

血清和房水中 miR-377-3p 和 miR-365-3p 表达水平与糖尿病性黄斑水肿程度的相关性

庞久彦, 寇姣姣, 康平, 王冬梅, 周玉

引用: 庞久彦, 寇姣姣, 康平, 等. 血清和房水中 miR-377-3p 和 miR-365-3p 表达水平与糖尿病性黄斑水肿程度的相关性. 国际眼科杂志 2023; 23(7): 1099-1103

基金项目: 三六三医院医学科研课题孵化计划项目 (No. 2021FH021)

作者单位: (610000) 中国四川省成都市, 三六三医院眼科

作者简介: 庞久彦, 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 临床眼科。

通讯作者: 庞久彦. 975481230@qq.com

收稿日期: 2022-11-19 修回日期: 2023-06-09

摘要

目的: 探讨血清和房水中 miR-377-3p 和 miR-365-3p 表达水平与糖尿病性黄斑水肿 (DME) 程度的相关性。

方法: 前瞻性研究。选取 2021-02/ 2022-02 三六三医院收治的初诊为 DME 患者 60 例 60 眼 (如双眼发病取严重眼入组, 若两眼程度一致取右眼), 其中轻度 24 眼, 中度 21 眼, 重度 15 眼; 另选同期本院收治的未发生 DME 的 2 型糖尿病患者 60 例 60 眼作为对照组。收集所有患者基本临床资料, 包括 BMI、吸烟史、饮酒史、高血压、高血脂、糖尿病病程、糖化血红蛋白、空腹血糖、Hcy; 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 法检测血清和房水中 miR-377-3p 和 miR-365-3p 表达水平。

结果: DME 组患者糖尿病病程、糖化血红蛋白、空腹血糖、同型半胱氨酸 (Hcy) 均显著高于对照组 (均 $P < 0.05$); DME 组患者血清中 miR-377-3p 和 miR-365-3p 表达水平均低于对照组 (均 $P < 0.05$); 重度组患者血清和房水中 miR-377-3p 和 miR-365-3p 表达水平显著低于中度组和轻度组, 中度组显著低于轻度组 (均 $P < 0.05$); 血清中 miR-377-3p 和 miR-365-3p 表达水平与 CMT 呈负相关 ($r = -0.342, -0.374$, 均 $P < 0.05$), 房水中 miR-377-3p 和 miR-365-3p 表达水平与 CMT 呈负相关 ($r = -0.425, -0.503$, 均 $P < 0.05$); 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 糖尿病病程、空腹血糖及 Hcy 是 2 型糖尿病患者发生 DME 的危险因素, 血清中 miR-377-3p 和 miR-365-3p 是 2 型糖尿病患者发生 DME 的保护因素 ($P < 0.05$)。

结论: DME 患者血清和房水中 miR-377-3p、miR-365-3p 均低表达, 并与 DME 患者严重程度呈负相关。

关键词: 糖尿病性黄斑水肿; miR-377-3p; miR-365-3p; 血清; 房水

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2023.7.08

Correlation between the expression levels of miR-377-3p and miR-365-3p in serum and aqueous humor and the degree of diabetes macular edema

Jiu-Yan Pang, Jiao-Jiao Kou, Ping Kang, Dong-Mei Wang, Yu Zhou

Foundation item: Incubation Program of Medical Research Project in 363 Hospital (No.2021FH021)

Department of Ophthalmology, 363 Hospital, Chengdu 610000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Jiu-Yan Pang. Department of Ophthalmology, 363 Hospital, Chengdu 610000, Sichuan Province, China. 975481230@qq.com

Received: 2022-11-19 Accepted: 2023-06-09

Abstract

• **AIM:** To explore the correlation between the expression levels of microRNA-377-3p (miR-377-3p) and microRNA-365-3p (miR-365-3p) in serum and aqueous humor and the degree of diabetes macular edema (DME).

• **METHODS:** A total of 60 DME patients (60 eyes) admitted to 363 Hospital from February 2021 to February 2022 were selected in this prospective study (the severe eye was selected if both eyes had DME, while the right eye was selected if the same degree of DME), including 24 mild eyes, 21 moderate eyes and 15 severe eyes. In addition, another 60 patients (60 eyes) with type 2 diabetes (without fundus disease) admitted to our hospital during the same period were selected as the control group. The basic clinical data of all subjects were collected, including body mass index (BMI), smoking history, drinking history, hypertension, hyperlipidemia, the course of diabetes, glycosylated hemoglobin levels, fasting blood glucose and homocysteine (Hcy); the expression levels of miR-377-3p and miR-365-3p were detected by real-time fluorescent quantitative PCR (qRT-PCR).

• **RESULTS:** The course of diabetes, glycosylated hemoglobin, fasting blood glucose and Hcy in DME group were obviously higher than those in control group (all $P < 0.05$); the expression levels of miR-377-3p and miR-365-3p in serum of patients in DME group were lower than those in control group (all $P < 0.05$); the expression levels of miR-377-3p and miR-365-3p in serum and aqueous humor in severe group were obviously lower than those in

moderate group and mild group, and those in moderate group were obviously lower than those in mild group (all $P < 0.05$); the expression levels of miR-377-3p and miR-365-3p in serum were negatively correlated with central macular thickness (CMT; $r = -0.342, -0.374$, all $P < 0.05$), the expression levels of miR-377-3p and miR-365-3p in aqueous humor were negatively correlated with CMT ($r = -0.425, -0.503$, all $P < 0.05$); the multivariate Logistic regression analysis showed that the course of diabetes, increased fasting blood glucose and Hcy were risk factors for DME in type 2 diabetes patients, and serum miR-377-3p and miR-365-3p were protective factors for DME in type 2 diabetes patients ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** The expression of miR-377-3p and miR-365-3p in serum and aqueous humor of patients with DME is low, which is negatively related to the severity of DME patients.

• **KEYWORDS:** diabetes macular edema; microRNA-377-3p (miR-377-3p); microRNA-365-3p (miR-365-3p); serum; aqueous humor

Citation: Pang JY, Kou JJ, Kang P, *et al.* Correlation between the expression levels of miR-377-3p and miR-365-3p in serum and aqueous humor and the degree of diabetes macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(7):1099-1103

0 引言

糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 是糖尿病患者最常见的威胁视力的并发症,其能够引起高渗透性视网膜毛细血管产生的细胞外液水平增加,造成黄斑增厚,导致糖尿病视网膜病变和视力丧失^[1]。大约 25% 的 2 型糖尿病患者在首次诊断后 10a 内发展为 DME^[2]。不同严重程度 DME 治疗方法有所不同^[3],因此迫切需要寻找与 DME 严重程度相关的因子,从而为临床治疗提供针对性意见。微小 RNA (miRNA) 是高度保守的内源性 ncRNAs 的短序列 (约 22 个核苷酸长),参与许多重要生物过程 (包括细胞生长、分化和凋亡)^[4]。miRNA 具有很长的半衰期,并且已经发现其在许多生物液体中是稳定的,包括人血清、血浆、尿液、唾液、眼泪、房水和玻璃体液等^[5]。miR-377-3p 对多种疾病的发展有抑制作用,如后囊混浊^[6]、糖尿病肾病^[7]等。miR-365-3p 与糖尿病视网膜病变相关^[8-9]。关于 miR-377-3p 和 miR-365-3p 与 DME 严重程度相关性的研究目前并不多见,因此本研究通过检测不同严重程度 DME 患者血清及房水中 miR-377-3p 和 miR-365-3p 表达水平,研究其与 DME 严重程度的相关性。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性研究。选取 2021-02/2022-02 三六三医院收治的初诊为 DME 患者 60 例 60 眼 (如双眼发病取

严重眼入组,若两眼程度一致取右眼)。纳入标准:(1)均诊断为 2 型糖尿病并伴有黄斑水肿,黄斑水肿符合以下要求:1)距黄斑中心凹 500 μ m 内视网膜增厚;2)距黄斑中心凹 500 μ m 内硬性渗出伴相邻视网膜增厚;3)距黄斑中心 1 个视盘直径范围内超过 1 个视盘大小的视网膜增厚;(2)根据糖尿病视网膜病变和相关黄斑水肿的国际临床分类标准^[10]对 DME 患者进行分组,轻度组 24 眼:视网膜后极部可见部分厚度增加及硬性渗出,距黄斑中心较远 (大于 1 倍 ODD 半径圆形区域);中度组 21 眼:视网膜后极部可见一定程度部分厚度增加,硬性渗出靠近黄斑中心,但未及 1/3~1 倍 ODD 环形区域;重度组 15 眼:视网膜厚度增加明显,渗出累及黄斑中心;(3)临床资料齐全;(4)最佳矫正视力 (BCVA) 为 0.05~0.5;排除标准:(1)既往玻璃体腔注药史、全视网膜光凝史、闭角性青光眼病史;(2)1a 内脑梗塞病史、心肌梗塞病史;(3)其他因素引起的黄斑水肿,如视网膜静脉阻塞、葡萄膜炎、高血压视网膜病变,脉络膜新生血管,药物及内眼手术等。另选同期本院收治的未发生 DME 的 2 型糖尿病患者 60 例作为对照组。对照组均诊断为 2 型糖尿病,无眼底病变,临床资料齐全,排除标准同 DME 组。本研究符合《赫尔辛基宣言》原则,经医院伦理委员会批准同意 [伦理批号:(2021)科研伦理第 (045)号]。所有患者及家属均知情同意并签署同意书。

1.2 方法 收集所有受试者基本临床资料,包括 BMI、吸烟史、饮酒史、高血压、高血脂、糖尿病病程。全自动生化分析仪检测空腹血糖,全自动糖化血红蛋白分析仪检测糖化血红蛋白,酶法测定同型半胱氨酸 (Hcy)。

1.2.1 采集血清样本 所有受试者采集清晨空腹肘静脉血 6mL,以 3000r/min 的速度离心 10min,取上层血清,置于 EP 管中,-80 $^{\circ}$ C 冰箱存储,待检。

1.2.2 采集房水样本 使用 30 号针头于角膜缘 (角虹膜缘 3.5~4mm 处进针) 刺入前房,通过透明角膜穿刺术收集 DME 患者约 0.10mL 房水。将房水样品收集在无菌 EP 管中,2h 内进行下一步处理,3000r/min 离心 10min 以防止细胞/细胞碎片污染,取离心后上清液于 -80 $^{\circ}$ C 储存,所有操作均在无菌环境下进行。

1.2.3 qRT-PCR 法检测 miR-377-3p 和 miR-365-3p 表达水平 使用 RNA 提取试剂盒 (Aldrich, USA) 提取总 RNA。使用大容量 cDNA 逆转录试剂盒 (Applied Biosystems, USA) 将提取的 RNA 合成 cDNA。使用 cDNA 和 SYBR green dye (Applied Biosystems, USA) 进行 qRT-PCR 反应分析,反应体系:10 μ L SYBR Premix Ex Taq II, 0.2 μ L 正向引物,0.2 μ L 反向引物,0.4 μ L ROX Reference Dye II, 6.0 μ L ddH₂O;扩增条件:95 $^{\circ}$ C 90s,95 $^{\circ}$ C 30s,63 $^{\circ}$ C 30s,72 $^{\circ}$ C 30s 共循环 40 次,使用 U6 作为内参基因,引物序列见表 1。各样品重复 3 次,取平均值,使用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 方法 (Ct 为循环阈值) 计算目的基因 miR-377-3p、miR-365-3p 的相对表达量。

表 1 引物序列

基因	正向引物 5'-3'	反向引物 3'-5'
miR-377-3p	AACTCGTCTCCAACGGGAA	AAAGGCAACTTTTGTTT
miR-365-3p	CCTCTCTTTCAGTT	CCAGATTAGGATGCCAC
U6	CTCGCTTCGGCAGCACA	AACGCTTCACGAATTTGCGT

统计学分析:采用SPSS 25.0 进行数据分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料进行正态性检验,符合正态分布数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK- q 检验;采用 Pearson 法进行相关性分析;多因素 Logistic 回归分析影响 2 型糖尿病患者发生 DME 的因素;以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 DME 组患者 60 例其中男 35 例,女 25 例,年龄 50~70(平均 50.72 ± 10.20) 岁。对照组患者 60 例其中男 33 例,女 27 例,年龄 51~71(平均 51.35 ± 11.32) 岁,DME 组患者糖尿病病程、糖化血红蛋白、空腹血糖、Hcy 均显著高于对照组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$),见表 2。

2.2 两组患者血清中 miR-377-3p 和 miR-365-3p 表达水平比较 DME 组患者血清中 miR-377-3p (0.67 ± 0.18) 和 miR-365-3p (0.59 ± 0.16) 表达水平均低于对照组 ($1.01\pm 0.21, 1.00\pm 0.32$),差异均有统计学意义 ($t=9.522, 8.877$,均 $P<0.01$)。

2.3 不同严重程度 DME 患者血清和房水中 miR-377-3p 和 miR-365-3p 表达水平及 CMT 比较 DME 组患者房水中 miR-377-3p 为 0.35 ± 0.11 , miR-365-3p 为 $0.46\pm$

0.13 。DME 组中轻度组 24 眼;中度组 21 眼;重度组 15 眼。不同严重程度 DME 患者血清和房水中 miR-377-3p 和 miR-365-3p 表达水平及 CMT 比较差异均有统计学意义 ($P<0.01$)。重度组患者血清和房水中 miR-377-3p 和 miR-365-3p 表达水平显著低于中度组和轻度组,中度组显著低于轻度组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$);重度组 CMT 显著高于中度组和轻度组,中度组显著高于轻度组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$),见表 3。

2.4 DME 组患者血清和房水中 miR-377-3p 和 miR-365-3p 表达水平与 CMT 的相关性 DME 组患者血清中 miR-377-3p 和 miR-365-3p 表达水平与 CMT 呈负相关 ($r=-0.342, -0.374$,均 $P<0.05$);房水中 miR-377-3p 和 miR-365-3p 表达水平与 CMT 呈负相关 ($r=-0.425, -0.503$,均 $P<0.05$)。

2.5 2 型糖尿病患者发生 DME 的多因素 Logistic 回归分析 以 2 型糖尿病患者是否发生 DME 为因变量,单因素分析中有差异的糖尿病病程、糖化血红蛋白、空腹血糖、Hcy 及血清中 miR-377-3p 和 miR-365-3p 表达水平为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果见表 4,糖尿病病程、空腹血糖及 Hcy 增加是 2 型糖尿病患者发生 DME 的危险因素,血清中 miR-377-3p 和 miR-365-3p 是 2 型糖尿病患者发生 DME 的保护因素 ($P<0.05$)。

表 2 两组患者一般资料比较

一般资料	DME 组 ($n=60$)	对照组 ($n=60$)	t/χ^2	P
性别(男,%)	35(58.3)	33(55.0)	0.136	0.713
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	50.72 ± 10.20	51.35 ± 11.32	0.320	0.749
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	24.93 ± 4.42	24.35 ± 3.66	0.783	0.435
吸烟史(有/无,例)	15/45	12/48	0.430	0.512
饮酒史(有/无,例)	31/29	28/32	0.300	0.584
高血压(有/无,例)	25/35	33/27	2.136	0.144
高血脂(有/无,例)	18/42	14/46	0.682	0.409
糖尿病病程($\bar{x}\pm s$,a)	8.31 ± 2.48	6.17 ± 1.68	5.534	<0.01
糖化血红蛋白($\bar{x}\pm s$,%)	6.87 ± 1.93	6.19 ± 1.56	2.122	0.036
空腹血糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	8.78 ± 2.37	7.45 ± 2.84	2.785	0.006
Hcy($\bar{x}\pm s$,mg/L)	14.31 ± 4.28	11.54 ± 3.64	3.819	<0.01

注:对照组:未发生 DME 的 2 型糖尿病患者。

表 3 不同严重程度 DME 患者血清和房水中 miR-377-3p 和 miR-365-3p 表达水平及 CMT 比较

组别	眼数	血清		房水		CMT(μm)
		miR-377-3p	miR-365-3p	miR-377-3p	miR-365-3p	
轻度组	24	0.83 ± 0.25	0.79 ± 0.24	0.51 ± 0.19	0.62 ± 0.20	253.87 ± 36.81
中度组	21	0.68 ± 0.21^a	0.56 ± 0.20^a	0.34 ± 0.11^a	0.43 ± 0.15^a	328.95 ± 47.92^a
重度组	15	$0.40\pm 0.17^{a,c}$	$0.31\pm 0.13^{a,c}$	$0.11\pm 0.03^{a,c}$	$0.25\pm 0.08^{a,c}$	$436.52\pm 55.67^{a,c}$
F		17.890	26.008	38.892	25.281	72.922
P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:^a $P<0.05$ vs 轻度组;^c $P<0.05$ vs 中度组。

表 4 多因素 Logistic 回归分析

影响因素	B	SE	$Wald$	P	OR	95%CI
糖尿病病程	0.765	0.335	5.215	0.022	2.149	1.114~4.143
空腹血糖	0.680	0.268	6.430	0.011	1.973	1.167~3.336
Hcy	0.589	0.194	9.215	0.002	1.802	1.232~2.636
miR-377-3p	-0.423	0.142	8.879	0.003	0.655	0.496~0.865
miR-365-3p	-0.620	0.223	7.727	0.005	0.538	0.347~0.833

3 讨论

DME 发生的主要原因是黄斑增厚,其是糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)患者视力丧失的最常见原因,随着2型糖尿病的全球流行,其患病率不断增加^[11-12]。其病理生理学始于视网膜氧分压降低,表现为由血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和视网膜血管自动调节介导的视网膜毛细血管通透性增高和血管内压升高^[13]。在本研究中,糖尿病病程及 Hcy 均是2型糖尿病患者发生 DME 的危险因素,这与 Hsieh 等^[14]的研究结果类似,这可能是因为糖尿病患者长期高血糖会影响 DME 的发展,Hcy 在 DME 发生、发展中的机制尚不明确,可能与 Hcy 参与损伤血管内皮细胞,导致微血管损伤相关^[15]。

DME 发病机制复杂,可能与长期高血糖及血糖相关的高渗透损伤视网膜微血管相关^[14]。糖尿病患者长期高血糖导致内层视网膜灌注减少和内层视网膜氧张力降低、毛细血管承受的血管内压力升高从而损害毛细血管,同时,视网膜氧张力的降低上调 VEGF 和其他渗透性因子的合成,从而增加了微血管渗漏,细胞外液通过人视网膜色素上皮(retinal pigment epithelial, RPE)细胞的泵送作用重新进入更下游的视网膜血管或穿过脉络膜而被吸收^[13]。Huai 等^[6]发现,沉默 miR-377-3p 能够逆转姜黄素对晶状体上皮细胞的保护作用,而 miR-377-3p 的上调能够抑制 TGF- β 2 诱导的晶状体上皮细胞恶性变化。在本研究中, DME 组患者血清中 miR-377-3p 水平明显低于对照组,与 Jiang 等^[16]的研究具有一致性,提示 miR-377-3p 与 DME 的发生有关,分析原因为 VEGF 是参与调节血管生成和血管通透性的重要因子,在高糖环境下,VEGF 过度表达导致 RPE 细胞增殖,同时促进血管生成和血管通透性^[17],从而引起 DME,而 VEGF 是 miR-377-3p 的靶基因,MTT 分析显示 miR-377-3p 过表达导致 RPE 细胞增殖显著减少,且 miR-377-3p 是 DME 的诊断标志物^[16]。进一步比较不同严重程度 DME 患者 miR-377-3p 水平并分析发现,miR-377-3p 水平随 DME 患者病情程度增加而降低,提示 miR-377-3p 与 DME 患者病情严重程度有关,可能参与 DME 病情发展。为验证推测,进行了相关性分析,发现 miR-377-3p 水平与 CMT 呈负相关,且 miR-377-3p 是2型糖尿病患者发生 DME 的保护因素,提示 miR-377-3p 可能参与2型糖尿病患者 DME 的发生发展且具有正向调控作用。

许多研究发现 miRNA 在某些眼部疾病患者中存在差异表达,有证据表明,miRNA 在血清、玻璃体等中的表达水平与眼内病理状况有关,针对影响视网膜的糖尿病并发症,已发现一些 miRNA 在玻璃体和血清样本中表达差异,如 miR-145、miR-92a 和 miR-375,且其有作为生物标志物或视网膜病变治疗资源的潜力^[18]。miRNA 在调节几个重要的生物学途径和细胞功能中是必不可少的,研究表明,血清 miRNA 能够作为各种疾病的生物标志物,包括 DR、DME^[19]。据报道,多种 miRNA 与糖尿病患者 DME 有关:通过 PCR 阵列检测 84 个 miRNA,Cho 等^[20]发现,与白内障患者相比,DME 患者房水中 59 种 miRNA 的表达显著下调,Grieco 等^[19]研究表明,DME 患者血浆及房水中

miR-365-3p 显著下调,miR-365 是糖尿病的潜在治疗靶点,它能够作为内分泌信号分子和潜在疾病生物标志物一样发挥作用^[20]。在本研究中,DME 组血清 miR-365-3p 水平显著低于对照组,与 Grieco 等^[19]的研究具有一致性,提示 miR-365-3p 参与了2型糖尿病患者 DME 的发生过程,进一步比较分析发现,DME 患者病情越严重,miR-365-3p 水平越低,提示 miR-365-3p 可能与 DME 患者的病情进展有关,其可能正向调控 DME 病情,为验证推测,进行了相关性分析,发现 miR-365-3p 水平与 CMT 呈负相关,且 miR-365-3p 是2型糖尿病患者发生 DME 的保护因素,验证了我们的推测,提示 miR-365-3p 可能是2型糖尿病患者发生发展的重要正向调控因子。

综上所述,miR-377-3p、miR-365-3p 在 DME 患者血清中低表达,与 DME 患者严重程度呈负相关,临床用来评估 DME 患者病情严重程度可能具有一定价值,或可依据 miR-377-3p、miR-365-3p 水平在 DME 患者血清和房水中的动态变化及时进行不同阶段的针对性治疗。但本研究纳入样本量相对较少、地域性较强,并且缺乏动态监测数据,后续将扩大样本纳入范围继续研究。

参考文献

- 1 Kim EJ, Lin WV, Rodriguez SM, et al. Treatment of diabetic macular edema. *Curr Diab Rep* 2019;19(9):68
- 2 Browning DJ, Stewart MW, Lee C. Diabetic macular edema: evidence-based management. *Indian J Ophthalmol* 2018; 66(12): 1736-1750
- 3 王怡璇,曹永亮,高萌,等.视网膜深层血流密度对康柏西普治疗糖尿病性黄斑水肿预后的影响:基于 OCTA 的评价. *眼科新进展* 2022;42(4):299-303
- 4 Mori MA, Ludwig RG, Garcia-Martin R, et al. Extracellular miRNAs: from biomarkers to mediators of physiology and disease. *Cell Metab* 2019; 30(4):656-673
- 5 Gong QY, Su GF. Roles of miRNAs and long noncoding RNAs in the progression of diabetic retinopathy. *Biosci Rep* 2017; 37(6):BSR20171157
- 6 Huai B, Huang C, Hu L. Curcumin suppresses TGF- β 2-induced proliferation, migration, and invasion in lens epithelial cells by targeting KCNQ1OT1/miR-377-3p/COL1A2 axis in posterior capsule opacification. *Curr Eye Res* 2022;47(5):715-726
- 7 王刚,刘涛.探究外泌体 hsa-miR-377 在糖尿病肾病中的表达及其相关临床意义. *解剖学研究* 2020;42(3):241-243
- 8 Zheng KR, Wang N, Shen YC, et al. Pro-apoptotic effects of micro-ribonucleic acid-365 on retinal neurons by targeting insulin-like growth factor-1 in diabetic rats: an *in vivo* and *in vitro* study. *J Diabetes Investig* 2018;9(5):1041-1051
- 9 Wang J, Zhang JP, Chen X, et al. MiR-365 promotes diabetic retinopathy through inhibiting Timp3 and increasing oxidative stress. *Exp Eye Res* 2018;168:89-99
- 10 王佳艳,王凯,姜燕荣.糖尿病视网膜病变和相关黄斑水肿的国际临床分类. *中国糖尿病杂志* 2009;17(10):791-792
- 11 Daruich A, Matet A, Moulin A, et al. Mechanisms of macular edema: beyond the surface. *Prog Retin Eye Res* 2018;63:20-68
- 12 孙丹丹,许迅.褪黑激素对糖尿病视网膜病变内皮细胞及周细胞的保护作用研究现状与进展. *中华眼底病杂志* 2020;36(9):745-748
- 13 Noma H, Yasuda K, Shimura M. Involvement of cytokines in the pathogenesis of diabetic macular edema. *Int J Mol Sci* 2021;22(7):3427

14 Hsieh YT, Hsieh MC. Fasting plasma glucose variability is an independent risk factor for diabetic retinopathy and diabetic macular oedema in type 2 diabetes: an 8-year prospective cohort study. *Clin Exp Ophthalmol* 2020;48(4):470-476

15 Fu JJ, Zhu JL. Relationship among serum homocysteine, intercellular adhesion molecule-1, monocyte chemoattractant protein-1, and visual impairment in diabetic macular edema. *J Coll Physicians Surg Pak* 2022; 32(1):57-60

16 Jiang L, Cao H, Deng TM, et al. Serum exosomal miR-377-3p inhibits retinal pigment epithelium proliferation and offers a biomarker for diabetic macular edema. *J Int Med Res* 2021;49(4):3000605211002975

17 Sant DW, Camarena V, Mustafi S, et al. Ascorbate suppresses VEGF

expression in retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(8):3608-3618

18 Solis-Vivanco A, Santamaría-Olmedo M, Rodríguez-Juárez D, et al. MiR-145, miR-92a and miR-375 show differential expression in serum from patients with diabetic retinopathies. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12(10):2275

19 Grieco GE, Sebastiani G, Eandi CM, et al. MicroRNA expression in the aqueous humor of patients with diabetic macular edema. *Int J Mol Sci* 2020;21(19):7328

20 Cho H, Hwang M, Hong EH, et al. Micro-RNAs in the aqueous humour of patients with diabetic macular oedema. *Clin Exp Ophthalmol* 2020;48(5):624-635

国际眼科杂志中文版 (IES) 近 5 年影响因子趋势图

