

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.02.014

血清 STAT3、HIF-3 α 的表达对早产儿视网膜病变病情严重程度的预测价值*

蒋 晨 王绍飞 宋 艳 刘 琪 王晓虹 丁 琳^Δ

(新疆维吾尔自治区人民医院眼科 新疆 乌鲁木齐 830002)

摘要 目的:分析血清信号转导和转录激活因子 3(STAT3)、低氧诱导因子 3 α (HIF-3 α)的表达对早产儿视网膜病变(ROP)病情严重程度的预测价值。**方法:**回顾性分析 2021 年 4 月-2022 年 4 月在我院进行诊治的 ROP 早产儿 80 例,根据病情严重程度分为 ROP 轻度组(n=40)和 ROP 重度组(n=40),并选取同期健康早产儿为对照组(n=40)。比较不同组别之间的血清 STAT3、HIF-3 α 水平差异,采用 Pearson 检验分析血清 STAT3、HIF-3 α 水平与 ROP 病情严重程度之间的相关性,采用多因素 Logistic 回归分析筛选出预测 ROP 的危险因素,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析各项危险因素预测 ROP 病情严重程度的价值。**结果:**ROP 轻度组、ROP 重度组血清 STAT3、HIF-3 α 水平均高于对照组,且 ROP 重度组高于 ROP 轻度组($P<0.05$)。Pearson 相关性检验显示,血清 STAT3、HIF-3 α 水平与 ROP 病情严重程度均呈正相关($r=0.812, 0.796, P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 STAT3、HIF-3 α 水平是 ROP 病情严重程度的独立危险因素($OR=3.706, 3.219, P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 STAT3、HIF-3 α 水平变化在预测 ROP 病情严重程度中具有极高的价值。**结论:**随着病情加重,ROP 患儿血清 STAT3、HIF-3 α 水平升高,该两项指标在预测 ROP 患者病情中具有极高的价值,可用于评估病情严重程度。

关键词:信号转导和转录激活因子 3;转录激活因子 3;早产儿视网膜病变

中图分类号:R774;R779.7 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)02-280-05

Serum STAT3, HIF-3 α the Predictive Value of the Expression of mRNA in the Severity of Retinopathy in Premature Infants*

JIANG Chen, WANG Shao-fei, SONG Yan, LIU Qi, WANG Xiao-hong, DING Lin^Δ

(Department of Ophthalmology, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi, Xinjiang, 830002, China)

ABSTRACT Objective: To analyze serum signal transduction and transcription activating factor 3 (STAT3) and hypoxia inducible factor 3 α (HIF-3 α) The predictive value of the expression of β -lactamase for the severity of retinopathy in premature infants. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on 80 premature infants with ROP who were diagnosed and treated in our hospital from April 2021 to April 2022. According to the severity classification of ROP in the International Classification of ROP, they were divided into mild ROP group (n=40) and severe ROP group (n=40), and healthy premature infants in the same period were selected as the control group (n=40). Compare serum STAT3 and HIF-3 α between different groups Level difference, using Pearson test to analyze serum STAT3 and HIF-3 α Correlation between levels and severity of ROP, Multivariate logistic regression analysis was used to screen the risk factors for predicting ROP, and the value of each risk factor in predicting the severity of ROP was analyzed using the subject work characteristic curve (ROC). **Results:** Serum STAT3, HIF-3 α in the mild and severe ROP groups the levels were higher in the severe ROP group than in the mild ROP group ($P<0.05$). Pearson correlation test showed that serum STAT3, HIF-3 α The level is positively correlated with the severity of ROP ($r=0.812, 0.796, P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that serum STAT3, HIF-3 α Level is an independent risk factor for severity of ROP ($OR=3.706, 3.219, P<0.05$). ROC curve analysis results show that serum STAT3, HIF-3 α Level changes are of great value in predicting the severity of ROP. **Conclusion:** As the condition worsens, serum STAT3 and HIF-3 α in children with ROP The two indicators have high value in predicting the condition of patients with ROP and can be used to assess the severity of the disease.

Key words: Signal transduction and transcription activating factor 3; Transcription activating factor 3; Retinopathy of premature infants

Chinese Library Classification(CLC): R774; R779.7 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2024)02-280-05

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2021D01C150)

作者简介:蒋晨(1978-),男,本科,副主任医师,研究方向:眼科,E-mail:jc33116308@163.com

^Δ 通讯作者:丁琳(1970-),女,本科,主任医师,研究方向:眼表疾病、白内障、青光眼以及视神经病,E-mail:jc33116308@163.com

(收稿日期:2023-04-10 接受日期:2023-05-06)

前言

早产儿视网膜病变(Retinopathy Of Prematurity, ROP)为早产儿视网膜发育不成熟的表现,多发生于早产儿或者低体重儿,患儿出生时眼底视网膜血管没有发育成熟,出生以后因血氧浓度发生变化,因此未完全血管化的视网膜会因血管收缩、血管异常增殖引起病变^[1,2]。ROP 有可能导致患儿出现眼球震颤或者是斜视等,也可能导致视野出现缺损,引发视网膜出血或者玻璃体存在血迹,严重的还可能会引发白内障。据研究报道,ROP 发病率大约在 60%左右,发病原因和吸氧情况、怀孕时间长短等因素有关,不仅给患儿带来了痛苦,还给家庭以及社会造成了沉重的负担压力^[3,4]。ROP 的治疗原则是定期筛查、及时干预,由于 ROP 是早产或低体重患儿视网膜发生缺血、缺氧,导致视网膜新生血管形成增殖,最终导致视网膜脱离,造成患儿视功能严重受损的一组疾病,疾病的各个表现是在出生后逐渐发生、发展的,所以应该在患儿出生以后 3~4 周开始进行散瞳的视网膜筛查,但由于 ROP 的病发早期无明显特征,所以如何筛查并及时干预是治疗 ROP 的关键^[5]。国外研究证明,信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)是 ROP 发生过程中起关键作用的转录因子之一,主要作用是激活细胞因子和生长因子,在 ROP 发生发展过程中呈高表达;低氧诱导因子 3 α (hypoxia inducible factor-3 α , HIF-3 α)是细胞在缺氧应答反应中最重要的调节因子,在 ROP 发生发展过程中呈高表达,可见 STAT3、HIF-3 α 的表达和 ROP 的发生存在直接关系^[6]。但由于临床对于此类血清因子的研究较少,无法进一步明确其在 ROP 的作用,故本研究旨在分析血清 STAT3、HIF-3 α 的表达对 ROP 病情严重程度的预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2021 年 4 月-2022 年 4 月在我院进行诊治的 ROP 早产儿 80 例,根据《ROP 的国际分类法》^[7]中病情严重程度分级分为 ROP 轻度组($n=40$)和 ROP 重度组($n=40$),并选取同期健康早产儿为对照组($n=40$)。3 组一般资料详见表 1。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①符合《中国早产儿视网膜病变筛查指南(2014 年)》^[8]中对于 ROP 的诊断标准;②无代谢功能失常患者;③依从性好患者。

排除标准:①严重血管功能异常患者;②意识不清患者;③合并肿瘤,其他血管疾病患者。

1.3 方法

出生 4 周后采集三组儿童外周血 2 mL,按照 3500 r/min 的速度离心 5 min,分离血清,放置于 -20℃ 环境中保存待检,应用酶联免疫吸附试验法(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA)检测血清 STAT3、HIF-3 α 水平,试剂盒购自武汉赛培生物科技有限公司,严格按照说明书进行操作。ELISA 法测定方法及步骤如下:(1)将固体相与特异性抗体连接形成固相抗体,并采用洗涤剂将杂质及抗体去除。(2)加入受检标本,使其与固相抗体接触并进行反应,让标本中抗原与固相载体抗体结

合,从而形成固相抗原复合物,并采用洗涤剂将未结合的物质去除。(3)加入酶标抗体,使得固相免疫复合物抗原能与酶标抗体结合,彻底将未结合的酶标抗体洗涤并去除,此时固相载体上带有的酶量与标本中受检物质的量呈正相关。(4)加入反应底物:加入酶催化底物,并根据颜色反应情况对抗原物质进行定性或定量。

1.4 观察指标

①比较对照组、ROP 轻度组、ROP 重度组血清 STAT3、HIF-3 α 水平。

②相关性分析。采用 Pearson 检验分析血清 STAT3、HIF-3 α 水平与 ROP 病情严重程度之间的相关性。

③多因素分析。采用多因素 Logistic 回归分析影响 ROP 病情严重程度的独立危险因素。

④采用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 STAT3、HIF-3 α 水平预测 ROP 病情严重程度的价值。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 24.0 统计软件分析数据, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。以 $[n(\%)]$ 表示计数资料,行 χ^2 检验。以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示计量资料,行 t 检验。采用 Pearson 检验分析血清 STAT3、HIF-3 α 水平与 ROP 病情严重程度之间的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 ROP 病情严重程度的独立危险因素。采用 ROC 曲线分析血清 STAT3、HIF-3 α 水平预测 ROP 病情严重程度的价值。

2 结果

2.1 临床资料

ROP 轻度组、ROP 重度组的孕龄、体质量指数、吸氧量、妊娠并发症、感染率和贫血均高于对照组,且 ROP 重度组高于 ROP 轻度组($P<0.05$),见表 1。

2.2 ROP 轻度组、ROP 重度组、对照组血清 STAT3、HIF-3 α 水平

ROP 轻度组、ROP 重度组血清 STAT3、HIF-3 α 水平均高于对照组,且 ROP 重度组高于 ROP 轻度组($P<0.05$),见表 2。

2.3 相关性分析

Pearson 相关性检验显示,血清 STAT3、HIF-3 α 水平与 ROP 病情严重程度均呈正相关($r=0.812, 0.796, P<0.05$)。

2.4 多因素分析

多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 STAT3、HIF-3 α 水平是 ROP 病情严重程度的独立危险因素($OR=3.706, 3.219, P<0.05$),见表 3、4。

2.5 ROC 曲线分析

ROC 曲线分析结果显示,血清 STAT3、HIF-3 α 水平变化在预测 ROP 病情严重程度中具有极高的价值,见表 5、图 1。

3 讨论

ROP 是指在孕 36 周以下、低出生体重、长时间吸氧的早产儿,其未血管化的视网膜发生纤维血管瘤增生、收缩,并进一步引起牵拉性视网膜脱离和失明,以往曾称为 Terry 综合征或晶状体后纤维增生症^[9,10]。ROP 早期通常无主观症状,病情严重者,可见瞳孔区发白、注意力不集中、眼睛不追物等表现,眼底检查可有周边视网膜轻度的改变,血管增生、瘢痕化,潜在致盲

表 1 三组患者临床资料比较
Table 1 Comparison of clinical data of three groups of patients

Groups	Sexual distinction		Gestational age	BMI (kg/m ²)	Oxygen uptake	
	Man	Woman			Yes	No
ROP mild group (n=40)	24(60.00)	16(40.00)	37.16±1.75*	1.65±0.32*	12(30.00)*	28(70.00)*
ROP severe group (n=40)	22(55.00)	18(45.00)	38.34±1.76*#	1.57±0.26*#	34(85.00)*#	6(15.00)*#
Control group (n=40)	21(52.50)	19(47.50)	36.54±1.74	1.89±0.64	0(0.00)	40(100.00)
χ^2/F	0.473		10.921	5.742	62.891	
<i>P</i>	0.789		0.000	0.004	0.000	

续表 1
Continuation table 1

Groups	Pregnancy complications		Infect	Anemia
	Pregnancy induced hypertension syndrome	Diabetes mellitus		
ROP mild group(n=40)	6(15.00)*	4(10.00)*	3(7.50)*	1(2.50)*
ROP severe group (n=40)	15(37.50)*#	8(20.00)*#	7(17.50)*#	6(15.00)*#
Control group (n=40)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
χ^2	19.740	8.889	8.073	9.406
<i>P</i>	0.000	0.012	0.018	0.009

Note: Compared with the control group, **P*<0.05; Compared to ROP mild group, #*P*<0.05, the same below.

表 2 ROP 轻度组、ROP 重度组、对照组血清 STAT3、HIF-3 α 水平比较($\bar{x}\pm s$)
Table 2 Serum STAT3, HIF-3 α in mild ROP group, severe ROP group, and control group α Horizontal comparison($\bar{x}\pm s$)

Groups	STAT3(ng/L)	HIF-3 α (pg/L)
ROP mild group(n=40)	20.36±6.12*	23.54±5.26*
ROP severe group (n=40)	22.56±5.68*#	46.53±6.21*#
Control group (n=40)	15.62±6.35	17.61±5.23
<i>F</i>	13.717	299.210
<i>P</i>	0.000	0.000

表 3 影响 ROP 病情严重程度的变量赋值
Table 3 Assignment of Variables Affecting the Severity of ROP

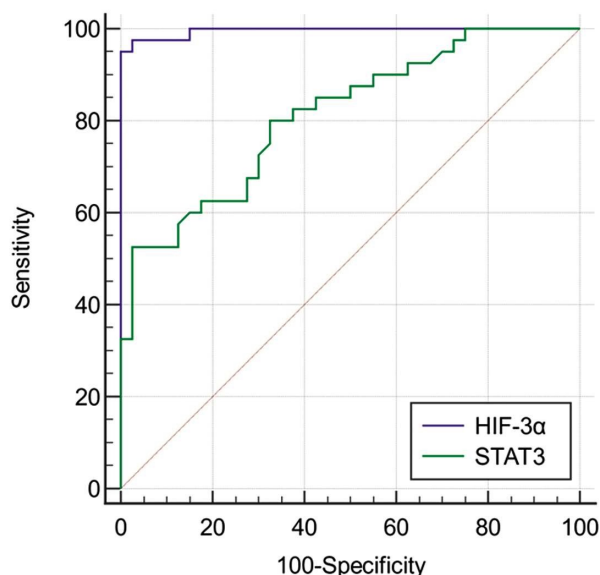
Designation	Assignment
Dependent variable	ROC Severity
Argument	1=severe;0=mild
	STAT3
	HIF-3 α
	Above1=21.42±4.58;0=21.32±3.58 and below
	Above1=36.55±4.24;0=36.55±4.24 and below

表 4 影响 ROP 病情严重程度的多因素 Logistic 回归分析
Table 4 Logistic regression analysis of multiple factors affecting the severity of ROP

Variable	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
STAT3	1.310	0.460	8.110	0.005	3.706	1.504~9.130
HIF-3 α	1.169	0.513	5.193	0.023	3.219	1.178~8.798

表 5 血清 STAT3、HIF-3 α 水平预测 ROP 病情严重程度的价值Table 5 Serum STAT3, HIF-3 α The value of horizontal prediction of severity of ROP

Target	AUC	Standard error	95%CI	P	Joden index	sensitivity(%)	Specificity(%)
STAT3	0.812	0.047	0.709~0.891	<0.001	0.700	0.525	0.975
HIF-3 α	0.996	0.004	0.946~1.000	<0.001	0.950	0.975	0.975

图 1 血清 STAT3、HIF-3 α 水平预测 ROC 病情严重程度的 ROC 曲线图Fig. 1 Serum STAT3, HIF-3 α ROC curve for predicting the severity of ROP at a horizontal level

性视网膜脱离等。由于 ROP 患者年龄较小,无法自我表达,因此该病的筛查尤为重要^[11,12]。目前对于 ROP 的检查方法一般在检查前半小时用复方托吡卡胺滴眼液充分散大瞳孔,然后用盐酸奥布卡因滴眼液行眼球表面麻醉,用开睑器将眼睑分开,用间接眼底镜和屈光度 20~30 D 的透镜进行眼底检查,检查的同时监测生命体征,防止发生眼心反射所致的心动过缓。随着早产儿存活率的增加,ROP 发生率随之增多,是导致早产失明的主要原因^[13,14]。早产儿的视网膜血管发育是未成熟的,在成熟过程中,如果被各种因素作用和影响,导致视网膜血管的发育停止,会导致视网膜本身的缺氧,继发新生血管的形成和纤维组织增殖,导致视网膜病的形成,如果不积极治疗,最终会导致眼球萎缩和失明。因此,寻找便捷高效且具有针对性的检测指标,对于评估 ROP 病情严重程度以及判断预后具有积极意义。

STAT3 作为细胞因子、生长因子及其受体和病变细胞中过度表达的其他分子转导信号,同时在转录水平和表观遗传水平上调节大量基因的表达,STAT3 蛋白表达于全身各类组织,并参与包含细胞生长死亡、免疫系统调控以及组织分解等各式反应^[15,16]。而 ROP 发生最常见的原因是由于早产儿进行氧疗时高浓度氧使视网膜血管收缩,引起视网膜缺氧,诱导血管生长因子的产生,导致新生血管形成,吸氧时间越长,越易发生早产儿视网膜病变。国外以往的研究结果显示,STAT3 是 ROP 发生过程中起关键作用的转录因子之一,STAT3 蛋白受到细胞因子和生长因子刺激后被激活,进入细胞核发挥转录调控作用,促进血管生长因子的增值,增加炎症反应导致疾病恶化^[17,18]。

HIF-3 α 是具有转录活性的核蛋白,具有相当广泛的靶基因谱,其中包括与缺氧适应、炎症发展及细胞生长等相关的靶基因,当其与靶基因结合后,通过转录和转录后调控使这些基因表达后参与,如红细胞生成、血管形成、核苷、氨基酸、糖的能量代谢、细胞存活、凋亡和活动以及药物抵抗等生物学效应,以维持组织、细胞在缺氧条件下内环境稳定,以适应缺氧^[19,20]。视网膜缺氧是诱导 ROP 发生发展的高危因素,STAT3 蛋白在 ROP 患者的组织中呈高表达状态。本研究结果显示,ROP 轻度组、ROP 重度组血清 STAT3、HIF-3 α 水平均高于对照组,且 ROP 重度组高于 ROP 轻度组,提示 STAT3、HIF-3 α 可作为 ROP 发生的判断依据。

近来有研究表明,STAT3 不仅与血管生长因子的增殖有关,还与慢性炎症疾病的发生进展相关,早产儿视网膜病变的过程中,细胞代谢增加和炎细胞浸润会消耗大量的氧气,导致局部细胞供氧不足,从而导致细胞供能不足,此时,炎症局部的免疫细胞为了将病原体溶解灭活以及保护机体不被其他感染细胞损害,需要适应这种缺氧状态下的代谢产能不足^[21,22]。STAT3 作为重要的转录因子,与开启细胞分裂、生长和死亡所需基因相关,目前美国研究发现,STAT3 也参与调解炎症反应,当早产儿视网膜发生急性病变后 STAT3 作为抗炎症细胞因子的中间体被激活,调节炎症反应的同时避免了整个系统过度活化,在 ROP 中呈高程度表达^[23,24]。研究发现,缺氧状态下,机体通过上调 HIF-3 α 可以适应机体缺氧导致的供能不足,当持续在缺氧条件下,HIF-3 α 可以正向调节多种基因以能在低含氧量的情况下生存,调节血管内皮生长因子,促进血管新生^[25]。经 Pearson 相关性检验发现,血清 STAT3、HIF-3 α 水平与 ROP 病情严重程度呈正相关,提示随着病情加重,ROP 患者血清 STAT3、HIF-3 α 水平升高,该两项指标能够较好地反映病情严重程度。

氧气作为人体最重要的物质,在提高人体抵抗力、促进机体的代谢、增强人体器官组织的细胞活性中起到重要的作用^[26,27]。在 ROP 的发生过程中,会导致氧气供应不足使组织细胞处于缺氧状态,有研究表明,STAT3 能够形成不同的代谢过程,通过传导来自代谢分子、细胞因子、生长因子及其受体的信号在病变细胞中的氧糖酵解和呼吸氧化代谢中发挥重要作用^[28]。细胞对氧气感知的关键分子是缺氧诱导因子 HIF-3 α ,HIF-3 α 是低氧相关基因的转录因子,能促进各种应对低氧的基因表达,在疾病发生、血管增殖、无氧代谢等细胞基本代谢调节中发挥重要作用,在低氧环境中,HIF-3 α 是促进病理侵袭、转移的主要调节因子^[29]。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 STAT3、HIF-3 α 水平是 ROP 病情严重程度的独立危险因素;此外,经 ROC 曲线分析发现,血清 STAT3、HIF-3 α 水平变化在预测 ROP 严重程度中具有极高的价值,提示血清 STAT3、

HIF-3 α 水平可用于评判病情严重程度。胡德林等^[30]研究指出,血清 STAT3、HIF-3 α 水平升高,表示 ROP 发生的风险加大,临床上可借助该两项指标的参数值对 ROP 严重程度进行预估。

综上所述,随着病情加重,ROP 患者血清 STAT3、HIF-3 α 水平升高,该两项指标在预测 ROP 病情严重程度中具有极高的价值,可用于评估病情严重程度。但本研究属回顾性,在病例选择上可能存有偏差,且存在样本量小的局限性,此外 ROP 严重程度可能还受血压波动和肺表面活性物质的影响,但本研究并未提及,后续需继续完善样本量进行更进一步的研究。

参考文献(References)

- [1] 高宏程, 晨晨, 张迎秋, 等. 早产儿视网膜病变的危险因素研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(1): 80-83.
- [2] 韩梅, 张桐梅, 郑军, 等. 2009 至 2013 年天津早产儿视网膜病变筛查分析[J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(9): 1553-1558.
- [3] Good W V. Retinopathy of Prematurity Incidence in Children[J]. Ophthalmology, 2020, 127(4): 82-83.
- [4] Bancalari A, Schade R. Update in the Treatment of Retinopathy of Prematurity[J]. Am J Perinatol, 2022, 39(1): 22-30.
- [5] Kim S J, Port A D, Swan R, et al. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance [J]. Surv Ophthalmol, 2018, 63(5): 618-637.
- [6] AlRyalat SA, Al Oweidat K, Al-Amer A, et al. Perinatal events predicting retinopathy of prematurity in extremely pre-term infants[J]. J Neonatal Perinatal Med, 2020, 13(2): 261-266.
- [7] Rajan RP, Kohli P, Babu N, et al. Treatment of retinopathy of prematurity (ROP) outside International Classification of ROP (ICROP) guidelines [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2020, 258(6): 1205-1210.
- [8] 中华医学会眼科学分会眼底病学组. 中国早产儿视网膜病变筛查指南(2014 年)[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(12): 933-935.
- [9] Dai Y, Zhu L, Zhou Y, et al. Incidence of retinopathy of prematurity treatment in extremely preterm infants in China [J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 2022, 36(3): 380-389.
- [10] Wade K C, Ying G S, Baumritter A, et al. Factors in Premature Infants Associated With Low Risk of Developing Retinopathy of Prematurity[J]. JAMA Ophthalmol, 2019, 137(2): 160-166.
- [11] Thirunavukarasu AJ, Hassan R, Savant SV, et al. Analgesia for retinopathy of prematurity screening: A systematic review [J]. Pain Pract, 2022, 22(7): 642-651.
- [12] Selinotiaki A K, Prousalis E, Lithoxopoulou M, et al. Alternative mydriasis techniques for retinopathy of prematurity screening [J]. Int Ophthalmol, 2020, 40(12): 3613-3619.
- [13] GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. Lancet Glob Health, 2021, 9(2): 144-160.
- [14] Herrod S K, Adio A, Isenberg SJ, et al. Blindness Secondary to Retinopathy of Prematurity in Sub-Saharan Africa [J]. Ophthalmic Epidemiol, 2022, 29(2): 156-163.
- [15] Li J, Yu S, Lu X, et al. The phase changes of M1/M2 phenotype of microglia/macrophage following oxygen-induced retinopathy in mice [J]. Inflamm Res, 2021, 70(2): 183-192.
- [16] Hombrebueno JR, Lynch A, Byrne EM, et al. Hyaloid Vasculature as a Major Source of STAT3+ (Signal Transducer and Activator of Transcription 3) Myeloid Cells for Pathogenic Retinal Neovascularization in Oxygen-Induced Retinopathy [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(12): 367-379.
- [17] Babaei H, Alibabrdel M, Asadian S, et al. Increased circulation mobilization of endothelial progenitor cells in preterm infants with retinopathy of prematurity [J]. J Cell Biochem, 2018, 119 (8): 6575-6583.
- [18] Chen W, Zhang J, Zhang P, et al. Role of TLR4-MAP4K4 signaling pathway in models of oxygen-induced retinopathy[J]. FASEB J, 2019, 33(3): 3451-3464.
- [19] Higgins RD. Oxygen Saturation and Retinopathy of Prematurity[J]. Clin Perinatol, 2019, 46(3): 593-599.
- [20] Hartnett ME. Retinopathy of Prematurity: Evolving Treatment With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor[J]. Am J Ophthalmol, 2020, 218(5): 208-213.
- [21] Zhang J, Xiong Q, Yang L, et al. Cytochrome P450 2J2 inhibits the proliferation and angiogenesis of retinal vascular endothelial cells by regulating the Notch signaling pathway in a hypoxia-induced retinopathy model[J]. Bioengineered, 2021, 12(2): 10878-10890.
- [22] Afshar N, Baier RJ, Tagin M, et al. The Impact of Hypoxemia on the Development of Retinopathy of Prematurity in Infants Less Than 29 Weeks of Gestation[J]. Am J Perinatol, 2018, 35(12): 1148-1153.
- [23] Simmons AB, Bretz CA, Wang H, et al. Gene therapy knockdown of VEGFR2 in retinal endothelial cells to treat retinopathy [J]. Angiogenesis, 2018, 21(4): 751-764.
- [24] Gong R, Han R, Zhuang X, et al. MiR-375 mitigates retinal angiogenesis by depressing the JAK2/STAT3 pathway [J]. Aging (Albany NY), 2022, 14(16): 6594-6604.
- [25] Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development[J]. Cell, 2019, 176(6): 1248-1264.
- [26] Mironova GD, Pavlik LL, Kirova YI, et al. Effect of hypoxia on mitochondrial enzymes and ultrastructure in the brain cortex of rats with different tolerance to oxygen shortage[J]. J Bioenerg Biomembr, 2019, 51(5): 329-340.
- [27] Zhang D, Lv FL, Wang GH. Effects of HIF-1 α on diabetic retinopathy angiogenesis and VEGF expression [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(16): 5071-5076.
- [28] Wang N, Zhang C, Xu Y, et al. Berberine improves insulin-induced diabetic retinopathy through exclusively suppressing Akt/mTOR-mediated HIF-1 α /VEGF activation in retina endothelial cells[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(15): 4316-4326.
- [29] Wei TT, Zhang MY, Zheng XH, et al. Interferon- γ induces retinal pigment epithelial cell Ferroptosis by a JAK1-2/STAT1/SLC7A11 signaling pathway in Age-related Macular Degeneration [J]. FEBS J, 2022, 289(7): 1968-1983.
- [30] 胡德林, 余又新, 梁荣, 等. 缺氧诱导因子 1 α 对大鼠血管内皮细胞通透性的调控作用及相关机制 [J]. 中华烧伤杂志, 2019, 35(3): 209-217.