

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.20.017

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240906.1607.008\(2024-09-06\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240906.1607.008(2024-09-06))

CCR5 rs1799987、MnSOD rs4880 基因多态性与糖尿病肾病风险相关性的 meta 分析*

刘诗斯^{1,2}, 张斌¹, 孙强^{1△}

(1. 济宁医学院附属医院重症医学科, 山东济宁 272029; 2. 济宁医学院临床医学院, 山东济宁 272029)

[摘要] **目的** 通过 meta 分析研究趋化因子受体 5 (CCR5) rs1799987、锰超氧化物歧化酶 (MnSOD) rs4880 基因多态性与糖尿病肾病 (DN) 的相关性。**方法** 检索的数据库包括 PubMed、Embase, 检索时间从建库至 2023 年 8 月 12 日, 检索已在国外发表的 CCR5 rs1799987、MnSOD rs4880 多态性与 DN 的研究。使用纽卡斯尔-渥太华量表 (NOS) 进行质量评价。采用 Stata 16.0 软件进行统计分析, 采用 OR 及 95% CI 作为效应量评价 CCR5 rs1799987、MnSOD rs4880 基因多态性与 DN 发生的关系。采用漏斗图和 Egger 检验评估发表偏倚。**结果** 共纳入 14 篇文献进行 meta 分析, 糖尿病肾病病例组 (case) 4 470 例, 非糖尿病肾病对照组 (control) 4 211 例。CCR5 rs1799987、MnSOD rs4880 基因多态性与 DN 存在相关性 ($P < 0.05$), 亚洲人种、2 型糖尿病 CCR5 rs1799987、MnSOD rs4880 基因多态性与 DN 存在相关性 ($P < 0.05$)。CCR5 rs1799987 基因中突变基因型 A、AA 和 MnSOD rs4880 基因中突变基因型 VV 可能是 DN 发生的危险因素。**结论** CCR5 rs1799987、MnSOD rs4880 基因多态性与 DN 存在相关性, 尤其是亚洲人种、2 型糖尿病患者。

[关键词] 趋化因子受体 5 rs1799987; 锰超氧化物歧化酶 rs4880; 糖尿病肾病; meta 分析

[中图分类号] R394 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)20-3138-07

Meta-analysis on correlation between CCR5 rs1799987 and MnSOD rs4880 gene polymorphisms with risk of diabetic nephropathy*

LIU Shisi^{1,2}, ZHANG Bin¹, SUN Qiang^{1△}

(1. Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Jining Medical College, Jining, Shandong 272029, China; 2. School of Clinical Medicine, Jining Medical College, Jining, Shandong 272029, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between C-C chemokine receptor type 5 (CCR5) rs1799987 and manganese superoxide dismutase (MnSOD) rs4880 gene polymorphisms with diabetic nephropathy (DN). **Methods** The retrieved databases included PubMed and Embase. The retrieval time was from the database establishment to 12 August 2023. The studies on the CCR5 rs1799987 and MnSOD rs4880 polymorphisms and DN published abroad were retrieved. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was employed for conducting the quality assessment. The statistical analysis was performed by using Stata 16.0 software, and the relationship between the CCR5 rs1799987 and MnSOD rs4880 gene polymorphisms with DN occurrence was evaluated by using OR and 95% CI as the effect sizes. The funnel plots and Egger's test were utilized to assess the publication bias. **Results** A total of 14 articles were included for conducting the meta-analysis, including 4 470 cases in the DN case group and 4 211 cases in the non-DN control group. The CCR5 rs1799987 and MnSOD rs4880 gene polymorphisms had the correlation with DN ($P < 0.05$). The Asians, CCR5 rs1799987 and MnSOD rs4880 gene polymorphisms of type 2 diabetes mellitus had the correlation with DN ($P < 0.05$). The mutant genotypes A and AA in the CCR5 rs1799987 gene, as well as the VV genotype in the MnSOD rs4880 gene could be the risk factors for DN occurrence. **Conclusion** CCR5 rs1799987 and MnSOD rs4880 gene polymorphisms have the correlation with DN, especially Asian and patients with type 2 diabetes mellitus.

[Key words] CCR5 rs1799987; MnSOD rs4880; diabetic nephropathy; meta-analysis

糖尿病肾病 (diabetic nephropathies, DN) 属于一种慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD), 也是糖

* 基金项目: 济宁市科技局项目 (2023YXNS183)。△ 通信作者, E-mail: sunqiangicu@163.com。

尿病的常见并发症^[1],其发病率一直居高不下,严重危害人们的身体健康。据统计,1990—2019 年间中国 CKD 的患病率从 6.7% 增加到 10.6%,死亡率从 8.3/10 万增加到 13.8/10 万,2 型糖尿病导致的 CKD 患病率从 1.4% 增长至 2.2%,呈逐年递增趋势^[2]。炎症、遗传易感性及基因多态性在 DN 的发生与发展中发挥了重要作用^[3]。NOMIYAMA 等^[4]研究发现,日本人群中趋化因子受体 5(C-C chemokine receptor type 5, CCR5)rs1799987 基因多态性与 DN 有关,而 POKRZYWNICKA 等^[5]研究表明波兰人群中 CCR5 rs1799987 基因多态性与 DN 无关。锰超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, MnSOD)是目前研究最多的单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphism, SNP),可将氨基酸序列中第 9 位丙氨酸转变为丝氨酸,抑制 MnSOD 在线粒体膜上的转运,可降低其活性^[6]。多项研究表明,SNP rs4880 位点的遗传变异与糖尿病及其某些疾病并发症有关,如心血管疾病、肾病、神经病和视网膜病等^[7-9]。LEE 等^[10]研究发现 MnSOD 基因的 V16A 多态性与糖尿病的发病机制无关,但 NOMIYAMA 等^[4]得出了相反结论,并提出 MnSOD 基因多态性与 2 型糖尿病的 DN 存在风险相关性。基于此,本研究旨在通过 meta 分析探讨 CCR5 rs1799987 和 MnSOD rs4880 基因多态性与 DN 的发病风险的相关性。

1 资料与方法

1.1 检索策略

检索的数据库包括 PubMed、Embase,检索时间从建库至 2023 年 8 月 12 日。检索词包括“Diabetic Nephropathies”“polymorphic”“polymorphism”“variant”“variation”“mutant”“mutation”“SNP”“genotypic”“genotype”“allelic”“allele”“CCR5 rs1799987”“MnSOD rs4880”,搜索所有检索词包含的可能研究。

1.2 文献纳入与排除标准

1.2.1 文献纳入标准

(1)已在海外发表的 CCR5 rs1799987、MnSOD rs4880 多态性与 DN 的研究;(2)研究类型:病例-对照研究;(3)病例组为 DN 患者,且有明确的诊断标准,根据美国糖尿病协会、改善全球肾脏病预后组织的相关指南,对照组为无 DN 人群;(4)具备完整的基因型和等位基因频数数据,已有或可计算 OR 和 95%CI;(5)结局指标为评估 CCR5 rs1799987、MnSOD rs4880 多态性与 DN 发病风险是否相关。

1.2.2 文献排除标准

(1)非病例-对照研究,无法获取完整数据的文献及重复发表文献;(2)meta 分析、综述、病例报道和会议论文等;(3)动物实验文献。

1.3 质量评价与数据提取

由两名研究者分别独立完成文献筛选、资料提取

和文献质量评价,并交由第 3 人核对,出现意见分歧时共同讨论解决或由第 3 人仲裁。通过阅读文献标题和摘要排除明显不符的文献,再对初筛后的文献通过阅读全文进一步排查。文献提取内容包括:年份、样本量、病例组与对照组的基因型分布、糖尿病类型、研究人群的种族等。针对所有纳入的病例-对照研究,选用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)^[11]进行质量评价,NOS 由研究对象选择(4 分)、组间可比性(2 分)和暴露(3 分)共 3 个部分组成,得分 0~3 分为低等质量,4~6 分为中等质量,7~9 分为高等质量。

1.4 统计学处理

采用 Stata16.0 软件进行统计分析,采用 OR 和 95%CI 作为效应量评价 CCR5 rs1799987、MnSOD rs4880 基因多态性与 DN 发生的关系。本研究主要对 CCR5 rs1799987、MnSOD rs4880 中以下不同基因模型进行分析,并分别计算出相应的 OR 和 95%CI。CCR5 rs1799987 包括等位基因模型(A 和 G)、显性模型(AA+GA 和 GG)、隐性模型(AA 和 GA+GG)、共显性模型(GA 和 GG)、共显性模型(AA 和 GG)、超显性模型(AA+GG 和 GA);MnSOD rs4880 包括等位基因模型(V 和 A)、显性模型(VV+VA 和 AA)、隐性模型(VV 和 VA+AA)、共显性模型(VA 和 AA)、共显性模型(VV 和 AA)、超显性模型(VV+AA 和 VA)。异质性检验分析采用 χ^2 检验,其中以异质性指数(I^2)作为定量指标, $I^2 \leq 50\%$ 或异质性检验 $P > 0.05$ 采用固定效应模型, $I^2 > 50\%$ 或 $P \leq 0.05$ 采用随机效应模型,并对可能导致异质性的因素进行亚组分析,找出异质性来源。采用灵敏度分析逐项剔除单个研究,评估结果的稳健性。采用漏斗图和 Egger 检验评估发表偏倚,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果与质量评价

通过上述数据库,共检索到 73 篇文献,阅读文题和摘要,剔除重复文献 25 篇,继续剔除动物实验、综述、无法获取数据的会议论文及系统评价类文献,仔细通读文献后,再次排除数据不全、存在重复发表可能的文献,最终纳入 meta 分析的文献共计 14 篇^[4-5,12-23],其中 CCR5 rs1799987 基因多态性相关文献 11 篇^[4-5,12-19,23]、MnSOD rs4880 基因多态性相关文献 3 篇^[20-22],其中纳入的病例组 4 470 例,对照组 4 211 例,见表 1。

2.2 CCR5 rs1799987 基因多态性与 DN meta 分析

2.2.1 CCR5 rs1799987 基因多态性与 DN 整体分析
11 篇文献^[4-5,12-19,23]主要针对等位基因模型、显性模型、隐性模型、共显性模型、超显性模型等多种基因模型进行比较。结果显示,所有纳入研究人群整体

CCR5 rs1799987 等位基因模型(A 和 G)、显性模型(AA+GA 和 GG)、隐性模型(AA 和 GA+GG)、共显性模型(GA 和 GG, AA 和 GG)与 DN 存在相关性($P < 0.05$);超显性模型(AA+GG 和 GA)与 DN 无明显相关性($P > 0.05$),见表 2。

2.2.2 CCR5 rs1799987 基因多态性与 DN 亚组分析
对种族(亚洲人种^[4,12-14,18-19,23]、高加索人种^[5,15-17])、糖尿病分型(1 型糖尿病^[16-17]、2 型糖尿病^[4-5,12-15,18-19,23])进行亚组分析,结果显示,亚洲人种 CCR5 rs179987 等位基因模型(A 和 G)、显性模型(AA+GA 和 GG)、隐性模型(AA 和 GA+GG)、共

显性模型(GA 和 GG, AA 和 GG)、超显性模型(AA+GG 和 GA)均与 DN 存在相关性($P < 0.05$),而高加索人种上述 6 种基因模型与 DN 无相关性($P > 0.05$);2 型糖尿病等位基因模型(A 和 G)、显性模型(AA+GA 和 GG)、隐性模型(AA 和 GA+GG)、共显性模型(GA 和 GG, AA 和 GG)与 DN 存在相关性($P < 0.05$),突变基因型 A、AA 可能是 DN 发生的危险因素;2 型糖尿病超显性模型(AA+GG 和 GA)、1 型糖尿病上述 6 种基因模型与 DN 无相关性($P > 0.05$),见表 2。

表 1 纳入文基本特征

SNP	类型	作者	年份(年)	国家	种族	病例组(n)	对照组(n)	χ^2	P	评分(分)
CCR5 rs1799987	2 类文献	NAKAJIMA 等 ^[4]	2003	日本	亚洲人种	261	355	0.209	0.648	6
	2 类文献	POKRZYWNICKA 等 ^[5]	2022	波兰	高加索人种	190	277	3.578	0.059	6
	2 类文献	PRASAD 等 ^[12]	2007	印度	亚洲人种	196	225	0.007	0.935	6
	2 类文献	MOKUBO 等 ^[13]	2006	日本	亚洲人种	71	120	3.333	0.068	7
	2 类文献	AHLUWALIA 等 ^[14]	2009	印度	亚洲人种	480	510	35.346	0.925	8
			2009	印度	亚洲人种	240	255	10.815	0.001	8
	2 类文献	BURACZYNSKA 等 ^[15]	2012	波兰	高加索人种	441	196	0.293	0.588	6
	1 类文献	PETTIGREW 等 ^[16]	2010	爱尔兰	高加索人种	267	442	0.015	0.904	6
	1 类文献	MLYNARSKI 等 ^[17]	2005	波兰	高加索人种	496	298	0.336	0.562	8
	2 类文献	YADAV 等 ^[18]	2014	印度	亚洲人种	202	215	4.063	0.044	6
	2 类文献	NAKAJIMA 等 ^[19]	2002	日本	亚洲人种	132	269	1.039	0.308	6
	2 类文献	YAHYA 等 ^[23]	2019	马来西亚	亚洲人种	131	96	0.023	0.878	7
			2019	中国	亚洲人种	108	95	0.230	0.632	7
			2019	印度	亚洲人种	86	136	0.916	0.339	7
MnSOD rs4880	1 类文献	MOLLSTEN 等 ^[20]	2007	芬兰	高加索人种	801	358	0.185	0.667	6
			2007	瑞士	高加索人种	150	197	0.289	0.591	6
	2 类文献	ALBELADI 等 ^[21]	2022	沙特阿拉伯	亚洲人种	64	64	0.396	0.529	8
	2 类文献	LIU 等 ^[22]	2009	中国	亚洲人种	154	103	0.847	0.357	8

表 2 CCR5 rs1799987 基因多态性与 DN 的 meta 分析结果

项目	异质性检验结果		效应模型	meta 分析结果		
	I^2 (%)	P		OR	95%CI	P
等位基因模型(A 和 G)	77.4	< 0.001	随机	1.375	1.168~1.618	< 0.001
1 型糖尿病	35.4	0.213	固定	0.921	0.766~1.109	0.213
2 型糖尿病	57.9	0.006	随机	1.487	1.295~1.707	0.006
亚洲人种	54.3	0.020	随机	1.494	1.284~1.739	0.020
高加索人种	87.3	< 0.001	随机	1.151	0.831~1.595	< 0.001
显性模型(AA+GA 和 GG)	74.6	< 0.001	随机	1.750	1.345~2.277	< 0.001
1 型糖尿病	0	0.573	固定	0.938	0.723~1.216	0.573
2 型糖尿病	62.2	0.002	随机	1.970	1.537~2.525	0.002

续表 2 CCR5 rs1799987 基因多态性与 DN 的 meta 分析结果

项目	异质性检验结果		效应模型	meta 分析结果		
	$I^2(\%)$	P		OR	95%CI	P
亚洲人种	29.2	0.176	固定	1.866	1.535~2.269	0.176
高加索人种	89.9	<0.001	随机	1.546	0.765~3.125	<0.001
隐性模型(AA 和 GA+GG)	66.7	<0.001	随机	1.382	1.117~1.709	<0.001
1 型糖尿病	55.3	0.135	随机	0.859	0.606~1.216	0.135
2 型糖尿病	43.5	0.053	固定	1.526	1.264~1.843	0.053
亚洲人种	46.0	0.054	固定	1.557	1.240~1.955	0.054
高加索人种	78.0	0.003	随机	1.104	0.763~1.596	0.003
共显性模型(GA 和 GG)	61.5	0.001	随机	1.602	1.274~2.014	<0.001
1 型糖尿病	0	0.908	固定	0.986	0.749~1.297	0.908
2 型糖尿病	49.1	0.028	固定	1.774	1.410~2.230	0.028
亚洲人种	0	0.569	固定	1.667	1.401~1.984	0.569
高加索人种	86.6	<0.001	随机	1.507	0.789~2.877	<0.001
共显性模型(AA 和 GG)	79.1	<0.001	随机	1.972	1.389~2.801	<0.001
1 型糖尿病	32.9	0.222	固定	0.851	0.587~1.233	0.222
2 型糖尿病	64.1	0.001	随机	2.319	1.697~3.169	0.001
亚洲人种	36.3	0.118	固定	2.207	1.701~2.863	0.118
高加索人种	91.5	<0.001	随机	1.972	1.389~2.801	<0.001
超显性模型(AA+GG 和 GA)	0	0.872	固定	0.902	0.812~1.002	0.872
1 型糖尿病	0	0.387	固定	0.920	0.746~1.135	0.387
2 型糖尿病	0	0.819	固定	0.896	0.793~1.012	0.819
亚洲人种	0	0.800	固定	0.869	0.756~0.999	0.800
高加索人种	0	0.749	固定	0.947	0.807~1.112	0.749

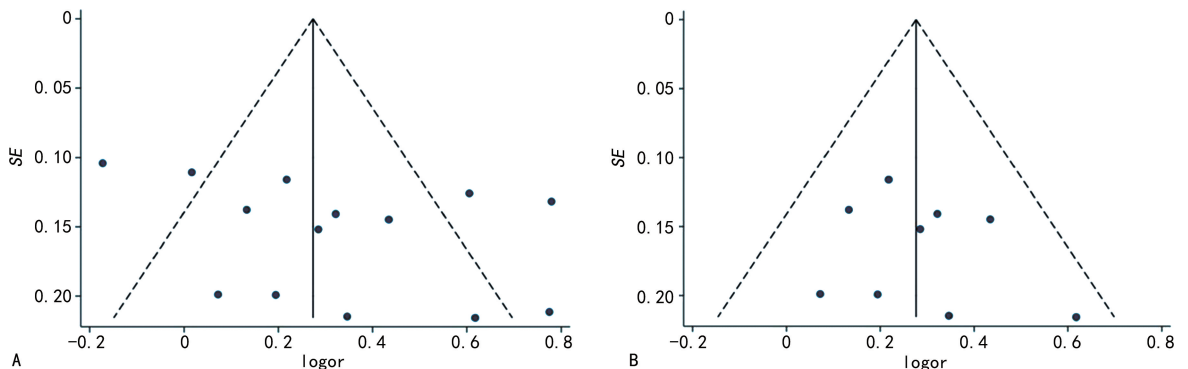
2.2.3 CCR5 rs1799987 基因多态性灵敏度分析

剔除 2 项不符合 Hardy-Weinberg 平衡的研究^[14,18]后,各模型的 OR 及异质性结果对整体影响并不明显,说明 meta 分析结果较为稳定。

2.2.4 CCR5 rs1799987 基因多态性发表偏倚评估

根据对 6 种基因模型进行 Egger 检验和漏斗图

分析(图 1A),漏斗图可见各个研究分布大致对称且 $P>0.05$,不存在发表偏倚。根据偏倚风险与灵敏度分析,剔除置信区间之外文献^[14-17]并绘制漏斗图(图 1B),发现异质性降低,表明 CCR5 rs179987 基因多态性与 DN 有关。



A:CCR5 rs179987 漏斗图;B:删除图 A 中置信区间以外文献的漏斗图。

图 1 meta 分析漏斗图

2.3 MnSOD rs4880 基因多态性与 DN 的 meta 分析

2.3.1 MnSOD rs4880 基因多态性与 DN 整体分析

3 篇文献^[20-22]主要针对等位基因模型、显性模型、隐性模型、共显性模型、超显性模型在内的多种基因

模型比较。结果显示,所有纳入研究人群整体 6 种基因模型与 DN 无相关性($P>0.05$),见表 3。

2.3.2 MnSOD rs4880 基因多态性与 DN 亚组分析

对种族(亚洲人种^[21-22]、高加索人种^[20])、糖尿病分型(1 型糖尿病^[20]、2 型糖尿病^[21-22])进行亚组分析,结果显示,亚洲人种、2 型糖尿病等位基因模型(V 和

A)、显性模型(VV+VA 和 AA)、隐性模型(VV 和 VA+AA)、共显性模型(VA 和 AA,VV 和 AA)与 DN 均有相关性($P<0.05$),突变基因型 VV 可能是 DN 发生的危险因素;亚洲人种、2 型糖尿病超显性模型(VV+AA 和 VA),高加索人种、1 型糖尿病 6 种基因模型与 DN 无相关性($P>0.05$),见表 3。

表 3 MnSOD rs4880 基因多态性与 DN 的 meta 分析结果

项目	异质性检验结果		效应模型	meta 分析结果		
	I^2 (%)	P		OR	95%CI	P
等位基因模型(V 和 A)	80.5	0.001	随机	1.490	0.999~2.221	0.001
1 型糖尿病	11.2	0.289	固定	1.053	0.891~1.244	0.289
2 型糖尿病	0	0.940	随机	2.350	1.591~3.471	0.940
亚洲人种	11.2	0.289	随机	1.053	0.891~1.244	0.289
高加索人种	0	0.940	随机	2.350	1.591~3.471	0.940
显性模型(VV+VA 和 AA)	69.6	0.020	随机	1.404	0.799~2.468	0.020
1 型糖尿病	0	0.751	固定	0.964	0.752~1.236	0.751
2 型糖尿病	0	0.759	随机	3.275	1.580~6.790	0.759
亚洲人种	0	0.751	固定	0.964	0.752~1.236	0.751
高加索人种	0	0.759	随机	3.275	1.580~6.790	0.759
隐性模型(VV 和 VA+AA)	69.6	<0.020	随机	1.648	1.044~2.601	0.020
1 型糖尿病	52.9	0.145	随机	1.242	0.828~1.864	0.145
2 型糖尿病	0	0.832	固定	2.527	1.473~4.335	0.832
亚洲人种	52.9	0.145	固定	1.242	0.828~1.864	0.145
高加索人种	0	0.832	随机	2.527	1.473~4.335	0.832
共显性模型(VA 和 AA)	54.3	0.087	随机	1.009	0.788~1.293	0.087
1 型糖尿病	0	0.837	固定	0.898	0.689~1.170	0.837
2 型糖尿病	0	0.919	固定	2.597	1.198~5.633	0.919
亚洲人种	0	0.837	固定	0.898	0.689~1.170	0.837
高加索人种	0	0.919	随机	2.597	1.198~5.633	0.919
共显性模型(VV 和 AA)	69.4	0.020	随机	1.807	0.897~3.637	0.020
1 型糖尿病	19.8	0.264	固定	1.122	0.786~1.602	0.264
2 型糖尿病	0	0.949	随机	4.890	1.889~12.663	0.949
亚洲人种	19.8	0.264	固定	1.122	0.786~1.602	0.264
高加索人种	0	0.949	随机	4.890	1.889~12.663	0.949
超显性模型(VV+AA 和 VA)	52.8	0.096	固定	1.171	0.962~1.425	0.096
1 型糖尿病	81.4	0.020	固定	1.160	0.936~1.439	0.020
2 型糖尿病	0	0.337	固定	1.227	0.757~1.988	0.337
亚洲人种	81.4	0.020	固定	1.160	0.936~1.439	0.020
高加索人种	0	0.337	固定	1.227	0.757~1.988	0.337

2.3.3 MnSOD rs4880 基因多态性灵敏度分析

各模型的 OR 及异质性结果对整体影响并不明显,说明 meta 分析结果较为稳定。

2.3.4 MnSOD rs4880 基因多态性发表偏倚评估

根据 6 种基因模型进行 Egger 检验,结果显示,不存在发表偏倚($P>0.05$),见表 4。

表 4 MnSOD rs4880 基因多态性发表倚倚
结果(Egger 检验)

基因模型	<i>t</i>	<i>P</i>
等位基因模型(V 和 A)	2.78	0.109
显性模型(VV+VA 和 AA)	1.52	0.268
隐性模型(VV 和 VA+AA)	0.13	0.908
共显性模型(VA 和 AA)	-0.07	0.951
共显性模型(VV 和 AA)	-0.07	0.952
超显性模型(VV+AA 和 VA)	0.18	0.874

3 讨 论

随着社会进步、生活水平提高,糖尿病发病呈现年轻化趋势^[24],在亚洲地区主要以合并 DN 为特点^[25]。随着研究的不断深入,研究人员发现遗传易感性在 DN 发生、发展中发挥了重要作用,也更注重研究不同种族人群遗传易感性、基因多态性与 DN 关系^[26]。相关研究表明,CCR5、肌肽二肽酶(carnosine dipeptidase,CNDP)、MnSOD、环氧化物水解酶(epoxide hydrolase,EPHX)等基因与 DN 存在一定联系^[27-28]。其中,CCR5 基因启动子区 59029(rs1799987)SNP 位点可以与受激活调节正常 T 细胞表达和分泌因子(regulated upon activation normal T cell expressed and secreted,RANTES)结合,介导炎症反应,加重肾脏损伤^[19,27,29]。研究表明,氧化应激反应是糖尿病并发其相关并发症中最为关键的一环,其主要特点是活性氧(reactive oxygen species,ROS)过量产生,引发肾脏纤维化和炎症,通过促进脂质过氧化、DNA 损伤、蛋白质修饰及线粒体功能障碍导致严重的组织损伤^[30-31]。相关研究表明,线粒体中 ROS 发挥清除作用与 MnSOD 基因编码区 rs4880 位点多态性有关^[7,32-33]。

目前,DN 的发展在遗传方面备受关注,MOKU-BO 等^[13]对 191 例日本 2 型糖尿病患者进行回顾性研究,发现 CCR5 rs1799987 基因多态性与 DN 病因有关。YAHYA 等^[7]对 652 例来自马来西亚、中国和印度的 2 型糖尿病患者进行分析,发现 MnSOD rs4880 基因多态性对 2 型糖尿病患者 DN 的发展具有明显影响。DN 的发生受种族、糖尿病类型等多因素影响,疾病的发展和严重程度可能各不相同,且目前缺乏相关研究,研究结论尚未统一。YADAV 等^[18]研究指出,在印度人种中,CCR5 AA 基因在 2 型 DN 患者中存在过度表达;POKRZYWNICKA 等^[5]的研究结果显示,波兰人中 CCR5 rs1799987 基因多态性与 DN 无相关性。上述不同结论表明 DN 受环境影响,在不同种族、不同地区的遗传背景下,遗传学表现也不同。因此,本研究通过 PubMed、Embase 文献检索,对 CCR5 rs1799987、MnSOD rs4880 基因多态性

与 DN 风险相关性进行 meta 分析。考虑到种族、糖尿病类型的差异对基因多态性存在一定影响,为进一步得到全面客观的结论,本研究从不同种族、不同类型糖尿病进行了亚组分析。结果显示,CCR5 rs1799987、MnSOD rs4880 基因多态性与 DN 存在相关性($P < 0.05$),亚洲人种、2 型糖尿病 CCR5 rs1799987、MnSOD rs4880 基因多态性与 DN 存在相关性($P < 0.05$),但后续还需通过试验进一步验证基因作用靶点以指导临床治疗。

本研究仍存在一定局限性:(1)纳入文献数量较少,仅 14 篇,尤其是 MnSOD 与 DN 相关性文章较少,且受原始文章限制无法进行较多的亚组分析来找到异质性来源;(2)文献范围局限为英文,没有涉及其他语种;(3)文献检索数据库仅限于 Pubmed、Embase 数据库,这使得最终文献数量减少。

综上所述,CCR5 rs1799987、MnSOD rs4880 基因多态性与 DN 存在相关性,尤其是亚洲人种、2 型糖尿病患者。CCR5 rs1799987 基因中突变基因型 A、AA 和 MnSOD rs4880 基因中突变基因型 VV 可能是 DN 发生的危险因素。

参考文献

- [1] ANDERSON A H, XIE D, WANG X, et al. Novel risk factors for progression of diabetic and nondiabetic CKD: findings from the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 77(1): 56-73.
- [2] LI Y, NING Y, SHEN B, et al. Temporal trends in prevalence and mortality for chronic kidney disease in China from 1990 to 2019: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Clin Kidney J*, 2023, 16(2): 312-321.
- [3] CONSERVA F, GESUALDO L, PAPALE M, et al. A systems biology overview on human diabetic nephropathy: from genetic susceptibility to post-transcriptional and post-translational modifications[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 7934504.
- [4] NOMIYAMA T, TANAKA Y, PIAO L, et al. The polymorphism of manganese superoxide dismutase is associated with diabetic nephropathy in Japanese type 2 diabetic patients[J]. *J Hum Genet*, 2003, 48(3): 138-141.
- [5] POKRZYWNICKA P, KWIENDACZ H, NABRDALIK K, et al. Association of chemotactic cytokine receptor 5 (CCR5) gene polymor-

- phism (59029 A/G, rs1799987) with diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes from Poland[J]. *Endokrynol Pol*, 2022, 73(1): 103-109.
- [6] 闫生玲, 屈丽娜, 薛恩忠. 老年慢性心力衰竭病人锰超氧化物歧化酶 Ala-9Val 基因多态性与预后的相关性研究[J]. *实用老年医学*, 2020, 34(10): 1023-1026.
- [7] YAHYA M J, ISMAIL P B, NORDIN N B, et al. CNDP1, NOS3, and MnSOD polymorphisms as risk factors for diabetic nephropathy among type 2 diabetic patients in Malaysia[J]. *J Nutr Metab*, 2019, 2019: 8736215.
- [8] 李想, 吕琴, 吴秋月, 等. 高脂高糖饮食联合 STZ 诱导 C57Bl/6J 品系小鼠构建糖尿病肾病模型的研究[J]. *重庆医学*, 2021, 51(1): 16-19.
- [9] 李俊燕, 陶枫, 吴新星, 等. 锰超氧化物歧化酶基因多态性与 2 型糖尿病的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 28(4): 832-833.
- [10] LEE S J, CHOI M G, KIM D S, et al. Manganese superoxide dismutase gene polymorphism (V16A) is associated with stages of albuminuria in Korean type 2 diabetic patients[J]. *Metabolism*, 2006, 55(1): 1-7.
- [11] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605.
- [12] PRASAD P, TIWARI A K, KUMAR K M, et al. Association of TGFbeta1, TNFalpha, CCR2 and CCR5 gene polymorphisms in type-2 diabetes and renal insufficiency among Asian Indians [J]. *BMC Med Genet*, 2007, 8: 20.
- [13] MOKUBO A, TANAKA Y, NAKAJIMA K, et al. Chemotactic cytokine receptor 5 (CCR5) gene promoter polymorphism (59029A/G) is associated with diabetic nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes: a 10-year longitudinal study[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2006, 73(1): 89-94.
- [14] AHLUWALIA T S, KHULLAR M, AHUJA M, et al. Common variants of inflammatory cytokine genes are associated with risk of nephropathy in type 2 diabetes among Asian Indians [J]. *PLoS One*, 2009, 4(4): E5168.
- [15] BURACZYNSKA M, ZUKOWSKI P, WACIN-SKI P, et al. Chemotactic cytokine receptor 5 gene polymorphism: relevance to microvascular complications in type 2 diabetes[J]. *Cytokine*, 2012, 58(2): 213-217.
- [16] PETTIGREW K A, MCKNIGHT A J, PATTERSON C C, et al. Resequencing of the CCL5 and CCR5 genes and investigation of variants for association with diabetic nephropathy[J]. *J Hum Genet*, 2010, 55(4): 248-251.
- [17] MLYNARSKI W M, PLACHA G P, WOL-KOW P P, et al. Risk of diabetic nephropathy in type 1 diabetes is associated with functional polymorphisms in RANTES receptor gene (CCR5): a sex-specific effect[J]. *Diabetes*, 2005, 54(11): 3331-3335.
- [18] YADAV A K, KUMAR V, DUTTA P, et al. Variations in CCR5, but not HFE, ELMO1, or SLC12A3, are associated with susceptibility to kidney disease in north Indian individuals with type 2 diabetes[J]. *J Diabetes*, 2014, 6(6): 547-555.
- [19] NAKAJIMA K, TANAKA Y, NOMIYAMA T, et al. Chemokine receptor genotype is associated with diabetic nephropathy in Japanese with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2002, 51(1): 238-242.
- [20] MOLLSTEN A, MARKLUND S L, WESSMAN M, et al. A functional polymorphism in the manganese superoxide dismutase gene and diabetic nephropathy[J]. *Diabetes*, 2007, 56(1): 265-269.
- [21] ALBELADI F I, MOSTAFA M M, ZAYED M A, et al. Association of polymorphisms in antioxidant enzyme-encoding genes with diabetic nephropathy in a group of saudi arabian patients with type II diabetes mellitus[J]. *Int J Gen Med*, 2022, 15: 5919-5928.
- [22] LIU L, ZHENG T, WANG N, et al. The manganese superoxide dismutase Val16Ala polymorphism is associated with decreased risk of diabetic nephropathy in Chinese patients with type 2 diabetes[J]. *Mol Cell Biochem*, 2009, 322(1): 87-91.
- [23] YAHYA M J, ISMAIL P B, NORDIN N B, et al. Association of CCL2, CCR5, ELMO1, and IL8 polymorphism with diabetic nephropathy in malaysian type 2 diabetic patients[J]. *Int J Chronic Dis*, 2019, 2019: 2053015.