

# 血糖控制达标 2 型糖尿病患者发生糖尿病视网膜病变的影响因素

汤庆丽, 沈烨宇, 徐婉文, 唐于荣

引用: 汤庆丽, 沈烨宇, 徐婉文, 等. 血糖控制达标 2 型糖尿病患者发生糖尿病视网膜病变的影响因素. 国际眼科杂志 2021; 21(11):1952-1956

作者单位: (210019) 中国江苏省南京市, 南京医科大学附属明基医院眼科

作者简介: 汤庆丽, 毕业于安徽医科大学, 学士, 主治医师, 研究方向: 眼底病、白内障、眼外伤。

通讯作者: 沈烨宇, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 眼视光学、眼表疾病、屈光手术. 16661954@qq.com

收稿日期: 2021-04-22 修回日期: 2021-10-08

## 摘要

**目的:** 探究血糖控制达标 2 型糖尿病 (T2DM) 患者发生糖尿病视网膜病变 (DR) 后血清视黄醇结合蛋白 4 (RBP4)、炎症指标中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR)、血小板与淋巴细胞比值 (PLR) 水平及影响患者发生 DR 的因素。

**方法:** 回顾性分析 2017-02/2020-02 我院收治的 142 例血糖控制达标的 T2DM 患者的临床资料, 根据眼底造影检查结果将患者分为眼底正常组 (N 组, 74 例)、非增殖期糖尿病视网膜病变组 (NPDR 组, 36 例) 和增殖期糖尿病视网膜病变组 (PDR 组, 32 例)。比较三组患者的一般资料和血液检查指标; 多因素 Logistic 回归分析影响患者发生 DR 的因素; 构建预测患者发生 DR 的列线图预测模型并评价其预测效能。

**结果:** PDR 组患者的 DM 病程、血清生长激素 (GH)、胰岛素样生长因子-I (IGF-I)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、尿微量白蛋白 (UA)、视黄醇结合蛋白 4 (RBP4) 水平、NLR、PLR 明显高于 N 组和 NPDR 组, C 肽 (C-P)、2h C-P 明显低于 N 组和 NPDR 组 ( $P < 0.05$ ); DM 病程  $> 12a$ 、IGF-I  $> 145 \mu g/L$ 、C-P  $< 0.75 ng/mL$ 、UA  $> 245 ng/mL$ 、RBP4  $> 54 mg/L$ 、NLR  $> 1.8$ 、PLR  $> 110$  均是导致患者发生 DR 的危险因素; 列线图模型预测的区分度和校准度较高, 具有良好的预测效能。

**结论:** 除 DM 病程、IGF-I、C-P、UA 等常见的危险因素外, RBP4、NLR、PLR 增加也是 DR 发生的危险因素, 可能参与了 DR 的发生和发展。

**关键词:** 2 型糖尿病; 糖尿病视网膜病变; 视黄醇结合蛋白 4; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 血小板与淋巴细胞比值

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.11.24

## Influencing factors of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus with standard glycemic control

Qing-Li Tang, Ye-Yu Shen, Wan-Wen Xu, Yu-Rong Tang

Department of Ophthalmology, BenQ Hospital, Nanjing Medical

University, Nanjing 210019, Jiangsu Province, China

**Correspondence to:** Ye-Yu Shen. Department of Ophthalmology, BenQ Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210019, Jiangsu Province, China. 16661954@qq.com

Received: 2021-04-22 Accepted: 2021-10-08

## Abstract

• **AIM:** To explore the serum retinol binding protein 4 (RBP4), inflammatory index neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) after diabetic retinopathy (DR) levels and factors affecting the occurrence of DR in patients.

• **METHODS:** The clinical data of 142 patients with T2DM who reached the standard of blood glucose control in our hospital from February 2017 to February 2020 were analyzed retrospectively. According to the results of fundus angiography, the patients were divided into Normal group ( $n = 74$ ), NPDR group ( $n = 36$ ) and PDR group ( $n = 32$ ). Compared the general data and blood test indexes of the three groups, and analyzed the factors affecting the occurrence of DR by multivariate Logistic regression analysis. Constructed a line chart prediction model to predict the occurrence of DR and evaluated its predictive efficiency.

• **RESULTS:** The course of DM, serum GH, IGF-I, LDL-C, UA, RBP4, NLR and PLR in PDR group were significantly higher than those in Normal group and NPDR group, while C-P and 2h C-P were significantly lower than those in Normal group and NPDR group. The course of disease  $> 12a$ , IGF-I  $> 145 \mu g/L$ , C-P  $< 0.75 ng/mL$ , UA  $> 245 ng/mL$ , RBP4  $> 54 mg/L$ , NLR  $> 1.8$  and PLR  $> 110$  were independent risk factors for DR. The line chart model has high degree of differentiation and calibration, and has good prediction efficiency.

• **CONCLUSION:** In addition to the common risk factors such as the course of DM, IGF-I, C-P and UA, the increase of RBP4, NLR and PLR is also related to DR, which may be involved in the occurrence and development of DR.

• **KEYWORDS:** type 2 diabetes mellitus; diabetic retinopathy; retinol binding protein 4; neutrophil to lymphocyte ratio; platelet to lymphocyte ratio

**Citation:** Tang QL, Shen YY, Xu WW, *et al.* Influencing factors of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus with standard glycemic control. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021; 21(11):1952-1956

## 0 引言

随着社会经济的发展和饮食结构的改变,糖尿病(diabetes mellitus, DM)的发病率呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。目前我国DM患者数约1.16亿,是全球患病人数最多的国家<sup>[2]</sup>。DM主要分为1型DM(diabetes mellitus type 1, T1DM)、2型DM(diabetes mellitus type 2, T2DM)、妊娠期DM和其他特殊类型DM,其中T2DM所占比例最高<sup>[3]</sup>。DM的并发症分为急性和慢性并发症,其中糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是慢性并发症中的微血管病变,是与DM直接相关的并发症,T2DM患者并发DR占DM慢性并发症的25.2%<sup>[4]</sup>。DR是常见的DM微血管并发症之一,起病缓慢,是导致劳动人群失明的主要原因<sup>[5]</sup>。DR的发病率和致残率较高,其中威胁视力的DR约占13.13%<sup>[6]</sup>。因此,对DR的识别、预防、及时治疗尤为重要,而对导致DR发生的风险因素的识别是预防、诊断DR的前提。DR的发生发展与多种因素及生物学标志物有关,研究表明,DR的发生与DM病程、血压、血糖、血脂异常等因素有关,但不能完全阐明DR的发生发展<sup>[7]</sup>。有文献报道显示,视黄醇结合蛋白4(retinol binding protein 4, RBP4)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)与T2DM患者的微血管病变密切相关,但在DR方面的研究较少<sup>[8-10]</sup>。因此,本研究探讨血糖控制达标T2DM患者发生DR后RBP4、NLR、PLR的水平,为DR的早期诊断提供参考价值,对提高患者预后具有重要意义。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 回顾性分析。选择2017-02/2020-02我院收治的142例血糖控制达标的T2DM患者作为研究对象,按照2016年DR新的国际临床分级标准<sup>[11]</sup>,根据眼底造影检查结果将患者分为眼底正常组(N组,74例)、非增殖期视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)组(NPDR组,36例)和增殖期视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)组(PDR组,32例)。N组男41例,女33例,年龄45~68(平均57.48±9.52)岁;NPDR组男22例,女14例,年龄45~70(平均56.82±10.08)岁;PDR组男19例,女13例,年龄46~69(平均58.31±9.65)岁。本研究经我院医学伦理委员会审批。所有患者均对本研究知情并签署知情同意书。

**1.1.1 纳入标准** (1)T2DM符合1998年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)制定的诊断标准<sup>[12]</sup>; (2)连续3a在医院内分泌科治疗符合《中国2型糖尿病防治指南》<sup>[13]</sup>中的相关标准; (3)3a中,至少每年测定1次糖化血红蛋白(HbA1c)均<7.5%; (4)无眼底荧光造影禁忌; (5)近6mo未更换居住环境。

**1.1.2 排除标准** (1)肝病或转氨酶高于正常范围2倍; (2)合并2级及以上高血压; (3)心、肺、肾、脑等功能异常; (4)垂体及甲状腺功能异常; (5)感染、口服糖皮质激素等影响白细胞数量患者; (6)依从性较差。

## 1.2 方法

**1.2.1 一般资料的收集** 通过电子病历收集患者的一般资料,包括患者的年龄、性别、DM病程,测量患者的腹围、身高、体质量、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压

(diastolic blood pressure, DBP),计算身体质量指数(body mass index, BMI)。

**1.2.2 观察指标** 取患者空腹静脉血5mL,离心获得血清,于我院临床检验中心检测患者血清中白细胞(white blood cells, WBC)、生长激素(growth hormone, GH)、胰岛素样生长因子-I(insulin-like growth factor-I, IGF-I)、C肽(C-peptide, C-P)、2h C肽(2h C-peptide, 2h C-P)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、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)、尿微量白蛋白(urine microalbumin, UA)、RBP4、中性粒细胞(neutrophils, N)、淋巴细胞(lymphocytes, L)、血小板(platelets, PLT)水平,检测100g馒头餐试验2h血糖(2h plasma glucose, 2h PG)水平,计算NLR、PLR。

**1.2.3 列线图预测模型的构建** 采用多因素Logistic回归分析影响血糖控制达标T2DM患者发生DR的因素,对差异有统计学意义的变量进行赋值,采用R软件(R3.3.2)和软件包rms构建列线图预测模型。

统计学分析:数据分析采用SPSS19.0,作图工具采用GraphPad Prism 5.0。计数资料采用百分比表示,组间比较采用卡方检验,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,三组间比较采用 $F$ 检验。采用多因素Logistic回归分析影响血糖控制达标T2DM患者发生DR的危险因素。采用受试者工作特征(receiver operating characteristics, ROC)曲线评价列线图模型预测血糖控制达标T2DM患者发生DR的区分度;按照预测概率的大小分成5组,计算每组实际观测概率,应用Hosmer-Lemeshow相关分析评价预测概率和观测概率的相关性,评价模型的校准度。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 三组患者一般资料的比较** 比较三组患者的一般资料,三组患者的年龄、性别、腹围、BMI、SBP、DBP差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),PDR组患者的DM病程明显高于N组和NPDR组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

**2.2 三组患者血液检查指标的比较** 比较三组患者的血液检查指标(表2)。PDR组患者血清中GH、IGF-I、LDL-C、UA、RBP4水平、NLR、PLR明显高于N组和NPDR组,C-P、2h C-P明显低于N组和NPDR组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),三组患者间其他血液指标差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.3 多因素Logistic回归分析影响T2DM患者发生DR的因素** 以DM病程、GH、IGF-I、C-P、2h C-P、LDL-C、UA、RBP4、NLR、PLR作为自变量并进行赋值,以T2DM患者是否发生DR(未发生=0,发生=1)为因变量,采用多因素Logistic回归分析影响血糖控制达标T2DM患者发生DR的因素(表3),DM病程 $>12a$ ( $OR=4.852$ )、IGF-I $>145\mu g/L$ ( $OR=3.764$ )、C-P $<0.75ng/mL$ ( $OR=3.553$ )、UA $>245ng/mL$ ( $OR=5.028$ )、RBP4 $>54mg/L$ ( $OR=4.054$ )、NLR $>1.8$ ( $OR=4.577$ )、PLR $>110$ ( $OR=4.321$ )均是导致血糖控制达标T2DM患者发生DR的危险因素。

**2.4 列线图预测模型的构建** 根据多因素回归分析结果,采用R软件构建预测血糖控制达标T2DM患者发生DR的列线图预测模型(图1),病程 $>12a$ 积分为37分,IGF-I $>$

表1 三组患者一般资料的比较

组别	例数	年龄	性别(例)		DM 病程	腹围	BMI	SBP	DBP
		( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	男	女	( $\bar{x}\pm s$ ,a)	( $\bar{x}\pm s$ ,cm)	( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)	( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)
N组	74	57.48±9.52	41	33	10.64±6.85 <sup>a</sup>	92.74±8.43	24.76±2.78	127.82±9.23	85.28±7.69
NPDR组	36	56.82±10.08	22	14	11.65±5.73 <sup>a</sup>	91.86±7.28	24.35±2.66	126.95±10.12	84.85±8.02
PDR组	32	58.31±9.65	19	13	13.28±4.89	92.31±8.02	24.05±2.83	128.45±9.86	86.13±9.24
<i>F</i> <sup>2</sup>		0.414	0.368		2.342	0.513	1.201	0.706	0.720
<i>P</i>		0.682	0.832		0.041	0.609	0.233	0.482	0.473

注:N组:眼底正常组;NPDR组:非增殖期糖尿病视网膜病变组;PDR组:增殖期糖尿病视网膜病变组。<sup>a</sup>*P*<0.05 vs PDR组。

表2 三组患者血液检查指标的比较

组别	例数	WBC(×10 <sup>9</sup> /L)	GH(μg/L)	IGF-I(μg/L)	C-P(ng/mL)	2h C-P(ng/mL)
N组	74	5.83±1.31	1.82±1.12 <sup>a</sup>	129.64±38.42 <sup>a</sup>	0.98±0.42 <sup>a</sup>	3.12±1.10 <sup>a</sup>
NPDR组	36	6.05±1.47	1.85±1.16 <sup>a</sup>	131.45±35.71 <sup>a</sup>	0.91±0.49 <sup>a</sup>	2.67±1.05 <sup>a</sup>
PDR组	32	6.18±1.36	2.57±1.31	156.79±41.25	0.66±0.47	1.44±0.94
<i>F</i>		1.248	3.005	18.645	3.473	7.528
<i>P</i>		0.215	0.003	<0.01	0.001	<0.01

组别	例数	FPG(mmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
N组	74	7.01±1.32	4.85±1.08	3.82±1.24	3.06±1.18 <sup>a</sup>	1.12±0.85
NPDR组	36	7.48±2.16	5.02±1.21	3.95±1.31	3.12±1.11 <sup>a</sup>	1.14±0.76
PDR组	32	7.28±1.47	5.09±1.18	4.05±1.28	4.86±1.08	1.15±0.65
<i>F</i>		1.374	1.021	0.868	7.391	0.178
<i>P</i>		0.172	0.309	0.387	<0.01	0.859

组别	例数	UA(ng/mL)	2h PG(mmol/L)	RBP4(mg/L)	NLR	PLR
N组	74	218.46±30.28 <sup>a</sup>	9.86±3.73	45.58±7.85 <sup>a</sup>	1.45±0.26 <sup>a</sup>	88.32±9.45 <sup>a</sup>
NPDR组	36	221.37±35.68 <sup>a</sup>	10.35±3.56	49.26±7.62 <sup>a</sup>	1.55±0.24 <sup>a</sup>	96.45±10.26 <sup>a</sup>
PDR组	32	265.42±41.45	10.88±3.67	57.83±8.12	1.94±0.22	122.67±13.65
<i>F</i>		6.529	1.299	7.300	9.310	14.932
<i>P</i>		<0.01	0.197	<0.01	<0.01	<0.01

注:N组:眼底正常组;NPDR组:非增殖期糖尿病视网膜病变组;PDR组:增殖期糖尿病视网膜病变组。<sup>a</sup>*P*<0.05 vs PDR组。

表3 多因素 Logistic 回归分析影响 T2DM 患者发生 DR 的因素

变量	<i>B</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
DM 病程>12a	1.579	0.590	<0.001	4.852	4.136~5.568
IGF-I>145μg/L	1.325	0.170	<0.001	3.764	3.021~4.507
C-P<0.75ng/mL	1.268	0.594	<0.001	3.553	2.377~4.729
UA>245ng/mL	1.615	1.297	<0.001	5.028	4.284~5.772
RBP4>54mg/L	1.400	0.367	<0.001	4.054	3.288~4.820
NLR>1.8	1.521	2.484	<0.001	4.577	3.740~5.414
PLR>110	1.463	1.299	<0.001	4.321	3.665~4.997

145μg/L 为 27 分,C-P<0.75ng/mL 为 25 分,UA>245 ng/mL 为 41 分,RBP4>54mg/L 为 30 分,NLR>1.8 为 35 分,PLR>110 为 32 分,所得总分(227 分)对应的值即为血糖控制达标 T2DM 患者 DR 发生率(45.59%)。

2.5 列线图预测模型的评价 分别对列线图预测模型预测血糖控制达标 T2DM 患者发生 DR 的区分度和校准度进行评价(图 2),ROC 曲线下面积为 0.853(95%*CI*: 0.784~0.922,*P*<0.001),灵敏度、特异度分别为 79.83%、90.72%,预测的区分度较好;T2DM 患者发生 DR 的预测概率分别为 2.12%、8.46%、18.43%、26.52%、36.48%,观测概率分别为 2.45%、8.79%、17.65%、25.87% 和 37.12%,Hosmer-Lemeshow 相关分析 *P*>0.05,校准度较好。

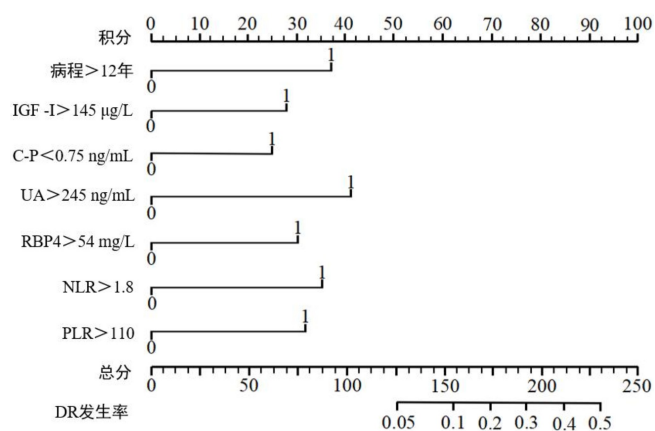


图1 列线图预测模型的构建。

### 3 讨论

DM 是以胰岛素抵抗为中心环节的全身性代谢疾病,据报道,2019 年全球范围内的 DM 患者约有 4.63 亿,已上升为全球公共卫生问题<sup>[14]</sup>。DM 主要表现为糖、蛋白质、脂肪代谢紊乱,继发性水、电解质失衡,从而导致多系统损害。DM 的慢性并发症发病较隐匿,患病率达 73.2%,其中 T2DM 患者并发 DR 占 25.2%<sup>[15]</sup>。DR 是导致 DM 患者失明的重要原因,与玻璃体或视网膜前出血、黄斑水肿、黄斑色素性改变等因素有关。临床上根据 DR 患者是否有新



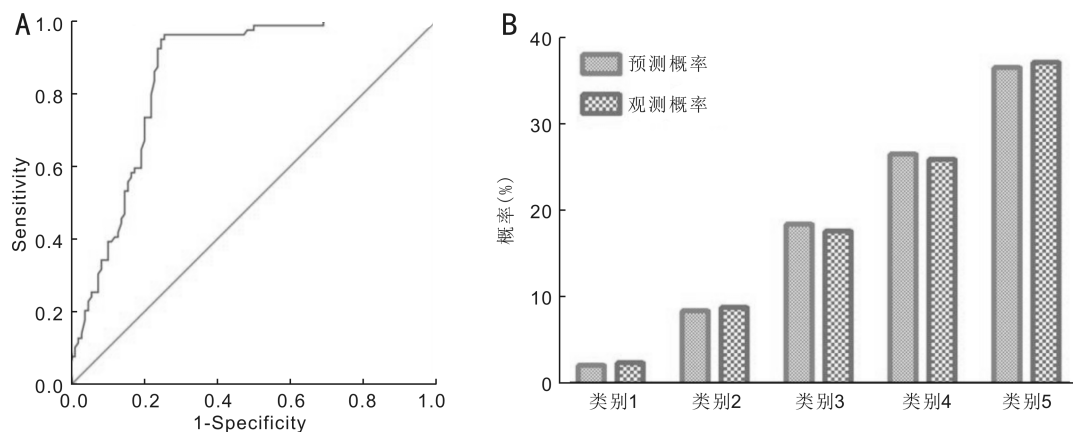


图2 列线图预测模型的评价 A:ROC 曲线评价模型的区分度;B:模型的校准度评价。

生血管的形成,分为 NPDR 和 PDR。NPDR 主要的病理表现为基底膜增厚、视网膜微血管腔狭窄、血-视网膜屏障破坏、血流动力学改变等,最终形成视网膜无灌注区, NPDR 的病情进一步发展,促进视网膜新生毛细血管生成,导致 PDR 的发生<sup>[16]</sup>。新生毛细血管瘤质地脆,反复牵拉后容易脱落,导致 DR 患者失明。因此,对 DR 的预测、早期筛查、诊断、及时治疗尤为重要。目前关于 DR 的发病机制尚未完全明确,研究表明,其与高血糖诱发多元醇-肌醇代谢途径、氧化应激、炎症反应、氧自由基形成与清除失调等有关<sup>[17]</sup>。近年来研究表明,RBP4 水平升高、NLR、PLR 增加可能与 DR 的发生发展有关<sup>[8-10]</sup>。本研究通过分析 T2DM 患者的临床资料,进一步探究 RBP4、炎症指标 NLR、PLR 影响 DR 发生的因素。

RBP4 主要合成于肝脏,视黄醇主要存储在肝脏中,RBP4 将视黄醇从肝脏中转运到外周血中,是血液中唯一转运视黄醇的蛋白,其次 RBP4 来源于脂肪组织,是新型的脂肪因子,广泛分布于人体的血液、尿液、脑脊液中,RBP4 与全身胰岛素抵抗呈正相关<sup>[18]</sup>。李勤学等<sup>[19]</sup>研究显示,背景期 DR (background diabetic retinopathy, BDR) 和 PDR 患者血清 RBP4 水平明显高于眼底检查正常的 DM 患者,且 BDR 患者血清 RBP4 水平明显低于 PDR 患者,表明 RBP4 与 DR 的发生及严重程度有关。在本研究中,血糖控制达标 T2DM 患者血清 RBP4 水平升高是导致 DR 发生的危险因素,且随着 DR 的病情严重程度增加而升高,其原因可能是 RBP4 通过诱导促炎机制使患者视网膜毛细血管功能障碍从而导致 DR 的发生、发展。慢性炎症反应不仅在 T2DM 的发生发展中起重要作用,同时也加速了 DM 患者微血管病变的进展。NLR 是临床上易于获得的炎性生物标志物,不易受生理和物理等因素改变,稳定性较好。翟培等<sup>[20]</sup>研究表明,血糖控制达标的 T2DM 患者血清 NLR 值偏高与 DR 的发生有关,且随着病情的加重而增加。在本研究中,血糖控制达标 T2DM 患者血清 NLR 值增加是导致 DR 发生的危险因素,且与 DR 的病情严重程度有关。中性粒细胞主要作用于细胞免疫,增加针对视神经和视网膜神经节细胞的抗体,淋巴细胞主要作用于体液免疫,产生免疫球蛋白和自身抗体。DR 是一种慢性炎症疾病,可引起 NLR 变化。韦玉等<sup>[21]</sup>研究表明,当 PLR 为 107.50 时,诊断 DM 患者患有 DR 的 ROC 曲线下面积、敏感度、特异性分别为 0.724、65.2%、64.9%,具有较高的诊断价值,且 PLR 比值的升高与 DR 患者的临床分期相关。在本研究中,血糖控制达标 T2DM 患者血清 PLR 值

增加是导致 DR 发生的危险因素,且与 DR 的病情严重程度有关。

张宏武等<sup>[22]</sup>研究表明,DM 病程、IGF- I、UA、C-P 与血糖控制达标的 T2DM 患者发生 DR 相关。蔡鑫等<sup>[23]</sup>研究结果显示,DM 病程 >10a 是导致 T2DM 患者发生 DR 的危险因素。随着 DM 病程的延长,DR 的发生率逐渐增加,DM 病程 20a 后,DR 发生率为 38.2%,40a 后增加到 89.7%<sup>[24]</sup>。IGF- I 来源于肝脏,主要受生长激素的调控,可用于评估体内生长激素水平。张莉等<sup>[25]</sup>研究表明,PDR 患者血清 IGF- I 水平明显高于 NPDR 患者,是导致血糖控制达标 T2DM 患者发生 DR 的危险因素。DM 患者肾小球通透性及白蛋白渗出增加,引起肾小球性尿蛋白,预示着广泛微血管病变的发生<sup>[26]</sup>。魏科等<sup>[27]</sup>研究表明,UA 与肌酐比值增加和 T2DM 患者发生 DR 有关。C-P 可通过扩张微小血管而提高  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶活性,使机体组织充分利用氨基酸和葡萄糖,随着 DR 病情的发展,胰岛素分泌减少,C-P 水平也随之降低。韦旻<sup>[28]</sup>研究结果显示,血清 C-P 水平与 T2DM 患者发生 DR 呈负相关。在本研究中,DM 病程、IGF- I、UA、C-P 均是血糖控制达标 T2DM 患者发生 DR 的危险因素。

综上所述,病程 > 12a、IGF- I > 145 $\mu\text{g/L}$ 、C-P < 0.75ng/mL、UA > 245ng/mL、RBP4 > 54mg/L、NLR > 1.8、PLR > 110 是血糖控制达标 T2DM 患者发生 DR 的危险因素,RBP4 水平升高、NLR、PLR 值增加可能参与了 DR 的发生发展。

#### 参考文献

- Kim YS, Davis SCAT, Stok WJ, *et al.* Impaired nocturnal blood pressure dipping in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertens Res* 2019;42(1):59-66
- Li M, Cao J, He Y, *et al.* Generation and biological characteristics of a mouse model of breast cancer that copresents with diabetes mellitus. *Anat Rec (Hoboken)* 2019;302(2):269-277
- Wang K, Dai XZ, He JH, *et al.* Endothelial overexpression of metallothionein prevents diabetes - induced impairment in ischemia angiogenesis through preservation of HIF-1 $\alpha$ /SDF-1/VEGF signaling in endothelial progenitor cells. *Diabetes* 2020;69(8):1779-1792
- Kanda A, Ishida S. (Pro) renin receptor: Involvement in diabetic retinopathy and development of molecular targeted therapy. *J Diabetes Investig* 2019;10(1):6-17
- Shao K, Xi L, Cang Z, *et al.* Knockdown of NEAT1 exerts suppressive effects on diabetic retinopathy progression via inactivating TGF- $\beta$ 1 and VEGF signaling pathways. *J Cell Physiol* 2020;235(12):9361-9369
- Monickaraj F, Oruganti SR, McGuire P, *et al.* A potential novel

therapeutic target in diabetic retinopathy: a chemokine receptor (CCR2/CCR5) inhibitor reduces retinal vascular leakage in an animal model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021;259(1):93-100

7 Yin L, Zhang D, Ren Q, *et al.* Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in diabetic patients: a community based cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(9):e19236

8 Olsen T, Blomhoff R. Retinol, retinoic acid, and retinol-binding protein 4 are differentially associated with cardiovascular disease, type 2 diabetes, and obesity: an overview of human studies. *Adv Nutr* 2020;11(3):644-666

9 Wang SY, Shen TT, Xi BL, *et al.* Vitamin D affects the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2021;12(2):254-265

10 Atak B, Aktas G, Duman TT, *et al.* Diabetes control could through platelet-to-lymphocyte ratio in hemograms. *Revista Da Assoc Med Brasileira* 1992 2019;65(1):38-42

11 Leasher JL, Bourne RR, Flaxman SR, *et al.* Global estimates on the number of people blind or visually impaired by diabetic retinopathy: a meta-analysis from 1990 to 2010. *Diabetes Care* 2016;39(9):1643-1649

12 Alberti KGMM, Zimmet PZ, Consultation W. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabet Med* 1998;15(7):539-553

13 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版). *中国实用内科杂志* 2018;38(4):292-344

14 Giatti S, Diviccaro S, Melcangi RC. Neuroactive steroids and sex-dimorphic nervous damage induced by diabetes mellitus. *Cell Mol Neurobiol* 2019;39(4):493-502

15 Yang QH, Zhang Y, Zhang XM, *et al.* Prevalence of diabetic retinopathy, proliferative diabetic retinopathy and non-proliferative diabetic retinopathy in Asian T2DM patients: a systematic review and Metaanalysis. *Int J Ophthalmol* 2019;12(2):302-311

16 C B B Veiby N, Simeunovic A, Heier M, *et al.* Venular oxygen saturation is increased in young patients with type 1 diabetes and mild

nonproliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2020;98(8):800-807

17 Qummar S, Khan FG, Shah S, *et al.* Deep learning techniques for diabetic retinopathy detection. *Curr Med Imaging* 2020;16(10):1201-1213

18 González-López MA, Ocejó-Viñals JG, Mata C, *et al.* Association of retinol binding protein 4 (RBP4) and ghrelin plasma levels with insulin resistance and disease severity in non-diabetic patients with Hidradenitis suppurativa. *Exp Dermatol* 2020;29(9):828-832

19 李勤学, 葛彪, 闫锐晶, 等. 老年2型糖尿病患者血RBP4、Cys C与糖尿病视网膜病变的相关性. *中国老年保健医学* 2019;17(5):46-48

20 翟培, 赵军明, 李春岭. 血糖控制达标2型糖尿病患者视网膜病变与中性粒细胞和淋巴细胞比值关系. *现代中西医结合杂志* 2018;27(6):644-646

21 韦玉, 管世鹤, 周强, 等. 血小板与淋巴细胞比值在糖尿病视网膜病变中的诊断价值. *安徽医科大学学报* 2017;52(3):409-411, 449

22 张宏武, 张莉. 血糖控制达标的2型糖尿病患者25(OH)D<sub>3</sub>水平分析及其与视网膜病变的关系探讨. *实用糖尿病杂志* 2017;13(1):22-23

23 蔡鑫, 陆宇清, 胡晨. 2型糖尿病患者糖尿病视网膜病变相关危险因素分析. *国际眼科杂志* 2018;18(8):1503-1506

24 Hammes HP, Welp R, Kempe HP, *et al.* Risk factors for retinopathy and DME in type 2 diabetes - results from the German/Austrian DPV database. *PLoS One* 2015;10(7):e0132492

25 张莉, 马岩萍, 蒋升. 血糖控制达标的2型糖尿病患者25羟维生素D<sub>3</sub>与胰岛素样生长因子I水平分析及其与糖尿病视网膜病变的关系研究. *中国全科医学* 2016;19(33):4046-4050

26 顾蕾, 王博, 张玄娥, 等. 基于社区的2型糖尿病视网膜病变危险因素分析. *临床医药文献电子杂志* 2019;6(60):5-7

27 魏科, 李永蓉, 王志敏. 合肥地区2型糖尿病患者尿微量白蛋白肌酐比值与DR的关系. *国际眼科杂志* 2020;20(7):1260-1263

28 韦旻. 血清C肽和2型糖尿病患者血糖控制、并发症之间的相关性. *糖尿病新世界* 2017;20(3):48-49