DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.12.011
文章编号: 1005-8982(2017)12-0055-05

SH2B1 基因多态性与妊娠糖尿病的相关性研究

孙桂霞,王宁,张红霞,杨少琴
(河南大学淮河医院 妇产科,河南 开封 475000)

摘要:目的 探讨 *SH2B1* 基因多态性与妊娠糖尿病患者胰岛素抵抗的关系。**方法** 选取 164 例妊娠期糖尿病(GDM)患者和 130 例糖耐量正常孕妇。采用限制性片段多态性聚合酶链反应检测 *SH2B1* 基因型,并且分析相关临床资料。**结果** GDM 组 *SH2B1*(rs4788102)基因 GA 型与 GG 型比较,差异有统计学意义[OR=1.531,(95%CI:1.093,2.374)P=0.04],A 等位基因频率与 G 等位基因频率比较,差异有统计学意义[OR=1.436,(95%CI:1.091,1.972)P=0.01]。GDM 组 *GA+AA* 基因型与 *GG* 基因型比较,差异有统计学意义[OR=1.699,(95%CI:1.185,2.479)P=0.02]。GDM 组中 *GA+AA* 基因型体重指数、三酰甘油、瘦素及稳态模型评估胰岛素抵抗指数与 *GG* 基因型比较,差异有统计学意义(P<0.05)。经 Logistic 回归分析显示,*GA+AA* 基因型为稳态模型法测定胰岛素抵抗指数升高的危险因素。**结论** *SH2B1*(rs4788102)基因多态性可能是 GDM 的一个易感位点,监测孕妇该基因位点,可以用于 GDM 发生风险的预测。

关键词: 妊娠糖尿病;*SH2B1* 基因多态性;胰岛素抵抗
中图分类号: R714.252 **文献标识码:** A

Association of *SH2B1* gene polymorphism with gestational diabetes mellitus

Gui-xia Sun, Ning Wang, Hong-xia Zhang, Shao-qin Yang
(Department of Obstetrics and Gynecology, Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng, Henan 475000, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between *SH2B1* gene polymorphism and insulin resistance in patients with gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** Totally 164 GDM patients and 130 normal pregnant women with impaired glucose tolerance were selected. The *SH2B1* genotype was detected by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism and then the clinical data were analyzed. **Results** There was significant difference between the GA and GG genotypes of *SH2B1* (rs4788102) in the GDM group [OR = 1.531, (95% CI: 1.093, 2.374), P = 0.04]. There was significant difference in the A allele frequency and the G allele frequency in the GDM group [OR = 1.436, (95% CI: 1.091, 1.972), P = 0.01]. In the GDM group, the GA and AA genotypes were significantly different from the GG genotype [OR = 1.699, (95% CI: 1.185, 2.479), P = 0.02]. BMI, TG, leptin, and HOMA-IR were significantly different between the GDM patients with AA or GA genotype and those with GG genotype (P < 0.05). Logistic regression analysis showed that GA and AA genotypes were the risk factors for HOMA-IR elevation. **Conclusions** *SH2B1* (rs4788102) gene polymorphism may be a susceptible locus of GDM, which could be used to predict the risk of GDM in pregnant women.

Keywords: gestational diabetes mellitus; *SH2B1* gene polymorphism; insulin resistance

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指妊娠期孕妇首次发生不同程度的糖代谢异常,其严重危及母儿健康,并与多种不良妊娠结局有关,如妊娠高血压和巨大儿、早产儿及新生儿低血

收稿日期:2016-11-09

糖等密切相关[1]。SH2 衔接蛋白(SH2 adaptor protein, SH2B1)是一种信号分子,参与瘦素(Leptin)、胰岛素等多种激素的受体信号传导途径,流行病学发现 SH2B1 单核苷酸多态性与肥胖、胰岛素抵抗相关[2]。大量研究已经证实,GDM 患者与血脂代谢异常相关[3-4]。本研究旨在探讨 *SH2B1*(rs4788102)基因多态性与 GDM 的关系,从而为临床诊断 GDM 的发病风险提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2014 年 4 月 -2015 年 9 月在河南大学淮河医院产科门诊接受常规产前检查的孕 24 ~ 28 周妊娠妇女,行 50 g 糖筛查(sugar screening test,GCT),1 h 血糖(blood glucose,PG)≥7.8 mmol/L 者行 100 g 糖耐量试验(oral glucose tolerance test,OGTT),检测空腹血糖(fasting blood glucose,FPG)和 1、2及 3 h PG 含量,参照乐杰主编[5]的《妇产科学》(第 7 版)和 2010 年美国糖尿病学会有关于 GDM 的诊断标准:①FPG≥5.3 mmol/L;②1 h PG≥10.0 mmol/L;③2 h PG≥8.6 mmol/L;④3 h PG≥7.8 mmol/L,当满足≥2 项则诊断为 GDM,不满足要求则为非 GDM[6]。根据诊断标准 GDM 患者 164 例(GDM 组),年龄 25 ~ 38 岁,平均(27.69 ± 4.02)岁;分娩孕周 39 ~ 42 周,平均(39.87 ± 1.69)周。非 GDM 组患者 130 例(Non-GDM 组),年龄 25 ~ 38 岁,平均(27.96 ± 3.99)岁;分娩孕周 39 ~ 43 周,平均(39.39 ± 2.07)周。所有受试对象均已经排除其他妊娠合并症以及心、脑、肝、肾及肺等慢性病史,签订知情同意书。所有研究对象均行常规产检至分娩,由专人随访记录相应妊娠结局。

1.2 研究方法

1.2.1 仪器与试剂 全自动生化分析仪(7600-120 型,日本 Hitachi 公司),电冰箱(KA62NV00 型,德国 Siemens 公司),低温台式离心机(MINISPIN 型,德国 Eppendorf 公司),核酸蛋白测定仪(170-2525E-DU 型,美国 BIO-RAD 公司),聚合酶链反应(polymerase chain reaction,PCR)扩增仪(9700 型,美国 ABI 公司),琼脂糖水平电泳仪(DYCP-31BN 型,北京六一仪器厂),凝胶成像系统(Tanon 3500 型,上海天能科技有限公司)。

DNA 提取试剂盒(美国 Promega 生物试剂公司),PCR Master Mix(加拿大 Fermentas 公司),BshFI 内切酶(北京 NEB 公司),DNA Marker(大连宝生生物工程有限公司),空腹胰岛素试剂盒(深圳市科润达生物工程有限公司)。

1.2.2 一般临床资料及生化指标测定 由产科医师详细询问并记录受试对象的年龄、身高、体重、血压及体重指数(body mass index,BMI)等。产检时抽取周静脉血,测定生化指标,主要有:氧化酶法测定总胆固醇(total cholesterol,TC)及三酰甘油(Triglyceride,TG);计算法测定高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDL-C)及 FPG;化学发光法测定空腹胰岛素(fasting insulin,Fins);稳态模型法测定稳态胰岛素评价指数(homeostasis model assessment-insulin resistance,HOMA-IR);酶联免疫吸附试验法测定 Leptin。

1.2.3 DNA 提取 取血标本 2 ml,采用基因组 DNA 快速提纯试剂盒提取 DNA,紫外分光光度计检测 DNA 的浓度和纯度,纯度要求 A260/A280≥1.8,置于 -40℃冰箱冷冻保存备用。

1.2.4 引物合成 按照相关文献设计引物,由上海英骏生物科技工程有限公司合成。采用 Light Scanner Primer Design 软件设计 *SH2B1*(rs4788102)基因相应位点引物,均采用小片段扩增引物。PCR 正向引物:5'-CTGAGCATGCGTAACTACGCTCGTGCATACGGTC-3',反向引物:5'-TCGTACTAAACGCAGCACCGATCA-3'。

1.2.5 目的基因扩增 PCR 扩增体系为 25 μl,其中含有 5 μl PCR Mix,2 u taq 酶及正、反向引物各 0.5 μl,1 μl LC Green 和 1 μl DNA 模板,剩余加入双蒸水。*SH2B1*(rs4788102)基因扩增反应:95℃预变性 2 min,95℃变性 30 s,56℃退火 30 s,72℃延伸 45 s,94℃变性 30 s,30℃退火 30 s,共 40 个循环后 73℃延伸 5 min,限制性内切酶为 *BshFI*。取 PCR 产物 10 μl,在含有 2%琼脂糖凝胶上电泳,溴化乙锭染色,紫外线透射仪观察 PCR 扩增,鉴定其特异性。全部测序由美国 ABI 公司完成。为进一步准确测定基因分型结果,随机选取 10%的样本用直接测序法进行验证。

1.3 统计学方法

数据分析用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验,非正态分布资料以中位数(四分位距)表示,用非参数秩和检验;计数资料以率表示,用 χ^2 检验。群体基因型采用 Hardy-Weinberg 平衡检验。基因多态性对 GDM 胰岛素抵抗

的影响用非条件的 Logistic 回归分析,并经多重检验 P 值的 Bonferroni 进行校正,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

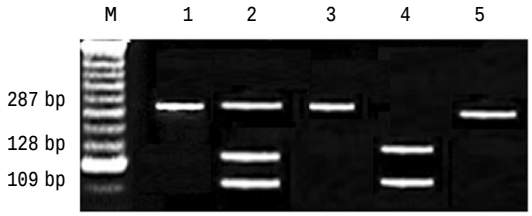
2　结果

2.1　基因型及扩增结果

SH2B1(rs4788102)位点酶切中呈现 1 条亮的且长度为 287 bp 的条带为 AA 型;出现 109、128 和 287 bp 3 条亮带的为 GA 型,出现在 109 和 128 bp 2 条亮带为 GG 型。随机选取 *SH2B1*(rs4788102)的 PCR 扩增产物行基因测序,结果显示碱基的改变与酶切结果一致。见附图。

2.2　两组患者临床资料及生化指标的比较

GDM 组 GCT 为(9.32±1.79)mmol/L、Non-GDM 组为(6.24±1.48)mmol/L,经 t 检验,差异有统计学意义(t=10.962,P=0.007);GDM 组 FPG 为(5.65±0.49)mmol/L、Non-GDM 组为(4.45±0.42)mmol/L,经 t 检验,差异有统计学意义(t=5.893,P=0.033);GDM 组 TC 为(5.98±0.83)mmol/L、Non-GDM 组为(4.73±0.69)mmol/L,经 t 检验,差异有统计学意义(t=4.724,P=0.042);GDM 组 TG 为(2.29±0.84)mmol/L、Non-GDM 组为(1.46±0.42)mmol/L,经 t 检验,差异有统计学意义(t=12.032,P=0.000);GDM 组 Fins 为(14.36±1.30)mIU/L、Non-GDM 组为(10.09±0.73)mIU/L,经 t 检验,差异有统计学意义(t=4.697,P=0.041);GDM 组 HOMA-IR 为(3.89±0.43)、Non-GDM 组为(2.77±0.23),经 t 检验,差异有统计学意义(t=8.556,P=0.017);GDM 组 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)家族史为 39.63%,Non-GDM 组为 17.69%,经 χ^2 检验,差异有统计学意义(χ^2=6.113,P=0.026),GDM 组 GCT、FPG、TC、TG、Fins、HOMA-IR 及 T2DM 家族史发生率均高于 Non-GDM 组。GDM 组 Leptin 为(17.65±6.37)ng/ml、Non-GDM 组为(23.89±7.04)ng/ml,经 t 检验,差异有统计学意义(t=10.175,P=0.007);GDM 组 HDL-C 为(0.62±0.25)mmol/L、GDM 组为(0.95±0.34)mmol/L,经 t 检验,差异有统计学意义(t=8.914,P=0.013)。见表 1。



M:maker;1:AA 型;2:GA 型;3:AA 型;4:GG 型;5:AA 型

附图　*SH2B1*(rs4788102)不同基因型电泳图

2.3　两组患者 *SH2B1*(rs4788102)基因频率与等位基因频率分布

GDM 组 *SH2B1*(rs4788102)基因 GA 型与 GG 型比较,差异有统计学意义[$\hat{OR}$=1.531(95%CI:1.093,2.374),P=0.04],A 等位基因频率与 G 等位基因频率比较,差异有统计学意义[$\hat{OR}$=1.436(95%CI:1.091,1.972),P=0.01]。GDM 组 GA+AA 基因型与 GG 基因型比较,差异有统计学意义[$\hat{OR}$=1.699(95%CI:1.185,2.479)P=0.02]。见表 2、3。

2.4　GDM 组不同基因型临床指标的比较

GDM 组中 GA+AA 基因型 BMI、FPG、TG、Leptin 及 HOMA-IR 与 GG 基因型比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.5　*SH2B1* 基因型对 GDM 的影响

表 1　两组患者临床资料及生化指标的比较

组别	BMI/(kg/m²,$\bar{x}\pm s$)	GCT/(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	FPG/(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	1 h PG/(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	2 h PG/(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	3 h PG/(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	TC/(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)
Non-GDM 组(n=130)	25.11±1.76	6.24±1.48	4.45±0.42	7.97±1.35	6.26±1.57	4.48±1.26	4.73±0.69
GDM 组(n=164)	26.41±1.89	9.32±1.79	5.65±0.49	10.76±1.74	9.27±1.69	5.71±1.23	5.98±0.83
t/χ^2 值	0.891	10.962	5.893	11.314	10.753	9.146	4.724
P 值	0.432	0.007	0.033	0.006	0.007	0.002	0.042

组别	TG/(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	HDL-C/(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	LDL-C/(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	Fins/(mIU/L,$\bar{x}\pm s$)	Leptin/(ng/ml,$\bar{x}\pm s$)	HOMA-IR/($\bar{x}\pm s$)	T2DM 家族史例(%)
Non-GDM 组(n=130)	1.46±0.42	0.95±0.34	3.63±0.91	10.09±0.73	23.89±7.04	2.77±0.23	23(17.69)
GDM 组(n=164)	2.29±0.84	0.62±0.25	3.71±0.89	14.36±1.30	17.65±6.37	3.89±0.43	65(39.63)
t/χ^2 值	12.032	8.914	1.396	4.697	10.175	8.556	6.113
P 值	0.000	0.013	0.192	0.041	0.007	0.017	0.026

表 2 *SH2B1* 基因频率与等位基因频率分布 例(%)

基因型	Non-GDM 组(n=130)	GDM 组(n=164)	$\hat{OR}$	95%CI		χ^2值	P值
				下限	上限		
GG	87(66.92)	94(57.32)	1.000				
GA	33(25.38)	52(31.71)	1.531	1.093	2.374	4.962	0.039
AA	10(7.70)	18(10.97)	1.000	0.583	1.866	0.161	0.891
GA+AA	43(33.08)	70(42.68)	1.699	1.185	2.479	7.293	0.023
G	207(79.62)	240(73.17)	1.000				
A	53(20.38)	88(26.83)	1.436	1.091	1.972	8.392	0.014

表 3 不同基因型之间差异比较

基因型	$\hat{OR}$	95%CI		χ^2值	P值
		下限	上限		
GA vs GG	1.531	1.093	2.374	4.962	0.039
GA vs AA	1.031	0.539	1.940	0.163	0.891
AA vs GG	1.563	0.853	2.846	1.034	0.164
GA+AA vs GG	1.699	1.185	2.479	7.295	0.023
GA vs GG+AA	1.407	0.961	2.103	1.397	0.107
AA vs GG+GA	1.367	0.758	2.473	0.825	0.313
A vs G	1.436	1.091	1.972	8.394	0.014

基因型频率的相对风险分析显示,AA 基因型患 GDM 的风险是 GG 基因型的 1.56 倍[$\hat{OR}$=1.563,(95%CI:0.853,2.846)],A 等位基因携带者患 GDM 的风险较非 C 等位基因携带者升高 1.41 倍[$\hat{OR}$=1.413,(95%CI:1.055,1.903)],经 Logistic 回归分析,校正 BMI、TG、HOMA-IR 等其他混杂因素影响后,AA 基因型患 GDM 的风险仍是 GG 基因型的 1.31 倍[$\hat{OR}$=1.312(95% CI:0.788,2.014)],GA+AA 是 GG 基因型的 1.29 倍[$\hat{OR}$=1.294(95%CI:1.021,1.865)]。

2.6 *SH2B1* 基因型对 HOMA-IR 的影响

将 GG 基因型与 GA+AA 基因型比较差异有统计学意义的因素进行多变量的 Logistic 回归分析,以 HOMA-IR 为因变量,以 BMI、TG、Leptin、GA+AA 基因型为自变量。结果显示,BMI[$\hat{OR}$=1.409(95%CI:1.113,3.107),P=0.021]、TG[$\hat{OR}$=1.428(95%CI:1.097,2.368),P=0.029]、Leptin[[$\hat{OR}$=1.435(95%CI:1.126,3.124),P=0.027]、GA+AA 基因型[$\hat{OR}$=1.762(95%CI:1.366,5.439),P=0.017] 为 HOMA-IR 升高的危险因素。

表 4 GDM 组不同基因型之间临床指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

基因型	BMI/(kg/m²)	GCT/(mmol/L)	FPG/(mmol/L)	1 h PG/(mmol/L)	2 h PG/(mmol/L)	3 h PG/(mmol/L)
GG	25.31±1.67	9.69±1.83	5.73±0.48	10.93±1.40	9.39±1.71	5.41±1.96
GA+AA	28.69±1.99	9.32±1.79	5.55±0.51	10.53±1.79	9.24±1.65	5.57±2.01
t/χ^2值	9.292	0.876	0.394	0.461	0.272	0.334
P值	0.013	0.364	0.043	0.571	0.803	0.794

基因型	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)	Fins/(mIU/L)	Leptin/(ng/ml)	HOMA-IR
GG	5.99±1.03	1.59±0.73	0.63±0.27	3.66±0.94	12.77±1.82	25.74±7.49	3.19±0.34
GA+AA	5.86±0.98	2.11±0.99	0.66±0.28	3.79±0.92	15.03±1.54	21.49±6.86	3.97±0.48
t/χ^2值	0.405	11.054	0.293	0.684	0.733	8.222	5.054
P值	0.521	0.004	0.852	0.363	0.664	0.017	0.036

3 讨论

SH2B1 蛋白于 1995 年被发现,该基因位于人染色体 16p11.2,转录子的 3'- 端经剪切后可以产生 4 种不同的亚型,分别为 α、β、γ、δ,编码蛋白分别有 756、670、682 及 724 个氨基酸残基,SH2B1 蛋白在中枢神经系统和外周组织中能广泛表达[7]。有研究指出,SH2B1 作为衔接蛋白可以与 Janus 激酶 2、胰岛素受体(insulin receptor,IR)、IR 底物(IRS-1、IRS-

2),参与多种激素和细胞因子的信号传导,如瘦素、胰岛素等[8]。通过本研究发现,GDM 组与 Non-GDM 组患者 Leptin 比较,差异有统计学意义,表明 GDM 患者可能存在能量代谢异常。

既往的研究表明,GDM 患者出现妊娠高血压、早产和巨大儿、新生儿窒息及新生儿低血糖的发生率升高,同时易造成 GDM 患者及其子女后期 T2DM、肥胖等[9]。大量研究已经证实,GDM 患者存在严重血脂代谢异常,其对母婴预后造成近远期不良影响,而血脂代谢紊乱主要是脂蛋白的异常改变,也是本研究选取血脂代谢指标,包括 TC、TG、LDL-C 及 HDL-C 作为研究指标的主要原因[10]。通过本研究发现,GDM 组 TC、TG 均高于 Non-GDM 组,而 HDL-C 低于 Non-GDM 组,表明 GDM 患者存在血脂代谢异常,这也印证以往的研究报道。目前,GDM 患者大多指标均已得到控制,但由于脂蛋白的异常表达,仍然可以引起子代脐血中血脂指标出现异常变化,引起 GDM 患者血脂代谢异常需要引起重视。

SH2B1 能够缓解 IR 酪氨酸以及 IRS 的去磷酸化,参与生长激素诱导的 Janus 激酶2 活化,体内研究表明 SH2B1 对胰岛素、Leptin、血糖、血脂及肥胖等具有重要作用[11]。AL-HAKEEM 等[12]对沙特地区 GDM 患者 SH2B1(rs4788102)多态性的研究证实,*SH2B1*(rs4788102)基因型中 GA+AA 型患者 BMI、TG、HOMA-IR 均高于 GG 型,其研究表明 *SH2B1*(rs4788102)基因与 GDM 显著相关。通过对知网以及万方等数据库搜索,目前在国内对于 *SH2B1*(rs4788102)基因多态性与 GDM 易感性的研究报道非常少。本研究探讨了 *SH2B1*(rs4788102)基因多态性与 GDM 易感性以及 HOMA-IR 的关系,经 Logistic 回归分析,校正 BMI、TG、HOMA-IR 等其他混杂因素影响后,AA 基因型患者 GDM 的风险仍是 GG 基因型的 1.31 倍,GA+AA 是 GG 基因型的 1.29 倍。经 Logistic 回归分析显示,GA+AA 基因型为 HOMA-IR 升高的危险因素,在我国 *SH2B1*(rs4788102)基因中 A 等位基因孕妇更有可能发生 GDM。但是需要指出的是,由于本研究的样本量不大,而且存在地域限制,其不能代表整体水平,后续需要行大样本量、多中心研究,从而更好确定 *SH2B1*(rs4788102)在 GDM 中的诊断价值。

综上所述,笔者推测 *SH2B1*(rs4788102)基因多态性可能是 GDM 的 1 个易感位点,监测孕妇该基因位点,可以预测 GDM 发生风险,从而对其多种影响因素进行早期干预,有利于早期 GDM 的早期防范。

参 考 文 献:

[1] DERYABINA E G, YAKORNOVA G V, PESTRYAEVA L A, et al. Perinatal outcome in pregnancies complicated with gestational diabetes mellitus and very preterm birth: case-control study[J]. Gynecol Endocrinol, 2016, 32(suppl 2): 52-55.

[2] PRUDENTE S, MORINI E, LARMON J, et al. The SH2B1 obesity locus is associated with myocardial infarction in diabetic patients and with NO synthase activity in endothelial cells[J]. Atherosclerosis, 2011, 219(2): 667-672.

[3] LI M, LI ZD, RUI L. Identification of SH2B2-beta as an inhibitor for SH2B1 and SH2B2 alpha promoted Janus kinase-2 activation and insulin signaling[J]. Endocrinology, 2007, 148: 1615-1621.

[4] 李世蕊, 邢小燕. SH2 衔接蛋白 1 基因在体内能量代谢调节中的作用[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(3): 187-190.

[5] 乐杰. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 150.

[6] International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. Recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy (Consensus Panel)[J]. Diabetes Care, 2010, 33(3): 676-682.

[7] XI B, SHEN Y, REILLY K H, et al. Sex-dependent associations of genetic variants identified by GWAS with indices of adiposity and obesity risk in a Chinese children population[J]. Clinical Endocrinology, 2013, 79(4): 523-528.

[8] DOCHE M E, BOCHUKOVA E G, SU H W, et al. Human SH2B1 mutations are associated with maladaptive behaviors and obesity[J]. Journal of Clinical Investigation, 2013, 123(1): 526.

[9] VOLCKMAR A L, BOLZE F, JARICK I, et al. Mutation screen in the GWAS derived obesity gene SH2B1 including functional analyses of detected variants[J]. Bmc Medical Genomics, 2012, 5(1): 107-112.

[10] 周萍, 高雪梅, 肖宏, 等. 妊娠期糖尿病尾加压素Ⅱ基因多态性与胰岛素抵抗的关系[J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(6): 486-488.

[11] MORRIS D L, CHO K W, ZHOU Y J, et al. SH2B1 enhances insulin sensitivity by both stimulating the insulin receptor and inhibiting tyrosine dephosphorylation of insulin receptor substrate proteins[J]. Diabetes, 2009, 58(9): 2039-2047.

[12] AL-HAKEEM M M. Implication of SH2B1 gene polymorphism studies in gestational diabetes mellitus in Saudi pregnant women[J]. Saudi Journal of Biological Sciences, 2014, 21(6): 610-615.

（李科 编辑）