

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.18.026

## 2 型糖尿病白内障患者房水 SDF-1、ANGPTL4、GRP78 与术后黄斑水肿的关系及其预测效能分析\*

陈琛 李燕 申婷婷 马丽华 刘晓芳<sup>△</sup>

(中国人民解放军联勤保障部队第九七〇医院眼科 山东烟台 264000)

**摘要 目的:**探讨 2 型糖尿病白内障患者房水基质细胞衍生因子-1(SDF-1)、血管生成素样 4(ANGPTL4)、葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)与术后黄斑水肿(ME)的关系及其预测效能分析。**方法:**选择 2020 年 1 月至 2023 年 3 月我院收治的 195 例 2 型糖尿病白内障患者(195 眼),所有患者行白内障超声乳化联合折叠式人工晶体植入术,根据术后是否发生 ME 将患者分为 ME 组(45 例)和无 ME 组(150 例)。术前检测房水中 SDF-1、ANGPTL4、GRP78 水平,收集临床资料。多因素 Logistic 回归分析 2 型糖尿病白内障患者术后发生 ME 的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析术前房水 SDF-1、ANGPTL4、GRP78 水平预测 2 型糖尿病白内障患者术后发生 ME 的预测价值。**结果:**ME 组术前房水 SDF-1、ANGPTL4、GRP78 水平高于无 ME 组( $P<0.05$ )。高糖化血红蛋白、高 SDF-1、高 ANGPTL4、高 GRP78 是 2 型糖尿病白内障患者术后发生 ME 危险因素( $P<0.05$ )。术前房水 SDF-1、ANGPTL4、GRP78 水平预测 2 型糖尿病白内障患者术后发生 ME 的曲线下面积(AUC)分别为 0.809、0.801、0.760,联合 SDF-1、ANGPTL4、GRP78 预测的曲线下面积为 0.896,高于单独检测( $P<0.05$ )。**结论:**2 型糖尿病白内障患者术前房水 SDF-1、ANGPTL4、GRP78 水平增高与术后 ME 的发生有关,联合 SDF-1、ANGPTL4、GRP78 预测 ME 发生具有较高应用价值。

**关键词:**2 型糖尿病;白内障;SDF-1; ANGPTL4; GRP78; 黄斑水肿; 预测效能

**中图分类号:**R587.2;R776.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)18-3539-05

## Relationship between SDF-1, ANGPTL4, GRP78 in Aqueous Humor and Postoperative Macular Edema in Patients with Type 2 Diabetic Cataract and Their Predictive Efficacy Analysis\*

CHEN Chen, LI Yan, SHEN Ting-ting, MA Li-hua, LIU Xiao-fang<sup>△</sup>

(Department of Ophthalmology, The 970 Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Yantai, Shandong, 264000, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the relationship between stromal cell-derived factor-1 (SDF-1), angiopoietin-like 4 (ANGPTL4), glucose-regulated protein 78 (GRP78) and postoperative macular edema (ME) in patients with type 2 diabetic cataract and their predictive efficacy analysis. **Methods:** 195 patients (195 eyes) with type 2 diabetic cataract who were admitted to our hospital from January 2020 to March 2023 were selected, all patients underwent phacoemulsification combined with foldable intraocular lens implantation, patients were divided into ME group (45 cases) and non-ME group (150 cases) according to whether ME occurred after operation. The levels of SDF-1, ANGPTL4 and GRP78 in aqueous humor were detected before operation, and clinical data were collected. The influencing factors of postoperative ME in patients with type 2 diabetic cataract were analyzed by multivariate Logistic regression analysis, the predictive value of preoperative aqueous humor SDF-1, ANGPTL4 and GRP78 levels in predicting postoperative ME in patients with type 2 diabetic cataract were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The levels of SDF-1, ANGPTL4 and GRP78 in aqueous humor before operation in ME group were higher than those in non-ME group ( $P<0.05$ ). High glycosylated hemoglobin, high SDF-1, high ANGPTL4, and high GRP78 were risk factors for postoperative ME in patients with type 2 diabetic cataract ( $P<0.05$ ). The area under the curve (AUC) of preoperative SDF-1, ANGPTL4 and GRP78 levels in aqueous humor to predict postoperative ME in patients with type 2 diabetic cataract was 0.809, 0.801 and 0.760 respectively, the area under the curve predicted by combined SDF-1, ANGPTL4 and GRP78 was 0.896, which was higher than that of single detection ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The increase levels of SDF-1, ANGPTL4 and GRP78 in aqueous humor of patients with type 2 diabetic cataract before operation are relate to the occurrence of postoperative ME, the combination of SDF-1, ANGPTL4 and GRP78 has high application value in predicting the occurrence of ME.

**Key words:** Type 2 diabetic; Cataract; SDF-1; ANGPTL4; GRP78; Macular edema; Predictive efficacy

**Chinese Library Classification(CLC):** R587.2; R776.1 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)18-3539-05

\* 基金项目:军队后勤科研基金项目(CHJ21J011)

作者简介:陈琛(1984-),女,本科,主治医师,研究方向:干眼症、白内障、青光眼等疾病,E-mail: 18561071811@163.com

△ 通讯作者:刘晓芳(1981-),女,本科,主治医师,研究方向:干眼症及眼表相关疾病,E-mail: 437794527@qq.com

(收稿日期:2023-12-12 接受日期:2023-12-31)

## 前言

2型糖尿病是白内障发展的危险因素,随着2型糖尿病患病率的增加,白内障相关视力丧失风险增加,接受手术治疗的机率也在增加<sup>[1,2]</sup>。白内障超声乳化联合人工晶体植入术是治疗白内障的主要术式,该治疗方法切口小,组织损伤小,术后恢复快,其疗效已在临床得到证实<sup>[3,4]</sup>。但研究表明,白内障手术也可能导致玻璃体出血,诱导虹膜新生血管形成和黄斑增厚,增加黄斑水肿(ME)的发生风险,这将导致患者视力下降或丧失<sup>[5,6]</sup>。因此,探讨与白内障术后ME相关标志物对临床预防和治疗有着重要的意义。研究显示,糖尿病ME由视网膜黄斑区液体聚集或炎症引起,其中液体聚集又与新生血管形成有关<sup>[7]</sup>。基质细胞衍生因子-1(SDF-1)是促血管生成因子,在糖尿病性ME患者中表达上调,在抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗后房水SDF-1水平降低<sup>[8]</sup>。血管生成素样4(ANGPTL4)是一种内源性脂蛋白脂肪酶抑制剂,其基因失活可改善葡萄糖稳态和降低2型糖尿病风险<sup>[9]</sup>。既往研究显示糖尿病视网膜病变患者房水中ANGPTL4水平显著增高,且与毛细血管非灌注面积、黄斑总体积呈正相关<sup>[10]</sup>。葡萄糖调节蛋白78(GRP78)是一种内质网应激标记蛋白,在葡萄糖代谢改变、缺氧和酸中毒等刺激下表达上调,导致内质网应激<sup>[11]</sup>。糖尿病ME房水GRP78水平增高,与VEGF水平呈正相关<sup>[12]</sup>。本研究拟探讨2型糖尿病白内障患者房水SDF-1、ANGPTL4、GRP78水平与白内障术后ME的关系,旨在为临床防治提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择2020年1月至2023年3月我院收治的195例2型糖尿病白内障患者(195眼),男109例,女86例,年龄62-83岁,平均(73.27±7.19)岁,体质量指数20-25 kg/m<sup>2</sup>,平均(23.08±2.09)kg/m<sup>2</sup>,糖尿病病程6-19年,平均(11.11±3.29)年。纳入标准:(1)符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》诊断标准<sup>[13]</sup>;(2)经裂隙灯显微镜、超声等检查确认存在晶状体混浊,经临床诊断为白内障<sup>[14]</sup>;(3)均为单眼患病,行白内障超声乳化+折叠式人工晶体植入。排除标准:(1)玻璃体积血、葡萄膜炎、青光眼、黄斑裂孔等其它眼部疾病;(2)全身感染性疾病、自身免疫性疾病患者;(3)近6个月眼部手术史;(4)术后发生后囊破裂;(5)手术禁忌症者;(6)术前发生ME。本研究已经获得我院伦理委员会批准,患者及其家属均知情同意签署同意书。

### 1.2 房水SDF-1、ANGPTL4、GRP78检测

手术前于手术室进行前房水标本采集,眼球表面麻醉,按手术规范消毒铺巾后采用1 mL注射器于角膜后0.5 mm处平行于虹膜穿刺进入前房,吸取0.2 mL房水注入离心管离心(转速3 000 rpm,半径10 cm,时间5 min)取上清液,采用酶联免疫吸附试验检测房水中SDF-1、ANGPTL4、GRP78水平,SDF-1试剂盒购自合肥莱尔生物科技有限公司,ANGPTL4试剂盒购自上海抚生实业有限公司,GRP78试剂盒购自上海苗彩生物科技有限公司,仪器为Multiskan SkyHigh-全波长酶标仪(美国赛默飞公司)。

### 1.3 手术方法、术后ME评估和分组

所有患者均行白内障超声乳化联合折叠式人工晶体植入术:术眼表面麻醉,常规消毒。开睑器撑开眼睑,齿镊固定眼球,于角膜缘1.0 mm处做一长约2 mm隧道式切口,固定切口对面眼球,15°穿刺完成侧切口。于前房内注入粘弹剂撑开前房,5 mm环连续撕囊,注入灌注液行水分离,超声手柄主切口入前房,乳化晶体核,抽吸外皮质。前房及囊袋内注入粘弹剂撑开囊袋,植入折叠式人工晶体。吸除粘弹剂,闭合切口,球结膜下注射地塞米松,去除开睑器,结膜囊内涂抹典必殊眼膏,包扎术眼。术后妥布霉素地塞米松滴眼液每天四次,一周复查恢复良好,改为每天点三次,后每六天递减一次,直至停药。记录术后6周左右ME发生情况,ME定义为术后黄斑中心凹视网膜厚度增加超过术前的30%<sup>[15]</sup>。根据术后是否发生ME将患者分为ME组(45例)和无ME组(150例)。

### 1.4 临床资料收集

收集年龄、性别、体质量指数、糖尿病病程、基础疾病、术前血糖、糖化血红蛋白、降糖治疗、糖尿病并发症等资料。

### 1.5 统计学分析

采用SPSS软件(25.0版,美国IBM公司)进行数据分析,正态分布的连续变量表示为平均值±标准差,使用student-t检验。分类变量以计数和百分比表示,使用卡方检验。多因素Logistic回归分析2型糖尿病白内障患者术后发生ME的因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析术前房水SDF-1、ANGPTL4、GRP78水平预测2型糖尿病白内障患者术后发生ME的预测价值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 ME组和无ME组基线资料比较

ME组年龄大于无ME组,高血压、高脂血症、糖尿病视网膜病变比例高于无ME组,糖尿病病程长于无ME组,糖化血红蛋白水平高于无ME组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );两组性别、体质量指数、降糖治疗、术前血糖、糖尿病肾病比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。

### 2.2 ME组和无ME组术前房水SDF-1、ANGPTL4、GRP78比较

ME组术前房水SDF-1、ANGPTL4、GRP78水平高于无ME组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

### 2.3 2型糖尿病白内障患者术后发生ME的因素

以2型糖尿病白内障患者术后是否发生ME为因变量(赋值:0=否,1=是),以高血压(赋值:0=否,1=是)、高脂血症(赋值:0=否,1=是)、糖尿病视网膜病变(赋值:0=否,1=是),年龄、糖尿病病程、糖化血红蛋白、SDF-1、ANGPTL4、GRP78(赋值:均为连续变量,原值输入)为自变量,向后逐步法排除无关变量,最终高糖化血红蛋白、高SDF-1、高ANGPTL4、高GRP78是2型糖尿病白内障患者术后发生ME危险因素( $P<0.05$ ),见表3。

### 2.4 术前房水SDF-1、ANGPTL4、GRP78水平预测2型糖尿病白内障患者术后发生ME的价值

术前房水SDF-1、ANGPTL4、GRP78水平预测2型糖尿病白内障患者术后发生ME的曲线下面积(AUC)为0.809、0.801、0.760,联合SDF-1、ANGPTL4、GRP78预测AUC为0.896,高于单独预测,见表4和图1。

表 1 ME 组和无 ME 组基线资料比较[( $\bar{x} \pm s$ )/例(%)]  
Table 1 Comparison of baseline data between ME group and non-ME group [( $\bar{x} \pm s$ )/n(%)]

Data	ME group(n=45)	non-ME group(n=150)	t/ $\chi^2$ value	P value
Age (year)	75.32± 6.59	72.65± 4.35	3.173	0.002
Gender [n(%)]				
Male	26(57.78)	83(55.33)	0.084	0.772
Female	19(42.22)	67(46.67)		
Body mass index(kg/m <sup>2</sup> )	23.15± 1.62	23.06± 1.33	0.378	0.706
Course of diabetes (year)	14.02± 3.65	10.24± 2.19	8.566	<0.010
Basic disease				
Hypertension	26(57.78)	60(40.00)	4.438	0.035
Hyperlipidemia	21(46.67)	43(28.67)	5.087	0.024
Blood glucose before operation (mmol/L)	5.62± 1.28	5.43± 1.19	0.923	0.357
Sugar lowering treatment [n(%)]				
Oral hypoglycemic agents	33(73.33)	89(59.33)	2.897	0.089
Insulin treatment	12(26.67)	61(40.67)		
Glycated hemoglobin (%)	7.92± 1.54	6.82± 1.21	5.007	<0.001
Preoperative complications [n(%)]				
Diabetic retinopathy	16(35.56)	30(20.0)	4.647	0.031
Diabetic nephropathy	9(20.00)	21(14.00)	0.921	0.337

表 2 ME 组和无 ME 组术前房水 SDF-1、ANGPTL4、GRP78 比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of SDF-1, ANGPTL4 and GRP78 in aqueous humor between ME group and non-ME group before operation( $\bar{x} \pm s$ )

Groups	n	SDF-1(ng/mL)	ANGPTL4(ng/mL)	GRP78(ng/mL)
ME group	45	9.32± 2.13	35.26± 6.49	3.12± 0.65
Non-ME group	150	5.02± 1.72	22.05± 4.71	1.02± 0.27
t value		13.888	15.033	31.628
P value		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 2 型糖尿病白内障患者术后发生 ME 的多因素 Logistic 回归方程

Table 3 Multivariate Logistic regression equation of postoperative ME in patients with type 2 diabetic cataract

Variable	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	OR(95%CI)	P value
Constant	13.265	3.064	18.742	-	<0.001
Glycated hemoglobin	0.956	0.301	10.087	2.601(1.442~4.692)	<0.001
SDF-1	0.712	0.251	8.047	2.038(1.246~3.333)	0.012
ANGPTL4	0.635	0.228	7.757	1.887(1.207~2.950)	0.016
GRP78	0.503	0.185	7.393	1.654(1.151~2.376)	0.021

### 3 讨论

2 型糖尿病一种慢性代谢性疾病,体内长期高血糖会介导体内氧化损伤,释放炎症因子,导致晶状体渗透压调节机制失调,细胞膜通透性升高或转运功能降低,进而引起晶状体蛋白合成减少,最终发生晶状体浑浊和形成白内障<sup>[6]</sup>。白内障手术通过去除浑浊晶状体和植入人工晶状体来改善患者的视力,被

广泛应用于临床白内障的治疗。临床白内障术后 ME 较为常见,发病高峰多发生在术后 6-9 周,其病理机制是眼底黄斑区液体浸润和炎症反应导致水肿,而糖尿病患者由于血糖代谢紊乱、视网膜微循环和视网膜血管通透性发生改变,白内障术后黄斑会明显增厚,其 ME 风险更大<sup>[7]</sup>。

SDF-1 是一种趋化因子(CXCL12),通过与受体 CXC 趋化因子受体 4(CXCR4)和 CXC 趋化因子受体 7 相互作用在造血

表 4 术前房水 SDF-1、ANGPTL4、GRP78 水平预测 2 型糖尿病白内障患者术后发生 ME 的 ROC 曲线参数

Table 4 ROC curve parameters of preoperative aqueous humor SDF-1, ANGPTL4 and GRP78 levels in predicting postoperative ME in patients with type 2 diabetic cataract

Indexs	AUC (95%CI)	Criticality value	Sensitivity(%)	Specificity (%)	Youden index
SDF-1	0.809(0.747~0.862)	7.26 ng/mL	75.56	80.67	0.562
ANGPTL4	0.801(0.738~0.855)	28.41 ng/mL	73.33	82.00	0.553
GRP78	0.760(0.693~0.818)	2.25 ng/mL	68.89	79.33	0.482
Unite	0.896(0.845~0.935)	Unite	93.33	83.33	0.767

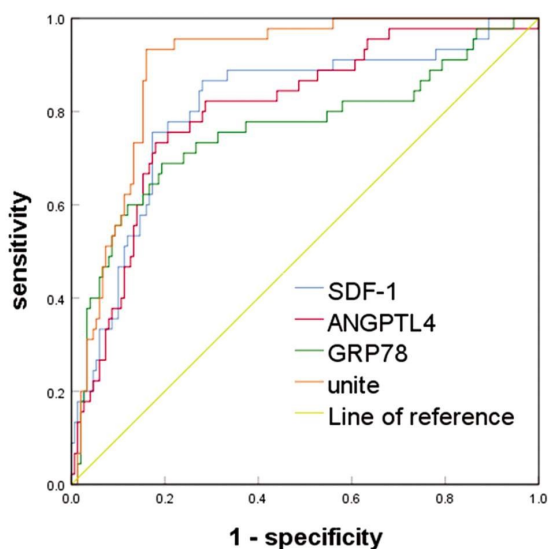


图 1 术前房水 SDF-1、ANGPTL4、GRP78 水平预测 2 型糖尿病白内障患者术后发生 ME 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of preoperative aqueous humor SDF-1, ANGPTL4 and GRP78 levels in predicting postoperative ME in patients with type 2 diabetic cataract

干细胞生态稳态、B 细胞成熟和纤 1 的影响分化等方面发挥重要作用, SDF-1 也是骨髓嗜酸性粒细胞的趋化剂, 可介导白细胞进入炎症部位诱导炎症反应<sup>[18]</sup>。在血管生成方面, SDF-1 过表达可招募骨髓源性单核细胞至血管中, 增加微血管密度, 促使血管生成和重构<sup>[19]</sup>。现有报道显示糖尿病视网膜病变患者玻璃体 SDF-1 水平显著增高, 其 SDF-1 水平与 VEGF 呈正相关<sup>[20]</sup>, 视网膜静脉阻塞继发 ME 患者房水 SDF-1 水平增高, 并在治疗后下降<sup>[21]</sup>, 提示 SDF-1 水平过高与视网膜病变和 ME 有关。本研究发现 ME 组术前房水中 SDF-1 水平高于无 ME 组, 高水平 SDF-1 是 2 型糖尿病白内障患者术后 ME 的危险因素, 说明房水中 SDF-1 水平增高可能增加白内障术后 ME 风险。分析原因为 SDF-1 表达上调, 与其受体 CXCR4 或 CXCR7 结合, 激活 SDF-1/CXCR 系统, 上调 VEGF 表达, 诱导脉络膜新生血管形成<sup>[22]</sup>, 进一步导致视网膜黄斑区液体体积聚和 ME。

ANGPTL4 是一种血管生成素样蛋白, 结构上与血管生成素相似, 参与调节糖脂代谢、造血干细胞扩增、炎症、血管生成和伤口愈合等广泛生物学过程, 与心肺疾病、肿瘤、糖尿病等多种疾病有关<sup>[23]</sup>。ANGPTL4 与视网膜病变也存在密切关系, 研究显示 ANGPTL4 在糖尿病视网膜病变大鼠模型中表达上调, 且随着糖尿病视网膜病变的进展而升高<sup>[24]</sup>, 视网膜分支静脉阻塞

患者血清 ANGPTL4 水平增高, 高水平 ANGPTL4 与非灌注面积、黄斑厚度、黄斑总体积增加有关<sup>[25]</sup>。本研究中 ME 组血清 ANGPTL4 水平高于无 ME 组, ANGPTL4 是 ME 的危险因素, 可能的机制为: ANGPTL4 过表达激活信号转导因子和转录激活因子 3 (STAT3), 下调紧密连接蛋白表达, 引起血视网膜屏障破坏, 导致 ME<sup>[24]</sup>。另外 ANGPTL4 还可直接与内皮细胞上神经纤毛蛋白 -1 和 2 结合, 导致 RhoA/Rho 激酶信号通路激活, 增强血管通透性, 最终引起 ME<sup>[26]</sup>。

GRP78 属于热休克蛋白 70 家族成员, 具有多种功能, 包括蛋白质折叠和组装, 错误折叠蛋白质降解, 钙稳态以及跨膜内质网应激传感器蛋白的激活控制<sup>[27]</sup>。研究报道显示增殖性糖尿病视网膜病变玻璃体和房水 GRP78 水平均显著升高, 与炎症因子白细胞介素 -6、单核细胞趋化蛋白呈正相关<sup>[28]</sup>。GRP78 表达增高通过介导内质网应激诱导人晶状体上皮细胞凋亡, 与白内障发生有关<sup>[29]</sup>。糖尿病 ME 患者房水中 GRP78 水平增高与 VEGF 合成增加有关<sup>[12]</sup>。本研究发现 2 型糖尿病白内障患者房水中 GRP78 水平增高与术后 ME 发生有关, 分析原因为 ME 以缺氧和炎症引起的视网膜屏障损伤为特征, 内质网应激在 ME 缺氧和炎症刺激下发生, GRP78 作为内质网应激标志性蛋白, 在内质网过度应激下转运至细胞表面或分泌至组织液中, 导致房水 GRP78 水平增高。GRP78 增高进一步介导内质网应激, 导致 VEGF 合成增加和新生血管形成, 促使 ME 进展<sup>[12]</sup>。

ROC 曲线分析显示 SDF-1、ANGPTL4、GRP78 预测 2 型糖尿病白内障患者术后发生 ME 的 AUC 为 0.809、0.801、0.760, 联合预测 AUC 为 0.896, 高于单独预测, 表明 SDF-1、ANGPTL4、GRP78 可作为白内障术后 ME 的潜在标志物。Logistic 回归分析表明高糖化血红蛋白与白内障术后 ME 的发生也有关, 说明 2 型糖尿病白内障患者血糖控制不佳也可能导致 ME 风险增加, 这与高血糖诱导视网膜血管通透性增加有关<sup>[30]</sup>。

综上, 2 型糖尿病白内障术后 ME 患者术前房水 SDF-1、ANGPTL4、GRP78 水平显著增高, 高水平 SDF-1、ANGPTL4、GRP78 是 ME 的危险因素。联合 SDF-1、ANGPTL4、GRP78 可预测 2 型糖尿病白内障术后 ME 风险。

参考文献 (References)

[1] Drinkwater JJ, Davis WA, Davis TME. A systematic review of risk factors for cataract in type 2 diabetes [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2019, 35(1): e3073.  
 [2] Kelkar A, Kelkar J, Mehta H, et al. Cataract surgery in diabetes mellitus: A systematic review [J]. Indian J Ophthalmol, 2018, 66(10): 1401-1410.

- [3] Go JA, Mamalis CA, Khandelwal SS. Cataract Surgery Considerations for Diabetic Patients[J]. *Curr Diab Rep*, 2021, 21(12): 67.
- [4] 谢梅傲, 代敏, 王英, 等. 超声乳化吸除联合人工晶体植入术治疗白内障的疗效及术后前房渗出的影响因素分析[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(6): 1098-1101, 1078.
- [5] 李辰, 宋兵. 白内障超声乳化手术联合术后激光光凝治疗老年白内障伴糖尿病黄斑水肿的临床观察 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(9): 2264-2266.
- [6] Wielders LHP, Schouten JSAG, Nuijts RMMA. Prevention of macular edema after cataract surgery [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2018, 29(1): 48-53.
- [7] Browning DJ, Stewart MW, Lee C. Diabetic macular edema: Evidence-based management [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2018, 66(12): 1736-1750.
- [8] 张皇, 全婵娟, 杨新怀, 等. 康柏西普联合玻璃体切割术对糖尿病性黄斑水肿患者房水 VEGF、SDF-1 的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2019, 24(2): 218-222.
- [9] Gusarova V, O'Dushlaine C, Teslovich TM, et al. Genetic inactivation of ANGPTL4 improves glucose homeostasis and is associated with reduced risk of diabetes[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2252.
- [10] 孙瑶, 周琦, 吕红彬. 血管生成素样蛋白 4 在糖尿病视网膜病变中作用的研究进展[J]. *眼科新进展*, 2016, 36(5): 497-500.
- [11] Ninkovic S, Harrison SJ, Quach H. Glucose-regulated protein 78 (GRP78) as a potential novel biomarker and therapeutic target in multiple myeloma[J]. *Expert Rev Hematol*, 2020, 13(11): 1201-1210.
- [12] Kwon JW, Jung I, Jee D. Glucose-regulated protein 78 in the aqueous humor in diabetic macular edema patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(45): e12757.
- [13] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 4-67.
- [14] 杨培增, 范先群. 眼科学第 9 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 103.
- [15] Kim SJ, Equi R, Bressler NM. Analysis of macular edema after cataract surgery in patients with diabetes using optical coherence tomography[J]. *Ophthalmology*, 2007, 114(5): 881-889.
- [16] 李琪, 李英卓. 糖尿病性白内障发病机制和药物治疗的研究进展 [J]. *河北医药*, 2019, 41(3): 452-455.
- [17] 陈丽娟, 郝晨宇, 徐晶晓, 等. 糖尿病性白内障患者超声乳化术后黄斑水肿的发病情况[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(3): 122-125.
- [18] Zhou Y, Cao HB, Li WJ, et al. The CXCL12 (SDF-1)/CXCR4 chemokine axis: Oncogenic properties, molecular targeting, and synthetic and natural product CXCR4 inhibitors for cancer therapy[J]. *Chin J Nat Med*, 2018, 16(11): 801-810.
- [19] Dimova I, Karthik S, Makanya A, et al. SDF-1/CXCR4 signalling is involved in blood vessel growth and remodelling by intussusception [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(6): 3916-3926.
- [20] Keles A, Sonmez K, Erol YO, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor, stromal cell-derived factor-1 $\alpha$ , and angiopoietin-like protein 2 in patients with active proliferative diabetic retinopathy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2021, 259(1): 53-60.
- [21] 谭明奎, 肖紫云. 通脉明目汤联合康柏西普玻璃体腔注射治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效及对房水 VEGF、bFGF、SDF-1 的影响[J]. *药物流行病学杂志*, 2021, 30(4): 230-234.
- [22] 袁非. 基质细胞衍生因子 - 及其交体在脉络膜新生血管形成中的作用[D]. 复旦大学, 2010.
- [23] 刘砚莹, 杨宇. 血管生成素样蛋白 4 在肿瘤发生发展中的作用[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2023, 50(6): 348-351.
- [24] Yang X, Cao J, Du Y, et al. Angiopoietin-Like Protein 4 (ANGPTL4) Induces Retinal Pigment Epithelial Barrier Breakdown by Activating Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3): Evidence from ARPE-19 Cells Under Hypoxic Condition and Diabetic Rats[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25(9): 6742-6754.
- [25] Kim JH, Shin JP, Kim IT, et al. Aqueous Angiopoietin-Like 4 Levels Correlate With Nonperfusion Area and Macular Edema in Branch Retinal Vein Occlusion [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(1): 6-11.
- [26] Sodhi A, Ma T, Menon D, et al. Angiopoietin-like 4 binds neuropilins and cooperates with VEGF to induce diabetic macular edema [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(11): 4593-4608.
- [27] Fu X, Liu J, Liu D, et al. Glucose-regulated protein 78 modulates cell growth, epithelial-mesenchymal transition, and oxidative stress in the hyperplastic prostate[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(1): 78.
- [28] Wang Y, Gao S, Zhu Y, et al. Elevated Activating Transcription Factor 4 and Glucose-Regulated 78 Kda Protein Levels Correlate with Inflammatory Cytokines in the Aqueous Humor and Vitreous of Proliferative Diabetic Retinopathy [J]. *Curr Eye Res*, 2017, 42(8): 1202-1208.
- [29] 李冬雷, 李玲, 周燕, 等. 糖尿病性白内障晶状体上皮细胞中 NOX4、GRP78 表达水平及临床意义 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2022, 29(3): 413-417, 452.
- [30] 金佩瑶, 彭金娟, 邹海东, 等. 上海市新泾社区 2 型糖尿病居民 5 年随访的前瞻性调查研究 1. 糖尿病视网膜病变和糖尿病黄斑水肿的发病率及危险因素 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34(4): 363-367.