

高敏 C 反应蛋白在糖尿病视网膜病变发生发展中的作用

刘敬楠^{1*}, 吴寒雨^{1,2*}, 陈晓思^{1,2}, 曾依云^{1,2}, 皮灵慧^{1,2}, 张新媛¹, 北京视网膜脉络膜血管疾病研究组

引用: 刘敬楠, 吴寒雨, 陈晓思, 等. 高敏 C 反应蛋白在糖尿病视网膜病变发生发展中的作用. 国际眼科杂志, 2025, 25(10): 1694–1698.

基金项目: 国家自然科学基金 (No.82070988); “十四五” 国家重点研发计划政府间国际科技创新合作重点专项 (No. 2024YFE0100900); 国家科技重大专项项目 (No. 2023ZD05090002)

作者单位: ¹(100730) 中国北京市, 首都医科大学附属北京同仁医院眼科; ²(100069) 中国北京市, 首都医科大学

*: 刘敬楠和吴寒雨对本文贡献一致。

作者简介: 刘敬楠, 毕业于北京协和医学院护理学院, 本科, 主管护师, 研究方向: 眼底疾病护理; 吴寒雨, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 张新媛, 医学博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 眼底病. mmzxy2010@163.com

收稿日期: 2025–05–23 修回日期: 2025–08–20

摘要

目的: 探究 2 型糖尿病 (T2DM) 患者血清高敏 C 反应蛋白 (hsCRP) 在糖尿病视网膜病变 (DR) 发生发展中的作用。

方法: 选取 2017 年 6 月至 2024 年 10 月于首都医科大学附属北京同仁医院眼科中心就诊的 T2DM 患者 187 例 187 眼, 进行巢式病例对照研究。将 T2DM 患者进一步分为糖尿病 (DM) 组、非增殖性糖尿病视网膜病变 (NPDR) 组和增殖性糖尿病视网膜病变 (PDR) 组。收集患者的一般临床资料 (包括年龄、性别、DM 病程、高血压病程), 行空腹生化检查及眼科检查。

结果: Spearman 相关分析结果显示, hsCRP 与空腹血糖 (FBG) ($P=0.004$)、糖化血红蛋白 (HbA1c) ($P=0.048$) 呈正相关。控制混杂因素后, 多因素 Logistic 回归模型显示 hsCRP ($OR=2.67, 95\% CI: 1.19-5.96, P=0.017$) 是 DR 发生发展的危险因素。

结论: 血清 hsCRP 与 FBG 及 HbA1c 呈正相关, 可作为 DR 严重程度的预测因子。

关键词: 高敏 C 反应蛋白; 糖尿病视网膜病变; 发病机制; 预测因子; 危险因素

DOI:10.3980/j.issn.1672–5123.2025.10.26

Role of the high – sensitivity C – reactive protein in the pathogenesis and progression of diabetic retinopathy

Liu Jingnan^{1*}, Wu Hanyu^{1,2*}, Chen Xiaosi^{1,2}, Zeng Yiyun^{1,2}, Pi Linghui^{1,2}, Zhang Xinyuan¹, Beijing Retinal and Choroidal Vascular Diseases Study Group

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.82070988); the National Key R&D Program of China (No.

2024YFE0100900); National Science and Technology Major Project (No.2023ZD0509002)

¹Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China; ²Capital Medical University, Beijing 100069, China

* Co–first authors: Liu Jingnan and Wu Hanyu

Correspondence to: Zhang Xinyuan. Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China. mmzxy2010@163.com

Received:2025–05–23 Accepted:2025–08–20

Abstract

• **AIM:** To investigate the role of serum high – sensitivity C – reactive protein (hsCRP) in the pathogenesis and progression of diabetic retinopathy (DR) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

• **METHODS:** A nested case – control study was conducted involving 187 T2DM patients (187 eyes) who attended at Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University from June 2017 to October 2024. Patients were categorized into three groups: the diabetes mellitus (DM) group, non – proliferative DR (NPDR) group, and proliferative DR (PDR) group. Baseline information was collected, including age, sex, duration of DM, and duration of hypertension. All patients underwent fasting biochemical tests and comprehensive ophthalmic examinations.

• **RESULTS:** A positive correlation was observed between hsCRP and fasting blood glucose (FBG; $P=0.004$) and glycated hemoglobin A1c (HbA1c; $P=0.048$) by Spearman’s rank correlation coefficient analysis. After adjusting for confounding factors, multivariable Logistic regression identified hsCRP as a significant risk factor for DR ($OR=2.67, 95\% CI: 1.19-5.96, P=0.017$).

• **CONCLUSION:** Serum hsCRP is positively correlated with FBG and HbA1c and can serve as an important predictor of the severity of DR.

• **KEYWORDS:** high – sensitivity C – reactive protein; diabetic retinopathy; pathogenesis; predictor; risk factor

Citation: Liu JN, Wu HY, Chen XS, et al. Role of the high – sensitivity C – reactive protein in the pathogenesis and progression of diabetic retinopathy. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(10):1694–1698.

0 引言

我国是糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 发病人数第一的国家^[1]。糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR)

为DM最严重的眼部并发症,是工作人群首位致盲眼病^[2]。DR的传统危险因素包括DM病程、高血压病程及空腹血糖(fasting blood glucose,FBG)水平^[3]。然而,英国前瞻性糖尿病研究(United Kingdom Prospective Diabetes Study,UKPDS)等大型流行病学队列研究表明,即使严格控制全身的传统危险因素如血糖、血压及血脂,2型DM(type 2 diabetes mellitus,T2DM)患者仍面临较高的DR进展风险^[4-5]。从DR的发病机制着手,探索新的分子靶标及干预靶点是目前的研究热点。炎症在DR发生发展中的作用已得到证实^[6]。C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)为肝脏在应对炎症刺激时产生的经典急性期蛋白,在多种全身疾病的慢性病程中发挥关键作用,可促进动脉粥样硬化斑块的形成,被视为心血管疾病的重要标志物^[7]。高敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein,hsCRP)是指通过高灵敏度的检测方法所获得的CRP浓度。CRP作为一种关键的炎症细胞因子,可促进视网膜血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)的生成^[8]。另外,hsCRP是DM患者心血管风险的标志物之一,且与β细胞功能障碍及胰岛素抵抗相关^[9]。目前CRP对于DR发生发展的影响机制尚不完全明确。本研究旨在探讨T2DM患者血清hsCRP在DR发生发展中的作用,以期对DR的发生与发展提供分子生物学标记物,为研发新的分子靶标奠定基础。

1 对象和方法

1.1 对象 使用随机数字表法,选取2017年6月至2024年10月(不包含前瞻性随访)于首都医科大学附属北京同仁医院眼科中心就诊的187例187眼T2DM患者入组,进行巢式病例对照研究。其中,男107例107眼,女80例80眼,年龄32-79(平均58.68±9.72)岁。纳入标准:(1)年龄≥18岁;(2)DM患者纳入标准:根据美国糖尿病学会(American Diabetes Association,ADA)2017版《糖尿病医学诊疗标准》确诊的T2DM患者;(3)DR患者纳入标准:根据ADA 2017年《DR:ADA立场声明》确诊的非增殖性糖尿病视网膜病变(non-proliferative DR,NPDR)患者及增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative DR,PDR)患者。排除标准:(1)患有其他视网膜疾病的患者,如黄斑前膜、年龄相关性黄斑变性、葡萄膜炎和遗传性视网膜疾病;(2)6 mo内接受过后节手术或白内障手术的患者;(3)由于眼内屈光介质混浊无法获得清晰图像的患者;(4)由于严重的器质性疾病导致无法耐受检查的患者。本研究经首都医科大学附属北京同仁医院伦理委员会批准(审批号:TRECKYTR2016-055),参与者知情并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般临床资料收集 收集所有入组患者的年龄、性别、DM病程(DM病程定义为根据国际疾病分类标准初次诊断为T2DM至本次研究入组的时间)、高血压病程。

1.2.2 分组方法 根据ADA 2017年发布的《DR:ADA立场声明》,所有T2DM患者以单眼入组,并以双眼中诊断病变程度较重一眼作为分组依据,分别纳入DM组、NPDR组、PDR组。双眼均无DR的DM患者被归类至DM组;NPDR组的患者为任一眼出现DR,且双眼均无新生血管生成;PDR组的患者则是至少一眼发现视网膜和/或视盘

新生血管形成,伴或不伴虹膜/房角新生血管生成。新生血管的形成通过裂隙灯检查、散瞳眼底检查、彩色眼底照相、扫频光学相干断层扫描成像(swept-source OCT,SS-OCT)以及光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography,OCTA)确诊。

1.2.3 生化全项指标检测 在禁食至少8 h后,所有患者将在上午8-10时之间接受血液样本采集,以检测血清中空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin a1c,HbA1c)以及hsCRP(颗粒增强免疫透射比浊法)等关键生化指标。根据美国心脏协会/疾病控制中心(AHA/CDC)心血管疾病炎症标志物工作组建议,将hsCRP水平分为两组:正常组(≤3 mg/L)和异常高值组(>3 mg/L)^[10]。

1.2.4 眼科检查 所有患者均接受全面眼科检查,包括最佳矫正视力(best corrected visual acuity,BCVA)、非接触式眼内压测量(TX20全自动非接触眼压计)、裂隙灯显微镜检查(SL-IE裂隙灯显微镜),以及散瞳眼底检查(使用复方托吡卡胺滴眼液)。以双眼的黄斑为中心行彩色眼底照相检查(CR-1免散瞳眼底照相机)。采用9 mm×9 mm扫描范围模式的SS-OCT(DRI OCT-1 Atlantis扫描仪)检查,获得所有入组患者的视网膜B扫描图像。采用黄斑区6 mm×6 mm扫描范围模式的OCTA(DRI OCT-1 Atlantis扫描仪)检查,获取所有入组患者的视网膜各层OCTA扫描图像。两位眼科医生分别根据国际DR严重程度量表对DR患者进行分级。

1.2.5 样本量计算 使用Power Analysis and Sample Size(PASS2023)软件计算所需样本量。依据前期的预实验结果,为确保在设计效能(1-beta=90%)的前提下,能够以95%的置信水平(alpha=0.05)检测到三组之间的显著差异,每组所需的最小样本量应为13例,考虑到hsCRP的血浆循环水平存在较大个体差异,本研究中将每组样本量增加到50例以上。

统计学分析:采用SPSS23.0进行统计分析。利用Kolmogorov-Smirnov和Shapiro-Wilk检测数据正态性。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表达,采用方差分析进行组间比较;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表达,采用Kruskal-Wallis H检验进行组间差异分析。Spearman相关性分析评估hsCRP与FBG、HbA1c的相关性。单因素Logistic回归分析评估DM病程、高血压病程、FBG、HbA1c及hsCRP水平对DR严重程度的影响。多因素Logistic回归分析DM病程、高血压病程、FBG、HbA1c及hsCRP水平与DR严重程度(DM组、NPDR组和PDR组)之间的关系。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较 纳入研究的187例187眼T2DM患者被分配到DM组58例58眼,NPDR组67例67眼,PDR组62例62眼。DM组男34例34眼,女24例24眼;年龄35-78(平均59.22±10.15)岁。NPDR组男38例38眼,女29例29眼;年龄32-77(平均59.16±9.72)岁。PDR组男35例35眼,女27例27眼;年龄36-79(平均57.66±9.37)岁。三组患者性别、年龄、高血压病程比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。DM组、NPDR组和PDR组的DM病程、FBG水平、HbA1c水平、hsCRP(≥ 3 mg/L/ <3 mg/L)比较,差异有统计学意义(均 $P<0.05$),见表1。

2.2 T2DM 患者 hsCRP 与 FBG 及 HbA1c 的相关性
Spearman 相关性分析显示,hsCRP 与 FBG ($r_s = 0.210$, $P = 0.004$)、HbA1c($r_s = 0.145$, $P = 0.048$)呈正相关,见图 1。
2.3 hsCRP 及其它传统危险因素对 DM 组和 NPDR 组及 PDR 组的影响 以 DM、NPDR 和 PDR 为有序因变量,年龄、性别、DM 病程、高血压病程、FBG、HbA1c、hsCRP 为自变量,建立单因素有序 Logistic 回归模型。分析发现,DM 病程($OR = 1.05$,95% $CI: 1.02 - 1.09$, $P = 0.006$)、FBG ($OR = 1.15$,95% $CI: 1.05 - 1.26$, $P = 0.003$)、HbA1c($OR = 1.46$,95% $CI: 1.22 - 1.74$, $P < 0.001$)、hsCRP($OR = 2.78$,95% $CI: 1.34 - 5.78$, $P = 0.006$)是影响 DR 发生发展的潜

在危险因素,见表 2。
2.4 多因素有序 Logistic 回归分析 DR 发生发展的危险因素 在控制年龄、性别后,以 DM 组、NPDR 组和 PDR 组为连续因变量,建立多因素有序 Logistic 回归模型分析发现,DM 病程($OR = 1.06$,95% $CI: 1.02 - 1.11$, $P = 0.005$)、HbA1c($OR = 1.35$,95% $CI: 1.10 - 1.66$, $P = 0.004$)、hsCRP($OR = 2.67$,95% $CI: 1.19 - 5.96$, $P = 0.017$)是 DR 的重要危险因素,见图 2。多因素有序 Logistic 模型($-2\log likelihood = 376.225$,似然比检验 $P = 0.002$,拟合优度 $P = 0.195$)表明,hsCRP 与 DM 病程、HbA1c 协同促进 DR 的发生发展。

表 1 DM 组、NPDR 组和 PDR 组患者基线资料比较

组别	例数	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	性别(男/女,例)	DM 病程[$M(P_{25}, P_{75})$,a]	高血压病程[$M(P_{25}, P_{75})$,a]
DM 组	58	59.22±10.15	34/24	8.00(3.00,15.00)	0.25(0.00,10.00)
NPDR 组	67	59.16±9.72	38/29	11.00(8.00,18.00)	1.00(0.00,10.00)
PDR 组	62	57.66±9.37	35/27	12.50(8.00,18.50)	1.25(0.00,9.25)
$H/\chi^2/F$		0.512	0.058	9.540	0.687
P		0.600	0.972	0.008	0.709

组别	例数	FBG[$M(P_{25}, P_{75})$,mmol/L]	HbA1c[$M(P_{25}, P_{75})$,%]	hsCRP(≥ 3 mg/L/ < 3 mg/L,例)
DM 组	58	7.38(6.13,9.30)	6.80(6.10,8.10)	6/52
NPDR 组	67	8.50(7.35,10.60)	7.60(6.90,8.60)	9/58
PDR 组	62	8.96(7.10,12.39)	8.55(7.10,10.25)	18/44
$H/\chi^2/F$		10.447	20.659	8.477
P		0.005	<0.001	0.014

表 2 DM 组、NPDR 组和 PDR 组中 hsCRP 及其他传统危险因素的影响

因素	β	SE	OR	Wald χ^2	95% CI	P
DM 病程	0.052	0.0191	1.05	7.44	1.02-1.09	0.006
高血压病程	0.004	0.0176	1.00	0.06	0.97-1.04	0.801
FBG	0.141	0.0469	1.15	9.05	1.05-1.26	0.003
HbA1c	0.375	0.0920	1.46	16.61	1.22-1.74	<0.001
hsCRP(Ref: ≤ 3 mg/L)	1.022	0.3733	2.78	7.50	1.34-5.78	0.006

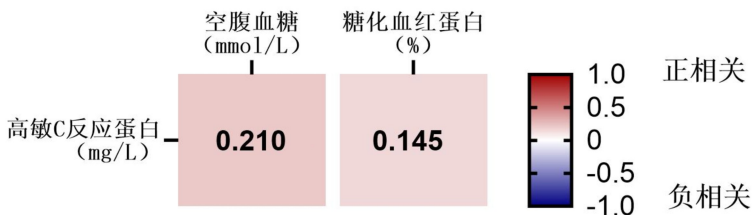


图 1 T2DM 患者 hsCRP 与 FBG 及 HbA1c 的相关性分析。

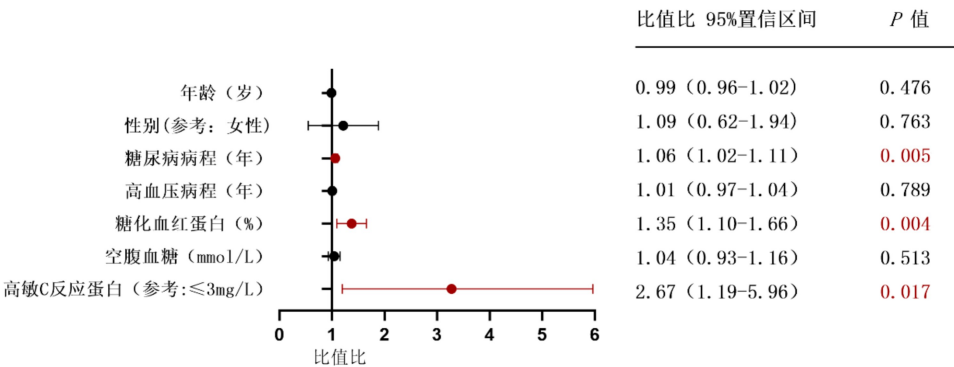


图 2 多因素有序 Logistic 回归模型分析 DR 发生发展的危险因素。

3 讨论

本研究结果表明,血清 hsCRP 水平与 DR 的发生发展有关。多因素有序 Logistic 回归分析证实,DM 病程、HbA1c 及 hsCRP 是 DR 发生发展的危险因素。hsCRP 与 FBG、HbA1c 呈正相关。DR 是导致 20-74 岁成年人失明的主要原因^[11]。已经证实,慢性炎症在 DR 早期发展中起关键作用^[12-13]。作为炎症急性期的应激蛋白以及炎性细胞因子,CRP 主要由脂肪组织或肝脏合成,对单核细胞具有趋化作用,可通过激活补体系统、调节吞噬作用等方式参与炎症反应^[14]。此外,CRP 可诱导 VEGF 参与 DR 的发展。hsCRP 被认为是衡量炎症水平的标志物,通过促进炎症的发生,在心脑血管等慢性疾病中起着关键作用^[15-16]。本研究发现在病程较长的 DR 患者群体中,hsCRP 水平与病变严重程度显著相关,这一发现可能与上述慢性疾病机制存在潜在共性,即低水平、持续性炎症反应可能加速 DR 的进展。因此,hsCRP 作为炎症监测指标,或可为 DR 高危患者的早期识别及病情评估提供依据。

本研究的多因素有序 Logistic 回归结果提示 hsCRP 可能参与了 DR 的发生发展,这与以往的研究结果一致^[17]。现有证据可以解释 hsCRP 对 DR 的作用机制。研究表明,CRP 通过激活血管平滑肌细胞 (vessel smooth muscle cell, VSMCs) 表面的 FcγR II a 受体,诱导细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的生成,这一过程依赖于 NADPH 氧化酶 4 (NADPH oxidase 4, Nox4) 的活性。CRP 与 FcγR II a 受体结合后,触发 Nox4 复合体的组装和激活,从而导致 ROS 的产生。生成的 ROS 进一步激活转录因子 AP-1 和 NF-κB,促进促炎细胞因子如 MCP-1、IL-6 和 ET-1 的产生,并引发 VSMCs 的凋亡^[18]。此外,CRP 对微血管内皮细胞具有强大的促血管生成作用,增加组织因子的表达和激活,上调内皮细胞受体 CD32 和 CD64 的表达,促进血管内皮细胞的增殖、迁移和管状结构形成,诱导 VEGF 受体 2/KDR、血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF-BB)、DNA 结合/分化 1 基因表达抑制剂 (inhibitor of DNA - binding/differentiation-1, ID1)、Notch 家族转录因子 (Notch1 和 Notch3) 以及血管生成诱导剂 61 (cysteine-rich angiogenic inducer 61, CYR61/CCN1) 的表达和稳定化,在血管形成和重塑的主要阶段发挥核心作用^[19]。此外,在非 DM 条件下,CRP 水平升高会导致视网膜功能下降和视网膜厚度减少。在 DM 大鼠中,CRP 的过度表达加剧了视网膜神经退化和细胞凋亡。同时,CRP 促进了 DM 引起的视网膜白细胞停滞和无细胞毛细血管形成。在氧诱导视网膜病变 (oxygen-induced retinopathy, OIR) 模型中,CRP 的过度表达导致视网膜新生血管形成^[20]。机制研究表明,CRP 通过 CD32/NF-κB 信号通路诱导视网膜细胞死亡、氧化应激和炎症^[21]。在糖尿病控制和并发症试验 (Diabetes Control and Complications Trial, DCCT) 队列中,对 1 391 例 DM 患者的炎症和内皮功能障碍标志物的水平进行了 16 a 的随访观察。研究发现,与基线 CRP 水平比较,无视网膜病变的患者的 CRP 水平显著低于有视网膜病变的患者 ($P=0.042$)^[17]。一项招募了 224 例年龄在 18-70 岁的 DM 患者的横断面研究显示,在调整了年龄、性别、DM 病程、HbA1c、吸烟、肾脏疾病和心血管疾病史等因素后,发

现 hsCRP 水平升高与威胁视力的 DR 之间存在正相关 ($P<0.05$)^[21]。与以往研究相比^[22],本研究首次探讨了 HbA1c 与 hsCRP 之间的相关性及其对中国成年人 DR 发生发展风险的影响,为进一步挖掘慢性炎症指标与全身性慢病特别是 DR 的综合管理方面提供了新的视角,有望成为 DR 的早期诊断和临床干预的新靶点。

根据 AHA/CDC 建议,当 hsCRP>3 mg/L 时,发生心血管疾病的风险显著增加,可作为冠心病发病的预测指标^[10]。hsCRP 作为临床生化常规检测的炎症标志物,检测成本低、操作便捷。本研究结果提示,当 hsCRP>3 mg/L 时,与 hsCRP 正常的 DM 人群相比,DR 发生和发展的风险升高 2.67 倍,因此,hsCRP>3 mg/L 可能成为一种潜在的预测 DR 发生发展的新型标记物。此外,在另一项病例对照研究中,同样发现 hsCRP 水平升高与 DR 的进展相关^[23],但是由于研究将 hsCRP 作为连续变量进行分析,未将其进行发病风险临界值的界定,本研究采用 AHA/CDC 指南推荐的分层标准 (hsCRP>3 mg/L) 作为临界值,较其展现出更强的 DR 风险预测能力以及临床的普适性。

本研究结果还显示,hsCRP 与 FBG、HbA1c 呈显著正相关,且与 FBG 的相关性更强,这与以往针对 T2DM 的研究结果相一致^[24]。Seo 等^[25]研究发现,HbA1c、FBG 水平和 hsCRP 之间存在线性关联。一种机制是糖基化终产物中的活性氧化物质具有促炎作用,另一种可能的机制是高血糖影响 NF-κB,NF-κB 是调节内皮细胞、VSMCs 和巨噬细胞中多个促炎和促动脉粥样硬化靶基因的关键介质,从而促进了 DR 的发生发展。研究还表明,hsCRP 水平的变化与 HbA1c 水平的变化比 FBG 水平的变化具有更强的相关性,其机制有待进一步研究。Seo 等^[26]通过分析 2015-2017 年韩国国民健康与营养检查调查 (Korea National Health and Nutrition Examination Survey, KNHANES) 的数据,研究发现 HbA1c 水平随着 hsCRP 水平的增加而显著增加 ($P=0.001$),T2DM 患者 hsCRP 的相对增加可能与胰岛素抵抗增加有关,慢性炎症可以作为胰岛素抵抗的诱导剂导致 T2DM 的发生发展。

本研究为病例对照研究,在疾病的发病机制方面可提供重要线索。但同时也具有一定的局限性,如纳入的病例尽管充分考虑了偏倚,入组时病例数大于所计算的研究所需的最小样本量,但纳入的样本量仍有限。另外对于其它的炎症因子,如血清中的 IL-6 等炎症因子的协同作用也需进一步观察。尽管如此,本研究为正在进行的前瞻性的队列研究进行因果关系的观察奠定了坚实基础。

综上所述,本研究证实,血清 hsCRP 水平是 DR 发生发展的重要危险因素,hsCRP 与 FBG、HbA1c 水平呈正相关。因此,血清 hsCRP 作为临床常用的生化指标,在临床实践中应对其加强监测,在临床护理工作中也需密切关注其变化,从而为 DR 的早期预防和治疗提供有力支持。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 刘敬楠、吴寒雨论文选题与修改,初稿撰写,数据分析,文献检索;曾依云、陈晓思、皮灵慧数据收集;张新媛选题指导,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] Permutt MA, Wasson J, Cox N. Genetic epidemiology of diabetes. *J Clin Invest*, 2005,115(6):1431-1439.

[2] Ting DSW, Cheung GCM, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges; a review. *Clin Exper Ophthalmol*, 2016,44(4):260-277.

[3] Lin KY, Hsih WH, Lin YB, et al. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Invest*, 2021,12(8):1322-1325.

[4] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 359(15):1577-1589.

[5] Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study); a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007,370(9600):1687-1697.

[6] Rübsam A, Parikh S, Fort PE. Role of inflammation in diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci*, 2018,19(4):942.

[7] Denegri A, Boriani G. High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and its implications in cardiovascular outcomes. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(2):263-275.

[8] Nalini M, Raghavulu BV, Annapurna A, et al. Correlation of various serum biomarkers with the severity of diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Syndr*, 2017,11(Suppl 1):S451-S454.

[9] Pfützner A, Forst T. High-sensitivity C-reactive protein as cardiovascular risk marker in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*, 2006,8(1):28-36.

[10] Kamath DY, Xavier D, Sigamani A, et al. High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) & cardiovascular disease: An Indian perspective. *Indian J Med Res*, 2015,142(3):261-268.

[11] Ipp E, Liljenquist D, Bode B, et al. Pivotal evaluation of an artificial intelligence system for autonomous detection of refractive and vision-threatening diabetic retinopathy. *JAMA Netw Open*, 2021,4(11): e2134254.

[12] Spijkerman AM, Gall MA, Tarnow L, et al. Endothelial dysfunction and low-grade inflammation and the progression of retinopathy in Type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2007,24(9):969-976.

[13] 蒋文君, 赵柏林, 马善波, 等. 糖尿病视网膜病变患者外周血中炎症细胞因子和 CD8+T 细胞亚群的表达水平变化. *国际眼科杂志*, 2025,25(4):638-643.

[14] Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, et al. C-reactive protein in the arterial intima. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(9): 2094-2099.

[15] Wei J, Zhang J, Shi Y, et al. Serum VEGF, high-sensitivity CRP, and cystatin-C assist in the diagnosis of type 2 diabetic retinopathy complicated with hyperuricemia. *Open Medicine*, 2023,18(1):20230857.

[16] Koziarska-Rościszewska M, Gluba-Brzózka A, Franczyk B, et al. High-sensitivity C-reactive protein relationship with metabolic disorders and cardiovascular diseases risk factors. *Life*, 2021,11(8):742.

[17] Rajab HA, Baker NL, Hunt KJ, et al. The predictive role of markers of Inflammation and endothelial dysfunction on the course of diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *J Diabetes Complicat*, 2015, 29(1):108-114.

[18] Fujii H, Li SH, Szmítko PE, et al. C-reactive protein alters antioxidant defenses and promotes apoptosis in endothelial progenitor cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006,26(11):2476-2482.

[19] Badimon L, Peña E, Arderiu G, et al. C-reactive protein in atherothrombosis and angiogenesis. *Front Immunol*, 2018,9:430.

[20] Qiu F, Ma X, Shin YH, et al. Pathogenic role of human C-reactive protein in diabetic retinopathy. *Clin Sci*, 2020, 134(13): 1613-1629.

[21] Sasongko MB, Wong TY, Jenkins AJ, et al. Circulating markers of inflammation and endothelial function, and their relationship to diabetic retinopathy. *Diabet Med*, 2015,32(5):686-691.

[22] 赵颖, 刘大川. 糖尿病视网膜病变进展的影响因素. *国际眼科杂志*, 2024,24(6):943-949.

[23] Sasongko MB, Wong TY, Jenkins AJ, et al. Circulating markers of inflammation and endothelial function, and their relationship to diabetic retinopathy. *Diabet Med*, 2015,32(5):686-691.

[24] Lim LP, Tay FB, Sum CF, et al. Relationship between markers of metabolic control and inflammation on severity of periodontal disease in patients with diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*, 2007, 34(2): 118-123.

[25] Seo JW, Park SB. The association of hemoglobin A1c and fasting glucose levels with hs-CRP in adults not diagnosed with diabetes from the KNHANES, 2017. *J Diabetes Res*, 2021,2021:5585938.

[26] Seo YH, Shin HY. Relationship between hs-CRP and HbA1c in diabetes mellitus patients; 2015-2017 Korean national health and nutrition examination survey. *Chonnam Med J*, 2021,57(1):62-67.