

基因组学在糖尿病肾病生物标志物应用中的研究进展

彭如雪, 沈阿牛, 李佳琪, 高弼虎*

大连大学附属中山医院肾内科, 辽宁 大连

收稿日期: 2024年11月16日; 录用日期: 2024年12月9日; 发布日期: 2024年12月17日

摘要

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病最普遍的合并症,同时也是终末期肾病的主要原因,已成为全球公共卫生问题。DKD的发病机制复杂,现有临床诊断指标存在不足,因而挖掘DKD新型生物标志物具有重要意义。本文基于基因组学技术的综合分析,从糖尿病肾病诊断预测和治疗靶点两个方面出发,对基因组学在糖尿病肾病生物标志物研究中的应用进行综述。

关键词

基因组学, 糖尿病肾病, 早期诊断, 生物标志物

Advances in the Use of Genomics as a Biomarker for Diabetic Nephropathy

Ruxue Peng, Aniu Sheng, Jiaqi Li, Bihu Gao*

Nephrology Department, Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian Liaoning

Received: Nov. 16th, 2024; accepted: Dec. 9th, 2024; published: Dec. 17th, 2024

Abstract

Diabetic kidney disease (DKD) is the most common comorbidity of diabetes mellitus and the main cause of end-stage renal disease (ESRD), which has become a global public health problem. The pathogenesis of DKD is complex, and the existing clinical diagnostic indexes are insufficient, so it is of great significance to explore the novel biomarkers of DKD. Based on the comprehensive analysis of genomics technology, this paper reviews the application of genomics in the study of biomarkers

*通讯作者。

for diabetic kidney disease from the aspects of diagnostic prediction and therapeutic targets of diabetic kidney disease.

Keywords

Genomics, Diabetic Kidney Disease, Early Diagnosis, Biomarkers

Copyright © 2024 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

截至 2021 年, 全球约有 5.37 亿人患有糖尿病, 仅美国就有 3700 万患者; 到 2030 年, 世界范围内的患病人数预计将增加到 6.43 亿, 到 2045 年将增加到 7.83 亿[1]。DKD 是糖尿病引起的肾脏损害, 也是全球肾衰竭和终末期肾病的主要原因, 其中大约 40% 的 2 型糖尿病(T2D)患者和 30% 的 1 型糖尿病(T1D)患者会发生糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN) [2] [3]。

传统观点认为, DKD 的发展过程是以近似线性的模式从正常蛋白尿进展到中度、重度蛋白尿, 最后变为肾小球滤过率减少。然而, 越来越多的研究发现, eGFR 降低而无蛋白尿这一表型更为普遍, 导致临幊上不易及时诊断 DKD [4]。在全球范围内, DN 面临着巨大的医疗和经济负担, 所以能够早期发现并及时诊断 DKD 迫在眉睫, 有不少的学者开展了诊断和治疗 DN 相关的生物标志物的研究。

2. 基因组学及相关核心技术介绍

2.1. 基因组学

基因组学(genomics)这个概念是由美国遗传学家 Thomas H. Roderick 于 1986 年提出的, 它是一个研究基因组结构、功能和进化的生物学学科, 同时也为科学领域带来了大量数据、高通量技术和新的生物学方法, 并且彻底改变了生命科学的许多分支学科[5]。基因组学涵盖了整个生命之树, 包括灭绝的和现存的生物物种, 还涉及生物的进化过程。目前, 基因组的研究主要集中在人类和少数农业物种, 并建立了与之相关的实验室模型[6]。基因组学与转录组学、蛋白组学以及代谢组学共同提高了对疾病机制的理解, 确定了新的治疗靶点, 促进了医学和科学的重大发现[5] [7]。多组学联合发展示意图如图 1 所示。

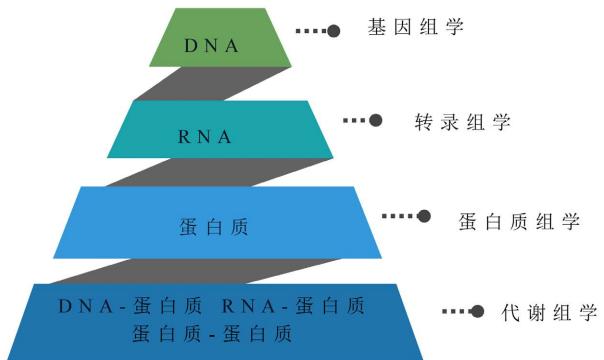


Figure 1. Schematic diagram of joint development of multiple omics
图 1. 多组学联合发展示意图

2.2. 基因组学技术

基因组学技术的发展，为科研人员带来了大量的基因组数据，从而能更好地分析基因组的结构和功能以及疾病的发病机制。例如使用基于 Nanopore 的全长转录组测序技术，对糖尿病肾病进展缓慢(DNSP, $n = 5$)和快速进展(DNRP, $n = 6$)患者的血清样本进行测序分析，从而探索 DN 进展速度的关键基因；鉴定出了 22,682 个新转录本，并从中获得 45,808 个简单序列重复(SSRs)、1815 个转录因子、5993 个完整的开放阅读框(ORFs)和 1050 个新长链非编码 RNA (lncRNA)，在 DNSP 和 DNRP 组之间识别出有 341 个差异表达转录本(DETs)和 456 个差异表达基因(DEGs)，其中 DEGs 主要与氧化磷酸化、脂质代谢、铁死亡、自噬/线粒体自噬以及凋亡/坏死途径相关联[8]。而 Gholaminejad 等人[9]应用加权基因共表达网络分析(WGCNA)算法，对 DN 的微阵列数据集进行分析，从而挖掘疾病进展的关键基因，研究识别了 DN 数据集 GSE47183 中的差异表达基因(DEGs)，并将这些基因引入 WGCNA 算法构建共表达模块。利用 STRING 数据库构建了所有模块中基因的蛋白质 - 蛋白质相互作用(PPI)网络，并根据 PPI 网络中的度中心性和加权网络的排名列表来识别中心基因。在 DN 数据集(GSE96804)中验证了 FN1、SLC2A2、FABP1、EHHADH 和 PIPOX 等 5 个中心基因，预测了它们的上游调节因子，包括 microRNAs 和转录因子，并构建了一个包含所有这些分子的调节网络。

二十年前，自第一个人类基因组的序列被公布以来，基因组技术的进步促成了全基因组测序和基于微阵列的数百万人类基因组的基因分型[10]。它涵盖了测序技术、基因组编辑技术、宏基因组技术、比较基因组技术以及生物学信息技术等技术，其中测序技术是基因组学的核心技术，它一直在朝着更低成本、更高通量、更快速度的方向不断创新演进，至今已发展到第四代测序技术[11]。

2.2.1. Sanger 测序

Sanger 测序又称双脱氧链终止法，是一种“合成测序”方法，也称为第一代测序技术。Sanger 测序设备价格贵且耗时长，例如人类基因组计划，历时 13 年，花费 30 亿美元才得以完成，故其应用受到了限制[12]。总的来说 Sanger 测序准确度高，效率低，适用于小规模的基因组测序。

2.2.2. 第二代测序技术

第二代测序技术是一种高通量测序技术(High-throughput sequencing, HTS)，它在过去十年中发展非常迅速，现在是生物学研究中最强大的工具之一(Metzker 2010) [13]。HTS 通常被称为下一代测序技术(Next-Generation Sequencing, NGS)，NGS 的典型特征是数百万至数十亿个的单独测序反应在大规模并行测序过程中同时进行，而 Sanger 测序仅能在每个反应中产生一个模板序列；NGS 的工作流程遵循三个关键步骤：样品制备、核酸测序和数据分析[12]。其工作流程图如图 2 所示。NGS 使基因组研究发生了革命性的变化。自人类基因组计划完成以来，全基因组测序变得更便宜、更快、更准确[14]。此外，高通量测序技术的不足——需要产生大量的数据进行分析，由于数据的复杂性，HTS 的数据潜力无法实现[15]。



Figure 2. Flow chart of next generation sequencing technology
图 2. 下一代测序技术流程图

2.2.3. 第三代测序技术

自 2014 年 Oxford Nanopore Technologies (ONT) 推出的纳米孔单分子测序技术以来，第三代测序技术

应运而生。相较于前两代测序技术，第三代测序技术具有对单个 DNA/RNA 分子进行测序的能力，大大提高了读取长度和通量；该技术在基因组组装、全长转录本检测和碱基修饰检测方面发挥了独特优势，还能对疾病进行快速的临床诊断。尽管如此，目前的 ONT 测序技术仍存有局限性，比如需要耗费大量核酸材料和较高的错误率[16]。

2.2.4. 第四代测序技术

牛津纳米孔技术是纳米孔技术最成功的应用之一，标志着第四代基因测序技术的开始[11]。自诞生以来，牛津纳米孔技术已成为最强大的测序技术之一。它具有全基因组测序和疾病诊断的优点，速度快，性价比高。**表 1** 显示了四代测序技术的比较。

Table 1. Comparison of four generation sequencing techniques

表 1. 四代测序技术的比较

测序技术	优点	缺点
一代测序	准确度高，适用于小规模的基因组测序	效率低、成本高
二代测序	比一代更便宜、更快、更准确	无法实现更多的数据分析
三代测序	与前两代测序技术相比，测序速度更快	准确性低于前两代测序，成本较高
四代测序	比前三代更低成本、更高通量、更快速度	起步阶段，技术待改善

3. 基因组学在 DKD 诊断和治疗中的应用

全球范围内，糖尿病的患病率正在飞速增长，尤其是在发展中国家，目前约有 80% 的糖尿病患者来自于发展中国家。其中印度和中国两个国家就拥有全球 40% 左右的糖尿病患者[17]。最近，越来越多研究者从基因组学角度出发进一步探究糖尿病进展的相关基因，目的是找到诊断和治疗 DKD 的契机。糖尿病存有代谢性或高血糖性记忆，并且缺乏特异性治疗。Moh'd Mohanad Al-Dabet 等[18]人开展人肾组织样本分析和小鼠实验(有无 SGLT2 抑制剂干预 DKD 小鼠作对比)以及体外细胞实验，发现即使逆转了高血糖症，葡萄糖介导的基因表达的变化仍将会很大可能一直延续到 DKD。衰老相关细胞周期蛋白依赖性抑制剂 p21 (Cdkn 1a)是高血糖持续诱导基因，肾小管和尿液 p21 水平与 DKD 严重程度相关，即使人类血糖控制在一个相对稳定的水平，p21 水平仍然保持升高。此外，研究还发现蛋白酶活化蛋白 C (3K3A-aPC) 和 parmodulin-2 可持续逆转肾小管衰老和 p21 的表达，以及延缓 DKD 的进展。在下面论述中，将会从肾脏结构和发病机制两个方面介绍基因组学在 DKD 诊断和治疗中的应用。关于基因组学在 DKD 诊断和治疗中的应用介绍如图 3 所示。

3.1. 肾脏结构相关探索 DKD

从构成肾脏的结构角度出发，探索肾小球和肾小管相关遗传因素，从而找到对 DKD 有益的诊断思路和治疗靶点。Sandholm 等人[19]将关于 DKD 的全基因组关联研究(GWAS)进行荟萃分析(包括 26,785 名 1 型或 2 型糖尿病患者)，后将其结果与肾小管和肾小球的 eQTL 数据进行整合，进而研究导致 DKD 的新遗传因素和基因。他们确定了 TENM 2 基因中一种新的内含子变异(rs72831309)与慢性肾病(eGFR < 60 mL/min/1.73m²)和 DKD (微量白蛋白尿或更严重)表型的风险有相关性，鉴定了 10 个基因(COL 20 A1、DCLK 1、EIF 4 E、PTPRN-RESP 18、GPR 158、INIP-SNX 30、LSM 14 A 和 MFF)与 DKD 相关。他们的数据表明 DKD 的肾小管中 AKIRIN 2 基因表达高于 NDKD，且肾小管或肾小球中前导基因的表达与相关病理表型相关。(例如，肾小管 TENM 2、SNX 30 表达与 eGFR 呈正相关，而与肾小管间质纤维化呈负相关；肾小管 DCLK 1 表达与肾小管间质纤维化呈正相关)。

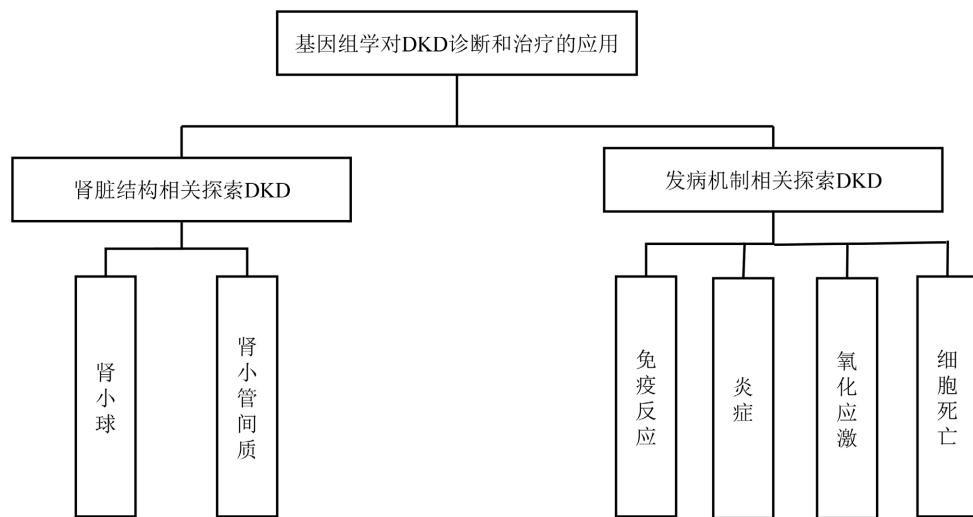


Figure 3. Application of genomics in diagnosis and treatment of DKD
图 3. 基因组学在 DKD 诊断和治疗中的应用

对于肾小球而言，足细胞损伤是肾小球疾病的标志，改善足细胞损伤便意味着能够缓解糖尿病肾病。Hu 等人[20]进行了实验，他们证实 DKD 动物模型足细胞中 LRRC55 表达有所增加。在此研究中，他们还得出氯沙坦或 LRRC55 siRNA 能够抑制 LRRC55 的表达，进而可阻止 BK 通道活化，从而减轻 DKD 动物模型的足细胞损伤，由此可见，抑制 LRRC55 表达可能是对于治疗足细胞损伤的一种新型方法。Abigail C. Lay 等人[21]则发现神经肽 Y (NPY) 由肾小球中的足细胞产生，他们通过敲除糖尿病和非糖尿病肾病小鼠的 NPY 基因，发现小鼠体内 NPY 缺乏显著性降低了它们的白蛋白尿和足细胞损伤水平。

至于肾小管间质方面，Liu 和 Duan 等人[22]从基因表达综合数据库(Gene Expression Omnibus, GEO) 下载微阵列数据集(GSE30122)，利用 UCSC_TFBS 从 166 个差异表达基因中筛选出了 38 个转录因子基因。在这些转录因子基因中，发现 CDC5、FAC1、FOXO4、HFH1、IRF1 和 TGIF1 这 6 个基因的 mRNA 表达与 GFR 呈负相关，提示这些转录因子基因可能参与 DN 的进展；这 6 个候选基因与 DN 的临床特征密切相关，它们可能是参与糖尿病肾小管间质损伤的关键转录因子基因。

3.2. 发病机制相关探索 DKD

糖尿病肾病的发病机制非常复杂，包括免疫反应、炎症、氧化应激和细胞死亡等多个方面的变化[23][24]。糖尿病肾病与免疫反应密切相关。在糖尿病状态下，免疫相关定位因子的表达增加，导致参与先天性和适应性免疫反应的细胞可以靶向肾脏。这些免疫细胞激活炎性反应，包括释放自分泌和旁分泌因子，进一步放大炎症并损害肾脏。同时持续存在的高糖刺激也会诱导肾小球系膜细胞产生大量活性氧(ROS)，随后通过激活多条信号通路增加肾脏的氧化应激反应，加重肾脏损伤。ROS 触发多种损伤介质的产生，这些介质加速肾小球细胞外基质的积累和减少其降解，引发肾小球纤维化；ROS 还可以破坏上皮细胞黏附性，损害肾小管基底膜，增加间质细胞浸润，这些变化共同导致肾小管间质纤维化。糖尿病肾病中足细胞的损伤和死亡是一关键点，涉及了多种细胞死亡模式，包括凋亡、自噬、铁死亡、坏死及焦亡等。GPX4 作为氧化应激和细胞死亡信号的传感器，其表达量的降低会导致体内活性氧的明显升高，被认为是触发铁死亡程序的重要靶点[25]。这些变化相互作用，共同推动糖尿病肾病的发展和进展，导致肾脏结构和功能的持续损害。氧化应激、炎症和自噬是糖尿病肾病的主要发病机制，它们并不是相互独立的，而是通过某些特定的因子，在复杂的信号网络上相互影响相互促进，最终引起糖尿病肾病病程的进行性发展。

Tziastoudi 等人[26]为了筛选出 T1 DM 或 T2 DM 继发 DN 的关键基因, 对遗传位点的基因进行基因本体和富集分析, 以及蛋白质网络分析。在 GWLS 的 T1 DM 亚组荟萃分析显示显著的 9 个细胞遗传学位点中, 包含 3500 个遗传基因座, 其中 1827 个基因座是蛋白质编码基因; 在 GWLS 的 T2 DM 亚组荟萃分析中显示具有显著性的 7 个细胞遗传学位点中, 包括 2619 个遗传位点, 其中定位了 1211 个蛋白编码基因。T1 DM 和 T2 DM 中蛋白质编码基因的共同部分构成 346 个基因。在 T1 DM 和 T2 DM 的分析中, 蛋白质编码基因最高代表性的蛋白质类别是免疫应答相关分子, 可见免疫系统在糖尿病肾病发病过程中起着关键作用。T1 DM 和 T2 DM 的 GWLS 荟萃分析对比见表 2。他们还借助蛋白质网络分析揭示了 T1 DM-DN 中交互最多的有 EP 300、RPS 11、RPS 5、RPS 23 和 RPS 9 等基因, 而在 T2 DM-DN 中则有 IL 6、ACTB、MAPK 1、RAC1、CYCS、CXCL 8 (IL 8) 以及 SNRPD 3 等数个基因交互多。这些基因是 DN 在免疫相关方面的新的枢纽基因的新发现。

Table 2. Comparison of GWLS meta-analysis of T1 DM and T2 DM
表 2. T1 DM 和 T2 DM 的 GWLS 荟萃分析对比

	细胞遗传学位点	遗传基因座	蛋白质编码基因
T1 DM	9	3500	1827
T2 DM	7	2619	1211

S100 A8 和 S100 A9 是与免疫和炎症反应相关的蛋白质, Du 等人[27]发现 S100 A8 和 S100 A9 在 DKD 肾小管上皮细胞上的表达明显增加。将小鼠的 S100 A8/A9 基因敲低可减轻糖尿病小鼠肾间质纤维化, 若该基因过度表达则会促进糖尿病小鼠肾间质纤维化。S100 A8/A9 的高水平表达激活了 TLR 4/NF- κ B 信号通路, 从而促进上皮 - 间充质转化过程并最终导致肾间质纤维化, S100 A8/A9 表达导致肾间质纤维化流程图见图 4。同时, 在本次研究中发现小分子抑制剂 AB 38b 抑制 S100 A8/A9 的异常表达可能是治疗 DKD 的新策略。

Nrf2 在保护机体免受氧化应激方面发挥着至关重要的角色, Liu 等人[28]为了进一步阐明 Nrf2 在预防 DKD 中的作用, 进行了动物实验, 发现将 Akita 小鼠 Nrf2 基因敲除(Akita::Nrf2^{-/-})会导致肾脏病理恶化和抗氧化防御受损, 从而导致肾脏炎症和纤维化。相比之下, Nrf2 基因诱导突变的 Akita 小鼠 (Akita::Keap 1FA/FA) 炎症相关基因表达受到显著抑制, 也改善了肾小管间质损伤。他们的结果表明, Nrf2 能够通过抑制氧化应激和炎症反应, 从而延缓 DKD 的进展。

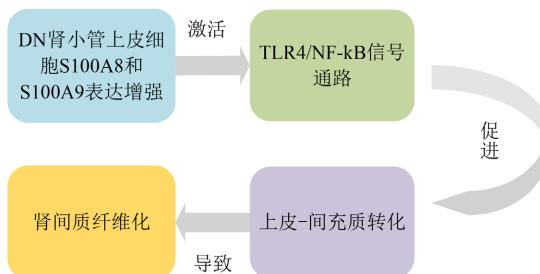


Figure 4. Flow chart of S100 A8/A9 expression leading to renal interstitial fibrosis
图 4. S100 A8/A9 表达导致肾间质纤维化流程图

此外, Yan 等人[29]则从炎症性细胞死亡方面着手进行研究, 炎症性细胞死亡会伴随炎性因子的释放, 因而抑制细胞死亡相关的信号通路和炎性因子的表达有可能是治疗 DKD 的新策略。他们对 GEO 中

的数据集 GSE96804 进行生物学信息分析，在 DKD 患者中共鉴定出 24 个差异表达的炎症性细胞死亡相关基因，并通过 LASSO 回归分析进行了 16 个基因的预测模型。根据这 16 个基因的表达水平将 DKD 分为两种亚型，其亚型主要与炎症、免疫应答激活和细胞代谢有关。此外，他们在这些亚型中确定了 10 个枢纽基因，从 DGIdb 数据库中获得了药物 - 基因相互作用结果，预测了 65 种靶向这 10 个关键基因的潜在 DKD 治疗药物或化合物。

4. 多组学分析和生物标志物对 DKD 早期诊断和治疗的影响

生物现象复杂多变，基因表达调控错综复杂，而单一组学研究无法获取全面的研究结果。因此，多组学联合应用更有利用价值，其能够更加全面、系统地揭示疾病的发生和发展过程，从而有助于发现更多有重要意义的生物标志物，从而指导疾病的早期诊断和治疗。基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学等学科的结合将为我们提供一个更广阔的视野，使所有“组学”的技术、信息和数据形成一个相互交连的网络。

整合组学与单一组学相比，为 DKD 的早期预警和诊断提供了更加稳定、准确的生物标志物。例如 Liu 等人[30]招募了 1513 名志愿者(包括 441 例健康成人、446 例 2 型糖尿病、121 例早期 DKD 和 94 例晚期 DKD 患者)，收集他们的血清进行大规模代谢组学分析以及蛋白组学研究。他们发现 $\alpha 2$ -巨球蛋白、组织蛋白酶 D/CD324 以及血清代谢物甘油-3-半乳糖苷可作为 DKD 的独立预测的生物标志物；Yang 等人[31]以人的肾小球内皮细胞为细胞模型，采用定量的蛋白组学和代谢组学方法，结合生物信息学、关联分析和联合通路分析，来揭示由患者血清外泌体引起的内皮功能障碍的潜在机制，结果发现凝血因子纤维蛋白原的过度表达和 1-甲基组氨酸的缺失可能与糖尿病肾病的发病机制有关。Zhao 和 Cheng 等人[32]对分离的肾小球(50 例 DKD 患者和 25 例对照组)进行转录组学和蛋白质组学谱的整合，得出 1152 个基因在 mRNA 或蛋白质水平上表现出差异表达，其中有 364 个(30%，364/1152)基因表现出更强的差异性。这些基因与能量代谢过程、细胞外基质组织和细胞粘附、mRNA 代谢、蛋白质翻译、免疫系统和炎症等密切相关，可能成为治疗 DKD 的新靶点和生物标志物。此外，他们还发现在 DKD 的病理过程中有 29 个新的 DKD 特异性剪接肽可能发挥新的功能。因此，转录组学-蛋白质组学分析为 DKD 的发病机制提供了更深入的见解，并为寻找新的治疗干预措施开辟了潜在途径。由此可见，组学技术相结合有助于更好地研究 DKD 的发病机制，并帮助找到诊断和治疗疾病的突破口。

5. 基因组学目前的局限性

尽管基因组学在对 DKD 等疾病的早期诊断或治疗具有一些优势，但它也有自己的局限性。截至 2021 年 6 月，基因组学研究绝大多数(86.3%)是在欧洲血统个体中进行的，而对其他血统个体进行的研究很少，这种研究人群的不平衡性无疑是遗传学研究的重大过失[10][32][33]。基因组学同时还存在许多社会伦理和科学问题，比如成本和时间的显著降低，使得基因组测序更容易被学术和临床研究之外的企业所利用[34]。

值得注意的是，到目前为止，基因组学并不能取代肾活检作为诊断 DKD 的金标准试验。事实上，对于疑似 DKD 的患者，不应常规进行肾活检，因为这是一种对血管性器官进行的侵入性手术，具有不可忽视的并发症风险。目前，DKD 的诊断主要依赖临床标准，当需要与其他不明原因导致的肾脏疾病相鉴别时，仍会考虑肾活检。基因组学对诊断 DKD 的临床运用尚未取得突破，也不会改变疾病的治疗策略。

6. 总结和展望

综上所述，DKD 是一种多基因疾病，相关基因和遗传学位置的发现使我们能够更好地理解 DKD 的

发病机制，并能够为其早期诊断和治疗提供可靠的思路；目前，基因组学对 DKD 的研究主要在科研阶段，临床运用尚未得到开发。后来发展的转录组学、蛋白质组学和代谢组学等组学研究已经证明了在 DKD 中研究血液、尿液和肾脏组织的前景，并为发现 DKD 新的治疗靶点带来曙光，尤其蛋白组学和代谢组学在发掘 DKD 的生物标志物方面已经有可喜的成就。尽管目前还未发现可靠的生物标志物替代传统指标如 ACR 和 eGFR，但相信经过后续开展更多前瞻性研究之后将会有潜在生物标志物的出现。基因组学与其他组学的联合应用，能够对患者的致病基因、血液或尿液成分以及肾组织的分子信息提供许多独特见解，也能更精准地对患者制定方案改善其诊断、治疗和预后。

参考文献

- [1] Tuttle, K.R., Wong, L., St. Peter, W., Roberts, G., Rangaswami, J., Mottl, A., *et al.* (2022) Moving from Evidence to Implementation of Breakthrough Therapies for Diabetic Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **17**, 1092-1103. <https://doi.org/10.2215/cjn.02980322>
- [2] Tuttle, K.R., Agarwal, R., Alpers, C.E., Bakris, G.L., Brosius, F.C., Kolkhof, P., *et al.* (2022) Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets for Diabetic Kidney Disease. *Kidney International*, **102**, 248-260. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.05.012>
- [3] Johansen, K.L., Chertow, G.M., Foley, R.N., *et al.* (2021) US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*, **77**, A7-A8.
- [4] Jin, Q., Luk, A.O., Lau, E.S.H., *et al.* (2022) Nonalbuminuric Diabetic Kidney Disease and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular and Kidney Outcomes in Type 2 Diabetes: Findings from the Hong Kong Diabetes Biobank. *American Journal of Kidney Diseases*, **80**, 196-206.e1.
- [5] Zhang, J. (2023) What Has Genomics Taught an Evolutionary Biologist? *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, **21**, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2023.01.005>
- [6] Stephan, T., Burgess, S.M., Cheng, H., Danko, C.G., Gill, C.A., Jarvis, E.D., *et al.* (2022) Darwinian Genomics and Diversity in the Tree of Life. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **119**, e2115644119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2115644119>
- [7] Rhee, E.P. (2018) How Omics Data Can Be Used in Nephrology. *American Journal of Kidney Diseases*, **72**, 129-135. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.12.008>
- [8] Liu, S., Ma, D., Zhang, G., Cao, S., Li, B., *et al.* (2024) Nanopore-Based Full-Length Transcriptome Sequencing for Understanding the Underlying Molecular Mechanisms of Rapid and Slow Progression of Diabetes Nephropathy. *BMC Medical Genomics*, **17**, Article No. 246. <https://doi.org/10.1186/s12920-024-02006-2>
- [9] Gholaminejad, A., Fathalipour, M. and Roointan, A. (2021) Comprehensive Analysis of Diabetic Nephropathy Expression Profile Based on Weighted Gene Co-Expression Network Analysis Algorithm. *BMC Nephrology*, **22**, Article No. 245. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02447-2>
- [10] Fatumo, S., Chikowore, T., Choudhury, A., Ayub, M., Martin, A.R. and Kuchenbaecker, K. (2022) A Roadmap to Increase Diversity in Genomic Studies. *Nature Medicine*, **28**, 243-250. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01672-4>
- [11] Lin, B., Hui, J. and Mao, H. (2021) Nanopore Technology and Its Applications in Gene Sequencing. *Biosensors*, **11**, Article 214. <https://doi.org/10.3390/bios11070214>
- [12] Kumar, K.R., Cowley, M.J. and Davis, R.L. (2019) Next-Generation Sequencing and Emerging Technologies. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **45**, 661-673. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688446>
- [13] Ozercan, H.I., Ileri, A.M., Ayday, E. and Alkan, C. (2018) Realizing the Potential of Blockchain Technologies in Genomics. *Genome Research*, **28**, 1255-1263. <https://doi.org/10.1101/gr.207464.116>
- [14] Straiton, J., Free, T., Sawyer, A. and Martin, J. (2019) From Sanger Sequencing to Genome Databases and Beyond. *BioTechniques*, **66**, 60-63. <https://doi.org/10.2144/btn-2019-0011>
- [15] Zhu, C., Yang, G., Ghulam, M., Li, L. and Qu, F. (2019) Evolution of Multi-Functional Capillary Electrophoresis for High-Efficiency Selection of Aptamers. *Biotechnology Advances*, **37**, Article ID: 107432. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2019.107432>
- [16] Wang, Y., Zhao, Y., Bollas, A., Wang, Y. and Au, K.F. (2021) Nanopore Sequencing Technology, Bioinformatics and Applications. *Nature Biotechnology*, **39**, 1348-1365. <https://doi.org/10.1038/s41587-021-01108-x>
- [17] Fralick, M., Jenkins, A.J., Khunti, K., Mbanya, J.C., Mohan, V. and Schmidt, M.I. (2022) Global Accessibility of Therapeutics for Diabetes Mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, **18**, 199-204.

- <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00621-y>
- [18] Al-Dabet, M.M., Shahzad, K., Elwakiel, A., Sulaj, A., Kopf, S., Bock, F., *et al.* (2022) Reversal of the Renal Hyperglycemic Memory in Diabetic Kidney Disease by Targeting Sustained Tubular P21 Expression. *Nature Communications*, **13**, Article No. 5062. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32477-9>
- [19] Sandholm, N., Cole, J.B., Nair, V., Sheng, X., Liu, H., Ahlvist, E., *et al.* (2022) Genome-Wide Meta-Analysis and Omics Integration Identifies Novel Genes Associated with Diabetic Kidney Disease. *Diabetologia*, **65**, 1495-1509. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05735-0>
- [20] Hu, S., Han, R., Chen, L., Qin, W., Xu, X., Shi, J., *et al.* (2020) Upregulated LRRC55 Promotes BK Channel Activation and Aggravates Cell Injury in Podocytes. *Journal of Experimental Medicine*, **218**, e20192373. <https://doi.org/10.1084/jem.20192373>
- [21] Lay, A.C., Barrington, A.F., Hurcombe, J.A., Ramnath, R.D., Graham, M., Lewis, P.A., *et al.* (2020) A Role for NPY-NPY2R Signaling in Albuminuric Kidney Disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **117**, 15862-15873. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004651117>
- [22] Liu, J., Duan, G., Yang, W., Zhang, S., Liu, F., Peng, Y., *et al.* (2023) Identification of Transcription Factors Related to Diabetic Tubulointerstitial Injury. *Journal of Translational Medicine*, **21**, Article No. 225. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04069-8>
- [23] Wei, L., Gao, J., Wang, L., Tao, Q. and Tu, C. (2023) Multi-omics Analysis Reveals the Potential Pathogenesis and Therapeutic Targets of Diabetic Kidney Disease. *Human Molecular Genetics*, **33**, 122-137. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddad166>
- [24] Shen, Y., Chen, W., Han, L., Bian, Q., Fan, J., Cao, Z., *et al.* (2021) VEGF-B Antibody and Interleukin-22 Fusion Protein Ameliorates Diabetic Nephropathy through Inhibiting Lipid Accumulation and Inflammatory Responses. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **11**, 127-142. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.07.002>
- [25] 张志蓉, 韩伟霞, 王晨. 糖尿病肾病分子机制的研究新进展[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2021, 10(2): 90-95.
- [26] Tziastoudi, M., Cholevas, C., Theoharides, T.C. and Stefanidis, I. (2021) Meta-Analysis and Bioinformatics Detection of Susceptibility Genes in Diabetic Nephropathy. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 20. <https://doi.org/10.3390/ijms23010020>
- [27] Du, L., Chen, Y., Shi, J., Yu, X., Zhou, J., Wang, X., *et al.* (2023) Inhibition of S100A8/A9 Ameliorates Renal Interstitial Fibrosis in Diabetic Nephropathy. *Metabolism*, **144**, Article ID: 155376. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155376>
- [28] Liu, Y., Urano, A., Saito, R., Matsukawa, N., Hishinuma, E., Saigusa, D., *et al.* (2022) Nrf2 Deficiency Deteriorates Diabetic Kidney Disease in Akita Model Mice. *Redox Biology*, **58**, Article ID: 102525. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102525>
- [29] Yan, M., Li, W., Wei, R., Li, S., Liu, Y., Huang, Y., *et al.* (2023) Identification of Pyroptosis-Related Genes and Potential Drugs in Diabetic Nephropathy. *Journal of Translational Medicine*, **21**, Article No. 490. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04350-w>
- [30] Liu, S., Gui, Y., Wang, M.S., Zhang, L., Xu, T., Pan, Y., *et al.* (2021) Serum Integrative Omics Reveals the Landscape of Human Diabetic Kidney Disease. *Molecular Metabolism*, **54**, Article ID: 101367. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101367>
- [31] Yang, J., Liu, D. and Liu, Z. (2022) Integration of Metabolomics and Proteomics in Exploring the Endothelial Dysfunction Mechanism Induced by Serum Exosomes from Diabetic Retinopathy and Diabetic Nephropathy Patients. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 830466. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.830466>
- [32] Zhao, T., Cheng, F., Zhan, D., Li, J., Zheng, C., Lu, Y., *et al.* (2023) The Glomerulus Multiomics Analysis Provides Deeper Insights into Diabetic Nephropathy. *Journal of Proteome Research*, **22**, 1779-1789. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.2c00794>
- [33] Zhang, C., Hansen, M.E.B. and Tishkoff, S.A. (2022) Advances in Integrative African Genomics. *Trends in Genetics*, **38**, 152-168. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2021.09.013>
- [34] Hindorff, L.A., Bonham, V.L., Brody, L.C., Ginoza, M.E.C., Hutter, C.M., Manolio, T.A., *et al.* (2017) Prioritizing Diversity in Human Genomics Research. *Nature Reviews Genetics*, **19**, 175-185. <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.89>