

ARMD 出血患者血清 miR-27a 和 NRF2 的表达与预后的相关性

周 琨, 赵 宏, 丁相奇, 钱立峰, 赵晓金, 蔡 萌

引用:周琨,赵宏,丁相奇,等. ARMD 出血患者血清 miR-27a 和 NRF2 的表达与预后的相关性. 国际眼科杂志 2021; 21(6): 1051-1055

作者单位:(450006)中国河南省郑州市第二人民医院眼科
作者简介:周琨,毕业于石河子大学,硕士研究生,主治医师,研究方向:白内障、眼底病。

通讯作者:周琨. zhoukun19870216@163.com

收稿日期:2020-08-19 修回日期:2021-04-29

摘要

目的:检测年龄相关性黄斑变性(ARMD)出血患者血清微小 RNA-27a(miR-27a)和转录因子 E2 相关因子(NRF2)的表达情况,并研究其相对表达量与 ARMD 出血患者预后的相关性。

方法:采用回顾性病例对照研究,收集 2018-06/2019-10 在本院眼科确诊并治疗的 ARMD 出血患者 80 例为 ARMD 出血组,选取同期在本院进行常规检查的健康受试者 80 例为对照组。采用实时荧光定量 PCR 法(qRT-PCR)检测所有研究对象血清 miR-27a 和 NRF2 相对表达量;通过研究对象工作特征曲线(ROC)评估血清 miR-27a 和 NRF2 相对表达量对 ARMD 出血的诊断价值;分析患者预后不良情况发生率;采用 Logistic 回归分析 ARMD 出血患者预后不良的影响因素。

结果:ARMD 出血患者血清 miR-27a 相对表达量显著高于对照组($P < 0.01$),血清 NRF2 mRNA 相对表达量显著低于对照组($P < 0.01$)。ROC 结果显示,血清 miR-27a 和 NRF2 诊断 ARMD 出血的 AUC 分别为 0.867、0.820,截断值分别为 1.10、1.08,此时对应灵敏度分别为 71.3%、91.3%,特异性分别为 90.0%、63.7%。血清 miR-27a 和 NRF2 联合检测 ARMD 出血的 AUC 为 0.912,此时对应灵敏度和特异性分别为 86.3%、85.0%。高 miR-27a 组患者预后不良发生率明显高于低 miR-27a 组($P < 0.05$);高 NRF2 组患者预后不良发生率显著低于低 NRF2 组($P < 0.05$)。Logistic 分析显示,血清 miR-27a 高表达是影响 ARMD 出血患者发生预后不良的危险因素,血清 NRF2 高表达是影响 ARMD 出血患者发生预后不良的保护因素。

结论:miR-27a 在 ARMD 出血患者血清中的相对表达量明显升高,NRF2 相对表达量明显降低,两者对 ARMD 出血具有一定诊断价值,且其表达情况与患者预后密切相关,提示血清 miR-27a 和 NRF2 可作为 ARMD 出血的早期诊断及预后评估的潜在生物学指标。

关键词:年龄相关性黄斑变性;微小 RNA-27a;转录因子 E2 相关因子;表达;预后

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.6.23

Expressions of miR - 27a and NRF2 in serum of patients with age - related macular degeneration bleeding and their prognostic correlation

Kun Zhou, Hong Zhao, Xiang - Qi Ding, Li - Feng Qian, Xiao - Jin Zhao, Meng Cai

Department of Ophthalmology, Zhengzhou No.2 People's Hospital, Zhengzhou 450006, Henan Province, China

Correspondence to: Kun Zhou. Department of Ophthalmology, Zhengzhou No. 2 People's Hospital, Zhengzhou 450006, Henan Province, China. zhoukun19870216@163.com

Received:2020-08-19 Accepted:2021-04-29

Abstract

• **AIM:** To detect the relative expression levels of microRNA-27a (miR-27a) and nuclear factor erythroid-2-related factor 2 (NRF2) in serum of patients with age-related macular degeneration (ARMD) bleeding, and to explore the correlation between the expression levels and the prognosis of ARMD bleeding.

• **METHODS:** A retrospective case series observation was carried out. From June 2018 to October 2019, 80 patients with ARMD bleeding who were treated in our hospital were selected as ARMD bleeding group, and 80 healthy people who had routine examination in our hospital were selected as control group. The relative expression levels of miR-27a and NRF2 were detected by real-time fluorescent quantitative PCR (qRT-PCR), the diagnostic value of serum miR-27a and NRF2 expression for ARMD bleeding was evaluated by receiver operating characteristic curve (ROC). The incidence of poor prognosis was analyzed; in addition, Logistic regression was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in patients with ARMD bleeding.

• **RESULTS:** The relative expression level of miR-27a in serum of ARMD bleeding group was significantly higher than that of control group ($P < 0.01$), and the relative expression level of NRF2 mRNA in serum was significantly lower than that in control group ($P < 0.01$). ROC results showed that the AUC of serum miR-27a and NRF2 in the diagnosis of ARMD bleeding was 0.867 and 0.820 respectively, and the cutoff value was 1.10 and 1.08 respectively, at this time, the corresponding sensitivity was 71.3% and 91.3%, and the specificity was 90.0% and

63.7%, respectively. The AUC of serum miR-27a combined with NRF2 in the diagnosis of ARMD bleeding was 0.912, and the corresponding sensitivity and specificity were 86.3% and 85.0%, respectively. The incidence of poor prognosis in high miR-27a group was significantly higher than that in low miR-27a group ($P < 0.05$); and the incidence of poor prognosis in high NRF2 group was significantly lower than that in low NRF2 group ($P < 0.05$). Logistic analysis showed that the high expression of serum miR-27a was an independent risk factor for poor prognosis in patients with ARMD bleeding, and the high relative expression of NRF2 in serum was a protective factor for the poor prognosis of patients with ARMD bleeding.

• **CONCLUSION:** The relative expression level of miR-27a in the serum of patients with ARMD hemorrhage is significantly increased, and the relative expression level of NRF2 is significantly decreased, both of them have certain diagnostic value for ARMD bleeding, and their relative expressions are closely related to the prognosis of patients, which is suggested that miR-27a and NRF2 can be used as potential biological indexes for early diagnosis and prognosis evaluation of ARMD bleeding.

• **KEYWORDS:** age-related macular degeneration; microRNA-27a; nuclear factor erythroid-2-related factor 2; relative expression; prognosis

Citation: Zhou K, Zhao H, Ding XQ, et al. Expressions of miR-27a and NRF2 in serum of patients with age-related macular degeneration bleeding and their prognostic correlation. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(6):1051-1055

0 引言

年龄相关性黄斑变性又称老年性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD), 是一种黄斑区视网膜组织退行性病变, 是目前老年人视力损害和致盲的主要原因, 根据病理类型分为干性 ARMD 和湿性 ARMD, 湿性 ARMD 的病理变化是脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 形成, 常伴有出血现象发生^[1]。ARMD 出血可引起患者中心视力下降, 严重者可致盲^[2]。目前临床上主要通过玻璃体内注射抗血管内皮因子治疗湿性 ARMD, 但无法有效治愈^[3]。因此, 探讨 ARMD, 尤其是 ARMD 合并出血的发病机制对患者的早期诊断、治疗及预后评估具有重要的意义。微小 RNA-27a (microRNA-27a, miR-27a) 是一种广泛存在于生物体内的非编码单链小分子 RNA^[4], 研究表明 miR-27a 在调节机体各平衡中发挥重要作用^[5]。转录因子 E2 相关因子 (nuclear factor erythroid-2-related factor 2, NRF2) 是存在于细胞内的一种重要的转录因子, 具有抗氧化反应、抗炎、神经保护、抗凋亡等多种作用^[6]。然而 miR-27a 和 NRF2 在 ARMD 出血患者中的表达及与预后的关系不完全清楚。鉴于此, 本研究拟通过检测 ARMD 出血患者血清 miR-27a 和 NRF2 的表达情况, 并探究其表达水平与 ARMD 出血患者临床预后的关系, 以期临床早期诊断及治疗 ARMD 出血提供有价值的参考依据, 现报告如下。

1 对象和方法

1.1 **对象** 采用回顾性病例对照研究, 收集 2018-06/2019-10 在本院眼科确诊并治疗的 ARMD 出血患者 80 例为 ARMD 出血组, 纳入标准: (1) 符合《实用眼科学》中制定的有关 ARMD 的相关诊断标准^[7], 伴有出血现象发生者; (2) 年龄大于 45 岁; (3) 患者选择在本院接受治疗者; (4) 临床资料齐全者。排除标准^[8]: (1) 高度近视、眼部活动性炎症; (2) 严重白内障, 对患者视力产生严重影响; (3) 黄斑前膜、黄斑裂孔、视网膜血管闭塞或中心性浆液性脉络膜视网膜病变; (4) 近期确诊的感染、高血压、糖尿病、高血脂、癌症、阿尔茨海默病、自身免疫性疾病等器质性病变; (5) 临床随访资料不全者。同期选取在本院进行常规检查的健康受试者 80 例为对照组, 纳入标准: (1) 年龄大于 45 岁; (2) 经体格检查体检, 无心肝肾肺疾病、无风湿免疫系统疾病。排除标准: (1) 有 ARMD 病史; (2) 高度近视、眼部活动性炎症; (3) 严重白内障, 对患者视力产生严重影响; (4) 黄斑前膜、黄斑裂孔、视网膜血管闭塞或中心性浆液性脉络膜视网膜病变; (5) 近期确诊的感染、高血压、糖尿病、高血脂、癌症、阿尔茨海默病、自身免疫性疾病等器质性病变。本研究经本院道德伦理委员会批准通过, 所有样品采集均取得患者及家属知情并签署同意书, 且符合世界医学协会《赫尔辛基宣言》。

1.2 方法

1.2.1 **主要试剂与仪器** 离心机 (货号: wi82487), 购自于北京若水合科技有限公司; RNA 提取试剂盒 (货号: ml284600), 购自于上海酶联生物公司; 逆转录试剂盒 (货号: KL266), 购自于上海康朗生物科技有限公司; qRT-PCR 试剂盒 (货号: RR820A), 购于北京宝日生物技术有限公司; 实时荧光定量 PCR 仪 (型号: StepOne™), 购于美国应用生物系统公司; 血清 miR-27a 和 NRF2 以及内参 U6、GAPDH 引物, 由北京甘棠飞华生物科技有限公司合成; 本研究中其他化学药品均购自上海锐塞生物技术有限公司。

1.2.2 **样品采集及保存** 于清晨抽取所有受试者空腹状况下的静脉血 5mL, 离心后收集上层血清, 置于 -20℃ 冰箱中保存待测。

1.2.3 **血清 miR-27a 和 NRF2 的相对表达量** 采用实时荧光定量 PCR 法 (quantitative real-time PCR, qRT-PCR) 检测血清 miR-27a 和 NRF2 mRNA 的相对表达量。具体操作步骤为: 取待测血清, 使用 RNA 提取试剂盒提取总 RNA, 然后经逆转录得到 cDNA。以逆转录合成的 cDNA 为模板, 进行 qRT-PCR 检测。PCR 反应体系共 10μL, 上下游引物各 0.2μL。PCR 反应条件为: 94℃, 2min; 94℃, 30s; 60℃, 30s; 74℃, 35s, 共 40 个循环。血清 miR-27a 和 NRF2 及内参 U6、GAPDH 的上下游引物序列见表 1。采用 2^{-ΔΔCT} 法计算血清 miR-27a 和 NRF2 mRNA 相对表达量, 每个反应重复 3 次取平均值。

1.2.4 **随访及预后评估** 对本研究中涉及到的所有患者治疗出院后进行门诊复查或电话随访, 并根据相关标准对患者预后进行评估, 随访时间为 3mo, 末次随访时间截止 2020-01, 以患者出现预后不良作为随访截止期, 本次随访的中位随访时间为 1.54mo, 且本研究中未出现失访情况。

表1 引物序列

项目	上游引物 5'-3'	下游引物 5'-3'
miR-27a	TTCACAGTGGCTAAG	GTGCAGGGTCCGAGGT
U6	ATTGGAACGATACAGAGAAGATT	GGAACGCTTACGAATTTA
NRF2	ACTACTCCCAGGTTGCCCA	GAACAAGTGACTGAAACGTACC
GAPDH	CATGAGAAGTATGACAACAGCCT	AGTCTTCCAGGCTAACCAAAGT

预后评定:患者经治疗后视力无退化或好转为预后良好;患者治疗后视力持续退化为预后不良。

统计学分析:采用 SPSS 22.0 进行统计学分析,计数资料用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用卡方检验,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。采用研究对象工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)评估血清 miR-27a 和 NRF2 水平对 ARMD 出血的诊断价值。对 ARMD 出血患者发生不良预后的相关影响因素采用 Logistic 回归分析。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

ARMD 出血组中男 46 例 46 眼,女 34 例 34 眼,年龄 48~63(平均 54.31 ± 2.04)岁,体质指数(body mass index, BMI)为 $21.83\sim 22.49\text{kg}/\text{m}^2$ 。同期选取在本院进行常规检查的健康人群 80 例为对照组,其中男 44 例,女 36 例,年龄 49~65(平均 55.07 ± 2.11)岁, BMI 为 $21.71\sim 22.37\text{kg}/\text{m}^2$ 。两组受试者性别、年龄、BMI 等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.1 两组受试者血清 miR-27a 和 NRF2 相对表达量的比较 ARMD 出血组血清 miR-27a 的相对表达量显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),血清 NRF2 mRNA 相对表达量显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

2.2 血清 miR-27a 和 NRF2 对 ARMD 出血患者的诊断价值 血清 miR-27a 和 NRF2 对 ARMD 出血患者的诊断价值见表 3 和图 1。

2.3 血清 miR-27a 和 NRF2 表达与 ARMD 出血患者预后的关系 分别以血清 miR-27a 和 NRF2 的截断值将 ARMD 出血患者分为高表达组和低表达组,其中高 miR-27a 组 45 例,低 miR-27a 组 35 例;高 NRF2 组 37 例,低 NRF2 组 43 例。高 miR-27a 组患者预后不良发生率明显高于低 miR-27a 组,差异有统计学意义($P<0.05$);高 NRF2 组患者预后不良发生率显著低于低 NRF2 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.4 影响 ARMD 出血患者预后的因素分析 以 ARMD 出血患者预后不良是否发生为因变量(0=否,1=是),血清 miR-27a 和 NRF2 表达水平为自变量,采用逐步向前法,经 Logistic 回归分析,结果显示:血清 miR-27a 高表达是影响 ARMD 出血患者发生预后不良的危险因素($P<0.05$),血清 NRF2 高表达是影响 ARMD 出血患者发生预后不良的保护因素($P<0.05$),见表 5。

3 讨论

ARMD 是临床上常见的一种眼部疾病,属于致盲性退行性眼底病变^[9-10]。ARMD 出血是 ARMD 较为严重的一种,目前该疾病已成为老年人视力低下及致盲的主要原

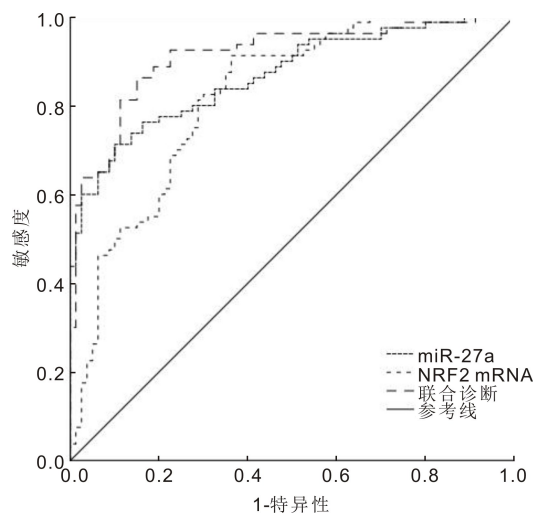


图1 血清 miR-27a 和 NRF2 对 ARMD 出血患者的诊断价值。

表2 两组受试者血清 miR-27a 和 NRF2 相对表达量的比较

组别	例数	miR-27a	NRF2 mRNA
ARMD 出血组	80	1.35 ± 0.41	0.92 ± 0.27
对照组	80	0.79 ± 0.32	1.21 ± 0.30
t		9.631	6.427
P		<0.01	<0.01

注:对照组:健康受试者。

因^[11]。流行病学研究显示,近年来随着中国人口老龄化程度的加深,患 ARMD 出血的患者呈逐年上升趋势,严重影响患者的健康及生活质量。然而,目前临床治疗 ARMD 出血的方法仍不完全有效,ARMD 出血的早期诊断及治疗仍是医学界关注的热点。因此,寻找与 ARMD 出血相关的标志物,并探究其早期诊断及患者预后的相关性具有重要的临床意义^[12]。

目前已发现 miRNA 调节多种细胞功能并参与多种细胞通路,而视网膜细胞功能紊乱是导致 ARMD 疾病进展的关键因素。近期研究表明,miRNA 如 miR-17、miR-21、miR-27、miR-132、miR-204、miR-210、miR-296、miR-378、miR-519c 和 miR-15/107 等均与 ARMD 的病程进展相关^[13-14]。眼内 miRNA 的变化可能同时合并有血液中 miRNA 表达量的差异。因此研究外周血中 miRNA 在 ARMD 患者中表达量的差异对于发现 ARMD 的无创生物学标志物具有重要意义。miR-27a 是 miR-23a/27a/24-2 簇家族的重要成员之一,位于第 19 号染色体上^[15]。相关研究已证明,miR-27a 与多种疾病的发生发展有关^[16]。李宁宁等^[17]研究发现,miR-27a 在原发性痛风性关节炎患者中表达水平降低,其可作为炎症负性调控因子。朱美江等^[18]

表3 血清 miR-27a 和 NRF2 对 ARMD 出血患者的诊断价值

因子	AUC	95%CI	截断值	敏感度(%)	特异性(%)
miR-27a	0.867	0.812~0.922	1.10	71.3	90.0
NRF2	0.820	0.755~0.885	1.08	91.3	63.7
miR-27a 联合 NRF2	0.912	0.866~0.957	-	86.3	85.0

表4 血清 miR-27a 和 NRF2 表达与 ARMD 出血患者预后的关系

组别	例数	预后不良	预后良好	χ^2	P	例(%)
高 miR-27a 组	45	22(49)	23(51)	5.692	0.017	
低 miR-27a 组	35	8(23)	27(77)			
高 NRF2 组	37	7(19)	30(81)	10.140	0.002	
低 NRF2 组	43	23(53)	20(47)			

表5 影响 ARMD 出血患者预后的因素分析

因素	β	SE	Wald χ^2	OR	P	95%CI
miR-27a(高表达 vs 低表达)	1.178	0.354	11.074	3.248	0.001	1.623~6.501
NRF2(高表达 vs 低表达)	-0.454	0.219	4.300	0.635	0.038	0.413~0.975

研究发现 miR-27a-3p 在湿性 ARMD 患者外周血中表达水平升高,其水平变化可能与湿性 ARMD 的脉络新生血管生成有关。本研究结果显示,ARMD 出血组血清 miR-27a 相对表达量显著高于对照组,提示 miR-27a 可能参与 ARMD 出血的发生发展。

NRF2 是广泛存在于心脏、肾等器官中的一种氧化还原平衡敏感转录因子,属于亮氨酸拉链转录激活因子家族,其相对分子质量为 66kDa^[19]。研究发现,其在抗氧化反应、炎症反应中发挥重要作用。有研究发现,NRF2 在视网膜病变时起抗氧化应激作用,能够上调多种抗氧化物质的表达,在 ARMD、糖尿病视网膜病变、青光眼等多种疾病中起保护视网膜血管及视网膜神经细胞的作用^[20-22]。本研究结果显示,血清 NRF2 mRNA 相对表达量显著低于对照组,提示 NRF2 可能参与 ARMD 出血的发生发展。本研究中 ROC 曲线分析表明,血清 miR-27a 和 NRF2 诊断 ARMD 出血的 AUC 分别为 0.867、0.820,提示血清 miR-27a 和 NRF2 可作为评估 ARMD 出血发生的指标,且 miR-27a 表达水平对 ARMD 出血的诊断价值较 NRF2 高。为了更好地诊断 ARMD 出血,本研究考察血清 miR-27a 和 NRF2 联合检测 ARMD 出血的价值,结果显示,两者联合检测 ARMD 出血的 AUC 为 0.912,提示两者联合检测可更好地诊断 ARMD 出血。本研究还发现,高 miR-27a 组患者预后不良发生率明显高于低 miR-27a 组,高 NRF2 组患者预后不良发生率显著低于低 NRF2 组,提示 miR-27a 高表达和 NRF2 低表达与 ARMD 出血患者预后不良情况发生率密切相关。此外,Logistic 回归分析结果显示,血清 miR-27a 高表达是影响 ARMD 出血患者发生预后不良的危险因素,血清 NRF2 高表达是影响 ARMD 出血患者发生预后不良的保护因素,提示对两者的监测可为 ARMD 出血患者预后评估提供一定临床依据。

综上所述,ARMD 出血患者血清中 miR-27a 相对表达量明显升高,NRF2 相对表达量明显降低,miR-27a 和 NRF2 对 ARMD 出血具有一定诊断价值,且其表达情况与患者预后密切相关,提示二者可作为 ARMD 出血的早期

诊断及预后评估的潜在生物学指标。

本研究尚有一些不足之处:(1)样本量较小;(2)尽管本研究中发现了 miR-27a 和 NRF2 的表达情况与 ARMD 患者预后密切相关,但详细的机制还有待进一步研究;(3)本研究的数据是基于 ARMD 患者的血清样本,外周血中 miR-27a 和 NRF2 含量的变化可能不完全符合局部组织中的变化,在后续的研究中将进一步扩大样本量,并进行组织和血液中 miR-27a、NRF2 表达量的比较,进一步研究 miR-27a、NRF2 在 ARMD 发病机制中的确切作用;(4)ARMD 出血受多因素影响,miR-27a 和 NRF2 可能只是一个方面,寻找更多影响 ARMD 出血因素及进一步了解各因素之间的相互关系还有待进一步的研究。

参考文献

- 1 陈海霞,张璐.年龄相关性黄斑变性氧化应激相关性研究进展.国际眼科杂志 2017;17(4):652-654
- 2 Ghosh S, Shang P, Yazdankhah M, et al. Activating the AKT2-nuclear factor- κ B-lipocalin-2 axis elicits an inflammatory response in age-related macular degeneration. *J Pathol* 2017;241(5):583-588
- 3 Eandi CM, Alovisei C, de Sanctis U, et al. Treatment for neovascular age related macular degeneration: The state of the art. *Eur J Pharmacol* 2016;787:78-83
- 4 Tang KQ, Wang YN, Zan LS, et al. miR-27a controls triacylglycerol synthesis in bovine mammary epithelial cells by targeting peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Dairy Sci* 2017;100(5):4102-4112
- 5 张馨心,杨敏,白彝华.miR-27a 与糖尿病肾病发病机制的研究进展.医学综述 2019;25(8):1603-1607,1613
- 6 Choi JW, Kim S, Park JH, et al. Optimization of Vinyl Sulfone Derivatives as Potent Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 (Nrf2) Activators for Parkinson's Disease Therapy. *J Med Chem* 2018;62(2):811-830
- 7 刘家琦,李凤鸣.实用眼科学.北京:人民卫生出版社 2003:509
- 8 Sun Y, Liu Y, Cogdell D, et al. Examining plasma microRNA markers for colorectal cancer at different stages. *Oncotarget* 2016;7(10):11434-11449
- 9 李之忠.年龄相关性黄斑变性流行病学研究进展.海南医学 2018;29(11):100-102
- 13 Machalińska A, Kawa MP, Marlicz W, et al. Complement system

activation and endothelial dysfunction in patients with age - related macular degeneration (AMD); possible relationship between AMD and atherosclerosis. *Acta Ophthalmol* 2012;90(8):695-703

14 Wang SS, Koster KM, He YG, *et al.* miRNAs as potential therapeutic targets for age-related macular degeneration. *Future Med Chem* 2012;4(3):277-287

15 阙喜妹, 郝彦凤, 王彤. Mir-27a 高表达对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者预后的影响. *中华疾病控制杂志* 2018;22(10):1004-1007

16 张玲玲, 杨芳. 急性冠脉综合征患者血清 miR-27a、miR-34a 表达及与冠脉病变程度的相关性分析. *河北医药* 2019;41(17):2625-2627, 2631

17 李宁宁, 戴冰冰, 雷蕾, 等. 原发性痛风性关节炎患者 miR-23a miR-24-2 和 miR-27a 的表达水平及调节机制. *河北医学* 2019;25(8):1233-1237

18 朱美江, 任成达, 蔡雯婷, 等. 外周血液中 miRNA 表达与老年性黄斑变性相关性研究. *眼科新进展* 2019;39(7):677-681

19 Sheikh T, Gupta P, Gowda P, *et al.* Hexokinase 2 and nuclear factor erythroid 2 - related factor 2 transcriptionally coactivate xanthine oxidoreductase expression in stressed glioma cells. *J Biol Chem* 2018;293(13):4767-4777

20 庞仪琳, 张卫光, 张艳, 等. NF-E2 相关因子 2 对视网膜细胞保护作用的研究进展. *解剖学报* 2017;48(5):617-621

21 Xu ZH, Cho H, Hartsock MJ, *et al.* Neuroprotective role of Nrf2 for retinal ganglion cells in ischemia - reperfusion. *J Neurochem* 2015;133(2):233-241

22 Kowluru RA, Mishra M. Epigenetic regulation of redox signaling in diabetic retinopathy: Role of Nrf2. *Free Radic Biol Med* 2017;103:155-164