

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.18.019

## 增生型糖尿病视网膜病变患者眼玻璃体、增生膜组织 LncRNA ANRIL 表达及意义

陈日红, 杨依玲, 王宏飞, 吴荣辉  
(浙江新安国际医院眼科, 浙江嘉兴 314000)

**[摘要]** **目的** 探讨增生型糖尿病视网膜病变(PDR)患者眼玻璃体、增生膜组织中长链非编码 RNA ANRIL(LncRNA ANRIL)的表达及其意义。**方法** 选取 2017 年 6 月至 2018 年 6 月该院收治的 58 例 PDR 患者为 PDR 组, 35 例特发性黄斑裂孔患者为对照组。实时定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测两组患者玻璃体、增生膜组织中 LncRNA ANRIL、血管内皮生长因子(VEGF) mRNA 表达; Western blot 法检测增生膜组织中 VEGF 蛋白表达; 采用 Pearson 法分析玻璃体、增生膜组织中 LncRNA ANRIL 与 VEGF 表达的相关性。**结果** PDR 组患者玻璃体、增生膜组织中 LncRNA ANRIL、VEGF mRNA 相对表达水平均明显高于对照组( $P=0.001$ ); PDR 组患者增生膜组织中 VEGF 蛋白相对表达水平明显高于对照组( $P=0.001$ ); PDR 组患者玻璃体及增生膜组织中 LncRNA ANRIL 与 VEGF 表达水平均呈正相关( $P=0.001$ )。**结论** PDR 患者玻璃体及增生膜组织中 LncRNA ANRIL 表达水平升高, 其可能通过调控 VEGF 表达进而参与 PDR 发生过程。

**[关键词]** 增生型糖尿病视网膜病变; 玻璃体; 增生膜; 长链非编码 RNA ANRIL

**[中图法分类号]** R587.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)18-3138-05

### Expression and significance of LncRNA ANRIL in vitreous and proliferative membranes of proliferative diabetic retinopathy patients

CHEN Rihong, YANG Yiling, WANG Hongfei, WU Ronghui

(Department of Ophthalmology, Zhejiang Sian International Hospital, Jiaxing, Zhejiang 314000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the expression and significance of long non-coding RNA ANRIL (LncRNA ANRIL) in vitreous and proliferative membranes of proliferative diabetic retinopathy (PDR) patients. **Methods** A total of 58 patients with PDR admitted to this hospital from June 2017 to June 2018 were selected as the PDR group and 35 patients with idiopathic macular hole as the control group. Quantitative Real-time PCR (qRT-PCR) was used to detect the expressions of LncRNA ANRIL and vascular endothelial growth factor (VEGF) mRNA in vitreous and proliferative membranes of the two groups; the expression of VEGF protein was detected by Western blot. Pearson method was used to analyze the correlation between LncRNA ANRIL and the expression of VEGF in vitreous and proliferative membranes. **Results** The relative expressions of LncRNA ANRIL and VEGF mRNA in vitreous and proliferative membranes of the PDR group were significantly higher than those of the control group ( $P=0.001$ ); the expression of VEGF protein in the PDR group was significantly higher than that in the control group ( $P=0.001$ ); the expressions of LncRNA ANRIL in vitreous and proliferative membranes of the PDR group were positively correlated with VEGF ( $P=0.001$ ). **Conclusion** The expression of LncRNA ANRIL in vitreous and proliferative membrane increased in patients with PDR, it may be involved in the process of PDR by regulating the expression of VEGF.

**[Key words]** proliferative diabetic retinopathy; vitreous body; proliferative membrane; long non-coding RNA ANRIL

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是一种眼部神经微血管病变,其主要是由糖尿病患者体内胰岛素代谢异常进而损伤患者视功能<sup>[1]</sup>。增生型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopa-

thy, PDR)是 DR 患者视网膜出现新生血管,可降低患者视力功能甚至造成失明。研究表明多种炎症因子参与 PDR 发生及发展过程,但关于其具体发病机制尚未完全阐明<sup>[2]</sup>。现代生物技术发展迅猛,深入研究

后发现长链非编码 RNA(long non-coding RNA, LncRNA)可在机体内多种生物学过程中发挥重要调控作用。研究显示部分 LncRNA 可参与机体视网膜组织发育及晶状体老化等过程<sup>[3]</sup>。长链非编码 RNA ANRIL(long non-coding RNA ANRIL, LncRNA ANRIL)是位于细胞周期激酶抑制因子 4 基因座中的非编码长链 RNA 分子。研究表明,慢性心力衰竭患者血清 LncRNA ANRIL 表达水平明显升高且与患者心功能严重程度有关,并可参与心血管生成等生物学过程<sup>[4]</sup>。体外培养高糖诱导细胞研究结果发现 LncRNA ANRIL 表达水平升高并可调控血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达进而参与调节糖尿病视网膜病变过程<sup>[5]</sup>。关于 LncRNA ANRIL 与 VEGF 在 PDR 患者中表达变化的相关研究相对较少,因此本研究主要探讨 PDR 患者玻璃体及增生膜组织中 LncRNA ANRIL 与 VEGF 表达变化,以期为临床治疗方案的制订提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2017 年 6 月至 2018 年 6 月于本院进行玻璃体切割术的 58 例 PDR 患者为 PDR 组,且均为单侧发病,其中男 26 例,女 32 例,年龄 43~70 岁,平均(55.67±7.87)岁,糖尿病病程为 5~15 年,平均(12.34±4.31)年,根据相关标准 PDR 患者 V 期 33 眼、VI 期 25 眼<sup>[6]</sup>。同时选取同期于本院进行玻璃体切割术的 35 例特发性黄斑裂孔患者为对照组,所有患者均为单侧发病,其中男 18 例,女 17 例,年龄 41~71 岁,平均(54.26±8.21)岁。本研究经本院伦理委员会审核通过,所有患者知情且签署同意书。纳入标准:所有 PDR 患者均由 2 型糖尿病引发;出现玻璃体积血且药物治疗效果不佳;经 B 超检查显示视网膜前机化膜形成;未出现玻璃体积血但 B 超检查显示眼底出现牵拉性视网膜脱离;未接受抗新生血管药物治疗。排除标准:空腹血糖大于 8 mmol/L;合并高血压等其他慢性疾病;既往眼部手术史;其他原因导致的视网膜增生等视网膜血管性疾病;合并其他眼部疾病;合并恶性肿瘤、急慢性感染及免疫系统性疾病。两组患者临床资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

## 1.2 方法

**1.2.1 样本采集** 所有患者均接受玻璃体切割术,灌注前采用玻璃体切割头分别抽取 0.6 mL 玻璃体,分别置于离心管中,置于一 20 °C 冰箱内保存待测。术中分别留取 PDR 组患者视网膜前增生膜与对照组内界膜组织,置于一 80 °C 超低温冰箱保存待测。

**1.2.2 实时定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测 LncRNA ANRIL、VEGF mRNA 表达水平** 取冻存玻

璃体或膜组织,研磨后加入细胞裂解液进行裂解,采用 Trizol 法(北京天根生化科技有限公司)提取玻璃体或膜组织总 RNA,采用紫外分光光度计检测总 RNA 纯度( $A_{260}/A_{280} \geq 1.80$ )。根据反转录试剂盒(上海玉博生物科技有限公司)将 RNA 反转录为 cDNA。采用 SYBR Green qPCR Master Mix(2X)试剂盒(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)进行 qRT-PCR 反应。LncRNA ANRIL 正向引物序列为 5'-GCG CCG GAC TAG GAC TAT TT -3',反向引物序列为 5'-GCC AGG ACG GAG ATC AGA TG-3'; VEGF 正向引物序列为 5'-AAA CTG TCA GCT CGG TCA GA-3',反向引物序列为 5'-TCA GGG GCC GAT TAA AGC TC-3'; $\beta$ -actin 正向引物序列为 5'-CAG CCA TGT ACG TTG CTA TCC AGG-3',反向引物序列为 5'-AGG TCC AGA CGC AGG ATG GCA TG-3',引物均由上海生物工程股份有限公司合成。qRT-PCR 反应体系 20  $\mu$ L:SYBR Premix Ex Taq II (2 $\times$ )混合液 10  $\mu$ L,cDNA 1  $\mu$ L,上下游引物各 0.4  $\mu$ L,ddH<sub>2</sub>O 8.2  $\mu$ L。qRT-PCR 反应条件:95 °C 10 min;95 °C 30 s,60 °C 30 s,72 °C 30 s,共 42 个循环。采用 2<sup>- $\Delta\Delta$ Ct</sup> 相对定量法计算 LncRNA ANRIL、VEGF mRNA 的相对表达量。7500 型 ABI 实时荧光定量 PCR 仪购自上海兴曼生物科技有限公司;紫外分光光度计购自赛默飞世尔科技(中国)有限公司。

**1.2.3 Western blot 检测增生膜组织中 VEGF 蛋白表达** RIPA 蛋白裂解液(长沙达尔锋生物科技有限公司)裂解增生膜组织并提取总蛋白,12 000 r/min 转速离心 15 min,吸取上清液移至另一 EP 管内,BCA 检测蛋白浓度,置于一 20 °C 冰箱保存。取 30  $\mu$ g 蛋白样品上样进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离蛋白,结束后转移至聚偏二氯乙烯膜(PVDF),使用脱脂奶(5%)封闭 2 h,加入稀释比为 1:1 000 的兔抗人 VEGF 抗体(上海浩然生物技术有限公司),置于 4 °C 冰箱保存过夜,次日采用 PBST 清洗后,加入稀释比为 1:2 000 的辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二抗体(武汉艾美捷科技有限公司),室温孵育 30 min,使用 ECL 化学发光剂(上海生物工程股份有限公司)进行显影反应,置于 Bio-Rad GelDoc EZ 凝胶成像系统(美国 Bio-Rad 公司)观察蛋白条带,采用 IPP6.0 软件分析蛋白相对表达水平,蛋白相对表达水平 = 目的蛋白带 A 值/内参照条带 A 值。

**1.3 观察指标** 采集两组患者入组时空腹静脉血 5 mL 放入抗凝试管中放置 2 h,1 500 r/min 转速离心 20 min,吸取血清,应用全自动生化分析仪(美国贝

克曼公司)检测两组患者空腹血糖(fasting plasma-glucose, FPG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin-A1c, HbA1c)水平。采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immune sorbent assay, ELISA)检测血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factors- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)水平,检测试剂盒均购自北京方程生物科技有限公司。采用免疫透射比浊法检测 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平,检测试剂盒购自上海康朗生物科技有限公司。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS17.0 统计学软件分析数据及作图,计量资料符合正态分布的数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用  $t$  检验;计数资料用  $[n(\%)]$  表示,采用  $\chi^2$  检验;Pearson 法进行相关性分析;Logistic 多因素分析法对影响 PDR 发生的相关因素进行分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床资料及血清指标比较** PDR 组 HbA1c、FPG、TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP、IL-17 水平均显著高于对照组( $P = 0.001$ ),见表 1。

表 1 两组患者临床资料及血清指标比较

| 项目                                      | 对照组( $n=35$ )    | PDR 组( $n=58$ )    | $\chi^2/t$ | $P$   |
|---|------------------|--------------------|------------|-------|
| 年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)                | 54.26 $\pm$ 8.21 | 55.67 $\pm$ 7.87   | 0.824      | 0.412 |
| 性别(男/女)                                 | 18/17            | 26/32              | 0.382      | 0.537 |
| HbA1c( $\bar{x} \pm s$ , %)             | 4.95 $\pm$ 0.67  | 11.34 $\pm$ 3.52   | 10.602     | 0.001 |
| FPG( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)          | 4.53 $\pm$ 0.62  | 8.76 $\pm$ 0.78    | 27.283     | 0.001 |
| TNF- $\alpha$ ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L) | 33.92 $\pm$ 9.34 | 145.28 $\pm$ 23.59 | 26.649     | 0.001 |
| IL-6( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)           | 20.82 $\pm$ 5.62 | 58.71 $\pm$ 6.84   | 9.325      | 0.001 |
| CRP( $\bar{x} \pm s$ , mg/L)            | 2.51 $\pm$ 0.45  | 6.32 $\pm$ 1.21    | 17.866     | 0.001 |
| IL-17( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)          | 21.12 $\pm$ 3.13 | 31.24 $\pm$ 7.25   | 7.817      | 0.001 |

**2.2 两组患者玻璃体中 LncRNA ANRIL、VEGF mRNA 表达水平** PDR 组患者玻璃体中 LncRNA ANRIL 与 VEGF mRNA 表达水平均显著高于对照组( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 两组患者玻璃体中 LncRNA ANRIL、VEGF mRNA 表达水平( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | $n$ | LncRNA ANRIL mRNA | VEGF mRNA       |
|-------|-----|-------------------|-----------------|
| 对照组   | 35  | 1.00 $\pm$ 0.05   | 0.98 $\pm$ 0.06 |
| PDR 组 | 58  | 2.34 $\pm$ 0.59   | 3.15 $\pm$ 0.73 |
| $t$   |     | 13.379            | 17.513          |
| $P$   |     | 0.001             | 0.001           |

**2.3 PDR 患者玻璃体中 LncRNA ANRIL 与 VEGF 的相关性分析** Pearson 法分析 PDR 患者玻璃体中 LncRNA ANRIL 与 VEGF 的相关性,结果显示 Ln-

cRNA ANRIL 与 VEGF 呈正相关( $r = 0.599, P = 0.001$ ),见图 1。

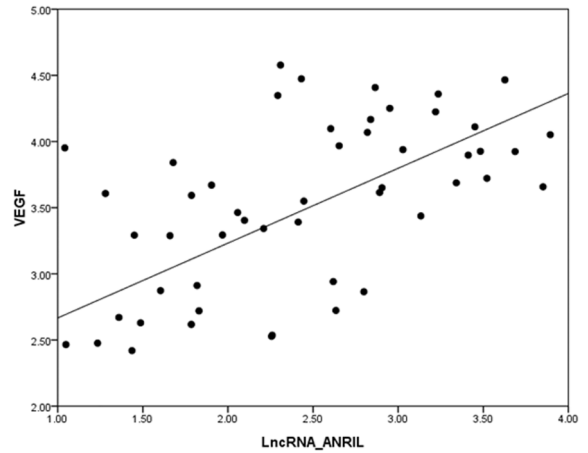


图 1 PDR 患者玻璃体中 LncRNA ANRIL 与 VEGF 的关系

**2.4 两组患者增生膜组织中 LncRNA ANRIL 与 VEGF mRNA 及蛋白表达水平比较** PDR 组患者增生膜组织中 LncRNA ANRIL 与 VEGF mRNA 及蛋白表达水平均显著高于对照组( $P = 0.001$ ),见表 3、图 2。

表 3 两组患者增生膜组织中 LncRNA ANRIL、VEGF mRNA 及 VEGF 蛋白表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | $n$ | LncRNA ANRIL mRNA | VEGF mRNA       | VEGF 蛋白         |
|-------|-----|-------------------|-----------------|-----------------|
| 对照组   | 35  | 1.00 $\pm$ 0.07   | 1.00 $\pm$ 0.10 | 0.42 $\pm$ 0.11 |
| PDR 组 | 58  | 2.59 $\pm$ 0.78   | 4.22 $\pm$ 0.86 | 1.25 $\pm$ 0.44 |
| $t$   |     | 12.005            | 22.014          | 10.934          |
| $P$   |     | 0.001             | 0.001           | 0.001           |

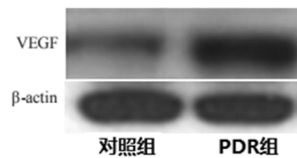


图 2 两组患者增生膜组织中 VEGF 蛋白表达

**2.5 PDR 患者增生膜组织中 LncRNA ANRIL 与 VEGF 的相关性分析** Pearson 法分析 PDR 患者增生膜组织中 LncRNA ANRIL 与 VEGF 的相关性,结果显示 LncRNA ANRIL 与 VEGF 呈正相关( $r = 0.764, P = 0.001$ ),见图 3。

**2.6 Logistic 多因素分析影响 PDR 发生的相关因素** 将影响 PDR 发生的相关因素进行 Logistic 多因素分析,结果显示 LncRNA ANRIL、VEGF 均为 PDR 发生的影响因素,见表 4。

表 4 影响 PDR 发生因素的 Logistic 多因素分析

| 项目   | $\beta$ | SE    | Wald $\chi^2$ | $P$   | OR    | 95%CI       |
|------|---------|-------|---------------|-------|-------|-------------|
| IL-6 | 0.162   | 0.124 | 1.704         | 0.153 | 1.176 | 0.652~2.120 |
| CRP  | 0.005   | 0.032 | 0.023         | 0.592 | 1.005 | 0.987~1.023 |

续表 4 影响 PDR 发生因素的 Logistic 多因素分析

| 项目            | $\beta$ | SE    | Wald $\chi^2$ | P     | OR    | 95%CI       |
|---------------|---------|-------|---------------|-------|-------|-------------|
| TNF- $\alpha$ | 0.031   | 0.057 | 0.292         | 0.322 | 1.031 | 0.778~1.367 |
| IL-17         | 0.057   | 0.029 | 3.869         | 0.069 | 1.059 | 0.228~4.916 |
| LncRNA ANRIL  | 0.698   | 0.257 | 7.382         | 0.002 | 2.010 | 1.521~2.657 |
| VEGF          | 0.607   | 0.261 | 5.400         | 0.028 | 1.834 | 1.315~2.558 |

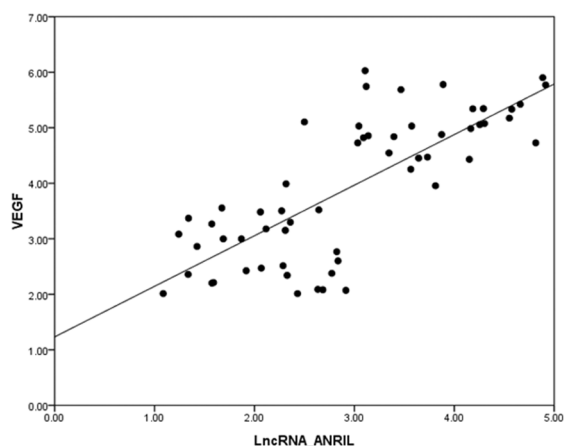


图 3 PDR 患者增生膜组织中 LncRNA ANRIL 与 VEGF 的关系

### 3 讨论

PDR 发生与患者体内炎症反应、二酰甘油-蛋白激酶 C 系统活化及自由基生成等病理过程密切相关, 研究表明 DR 患者血清 VEGF 水平明显升高并可反映疾病严重程度<sup>[7-8]</sup>。相关研究表明, LncRNA MIAT 可通过调控 mi-150-5p 及其靶基因 VEGF 表达进而对视网膜血管内皮细胞功能发挥调节功能<sup>[9]</sup>。目前关于 LncRNA 与 PDR 发病机制的研究相对较少, 因此本研究初步分析了 LncRNA ANRIL 与 PDR 发生过程的关系, 为临床治疗提供新靶点。

LncRNA ANRIL 位于人染色体 9p21 并冠状动脉粥样硬化性心脏病易感性有关<sup>[10]</sup>。研究表明 LncRNA ANRIL 是细胞周期激酶抑制因子 4 基因位点的反义长链非编码 RNA, 其基因多态性可影响  $\beta$  细胞增殖能力并降低其细胞数量代偿性, 进而参与糖尿病发生过程<sup>[11]</sup>。近来研究显示, 糖尿病合并脑梗死患者中 LncRNA ANRIL 还可通过上调 VEGF 表达并激活转录因子-核因子(NF- $\kappa$ B)信号通路, 进而促进血管生成<sup>[12]</sup>。同时相关研究指出, 高糖诱导的视网膜内皮细胞中 LncRNA ANRIL 表达水平明显升高并降低微小 RNA-200b(miR-200b)表达, 缓解 miR-200b 对其靶基因 VEGF 的抑制作用, 进而促进视网膜病变的发生<sup>[13-14]</sup>。因此, 推测 LncRNA ANRIL 可能通过间接调控 VEGF 表达进而参与 PDR 发生过程。本研究结果显示, PDR 组患者玻璃体及视网膜前增生膜组织中 LncRNA ANRIL 与 VEGF 相对表达水平均明

显高于对照组, 说明 PDR 患者玻璃体及视网膜前增生膜组织中 LncRNA ANRIL 与 VEGF 表达升高, 并与 PDR 发生过程有关。提示 LncRNA ANRIL 表达水平升高可促进 PDR 发生。

DR 患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP、IL-17 等炎症因子水平升高并可作为临床诊断 DR 的重要标记物, 其中 TNF- $\alpha$  可激活 Rho 激酶并损伤糖尿病患者微血管, 进而引发 DR, 血清 IL-6 及 CRP 水平升高均可引发糖尿病患者出现微血管病变<sup>[15-16]</sup>。本研究结果中 PDR 组 HbA1c、FPG、TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP、IL-17 水平均显著高于对照组, 说明 PDR 患者体内炎症反应加重并可能出现不同程度的血管病变。研究表明 VEGF 可通过与其受体结合改变血管通透性进而参与 DR 发生过程促进血管形成<sup>[17]</sup>。因此, 本研究主要研究 PDR 患者玻璃体及增生膜组织中 LncRNA ANRIL 与 VEGF 表达水平的相关性, 结果显示 PDR 患者玻璃体及增生膜组织中 LncRNA ANRIL 与 VEGF 均呈正相关, 说明 LncRNA ANRIL 可与 VEGF 相互作用, 进而参与 PDR 发生过程。分析原因可能为 PDR 患者玻璃体及增生膜组织中 LncRNA ANRIL 表达水平升高可能通过降低 miR-200b 表达进而缓解其对 VEGF 的抑制作用并促使 VEGF 表达水平升高, 高表达的 LncRNA ANRIL 与 VEGF 可参与机体炎症反应及血管生成过程, 进而促进 PDR 发生。同时本研究 Logistic 多因素分析显示 LncRNA ANRIL、VEGF 表达水平均为 PDR 发生的影响因素, 提示 LncRNA ANRIL 表达水平升高可增加 PDR 发生风险。

综上所述, LncRNA ANRIL 在 LPDR 患者玻璃体及增生膜组织中呈高表达, 并可能通过调控 VEGF 表达, 进而参与 PDR 发生过程, 为揭示 PDR 发生机制制作铺垫, 为临床治疗提供新思路。本研究存在不足之处, 关于 LncRNA ANRIL 在 PDR 发生及发展过程中的具体作用机制有待进一步研究。

### 参考文献

- [1] 郑腾飞, 邓卫东, 李岱. 糖尿病视网膜病变的治疗进展[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2015, 29(2): 166-169.
- [2] 韩林峰, 柯根杰, 王林, 等. 全视网膜激光光凝对增生型糖尿病视网膜病变视网膜前膜中环氧化酶-2、血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中华眼底病杂志, 2016, 32(2): 140-143.
- [3] SHEN Y, DONG L F, ZHOU R M, et al. Role of long non-coding RNA MIAT in proliferation, apoptosis and migration of lens epithelial cells: a clinical and in vitro study[J]. J Cell Mol Med, 2016, 20(3): 537-548.
- [4] 费民忠, 陈玲玲, 张美玲, 等. 位于细胞周期激酶抑制因子

- 4 基因座中反义非编码 RNA 在慢性心力衰竭患者血清中的表达及临床意义[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(11): 1095-1098.
- [5] THOMAS A A, FENG B, CHAKRABARTI S. ANRIL: a regulator of VEGF in diabetic retinopathy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(1): 470-480.
- [6] SRINIVASAN S, RAMAN R, KULOYHUNGAN V, et al. Influence of serum lipids on the incidence and progression of diabetic retinopathy and macular oedema: Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetics Study-II [J]. Clin Exp Ophthalmol, 2017, 45(9): 894-900.
- [7] LUO D, ZHENG Z, XU X, et al. Systematic review of various laser intervention strategies for proliferative diabetic retinopathy[J]. Expert Rev Med Devices, 2015, 12(1): 83-91.
- [8] AMATO R, BIAQIONI M, CAMMALLERI M, et al. VEGF as a Survival Factor in Ex Vivo Models of Early Diabetic Retinopathy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(7): 3066-3076.
- [9] YAN B, YAO J, LIU J Y, et al. lncRNA-MIAT regulates microvascular dysfunction by functioning as a competing endogenous RNA[J]. Circ Res, 2015, 116(7): 1143-1156.
- [10] LIU F T, ZHU P Q, LUO H L, et al. Long noncoding RNA ANRIL: a potential novel prognostic marker in cancer: a meta-analysis[J]. Minerva Med, 2016, 107(2): 77-83.
- [11] 黄珊珊, 鲁一兵. 长链非编码 RNA 与糖尿病[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2015, 35(4): 271-274.
- [12] ZHANG B, WANG D, JI T F, et al. Overexpression of lncRNA ANRIL up-regulates VEGF expression and promotes angiogenesis of diabetes mellitus combined with cerebral infarction by activating NF- $\kappa$ B signaling pathway in a rat model[J]. Oncotarget, 2017, 8(10): 17347-17359.
- [13] 岳秀娟, 苏胜, 刘平. 长链非编码 RNA 在糖尿病视网膜病变中的作用[J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(10): 1852-1855.
- [14] 蒋群, 朱小华, 刘新民, 等. MiR-200b 在高糖环境下对视网膜血管内皮细胞功能的影响及机制[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(4): 577-581.
- [15] 徐芳. 2 型糖尿病视网膜病变患者血清氧化水平与炎症因子的关系及其临床意义[J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(2): 309-312.
- [16] 王静, 公慧敏, 梁玲. 新型炎症因子 IL-17 表达水平与糖尿病视网膜病变的相关性[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2017, 19(7): 428-432.
- [17] JIANG Y, ZHANG Q, STEINLE J J. Beta-adrenergic receptor agonist decreases VEGF levels through altered eNOS and PKC signaling in diabetic retina[J]. Growth Factors, 2015, 33(3): 192-199.
- (收稿日期: 2019-02-28 修回日期: 2019-06-16)
- 
- (上接第 3137 页)
- ing MEKK1/SEK1/JNK1/AP-1 pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 102: 1111-1119.
- [21] SANGLIYANDI G, MUHAMMAD Q, CHANHYEOK P, et al. Cytotoxic Potential and Molecular Pathway Analysis of Silver Nanoparticles in Human Colon Cancer Cells HCT116[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(8): 2269-2275.
- [22] HECHT M, HARRER T, KOEBER V, et al. Cytotoxic effect of Efavirenz in BxPC-3 pancreatic cancer cells is based on oxidative stress and is synergistic with ionizing radiation[J]. Oncol Lett, 2018, 15(2A): 1728-1736.
- [23] FENG J H, QIN S K. The synergistic effects of Apatinib combined with cytotoxic chemotherapeutic agents on gastric cancer cells and in a fluorescence imaging gastric cancer xenograft model[J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 3047-3057.
- [24] ABIDIN S A, RAJADURAI P, CHOWDHURY M, et al. Cytotoxic, antiproliferative and apoptosis-inducing activity of L-Amino acid oxidase from Malaysian *Calloselasma rhodostoma* on human colon cancer cells [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2018, 123(5): 577-588.
- [25] LUCAS J, HSIEH T C, HALICKA H D, et al. Upregulation of PDL-1 expression by resveratrol and piceatannol in breast and colorectal cancer cells occurs via HDAC3/p300 mediated NF $\kappa$ B signaling[J]. Int J Oncol, 2018, 53(4): 1469-1480.
- [26] MORSE C B, ELVIN J A, GAY L M, et al. Elevated tumor mutational burden and prolonged clinical response to anti-PD-L1 antibody in platinum-resistant recurrent ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol Rep, 2017, 21(1): 78-80.
- [27] CUI S. Immunogenic Chemotherapy Sensitizes Renal Cancer to Immune Checkpoint Blockade Therapy in Preclinical Models[J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 3360-3366.
- [28] SAGLAM O, CONEJO-GARCIA J. PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors in advanced cervical cancer [J]. Integr Cancer Sci Ther, 2018, 5(2): PMID29955379.
- [29] PARK S E, LEE S H, AHN J S, et al. Increased Response Rates to Salvage Chemotherapy Administered after PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(1): 106-111.
- (收稿日期: 2018-12-22 修回日期: 2019-02-27)