

糖尿病视网膜病变患者血清 Tff1 和 BMP4 的水平及其临床意义

丁来霞,徐红娟,顾云依,刘玉哲,钱芳

引用:丁来霞,徐红娟,顾云依,等. 糖尿病视网膜病变患者血清 Tff1 和 BMP4 的水平及其临床意义. 国际眼科杂志, 2025, 25(7):1135-1139.

基金项目:南京同仁医院科研项目(No.2021E016)

作者单位:(211102) 中国江苏省南京市,南京同仁医院眼科

作者简介:丁来霞,本科,副主任医师,研究方向:眼科临床。

通讯作者:钱芳,本科,主治医师,研究方向:眼科临床. am9wi5@163.com

收稿日期:2024-12-24 修回日期:2025-05-22

摘要

目的:探究糖尿病视网膜病变患者血清三叶因子 1(Tff1)、骨形态发生蛋白 4(BMP4)的水平变化及二者对糖尿病视网膜病变的诊断价值。

方法:选取 2022 年 1 月至 2024 年 1 月诊断为 2 型糖尿病的 186 例患者为研究组,根据是否发生视网膜病变分为视网膜病变组 52 例和非视网膜病变组 134 例;另选取同期 186 例健康体检志愿者为对照组。采用酶联免疫吸附(ELISA)法对所有血清样本 Tff1、BMP4 表达水平进行检测;Pearson 分析血清 Tff1、BMP4 水平与部分临床资料的相关性;多因素 Logistic 分析 2 型糖尿病患者发生视网膜病变的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Tff1、BMP4 水平对 2 型糖尿病患者发生视网膜病变的诊断价值。

结果:与对照组相比,视网膜病变组和非视网膜病变组患者血清 Tff1 表达水平下降,BMP4 表达水平上升(均 $P < 0.05$);并且视网膜病变组患者血清 Tff1 表达水平低于非视网膜病变组,BMP4 表达水平高于非视网膜病变组(均 $P < 0.05$)。Pearson 分析结果表明,2 型糖尿病患者 Tff1 表达水平与糖尿病病程、糖化血红蛋白水平、甘油三酯水平呈负相关,BMP4 则呈正相关(均 $P < 0.05$)。多因素 Logistic 分析结果表明,糖尿病病程、糖化血红蛋白、甘油三酯、Tff1、BMP4 是 2 型糖尿病患者发生视网膜病变的影响因素(均 $P < 0.05$)。ROC 曲线结果表明,血清 Tff1、BMP4 二者联合诊断 2 型糖尿病患者发生视网膜病变的曲线下面积(AUC)值为 0.901,显著大于 Tff1($Z = 2.069, P = 0.039$)和 BMP4($Z = 2.072, P = 0.038$)单独诊断。

结论:糖尿病视网膜病变患者血清 Tff1 表达水平下降,BMP4 表达水平上升,二者联合对糖尿病视网膜病变具有较高的诊断价值。

关键词:糖尿病视网膜病变;三叶因子 1(Tff1);骨形态发生蛋白 4(BMP4);诊断

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.7.17

Serum levels of trefoil factor 1 and bone morphogenetic protein 4 in patients with diabetic retinopathy and their clinical significance

Ding Laixia, Xu Hongjuan, Gu Yunyi, Liu Yuzhe, Qian Fang

Foundation item: Nanjing Tongren Hospital Research Project (No. 2021E016)

Department of Ophthalmology, Nanjing Tongren Hospital, Nanjing 211102, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Qian Fang. Department of Ophthalmology, Nanjing Tongren Hospital, Nanjing 211102, Jiangsu Province, China. am9wi5@163.com

Received:2024-12-24 Accepted:2025-05-22

Abstract

• **AIM:** To investigate the changes in serum levels of trefoil factor 1 (Tff1) and bone morphogenetic protein 4 (BMP4) in patients with diabetic retinopathy, and to evaluate their diagnostic value for diabetic retinopathy.

• **METHODS:** From January 2022 to January 2024, 186 patients with type 2 diabetes were selected as the study group and divided into a retinopathy subgroup (52 cases) and a non-retinopathy subgroup (134 cases) based on the presence of retinopathy. Another 186 healthy volunteers who underwent physical examinations during the same period were chosen as the control group. Serum Tff1 and BMP4 levels were measured using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Pearson analysis was used to assess the correlation between serum Tff1, BMP4 levels, and clinical data. Multivariate Logistic regression analysis was performed to identify factors influencing the development of retinopathy in type 2 diabetic patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was conducted to evaluate the diagnostic value of serum Tff1 and BMP4 levels for retinopathy in type 2 diabetic patients.

• **RESULTS:** Compared to the control group, serum Tff1 levels were lower and BMP4 levels were higher in both retinopathy and non-retinopathy subgroups (all $P < 0.05$). Specifically, serum Tff1 levels were lower and BMP4

levels were higher in the retinopathy subgroup than in the non-retinopathy subgroup (all $P < 0.05$). Pearson analysis revealed that Tff1 levels in type 2 diabetes patients were negatively correlated with disease duration, glycosylated hemoglobin levels, and triglyceride levels, while BMP4 levels were positively correlated (all $P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis identified type 2 diabetes duration, glycosylated hemoglobin, triglycerides, Tff1, and BMP4 as influencing factors for retinopathy development in type 2 diabetes patients (all $P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the combined diagnosis of serum Tff1 and BMP4 had an area under the curve (AUC) of 0.901, which was significantly higher than that of Tff1 alone ($Z = 2.069$, $P = 0.039$) and BMP4 alone ($Z = 2.072$, $P = 0.038$).

• **CONCLUSION:** Serum Tff1 levels are decreased and BMP4 levels are increased in patients with diabetic retinopathy, and the combined detection of these two markers offers high diagnostic value for diabetic retinopathy.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; trefoil factor 1 (Tff1); bone morphogenetic protein 4 (BMP4); diagnosis

Citation: Ding LX, Xu HJ, Gu YY, et al. Serum levels of trefoil factor 1 and bone morphogenetic protein 4 in patients with diabetic retinopathy and their clinical significance. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2025,25(7):1135-1139.

0 引言

2型糖尿病是胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺陷的慢性代谢性疾病,与遗传、环境、生活方式和年龄有关^[1]。视网膜病变包括微动脉瘤形成和视网膜内出血,严重时出现视力下降甚至失明,是糖尿病患者常见的并发症^[2]。据统计全球超过5亿人患有2型糖尿病,其中约30%患者并发视网膜病变,2045年视网膜病变患者人数将超过1.6亿^[3]。因此,找到更多与2型糖尿病患者发生视网膜病变相关的新血清标志物,是2型糖尿病患者早期识别视网膜病变发生风险的重要方式。随着分子生物学进展,血清特异性指标与疾病的联系受到人们关注,特别是疾病发生前标志物指标预警变化提醒人们风险加剧,及时采取措施是避免疾病发生的重要手段。三叶因子1(trefoil factor 1, Tff1)由胃肠道黏液细胞分泌,具有细胞保护、细胞增殖、迁移、分化以及组织修复等功能^[4]。万宇等^[5]研究发现视网膜母细胞瘤中Tff1表达水平下降。骨形态发生蛋白4(bone morphogenetic protein 4, BMP4)是一种多功能的细胞外信号分子,参与细胞增殖、分化、凋亡、组织形成和修复等生理过程^[6]。刘巨平等^[7]研究发现BMP4促进人视网膜微血管内皮细胞增生和迁移,与视网膜病变有关。目前已有血清标志物Tff1、BMP4与眼部疾病相关报道,但在2型糖尿病患者发生视网膜病变并发症报道中仍不充分。基于此,本研究旨在探究Tff1、BMP4与2型糖尿病患者发生视网膜病变的关系,评估二者对2型糖尿病患者发生视网膜病变的诊断效能及风险评估,对减

少视网膜病变发生具有积极意义。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2022年1月至2024年1月诊断为2型糖尿病的186例患者为研究组,其中男116例,女70例,年龄 53.76 ± 8.49 岁。根据是否发生视网膜病变^[8]分为视网膜病变组52例和非视网膜病变组134例。另采用1:1匹配的方式选取同期186例健康体检志愿者为对照组,男118例,女68例,年龄 53.46 ± 8.22 岁。研究组和对照组患者性别、年龄比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。本研究已通过本院伦理委员会审批(批准号:2021-11-01052),参与者及其家属同意参与本研究并签署知情同意书。

1.1.1 纳入标准 (1)研究组患者诊断均符合《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[9]; (2)视网膜病变诊断符合《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年)》^[8]; (3)年龄 ≥ 18 岁; (4)临床资料完整; (5)对照组人员体检结果为健康,各项指标均处于正常范围内,无代谢相关疾病、眼部相关疾病及手术史。

1.1.2 排除标准 (1)1型糖尿病、妊娠糖尿病及其他特定类型糖尿病及合并糖尿病急性并发症者; (2)眼屈光介质混浊而影响视网膜检查者; (3)因其他因素导致视力下降或视网膜病变者; (4)有激光或玻璃体手术史者; (5)心、肝、肾等重要器官器质性病变者; (6)合并免疫、感染、精神等疾病者; (7)近3 mo有类固醇等激素使用者。

1.2 方法

1.2.1 血清Tff1和BMP4表达水平的检测方法 研究组患者入院第2 d清晨,空腹采集外周静脉血5 mL, 4°C , 3 000 r/min离心10 min收集上清液于 -80°C 保存备用,对照组人员为健康体检当天采集,其他操作不变。采用酶联免疫吸附(ELISA)法对所有血清样本Tff1、BMP4表达水平进行检测,操作方法严格参照ELISA试剂盒说明书要求。

1.2.2 临床资料收集 收集研究组患者体质量指数、糖尿病病程、吸烟史、饮酒史、高血压、空腹血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数等临床资料并分析比较。

统计学分析:采用SPSS 25.0进行数据分析。计量资料采用Shapiro-Wilk检验符合正态分布,采用Levene检验符合方差齐性采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)方式表示,不满足正态分布和/或不符合方差齐性的数据,进行矫正以符合正态分布及方差齐性;比较两组数据差异时使用独立样本 t 检验,多组间数据比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用SNK- q 检验;Pearson分析血清Tff1、BMP4水平与部分临床资料的相关性;多因素Logistic分析2型糖尿病患者发生视网膜病变的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清Tff1、BMP4水平对2型糖尿病患者发生视网膜病变的诊断价值,DeLong检验比较各组间曲线下面积值(AUC)。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清 Tff1 和 BMP4 表达水平比较 与对照组相比,非视网膜病变组和视网膜病变组患者血清 Tff1 表达水平下降,BMP4 表达水平上升(均 $P<0.05$);并且视网膜病变组患者血清 Tff1 表达水平低于非视网膜病变组,BMP4 表达水平高于非视网膜病变组(均 $P<0.05$),见表 1。

2.2 视网膜病变组和非视网膜病变组临床资料比较 与非视网膜病变组相比,视网膜病变组患者糖尿病病程长、糖化血红蛋白和甘油三酯水平较高(均 $P<0.001$),见表 2。

2.3 2 型糖尿病患者血清 Tff1 和 BMP4 表达水平与部分临床资料的相关性 Pearson 分析结果表明,2 型糖尿病患者 Tff1 表达水平与糖尿病病程、糖化血红蛋白水平、甘油三酯水平呈负相关(均 $P<0.001$),BMP4 则与糖尿病病程、糖化血红蛋白水平、甘油三酯水平呈正相关(均 $P<$

0.001),见表 3。

2.4 多因素 Logistic 分析 2 型糖尿病患者发生视网膜病变的影响因素 以 2 型糖尿病患者是否发生视网膜病变为因变量(是 = 1,否 = 0),以 2 型糖尿病病程、糖化血红蛋白、甘油三酯、Tff1、BMP4 水平为自变量,采用连续变量赋值方式。多因素 Logistic 分析结果表明,2 型糖尿病病程、糖化血红蛋白、甘油三酯、Tff1、BMP4 是 2 型糖尿病患者发生视网膜病变的影响因素(均 $P<0.01$),见表 4。

2.5 血清 Tff1 和 BMP4 水平对 2 型糖尿病患者发生视网膜病变的诊断价值 以 2 型糖尿病患者是否发生视网膜病变为因变量(是 = 1,否 = 0),以血清 Tff1、BMP4 水平为检验变量。ROC 曲线结果表明,血清 Tff1 水平诊断 2 型糖尿病患者发生视网膜病变 AUC 值为 0.817,BMP4 水平诊断 AUC 值为 0.805,二者联合诊断时 AUC 值为 0.901,显著大于 Tff1 ($Z=2.069, P=0.039$) 和 BMP4 ($Z=2.072, P=0.038$) 单独诊断,见表 5,图 1。

表 1 三组血清 Tff1 和 BMP4 表达水平比较

($\bar{x}\pm s$, ng/L)

组别	例数	Tff1	BMP4
对照组	186	673.16±137.09	94.36±24.61
非视网膜病变组	134	459.72±110.13 ^a	144.12±34.56 ^a
视网膜病变组	52	338.24±73.62 ^{a,c}	182.64±40.39 ^{a,c}
<i>F</i>		241.715	206.497
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:对照组为健康体检志愿者;^a $P<0.05$ vs 对照组;^c $P<0.05$ vs 非视网膜病变组。

表 2 视网膜病变组和非视网膜病变组临床资料比较

临床资料		非视网膜病变组(134 例)	视网膜病变组(52 例)	t/χ^2	<i>P</i>
性别(例,%)	男	82(61.2)	34(65.4)	0.280	0.597
	女	52(38.8)	18(34.6)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		53.61±8.49	54.12±9.03	0.361	0.718
体质指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)		25.86±3.16	26.15±3.24	0.558	0.578
糖尿病病程($\bar{x}\pm s$,a)		3.67±0.78	7.72±1.83	21.194	<0.001
吸烟史(例,%)	有	43(32.1)	23(44.2)	2.412	0.120
	无	91(67.9)	29(55.8)		
饮酒史(例,%)	有	52(38.8)	27(51.9)	2.638	0.104
	无	82(61.2)	25(48.1)		
高血压(例,%)	有	59(44.0)	30(57.7)	2.802	0.094
	无	75(56.0)	22(42.3)		
空腹血糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L)		7.86±1.59	8.16±1.56	1.161	0.247
糖化血红蛋白($\bar{x}\pm s$,%)		7.13±0.81	8.53±1.13	9.416	<0.001
总胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L)		5.06±1.16	5.02±1.11	0.214	0.831
甘油三酯($\bar{x}\pm s$,mmol/L)		1.09±0.22	2.42±0.71	19.476	<0.001
高密度脂蛋白胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L)		1.35±0.31	1.41±0.34	1.153	0.251
低密度脂蛋白胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L)		1.55±0.32	1.63±0.34	1.504	0.134
空腹胰岛素($\bar{x}\pm s$,mU/L)		10.05±2.62	10.47±2.79	0.969	0.334
胰岛素抵抗指数($\bar{x}\pm s$)		3.53±0.69	3.71±0.64	1.629	0.105

表 3 2 型糖尿病患者血清 Tff1 和 BMP4 表达水平与部分临床资料的相关性

指标	统计值	糖尿病病程	糖化血红蛋白	甘油三酯
Tff1	<i>r</i>	-0.753	-0.468	-0.732
	<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001
BMP4	<i>r</i>	0.752	0.497	0.685
	<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

表4 多因素 Logistic 分析 2 型糖尿病患者发生视网膜病变影响因素

因素	B	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
糖尿病病程	0.647	0.244	7.022	1.909	1.183-3.080	0.008
糖化血红蛋白	0.602	0.218	7.629	1.826	1.191-2.799	0.006
甘油三酯	0.703	0.228	9.496	2.019	1.291-3.157	0.002
Tff1	-0.870	0.253	11.822	0.419	0.255-0.688	0.001
BMP4	0.883	0.315	7.849	2.417	1.304-4.481	0.005

表5 血清 Tff1 和 BMP4 表达水平对 2 型糖尿病患者发生视网膜病变的诊断价值

变量	AUC	截断值 (ng/L)	敏感度 (%)	特异性 (%)	95%CI	约登指数
Tff1	0.817	386.518	80.80	73.90	0.754-0.879	0.547
BMP4	0.805	165.582	76.90	76.10	0.729-0.881	0.530
联合诊断	0.901		86.50	80.60	0.852-0.950	0.671

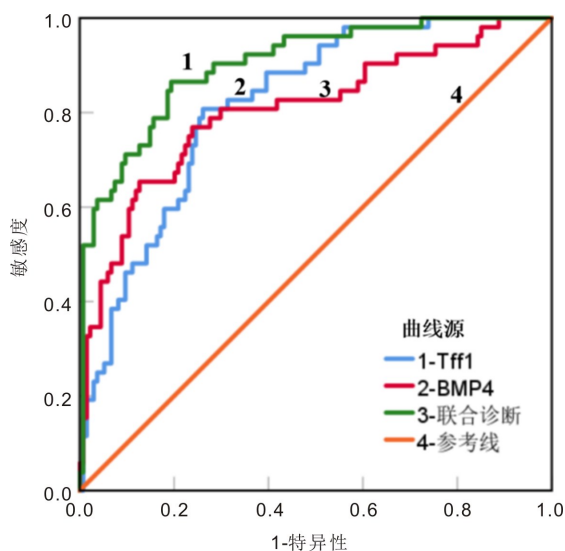


图1 血清 Tff1 和 BMP4 水平对 2 型糖尿病患者发生视网膜病变的诊断价值。

3 讨论

糖尿病视网膜病变是糖尿病患者常见微血管并发症,表现为视网膜血管损伤,包括血管渗漏、血管增生,是工作年龄段人群失明的主要原因。可能与高血糖导致血管壁受损,血管通透性增加,血液成分渗漏到视网膜组织中,造成视网膜肿胀和功能受损有关^[10]。同时,高血糖状态下,氧化应激增加并产生大量自由基,对视网膜细胞造成直接损伤^[11]。此外,高血糖还会导致血管收缩并减少血流,引起视网膜缺血,刺激血管生成因子产生并促进新生血管形成,这些新生血管异常且脆弱,容易出血,导致视力下降^[12]。也有研究认为由于糖尿病视网膜病变发展过程中存在炎症反应,炎症因子可以加剧血管损伤和视网膜病变^[13]。目前,2 型糖尿病患者血清指标与眼部疾病相关性研究虽不断涌现^[14],但整体仍处于起步阶段,缺乏相关因子在疾病发生风险评估效能研究。因此,本研究旨在找到与 2 型糖尿病发生视网膜病变相关的标志物,在疾病发生前及时干预,是降低 2 型糖尿病患者发生视网膜病变风险的重要方法。

Tff1 是富含半胱氨酸的小分子多肽,由 6 个半胱氨酸残基借助 3 个二硫键连接形成三叶状结构,属于三叶因子蛋白家族分泌性蛋白,参与细胞保护、迁移、增殖和分

化^[15],Tff1 与视网膜母细胞瘤关系受到广泛关注。Xiao 等^[16]研究发现高糖诱导视网膜色素上皮细胞和糖尿病视网膜病变患者血浆中表达显著降低,并且 Tff1 低水平促进高糖诱导细胞凋亡过程。Zhang 等^[17]研究发现过表达 Tff1 可显著抑制糖尿病小鼠视网膜微血管增生和血管生成并减少炎症因子分泌。目前,研究主要集中在动物模型阶段,在 2 型糖尿病患者血清 Tff1 水平变化与视网膜病变发生相关性临床研究较少,在本研究中 2 型糖尿病发生视网膜病变患者血清 Tff1 表达水平下降,提示 Tff1 参与 2 型糖尿病发生视网膜病变过程,通过保护视网膜细胞免受损伤,从而在糖尿病视网膜病变中起到保护作用,推测机制可能是 Tff1 参与视网膜组织的修复过程,通过减少视网膜微血管内皮细胞的增殖和血管生成,促进损伤后的组织重建,当其表达水平低下时修复水平较低,促进视网膜病变发生风险^[18]。

BMP4 是 TGF- β 超家族分泌型生长因子,结构包括 1 个信号肽、1 个前体蛋白和 1 个成熟蛋白,参与血管系统循环等生理过程^[19]。Liu 等^[20]研究发现高糖诱导人视网膜内皮细胞 BMP4 表达明显上调,发挥促进细胞迁移和血管生成作用,加重损伤过程。Dong 等^[21]通过 RNA 转录组测序分析高糖诱导大鼠视网膜血管内皮细胞发现,BMP4 表达水平升高并促进血管内皮生长因子和纤维化因子表达,造成视网膜病变发生。目前,研究主要集中在动物模型阶段,血清 BMP4 水平变化与 2 型糖尿病患者发生视网膜病变临床研究较少,在本研究中 2 型糖尿病发生视网膜病变患者血清 BMP4 表达水平上升,提示 BMP4 参与 2 型糖尿病发生视网膜病变过程,推测机制是 BMP4 可能提高视网膜氧化应激水平,加剧糖尿病视网膜病变中的炎症过程,损害视网膜内皮细胞屏障,导致血管通透性增加,造成视网膜肿胀和功能受损^[22]。此外,BMP4 通过激活 Smad 信号通路,影响视网膜内皮细胞功能和血管的稳定性和修复过程,对视网膜细胞造成损伤^[23]。

本研究中 Pearson 分析结果表明,2 型糖尿病患者 Tff1 表达水平与糖尿病病程、糖化血红蛋白水平、甘油三酯水平呈负相关,BMP4 则呈正相关,提示 Tff1 可能在病理过程中起保护作用,而 BMP4 可能与疾病进展或代谢紊乱相关。多因素 Logistic 分析结果表明,2 型糖尿病病程、糖化

血红蛋白、甘油三酯、Tff1、BMP4 是 2 型糖尿病患者发生视网膜病变的影响因素,提示上述指标是 2 型糖尿病患者发生视网膜病变的显著影响因素,这些指标不仅反映了血糖控制的情况,也可能与视网膜病变的发展有直接联系;ROC 曲线结果表明,血清 Tff1、BMP4 二者联合诊断 2 型糖尿病患者发生视网膜病变 AUC 值为 0.901,显著大于 Tff1、BMP4 单独诊断,提示二者联合辅助诊断视网膜病变具有较高的准确性,叠加上述危险因素异常变化能够有效地识别视网膜病变的发生风险,提前干预对减少视网膜病变发生具有积极意义。

综上所述,在本研究中 2 型糖尿病发生视网膜病变患者血清 Tff1 表达水平下降,BMP4 表达水平上升,二者联合对 2 型糖尿病发生视网膜病变具有较高的诊断价值。但本研究基于现有试验条件和试验现象展开,存在样本数较少,存在个体差异大和缺少外部病例数据验证等不足,此外,缺少 Tff1、BMP4 水平对视网膜病变严重程度诊断价值评估研究,后续研究将进一步完善试验结果。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:丁来霞研究设计、数据收集及文献检索,初稿撰写;徐红娟数据分析、实验操作;顾云依参与文献综述及研究背景的整理及部分实验工作;刘玉哲协助进行数据收集、文章修改及部分实验工作;钱芳选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Misra S, Ke C, Srinivasan S, et al. Current insights and emerging trends in early-onset type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2023, 11(10):768-782.

[2] Tan TE, Wong TY. Diabetic retinopathy: looking forward to 2030. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022,13:1077669.

[3] Yang ZW, Tan TE, Shao Y, et al. Classification of diabetic retinopathy: Past, present and future. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022,13:1079217.

[4] Hoffmann W. Trefoil factor family (TFF) peptides and their links to inflammation: a re-evaluation and new medical perspectives. *Int J Mol Sci*, 2021,22(9):4909.

[5] 万宇, 邹云春, 王岚, 等. 血清 LncRNA NEAT1、TFF1 在视网膜母细胞瘤中的表达及预后评估价值. *疑难病杂志*, 2024, 23(8):987-992.

[6] Roberts RM, Ezashi T, Temple J, et al. The role of BMP4 signaling in trophoblast emergence from pluripotency. *Cell Mol Life Sci*, 2022,79(8):447.

[7] 刘巨平, 洪亚茹, 姚旭阳, 等. 骨形成蛋白 4 促进视网膜血管内皮细胞增生和迁移. *中华眼底病杂志*, 2022,38(4):304-309.

[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). *中华眼科杂志*, 2014,50(11):851-865.

[9] 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). *中华糖尿病杂志*, 2021,13(4):315-409.

[10] Alcubierre N, Granado-Casas M, Bogdanov P, et al. Caffeine and the risk of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus: findings from clinical and experimental studies. *Nutrients*, 2023,15(5):1169.

[11] Kowluru RA. Cross talks between oxidative stress, inflammation and epigenetics in diabetic retinopathy. *Cells*, 2023,12(2):300.

[12] Perais J, Agarwal R, Evans JR, et al. Prognostic factors for the development and progression of proliferative diabetic retinopathy in people with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 2(2):CD013775.

[13] Goldney J, Sargeant JA, Davies MJ. Incretins and microvascular complications of diabetes: neuropathy, nephropathy, retinopathy and microangiopathy. *Diabetologia*, 2023,66(10):1832-1845.

[14] 李萍, 武静, 李婕, 等. 糖尿病性黄斑水肿患者血清中 ANGPTL4 和 SDF-1 表达水平与病情严重程度的相关性. *国际眼科杂志*, 2025,25(3):461-464.

[15] Hoffmann W. Salivary trefoil factor family (TFF) peptides and their roles in oral and esophageal protection: therapeutic potential. *Int J Mol Sci*, 2021,22(22):12221.

[16] Xiao Q, Zhao YN, Xu J, et al. NFE2/miR-423-5p/TFF1 axis regulates high glucose-induced apoptosis in retinal pigment epithelial cells. *BMC Mol Cell Biol*, 2019,20(1):39.

[17] Zhang W, Zhang DG, Cheng Y, et al. Runx1 regulates Tff1 expression to expedite viability of retinal microvascular endothelial cells in mice with diabetic retinopathy. *Exp Eye Res*, 2022,217:108969.

[18] Li JY, Xia N, Li D, et al. Aorta regulatory T cells with a tissue-specific phenotype and function promote tissue repair through Tff1 in abdominal aortic aneurysms. *Adv Sci (Weinh)*, 2022,9(9):e2104338.

[19] Elmasry K, Habib S, Moustafa M, et al. Bone morphogenetic proteins and diabetic retinopathy. *Biomolecules*, 2021,11(4):593.

[20] Liu MY, Li ZX, Zhang HQ, et al. Inhibition of BMP4 alleviates diabetic retinal vascular dysfunction via the VEGF and smad1/5 signalling. *Arch Physiol Biochem*, 2024,130(5):529-536.

[21] Dong LJ, Zhang Z, Liu X, et al. RNA sequencing reveals BMP4 as a basis for the dual-target treatment of diabetic retinopathy. *J Mol Med*, 2021,99(2):225-240.

[22] Wang Y, Li H, Cao JJ, et al. BMP4 aggravates mitochondrial dysfunction of HRMECs. *Heliyon*, 2023,9(3):e13824.

[23] Darwish NHE, Hussein KA, Elmasry K, et al. Bone morphogenetic protein-4 impairs retinal endothelial cell barrier, a potential role in diabetic retinopathy. *Cells*, 2023,12(9):1279.