

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.18.001

TCF7L2 基因 rs3814570 多态性与新疆维吾尔族 人群 T2DM 的相关性研究*

王志强¹, 刘莉娜², 朱 筠², 姚 华^{3△}, 马 琦³, 苏银霞³, 王 黎³, 李豫凯³, 丁丽丽³

(1. 新疆医科大学公共卫生学院, 乌鲁木齐 830011; 2. 新疆医科大学第一附属医院内分泌科, 乌鲁木齐 830054; 3. 新疆医科大学第一附属医院代谢性疾病重点实验室, 乌鲁木齐 830054)

[摘要] **目的** 探讨新疆地区维吾尔族人群转录因子 7 类似物 2 (TCF7L2) 基因的 rs3814570 位点与 2 型糖尿病 (T2DM) 的相关性。**方法** 采用病例-对照研究设计, 以经确诊的 949 例 T2DM 患者作为观察组, 选取 963 例健康体检者作为对照组。应用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱分析质谱技术 (MALDI-TOF) 对 TCF7L2 基因多态性进行检测。**结果** 两组对象 rs3814570 位点基因型 CC、CT 和 TT, 等位基因 C 和 T 的分布比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), CT 基因型携带者患 T2DM 的风险是 CC 基因型携带者的 0.331 倍 ($OR = 0.331, 95\%CI: 0.166 \sim 0.661, P = 0.002$), TT 基因型携带者患 T2DM 的风险是 CC 基因型携带者的 0.539 倍 ($OR = 0.539, 95\%CI: 0.348 \sim 0.834, P = 0.005$), T 等位基因携带者患 T2DM 的风险是 C 等位基因携带者的 0.501 倍 ($OR = 0.501, 95\%CI: 0.377 \sim 0.664, P < 0.01$)。两组对象中, TCF7L2 基因 rs3814570 位点的 CT+TT 基因型组的空腹血糖 (FPG) 水平均明显低于 CC 基因型组 ($P < 0.05$)。**结论** TCF7L2 基因的 rs3814570 位点可能与新疆维吾尔族人群 T2DM 的发生相关, T 等位基因和 TT 基因型可能是 T2DM 发生的保护因素。

[关键词] 多态性, 单核苷酸; 转录因子 7 类似物 2 基因; 糖尿病, 2 型; 维吾尔族**[中图分类号]** R587.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)18-2449-04

Study on correlation between TCF7L2 gene rs3814570 polymorphisms with T2DM in Uygur Population of Xinjiang*

Wang Zhiqiang¹, Liu Lina², Zhu Jun², Yao Hua^{3△}, Ma Qi³, Su Yinxia³, Wang Li³, Li Yukai³, Ding Lili³

(1. Public Health College, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China;

2. Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical

University, Urumqi, Xinjiang 830054, China; 3. Key Laboratory of Metabolic Disease Research, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between TCF7L2 gene rs3814570 polymorphisms with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Uygur population of Xinjiang area. **Methods** By adopting the case-control study design, 949 cases of T2DM were recruited as the observation group and 963 individuals undergoing healthy physical examination were selected as the control group. The TCF7L2 gene polymorphism was detected by matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight (MALDI-TOF). **Results** The statistical differences in frequencies of CC, CT and TT genotypes and the C and T allele frequencies on TCF7L2 rs3814570 were found between the T2DM group and control group ($P < 0.05$). The risk of suffering from T2DM in the carriers of CT genotype was 0.331 times of that in the carriers of CC genotype ($OR = 0.331, 95\%CI: 0.166 - 0.661, P = 0.002$), the risk of suffering from T2DM in the carriers of TT genotype was 0.539 times of that in the carriers of CC genotype ($OR = 0.539, 95\%CI: 0.348 - 0.834, P = 0.005$), and the risk of suffering from T2DM in the carriers of T allele was 0.501 times of that in the carriers of C allele ($OR = 0.501, 95\%CI: 0.377 - 0.664, P < 0.01$). Among all subjects, the FPG level of the CT+TT genotype group on TCF7L2 gene rs3814570 locus was significantly lower than that of the CC genotype group ($P < 0.05$). **Conclusion** The rs3814570 locus in TCF7L2 gene may be associated with T2DM occurrence in Uygur population of Xinjiang area, the T allele and TT genotype might be protective factors of T2DM.

[Key words] polymorphisms, single nucleotide; the transcription factor 7-like 2 gene; diabetes mellitus, type 2; Uygur Nationality

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种由于基因和环境共同作用的以体内血糖水平升高为特点的代谢性疾病。在 2006 年, Grant 等^[1] 首次发现转录因子 7 类似物 2 (transcription factor 7-like 2, TCF7L2) 基因内含子 3 上的微卫星 DG10S478 与冰岛、丹麦和美国人群 T2DM 显著相关, 同时 5 个单核苷酸多态性位点 (rs12255372、rs7903146、rs7901695、rs1196205、rs7895340) 也显示出与 3 组人群的 T2DM 显著相

关。随后 TCF7L2 基因与 T2DM 的关联性在不同种族的人群中得到了验证, TCF7L2 基因被认为是与 T2DM 关联性最强的基因。在中国 TCF7L2 基因多态性研究主要集中在汉族人群, 然而 TCF7L2 基因与 T2DM 的关联性在汉族人群中仍存在争议。新疆的维吾尔族人群拥有独特的文化、语言、遗传背景和生活方式, 因此 TCF7L2 基因对维吾尔族 T2DM 的影响可能不同于汉族人群, 目前 TCF7L2 基因的 rs3814570 位点与

T2DM 的关联性研究在新疆维吾尔族人群中少见报道。因此,本课题采用病例对照的研究方法,探讨 TCF7L2 基因的 rs3814570 位点与维吾尔族 T2DM 的相关性,为将来进行维吾尔族 T2DM 的防治提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 4 月至 2013 年 4 月在新疆医科大学第一附属医院确诊为 T2DM 的 949 例维吾尔族患者作为观察组,其中男 596 例,女 353 例,平均年龄(51.21±9.76)岁。选择同期在该院体检的 963 例维吾尔族健康体检者人群作为对照组,其中男 608 例,女 355 例,平均年龄(50.41±9.80)岁。T2DM 的诊断标准符合 2007 年中国糖尿病防治指南:有糖尿病症状并伴有随机血糖大于或等于 11.1 mmol/L 或空腹血糖(FPG)≥7.0 mmol/L 或既往有确切糖尿病病史正在使用降糖药物或胰岛素者。排除 1 型糖尿病,任何消耗性疾病,严重肝、肾功能不全和其他内分泌代谢疾病。受试者均是在新疆地区长久居住且无血缘关系的维吾尔族,同时两组对象的年龄和性别构成无差异。本研究方案获得新疆医科大学第一附属医院伦理委员会批准,所有受试者均自愿签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料的收集 使用统一的调查表,由经过培训的调查员对所有受试者进行常规体格检查,测量身高、体质量、收缩压(SBP)、舒张压(DBP),计算体质量指数(BMI),详细询问家族的遗传史、本人的现患病史及生活习惯。

1.2.2 生化指标的检测 所有受试者禁食 8 h 以上,于次日清晨抽取静脉血 5 mL,检测尿酸(UA)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、FPG、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)等生化指标,以上指标均采用新疆医科大学第一附属医院检验中心的日立 7600 全自动生化分析仪进行统一测定,质控合格。

1.2.3 基因组 DNA 的提取 受试者空腹抽取的静脉血进行充分抗凝处理后,置于-80℃冰箱保存备用。采用北京百泰克生物技术有限公司的全血基因组 DNA 提取试剂盒,按说明书的步骤提取外周静脉血白细胞中基因组 DNA,运用分光光度仪检测 DNA 水平,测定吸光度 A_{260} 和 A_{280} ,使其比值为 1.8~2.0,经 1%琼脂糖凝胶电泳仪进行质检,估计 DNA 的浓度和降解程度,保证基因组 DNA 条带不小于 20 kb,且浓度大于 50 ng/μL,随后置于-20℃储存备用。

1.2.4 基因多态性位点的选择及基因型检测 本研究使用 Haploview4.2 和 HapMap 数据库通过最小等位基因频率大于或等于 0.05,连锁不平衡 $r^2 \geq 0.8$ 筛选出 TCF7L2 基因的 rs3814570 位点。采用 Sequenom Mass ARRAY 系统对 rs3814570 位点进行基因型检测。基因型检测过程中结合多重 PCR、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技术(MALDI-TOF),随机选取 5%的样本对 rs3814570 位点进行重复基因分型检测,保证基因分型的成功率和准确率在 98%以上。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行数据处理。运用 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验样本群体代表性。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;非条件 Logistic 回归分析综合评价等位基因及基因型与 T2DM 的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组对象临床相关指标比较 观察组的 BMI、SBP、

FPG、TC 和 BUN 均高于对照组,HDL、LDL 和 UA 均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组对象 DBP、TG 和 Cr 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组对象临床相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	观察组($n=949$)	对照组($n=963$)	t	P
BMI(kg/m ²)	27.68±5.01	27.07±3.93	2.108	0.035
SBP(mm Hg)	126.87±18.93	122.53±17.38	2.766	0.006
DBP(mm Hg)	79.36±11.89	81.31±13.96	1.774	0.076
FPG(mmol/L)	9.53±3.44	5.01±0.93	38.138	0.000
TG(mmol/L)	2.42±2.14	2.47±2.12	0.469	0.639
TC(mmol/L)	4.66±1.36	4.31±1.69	4.692	0.000
HDL(mmol/L)	0.95±0.34	1.25±0.33	18.363	0.000
LDL(mmol/L)	2.88±1.48	3.00±0.82	2.167	0.030
UA(μmol/L)	269.02±84.12	283.05±70.46	3.785	0.000
Cr(μmol/L)	68.50±44.41	70.88±17.95	1.432	0.152
BUN(mmol/L)	5.20±2.32	4.95±1.44	2.622	0.009

2.2 TCF7L2 基因 rs3814570 位点的基因型和等位基因频率分布 两组对象 TCF7L2 基因 rs3814570 位点的基因型频率分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡($P > 0.05$),表明所取样本具有群体代表性。两组对象 TCF7L2 基因 rs3814570 位点的基因型 CC、CT 和 TT,等位基因 C 和 T 的分布比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组对象 rs3814570 位点基因型及等位基因频率比较[$n(\%)$]

rs3814570	观察组($n=949$)	对照组($n=963$)	χ^2	P
基因型				
CC	905(95.36)	872(90.55)	18.115	0.000
CT	11(1.16)	32(3.32)		
TT	33(3.48)	59(6.13)		
等位基因				
C	1 821(95.94)	1 776(92.21)	23.835	0.000
T	77(4.06)	150(7.79)		

2.3 TCF7L2 基因 rs3814570 位点等位基因和基因型不同遗传模型的单因素 Logistic 回归分析 在加性模型中,CT 基因型携带者患 T2DM 的风险是 CC 基因型携带者的 0.331 倍,TT 基因型携带者患 T2DM 的风险是 CC 基因型携带者的 0.539 倍;在显性模型中,CT+TT 基因型携带者患 T2DM 的风险是 CC 基因型携带者的 0.466 倍;在隐性模型中,TT 基因型携带者患 T2DM 的风险是 CC+CT 基因型携带者的 0.552 倍,同时 T 等位基因携带者患 T2DM 风险是 C 等位基因携带者的 0.501 倍,见表 3。

表 3 两组对象 rs3814570 位点等位基因和基因型不同遗传模型比较[$n(\%)$]

rs3814570	观察组($n=949$)	对照组($n=963$)	OR(95%CI)	P
加性模型				
CC	90.5(95.4)	872(90.6)	1.000	
CT	11(1.2)	32(3.3)	0.331(0.166~0.661)	0.002

续表 3 两组对象 rs3814570 位点等位基因和基因型不同遗传模型比较[n(%)]

rs3814570	观察组 (n=949)	对照组 (n=963)	OR(95%CI)	P
TT	33(3.5)	59(6.1)	0.539(0.348~0.834)	0.005
显性模型				
CC	905(95.4)	872(90.6)	1.000	
CT+TT	44(4.6)	91(9.4)	0.466(0.321~0.676)	0.000
隐性模型				
CC+CT	916(96.5)	904(93.9)	1.000	
TT	33(3.5)	59(6.1)	0.552(0.357~0.854)	0.007
等位基因				
C	1 821(95.9)	1 776(92.2)	1.000	
T	77(4.1)	150(7.8)	0.501(0.377~0.664)	0.000

2.4 TCF7L2 基因 rs3814570 位点不同基因型间的相关指标比较 在全体人群中,TCF7L2 基因 rs3814570 位点的 CT+TT 基因型组只有 FPG 水平明显低于 CC 基因型组,差异有统计学意义(P<0.05),见表 4。

2.5 TCF7L2 基因 rs3814570 位点的多因素 Logistic 回归分析 以是否患 T2DM 为因变量,TG、TC、HDL、LDL、UA、

BUN、Cr 和 rs3814570 显性模型(CC vs. CT+TT)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:在校正了其他混杂因素后,CT+TT 基因型携带者患 T2DM 的风险是 CC 基因型携带者的 0.488 倍,见表 5。

表 4 rs3814570 位点不同基因型间的相关指标比较

项目	CC (n=1 777)	CT+TT (n=135)	t/χ ²	P
性别(男/女,n/n)	1 117/660	87/48	0.135	0.713
年龄(̄±s,岁)	50.68±9.67	52.39±11.10	1.949	0.051
BMI(̄±s,kg/m ²)	27.48±4.73	27.33±3.85	0.224	0.823
SBP(̄±s,mm Hg)	126.34±18.78	120.74±16.80	1.824	0.068
DBP(̄±s,mm Hg)	79.84±12.43	77.15±9.28	1.332	0.183
FPG(̄±s,mmol/L)	7.27±3.39	6.55±3.07	2.573	0.011
TG(̄±s,mmol/L)	2.46±2.15	2.27±1.76	0.951	0.342
TC(̄±s,mmol/L)	4.47±1.52	4.54±1.94	0.410	0.682
HDL(̄±s,mmol/L)	1.11±0.36	1.17±0.34	1.886	0.060
LDL(̄±s,mmol/L)	2.94±1.19	2.94±1.01	0.037	0.971
UA(̄±s,μmol/L)	276.60±77.68	274.63±74.95	0.277	0.782
Cr(̄±s,μmol/L)	69.60±34.18	71.62±19.00	0.642	0.521
BUN(̄±s,mmol/L)	5.08±1.96	5.00±1.48	0.402	0.688

表 5 rs3814570 位点的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
CC vs. CT+TT	-0.718	0.241	8.878	0.003	0.488	0.304~0.782
TG	-0.088	0.033	6.927	0.008	0.916	0.858~0.978
TC	0.338	0.062	29.692	0.000	1.402	1.242~1.584
HDL	-3.908	0.244	256.874	0.000	0.020	0.012~0.032
LDL	-0.136	0.089	2.357	0.125	0.873	0.733~1.038
UA	-0.006	0.001	46.941	0.000	0.994	0.992~0.996
BUN	0.205	0.041	25.551	0.000	1.228	1.134~1.330
Cr	-0.007	0.002	9.122	0.003	0.993	0.989~0.998

3 讨 论

TCF7L2 基因被认为是 T2DM 重要的候选基因,对于血糖的稳态和 β 细胞的功能具有重要作用^[2]。TCF7L2 基因在人类染色体 10q25 上横跨 215.9 kb,是参与 Wnt 信号通路的高迁移率组盒的一种转录因子,在细胞增殖和调节机制中具有重要作用。Wnt 的活性对于糖脂代谢、胰腺 β 细胞的增殖和功能具有重要作用^[3],同时 Wnt 信号通路对于肠道内分泌 L 细胞分泌的胰升糖素样肽(GLP-1)具有重要作用^[4]。GLP-1 与胰岛素作用一致,对于血糖的稳态具有重要作用。TCF7L2 基因多态性可能是通过间接改变 GLP-1 的水平增加 T2DM 的易感性。Munoz 等^[5]研究发现,TCF7L2 基因是通过调节胰岛素分泌与 T2DM 联系起来。Damcott 等^[6]研究发现,TCF7L2 基因多态性通过影响胰岛素的分泌和敏感性从而增加 T2DM 的发病风险。Florez 等^[7]研究发现,TCF7L2 基因多态性增加了糖耐量受损患者的 T2DM 风险,TCF7L2 基因的风险基因型与 β 细胞的功能受损密切相关。Lyssenko 等^[8]研究发现,TCF7L2 多态性是通过影响胰肠岛轴,增加胰岛细胞的表达和使胰岛素分泌受损增加 T2DM 的风险。

识别 TCF7L2 基因是如何影响个体 T2DM 的易感性能够更好地理解 T2DM 发病的潜在分子机制,同时为 T2DM 的诊断治疗和预防提供新的思路。在 2006 年 Grant 等^[1]研究发现 TCF7L2 基因与冰岛病例对照人群的 T2DM 显著相关,随后

这一结果在丹麦和美国的病例对照人群也得到了验证。此外,5 个与 DG10S478 存在连锁不平衡的单核苷酸多态性位点(rs12255372、rs7903146、rs7901695、rs11196205 和 rs7895340)也与 T2DM 显著相关。Groves 等^[9]研究表明,在英国人群中 TCF7L2 是与 T2DM 的进展重要相关的基因。Lehman 等^[10]研究表明,TCF7L2 基因多态性影响墨西哥裔美国人群 T2DM 的风险。Mayans 等^[11]研究发现,TCF7L2 基因多态性影响瑞典人群 T2DM 的易感性。Sale 等^[12]研究发现,3 个单核苷酸多态性位点(rs12255372、rs7901695、rs7903146)与非洲裔美国人群 T2DM 的发生相关。Cauchi 等^[13]研究发现,TCF7L2 基因多态性导致法国人群 T2DM 的风险增加,同时 TCF7L2 对于血糖稳态具有重要作用。Barra 等^[14]研究表明,TCF7L2 是巴西人群常见的 T2DM 易感基因。在亚洲人群中,TCF7L2 的 rs7903146 的 T 等位基因与日本人群显著相关^[15],rs12255372 和 rs7903146 的风险等位基因与印度人群显著相关^[2],在苏丹人群中 rs12255372 和 rs4506565 的风险等位基因频率在 T2DM 组高于对照组^[16]。

本研究发现,TCF7L2 基因 rs3814570 位点的基因型 CC、CT 和 TT 在观察组和对照组中的分布有明显差异,CT 基因型携带者患 T2DM 的风险是 CC 基因型携带者的 0.331 倍(OR=0.331,95%CI:0.166~0.661,P=0.002);TT 基因型携带者患 T2DM 的风险是 CC 基因型携带者的 0.539 倍(OR=

0.539, 95%CI: 0.348~0.834, $P=0.005$); CT+TT 基因型携带者患 T2DM 的风险是 CC 基因型携带者的 0.466 倍 ($OR=0.466, 95\%CI: 0.321\sim 0.676, P<0.01$); TT 基因型携带者患 T2DM 的风险是 CC+CT 基因型携带者的 0.552 倍 ($OR=0.552, 95\%CI: 0.357\sim 0.854, P=0.007$), 同时 T 等位基因携带者患 T2DM 风险是 C 等位基因携带者的 0.501 倍 ($OR=0.501, 95\%CI: 0.377\sim 0.664, P<0.01$), rs3814570 位点的等位基因 C 和 T 在两组中的分布有明显差异。以上研究提示, rs3814570 位点与维吾尔族 T2DM 的发生显著相关, T 风险等位基因和 TT 基因型是 T2DM 的保护性遗传标记物。在中国汉族人群中研究发现 TCF7L2 基因的 rs290487 位点与台湾汉族人群显著相关, rs11196218 位点与香港汉族 T2DM 显著相关^[17-18], 然而与欧美人群显著相关的 rs7903146 和 rs12255372 位点与汉族人群 T2DM 无相关性, 可能是由于中国汉族人群携带与欧美人群不同的影响 T2DM 易感性的 TCF7L2 基因多态性位点, rs11196218 和 rs290487 位点是中国汉族人群特有的 T2DM 多态性位点。

综上所述, TCF7L2 基因的 rs3814570 位点与新疆维吾尔族 T2DM 的发生具有相关性, T 等位基因、TT 基因型是 T2DM 的保护因素。而 rs3814570 位点在中国汉族人群中少见报道。不同种族的 TCF7L2 基因多态性与 T2DM 的相关研究可以了解 TCF7L2 的基因型和等位基因在不同种族的分布情况, 有助于从基因水平更深刻地认识 T2DM 在不同种族及人群中的患病率和临床表现各异的潜在机制。因此, 后续研究中将致力于在包括汉族人群在内的其他民族中验证本研究的结果, 进而更好的理解 TCF7L2 基因 rs3814570 位点影响不同民族 T2DM 易感性的差异。与此同时, 由于 T2DM 受到基因与环境因素的共同作用, 基因与环境的交互作用还有待于进一步研究。

参考文献

- [1] Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes[J]. *Nat Genet*, 2006, 38(3): 320-323.
- [2] Uma Jyothi K, Jayaraj M, Subburaj KS, et al. Association of TCF7L2 gene polymorphisms with T2DM in the population of Hyderabad, India[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60212.
- [3] Jin T. The WNT signalling pathway and diabetes mellitus [J]. *Diabetologia*, 2008, 51(10): 1771-1780.
- [4] Yi F, Brubaker PL, Jin T. TCF-4 mediates cell type-specific regulation of proglucagon gene expression by beta-catenin and glycogen synthase kinase-3beta [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(2): 1457-1464.
- [5] Munoz J, Lok KH, Gower BA, et al. Polymorphism in the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene is associated with reduced insulin secretion in nondiabetic women[J]. *Diabetes*, 2006, 55(12): 3630-3634.
- [6] Damcott CM, Pollin TI, Reinhart LJ, et al. Polymorphisms in the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene are associated with type 2 diabetes in the Amish; replication and evidence for a role in both insulin secretion and insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2006, 55(9): 2654-2659.
- [7] Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, et al. TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(3): 241-250.
- [8] Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(8): 2155-2163.
- [9] Groves CJ, Zeggini E, Minton J, et al. Association analysis of 6,736 U. K. subjects provides replication and confirms TCF7L2 as a type 2 diabetes susceptibility gene with a substantial effect on individual risk[J]. *Diabetes*, 2006, 55(9): 2640-2644.
- [10] Lehman DM, Hunt KJ, Leach RJ, et al. Haplotypes of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene and its upstream region are associated with type 2 diabetes and age of onset in Mexican Americans[J]. *Diabetes*, 2007, 56(2): 389-393.
- [11] Mayans S, Lackovic K, Lindgren P, et al. TCF7L2 polymorphisms are associated with type 2 diabetes in northern Sweden[J]. *Eur J Hum Genet*, 2007, 15(3): 342-346.
- [12] Sale MM, Smith SG, Mychaleckyj JC, et al. Variants of the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene are associated with type 2 diabetes in an African-American population enriched for nephropathy [J]. *Diabetes*, 2007, 56(10): 2638-2642.
- [13] Cauchi S, Meyre D, Dina C, et al. Transcription factor TCF7L2 genetic study in the French population; expression in human beta-cells and adipose tissue and strong association with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2006, 55(10): 2903-2908.
- [14] Barra GB, Dutra LA, Watanabe SC, et al. Association of the rs7903146 single nucleotide polymorphism at the Transcription Factor 7-like 2 (TCF7L2) locus with type 2 diabetes in Brazilian subjects [J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2012, 56(8): 479-484.
- [15] Horikoshi M, Hara K, Ito C, et al. A genetic variation of the transcription factor 7-like 2 gene is associated with risk of type 2 diabetes in the Japanese population[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(4): 747-751.
- [16] Acharya S, Al-Elq A, Al-Nafae A, et al. Type 2 diabetes mellitus susceptibility gene TCF7L2 is strongly associated with hyperglycemia in the Saudi Arabia Population of the eastern province of Saudi Arabia [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(16): 3100-3106.
- [17] Chang YC, Chang TJ, Jiang YD, et al. Association study of the genetic polymorphisms of the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene and type 2 diabetes in the Chinese population [J]. *Diabetes*, 2007, 56(10): 2631-2637.
- [18] Ng MC, Tam CH, Lam VK, et al. Replication and identification of novel variants at TCF7L2 associated with type 2 diabetes in Hong Kong Chinese [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(9): 3733-3737.