

DNA甲基化在2型糖尿病并发脑卒中中的调控机制及临床转化研究进展

刘行健*, 刘 人, 张书凡, 薛 帅, 由宇飞, 李梦月, 刘 婷, 王 傲, 关红军#

牡丹江医科大学公共卫生学院, 黑龙江 牡丹江

收稿日期: 2026年8月2日; 录用日期: 2026年8月26日; 发布日期: 2026年9月4日

摘 要

2型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)并发脑卒中是导致糖尿病患者致残致死的主要原因, 其发病机制涉及遗传易感性与表观遗传调控的交互作用。DNA甲基化作为关键的表观遗传修饰机制, 可在不改变DNA序列的情况下可逆地调控基因表达, 成为连接环境因素与脑血管病变的重要分子桥梁。本文系统检索PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、中国知网、万方及维普数据库(建库至2025年3月), 最终纳入36篇高质量研究进行综述。现有证据表明, T2DM并发脑卒中患者呈现区别于单纯T2DM或单纯脑卒中的特异性DNA甲基化谱: 全基因组关联研究(Epigenome-Wide Association Study, EWAS)鉴定出PDE4B (cg18197392)、SLC1A3 (cg04542353)等位点的低甲基化与糖尿病相关脑卒中风险显著相关(False Discovery Rate, FDR < 0.05); MNX1、ABCG1等代谢调控基因的异常甲基化通过影响胰岛素敏感性、脂质代谢及炎症反应参与疾病发生发展。这些表观遗传改变具有潜在生物标志物价值, 联合检测特定CpG位点对T2DM患者5年脑卒中风险的预测效能可达受试者工作特征曲线下面积(Area Under the Curve, AUC) = 0.78。当前研究仍面临细胞异质性干扰、因果推断不足及组织特异性干预手段缺乏等挑战。未来需结合单细胞甲基化测序、纵向队列设计及CRISPR-dCas9表观遗传编辑技术, 深入解析T2DM向脑卒中转化过程中的表观遗传动态演变, 为精准预防及靶向治疗提供理论依据。

关键词

DNA甲基化, 2型糖尿病, 脑卒中, 表观遗传学, 生物标志物, 精准医学, 动脉粥样硬化

Research Progress on the Regulatory Mechanism and Clinical Translation of DNA Methylation in Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Stroke

Xingjian Liu*, Ren Liu, Shufan Zhang, Shuai Xue, Yufei You, Mengyue Li, Ting Liu, Ao Wang, Hongjun Guan#

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 刘行健, 刘人, 张书凡, 薛帅, 由宇飞, 李梦月, 刘婷, 王傲, 关红军. DNA 甲基化在 2 型糖尿病并发脑卒中中的调控机制及临床转化研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 445-454. DOI: 10.12677/acm.2026.1693067

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with stroke represents a leading cause of morbidity and mortality among diabetic patients, with pathogenesis involving complex interactions between genetic susceptibility and epigenetic regulation. DNA methylation, as a critical epigenetic modification, can reversibly regulate gene expression without altering DNA sequences, serving as a crucial molecular bridge linking environmental factors to cerebrovascular pathology. We systematically searched PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, CNKI, Wanfang, and VIP databases (from inception to March 2025), with 36 high-quality studies finally included for review. Current evidence demonstrates that T2DM patients with stroke exhibit distinct DNA methylation patterns compared to those with T2DM or stroke alone: epigenome-wide association study (EWAS) have identified hypomethylation at PDE4B (cg18197392) and SLC1A3 (cg04542353) loci significantly associated with diabetes-related stroke risk (false discovery rate, FDR < 0.05); aberrant methylation of metabolic regulatory genes including MNX1 and ABCG1 contributes to disease pathogenesis through modulating insulin sensitivity, lipid metabolism, and inflammatory responses. These epigenetic alterations hold potential biomarker value, with combined detection of specific CpG sites achieving an AUC of 0.78 for predicting 5-year stroke risk in T2DM patients. However, current research faces challenges including cellular heterogeneity interference, insufficient causal inference, and lack of tissue-specific intervention strategies. Future studies should integrate single-cell methylome sequencing, longitudinal cohort designs, and CRISPR-dCas9 epigenetic editing technologies to elucidate the dynamic epigenetic trajectories during T2DM-to-stroke transition, providing theoretical foundations for precision prevention and targeted therapy.

Keywords

DNA Methylation, Type 2 Diabetes Mellitus, Stroke, Epigenetics, Biomarker, Precision Medicine, Atherosclerosis

Copyright © 2026 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

1.1. 疾病负担与临床挑战

据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF) 2021 年统计, 全球 20~79 岁糖尿病患者约 5.37 亿, 预计到 2045 年将增至 7.83 亿[1]。全世界大多数糖尿病患者为 T2DM, 占总糖尿病患者的 85%~95%。脑卒中是世界第二大死因, 也是致残的主要原因, 每年约有 1020 万新发脑卒中病例[2]。中国作为全球脑卒中负担最重的国家, 每年新发脑卒中约 200 万例, 现有患者超过 2800 万, 呈现五高特征(高发病率、高死亡率、高致残率、高复发率、高经济负担) [3]。脑卒中作为 T2DM 最严重的并发症之一, 使患者发生脑卒中的风险较非糖尿病人群升高 2~4 倍[4]。

T2DM 并发脑卒中中具有独特的临床病理特征。急性脑卒中合并应激性高血糖可显著增加感染风险、

延长住院时间并提高病死率,提示代谢紊乱与急性脑血管事件之间存在复杂的病理联系[5]。同时,脑卒中后抑郁等心理健康问题与糖尿病形成恶性循环,进一步加重社会医疗负担[6]。然而,现有诊疗手段难以早期识别高危人群,亟需探索新的发病机制与生物标志物。

1.2. 表观遗传学研究的科学价值

传统遗传学难以完全解释 T2DM 并发脑卒中的发病机制,而表观遗传学为理解环境因素(如宫内发育、饮食结构、体力活动)与遗传易感性的交互作用提供了新视角[7]。DNA 甲基化是目前研究最充分、化学稳定性最高且易于检测的表观遗传标记[8],其在 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)催化下,将甲基基团转移至胞嘧啶 C5 位点形成 5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5mC),从而可逆地调控基因表达[9]。

近年来,全基因组甲基化关联研究(EWAS)揭示,糖尿病通过加速动脉粥样硬化促进缺血性脑卒中发生,而 DNA 甲基化在这一过程中发挥关键调控作用[10][11]。现有综述多聚焦单纯 T2DM 或单纯脑卒中的甲基化改变,缺乏针对 T2DM 并发脑卒中这一特定表型的系统性总结。因此,本文旨在整合最新研究进展,阐述 DNA 甲基化介导的靶基因表达失调在 T2DM 并发脑卒中中的调控机制,并探讨其临床转化潜力。

2. 资料与方法

2.1. 文献检索策略

本综述遵循系统评价与荟萃分析优先报告规范(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA)指南进行文献检索与筛选。

检索数据库: PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、中国知网(CNKI)、万方数据、维普中文科技期刊数据库。

检索时间: 各数据库建库至 2025 年 3 月 13 日。

检索策略: 采用主题词与自由词相结合的方式检索。

PubMed 检索式: (DNA Methylation [MeSH] OR Epigenesis, Genetic [MeSH] OR DNA methylation [Title/Abstract]) AND (Diabetes Mellitus, Type 2 [MeSH] OR type 2 diabetes [Title/Abstract] OR T2DM [Title/Abstract]) AND (Stroke [MeSH] OR brain ischemia [Title/Abstract] OR ischemic stroke [Title/Abstract])

中文数据库检索式: (甲基化 OR 表观遗传 OR DNA 甲基化) AND (2 型糖尿病 OR 糖尿病) AND (脑卒中 OR 脑梗死 OR 缺血性脑卒中 OR 脑血管病)

2.2. 纳入与排除标准

纳入标准:

- 1) 研究对象明确诊断为 T2DM 并发缺血性脑卒中(经影像学证实);
- 2) 检测 DNA 甲基化状态(候选基因法或全基因组甲基化测序);
- 3) 报告甲基化水平与临床表型(发病风险、严重程度、预后)的关联性;
- 4) 中、英文原创研究,包括队列研究、病例对照研究及横断面研究;
- 5) 样本量 ≥ 30 例(病例对照研究每组)。

排除标准:

- 6) 仅报告单纯 T2DM 或单纯脑卒中,未分析合并症;
- 7) 会议摘要、综述、述评、病例报告及专家意见;
- 8) 动物实验(除非为机制阐述所必需且结合临床样本验证);

9) 数据重复发表或质量评分较低(NOS 评分 < 5 分)的文献。

2.3. 文献筛选与质量评价

两名研究者独立进行文献筛选和资料提取,分歧通过讨论或第三位研究者裁决解决。采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)评价队列研究和病例对照研究质量,采用美国卫生保健质量和研究机构(Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ)标准评价横断面研究质量。

检索结果:初检共获得相关文献 1247 篇,经过去重($n = 312$)、标题摘要筛选(排除 $n = 824$)及全文评估(排除 $n = 75$),最终纳入 36 篇文献进行定性分析,其中前瞻性队列研究 12 篇,病例对照研究 21 篇,横断面研究 4 篇。纳入文献的 NOS 评分为 6~9 分, AHRQ 评分为 7~10 分,高质量研究($NOS \geq 7$ 分或 $AHRQ \geq 8$ 分)占比为 83.3% (30/36)。文献筛选流程见图 1。

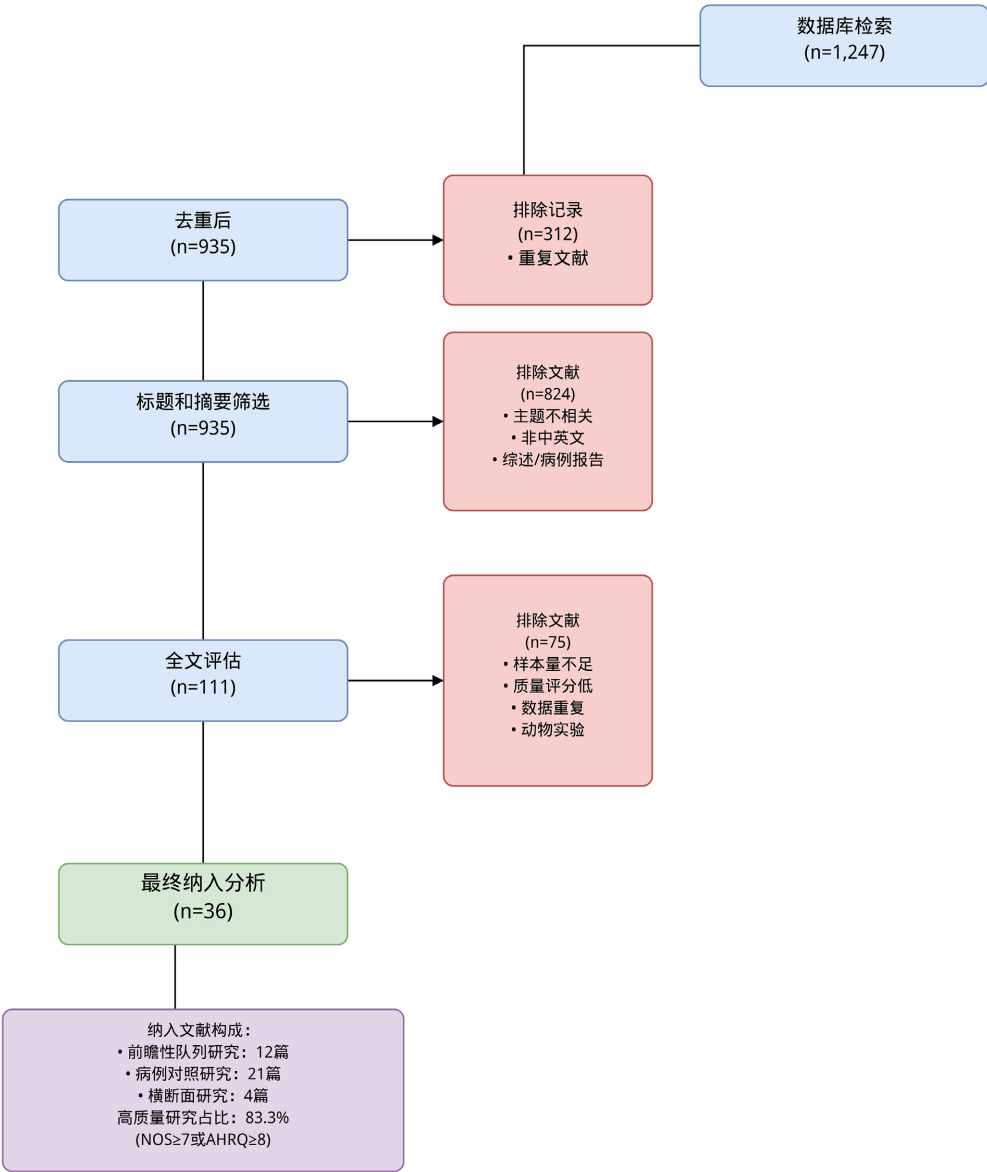


Figure 1. Literature screening flowchart
图 1. 文献筛选流程图

3. DNA 甲基化与 T2DM 并发脑卒中的共同病理基础

T2DM 与脑卒中共享胰岛素抵抗、氧化应激、动脉粥样硬化等病理基础, DNA 甲基化在这些共同通路中发挥关键调控作用。本节重点阐述连接代谢紊乱与血管损伤的核心表观遗传机制。

3.1. 胰岛素抵抗的表观遗传调控

胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)是 T2DM 的核心病理特征,也是脑血管损伤的独立危险因素。研究表明,表观遗传机制通过调控关键代谢基因参与 IR 的发生发展。

在线粒体功能调控方面,线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM)基因启动子高甲基化与青少年 IR 发病机制相关,导致线粒体生物合成减少及能量代谢障碍[12]。在脂肪因子调控方面,脂肪组织中成纤维细胞生长因子 21 (Fibroblast Growth Factor 21, FGF21)基因启动子高甲基化与其表达呈负相关,加重 IR 及糖脂代谢紊乱[13]。在胰岛素信号通路方面,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-Alpha, PPARGC1A)基因启动子 CpG 位点(-783)甲基化水平与胰岛素敏感性呈负相关[14],其异常甲基化导致线粒体功能障碍,加剧脑血管内皮损伤。

3.2. 氧化应激与甲基化异常

氧化应激是连接高血糖与血管损伤的关键环节,与 DNA 甲基化形成正反馈循环,共同促进 T2DM 并发脑卒中的病理进程。在促氧化基因调控方面,p66SHC 基因启动子低甲基化导致其表达上调,促进活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)生成,引发线粒体功能障碍和血管衰老[15]。在甲基化代谢紊乱方面,高同型半胱氨酸血症通过抑制 S-腺苷甲硫氨酸(S-Adenosylmethionine, SAM)合成,降低 DNMT 活性,导致基因组低甲基化,进一步加剧氧化应激[16][17]。在抗氧化系统失活方面,细胞外超氧化物歧化酶(Extracellular Superoxide Dismutase, EC-SOD)基因高甲基化降低其表达,削弱抗氧化防御能力。这种“氧化应激-甲基化异常-血管损伤”恶性循环在 T2DM 患者中尤为显著,为脑卒中发生奠定病理基础。

3.3. 动脉粥样硬化的甲基化调控

T2DM 伴随的 IR、慢性高血糖及脂代谢紊乱共同促进动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)形成[18][19]。DNA 甲基化通过调控脂质代谢基因和炎症相关基因加速 AS 进程。在胆固醇逆转运方面,ATP 结合盒转运蛋白 G1 (ATP-Binding Cassette Transporter G1, ABCG1)基因 cg06500161 位点高甲基化与高密度脂蛋白胆固醇(High-Density Lipoprotein Cholesterol, HDL-C)水平呈负相关,抑制胆固醇外流,促进泡沫细胞形成及 AS 斑块进展[20]。在炎症调控方面,肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor-Alpha, TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)等炎症相关基因启动子低甲基化导致其过度表达,促进血管壁慢性炎症及斑块不稳定。DNA 甲基化调控 T2DM 并发脑卒中的主要机制通路见图 2。

4. T2DM 并发脑卒中的特异性 DNA 甲基化改变

4.1. 糖尿病特异性脑卒中甲基化标志物

Cullell 等[21]对 72 例缺血性脑卒中患者(31 例合并糖尿病)进行 EWAS 分析,发现两个糖尿病特异性甲基化位点。PDE4B (cg18197392):该位点低甲基化与糖尿病脑卒中风险显著相关(FDR < 0.05),而在单纯脑卒中患者中无显著关联。PDE4B 编码磷酸二酯酶 4B,其表达上调促进炎症小体 NLRP3 激活及 IL-1 β 释放,加剧脑血管炎症反应[21]。SLC1A3 (cg04542353):该位点低甲基化同样为糖尿病特异性改变。SLC1A3 编码兴奋性氨基酸转运体-1 (Excitatory Amino Acid Transporter 1, EAAT1),甲基化异常导致谷氨酸清除障碍,加剧谷氨酸介导的兴奋性神经毒性,加重缺血性脑损伤[21]。

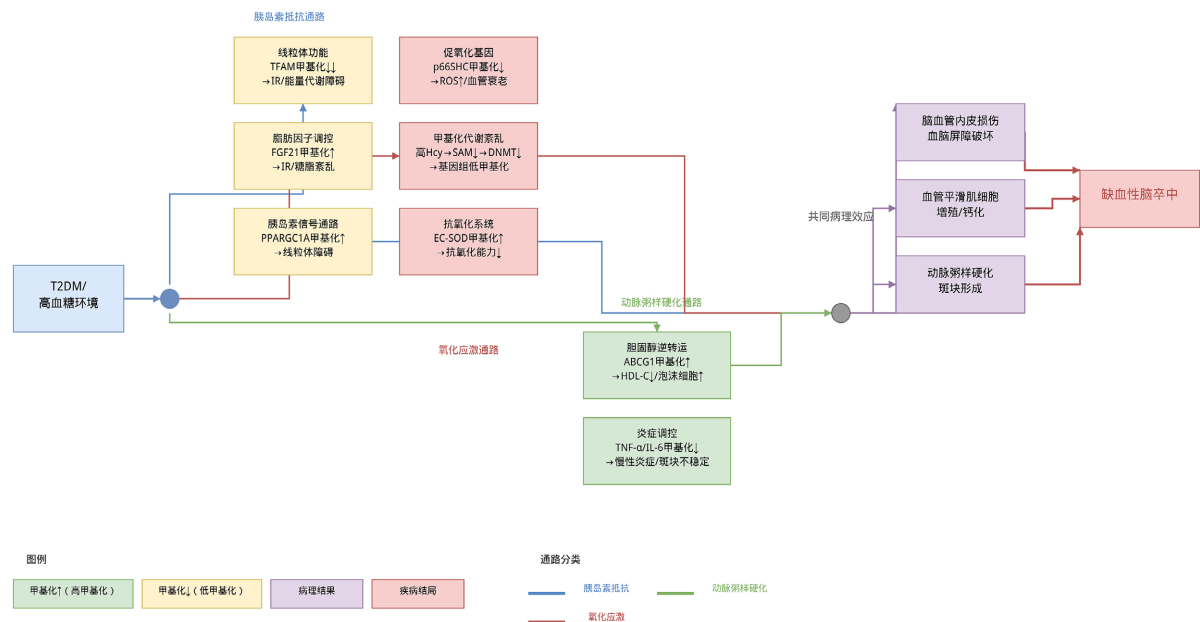


Figure 2. Schematic diagram of the main mechanistic pathways by which DNA methylation regulates stroke complicating type 2 diabetes mellitus

图 2. DNA 甲基化调控 T2DM 并发脑卒中的主要机制通路图

Cullell 等[21]在缺血性卒中表观基因组关联研究中发现 957 个差异甲基化位点, 其中 697 个在独立队列中验证成功, ZFH3 和 MAP3K1 等基因的差异甲基化与卒中风险显著相关。

4.2. 细胞周期调控与血管重塑

CDKN2B: 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 2B (Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2B, CDKN2B)基因甲基化水平降低导致其表达增加, 抑制血管平滑肌细胞(Vascular Smooth Muscle Cell, VSMC)过度增殖, 减少脑血管壁 AS 病变及钙化[22]。然而, 在 T2DM 患者中, 高血糖通过晚期糖基化终末产物(Advanced Glycation End products, AGEs)通路抑制 CDKN2B 甲基化, 使其血管保护作用减弱, 加速脑血管病变进展[22]。

THBS1: 凝血酶敏感蛋白 1 (thrombospondin 1, THBS1)基因启动子高甲基化抑制其表达, 减弱对血管生成的抑制作用, 促进缺血后血管新生与血供重建[23]。Li 等[24]研究发现, 糖尿病视网膜病变患者 THBS1 启动子区域显著低甲基化($P = 0.002$), 6 个 CpG 位点甲基化水平显著降低($P < 0.05$), THBS1 mRNA 表达显著升高。

4.3. 糖代谢与炎症调控

MNX1: 运动神经元和胰腺同源盒 1 (Motor Neuron and pancreas homeobox 1, MNX1)基因低甲基化在 T2DM 并发脑卒中中扮演重要角色[25]。MNX1 作为同源盒转录因子, 其低甲基化与血糖代谢异常相关, 可能通过影响胰岛 β 细胞发育相关基因表达间接损害胰岛素分泌。此外, MNX1 表达上调可促进 TNF- α 、IL-6 等炎症因子转录, 破坏血脑屏障完整性, 加重脑损伤[25]。

NPPB: B 型利尿肽(natriuretic peptide B, NPPB)基因启动子区域 CpG 位点甲基化水平改变与 T2DM 脑卒中发生相关[26]。长期高血糖激活多元醇通路及蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)通路, 影响 NPPB 表达, 导致唾液酸合成异常, 破坏血管内皮细胞糖萼结构[26]。

GLUT4: 葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4)基因甲基化异常抑制其在骨骼肌和脂肪组织的表达, 影响葡萄糖摄取, 加重 IR 和糖代谢紊乱, 间接促进脑卒中发生[27]。

4.4. T2DM 并发脑卒中与单纯脑卒中的甲基化差异

基于现有证据, T2DM 并发脑卒中与单纯脑卒中的关键甲基化差异可归纳为以下三方面(表 1):

Table 1. Differential DNA methylation patterns between T2DM complicated by stroke and isolated stroke
表 1. T2DM 并发脑卒中与单纯脑卒中的 DNA 甲基化差异特征

基因类别	代表基因	甲基化改变	功能影响	潜在临床价值
促炎基因	PDE4B、MXN1	低甲基化程度更重	炎症反应增强	疾病特异性标志物
血管保护基因	CDKN2B、THBS1	甲基化水平更低	血管修复能力下降	预后评估指标
代谢调控基因	GLUT4、NPPB、ABCG1	甲基化异常更显著	糖脂代谢紊乱加剧	治疗靶点

注: T2DM, 2 型糖尿病; DNA, 脱氧核糖核酸。

这些差异提示 T2DM 并发脑卒中并非单纯脑卒中的简单叠加, 而是“代谢紊乱 - 血管损伤 - 炎症反应”协同作用的特殊病理类型。

5. DNA 甲基化的影响因素与干预靶点

DNA 甲基化具有可逆性, 受环境因素调控, 为疾病干预提供潜在靶点。本章综合阐述生活方式和药物对 DNA 甲基化的调控效应及其干预潜力。

5.1. 生活方式的表现遗传调控效应

饮食干预: 高脂高糖饮食可导致胰岛素受体底物 1 (Insulin Receptor Substrate 1, IRS1)、GLUT4 等基因启动子高甲基化, 加剧 IR; 同时引起 TNF- α 、IL-6 等促炎基因低甲基化, 促进慢性低度炎症[28]。相反, 地中海饮食模式可改善代谢基因甲基化状态, 具有潜在的心血管保护作用。

早期营养: 子宫内或生命早期营养不良通过改变胰岛素样生长因子 2 (insulin-like growth factor 2, IGF2)、H19 等印记基因甲基化, 增加未来 T2DM 及代谢性疾病易感性[29]。

体力活动: 规律有氧运动可改善 PGC-1 α 、TFAM 等关键代谢基因的异常甲基化状态, 改善线粒体功能和胰岛素敏感性[28]。

饮食干预: ABCG1 甲基化水平可预测饮食干预后体重及心血管风险指标的改善程度[30]。

5.2. 药物干预的表现遗传效应

二甲双胍: 临床前研究提示, 二甲双胍可通过激活 AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)通路, 通过 AMPK-H19/SAHH 轴调控 DNA 甲基转移酶活性, 重塑基因组甲基化谱[31]。然而, 尚需大规模临床试验验证其表现遗传调控效应的临床转化价值。

SGLT2 抑制剂: 临床前研究显示, 恩格列净可逆转心肌细胞中氧化应激相关基因(如 NF- κ B、SOD2)的异常甲基化模式, 改善心血管功能[32]。然而, 目前证据主要来自体外和动物研究, 人群研究数据有限。

叶酸与 B 族维生素: 通过降低同型半胱氨酸水平, 改善一碳单位代谢, 间接纠正异常 DNA 甲基化[16]。

需要注意的是, 全身性去甲基化药物可能存在潜在脱靶效应, 其长期安全性仍需进一步研究。

6. 临床转化前景与挑战

6.1. 生物标志物开发潜力

风险预测模型: Cheng 等[33]基于 DNA 甲基化评分的 tree-ensemble 模型预测 T2DM 的 AUC 达 0.872, 显著优于仅使用传统风险因素的模型($AUC = 0.839, P = 1.6 \times 10^{-5}$)。该研究在 Generation Scotland 和 KORA 两个欧洲队列中完成开发和验证, 提示 DNA 甲基化信息可增强传统风险因素的预测效能。需要注意的是, 该预测模型尚需在亚洲人群中进行外部验证。

基于 DNA 甲基化的液体活检标志物具有无创、稳定、可动态监测的优势, 在 T2DM 并发脑卒中的风险预测[34]和预后评估中展现出应用前景, 存在着潜在的转化方向。

表观遗传时钟: Horvath 表观遗传时钟加速与 T2DM 患者脑血管衰老程度正相关, 可辅助评估生物学年龄及血管老化程度[35]。

预后评估: THBS1 低甲基化导致的表达异常参与糖尿病微血管病变中的血管修复功能紊乱[24]。

6.2. 现有挑战与局限性

尽管前景广阔, 但当前证据与真正临床应用之间仍存在巨大鸿沟, 临床转化仍面临以下挑战:

组织异质性问题: 外周血甲基化谱与脑血管组织特异性改变存在差异, 外周血检测结果能否准确反映脑部病变尚需验证;

细胞类型混杂: 全血样本包含多种细胞类型, 不同细胞比例的个体差异可能干扰甲基化检测结果, 需借助单细胞测序技术解析;

因果推断不足: 现有研究多为横断面或病例对照设计, 难以确定甲基化改变与疾病的因果关系, 需大规模前瞻性队列验证;

干预特异性缺乏: 全身性 DNMT 抑制剂副作用大, 需开发组织或基因特异性靶向递送系统;

种族差异: 多数研究基于欧洲人群, 亚洲及非洲人群数据相对匮乏, 结论外推性受限。

7. 未来研究方向与展望

基于当前研究现状, 未来应在以下五个维度实现突破:

1) 空间维度: 未来研究应利用单细胞多组学技术, 解析 T2DM 患者颈动脉粥样硬化斑块中的免疫细胞亚群, 以验证 PDE4B 的低甲基化是否主要富集于促炎性巨噬细胞中, 并探究其对斑块稳定性的直接影响。

2) 时间维度: 未来研究应建立大规模纵向队列, 追踪 T2DM 确诊至脑卒中发病过程中 PDE4B cg18197392、ABCG1 cg06500161 及 MNX1 启动子甲基化的动态变化轨迹, 识别甲基化异常先于临床症状出现的关键时间窗, 为早期干预提供精准时间靶点。

3) 因果维度: 未来研究应利用孟德尔随机化方法, 基于大规模 EWAS 汇总统计数据, 评估 PDE4B cg18197392 低甲基化与 T2DM 并发脑卒中之间的因果关联, 并区分甲基化改变是疾病的原因还是后果, 为表观遗传标志物的临床转化提供因果证据。

4) 个体化维度: 未来研究应在现有 PDE4B、ABCG1 及 MNX1 三基因甲基化联合检测($AUC = 0.78$)的基础上, 整合转录组、蛋白质组与临床特征(年龄、病程、HbA1c), 构建基于人工智能的多维度精准风险预测模型, 并在独立前瞻性队列中验证其分层管理效能。

5) 干预维度: 未来研究应探索利用 CRISPR-dCas9 介导的表观遗传编辑技术(如 dCas9-DNMT3A/ dCas9-TET1), 在血管内皮细胞和巨噬细胞中靶向修复 PDE4B cg18197392 的异常低甲基化或 CDKN2B 的异常去甲基化, 验证位点特异性甲基化调控能否逆转促炎和促动脉粥样硬化表型, 为精准治疗提供实验依据。

参考文献

- [1] Tönnies, T., Rathmann, W., Hoyer, A., Brinks, R. and Kuss, O. (2021) Quantifying the Underestimation of Projected Global Diabetes Prevalence by the International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, **9**, e002122. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002122>
- [2] Feigin, V.L., Stark, B.A., Johnson, C.O., Roth, G.A., Bisignano, C., Abady, G.G., *et al.* (2021) Global, Regional, and National Burden of Stroke and Its Risk Factors, 1990-2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, **20**, 795-820. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00252-0)
- [3] 王拥军, 李子孝, 谷鸿秋, 等. 中国卒中报告 2020 (中文版) (1) [J]. 中国卒中杂志, 2022, 17(5): 433-447.
- [4] The Emerging Risk Factors Collaboration, (2010) Diabetes Mellitus, Fasting Blood Glucose Concentration, and Risk of Vascular Disease: A Collaborative Meta-Analysis of 102 Prospective Studies. *The Lancet*, **375**, 2215-2222. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60484-9)
- [5] Yao, M., Hao, Y., Wang, T., Xie, M., Li, H., Feng, J., *et al.* (2023) A Review of Stress-Induced Hyperglycaemia in the Context of Acute Ischaemic Stroke: Definition, Underlying Mechanisms, and the Status of Insulin Therapy. *Frontiers in Neurology*, **14**, Article 1149671. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1149671>
- [6] Holt, R.I., de Groot, M. and Golden, S.H. (2014) Diabetes and Depression. *Current Diabetes Reports*, **14**, Article No. 491. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0491-3>
- [7] Ling, C. and Rönn, T. (2019) Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism*, **29**, 1028-1044. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.03.009>
- [8] Ballestar, E., Sawalha, A.H. and Lu, Q. (2020) Clinical Value of DNA Methylation Markers in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, **16**, 514-524. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0470-9>
- [9] Moore, L.D., Le, T. and Fan, G. (2013) DNA Methylation and Its Basic Function. *Neuropsychopharmacology*, **38**, 23-38. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.112>
- [10] Ling, C. (2022) Pharmacoeugenetics in Type 2 Diabetes: Is It Clinically Relevant? *Diabetologia*, **65**, 1849-1853. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05681-x>
- [11] 崔凌云, 仇鑫, 周宏宇, 等. DNA 甲基化与 2 型糖尿病的相关性研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2022, 17(11): 1183-1188.
- [12] Longo, M., Zatterale, F., Spinelli, R., Naderi, J., Parrillo, L., Florese, P., *et al.* (2023) Altered H3K4me3 Profile at the TFAM Promoter Causes Mitochondrial Alterations in Preadipocytes from First-Degree Relatives of Type 2 Diabetics. *Clinical Epigenetics*, **15**, Article No. 144. <https://doi.org/10.1186/s13148-023-01556-z>
- [13] You, D., Nilsson, E., Tenen, D.E., Lyubetskaya, A., Lo, J.C., Jiang, R., *et al.* (2017) Dnmt3a Is an Epigenetic Mediator of Adipose Insulin Resistance. *eLife*, **6**, e30766 <https://doi.org/10.7554/elife.30766>
- [14] Santos, J.L., Krause, B.J., Cataldo, L.R., Vega, J., Salas-Pérez, F., Mennickent, P., *et al.* (2020) PPARGC1A Gene Promoter Methylation as a Biomarker of Insulin Secretion and Sensitivity in Response to Glucose Challenges. *Nutrients*, **12**, Article 2790. <https://doi.org/10.3390/nu12092790>
- [15] Haslem, L., Hays, J.M. and Hays, F.A. (2022) P66Shc in Cardiovascular Pathology. *Cells*, **11**, Article 1855. <https://doi.org/10.3390/cells11111855>
- [16] Ma, S., Lu, G., Zhang, Q., Ding, N., Jie, Y., Zhang, H., *et al.* (2022) Extracellular-Superoxide Dismutase DNA Methylation Promotes Oxidative Stress in Homocysteine-Induced Atherosclerosis. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, **54**, 1222-1233. <https://doi.org/10.3724/abbs.2022093>
- [17] Scarpato, R., Testi, S., Colosimo, V., Garcia Crespo, C., Micheli, C., Azzarà, A., *et al.* (2020) Role of Oxidative Stress, Genome Damage and DNA Methylation as Determinants of Pathological Conditions in the Newborn: An Overview from Conception to Early Neonatal Stage. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, **783**, Article ID: 108295. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2019.108295>
- [18] Wu, M., Li, C., Hou, M. and Chu, P. (2017) New Insights into the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article 2034. <https://doi.org/10.3390/ijms18102034>
- [19] Lonardo, A., Nascimbeni, F., Mantovani, A. and Targher, G. (2018) Hypertension, Diabetes, Atherosclerosis and NASH: Cause or Consequence? *Journal of Hepatology*, **68**, 335-352. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.021>
- [20] Dayeh, T., Tuomi, T., Almgren, P., Perflyev, A., Jansson, P., de Mello, V.D., *et al.* (2016) DNA Methylation of Loci within ABCG1 and PHOSPHO1 in Blood DNA Is Associated with Future Type 2 Diabetes Risk. *Epigenetics*, **11**, 482-488. <https://doi.org/10.1080/15592294.2016.1178418>
- [21] Cullell, N., Soriano-Tárraga, C., Gallego-Fábrega, C., Cárcel-Márquez, J., Torres-Águila, N.P., Muiño, E., *et al.* (2022) DNA Methylation and Ischemic Stroke Risk: An Epigenome-Wide Association Study. *Thrombosis and Haemostasis*, **122**, 1767-1778. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1749328>

- [22] Zhou, S., Zhang, Y., Wang, L., Zhang, Z., Cai, B., Liu, K., *et al.* (2016) CDKN2B Methylation Is Associated with Carotid Artery Calcification in Ischemic Stroke Patients. *Journal of Translational Medicine*, **14**, Article No. 333. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-1093-4>
- [23] Stamatovic, S.M., Phillips, C.M., Martinez-Revollar, G., Keep, R.F. and Andjelkovic, A.V. (2019) Involvement of Epigenetic Mechanisms and Non-Coding RNAs in Blood-Brain Barrier and Neurovascular Unit Injury and Recovery after Stroke. *Frontiers in Neuroscience*, **13**, Article 864. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00864>
- [24] Li, Y., Gong, C., Xu, Y., *et al.* (2022) Genetic Regulation of *THBS1* Methylation in Diabetic Retinopathy. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 991803. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.991803>
- [25] 胡渊. DRD5, MNX1 异常甲基化在 2 型糖尿病大血管并发症诊断中的应用研究[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2013.
- [26] Wang, A., Zhang, M., Ding, Y., Mo, X., Zhong, C., Zhu, Z., *et al.* (2020) Associations of B-Type Natriuretic Peptide and Its Coding Gene Promoter Methylation with Functional Outcome of Acute Ischemic Stroke: A Mediation Analysis. *Journal of the American Heart Association*, **9**, e017499. <https://doi.org/10.1161/jaha.120.017499>
- [27] 卢莹. NPPB 基因启动子区域 DNA 甲基化和羟甲基化与心血管病关系的前瞻性队列研究[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2023.
- [28] Britsemmer, J.H., Krause, C., Taege, N., Geißler, C., Lopez-Alcantara, N., Schmidtke, L., *et al.* (2023) Fatty Acid Induced Hypermethylation in the *Slc2a4* Gene in Visceral Adipose Tissue Is Associated to Insulin-Resistance and Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 6417. <https://doi.org/10.3390/ijms24076417>
- [29] Jiang, Y., Zhu, H., Chen, Z., *et al.* (2022) Hepatic IGF2/H19 Epigenetic Alteration Induced Glucose Intolerance in Gestational Diabetes Mellitus Offspring via FoxO1 Mediation. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 844707. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.844707>
- [30] Li, X., Shao, X., Kou, M., *et al.* (2023) DNA Methylation at ABCG1 and Long-Term Changes in Adiposity and Fat Distribution in Response to Dietary Interventions: The POUNDS Lost Trial. *Diabetes Care*, **46**, 2201-2207. <https://doi.org/10.2337/dc23-0748>
- [31] Zhong, T., Men, Y., Lu, L., *et al.* (2017) Metformin Alters DNA Methylation Genome-Wide via the H19/SAHH Axis. *Oncogene*, **36**, 2345-2354. <https://doi.org/10.1038/onc.2016.391>
- [32] Scisciola, L., Taktaz, F., Fontanella, R.A., *et al.* (2023) Targeting High Glucose-Induced Epigenetic Modifications at Cardiac Level: The Role of SGLT2 and SGLT2 Inhibitors. *Cardiovascular Diabetology*, **22**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01754-2>
- [33] Cheng, Y., Gadd, D.A., Gieger, C., *et al.* (2023) Development and Validation of DNA Methylation Scores in Two European Cohorts Augment 10-Year Risk Prediction of Type 2 Diabetes. *Nature Aging*, **3**, 450-458. <https://doi.org/10.1038/s43587-023-00391-4>
- [34] Raciti, G.A., Desiderio, A., Longo, M., *et al.* (2021) DNA Methylation and Type 2 Diabetes: Novel Biomarkers for Risk Assessment? *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 11652. <https://doi.org/10.3390/ijms222111652>
- [35] Fraszczyk, E., Thio, C.H.L., Wackers, P., *et al.* (2022) DNA Methylation Trajectories and Accelerated Epigenetic Aging in Incident Type 2 Diabetes. *GeroScience*, **44**, 2671-2684. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00626-z>