

血清 Nrf2、Keap1 水平变化与糖尿病视网膜病变分期期间关系

范存莉,徐维诚,陈玮,翁月胜

(如皋市中医院眼科,江苏 如皋 226500)

摘要:目的 探讨血清单核细胞核因子 E2 相关因子(Nrf2)、Kelch 样 ECH 关联蛋白 1(Keap1)水平变化与糖尿病视网膜病变(DR)分期期间关系。**方法** 选取 2020 年 4 月—2023 年 2 月如皋市中医院 DR 患者 147 例作为观察组,并根据 DR 分期分为非增生型糖尿病视网膜病变(NPDR)、增生型糖尿病视网膜病变(PDR);另选取同期糖尿病无视网膜病变患者 49 例作为对照 I 组,健康体检者 49 例作为对照 II 组。对比 3 组及观察组不同 DR 分期患者血清 Nrf2、Keap1 水平,Spearman 秩相关系数分析血清 Nrf2、Keap1 水平与 DR 分期期间关系;多因素 logistic 回归分析血清 Nrf2、Keap1 水平对 DR 分期的影响;限制性立方样条图分析血清 Nrf2、Keap1 水平与 DR 分期的剂量-效应关系。**结果** 观察组血清 Nrf2 水平低于对照 I 组、对照 II 组,Keap1 水平高于对照 I 组、对照 II 组,对照 I 组血清 Nrf2 水平低于对照 II 组,Keap1 水平高于对照 II 组($P < 0.05$);随 DR 分期增加,血清 Nrf2 水平呈降低趋势,血清 Keap1 水平呈升高趋势($P < 0.05$);血清 Nrf2 水平与 DR 分期呈负相关($r = -0.806, P < 0.001$),血清 Keap1 水平与 DR 分期呈正相关($r = 0.854, P < 0.001$);经多因素 logistic 回归分析,高血压、糖尿病发病年龄、总胆固醇对 DR 分期无显著影响($P > 0.05$),血清 Nrf2 水平是 DR 分期的独立保护因素,高脂血症、糖尿病病程、空腹血糖、糖化血红蛋白、血清 Keap1 水平是 DR 分期的独立危险因素($P < 0.05$);限制性立方样条图分析显示,血清 Nrf2($\chi^2 = 11.800, P < 0.001$)、Keap1($\chi^2 = 8.401, P = 0.015$)水平与 DR 分期期间存在非线性关系,控制其他病变为固定变量,血清 Nrf2 水平 $< 1.70 \mu\text{g/L}$ 、血清 Keap1 水平 $> 3.00 \mu\text{g/L}$ 时,PDR 风险显著增加。**结论** 血清 Nrf2、Keap1 水平变化与 DR 分期关系密切,血清 Nrf2 水平 $< 1.70 \mu\text{g/L}$ 、血清 Keap1 水平 $> 3.00 \mu\text{g/L}$ 时提示 DR 进展至 PDR 的风险显著增加。

关键词:糖尿病视网膜病变;单核细胞核因子 E2 相关因子;Kelch 样 ECH 关联蛋白 1;增生型糖尿病视网膜病变;限制性立方样条图

中图分类号:R774.1 文献标志码:A 文章编号:2096-3882(2024)01-0037-06

DOI:10.3969/j.issn.2096-3882.2024.01.007

Relationship between serum Nrf2 and Keap1 levels and diabetic retinopathy staging

FAN Cunli, XU Weicheng, CHEN Wei, WENG Yuesheng

(Department of Ophthalmology, Rugao Hospital of Traditional Chinese Medicine, Rugao, Jiangsu 226500, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between the levels of serum mononuclear nuclear factor E2 associated factor (Nrf2) and Kelch-like ECH associated protein 1 (Keap1) and diabetic retinopathy (DR) staging. **Methods** A total of 147 DR patients who were admitted to Rugao Traditional Chinese Medicine Hospital from April 2020 to February 2023 were selected as an observation group. According to DR staging, they were divided into two types: non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) and proliferative diabetic retinopathy (PDR). Meanwhile, 49 diabetic patients without retinopathy were selected as a control I group, and 49 healthy patients were selected as a control II group. These groups were compared for the levels of serum Nrf2 and Keap1. The relationship between serum Nrf2 and Keap1 levels and DR staging was analyzed by Spearman rank correlation coefficient. The effect of serum Nrf2 and Keap1 levels on DR staging was analyzed by multivariate logistic regression. The dose-effect relationship between serum Nrf2 and Keap1 levels and DR staging was analyzed by restricted cubic spline diagram. **Results** The observation group showed lower levels of serum Nrf2 but higher levels of serum Keap1 than the control I and II groups, while the control I group presented lower levels of serum Nrf2 but higher levels of serum Keap1 than control II group ($P < 0.05$). With

the increase of DR stages, serum Nrf2 levels decreased, but serum Keap1 levels increased ($P < 0.05$). Serum Nrf2 levels were negatively correlated with DR staging ($r = -0.806, P < 0.001$), while serum Keap1 levels were positively correlated with DR staging ($r = 0.854, P < 0.001$). According to multiple logistic regression analysis, hypertension, diabetes onset age and total cholesterol exerted no significant effect on DR staging ($P > 0.05$). Serum Nrf2 level was an independent protective factor for DR staging, while hyperlipidemia, diabetes course, fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin and serum Keap1 level were independent risk factors for DR staging ($P < 0.05$). Restricted cubic spline analysis indicated a nonlinear relationship between serum Nrf2 ($\chi^2 = 11.800, P < 0.001$), Keap1 ($\chi^2 = 8.401, P = 0.015$) levels and DR staging; the risk of PDR significantly increased when other diseases were controlled as fixed variables, while serum Nrf2 levels were lower than $1.70 \mu\text{g/L}$ and serum Keap1 levels were higher than $3.00 \mu\text{g/L}$. **Conclusions** Serum Nrf2 and Keap1 levels are closely related to DR staging. Serum Nrf2 level $< 1.70 \mu\text{g/L}$ and serum Keap1 level $> 3.00 \mu\text{g/L}$ suggest a significantly increased risk of progression from DR to PDR.

Key words: diabetic retinopathy; factors related to mononuclear nuclear factor E2; kelch-like ECH associated protein 1; proliferative diabetic retinopathy; restricted cubic spline graph

糖尿病并发症主要分为大血管病变与微血管病变两大类,其中糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)属于糖尿病高度特异性微血管并发症^[1]。有数据显示,糖尿病发病5年后DR发病率约25%,10年后增至60%,15年后可高达75%以上,其中约25%是对患者视力危害极大的增生型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)^[2]。越来越多的证据表明,DR伴随视网膜神经元损伤^[3],而DR中视网膜神经元病变与微血管病变间的关系尚未明确。2022年发表的一项研究显示,视网膜血管结构改变之前,视锥细胞结构损伤独立出现,高糖状态下光感受器细胞是最易受累视网膜神经元类型^[4]。单核细胞核因子E2相关因子(Nrf2)/Kelch样ECH关联蛋白1(Keap1)是目前公认的抗氧化应激重要通路,也是眼科研究热点之一。刘金霞等^[5]研究指出,通过调控Nrf2/Keap1信号通路可影响光感受器细胞氧化应激。基于此,本研究旨在探讨血清Nrf2、Keap1水平变化与DR分期关系,为临床诊疗提供相关依据。现报告如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象 选取2020年4月—2023年2月如皋市中医院DR患者147例作为观察组,同期选取糖尿病无视网膜病变患者49例作为对照I组,健康体检者49例作为对照II组。DR患者纳入标准:2型糖尿病;根据《糖尿病视网膜病变防治专家共识》^[6]诊断确诊;年龄 ≥ 18 岁;知情本研究内容,签署同意书。排除标准:高眼压者(眼压 $\geq 22 \text{ mmHg}$, $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)或青光眼者;有眼内手术或激光治疗史者;黄斑水肿、黄斑病变或其他玻璃体—视网膜疾病患者;屈光介质不透明者;精神异常及认知功

能缺陷者;急危重症患者、肾衰竭患者等。观察组男87例,女60例,年龄39~71岁,平均(54.89 ± 6.54)岁;慢性病史:高血压42例,高脂血症52例;不良生活习惯:吸烟56例,饮酒62例。对照I组男25例,女24例,年龄40~73岁,平均(55.38 ± 6.87)岁;慢性病史:高血压15例,高脂血症14例;不良生活习惯:吸烟19例,饮酒22例。对照II组男23例,女26例,年龄41~72岁,平均(55.09 ± 5.98)岁;慢性病史:高血压16例,高脂血症12例;不良生活习惯:吸烟20例,饮酒19例。3组性别、年龄、慢性病史、不良生活习惯基线资料均衡可比($P > 0.05$)。

1.2 方法 3组受检者均过夜禁食12 h,采用非抗凝真空管采集4 ml晨空腹肘静脉血,室温静置30 min,离心15 min($3\ 500 \text{ r/min}$),取上层血清,分别采用天津科维诺生物科技有限公司Nrf2酶联免疫法试剂盒(货号:KWN-167536)、Keap1酶联免疫法试剂盒(货号:mlsw_E1357)检测血清Nrf2、Keap1水平。血清Nrf2、Keap1水平均用酶联免疫法规范检测3次,取平均值。操作均统一由资深检验科技师参照试剂盒说明书步骤规范完成。

1.3 观察指标 对比3组血清Nrf2、Keap1水平;对比观察组不同DR分期患者血清Nrf2、Keap1水平。DR分期参照《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022年)》^[7]进行分期,I期(轻度非增生期):仅出现毛细血管瘤样膨出;II期:(中度非增生期):介于轻度至重度间的视网膜病变;III期(重度非增生期):每象限视网膜出血点 ≥ 20 个,或至少2个象限有静脉“串珠样”异常,或至少1个象限有视网膜内微血管异常;IV期(增生早期):有视网膜新生血管或视盘新生血管;V期(纤维增生期):有视网膜血管膜,可伴视网膜前出血或玻璃体积血,其中

I期、II期、III期属于非增生型糖尿病视网膜病变(non proliferative diabetes retinopathy, NPDR), IV期、V期属于(PDR)。分析血清 Nrf2、Keap1 水平与 DR 分期间关系,对 DR 分期的影响及与 DR 分期的剂量-效应关系。

1.4 统计学处理 采用 SPSS(25.0 for Windows) 软件进行数据处理。计量资料均服从正态分布,采用 $\bar{x}\pm s$ 描述,组间进行独立样本 *t* 检验,单因素方差进行多组间分析,进一步组间比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以例数(%)描述, χ^2 检验,Spearman 秩相关系数进行相关性分析,多因素 logistic 回归分析进行影响因素分析。R 语言 rms 包进行剂量-效应关系分析。双侧检验,检验水准: $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 对比 3 组血清 Nrf2、Keap1 水平 3 组血清 Nrf2、Keap1 水平经单因素方差分析,差异有统计学意义($P<0.05$);两两对比,观察组血清 Nrf2 水平低于对照 I 组、对照 II 组,Keap1 水平高于对照 I 组、对照 II 组,对照 I 组血清 Nrf2 水平低于对照 II 组,Keap1 水平高于对照 II 组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 对比 3 组血清 Nrf2、Keap1 水平($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	<i>n</i>	Nrf2	Keap1
观察组	147	1.98±0.32 ^{ab}	2.87±0.39 ^{ab}
对照 I 组	49	2.16±0.37 ^b	2.63±0.33 ^b
对照 II 组	49	2.32±0.31	2.49±0.29

与对照 I 组比较:^a $P<0.05$;与对照 II 组比较:^b $P<0.05$

2.2 对比观察组不同 DR 分期患者血清 Nrf2、Keap1 水平 观察组 147 例 DR 患者中 I 期 31 例、II 期 52 例、III 期 29 例、IV 期 23 例、V 期 12 例,不同分期患者血清 Nrf2、Keap1 水平单因素方差分析,差异有统计学意义($P<0.05$);随分期增加,血清 Nrf2 水平呈降低趋势,血清 Keap1 水平呈升高趋势,两两对比,不同分期间差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血清 Nrf2、Keap1 水平与 DR 分期间关系 经 Spearman 秩相关系数分析血清 Nrf2 水平与 DR 分期呈负相关($r=-0.806, P<0.001$),血清 Keap1 水平与 DR 分期呈正相关($r=0.854, P<0.001$)。见图 1、2。

表 2 对比观察组不同 DR 分期患者血清 Nrf2、Keap1 水平($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

DR 分期	<i>n</i>	Nrf2	Keap1
I 期	31	2.39±0.19	2.62±0.23
II 期	52	2.11±0.31 ^a	2.75±0.28 ^a
III 期	29	1.86±0.30 ^{ab}	2.92±0.26 ^{ab}
IV 期	23	1.58±0.27 ^{abc}	3.18±0.22 ^{abc}
V 期	12	1.41±0.06 ^{abcd}	3.32±0.08 ^{abcd}

与 I 期比较:^a $P<0.05$;与 II 期比较:^b $P<0.05$;与 III 期比较:^c $P<0.05$;与 IV 期比较:^d $P<0.05$

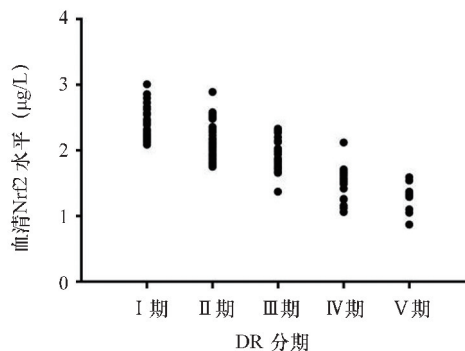


图 1 血清 Nrf2 水平与 DR 分期关系

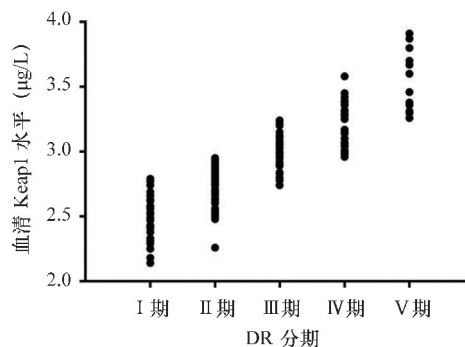


图 2 血清 Keap1 水平与 DR 分期关系

2.4 DR 分期的单因素分析 PDR 患者与 NPDR 患者性别、年龄、体质量指数、不良生活习惯、糖尿病家族史比率、高度近视病史比率、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白对比,差异无统计学意义($P>0.05$);PDR 患者高血压比率、高脂血症比率、糖尿病病程、空腹血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇、血清 Keap1 水平高于 NPDR 患者,糖尿病发病年龄、血清 Nrf2 水平低于 NPDR 患者($P<0.05$)。见表 3。

2.5 DR 分期的独立影响因素分析 将 DR 分期作为因变量(0=NPDR, 1=PDR),2.4 节中 $P<0.05$ 的项目作为自变量,进行多因素 logistic 回归分析,结果显示,高血压、糖尿病发病年龄、总胆固醇对 DR

分期无显著影响($P>0.05$),血清 Nrf2 水平是 DR 分期的独立保护因素,高脂血症、糖尿病病程、空腹血糖、糖化血红蛋白、血清 Keap1 水平是 DR 分期的独立危险因素($P<0.05$)。见表 4。

表 3 DR 分期的单因素分析($\bar{x}\pm s$,例(%))

因素	PDR 患者($n=35$)	NPDR 患者($n=112$)	t/χ^2	P
性别			1.144	0.285
男	18(51.43)	69(61.61)		
女	17(48.57)	43(38.39)		
年龄(岁)	55.38±5.29	54.74±5.71	0.589	0.557
体质量指数(kg/m^2)	21.65±1.89	22.12±2.03	1.215	0.226
慢性病史				
高血压	15(42.86)	27(24.11)	4.594	0.032
高脂血症	18(51.43)	34(30.36)	5.179	0.023
不良生活习惯				
吸烟	16(45.71)	40(35.71)	1.131	0.288
饮酒	19(54.29)	43(38.39)	2.762	0.097
糖尿病家族史	7(21.88)	19(16.96)	0.406	0.524
糖尿病病程(年)	18.26±5.49	15.58±5.17	2.638	0.009
糖尿病发病年龄(岁)	48.38±6.49	51.16±5.97	2.355	0.020
高度近视病史	2(5.71)	5(4.46)	0.023	0.880
空腹血糖(mmol/L)	8.59±1.06	8.13±1.13	2.132	0.035
糖化血红蛋白(%)	8.06±0.76	7.73±0.64	2.543	0.012
总胆固醇(mmol/L)	6.26±1.03	5.76±1.13	2.332	0.021
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.29±0.11	1.31±0.12	0.877	0.382
低密度脂蛋白(mmol/L)	3.49±0.25	3.38±0.30	1.965	0.051
血清 Nrf2($\mu\text{g}/\text{L}$)	1.52±0.35	2.12±0.34	8.853	<0.001
血清 Keap1($\mu\text{g}/\text{L}$)	3.23±0.30	2.76±0.31	7.888	<0.001

表 4 DR 分期的独立影响因素分析

影响因素	β	S. E.	Wald χ^2	P	OR	95%CI
高血压	0.537	0.632	0.723	0.395	1.712	0.496~5.906
高脂血症	1.199	0.601	3.982	0.046	3.318	1.022~10.774
糖尿病病程	0.107	0.053	4.174	0.041	1.113	1.004~1.234
糖尿病发病年龄	-0.081	0.060	1.813	0.178	0.923	0.820~1.038
空腹血糖	1.151	0.528	4.750	0.028	3.161	1.329~7.516
糖化血红蛋白	1.088	0.526	4.274	0.039	2.967	1.058~8.321
总胆固醇	0.440	0.269	2.670	0.102	1.553	0.916~2.634
血清 Nrf2 水平	-2.712	0.792	11.683	0.001	0.066	0.014~0.315
血清 Keap1 水平	1.542	0.655	5.543	0.018	4.674	1.889~11.567
常量	-15.062					

2.6 分析血清 Nrf2、Keap1 水平与 DR 分期间的剂量-效应关系 限制性立方样条图分析显示,血清

Nrf2($\chi^2=11.800, P<0.001$)、Keap1($\chi^2=8.401, P=0.015$)水平与 DR 分期间存在非线性关系,当血清

Nrf2 水平 < 1.70 μg/L、血清 Keap1 水平 > 3.00 μg/L 时, PDR 风险显著增加。见图 3、4。

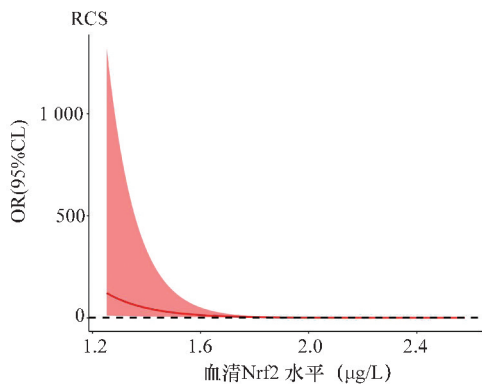


图 3 血清 Nrf2 水平与 DR 分期间剂量-效应关系

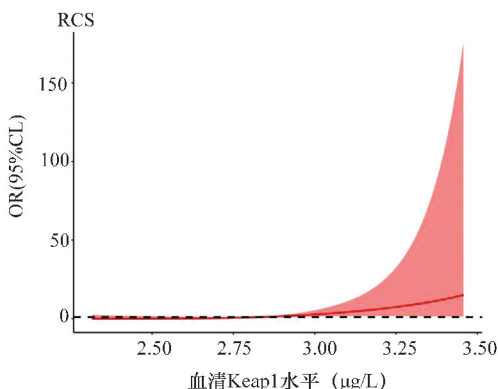


图 4 血清 Keap1 水平与 DR 分期间剂量-效应关系

3 讨论

DR 是长期高血糖诱发的视网膜微血管损害,其同时存在视网膜神经胶质网络改变,是一种慢性进行性致盲眼病。目前已知氧化应激反应参与 DR 发生发展的整个病理生理过程,但其分子机制相对复杂,部分机制尚未完全阐述清楚。

Nrf2 是在人体组织内广泛分布的一种抗氧化剂,是保护组织细胞免受氧化应激损伤的关键转录因子。近年已有较多有关 Nrf2 与 DR 关系的研究,但相关研究主要集中在如何干预 Nrf2 水平而防治 DR 及 Nrf2 水平与 DR 患者血清血管内皮生长因子水平的相关性等方面,且不同报道存在一定差异,如谢环等^[8]研究表明,成人 1 型糖尿病患者血清 Nrf2 水平普遍较高,达格列净干预可改善机体氧化应激状态,降低 Nrf2 水平;徐辉勇等^[9]研究显示,DR 大鼠 Nrf2 表达显著降低,通过柚皮素干预可激活 Nrf2,减轻 DR 大鼠氧化应激反应,其作用具有剂量依赖性。本研究结果显示,糖尿病患者血清 Nrf2 水

平普遍降低,且 DR 患者降低更显著,与上述研究存在一定异同,分析可能与研究对象不同有关。荆献华等^[10]、余婵娟等^[11]的研究也支持本研究结果,上调 Nrf2 水平可减轻氧化应激损伤,DR 发病与 Nrf2 表达降低有关。继续分析发现,随 DR 分期增加,血清 Nrf2 水平呈降低趋势,其水平变化与 DR 分期呈负相关,提示血清 Nrf2 水平降低程度可能与 DR 发生发展有关。另外,DR III 期是临床医生及患者较关注的问题,III 期是单纯型最后一期,一旦进展至 IV 期,即转变为 PDR,则疾病进展较快,若未进行有效治疗,患者数年,甚至数月内即失明^[12]。因此,探明血清 Nrf2 水平降低对 DR 分期增加的影响程度对指导临床完善诊疗方案具有重要意义。进一步多因素 logistic 回归分析显示,血清 Nrf2 水平是降低 DR 进展至 PDR 风险的独立保护因素。分析主要机制可能是 Nrf2 作为机体重要抗氧化剂,当其水平降低时会引起机体对氧化应激的敏感性增强,Nrf2 不足以保护组织细胞免受氧化应激损伤,而视网膜作为氧含量最多的组织,也最易受到氧化应激伤害^[13-14];糖尿病患者随病程延长,患者机体长期处于氧化应激状态各项生理机能减退显著^[15],致使 Nrf2 生成难以抵消消耗。因此,血清 Nrf2 水平降低越显著,可能 DR 进展至 PDR 的风险也越高。本研究也发现,糖尿病病程是 DR 进展至 PDR 风险的独立危险因素,但控制糖尿病病程为固定变量时,血清 Nrf2 水平每降低一个单位可将 DR 进展至 PDR 的风险增加 0.067 倍。上述研究说明,通过检测血清 Nrf2 水平或可为临床评估 PDR 风险提供参考。

Keap1 是 Keap 家族重要成员,是当前已知的 Nrf2 负调控因子。正常情况下,在细胞质内 Keap1 与 Nrf2 结合,抑制 Nrf2 的活性,而长期被 Keap1 锚定的 Nrf2 会泛素化降解。多项研究已证实,Nrf2/Keap1 通路与糖尿病心血管病^[16]、糖尿病肾病^[17]等多种糖尿病并发症的发生有关。鉴于无论是糖尿病大血管病变,还是糖尿病微血管病变均与氧化应激有关^[18],且 Nrf2/Keap1 是机体最主要的内源性抗氧化信号通路,本研究对 DR 患者检测发现,血清 Keap1 水平变化与 Nrf2 水平变化趋势相反,随 DR 发生发展,血清 Keap1 水平呈升高趋势,且与 DR 分期呈正相关,此符合 Keap1 对 Nrf2 具有拮抗作用的特征。结合现有研究分析相关机制可能是 Nrf2 作为在氧化应激及炎症环境中对失调进行调节的重要因子,其活性受 Keap1 的调控,正常情况下,Keap1 通过泛素连接酶 E3 与 Nrf2 偶联,且与细胞质内的

肌动蛋白结合,Nrf2 处于低表达的抑制状态,生成的 Nrf2 被 Keap1 不断降解以维持机体氧化-抗氧化系统稳定,但氧化应激状态下机体会生成一种亲电子直接改变 Keap1 构象,Nrf2 与 Keap1 解偶联,而游离的 Nrf2 可向细胞核内转运通过激活血红素加氧酶-1 等下游因子的表达而发挥抗氧化作用^[19-20]。此特征在糖尿病患者机体中或可解释为,长期受氧化应激影响,Nrf2 被大量消耗,同时 Keap1 过表达显示出抑制 Nrf2 的核积累及转录活性^[21]。因此,血清 Keap1 水平越高,Nrf2 水平越低,提示糖尿病患者机体氧化应激越活跃,视网膜越易损伤。上述研究说明,血清 Nrf2、Keap1 水平异常可能与 DR 发生发展具有密切关系。但也有研究表明,高脂血症及糖化血红蛋白水平均与 DR 发生发展有关,如糖化血红蛋白对氧具有高度亲和力,其水平异常升高可造成正常血红蛋白携氧不足,引起视网膜氧供不足而发生氧化应激,高水平的糖化血红蛋白是 DR 的危险因素^[22]。本研究也发现,高血压、高脂血症、糖化血红蛋白、空腹血糖等均与 DR 分期有关,且是 PDR 发生的独立危险因素,但与上述因素对比,血清 Nrf2、Keap1 水平对 PDR 发生的影响更大。进一步分析血清 Nrf2、Keap1 水平与 DR 分期间的剂量-效应关系发现,当血清 Nrf2 水平 < 1.70 μg/L、血清 Keap1 水平 > 3.00 μg/L 时,PDR 风险显著增加,提示临床需强化干预措施。

综上所述,血清 Nrf2、Keap1 水平变化与 DR 分期关系密切,尤其是合并高脂血症及长病程糖尿病患者,当血清 Nrf2 水平 < 1.70 μg/L、血清 Keap1 水平 > 3.00 μg/L 时需警惕 DR 快速进展风险。但本研究不足在于样本来源单一,所得界值在人群中是否具有广泛代表性,仍需继续探讨。

参考文献:

[1] Cloete L. Diabetes mellitus: an overview of the types, symptoms, complications and management[J]. Nurs Stand, 2022, 37(1): 61-66.
 [2] Lin KY, Hsieh WH, Lin YB, et al. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy[J]. J Diabetes Investig, 2021, 12(8): 1322-1325.
 [3] Soni D, Sagar P, Takkar B. Diabetic retinal neurodegeneration as a form of diabetic retinopathy[J]. Int Ophthalmol, 2021, 41(9): 3223-3248.
 [4] Han RY, Jin MM, Xu GZ, et al. Progressively decreased HCN₁ channels results in cone morphological defects in diabetic retinopathy[J]. J Neurosci, 2022, 42(43): 8200-8212.
 [5] 刘金霞, 王钰池, 郭卓, 等. microRNA-125b 通过调控 Nrf2/

Keap1 信号通路影响光感受器细胞氧化应激[J]. 中国医科大学学报, 2021, 50(11): 976-980, 985.
 [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[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(4): 241-247.
 [7] 中华医学会眼科学分会眼底病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022年)[J]. 中华眼底病杂志, 2023, 39(2): 99-124.
 [8] 谢环, 陈海滨, 宋俊华, 等. 达格列净通过 Nrf2/Keap1 信号通路对成人 1 型糖尿病患者血糖波动及尿酸的影响[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(8): 775-778, 784.
 [9] 徐辉勇, 陈金鹏, 章剑. 柚皮素对糖尿病视网膜病变大鼠氧化损伤、细胞凋亡及 Nrf2-ARE 的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(2): 128-132.
 [10] 荆献华, 宋春媛, 于翠杰. 大肠杆菌 K5 多糖对糖尿病性视网膜病变小鼠视网膜损伤的保护作用及组织中 Ba_x、Nrf2 水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(10): 1053-1056.
 [11] 余婵娟, 赵进东, 杨迪, 等. 黄芪甲苷对糖尿病大鼠视网膜病变的防治作用及对氧化应激通路的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(11): 194-197, 292.
 [12] Barth T, Helbig H. Diabetic retinopathy[J]. Klin Monbl Augenheilkd, 2021, 238(10): 1143-1159.
 [13] 贾强, 李焱, 刘小粉, 等. 硫化氢对糖尿病大鼠空间学习记忆和海马组织氧化应激的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(4): 447-451.
 [14] 张楠, 李进冬, 孔敏, 等. 恩格列净对糖尿病小鼠肾组织氧化应激及 Nrf2/ARE 通路的影响[J]. 徐州医科大学学报, 2021, 41(10): 742-746.
 [15] 王广宇, 于姝姝, 乔金玲, 等. 老年 2 型糖尿病患者血浆纤维蛋白原水平与糖尿病病程的相关性研究[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(1): 43-47.
 [16] 郑冬晓, 陈琳琳, 韦其慧, 等. 褐藻素通过调控 Nrf2/Keap1 通路缓解糖尿病大鼠心肌肥大[J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(5): 752-759.
 [17] Tanase DM, Gosav EM, Anton MI, et al. Oxidative stress and NRF2/KEAP1/ARE pathway in diabetic kidney disease (DKD): new perspectives[J]. Biomolecules, 2022, 12(9): 1227.
 [18] Xiang H, Song RP, Ouyang J, et al. Organelle dynamics of endothelial mitochondria in diabetic angiopathy[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 895: 173865.
 [19] Behl T, Kaur I, Sehgal A, et al. Unfolding Nrf2 in diabetes mellitus[J]. Mol Biol Rep, 2021, 48(1): 927-939.
 [20] 徐莉莉, 张军, 尚璐璐, 等. N-乙酰半胱氨酸对哮喘小鼠模型气道炎症和氧化应激的影响[J]. 江苏大学学报(医学版), 2021, 31(1): 56-60.
 [21] Baird L, Yamamoto M. The molecular mechanisms regulating the KEAP1-NRF₂ pathway[J/OL]. Mol Cell Biol, 2020, 40(13): e00099-e00020.
 [22] 赖丽平, 刘贺, 黄锡岚, 等. 2 型糖尿病患者的糖尿病视网膜病变患病率及危险因素[J]. 广西医学, 2022, 44(4): 370-375.

收稿日期: 2023-04-20 修回日期: 2023-09-25

本文编辑: 程春开