

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.17.006

## · 临床研究 ·

糖尿病视网膜病变患者血清 hs-CRP、CHIT1、midkine  
与病变严重程度和视力残疾的关系\*

郭瑞 黄漫清 崔颖 陈景 郑子仁

(南方医科大学附属广东省人民医院(广东省医学科学院)眼科 广东 广州 510080)

**摘要目的:**探讨糖尿病视网膜病变(DR)患者血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、几丁质酶1(CHIT1)、中期因子(midkine)与病变严重程度和视力残疾的关系。**方法:**选取2021年3月-2022年12月期间我院收治的198例2型糖尿病DR患者,根据病变严重程度,分为非增生型DR、增生型DR,例数分别为121例、77例,对比非增生型DR和增生型DR血清hs-CRP、CHIT1、midkine水平。以门诊复查的随访形式随访1年,根据DR患者视力残疾发生情况将患者分为视力残疾组和非视力残疾组,例数分别为31例和167例,对比视力残疾组和非视力残疾组的血清hs-CRP、CHIT1、midkine水平,采用Logistic回归分析视力残疾的危险因素。**结果:**增生型DR患者血清hs-CRP、CHIT1、midkine水平高于非增生型DR患者( $P<0.05$ )。视力残疾组的血清hs-CRP、CHIT1、midkine水平高于非视力残疾组( $P<0.05$ )。单因素分析结果显示:DR患者视力残疾与性别、年龄、眼压、空腹血糖(FPG)、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)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)无关( $P>0.05$ ),与糖尿病病程、DR病程、糖化血红蛋白(HbA1c)有关( $P<0.05$ )。Logistic回归分析显示:糖尿病病程越长、DR病程越长、hs-CRP升高、CHIT1升高、midkine升高是DR患者视力残疾的主要危险因素( $P<0.05$ )。**结论:**DR患者血清hs-CRP、CHIT1、midkine升高,与病变严重程度有关,同时DR患者视力残疾受到hs-CRP、CHIT1、midkine的影响,值得引起临床重视。

**关键词:**视力残疾;糖尿病视网膜病变;hs-CRP;CHIT1;midkine;病变严重程度

**中图分类号:**R774;R776.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)17-3233-04

Relationship between Serum hs-CRP, CHIT1, midkine and Severity of  
the Disease and Visual Disability in Patients with Diabetic Retinopathy\*

GUO Rui, HUANG Man-qing, CUI Ying, CHEN Jing, ZHENG Zi-ren

(Department of Ophthalmology, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences),  
Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, 510080, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the relationship between serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), chitinase 1 (CHIT1), mid-term factor (midkine) and severity of the disease and visual disability in patients with diabetic retinopathy (DR). **Methods:** 198 type 2 DR patients admitted to our hospital from March 2021 to December 2022 were selected, according to the severity of the disease, patients were divided into non-proliferative DR and proliferative DR, the number of cases was 121 and 77 cases respectively, the levels of serum hs-CRP, CHIT1 and midkine in non-proliferative DR and proliferative DR were compared. The patients were followed up for 1 year in the form of outpatient review to observe the occurrence of visual disability in DR patients. The patients were divided into visual disability group and non-visual disability group, the number of cases was 31 cases and 167 cases respectively. The levels of serum hs-CRP, CHIT1 and midkine in visual disability group and non-visual disability group were compared, the risk factors of visual disability were analyzed by Logistic regression. **Results:** The levels of serum hs-CRP, CHIT1 and midkine in patients with proliferative DR were higher than those in patients with non-proliferative DR ( $P<0.05$ ). The levels of serum hs-CRP, CHIT1 and midkine in visual disability group were higher than those in non-visual disability group ( $P<0.05$ ). The results of univariate analysis showed that, visual disability in DR patients was not related to gender, age, intraocular pressure, fasting blood glucose (FPG), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and insulin resistance index (HOMA-IR) ( $P>0.05$ ), but related to the course of diabetes, the course of DR and glycosylated hemoglobin (HbA1c) ( $P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that, the longer the course of diabetes, the longer the course of DR, the higher hs-CRP, the higher CHIT1 and the higher midkine were the main risk factors for visual disability in DR patients ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The increase of serum hs-CRP, CHIT1 and midkine in DR patients are relate to the severity of the disease, and the visual disability of DR patients is affected by hs-CRP, CHIT1 and midkine, which is worthy of clinical attention.

\* 基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目(A2016202)

作者简介:郭瑞(1978-),女,博士,副主任医师,从事糖尿病视网膜病变、视神经疾病、白内障等眼科疾病方向的研究,

E-mail: 13922331056@163.com

(收稿日期:2024-04-08 接受日期:2024-04-30)

**Key words:** Visual disability; Diabetic retinopathy; hs-CRP; CHIT1; Midkine; Severity of the disease

**Chinese Library Classification(CLC):** R774; R776.1 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)17-3233-04

## 前言

糖尿病视网膜病变(DR)在临床糖尿病患者中较为常见,属于糖尿病微血管并发症,若不及时治疗 DR,可能造成患者视力下降甚至出现视力不可逆转的损伤,如视力残疾<sup>[1]</sup>。DR 临床上可分为非增生型 DR 和增生型 DR,其中非增生型 DR 是疾病的早期,控制血糖可有效改善视网膜病变,延缓其发生发展,降低视力残疾的发生率<sup>[2]</sup>,但是目前临床治疗措施尚不能实现逆转该病,因此早期诊断 DR、有效评估患者的病变严重程度、降低视力残疾的发生风险就显得尤为重要。超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)是一种炎症指标,其水平越高,提示机体炎症反应越严重,进一步导致眼部供血、供氧能力降低,对视力造成的损害更为严重,从而诱发 DR<sup>[3]</sup>。几丁质酶 1(CHIT1)属于糖苷水解酶,是一种由活化的巨噬细胞合成的蛋白,可调节内皮细胞功能,参与炎症反应及自身免疫反应等过程,促进 DR 的发生<sup>[4]</sup>。血清中期因子(midkine)是一种分泌型肝素结合生长因子,为低分子量的蛋白质,可促进血管生成,促进炎症发生,既往研究证实 midkine 作为视黄酸结合基因的编码产物,可能通过促炎作用参与着 DR 的发病过程,同时通过持续不断地炎症反应促进 DR 进展<sup>[5,6]</sup>。本研究观察 DR 患者血清 hs-CRP、CHIT1、midkine 与病变严重程度和视力残疾的关系,旨在为临床提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 3 月 -2022 年 12 月期间我院收治的 198 例(396 眼)2 型糖尿病 DR 患者,根据病变严重程度分为非增生型 DR(n=121)和增生型 DR(n=77)。非增生型 DR 女 52 例,男 69 例;糖尿病病程 5~17(9.15±1.06)年;年龄 43~76(54.93±3.82)岁;DR 病程 1~10(4.38±0.74)年。增生型 DR 女 37 例,男 40 例;糖尿病病程 5~18(14.69±2.13)年;年龄 44~78(54.51±4.26)岁;DR 病程 2~9(7.92±0.87)年。两组一般资料组间对比未见差异( $P>0.05$ )。纳入标准:(1)符合《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南》诊断标准<sup>[7]</sup>,其中非增生型 DR:毛细血管瘤样膨出,视网膜出血、硬性渗出和棉绒斑,视网膜内微血管异常

(IRMA);增生型 DR:视网膜或视乳头新生血管,玻璃体出血,纤维增生膜,并发牵拉性视网膜脱离;(2)入组时无视力残疾。(3)临床资料完整。排除标准:(1)肝、肾等严重功能障碍者;(2)糖尿病合并其他严重并发症患者;(3)自身免疫性疾病患者;(4)合并其他炎症性疾病患者;(5)其他类型糖尿病或眼底疾病患者;(6)合并精神系统、心血管系统异常者;(7)失访患者。研究已获得本院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

入组时采集患者空腹静脉血 6 mL,采用酶联免疫吸附法检测 hs-CRP(试剂盒购自上海富雨生物科技有限公司,生产批号:210115)、CHIT1(武汉益普生物科技有限公司)、midkine(南京赛泓瑞生物科技有限公司)。以门诊复查的随访形式随访 1 年,统计 DR 患者视力残疾发生情况,按照眼病史、视功能检查及病因诊断综合确诊。视力残疾包括盲及低视力,盲或低视力均指双眼,若双眼视力水平差异较大,则以视力水平较好的一眼为准。低视力:其中一眼最佳校正视力 0.05~<0.30,盲:其中一眼最佳校正视力无光感(或视野半径 <5°)~<0.05(或视野半径 <10°)<sup>[8]</sup>。根据随访结果,将患者分为非视力残疾组、视力残疾组。

### 1.3 临床资料

收集性别、年龄、糖尿病病程、DR 病程、眼压、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、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)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。

### 1.4 统计学方法

数据用 SPSS 28.0 分析,计量资料(年龄、DR 病程、HbA1c 等)以( $\bar{x}\pm s$ )的形式表示,行 t 检验。计数资料(性别等)以(%)的形式表示,行卡方检验。视力残疾的影响因素予以多因素 Logistic 回归分析。 $P<0.05$  记作差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 非增生型 DR 和增生型 DR 血清 hs-CRP、CHIT1、midkine 水平对比

增生型 DR 患者血清 hs-CRP、CHIT1、midkine 水平高于非增生型 DR( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 非增生型 DR 和增生型 DR 血清 hs-CRP、CHIT1、midkine 水平对比( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of serum hs-CRP, CHIT1 and midkine levels between non-proliferative DR and proliferative DR ( $\bar{x}\pm s$ )

Groups	hs-CRP(mg/L)	CHIT1( $\mu$ g/L)	midkine(pg/L)
Non-proliferative DR(n=121)	9.49±0.94	0.96±0.12	2.38±0.45
Proliferative DR(n=77)	12.67±1.37	1.34±0.17	3.16±0.69
t	-19.366	-18.422	-9.632
P	0.000	0.000	0.000

### 2.2 视力残疾组和非视力残疾组的血清 hs-CRP、CHIT1、midkine 水平对比

随访 1 年后,有 31 例发生视力残疾,视力残疾的发生率为 15.66%。根据随访结果将患者分为视力残疾组和非视力残疾

组，例数分别为 31 例和 167 例。视力残疾组的血清 hs-CRP、CHIT1、midkine 水平高于非视力残疾组 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

表 2 视力残疾组和非视力残疾组的血清 hs-CRP、CHIT1、midkine 水平对比( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of serum hs-CRP, CHIT1 and midkine levels between visual disability group and non-visual disability group( $\bar{x} \pm s$ )

Groups	hs-CRP(mg/L)	CHIT1( $\mu$ g/L)	midkine(pg/L)
Non-visual disability group(n=167)	9.42±0.53	1.02±0.18	2.47±0.21
Visual disability group (n=31)	13.66±0.49	1.30±0.22	3.16±0.38
t	-41.369	-7.670	-14.470
P	0.000	0.000	0.000

2.3 视力残疾的单因素分析

压、FPG、TG、TC、HDL-C、LDL-C、HOMA-IR 无关 ( $P > 0.05$ )，而

单因素分析结果显示：DR 患者视力残疾与性别、年龄、眼与糖尿病病程、DR 病程、HbA1c 水平有关 ( $P < 0.05$ )，见表 3。

表 3 视力残疾的单因素分析

Table 3 Univariate analysis of visual disability

Factors		Non-visual disability group(n=167)	Visual disability group (n=31)	$\chi^2/t$	P
Gender	Male(cases)	92(55.09)	17(54.83)	0.001	0.979
	Female(cases)	75(44.91)	14(45.16)		
Age(years)		54.56±4.24	55.23±6.74	-0.727	0.468
Duration of diabetes(years)		10.24±1.31	13.69±1.28	-18.513	0.000
Course of DR(years)		5.06±0.73	7.32±0.91	-15.199	0.000
Intra-ocular tension(mmHg)		14.17±0.64	14.28±0.73	-0.859	0.391
FPG(mmol/L)		8.75±0.98	8.92±0.93	-0.894	0.373
HbA1c(%)		10.61±1.17	12.74±1.25	-9.210	0.000
TG(mmol/L)		1.91±0.33	1.95±0.34	-0.625	0.532
TC(mmol/L)		4.74±0.69	4.79±0.58	-0.379	0.705
HDL-C(mmol/L)		1.31±0.28	1.29±0.27	0.367	0.714
LDL-C(mmol/L)		3.03±0.26	3.08±0.31	-0.953	0.342
HOMA-IR		4.34±0.57	4.42±0.63	-0.706	0.481

2.4 Logistic 回归分析视力残疾的危险因素

入)纳入多因素 Logistic 回归分析，结果显示：糖尿病病程越

以是否发生视力残疾为因变量(否 =0,是 =1)，以表 2、表 3 中有统计学差异的因素为自变量(赋值如下：糖尿病病程、DR 病程、HbA1c、hs-CRP、CHIT1、midkine 均为连续性变量，原值输

长、DR 病程越长、hs-CRP 升高、CHIT1 升高、midkine 升高是 DR 患者视力残疾的主要危险因素 ( $P < 0.05$ )，具体见表 4。

表 4 Logistic 回归分析视力残疾的危险因素

Table 4 Logistic regression analysis of the risk factors for visual disability

Variables	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
Constant	-0.196	0.102	4.281	0.032	-	-
Longer the course of diabetes	0.621	0.234	7.043	0.002	1.349	1.281~1.456
Longer the course of DR	0.598	0.195	9.404	0.000	1.296	1.154~1.437
Higher hs-CRP	0.614	0.211	8.468	0.000	1.302	1.236~1.424
Higher CHIT1	0.587	0.196	8.969	0.000	1.296	1.213~1.352
Higher midkine	0.639	0.243	6.915	0.005	1.274	1.197~1.342

### 3 讨论

我国糖尿病发生率正逐年增加,糖尿病患者血糖代谢异常,长期处的高血糖环境下,导致炎症因子、蛋白质、细胞因子等在微血管处沉积,致使血管通透性增加,血管变硬、闭塞等,最终引起患者视网膜病变<sup>[9]</sup>。部分糖尿病患者即使血糖水平长期良好控制,也不能阻止 DR 的发生。既往研究证实<sup>[10,11]</sup>:DR 一旦产生将很难逆转,随着病情严重程度的增加,视力残疾的风险不断升高,给患者的日常生活造成极大的影响,因此,早期诊断及治疗可以减少视力残疾的风险。

hs-CRP 是由肝脏分泌的急性相反应蛋白,其与体内炎症、组织损伤反应密切相关,临床研究表明 DR 的形成和发展均与持续反复的慢性炎症反应联系紧密<sup>[12]</sup>。本次研究结果显示,增生型 DR 患者血清 hs-CRP 水平高于非增生型 DR,视力残疾组 hs-CRP 水平亦高于非视力残疾组。提示血清 hs-CRP 水平升高可能参与 DR 发生发展,诱发视力残疾。hs-CRP 与 DR 发生发展的关系可能主要表现在以下几方面:hs-CRP 与血管内皮细胞接触,破坏其结构;hs-CRP 可引起组织和血管内皮的损伤;hs-CRP 可与淋巴细胞受体结合,参与炎症反应;hs-CRP 可破坏机体凝血、纤溶系统的平衡失调,造成视网膜微血管出血<sup>[13,14]</sup>。本研究结果也显示:hs-CRP 升高是 DR 患者视力残疾的危险因素。hs-CRP 水平越高,提示机体炎症越严重,炎症反应可造成胰岛  $\beta$  细胞无法正常分泌胰岛素,进而发生胰岛素抵抗,加速 DR 的发生,增加视力残疾的发生风险<sup>[15,16]</sup>。

CHIT1 具有调控自身免疫反应、炎症反应、调节内皮细胞功能的作用<sup>[17]</sup>。李娜等人的研究指出 DR 患者 CHIT1 异常升高,可能参与了 DR 的发生发展<sup>[18]</sup>。糖尿病患者血糖水平持续性升高,自身免疫反应防御启动,造成微血管障碍。本研究结果显示,CHIT1 升高是 DR 患者视力残疾的危险因素。提示 DR 患者血清 CHIT1 升高可促进 DR 进展,CHIT1 可通过炎症、免疫反应引发血管内皮细胞受损,而 DR 的发生发展与血管内皮功能障碍有关,故而 CHIT1 水平持续升高,DR 患者视力残疾发生风险增加<sup>[19,20]</sup>。

midkine 是一种内分泌性的多功能蛋白,有利于血管生成,而视网膜微血管病变及血管新生参与 DR 的发生发展,故推测其参与 DR 病情进展<sup>[21]</sup>。本次研究结果显示,增生型 DR 血清 midkine 水平高于非增生型 DR,视力残疾组 midkine 水平则高于非视力残疾组。也有报道显示<sup>[22]</sup>,DR 严重程度与 midkine 水平息息相关,midkine 可通过启动蛋白激酶信号途径促进炎症因子释放,引起局部炎症。此外,midkine 还具有致生长及调节血管内皮活性的功能,DR 疾病的进展受到视网膜血管生成参与影响。同时,本次研究结果也显示,midkine 升高是 DR 患者视力残疾的危险因素。考虑可能是 midkine 可使炎症因子及炎性细胞聚集,促进炎症的发生<sup>[23,24]</sup>。此外,midkine 可抑制纤溶酶原激活物抑制因子表达并增加尿激酶型纤溶酶激活物的表达,从而升高纤溶酶的水平,促进血管内皮细胞的分化增殖,最终造成 DR 患者视力残疾<sup>[25,27]</sup>。

综上所述,DR 患者血清 hs-CRP、CHIT1、midkine 升高,与病变严重程度有关,糖尿病病程越长、DR 病程越长,hs-CRP 升

高、CHIT1 升高、midkine 升高是 DR 患者视力残疾的主要危险因素,值得引起临床重视。

### 参考文献 (References)

- [1] Lin KY, Hsih WH, Lin YB, et al. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy[J]. J Diabetes Investig, 2021, 12(8): 1322-1325.
- [2] 韩秀香,刘加勇,王艳宾.非增生型糖尿病视网膜病变患者眼部血流动力学指标与中心视网膜厚度的关系[J].眼科新进展,2022,42(10):811-814.
- [3] 王德生,孙志刚,马周鹏.血清超敏 C 反应蛋白及尿 mAlb/Cr 与糖尿病视网膜病变的相关性[J].临床荟萃,2022,37(3):253-256.
- [4] 黎昌江,陈方安,洪娟,等.血清 CHIT1、Ephrin-A1、MSTN 与糖尿病视网膜病变发生的相关性及其对患者预后的评估价值[J].中国中医眼科杂志,2022,32(9):697-702.
- [5] 肖强,刘昊.血清中期因子、CD73、网膜素-1 在糖尿病视网膜病变患者中诊断价值[J].临床军医杂志,2019,47(1):78-80,82.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 颜华,赵家良,管怀进,等.第二次全国残疾人抽样调查视力残疾标准制定的研究[J].中华眼科杂志,2007,43(11):1055-1056.
- [9] Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(6): 1816.
- [10] Ghamdi AHA. Clinical Predictors of Diabetic Retinopathy Progression; A Systematic Review [J]. Curr Diabetes Rev, 2020, 16(3): 242-247.
- [11] 万文萃,龙洋.糖尿病视网膜病变的流行病学、病因学与发病机制研究现状[J].眼科新进展,2022,42(9):673-679.
- [12] 张海霞,张林昌,贾佳,等.hs-CRP、IMT 与糖尿病视网膜病变发生的相关性及对患者预后的预测作用 [J]. 广东医学,2020,41(24):2506-2509.
- [13] Gasecka A, Siwik D, Gajewska M, et al. Early Biomarkers of Neurodegenerative and Neurovascular Disorders in Diabetes[J]. J Clin Med, 2020, 9(9): 2807.
- [14] 李伟.hs-CRP、sICAM-1、D-二聚体对 2 型糖尿病视网膜病变的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2016,37(11):1494-1496.
- [15] Shi X, Yang M, Jiang X, et al. Correlation of MMP-2, TIMP-1,  $\beta$ 2-MG and hs-CRP with the progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2023, 69(4): 147-151.
- [16] 王霖霞,苏娜,张云娜,等.25 羟维生素 D3、hs-CRP 与糖尿病视网膜病变相关性研究[J].河北医科大学学报,2018,39(10):1149-1152,1184.
- [17] Di Francesco AM, Verrecchia E, Manna S, et al. The chitinases as biomarkers in immune-mediate diseases [J]. Clin Chem Lab Med, 2022, 61(8): 1363-1381.
- [18] 李娜,李宝新,张云良,等.不同类型糖尿病视网膜病变患者血清和肽素和几丁质酶 1 水平的变化及影响因素 [J].眼科新进展,2019,39(11):1044-1047,1051.
- [19] 张风俊,李晶明,刘秋平.糖尿病视网膜病变发病机制及潜在治疗研究进展[J].眼科新进展,2020,40(7):677-685.

- epithelial-mesenchymal transition of invasive breast carcinoma of non-specific lymphnode type[J]. *Biomed Khim*, 2020, 66(1): 83-88.
- [3] Whyte D, Skalka G, Walsh P, et al. NUA1 governs centrosome replication in pancreatic cancer via MYPT1/PP1 $\beta$  and GSK3 $\beta$ -dependent regulation of PLK4 [J]. *Mol Oncol*, 2023, 17(7): 1212-1227.
- [4] Guan Y, Shi H, Xiao T. NUA1 knockdown suppresses prostate cancer cell epithelial-mesenchymal transition, migration, and invasion through microRNA-30b-5p [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(12): 5694-5704.
- [5] Orlandella FM, Mariniello RM, Mirabelli P, et al. miR-622 is a novel potential biomarker of breast carcinoma and impairs motility of breast cancer cells through targeting NUA1 kinase [J]. *Br J Cancer*, 2020, 123(3): 426-437.
- [6] Tang L, Tong SJ, Zhan Z, et al. Expression of NUA2 in gastric cancer tissue and its effects on the proliferation of gastric cancer cells [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(2): 676-680.
- [7] Yuan WC, Pepe-Mooney B, Galli GG, et al. NUA2 is a critical YAP target in liver cancer[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4834.
- [8] Chen B, Wang B, Xu X, et al. Upregulation of NUA2: A novel prognostic marker in breast cancer [J]. *Histol Histopathol*, 2023, 38(7): 811-822.
- [9] 黄文康, 盛玉程, 葛彦锋, 等. NUA2 在乳腺癌诊疗中的价值及其对乳腺癌细胞 MCF-7 生物学功能的影响 [J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2022, 51(6): 759-766.
- [10] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015 版)[J]. *中国癌症杂志*, 2015, 25(9): 692-754.
- [11] Chen Y, Feng X, Shen H, et al. Clinicopathological and prognostic significance of NCALD protein expression in lung adenocarcinoma [J]. *Transl Cancer Res*, 2019, 8(3): 752-760.
- [12] 闫云静, 赖婕梅, 吴晓丽, 等. FKBP38 蛋白在乳腺癌中的表达研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(1): 12-17.
- [13] 南帅明, 黄波, 罗娅红. 不同乳腺非特殊型浸润性癌分子分型的 MRI 表现扩散系数特点研究[J]. *磁共振成像*, 2019, 10(2): 130-135.
- [14] Fritz JL, Collins O, Saxena P, et al. A novel role for NUA1 in promoting ovarian cancer metastasis through regulation of fibronectin production in spheroids[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(5): 1250.
- [15] Ho SWT, Sheng T, Xing M, et al. Regulatory enhancer profiling of mesenchymal-type gastric cancer reveals subtype-specific epigenomic landscapes and targetable vulnerabilities[J]. *Gut*, 2023, 72(2): 226-241.
- [16] Yu Y, Wang Y, Xiao X, et al. MiR-204 inhibits hepatocellular cancer drug resistance and metastasis through targeting NUA1 [J]. *Biochem Cell Biol*, 2019, 97(5): 563-570.
- [17] Wang C, Tao W, Ni S, et al. Upregulation of lncRNA snoRNA host gene 6 regulates NUA family SnF1-like kinase-1 expression by competitively binding microRNA-125b and interacting with Snail1/2 in bladder cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(1): 357-367.
- [18] 李洪利, 尹崇高. NUA1 增加乳腺癌细胞的趋化和粘附能力[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2014, 30(5): 503-507.
- [19] 刘菲, 孙磊, 张丽娜, 等. NUA1 能促进乳腺癌上皮-间质转化的发生引起侵袭转移[J]. *中国药理学通报*, 2013, 29(12): 1680-1684.
- [20] 尹崇高, 李平, 李洪利, 等. NUA1 通过影响 F-actin 聚合促进乳腺癌的侵袭转移 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2013, 29(10): 978-982.
- [21] Singh T, Beatty A, Peterson JR. The AMPK-related kinase NUA2 suppresses glutathione peroxidase 4 expression and promotes ferroptotic cell death in breast cancer cells [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 253.
- [22] Namiki T, Yaguchi T, Nakamura K, et al. NUA2 Amplification Coupled with PTEN Deficiency Promotes Melanoma Development via CDK Activation[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(13): 2708-2715.
- [23] Li Y, Song X, Liu L, et al. NUA2 silencing inhibits the proliferation, migration and epithelial-to-mesenchymal transition of cervical cancer cells via upregulating CYFIP2 [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(5): 817.
- [24] Wang D, Song X, Zhang N, et al. MiR-1179 represses cell proliferation, migration and invasion of hepatocellular carcinoma through suppression of NUA2 [J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(1): 223-239.
- [25] 韦海鸿. NUA2 蛋白在 Luminal 型乳腺癌组织中的表达及其临床意义[D]. 上海: 同济大学, 2019.
- [26] Fang K, Xu ZJ, Jiang SX, et al. lncRNA FGD5 AS1 promotes breast cancer progression by regulating the hsa-miR-195-5p/NUA2 axis[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(6): 460.
- [27] Dai Y, Shi W, Qiu Y, et al. Circ\_0000033 up-regulates NUA2 by sequestering miR-378a-3p to promote breast tumorigenesis [J]. *Environ Mol Mutagen*, 2023, 64(6): 359-370.
- [24] Weckbach LT, Grabmaier U, Uhl A, et al. Midkine drives cardiac inflammation by promoting neutrophil trafficking and NETosis in myocarditis[J]. *J Exp Med*, 2019, 216(2): 350-368.
- [25] 叶青, 李超, 李斌, 等. 血清蛋白标志物与糖尿病视网膜病变变性的相关性[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2019, 33(12): 1177-1180.
- [26] 肖文金. 血清 Midkine、TBIL 水平联合检测对糖尿病视网膜病变患者诊断效能的影响[J]. *医学研究杂志*, 2018, 47(3): 85-88.
- [27] 陈家欣, 林如海. 血清中期因子联合总胆红素在糖尿病视网膜病变变中的诊断价值[J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25(2): 121-124.

(上接第 3236 页)

- [20] Mrugacz M, Bryl A, Zorena K. Retinal Vascular Endothelial Cell Dysfunction and Neuroretinal Degeneration in Diabetic Patients [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(3): 458.
- [21] 徐清田, 马宁, 成兴波. 血清中期因子水平与糖尿病视网膜病变变的相关性研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2015, 23(11): 991-994.
- [22] 任健丹, 周骏. copeptin 和 MK 在糖尿病视网膜病变患者中的表达及其意义[J]. *国际眼科杂志*, 2018, 18(11): 2085-2087.
- [23] 邓堂, 黄琪锋, 李丽华, 等. 中期因子在相关疾病发病机制和治疗中的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(3): 596-600.