

# 糖尿病性黄斑水肿发病机制及危险因素的研究进展

孔婧<sup>1,2</sup>, 董志军<sup>2</sup>

引用:孔婧,董志军. 糖尿病性黄斑水肿发病机制及危险因素的研究进展. 国际眼科杂志, 2026,26(3):424-428.

作者单位:<sup>1</sup>(067000)中国河北省承德市,承德医学院研究生学院;<sup>2</sup>(067000)中国河北省承德市,承德医学院附属医院眼科

作者简介:孔婧,在读硕士研究生,研究方向:眼底病。

通讯作者:董志军,硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼底病. [dongzj1978@126.com](mailto:dongzj1978@126.com)

收稿日期:2025-08-21 修回日期:2026-01-16

## 摘要

糖尿病性黄斑水肿(DME)可发生在糖尿病视网膜病变(DR)的任何阶段,是DR患者视力损害的重要原因。DME发病机制复杂,危险因素众多,近年越来越多的研究发现DME发生发展是代谢紊乱、血-视网膜屏障破坏、炎症反应放大效应及血流动力学改变与缺氧微环境形成等相互交织的病理生理过程,同时受到高血糖、血脂异常及遗传因素多种危险因素的协同驱动。危险因素与发病机制在疾病进展中是一种动态交互的关系,综合管理血糖、血脂等危险因素,并针对核心发病机制进行多靶点干预如联合抗血管内皮生长因子(VEGF)与抗炎治疗,探索基因治疗及代谢通路调控等新策略,有望成为延缓DME进展的关键策略。

关键词:糖尿病;黄斑水肿;发病机制;危险因素

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.3.10

## Research progress on the pathogenesis and risk factors of diabetic macular edema

Kong Jing<sup>1,2</sup>, Dong Zhijun<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Chengde Medical University, Chengde 067000, Hebei Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde 067000, Hebei Province, China

Correspondence to: Dong Zhijun. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde 067000, Hebei Province, China. [dongzj1978@126.com](mailto:dongzj1978@126.com)

Received:2025-08-21 Accepted:2026-01-16

## Abstract

• Diabetic macular edema (DME) may occur at any stage of diabetic retinopathy (DR) and represents a significant cause of visual impairment in patients with DR. The pathogenesis of DME is complex, involving numerous risk factors. Recent studies have increasingly revealed that the occurrence and development of DME represents an intertwined pathophysiological process involving

metabolic disorders, disruption of the blood-retinal barrier, amplified inflammatory responses, hemodynamic alterations, and the formation of hypoxic microenvironments. Multiple risk factors, including hyperglycaemia, dyslipidaemia, and genetic factors, synergistically drive this process. Risk factors and pathogenesis are a dynamic, interactive relationship in the progression of disease. Comprehensive management of risk factors such as blood glucose and blood lipids, along with multi-target interventions on core pathogenic mechanisms—such as combined anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) and anti-inflammatory treatments, exploration of gene therapy and regulation of metabolic pathways—are expected to become key strategies for delaying the progression of DME.

• KEYWORDS: diabetes; macular edema; pathogenesis; risk factors

Citation: Kong J, Dong ZJ. Research progress on the pathogenesis and risk factors of diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2026,26(3):424-428.

## 0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是一种重要的糖尿病眼部微血管并发症,糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是导致DR患者视力损害的主要原因<sup>[1-2]</sup>。流行病学统计显示,DR患者DME的患病率为2.7%-11.0%,在病程达到25 a的DM患者中,DME的患病率约为30.0%<sup>[3]</sup>。据研究显示,预计到2045年将有DR患者1.605亿人,其中DME患者将增加到2 861万人<sup>[2,4]</sup>。DME是一种多因素参与、多环节介导的、错综复杂的病理生理过程,目前其发病机制复杂、尚不完全清楚,近年的研究认为众多危险因素参与DME的发生并促进其发展。本文将基于DME相关危险因素和发病机制的最新研究进展进行综述,以利于更加全面、深入地认识DME。

## 1 DME的发病机制

1.1 血-视网膜屏障破坏 血-视网膜屏障(blood-retina barrier, BRB)由血-视网膜内屏障(inner blood-retina barrier, iBRB)和血-视网膜外屏障(outer blood-retina barrier, oBRB)构成,iBRB是由视网膜毛细血管内皮细胞间的紧密连接蛋白、周细胞及神经胶质细胞(包括Müller细胞和星形胶质细胞)共同形成的,而oBRB是由视网膜和脉络膜之间的视网膜色素上皮细胞间的紧密连接蛋白形成的<sup>[5]</sup>。BRB对维持视网膜的结构和功能完整起着重要作用,包括调节离子平衡、维持水和血浆渗透压并输送氨基酸和葡萄糖<sup>[6]</sup>。在DME过程中,血管内皮细胞损伤是关键因素之一,由于高血糖环境对血管内皮细胞产生毒性作用,导致内皮细胞凋亡,加重iBRB结构损伤。Müller

细胞通过对低氧刺激起反应进行增殖,减少细胞凋亡,进而保护视网膜。在高糖和缺氧状态下,Müller细胞发生过度凋亡,使iBRB结构发生异常,血浆溶质通过功能失调的BRB渗漏到视网膜间质中后发生黄斑水肿<sup>[7]</sup>。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是血管内皮的强渗透因子,正常水平时,可促进视网膜血管内皮细胞增殖和存活,保证视网膜血管正常发育和维持BRB完整性<sup>[8]</sup>。而在糖尿病高血糖状态下,高水平的VEGF在BRB破坏中起到重要作用,促进视网膜血管周细胞和内皮细胞凋亡,削弱BRB稳定性,增加血管通透性,液体渗入黄斑部,造成黄斑水肿<sup>[9]</sup>。视网膜色素上皮和周围细胞的氧化应激会对BRB结构造成微妙损伤,这被视为原发性BRB损伤,进而增强视网膜胶质细胞的异常激活,被激活的胶质细胞与受损的细胞释放大量炎症信号,导致先天免疫细胞的异常激活,以及由原发BRB损伤触发的适应性免疫细胞分化,加剧了神经血管单元的破坏<sup>[10]</sup>。近年来,研究视角已从局部扩展至全身,特别是“肠道-视网膜轴”的发现揭示了肠道微生物群失调在BRB破坏中的关键作用。糖尿病引起的肠道微生物群的失调可能破坏肠道屏障,使细菌成分和内毒素进入全身循环,改变促炎与抗炎因子水平,诱发慢性、低度的系统性炎症状态,从而促进BRB的分解<sup>[11]</sup>。BRB破坏是DME的核心病理机制,重塑BRB结构与功能基础,是有效延缓DME进展的关键环节。

## 1.2 生物化学途径异常

**1.2.1 多元醇途径激活** 正常情况下,代谢葡萄糖的主要路径为糖酵解。当血糖水平升高时,糖酵解途径的代谢能力达到饱和状态,过量的葡萄糖无法被有效代谢,将被分流至多元醇途径<sup>[12]</sup>。多元醇途径包括:催化葡萄糖转化为山梨醇由醛糖还原酶完成,同时发生氧化反应的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)转化为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADP<sup>+</sup>),随后过程由山梨醇脱氢酶介导将山梨醇转变为果糖,同时经还原反应将烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD<sup>+</sup>)转变为还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)<sup>[13]</sup>。高血糖能使多元醇代谢途径激活,其被过度活化时能大量消耗的NADPH和NAD<sup>+</sup>,致使谷胱甘肽生物合成呈减少态势,机体抗氧化防御能力降低,氧化应激指标上升,造成视网膜细胞发生损伤,大量液体积聚在视网膜细胞外间隙形成囊样水肿<sup>[14-15]</sup>。

**1.2.2 氨基己糖途径激活** 氨基己糖途径中,果糖-6-磷酸代谢生成尿苷二磷酸-N-乙酰葡萄糖胺(uridine diphosphate n-acetylglucosamine, UDP-GlcNAc),UDP-GlcNAc用于蛋白质O-连接的N-乙酰葡萄糖胺(O-linked N-acetylglucosamine, O-GlcNAc)的糖基化修饰<sup>[16]</sup>,过度修饰O-GlcNAc会抑制胰岛素受体,导致胰岛素敏感性下降发生胰岛素抵抗,并促进晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)的生成,影响细胞内的功能,导致细胞外基质异常积累,进而影响视网膜的结构和功能<sup>[16-17]</sup>。O-GlcNAc修饰可以增强关键促炎转录因子,如核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)的活性和稳定性,导致肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等炎症因子的基因表达上调,放大眼内炎症反应,攻击并破坏BRB,导

致血管渗漏和黄斑水肿<sup>[18]</sup>。

**1.2.3 晚期糖基化终末产物累积** 研究表明,糖基化终末产物(AGEs)与特异性晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)结合后激活细胞内的氧化应激,进而诱导炎症反应,加速黄斑水肿的生成<sup>[19]</sup>。此外,AGE-RAGE轴能激活多种炎症因子的表达,如TNF-α、IL-6,这些因子能够促进白细胞的黏附和迁移,进一步加剧炎症反应<sup>[20]</sup>。AGE-RAGE的相互作用还通过破坏胰岛素信号通路并损害肌肉和脂肪组织等外周组织中的葡萄糖摄取,促进胰岛素抵抗的发展,而胰岛素抵抗是2型糖尿病的关键象征<sup>[21]</sup>。研究还发现,AGEs能增加VEGF的分泌,在一定程度上提高了细胞对氧化应激的敏感性,这可能是导致DR中周细胞早期凋亡的重要原因之一<sup>[22]</sup>,炎症因子的释放和氧化应激的积累破坏了视网膜屏障的完整性。此外,AGEs也会破坏胶质细胞的结构和功能,造成视网膜屏障破坏和毛细血管通透性增加,引起液体积聚在视网膜下造成黄斑水肿<sup>[23]</sup>。AGEs通过引发视网膜血管功能障碍,从而加剧了DR等眼底疾病的进展。

**1.2.4 蛋白激酶C激活** 高血糖状态下,甘油二酯(diacylglycerol, DAG)作为蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)的生理激活剂,激活了DAG/PKC途径<sup>[24]</sup>,PKC激活会上调VEGF表达,VEGF升高使血管通透性增加,导致液体渗入视网膜引发DME,同时VEGF又可反向激活PKC,而后者又可进一步促进VEGF的表达,形成一个正反馈循环促进DME的发展<sup>[25]</sup>。有研究表明,PKC的激活可促进新生血管生成以及增强白细胞黏附等过程,进一步加剧了视网膜组织破坏和炎症反应发生<sup>[26-27]</sup>。还有研究证实,PKC激活会降低一氧化氮的生物利用度、抑制前列腺素的生成,削弱血管的保护机制,加剧内皮损伤;此外,PKC激活会增加血栓素和内皮素-1的生成,二者作为强效的血管收缩因子能够引起血管收缩和内皮细胞损伤,进一步破坏视网膜血管功能,促进DME的发生发展<sup>[28]</sup>。

以上生物化学途径在DME的病理生理过程中并非以孤立存在的形式独立发挥作用,而是相互交织、协同推动DME的发生和进展。因此,在以准确干预不同途径分子靶点作为治疗策略的基础上,对各生物途径相互作用机制进行系统性解析,并实现靶向分子网络的精准调控和整体干预是未来研究的重点。

**1.3 炎症因素** DME患者的房水或玻璃体中,TNF-α、IL-6、白细胞介素-8(Interleukin-8, IL-8)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、细胞间黏附因子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)等炎症因子大量生成和释放,诱发炎症反应,加重细胞损伤,引发血管渗漏,进一步推动DME的发生和发展<sup>[29]</sup>。TNF-α是有渗透性的炎症细胞因子,DME患者房水中的TNF-α水平显著提高,这表明炎症在DME的发病过程中起着重要作用<sup>[30]</sup>。IL-6是一种具有多种功能的细胞因子,主要来源于单核巨噬细胞、淋巴细胞以及非淋巴细胞。它在免疫和炎症反应中扮演着重要角色。IL-6能够直接损伤BRB,导致内皮细胞通透性升高。此外,它还能间接促使VEGF表达上调,进一步加剧BRB的破坏和损伤进程<sup>[31]</sup>。MCP-1是单核细胞的趋化蛋白,能够促使细胞连接蛋白发生磷酸化,破坏细胞间的连接,并导致血管通透性升高<sup>[29]</sup>。ICAM-1能够促使白细胞在血管壁上

滚动,并增强其黏附能力,从而引发白细胞聚集,异常的白细胞聚集引起内皮细胞的损失,加重视网膜细胞缺血缺氧,破坏 BRB,加重炎症反应和毛细血管渗漏,引发黄斑水肿<sup>[29]</sup>。综上,眼内炎症相关的介质和因子是 DME 发生和发展的关键因素,提示炎症因素可能贯穿了 DME 的始终。通过对一些炎症标志物的检测,可以为 DME 的病情评估及预后判断提供一定的参考和依据<sup>[32]</sup>。除经典炎症因子外,NLRP3 炎症小体的激活被证实是 DME 早期炎症启动的关键事件。NLRP3 炎症小体促进视网膜微血管内皮细胞的热透析并分泌炎症介质,包括 IL-6、白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ ,IL-1 $\beta$ )和 TNF- $\alpha$ ,这些介质会诱导过度的视网膜炎,推动 DME 的进展<sup>[33]</sup>。因此针对特定炎症亚型的精准抗炎治疗,可能改善 DME 患者的预后。

**1.4 血流动力学改变与缺氧微环境的形成** 在高糖状态及其伴随的微炎症的长期作用下白细胞聚集,导致血流淤滞,内皮细胞损伤降低血流速度后视网膜内层氧含量降低,引起局部组织缺血缺氧,这种缺氧状态会激活缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ),促进 VEGF 等细胞因子表达,这些因子进一步促进视网膜毛细血管通透性增加,导致液体异常积聚引起黄斑水肿<sup>[34]</sup>。此外,缺氧也会引发视网膜炎反应释放促炎细胞因子,如 IL-1 $\beta$  和 IL-6,使 BRB 破坏,加重黄斑区液体积聚<sup>[35]</sup>。研究发现,正常情况下,视网膜血管内的血流快速通过,在 DME 状态下,视网膜血管内血流速度减慢或中断,视网膜组织常处于低氧环境,视网膜细胞无法及时通过物质交换获得足够的氧气,从而受到损伤,进一步加剧黄斑水肿的发生<sup>[36]</sup>。

DME 的发病机制是一个由“代谢-炎症-缺氧”构成的恶性循环。高血糖作为始动因素,通过激活多元醇通路、PKC 及 AGEs/RAGE 系统等,导致氧化应激和炎症因子释放,这些炎症因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-6 破坏 BRB,促进 VEGF 表达<sup>[37]</sup>。VEGF 又能反向激活炎症通路,形成“VEGF-炎症”正反馈。另一方面,微血管损伤和血流动力学改变导致缺氧,通过稳定 HIF-1 $\alpha$  进一步强力促进 VEGF 和炎症因子的表达,从而放大代谢和炎症的损害效应,见图 1。最终,代谢紊乱、炎症反应与缺氧微环境三者相互交织、协同放大,共同推动 DME 的发生与发展。

## 2 DME 的危险因素

**2.1 糖尿病病程和血糖水平** Busch 等<sup>[38]</sup> 研究显示,DME 患者的糖尿病病程大多在 10 a 以上,其中 2 型糖尿病患者

者占比 84.4%。对多例糖尿病患者进行汇总分析,发现糖尿病患病时间超过 10 a 的患者患 DME 的风险高出 8.5 倍<sup>[39]</sup>。长期高血糖会引发视网膜神经节细胞的氧化应激损伤,并导致 Müller 细胞与周细胞发生凋亡,同时还会造成毛细血管基底膜增厚和内皮细胞增生,这些病变共同破坏了 BRB 的完整性,最终引发 DME<sup>[40]</sup>。糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin,HbA1c) 是反映近 2-3 mo 血糖总体控制水平的一项重要指标。研究显示患者血清内 HbA1c 水平的升高与 DME 的发生密切相关,HbA1c 水平每升高 1%,发生 DME 的风险则会增加多达 37%<sup>[39]</sup>。因此,长期的糖尿病病程、高水平的 HbA1c 均是 DME 发生的重要危险因素。

**2.2 血脂异常** 高血脂是 DME 进展中的重要危险因素。它通过增加血液黏稠度、延缓微循环血流,并激活氧化应激与炎症信号通路加剧 BRB 的损坏,屏障完整性受损后渗入视网膜的脂蛋白颗粒对视网膜周围细胞产生毒性作用,并诱导 VEGF 等炎症因子大量释放,从而形成加重水肿与渗出的恶性循环<sup>[40-41]</sup>。Srinivasan 等<sup>[42]</sup> 研究发现 DME 患者的血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯的量明显高于没有黄斑水肿的患者。研究数据证实,高密度脂蛋白胆固醇升高与 DME 患病风险降低存在关联<sup>[43]</sup>。可见,控制血脂对稳定血管结构,减少渗漏降低 DME 的进程至关重要。

**2.3 遗传因素** 糖尿病是 DME 的原发性疾病,具有明显的家族聚集性。一项研究显示 2 型糖尿病的发病机制中存在显著的遗传背景,家族和双生子研究显示其遗传性为 31%-72%。这表明家族遗传因素在 2 型糖尿病的发生中起重要作用<sup>[44]</sup>。在针对 DME 的遗传因素研究中,VEGF 基因多态性位点可能影响 VEGF 的表达水平,进而影响 DR 和 DME 的发生和发展<sup>[45]</sup>。有关微小 RNA(miRNA) 的研究发现,miR-199a-3p 和 miR-200b-3p 可能通过影响 VEGFA 信号通路在 DME 的发生中发挥作用,经验证 miR-199a-3p、miR-365-3p 和 miR-200b-3p 的下调影响了 DME 发病机制相关的基因表达<sup>[46]</sup>。因此,应关注遗传危险因素,靶向调控关键通路,将导致 DME 的危险因素控制在最小范围内。

## 3 基于发病机制的治疗策略展望

研究发现,炎症因子如 IL-6、TNF- $\alpha$  等在 DME 中独立或协同 VEGF 发挥作用,提示联合抗炎治疗可能增强疗效<sup>[47]</sup>。未来,针对特定炎症通路的生物制剂(如抗 IL-6

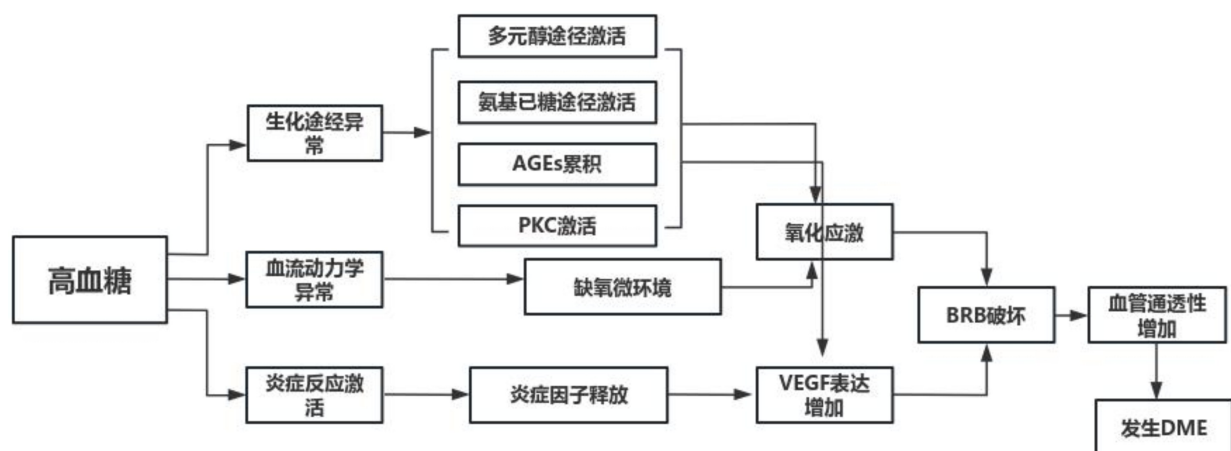


图 1 DME 发病机制中代谢-炎症-缺氧恶性循环图。

受体抗体、TNF- $\alpha$  抑制剂)与抗 VEGF 药物的联合应用,可能成为突破治疗瓶颈的重要方向。此外,基于 miRNA 的调控策略也显示出潜力。例如,miR-200b-3p、miR-199a-3p 等可通过调控 VEGFA 及相关信号通路影响 DME 进程,未来或可开发为 RNA 药物治疗靶点。此外,DME 中多元醇途径、氨基己糖途径、AGEs 累积及 PKC 激活等代谢异常通路,均为潜在的治疗靶点。随着对 DME 发病机制认识的不断深化,治疗方式从单一抗 VEGF 治疗逐步向多靶点、多机制综合疗法的方向发展。

#### 4 小结

DME 是导致 DR 患者视力损害的主要原因,其发病机制复杂,危险因素众多,危险因素与发病机制在疾病发生发展中是一种动态交互的关系,代谢紊乱、炎症、氧化应激、血管损伤及神经退行性改变等协同促进疾病发生发展。因此,控制危险因素、干预核心机制可能成为延缓 DME 进展的关键策略,遵循个体化治疗原则,结合多靶点药物,从代谢调控、抗炎、抗氧化、保护神经-血管单元等多维度入手干预是延缓 DME 发展的关键手段。当前,针对 DME 的一些未知的发病机制进行探究和发掘,并从其与危险因素的关联性出发,基于临床证据与分子机制进行系统解析、确切验证,以利于更加全面、深入地认识 DME,成为 DME 防治研究的新方向。

**利益冲突声明:** 本文不存在利益冲突。

**作者贡献声明:** 孔婧论文选题与修改,初稿撰写,文献检索;董志军选题指导,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] Kim KE, Ahn SJ. Visual field examinations for retinal diseases: a narrative review. *J Clin Med*, 2025,14(15):5266.
- [2] Yuan Y, Ji SL, Song YL, et al. Global trends in diabetic eye disease research from 2012 to 2021. *Neural Regen Res*, 2024,19(10):2310-2320.
- [3] Tamilselvi S, Suchetha M, Ratra D, et al. Evaluating anti-VEGF responses in diabetic macular edema: a systematic review with AI-powered treatment insights. *Indian J Ophthalmol*, 2025,73(6):797-806.
- [4] Tan TE, Wong TY. Diabetic retinopathy: looking forward to 2030. *Front Endocrinol*, 2023,13:1077669.
- [5] Shah W, Gong YX, Qiao X, et al. Exploring endothelial cell dysfunction's impact on the brain-retina microenvironment connection: molecular mechanisms and implications. *Mol Neurobiol*, 2025,62(6):7484-7505.
- [6] Yemanyi F, Bora K, Blomfield AK, et al. Wnt signaling in inner blood-retinal barrier maintenance. *Int J Mol Sci*, 2021,22(21):11877.
- [7] 朱少进,方严. Müller 细胞在糖尿病黄斑水肿中的作用及机制. *中华实验眼科杂志*, 2021,39(4):360-364.
- [8] Nan WJ, He YX, Wang SR, et al. Molecular mechanism of VE-cadherin in regulating endothelial cell behaviour during angiogenesis. *Front Physiol*, 2023,14:1234104.
- [9] 王滨,马华锋,李会,等. 糖尿病性黄斑水肿流行病学及发病机制的研究进展. *眼科新进展*, 2023,43(8):667-672.
- [10] Zhou Y, Zhao C, Shi ZY, et al. A glucose-responsive hydrogel inhibits primary and secondary BRB injury for retinal microenvironment remodeling in diabetic retinopathy. *Adv Sci*, 2024,11(32):2402368.
- [11] Jiao JH, Yu HH, Yao LT, et al. Recent insights into the role of gut microbiota in diabetic retinopathy. *J Inflamm Res*, 2021,14:6929-6938.
- [12] Starace V, Battista M, Brambati M, et al. The role of inflammation

and neurodegeneration in diabetic macular edema. *Ophthalmol Eye Dis*, 2021,13:25158414211055963.

- [13] Bunch KL, Abdelrahman AA, Caldwell RB, et al. Novel therapeutics for diabetic retinopathy and diabetic macular edema: a pathophysiologic perspective. *Front Physiol*, 2022,13:831616.
- [14] Nuñez-Selles AJ, Nuñez-Musa RA, Guillen-Marmolejos RA. Linking oxidative stress biomarkers to disease progression and antioxidant therapy in hypertension and diabetes mellitus. *Front Mol Biosci*, 2025,12:1611842.
- [15] Göner AE, Duran HE. The relationship between aldose reductase and isoxazole derivatives: an *in vitro* and *in silico* approach to its correlation with diabetic conditions. *Biotech And App Biochem*, 2025 [Online ahead of print].
- [16] Matheny-Rabun C, Mokashi SS, Radenkovic S, et al. O-GlcNAcylation modulates expression and abundance of N-glycosylation machinery in an inherited glycosylation disorder. *Cell Rep*, 2024,43(11):114976.
- [17] Zaman W, Amin A. Mechanistic insight into phenolic compounds in mitigating diabetic complications induced by advanced glycation end products. *Curr Issues Mol Biol*, 2025,47(10):841.
- [18] Wu L, Xu JY, Wu CX, et al. Advances in molecular mechanisms and precision interventions of cardiovascular injuries related to glucose and lipid metabolism disorders. *Rev Cardiovasc Med*, 2025,26(10):42406.
- [19] 于家敏,王亚昕,周健. 晚期糖基化终末产物与糖尿病慢性并发症的研究进展. *中华糖尿病杂志*, 2023,15(11):1146-1151.
- [20] Bhattacharya R, Alam MR, Kamal MA, et al. AGE-RAGE axis culminates into multiple pathogenic processes: a central road to neurodegeneration. *Front Mol Neurosci*, 2023,16:1155175.
- [21] Ayoub S, Arabi M, Al-Najjar Y, et al. Glycation in Alzheimer's disease and type 2 diabetes: the prospect of dual drug approaches for therapeutic interventions. *Mol Neurobiol*, 2025,62(11):14859-14882.
- [22] Dagher C, Akiki M, Saliby R, et al. The Impact of Glycemic Control on Ranibizumab Efficacy in Diabetic Retinopathy: A Retrospective Analysis. *Cureus*, 2025,17(1):e77124.
- [23] Petkova-Parlapanska K, Draganova V, Georgieva E, et al. Systematic inflammation and oxidative stress elevation in diabetic retinopathy and diabetic patients with macular edema. *Int J Mol Sci*, 2025,26(8):3810.
- [24] Kang QZ, Yang CX. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol*, 2020,37:101799.
- [25] Fahmideh F, Marchesi N, Campagnoli LIM, et al. Effect of troxerutin in counteracting hyperglycemia-induced VEGF upregulation in endothelial cells: a new option to target early stages of diabetic retinopathy? *Front Pharmacol*, 2022,13:951833.
- [26] Tan J, Xiao A, Yang L, et al. Diabetes and high-glucose could upregulate the expression of receptor for activated C kinase 1 in retina. *World J Diabetes*, 2024,15(3):519-529.
- [27] Zhu H, Li BQ, Huang T, et al. Update in the molecular mechanism and biomarkers of diabetic retinopathy. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis*, 2025,1871(5):167758.
- [28] Sorrentino FS, Matteini S, Bonifazzi C, et al. Diabetic retinopathy and endothelin system: microangiopathy versus endothelial dysfunction. *Eye*, 2018,32(7):1157-1163.
- [29] Noma H, Yasuda K, Shimura M. Involvement of cytokines in the pathogenesis of diabetic macular edema. *Int J Mol Sci*, 2021,22(7):3427.
- [30] 袁小婷,黄娇,程晓娟,等. 地塞米松玻璃体内植入剂治疗糖尿病性黄斑水肿的研究进展. *国际眼科杂志*, 2025,25(1):82-87.
- [31] Mesquida M, Drawnel F, Fauser S. The role of inflammation in diabetic eye disease. *Semin Immunopathol*, 2019,41(4):427-445.

[32] Chen YX, Yang XY, Fu M, et al. Optical coherence tomography-based grading of diabetic macular edema is associated with systemic inflammatory indices and imaging biomarkers. *Ophthalmic Res*, 2024, 67(1):96-106.

[33] Zhong JJ, Yao CS, Jin YM. Global trends and hotspots of inflammation in diabetic retinopathy: a literature review and bibliometric analysis. *Front Med*, 2025,12:1615045.

[34] Lang GE, Tadayoni R, Tang WB, et al. Bradykinin 1 receptor antagonist B11026706 does not reduce central retinal thickness in center-involved diabetic macular edema. *Trans Vis Sci Tech*, 2020,9(4):25.

[35] Nabaes Jodar MS, Llorenç V, Figueras-Roca M, et al. C-reactive protein conformations and their association with the IL-1 $\beta$ /IL-6 pathway in ocular inflammatory conditions. *Front Immunol*, 2025,16:1601145.

[36] 曾运考, 杨大卫, 曹丹, 等. 早期不同分期糖尿病视网膜病变黄斑区血流密度及血管结构改变. *中华实验眼科杂志*, 2020,38(9):783-787.

[37] Vujosevic S, Lupidi M, Donati S, et al. Role of inflammation in diabetic macular edema and neovascular age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*, 2024,69(6):870-881.

[38] Busch C, Katzmann JL, Jochmann C, et al. General health of patients with diabetic macular edema—The LIPSIA study. *PLoS One*, 2021,16(6):e0252321.

[39] Li LX, Hu LY, Gao F, et al. Prevalence and assessment of diabetic retinopathy in a densely populated suburban area of Tianjin, China—The Beichen Eye Study. *Photodiagn Photodyn Ther*, 2024,50:104385.

[40] 杨海燕, 王新, 吕莉. 基于代谢特征的糖尿病性黄斑水肿患者

疾病进展风险预测模型效能分析. *国际眼科杂志*, 2025,25(11):1869-1875.

[41] 刘涵, 方晏红, 张蓝月, 等. 血脂异常与糖尿病视网膜病变的相关性研究进展. *中华眼科医学杂志(电子版)*, 2023,13(5):301-305.

[42] Srinivasan S, Raman R, Kulothungan V, et al. Influence of serum lipids on the incidence and progression of diabetic retinopathy and macular oedema: Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology And Molecular genetics Study - II. *Clin Exper Ophthalmol*, 2017,45(9):894-900.

[43] Zhang GH, Chen WQ, Chen HY, et al. Risk factors for diabetic retinopathy, diabetic macular edema, and sight-threatening diabetic retinopathy. *Asia Pac J Ophthalmol*, 2024,13(3):100067.

[44] Bonnefond A, Florez JC, Loos RJF, et al. Dissection of type 2 diabetes: a genetic perspective. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2025,13(2):149-164.

[45] Abdelghany AA, Toraih EA, Mohamed AA, et al. Association of VEGF gene family variants with central macular thickness and visual acuity after aflibercept short-term treatment in diabetic patients: a pilot study. *Ophthalmic Res*, 2021,64(2):261-272.

[46] Grieco GE, Sebastiani G, Eandi CM, et al. microRNA expression in the aqueous humor of patients with diabetic macular edema. *Int J Mol Sci*, 2020,21(19):7328.

[47] Ng DSC, Ruamviboonsuk P, Apte RS, et al. International consensus and controversies on causes, diagnosis and management of diabetic macular edema (DME). *Prog Retin Eye Res*, 2025,109:101406.