

血清 COX-2 和 RAGE 水平对糖尿病视网膜病变的诊断价值

朱春明, 鲍延丽

引用: 朱春明, 鲍延丽. 血清 COX-2 和 RAGE 水平对糖尿病视网膜病变的诊断价值. 国际眼科杂志, 2025, 25(6): 1009-1013.

基金项目: 齐齐哈尔市科技计划创新激励项目 (No. CSFGG-2023003)

作者单位: (161000) 中国黑龙江省齐齐哈尔市, 齐齐哈尔爱尔眼科医院眼底病科

作者简介: 朱春明, 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 鲍延丽, 女, 硕士, 主任医师, 研究方向: 眼底病. douzhi_79@163.com

收稿日期: 2024-12-03 修回日期: 2025-04-23

摘要

目的: 评估血清环氧合酶-2 (COX-2)、晚期糖基化终产物受体 (RAGE) 对 2 型糖尿病 (T2DM) 患者发生糖尿病视网膜病变 (DR) 的诊断价值。

方法: 以 2022 年 1 月至 2024 年 8 月于本科室就诊的 T2DM 发生 DR 的患者 118 例 118 眼为 DR 组, 未发生 DR 的 T2DM 患者 75 例 75 眼为 T2DM 组, 另选取同期体检健康成人 50 例 50 眼为对照组。酶联免疫法检测血清 COX-2、RAGE 水平并进行比较; Logistic 回归分析影响 T2DM 患者发生 DR 的因素; 受试者工作特征曲线 (ROC) 评估血清 COX-2、RAGE 诊断 T2DM 患者发生 DR 的价值。

结果: 与对照组及 T2DM 组相比, DR 组患者血清 COX-2、RAGE 水平显著升高, 且 T2DM 组高于对照组 (均 $P < 0.05$); 相较于 T2DM 组患者, DR 组患者 T2DM 病程较长, 糖化血红蛋白及空腹血糖升高, 高血压史占比增多 (均 $P < 0.05$); T2DM 病程长、有高血压史以及糖化血红蛋白、COX-2、RAGE 水平升高是 T2DM 患者发生 DR 的危险因素 (均 $P < 0.05$); 血清 COX-2、RAGE 及二者联合诊断 T2DM 患者发生 DR 的 AUC 分别为 0.828、0.819、0.907, 联合诊断优于单独检测 ($Z_{\text{二者联合-COX-2}} = 3.220, P = 0.001$; $Z_{\text{二者联合-RAGE}} = 2.734, P = 0.006$)。

结论: T2DM 发生 DR 患者血清 COX-2、RAGE 水平显著升高, 其作为血清学指标诊断 T2DM 患者发生 DR 有较高的临床应用价值。

关键词: 2 型糖尿病; 糖尿病视网膜病变; 环氧合酶-2 (COX-2); 晚期糖基化终产物受体 (RAGE)

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2025.6.25

Diagnostic value of serum COX - 2 and RAGE for retinopathy of diabetes mellitus

Zhu Chunming, Bao Yanli

Foundation item: Qiqihar Science and Technology Innovation Incentive Project (No. CSFGG-2023003)

Department of Ocular Diseases, Aier Eye Hospital, Qiqihar 161000, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Bao Yanli. Department of Ocular Diseases, Aier Eye Hospital, Qiqihar 161000, Heilongjiang Province, China. douzhi_79@163.com

Received: 2024-12-03 Accepted: 2025-04-23

Abstract

• **AIM:** To evaluate the diagnostic value of serum cyclooxygenase-2 (COX-2) and receptor for advanced glycation end products (RAGE) for diabetic retinopathy (DR) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients.

• **METHODS:** From January 2022 to August 2024, 118 T2DM patients (118 eyes) with DR who visited our department were taken as DR group, while 75 T2DM patients (75 eyes) without DR were included as T2DM group. Another 50 healthy adults (50 eyes) who underwent physical checkups were included as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay was applied to detect and compare serum levels of COX-2 and RAGE. Logistic regression was applied to explore the factors that affected the occurrence of DR in T2DM patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to evaluate the value of serum COX-2 and RAGE in diagnosing DR in T2DM patients.

• **RESULTS:** For the control group and T2DM group, the serum COX-2 and RAGE in the DR group were obviously higher, and with the T2DM group being higher than the control group (all $P < 0.05$). Compared with the T2DM group, the DR group had a longer duration of T2DM, higher glycosylated hemoglobin and fasting blood glucose, and a higher proportion of hypertension history (all $P < 0.05$). Long duration of T2DM, hypertension history, and elevated levels of glycosylated hemoglobin, COX-2, and RAGE were risk factors for DR in T2DM patients (all $P < 0.05$). The AUC of serum COX-2, RAGE, and their combined diagnosis for DR in T2DM patients was 0.828, 0.819, and 0.907, respectively. The combined

diagnosis was superior to the individual detection ($Z_{\text{combination-COX-2}} = 3.220, P = 0.001; Z_{\text{combination-RAGE}} = 2.734, P = 0.006$).

• CONCLUSION: Serum COX-2 and RAGE are obviously elevated in T2DM with DR, and they have high clinical application value for diagnosing T2DM patients with DR.

• KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; diabetic retinopathy; cyclooxygenase-2 (COX-2); receptor for advanced glycation end products (RAGE)

Citation: Zhu CM, Bao YL. Diagnostic value of serum COX-2 and RAGE for retinopathy of diabetes mellitus. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025,25(6):1009-1013.

0 引言

糖尿病是一种极为常见的慢性代谢紊乱疾病,其主要类型为2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM),约占所有糖尿病患者的90%^[1]。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是导致DM患者视力出现障碍的主要原因^[2]。研究显示,早期通过干预治疗,可缓解90%以上因DR引起的视力障碍^[3]。但DR早期无明显症状,大部分患者确诊时已进展至增生型DR,对视力已经造成了不可逆的伤害,严重影响患者的身心健康^[4]。目前对于DR的筛查诊断多通过眼底检查进行,由于部分DR患者症状不明显,进行眼科检查的同时需要辅助荧光素眼底血管造影检查或光学相干断层扫描才能进行确诊,并不适合进行大面积的人群筛查,因此找出特异性的生物标志物,早期识别发生DR的T2DM患者,对于控制患者病情进展,帮助视力恢复有积极意义。晚期糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)是一种细胞表面受体,其可通过与多种配体特异性结合,激活炎症相关信号通路,放大机体的炎症反应^[5]。环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)是一种诱导酶,在机体处于氧化应激状态时会被大量激活,参与介导组织炎症^[6]。研究证实,慢性炎症反应是导致DR发生的重要病理因素之一^[7],但关于血清COX-2、RAGE水平在T2DM发生DR中的诊断价值尚未有明确报道,基于此,本研究通过观察T2DM发生DR患者血清COX-2、RAGE水平的变化,评估其作为血清标志物对于T2DM患者发生DR的诊断价值,以期临床早期识别DR提供参考。

1 对象和方法

1.1 对象 选择2022年1月至2024年8月于齐齐哈尔爱尔眼科医院眼底病科就诊的T2DM患者193例193眼为研究对象,其中T2DM发生DR患者118例118眼(DR组),未发生DR的T2DM患者75例75眼(T2DM组)。DR组男63例63眼,女55例55眼,年龄39-73(59.04±12.47)岁,DR病变程度^[8]: I期41例41眼、II期39例39眼、III期38例38眼;T2DM组男39例39眼,女36例36眼,年龄35-72(57.18±10.49)岁;另选择同期于本科接受体检的50例50眼健康成人作为对照组,男23例23眼,女27例27眼,年龄36-72(56.93±10.15)岁。三组参与者男女比例及年龄的比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$),具

有可比性。纳入标准:(1)符合T2DM的诊断标准^[9],结合临床检查确诊;(2)符合DR诊断标准^[10],结合眼底检查确诊;(3)自愿加入研究。排除标准:(1)合并有其他T2DM并发症或疾病;(2)合并其他类型的眼部疾病;(3)有眼部严重创伤史或眼部手术史;(4)合并重要器官功能障碍;(5)近期有感染史或抗炎药物治疗史。本研究取得医学伦理委员会审查批准[批准号:AIER(QQHE)-齐齐哈尔2021-05],所有参与者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 采用自制调查问卷,于所有参与者入组时进行填写。问卷内容主要包括年龄、性别、体质量指数、T2DM病程、有无高血压史、高血脂史、饮酒史及吸烟史;患者入组次日清晨采集空腹静脉血,采用全自动生化分析仪检测糖化血红蛋白、空腹血糖及血脂四项(总胆固醇、甘油三脂、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇);于患者餐后2h时采集静脉血样,检测餐后2h血糖值。

1.2.2 血清COX-2和RAGE水平检测 将参与者入组时收集剩余的空腹血液样本离心后收集上清,冻存于-80℃冰箱。采用酶联免疫法检测血清COX-2、RAGE水平,货号FS-E1471、FS-E0495。

统计学分析:采用SPSS 27.0统计分析数据,血清COX-2、RAGE水平等计量资料符合正态分布的以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD- t 检验;性别等计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较行 χ^2 检验;Logistic回归模型分析影响T2DM患者发生DR的因素;受试者工作特征曲线(ROC)分析血清COX-2、RAGE诊断T2DM患者发生DR诊断价值,采用 Z 检验比较ROC曲线下面积,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组参与者血清COX-2和RAGE水平比较 三组参与者血清COX-2、RAGE水平比较:DR组患者血清COX-2、RAGE水平均显著高于T2DM组及对照组,且T2DM组患者水平显著高于对照组(均 $P<0.05$),见表1。

2.2 T2DM组与DR组患者一般资料比较 T2DM组与DR组患者年龄、性别构成、体质量指数、餐后2h血糖、血脂四项、高血脂史、饮酒史及吸烟史患者占比比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。与T2DM组患者相比,发生DR的T2DM患者T2DM病程较长,糖化血红蛋白及空腹血糖升高,高血压史占比增多(均 $P<0.05$),见表2。

表1 三组参与者血清COX-2和RAGE水平比较

($\bar{x}\pm s$, ng/mL)			
组别	例数	COX-2	RAGE
对照组	50	86.87±9.52	0.46±0.08
T2DM组	75	120.14±12.20 ^a	3.19±0.67 ^a
DR组	118	137.51±14.96 ^{a,c}	4.01±0.85 ^{a,c}
F		260.328	452.792
P		<0.001	<0.001

注:^a $P<0.05$ vs 对照组;^c $P<0.05$ vs T2DM组。

2.3 T2DM 患者发生 DR 的影响因素分析 以 T2DM 患者是否发生 DR 为因变量(否=0,是=1),以患者 T2DM 病程(实测值)、糖化血红蛋白(实测值)、空腹血糖(实测值)、高血压史(无=0,有=1)、血清 COX-2 及 RAGE 水平(实测值)为自变量,结果显示,T2DM 患者的病程延长、有高血压史、糖化血红蛋白以及血清 COX-2、RAGE 水平升高均为 T2DM 患者发生 DR 的危险因素(均 $P<0.05$),见表 3。

2.4 血清 COX-2 和 RAGE 对 T2DM 患者发生 DR 的诊断价值分析 血清 COX-2、RAGE 诊断 T2DM 患者发生 DR 的 AUC 分别为 0.828、0.819。二者联合诊断时的 AUC 为 0.907,明显优于血清 COX-2 及 RAGE 的单独检测($Z_{\text{二者联合-COX-2}}=3.220, P=0.001$; $Z_{\text{二者联合-RAGE}}=2.734, P=0.006$),其联合诊断效能更高,见表 4,图 1。

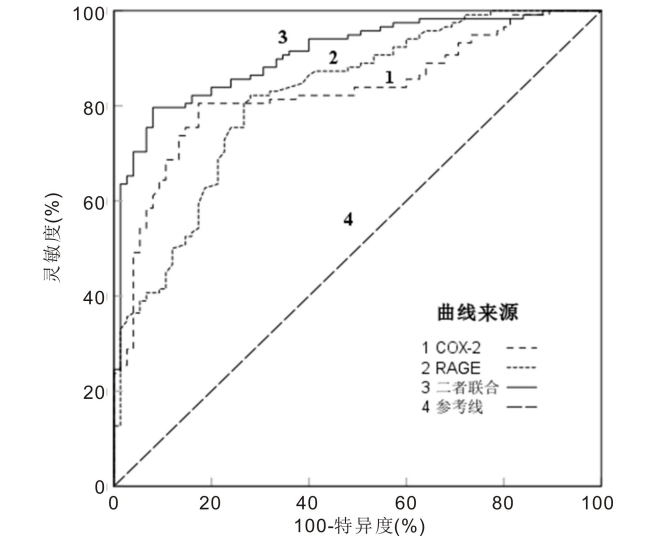


图 1 血清 COX-2 和 RAGE 诊断 T2DM 患者发生 DR 的 ROC 曲线。

表 2 T2DM 组与 DR 组患者一般资料比较

项目	T2DM 组($n=75$)	DR 组($n=118$)	χ^2/t	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	57.18 $\pm$ 10.49	59.04 $\pm$ 12.47	1.073	0.285
性别(例,%)			0.036	0.850
男	39(52.0)	63(53.4)		
女	36(48.0)	55(46.6)		
体质量指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.50 $\pm$ 2.97	22.41 $\pm$ 3.05	0.202	0.840
T2DM 病程($\bar{x}\pm s$,a)	6.94 $\pm$ 1.23	9.08 $\pm$ 1.70	9.440	<0.01
糖化血红蛋白($\bar{x}\pm s$,%)	8.15 $\pm$ 2.01	9.19 $\pm$ 2.12	3.389	0.001
空腹血糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	8.90 $\pm$ 1.81	9.46 $\pm$ 1.93	2.012	0.046
餐后 2 h 血糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	13.57 $\pm$ 2.79	14.25 $\pm$ 2.81	1.643	0.102
总胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.18 $\pm$ 0.82	4.42 $\pm$ 0.91	1.855	0.065
甘油三脂($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.56 $\pm$ 0.33	1.64 $\pm$ 0.35	1.582	0.115
高密度脂蛋白胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.49 $\pm$ 0.29	1.41 $\pm$ 0.27	1.949	0.053
低密度脂蛋白胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.65 $\pm$ 1.09	2.89 $\pm$ 1.17	1.426	0.155
高血压史(例,%)	28(37.3)	65(55.1)	5.787	0.016
高血脂史(例,%)	26(34.7)	53(44.9)	1.992	0.158
饮酒史(例,%)	15(20.0)	29(24.6)	0.546	0.460
吸烟史(例,%)	16(21.3)	34(28.8)	1.337	0.248

表 3 Logistic 回归分析影响 T2DM 患者发生 DR 的因素

影响因素	β	SE	$Wald\ \chi^2$	P	OR	95%CI
T2DM 病程	0.630	0.198	10.114	0.001	1.877	1.273–2.767
糖化血红蛋白	0.521	0.182	8.181	0.004	1.683	1.178–2.404
空腹血糖	0.461	0.239	3.714	0.054	1.585	0.992–2.532
高血压史	0.872	0.280	9.692	0.002	2.391	1.381–4.139
COX-2	0.586	0.167	12.295	<0.001	1.796	1.295–2.491
RAGE	0.643	0.175	13.496	<0.001	1.902	1.350–2.680

表 4 血清 COX-2 和 RAGE 诊断 T2DM 患者发生 DR 的价值分析

指标	AUC	截断值(ng/mL)	95%CI	敏感性(%)	特异性(%)	Youden 指数
COX-2	0.828	129.98	0.767–0.878	80.51	82.67	0.632
RAGE	0.819	3.70	0.757–0.871	82.20	72.00	0.542
二者联合	0.907		0.857–0.944	79.66	92.00	0.717

3 讨论

T2DM 患者因长期糖脂代谢异常,机体始终处于高糖、慢性炎症、氧化应激的状态,导致视网膜结构及功能、黄斑区血流状态等出现病变,引起 DR 的发生^[11]。研究报道,在我国的糖尿病患者中,DR 的发生率约 22.4%,且呈逐年上升的趋势^[12]。大部分 DR 患者在发病早期因症状轻微且无明显的不适感,极易被忽略,但随着 DR 病情的逐渐进展,患者可能会出现视网膜渗出、剥落,甚至是失明^[13]。本研究发现 DR 患者血清 COX-2、RAGE 水平均高于 T2DM 患者与健康人群,推测血清 COX-2、RAGE 水平参与患者病情进展,进一步分析血清 COX-2、RAGE 水平对于 T2DM 患者发生 DR 的预测价值,以期为该病症临床治疗提供参考。

COX-2 是一种能够参与前列腺素合成的关键酶,其在机体状态稳定的情况下含量极低,但当遭遇缺氧、氧化应激等刺激时,会迅速大量合成,介导细胞的增殖以及炎症反应的发生,加剧炎症损伤^[14]。研究证实,COX-2 可靶向作用于 NF- κ B,造成患者体内 NF- κ B 水平的异常升高,加重病灶部位的炎症反应,其可作为评估机体炎症状态的重要指标^[15]。张庆龙等^[16]通过动物实验发现,糖尿病模型大鼠视网膜组织中 COX-2 mRNA 相对表达量显著升高,视网膜神经节细胞结构呈现出紊乱的形态;通过干预 COX-2 信号通路后,模型大鼠视网膜组织结构的病理学改变出现了明显的缓解。研究报道,抑制 COX-2 的表达可显著抑制其主要下游代谢产物前列腺素 E2 的表达,从而抑制机体高水平血糖状态下诱发的视网膜毛细血管变性以及血管渗透性增强^[17]。本研究中,DR 患者血清 COX-2 水平显著高于 T2DM 患者与健康人群,多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 COX-2 水平升高是 T2DM 患者发生 DR 的影响因素,推测血清 COX-2 与 T2DM 患者发生 DR 具有一定关系。

RAGE 是一种跨膜蛋白,可以通过与多种配体结合,激活相关信号转导,调节一系列生理病理过程,与 DR 发生及增殖性进展高度相关的因子^[18]。研究报道,RAGE 与其配体 AGEs 结合后,可激活 PI3K/AKT 信号通路,明显延长血管内皮细胞存活的时间,与血管内皮生长因子相互作用,共同促进视网膜内皮细胞的增殖和迁移,影响视网膜内新生血管的生成^[19]。另有研究发现,AGEs 与 RAGE 结合后可通过 ROCK 途径诱导 moesin 蛋白发生磷酸化,促进血管内皮细胞发生收缩,破坏血管内皮屏障,增加血管内皮通透性,诱导小鼠视网膜和主动脉环未成熟血管的生成^[20]。高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)同样是一种能够与 RAGE 结合的常见配体,研究表明 HMGB1-RAGE 可激活其下游 NF- κ B,诱导炎症因子以及黏附因子等的释放,导致视网膜出现炎症损伤,加速 DR 患者病情进展^[21]。与上述研究报道相似,本研究中,DR 患者血清 RAGE 水平异常升高,且 Logistic 回归分析结果提示了 RAGE 水平升高是 T2DM 患者发生 DR 的重要影响因素,推测 RAGE 可能通过与多种配体的特异性结合,激活一系列相关信号转导,介导 DR 的发生及病理性进展。

T2DM 病程的延长提示患者视网膜血管长期处于高

糖、高脂的环境中,可能会诱发一氧化氮合酶及炎症因子的过度释放,造成血管内皮细胞出现损伤,引发 DR 发生及病理性进展^[22]。糖化血红蛋白是 T2DM 患者近期血糖控制情况的综合体现,其水平升高提示患者血糖维持在较高水平,多元醇代谢加快,机体氧化应激反应增强,加重视网膜血管内皮细胞的损伤,造成视网膜出现缺血、缺氧等不良反应^[23]。血压的异常升高会增加 T2DM 患者视网膜微血管的灌注,改变血管内皮压力,促进血管内皮生长因子的释放,影响视网膜新生血管的生成及其他血管并发症的发生^[24]。与上述研究报道一致,本研究多因素 Logistic 结果显示,T2DM 患者的病程延长、糖化血红蛋白值升高以及高血压史同样是其并发 DR 的危险因素。ROC 曲线进一步分析显示,血清 COX-2、RAGE 诊断 T2DM 患者发生 DR 的 AUC 分别为 0.828、0.819,二者联合检测的 AUC 为 0.907,特异性为 92.00%,均优于二者单独检测,说明二者联合检测具有更高的诊断价值,当 T2DM 患者血清 COX-2 水平高于 129.98 ng/mL 或 RAGE 水平高于 3.70 ng/mL 时,出现发生 DR 的风险较高,主治医师应结合患者病程、糖化血红蛋白值水平以及高血压史等危险影响因素,及时调整治疗方案,控制血糖及血压稳定,降低 T2DM 患者发生 DR 的风险,可作为医师评估 T2DM 患者发生 DR 的辅助手段。

综上所述,DR 患者血清 COX-2、RAGE 水平均明显升高,均为 T2DM 患者发生 DR 的影响因素,二者联合具有更高的诊断价值。但本研究受纳、排标准、资金等诸多因素限制,致入组样本量有限,且为单中心研究,数据具有一定局限性,后续将扩大样本量及地域,进行大样本、多中心探究。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。
作者贡献声明:朱春明论文选题与修改,初稿撰写,文献检索,数据分析;鲍延丽选题指导,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] Zhou QM, Wang YL, Wang JJ, et al. Prevalence and risk factor analysis for the nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*, 2021,100(10):e24940.
[2] 胡艳华, 张茉莉, 魏文斌, 等. 复方樟柳碱联合激光光凝对糖尿病视网膜病变的疗效及血液流变学观察. *国际眼科杂志*, 2025, 25(1):148-151.
[3] 李筱荣, 黎晓新, 许迅. 糖尿病视网膜病变社区筛查专家共识. *中华眼底病杂志*, 2024,40(2):98-104.
[4] Shi JH, Zhang C, Zhao QQ, et al. Experience of patients with diabetic retinopathy: a qualitative study. *J Adv Nurs*, 2023, 79(5):1789-1798.
[5] Dong HB, Zhang Y, Huang Y, et al. Pathophysiology of RAGE in inflammatory diseases. *Front Immunol*, 2022,13:931473.
[6] Cao Y, Jia XT, Huang YJ, et al. Vitamin D stimulates miR-26b-5p to inhibit placental COX-2 expression in preeclampsia. *Sci Rep*, 2021,11(1):11168.
[7] Wang XL, Guo L, Zhang W, et al. Effect of madecassic acid on

retinal oxidative stress, inflammation and Growth Factors in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 735: 150745.

[8] 中华医学会眼科学分会眼底病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022 年). *中华眼底病杂志*, 2023,39(2):99-124.

[9] 中华医学会糖尿病学分会, 朱大龙. 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] 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. *中华糖尿病杂志*, 2018,10(4):241-247.

[11] 伍玉洁, 张壬嘉. 2 型糖尿病患者血清 SFRP-4 和 CHI3L1 水平对糖尿病视网膜病变的评估价值. *国际眼科杂志*, 2024, 24(11): 1728-1732.

[12] 万文萃, 龙洋. 糖尿病视网膜病变的流行病学、病因学与发病机制研究现状. *眼科新进展*, 2022,42(9):673-679.

[13] 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. *临床内科杂志*, 2022,39(5):306-309.

[14] Ju ZR, Li ML, Xu JD, et al. Recent development on COX-2 inhibitors as promising anti-inflammatory agents: The past 10 years. *Acta Pharm Sin B*, 2022,12(6):2790-2807.

[15] 李瑞雪, 韩璐璐, 尹飞, 等. 老年糖尿病足患者血清 25(OH) D、RBP、COX-2 水平与疾病严重程度相关性分析. *国际检验医学杂志*, 2023,44(7):884-886.

[16] 张庆龙, 赵宁, 李芷莹. 红景天苷通过 COX-2/PGE2/VEGF 通路对糖尿病大鼠视网膜病变的影响. *中国医科大学学报*, 2023, 52(8):731-735.

[17] 赵宁, 郭喜良. 红景天苷通过 COX2/PGE₂ 信号通路对高糖环境下视网膜 Müller 细胞凋亡的抑制作用. *锦州医科大学学报*, 2022, 43(4):1-5.

[18] Lu ZW, Fan B, Li YZ, et al. RAGE plays key role in diabetic retinopathy: a review. *Biomed Eng Online*, 2023,22(1):128.

[19] Zhang Y, Wang W, Yang A. The involvement of ACO₃ protein in diabetic retinopathy through the PI₃k/Akt signaling pathway. *Adv Clin Exp Med*, 2022,31(4):407-416.

[20] Chen LX, Cui Y, Li BY, et al. Advanced glycation end products induce immature angiogenesis in *in vivo* and *ex vivo* mouse models. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020,318(3):H519-H533.

[21] Steinle JJ. Role of HMGB1 signaling in the inflammatory process in diabetic retinopathy. *Cell Signal*, 2020,73:109687.

[22] Paul S, Ali A, Katare R. Molecular complexities underlying the vascular complications of diabetes mellitus - A comprehensive review. *J Diabetes Complications*, 2020,34(8):107613.

[23] 王莉莉, 周玉婷, 肖雪. 糖尿病视网膜病变病人并发玻璃体出血的影响因素. *循证护理*, 2024,10(18):3399-3402.

[24] Lou QQ, Chen X, Wang K, et al. The impact of systolic blood pressure, pulse pressure, and their variability on diabetes retinopathy among patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Res*, 2022, 2022:7876786.