# 基因多态性在糖尿病肾病研究中的相关进展

赵思宇　王　琳

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病(diabetesmellitus, DM)常见的微血管病变之一,也是糖尿病患者主要的死亡原因之一。DN 早期的临床症状呈微量白蛋白尿,病理表现为肾小球肥大,基膜增厚,系膜基质增宽,最终导致肾小球纤维化、硬化。DN 的发病机制复杂,尚未完全阐明,被认为是环境因素和遗传因素共同作用的结果。高糖代谢紊乱、血流动力学改变、炎症反应、细胞因子、遗传因素等可能参与了 DN 的发病。DN 一旦发展到肾功能衰竭阶段,治疗则非常困难。因此,早期诊治是关键,而如何有效的防治 DN,则是目前肾脏病学者们亟待解决的问题。DN 作为一种多基因疾病,具有明显的遗传倾向,从基因多态性即易感基因 DNA 片段长度、DNA 重复序列以及单核苷酸多态性的角度对 DN 发病机制进行阐释,在加深对 DN 的认识的同时为 DN 临床表现的多样性及药物治疗的反应性做出合理的解释。

## 一、糖代谢

糖尿病糖代谢紊乱可激活蛋白激酶 C(protein kianse C, PKC),直接增加 PKC 的表达。作为细胞内信号转导通路的关键酶,PKC 可导致细胞外基质(extracellular cell matrix, ECM)积聚,肾小球毛细血管通透性增加,进而加速肾小球的损伤。纤溶酶原激活物抑制因子(plasminogen activator inhibitor, PAI-1)作为纤溶系统的主要生理抑制剂,同样可以导致 ECM 的积聚,使器官硬化和纤维化。PKC 可以增加血浆中 PAI-1 的含量及活性,继而导致 DM 的血管病变。通过对 PAI-1 基因型分布和等位基因频率的分析和比较发现,中国人群 PAI-1 基因多态性与 T2DN 关系密切,4G 基因型及 4G 等位基因是患 DN 的危险因素,而 5G 等位基因 4G/5G 基因型则是患 DN 的保护因素[1]。脂联素由脂肪细胞分泌,可以调节糖、脂肪的代谢,有抗炎及抗动脉粥样硬化的作用,DN 患者,血清脂联素水平升高。Choe 等[2]对 708 例韩国 T2DM 患者血清脂联素基因(ADIPOQ)进行分析发现,脂联素基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与糖尿病肾病的遗传易感性相关,其中 GG 基因型 rs2241766 可能与 T2DN 微量蛋白尿有关。

## 二、血液流变学

肾脏血液流变学异常是 DN 的重要特点,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin angiotensin aldosterone systerm, RAAS)对肾脏的血流动力学有明显的调控作用,其基因一直被认为是 DN 的重要候选基因。肾脏血液流变学的异常可致血管生成素 2(angiopoietin-2, Ang-2)的过度表达,ECM 的增加及肾小球硬化。Ang-2 是分泌性内皮细胞特异性糖蛋白的生长因子,基因定位于染色体 8p23 区,应用等位基因聚合酶连反应检验无血缘关系的 221 例汉族人群 2 型糖尿病肾病患者 Ang-2 SNP 发现,1233A/G SNP 可能是 T2DN 发生的遗传危险因素,AG+GG 基因型与 G 等位基因可能是 T2DN 危险因素之一,且 G 等位基因与 T2DN 的严重程度有关[3]。血管紧张素Ⅱ(angiotensinⅡ, AngⅡ)参于了 DN 足细胞的损伤和蛋白尿的产生,Ⅰ型血管紧张素Ⅱ受体(angiotensinII type Ⅰ receptor, AGTR1)介导了 AngⅡ的主要生物效应,通过对汉族人群 AGTR1 基因多态性进行分析发现,AGTR1 基因中的 C 等位基因为 T2DN 的独立危险因素,且 AGTR1 A1166C 基因与 T2DN 的易感性相关[4]。血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)可以催化血管紧张素Ⅰ生成血管紧张素Ⅱ,后者是强烈的血管收缩剂,影响肾小球的压力及血流。血管紧张素转换酶抑制剂(angiotension converting enzyme inhibitors, ACEI)则可以改善肾脏血流,同时具有保护肾功能的作用。经 Meta 分析显示,ACEI 基因内含子 16 插入(I)/缺失(D)多态性与 T2DN 的发生密切相关,但不同种族间有一定的差异[5]。

基金项目:上海中医药大学附属龙华医院龙医团队人才项目

作者单位:200032　上海中医药大学(赵思宇);200032　上海中医药大学附属龙华医院肾内科(王琳)

通讯作者:王琳,博士,副主任医师,硕士生导师,电子信箱:happytlynn@163.com

**三、氧化应激**

糖尿病患者长期的高糖状态诱发机体产生过多的活性氧( reactive oxygen species, ROS),ROS 介导氧化应激反应,使肾组织处于氧化应激状态,促进 DN 的发生和发展。超氧化物歧化酶(speroxide dismutase,SOD)是人体内重要的抗氧化酶和清除自由基的主要物质,也是 DN 的保护因子,通过对 3744 例欧洲白种 T2DN 患者 SOD1 SNP 进行分析发现,rs1041740 与 T2DN 患者微量白蛋白尿的发生有关[6]。解偶联蛋白 2(uncoupling protein,UCP-2)具有抗氧化,减少活性氧(ROS),抵抗机体过氧化损伤的作用。采用聚合酶连反应-限制性长度多态性方法记录 UPC-2 等位基因及基因型频率发现,携带 UPC-2 基因启动子-886A/A 的中国 2 型糖尿病患者更加容易发生 DN[7]。对氧磷脂酶(paraoxonase,PON)有抗氧化作用,DM 患者血清 PON 活性降低,是代谢综合征的重要临床表现。福建地区无血缘关系的汉族 T2DM 患者 PON2C311S 基因多态性与 T2DN 发病相关,且 C 等位基因是其易感基因[8]。

**四、细胞因子**

细胞因子的激活不仅涉及到 DN 肾小球血液流变学的改变,也关系到 ECM 的代谢,细胞的增殖与肥大。转化生长因子 $\beta_1$(transforming growth factor,TGF-$\beta_1$)是影响 DN 的细胞因子群中的核心因子,可诱导局部血管增生,参与细胞外基质的生成及肾脏的纤维变性,且随 DN 蛋白尿的增加,TGF-$\beta_1$ 含量逐渐升高。广西汉族无血缘 T2DN 患者 TGF-$\beta_1$ 基因-869C/T1 多态性与 DN 糖尿病肾病蛋白尿之间具有相关性,而携带 C 等位基因的个体是 DN 进展的危险因子[9]。Smad 蛋白家族是把 TGF-β 与其受体结合后产生的信号从胞质转导到细胞核内的信号中介分子,Smad3 具有多个 SNP 位点,其中 rs12102171 与天津地区无血缘汉族人群 T2DN 的易感性具有相关性[10]。胰岛素样生长因子 1(insulin like growth factor,IGF-1)在与肾小球系膜细胞结合的同时,刺激其增生,使肾小球的血流动力学改变,从而引起 DN 的发病。捷克人 T2DN 发病与胰岛素样生长因子(IGF2BP2)多态性 rs4402960 有关[11]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)是一种作用于血管内皮的细胞因子,有促进血管生成,增加血管通透性等作用,与 DN 肾脏肥大,蛋白尿关系密切。运用等位基因特异性扩增技术对汉族人群 VEGF 基因多态性进行检测发现,C 等位基因携带者血循环中 VEGF 水平明显升高与 VEGF-C2587A 基因多态性相关,证明 C 等位基因则可能是汉族人群 T2DN 的易感基因[12]。肌肽是糖尿病肾病的保护因子,可被肌肽酶水解,肌肽酶 1(carnosine dipeptidase 1,CNPD1)是水解丙氨酸和组氨酸的限速酶,参与 DN 的发生,通过对 CNPD1 SNP 分析,CNPD1 可能是北美印第安人 T2DN 发生的危险因子且些病人进展至终末期肾脏病(end stage renal disease,ESRD)的可能性较大[13]。此外,相关研究认为 $\alpha_2\beta_1$ 整合素和核因子-κB(nuclear factor ,NF-κB)活性及基因多态性可能与汉族人群 T2DN 具有相关性,但还需做进一步的研究证实[14,15]。

**五、炎症因子**

DN 被认为是一种炎症性疾病,炎症因子协同并且参与了 DN 的发生和发展。单核-吞噬细胞趋化因子-1(mononuclear macrophage chemotactic factor 1,MCP-1)是强有力的单核-吞噬细胞的趋化因子,可促进单核-吞噬细胞表达转化生长因子-$\beta_1$,加剧 DN 肾小球硬化及纤维化,MCP-1 基因启动子区-2518A/G SNP 可以影响 MCP-1 基因远端调控节段的转录活性,从而增加中国人群患 T2DN 的风险[16]。白介素 18(interleukin 18,IL-18)作为炎症细胞因子,具有调节细胞的增生和分化及 ECM 生成的功能,广西地区 T2DN 患者 IL-18 基因-137G/C 多态性与 DN 有一定的相关性,C 等位基因则可能是 DN 的遗传易感基因[17]。小泛素样修饰蛋白(small ubiquitin-like modifier ,SUMO)可以抑制炎症反应,具有细胞内保护作用,当 SUMO 基因发生 163 位点 A→G 的突变时,可导致肾脏疾病的发生,SUMO GA 基因型可能是中国人 T2DN 的遗传危险因子。细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule ,ICAM-1)参与炎症性疾病的发生发展过程。广西桂北地区壮族人 T1DN 的发病与 ICAM-1 基因 K469E 多态性相关,其中 E 等位基因可能是其遗传易感基因。

引起 DN 的因素是多方面的,各个因素之间又是相互影响的。到目前为止,对 DN 的发病机制的阐述尚不完全,基因多态性与 DN 的相关性已经受到了国内外学者的重视。再者,对 T1DN 的研究是薄弱环节,且因存在种族差异性,给基因多态性的相关研究带来了一定的挑战。但是,基因多态性的研究加深了对 DN 发病机制的认识,拓宽了研究领域。不仅指导人们根据易感基因的检测对 DN 的发病进行预防,为药物治疗找到新的作用靶点,而且可以在指导临床合

理用药的同时预测疾病的转归。


**参考文献**

1 金晶,胡耀敏,刘伟. 中国人群 PAI-1 基因 4G/5G 多态性与 2 型糖尿病肾病关系的 Meta 分析[J]. 中国糖尿病杂志,2011,19(12):887-891

2 Choe EY, Wang HJ, Kwon O, *et al*. Variants of the adiponectin gene and diabetic microvascular complications in patients with Type 2 diabetics[J]. Metabolism Clinical and Experimental, 2013,62(5):677-685

3 何泉,罗海明,朱宝生,等. 2 型糖尿病及其肾病与血管生成素 2 基因多态性的关联分析[J]. 中华医学遗传学杂志,2012,29(1):72-76

4 尹雪瑶,李红,宣君丽,等. AGTR1 基因多态性与糖尿病肾病易感性相关[J]. 浙江大学学报·医学版,2013,42(1):45-51

5 左彦方,龙爱梅,黄晓青,等. 血管紧张素转换酶基因多态性与 2 型糖尿病肾病相关性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志,2012,12(9):1071-1075

6 Neves AL, Mohammedi K, Emery N, *et al*. Allelic variations in superoxide dismutase-1(SOD1) gene and renal and cardiovascular morbidity and mortality in type2 diabetic subjects[J]. Molecular Genetics and Metabolism,2012,106:359-365

7 孙艳荪,龙霞,史嵘,等. 解耦联蛋白 2 基因启动子-886G/A 多态性与中国人糖尿病肾病的关系[J]. 中国医师进修杂志,2011,34(22):1-3

8 陈晓军,潘时中,曾建. 对氧磷脂酶 1、2 基因多态性与 2 型糖尿病肾病相关性研究[J]. 武警医学,2011,22(2):153-156

9 陈军宁,李小励,韦家智,等. TGF-β1 基因启动子区-869C/T1 多态性与 2 型糖尿病肾病尿蛋白的相关性[J]. 山东医药,2010,50(17):34-35

10 吕佳,蔡春友,魏凤江,等. TOX 和 SMAD3 基因多态性与中国汉族人群 2 型糖尿病患者微血管病变的易感性相关[J]. 天津医科大学学报,2013,19(1):9-12

11 Gu TW, Horova E, Mollsten A, *et al*. IGF2BP2 and IGF genetic effects in diabetes and diabetic nephropathy[J]. Journal of Diabetes and Its Complications,2012,26(5):393-398

12 肖琴,张勇,张娜,等. VEGF 基因 C2587A 多态性与糖尿病肾病相关性研究[J]. 湖南师范大学学报:医学版,2011,8(1):24-26

13 Chakkera HA, Hanson RL, Kobes S, *et al*. Association of variants in the carnosine peptidase 1 gene (CNDP1) with diabetic nephropathy in American Indians[J]. Molecular Genetics and Metabolism,2011,103(2):185-190

14 王尧,黄欢,胡艳红,等. α2β1 整合素 Bgl II 基因多态性与 2 型糖尿病肾病相关性分析[J]. 中国糖尿病杂志,2012,20(11):818-820

15 张剑姝,张冰,周敏,等. 核因子 κB 与糖尿病肾病的关系及其基因多态性研究进展[J]. 医学研究生学报,2012,25(7):778-780

16 王芸,陈军宁. MCP-1 及其基因多态性与糖尿病肾病的关系[J]. 山东医药,2011,51(37):112-113

17 陈军宁,尹友生,李小励,等. 白介素 18 基因型及血清水平与 2 型糖尿病肾病的相关性[J]. 中国糖尿病杂志,2011,19(6):416-419


(收稿日期:2013-04-19)
(修回日期:2013-05-07)

# ARDS 合并 AKI 患者的管理

朱　英　刘长文

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)和急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是 ICU 的常见危重症。脓毒血症、严重创伤、胰腺炎等疾病常常诱发 ARDS,而这些疾病也经常导致 AKI 的发生。当 AKI 和 ARDS 合并存在时,患者 ICU 住院时间、医疗资源耗费和病死率均显著上升。数据显示,ARDS 患者机械通气 4 天内有 24% 发生 AKI,整个住院期间有 35% 发生 AKI ,并发 AKI 的 ARDS 患者病死率明显上升,由 28% 上升至 60%[1~3]。因此,ICU 医生和肾内科医生均需警惕 ARDS 合并 AKI 的高风险,并对这类患者早期复苏、支持治疗、脱离危重阶段时的肺-肾相互作用机制深入了解,从而更好的管理这类患者。

## 一、定义

1. ARDS: Ashbaugh 等于 1967 年第 1 次提出"成人急性呼吸窘迫"这一概念,1994 年欧美共识会议(AECC)发表了有关 ALI/ARDS 的定义与诊断标准,将 ALI/ARDS 定义为多种病因引起的急性呼吸功能衰竭综合征,其病理生理特点为非心源性肺水肿、低氧血症和弥漫性肺实质实变[4]。内容包括 4 项:①急性发病;②氧合指数 ≤ 300mmHg(无论 PEEP 大小);③正位 X 线胸片显示双肺浸润影;④肺动脉嵌压 ≤ 18mmHg,或没有左房压升高的临床表现。ARDS 为 ALI 的严重阶段(氧合指数 ≤ 200mmHg,无论 PEEP 大小),这一定义已在临床上得到了广泛采

基金项目:浙江省医药卫生科学研究基金资助项目(2009B128)
作者单位:310006　杭州市第一人民医院 ICU。