

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2012.01537

## 糖尿病肾病遗传学研究进展

李俊燕<sup>1</sup>, 谭英姿<sup>1</sup>, 冯国鄞<sup>2</sup>, 贺林<sup>2</sup>, 周里钢<sup>1</sup>, 陆灏<sup>1</sup>

1. 上海中医药大学附属曙光医院内分泌科, 糖尿病研究所, 上海市中医临床重点实验室, 上海 201203;

2. 上海交通大学 Bio-X 研究院, 上海 200030

**摘要:** 糖尿病肾病是糖尿病最严重的慢性并发症之一, 不同种族的发病率分析和家族聚集性研究显示遗传因素是糖尿病肾病发生、发展的重要因素。文章从 3 个方面对糖尿病肾病的遗传学研究进展进行综述: “候选基因”的关联研究、连锁分析和全基因组关联研究。关联研究及荟萃分析显示一些候选基因与糖尿病肾病显著相关, 包括 *ACE*、*AGT* 和 *PPARG* 等基因; 连锁分析及全基因组连锁分析发现多个糖尿病肾病的易感染色体位点; 随着高通量测序技术和芯片技术的发展, 全基因组关联研究已成为糖尿病肾病遗传学研究的重要途径。虽然遗传因素在糖尿病肾病发病中占据重要的位置, 但还不能完全解释糖尿病肾病的发病原因, 因为糖尿病肾病的发生还受环境因素的影响, 然而糖尿病肾病的遗传学研究可为糖尿病肾病发病机制研究以及药物治疗靶点研究提供一定的理论依据。

**关键词:** 糖尿病肾病; 遗传学; 全基因组关联研究

## Advances of genetics in diabetic nephropathy

LI Jun-Yan<sup>1</sup>, TAN Ying-Zi<sup>1</sup>, FENG Guo-Yin<sup>2</sup>, HE Lin<sup>2</sup>, ZHOU Li-Gang<sup>1</sup>, LU Hao<sup>1</sup>

1. Diabetes Research Institute, Department of Endocrinology, Shanghai Key Laboratory of Traditional Chinese Clinical Medicine, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China;

2. Bio-X Institutes Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China

**Abstract:** Diabetic nephropathy (DN) is one of the most serious chronic complications of diabetes mellitus. The observed incidence patterns in different ethnics and familial clustering have suggested that the genetic factor plays an important role in the development and progression of DN. This paper reviews the recent advances on genetics of DN, including candidate genes association studies, linkage studies and genome-wide association studies (GWASs). Candidate genes association studies and meta-analysis showed that a few candidate genes have been reproducibly associated with DN, such as *ACE*, *AGT* and *PPARG* genes. Linkage studies and genome-wide linkage studies have also identified susceptibility chromosomal loci. With the development of high-throughput sequencing and chip techniques, GWAS has become an important

收稿日期: 2012-05-23; 修回日期: 2012-08-21

基金项目: 上海市教育委员会重点学科(第五期)建设项目(编号:J50307), 浦东新区卫生系统重点学科群建设(编号:PWZxkq2010-04), 上海市中医临床重点实验室项目(C10dz2220200), 上海浦江人才项目(编号:11PJ1408900)和上海东方学者项目(2010)资助

作者简介: 李俊燕, 博士, 助理研究员, 研究方向: 糖尿病及其并发症的遗传学研究。Tel: 021-20256533; E-mail: lijunyan323@gmail.com

通讯作者: 陆灏, 博士, 主任医师, 研究方向: 内分泌。E-mail: luhao403@163.com

周里钢, 博士, 主任医师, 研究方向: 内分泌。E-mail: ligang.zhou@gmail.com

网络出版时间: 2012/11/15 16:17:10

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20121115.1617.003.html>

strategy to identify variants responsible for DN. The genetic factor has been the significant contribution to the pathobiology of DN. However, it is not the only cause of the pathobiology of DN, because the environment factor also influences the pathobiology of DN. Nonetheless, genetic studies may provide valuable information for the pathobiology of nephropathy and potential targets of its treatment.

**Keywords:** diabetic nephropathy; genetics; genome-wide association study

糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最严重的慢性并发症之一,由糖尿病微血管病变引起,以肾小球硬化为主要病理特征。美国最新报道约 30% 的 1 型糖尿病(Type 1 diabetes mellitus, T1DM)和 20% 的 2 型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)发展为 DN,死于末期肾功能衰竭(End-stage renal disease, ESRD)者约占 50%,是慢性肾脏疾病的主要死因<sup>[1]</sup>。根据 1999 年度全国透析移植登记报告, DN 为我国终末期肾脏病的第 2 位病因。DN 不仅给患者本人及其家属带来极大的痛苦,而且也给家庭、医疗系统以及整个社会带来沉重的经济负担。

DN 的确切发病机制至今尚未阐明,总的来说,它是在长期高血糖状态下,并有一定遗传背景以及在一些相关的获得性危险因子的参与下,通过启动许多细胞因子网络,最终造成肾脏及其他一些重要脏器的损害<sup>[2]</sup>。

遗传因素与 DN 的发生有十分密切的关系<sup>[3]</sup>。在既往大型研究报告中观察到, T1DM 中大约有 40%~50% 发生微量蛋白尿, T2DM 中在观察期间也有 20%~30% 发生 DN。可见高血糖并不是导致 DN 的唯一因素,遗传因素在其发生发展中可能同样起作用。以往的研究发现 DN 的发生具有家族聚集性和种族差异,肾脏结构的研究也证实 DN 与遗传因素有关。研究显示,患有肾脏疾病的糖尿病同胞是无肾脏疾病糖尿病同胞发生 DN 的 2.3 倍(95% CI 1.4~2.7)<sup>[4]</sup>。此外, Pima 印第安人群的研究显示,其 T2DM 患者罹患肾病并发症亦具有很高的遗传性<sup>[5]</sup>。以上种种都提示遗传因素的存在。研究表明, DN 是一种多基因遗传异质性疾病,遗传因素可通过影响肾脏对环境因素的反应性来增加其易感性,其在 DN 发生中的作用不可忽视。近年来,学者们相继发现了一些与 DN 有关的遗传易感基因和易感染染色体位点,这不仅有助于在分子水平认识 DN 的发病机制,

同时还可能鉴定出高危人群,以利于早期诊断及防治,甚至进行基因治疗。因此,从遗传学角度阐述 DN 以及风险因素对疾病的预前诊断以及临床治疗意义重大。

## 1 “候选基因”关联研究

在 DN 的遗传学研究中,最常用方法之一是关联分析。最初,由于测序技术和基因分型技术的局限性, DN 遗传学方面的研究主要是基于“候选基因”的关联研究,这些“候选基因”基本上都参与 DN 发病发生、发展的过程。常见的(频率>1%)单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphism, SNP)作为“第二代 DNA 遗传标记”被广泛用于 DN 的关联分析,其研究目标在于利用 SNP 位点间的连锁不平衡(Linkage disequilibrium, LD)信息,在基因组上搜索出频率较高、致病风险相对较低的常见致病变异位点。迄今为止,报道过的 DN “候选基因”的关联研究的文章有将近 200 篇。2011 年, Mooyaart 等<sup>[6]</sup>开展了 1994 年至 2010 年发表的 DN 关联的所有变异位点的荟萃分析(Meta-analysis),通过 3 大数据库的文献筛选和文献排查,纳入 153 个研究(132 篇文章),经过随机效应模型分析,发现 16 个基因(21 个变异位点)与 DN 显著相关(OR=0.48~1.70)。这些基因和位点主要包括:参与血管紧张素系统的 *ACE* 基因(rs179975)、*AGT* 基因(rs699)、*AGTR1* 基因(rs5186);参与多元醇通路的 *AKR1B1* 基因(CA 重复和 rs759853);参与脂代谢通路的 *APOE* 基因(E2、E3 和 E4)和 *APOC1* 基因(rs4420638);参与炎症反应的 *CCR5* 基因(rs1799987) *VEGFA* 基因(rs833061)和 *EPO* 基因(rs1617640);参与氧化应激反应的 *HP* 基因(1/2)、*PPARG* 基因(rs1801282)、*NOS3* 基因(rs31388808 和 rs2070744)和 *UNC13B* 基因(rs13293564)。其中, *ACE* 基因的 DN 关联研究最多<sup>[7]</sup>。

早期的中国糖尿病人群研究显示了 *ACE* 基因插入缺失 (Insertion/Deletion) 多态性与不同糖尿病微血管并发症 (包括肾病) 的相关性<sup>[8]</sup>。这种相关性在 Mooyaart 等<sup>[6]</sup> 的荟萃分析中得到了进一步证实, 而这种相关性在包括中国人在内的亚洲 T2DM 人中更为显著。研究还显示, 亚洲糖尿病患者 *ACE* 基因插入/缺失基因多态性可以影响患者对血管紧张素转化酶抑制剂类药物抗蛋白尿的反应, 该发现也在随后的一些研究中得到验证<sup>[9,10]</sup>。

## 2 连锁分析

在 DN 的遗传学研究中还经常用到连锁分析及全基因组连锁分析方法。目前已经发表的全基因组连锁分析显示位于染色体 3q、6p、7p、7q、10q、18q、19q 和 22q 与 DN 显著连锁<sup>[11~14]</sup>。2011 年, Wessman 等<sup>[15]</sup> 在欧洲人群中开展了 1 型糖尿病肾病 (Type 1 diabetic nephropathy, T1DN) 的全基因组连锁分析, 共收集 175 个 T1DN 家庭, 包括 94 个芬兰家庭, 46 个丹麦家庭, 35 个法国家庭, 采用 LMS-MD10 微卫星标志集, 检测 384 个微卫星位点, 验证了以前报道的阳性位点 3q21-25 和 19q13, 首次发现染色体 22q11 与 T1DN 存在显著性连锁。染色体 22q11 位置包含 60 多个蛋白编码基因, 其中两个基因与 DN 相关: *IL-17RA* 和 *SLC25A18* 基因。*IL-17RA* 基因编码白介素 17 受体前体蛋白, 是一种广泛存在的 I 型膜糖蛋白, 与白介素 17A 结合。研究证实, *IL-17RA* 与其受体在很多免疫以及自身免疫疾病的发病机制中起着重要的作用, 像风湿性关节炎<sup>[16]</sup>。炎症反应在 DN 的发病机制中同样占据重要的位置, 像炎症因子 *IL-1*、*IL-6* 和 *IL-8*<sup>[17]</sup>。*SLC25A18* 蛋白在脑、胰腺、肝和肾脏中都有表达, 属于溶质运载蛋白家族, 主要参与谷氨酸向线粒体内膜的运载<sup>[18]</sup>。研究报道, 在亚洲人群中, 溶质运载蛋白基因与 2 型糖尿病肾病 (Type 2 diabetic nephropathy, T2DN) 显著相关<sup>[19,20]</sup>。此外, 22q11 位置还存在一些 miRNA 以及拷贝数变异。最近研究发现 miRNA 参与了糖尿病的发病过程<sup>[21]</sup>。2011 年, FIND 研究组报道了 DN 质量性状的全基因组连锁分析, 发现在欧裔美国人群中, 染色体 6p 与 DN 显著连锁 ( $P=8.0 \times 10^{-8}$ )。另外, 再次验证了染色体 22q 与 DN 显著连锁, 该位置是 *MYH9* 基因和 *APOL1* 基因的重叠处<sup>[22]</sup>。

## 3 全基因组关联研究

全基因组关联研究是一种利用遍布于整个基因组范围内的分子标记, 如 SNP, 并借助强大的统计学工具对影响复杂疾病易感性的遗传变异进行鉴定和分析的方法。迄今为止, 共有四篇有关 DN 的全基因组关联分析的报道。2005 年, Shimazaki 等<sup>[23]</sup> 首次报道了在日本人群中 T2DN 的全基因组关联研究分析, 收集 560 例 T2DN 和 360 例 T2DM, 采用高通量测序, 发现 1 615 个 SNP 的  $P$  值小于 0.01, 首次发现 *ELMO1* 基因与 T2DN 显著相关。*ELMO1* 基因位于染色体 7p14 位置, 其在死亡细胞吞噬、细胞转移以及细胞形态变化中起着必不可少的作用<sup>[24]</sup>。对于 *ELMO1* 基因在 DN 中的作用需要进一步的功能研究。2007 年, Hanson 等<sup>[25]</sup> 报道了 O'odham 奥哈姆人群中的 T2DN 的全基因组关联分析, 研究采用 Affymetrix 100K 芯片, 在 105 例 T2DN 患者和 102 例 T2DM 对照中, 发现位于 *PVT1* 基因内含子 8 中的 rs2648875 与 DN 显著相关 ( $P=0.0000018$ )。对于其他的位点仍然需要在不同的人群中进行验证。功能研究发现 *PVT1* 蛋白主要参与伯基特淋巴瘤 (Burkitt Lymphomas) 的转移过程<sup>[26]</sup>。由于 *PVT1* 蛋白还与转录因子 MYC 结合, 在调节细胞生长、细胞凋亡以及细胞性状转化中起重要的作用<sup>[27]</sup>, 研究推测 *PVT1* 也影响血管系膜细胞的扩增, 而 DN 一个重要的性状就是系膜细胞的扩增。2011 年, McDonough 等<sup>[28]</sup> 报道了在美国黑人中 T2DN 的全基因组关联研究, 采用 Affymetrix 6.0 芯片, 收集 965 例 T2DN 患者和 1 029 例糖尿病对照, 发现 724 个 SNP 与 DN 显著相关。之后在 709 例 DN 患者和 690 例糖尿病对照中, 对阳性位点进行了重复验证, 发现 25 个 SNP 位点与 T2DN 显著相关, 虽然这些位点在 T1DM 的全基因组关联分析中并没有发现。该研究验证了 *ELMO1* 基因和 *MYH9* 基因与 DN 相关。另外, 该研究首次发现 5 个基因与 DN 相关 ( $P < 1.0 \times 10^{-5}$ ), 这些基因包括: *SASH1*、*RPS12*、*AUH*、*MSRB3-HMGA2* 和 *LIMK-2-SF11* 基因。大量研究证实这些基因也是 DN 的功能候选基因。*LIMK2* 基因敲除小鼠出现中等程度的肾脏异常, 收集管扩张, 以及肾小球数量的减少, 但是其肾功能并没有出现异常<sup>[29]</sup>。

2006 年, 美国成立了 GoKinD 研究机构 (the

Genetics of Kidneys in Diabetes Collection, GoKinD), 主要开展T1DN的全基因组关联分析, 收集样本主要来自GWU(the George Washington University Biostatistics)和JDC(the Joslin Diabetes Center, JDC)两个单位, 样本人群主要是美国, 加拿大和新英格兰<sup>[30]</sup>。2009年, Marcus等<sup>[31]</sup>(GokinD研究组)首次报道了T1DN的全基因组关联分析, 共收集 1 705 例样本, 采用Affymetrix 5.0 500K芯片, 检测大约 360 000 个单核苷酸多态性, 虽然通过统计校正后并没有发现达到差异显著的变异点( $P < 1.4 \times 10^{-7}$ ,  $P < 5.0 \times 10^{-8}$  为差异显著), 但发现位于染色体 7p、9q、11p 和 13q 上的 11 个 SNP  $P$  值小于  $10^{-5}$ 。DCCT/EDIC 研究小组对该 11 个 SNP 进行了重复验证, 发现位于染色体 9q 上的 *FRMD3* 基因和染色体 11q 上的 *CARS* 基因与 T1DN 存在显著性关联<sup>[31]</sup>。2010 年, Maeda 等<sup>[32]</sup>在日本人群中对 GoKinD 研究组发现的 7p、9q、11p 和 13q 在 T2DN 中进行了重复验证, 发现染色体

13q 与 T2DN 存在显著性关联。2011 年, Fagerholm 等<sup>[33]</sup>在大约 5 000 例 T1DN 中开展了关联研究, 他们主要选取了染色体 9p21 位置中的 9 个 SNPs (*CDKAL1* (rs7754840 和 rs7756992)、*CDKN2A/B* (rs10811661)、*HHEX* (rs1111875)、*IGF2BP2* (rs4402960 和 rs1470579)、*PPARG* (rs1801282)、*SLC30A8* (rs13266634) 以及 *TCF7L2* (rs7903146)) 进行基因分型。他们发现 rs10811661 与 T1DN 显著相关 ( $P = 0.00045$ )。研究证实染色体 9p21 也是 T2DM 的易感位置<sup>[34]</sup>。我们推测 T1DN 与 T2DM 在发病机制中可能存在交叉。

荟萃分析的出现可以解决样本少和人群层化的问题, 目前, 还未见 DN 的全基因组关联研究的荟萃分析报道。分析原因可能是有关 DN 的全基因组关联研究的文章还比较少, 另外样本人群种类少, 像在中国汉族人群中的 DN 的全基因组关联研究还未见报道。表 1 为 2011 年至 2012 年 7 月报道的有关糖尿病肾病关联基因的荟萃分析。

表 1 糖尿病肾病荟萃分析统计(2011~2012 年)

基因	多态性	最小等位基因	人数	OR 值	参考文献
EPO	rs161740	T	6 366	1.14	[35]
	rs841853	T	5 818	1.28	[36]
			1 902	1.1	[6]
GLUT1	rs841847	A	5 818	1.75	[36]
	rs841848	T	5 818	1.22	[36]
	rs1385129	A	5 818	0.72	[36]
	rs710218	A	5 818	1.89	[36]
	rs2237897	C	2 064	1.5	[37]
KCNQ1	rs2237897	T	2 064	0.002	[37]
			4 862	0.84	[6]
PPARG	rs1801282	G	6 564	0.69	[38]
			9 186	0.76	[39]
			2 758	1.82	[40]
CDKN2A/B	rs10811661	T	5 943	1.15	[33]
	rs2070600	A	5 848	1.16	[41]
RAGE	rs184003	T	2 706	1.47	[41]
	rs1800625	T	4 202	2.39	[41]
			4 015	1.32	[42]
ACE	rs179975	deletion	26 580	1.18	[7]
			13 519	1.24	[6]
MTHFR	C667T	T	7 807	1.71	[43]
			1 705	0.74	[6]
CPVL/CHN2	rs39059	G	1 822	1.28	[44]
			1 705	0.74	[6]
	rs39075	A	3 109	0.84	[6]
			6 211	1.03	[32]

续表 1

基因	多态性	最小等位基因	人数	OR 值	参考文献
<i>FRMD3</i>	rs1888747	<i>C</i>	3 109	0.74	[6]
			6 211	1.14	[32]
	rs10868025	<i>A</i>	3 109	0.72	[6]
			6 211	1.14	[32]
<i>CARS</i>	rs451041	<i>A</i>	3 109	1.37	[6]
			6 211	1.19	[32]
	rs739401	<i>C</i>	1 705	1.32	[6]
<i>SUV39H2</i>	rs17353856	<i>T</i>	2 991	0.81	[45]
	rs7900814	<i>G</i>	2 991	0.93	[45]
	rs12512872	<i>T</i>	2 991	1.04	[45]
	rs11100112	<i>T</i>	2 991	0.83	[45]
<i>SETD7</i>	rs2592970	<i>G</i>	2 991	0.89	[45]
<i>TGF-β1</i>	rs2725790	<i>C</i>	2 991	0.86	[45]
	rs1800470	<i>T</i>	3 516	1.25	[46]
<i>AGT</i>	rs699	<i>C</i>	8 917	1.1	[6]
			8 082	1.07	[47]
<i>AGTR1</i>	rs5186	<i>C</i>	6 721	0.99	[6]
			5 662	1.53	[47]
<i>ACACB</i>	rs2268388	<i>T</i>	1 907	0.83	[6]
<i>ADIPOQ</i>	rs17300539	<i>A</i>	2 242	1.37	[6]
<i>AKR1B1</i>	CA repeat	Z-2	5 254	1.12	[6]
	rs759853	<i>T</i>	3 176	1.4	[6]
<i>APOC1</i>	rs4420638	<i>G</i>	1 792	1.54	[6]
<i>APOE</i>	E2/3/4	<i>E2</i>	2 812	1.7	[6]
			6 012	1.64	[48]
<i>CCR5</i>	rs1799987	<i>G</i>	5 527	0.81	[6]
<i>CNDP1</i>	D18S880	5L	5 739	0.92	[6]
<i>ELMO1</i>	rs741301	<i>G</i>	2 585	1.31	[6]
<i>EPO</i>	rs1617640	<i>T</i>	2 572	0.67	[6]
<i>GREM1</i>	rs1129456	<i>T</i>	1 799	1.53	[6]
<i>HP</i>	Hpl/2	<i>Hp1</i>	1 774	0.81	[6]
<i>HSPG2</i>	rs3767140	<i>G</i>	1 113	0.72	[6]
			723	1.39	[6]
	rs2070744	<i>C</i>	2 523	1.17	[49]
			2 618	1.31	[6]
<i>NOS3</i>	rs3138808	deletion	6 954	1.33	[49]
			4 647	1.3	[49]
	rs1799983	<i>T</i>	1 289	0.65	[6]
<i>PVT1</i>	rs11993333	<i>T</i>	3 482	1.23	[6]
<i>UNC13B</i>	rs13293564	<i>T</i>	543	0.48	[6]
<i>VEGFA</i>	rs833061	<i>C</i>	3 109	1.38	[6]
	rs1041466	<i>G</i>	3 109	1.36	[6]
	rs1411766	<i>A</i>	6 211	1.29	[32]
	rs7989848	<i>A</i>	3 109	1.32	[6]
No gene	rs951445	<i>A</i>	1 705	1.35	[6]
			6 211	1.18	[32]
	rs6492208	<i>C</i>	3 109	0.85	[6]



除了少数的单基因疾病(孟德尔疾病)外,复杂疾病的发病机制都是环境和遗传因素的相互作用。现在研究已经证实遗传因素在DN的发生、发展中占有重要的地位<sup>[50]</sup>。但是,遗传变异也只能解释复杂疾病发病机制的一部分。主要原因包括几个方面:复杂疾病涉及多个基因,而每个基因的作用又是非常小的;单倍型可能比单个SNP位点对疾病的表型更具有决定性;糖尿病肾病的表型性状定义非常复杂,往往带有医生的主观性;不同种族人群包含着许多因素,如遗传、地理环境及生活习惯等,这些因素均影响疾病的发生。此外,在DNA的转录水平和翻译水平的变化也会导致疾病的发生,包括DNA的甲基化和乙酰化等等。通过全基因组测序,一些小的、低频的、具有高外显率的单核苷酸多态性变异将逐渐被识别。从技术上来说,正在兴起的第二、三代测序将是“常见疾病罕见变异”假设下非常理想的遗传学研究工具<sup>[51]</sup>,为DN的发病机制研究提供更多的信息。

#### 参考文献(References):

- [1] Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A, Kasiske B, Liu J, Mau LW, McBean M, Murray A, St Peter W, Guo H, Gustafson S, Li Q, Li S, Peng Y, Qiu Y, Roberts T, Skeans M, Snyder J, Solid C, Wang C, Weinhandl E, Zaun D, Arko C, Chen SC, Dalleska F, Daniels F, Dunning S, Ebben J, Frazier E, Hanzlik C, Johnson R, Sheets D, Wang X, Forrest B, Constantini E, Everson S, Eggers P, Agodoa L. Us renal data system 2010 annual data report. *Am J Kidney Dis*, 2011, 57(S1): A8, e1-526. [DOI](#)
- [2] Kanwar YS, Sun L, Xie P, Liu FY, Chen S. A glimpse of various pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6(1): 395-423. [DOI](#)
- [3] Quinn M, Angelico MC, Warram JH, Krolewski AS. Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. *Diabetologia*, 1996, 39(8): 940-945. [DOI](#)
- [4] Harjutsalo V, Katoh S, Sarti C, Tajima N, Tuomilehto J. Population-based assessment of familial clustering of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes*, 2004, 53(9): 2449-2454. [DOI](#)
- [5] Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH, Nelson RG, Knowler WC. Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1990, 33(7): 438-443. [DOI](#)
- [6] Mooyaart AL, Valk EJ, van Es LA, Bruijn JA, de Heer E, Freedman BI, Dekkers OM, Baelde HJ. Genetic associations in diabetic nephropathy: A meta-analysis. *Diabetologia*, 2011, 54(3): 544-553. [DOI](#)
- [7] Wang FR, Fang QQ, Yu NL, Zhao DY, Zhang YM, Wang J, Wang Q, Zhou XF, Cao XJ, Fan XY. Association between genetic polymorphism of the angiotensin-converting enzyme and diabetic nephropathy: A meta-analysis comprising 26, 580 subjects. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2012, 13(1): 161-174. [DOI](#)
- [8] Wang Y, Ng MCY, So WY, Tong PCY, Ma RCW, Chow CC, Cockram CS, Chan JCN. Prognostic effect of insertion/deletion polymorphism of the ace gene on renal and cardiovascular clinical outcomes in chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2005, 28(2): 348-354. [DOI](#)
- [9] So WY, Ma RC, Ozaki R, Tong PC, Ng MC, Ho CS, Lam CW, Chow CC, Chan WB, Kong AP, Chan JC. Angiotensin-converting enzyme (ace) inhibition in type 2, diabetic patients-- interaction with ace insertion/deletion polymorphism. *Kidney Int*, 2006, 69(8): 1438-1443. [DOI](#)
- [10] 马青云. 糖尿病肾病遗传学研究现状. *中华糖尿病杂志*, 2012, 4(1): 7-8. [DOI](#)
- [11] Freedman BI, Bowden DW, Rich SS, Xu J, Wagenknecht LE, Ziegler J, Hicks PJ, Langefeld CD. Genome-wide linkage scans for renal function and albuminuria in type 2 diabetes mellitus: The diabetes heart study. *Diabet Med*, 2008, 25(3): 268-276. [DOI](#)
- [12] Osterholm AM, He B, Pitkaniemi J, Albinsson L, Berg T, Sarti C, Tuomilehto J, Tryggvason K. Genome-wide scan for type 1 diabetic nephropathy in the finnish population reveals suggestive linkage to a single locus on chromosome 3q. *Kidney Int*, 2007, 71(2): 140-145. [DOI](#)
- [13] Placha G, Poznik GD, Dunn J, Smiles A, Krolewski B, Glew T, Puppala S, Schneider J, Rogus JJ, Rich SS, Dugirala R, Warram JH, Krolewski AS. A genome-wide linkage scan for genes controlling variation in renal function estimated by serum cystatin c levels in extended families with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2006, 55(12): 3358-3365. [DOI](#)
- [14] Schelling JR, Abboud HE, Nicholas SB, Pahl MV, Sedor JR, Adler SG, Arar NH, Bowden DW, Elston RC, Freedman BI, Goddard KA, Guo X, Hanson RL, Ipp E, Iyengar SK, Jun G, Kao WH, Kasinath BS, Kimmel PL, Klag MJ, Knowler WC, Nelson RG, Parekh RS, Quade SR, Rich SS, Saad MF, Scavini M, Smith MW, Taylor K, Winkler CA, Zager PG, Shah VO. Genome-wide scan for estimated glomerular filtration rate in multi-ethnic diabetic populations: The family investigation of nephropathy and diabetes (find). *Diabetes*, 2008, 57(1): 235-243. [DOI](#)

- [15] Wessman M, Forsblom C, Kaunisto MA, Söderlund J, Ilonen J, Sallinen R, Hiekkalinna T, Parkkonen M, Maxwell AP, Tarnow L, Parving HH, Hadjadj S, Marre M, Peltonen L, Groop PH. Novel susceptibility locus at 22q11 for diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *PLoS One*, 2011, 6(9): e24053. [DOI](#)
- [16] Gaffen SL. The role of interleukin-17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*, 2009, 11(5): 365–370. [DOI](#)
- [17] Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, García-Pérez J. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(6): 327–340. [DOI](#)
- [18] Palmieri F. The mitochondrial transporter family (slc25): Physiological and pathological implications. *Pflugers Arch*, 2004, 447(5): 689–709. [DOI](#)
- [19] Tanaka N, Babazono T, Saito S, Sekine A, Tsunoda T, Haneda M, Tanaka Y, Fujioka T, Kaku K, Kawamori R, Kikkawa R, Iwamoto Y, Nakamura Y, Maeda S. Association of solute carrier family 12 (sodium/chloride) member 3 with diabetic nephropathy, identified by genome-wide analyses of single nucleotide polymorphisms. *Diabetes*, 2003, 52(11): 2848–2853. [DOI](#)
- [20] Kim JH, Shin HD, Park BL, Moon MK, Cho YM, Hwang YH, Oh KW, Kim SY, Lee HK, Ahn C, Park KS. *SLC12A3* (solute carrier family 12 member [sodium/chloride] 3) polymorphisms are associated with end-stage renal disease in diabetic nephropathy. *Diabetes*, 2006, 55(3): 843–848. [DOI](#)
- [21] Akkina S, Becker BN. Micrnas in kidney function and disease. *Transl Res*, 2011, 157(4): 236–240. [DOI](#)
- [22] Igo RP Jr, Iyengar SK, Nicholas SB, Goddard KAB, Langefeld CD, Hanson RL, Duggirala R, Divers J, Abboud H, Adler SG, Arar NH, Horvath A, Elston RC, Bowden DW, Guo XQ, Ipp E, Kao WH, Kimmel PL, Knowler WC, Meoni LA, Molineros J, Nelson RG, Pahl MV, Parekh RS, Rasooly RS, Schelling JR, Shah VO, Smith MW, Winkler CA, Zager PG, Sedor JR, Freedman BI. Genomewide linkage scan for diabetic renal failure and albuminuria: The find study. *Am J Nephrol*, 2011, 33(5): 381–389. [DOI](#)
- [23] Shimazaki A, Kawamura Y, Kanazawa A, Sekine A, Saito S, Tsunoda T, Koya D, Babazono T, Tanaka Y, Matsuda M, Kawai K, Iizumi T, Imanishi M, Shinosaki T, Yanagimoto T, Ikeda M, Omachi S, Kashiwagi A, Kaku K, Iwamoto Y, Kawamori R, Kikkawa R, Nakajima M, Nakamura Y, Maeda S. Genetic variations in the gene encoding elmo1 are associated with susceptibility to diabetic nephropathy. *Diabetes*, 2005, 54(4): 1171–1178. [DOI](#)
- [24] Gumieny TL, Brugnera E, Tosello-Tramont AC, Kinchen JM, Haney LB, Nishiwaki K, Walk SF, Nemergut ME, Macara IG, Francis R, Schedl T, Qin Y, Van Aelst L, Hengartner MO, Ravichandran KS. Ced-12/elmo, a novel member of the crkii/dock180/rac pathway, is required for phagocytosis and cell migration. *Cell*, 2001, 107(1): 27–41. [DOI](#)
- [25] Hanson RL, Craig DW, Millis MP, Yeatts KA, Kobes S, Pearson JV, Lee AM, Knowler WC, Nelson RG, Wolford JK. Identification of *PVT1* as a candidate gene for end-stage renal disease in type 2 diabetes using a pooling-based genome-wide single nucleotide polymorphism association study. *Diabetes*, 2007, 56(4): 975–983. [DOI](#)
- [26] Graham M, Adams JM. Chromosome 8 breakpoint far 3' of the c-MYC oncogene in a burkitt's lymphoma 2;8 variant translocation is equivalent to the murine PVT-1 locus. *EMBO J*, 1986, 5(11): 2845–2851. [DOI](#)
- [27] Shtivelman E, Bishop JM. The PVT gene frequently amplifies with MYC in tumor cells. *Mol Cell Biol*, 1989, 9(3): 1148–1154. [DOI](#)
- [28] McDonough CW, Palmer ND, Hicks PJ, Roh BH, An SS, Cooke JN, Hester JM, Wing MR, Bostrom MA, Rudock ME, Lewis JP, Talbert ME, Blevins RA, Lu LY, Ng MCY, Sale MM, Divers J, Langefeld CD, Freedman BI, Bowden DW. A genome-wide association study for diabetic nephropathy genes in African Americans. *Kidney Int*, 2011, 79(5): 563–572. [DOI](#)
- [29] Takahashi H, Koshimizu U, Miyazaki JI, Nakamura T. Impaired spermatogenic ability of testicular germ cells in mice deficient in the LIM-Kinase 2 gene. *Dev Biol*, 2002, 241(2): 259–272. [DOI](#)
- [30] Mueller PW, Rogus JJ, Cleary PA, Zhao Y, Smiles AM, Steffes MW, Bucksa J, Gibson TB, Cordovado SK, Krolewski AS, Nierras CR, Warram JH. Genetics of kidneys in diabetes (GokinD) study: A genetics collection available for identifying genetic susceptibility factors for diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(7): 1782–1790. [DOI](#)
- [31] Pezzolesi MG, Poznik GD, Mychaleckyj JC, Paterson AD, Barati MT, Klein JB, Ng DPK, Placha G, Canani LH, Bochenski J, Waggott D, Merchant ML, Krolewski B, Mirea L, Wanic K, Katavetin P, Kure M, Wolkow P, Dunn JS, Smiles A, Walker WH, Boright AP, Bull SB, Doria A, Rogus JJ, Rich SS, Warram JH, Krolewski AS. Genome-wide association scan for diabetic nephropathy susceptibility genes in type 1 diabetes. *Diabetes*, 2009, 58(6): 1403–1410. [DOI](#)
- [32] Maeda S, Araki S, Babazono T, Toyoda M, Umezono T, Kawai K, Imanishi M, Uzu T, Watada H, Suzuki D, Kashiwagi A, Iwamoto Y, Kaku K, Kawamori R, Nakamura Y. Replication study for the association between four loci identified by a genome-wide association study on Euro-

- pean American subjects with type 1 diabetes and susceptibility to diabetic nephropathy in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2010, 59(8): 2075–2079. [DOI](#)
- [33] Fagerholm E, Ahlqvist E, Forsblom C, Sandholm N, Syreeni A, Parkkonen M, McKnight AJ, Tarnow L, Maxwell AP, Parving HH, Groop L, Groop PH. SNP in the genome-wide association study hotspot on chromosome 9p21 confers susceptibility to diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetologia*, 2012, 55(9): 2386–2393. [DOI](#)
- [34] Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, Willer CJ, Li Y, Duren WL, Erdos MR, Stringham HM, Chines PS, Jackson AU, Prokunina-Olsson L, Ding CJ, Swift AJ, Narisu N, Hu TL, Pruim R, Xiao R, Li XY, Conneely KN, Riebow NL, Sprau AG, Tong M, White PP, Hetrick KN, Barnhart MW, Bark CW, Goldstein JL, Watkins L, Xiang F, Saramies J, Buchanan TA, Watanabe RM, Valle TT, Kinnunen L, Abecasis GR, Pugh EW, Doheny KF, Bergman RN, Tuomilehto J, Collins FS, Boehnke M. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science*, 2007, 316(5829): 1341–1345. [DOI](#)
- [35] Williams WW, Salem RM, McKnight AJ, Sandholm N, Forsblom C, Taylor A, Guiducci C, McAteer JB, McKay GJ, Isakova T, Brennan EP, Sadlier DM, Palmer C, Söderlund J, Fagerholm E, Harjutsalo V, Lithovius R, Gordin D, Hietala K, Kytö J, Parkkonen M, Rosengård-Bärlund M, Thorn L, Syreeni A, Tolonen N, Saraheimo M, Wadén J, Pitkaniemi J, Sarti C, Tuomilehto J, Tryggvason K, Österholm AM, He B, Bain S, Martin F, Godson C, Hirschhorn JN, Maxwell AP, Groop PH, Florez JC. Association testing of previously reported variants in a large case-control meta-analysis of diabetic nephropathy. *Diabetes*, 2012, 61(8): 2187–2194. [DOI](#)
- [36] Cui WP, Du B, Zhou WH, Jia Y, Sun GD, Sun J, Zhang DM, Yuan H, Xu F, Lu XL, Luo P, Miao LN. Relationship between five glut1 gene single nucleotide polymorphisms and diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(8): 8551–8558. [DOI](#)
- [37] Lim XL, Nurbaya S, Salim A, Tai ES, Maeda S, Nakamura Y, Ng DPK. *KCNQ1* SNPS and susceptibility to diabetic nephropathy in East Asians with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2012, 55(9): 2402–2406. [DOI](#)
- [38] De Cosmo S, Prudente S, Lamacchia O, Lapice E, Morini E, Di Paola R, Copetti M, Ruggenenti P, Remuzzi G, Vaccaro O, Cignarelli M, Trischitta V. PPAR $\gamma$ 2 P12A polymorphism and albuminuria in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of case-control studies. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 26(12): 4011–4016. [DOI](#)
- [39] Zhang H, Zhu SM, Chen J, Tang Y, Hu HL, Mohan V, Venkatesan R, Wang JM, Chen HP. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  polymorphism Pro12Ala is associated with nephropathy in type 2 diabetes: Evidence from meta-analysis of 18 studies. *Diabetes Care*, 2012, 35(6): 1388–1393. [DOI](#)
- [40] Yu RC, Bo H, Huang SM. Association between the *PPARG* gene polymorphism and the risk of diabetic nephropathy: A meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2012, 16(5): 429–434. [DOI](#)
- [41] Kang PP, Tian CW, Jia CQ. Association of RAGE gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus, diabetic retinopathy and diabetic nephropathy. *Gene*, 2012, 500(1): 1–9. [DOI](#)
- [42] Yu ZY, Chen LS, Zhang LC, Zhou TB. Meta-analysis of the relationship between ACE I/D gene polymorphism and end-stage renal disease in patients with diabetic nephropathy. *Nephrology (Carlton)*, 2012, 17(5): 480–487. [DOI](#)
- [43] Niu WQ, Qi Y. An updated meta-analysis of methylenetetrahydrofolate reductase gene 677C/T polymorphism with diabetic nephropathy and diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 95(1): 110–118. [DOI](#)
- [44] Hu C, Zhang R, Yu W, Wang J, Wang C, Pang C, Ma X, Bao Y, Xiang K, Jia W. CPVL/CHN2 genetic variant is associated with diabetic retinopathy in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 2012, 60(11): 3085–3089. [DOI](#)
- [45] Syreeni A, El-Osta A, Forsblom C, Sandholm N, Parkkonen M, Tarnow L, Parving HH, McKnight AJ, Maxwell AP, Cooper ME, Groop PH. Genetic examination of SETD 7 and SUV 39H1/H2 methyltransferases and the risk of diabetes complications in patients with type 1 diabetes. *Diabetes*, 2012, 60(11): 3073–3080. [DOI](#)
- [46] Jia H, Yu L, Gao B, Ji Q. Association between the T869C polymorphism of transforming growth factor- $\beta$  1 and diabetic nephropathy: A meta-analysis. *Endocrine*, 2012, 40(3): 372–378. [DOI](#)
- [47] Ding W, Wang FR, Fang QQ, Zhang MM, Chen J, Gu Y. Association between two genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system and diabetic nephropathy: A meta-analysis. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(2): 1293–1303. [DOI](#)
- [48] Li Y, Tang K, Zhang Z, Zhang M, Zeng Z, He Z, He L, Wan C. Genetic diversity of the apolipoprotein E gene and diabetic nephropathy: A meta-analysis. *Mol Biol Rep*, 2012, 38(5): 3243–3252. [DOI](#)
- [49] He Y, Fan Z, Zhang J, Zhang Q, Zheng M, Li Y, Zhang D, Gu S, Yang H. Polymorphisms of eNOS gene are associated with diabetic nephropathy: A meta-analysis. *Mutagenesis*, 2012, 26(2): 339–349. [DOI](#)
- [50] Gu HF, Brismar K. Genetic association studies in diabetic



nephropathy. *Curr Diabetes Rev*, 2012, 8(5): 336–344.

[DOI](#)

- [51] Stein LD. An introduction to the informatics of "Next-generation" Sequencing. *Curr Protoc Bioinformatics*, 2011, Chapter 11, Unit 11. 1. [DOI](#)