

# 糖尿病视网膜病变相关基因多态性的研究进展

岳嵩, 陈俊, 刘磊, 吴京阳, 陈蕾

作者单位: (110001) 中国辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属第一医院眼科

作者简介: 岳嵩, 在读硕士研究生, 研究方向: 糖尿病视网膜病变。

通讯作者: 陈蕾, 教授, 博士研究生导师, 主任, 研究方向: 糖尿病视网膜病变. leichen0501@163.com

收稿日期: 2014-05-26 修回日期: 2014-09-10

治具有重要意义。因此本文对 DR 发生有关的基因研究进展进行综述。

**关键词:** 糖尿病视网膜病变; 基因; 多态性

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.10.17

**引用:** 岳嵩, 陈俊, 刘磊, 等. 糖尿病视网膜病变相关基因多态性的研究进展. 国际眼科杂志 2014;14(10):1805-1808

## Research progress of diabetic retinopathy related gene polymorphism

Song Yue, Jun Chen, Lei Liu, Jing - Yang Wu, Lei Chen

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

**Correspondence to:** Lei Chen. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. leichen0501@163.com

Received:2014-05-26 Accepted:2014-09-10

### Abstract

• Diabetic retinopathy is one of the serious complications of diabetes, is currently the world's second largest blinding disease. Early epidemiological data showed that the development is related to blood sugar level, diabetes duration, blood lipids, and other factors. In recent years, the correlation of gene polymorphism with DR received widespread attention. Accurately grasp the genetic mechanism in the process of development in the DR and the differences of expression, is of great significance to DR early diagnosis and prevention. So in this article, the progress of gene of DR were reviewed.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; genes; polymorphism

**Citation:** Yue S, Chen J, Liu L, *et al*. Research progress of diabetic retinopathy related gene polymorphism. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(10):1805-1808

### 摘要

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 为糖尿病的严重并发症之一, 是目前全球第二大致盲性疾病。早期的流行病学资料表明, 其发生发展与血糖水平、糖尿病病程、血脂等多种因素相关。近年来, 基因多态性与 DR 发生的相关性受到广泛关注。准确把握基因在 DR 发生发展过程中的作用机制及其表达的差异性, 对 DR 早期诊断和防

### 0 引言

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病最常见和最严重的微血管并发症之一, 随着我国糖尿病患病率的逐步上升, 糖尿病患者平均寿命逐渐延长, DR 的患病率和致盲率也呈逐年增高的趋势。临床研究表明, 严格控制血糖、血压、血脂可以延缓和减轻某些患者并发症的发生和发展, 但不能彻底阻止其发生, 相反有一些代谢控制不良的糖尿病患者却不发生 DR。因此, 目前认为除高血糖、高血压以及高血脂等因素外, 基因因素在糖尿病慢性并发症的发生发展中同样起着重要的作用<sup>[1]</sup>。DR 是一个多基因作用的疾病, 目前公认的学说有: 醛糖还原酶途径、维甲酸 X- $\gamma$  受体、血管紧张素转化酶途径、非酶性糖基化作用、蛋白激酶 C 激活、血管舒张性前列腺素产物、视网膜生长因子产生、视网膜毛细血管血流改变等。基因多态性是指人类基因组中同一位置的基因或 DNA 序列具有不同类型, 在人群中具有一定的分布频率。在基因组中, 不同个体 DNA 序列上的单个碱基的差异称为单核苷酸多态性 (SNPs)。目前国内已有学者对 DR 相关基因多态性进行了总结, 但随着研究的深入又有许多新的基因被证实与 DR 的相关性。本文就新发现的基因及以往报告的与 DR 发生发展相关的多种危险基因描述如下。

#### 1 维甲酸 X- $\gamma$ 受体

维甲酸是维生素 A 的衍生物, 维甲酸 X 受体 (retinoid X receptor, RXR) 是核受体蛋白超家族的成员之一, 也称为视黄酸或视黄醇类 X 受体。它与多种核受体形成异源二聚体, 如过氧化物酶体增殖活化受体 (PPAR), 二聚体作为转录调节子与靶基因 DNA 上游的维甲酸反应元件结合, 从而调控基因的转录和表达, 发挥一系列生物学效应。PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  参与脂质和糖代谢的调节, 并对糖尿病微血管并发症如肾病与视网膜病变的发展有重要的影响。以往的研究表明 RXR $\alpha$  具有抗氧化作用, 与 DR 的发生有关, 受体  $\gamma$  基因参与了糖尿病肾病的发病机制。在最近的一项研究中, Hsieh 等<sup>[2]</sup> 观察了 213 例台北市糖尿病患者, 他们被分为 DR 组和 NDR 组, 在 RXR $\gamma$  基因中对九个选定的单核苷酸多态性 (SNP) 进行了评价。DR 组患者较长糖尿病病程, 有较高的身体质量指数, 和较高的收缩压, 以及

高浓度的空腹血糖,血尿素氮和肌酸。研究观察了RXR $\gamma$ 基因的单核苷酸多态性 rs3818569 的等位基因、基因型的分布频率(分别是  $P=0.0023$  和  $0.0057$ ),多元性回归分析显示,RXR $\gamma$ GG 显性基因是导致 DR 发生的危险因素。研究表明,RXR $\gamma$  基因的单核苷酸多态性 rs3818569 增加了 DR 的发生风险( $OR=2.388$ ;  $95\% CI=1.17 \sim 4.875$ ),在 DR 发生发展中发挥了重要的作用。RXR $\gamma$  基因尚未在大陆地区进行评价,其是否为引发中国人 DR 发生发展的重要基因,有待于进一步研究。

## 2 醛糖还原酶基因

醛糖还原酶(aldehyde reductase, AR)属于醛酮还原酶超家族,以烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)为辅酶催化醛类或酮类物质还原为相应的醇的单体多肽。AR 是多元醇代谢途径的限速酶,其催化葡萄糖向山梨醇转化,可导致血管和血流动力学变化,随后山梨糖醇积累、氧化损伤、蛋白激酶 C 激活,最后导致 DR<sup>[3]</sup>。AR 是产生糖尿病并发症的一个重要因素,该酶基因表达异常或酶活性改变,势必影响糖尿病微血管并发症的发生。在高血糖状况下(如糖尿病),己糖激酶被饱和,这时醛糖还原酶激活,促使体内的葡萄糖转化为山梨醇,山梨醇在山梨醇脱氢酶作用下,转化为果糖,在细胞内大量堆积,造成细胞内高渗环境,导致细胞水肿、结构功能受损、代谢紊乱,进而造成微血管病变。目前针对 AR 基因多态性与 DR 相关性的研究,主要集中在 C(-106)T 多态 CT/TT 基因型及 Z-2 等位基因。研究发现,Z-2 等位基因是印度人群和高加索人群中 2 型糖尿病患者 DR 进展的一种危险因素<sup>[4]</sup>,但尚未有关于中国人群相关性的报道。在以往研究中表明,醛糖还原酶基因启动子区 C(-106)T 多态性与中国人群中 2 型糖尿病视网膜病变密切相关<sup>[5]</sup>。然在近期一项研究中发现,AR 基因 C(-106)T 多态性可能并非是中国人群中 2 型糖尿病患者 DR 进展的一种危险因素<sup>[6]</sup>,所以其作用机制依然有待于进一步探究。AR 还可以通过调节 NF- $\kappa$ B 和 API 等转录因子来改变细胞内信号传导,从而导致线粒体功能的改变,最终导致 DR 的发生<sup>[7]</sup>。

## 3 血管紧张素转化酶基因

血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)是肾素-血管紧张素系统的关键酶,在心血管系统中起着至关重要的作用。ACE 可水解血管紧张素 I(Ang I),产生血管紧张素 II(Ang II)。Ang II 是 RAS 系统中的肽类激素,调节血流动力学的生理反应,包括体液平衡,肾功能,和血管平滑肌收缩等。此外,Ang II 已被证实介导多种其他的反应,如活性氧物种,诱导细胞因子,生长因子和胶原蛋白的合成。ACE 活性增高,可以使 Ang II 生成增多及缓激肽灭活增加,进而使血管内皮细胞增生、基底膜增厚,新生血管形成<sup>[8,9]</sup>。DR 与 ACE 基因多态性密切相关,ACE 基因插入/缺失(I/D)最终导致 DR 的发生和发展<sup>[10]</sup>,但也有许多研究者认为 DR 与 ACE 基因多态性(如:rs1799752)<sup>[11]</sup>无关。梁舒等<sup>[12]</sup>对 145 例南京地区 2 型糖尿病患者的 ACE 基因 I/D 多态性进行研究,结果显示,DD 基因型频率显著升高( $24.39\% \sim 10.00\%$ ,  $P<0.05$ ),D 等位基因频率也显著升高( $46.34\% \sim 30.56\%$ ,  $P<0.01$ ),

即 DD 基因型及 D 等位基因是 DR 的遗传易感因子之一。Liang 等<sup>[13]</sup>对 145 例中国汉族人群 2 型糖尿病患者的 ACE 2350G/A 基因型多态性进行研究,结果显示,ACE 2350G/A 基因型多态性与 DR 的发生有联系。有研究表明,ACE 基因多态性与中国人群 2 型糖尿病发生也有相关性<sup>[12]</sup>。

## 4 血管内皮生长因子

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)基因是一个 45kDa 的二聚体糖蛋白<sup>[14]</sup>,它已被证明是导致视网膜缺血和眼内新生血管生成的重要介质<sup>[15]</sup>。在正常生理状态下 VEGF 呈低表达,有助于维持血管的完整性,在病理状态下,VEGF 及其 mRNA 的过度表达促进血管内皮细胞的增殖与迁移,引起视网膜新生血管生成,且新生血管数目与 VEGF 浓度密切相关。临床研究发现 DR 患者眼内及血清中 VEGF 表达量明显升高,在抗 VEGF 蛋白药物应用后 VEGF 表达量明显减少,提示 VEGF 在 DR 发生中的重要作用<sup>[16]</sup>。但是从基因层面来阻断 DR 的进展,尚未见报道。为此,VEGF 基因多态性与 DR 的相关性的研究倍受关注。人类 VEGF 基因位于染色体 6p21.3,并具有高度多态性<sup>[17,18]</sup>。目前对 VEGF 基因多态性的研究,主要集中于-634C/G,+405G/C,-460T/C 和-2578C/A。Yang 等<sup>[19]</sup>对 96 例健康人和 285 例 2 型糖尿病患者的 VEGF 基因多态性-634C/G 进行研究,结果表明其与中国汉族人 DR 的发生发展有一定的相关性。Feqhi 等<sup>[20]</sup>对 119 例增生性视网膜病变患者和 279 例非增生性视网膜病变患者的 VEGF 基因多态性+405 G/C 进行研究,结果表明该基因是伊朗人群增生性视网膜病变的危险因素之一。VEGF 基因多态性+405 G/C 与中国人群的相关性尚无报道。Ray 等<sup>[21]</sup>对白种人进行研究,结果显示 VEGF-460 基因型的分布在 DR 和 PDR 患者之间存在差异。Wang 等<sup>[22]</sup>对 2014 年前的关于 VEGF 基因多态性-2578C/A 的文章进行了荟萃分析,结果显示,该基因与亚洲人和欧洲人的 DR 有很大的相关性。

## 5 糖基化终末产物受体基因

糖基化终末产物受体(advanced glycosylation end product-specific receptor,AGER 或 RAGE)是葡萄糖及其它糖类对大分子物质非酶糖化形成的共价产物,属于细胞表面分子的免疫球蛋白超家族成员,可与糖基化终末产物(advanced glycosylation end products,AGEs)结合。长期高血糖、血脂异常和氧化应激可引起蛋白质非酶糖化形成的 AGEs 堆积在组织血管中<sup>[23]</sup>,AGEs 能通过影响血管内皮通透性和自我调节功能,促进细胞因子释放和活化蛋白激酶(PKC),引起炎症反应,减轻 NO 的舒张血管作用和增加氧压力,促进低密度脂蛋白氧化等而引起一系列反应。在动物和人类糖尿病模型中,随着 ACEs 的积累,RAGE 在视网膜上的表达增加<sup>[24,25]</sup>。这些因素共同作用最终引起患者视网膜血管病变。RAGE 基因定位于 MHC 基因染色体的 6p21.3,RAGE 基因的一系列变异已经被研究,并且有相当大一部分 RAGE 编码区和非编码区的基因多态性被确认<sup>[26,27]</sup>,包括外显子区域 G82S 启动子区域-429T/C 和一些内含子区域(1704G/T, 2184A/G, rs1035798)的基因多态性<sup>[28]</sup>。Yang 等<sup>[28]</sup>对 1040 例 2 型糖尿病患者的



RAGE 基因多态性进行研究,结果表明 G82S 是中国人 DR 发生的重要的危险因素。然而在 Nq 等<sup>[29]</sup> 研究中表明,RAGE 基因多态性 Gly82Ser,1704G/T 和 2184A/G 与马来西亚人群 DR 发生无相关性。Niu 等<sup>[30]</sup> 对 RAGE 基因多态性(T-429C, T-374A, Gly82Ser, G1704T) 四个基因进行了荟萃分析,结果显示,基因 T-429C, T-374A, Gly82Ser 与 DR 无明显相关性,但 G1704T 基因与亚洲人群 DR 有显著的相关性。而 Kang 等<sup>[31]</sup> 在对 RAGE 基因多态性的荟萃分析中显示,基因 Gly82Ser, 1704G/T, 429T/C 与亚洲人群和白种人的 2 型糖尿病(T2DM), DR 发生均无相关性。这些结果存在的差异,可能是因地区、人种、分析方法的不同而得出,有待于深入探究。

## 6 一氧化氮合酶基因

一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)是存在于生物体内催化一氧化氮生成的酶。根据对钙离子及钙调蛋白的依赖性可分为组成型酶及诱导型酶两类。组成型有两类:一类是神经元 NOS(NOS1 或 nNOS),编码基因在人的 12 号染色体。另一类是内皮 NOS(NOS3 或 eNOS),存在于 7 号染色体。诱导型只有一类 NOS2 或 iNOS,存在于 17 号染色体。相关研究表明,在高糖状态下,血管中血流加快、血管通透性增加,能诱导 iNOS 表达,并抑制 eNOS 表达,从而产生过多的 NO<sup>[32]</sup>。NO 是一种重要的血管活性物质,NO 增多可以改变眼底的微循环,破坏视网膜血管的完整性,使白细胞和血小板侵犯血管壁,破坏内皮细胞,最终导致 DR。目前对 NOS 基因与 DR 进展相关性研究最多的是 eNOS 亚型基因。在最近的一项研究中,Cheema 等<sup>[32]</sup> 发现 eNOS 基因型 27VNTR 携带“AA”基因型是阻止印度人发生 DR 的一个独立的保护因素。其对中国人有无保护作用还未被证明,有待于进一步研究。

## 7 对氧磷酶 1 基因

对氧磷酶 1(paraoxonase 1, PON1)定位在染色体 7q21.3-22.1,具有很好的抗氧化应激作用。在高糖条件下,PON1 活性下降,氧化应激增强,细胞膜脂质化,使脂质过氧化物酶生成增加,导致细胞的代谢功能受损,从而引起病变,同时氧化应激可进一步降低 PON1 酶的活性,形成恶性循环。人类 PON1 基因含八个内含子和九个外显子,其是由 6 片层  $\beta$ -螺旋和唯一的活性位点以及一个基于 His-His 结构的异化中心组成,含有两个普遍存在的多态性位点:第 192 位点编码区的谷氨酸(Q)/精氨酸(R)和第 55 位点编码区的亮氨酸(L)/蛋氨酸(M),另外还存在五个多态性启动子。郑雨钱等<sup>[33]</sup> 研究表明 PON1192Q 等位基因是安徽地区人群 2 型糖尿病视网膜病变的易感基因,但其与糖尿病视网膜病变的严重程度没有相关性。有文献表明,PON1 的基因多态性可能同时与 2 型糖尿病的遗传易感性相关<sup>[34]</sup>。

## 8 其他基因

糖尿病视网膜病变是多基因共同作用的结果,除上述与糖尿病性视网膜病变密切相关的基因外,甲基四氢叶酸还原酶基因、维生素 D 受体基因、血小板粘附素  $\alpha 2\beta 1$  基因、脂蛋白 A 基因、 $\beta$ -肾上腺素能受体基因、TNF 基因、细胞黏附分子-1(ICAM-1) 基因等基因多态性均与 DR 的发生发展存在相关性。

## 9 结语

上述基因中,除 ACE 和 PON1 其基因多态性与糖尿病(DM)有相关性外,RXR- $\gamma$  基因、醛糖还原酶基因启动子区 C(-106)T、血管内皮生长因子 VEGF 基因、RAGE 基因、一氧化氮合酶基因多态性与 DM 的发生发展并没有相关性的报告。目前证明与糖尿病存在相关性的基因主要有 LA-DQA1, IL-1B, C-512T, NeuroD1/BETA2, TRAIL, Glis3, Mn-SOD 等基因,其中有文献表明,Glis3 基因多态性与 DM 和 DR 均具有相关性<sup>[35]</sup>。这些基因的多态性与 DM 和(或)DR 的发生发展有无相关性,还需要进一步的研究。糖尿病视网膜病变的发生发展与基因的多态性密切相关。基因的缺失、插入及突变都可以引起基因结构的改变,导致其所编码的转录或翻译产物产生变化,最终引起机体内一系列异常的病理生理反应。并且相同的基因多态性在不同地域不同种族不同个体的表达差异都与 DR 的发生发展相关。目前,虽然对 DR 相关基因多态性的研究已经取得了很大进展,但其研究结果对解释各相关基因在 DR 疾病过程中所发挥的作用及 DR 的发病机制,仍有待深入探索。如果能够准确把握基因在 DR 发生发展过程中的作用及机制,则可能为 DR 的基因诊断和治疗提供依据,并对减少或控制 DR 的发生发展具有重要意义。

## 参考文献

- 1 Lu Y, Shi Y, Ge Y, et al. Two polymorphisms (rs699947, rs2010963) in the VEGFA gene and diabetic retinopathy: an updated meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2013;13:56
- 2 Hsieh CH, Pei D, Hung YJ, et al. Association between retinoid-X receptor-gamma genetic polymorphisms and diabetic retinopathy. *Genet Mol Res* 2011;10(4):3545-3551
- 3 Abhary S, BurdonKP, Laurie KJ, et al. Aldose reductase genepolymorphisms and diabetic retinopathy susceptibility. *Diabetes Care* 2010;33(8):1834-1836
- 4 Uthra S, Raman R, Mukesh BN, et al. Diabetic retinopathy: Validation study of ALR2, RAGE, iNOS and TNFB gene variants in a south Indian cohort. *Ophthalmic Genet* 2010;31(4):244-251
- 5 程硕,刘长山,王秀军,等. 醛糖还原酶基因 5'端两种基因多态性与糖尿病视网膜病变的相关性研究. *中国当代医药* 2013;20(4):13-15
- 6 Deng Y, Yang XF, Gu H, et al. Association of c(-106)t polymorphism in aldose reductase gene with diabetic retinopathy in chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Chin Med Sci J* 2014;29(1):1-6
- 7 杨喆,左联,姚天爵. 醛糖还原酶抑制剂和糖尿病并发症. *国外医学药学分册* 1999;26(4):217-222
- 8 Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;292:C82-C97
- 9 Marchesi C, Paradis P, Schiffrin EL. Role of the renin-angiotensin system in vascular inflammation. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29:367-374
- 10 Lu Y, Ge Y, Hu Q, et al. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and diabetic retinopathy in the Chinese population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012;13(2):289-295
- 11 Li N, Yang XF, Gu H, et al. Relationship of angiotensin converting enzyme gene polymorphism with diabetic retinopathy. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2013;49(1):52-57

- 12 梁舒,卞春及,管怀进,等.血管紧张素转换酶基因插入/缺失多态性与糖尿病视网膜病变相关性研究.眼科研究 2006;24(6):654-656
- 13 Liang S, Pan M, Hu N, *et al*. Association of angiotensin-converting enzyme gene 2350 G/A polymorphism with diabetic retinopathy in Chinese Han population. *Mol Biol Rep* 2013;40(1):463-468
- 14 Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997;18(1):4-25
- 15 Duh E, Aiello LP. Vascular endothelial growth factor and diabetes: the agonist versus antagonist paradox. *Diabetes* 1999;48(10):1899-1906
- 16 Li S, Fu XA, Zhou XF, *et al*. Angiogenesis-related cytokines in serum of proliferative diabetic retinopathy patients before and after vitrectomy. *Int J Ophthalmol* 2012;5(6):726-730
- 17 Gong JY, Sun YH. Association of VEGF gene polymorphisms with diabetic retinopathy: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(12):e84069
- 18 Brogan IJ, Khan N, Isaac K, *et al*. Novel polymorphisms in the promoter and 5' UTR regions of the human vascular endothelial growth factor gene. *Hum Immunol* 1999;60(12):1245-1249
- 19 Yang Y, Andresen BT, Yang K, *et al*. Association of vascular endothelial growth factor - 634C/G polymorphism and diabetic retinopathy in type 2 diabetic Han Chinese. *Exp Biol Med* 2010;235(10):1204-1211
- 20 Feqhi M, Nikzamir A, Esteghamati, *et al*. Relationship of vascular endothelial growth factor (VEGF) + 405G/C polymorphism and proliferative retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Transl Res* 2011;158(2):85-91
- 21 Ray D, Mishra M, Ralph S, *et al*. Association of the VEGF gene with proliferative diabetic retinopathy but not proteinuria in diabetes. *Diabetes* 2004;53(3):861-864
- 22 Wang H, Cheng JW, Zhu LS, *et al*. Meta-analysis of association between the -2578C/A Polymorphism of the vascular endothelial growth factor and retinopathy in type 2 diabetes in asians and caucasians. *Ophthalmic Res* 2014;52(1):1-8
- 23 Yamagishi S-I, Ueda S, Matsui T, *et al*. Role of advanced glycation end products (AGEs) and oxidative stress in diabetic retinopathy. *Current Pharmaceutical Design* 2008;14(10):962-968
- 24 Ritthaler U, Deng Y, Zhang Y, *et al*. Expression of receptors for advanced glycation end products in peripheral occlusive vascular disease. *Am J Pathol* 1995;146(3):688-694
- 25 Soulis T, Thallas V, Youssef S, *et al*. Advanced glycation end products and their receptors co-localise in rat organs susceptible to diabetic microvascular injury. *Diabetologia* 1997;40(6):619-628
- 26 Hudson BI, Stickland MH, Futers TS, *et al*. Effects of novel polymorphisms in the RAGE gene on transcriptional regulation and their association with diabetic retinopathy. *Diabetes* 2001;50(6):1505-1511
- 27 KaňDková K, Záhajsky J, Márová I, *et al*. Polymorphisms in the RAGE gene influence susceptibility to diabetes-associated microvascular dermatoses in NIDDM. *J Diabetes Complications* 2001;15(4):185-192
- 28 Yang L, Wu Q, Li Y, *et al*. Association of the receptor for advanced glycation end products gene polymorphisms and circulating RAGE levels with diabetic retinopathy in the Chinese population. *J Diabetes Res* 2013;2013:264579
- 29 Nq ZX, Kuppusamy UR, Poh R, *et al*. Lack of association between Gly82Ser, 1704G/T and 2184A/G of RAGE gene polymorphisms and retinopathy susceptibility in Malaysian diabetic patients. *Genet Mol Res* 2012;11(1):455-461
- 30 Niu W, Qi Y, Wu Z, *et al*. A meta-analysis of receptor for advanced glycation end products gene: four well-evaluated polymorphisms with diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol* 2012;358(1):9-17
- 31 Kang P, Tian C, Jia C, *et al*. Association of RAGE gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus, diabetic retinopathy and diabetic nephropathy. *Gene* 2012;500(1):1-9
- 32 Cheema BS, kohli HS, Sharma R, *et al*. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and type2 diabetic retinopathy among Asian Indians. *Acta Diabetol* 2012;49(6):481-488
- 33 郑雨钱,潘天荣.对氧磷酶1基因多态性及氧化应激与2型糖尿病视网膜病变的相关性研究.安徽:安徽医科大学 2013:1-45
- 34 Gupta N, Binukumar BK, Singh S, *et al*. Serum paraoxonase - 1 (PON1) activities (PONase/AREase) and polymorphisms in patients with type 2 diabetes mellitus in a North-West Indian population. *Gene* 2011;487(1):88-95
- 35 陆美子,徐丽.东北地区2型糖尿病患者 Glis3 基因多态性与糖尿病视网膜病变的关联性研究.大连:大连医科大学 2013:1-41