

血清 TLR4 和 VEGFA 表达对糖尿病视网膜病变的临床诊断及预后价值评估

闫秀丽, 王 钦, 陆相庆

引用: 闫秀丽, 王钦, 陆相庆. 血清 TLR4 和 VEGFA 表达对糖尿病视网膜病变的临床诊断及预后价值评估. 国际眼科杂志 2023;23(10):1709-1713

作者单位: (163316) 中国黑龙江省大庆市, 大庆眼科医院

作者简介: 闫秀丽, 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 眼底疾病及手术治疗。

通讯作者: 闫秀丽. 1015565600@qq.com

收稿日期: 2023-06-17 修回日期: 2023-08-31

摘要

目的: 探讨 Toll 样受体 4 (TLR4)、血管内皮生长因子 A (VEGFA) 在糖尿病视网膜病变 (DR) 患者血清中的表达情况及临床意义。

方法: 选取 2021-01/2022-01 本院收治的 183 例 2 型糖尿病 (T2DM) 患者为研究对象, 分为非糖尿病视网膜病变 (NDR) 组 (54 例), 增殖性糖尿病视网膜病变 (PDR) 组 (68 例) 和非增殖性糖尿病视网膜病变 (NPDR) 组 (61 例)。同期按照年龄、性别分层随机选择 70 例于本院进行健康体检志愿者作为对照组。出院后随访 1a, 根据 DR 患者是否发生视力残疾, 分为预后不良组 (40 例) 与预后良好组 (89 例)。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清中 TLR4、VEGFA 水平; 通过 Logistic 回归分析 DR 发生的影响因素; 利用受试者工作特征曲线 (ROC) 分析血清 TLR4、VEGFA 水平诊断 DR 及预测预后的临床价值。

结果: 对照组、NDR 组、PDR 组和 NPDR 组间 TLR4、VEGFA 水平比较均具有差异 ($F=935.753, 516.936$, 均 $P<0.05$), 各组两两比较均具有差异 ($P<0.05$)。预后不良组患者血清中 TLR4、VEGFA 表达水平均高于预后良好组 ($P<0.01$)。Logistic 回归分析结果显示, TLR4、VEGFA、病程、HbA1c 均是 DR 发生的危险因素 ($P<0.05$); ROC 结果显示, 血清 TLR4、VEGFA 水平及二者联合预测 DR 的 AUC 分别为 0.869、0.862、0.931, 血清 TLR4、VEGFA 水平及二者联合预测 DR 患者视力残疾的 AUC 分别为 0.864、0.863、0.938。

结论: DR 患者血清中 TLR4、VEGFA 表达均上调, 二者联合检测可作为评估 DR 发生及预后不良的潜在指标。

关键词: 糖尿病视网膜病变; 血清 Toll 样受体 4 (TLR4); 血管内皮生长因子 A (VEGFA)

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.10.20

Clinical diagnosis and prognostic value of serum TLR4 and VEGFA expression in diabetic retinopathy

Xiu-Li Yan, Qin Wang, Xiang-Qing Lu

Daqing Eye Hospital, Daqing 163316, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Xiu-Li Yan. Daqing Eye Hospital, Daqing 163316, Heilongjiang Province, China. 1015565600@qq.com

Received:2023-06-17 Accepted:2023-08-31

Abstract

• **AIM:** To investigate the expression and clinical significance of Toll-like receptor 4 (TLR4) and vascular endothelial growth factor A (VEGFA) in the serum of patients with diabetic retinopathy (DR).

• **METHODS:** A total of 183 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) admitted to our hospital from January 2021 to January 2022 were collected as the study subjects. They were grouped into non diabetic retinopathy (NDR) group ($n=54$), proliferative diabetic retinopathy (PDR) group ($n=68$) and non proliferative diabetic retinopathy (NPDR) group ($n=61$). In the same period, 70 volunteers who underwent physical examination in our hospital were randomly stratified according to age and sex. After discharge, DR patients were followed up for 1a and grouped into a poor prognosis group ($n=40$) and a good prognosis group ($n=89$) based on whether they had visual impairment. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to detect the levels of TLR4 and VEGFA in serum; Logistic regression was applied to analyze the influencing factors of DR; receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the clinical value of serum TLR4 and VEGFA levels in diagnosing DR and predicting prognosis.

• **RESULTS:** There were statistical significance in TLR4 and VEGFA levels among the control group, NDR group, PDR group, and NPDR group ($F=935.753, 516.936$, all $P<0.05$), and further pairwise comparisons showed statistical significance ($P<0.05$); the expression levels of TLR4 and VEGFA in the serum of patients with poor prognosis were higher than those of patients with good prognosis ($P<0.01$); the results of Logistic regression analysis showed that TLR4, VEGFA, course of disease, and HbA1c were all risk factors for the occurrence of DR ($P<0.05$); the ROC results showed that the AUC of serum TLR4, VEGFA levels, and their combination for predicting DR was 0.869, 0.862, and 0.931, respectively, the AUC of serum TLR4, VEGFA levels, and their combined prediction of visual disability in DR patients was 0.864,

0.863, and 0.938, respectively.

• **CONCLUSION:** The expression of TLR4 and VEGFA in serum of DR patients is up-regulated, and the combined detection of TLR4 and VEGFA can be used as a potential indicator to evaluate the occurrence and poor prognosis of DR.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; Toll-like receptor 4 (TLR4); vascular endothelial growth factor A (VEGFA)

Citation: Yan XL, Wang Q, Lu XQ. Clinical diagnosis and prognostic value of serum TLR4 and VEGFA expression in diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023; 23 (10): 1709-1713

0 引言

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种伴多种并发症的代谢综合征,近几十年来在世界范围内的患病率呈上升趋势^[1]。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是DM的主要并发症,可导致视网膜血管异常和严重的视力损害^[2-3]。DR发病的确切分子机制尚不清楚,治疗选择也有限^[4]。因此,迫切需要发现新的治疗靶点和发展早期检测方法来治疗和预防DR。血清Toll样受体4(toll like receptor 4, TLR4)是Toll样受体家族(toll-like receptor, TLR)蛋白的一员,是促炎反应的主要参与者^[5]。研究发现TLR4与2型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)患者微血管并发症的发生、发展有着密切的联系^[6]。血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)是一种血管生成的主要激活剂,被认为通过诱导新生血管和增加视网膜血管的通透性来发挥重要作用^[7]。两种因子均与DR相关,但二者对DR的诊断及预后价值尚不明确。基于此,本研究旨在通过检测TLR4、VEGFA在DR患者中的表达情况,分析TLR4、VEGFA与DR发展及预后预测的作用,旨在为DR的早期预防和治疗提供参考依据。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2021-01/2022-01本院收治的183例T2DM患者为研究对象,根据有无DR分为DR组(129例)和非糖尿病视网膜病变(NDR)组(54例),根据DR的国际临床分类将DR患者分为增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)组(68例)和非增殖性糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)组(61例)。同期按照年龄、性别分层随机选择70例于本院进行健康体检志愿者作为对照组。纳入标准:(1)符合T2DM诊断标准^[8];(2)使用光学相干断层扫描和眼底荧光血管造影检查T2DM患者,诊断是否存在DR^[9];(3)患者均为双眼发病。排除标准:(1)孕期、哺乳期或两者兼而有之的非糖尿病原因导致的视力丧失;(2)诊断为癌症、免疫系统疾病;(3)合并其他眼部疾病者,如视网膜血管阻塞、动脉粥样硬化、高血压、血液病或糖尿病眼底病变,视网膜脱离、视网膜肿瘤或其他相关疾病;(4)使用抗代谢物或免疫抑制剂;(5)临床资料不完整者。本研究经我院伦理委员会批准,并向入组受试者告知研究情况并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 从每位同意的患者身上采集大约10mL空腹静脉血,放入血清分离管。血液样品凝固30min,然

后在固定角度离心机中以1300×g离心15min。然后分离血清,并立即在-80℃保存,以待进一步研究。

1.2.2 酶联免疫吸附法检测血清中TLR4和VEGFA水平

采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)根据制造商的说明,使用TLR4(货号EK-H10214, EK-Bioscience)和VEGFA检测试剂盒(货号KIT11066, Sino Biological Inc.)测定TLR4、VEGFA的水平。

1.2.3 临床资料收集及生化指标测定 从我院病历管理系统中收集患者的姓名、性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、住院次数、糖尿病病程、糖尿病家族史、身高、体质量、收缩压和舒张压(入院当天,充分休息后,由我科护士用电子血压计测量血压)等资料。采用全自动生化分析仪测定血清糖脂代谢指标,包括空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平,采用放射免疫法测定空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)水平。

1.2.4 预后随访 DR患者均进行规范化治疗,治疗方法参考《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年)》^[9]。出院后均进行随访,为期1a,用标准对数远视力表根据患者是否发生视力残疾^[10],分为预后不良组(40例)与预后良好组(89例)。

统计学分析:采用SPSS 22.0软件进行数据分析。连续变量的正态性假设用Kolmogorov-Smirnov检验来评估,符合正态分布的变量采用平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间的比较采用独立样本t检验,4组间的比较采用单因素方差分析,两组间进一步比较采用SNK-q检验;计数资料用数字和百分比(例,%)表示,组间差异比较进行卡方(χ^2)检验。采用受试者工作特征曲线(ROC)分析TLR4、VEGFA诊断DR发生及预后预测价值;通过Logistic回归分析法分析DR发生的影响因素,具体方法为:将因变量和自变量数据录入SPSS 22.0软件,变量筛选方法选择向前选择法(Forward),回归系数选择估计值、置信区间、协方差矩阵,选择模型拟合及共线性诊断,残差选择Durbin-Watson,确定得到回归分析结果。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 各组年龄、性别、BMI、收缩压、舒张压、LDL-C、TC水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组比较,NDR组、NPDR组、PDR组血清中HbA1c、FBG、FINS、TG水平均升高,HDL-C水平均降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与NDR组比较,NPDR组病程、HbA1c、TG水平均升高,PDR组病程、FINS水平均升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 各组血清中TLR4和VEGFA水平比较 四组间TLR4、VEGFA水平比较,差异均具有统计学意义($P < 0.01$)。与对照组比较,NDR组、PDR组、NPDR组患者血清中TLR4、VEGFA水平均升高($P < 0.05$);与NDR组比较,PDR组和NPDR组患者血清中TLR4、VEGFA水平均升高($P < 0.05$);与NPDR组比较,PDR组患者血清中TLR4、VEGFA水平均升高($P < 0.05$),见表2。

表1 一般资料比较

指标	对照组	NDR 组	NPDR 组	PDR 组	$F/t/\chi^2$	P
例数	70	54	61	68		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	54.60±7.71	54.71±7.23	55.89±6.80	55.60±6.50	0.519	0.669
性别(男/女,例)	40/30	28/26	34/27	39/29	0.458	0.928
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	24.56±2.33	24.89±2.97	24.63±2.53	24.36±2.57	0.428	0.733
病程($\bar{x}\pm s$,a)	-	3.14±0.85	7.69±2.18 ^c	10.56±3.11 ^{c,e}	154.167	<0.01
收缩压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	123.5±9.12	125.29±10.24	126.66±12.02	125.88±15.63	0.828	0.480
舒张压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	78.49±5.45	80.28±10.24	79.99±10.47	80.33±8.75	0.656	0.580
HbA1c($\bar{x}\pm s$,%)	5.18±0.74	9.05±1.01 ^a	9.86±1.23 ^{a,c}	9.45±1.42 ^a	248.200	<0.01
FBG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	5.11±1.03	10.02±2.02 ^a	9.91±1.46 ^a	10.31±1.49 ^a	184.998	<0.01
FINS($\bar{x}\pm s$,mIU/L)	5.39±0.48	11.45±2.05 ^a	12.56±3.01 ^a	13.51±3.48 ^{a,c}	143.188	<0.01
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.61±0.75	4.79±1.00	4.80±1.05	4.82±0.68	0.854	0.466
TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.01±0.30	1.65±0.31 ^a	1.83±0.43 ^{a,c}	1.88±0.36 ^a	80.04	<0.01
HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.41±0.15	1.05±0.23 ^a	1.13±0.22 ^a	1.16±0.33 ^a	26.851	<0.01
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.68±0.69	2.69±1.01	2.69±0.86	2.57±0.76	0.330	0.807

注:对照组:同期按照年龄、性别分层随机选择进行健康体检的志愿者。^a $P<0.05$ vs 对照组;^c $P<0.05$ vs NDR 组;^e $P<0.05$ vs NPDR 组。

表2 各组血清中 TLR4 和 VEGFA 表达水平 $\bar{x}\pm s$

组别	例数	TLR4(ng/L)	VEGFA(pg/mL)
对照组	70	6.53±2.00	12.15±2.65
NDR 组	54	14.23±2.25 ^a	61.87±17.89 ^a
NPDR 组	61	18.46±2.83 ^{a,c}	107.45±25.35 ^{a,c}
PDR 组	68	27.82±3.05 ^{a,c,e}	151.46±30.25 ^{a,c,e}
F		935.753	516.936
P		<0.01	<0.01

注:对照组:同期按照年龄、性别分层随机选择进行健康体检的志愿者。^a $P<0.05$ vs 对照组;^c $P<0.05$ vs NDR 组;^e $P<0.05$ vs NPDR 组。

2.3 影响 DR 发生的危险因素分析 以是否发生 DR 为因变量,以 TLR4、VEGFA、病程、HbA1c、FINS、TG 为自变量,进行 Logistic 回归分析,结果显示,TLR4、VEGFA、病程、HbA1c 均是 DR 发生的危险因素($P<0.05$),见表 3。

2.4 ROC 曲线分析血清中 TLR4 和 VEGFA 预测 DR 发生的诊断价值 以发生 DR 患者(NPDR 组和 PDR 组)和未发生 DR 患者(NDR 组)的 TLR4、VEGFA 数据作 ROC 曲线。ROC 结果显示,血清 TLR4、VEGFA 水平预测 DR 发生的 AUC 分别为 0.869(95%CI:0.812~0.915)、0.862(95%CI:0.909~0.980),最佳截断值分别为:16.82ng/L、92.32pg/mL,对应的敏感度分别为 83.72%、82.95%,特异度分别为 79.63%、88.89%,血清 TLR4、VEGFA 水平联合预测的 AUC 为 0.931(95%CI:0.884~0.963),较血清中 TLR4、VEGFA 单独检测的 AUC 升高,敏感度为 82.17%,特异度为 94.44%,见图 1。

2.5 不同预后患者血清中 TLR4 和 VEGFA 水平比较 预后不良组患者血清中 TLR4、VEGFA 表达水平均高于预后良好组,差异均有统计学意义($P<0.01$),见表 4。

2.6 ROC 曲线分析血清中 TLR4 及 VEGFA 预测 DR 患者视力残疾的预测价值 ROC 结果显示,血清 TLR4、VEGFA 水平预测 DR 患者视力残疾的 AUC 分别为 0.864(95%CI:0.793~0.918)、0.863(95%CI:0.792~0.917),最

表3 多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
TLR4	1.641	0.486	11.401	0.001	5.159	1.990~13.370
VEGFA	1.672	0.488	11.724	0.001	5.322	2.044~13.857
病程	1.148	0.378	9.239	0.002	3.151	1.503~6.606
HbA1c	0.417	0.196	4.535	0.033	1.518	1.033~2.229
FINS	0.523	0.444	1.387	0.239	1.687	0.707~4.028
TG	0.159	0.503	0.099	0.753	1.172	0.437~3.142

表4 两组血清中 TLR4 和 VEGFA 表达水平 $\bar{x}\pm s$

组别	例数	TLR4(ng/L)	VEGFA(pg/mL)
预后不良组	40	29.37±2.98	170.58±32.37
预后良好组	89	20.70±2.94	112.71±25.94
t		14.427	10.830
P		<0.01	<0.01

佳截断值分别为 25.21ng/L、136.84pg/mL,对应的敏感度分别为 85.00%、80.00%,特异度分别为 83.15%、89.89%,血清 TLR4、VEGFA 水平联合预测的 AUC 为 0.938(95%CI:0.882~0.973),较血清中 TLR4、VEGFA 单独检测的 AUC 升高,敏感度为 80.00%,特异度为 97.75%,见图 2。

3 结论

DR 是糖尿病最常见的微血管并发症,也是造成失明的主要原因^[11-12]。在 NPDR 的早期,慢性高血糖会损害供应视网膜的微血管,导致缺血、血管渗漏,以及由糖尿病黄斑水肿引起的中心视力丧失^[13]。随着疾病进展为 PDR,会出现与视网膜继发性新生血管相关的视力丧失,以及随后的出血、视网膜脱离。先前的研究表明,DR 的进展和视力丧失会损害患者的生活质量。如果没有适当的干预,大约一半的高危 PDR 患者会在诊断后 5a 内因糖尿病性黄斑水肿、玻璃体出血、视网膜脱离而出现视力障碍^[14]。因此,早期发现和治疗对于延缓 DR 的进展、避免视力丧失和减轻晚期疾病负担至关重要。

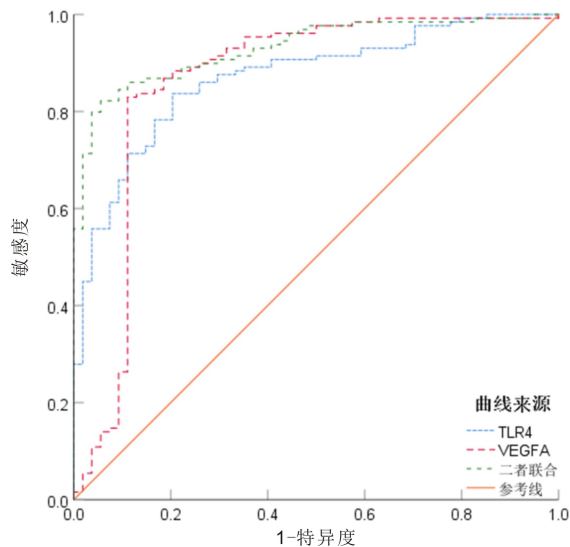


图1 血清 TLR4 及 VEGFA 水平预测 DR 发生的 ROC 曲线。

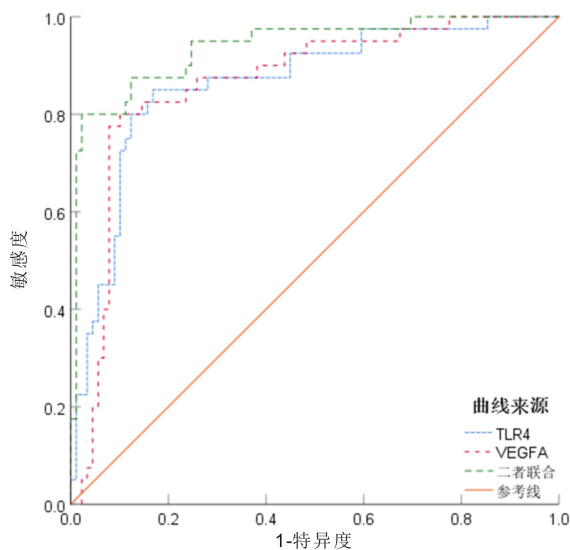


图2 血清 TLR4 及 VEGFA 水平预测 DR 患者视力残疾的 ROC 曲线。

本研究结果显示,健康人群、NDR 组、NPDR 组、PDR 组血清中 HbA1c、FBG、FINS、TG、HDL-C 存在显著差异,提示血糖、血脂代谢异常在 DR 发生、发展中发挥重要作用,可导致病情加重。

VEGF 又称血管通透性因子,是一种二聚体糖蛋白,其在脊椎动物视网膜发育过程中具有促进生长代谢级联反应和血管生成的作用^[15]。此前,有研究报道下调 VEGFA 的表达,可用于干预 DM 引起的视网膜微血管的炎症损伤^[16]。本研究中 DR 患者血清中 VEGFA 水平显著高于 NDR 患者以及健康人群,随着 DR 患者预后不良的发生,VEGFA 水平逐渐升高,提示 VEGFA 可能对 DR 的发生、进展具有促进作用,可以作为预测 DR 患者预后不良的潜在血清指标。这与姜富国等^[17]报道一致。推测其作用机制可能由于慢性高血糖环境可导致体内蛋白质的非酶性糖基化,导致基底膜增厚,甚至引起血管闭塞阻碍氧气扩散,引起视网膜缺氧,供氧减少和活性氧合成增加可诱导 VEGFA 的表达,VEGFA 介导内皮细胞紧密连接形成和血管舒张的中断,增加血神经屏障的通透性,从而参与 DR 的发展^[18-19]。血脂升高通过非酶糖基化多元醇途径

引起组织过氧化,导致血管壁损伤和内皮功能障碍。引起血流动力学改变,视网膜组织缺氧,随之发生微循环障碍,导致动脉粥样硬化、眼底出血等一系列微血管病变,最终形成微血栓,破坏视网膜屏障,导致 DR 的发生^[20]。ROC 结果显示,血清中 VEGFA 水平预测 DR 发生及视力残疾的 AUC 分别为 0.862、0.863。提示 VEGFA 水平可在一定程度评估 DR 发生及预后不良,对尽早诊断 DR 及改善患者预后提供重要参考依据。

TLR 是一个模式识别受体家族,负责炎症和免疫反应的启动,可以识别内源性和外源性配体,并与体内各种生理和病理途径相关^[21]。虽然 DR 的详细病理生理机制尚不清楚,但越来越多的数据表明,TLR4 在 DR 的发展中起着至关重要的作用^[22]。本研究中 DR 患者血清中 TLR4 水平高于健康人群,随着 PDR 的发生水平逐渐升高,表明 TLR4 是 DR 发展过程中的一种重要细胞因子。推测其可能的潜在作用机制为高血糖会促使机体炎症反应程度加重,导致 TLR4 分泌增加^[22],TLR4 信号通路的激活导致下游促炎细胞因子和黏附分子增加,参与炎症反应^[23]的发生,引起血管外渗或血管通透性增加、血管梗阻、新生血管变性和病理改变等病理改变,从而导致 DR 的发生发展^[24-25]。Logistic 回归分析结果显示,TLR4、VEGFA、病程、HbA1c 均是 DR 发生的危险因素,分析原因是 HbA1c 作为评估血糖控制情况的重要指标,随着病程延长,患者血糖控制不佳,导致 DR 风险增加。此外也提示临床表现为 TLR4、VEGFA 高表达的患者,应及时针对制定方案治疗,延缓疾病进展;ROC 结果显示,血清 TLR4 水平预测 DR 患者视力残疾的 AUC 为 0.864,二者联合预测的 AUC 为 0.938。提示 TLR4、VEGFA 联合评估 DR 发生及预后不良的临床价值优于单一指标。

综上所述,在 DR 患者血清中 TLR4、VEGFA 水平均显著上调,二者均为 DR 发生的危险因素,联合检测 TLR4、VEGFA 血清水平可预测 DR 及预后不良的发生,具有重要的临床意义。但目前本研究存在局限性,样本量相对较小,还需要在更大的样本中进一步验证。

参考文献

- 1 Afarid M, Ghattavi N, Johari M. Serum levels of vitamin D in diabetic patients with and without retinopathy. *J Ophthalmic Vis Res* 2020;15(2):172-177
- 2 Yin L, Zhang DL, Ren Q, et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in diabetic patients: a community based cross-sectional study. *Medicine* 2020;99(9):e19236
- 3 Yao LT, Zhong YF, He LZ, et al. Serum CA125 level is associated with diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020;13:1803-1812
- 4 Sharma A, Cox J, Glass J, et al. Serum glycoproteomic alterations in patients with diabetic retinopathy. *Proteomes* 2020;8(3):25
- 5 Shu XW, Hu YL, Huang C, et al. Nimbolide ameliorates the streptozotocin-induced diabetic retinopathy in rats through the inhibition of TLR4/NF- κ B signaling pathway. *Saudi J Biol Sci* 2021;28(8):4255-4262
- 6 张玉齐,李欢欢,吕海宏. Toll 样受体 4 基因多态性与糖尿病微血管并发症相关性的研究进展. *宁夏医科大学学报* 2022;44(12):1287-1291
- 7 Huang X, Liang PF, Jiang BM, et al. Hyperbaric oxygen potentiates diabetic wound healing by promoting fibroblast cell proliferation and endothelial cell angiogenesis. *Life Sci* 2020;259:118246

8 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 2型糖尿病基层诊疗指南(实践版·2019). 中华全科医师杂志 2019;18(9):810-818

9 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

10 张海霞, 张林昌, 贾佳, 等. hs-CRP、IMT与糖尿病视网膜病变发生的相关性及对患者预后的预测作用. 广东医学 2020;41(24):2506-2509

11 Singh RP, Elman MJ, Singh SK, et al. Advances in the treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications* 2019;33(12):1074-17

12 Yang HW, Huang YG, Gai CL, et al. Serum vaspilin levels are positively associated with diabetic retinopathy in patients with type2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2021;12(4):566-573

13 Fajnkuchen F, Delyfer MN, Conrath J, et al. Expectations and fears of patients with diabetes and macular edema treated by intravitreal injections. *Acta Diabetol* 2020;57(9):1081-1091

14 Ding Y, Zhao JM, Liu GS, et al. Total bilirubin predicts severe progression of diabetic retinopathy and the possible causal mechanism. *J Diabetes Res* 2020;2020:7219852

15 Arrigo A, Aragona E, Bandello F. VEGF-targeting drugs for the treatment of retinal neovascularization in diabetic retinopathy. *Ann Med* 2022;54(1):1089-1111

16 刘光辉, 史常旋, 洪雅军, 等. sgp130对糖尿病小鼠视网膜 p-STAT3 及 VEGF-A 表达的影响. 国际眼科杂志 2023;23(3):375-378

17 姜富国, 翟利利, 鲁之中, 等. 2型糖尿病视网膜病变及肾病与 VEGF、Hey 水平相关性研究. 罕少疾病杂志 2023;30(5):61-63

18 Königs V, Pierre S, Schicht M, et al. GPR40 activation abolishes diabetes - induced painful neuropathy by suppressing VEGF - A expression. *Diabetes* 2022;71(4):774-787

19 Li TT, Wu Y. Correlation of glucose and lipid metabolism levels and serum uric acid levels with diabetic retinopathy in type 2 diabetic mellitus patients. *Emerg Med Int* 2022;2022:9201566

20 Ducos C, Rigo M, Larroumet A, et al. Diabetic retinopathy in well-controlled type 2 diabetes: role of glycaemic memory. *Diabetes Metab* 2021;47(1):101156

21 Bayan N, Yazdanpanah N, Rezaei N. Role of toll-like receptor 4 in diabetic retinopathy. *Pharmacol Res* 2022;175:105960

22 李晓洁, 许泽鹏, 黄玉婷, 等. Toll 样受体 4 信号通路在糖尿病视网膜病变中的研究进展. 中国中医眼科杂志 2023;33(1):73-79

23 韩旸, 王凯亮, 秦芳, 等. 糖尿病合并肺部感染患者血清 APN 和 TLR4 表达及其与 T 淋巴细胞亚群的关系. 热带医学杂志 2023;23(3):375-378

24 Yehualashet AS. Toll-like receptors as a potential drug target for diabetes mellitus and diabetes-associated complications. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020;13:4763-4777

25 Zhang YQ, Li HH, Wang CY, et al. Toll like receptor 4 gene Asp299Gly polymorphism increases the risk of diabetic microvascular complications: a meta analysis. *Diabetol Metab Syndr* 2022;14(1):79