

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2024.03.018

## MCP-1 在 2 型糖尿病中的作用

孙丽华<sup>1</sup> 综述 胡芳志<sup>2</sup> 审校

(<sup>1</sup> 济宁医学院临床医学院, 济宁 272013; <sup>2</sup> 济宁市第一人民医院内分泌与代谢科, 济宁 272011)

**摘要** 2 型糖尿病(T2DM)是一种常见的内分泌慢性代谢性疾病,其发病率逐年升高,呈现年轻化的趋势,且长期慢性高血糖易引起多种并发症,影响人类的生活质量,已成为严重危害人类生命健康的疾病,但对于其发病机制目前尚不明确。单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)作为 CC 趋化因子家族中的一员,参与多种自身免疫性疾病的发生发展。目前已有的研究结果显示, MCP-1 与 T2DM 并发症中的大血管、微血管病变及神经病变相关联,可能参与其发病机制。本文就 MCP-1 在 T2DM 及其并发症中的研究进展作一论述。

**关键词** 糖尿病; MCP-1; CCL2; 糖尿病肾病; 免疫

**中图分类号**: R587.1 **文献标识码**: B **文章编号**: 1000-9760(2024)06-245-04

### Advances in the study of the role of MCP-1 in type 2 diabetes mellitus

SUN Lihua<sup>1</sup>, HU Fangzhi<sup>2</sup>

(<sup>1</sup> School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China;

<sup>2</sup> Department of Endocrinology, Jining First People's Hospital, Jining 272011, China)

**Abstract**: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a common endocrine chronic metabolic disease, the incidence of which is increasing year by year, presenting a trend of rejuvenation, and long-term chronic hyperglycemia is prone to cause a variety of complications, which affects the quality of life of the patients, and it has become a disease that seriously jeopardizes the life and health of human beings, but the pathogenesis of the disease is still not clear. As a member of the CC chemokine family, monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1) is involved in the development of a variety of autoimmune diseases, and the results of current studies have shown that MCP-1 is associated with macrovascular and microvascular lesions and neurological complications of T2DM, and may be involved in its pathogenesis. In this article, we discuss the research progress of MCP-1 in type 2 diabetes mellitus and its complications.

**Keywords**: Diabetes; MCP-1; CCL2; Diabetic nephropathy; Immunity

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种以胰岛素抵抗为特征, 刺激机体胰腺  $\beta$  细胞分泌过量胰岛素, 导致  $\beta$  细胞衰竭、功能逐渐丧失的代谢性疾病<sup>[1]</sup>。长期血糖控制不佳, 导致机体出现进行性损伤和功能障碍, 引发视网膜病变、肾脏病变、神经病变和心血管疾病等一系列并发症的发生, 严重影响生命质量及生存年限<sup>[2-3]</sup>。现阶段, T2DM 的治疗更多局限于控制血糖, 而寻找新型特异性强的潜在治疗靶点是目前亟待解决的关键问题。单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1) 是一种炎症性细胞趋化因子, 在机体多个部位均有表达, 在感染、炎症、肿瘤及自身免疫性疾病等多种疾病中发挥生物学作用<sup>[4]</sup>。本文就 T2DM 与 MCP-1 之间的关系进行综述, 意在为治疗

T2DM 的新靶点提供理论依据。

### 1 MCP-1

趋化因子家族是由 10 余种结构有较大同源性、分子量多为 8~10kD 的蛋白组成的蛋白家族, 根据蛋白 N 端保守的半胱氨酸残基的数量和间距划分为 4 个亚族, 分别为 CXC、CC、C 和 CX3C 亚家族。在 CXC 家族的前两个半胱氨酸残基被一个氨基酸分开, 以 Cys-X-Cys(半胱氨酸-任-氨基酸-半胱氨酸)方式排列, C 家族缺少位于 nh2 末端的独特的 Cys-Cys 或 Cys-X-Cys 基序的第一个半胱氨酸残基, CX3C 家族中的前两个半胱氨酸残基由 3 个氨基酸和位于黏蛋白样柄中的趋化因子结构域分开, CC 家族的胱氨酸残基彼此相邻, 以 Cys-Cys 方式排列<sup>[5]</sup>。

单核细胞趋化蛋白-1 也称为趋化因子配体 2(CCL2),

[通信作者] 胡芳志, E-mail: hufangzhikaoyan123@163.com

属于 CC 趋化因子家族,也是目前研究最早最多的趋化因子。MCP-1 是一种具有低分子量的可溶性蛋白质,其二级结构主要包括-螺旋构象和-链构象<sup>[6]</sup>。MCP-1 可来源于单核细胞、巨噬细胞、内皮细胞、成纤维细胞、上皮细胞等多种类型的细胞<sup>[7]</sup>。MCP-1 可与 CCR2、CCR4、非典型趋化因子受体 (ACKR) 等多种受体相结合发挥作用,因 MCP-1 的 N 末端尾部与受体 CCR2 结合亲和力和效率更高,所以主要通过 CCR2 结合来实现对单核/巨噬细胞迁移和浸润的调控,例如,MCP-1 在炎症部位募集单核细胞、巨噬细胞和 T 细胞等免疫细胞,使其从周围组织向炎症部位趋化,释放细胞因子,如 IL-1、IL-4、IL-6、TNF- $\alpha$  等,参与到多种疾病的发展中<sup>[4]</sup>。

MCP-1 与 CCR2 结合后能促进病理性血管的生成,在肿瘤细胞的增殖、侵袭及招募免疫抑制细胞的过程中发挥重要作用。此外,在一些炎症因子的刺激作用下,MCP-1 沿着趋化因子梯度的化学配体梯度与 CCR2 相结合,诱导白细胞浸润,调控 Th0 细胞向 Th2 表型转化,促进单核细胞分化为树突细胞,调节 Th1 免疫反应,进而影响 T 细胞的增殖和免疫<sup>[8-9]</sup>。在感染或炎症反应发生时产生大量的 IL-12 和 IL-18,刺激 CCL2 与 CCR2 结合,可诱导外周 T、B 细胞回迁到胸腺<sup>[10]</sup>,进一步促进疾病的进展。

## 2 MCP-1 在 T2DM 中的作用

### 2.1 MCP-1 与 T2DM

MCP-1 已被证实参与了类风湿关节炎、动脉粥样硬化、肿瘤等多种疾病发展<sup>[11]</sup>,其在糖尿病复杂的发病机制中究竟扮演何种角色,目前尚未完全阐明。在糖尿病患者中,肥胖可导致脂肪组织中的巨噬细胞从 M2-(抗炎)表型转变为 M1-(促炎)表型,分泌大量的 MCP-1,正向促进胰岛素抵抗的发生。此外,Toll 样受体 (TLR) 是一类参与机体固有免疫的重要蛋白质分子,可激活免疫反应的受体和转录核因子 NF- $\kappa$ B、蛋白-1 (AP-1),释放多种细胞因子和趋化因子,如 TNF- $\alpha$ 、INF- $\gamma$ 、IL-6 和 MCP-1 等,促进炎症反应发生,并破坏机体代谢,加重胰岛素抵抗<sup>[12-13]</sup>。

使用 CCR2 拮抗剂,可抑制趋化因子诱导巨噬细胞迁移,调节脂肪组织中 M1/M2 巨噬细胞极化的平衡,通过改变 M1/M2 巨噬细胞的表型,减少 M1-(促炎)表型巨噬细胞数量,增强脂肪细胞对胰岛素的反应,从而减轻肥胖炎症反应和胰岛素抵抗<sup>[14]</sup>。此外,敲除 T2DM 小鼠的 MCP-1 基因,可抑制巨噬细胞向脂肪组织浸润,减少巨噬细胞在脂肪组织中的聚集,增强对胰岛素的敏感性<sup>[15]</sup>。王苑铭等<sup>[16]</sup>通过给予 T2DM 大鼠黄连化浊胶囊治疗,发现其可抑制 MCP-1 的激活进而降低血糖水平,提高对胰岛素敏感性,并改善胰腺内质网应激反应、减少胰岛  $\beta$  细胞的凋亡。多种降糖药物(卡格列净、阿卡波糖片)可降低糖尿病患者血清 MCP-1 的水平,表明通过抑制 MCP-1 的表达,可减轻机体的炎症水平,稳定血糖和控制病情,意味着未来研发靶向

MCP-1 或其受体及相关通路可能是从源头治疗糖尿病更为有效的手段。

### 2.2 MCP-1 和 T2DM 并发症

**2.2.1 MCP-1 与糖尿病肾病** 糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病最严重的微血管病变并发症之一,是 T2DM 患者主要死亡原因之一。DN 的发病机制复杂,可能与氧化应激、肾素-血管紧张素-醛固酮系统的参与、炎症反应和遗传因素相关联<sup>[17]</sup>。

晚期糖基化终产物 (advanced glycation end-products, AGEs) 是 DN 的重要致病因素,可通过破坏肾脏的反馈调节导致肾脏结构和功能受损,当 AGEs 与其受体 RAGE 结合,可引发机体炎症反应,促使肾巨噬细胞募集和炎性损伤,加剧 MCP-1 对单核-巨噬细胞的趋化和激活,诱导 MCP-1 与受体 CCR2 结合释放大量细胞因子,导致血管损伤,激活并诱导巨噬细胞发生定向迁移,放大炎症反应,进一步加剧肾小球硬化转化为肾间质纤维化的进程<sup>[18-20]</sup>。Du 等<sup>[18]</sup>通过给予 DN 小鼠马钱素治疗 8 周后发现小鼠肾脏中 AGEs 表达水平显著降低,RAGE 的表达水平升高,且 MCP-1 和 CCR2 的表达受到抑制,提示通过阻断 MCP-1/CCR2 的信号通路有助于改善肾脏系膜细胞增生和基质堆积,起到治疗 DN 的效果。

DN 的发病机制复杂,机体代谢紊乱,临床难以进行早期识别及诊断。MCP-1 与 T2DM 发病有密切关系,有学者发现在 DN 患者的病程早期,血清和尿液中 MCP-1 水平显著升高<sup>[21]</sup>,因此,MCP-1 有望能成为一个评估 DN 早期阶段疾病存在和进展的敏感指标,从而替代那些不能精确测量、对肾功能微小变化相对不敏感的血清标志物。An 等<sup>[22]</sup>研究发现,试验组 DN 患者的 MCP-1 水平显著高于观察组,且终末期肾病患者血清 MCP-1 水平显著高于非终末期肾病患者,同时发现 MCP-1 升高是 DN 患者发生终末期肾病的独立危险因素,预示其对 DN 患者的病情和预后具有一定的评估价值,可用以监测病情进展,利于减缓肾功能损伤。既往研究提示,MCP-1 不仅可作为 DN 的早期预测诊断指标,还可将其作为评估 DN 病变程度、延缓或降低大量蛋白尿发生和预测疾病进展的重要方法,有利于未来开展个体化治疗及实现早期风险分层。

**2.2.2 MCP-1 与心血管疾病** 机体持续的高血糖状态、胰岛素信号传导途径的受损以及胰岛素抵抗和代谢紊乱都加重了大血管的负担,糖尿病大血管病变主要表现为心血管疾病。糖尿病患者心力衰竭的发病率是非糖尿病患者 2~3 倍,目前冠状动脉粥样硬化性心脏病和心力衰竭已成为 T2DM 患者的主要死亡原因。当高血压患者合并 T2DM 时,可诱导左心室和局部室间隔功能障碍,加重患者的右心室收缩功能障碍,而通过对糖尿病患者的强化治疗可以将不良结局风险降低<sup>[23-25]</sup>。

心血管病变的发生发展与各种炎症因子的异常表达相关联,MCP-1 被认为是动脉粥样硬化的关键介质,与受体结

合后诱导单核细胞激活巨噬细胞产生反应,导致血管平滑肌细胞的增生,改变心血管结构和功能,表现出动脉粥样硬化的特点,对心脏等靶器官造成损害<sup>[26]</sup>。高血压的发病机制虽独立于冠心病之外,但却与冠心病相互影响,相互促进疾病的发展,高血压也被认为是冠心病发生和预后的独立危险因素,有研究发现高血压合并冠心病组的血清 MCP-1 和脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平高于单纯高血压组和健康人组<sup>[27]</sup>,表明高血压可通过上调 MCP-1 的水平,增强促炎作用,诱导并加速冠状动脉斑块的不稳定性,参与血压升高和冠心病的发病机制。在 Nasiri-Ansari 等<sup>[28]</sup> 给予被剔除载脂蛋白的小鼠卡格列净后,发现小鼠主动脉根部 MCP-1 的表达水平显著降低,动脉斑块中染色巨噬细胞的数量减少。由此推测卡格列净可能通过减少 MCP-1 的表达,影响单核/巨噬细胞的募集,增强动脉粥样硬化斑块的稳定性,这提示在病程早期若通过及时下调 T2DM 患者的 MCP-1 的表达水平,可起到预防心脏等靶器官损害,从而减少心血管疾病的发生。在 T2DM 伴心血管疾病患者中, MCP-1 可显著增强动脉粥样硬化病灶部位炎症反应,因此,最新研究趋向于针对性的研发 MCP-1 靶向治疗药物,将有利于加强患者心脑血管动脉粥样斑块稳定性,减少斑块脱落,从而降低心血管不良事件的发生率。

**2.2.3 MCP-1 与糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR)** DR 是糖尿病微血管并发症中的一种,也是成年人人群中不可逆性视力下降的主要原因。临床分型主要分为非增殖性 DR (NPDR) 和增殖性 DR (PDR) 两个阶段,长期血糖控制不佳严重损伤视网膜微血管<sup>[29]</sup>。目前对于 DR 的发病大多认为持续性的高血糖状态引起氧化应激反应,导致蛋白质和脂质的氧化进而出现细胞和组织功能的障碍,在长期慢性炎症状态下,视网膜微血管的生成及神经病变共同导致 DR 发生<sup>[30]</sup>。

目前 DR 主要的治疗手段包括抗血管生成疗法、抗炎疗法及激光疗法,而筛查的手段主要是基于眼底检查,急需从视网膜微血管损伤和神经退行性病变的根源上拓展新的检查治疗手段,在眼底检查发现视网膜病变出现之前给予治疗。Lee 等<sup>[31]</sup> 发现 MCP-1 可能通过调节动脉平滑肌细胞的增殖,促进视网膜新生血管的形成和增加视网膜血管的通透性,参与 DR 的发病,并影响 DR 病程进展。

**2.2.4 MCP-1 与糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN)** DPN 是糖尿病最常见的慢性并发症,机体持续高血糖诱发氧化应激反应的发生,促进多种炎症细胞因子的分泌,引起脂质过氧化连锁反应,导致周围神经组织细胞缺血缺氧,最终发展为 DPN。其临床症状主要表现为具有自发倾向的弥漫性、持续性、顽固性疼痛,时长依赖于受损的神经纤维长度,可达数周至数月,病变多从足部首发,并沿下肢对称向近端发展。其发病机制尚未明确,目前也尚无有效的治疗手段<sup>[32]</sup>。MCP-1 与 CCR2 结合后可促进细胞迁移,调节神经功能和免疫活性,当机体血糖水平

升高,慢性炎症逐渐加重,导致 MCP-1 水平不断升高,诱使血糖水平进一步增长,同时促进多种细胞因子产生,导致破坏神经髓鞘破坏,发生 DPN。霍晓丽等<sup>[33]</sup> 发现 MCP-1 水平随 DPN 的病情严重程度进展逐渐升高,表明 MCP-1 可能影响神经周围的大量巨噬细胞分泌多种细胞因子,介导炎症反应的发生,导致神经功能受损,使机体产生疼痛觉,并不断促进 DPN 病情进展。

### 3 小结与展望

综上所述, MCP-1 通过介导多条信号转导途径参与 T2DM 及其并发症的发生发展,尽管具体分子机制尚未阐明,仍需进一步完善大量动物或细胞模型的实验、临床前实验以及临床试验相关研究,但研发靶向阻断 MCP-1 或其相关受体的小分子药物,拓展新型预示病情严重程度进展的血清标志物,实现临床转化,才是未来防治 T2DM 及其并发症新方向。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

### 参考文献:

- [1] Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(2): 88-98. DOI: 10. 1038/nrendo. 2017. 151.
- [2] Bielka W, Przekaz A, Pawlik A. The role of the gut microbiota in the pathogenesis of diabetes [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(12): 6500. DOI: 10. 3390/ijms23010480.
- [3] Cloete L. Diabetes mellitus: an overview of the types, symptoms, complications and management [J]. *Nurs Stand*, 2022, 37(1): 61-66. DOI: 10. 7748/ns. 2021. e11709.
- [4] Zhang H, Yang K, Chen F, et al. Role of the CCL2-CCR2 axis in cardiovascular disease: pathogenesis and clinical implications [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 975367. DOI: 10. 3389/fimmu. 2022. 975367.
- [5] Li H. Update on the role of chemokines and chemokine receptors in liver fibrosis [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2023, 32(2): 241-256. DOI: 10. 15403/jgld-4660.
- [6] Zhu S, Liu M, Bennett S, et al. The molecular structure and role of CCL2 (MCP-1) and C-C chemokine receptor CCR2 in skeletal biology and diseases [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(10): 7211-7222. DOI: 10. 1002/jcp. 30375.
- [7] Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2009, 29(6): 313-326. DOI: 10. 1089/jir. 2008. 0027.
- [8] Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(Pt B): 107598. DOI: 10. 1016/j. intimp. 2021. 107598.
- [9] Cortez A, Muxfeldt E. Monocyte chemoattractant protein-1 and hypertension: an overview [J]. *Hipertens Riesgo Vasc*, 2022, 39(1): 14-23. DOI: 10. 1016/j. hipert. 2021. 11. 003.
- [10] Hodge DL, Reynolds D, Cerbán FM, et al. MCP-1/CCR2 interac-

- tions direct migration of peripheral B and T lymphocytes to the thymus during acute infectious/inflammatory processes [J]. *Eur J Immunol*, 2012, 42 ( 10 ): 2644-2654. DOI: 10. 1002/eji. 201242408.
- [ 11 ] Xu M, Wang Y, Xia R, et al. Role of the CCL2-CCR2 signalling axis in cancer: mechanisms and therapeutic targeting [J]. *Cell Prolif*, 2021, 54 ( 10 ): e13115. DOI: 10. 1111/cpr. 13115.
- [ 12 ] Aly RH, Ahmed AE, Hozayen WG, et al. Patterns of toll-like receptor expressions and inflammatory cytokine levels and their implications in the progress of insulin resistance and diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 609223. DOI: 10. 3389/fphys. 2020. 609223.
- [ 13 ] Liu B, Xiang L, Ji J, et al. Sparc1 promotes nonalcoholic steatohepatitis progression in mice through upregulation of CCL2 [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(20): e144801. DOI: 10. 1172/JCI144801.
- [ 14 ] Huh JH, Kim HM, Lee ES, et al. Dual CCR2/5 Antagonist attenuates obesity-induced insulin resistance by regulating macrophage recruitment and M1/M2 status [J]. *Obesity ( Silver Spring )*, 2018, 26( 2 ): 378-386. DOI: 10. 1002/oby. 22103.
- [ 15 ] Kanda H, Tateya S, Tamori Y, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116( 6 ): 1494-1505. DOI: 10. 1172/JCI26498.
- [ 16 ] 王苑铭, 周春楠, 袁小利, 等. 黄连化浊胶囊调控 MCP-1/TNF- $\alpha$  对糖尿病大鼠内质网应激及胰岛素抵抗的作用 [J/OL]. *海军军医大学学报*, <https://link.cnki.net/urlid/31.2187.R.20230824.1232.003>.
- [ 17 ] Samsu N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 1497449. DOI: 10. 1155/2021/1497449.
- [ 18 ] Du Q, Fu YX, Shu AM, et al. Loganin alleviates macrophage infiltration and activation by inhibiting the MCP-1/CCR2 axis in diabetic nephropathy [J]. *Life Sci*, 2021, 272: 118808. DOI: 10. 1016/j. lfs. 2020. 118808.
- [ 19 ] Tsuneyama K, Harada K, Yasoshima M, et al. Monocyte chemoattractant protein-1, -2, and -3 are distinctively expressed in portal tracts and granulomata in primary biliary cirrhosis: implications for pathogenesis [J]. *J Pathol*, 2001, 193 ( 1 ): 102-109. DOI: 10. 1002/1096-9896(2000)9999:9999<:AID-PATH725>3.0.CO;2-P.
- [ 20 ] Nio Y, Yamauchi T, Iwabu M, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 ( MCP-1 ) deficiency enhances alternatively activated M2 macrophages and ameliorates insulin resistance and fatty liver in lipotrophic diabetic A-ZIP transgenic mice [J]. *Diabetologia*, 2012, 55( 12 ): 3350-3358. DOI: 10. 1007/s00125-012-2710-2.
- [ 21 ] Scurt FG, Menne J, Brandt S, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 predicts the development of diabetic nephropathy [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2022, 38 ( 2 ): e3497. DOI: 10. 1002/dmrr. 3497.
- [ 22 ] An Z, Qin J, Bo W, et al. Prognostic value of serum interleukin-6, NF-kappaB plus MCP-1 assay in patients with diabetic nephropathy [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 4428484. DOI: 10. 1155/2022/4428484.
- [ 23 ] Braunwald E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: the vicious circles [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2019, 62( 4 ): 298-302. DOI: 10. 1016/j. pcard. 2019. 07. 003.
- [ 24 ] 郑天圣, 佟雪巍, 张伊桐, 等. 2 型糖尿病心血管并发症发病机制的研究进展 [J]. *基础医学与临床*, 2022, 42( 5 ): 814-817. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-6325. 2022. 05. 020.
- [ 25 ] Li XM, Yan WF, Jiang L, et al. Impact of T2DM on right ventricular systolic dysfunction and interventricular interactions in patients with essential hypertension: evaluation using CMR tissue tracking [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21 ( 1 ): 238. DOI: 10. 1186/s12933-022-01678-3.
- [ 26 ] Georgakis MK, Bernhagen J, Heitman LH, et al. Targeting the CCL2-CCR2 axis for atheroprotection [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43 ( 19 ): 1799-1808. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehac094.
- [ 27 ] Tian Y, Fan Y, Chen L, et al. Changes and significance of serum monocyte chemoattractant protein-1 and Lp-PLA2 in patients with hypertension and coronary heart disease [J]. *J Pak Med Assoc*, 2022, 72( 6 ): 1114-1117. DOI: 10. 47391/JPMA. 3244.
- [ 28 ] Nasiri-Ansari N, Dimitriadis GK, Agrogiannis G, et al. Canagliflozin attenuates the progression of atherosclerosis and inflammation process in APOE knockout mice [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17( 1 ): 106. DOI: 10. 1186/s12933-018-0749-1.
- [ 29 ] Vujosevic S, Aldington SJ, Silva P, et al. Screening for diabetic retinopathy: new perspectives and challenges [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8( 4 ): 337-347. DOI: 10. 1016/S2213-8587 ( 19 ) 30411-5.
- [ 30 ] 杜长虹, 刘银萍. 糖尿病视网膜病变发病机制研究进展 [J]. *沈阳医学院学报*, 2023, 25( 1 ): 88-91. DOI: 10. 16753/j. cnki. 1008-2344. 2023. 01. 019.
- [ 31 ] Lee MY, Park S, Song JY, et al. Inflammatory cytokines and retinal nonperfusion area in quiescent proliferative diabetic retinopathy [J]. *Cytokine*, 2022, 154: 155774. DOI: 10. 1016/j. cyto. 2021. 155774.
- [ 32 ] Røikjer J, Ejskjaer N. Diabetic peripheral neuropathy [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2022, 274: 309-328. DOI: 10. 1007/164\_2022\_585.
- [ 33 ] 霍晓丽, 王国凤. 2 型糖尿病周围神经病变患者血清 MCP-1 水平变化及意义 [J]. *中国误诊学杂志*, 2020, 15( 12 ): 529-532.

( 收稿日期 2023-05-15 )

( 本文编辑: 石俊强 )