

血浆 miR-27 在糖尿病视网膜膜病变患者中的表达及其临床价值

陈云霞¹, 司捷¹, 高倩¹, 杨卫国², 杨继军²

引用:陈云霞,司捷,高倩,等. 血浆 miR-27 在糖尿病视网膜膜病变患者中的表达及其临床价值. 国际眼科杂志 2021;21(1):42-46

作者单位:(061000)中国河北省沧州市人民医院¹内分泌科;
²眼科

作者简介:陈云霞,硕士,主任医师,研究方向:糖尿病及并发症。

通讯作者:高倩,硕士,主治医师,研究方向:糖尿病及并发症。
gaoqian1201@163.com

收稿日期:2020-06-14 修回日期:2020-12-07

摘要

目的:探究微小 RNA(miRNA, miR)-27 在糖尿病视网膜膜病变(DR)中的表达及临床价值。

方法:前瞻性研究。收集 2019-01/2020-01 我院收治的 DR 患者 80 例(DR 组),采集同期收治单纯 2 型糖尿病(T2DM)患者 40 例(T2DM 组)及正常健康人 40 例(对照组),均提取血浆 RNA,反转录实时荧光定量聚合酶链反应法(RT-PCR)测定血浆 miR-27 表达,酶联免疫吸附法测定各组血清血管内皮生长因子(VEGF)水平,比较各组血浆 miR-27、血清 VEGF 表达的差异,分析不同 DR 分期患者以上各因子的差异,多因素 Logistic 回归分析筛选 DR 患者 miR-27 表达影响因素, Pearson 相关分析法分析 miR-27 与血清 VEGF、血糖指标的相关性。

结果:DR 组、T2DM 组血浆 miR-27、血清 VEGF 高于对照组($P<0.05$),DR 组又高于 T2DM 组($P<0.05$);增生型糖尿病视网膜膜病变(PDR)患者血浆 miR-27、血清 VEGF、空腹血糖及糖化血红蛋白水平均高于非增生型糖尿病视网膜膜病变(NPDR)患者($P<0.05$);病程($OR=3.206$)、空腹血糖($OR=2.570$)、糖化血红蛋白($OR=2.787$)、VEGF($OR=3.442$)、DR 分期($OR=5.842$)均为 DR 患者血浆 miR-27 相对表达量的影响因素($P<0.05$);DR 患者血浆 miR-27 相对表达量与血清 VEGF、空腹血糖、糖化血红蛋白均呈正相关($r=0.548, 0.398, 0.522$, 均 $P<0.05$)。

结论:DR 患者 miR-27 表达水平较单纯 T2DM 及正常健康人高,糖尿病病程、空腹血糖、糖化血红蛋白、DR 分期均影响患者 miR-27 表达,且 miR-27 与血清 VEGF、糖化血红蛋白、空腹血糖呈正相关,推测 miR-27 可能通过调控糖代谢、促血管生成等途径介导 DR 发病及进展。

关键词:糖尿病视网膜膜病变;微血管病变;微小 RNA;miR-27;血管内皮生长因子

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.1.08

Clinical value of plasma miR-27 expression in patients with diabetic retinopathy

Yun - Xia Chen¹, Jie Si¹, Qian Gao¹, Wei - Guo Yang², Ji-Jun Yang²

¹Department of Endocrinology; ²Department of Ophthalmology, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou 061000, Hebei Province, China

Correspondence to: Qian Gao. Department of Endocrinology, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou 061000, Hebei Province, China. gaoqian1201@163.com

Received:2020-06-14 Accepted:2020-12-07

Abstract

• **AIM:** To investigate the clinical value of microRNA (miRNA, miR) - 27 expression in patients with diabetic retinopathy (DR).

• **METHODS:** A total of DR 80 patients (DR group) treated between January 2019 and January 2020 were retrospectively reviewed. Meanwhile, 40 patients with simple type 2 diabetes mellitus (T2DM) (T2DM group) and 40 normal healthy persons (control group) were enrolled, and plasma RNA was extracted. Real time fluorescent quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (RT - PCR) was adopted to determine plasma miR - 27 expression, and enzyme - linked immunosorbent assay was performed to determine the vascular endothelial growth factor (VEGF) level. Plasma miR-27 and serum VEGF expression in different groups and in patients with different severities of DR was comparatively analyzed. Multivariate Logistic regression analysis was performed to screen factors influencing the expression of miR-27 in patients with DR, and Pearson correlation analysis of miR-27, serum VEGF and blood glucose indexes was conducted. Meanwhile, significance of miR-27 in pathogenesis of DR was summarized.

• **RESULTS:** DR group had the highest plasma miR - 27 and serum VEGF levels, followed by T2DM group, and then the control group ($P<0.05$). Proliferative diabetic retinopathy (PDR) patients had higher levels of plasma miR-27, serum VEGF, fasting blood glucose and glycated hemoglobin than those with non - proliferative diabetic retinopathy (NPDR) ($P<0.05$). It was found that course of disease ($OR=3.206$), fasting blood glucose ($OR=2.570$), glycated hemoglobin ($OR=2.787$), VEGF ($OR=3.442$) and severity of DR ($OR=5.842$) were influencing factors of plasma miR-27 expression in DR patients ($P<0.05$). In DR

patients, relative expression of plasma miR-27 was positively correlated with serum VEGF, fasting blood glucose and glycated hemoglobin ($r=0.548, 0.398, 0.522$, all $P<0.05$).

• **CONCLUSION:** DR patients have higher plasma miR-27 expression level than those with simple T2DM and normal healthy people. The duration of diabetes, fasting blood glucose, glycated hemoglobin and severity of DR all affect the expression of miR-27. Besides, miR-27 is positively correlated with serum VEGF, glycated hemoglobin and fasting blood glucose. It is speculated that miR-27 may mediate the pathogenesis and progression of DR by regulating glucose metabolism and promoting angiogenesis.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; microangiopathy; micro RNA; miR-27; vascular endothelial growth factor

Citation: Chen YX, Si J, Gao Q, *et al.* Clinical value of plasma miR-27 expression in patients with diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(1):42-46

0 引言

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是以糖代谢紊乱为特点的内分泌代谢性疾病,糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)系其常见、严重全身微血管并发症之一,是导致患者视功能受损的重要原因^[1]。调查显示,T2DM患者DR患病率超过30%,且有明显逐渐上升趋势^[2]。当前尚未完全明确DR发病机制,早期多认为与高糖应激损伤、糖基化终末产物及血管内皮细胞功能受损等机制有关^[3-4]。T2DM长期血糖控制不佳,可引起视网膜局部血管血流动力学改变,造成视网膜缺血、缺氧,导致多种炎症细胞因子及促血管内皮生长因子释放,诱导视网膜新生血管形成^[5]。近年来越来越多证据显示,微小RNA(miRNA, miR)参与细胞增殖、分化及凋亡等过程,与血管病变密切相关,影响血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)信号通路转导过程^[6-7]。miR-27首次在宫颈癌细胞株内发现,已证实在心血管病变中有关键作用,直接参与氧化应激、炎症反应等过程,同时对机体脂代谢产生影响^[8]。近期有报道发现,T2DM高糖环境可诱导miR-27表达,参与内质网应激、组织纤维化等血管病变过程^[9]。但对miR-27在DR发病过程中的作用尚未明确。本研究现对收治的DR患者80例血浆miR-27、血清VEGF进行检测,并与单纯T2DM、正常健康人对照,以明确miR-27在DR发病及进展中的作用,以期对DR防治提供依据。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性研究。收集我院2019-01/2020-01收治的DR患者80例。纳入标准:DR诊断与分期满足中华医学会眼科学会眼底病学组通过的DR临床诊疗指南(2014年)标准^[10],分期I~VI期,经眼底荧光素血管造影证实;原发性T2DM,病程2a及以上;眼压正常;屈光介质基本正常;未接受抗DR治疗;临床资料完善。排除标准:合并严重心脑血管病变、肝肾功能衰竭、全身恶性肿瘤;近期有手术及创伤史;合并白内障、青光眼、视网膜静脉阻塞、视神经疾病等其他眼部疾患;糖尿病其他并发症;因各

类原因无法配合眼科检查者;急慢性感染;长期糖皮质激素应用史或抗精神类药物应用史者;合并库欣综合征、甲状腺功能亢进等其他影响糖代谢疾病者;自身免疫系统疾病;孕期或哺乳期女性;临床资料不全。选择同期收治未合并DR的单纯T2DM患者40例作为T2DM组,均满足中国T2DM防治指南中T2DM诊断标准^[11]。同期来医院体检的正常健康人40例作为对照组,无T2DM病史,空腹血糖 $<6.1\text{mmol/L}$,餐后2h血糖 $<7.8\text{mmol/L}$,经体格检查体检,无心肝肾肺疾病、无风湿免疫系统疾病。本研究通过我院医院伦理委员会审查,所有受试者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 均由专人通过调取医院信息系统内所保存患者病例资料采集受试者性别、年龄、既往史、病程、血糖等资料。录入Excel系统后,由2~3人复核,确定无遗漏、满足入组标准后进入研究,进行统计学分析。

1.2.2 miR-27检测 所有受试对象就诊日均留取空腹肘静脉血标本5mL,参照Trizol总RNA抽提试剂盒(美国Thermo Fisher公司)提取RNA,参照GIAGEN试剂盒纯化, RNA纯度及浓度满意后,电泳检测RNA完整性。反转录实时荧光定量聚合酶链反应(real time fluorescent quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)法测定血浆miR-27表达,miR-27逆转录采用茎环法反转录,总RNA反转录呈扩增模板cDNA,反转录特异性引物序列:miR-27上游引物序列:5'-CGCGCGTTTCACAGTGGCTAAG-3',下游引物序列:5'-CCACTGCAGGGTCCGAGGTAT-3';内参U6上游引物序列:5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3',下游引物序列:5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTGCAT-3'(引物设计及合成均由上海生工生物工程股份有限公司完成),采用日本TaKaRa公司SYBR® Premix Ex Taq™ II试剂盒进行RT-PCR反应,反应体系:5μL 2×Master Mix+PCR特异性上下游引物各0.5μL+双蒸水补足至8μL。反应条件:95℃预变性30s,95℃变性5s,60℃退火20s,60℃延伸20s,40个循环,于61℃采集荧光信号,美国Bio-Rad公司FX-96型PCR仪检测miR-27相对表达量,以U6为内参,参照 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 公式^[12]计算miR-27相对表达量,每样本均设3复孔,重复测定3次取均值。

1.2.3 VEGF检测 受试日均采集外周空腹静脉血3mL,5000r/min离心5min,分离血清,采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验法测定血清VEGF水平,试剂盒购自美国R&D公司,严格按试剂使用说明操作。

统计学分析:SPSS 24.0统计学软件包对研究数据进行统计分析,年龄、病程、miR-27、VEGF表达等计量数据均进行正态性与方差齐性检验满足要求,采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)描述,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,多个样本之间两两比较采用SNK- q 法;性别、DR分期等计数数据采用构成比(%)描述,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法分析,DR患者血浆miR-27表达影响因素采用多因素Logistic回归分析,血浆miR-27与血清VEGF及血糖相关指标相关性分析采用Pearson相关分析法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组研究对象临床资料比较 DR组包括非增生型糖

表1 三组研究对象临床资料比较

组别	例数	性别(例,%)		年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	糖尿病病程 ($\bar{x}\pm s$,a)	空腹血糖 ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	糖化血红蛋白 ($\bar{x}\pm s$,%)
		男	女				
DR组	80	37(46)	43(54)	66.12±10.21	10.15±3.02	10.65±3.31	9.74±1.65
T2DM组	40	18(45)	22(55)	64.97±11.23	5.97±1.65	9.71±3.12	8.51±0.97
对照组	40	19(47.5)	21(52.5)	64.15±10.53	-	5.56±0.78	5.36±0.57
$\chi^2/t/F$		0.050		0.498	8.155	43.804	152.335
P		0.975		0.609	<0.001	<0.001	<0.001

注:对照组:健康体检者。

表2 三组研究对象血浆 miR-27 相对表达量及血清 VEGF 水平比较

组别	例数	miR-27	VEGF(pg/mL)
DR组	80	2.967±0.789	187.52±56.62
T2DM组	40	1.897±0.359	98.22±21.34
对照组	40	1.025±0.214	66.57±20.21
F		148.512	126.411
P		<0.001	<0.001

注:对照组:健康体检者。

表3 不同 DR 分期患者血浆 miR-27 相对表达量、血清 VEGF 水平及血糖指标比较

组别	例数	miR-27	VEGF(pg/mL)	空腹血糖(mmol/L)	糖化血红蛋白(%)
NPDR	54	2.265±0.517	135.69±41.01	9.98±2.75	8.97±2.51
PDR	26	3.714±0.965	267.57±80.52	11.76±3.13	10.65±2.67
t		8.761	9.735	2.592	2.747
P		<0.001	<0.001	0.011	0.008

表4 DR 患者血浆 miR-27 相对表达量影响因素分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
病程	1.165	0.517	5.078	0.025	3.206	1.164~8.831
空腹血糖	0.944	0.354	7.111	0.008	2.570	1.284~5.144
糖化血红蛋白	1.025	0.257	15.907	<0.001	2.787	1.684~4.612
血清 VEGF	1.236	0.264	21.919	<0.001	3.442	2.051~5.774
DR 分期	1.765	0.196	81.092	<0.001	5.842	3.978~8.578

尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)54例,包括I期、II期、III期各12例、24例、18例;增生型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)26例,包括IV期、V期、VI期各10例、11例、5例。三组性别构成、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),糖尿病病程、空腹血糖、糖化血红蛋白差异有统计学意义($P<0.001$),见表1。

2.2 三组研究对象血浆 miR-27 相对表达量及血清 VEGF 水平比较 三组研究对象血浆 miR-27、血清 VEGF 比较差异均有统计学意义($P<0.001$),DR组、T2DM组血浆 miR-27、血清 VEGF 高于对照组,差异有统计学意义($q=23.749, 9.235; 20.661, 4.682, P<0.05$),DR组又高于T2DM组,差异有统计学意义($q=13.085, 15.254, P<0.05$),见表2。

2.3 不同 DR 分期患者血 miR-27 相对表达量、VEGF 水平及血糖指标比较 PDR患者血浆 miR-27、血清 VEGF、空腹血糖及糖化血红蛋白水平均高于NPDR患者,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 DR 患者血浆 miR-27 相对表达量影响因素分析 纳入单因素分析中有统计学意义变量进入多因素 Logistic 回归分析($\alpha_{入}=0.05, \alpha_{剔除}=0.10$),结果显示:病程、空腹血

表5 DR 患者血浆 miR-27 相对表达量与血清 VEGF、空腹血糖、糖化血红蛋白的相关性分析

指标	r	R^2	95%CI	P
血清 VEGF	0.548	0.301	0.374~0.686	<0.001
空腹血糖	0.398	0.159	0.196~0.568	<0.001
糖化血红蛋白	0.522	0.272	0.341~0.665	<0.001

糖、糖化血红蛋白、血清 VEGF、DR 分期均为 DR 患者血浆 miR-27 相对表达量的影响因素($P<0.05$),见表4。

2.5 DR 患者血浆 miR-27 相对表达量与血清 VEGF、空腹血糖、糖化血红蛋白的相关性分析 相关性分析结果显示:DR 患者血浆 miR-27 相对表达量与血清 VEGF、空腹血糖、糖化血红蛋白均呈正相关($P<0.05$),见表5,图1。

3 讨论

DR 为糖尿病最为严重微血管并发症之一^[13]。已明确 DR 是导致视功能受损及失明的重要原因^[14]。但目前尚未完全阐明其发病机制,明确 DR 病因及病情进展影响因素对 DR 防治有积极意义。近年来越来越多报道指出,DR 为多基因参与阶段性疾病,涉及多元醇通路激活、蛋白激酶 C 激活,与蛋白质非酶糖基化反应、免疫炎症反

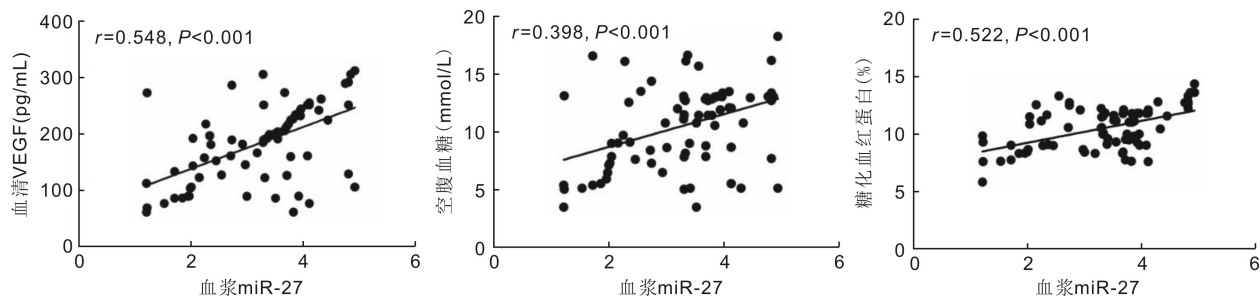


图1 DR患者血浆 miR-27 相对表达量与血清 VEGF、空腹血糖、糖化血红蛋白的相关性散点图。

应、VEGF 基因及 miRNA 基因调控等密切相关^[15-16]。其中 miRNA 在 DR 发病中的作用已成为临床研究者关注的重点。已明确 miRNA 参与 T2DM、心血管病变、炎症反应及恶性肿瘤形成等过程^[17-18]。miRNA 属高度保守单链小分子 RNA，调控超过 50% 的蛋白质转录及翻译^[19]。miR-27 为首次在宫颈癌细胞株分离获得的小分子 RNA 类型，位于 17 号染色体，已证实存在癌基因作用，参与乳腺癌、胰腺癌等多种实体瘤发病、增殖及迁移过程^[20-21]。最新研究显示，miR-27 存在促血管生成作用，可通过抑制靶基因转录，促进 VEGF 受体 2 信号转导，导致血管新生^[22]。而敲除 miR-27 表达可抑制模型小鼠血管再生^[23]。以上观点认为 miR-27 调控血管新生，参与血管发育及损伤修复过程。miR-27 参与 T2DM 病程进展已有已有报道，研究认为 miR-27 表达影响 T2DM 治疗及预后^[24]。但对其在 DR 发病中的作用鲜少见报道。当前用于 miRNA 检测方法包括 RT-PCR、分子探针技术、直接测序法及 miRNA 芯片阵列技术等，其中 RT-PCR 法因具备更高的灵敏度及特异性广泛应用于 miRNA 定量测定^[25]。本研究中，所有受试者均采血，应用 RT-PCR 法测定血浆 miR-27 相对表达量，结果显示，DR 组、T2DM 组血浆 miR-27 相对表达量均高于正常对照组，支撑 Wang 等^[26]研究观点，提示 miR-27 在 T2DM 及 T2DM 微血管并发症发病中均有重要作用。考虑 miR-27 主要分布于富含血管及细胞组织内，与血管功能及稳态密切相关，在血管内皮细胞内含量较高，主要通过调控血管内皮细胞功能，影响血管稳态及功能，参与血管损伤修复、新生及老化等病理、生理过程，同时可通过与靶基因结合参与血管炎症反应过程^[27]；而 DR 主要以糖尿病微血管病变及视网膜新生血管为特点，miR-27 过表达可促进 DR 新生血管形成，诱导血管生长因子表达，促进细胞分化、增殖，加重血管炎症反应，介导 DR 微血管损伤。

有研究发现 VEGF 参与 DR 发病及进展过程，与 DR 病情严重程度有关，PDR 患者血清 VEGF 水平较 NPDR 高 2~3 倍左右^[28-29]。本研究发现，DR 及 T2DM 患者血清 VEGF 表达均较正常人高，同时 DR 中 PDR 患者血清 VEGF 表达水平明显高于 NPDR，与上述结论一致，提示 VEGF 与 DR 发病及进展紧密相关。同时本研究还发现，DR、T2DM 及正常人群中血清 VEGF 与血浆 miR-27 表达趋势接近，两者均与 DR 空腹血糖、糖化血红蛋白变化有关。推测 miR-27 可能通过调控 VEGF 表达，参与 T2DM 微血管病变过程，同时血糖水平可能直接影响 miR-27 表达。糖化血红蛋白系仅 2~3mo 内血糖控制水平的反馈，前期已明确，血糖控制不佳直接加速 DR 病情进展^[30]。糖

化血红蛋白作为晚期糖基化产物之一，其浓度上升、大量沉积直接激活糖基化中膜产物受体表达，导致氧自由基释放增多，造成组织缺氧，造成血管通透性提升，介导新生血管生成，加速 DR 病变及进展^[31]。而 VEGF 作为促血管生成的关键因子，直接参与血管通透性调节及新生血管生成过程，与 T2DM 微血管病变及 DR 病程进展有关^[32]。而本研究发现，以上各因子均影响 miR-27 表达，考虑 miR-27 可能通过糖代谢途径，影响 VEGF 合成及表达，参与 DR 发病及病情进展过程；T2DM 患者长期血糖控制不佳，诱导糖基化终产物释放及沉积，加重氧化应激损伤，而 miR-27 参与糖异生、胰岛素信号转导等调节过程，导致机体糖耐量降低，肝糖异生加强，血葡萄糖浓度上升，导致大量内皮细胞微粒释放，进一步加重血糖代谢紊乱所致糖尿病微血管病变，造成血管内皮功能受损，导致 DR 发病及视网膜血管病变进展。此外，本研究还发现，病程、DR 分期均为 DR 患者 miR-27 表达影响因素，即病程越长、DR 增生性病变越严重患者 miR-27 相对表达量更高，考虑随 T2DM 患者病程进展，微血管糖基化损伤越严重，miR-27 表达量增加，可进一步诱导 VEGF 释放，促进血管生成，增加血管内膜通透性，加剧血管壁炎症反应，导致 DR 病情进展。另外，本研究相关性分析证实，miR-27 相对表达量与 DR 患者血清 VEGF、空腹血糖及糖化血红蛋白均呈正相关，进一步证实 miR-27 可能糖代谢、促 VEGF 释放等途径参与 DR 发病及病情进展过程，或可能为 DR 防治的新靶点。

综上所述，本研究发现，DR 患者血浆 miR-27 相对表达量较单纯 T2DM 及正常健康人高，且与 DR 病情进展有关；T2DM 病程、血清 VEGF、空腹血糖、糖化血红蛋白、DR 分期均影响 DR 患者 miR-27 表达，且 DR 患者 miR-27 相对表达量与同 VEGF、空腹血糖、糖化血红蛋白呈正相关，推测 miR-27 可能通过调控糖代谢、促血管生成等途径参与 DR 发病及进展过程，有望作为 DR 防治研究的新方向。但对其参与 DR 发病的确切机制及信号途径本研究尚未完全明确，有待开展动物试验或体外研究证实。

参考文献

- 1 Rezk NA, Sabbah NA, Saad MSS. Role of MicroRNA 126 in screening, diagnosis, and prognosis of diabetic patients in Egypt. *IUBMB Life* 2016;68(6):452-458
- 2 Joglekar MV, Januszewski AS, Jenkins AJ, et al. Circulating microRNA Biomarkers of Diabetic Retinopathy. *Diabetes* 2016;65(1):22-24
- 3 Zhang SJ, Chen X, Li CP, et al. Identification and Characterization of Circular RNAs as a New Class of Putative Biomarkers in Diabetes Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(14):6500-6509

4 Chen Q, Qiu F, Zhou K, *et al.* Pathogenic Role of microRNA-21 in Diabetic Retinopathy Through Downregulation of PPAR α . *Diabetes* 2017; 66(6):1671-1682

5 Gomaa AR, Elsayed ET, Moftah RF. MicroRNA-200b Expression in the Vitreous Humor of Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Res* 2017;58(3):168-175

6 Zhao S, Li T, Li J, *et al.* miR-23b-3p induces the cellular metabolic memory of high glucose in diabetic retinopathy through a SIRT1-dependent signalling pathway. *Diabetologia* 2016;59(3):644-654

7 Metin T, Dinç E, Cörtür A, *et al.* Evaluation of the plasma microRNA levels in stage 3 premature retinopathy with plus disease: preliminary study. *Eye* 2018;32(2):415-420

8 孙琛, 梁廷明. miR-27 在肿瘤、心血管疾病和能量代谢中的作用研究进展. *生命科学* 2016;28(1):93-99

9 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

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

11 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版). *中华内分泌代谢杂志* 2014; 30(10): 26-89

12 Li EH, Huang QZ, Li GC, *et al.* Effects of microRNA-200b on the development of diabetic retinopathy by targeting VEGFA gene. *Biosci Rep* 2017;37(2):BSR20160572

12 Mazzeo A, Lopatina T, Gai C, *et al.* Functional analysis of miR-21-3p, miR-30b-5p and miR-150-5p shuttled by extracellular vesicles from diabetic subjects reveals their association with diabetic retinopathy. *Exp Eye Res* 2019;184:56-63

13 Wu JH, Wang YH, Wang W, *et al.* MiR-18b suppresses high-glucose-induced proliferation in HRECs by targeting IGF-1/IGF1R signaling pathways. *Int J Biochem Cell Biol* 2016;73:41-52

14 高晔, 孙桂波, 罗云, 等. 糖尿病视网膜病的发病机制及药物干预研究进展. *中国药理学通报* 2020;36(4):491-495

15 姚晓楠, 王良雨, 彭丽俊, 等. microRNAs 在糖尿病视网膜病变发病机制中的作用. *国际眼科杂志* 2019;19(9):1507-1511

16 袁俊菲, 林杰, 李晓军. miRNA:2 型糖尿病潜在的新型生物标志物. *临床检验杂志* 2019;37(6):434-436

17 曾凯. 外泌体源性 miRNA 在消化道肿瘤中的研究进展. *医学研究学报* 2020;33(1):108-112

18 Eissa S, Matboli M, Bekhet MM. Clinical verification of a novel urinary microRNA panel: 133b, -342 and -30 as biomarkers for diabetic nephropathy identified by bioinformatics analysis. *Biomed Pharmacother* 2016;83:92-99

19 蒋雪梅, 权毅. 上调 miRNA-27a-3p 对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖、侵袭和迁移能力的影响. *郑州大学学报(医学版)* 2019; 54(2): 279-283

20 Cruz LO, Hashemifar SS, Wu CJ, *et al.* Excessive expression of MIR-27 impairs Treg-mediated immunological tolerance. *J Clin Invest* 2017;127(2):530-542

21 Bin Z, Hongwei L, Jide S. miR-27 inhibits the NF- κ B signaling pathway by targeting leptin in osteoarthritic chondrocytes. *Int J Mol Med* 2017;40(2):523-530

22 袁淑菁, 梁景南, 张铭, 等. CircRNA_005647 通过结合 miR-27b-3p 抑制小鼠心肌成纤维细胞中纤维化相关基因表达. *南方医科大学学报* 2019;39(11):1312-1319

23 Machitani M, Sakurai F, Wakabayashi K, *et al.* MicroRNA miR-27 Inhibits Adenovirus Infection by Suppressing the Expression of SNAP25 and TXN2. *J Virol* 2017;91(12):e00159-17

24 陈珍珠, 李蕊, 田飞, 等. 高选择性和高灵敏度的 microRNA 检测技术的研究进展. *生物技术通报* 2016;32(4):39-47

25 Kara N, Wei C, Commanday AC, *et al.* miR-27 regulates chondrogenesis by suppressing focal adhesion kinase during pharyngeal arch development. *Dev Biol* 2017;429(1):321-334

26 Wang D, He S, Liu B, *et al.* MicroRNA-27-3p regulates TLR2/4-dependent mouse alveolar macrophage activation? by targeting PPAR γ . *Clin Sci* 2018;132(9):943-958

27 Wubben TJ, Johnson MW, Anti-VEGF Treatment Interruption Study Group. Anti-VEGF Therapy for Diabetic Retinopathy: Consequences of Inadvertent Treatment Interruptions. *Am J Ophthalmol* 2019;204:13-18

28 Michalska-Matecka K, Knudsen AH. Optical coherence tomography angiography in patients with diabetic retinopathy treated with anti-VEGF intravitreal injections: Case report. *Medicine* 2017;96(45):e8379

29 Umayahara Y, Fujita Y, Watanabe H, *et al.* Association of glycosylated albumin to HbA1c ratio with diabetic retinopathy but not diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Clin Biochemistry* 2017; 50(6): 270-273

30 Mitchell SL, Neining AC, Bruce CN, *et al.* Mitochondrial Haplogroups Modify the Effect of Diabetes Duration and HbA1c on Proliferative Diabetic Retinopathy Risk in Patients With Type 2 Diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(14):6481-6488

31 Lison SJ. Diabetic nephropathy: A lncRNA and miRNA megacluster in diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12(12):713

32 Shan TD, Ouyang H, Yu T, *et al.* miRNA-30e regulates abnormal differentiation of small intestinal epithelial cells in diabetic mice by downregulating Dll4 expression. *Cell Prolif* 2016;49(1):102-114