

## 阿托伐他汀联合前列地尔治疗糖尿病视网膜病变的临床研究

张晓娟<sup>1</sup>, 张洁<sup>2</sup>, 许寅聪<sup>1</sup>, 秦静<sup>1</sup>, 娄萍萍<sup>1</sup>, 周亚茹<sup>1</sup>

1. 河北医科大学第三医院 内分泌一科, 河北 石家庄 050051

2. 解放军联勤保障部队第 980 医院 眼科, 河北 石家庄 050051

**摘要:** **目的** 探讨阿托伐他汀联合前列地尔注射液治疗糖尿病视网膜病变的临床疗效。**方法** 选取河北医科大学第三医院 2018 年 6 月—2019 年 1 月收治的糖尿病视网膜病变患者 72 例, 随机分为对照组 (36 例) 和治疗组 (36 例)。对照组静脉滴注前列地尔注射液, 10  $\mu\text{g}$  加入 100 mL 生理盐水, 1 次/d。治疗组患者在对照组的基础上口服阿托伐他汀钙片, 初始剂量 1 片/次, 1 次/d, 后续逐渐增加至 4 片/次, 1 次/d。两组患者均连续治疗 1 个月。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者血清细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白细胞介素-10 (IL-10)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平以及眼底微动脉瘤数目。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为 72.22%, 显著低于治疗组的 91.67%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者眼底微动脉瘤数目均明显降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组降低更明显 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者血清 ICAM-1、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、TC、TG、LDL-C 水平明显降低 ( $P < 0.05$ ), 而 IL-10 和 HDL-C 水平明显升高 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组比对照组改善更明显 ( $P < 0.05$ )。**结论** 阿托伐他汀联合前列地尔注射液治疗糖尿病视网膜病变临床疗效显著, 可有效改善血清炎症因子和血脂水平, 且安全性高, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 阿托伐他汀钙片; 前列地尔注射液; 糖尿病; 视网膜病变; 细胞间黏附分子-1; 超敏 C 反应蛋白; 低密度脂蛋白胆固醇

中图分类号: R977

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2021)01-0106-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.01.021

## Clinical study on atorvastatin combined with alprostadil in treatment of diabetic retinopathy

ZHANG Xiao-juan<sup>1</sup>, ZHANG Jie<sup>2</sup>, XU Yin-cong<sup>1</sup>, QIN Jing<sup>1</sup>, LOU Ping-ping<sup>1</sup>, ZHOU Ya-ru<sup>1</sup>

1. NO.1 Department of Endocrine, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China

2. Department of Ophthalmology, 980 Hospital of Joint Logistics Support Force of PLA, Shijiazhuang 050051, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of atorvastatin combined with alprostadil in treatment of diabetic retinopathy. **Methods** Patients (72 cases) with diabetic retinopathy in the Third Hospital of Hebei Medical University from June 2018 to January 2019 were randomly divided into control (36 cases) and treatment (36 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Alprostadil Injection, 10  $\mu\text{g}$  added into normal saline 100 mL, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Atorvastatin Calcium Tablets on the basis of the control group, the initial dose was 1 tablet/time, once daily, and gradually increased to 4 tablets/time, once daily. Patients in two groups were treated for 1 month. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the serum levels of ICAM-1, TNF- $\alpha$ , hs-CRP, IL-10, TC, TG, LDL-C and HDL-C, and the number of fundus microaneurysms in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 72.22%, which was significantly lower than 91.67% in the treatment group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the number of fundus microaneurysms in two groups was significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and which in the treatment group was significantly less than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the serum levels of ICAM-1, TNF- $\alpha$ , hs-CRP, TC, TG, LDL-C in two groups was significantly decreased ( $P < 0.05$ ), but the levels of IL-10 and HDL-C were significantly increased ( $P < 0.05$ ), and these indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group

收稿日期: 2020-09-04

基金项目: 河北省卫生厅指令性项目 (20160149)

作者简介: 张晓娟, 女, 主治医师, 研究方向为内分泌与代谢病。E-mail: zhangxiaojuan86@126.com

( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Atorvastatin combined with alprostadil has a significant clinical effect in treatment of diabetic retinopathy, which can effectively improve serum inflammatory factors and blood lipid levels with high safety, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Atorvastatin Calcium Tablets; Alprostadil Injection; diabetes; retinopathy; ICAM-1; hs-CRP; LDL-C

糖尿病是现代社会常见慢性疾病,且近年来有年轻化趋势。报道显示<sup>[1]</sup>,我国 20 岁以上人群患病率高达 9.7%。糖尿病视网膜病变是糖尿病常见慢性并发症,研究显示,糖尿病 5 年视网膜病变发生率为 60%,10~15 年糖尿病视网膜病变发生率为 80%,病程越长,糖尿病视网膜病变发生率就越高,是导致患者失明主要原因,给患者生存质量及家庭和社会经济负担造成了严重影响<sup>[2]</sup>。国内外研究表明<sup>[3]</sup>,糖尿病发生与高血糖和高血脂的刺激有关,长期高血糖可致血脂代谢紊乱,促进糖尿病视网膜病变发生。同时糖尿病视网膜病变还是一种炎症性疾病,与持续高血糖引起损伤血管内皮细胞(VEC)和破坏血-视网膜屏障(BRB)有关<sup>[4]</sup>。阿托伐他汀为他汀类血脂调节药,对改善血脂代谢具有良好作用,但单独用药仅能从一个方向进行治疗,疗效不佳,联合用药可从不同方向同时进行治疗,提升疗效<sup>[5]</sup>。前列地尔为前列环素类似物,具有保护细胞、改善血液黏稠度、抗血小板聚集、舒张血管平滑肌等作用<sup>[6]</sup>。本研究探讨了阿托伐他汀联合前列地尔注射液治疗糖尿病视网膜病变的临床疗效,及对血清炎症因子和血脂的影响,以期对早期糖尿病视网膜病变治疗提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取河北医科大学第三医院 2018 年 6 月—2019 年 1 月收治的 72 例(138 眼)糖尿病视网膜病变患者为研究对象,均经荧光血管造影和眼底检查确诊,其中男 41 例,女 31 例;年龄 40~85 岁,平均年龄为(62.85±4.54)岁;病程 4~18 年,平均病程为(12.35±3.02)年;糖尿病视网膜病变分期:Ⅰ期 19 例,Ⅱ期 29 例,Ⅲ期 24 例。

纳入标准:(1)符合《糖尿病视网膜病变防治专家共识(2018)》<sup>[7]</sup>中糖尿病视网膜病变诊断标准;(2)病理资料完整;(3)患者及家属均知情研究;(4)对本研究药物无过敏者;(5)近 1 个月内血糖控制平稳;(6)糖尿病视网膜病变分期:Ⅰ~Ⅲ期。

排除标准:(1)心血管疾病者;(2)严重肝肾功能障碍者;(3)屈光间质浑浊者;(4)高渗综合

征者;(5)视网膜黄斑水肿者。

### 1.2 药物

前列地尔注射液由哈高科白天鹅药业集团有限公司生产,规格 2 mL:10 μg,产品批号 20183292;阿托伐他汀钙片由山德士制药有限公司生产,规格 10 mg/片,产品批号 20180529。

### 1.3 分组和治疗方法

根据乱数表法分为对照组(36 例,68 眼)和治疗组(36 例,70 眼)。其中对照组男 20 例,女 16 例;年龄 41~83 岁,平均年龄(62.66±4.89)岁;病程 4~18 年,平均病程(12.27±3.17)年;糖尿病视网膜病变分期:Ⅰ期 9 例,Ⅱ期 15 例,Ⅲ期 12 例;治疗组男 21 例,女 15 例;年龄 40~85 岁,平均年龄(63.04±4.23)岁;病程 4~18 年,平均病程(12.43±2.91)年;糖尿病视网膜病变分期:Ⅰ期 10 例,Ⅱ期 14 例,Ⅲ期 12 例;两组患者性别、年龄、病程、糖尿病视网膜病变分期等一般资料对比差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均接受血糖控制、抗血小板聚集、控制血糖和血压、补充维生素 B<sub>1</sub> 和 C 等常规治疗,对照组静脉滴注前列地尔注射液,10 μg 加入 100 mL 生理盐水,1 次/d。治疗组在对照组的基础上口服阿托伐他汀钙片,初始剂量 1 片/次,1 次/d,后续逐渐增加至 4 片/次,1 次/d。两组患者均连续治疗 1 个月。

### 1.4 疗效评价标准

根据《糖尿病视网膜病变防治专家共识》进行评价<sup>[7]</sup>。显效:眼底视网膜病变明显改善≥3 项,血管直径扩张<10%;有效:眼底视网膜病变明显改善≥2 项,血管直径扩张 10%~50%;无效:眼底视网膜水肿、出血、渗出、荧光造影渗漏点、微血管瘤等病变无改善或加重,血管直径扩张>50%。

有效率=(显效+有效)/总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 眼底微动脉瘤数目** 分别于治疗前后进行眼底血管造影检查,计算微动脉瘤数目。

**1.5.2 血清指标** 包括炎症指标细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、超敏 C 反

应蛋白 (hs-CRP)、白细胞介素-10 (IL-10), 及血脂指标总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C), 分别于治疗前后抽取 5 mL 清晨空腹静脉血, 离心半径 8 cm, 3 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 酶联吸附法测定血清 ICAM-1、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、IL-10 水平, 试剂盒均由上海岚派生物科技有限公司提供, 贝克曼 AU5800 全自动生化分析仪测定血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平, 所有操作严格按照试剂盒和仪器说明书进行。

### 1.6 不良反应

记录患者治疗期间出现的不良反应。

### 1.7 统计学处理

选用 SPSS 26.0 统计学软件, 临床疗效和不良反应等计数资料以百分比表示,  $\chi^2$  检验; 眼底微动脉瘤数目、血清炎症指标、血脂指标等计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组患者显效 14 例, 有效 12 例, 无效 10 例, 临床有效率为 72.22%; 治疗组患者显效 17 例, 有效 16 例, 无效 3 例, 临床有效率为 91.67%, 两组临床有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组患者血清炎症因子水平比较

治疗后, 两组患者血清 ICAM-1、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP 水平明显降低 ( $P < 0.05$ ), 而 IL-10 水平明显升高 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组血清炎症因子水平比对照组改善更明显 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组患者血脂水平比较

治疗后, 两组患者血清 TC、TG、LDL-C 水平明显降低 ( $P < 0.05$ ), 而 HDL-C 水平明显升高 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组患者血脂水平比对照组改善更明显 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	36	14	12	10	72.22
治疗	36	17	16	3	91.67*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组血清炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on serum inflammatory factor levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	ICAM-1/( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	TNF- $\alpha$ /( $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ )	hs-CRP/( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )	IL-10/( $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )
对照	36	治疗前	116.71 $\pm$ 18.61	36.42 $\pm$ 7.04	7.54 $\pm$ 2.14	45.65 $\pm$ 6.93
		治疗后	95.31 $\pm$ 16.41*	29.25 $\pm$ 8.55*	5.72 $\pm$ 2.58*	57.39 $\pm$ 8.48*
治疗	36	治疗前	120.32 $\pm$ 19.33	37.59 $\pm$ 7.52	7.04 $\pm$ 2.32	46.24 $\pm$ 7.32
		治疗后	70.84 $\pm$ 14.83* $\blacktriangle$	17.33 $\pm$ 4.25* $\blacktriangle$	2.72 $\pm$ 1.74* $\blacktriangle$	64.53 $\pm$ 8.98* $\blacktriangle$

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较:  $\blacktriangle P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment;  $\blacktriangle P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组血脂水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on blood lipid levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	TC/( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	TG/( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	HDL-C/( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	LDL-C/( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )
对照	36	治疗前	6.37 $\pm$ 1.01	2.32 $\pm$ 0.98	1.55 $\pm$ 0.32	2.15 $\pm$ 0.74
		治疗后	5.85 $\pm$ 0.77*	2.06 $\pm$ 0.36*	1.72 $\pm$ 0.26*	1.84 $\pm$ 0.52*
治疗	36	治疗前	6.41 $\pm$ 0.98	2.37 $\pm$ 0.94	1.53 $\pm$ 0.32	2.21 $\pm$ 0.64
		治疗后	5.32 $\pm$ 0.54* $\blacktriangle$	1.77 $\pm$ 0.36* $\blacktriangle$	1.88 $\pm$ 0.35* $\blacktriangle$	1.63 $\pm$ 0.28* $\blacktriangle$

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较:  $\blacktriangle P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment;  $\blacktriangle P < 0.05$  vs control group after treatment

## 2.4 两组患者眼底微动脉瘤数目比较

治疗后, 两组患者眼底微动脉瘤数目均明显降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组降低更明显 ( $P < 0.05$ ), 见表4。

表4 两组眼底微动脉瘤数目比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on number of fundus microaneurysms between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	眼底微动脉瘤数目/个	
		治疗前	治疗后
对照	36	19.87 ± 1.52	14.03 ± 1.85*
治疗	36	20.04 ± 1.33	11.18 ± 1.34*▲

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment

## 2.5 两组不良反应比较

治疗组出现4例胃肠道反应, 1例皮疹, 2例注射部位疼痛, 发生率为19.44%; 对照组出现2例胃肠道反应, 1例皮疹, 2例注射部位疼痛, 发生率为13.89%。两组不良反应发生率无统计学意义。

## 3 讨论

糖尿病视网膜病变主要因长期血糖控制不佳, 长期高血糖环境引起视网膜微血管细胞一系列病理变化, 最终导致其细胞结构丧失, 引起视力下降, 若不及时给予治疗可引起失明<sup>[8]</sup>。I~III期为糖尿病视网膜病变的早期非增殖性病变阶段, 该阶段有效治疗能延缓或避免疾病进一步进展至增殖期, 对改善患者生活质量具有重要意义。

阿托伐他汀是3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶抑制剂, 能抑制胆固醇生成, 是高血脂症常用的治疗药物<sup>[9]</sup>。此外, 阿托伐他汀还能通过抑制NAD(P)H氧化酶诱导的过氧化物合成, 避免RhoA/Rho激酶活化, 抑制视网膜色素上皮细胞和视网膜VEC的核因子 $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)活性, 发挥抗炎作用<sup>[10]</sup>。前列地尔注射液为新型载体制剂, 将前列腺素E1包裹在脂微球中, 利用脂微球特异性分布特点, 将前列腺素E1输送到病变部位, 发挥其抗炎、抗血小板聚集、改善血管内皮功能、增加缺血区血液供应、减轻血管收缩痉挛等作用<sup>[11]</sup>。

近年来国内外大量研究表明, 炎症反应和血脂代谢紊乱在糖尿病视网膜病变发生和发展中发挥重要作用。ICAM-1为黏附分子中免疫球蛋白超家族成员, 是介导黏附反应重要分子, 能结合其特异性受体, 介导并增强炎症细胞黏附于视网膜VEC, 引

起钙超载和产生炎症递质、活化氧自由基等, 损伤局部血管, 增加其通透性, 导致无灌注区形成、渗漏、组织水肿等, 最终引起视网膜损伤<sup>[12]</sup>。Bessa等<sup>[13]</sup>研究显示, 糖尿病视网膜病变患者血浆中ICAM-1表达明显高于糖尿病患者, 而抑制ICAM-1表达后, 炎性细胞浸润和细胞损伤明显减轻。TNF- $\alpha$ 为TNF家族成员, 是重要的炎症反应介导物质, 能直接损伤BRB, 增加视网膜血管通透性, 同时还能刺激巨噬细胞产生炎症因子, 加速BRB炎症反应, 并促进视网膜VEC增殖, 形成眼内新生血管<sup>[14]</sup>。Feng等<sup>[15]</sup>研究显示, 早期糖尿病视网膜病变血清中即可检测到TNF- $\alpha$ 表达提升, 其高低水平与糖尿病视网膜病变分期密切相关。hs-CRP是一种急性反应性蛋白, 能直接作用于VEC, 导致VEC结构和功能障碍, 损害视网膜微血管, 引起糖尿病视网膜病变, 同时还能增强巨噬细胞活性, 促进网膜局部炎症, 加速合成血小板源性生长因子、表皮生长因子等, 发挥其增殖作用, 导致视网膜增殖性病变<sup>[16]</sup>。Khaloo等<sup>[17]</sup>研究显示, hs-CRP是糖尿病视网膜病变发生和发展的独立危险因素。IL-10为白细胞介素家族一员, 是一种多功能、多细胞源细胞因子, 是公认的免疫和炎症抑制因子, 几乎能抑制所有促炎细胞因子的合成和释放, 还能抑制巨噬细胞过度活化, 降低其对视网膜血管病变组织的损伤, 具有重要抗炎作用<sup>[18]</sup>。Raczyńska等<sup>[19]</sup>研究显示, 糖尿病视网膜病变患者玻璃体中IL-10浓度明显提升, 但随着病程加重, IL-10浓度明显降低, 其相对不足为糖尿病视网膜病变进展影响因素。临床中常发现糖尿病视网膜病变患者伴有电解质、代谢产物、营养物质等代谢紊乱, 其中营养物质代谢紊乱又包括蛋白质、脂代谢、糖代谢紊乱<sup>[20]</sup>。TG为构成脂肪组织主要成分, 参与TC合成和血栓形成; HDL是密度最大和直径最小的脂蛋白, 将胆固醇从周围组织转运到肝脏以胆酸形式排泄或进行再循环时为胆固醇逆转; LDL由极低密度脂蛋白转化而来, 能将胆固醇遇到外周组织; TC为血液中各脂蛋白含胆固醇总和。目前关于脂代谢紊乱与糖尿病视网膜病变发生和发展的关系尚不明确, 分析与以下几点有关: (1) 血脂代谢紊乱会影响血流动力学, 进而影响网膜组织血氧供应, 导致微循环障碍和血管病变, 因此会出现眼底出血、渗出、动脉硬化等微血管病变<sup>[21]</sup>。(2) 高血脂水平会改变细胞膜脂质结构和功能, 引起血管病变、视网膜组织缺氧、微循环

障碍, 最终破坏 BRB<sup>[22]</sup>。(3) 高血脂水平会过氧化组织, 损伤血管壁, 导致视网膜 VEC 受损, 损伤视网膜微血管<sup>[23]</sup>。

本研究结果显示, 治疗组治疗总有效率和眼底微动脉瘤数目明显优于对照组 ( $P < 0.05$ ), 说明与单用阿托伐他汀相比, 联合使用前列地尔注射液能提升治疗效果。结果显示, 治疗后治疗组和血清 ICAM-1、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、IL-10、TC、TG、HDL-C、LDL-C 均优于对照组 ( $P < 0.05$ ), 分析是阿托伐他汀联合前列地尔注射液能从改善炎症因子和血脂代谢紊乱 2 个方向发挥治疗作用, 且血脂代谢紊乱也与炎症反应也存在相互联系, 因此治疗组指标水平改善更好。结果显示, 两组患者不良反应发生率对比无差异, 说明联合两种药物不仅能提升治疗效果, 还不会降低使用安全性。

综上所述, 阿托伐他汀联合前列地尔注射液治疗糖尿病视网膜病变临床疗效显著, 可有效改善血管炎症因子和血脂水平, 且安全性高, 值得推广。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 张波, 杨文英. 中国糖尿病流行病学及预防展望 [J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(1): 7-10.
- [2] 邵毅, 周琼. 糖尿病视网膜病变诊治规范—2018 年美国眼科学会临床指南解读 [J]. 眼科新进展, 2019, 39(6): 501-506.
- [3] 李雷, 郑振优, 宋绪华. 糖尿病视网膜病变与血糖、血脂等相关因素的关系及影响因素分析 [J]. 海南医学院学报, 2018, 24(21): 1930-1933.
- [4] 高玮, 王婧, 张超, 等. 糖尿病视网膜病变患者血清炎症因子和氧化应激指标的检测及意义 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(1): 79-84.
- [5] 王艳丽, 黄鸣宇, 张鹏. 阿托伐他汀对 HepG2 细胞中脂代谢相关基因表达的影响 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2019, 45(1): 77-82.
- [6] 石冰青. 前列地尔在糖尿病肾病中的研究进展 [J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(12): 2709-2716.
- [7] 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 [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(4): 241-247.
- [8] Laddha A P, Kulkarni Y A. Tannins and vascular complications of diabetes: an update [J]. *Phytomedicine*, 2019, 56: 229-245.
- [9] 张伟, 陈雨露, 黄维义, 等. 阿托伐他汀通过激活转录因子 EB 对泡沫细胞自噬及胆固醇含量的影响 [J]. 医学研究生学报, 2020, 33(4): 370-376.
- [10] 吕彦, 王冰, 张楠楠, 等. 不同剂量与不同时间阿托伐他汀对永久性大脑中动脉栓塞大鼠 TOLL 样受体-4、核因子- $\kappa$ B 表达影响研究 [J]. 临床军医杂志, 2018, 46(9): 29-31.
- [11] 肖巍, 马雅娟, 陈林秀, 等. 依帕司他片联合前列地尔注射剂治疗糖尿病视网膜病变的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(8): 934-937.
- [12] 田冰玉, 宋虎平. 缺氧诱导因子 1 $\alpha$  对糖尿病状态下血管内皮细胞表面细胞间粘分子-1 表达的调节 [J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(7): 846-848.
- [13] Bessa A S, Ragab A M, Nassra R A, et al. Expression levels of aldose reductase enzyme, vascular endothelial growth factor, and intercellular adhesion molecule-1 in the anterior lens capsule of diabetic cataract patients [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2018, 44(12): 1431-1435.
- [14] Gao X, Li Y, Wang H, et al. Inhibition of HIF-1 $\alpha$  decreases expression of pro-inflammatory IL-6 and TNF- $\alpha$  in diabetic retinopathy [J]. *Acta Ophthalmol*, 2017, 95(8): e746-e750.
- [15] Feng S, Yu H, Yu Y, et al. Levels of inflammatory cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-17A, and TNF- $\alpha$  in aqueous humour of patients with diabetic retinopathy [J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018(1): 8546423.
- [16] Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Sittithumcharee G, et al. Association of serum high-sensitivity C-reactive protein with metabolic control and diabetic chronic vascular complications in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11(2): 103-108.
- [17] Khaloo P, Qahremani R, Rabizadeh S, et al. Nitric oxide and TNF- $\alpha$  are correlates of diabetic retinopathy independent of hs-CRP and HbA1c [J]. *Endocrine*, 2020, 69(3): 536-541.
- [18] 高玮, 王婧, 张超, 等. 糖尿病视网膜病变患者血清炎症因子和氧化应激指标的检测及意义 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(1): 79-81.
- [19] Raczyńska D, Lisowska K A, Pietruczuk K, et al. The level of cytokines in the vitreous body of severe proliferative diabetic retinopathy patients undergoing posterior vitrectomy [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(27): 3276-3281.
- [20] Kowluru R A. Diabetic retinopathy, metabolic memory and epigenetic modifications [J]. *Vision Res*, 2017, 139: 30-38.
- [21] Eid S, Sas K M, Abcouwer S F, et al. New insights into the mechanisms of diabetic complications: role of lipids and lipid metabolism [J]. *Diabetologia*, 2019, 62(9): 1539-1549.
- [22] 徐燕, 陶国琴. 血糖、血脂水平与糖尿病视网膜病变患者视力损害的相关性研究 [J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(2): 230-233.
- [23] 卿即娜, 陈红阳, 尹琳洁, 等. 血管内皮细胞衰老与心血管疾病的相关性 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(2): 161-168.

[责任编辑 金玉洁]