骨桥蛋白基因单核苷酸多态性与2型糖尿病合并糖尿病肾病的关联研究

刘丹,尹明,吴红艳
(长江大学附属第一医院内分泌科,湖北 荆州 434000)

摘要:目的 探讨骨桥蛋白基因 rs11730582、rs11439060 和 rs28357094 多态性与糖尿病肾病的关系。**方法** 以 2015 年 7 月—2016 年 3 月于长江大学附属第一医院内分泌科住院的湖北地区汉族 2 型糖尿病病人 600 例为研究对象。应用质谱法研究骨桥蛋白基因 rs11730582、rs11439060 和 rs28357094 多态性在 2 型糖尿病肾病组(334 例,病例组)和 2 型糖尿病非肾病组(266 例,对照组)中的基因频率分布。**结果** 位点 rs28357094 在病例组和对照组中均表现为纯合子 TT,不具有多态性。位点 rs11730582 和 rs11439060 的等位基因频率和基因型频率的比较差异无统计学意义。连锁不平衡分析显示 rs11730582 和 rs11439060 之间有较强的连锁不平衡,单体型分析发现 T-G、C-delG、T-delG 3 种单体型,这些单体型的差异比较也无统计学意义。**结论** 骨桥蛋白基因 rs11730582、rs11439060 和 rs28357094 多态性与湖北地区汉族居民 2 型糖尿病合并肾病无关。

关键词:骨桥蛋白;糖尿病肾病;基因多态性
doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.05.019

Association of OPN gene polymorphisms with type 2 diabetic nephropathy

LIU Dan, YIN Ming, WU Hongyan
(*Department of Endocrinology, Jingzhou First People's Hospital Affiliated to Yangtze University, Jingzhou, Hubei* 434000, *China*)

Abstract: Objective To investigate whether the OPN gene rs11730582, rs11439060 and rs28357094 polymorphism are associated with a high risk of diabetic nephropathy (DN) in type 2 diabetic mellitus (T2DM). **Methods** The allele frequencies and the genotype distribution of the OPN rs11730582, rs11439060 and rs28357094 were studied in case group (T2DM with DN, 334 cases) and control group (T2DM without DN, 266) by MALDI-TOF Mass ARRAY system. **Results** rs28357094 was not polymorphic with the only homozygous genotype TT. The allele frequencies and genotype frequencies of rs11730582 and rs11439060 in control group and case group had no statistical significance. Linkage disequilibrium test showed strong linkage disequilibrium between rs11730582 and rs11439060. Haplotype analysis showed T-G, C-delG and T-delG haplotypes, and the 3 haplotypes in control group and case group had no statistical significance. **Conclusion** This study provides the first evaluation of genetic variants in OPN gene in a Hubei Han population with DN attributed to T2DM. The result showed the 3 SNP had no statistical correlations with DN attributed to T2DM in Hubei Han population.

Key words: Osteopontin; Diabetic nephropathy; Gene polymorphism

通信作者:吴红艳,女,主任医师,硕士生导师,研究方向:内分泌学,E-mail:wuhongyan119@qq.com

[10] PEREIRA KM, CHAVES FN, VIANA TS, et al. Oxygen metabolism in oral cancer: HIF and GLUTs (Review)[J]. Oncol Lett, 2013,6(2):311-316.
[11] 刘卫青,代荣钦,郭志松,等.缺氧诱导因子-1α、缺氧诱导因子-2α 在非小细胞肺癌肿瘤组织中的表达及临床意义[J].中华实验外科杂志,2015,32(11):2854-2856.
[12] CUI S, GAO Y, ZHANG K, et al. The emerging role of inhibitor of growth 4 as a tumor suppressor in multiple human cancers[J]. Cell Physiol Biochem, 2015,36(2):409-422.
[13] PIOTROWSKI WJ, KISZALKIEWICZ J, PASTUSZAK-LEWANDOSKA D, et al. Expression of HIF-1A/VEGF/ING-4 Axis in Pulmonary Sarcoidosis[J]. Adv Exp Med Biol, 2015,866:61-69.
[14] MATHEMA VB, KOH YS. Inhibitor of growth-4 mediates chromatin modification and has a suppressive effect on tumorigenesis and innate immunity[J]. Tumour Biol, 2012,33(1):1-7.
[15] 王之学,肖继州,赵振霞,等.纳米微囊介导的碱性成纤维细胞生长因子联合低氧诱导因子-1 提高随意型皮瓣缺氧耐受的实验研究[J].安徽医药,2016,20(9):1645-1648.
[16] VRIEND J, REITER RJ. Melatonin and the von Hippel-Lindau/HIF-1 oxygen sensing mechanism: A review[J]. Biochim Biophys Acta, 2016,1865(2):176-183.

(收稿日期:2017-01-13,修回日期:2017-02-22)

糖尿病肾病(DN)是全世界终末期肾病的首要病因,与心血管事件和死亡相关。DN 的发病机制非常复杂,迄今为止还没有完全阐明。许多研究证明遗传因素和碳水化合物代谢异常是 DN 形成的主要原因[1-2]。流行病学调查结果和家族聚集性研究也显示遗传易感性影响 DN 的发病[3]。因此,越来越多的研究者致力于 DN 的遗传学研究。最近,骨桥蛋白(OPN)基因已经被证明是印度人 2 型糖尿病(T2DM)合并 DN 的一个新的候选基因[4-5]。中国人作为 DN 的高发人群,目前还没有关于 OPN 基因单核苷酸多态性(SNP)与 DN 相关性的文献发表。本研究旨在分析 OPN 基因的 3 个 SNP 与 DN 的关联,探讨湖北地区汉族人 OPN 基因对于 DN 易感性的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2015 年 7 月—2016 年 3 月于长江大学附属第一医院内分泌科住院的 T2DM 病人 600 例作为研究对象。所有受试者均为无血缘关系的湖北地区汉族居民,入组前均签署知情同意书。根据尿白蛋白排泄率(UAER)或尿白蛋白肌酐比值(ACR)将受试者分为 2 组。2 型糖尿病肾病组(病例组):3 次 UAER 中有 2 次≥30 mg/24 h 或尿 ACR≥300 $mg \cdot g^{-1}$,共纳入 334 例,男性 179 例,女性 155 例,平均年龄(60.61 ± 12.16)岁;2 型糖尿病非肾病组(对照组):3 次 UAER < 30 mg/24 h 或尿 ACR < 300 $mg \cdot g^{-1}$,共纳入 266 例,男性 136 例,女性 130 例,平均年龄(59.36 ± 10.43)岁。排除标准:(1)1 型糖尿病;(2)继发性糖尿病;(3)原发性肾小球肾炎,系统性红斑狼疮,药源性间质性肾炎,多囊肾;(4)慢性肾盂肾炎,尿路感染,输尿管结石和肿瘤,药物中毒;(5)心衰、肝功能不全、酮症酸中毒等应激情况导致的肾功能不全或尿白蛋白增高等。

1.2 研究方法

1.2.1 *临床和生化检查* 血压:受试者于安静状态下取坐位,测量其右上臂收缩压和舒张压 3 次,取其平均值。体质量指数(BMI):测量受试者的身高和体质量,按照 BMI = 体质量/身高^2($kg \cdot m^{-2}$)计算。抽取空腹静脉血检测血清肌酐、空腹血糖、空腹胰岛素、糖化血红蛋白、总胆固醇和三酰甘油。留取晨尿,测定尿白蛋白和肌酐,ACR = 尿白蛋白/尿肌酐($mg \cdot g^{-1}$)。留取 3 次 24 h 尿,测定 UAER。眼底照相评价糖尿病视网膜病变(DR)。

1.2.2 *SNP 检测* 以印度研究的 3 个 OPN 基因启动子 SNP(rs11730582、rs11439060 和 rs28357094)作为候选基因位点。外周血 DNA 提取使用亚能生物技术(深圳)有限公司提供的 DNA 提取试剂盒进行。目的基因扩增使用 PCR,引物由上海邃志生物科技有限公司设计和合成,引物信息见表 1。基因分型采用质谱法(基质辅助激光解析/电离飞行时间质谱测序分型),由上海邃志生物科技有限公司完成。

表 1 引物信息

位点		引物
rs11730582	引物 1	5′-ACGTTGGATGGCTTGAGTAGTAAAGGACAG-3′
(C-443T)	引物 2	5′-ACGTTGGATGAGGCTATTGTTCAAGCCTGC-3′
rs11439060	引物 1	5′-ACGTTGGATGACTGTAGATTGTGTGTGTGC-3′
(delG-156G)	引物 2	5′-ACGTTGGATGCTTCCCCCTCTGGTTTTGTG-3′
rs28357094	引物 1	5′-ACGTTGGATGGTGGCAGAAAACCTCATGAC-3′
(G-66T)	引物 2	5′-ACGTTGGATGAAATGCTGCTGCAGACATCC-3′

1.3 统计学方法 正态分布资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布资料以 M(QR)表示,计数资料以例(%)表示。正态分布资料比较采用两样本 t 检验,非正态分布资料比较采用秩和检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。使用 SHEsis 软件进行连锁不平衡(LD)和单体型分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征的比较 两组有相似的年龄、性别、糖尿病家族史、空腹血糖、空腹胰岛素、糖化血红蛋白、总胆固醇、体质量指数、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)使用率和胰岛素使用率($P > 0.05$)。与对照组比较,病例组的糖尿病病程更长,肌酐、三酰甘油、收缩压和舒张压更高,DR 和高血压患病率更高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结果见表 2。

2.2 等位基因频率和基因型频率的分布和比较 位点 rs11730582 在对照组和病例组中的最小等位基因频率(MAF)分别是 C = 0.33 和 C = 0.31;位点 rs11439060 在对照组和病例组中的 MAF 分别是 G = 0.42 和 G = 0.39;位点 rs28357094 在对照组和病例组中均表现为纯合子 TT,不具有多态性。位点 rs11730582 和 rs11439060 在对照组和病例组中的基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡($P > 0.05$),可以认为它们具有群体代表性。位点 rs11730582 和 rs11439060 的等位基因频率和基因型频率在对照组和病例组之间的比较均差异无统计学意义($P > 0.05$)。结果见表 3,4。

表 2 临床特征的比较

组别	性别/例		年龄/岁	病程/年	家族史/例	总胆固醇/mmol·L^{-1}	三酰甘油/mmol·L^{-1}	空腹血糖/mmol·L^{-1}	空腹胰岛素/mmol·L^{-1}	糖化血红蛋白/%
	男	女								
对照组	136	130	59.36±10.43	8.53±5.03	38	4.80±1.13	1.58±0.92	8.72±2.19	10.16±6.10	8.55±2.10
病例组	179	155	60.61±12.16	10.90±5.74	61	4.91±1.37	2.14±1.62	8.99±2.99	10.95±9.11	8.52±2.00
$t(\chi^2)$值	(1.321)		1.331	5.304	(1.701)	1.055	5.028	1.233	1.214	0.179
P值	0.25		0.18	<0.01	0.19	0.29	<0.01	0.22	0.23	0.86

组别	肌酐/μmol·L^{-1}	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg	体质量指数/kg·m^{-2}	视网膜病变/例	高血压/例	ACEI 和 ARB/例	胰岛素/例
对照组	60.10±17.50	131.70±13.94	78.23±7.75	23.81±2.90	93	110	34	127
病例组	81.4(85.2)	145.94±20.92	82.59±11.49	23.84±3.10	186	205	57	181
$t(\chi^2)$值	Z=4 588.5	9.541	5.302	0.121	(25.569)	(23.808)	(2.112)	(2.464)
P值	<0.01	<0.01	<0.01	0.90	<0.01	<0.01	0.15	0.12

注:正态分布资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布资料以 M(QR)表示。

表 3 病例组和对照组等位基因频率的分布和比较

SNP	等位基因	频率/例(%)		χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
		对照组	病例组				
rs11730582	T	356(67)	460(69)	0.515	0.47	1.093	0.857~1.395
	C	176(33)	208(31)				
rs11439060	DelG	308(58)	410(61)	1.494	0.22	1.156	0.916~1.458
	G	224(42)	258(39)				
rs28357094	T	532(100)	668(100)	NA	NA	NA	NA
	G	0(0)	0(0)				

注:NA 示不可比较。

表 4 病例组和对照组基因型频率的分布和比较/例(%)

SNP	等位基因	组别	AA	AB	BB	χ^2 值	P 值
rs11730582	T/C	对照组	118(44.36)	120(45.11)	28(10.53)	3.357	0.19
		病例组	167(50.00)	126(37.72)	41(12.28)		
rs11439060	DelG/G	对照组	81(30.45)	146(54.89)	39(14.66)	3.960	0.14
		病例组	126(37.72)	158(47.31)	50(14.97)		
rs28357094	T/G	对照组	266(100.00)	0(0.00)	0(0.00)	NA	NA
		病例组	334(100.00)	0(0.00)	0(0.00)		

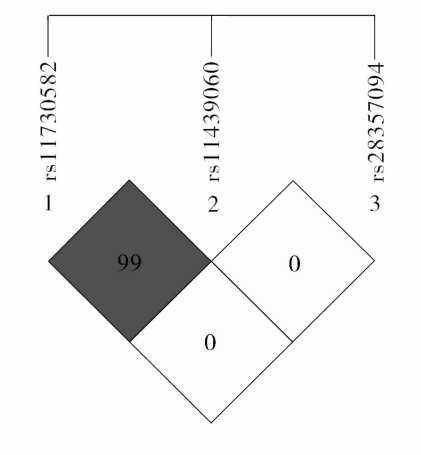
注:AA 野生型纯合子;AB 杂合子;BB 多态性纯合子。NA 示不可比较。

2.3 连锁不平衡和单体型分析 使用 SHEsis 软件对符合 Hardy-Weinberg 平衡的 2 个位点(rs11730582 和 rs11439060)进行两两 LD 分析,结果表现出较强的 LD。使用 SHEsis 软件进行单体型分析,以频率>0.03 为准,发现 3 种单体型,以 T-G 为主,C-delG 次之,T-delG 最少。这 3 种单体型在对照组和病例组之间的比较均差异无统计学意义(P>0.05)。结果见图 1 和表 5。

3 讨论

OPN 是一个大分子磷糖蛋白黏附分子,被认为是 DN 的关键性病理生理因素。研究发现高糖通过 OPN 基因启动子区域组蛋白乙酰化和甲基化[6]以及激活 PI3K/AKT/mTOR 通路[7]使肾脏 OPN 表达升高。OPN 主要通过巨噬细胞趋化[8]、蛋白尿形成[9]和肾脏纤维化[8]等机制促进 DN 的发生和进展,抑制 OPN 则可以改善 DN[9-10]。因此,从病理生理学角度来说 OPN 可以作为 DN 的候选基因。

功能研究证明 OPN 基因启动子多态性可以影响 OPN 基因的转录和表达,因此可能与疾病易感性相关。Schultz 等[11]发现-443C 纯合子的黑色素瘤细胞对 c-Myb 转录因子具有更高的亲和力,导致这些细胞的 OPN 表达增加。Giacopelli 等[12]发现 OPN 基因启动子的 3 个功能性多态性(G-66T、delG-156G 和 C-443T)调节 OPN 基因的转录和表达,其中 delG-156G 和 G-66T 分别影响 RUNX2 结合位点和 SP1/SP3 结合位点与 OPN 基因启动子的结合,导



注:此图中各方块的数字分别表示两两 LD 分析的 D'值,D'值越高,在图中显示为方块颜色越深,表示两两连锁越强;由于位点 rs28357094 没有多态性,它和另外两个位点之间也就不具有连锁不平衡,它们代表的方块显示为白色。

图 1 OPN 基因 LD 分析

表 5 由 rs11730582 和 rs11439060 构成的单体型的分布和比较/例(%)

单体型	对照组	病例组	*P* 值	*OR* 值	95% *CI*
T-G	101(38)	143(43)	0.37	1.24	0.77~1.99
C-delG	83(31)	114(34)	0.55	1.16	0.71~1.91
T-delG	82(31)	77(23)	0.10	0.65	0.39~1.09

致转录活性改变。遗传学研究发现 OPN 基因多态性与系统性红斑狼疮[13]、结节病[14]和膀胱输尿管反流[15]引起的肾病相关。在此基础上,印度的两项研究证明 OPN 基因启动子多态性 C-443T 和 delG-156G 与 T2DM 合并 DN 相关[4-5]。本研究结果显示 OPN 基因 rs28357094(G-66T)不具有多态性,其余 2 个位点(rs11730582 和 rs11439060)与湖北地区汉族人 T2DM 合并 DN 均不存在有统计学意义的相关性。

关于 OPN 的功能基因组学研究表明与单个基因型相比,特定的 OPN 单体型更加深切地影响它的表达。Giacopelli 等[12]发现由 C-443T、delG-156G 和 G-66T 构成的单体型显著降低报道基因表达的水平。此外,Hummelshoj 等[16]证明转录因子 SP1 与 -66T等位基因的一个序列特异性结合,使单体型(-443C、-156delG 和-66T)的萤光素酶报道基因的启动子活性显著增加。这些研究暗示 OPN 单体型,而不是 SNP,可能是更好的遗传易感性预测因子。遗传学研究也证实 OPN 单体型是结节病[14]、肾结石[17]、弹性假黄瘤[18]、神经胶质瘤[19]、克罗恩病[20]和口腔癌[21]疾病易感性的修饰基因。Cheema 等[5]的研究则表明由 G-66T,C-443T,delG-156G 构成的 OPN 单体型 G-C-G 和 T-C-G 使 DN 的风险减少 60%,而单体型 G-T-delG 和 T-T-delG 使 DN 的风险增加 1.5 倍。我们对 rs11730582 和 rs11439060 进行的连锁不平衡分析显示两者存在较强的连锁不平衡,利用 SHEsis 软件发现了 3 个单体型,但是它们与湖北地区汉族人 T2DM 合并 DN 并不存在有统计学意义的相关性。

在很多情况下,研究结果的不一致可能与未知的复杂生物相关性变量、DN 的多种遗传因素、样本量不足以及环境和种族差异相关。OPN 基因多态性在中国人和印度人中的分布具有种族差异。在 HapMap 数据库中,rs28357094 的北京汉族人(CHB)数据不具有多态性,仅表现为纯合子 TT,这与我们的研究相一致,而印度泰卢固人(ITU)数据则具有多态性,其最小等位基因频率(MAF)为 G = 0.098 0。此外,rs11730582 在中国人与印度人之间也存在明显差异,其 CHB 数据的 MAF 为 C = 0.335 0,而 ITU 数据的 MAF 则为 T = 0.460 8。印度的这两项研究都是在北印度人中进行的[4-5],其 MAF 数据也与 CHB 数据存在类似的差异。因此,我们认为种族差异可能是本研究结果与印度的研究结果不一致的主要原因。OPN 基因 rs1126616 与系统性红斑狼疮的相关性在中国人[22]和外国人[23]之间的差异也支持我们的观点。此外,样本量较小也是出现阴性结果的重要原因之一,需要扩大样本量进行重复研究验证本研究的结果。

本研究的另一个缺陷是由于伦理的原因没有使用肾活检作为 DN 的诊断标准。非糖尿病性肾脏病变(NDRD)在糖尿病中很常见[24]。在沙特阿拉伯的一项研究中,NDRD 占所有糖尿病肾活检的 50%[25]。Soleymanian 等[26]对 46 例合并不典型 DN 的 T2DM 病人的肾活检结果显示 DN 有 16 例(34.8%),NDRD 有 20 例(43.5%),DNRD + DN 有 10 例(21.7%),进一步分析显示 DR 对于 DN 的阳性和阴性预测值分别是 94% 和 68%。一个纳入 26 项研究共 2 012 例病人的荟萃分析也表明 DR 可以用于 T2DM 合并 DN 的诊断和筛查,而且增殖性 DR 对于 DN 的特异性更好[27]。由于本研究中病例组 DR 的患病率明显高于对照组,因此在一定程度上弥补了没有肾活检这一缺陷。

本研究还发现糖尿病肾病组的三酰甘油、收缩压和舒张压更高,这与新加坡最近的一项研究结果相符[28]。包括高血糖、糖尿病病程、高血压、肥胖和血脂紊乱在内的多种危险因素促进 DN 的发生和发展。这些危险因素中的大多数可以通过降糖降压降脂治疗以及生活方式干预纠正,而遗传和增龄则是无法改变的危险因素。因此,有研究者认为严格

控制 DN 的可控危险因素对于预防和延缓肾功能下降至关重要[29]。但是,DN 的早期诊断也是 DN 治疗的一个重要环节。遗传学研究能够提供参与 DN 的特定通路的信息,有助于阐明 DN 的病理生理机制,开发早期诊断、预防和治疗的新策略,从而降低 DN 的发病率和病死率。

总之,本研究首次分析了 OPN 基因 3 个 SNP 与湖北地区汉族居民 T2DM 合并 DN 的关系。研究结果表明该基因 3 个 SNP 与 DN 易感性无关。种族差异可能是本研究与印度的研究不一致的主要原因。该结果还需要在更大样本的人群中进行重复研究验证。

参考文献

[1] BRORSSON C,POCIOT F. Genetics of diabetic nephropathy in diverse ethnic groups[J]. Contrib Nephrol,2011,170:8-18.

[2] MOOYAART AL. Genetic associations in diabetic nephropathy [J]. Clin Exp Nephrol,2014,18(2):197-200.

[3] AGIUS E,ATTARD G,SHAKESPEARE L,et al. Familial factors in diabetic nephropathy:an offspring study[J]. Diabet Med,2006,23(3):331-334.

[4] CHEEMA BS,IYENGAR S,AHLUWALIA TS,et al. Association of an Osteopontin gene promoter polymorphism with susceptibility to diabetic nephropathy in Asian Indians[J]. Clin Chim Acta,2012,413(19/20):1600-1604.

[5] CHEEMA BS,IYENGAR S,SHARMA R,et al. Association between Osteopontin Promoter Gene Polymorphisms and Haplotypes with Risk of Diabetic Nephropathy[J]. Journal of Clinical Medicine,2015,4(6):1281-1292.

[6] CAI M,BOMPADA P,ATAC D,et al. Epigenetic regulation of glucose-stimulated osteopontin (OPN) expression in diabetic kidney [J]. Biochem Biophys Res Commun,2016,469(1):108-113.

[7] 王凤梅,蒋克国,张桂霞,等. 高糖激活 PI3 K/AKT/mTORC1 通路诱导人肾小管上皮细胞骨桥蛋白的表达[J]. 中国药理学通报,2014,30(8):1156-1160.

[8] NAGAO T,OKURA T,IRITA J,et al. Osteopontin plays a critical role in interstitial fibrosis but not glomerular sclerosis in diabetic nephropathy[J]. Nephron Extra,2012,2(1):87-103.

[9] NICHOLAS SB,LIU J,KIM J,et al. Critical role for osteopontin in diabetic nephropathy[J]. Kidney Int,2010,77(7):588-600.

[10] TACHIBANA H,OGAWA D,MATSUSHITA Y,et al. Activation of liver X receptor inhibits osteopontin and ameliorates diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol,2012,23(11):1835-1846.

[11] SCHULTZ J,LORENZ P,IBRAHIM SM,et al. The functional-443T/C osteopontin promoter polymorphism influences osteopontin gene expression in melanoma cells via binding of c-Myb transcription factor[J]. Mol Carcinog,2009,48(1):14-23.

[12] GIACOPELLI F,MARCIANO R,PISTORIO A,et al. Polymorphisms in the osteopontin promoter affect its transcriptional activity [J]. Physiol Genomics,2004,20(1):87-96.

[13] TRIVEDI T,FRANEK BS,GREEN SL,et al. Osteopontin alleles are associated with clinical characteristics in systemic lupus erythematosus[J]. J Biomed Biotechnol,2011,2011:802581.

[14] MAVER A,MEDICA I,SALOBIR B,et al. Genetic variation in osteopontin gene is associated with susceptibility to sarcoidosis in Slovenian population[J]. Dis Markers,2009,27(6):295-302.

[15] ERDOGAN H,MIR S,BERDELI A,et al. Renal scarring and osteopontin gene C/T polymorphism in children with primary vesicoureteral reflux[J]. Indian Pediatr,2012,49(4):311-313.

[16] HUMMELSHOJ T,RYDER LP,MADSEN HO,et al. A functional polymorphism in the Eta-1 promoter is associated with allele specific binding to the transcription factor Sp1 and elevated gene expression[J]. Mol Immunol,2006,43(7):980-986.

[17] GAO B,YASUI T,ITOH Y,et al. Association of osteopontin gene haplotypes with nephrolithiasis[J]. Kidney Int,2007,72(5):592-598.

[18] HENDIG D,ARNDT M,SZLISKA C,et al. SPP1 promoter polymorphisms:identification of the first modifier gene for pseudoxanthoma elasticum[J]. Clin Chem,2007,53(5):829-836.

[19] CHEN J,WU Q,LU Y,et al. SPP1 promoter polymorphisms and glioma risk in a Chinese Han population[J]. J Hum Genet,2010,55(7):456-461.

[20] GLAS J,SEIDERER J,BAYRLE C,et al. The role of osteopontin (OPN/SPP1) haplotypes in the susceptibility to Crohn's disease [J]. PLoS One,2011,6(12):e29309.

[21] CHIU YW,TU HF,WANG IK,et al. The implication of osteopontin (OPN) expression and genetic polymorphisms of OPN promoter in oral carcinogenesis[J]. Oral Oncol,2010,46(4):302-306.

[22] 李兴锐,徐建华,周小妹,等. 骨桥蛋白基因 C707T 多态性与系统性红斑狼疮关联性研究[J]. 临床和实验医学杂志,2010,9(4):241-243.

[23] HAN S,GUTHRIDGE JM,HARLEY ITW,et al. Osteopontin and Systemic Lupus Erythematosus Association:A Probable Gene-Gender Interaction[J]. PLoS One,2008,3(3):e0001757.

[24] PRAKASH J,GUPTA T,PRAKASH S,et al. Non-diabetic renal disease in type 2 diabetes mellitus:Study of renal-retinal relationship[J]. Indian J Nephrol,2015,25(4):222-228.

[25] JALALAH SM. Non-diabetic renal disease in diabetic patients[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl,2008,19(5):813-816.

[26] SOLEYMANIAN T,HAMID G,AREFI M,et al. Non-diabetic renal disease with or without diabetic nephropathy in type 2 diabetes:clinical predictors and outcome[J]. Ren Fail,2015,37(4):572-575.

[27] HE F,XIA X,WU XF,et al. Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal disease:a meta-analysis[J]. Diabetologia,2013,56(3):457-466.

[28] LOW SK,SUM CF,YEOH LY,et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus[J]. Ann Acad Med Singap,2015,44(5):164-171.

[29] TZIOMALOS K,ATHYROS VG. Diabetic Nephropathy:New Risk Factors and Improvements in Diagnosis[J]. Rev Diabet Stud,2015,12(1/2):110-118.

(收稿日期:2016-07-09,修回日期:2016-11-04)