

· 基础研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.04.002

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240219.1054.004\(2024-02-19\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240219.1054.004(2024-02-19))LINC02695 表达在糖尿病视网膜病变
新生血管中的初步研究袁 园^{1,2}, 朱安民^{1,2}, 曾 兰², 龙小凤³, 叶 萌⁴, 唐 凯^{1,2}, 谭 薇^{2△}

(1. 遵义医科大学第一临床学院, 贵州遵义 563000; 2. 遵义市第一人民医院/遵义医科大学第三附属医院眼科, 贵州遵义 563000; 3. 云阳县人民医院眼科, 重庆 404500; 4. 遵义市第一人民医院/遵义医科大学第三附属医院中心实验室, 贵州遵义 563000)

[摘要] **目的** 探讨长链非编码 RNA(lncRNA) LINC02695 在高糖(HG)环境下人视网膜微血管内皮细胞(HRMECs)中的表达及其对 HRMECs 的增殖、迁移及新生血管形成的影响。**方法** HRMECs 分为 4 组, 分别为正常糖(NG)组(5.5 mmol/L)、HG 组(30.0 mmol/L)、HG+LINC02695 沉默(HG+si-LINC02695)组、HG+沉默对照(HG+si-NC)组。实时荧光定量 PCR(qPCR)检测各组 HRMECs 中 LINC02695 及 VEGF mRNA 的表达情况, CCK-8 法测定各组细胞的增殖情况, Transwell 实验检测各组细胞的迁移能力, 管形成实验检测各组细胞的成管能力。**结果** qPCR 结果显示: 与 NG 组比较, HG 组细胞 LINC02695、VEGF mRNA 呈高表达($P<0.05$); 与 HG 组比较, HG+si-LINC02695 组细胞 VEGF mRNA 表达水平明显下降($P<0.05$)。CCK-8 实验结果显示: 与 NG 组比较, HG 组细胞增殖能力明显增强($P<0.05$); 与 HG 组比较, HG+si-LINC02695 组细胞增殖能力明显下降($P<0.05$)。Transwell 实验结果显示: 与 NG 组比较, HG 组细胞迁移能力明显增加($P<0.05$); 与 HG 组比较, HG+si-LINC02695 组细胞迁移能力明显下降($P<0.05$); 管形成实验结果显示: 与 NG 组比较, HG 组细胞成管能力明显增加($P<0.05$); 与 HG 组比较, HG+si-LINC02695 组细胞成管能力明显下降($P<0.05$)。**结论** LINC02695 可能参与促进 HG 诱导下 HRMECs 的增殖、迁移及血管形成。

[关键词] LINC02695; 糖尿病视网膜病变; 人视网膜内皮细胞; 细胞增殖; 细胞迁移; 新生血管形成

[中图分类号] R587.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)04-0487-06

Preliminary study on expression of LINC02695 in
neovascularization in diabetic retinopathyYUAN Yuan^{1,2}, ZHU Anmin^{1,2}, ZENG Lan², LONG Xiaofeng³, YE Meng⁴, TANG Kai^{1,2}, TAN Wei^{2△}

(1. The First Clinical Institute, Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China;

2. Department of Ophthalmology, Zunyi First People's Hospital/The Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China; 3. Department of

Ophthalmology, Yungang County People's Hospital, Chongqing 404500, China;

4. Scientific Research Center, The First People's Hospital of Zunyi/The Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of long non-coding RNA (lncRNA) LINC02695 in human retinal microvascular endothelial cells (HRMECs) in high glucose (HG) environment and its effect on the proliferation, migration and neovascularization of HRMECs. **Methods** HRMECs was divided into four groups: the normal glucose (NG) group (5.5 mmol/L), the HG group (30.0 mmol/L), the HG+LINC02695 silenced group (HG+si-LINC02695), and the HG+silenced control group (HG+si-NC). Real-time quantitative fluorescent PCR (qPCR) was used to detect the expression of LINC02695 and vascular endothelial growth factor (VEGF) mRNA in HRMECs of each group. The cell proliferation of each group was measured by Cell Counting Kit-8 (CCK-8) method. The migration ability of cells in each group was detected by Transwell assay. The tube forming ability of cells in each group was detected by tube forming experiment. **Results** The qPCR results showed that compared with the NG group, LINC02695 and VEGF were highly expressed in the

△ 通信作者, E-mail: tanwei950118@sina.com。

HG group ($P < 0.05$). Compared with the HG group, VEGF mRNA expression level in the HG + si-LINC02695 group was significantly decreased ($P < 0.05$). The results of CCK-8 experiment showed that the proliferation ability of the HG group was significantly enhanced compared with the NG group ($P < 0.05$). Compared with the HG group, the cell proliferation ability of the HG + si-LINC02695 group was significantly decreased ($P < 0.05$). The results of Transwell experiment showed that the cell migration ability of the HG group was significantly increased compared with the NG group ($P < 0.05$). Compared with the HG group, the cell migration ability of the HG + si-LINC02695 group was significantly decreased ($P < 0.05$). The results of tube formation experiment showed that compared with the NG group, the tube formation ability of the HG group was significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the HG group, canalization ability of cells in the HG + si-LINC02695 group was significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** LINC02695 may be involved in promoting the proliferation, migration and angiogenesis of HRMECs induced by HG.

[Key words] long non-coding RNA LINC02695; diabetic retinopathy; human retinal endothelial cells; proliferation; migration; neovascularization

糖尿病(diabetes mellitus, DM)正在成为日益严重的全球健康问题。据国际糖尿病联合会估计,截至 2021 年全球糖尿病患者人数已达 5.37 亿,推测至 2045 年,这一数据可达 7.83 亿。就糖尿病患者的数量而言,中国的患者总数约为 1.409 亿,居世界首位^[1]。DM 以持续性高血糖为特征,表现为全身多处靶器官损害、大血管及微血管合并症^[2]。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是 DM 患者眼部受累后常见的微血管合并症,是工作年龄人群患糖尿病后视力障碍和失明的主要原因。增殖期糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)是导致 DM 患者视力丧失的常见和潜在破坏性原因,新生血管形成是其重要特征之一^[3-5]。

新生血管形成的过程涉及多种因子,如近年来被广泛研究的“明星因子”血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、糖基化终产物和受体、炎症因子和趋化因子、增殖物激活受体- γ 、生长因子、微 RNA(microRNA)等,但 PDR 病理性新生血管形成的具体机制尚不清楚^[6-8]。长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一组长度 > 200 个核苷酸的非编码 RNA,其主要定位于细胞核或细胞质,无蛋白编码功能,缺少完整的开放式阅读框架,可剪接、加帽或者聚腺苷酸化处理^[9-10]。近年来,越来越多的证据表明,lncRNA 在眼部疾病中表达异常,并且可能在 DR 的发生、发展中起重要作用^[11-12]。LINC02695 是一种新发现的 lncRNA,目前在眼部疾病中尚未见相关报道,在前期研究中作者通过基因芯片发现其可能参与 DR 形成^[13]。本研究着重探讨 LINC02695 对高糖(high glucose, HG)诱导下人视网膜微血管内皮细胞(human retinal microvascular endothelial cells, HRMECs)的增殖、迁移和血管新生的影响及可能的机制。

1 材料与方法

1.1 细胞、试剂与仪器

HRMECs 购自北京北纳创联生物技术研究院,用 ECM 内皮细胞培养基于 37°C 、5% CO_2 、95% 湿度恒温细胞培养箱中培养。ECM 培养基购自美国 Sci-enCell 公司,2 $\times$ SYBR Green PCR mix 及 4% 多聚甲醛购自北京索莱宝公司,CCK-8 试剂及结晶紫染色剂购自上海碧云天生物技术公司,基质胶购自美国 Corning 公司,TRIzol 试剂购自美国 Thermo Scientific 公司,PrimeScriptTM RT reagent 试剂盒购自日本 Takara 公司,LipofectamineTM 2000 转染试剂购自合肥白鲨生物科技有限公司。LINC02695、VEGF 及 β -actin 引物由美国 Invitrogen 公司设计并合成。pcDNA-3.1-si-LINC02695、pcDNA-3.1 载体购自上海吉玛制药技术有限公司。LINC02695 干扰序列(si-LINC02695)共 3 条,均由上海吉玛制药技术有限公司设计并合成,具体见表 1。NanoDrop LITE 分光光度计购自美国 Thermo Scientific 公司,CFX96 实时荧光定量 PCR(qPCR)仪购自美国 Bio-Rad 公司,i3x 多功能酶标检测仪购自美国 Molecular Devices 公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞转染及分组

HRMECs 以 $2 \times 10^5/\text{L}$ 接种于 6 孔板中,孵育 24 h 后进行转染。将 HRMECs 分为 4 组,分别为正常糖(normal glucose, NG)组、HG 组、HG + LINC02695 沉默(HG + si-LINC02695)组、HG + 沉默对照(HG + si-NC)组,后 2 组用 LipofectamineTM 2000 分别转染 pcDNA3.1-si-LINC02695 和 pcDNA3.1 空载体,最终转染浓度为 50 nmol/L。

1.2.2 RNA 提取和 qPCR

采用 TRIzol 试剂提取各组 HRMECs 的总 RNA 后,使用 NanoDrop LITE 分光光度计测定各组总

RNA 浓度,将所得的总 RNA 使用 PrimeScript™ RT reagent 试剂盒逆转录为 cDNA,以 CFX96 qPCR 仪进行扩增。所需的引物序列如下:LINC02695 正向引物为 5'-GAT CCA AGA GAT GCA GAG GCT AAG C-3',反向引物为 5'-TGT GGA GAG GCA GGC TTC AGA G-3';VEGF 正向引物为 5'-CTT CGC TTA CTC TCA CCT GCT TCT G-3',反向引

物为 5'-GCT GTC ATG GGC TGC TTC TTC C-3';β-actin(内参)正向引物为 5'-CCT TCC TGG GCA TGG AGT C-3',反向引物为 5'-TGA TCT TCA TTG TGC TGG GTG-3'。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 公式计算 LINC02695 及 VEGF mRNA 的相对表达水平。实验重复 3 次,取平均值。

表 1 si-LINC02695 干扰序列

干扰序列编号	方向	序列(5'-3')
si-LINC02695-1	正向	AUA UUC UGU CAG AAA UAA TT
	反向	UUA UUU CUG CAC AGA AUA UUC
si-LINC02695-2	正向	UGU UGC UCU CUU GAA AUU UTT
	反向	AAA UUU CAA GAG AGC AAC AGC
si-LINC02695-3	正向	CUC AGA GAA GGA GUA UAA UTT
	反向	AUU AUA CUC CUU CUC UGA GAU

1.2.3 CCK-8 测定细胞增殖能力

各组细胞以 5×10^4 /孔接种于 96 孔板,培养 24 h 后每孔按照 10 : 1 比例加入 ECM 培养基-CCK-8 混合液 110 mL,放入细胞培养箱 1 h 后于 i3x 多功能酶标检测仪中检测 450 nm 波长下细胞的吸光度 $[A_{(450)}]$ 值,同条件下检测 3 次。

1.2.4 Transwell 测定细胞迁移能力

各组细胞用含有 5% 胎牛血清(FBS)的 NG/HG ECM 培养基将其稀释为 4×10^5 /mL,接种于 24 孔的 Transwell 孔板小室内,下室加含有 20% FBS NG/HG ECM 培养基,于 37 ℃、5% CO₂、95% 湿度恒温细胞培养箱培养 48 h,用湿润棉签擦拭掉小室微孔膜内侧细胞,PBS 清洗 3 遍,小室微孔膜外侧细胞用 4% 多聚甲醛固定 20 min,0.1% 结晶紫染色 30 min,取下微孔膜放入载玻片上,滴 1 滴中性树胶封片。制片完成后置于显微镜下观察并拍照,照片用 Image J 软件计数。实验重复 3 次,取平均值。

1.2.5 细胞成管能力测定

在 96 孔板中加入 50 μL/孔 Matrigel 基质胶,置于 37 ℃、5% CO₂、95% 湿度恒温细胞培养箱中 1 h 使其凝固,各组细胞按照 4×10^5 /mL 密度接种于包被 Matrigel 基质胶的 96 孔板中,在培养箱内孵育。8 h 后取出 96 孔板置于显微镜下观察并拍照,照片用 Image J 软件计数细胞成管节点数及分支数。实验重复 3 次,取平均值。

1.3 统计学处理

采用 Image J1.8.0 及 GraphPad Prism8 软件进行数据统计分析及作图,满足正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两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,不符合正态分布的计量资料用 $M(Q_1,Q_3)$ 表示,比较则采用秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HG 环境下的 HRMECs LINC02695、VEGF mRNA 表达情况

qPCR 结果显示:与 NG 组比较,HG 组中细胞 LINC02695、VEGF mRNA 表达水平明显上调,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 1。

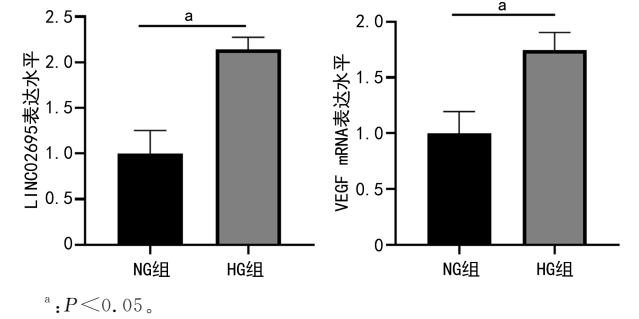


图 1 HG 环境下的 HRMECs 中 LINC02695、VEGF 的表达情况

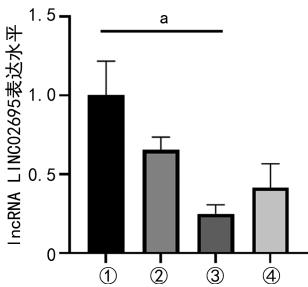
2.2 干扰序列选择

由 si-LINC02695 转染细胞 48 h 后进行 qPCR 检测 LINC02695 表达情况,结果显示,3 个 siRNA-LINC02695 序列中,序列 2(si-LINC02695-2)的转染效率最高,且差异有统计学意义($P<0.05$),故选其作为后续实验的 siRNA,见图 2。

2.3 HG 环境下沉默 LINC02695 对 HRMECs 中 VEGF mRNA 表达的影响

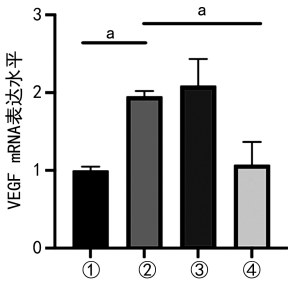
qPCR 结果显示:与 HG 组比较,HG + si-NC 组细胞 VEGF mRNA 表达水平无明显变化($P>$

0.05),HG+si-LINC02695 组细胞 VEGF mRNA 表达水平明显下调,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 3。



①: si-NC; ②: si-LINC02695-1; ③: si-LINC02695-2; ④: si-LINC02695-3;^a: $P<0.05$ 。

图 2 HG 环境下 3 条 si-LINC02695 对 HRMECs 中 LINC02695 的沉默效果检测



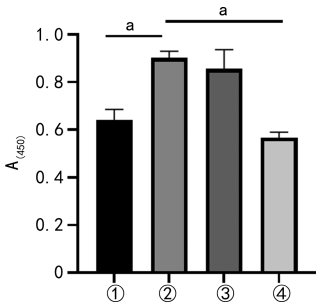
①:NG 组;②:HG 组;③:HG+si-NC 组;④:HG+si-LINC02695 组;^a: $P<0.05$ 。

图 3 沉默 LINC02695 后 HG 环境下 HRMECs 中 VEGF 的表达情况

2.4 沉默 LINC02695 对 HG 诱导的 HRMECs 增殖的影响

CCK-8 实验结果显示:与 NG 组比较,HG 组细胞增殖能力升高,差异有统计学意义($P<0.05$);与 HG 组比较,HG+si-NC 组细胞增殖能力无明显变化

($P>0.05$),HG+si-LINC02695 组细胞增殖能力明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 4。



①:NG 组;②:HG 组;③:HG+si-NC 组;④:HG+si-LINC02695 组;^a: $P<0.05$ 。

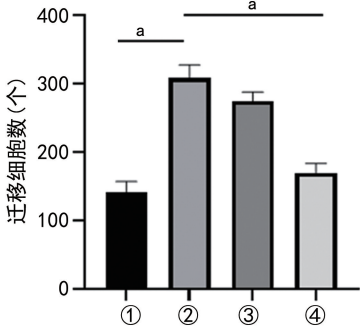
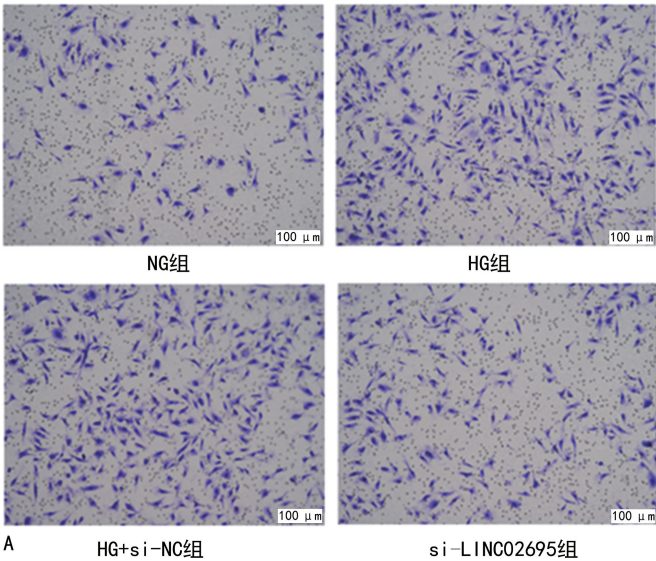
图 4 沉默 LINC02695 对 HG 环境下 HRMECs 增殖的影响

2.5 沉默 LINC02695 对 HG 诱导的 HRMECs 迁移的影响

Transwell 迁移实验结果表明:与 NG 组比较,HG 组迁移细胞数明显增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。与 HG 组比较,与 HG+si-NC 组迁移细胞数无明显变化($P>0.05$),HG+si-LINC02695 组迁移细胞数明显减少,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 5。

2.6 沉默 LINC02695 对 HG 诱导的 HRMECs 管形成的影响

管形成实验结果表明:与 NG 组比较,HG 组细胞节点数和分支数明显增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。与 HG 组比较,HG+si-NC 组细胞节点数和分支数无明显变化($P<0.05$),HG+si-LINC02695 组细胞管形成数明显减少,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 6。



A:Transwell 迁移图;B:定量统计分析图;①:NG 组;②:HG 组;③:HG+si-NC 组;④:HG+si-LINC02695 组;^a: $P<0.05$ 。

图 5 沉默 LINC02695 对 HG 环境下 HRMECs 迁移的影响

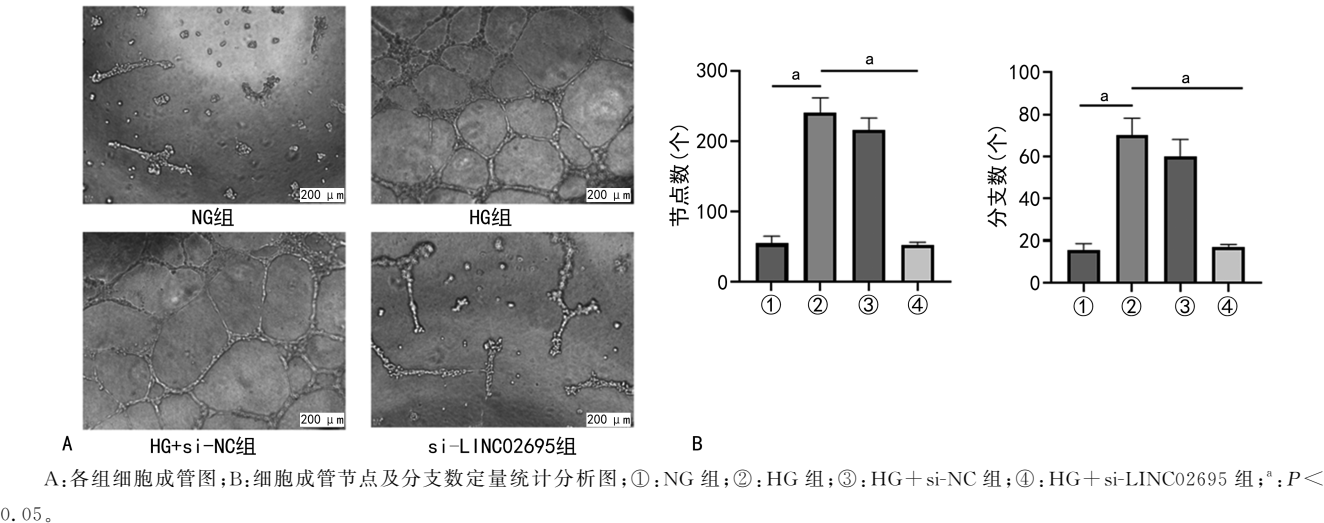


图 6 沉默 LINC02695 对 HG 环境下 HRMECs 管形成的影响

3 讨 论

目前普遍认为,DR 是全世界工作年龄人群中糖尿病相关视力损伤或丧失的主要原因^[14-15]。其治疗方式主要有控制高血糖、高血压、高血脂、激光治疗、抗 VEGF 治疗及玻璃体切除术等,尽管广泛的临床试验证明了这些治疗方法的应用价值,但这些疗法在临床应用中不可避免地受到一定的限制,治疗负担重、难度大等挑战依然存在^[16-19]。因此,有必要对 DR 进展的病理过程和相关参与因子进行深入探讨,为 DR 的诊断和治疗提供新思路。

病理性的新生血管形成是 PDR 的一个重要特点。由于新生血管不稳定,血管内容物容易漏出,造成玻璃体积血和视网膜脱离,最终导致视力丧失^[20-22]。近年来越来越多的研究发现 lncRNA 广泛存在于眼内各种组织中,其异常表达可能参与眼部各种疾病,其中就包括 DR。大量研究发现,lncRNA 的异常表达与 DR 病理过程相关,并被认为是参与病理性新生血管形成的重要调节因子之一^[23-26]。例如有研究发现,lncRNA MALAT1 可能通过调节 miR-205-5p/VEGF-A 参与 DR 的病理过程,敲低 lncRNA MALAT1 后可在 HG 条件下抑制 HRMECs 增殖、迁移和管形成^[27]。

既往有研究分别提取了患有 PDR 或特发性黄斑裂孔患者的玻璃体液,并通过基因芯片技术对两者差异的 lncRNA 进行检测,随后用 qPCR 进行验证,发现 LINC02695 在 HG 组中表达上调^[6],与芯片结果相符,但 LINC02695 在 DR 中的作用及具体分子机制尚未见研究报道。

本研究旨在探讨 LINC02695 在 HG 环境下 HRMECs 中的表达及作用,以期为 DR 的防治提供新靶点。VEGF 为目前已被广泛认可参与 DR 发展并应用于临床的因子^[28-30],故本实验还研究了 LINC02695 与 VEGF 的关系。本研究通过体外细胞

实验发现 HG 诱导下 HRMECs 中的 LINC02695 及 VEGF 表达上调,HRMECs 的增殖、迁移及新生血管形成明显增加。这说明 HG 环境可能会促进 HRMECs 增殖、迁移及新生血管生成。本研究还发现 LINC02695 可能是参与调节 HG 环境下 HRMECs 的新生血管过程的因子之一,通过沉默 LINC02695 发现其可抑制 HG 诱导下的 VEGF 表达,而且也同时抑制 HG 环境下的 HRMECs 增殖、迁移及新生血管形成。上述研究表明,LINC02695 可能在 DR 发生和发展中起着重要作用。

综上所述,本研究发现 LINC02695 可能通过调节 VEGF 参与 HG 诱导的 HRMECs 增殖、迁移及血管生成,为进一步探讨 LINC02695 在 DR 发生、发展中的分子机制提供了参考,这或许能在未来为 DR 的防治提供全新靶标。但是 LINC02695 参与 DR 发挥作用的具体机制仍不清楚,还需进一步研究。

参考文献

[1] MAGLIANO D J,BOYKO E J,IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF Diabetes atlas [M]. Brussels: International Diabetes Federation,2021.

[2] PITALE P M,GORBATYUK M S. Diabetic retinopathy:from animal models to cellular signaling [J]. Int J Mol Sci,2022,23(3):1487.

[3] CHAUDHARY S,ZAVERI J,BECKER N. Proliferative diabetic retinopathy (PDR) [J]. Dis Mon, 2021,67(5):101140.

[4] YANG Y,LIU Y,LI Y,et al. MicroRNA-15b targets VEGF and inhibits angiogenesis in proliferative diabetic retinopathy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020,105(11):3404-3415.

- [5] WHITEHEAD M, OSBORNE A, WIDDOWSON P S, et al. Angiopoietins in diabetic retinopathy: current understanding and therapeutic potential[J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 5140521.
- [6] NAWAZ I M, REZZOLA S, CANCARINI A, et al. Human vitreous in proliferative diabetic retinopathy: characterization and translational implications[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2019, 72: 100756.
- [7] SATARI M, AGHADAVOD E, MIRHOSSEINI N, et al. The effects of microRNAs in activating neovascularization pathways in diabetic retinopathy[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6): 9514-9521.
- [8] GUI F, YOU Z, FU S, et al. Endothelial Dysfunction in diabetic retinopathy[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 591.
- [9] GRAF J, KRETZ M. From structure to function: route to understanding lncRNA mechanism[J]. *Bioessays*, 2020, 42(12): e2000027.
- [10] BRIDGES M C, DAULAGALA A C, KOURTIDIS A. LNCcation: lncRNA localization and function[J]. *J Cell Biol*, 2021, 220(2): e202009045.
- [11] CATALDI S, TRAMONTANO M, COSTA V, et al. Diabetic retinopathy: are lncRNAs new molecular players and targets? [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(10): 2021.
- [12] XU Y X, PU S D, LI X, et al. Exosomal lncRNAs: novel therapeutic target and biomarker for diabetic complications[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 178: 106135.
- [13] ZENG L, ZHOU M, WANG X, et al. Aberrant lncRNA expression in patients with proliferative diabetic retinopathy: preliminary results from a single-center observational study[J]. *BMC Ophthalmol*, 2023, 23(1): 94.
- [14] TAN T E, WONG T Y. Diabetic retinopathy: Looking forward to 2030[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1077669.
- [15] BARTH T, HELBIG H. Diabetic retinopathy [J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2021, 238(10): 1143-1159.
- [16] LIN K Y, HSIH W H, LIN Y B, et al. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy[J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(8): 1322-1325.
- [17] EVERETT L A, PAULUS Y M. Laser therapy in the treatment of diabetic retinopathy and diabetic macular edema[J]. *Curr Diab Rep*, 2021, 21(9): 35.
- [18] BROWN D M, WYKOFF C C, BOYER D, et al. Evaluation of intravitreal aflibercept for the treatment of severe nonproliferative diabetic retinopathy: results from the PANORAMA randomized clinical trial[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2021, 139(9): 946-955.
- [19] PANDIT S, HO A C, YONEKAWA Y. Recent advances in the management of proliferative diabetic retinopathy[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2023, 34(3): 232-236.
- [20] SINGH S R, PARAMESWARAPPA D C, GOVINDAHARI V, et al. Clinical and angiographic characterization of choroidal neovascularization in diabetic retinopathy [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2021, 31(2): 584-591.
- [21] VENKATESH R, REDDY N G, JAYADEV C, et al. Contributory factors for developing foveal neovascularization in proliferative diabetic retinopathy[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2022, 32(6): 3615-3621.
- [22] LEE I T, CORONA S T, WONG T P, et al. Favorable anti-VEGF crunch syndrome: nonsurgical relief of vitreoretinal traction in eyes with proliferative diabetic retinopathy and tractional retinal detachment[J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2022, 53(8): 455-459.
- [23] BISWAS S, COYLE A, CHEN S, et al. Expressions of serum lncRNAs in diabetic retinopathy-a potential diagnostic tool[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 851967.
- [24] CHANG X, ZHU G, CAI Z, et al. MiRNA, lncRNA and circRNA: targeted molecules full of therapeutic prospects in the development of diabetic retinopathy[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 771552.
- [25] HUANG Q, LI J. Research progress of lncRNAs in diabetic retinopathy[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2021, 31(4): 1606-1617.
- [26] LIU B, CONG C, MA Y, et al. Potential value of lncRNAs as a biomarker for proliferative diabetic retinopathy [J]. *Eye (Lond)*, 2022, 36(3): 575-584.
- [27] TAN A, LI T, RUAN L, et al. (下转第 497 页)

[7] 张玉玲,齐朋伟. 子痫前期患者血清血管内皮生长因子、25-羟维生素 D 水平与胎儿生长受限的相关性[J]. 河南医学研究,2022,31(12):2192-2195.

[8] 漆洪波,童超. 从母胎界面着眼探究子痫前期的发病机制[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2020,36(1):61-64.

[9] 李晓娟,钱源. 维生素 D 与子痫前期关系研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科,2019,11(3):26-28,40.

[10] 孙燕,王哲. 25-羟基维生素 D、胱抑素-C、D-二聚体水平与子痫前期及妊娠结局的关系研究[J]. 中国性科学,2020,29(10):64-67.

[11] MALM G,LINDH C H,HANSSON S R,et al. Maternal serum vitamin d level in early pregnancy and risk for preeclampsia:a case-control study in southern sweden[J]. PLoS One,2023,18(2):e0281234.

[12] HU K L,ZHANG C X,CHEN P,et al. Vitamin D levels in early and middle pregnancy and preeclampsia, a systematic review and meta-analysis [J]. Nutrients,2022,14(5):999.

[13] MARTIN C B,OSHIRO B T,SANDS L D,et al. Vitamin-D dysregulation in early- and late-onset preeclampsia: a gestational-age matched study[J]. J Steroid Biochem Mol Biol,2020,203:105729.

[14] 隋霜,张艳梅,黄莺. 孕期维生素 D 营养状况与子痫前期发病时间的相关性分析[J]. 中国医药,2023,18(4):560-563.

[15] 隋霜,张艳梅,黄莺. 妊娠晚期孕妇维生素 D 营养状态及其妊娠结局分析[J]. 预防医学论坛,2022,28(4):249-252.

[16] 江美花,赖善榕,林少凯,等. 孕妇血清维生素 D 水平及影响因素研究[J]. 营养学报,2019,41(6):544-549.

[17] 蒋立,于蕾,刘滢瑜,等. 孕妇血脂异常与子痫前期的关系[J]. 中国妇产科临床杂志,2018,19(5):451-452.

[18] 邱英,韩磊,胡翠芳,等. 血脂异常对妊娠的影响及临床管理进展[J]. 实用妇产科杂志,2020,36(11):831-833.

[19] 史丹丹,王勇,郭君君,等. 子痫前期患者氧化应激、炎症反应及血管内皮损伤的临床研究[J]. 解放军医药杂志,2018,30(1):60-63.

[20] AL-MAIAHY T J,AL-GAREEB A I,ALKURASHY H M. Role of dyslipidemia in the development of early-onset preeclampsia[J]. J Adv Pharm Technol Res,2021,12(1):73-78.

[21] 陈自力,杨莉莉. 重度子痫前期患者血清尿素氮、肌酐、尿酸水平变化[J]. 山东医药,2017,57(19):66-68.

[22] NAIR A,SAVITHA C. Estimation of serum uric acid as an indicator of severity of preeclampsia and perinatal outcome[J]. J Obstet Gynaecol India,2017,67(2):109-118.

[23] 吕琳,艾玲,平泽朋. 孕妇血清尿酸水平与妊娠期高血压疾病严重程度的相关性分析[J]. 中国妇幼保健,2021,36(24):5649-5651.

[24] 毛艳,赵茵. 子痫前期肾损伤的研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2022,38(1):113-116.

[25] 李笑天. 子痫前期的定义、分类及其循证依据[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2018,34(5):471-474.

[26] 张雪,杜鹃. 血压正常孕妇和子痫前期孕妇的维生素 D、钙和磷水平比较以及相关性分析[J]. 中国临床药理学杂志,2022,38(14):1575-1578.

(收稿日期:2023-09-20 修回日期:2023-12-19)
(编辑:冯 甜)

(上接第 492 页)

Knockdown of Malat1 alleviates high-glucose-induced angiogenesis through regulating miR-205-5p/VEGF-A axis[J]. Exp Eye Res,2021,207:108585.

[28] ARRIGO A,ARAGONA E,BANDELLO F. VEGF-targeting drugs for the treatment of retinal neovascularization in diabetic retinopathy[J]. Ann Med,2022,54(1):1089-1111.

[29] ANTONETTI D A,SILVA P S,STITT A W. Current understanding of the molecular and cellular pathology of diabetic retinopathy[J]. Nat Rev Endocrinol,2021,17(4):195-206.

[30] ULUDAG G,HASSAN M,MATSUMIYA W,et al. Efficacy and safety of intravitreal anti-VEGF therapy in diabetic retinopathy: what we have learned and what should we learn further? [J]. Expert Opin Biol Ther,2022,22(10):1275-1291.

(收稿日期:2023-09-18 修回日期:2023-11-22)
(编辑:姚 雪)