**引文格式**:史煜,许译丹,丁波,刘媛,陈力迅,陈春生. apelin-APJ 系统基因单核苷酸多态性与糖尿病视网膜病变的关系[J]. 眼科新进展,2019,39(12):1157-1161. doi:10.13389/j.cnki.rao.2019.0266

【应用研究】

# apelin-APJ 系统基因单核苷酸多态性与糖尿病视网膜病变的关系△

史煜 许译丹 丁波 刘媛 陈力迅 陈春生

**作者简介**:史煜,女,1977 年 5 月出生,江苏南京人,博士,副主任医师。主持市局级科研项目四项,参研多项国家自然科学基金和科技部十一五重点公关科技项目。擅长视网膜脱离、眼外伤、黄斑疾病和眼部缺血性疾病的诊治,对糖尿病眼病患者的精准治疗和个体化治疗有独到的见解和经验。E-mail:zhuangzhuangzhizz1@163.com;ORCID:0000-0003-2324-0413

**About SHI Yu**:Female,born in May,1977. Ph. D.,associate chief physician. E-mail:zhuangzhuangzhizz1@163.com;ORCID:0000-0003-2324-0413

**收稿日期**:2019-03-25
**修回日期**:2019-06-07
**本文编辑**:盛丽娜
△**基金项目**:江苏省科技计划项目(编号:BK20160133)
**作者单位**:210006 江苏省南京市,南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)眼科(史煜,许译丹,刘媛,陈力迅,陈春生);210006 江苏省南京市,南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)内分泌科(丁波)
**通讯作者**:陈春生,E-mail:cinderella_511@163.com;ORCID:0000-0002-7556-5511
**Received date**:Mar 25,2019
**Accepted date**:Jun 7,2019
**Foundation item**:Jiangsu Science and Technology Plan Project(No:BK20160133)
From the *Department of Ophthalmology,Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University(Nanjing First Hospital)*(SHI Yu,XU Yi-Dan,LIU Yuan,CHEN Li-Xun,CHEN Chun-Sheng),*Nanjing* 210006,*Jiangsu Province*,*China*;*Department of Endocrinology*,*Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University(Nanjing First Hospital)*(DING Bo),*Nanjing* 210006,*Jiangsu Province*,*China*
**Responsible author**:CHEN Chun-Sheng,E-mail:cinderella_511@163.com;ORCID:0000-0002-7556-5511

# Relationship between single nucleotide polymorphism of apelin-APJ system gene and diabetic retinopathy

SHI Yu, XU Yi-Dan, DING Bo, LIU Yuan, CHEN Li-Xun, CHEN Chun-Sheng

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the relationship between single nucleotide polymorphisms of apelin-APJ system and diabetic retinopathy. **Methods** According to the cross-sectional survey method,885 patients with type 2 diabetes were enrolled from July 2017 to July 2018. The patients were divided into two groups according to the international clinical classification criteria for diabetic retinopathy (DR),including 346 patients in the DR group and 539 patients in the non-DR (NDR) group. Laboratory examinations including eye examination,body mass index (BMI) calculation,blood pressure measurement,fasting blood glucose (FBG) test,blood biochemical indicators and blood lipids were performed in both groups. The genotypes of apelin gene rs3115757, rs56204867,rs3761581 and APJ gene rs7119375 and rs9943582 were obtained by Taqman @ MGB probe quantitative PCR method. Differences in genotype distribution and differences in genotype distribution between different sex groups were compared between the two groups. Logistic regression was used to analyze the correlation of DR with 5 SNPs of apelin and APJ genes. **Results** The duration of diabetes in the DR group was significantly longer than that in the NDR group whether males or females (all $P=0.000$). The distribution of allele frequencies of the three apelin genes in the males and the NDR groups was statistically significant (all $P<0.05$). There was no significant difference in the distribution of allele frequencies of two APJ genes between the DR group and the NDR group (all $P>0.05$). There was no significant difference in the distribution of 5 SNP loci allele frequencies between the DR group and the NDR group (all $P>0.05$). After adjusting age,BMI,and FBG,logistic regression analysis showed that patients with rs3115757-C,rs56204867-C,and rs3761581-A mutations were more likely to have DR than rs3115757-G,rs56204867-G,rs3761581-T,respectively,regardless of males or females (all $P<0.05$). **Conclusion** The three SNPs of apelin gene,rs3115757,rs56204867 and rs3761581,are involved in the occurrence of DR.
【**Key words**】 apelin;APJ;single nucleotide polymorphism;diabetic retinopathy

【**摘要**】 **目的** 研究 apelin-APJ 系统基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism,SNP)与糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy,DR)的关系。**方法** 横断面研究。自 2017 年 7 月至 2018 年 7 月纳入 2 型糖尿病患者 885 例,参照 DR 国际临床分型标准对患者进行分组,其中 DR 组 346 例,非 DR(non-DR,NDR)组 539 例。两组均行眼部检查,计算体质量指数,测量血压,检测空腹血糖,并进行血液生化指标及血脂等实验室检查。采用定量 PCR 方法获得 apelin 基因 rs3115757、rs56204867、rs3761581 和 APJ 基因 rs7119375、rs9943582 共 5 个位点的基因分型,比较不同性别两组间各基因型分布的差异,采用 Logistic 回归分析 apelin 和 APJ 基因 5 个 SNP 与 DR 的关系。**结果** 无论男性还是女性,DR 组糖尿病病程均显著长于 NDR 组(均为 $P=0.000$)。男性 apelin 基因的 3 个 SNP 位点突变等位基因频率在 DR 组与 NDR 组间分布差异均有统计学意义(均为 $P<0.05$),APJ 基因 2 个 SNP 突变位点等位基因频率在 DR 组与 NDR 组间分布差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$)。女性的 5 个 SNP 突变位点等位基因频率在 DR 组与 NDR 组间分布差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$)。调整年龄、体质量指数、空腹血糖后,Logistic 回归分析结果显示,无论男性还是女性,携带 rs3115757-C、rs56204867-C、rs3761581-A 突变等位基因者患 DR 的风险均明显高于携带相应野生等位基因者(均为 $P<0.05$)。**结论** apelin 基因的 3 个 SNP rs3115757、rs56204867、rs3761581 与 DR 的发生有关。
【**关键词**】 apelin;APJ;单核苷酸多态性;糖尿病视网膜病变
【**中图分类号**】 R774.1

迄今为止,全球罹患糖尿病的人数已超过2.85亿,随着人口老龄化进程的加剧,预计至2030年,全球糖尿病患者人数将达4.39亿,糖尿病发病率的逐年升高,致使糖尿病相关并发症的发病率也不断增加[1-2]。糖尿病是由遗传因素和环境因素共同影响所致的复杂性多基因遗传病。相关数据显示,遗传因素在糖尿病的发病中所起的作用占30%~50%,不仅糖尿病发病率体现遗传性,而且糖尿病病情严重程度、是否有并发症等方面也体现遗传性[3]。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy,DR)是临床上常见且多发的一种糖尿病微血管并发症,临床症状主要表现为黄斑水肿、视网膜微血管瘤、硬性渗出、出血斑点、新生血管及玻璃体积血等,可严重影响患者视功能,是世界上仅次于白内障的第二大致盲性眼病,其确切的发病机制仍未明确。有研究表明,apelin及其受体APJ基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism,SNP)在2型糖尿病及其微血管并发症的发病过程中发挥重要作用[4]。Li等[5]验证了apelin-APJ系统的SNP现象,但目前国内外关于apelin-APJ系统SNP与DR关系的研究较少,我们就此做一研究,现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 横断面研究。以我院2017年7月至2018年7月按WHO糖尿病诊断标准[6]确诊的2型糖尿病患者885例作为研究对象,其中男332例,女553例。依据2002年DR国际临床分型标准将患者分为非DR(non-DR,NDR)组与DR组。NDR组539例,其中男168例、女371例;DR组346例,其中男164例、女182例。纳入标准:患者个体间无亲缘关系;确诊糖尿病时年龄≥50岁,糖尿病病程≥10 a;无DR以外的其他眼部病变。排除标准:非2型糖尿病者;有其他严重全身疾病或急性并发症者。本研究经我院医学伦理委员会批准,患者均知情并签署知情同意书。

**1.2 方法**

**1.2.1 一般检查和眼部检查** 血压计测量右侧肱动脉收缩压与舒张压,每间隔5 min测量一次,连续测量3次取平均值。测量身高、体质量,计算体质量指数(body mass index,BMI)。采取Snellen视力表检查视力,进行裂隙灯显微镜及眼底彩色照相检查。

**1.2.2 实验室检查** 晨起空腹抽取前臂静脉血5 mL,经3000 r·min$^{-1}$离心10 min后取血清,采用SC-150全自动生化分析仪(北京倍肯恒业科技发展有限责任公司)检测总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglyceride,TG)、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin,HbA1c)及空腹血糖(fasting blood sugar,FBG)水平。

**1.2.3 apelin-APJ系统基因多态性检测** 采用东莞三月三转化医学有限公司提供的小量全血基因组DNA快速提取试剂盒抽提DNA,在ABI 7300 Real Time PCR仪器上应用Taqman® MGB探针定量PCR方法,检测rs3115757、rs56204867、rs3761581和APJ基因rs7119375、rs9943582共5个位点的基因分型,以自带软件包读取荧光信号同时对基因进行自动分型。

**1.3 统计学处理** 使用SPSS 19.0统计学软件分析数据,计量资料以$\bar{x} \pm s$表示,采用独立样本$t$检验;计数资料采用频数($n$)或百分数(%)表示,采用$\chi^2$检验。遗传平衡吻合度检验采用Hardy-Weinberg(HWE)平衡法。apelin-APJ系统5个SNP与DR的关系采用二元Logistic回归分析。检验水准:$\alpha = 0.05$。

## 2 结果

**2.1 DR组与NDR组人口基线特征比较** 无论男性还是女性,除DR组糖尿病病程均较NDR组显著延长(均为$P=0.000$)外,DR组与NDR组患者在年龄、收缩压、舒张压、BMI、FBG、HbA1c、TG及TC水平上,差异均无统计学意义(均为$P>0.05$)。见表1。

**表1 DR组与NDR组人口基线特征比较**

| 指标 | 男 | | | | 女 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | DR组($n$=164) | NDR组($n$=168) | $t$值 | $P$值 | DR组($n$=182) | NDR组($n$=371) | $t$值 | $P$值 |
| 年龄/岁 | 64.51±8.47 | 62.74±8.91 | 1.854 | 0.065 | 64.81±8.53 | 63.90±8.86 | 1.149 | 0.251 |
| 糖尿病病程/年 | 15.87±5.10 | 13.18±4.58 | 5.059 | 0.000 | 15.91±5.17 | 13.94±4.60 | 4.540 | 0.000 |
| 收缩压/mmHg | 139.51±8.60 | 137.85±8.10 | 1.811 | 0.071 | 138.64±8.73 | 137.49±8.24 | 1.512 | 0.131 |
| 舒张压/mmHg | 89.38±8.24 | 88.60±7.98 | 0.876 | 0.382 | 88.42±8.10 | 87.55±7.71 | 1.226 | 0.221 |
| BMI/kg·m$^{-2}$ | 24.85±3.01 | 24.98±3.20 | 0.381 | 0.703 | 24.70±2.89 | 24.64±3.91 | 0.184 | 0.854 |
| FBG/mmol·L$^{-1}$ | 10.31±5.10 | 9.28±4.84 | 1.888 | 0.060 | 10.08±5.04 | 9.35±4.71 | 1.673 | 0.095 |
| HbA1c/% | 9.15±2.64 | 8.76±2.50 | 1.382 | 0.168 | 9.24±2.70 | 8.81±2.52 | 1.841 | 0.066 |
| TG/mmol·L$^{-1}$ | 1.86±0.81 | 1.80±0.78 | 0.688 | 0.492 | 1.89±0.83 | 1.83±0.80 | 0.819 | 0.413 |
| TC/mmol·L$^{-1}$ | 5.28±1.14 | 5.16±1.15 | 0.955 | 0.340 | 5.33±1.18 | 5.27±1.17 | 0.565 | 0.572 |

注:1 kPa=7.5 mmHg

**2.2 apelin-APJ系统基因型和等位基因在DR组和NDR组的分布** apelin基因位于X染色体上,apelin基因的HWE遗传平衡检验仅在女性中进行,而APJ基因可在男、女中进行。apelin:rs3115757、apelin:rs56204867、apelin:rs3761581、APJ:rs7119375、APJ:rs9943582均存在等位基因,且在DR

组和 NDR 组各基因的多态性分布均符合 HWE 平衡(DR 组:$\chi^2=0.51$,$P=0.48$;NDR 组:$\chi^2=1.38$,$P=0.24$),显示受检人群具有较高的群体代表性。男性 apelin 基因的 3 个 SNP 突变位点 rs3115757、rs56204867 及 rs3761581 等位基因频率在 DR 组与 NDR 组间分布差异均有统计学意义(均为 $P<0.05$);APJ 基因 2 个 SNP 突变位点 rs7119375、rs9943582 等位基因频率在 DR 组与 NDR 组间分布差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$)。女性的 5 个 SNP 突变位点等位基因频率在 DR 组与 NDR 组间分布差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$)。见表 2。

**表 2 apelin-APJ 系统基因型和等位基因在 DR 组和 NDR 组的分布**

| 基因型 | 男 | | | | 女 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | DR 组($n=164$) | NDR 组($n=168$) | $t$ 值 | $P$ 值 | DR 组($n=182$) | NDR 组($n=371$) | $t$ 值 | $P$ 值 |
| apelin:rs3115757 | | | | | | | | |
| CC | – | – | | | 27(14.84) | 22(16.86) | 13.734 | 0.001 |
| CG | – | – | | | 69(37.91) | 178(47.98) | | |
| GG | – | – | | | 86(47.25) | 171(46.09) | | |
| C | 89(54.27) | 25(14.88) | 57.101 | 0.000 | 62(34.07) | 108(29.11) | 1.408 | 0.235 |
| G | 75(45.73) | 143(85.12) | | | 120(65.93) | 263(70.89) | | |
| apelin:rs56204867 | | | | | | | | |
| CC | – | – | | | 38(20.88) | 48(12.94) | 6.606 | 0.037 |
| CT | – | – | | | 78(42.86) | 189(50.94) | | |
| TT | – | – | | | 66(36.26) | 134(36.12) | | |
| C | 48(29.27) | 81(48.21) | 12.538 | 0.000 | 78(42.86) | 145(39.08) | 0.723 | 0.395 |
| T | 116(70.73) | 87(51.79) | | | 104(57.14) | 226(60.92) | | |
| apelin:rs3761581 | | | | | | | | |
| AA | – | – | | | 69(37.91) | 100(26.95) | 32.291 | 0.000 |
| AC | – | – | | | 71(39.01) | 234(63.07) | | |
| CC | – | – | | | 42(23.08) | 37(9.97) | | |
| A | 118(71.95) | 89(52.98) | 12.729 | 0.000 | 104(57.14) | 222(59.84) | 0.367 | 0.545 |
| C | 46(28.05) | 79(47.02) | | | 78(42.86) | 149(40.16) | | |
| APJ:rs7119375 | | | | | | | | |
| AA | 3(1.83) | 29(17.26) | 23.816 | 0.000 | 20(10.99) | 45(12.13) | 6.276 | 0.043 |
| AG | 64(39.02) | 47(27.98) | | | 78(42.86) | 119(32.08) | | |
| GG | 97(59.15) | 92(54.76) | | | 84(46.15) | 207(55.80) | | |
| A | 36(21.95) | 50(29.76) | | | 60(32.97) | 122(32.88) | | |
| G | 128(78.05) | 118(70.24) | 2.638 | 0.104 | 122(67.03) | 249(67.12) | 0.000 | 0.984 |
| APJ:rs9943582 | | | | | | | | |
| TT | 21(12.80) | 30(17.86) | 2.023 | 0.364 | 20(10.99) | 33(8.89) | 0.687 | 0.709 |
| TC | 61(37.20) | 64(38.10) | | | 84(46.15) | 171(46.09) | | |
| CC | 82(50.00) | 74(44.05) | | | 78(42.86) | 167(45.01) | | |
| T | 54(32.93) | 62(36.90) | | | 58(31.87) | 126(33.96) | | |
| C | 110(67.07) | 106(63.10) | 0.578 | 0.447 | 124(68.13) | 245(66.04) | 0.241 | 0.623 |

注:因 apelin 基因位于 X 染色体上,故男性群体无相应基因型;括号内为百分数(%)

**2.3 apelin 及其受体 APJ 基因 5 个 SNP 与 DR 的关系** Logistic 回归分析显示,调整了年龄、BMI、FBG 后,无论男性还是女性,apelin 基因的 3 个 SNP,携带 rs3115757-C、rs56204867-C、rs3761581-A 突变等位基因者患 DR 的风险均明显高于携带相应野生等位基因者(均为 $P<0.05$)。无论男性还是女性,APJ 基因携带 rs7119375-A、rs9943582-T 突变等位基因者患 DR 的风险与携带相应野生等位基因者,差异均无统计学意义(均为 $P>0.05$)。见表 3。

**表 3 apelin 及其受体 APJ 基因 5 个 SNP 与 DR 的关系**

| 性别 | SNP | 基因型 | $\beta$ 值 | 标准误差 | $\chi^2$ 值 | *OR* 值 | 95% *CI* | $P$ 值 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 男 | apelin:rs3115757 | CC + CG(GG 为参照) | 0.912 | 0.243 | 15.610 | 6.42 | 3.81 ~ 10.83 | 0.000 |
| | apelin:rs56204867 | CC + CT(TT 为参照) | 0.874 | 0.227 | 16.270 | 2.56 | 1.52 ~ 3.91 | 0.000 |
| | apelin:rs3761581 | AA + AC(CC 为参照) | 0.465 | 0.174 | 7.648 | 2.06 | 1.32 ~ 3.24 | 0.006 |
| | APJ:rs7119375 | AA + AG(GG 为参照) | 0.225 | 0.228 | 1.015 | 1.53 | 0.75 ~ 2.91 | 0.274 |
| | APJ:rs9943582 | TT + TC(CC 为参照) | 0.164 | 0.168 | 0.984 | 1.47 | 0.81 ~ 2.74 | 0.359 |
| 女 | apelin:rs3115757 | CC + CG(GG 为参照) | 0.129 | 0.354 | 4.057 | 2.15 | 1.15 ~ 4.29 | 0.039 |
| | apelin:rs56204867 | CC + CT(TT 为参照) | 0.567 | 0.268 | 7.764 | 2.18 | 1.35 ~ 3.54 | 0.005 |
| | apelin:rs3761581 | AA + ACV(CC 为参照) | 0.826 | 0.342 | 10.864 | 2.15 | 1.46 ~ 3.15 | 0.000 |
| | APJ:rs7119375 | AA + AG(GG 为参照) | 0.123 | 0.354 | 0.249 | 1.17 | 0.75 ~ 1.95 | 0.684 |
| | APJ:rs9943582 | TT + TC(CC 为参照) | 0.126 | 0.345 | 0.259 | 1.01 | 0.65 ~ 1.67 | 0.684 |

## 3 讨论

DR 是糖尿病患者中常见且多发的一种眼部并发症,常引起视网膜出血、水肿或玻璃体积血等,随着病情进展,可引发牵拉性视网膜脱离,是导致患者失明的重要原因,尤其是增生型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy,PDR),主要表现为视网膜新生血管的形成、神经胶质纤维酸性蛋白和血管内皮生长因子表达增多[7]。1993 年,O'Dowd 等[8]采用同源性克隆方法发现了一个结构与血管紧张素Ⅱ受体 1(angiotensin type 1 receptor,AT1R)相似的蛋白 APJ。1998 年,Tatemoto 等[9]采取反向药理学方法首次从牛胃分泌物中提取并纯化其内源性配体 apelin。人类 apelin 基因位于 X 染色体 q25-26.3,包含 3 个外显子和 2 个内含子,可被分解为多个不同亚型,如 apelin-12、apelin-16、apelin-17 等[10]。APJ 基因位于 11 号染色体 q12,含 377 个氨基酸残基,是 7 次跨膜 G 蛋白耦联受体家族成员之一。APJ 无亚型,是现阶段唯一已知的 apelin 受体[11]。Liao 等[12]研究显示,apelin 基因的 rs3115757 位点与中国女性腰围、BMI 密切相关,CC 基因型在高腰围与高 BMI 者的比例分别较 GG 或 GC 基因型增加了 1.07 倍、1.29 倍。研究证实,apelin 可以促进视网膜内皮细胞的增生、移行及毛细血管形成[13]。Qin 等[14]体外实验发现,高糖状态下,apelin-13 在视网膜局部的表达增多,通过 PI3K/Akt 和 MEK/ERK 通路增强视网膜内皮细胞、Müller 细胞、视网膜色素上皮细胞的增生迁移。而在活体状态下,尤其是情况更为复杂的人体内,apelin 对 DR 的影响鲜有报道。

本研究通过分析 apelin 及其受体 APJ 基因的 5 个 SNP 位点与 DR 的关系,发现 apelin 基因的 3 个 SNP 位点 rs3115757、rs56204867 及 rs3761581 可能是 DR 众多 SNP 候选位点之一,且无性别差异。在调整了年龄、BMI、FBG 后,对于 apelin 基因而言,无论男性还是女性,携带 rs3115757-C、rs56204867-C、rs3761581-A 突变等位基因者患 DR 的风险均分别明显高于携带相应野生等位基因者。提示,apelin 基因多态性可能与 DR 的遗传机制有关,与既往文献[15]报道基本吻合。本研究结果还显示,无论男性还是女性,APJ 基因的 rs7119375 和 rs9943582 这 2 个位点从基因型和等位基因分布上,均未观察到有统计学意义的差异性。上述结果提示,配体 apelin 基因的多态位点对 DR 有影响,而受体 APJ 基因对 DR 无影响。分析原因可能为 apelin-APJ 系统对 DR 的影响需要 apelin 与 APJ 共同作用才可实现。临床研究证实,apelin 在 PDR 患者血浆、玻璃体内的表达明显高于非糖尿病患者[16]。PDR 患者纤维血管膜中,apelin-13 和 APJ 均呈强阳性表达,纤维膜中多种细胞成分表达 apelin-13 和 APJ,且二者与 CD31 在膜中共表达,同时二者 mRNA 水平在纤维血管膜中增高,提示 apelin 与 APJ 可能共同参与调控 PDR 纤维血管膜的形成及进展[17]。Saint-Geniez 等[18]进行小鼠视网膜血管铺平原位杂交实验的结果表明,msr/APJ 转录与血管生成相关,且转录痕迹与表面血管的延伸相符,故其推测 apelin-APJ 系统可能作为一种促血管生成因子参与视网膜血管的生成,促进了 DR 的发生进展。Du 等[19]将糖尿病患者分为 NDR 组、DR 组、PDR 组,检测结果显示,血清 apelin-13 在 PDR 组患者中的水平均显著高于其余 2 组。可见,apelin 促进病理性血管新生,加速已经发生的 DR 向 PDR 进展。本研究还发现,DR 组患者糖尿病病程明显长于 NDR 组。Klein 等[20]研究表明,DR 的发生与 2 型糖尿病的病程呈正相关,病程低于 5 a 者 DR 发生率为 38% ~39%;病程为 5 ~ 10 a 者 DR 发生率提升至 50%;一旦病程超过 30 a,则 DR 发生率可高达 90%,与本文结果基本吻合。

综上所述,apelin 基因的 3 个 SNP rs3115757、rs56204867、rs3761581 与 DR 的发生及发展有关,但仍需开展大样本流行病学调查,以进一步验证本研究结果及明确 DR 的发病机制。apelin 的促血管生成作用使其在 DR 等病理性视网膜血管生成的治疗中具有巨大的潜力,APJ 成为治疗 DR 很有前景的靶点,未来可以考虑利用 APJ 的阻断剂治疗 DR。

## 参考文献

[1] SARRAFAN-CHAHARSOUGHI Z, MANAVIAT M R, NAMIRANLAN N, YAZDIAN-ANARI P, RAHMANIAN M. Is there a relationship between body mass index and diabetic retinopathy in type Ⅱ diabetic patients? A cross sectional study[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2018, 17(1): 63-69.

[2] JOЙCZYK-SKÓRKA K, KOWALSKI J. The evaluation of color vision and its diagnostic value in predicting the risk of diabetic retinopathy in patients with glucose metabolism disorders [J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2017, 43(253): 15-21.

[3] FENWICK E K, MAN R E K, GAN A T L, KUMARI N, WONG C, ARAVINDHAN A, *et al*. Beyond vision loss: the independent impact of diabetic retinopathy on vision-related quality of life in a Chinese Singaporean population[J]. *J Hypertens*, 2010, 28(4): 756-763.

[4] DURAISAMY A J, MISHRA M, KOWLURU A, KOWLURU R A. Epigenetics and regulation of oxidative stress in diabetic retinopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(12): 4831-4840.

[5] LI W W, NIU W Q, ZHANG Y, WU S, GAO P J, ZHU D L. Family-based analysis of apelin and AGTRL1 gene polymorphisms with hypertension in Han Chinese[J]. *J Hypertens*, 2009, 27(6): 1194-1201.

[6] ALBERTI K G, ZIMMET P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. *Diabet Med*, 1998, 15(7): 539-553.

[7] KASAI A, SHINTANI N, ODA M, KAKUDA M, HASHIMOTO H, MATSUDA T. Apelin is a novel angiogenic factor in retinal endothelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 325(2): 395-400.

[8] O'DOWD B F, HEIBER M, CHAN A, HENG H H, TSUI L C, KENNEDY J L, *et al*. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11[J]. *Gene*, 1993, 136(1-2): 355-360.

[9] TATEMOTO K, HOSOYA M, HABATA Y, FUJII R, KAKEGAWA T, ZOU M X, *et al*. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor

[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,1998,251(2):471-476.
[10] ZHAO Q,HIXSON J E,RAO D C,GU D F,JAQUISH C E,RICE T,*et al*. Genetic variants in the apelin system and blood pressure responses to dietary sodium interventions:a family-based association study[J]. *J Hypertens*,2010,28(4):756-763.
[11] LU Q,MA Y,XU Y S,JIANG Y R. Apelin in epiretinal membranes of patients with proliferative diabetic retinopathy[J]. *Mol Vis*,2014,20:1122-1131.
[12] LIAO Y C,CHOU W W,LI Y N,CHUANG S C,LIN W Y,LAKKAKULA B V,*et al*. Apelin gene polymorphism influences apelin expression and obesity phenotypes in Chinese women[J]. *Am J Clin Nutr*,2011,94(3):921-928.
[13] MCKENZIE J A,FRUTTIGER M,ABRAHAM S,LANGE C A,STONE J,GANDHI P,*et al*. Apelin is required for non-neovascular remodeling in the retina[J]. *Am J Pathol*,2012,180(1):399-409.
[14] QIN D,ZHENG X X,JIANG Y R. Apelin-13 induces proliferation,migration,and collagen I mRNA expression in human RPE cells *via* PI3K/Akt and MEK/Erk signaling pathways[J]. *Mol Vis*,2013,19:2227-2236.
[15] QIAN J,LU Q,TAO Y,JIANG Y R. Vitreous and plasma concentrations of apelin and vascular endothelial growth factor after intravitreal bevacizumab in eyes with proliferative diabetic retinopathy[J]. *Retina*,2011,31(1):161-168.
[16] TAO Y,LU Q,JIANG Y R,QIAN J,WANG J Y,GAO L,*et al*. Apelin in plasma and vitreous and in fibrovascular retinal membranes of patients with proliferative diabetic retinopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2010,51(8):4237-4242.
[17] YONEM A,DURAN C,UNAL M,IPCIOGLUD O M,OZCAND O. Plasma apelin and asymmetric dimethylarginine levels in type 2 diabetic patients with diabetic retinopathy[J]. *Diabetes Res Clin Pract*,2009,84(3):219-223.
[18] SAINT-GENIEZ M,MASRI B,MALECAZE F,KNIBIEHLERA B,AUDIGIER Y. Expression of the murine MSR/APJ receptor and its ligand apelin is upregulated during formation of the retinal vessels[J]. *Mech Dev*,2002,110(1-2):183-186.
[19] DU J H,LI X,LI R,XU L,MA R R,LIU S F,*et al*. Elevation of serum apelin-13 associated with proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients[J]. *Int J Ophthalmol*,2014,7(6):968-973.
[20] KLEIN R,KLEIN B E,MOSS S E,DAVIS M D,DEMETS D L. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. Ⅱ. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years[J]. *Arch Ophthalmol*,1984,102(4):520-526.

(上接第 **1156** 页)

[4] XIE C,FANG F,FANG Y. Clinical analysis of the correlation between type 2 diabetes mellitus and dry eye after cataract surgery[J]. *Rec Adv Ophthalmol*,2017,37(8):773-775.
谢驰,方芳,方严. 2 型糖尿病与白内障术后干眼相关性的临床分析[J]. 眼科新进展,2017,37(8):773-775.
[5] YANG J J,XU T J. A novel phacoemulsification needle with scissor-like motion end effector for reducing heat generation at cornea incision[J]. *Sensors Actuat A-Phys*,2019,[Epub ahead of print].
[6] ZHANG C Y,DONG W L,GUO L T,SHI W D,WANG S,XU X M. Effect of corneal protectant on ocular surface after phacoemulsification in type 2 diabetic patients[J]. *Int Eye Sci*,2019,19(4):555-558.
张春妍,董微丽,郭立涛,石雯迪,王森,许雪妹. 角膜保护剂对2型糖尿病患者白内障超声乳化术后眼表的影响[J]. 国际眼科杂志,2019,19(4):555-558.
[7] ROBERTS H W,WAGH V K,SULLIVAN D L,DETESAN D L,HEEMRAZ B S,SPARROW J M,*et al*. A randomized controlled trial comparing emtosecond laser-assisted cataract surgery versus conventional phacoemulsification surgery[J]. *J Cataract Refract Surg*,2019,45(1):11-20.
[8] PERONE J,BOICHE M,LHUILLIER L,AMELOOT F,PREMY S,JEANCOLAS A L,*et al*. Correlation between postoperative central corneal thickness and endothelial damage after cataract surgery by phacoemulsification[J]. *Cornea*,2018,37(5):587-588.
[9] WANG J J,LU Y P,XU L L,YE Q Q. Clinical study of small incision non-phacoemulsification and phacoemulsification for age-related cataract[J]. *Zhejiang Med*,2018,40(12):1361-1364.
王俊杰,卢勇攀,许伶伶,叶倩倩. 小切口非超声乳化吸除术和超声乳化吸除术用于年龄相关性白内障的临床研究[J]. 浙江医学,2018,40(12):1361-1364.
[10] MASTROPASQUA L,TOTO L,MASTROPASQUA A,VECCHIARINO L,MASTROPASQUA R,PEDROTTI E,*et al*. Femtosecond laser versus manual clear corneal incision in cataract surgery[J]. *J Refract Surg*,2014,30(1):27-33.
[11] LIN H B,LI W L,ZHUO X,HE A Q. Effects of phacoemulsification with different incisions on corneal endothelium and tear film function in age-related cataract patients[J]. *Int J Ophthalmol*,2018,11(7):1257-1260.
[12] NA KS,YOO Y S,HWANG K Y,MOK J W,JOO C K. Tear osmolarity and ocular surface parameters as diagnostic markers of ocular graft-versus-host disease[J]. *Am J Ophthalmol*,2015,160(1):143-149.
[13] HE Y,LI J,ZHU J,ZHU J F,JIE Y,WANG N L,*et al*. The improvement of dry eye after cataract surgery by intraoperative using ophthalmic viscosurgical devices on the surface of cornea:The results of a consort-compliant randomized controlled trial[J]. *Medicine*,2017,96(50):e8940.
[14] ALSABAANI N A,ABUBAKER A,ALMALKI S. Implantable collamer lens for the correction of post-keratoplasty myopia and astigmatism[J]. *Int Eye Sci*,2018,18(6):975-978.
[15] BOWEN R C,ZHOU A X,BONDALAPATI S,LAWYER T W,SNOW K B,EVANS P R,*et al*. Comparative analysis of the safety and efficacy of intracameral cefuroxime,moxifloxacin and vanco-mycin at the end of cataract surgery:a meta-analysis[J]. *Br J Ophthalmol*,2018,102(9):1268-1276.