

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.002

糖尿病专题

ABCG1 基因启动子甲基化与糖尿病肾脏病发病的相关性研究

韩梦瑛, 王欣, 张婧媛, 李亚楠, 宝力尔, 王波

基金项目: 内蒙古自然科学基金资助项目(2019MS08165)

作者单位: 010010 呼和浩特, 内蒙古医科大学附属医院全科(韩梦瑛、张婧媛、李亚楠), 内分泌科(王欣、宝力尔、王波)

通信作者: 王欣, E-mail: wxgood2016@163.com



【摘要】目的 探究 ATP 结合盒转运蛋白 G1(ABCG1) 基因启动子甲基化与糖尿病肾脏病(DKD)发病的关系。方法 回顾性选取 2023 年 12 月—2024 年 12 月内蒙古医科大学附属医院收治的 DKD 患者 20 例为 DKD 组, 2 型糖尿病(T2DM)患者 20 例为 T2DM 组, 同期健康体检者 20 例为健康对照组。采用亚硫酸氢盐测序法检测血清 ABCG1 基因启动子甲基化水平; 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 DKD 的影响因素; 受试者工作特征(ROC)曲线评价 ABCG1 基因启动子甲基化对 T2DM 患者发生 DKD 的诊断价值。结果 LDL-C、HbA_{1c}、FPG、SCr、BUN 水平比较, DKD 组>T2DM 组>健康对照组($F/P=4.525/0.015, 65.357/<0.001, 33.140/<0.001, 4.974/0.013, 5.453/0.009$), HDL-C、eGFR 水平比较, 健康对照组>T2DM 组>DKD 组($F/P=11.364/<0.001, 9.824/<0.001$); 3 组 ABCG1 基因启动子区域的甲基化水平逐渐降低, 差异具有统计学意义($\chi^2/P=7.381/0.025$); 与健康对照组比较, DKD 组中 ABCG1 启动子甲基化显著降低($\chi^2/P=6.160/0.013$), T2DM 组中 ABCG1 启动子甲基化差异无统计学意义($\chi^2/P=1.938/0.164$); 与 T2DM 组比较, DKD 组中 ABCG1 启动子甲基化差异无统计学意义($\chi^2/P=2.297/0.130$); LDL-C 高是 T2DM 患者发生 DKD 的独立危险因素, eGFR 高、ABCG1 基因启动子甲基化是 T2DM 患者发生 DKD 的保护因素 [$OR(95\% CI)=10.738(1.139\sim 101.238), 0.818(0.694\sim 0.964), 0.001(0.000\sim 0.195)$]; LDL-C、eGFR、ABCG1 基因启动子甲基化及三项联合预测 T2DM 患者发生 DKD 的 AUC 分别为 0.712、0.835、0.650、0.951, 三者联合优于各自单独预测的 AUC ($Z/P=3.353/0.001, 1.949/0.041, 5.401/<0.001$)。结论 ABCG1 基因启动子去甲基化可能参与 DKD 的发病机制, 检测 ABCG1 基因启动子甲基化水平有助于 DKD 的诊断。

【关键词】 2 型糖尿病; 糖尿病肾脏病; ATP 结合盒转运蛋白 G1; DNA 甲基化; 相关性**【中图分类号】** R587.1; R587.2**【文献标识码】** A

Study on the correlation between promoter methylation of ABCG1 gene and the onset of diabetic kidney disease Han Mengying^{*}, Wang Xin, Zhang Jingyuan, Li Yanan, Bao Lier, Wang Bo.^{*} Department of General Practice, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010010, China

Funding program: Inner Mongolia Natural Science Foundation Project (2019MS08165)

Corresponding author: Wang Xin, E-mail: wxgood2016@163.com

【Abstract】 Objective To explore the relationship between promoter methylation of ATP-binding cassette transporter G1 (ABCG1) gene and the onset of diabetic kidney disease (DKD). **Methods** A retrospective analysis was conducted on the test results of 60 blood samples collected from the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University between December 2023 and December 2024. The samples were divided into three groups: 20 patients with DKD (DKD group), 20 patients with type 2 diabetes mellitus (DM group), and 20 healthy individuals (healthy control group). Clinical data and biochemical indicators of each group were collected. The methylation level of the ABCG1 gene promoter in serum was detected using the bisulfite sequencing method. Differences in the aforementioned indicators among the three groups were compared. Logistic regression analysis and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis were applied to explore the correlation between the methylation level of the ABCG1 gene promoter and the occurrence of DKD in patients with type 2 diabetes mellitus. **Results** Compared with the healthy control group, the levels of HbA_{1c} and FPG were increased, and HDL was decreased in both the DM group and the DKD group ($F/P=65.357/<0.001, 33.140/<0.001, 11.634/<0.001$). In the DKD group, LDL, SCr, and BUN were increased, and eGFR was decreased ($t/P=3.125/0.003, 3.186/0.003, 3.317/0.002, -4.348/<0.001$). Compared

with the DM group, SCr and BUN were increased, and eGFR was decreased in the DKD group ($t/P=3.047/0.004, 2.534/0.016, 3.353/0.002$). There were no statistically significant differences in TC, TG, LDL, HDL, HbA_{1c}, and FPG between the DM group and the DKD group (all $P>0.05$). The methylation levels of the ABCG1 gene promoter region in the three groups decreased progressively, and the difference was statistically significant ($\chi^2=7.381, P<0.05$). Compared with the healthy control group, ABCG1 promoter methylation in the DKD group was significantly decreased ($\chi^2=6.160, P<0.05$), while there was no statistically significant difference in ABCG1 methylation in the DM group ($\chi^2=1.938, P>0.05$). In addition, when comparing the DM group with the DKD group, there was no statistically significant difference in ABCG1 promoter methylation ($\chi^2=2.297, P>0.05$). Elevated LDL and decreased eGFR were independent risk factors for the development of DKD in patients with type 2 diabetes, while increased methylation level of the ABCG1 gene promoter was a protective factor [OR (95%CI)=10.738 (1.139–101.238), 0.818 (0.694–0.964), 0.001 (0.000–0.195)]. The AUCs for predicting the occurrence of DKD in patients with type 2 diabetes using LDL, eGFR, ABCG1 gene promoter methylation, and their combination were 0.712, 0.835, 0.650, and 0.951, respectively. The combination of the three was superior to each individual predictor (differences were compared using the DeLong method) ($Z/P=3.353/0.001, 1.949/0.041, 5.401/<0.001$). **Conclusion** Demethylation of the ABCG1 gene promoter may be involved in the pathogenesis of DKD, and detection of the methylation level of the ABCG1 gene promoter may be helpful for the diagnosis of DKD.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Diabetic kidney disease; ATP-binding cassette transporter G1; DNA methylation; Correlation

据研究,约 40% 的 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者易发生糖尿病肾脏病 (diabetic kidney disease, DKD), 预计到 2050 年全球 DKD 负担将持续增加^[1-2]。目前,传统尿白蛋白诊断 DKD 存在一定局限,因此亟需寻找可替代且具有临床意义的早期生物标志物,以减轻 DKD 及其终末期肾病的疾病负担^[3-4]。DNA 甲基化因其独特的表观遗传调控特性,已成为预测 DKD 进展的新型生物标志物,展现出广阔的临床应用潜力^[5]。ATP 结合盒转运蛋白 G1 (ATP binding cassette subfamily G member 1, ABCG1) 是一种广泛表达于多种器官与组织的半转运蛋白,参与脂质转运、代谢以及与先天免疫系统的相互作用^[6]。ABCG1 基因启动子甲基化可能参与 T2DM 及 DKD 的发生发展,并促进 DKD 向终末期肾病进展,然而目前国内外相关报道仍较少。本研究旨在探讨 ABCG1 基因启动子甲基化水平与 T2DM 及 DKD 之间的关联,为患者病情评估提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2023 年 12 月—2024 年 12 月内蒙古医科大学附属医院收治的 DKD 患者 20 例为 DKD 组, T2DM 患者 20 例为 T2DM 组, 同期健康体检者 20 例为健康对照组。3 组收缩压 (SBP) 比较, DKD 组>T2DM 组>健康对照组 ($P<0.01$); 3 组其他临床资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。本研究已获得医院伦理委员会批准 (KY2025213), 受试者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: DKD 组和 T2DM 组患者均符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》^[7] 中 T2DM 的诊断标准及分型, 且 DKD 组患者同时符合《糖尿病肾脏病诊治专家共识》^[8] 中 DKD 的诊断标准。(2) 排除标准: 原发性和继发性肾病; 合并急慢性肾炎、尿路感染等疾病; 肾细胞癌、肾盂癌等恶性肿瘤; 近 6 个月行肾脏手术者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 样本采集: 每位受试者均采集空腹静脉血 4 ml, 取 2 ml 以 3 000 r/min 离心后留取上清液置于 -80℃ 环境冷冻保存, 用于后续实验。

1.3.2 亚硫酸氢盐基因组测序:

1.3.2.1 甲基化引物的设计 根据 NCBI 数据库和 ensembl 数据库找到 ABCG1 基因启动子的碱基序列, 用 MethPrimer 在线分析软件 (<http://www.urogene.org/methprimer/index1.html>) 设计引物, 引物序列: 上游引物 5'-AAAATTAAGAATTTTGTATTAATAAAA-3', 下游引物 5'-TCCTAACCTCAAATAATCCACCTAC-3'。

1.3.2.2 亚硫酸盐测序 采用全血基因组 DNA 提取试剂盒提取 DNA (BL1364A, Biosharp) 经 NanoDrop 检测纯度后, 使用亚硫酸氢盐转化试剂盒 (D0068S, Beyotime) 处理 DNA 样本。将转化后的 DNA 进行甲基化特异性 PCR 扩增 (预变性 98℃ 5 min; 98℃ 10 s, 55℃ 30 s, 72℃ 30 s, 共计 30 个循环; 终延伸 72℃ 7 min)。PCR 产物经 2.1% 琼脂糖凝胶电泳分离纯化后, 连接 pMD19-T 载体并转化 DH5 α 感受态细胞。通过蓝白斑筛选阳性克隆, 每组选取 10 个阳性克隆进行 3 次重复

表 1 健康对照组、T2DM 组、DKD 组临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical characteristics among three groups

项 目	健康对照组 (n=20)	T2DM 组 (n=20)	DKD 组 (n=20)	$\chi^2/t/F$ 值	P 值	
性别 [例(%)]	男	13 (65.00)	12 (60.00)	14 (70.00)	0.440	0.803
	女	7 (35.00)	8 (40.00)	6 (30.00)		
年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	55.95±6.89	59.85±5.20	59.65±6.39	2.508	0.090	
BMI ($\bar{x}\pm s$ kg/m ²)	24.71±1.44	25.34±3.87	26.61±3.83	2.195	0.128	
T2DM 病程 ($\bar{x}\pm s$, 年)	-	15.40±5.44	12.60±5.30	0.035	0.853	
吸烟史 [例(%)]	5 (25.00)	10 (50.00)	9 (45.00)	2.917	0.233	
饮酒史 [例(%)]	4 (20.00)	3 (15.00)	6 (30.00)	1.360	0.507	
基础疾病 [例(%)]	高血压	6 (30.00)	10 (50.00)	11 (55.00)	2.828	0.243
	冠心病	0	4 (20.00)	3 (15.00)	0.173	0.677
	高脂血症	0	3 (15.00)	6 (30.00)	0.573	0.449
家族遗传史 [例(%)]	0	6 (30.00)	4 (20.00)	0.533	0.465	
SBP ($\bar{x}\pm s$ mmHg)	111.10±12.01	134.45±15.75 ^a	140.70±16.37 ^a	22.362	<0.001	
DBP ($\bar{x}\pm s$ mmHg)	77.75±9.16	79.45±5.45	83.00±10.90	1.363	0.269	
DKD 分期 [例(%)]	1 期	-	17 (85.00)	3 (15.00)	3.925	0.141
	2 期	-	2 (10.00)	11 (55.00)		
	3 期	-	1 (5.00)	6 (30.00)		

注:与健康对照组比较,^aP<0.05。

测序。C 位点甲基化水平计算公式为:甲基化读数/(甲基化读数+非甲基化读数)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用 *F* 检验;多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 DKD 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评价 ABCG1 基因启动子甲基化对 T2DM 患者发生 DKD 的诊断价值。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组实验室指标比较 3 组 LDL-C、HbA_{1c}、FPG、SCr、BUN 水平比较,DKD 组>T2DM 组>健康对照组 (*P*<0.05);3 组 HDL-C、eGFR 水平比较,健康对照组>T2DM 组>DKD 组 (*P*<0.01),见表 2。

2.2 3 组 ABCG1 基因甲基化水平比较 3 组 ABCG1 基因启动子区域的甲基化水平逐渐降低,差异具有统计学意义($\chi^2/P=7.381/0.025$);与健康对照组比较,T2DM 组中 ABCG1 启动子甲基化差异无统计学意义($\chi^2/P=1.938/0.164$),DKD 组中 ABCG1 启动子甲基化水平显著降低($\chi^2/P=6.160/0.013$);与 T2DM 组比较,DKD 组中 ABCG1 启动子甲基化差异无统计学意义($\chi^2/P=2.297/0.130$),见表 3。

表 3 ABCG1 基因 CpG 位点的 DNA 甲基化数据 [例(%)]

Tab.3 DNA methylation data at CpG sites of the ABCG1 gene

组 别	n	CpG	TpG
健康对照组	30	30(100.00)	0
T2DM 组	32	30(93.75)	2(6.25)
DKD 组	38	31(81.58) ^a	7(18.42)

注:与健康对照组比较,^aP<0.05。CpG 表示发生甲基化,TpG 表示未发生甲基化。

表 2 健康对照组、T2DM 组、DKD 组实验室指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of biochemical data among three groups

项 目	健康对照组 (n=20)	T2DM 组 (n=20)	DKD 组 (n=20)	F 值	P 值
TC (mmol/L)	4.39±0.77	4.19±1.06	4.79±1.16	1.835	0.169
TG (mmol/L)	1.43±0.59	1.48±0.84	2.06±1.40	1.697	0.198
LDL-C (mmol/L)	1.95±0.58	2.16±0.81	2.63±0.79 ^a	4.525	0.015
HDL-C (mmol/L)	1.76±0.40	1.36±0.36 ^a	1.21±0.38 ^a	11.364	<0.001
HbA _{1c} (%)	5.31±0.58	8.43±1.43 ^a	8.67±1.74 ^a	65.357	<0.001
FPG (mmol/L)	5.12±0.45	7.30±2.05 ^a	8.34±2.00 ^a	33.140	<0.001
SCr (μmol/L)	58.65±7.67	59.75±14.30	102.40±60.93 ^{ab}	4.974	0.013
BUN (mmol/L)	5.50±1.26	6.01±1.49	7.88±2.95 ^{ab}	5.453	0.009
eGFR (ml·min ⁻¹ ·1.73m ⁻²)	105.71±7.85	100.18±12.85	76.10±29.43 ^{ab}	9.824	<0.001

注:与健康对照组比较,^aP<0.05;与 T2DM 组比较,^bP<0.05。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 DKD 的影响因素 以 T2DM 患者发生 DKD 为因变量(赋值: 是为“1”; 否为“0”) ,以上述结果中 $P < 0.05$ 项目(连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,LDL-C 高是 T2DM 患者发生 DKD 的独立危险因素($P < 0.05$) ,eGFR 高、ABCG1 基因启动子甲基化是 T2DM 患者发生 DKD 的保护因素($P < 0.05$) ,见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 DKD 的影响因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
SBP 高	-0.016	0.051	0.096	0.757	0.984	0.891~1.088
FPG 高	0.696	0.357	3.788	0.052	2.005	0.995~4.040
HbA _{1c} 高	0.417	0.413	1.017	0.313	1.517	0.675~3.409
LDL-C 高	2.374	1.145	4.300	0.038	10.738	1.139~101.238
HDL-C 低	1.077	1.814	0.353	0.553	2.936	0.084~102.700
SCr 高	0.090	0.081	1.224	0.268	1.094	0.933~1.284
BUN 高	0.875	0.613	2.041	0.153	2.400	0.722~7.976
eGFR 高	-0.201	0.084	5.769	0.016	0.818	0.694~0.964
ABCG1 基因甲基化	-6.781	2.625	6.673	0.010	0.001	0.000~0.195

2.4 ABCG1 基因启动子甲基化及相关实验室指标诊断 T2DM 患者发生 DKD 的价值 根据多因素 Logistic 回归分析结果,绘制 ABCG1 基因启动子甲基化及相关实验室指标诊断 T2DM 患者发生 DKD 的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示: LDL-C、eGFR、ABCG1 基因启动子甲基化及三项联合预测 T2DM 患者发生 DKD 的 AUC 分别为 0.712、0.835、0.650、0.951,三者联合优于各自单独预测的 AUC($Z/P = 3.353/0.001, 1.949/0.041, 5.401/<0.001$) ,见表 5、图 1。

3 讨论

DKD 是一种与糖尿病相关的常见慢性微血管并发症,通常被称为“无声杀手”,是导致终末期肾病的

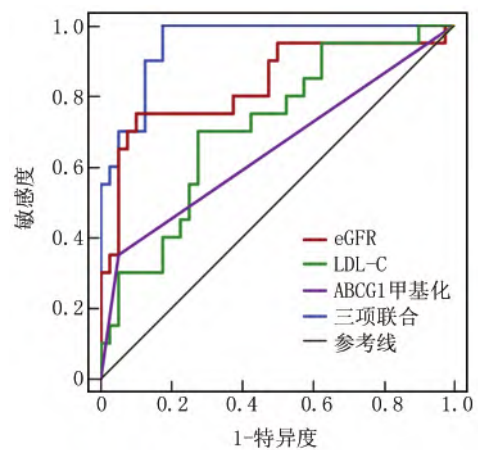


图 1 ABCG1 基因启动子甲基化及有差异生化指标诊断 T2DM 患者发生 DKD 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of ABCG1 gene promoter methylation and differential biochemical indicators for diagnosing diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus

主要原因,严重影响生活质量,其发生和发展涉及多种因素,包括代谢紊乱、氧化应激、炎症反应和纤维化等,尽管最新研究表明钠-葡萄糖转运蛋白 2(SGLT2) 抑制剂及盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)能有效缓解 DKD 的进展,但仍然存在进展为肾衰竭和并发症的残余风险^[9-10]。

本研究进一步证实,高血压(SBP 高)、血糖控制不佳(FPG、HbA_{1c}高)和脂代谢紊乱(LDL-C 高、HDL-C 低)是 T2DM 进展为 DKD 的独立危险因素,这一发现与既往研究一致^[11-13]。高血糖通过激活多元醇通路和促进晚期糖基化终末产物(AGEs)形成引发肾损伤,而脂质异常则通过加剧氧化应激和炎症反应导致肾脏损伤^[14]。值得注意的是,本研究观察到 ABCG1 基因启动子区低甲基化与糖脂代谢异常同时存在,提示表观遗传调控可能在这一过程中发挥重要作用。DKD 组中 SCr、BUN 升高和 eGFR 降低反映了肾脏损伤的不同病理生理机制。SCr 升高主要源于肾小球滤过屏障破坏和肾小管重吸收功能障碍;BUN 异常则与肾小

表 5 ABCG1 基因启动子甲基化及 LDL-C、eGFR 指标诊断 T2DM 患者发生 DKD 的价值

Tab.5 The value of ABCG1 gene promoter methylation and differential biochemical indicators in diagnosing the occurrence of diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus

指标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
LDL-C	2.40 mmol/L	0.712	0.576~0.849	0.700	0.725	0.425
eGFR	96.22 ml · min ⁻¹ · 1.73m ⁻²	0.835	0.713~0.957	0.750	0.900	0.650
ABCG1 基因甲基化	+	0.650	0.492~0.808	0.184	0.968	0.152
三项联合		0.951	0.904~0.999	1.000	0.825	0.825

球滤过率下降、肾小管尿素转运体失调及糖尿病相关的蛋白代谢紊乱(胰岛素抵抗等)密切相关; eGFR 是评估肾功能的最佳指标,但其反映的是肾脏的晚期功能改变,而不是肾脏的早期结构改变^[15-16]。这些指标的变化与 DKD 的关键病理机制相互印证,不仅为临床评估肾功能提供了多维度依据,也为新型治疗策略提供了理论支持。

DNA 甲基化是研究最频繁的表现遗传修饰,在启动子区的 DNA 甲基化通常对基因表达起抑制作用,引起基因沉默^[17-18]。正常生理状态下, DNA 甲基化和去甲基化是动态平衡的,但高血糖会诱发此稳态失衡,引起一系列糖尿病并发症^[19]。近年研究发现, DNA 去甲基化过程对 DKD 的发生发展具有一定的预测和潜在诊断价值^[20]。

本研究首次系统揭示了 ABCG1 基因启动子去甲基化与 DKD 发生发展的密切关联。在 DKD 患者中, ABCG1 呈现显著的低甲基化状态,且去甲基化程度与疾病严重程度密切相关($\chi^2/P=7.381/0.025$)。其潜在机制可能涉及多方面的病理生理过程:长期高血糖环境通过干扰 DNA 甲基转移酶活性,破坏表现遗传稳态,特异性诱导 ABCG1 启动子区发生去甲基化修饰; ABCG1 作为胆固醇逆向转运的关键调控因子,其异常高表达可能导致巨噬细胞脂质外流紊乱,促进脂质在肾脏组织沉积; ABCG1 去甲基化可能通过上调线粒体衔接蛋白(p66Shc)等促氧化酶的表达,增加线粒体活性氧(ROS)生成,进而激活 NF- κ B 等炎症信号通路,形成“氧化应激-炎症反应”恶性循环,最终导致肾脏结构和功能的进行性损害^[21-22]。这一发现不仅与陈灵芝等^[23]报道的 FOXO1 基因去甲基化、Li 等^[24]报道的 MTHFR 等基因去甲基化在 DKD 中的作用相呼应,更为理解糖脂代谢紊乱与肾脏损伤之间的表现遗传调控机制提供了新的理论依据。本研究还发现, ABCG1 去甲基化联合传统指标(LDL-C、eGFR)可显著提高 DKD 早期诊断的准确性(联合检测 AUC 值达 0.951),提示 ABCG1 去甲基化具有作为临床辅助诊断标志物的潜在价值。

然而,本研究仍存在局限性:(1)样本量相对有限,统计效能不足,这可能是造成本研究中 T2DM 组 ABCG1 启动子甲基化水平与健康对照组差异无统计学意义($P>0.05$)的重要原因;(2)本研究 T2DM 组中 ABCG1 呈低甲基化状态,而 Qie 等^[25]报道 CpG13 和 CpG14 ABCG1 位点的 DNA 甲基化水平以及 CpG15 位点甲基化增加与 T2DM 的风险呈正相关,本研究仅检测了特定 CpG 位点的甲基化状态,未能全面覆盖

ABCG1 基因所有潜在的功能性甲基化位点,这可能是研究结果与既往报道存在差异的原因之一;(3)研究人群的种族和地域来源较为单一,难以充分解释不同研究间观察到的种族差异,例如呼聪慧等^[26]在新疆维吾尔族人群中未发现 ABCG1 甲基化水平与 T2DM 发病风险的正向关联。未来研究需要扩大样本量,采用全基因组甲基化测序等更全面的检测方法,并在多民族人群中进行纵向追踪,以更准确地评估 ABCG1 甲基化在 T2DM 及其 DKD 中的调控作用。在之后的研究中需进一步结合体外和动物实验,深入探讨 ABCG1 甲基化影响糖脂代谢的具体分子机制。

4 结 论

本研究首次揭示了 ABCG1 基因启动子去甲基化与 DKD 密切相关,其低甲基化或通过多病理过程致肾损害,血清 LDL-C 高是 T2DM 患者发生 DKD 的独立危险因素,eGFR 高、ABCG1 基因启动子甲基化是 T2DM 患者发生 DKD 的保护因素,三者联合检测对 DKD 的早期诊断具有较高的预测价值。然而,本研究存在样本量有限、检测位点不全面、人群单一等局限。未来需扩大样本量、优化检测方法并结合实验研究,深入探究 ABCG1 甲基化的调控作用与分子机制。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

韩梦瑛:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;王欣:提出研究思路,论文审核;张婧媛:实施研究过程,论文修改;李亚楠:进行统计学分析;宝力尔:分析试验数据;王波:资料搜集整理

参考文献

- [1] Ma X, Liu R, Xi X, et al. Global burden of chronic kidney disease due to diabetes mellitus, 1990-2021, and projections to 2050 [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025, 16: 1513008. DOI: 10.3389/fendo.2025.1513008.
- [2] Li H, Lu W, Wang A, et al. Changing epidemiology of chronic kidney disease as a result of type 2 diabetes mellitus from 1990 to 2017: Estimates from Global Burden of Disease 2017 [J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(3): 346-356. DOI: 10.1111/jdi.13355.
- [3] Guedes M, Pecoits-Ilho R. Can we cure diabetic kidney disease? Present and future perspectives from a nephrologist's point of view [J]. *J Intern Med*, 2022, 291(2): 165-180. DOI: 10.1111/joim.13424.
- [4] Swaminathan SM, Rao IR, Shenoy SV, et al. Novel biomarkers for prognosticating diabetic kidney disease progression [J]. *Int Urol Nephrol*, 2023, 55(4): 913-928. DOI: 10.1007/s11255-022-03354-7.
- [5] Akhouri V, Majumder S, Gaikwad AB. Targeting DNA methylation in diabetic kidney disease: A new perspective [J]. *Life Sci*, 2023, 335: 122256. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.122256.
- [6] Kotlyarov S, Kotlyarova A. Biological functions and clinical signifi-

- cance of the ABCG1 transporter[J]. *Biology (Basel)* ,2024 ,14(1) : 8. DOI: 10.3390/biology14010008.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)(上)[J]. *中国实用内科杂志* ,2021 ,41(8) : 668-695. DOI: 10.19538/j.nk2021080106.
- [8] 北京大学医学系糖尿病肾脏病专家共识协作组. 糖尿病肾脏病诊治专家共识[J]. *中华医学杂志* ,2020 ,100(4) : 247-260. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.04.003.
- [9] Mukherjee A ,Debbarman T ,Banerjee BD ,et al. The impact of epigenetics on the pathophysiology of type 2 diabetes and associated nephropathic complications [J]. *Indian J Endocrinol Metab* ,2024 ,28(6) : 569-578. DOI: 10.4103/ijem.ijem_43_24.
- [10] Tuttle KR ,Agarwal R ,Alpers CE ,et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease [J]. *Kidney Int* ,2022 ,102(2) : 248-260. DOI: 10.1016/j.kint.2022.05.012.
- [11] 李昌艳 ,刘娟 ,顾芳 ,等. 2 型糖尿病患者进展为早期糖尿病肾脏病的影响因素分析[J]. *中国全科医学* ,2020 ,23(26) : 3291-3296. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.301.
- [12] 郑瑞 ,李婕. 分析空腹血糖、血脂和糖耐受联合应用在糖尿病生化检验中的价值[C]//南京康复医学会. 第六届全国康复与临床药学学术交流会议论文集(一). 芜湖: 皖南医学院弋矶山医院. 2023: 474-479.
- [13] 伍腊妍 ,赖汉瑜 ,姚艺雄 ,等. 空腹血糖、血脂和糖耐量联合应用在糖尿病生化检验中的价值探讨[J]. *糖尿病新世界* ,2022 ,25(13) : 55-57 ,61. DOI: 10.16658/j.cnki.1672-4062.2022.13.055.
- [14] Thongnak L ,Pongchaidecha A ,Lungkaphin A. Renal lipid metabolism and lipotoxicity in diabetes [J]. *Am J Med Sci* ,2020 ,359(2) : 84-99. DOI: 10.1016/j.amjms.2019.11.004.
- [15] Zhang C ,Xue S ,Ren P ,et al. Advances in the epigenetic mechanisms of diabetic nephropathy pathogenesis [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes* ,2025 ,18: 2629-2639. DOI: 10.2147/DMSO.S507171.
- [16] 程旦 ,汤芳丽 ,汪文俊 ,等. 2 型糖尿病患者正常水平血清肌酐与糖尿病肾病的前瞻性队列研究[J]. *中华内分泌代谢杂志* ,2024 ,40(5) : 380-385. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20231222-00223.
- [17] Sasaki K ,Masaki T. Epigenetic histone modifications in kidney disease and epigenetic memory [J]. *Clin Exp Nephrol* ,2025 ,29(9) : 1129-1138. DOI: 10.1007/s10157-025-02668-x.
- [18] 邓国雄 ,曹永彤 ,马亮. DNA 甲基化在糖尿病肾脏病中的作用及应用研究进展[J]. *中华糖尿病杂志* ,2023 ,15(11) : 1172-1176. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20230914-00131.
- [19] Deriso G ,Fiorillo DFG ,Fierro A ,et al. Modeling DNA methylation profiles through a dynamic equilibrium between methylation and demethylation [J]. *Biomolecules* ,2020 ,10(9) : 1271. DOI: 10.3390/biom10091271.
- [20] Yang Y ,Zeng C ,Lu X ,et al. 5-hydroxymethylcytosines in circulating cell-free DNA reveal vascular complications of type 2 diabetes [J]. *Clinical Chemistry* ,2019 ,65(11) : 1414-1425. DOI: 10.1373/clinchem.2019.305508.
- [21] Chen X ,Xie N ,Feng L ,et al. Oxidative stress in diabetes mellitus and its complications: From pathophysiology to therapeutic strategies [J]. *Chin Med J (Engl)* ,2025 ,138(1) : 15-27. DOI: 10.1097/CM9.0000000000003230.
- [22] Al-dabet MM ,Shahzad K ,Elwakiel A ,et al. Reversal of the renal hyperglycemic memory in diabetic kidney disease by targeting sustained tubular p21 expression [J]. *Nat Commun* ,2022 ,13(1) : 5062. DOI: 10.1038/s41467-022-32477-9.
- [23] 陈灵芝 ,钟开义 ,陈立国. MTHFR 基因启动子甲基化与糖尿病肾病发病的关系研究[J]. *天津医药* ,2022 ,50(6) : 633-638. DOI: 10.11958/20212464.
- [24] Li X ,Liao J ,Guo Z. Detection value of FOXO1 gene methylation , blood glucose and lipids in patients with type 2 diabetic kidney disease [J]. *Medicine (Baltimore)* ,2022 ,101(49) : e31663. DOI: 10.1097/MD.00000000000031663.
- [25] Qie R ,Chen Q ,Wang T ,et al. Association of ABCG1 gene methylation and its dynamic change status with incident type 2 diabetes mellitus: the Rural Chinese Cohort Study [J]. *J Hum Genet* ,2020 ,66(4) : 347-357. DOI: 10.1038/s10038-020-00848-z.
- [26] 呼聪慧. ABCG1 和 TCF7L2 基因多态性和甲基化与 2 型糖尿病的相关性研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学. 2023.

(收稿日期: 2025-06-23)

作者 · 编者 · 读者

关于对冒用我刊名义进行非法征稿活动的郑重声明

近期发现网上有冒用我刊名义进行非法征稿活动的情况,我刊为此郑重声明如下:(1) 疑难病杂志社地址设在石家庄,我社从未委托任何代理机构和个人开展组稿、征稿活动,任何打着我刊名义进行收稿活动的个人或机构均属非法。(2) 根据国家新闻出版署的有关规定,一种期刊只能在其出版地设立一个编辑部,其他任何冒用本刊名义在网上进行征稿及组稿的活动,均属非法行为。(3) 作者来稿,请直接通过本刊投稿网址进行投稿,禁止发给个人,收稿后本刊将尽快给予处理,谨防上当受骗。

联系电话: 0311-85901735, 邮箱: ynbzz@163.com

投稿网址: <https://ynbz.cbpt.cnki.net>