

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.15.009
文章编号: 1005-8982 (2025) 15-0058-05

综述

孟德尔随机化在糖尿病肾病中的研究进展*

王远馨¹, 邱佳琪¹, 双岩¹, 刘影哲²

(1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要: 孟德尔随机化是一种基于遗传变异作为工具变量的因果推理方法,其巧妙利用遗传变异的随机分布和时间优先性,能够有效避免传统观察性研究中的混杂偏差和反向因果问题。近年来,这一方法已成为研究领域的热点。糖尿病肾病是糖尿病引发的微血管并发症之一,也是导致终末期肾脏病的重要原因。糖尿病肾病的致病机制复杂,涉及多种因素,然而现有的认知多基于传统的观察性研究,缺乏强有力的证据来确认因果关系。该文综述了孟德尔随机化方法在糖尿病肾病的研究进展,为糖尿病肾病的治疗提供新的依据。

关键词: 糖尿病肾病; 孟德尔随机化; 研究进展; 糖尿病并发症; 遗传变异

中图分类号: R692.9; R587.2

文献标识码: A

Research progress of Mendelian randomization in diabetic kidney disease*

Wang Yuan-xin¹, Qiu Jia-qi¹, Shuang Yan¹, Liu Ying-zhe²

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China; 2. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China)

Abstract: Mendelian randomization (MR), a causal inference method using genetic variants as instrumental variables, leverages the random allocation of alleles at conception to minimize confounding and reverse causation inherent in observational studies. Recently, MR has gained prominence. Diabetic kidney disease (DKD), a major microvascular complication of diabetes and leading cause of end-stage renal disease, has a complex pathogenesis involving multiple factors. Current understanding largely stems from observational studies lacking robust causal evidence. This review summarizes the application and progress of MR in DKD research, aiming to provide new insights for DKD treatment.

Keywords: diabetic kidney disease; Mendelian randomization; research progress; complications of diabetes; genetic variation

糖尿病肾病是糖尿病引起的严重微血管病变,研究表明,约30%的1型糖尿病患者和40%的2型糖尿病患者会进展为该疾病^[1],其是终末期肾病的首要病因^[2]。近年来,对糖尿病肾病的发病机

制和危险因素的研究取得了重要进展,但由于传统的观察性研究易受到混杂因素和反向因果关系的影响,难以明确糖尿病肾病与其风险因素关联性的因果关系。随着基因组数据和统计方法的发

收稿日期: 2025-03-31

* 基金项目: 黑龙江省自然科学基金(No: PL2024H214); 黑龙江省中医药管理局中医药科研课题项目(No: ZHY2022-156); 黑龙江中医药大学附属第一医院国家自然科学基金培育支持计划(No: PYMS202501012)

[通信作者] 刘影哲, E-mail: liuyingzhe0218@sina.com; Tel: 13936465009

展,孟德尔随机化(Mendelian randomization)作为一种强有力的因果推断工具,在医学研究中得到了广泛应用。目前孟德尔随机化正在为糖尿病肾病的研究带来新的机遇,帮助研究者更好地理解疾病机制并推动临床应用的发展。

1 孟德尔随机化

孟德尔随机化是一种结合了工具变量方法与孟德尔遗传定律原理的因果推断分析方法^[3]。该方法通过将暴露因素相关的基因变异,如单核苷酸多态性作为工具变量,评估暴露与结果之间的因果关系。孟德尔随机化的理论基础在于基因在父母向子代传递时是随机分配的,这种机制类似于随机对照试验中的分组,有助于充分利用基因组关联研究等大规模遗传数据,并显著减少混杂因素和反向因果关系对结果的干扰,从而更准确地揭示暴露与疾病之间的因果联系^[4]。孟德尔随机化分析依赖于3个核心假设^[5]:①遗传工具与暴露显著相关(相关性假设);②工具变量仅通过暴露影响结局(排除多重途径假设/排除多效性);③工具变量与混杂因素无关(独立性假设)。常见的孟德尔随机化分析方法包括单变量和多变量孟德尔随机化,其中单变量孟德尔随机化用于评估单一暴露因素对结局的因果作用,多变量孟德尔随机化则可同步评估多个暴露因素对结果的影响,更好地控制混杂,提高推断的准确性^[6]。在具体分析中,常用的统计方法有逆方差加权法(inverse variance weighted method, IVW)、MR-Egger回归、加权中位数法以及加权模式法等。各方法的适用场景和优势不同,例如IVW在工具变量完全有效时效果最佳,而MR-Egger回归则可以检测并校正工具变量的多效性^[7]。

2 孟德尔随机化在糖尿病肾病中的应用

2.1 生活方式及社会影响因素

生活方式及社会影响因素已被视为影响糖尿病肾病的重要因素,特别是饮食习惯和受教育程度等,但需要明确具体因果关系。孟德尔随机化分析可以更深入地确定这些因素与糖尿病肾病之间的关系。一项双样本多变量孟德尔随机化分析研究显示^[8],18种饮食习惯,包括从不吃糖,与糖尿

病肾病之间存在因果关系。因此,糖尿病肾病患者需要合理的糖摄入量。另一项针对欧洲血统的孟德尔随机化研究表明,新鲜水果、沙拉/生蔬菜摄入量是糖尿病肾病的独立危险因素^[9]。FANG等^[10]通过孟德尔随机化研究发现咖啡摄入与糖尿病肾病的风险呈正相关。WANG等^[11]研究发现受教育程度较高是糖尿病肾病的保护因素,具体表现为每增加4.2年的教育,糖尿病肾病风险降低48.64%。另一项研究^[12]发现,受教育程度与糖尿病肾病存在负向因果关系,即受教育程度的提升会导致糖尿病肾病发生的风险下降。从这些研究中可以看出,改善生活方式和提高教育水平对预防糖尿病肾病至关重要。

2.2 代谢相关因素

血脂异常是糖尿病肾病发生发展的主要原因之一^[13],然而血脂与糖尿病肾病的因果关系有待进一步阐明。一项探究5个血脂指数与糖尿病肾病关系的研究表明,高密度脂蛋白胆固醇可能具有保护作用,而高甘油三酯是糖尿病肾病的危险因素^[14]。磷脂是细胞膜的重要组成部分,磷脂代谢异常可能参与了糖尿病肾病的发生、发展,但尚不明确其具体因果关系。有研究表明,中密度脂蛋白和低密度脂蛋白的各个亚组中磷脂的比例较高与患糖尿病肾病的风险较低有关^[15]。腹部肥胖和全身肥胖都是糖尿病微血管并发症的风险因素。一项孟德尔随机化研究表示,腰围作为腹部肥胖的指标,是最显著的风险因素^[16]。TODD等^[17]通过对欧洲样本的基因组关联研究数据分析得出体质指数每增高1 kg/m²导致大量白蛋白尿($\hat{OR}=1.28$)和糖尿病肾病($\hat{OR}=1.33$)的风险增加。另一项研究显示,体质指数与糖尿病肾病有显著的因果关系,通过降低体质指数,个体可以显著降低糖尿病肾病的风险,并且这种影响是通过中等到剧烈的身体活动水平和增加药物治疗数量这两个中介因素达到的^[18]。

尿酸与糖尿病肾病的发生和进展有关,是早期肾病的独立危险因素。孟德尔随机化研究也证实,尿酸与糖尿病肾病呈正相关,随着尿酸水平的升高糖尿病肾病的发生风险显著增加^[19-20]。通过上述研究可以明确,降低甘油三酯、腰围、体质指数、尿酸水平,增加磷脂水平可以降低糖尿病肾

病发生的风险,可能为糖尿病肾病的早期诊断和临床个性化治疗提供新的思路和策略。

2.3 炎症与免疫因素

炎症因子被认为与糖尿病肾病发病机制有关^[21],并且炎症因子水平的早期评估可能有助于糖尿病肾病的早期诊断和阻止疾病进展^[22]。一项研究显示,干细胞因子和干扰素- γ 水平升高与糖尿病肾病风险增加相关,且糖尿病肾病会降低体内干扰素诱导蛋白 10 的表达^[23]。近年来,免疫细胞与糖尿病肾病的关联性逐渐受到重视。一项基于 731 个免疫细胞与糖尿病肾病的因果关系的研究发现,单核细胞(特别是髓源树突状细胞)的丰度与糖尿病肾病的风险呈负相关,而其他免疫细胞与糖尿病肾病之间的关系则未显示出显著的因果关联^[24]。另一项研究发现,循环免疫细胞中 B 细胞亚型与糖尿病肾病有显著的因果关系^[25]。

2.4 微量营养元素

微量营养元素对糖尿病及其并发症的影响早有研究^[26]。一项研究发现,胡萝卜素与 1 型糖尿病的肾脏并发症风险增加相关,而维生素 B12 则与 1 型糖尿病的肾脏并发症风险呈负相关^[27]。研究表明,糖尿病肾病患者往往更容易缺乏维生素 D^[28]。SHI 等^[29]探讨了微量营养元素与不同肾脏疾病的影响,其中硒元素与糖尿病肾病呈负相关,即硒水平升高可显著降低糖尿病肾病的风险。上述发现为微量营养元素在糖尿病肾病中的早期预防及临床治疗应用提供了理论支持。

2.5 肠道微生物

随着近年对肠道微生物组学研究的深入,肠道菌群失调与糖尿病肾病的关系逐渐受到关注,然而其中的因果关系尚不清楚。HAN 等^[30]采用孟德尔随机化分析,从宿主遗传的角度探讨肠道微生物群与糖尿病肾病易感性之间的相关性,发现 17 种细菌种类与糖尿病肾病存在因果关系。YE 等^[31]采用不同人群的基因组关联研究数据,分析了主要来自欧洲血统的 1 032 例糖尿病肾病患者和 451 248 例对照者,并采用双向孟德尔随机化法探索肠道微生物群与糖尿病肾病的关系,结果显示毛螺菌科 UCG-008 (*Lachnospiraceae* UCG-008)和变形菌门 (*Proteobacteria*) 是糖尿病肾病的危险因素,而戴阿利斯特菌属 (*Dialister*) 和土地芽孢菌属

(*Terrisporobacter*) 则是保护因素。这些发现揭示了肠道微生物群与糖尿病肾病之间的潜在因果关系,为未来糖尿病肾病的治疗提供了新的方向和基础。

2.6 药物靶点

孟德尔随机化可通过分析基因组关联研究数据,识别与糖尿病肾病相关的遗传标记,并进行因果推断,从而为药物靶点和生物标志物的发现及未来糖尿病肾病治疗提供新方向。有研究表明,两类降胆固醇药物——HMGCR 抑制剂和 PCSK9 抑制剂,可能增加糖尿病肾病的患病风险^[32]。ZHAO 等^[33]研究也证实了 HMGCR 抑制剂与糖尿病肾病风险增加呈正相关,但 PCSK9 抑制剂与糖尿病肾病风险无关。ZHOU 等^[34]首次将网络药理学和药物靶点的孟德尔随机化相结合,以估计肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (*renin-angiotensin-aldosterone system*, RAAS) 抑制剂关键靶点与糖尿病肾病的因果关系,最终组织蛋白酶 C 和磷酸二酯酶 5A 被识别为 RAAS 抑制剂在糖尿病肾病治疗中的关键靶点。

2.7 其他疾病与糖尿病肾病的关系

糖尿病肾病与其他疾病的关系尚不完全清楚,孟德尔随机化可以帮助评估眼部疾病、胃肠疾病、甲状腺功能异常、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与糖尿病肾病之间的因果关系,揭示了以上疾病在糖尿病肾病发展中的潜在作用。

在眼部疾病中,有研究表明糖尿病肾病与早期年龄相关性黄斑变性 (*age-related macular degeneration*, AMD)、干性 AMD 和湿性 AMD 的风险增加相关^[35]。糖尿病视网膜病变和糖尿病肾病某些致病危险因素、发病机制高度重叠,合并症发生率高。FANG^[36]的研究表明,二者之间存在显著的因果关联,糖尿病视网膜病变与糖尿病肾病的风险增加相关。溃疡性结肠炎患者患糖尿病肾病的风险可能更高,但具体因果关系尚不明确。RAVIPATI 等^[37]通过双向双样本孟德尔随机化研究分析两者之间的遗传因果关系,发现遗传易感性 with 溃疡性结肠炎存在因果关系且与糖尿病肾病的易感性增加相关。具体而言,具有溃疡性结肠炎遗传易感性的人群发生糖尿病肾病的风险增加了 17.3%。甲状腺功能与糖尿病肾病的关系早有研

究,一项来自欧洲样本的研究发现促甲状腺激素升高可能会增加患糖尿病肾病的风险并降低肾小球滤过率^[38]。另有研究发现,在调整了可能的混杂因素(如肥胖、高体质量指数、高脂血症等)后发现,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与糖尿病肾病的发生呈正相关^[39]。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的发生可能会增加糖尿病肾病的风险,同时发现肺功能指标(如用力肺活量和第一秒用力呼气量)与糖尿病肾病的关系,结果显示,第一秒用力呼气量的降低与糖尿病肾病的发生呈负相关,而用力肺活量的降低与糖尿病肾病之间没有显著关联。

以上相关孟德尔随机化研究为探索糖尿病肾病与其他疾病的因果关系提供了新证据。这些结果提示,糖尿病肾病的发生、发展受到多种系统性疾病和生理功能变化的共同影响,多学科综合防控和干预措施有望改善糖尿病肾病患者的预后并降低风险。

3 总结与展望

综上所述,孟德尔随机化在糖尿病肾病研究中得到了广泛应用,这为未来糖尿病肾病的预防和治疗策略提供了新的视角。尽管孟德尔随机化方法在因果推断中具有优势,但其也存在一些局限性。首先,孟德尔随机化分析依赖于一系列假设,包括工具变量的有效性和无偏性,这在实际应用中可能难以满足。其次,遗传变异可能与多个表型相关,导致所谓的“多效性”问题,从而影响因果推断的准确性。最后,孟德尔随机化研究通常需要较大的样本量,以确保结果的统计学意义,这在某些情况下可能限制了其应用。尽管孟德尔随机化方法在糖尿病肾病研究中展现出良好的应用潜力,但研究者在设计和解读孟德尔随机化研究时,仍须谨慎考虑其假设和局限性,以确保因果推断的有效性和可靠性。随着基因组学和基因组关联研究的发展,孟德尔随机化的应用前景愈发广阔,未来的研究可以进一步探索不同遗传背景下的糖尿病肾病风险因素,还可以与其他研究方法结合使用以提高结果的可靠性和临床应用的有效性,以揭示更复杂的因果关系,更好地为未来临床治疗提供依据。

参考文献:

- [1] PERSSON F, ROSSING P. Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective[J]. *Kidney Int Suppl* (2011), 2018, 8(1): 2-7.
- [2] 李萍, 胡剑卓, 周珂. 补肾降浊方在糖尿病肾病中的作用及其机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(8): 28-33.
- [3] SANDERSON E, GLYMOUR M M, HOLMES M V, et al. Mendelian randomization[J]. *Nat Rev Methods Primers*, 2022, 2: 6.
- [4] HU X H, ZHAO J, LIN Z X, et al. Mendelian randomization for causal inference accounting for pleiotropy and sample structure using genome-wide summary statistics[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(28): e2106858119.
- [5] NGUYEN K, MITCHELL B D. A guide to understanding Mendelian randomization studies[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2024, 76(11): 1451-1460.
- [6] GRANT A J, BURGESS S. Pleiotropy robust methods for multivariable Mendelian randomization[J]. *Stat Med*, 2021, 40(26): 5813-5830.
- [7] HU X H, CAI M X, XIAO J S, et al. Benchmarking Mendelian randomization methods for causal inference using genome-wide association study summary statistics[J]. *Am J Hum Genet*, 2024, 111(8): 1717-1735.
- [8] ZHANG Z Q, NIU J Y, SUN W H, et al. Dietary habits and risk of diabetic kidney disease: a two-sample and multivariate Mendelian randomization study[J]. *Ren Fail*, 2025, 47(1): 2438848.
- [9] ZHOU X, ZHENG W B, KONG W, et al. Dietary patterns and diabetic microvascular complications risk: a Mendelian randomization study of European ancestry[J]. *Front Nutr*, 2024, 11: 1429603.
- [10] FANG J X, SONG K, ZHANG D, et al. Coffee intake and risk of diabetic nephropathy: a Mendelian randomization study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1169933.
- [11] WANG Y K, CHEN M M, WANG L, et al. Cardiometabolic traits mediating the effect of education on the risk of DKD and CKD: a Mendelian randomization study[J]. *Front Nutr*, 2024, 11: 1400577.
- [12] 张欣悦, 徐亦曾, 郑娱, 等. 受教育程度与慢性肾脏病的因果关系: 孟德尔随机化研究[J]. *中国现代医生*, 2024, 62(23): 1-6.
- [13] OPAZO-RÍOS L, MAS S, MARÍN-ROYO G, et al. Lipotoxicity and diabetic nephropathy: novel mechanistic insights and therapeutic opportunities[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7): 2632.
- [14] LIU H Z, YAO X X, WANG L L, et al. The causal relationship between 5 serum lipid parameters and diabetic nephropathy: a Mendelian randomization study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1358358.
- [15] LI T Y, GENG L L, YANG Y J, et al. Protective effect of phospholipids in lipoproteins against diabetic kidney disease: a Mendelian randomization analysis[J]. *PLoS One*, 2024, 19(5): e0302485.

- [16] GUO N J, SHI H K, ZHAO H M, et al. Causal relationships of lifestyle behaviours and body fat distribution on diabetic microvascular complications: a Mendelian randomization study[J]. *Front Genet*, 2024, 15: 1381322.
- [17] TODD J N, DAHLSTRÖM E H, SALEM R M, et al. Genetic evidence for a causal role of obesity in diabetic kidney disease[J]. *Diabetes*, 2015, 64(12): 4238-4246.
- [18] HU S S, CHEN Y L, HE M J, et al. The role of moderate to vigorous physical activity level and number of treatments/medications in mediating the effect of body mass index on diabetic nephropathy: a Mendelian randomization study[J]. *Ren Fail*, 2024, 46(2): 2417738.
- [19] WU H L, LI X F, ZHANG W N, et al. Causality between serum uric acid and diabetic microvascular complications - a mendelian randomization study[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2024, 16(1): 134.
- [20] WU S S, WANG H, PAN D K, et al. Association between hyperuricemia and diabetic nephropathy: insights from the national health and nutrition examination survey 2007-2016 and mendelian randomization analysis[J]. *Int Urol Nephrol*, 2024, 56(10): 3351-3359.
- [21] 代云莉, 彭灿, 梁丹, 等. 氧化苦参碱减轻糖尿病肾病小鼠肾组织炎症及纤维化反应的机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(6): 31-37.
- [22] 赵玲玲, 姚勇利, 林丽君, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值联合尿白蛋白与肌酐比值诊断糖尿病肾病的临床价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(11): 92-96.
- [23] 董朋涛, 王峥, 李晓羽, 等. 炎症因子与糖尿病肾病的因果关系: 双向孟德尔随机化研究[J]. *中国循证医学杂志*, 2024, 24(5): 543-549.
- [24] SONG S Y, SUN Y Q, YU J Y. Causal relationship between 731 immune cells and the risk of diabetic nephropathy: a two-sample bidirectional Mendelian randomization study[J]. *Ren Fail*, 2024, 46(2): 2387208.
- [25] MA Y, JI J, LIU X T, et al. Integrative analysis by Mendelian randomization and large-scale single-cell transcriptomics reveals causal links between B cell subtypes and diabetic kidney disease[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2024, 10(5): 327-345.
- [26] DELRUE C, SPEECKAERT R, DELANGHE J R, et al. The role of vitamin D in diabetic nephropathy: a translational approach[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 807.
- [27] JIA M J, CHEN L. Effect of trace elements and nutrients on diabetes and its complications: a Mendelian randomization study[J]. *Front Nutr*, 2024, 11: 1439217.
- [28] 原慧芝. 维生素与糖尿病患者肾功能进展的因果关系——两样本孟德尔随机化研究[D]. 长春: 吉林大学, 2024.
- [29] SHI C D, CAO H L, ZENG G Q, et al. Mendelian randomization analyses explore the effects of micronutrients on different kidney diseases[J]. *Front Nutr*, 2024, 11: 1440800.
- [30] HAN S S, CHEN Y Q, LU Y, et al. Association between gut microbiota and diabetic nephropathy: a two-sample mendelian randomization study[J]. *BMC Endocr Disord*, 2024, 24(1): 214.
- [31] YE Z T, SO T, ZHANG T Y, et al. Association between gut microbiota and diabetic nephropathy: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1361440.
- [32] ZHANG Y Y, CHEN B X, WAN Q. Association of lipid-lowering drugs with the risk of type 2 diabetes and its complications: a Mendelian randomized study[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2024, 16(1): 240.
- [33] ZHAO R, WANG W L, ZHANG W, et al. Effects of genetically proxied statins on diabetic nephropathy and retinopathy: a Mendelian randomization study[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 16885.
- [34] ZHOU D Q, ZHOU T, TANG S Y, et al. Network pharmacology combined with Mendelian randomization analysis to identify the key targets of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in the treatment of diabetic nephropathy[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1354950.
- [35] HOU Y W, LIU Q L, XIAO Z W, et al. Association between chronic kidney disease and age-related macular degeneration: a Mendelian randomization study[J]. *Front Aging Neurosci*, 2024, 16: 1399666.
- [36] FANG J X, LUO C X, ZHANG D, et al. Correlation between diabetic retinopathy and diabetic nephropathy: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1265711.
- [37] GUO Y P, YU H X, LI Y, et al. Elucidating the genetic relationship between ulcerative colitis and diabetic kidney disease: a bidirectional Mendelian randomization study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1435812.
- [38] LI H D, LI M X, DONG S N, et al. Assessment of the association between genetic factors regulating thyroid function and microvascular complications in diabetes: a two-sample Mendelian randomization study in the European population[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1126339.
- [39] LIU Q Q, CHANG X Y, LIAN R N, et al. Evaluation of bi-directional causal association between obstructive sleep apnoea syndrome and diabetic microangiopathy: a Mendelian randomization study[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11: 1340602.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 王远馨, 邱佳琪, 双岩, 等. 孟德尔随机化在糖尿病肾病中的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(15): 58-62.

Cite this article as: WANG Y X, QIU J Q, SHUANG Y, et al. Research progress of Mendelian randomization in diabetic kidney disease[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(15): 58-62.