

· 综 述 ·

糖尿病视网膜病变相关基因单核苷酸多态性

韩珺琳 综述 韩梅 审校

天津医科大学眼科临床学院 天津市眼科医院 天津市眼科学与视觉科学重点实验室 天津市眼科研究所 300020

通信作者:韩梅,Email:hanmay69@sina.com

【摘要】 糖尿病视网膜病变(DR)是世界工作年龄段成年人不可逆性视力丧失的常见原因之一,约占全球盲的 4.8%。随着病情进展,绝大多数糖尿病患者会出现 DR。流行病学研究表明,DR 的严重程度与血糖水平及糖尿病持续时间密切相关,然而越来越多的证据表明遗传因素在 DR 的发生和发展过程中起着重要作用。随着基因多态性与 DR 关系研究的不断深入,截至 2018 年 3 月 1 日,从 PubMed 网人类孟德尔遗传学在线已筛查出数十种与 DR 有关的基因和遗传变异,包括血管内皮生长因子、醛糖还原酶、晚期糖基化终产物受体、线粒体硫氧还蛋白抗氧化系统、单核细胞趋化蛋白-1、白细胞介素(IL)-6 和 IL-8 等基因,其中部分基因多态性已经被证实为糖尿病患者发生 DR 的遗传性危险因素。现将与 DR 密切相关的基因多态性研究进展进行综述。

【关键词】 糖尿病视网膜病变; 基因; 单核苷酸多态性; 2 型糖尿病**基金项目:** 天津市卫生健康委员会科技基金项目(16KG147)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.05.014

Research progress on single nucleotide polymorphisms of genes associated with diabetic retinopathy

Han Junlin, Han Mei

Clinical College of Ophthalmology Tianjin Medical University, Tianjin Eye Hospital, Tianjin Key Lab of Ophthalmology and Visual Science, Tianjin Eye Institute, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Han Mei, Email: hanmay69@sina.com

【Abstract】 Diabetic retinopathy (DR) is the common cause of irreversible vision loss in adults during working age, accounting for 4.8% of global blindness. With the progress of disease, most patients with diabetes mellitus will eventually lead to DR. Epidemiological studies have shown that the severity of DR is closely related to blood glucose levels and duration of diabetes, but there is growing evidence that genetic factors play an important role in the development and progression of DR. As the relationship between genetic polymorphism and DR constantly deepens, dozens of DR-related genes and genetic variations have been screened out from the PubMed Network Human Mendel Genetics Online till March 1, 2018, including vascular endothelial growth factor, aldose reductase, receptor for advanced glycation end products, mitochondrial thioredoxin antioxidant system, monocyte chemoattractant protein-1, interleukin (IL)-6, IL-8 and other genes, some genetic polymorphisms have been identified as a genetic risk factor for DR in diabetic patients. The progress of genetic polymorphisms closely related to DR was summarized.

【Key words】 Diabetic retinopathy; Gene; Single nucleotide polymorphism; Type 2 diabetes**Fund Program:** Tianjin Health Commission Science and Technology Fund (16KG147)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.05.014

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是一种严重威胁视力的糖尿病并发症。预计 DR 患者人数将从 2010 年的 1.27 亿增加至 2030 年的 1.91 亿。DR 是糖尿病患者视力丧失的常见原因,也是工作年龄段成年人(20~64 岁)视力障碍和盲的主要原因。慢性高血糖症与 DR 发生和发展之间的相关性已被证实。然而,高血糖如何导致视网膜的微血管改变尚未被完全阐明。目前认为高血糖通过以下几种生物化学途径参与 DR 形成,包括二酰基甘油(diacylglycerol, DAG)-PKC 途径、

晚期糖基化终产物(advanced glycation end products, AGE)快速形成途径、多元醇途径和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的激活途径。此外,核因子- κ B 抑制因子 α (nuclear factor- κ B inhibitor α , IkBa)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、氧化还原蛋白 4、生长因子等的过度表达,血流动力学的变化,亚临床炎症和氧化应激等均与 DR 的发生和发展有关。DR 发展的其他风险可能有血脂异常和血压升高,但有关 DR 风险的调节因素的研究

究结果不一致,甚至互相矛盾。总之,血管通透性的增加、凝血异常、内皮功能障碍、组织缺血增加以及新生血管的形成是 DR 的典型病理生理学表现。根据 DR 的病理生理学表现,部分学者提出了一些可能与 DR 相关的基因,这些基因可能在 DR 的发生和发展中发挥作用。

1 生长因子基因多态性在 DR 中的作用

根据严重程度将 DR 分为非增生性糖尿病视网膜病变 (non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR) 和增生性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 两类。由于缺氧和静脉损伤, NPDR 中视网膜的变化包括微动脉瘤、血管渗漏、硬性渗出、微血管异常和棉絮斑。缺血诱导的视网膜新生血管形成是 PDR 的主要特征。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 由血管内皮细胞、Müller 细胞、星形胶质细胞、视网膜色素上皮细胞以及神经节细胞表达和分泌,它通过介导血管通透性增加、血管生成、内皮细胞生长、细胞迁移和凋亡发挥生理作用。

人 VEGF 基因位于染色体 6p21.3 上,有 7 个内含子和 8 个外显子,并显示多态性。糖尿病期间的缺氧状态以及高血糖引起的微血管变化激活 VEGF。VEGF 激活导致血-视网膜屏障 (blood retinal barrier, BRB) 的破坏,从而导致糖尿病性黄斑水肿和 PDR 典型的新生血管形成。Kusari 等^[1]研究发现,血液和视网膜中 VEGF 水平的升高与 DR 的发病机制有关。Stewart^[2]研究发现,DR 患者抗 VEGF 治疗后可改善病情和减缓视网膜血管增生。Awata 等^[3]和 Uthra 等^[4]研究表明, Rs2010963 (-634C/G) 与日本、印度人群的 DR 相关,而 rs2010963 的 G 等位基因对 2 型糖尿病患者的 NPDR 具有显著的保护作用。Terzić 等^[5]研究显示,斯洛文尼亚 (白种人) 2 型糖尿病患者 VEGF 基因多态性 rs6921438 和 rs10738760 与 DR 无关。Yuan 等^[6]对中国汉族 2 型糖尿病患者进行研究,提出 VEGF 基因 -634G/C 多态性与 NPDR 或 PDR 无相关性; VEGF 基因 460C/T 多态性与 NPDR 相关,且 T 等位基因比 C 等位基因具有更高的 NPDR 的风险。Xie 等^[7]研究发现, VEGF 基因的 2 个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNPs) 位点 rs3025039 和 rs833061 可能与 DR 风险增加相关,且 rs3025039 上 T 等位基因、rs833061 上 C 等位基因均与 DR 易感性增加有关。Zeng 等^[8]的一项 Meta 分析结果表明, VEGF 基因 rs2146323 多态性与 DR 发生存在显著相关性。

其他参与 DR 病理生理的生长因子包括碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF)、胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 以及促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO)。bFGF 在组织修复中起重要作用,并且是血管生成因子。PDR 患者 bFGF 水平升高,并且它可能刺激 VEGF 的产生。Semeraro 等^[9]研究发现, PDR 患者玻璃体内 IGF-1 水平显著升高,进而调节某些类型细胞的增生和分化。EPO 在低氧的血管内皮细胞中刺激骨髓干细胞分化和红细胞的生成、增生和迁移,并且在血管生成中发挥重要作用。Abhary 等^[10]研究报道,与健康对照组比较,糖尿病患者和 PDR

患者玻璃体中 EPO 的浓度升高。各种生长因子、细胞因子、细胞信号分子和细胞外基质间的相互作用对于 DR 期间的血管生成是必需的,其中 VEGF 起关键作用^[11-12]。

2 醛糖还原酶基因多态性在 DR 中的作用

多元醇途径是高血糖导致糖尿病相关损害的主要通路。醛糖还原酶 II (aldose reductase2, ALR2) 是该途径中的必需酶。ALR2 在依赖还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 的反应中将葡萄糖转化为山梨糖醇。在高血糖期间,山梨糖醇在细胞中累积并诱导高渗透压,导致细胞损伤。上述过程在动物模型中导致了视网膜细胞破坏、微动脉瘤形成、基底膜增厚和周细胞损害,这也是人类 DR 的典型症状。醛糖还原酶基因 (aldose reductase gene, AKR1B1) 位于染色体 7q35 上,由 10 个外显子组成。目前已在不同人群中鉴定了 3 种 DR 相关的 AKR1B1 多态性,分别是 rs35839483 [(AC)n 二核苷酸重复序列]、rs759853 (-106C>T) 和 rs9640883。Kaur 等^[13]研究发现,印度北部 2 型糖尿病患者 AKR1B1 基因多态性 (-106C>T; rs759853) 以及 AKR1B1 (-106C>T) 变体 TT 基因型与 DR 相关,这是印度 DR 患者与 AKR1B1 (-106C>T) 多态性关联的首例报道。对中国 2 型糖尿病患者的研究中也报道了 AKR1B1 (-106C>T) T 等位基因携带者发生糖尿病相关并发症 (包括糖尿病视网膜病变和糖尿病肾病) 的风险更高^[14]。Katakami 等^[15]、dos Santos 等^[16]、侯芳等^[17]和 Olmos 等^[18]分别报道了 AKR1B1 (-106C>T) CC 基因型与日本人、巴西白种人、中国人和智利人 2 型 DR 发生和发展的关联。Kao 等^[19]对 1 型糖尿病的研究中也报道了 AKR1B1 (-106C>T) 多态性的 C 等位基因与 DR 相关。Abhary 等^[20]在一项 Meta 分析中报道在 1 型和 2 型糖尿病患者中 AKR1B1 (-106C>T) 的 T 等位基因对视网膜病变有保护作用,并且 TT 基因型与视网膜病变进展显著关联。相反, Deng 等^[21]、Santos 等^[22]和 Sivenius 等^[23]分别在对中国、欧洲-巴西和芬兰糖尿病患者进行研究发现, AKR1B1 中 -106C>T 多态性与 DR 无关。

Richeti 等^[24]在对患有 1 型糖尿病巴西受试者的研究中观察到 -106C>T 多态性的 C 等位基因与 DR 无关,但 C 等位基因与 AC(n) 二核苷酸重复序列 (AKR1B1 的 3 种多态性中的 1 种) 的 Z 等位基因组合,是 DR 发展的危险因素。Cao 等^[25]通过 Meta 分析 AKR1B1 多态性 rs759853 与 DR 风险之间的相关性,得出 AKR1B1 多态性 rs759853 可能抑制 1 型糖尿病患者 DR 的发生。Balasubbu 等^[26]在一项关于印度南方地区 2 型糖尿病患者的研究中,报道了 AKR1B1 与 DR 之间无显著关联。对不同人群中的这些差异,可能是由于样本量大小不同、种族差异、人口结构变化以及不同的遗传背景所致。

3 晚期糖基化终产物受体基因多态性与 DR 的关联

高血糖导致蛋白质、脂质的非酶糖基化以及晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 的产生。累积的 AGEs 在蛋白质之间形成共价交联,改变蛋白质的结构和功能,从而导致组织损伤。AGEs 的另一个特征是它与不同表面受体

相互作用,例如晚期糖基化终末产物受体(receptor of advanced glycation end products, RAGE)。RAGE 是免疫球蛋白,AGEs 的积累可能激活 RAGE,其活化导致细胞因子的分泌。细胞因子通过加快炎症过程和增加内皮细胞通透性来加速糖尿病并发症的进展^[27]。在糖尿病患者视网膜血管中发现 AGEs,其在血清中的水平与视网膜病变的严重程度相关^[28]。在高加索人和印度人中,RAGE 基因中的 c. T-374A (rs1800624)、p. Gly82Ser (rs2070600) 和 c. T-429C (rs1800625) 等多态性与 DR 相关。在中国人中,曹霞等^[29]研究无锡地区汉族人群 RAGE 基因 Gly82Ser 多态性与 DR 的关系,得出 RAGE 基因 Gly82Ser 位点 SNPs 与无锡地区 2 型糖尿病患者 DR 的发生有一定的关联,A 等位基因可能是促进其发病的危险因素。Yu 等^[30]进行 Meta 分析得出 RAGE 遗传变异与 DR 的关系,其中 Gly82Ser、-374T/A 分别与 DR 显著相关,未发现 DR 与 RAGE 其他遗传变异显著关联。Li 等^[31]研究发现,中国汉族 2 型糖尿病患者 RAGE 基因 2184A/G 多态性与 DR 无关。

4 Toll 样受体 4 基因多态性在 DR 中的作用

糖尿病是一种复杂的多因素疾病,先天性免疫系统的激活和轻度慢性炎症的激活与 2 型糖尿病及其并发症的发病有关。因此,调节免疫平衡蛋白质的编码基因是治疗糖尿病及其并发症的良好选择。Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)是跨膜识别受体家族,参与天然免疫和获得性免疫的信号激活^[32],并且编码 TLRs 基因的遗传变异对炎症疾病的发生有重要影响^[33]。

TLR4 在炎症反应、胰岛素抵抗和血管损伤中起主导作用。TLR4 基因由 3 个外显子组成,位于染色体 9q32-33 上。大多数变异在外显子 3 中被发现,其负责编码配体结合的区域。已经在外显子 3 的 TLR4 基因的编码区中,鉴定了 2 个重要的非同义 SNPs。这些多态性在 +896 (A→G) 和 +1196 (C→T) 位点分别导致 299 位 (Asp299Gly) 和 399 位 (Thr399Ile) 的氨基酸交换,这可能影响配体结合的 TLR4 胞外结构的结构域。

TLR4 的 Asp299Gly 多态性可能在炎症反应相关的非传染性疾病中起重要作用。考虑到 TLR4 途径在糖尿病中的潜在作用,其基因多态性引起的免疫反应调节可能与 2 型糖尿病及其血管并发症的发生有关。

Buraczynska 等^[34]研评估 TLR4 Asp299Gly 多态性与 2 型糖尿病患者血管并发症发生之间的关系,结果表明 TLR4 基因 Asp299Gly 多态性的 G 等位基因与 2 型糖尿病患者心血管疾病和视网膜病变的风险增加有关。Zaharieva 等^[35]研究 TLR4 基因多态性与糖尿病慢性微血管并发症的关系,提出 Asp299Gly 多态性可能促进 DR 的进展。

5 硒蛋白硫氧还蛋白还原酶 2 基因多态性与 DR 的关联

视网膜具有高含量的不饱和脂肪酸,并且相对于其他组织,具有高的氧吸收和葡萄糖氧化能力,这种现象使视网膜更容易受到氧化应激的影响。由于线粒体是活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)生产的主要来源,线粒体配备了抗氧化功能,包括硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)系统。存在于线粒体中

的 Trx 系统对于防御 ROS 介导的损伤和细胞死亡至关重要。Trx 系统由 Trx、硒蛋白硫氧还蛋白还原酶(selenoprotein thioredoxin reductase, TrxR)、硫氧还蛋白相互作用蛋白和电子供体 NADPH 组成,在维持细胞内环境稳定方面发挥着重要作用。Ramus 等^[36]首次提出 TrxR2 基因 rs4485648 多态性可能是白种人 2 型糖尿病 DR 发展的一个独立的危险因素,但 rs4485648 多态性如何调节 DR 的进展仍需进一步研究。

6 单核细胞趋化蛋白-1(2518A/G)基因多态性与 DR 的关联

单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)是一种 C-C 趋化因子家族,主要作用是促进循环单核细胞向组织的迁移、ROS 的诱导、细胞因子的产生以及黏附分子的表达,因此认为 MCP-1 在 DR 的发病机制中起重要作用。虽然 MCP-1 的产生受到葡萄糖和糖化血红蛋白的刺激,但是 MCP-1 基因 5'-侧翼区域(A-2518G, rs1024611)多态性也可能与 MCP-1 的产生有关联,即 G 等位基因与 MCP-1 产生增加可能有关。Ninomiya 等^[37]纵向评估 MCP-1 (A-2518G)多态性与日本 2 型糖尿病患者 DR 之间的关系,随着 G 等位基因数目的增加,DR 发病率逐渐升高。即使在调整年龄、HbA1c 水平和糖尿病持续时间后,得到的结论也一样。葡萄糖和糖化血红蛋白可刺激 MCP-1 在视网膜色素上皮细胞和内皮细胞中的表达。由视网膜内皮细胞产生的 MCP-1 刺激单核细胞和淋巴细胞转运入组织,促进细胞因子和超氧化物的产生,因此它与视网膜毛细血管闭塞以及血管通透性增加有关。MCP-1 上调介导血管生成的 VEGF 的表达,并且血管内皮细胞中 VEGF 和 MCP-1 表达之间存在正反馈调控环。此外,MCP-1 是 DR 中光感受器细胞凋亡的介质。另一方面,功能研究表明 MCP-1 (A-2518G)多态性的 G 等位基因与 MCP-1 表达增加有关。总之,MCP-1 (A-2518G)多态性的 G 等位基因可能与日本 2 型糖尿病患者 DR 易感性有关。

Dong 等^[38]调查中国北方汉族人群 MCP-1 C(2518A/G)多态性与 DR 相关性发现,MCP-1 C(2518G/G)基因型与 DR 发生的风险增加相关,并且与高危型 PDR 易感性显著相关。

7 白细胞介素-6、-8、-10 基因多态性与 DR 的关联

炎症被认为在 DR 发病过程中起着关键作用。白细胞介素(interleukin, IL)-6 是一种多功能蛋白,是促炎细胞因子,主要用于炎症调节。人 IL-6 基因由 5 个外显子和 4 个内含子组成,位于 7 号染色体短臂(7p21)上。Lu 等^[39]研究中国人 IL-6 与 2 型糖尿病患者 PDR 的关联,通过对比 IL-6 启动子(-174G/C 和 -572G/C)的 2 种亚型,结果显示与 2 型糖尿病无 PDR 比较,2 型糖尿病合并 PDR 中 IL-6-174 GC 和 IL-6-572 GG 频率更高,rs1800795 GC 和 rs1800796 GG 基因型的 mRNA 表达显著增加,随后 IL-6 蛋白的表达量也相对增加。综上所述,IL-6 基因型 rs1800795 GC 和 rs1800796 GG 频率的升高可能表明中国 2 型糖尿病患者患 PDR 风险相对较高,且与合并 DR 的 2 型糖尿病患者 IL-6 mRNA 和 IL-6 蛋白水平表达升高有关。

IL-8 是 CXC 趋化因子家族的成员。IL-8 由多种细胞产生,

如巨噬细胞、上皮细胞和内皮细胞,在炎症过程中表现出强大的趋化活性。IL-8 通过结合其受体并诱导下游信号传导来增强炎症反应并刺激血管生成。在 DR 的视网膜血管和玻璃体中发现了 IL-8 的水平升高,且它可能有助于推动 PDR 的进展。Dong 等^[40]对比研究 2 型糖尿病合并 DR 和 2 型糖尿病无 DR 患者,通过 PCR 进行 IL-8(-251T/A)的 SNP 基因分型,并进行多变量分析和逐步多重逻辑分析,得出 IL-8(-251)AA 基因型与 PDR 的易感性和进展相关。

IL-10 是由大多数获得性和天然免疫系统细胞表达的多效抗炎细胞因子,包括白细胞、树突细胞和巨噬细胞。IL-10 可以抑制促炎细胞因子的产生、抗原递呈和 T 细胞的增生。另一方面,IL-10 可以刺激某些免疫细胞(如 B 细胞)的分化、增生和存活。IL-10 主要通过启动子区域中的-1082A>G(rs1800896)多态性进行调节。da Silva Pereira 等^[41]研究发现,IL-10 基因中的-1082A>G 多态性(rs1800896)与来自巴西南部 2 型糖尿病患者的 DR 相关,并且确定了 IL-10 基因-1082A>G 多态性与 2 型糖尿病 NPDR 独立关联。

8 过氧化物酶体增生物激活受体 γ 基因多态性与 DR 的关联

过氧化物酶体增生物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)是核激素受体超家族的成员,是体内和体外脂肪组织分化所必需的。组织特异性 PPAR γ 在糖尿病动物模型和高浓度葡萄糖处理的视网膜内皮细胞中表达下调。PPAR γ 的活化导致过量 AGEs 的形成。据报道,AGEs 可激活 NF- κ B,导致微血管病变,参与 DR 的发生。人类编码 PPAR γ 的基因位于染色体 3p25。Elbrecht 等^[42]报道了 PPAR γ 1(具有 8 个外显子编码 57 000 蛋白)和 PPAR γ 2(具有 7 个编码 53 000 蛋白的外显子)2 种 PPAR γ 异构体,PPAR γ 外显子 2 中的 p.Pro12Ala 是经常分析的与 1 型和 2 型糖尿病相关的基因多态性。PPAR γ 在血管生成、葡萄糖代谢和炎症通路中发挥关键作用,且其多态性与 DR 相关联,表明该基因可能是 DR 治疗的主要靶点。Kaur 等^[43]研究印度人中 2 型糖尿病 DR 患者与 p.Pro12Ala 多态性的关系,结果显示两者之间无显著关联。李涛等^[44]研究 PPAR γ 的结构和功能在 DR 中的作用机制,结果显示 PPAR γ SNPs 与 DR 发生可能有相关性。Yen 等^[45]对高加索人 2 型糖尿病患者进行研究,结果显示 PPAR γ (p.Pro12Ala)多态性与 DR 无显著相关性。Tariq 等^[46]研究巴基斯坦受试者 Pro12Ala 多态性与 DR 易感性的关系,认为 PPAR γ (p.Pro12Ala)多态性对巴基斯坦 2 型糖尿病患者 PDR 有防御作用。Ma 等^[47]的一项 Meta 分析结果表明,Pro12Ala 多态性与 2 型糖尿病患者的 DR 存在显著相关性,且 Ala 等位基因对 2 型糖尿病中的 DR 具有显著保护作用。关于 PPAR γ p.Pro12Ala 多态性的不同研究中结果有所差异,可能归因于样本量的变化、种族差异、种群结构的变化、不同的遗传和环境背景。此外,遗传关联研究容易出现统计误差和基于人群的基因型,这些基因型可能在不同人群中产生不同的影响。

9 小结

DR 是复杂的多因素疾病,是世界上视力损害和致盲的主

要原因之一,并且治疗方案有限。全球研究的重点在于了解 DR 致病机制,其关键目标是预防 DR 并研发新的治疗药物。人们普遍认为 DR 的易感性取决于大量相对常见的等位基因变异,每个等位基因变体在总体易感性中增加了 DR 的风险。目前,通过遗传学研究确定 DR 遗传易感性位点至今尚未成功。DR 遗传学的研究还很不完善,并且面临着许多挑战。研究这种复杂疾病的常用方法不足以阐明 DR 的病理机制。同时,大多数关于新的治疗方法的研究忽略了患者的遗传背景,可能会导致治疗受挫。药物遗传学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学的交叉连接在未来新的测序方法和手段可能带来突破性的发现。

参考文献

- [1] Kusari J, Zhou SX, Padillo E, et al. Inhibition of vitreoretinal VEGF elevation and blood-retinal barrier breakdown in streptozotocin-induced diabetic rats by brimonidine [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(2): 1044-1051. DOI:10.1167/iovs.08-3293.
- [2] Stewart MW. Aflibercept (VEGF Trap-eye): the newest anti-VEGF drug [J]. Br J Ophthalmol, 2012, 96(9): 1157-1158. DOI:10.1136/bjophthalmol-2011-300654.
- [3] Awata T, Inoue K, Kurihara S, et al. A common polymorphism in the 5'-untranslated region of the VEGF gene is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes [J]. Diabetes, 2002, 51(5): 1635-1639.
- [4] Uthra S, Raman R, Mukesh BN, et al. Association of VEGF gene polymorphisms with diabetic retinopathy in a south Indian cohort [J]. Ophthalmic Genet, 2008, 29(1): 11-15. DOI: 10.1080/13816810701663527.
- [5] Terzić R, Čilenšek I, Zorc PR, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-related single nucleotide polymorphisms rs10738760 and rs6921438 are not associated with diabetic retinopathy (DR) in Slovenian patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) [J]. Bosn J Basic Med Sci, 2017, 17(4): 328-332. DOI:10.17305/bjbm.2017.2068.
- [6] Yuan Y, Wen Z, Guan Y, et al. The relationships between type 2 diabetic retinopathy and VEGF-634G/C and VEGF-460C/T polymorphisms in Han Chinese subjects [J]. J Diabetes Complications, 2014, 28(6): 785-790. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2014.08.003.
- [7] Xie XJ, Yang YM, Jiang JK, et al. Association between the vascular endothelial growth factor single nucleotide polymorphisms and diabetic retinopathy risk: a meta-analysis [J]. J Diabetes, 2017, 9(8): 738-753. DOI:10.1111/1753-0407.12480.
- [8] Zeng Y, Dai F, Yang K, et al. Association between a vascular endothelial growth factor gene polymorphism (rs2146323) and diabetic retinopathy: a meta-analysis [J/OL]. BMC Ophthalmol, 2015, 15: 163 [2018-03-10]. https://bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12886-015-0155-3. DOI:10.1186/s12886-015-0155-3.
- [9] Semeraro F, Cancarini A, dell'Omo R, et al. Diabetic retinopathy: vascular and inflammatory disease [J/OL]. J Diabetes Res, 2015, 2015: 582060 [2018-03-06]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4475523/. DOI:10.1155/2015/582060.
- [10] Abhary S, Abhary S, Burdon KP, et al. Association between erythropoietin gene polymorphisms and diabetic retinopathy [J]. Arch Ophthalmol, 2010, 128(1): 102-106. DOI:10.1001/archophthalmol.2009.355.
- [11] Qazi Y, Maddula S, Ambati BK. Mediators of ocular angiogenesis [J]. J Genet, 2009, 88(4): 495-515.
- [12] Abcouwer SF. Angiogenic factors and cytokines in diabetic retinopathy [J]. J Clin Cell Immunol, 2013, Suppl 1(11): 1-12. DOI:10.4172/2155-9899.

- [13] Kaur N, Vanita V. Association of aldose reductase gene (AKR1B1) polymorphism with diabetic retinopathy[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2016, 121: 41–48. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.08.019.
- [14] Ng DPK, Chia KS, Koh D. Phenotypic heterogeneity and associations of two aldose reductase gene polymorphisms with nephropathy and retinopathy in type 2 diabetes; response to Wang et al[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(1): 289–290.
- [15] Katakami N, Kaneto H, Takahara M, et al. Aldose reductase C-106T gene polymorphism is associated with diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes[J/OL]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 92(3): e57–60 [2018–03–13]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168-8227\(11\)00094-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168-8227(11)00094-5). DOI: 10.1016/j.diabres.2011.02.017.
- [16] dos Santos KG, Canani LH, Gross JL, et al. The -106CC genotype of the aldose reductase gene is associated with an increased risk of proliferative diabetic retinopathy in Caucasian-Brazilians with type 2 diabetes[J]. *Mol Genet Metab*, 2006, 88(3): 280–284. DOI: 10.1016/j.ymgme.2006.02.002.
- [17] 侯芳, 李家泰, 吴国平, 等. 美罗培南与泰能随机对照治疗细菌性感染临床评价[J]. *中华医学杂志: 英文版*, 2002, 115(12): 1849–1854.
Hou F, Li JT, Wu GP, et al. A randomized, controlled clinical trial on meropenem versus imipenem/cilastatin for the treatment of bacterial infections[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2002, 115(12): 1849–1854.
- [18] Olmos P, Bastias MJ, Vollrath V, et al. C(-106)T polymorphism of the aldose reductase gene and the progression rate of diabetic retinopathy[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2006, 74(2): 175–182. DOI: 10.1016/j.diabres.2006.03.019.
- [19] Kao YL, Donaghue K, Chan A, et al. A novel polymorphism in the aldose reductase gene promoter region is strongly associated with diabetic retinopathy in adolescents with type 1 diabetes[J]. *Diabetes*, 1999, 48(6): 1338–1340.
- [20] Abhary S, Hewitt AW, Burdon KP, et al. A systematic meta-analysis of genetic association studies for diabetic retinopathy[J]. *Diabetes*, 2009, 58(9): 2137–2147. DOI: 10.2337/db09-0059.
- [21] 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[J]. *Chin Med Sci J*, 2014, 29(1): 1–6.
- [22] Santos KG, Tschiedel B, Schneider J, et al. Diabetic retinopathy in Euro-Brazilian type 2 diabetic patients: relationship with polymorphisms in the aldose reductase, the plasminogen activator inhibitor-1 and the methylenetetrahydrofolate reductase genes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2003, 61(2): 133–136.
- [23] Sivenius K, Niskanen L, Voutilainen-Kaunisto R, et al. Aldose reductase gene polymorphisms and susceptibility to microvascular complications in Type 2 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2004, 21(12): 1325–1333. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2004.01345.x.
- [24] Richeti F, Noronha RM, Waetge RT, et al. Evaluation of AC(n) and C(-106)T polymorphisms of the aldose reductase gene in Brazilian patients with DM1 and susceptibility to diabetic retinopathy[J]. *Mol Vis*, 2007, 13: 740–745.
- [25] Cao M, Tian Z, Zhang L, et al. Genetic association of AKR1B1 gene polymorphism rs759853 with diabetic retinopathy risk: a meta-analysis[J]. *Gene*, 2018, 676: 73–78. DOI: 10.1016/j.gene.2018.07.014.
- [26] Balasubbu S, Sundaresan P, Rajendran A, et al. Association analysis of nine candidate gene polymorphisms in Indian patients with type 2 diabetic retinopathy[J/OL]. *BMC medical genetics*, 2010, 11(1): 158 [2018–03–17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2994838/>. DOI: 10.1186/1471-2350-11-158.
- [27] Tarr JM, Kaul K, Chopra M, et al. Pathophysiology of diabetic retinopathy[J/OL]. *ISRN Ophthalmol*, 2013, 2013 [2018–03–26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3914226/>. DOI: 10.1155/2013/343560.
- [28] Zong H, Ward M, Stitt AW. AGEs, RAGE, and diabetic retinopathy[J]. *Curr Diab Rep*, 2011, 11(4): 244–252. DOI: 10.1007/s11892-011-0198-7.
- [29] 曹霞, 姚勇, 谢田华, 等. 无锡地区 2 型糖尿病患者 RAGE 基因 Gly82Ser 多态性与糖尿病视网膜病变的关联性研究[J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34(10): 910–914. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.10.009.
Cao J, Yao Y, Xie TH, et al. Association of Gly82Ser polymorphism of RAGE gene with diabetic retinopathy in Han people with type 2 diabetes of Wuxi region[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2016, 34(10): 910–914. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.10.009.
- [30] 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[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(39): e4463 [2018–03–10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5265886/>. DOI: 10.1097/MD.00000000000004463.
- [31] Li J, Cai W, Zhang W, et al. Polymorphism 2184A/G in the AGER gene is not associated with diabetic retinopathy in Han Chinese patients with type 2 diabetes[J]. *J Int Med Res*, 2016, 44(3): 520–528. DOI: 10.1177/0300060516638990.
- [32] Abdelsadik A, Trad A. Toll-like receptors on the fork roads between innate and adaptive immunity[J]. *Hum Immunol*, 2011, 72(12): 1188–1193. DOI: 10.1016/j.humimm.2011.08.015.
- [33] Abdi J, Garssen J, Redegeld F. Toll-like receptors in human multiple myeloma: new insight into inflammation-related pathogenesis[J]. *Curr Mol Med*, 2014, 14(4): 423–431.
- [34] Buraczynska M, Zukowski P, Ksiazek K, et al. The effect of Toll-like receptor 4 gene polymorphism on vascular complications in type 2 diabetes patients[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2016, 116: 7–13. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.04.002.
- [35] Zaharieva ET, Kamenov ZA, Savov AS. TLR4 polymorphisms seem not to be associated with prediabetes and type 2 diabetes but predispose to diabetic retinopathy; TLR4 polymorphisms in glucose continuum[J]. *Endocr Regul*, 2017, 51(3): 137–144. DOI: 10.1515/enr-2017-0014.
- [36] Ramus SM, Cilensek I, Petrovic MG, et al. Single nucleotide polymorphisms in the Trx2/TXNIP and TrxR2 genes of the mitochondrial thioredoxin antioxidant system and the risk of diabetic retinopathy in patients with Type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(2): 192–198. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.11.021.
- [37] Ninomiya H, Katakami N, Osonoi T, et al. Association between new onset diabetic retinopathy and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) polymorphism in Japanese type 2 diabetes[J/OL]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 108(3): e35–37 [2018–03–16]. [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(15\)00188-6/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(15)00188-6/fulltext). DOI: 10.1016/j.diabres.2015.04.006.
- [38] Dong L, Lv XY, Wang BJ, et al. Association of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) 2518A/G polymorphism with proliferative diabetic retinopathy in northern Chinese type 2 diabetes[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014, 252(12): 1921–1926. DOI: 10.1007/s00417-014-2651-1.
- [39] Lu QK, Zhang JT, Zhao N, et al. Association of IL-6 gene (-174 and -572G/C) polymorphisms with proliferative diabetic retinopathy of type 2 diabetes in a Chinese population[J]. *Ophthalmic Res*, 2017, 58(3): 162–167. DOI: 10.1159/000475670.
- [40] 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[J]. *Eye (Lond)*, 2017, 31(4): 601–607. DOI: 10.1038/eye.2016.287.
- [41] da Silva Pereira BL, Polina ER, Crispim D, et al. Interleukin-10-1082A>G (rs1800896) polymorphism is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 138: 187–192. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.01.023.
- [42] Elbrecht A, Chen Y, Cullinan CA, et al. Molecular cloning, expression and characterization of human peroxisome proliferator activated receptors gamma 1 and gamma 2[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,

- 1996, 224(2): 431-437.
- [43] Kaur N, Vanita V. Association analysis of PPAR γ (p. Pro12Ala) polymorphism with type 2 diabetic retinopathy in patients from north India[J]. Ophthalmic Genet, 2017, 38(3): 217-221. DOI: 10. 1080/13816810. 2016. 1193879.
- [44] 李涛, 邹海东. 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 在糖尿病视网膜病变中的作用及机制研究进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2017, 35(7): 651-654. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2017. 07. 016.
- Li T, Zou HD. Current researches of function and mechanism of peroxisome proliferator-activated receptor- γ in diabetic retinopathy[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2017, 35(7): 651-654. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2017. 07. 016.
- [45] Yen CJ, Beamer BA, Negri C, et al. Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma (hPPAR gamma) gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala PPAR gamma 2 missense mutation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1997, 241(2): 270-274. DOI: 10. 1006/bbrc. 1997. 7798.
- [46] Tariq K, Malik SB, Ali SH, et al. Association of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator activated receptor gamma with proliferative diabetic retinopathy[J]. Mol Vis, 2013, 19: 710-717.
- [47] Ma J, Li Y, Zhou F, et al. Meta-analysis of association between the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 gene and diabetic retinopathy in Caucasians and Asians[J]. Mol Vis, 2012, 18: 2352-2360.

(收稿日期: 2018-11-06 修回日期: 2019-03-07)

(本文编辑: 刘艳)

消 息

国际眼科论坛“人工智能及人工视觉”会议通知

由亚非眼科学会、广东省医学会主办, 中山大学中山眼科中心、深圳市眼科医院合办的国际眼科论坛“人工智能与人工视觉”(IOF-AIAV) 将于 2019 年 5 月 24—26 日在深圳大梅沙京基喜来登酒店召开。

本次论坛将采取专家讲座和大会交流的形式, 围绕眼科“人工智能与人工视觉(Artificial Intelligence and Artificial Vision)”主题, 以人工智能国内外的现状及发展趋势、大数据时代与主要致盲眼病诊治、眼科影像学的人工智能应用模式、人工视觉及其技术发展等, 从多方面展开学术交流与探讨。本次国际眼科论坛旨在加强亚非及世界眼科医生之间的学术交流与互助合作, 促进亚非及世界眼科同道, “一带一路”国家间的友谊, 也扩大中国眼科的影响力。目前已有 10 国以上专家学者参会, 包括亚太、亚非眼科学会主席、副主席, 中国、印度、埃及、约旦、巴基斯坦等国眼科学会主席、候任主席, 中东非眼科学会副主席等到会。

大会秘书处联系方式: 广东省广州市天河区金穗路 7 号 中山大学中山眼科中心临床楼 12 楼人工智能与大数据科, 邮编: 510627。联系电话: +86-13631346034; 电子邮箱: iof-aiaav@hotmail.com。

长按识别下图二维码可进入官网(<http://www.iof-aiaav.org/>)进行会议注册, 了解更多会议信息。网上注册截止日期: 2019 年 5 月 23 日。



(会务组)

第七届眼底病青年论坛暨眼科新进展继续教育学习班通知

第七届眼底病青年论坛暨视网膜手术新进展学习班【项目编号: 2019-07-02-233(国)】将于 2019 年 5 月 24—26 日在河南省郑州市举行, 我们诚邀各位同仁参加本次会议!

本次会议邀请眼科及视网膜知名专家进行专题演讲、病例讨论和现场手术演示, 与您共同交流、共同提高。会议将对眼底影像研究最新进展、眼底血管性疾病发病机制、抗 VEGF 治疗最新进展、糖尿病视网膜病变治疗新进展、玻璃体切割手术在各种眼底疾病中的应用进行讨论, 并进行疑难案例分析, 知名专家点评。此外, 会议还提供专家手术演示、视频讲解动作要点和动物眼手术操作培训等。此次会议继续设立“兴齐青年奖学金”, 以鼓励优秀青年眼科医师进行学习、教学及科研, 欢迎眼科相关人员踊跃参会! 会议结束后, 与会注册人员颁发国家级继续医学教育学分证书(I 类 8 分)。现将会议有关事项通知如下:

1 会议注册报到

报到时间: 2019 年 5 月 24 日(周五 08:30—19:30); 报到地点: 郑州长城饭店 1 楼大厅; 会议注册费: 300 元/人(不含餐食、住宿费)。

2 会议时间及地点

会议时间: 2019 年 5 月 24—26 日; 会议地点: 河南省立眼科医院 12 楼会议室(河南省郑州市金水区纬五路经三路交叉口向东 200 米路南)。

3 住宿交通

郑州长城饭店(河南省郑州市金水区纬五路经三路交叉口向南 200 米路西)。

4 会议联系人

黄子旭(电话: 15003877486; 邮箱: huang19910308@163.com)、魏圆梦(电话: 18738116907; 邮箱: weiyuanmeng@yeah.net)。

(会务组)