

## 糖尿病合并慢性肾脏病

## · 论著 ·

基于生信分析及实验验证探讨中医药  
抗糖尿病肾脏病的组方规律及作用机制范巧明<sup>1</sup> 罗冬强<sup>1</sup> 蔡惠连<sup>1</sup> 刘曼婷<sup>1</sup> 刘峰<sup>2</sup><sup>1</sup>广州中医药大学, 广州 511000; <sup>2</sup>广州中医药大学第三附属医院, 广州 511000

通信作者: 刘峰, Email: lftcm@163.com

**【摘要】 目的** 探索中医药抗糖尿病肾脏病(DKD)的用药规律和作用机制,并通过动物实验验证。**方法** 收集中医药抗DKD的文献报道,提取方药信息,筛选高置信度和支持度药物组合作为新方,并获取新方的活性成分及作用靶点;从GEO数据库获取DKD相关的数据集GSE30122和GSE30529,联合加权基因共表达网络(WGCNA)和机器学习鉴定新方抗DKD的关键基因(hub genes),并验证hub genes的表达差异。**结果** 药物组合“黄芪-丹参-山茱萸”作为新方,涉及靶点1378个,基于GSE30122和GSE529,进一步获得新方与疾病共同作用靶点19个,作用靶点主要富集于Hippo信号通路、环磷酸鸟苷/蛋白激酶-G信号通路等;最终筛选出2个hub genes:EDNRA和HDAC9。与对照组相比,hub genes在模型组具有更高的表达,且肾组织损伤更甚;经新方干预,治疗组有效降低了hub genes的表达量,且肾组织较模型组改善。**结论** “黄芪-丹参-山茱萸”作为新方,可能通过EDNRA和HDAC9,调节Hippo、cGMP-PKG等信号通路抑制肾损伤,进而发挥DKD的治疗作用,为后续治疗DKD的药物开发和临床应用提供理论基础。

**【关键词】** 糖尿病肾脏病;数据挖掘;生物信息学;动物实验

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20231022-10037

**Based on bioinformatics analysis and experimental verification, the composition and mechanism of TCM anti-diabetic nephropathy were discussed** Fan Qiaoming<sup>1</sup>, Luo Dongqiang<sup>1</sup>, Cai Huilian<sup>1</sup>, Liu Manting<sup>1</sup>, Liu Feng<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 511000, China; <sup>2</sup>The Third Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 511000, China

Corresponding author: Liu Feng, Email: lftcm@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the medication rules and mechanism of anti-diabetic nephropathy (DKD) in traditional Chinese medicine, and verify it through animal experiments. **Methods** We collected the literature reports on anti-DKD in TCM, extracted the information of formulas, screened the high-confidence and supportive drug combinations as new formulas, and obtained the active ingredients and targets of the new formulas; we obtained the DKD-related datasets GSE30122 and GSE30529 from the GEO database, and identified the new formulas' anti-DKD hub genes by combining the Weighted Gene Co-Expression Network (WGCNA) and machine learning. genes and validate the expression differences of hub genes. **Results**

The combination of “Astragalus-Salvia-Cornus officinalis” as a new formula involves 1,378 targets. Based on GSE30122 and GSE529, 19 targets were further obtained, and the targets were mainly enriched in the Hippo signaling pathway, cGMP-PKG signaling pathway, etc. and finally, we screened out two hub genes: EDNRA and HDAC9. EDNRA and HDAC9. Compared with the control group, the expression of Hub Genes was higher in the model group, and the renal tissue damage was more severe, and the expression of Hub Genes was effectively reduced in the treatment group after the intervention of Xinfang, and the renal tissue was improved compared with the model group. **Conclusion** As a new formula, “Astragalus-Salvia-Cornus officinalis” may inhibit kidney injury by regulating Hippo, cGMP-PKG, and other signaling pathways through EDNRA and HDAC9, thereby exerting the therapeutic effect of DKD and providing a theoretical basis for the subsequent drug development and clinical application of DKD.

【Keywords】 Diabetic nephropathy; Data mining; Bioinformatics; Animal experiments

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20231022-10037

糖尿病肾脏病(DKD)作为2型糖尿病最常见和最严重的慢性并发症之一,在我国糖尿病人群中,患慢性肾脏病(CKD)人数已高达2 430万<sup>[1]</sup>,且预计DKD的患病率将逐年增加<sup>[2-3]</sup>,临床上DKD的防治方法局限于降压、纠正糖脂代谢紊乱、减少尿蛋白等,由于缺乏针对性治疗,患者仍不可避免地进入透析阶段,亟需发掘切实有效的干预手段。近年来中医药凭借“多靶点-多层次”的优势,在DKD治疗领域也展现出光明前景<sup>[4-5]</sup>。

数据挖掘技术广泛应用于中医药领域,通过收集20年来DKD中医药治疗的文献报道,挖掘高置信度和支持度药对作为DKD治疗新方,通过联合网络药理学、生物信息学分析进一步探讨新方的作用机制,并通过动物实验证实。

## 1 资料与方法

1.1 电子复方的收集 以“糖尿病肾脏病或糖尿病肾脏疾病”和“中药或复方或药方”为关键词,检索中国知网、万方和维普,选取2000年1月至2023年1月期间以中药复方为主要手段治疗DKD的文献。采用R 4.2.3软件,对纳入的复方进行关联性 & 聚类分析,并基于Apriori算法进行关联分析,筛选置信度及支持度最高者作为新方。

1.2 活性成分筛选及靶点预测 分别在TCMSP (<https://tcmsp-e.com/tcmsp.php>)和BATMAN数据库(BATMAN-TCM, <http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/>)数据库检索新方活性成分及靶点,对药物成分及靶点进行合并去重,以及靶点名标准化。

1.3 DKD芯片数据集获取 在基因表达公共数据库(GEO, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)中检索并下载了DKD患者的2个芯片数据集GSE30122和GSE30529,通过R 4.2.3软件读取上述数据集并进行标准化处理。

1.4 加权基因共表达网络分析 分别对GSE30122及GSE30529进行加权共表达网络分析(WGCNA),筛选软阈值后构建无尺度网络,筛选与临床性状(发病与否)最为相关的模块后提取模块基因。通过韦恩图获取GSE30122及GSE30529的模块基因

作为DKD的疾病靶点。将筛选到的有效成分及作用靶点导入Cytoscape 3.7.1软件,构建“中药-活性成分-靶点-DKD”网络。将共同作用靶点上传至DAVID数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)进行基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,以阈值adj.  $P < 0.05$ 进行筛选。

1.5 构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络及MCODE分析 将作用靶点导入STRING数据库(<https://cn.string-db.org/>),以默认参数构建PPI网络,用Cytoscape软件进行网络拓扑分析,并使用“MCODE”基于K-means聚类算法划分子网络,按评分排名提取子网络及其靶点。

1.6 Logistics回归及受试者工作特征曲线(ROC)验证 以患病与否作为结局变量,通过logistics回归,分别计算hub genes在GSE30122和GSE30529的OR(Odds Ratio)值,筛选hub genes;通过ROC曲线计算其曲线下面积(AUC)值,评估模型的预测性能。

1.7 溶液制备 新方(黄芪、丹参、山茱萸=10:10:3)<sup>[6]</sup>饮片购于广东祈福医院,加入清水1 000 ml,浸泡30 min后,武火煮至沸腾转文火煮30 min,合并2次煎液,浓缩至400 ml,室温放凉混匀取100 ml样品<sup>[7]</sup>。

1.8 分组、造模、给药 本研究符合美国国立卫生研究院实验动物使用指南,经广州锐格动物伦理委员会审批通过(批准编号:20230301-010)。12只雄性大鼠随机平均分为3组:对照组、模型组、治疗组,适应性喂养一周后造模给药。造模方法如下:

对照组腹腔内注射pH=4.5的0.1 M 无菌柠檬酸盐缓冲液8周。模型组和治疗组腹腔注射链脲佐菌素35 mg/kg(溶于pH=4.5的0.1 M 无菌柠檬酸盐缓冲液中)8周,当血糖水平高于13.9 mmol/L且当尿蛋白 $\geq 30$  mg/24 h提示建模成功。治疗组每日使用中药液9.95 g/kg灌胃,另外两组每日使用生理盐水灌胃。4周后将大鼠安乐死取出肾脏及取血检测。

1.9 实时荧光定量聚合酶链式反应 (qPCR) 验证 hub genes 转录水平 取肾脏组织充分研磨后, Trizol 法提取总 RNA, BCA 蛋白定量试剂盒 (弗德生物) 进行引物逆转录和扩增, 引物序列如表 1。GAPDH 作为内参,  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算目的基因相对表达量。

1.10 蛋白免疫印迹 (Western blot, WB) 法验证 hub genes 翻译水平 将裂解后的肾脏组织进行离心、收集上清液、蛋白变性。取 10  $\mu$ g 蛋白添加到聚丙烯酰胺凝胶中, 使用 10% 的 SDS-PAGE 胶进行电泳, 70 V、30 min 浓缩胶电泳, 110 V、60 min 分离胶电泳。封闭、孵育、洗涤后, 置入自动曝光机建立时间梯度曝光, 用 Image J 进行定量分析。

1.11 苏木精-伊红 (HE) 染色观察肾组织 取出固定于 4% 多聚甲醛中的大鼠肾脏组织, 酒精脱水, 二甲苯透明, 石蜡包埋, 用切片机按 5  $\mu$ m/片标准切片, 烫平烘干于低温保存备用。取切片使用二甲苯脱蜡, 乙醇再水合。复水组织切片染色, 使用 2% 苏木精溶液染色 8~10 min 后水洗数次, 1% 盐酸酒精溶液分化数秒, 水洗数次, 经 80% 乙醇脱水后再用 2% 伊红溶液染色 10~30 s。染色组织切片用乙醇脱水 1~8 min、二甲苯透明 1~2 min 后封片, 使用显微镜观察组织的形态特征。

1.12 检测血糖水平 于大鼠腹主动脉取血检测空腹血糖。采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 若方差不齐, 则采用 *Kruskal-Wallis* 检验, 以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 复方收集及筛选 检索得到原始文献 2 346 篇, 根据纳排标准复筛, 剔除 2 068 篇, 最终筛得 278 篇, 共计 396 味中药, 提取频次排名前 20 的中药称为高频药物, 通过 Apriori 算法进行关联性分析, 药对“黄芪-丹参-山茱萸”最具说服力 (置信度 = 90.35, 支持度 = 24.24), 作为新方。

2.2 新方活性成分及作用靶点 检索 TCMSP 数据库, 获得山茱萸有效化学成分 14 种、丹参 58 种、黄芪 19 种。检索 BATMAN 数据库, 获得丹参 24 种、黄芪 39 种、山茱萸 25 种。将活性成分的作用靶点合并去重, 共计得到 1 378 个靶点。

2.3 加权基因共表达网络分析 基于 GSE30122 数据集, 当软阈值  $\beta=8$  时构建无尺度网络, 其中 brown 模块与 DKD 的关系最大 ( $\text{cor}=0.3, P=0.01<0.05$ ), 提取 brown 模块基因 554 个。同理, 基于 GSE30529 数据集, 当  $\beta=15$  时构建无尺度网络, blue 模块与 DKD 患病关系最大 ( $\text{cor}=0.69, P=0.000, P<0.05$ ), 提取 blue 模块基因 736 个。

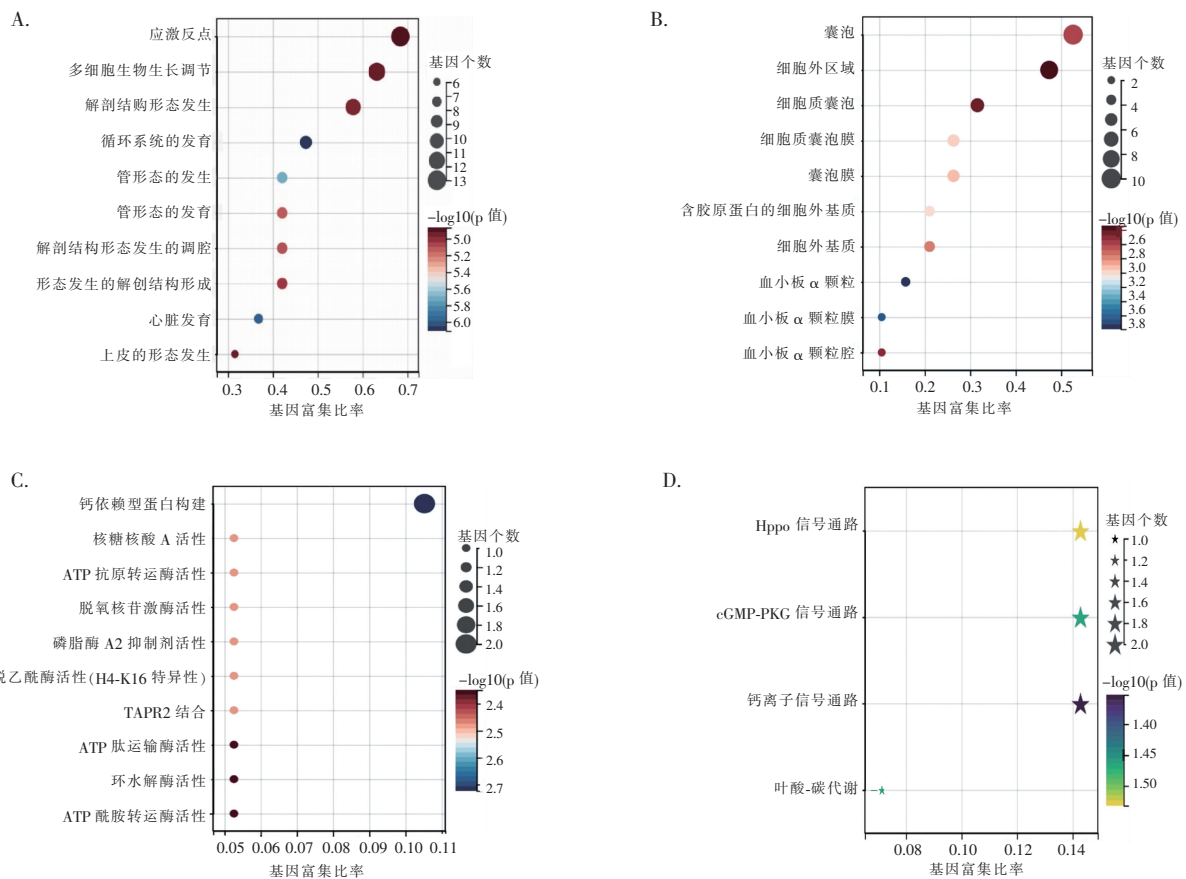
2.4 GO 和 KEGG 通路富集分析 通过韦恩图获得新方与 DKD 的交集靶点 19 个, 视其为作用靶点。可见作用靶点主要富集于应激反应等生物过程 (BP), 见图 1A、囊泡等细胞组分 (CC), 见图 1B, 钙依赖型蛋白构建等分子功能 (MF), 见图 1C, 以及 Hippo 信号通路等 KEGG 通路, 见图 1D。

2.5 PPI 网络构建 将 19 个作用靶点及对应的中药成分导入 Cytoscape 软件进行网络拓扑分析, 根据度值 (Degree) 排名前三获取有效活性成分丹参酚酸 I (Miltionone I)、刺芒柄花素 (formononetin)、黄芪甲苷 (Polygalacic acid)。随后将作用靶点导入 STRING 数据库构建 PPI 网络, 基于“MCODE”算法, 得到最优子网络 ( $\text{score}=4$ ), 包括 EDNRA、SNAI2、HDAC9、MEF2C 关键靶点, 视为 hub genes。

2.6 预测模型构建及性能评估 EDNRA ( $OR=1.312, 95\% CI: 1.104\sim 1.560, P=0.006$ ); ( $OR=1.128, 95\% CI: 1.006\sim 1.265, P=0.043$ ) 及 HDAC9 ( $OR=1.736, 95\% CI: 1.489\sim 2.025, P<0.001$ ); ( $OR=1.470, 95\% CI: 1.275\sim 1.696, P<0.001$ ), 分别在 GSE30122 和 GSE30529 均为危险因素, 且在 DKD 组均具有更高的表达水平 ( $P<0.05$ )。以 GSE30122 为训练集, 基于 hub genes 构建临床预测

表 1 引物设计

基因	前向引物	反向引物
HDAC9	ATGGCTGTTTGAGAAGGGG	CTGACAATGCTCCAGGAGGG
EDNRA	CACCACTTTTCGTGGCACAG	CACCACTTTTCGTGGCACAG
GAPDH	GAGCGAGACCCCACTAACAT	TCTCCATGCTGTTGAAGACA



注:A:生物过程;B:细胞组分;C:分子功能;D:KEGG 通路;ATP:腺嘌呤核苷三磷酸

图 1 GO 与 KEGG 富集分析

模型,通过内部验证证实具有优秀的预测性能 (AUC: 0.983, 95% CI: 0.925 ~ 1.000); 基于 GSE30529 进行了模型外部验证证实具有良好的预测性能 (AUC: 0.806, 95% CI: 0.661 ~ 0.923)。

**2.7 Hub genes 转录组验证** 与对照组相比,模型组 hub genes 转录水平更高 ( $P < 0.05$ ); 与模型组相比,治疗组 hub genes 转录水平更低 ( $P < 0.05$ ), 结果见图 2。

**2.8 Hub genes 翻译组验证** 与模型组相比,治疗组 hub genes 表达量均明显降低,该趋势与 qPCR 结果一致。说明 hub genes 是 DKD 的危险因素,而治疗组有效降低 hub genes 水平,结果见图 3。

**2.9 HE 染色** 与对照组相比,模型组肾间质小血管破裂,肾小球与间质距离改变且破裂,大量细胞流出;经中药干预后,治疗组细胞的结构和数量与模型组相比较,均得到明显改善,结果见图 4。

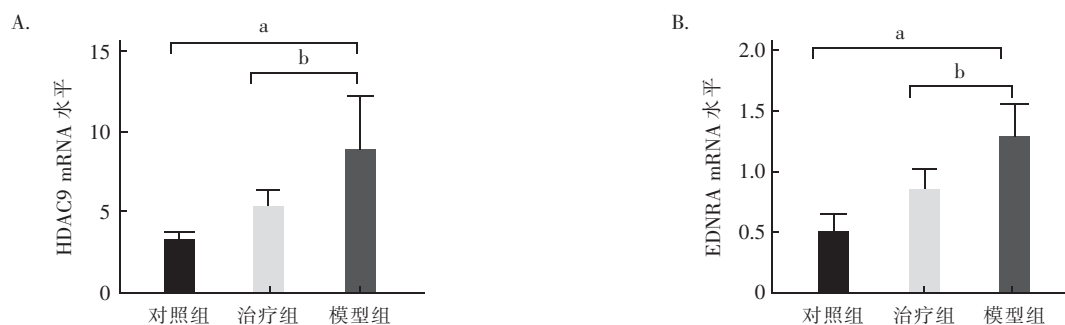
**2.10 血糖检测** 与对照组 ( $12.89 \pm 0.73$ ) 相比,治疗组 ( $11.19 \pm 0.66$ ) 血糖降低 ( $P < 0.05$ ), 模型组

( $14.49 \pm 0.57$ ) 血糖升高 ( $P < 0.01$ ); 与模型组相比,治疗组血糖降低 ( $P < 0.01$ ) 差异有统计学意义。

### 3 讨论

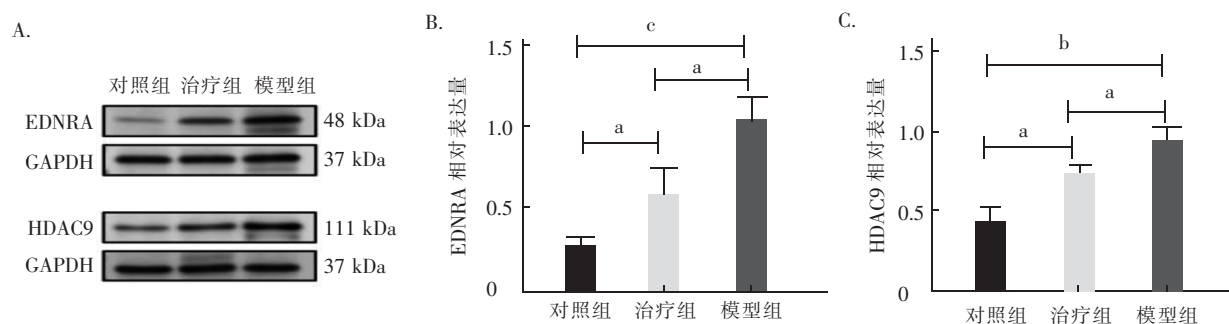
数据挖掘集合了文本挖掘、数理统计、关联规则等多种分析方法,为实现对“病-证-方-药”的深度挖掘提供了可能<sup>[8]</sup>。不仅如此,网络药理学作为药物研究的新模式,二者的有机结合发掘了中药复方规律及干预机制。本研究发现,新方“黄芪-丹参-山茱萸”在治疗 DKD 最具有代表性。黄芪味甘,性微温,有“补气诸药之最”之称,其扩张肾血管的功效已被临床公认,能实现对肾的保护作用<sup>[9]</sup>。丹参作为活血化瘀之圣药,《医学入门》记载:“消者,烧也,熏蒸日久,气血凝滞。”借此指出了消渴燥热灼肾,清热散瘀是其治疗的关键环节。国医大师张大宁教授<sup>[10]</sup>认为 DKD 症状缘于糖尿病日久,正气亏虚,肾气不固,微精外泄,故而发为蛋白尿,运用山茱萸以补肾摄精,充固肾气,安和五脏,其收涩之法可改善尿频、尿浊、蛋白尿。





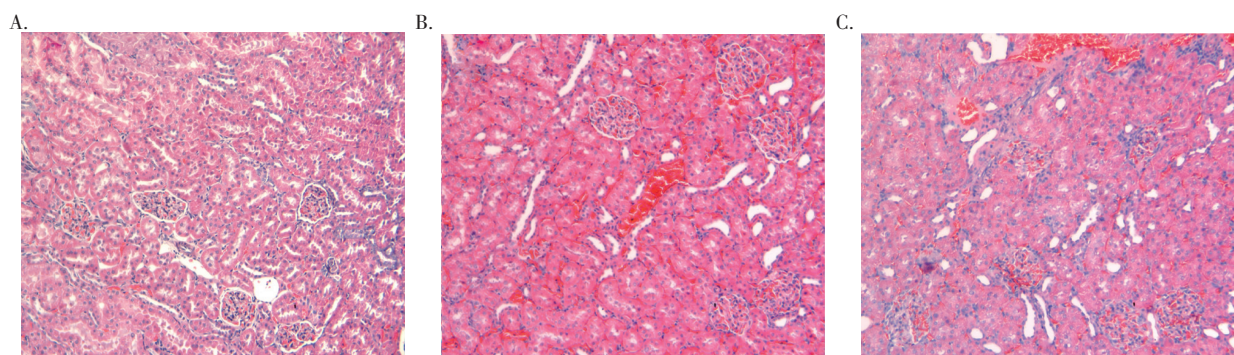
注:qPCR:实时荧光定量聚合酶链式反应;A:HDAC9 转录水平;B:EDNRA 转录水平;a: $P<0.05$ ;b: $P<0.01$

图 2 qPCR 实验验证



注:WB: 蛋白免疫印迹;A:3 组 hub genes 相关蛋白表达免疫印迹;B:EDNRA 相对表达量;C:HDAC9 相对表达量;a: $P<0.05$ ;b: $P<0.01$ ;c: $P<0.001$

图 3 WB 实验验证



注:A:对照组;B:治疗组;C:模型组;HE:苏木精-伊红

图 4 HE 染色

富集分析发现,新方可能通过调控 Hippo 信号通路、环磷酸鸟苷/蛋白激酶-G (cGMP-PKG) 信号通路等多条通路,达到改善/治疗 DKD 的目的。研究表明,Hippo 通路在高糖条件下受到抑制,从而激活 Yes 相关蛋白 (YAP) 并促进肾小球系膜细胞 (MC) 异常增殖,而 MC 异常增殖在糖尿病肾小球硬化的进程中起重要推动作用<sup>[11-12]</sup>。哺乳动物丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 4 (MST1) 是参与 Hippo 信号通路的核心成分,Yang 等<sup>[13]</sup>发现,由 MST1 抑制诱导的活化 YAP 通过与转录增强缔合域蛋白 (TEAD) 结合并形成 YAP-TEAD 异二聚体直接上调 TEAD 激活,

从而导致肾小管上皮中上皮-间充质转化 (EMT) 和纤维化。通过抑制 YAP/TAZ 活性,不仅可以阻断 TGF- $\beta$  诱导的肾成纤维细胞中的 Smad 2/3 信号传导,还可以阻断体内肾纤维化的进展<sup>[14]</sup>,为 DKD 治疗开拓了新的前景。高葡萄糖条件可促进晚期糖基化终产物 (AGE) 积累,从而下调 NO 依赖性 cGMP 的表达并抑制 cGMP-PKG 信号通路<sup>[15]</sup>。Maimaitiyiming 等<sup>[16]</sup>发现增加 cGMP 和 PKG 活性可增加肾小管直径,减少巨噬细胞管浸润,并减少肾小管 TGF- $\beta$  诱导的纤维化和凋亡,对改善 DKD 预后具有良好前景。

Qi 等<sup>[17]</sup>研究发现,肾小球内皮线粒体功能障碍与肾小球内皮素-1 受体 A 型(EDNRA)表达增加和循环内皮素-1(EDKD1)增加有关。通过选择性阻断 EDNRA 或靶向活性氧清除作用于线粒体,可以预防内皮细胞的线粒体氧化应激,并改善糖尿病引起的内皮损伤、足细胞丧失、白蛋白尿和肾小球硬化。HDACs 介导 DKD 的发病和进展,在肾间质成纤维细胞和肾小管上皮细胞中引发成纤维细胞活化、增殖和趋化因子生成<sup>[25]</sup>,在 DKD 中起着重要作用,但仍须进一步实验证实。

综上,“黄芪-丹参-山茱萸”作为新方,可能通过 EDNRA 和 HDAC9,调节 Hippo、cGMP-PKG 等信号通路抑制肾损伤,进而发挥 DKD 治疗作用,为后续治疗 DKD 的药物开发和临床应用提供理论基础。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Zhang L, Long J, Jiang W, et al. Trends in chronic kidney disease in China[J]. N Engl J Med, 2016, 375(9): 905-906. DOI: 10. 1056/NEJMc1602469.
- [2] Gheith O, Farouk N, Nampoory N, et al. Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors[J]. J Nephropharmacol, 2015, 5(1): 49-56.
- [3] Stenvinkel P. Chronic kidney disease: a public health priority and harbinger of premature cardiovascular disease[J]. J Intern Med, 2010, 268(5): 456-467. DOI: 10. 1111/j. 1365-2796. 2010. 02269. x.
- [4] 庞天霄, 吴希泽, 孙晓芳, 等. 糖肾平膏治疗糖尿病肾病的临床疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(4): 85-88. DOI: 10. 13193/j. issn. 1673-7717. 2022. 04. 017.
- [5] 张圣英, 尹长江, 刘喜纲, 等. 中医药治疗糖尿病肾脏纤维化研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(11): 275-282. DOI: 10. 13422/j. cnki. syfx. 20220505.
- [6] 董俊平, 霍曼. 丹芪益肾方治疗气阴两虚夹瘀型糖尿病肾病[J]. 中医学报, 2019, 34(6): 1304-1308. DOI: 10. 16368/j. issn. 1674-8999. 2019. 06. 310.
- [7] 王文儒, 丁晓庆, 杨秀鹏, 等. 补肾健脾方对再生障碍性贫血患者细胞自噬的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(14): 80-87. DOI: 10. 13422/j. cnki. syfx. 20231190.
- [8] 曹放, 何兴伟, 郭翠, 等. 基于数据挖掘及网络药理学方法探讨血管性痴呆用药规律及机制研究[J]. 中医临床研究, 2022, 14(28): 18-24. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-7860. 2022. 28. 004.
- [9] 李荣萍. 糖尿病肾病患者的中医治疗方法及效果研究[J]. 中医临床研究, 2018, 10(1): 60-61.
- [10] Xu Z, Xiang X, Su S, et al. Multi-omics analysis reveals the pathogenesis of db/db mice diabetic kidney disease and the treatment mechanisms of multi-bioactive compounds combination from *Salvia miltiorrhiza*[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 987668. DOI: 10. 3389/fphar. 2022. 987668.
- [11] Qian X, He L, Hao M, et al. YAP mediates the interaction between the Hippo and PI3K/Akt pathways in mesangial cell proliferation in diabetic nephropathy[J]. Acta diabetologica, 2021, 58(1): 47-62. DOI: 10. 1007/s00592-020-01582-w.
- [12] 孙凤起, 武韧, 常贵全, 等. 肾小球系膜细胞增殖在糖尿病肾病肾小球硬化中作用的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2021, 41(10): 1510-1513. DOI: 10. 16352/j. issn. 1001-6325. 2021. 10. 031.
- [13] Yang T, Heng C, Zhou Y, et al. Targeting mammalian serine/threonine-protein kinase 4 through Yes-associated protein/TEA domain transcription factor-mediated epithelial-mesenchymal transition ameliorates diabetic nephropathy orchestrated renal fibrosis[J]. Metabolism: clinical and experimental, 2020, 108: 154258. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2020. 154258.
- [14] Szeto SG, Narimatsu M, Lu M, et al. YAP/TAZ are mechanoregulators of TGF- $\beta$ -Smad signaling and renal fibrogenesis[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(10): 3117-3128. DOI: 10. 1681/ASN. 2015050499.
- [15] Wang S, Wu X, Lincoln TM, et al. Expression of constitutively active cGMP-dependent protein kinase prevents glucose stimulation of thrombospondin 1 expression and TGF-beta activity[J]. Diabetes, 2003, 52(8): 2144-2150. DOI: 10. 2337/diabetes. 52. 8. 2144.
- [16] Maimaitiyiming H, Li Y, Cui W, et al. Increasing cGMP-dependent protein kinase I activity attenuates cisplatin-induced kidney injury through protection of mitochondria function[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2013, 305(6): F881-F890. DOI: 10. 1152/ajprenal. 00192. 2013.
- [17] Qi H, Casalena G, Shi S, et al. Glomerular endothelial mitochondrial dysfunction is essential and characteristic of diabetic kidney disease susceptibility[J]. Diabetes, 2017, 66(3): 763-778. DOI: 10. 2337/db16-0695.

(收稿日期: 2023-10-22)