



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.02.005

<http://www.lenkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.02.005>

· 论著 ·

趋化因子在不同分期糖尿病性视网膜病变患者中的表达水平及临床意义

郭亚楠 王丽晖 丁文萃 常爱玲 魏静 李新胜 钱红霞

[摘要] **目的** 探讨不同分期糖尿病性视网膜病变(DR)患者中趋化因子的表达情况及临床意义。**方法** 选取2019年4月~2021年12月我院收治的DR患者120例,按照DR病情程度将其分为DR I期组(11例)、DR II期组(21例)、DR III期组(28例)、DR IV期组(35例)及DR V组(25例)。DR I~III期为非增生型DR,DR IV~V期为增生型DR。收集各组患者基线资料、相关实验室检查指标及趋化因子[趋化因子样受体1(CMKLR-1)、趋化素(Chemerin)]水平并分组进行比较。采用logistic回归分析评估DR患者病情的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析趋化因子CMKLR-1、Chemerin对DR患者病情的评估价值。**结果** DR IV期组及V期组患者收缩压均高于DR I期组、II期组及III期组;DR IV期组及V期组患者肿瘤坏死因子(TNF)- α 、IL-1 β 、IL-6、核转录因子(NF)- κ B、CMKLR-1、Chemerin水平均高于DR I期组、II期组及III期组,DR II期组及III期组患者Chemerin水平均高于DR I期组($P < 0.05$)。Logistic回归分析结果显示,收缩压高、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、NF- κ B、CMKLR-1、Chemerin水平高均是影响DR患者病情的危险因素($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,CMKLR-1、Chemerin单独及二者联合检测评估增生型DR的AUC > 0.70,具有一定的评估价值。**结论** 趋化因子CMKLR-1、Chemerin在不同分期DR患者中的表达存在差异,且能为增生型DR的评估提供参考。

[关键词] 糖尿病性视网膜病变; 增生型; 趋化因子; 趋化素; 趋化因子样受体1**[中图分类号]** R587.1;R587.2**[文献标识码]** A

Expression level and clinical significance of chemokines in patients with different stages of diabetic retinopathy Guo Yanan, Wang Lihui, Ding Wencui, Chang Ailing, Wei Jing, Li Xinsheng, Qian Hongxia. the First Department of Endocrinology and Diabetes, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the expression and clinical significance of chemokines in patients with different stages of diabetic retinopathy(DR). **Methods** A total of 120 patients with DR treated in our hospital from April 2019 to December 2021 were selected and divided into DR I group (11 cases), DR II group(21 cases), DR III group (28 cases), DR IV group(35 cases) and DR V group (25 cases) according to the degree of retinopathy. DR Stage I-III was non-proliferative DR, and DR Stage IV-V was proliferative DR. Baseline data, relevant laboratory examination indicators and chemokine levels[chemokine-like receptor 1 (CMKLR-1), Chemerin] of patients in each group were collected and compared in groups. Logistic regression analysis was used to evaluate the factors affecting the severity of DR disease. The value of chemokines CMKLR-1 and Chemerin in evaluating the severity of DR disease was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Systolic blood pressure of patients in DR IV and V groups was higher than that in DR I group, II group and III group; levels of tumor necrosis factor(TNF)- α , IL-1 β , IL-6, nuclear factor- κ B (NF- κ B), CMKLR-1 and Chemerin in DR IV and V groups were higher than those in DR I group, II group, III group; level of Chemerin in DR II and III groups were higher than that in DR I group ($P < 0.05$). Results of logistic regression analysis showed that high systolic blood pressure, TNF- α , IL-1 β , IL-6, NF- κ B, CMKLR-1 and Chemerin were risk factors for DR ($P < 0.05$). ROC curve analysis results showed that the AUC of CMKLR-1, Chemerin alone and their combination in the evaluation of proliferative DR was > 0.70, which had a certain evaluation value. **Conclusion** There are differences in the expression of chemokine CMKLR-1 and Chemerin in different stages of DR patients, and can provide reference for the evaluation of proliferative DR.

[Key words] Diabetic retinopathy; Proliferative type; Chemokine; Chemerin; Chemokine like receptor 1

基金项目:河北省医学科学研究课题计划资助项目(20210823);沧州市重点研发计划指导项目(213106032)

作者单位:061000 河北省沧州市中心医院内分泌糖尿病一科

通讯作者:王丽晖, E-mail: wanglihui@tmu.edu.cn

糖尿病性视网膜病变(DR)是糖尿病引起的慢性眼部疾病,可分为非增生型 DR 与增生型 DR 两种,其中非增生型 DR 随时间可进展成增生型 DR,而增生型 DR 会严重损害患者视力,增加失明风险^[1-2]。因此,分析与 DR 患者病情有关的指标,有利于客观地评估患者病情的严重程度,为增生型 DR 的诊断治疗提供参考。趋化素(Chemerin)属于脂肪细胞因子,可与其他炎性因子相互促进,引起局部炎症的级联反应,加重炎性损伤,进而促进 DR 的进展,且 Chemerin 还与肥胖、胰岛素抵抗有关,可影响机体糖代谢,从而加重 DR 病情^[3]。趋化因子样受体 1(CMKLR-1)为 Chemerin 的天然受体,可与 Chemerin 结合发挥趋化作用,且研究发现,趋化因子参与新生血管形成,并引发血管纤维化,而 DR 的发生与视网膜毛细血管基底膜增厚、微循环障碍等有关^[4]。目前关于趋化因子与 DR 关系的相关研究较少。鉴于此,本研究对趋化因子 CMKLR-1、Chemerin 在不同病情程度 DR 患者中的表达水平进行分析,以期对 DR 的病情评估、治疗方案制定提供可靠依据。

对象与方法

1. 对象:选取 2019 年 4 月~2021 年 12 月我院收治的 DR 患者 120 例,其中男 78 例、女 42 例,年龄 50~72 岁,平均年龄(61.70±6.47)岁。纳入标准:(1)均符合《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014)年》^[5]及《糖尿病视网膜病变防治专家共识》^[6]中 DR 的诊断标准;(2)2 型糖尿病。排除标准:(1)严重肝肾功能不全或心脑血管疾病;(2)炎症性疾病;(3)合并先天性免疫系统缺陷,或近 2 个月内接受过免疫抑制剂治疗;(4)合并青光眼、白内障等其他眼部疾病;(5)DR 分期为 VI 期,且出现牵拉性视网膜脱离失明。按照 DR 不同分期将所有患者分为 DR I 期组(11 例)、DR II 期组(21 例)、DR III 期组(28 例)、DR IV 期组(35 例)及 DR V 期组(25 例)。DR I~III 期为非增生型 DR,DR IV~V 期为增生型 DR。本研究经我院医学伦理委员会审核批准,所有患者均签署知情同意书。

表 1 5 组患者基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	糖尿病病程 (年)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	糖尿病家族史 [例,(%)]	治疗方式[例,(%)]	
									口服药物	胰岛素注射
DR I 期组	11	6/5	61.31±6.43	22.85±1.65	7.84±1.47	135.09±5.15	83.86±2.78	2(18.18)	4(36.36)	7(63.64)
DR II 期组	21	13/8	60.35±6.22	21.97±1.82	7.78±1.35	136.38±5.34	84.25±2.96	5(23.81)	10(47.62)	11(52.38)
DR III 期组	28	17/11	61.86±6.54	22.05±1.99	7.92±1.46	138.57±5.36	85.43±3.44	7(25.00)	13(46.43)	15(53.57)
DR IV 期组	35	27/8	61.76±6.58	21.43±1.76	7.86±1.39	142.83±6.49 ^{abc}	84.17±3.15	10(28.57)	19(54.29)	16(45.71)
DR V 期组	25	15/10	62.73±6.67	22.17±2.06	8.35±1.52	141.84±6.59 ^{abc}	86.07±3.76	7(28.00)	15(60.00)	10(40.00)
χ^2/F 值		3.520	0.396	1.402	0.612	6.730	1.868	0.612		2.233
P 值		0.475	0.811	0.238	0.655	<0.001	0.121	0.962		0.693

注:与 DR I 期组比较,^a $P < 0.05$;与 DR II 期组比较,^b $P < 0.05$;与 DR III 期组比较,^c $P < 0.05$

2. 方法

(1)基线资料收集:包括年龄、性别、BMI、糖尿病病程、收缩压、舒张压、糖尿病家族史、治疗方式(口服药物、胰岛素注射)。

(2)实验室检查指标收集:①生化指标:入院当日或次日采集患者空腹周静脉血 10 ml,使用全自动生化分析仪测定空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、ALT、AST、血肌酐(SCr)水平;使用蛋白酶法测定糖化血红蛋白(HbA1c),使用凝血分析仪测定纤维蛋白原(FIB)水平。采集餐后 2 h 血液,使用全自动生化分析仪测定餐后 2 h 血糖(2h PG)。②细胞因子:采用酶联免疫分析仪测定肿瘤坏死因子(TNF)- α 、IL-1 β 、IL-6、核转录因子(NF)- κ B、CMKLR-1、Chemerin 水平。

3. 统计学处理:应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计量资料正态性检验采用 *Shapiro-Wilk* 正态分布检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 *logistic* 回归分析评估 DR 病情的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析趋化因子 CMKLR-1、Chemerin 对 DR 患者病情的评估价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.5 组患者基线资料比较:5 组患者收缩压比较差异有统计学意义,其中 DR IV 期组及 V 期组患者收缩压均高于 DR I 期组、II 期组及 III 期组($P < 0.05$)。5 组患者其余资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.5 组患者实验室检查指标比较:5 组患者 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、NF- κ B、CMKLR-1 及 Chemerin 水平比较差异均有统计学意义,其中 DR IV 期组及 V 期组患者 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、NF- κ B、CMKLR-1、Chemerin 水平均高于 DR I 期组、II 期组及 III 期组,DR II 期组及 III 期组患者 Chemerin 水平均高于 DR I 期组($P < 0.05$)。

表 2 5 组患者实验室检查指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FPG (mmol/L)	2h PG (%)	HbA1c (%)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	FIB (g/L)	ALT (U/L)
DR I 期组	11	7.19 ± 2.04	8.06 ± 2.45	7.15 ± 1.37	3.25 ± 0.87	1.33 ± 0.38	5.61 ± 1.17	2.68 ± 0.44	2.93 ± 0.78	28.63 ± 3.78
DR II 期组	21	7.25 ± 2.17	8.33 ± 2.61	7.30 ± 1.80	3.51 ± 0.96	1.18 ± 0.48	5.76 ± 1.28	2.90 ± 0.52	2.82 ± 0.81	30.25 ± 4.03
DR III 期组	28	7.49 ± 2.33	8.64 ± 2.56	7.18 ± 2.36	3.49 ± 0.91	1.20 ± 0.36	5.72 ± 1.22	2.83 ± 0.66	3.15 ± 0.96	29.46 ± 3.92
DR IV 期组	35	7.86 ± 2.25	8.46 ± 2.75	8.31 ± 1.57	3.54 ± 1.04	1.10 ± 0.25	5.79 ± 1.31	3.14 ± 0.84	2.76 ± 0.75	30.76 ± 4.15
DR V 期组	25	8.34 ± 2.53	9.15 ± 3.18	7.90 ± 2.06	3.67 ± 1.11	1.10 ± 0.26	5.94 ± 1.43	3.00 ± 2.81	3.04 ± 0.91	31.27 ± 4.88
F 值		0.921	0.212	1.944	0.352	1.249	0.158	1.102	1.010	1.147
P 值		0.454	0.931	0.108	0.842	0.294	0.959	0.359	0.405	0.338

组别	例数	AST (U/L)	SCr (μmol/L)	TNF-α (μg/L)	IL-1β (μg/L)	IL-6 (ng/L)	NF-κB (pg/ml)	CMKLR-1 (μg/L)	Chemerin (ng/ml)
DR I 期组	11	31.65 ± 4.72	64.25 ± 5.78	9.48 ± 4.09	14.90 ± 5.52	23.54 ± 5.78	583.02 ± 81.80	45.06 ± 5.07	64.19 ± 9.74
DR II 期组	21	30.76 ± 4.65	63.71 ± 5.34	10.44 ± 2.06	15.92 ± 4.24	24.25 ± 3.62	588.84 ± 71.34	46.53 ± 5.50	72.25 ± 6.94 ^a
DR III 期组	28	32.17 ± 4.88	65.17 ± 6.13	10.57 ± 3.07	16.76 ± 3.45	25.72 ± 5.50	594.35 ± 42.04	47.52 ± 6.99	73.24 ± 7.85 ^a
DR IV 期组	35	30.22 ± 4.37	66.25 ± 6.42	11.79 ± 3.31 ^{abc}	18.81 ± 5.02 ^{abc}	28.74 ± 5.58 ^{abc}	627.67 ± 73.83 ^{abc}	51.64 ± 6.84 ^{abc}	77.10 ± 9.45 ^{abc}
DR V 期组	25	32.25 ± 4.96	65.13 ± 6.58	13.22 ± 3.54 ^{abc}	19.83 ± 4.70 ^{abc}	29.12 ± 5.36 ^{abc}	638.56 ± 67.58 ^{abc}	52.92 ± 6.78 ^{abc}	79.85 ± 8.88 ^{abc}
F 值		1.042	0.625	4.076	4.046	4.959	3.115	5.689	7.650
P 值		0.389	0.646	0.004	0.004	0.001	0.018	<0.001	<0.001

注:与 DR I 期组比较, ^a $P < 0.05$; 与 DR II 期组比较, ^b $P < 0.05$; 与 DR III 期组比较, ^c $P < 0.05$

表 4 收缩压、炎性因子、趋化因子 CMKLR-1、Chemerin 及趋化因子联合对 DR 病情的评估价值

因素	AUC	95% CI	P 值	最佳截断值	特异度	敏感度	约登指数
收缩压	0.690	0.595 ~ 0.786	<0.001	141.500 mmHg	0.783	0.583	0.366
TNF-α	0.674	0.578 ~ 0.770	0.001	13.120 μg/L	0.833	0.517	0.350
IL-1β	0.678	0.582 ~ 0.774	0.001	19.140 μg/L	0.767	0.517	0.274
IL-6	0.681	0.584 ~ 0.778	0.001	27.975 ng/L	0.767	0.567	0.334
NF-κB	0.692	0.596 ~ 0.788	<0.001	622.500 pg/ml	0.717	0.650	0.367
CMKLR-1	0.732	0.642 ~ 0.822	<0.001	49.130 μg/L	0.617	0.750	0.367
Chemerin	0.719	0.628 ~ 0.811	<0.001	74.695 ng/ml	0.633	0.683	0.316

注:AUC;ROC 曲线下面积

5 组患者其余指标比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

3. DR 患者病情的影响因素分析:将 DR 分期作为因变量(1 = I 期, 2 = II 期, 3 = III 期, 4 = IV 期, 5 = V 期), 将收缩压、TNF-α、IL-1β、IL-6、NF-κB、CMKLR-1、Chemerin 水平作为自变量(均为连续变量), logistic 回归分析结果显示, 收缩压高、TNF-α、IL-1β、IL-6、NF-κB、CMKLR-1、Chemerin 水平高均是影响 DR 患者病情的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 DR 患者病情影响因素的 logistic 回归分析

因素	B 值	S. E.	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
收缩压	0.084	0.041	4.184	0.041	1.088	1.004 ~ 1.179
TNF-α	0.233	0.083	7.806	0.005	1.263	1.072 ~ 1.487
IL-1β	0.174	0.063	7.659	0.006	1.190	1.052 ~ 1.347
IL-6	0.095	0.048	3.896	0.048	1.099	1.001 ~ 1.208
NF-κB	0.009	0.004	5.130	0.024	1.010	1.001 ~ 1.018
CMKLR-1	0.109	0.042	6.777	0.009	1.115	1.027 ~ 1.211
Chemerin	0.074	0.033	5.185	0.023	1.077	1.010 ~ 1.148

4. 收缩压、炎性因子及趋化因子 CMKLR-1、Chemerin 对 DR 病情的评估价值:将收缩压、炎性因子及 CMKLR-1、Chemerin 作为检验变量, 将 DR 病情作

为状态变量(1 = 增生型 DR, 0 = 非增生型 DR), 绘制 ROC 曲线(见图 1), 结果显示收缩压、炎性因子评估 DR 病情的 $AUC < 0.70$, 评估价值较低, CMKLR-1、Chemerin 单独及二者联合检测评估增生型 DR 的 $AUC > 0.70$, 具有一定的评估价值, 见表 4。

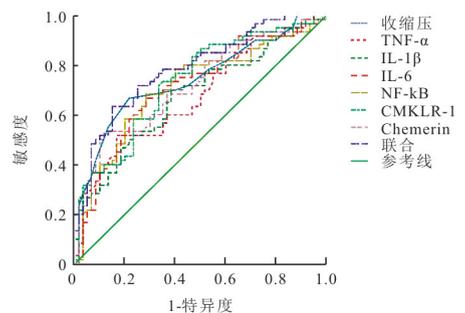


图 1 收缩压、炎性因子水平、趋化因子 CMKLR-1、Chemerin 及趋化因子联合评估增生型 DR 的 ROC 曲线

讨论

DR 的发病机制复杂, 与周细胞凋亡、毛细血管基底膜增厚等机制有关^[7]。Lupi3n Dur3n 等^[8] 研究指出与非增生型 DR 相比, 增生型 DR 可严重影响患者视

力水平,影响患者生存质量。收缩压是血压指标之一,血压控制不理想会增强 DR 患者氧化应激反应,引起大量氧自由基生成,加重 DR 病情^[9]。炎症细胞因子水平升高会引起中性粒细胞聚集,进而产生金属基质蛋白酶,加重视网膜组织的慢性炎症反应,导致 DR 向增生型进展^[10]。NF- κ B 是从 B 细胞中提取的核蛋白因子,对多种细胞信号传导通路具有调节效应,参与免疫应答、炎症反应、细胞增殖凋亡等过程^[11]。但上述因素易受情绪、睡眠质量、感染性疾病、手术或创伤等因素干扰,评估特异度不高。因此,寻找与 DR 病情有关的新指标,或可为预防 DR 疾病进展提供新思路。

Chemerin、CMKLR-1 可通过与巨噬细胞、未成熟树突细胞表面的 CMKLR-1 结合,将 CMKLR-1 募集至视网膜组织,并引起视网膜组织损伤^[12]。本研究结果发现,DR IV 期组及 V 期组患者 CMKLR-1、Chemerin 水平均高于 DR I 期组、II 期组及 III 期组,DR II 期组及 III 期组患者 Chemerin 水平均高于 DR I 期组,且 logistic 回归分析结果显示,CMKLR-1、Chemerin 水平与 DR 患者的病情程度密切相关。同时,ROC 曲线分析结果显示,两项指标对于增生型 DR 也具有一定的评估价值。分析原因在于,Chemerin 表达升高会通过破坏胰岛素信号,引起骨骼肌细胞对胰岛素产生抵抗,降低靶器官对胰岛素的敏感性,进而升高 DR 患者血糖,加重患者视网膜损伤,引起疾病进展。同时 Chemerin 水平升高后,可通过自分泌、旁分泌途径释放,与周围的 Chemerin 受体结合,并募集携带其受体的巨噬细胞、未成熟树突细胞聚集至视网膜处,加重视网膜损伤,进而诱发增生型 DR^[13]。Jun 等^[14]通过动物实验研究发现,Chemerin 可通过增加大鼠视网膜微血管内皮细胞中细胞间黏附分子的表达、血管内皮生长因子分泌,加重大鼠视网膜病变程度。CMKLR-1 升高不仅可通过增加 Chemerin 的表达,参与 DR 的发生、进展,也会通过促进周脂素、激素敏感脂肪酶等基因表达,减弱胰岛素受体底物-1 酪氨酸的磷酸化,进而抑制胰岛素刺激的糖摄取,升高机体血糖水平,加重 DR 患者病情^[15]。此外,CMKLR-1 可通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路诱导促炎因子的表达,加重机体的炎症反应,进而引起视网膜炎性损伤,促进 DR 进展^[16]。

因此临床应早期检测 DR 患者趋化因子 CMKLR-1、Chemerin 水平,以利于评估患者病情,并针对 CMKLR-1、Chemerin 表达异常的患者,采取相应的治疗措施,如 CMKLR-1 受体抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑

制剂等,降低二者表达,或加强对患者血糖水平的监测,调整降糖药物的使用,将患者血糖水平控制在理想范围,有利于延缓疾病进展,改善 DR 患者预后。

综上所述,趋化因子 CMKLR-1、Chemerin 在不同病情程度 DR 患者中的表达存在差异,且与 DR 病情有关,临床可早期检测 DR 患者趋化因子 CMKLR-1、Chemerin 水平,针对异常表达的患者,采取相应的治疗措施,或可提高治疗效果,延缓疾病进展。

参 考 文 献

- [1] Wykoff CC, Khurana RN, Nguyen QD, et al. Risk of Blindness Among Patients With Diabetes and Newly Diagnosed Diabetic Retinopathy[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(3):748-756.
- [2] 高昕媛,徐倩,匡洪宇.《糖尿病相关眼病防治多学科中国专家共识》(2021 年版)解读[J]. *临床内科杂志*, 2022, 39(5):306-309.
- [3] 孙文,任韩.血清 Chemerin 评估糖尿病视网膜病变患者病情变化研究[J]. *中国医药*, 2020, 15(3):389-392.
- [4] 张颖,吉向军,李淑霞,等. CMKLR-1 等细胞因子在不同程度糖尿病视网膜病变患者中的表达变化[J]. *临床误诊误治*, 2020, 33(7):72-75.
- [5] 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.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组.糖尿病视网膜病变防治专家共识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(4):241-247.
- [7] 王曼丽,贾竹敏,付留俊,等.2 型糖尿病患者并发糖尿病视网膜病变的影响因素分析[J]. *临床内科杂志*, 2022, 39(1):47-49.
- [8] Lupión Durán T, García-Ben A, Rodríguez Méndez V, et al. Study of visual acuity and contrast sensitivity in diabetic patients with and without non-proliferative diabetic retinopathy[J]. *Int Ophthalmol*, 2021, 41(11):3587-3592.
- [9] Kim HU, Park SP, Kim YK. Long-term HbA1c variability and the development and progression of diabetic retinopathy in subjects with type 2 diabetes[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):4731.
- [10] 田斌,周莉,吉媛红,等.糖尿病性视网膜病变患者房水中炎症因子的作用[J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(12):2122-2125, 2131.
- [11] Giblin MJ, Smith TE, Winkler G, et al. Nuclear factor of activated T-cells(NFAT) regulation of IL-1 β -induced retinal vascular inflammation[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(12):166238.
- [12] Gange WS, Lopez J, Xu BY, et al. Incidence of Proliferative Diabetic Retinopathy and Other Neovascular Sequelae at 5 Years Following Diagnosis of Type 2 Diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(11):2518-2526.
- [13] Perumalsamy S, Wan Ahmad WA, Zaman Huri H. Single Nucleotide Polymorphism rs17173608 in the Chemerin Encoding Gene: Is It a Predictor of Insulin Resistance and Severity of Coronary Artery Disease in Non-Obese Type 2 Diabetics? [J]. *Healthcare*, 2021, 9(6):623.
- [14] Jun L, Lin-Lin S, Hui S. Chemerin promotes microangiopathy in diabetic retinopathy via activation of ChemR23 in rat primary microvascular endothelial cells[J]. *Mol Vis*, 2021, 27(1):575-587.
- [15] 陈桦,陈旺.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[J]. *海南医学*, 2022, 33(2):147-150.
- [16] 胡淑阳,徐燕,任舒婷.血清趋化因子样受体 1 水平与 2 型糖尿病并发视网膜病变的关系[J]. *山东医药*, 2020, 60(4):13-16.

(收稿日期:2022-06-20)

(本文编辑:高婷)