

2型糖尿病患者血浆中NETs标志物cfDNA, CitH3和MPO-DNA表达水平与视网膜病变程度相关性研究

王亚楠, 朱晓楠, 魏 箐 (河南科技大学第一附属医院眼科, 河南洛阳 471000)

摘要: 目的 探讨2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者血浆中性粒细胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)标志物循环游离DNA(circulating free DNA, cfDNA)、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)-DNA、瓜氨酸化组蛋白3(citrullinated histone 3, CitH3)表达水平与视网膜病变程度的相关性。方法 选取2023年1~9月河南科技大学第一附属医院80例T2DM患者为研究对象,依据T2DM患者视网膜病变情况分为无糖尿病视网膜病变(non-diabetic retinopathy, NDR)组($n=30$)、非增生型糖尿病视网膜病变(nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR)组($n=26$)和增生型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)组($n=24$)。收集入选患者一般资料,检测血浆cfDNA, MPO-DNA及CitH3水平;采用Spearman相关性分析cfDNA, CitH3, MPO-DNA与T2DM患者视网膜病变严重程度的关系;ROC曲线分析cfDNA, CitH3, MPO-DNA及联合预测T2DM患者糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)发生的效能。结果 NDR组、NPDR组和PDR组cfDNA(65.13 ± 18.28 , 83.34 ± 20.10 , 114.52 ± 32.36 ng/ml), CitH3(17.76 ± 4.24 , 22.03 ± 5.01 , 26.06 ± 8.13 ng/ml), MPO-DNA(0.31 ± 0.04 , 0.35 ± 0.05 , 0.45 ± 0.05)水平依次升高,差异具有统计学意义($F=28.755$, 13.335 , 62.470 , 均 $P < 0.001$);其中PDR组、NPDR组cfDNA, CitH3, MPO-DNA水平均高于NDR组($t=7.076$, 4.837 , 11.436 ; 3.550 , 3.455 , 3.324),且PDR组cfDNA, CitH3, MPO-DNA水平高于NPDR组($t=4.127$, 2.128 , 7.065),差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。Spearman相关性分析显示, cfDNA, CitH3, MPO-DNA与T2DM患者视网膜病变严重程度均呈正相关($r=0.659$, 0.470 , 0.744 , 均 $P < 0.001$)。ROC曲线显示, cfDNA, CitH3, MPO-DNA及联合检测曲线下面积[AUC(95%CI)]分别为 $0.846(0.758 \sim 0.934)$, $0.776(0.674 \sim 0.878)$, $0.847(0.764 \sim 0.930)$ 和 $0.938(0.889 \sim 0.987)$,对于T2DM患者发生DR具有一定预测价值。结论 DR患者血浆中NETs标志物cfDNA, MPO-DNA及CitH3水平升高,其水平与DR程度呈正相关,一定程度上可预测T2DM患者DR的发生情况,且联合预测价值最高。

关键词: 2型糖尿病;糖尿病视网膜病变;中性粒细胞外陷阱;循环游离DNA;瓜氨酸化组蛋白3;髓过氧化物酶DNA

中图分类号: R587.2; R774.1; R392.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2024)06-079-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.06.013

Correlation between the Expression of Neutrophil Extracellular Traps Markers cfDNA, CitH3 and MPO-DNA in Patients with T2DM and the Degree of Retinopathy

WANG Ya'nan, ZHU Xiaonan, WEI Jing (Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Henan Luoyang 471000, China)

Abstract: Objective To explore the correlation between the expression levels of neutrophil extracellular traps (NETs) markers circulating free DNA (cfDNA), citrullinated histone 3 (CitH3), myeloperoxidase (MPO)-DNA in plasma and the degree of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A sum of 80 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology from January to September 2023 were selected as the study objects. According to the retinopathy of T2DM patients, they were divided into non-diabetic retinopathy (NDR) group ($n=30$), nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR) group ($n=26$) and proliferative diabetic retinopathy (PDR) group ($n=24$). General data of enrolled patients were collected and plasma cfDNA, CitH3, MPO-DNA levels were detected. Spearman correlation was used to analyze the relationship between cfDNA, CitH3, MPO-DNA and the severity of retinopathy in T2DM patients. ROC curves were used to analyze the efficacy of cfDNA, CitH3, MPO-DNA and their combination in predicting the occurrence of diabetic retinopathy (DR) in T2DM patients. **Results** The levels of cfDNA (65.13 ± 18.28 , 83.34 ± 20.10 , 114.52 ± 32.36 ng/ml), CitH3 (17.76 ± 4.24 , 22.03 ± 5.01 , 26.06 ± 8.13 ng/ml) and MPO-DNA (0.31 ± 0.04 ,

作者简介: 王亚楠(1994-), 男, 硕士在读, 住院医师, 研究方向: 眼底病, E-mail: ranbu026@163.com。

通讯作者: 魏箐(1973-), 女, 博士, 主任医师, E-mail: wj18567635881@163.com。

0.35 ± 0.05, 0.45 ± 0.05) in NDR group, NPDR group and PDR group were increased successively, and the differences were statistically significant ($F=28.755, 13.335, 62.470$, all $P < 0.001$). The levels of cfDNA, CitH3 and MPO-DNA in PDR group and NPDR group were higher than those in NDR group ($t=7.076, 4.837, 11.436$; 3.550, 3.455, 3.324), and the levels of cfDNA, CitH3, and MPO-DNA in PDR group were higher than those in NPDR group ($t=4.127, 2.128, 7.065$), and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that cfDNA, CitH3 and MPO-DNA were positively correlated with the severity of retinopathy in T2DM patients ($r=0.659, 0.470, 0.744$, all $P < 0.001$). ROC curves showed that the AUC (95%CI) of cfDNA, CitH3, MPO-DNA and combined detection were 0.846 (0.758 ~ 0.934), 0.776 (0.674 ~ 0.878), 0.847 (0.764 ~ 0.930) and 0.938 (0.889 ~ 0.987), respectively, and it had certain predictive value for DR in T2DM patients. **Conclusion** The levels of NETs markers cfDNA, MPO-DNA and CitH3 in the plasma of DR Patients are increased, and their levels are positively correlated with the degree of diabetic retinopathy, which can predict the occurrence of DR in T2DM patients to a certain extent, and the combined prediction value is the highest.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; diabetic retinopathy; neutrophil extracellular traps; circulating free DNA; citrullinated histone 3; myeloperoxidase-DNA

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病微血管病变的并发症之一, 作为一种慢性进行性视力损害疾病, 其已成为工作人群及老年人群视力障碍的主要原因^[1]。研究证实^[2] 视网膜微血管受损的机制之一是长期高血糖状态破坏血-视网膜屏障, 致使视网膜出血、渗漏等; 但还有研究表明^[3] DR 发病机制与慢性低度炎症有关, 中性粒细胞参与人体固有免疫, 当发生 DR 时, 中性粒细胞可穿过血-视网膜屏障, 通过诱导氧化应激参与机体炎症, 浸润视网膜或脉络膜, 加重 DR 进展。

近期有研究发现^[4-5], 中性粒细胞激活后可释放 DNA, 组蛋白等构成的网状结构, 即中性粒细胞外陷阱 (neutrophil extracellular traps, NETs), 将细胞核内容物, 如循环游离 DNA (circulating free DNA, cfDNA)、瓜氨酸化组蛋白 3 (citrullinated histone 3, CitH3) 和髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)-DNA 等, 释放到细胞外环境, 参与捕获病原体、吞噬等过程。NETs 标志物是导致血管疾病的重要因素, 有研究显示^[6], NETs 标志物与视网膜静脉闭塞程度、炎症状态、凝血指标有关。但 NETs 相关标志物与 DR 关系的研究报道较少, 本研究选取 2 型糖尿病患者 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者, 探讨外周血 cfDNA, CitH3, MPO-DNA 水平与 DR 的关系, 以期对 T2DM 患者 DR 预防及治疗提供思路。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2023 年 1 ~ 9 月河南科技大学第一附属医院 T2DM 患者 80 例为研究对象, 依据视网膜病变严重程度分为无糖尿病视网膜病变 (non-diabetic retinopathy, NDR) 组 ($n=30$)、非增生型糖尿病视网膜病变 (nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR) 组 ($n=26$) 和增生型糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 组 ($n=24$)。纳入标准: ① T2DM 符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》^[7] 中相关诊断标准;

② DR, NDR, NPDR 诊断符合《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南 (2022 年)》^[8] 中相关标准;

③近一个月内未服用过抗血小板/抗凝、免疫抑制剂等药物; ④年龄 > 18 岁, 无认知及沟通障碍。

排除标准: ①存在全身感染或自身免疫性疾病者;

②并发其他严重 T2DM 并发症; ③既往有或现存葡萄膜炎、视神经炎等眼部病变;

④既往有或现存静脉血栓性疾病; ⑤存在心脑血管严重病变者; ⑥并发恶性肿瘤者。

NDR 组男性 17 例, 女性 13 例, 年龄 55.63 ± 9.31 岁, 体质指数 (body mass index, BMI) $21.12 \pm 1.74 \text{ kg/m}^2$, 吸烟史 13 例, 饮酒史 14 例。NPDR 组男性 14 例, 女性 12 例, 年龄 57.04 ± 10.12 岁, BMI $20.75 \pm 1.69 \text{ kg/m}^2$, 吸烟史 11 例, 饮酒史 12 例。PDR 组男性 14 例, 女性 10 例, 年龄 56.13 ± 9.73 岁, BMI $20.69 \pm 1.83 \text{ kg/m}^2$, 吸烟史 12 例, 饮酒史 14 例。三组性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。入选患者均知情同意本项目, 本研究经本院伦理委员会审批通过后实施 [批准号: 2022ky (295)]。

1.2 试剂与仪器 双链 DNA 定量检测试剂盒 (上海懋康生物科技有限公司, 货号: MF0781), CitH3 ELISA 试剂盒 (上海梵态生物科技有限公司, 货号: FT-P37298R)。

1.3 方法

1.3.1 一般资料收集: 收集入选患者性别、年龄、BMI、吸烟史 (吸烟 ≥ 1 支/天, 时间持续 ≥ 6 个月, 即为有吸烟史)、饮酒史 (饮酒频率 ≥ 1 次/天, 时间持续 ≥ 6 个月) 等资料。

1.3.2 检测外周血 NETs 标志物 cfDNA, MPO-DNA 及 CitH3 水平: 采集入选患者晨起空腹外周静脉血 5 ml, 1 900 g 离心 15 min, 取血浆, 于 -80°C 保存待检, 采用双链 DNA 定量检测试剂盒检测血浆中 cfDNA 浓度; 使用固相修饰的 MPO 与双链 DNA 特异性抗体检测 MPO-DNA 复合体浓度, 405

nm 下检测样品吸光度；使用 ELISA 试剂盒检测血浆 CitH3 水平，严格按照试剂盒说明书操作。

1.3.3 视网膜病变严重程度分类：沿用中华医学会眼科学会眼底病学组 2014 年提出的标准^[9]，NPDR：出现毛细血管样膨出，可并发视网膜出血、渗出、棉绒斑等；PDR：出现视网膜/视盘新生血管，发生纤维血管膜，伴有视网膜前出血/玻璃体积血等。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 20.0 分析数据，计数资料采用 $n(\%)$ 表示， χ^2 检验；计量资料符合正态分布，以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，多组间比较采用方差分析，进一步两两比较采用 LSD- t 检验；采用 Spearman 分析 cfDNA，CitH3，MPO-DNA 与 T2DM 患者视网膜病变严重程度的相关性；

表 1
三组患者 cfDNA，CitH3，MPO-DNA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	NDR 组 (n=30)	NPDR 组 (n=26)	PDR 组 (n=24)	F 值	P 值
cfDNA (ng/ml)	65.13 \pm 18.28	83.34 \pm 20.10	114.52 \pm 32.36	28.755	< 0.001
CitH3 (ng/ml)	17.76 \pm 4.24	22.03 \pm 5.01	26.06 \pm 8.13	13.335	< 0.001
MPO-DNA (A 值)	0.31 \pm 0.04	0.35 \pm 0.05	0.45 \pm 0.05	62.470	< 0.001

2.2 T2DM 患者视网膜病变严重程度与 cfDNA，CitH3，MPO-DNA 的相关性 Spearman 相关性分析显示，cfDNA，CitH3，MPO-DNA 与 T2DM 患者视网膜病变严重程度呈正相关 ($r=0.659, 0.470, 0.744$ ，均 $P < 0.05$)。

表 2
cfDNA，CitH3，MPO-DNA 对 T2DM 患者发生 DR 的预测价值

项目	敏感度	特异度	AUC	P 值	95%CI	最佳截断值	约登指数
cfDNA	0.84	0.80	0.846	< 0.001	0.758 ~ 0.934	77.37 ng/ml	0.64
CitH3	0.68	0.83	0.776	< 0.001	0.674 ~ 0.878	20.92 ng/ml	0.51
MPO-DNA	0.64	0.90	0.847	< 0.001	0.764 ~ 0.930	0.37	0.54
联合预测	0.94	0.80	0.938	< 0.001	0.889 ~ 0.987	-	0.74

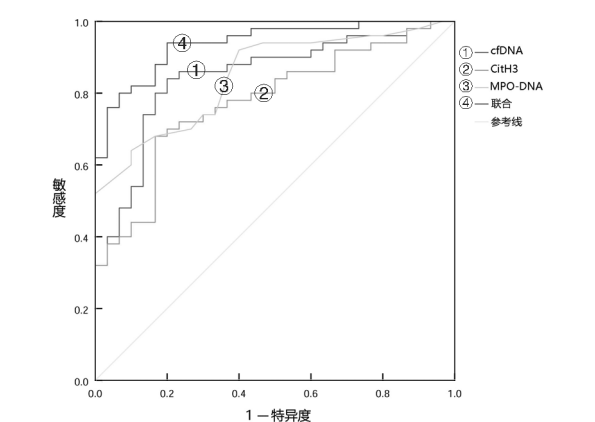


图 1 cfDNA，CitH3，MPO-DNA 及联合预测 T2DM 患者 DR 发生的 ROC 曲线

3 讨论

NETs 的形成过程包括组蛋白瓜氨酸化、弹性蛋白酶迁移到细胞核、核膜的解体及释放 DNA、颗粒蛋白进入细胞外等，研究发现其可以通过不同

ROC 曲线分析 cfDNA，CitH3，MPO-DNA 及联合预测 T2DM 患者发生 DR 的价值。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者 cfDNA，CitH3，MPO-DNA 水平比较 见表 1。NDR 组，NODR 组，PDR 组 cfDNA，CitH3，MPO-DNA 水平依次升高，差异具有统计学意义 (均 $P < 0.001$)；两两比较，PDR 组、NPDR 组 cfDNA，CitH3，MPO-DNA 水平均高于 NDR 组 ($t=7.076, 4.837, 11.436; 3.550, 3.455, 3.324$)，且 PDR 组 cfDNA，CitH3，MPO-DNA 水平均高于 NPDR 组 ($t=4.127, 2.128, 7.065$)，差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

2.3 cfDNA，CitH3，MPO-DNA 预测 T2DM 患者 DR 发生的效能 见表 2，图 1。经 ROC 曲线分析，cfDNA，CitH3，MPO-DNA 及联合检测在 T2DM 患者 DR 发生中具有一定预测价值。

的信号传导机制发生，为感染、血栓形成、自身免疫等活动提供基础^[10-12]。国外有学者实验发现^[13]，NETs 形成步骤中染色质去浓缩不依赖外源葡萄糖，但在弹性蛋白酶转移至细胞核后则完全依赖外源葡萄糖及糖酵解，说明 NETs 的形成依赖葡萄糖，高糖环境下可促进机体 NETs 形成。而 DR 是糖尿病常见微血管并发症，认为其病理机制与糖基化终产物、多元醇通路葡萄糖积累、中性粒细胞诱导、炎症反应等多种因素有关，从而引起血管病变及新生血管形成，加重视网膜病变程度^[14-15]。NETs 作为细丝骨架堆叠组成的网状结构，其中双链 DNA 是 NETs 的骨架成分，cfDNA 是镶嵌或游离在骨架的颗粒蛋白，而 NETs 形成关键在于组蛋白 (尤其是 CitH3) 的精氨酸被瓜氨酸化，MPO-DNA 是促进 NETs 释放的特异性蛋白质复合物，上述 cfDNA，MPO-DNA，CitH3 是能够代表 NETs 的标志物，为

研究 NETs 与 DR 的关系,本研究检测外周血 NETs 标志物 cfDNA, MPO-DNA 和 CitH3 水平,分析其与 T2DM 患者不同视网膜病变程度的关系。

有研究表明^[16],血管内皮生长因子(VEGF)及其受体途径在 DR 视网膜新生血管形成及血管渗透中起重要作用;而另有研究发现^[17],通过抗 VEGF 治疗,可抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶激活,以下调高葡萄糖引发的 NETs 产生;上述研究说明 NETs 标志物可能参与 DR 进程,通过 NADPH 氧化酶依赖途径,在中性粒细胞激活后破坏血-视网膜屏障,NETs 标志物入血液循环。本研究检测各组外周血 NETs 标志物发现 NDR 组、NPDR 组和 PDR 组血浆 cfDNA, CitH3, MPO-DNA 水平逐步升高,说明在 T2DM 患者中,随着视网膜无病变、非增生型病变、增生型病变严重程度的加重,上述 NETs 标志物呈现出逐渐升高的趋势,与上述研究推测大致相符。本研究进一步做 Spearman 相关性分析发现 cfDNA, CitH3, MPO-DNA 均与 T2DM 患者视网膜病变严重程度呈正相关,依据视网膜病变程度,非增生型 DR 一般首发,病变程度较轻,随着血管进一步病变闭塞,新生血管生成后,会发展为增生型 DR,此时中性粒细胞产生 NETs 的能力会逐渐增强,故相关标志物表达也会增高,表现出正相关关系。

动物实验表明^[18],在高糖高脂饲料及低剂量链脲佐菌素诱导的 T2DM 大鼠模型中,证实眼部存在中性粒细胞,并发现当发生 DR 时,中性粒细胞越过血-视网膜屏障,与血管内皮细胞黏附,加剧 DR 炎症反应。此外还发现糖尿病大鼠玻璃体腔、视网膜中存在 NETs,或许 NETs 在 DR 发生发展中起一定作用。有学者称^[19],由于 NETs 与糖化血红蛋白(HbA1c)等血糖指标相关,也与 DR 相关,可通过 NETs 介导炎症过程来解释。那 NETs 是否能评估 DR 进展,目前鲜有报道。本研究绘制 ROC 曲线显示,cfDNA, CitH3, MPO-DNA 在预测 T2DM 患者 DR 发生中均有一定价值,且联合预测价值最高,表明一定程度 NETs 标志物能评估 T2DM 患者 DR 的发生情况,在高糖触发下可诱导中性粒细胞产生 NETs,当体内 NETs 标志物达到一定程度后或许可反映 DR 发生情况,当联合检测 cfDNA, CitH3, MPO-DNA 标志物时,预测 DR 的效能最高,从某种程度上看述 NETs 标志物联合检测可作为预测 DR 发生的指标,为早期评估与诊断提供依据,有助于改善临床 DR 结局。

综上所述,DR 患者 NETs 标志物 cfDNA, MPO-DNA 和 CitH3 水平明显增加,NETs 标志物水平与糖尿病视网膜病变程度具有相关性,且一定

程度可预测 T2DM 患者 DR 发生情况,可为 T2DM 患者 DR 防治提供标志物依据,作为防治 DR 的潜在靶点。但本研究存在一定不足,资料收集有限,且未对 cfDNA, MPO-DNA 和 CitH3 具体作用途径进行研究,未来可完善研究方案,提高结果完整性。

参考文献:

- [1] LIN Kuanyu, HSIH W H, LIN Y B, et al. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy[J]. Journal of Diabetes Investigation, 2021, 12(8): 1322-1325.
- [2] 张劲, 明媚. 增生性糖尿病视网膜病变患者玻璃体、房水和血浆中 VEGF 表达与 IL-6, IL-8 和 TNF- α 水平的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(4): 55-59.
ZHANG Jin, MING Mei. Correlation of VEGF expression with IL-6, IL-8 and TNF- α levels in vitreous body, aqueous humor and plasma of patients with proliferative diabetic retinopathy[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(4): 55-59.
- [3] 冀帅飞, 宁小娜, 张婕. 中性粒细胞-淋巴细胞比值在糖尿病视网膜病变诊断中的意义: Meta 分析[J]. 眼科, 2018, 27(6): 442-446.
JI Shuaifei, NING Xiaona, ZHANG Jie. Neutrophil to lymphocyte ratio for diagnosis of diabetic retinopathy: a meta-analysis[J]. Ophthalmology in China, 2018, 27(6): 442-446.
- [4] BEREZIN A. Neutrophil extracellular traps: the core player in vascular complications of diabetes mellitus[J]. Diabetes & Metabolic Syndrome, 2019, 13(5): 3017-3023.
- [5] 杨硕菲, 陈亮, 王浙宇, 等. 中性粒细胞陷阱网对糖尿病足临床愈合结局的预测价值[J]. 中国临床医学, 2023, 30(1): 24-30.
YANG Shuofei, CHEN Liang, WANG Zheyu, et al. Predictive value of neutrophil extracellular traps for clinical healing outcome of diabetic foot ulcer[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2023, 30(1): 24-30.
- [6] WAN Wencui, LIU Hongzhuo, LONG Yang, et al. The association between circulating neutrophil extracellular trap related biomarkers and retinal vein occlusion incidence: a case-control pilot study[J]. Experimental eye research, 2021, 210: 108702.
- [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.
Chinese Diabetes Society, Chinese Medical Association. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China(2020 edition)[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2021, 13(4): 315-409.
- [8] 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.
Fundus Disease Group of Ophthalmological Society of Chinese Medical Association, Fundus Disease Group

- of Ophthalmologist Branch of Chinese Medical Doctor Association. Evidence-based guidelines for diagnosis and treatment of diabetic retinopathy in China(2022)[J]. Chinese Journal of Ocular Fundus Diseases, 2023, 39(2): 99-124.
- [9] 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南 (2014 年)[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(11): 851-865.
- Fundus Disease Group of Ophthalmology Society of Chinese Medical Association. Evidence-based guidelines for diagnosis and treatment of diabetic retinopathy in China(2014)[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2014, 50(11): 851-865.
- [10] KLOPF J, BROSTJAN C, EILENBERG W, et al. Neutrophil extracellular traps and their implications in cardiovascular and inflammatory disease[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(2): 559.
- [11] 金忆瀛, 李玲, 厉平. 中性粒细胞胞外陷阱及其抑制剂 SerpinB1 与 2 型糖尿病的关系 [J]. 中国医师杂志, 2020, 22(9): 1438-1440, F0003.
- JIN Yiyang, LI Ling, LI Ping. Relationship between neutrophil extracellular trap and its inhibitor serpinb1 and type 2 diabetes mellitus[J]. Journal of Chinese Physician, 2020, 22(9): 1438-1440, F0003.
- [12] 郑桂莲, 耿晓慧, 张莎莎, 等. 中性粒细胞胞外陷阱、炎症蛋白水平对全膝关节置换术后下肢深静脉血栓形成预测价值分析 [J]. 安徽医药, 2022, 26(6): 1128-1132.
- ZHENG Guilian, GENG Xiaohui, ZHANG Shasha, et al. Analysis of the predictive value of neutrophil extracellular traps and inflammatory protein levels for lower extremity deep vein thrombosis after total knee arthroplasty[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2022, 26(6): 1128-1132.
- [13] BASYREVA L Y, SHMELEVA E V, IVANOV V A, et al. The effect of vitamin D3 on neutrophil extracellular trap formation in high-glucose conditions[J]. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2023, 176(2): 137-142.
- [14] 陈加玉, 滕岩, 杨明明. 炎症调控因子在糖尿病视网膜病变新生血管形成中的作用 [J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(8): 1390-1393.
- CHEN Jiayu, TENG Yan, YANG Mingming. Role of inflammatory regulators in neovascularization of diabetic retinopathy[J]. International Eye Science, 2021, 21(8): 1390-1393.
- [15] MARTÍNEZ-ALBERQUILLA I, GASULL X, PÉREZ-LUNA P, et al. Neutrophils and neutrophil extracellular trap components: Emerging biomarkers and therapeutic targets for age-related eye diseases[J]. Ageing Research Reviews, 2022, 74: 101553.
- [16] 庄宪丽, 张莹, 杨家干, 等. 基于 VEGF-VEGFR 通路探究 Avastin 对 DR 模型大鼠干预效果 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(4): 955-959.
- ZHUANG Xianli, ZHANG Ying, YANG Jiagan, et al. Explore the intervention effect of Avastin on DR model rats based on VEGF-VEGFR pathway[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2023, 43(4): 955-959.
- [17] WANG Luo ziyi, ZHOU Xin, YIN Yizhou, et al. Hyperglycemia induces neutrophil extracellular traps formation through an NADPH oxidase-dependent pathway in diabetic retinopathy[J]. Frontiers in Immunology, 2018, 9: 3076.
- [18] 王罗梓怡. 高糖诱导中性粒细胞胞外陷阱在糖尿病性视网膜病变中的作用机制研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019: 1-53.
- WANG Luoziyi. Hyperglycemia induces neutrophil extracellular traps formation through an NADPH oxidase-dependent pathway in diabetic retinopathy[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2019: 1-53.
- [19] MAGAÑA-GUERRERO F S, AGUAYO-FLORES J E, BUENTELLO-VOLANTE B, et al. Spontaneous neutrophil extracellular traps release are inflammatory markers associated with hyperglycemia and renal failure on diabetic retinopathy[J]. Biomedicine, 2023, 11(7): 1791.
- 收稿日期: 2023-11-27
修回日期: 2024-03-05
- (上接第 53 页)
- CircPTN sponges miR-145-5p/miR-330-5p to promote proliferation and stemness in glioma[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2019, 38(1): 398.
- [13] WANG Yuanyong, XU Rongjian, ZHANG Dongyang, et al. Circ-ZKSCAN1 regulates FAM83A expression and inactivates MAPK signaling by targeting miR-330-5p to promote non-small cell lung cancer progression[J]. Translational Lung Cancer Research, 2019, 8(6): 862-875.
- [14] HAN Dong, WANG Yongjun, WANG Yabin, et al. The tumor-suppressive human circular RNA circITCH sponges miR-330-5p to ameliorate Doxorubicin-induced cardiotoxicity through upregulating SIRT6, survivin, and SERCA2a[J]. Circulation Research, 2020, 127(4): e108-e125.
- [15] 梁雨亭, 刘文秀, 塔娜, 等. NOX4 在心血管疾病中的研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2019, 40(2): 212-215.
- LIANG Yuting, LIU Wenxiu, TA Na, et al. NOX4 in cardiovascular diseases[J]. Advances in Cardiovascular Diseases, 2019, 40(2): 212-215.
- [16] YU Weimin, LI Siqi, WU Haixia, et al. Endothelial Nox4 dysfunction aggravates atherosclerosis by inducing endoplasmic reticulum stress and soluble epoxide hydrolase[J]. Free Radical Biology & Medicine, 2021, 164: 44-57.
- [17] XIAO Lili, GU Yulei, REN Gaofei, et al. MiRNA-146a mimic inhibits NOX4/P38 signalling to ameliorate mouse myocardial ischaemia reperfusion (I/R) injury[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2021, 2021: 6366254.
- 收稿日期: 2024-03-07
修回日期: 2024-05-14