

· 综述 · DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2024.16.029

2 型糖尿病及其并发症 DNA 甲基化研究进展^{*}

朱珊珊¹, 付永祥², 卢昭², 赵晨莹¹, 姜璐雯¹ 综述, 闫镛^{2△} 审校

1. 河南中医药大学第二临床医学院, 河南郑州 450003; 2. 河南省开封市中医院内分泌科, 河南开封 475002

摘要: 2 型糖尿病(T2DM)的发病受遗传、环境等因素的调控。近年来, 越来越多研究表明, 以 DNA 甲基化为代表的表观遗传修饰在糖尿病、衰老、肿瘤等疾病的发生、发展中有着重要的作用。DNA 甲基化是 T2DM 及其并发症发病机制与环境、遗传因素联系的关键枢纽, 故该研究主要讨论了 DNA 甲基化在胰岛素抵抗、胰岛素分泌不足、肠道菌群失衡、免疫炎症反应等 T2DM 生理病理机制发挥的调控作用, 以及 DNA 甲基化在 T2DM 引起的相关并发症如动脉粥样硬化、糖尿病心肌病等中的调控机制。DNA 甲基化调控在 T2DM 及其并发症发生、发展中发挥的重要作用, 使 T2DM 及其并发症相关基因表达增强或沉默, 促进其发展。所以深入研究 DNA 甲基化, 有利于更清晰地揭示 DNA 甲基化在 T2DM 及其血管并发症的发病机制。可能为今后 T2DM 及相关并发症的发病机制提供新的视角, 从而为发现其新的治疗靶点提供一定的理论依据。

关键词: 2 型糖尿病; 并发症; DNA 甲基化; 表观遗传; 发病机制**中图法分类号:** R587.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2024)16-2449-06

Advances in DNA methylation of type 2 diabetes mellitus and its complications^{*}

ZHU Shanshan¹, FU Yongxiang², LU Zhao², ZHAO Chenying¹, JIANG Luwen¹, YAN Yong^{2△}

1. The Second Clinical College of Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450003, China; 2. Department of Endocrinology, Kaifeng Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kaifeng, Henan 475002, China

Abstract: The incidence of Type 2 diabetes (T2DM) is regulated by genetic and environmental factors. In recent years, more and more studies have shown that epigenetic modifications represented by DNA methylation have important role in the occurrence and development of diabetes, aging, tumors, etc. DNA methylation is a key link between the pathogenesis of T2DM and its complications and environmental and genetic factors, therefore, this study focuses on the regulatory role of DNA methylation in the physiological and pathological mechanisms of T2DM, such as insulin resistance, insulin insufficiency, intestinal flora imbalance, immune inflammatory response, and the regulatory mechanism of DNA methylation in the related complications of T2DM, such as atherosclerosis and diabetic cardiomyopathy. The regulation of DNA methylation plays an important role in the occurrence and development of T2DM and its complications, which can enhance or silence the expression of genes related to T2DM and its complications and promote its development. Therefore, in-depth study of DNA methylation is conducive to more clearly reveal the pathogenesis of DNA methylation in T2DM and its vascular complications. It may provide a new perspective to explore the pathogenesis of T2DM and related complications, and provide a certain theoretical basis for the discovery of new therapeutic targets.

Key words: type 2 diabetes mellitus; complications; DNA methylation; epigenetic inheritance; pathogenesis

2021 年全球 20~79 岁糖尿病患者约有 5.37 亿, 预计到 2030 年, 将增长至 6.43 亿^[1]。全世界大多数糖尿病患者为 2 型糖尿病(T2DM), 占总糖尿病患者的 85%~95%, 目前认为其可能的病理生理机制是胰岛素抵抗(IR) 和胰岛 β 细胞功能缺陷导致的胰岛素分泌不足, 另外, 肠道菌群失衡、免疫反应、炎症反应

也是其重要的病理生理机制^[2]。有研究表明, T2DM 与宫内发育迟缓、饮食、运动等环境因素和遗传因素密切相关, 而表观遗传修饰是连接基因与环境的分子桥梁, 可以以分子形式解答糖尿病为何具有家族聚集倾向^[3]。

表观遗传学是指在有丝分裂及减数分裂过程中

^{*} 基金项目: 第七批全国老中医药专家学术经验继承项目(国中医药人教函[2022]76 号); 河南省开封市科技发展计划项目(1903053)。[△] 通信作者, E-mail: 3496506485@qq.com。网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20240729.1354.002.html>(2024-07-30)

并未改变 DNA 碱基序列,基因功能发生了可遗传的变化,并最终导致表型变化的学科。由于表观遗传修饰是可逆和可改变的,因此表观遗传修饰可能成为糖尿病及其并发症预防或治疗的靶点。DNA 甲基化作为目前科学家们研究最充分的表观遗传机制^[4],具有化学稳定性且易于分析,是最常测定的表观遗传标记,也是当前表观遗传学研究的热点之一。本文旨在探讨 T2DM 及其并发症可能发生 DNA 甲基化表观遗传变化和机制,以期为预防和治疗 T2DM 及其并发症提供新策略。

1 DNA 甲基化

大约 40% 的人类基因在其启动子区、增强子区含有胞嘧啶-鸟嘌呤(CpG)二核苷酸碱基序列的区域,该区域中存在密集重复序列的簇状 CpG 二核苷酸,即所谓的 CpG 岛,人类 DNA 甲基化主要见于 CpG 岛的胞嘧啶残基。DNA 甲基化在哺乳动物中主要是指在 DNA 甲基转移酶(Dnmts)催化作用下,将 S-腺苷甲硫氨酸上的甲基转移到 CpG 的胞嘧啶残基的 5' 碳端,形成 5-甲基胞嘧啶(5mC)的过程。5mC 长期以来被认为是一种平稳的 DNA 甲基化模式,能够稳定度过有丝分裂和减数分裂。Dnmts 包括 Dnmt3a、Dnmt3b 和 Dnmt1,Dnmt3a 和 Dnmt3b 参与从头 Dnmt, Dnmt1 参与 DNA 复制^[5]。DNA 甲基化发生在胰岛细胞、骨骼肌、脂肪组织、肝脏等与 T2DM 发病相关的组织中和器官中,调控 T2DM 基因的发展和进化。有学者认为 DNA 甲基化可能作为评估 T2DM 风险的新型生物标志物^[6]。除此之外,DNA 去甲基化酶主要指 TET 家族,包括 TET1、TET2、TET3,是调节 DNA 甲基化和去甲基化的重要酶类。DNA 甲基化和去甲基化相互协同,共同调节生物的生长发育和表型的表达,而异常的甲基化可能会引起衰老、肿瘤和代谢性疾病。

2 环境因素与 DNA 甲基化

2.1 宫内发育迟缓(IUGR)与 DNA 甲基化 IUGR 可导致胰岛相关基因表达的永久性和进行性失调从而影响胎儿发育,尤其是胰腺-十二指肠同源框 1(PDX-1)的表达,PDX-1 是促进胰腺 β 细胞发育和成熟及胰岛素分泌的“主调节因子”,小鼠和人类缺失编码这种蛋白质的基因可导致胰腺发育不全,从而发生糖尿病^[7]。有研究发现,IUGR 大鼠中 PDX-1 水平下降,在其 1 周龄时基因组中发现 4 004 个位点胞嘧啶甲基化改变,这些位点代表糖尿病等代谢性疾病发病机制的候选位点^[8]。由此可见,胎儿发育时期 IUGR 导致的 DNA 甲基化改变可能与其出生后患糖尿病的危险性有关。

2.2 高脂饮食(HFD)与 DNA 甲基化 长期 HFD 等不健康的生活习惯是糖尿病、肥胖等代谢性疾病发病的重要危险因素。KELEHER 等^[9] 研究发现,

HFD 会改变糖尿病和肥胖相关基因的表达和甲基化,小鼠肝脏中 4 356 个基因的表达和 7 000 多个基因的甲基化与饮食有关,差异甲基化区域发生在增强子、转录因子结合位点和启动子侧翼区域调节区域的频率明显高于基因组中这些区域,表明甲基化在调节 HFD 反应中起重要作用。

2.3 运动与 DNA 甲基化 运动是所有糖尿病和肥胖症患者预防和生活方式干预计划的重要组成部分。LIU 等^[10] 在一项关于中国农村人群的研究中选取了 1 032 例受试者,研究结果明确了细胞因子信号抑制因子(SOCS3) DNA 甲基化在久坐时间与 T2DM 之间的介导作用,其甲基化水平与 T2DM 呈负相关($P < 0.05$)。RÖNN 等^[11] 的一项关于 23 例健康男性脂肪组织 DNA 甲基化在 6 个月运动干预后的研究发现,7 663 个独特基因中的 17 975 个 CpG 位点显示 DNA 甲基化水平发生改变,约 1/3 DNA 甲基化改变基因区域的信使 RNA(mRNA) 表达存在差异,包括 RALBP1、HDAC4 和 NCOR2。

3 DNA 甲基化与 T2DM 发病机制

3.1 IR 与 DNA 甲基化 IR 是指肝脏、骨骼肌等靶器官或组织对胰岛素的灵敏度下降,是 T2DM 典型的病理特征。线粒体功能障碍在 IR 的发病机制中发挥着重要的作用,遗传因素、氧化应激、线粒体生物发生和衰老可能会影响线粒体功能,导致 IR 和 T2DM。线粒体转录因子 A(TFAM)基因是线粒体 DNA 维持所必需的重要基因,研究证实 TFAM 启动子 DNA 甲基化与青少年的 IR 发病机制相关^[12]。端粒长度的控制与组蛋白甲基转移酶和 Dnmts 等表观遗传调控因子相关,端粒缩短也可能是 DNA 甲基化与 IR 之间关联的生物学机制^[13]。YOU 等^[14] 的一项研究表明敲除小鼠脂肪特异性 Dnmt3a 后,可以减轻小鼠 IR 和糖耐量受损的结果,脂肪 Fgf21 基因具有胰岛素增敏作用,负调控 Dnmt3a 可以改善 Dnmt3a 介导的 IR;在 T2DM 患者中,Fgf21 位点的 DNA 甲基化水平升高,并与脂肪组织中 Fgf21 的表达呈负相关。除此之外,PGC-1 α 由 PPARGC1A 基因编码,是 PGC-1 家族成员之一。PGC-1 α 参与调节肝糖异生、棕色脂肪细胞的冷诱导产热、增加骨骼肌中脂肪酸中间体含量、抑制胰腺葡萄糖诱导的体内胰岛素分泌,维持血糖稳态^[15]。有研究通过焦磷酸测序,评估亚硫酸氢盐处理过的白细胞 DNA 在 PPARGC1A 基因近端启动子的 6 个 CpG 位点(-816、-783、-652、-617、-521 和 -515 位)的甲基化水平,发现启动子 CpG 位点-783 的甲基化水平与胰岛素灵敏度呈正相关^[16]。

3.2 胰岛素分泌受损与 DNA 甲基化 T2DM 发病的关键因素之一是胰岛 β 细胞功能障碍导致的胰岛素分泌减少。PGC-1 α 基因、PDX-1 基因、肝细胞核因子 4 α (HNF-4 α)基因等是目前研究较多、较重要的与

胰岛 β 细胞分泌胰岛素相关的基因。DNA 甲基化在这些基因的表达与调控中发挥着重要作用。LING 等^[17]发现, T2DM 患者的胰岛细胞中 PGC-1 α 启动子 DNA 甲基化比健康人增加了 2 倍。

PDX-1 是维持胰岛细胞发育和功能所必需的转录因子, 被称为胰腺发育的“总调节剂”, 是胰腺基因调控网络的焦点之一, 胰腺细胞正常功能需要 PDX-1 高表达水平。研究发现, 在 T2DM 患者和 T2DM 大鼠模型中增强子区 CpG 位点的 DNA 甲基化与 PDX-1 表达水平呈强负相关, PDX-1 位点甲基化的增加降低了胰岛中 PDX-1 蛋白的表达水平, 从而影响胰岛功能导致胰岛素分泌减少^[18]。另一项研究发现, 瞬时表达 PDX-1 联合胰岛素治疗可有效诱导糖尿病小鼠胰腺中功能性胰岛 β 细胞再生, 形成新的胰岛细胞, 从而逆转小鼠糖尿病^[19]。

基因表达由转录调节蛋白控制, 转录调节蛋白结合特定的 DNA 序列并将辅因子和转录装置募集到启动子上, HNF-4 α 是一种重要的转录调节因子, 在肝脏、胰腺、肾脏中表达, HNF-4 α 控制着约 13% 的肝脏基因, 11% 的胰岛基因^[20]。研究发现, HNF-4 α 在胰岛中的转录活性仅限于远端 P2 启动子, HNF-4 α 的转录活性与人类和大鼠 P2 启动子的 CpG 甲基化水平呈负相关, 在一种大鼠胰岛素瘤细胞系 BRIN 中, 发现 HNF-4 α mRNA 表达水平非常低, 在 P2 启动子处被高甲基化^[21]。

综上所述, DNA 甲基化在调控胰岛素分泌相关基因和 IR 的发展中发挥着密切的作用, 异常的 DNA 甲基化可能会引起基因表达的沉默或增强, 从而导致 T2DM 的发生。

3.3 肠道菌群与 DNA 甲基化

肠道菌群可以产生叶酸、维生素 B₂ 和维生素 B₁₂, 这些 B 族维生素参与单碳代谢以产生 S-腺苷蛋氨酸, 这是 DNA 和组蛋白甲基化的主要底物^[19-20]。有研究发现, 肠道菌群很有可能通过硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 5 和游离脂肪酸受体的甲基化, 从而造成其表达水平的改变, 而 DNA 甲基化与糖尿病病程密切相关。因此, DNA 甲基化可能是肠道菌群影响糖尿病进程的一项重要机制^[24]。

3.4 免疫、炎症反应与 DNA 甲基化

T2DM 典型的病理特征为全身多组织器官出现持续性、低度慢性炎症。免疫细胞在机体代谢平衡中起着至关重要的作用, 免疫细胞通过分泌炎症因子和趋化因子干扰新陈代谢, 诱发 IR 和胰岛 β 细胞功能障碍, 导致 T2DM 等代谢性疾病。T2DM 的发生与免疫细胞谱改变相关, Mφs 作为先天免疫系统不可或缺的部分, 在 T2DM 的代谢炎症中起着至关重要的作用。有研究表明, 对照组和高脂血症 T2DM 患者之间缺血肌肉中分离出的 Mφ 甲基化模式不同^[25]。经典激活的 M1-Mφs 基因 Cfb、Serpine15 和 Tnfsf1 的启动子呈显著低甲基

化, 而 Plxnd2、Arg1、Nrp1、Cxcr1、Fes 和 Cdk4 等可变激活的 M18-Mφs 基因的启动子呈显著高甲基化, 淋巴细胞也在炎症过程和 IR 的发展中发挥重要作用^[26]。在 T2DM 患者中与 IR 相关的 B 淋巴细胞整体 DNA 超甲基化, 可能的原因之一是 DNMT3a 的过表达^[27]。此外, 一种新发现的先天淋巴细胞(ILCs), 在代谢稳态中起着重要的调节作用。DNA 甲基化通过调控 ILCs 的增殖、分化和功能表型参与 T2DM 的发病机制^[28]。

4 DNA 甲基化与 T2DM 并发症

T2DM 患者处于持续慢性高血糖的状态, 使机体处于慢性炎症和自由基氧化的环境, 损害了神经血管束, 导致糖尿病血管病变。T2DM 大血管病变发生率高, 预后差, 致残、致死率较高, 例如冠心病、脑梗死等。T2DM 还与微血管并发症的发生有关, 临床上表现为糖尿病肾病、糖尿病视网膜病等。早期代谢控制对糖尿病及其并发症有持久的影响, 这是由于代谢记忆, 早期机体处于高血糖环境, 即使糖尿病患者血糖恢复正常后, 仍会存在血管损伤。然而, 人们对代谢记忆的分子机制研究甚少。但是, 越来越多的研究表明, 表观遗传学可能是代谢记忆潜在的调控机制。高血糖诱导的基因启动子 DNA 高甲基化引起的基因沉默是糖尿病病变中报道的最广泛的表观遗传修饰。因此, DNA 甲基化与 T2DM 及其血管并发症的研究对 T2DM 并发症早期发现及治疗具有重要的意义。

4.1 DNA 甲基化和动脉粥样硬化(AS)

AS 是 T2DM 合并大血管病变的病理基础, AS 心血管疾病是糖尿病并发症致残、致死的主要原因。AS 发病的机制首先需要内皮细胞活化, 内皮细胞活化由高脂血症、血流紊乱(DBF)等代谢危险因素介导。DBF 引起的 AS 由 DNA 甲基化调控。在 DBF 诱导的 AS 动物模型中, 观察到 DNMT1 转录的显著上调, 这一变化是由 mTOR/p70S6K 信号通路介导的, 抑制 DNMT1 活力, 可以改善内皮功能障碍和 AS^[29]。内皮功能障碍导致巨噬细胞分化, 巨噬细胞从 M2 向 M1 极化, 过氧化物酶体增殖激活受体- γ (PPAR- γ)在巨噬细胞极化中起重要作用。DNMT1 在 AS 模型转基因小鼠中巨噬细胞特异性过表达时, 与对照组相比, 巨噬细胞和血浆中的 M1 极化产生的促炎性细胞因子水平升高, 该研究发现 PPAR- γ 的近端启动子被 DNMT1 超甲基化, 而药理激活 PPAR- γ 可减少促炎性细胞因子的产生并成功阻止 AS 的发展^[30]。动脉平滑肌细胞的迁移和增殖是 AS 的主要特征。HILTUNEN 等^[31]研究发现, 在人类、小鼠和家兔病变的 AS 过程中观察到动脉平滑肌细胞基因组的低甲基化, 低甲基化存在于 AS 晚期病灶中, 并可能影响 AS 病灶的细胞增殖和基因表达。而且 HILTUNEN 等^[31]研究还发现 Dnmts 也在 AS 病变中表达。除 DNA 甲基化

外,DNA 去甲基化也在 AS 发病机制中发挥重要作用。在一项 AS 小鼠模型研究中证实,TET2 过表达降低了自噬通量相关基因启动子的甲基化水平,上调了自噬,显著减少了 AS 的形成^[32]。

4.2 DNA 甲基化和糖尿病心肌病(DCM) DCM 是糖尿病常见的并发症之一,约 12% 的糖尿病患者受 DCM 影响。DCM 临床表现为心肌细胞肥大、心肌纤维化,和心室功能障碍的特殊心肌病变,增加了心力衰竭和死亡的风险^[33]。肝脏 X 受体 α (LXR α)是胆固醇稳态、脂质和葡萄糖代谢的关键调节因子,还具有免疫调节和抗炎功能。CHENG 等^[34]发现 LXR α 的去甲基化是其在糖尿病大鼠心肌室中表达增加的原因。肌浆网 Ca-atp 酶(SERCA2a)在钙稳态和心功能中起重要作用,有研究发现 Tnf- α 提高 DNMT 水平,从而增强 SERCA2a 启动子区域的甲基化,进而降低了心肌细胞中 SERCA2a 的表达,SERCA2a 表达下调可引起舒张功能障碍,最终导致 DCM 的发生,抑制高甲基化可能是一种新的心功能不全治疗策略^[35]。LI 等^[36]发现丹参酚酸 B 增强 IGFBP3 启动子 DNA 甲基化并诱导缺氧 HUVECs 中 IGFBP3 的核易位,从而改善了糖尿病小鼠的左心室功能障碍和重构,减少了心脏胶原沉积,增加 VEGFR2 和 VEGFA 的表达,并以剂量依赖的方式促进血管生成。研究表明,相关基因的表达受 DNA 甲基化的调控,可能在 DCM 的病理生理学及其预防和治疗中具有重要作用。

4.3 DNA 甲基化与糖尿病肾病(DN) DN 是糖尿病微血管病最常见的并发症之一,是造成糖尿病终末期肾病最常见的原因。ECAMWASAM 等^[37]研究证明了 DN 早期和晚期在特定 CpG 位点具有不同 DNA 甲基化模式,并且相关基因 CRISP2 和 PIWIL1 可能具有作为分期特异性 DN 标志物的潜质。DN 的发生除了与糖代谢紊乱相关,还与氧化应激等因素相关。OBA 等^[38]研究证实活性氧(ROS)过量产生导致的糖尿病小鼠肾系膜细胞中 Tgfb1 DNA 的去甲基化导致的 Tgfb1 过表达是 DN 进展期间系膜纤维化的关键因素,叶酸下调 Tgfb1 表达,抗氧化剂 Tempol 逆转 DNA 异常甲基化,减轻小鼠的系膜纤维化。丹参酮 II A(TIIA)具有强大的抗氧化、抗炎、调控表观遗传学作用,TIIA 通过抑制高糖诱导的 ROS,对 DN 具有保护作用,研究者发现在 DN 小鼠模型中,与糖尿病肾病相关基因如:Nmu、Fgl2、Glo 和 Kcnip2 的 DNA 甲基化发生了改变,TIIA 治疗后有效地恢复了 DNA 甲基化和基因表达^[39]。综上所述,DNA 甲基化在 DN 发生和进展过程中发挥着重要的作用,DNA 甲基化可能作为预测 DN 的生物标记,也可能在将来作为治疗 DN 的重要靶点。

4.4 DNA 甲基化与糖尿病视网膜病变(DR) DR 变作为糖尿病微血管并发症之一,是导致糖尿病患者

失明和视力下降的主要原因,早期发现和及时治疗可以预防糖尿病引起的视力受损。DR 的发病机制与氧化应激、炎症、新生血管等相关,而表观遗传修饰可能在这些机制中起着关键的作用。糖尿病激活基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)损伤视网膜线粒体,促进氧化应激,激活毛细血管细胞凋亡,导致 DR 的发生。MMP-9 启动子具有许多转录因子的结合位点,在糖尿病中其启动子经历组蛋白修饰和 DNA 甲基化。而线粒体超氧化物歧化酶(SOD2)可以调控氧化应激,保护线粒体稳态,防止 DR 的发生,通过表达 SOD2 的小鼠可以免受糖尿病诱导的 MMP-9 启动子甲基化及其转录的改变可以证实上述结论^[40]。研究发现,与炎症相关的基因如:NLRP3、TGF β 1、CCL2 和 TN-FSF2 的启动子低甲基化可能会增加中国汉族人群 DR 的风险,表明这些基因可能是 DR 检测和治疗的潜在靶点^[41]。当 DR 进展时,毛细血管灌注受损,导致视网膜缺血,病理性新生血管生成。有研究发现,CpG 甲基化通过 Wnt-MAPK 信号通路或神经炎症相关的关键通路调控视网膜脱离的纤维化疾病,同时也调控 DR 进展中的新血管生成途径的相关基因如:ETS1、HES5 和 PRDM16^[42]。以上研究表明 DNA 甲基化可以通过氧化应激、炎症和新血管生成等机制调节 DR 的起病和进展。

5 展望

DNA 甲基化将 T2DM 与环境、遗传因素紧密联系,从分子机制阐明了 T2DM 为何为具有家族聚集倾向。DNA 甲基化调控在 T2DM 及其并发症发生、发展中发挥着重要作用,DNA 甲基化使 T2DM 及其并发症相关基因表达增强或沉默,这种平衡的破坏可能导致多种病理变化,并靶向 T2DM 病理学中的细胞,从而导致 T2DM 及其并发症的发生。研究发现,在对 T2DM 动物模型中异常的 DNA 甲基化进行逆转后,动物体内甲基化水平发生改变,IR、糖耐量受损程度等得到相应的减轻^[44]。此外,T2DM 的生活方式干预、药物治疗与手术治疗也受 DNA 甲基化的调控,例如在服用某种降糖药后体内甲基化水平会发生改变。然而,目前相关研究大多停留在实验方面,具有局限性,在临床中的数据并不充分,所以深入研究 DNA 甲基化,有利于更清晰地揭示 DNA 甲基化在 T2DM 及其血管并发症中的发病机制,从而为开展 T2DM 及其血管并发症等疾病的预防及特异性治疗药物的开发提供更多的方向,也有望逆转 T2DM 的发生或延缓 T2DM 并发症的进展。

参考文献

- [1] International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas 2021B [EB/OL]. (2021-12-06) [2023-10-25]. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>.

- [2] ZHOU Z, SUN B, YU D, et al. Gut microbiota: an important player in type 2 diabetes mellitus [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 834485.
- [3] LING C, RÖNN T. Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes [J]. *Cell Metab*, 2019, 29(5): 1028-1044.
- [4] VUU Y M, ROBERTS C T, RASTEGAR M. MeCP2 is an epigenetic factor that links DNA methylation with brain metabolism [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 4218.
- [5] MOORE L D, LE T, FAN G P. DNA methylation and its basic function [J]. *Neuropsychopharmacol*, 2013, 38(1): 23-38.
- [6] RACITI G A, DESIDERIO A, LONGO M C E, et al. DNA methylation and type 2 diabetes: novel biomarkers for risk assessment [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11652.
- [7] LIU J M, LANG G P, SHI J S. Epigenetic regulation of PDX-1 in type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 431-442.
- [8] THOMPSON R F, FAZZARI M J, NIU H S, et al. Experimental intrauterine growth restriction induces alterations in DNA methylation and gene expression in pancreatic islets of rats [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(20): 15111-15118.
- [9] KELEHER M R, ZAIDI R, HICKS L, et al. A high-fat diet alters genome-wide DNA methylation and gene expression in SM/J mice [J]. *BMC Genomics*, 2018, 19(1): 888.
- [10] LIU X T, QIAN X L, TU R Q, et al. SOCS3 methylation mediated the effect of sedentary time on type 2 diabetes mellitus: the Henan rural cohort study [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2020, 30(4): 634-643.
- [11] RÖNN T, VOLKOV P, DAVEGÅRDH C, et al. A six months exercise intervention influences the genome-wide DNA methylation pattern in human adipose tissue [J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(6): e1003572.
- [12] GEMMA C, SOOKOIAN S, DIEUZEIDE G, et al. Methylation of TFAM gene promoter in peripheral white blood cells is associated with insulin resistance in adolescents [J]. *Mol Genet Metab*, 2010, 100(1): 83-87.
- [13] SAMPSON M J, WINTERBONE M S, HUGHES J C, et al. Monocyte telomere shortening and oxidative DNA damage in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(2): 283-289.
- [14] YOU D, NILSSON E, TENEN D E, et al. Dnmt3a is an epigenetic mediator of adipose insulin resistance [J]. *Elife*, 2017, 6: e30766.
- [15] ROWE G C, ARANY Z. Genetic models of PGC-1 and glucose metabolism and homeostasis [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2014, 15(1): 21-29.
- [16] SANTOS J L, KRAUSE B J, CATALDO L R, et al. PPARGC1A gene promoter methylation as a biomarker of insulin secretion and sensitivity in response to glucose challenges [J]. *Nutrients*, 2020, 12(9): 2790.
- [17] LING C, DEL GUERRA S, LUPI R, et al. Epigenetic regulation of PPARGC1A in human type 2 diabetic islets and effect on insulin secretion [J]. *Diabetologia*, 2008, 51(4): 615-622.
- [18] RAHMANI S, VAKHSHITEH F, HODJAT M, et al. Gene-environmental interplay in bisphenol a subchronic animal exposure: new insights into the epigenetic regulation of pancreatic islets [J]. *Chem Res Toxicol*, 2020, 33(9): 2338-2350.
- [19] 魏玲玲, 张丽洁, 杨龙艳, 等. 胰岛素治疗在 PDX-1 诱导胰岛 β 细胞再生中的作用 [J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2022, 10(5): 439-442.
- [20] ODOM D T, ZIZLSPERGER N, GORDON D B, et al. Control of pancreas and liver gene expression by HNF transcription factors [J]. *Science*, 2004, 303(5662): 1378-1381.
- [21] SANDOVICI I, SMITH N H, NITERT M D, et al. Maternal diet and aging alter the epigenetic control of a promoter-enhancer interaction at the Hnf4a gene in rat pancreatic islets [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(13): 5449-5454.
- [22] HILL M J. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis [J]. *Eur J Cancer Prev*, 1997, 6 Suppl 1: S43-S45.
- [23] WOO V, ALENGHAT T. Epigenetic regulation by gut microbiota [J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2022407.
- [24] 刘艳芬, 陆南佳, 段东辉, 等. 表观遗传 DNA 甲基化与糖尿病研究进展 [J]. 生命科学研究, 2016, 20(3): 271-277.
- [25] DING Q Y, GAO Z Z, CHEN K Y, et al. Inflammation-related epigenetic modification: the bridge between immune and metabolism in type 2 diabetes [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 883410.
- [26] BABU M H, DURGA DEVI T, MÄKINEN P, et al. Differential promoter methylation of macrophage genes is associated with impaired vascular growth in ischemic muscles of hyperlipidemic and type 2 diabetic mice: genome-wide promoter methylation study [J]. *Circ Res*, 2015, 117(3): 289-299.
- [27] LI Y, REDDY M A, MIAO F, et al. Role of the histone H3 lysine 4 methyltransferase, SET7/9, in the regulation of NF-kappaB-dependent inflammatory genes. Relevance to diabetes and inflammation [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(39): 26771-26781.
- [28] PENG V, XING X Y, BANDO J K, et al. Whole-genome profiling of DNA methylation and hydroxymethylation identifies distinct regulatory programs among innate lymphocytes [J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(4): 619-631.
- [29] LEE H T, OH S, RO D H, et al. The key role of DNA methylation and histone acetylation in epigenetics of atherosclerosis [J]. *J Lipid Atheroscler*, 2020, 9(3): 419-434.
- [30] YU J, QIU Y, YANG J, et al. DNMT1-PPAR γ pathway in macrophages regulates chronic inflammation and atherosclerosis development in mice [Z]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30053.

(下转第 2458 页)

结核分枝杆菌感染的实验室诊断研究进展

张 壮¹,宋晓晴²,张晓戈¹,曾凡伸¹综述,王槐堂^{1△}审校

1. 湖北健康职业学院医学技术系,湖北咸宁 437000;2. 吉林省结核病医院/
吉林省传染病医院检验科,吉林长春 130500

摘要:结核分枝杆菌感染在全球范围内仍具有一定流行性,中国也面临着较大的疾病负担,实验室检测对于结核分枝杆菌感染的诊断和治疗控制具有重要意义。该文总结了现有结核分枝杆菌感染的实验室传统经典检测方法及未来有望应用于临床一线的新方向检测技术的诊断方法及相应的优缺点,包括病原学、免疫学、分子生物学、新兴技术等。不同层次实验室可以根据相应条件及其自身特点选择适合的检测方法,以期对临床结核分枝杆菌感染的早期诊断和有效控制提供参考。现有结核分枝杆菌感染的实验室检测方法总体耗时较长,成本较高,未来需要研究人员加强实验室快速检测技术的研究并降低检测成本,探索不同实验室检测技术的改进,完善并加以展望,实现及时、准确地诊断结核分枝杆菌感染对后续的个体化精准治疗提供一定帮助。

关键词:结核分枝杆菌; 实验室检测; 免疫学; 分子生物学; 新兴技术

中图法分类号:R446.5;R52

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)16-2454-05

Research progress in laboratory diagnosis of mycobacterium tuberculosis infection

ZHANG Zhuang¹, SONG Xiaoqing², ZHANG Xiaoge¹, ZENG Fanshen¹, WANG Huaitang^{1△}

1. Department of Medical Technology, Hubei Health Vocational College, Xianning, Hubei 437000, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Tuberculosis Hospital of Jilin Province/Jilin Provincial
Infectious Disease Hospital, Changchun, Jilin 130500, China

Abstract: Mycobacterium tuberculosis infection still has a certain prevalence worldwide, and China is also facing a significant disease burden. Laboratory testing is of great significance for the diagnosis, treatment and control of mycobacterium tuberculosis infection. This article summarizes the traditional and classic laboratory detection methods for tuberculosis infection, as well as their corresponding advantages and disadvantages of new direction detection technologies that are expected to be applied in the clinical front line in the future, including microbiology, immunology, molecular biology, emerging technologies, etc. Laboratories at different levels can choose suitable detection methods based on their respective conditions and characteristics, in order to provide reference for early diagnosis and effective control of clinical tuberculosis infection. The existing laboratory testing methods for tuberculosis infection are generally time-consuming and costly. In the future, researchers need to strengthen the research on rapid laboratory detection technology and reduce detection costs, explore the improvement and perfection of different laboratory detection technologies, and provide prospects for timely and accurate diagnosis of tuberculosis infection, which will provide certain assistance for personalized and precise treatment in the future.

Key words: mycobacterium tuberculosis; laboratory testing; immunology; molecular biology; emerging technologies

结核分枝杆菌(MTB)感染是严重危害全人类健康的疾病之一,已经逐渐演变为世界级公共卫生的巨大难题。MTB感染后能侵犯机体多个组织及器官引发慢性传染病——结核病(TB),其中又以肺结核(PTB)最常见。近年来PTB的发病率及病死率都保持在较高水平,故对MTB感染的早期诊断和有效控制显得尤为重要^[1]。目前TB的诊断手段有实验室检测、影像学检查、临床特点及流行病学等多方面综合

分析判断,其中最主要的为MTB实验室检测。MTB实验室检测方法目前包括病原生物学、免疫学、分子生物学等。MTB的早期诊断对TB患者的有效治疗和病情控制具有重要意义,但目前临床诊断TB仍存在一定漏诊率,所以研发新的MTB检测技术尤为重要。本文总结了近年来MTB实验室检测领域的研究进展,并介绍新兴的检测方向和技术,以期对临床实验室开展MTB检测提供一定帮助。

△ 通信作者,E-mail:1346561576@qq.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20240729.1435.008.html>(2024-07-30)