

血清 nesfatin-1 和 apelin 及 HO-1 水平与糖尿病视网膜病变严重程度的相关性

杨智茹^{1*}, 李家婕^{2*}, 刘文龙²

引用:杨智茹,李家婕,刘文龙. 血清 nesfatin-1 和 apelin 及 HO-1水平与糖尿病视网膜病变严重程度的相关性. 国际眼科杂志 2023;23(11):1865-1869

基金项目:安顺市科技计划项目{No.安市科人[2020]3号}

作者单位:¹(550000)中国贵州省贵阳市,贵州医科大学研究生院;²(561000)中国贵州省安顺市,贵州医科大学非直属附属安顺中心医院 安顺市人民医院

*:杨智茹和李家婕对本文贡献一致。

作者简介:杨智茹,贵州医科大学在读硕士研究生,研究方向:眼底病;李家婕,本科,主管护师,研究方向:眼科护理。

通讯作者:刘文龙,主任医师,研究方向:眼底病. gmgldj@163.com

收稿日期:2023-06-18 修回日期:2023-09-28

摘要

目的:分析血清人新饱食分子蛋白-1(nesfatin-1)、爱帕琳肽(apelin)、血红素氧合酶-1(HO-1)水平与糖尿病视网膜病变(DR)严重程度的相关性。

方法:选取2020-09/2022-09我院收治的2型糖尿病(T2DM)患者100例,根据眼底病变情况分为无DR(NDR)组(35例)、NPDR组(33例)、PDR组(32例)。另选取同期于本院进行健康体检者30例作为对照组。检测并分析各组研究对象血清 nesfatin-1、apelin、HO-1水平,评估DR患者的全视网膜缺血指数(ISI)。

结果:T2DM患者血清 nesfatin-1、HO-1水平均低于对照组,apelin水平均高于对照组,且PDR组血清 nesfatin-1、HO-1水平最低,而apelin水平最高。PDR组全视网膜ISI高于NPDR组(4.56 ± 0.57 vs 2.05 ± 0.29 , $P<0.05$)。相关性分析显示,DR患者血清 nesfatin-1、HO-1水平与全视网膜ISI均呈负相关,而apelin水平与全视网膜ISI呈正相关。受试者工作特征曲线(ROC)分析显示,血清 nesfatin-1、apelin、HO-1预测PDR曲线下面积分别为0.842、0.833、0.807。

结论:血清 nesfatin-1、apelin、HO-1水平与DR严重程度有密切关系,动态监测血清 nesfatin-1、apelin、HO-1水平对及早发现PDR具有重要意义。

关键词:人新饱食分子蛋白-1(nesfatin-1);爱帕琳肽(apelin);血红素氧合酶-1(HO-1);糖尿病视网膜病变;视网膜缺血指数;相关性

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.11.19

Correlation between serum nesfatin - 1, apelin and HO-1 levels and the severity of diabetic retinopathy

Zhi-Ru Yang^{1*}, Jia-Jie Li^{2*}, Wen-long Liu²

Foundation item: Anshun Science and Technology Project {No. Anshun Scientific and Technological Talents Program [2020]3}

* Co-first authors: Zhi-Ru Yang and Jia-Jie Li

¹Graduate School, Guizhou Medical University, Guiyang 550000, Guizhou Province, China; ²Anshun Central Hospital Affiliated to Guizhou Medical University; People's Hospital of Anshun City, Anshun 561000, Guizhou Province, China

Correspondence to: Wen - Long Liu. Anshun Central Hospital Affiliated to Guizhou Medical University; People's Hospital of Anshun City, Anshun 561000, Guizhou Province, China. gmgldj@163.com

Received:2023-06-18 Accepted:2023-09-28

Abstract

• **AIM:** To analyze the correlation between serum nesfatin-1, apelin and heme oxygenase-1 (HO-1) levels and the severity of diabetic retinopathy (DR).

• **METHODS:** Totally 100 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) who were admitted to the hospital from September 2020 to September 2022 were selected. They were divided into non-DR (NDR) group (35 cases), nonproliferative DR (NPDR) group (33 cases) and proliferative DR (PDR) group (32 cases) according to the condition of fundus lesions. Another 30 healthy individuals who received health check-ups in the hospital during the same period were selected as the control group. Serum nesfatin-1, apelin and HO-1 levels in each group were detected, and panretinal ischemia index (ISI) was evaluated.

• **RESULTS:** Serum nesfatin-1 and HO-1 levels in the T2DM patients were lower, and apelin level was higher as compared with the control group. The levels of nesfatin-1 and HO-1 in the PDR group were the lowest, while the apelin level was the highest. Panretinal ISI in the PDR group was higher than that in the NPDR group (4.56 ± 0.57 vs 2.05 ± 0.29 , $P<0.05$). Correlation analysis found that serum nesfatin-1 and HO-1 levels were negatively correlated with panretinal ISI in patients with DR, while apelin level was positively correlated with panretinal ISI. The receiver operator characteristic (ROC) curve analysis found that the areas under the curves of serum nesfatin-1,

apelin and HO-1 for predicting PDR were 0.842, 0.833 and 0.807 respectively.

• **CONCLUSION:** Serum nesfatin-1, apelin and HO-1 levels are closely related to the severity of DR. Dynamic monitoring of serum nesfatin-1, apelin and HO-1 levels is important for the early detection of PDR.

• **KEYWORDS:** nesfatin-1; apelin; heme oxygenase-1 (HO-1); diabetic retinopathy; retinal ischemic index; correlation

Citation: Yang ZR, Li JJ, Liu WL. Correlation between serum nesfatin-1, apelin and HO-1 levels and the severity of diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023; 23 (11): 1865-1869

0 引言

目前,糖尿病尤其是2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)及其并发症发病率呈逐步增加趋势^[1],其中糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)为高发并发症之一,DR的主要病理改变为视网膜出血、渗出、微血管扩张及新生血管形成,可分为非增殖性DR(nonproliferative DR, NPDR)、增殖性DR(proliferative DR, PDR)^[2],其中PDR可导致患者视功能下降,甚至致盲,对患者生活造成不良影响^[3]。目前关于DR并发症的具体发病机制尚未明确,生物标志物在PDR进展中具有巨大潜力^[4],其中人新饱食分子蛋白-1(nesfatin-1)、爱帕琳肽(apelin)作为新近发现的脂肪细胞因子参与T2DM等多种代谢疾病,apelin属于血管紧张素受体相关蛋白,参与视网膜内皮细胞增殖及血管新生全过程,apelin是由脂肪细胞分泌的蛋白质,在细胞生物学行为、免疫应答及炎症反应方面均扮演重要角色。血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)是血红素代谢过程中的限速酶,能将血红素转化成胆绿素,且有抗炎反应、抗氧化、抗血管损伤、抗细胞凋亡多种细胞保护作用。研究发现,nesfatin-1、apelin、HO-1均与血管稳态、细胞增殖、凋亡、机体炎症及免疫反应等多种病理生理过程有密切关系^[5],但与DR的关系尚未明确。本研究旨在分析血清nesfatin-1、apelin、HO-1与DR及视网膜缺血程度的相关性。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2020-09/2022-09贵州医科大学非直属附属安顺中心医院内分泌科收治的T2DM患者100例,根据眼底病变情况分为无DR(NDR)组(35例)、NPDR组(33例)、PDR组(32例)。纳入标准:(1)无DR组患者均符合T2DM诊断标准,经综合检查确定为无视网膜病变及其他并发症,NPDR组和PDR组患者均符合T2DM并发DR诊断标准^[6],经眼底荧光造影、裂隙灯显微镜检查等确诊,其中PDR为IV~VI期;(2)无血液系统疾病、免疫系统疾病,且白细胞计数正常;(3)眼压正常;(4)依从性良好,按时随访复查。排除标准:(1)既往有细胞毒制剂或免疫抑制剂使用史;(2)合并急慢性感染、肝肾疾病、风湿结缔组织疾病、心脑血管病者;(3)合并除外DR的其他眼部疾病(如青光眼、葡萄膜炎)或眼底病变无法分级者;(4)合并严重心肝肾功能不全者;(5)恶性肿瘤患者、妊娠期或哺乳期女性。另纳入同期于本院进行健康体检者30例作为对照组,排除严重心肝肾功能障碍者。本研究经医

院伦理委员会审核批准,所有研究对象均对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 基本资料采集 收集各组研究对象的基本资料,包括年龄、身高、体质量、病史、T2DM病程等,测量血压(收缩压、舒张压)。

1.2.2 血生化指标检测 所有研究对象隔夜空腹10h后于次日清晨取空腹静脉血5mL,置于离心管,离心机上以3000r/min离心10min,取上层血清分为两份,其中一份用于立即测定血糖、血脂指标,另一份保存于-80℃冰箱中待测,避免反复冻融。采用血糖检测仪测定空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后2h血糖(2 hours postprandial blood glucose, 2hPG);采用金普LC-4000高效液相色谱仪以高效液相色谱法测定糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)水平;采用Mindray全自动生化分析仪以直接一步法测定高密度脂蛋白胆固醇(high density liprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density liprotein cholesterol, LDL-C)水平;采用氧化酶法测定甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)水平;采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定血清nesfatin-1、apelin、HO-1水平。

1.2.3 视网膜缺血程度评估 采用Image J软件2.0.0版本手动勾画DR患者超广角眼底荧光素血管造影(ultra wide-field fluorescein angiography, UWFFA)图像中视网膜边界及无灌注区域,参考文献^[7]中的方法勾画以黄斑为中心,半径分别为10、15mm的同心圆,将视网膜分为后极部、中周部及远周部,测量2次取平均值,计算各区域内的视网膜缺血指数(ischemic index, ISI),ISI=无灌注区视网膜面积/可视网膜面积,最终以后极部、中周部及远周部平均ISI作为全视网膜ISI。

统计学分析:采用SPSS 23.0软件对数据进行统计学处理。计数资料以 n 表示,组间比较采用 χ^2 检验。计量资料均满足正态分布与方差齐性,以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析,组间进一步两两比较LSD- t 检验。相关性分析采用Pearson相关分析法。绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析各观察指标对PDR的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组研究对象基本资料比较 四组研究对象性别、年龄、体质量指数、血压等基线资料差异均无统计学意义($P > 0.05$),但NDR组、NPDR组、PDR组患者T2DM病程差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 各组研究对象血生化指标比较 四组研究对象各项血生化指标水平差异均有统计学意义($P < 0.001$),其中PDR组FPG、2hPG、HbA1c、LDL-C、TG、TC水平最高,而HDL-C水平最低,各组间两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 各组研究对象血清nesfatin-1和apelin及HO-1水平比较 四组研究对象血清nesfatin-1、apelin、HO-1水平差异均有统计学意义($P < 0.001$),其中PDR组血清nesfatin-1、HO-1水平最低,而apelin水平最高,各组间两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表 1 四组研究对象基本资料比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	体质量指数 ($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	收缩压 ($\bar{x}\pm s$, mmHg)	舒张压 ($\bar{x}\pm s$, mmHg)	T2DM 病程 ($\bar{x}\pm s$, a)	吸烟史 (例)	饮酒史 (例)
对照组	30	16/14	56.98±5.83	21.27±2.26	126.59±13.45	76.87±7.59		9	7
NDR 组	35	20/15	58.04±5.69	22.03±2.25	128.67±12.34	77.45±7.93	2.35±0.26	11	8
NPDR 组	33	17/16	55.92±5.81	20.78±2.34	127.55±13.49	76.28±7.86	4.18±0.45 ^a	9	6
PDR 组	32	18/14	57.07±5.76	22.0±2.23	126.18±14.27	77.69±7.57	7.01±0.75 ^{a,c}	10	7
χ^2/F		0.273	0.766	2.374	0.229	0.217	677.975	0.175	0.315
<i>P</i>		0.965	0.515	0.073	0.876	0.884	<0.001	0.982	0.957

注:对照组:健康体检者。^a*P*<0.05 vs NDR 组; ^c*P*<0.05 vs NPDR 组。

表 2 四组研究对象血生化指标比较

组别	例数	FPG (mmol/L)	2hPG (mmol/L)	HbA1c (%)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	$\bar{x}\pm s$
对照组	30	4.67±0.48	6.41±0.65	4.23±0.45	1.69±0.19	2.48±0.26	1.63±0.18	4.31±0.45	
NDR 组	35	7.16±0.75 ^a	10.42±1.18 ^a	6.94±0.71 ^a	1.58±0.17 ^a	3.19±0.35 ^a	1.95±0.19 ^a	4.96±0.51 ^a	
NPDR 组	33	8.59±0.87 ^{a,c}	11.64±1.26 ^{a,c}	8.77±0.89 ^{a,c}	1.35±0.15 ^{a,c}	3.71±0.39 ^{a,c}	2.23±0.24 ^{a,c}	5.24±0.56 ^{a,c}	
PDR 组	32	9.43±0.96 ^{a,c,e}	14.55±1.49 ^{a,c,e}	10.15±1.13 ^{a,c,e}	1.18±0.14 ^{a,c,e}	4.52±0.48 ^{a,c,e}	2.68±0.29 ^{a,c,e}	5.92±0.63 ^{a,c,e}	
<i>F</i>		215.197	247.576	290.888	62.329	160.488	118.326	47.076	
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

注:对照组:健康体检者。^a*P*<0.05 vs 对照组; ^c*P*<0.05 vs NDR 组; ^e*P*<0.05 vs NPDR 组。

表 3 四组研究对象血清 nesfatin-1 和 apelin 及 HO-1 水平比较

组别	例数	nesfatin-1 (ng/mL)	apelin (ng/mL)	HO-1 (mmol/L)	$\bar{x}\pm s$
对照组	30	1.53±0.16	2.10±0.23	50.13±5.24	
NDR 组	35	1.30±0.14 ^a	4.18±0.45 ^a	40.77±4.18 ^a	
NPDR 组	33	1.07±0.15 ^{a,c}	6.49±0.67 ^{a,c}	34.65±3.57 ^{a,c}	
PDR 组	32	0.98±0.11 ^{a,c,e}	9.12±0.95 ^{a,c,e}	26.78±2.75 ^{a,c,e}	
<i>F</i>		95.452	711.124	187.639	
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	

注:对照组:健康体检者。^a*P*<0.05 vs 对照组; ^c*P*<0.05 vs NDR 组; ^e*P*<0.05 vs NPDR 组。

2.4 DR 患者全视网膜缺血程度比较 NPDR 组、PDR 组全视网膜 ISI 分别为 2.05±0.29、4.56±0.57, 差异有统计学意义 ($t=22.477, P<0.001$)。

2.5 相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示, DR 患者血清 nesfatin-1、HO-1 水平与 FPG、HbA1c、LDL-C 水平、T2DM 病程及全视网膜 ISI 均呈负相关, 而血清 apelin 与 FPG、HbA1c、LDL-C 水平、T2DM 病程及全视网膜 ISI 均呈正相关, 见表 4。

2.6 血清 nesfatin-1 和 apelin 及 HO-1 水平对 PDR 的预测价值 血清 nesfatin-1、apelin、HO-1 预测 PDR 的曲线下面积分别为 0.842、0.833、0.807, 敏感度分别为 0.84、0.77、0.79, 特异度分别为 0.81、0.78、0.72, 临界值分别为 0.97ng/mL、8.26ng/mL、26.15mmol/L, 见图 1。

3 讨论

DR 发病机制包括氧化应激、细胞凋亡等多方面^[8-9], 血清 nesfatin-1、apelin 是新近发现的由脂肪细胞分泌的细胞因子, 参与细胞增殖及迁移过程, 其可与体内胰岛素相互作用而对糖尿病微血管病变起促进作用^[10-11], 另有研究发现, 鼠李糖素通过 NRF2/HO-1/NF- κ B 信号通路对 DR 氧化应激、炎症反应有明显影响, 内源性抗氧化应激通路激活后可转入细胞核内同抗氧化反应元件 (anti-

oxidative response element, ARE) 结合, 并启动 HO-1 等下游抗氧化因子转录, 减轻氧化应激损伤^[12], 但目前关于 nesfatin-1、apelin、HO-1 与 DR 发病关系的研究较少。

本研究发现, T2DM 患者血清 nesfatin-1、HO-1 水平低于对照组, 而 apelin 水平高于对照组, 且 PDR 组血清 nesfatin-1、HO-1 水平最低, 而 apelin 水平最高, PDR 组全视网膜 ISI 高于 NPDR 组, 与 Dai 等^[13]报道的糖尿病患者血清和玻璃体 nesfatin-1 浓度更低, 尤其是 PDR 患者 nesfatin-1 浓度最低的研究结果相似, 表明 DR 患者血清 nesfatin-1、HO-1 呈低表达, 而 apelin 呈高表达, 视网膜缺血程度严重。Sun 等^[14]研究发现, nesfatin-1 在高葡萄糖浓度下可增强 ARPE-19 细胞活力并抑制炎症、氧化应激和细胞凋亡, NF- κ B/NLRP3 炎症小体信号的激活和高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1) 的表达可被 nesfatin-1 抑制, 此外 HMGB1 过表达可部分消除由 nesfatin-1 引起的 NF- κ B/NLRP3 炎症小体途径失活, 表明 nesfatin-1 可通过调节 HMGB1 抑制 NF- κ B/NLRP3 炎症小体信号的激活, 并对 ARPE-19 细胞发挥保护作用, 抵抗高糖诱导的炎症、氧化应激和细胞凋亡。赵宇等^[15]研究发现, 血清 nesfatin-1 与 DR 的发展及进展呈负相关, 多因素分析结果显示, nesfatin-1 为 DR 的保护性

表4 Pearson相关性分析结果

组别	指标	FPG	HbA1c	LDL-C	T2DM 病程	全视网膜 ISI
NPDR 组	nesfatin-1	-0.438*	-0.379*	-0.299*	-0.377*	-0.397*
	apelin	0.366*	0.318*	0.307*	0.412*	0.422*
	HO-1	-0.328*	-0.407*	-0.402*	-0.398*	-0.359*
PDR 组	nesfatin-1	-0.513*	-0.442*	-0.357*	-0.397*	-0.613*
	apelin	0.419*	0.463*	0.388*	0.422*	0.516*
	HO-1	-0.407*	-0.521*	-0.476*	-0.467*	-0.387*

注: *P<0.05。

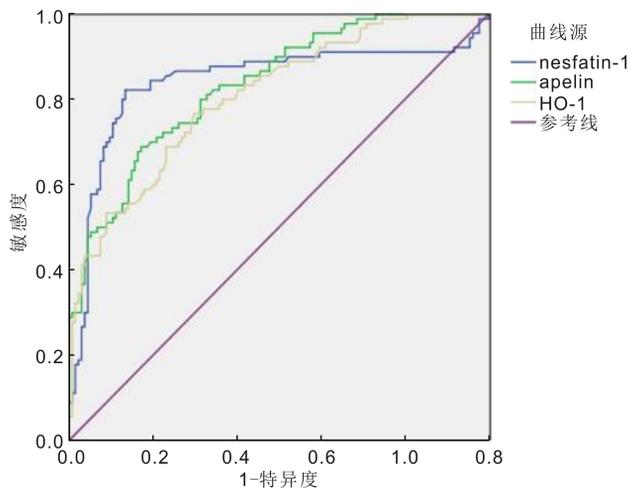


图1 血清 nesfatin-1 和 apelin 及 HO-1 预测 PDR 的 ROC 曲线。

因素。PDR 的发生与血管病变有关, apelin 的受体是 APJ 内源性特异性配体, 在视网膜内皮细胞增殖和新生血管形成过程中有 apelin 参与, 高血糖状态使糖基化产物在视网膜膜累积, 阻碍氧在视网膜基底细胞间的流通, 引发缺氧, 而视网膜基底细胞缺氧会使 apelin 表达增加^[16]。林静娜等^[17]也发现, 血清 apelin 高水平、HO-1 低水平为 PDR 的危险因素, 血清 apelin、HO-1 水平检测有助于预测 DR 分型。赵媛等^[18]报道, DR 患者血清 apelin 水平显著升高, apelin 高水平表达与 DR 的发生、进展密切相关。李莹莹等^[19]报道, apelin 可能参与 DR 发生发展, apelin 可能在糖脂代谢、胰岛素抵抗方面发挥作用, 血清 apelin 可能对是否发生 DR 起到一定的预测作用。HO-1 则是目前发现最易被诱导的蛋白, 又称热休克蛋白 32, 在炎症因子、氧化应激、细胞因子等多种因素诱导下, HO-1 表达增强, 是反映氧化损伤的早期生物标志物^[20], 因此与 DR 的发生发展也有一定关系。

本研究中, 相关性分析结果显示, DR 患者血清 nesfatin-1、HO-1 水平与 FPG、HbA1c、LDL-C 水平、T2DM 病程均呈负相关, 而 apelin 水平与 FPG、HbA1c、LDL-C 水平、T2DM 病程均呈正相关, 与陈建志等^[21]研究结果相似, 本研究也发现 PDR 组各项相关系数绝对值均高于 NPDR 组, 提示 PDR 组血清 nesfatin-1、HO-1、apelin 水平与全视网膜 ISI 的相关性更明显, 表明随着 DR 病变进展尤其是发展为 PDR 后, 血清 nesfatin-1、HO-1、apelin 水平与生生化指标、T2DM 病程及视网膜缺血程度的相关性更显著。nesfatin-1 是一种新型的摄食相关神经多肽, 其在下丘脑、脑干等参与摄食调节, 其在胃肠道、胰腺、脂肪等广泛分布, 与 DR 病情进展有密切关系^[22]。正常情况下, apelin

可在血管内皮生长因子参与下促进内皮细胞增殖及血管形成, 随着血管内皮受损程度增加, 视网膜缺血程度加重, apelin 收缩血管作用增强, 舒张血管作用减弱, 导致血管相关并发症进展^[23]。HO-1 在多种组织中均可表达, 炎症因子、氧化应激及细胞因子等多种因素可诱导并使其表达增强, PDR 患者体内高血糖水平诱导活性氧增加, 通过激活多信号级联通路而使转录因子激活, 并与 HO-1 基因序列上顺式作用元件结合, 最终诱导 HO-1 表达^[24]。

此外, 本研究结果显示, 血清 nesfatin-1、apelin、HO-1 预测 PDR 的 ROC 曲线下面积分别为 0.842、0.833、0.807, 临界值分别为 0.97ng/mL、8.26ng/mL、26.15mmol/L, 与 Wu 等^[25]报道结果相近。nesfatin-1 是胰岛素的敏感分泌肽, 既往研究发现, nesfatin-1 能抑制食欲、减轻体质量, 通过激活胰岛 β 细胞 L 型 Ca²⁺通道直接作用于胰岛 β 细胞促进胰岛素分泌, apelin 则为脂肪细胞因子, 由人体脂肪细胞分泌, apelin 通过作用于心血管平滑肌而参与血压的调节, 也可抑制 Ang-Ⅱ 的表达以达到减缓由 Ang-Ⅱ 介导的粥样硬化过程的目的^[26]。Huang 等^[27]发现, HO-1 与大鼠 DR 发生发展有关, 可作为治疗 DR 的靶点, 因此联合检测血清 nesfatin-1、apelin、HO-1 对 PDR 有一定的预测价值。

综上, 本研究发现 DR 患者血清 nesfatin-1、HO-1 呈低表达, 而 apelin 呈高表达, 尤其是在 PDR 患者中这种差异更明显, 且血清 nesfatin-1、apelin、HO-1 与全视网膜 ISI 具有相关性, 联合检测血清 nesfatin-1、apelin、HO-1 对 PDR 具有一定预测价值。

参考文献

- 1 汤中, 蒋亦龙, 彭辉灿. 原花青素对高糖环境下人视网膜内皮细胞增殖及 VEGF 表达的影响. 中南医学科学杂志 2020;48(2):155-159
- 2 颜彦, 吴琳, 郑海龙. 汉黄芩素对 2 型糖尿病小鼠糖尿病视网膜病变的影响. 中南医学科学杂志 2020;48(4):382-385
- 3 陈斌, 齐晓玲, 徐礼五, 等. β2-MG、Hcy、Cys-C 检测在 2 型糖尿病视网膜病变诊断中的价值. 分子诊断与治疗杂志 2020;12(6):818-821, 826
- 4 Adki KM, Kulkarni YA. Potential biomarkers in diabetic retinopathy. Curr Diabetes Rev 2020;16(9):971-983
- 5 赵伟, 朱向东, 李瑾, 等. HO-1、LXA4、Apelin 在糖尿病大鼠血清和视网膜中的表达特点. 解剖学研究 2019;41(1):48-52
- 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. 中华糖尿病杂志 2018;10(4):241-247
- 7 付梅, 陈长征, 蒋婧文, 等. 糖尿病视网膜病变分级与视网膜缺血的相关性分析. 中华眼底病杂志 2021;37(10):784-789
- 8 冯劫, 李培凤. 23G PPV 联合通脉糖眼明胶囊对 PDR 患者疗效及血清胰岛素相关因子的影响. 国际眼科杂志 2021;21(9):1607-1611
- 9 梁春, 魏健, 武忠华. 眼底激光联合玻璃体腔注射雷珠单抗治疗糖尿病视网膜病变患者的效果. 中国临床实用医学 2018;9(2):40-42

- 10 Ghamdi AHA. Clinical predictors of diabetic retinopathy progression; a systematic review. *Curr Diabetes Rev* 2020;16(3):242-247
- 11 Su J, Zhang Y, Kumar SA, et al. APJ/apelin: A promising target for the treatment of retinopathy of prematurity. *Drug Discov Today* 2022;27(8):2342-2352
- 12 Shi Q, Cheng YH, Dong XM, et al. Effects of rhaponticin on retinal oxidative stress and inflammation in diabetes through NRF2/HO-1/NF- κ B signalling. *J Biochem Mol Toxicol* 2020;34(11):e22568
- 13 Dai R, Deng G, Sun Z, et al. Relation of serum and vitreous nesfatin-1 concentrations with diabetic retinopathy. *J Clin Lab Anal* 2017;31(5):e22105
- 14 Sun H, Zhao H, Yan Z, et al. Protective role and molecular mechanism of action of Nesfatin - 1 against high glucose - induced inflammation, oxidative stress and apoptosis in retinal epithelial cells. *Exp Ther Med* 2021;22(2):833
- 15 赵宇, 齐占民, 王宁, 等. 血清脂肪酸结合蛋白-4 和摄食抑制因子-1 水平与 2 型糖尿病患者视网膜病变的相关性分析. *中国临床医生杂志* 2020;48(2):170-174
- 16 Feng J, Yang WQ, Luan FX, et al. The protective role of apelin in the early stages of diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci* 2022; 23(23):14680
- 17 林静娜, 辜智强. 血清 VEGF、apelin、HO-1 水平与不同分型糖尿病视网膜病变患者的相关性研究. *国际检验医学杂志* 2021;42(8):999-1002
- 18 赵媛, 代艳, 王科, 等. 血清 RBP4、Apelin 水平与糖尿病视网膜病变的相关性. *河北医药* 2021;43(9):1361-1363, 1367
- 19 李莹莹, 蔺晓慧. 糖尿病性视网膜病变患者血清中脂肪细胞因子的表达及其影响因素分析. *眼科新进展* 2021;41(1):57-61
- 20 Cascardo F, Anselmino N, Páez A, et al. HO-1 modulates aerobic glycolysis through LDH in prostate cancer cells. *Antioxidants* 2021;10(6):966
- 21 陈建志, 洗文光, 符小林, 等. 2 型糖尿病患者血清中血管内皮生长因子、apelin 及血红素氧合酶-1 水平变化及其与糖尿病视网膜病变的相关性研究. *中华眼底病杂志* 2019;35(2):145-149
- 22 Soualmia H, Midani F, Hadj-Fradj S, et al. The A445C variant in apelin receptor and diabetic retinopathy in Tunisian patients. *Clin Lab* 2017;63(2):379-383
- 23 赵瑛, 周立新, 李晓龙, 等. 血清 apelin、nesfatin-1 与 2 型糖尿病大血管病变的关系研究. *河北医药* 2019;41(4):607-609
- 24 赵金娟, 王宾, 许新华. 糖尿病肾病患者尿液 Netrin-1、HO-1 水平变化及其临床意义. *山东医药* 2022;62(13):82-84
- 25 Wu R, Zhu ZF, Zhou DD. VEGF, apelin and HO-1 in diabetic patients with retinopathy: a correlation analysis. *BMC Ophthalmol* 2020;20(1):326
- 26 徐海波, 闫晓光, 钟威. 新诊断 2 型糖尿病患者血清 Nesfatin-1、肿瘤坏死因子- α 水平与胰岛素抵抗的相关性研究. *中国糖尿病杂志* 2017;25(1):45-48
- 27 Huang Y, Qian C, Zhou J, et al. Investigation of expression and influence of CTGF and HO-1 in rats with diabetic retinopathy. *Exp Ther Med* 2020;19(3):2291-2295