

## 文献综述

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003196

## 糖尿病肾病相关基因多态性的研究进展

马 莎,杨梦茹,刘泽慧,马 强,韩 睿  
(昆明医科大学第一附属医院内分泌二科,昆明 650032)

**【摘 要】**糖尿病肾病(diabetic kidney disease,DKD)的发病机制尚未完全清楚。近年来,随着基因测序手段的发展,越来越多证据显示 DKD 可能是遗传和环境相互作用的结果。了解基因多态性与糖尿病肾病之间的关系,不仅有助于 DKD 的预防和诊断,也为设计研发新型药物提供新思路。本文就 DKD 与基因多态性之间的联系进行阐述。

**【关键词】**糖尿病肾病;遗传;基因多态性;易感性;维生素 D 受体

**【中图分类号】**R587.1

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2022-06-20

## Research progress of related gene polymorphism of diabetic nephropathy

Ma Sha, Yang Mengru, Liu Zehui, Ma Qiang, Han Rui

(The Second Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University)

**【Abstract】**Currently, the pathogenesis of diabetic kidney diseases (DKD) is not fully clear. In recent years, with the development of gene sequencing method, more and more evidence has proved that the DKD is probably the result of genetic and environmental interaction. To understand the relationship between gene polymorphism and diabetic nephropathy is not only conducive to the prevention and diagnosis of DKD, also helps to provide new way for the design research and development of new drugs. This paper elaborates the DKD and the connections between the gene polymorphism.

**【Key words】**diabetic kidney disease; heredity; gene polymorphism; gene susceptibility; vitamin D receptor

近年来,糖尿病(diabetic mellitus,DM)已成为全世界亟需解决的健康问题之一。新冠疫情加剧了糖尿病患病率的上升及其并发症的发生<sup>[1]</sup>。DKD 是最严重的糖尿病微血管并发症之一,也是造成终末期肾病(end-stage renal failure, ESRD)最常见的原因之一。随着遗传学方法的发展,越来越多的证据显示遗传因素对 DKD 的发生进展有很大影响<sup>[2-3]</sup>。寻找 DKD 患者的易感基因不仅有助于进一步研究和了解 DKD,探讨遗传因素与 DKD 之间的关系,还可以对易感人群进行提前预防,延缓其 DKD 的发生。本文就 DKD 相关易感

基因的研究进展作一综述。

### 1 ACE、AGT 基因多态性与 DKD

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)异常在 DKD 患者肾小球血流动力学及肾小球、肾小管间质结构改变中起重要作用。与该系统相关的基因如血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)、血管紧张素原(angiotensinogen, AGT)及血管紧张素 II 受体 1(angiotensin II receptor type 1, AGTR1)等对 DKD 的发生有重要影响。

ACE 是 RAAS 系统发挥作用的一种关键酶。AGT 则是一种由 AGT 基因编码表达,在肝脏中产生的蛋白,是 RAAS 系统中的关键底物。而 AGTR1 则为血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)的特异性受体,Ang II 与之结合后通过 RAAS 系统发挥作用。ACE 在 DKD 发病机制中扮演重要角色。当 DM 患者并发 DKD 时,肾小球中 ACE 表达量上升,过表达的 ACE 则可能使 Ang II 水平升高,最终导致肾小球损伤和蛋白

作者介绍:马 莎, Email:1368627541@qq.com,

研究方向:糖尿病及其并发症的临床与分子遗传学研究。

通信作者:韩 睿, Email:hanrui\_201207@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81960157);云南省自然科学基金—昆医大联合重点资助项目(编号:2019FE001(-006));云南省卫健委医学领军人才资助项目(编号:L-2019015);昆明医科大学 2 型糖尿病微血管病变诊疗科技创新团队资助项目(编号:CXTD2020xx)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20230319.2043.006.html>  
(2023-03-20)

尿发生<sup>[4]</sup>。近几年研究发现,ACE、AGT、AGTR1 基因多态性可能与糖尿病及其并发症的发生有关<sup>[5]</sup>,ACE I/D、AGT M235T 及 AGTR1 A1166C 是常见的与 DKD 相关的基因。Smyth LJ 等<sup>[6]</sup>就 RAAS 系统基因多态性与 DKD 之间关系通过对符合标准的 114 项研究进行荟萃分析,发现 ACE 插入/缺失(I/D)基因多态性可能与东南亚 2 型糖尿病患者发生糖尿病肾病风险密切相关,并且可能对 DKD 起一定的保护作用。此外,在一项 ACE 基因多态性与 DKD 的临床对照研究中<sup>[7]</sup>,研究者选取了 37 名 DKD 患者作为实验组,37 名符合标准对照的正常人作为对照组,结果发现 ACE-DD 型基因与 DKD 存在显著关系。研究还发现,在中国 2 型糖尿病患者中,ACE-ID 基因型和 ACE-DD 基因型的患者更容易发展为 ESRD<sup>[8]</sup>,并且 AGT M235T 基因的 T 等位基因可能与 DKD 患者出现大量蛋白尿有关,而 ACE I/D 基因的 D 等位基因则与肾小球滤过率下降有关<sup>[9]</sup>。Aggarwal N 等<sup>[10]</sup>发现,在使用 ACE 抑制剂治疗之后,DKD 患者的蛋白尿得到了明显改善,但其改善与 ACE I/D 或 AGT M235T 基因型并无显著相关性,这可能与该项研究随访观察时间短存有关。一项针对法国人群进行的前瞻性研究结果该研究也证实 AGT M235T 基因多态性与肾病无关,但他们认为 ACE I/D 多态性的 D 等位基因是 1 型糖尿病患者糖尿病肾病发病和进展的独立危险因素<sup>[11]</sup>。与此相反,有研究表明 AGT M235T 基因多态性与 1 型糖尿病患者及高加索人群患 DKD 存在一定关联性<sup>[12]</sup>。显然,由于研究方法的局限性及研究人群的不同,研究结果存在一定差异性。此外,有学者对 RAAS 系统基因多态性与 DKD 之间的关系进行研究,结果显示 ACE I/D、AGTR1 A1166C 多态性与 DKD 发病风险显著相关<sup>[13]</sup>,并且 AGTR1 A1166C 多态性与亚洲人群及 2 型糖尿病患者患 DKD 的风险显著相关<sup>[14]</sup>。这些研究都为 DKD 的初期预防性筛查及确诊后治疗方案的制定提供了一定依据。

## 2 炎症因子基因与 DKD

高糖是引发 DKD 的主要驱动因素,随着对 DKD 研究的深入,炎症反应已被证明是 DKD 发病机制中的重要一环。高糖及其所致的糖基化终末产物会促进促炎转录因子活性增加及趋化因子增多,最终导致肾脏损伤<sup>[15]</sup>。炎症因子的基因多态性可能会影响炎症因子如白介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)表达,从而影响 DKD 的发生发展。

### 2.1 IL 基因多态性与 DKD

IL 作为促炎细胞因子在 DKD 发生发展中起关键作用。高糖可刺激人近端肾小管上皮细胞 IL-1 $\alpha$  的表达逐渐增加,并诱导细胞外基质蛋白的表达和沉积<sup>[16]</sup>。目前研究还发现 IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-4 在 DKD 患者肾脏中表达均有升高,这些炎

症因子参与了 DKD 的病理生理过程<sup>[17]</sup>。IL 基因多态性可能有调控 IL 水平和影响 DKD 易感性的作用。Fathy SA 等<sup>[18]</sup>对 159 名受试者(64 名 DKD 患者、50 名未并发 DKD 的糖尿病患者和 42 名健康受试者)进行研究,结果发现 DKD 患者体内的 IL-6、IL-10 水平高于其他受试者,且 IL-10 -1802 基因的 A 等位基因频率明显高于未患 DKD 的受试者,这提示 IL-10 -1802 基因 A 等位基因可能与 DKD 的发生有关,也提示 IL 基因多态性可能通过影响体内 IL 的水平从而促进 DKD 发展。近期,Cui ZH 等<sup>[19]</sup>针对 IL-6-174G/C 基因多态性与 DKD 之间的相关性,对 8 篇文章中的 11 例个体病例对照研究(共 1 203 例 2 型糖尿病肾病和 1 571 例未患 DKD 的 2 型糖尿病患者)进行了一项荟萃分析。结果显示,携带 IL-6-174 G 等位基因的患者患 DKD 的风险是其他患者的 1.10 倍,他们认为 IL-6-174 G 等位基因可能是 DKD 的易感基因。这可能是由于 IL-6 基因多态性干扰了启动子的活性,影响了 IL 的表达水平,从而影响 2 型糖尿病患者微血管并发症的发生<sup>[20]</sup>。这些研究说明 IL 基因多态性是 DKD 遗传易感性的重要因素之一,也为 DKD 基因层面的诊疗提供了一定依据。

### 2.2 TNF 基因多态性与 DKD

TNF(TNF- $\alpha$  和 TNF- $\beta$ )作为一种细胞毒素,能独立影响胰岛  $\beta$  细胞,从而降低胰岛素分泌。TNF- $\alpha$  可促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)增多及单核细胞聚集,从而使肾脏血流动力学及血管内皮通透性发生改变,进而导致蛋白尿发生及肾脏细胞坏死凋亡<sup>[15]</sup>。有研究发现,使用 TNF- $\alpha$  抑制剂可延缓糖尿病肾病大鼠肾小管间质损伤的发展<sup>[21]</sup>。目前的研究不再局限于探究 TNF- $\alpha$  与 DKD 之间的联系,而是开始探索 TNF- $\alpha$  基因多态性与 DKD 发病的相关性。Tiongco RE 等<sup>[22]</sup>研究发现 TNF- $\alpha$ -308 G/A 基因多态性与 DKD 的发生风险显著相关,其中携带 A 等位基因的糖尿病患者患 DKD 的风险更大。Umapathy D 等<sup>[23]</sup>探讨了 TNF- $\alpha$ -308 G/C 基因多态性与 DKD 易感性的关系。他们发现在尿蛋白量大的受试者体内的 TNF- $\alpha$  水平呈显著上升,且在 DKD 患者中,突变型患者的 TNF- $\alpha$  水平高于野生型患者。该研究说明 TNF- $\alpha$ -308 G/C 基因多态性可能会使 TNF- $\alpha$  表达上调,而增多的 TNF- $\alpha$  可直接作用于肾脏细胞,诱导肾损伤<sup>[24]</sup>。也就是说,将 TNF- $\alpha$  基因多态性作为 DKD 发生风险新的预测因子,可能为预防或延缓 DKD 的发生发展提供了一定方向。

## 3 脂代谢与 DKD

脂代谢异常是促使 DKD 发生发展的重要因素。脂质代谢相关基因失调会导致脂质沉积,从而使肾小球滤过率下降和炎症反应发生,脂联素(adiponectin, ADIPOQ)基因多态性及载脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE)基因多态性可能参与

了 DKD 的发展。

### 3.1 ADIPOQ 基因多态性与 DKD

ADIPOQ 是一种主要由脂肪细胞分泌的胰岛素增敏剂和抗炎脂肪因子;其不仅可以减轻胰岛素抵抗和降低血糖水平,还可改善 DKD 患者肾小球肥大及足细胞损伤,其机制可能是通过抑制高糖所诱导的哺乳动物雷帕霉素靶点(mammalian target of rapamycin, mTOR)激活,抑制炎症因子及血管紧张素 II 对肾脏的作用来改善内皮功能障碍及降低氧化应激等而起到保护肾脏的作用<sup>[25]</sup>。

研究认为 ADIPOQ 基因多态性可增加患 2 型糖尿病、肥胖及 DKD 的风险<sup>[26]</sup>。对 ADIPOQ 基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)rs2241766 在 DKD 发生中的作用进行分析<sup>[27]</sup>,发现 ADIPOQ rs2241766 多态性可能与 DKD 的风险增加有关,特别是白种人、非洲人及 2 型糖尿病患者患 DKD 的概率更大。Lin Z 等<sup>[28]</sup>对相关研究进行一项荟萃分析,认为 ADIPOQ-11391 的 A 等位基因与 DKD 风险增加之间存在相关性,位点 rs2241766 多态性与白种人患 DKD 的风险显著相关。同时,对有微量或大量白蛋白尿的 DKD 患者进行为期 4 年随访<sup>[29]</sup>,结果证实携带 ADIPOQ-11391 基因 A 等位基因和 ADIPOQ +45 G 等位基因的患者更有可能出现肾功能减退和肾脏疾病的进一步发展,这可能是由于该基因多态性影响了体内脂联素表达水平。这也足以说明 ADIPOQ 基因多态性有作为新的诊断预防 DKD 的标志物的潜力,根据 ADIPOQ 基因多态性利用脂联素对 DKD 进行干预是一个很有前景的方向。

### 3.2 ApoE 基因多态性与 DKD

ApoE 是参与脂代谢的一种重要载脂蛋白,近几年发现其基因多态性与糖尿病并发症存在一定联系。ApoE ε2 是研究最多的基因型。Gao C 等<sup>[30]</sup>认为 ApoE 基因多态性与 DKD 有关,ApoE ε2 基因可能为 2 型糖尿病患者发生 DKD 的危险因素。2020 年,一项荟萃分析指出,ApoE ε2 等位基因(ε2/ε2、ε2/ε3、ε2/ε4)可能会增加 2 型糖尿病患者发生 DKD 的易感性<sup>[31]</sup>。有韩国学者发现,在 2 型糖尿病患者中携带 ApoE ε2 等位基因的患者更容易发展出现大量蛋白尿<sup>[32]</sup>。ApoE 基因多态性可能通过以下机制影响 DKD<sup>[33]</sup>:①通过影响受体与载脂蛋白结合以此来影响体内血脂水平最终影响 DKD 的发生发展;②ApoE 与受体结合后在系膜区沉积可能会刺激肾小球系膜细胞的增殖与基质的形成,而 ApoE ε2 等位基因可能会加重其对肾脏的损伤。

## 4 维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)基因多态性与 DKD

VDR 基因位于常染色体 12q13 上,由 8 个编码外显子(外显子 2~9)和至少 6 个非编码外显子(1a~1f)组成,总长度

约 75 kb。VDR 基因多态性可能通过调控 mRNA 从而影响基因表达<sup>[34]</sup>。目前关于 VDR 基因多态性与 DKD 的研究主要集中在 *FokI*(rs10735810)、*BsmI*(rs1544410)、*ApaI*(rs7975232)和 *TaqI*(rs731236)<sup>[35]</sup>。

Santoro D 等<sup>[36]</sup>纳入 145 例慢性肾病 3 期患者进行研究,发现 VDR *BsmI* Bb 等位基因可能是慢性肾病并发心脏病和高血压的遗传决定因素,且与疾病阶段无关。2018 年,Yin F 等<sup>[37]</sup>在显性等位基因模型下发现 VDR 基因 *BsmI* 多态性与 DKD 易感性相关,提示 VDR *BsmI* 基因多态性可能与 DKD 发生存在一定联系。同样,一项针对 235 例 2 型糖尿病患者进行的研究表明,VDR-*BsmI* GG 等位基因可能是 DKD 发生的独立保护因素<sup>[38]</sup>。多个 VDR 基因多态性被证明可能与亚洲人群 DKD 发生风险相关,包括 VDR 基因 *BsmI*、*ApaI*、*FokI* 和 *TaqI*<sup>[32,39]</sup>。杨薇<sup>[40]</sup>对 90 例云南汉族 2 型糖尿病患者进行研究,证明 VDR-*FokI* ff 基因型的 2 型糖尿病患者更有可能发生 DKD。但亦有学者提出 VDR 基因多态性与糖尿病及其并发症并无关联。在巴西和波兰患者的研究中,未能发现 VDR 基因多态性与糖尿病之间存在显著相关<sup>[41~43]</sup>。出现这种研究结果的差异可能与糖尿病肾病的异质性、遗传或营养、种族、性别、样本量、不同国家的气候差异及基因环境相互作用等原因有关<sup>[44~46]</sup>。维生素 D 与 VDR 结合后,通过抑制 RAAS 系统激活,抑制炎症、氧化应激及自噬等来延缓 DKD 蛋白尿发生,减轻肾脏损伤<sup>[47]</sup>。研究发现,1,25-(OH)D 水平与 DKD 阶段进展有关,而 *FokI* 基因多态性可通过影响转录水平来影响两者间的联系<sup>[48]</sup>。总之,VDR 基因多态性可能在 DKD 的发生发展中起一定作用,但 VDR 基因多态性在不同人群中受多种因素影响,使得研究结果也不尽相同。

## 5 展 望

随着研究的深入,人们逐渐意识到糖尿病的发生可能受多种基因共同作用影响。基因多态性与 DKD 之间的关系亦日益受到人们的关注,成为研究的热点。了解这两者之间的联系或许有助于开发新的治疗方法。本文所涉及的一些主要与 DKD 相关的易感基因见表 1。通过检测患者基因,筛查出易患 DKD 的高风险个体,从而做到对 DKD 早发现、早诊断、早治疗。但目前的技术手段尚无法做到,原因在于:首先,大部分研究都停留在临床对照研究水平,并未进行分子阶段研究,遗传变异对 DKD 的影响机制尚未阐述清楚;其次,基因多态性的表达也受多种因素影响,如基因-基因和基因-环境的相互作用等都可能对 DKD 的发生发展造成一定影响。因此,如何综合评估这些共同因素对 DKD 风险的影响及如何进行分子水平深入研究是今后研究的重点及难点。



表 1 基因多态性与 DKD 易感性

基因	研究人群或研究方法	与 DKD 易感性关系	参考文献
<i>ACE I/D</i> 、 <i>AGT M235T</i> 、 <i>AGTR1 A1166C</i>	荟萃分析	ACE I/D 可能起保护作用	[6]
	37 名 DKD 患者、37 名正常人	ACE-DD 型基因与 DKD 存在显著相关	[7]
	中国 2 型糖尿病患者	ACE-ID 和 ACE-DD 基因型更容易发展为 ESRD	[8]
	中国 2 型糖尿病患者	ACE I/D D 等位基因与肾小球滤过率下降有关	[9]
		AGT M235T T 等位基因可能与大量蛋白尿有关	
	法国 1 型糖尿病患者	AGT M235T 基因多态性与肾病无关	[11]
		ACE I/D 多态性的 D 等位基因是 DKD 的独立危险因素	
	荟萃分析	ACE I/D 及 AGTR1 A1166C 与 DKD 易感性有关	[12]
	荟萃分析	AGT M235T 与 1 型糖尿病患者及高加索人群患 DKD 有关	[13]
	荟萃分析	AGTR1 A1166C 可能会增加亚洲人群及 2 型糖尿病患者患 DKD 的风险	[14]
<i>IL-10 -1802</i>	64 名 DKD 患者、50 名未并发 DKD 的糖尿病患者、42 名健康受试者	A 等位基因与 DKD 存在显著相关	[18]
<i>IL-6 -174G/C</i>	荟萃分析	G 等位基因可能是 DKD 的易感基因	[19]
<i>TNF-<math>\alpha</math>-308 G/A</i>	荟萃分析	A 等位基因的糖尿病患者患 DKD 的风险更大	[22]
	538 名 2 型糖尿病患者	与 DKD 存在显著相关	[23]
	218 名正常对照		
<i>ADIPOQ rs2241766</i>	荟萃分析	与白种人、非洲人以及 T2DM 患者患 DKD 的风险的增加有关	[27][28]
<i>ADIPOQ -11391</i>	荟萃分析	A 等位基因与白种人患 DKD 的风险显著相关	[28][29]
<i>ApoE <math>\epsilon</math>2</i>	荟萃分析	增加患者发生 DKD 的易感性	[31]
	韩国 2 型糖尿病患者	更容易发展出现大量蛋白尿	[32]
<i>VDR-BsmI</i>	荟萃分析	BsmI 多态性与 DKD 易感性相关	[37]
	235 例 2 型糖尿病患者	GG 等位基因是 DKD 发生的保护因素	[38]
<i>VDR-FokI</i>	云南汉族 2 型糖尿病患者	ff 基因型的患者更可能发生 DKD	[40]

## 参 考 文 献

- [1] Tinajero MG, Malik VS. An update on the epidemiology of type 2 diabetes: a global perspective[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2021, 50(3):337-355.
- [2] Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(7):377-390.
- [3] Tziastoudi M, Stefanidis I, Zintzaras E. The genetic map of diabetic nephropathy: evidence from a systematic review and Meta-analysis of genetic association studies[J]. *Clin Kidney J*, 2020, 13(5):768-781.
- [4] Giani JF, Veiras LC, Shen JZY, et al. Novel roles of the renal angiotensin-converting enzyme[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 529:111257.
- [5] Rahimi Z. The role of renin angiotensin aldosterone system genes in diabetic nephropathy[J]. *Can J Diabetes*, 2016, 40(2):178-183.
- [6] Smyth LJ, Cañadas-Garre M, Cappa RC, et al. Genetic associations between genes in the renin-angiotensin-aldosterone system and renal disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(4):e026777.
- [7] 冉隆梅, 王宇琴, 赖红辉, 等. ACE 及 AGT 基因多态性与糖尿病肾病发病风险的关系[J]. *中国实用医药*, 2019, 14(27):196-197.
- [8] Ran LM, Wang YQ, Lai HH, et al. Association of ACE and AGT gene polymorphisms with the risk of diabetic nephropathy[J]. *China Pract Med*, 2019, 14(27):196-197.
- [9] Yang XH, Cao RF, Yu Y, et al. A study on the correlation between MTHFR promoter methylation and diabetic nephropathy[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(11):4960-4967.
- [10] Wang M, Zhang XX, Song XN, et al. Nodular glomerulosclerosis and renin angiotensin system in Chinese patients with type 2 diabetes[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 427:92-100.

- [10] Aggarwal N, Kare PK, Varshney P, et al. Role of angiotensin converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms in angiotensin converting enzyme inhibitor-mediated antiproteinuric action in type 2 diabetic nephropathy patients[J]. *World J Diabetes*, 2017, 8(3):112.
- [11] Hadjadj S, Belloum R, Bouhanick B, et al. Prognostic value of angiotensin-I converting enzyme I/D polymorphism for nephropathy in type 1 diabetes mellitus: a prospective study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12(3):541-549.
- [12] Zhou B, Wen M, Mi L, et al. Associations between angiotensinogen M235T polymorphisms and the risk of diabetic nephropathy: a Meta-analysis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 142:26-36.
- [13] Ahmad N, Jamal R, Shah SA, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms and type 2 diabetic nephropathy in Asian populations: an updated Meta-analysis[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2019, 15(4):263-276.
- [14] Zhuang Y, Niu FK, Liu DF, et al. Association between AGTR1 A1166C polymorphism and the susceptibility to diabetic nephropathy: evidence from a Meta-analysis[J]. *Medicine*, 2018, 97(41):e07689.
- [15] 宋学岐, 刘海瑛. 糖尿病肾病与炎症介质相关性研究进展[J]. *解放军预防医学杂志*, 2020, 38(11):98-100.
- [16] Song XQ, Liu HY. Research progress of correlation between diabetic nephropathy and inflammatory mediators[J]. *J Prev Med Chin People's Liberation Army*, 2020, 38(11):98-100.
- [17] Salti T, Khazim K, Haddad R, et al. Glucose induces IL-1 $\alpha$ -dependent inflammation and extracellular matrix proteins expression and deposition in renal tubular epithelial cells in diabetic kidney disease[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1270.
- [18] Araújo LS, Torquato BGS, da Silva CA, et al. Renal expression of cytokines and chemokines in diabetic nephropathy[J]. *BMC Nephrol*, 2020, 21(1):308.
- [19] Fathy SA, Mohamed MR, Ali MAM, et al. Influence of IL-6, IL-

- 10, IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  genetic variants on susceptibility to diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Biomarkers*, 2019, 24(1):43–55.
- [19] Cui ZH, Lu XT, Xiao KL, et al. Association of interleukin-6–174G/C polymorphism with the risk of diabetic nephropathy in type 2 diabetes: a Meta-analysis[J]. *Curr Med Sci*, 2019, 39(2):250–258.
- [20] Cui JY, Zhang XL, Guo C, et al. The association of interleukin-6 polymorphism (rs1800795) with microvascular complications in type 2 diabetes mellitus[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(10):BSR20201105.
- [21] Cheng DS, Liang RL, Huang BR, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  blockade ameliorates diabetic nephropathy in rats[J]. *Clin Kidney J*, 2019, 14(1):301–308.
- [22] Tiongo RE, Aguas IS, Cabrera FJ, et al. The role of the TNF- $\alpha$  gene –308 G/a polymorphism in the development of diabetic nephropathy: an updated Meta-analysis[J]. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*, 2020, 14(6):2123–2129.
- [23] Umapathy D, Krishnamoorthy E, Mariappanadar V, et al. Increased levels of circulating (TNF- $\alpha$ ) is associated with (–308G/A) promoter polymorphism of TNF- $\alpha$  gene in diabetic nephropathy[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 107:2113–2121.
- [24] 蔡兵. 2 型糖尿病发病机制研究进展[J]. *继续医学教育*, 2017, 31(7):94–96.
- Qi B. Research progress on pathogenesis of type 2 diabetes mellitus[J]. *Continuing Med Educ*, 2017, 31(7):94–96.
- [25] Lee JY, Yang JW, Han BG, et al. Adiponectin for the treatment of diabetic nephropathy[J]. *Korean J Intern Med*, 2019, 34(3):480–491.
- [26] Zha DQ, Wu XY, Gao P. Adiponectin and its receptors in diabetic kidney disease: molecular mechanisms and clinical potential[J]. *Endocrinology*, 2017, 158(7):2022–2034.
- [27] Han QX, Geng WJ, Zhang D, et al. ADIPOQ rs2241766 gene polymorphism and predisposition to diabetic kidney disease[J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020:5158497.
- [28] Lin Z, Huang GL, Zhang JW, et al. Adiponectin gene polymorphisms and susceptibility to diabetic nephropathy: a Meta-analysis[J]. *Ren Fail*, 2014, 36(3):478–487.
- [29] Jaziri R, Aubert R, Roussel R, et al. Association of ADIPOQ genetic variants and plasma adiponectin isoforms with the risk of incident renal events in type 2 diabetes[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(7):2231–2237.
- [30] Gao C, Fu XL, Chu QY, et al. Relationship between the ApoE gene polymorphism and type 2 diabetes mellitus complications[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2021, 25(2):111–115.
- [31] Shi JK, Cheng ZR, Qiu S, et al.  $\epsilon 2$  allele and  $\epsilon 2$ -involved genotypes ( $\epsilon 2/\epsilon 2$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 3$ , and  $\epsilon 2/\epsilon 4$ ) may confer the association of APOE genetic polymorphism with risks of nephropathy in type 2 diabetes: a Meta-analysis[J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1):136.
- [32] Ha SK, Park HS, Kim KW, et al. Association between apolipoprotein E polymorphism and macroalbuminuria in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, 14(9):2144–2149.
- [33] 郭佳, 柯亭羽. 载脂蛋白 E 基因多态性与 2 型糖尿病肾病相关性的研究进展[J]. *医学综述*, 2018, 24(8):1570–1574.
- Guo J, Ke TY. Research progress in the relationship between apolipoprotein E gene polymorphism and type 2 diabetic nephropathy[J]. *Med Recapit*, 2018, 24(8):1570–1574.
- [34] 杨芸瑞, 甄东户. 维生素 D 缺乏和基因多态性与自身免疫性甲状腺疾病相关性研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(22):4406–4412.
- Yang YR, Zhen DH. Research progress in correlation between vitamin D deficiency with gene polymorphism and autoimmune thyroid disease [J]. *Med Recapit*, 2021, 27(22):4406–4412.
- [35] Song N, Yang SK, Wang YY, et al. The impact of vitamin D receptor gene polymorphisms on the susceptibility of diabetic vascular complications: a Meta-analysis[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2019, 23(8):533–556.
- [36] Santoro D, Buemi M, Gagliostro G, et al. Association of VDR gene polymorphisms with heart disease in chronic kidney disease patients[J]. *Clin Biochem*, 2015, 48(16/17):1028–1032.
- [37] Yin F, Liu J, Fan MX, et al. Association between the vitamin D receptor gene polymorphisms and diabetic nephropathy risk: a Meta-analysis[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2018, 23(2):107–116.
- [38] 向茜, 李万碧, 张弦, 等. 维生素 D 受体基因 *Apa I*、*Bsm I* 位点单核苷酸多态性与 2 型糖尿病肾病的相关性[J]. *昆明医科大学学报*, 2017, 38(8):79–85.
- Xiang Q, Li WB, Zhang X, et al. Correlation between vitamin D receptor (VDR) gene *Apa I*, *Bsm I* single nucleotide polymorphism and diabetic kidney disease in type 2 diabetic patients[J]. *J Kunming Med Univ*, 2017, 38(8):79–85.
- [39] Yang LN, Wu L, Fan Y, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms in association with diabetic nephropathy: a systematic review and Meta-analysis[J]. *BMC Med Genet*, 2017, 18(1):95.
- [40] 杨薇. 维生素 D 及 VDR 基因 *Fok I*、*Bsm I*、*Taq I*、*Apa I* 多态性与云南汉族 2 型糖尿病及糖尿病肾病的易感性研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2016.
- Yang W. Polymorphism of vitamin D and VDR genes *Fok I*, *Bsm I*, *Taq I*, *Apa I* and susceptibility to type 2 diabetes and diabetic nephropathy in Yunnan Han nationality[D]. Kunming: Kunming Medical University, 2016.
- [41] Rodrigues KF, Pietrani NT, Bosco AA, et al. Lower vitamin D levels, but not VDR polymorphisms, influence type 2 diabetes mellitus in Brazilian population independently of obesity[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(5):188.
- [42] Mahjoubi I, Kallel A, Sbaï MH, et al. Lack of association between *FokI* polymorphism in vitamin D receptor gene (VDR) & type 2 diabetes mellitus in the Tunisian population[J]. *Indian J Med Res*, 2016, 144(1):46–51.
- [43] Malecki M, Frey J, Moczulski D, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and association with type 2 diabetes mellitus in a Polish population[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2004, 111(8):505–509.
- [44] Razi F, Meshkani MA, Zarrabi F, et al. Haplotypes in vitamin D receptor gene encode risk in diabetic nephropathy[J]. *Gene*, 2019, 683:149–152.
- [45] Hussain T, Naushad SM, Ahmed A, et al. Association of vitamin D receptor *TaqI* and *ApaI* genetic polymorphisms with nephrolithiasis and end stage renal disease: a Meta-analysis[J]. *BMC Med Genet*, 2019, 20(1):1–8.
- [46] Beckett EL, Le Gras K, Martin C, et al. Vitamin D receptor polymorphisms relate to risk of adenomatous polyps in a sex-specific manner[J]. *Nutr Cancer*, 2016, 68(2):193–200.
- [47] 付佳, 徐琪, 韩睿. 维生素 D 及其受体在糖尿病肾病发病中的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(7):23–26.
- Fu J, Xu Q, Han R. Research progress of vitamin D and its receptor in the pathogenesis of diabetic kidney disease[J]. *China Med Her*, 2020, 17(7):23–26.
- [48] Yokoyama K, Nakashima A, Urashima M, et al. Interactions between serum vitamin D levels and vitamin D receptor gene *FokI* polymorphisms for renal function in patients with type 2 diabetes[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12):e51171.