

糖尿病肾病遗传因素研究进展

郭小舟 林 兰

糖尿病肾病(DN)是糖尿病常见的慢性并发症之一,在糖尿病人群中的发生率约为20%~40%^[1]。一般认为糖尿病肾病的自然病程为渐进性,从无蛋白尿开始,经微量蛋白尿、显性蛋白尿两个阶段,最后发展为终末期肾病(ESRD)^[2]。DN已跃升为终末期肾衰竭(ESRF)首位病因,目前我国DN发病率亦呈上升趋势^[3,4]。由于DN患者机体存在极其复杂的代谢紊乱,一旦发展到ESRF,往往比其他肾脏疾病治疗更加棘手。因此,积极探索DN的发病机制,及早识别DN的发病危险因素,进行有效的预防和病情干预就显得非常重要,下面就糖尿病肾病的遗传因素进展做一论述。糖尿病是一种具有明显遗传倾向的多基因疾病,其发病机制十分复杂,环境因素和遗传因素又交互作用,共同促成了糖尿病的发生。有报道DN患者有家族聚集现象,遗传易感性在糖尿病肾病的发病机制中起着重要作用^[5,6]。DN是可能是一个复杂的多基因疾病^[7]。

一、糖、脂代谢异常相关基因

1. 醛糖还原酶基因:多元醇通路活性增加参与了DN的发生发展,醛糖还原酶(AR)作为多元醇途径的限速酶,与糖尿病肾病的发生发展密切相关。AR基因多态性与糖尿病肾病相关。李长贵等研究了染色体7q35区醛糖还原酶基因启动子区C-106T多态性与2型糖尿病肾病的相关性,发现AR基因启动子区C-106T多态性与DN的发生、发展有关^[8]。Gosek K等研究了444例2型糖尿病患者,发现AR基因C-106T多态性是血糖控制不良的2型糖尿病肾病的危险因素^[9]。

2. RAGE基因G1704T多态性:高血糖状态下,蛋白质的非酶性糖化,导致晚期糖基化终产物(AGE)形成。2004年日本学者Seiko等首先报道日本人中RAGE基因G1704T多态性与DN有关,杨斯韬等采

用Taqman PCR法探讨糖基化终产物受体(RAGE)基因G1704T多态性与糖尿病肾病的相关性,结果发现RAGE基因1704T等位基因频率在糖尿病肾病中显著增高,由此推测RAGE基因1704T等位基因可能是糖尿病肾病发生的危险因素^[10]。

3. 载脂蛋白E基因多态性:国内外已有较多文献报道ApoE基因多态性与2型糖尿病肾病的发病存在一定相关性,但由于单个研究的样本量有限及种族差异等因素存在,导致各研究结果有差异,有学者就已发表的中国汉族人群2型糖尿病肾病与ApoE基因多态性病例对照研究进行Meta分析,发现中国汉族人群糖尿病肾病与ApoE基因多态性关系密切,等位基因E2是2型糖尿病肾病的危险因子,等位基因E3可能是2型糖尿病肾病的保护因子^[11]。

4. 染色体7q35区基因多态性:董砚虎等^[12]研究了染色体7q35区的醛糖还原酶(AR)和内皮细胞型一氧化氮合酶(eNOS)基因多态性与中国北方汉族人2型糖尿病肾病之间的关系,发现eNOS基因的T/G、4a/4b基因型和AR基因的C/C基因型可能均为DN的易感基因型,发生DN的相对危险度与携带易感基因型数量有关,三者同时存在时,发生DN的相对危险度最高。

二、肾素-血管紧张素系统的基因

血管紧张素转换酶(ACE)基因存在插入/缺失(I/D)多态性。人群中ACE基因存在3种基因型:II纯合型、ID杂合型和DD纯合型。以往的研究发现,糖尿病肾病血清ACE活性高于正常人和无糖尿病肾病的糖尿病患者,而血清ACE活性受ACE基因I/D多态性的调控,ACE基因DD型者血清ACE活性最高,其次是ID型,II型最低^[13]。Naresh VV等^[14]研究了ACE基因I/D多态性与2型糖尿病肾病关系,研究结果显示DD纯合型与2型糖尿病肾病有关。Park HC等^[15]研究了2型糖尿病终末期肾衰竭患者和无进展肾病患者ACE基因型分布情况,终末期肾衰竭组有103例患者由于糖尿病肾病进展而行透析治疗,无进展组有88例患者维持正常肾功能和正

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30672763)

作者单位:100053 北京,中国中医科学院广安门医院内分泌科

通讯作者:林兰,电子信箱:linlan1938@yahoo.com

常蛋白尿 15 年以上,两组患者在年龄、性别、HbA_{1c} 水平、血脂方面无明显差异,ACE 基因 DD、ID、II 基因型的频率在终末期肾衰竭组分别为 26.2%、47.6%、26.2%,无进展组分别为 7.9%、57.9%、34.2%,ACE 基因型的频率在两组有显著性差异, $P=0.004$ 。与 II 基因型相比较,DD 基因型终末期肾衰竭风险增加了 4.286 倍,D 等位基因的频率在终末期肾衰竭组高于无进展组。结果说明 ACE DD 基因型是韩国 2 型糖尿病肾病进展恶化的一个重要危险度因子。但国内学者阚瑛等^[13]研究表明 ACE 基因多态性与 2 型糖尿病肾病的发病无关联性。有研究表明蚌埠地区汉族人群存在血管紧张素 II 1 型受体 (AGT1R)1166A/C 多态性,其中 AC 基因型与 T₂DM 肾病显著相关^[16]。

三、其他遗传因素

1. 血管内皮细胞生长因子基因多态性:血管内皮细胞生长因子参与了 DN 的发生和进展过程,两者关联的紧密性已被大量研究证实,但是具体作用机制尚不清楚。郭宝强等^[17]研究了血管内皮细胞生长因子基因多态性与糖尿病肾病的关系,发现 VEGF - 460C/T 基因多态性与 DN 发生有关,C 等位基因可能是 DN 易感基因;VEGF + 405G/C 基因多态性与 DN 发生有关,C 等位基因可能是 DN 的易感基因。国外 McKnight AJ 等研究表明血管内皮生长因子 - 1499T 等位基因与爱尔兰人糖尿病肾病相关^[18]。

2. 内皮细胞固有型一氧化氮合成酶基因变异:马金荣等观察了内皮细胞固有型一氧化氮合成酶 (ecNOS) 基因外显子 7 的 Glu298Asp 基因多态性与 2 型糖尿病肾病的关系,发现 ecNOS 基因外显子 7 的基因 G894T (Glu298Asp) 的变异可能是天津地区 2 型糖尿病患者 DN 易感性的基因标志之一,可能参与 DN 的启动,该基因多态性不是通过促进高血压的发生而增加 DN 的易感性^[19]。

3. 超氧化物歧化酶 1 基因 + 35A/C: N. M. PAN-DURU 等^[20]把 238 例 1 型糖尿病患者根据是否发生糖尿病肾病分为两组,A 组为合并糖尿病肾病 (106 例患者),B 组为不合并糖尿病肾病 (132 例患者),采用 PCR - RFLP 技术检测了超氧化物歧化酶 1 (SOD1) 基因 + 35A/C (rs2234694) 多态现象。结果发现 rs2234694 的 C 等位基因突变与 1 型糖尿病合并晚期糖尿病肾病相关, $OR=4.940$, $P=0.008$ 。

4. CTGF 基因多态性:Wang B 等^[21]假设结缔组织生长因子 (CTGF/CCN2) 基因编码突变会增加糖尿

病向糖尿病肾病发展的倾向,检测了 862 例 1 型糖尿病患者 CTGF 基因的单核苷酸多态性情况,发现启动子区位点 -20 存在 C - G 的变化,GG 基因型的频率在清蛋白排泄率 >40mg/24h 的患者中显著高于清蛋白排泄率 <40mg/24h 的患者 ($P<0.0001$),GG 基因型组较 GC、CC 基因型更容易出现蛋白尿,该研究结果首次证明了 CTGF/CCN2 基因启动子区变异容易使糖尿病患者发生蛋白尿。

5. 谷胱甘肽 S 转移酶 M1 和谷胱甘肽 S 转移酶 T1 基因:Datta SK 等^[22]检测了 60 例糖尿病肾终末期疾病患者的谷胱甘肽 S 转移酶 M1 (GSTM1) 和谷胱甘肽 S 转移酶 T1 (GSTT1) 的基因缺失状况,发现 GSTM1 基因缺失者占 46.7%,GSTT1 缺失者占 55%,二者都缺失者占 30%。GSTT1 和 GSTM1 二者基因双重缺失的患者与其他基因型相比较,谷胱甘肽 S - 转移酶 (GST) 的活性显著降低,丙二醛 (MDA) 水平显著增高,MDA 水平增高可致氧化应激增加,说明这种双重基因型缺失的患者糖尿病肾病发展恶化的风险更大。

6. 肾脏骨形态发生蛋白 - 7 表达的丢失:骨形态蛋白 - 7 (BMP - 7) 是 TGF - β 超家族成员之一,在胚胎肾脏、眼、骨骼的发育中具有重要作用,在成年个体主要位于肾脏的集合管和足细胞。在肾脏病理情况下,BMP - 7 的表达显著降低,外源性地运用重组 BMP - 7 可以有效地延缓 CKD 的进展^[23]。Wang S 等^[24]研究了肾脏骨形态发生蛋白 - 7 表达的丢失与糖尿病肾病的关系。发现糖尿病小鼠肾小球内足细胞和近端小管 BMP - 7 的转基因表达可阻止足细胞失控,减少去氧肾上腺素水平,维持 BMP - 7 可减少肾小球纤维化、间质胶原积聚、胶原 I 及纤维结合蛋白的表达。野生型糖尿病小鼠蛋白尿逐步进展,转基因小鼠蛋白尿大量的减少。BMP - 7 转基因没有改变肾脏 TGF - β 水平。说明维持 BMP - 7 可降低糖尿病肾病演变的肾损伤,尤其是足细胞失控。

7. 乙酰辅酶 A 羧化酶 β : 基于单核苷酸多态性 (SNPs) 基因的大规模基因分型研究^[6] (4 个来自日本、1 个来自新加坡、1 个来自韩国、2 个来自欧洲的独立研究) 发现乙酰辅酶 A 羧化酶 β (ACACB) 是 2 型糖尿病合并肾病的易感性基因。一项病例对照研究发现 ACACB 与 1 型糖尿病肾病的相关性无统计学意义。2 型糖尿病性肾病变的临床特征、组织学特点与 1 型糖尿病肾病相似,但 1 型糖尿病和 2 型糖尿病合并肾病的遗传因子可能不同。

8. 去氧肾上腺素的基因表达: Kim JJ 等^[25]通过动物试验研究了去氧肾上腺素的基因表达,发现去氧肾上腺素基因因肾小球大小的不同有不同的表达,与正常肾小球和萎缩肾小球相比较,去氧肾上腺素 mRNA 在肥大肾小球的表达显著减少, $P < 0.05$, 研究者推断越肥大的肾小球去氧肾上腺素基因表达越少,去氧肾上腺素表达减少可能引起了早期糖尿病肾病的蛋白尿。

9. 亚甲基四氢叶酸还原酶: 20 世纪末有学者发现亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylene tetrahydrofolate reductase, MTHFR) 基因 T677T 基因型是胰岛素依赖型糖尿病肾病的独立危险因素^[26]。有小样本的研究发现^[27], 73% 的糖尿病肾病患者发生 MTHFR 基因突变, 正常蛋白尿的患者仅 27% 发生突变, MTHFR 基因突变的患者具有较高的血浆 Hcy 和微量清蛋白尿水平。有研究表明^[28]: MTHFR 基因 677 T/T 基因型和 T 等位基因明显与 2 型糖尿病肾衰竭患者的大血管病变有关, MTHFR 的 677T 等位基因是动脉粥样硬化疾病的危险因素。Kiseljakovi'E 等^[29]研究也表明 T 等位基因频率和血管原因导致的肾衰竭相关。Mtiraoui N 等^[30]学者研究了 MTHFR 基因 C677T 单核苷酸多态性与突尼斯人 2 型糖尿病肾病的关系, 发现 MTHFR 677T/T 基因型是糖尿病肾病的危险因素, 这可能与 TT 基因型引起的高 Hcy 血症有关。Moczulski D 等^[31]研究了 429 例 2 型糖尿病患者, 发现 C677T 多态现象是男性 2 型糖尿病合并肾病的危险因素。

10. 其他因素: Gremlin 是一个细胞生长和分化因子, 动物实验研究表明 Gremlin 促进糖尿病的发生, McKnight AJ 等^[32]研究了 GREM1 基因变异与糖尿病肾病的关系, 发现 GREM1 变异型 rs1129456 与糖尿病肾病相关。Gu HF 等研究发现 SOX2 基因 rs11915160 与女性 1 型糖尿病肾病相关。有研究表明转化生长因子- β_1 基因多态性 T(29)C 是 1 型糖尿病肾病的易感性因素^[33]。有学者研究了 Pro12Ala 多态性, 单独或与吸烟相结合, 是否促进糖尿病肾病的发展, 发现 Pro / Pro 基因型与吸烟是糖尿病肾病的独立危险因素, 基因型与吸烟可能存在协同效应, 加重氧化应激, 促成糖尿病肾病的发生发展。

目前充分认识到遗传易感性在糖尿病肾病发病机制的中证据, 但所涉及的基因仍有待确定。在对 DN 候选基因的研究中存在相当一部分有争议甚至矛盾的结论, 原因可能与样本过小、种族不同、没有正

确进行样本分层和无法保证样本同质性有关。研究与 DN 有关的遗传易感基因的多态性, 有助于从分子水平认识 DN 的发病机制, 早期鉴定出高危人群, 给予相应的预防及治疗措施, 甚至进行基因治疗, 以降低 DN 的发生率, 延缓 DN 的发展。因此从最根本的遗传基因变异方面揭示 DN 的发病机制, 进一步用分子遗传学的方法分析糖尿病肾病的易感基因及其变异, 对实现 DN 早期预测和防治具有重要意义。

参考文献

- 1 Dronavalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2008, 4(8): 444 - 452
- 2 潘长玉主译. 糖尿病学. //: C Ronald Kahn. *et al. Joslin's Diabetes Mellitus*. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 829
- 3 A J McKnight, K A Pettigrew, C C Patterson, *et al.* Investigation of the association of BMP gene variants with nephropathy in Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*, 2010, 27(6): 624 - 630
- 4 Liu H, Peng Y, Li J, *et al.* Stages of 3547 patients with chronic kidney disease and relevant factor analysis. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2010, 35(5): 499 - 510
- 5 廖二元, 莫朝晖. 内分泌学. 2 版, 北京: 人民卫生出版社, 2007: 1449
- 6 Shiro Maeda I, Masa - aki Kobayashi, Shin - ichi Araki, *et al.* A Single Nucleotide Polymorphism within the Acetyl - Coenzyme A Carboxylase Beta Gene Is Associated with Proteinuria in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS Genetics*, 2010, 6(2): e1000842
- 7 Carpena MP, Rados DV, Sortica DA, *et al.* Genetics of diabetic nephropathy. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2010, 54(3): 253 - 261
- 8 李长贵, 王忠超, 肖争流, 等. AR 基因启动子区 C - 106T 多态性与糖尿病肾病的相关性. *山东医药*, 2005, 45(7): 4 - 6
- 9 Gosek K, Moczulski D, Zukowska - Szczechowska E, *et al.* C - 106T polymorphism in promoter of aldose reductase gene is a risk factor for diabetic nephropathy in type 2 diabetes patients with poor glycaemic control. *Nephron Exp Nephrol*, 2005, 99(3): e63 - 67
- 10 杨斯韬, 刘华, 王玉明, 等. 糖基化终产物受体基因 G1704T 多态性与糖尿病肾病相关性的研究. *中国糖尿病杂志*, 2008, 16(1): 21 - 22
- 11 李生兵, 杨刚毅, 李伶, 等. 中国汉族人群载脂蛋白 E 基因多态性与 2 型糖尿病肾病相关性的 Meta 分析. *中国糖尿病杂志*, 2008, 16(10): 580 - 583
- 12 董砚虎, 曲世平, 吕文山, 等. 染色体 7q35 区基因多态性与糖尿病肾病的易感性. *中华内分泌代谢杂志*, 2005, 21(1): 47 - 50
- 13 阚瑛, 赵焱, 阚珣, 等. 血管紧张素 I 转换酶基因多态性与 2 型糖尿病肾病的相关性. *吉林大学学报(医学版)*, 2009, 35(2): 352 - 355
- 14 Naresh VV, Reddy AL, Sivaramakrishna G, *et al.* Angiotensin converting enzyme gene polymorphism in type II diabetics with nephropathy. *Indian J Nephrol*, 2009, 19(4): 145 - 148
- 15 Park HC, Choi SR, Kim BS, *et al.* Polymorphism of the ACE Gene in dialysis patients: overexpression of DD genotype in type 2 diabetic end

- stage renal failure patients. *Yonsei Med J*, 2005, 46(6): 779 - 787
- 16 徐浣白, 张晓梅, 孙卫华, 等. AT1R 1166A/C 基因多态性与糖尿病肾病的关系研究. *山东医药*, 2007, 47(28): 10 - 12
- 17 郭宝强, 曹运长, 张秋菊, 等. 血管内皮细胞生长因子基因多态性与糖尿病肾病的相关性. *中国糖尿病杂志*, 2008, 16(8): 465 - 468
- 18 McKnight AJ, Maxwell AP, Patterson CC, *et al.* Association of VEGF - 1499C - - > T polymorphism with diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*, 2007, 21(4): 242 - 245
- 19 马金荣, 于德民, 刘德敏. 内皮细胞固有无型一氧化氮合成酶基因 G894T 变异与糖尿病肾病的关系. *天津医药*, 2006, 34(8): 527 - 530
- 20 N. M PANDURU, D. CIMPONERIU, M. CRUCE, *et al.* Association of + 35A/C (intron3/exon3) polymorphism in SOD1 - gene with diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 2010, 51(1): 37 - 41
- 21 Wang B, Carter RE, Jaffa MA, *et al.* Genetic variant in the promoter of connective tissue growth factor gene confers susceptibility to nephropathy in type 1 diabetes. *J Med Genet*, 2010, 47(6): 391 - 397
- 22 Datta SK, Kumar V, Ahmed RS, *et al.* Effect of GSTM1 and GSTT1 double deletions in the development of oxidative stress in diabetic nephropathy patients. *Indian J Biochem Biophys*, 2010, 47(2): 100 - 103
- 23 肖厚勤, 史伟, 张永, 等. 骨形态蛋白 - 7 对糖尿病大鼠 nephrin 表达和分布的影响. *南方医科大学学报*, 2009, 29(4): 671 - 679
- 24 Wang S, de Caestecker M, Kopp J, *et al.* Renal bone morphogenetic protein - 7 protects against diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(9): 2504 - 2512
- 25 Kim JJ, Li JJ, Jung DS, *et al.* Differential expression of nephrin according to glomerular size in early diabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(8): 2303 - 2310
- 26 Shcherbak NS, Shutskaya ZV, Sheidina AM, *et al.* Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism as a risk factor for diabetic nephropathy in IDDM patients. *Mol Genet Metab*, 1999, 68(3): 375 - 378
- 27 Ukinc K, Ersoz HO, Karahan C, *et al.* Methyltetrahydrofolate reductase C677T gene mutation and hyperhomocysteinemia as a novel risk factor for diabetic nephropathy. *Endocrine*, 2009, 36(2): 255 - 261
- 28 Hasegawa G, Obayashi H, Kamiuchi K, *et al.* The association between end - stage diabetic nephropathy and methylenetetrahydrofolate reductase genotype with macroangiopathy in type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2003, 111(3): 132 - 138
- 29 Kiseljaković E, Resić H, Kapur L, *et al.* Methylenetetrahydrofolate Reductase gene polymorphism in patients receiving hemodialysis. *Bosn J Basic Med Sci*, 2010, 10(Suppl1): S91 - 95
- 30 Mtraoui N, Ezzidi I, Chaieb M, *et al.* MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms and hyperhomocysteinemia as risk factors of diabetic nephropathy in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007, 75(1): 99 - 106
- 31 Moczulski D, Fojeik H, Zukowska - Szczechowska E, *et al.* Effects of the C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene on the genetic predisposition for diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(8): 1535 - 1540
- 32 McKnight AJ, Patterson CC, Pettigrew KA, *et al.* A GREM1 gene variant associates with diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(5): 773 - 781
- 33 Jahromi MM, Millward BA, Demaine AG. Significant correlation between association of polymorphism in codon 10 of transforming growth factor - beta1 T(29)C with type 1 diabetes and patients with nephropathy disorder. *J Interferon Cytokine Res*, 2010, 30(2): 59 - 66

(收稿: 2010 - 07 - 23)

环境内分泌干扰物对肥胖症发病的影响

倪 青 姜 山

肥胖症是当今最严重的世界性公共卫生问题之一。超重和肥胖症的患病情况在一些发达国家和地区的人群中已达到流行程度。而在我国, 随着人民生活水平的迅速提高, 肥胖症的发病率也呈快速上升趋势^[1]。肥胖症作为代谢综合征的主要组分之一, 是高血压、2 型糖尿病、冠心病、心肌梗死等多种疾病的主要危险因素, 且与多种肿瘤(如子宫内膜癌、甲

状腺癌、结肠癌、膀胱癌、乳腺癌、胰腺癌等) 的发生有关, 另外, 还可引发患者产生自卑、焦虑和抑郁等精神、心理问题^[2]。总之, 肥胖症的流行会给人类的身心健康造成严重的危害, 同时也会给社会经济发展带来巨大的负担, 肥胖症的防治工作已迫在眉睫。对肥胖症病因的认识是肥胖症防治措施提出的重要依据。现阶段已普遍被接受的观点认为, 肥胖症的发病是包括遗传和环境因素在内的多种因素相互作用的结果。然而, 肥胖症的确切病因和具体发病机制尚未被阐明, 在对诸多环境因素的认识中, 也多局限于饮食结构的不合理与运动量的不足等方面。晚近, 随着

基金项目: 国家“十一五”科技支撑计划资助课题(2007BAC03A11, 2007BAC03A11 - 07)

作者单位: 100053 北京, 中国中医科学院广安门医院