

2型糖尿病视网膜病变患者血清ZAG、Egr-1、CMKLR1水平与糖脂代谢和胰岛素抵抗的关系及其影响因素

陈桦, 陈旺

汉中市人民医院眼科, 陕西 汉中 723000

【摘要】 目的 分析2型糖尿病视网膜病变(DR)患者血清锌 α 2糖蛋白(ZAG)、早期生长反应基因1(Egr-1)、趋化因子样受体1(CMKLR1)水平与糖脂代谢和胰岛素抵抗(IR)的关系及其影响因素。方法 选取2017年6月至2020年3月期间汉中市人民医院眼科收治的2型糖尿病患者227例作为研究对象,其中DR患者93例(DR组),非DR患者134例(n-DR组),另取同期于我院接受体检的健康志愿者70例为对照组。比较三组受检者的基线资料、血清学指标,采用Pearson相关分析血清ZAG、Egr-1、CMKLR1水平与糖脂代谢和IR的关系,多因素Logistic回归分析发生DR的影响因素。结果 三组受检者的收缩压(SBP)、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、血清ZAG、Egr-1、CMKLR1水平比较差异均具有统计学意义($P<0.05$),其中n-DR组、DR组患者的SBP、FBG、HbA1c、HOMA-IR、血清Egr-1、CMKLR1水平明显高于对照组,DR组患者的SBP明显高于n-DR组,n-DR组、DR组患者的血清ZAG水平明显低于对照组,且DR组血清ZAG水平明显低于n-DR组,差异均具有统计学意义($P<0.05$);DR组病程为(7.85 \pm 1.97)年,明显长于n-DR组的(3.12 \pm 0.86)年,差异具有统计学意义($P<0.05$);经Pearson相关分析结果显示,血清ZAG与FBG、HbA1c、HOMA-IR呈负相关($P<0.05$);血清Egr-1与FBG、HbA1c、HOMA-IR呈正相关($P<0.05$),血清CMKLR1与FBG、HbA1c、HOMA-IR、FINS呈正相关($P<0.05$);多因素Logistic回归分析结果显示,病程、HbA1c、ZAG、Egr-1、CMKLR1是DR的独立影响因素($P<0.05$)。结论 2型糖尿病DR患者血清Egr-1、CMKLR1水平升高,血清ZAG水平降低,其与糖代谢紊乱和IR具有显著相关性,是DR发生发展的独立影响因素。

【关键词】 2型糖尿病;视网膜病变;锌 α 2糖蛋白;趋化因子样受体1;早期生长反应基因1;胰岛素抵抗;相关性

【中图分类号】 R587.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2022)02-0147-04

Relationship between serum ZAG, Egr-1, CMKLR1 levels and glucose and lipid metabolism and insulin resistance in patients with type 2 diabetic retinopathy and their influencing factors. CHEN Hua, CHEN Wang. Department of Ophthalmology, Hanzhong People's Hospital, Hanzhong 723000, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To analyze the relationship between serum zinc- α 2-glycoprotein (ZAG), early growth response gene-1 (Egr-1), chemokine receptor-like 1 (CMKLR1) levels and glucose and lipid metabolism and insulin resistance (IR) in patients with type 2 diabetic retinopathy (DR) and their influencing factors. **Methods** A total of 227 patients of type 2 diabetes mellitus, who admitted to Department of Ophthalmology, Hanzhong People's Hospital from June 2017 to March 2020, were selected as the research objects, including 93 DR patients (DR group), and 134 non-DR patients (n-DR group). Another 70 healthy volunteers who received physical examination in Hanzhong People's Hospital during the same period were selected as the control group. The baseline database and serological indicators of the three groups of subjects were compared, and Pearson correlation analysis was used to analyze the relationship between serum ZAG, Egr-1, CMKLR1 levels and glucose and lipid metabolism and IR, and the influencing factors of DR were analyzed by multivariate logistic regression analysis. **Results** There were significant differences in systolic blood pressure (SBP), fasting blood glucose (FBG), hemoglobin A1c (HbA1c), insulin resistance index (HOMA-IR), serum ZAG, Egr-1 and CMKLR1 levels among three groups of subjects (all $P<0.05$). The SBP, FBG, HbA1c, HOMA-IR, serum Egr-1, and CMKLR1 levels of patients in n-DR group and DR group were significantly higher than those of patients in the control group; the SBP of patients in the DR group was significantly higher than that of patients in the n-DR group, the serum ZAG level of patients in the n-DR group and DR group was significantly lower than that of patients in the control group; the serum ZAG level of patients in the DR group was significantly lower than that of patients in the n-DR group; the differences were statistically significant (all $P<0.05$). The disease course in the DR group was (7.85 \pm 1.97) years, which was significantly longer (3.12 \pm 0.86) years in the n-DR group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum ZAG was negatively correlated with FBG, HbA1c and HOMA-IR (all $P<0.05$). Serum Egr-1 was positively correlated with FBG, HbA1c, HOMA-IR (all $P<0.05$), and serum

CMKLR1 was positively correlated with FBG, HbA1c, HOMA-IR and FINS (all $P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis results showed that the disease course, HbA1c, ZAG, Egr-1 CMKLR1 were independent influencing factors of DR (all $P < 0.05$). **Conclusion** The serum Egr-1 and CMKLR1 levels in patients with type 2 diabetes mellitus DR are increased, the serum ZAG level is decreased, which are significantly correlated with glucose and lipid metabolism disorder and IR, and they are independent influencing factors for the occurrence and development of DR.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Diabetic retinopathy (DR); Zinc-alpha 2-glycoprotein (ZAG); Chemokine receptor-like 1 (CMKLR1); Early growth response gene-1 (Egr-1); Insulin resistance (IR); Correlation

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病最常见的微血管并发症,已成为视力受损和致盲的重要原因^[1]。高血脂、高血糖、糖基化终末产物、胰岛素抵抗等可引起微血管结构及功能改变,视网膜血流紊乱和血管通透性增加,导致视网膜血管管腔狭窄和血管新生,从而引发DR^[2]。DR所涉及的发病机制错综复杂,有学者认为炎症反应、氧化应激、线粒体损伤、血管内皮细胞功能障碍、表观遗传修饰及基因多态性在DR发展过程中扮演重要角色^[3]。锌α2糖蛋白(zinc-alpha 2-glycoprotein, ZAG)是一种约41 kDa的可溶性蛋白,在调节脂代谢、葡萄糖代谢及胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、促进能量代谢、调节免疫反应、增加自噬活性、抑制肿瘤增殖中有着重要作用^[4]。早期生长反应基因1(early growth response gene-1, Egr-1)被认为是和肥胖以及糖尿病并发症相关的转录因子,可通过调控下游基因多方面地调控2型糖尿病病理发生过程^[5]。趋化因子样受体1(chemokine receptor-like 1, CMKLR1)属于趋化脂肪因子Chemerin配体,可参与炎症反应、免疫反应、肥胖、2型糖尿病、代谢性疾病、心血管系统疾病及神经发生性疾病等多种疾病病理过程^[6]。本研究对2型糖尿病DR患者血清ZAG、Egr-1、CMKLR1水平与糖脂代谢和IR的关系及其影响因素展开探究,为DR的早期干预和治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年6月至2020年3月期间在汉中市人民医院眼科治疗的227例2型糖尿病患者为研究对象。纳入标准:①患者均符合《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》中所制定的2型糖尿病相关诊断标准^[7];②年龄 ≥ 18 周岁;③能配合完成眼底检查,符合《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年)》中DR的诊断标准^[8];④临床病历资料完整。排除标准:①合并心、肺、肝、肾功能异常、癌症、慢性感染、免疫系统、神经系统疾病者;②I型糖尿病、特殊类型糖尿病、糖尿病急性并发症者;③眼屈光介质明显浑浊,影响眼底观察者;④其他原因引起的视觉损害、视力下降、眼底病变患者;⑤长期服用糖皮质激素、雌激素或免疫抑制剂者。依据DR分期标准^[8],将227例2型糖尿病患者中93例DR患者分为DR组,134例非DR患者分为n-DR组。另选取同期于我院接

受体检的健康志愿者70例作为对照组。本研究经我院伦理委员会批准。

1.2 观察指标与检测方法 收集三组受检者的清晨空腹静脉血液样品,送至我院检验科检测。采用全自动生化分析仪(迈瑞医疗BS-480)检测血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)水平,采用高压液相色谱法(西门子DCA Vantage 2000糖化血红蛋白分析仪)检测糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, Hb A1c)水平,葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)水平,放射免疫分析法检测血清胰岛素(insulin, FIN)水平,并计算胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)。以酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清ZAG、Egr-1、CMKLR1水平,相关试剂盒均购自武汉博欧特生物科技有限公司,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学方法 应用SPSS20.0统计软件分析数据。计量资料符合正态分布,以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料比较采用 χ^2 检验;采用Pearson相关性分析ZAG、Egr-1、CMKLR1与糖脂代谢和IR的相关性;采用多因素Logistic回归分析影响DR的相关因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组受检者的基线资料比较 三组受检者的收缩压(systolic pressure, SBP)比较,n-DR组、DR组患者明显高于对照组,DR组SBP明显高于n-DR组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);DR组患者的病程明显长于n-DR组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。三组受检者的性别、年龄、体质量指数、吸烟、饮酒及舒张压(DBP)比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 三组受检者的血清学指标比较 三组受检者的血清FBG、HbA1c、HOMA-IR、ZAG、Egr-1、CMKLR1水平比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$),其中对照组、n-DR组、DR组受检者的血清FBG、HbA1c、HOMA-IR、Egr-1、CMKLR1水平依次升高,血清ZAG水平依次降低,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表1 三组受检者的基线资料比较[$\bar{x}\pm s$,例(%)]

指标	对照组($n=70$)	n-DR ($n=134$)	DR ($n=93$)	$F(t)/\chi^2$ 值	P 值
男/女	45(64.29)/25(35.71)	85(63.43)/49(36.57)	56(60.22)/37(39.78)	1.050	0.305
年龄(岁)	55.66±5.72	56.71±5.71	55.29±5.12	1.996	0.138
病程(年)	-	3.12±0.86	7.85±1.97	24.634	0.001
体质量指数(BMI, kg/m ²)	24.86±4.87	25.95±5.21	26.73±5.36	2.999	0.051
吸烟	15(21.43)	31(23.13)	19(20.43)	0.234	0.629
饮酒	11(15.71)	25(18.66)	20(21.51)	0.280	0.597
SBP (mmHg)	105.62±10.23	121.68±11.96 ^a	126.36±12.41 ^{ab}	68.779	0.001
DBP (mmHg)	74.26±8.25	75.62±8.91	77.71±10.36	2.94	0.054

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与n-DR组,^b $P<0.05$;1 mmHg=0.133 kPa。

表2 三组受检者的血清学指标比较($\bar{x}\pm s$)

指标	对照组($n=70$)	n-DR ($n=134$)	DR ($n=93$)	F 值	P 值
FBG (mmol/L)	5.25±1.16	7.83±1.59 ^a	8.55±1.72 ^{ab}	98.665	0.001
HbA1c (%)	5.62±1.23	7.21±1.57 ^a	8.41±1.96 ^{ab}	58.169	0.001
TG (mmol/L)	1.06±0.24	1.13±0.19	1.09±0.21	2.768	0.064
TC (mmol/L)	4.98±1.19	5.07±1.21	5.04±1.19	0.130	0.878
HDL (mmol/L)	1.41±0.33	1.38±0.32	1.42±0.34	0.452	0.637
LDL (mmol/L)	1.63±0.38	1.57±0.36	1.62±0.37	0.816	0.443
FINS (mU/L)	9.49±2.23	9.98±2.79	10.48±2.89	2.709	0.068
HOMA-IR	2.18±0.56	4.17±0.99 ^a	5.36±1.31 ^{ab}	192.67	0.001
ZAG (μ g/mL)	72.37±10.22	62.78±8.62 ^a	49.63±7.28 ^{ab}	143.852	0.001
Egr-1 (ng/mL)	0.19±0.04	0.27±0.05 ^a	0.51±0.11 ^{ab}	459.442	0.001
CMKLR1 (μ g/L)	26.28±6.16	42.33±7.62 ^a	55.69±9.36 ^{ab}	276.283	0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与n-DR组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 血清ZAG、Egr-1、CMKLR1水平与糖脂代谢和胰岛素抵抗的相关性 血清ZAG与FBG、HbA1c、HOMA-IR呈负相关($P<0.05$);血清Egr-1与FBG、HbA1c、HOMA-IR呈正相关($P<0.05$),血清CMKLR1与FBG、HbA1c、HOMA-IR、FINS呈正相关($P<0.05$),见表3。

表3 血清ZAG、Egr-1、CMKLR1水平与糖脂代谢和胰岛素抵抗的相关性

指标	ZAG		Egr-1		CMKLR1	
	r	P 值	r	P 值	r	P 值
FBG	-0.538	0.036	0.576	0.008	0.629	0.007
HbA1c	-0.724	0.017	0.638	0.005	0.761	0.001
TG	0.327	0.096	0.023	0.681	0.167	0.652
TC	0.223	0.273	0.127	0.386	0.236	0.629
HDL	0.487	0.061	0.059	0.135	0.367	0.121
LDL	0.205	0.367	0.068	0.162	0.217	0.396
FINS	0.351	0.078	0.359	0.062	0.528	0.035
HOMA-IR	-0.839	0.002	0.673	0.001	0.826	0.001

2.4 影响DR患者的相关因素 以DR病变为因变量,病程、SBP、FBG、HbA1c、HDL、HOMA-IR、ZAG、Egr-1、CMKLR1为自变量进行多因素Logistic回归分析,结果显示,病程、HbA1c、ZAG、Egr-1、CMKLR1是DR的独立影响因素($P<0.05$),见表4。

表4 DR与相关因素的多因素Logistic回归分析

变量	回归系数	标准误差	Wald χ^2	P 值	OR	OR 95%置信区间
病程	0.317	0.153	6.538	0.008	1.731	0.972~4.261
HbA1c	0.289	0.139	5.729	0.026	1.536	0.622~3.189
ZAG	0.639	0.189	10.328	0.003	2.637	1.317~6.639
Egr-1	0.721	0.286	13.523	0.000	3.152	1.862~8.746
CMKLR1	0.693	0.232	11.656	0.001	2.861	1.528~6.753

3 讨论

随着人们生活水平的提高、生活方式的改变以及平均寿命的延长,糖尿病及其并发症的发生率也逐年升高。研究结果显示,我国大陆居民DR的患病率为1.62%,DR患者占糖尿病患者的20.86%^[9],严重危害了患者的健康和生活质量。DR早期症状隐匿,其发展至晚期治疗有效性降低。因此,早期预防DR的发生、发展至关重要。血清学检查具有便捷、有效、经济、易普及等特点,因此尝试寻找新的DR血清学标志物,有利于筛查2型糖尿病患者DR的高危风险人群,对于DR早期诊断、延缓DR的进展、维持和改善患者的视功能、降低相关治疗费用具有重要意义。

ZAG是一种功能复杂的可溶性糖蛋白,参与肥胖、IR、糖脂代谢的调节,与2型糖尿病具有密切的相关性,可通过增加胰岛素、提高组织葡萄糖代谢率、结合 β_3 肾上腺素受体等机制发挥抗糖尿病作用^[10]。Egr-1是即刻早期蛋白家族中重要的一员,通过调控其下游的长期反应基因的表达参与体内众多的病理生理过程,如创伤修复、细胞的生长和分化、炎症、血管内皮损伤、肿瘤发生,与糖尿病并发症的发生发展密切相关^[11]。CMKLR1属于G蛋白偶联受体(G protein coupled receptor, GPCR)家族的一员,影响脂肪组织发育、葡萄糖稳态、肥胖及其相关疾病的炎症反应和糖脂代谢紊乱^[12]。在本文研究结果中,2型糖尿病患者的血清Egr-1、CMKLR1水平高于对照组,而血清ZAG水平低于对照组,且DR组患者血清Egr-1、CMKLR1水平高于n-DR组,血清ZAG水平低于n-DR组,表明ZAG、Egr-1、CMKLR1可能与糖尿病及糖尿病血管病变有关,参与糖尿病微血管并发症的发生发展过程。

本研究显示,血清ZAG与FBG、HbA1c、HOMA-IR呈负相关,Egr-1与FBG、HbA1c、HOMA-IR呈正相关,CMKLR1与FBG、HbA1c、HOMA-IR、FINS呈正相关,表明ZAG、Egr-1、CMKLR1在2型糖尿病患者中的糖代谢紊乱和IR中可能起到一定的作用。Egr-1通过直接激活肝脏中的蛋白酪氨酸磷酸酶1B (protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B)转录来抑制胰岛素受体的磷酸化而表现出对胰岛素敏感性的负反馈抑制,

加速肝细胞胰岛素抵抗^[13]。SHEN等^[14]研究表明,Egr-1在2型糖尿病患者脂肪组织中高表达,上调香叶基二磷酸合酶(geranyl diphosphate synthase, GGPPS)表达而增强Erk1/2活化,通过Egr-1/GGPPS/Erk1/2途径导致高胰岛素血症期间的胰岛素抵抗。Chemerin是一种可能参与肿瘤发生和胰岛素抵抗的标志物,而CMKLR-1是一种调节chemerin水平的受体,是胰岛素抵抗、2型糖尿病和癌症治疗的潜在靶点^[15]。GAO等^[16]研究显示,ZAG与血糖异常表达相关,ZAG治疗可促进葡萄糖摄取,提高胰岛素敏感性,ZAG的过表达增加呼吸交换率和热量产生,减轻高脂肪饮食诱导的小鼠IR抵抗,并降低骨骼肌的脂质含量。

DR的发病机制很复杂,是多种途径与多种因素共同参与、相互作用、相互影响的结果,高血压、血脂异常及血糖未得到良好控制均可能影响DR的进程。2型糖尿病患者由于存在高血糖、高胰岛素血症和IR,直接或间接地导致视网膜微血管内皮受损,刺激视网膜毛细血管内皮细胞增生,促进新生血管形成。本研究显示,病程、HbA1c、ZAG、Egr-1、CMKLR1是DR的独立影响因素,提示随着病程的延长,糖代谢紊乱及ZAG、Egr-1、CMKLR1表达异常促进了DR的发生发展,ZAG、Egr-1、CMKLR1可作为预测DR发生、治疗评估的指标之一。YU等^[17]研究显示,穿心莲内酯具有对2型糖尿病患者的Egr1转录激活的抑制作用,降低Egr1调控的两个下游基因的表达,有助于缓解DR进展过程中的视网膜炎或血管生成。何芬等^[18]研究显示,DR患者血清中CMKLR1水平升高,且与病情进展有关,是影响DR发生、进展的重要危险因素。李娜等^[19]研究报道,DR患者的ZAG水平明显降低,且与DR严重程度呈负相关,ZAG可能参与了DR的发生与发展。本研究具有一定的局限性,本研究为横断面研究,缺少对血清ZAG、Egr-1、CMKLR1水平异常患者的长期随访,同时研究深度不足,发现了ZAG、Egr-1、CMKLR1是DR的影响因素,但未能明确其作用机制,后期还需进一步深入研究。

综上所述,2型糖尿病DR患者血清Egr-1、CMKLR1水平升高,ZAG水平降低,与糖代谢紊乱和IR具有明显相关性,病程、HbA1c、ZAG、Egr-1、CMKLR1是DR发生发展的独立影响因素。对于2型糖尿病患者通过探索并控制其相关危险因素,可以有有效的防治和延缓DR的发生和进展。

参考文献

- [1] 韩敬力,刘天荣,陈璐,等. 2型糖尿病视网膜病变与同型半胱氨酸和超敏C反应蛋白的相关性研究[J]. 海南医学, 2016, 27(10): 1606-1607, 1608.
- [2] 阿依努·努拉厚,李蓉,卜倩,等. 激光联合康柏西普治疗糖尿病视网膜病变伴黄斑水肿的临床效果及机制研究[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(19): 3699-3702.
- [3] 张凤俊,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.
- [4] 郭亚莉,张韶君. 锌 α 2糖蛋白与胰岛素抵抗关系的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(10): 788-790.
- [5] 张玉彩,刘哲慧,张小睿. 2型糖尿病患者血清EGR1水平与非酒精性脂肪性肝病的关系[J]. 国际消化病杂志, 2020, 40(4): 260-264.
- [6] 张奇龙,王晓慧. Chemerin及其受体CMKLR1影响肥胖发生发展的新机制[J]. 中国细胞生物学学报, 2019, 41(11): 2225-2233.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 447-498.
- [8] 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.
- [9] 陈雪珍,吴慧华,刘媛媛,等. 糖尿病视网膜病变患病率的Meta分析[J]. 中国公共卫生管理, 2020, 36(4): 460-465.
- [10] 解婧,蒋志华,成兴波. 2型糖尿病患者血清锌 α 2糖蛋白水平的变化及其相关因素分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(2): 102-104.
- [11] 王丹,关美萍,薛耀明. 早期生长反应因子-1与糖尿病肾病[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2014, 34(6): 397-400.
- [12] KENNEDY AJ, DAVENPORT AP. International Union of Basic and Clinical Pharmacology CIII: Chemerin receptors CMKLR1 (Chemerin1) and GPR1 (Chemerin2) nomenclature, pharmacology, and function [J]. Pharmacol Rev, 2018, 70(1): 174-196.
- [13] WU J, TAO W, BU D, et al. Egr-1 transcriptionally activates protein phosphatase PTP1B to facilitate hyperinsulinemia-induced insulin resistance in the liver in type 2 diabetes [J]. FEBS Lett, 2019, 593(21): 3054-3063.
- [14] SHEN N, YU X, PAN FY, et al. An early response transcription factor, Egr-1, enhances insulin resistance in type 2 diabetes with chronic hyperinsulinism [J]. J Biol Chem, 2011, 286(16): 14508-14515.
- [15] PERUMALSAMY S, AQILAH MOHD ZIN NA, WIDODO RT, et al. Chemokine like receptor-1 (CMKLR-1) receptor: a potential therapeutic target in management of chemerin induced type 2 diabetes mellitus and cancer [J]. Curr Pharm Des, 2017, 23(25): 3689-3698.
- [16] GAO SX, GUO J, FAN GQ, et al. ZAG alleviates HFD-induced insulin resistance accompanied with decreased lipid depot in skeletal muscle in mice [J]. J Lipid Res, 2018, 59(12): 2277-2286.
- [17] YU Z, LU B, SHENG Y, et al. Andrographolide ameliorates diabetic retinopathy by inhibiting retinal angiogenesis and inflammation [J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1850(4): 824-831.
- [18] 何芬,梅海峰. 糖尿病视网膜病变患者血清CMKLR1水平及临床意义[J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(5): 857-859.
- [19] 李娜,李宝新,田茜,等. 2型糖尿病视网膜病变患者血清锌 α 2-糖蛋白水平及其临床意义[J]. 广西医学, 2020, 42(10): 1189-1192.

(收稿日期:2021-02-13)