

# 糖尿病视网膜病变和糖尿病肾病相关关系的研究进展

李 艳,李东豪

作者单位:(510150)中国广东省广州市,广州医学院第三附属医院眼科

作者简介:李艳,女,在读硕士研究生。

通讯作者:李东豪,男,硕士研究生导师,主任医师,研究方向:眼底病、糖尿病视网膜病变等。Ldh71@163.com

收稿日期:2012-02-20 修回日期:2012-06-07

## Research progress of the relationship between diabetic retinopathy and diabetic nephropathy

Yan Li, Dong-Hao Li

Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510150, Guangdong Province, China

**Correspondence to:** Dong-Hao Li, Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510150, Guangdong Province, China. Ldh71@163.com

Received:2012-02-20 Accepted:2012-06-07

### Abstract

• Diabetic retinopathy (DR) and diabetic nephropathy (DN) are two most common complications of diabetes microvascular illness. Because both belong to diabetes microvascular complications, the pathogenesis and clinical characteristics also have similarities between the two. Understanding the mutual relationship and common influencing factors can predict the other's occurrence, development, and provide practical guide for clinical treatments.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; diabetic nephropathy; relationship

**Citation:** Li Y, Li DH. Research progress of the relationship between diabetic retinopathy and diabetic nephropathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012;12(7):1285-1288

### 摘要

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)与糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病微血管病中最常见的两种并发症。由于二者都属于糖尿病微血管并发症,二者的发病机制和临床特征有相似性也有差异性,明确两者的相互关系和共同的影响因素有助于一者预测另一者的发生、发展,为临床治疗提供实际指导意义。

**关键词:**糖尿病视网膜病变;糖尿病肾病;相关性

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2012.07.18

**引用:**李艳,李东豪.糖尿病视网膜病变和糖尿病肾病相关关系的研究进展.国际眼科杂志 2012;12(7):1285-1288

### 0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)与糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最常见的两种微血管并发症,DR已成为四大致盲原因之一,严重威胁到病程超15a以上的所有1型糖尿病和大多数2型糖尿病。而DN则是导致西方国家终末期肾病的首要原因,二者的发病机制有关联性也有差异性,明确两者的相互关系和共同的影响因素有助于利用一者预测另一者的发生、发展,对临床治疗有实际指导意义,现对其综述如下。

### 1 DR与DN的临床联系

#### 1.1 二者的发病率

**1.1.1 DR的发病率** DR遍布于全世界,在各型糖尿病患者中DR的发生率为24%~70%,在欧美等发达国家,DR已经成为第一或第二位的致盲原因<sup>[1,2]</sup>,我国目前糖尿病的发病率约为5%,糖尿病患者的人数仅次于印度,居世界第二位<sup>[3]</sup>。我国有调查显示,病程<5a者,DR患病率为19.4%,5~10a者为38.8%,10~15a者为63.3%,15a以上者为78.0%<sup>[4]</sup>。9a间DR的发病率为39.6%(轻度为38.0%,中度为9.0%,重度/增殖性DR为2.6%)<sup>[5]</sup>。

**1.1.2 DN的发病率** DN是糖尿病最常见的并发症,也是引起终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)的主要原因之一。有研究显示,1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)患者DN的患病率为7%,是首要的致死、致残原因,2型糖尿病(T2DM)进展为DN的危险性高于T1DM,其发生仅次于大血管并发症<sup>[6]</sup>。欧美国家T1DM患者在糖尿病发病10a后发展成为DN的概率为30%,T2DM患者在糖尿病发病25a后发展成为DN的概率为20%~40%<sup>[7]</sup>。

#### 1.2 二者的临床联系

**1.2.1 DR可预估DN** 大量研究发现DR的患者可预测其肾病的发生。一项对1513例有肾损害T2DM患者用眼检及眼底照相评估眼底情况进行评估显示65%有DR,且这些有视网膜病变者有蛋白尿、低GFR。单变量分析视网膜病变,44%基础肾脏损害增多,52%肌酐升高2倍,47%肾功衰竭。综合变量分析视网膜病变者出现基础肾脏损害增多23%,肾衰增加22%<sup>[8]</sup>。常宝成等<sup>[9]</sup>通过对9237例T2DM患者进行临床分析,结果发现DR的总患病率为33.0%(3045/9237),在微量白蛋白尿、大量蛋白尿及大量蛋白尿合并肾功能损害患者中,DR患病分别为36.3%(588/1618),53.7%(1113/2074)和70.7%(1206/1706);DN患病率为58.4%(5398/9237),与糖尿病未合并DR患者及轻度非增生性糖尿病视网膜病变(NPDR)比较,中度NPDR、重度NPDR及增生性糖尿病视网膜病变(PDR)患者尿微量白蛋白、总蛋白逐渐增加。病

程在5a内DKD的发生率为8%,DR的发生率为12%,病程10a者分别为43%,52%;20a以上病程分别为82%,98%<sup>[8]</sup>,随着病程的进展,DR的发生率和疾病严重程度增加,同时合并DKD的概率增大,这已经得到许多研究证实<sup>[10]</sup>。

**1.2.2 DN可预估DR** 大量研究发现DN的患者可预测其视网膜病变的发生。李凌云等<sup>[11]</sup>将193例T2DM患者分为DR组和无视网膜病变组与正常对照组比较,观察其尿蛋白与肌酐比值、B超下肾脏大小及 $\beta$ 2-微球蛋白等指标的变化,结果表明DR与DN早期有密切关系,且后者早于前者发生,随着尿蛋白与肌酐比值、 $\beta$ 2-微球蛋白的升高然后出现DR,1型有肾损害多有视网膜病变。还有一项交叉分析研究957个成年T1DM提示有大量蛋白尿者发生增殖性视网膜病变是无蛋白尿者的5倍,发生失明者是正常蛋白尿者的7倍<sup>[12]</sup>。有一研究示:增生型糖尿病视网膜病UAE中位数是无糖尿病视网膜病UAE中位数的6倍<sup>[12]</sup>。此研究显示UAE可预测视网膜病变,说明肾脏病变可评估视网膜病变。

### 1.3 二者的临床差异

**1.3.1 有蛋白尿无视网膜病变** 有资料研究906个T2DM患者,视网膜情况通过视网膜摄像观察并分组为无视网膜病变,视网膜病变1~3级或失明。观察视网膜病变时同时观察肾功能,没有患者表现为尿沉淀异常或表明没有其它非糖尿病性肾脏疾病的免疫球蛋白轻链排泄的增加<sup>[13]</sup>,有47.5%有高血压的T2DM有肉眼蛋白尿无视网膜病变。尿微量蛋白和视网膜病变在T2DM中不一致。另外傅淑霞等<sup>[14]</sup>报道T2DM伴肾脏病变,肾活检非糖尿病肾病的检出率为49%。因此推测本组病例中,虽然除外了相关的肾脏病变,但仅通过尿蛋白等实验室证据不能排除发生非糖尿病性肾病的可能性。DN有蛋白尿无视网膜病变原因:蛋白尿由其他疾病引起有关。如高血压、肾小球本身原发疾病所致,也可能与摄入蛋白质多少有关。但也可能与二者机制的不一致致表现不同步。

**1.3.2 有视网膜病变无蛋白尿** 许多研究表明,在相同的年龄、性别、病程条件下,有些糖尿病患者有视网膜病变无肾脏损害,有些是有肾脏损害而无视网膜病变,超过33%DR患者有正常AER,而超过30%的DKD患者有DR<sup>[13]</sup>。有视网膜病变无肾病的很常见,超过1/3有视网膜病变有正常尿蛋白排泄率者<sup>[13]</sup>。还有一项研究10079个糖尿病患者示尽管超过30%的DN患者有视网膜病变,但仅有4%的DR有肾病<sup>[15]</sup>。糖尿病有视网膜病没有肾病原因:可能与肾脏病变在早期,没有肾脏活检不能早期发现肾病有关。目前,微量白蛋白尿是早期DN唯一的非侵入性标记物,微量白蛋白尿的存在可反映血管内皮的损伤,但不能反映肾实质性的损伤,要么相反有的微量白蛋白尿伴随着晚期肾脏病变,T2DM患者合并肾病或合并微量白蛋白尿也不一定意味着糖尿病肾小球硬化的存在。

## 2 DR和DN的发病机制

### 2.1 共同的发病机制

**2.1.1 高血糖** 高血糖如何引起微血管病变,目前仍无定论,有研究表明<sup>[16]</sup>其发病机制主要涉及两方面,即与高血糖相关的葡萄糖毒性产物的形成及糖毒性产物对细胞信号通路的影响。前者主要为多元醇通路活跃、氧化应激增加、糖基化终产物(AGEs)形成及己糖通路活跃;后者包括多种信号通路如蛋白激酶C(PKC)通路、血管内皮生长因

子(VEGF)的表达增强、丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)通路、炎症信号级联通路激活等。及时有效的血糖控制可减少AGEs的生成,减少AGEs对肾脏及视网膜的损害。英国前瞻性糖尿病研究(UKPADS)及糖尿病与并发症研究(DCCT)均认为良好的血糖控制可使DN并发症发生率降低35%~70%<sup>[17]</sup>。

**2.1.2 血流动力学** 糖尿病时血流变学异常,可导致视网膜毛细血管微小血栓形成,视网膜血流量减少,视网膜缺血。而肾血流动力学改变,可导致肾小球高灌注,使肾小球毛细血管通透性增加和蛋白尿发生,最终导致肾小球硬化。糖尿病对肾脏血流动力学的影响包括两个方面:一是全身高血压的影响;另一方面是肾内血流动力学的改变。肾内血流动力学的改变直接参与了DN的发生,而肾小球高滤过在其中起关键作用。在糖尿病的早期就可以出现肾小球高滤过,有10%~17%早期糖尿病患者的肾小球滤过率(GFR)增加。

**2.1.3 血管内皮生长因子** 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种对血管内皮细胞具有高度特异性的血管生成素,具有促进血管通透性增加,细胞外基质变性,血管内皮细胞迁移、增生及血管形成等作用<sup>[18]</sup>,VEGF可以增加ICAM-1的表达和黏附。单核细胞可以通过其表面的VEGF受体与VEGF的结合发生移行。当视网膜ICAM-1的生物活性被去除后,由VEGF所引发的血视网膜屏障的破坏也几乎被完全阻止<sup>[19]</sup>。有报道表明PDR患者眼内液中VEGF含量呈现高表达<sup>[20]</sup>。叶仁群等<sup>[21]</sup>观察早期DN患者发现其血清VEGF及受体Flt-1的蛋白与24h尿蛋白水平呈正相关( $P<0.05$ ),提示VEGF及受体Flt-1参与了微血管的病变,其异常的表达可能加重了微血管的渗漏和尿蛋白的漏出,从而导致肾的损伤。其他因子如转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、胰岛素样生长因子(IGF)、表皮生长因子(EGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、结缔组织生长因子(CTGF)、神经生长因子(NGF)、血小板源性生长因子(PDGF)、内皮素也在DR和DN中起重要作用。

**2.1.4 色素上皮衍生因子** 色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)在DR中PEDF作为保护性因子,抑制视网膜内皮细胞生长和迁移,弱化缺血导致的血管新生<sup>[22]</sup>,实验证明PEDF,VEGF分别作为血管生成抑制因子和血管刺激因子的代表,在正常状态下大鼠视网膜表达并具有一定的生理作用。随PDR病程进展,VEGF表达动态增加,PEDF则进行性下降<sup>[23]</sup>,有研究表明高糖环境、胰岛素浓度、内环境缺氧等因素对PEDF表达分泌有影响<sup>[24]</sup>。PEDF在正常大鼠的肾脏有高水平的表达,与肝脏的表达水平无明显差异,甚至较视网膜中PEDF的表达水平高。钟海花等<sup>[25]</sup>研究结果提示,在高糖作用下,大鼠肾系膜细胞PEDF mRNA的表达明显受到抑制,且呈浓度依赖性。

**2.1.5 肝细胞生长因子** 肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)可以造成内皮细胞损害,又可以刺激新血管形成,Nishimura等在PDR的研究中发现PDR患者血清HGF浓度升高,并与视网膜新生血管生成的严重程度相关。而且血清中HGF可作为视网膜血管损害及PDR出现和发展的重要指标。在PDR的病理过程中主要参与的细胞有血管内皮细胞、视网膜色素上皮细胞、神经胶质细胞、成纤维细胞样细胞等。由于这些细胞均可产生



HGF,当组织缺血时可上调 HGF 在组织中的表达,且已发现 RPE 细胞存在大量 HGF 受体 c-met<sup>[26]</sup>。HGF 不仅可以直接作用于肾小球、肾小管细胞,或是通过各种机制间接保护肾脏,还可以通过保护胰岛  $\beta$  细胞,增加血胰岛素水平及降低血糖水平,继而延缓 DN 的进展。Mizuno 等<sup>[27]</sup>认为 HGF 抑制慢性肾小球损伤,直接抑制系膜细胞的增生,抑制 TGF- $\beta$  的产生,减少蛋白尿的生成,延缓鼠 DN 的发展,早期 HGF 产生增多,抑制 TGF- $\beta$  的产生,此时产生肾病保护作用,继而 TGF- $\beta$  的产生占优势,又抑制 HGF 的产生,由此导致 DN 的进展。

**2.1.6 炎症介质细胞因子** 目前普遍认为 DR 是一种慢性炎症,糖尿病同样存在炎症反应的过度激活<sup>[28]</sup>,炎症尤其是白细胞到视网膜微血管的黏附,可能是导致 DR 复杂病理的起始和最终的共同途径。细胞间黏附分子-1 (sICAM-1)即 CD54,内皮细胞上 ICAM-1 参与白细胞穿越毛细血管壁到达炎症部位的过程,糖尿病患者由于代谢因素影响,有更多的细胞被激活产生 ICAM-1,表现为血清中 sICAM-1 增高。有研究表明<sup>[29]</sup> DR 患者血清 sICAM-1 水平比 NDR 患者显著升高,说明 ICAM-1 也促进了 DM 患者血管并发症的发生和发展。IL-6 是一种多功能的细胞因子,在免疫和炎症反应中发挥重要作用,可作为急性反应的始发因子,在糖尿病发病过程中 IL-6 所起的作用已引起人们广泛重视。国内报道发现, DN 患者血清 IL-6 水平明显高于对照组<sup>[30]</sup>。

**2.1.7 遗传因素** DR 的发生与发展除了高血糖及环境因素外,遗传因素的影响也越来越受到广泛关注,有报道称严重 DR 有家族聚集倾向,并且独立于已知的临床危险因素<sup>[31]</sup>,有学者通过对醛糖还原酶基因 (AKR1B1) 多态性与 DR 发生发展关系的研究,发现 SNPs 中的 rs9640883 与 DR 以及糖尿病病程密切相关<sup>[32]</sup>,另外研究比较多的还有血管紧张素转化酶基因 (ACE)、血管内皮生长因子基因 (VEGF)、晚期糖基化终末产物基因、亚甲基四氢叶酸还原酶基因 (MTHFR)、纤溶酶原激活物抑制物 1 基因等;有报道<sup>[33]</sup>血管紧张素转化酶基因 ACE 基因的 DD 基因型与血浆 ACE 活性有关,由此推断 ACE 基因缺失多态性可能为 II 型 DN 的遗传因素。

## 2.2 不同的发病机制

**2.2.1 DR 发病机制** DR 的病理基础被认为是视网膜毛细血管功能和结构异常,表现为毛细血管周细胞丧失、微血管瘤形成、毛细血管基底膜增厚,进一步产生血-视网膜屏障破坏、毛细血管闭塞、前小动脉及后小静脉闭塞、新生血管形成等,并引起视网膜水肿,渗出、出血,甚至神经纤维肿胀、坏死等。另外, DR 不仅是微血管病变也是神经疾病,视神经属周围神经系统的一部分,同中枢神经一样,对缺血、缺氧及代谢紊乱非常敏感。高血糖引起的血管结构、血液成分和血流动力学异常,导致局部组织血流量下降,视神经营养代谢受损,而出现糖尿病相关性视神经病变。临床实践表明,糖尿病患者在眼底出现微血管改变之前,已经存在视功能的异常。与 DN 不同的分子机制:(1) 激活巨噬细胞的因子:肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF $\alpha$ ) TNF $\alpha$  拮抗剂 Eterncept 可以竞争性结合 TNF $\alpha$  阻断其效应,减少糖尿病大鼠视网膜血管中白细胞的黏附<sup>[34]</sup>;(2) 趋化因子:基质细胞衍生因子 (stromal cell-derived factor-1, SDF1) 可以动员 HSCs 和 EPCs 的趋化因子<sup>[35]</sup>。Jason 等研究检测到伴 DR 和糖尿病黄斑水肿的患

者玻璃体内 SDF-1 的浓度 7-alkoxycoumarin o-dealkylase 随着视网膜病变的进展而递增,并和 DR 严重性相关<sup>[36]</sup>。与 DN 不同的遗传因素:有学者从表观遗传学的角度来解释 DR 的发病机制,表观遗传学是指在 DNA 序列无变化的情况下,基因表达状态发生可遗传的改变,表观遗传学主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、基因组印记等,最近研究比较多的是核基因 sod2,它编码锰超氧化物歧化酶 (MnSOD),后者是清除视网膜线粒体内超氧化物自由基的酶,可保护线粒体免受氧化损伤<sup>[37]</sup>,sod2 表观遗传学修饰在血糖恢复正常后不可逆转,说明表观遗传学改变在与 DR 持续进展密切相关的代谢记忆中发挥重要作用<sup>[38]</sup>。

**2.2.2 DN 发病机制** DN 则表现为肾小球系膜基质的增多,晚期在 DR 患者因大量胶原纤维的参与而致毛细血管硬化, DN 则由于基底膜增厚和系膜基质增多引起毛细血管硬化<sup>[39]</sup>。与 DR 不同的分子机制:(1) 肝素结合细胞因子 (MK):高血糖时 MK 可使 Mdk-/-细胞磷酸化,在 DN 中起关键作用。MK 使局部缺血可致细胞死亡<sup>[40]</sup>。缺血再灌注损伤可致肾损害<sup>[41]</sup>。(2) 细胞因子信号抑制因子 (suppressors of cytokine signaling, SOCS) 家族是近年来发现的一类可反馈性阻断细胞因子信号转导过程的负性调节因子,可被多种细胞因子快速诱导,从而构成负反馈调节回路。SOCS-1 在体内分布较为广泛,研究已经证实,SOCS-1 过表达能够抑制糖基化终末产物诱导的肾小管上皮细胞转分化<sup>[42]</sup>。

## 3 结论

DR 与 DN 有共同的发病机制,如高血糖、多元醇代谢异常、蛋白质非酶糖化、细胞因子、自由基作用、炎症介质氧化应激以及遗传背景均起非常重要的作用。但是两者的病理改变不同,也具有各自不同的影响分子。同时目前 DN 早期诊断的手段存在一定的缺陷,从而导致两者在临床上表现出非同步性。有的 T2DM 患者有视网膜病变但无蛋白尿,有的出现了蛋白尿但无视网膜病变,蛋白尿也不能完全反映肾脏的损害也可能与摄入蛋白质,及其他高血压和全身疾病的影响有关。正确认识 DR 和 DN 间的关系,对于糖尿病微血管并发症的筛查、诊断、防治具有重要意义。

## 参考文献

- 1 Wu CR, Ma ZZ, Hu LN, et al. Analysis of systemic factor associated with diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2007;7(4):1056-1059
- 2 Chen Y, Zhu XH. The pathologic mechanism of diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2006;6(2):433-435
- 3 许迅,邹海东. 糖尿病视网膜病变的社区筛查和防治. *中国眼耳鼻喉杂志* 2008;8(5):276-278
- 4 王少杰,李辉,李臻,等. 糖尿病患者糖尿病性视网膜病变调查. *临床内科杂志* 2008;25(3):204-206
- 5 Leske MC, Wu SY, Hennis A. 巴贝多眼科研究中 9 年期间糖尿病视网膜病变的发病率. *世界核心医学期刊文摘:眼科学分册* 2006;6(Z1):25-25
- 6 王娜,唐彬,董砚虎. 糖尿病肾病的研究现状. *国外医学内分泌分册* 2004;24(2):134-135
- 7 Locatelli F, Canand B, Eckardt KU, et al. The importance of diabetic nephropathy in current nephrological practice. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(9):1716-1725
- 8 Parving HH, Mogensen CE, Thoma MC. Poor prognosis in proteinuric type 2 diabetic patients with retinopathy insights from the RENAAT study. *Q J M* 2005;98(2):119-126

- 9 常宝成,赵芊,许瀛海,等.糖尿病肾病与糖尿病视网膜病变的临床相关性研究.中国医师进修杂志 2011;34(7):3-6
- 10 张希彦,张学敏.糖尿病患者微血管并发症 800 例临床分析.山东医药 2007;47(28):81
- 11 李凌云.糖尿病视网膜病变与糖尿病肾病早期关系的分析.实用中西医结合临床 2009;9(1):46-47
- 12 Girach A, vignati L. Diabetic microvascular complication-can the presence of one predict the development of another. *J Diabetes Its Complication* 2006;20(4):228-237
- 13 Wolf G, Muller N, Mandecka A, et al. Association of diabetic retinopathy and renal function in patients with Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. *Dustri-verlag DR K Feistle ISSN* 2007;68(2):81-86
- 14 傅淑霞,裴华颖,邢玲玲,等.2型糖尿病伴肾脏病变患者肾活检指征探讨.临床内科杂志 2007;24(1):38-40
- 15 Klein R,Zimman B,Gardiner R. The relationship diabetic glomerulopathy lesions in type 1 diabetic patients. *Diabetes* 2005;54(2):527-533
- 16 陈美兰,蔡季平.糖尿病视网膜病变发病机制.中国实用眼科杂志 2011;29(6):521-524
- 17 潘靖华.糖尿病肾病发病机制及治疗的研究进展.中外健康文摘 2012;9(3):439-440
- 18 Xun YE ,Hong LI. Early expression of TGF- $\beta$ 1 vimentin and desimin genes in renal cortex. *J Zhe jiang University:Med Sci* 2004;33(1):55-59
- 19 Ablonczy Z, Crosson CE. VEGF modulation ofretinal pigment epithelium resistance. *Exp Eye Res* 2007;85(6):62-71
- 20 Cui L, Lu H. Alteration of intraocular pigment epithelium derived factor and vascular endothelial growth factor in patients with diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol(Guoji Yanke Zazhi)* 2007;7(1):23-26
- 21 叶仁群,谢嘉嘉,林国彬,等.补阳还五汤对早期糖尿病肾病患者血管内皮生长因子及其受体 Flt-1 的影响.中国中西医结合肾病杂志 2009;10(2):137-139
- 22 Barnstable CJ, Tombran-Tink J. Neuroprotective and antiangiogenic actions of PEDF in the eye; molecular targets and therapeutic potential. *Prog Retin Eye Res* 2004;23(5):561-577
- 23 崔蕾,卢海.眼内液中 PEDF、VEGF 含量变化对糖尿病视网膜病变的意义.国际眼科杂志 2007;7(1):23-26
- 24 Wang B, Atherton P, Patel R, et al. Antiangiogenic effects and transcriptional regulation of pigment epithelium-derived factor in diabetic retinopathy. *Microvasc Res* 2010;80(1):31-36
- 25 钟海花,徐勇,顾峻菱,等.高糖和 SB203580 对大鼠肾系膜细胞色素上皮细胞衍生因子表达的影响.中国糖尿病杂志 2008;16(5):307
- 26 Liao HL, Wei JC. Expression of subretinal fluid hepatocyte growth factor and proliferative vitreoretinopathy. *Int J Ophthalmol(Guoji Yanke Zazhi)* 2005;5(4):221-223
- 27 Mizuno S, Nakamura T. Suppressions of chronic glomerular injuries and TGF-beta 1 production by HGF in attenuation of murine diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286(1):134-143
- 28 孙明谨,李雪锋,陈世清,等.2型糖尿病血清反应蛋白及血白细胞变化.中国医师杂志 2005;11(7):1557-1558
- 29 宁静.糖尿病视网膜病变与炎症因子关系的研究.中国医师杂志 2008;10(2):244-245
- 30 谢建平,张国元,李索平,等.2型糖尿病患者血浆 ET、血清 IL-6、TNF- $\alpha$  变化的临床意义.放射免疫学杂志 2003;16(3):142-144
- 31 Looker HC, Nelson RG, Chew E, et al. Genome-wide linkage analyses to identify loci for diabetic retinopathy. *Diabetes* 2007;56(4):1160-1166
- 32 Abhary S, Burdon KP, Laurie KJ, et al. Adlose Reductase Gene Polymorphisms and Diabetic Retinopathy Susceptibility. *Diabetes Care* 2010;33(8):1834-1836
- 33 步天翔,周建新,李昕,等.血管紧张素转化酶基因多态性与 II 型糖尿病肾病的关系.天津医科大学学报 2008;14(3):293-296
- 34 Joussen AM, Poulaki V, Mitsiades N, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs prevent early diabetic retinopathy via TNF- $\alpha$  suppression. *FASEB J* 2002;16(3):438-440
- 35 Ceradini DJ, Kulkarni AR, Callaghan MJ, et al. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1. *Nat Med* 2004;10(8):858-864
- 36 Butler JM, Guthrie SM, Koc M, et al. SDF-1 is both necessary and sufficient to promote proliferative retinopathy. *J Clin Invest* 2005;115(1):86-93
- 37 Kanwar M, Chan PS, Kern TS, et al. Oxidative damage in the retinal mitochondria of diabetic mice; possible protection by superoxide dismutase. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(8):3805-3811
- 38 Hong Q, Kowluru RA. Epigenetic Changes in Mitochondrial Superoxide Dismutase in the Retina and the Development of Diabetic Retinopathy. *Diabetes* 2011;60(4):1304-1313
- 39 喇万英,顾敏.糖尿病肾病发病机制及治疗现状.河北医药 2007;29(11):1249-1251
- 40 Takada J, Ooboshi H, Ago T, et al. Midkine a neurotrophic factor, protects against focal brain ischemia. *Gene Ther* 2005;12(6):487-493
- 41 Sato W, Takei Y, Yuzawa Y, et al. Midkine antisense oligodeoxyribonucleotide inhibits renal damage induced by ischemic reperfusion. *Kidney* 2005;67(4):1330-1339
- 42 Yang J, Liu Y. Dissection of key events in tubular epithelial to myofibroblast transition and its implications in renal interstitial fibrosis. *Am J Pathol* 2001;159(4):1465-1475