(retinal ganglion cells)
 POAG:原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma)
 RPE:视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium)
 RNV:视网膜新生血管(retinal neovascularization)
 RP:视网膜色素变性(retinitis pigmentosa)
 S I t:泪液分泌试验 I (Schirmer I test)
 shRNA:小发夹RNA(short hairpin RNA)
 siRNA:小干扰RNA(small interfering RNA)
 α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin)
 TAO:甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy)
 TGF:转化生长因子(transforming growth factor)
 TNF:肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor)
 UBM:超声生物显微镜(ultrasound biomicroscope)
 VEGF:血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor)
 VEP:视觉诱发电位(visual evoked potential)

(本刊编辑部)