

· 专家述评 ·

重视基于代谢异质性的糖尿病视网膜病变早期诊断和精准防治研究

张芳 许迅

上海交通大学附属第一人民医院眼科 上海交通大学眼科研究所 200080

通信作者:许迅,Email:drxuxun@sjtu.edu.cn

【摘要】 糖尿病是多病因引起的慢性代谢性疾病,糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病的主要眼部并发症,是导致工作年龄人群不可逆的代谢性眼病。目前全球糖尿病患病率明显增加,且因 DR 早期导致的眼底血管神经单元病变无明显体征而常常延误诊疗,故 DR 的早期诊断和防控面临着巨大挑战。现阶段 DR 的早期临床预测指标具有较好的预测和防控 DR 发生发展的价值,如糖化血红蛋白和血糖,但仍缺乏对糖尿病代谢异质性及其潜在诱发 DR 的病理作用研究。代谢组等多组学研究方法及深度学习技术是研究疾病病理生理过程的有力工具,可用于阐明 DR 的代谢特征,是发现早期生物标志物、代谢新途径和确立防治靶点的重要抓手。未来的 DR 诊疗应注重遗传背景和环境因素导致的患者代谢重塑诱发 DR,将疾病发生和发展的临床指标测定与组学数据分析方法相结合,发现可预警 DR 早期发病的生物标志物和干预靶点,实现 DR 的早期预测和精准防控。

【关键词】 糖尿病视网膜病变; 代谢组学; 生物标志物; 代谢异质性; 预防和治疗; 靶点

基金项目: 国家自然科学基金(92057106)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20211209-00678

The opportunities of metabolic windows for early diagnosis and precise prevention and treatment of diabetic retinopathy

Zhang Fang, Xu Xun

Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Institute of Ophthalmology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Xu Xun, Email: drxuxun@sjtu.edu.cn

[Abstract] Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disease caused by multiple etiologies. Diabetic retinopathy (DR), as a primary ocular complication of DM, is the leading cause of blindness among working-age adults in the world. With the rapid increase of diabetes incidence worldwide, the diagnosis of DR is often delayed because few symptoms of the retinal vessel-nurse unit lesion are found in early DR. Therefore, the early diagnosis, prevention and treatment of DR are facing much more challenges. At present, the early clinical biomarkers of DR, such as glycosylated hemoglobin and blood glucose, are of great value in predicting and preventing the occurrence and development of DR, but there is still a lack of research on the pathological effect of metabolic heterogeneity and its potential induction of DR. Multi-omics methods, such as metabolomics and single-cell transcriptome, as well as deep learning techniques, are powerful tools for the study of DR pathophysiological processes, which can be used to reveal the metabolic characteristics of DR, discover early biomarkers and new metabolic pathways and identify targets for treatment. Future advances which aim to diagnose and treat DR should consider the metabolic remodeling induced by genetic background and environmental factors comprehensively, combine omics approaches and the measurement of clinical indicators of DR occurrence and development to find biomarkers of early DR and targets so as to achieve early prediction and accurate prevention of DR.

[Key words] Diabetic retinopathy; Metabolomics; Biomarker; Metabolic heterogeneity; Prevention and treatment; Targets

Fund program: National Natural Science Foundation of China (92057106)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20211209-00678

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是多病因引起的慢性代谢性疾病。糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 作为 DM 的常见眼部并发症, 是工作人群的主要不可逆致盲眼病, 代谢异质性是 DR 的病理特征。据统计随着近年来全球范围内糖尿病发病率的激增, 预计 DR 患者在 2040 年将达到 2.2 亿, 此外, 由于 DR 早期眼底血管神经单元病变无明显体征而常常延误治疗, 因此加强 DR 早期诊疗的研究迫在眉睫。目前血糖和糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c) 是预测 DR 最常见的早期生物标志物, 然而, 除葡萄糖代谢因素外的其他代谢物可否导致 DM 和 DR 及其发病机制等问题尚未完全阐明。近年来, 代谢组等组学技术的进步和发展为 DR 的发病机制研究提供了强有力的工具。代谢组等多组学研究是系统生物学研究方法, 可动态关联个体的健康和疾病状态, 对生物体液或组织中的代谢物进行分析, 为寻找疾病发生的生物标志物及对患者进行个性化分型治疗提供了新途径, 已广泛用于包括 DM 在内的多种疾病的诊断和治疗研究。关注 DR 患者早期发病的体内代谢异质性及其在发病机制中的作用、深入研究可预测 DM 患者 DR 发生和进展的体内潜在生物标志物, 有望实现 DR 的诊疗关口前移, 对 DR 的精准防治具有重要的临床价值和社会意义。

1 DR 早期诊断和防治的紧迫性和必要性

DR 是 DM 患者最常见的眼部并发症之一, 高血糖和高血脂等指标在内的代谢异质性是 DR 的主要临床特征。

DR 为视网膜微血管病变, 其一旦进展为中度以上视力损伤或病变进入晚期则可能出现玻璃体积血、视网膜脱离等, 即使接受手术治疗患者视力预后也不甚理想, 因此 DR 致盲属于“难治盲”。然而, 糖尿病致盲又属于“可避免盲”, 可通过早期筛查、早期发现和及早干预而有效改善视力预后。根据《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 版)》, 目前的早期筛查手段主要是进行血糖和 HbA1c 水平测定及定期的眼底检查, 但由于需定期入院接受检查, 故患者的依从性差, 导致随访率低, DR 的早期筛查和早期诊疗面临巨大挑战, 成为我国卫生防控的主要负担。同时, 目前早期预防 DM 发展为 DR 的有效措施主要是血糖控制, 存在而临床实践发现, 存在血糖控制良好但仍发生或发展为 DR 者, 提示 DR 的发生存在血糖之外的其他诱发因素。

近年来随着生物医学研究的快速发展, DM 的代谢组学研究取得了长足进步, 开发 DR 早期除血糖因

素之外的、操作简便、与代谢相关的生物标志物筛查方法有望为 DR 发生的有效预测和防控提供强有力的工具。同时, 代谢组学研究也有望依据代谢特征将 DR 患者进行 DR 代谢亚分型, 基于病因及靶因素研究新的治疗方案, 从而实现将 DR 防盲工作关键点前移, 做到 DR 的早期预测、早期诊断和精准治疗。

2 DR 早期诊断和防治研究的现状和挑战

2.1 DR 早期生物标志物的筛查

DR 是视网膜血管-神经单元的代谢性和慢性炎症性病变, DR 早期视网膜神经纤维和微血管病变进展缓慢, 症状隐匿, 单纯的眼底影像学检查作为 DR 早期的定性结果来评估 DR 的病理生理改变或检测 DR 的治疗效果受到很大限制。由于与 DR 发病关联性强和操作简便等特点, 血糖水平测定成为 DR 自检自查的首选方法, 也是目前最重要的 DR 早期筛查方法之一, 此外 HbA1c 作为高糖环境中形成不可逆的糖基化终产物之一, 其含量与患病前 8 周的平均血糖浓度成正比, 能够反映长期高血糖状态。HbA1c 于 1976 年首次被提出, 是评价糖尿病长期血糖控制是否有效的生物标志物, 可预测 DR 发生及发展的风险, 但 HbA1c 并非 DR 的诱发因素^[1]。

2.2 血糖管理在 DR 早期防治中的作用

血糖水平不但可作为 DM 进展为 DR 的生物标志物, 还在 DR 的发生和发展中发挥着重要的生物学功能。视网膜慢性炎症反应和视网膜神经元的功能损害是 DR 早期的主要病理过程^[2]。研究表明, 过量的葡萄糖代谢产物还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (reduced nicotinamide adenine dinucleotide, NADH) 导致细胞电子传递链过载, 进而产生氧化应激反应, 引起线粒体损伤和多聚 ADP 核糖聚合酶 (poly (ADP-ribose) polymerase, PARP) 激活。活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 激活 PARP 并与己糖胺和蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 通路共同作用, 诱导 DR 早期炎症过程和视网膜神经元功能障碍。氧化应激和高血糖共同激活 AGE、多元醇、己糖胺和 PKC 等有害通路, 导致氧化还原过程失衡, 进一步引起氧化应激反应, 这些机制也会诱发 DR 早期的慢性炎症过程和神经元功能的障碍^[3]。

研究表明, 积极干预和控制升高的血糖水平可降低视网膜病变的发生风险, 将 DR 的发病率从 90% 降低至 50%^[4]。糖尿病控制和并发症临床实验 (Diabetes Control and Complications Trial, DCCT, NCT00360815) 结果显示, 控制并维持血糖稳态可减缓

DR 的发生和发展^[5]。

2.3 DR 的早期诊断和防治面临着很大挑战

尽管上述研究表明血糖水平的良好管理和 HbA1c 的控制对 DR 防控中发挥重要作用,然而,DCCT 研究发现 HbA1c 作为 DR 早期预警标志物对 DR 发生风险的预测量仅为 11%^[5],HbA1c、血压和血清总胆固醇预测 DR 的发生率仅为 DR 实际发病率的 9%~10%,提示 DR 的发病因素存在异质性,其早期预防和治疗还需探索其他可控关联因素。此外,临床研究发现,血糖控制良好的 DM 患者仍可发生或发展为 DR,其诱因和病理机制尚不清楚,且无早期可预警的生物标志物,更缺乏针对性的防治方法。我们前期的基础研究发现,“代谢记忆”是 DM 患者有效控制血糖但仍发生 DR 的重要原因,高糖代谢记忆主要通过去乙酰化酶(sirtuin-1, SIRT1)介导 LKB1/AMPK/ROS 信号通路,诱导并加重视网膜血管内皮细胞的炎症反应并促进细胞凋亡^[6]。进一步研究发现,miR-23b-3p 可通过抑制 SIRT1 的表达,增加核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的乙酰化水平,诱导慢性炎症过程^[7]。那么代谢记忆是由谁承载的?葡萄糖代谢途径之外的其他途径代谢物是否是诱发 DR 的因素?为深入探讨 DR 的病理机制,需建立早期 DR 风险预警的生物标志物,并据此对 DR 早期患者进行代谢特征亚分群,进而寻找 DR 新的治疗靶点。我们需要对 DR 的发展过程中异常代谢产物及其代谢途径进行完整表征,实现可灵敏、定量、前瞻性地预警和精准防治 DR 发生和发展的目标。

3 基于多组学的 DR 早期诊断和防治研究的机遇

3.1 代谢组和脂质组学在 DR 早期生物标志物中的研究

近年来,代谢组和脂质组学等多组学及深度学习技术的快速进展为系统性和深入地探讨 DM 发展至 DR 早期的过程中与病理改变相关的代谢物研究提供了强有力的工具^[8]。代谢组和脂质组学是对细胞、组织或生物液态组织等中内源小分子和脂质成分进行分析的研究方法,通常分为关注全局的非靶向分析和对一组确定化合物进行研究的靶向分析,常用的检测设备包括质谱分析法(mass spectrometry, MS)或核磁共振分析法(nuclear magnetic resonance, NMR)。代谢组和脂质组可动态地关联个人的健康和疾病状态,为分析体液或组织中作为生物标志物的代谢物和对疾病患者进行个性化分型和针对性治疗提供了可能^[9-10]。

代谢组分析发现,DR 患者的玻璃体和血浆样本

中除葡萄糖含量增加及糖酵解代谢物减少外,戊糖-磷酸途径代谢产物(2-脱氧核糖、3,4-二羟基丁酸、赤藓糖醇、葡萄糖酸、核糖)含量显著增加,提示磷酸戊糖代谢途径被激活^[11-12]。磷酸戊糖代谢途径是产生 NADPH 的主要来源,NADPH 是体内多种酶的辅基,可维持谷胱甘肽(Glutathione, GSH)的稳态和视网膜中多种抗氧化酶的稳态,以对抗氧化应激反应。同时,DM 患者玻璃体样本中嘌呤代谢受到抑制,导致黄嘌呤氧化酶过度活化,产生氧化压力性生物标志物尿酸素。

研究发现 DR 早期患者体内脂质代谢紊乱。代谢组和脂质组研究表明,血清总胆固醇或血清低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平升高的 DM 患者出现视网膜硬性渗出的可能性是正常的 2 倍,降脂药物米非诺贝特可延迟 DR 的进展,提示脂质代谢异常与 DR 发生和发展中存在极强的关联性^[13]。许国旺课题组通过非靶向气相色谱-质谱代谢组(GC-MSL),液相色谱-质谱代谢组(LC-MSL)和液相色谱-质谱脂质组(LC-MS)技术发现,DR 患者和 DM 患者血液中代谢物 12-羟基花生四烯酸(12-hydroxyeicosatetraenoic acids, 12-HETE)和 2-哌啶酮含量与正常人比较存在差异,是 DR 早期筛查的潜在生物标志物^[14]。

视网膜组织中存在大量的神经元和神经胶质细胞,氨基酸在视网膜组织代谢过程中具有双重作用,一方面作为视网膜细胞的代谢产物,另一方面作为谷氨酸、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyrate, GABA)和甘氨酸等发挥神经递质的作用。最近对 DR 患者玻璃体、血浆和房水样本的代谢组学研究表明,氨基酸代谢变化主要集中在谷氨酸、谷氨酰胺和支链氨基酸代谢。谷氨酸是神经元中主要的兴奋性神经递质,细胞外谷氨酸浓度维持在 10 μ mol/L 以下。Paris 等^[15]发现 DR 早期患者玻璃体中谷氨酸的含量明显升高。视网膜中谷氨酸含量升高可导致大量钙离子涌入神经元细胞并产生兴奋性毒性作用,细胞内钙离子含量升高会产生大量自由基,损伤视网膜细胞线粒体并诱发蛋白酶的降解,进而引起视网膜细胞凋亡^[16]。

自 2010 年起代谢组相关研究发现 1 型非增生期和增生期 DR 患者存在乳酸和二羧基二十碳三烯酸等代谢物变化,目前 Pubmed 数据库可检索到约 20 余篇代谢组学文献,证实 DR 患者及 DR 大鼠、小鼠和斑马鱼模型的外周血血清、血浆和玻璃体、房水样本中糖类、脂质和氨基酸代谢都发生了很大变化,为 DR 早期预警生物标志物的发现提供了证据支持。

3.2 多组学关联分析研究为 DR 早期精准防控带来机遇

代谢物可作为底物、信号分子或通过修饰作用在细胞功能发挥中起到至关重要的作用^[17]。高糖可诱发 DR 早期多种细胞炎症反应及神经元功能障碍,但葡萄糖之外的其他代谢物在 DR 发生和发展中的表达变化及作用以及其防治研究有限。

近年来,单细胞测序和人类全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)等组学技术在 DR 研究中发挥着重要作用,为代谢异质性与 DR 发生的关联以及遗传和环境因素导致的代谢异质性机制研究提供了新视角。单细胞测序数据虽不能直接用于阐释基因功能,但可将研究中发现的基因组变异或单细胞亚群基因与 DR 相关代谢途径等性状进行关联,为发现 DR 的潜在治疗靶点提供线索。

单细胞测序技术为发现 DR 致病亚群细胞和机制研究提供了研究平台。我们对链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的 DM 小鼠视网膜进行单细胞测序,检测到 14 000 个单细胞的转录组图谱,发现其视网膜小胶质细胞中炎症因子基因的表达高于其他细胞,血管上皮细胞亚群中白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)等多种炎症通路被激活^[18]。以上 2 种亚群细胞的差异基因表达与糖脂和氨基酸代谢关系密切,可能是 DR 的潜在治疗靶点。

DR 代谢基因研究发现,代谢记忆可能通过表观遗传机制诱发 DR^[6-7,19]。DM 大鼠组蛋白乙酰化水平和 NAD 依赖的 SIRT1 等的表达或活性发生改变,这些改变在 STZ 诱导的 DM 大鼠高血糖终止后仍然存在^[20]。质谱分析法结果表明,STZ 诱导的 DR 大鼠视网膜中 135 个组蛋白中有 67 个发生明显变化^[21]。此外我们从 GWAS Catalog 数据库中检索到与 1 型 DM 相关的 788 个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)和与 2 型 DM 相关的 4 192 个 SNP 以及与 DR 相关的 136 个 SNP,以上基因去除重复后共 1 307 个基因存在 SNP,其中与代谢途径相关的基因,如长链脂肪酸乙酰辅酶 A 合成酶 1(Acyl-CoA Synthetase Long Chain Family Member 1, ACSL1)和二磷酸果糖激酶 3(6-Phosphofructo-2-Kinase 3, PFKFB3)等共 165 个代谢途径相关基因在 DR 中存在 SNP。这些研究结果提示可进一步与 DR 代谢物拟合以探讨遗传因素重塑代谢诱导 DR 的机制和潜在防治方法。

以上潜在机制之间的复杂组合及交互作用仍有待深入探索,且需要大数据和多组学研究的技术整合。深度学习是机器学习和人工智能研究的新领域,已用

于疾病的辅助诊断、疾病预测和药物研发。目前深度学习技术不仅可通过彩色眼底照片预测 DR 的进展程度,还将有助于代谢组、脂质组、GWAS 和单细胞测序等组学数据采集、处理和整合以及代谢物的鉴别、代谢表型和生物标志物的发现、疾病代谢分型和发病机制与疾病的关联分析^[22-23]。Al-Sari 等^[24]采用深度学习技术对 537 例 1 型 DM 成人患者的 5 年随访数据进行分析,成功预测了 DR 的风险。

代谢组学和多组学技术的发展为 DR 的筛查、预测、早期诊断和治疗提供了新的研究方向,在未来的 DR 诊疗中我们应重视 DR 的代谢异质性研究,从中发现新的 DR 早期生物标志物,并根据代谢重塑诱发的 DR 研究结果对患者进行亚分型,进而通过单细胞测序及 GWAS 等多组学方法研究 DR 的代谢异质性,从而深入探讨 DR 的发病机制,将为 DR 早期精准防控提供潜在靶点。此外,眼科研究者应从临床问题出发,积极与内分泌科研究者及生物医学基础研究团队制定多学科交叉研究方法,基于代谢异质性和多组学研究方向开展前瞻性多中心临床研究,采用大型队列和纵向研究兼容的方法,充分了解代谢异质性在 DR 发生和发展中的病理机制,突破该病的基础和临床研究瓶颈问题,寻找可灵敏、定量和前瞻性地预测 DR 发生的生物标志物,为 DR 的早期筛查、有效预防、快速诊断和精准治疗提供生物学研究证据,使 DR 诊断和防控关口前移,为我国和全球 DR 的卫生防控工作做出贡献。

利益冲突 本文作者均声明不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, et al. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 1976, 295(8): 417-420. DOI: 10.1056/NEJM197608192950804.
- [2] 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.
- [3] Forrester JV, Kuffova L, Delibegovic M. The role of inflammation in diabetic retinopathy[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 583687[2021-10-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33240272>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.583687.
- [4] Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(13): 1227-1239. DOI: 10.1056/NEJMra1005073.
- [5] Hirsch IB, Brownlee M. Beyond hemoglobin A1c—need for additional markers of risk for diabetic microvascular complications[J]. *JAMA*, 2010, 303(22): 2291-2292. DOI: 10.1001/jama.2010.785.
- [6] Zheng Z, Chen H, Li J, et al. Sirtuin 1-mediated cellular metabolic memory of high glucose via the LKB1/AMPK/ROS pathway and therapeutic effects of metformin[J]. *Diabetes*, 2012, 61(1): 217-228. DOI: 10.2337/db11-0416.
- [7] 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[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(3):

- 644-654. DOI:10.1007/s00125-015-3832-0.
- [8] Filla LA, Edwards JL. Metabolomics in diabetic complications[J]. Mol Biosyst, 2016, 12(4): 1090-1105. DOI:10.1039/c6mb00014b.
- [9] Chowdhury S, Faheem SM, Nawaz SS, et al. The role of metabolomics in personalized medicine for diabetes [J]. Per Med, 2021, 18(5): 501-508. DOI:10.2217/pme-2021-0083.
- [10] Marciano DP, Snyder MP. Personalized metabolomics[J]. Methods Mol Biol, 2019, 1978: 447-456. DOI:10.1007/978-1-4939-9236-2_27.
- [11] Curovic VR, Suvitaival T, Mattila I, et al. Circulating metabolites and lipids are associated to diabetic retinopathy in individuals with type 1 diabetes[J]. Diabetes, 2020, 69(10): 2217-2226. DOI:10.2337/db20-0104.
- [12] Haines NR, Manoharan N, Olson JL, et al. Metabolomics analysis of human vitreous in diabetic retinopathy and rhegmatogenous retinal detachment[J]. J Proteome Res, 2018, 17(7): 2421-2427. DOI:10.1021/acs.jproteome.8b00169.
- [13] Ioannidou E, Tseriotis VS, Tziomalos K. Role of lipid-lowering agents in the management of diabetic retinopathy[J]. World J Diabetes, 2017, 8(1): 1-6. DOI:10.4239/wjd.v8.i1.1.
- [14] Xuan Q, Ouyang Y, Wang Y, et al. Multiplatform metabolomics reveals novel serum metabolite biomarkers in diabetic retinopathy subjects [J/OL]. Adv Sci (Weinh), 2020, 7(22): 2001714 [2021-11-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33240754>. DOI: 10.1002/advs.202001714.
- [15] Paris LP, Johnson CH, Aguilar E, et al. Global metabolomics reveals metabolic dysregulation in ischemic retinopathy[J/OL]. Metabolomics, 2016, 12: 15 [2021-11-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26617478>. DOI:10.1007/s11306-015-0877-5.
- [16] Yang EJ, Park GH, Song KS. Neuroprotective effects of liquiritigenin isolated from licorice roots on glutamate-induced apoptosis in hippocampal neuronal cells[J]. Neurotoxicology, 2013, 39: 114-123. DOI:10.1016/j.neuro.2013.08.012.
- [17] Schrimpe-Rutledge AC, Codreanu SG, Sherrod SD, et al. Untargeted metabolomics strategies-challenges and emerging directions[J]. J Am Soc Mass Spectrom, 2016, 27(12): 1897-1905. DOI:10.1007/s13361-016-1469-y.
- [18] Sun L, Wang R, Hu G, et al. Single cell RNA sequencing (scRNA-Seq) deciphering pathological alterations in streptozotocin-induced diabetic retinas[J/OL]. Exp Eye Res, 2021, 210: 108718 [2021-11-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34364890>. DOI: 10.1016/j.exer.2021.108718.
- [19] Kowluru RA. Diabetic retinopathy, metabolic memory and epigenetic modifications[J]. Vision Res, 2017, 139: 30-38. DOI:10.1016/j.visres.2017.02.011.
- [20] Kadiyala CS, Zheng L, Du Y, et al. Acetylation of retinal histones in diabetes increases inflammatory proteins: effects of minocycline and manipulation of histone acetyltransferase (HAT) and histone deacetylase (HDAC) [J/OL]. J Biol Chem, 2012, 287(31): 25869-25880 [2021-11-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22648458>. DOI:10.1074/jbc.M112.375204.
- [21] Wang W, Sidoli S, Zhang W, et al. Abnormal levels of histone methylation in the retinas of diabetic rats are reversed by minocycline treatment[J/OL]. Sci Rep, 2017, 7: 45103 [2021-11-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28338045>. DOI:10.1038/srep45103.
- [22] Bora A, Balasubramanian S, Babenko B, et al. Predicting the risk of developing diabetic retinopathy using deep learning [J/OL]. Lancet Digit Health, 2021, 3(1): e10-e19 [2021-11-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33735063>. DOI: 10.1016/S2589-7500(20)30250-8.
- [23] Sun YV, Hu YJ. Integrative analysis of multi-omics data for discovery and functional studies of complex human diseases [J]. Adv Genet, 2016, 93: 147-190. DOI:10.1016/bs.adgen.2015.11.004.
- [24] Al-Sari N, Kutuzova S, Suvitaival T, et al. A machine learning approach to predict 5-year risk for complications in type 1 diabetes [EB/OL]. medRxiv [preprint] (2021-10-08) [2021-11-20]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.28.21264161v2>. DOI: 10.1101/2021.09.28.21264161.

(收稿日期:2021-12-09 修回日期:2021-12-13)

(本文编辑:尹卫靖 张宇)

读者·作者·编者

本刊对来稿中作者署名的著录要求

作者向本刊投稿时署名应符合以下条件:(1)参与课题的选题和实验设计,参与实验资料的收集、分析和论证。(2)参与论文的起草或能够对论文中的方法学或关键部分进行修改。(3)能对审稿专家和编辑提出的修改意见进行核修,能够答辩并承担责任。(4)对论文的诚信负责。仅参与筹得资金或收集资料者以及仅对科研小组进行一般管理者均不宜署名为作者。文中如有外籍作者,应附外籍作者亲笔签名的在本刊发表的同意函。集体署名的文章应于题名下列出署名单位,于文末列出论文整理者的姓名,并须明确该文的主要责任者。

作者署名的名次应按对论文贡献大小顺序排列于文题下方,每篇论文须列出通信作者 1 名。如无特殊约定,则视第一作者为通信作者。作者(包括通信作者)的署名及其排序应在投稿前由所有研究者共同讨论确定,在编排过程中不宜变更或增减,尤其是通信作者和前三名作者,若确需变动者须提供所有署名作者的签名同意函并出示单位证明。有英文文题的论著和综述应有全部作者姓名的汉语拼音,列于英文文题之下。

本刊对稿件组织病理学彩色图片及电子显微镜图片中标尺的要求

如果作者稿件中包含有组织病理图、免疫荧光染色图、免疫组织化学图、电子显微镜图片,为了反映组织标本大小的最精确尺度,请在电子版图片的左下方附注标尺。

(本刊编辑部)