

# 血管内皮生长因子-2578C/A 基因的多态性与糖尿病视网膜病变发生风险的 Meta 分析

郭露 吕红彬

**【摘要】** 背景 研究表明血管内皮生长因子(VEGF)在糖尿病视网膜病变(DR)的发生和发展中发挥重要作用,目前 VEGF-2578C/A 基因多态性与 DR 发病风险的关联性是一个研究热点。目的 明确 VEGF-2578C/A 基因多态性在不同种族人群中引起 DR 的风险。方法 按照检索策略,用计算机检索的方法检索 PubMed、Cochrane Library、EMbase、万方科技期刊全文数据库、清华 CNKI 数据库、重庆维普中文科技期刊全文数据库,最后检索日期为 2014 年 4 月,对筛选 VEGF-2578C/A 与 DR 相关的病例-对照研究文献进行 Meta 分析,分析指标包括 VEGF-2578C 等位基因与 DR 的关联性、VEGF-2578C/A 基因多态性与 DR 的关联性、欧洲人 VEGF-2578A 等位基因与 DR 的关联性分析,并对纳入文献的发表偏倚进行敏感性分析。采用 RevMan 5.0 软件进行定量分析,所有研究的合并优势比(OR)和 95% 可信区间(CI)。结果 共筛选出 8 篇病例-对照研究文献共 9 组数据,包括 DR 组 1 228 例和糖尿病无视网膜病变(DWR)组 1 224 例。VEGF-2578C/A 与 DR 有关联,其 A 等位基因及 AA 基因型为 DR 的危险基因 A 与 C:OR=1.39,95% CI:1.08~1.800,Z=2.52,P=0.01;AA 与 CC+C/A:OR=1.53,95% CI:1.05~2.24,Z=2.20,P=0.03;CC 与 AA+C/A:OR=0.70,95% CI:0.50~0.98,Z=2.10,P=0.04);将非 Hardy-Weinberg 遗传平衡的研究纳入进行敏感性分析,其结果不受影响(A 与 C:OR=1.35,95% CI:1.09~1.67,Z=2.74,P=0.006);欧洲人 VEGF-2578C/A 与 DR 相关联,且其 A 等位基因为其危险基因(OR=1.50,95% CI:1.02~2.21,Z=2.07,P=0.04),但 VEGF-2578AA 及 CC 基因型与 DR 无明显关联(P>0.05);亚洲人 VEGF-2578C/A 与 DR 无明显关联(P>0.05)。各研究未发现明显发表偏倚。结论 欧洲人 VEGF-2578C/A 与 DR 相关联,且其 A 等位基因为其危险因素,而亚洲人未发现 VEGF-2578C/A 与 DR 相关联。仍需来自不同人种的大样本量相关研究。

**【关键词】** 基因多态性;糖尿病视网膜病变;血管内皮生长因子/遗传学;危险因素

**Meta analysis of the association between vascular endothelial growth factor -2578C/A polymorphism and risk for diabetic retinopathy** Guo Lu, Lyu Hongbin. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China

Corresponding author: Lyu Hongbin Email: oculistlvhongbin@163.com

**【Abstract】** **Background** Studies showed that vascular endothelial growth factor (VEGF) plays an important role in the development and progress of diabetic retinopathy (DR), and the association between VEGF-2578C/A polymorphism(SNPs) and risk for DR is a hotspot. **Objective** This Meta analysis aimed to investigate the comprehensive and reliable conclusion in the association of VEGF-2578C/A SNPs and risk for DR in different races. **Methods** A systematic search of electronic databases including PubMed, Cochrane Library, EMbase, VIP, Wanfang technological, CNKI and reference lists of relevant articles was carried out until April, 2014. Case-control studies on the relationship between VEGF-2578C/A SNPs and DR were selected based on inclusion and exclusion criteria, and the relevance of VEGF-2578C allele to DR, the relevance of VEGF-2578C/A SNPs to DR and the relevance of VEGF-2578A allele to Caucasian DR were quantitatively analyzed. Begger funnel plot of publication biases on the relationships of VEGF SNPs with the risk of DR under the allele and dominant models was drawn. RevMan 5.0 software was used for the statistical analysis. The pooled odds ratio (OR) and corresponding 95% confidence interval

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.01.015

作者单位:646000 泸州医学院附属医院眼科

通信作者:吕红彬,Email:oculistlvhongbin@163.com

(CI) were used to assess the strength of the association. **Results** A total of 1 228 DR cases and 1 224 diabetes controls without retinopathy (DWR) were included from 8 independent studies (9 groups of data). A significant relationships between VEGF-2578A allelic gene and VEGF-2578AA gene type with DR were found in all samples, and the A allelic gene and AA gene type were the risk genes of DR (A versus C;  $OR=1.39, 95\% CI=1.08-1.80, Z=2.52, P=0.01$ ; AA versus CC+C/A;  $OR=1.53, 95\% CI=1.05-2.24, Z=2.20, P=0.03$ ; CC versus AA+C/A;  $OR=0.70, 95\% CI=0.50-0.98, Z=2.10, P=0.04$ ). When the other two studies which did not meet the Hardy-Weinberg Equilibrium were incorporated in a sensitivity analysis, the results were not materially altered. VEGF-2578 A allelic gene was the risk gene to Europeans with DR ( $OR=1.50, 95\% CI=1.02-2.21, Z=2.07, P=0.04$ ), but not among Asians in subgroup analysis ( $P>0.05$ ). No significant publication bias was found. **Conclusions** The Meta analysis demonstrates that VEGF-2578C/A is associated with DR in Europeans but not in Asians. Further case-control studies based on larger sample size are still needed, especially in Asians.

**[Key words]** Polymorphism/genetics; Diabetic retinopathy; Vascular endothelial growth factor /genetics; Risk factor

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病微血管病变常见的并发症之一,其主要病理表现为血管通透性增加、出血、组织缺血及新生血管形成等<sup>[1-2]</sup>。研究发现 75% 的 2 型糖尿病患者以及近 100% 的 1 型糖尿病患者在 15 年内会发生 DR<sup>[3-4]</sup>,世界卫生组织将 DR 的防治定为现阶段继白内障后的第二大防盲重点眼病<sup>[5]</sup>。目前的研究认为,糖尿病病程长、血糖及血压控制不理想等是 DR 发生和发展的影响因素,此外,基因变异也是 DR 的一种独立影响因素,因为同样类型的糖尿病患者,其 DR 发病风险也会随基因的不同而出现差异,因此对 DR 患者基因的研究也不可忽视<sup>[6-8]</sup>。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在 DR 早期病理变化中起重要作用<sup>[9]</sup>。VEGF-2578C/A 基因多态性目前研究较多,然而不同地区研究结果不尽相同。本研究检索国内外发表的有关 VEGF-2578C/A 基因多态性与 DR 关系的病例-对照研究文献,采用 Meta 分析的方法对 VEGF-2578C/A 基因多态性与 DR 关系进行综合评价,以确定 VEGF-2578C/A 基因多态性是否是 DR 发生和发展危险基因的可靠证据。

## 1 材料与方法

### 1.1 检索策略

以“糖尿病视网膜病变/diabetic retinaopathy、血管内皮生长因子/vascular endothelial growth factor、基因/gene、基因多态性/gene polymorphism、VEGF”为关键词,以“糖尿病视网膜病变/diabetic retinaopathy OR 血管内皮生长因子/vascular endothelial growth factor、糖尿病视网膜病变/diabetic retinaopathy OR 基因多态性/gene polymorphism、糖尿病视网膜病变/diabetic retinaopathy OR VEGF OR 基因多态性/gene

polymorphism”为检索式检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、重庆维普中文科技期刊全文数据库、万方科技期刊全文数据库和清华 CNKI 数据库,末次检索日期为 2014 年 4 月,查看所有相关中英文文献,同时通过文献追溯的方式手动进一步查询。

### 1.2 文献筛选标准

纳入标准:(1) DR 诊断明确,关于 VEGF-2578C/A 基因多态性与 DR 相关性的文章。(2) 所研究的病例组和对照组均为不相关独立患者,且以 DR 与糖尿病无视网膜病变组(diabetic without retinopathy, DWR)作为对照组。(3) 提供了明确等位基因及基因型相关数据。(4) 病例组与对照组基因型分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)。(5) 对同一作者或同一样本人群而多篇文献报道则选择其中最具代表性、样本量最大的一篇。排除标准:(1) 重复报告及数据不明确者。(2) 病例组与对照组基因型分布不符合 HWE。(3) 病例对照来源不清或无对照组文献。(4) 综述性文献。

### 1.3 数据提取及质量评价

由两位检索者按照设定好的纳入标准和排除标准,并根据检索策略独立完成文章检索,文献评估意见不统一时通过讨论取得一致。分别从所选研究中提取以下信息:作者姓名、年份、研究国家、病例对照组样本量、各基因型及等位基因相关数据、各研究结果的优势比(odds ratio, OR)及 95% 可信区间(confidence interval, CI)、是否符合 HWE、年龄、性别、患者来源等。根据英国牛津循证医学中心严格评价项目(Oxford Critical Appraisal Skill Program, Oxford CASP, 2004)分别从样本量是否足够、数据是否充分、诊断标准是否清楚、是否符合 HWE、基因检测方法是否合理、病例组与对照组是否具有可比性等多方面对纳入文献进行质量

评价。

### 1.4 统计学方法

通过等位基因计算方法计算各研究中等位基因出现的频率,用卡方检验分析各研究是否符合 HWE,OR 及 95% CI 用以评价 VEGF-2578C/A 是否与 DR 发生风险相关。用 Z 检验分析合并 OR 效应量,以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义;纳入各研究间的异质性检验用卡方检验法, $P > 0.1$  表示各研究间具有同质性,采用固定效应模型评价各指标的效应量; $P < 0.1$  时表示各研究间具有异质性,采用随机效应模型评价各指标的效应量。同时用  $I^2$  对其异质性进行再次检验, $I^2 = 100\% \times (Q - df) / Q$ ;  $I^2 < 50\%$  表示各组异质性可接受。用漏斗图检验各研究间发表偏倚,以每个研究的效应值 OR 为横坐标,以标准误的倒数为纵坐标,各独立研究效应 OR 的点估计在坐标轴上,集合围绕漏斗图

中心线散开,说明无明显的发表偏倚。所有数据用 RevMan5.0 软件包进行 Meta 分析,检验水平为  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究的基本特征

根据所制定检索策略,初筛 1 763 篇文章,其中 1 690 篇通过题目及摘要排除。此外,14 篇综述性文献、7 篇 Meta 分析、42 篇 VEGF 其他基因多态性研究、2 篇非 HWE 均予以排除,最终纳入 8 篇文献,由于 Abhary<sup>[10]</sup> 在同一篇文献中同时进行了 2 次独立研究,本 Meta 分析中视为 2 次研究,最终纳入 9 组文献数据,包括 DR 组 1 228 例患者,DWR 组 1 224 例患者。文献筛选流程见图 1,各研究数据见表 1。

表 1 纳入文献的特征及质量评价

作者	时间及种族	组别	样本量	基因型分布			基因型	OR(95% CI)	HWE	年龄	性别(男/女)	治疗机构	质量评价
				CC	CA	AA							
Abhary 等 <sup>[10]</sup>	2009 年	DR	136	31	74	31	A/C	1.00[0.73-1.37]	是	64.0 ± 10.7	45/35	H	高
	欧洲	DWR	181	45	91	45	AA/AC+CC	0.89[0.53-1.51]		64.3 ± 14.5	100/53		
Abhary 等 <sup>[10]</sup>	2009 年	DR	75	17	35	23	A/C	1.23[0.80-1.89]	是	49.8 ± 15.5	29/45	H	高
	欧洲	DWR	93	26	43	24	AA/AC+CC	1.27[0.65-2.50]		38.4 ± 14.9	48/51		
Awata 等 <sup>[11]</sup>	2005 年	DR	175	95	70	10	A/C	0.74[0.54-1.02]	是	58 ± 11	87/88	H	高
	亚洲	DWR	203	93	91	19	AA/AC+CC	0.59[0.27-1.30]		55 ± 15	93/110		
Bleda 等 <sup>[12]</sup>	2011 年	DR	24	0	12	12	A/C	3.00[1.28-7.02]	是	67.00 ± 9.53	14/10	H	中
	欧洲	DWR	26	8	10	8	AA/AC+CC	2.25[1.68-5.34]		72.12 ± 9.46	20/16		
Buraczynska 等 <sup>[13]</sup>	2007 年	DR	195	29	80	86	A/C	2.28[1.59-3.26]	是	58.6 ± 9.4	103/92	D	高
	欧洲	DWR	91	29	43	19	AA/AC+CC	2.99[1.68-5.34]		56.9 ± 9.8	43/48		
Chun 等 <sup>[14]</sup>	2010 年	DR	253	123	115	15	A/C	1.84[1.28-2.66]	是	-	152/235	C	中
	亚洲	DWR	134	92	36	6	AA/AC+CC	1.34[0.51-3.55]		-	-		
Nakamura 等 <sup>[15]</sup>	2009 年	DR	177	85	70	22	A/C	1.36[1.02-1.82]	是	34.1 ± 13.6	97/80	H	高
	亚洲	DWR	292	163	107	22	AA/AC+CC	1.74[0.93-3.25]		45.2 ± 13.0	168/124		
Yang 等 <sup>[16]</sup>	2003 年	DR	64	12	31	21	A/C	1.25[0.77-2.04]	是	-	32/32	H	中
	欧洲	DWR	66	13	38	15	AA/AC+CC	1.66[0.76-3.61]		-	43/23		
Yang 等 <sup>[17]</sup>	2011 年	DR	129	66	47	16	A/C	1.56[1.05-2.29]	是	48.68 ± 9.58	57/72	C	高
	亚洲	DWR	138	82	51	5	AA/AC+CC	3.77[1.34-10.60]		50.45 ± 8.00	58/81		
Shahin 等 <sup>[18]</sup>	2014 年	DR	74	22	52	0	A/C	1.13[0.70-1.83]	否	48.57 ± 11.09	32/42	H	中
	埃及	DWR	74	30	40	4	AA/AC+CC	0.11[0.01-2.03]		52.15 ± 10.25	24/50		
Kangas-Kontio 等 <sup>[19]</sup>	2009 年	DR	126	30	58	38	A/C	1.23[0.85-1.80]	否	59.6 ± 13.5	79/52	H	中
	欧洲	DWR	96	31	38	27	AA/AC+CC	1.10[0.61-1.98]		56.1 ± 16.4	50/48		

注:DR:糖尿病性视网膜病变;DWR:糖尿病无视网膜病变;HWE:Hardy-Weinberg 遗传平衡;H:医院;C:社区;D:研究机构;“\*”:1 型糖尿病;OR:优势比;CI:可信区间

### 2.2 VEGF-2578C/A 基因多态性与 DR

分别以 VEGF-2578A 等位基因、AA 基因型、CC 基因型为暴露因素,显示 VEGF-2478C/A 与 DR 相关(A 与 C;OR = 1.39,95% CI:1.08 ~ 1.80,Z = 2.52,P = 0.01;AA 与 CC+C/A;OR = 1.53,95% CI:1.05 ~ 2.24,

Z = 2.20,P = 0.03;CC 与 AA+C/A;OR = 0.70,95% CI:0.50 ~ 0.98,Z = 2.10,P = 0.04)。将排除的 2 篇非 HWE 研究同时纳入分析中进行敏感性分析,结果显示 A 等位基因为其暴露因素(OR = 1.35,95% CI:1.09 ~ 1.67,Z = 2.74,P = 0.006),与上述结果一致,表示以上

结果较稳定,所排除文献并不影响分析结果(图 2,3)。

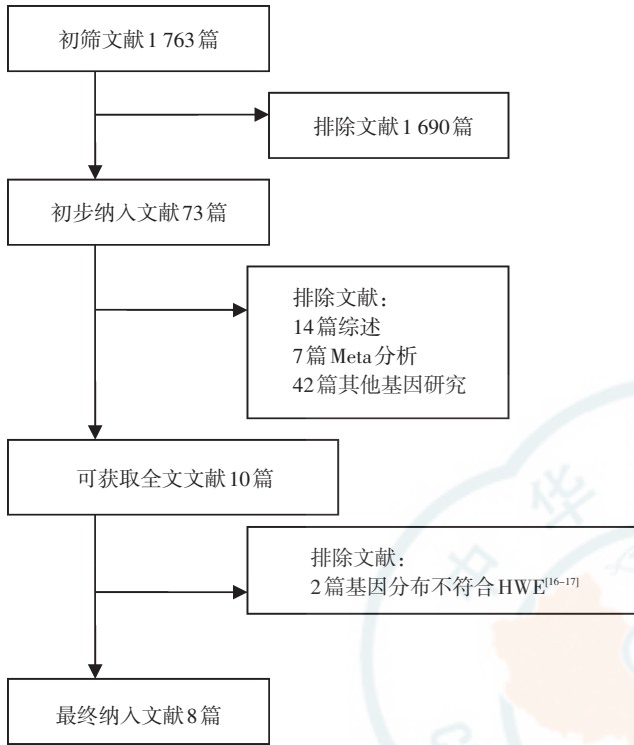


图 1 文献筛选流程图 注:HWE:Hardy-Weinberg 遗传平衡

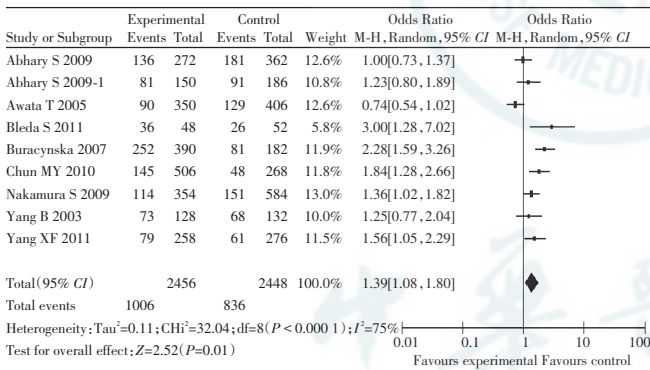


图 2 VEGF-2578A 等位基因与 DR 关联分析的森林图

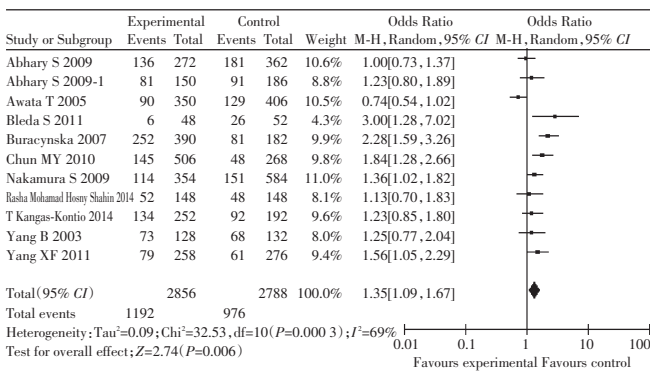


图 3 VEGF-2578C/A 基因多态性与 DR 关联性森林图

### 2.3 不同种族人群 VEGF-2578C/A 基因多态性与 DR

**2.3.1 亚洲人 VEGF-2578C/A 基因多态性与 DR** 将亚洲人 VEGF-2578C/A 进行分析,结果显示亚洲人 VEGF-2578C/A 与 DR 的发生和发展无相关 (A 与 C: OR=0.77, 95% CI: 0.52 ~ 1.14, Z=1.29, P=1.20; AA 与 CC+C/A: OR=1.46, 95% CI: 0.72 ~ 2.96, Z=1.04, P=0.30; CC 与 AA+C/A: OR=0.75, 95% CI: 0.47 ~ 1.22, Z=1.16, P=0.25)。

**2.3.2 欧洲人 VEGF-2578C/A 基因多态性与 DR** 将欧洲人 VEGF-2578C/A 进行分析,结果显示欧洲人 VEGF-2578A 等位基因为 DR 发生的危险基因 (OR=1.50, 95% CI: 1.02 ~ 2.21, Z=2.07, P=0.04), 但其 AA 及 CC 基因型与 DR 的发生和发展无明显关联 (P>0.05) (图 4)。

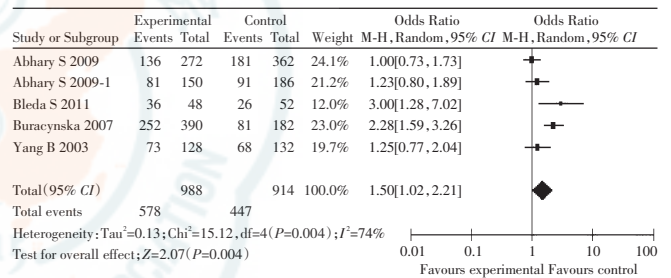


图 4 欧洲人 VEGF-2578A 等位基因与 DR 关系分析的森林图

### 2.4 发表偏倚检测

将所有纳入的研究代入 RevivMan5.0 绘制漏斗图,各研究围绕漏斗图中线向两侧散开,说明各研究无发表偏倚(图 5,6)。

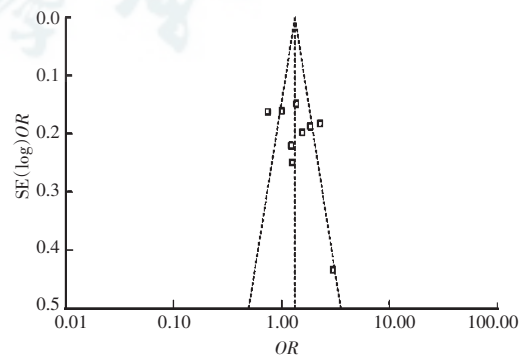


图 5 VEGF-2578A 等位基因与 DR 关系的漏斗图 注:OR:优势比;SE:标准误

### 3 讨论

DR 是糖尿病微血管病变并发症中第二位的危险疾病,是成人致盲的首要因素<sup>[20-22]</sup>,最新数据显示

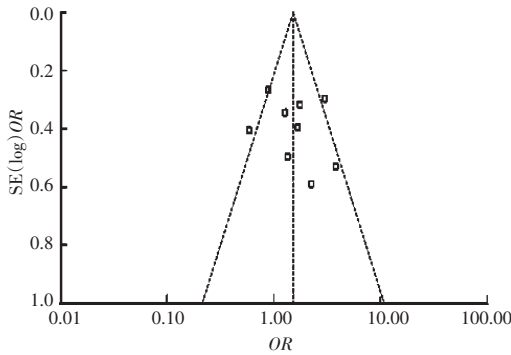


图 6 VEGF-2578AA 基因型与 DR 关系的漏斗图 注:OR:优势比; SE:标准误

2013 年中国糖尿病发病率已高达 11.6%, 18 岁以上患者约有 1.139 亿。2012 年中国大陆调查显示, 患 DR 人数高达 1 690 万, 是目前继白内障、角膜病和青光眼之后的第四位致盲眼病(占 14.8%)<sup>[23]</sup>, 但 DR 的发病机制至今仍不明确。VEGF 在 DR 发生和发展中的促血管新生作用已明确, 人类 VEGF 位于染色体 6p21.3 上, 具有高度的特异性, 是由 8 个外显子和 7 个内显子组成的 14 kb 大小的编码区<sup>[24]</sup>。大量研究表明, DR 患者玻璃体、房水以及血清中 VEGF 水平明显增高。研究者将外源性 VEGF 注入非糖尿病大鼠眼内, 成功诱导了 DR 早期病变, 也进一步说明了 VEGF 在 DR 早期阶段有重要作用。现今已经发现多种 VEGF 基因多态性, 部分基因对眼内、血清 VEGF 水平有不同程度的影响<sup>[25-26]</sup>。

VEGF 基因表达失调是引起 VEGF 水平升高, 继而导致糖尿病微血管病变的主要病理因素。Kangas-Kontio 等<sup>[19]</sup>对 DR 患者血清 VEGF 水平与 VEGF 基因多态性进行对比分析发现, VEGF-2578AA 基因型患者血清及玻璃体中 VEGF 水平相比 AC 基因型及 CC 基因型患者明显增高; Chun 等<sup>[14]</sup>对 27 例 DR 患者房水中 VEGF-2578C/A 基因多态性进行测量也发现, 其 C/A 基因型比 CC 基因型患者的 VEGF 水平高。由此可见, DR 患者 VEGF 水平与 VEGF-2578C/A 基因多态性有密切的联系, 并且其 A 等位基因及 AA 基因型在调节 VEGF 水平有着重要作用。

Meta 分析是一类用来比较、综合同一科学问题所取得的研究结果的统计方法, 其结果是否有意义则取决于这些研究是否满足特定的条件, 进而对满足条件的研究进行综合、定量的合并和评价, 从而达到增大样本含量, 提高检验效能的目的<sup>[27]</sup>。本研究系统地回顾了国内外关于 VEGF-2578C/A 基因多态性与 DR 关系的研究, 对符合条件的研究进行质量评价及综合定量分析, 各组研究质量均能接受, 同时也避免了各研究间

因样本量的不同而引起的差异。虽然各研究患者来源不同, 但其对 DR 诊断、检查方法均符合国际诊断标准。然而, 由于 Meta 分析是按照一定纳入标准对文献进行筛选, 而部分未发表或除中英文外其他语种的研究并未纳入, 故仍存在一定的选择偏倚及发表偏倚, 因此该结果虽不能完全明确 VEGF-2578C/A 与 DR 之间的关系, 但可作为研究参考。

在对亚洲人和欧洲人 VEGF-2578C/A 进行亚组分析发现, 虽然综合所有人种分析获得 VEGF-2578C/A 与 DR 发生和发展相关, 且其 A 等位基因及 AA 基因型为其危险因素, 将 2 项非 HWE 研究再次纳入进行敏感性分析, 其结果仍较稳定, 但亚洲人 VEGF-2578C/A 与 DR 发生和发展则并无明显关联, 而欧洲人仅可得出 A 等位基因为其危险基因。本研究中我们对已发表文献再次查阅发现, 本次结论与 Cheng 等<sup>[28]</sup>及 Sun 等<sup>[29]</sup>研究结果相反, 分析可能的原因有: (1) Cheng 等研究样本量较小, 对亚洲人的研究忽略了阴性结果, 所纳入欧洲人研究较少, 而本次研究纳入样本量大, 将阳性及阴性结果均进行了分析, 更具有说服力。(2) Sun 等<sup>[29]</sup>人针对研究对象为糖尿病性肾病(diabetic nephropathy, DN)患者, 虽然 DN 与 DR 均为糖尿病性微血管并发症, 但仍然存在差异, DR 患者不一定出现 DN, 反之亦然, 故其研究仅做参考。此外, 为了排除年龄、性别的影响, 本研究中对各组研究患者年龄、性别分别再次进行 Meta 分析, 结果显示各组研究对象年龄、性别间均无明显差异。

本次纳入各组研究中有 2 组为 1 型 DR 患者<sup>[10, 16]</sup>, 其余均为 2 型 DR 患者, 本研究中将所有符合 HWE 的 2 型糖尿病视网膜病变患者进行 Meta 分析, 得到 A 等位基因及 AA 基因型为其危险因素, 该结论与上述结果一致, 将两组非 HWE 研究再次纳入进行敏感性分析, 其结果不受影响。同时, 本次分析中有两组<sup>[14, 18]</sup>研究对 DR 不同分型进行了描述, 其结果示增生期 DR 与非增生期 DR 患者 VEGF-2578C/A 基因多态性比较无差异; 2 组<sup>[14, 19]</sup>研究对 DR 患者和正常人进行了比较, 其分析结果示 A 等位基因为 DR 致病基因, 虽然该类详细分组研究较少, 但其结果与上述结论基本一致, 可作为研究参考。

从以上结果可看出, 虽然不同研究间仍然存在一定的差异, 但大部分研究结果一致, 导致结论不统一的原因可归纳为: (1) 该 Meta 分析在筛选纳入研究时, 人为剔除部分研究, 而纳入的各研究间同样存在差异, 其中包括人种、疾病分型、基因检测手段的不同等, 这种选择偏倚会因选择的不同, 其结果也随之变化。

(2) 本次研究仅收集已发表的文献, 由于数量较少而无法进行 Eggerlinear 回归分析和 Harbord 检验, 因此可能存在潜在的发表偏倚。(3) 本次 Meta 分析由于样本量限制, 尤其是亚洲人仅筛选出 4 篇, 研究样本量过小, 各研究小组所提供的数据并不能代表其间的联系。(4) 由于原始文献未提供相关数据, 基因与基因之间以及基因与环境之间潜在的影响并未包含在本次 Meta 分析中。

综上所述, 虽然在本研究的数据结果显示 VEGF-2578C/A 基因多态性可能增加患 DR 的风险, 但 VEGF-2578C/A 与其他影响因素间的相互作用对 DR 发生的风险同时也需要进一步的分析验证, 这也对未来的相关研究提出了更高的要求。

### 参考文献

- [1] Barnett AH. Pathogenesis of diabetic microangiopathy: an overview [J]. *Am J Med*, 1991, 90(6A): 67S-73S.
- [2] Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy [J]. *Lancet*, 2010, 376(9735): 124-136. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62124-3.
- [3] Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years [J]. *Arch Ophthalmol*, 1984, 102(4): 527-532. doi: 10.1001/archoph.1984.01040030405011.
- [4] Khan ZA, Chakrabarti S. Growth factors in proliferative diabetic retinopathy [J]. *Exp Diabetes Res*, 2003, 4(4): 287-301. doi: 10.1155/EDR.2003.287.
- [5] 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.
- [6] Liew G, Klein R, Wong TY. The role of genetics in susceptibility to diabetic retinopathy [J]. *Int Ophthalmol Clin*, 2009, 49(2): 35-52. doi: 10.1097/HO.0b013e31819fd5d7.
- [7] 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.
- [8] Hietala K, Forsblom C, Summanen P, et al. Heritability of proliferative diabetic retinopathy [J]. *Diabetes*, 2008, 57(8): 2176-2180. doi: 10.2337/db07-1495.
- [9] Qaum T, Xu Q, Jousen AM, et al. VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42(10): 2408-2413.
- [10] Abbary S, Burdon KP, Gupta A, et al. Common sequence variation in the VEGFA gene predicts risk of diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(12): 5552-5558. doi: 10.1167/iovs.09-3694.
- [11] Awata T, Kurihara S, Takata N, et al. Functional VEGF C-634G polymorphism is associated with development of diabetic macular edema and correlated with macular retinal thickness in type 2 diabetes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 333(3): 679-685. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.05.167.
- [12] Bleda S, de Haro J, Varela C, et al. Vascular endothelial growth factor polymorphisms are involved in the late vascular complications in type II diabetic patients [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2012, 9(1): 68-74. doi: 10.1177/1479164111426162.
- [13] Buraczynska M, Ksiazek P, Baranowicz-Gaszczyk I, et al. Association of the VEGF gene polymorphism with diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(3): 827-832. doi: 10.1093/ndt/gfl641.
- [14] Chun MY, Hwang HS, Cho HY, et al. Association of vascular endothelial growth factor polymorphisms with nonproliferative and proliferative diabetic retinopathy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(7): 3547-3551. doi: 10.1210/jc.2009-2719.
- [15] Nakamura S, Iwasaki N, Funatsu H, et al. Impact of variants in the VEGF gene on progression of proliferative diabetic retinopathy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2009, 247(1): 21-26. doi: 10.1007/s00417-008-0915-3.
- [16] Yang B, Cross DF, Ollerenshaw M, et al. Polymorphisms of the vascular endothelial growth factor and susceptibility to diabetic microvascular complications in patients with type 1 diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Complications*, 2003, 17(1): 1-6. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S1056-8727(02)00181-2.
- [17] Yang X, Deng Y, Gu H, et al. Polymorphisms in the vascular endothelial growth factor gene and the risk of diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes [J]. *Mol Vis*, 2011, 17: 3088-3096.
- [18] Shahin RM, Abdelhakim MA, Owid ME, et al. A Study of VEGF gene polymorphism in Egyptian patients with diabetic retinopathy [J]. *Ophthalmic Genet*, 2014, 6: 1-6. doi: 10.3109/13816810.2014.881508.
- [19] Kangas-Kontio T, Vavuli S, Kakko S J, et al. Polymorphism of the manganese superoxide dismutase gene but not of vascular endothelial growth factor gene is a risk factor for diabetic retinopathy [J]. *Br J Ophthalmol*, 2009, 93(10): 1401-1406. doi: 10.1136/bjo.2009.159012.
- [20] Congdon NG, Friedman DS, Lietman T. Important causes of visual impairment in the world today [J]. *JAMA*, 2003, 290(15): 2057-2060. doi: 10.1001/jama.290.15.2057.
- [21] Crawford TN, Alfaro DV 3rd, Kerrison JB, et al. Diabetic retinopathy and angiogenesis [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2009, 5(1): 8-13. doi: 10.2174/157339909787314149.
- [22] Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years [J]. *Arch Ophthalmol*, 1984, 102(4): 527-532.
- [23] Liu L, Wu X, Liu L, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in mainland China: a meta-analysis [J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45264 [2013-12-03]. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0198885999001329. doi: 10.1371/journal.pone.0045264.
- [24] Brogan IJ, Khan N, Isaac K, et al. Novel polymorphisms in the promoter and 5' UTR regions of the human vascular endothelial growth factor gene [J]. *Hum Immunol*, 1999, 60(12): 1245-1249. doi: 10.1016/S0198-8859(99)00132-9.
- [25] Stevens A, Soden J, Brenchley PE, et al. Haplotype analysis of the polymorphic human vascular endothelial growth factor gene promoter [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(4): 812-816.
- [26] Watson CJ, Webb NJ, Bottomley MJ, et al. Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production [J]. *Cytokine*, 2000, 12: 1232-1235. doi: 10.1159/000094829.
- [27] Munafó MR, Flint J. Meta-analysis of genetic association studies [J]. *Trends Genet*, 2004, 20(9): 439-444. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.tig.2004.06.014.
- [28] Cheng JW, Zhu LS, Wei RL, et al. Meta-analysis of association between the -2578C/A polymorphism of the vascular endothelial growth factor and retinopathy in type 2 diabetes in Asians and Caucasians [J]. *Ophthalmic Res*, 2014, 52(1): 1-8. doi: 10.1159/000357110.
- [29] Sun L, Yuan Q, Cao N, et al. VEGF genetic polymorphisms may contribute to the risk of diabetic nephropathy in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis [J]. *Scientific World Journal*, 2014, 2014: 624573. doi: 10.1155/2014/624573.

(收稿日期: 2014-08-27)

(本文编辑: 尹卫靖 杜娟)