

血清 miR-29c、bFGF 水平与糖尿病视网膜病变的关系

胡强, 栾兰, 刘珍凯

(十堰市人民医院 湖北医药学院附属人民医院眼科, 湖北省十堰市 442000)

[关键词] 2 型糖尿病; 视网膜病变; 微小 RNA-29c; 碱性成纤维细胞生长因子

[摘要] 目的 探讨血清微小 RNA-29c(miR-29c)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)水平与糖尿病视网膜病变(DR)的关系。方法 选取 154 例 2 型糖尿病(T2DM)患者,根据是否合并视网膜病变分为 DR 组($n=65$)和 NDR 组($n=89$),另选取同期 64 例体检健康者为对照组。Spearman 相关性分析 DR 组血清 miR-29c 与 bFGF 水平的相关性,多因素 Logistic 回归分析 DR 发生影响因素,ROC 曲线分析血清 miR-29c、bFGF 水平对 DR 的诊断价值。结果 对照组、NDR 组、DR 组血清 miR-29c、bFGF 水平逐渐升高($P<0.05$)。Spearman 相关性分析显示,DR 组血清 miR-29c 与 bFGF 水平呈正相关($r_s=0.593, P<0.001$)。多因素 Logistic 回归分析显示,病程(OR=1.132, 95% CI: 1.046 ~ 1.226)、糖化血红蛋白(HbA1c)(OR=2.021, 95% CI: 1.499 ~ 2.725)、miR-29c(OR=2.113, 95% CI: 1.132 ~ 3.943)、bFGF(OR=3.808, 95% CI: 1.178 ~ 5.304)为 DR 独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线显示,miR-29c 与 bFGF 联合诊断 DR 的灵敏度、特异度(76.92% 和 83.15%)均高于单独 miR-29c(64.62% 和 78.65%)、bFGF(75.38% 和 60.67%)诊断。结论 T2DM 患者血清 miR-29c、bFGF 水平明显升高,两者密切相关,共同参与了视网膜病变发生,联合检测血清 miR-29c、bFGF 水平可提升 DR 诊断效能。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The relationship between serum miR-29c, bFGF levels and diabetic retinopathy

HU Qiang, LUAN Lan, LIU Zhenkai

(Ophthalmology Department, Shiyan People's Hospital & People's Hospital Affiliated to Hubei Medical College, Shiyan, Hubei 442000, China)

[KEY WORDS] type 2 diabetes; retinopathy; microRNA-29c; basic fibroblast growth factor

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between serum microRNA-29c(miR-29c), basic fibroblast growth factor(bFGF) levels and diabetic retinopathy(DR). **Methods** 154 patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM) were selected and divided into DR group($n=65$) and NDR group($n=89$) according to whether they had combined retinopathy or not, and another 64 physically healthy people were selected as the control group during the same period. Spearman correlation analysis was used to correlate serum miR-29c with bFGF levels in the DR group. Multi-factor Logistic regression was used to analyze the factors influencing the occurrence of DR. ROC curve was used to analyze the diagnostic value of serum miR-29c and bFGF levels for DR. **Results** Serum miR-29c and bFGF levels gradually increased in the control group, NDR group and DR group($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that serum miR-29c was positively correlated with bFGF levels in the DR group($r_s=0.593, P<0.001$). Multi-factor Logistic regression analysis showed that disease duration(OR=1.132, 95% CI: 1.046 to 1.226), glycosylated hemoglobin A1c(HbA1c)(OR=2.021, 95% CI: 1.499 to 2.725), miR-29c(OR=2.113, 95% CI: 1.132 to 3.943), and bFGF(OR=3.808, 95% CI: 1.178 to 5.304) were independent risk factors for DR($P<0.05$). The ROC curves showed that the sensitivity and specificity of miR-29c combined with bFGF for the diagnosis of DR(76.92% and 83.15%) were higher than those of miR-29c alone(64.62% and 78.65%), bFGF(75.38% and 60.67%) diagnosis. **Conclusions** Serum miR-29c and bFGF levels are significantly elevated in patients with T2DM, which are closely related and jointly involved in retinopathy development. Combined detection of serum miR-29c and bFGF levels can improve the diagnostic efficacy of DR.

[收稿日期] 2020-12-08

[修回日期] 2021-05-22

[基金项目] 湖北省科技计划项目(2018CFC0113)

[作者简介] 胡强, 硕士, 主治医师, 主要从事眼科学研究, E-mail 为 xq52500@163.com。通信作者刘珍凯, 硕士, 主治医师, 主要从事眼科学研究, E-mail 为 kuai_1016@126.com。

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种以血糖升高为主要表现的代谢性疾病,随着病情进展,可引发多种并发症,糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)为其常见严重并发症,是患者视力下降、失明的重要原因,严重影响患者生活质量^[1]。因此早期防控DR具有重要意义。目前研究表明^[2-4],DR是一个复杂病理过程,与炎症反应、新生血管、细胞纤维化等有关。微小RNA(microRNA, miRNA)是一类非编码RNA分子,广泛参与机体细胞增殖、迁移、凋亡等生物学过程,诸多眼底疾病发生与miRNA有密切关系^[5]。miR-29c为miR-29家族成员,研究显示其参与了细胞纤维化过程。碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)是一种多肽生长因子,具有强烈促有丝分裂活性作用,可刺激细胞增殖,促进新生血管形成^[6]。本研究拟分析DR患者血清miR-29c、bFGF水平变化,探讨其与DR的相关性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取十堰市人民医院于2019年1月—2020年6月收治的154例T2DM患者,其中男105例,女49例,年龄40~83(64.29±7.87)岁,体质指数(body mass index, BMI)17~28(24.51±3.08) kg/m²,根据是否合并视网膜病变分为DR组($n=65$)和NDR组($n=89$)。纳入标准:(1)T2DM符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[7]诊断标准;(2)DR符合《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年)》^[8]诊断标准:具备一定病程的糖尿病患者,散瞳后检查出现以下情况:微血管瘤,小出血点,硬性渗出,棉絮状软性渗出,新生血管形成,纤维血管增殖,玻璃体积血,玻璃体机化,牵拉性视网膜脱离、失明,即可诊断为DR;(3)患者及家属均知情研究;(4)病历资料完整者;(5)入院前未接受相关治疗者。排除标准:(1)合并其他眼部疾病者;(2)血管瘤者;(3)先天性弱视者;(4)急慢性感染性疾病者;(5)严重肝肾功能障碍者,估算的肾小球滤过率<30 mL/(min·1.73 m²);(5)合并高血压、高血脂、心房颤动等慢性疾病者。另选取同期64例体检健康者为对照组。本研究经伦理委员会批准。

1.2 一般资料收集

收集T2DM患者一般资料,包括性别、年龄、体

质指数、病程、吸烟史、饮酒史和用药情况,抽取患者入院后次日清晨空腹静脉血,贝克曼库尔特AU480全自动生化分析仪测定空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平。

1.3 血清miR-29c、bFGF水平测定

采集T2DM患者入院后次日和对照组入院当天6 mL空腹静脉血,3 000 r/min离心10 min,分离血清,分为两份,置于-80℃冰箱中待检。其中一份TRIzol试剂盒(武汉科昊佳生物科技有限公司,货号:15596-026;规格:100 mL)提取血清总RNA, TaKaRa反转录试剂盒(杭州海基生物技术有限公司,货号:K1622;规格:100 react)转录合成cDNA,加入miR-29c引物序列,正向引物为5'-CCAGCGTGTAG-CACCATT-3',反向引物为5'-AGCAGGTCGAGG-TATTC-3',实时荧光定量法检测,反应条件为95℃ 90 s(1个循环),95℃ 30 s,63℃ 30 s,72℃ 15 s(40个循环),以U6做内参校正,正向引物为5'-CTCGCTTCG-GAGCACA-3',反向引物为5'-AACGCTTCACGAATTG-3',反应结束后得到各反应管Ct,2^{-ΔΔCt}法计算血清miR-29c相对表达量。另一份酶联吸附法测定血清bFGF水平,试剂盒由上海臻科生物科技有限公司提供,所有操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 观察指标

比较三组血清miR-29c、bFGF水平,分析DR组血清miR-29c与bFGF水平的相关性和DR发生的影响因素,判断血清miR-29c、bFGF水平对DR的诊断价值。

1.5 统计学处理

选用SPSS 26.0统计学软件,计数资料以例数和百分比表示,组间比较行 χ^2 检验;正态分布且方差齐性计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用Bonferroni校正;偏态分布或方差不齐计量资料以中位数和四分位数表示,两组间比较行 Z 检验,多组间比较行 H 检验,组间两两比较采用Bonferroni校正;相关性分析采用Spearman相关分析;多因素Logistic回归分析DR发生的影响因素;ROC曲线分析血清miR-29c、bFGF水平对DR的诊断价值; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组研究对象一般资料比较

三组研究对象性别、年龄和 BMI 对比差异无显著性,具有可比性($P>0.05$;表 1)。

表 1. 三组研究对象一般资料对比

Table 1. Comparison of general data of three groups

分组	例	男/女/例	年龄/岁	BMI/(kg/m ²)
对照组	64	44/20	63.68±6.85	23.68±3.02
NDR 组	89	62/27	64.84±6.58	24.26±3.08
DR 组	65	43/22	63.52±9.37	24.86±3.08
χ^2/F		0.151	0.707	2.392
P		0.927	0.492	0.094

2.2 血清 miR-29c、bFGF 水平

DR 组血清 miR-29c、bFGF 水平明显高于 NDR 组和对对照组, NDR 组血清 miR-29c、bFGF 水平明显高于对照组($P<0.05$;表 2)。

2.3 DR 组血清 miR-29c 与 bFGF 水平的相关性

Spearman 相关性分析显示, DR 组血清 miR-29c 与 bFGF 水平呈正相关($r_s=0.593, P<0.001$;图 1)。

2.4 DR 组与 NDR 组一般资料对比

DR 组病程明显长于 NDR 组, FPG、HbA1c、LDLC 水平和胰岛素使用比例明显高于 NDR 组, HDLC 水平明显低于 NDR 组($P<0.05$;表 3)。

表 2. 三组研究对象血清 miR-29c、bFGF 水平对比

Table 2. Comparison of serum miR-29c, bFGF of three groups

分组	例	miR-29c	bFGF/(ng/L)
对照组	64	0.98(0.92, 1.04)	28.43(18.89, 36.26)
NDR 组	89	1.13(0.96, 1.27) ^a	41.47(33.44, 49.12) ^a
DR 组	65	1.46(1.10, 1.65) ^{ab}	51.31(42.73, 61.00) ^{ab}
H		51.610	79.789
P		0.000	0.000

注: a 为 $P<0.05$, 与对照组比较; b 为 $P<0.05$, 与 NDR 组比较。

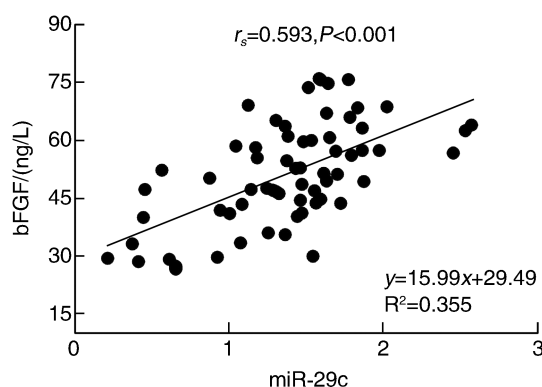


图 1. DR 组血清 miR-29c 与 bFGF 水平的相关性散点图

Figure 1. Scatter plot of correlation between serum miR-29c and bFGF in DR group

表 3. DR 组与 NDR 组一般资料对比

Table 3. Comparison of general data between DR group and NDR group

项目	NDR 组 (n=89)	DR 组 (n=65)	$\chi^2/t/Z$	P
男/女/例	62/27	43/22	0.129	0.719
年龄/岁	64.84±6.58	63.52±9.37	0.562	0.574
体质指数/(kg/m ²)	24.26±3.08	24.86±3.08	1.587	0.112
病程/年	14(9, 18)	17(11, 23)	2.787	0.005
吸烟史/[例(%)]	13(14.61)	12(18.46)	0.140	0.522
饮酒史/[例(%)]	5(5.62)	6(9.23)	0.295	0.587
FPG/(mmol/L)	8.02±2.72	11.24±2.41	7.618	0.000
HbA1c/%	8.60(6.68, 10.28)	12.11(11.12, 13.42)	8.017	0.000
TC/(mmol/L)	5.21±1.35	5.11±1.33	0.485	0.629
TG/(mmol/L)	2.27±1.03	2.32±1.39	0.278	0.781
LDLC/(mmol/L)	1.43±0.29	1.31±0.30	2.467	0.015
LDLC/(mmol/L)	3.23(2.47, 4.07)	3.84(3.23, 4.31)	3.108	0.000
药物治疗/[例(%)]				
抗血小板聚集药	13(14.61)	12(18.46)	0.410	0.522
他汀类降脂药	28(31.46)	28(43.08)	2.190	0.139
钙通道阻滞剂	9(10.11)	12(18.46)	2.224	0.136
二甲双胍	17(19.10)	10(15.38)	0.359	0.549
α糖苷酶抑制剂	25(28.09)	20(30.77)	0.130	0.718
磺脲类	12(13.48)	11(16.92)	0.350	0.554
格列奈类	35(39.33)	24(36.92)	0.092	0.762
胰岛素	24(26.97)	32(49.23)	4.360	0.037

2.5 影响 DR 发生的多因素 Logistic 回归分析

以病程(≥10 年=1,<10 年=0)、FPG、HbA1c、HDLc、LDLC、使用胰岛素(是=1,否=0)、miR-29c、bFGF 为自变量,是否发生 DR 为因变量(是=1,否=0),多因素 Logistic 回归分析显示,病程、HbA1c、miR-29c、bFGF 为发生 DR 的独立危险因素($P<$

0.05;表 4)。

2.6 血清 miR-29c、bFGF 水平对 DR 的诊断价值

ROC 曲线显示,miR-29c 与 bFGF 联合诊断 DR 的 AUC 明显大于 miR-29c、bFGF 诊断($Z=3.181$ 、 3.340 , $P=0.002$ 、 0.001),灵敏度、特异度均高于各指标单独诊断(表 5 和图 2)。

表 4. 影响 DR 发生的多因素 Logistic 回归分析

Table 4. Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of DR

变量	β	S. E	Wald χ^2	P	OR (95% CI)
病程	0.124	0.041	9.334	0.002	1.132 (1.046 ~ 1.226)
FPG	0.445	0.122	2.278	0.098	1.560 (1.229 ~ 1.981)
HbA1c	0.704	0.153	20.292	0.000	2.021 (1.499 ~ 2.725)
HDLc	-0.358	0.937	0.146	0.702	0.699 (0.111 ~ 0.985)
LDLC	-0.469	0.919	0.260	0.610	0.626 (0.103 ~ 0.992)
使用胰岛素	0.110	0.214	0.264	0.607	1.116 (1.034 ~ 1.696)
miR-29c	0.748	0.318	5.518	0.019	2.113 (1.132 ~ 3.943)
bFGF	1.337	0.598	4.991	0.025	3.808 (1.178 ~ 5.304)

表 5. 血清 miR-29c、bFGF 水平对 DR 的诊断价值

Table 5. Diagnostic value of serum miR-29c and bFGF levels in DR

指标	AUC (95% CI)	约登指数	截断值	灵敏度/%	特异度/%
miR-29c	0.716 (0.638 ~ 0.785)	0.433	1.31	64.62	78.65
bFGF	0.720 (0.642 ~ 0.789)	0.361	43.24 ng/L	75.38	60.67
miR-29c+bFGF	0.884 (0.823 ~ 0.930)	0.601		76.92	83.15

注:空白处表示不适用。

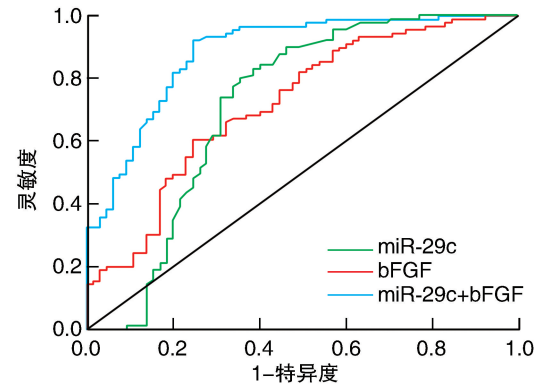


图 2. 血清 miR-29c、bFGF 水平诊断 DR 的 ROC 曲线
Figure 2. ROC curve of serum miR-29c and bFGF levels in diagnosis of DR

3 讨论

DR 是 T2DM 常见且严重微血管并发症之一,主要因长期血糖控制不佳血糖渗入眼部基底膜,形成的大分子多糖阻塞毛细血管,引起局部组织缺血

缺氧、炎症反应等,导致视网膜血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)异常增殖和纤维化,刺激病理性新生血管形成,破裂出血后进入玻璃体,表现为眼底出血,模糊患者视力,血管破裂后还会生长瘢痕组织,牵拉视网膜则会导致视网膜脱落,使患者完全丧失视力。DR 发生率可随着病程延长而增加,5 年病程发生率为 9.7%,10~15 年发生率为 80%,随着几年来中国 T2DM 患病率持续增长,DR 发生率也持续升高^[1,9]。目前对于增生期 DR 主要通过玻璃体切割和视网膜激光光凝治疗,虽可改善患者视功能,但不能解决根本问题,复发率高达 30%^[10],因此积极寻找其发病相关因子,对早期 DR 防治具有重要意义。

miRNA 主要通过翻译抑制来调控基因表达,具有组织特异性。研究发现,小鼠视网膜中存在多个 miRNA 表达,相比大脑和心脏中的表达,其中部分呈特异性表达^[11]。Satari 等^[12]研究发现,缺血诱导视网膜新生血管后,小鼠缺血视网膜中存在 7 种

miRNA 高表达和 3 种 miRNA 低表达,提示血管新生与 miRNA 异常表达有关。miR-29 位于人染色体 1q23 和 7q23,其家族成员包括 miR-29a/b/c。Massart 等^[13]研究报道,T2DM 患者骨骼肌中 miR-29c 表达明显上调,可调节胰岛素对葡萄糖摄取、代谢,过表达 miR-29c 可弱化胰岛素信号。Roggli 等^[14]利用基因芯片技术分析糖尿病倾向小鼠,发现 miR-29a/b/c 表达明显上调,进一步发现过表达 miR-29a/b/c 会影响胰岛素诱导的糖稳态,提示 miR-29c 与 T2DM 发生密切相关。Shao 等^[15]研究发现,沉默 miR-29c 表达后可通过腺苷 5'-单磷酸活化蛋白激酶/雷帕霉素靶蛋白抑制糖尿病肾病大鼠肾纤维化程度,提示 miR-29c 参与肾脏纤维化。而细胞纤维化为 DR 主要病理表现,因此笔者推测 miR-29c 可能通过某种途径参与细胞纤维化,参与 DR 发生。研究显示,DR 患者血清 miR-29c 表达明显提升,推测过表达 miR-29c 参与了 DR 发生^[16]。本研究结果显示,对照组、NDR 组、DR 组血清 miR-29c 水平逐渐提升($P<0.05$),符合上述研究报道,提示 miR-29c 可能与 DR 发生有关。进一步分析显示,miR-29c 为 DR 发生的独立危险因素($P<0.05$),说明 miR-29c 与 DR 发生有关。目前有关 miR-29c 与 DR 的关系报道较少,可能与 miR-29c 通过某种途径参与细胞纤维化有关,同时糖代谢紊乱是 DR 发生的根本原因,而 miR-29c 具有调控胰岛素信号通路作用^[13-14],因此也可能与 miR-29c 通过调控胰岛素信号通路参与 DR 发生有关。此外也有报道显示^[17],miR-29c 可能在 DR 新生血管形成过程中发挥作用,但尚不明确其作用机制。

新生血管是指血管新伸出的螺旋状毛细血管,其形成过程包括血管内皮细胞基底膜降解和血管内皮细胞趋化、增殖、迁移、新生血管腔形成及成熟等,受到多种因子调控^[18]。bFGF 是一种具有强烈促进细胞增殖和分化的生长因子,可由光感受器细胞和色素上皮细胞等多种视网膜细胞合成,是视网膜色素上皮细胞、血管内皮细胞的丝裂原,能促进视网膜色素上皮细胞和血管内皮细胞有丝分裂和趋化性移动,诱导血管内皮细胞产生多种因子,破坏自身基底膜,并可促进毛细血管内皮细胞迁移形成胶原基质,促进新生血管形成^[19]。血管内皮生长因子为目前已知最强血管渗漏与生成因子,可特异性刺激 VEC 增殖,促进新生血管形成,并能增加血管内皮通透性,破坏血-视网膜屏障,促进 DR 病情发展^[20]。而 bFGF 可以通过间接与直接途径上调血管内皮生长因子表达,同时还能协同低氧作用,加

强 VEC 增殖,因此 bFGF 与新生血管形成密切相关^[21]。本研究结果显示,对照组、NDR 组、DR 组血清 bFGF 水平逐渐提升($P<0.05$),分析是 T2DM 患者体内微循环严重障碍导致组织缺血缺氧,多种细胞活化并释放 bFGF 入血,因此 NDR 组血清 bFGF 水平明显高于对照组,随着病情加重释放更多 bFGF,促进 DR 发生。进一步分析显示,bFGF 为 DR 发生的独立危险因素($P<0.05$),说明 miR-29c 与 DR 发生有关,符合上述机制。经生物信息数据库 miRTarBase 预测发现,miR-29c 与 bFGF 有结合位点,两者为靶向关系,本研究结果也显示 DR 组血清 miR-29c 与 bFGF 水平呈正相关($P<0.05$),结合吴心池等^[17]研究认为 miR-29c 可能在 DR 新生血管形成过程中发挥作用,推测 miR-29c 可能通过上调 bFGF 表达参与新生血管形成。T2DM 患者随着病程延长,DR 发生概率越高,同时血糖水平控制不佳为 DR 发生的重要原因,但本研究结果显示,FPG 并不是 DR 发生的独立危险因素,分析其与患者自身差异有关,同时 FPG 是一种动态指标,受身体状态、时间、饮食等因素影响,而 HbA1c 能很好的反映患者近 2~3 个月的平均血糖水平,因此更加精确。本研究结果显示,miR-29c 与 bFGF 联合诊断 DR 的 AUC、灵敏度、特异度最高,说明联合检测血清 miR-29c、bFGF 可互补各自不足,提升诊断价值。

综上所述,T2DM 患者血清 miR-29c、bFGF 水平明显升高,两者密切相关,共同参与了视网膜病变的发生,联合检测血清 miR-29c、bFGF 水平可提升 DR 诊断效能。但本研究样本量较少,且为单中心研究,具有一定选择偏倚,还需多中心大样本研究证实,并进一步分析 miR-29c 与 bFGF 的关系。

[参考文献]

- [1] SONG P, YU J, CHAN K Y, et al. Prevalence, risk factors and burden of diabetic retinopathy in China: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Glob Health, 2018, 8(1): 010803.
- [2] 张佳慧,陈晓隆. 糖尿病视网膜病变的诊断和治疗: 2016—2018 年最新研究进展[J]. 眼科新进展, 2018, 38(12): 1185-1190.
- [3] 董宁, ALMANSOOB S, 高玲. 糖尿病患者视网膜神经节细胞复合体和神经纤维层厚度的变化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(8): 651-657.
- [4] 杨倩,刘媛,李威威. 虾青素对 2 型糖尿病大鼠视网膜病变的干预作用及机制研究[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48(5): 505-508.
- [5] 王晓媛,李志坚,白洁,等. MicroRNA 在眼部疾病中

- 的研究进展[J]. 国际遗传学杂志, 2017, 40(5): 318-322.
- [6] 桂 丽, 宋启琴, 黄加权. MicroRNA-29 在纤维化相关疾病中的调控作用[J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(1): 92-96.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [8] 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年)[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(11): 851-865.
- [9] 罗说明, 周智广. 1 型糖尿病血管并发症防治: 挑战与希望[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(8): 645-650.
- [10] ZHAO X Y, XIA S, CHEN Y X. Antivascular endothelial growth factor agents pretreatment before vitrectomy for complicated proliferative diabetic retinopathy: a Meta-analysis of randomised controlled trials [J]. Br J Ophthalmol, 2018, 102(8): 1077-1085.
- [11] REYES-AGUIRRE L, QUINTERO H, ESTRADA-LEYVA B, et al. In vitro assays for mouse müller cell phenotyping through microRNA profiling in the damaged retina [J]. Methods Mol Biol, 2018, 1753: 305-315.
- [12] SATARI M, AGHADAVOD E, MIRHOSSEINI N, et al. The effects of microRNAs in activating neovascularization pathways in diabetic retinopathy [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(6): 9514-9521.
- [13] MASSART J, SJÖGREN R J, LUNDELL L S, et al. Altered miR-29 expression in type 2 diabetes influences glucose and lipid metabolism in skeletal muscle [J]. Diabetes, 2017, 66(7): 1807-1818.
- [14] ROGGLI E, GATTESCO S, CAILLE D, et al. Changes in microRNA expression contribute to pancreatic β -cell dysfunction in prediabetic NOD mice [J]. Diabetes, 2012, 61(7): 1742-1751.
- [15] SHAO H, HUANG Y, HU H L, et al. Effect of miR-29c on renal fibrosis in diabetic rats via the AMPK/mTOR signaling pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(14): 6250-6256.
- [16] 伍 超, 杨 旭, 陈 桦, 等. 糖尿病视网膜病变病人血清微小 RNA-29c、微小 RNA-194 的表达 [J]. 安徽医药, 2020, 24(10): 2034-2038.
- [17] 吴心池, 王 尧, 唐 伟, 等. 非增殖性糖尿病视网膜病变患者血清 miR-29c 的表达及相关分析 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2015, 35(10): 1401-1404.
- [18] AOUISS A, ANKA I D, KABINE M, et al. Update of inflammatory proliferative retinopathy: ischemia, hypoxia and angiogenesis [J]. Curr Res Transl Med, 2019, 67(2): 62-71.
- [19] MIAO H, HOU X, HWANG D K, et al. Vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, and pigment epithelium-derived factor expression in the neovascular iris in retinal diseases [J]. J Ophthalmol, 2018; 8025951.
- [20] 刘舒静, 万光明, 梁申芝, 等. 血清骨膜蛋白、血管内皮生长因子与糖尿病视网膜病变的关系 [J]. 眼科新进展, 2018, 38(6): 563-565.
- [21] YANG L, ZHANG D, WU H, et al. Basic fibroblast growth factor influences epidermal homeostasis of living skin equivalents through affecting fibroblast phenotypes and functions [J]. Skin Pharmacol Physiol, 2018, 31(5): 229-237.
- (此文编辑 许雪梅)