

肾胺酶与糖尿病的研究进展

冯万艳, 薛 痕*, 常晓东, 高杨洵

雅安市人民医院肾脏内科, 四川 雅安

收稿日期: 2022年12月28日; 录用日期: 2023年1月21日; 发布日期: 2023年1月30日

摘 要

肾胺酶是一种能够降解儿茶酚胺的黄素蛋白, 在全身各器官系统均有表达, 具有改善心功能、降压、保护缺血心肌的功能。近年来, 学者们发现肾胺酶还与糖尿病及糖尿病心脑血管并发症的发生发展密切相关。本文就近年来研究中认识的肾胺酶在糖尿病及其心脑血管并发症发生进展过程中所起的作用进行综述, 为进一步的临床研究提供相关依据。

关键词

肾胺酶, 糖尿病, 糖尿病肾脏疾病

Research Progress of Renalase and Diabetes Mellitus

Wanyan Feng, Hen Xue*, Xiaodong Chang, Yangxun Gao

Department of Nephrology, Ya'an People's Hospital, Ya'an Sichuan

Received: Dec. 28th, 2022; accepted: Jan. 21st, 2023; published: Jan. 30th, 2023

Abstract

Renalase is a novel flavoprotein, which is expressed in various organ systems throughout the body and can metabolize catecholamines. It has the function of improving cardiac function, lowering blood pressure and protecting ischemic myocardium. In recent years, scholars have found that renalase was also closely related to the occurrence of diabetes mellitus and cardio-cerebrovascular complications. This article reviews the role of renalase in the occurrence and development of diabetes mellitus and its cardio-cerebrovascular complications in recent years, in order to provide relevant evidences for further clinical research.

*通讯作者。

Keywords

Renalase, Diabetes Mellitus, Diabetic Kidney Disease

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种因胰岛素分泌缺陷或胰岛素作用障碍所致的以高血糖为特征的代谢性疾病,目前DM已成为继心血管疾病、肿瘤之后第三大危害人类健康的慢性疾病。据统计,我国成人DM的患病率约为12.8% [1]。随着我国国民饮食结构从低脂、低热量、高碳水化合物、高纤维向高脂、高热量、低纤维模式的转变,以及人口老龄化的加速,我国DM患病率在过去30年中增长了近10倍[2],2019年国际糖尿病联盟公布的数据显示我国DM患者已超过1亿,是全球DM发病的第一大国[3]。DM不仅影响患者的正常生活,还导致一系列并发症如肾衰竭、失明、糖尿病足,最终造成患者残疾甚至死亡。DM的并发症给家庭和社会带来沉重的经济负担,数据显示我国DM合并症患者的平均总费用为17,120人民币[4]。

肾胺酶(Renalase, RNLS)于2005年首次被Xu [5]等人发现并命名,是一种黄素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenine dinucleotide, FAD)依赖的胺氧化酶,具有保护缺血心肌、改善心功能和减轻肾脏损伤的作用。近年来,关于RNLS在DM及其心脑血管并发症发生中所起作用的研究有了新的进展。本文就RNLS在DM及其心脑血管并发症发生中所发挥的作用进行综述,旨在为RNLS的进一步研究提供参考。

2. 肾胺酶的生物学特性

RNLS是一种由肾脏分泌可直接进入血液的能够降解儿茶酚胺(Catecholamines, CA)的蛋白质,其基因位于10号染色体的q23.33,有311,000对碱基,编码342个氨基酸,分子量约38 ku,有10个外显子及7种亚型[5],其蛋白质结构在N端有一个信号肽(AAs1-17)、一个FAD结合位点(AAs4-35)和一个胺氧化酶结构域(AAs75-339)。人体以Renalase1为主, Renalase1结构相对高度保守,其他亚型均较短且缺乏FAD结合域,故无降解CA的作用。RNLS主要在肾小管近端上皮细胞合成和分泌,在骨骼肌、小肠和心脏等也可少量表达。RNLS可存在于尿液和血液中,但只有尿中的RNLS具有活性,血浆中的RNLS是无活性的前体,当血浆中CA水平或血压升高时,血浆RNLS迅速被大量激活。CA不仅能促进无活性的RNLS前体转化为能降解CA的RNLS,还能促进RNLS的分泌和合成。RNLS降解CA的效能等级依次为多巴胺 > 肾上腺素 > 去甲肾上腺素[6]。RNLS的表达水平受摄盐量、血浆CA浓度、交感神经活性、肾功能及肾脏血供等多种因素影响,肾功能、肾血流灌注和CA水平是影响其分泌的关键因素[7]。

3. 肾胺酶与糖尿病

3.1. 肾胺酶与2型糖尿病

2型糖尿病(Type 2 Diabetes, T2DM)是由遗传和环境因素共同作用的复杂疾病。2007年, Rampersaud [8]等人在阿米什人群的全基因组关联中研究RNLS基因位点与T2DM发病关联时,发现RNLS是T2DM的新候选基因。随后在2011年, Buraczynska [9]等人在研究RNLS基因多态性与T2DM患者合并高血压

的关系中发现 T2DM 组 RNLS rs2576178 单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphism, SNP)的 G 等位基因和 GG 基因型频率较健康对照组增高,证实 RNLS 的基因多态性可作为 T2DM 遗传易感性的新指标, RNLS rs2576178 SNP 与 T2DM 发病有关,这与 Rampersaud 的研究结论一致。Wang [10]的研究表明 T2DM 患者血清 RNLS 水平显著高于健康对照组, RNLS/CA 比值与胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)呈正相关,而 IR 是糖尿病的常见致病机制之一。因此, RNLS 基因多态性是 T2DM 的发生因素之一。

3.2. 肾胺酶与 1 型糖尿病

1 型糖尿病(Type 1 Diabetes, T1DM)是一种因胰岛 β 细胞被攻击破坏导致胰岛素分泌绝对不足,需外源胰岛素终生治疗的自身免疫性疾病,与人类白细胞抗原(Human Lymphocyte Antigen, HLA)区域内的多态性之间存在很强的关联。在一项全基因组关联研究的荟萃分析中, Barrett [11]纳入了 7514 名 T1DM 患者和 9045 名健康志愿者,结果表明大约有 42 个位点与 DM 发生风险相关,18 个为新发现位点,其中影响 DM 发生风险关联性最强的是 rs10509540,其基因位点在紧邻肾胺酶基因上游的 10q23.31 染色体上。随后 Reddy [12]也证实与 T1DM 遗传相关联的 18 个基因 SNP 位点中包括了 RNLS rs10509540 (PTPN22 > INS > SH2B3 > CTLA4 > ERBB3 > IFIH1 > Renalase)。在探讨 T1DM 风险基因位点与诊断年龄相关性的研究中, Howson [13]证实 RNLS rs10509540 对 T1DM 患儿诊断年龄具有影响, T/T 纯合子诊断年龄为 8.9 岁, C/C 纯合子为 9.5 岁, C/C 较 T/T 晚 7.2 个月, C/C 纯合子诊断年龄分布的上四分位数(24.2%)较 T/T 纯合子的下四分位数(21.9%)高 2.3%,表明 RNLS rs10509540 等位基因“C”可延缓 T1DM 患儿的发病年龄,但是在成人发病的自身免疫性糖尿病中却未检测到 RNLS rs10509540 [14]。Wallace 等人[15]也表示 RNLS 基因多态性与自身免疫性胰腺 β 细胞破坏有关,从而导致 T1DM 的发生。此外, Cai 等[16]发现 RNLS 基因敲除的 T1DM 小鼠的 β 细胞可抵抗自身免疫杀伤,口服 pargyline (RNLS 抑制剂)能够保护移植到糖尿病小鼠体内的 β 细胞,从而预防或延迟了 DM 的发作。综上, RNLS 参与了 T1DM 的发生, RNLS 抑制剂可能成为预防 T1DM 的新药。

3.3. 肾胺酶与妊娠期糖尿病

妊娠期糖尿病(Gestational diabetes mellitus, GDM)是指女性在妊娠期首次出现的糖代谢异常,对母婴健康均具有不良影响,目前其病因及发病机制尚未明确。在探讨血清 RNLS 单核苷酸多态性与 GDM 发病关系的研究中, Fatima [17]共纳入了 198 名血压正常的孕妇,其中包括 99 名 GDM 孕妇和 99 名血糖正常的孕妇,结果显示虽然两组血清 RNLS 水平无明显差异,但是 RNLS rs10887800 多态性与 GDM 显著相关,且在多次调整年龄、身体质量指数及体脂百分比(Percent Body Fat, BF%)后仍显著相关。此外,该研究还发现 RNLS rs10887800 等位基因“G”的存在使 GDM 发生风险增加了 2.79 倍($P < 0.01$),而等位基因“A”对 GDM 具有保护作用。尽管 GDM 是可逆的,但因“G”等位基因的存在, GDM 可在不久后转变为 T2DM。

3.4. 肾胺酶与糖尿病肾脏疾病

糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD)是指由 DM 引起的肾脏结构损伤和功能障碍。糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)泛指由于 DM 导致的肾小球病变。在我国,约 20%~40%的糖尿病患者合并 DKD [18]。目前 DKD 的发病机制尚未完全阐明,普遍认为 DKD 的发生与遗传学因素(基因多态性)、肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活、糖脂代谢紊乱、氧化应激、肾脏细胞自噬异常、免疫炎症等因素相关[19]。RNLS 基因多态性是 DM 的发生因素之一,那么 RNLS 是否与 DKD 的发生相关呢?在探讨肾胺酶基因 rs2576178 变异与合并微量白蛋白尿的非胰岛素依赖型 2 型糖尿病肾病患者高血压发病的研

究中[20],张荣选取了上海地区225例合并微量白蛋白尿的DN患者(合并高血压者169例和未合并高血压者56例)作为试验组,251例无糖尿病且无肾脏疾病的健康受试者为对照组,结果发现DN组RNLS基因rs2576178 GG + GA基因型和“G”等位基因频率较健康对照组显著增高($P < 0.05$),提示RNLS rs2576178 GG + GA基因型和“G”等位基因是DN发病的危险因素,AA基因型则是保护因素。此外,该研究还发现健康对照组的RNLS rs2576178 GG基因型携带者HbA_{1c}水平(5.5 ± 0.0)%高于AA基因型携带者(5.4 ± 0.0)% ($P < 0.05$),同样也提示AA基因型是防止高血糖的保护因素,可防止T2DM患者DKD的发生。Yin等[21]对RNLS在T2DM患者肾损伤中的保护机制进行了探讨,结果发现DN患者和DN模型小鼠(db/db小鼠)肾组织的肾胺酶mRNA水平均明显下降,db/db小鼠表现出明显的肾小球系膜扩张和纤维化,单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)、转化生长因子- β 1蛋白(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、胶原IV α 和p21的表达增加;肾胺酶基因敲除组小鼠的肾组织和血清中的RNLS水平均显著降低,小鼠出现明显的白蛋白尿、肾小球纤维化加重,肾脏重量指数(Kidney weight index, KWI)、尿8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2 deoxyguanosine, 8-OHdG)、肾P-选择蛋白水平升高,肾组织中的MCP-1、TGF- β 1、胶原IV α 和p21表达水平更高;而经过转染了肾胺酶基因的重组腺病毒载体处理的db/db小鼠肾脏、血清和尿中的RNLS水平均显著升高,肾小球系膜基质沉积减少,肾小球系膜纤维化得到改善,蛋白尿水平和KWI降低。此外,肾胺酶的表达增加还显著降低了肾脏中8-OHdG、P-选择素、MCP-1、TGF- β 1、胶原IV α 和p21的表达。因此,Yin认为RNLS是通过抑制肾小球纤维化、肾小球系膜细胞肥大、炎症和氧化应激在DN中对肾脏发挥保护作用[21]。同样地,在RNLS对高糖诱导的足细胞损伤的减轻作用及可能机制的研究[22]中,赵婷等人发现高糖组小鼠的足细胞IV型胶原 α 、TGF- β 1和MCP-1表达水平较健康对照组小鼠显著增高,caspase-3和p21活性明显增加($P < 0.05$);经肾胺酶处理的小鼠足细胞IV型胶原 α 、TGF- β 1、MCP-1、caspase-3和p21水平较高糖组明显下降($P < 0.05$)。因此,赵婷认为RNLS可减轻高糖诱导的足细胞损伤,原因是RNLS可能具有抗炎、抗凋亡、抗纤维化、降低p21活性的作用[22]。Gaber[23]对70名T2DM患者和10名健康受试者进行研究,结果发现DN患者的血清RNLS水平显著升高,而不伴有DN的T2DM受试者和健康对照组的RNLS水平无明显差异。该研究还发现DN患者的血清RNLS水平随着尿白蛋白排泄率(AER)和Scr的升高而升高,相关性分析显示血清RNLS水平和Scr、ACR呈正相关,这与Wang[10]的研究结果相符。Wang等对75例T2DM患者和13名健康志愿者进行研究,结果也发现T2DM患者血清RNLS水平与eGFR呈负相关,与Scr呈正相关[10]。由此提示血清RNLS水平可反映T2DM患者的肾功能损害程度和白蛋白尿情况,血清RNLS水平或许能够作为评估DM患者是否发生DKD的生物学标记物。但Wang却发现T2DM组的血清RNLS水平较健康对照组升高,这似乎与Gaber[23]的研究结果不一致,分析原因在于Wang的研究中大部分T2DM患者为DKD患者,故T2DM组血清RNLS水平较健康对照组升高。同样地,李伟[24]也发现DN患者血清RNLS水平显著高于健康对照组,血清RNLS水平和Scr呈正相关,与eGFR呈负相关,进一步证实了血清RNLS水平与肾功能存在相关关系,可反映肾功能的损害程度。解冰[25]的研究发现CKD患者的血清RNLS水平最高,且RNLS与BUN水平呈正相关,这提示血清RNLS和BUN水平的上升是肾功能下降的危险因素,检测血清RNLS和BUN的水平有助于对肾脏疾病及分期的判断,由此表明血清RNLS可能是诊断DKD的生物学标记物。但目前关于这方面的研究尚未有学者阐明,故血清RNLS是否可以作为诊断DKD的标记物,还有待进一步研究。

3.5. 肾胺酶与脑卒中

Rampersaud[8]已证实RNLS是DM发病的新候选基因。DM患者常发生脑梗死,高血糖使脑梗死的发生风险增加,那RNLS是否与脑梗死发生有关呢?在一项RNLS基因分型的研究[9]中,Buraczynska

纳入了 892 名 T2DM 患者和 400 名健康对照者, 结果发现 RNLS rs10887800 多态性与伴有高血压的 DM 患者脑卒中的发生密切相关, 糖尿病合并高血压的中风患者“G”等位基因频率较所有高血压患者升高 1.63 倍, 95% 的卒中患者是“G”等位基因携带者。为了验证 RNLS rs10887800 “G”等位基因是否为卒中发生的危险因素, 另外选取了 130 名无 DM 的卒中患者, 结果发现 RNLS rs10887800 “G”等位基因仍然是卒中发生的危险因素。因此, RNLS rs10887800 多态性使 DM 或非 DM 患者的脑卒中风险增加, “G”等位基因有助于识别 DM 发生中风的高危患者。

3.6. 肾胺酶与高血压

70% 的 T2DM 患者可合并高血压[23], 高血压是 DM 患者发生各种心血管并发症的主要危险因素之一[26]。张荣[20]等发现未合并高血压的 2 型糖尿病肾病组的 RNLS rs2576178 GG + GA 基因型频率较合并高血压的 2 型糖尿病肾病组显著降低($P < 0.05$)。该研究还发现 DN 组“GA + GG”基因型携带者高血压的发病率显著高于“AA”基因型携带者(78.0% vs 60.0%, $P < 0.05$), 提示“AA”基因型是防止 DN 患者高血压发生的保护因素, “GA + GG”基因型是危险因素; 在校正性别、年龄和 BMI 等混杂因素后发现 RNLS rs2576178 AA 基因型仍然是保护因素, 而 GG + GA 是高血压发生的危险因素, 这与赵[27]的研究结果一致。赵[27]对 2586 名亚洲人(1317 例高血压患者和 1269 名健康对照者)进行研究, 结果发现携带 RNLS rs2576178 “G”等位基因的人群高血压患病率更高。在血液透析(hematodialysis, HD)患者中, Teimoori [28]的研究也发现携带 RNLS rs2576178 “G”等位基因的 HD 患者更易患高血压。此外, 在观察 RNLS 基因多态性与高血压关联性的研究中, 汪洋[29]发现肾胺酶 SNP 位点 rs2576178、rs2296545 与舒张压变化相关, SNP 位点 rs2576178 与平均动脉压的变化相关。此外, 该研究还发现, 肾胺酶 SNP 位点 rs2576178 与受试者 14 年后是否发生高血压病显著相关。在波兰人群中, Buraczynska [9]也证实 T2DM 合并高血压患者的 RNLS rs2296545 “C”等位基因频率显著高于无高血压的 T2DM 患者和健康受试者, 在调整年龄、BMI、性别、血脂等混杂效应后, 行多因素 logistic 回归分析, 结果发现 RNLS rs2296545 基因型与 DM 患者的高血压仍显著独立相关, 这表明至少在患有 DM 的波兰人中, RNLS rs2296545 的“C”等位基因与高血压易感性相关。但是 Buraczynska [9]却认为 RNLS rs2576178 多态性的基因型/等位基因分布在高血压患者和正常血压患者之间无显著性差异, 这似乎与上述研究结果不一致, 分析原因可能是由于 Buraczynska 的研究为横断面研究, 受试者合并多种疾病, 正常血压患者亚组的规模相对较小和群体间的遗传异质性等因素所致。

3.7. 肾胺酶与糖尿病微血管病变

在一项关于肾胺酶基因分型与 DM 微血管病变关系的研究中, Buraczynska [30]发现视网膜病变组(DR+)的 RNLS rs2296545 “G”等位基因和 GG 基因型的频率显著高于无视网膜病变组(DR-), 调整年龄、性别、BMI 和 T2DM 病程等干扰后, RNLS rs2296545 仍然是 DR 发生的影响因素, 但是 RNLS rs2296545 多态性与 DN 之间却未检测到关联性, 这可能是由于 RNLS rs2296545 并不是 DN 发生的影响因素所致。该研究表明了 RNLS rs2296545 多态性与 T2DM 患者视网膜病变的易感性增加有关, RNLS rs2296545 SNP 是 T2DM 患者 DR 发生的危险因素, 这为 RNLS 基因在糖尿病微血管并发症的发生机制中的作用提供了新的观点。

4. 总结与展望

综上, DM 的患病率逐年上升, 危害性极大, 其发病机制复杂。研究表明, RNLS 基因多态性不仅与 DM 的发生密切相关, 还与其心脑血管并发症如脑梗死、DR、高血压和 DN 有关。RNLS rs10509540、rs2576178、rs10887800 分别与 T1DM、T2DM 和 GDM 的发生有关。RNLS rs10887800 等位基因“G”不

仅使 GDM 发生风险增加, 还是 DM 患者发生脑卒中的危险因素。RNLS rs2296545 使 T2DM 患者 DR 发生的风险增加。RNLS rs2576178、rs2296545 与 DM 患者的高血压发生密切相关。RNLS 抑制剂可保护移植的 β 细胞, 肾胺酶抑制剂有可能成为治疗糖尿病的一种有潜力药物。但关于血清 RNLS 能否作为诊断 DKD 的生物学标记物, 还有待进一步研究。

基金项目

雅安市科技计划项目基金资助(编号 2019yyjskf02)。

参考文献

- [1] Li, Y.Z., Teng, D., Shi, X.G., *et al.* (2020) Prevalence of Diabetes Recorded in Mainland China Using 2018 Diagnostic Criteria from the American Diabetes Association: National Cross Sectional Study. *BMJ*, **369**, Article No. m997. <https://doi.org/10.1136/bmj.m997>
- [2] Xu, Y., Wang, L.M., He, J., *et al.* (2013) Prevalence and Control of Diabetes in Chinese Adults. *JAMA*, **310**, 948-959. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.168118>
- [3] Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., *et al.* (2019) Global and Regional Diabetes Prevalence Estimates for 2019 and Projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th Edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **157**, Article ID: 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- [4] Wu, J.H., Wu, Y., Wang, Z.J., *et al.* (2021) Healthcare Costs Associated with Complications in Patients with Type 2 Diabetes among 1.85 Million Adults in Beijing, China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**, Article No. 3693. <https://doi.org/10.3390/ijerph18073693>
- [5] Xu, J.C., Li, G.Y., Wang, P.L., *et al.* (2005) Renalase Is a Novel, Soluble Monoamine Oxidase That Regulates Cardiac Function and Blood Pressure. *The Journal of Clinical Investigation*, **115**, 1275-1280. <https://doi.org/10.1172/JCI24066>
- [6] Wang, F., Xing, T., Li, J.H., *et al.* (2012) Renalase's Expression and Distribution in Renal Tissue and Cells. *PLOS ONE*, **7**, e46442. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046442>
- [7] 周昕, 李芸, 易铁钢, 等. 肾胺酶在肾脏疾病中的研究进展[J]. 中国药物经济学, 2018, 13(8): 126-128.
- [8] Rampersaud, E., Damcott, C.M., Fu, M., *et al.* (2007) Identification of Novel Candidate Genes for Type 2 Diabetes from a Genome-Wide Association Scan in the Old Order Amish: Evidence for Replication from Diabetes-Related Quantitative Traits and from Independent Populations. *Diabetes*, **56**, 3053-3062. <https://doi.org/10.2337/db07-0457>
- [9] Buraczynska, M., Zukowski, P., Buraczynska, K., Mozul, S. and Ksiazek, A. (2011) Renalase Gene Polymorphisms in Patients with Type 2 Diabetes, Hypertension and Stroke. *Neuromolecular Medicine*, **13**, 321-327. <https://doi.org/10.1007/s12017-011-8158-6>
- [10] Wang, F., Huang, B.R., Li, J.H., Liu, L.M. and Wang, N.S. (2014) Renalase Might Be Associated with Hypertension and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes. *Renal Failure*, **36**, 552-556. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2013.876352>
- [11] Barrett, J.C., Clayton, D.G., Concannon, P., *et al.* (2009) Genome-Wide Association Study and Meta-Analysis Find That Over 40 Loci Affect Risk of Type 1 Diabetes. *Nature Genetics*, **41**, 703-707. <https://doi.org/10.1038/ng.381>
- [12] Reddy, M.V., Wang, H., Liu, S., *et al.* (2011) Association between Type 1 Diabetes and GWAS SNPs in the Southeast US Caucasian Population. *Genes & Immunity*, **12**, 208-212. <https://doi.org/10.1038/gene.2010.70>
- [13] Howson, J.M., Cooper, J.D., Smyth, D.J., *et al.* (2012) Evidence of Gene-Gene Interaction and Age-at-Diagnosis Effects in Type 1 Diabetes. *Diabetes*, **61**, 3012-3017. <https://doi.org/10.2337/db11-1694>
- [14] Howson, J.M., Rosinger, S., Smyth, D.J., *et al.* (2011) Genetic Analysis of Adult-Onset Autoimmune Diabetes. *Diabetes*, **60**, 2645-2653. <https://doi.org/10.2337/db11-0364>
- [15] Wallace, C., Rotival, M., Cooper, J.D., *et al.* (2012) Statistical Colocalization of Monocyte Gene Expression and Genetic Risk Variants for Type 1 Diabetes. *Human Molecular Genetics*, **21**, 2815-2824. <https://doi.org/10.1093/hmg/dds098>
- [16] Cai, E.P., Ishikawa, Y., Zhang, W., *et al.* (2020) Genome-Scale in Vivo CRISPR Screen Identifies RNLS as a Target for Beta Cell Protection in Type 1 Diabetes. *Nature Metabolism*, **2**, 934-945. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0254-1>
- [17] Fatima, S.S., Jamil, Z., Alam, F., *et al.* (2017) Polymorphism of the Renalase Gene in Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrine*, **55**, 124-129. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1058-7>
- [18] Lin, Y.C., Chang, Y.H., Yang, S.Y., Wu, K.D. and Chu, T.S. (2018) Update of Pathophysiology and Management of

- Diabetic Kidney Disease. *Journal of the Formosan Medical Association*, **117**, 662-675.
<https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.02.007>
- [19] 周志锋, 罗瑞, 况煌, 等. 糖尿病肾脏疾病发病机制研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(4): 303-308.
- [20] 张荣, 葛晓旭, 王锋, 等. 肾胺酶基因 rs2576178 变异与 2 型糖尿病肾病患者高血压发病的关系[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2015, 35(8): 1141-1147.
- [21] Yin, J.Y., Liu, X.C., Zhao, T., *et al.* (2020) A Protective Role of Renalase in Diabetic Nephropathy. *Clinical Science*, **134**, 75-85. <https://doi.org/10.1042/CS20190995>
- [22] 赵婷, 张芳菲, 尹建永, 等. 肾胺酶减轻高糖诱导的足细胞损伤[J]. 中国临床医学, 2021, 28(4): 603-609.
- [23] Gaber, E.W. and El-Attar, H.A. (2013) The Relationship between Dopamine and Renalase in Type 2 Diabetic Patients with and without Diabetic Nephropathy. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, **13**, 130-137.
<https://doi.org/10.1177/1474651413487565>
- [24] 李伟, 瞿伟, 李晓倩. 不同证候糖尿病肾病血清肾胺酶表达及其相关性研究[J]. 河北中医, 2020, 42(11): 1646-1649.
- [25] 解冰, 周逊, 江利萍, 等. 血清肾胺酶测定在慢性肾病患者中的意义[J]. 上海医药, 2017, 38(17): 27-28+34.
- [26] Roy, S., Schweiker-Kahn, O., Jafry, B., *et al.* (2021) Risk Factors and Comorbidities Associated with Diabetic Kidney Disease. *Journal of Primary Care & Community Health*, **12**, Article ID: 21501327211048556.
<https://doi.org/10.1177/21501327211048556>
- [27] Zhao, Q., Fan, Z.J., He, J., *et al.* (2007) Renalase Gene Is a Novel Susceptibility Gene for Essential Hypertension: A Two-Stage Association Study in Northern Han Chinese Population. *Journal of Molecular Medicine*, **85**, 877-885.
<https://doi.org/10.1007/s00109-006-0151-4>
- [28] Teimoori, B., Moradi-Shahrehabak, M., Rezaei, M., *et al.* (2019) Renalase rs10887800 Polymorphism Is Associated with Severe Pre-Eclampsia in Southeast Iranian Women. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 3277-3285.
<https://doi.org/10.1002/jcb.27595>
- [29] 汪洋, 张婕, 张晓玉, 等. 肾胺酶基因多态性与纵向血压变化和高血压发生的关联性[J]. 中华高血压杂志, 2021, 29(3): 257-263.
- [30] Buraczynska, M., Gwiazda-Tyndel, K., Drop, B. and Zaluska, W. (2021) Renalase Gene Glu37Asp Polymorphism Affects Susceptibility to diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Acta Diabetologica*, **58**, 1595-1602.
<https://doi.org/10.1007/s00592-021-01740-8>