

LncRNA HIF1A-AS1 在增生性糖尿病视网膜病变中的表达及诊断价值

李丹丹, 刘戈, 邹丽鑫, 罗杰

引用: 李丹丹, 刘戈, 邹丽鑫, 等. LncRNA HIF1A-AS1 在增生性糖尿病视网膜病变中的表达及诊断价值. 国际眼科杂志 2022; 22(7): 1103-1106

作者单位: (163001) 中国黑龙江省大庆市, 大庆油田总医院眼科
作者简介: 李丹丹, 毕业于吉林大学, 硕士, 副主任医师。
通讯作者: 李丹丹. ldd0459@163.com
收稿日期: 2021-10-04 修回日期: 2022-06-10

摘要

目的: 探讨长链非编码 RNA (LncRNA) 缺氧诱导因子-1 α -反义链 1 (HIF1A-AS1) 在增生性糖尿病视网膜病变 (PDR) 患者血清中的表达情况及诊断价值。

方法: 选取 2019-07/2021-07 本院收治的糖尿病视网膜病变 (DR) 患者 160 例, 根据病变程度分为 PDR 组 (80 例) 和非增生性糖尿病视网膜病变 (NPDR) 组 (80 例), 同时选取本院 100 例健康体检者为对照组。检测并比较所有研究对象血清中甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、空腹血糖 (FBG)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平; 采用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 法检测血清中 LncRNA HIF1A-AS1 表达水平; 通过 Logistic 回归分析影响 PDR 发生的危险因素; 利用受试者工作特征曲线 (ROC) 分析 LncRNA HIF1A-AS1 水平诊断 PDR 的临床价值。

结果: PDR 组患者血清中 LncRNA HIF1A-AS1 表达水平明显高于 NPDR 组和对照组, NPDR 组高于对照组 ($P < 0.05$); PDR 组、NPDR 组患者糖尿病病程、HbA1c、TC、TG、LDL-C、FBG 水平显著高于对照组, PDR 组 HDL-C 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$); LncRNA HIF1A-AS1 水平与糖尿病病程、HbA1c、TC、TG、LDL-C、FBG 呈正相关 ($P < 0.05$), 与 HDL-C 呈负相关 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析结果显示, LncRNA HIF1A-AS1、病程、FBG、HbA1c、TC、TG、LDL-C 均是 PDR 发生的危险因素 ($P < 0.05$)。ROC 结果显示, LncRNA HIF1A-AS1 水平预测 PDR 发生的曲线下面积 (AUC) 为 0.766 (95% CI: 0.692~0.829), 对应的敏感度为 66.25%, 特异度为 78.75%。

结论: PDR 患者血清中 LncRNA HIF1A-AS1 水平上调, 是 PDR 发生的危险因素, 且可作为预测 PDR 发生的潜在血清学指标。

关键词: 增生性糖尿病视网膜病变; 长链非编码 RNA (LncRNA); 缺氧诱导因子-1 α -反义链 1 (HIF1A-AS1)

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.7.07

Expression and clinical significance of LncRNA HIF1A - AS1 in proliferative diabetic retinopathy

Dan-Dan Li, Ge Liu, Li-Xin Zou, Jie Luo

Department of Ophthalmology, Daqing Oilfield General Hospital, Daqing 163001, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Dan-Dan Li. Department of Ophthalmology, Daqing Oilfield General Hospital, Daqing 163001, Heilongjiang Province, China. ldd0459@163.com

Received: 2021-10-04 Accepted: 2022-06-10

Abstract

• **AIM:** To investigate the expression and diagnostic value of long non-coding RNA (LncRNA) hypoxia-inducible factor 1 alpha antisense RNA 1 (HIF1A-AS1) in serum of patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR).

• **METHODS:** A total of 160 patients with diabetic retinopathy (DR) admitted to our hospital from July 2019 to July 2021 were selected as the research objects. According to the degree of disease, they were divided into PDR group (80 cases) and nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR) group (80 cases). At the same time, 100 healthy cases in our hospital were selected as the control group. Detect and compare serum triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), fasting blood glucose (FBG) and the level of glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c); The expression level of LncRNA HIF1A-AS1 in serum was detected by real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) method; Logistic regression was used to analyze the risk factors that affected the occurrence of PDR; Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the clinical value of LncRNA HIF1A-AS1 level in the diagnosis of PDR.

• **RESULTS:** The expression level of LncRNA HIF1A-AS1 in the serum of the patients in the PDR group was significantly higher than that in the NPDR group and the control group, and the NPDR group was higher than the control group ($P < 0.05$); The course of disease, HbA1c, TC, TG, LDL-C, FBG levels in the PDR group and the NPDR group were significantly higher than those of the control group, the HDL-C level in the PDR group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$); The level of LncRNA HIF1A-AS1 was positively

correlated with the course of disease, HbA1c, TC, TG, LDL-C and FBG ($P < 0.05$), and negatively correlated with HDL-C ($P < 0.05$); Logistic regression analysis showed that the LncRNA HIF1A-AS1, course of disease, FBG, HbA1c, TC, TG, LDL-C were all risk factors for PDR ($P < 0.05$); ROC results showed that the area under the curve (AUC) of the LncRNA HIF1A-AS1 level predicting PDR was 0.766 (95%CI: 0.692~0.829), the corresponding sensitivity was 66.25% and the specificity was 78.75%.

• **CONCLUSION:** The level of LncRNA HIF1A-AS1 in the serum of PDR patients is up-regulated, it is a risk factor for the occurrence of PDR and it can be used as a potential serological indicator for predicting the occurrence of PDR.

• **KEYWORDS:** proliferative diabetic retinopathy; long non-coding RNA (LncRNA); hypoxia-inducible factor 1 alpha antisense RNA 1 (HIF1A-AS1)

Citation: Li DD, Liu G, Zou LX, et al. Expression and clinical significance of LncRNA HIF1A-AS1 in proliferative diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(7): 1103-1106

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)常见的微血管并发症,也是导致成年人失明的重要原因^[1-2]。DR分为非增生性糖尿病视网膜病变(nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR)和增生性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)。PDR是视网膜缺血引起的新生血管形成以及纤维化,甚至视网膜脱离^[3-4],进展到高危PDR阶段的患者可能继发玻璃体出血或牵引性视网膜脱离而出现严重的视力丧失^[5]。因此寻找能简单、有效判断PDR的生物学指标对于患者的早期诊治具有重要意义。长链非编码RNA(long non-coding RNA, LncRNA)是由200多个核苷酸组成的非编码RNA,缺乏蛋白质编码能力,主要通过调节致癌和肿瘤抑制途径在肿瘤的发生、进展和转移中发挥关键作用^[6]。近来,有研究表明LncRNA在眼部相关疾病中存在差异性表达,并对不同类型的眼部疾病有调控作用,提示LncRNA可作为诊断以及治疗眼部疾病的新靶点^[7-8]。LncRNA缺氧诱导因子-1 α -反义链1(hypoxia-inducible factor 1 alpha antisense RNA 1, HIF1A-AS1)位于人14号染色体缺氧诱导因子1 α 的反义链上,成熟体长度为652nt^[9-10]。相关研究表明,HIF1A-AS1可以用于癌症、肿瘤以及心血管系统等疾病的诊断。此外,HIF1A-AS1在血管平滑肌细胞的体外增殖和凋亡中也起到关键作用^[11]。而其与PDR的关系尚不清楚。因此,本研究旨在通过检测LncRNA HIF1A-AS1在PDR患者中的表达情况,分析LncRNA HIF1A-AS1在病程发展中的作用及临床意义。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2019-07/2021-07本院收治的160例患者为研究对象,根据视网膜病变程度分为PDR组(80例),男45例,女35例,年龄51~72(平均58.60 \pm 6.50)岁,NPDR组(80例),男41例,女39例,年龄49~70(平均57.89 \pm 5.80)岁。纳入标准:(1)符合DR患者诊断标准,按照2014年中国眼底病学组制定的DR分期标准

分为PDR组和NPDR组^[12-13];(2)无精神病史。排除标准:(1)有既往其他眼部疾病如青光眼、葡萄膜炎、角膜混浊、角膜溃疡等;(2)有高血压疾病病史者;(3)有眼外伤及内眼手术史;(4)有恶性肿瘤、免疫疾病等患者;(5)临床资料不完整者。选取同期来本院的健康体检者100例为对照组,男56例,女44例,年龄50~71(平均57.60 \pm 5.71)岁。本研究经我院道德伦理委员会批准通过,所有样品采集均取得受试者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 所有受试者于就诊当日采集空腹肘静脉血10mL,置于EP管中室温静置15min,放入离心机在3000r/min下离心处理10min,取上层血清置于EP管内,置于-80 $^{\circ}$ C保存,备用。

1.2.2 临床资料收集及生化指标测定 收集所有研究对象的临床资料,分别记录年龄、性别、病程、体质量,检查血压(入院24h动态血压监测的收缩压和舒张压平均值);采用糖化血红蛋白分析仪检测糖化血红蛋白(HbA1c)水平;常规血糖仪检测空腹血糖(FBG);采用全自动生化仪检测甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。

1.2.3 qRT-PCR法检测血清中LncRNA HIF1A-AS1水平 采用TRIzol试剂(赛默飞公司)提取血清中总RNA,Nano Drop 2000超微量分光光度计(深圳市宇德立生物科技公司)检测浓度以及纯度后,利用PrimeScript RT-聚合酶(科邦兴业科技有限公司)将2 μ g总RNA逆转录为cDNA。以cDNA作为进行常规聚合酶链反应的模板,于qRT-PCR仪(美国Bio-Rad公司)进行扩增。循环参数为:95 $^{\circ}$ C,30s,然后再95 $^{\circ}$ C,5s,60 $^{\circ}$ C,30s。共设40个循环。GAPDH作为内参基因,使用Primer 5.0引物设计软件,设计本研究所用引物,序列见表1。所有条件均按照检测系统严格进行,采用2^{- $\Delta\Delta$ CT}法对血清LncRNA HIF1A-AS1表达水平进行定量分析。

统计学分析:利用统计学软件SPSS 22.0进行统计学分析,计数资料采用例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;采用Pearson法分析LncRNA HIF1A-AS1表达与相关指标的相关性。采用受试者工作特征曲线(ROC)分析LncRNA HIF1A-AS1水平诊断PDR的临床价值;通过Logistic回归分析法分析PDR的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 三组年龄、性别、体质量、收缩压、舒张压水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。PDR组的糖尿病病程高于NPDR组($P < 0.05$),PDR组、NPDR组中HbA1c、FBG、TC、TG、LDL-C水平显著高于对照组,且PDR组高于NPDR组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。PDR组中HDL-C水平显著低于对照组和NPDR组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.2 三组血清中LncRNA HIF1A-AS1水平比较 PDR组患者血清中LncRNA HIF1A-AS1水平(2.25 \pm 0.54)高于NPDR组(1.78 \pm 0.45)和对照组(1.56 \pm 0.32),NPDR组高于对照组,差异有统计学意义($F = 56.385, P < 0.01$)。

2.3 PDR患者血清中LncRNA HIF1A-AS1水平与相关指标的相关性分析 PDR患者血清LncRNA HIF1A-AS1水

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因名称	正向引物 5'-3'	反向引物 5'-3'
LncRNA HIF1A-AS1	GTCACGATTCCGGTACAC	CGCGCAGGTCATAAGAGTTGTG
GAPDH	ACAGGGGAGGTGATAGCATT	GACCAAAAAGCCTTCATACATCTC

表 2 三组一般资料比较

指标	PDR 组	NPDR 组	对照组	F/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	58.60±6.50	57.89±5.80	57.60±5.71	0.638	0.529
性别(男/女,例)	45/35	41/39	56/44	0.529	0.768
病程($\bar{x}\pm s$,a)	13.88±3.02 ^c	10.82±3.73	-	5.703	<0.01
体质量($\bar{x}\pm s$,kg)	73.36±10.57	70.63±9.53	71.56±10.33	1.498	0.225
收缩压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	125.88±8.63	124.66±12.02	122.56±9.12	2.574	0.078
舒张压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	90.66±5.70	91.35±6.51	89.49±5.45	2.326	0.100
HbA1c($\bar{x}\pm s$,%)	9.05±1.39 ^{a,c}	8.46±1.23 ^a	5.39±0.94	253.954	<0.01
FBG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	6.71±0.59 ^{a,c}	6.31±0.36 ^a	5.38±0.53	166.593	<0.01
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	5.29±0.98 ^{a,c}	4.92±0.85 ^a	4.68±10.55	13.088	<0.01
TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.56±0.76 ^{a,c}	1.32±0.53 ^a	1.18±0.40	9.928	<0.01
HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.16±0.13 ^{a,c}	1.23±0.12 ^a	1.21±0.11	7.346	<0.01
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	3.78±0.86 ^{a,c}	2.48±0.71 ^a	2.15±0.65	116.228	<0.01

注:对照组:健康体检者。^a $P<0.05$ vs 对照组;^c $P<0.05$ vs NPDR 组。

平与糖尿病病程、HbA1c、TC、TG、LDL-C、FBG 呈正相关($r=0.478, 0.278, 0.391, 0.361, 0.356, 0.276$,均 $P<0.05$),与 HDL-C 呈负相关($r=-0.250, P=0.025$)。

2.4 ROC 曲线分析 LncRNA HIF1A-AS1 水平预测 PDR 的诊断价值 ROC 结果显示,LncRNA HIF1A-AS1 水平预测 PDR 发生的曲线下面积(area under the ROC curve, AUC)为 0.766(95% CI: 0.692 ~ 0.829),对应的敏感度为 66.25%,特异度为 78.75%,见图 1。

2.5 影响 PDR 发生的危险因素分析 以是否发生 PDR 为因变量,单因素分析有意义的因素为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,LncRNA HIF1A-AS1、病程、FBG、HbA1c、TC、TG、LDL-C 均是 PDR 发生的危险因素($P<0.05$),见表 3。

3 结论

近年,DM 已成为全球公共卫生的负担^[14],研究表明几乎所有 1 型糖尿病患者和超过 50% 的 2 型糖尿病患者都会发生 DR,且随着疾病的进展可能导致视网膜缺血并发展为威胁视力的 PDR^[15]。

LncRNA 在结构上与信使 RNA 相似,但不参与蛋白质编码^[16]。研究表明,许多非编码 RNA 在正常生理和疾病(如癌症、遗传疾病)中表达和发挥作用^[17]。在最近的研究中,LncRNA 可以在 2 型糖尿病中动态调节和异常表达,表明 LncRNA 可能参与糖尿病的发病机制^[18]。有研究表明多个 LncRNA 在 DR 中均呈差异性表达,并在 DR 的发病机制中具有重要作用^[19]。LncRNA HIF1A-AS1 作为一种新发现的 LncRNA,不仅参与多种肿瘤疾病的发生、进展,而且与缺氧相关心血管疾病、血管内皮损伤相关疾病等有着密切联系^[20]。现为探讨血清 LncRNA HIF1A-AS1 在 PDR 中的表达以及临床意义,特做此研究。

本研究中 LncRNA HIF1A-AS1 水平在 PDR 患者血清中上调,表达水平高于 NPDR 患者和健康人群,王微等^[20]研究表明高水平的 LncRNA HIF1A-AS1 提示机体处于氧化应激状态,这与本研究结果相符,结果提示 LncRNA

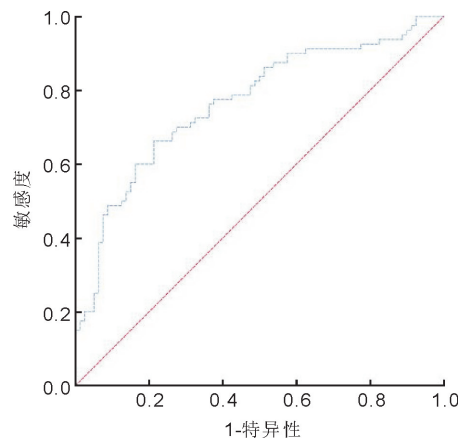


图 1 LncRNA HIF1A-AS1 水平预测 PDR 的 ROC 曲线。

HIF1A-AS1 表达水平升高可能会加速 DR 的进程,与 PDR 的发生有关,且与病变严重程度存在明显关联;而 PDR 组患者糖尿病病程高于 NPDR 组,PDR 组、NPDR 组患者 HbA1c、TC、TG、LDL-C、FBG 水平显著高于对照组,且 PDR 组 HDL-C 水平显著低于对照组,表明随着患者的病程进展,患者体内的代谢紊乱更加严重,且疾病的严重程度与血糖、血脂水平增高密切相关,这也与以往研究结果相一致^[21]。研究发现 LncRNA HIF1A-AS1 在 PDR 患者中的表达与糖尿病病程、HbA1c、TC、TG、LDL-C、FBG 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关,提示病程越长,DR 增生型病变越严重,患者 LncRNA HIF1A-AS1 相对表达量越高,LncRNA HIF1A-AS1 可能通过影响糖脂代谢指标,进一步加重糖代谢紊乱,最终导致 PDR 的发生,可能作为诊断疾病严重程度的潜在标志;本研究 Logistic 回归分析结果显示,LncRNA HIF1A-AS1、病程、FBG、HbA1c、TC、TG、LDL-C 均是 PDR 发生的危险因素,提示临床应重视患者的自我管理,把血糖、血压、血脂控制到最佳水平,将有效降低 PDR 的发生率,对于 LncRNA HIF1A-AS1 表达升高的患者可给予恰当治疗;ROC 结果显示,LncRNA HIF1A-AS1

表3 影响PDR发生的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
LncRNA HIF1A-AS1	0.464	0.211	4.857	0.028	1.592	1.052~2.407
病程	0.490	0.211	5.402	0.020	1.633	1.079~2.480
HbA1c	0.423	0.173	5.987	0.014	1.527	1.088~2.143
FBG	0.417	0.196	4.535	0.033	1.518	1.033~2.229
TC	0.484	0.216	5.027	0.025	1.623	1.063~2.478
TG	0.891	0.421	4.4120	0.034	2.439	1.068~5.566
HDL-C	-0.625	0.268	5.447	0.019	0.535	0.316~0.905
LDL-C	0.839	0.318	6.974	0.008	2.316	1.242~4.319

水平预测 PDR 发生的 AUC 为 0.766 (95% CI: 0.692 ~ 0.829), 对应的敏感度为 66.25%, 特异度为 78.75%, 提示 LncRNA HIF1A-AS1 相对表达量可作为诊断 PDR 的潜在生物标志物, 具有重要的临床价值。

综上所述, 在 PDR 患者血清中 LncRNA HIF1A-AS1 水平上调, 与患者病程密切相关, 糖尿病病程、HbA1c、TC、TG、LDL-C、FBG、HDL-C 均影响 LncRNA HIF1A-AS1 的表达, 推测 LncRNA HIF1A-AS1 可能通过调控有糖代谢等途径参与 PDR 的发病及进展过程, LncRNA HIF1A-AS1 可作为预测 PDR 发生的潜在指标, 有望成为 PDR 防治研究的新方向, 具有重要的临床意义, 但其中存在的相关作用机制本研究尚未明确, 尚需通过动物实验进行后续研究。

参考文献

1 周垂仁, 黄卫, 江玲. 糖尿病视网膜病变血清 miR-146a 与核转录因子- κ B 和 VEGF 的相关性. 国际眼科杂志 2018;18(8):1440-1442
 2 陈云霞, 司捷, 高倩, 等. 血浆 miR-27 在糖尿病视网膜病变患者中的表达及其临床价值. 国际眼科杂志 2021;21(1):42-46
 3 金昱, 黄国富, 赵雁之. 严重增殖性糖尿病视网膜病变患者术后疗效及影响因素. 国际眼科杂志 2019;19(9):1554-1558
 4 He GQ, Zhou JH, Yang XL. Expression of the erythropoietin receptor in patients with proliferative diabetic retinopathy and its correlation with postoperative visual prognosis. *Ann Palliat Med* 2020;9(6):4010-4016
 5 Gomaa AR, Elsayed ET, Mofteh RF. microRNA-200b expression in the vitreous humor of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmic Res* 2017;58(3):168-175
 6 王中原, 孙劲禹, 谢田华, 等. 长链非编码 RNA 在糖尿病视网膜病变发病机制中的作用. 眼科新进展 2020;40(5):487-491,496
 7 郎海波, 黄敏丽. 长链非编码 RNA 在糖尿病视网膜病变发展及治疗中的研究进展. 眼科新进展 2019;39(5):482-485
 8 唐子雁, 王峰, 苏颖. 长链非编码 RNA 在视网膜色素上皮相关视网膜疾病中的研究进展. 国际眼科杂志 2019;19(8):1321-1325
 9 Hong FF, Gao Y, Li Y, et al. Inhibition of HIF1A-AS1 promoted

starvation-induced hepatocellular carcinoma cell apoptosis by reducing HIF-1 α /mTOR-mediated autophagy. *World J Surg Oncol* 2020;18(1):113
 10 肖宁, 林玮键, 龙永福. 长链非编码 RNA HIF1A-AS1 的研究现状与进展. 现代医学与健康研究电子杂志 2021;5(8):126-128
 11 Tantai JC, Hu DZ, Yang Y, et al. Combined identification of long non-coding RNA XIST and HIF1A-AS1 in serum as an effective screening for non-small cell lung cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(7):7887-7895
 12 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). 中华眼科杂志 2014;50(11):851-865
 13 高斐, 闵寒毅. 糖尿病视网膜病变的诊断与治疗. 中国临床医生杂志 2021;49(12):1402-1404
 14 Chen HJ, Wang CG, Dou HL, et al. Effect of intravitreal ranibizumab pretreatment on vitrectomy in young patients with proliferative diabetic retinopathy. *Ann Palliat Med* 2020;9(1):82-89
 15 Yang KB, Zhang H, Li SJ, et al. Conbercept and ranibizumab pretreatments in vitrectomy with silicone oil infusion for severe diabetic retinopathy. *J Ocul Pharmacol Ther* 2019;35(3):161-167
 16 Sun Y, Liu YX. LncRNA HOTTIP improves diabetic retinopathy by regulating the p38-MAPK pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22(10):2941-2948
 17 Gong QY, Dong WP, Fan Y, et al. LncRNA TDRG1-mediated overexpression of VEGF aggravated retinal microvascular endothelial cell dysfunction in diabetic retinopathy. *Front Pharmacol* 2020;10:1703
 18 Fu SH, Zheng YY, Sun YW, et al. Suppressing long noncoding RNA OGRU ameliorates diabetic retinopathy by inhibition of oxidative stress and inflammation via miR-320/USP14 axis. *Free Radic Biol Med* 2021;169:361-381
 19 曾兰, 谭薇. 长链非编码 RNA 在糖尿病视网膜病变中的研究新进展. 重庆医学 2022;51(1):132-136,142
 20 王微, 王岩, 王超君, 等. 长链非编码 RNA HIF1 α -AS1 在血管内皮细胞缺氧损伤中的作用研究. 东南国防医药 2022;24(1):1-5
 21 李建明, 宋晓红. 糖尿病视网膜病变临床特征及影响因素分析. 中国民间疗法 2021;29(17):82-84