

• 论 著 •

糖尿病视网膜病变患者血清 BMP4、Netrin-4 水平与病情分期及预后的关系研究*

彭祖江¹, 曹朝霞¹, 曾芳馨¹, 王龙英², 唐倩³

达州市中西医结合医院: 1. 内分泌代谢科; 2. 检验科; 3. 眼科, 四川达州 635002

摘要:目的 分析糖尿病视网膜病变(DR)患者血清骨形态发生蛋白 4(BMP4)、神经轴突导向因子 4(Netrin-4)水平,并研究其与患者病情分期及预后的关系。方法 选取 2019 年 10 月至 2022 年 11 月该院收治的 186 例 2 型糖尿病患者作为研究对象,依据是否发生视网膜病变分为 DR 组(108 例)和非 DR 组(78 例),同期选取该院 100 例体检健康者作为对照组。依据 DR 患者病情分期将 DR 患者分为 I 期(19 例),II 期(14 例),III 期(22 例),IV 期(23 例),V 期(18 例),VI 期(12 例),依据 DR 患者治疗后的视力残疾情况分为预后良好组(72 例)及预后不良组(36 例)。采用酶联免疫吸附试验检测血清 BMP4、Netrin-4、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,分析不同病情分期 DR 患者血清 BMP4、Netrin-4 水平。采用多因素 Logistic 回归分析 DR 发生的影响因素,分析不同预后 DR 患者血清 BMP4、Netrin-4 水平,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 DR 患者预后不良的诊断价值。结果 DR 组 FPG、HbA1c、SBP、DBP、TG、TC、BMP4、Netrin-4 水平高于对照组及非 DR 组,HDL-C 水平低于对照组及 DR 组($P < 0.05$)。不同病情分期 DR 患者血清 BMP4、Netrin-4 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。HbA1c、BMP4 及 Netrin-4 水平是 DR 发生的影响因素($P < 0.05$)。预后不良组血清 BMP4、Netrin-4 水平高于预后良好组($P < 0.05$)。血清 BMP4、Netrin-4 水平联合诊断 DR 患者预后不良的效能优于各指标单独诊断。结论 DR 患者血清 BMP4、Netrin-4 水平升高,可辅助评估患者病情分期,联合诊断患者预后不良的效果较好。

关键词:糖尿病视网膜病变; 骨形态发生蛋白 4; 神经轴突导向因子 4; 病情分期; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.20.017

中图法分类号:R587.2

文章编号:1673-4130(2024)20-2515-05

文献标志码:A

Relationship between serum BMP4 and Netrin-4 levels and disease stage and prognosis in patients with diabetic retinopathy*

PENG Zujiang¹, CAO Chaoxia¹, ZENG Fangxin¹, WANG Longying², TANG Qian³

1. Department of Endocrinology and Metabolism; 2. Department of Clinical Laboratory;

3. Department of Ophthalmology, Dazhou Integrated TCM & Western Medicine Hospital, Dazhou, Sichuan 635002, China

Abstract: **Objective** To analyze the serum levels of bone morphogenetic protein 4 (BMP4) and nerve axon guidance factor 4 (Netrin-4) in patients with diabetic retinopathy (DR), and to study their relationship with disease stage and prognosis. **Methods** A total of 186 patients with type 2 diabetes admitted to the hospital from October 2019 to November 2022 were selected as the research objects. According to the presence or absence of retinopathy, they were divided into DR Group (108 cases) and non-DR group (78 cases), and 100 healthy people in the hospital were selected as the control group. According to the stage of DR, the DR patients were divided into stage I (19 cases), stage II (14 cases), stage III (22 cases), stage IV (23 cases), stage V (18 cases) and stage VI (12 cases). According to the visual impairment after treatment, the DR patients were divided into a good prognosis group (72 cases) and a poor prognosis group (36 cases). Serum BMP4, Netrin-4, fasting plasma glucose (FPG), glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The serum levels of BMP4 and Netrin-4 in DR patients with different disease stages were analyzed. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of DR, and the serum levels of BMP4

* 基金项目:达州市科技计划项目(21CYRC0002)。

作者简介:彭祖江,男,副主任医师,主要从事糖尿病微血管病变及神经病变相关研究。

and Netrin-4 in DR patients with different prognosis were analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of poor prognosis in DR patients. **Results** The FPG, HbA1c, SBP, DBP, TG, TC, BMP4, Netrin-4 levels in DR group were higher than those in control group and non-DR group, while HDL-C level was lower than that in control group and DR group ($P<0.05$). There were significant differences in serum BMP4 and Netrin-4 levels between DR patients with different disease stages ($P<0.05$). HbA1c, BMP4 and Netrin-4 levels were influencing factors for the occurrence of DR ($P<0.05$). The serum levels of BMP4 and Netrin-4 in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ($P<0.05$). The combination of serum BMP4 and Netrin-4 levels in the diagnosis of poor prognosis of DR patients was better than that of each index alone. **Conclusion** The serum levels of BMP4 and Netrin-4 are increased in DR patients, which can assist in the evaluation of the disease stage of the patients. The combination of BMP4 and Netrin-4 has a good effect in the diagnosis of poor prognosis of patients.

Key words: diabetic retinopathy; bone morphogenetic protein 4; neural axon guidance factor 4; disease stage; prognosis

糖尿病是临床常见病,随着居民饮食结构的改变,糖尿病的发病率呈现升高的趋势,糖尿病可引发多种并发症,其中一种就是糖尿病视网膜病变(DR),DR 严重情况下可造成患者失明,对患者日常生活造成极大的不便^[1]。现阶段,尚不明确 DR 发病的确切分子机制,DR 的临床治疗尚不十分理想^[2]。探寻评估 DR 患者病情的生物标志物及新的治疗靶点,对于临床治疗的合理开展及预后改善十分重要。

骨形态发生蛋白 4(BMP4)是转化生长因子 β (TGF- β)的家庭成员,可以通过与蛋白受体结合的方式参与胰岛素分泌水平的调节过程^[3]。师苹等^[4]研究显示,糖尿病肾病患者血清中 BMP4 水平上调,且与患者的病情发展密切相关。神经轴突导向因子 4(Netrin-4)在多种组织中均有表达,可以参与调节患者的炎症反应^[5]。研究发现,Netrin-4 可以通过炎症调节参与 DR 的病情进展过程^[6]。现阶段,国内关于 DR 患者血清 BMP4、Netrin-4 水平与病情分期及预后关系的研究较少,本研究据此展开,旨在为临床评估患者病情及预后提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 10 月至 2022 年 11 月本院收治的 186 例 2 型糖尿病患者作为研究对象,依据是否发生视网膜病变分为 DR 组(108 例)和非 DR 组(78 例),同期选取本院 100 例体检健康者作为对照组。纳入标准:(1)研究对象符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》^[7],DR 组患者符合《糖尿病视网膜病变防治专家共识》^[8];(2)患者为双眼发病;(3)患者意识清晰,依从性较好。排除标准:(1)伴随癌症;(2)伴随其他眼部疾病;(3)存在免疫抑制剂及抗代谢治疗史;(4)感染性疾病或免疫系统疾病;(5)凝血功能障碍或血液系统疾病;(6)预计生存期 <1 年。本研究经本院伦理委员会批准,所有研究对象均熟知本研究内容并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 观察指标 收集研究对象的一般资料,包括性别、年龄、病程(对照组除外)、体重指数(BMI)、饮

酒情况、收缩压(SBP)及舒张压(DBP)。所有研究对象均需禁食 10 h,采集空腹静脉血 6 mL,置于未加抗凝剂的试管中,室温静置 20 min,以 2 500 r/min 离心 10 min(Quick Speed 3200,广州吉源生物科技有限公司),收集血清保存待用(BDF-86V168,济南天勤好生物科技有限公司)。采用酶联免疫吸附试验检测 BMP4(D711006-0096,上海尚贡生物科技有限公司)、Netrin-4(ml057742,酶联生物科技有限公司)水平,所有操作按照试剂盒说明书严格进行。

采用全自动生化分析仪(BK-200,山东博科生物产业有限公司)检测研究对象空腹血糖(FPG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。采用全自动糖化血红蛋白分析仪(ADAMS A1cHA-8180,上海爱科来国际贸易有限公司)检测研究对象糖化血红蛋白(HbA1c)水平。

1.2.2 分组及判定标准 依据 DR 分期标准^[9]: I 期患者发生毛细血管瘤样发生改变,或出现小范围的出血点; II 期患者发生视网膜黄白色硬性渗出,和(或)棉絮斑; III 期患者出现白色棉绒斑,视网膜内出血点(每个象限)超过 20 个,可能合并出现出血斑,或发生静脉串珠样改变的象限有 2 个及以上,或视网膜发生血管异常的至少有 1 个; IV 期患者伴随玻璃体出血或视网膜新生血管/视盘新生血管; V 期患者可出现玻璃体/视网膜前出血,出现纤维增殖; VI 期患者存在/不存在玻璃体出血,伴随纤维增殖及房角和虹膜新生血管,一些患者伴随视网膜(牵拉性)脱离。依据病情分期将 DR 患者分为 I 期(19 例), II 期(14 例), III 期(22 例), IV 期(23 例), V 期(18 例), VI 期(12 例)。

1.3 随访 对 DR 患者进行为期 1 年的随访,告知患者每月随访 1 次,随访截止时间为 2023 年 11 月 30 日,为保证随访的顺利进行,在随访前 2~3 d 电话或其他方式通知患者。依据 DR 患者治疗后的视力残疾^[10]情况分为预后良好组(72 例)及预后不良组(36 例)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件对数据进行

处理和分析。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验,多组比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用SNK- q 检验;采用多因素 Logistic 回归分析 DR 发生的影响因素;血清 BMP4、Netrin-4 水平对 DR 患者预后不良的诊断价值采用受试者工作特征(ROC)曲线进行分析,联合检测和单独检测的曲线下面积(AUC)比较采用 Z 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 3 组临床资料比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

指标	对照组($n=100$)	非 DR 组($n=78$)	DR 组($n=108$)	$\chi^2/t/F$	P
性别				0.129	0.938
男	58(58.00)	44(56.41)	60(55.56)		
女	42(42.00)	34(43.59)	48(44.44)		
年龄(岁)	50.42 $\pm$ 10.11	51.24 $\pm$ 10.16	50.87 $\pm$ 10.22	0.145	0.865
病程(年)	—	2.15 $\pm$ 0.41	2.56 $\pm$ 0.52	5.784	<0.001
BMI(kg/m ²)	21.25 $\pm$ 4.11	21.36 $\pm$ 4.23	21.32 $\pm$ 4.18	0.016	0.984
饮酒				0.103	0.950
是	55(55.00)	42(53.85)	57(52.78)		
否	45(45.00)	36(46.15)	51(47.22)		
FPG(mmol/L)	5.42 $\pm$ 1.11	8.88 $\pm$ 1.36 ^a	9.68 $\pm$ 1.92 ^{ab}	221.352	<0.001
HbA1c(%)	4.68 $\pm$ 0.94	9.55 $\pm$ 1.82 ^a	10.05 $\pm$ 2.08 ^{ab}	306.228	<0.001
SBP(mmHg)	118.33 $\pm$ 23.54	127.68 $\pm$ 25.38 ^a	135.55 $\pm$ 26.27 ^{ab}	12.226	<0.001
DBP(mmHg)	73.56 $\pm$ 12.22	76.54 $\pm$ 12.37	81.51 $\pm$ 17.46 ^{ab}	8.025	<0.001
TG(mmol/L)	1.65 $\pm$ 0.33	1.84 $\pm$ 0.36 ^a	1.95 $\pm$ 0.42 ^{ab}	16.921	<0.001
TC(mmol/L)	4.22 $\pm$ 0.84	5.46 $\pm$ 0.92 ^a	5.98 $\pm$ 1.43 ^{ab}	66.733	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.33 $\pm$ 0.41	2.42 $\pm$ 0.43	2.46 $\pm$ 0.42	2.577	0.078
HDL-C(mmol/L)	1.11 $\pm$ 0.23	1.08 $\pm$ 0.21	0.96 $\pm$ 0.15 ^{ab}	16.640	<0.001
BMP4(mmol/L)	3.28 $\pm$ 0.64	5.48 $\pm$ 1.05 ^a	12.38 $\pm$ 2.43 ^{ab}	871.015	<0.001
Netrin-4(ng/mL)	90.11 $\pm$ 18.12	106.45 $\pm$ 23.07 ^a	205.29 $\pm$ 40.36 ^{ab}	454.571	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与非 DR 组比较,^b $P<0.05$;—为此项无数据。

2.2 不同病情分期 DR 患者血清 BMP4、Netrin-4 水平比较 随着病情分期的增加,DR 患者血清 BMP4、Netrin-4 水平逐渐升高($P<0.05$),见表 2。

表 2 不同病情分期 DR 患者血清 BMP4、Netrin-4 水平比较($\bar{x}\pm s$)

病情分期	n	BMP4(mmol/L)	Netrin-4(ng/mL)
I 期	19	5.88 $\pm$ 1.23	108.88 $\pm$ 20.11
II 期	14	8.42 $\pm$ 1.48 ^a	148.76 $\pm$ 29.62 ^a
III 期	22	11.53 $\pm$ 2.21 ^{ab}	187.84 $\pm$ 37.85 ^{ab}
IV 期	23	13.75 $\pm$ 2.67 ^{abc}	227.64 $\pm$ 43.46 ^{abc}
V 期	18	16.88 $\pm$ 3.47 ^{abcd}	268.76 $\pm$ 53.78 ^{abcd}
VI 期	12	19.46 $\pm$ 3.81 ^{abcde}	317.84 $\pm$ 63.46 ^{abcde}
F		61.468	51.508
P		<0.001	<0.001

注:与 I 期比较,^a $P<0.05$;与 II 期比较,^b $P<0.05$;与 III 期比较,^c $P<0.05$;与 IV 期比较,^d $P<0.05$;与 V 期比较,^e $P<0.05$ 。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 DR 发生的影响因素 以发生 DR 作为因变量,以表 1 中差异有统计学

2 结 果

2.1 3 组临床资料比较 3 组性别、年龄、BMI、饮酒及 LDL-C 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),DR 组病程长于非 DR 组,FPG、HbA1c、SBP、DBP、TG、TC、BMP4、Netrin-4 水平高于对照组及非 DR 组,HDL-C 水平低于对照组及 DR 组($P<0.05$),非 DR 组 FPG、HbA1c、SBP、TG、TC、BMP4、Netrin-4 水平高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

意义的指标作为自变量(均为实测值)进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,HbA1c、BMP4、Netrin-4 水平是 DR 发生的影响因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析 DR 发生的影响因素

自变量	β	SE	OR	$Wald \chi^2$	P	95%CI
病程	0.290	0.245	1.337	1.405	0.236	0.827~2.161
FPG	0.944	0.678	2.571	1.940	0.164	0.681~9.710
HbA1c	1.060	0.477	2.887	4.940	0.026	1.133~7.353
SBP	1.300	1.368	3.671	0.904	0.342	0.251~53.610
DBP	0.205	0.367	1.228	0.313	0.576	0.598~2.521
TG	0.129	0.135	1.138	0.917	0.338	0.873~1.483
TC	0.452	0.867	1.572	0.272	0.602	0.287~8.599
HDL-C	0.055	0.327	1.057	0.029	0.865	0.557~2.006
BMP4	1.881	0.687	6.559	7.495	0.006	1.706~25.213
Netrin-4	1.449	0.534	4.258	7.361	0.007	1.495~12.127

2.4 不同预后 DR 患者血清 BMP4、Netrin-4 水平比较 与预后良好组比较,预后不良组患者血清

BMP4、Netrin-4 水平升高($P<0.05$),见表 4。

2.5 血清 BMP4、Netrin-4 水平检测对 DR 患者预后不良的诊断价值 血清 BMP4、Netrin-4 水平联合诊断 DR 患者预后不良的 AUC 高于 BMP4、Netrin-4 单独诊断的 AUC($Z=2.972$ 、 $P=0.003$, $Z=2.880$ 、 $P=0.004$),见表 5。

表 5 血清 BMP4、Netrin-4 水平检测对 DR 患者预后不良的诊断价值

指标	AUC	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	95%CI	约登指数
BMP4	0.834	13.443 mmol/L	66.67	90.28	0.750~0.899	0.569
Netrin-4	0.804	221.686 ng/mL	72.22	88.89	0.716~0.874	0.611
二者联合	0.941	—	94.44	87.50	0.879~0.977	0.819

注:—为此项无数据。

3 讨 论

随着社会的快速发展,居民饮食结构发生较大的改变,糖尿病的发病率逐渐增加,糖尿病会引发一系列并发症,DR 是其中之一^[11]。DR 初期临床特异性并不十分明显,稍不注意便会错失最佳治疗机会,患者的失明概率随着病情的发展而大大增加。因此,及时对 DR 患者进行分期,尽早开展合理治疗能够缓解患者病情,改善患者预后。现阶段,临床常用的 DR 分期标准是荧光血管造影,但该评估手段的判断效果并不十分理想^[12]。血清生物标志物具有成本低廉,可重复性操作,患者接受程度高等优势,探寻与 DR 患者病情分期及预后相关的血清生物标志物,有助于临床及时开展合理有效的干预措施,降低患者不良预后的发生概率。

BMP4 是一种细胞因子及生长因子,在维持机体葡萄糖稳定及胰岛素敏感性调节等方面十分重要^[13]。研究发现,BMP4 水平在 DR 患者及试验小鼠中均上调,BMP4 信号在调节 DR 患者内皮细胞功能障碍中具有潜在作用^[14]。此外,BMP4 在糖尿病另一种并发症糖尿病肾病中水平升高,可用于糖尿病肾病的早期诊断^[4]。本研究显示,DR 组血清 BMP4 水平高于非 DR 组及对照组,且随着患者病情分期的增加其水平逐渐升高,DR 发生的早期阶段包括血管通透性增加等病理改变,推测 BMP4 可能是通过信号转导等途径导致患者视网膜血管系统受损,具体的参与机制需要进一步地进行探索。

Netrin-4 作为重要的分泌蛋白,能够参与多种生理过程,包括血管生成及轴突引导^[15-17]。DR 病情发展的重要病因包括视网膜血管内皮细胞的损伤与凋亡,而引发细胞损伤和凋亡的因素包括炎症反应,炎症反应的加重可导致患者血管退化,加剧 DR 的进一步发展^[18]。研究发现,Netrin-1 和 Netrin-4 可以作为 DR 患者的新型诊断参数及治疗靶点^[19]。Netrin-4 能够促进 DR 患者调节免疫反应,促进机体产生抗炎因子^[6]。本研究发现,DR 组血清 Netrin-4 水平高于非 DR 组及对照组,其水平随着患者病情分期的增加而

表 4 不同预后 DR 患者血清 BMP4、Netrin-4 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	BMP4(mmol/L)	Netrin-4(ng/mL)
预后良好组	72	10.86±2.06	185.17±37.18
预后不良组	36	15.41±3.17	245.53±46.73
<i>t</i>		8.981	7.286
<i>P</i>		<0.001	<0.001

进一步升高,推测可能是随着 DR 病情分期的增加患者体内的炎症反应越严重,需要释放更多 Netrin-4 来营造抗炎环境,这需要后续的研究进一步验证。

研究发现,DR 发生的影响因素包括 HbA1c、BMP4、Netrin-4 水平^[20]。HbA1c 水平能够反映患者 3 个月内的血糖控制水平,是糖尿病控制的一项“金标准”^[20-21]。糖尿病患者长期处于高血糖状态会引发视网膜毛细血管基底膜的加厚,黄斑区的微循环出现障碍,患者病情进一步加重,病情分期进展迅速^[12]。唐青青等^[22]研究显示,HbA1c 水平与 DR 相关,且能够预测 DR 的发生风险。血清 BMP4、Netrin-4 水平是 DR 发生的影响因素这一结果增加了其参与 DR 发展过程的可能性,值得进行进一步的探索。ROC 曲线结果显示,血清 BMP4、Netrin-4 水平联合诊断 DR 患者预后不良的价值高于各指标单独诊断,表明联合诊断的效能较好,值得临床关注。

综上所述,DR 患者血清 BMP4、Netrin-4 水平升高,可辅助评估患者病情分期,联合诊断患者预后不良的效果较好。本研究的不足之处在于研究对象不够多,结果不免存在一定的局限性,此外,本研究未对血清 BMP4、Netrin-4 参与 DR 的具体分子机制展开探索,后续将扩大样本完善研究计划,对试验结果进行验证并进行后续的深入分析。

参考文献

[1] 谭惠文,李丹婷,张美霞. 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂与糖尿病视网膜病变风险关系研究进展[J]. 中华眼底病杂志,2023,39(11):943-948.

[2] SHARMA A, COX J, GLASS J, et al. Serum glycoproteomic alterations in patients with diabetic retinopathy[J]. Proteomes,2020,8(3):25-26.

[3] AN L, SHI Q, ZHU Y, et al. Bone morphogenetic protein 4 (BMP4) promotes hepatic glycogen accumulation and reduces glucose level in hepatocytes through mTORC2 signaling pathway[J]. Genes Dis,2020,8(4):531-544.

[4] 师苹,杨伟然,卢超,等. 2 型糖尿病肾病患者血清 Smad1、BMP4 水平变化及其临床意义[J]. 国际检验医学杂志,

- 2022,43(15):1822-1825.
- [5] 刘彩茹,杨丽萍,张丽娜,等. 血清 kallistatin、Netrin-4 与早发型子痫前期患者外周血 HMGB1-RAGE 信号通路的关系及对妊娠结局的影响[J]. 国际检验医学杂志,2023,44(7):775-780.
- [6] CRESPO-GARCIA S, REICHHART N, KOCIOK N, et al. Anti-inflammatory role of Netrin-4 in diabetic retinopathy[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4481-4486.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组. 糖尿病视网膜病变防治专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(4): 241-247.
- [9] 中华医学会眼科学分会眼底病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022 年)[J]. 中华眼底病杂志, 2023, 39(2): 99-124.
- [10] 赵家良. 视力残疾评定手册[M]. 北京: 华夏出版社, 2013: 5-6.
- [11] 范雯, 陈强, 戈伟中, 等. 不同分期糖尿病视网膜病变患者脉络膜厚度及体积变化的计算机自动分割方法分析[J]. 中华实验眼科杂志, 2022, 40(9): 827-831.
- [12] 陈彦霓, 段娜, 廖锐. 糖尿病视网膜病变不同分期患者的 HbA_{1c}、FPG、FAZ、MVD 水平变化及临床意义[J]. 海南医学, 2022, 33(15): 1946-1949.
- [13] BABOOTA R K, BLUHER M, SMITH U. Emerging role of bone morphogenetic protein 4 in metabolic disorders[J]. Diabetes, 2021, 70(2): 303-312.
- [14] DARWISH N H E, HUSSIN K A, ELMASRY K, et al. Bone morphogenetic Protein-4 impairs retinal endothelial cell barrier, a potential role in diabetic retinopathy[J]. Cells, 2023, 12(9): 1279-1282.
- [15] DONG F, LIU Y, YAN W, et al. Netrin-4: focus on its role in axon guidance, tissue stability, angiogenesis and tumors[J]. Cell Mol Neurobiol, 2023, 43(5): 1663-1683.
- [16] ZHANG H, VREEKEN D, LEUNING D G, et al. Netrin-4 expression by human endothelial cells inhibits endothelial inflammation and senescence[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2021, 134(1): 105960-105965.
- [17] LEE N G, JEUNG I C, HEO S C, et al. Ischemia-induced Netrin-4 promotes neovascularization through endothelial progenitor cell activation via Unc-5 Netrin receptor B[J]. FASEB J, 2020, 34(1): 1231-1246.
- [18] 冯晓彤, 柯静, 朱琳, 等. 糖尿病视网膜病变的病理生理学研究进展[J]. 首都医科大学学报, 2023, 44(3): 420-423.
- [19] ZEWDIE K A, AYZA M A, AMARE TESFAYE B, et al. Targeting Netrin-1 and-4 as a novel diagnostic parameter and treatment option for diabetic retinopathy[J]. Clin Ophthalmol, 2020, 14(1): 1741-1747.
- [20] 刘欢欢, 李洮俊, 楼青青. HbA_{1c} 变化趋势与 2 型糖尿病视网膜病变的相关性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022, 38(9): 749-753.
- [21] 赵薇, 罗兰, 刘翔哈, 等. 糖化血红蛋白与血浆致动脉粥样硬化指数对中老年 2 型糖尿病发生风险的联合预测价值[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(2): 153-158.
- [22] 唐青青, 郭英, 张广栋, 等. 葡萄糖目标范围内时间和糖化血红蛋白水平与糖尿病视网膜病变风险的相关性研究[J]. 中华眼底病杂志, 2022, 38(1): 20-26.

(收稿日期: 2024-02-15 修回日期: 2024-07-10)

(上接第 2514 页)

- [7] DONG Z J, LIU Z Y, LIANG M, et al. Identification of circRNA-miRNA-mRNA networks contributes to explore underlying pathogenesis and therapy strategy of gastric cancer[J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 226.
- [8] WANG L, YI J, LU L Y, et al. Estrogen-induced circRNA, circPGR, functions as a ceRNA to promote estrogen receptor-positive breast cancer cell growth by regulating cell cycle-related genes[J]. Theranostics, 2021, 11(4): 1732-1752.
- [9] WEI J, WEI W, XU H F, et al. Circular RNA hsa_circRNA_102958 may serve as a diagnostic marker for gastric cancer[J]. Cancer Biomark, 2020, 27(2): 139-145.
- [10] HUANG X Y, ZHANG P F, WEI C Y, et al. Circular RNA circMET drives immunosuppression and anti-PD1 therapy resistance in hepatocellular carcinoma via the miR-30-5p/snail/DPP4 axis[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 92.
- [11] HALGAND B, DESTERKE C, RIVIÈRE L, et al. Hepatitis B virus pregenomic RNA in hepatocellular carcinoma: a nosological and prognostic determinant[J]. Hepatology, 2018, 67(1): 86-96.
- [12] CHEN G J, XIE D H, ZHANG P, et al. Circular RNA hsa_circ_0000437 may be used as a new indicator for the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. Bioengineered, 2022, 13(6): 14118-14124.
- [13] YANG L, CHEN Y, LIU N, et al. CircMET promotes tumor proliferation by enhancing CDKN2A mRNA decay and upregulating SMAD3[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 23.
- [14] PEI X, CHEN S W, LONG X, et al. CircMET promotes NSCLC cell proliferation, metastasis, and immune evasion by regulating the miR-145-5p/CXCL3 axis[J]. Aging, 2020, 12(13): 13038-13058.
- [15] LIU J, DAI Z, LI M, et al. Circular RNA circMET contributes to tamoxifen resistance of breast cancer cells by targeting miR-204/AHR signaling[J]. Biochen Bioph Res Co, 2022, 627: 200-206.

(收稿日期: 2024-01-20 修回日期: 2024-05-22)