

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.24.018

2 型糖尿病视网膜病变患者血清和肽素、脂质运载蛋白 2 水平的表达及其临床意义*

张晓乐 白宁 刘春燕 李颖 毛春谱[△]

(江南大学附属医院内分泌科 江苏 无锡 214000)

摘要 目的:探讨 2 型糖尿病(T2DM)视网膜病变(DR)患者血清和肽素(copeptin)、脂质运载蛋白 2(LCN2)的表达及其临床意义。方法:选取 2021 年 1 月~2023 年 1 月期间江南大学附属医院接收的 2 型糖尿病(T2DM)患者 141 例,将所有患者分为不合并糖尿病视网膜病变(DR)组(NDR 组,n=49)、非增生期 DR 组(NPDR 组,n=45)和增生期 DR 组(PDR 组,n=47),另选取同期行健康体检的志愿者 50 例作为对照组。比较各组临床指标、生化指标及血清 copeptin、LCN2 水平,采用 Pearson 相关性分析血清 copeptin、LCN2 水平与临床指标及生化指标的相关性,采用多因素 Logistic 回归分析 DR 的危险因素。**结果:**对照组、NDR 组、NPDR 组、PDR 组的血清 copeptin、LCN2 水平呈逐渐升高趋势($P<0.05$)。NDR 组、NPDR 组、PDR 组的体重指数(BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FPG)均高于对照组($P<0.05$);对照组、NDR 组、NPDR 组、PDR 组的糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)呈逐渐升高趋势($P<0.05$);NDR 组、NPDR 组、PDR 组糖尿病病程呈逐渐递增趋势($P<0.05$)。Pearson 相关性分析显示,copeptin、LCN2 水平与 HbA1c、HOMA-IR、糖尿病病程呈正相关($P<0.05$),与血压、血脂、FPG、BMI 无明显相关性($P>0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示:糖尿病病程、HbA1c、HOMA-IR、copeptin、LCN2 均为 DR 发生发展的独立危险因素($P<0.05$)。**结论:**高水平 copeptin、LCN2 可能与 DR 的发生、发展有关,且与患者糖尿病病程、HbA1c、HOMA-IR 关系密切,可用于 DR 患者的早期诊断及判断其病情的严重程度。

关键词: 2 型糖尿病;视网膜病变;和肽素;脂质运载蛋白 2;临床意义

中图分类号:R587.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)24-4692-05

Expression and Clinical Significance of Serum Copeptin and Lipocalin-2 Levels in Patients with Type 2 Diabetic Retinopathy*

ZHANG Xiao-le, BAI Ning, LIU Chun-yan, LI Ying, MAO Chun-pu[△]

(Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi, Jiangsu, 214000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression and clinical significance of serum copeptin and lipocalin-2 (LCN2) in patients with type 2 diabetic retinopathy. **Methods:** A total of 141 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) admitted to the Affiliated Hospital of Jiangnan University from January 2021 to January 2023 were selected. All patients were divided into non-diabetic retinopathy (DR) group (NDR group, n=49), non-proliferative DR group (NPDR group, n=45) and proliferative DR group (PDR group, n=47). In addition, 50 volunteers who came for physical examination during the same period were selected as the control group. The clinical indicators, biochemical indicators and serum copeptin and LCN2 levels were compared among the groups. Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum copeptin and LCN2 levels and clinical indicators and biochemical indicators. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of DR. **Results:** The levels of serum copeptin and LCN2 in the control group, NDR group, NPDR group and PDR group showed a gradually increasing trend ($P<0.05$). The body mass index (BMI), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and fasting blood glucose (FPG) in the NDR group, NPDR group and PDR group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The glycosylated hemoglobin (HbA1c) and insulin resistance index (HOMA-IR) in the control group, NDR group, NPDR group and PDR group showed a gradually increasing trend ($P<0.05$). The course of diabetes in NDR group, NPDR group and PDR group showed a gradually increasing trend($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that copeptin and LCN2 levels were positively correlated with HbA1c, HOMA-IR and course of diabete ($P<0.05$), but not with blood pressure, blood lipid, FPG and BMI ($P>0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the course of diabetes, HbA1c, HOMA-IR, copeptin and LCN2 were independent risk factors for the occurrence and development of DR ($P<0.05$). **Conclusion:** High levels of copeptin and LCN2 may be related to the occurrence and development of DR, and are closely related to the course of diabetes, HbA1c and HOMA-IR, which can be used for early diagnosis of DR patients and judging the

* 基金项目:江苏省药学会-奥赛康医院药学基金科研项目(A202134)

作者简介:张晓乐(1986-),女,硕士,副主任医师,研究方向:2 型糖尿病慢性并发症机制,E-mail: xxyyddk@126.com

△ 通讯作者:毛春谱(1976-),男,硕士,主任医师,研究方向:糖尿病慢性并发症,E-mail: mcp_wuxi@163.com

(收稿日期:2023-05-06 接受日期:2023-05-31)

severity of their condition.

Key words: Type 2 diabetes mellitus; Retinopathy; Copeptin; Lipocalin-2; Clinical significance

Chinese Library Classification(CLC): R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)24-4692-05

前言

糖尿病视网膜病变(DR)是2型糖尿病(T2DM)患者常见的微血管病变之一,同时也是全球成人发生低视力和失明的主要原因之一^[1,2]。既往研究结果显示,T2DM患者血糖水平越高、病程越长,DR的发生率越高^[3,4]。随着DR病情进展,患者可出现病理性视网膜新生血管,随即出现玻璃体出血和牵拉性视网膜脱离,引起严重的视力损害^[5,6]。DR的发病机制比较复杂,目前尚不完全明确,主要与糖脂代谢紊乱、炎症反应、细胞因子及蛋白激酶异常活化等多因素引发的微血管病变有关^[7,8]。脂质运载蛋白2(LCN2)水平的升高有助于胰岛素抵抗和肥胖及T2DM的发生,可能与T2DM的微血管病变有关^[9]。精氨酸加压素在维持T2DM患者血糖稳态、脂肪代谢以及胰岛素抵抗等方面发挥重要作用,和肽素(copeptin)作为一种新型标志物,是精氨酸加压素原羧基末端的一部分,其在机体中稳定表达,可用于间接反映精氨酸加压素水平,有研究^[10]发现T2DM患者中copeptin水平明显升高,且与病情严重程度呈正相关,推测其可能在DR的发生发展中发挥一定作用。本研究通过探讨DR患者血清copeptin、LCN2水平表达及其临床意义,以期期为DR的防治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月~2023年1月期间江南大学附属医院接收的T2DM患者141例,纳入标准:(1)均符合《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[11]中的相关诊断标准;(2)糖化血红蛋白(HbA1c)≥6.5%或空腹血糖(FPG)≥7.0 mmol/L;(3)心肝肾等脏器功能良好者;(4)患者及其家属对本次研究知情且签署同意书;(5)临床资料完整者。排除标准:(1)患有其他可能影响本次研究结果的疾病者;(2)妊娠期妇女;(3)其他类型糖尿病;(4)因其它原因导致的视网膜病变者;(5)伴有其他眼部疾病者;(6)合并恶性肿瘤、免疫缺陷性疾病者;(7)近期进行过抗凝、抗感染、调血脂等药物治疗者。根据眼底检查结果判定患者是否出现DR,参考《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年)》^[12]中DR临床分期标准^[12],将所有患者分为不合并DR组(NDR组,n=49)、非增生期DR组(NPDR组,n=45)和增生期DR组(PDR组,n=47)。其中NDR组男28例,女21例,年龄33~75岁,平均(52.38±3.61)岁;T2DM家族史12例;吸烟史18例;合并高血压8例。NPDR组男26例,女19例,年龄33~75岁,平均(53.69±4.27)岁;T2DM家族史11例;吸烟史17例;合并高血压9例。PDR组男27例,女20例,年龄30~76岁,平均(55.54±5.32)岁;T2DM家族史13例;吸烟史16例;合并高血压7例。另选取同期来我院行健康体检的志愿者50例作为对照组,对照组男29例,女21例,年龄32~76岁,平均(52.72±5.38)岁;T2DM家族史10例;吸烟史15例。四组研究

对象一般资料对比无统计学差异($P>0.05$),组间具有可比性。本研究经江南大学附属医院医学伦理委员会批准开展实施。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 抽取T2DM患者入院次日、对照组体检当天的清晨空腹静脉血4 mL,室温凝集约0.5 h后,2900 r/min下离心12 min,离心半径15 cm,分离上清液,置于-30℃冰箱中待测。

1.2.2 临床指标测量 测量所有研究对象身高、体重,计算体重指数(BMI),BMI=体重(kg)/身高²(m²),记录两组患者糖尿病病程。采用标准血压计测量受试者左臂血压,记录收缩压(SBP)和舒张压(DBP)。

1.2.3 血清生化指标检测 采用全自动生化分析仪检测各组受试者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)水平。采用高效液相色谱法测定HbA1c水平,严格遵守试剂盒说明书进行操作。采用美国DPC公司生产的IMMULITE全自动化学发光免疫分析仪检测空腹胰岛素,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),HOMA-IR=FPG×空腹胰岛素/22.5。采用双抗体夹心免疫荧光法检测血清copeptin、LCN2水平,严格遵守试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学方法

数据分析利用SPSS28.0统计软件,符合正态分布且具备方差齐性的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用LSD-t检验,多组样本比较用F检验;计数资料以频数/百分比表示,比较采用 χ^2 检验。采用Pearson相关性分析血清copeptin、LCN2水平与临床指标的相关性,采用多因素Logistic回归分析DR的危险因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 各组血清copeptin、LCN2水平比较

四组血清copeptin、LCN2水平整体比较差异有统计学意义($P<0.05$);对照组、NDR组、NPDR组、PDR组的血清copeptin、LCN2水平呈逐渐升高趋势($P<0.05$),见表1。

2.2 各组临床指标及生化指标比较

四组HDL-C整体比较差异无统计学意义($P>0.05$);NDR组、NPDR组、PDR组的BMI、SBP、DBP、TG、TC、LDL-C、FPG均高于对照组($P<0.05$),但NDR组、NPDR组、PDR组三组之间上述指标比较差异无统计学意义($P>0.05$);对照组、NDR组、NPDR组、PDR组的HbA1c、HOMA-IR呈逐渐升高趋势($P<0.05$);NDR组、NPDR组、PDR组糖尿病病程呈逐渐递增趋势($P<0.05$),见表2。

2.3 血清copeptin、LCN2水平与T2DM患者临床指标及生化指标的相关性分析

Pearson相关性分析显示,copeptin、LCN2水平与T2DM患者HbA1c、HOMA-IR、糖尿病病程呈正相关($P<0.05$),与T2DM患者血压、血脂、FPG、BMI无明显相关性($P>0.05$),见表3。

表 1 各组血清 copeptin、LCN2 水平比较($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of serum copeptin and LCN2 levels in each group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Copeptin(pmol/L)	LCN2(μ g/L)
Control group	50	4.69 \pm 0.35	4.32 \pm 0.51
NDR group	49	11.71 \pm 0.52 ^a	5.73 \pm 0.64 ^a
NPDR group	45	17.39 \pm 0.67 ^{ab}	6.64 \pm 0.49 ^{ab}
PDR group	47	22.06 \pm 1.27 ^{abc}	7.93 \pm 0.78 ^{abc}
F value	-	44.987	64.892
P value	-	0.000	0.000

Note : Compared with the control group, ^aP<0.05; Compared with NDR group, ^bP<0.05; Compared with NPDR group, ^cP<0.05.

表 2 各组临床指标及生化指标比较($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of clinical indexes and biochemical indexes in each group($\bar{x} \pm s$)

Groups	BMI (kg/m ²)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	FPG (mmol/L)	HbA1c (%)	HOMA-IR	Course of diabetes (years)
Control group (n=50)	21.27 \pm 0.92	123.49 \pm 15.62	77.76 \pm 6.23	1.43 \pm 0.37	4.52 \pm 0.46	2.67 \pm 0.64	1.22 \pm 0.19	5.26 \pm 0.32	5.52 \pm 0.61	2.35 \pm 0.41	-
NDR group (n=49)	24.43 \pm 0.86 ^a	136.87 \pm 16.03 ^a	84.82 \pm 6.25 ^a	1.94 \pm 0.41 ^a	5.33 \pm 0.74 ^a	3.12 \pm 0.77 ^a	1.17 \pm 0.16	7.54 \pm 0.53 ^a	7.71 \pm 1.13 ^a	4.52 \pm 0.52 ^a	5.38 \pm 1.13
NPDR group (n=45)	24.59 \pm 0.92 ^a	137.28 \pm 17.86 ^a	85.27 \pm 7.74 ^a	2.07 \pm 0.57 ^a	5.35 \pm 0.76 ^a	3.19 \pm 0.81 ^a	1.13 \pm 0.27	7.61 \pm 0.59 ^a	8.93 \pm 0.89 ^{ab}	5.86 \pm 0.45 ^{ab}	9.91 \pm 1.34 ^b
PDR group (n=47)	24.65 \pm 0.98 ^a	138.37 \pm 18.31 ^a	86.03 \pm 7.59 ^a	1.99 \pm 0.53 ^a	5.42 \pm 0.83 ^a	3.24 \pm 0.97 ^a	1.09 \pm 0.21	7.64 \pm 0.62 ^a	10.81 \pm 0.92 ^{abc}	6.92 \pm 0.68 ^{abc}	12.67 \pm 0.86 ^{bc}
F value	28.341	79.465	34.756	83.492	46.754	63.492	1.534	56.931	54.693	66.438	39.527
P value	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.207	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: Compared with the control group, ^aP<0.05; Compared with NDR group, ^bP<0.05; Compared with NPDR group, ^cP<0.05.

表 3 血清 copeptin、LCN2 水平与 T2DM 患者临床指标及生化指标的相关性分析
Table 3 Correlation analysis of serum copeptin and LCN2 levels with clinical indicators and biochemical indicators in patients with T2DM

Indicators	Copeptin		LCN2	
	r	P	r	P
BMI	0.084	0.731	0.134	0.228
SBP	0.029	0.913	0.175	0.163
DBP	0.046	0.718	0.152	0.176
TG	0.137	0.225	0.283	0.098
TC	0.248	0.109	0.236	0.117
HDL-C	0.162	0.187	0.243	0.119
LDL-C	0.118	0.286	0.216	0.123
FPG	0.264	0.096	0.106	0.284
HbA1c	0.496	0.021	0.423	0.028
HOMA-IR	0.532	0.018	0.587	0.002
Course of diabetes	0.542	0.013	0.245	0.011

2.4 T2DM 患者 DR 的危险因素多因素 Logistic 回归分析

以是否发生 DR 为因变量, 以前序差异有统计学意义的 copeptin、LCN2、临床指标及生化指标为自变量, 采用多因素

Logistic 回归分析 T2DM 患者 DR 的危险因素, 结果显示, 糖尿病病程、HbA1c、HOMA-IR、copeptin、LCN2 均为 DR 发生发展的独立危险因素(P<0.05), 见表 4。

表 4 T2DM 患者 DR 的危险因素多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors for DR in T2DM patients

Variable	β	S.E	Wald χ^2 value	P value	OR	95%CI
Course of diabetes	1.549	0.650	8.538	0.031	4.217	1.218-21.517
HbA1c	1.227	0.879	6.368	0.021	5.076	1.114-19.258
HOMA-IR	2.016	0.808	10.239	0.016	8.121	1.672-22.383
coceptin	1.954	0.284	7.617	8.121	2.513	1.762-16.543
LCN2	1.328	0.706	7.231	0.023	4.587	1.219-16.242

3 讨论

T2DM 是一类危害全球人类健康的慢性代谢疾病,是遗传或者环境因素综合作用的结果,DR 是 T2DM 患者常见的微血管并发症,是导致患者不可逆性失明的主要原因。研究显示^[13], DR 的发生率呈逐年升高趋势,且随着病程的升高其发生率越高。由于 DR 早期临床症状不明显,仅显示为视网膜毛细血管瘤和少量出血,如临床不及时干预易导致患者的视网膜出现增厚,硬性渗出等症状,使视力水平降低,严重者可导致患者出现视力残疾、失明等,影响患者的生活质量^[14,15]。目前 DR 的治疗手段已较为丰富和成熟,然而其治疗目的仍局限于延缓或阻止患者病情进展,保留其残余功能。另外,临床对 DR 的诊断和观察还局限于眼底的形态学变化,其实早在眼底的形态学变化之前,眼底功能已出现下降,故探寻与 DR 病情发生、发展的相关分子标志物,对 DR 的防治具有具有重要临床意义。

本次研究结果中,T2DM 患者均存在 BMI、血糖偏高以及血压、部分血脂水平异常等情况,但 NDR 组、NPDR 组、PDR 组三组之间的差异比较不显著,提示其水平改变仅与 T2DM 有关,而与是否发生 DR 尚无明显关系。但周卓琳等人^[6]研究结果却显示,SBP、LDL-C/HDL-C 与 DR 进展有关,且是其独立影响因素,这与本次研究结果存在一定差异,推测其原因可能与病例存在个体差异性、检测方式的不同有关。本研究中 NDR 组、NPDR 组、PDR 组的 HbA1c、HOMA-IR、糖尿病病程呈逐渐递增趋势,提示 HbA1c、HOMA-IR、糖尿病病程对于 DR 的病情判断具有一定的帮助。HbA1c 不易受抽血时间及是否使用胰岛素的影响,可反映患者近期血糖水平,有研究认为 HbA1c 对 DR 的诊断价值较高^[17],然而也有研究^[18]认为糖尿病病程较长、病情较重以及长期使用胰岛素的 T2DM 患者在检测 HbA1c、HOMA-IR 前均已进行了较为严格的降糖治疗,可能存在假阴性结果。

近年来,糖脂代谢紊乱、炎症反应、细胞因子及蛋白激酶异常活化等多因素在 T2DM 并发症中发挥的作用受到学者的广泛认同^[19-21]。LCN2 是由 Kjeldsen 等于 1993 年在人类中性粒细胞内基质金属蛋白酶 9 中发现的一种糖蛋白,后续研究发现其是脂质运载蛋白家族的一员,在正常组织表达可保护组织免受细菌感染,调节机体氧化应激^[22]。既往研究结果显示 LCN2 与炎症、肥胖及糖尿病关系密切^[23,24]。近年来研究表明^[25],LCN2 与周围血管性病变也存在关联^[26]。范晓雅等人^[27]研究揭示了 LCN2 水平是冠心病合并糖尿病的高危因素,且高水平 LCN2 可导致冠心病合并糖尿病患者心踝血管指数(CAVI)增厚,提示 LCN2 可能参与了 T2DM 的血管病变的早期过程。coceptin 是下丘脑和垂体合成和释放的一种神经肽,因作为精氨酸加压

素的同源肽具有稳定、易检测等特点而受到关注,被证实与多种临床疾病的诊断、评估及预后有关^[28,29]。向清平等人的研究^[30]显示,coceptin 水平与糖尿病视网膜病变患者视力残疾的有关,其水平升高是导致 DR 患者视力残疾的重要原因。本研究中对对照组、NDR 组、NPDR 组、PDR 组的血清 coceptin、LCN2 水平呈逐渐升高趋势,提示 coceptin、LCN2 可能参与着 DR 的发生、发展,DR 患者晚期时视网膜出现大量的血管损伤,导致严重的视力损害。LCN2 可能通过加剧组织内蛋白水解及胶原降解,参与血管内皮细胞的损伤而促进者 DR 病情进展^[31]。coceptin 可加重前葡萄膜和视网膜血流灌注,同时还可与细胞膜表面特异性受体结合,抑制血管活性物质合成,致使血管内皮功能受损^[32]。Pearson 相关性分析显示,coceptin、LCN2 与 HbA1c、HOMA-IR、糖尿病病程呈正相关,与血压、血脂、FPG、BMI 无明显相关性。可见 coceptin、LCN2 共同促进了 DR 的发生发展,其可能是通过造成微血管损伤进而引发 DR。多因素 Logistic 回归分析结果显示:糖尿病病程、HbA1c、HOMA-IR、coceptin、LCN2 均为 DR 发生发展的独立危险因素,提示临床可通过监测 DR 患者 coceptin、LCN2 水平变化为 DR 的早期防治提供客观依据。

综上所述,DR 患者 coceptin、LCN2 水平异常升高,且与患者糖尿病病程、HbA1c、HOMA-IR 关系密切,可考虑用于 DR 患者的早期诊断及判断其病情的严重程度。

参考文献(References)

- [1] Yang X, Hu R, Zhu Y, et al. Meta-analysis of Serum Vitamin B12 Levels and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes [J]. Arch Med Res, 2023, 54(1): 64-73
- [2] Perais J, Agarwal R, Evans JR, et al. Prognostic factors for the development and progression of proliferative diabetic retinopathy in people with diabetic retinopathy [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2023, 2(2): CD013775
- [3] 陈丽娟,苏志强,林泽雅,等. 2 型糖尿病患者合并糖尿病性视网膜病变的危险因素 meta 分析 [J]. 国际医药卫生导报, 2023, 29(3): 324-332
- [4] 赖丽平,刘贺,黄锡岚,等. 2 型糖尿病患者的糖尿病视网膜病变患病率及危险因素[J]. 广西医学, 2022, 44(4): 370-375
- [5] Yang H, Xia M, Liu Z, et al. Nomogram for prediction of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: A retrospective study[J]. J Diabetes Complications, 2022, 36(11): 108313
- [6] Wahby I, Albeladi F, Abukhudair A, et al. Awareness of Diabetic Retinopathy Among Patients With Type 2 Diabetes Attending the Outpatient Clinic in the General Hospital in Rabigh, Saudi Arabia: A Cross-Sectional Study[J]. Cureus, 2022, 14(8): e28235
- [7] 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
- [8] 薛君,武学慧. 炎症在糖尿病视网膜病变中的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2022, 21(12): 953-956
- [9] Zhu J, Jiang S, Jiang X, et al. Association Of Blood Lipocalin-2 Levels with Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Horm Metab Res*, 2022, 54(10): 677-685
- [10] 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
- [11] 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
- [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)[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(11): 851-865
- [13] 许迅,杨晓璐. 重视对糖尿病视网膜病变的全程管理[J]. 中华眼底病杂志, 2023, 39(2): 95-98
- [14] Marie L, Al-Dabbas M, Khatatbeh A, et al. Importance of Early Spotting of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Patients by Family Medicine Physicians and Ophthalmologists: A Study in Jordan[J]. *Cureus*, 2023, 15(1): e34342
- [15] Wang D, Fan K, He Z, et al. The relationship between renal function and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes: A three-year prospective study[J]. *Heliyon*, 2023, 9(4): e14662
- [16] 周卓琳,毕春潮,邵娟,等. 血脂、血糖代谢水平及血压水平与糖尿病视网膜病变的相关性分析 [J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(10): 49-52
- [17] 季雄娟,邵静,陆胜. 糖化血红蛋白及糖化清蛋白水平对糖尿病视网膜病变的诊断价值分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(5): 77-81
- [18] Sapkota R, Chen Z, Zheng D, et al. The profile of sight-threatening diabetic retinopathy in patients attending a specialist eye clinic in Hangzhou, China[J]. *BMJ Open Ophthalmol*, 2019, 4(1): e000236
- [19] 程金涛,李曼,张庆芬,等. 糖尿病视网膜病变与患者血清丝氨酸蛋白酶抑制剂、胰岛素抵抗及脂质代谢相关性的研究[J]. 中华眼科医学杂志(电子版), 2017, 7(3): 103-108
- [20] 徐君,姚丹珍,夏金盈,等. 炎症反应在糖尿病视网膜病变中的作用及相关靶点药物的研究进展[J]. 眼科新进展, 2022, 42(8): 664-668, 672
- [21] 胡绍波,李珊,邹毅,等. 血浆细胞周期素依赖性蛋白激酶抑制因子、环腺苷酸反应元件结合蛋白水平与糖尿病视网膜病变关系研究 [J]. 安徽医药, 2022, 26(1): 168-172
- [22] An HS, Yoo JW, Jeong JH, et al. Lipocalin-2 promotes acute lung inflammation and oxidative stress by enhancing macrophage iron accumulation[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(4): 1163-1177
- [23] Kim KE, Lee J, Shin HJ, et al. Lipocalin-2 activates hepatic stellate cells and promotes nonalcoholic steatohepatitis in high-fat diet-fed Ob/Ob mice[J]. *Hepatology*, 2023, 77(3): 888-901
- [24] 甘霖,施苗,吴百华,等. 大鼠脑出血后 NF- κ B 诱导 LCN2 激活 NLRP3 炎症小体的研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2023, 40(6): 536-539
- [25] 钟静,路晨菲,王萌萌,等. 脂质运载蛋白 2 在心血管疾病中的研究进展[J]. 国际心血管病杂志, 2021, 48(5): 285-288
- [26] Saenz-Pipaon G, Ravassa S, Larsen KL, et al. Lipocalin-2 and Calprotectin Potential Prognosis Biomarkers in Peripheral Arterial Disease[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2022, 63(4): 648-656
- [27] 范晓雅,杨森. 血糖、血脂及血清 LCN2、IL-1 β 、NF- κ B 与冠心病合并糖尿病患者踝血管指数的相关性分析[J]. 四川生理科学杂志, 2022, 44(10): 1816-1818, 1834
- [28] Atila C, Gaisl O, Vogt DR, et al. Glucagon-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a double-blind, randomized, placebo-controlled study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2022, 187(1): 65-74
- [29] 毛杰,卢晴晴,李萍,等. 和肽素在不同疾病中的临床应用进展[J]. 检验医学, 2022, 37(3): 291-294
- [30] 向清平,李菲,陈娟,等. 血清 β 2-GP I、Copeptin 水平与糖尿病视网膜病变患者视力残疾的关系[J]. 山东医药, 2021, 61(25): 10-13
- [31] 王慧. 脂质运载蛋白 2 在糖尿病视网膜病变中的作用[D]. 江苏:苏州大学, 2021
- [32] Li B, Li N, Guo S, et al. The changing features of serum adropin, copeptin, neprilysin and chitotriosidase which are associated with vascular endothelial function in type 2 diabetic retinopathy patients [J]. *J Diabetes Complications*, 2020, 34(11): 107686

(上接第 4672 页)

- [21] Krasnyi AM, Sadekova AA, Sefihanov TG, et al. Soderzhanie tsitokinov IL-6, IL-8, TNF- α , IL-4 i uroven' ekspressii makrofagami CD86 i CD163 v peritoneal'noi zhidkosti imeet obratnuiu korrelyatsiiu so stepen'iu tiazhesti naruzhnogo genital'nogo endometriozia [The content of cytokines IL-6, IL-8, TNF- α , IL-4 and the level of expression in macrophages CD86 and CD163 in peritoneal fluid has a reverse correlation with the degree of severity of external genital endometriosis][J]. *Biomed Khim*, 2019, 65(5): 432-436
- [22] Babaabasi B, Ahani A, Sadeghi F, et al. The Association between TNF-alpha Gene Polymorphisms and Endometriosis in An Iranian Population[J]. *Int J Fertil Steril*, 2019, 13(1): 6-11
- [23] 徐霄,汪洋,王思为,等. 薏苡壳黄酮组分抑制脂多糖诱导 RAW264.7 细胞炎症反应的作用机制研究 [J]. 中国中医药科技, 2019, 26(4): 529-532
- [24] 刘晓燕,李秀霞. 消癥止痛汤对子宫内膜异位症患者卵巢功能及炎症反应的影响[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(16): 2872-2873
- [25] 李旭升,洪丽霞,金庆跃. 子宫平滑肌前列腺素 E₂ 受体分布与复发性自然流产发病机制的相关性研究 [J]. 浙江医学, 2018, 40(7): 676-679, 后插 1
- [26] Li WJ, Lu JW, Zhang CY, et al. PGE₂ vs PGF₂ α in human parturition [J]. *Placenta*, 2021, 104(3): 208-219
- [27] Robeldo T, Canzi EF, de Andrade PM, et al. Effect of Tahiti lime (Citrus latifolia) juice on the Production of the PGF₂ α /PGE₂ and Pro-Inflammatory Cytokines involved in Menstruation [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 7063
- [28] 吴丽,王丽丽,费文婷,等. 芍药苷和芍药内酯苷对小鼠疼痛模型的镇痛作用及对 β -EP、PGE₂ 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(3): 915-918
- [29] 李陈雪,杨玉赫,冷德生,等. 枳壳化学成分及药理作用研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(2): 158-161
- [30] 张树蓉,赵宏苏,佟沫儒,等. 牡丹皮化学成分、药理作用及其质量标志物(Q-Marker)的预测分析[J]. 中草药, 2022, 53(16): 5215-5224