

## 肾移植术后糖尿病相关的Wnt信号通路效应基因研究进展

王依娜, 沈洲姬\*, 诸医蒙, 胡雨韵, 王江东

(宁波大学附属李惠利医院, 宁波 315040)

**摘要:** 移植后糖尿病(post transplantation diabetes mellitus, PTDM)是肾移植术后的主要代谢并发症之一, 携带易感基因等遗传因素已被认为是PTDM发病的重要因素之一。Wnt信号通路可以通过控制相关基因的表达, 参与胰腺发育、胰岛功能调节以及胰岛素的产生和分泌, 增加PTDM的发病风险。目前已知与肾移植术后PTDM发病有关的Wnt信号通路效应基因包括转录因子7类似物2基因、过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 基因、过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ 基因、脂联素基因和瘦素基因等。本文主要通过通过对近几年国内外文献的整理, 归纳Wnt信号通路及其基因多态性与PTDM的关系, 为以Wnt通路相关基因为靶向的PTDM诊断和治疗提供新思路。

**关键词:** 肾移植术后糖尿病; Wnt信号通路; 基因; 靶向诊断与治疗

## Research progress of Wnt signaling pathway effector genes related to diabetes after kidney transplantation

WANG Yina, SHEN Zhouji\*, ZHU Yimeng, HU Yuyun, WANG Jiangdong

(The Affiliated Lihuli Hospital, Ningbo University, Ningbo 315040, China)

**Abstract:** Post-transplantation diabetes mellitus (PTDM) is one of the major metabolic complications after renal transplantation. It has been considered that carrying the genetic factors such as the predisposing genes is one of the important factors in the pathogenesis of PTDM. Wnt signaling pathway can increase the risk of PTDM by controlling the expression of genes involved in pancreatic development, regulation of pancreatic islet function and insulin production and secretion. At present, Wnt signaling pathway effector genes related to the pathogenesis of diabetes after kidney transplantation include transcription factor 7 like 2, peroxisome proliferator activated receptor gamma, peroxisome proliferator activated receptor alpha, adiponectin and leptin, etc. This paper summarizes the relationship between gene polymorphism of Wnt signaling pathway and PTDM by sorting out domestic and foreign literatures in recent years, and provides new ideas for the diagnosis and treatment of PTDM targeted by genes related to Wnt signaling pathway.

**Key Words:** diabetes after kidney transplantation; Wnt signaling pathway; gene; targeted diagnosis and treatment

肾移植术后患者通常会出现各种不良反应, 如排斥反应、易感染、糖尿病、高血压、肝损害

等, 其中移植后糖尿病(post transplantation diabetes mellitus, PTDM)是肾移植术后一类重要的并发

收稿日期: 2021-12-12

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2022KY1087)

第一作者: E-mail: wangyina163com@163.com

\*通信作者: E-mail: Shenzj2007@qq.com

症<sup>[1]</sup>。PTDM的发病机制复杂,除了胰岛素抵抗和胰腺β细胞功能障碍之外,氧化应激、代谢紊乱和慢性炎症也在其中发挥重要作用<sup>[2]</sup>。由于其复杂性,PTDM的发病机制至今仍未完全阐明。高龄、体质指数、钙调神经磷酸酶抑制剂的使用、高血压病史、多囊肾、乙肝病毒感染史和丙肝病毒感染史等因素都是肾移植术后患者发生PTDM的危险因素<sup>[3]</sup>。除此之外,基因易感性在PTDM的发生发展过程中也起着重要作用。Tarnowski等<sup>[4]</sup>通过Meta分析总结了若干基因与PTDM的相关性,包括转录因子7类似物2(transcription factor 7 like 2, *TCF7L2*)基因、溶质载体家族30成员8基因、活化T细胞核因子4(nuclear factor of activated T cells 4, *NFATC4*)基因、肝细胞核因子4A(hepatocyte nuclear factor 4 alpha, *HNF4A*)基因、胰岛素受体底物1(insulin receptor substrate 1, *IRS1*)基因、白介素6基因、转化生长因子β基因、肿瘤坏死因子α基因、趋化因子配体5基因、干扰素γ基因、超氧化物歧化酶基因、过氧化物酶体增殖物激活受体α(peroxisome proliferator activated receptor alpha, *PPARA*)基因、过氧化物酶体增殖物激活受体γ(peroxisome proliferator activated receptor gamma, *PPARG*)基因、*KCNQ*钾通道基因、脂联素(adiponectin, *ADIPOQ*)基因、内皮型一氧化氮合酶基因、瘦素(leptin, *LEP*)基因等,其中*TCF7L2*、*IRS1*、*PPARG*、*PPARA*、*ADIPOQ*和*LEP*等基因通过参与Wnt信号通路影响胰腺β细胞的增殖、胰岛功能的调节以及胰岛素分泌,引起糖代谢紊乱,是引起PTDM的重要机制之一。Wnt信号通路涉及许多生理和病理生理活动,包括脂代谢与糖代谢,是一个复杂的网络系统,目前对于Wnt信号通路相关靶基因与PTDM的关系已有初步了解,未来或可以针对Wnt信号通路及其相关基因开展新的诊断与治疗方

## 1 Wnt信号通路简介

Wnt信号通路是一个复杂的蛋白质作用网络,它通过调控细胞的存活、增殖和分化参与人体内多种生理及病理活动。Wnt配体和相应的膜蛋白受体结合后激活Wnt信号传导途径,经此途径,可调

节胰腺的发育和胰岛素的产生与分泌,对PTDM的发生、发展起重要的作用。目前已知的Wnt信号通路有三种,分别是经典Wnt/β-catenin通路、非经典Wnt/平面细胞极化(planar cell polarity, PCP)通路和非经典Wnt/Ca<sup>2+</sup>通路。Wnt信号通路中有19种不同的Wnt蛋白参与,其中Wnt1、Wnt2、Wnt3、Wnt3a、Wnt7a、Wnt8b和Wnt10b激活经典信号通路,Wnt4、Wnt5a和Wnt11激活非经典信号通路<sup>[5]</sup>。

相较于非经典信号通路,Wnt/β-catenin经典信号通路得到了更多的关注与研究。经典Wnt信号途径启动的关键在于β-catenin聚集并进入细胞核启动下游靶基因转录。具体来说,Wnt/β-catenin通路有活化和非活化两个状态。没有Wnt配体蛋白时通路处于非活化状态,此时胞内细胞骨架轴蛋白、腺瘤性结肠息肉蛋白、糖原合成激酶-3(glycogen synthase kinase-3, GSK-3)形成降解复合物,与β-catenin结合并使其泛素化而被降解,β-catenin无法进入细胞核启动下游基因转录。当Wnt配体蛋白存在时通路处于活化状态,Wnt配体蛋白与细胞膜上的卷曲蛋白受体(frizzled, FZD)结合并激活胞内的散乱蛋白,阻止降解复合物与β-catenin的结合,使其不被降解,β-catenin不断增加并向细胞核内转移,随后与T细胞因子/淋巴增强因子相互作用,激活下游靶基因的转录,靶基因将参与细胞增殖、分化、凋亡等重要生理过程<sup>[6]</sup>。

非经典Wnt通路主要包括Wnt/PCP通路和Wnt/Ca<sup>2+</sup>通路。Wnt/PCP通路可通过小G蛋白激活核转录因子c-Jun的激酶JNK调控细胞骨架重排。具体来说,当配体蛋白Wnt5a或Wnt11与膜受体蛋白FZD结合时Wnt/PCP通路处于活化状态,Wnt/PCP通路进而激活JNK,被激活的JNK可通过抑制IRS1的磷酸化引起胰岛素抵抗<sup>[7]</sup>,促进PTDM的发生。Wnt/Ca<sup>2+</sup>通路的功能是通过钙离子/钙调素依赖的蛋白激酶和活化T细胞核因子实现的。在Wnt/Ca<sup>2+</sup>通路中,Wnt配体蛋白与膜受体蛋白FZD结合,通过G蛋白激活磷脂酶C,磷脂酶C水解膜磷脂后生成了肌醇三磷酸和甘油二酯,肌醇三磷酸和甘油二酯可促使胞内Ca<sup>2+</sup>浓度上升,进而触发蛋白激酶C、钙/钙调素蛋白依赖性激酶Ⅱ、钙调神经磷酸酶

等激酶的活动。一方面, 上述激酶可调节活化T细胞核因子、活化转录因子2等转录活动; 另一方面, 蛋白激酶C活化使GSK-3失活, 间接影响Wnt/ $\beta$ -catenin通路, 使降解复合物无法降解 $\beta$ -catenin, 胞浆内 $\beta$ -catenin增多并进入细胞核。这两方面因素共同调节基因的转录, 进而控制细胞骨架关联、细胞极性和细胞运动性等细胞行为<sup>[8]</sup>(图1)。

可见, 无论是经典Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路, 或是非经典Wnt/ $\text{Ca}^{2+}$ 以及Wnt/PCP信号通路都可以通过调控关键基因, 参与胰腺发育、胰岛功能调节及胰岛素的分泌等过程, 进而影响人体血糖的调控, 这与PTDM也有紧密的联系, 由此表明, Wnt信号通路及其基因多态性有可能是预测、诊断及治疗PTDM的关键靶点之一, 深入了解其作用机制有重要意义。

## 2 Wnt/ $\beta$ -catenin经典信号通路效应基因与PTDM

随着基因测序技术的推进, 对PTDM与易感基因相关性的研究也越来越深入, 目前已发现多个与PTDM相关的易感基因, 本文将选取迄今为止研究相对较多的基因TCF7L2、ADIPOQ、PPARA、LEP进行详细阐述。

### 2.1 TCF7L2基因

TCF7L2作为与PTDM相关性最高的基因之一<sup>[9]</sup>, 是T细胞因子/淋巴增强因子家族的成员, 其基因表达产物是高迁移群蛋白的转录因子。TCF7L2最初是在癌症研究和胚胎发育研究中被发现的, 后来发现其与Wnt信号相关代谢紊乱和平衡有关, TCF7L2基因目前被认为是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)最早也是最强的遗传信号之一<sup>[10]</sup>。TCF7L2作为Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的效应子, 通常与 $\beta$ -catenin形成复合物以调节下游靶基因, 影响胰岛素的分泌, 在肝脏、胰岛和脂肪组织等许多器官和组织的各种生物学过程和功能中起至关重要的作用<sup>[11]</sup>。TCF7L2与 $\beta$ -catenin在Wnt信号转导分子中形成异源二聚体, 可诱导多种基因的表达, 如原癌基因MYC、细胞周期蛋白D2、PPARA、PPARG等, 参与胰岛素的合成和分泌, 以及胰腺 $\beta$ 细胞的增殖过程, 对于肾移植术后病人维持血糖平衡和防止胰腺 $\beta$ 细胞凋亡有重要作

用<sup>[12]</sup>。Figeac等<sup>[13]</sup>在新生儿糖尿病大鼠中观察到, GSK-3的增加抑制了Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路, 同时, 检测发现胰腺 $\beta$ 细胞中的TCF7L2蛋白水平也显著降低, 而GSK-3 $\beta$ 的失活可以恢复新生糖尿病大鼠胰腺 $\beta$ 细胞的生长和再生, 这种恢复与TCF7L2介导的细胞周期蛋白D2的上调有很大关系。

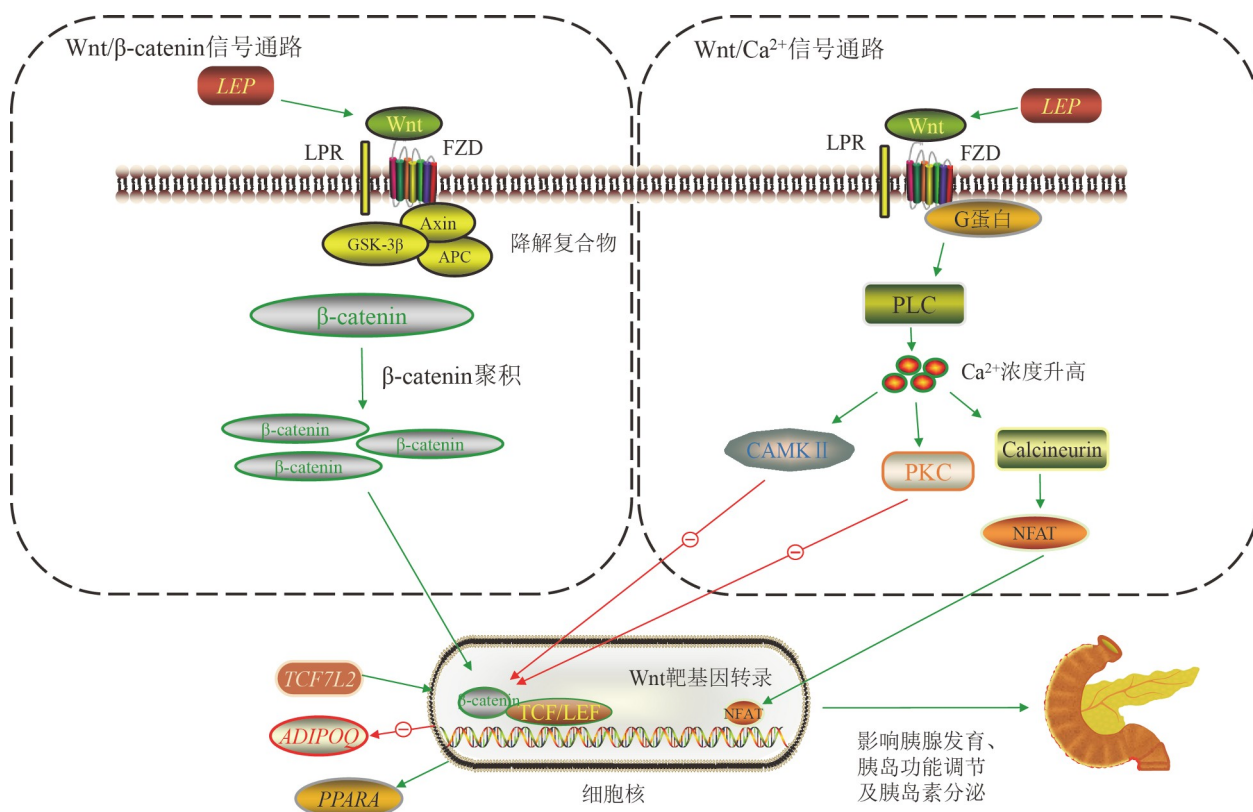
TCF7L2通常会引起 $\beta$ 细胞功能受损和糖耐量异常, 增加个体发生糖尿病的风险。一般来说, 糖尿病患者体内的TCF7L2 mRNA和TCF7L2蛋白表达呈正相关, 但是在其胰腺中TCF7L2 mRNA表达升高, 而TCF7L2蛋白水平却降低, 由此可见, TCF7L2在糖尿病患者胰腺中的翻译过程受阻, 可能是由于TCF7L2翻译相关的大分子或降解酶扰乱了翻译调控过程<sup>[12]</sup>。

综上所述, TCF7L2是Wnt信号通路通过调节下游靶基因参与人体各种生理活动的关键基因, 可能在肾移植术后患者发生PTDM过程中起重要作用。然而, TCF7L2如何具体影响转录及翻译过程, 目前尚不明确, 仍需更多的研究去阐明, 更深入地了解其机制将更利于开展针对Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路及其效应基因TCF7L2相关PTDM的诊断和治療措施。

### 2.2 ADIPOQ基因

ADIPOQ基因位于人体染色体3q27上, 其单核苷酸多态性与糖尿病的发生有关, 中国汉族人群ADIPOQ rs1501299位点单核苷酸多态性与T2DM具有相关性<sup>[14]</sup>。目前国内外多项研究表明, ADIPOQ基因多态性与PTDM的发生同样有关, 一项对398名肾移植患者(包括97名例PTDM和301例非PTDM)的研究发现, ADIPOQ基因的SNP-45和SNP-276与肾移植术后PTDM风险增加有显著关联<sup>[15]</sup>。另有研究表明, ADIPOQ rs1501299的遗传变异与PTDM显著相关<sup>[16]</sup>。

脂联素是一个相对分子质量为30 000的蛋白质, 由脂肪酶M1/脂联素基因编码, 由位于染色体3q27上的3个外显子和2个内含子组成, 是一种脂肪细胞衍生的蛋白质激素。脂联素通过增强脂肪酸氧化和骨骼肌葡萄糖摄取, 减少肝脏葡萄糖的产生, 提高胰岛素敏感性, 可以防止PTDM的发生。尽管血浆脂联素水平与ADIPOQ基因多种多态性有关, 但脂联素中这些遗传变异与循环脂联素



LRP6: 低密度脂蛋白受体相关蛋白6; Axin: 细胞骨架轴蛋白; APC: 腺瘤性结肠息肉蛋白; TCF/LEF: T细胞因子/淋巴增强因子; NFAT: 活化T细胞核因子; CAMK II: 钙/钙调素蛋白依赖性激酶 II; PKC: 蛋白激酶C; Calcineurin: 钙调神经磷酸酶

图1 部分基因通过Wnt信号通路参与PTDM进展的机制

水平和代谢特征之间相关性的确切机制尚不清楚, 仍需进一步研究<sup>[15]</sup>。

*ADIPOQ*和*PPARG*能够激活AMP依赖的蛋白激酶途径及其下游信号分子, 从而改善胰岛素的敏感性, 但在高脂饮食诱导的肥胖糖尿病小鼠实验中发现, 胎球蛋白A可以通过上调Wnt/β-catenin信号通路中Wnt3a蛋白的表达来抑制*ADIPOQ*和*PPARG*的产生, 增加脂质负荷, 并损害外周胰岛素的敏感性<sup>[17]</sup>。综上所述, Wnt/β-catenin信号通路可通过抑制*ADIPOQ*的表达, 降低胰岛素敏感性, 增加PTDM的患病风险, 这也使我们对肾移植患者PTDM发生发展的机制有了更深入的了解。

### 2.3 *PPARA*基因

*PPARA*是核激素受体超家族成员, 属于配体诱导型核受体, 主要存在于肾脏、心脏、肌肉、肝脏等代谢活性高的组织中, 在内皮细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞等细胞中也有广泛表达。*PPARA*在调节人体代谢平衡中至关重要, 可参与脂质调

节及血糖稳态调节, 也可抑制炎症、改善血管功能<sup>[18]</sup>, 因此, *PPARA*可作为糖尿病、代谢综合征、动脉粥样硬化等疾病治疗的靶向基因之一。同时, *PPARA*也可能促进PTDM的发生发展, 肾移植术后患者常规会加用他克莫司等钙调磷酸酶抑制剂, 而*PPARA*和细胞色素P450氧化还原酶基因多态性可能会增加接受他克莫司治疗的肾移植患者发生PTDM的风险<sup>[19]</sup>。

*PPARA*可以通过参与Wnt/β-Catenin经典信号通路影响胰岛素的分泌和抵抗, 这可能是其促进PTDM发病的机制之一。上文提到Wnt3a作为Wnt蛋白的主要成员, 可以激活Wnt/β-Catenin经典信号通路。与其同源物相比, Wnt3a已被证实能从多个过程调节糖尿病的发病过程, 而Wnt3a/β-catenin信号在糖尿病患者和动物模型肾脏中过度激活, 通过增加*PPARA*的表达影响糖代谢平衡<sup>[20]</sup>。目前, 对*PPARA*影响葡萄糖代谢平衡的机制还未研究透彻, 若能继续深入探究其具体作用机制, 或能为

将*PPARA*作为靶向基因的PTDM治疗带来更多思路。

### 3 兼有Wnt/ $\beta$ -catenin经典信号通路及Wnt/ $\text{Ca}^{2+}$ 非经典信号通路效应的基因与PTDM

#### 3.1 *LEP*基因

*LEP*属于I型螺旋家族,与生长激素、白介素、催乳素的生成和分泌有关,能够调控生物体的能量平衡以及体重。*LEP*编码一条由167个氨基酸组成的多肽链,这条多肽链进一步被修饰为146个氨基酸,它由4个反平行螺旋组成,每个螺旋5~6圈长,并进一步形成了螺旋的两层堆积<sup>[21]</sup>。

血清瘦素浓度与PTDM的发生有密切关系。Dedinská等<sup>[22]</sup>对70名肾移植患者进行瘦素水平的检测,结果发现,肾移植前高血清瘦素浓度与PTDM的发展和急性排斥反应的发生呈正相关改变。另外,*LEP* rs2167270基因多态性与PTDM风险增加显著相关<sup>[23]</sup>。综上所述,*LEP*基因多态性与PTDM的发生发展密切相关。

瘦素在血糖调节中具有重要作用,瘦素和胰岛素之间的信号传递对维持正常的能量稳态至关重要,胰岛素能控制葡萄糖稳态,但其控制关键依赖于瘦素的功能作用。瘦素和胰岛素之间的信号传递可能是通过Wnt/ $\beta$ -catenin经典信号通路及Wnt/ $\text{Ca}^{2+}$ 非经典信号途径共同传递的。Wnt/ $\beta$ -catenin通路的关键酶是GSK-3,抑制GSK-3可改善胰岛素刺激的葡萄糖代谢,目前已确定GSK-3是胰岛素信号和葡萄糖稳态的负调节因子<sup>[6]</sup>。下丘脑中,刺鼠相关蛋白、神经肽Y和阿黑皮素原神经元对瘦素高度敏感,瘦素与神经肽Y神经元中的瘦素受体结合并使该受体的胞内结构域被磷酸化,进而通过Janus激酶激活Wnt通路。一方面,Wnt7a配体蛋白通过Wnt/ $\beta$ -catenin经典信号通路激活FZD和低密度脂蛋白受体相关蛋白6导致GSK-3磷酸化后被抑制;另一方面,Wnt4配体蛋白与膜受体蛋白FZD结合激活非典型Wnt/ $\text{Ca}^{2+}$ 通路,最终通过调节下游靶基因的转录,改善胰岛素信号转导、增加胰岛素敏感性,从而调控人体血糖平衡<sup>[24]</sup>。

Duan等<sup>[25]</sup>研究发现,*LEP*基因多态性会影响瘦素的分泌,此外,对于不同体重及不同性别的个体,*LEP*基因对瘦素分泌的影响程度是不同的,

其中,肥胖女性的*LEP* rs7799039和rs2167270携带情况与血清瘦素浓度显著相关。

综上所述,*LEP*基因可以通过影响瘦素的分泌同时介导Wnt/ $\beta$ -Catenin经典信号通路及Wnt/ $\text{Ca}^{2+}$ 非经典信号通路,进而降低PTDM发生的风险。瘦素可以通过参与Wnt信号通路改善胰岛素抵抗,目前对这一机制的阐述已经相对比较明确,而*LEP*基因多态性调控血清瘦素浓度的具体方式尚未完全阐明,深入了解其中的机制,将有利于进一步揭示PTDM的遗传机制。

Wnt信号通路及其靶基因在PTDM的进展中发挥了重要作用,目前国内外相关研究还不多,且对其了解不够深入,未来在探索Wnt通路的机制上尚有大量研究需要开展。

### 4 结语及展望

PTDM可以对肾移植受者的短期和长期预后产生严重影响,包括移植物和患者预后和生存,然而,PTDM往往不能被及时诊断和治疗。在过去的十几年里,我们对肾移植术后PTDM的遗传学认识有了非常大的进步,也初步掌握了一些PTDM易感基因,包括但不限于*TCF7L2*、*SLC30A8*、*NFATC4*、*HNF4A*、*IRS1*、*IL6*、*ADIPOQ*、*LEP*等,这主要是由大样本的全基因组关联研究推动的。PTDM易感基因可作为预测因素应用于临床,通过检测患者携带的易感基因,及早对肾移植术后PTDM高危人群进行干预,或减少或延缓PTDM的发生。在PTDM易感基因研究过程中,发现*TCF7L2*、*ADIPOQ*、*LEP*、*PPARA*等基因均可能通过介导Wnt信号通路发挥对糖代谢途径的调整作用。Wnt信号通路的失调是包括T2DM及相关并发症在内的一系列人类疾病的重要发病基础,它能够通过Wnt的产生和分泌、其受体对Wnt的识别、降解复合物的失活、 $\beta$ -catenin的积聚并转移到细胞核等过程最终激活下游靶基因并调节相关细胞因子,从而参与胰岛 $\beta$ 细胞的增殖与分化、胰岛素的分泌等过程<sup>[26]</sup>。以Wnt通路作为疾病治疗靶点已在癌症方面取得一定成果,如PRI-724通过结合 $\beta$ -catenin来阻断依赖经典Wnt信号途径促生长和生存基因的表达、SM04755可以降低Wnt通路的活性从而抑制促炎症因子和降解酶的表达<sup>[26]</sup>。基于以上

研究推测, Wnt信号通路及其相关基因或许也可作为PTDM的治疗靶点。

### 参考文献

- [1] Ponticelli C, Glasscock RJ. Prevention of complications from use of conventional immunosuppressants: a critical review. *J Nephrol*, 2019, 32(6): 851-870
- [2] Sotomayor CG, Oskoei SS, Bustos NI, et al. Serum uric acid is associated with increased risk of posttransplantation diabetes in kidney transplant recipients: a prospective cohort study. *Metabolism*, 2021, 116: 154465
- [3] Lin H, Yan J, Yuan L, et al. Impact of diabetes mellitus developing after kidney transplantation on patient mortality and graft survival: a meta-analysis of adjusted data. *Diabetol Metab Syndr*, 2021, 13(1): 126
- [4] Tarnowski M, Suczanowska-Gabowska S, Pawlik A, et al. Genetic factors in pathogenesis of diabetes mellitus after kidney transplantation. *Ther Clin Risk Manag*, 2017, 13: 439-446
- [5] Bose M, Almas S, Prabhakar S. Wnt signaling and podocyte dysfunction in diabetic nephropathy. *J Investig Med*, 2017, 65(8): 1093-1101
- [6] Chen Q, Ma JX. Canonical Wnt signaling in diabetic retinopathy. *Vision Res*, 2017, 139: 47-58
- [7] Bretón-Romero R, Feng B, Holbrook M, et al. Endothelial dysfunction in human diabetes is mediated by Wnt5a-JNK signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(3): 561-569
- [8] Semenov MV, Habas R, Macdonald BT, et al. Snapshot: noncanonical Wnt signaling pathways. *Cell*, 2007, 131(7): 1378
- [9] 张曙伟, 翁国斌, 李毛毛, 等. 转录因子7类似物2与移植后糖尿病相关性研究. *现代实用医学*, 2016, 28(1): 135-137
- [10] Del Bosque-Plata L, Hernández-Cortés EP, Gragnoli C. The broad pathogenetic role of *TCF7L2* in human diseases beyond type 2 diabetes. *J Cell Physiol*, 2022, 237(1): 301-312
- [11] Zhang Z, Xu L, Xu X. The role of transcription factor 7-like 2 in metabolic disorders. *Obes Rev*, 2021, 22(5): e13166
- [12] Chen J, Ning C, Mu J, et al. Role of Wnt signaling pathways in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(5): 2219-2232
- [13] Figeac F, Uzan B, Faro M, et al. Neonatal growth and regeneration of  $\beta$ -cells are regulated by the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in normal and diabetic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 298(2): E245-E256
- [14] 赵燕平, 崔萌, 高玉敏, 等. 中国汉族人群脂联素+276位点基因多态性与2型糖尿病相关性的meta分析. *中华老年多器官疾病杂志*, 2020, 19(5): 321-325
- [15] Yu AR, Xin HW, Wu XC, et al. Adiponectin gene polymorphisms are associated with posttransplantation diabetes mellitus in Chinese renal allograft recipients. *Transplant Proc*, 2011, 43(5): 1607-1611
- [16] Kang ES, Magkos F, Kim BS, et al. Variants of the adiponectin and adiponectin receptor-1 genes and post-transplantation diabetes mellitus in renal allograft recipients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(1): E129-E135
- [17] Agarwal S, Chattopadhyay M, Mukherjee S, et al. Fetuin-A downregulates adiponectin through Wnt-PPAR $\gamma$  pathway in lipid induced inflamed adipocyte. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(1): 174-181
- [18] Elens L, Sombogaard F, Hesselink DA, et al. Single-nucleotide polymorphisms in P450 oxidoreductase and peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  are associated with the development of new-onset diabetes after transplantation in kidney transplant recipients treated with tacrolimus. *Pharmacogenet Genomics*, 2013, 23(12): 649-657
- [19] Yang J, Hutchinson II, Shah T, et al. Genetic and clinical risk factors of new-onset diabetes after transplantation in Hispanic kidney transplant recipients. *Transplantation*, 2011, 91(10): 1114-1119
- [20] Nie X, Wei X, Ma H, et al. The complex role of Wnt ligands in type 2 diabetes mellitus and related complications. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(14): 6479-6495
- [21] Ghadge AA, Khaire AA. Leptin as a predictive marker for metabolic syndrome. *Cytokine*, 2019, 121: 154735
- [22] Dedinská I, Mäková N, Kantárová D, et al. Leptin—A new marker for development of post-transplant diabetes mellitus? *J Diabetes Complications*, 2018, 32(9): 863-869
- [23] Rysz J, Franczyk B, Radek M, et al. Diabetes and cardiovascular risk in renal transplant patients. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3422
- [24] Boucsein A, Kamstra K, Tups A. Central signalling cross-talk between insulin and leptin in glucose and energy homeostasis. *J Neuroendocrinol*, 2021, 33(4): e12944
- [25] Duan DM, Jhang JY, Wu S, et al. Modification effect of sex and obesity on the correlation of LEP polymorphisms with leptin levels in Taiwanese obese women. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8(3): e1113
- [26] 施佳蕾, 乔丹丹, 何倩, 等. Wnt信号通路在疾病中的调控作用研究进展. *中国动物传染病学报*, 2021, 29(4): 31-43