

# 糖尿病视网膜病变易感性与相关基因多态性研究进展

包敏<sup>1</sup>, 蔺晓慧<sup>2</sup>

引用:包敏, 蔺晓慧. 糖尿病视网膜病变易感性与相关基因多态性研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(2):262-265

作者单位:<sup>1</sup>(010059) 中国内蒙古自治区呼和浩特市, 内蒙古医科大学;<sup>2</sup>(010020) 中国内蒙古自治区呼和浩特市, 内蒙古自治区人民医院眼科

作者简介:包敏, 在读硕士研究生, 研究方向:眼底病。

通讯作者:蔺晓慧, 毕业于重庆医科大学, 博士, 主任医师, 研究方向:眼底病. xiaohui\_lin01@163.com

收稿日期:2020-04-10 修回日期:2021-01-06

## 摘要

糖尿病视网膜病变(DR)是一种多因素介导的疾病,目前公认DR是由慢性高血糖引起的代谢环境异常所致,但其发生受遗传因素的调控,被认为是人类复杂疾病的经典案例,可归因于遗传因素、环境因素及其之间的相互作用结果。遗传学对DR发生发展的研究已取得了一定成果,但具体的致病基因及其发病机制仍尚未明确。本研究针对目前已确定的潜在DR易感基因及其多态性进行综述,为进一步研究DR致病基因及其发病机制提供参考。

**关键词:**糖尿病视网膜病;遗传易感性;单核苷酸多态性;危险因素;预防因素;治疗靶点

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.2.14

## Research progress on susceptibility to diabetic retinopathy and related gene polymorphism

Min Bao<sup>1</sup>, Xiao-Hui Lin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, Inner Mongolia Autonomous Region, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010020, Inner Mongolia Autonomous Region, China

**Correspondence to:** Xiao-Hui Lin. Department of Ophthalmology, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010020, Inner Mongolia Autonomous Region, China. xiaohui\_lin01@163.com

Received:2020-04-10 Accepted:2021-01-06

## Abstract

• Diabetic retinopathy (DR) is a kind of multi-factor mediated diseases, currently accepted DR environment that is caused by chronic high blood glucose metabolic abnormalities caused by, but it is regulated by the genetic factors, is considered to be a classic case of complex diseases, can be attributed to genetic factors,

environmental factors and the interaction of the results. Genetic studies on the occurrence and development of DR have achieved some results, but the specific pathogenic genes and their pathogenesis are still not clear. In this study, potential DR susceptibility genes and their polymorphisms have been identified so far, so as to provide reference for further study of DR pathogenic genes and their pathogenesis.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; genetic susceptibility; single nucleotide polymorphism; risk factors; preventive factors; therapeutic targets

**Citation:** Bao M, Lin XH. Research progress on susceptibility to diabetic retinopathy and related gene polymorphism. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2021;21(2):262-265

## 0 引言

糖尿病视网膜病变(DR)是一种复杂的、多因素介导的病理生理性疾病。1990/2010年,DR被列为第五位可以预防的疾病,也是中度至重度视力障碍常见的原因。2015年,估计全球2.85亿糖尿病患者中,超过1/3患者合并DR,其中1/3患有视力功能障碍,包括非增殖期DR(NPDR)、增殖期DR(PDR)或糖尿病性黄斑水肿(DME)患者<sup>[1]</sup>。糖尿病持续时间、高血糖和高血压均是DR进一步发展并导致视力丧失的最重要的临床风险因素,所以控制血糖和血压可有效预防DR引起的视力丧失。既往根据覆盖区域和种族差异等因素,大量研究已得出DR的患病率和危险因素,DR在糖尿病人群中的患病率为30%~60%,且糖尿病患者中DR的发生率和严重程度存在异质性<sup>[2]</sup>。在已知的DR危险因素中,最显著的是糖尿病病程和血糖控制情况,但部分患者即使血糖控制良好,糖尿病病程持续短,也可能患有DR。相比之下,部分患者血糖控制较差,糖尿病病程持续时间较长,但也不可能不会发展为DR,表明DR的发生发展存在异质性<sup>[3]</sup>,所以关于DR遗传易感性的研究具有重要意义。在过去的数十年里,对DR相关基因的研究已迅速开展。基于遗传基因的研究表明,DR易感性具有遗传性,在患有1型糖尿病和2型糖尿病的双胞胎中,DR严重程度高度一致。糖尿病患者的兄弟姐妹和亲属患糖尿病的风险是无糖尿病患者的2~3倍,提示DR与遗传因素有关<sup>[4]</sup>。目前已确定潜在的DR易感基因包括DR发病的危险因素相关基因、预防DR发生的相关基因。

### 1 DR发病的危险因素相关基因

**1.1 血管内皮生长因子基因** 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)被认为是目前DR发生的主要因素。缺氧和高血糖均是VEGF蛋白表达增强的主要刺激因素。人类VEGF基因是由7个内含子和8个外显子组成,位于人类染色体6p21.3,其具有高度多态性,是

目前 DR 候选基因中被发现单核苷酸多态性 (SNPs) 最多的基因, VEGF 基因的 5' 非翻译区 (UTR) 和启动子区域的单核苷酸多态性是影响 VEGF 蛋白表达的主要因素。研究发现, 2 型 NPDR 患者 VEGF 基因启动子区域的 VEGF-460 C/T 基因呈高表达, 但该基因与 PDR 相关性不大, 所以 2 型 NPDR 与 VEGF 基因具有相关性<sup>[5]</sup>。VEGF 基因多态性与 DR 的关系已成为近年研究的热点。已有报道指出 VEGF 基因多态性与各种疾病之间均存在的可能联系, 其中影响血管生成作用可能在疾病的发展中起关键作用。但 VEGF 基因多态性与 DR 的发生和严重程度之间的关联尚不确定, 在相同或不同人群中, 结果总是呈现相似或相互冲突的情况, 如启动子区域 VEGF-rs699947 的单核苷酸多态性, 在韩国和中国人群中其与 DR 密切相关, 然而在日本和印度人群中却与 DR 有微弱的关联, 在高加索人群中与 DR 没有关联, 分析上述研究结果的差异可能受研究对象的种族影响<sup>[6-7]</sup>。一般来说, 易感等位基因的频率在不同的人群中是不同的。因此, 相互矛盾的研究结果也可能是由于不同人群之间等位基因频率的差异所致。

**1.2 晚期糖基化终产物受体基因** 晚期糖基化终产物 (RAGE) 受体基因位于人类染色体 6p21.3 的主要组织相容性复合体位点 III 区, 编码免疫球蛋白家族受体的多配体成员<sup>[8]</sup>。在糖尿病患者中, 高血糖可导致非酶蛋白的糖基化和晚期糖基化终末产物 (AGE) 形成。研究表明, AGE 的积累可以通过激活 RAGE 而导致糖尿病并发症<sup>[9]</sup>。AGE 与 RAGE 的相互作用导致正反馈循环, 增强视网膜中 RAGE 的表达, 然后激活某些转录因子、黏附分子和组织因子, 从而诱导氧化应激、黏附分子的表达和细胞因子的产生<sup>[10]</sup>, 所有这些效应都可以促进视网膜微血管的高凝和缺氧状态, 并可刺激 PDR 新生血管的生成。这暗示 RAGE 中的基因多态性可能与 DR 的病理生理过程有关。有研究分析了 DR 与 RAGE 基因中的 3 个单核苷酸多态性 [RAGE 基因启动子区域中的 RAGE-374T/A (rs1800624)、RAGE-429T / C (rs1800625)、RAGE Gly82Ser (rs2070600)] 的关联性, 在隐性模式下, RAGE-Gly82Ser 与 DR 易感性具有显著相关性, Yuan 等<sup>[11]</sup>和 Kang 等<sup>[12]</sup>研究证实 RAGE-374T/A 多态性与 2 型糖尿病患者视网膜病变之间存在危险性关联。在显性模式下, RAGE-374T/A 与 DR 显著相关, 但当 1 型糖尿病患者被排除在分析之外时, 这种关联则消失<sup>[13]</sup>, 分析可能是由于研究方法之间的差异所致。但 RAGE-Gly82Ser 多态性目前已被认为是亚洲人群发生 DR 的重大风险因素。

**1.3 醛糖还原酶基因** 多元醇途径在 DR 的发生发展过程中发挥重要作用。多元醇途径是高血糖与糖尿病损害之间的重要代谢环节。醛糖还原酶 (ALR2) 是该途径中必不可少的酶, ALR2 在 NADPH 依赖的反应中将葡萄糖转化为山梨醇, 故在高血糖条件下, 山梨醇在细胞内积累, 可导致渗透性应激及细胞损伤。在动物模型中, 上述过程可以导致视网膜细胞破坏、微动脉瘤、基底膜增厚和周细胞丢失, 这些也是人类 DR 的典型症状<sup>[14]</sup>。ALR2 基因位于人类染色体 7q35, 全长约 18kb, 含有 10 个外显子和 9 个内含子, 其存在多个多态性位点。已有研究发现两种 ALR2 基因与 DR 关联, 即启动子区域单核苷酸多态性 rs759853 等位基因和位于 ALR2 基因 5' 端的 (CA)<sub>n</sub> 等位基因。研究表明 rs759853 基因多态性与 DR 存在相关性, 其在 1 型 DR 中具有保护作用<sup>[15]</sup>, 2 型 DR 与 rs759853 基因多态性

之间无统计学意义的关联, 但其与 NPDR 和 PDR 存在临界关联性。关于 ALR2-(CA)<sub>n</sub> 等位基因对 2 型 DR 的分析中总结出了 3 种最常见的 ALR2-(CA)<sub>n</sub> 基因突变体, 即 ALR2-(CA)<sub>n</sub>-Z、ALR2-(CA)<sub>n</sub>-Z+2、ALR2-(CA)<sub>n</sub>-Z-2。在白种人中, Z-2 基因的表达增加了 DR 的发病风险, 相反 Z+2 和 Z 基因的表达对 DR 有保护作用<sup>[16]</sup>。多元醇途径中山梨醇脱氢酶 (SDH) 在 NAD<sup>+</sup> 依赖的反应中可以将山梨醇转化为果糖。研究发现, SDH 的过度表达增强了视网膜周细胞的细胞毒性, 从而加速周细胞的凋亡, 这也是 DR 的典型特征<sup>[17]</sup>。对波兰、日本和高加索巴西人群进行多态性基因 SDH-rs2055858 和 SDH-rs3759890 研究发现, 其可能会影响启动子活性 SDH 基因表达, 从而对 DR 发病产生一定的影响。

**1.4 白细胞介素基因** 糖尿病往往伴随着各种细胞因子水平的变化和多种细胞因子介导的炎症反应。DR 患者房水中白细胞介素 (IL)-1、IL-6、IL-8、IL-10、IL-17、IL-18、IL-37 等炎症因子表达水平均明显升高。研究发现, IL-10 是一种具有抗炎特性的细胞因子, 其由非特异性免疫系统产生, 多数细胞均可表达, 包括树突状细胞、白细胞和巨噬细胞等<sup>[18]</sup>。IL-10 的转录起始位点位于上游约 1.3kb 处的启动子区域, 其具有多种正负调控序列。启动子区有 3 种单核苷酸多态性, 即 IL-10-1082 (G/A)、IL-10-819 (C/T) 和 IL-10-592 (C/A)<sup>[19]</sup>。研究发现, IL-10 基因启动子 IL-10-592 (C/A) 位点多态性与糖尿病相关, 且 IL-10-592 (C/A) 基因型频率在 DR 大鼠中显著增高, 提示 IL-10 基因单核苷酸多态性可能是 DR 易感性的危险因素<sup>[18]</sup>。另有研究发现, 中国北方人群中 IL-8-251 (T/A) 和 IL-10-1596 (C/T) 单核苷酸多态性与 2 型 DR 也具有相关性<sup>[19]</sup>, 且 IL-8-251 (T/A) 的单核苷酸多态性与 DR 易感性及高危 PDR 进展密切相关<sup>[20]</sup>。IL-8 不仅是与 DR 相关的生物标志物, 也是介导和推动 DR 进展的关键因素<sup>[20]</sup>, 所以抗 IL-8 可能成为 DR 新的治疗方法, 是一种潜在的安全有效的治疗方法。

**1.5 维生素 D 受体基因** 维生素 D 在钙代谢、抗血管内皮因子生成方面起着重要作用。维生素 D 受体 (VDR) 是一种配体依赖性的转录因子, 在视网膜血管内皮细胞中广泛表达。VDR 基因位于染色体 12q13~12q14, 具有 4 个常见的单核苷酸多态性, 即 VDR-Fok I G/A (rs2228570)、VDR-Taq I T/C (rs731236)、VDR-Bsm I A/G (rs1544410)、VDR-Apai G/T (rs7975232)<sup>[21]</sup>。VDR-Fok I 多态性一般位于起始密码子, 而 Bsm I、ApaI 和 Taq I 多态性位于 3' 端 UTR 区域<sup>[22]</sup>。研究发现, 功能性维生素 D 受体基因 (Fok I) 多态性与 1 型糖尿病患者发生 DR 存在关联<sup>[23]</sup>。另一项研究表明, VDR 基因的 Fok I 多态性并不会增加波兰人群中 2 型 DR 的风险<sup>[24]</sup>。但由于目前研究的局限性, 仍需要更大样本量的前瞻性研究来进一步证实上述结论。

**1.6 一氧化氮合酶基因** 一氧化氮合酶 (eNOS) 是一种由血管内皮细胞表达所产生的酶, 分子量为 135 kDa。eNOS 基因位于染色体 7q35~7q36, 由 26 个外显子组成, 全长 21kb<sup>[25]</sup>。已报道 eNOS 基因具有多种单核苷酸多态性, eNOS-G894T 就是其中之一, 该基因多态性与多种疾病结局相关, 包括原发性高血压、冠心病、缺血性心脏病、DR 和终末期肾病<sup>[26]</sup>。DR 与一氧化氮 (NO) 代谢紊乱有关, 主要是由于 NO 介导的血管舒张功能受损、氧化应激增



加,eNOS 功能失调和 NO 解偶联等<sup>[27]</sup>。这表明 eNOS 参与了 DR 发病机制中的炎症和缺血过程,故有研究指出,eNOS 基因可能是 2 型 DR 危险因素的候选基因。

**1.7 亚甲基四氢叶酸还原酶基因** 甲基四氢叶酸还原酶基因(MTHFR)位于人类染色体 1p36.3,是催化同型半胱氨酸甲基化形成蛋氨酸的重要酶<sup>[28]</sup>,被认为是糖尿病的遗传候选基因。研究表明,MTHFR-677C/T(氨基酸 222Ala/Val)的单核苷酸多态性可破坏此酶活性,从而引起高同型半胱氨酸血症(HHcy)。已有研究指出,高 HHcy 是糖尿病微血管病变的重要危险因素<sup>[29]</sup>,故推测 MTHFR-677C/T 的多态性可能与 DR 的发生有关,目前已有流行病学研究评估 MTHFR-677C/T 多态性与 DR 的关系,但结果仍不确定。有研究发现,中国、日本和土耳其人群中 MTHFR-677C/T 变异显著增加了 DR 的风险<sup>[29]</sup>,但该研究中并未明确分析其是 1 型糖尿病还是 2 型糖尿病发生 DR 的候选基因。

## 2 预防 DR 发生的相关基因

**2.1 KLOTHO 基因** KLOTHO 基因是一种抗衰老基因,过度表达时可以延长寿命,被干扰时会加速衰老<sup>[30]</sup>。其以跨膜蛋白的形式表达,主要分布在大脑和肾脏,且在人类血管组织中也有表达。KLOTHO 也以可溶性蛋白质的形式存在,在血液、尿液和脑脊液中均可检测到。研究表明,KLOTHO 蛋白是一种  $\beta$ -葡萄糖醛酸酶,其作为成纤维细胞生长因子 23(FGF23)的共同受体,共同诱导信号转导途径。KLOTHO 对细胞系统的激活/抑制及与炎症状态相关的慢性和退行性疾病的发病机制有关。KLOTHO 可以抑制 NF- $\kappa$ B 因子的活化和促炎基因的转录<sup>[31]</sup>。KLOTHO 是 1 型糖尿病的候选基因,因为它在胰岛素信号转导和炎症中起着重要作用。有研究表明,KLOTHO 基因的 KL-VS 变体可以预防 1 型糖尿病患者视网膜病变的发生<sup>[32]</sup>。

**2.2 肾素-血管紧张素转换酶基因** 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)是参与调节血压及体液平衡的内分泌系统。血管紧张素转换酶(ACE)通过血管紧张素受体将血管紧张素 I(AT I)转化为血管紧张素 II(AT II),介导其血流动力学效应<sup>[14]</sup>,眼内的 AT II 可以调节毛细血管生长、细胞增殖、眼内血流和眼压的调节,增强血管通透性及氧化应激反应。而在 DR 患者中可表现出 RAAS 系统的失调,ACE I 和 II 及血管紧张素受体在 PDR 发生过程中可不依赖于血压而调节。研究表明,ACE I/D 多态性(在第 16 位内含子插入/缺失 287bp 的 Alu 序列)可能与 1 型糖尿病患者发生 PDR 相关<sup>[33]</sup>,ACE I 可预防新生血管的生成,抑制 1 型 DR 的发生和进展。但 Qiao 等<sup>[34]</sup>在中国 1491 例 2 型糖尿病患者中发现 DR 与糖尿病肾病(DN)患者 ACE I/D 及 ACEAGT 基因多态性无显著相关性,但该结论仍需更多的调查研究进一步证明。

**2.3 补体基因** 补体系统是非特异性免疫系统的重要组成部分,由膜结合蛋白组成,参与多种免疫反应和炎症反应的调节。补体系统平衡调节的破坏可导致炎症反应,进而促进 DR 发生。DR 患者部分补体因子表达增加,主要包括 C1 因子抑制剂(C1INH)、C5 因子、因子 H(CFH)和因子 B(CFB)<sup>[35]</sup>。有研究指出,CFH 和 CFB 参与补体激活的调节。CFH-rs800292(p.I62V)多态性可以影响其与 C3b 蛋白结合的亲和力,进而影响补体替代途径的激活,并被确认为是 DR 的易感基因<sup>[36]</sup>。同时有研究表明,C5-rs17611 多态性是 2 型糖尿病患者 DR 的易感性位点,尤

其容易发生具有临床意义的 PDR<sup>[37]</sup>。这些研究从分子水平上阐明 DR 发病机制中存在各补体通路的参与。

## 3 其他 DR 相关基因

糖尿病是多基因共同作用的疾病。研究表明,DR 遗传易感性还与氧磷脂酶基因、 $\beta$ -肾上腺素能受体基因、载脂蛋白 E 基因、血小板整合素基因、转化生长因子基因、葡萄糖转运蛋白 1 基因、色素上皮衍生因子基因、细胞黏附因子基因等的多态性均密切相关<sup>[36]</sup>。但由于研究数量有限及研究人群差异,导致结果经常是相互矛盾的。

## 4 总结与展望

DR 可以被认为是人类复杂疾病的经典案例,可归因于遗传、环境因素以及它们之间的相互作用。基因多态性不仅与 DR 的发生发展密切相关,也是 DR 发生发展的危险因素<sup>[37]</sup>。遗传学对 DR 发生发展的研究已被广泛认可,但特定基因和遗传变异的参与机制尚未明确。考虑到研究结果存在相互矛盾和不确定性,通过遗传学研究识别 DR 的遗传易感基因位点迄今仍未取得成功,面临着诸多挑战。此外,多数关于 DR 新的治疗方法的研究忽略了患者的遗传背景,这可能是导致治疗失败的原因之一。基于基因组学,特别是药物遗传学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学等多种组学的相互联系,可能出现新的测序方法和途径给未来关于 DR 的研究带来新的突破性进展。总之,要完全掌握 DR 这种具有复杂遗传易感性疾病的相关基因还有很长的路要探索。

### 参考文献

- 1 Wang JH, Ling D, Tu L, et al. Gene therapy for diabetic retinopathy: Are we ready to make the leap from bench to bedside? *Pharmacol Ther* 2017;173:1-18
- 2 Mishra B, Swaroop A, Kandpal RP. Genetic components in diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol* 2016;64(1):55-61
- 3 任珉. 2 型糖尿病视网膜病变的危险因素和易感基因研究. 天津医科大学 2011
- 4 Cho H, Sobrin L. Genetics of diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep* 2014;14(8):515
- 5 樊维, 谢琳. 糖尿病视网膜病变易感基因的研究进展. *眼科新进展* 2016; 36(2):190-193
- 6 Uthra S, Raman R, Mukesh BN, et al. Association of VEGF gene polymorphisms with diabetic retinopathy in a South Indian cohort. *Ophthalmic Genet* 2008;29(1):11-15
- 7 Abdel Fattah RA, Eltanamly RM, Nabih MH, et al. Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphism is not Associated with Diabetic Retinopathy in Egyptian Patients. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2016;23(1):75-78
- 8 Mc Vicar CM, Ward M, Colhoun LM, et al. Role of the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) in retinal vasodegenerative pathology during diabetes in mice. *Diabetologia* 2015;58(5):1129-1137
- 9 Wang XL, Yu T, Yan QC, et al. AGEs Promote Oxidative Stress and Induce Apoptosis in Retinal Pigmented Epithelium Cells RAGE-dependently. *J Mol Neurosci* 2015; 56(2): 449-460
- 10 Tao D, Mai X, Zhang T, et al. Association between the RAGE (receptor for advanced glycation end-products) - 374T/A gene polymorphism and diabetic retinopathy in T2DM. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2017; 63(11): 971-977
- 11 Yuan D, Yuan D, Liu Q. Association of the receptor for advanced glycation end products gene polymorphisms with diabetic retinopathy in type 2 diabetes: a meta-analysis *Ophthalmologica. Ophthalmologica* 2012; 227(4): 223-232
- 12 Kang P, Tian C, Jia C. Association of RAGE gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus, diabetic retinopathy and diabetic

- nephropathy. *Gene* 2012; 500(1): 1–9
- 13 Yu W, Yang J, Sui W, *et al.* Association of genetic variants in the receptor for advanced glycation end products gene with diabetic retinopathy: A meta – analysis. *Medicine ( Baltimore )* 2016; 95(39): e4463
- 14 Prišćáková P, Minárik G, Repiská V. Candidate gene studies of diabetic retinopathy in human. *Mol Biol Rep* 2016; 43(12): 1327–1345
- 15 Ng DP. Human genetics of diabetic retinopathy: current perspectives. *J Ophthalmol* 2010; 2010: 172593
- 16 Abhary S, Hewitt AW, Burdon KP, *et al.* A systematic meta-analysis of genetic association studies for diabetic retinopathy. *Diabetes* 2009; 58(9): 2137–2147
- 17 Amano S, Yamagishi S, Koda Y, *et al.* Polymorphisms of sorbitol dehydrogenase (SDH) gene and susceptibility to diabetic retinopathy. *Med Hypotheses* 2003; 60(4): 550–551
- 18 Liu L, Zheng J, Xu Y, *et al.* Association between interleukin – 10 gene rs1800896 polymorphism and diabetic retinopathy in a Chinese Han population. *Biosci Rep* 2019; 39(4): BSR20181382
- 19 Dong H, Li Q, Wang M, *et al.* Association Between IL–10 Gene Polymorphism and Diabetic Retinopathy. *Med Sci Monit* 2015; 21: 3203–3208
- 20 Dong L, Bai J, Jiang X, *et al.* The gene polymorphisms of IL–8(–251T/A) and IP–10(–1596C/T) are associated with susceptibility and progression of type 2 diabetic retinopathy in northern Chinese population. *Eye (Lond)* 2017; 31(4): 601–607
- 21 Hong YJ, Kang ES, Ji MJ, *et al.* Association between BsmI Polymorphism in Vitamin D Receptor Gene and Diabetic Retinopathy of Type 2 Diabetes in Korean Population. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2015; 30(4): 469–474
- 22 Jiao J, Li Y, Xu S, *et al.* Association of FokI, TaqI, BsmI and ApaI polymorphisms with diabetic retinopathy: a pooled analysis of case – control studies. *Afr Health Sci* 2018; 18(4): 891–899
- 23 Taverna MJ, Selam JL, Slama G. Association between a protein polymorphism in the start codon of the vitamin D receptor gene and severe diabetic retinopathy in C – peptide – negative type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(8): 4803–4808
- 24 Cyganek K, Mirkiewicz–Sieradzka B, Malecki MT, *et al.* Clinical risk factors and the role of VDR gene polymorphisms in diabetic retinopathy in Polish type 2 diabetes patients. *Acta Diabetol* 2006; 43(4): 114–119
- 25 Azmy R, Dawood A, Kilany A, *et al.* Association analysis of genetic variations of eNOS and alpha2beta1 integrin genes with type 2 diabetic retinopathy. *Appl Clin Genet* 2012; 5: 55–65
- 26 Zhao S, Li T, Zheng B, *et al.* Nitric oxide synthase 3 (NOS3) 4b/a, T – 786C and G894T polymorphisms in association with diabetic retinopathy susceptibility: a meta-analysis. *Ophthalmic Genet* 2012; 33(4): 200–207
- 27 Yu Q, Yao Y, Zhu J, *et al.* Association between a 27–bp variable number of tandem repeat polymorphism in intron 4 of the eNOS gene and risk for diabetic retinopathy type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Curr Eye Res* 2014; 39(10): 1052–1058
- 28 Luo S, Wang F, Shi C, *et al.* A Meta – Analysis of Association between Methylentetrahydrofolate Reductase Gene (MTHFR) 677C/T Polymorphism and Diabetic Retinopathy. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13(8): 806
- 29 Chen D, Wang J, Dan Z, *et al.* The relationship between methylentetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and diabetic retinopathy: A meta – analysis in multiethnic groups. *Ophthalmic Genet* 2018; 39(2): 200–207
- 30 Akimoto T, Yoshizawa H, Watanabe Y, *et al.* Characteristics of urinary and serum soluble Klotho protein in patients with different degrees of chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2012; 13: 155
- 31 Buendía P, Ramírez R, Aljama P, *et al.* Klotho Prevents Translocation of NFκB. *Vitam Horm* 2016; 101: 119–150
- 32 Słomiński B, Ryba–Stanisławowska M, Skrzypkowska M, *et al.* The KL–VS polymorphism of KLOTHO gene is protective against retinopathy incidence in patients with type 1 diabetes. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018; 1864(3): 758–763
- 33 Zhou JB, Yang JK. Angiotensin – converting enzyme gene polymorphism is associated with proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis. *Acta Diabetol* 2010; 47 Suppl 1: 187–193
- 34 Qiao YC, Wang M, Pan YH, *et al.* The relationship between ACE/AGT gene polymorphisms and the risk of diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2018; 19(1): 1470320317752955
- 35 Yang MM, Wang J, Ren H, *et al.* Genetic Investigation of Complement Pathway Genes in Type 2 Diabetic Retinopathy: An Inflammatory Perspective. *Mediators Inflamm* 2016; 2016: 1313027
- 36 Wang J, Yang MM, Li YB, *et al.* Association of CFH and CFB gene polymorphisms with retinopathy in type 2 diabetic patients. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 748435
- 37 刘海丹, 金明. 糖尿病视网膜病变基因多态性和遗传易感性. *眼科研究* 2010; 28(4): 375–379