

RNA 氧化及其在 2 型糖尿病中的研究进展

王晚霞 王安奇

摘要 RNA 氧化是氧化应激增强所致细胞内反应,由细胞内 ROS 修饰核糖核酸碱基形成,可干扰基因转录及翻译时 RNA 之间相互作用,导致蛋白合成异常,影响细胞活力,促进细胞凋亡。MicroRNA 氧化是调控基因表达的表观转录机制。RNA 氧化与衰老相关疾病关系密切。大量研究证实, RNA 氧化与 2 型糖尿病心血管死亡风险密切相关,是诱发胰岛素抵抗和 2 型糖尿病危险因素,尿 RNA 氧化代谢产物 8-氧化鸟嘌呤可作为 2 型糖尿病及其血管并发症的预警标志物。

关键词 RNA 氧化 8-氧化鸟嘌呤 2 型糖尿病

中图分类号 R3 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.08.033

活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)修饰生物分子是疾病发生的重要机制, RNA 氧化是其中重要一环。RNA 氧化见于多种疾病发病早期,是神经变性疾病的重要致病机制,在预测衰老相关疾病风险、评估疾病疗效方面具有良好的应用前景^[1-4]。氧化应激增强诱发胰岛素抵抗和 β 细胞功能障碍,是 2 型糖尿病发生、发展的主要因素,具体机制尚未完全阐明。近年来,大量人群研究发现,2 型糖尿病患者尿 8-氧化鸟嘌呤(8-oxoguanine, 8-oxoG)升高, RNA 氧化是影响 2 型糖尿病死亡的危险因素,也可能诱发胰岛素抵抗和 2 型糖尿病,提示 RNA 氧化可能是影响 2 型糖尿病发生、发展的重要机制^[2, 5]。

一、RNA 氧化的形成

RNA 中的碱基易受 ROS、紫外线和烷基化剂诱导的化学修饰。RNA 氧化由细胞内 ROS 修饰核糖核酸碱基形成。线粒体功能障碍及抗氧化机制失活导致细胞内 ROS 增加,是 RNA 氧化累积产生病理效应的主要原因。RNA 氧化可经 ROS 修饰 RNA 链上碱基直接氧化形成,也可由 RNA 聚合酶掺入细胞质中氧化的核糖核苷酸形成。目前研究发现, RNA 中氧化碱基有 20 多种,包括 8-氧化鸟嘌呤(8-oxoguanine, 8-oxoG)、8-氧化腺嘌呤(8-oxo-7,8-dihydroadenosine, 8-oxoA)、5-羟基尿嘧啶(5-

hydroxyuridine, 5-OHU)和 5-羟基胞嘧啶(5-hydroxycytidine, 5-OHC)等(图 1A),其中 8-oxoG 在哺乳动物细胞中含量最高,是 RNA 氧化代表性碱基。RNA 氧化对内、外源性刺激敏感。生理条件 RNA 中 8-oxoG 的频率约每 10^5 G 出现一次,氧化应激轻度增强(如炎症)可致 8-oxoG 出现的频率增加 10 倍。除了内源性因素,凡造成氧化应激增强的多种外源因素如电离辐射、紫外线辐射和环境中的苯、吸烟、二氧化钛、焊工吸入空气中重金属如铬、短期高浓度空气污染等均会促使 RNA 氧化增强。

细胞内不同类型的 RNA 均会受氧化修饰的影响。早期研究发现, mRNA 最易受氧化应激的影响。mRNA 中 8-oxoG 的含量是以 rRNA 为主的总 RNA 的 5 倍,而 Fenton 反应在 rRNA 形成的 8-oxoG 是 tRNA 的 13 倍。研究发现, 8-oxoG 在 miRNA 中累积(处理后增加 3.2 倍)高于其他 RNA (>200nt)(处理后增加 1.8 倍),证实 miRNA 更易受氧化修饰的影响^[1]。

RNA 氧化导致其功能缺失或改变。RNA 中被氧化修饰的碱基配对能力会发生显著改变。例如 8-oxoG 以同样的速率与腺嘌呤和胞嘧啶配对,诱发鸟嘌呤-胸腺嘧啶(G > T)突变(图 1B)。除了形成氧化碱基, RNA 氧化也造成脱嘌呤及脱碱基位点、RNA 交联、断裂^[6-8]。mRNA 氧化影响 mRNA 代谢的多个环节,包括 mRNA 稳定性和翻译。mRNA 氧化抑制肽键形成,导致错误转码、核糖体漂移或 mRNA 降解, rRNA 氧化可导致核糖体装配缺陷或与核糖体蛋白发生交联, tRNA 损伤可能导致氨基酸化缺陷,影响细胞内蛋白质合成。MicroRNA 氧化可改变其调节靶标,影响基因表达^[1, 9]。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81760385);甘肃省自然科学基金资助项目(7JR5RA036)

作者单位:730000 兰州,甘肃省人民医院临床研究与转化医学研究所、国家卫生健康委员会胃肠肿瘤诊治重点实验室

通讯作者:王晚霞,电子邮箱:waxia0903@163.com

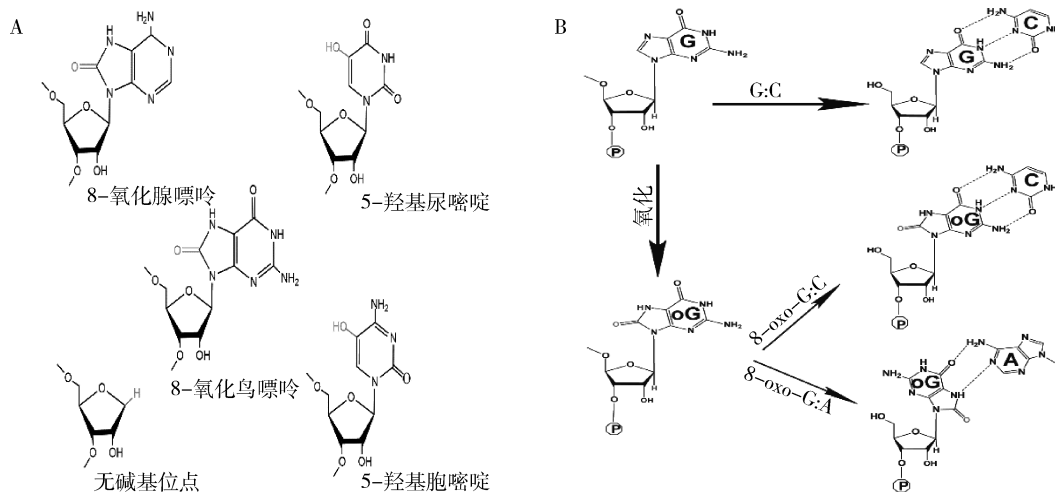


图1 RNA 氧化修饰碱基,改变其配对能力

A. RNA 氧化产物的结构:8-氧化腺嘌呤(8-oxoA),8-氧化鸟嘌呤(8-oxoG),5-羟基尿嘧啶(5-OHU),5-羟基胞嘧啶(5-OHC)和无碱基位点(aba);B. RNA 氧化影响碱基配对:氧化后鸟苷仍可与胞嘧啶配对,但更可能采用顺式构象并与腺苷配对

二、细胞对氧化 RNA 的调控

机体氧化 RNA 调控机制尚未完全阐明,尚未发现 RNA 氧化特异性修复机制的报道。清除细胞核池中氧化核糖核苷酸、防止掺入、特异性降解和诱导细胞死亡是细胞控制氧化 RNA 的主要途径^[10]。细胞内存在特定清理氧化核苷酸、防止氧化核苷酸在转录过程中掺入 RNA 的酶。mutT 同源蛋白(mutT homolog 1, MTH1)可将 8-oxoGTP 水解为 8-oxoGMP,而 NUDT5(nudix type 5, NUDT5)可将 8-oxoGTP 水解为 8-oxoGDP。RNA 合成过程中,鸟苷酸激酶(guanylate kinase, GK)无法将 8-oxoGMP 转换为 GDP,核糖核苷酸还原酶(ribonucleotide reductase, RNR)无法识别 8-oxoGDP, RNA 聚合酶(RNA polymerase)掺入 8-oxoGTP 的速率远低于 GTP,这有效阻止 RNA 合成时 8-oxoGTP 掺入形成氧化 RNA。特异性降解和诱导细胞死亡是细胞清除氧化 RNA 主要方法。含 8-oxoG 的 RNA 被 RNA 结合蛋白识别后特异性降解。

参与特异性识别氧化 RNA 的蛋白有 Y 盒结合蛋白 1(y-box binding protein 1, YB-1)、AU 结合因子 1(au-binding factor 1, AUF1)和聚(C)结合蛋白 1[poly(C)-binding protein1, PCBP1]。YB-1 与含有 8-oxoG 的 RNA 帽结构特异性结合,稳定 mRNA 防止脱帽,启动 mRNA 的降解。AUF1 可识别含有 8-oxoG 的 RNA,与氧化 RNA 结合能力最强。AUF1 特异性结合氧化 RNA,将其募集到外泌体中由核酸酶降解,维持正常基因表达。PCBP1 蛋白可特异性结合

含 2 个以上 8-oxoG 的 RNA,激活 caspase-3,使 PARP-1 裂解,通过诱导细胞凋亡清除氧化 RNA^[10]。

三、RNA 氧化对细胞的影响及分子机制

1. RNA 氧化导致蛋白质合成异常:RNA 氧化影响转录和翻译,导致短链多肽或变异蛋白质合成(图 2)。Dai 等^[11]研究发现,8-oxoGTP 掺入 mRNA 改变基因表达,带有 8-oxoG-mRNA 的 CHO 细胞除了分泌大量已知致病性 $\alpha\beta$ 外,还可分泌 28 种未知的 $\alpha\beta$ 衍生肽,明确 RNA 氧化增加可造成基因转录或翻译错误,产生异常蛋白质。干扰 RNA 之间的相互作用是 RNA 氧化致蛋白合成异常的主要原因。mRNA 中 8-oxoG 干扰核糖体对 tRNA 的选择,肽键形成速率降低 3~4 个数量级。Thomas 等^[12]研究证实, mRNA 中 8-oxoG 在 A 位采用 syn 构象,该构象与腺苷的配对能力,不足以促进解码中心 tRNA 选择所必需的结构改变,蛋白翻译停滞。Willi 等^[6]研究发现, rRNA 氧化碱基聚集于已知功能区域。肽酰转移酶中心 8-oxoA2451 抑制肽键形成,5-OHU2585 干扰 A 位 tRNA 的聚集,均降低肽段合成。tRNA 氧化诱导其 CCA 尾部失活,干扰密码子-反密码子配对,导致不完全氨基酰化或错酰化 tRNA 累积,导致错误或截短蛋白质产生。

RNA 氧化可调控基因表达影响蛋白质合成, miRNA 氧化是调控基因表达的表现转录机制。Wang 等^[9]首次发现,氧化修饰改变 miR-184 调节靶标,使其靶向 Bcl-xL 和 Bcl-w 的 3' UTR 结合位点,下

调 Bcl-xL 和 Bcl-w 的 mRNA 及蛋白表达。研究发现,miR-1 种子区域位置特异 8-oxoG 修饰,可通过 8-oxoG·A 碱基配对调控新的 mRNA,诱导心肌肥厚,miRNA 的位置特异性氧化是调控基因表达的表现转录机制^[1]。

2. RNA 氧化促进细胞凋亡:RNA 氧化见于神经元变性凋亡早期,可能是神经元凋亡的主要原因,具体机制尚未阐明。有研究发现 RNA 氧化可促进线粒体介导的细胞凋亡。RNA 氧化形成脱嘌呤鸟苷、脱碱基位点或 RNA 交联,可产生 RNA-Cyt C 交联复合物,促进 Cyt C 从脂质体上的解离,Cyt C 从线粒体释放,直接诱发线粒体介导的细胞凋亡。Ishii 等^[13]

研究发现,当 RNA 氧化严重时,PCBP1 蛋白特异性结合含 2 个以上 8-oxoG 的 RNA,激活 caspase-3,使 PARP-1 裂解,启动细胞凋亡^[10, 13](图 2)。RNA 氧化可经 ROS 修饰 RNA 链上碱基直接氧化形成,也可由 RNA 聚合酶掺入细胞质中氧化的核糖核苷酸形成。清除核酸池中氧化核糖核苷酸、防止掺入、特异性降解和诱导细胞死亡是细胞控制氧化 RNA 主要途径。不同类型 RNA 氧化(包括 mRNA、rRNA、tRNA 和 microRNA)均会影响蛋白质合成,导致蛋白质合成异常或细胞凋亡,影响神经变性疾病和 2 型糖尿病及其并发症的发生、发展。

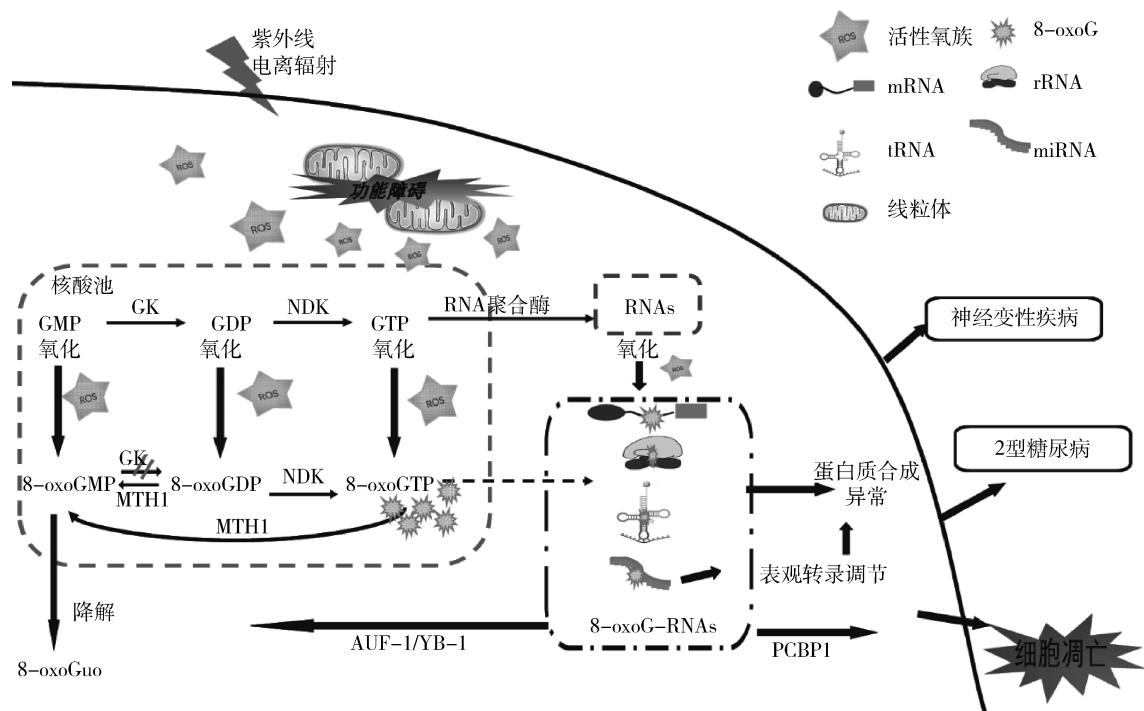


图 2 RNA 氧化的形成及病理效应

四、RNA 氧化与 2 型糖尿病

1. RNA 氧化是影响 2 型糖尿病血管并发症发展的重要因素:RNA 氧化是 2 型糖尿病并发症的危险因素。Broedbaek 等^[5]通过 1381 例未经治疗的人群队列随访发现,从确诊到随访 6 年,尿 8-oxoG 升高死亡风险增加,尿 8-oxoG 是 2 型糖尿病死亡的独立预测指标。2 型糖尿病鼠模型血浆和尿液中 8-oxoG 水平明显升高,肾脏、心脏、脑等脏器 RNA 氧化升高,并随着高血糖状态而持续增高,提示 RNA 氧化与糖尿病并发症密切相关^[14, 15]。RNA 氧化与糖尿病微血管并发症的研究主要集中于糖尿病肾病。Mao 等^[16]研究发现,RNA 氧化可见于糖尿病性肾病早期

疾病。Kjaer 等^[17]研究发现,糖尿病肾病患者强化治疗后 8-oxoG 低的患者死亡风险最低,尿 8-oxoG 可用于监测疗效及预测糖尿病晚期并发症的后续风险。RNA 氧化水平升高与 2 型糖尿病心血管死亡风险密切相关。Liu 等^[18]研究发现,血糖和血脂未出现差异时,2 型糖尿病心血管并发症患者尿 8-oxoG 水平显著高于无并发症患者,8-oxoG 水平升高可能是 2 型糖尿病心血管并发症的危险因素。近年来研究发现,RNA 氧化与 2 型糖尿病患者心血管事件所致死亡密切相关,尿 8-oxoG 是评估 2 型糖尿病氧化应激水平和预测大血管并发症的良好标志物^[19, 20]。

2. RNA 氧化与 2 型糖尿病的发展密切相关:

RNA 氧化是诱发 2 型糖尿病危险因素。Cejvanovic 等^[21]通过对 3567 例丹麦人群横断面调查发现,成年男性肥胖者、2 型糖尿病患者尿 8-oxoG 升高, RNA 氧化增高与糖尿病发生率升高有关。Schöttker 等^[2]基于 7828 例个体 14 年随访的队列研究发现, 8-oxoG 的水平与 2 型糖尿病的发生率存在关联; 高龄组(65~75 岁)人群 8-oxoG 与 2 型糖尿病发生率的相关性最强, 8-oxoG 水平每增加 1 个标准差的 HR 为 1.14(1.05~1.23), 表明老年人细胞修复能力降低时 RNA 氧化增高更为明显, 是 RNA 氧化是促进 2 型糖尿病发生或发展的重要因素。Kloppenborg 等^[22]研究发现, 葡萄糖耐量受损的肥胖儿童尿 8-oxoG 和葡萄糖耐量之间存在相关性。Jørs 等^[23]研究证实 8-oxoG 与胰岛素抵抗显著相关, 与单纯肥胖的患儿比较, 肥胖伴胰岛素抵抗的患儿尿液 8-oxoG 明显升高, 表明 RNA 氧化与 2 型糖尿病发病联系密切。

五、展 望

RNA 氧化影响 2 型糖尿病血管并发症发展, 其代谢标志物尿 8-oxoG 是预测糖尿病血管并发症发生、发展的良好标志物, 在 2 型糖尿病血管并发症的预警及防治中有良好的应用前景。RNA 与衰老关系密切, 尿 8-oxoG 的水平呈现增龄性增长。因此, 建立基于大规模人群研究的尿 8-oxoG 的参考值范围和医学决定水平, 是将尿 8-oxoG 用于 2 型糖尿病血管并发症临床诊断的基础。尿 8-oxoG 定量方法的标准方法是高效液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)法。由于 LC-MS/MS 对设备和技术人员要求, 尿 8-oxoG 的监测及临床应用受限。随着质谱技术在临床实验室诊断中的推广, 尿 8-oxoG 必将成为 2 型糖尿病血管并发症防控的可靠生物学标志物。

RNA 可能是诱发 2 型糖尿病发生的危险因素之一。虽然目前 RNA 氧化对细胞功能及活性的影响及作用机制尚处于前期探索阶段, RNA 氧化已被视为诱发神经元凋亡的早期事件和主要原因。基于糖尿病模型鼠和空腹糖耐量受损患者尿 8-oxoG 的评估, 笔者发现 RNA 氧化升高见于 2 型糖尿病早期。进一步用 8-oxoGTP 干预 INS-1 细胞模型发现, RNA 氧化增加可抑制 INS-1 细胞增殖(数据尚未发表), 可见 RNA 氧化与 2 型糖尿病的发生关系密切。目前 RNA 氧化与胰岛素抵抗的因果关系尚未证实, 在 2 型糖尿病发生、发展中的作用机制研究匮乏。针

对 RNA 氧化在 2 型糖尿病中作用的机制研究必将为其防治提供新策略。

参考文献

- Seok H, Lee H, Lee S, *et al.* Position-specific oxidation of miR-1 encodes cardiac hypertrophy[J]. *Nature*, 2020, 584(7820): 279-285
- Schöttker B, Xuan Y, Gào X, *et al.* Oxidatively damaged DNA/RNA and 8-isoprostane levels are associated with the development of type 2 diabetes at older age; results from a large cohort study[J]. *Diabetes care*, 2020, 43(1): 130-136
- Nunomura A, Perry G. RNA and oxidative stress in Alzheimer's disease: focus on microRNAs[J]. *Oxidat Med Cell Longev*, 2020, 2020: 2638130
- 张瑞莘, 禹松林, 王丹晨, 等. 原发性高血压患者体内 DNA 和 RNA 氧化产物 8-氧化鸟苷和 8-氧化脱氧鸟苷水平分析[J]. *中华检验医学杂志*, 2020, 3: 274-278
- Broedbaek K, Siersma V, Henriksen T, *et al.* Association between urinary markers of nucleic acid oxidation and mortality in type 2 diabetes: a population-based cohort study[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(3): 669-676
- Willi J, Kupfer P, Evequoz D, *et al.* Oxidative stress damages rRNA inside the ribosome and differentially affects the catalytic center[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(4): 1945-1957
- Simms CL, Zaher HS. Quality control of chemically damaged RNA[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(19): 3639-3653
- Cejvanovic V, Kjaer LK, Bergholdt HKM, *et al.* Iron induced RNA-oxidation in the general population and in mouse tissue[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2018, 115: 127-135
- Wang JX, Gao J, Ding SL, *et al.* Oxidative modification of miR-184 enables it to target Bcl-xL and Bcl-w[J]. *Mol Cell*, 2015, 59(1): 50-61
- Ishii T, Sekiguchi M. Two ways of escaping from oxidative RNA damage: selective degradation and cell death[J]. *DNA Repair*, 2019: 102666
- Dai DP, Gan W, Hayakawa H, *et al.* Transcriptional mutagenesis mediated by 8-oxoG induces translational errors in mammalian cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(16): 4218-4222
- Thomas EN, Simms CL, Keedy HE, *et al.* Insights into the base-pairing preferences of 8-oxoguanosine on the ribosome[J]. *Nucleic Acids Research*, 2019, 47(18): 9857-9870
- Ishii T, Hayakawa H, Igawa T, S *et al.* Specific binding of PCBP1 to heavily oxidized RNA to induce cell death[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(26): 6715-6720
- Wang WX, Luo SB, Jiang P, *et al.* Increased oxidative damage of RNA in early-stage nephropathy in db/db mice[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 2353729
- Wang WX, Luo SB, Xia MM, *et al.* Analysis of the oxidative damage of DNA, RNA and their metabolites induced by hyperglycemia and related nephropathy in SD rats[J]. *Free Rad Res*, 2015: 1-31

(下转第 165 页)

参考文献

- 1 Raymundo AQ, Taylor WR. Cellular mechanisms of aortic aneurysm formation [J]. *Circ Res*, 2019, 124(4): 607–618
- 2 Lederle FA, Kyriakides TC, Stroupe KT, *et al.* Open versus endovascular repair of abdominal aortic aneurysm [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(22): 2126–2135
- 3 Swerdlow NJ, Wu WW, Schermerhorn ML. Open and endovascular management of aortic aneurysms [J]. *Circ Res*, 2019, 124(4): 647–661
- 4 Leone A, Beckmann E, Martens A, *et al.* Total aortic arch replacement with frozen elephant trunk technique; results from two European institutes [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 159(4): 1201–1211
- 5 Englum BR, He X, Gulack BC, *et al.* Hypothermia and cerebral protection strategies in aortic arch surgery: a comparative effectiveness analysis from the STS Adult Cardiac Surgery Database [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017, 52(3): 492–498
- 6 Bosiers MJ, Donas KP, Mangialardi N, *et al.* European multicenter registry for the performance of the chimney/snorkel technique in the treatment of aortic arch pathologic conditions [J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 101(6): 2224–30
- 7 舒畅, 李鑫. 主动脉弓部疾病的治疗方法概述及其进展 [J]. *中华血管外科杂志*, 2018, 3(1): 8–11
- 8 Qin J, Zhao Z, Wang R, *et al.* In situ laser fenestration is a feasible method for revascularization of aortic arch during thoracic endovascular aortic repair [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(4): e004542
- 9 Czerny M, Schmidli J, Adler S, *et al.* Current options and recommendations for the treatment of thoracic aortic pathologies involving the aortic arch: an expert consensus document of the European Association for Cardio-Thoracic surgery (EACTS) and the European Society for Vascular Surgery (ESVS) [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2019, 55(1): 133–162
- 10 Patel HJ, Dake MD, Bavaria JE, *et al.* Branched endovascular therapy of the distal aortic arch: preliminary results of the feasibility multicenter trial of the gore thoracic branch endoprosthesis [J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 102(4): 1190–1198

(上接第 150 页)

- 16 Mao YH, Xu LN, Weng QH, *et al.* The ratio of plasma and urinary 8-oxo-Gsn could be a novel evaluation index for patients with chronic kidney disease [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 4237812
- 17 Kjaer LK, Oellgaard J, Henriksen T, *et al.* Indicator of RNA oxidation in urine for the prediction of mortality in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: a post-hoc analysis of the Steno-2 trial [J]. *Free Rad Biol Med*, 2018, 129: 247–255
- 18 Liu X, Gan W, Zou Y, *et al.* Elevated levels of urinary markers of oxidative DNA and RNA damage in type 2 diabetes with complications [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 4232198
- 19 Kjaer LK, Cejvanovic V, Henriksen T, *et al.* Cardiovascular and all-cause mortality risk associated with urinary excretion of 8-oxoGuo, a biomarker for RNA oxidation, in patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(12): 1771–1778

- 11 Soares TR, Melo R, Amorim P, *et al.* Clinical outcomes of aortic arch hybrid repair in a real-world single-center experience [J]. *J Vasc Surg*, 2020, 72(3): 813–821
- 12 国家心血管病专家委员会血管外科专业委员会. 杂交技术治疗累及弓部主动脉病变的中国专家共识 [J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(2): 124–129
- 13 Preventza O, Garcia A, Cooley DA, *et al.* Total aortic arch replacement: a comparative study of zone 0 hybrid arch exclusion versus traditional open repair [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 150(6): 1591–1598
- 14 Lin H, Du Y, Yu C, *et al.* Single stage hybrid repair for debakey type I aortic dissection in high risk patients [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2018, 56(3): 363–372
- 15 Piffaretti G, Trimarchi S, Gelpi G, *et al.* Hybrid repair of extensive thoracic aortic aneurysms [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2020, 58(5): 940–948
- 16 Yoshitake A, Hachiya T, Okamoto K, *et al.* Postoperative stroke after debranching with thoracic endovascular aortic repair [J]. *Ann Vasc Surg*, 2016, 36: 132–138
- 17 Fukushima S, Ohki T, Kanaoka Y, *et al.* Mid-term results of thoracic endovascular aneurysm repair with intentional celiac artery coverage for Crawford type I thoracoabdominal aortic aneurysms with the TX2 distal component endograft [J]. *Ann Vasc Surg*, 2020, 66: 193–199
- 18 Bianco V, Sultan I, Kilic A, *et al.* Concomitant left subclavian artery revascularization with carotid-subclavian transposition during zone 2 thoracic endovascular aortic repair [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 159(4): 1222–1227
- 19 Buczkowski P, Puslecki M, Stefaniak S, *et al.* Off pump hybrid extra-anatomic techniques for aortic arch repair – own experience [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(6): 2305–2314
- 20 Herman CR, Rosu C, Abraham CZ. Cerebral embolic protection during endovascular arch replacement [J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2018, 7(3): 397–405

(收稿日期: 2021-03-02)

(修回日期: 2021-03-10)

- 20 Broedbaek K, Koster-Rasmussen R, Siersma V, *et al.* Urinary albumin and 8-oxo-7,8-dihydroguanosine as markers of mortality and cardiovascular disease during 19 years after diagnosis of type 2 diabetes – a comparative study of two markers to identify high risk patients [J]. *Redox Biol*, 2017, 13: 363–369
- 21 Cejvanovic V, Kjaer LK, Morup Bergholdt HK, *et al.* RNA oxidation and iron levels in patients with diabetes [J]. *Free Rad Biol Med*, 2018, 129: 532–536
- 22 Kloppenborg JT, Fonvig CE, Johannesen J, *et al.* Urinary markers of nucleic acid oxidation in Danish overweight/obese children and youths [J]. *Free Rad Res*, 2016, 50(7): 691–697
- 23 Jørs A, Lund MAV, Jespersen T, *et al.* Urinary markers of nucleic acid oxidation increase with age, obesity and insulin resistance in Danish children and adolescents [J]. *Free Rad Biol Med*, 2020, 155: 81–86

(收稿日期: 2021-03-12)

(修回日期: 2021-03-22)