

· 调查研究 ·

## 与糖尿病患者轻度视力损伤相关的 *CFH* 基因多态性研究

李涛<sup>1</sup> 徐艺<sup>2</sup> 陈剑华<sup>3</sup> 徐娴<sup>1</sup> 许迅<sup>1</sup> 何鲜桂<sup>2</sup> 陆丽娜<sup>2</sup> 朱剑锋<sup>2</sup> 师咏勇<sup>4</sup> 邹海东<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> 上海交通大学附属第一人民医院眼科 200080; <sup>2</sup> 上海市眼病防治中心防治科 200040; <sup>3</sup> 上海交通大学医学院附属精神卫生中心 201108; <sup>4</sup> 上海交通大学 Bio-X 研究所 200030

通信作者:邹海东,Email:zouhaidong@263.net

**【摘要】 目的** 探讨补体因子 H (*CFH*) 基因单核苷酸多态性 (SNPs) 与糖尿病人群无法解释的轻度视力损伤 (UMVL) 的相关性。 **方法** 采用病例对照研究方法, 2016 年 4—7 月在上海市新泾社区进行 2 型糖尿病患者流行病学调查, 收集受检者的基本信息、眼科检查和血生物化学检验结果, 采集每例患者的清晨空腹外周血 2 ml 用于提取 DNA。采用 Fluidigm 法对 *CFH* 基因上的 5 个 SNPs rs800292、rs1061170、rs529825、rs1410996 和 rs203674 进行基因型检测, 采用 SPSS 13.0 统计学软件和 Haplovie 4.0 软件计算 Hardy-Weinberg 平衡、碱基型和基因型频率, 进行关联分析和单倍体分型并评估各 SNPs 与 UMVL 之间的关系。 **结果** 共纳入 135 例无法解释的视力轻度损伤的糖尿病患者作为试验组, 133 例视力正常的糖尿病患者作为对照。rs2003674 位点不符合 Hardy-Weinberg 平衡, 未纳入分析。在纳入分析的 *CFH* 基因的其他 4 个位点 rs529825、rs800292、rs1410996、rs1061170 中, 2 组之间 SNPs 及基因型均无明显差异, 其等位基因频率 P 值分别为 0.79、0.25、0.69 和 0.77; 其基因型频率 P 值分别为 0.61、0.69、0.87 和 0.43。 **结论** *CFH* 基因多态性导致的个体补体系统差异与糖尿病患者 UMVL 无相关性。

**【关键词】** 糖尿病; 补体因子 H 基因; 单核苷酸多态性; 无法解释的轻度视力损伤; 等位基因; 基因频率; 优势比

**基金项目:** 国家自然科学基金项目 (81670898、81600778); 上海市眼科疾病精准诊疗工程技术研究中心 (19DZ2250100); 上海申康医院发展中心项目 (SHDC2018110); 上海交通大学医学院高峰高原研究型医师项目 (20172022)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20190128-00036

### Association between *CFH* gene polymorphisms and unexplained mild vision loss in type 2 diabetes patients

Li Tao<sup>1</sup>, Xu Yi<sup>2</sup>, Chen Jianhua<sup>3</sup>, Xu Xian<sup>1</sup>, Xu Xun<sup>1</sup>, He Xiangui<sup>2</sup>, Lu Lina<sup>2</sup>, Zhu Jianfeng<sup>2</sup>, Shi Yongyong<sup>4</sup>, Zou Haidong<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200080, China; <sup>2</sup> Shanghai Eye Diseases Prevention & Treatment Center/Shanghai Eye Hospital, Shanghai 200040, China; <sup>3</sup> Shanghai Key Laboratory of Psychotic Disorders, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 201108, China; <sup>4</sup> Bio-X Institutes, Key Laboratory for the Genetics of Developmental and Neuropsychiatric Disorders (Ministry of Education), the Collaborative Innovation Center for Brain Science, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, China

Corresponding author: Zou Haidong, Email:zouhaidong@263.net

**[Abstract]** **Objective** To investigate whether the presence of complement factor H (*CFH*) gene polymorphisms is associated with unexplained mild visual loss (UMVL) in type 2 diabetes mellitus patients.

**Methods** A case control study was adopted. The participants included two groups from a previous population-based epidemiology study on type 2 diabetes mellitus patients in the Beixinjing community, Shanghai; UMVL was defined by a best corrected visual acuity (BCVA) < 20/25 and ≥ 20/63 in both eyes, with no eye diseases causing visual impairment, such as corneal diseases, cataract, age-related macular degeneration, glaucoma, optic nerve atrophy, diabetic retinopathy, etc. Genomic DNA was isolated from the peripheral venous blood of all the participants and then loaded onto Fluidigm Digital Arrays. Four *CFH* gene single nucleotide polymorphisms (SNPs) (rs800292, rs1061170,

rs529825, rs1410996, rs203674) were assessed with the SPSS 13.0 and HAPLOVIEW 4.0 software to test the statistical association of *CFH* polymorphisms with UMVL. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University (No. 2013KY023). All the procedures were conducted according to the tenets of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from each subject prior to entering the study cohort. **Results** Total of 135 residents with UMVL and 133 with normal vision (BCVA  $\geq 20/25$  in both eyes) were enrolled. The UMVL group matched the control group in terms of gender, age, onset age, and duration of diabetes mellitus, hemoglobin A1c levels, and body mass index (all at  $P > 0.05$ ). The four SNPs (rs800292, rs1061170, rs529825, rs1410996) except rs203674 tested in the UMVL and control groups were qualified by the Hardy-Weinberg equilibrium ( $P > 0.05$ ). There were no differences in SNPs and genotypes between the two groups in the four loci of the *CFH* gene. The  $P$  value of allele frequencies of rs529825, rs800292, rs1410996 and rs1061170 were 0.79, 0.25, 0.69 and 0.77, respectively, and the  $P$  value of genotype frequencies were 0.61, 0.69, 0.87 and 0.43, respectively. **Conclusions** There is no correlation between *CFH* gene polymorphism and UMVL in type 2 diabetic patients.

**[Key words]** Diabetes mellitus; Complement factor H gene; Single nucleotide polymorphism; Unexplained mild visual loss; Allele; Gene frequency; Odd ratio

**Fund program:** National Nature Science Foundation of China (81670898, 81600778); Shanghai Engineering Research Center of Precise Diagnosis and Treatment of Eye Diseases (19DZ2250100); The Project of Shanghai Shen Kang Hospital Development Centre (SHDC12018110); Shanghai Municipal Education Commission-Gaofeng Clinical Medicine Grant (20172022)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20190128-00036

世界卫生组织估计,到 2025 年为止,世界范围内将会有 3 亿糖尿病患者<sup>[1-2]</sup>。糖尿病患者眼部并发症多见,可合并白内障、糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)以及青光眼等,因此糖尿病人群中的视力损伤的发生率也较高。近十年来,糖尿病患者视力损伤的防治主要针对的是视力中重度损伤,较少关注轻度视力损伤(mild vision loss, MVL),即最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)为 20/63~<20/25,而轻度视力损伤同样会导致糖尿病患者日常生活质量下降<sup>[3-6]</sup>。既往有研究显示,在糖尿病患者中视力轻度损伤的患病率高达 42.7%,主要是由白内障和 DR 导致的,其中无法解释的轻度视力损伤(unexplained mild vision loss, UMVL)(早期 MVL 发生时,眼底照相和光相干扫描等临床常用技术不能检测出光感受器细胞形态结构的异常)的概率为 21.3%,占所有糖尿病患者的 9.1%<sup>[7]</sup>。2 型糖尿病是多基因遗传病,而 2 型糖尿病中 DR 的发生也具有遗传倾向,如家族聚集性、同卵双生发病一致性等。本研究推测 UMVL 发生的个体差异也源于基因多态性。补体因子 H(complement factor H, CFH)是一种血清蛋白,属于  $\beta 1$  球蛋白,其基因位于染色体 1q32,相对分子质量为 150 000,由 20 个短重复序列组成,是补体系统的重要组成部分<sup>[8-9]</sup>。补体系统主要存在于先天免疫系统中,通过经典、替代、凝集素 3 种途径被激活。补体系统通过形成膜攻击复合物清除异物入侵,但是如果其

功能异常,就有可能攻击自体细胞,导致炎症以及组织的损伤<sup>[10]</sup>。CFH 可以和 CFB 竞争在旁路途径中结合补体系统的核心组件 C3 的激活物结合形成 C3bFH 复合体,防止其过度激活和迅速被消耗<sup>[11-13]</sup>。DR 患者玻璃体内检测到 CFH 表达<sup>[14]</sup>。本研究推测 UMVL 是由于视网膜黄斑区 CFH 异常导致的光感受器细胞功能早期降低所引起<sup>[15-19]</sup>。本研究从社区人群中纳入已发生 UMVL 和视力正常的糖尿病居民,比较 2 个组患者之间与 CFH 结构功能关系最为密切的 4 个位点 rs800292、rs1061170、rs529825、rs1410996<sup>[15-19]</sup> 的基因多态性差异,为 UMVL 的机制研究提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用病例对照研究方法,于 2016 年 4—7 月由新泾社区卫生服务中心的社区医生配合本课题组人员进行糖尿病调查。病例组及对照组来自上海市新泾社区确诊的常住糖尿病居民。该研究通过上海交通大学附属第一人民医院伦理委员会批准(批文号:2013KY023)。所有流程符合 Helsinki 条约规定。受检者充分了解研究流程,每个受检者均签订知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 资料采集** 制定调查表,收集每位受试者的年龄、性别、糖尿病病史等信息,测量身高、体质量、腰围、臀围、血压,抽取清晨空腹外周血检测血生化指标以及

进行基因分析。

**1.2.2 眼科检查** 受试者均接受详尽的眼科检查,包括使用 ETDRS (modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study chart) (Low Vision Products; LightHouse, New York, USA) 视力表和电脑验光仪 (KR-8900, 日本 Topcon 公司) 进行视力和屈光状态的评估;2位有经验的眼科医师用裂隙灯显微镜 (SL130型, 德国 Zeiss 公司) 进行角膜、前房、虹膜、瞳孔以及晶状体检查,90D 非接触式检眼镜 (美国 Ocular 公司) 扩瞳检查眼底。眼底照相仪 (AFC-210, 日本 Nidek 公司) 分别以视盘和黄斑区为中心进行拍照。非接触式眼压计 (NT-530P, 日本 Nidek 公司) 查眼压。

**1.2.3 纳入标准和排除标准** 糖尿病 UMVL 患者作为 UMVL 组。纳入标准:(1)上海市新泾社区 20 岁或以上户籍居民,既往确诊为 2 型糖尿病患者(符合我国诊断标准:空腹血糖 $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$  或糖尿病症状+随机血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$  或口服糖耐量试验时餐后 2 h 血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ );(2)双眼 BCVA 为 20/63~<20/25。(3)自愿进入本研究,签署知情同意书。排除标准:(1)患有除糖尿病以外的其他系统性疾病;(2)裂隙灯显微镜、眼底照相、光相干断层扫描检查发现的白内障、年龄相关性黄斑变性、青光眼、视神经萎缩、糖尿病性黄斑水肿以及其他眼部疾病者。对照组选择同一社区视力正常(双眼 BCVA $\geq 20/25$ )的确诊为 2 型糖尿病的居民。

**1.2.4 单核苷酸多态性位点的选择和测序** 使用 Haplovew 软件 (version 4.0), 遵循成对标记  $r^2 \geq 0.6$  和次要等位碱基频率 $\geq 0.05$  的标准。同时包括既往文献报道的与视网膜微血管疾病有关的与 CFH 结构功能最为相关的 CFH 基因单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 位点。最后选中 4 个 SNPs 位点 (rs529825, rs800292, rs1410996 和 rs1061170)。

采集每例受检者清晨空腹外周血 2 ml, 用肝素抗凝的试管装好。4 h 内放入 $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱冻存。随后采

用 QIAN Amp Blood kit (德国 Qiagen 公司) 试剂盒提取 DNA。本研究选择 4 个既往研究中认为与 CFH 功能关系最密切的 SNPs 位点开展研究,设计并合成目标 SNPs 上游和下游区域的序列 (Assay\_Design\_Group@fluidigm.com)。采用 Fluidigm 公司 FR192.24 Dynamic Array 试剂盒进行目标 SNPs 检测: 目标区域在一个热循环的过程中使用特殊目标扩增物以及位点特征引物进行扩增, 将稀释的样本 PCR 产物, 4 个 Fluidigm SNPs 标志物, 以及 PCR 反应剂同时加入 IFC 控制器, 随后在 FC1™ 循环内进行 PCR 扩增, EP1TM 解读终产物荧光信号。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计学软件 (美国 IBM 公司) 进行统计分析。对每个 SNPs 结果进行 Hardy-Weinberg 平衡检验, 对等位基因型的频率进行比较和卡方检验, 采用 Bonferroni 校正和计算优势比 (odds ratio, OR) 值。通过 Haplovew 4.0 软件 (www.broad.mit.edu/mpg/haplovew) 进行 SNPs 之间连锁不平衡检验和单倍型分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组基线特征比较

UMVL 组与对照组年龄、性别构成比、糖尿病发病年龄、糖尿病病程、糖化血红蛋白、空腹血糖、体质量指数、血压比较, 差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ) (表 1)。

### 2.2 各组患者 CFH 等位基因频率分析

UMVL 组与对照组 rs1410996、rs1061170、rs529825 和 rs800292 位点等位基因发生频率比较, 差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ) (表 2)。其中, 除 rs800292 应答率为 98.5% (133/135) 外, 其余 3 个 SNPs 等位基因应答率均为 100%。

### 2.3 各组患者 CFH 基因型分析

UMVL 组与对照组之间 rs529825、rs800292、

表 1 UMVL 组与对照组基线特征比较

Table 1 Comparison of demographic and clinical characteristics between the UMVL group and control group

组别	例数/ 眼数	性别 <sup>a</sup> (男/女, n)	年龄 <sup>b</sup> (mean $\pm$ SD, 岁)	糖尿病发病年龄 <sup>b</sup> (mean $\pm$ SD, 岁)	糖尿病病程 <sup>b</sup> (mean $\pm$ SD, 年)	糖化血红蛋白 <sup>b</sup> (mean $\pm$ SD, %)	空腹血糖 <sup>b</sup> (mean $\pm$ SD, mmol/l)	体质量指数 <sup>b</sup> (mean $\pm$ SD, kg/m <sup>2</sup> )
UMVL 组	135/135	53/82	65.34 $\pm$ 5.41	58.48 $\pm$ 10.76	6.86 $\pm$ 5.21	7.24 $\pm$ 1.46	7.21 $\pm$ 2.08	25.00 $\pm$ 3.62
对照组	133/133	60/73	64.82 $\pm$ 8.45	57.51 $\pm$ 10.15	7.30 $\pm$ 5.86	7.09 $\pm$ 1.34	7.17 $\pm$ 1.88	25.75 $\pm$ 3.51
$\chi^2/t$ 值	0.94	0.60	0.86	0.65	0.91	0.17	1.72	
P 值	0.39	0.55	0.39	0.52	0.36	0.87	0.09	

注: (a: $\chi^2$  检验; b: 独立样本 t 检验) UMVL: 无法解释的轻度视力损伤

Note: (a: $\chi^2$  test; b: independent t test) UMVL: unexplained mild visual loss

rs1410996 和 rs1061170 位点基因型频率比较, 差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ ) (表 3)。

**表 2 UMVL 组与对照组患者 CFH 等位基因频率分析**  
**Table 2 CFH allele frequencies analysis between the UMVL group and control group**

SNPs	等位基因	UMVL 组 (N=135)		P 值*	MAF	OR (95% CI)
		数量	(%)			
rs800292	T	108(40.0)	109(41.0)	0.79	0.40	0.95(0.67-1.35)
	C	162(60.0)	157(59.0)			
rs1061170	C	17(6.3)	11(4.1)	0.25	0.05	1.57(0.72-3.42)
	T	251(93.7)	255(95.9)			
rs529825	T	102(37.8)	106(39.8)	0.69	0.39	0.93(0.66-1.32)
	C	168(62.2)	161(61.2)			
rs1410996	T	113(41.9)	108(40.6)	0.77	0.41	1.05(0.75-1.49)
	C	157(58.1)	158(59.4)			

注: UMVL: 无法解释的轻度视力损伤; CFH: 补体因子 H; SNPs: 单核苷酸多态性; MAF: 最小等位基因频率; OR: 比值比; CI: 可信区间 (\*:  $\chi^2$  检验)

Note: UMVL: unexplained mild visual loss; CFH: complement factor H; SNPs: single nucleotide polymorphisms; MAF: minor allele frequency; OR: odds ratio; CI: confidence interval (\*:  $\chi^2$  test)

**表 3 UMVL 组与对照组患者 CFH 基因型分析**  
**Table 3 Genotypic association analysis between the UMVL group and control group**

SNPs	基因型	UMVL 组 (N=135)		HWE P 值	P 值*	OR (95% CI)
		数量	数量			
rs800292	TT	20	18	0.22	0.69	0.99(0.46-2.12)
	TC	66	73			0.81(0.47-1.38)
	CC	47	42			1.00
rs1061170	CC	1	0	1.00	0.43	NA
	CT	15	11			1.41(0.62-3.20)
rs529825	TT	118	122	0.06	1.00	
	TC	68	75			0.78(0.46-1.32)
	CC	50	43			1.00
rs1410996	TT	23	23	0.10	0.87	1.07(0.53-2.16)
	TC	67	62			1.15(0.68-1.97)
	CC	45	48			1.00

注: UMVL: 无法解释的轻度视力损伤; CFH: 补体因子 H; SNPs: 单核苷酸多态性; HWE: Hardy-Weinberg 平衡; OR: 比值比; CI: 可信区间; NA: 数据不存在 (\*:  $\chi^2$  检验)

Note: UMVL: unexplained mild visual loss; CFH: complement factor H; SNPs: single nucleotide polymorphisms; HWE: Hardy-Weinberg equilibrium; OR: odds ratio; CI: confidence interval; NA: data are not available (\*:  $\chi^2$  test)

### 3 讨论

糖尿病患者眼部并发症非常复杂, 其机制仍未完全阐明。基因易感性、环境因素以及炎症反应、氧化应

激等被认为参与糖尿病患者眼部并发症的发生和发展<sup>[20-21]</sup>。本研究猜测, UMVL 的发生机制可能和该糖尿病人群的基因易感性有关。SNPs 连锁及关联研究在糖尿病以及糖尿病并发症这样的多基因疾病中发挥重要作用。已有研究团队通过分子基因层面的实验证实 CFH 多个多态性位点和 DR 的关联性<sup>[22-23]</sup>。

本研究选择 CFH 作为研究糖尿病人群 UMVL 发生和发展相关的候选基因的依据是: (1) CFH 的基因多态性 (rs800292/AA 型, rs1410996) 与 DR 的发生和发展相关<sup>[22-23]</sup>, 如 CFH rs800292 G>A (C>T) 核酸的改变导致原 CFH 分子中的缬氨酸被异亮氨酸替代, CFH 跟 C3b 结合域的结构改变, 降低旁路途径的活性, 最终引起补体系统过度激活从而导致炎症反应更强<sup>[24]</sup>。(2) 年龄相关性黄斑变性 (age-related degeneration, AMD) 早期也存在轻度视力损伤, 并被认为是由于黄斑区视杆细胞功能进行性受损导致<sup>[25-28]</sup>。其中, CFH 基因 SNPs 导致的光感受器细胞功能异常在 AMD 的发生和发展以及治疗过程中被证明占有重要地位<sup>[29-34]</sup>。rs1061170 (Y402H) 已被证实与 AMD 的发生具有强相关性<sup>[24, 31, 35-36]</sup>。(3) 人眼良好的中心视敏度取决于黄斑中心凹视细胞的正常功能, 而黄斑区视细胞主要由脉络膜供血供氧, 脉络膜一旦发生病变, 中心视敏度可直接受损。在 CFH 基因缺失小鼠, 脉络膜血管内皮细胞和脉络膜厚度均明显减少, C3 和 C3b 补体蛋白在血管内沉积, 导致血液灌注受限, 局部缺血, 后续氧化应激、血管内皮生长因子释放、免疫系统激活等进一步加剧脉络膜病变<sup>[37]</sup>。此外, CFH 的基因多态性 (rs1061170/CC 型) 与健康年轻人脉络膜血流调节相关<sup>[38]</sup>。

本研究发现, 4 个与 AMD 相关的 CFH 均与 UMVL 不相关, 推测不同于 AMD 与 CFH 常年功能异常导致的 Drusen 异常堆积, CFH 在 DR 中起作用, 主要不是由于 CFH 基因 SNPs 导致的 CFH 蛋白外显子结构不同或者剪切异常导致, 而是由于高血糖状态下, 导致包括 CFH 在内的大量功能蛋白糖基化, 继而激活炎性因子, 启动凋亡导致<sup>[39-40]</sup>。

Wang 等<sup>[23]</sup>研究发现, CFH 基因 rs800292 (I62V) 与 DR 的发生和发展显著相关, 而且 rs800292 (I62V)

的 AA 基因型还对 DR 的发病具有推迟作用。*CFH* rs800292(I62V)被发现与很多炎症反应以及新生血管性疾病相关。*CFH* 基因 rs800292 G>A 核酸的改变会导致合成异亮氨酸而不是缬氨酸。这可能导致 *CFH* 跟 C3b 的结合域的结构性改变,因而降低旁路途径的活性,最终导致补体系统的过度激活,导致炎症反应更强<sup>[29]</sup>。*CFH* 基因 rs800292(I62V)与 DR 的发生和发展显著相关,而未发现 *CFH* rs800292 与 UMVL 的相关性,意味着 UMVL 可能与 DR 有着不同的发病机制。

rs1410996(IVS14T>C)位于 *CFH* 基因的内含子区域。内含子并不像之前人们推测的那样在基因表达过程中不起主要作用,而是会通过一些基因的表达剪接修饰发挥重要作用从而影响靶蛋白的表达。Toni 等<sup>[22]</sup>研究发现,rs1410996 可能与增生性 DR 之间存在显著相关。这意味着,UMVL 可能与增生性 DR 有着不同的发病机制。

rs1061170(Y402H)是位于 *CFH* 基因的第 7 号外显子上的错义突变,也是常见的 SNPs 位点,已证实其与 AMD 的发生具有强相关性<sup>[30-31,36]</sup>。Balasubbu 等<sup>[41]</sup>未发现 rs1061170(Y402H)与 DR 的相关性,本研究也未发现其与 UMVL 的相关性。

本研究是首次研究 *CFH* 与糖尿病 UMVL 的基因研究,所有 UMVL 患者及其对照组均为汉族人群,且均遵照统一的指标以及严格的诊断标准。但是本研究还存在一些不足之处:本研究样本量偏小;作为一篇回顾性的病例对照研究,缺少随访的资料;本研究选择的 SNPs 可能不能反映所有 *CFH* 的碱基位点与 UMVL 的相关性。将来覆盖更多 *CFH* 位点的测序研究可能更能反映 UMVL 与 *CFH* 的相关性。

综上所述,本研究结果证实 rs529825、rs800292、rs1410996、rs1061170 这 4 个 *CFH* 基因的 SNPs 位点变异与中国汉族人群糖尿病患者的 UMVL 无显著关联。糖尿病及其并发症是复杂基因及环境因素共同交互作用的一类疾病,因此对同一批患者随访观察视力变化的特点以及与 DR、糖尿病黄斑水肿的关系,多中心、大样本的多位点研究有助于更进一步阐释 UMVL 的特点与发病机制,这对于了解不同地区、不同民族中 UMVL 发病原因和寻找治疗方案大有裨益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives [J]. Nat Rev Endocrinol, 2011, 8(4): 228–236. DOI: 10.1038/nrendo.2011.183.
- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections [J]. Diabetes Care, 1998, 21: 1414–1431.
- Zhao J, Ellwein LB, Cui H, et al. Prevalence of vision impairment in older adults in rural China: the China Nine-Province Survey [J]. Ophthalmology, 2010, 117(3): 409–416. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.11.023.
- Vitale S, Cutch MF, Sperduto RD. Prevalence of visual impairment in the United States [J]. JAMA, 2006, 295(18): 2158–2163. DOI: 10.1001/jama.295.18.2158.
- Sharma S, Brown GC, Brown MM, et al. Converting visual acuity to utilities [J]. Can J Ophthalmol, 2000, 35(5): 267–272. DOI: 10.1016/s0008-4182(00)80077-0.
- Hassell JB, Lamoureux EL, Keeffe JE. Impact of age related macular degeneration on quality of life [J]. Br J Ophthalmol, 2006, 90(5): 593–596. DOI: 10.1136/bjo.2005.086595.
- 邹海东,徐娴,贺江南,等.上海市北新泾社区 2 型糖尿病患者轻度视力损伤的患病率及影响因素分析 [J].中华医学杂志,2016,96(3): 210–215. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.03.013.
- Zou HD, Xu X, He JN, et al. Prevalence and risk factors of mild vision loss in patients with type 2 diabetes in Beixinjing Community of Shanghai [J]. Natl Med J China, 2016, 96(3): 210–215. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.03.013.
- Liszewski MK, Farries TC, Lublin DM, et al. Control of the complement system [J]. Adv Immunol, 1996, 61: 201–283. DOI: 10.1016/s0065-2776(08)60868-8.
- Acosta J, Qin X, Halperin J. Complement and complement regulatory proteins as potential molecular targets for vascular diseases [J]. Curr Pharm Des, 2004, 10(2): 203–211. DOI: 10.2174/1381612043453441.
- Holers VM. The spectrum of complement alternative pathway-mediated diseases [J]. Immunol Rev, 2008, 223: 300–316. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00641.x.
- Skerka C, Chen Q, Fremeaux-Bacchi V, et al. Complement factor H related proteins (CFHRs) [J]. Mol Immunol, 2013, 56(3): 170–180. DOI: 10.1016/j.molimm.2013.06.001.
- Carreno MP, Labarre D, Maillet F, et al. Regulation of the human alternative complement pathway: formation of a ternary complex between factor H, surface-bound C3b and chemical groups on nonactivating surfaces [J]. Eur J Immunol, 1989, 19(11): 2145–2150. DOI: 10.1002/eji.1830191126.
- Gao BB, Chen X, Timothy N, et al. Characterization of the vitreous proteome in diabetes without diabetic retinopathy and diabetes with proliferative diabetic retinopathy [J]. J Proteome Res, 2008, 7(6): 2516–2525. DOI: 10.1021/pr800112g.
- García-Ramírez M, Canals F, Hernández C, et al. Proteomic analysis of human vitreous fluid by fluorescence-based difference gel electrophoresis (DIGE): a new strategy for identifying potential candidates in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy [J]. Diabetologia, 2007, 50(6): 1294–1303. DOI: 10.1007/s00125-007-0627-y.
- Zaleska-żmijewska A, Piątkiewicz P, Śmigielska B, et al. Retinal photoreceptors and microvascular changes in prediabetes measured with adaptive optics (rtx1™): a case-control study [J/OL]. J Diabetes Res, 2017, 2017: 4174292 [2019-10-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5697118/>. DOI: 10.1155/2017/4174292.
- Karaca C, Karaca Z. Beyond hyperglycemia, evidence for retinal neurodegeneration in metabolic syndrome [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(3): 1360–1367. DOI: 10.1167/iovs.17-23376.
- Coffey PJ, Gias C, McDermott CJ, et al. Complement factor H deficiency in aged mice causes retinal abnormalities and visual dysfunction [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(42): 16651–16656. DOI: 10.1073/pnas.0705079104.
- 李武靓,庄文娟,李慧平,等.中国宁夏地区年龄相关性黄斑变性患者的补体基因和 ARMS2/HTRA1 基因多态性分析 [J].中华实验眼科杂志,2015,33(2): 149–154. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-

0160. 2015. 02. 011.
- Li WL, Zhuang WJ, Li HP, et al. Polymorphisms of complement genes and ARMS2/HTRA1 in patients with age-related macular degeneration in Ningxia, China [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2015, 33 (2) : 149–154. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.02.011.
- [19]文峰,吴岷芳.新生血管性年龄相关性黄斑变性和息肉状脉络膜血管病变的分子生物学研究现状及存在问题[J].中华实验眼科杂志,2011,29(4):289–292. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.04.001.
- Wen F, Wu KF. Current researches and existing problems of molecular biology in neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2011, 29 (4) : 289–292. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.04.001.
- [20]Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy [J]. Lancet, 2010, 376(9735) : 124–136. DOI:10.1016/S0140-6736(09)62124-3.
- [21]Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy [J]. N Engl J Med, 2012, 366(13) : 1227–1239. DOI:10.1056/NEJMra1005073.
- [22]Toni M, Hermida J, Toledo E, et al. Role of CFH and ARMS2 polymorphisms in retinopathy and coronary artery disease in type 1 diabetes [J]. An Sist Sanit Navar, 2012, 35(3) : 425–432. DOI:10.23938/ASSN.0098.
- [23]Wang J, Yang MM, Li YB, et al. Association of CFH and CFB gene polymorphisms with retinopathy in type 2 diabetic patients [J/OL]. Mediators Inflamm, 2013, 2013 : 748435 [2019-10-13]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3707223/. DOI:10.1155/2013/748435.
- [24]Pechtl IC, Kavanagh D, McIntosh N, et al. Disease-associated N-terminal complement factor H mutations perturb cofactor and decay-accelerating activities [J]. J Biol Chem, 2011, 286 (13) : 11082–11090. DOI:10.1074/jbc.M110.211839.
- [25]Srinivasan S, Swaminathan G, Kulothungan V, et al. Prevalence and the risk factors for visual impairment in age-related macular degeneration [J]. Eye (Lond), 2017, 31(6) : 846–855. DOI:10.1038/eye.2017.72.
- [26]Jackson GR, Owsley C, McGwin G. Aging and dark adaptation [J]. Vision Res, 1999, 39 (23) : 3975–3982. DOI:10.1016/s0042-6989(99)00092-9.
- [27]Jackson GR, McGwin G, Phillips JM, et al. Impact of aging and age-related maculopathy on activation of the a-wave of the rod-mediated electroretinogram [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45 (9) : 3271–3278. DOI:10.1167/iovs.04-0019.
- [28]Ding JD, Kelly U, Landowski M, et al. Expression of human complement factor H prevents age-related macular degeneration-like retina damage and kidney abnormalities in aged CFH knockout mice [J]. Am J Pathol, 2015, 185(1) : 29–42. DOI:10.1016/j.ajpath.2014.08.026.
- [29]Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration [J]. Science, 2005, 308 (5720) : 385–389.
- [30]Shah AR, Williams S, Baumal CR, et al. Predictors of response to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment of age-related macular degeneration [J]. Am J Ophthalmol, 2016, 163 : 154–166. DOI:10.1016/j.ajo.2015.11.033.
- [31]Joachim N, Mitchell P, Burlutsky G, et al. The incidence and progression of age-related macular degeneration over 15 years: The Blue Mountains Eye Study [J]. Ophthalmology, 2015, 122 (12) : 2482–2489. DOI:10.1016/j.ophtha.2015.08.002.
- [32]Tsuchihashi T, Mori K, Horie-Inoue K, et al. Complement factor H and high-temperature requirement A-1 genotypes and treatment response of age-related macular degeneration [J]. Ophthalmology, 2011, 118 (1) : 93–100. DOI:10.1016/j.ophtha.2010.04.007.
- [33]García M, Álvarez L, Nogacka AM, et al. CFH polymorphisms in a Northern Spanish population with neovascular and dry forms of age-related macular degeneration [J/OL]. Acta Ophthalmol, 2015, 93 (8) : e658–666 [2019-09-13]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26152901/. DOI:10.1111/aos.12790.
- [34]Lima LH, Schubert C, Ferrara DC, et al. Three major loci involved in age-related macular degeneration are also associated with polypoidal choroidal vasculopathy [J]. Ophthalmology, 2010, 117 (8) : 1567–1570. DOI:10.1016/j.ophtha.2009.12.018.
- [35]Maugeri A, Barchitta M, Agodi A. The association between complement factor H rs1061170 polymorphism and age-related macular degeneration: a comprehensive meta-analysis stratified by stage of disease and ethnicity [J/OL]. Acta Ophthalmol, 2019, 97 (1) : e8–e21 [2019-09-13]. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aos.13849. DOI:10.1111/aos.13849.
- [36]Joachim N, Mitchell P, Rochtchina E, et al. Incidence and progression of reticular drusen in age-related macular degeneration: findings from an older Australian cohort [J]. Ophthalmology, 2014, 121 (4) : 917–925. DOI:10.1016/j.ophtha.2013.10.043.
- [37]Lundh vLP, Kam JH, Bainbridge J, et al. Complement factor H is critical in the maintenance of retinal perfusion [J]. Am J Pathol, 2009, 175 (1) : 412–421. DOI:10.2353/ajpath.2009.080927.
- [38]Told R, Palkovits S, Haslacher H, et al. Alterations of choroidal blood flow regulation in young healthy subjects with complement factor H polymorphism [J/OL]. PLoS One, 2013, 8 (4) : e60424 [2019-10-06]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2994838/. DOI:10.1371/journal.pone.0060424.
- [39]Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy [J]. Prog Retin Eye Res, 2011, 30 (5) : 343–358. DOI:10.1016/j.preteyeres.2011.05.002.
- [40]Mrugacz M, Bryl A, Bossowski A. Neuroretinal apoptosis as a vascular dysfunction in diabetic patients [J]. Curr Neuropharmacol, 2016, 14 (8) : 826–830. DOI:10.2174/1570159x14666160523144245.
- [41]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 Med Genet, 2010, 11 : 158 [2019-10-20]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2994838/. DOI:10.1186/1471-2350-11-158.

(收稿日期:2020-01-28 修回日期:2020-06-28)

(本文编辑:刘艳)

## 广告目次

- 止血祛瘀明目片 陕西摩美得气血和制药有限公司……封二
- 同息通(曲安奈德注射液) 广东省医药进出口公司珠海公司……前插页
- 博士伦治疗用绷带镜 山东博士伦福瑞达制药有限公司……前插页
- 海德堡超清 OCTA+X 北京高视远望科技有限责任公司……前插页
- 沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 广东泰恩康医药股份有限公司……前插页
- 灵光复方樟柳碱注射液 华润紫竹药业有限公司……封三
- 迈达科技 天津迈达科技股份有限公司……封底