

# 预警糖尿病视网膜病变演变的生物学指标和特征性标志物的研究进展

杨万凤<sup>1</sup>, 谢薇<sup>2</sup>, 陈晓琼<sup>3</sup>, 田恬<sup>4</sup>, 陶春南<sup>1</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(550001)中国贵州省贵阳市,贵阳中医学院;  
(550001)中国贵州省贵阳市,贵阳中医学院第一附属医院<sup>2</sup>护理部;<sup>3</sup>内分泌科;<sup>4</sup>产科

作者简介:杨万凤,毕业于山西中医学院,在读硕士研究生,研究方向:老年病、中西医结合护理、护理教育。

通讯作者:谢薇,毕业于贵阳中医学院,本科,主任护师,研究方向:老年病、中西医结合护理、护理教育. 2817180455@qq.com

收稿日期:2018-01-12 修回日期:2018-06-05

## Advances on biological indicators of diabetic retinopathy and characteristic peculiarities

Wan-Feng Yang<sup>1</sup>, Wei Xie<sup>2</sup>, Xiao-Qiong Chen<sup>3</sup>, Tian Tian<sup>4</sup>, Chun-Nan Tao<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, Guizhou Province, China; <sup>2</sup>Department of Nursing; <sup>3</sup>Department of Endocrinology; <sup>4</sup>Department of Obstetrics, First Affiliated Hospital of Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, Guizhou Province, China

**Correspondence to:** Wei Xie. Department of Nursing, First Affiliated Hospital of Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, Guizhou Province, China. 2817180455@qq.com

Received:2018-01-12 Accepted:2018-06-05

### Abstract

• Diabetic Retinopathy (DR) has gradually worsening and lingering, which is the leading cause of global young people blindness. With the progression of the disease, patients with diabetes mellitus (DM) will have different degrees of DR. If you can not prevent and give acute early intervention, once the visual acuity decreased significantly, DR would be difficult to reverse. DR progressively has worsening, the treatment status has no optimistic. Therefore, DR in the early prevention and treatment will be indispensable. This article summarizes some of the early warning of the occurrence and development of biological markers and characteristic indicators in order to provide a basis for the early prevention of DR.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; high risk factors; biological indicators; characteristic markers; research progress

**Citation:** Yang WF, Xie W, Chen XQ, et al. Advances on biological indicators of diabetic retinopathy and characteristic peculiarities. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2018;18(7):1241-1244

### 摘要

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)渐进加剧且缠绵难愈,是全球青壮年人群致盲的首要原因。随着病程的发展,糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者都会出现程度不同的DR。如果未能及早预防和干预,一旦视力明显下降,DR将难以逆转。DR发展形势渐进加重,治疗现状不容乐观,故DR在早期防治方面将不可或缺。因此本文综述了预警DR发生发展的一些生物学标志物和特征性指标,以期对DR的早期预防提供依据。

**关键词:**糖尿病视网膜病变;高危因素;生物学指标;特征性标志物;研究进展

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.7.17

**引用:**杨万凤,谢薇,陈晓琼,等. 预警糖尿病视网膜病变演变的生物学指标和特征性标志物的研究进展. 国际眼科杂志 2018;18(7):1241-1244

### 0 引言

糖尿病并发症的危害极大,DR是其中最为严重的并发症。中华医学会糖尿病学分会于2007/2008年对全国14个省市的DM流行病学进行调查,结果得出年龄大于20岁的成人DM发病风险为9.7%,总额达9240万,其中农村约占4310万,城市约占4930万<sup>[1]</sup>。2013年国际糖尿病联盟调查显示:全世界DM患者有3.82亿,在20~79岁DM人群中,中国是最多的国家,DM人数高达9800万<sup>[2]</sup>。在全球,DM发生率已高达9%,已急速变成全球关注的健康问题<sup>[3]</sup>。据估计,当前全球有DM患者3.87亿,并且正以超出8.3%的速度迅猛上升<sup>[4]</sup>,成为第3位威胁人类健康的重要疾病<sup>[5-6]</sup>。有资料显示,约1%的患者患有DR,起病5~9a后约10%DM患者显现DR,15a后约有50%的患者发生DR,25a后约有80%~90%的患者演变成DR<sup>[7]</sup>,DM病程长达20a者基本都有隐匿性DR<sup>[8]</sup>,DR会导致不可逆的视功能损伤,最终失明,它已成为20~75岁群体致盲的首因<sup>[9-10]</sup>。DR发生、发展形势渐进加重,治疗现状不容乐观<sup>[11]</sup>。而对DR的早期筛查和诊断能减少高达50%的失明风险<sup>[12]</sup>。因此早期发现、早期干预、早期防治对DR的预防十分重要,这与十九大报告中李克强总理讲述的传统医疗模式需要改变,应逐渐向“防、治、养”模式转变,应有将“治未病”视为蓝海的理想相符。查阅文献,目前公认DM病程、血糖

控制情况、收缩压、尿微量蛋白等与DR的进展有关,且在临床上已受到较多关注<sup>[13-15]</sup>,其中对血糖的关注极高,大量的研究<sup>[16-20]</sup>证实血糖的升高、波动、平均水平及餐后血糖的异常均对DR演变起着重要作用。但目前对特征性指标的关注程度还不足。由于DR在早期具有复杂性、隐匿性的特征,因此对找出预警DR的特征性标志物具有十分重要的意义,这些指标对预防该疾病的发生发展十分关键,故本文从血常规、血清、血浆、尿液、泪液中检出的生物学指标及特征性标志物等高危因素作如下阐述。

### 1 血常规中特征性标志物

血常规是最一般、最基本的血液检查,它能检查人体红细胞、血红蛋白、白细胞、血小板等的情况,经过血常规化验,能辅助医生推断身体各组织器官的病况,在很多病因未明的情况下都需要做该项检查。何斌斌等<sup>[21]</sup>研究2型DM患者2009例,发现DM不伴视网膜病变(NDR)组与DM伴视网膜病变(DR)组比较,兼有贫血的DM组比例明显升高,其产生DM的危险是无贫血者的1.952倍,贫血是DR产生的独立危险因素。杜颖红等<sup>[22]</sup>研究2型DM患者80例159眼,得出非增殖性糖尿病视网膜病变(NPDR)组、DM组、NDR的血小板平均体积(mean platelet volume, MPV)与黄斑区视网膜厚度(retinal thickness, RT)均呈正相关, $r$ 值分别为0.72、0.85、0.54,其程度随DM病情的加重而上升,MPV增长是DM患者的危险因素,黄斑区RT和DM进程有关,DR程度越重,RT增大的概率就越大。

### 2 血清中特征性标志物

血清指血液凝固后,在血浆中除去纤维蛋白原分离出的淡黄色透明液体或纤维蛋白原已被除去的水浆,是血浆中不含纤维蛋白原的胶状液体,具有维持血液的正常黏度、酸碱度、渗透压等作用,血清检查的项目比较多,可以查出许多疾病引起的异常,血清中检查的许多特征性指标有利于DR的早期诊断。

**2.1 DM 1兼2型** 康俏玲等<sup>[23]</sup>研究结果显示,随尿蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate, UAER)的上升,DR发生率显著增高( $P<0.05$ ),高尿酸血症者患DR风险显著上升( $P<0.05$ ),说明UAER及血尿酸(uric acid, UA)与DR发生关系密切,协同筛查利于早期DR检出。郭静等<sup>[24]</sup>研究表明,血清配体CXC趋化因子配体16(CXCL16) $\geq 1.22\mu\text{g/L}$ 的DM患者发生DR的风险是CXCL16 $<1.22\mu\text{g/L}$ 患者的3.27倍;血清CXCL16每上升1个单位,DM患者患DR的风险升高0.012倍,CXCL16是患DR的危险因素。张炜等<sup>[25]</sup>对DM无视网膜病变组及DM伴视网膜病变组进行研究,得出sE-选择素和sICAM-1在两组中差异有显著性意义( $P<0.01$ ),伴视网膜病变组中sICAM-1和sE-选择素呈正相关( $r=0.836$ ,  $P<0.001$ ),表明sICAM-1和sE-选择素的测定有利于DR的早期诊断,结果与Matsumoto等<sup>[26]</sup>的报道相符。李春雷等<sup>[27]</sup>研究显示,NPDR组与PDR组的血清瘦素水平和脂联素差异有统计学意义( $P<0.05$ );健康组与PDR和NPDR两组比较,血清瘦素水平和脂联素差异有统计学意义( $P<0.05$ ),脂联素含量与DR病情呈明显负相关,瘦素

与DR呈明显正相关,两者联合有助于DR的早期诊断。He等<sup>[28]</sup>研究结果表明,25-羟维生素D<sub>3</sub>[25-(OH)D<sub>3</sub>]是DR的危险因素,其水平下降可致DR的发生率增加,当25-(OH)D<sub>3</sub> $<15.57\text{g/L}$ ,其DR发病率为正常人的2倍。张莉等<sup>[29]</sup>研究表明,血清25-(OH)D<sub>3</sub>水平偏低与DR有关,同时也得出血清IGF-1水平偏高也与DR相关。多项研究也证实了IGF-1水平上升及维生素D水平下降均与DR的发生及发展有关<sup>[30-31]</sup>。有研究报道<sup>[32]</sup>高脂血症可造成组织过氧化,损坏血管壁,引起内皮细胞功能紊乱,并且还能改变细胞膜构造,推进微血栓形成,损害视网膜屏障,加剧视网膜环阻碍,引诱DR发生。

**2.2 DM 2型** 张丹<sup>[33]</sup>研究2型DM患者152例得出,NDR组的血清镁离子水平及总胆红素含量明显低于NPDR组和PDR组,差异有统计学意义( $P<0.01$ );血清镁离子及血清总胆红素是预防DR的保护性因素,是DR的早期敏感指标。潘颖等<sup>[34]</sup>对2型DR患者行血清蛋白质表达谱分析,得出蛋白峰值为1945.53m/z,对DR的预测能力和识别率分别是82.08%和88.57%,说明该值可能是2型DR潜在的血清标志物。诸葛福媛等<sup>[35]</sup>研究显示,2型DM患者NPDR组和NDR组血清中血管生成素-2(Ang-2)显著低于PDR组,NDR组Ang-2水平显著低于NPDR组,随着视网膜病变的进展,Ang-2水平呈递增趋势,Ang-2水平与DM微血管病变关系密切,同时得出超敏C-反应蛋白(hs-CRP)是DR的独立危险因素。尤巧英等<sup>[36]</sup>也证实了Ang-2是DR进展的重要因素。冯静等<sup>[37]</sup>研究2型DM患者286例,得出PDR组、NPDR组和T2DM组血清胆红素明显较对照组高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。一项纳入94000例研究对象的韩国大型调查研究也显示,PDR组血清胆红素明显低于NPDR组及2型DM组,而且NPDR组血清胆红素明显低于2型DM组,差异均有显著意义<sup>[38]</sup>。

### 3 血浆中特征性标志物

血浆是血液的液体成分,血细胞悬浮在其中,主要作用是运载血细胞,运输维持人体生命活动所需的物质和体内产生的废物等。血浆检查项目虽没有血清检查的项目丰富,但也有预警DR的特征性指标。

**3.1 DM 1兼2型** 车选义等<sup>[39]</sup>研究展现,HbA1c在4.99% $\pm$ 0.58%范围是预防DR演变的安全参照值;当HbA1c水平持续在9.77% $\pm$ 1.57%时,DR的进展显著;徐蔚等<sup>[40]</sup>研究得出,DR患者的血浆内皮素-1(ET-1)含量较对照组高,并随病程的演变呈递增趋势( $P<0.01$ ),视网膜中央动脉的收缩期峰值流速(peak systolic velocity, PSV)、舒张末期流速(end-diastolic velocity, EDV)与ET-1呈负相关性,检测ET-1水平的诊断效能低于视网膜中央动脉EDV,表明DR患者在早期就有眼血管血流动力学的异常,且随病情进展呈上升趋势,异常血流动力学可能与ET-1的上升有关,因此将血浆ET-1水平测定及眼血管血流动力学检查结合在DR早期筛查和诊断中具有一定的价值。

**3.2 DM 2型** 崔颖等<sup>[41]</sup>研究得出,影响新诊断2型DM者发生DR的独立危险因素有糖化血红蛋白(Hemoglobin A1c, HbA1c, $\geq 6.5\%$ )和男性,对该类患者行早

期眼底筛查时,尤其需要关注 HbA1c 及是否为男性。徐威等<sup>[42]</sup>对 65 例 2 型 DM 患者行血浆血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平检测,并与 35 例健康人比较,结果显示 DM 无 DR 者和伴有 DR 者血浆 VEGF 水平均比健康人高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),提示若检测到 VEGF 水平在 DM 患者中升高,说明患者发生 DR 的机会升高,而马俊起<sup>[43]</sup>利用 Meta 分析了解 VEGF 基因多态性与 2 型 DR 的相关性,得出 VEGF 460C/T 基因可能是 2 型 DR 的遗传保护因素,因此将 DM 患者 VEGF 水平明显升高作为诊断早期 DR 的依据,有利于在 DM 患者出现 DR 之前及时作出预防性的治疗。Liu 等<sup>[44]</sup>研究表明,血浆脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)水平降低是中国 2 型 DM 患者发生 DR 的独立标记物,Guo 等<sup>[45]</sup>也证实了这一点。

#### 4 尿液中特征性标志物

尿液检查是医学的一种检测方式,包括尿常规分析、尿液中有形成分检测(如尿红细胞、白细胞等)、蛋白成分定量测定、尿酶测定等,其中对蛋白成分的检查有利于 DR 的早期诊断。

蔡芸莹等<sup>[46]</sup>比较了 DR 不同时期肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)和尿蛋白(urinary albumin, UAlb)的变化,结果 DR 组的 GFR 下降明显( $P < 0.05$ ),而且与 GFR 和 UAlb 呈明显的独立相关性( $P < 0.05$ ),说明 GFR 和 UAlb 与 DR 密切相关,对其联合筛查有利于 DR 的早期发现。乔宇等<sup>[47]</sup>对尿微量蛋白与 DR 的相关性作了概述,同样得出尿微量蛋白对早期 DR 的诊断有一定指导意义, Mohan 等<sup>[48]</sup>研究结果与其一致。

#### 5 泪液特征性标志物

泪液收集的过程是无创的,其易于被患者接纳,是一种实用的检测举措。王伟超等<sup>[49]</sup>研究 2 型 DM 患者 1447 例,得出 2 型 DM 患者的泪液肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平较正常人升高,随 DR 程度加重,其泪液 TNF- $\alpha$  水平呈递增趋势,说明 TNF- $\alpha$  在一定程度上反映出 DR 病情。Rifat 等<sup>[50]</sup>研究也证实 TNF- $\alpha$  与 DR 的关系密切。王伟超等<sup>[51]</sup>研究得出,老年 T2DM 患者泪液中 IL-6 水平较正常老年人升高,随着视网膜病变严重程度加重,其泪液 IL-6 水平逐渐上升,泪液 IL-6 水平可反映 DR 严重程度。

#### 6 其它

预警 DR 的特征性指标目前已有许多,除上述指标外,本文还收集了以下标志物。

**6.1 DM 1 兼 2 型** 杨芸芸<sup>[52]</sup>收集大量数据表明,DR 患者的色觉、光敏感度和视网膜电图(electroretinogram, ERG)变化早于眼底的变化,DR 早期在颞上象限即出现 DR 多焦视网膜电图(multifocal electroretinogram, mfERG)密度反应的下降,在晚期整个后极部出现 mfERG 密度反应的下降,mfERG P1 波密度反应在出现 DR 的 DM 患者就有降低,异常率是 60%。庄华等<sup>[53]</sup>研究发现,DR 患者 II 期较 III 期的 P1 波密度反应在 1、2、3 环明显上升,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),并且 DR 分期与此改变十分相关,证实 P1 波的密度反应是早期 DR 的灵敏指标。张少维等<sup>[54]</sup>研究显示,正常对照组的角膜密度较 NPDR

及 PDR 组低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。说明 DR 早期筛查中,角膜密度值是一种潜在性指标。但是未给出密度值的具体范围,主观性较强,因此对于密度值在不同区间对 DR 所表达的含义还需学者进行进一步的研究。

**6.2 DM 2 型** 张艺等<sup>[55]</sup>对 578 例 2 型 DM 患者进行眼底照相,结果显示 PR 间期每延长 1ms,2 型 DM 患者患 DR 的风险上涨 2.7% 倍,PR > 163ms 的 2 型 DM 患者 DR 的发生率是 PR < 163ms 患者的 2.727 倍。Yue 等<sup>[56]</sup>对 247 例 2 型 DM 患者研究显示,单核细胞与淋巴细胞比率(monocyte-to-lymphocyte ratio, MLR)是 DR 的损害因素,但对诊断 DR 并不理想,仍需更深入的探究。车选义等研究得出,视网膜震荡电位(oscillatory potentials, Ops)总波幅的下降幅度低于  $10.6 \pm 4.9 \mu V$  范围时,预测视网膜病变未发展的参考指标;下降幅度高于  $31.6 \pm 9.7 \mu V$  时,可预测 2 型 DM 患者发生 DR 或 DR 发展的依据<sup>[40]</sup>。如果 DM 患者在检查中发现有以上特征性的指标出现,就应该引起注意,并且作出预防性的措施,使该并发症得到更好的预防。

#### 7 展望

DR 早期隐匿,往往被忽视,而到后期,又难以逆转。目前对 DR 的治疗仍是医学领域面临的一大难题,尽管当前对 DR 早期生物学标志物、特征性指标检测有了一定的了解,但对预防 DR 的发生、发展还远远不够。DR 早期的隐匿性要求我们将探索的重点倾向于尽早检查出一切高危性生物学信息,以及更为敏感、准确的早期筛查手段。其中对危险性生物学指标的检测存在不足,如有些指标虽预示着 DR 的进程,却没有一个具体阈值,到底控制在哪个范围内等问题还需进一步研究,再有对 1 型 DM 患者的关注度较低,应加强对该类患者的危险性生物学信息研究。同时还应提高 DM 患者对并发症的认识,并适时健康教育以引起广大 DM 患者的重视,使 DM 患者认识到对该疾病预防的重视应远远超过治疗,应有将“治未病”视为蓝海的理想,使医学模式逐渐向“防、治、养”模式转变,这些对 DR 早期发现及预防治疗显得格外重要。

#### 参考文献

- 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版). 中国实用乡村医生杂志 2012;20(2):54-109
- L'Heveder R, Nolan T. International Diabetes Federation. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;101(3):349-351
- Filla LA, Edwards JL. Meta bolomics in diabetic complications. *Molecular Biosyst* 2016;12(4):1090
- Guariguata L. Contribute data to the 6th edition of the IDF Diabetes Atlas. *Diabetes Res Clin Prat* 2013;100(2):280-281
- 杨硕,陈静,胡琦,等. 糖尿病对冠状动脉及心脏微循环的影响. 岭南心血管病杂志 2014;20(5):683-686
- 刘烈,张晓宇,朱少辉,等. 2 型糖尿病心脏自主神经病变临床特征和危险因素分析. 岭南心血管病杂志 2013;19(4):463-468
- 中华中医药学会. 糖尿病视网膜病变中医防治指南. 中国中医药现代远程教育 2011;9(4):154-155
- Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, et al. Prevalence of Diabetic Retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA* 2010;304(6):649-656
- 詹勇,向子云,王静波,等. 脾淋巴瘤的 CT 影像学特征. 中国医学影像学杂志 2011;19(2):139-142

- 10 翁晔敏,张锋,周连高. 腹部结外淋巴瘤:CT影像学表现与病理学的关系. *中国医学计算机成像杂志* 2012;18(1):79-84
- 11 田涛,刘茹,彭婧利,等. 多波长激光治疗 DR 合并视网膜中央静脉阻塞. *国际眼科杂志* 2014;14(7):1260-1262
- 12 Raja DS, Vasuki S. Automatic detection of blood vessels in retinal images for diabetic retinopathy diagnosis. *Comput Math Methods Med* 2015;2015:419279
- 13 杨宇,田敏,吕红彬. 糖尿病视网膜病变的治疗进展. *眼科新进展* 2015;35(5):497-500
- 14 Wu CM, Wu AM, Young BK, et al. An appraisal of clinical practice guidelines for diabetic retinopathy. *Am J Med Qual* 2016;31(4):370-375
- 15 Wang WC, Zhang J, Wang H, et al. Relationship between the levels of tear fluid TNF- $\alpha$ , serum TNF- $\alpha$  and serum HbA1c and diabetic retinopathy in middle-aged and elderly diabetes Patients. *Chinese General Practice* 2015;18(35):4288-4292
- 16 Azad N, Bahn GD, Emanuele NV, et al. Association of blood glucose control and lipids with diabetic retinopathy in the veterans affairs diabetes trial (VADT). *Diabetes Care* 2016;39(5):816-822
- 17 Schloot NC. Reducing blood glucose values saves diabetic patients, eyes. *MMW Fortschr Med* 2015;157(13):40
- 18 Ricca AM, Morshedi RG, Wirosko BM. High intraocular pressure following anti-vascular endothelial growth factor therapy: proposed pathophysiology due to altered nitric oxide metabolism. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015;31(1):2-10
- 19 郭巍,黄玉华. 血糖波动与糖尿病视网膜病变的相关性研究. *中国卫生标准管理* 2014;5(19):11-12
- 20 刘琳,金文波,林玉玲,等. 糖尿病视网膜病变患者餐后2h血糖升高对眼底图像中动静脉宽度比的影响. *中国现代医学杂志* 2018;28(6):104-108
- 21 何斌斌,魏丽,韩俊峰,等. 2型糖尿病患者视网膜病变与贫血的关系. *上海医学* 2012;35(1):20-22
- 22 杜颖红,郑海华. 血小板平均体积与糖尿病性视网膜病变的相关性研究. *浙江医学* 2016;38(6):393-397
- 23 康俏玲,符艳. 2型糖尿病患者尿酸、尿微量白蛋白水平与视网膜病变的相关性研究. *现代实用医学* 2013;25(10):1150-1151
- 24 郭静,董钊,武士芳,等. CXCL16与糖尿病性视网膜病变的相关性研究. *河北联合大学学报(医学版)* 2016;18(6):470-473
- 25 张炜,蔡雷鸣,张燕,等. sE-选择素和 sVCAM-1与糖尿病性视网膜病变的相关性研究. *中国医药指南* 2015;25(6):23-24
- 26 Matsumoto K, Sera Y, Ueki Y, et al. Comparison of serum concentrations of soluble adhesion molecules in diabetic microangiopathy and macroangiopathy. *Diabet Med* 2002;19(10):822-826
- 27 李春雷,庞燕,李书丹,等. 血清脂联素、瘦素在糖尿病性视网膜病变早期诊断中的应用. *求医问药:学术版* 2012;10(6):107
- 28 He R, Shen J, Liu F, et al. Vitamin D deficiency increases the risk of retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2015;31(12):1657-1664
- 29 张莉,马岩萍,蒋升. 血糖控制达标的2型糖尿病患者25羟维生素D3与胰岛素样生长因子I水平分析及其与糖尿病视网膜病变的关系研究. *中国全科医学* 2016;19(33):4046-4050
- 30 Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113(19):E2655-2664
- 31 金春花,李连喜,李梅芳,等. 新诊断2型糖尿病患者视网膜微血管异常的临床特征及危险因素研究. *中国全科医学* 2015;18(5):493-497
- 32 Yang XL, Zou HD, Xu X. Correlation of retinal sensitivity, visual acuity and central macular thickness in different types of diabetic macular edema. *Chin J Ophthalmol* 2013;49(12):1081-1088
- 33 张丹. 血清镁离子和血清胆红素在糖尿病视网膜病变早期诊断中的价值. *吉林大学* 2015
- 34 潘颖,朱文华,沈鲜安,等. 应用液体蛋白芯片筛查糖尿病性视网膜病变的血清蛋白标志物. *中国现代医学杂志* 2015;25(4):17-20
- 35 诸葛福媛,尤巧英,朱麒钱,等. 血管生成素-2及超敏C-反应蛋白与2型糖尿病视网膜病变的关系. *中国慢性病预防与控制* 2015;23(8):570-573
- 36 尤巧英,俞利红. 影响2型糖尿病视网膜病变进展的相关危险因素研究. *中国慢性病预防与控制* 2014;22(4):411-413
- 37 冯静,张海霞. 血清胆红素与2型糖尿病患者血糖水平及糖尿病视网膜病变的关系. *中国慢性病预防与控制* 2017;25(4):299-301
- 38 Han SS, Na KY, Chae DW, et al. High serum bilirubin is associated with the reduced risk of diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Tohoku J Exp Med* 2010;221(2):133-140
- 39 车选义,王建明,马勇,等. 糖化血红蛋白及视觉电生理检测在糖尿病视网膜病变早期诊断的价值. *国际眼科杂志* 2009;9(9):1699-1701
- 40 徐蔚,王惠英,赵小虎,等. 眼血流动力学及血浆内皮素-1改变对糖尿病视网膜病变患者的早期诊断价值. *中华医学杂志* 2013;93(1):37-40
- 41 崔颖,郭海科,张敏,等. 新诊断2型糖尿病患者视网膜病变患病率及危险因素调查. *东莞眼病研究. 循证医学* 2014;14(6):348-353
- 42 徐威,蔡应木,王彩霞. 监测血浆血管内皮生长因子水平对早期诊断糖尿病视网膜病变的意义. *广东医学* 2012;33(12):1802-1803
- 43 马俊起. 血管内皮生长因子基因多态性与2型糖尿病视网膜病变相关性的Meta分析. *中国中医眼科杂志* 2015;25(1):46-49
- 44 Liu SY, Du XF, Ma X, et al. Low plasma levels of brain derived neurotrophic factor are potential risk factors for diabetic retinopathy in Chinese type 2 diabetic patients. *Mol Cell Endocrinol* 2016;420:152-158
- 45 Guo M, Liu H, Li SS, et al. low serum brain-derived neurotrophic factor but not brain-derived neurotrophic factor gene val66met polymorphism is associated with diabetic retinopathy in chinese type 2 diabetic patients. *Retina* 2017;37(2):350
- 46 蔡芸芸,马中书,邱明才. 尿白蛋白、肾小球滤过率与2型糖尿病视网膜病变的相关性研究. *中国糖尿病杂志* 2012;20(2):114-116
- 47 乔宇,王平. 尿微量白蛋白对早期糖尿病视网膜病变的临床意义. *国际眼科杂志* 2016;16(8):1480-1482
- 48 Mohan VK, Nithyanandam S, Idiculla J. Microalbuminuria and low hemoglobin as risk factors for the occurrence and increasing severity of diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol* 2011;59(3):207-210
- 49 王伟超,张洁,王虹,等. 社区中老年糖尿病患者泪液和血清肿瘤坏死因子 $\alpha$ 及血清糖化血红蛋白与糖尿病视网膜病变的关系. *中国全科医学* 2015;18(35):4288-4292
- 50 Rifat R, Ozgur A, Uzay G, et al. Interleukin-8 and tumor necrosis factor- $\alpha$  levels in vitreous samples from patients with diabetic retinopathy. *Int Eye Sci* 2013;13(12):2365-2369
- 51 王伟超,张洁,王虹,等. 社区中老年糖尿病视网膜病变患者泪液IL-6与血液HbA1c关系分析. *实用医学杂志* 2015;31(18):3084-3087
- 52 杨芸芸. 糖尿病视网膜病变早期视功能检测研究进展. *中国中医眼科杂志* 2016;26(1):55-57
- 53 庄华,徐国兴. 糖尿病视网膜病变II期与III期在多焦视网膜电图与相干光断层扫描上的对比研究. *临床眼科杂志* 2013;21(5):394-397
- 54 张少维,黄毅,李琴. 2型糖尿病患者眼底改变与角膜密度的相关性分析. *临床眼科杂志* 2016;24(5):416-418
- 55 张艺,邹健,徐少勇,等. PR间期在糖尿病视网膜病变早期诊断中的价值. *现代生物医学进展* 2017;17(10):1843-1845
- 56 Yue S, Zhang J, Wu J, et al. Use of the Monocyte-to-Lymphocyte Ratio to Predict Diabetic Retinopathy. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12(8):10009-10019