

# Risk Factors and Treatment Progress of Diabetic Retinopathy

Kairui Huang

First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui  
Email: 312293856@qq.com

Received: Feb. 27<sup>th</sup>, 2019; accepted: Mar. 15<sup>th</sup>, 2019; published: Mar. 22<sup>nd</sup>, 2019

---

## Abstract

Diabetic retinopathy (DR) is the most serious complication of diabetes that endangers visual function, and is also the leading cause of blindness in diabetic patients. At present, the pathogenesis of diabetic retinopathy is not yet completely clear, and the factors affecting its occurrence and development are also complex. The systemic factors include age, course, blood sugar, and blood lipid. DR's treatment methods mainly include drugs, lasers, vitrectomy and Chinese medicine. This article reviews the risk factors and treatment progress of DR.

## Keywords

Diabetic Retinopathy, Risk Factors, Therapy, Vitrectomy

---

# 糖尿病视网膜病变危险因素及治疗进展

黄凯瑞

蚌埠医学院第一附属医院, 安徽 蚌埠  
Email: 312293856@qq.com

收稿日期: 2019年2月27日; 录用日期: 2019年3月15日; 发布日期: 2019年3月22日

---

## 摘要

糖尿病视网膜病变(Diabetic Retinopathy, DR)是糖尿病危及视功能最严重的并发症,也是糖尿病患者致盲的首要原因及其发病原因。目前,糖尿病视网膜病变发病机制尚未完全明确,影响其发生发展因素也较为复杂,全身因素包括年龄、病程、血糖、血脂等。DR的治疗方式主要包括药物、激光、玻璃体切除手术、基因治疗等。本文就PDR的危险因素及治疗进展进行综述。

## 关键词

糖尿病视网膜病变, 危险因素, 治疗方法, 玻璃体切除术

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种常见的全球流行性慢性内分泌和代谢性疾病,2016年WHO发布的第一份全球《糖尿病报告》显示,在世界各个地区,糖尿病患者人数都在迅速增加,流行程度在不断加剧[1]。而在中国,糖尿病患者人数已达到1.29亿,占全国总人口的9.4%,居全球首位,我国已经成为世界上DM患病人数最多的国家[2]。目前,糖尿病视网膜病变发病机制尚未完全明确,影响其发生发展因素也较为复杂,全身因素包括年龄、病程、血糖、血脂等[3]。增生性糖尿病视网膜病变是眼科重症,治疗方法少,效果差,玻璃体切除手术是目前有效的治疗方法[4]。本文就DR的危险因素及治疗进展做出综述,旨在控制疾病发生的危险因素,减轻DR对糖尿病患者视力的损害。

## 2. 危险因素

### 2.1. 病程

糖尿病病程是目前大家公认DR发生的重要危险因素,根据Nittala M G, Keane P A [5]等人的研究显示病程10年~15年的糖尿病患者DR患病率可达26%以上,而病程大于15年的糖尿病患者并发DR几率高达60%。随着病程的延长,糖尿病患者并发DR的患病率显著上升。并且国内有学者发现糖尿病患者每增加一年的病程,患糖尿病视网膜病变的几率增加1.05倍[6]。因此,对于临床上确诊为的糖尿病患者,我们都应该做早期眼底检查,早期诊断,早期治疗,延缓患者病情的发展,保护病人视力。目前病程对于DR作用机制尚不明确,我们分析病程对于DR影响原因可能与血管内皮损伤、炎症反应等机制有关。

### 2.2. 血糖和糖化血红蛋白

大量的研究显示血糖和糖化血红蛋白是DR的重要危险因素,血糖的控制情况直接影响糖尿病患者DR发生发展。糖化血红蛋白(HbA1c)是人体血液中红细胞内的血红蛋白与血糖结合的产物。血糖和血红蛋白的结合生成糖化血红蛋白是不可逆反应,并与血糖浓度成正比,通常可用于评价患者近8~12周的血糖控制情况。

郭伟宾,杨江萍等[7]对120例2型糖尿病患者的临床资料(包括空腹血糖,HbA1c等化验室检查结果)具体发病情况进行了回顾性分析研究,单因素Logistic回归方程统计分析结果表明,DR患者的血清FBG,HbA1c水平显著高于单纯糖尿病不合并DR患者( $p < 0.05$ )。分析其原因高血糖激活细胞内的信号通路,导致氧化应激、内皮损伤和炎症标志物的过量产生。但也有研究发现HbA1c并不是DR的危险因素,Czakó C [8]等对2型糖尿病血糖控制和DR的关系进行了纵向研究,研究发现与HbA1c $< 8.3\%$ 者相比,HbA1c $\geq 8.3\%$ 者发生DR的危险度为7.2。该研究组间HbA1c比较差异无统计学意义,虽然对于HbA1c是否是DR的危险因素尚有争议,但不能否认长期严格控制血糖仍是减少并发症的主要措施。

### 2.3. 基因

大量证据表明 DR 的发生不仅受糖尿病持续时间和血糖水平的影响而且也有遗传倾向。例如, 有些病人控制不好糖尿病或长期糖尿病可能不会发展成视网膜病变, 而其他一些则可能发展成视网膜病变比较好的血糖控制可能出现晚期视网膜病变。所有这些各种现象表明, 遗传因素可能对起始过程产生重大影响。研究发现 DR 患者的 *akr1b1* 酶活性和表达增加[9]。因此, *akr1b1* 基因被认为是 DR 个体易感性的潜在候选基因之一。*akr1b1* 也被称为醛糖还原酶, 作为还原型辅酶 II 依赖型醛酮还原酶家族的单体酶, 是多元醇通路中的限速酶, 对葡萄糖的亲合力较低。国内外的调查人员都报告了 *akr1b1* 多态性之间的显著关联 rs 759853 和易感性。例如, Katakami [10]等人的一项研究报告说, *akr1b1* 基因多态性 rs 759853 的 c 等位基因是对 dr 的易感性等位基因。此外, Ren M 等人[11]通过对 374 例糖尿病患者(病例组 161 例对照组 213 例)基因测定结果显示病例组 *akr1b1* 基因 CC 型和 C 等位基因频率分别为 53.42%、71.12%, 高于对照组的 39.91%、36.15% (P 均 < 0.05)。单因素 Logistic 回归分析结果显示, *akr1b1* 基因型中的 CT/TT 与 DR 发病有关(OR = 0.579, 95% CI: 0.383~0.876)。携带 T 等位基因的糖尿病患者发生 DR 的危险性降低。基因是我们需要进一步研究的领域, 随着科学技术的发展, 我们更全面的研究可能与 DR 发生相关的基因位点, 为治疗和预防 DR 提供靶向的治疗方法。

### 2.4. RBP4

视黄醇结合蛋白 4 (retinol-binding protein, RBP4)是一种新的循环性脂肪源性因子, 属于视黄醇结合蛋白(RBP)家族中的分泌型 RBP, 主要由肝细胞和脂肪细胞分泌, 在协助视黄醇发挥生理功能中起着不可替代的作用。据报道, 肥胖小鼠体内循环的 RBP4 水平经常升高, 在这种情况下, 该蛋白会诱导胰岛素抵抗[12]。既往研究表明 RBP4 水平与胰岛素抵抗[13]、代谢综合征[14]、糖耐量受损[15]、2 型糖尿病[16]有关。最近的研究发现 RBP4 水平的升高可能是导致 DR 发展的因素。Li JY [17]等对 287 例 2 型糖尿病患者血清 RBP4 进行检测, 结果发现 DR 患者血浆 RBP4 水平明显高于未患 DR 患者, 分别是 39.7 ug/毫升与 25.0 ug/毫升。同时发现糖尿病患者 RBP4 血浆水平每增加 1 ug/ml, DR 的风险将增加 8%。该研究还发现 39 例 VTDR 患者血浆 RBP4 水平明显高于非 VTDR 患者, 分别是 47.1 ug/毫升与 26.9 ug/毫升。Arjo [18]等人研究指出, RBP4 升高可通过增加趋化因子、促炎细胞因子和黏附分子表达, 从而造成人视网膜血管内皮细胞(HRECs)和人脐静脉内皮细胞(HUVEC)炎症, 通过炎症机制直接损害视网膜血管和神经。

## 3. 治疗进展

DR 目前有效的治疗方法包括: 激光光凝、玻璃体腔内注射糖皮质激素或抗血管内皮生长因子(VEGF)和玻璃体视网膜手术。但是以上这些方法只用于 DR 中晚期治疗, 并且常伴有明显的副作用, 因此寻找治疗早期 DR 的新方法尤为重要。

### 3.1. 激光光凝治疗

激光光凝治疗是目前治疗 DR 的主要手段之一, 主要通过减少视网膜缺血缺氧面积, 降低眼内环境中新生血管生成因子水平, 抑制新生血管生成, 并使已形成的新生血管消退坏死, 从而改善视网膜与脉络膜的血流量, 闭塞广泛异常的毛细血管分流系统, 使视网膜色素上皮细胞恢复正常, 并有助于代谢产物的排出, 使血-视网膜屏障系统重建, 从而缓解视力问题。针对增生前期的糖尿病视网膜病变患者而言, 需要及时采取合理有效的干预治疗, 从而防治患者在约 1 年时间发展为增生性视网膜病变。需注意的是该时期需要根据急性、慢性情况, 对黄斑以外病灶进行光凝治疗。而增生型视网膜病变早期, 应给予全视网膜光凝治疗, 以防治相关并发症。在美国的一项大规模随机临床试验中, 激光治疗被证明可以减少

DME 患者的视力丧失风险从 24%到 12% [19]。JeongSH 等[20]回顾性分析 33 例(60 眼)患者的治疗记录, 确诊患有轻度至中度 NPDR。患者分为 2 组: A 组(38 只眼, 20 例患使用局灶性激光光凝术)和 B 组(无激光光凝治疗)。在 A 组, 从开始到最后访问硬性渗出严重程度的明显下降( $P = 0.05$ ), 而 B 组没有( $P = 0.662$ )。

### 3.2. 抗 VEGF 治疗

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)已被证明是 DR 发生发展过程中重要因素。VEGF 可破坏血管内皮细胞和周细胞, 从而增加毛细血管通透性, 造成视网膜渗出、水肿及出血。VEGF 参与血管生成的各个环节, 是形成视网膜新生血管的必要细胞因子[21]。玻璃体腔注射抗 VEGF 类药物可减轻毛细血管渗漏, 减少新生血管形成。因此, 抗 VEGF 类药物被广泛用于 DME 的治疗, 同时也作为 DR 伴发新生血管的联合治疗手段。目前国内最常用的抗 VEGF 类药物是雷珠单抗及康柏西普, 雷珠单抗能够非特异性结合多个具有生物学活性的 VEGF-A 异构体, 康柏西普是 VEGF 的受体(EGFR)与 Fc 片段的融合蛋白, 两者均能阻断 VEGF 相关的级联反应, 从而达到抑制视网膜新生血管形成和减轻视网膜水肿的作用。Holekamp NM [22]等人通过对 110 名(121 只眼) DME 患者进行玻璃体腔注射抗 VEGF 药物, 随访观察 12 个月后, 发现获得大于等于 10 字母改善和大于等于 15 个字母视力改善的病人分别占 10.8%和 8.3%。

### 3.3. 糖皮质激素治疗

目前已知从糖尿病早期到威胁视力的 DR, 视网膜内的炎症一直持续存在。轻微的炎症可能有助于维持体内环境稳定, 然而长期持续的糖尿病可引起有害的慢性炎症, 最终会损害视网膜组织。DR 的促炎因子异常复杂, 如 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、MCP-1 和 TNF- $\alpha$ , 在 PDR 中起关键作用。尽管抗 VEGF 占主导地位, 但皮质类固醇在治疗 DR 中仍有一定的作用。类固醇通过抑制白细胞介素, 增强紧密连接的屏障功能, 减轻局部炎症因素的释放, 包括抗 VEGF49。国外有学者研究了塞米松对于糖尿病黄斑水肿患者的疗效[23]。实验组分别植入 0.7 毫克和 0.35 毫克地塞米松, 研究结果显示与对照组(分别为 22%、18%和 12%)相比, 植入组(0.7 mg 和 0.35 mg)患者在 3 年随访中视力提高大于 15 个字母的患者比例更高。mead 研究的综合分析表明, 与对照组人相比, 任何一组植入的病人在两步 dr 进中延迟了 12 个月(36 个月对 24 个月)。与大多数类固醇治疗一样, 白内障和眼压升高是最常见的副作用。

### 3.4. 基因治疗

DR 中新血管形成的关键介质是 VEGF, 目前已经描述了许多 VEGF 抑制基因治疗。sFLT1 是 VEGF-ri 的可溶性剪接亚型, 可作为 VEGF 的诱导受体, 从而中和该蛋白, 一些报道已经证明了这种方法的有效性[24]。在这些治疗方式中, 对腺相关病毒 Adeno-associated virus2 (AAV2)载体的研究是较多的, 一项实验表明, 可溶性 CD59 的引入, 一种已知的促进 DR 细胞凋亡刺激的膜攻击复合物的抑制剂, 可以防止对视网膜屏障的破坏, 并保护视网膜神经元免受损伤。有研究将 aav 介导的给药系统应用于诱导的糖尿病模型中, 报道视网膜血管渗漏减少 60%。此外, 可溶性 CD59 被证明可以激活视网膜胶质细胞, 这些细胞被认为可以保护 RGCs 免受凋亡刺激的伤害[25]。基因治疗范式已经显示出作为 DR 治疗的替代治疗策略的希望, 在临床前动物模型测试中看到的大量成功证明了这些治疗方法在人类临床测试中的进一步探索是必要的。最终, 基因治疗可以为 DR 提供一种一次性的治疗, 这将降低重复注射抗 VEGF 产生眼内炎的风险。

### 3.5. 玻璃体切除术

对于增生性糖尿病视网膜病变伴有玻璃体大量出血, 视网膜增殖伴有牵引性视网膜脱离, 黄斑出血,



及新生血管性青光眼的患者,玻璃体切除手术几乎是唯一的治疗方法[4]。Brănișteanu DC 等[26]等对 1129 例 DR 患者(1267 只眼)进行回顾性研究,分别采用 23G 和 20G 玻璃体切除术治疗 DR,观察手术治疗效果、安全性及术后恢复情况。其中 578 例眼行 23G 玻切,689 例眼行 20G 玻切手术。研究结果显示术后 72.84%患者的 BCVA(923 眼)得到了改善,在最终的检测中 73.55%患者(932 眼)的 BCVA 等于或高于 0.1。研究结果认为相对于 20G 玻璃体切除手术 23G 玻璃体切除术患者手术时间短,术后恢复快,手术产生医源性视网膜破裂、复发性出血、再脱离和新生血管性青光眼等并发症相对较少。随着科学技术的发展,越来越微创的玻切技术 25G、27G 玻璃体切除手术应用,很大程度上提高了玻璃体视网膜手术安全性,改善了 DR 患者的预后。

#### 4. 小结

糖尿病视网膜病变已成为糖尿病患者首要致盲原因,对糖尿病患者产生了严重的视力损害,使糖尿病患者的生活质量明显下降。本文综述了 DR 发病的主要危险因素以及治疗方法的研究现状,有助于在临床工作中通过对患者各项可改变危险因素的干预,如血糖、糖化血红蛋白、病程等,从而预防 DR 发生缓疾病进展过程;并可根据患者疾病的特征,为其选择最适合的治疗方法。

#### 参考文献

- [1] 高鑫. 糖尿病防治的现状与思考[J]. 泸州医学院学报, 2017, 40(1): 1-2.
- [2] 刘子琪, 刘爱萍, 王培玉. 中国糖尿病患病率的流行病学调查研究状况[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2015(7): 547-550.
- [3] Zhang, Y., Niu, M., Li, Y., *et al.* (2018) Prevalence and Risk Factors of Diabetic Retinopathy in Hospital Patients. *Chinese Medical Journal*, **98**, 440-444.
- [4] Abdelhakim, M.A.S.E., Macky, T.A., Mansour, K.A.G., *et al.* (2011) Bevacizumab (Avastin) as an Adjunct to Vitrectomy in the Management of Severe Proliferative Diabetic Retinopathy: A Prospective Case Series. *Ophthalmic Research*, **45**, 23-30. <https://doi.org/10.1159/000314721>
- [5] Nittala, M.G., Keane, P.A., Zhang, K., *et al.* (2012) Risk Factors for Proliferative Diabetic Retinopathy in a Latino American Population. *Retina*, **34**, 1594-1599. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000117>
- [6] 崔颖, 郭海科, 韩云飞, 等. 2 型糖尿病住院患者糖尿病视网膜病变患病率及危险因素分析[J]. 眼科新进展, 2012, 32(8): 736-739.
- [7] 郭伟宾, 杨江萍, 侯娇娇, 等. 糖尿病视网膜病变的危险因素分析[J]. 解放军医药杂志, 2018(6).
- [8] Czako, C., Sándor, G., Ecsedy, M., *et al.* (2018) Decreased Retinal Capillary Density Is Associated with a Higher RISK of Diabetic Retinopathy in Patients with Diabetes. *Retina*. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002232>
- [9] Kaur, N. and Vanita, V. (2016) Association of Aldose Reductase Gene (AKR1B1) Polymorphism with Diabetic Retinopathy. *Diabetes Research & Clinical Practice*, **121**, 41-48. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.08.019>
- [10] Katakami, N., Kaneto, H., Takahara, M., Matsuoka, T.A., Imamura, K., Ishibashi, F., Kanda, T., Kawai, K., Osonoi, T., Matsuhisa, M., Kashiwagi, A., Kawamori, R., Shimomura, I. and Yamasaki, Y. (2011) Aldose Reductase C-106T Gene Polymorphism Is Associated with Diabetic Retinopathy in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **92**, e57-e60. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.02.017>
- [11] Ren, M., Zhao, L.L., Zhang, Y., Shi, Y., Mao, Y.M. and Qi, X.Y. (2014) Relationship between Polymorphisms of Aldose Reductase Gene and Type 2 Diabetic Retinopathy. *Shandong Medical Journal*, **54**, 20-22
- [12] Berry, D.C. and Noy, N. (2017) Retinol Binding Protein 4: Role in Diabetes and Cancer. *Adipocytokines, Energy Balance, and Cancer*.
- [13] Kwanbunjan, K., Panprathip, P., Phosat, C., *et al.* (2018) Association of Retinol Binding Protein 4 and Transthyretin with Triglyceride Levels and Insulin Resistance in Rural Thais with High Type 2 Diabetes Risk. *BMC Endocrine Disorders*, **18**, 26. <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0254-2>
- [14] Li, G., Esangbedo, I.C., Xu, L., *et al.* (2018) Childhood Retinol-Binding Protein 4 (RBP4) Levels Predicting the 10-Year Risk of Insulin Resistance and Metabolic Syndrome: The BCAMS Study. *Cardiovascular Diabetology*, **17**, 69. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0707-y>
- [15] Pandey, G.K., Balasubramanyam, J., Balakumar, M., *et al.* (2015) Altered Circulating Levels of Retinol Binding Pro-

- tein 4 and Transthyretin in Relation to Insulin Resistance, Obesity, and Glucose Intolerance in Asian Indians. *Endocrine Practice*, **5**, 7-13.
- [16] Li, J.Y., Chen, X.X., Lu, X.H., *et al.* (2018) Elevated RBP4 Plasma Levels Were Associated with Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Bioscience Reports*, **38**, BSR20181100. <https://doi.org/10.1042/BSR20181100>
- [17] Farjo, K.M., Farjo, R.A., Halsey, S., *et al.* (2012) Retinol-Binding Protein 4 Induces Inflammation in Human Endothelial Cells by an NADPH Oxidase- and Nuclear Factor Kappa B-Dependent and Retinol-Independent Mechanism. *Molecular & Cellular Biology*, **32**, 5103-5115. <https://doi.org/10.1128/MCB.00820-12>
- [18] Kernt, M., Hadi, I., Pinter, F., *et al.* (2012) Assessment of Diabetic Retinopathy Using Nonmydriatic Ultra-Widefield Scanning Laser Ophthalmoscopy (OPTOMAP) Compared with ETDRS 7-Field Stereo Photography. *Diabetes Care*, **35**, 2459. <https://doi.org/10.2337/dc12-0346>
- [19] Ophthalmol, A. (1987) Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Archives of Ophthalmology*, **94**, 761-774.
- [20] Jeong, S.H., Han, J.I., Cho, S.W., *et al.* (2016) Effect of Focal Laser Photocoagulation in Eyes with Mild to Moderate Non-Proliferative Diabetic Retinopathy. *International Journal of Ophthalmology*, **9**, 1439.
- [21] Zhao, Y. (2018) The Role of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (anti-VEGF) in the Management of Proliferative Diabetic Retinopathy. *Drugs in Context*, **7**, Article ID: 212532. <https://doi.org/10.7573/dic.212532>
- [22] Holekamp, N.M., Bouck, N. and Volpert, O. (2002) Pigment Epithelium-Derived Factor Is Deficient in the Vitreous of Patients with Choroidal Neovascularization Due to Age-Related Macular Degeneration. *American Journal of Ophthalmology*, **134**, 220-227. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(02\)01549-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(02)01549-0)
- [23] Boyer, D.S., Yoon, Y.H., Jr., B.R., *et al.* (2014) Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, **121**, 1904-1914. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.04.024>
- [24] Di, M.G., Reuter, S., Hillebrand, U., *et al.* (2009) The Soluble VEGF Receptor sFlt1 Contributes to Endothelial Dysfunction in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, **20**, 2235-2245. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009010061>
- [25] Tu, L., Wang, J.H., Barathi, V.A., *et al.* (2018) AAV-Mediated Gene Delivery of the Calreticulin Anti-Angiogenic Domain Inhibits Ocular Neovascularization. *Angiogenesis*, **21**, 1-15. <https://doi.org/10.1007/s10456-017-9591-4>
- [26] Brănișteanu, D.C., Bilha, A. and Moraru, A. (2016) Vitrectomy Surgery of Diabetic Retinopathy Complications. *Romanian Journal of Ophthalmology*, **60**, 31-36.

#### 知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2167-6542, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: [hjo@hanspub.org](mailto:hjo@hanspub.org)