

糖尿病视网膜膜病变患者血清 circFTO 和 miR-141-3p 表达情况及其与病变分期的关系

田涛^{1,3,4}, 刘茹^{1,3,4}, 彭婧利^{1,3,4}, 邝国平^{1,3,4}, 周小平^{1,3,4}, 姚晓喜^{2,3,4}

引用:田涛,刘茹,彭婧利,等. 糖尿病视网膜膜病变患者血清 circFTO 和 miR-141-3p 表达情况及其与病变分期的关系. 国际眼科杂志 2023;23(7):1163-1167

基金项目:湖南省临床医疗技术创新引导项目(No. 2021SK50301);湘南学院科学研究项目(No.2021XJ149)

作者单位:(423000)中国湖南省郴州市第一人民医院¹眼科;²神经内科;³(423099)中国湖南省郴州市,湘南学院第一临床学院;⁴(423099)中国湖南省郴州市,湘南学院医学影像人工智能湖南省重点实验室

作者简介:田涛,毕业于南华大学,学士,主任医师,研究方向:眼底病、眼与全身病。

通讯作者:姚晓喜,毕业于南华大学,学士,主任医师,科主任,研究方向:神经眼科、眼与全身病、神经病学. Yaoxxtt@126.com

收稿日期:2023-01-02 修回日期:2023-06-12

摘要

目的:探讨血清 circFTO、miR-141-3p 水平变化与糖尿病视网膜膜病变患者不同疾病分期的关系。

方法:选取 2019-10/2022-11 本院收治的 198 例 2 型糖尿病患者为研究对象,根据不同分期将患者分为非糖尿病视网膜膜病变(NDR)组 70 例、非增殖期糖尿病视网膜膜病变(NPDR)组 66 例、增殖期糖尿病视网膜膜病变(PDR)组 62 例;同期选取 67 例本院体检正常的志愿者作为对照组。采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)法检测血清 circFTO 和 miR-141-3p 水平;采用 Pearson 相关性分析检验糖尿病视网膜膜病变患者血清 circFTO、miR-141-3p 与各指标间的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析探讨糖尿病视网膜膜病变的影响因素。

结果:PDR 组 circFTO、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)高于对照组、NDR 组、NPDR 组,miR-141-3p、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)低于对照组、NDR 组、NPDR 组($P<0.05$)。NDR 组、NPDR 组、PDR 组空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)高于对照组(均 $P<0.05$)。PDR 组病程高于 NDR 组和 NPDR 组($P<0.05$)。糖尿病视网膜膜病变患者血清 circFTO 与 SBP、DBP、FPG、HbA1c 呈正相关,miR-141-3p 与 SBP、DBP、FPG、HbA1c 呈负相关(均 $P<0.05$)。circFTO 是影响糖尿病视网膜膜病变的危险因素,miR-141-3p 是影响糖尿病视网膜膜病变的保护因素($P<0.05$)。

结论:糖尿病视网膜膜病变患者血清 circFTO 显著升高,miR-141-3p 显著降低,二者均与疾病分期密切相关,有望成为评估疾病进展的重要指标。

关键词:糖尿病视网膜膜病变; circFTO; miRNA-141-3p; 疾病分期; 高密度脂蛋白胆固醇

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.7.20

Expression of serum circFTO and miR-141-3p in patients with diabetes retinopathy and their relationship with pathological stage

Tao Tian^{1,3,4}, Ru Liu^{1,3,4}, Jing-Li Peng^{1,3,4}, Guo-Ping Kuang^{1,3,4}, Xiao-Ping Zhou^{1,3,4}, Xiao-Xi Yao^{2,3,4}

Foundation items: Clinical Medical Technology Innovation Guidance Project of Hunan (No.2021SK50301); Scientific Research Project of Xiangnan University (No.2021XJ149)

¹Department of Ophthalmology; ²Department of Neurology, the First People's Hospital of Chenzhou, Chenzhou 423000, Hunan Province, China; ³The First Clinical College of Xiangnan University, Chenzhou 423099, Hunan Province, China; ⁴Key Laboratory of Medical Imaging and Artificial Intelligence of Hunan Province, Chenzhou 423009, Hunan Province, China

Correspondence to: Xiao-Xi Yao. Department of Neurology, the First People's Hospital of Chenzhou, Chenzhou 423000, Hunan Province, China; The First Clinical College of Xiangnan University, Chenzhou 423099, Hunan Province, China; Key Laboratory of Medical Imaging and Artificial Intelligence of Hunan Province, Chenzhou 423009, Hunan Province, China. Yaoxxtt@126.com

Received:2023-01-02 Accepted:2023-06-12

Abstract

• **AIM:** To explore the relationship between the changes of serum circFTO and microRNA-141-3p (miR-141-3p) levels and the different disease stages of diabetes retinopathy.

• **METHODS:** A total of 198 patients with type 2 diabetes admitted to our hospital from October 2019 to November 2022 were collected as the study subjects, the patients were grouped into non diabetes retinopathy (NDR) group (70 cases), non proliferative diabetes retinopathy (NPDR) group (66 cases) and proliferative diabetes retinopathy (PDR) group (62 cases) according to different stages; meantime, 67 volunteers with normal physical examination results were collected as the control group. The levels of serum circFTO and miR-141-3p were detected by real-time fluorescent quantitative PCR (qRT-PCR); Pearson correlation analysis was used to examine the correlation between the serum circFTO, miR-141-3p and various indicators in patients with diabetes

retinopathy; multivariate Logistic regression analysis was applied to explore the influencing factors of diabetes retinopathy.

• **RESULTS:** CircFTO, systolic blood pressure (SBP), and diastolic blood pressure (DBP) in PDR group were higher than those in control group, NDR group and NPDR group, while miR-141-3p and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were lower than those in control group, NDR group and NPDR group ($P < 0.05$). Fasting blood glucose (FPG) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) in NDR group, NPDR group and PDR group were higher than those in the control group (all $P < 0.05$). The course of disease in PDR group was longer than that in NDR group and NPDR group ($P < 0.05$). Serum circFTO in patients with diabetes retinopathy was positively correlated with SBP, DBP, FPG, HbA1c, and miR-141-3p was negatively correlated with SBP, DBP, FPG, HbA1c (all $P < 0.05$). CircFTO was a risk factor for diabetes retinopathy, and miR-141-3p was a protective factor for diabetes retinopathy ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** Serum circFTO is obviously increased and miR-141-3p is obviously decreased in patients with diabetes retinopathy, both of them are closely related to disease stage, and are expected to become important indicators for evaluating disease progress.

• **KEYWORDS:** diabetes retinopathy; circFTO; miR-141-3p; disease stage; high-density lipoprotein cholesterol

Citation: Tian T, Liu R, Peng JL, et al. Expression of serum circFTO and miR-141-3p in patients with diabetes retinopathy and their relationship with pathological stage. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(7):1163-1167

0 引言

中国是受糖尿病影响人数最多的国家,糖尿病可能导致心血管、脑血管、神经性、肾病、视网膜病和足部疾病,给医疗系统带来了巨大负担^[1]。糖尿病不仅会影响血管自动调节,也会损害微血管系统,尤其是视网膜和视神经^[2]。其中糖尿病视网膜病变是糖尿病常见的微血管并发症,也是造成视力下降的主要原因^[3]。因此,糖尿病视网膜病变的早期检测有助于预防和治疗。环状 RNA (circRNA) 在眼部疾病中的作用引起了越来越多的关注,其中 circFTO (又称 circ_0005941) 可通过上调硫氧还蛋白相互作用蛋白促进血管生成并损害视网膜屏障^[4]。微小 RNA-141-3p (microRNA-141-3p, miR-141-3p) 可通过抑制含有 sushi 结构域的蛋白 2 促进视网膜母细胞瘤患者的疾病进展^[5]。本研究旨在检测不同疾病分期糖尿病视网膜病变患者血清 circFTO、miR-141-3p 水平变化,探讨二者水平与疾病进展的关系。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2019-10/2022-11 本院收治的 198 例 2 型糖尿病患者为研究对象,患者年龄 36~78 岁,根据我国糖尿病视网膜病变诊疗指南将患者分为非糖尿病视网膜病变 (nondiabetic retinopathy, NDR) 组 70 例、非增殖期糖尿

病视网膜病变 (nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR) 组 66 例、增殖期糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 组 62 例;同期选取 67 例本院体检正常的志愿者作为对照组,年龄 34~78 岁。纳入标准:(1) 患者分期符合《我国糖尿病视网膜病变诊疗指南(2014 年)》^[6] 及中华医学会糖尿病视网膜病变分期标准;(2) 视网膜病变患者眼底检查发现视网膜有出血、渗血、新生血管等;(3) 未合并糖尿病肾病、糖尿病周围神经病变等其他糖尿病微血管病变者。排除标准:(1) 急慢性感染、血液系统疾病、肝肾等脏器功能障碍者;(2) 有高血压视网膜病变及其他引起视网膜出血的眼底病变者;(3) 已行视网膜激光光凝术者;(4) 合并恶性肿瘤疾病、严重心脑血管疾病者。本研究受试者均签署知情同意书,通过本院临床研究伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 收集四组年龄、性别、体质量指数 (BMI)、病程、吸烟史、饮酒史、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)。

1.2.2 血清 circFTO 和 miR-141-3p 水平检测 采集空腹 5 mL 外周静脉血样,室温放置一段时间后,离心机 3 500r/min 转速离心处理 10min,保留上层血清置于 -80℃ 保存待测。采用 RNA 提取试剂盒 (北京康润诚业生物科技有限公司, P118) 提取血清中的 RNA,使用 cDNA 第一链合成试剂盒 (北京赛百盛基因技术有限公司, 货号: FFS-25) 将 RNA 反转录为 cDNA,引物序列见表 1,采用实时荧光定量 PCR (quantitative real-time PCR, qRT-PCR) 法检测血清 circFTO 和 miR-141-3p 水平。配制反应体系后依照以下程序反应:95℃ 预热 3min;95℃ 15s,60℃ 15s,72℃ 15s,重复 40 个循环。反应结束后根据循环曲线分析 CT 值,分别以 GAPDH 和 U6 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算 circFTO 和 miR-141-3p 相对表达量,引物由北京华大基因公司合成。

统计学分析:采用 SPSS 23.0 进行统计学分析。以 $n(\%)$ 表示计数资料,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,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 相关性分析检验糖尿病视网膜病变患者血清 circFTO、miR-141-3p 与各指标间的相关性;采用逐步回归进行变量筛选,采用多因素 Logistic 回归分析探讨糖尿病视网膜病变的影响因素。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组一般资料比较 四组年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、TG、TC、LDL-C 比较,差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。PDR 组 SBP、DBP 高于对照组、NDR 组、NPDR 组, HDL-C 低于对照组、NDR 组、NPDR 组 (均 $P < 0.05$)。NDR 组、NPDR 组、PDR 组 FPG、HbA1c 高于对照组 (均 $P < 0.05$)。PDR 组病程高于 NDR 组、NPDR 组 (均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 1 引物序列

基因名称	上游引物 5'-3'	下游引物 5'-3'
circFTO	TGCACTCGCTAGAACGATGCG	GTACCACACTGCACGGTAGG
GAPDH	CGCAGAGAGACTCGTAAGGC	CGACCGGACTGAGTCCGC
miR-141-3p	GCCGTAGCCGAGTGCAAGAG	GACCTGACTCGGTACGAAC
U6	GTAGTCCAGATGACAGATGAT	AGCAGTAGGCAGATGATGAC

表 2 四组一般资料比较

项目	对照组 (67 例)	NDR 组 (70 例)	NPDR 组 (66 例)	PDR 组 (62 例)	F/χ^2	P
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	50.46±7.78	51.03±9.35	50.84±8.96	50.93±8.91	0.054	0.983
男性 (例, %)	33 (49)	35 (50)	32 (48)	30 (48)	0.046	0.997
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	24.26±1.76	24.19±1.83	24.30±1.85	24.29±1.92	0.050	0.985
吸烟史 (例, %)	28 (42)	30 (43)	28 (42)	26 (42)	0.020	0.999
饮酒史 (例, %)	12 (18)	15 (21)	14 (21)	13 (21)	0.341	0.952
病程 ($\bar{x} \pm s$, a)	-	6.86±2.37	7.08±2.29	9.02±3.01 ^{e,e}	13.789	<0.01
SBP ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	118.46±12.75	127.31±11.42 ^a	126.80±10.74 ^a	140.32±22.35 ^{a,c,e}	23.578	<0.01
DBP ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	73.35±8.76	73.52±8.61	73.09±8.29	85.92±12.36 ^{a,c,e}	27.378	<0.01
TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.69±0.48	1.72±0.62	1.73±0.64	1.70±0.63	0.062	0.980
TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.04±1.03	4.06±1.07	4.12±1.10	4.16±1.08	0.172	0.915
LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.32±0.72	2.34±0.75	2.36±0.84	2.42±0.80	0.197	0.898
HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.10±0.22	1.09±0.23	1.08±0.24	0.86±0.20 ^{a,c,e}	16.873	<0.01
FPG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.45±0.40	9.86±2.42 ^a	9.92±2.63 ^a	10.10±3.09 ^a	61.224	<0.01
HbA1c ($\bar{x} \pm s$, %)	4.70±0.61	9.65±2.63 ^a	9.72±2.51 ^a	9.75±2.54 ^a	83.620	<0.01

注: 对照组: 同期本院体检正常的志愿者。^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^b $P < 0.05$ vs NDR 组; ^c $P < 0.05$ vs NPDR 组。

2.2 四组血清 circFTO 和 miR-141-3p 水平比较 PDR 组血清 circFTO 水平显著高于对照组、NDR 组、NPDR 组, miR-141-3p 水平显著低于对照组、NDR 组、NPDR 组 (均 $P < 0.05$), 见表 3。

2.3 糖尿病视网膜病变患者血清 circFTO 和 miR-141-3p 与各指标间的相关性 Pearson 相关分析结果显示, 糖尿病视网膜病变患者血清 circFTO 与 miR-141-3p 呈负相关 ($r = -0.450, P < 0.05$), 见图 1。糖尿病视网膜病变患者血清 circFTO、miR-141-3p 与年龄、BMI、病程、TG、TC、LDL-C、HDL-C 无显著相关性 (均 $P > 0.05$)。circFTO 与 SBP、DBP、FPG、HbA1c 呈正相关 (均 $P < 0.05$), miR-141-3p 与 SBP、DBP、FPG、HbA1c 呈负相关 (均 $P < 0.05$), 见表 4。

2.4 糖尿病视网膜病变影响因素的多因素 Logistic 回归分析 将糖尿病视网膜病变是否发生 (赋值: 0 = 否, 1 = 是) 作为因变量, 以 circFTO、miR-141-3p、SBP、DBP、FPG、

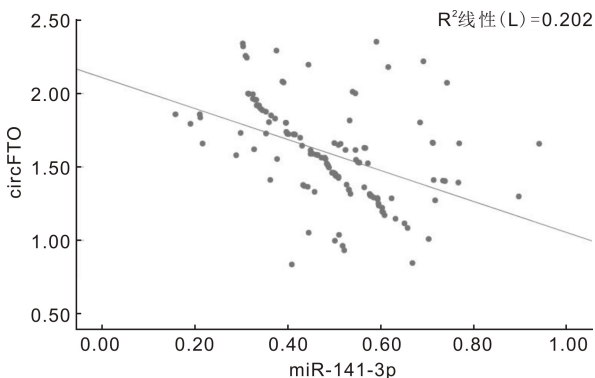


图 1 糖尿病视网膜病变患者血清 circFTO 与 miR-141-3p 的相关性。

表 3 四组血清 circFTO 和 miR-141-3p 水平比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	circFTO	miR-141-3p
对照组	67	1.01±0.22	1.01±0.24
NDR 组	70	1.29±0.28 ^a	0.74±0.20 ^a
NPDR 组	66	1.47±0.32 ^{a,c}	0.56±0.16 ^{a,c}
PDR 组	62	1.73±0.36 ^{a,c,e}	0.38±0.14 ^{a,c,e}
F		66.939	130.008
P		<0.01	<0.01

注: 对照组: 同期本院体检正常的志愿者。^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^b $P < 0.05$ vs NDR 组; ^c $P < 0.05$ vs NPDR 组。

表 4 糖尿病视网膜病变患者血清 circFTO 和 miR-141-3p 与各指标间的相关性

指标	circFTO		miR-141-3p	
	r	P	r	P
年龄	0.130	0.229	0.104	0.289
BMI	0.115	0.259	0.112	0.347
病程	0.122	0.232	0.147	0.324
SBP	0.487	<0.01	-0.486	<0.01
DBP	0.489	<0.01	-0.482	<0.01
TG	0.137	0.224	0.132	0.310
TC	0.133	0.251	0.137	0.197
LDL-C	0.130	0.227	0.139	0.285
HDL-C	0.142	0.209	0.145	0.267
FPG	0.492	<0.01	-0.509	<0.01
HbA1c	0.496	<0.01	-0.504	<0.01

表5 糖尿病视网膜病变影响因素的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	B	SE	Wald	OR	95%CI	P
circFTO	0.984	0.305	10.400	2.674	1.471~4.862	0.001
miR-141-3p	-0.221	0.075	8.655	0.802	0.692~0.929	0.003
SBP	0.062	0.208	0.089	1.064	0.708~1.600	0.766
DBP	0.093	0.104	0.792	1.097	0.895~1.345	0.373
FPG	0.130	0.120	1.176	1.139	0.900~1.441	0.278
HbA1c	0.111	0.225	0.242	1.117	0.719~1.736	0.623

HbA1c 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析(逐步回归进行变量筛选),结果表明,circFTO 是影响糖尿病视网膜病变的危险因素,miR-141-3p 是影响糖尿病视网膜病变的保护因素($P<0.05$),见表 5。

3 讨论

根据疾病不同时期可将糖尿病视网膜病变分为 NPDR 和 PDR,NPDR 的早期标志包括血管内皮损伤、微动脉瘤的形成和视网膜内点状出血^[7-8]。随着疾病进一步发展,血管收缩和毛细血管闭塞导致视网膜缺血,糖尿病视网膜病变进展至末期,严重缺氧会造成新生血管、玻璃体出血和视网膜脱离^[9-10]。若能早期发现、早期诊断、有效治疗,可延迟糖尿病视网膜病变的发作及进展,为其诊治提供帮助。

本研究结果显示,健康人群、NDR 患者、NPDR 患者、PDR 患者中 SBP、DBP、HDL-C、FPG、HbA1c 存在显著差异,与张秋艳^[11]研究结果部分一致。提示血糖、血脂代谢异常在糖尿病视网膜病变发生、发展中发挥重要作用,可导致病情加重。

circRNA 是通过前 mRNA 的反向剪接产生的,circRNA 的闭环结构比线性 RNA 更为稳定,目前 circRNA 作为 miRNA 海绵的调节机制已有研究^[12-13]。既往研究显示,miRNA 可通过与 mRNA 的碱基配对,抑制 mRNA 的翻译并下调特定基因表达,这是 circRNA 下游的主要调控机制^[14]。本研究结果显示,随着糖尿病视网膜病变的发展,血清 circFTO 水平逐渐增加,miR-141-3p 水平逐渐降低。推测:(1) circFTO、miR-141-3p 可能通过影响炎症反应参与疾病进展。Huang 等^[15]研究发现,circFTO 的缺失可以抑制氧化应激和炎症,进而减少高糖诱导的人视网膜色素上皮(adult retinal pigment epithelium-19, ARPE-19)细胞损伤。而既往研究中 miR-141-3p 是具有炎症抑制作用和神经保护作用的 miRNA^[16-18]。基于上述研究分析推测本研究糖尿病视网膜病变发生初期,患者视网膜屏障的通透性和流动性发生改变,造成许多功能受损,患者血清 miR-141-3p 水平降低,miR-141-3p 表达缺失造成 circFTO 大量表达,进而诱导炎症因子大量释放,加重炎症水平,加速血液-视网膜屏障的破坏及多种炎症细胞因子的进一步释放,最终可能会导致新生血管、玻璃体出血和视网膜脱离。(2) circFTO、miR-141-3p 可能通过影响血管生成参与疾病进展。Liu 等^[5]研究中,miR-141-3p 过表达增加了视网膜母血管瘤的生长与血管生成。基于上述研究分析推测本研究糖尿病视网膜病变发生后,病理损伤造成 circFTO、miR-141-3p 表达异常,进而协调促进病理视视网膜新生血管生产,推动病理进展。(3) circFTO、

miR-141-3p 可能通过影响细胞功能参与疾病进展。既往研究结果表明,糖尿病视网膜病变的具体机制目前尚未完全阐明,除涉及非特异性炎症和氧化应激外,还包括细胞凋亡等多种病理生理过程^[19]。而 Yang 等^[14]研究结果表明,circFTO 表达上调可能促进肾透明细胞癌细胞的增殖和侵袭能力。此外,Tang 等^[20]研究表明,人参皂苷 Rh3 可通过诱导小鼠视网膜中 miR-141、核因子 E2 相关因子 2 表达增加,保护视网膜细胞免受紫外线伤害。推测本研究中 circFTO、miR-141-3p 表达异常,亦可能通过调控视网膜细胞功能参与糖尿病视网膜病变。

本研究相关性结果进一步显示,circFTO、miR-141-3p 与 FPG、HbA1c 水平显著相关。提示 circFTO、miR-141-3p 水平变化可能与长期血糖控制水平相关,推测 circFTO 异常升高和 miR-141-3p 异常降低可能通过慢性调节血糖变化加速糖尿病视网膜病变进展。进一步多因素 Logistic 回归分析发现,circFTO、miR-141-3p 均是糖尿病视网膜病变的影响因素。提示 circFTO 水平增加、miR-141-3p 水平降低一定程度上反映出血糖控制不佳,间接提示糖尿病视网膜病变的严重程度,二者可能共同参与疾病进展。

综上所述,circFTO、miR-141-3p 可能参与了糖尿病视网膜病变的发生发展,且与疾病分期密切相关,动态监测二者水平变化有助于评估疾病病变程度。然而 circFTO、miR-141-3p 参与糖尿病视网膜病变的具体作用机制不明确,仍需基础研究证实。且本研究未对糖尿病视网膜病变患者治疗前后的血清 circFTO、miR-141-3p 水平进行对比分析,未探讨二者在疾病治疗中的价值。

参考文献

- 1 Yin L, Zhang DL, Ren Q, et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in diabetic patients: a community based cross-sectional study. *Medicine* 2020;99(9):e19236
- 2 ValdezGuerrero AS, Quintana-Pérez JC, Arellano-Mendoza MG, et al. Diabetic retinopathy: important biochemical alterations and the main treatment strategies. *Can J Diabetes* 2021;45(6):504-511
- 3 Lin KY, Hsieh WH, Lin YB, et al. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Invest* 2021;12(8):1322-1325
- 4 Guo JJ, Xiao F, Ren W, et al. Circular ribonucleic acid circFTO promotes angiogenesis and impairs blood-retinal barrier via targeting the miR-128-3p/thioredoxin interacting protein axis in diabetic retinopathy. *Front Mol Biosci* 2021;8:685466
- 5 Liu SL, Wen CT. miR-141-3p promotes retinoblastoma progression via inhibiting sushi domain-containing protein 2. *Bioengineered* 2022;13(3):7410-7424

6 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变诊疗指南(2014年). 中华眼科杂志 2014;50(11):851-865

7 Brown DM, Wykoff CC, Boyer D, *et al.* Evaluation of intravitreal aflibercept for the treatment of severe nonproliferative diabetic retinopathy: results from the panorama randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2021;139(9):946-955

8 Srinivasan S, Sivaprasad S, Rajalakshmi R, *et al.* Assessment of optical coherence tomography angiography and multifocal electroretinography in eyes with and without nonproliferative diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol* 2021;69(11):3235-3240

9 Su ZY, Liu W, Yang JK. Association between proliferative diabetic retinopathy and serum bile acid level in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2021;21(11):2063-2067

10 Korhonen A, Gucciardo E, Lehti K, *et al.* Proliferative diabetic retinopathy transcriptomes reveal angiogenesis, anti-angiogenic therapy escape mechanisms, fibrosis and lymphatic involvement. *Sci Rep* 2021;11(1):18810

11 张秋艳. 老年糖尿病视网膜病变患者血脂水平变化及与疾病严重程度关系研究. 临床研究 2022;30(1):183-186

12 Chang XY, Zhu GM, Cai ZY, *et al.* miRNA, lncRNA and circRNA: targeted molecules full of therapeutic prospects in the development of diabetic retinopathy. *Front Endocrinol* 2021;12:771552

13 He M, Wang W, Yu HH, *et al.* Comparison of expression profiling of circular RNAs in vitreous humour between diabetic retinopathy and non-

diabetes mellitus patients. *Acta Diabetol* 2020;57(4):479-489

14 Yang C, Zang YW, Wu SQ, *et al.* Silencing circFTO inhibits malignant phenotype through modulating DUSP4 expression in clear cell renal cell carcinoma. *Cell Death Discov* 2022;8(1):392

15 Huang Y, Li XY, Jiang L, *et al.* circFTO upregulates transforming growth factor- α through sponging miR-148a-3p to regulate high glucose-induced ARPE-19 cells injury. *Bioengineered* 2022;13(5):11489-11502

16 臧雪凤, 史明语, 王礼玲. 高血压性脑出血患者血清 miR-141-3p、miR-29a-3p 水平变化及临床意义. 山东医药 2022;62(4):16-21

17 Xia L, Zhu GQ, Huang HY, *et al.* LncRNA small nucleolar RNA host gene 16 (SNHG16) silencing protects lipopolysaccharide (LPS)-induced cell injury in human lung fibroblasts WI-38 through acting as miR-141-3p sponge. *Biosci Biotechnol Biochem* 2021;85(5):1077-1087

18 刘大朋, 李影, 孙作乾, 等. 槲子多糖调控 miR-141-3p 对 LPS 诱导的心肌细胞炎症反应及凋亡的影响. 中国免疫学杂志 2022;38(18):2226-2230

19 胡欢, 周玉玲, 张勇, 等. 糖尿病视网膜病变患者血清因子表达情况及其与病变分期的关系. 实用临床医药杂志 2021;25(19):93-97

20 Tang CZ, Li KR, Yu Q, *et al.* Activation of Nrf2 by Ginsenoside Rh3 protects retinal pigment epithelium cells and retinal ganglion cells from UV. *Free Radic Biol Med* 2018;117(1):238-246