

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.17.033

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220424.1426.008.html\(2022-04-24\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220424.1426.008.html(2022-04-24))

糖尿病视网膜病变的研究进展*

杨倩¹, 王丽萍¹综述, 李秀², 刘畅^{3△}审校

(1. 成都医学院药学院, 成都 610500; 2. 成都医学院基础医学院人体解剖教研室/发育与再生四川省重点实验室, 成都 610500; 3. 成都医学院基础医学院四川养老与老年健康协同创新中心老年心血管疾病研究所, 成都 610500)

[摘要] 糖尿病视网膜病变(DR)是由糖尿病引起的一种常见并发症。多年来,人们关于DR做了大量研究,发现其发病机制主要涉及血管内皮生长因子上调诱发新生血管形成、小胶质细胞的活化引起的炎症反应及血糖、血脂等代谢机制异常等因素。临床上多以纠正代谢紊乱、视网膜激光光凝术、玻璃体切割术或药物治疗为主。该文就DR的发病机制及治疗方法进行综述,以期对DR的研究和治疗提供思路及方向。

[关键词] 糖尿病视网膜病变;发病机制;小胶质细胞;炎症;治疗;综述

[中图分类号] R587.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)17-3041-06

Advances in diabetic retinopathy*

YANG Qian¹, WANG Liping¹, LI Xiu², LIU Chang^{3△}

(1. Department of Pharmacy, Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610500, China; 2. Department of Anatomy, School of Basic Medicine, Chengdu Medical College / Development and Regeneration Key Lab of Sichuan Province, Chengdu, Sichuan 610500, China; 3. Institute of Geriatric Cardiovascular Disease, Department of Basic Medicine, Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610500, China)

[Abstract] Diabetic retinopathy (DR) is a kind of common complication caused by diabetes. Over the years, extensive research has been made on DR and found that retinal angiogenesis induced by vascular endothelial growth factor upregulation, inflammation produced by retinal microglia activation and metabolic abnormalities including blood glucose and blood lipid are mainly involved in the role of DR pathogenesis. The present management of DR in clinic mainly focuses on metabolism disturbance correction, retinal laser photocoagulation, vitrectomy, and drug therapy. This article reviews the pathological mechanism and management of DR, which could provide thinking and direction for future study and treatment about DR.

[Key words] diabetic retinopathy; pathogenesis; microglia; inflammation; therapy; review

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是一种特殊的糖尿病微血管并发症。通过流行病学调查发现,患有DR的人群还会伴随低视力甚至失明,目前已成为致盲的主要原因之一^[1]。DR的发展是一个错综复杂的过程,包含许多分子和生物过程,如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达上调、小胶质细胞的异常活化、氧化应激、晚期糖基化终末产物积累导致细胞损伤等^[2-3]。因此,研究DR的发病机制,找到治疗DR的关键点,通过调控来减慢或阻止疾病的进展具有重要

意义。本文对DR的发病机制及治疗手段进行综述。

1 DR的病理变化

DR分为非增殖期和增殖期。视网膜由周细胞与内皮细胞共同组成,视网膜周细胞具有抑制内皮细胞增生的作用。在DR非增殖期,周细胞会选择性丢失,所以会引起内皮细胞增生,从而引发基底膜增厚,管腔狭窄。在增殖期,由于管腔变小会造成视网膜缺血缺氧,在众多因素协同作用下导致新生血管的形成。若畸形的新生血管不加治疗,会造成眼视力降低,更有甚者会因此失明^[4]。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81900725);四川省教育厅自然科学基金项目(18ZB0159);四川省大学生创新创业训练计划(202013705087);四川养老与老年健康协同创新中心招标项目(YLZBZ1812);成都医学院-郫都区人民医院联合基金项目(2021LHPJ-09)。作者简介:杨倩(1999—),在读本科生,主要从事糖尿病视网膜病变研究。△ 通信作者, E-mail: liuchang@cmc.edu.cn。

2 发病机制

DR的发病机制尚未完全明确,其发病机制与许多因素有关,如 VEGF、小胶质细胞、高血糖、血脂、氧化应激等。

2.1 VEGF 与 DR

CAPITÃO 等^[5]研究表明视网膜功能的正常运行与血管的正常生长密切相关,而血管的正常生长与亲血管因子(如 VEGF)和抗血管因子(如色素上皮衍生因子)的分泌与表达平衡有关,在缺血、缺氧、氧化应激等情况下均会打破这一平衡而引起 VEGF 的表达上调^[6]。除此之外,因为 VEGF 具有促进血管内皮细胞有丝分裂的功能,所以它能促进内皮细胞迁移、增殖来修复受损血管^[7]。因此,VEGF 的表达上调能引起血管通透性改变和病理性血管的生成。VEGF 在人体多处均有表达,正常情况下,它在眼底呈低表达状态,在受到刺激时,VEGF 表达上调,大量表达的 VEGF 会破坏血-视网膜屏障。雷珠单抗是一种 VEGF 抑制剂。黄黎黎等^[8]通过给增殖期 DR 患者注射雷珠单抗,发现患者 VEGF 水平下降,视网膜新生血管有不同程度消退,扩张血管恢复,水肿减轻。这证实了 VEGF 的表达在 DR 的发生、发展中起着重要作用。

2.2 小胶质细胞与 DR

神经视网膜由神经元和胶质细胞组成,胶质细胞又分为大胶质细胞和小胶质细胞。小胶质细胞是视网膜中具有免疫作用的重要细胞^[9]。胶质细胞具有支持、营养、保护和修复的作用,它的外形与抗原提呈细胞相似,其在视网膜的免疫反应中发挥重要作用。小胶质细胞在胚胎发育时期发育快速,发育完成之后会处于静息状态。易秋雪等^[10]研究表明当发生病理性改变,小胶质细胞会被激活,激活的小胶质细胞有促炎型与抗炎型两种。在 DR 早期,以抗炎型为主,主要分泌一些生长因子参与炎症反应与吞噬作用,发挥吞噬损伤的神经元、神经细胞碎片等的清理作用。若是小胶质细胞的免疫反应过强,促炎型增多并占据主导地位,主要分泌细胞毒性物质如白细胞介素(interleukin, IL)-1、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)诱导神经元凋亡,进而损伤血-视网膜屏障^[11]。廖宇洁等^[12]通过研究发现,血-视网膜屏障的功能稳定依赖于一种名为紧密连接的蛋白复合体,紧密连接与肌动蛋白细胞骨架进行连接依赖于闭锁小带蛋白,其中的紧密连接与封闭蛋白是紧密连接中的重要组成成分。KOWLURU 等^[13]发现在高糖环境下小胶质细胞产生 IL-6 诱导封闭蛋白和闭锁小带蛋白-1 下调,同时促进 VEGF 的产生,血-视网膜屏障功能受到破坏。CUKRAS 等^[14]发现运用米诺环素抑制小胶质细胞的活化可以减弱视网膜细胞损伤。因

此,小胶质细胞与 DR 的发生、发展具有密切联系。

2.3 代谢机制

2.3.1 高血糖与 DR

糖尿病机体中持续的高糖环境会导致许多超氧化物形成,引起多种病理生理途径,如多元醇途径,晚期糖基化终末产物的生成等^[3]。多种途径联合作用,最终导致细胞色素酶失活、DNA 凋亡和毛细血管细胞死亡等。糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)是红细胞中的血红蛋白与糖类经糖化反应的产物,其浓度与血糖浓度呈正相关,还与微血管并发症发生风险程度相关^[15]。薛桂凤等^[16]研究发现,强化降糖组 HbA1c 水平比标准降糖组低,且发生黄斑水肿、微动脉瘤等症状减少。韩小霞等^[17]通过高糖刺激人视网膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelium, RPE)不同时长,观察 RPE syndecan-1 表达情况。结果发现,刺激时间越长,参与 syndecan-1 表达的 mRNA 越少,RPE 排列紊乱情况越严重,细胞体变大与脱落越多。由此可见,血糖浓度过高可能会导致 DR 等微血管并发症风险程度增加。

2.3.2 脂代谢异常与 DR

高血糖被认为是影响 DR 发生、发展的主要因素,但仅控制血糖并不能有效阻止 DR 的发生、发展。陈淑惠等^[18]发现,血脂异常是导致 DR 的一大危险因素。李芸云等^[19]和闫配等^[20]指出,在血脂代谢异常时,脂肪组织可分泌一种脂肪细胞因子——脂联素(adiponectin, ADPN),其与 DR 的发生、发展具有密切联系。ADPN 作为一种细胞因子,在血清中以多种多聚体的形式存在,其中的高分子量 ADPN 能影响胰岛素敏感性。高分子量 ADPN 水平降低可能会导致胰岛素敏感性降低,而低敏感性胰岛素会引发高血糖进而加重 DR 的病情。ADPN 还具有良好的抗炎作用,它可以抑制 TNF- α 的形成与释放,减少细胞损伤。除此之外,ADPN 还是一种抗新生血管化蛋白,它可以抑制视网膜新生血管的形成。KUMAR 等^[21]利用视网膜内皮细胞进行研究发现,在糖毒性环境中,脂毒性加重活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生和对线粒体 DNA 的损害,损伤的线粒体 DNA 会引起电子传递链的损伤进而加重氧化应激。汤敏等^[22]通过用阿托伐他汀联合复方丹参滴丸治疗 DR 伴高血脂患者,研究发现,联合治疗后,患者血脂明显降低,且血脂降低的患者,眼视网膜微血管瘤、渗出、出血等情况明显好转。这些都证明,高血脂在 DR 的发生、发展中起着重要作用。

2.3.3 氧化应激与 DR

氧化应激是机体内的促氧化反应和抗氧化反应失去平衡,更偏向于促氧化反应,导致产生了大量氧化中间产物,如 ROS。它会攻击人体的大分子物质从

而使人体组织结构受损。在细胞中,线粒体主要进行呼吸作用。呼吸作用的正常进行依赖于人体中的呼吸链,也叫电子传递链。正常情况下,呼吸产生的电子经过呼吸链最终会传递给氧分子生成水,而DR患者体内血糖含量比正常人高。高血糖状态下葡萄糖代谢增强,线粒体作为生成ROS的主要来源,产生大量超氧阴离子(O_2^-)作为ROS的原料,大量ROS在线粒体内易损伤线粒体,从而损伤电子传递链导致视网膜病变的发展^[23]。白藜芦醇作为多酚类化合物,可以通过抗氧化作用降低体内活性氧的水平。宋明惠等^[24]将白藜芦醇给糖尿病小鼠灌胃之后发现,灌胃小鼠组较未灌胃小鼠组视网膜上新增毛细血管和炎性细胞浸润减少。徐辉勇等^[25]通过柚皮素注射DR大鼠之后观察发现,具有清除活性氧功能的抗氧化酶活性与谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性均增加,且视网膜周细胞凋亡指数下降。所以,氧化应激参与DR的病理过程且可以将抗氧化作为治疗DR的方向之一。

2.3.4 多元醇途径与DR

多元醇途径是指葡萄糖在醛糖还原酶的作用下将葡萄糖还原为山梨醇,山梨醇在山梨醇脱氢酶的作用下生成果糖。醛糖还原酶作为多元醇途径的第一限速酶,当机体处于高血糖状态时,醛糖还原酶活性会明显增加,使得葡萄糖转化为山梨醇的速度加快^[15]。山梨醇含有多个羟基官能团,极性大,不易通过细胞膜且山梨醇代谢缓慢,使得细胞内山梨醇富集,细胞内呈高渗状态,从而引起周细胞吸水、破裂。多元醇途径的增强还会造成肌醇耗竭,致使磷酸肌醇浓度降低,钠钾ATP酶活性下降,影响细胞膜正常的膜电位变化,引起能量利用障碍,导致周细胞死亡从而引起视网膜结构异常。此外,在葡萄糖还原成山梨醇的途径中,醛糖还原酶正常行使功能会消耗还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH),这导致用于还原谷胱甘肽的NADPH减少,它的减少意味着内皮细胞抗氧化应激能力下降,内皮细胞遭受氧化损伤可能性增强^[26-27]。薛宁^[28]通过将醛糖还原酶抑制剂依帕司他联合前列地尔用药发现DR患者细胞内山梨醇生成减少,血管功能改善,细胞水肿改善。这说明抑制多元醇通路可有效改善血-视网膜屏障功能。

2.3.5 晚期糖基化终末产物的影响

糖基化终末产物是过量的糖与蛋白质结合的产品,它的形成与年龄、氧化应激、高血糖等有关^[29-30]。在美拉德反应中,Schiff碱是糖基化终末产物形成的前体,在高糖环境下,Schiff碱会发生重排生成更稳定的Amadori产物,而重排时羰基中间体能与蛋白质中的精氨酸等生成稳定的晚期糖基化终末产物,所以高

血糖可导致糖基化终末产物在体内大量累积,而累积的糖基化终末产物不仅能阻塞视网膜血管,导致血管扩张,还能抑制DNA合成、血管内皮生长因子mRNA的表达上调、促进视网膜周细胞凋亡^[31]。目前已知糖基化终末产物的主要成分有戊糖苷素、羧基赖氨酸、咪唑酮等。王卓实等^[32]通过ELISA法对各组患者晶状体中糖基化终末产物成分进行定量测定,发现DR患者晶状体中糖基化终末产物主要成分含量最高。刘靖芳等^[33]通过观察葛根素灌胃DR大鼠模型发现,DR大鼠体内糖基化终末产物修饰蛋白表达下调,视网膜细胞数目减少的症状有所改善,细胞水肿程度减弱。陈放等^[34]发现,经葛根素治疗的DR大鼠,其糖基化终末产物含量较未治疗DR大鼠下降且视网膜增厚。这些都提示糖基化终末产物与DR的发生、发展有关。

DR的发生机制是错综复杂的,通过对其机制的研究能够明确其病变发生、发展过程从而找到更好的靶点治疗DR。

3 治疗方法

3.1 纠正代谢紊乱

调节血脂、降低血糖和血压是预防和治疗DR的前提条件。高血糖是DR的始动因素,高血糖状态下细胞代谢紊乱,组织结构改变,会造成一系列微血管及组织损伤;血压通过改变视网膜血管的内皮细胞结构、功能及血管的微循环,造成组织的缺氧,最终导致静脉的扩张和新生血管的脆弱、渗漏和破裂,从而加快DR的发生、发展^[35]。血脂升高会直接或间接导致血管壁受损和内皮功能障碍,出现微血栓,导致血-视网膜屏障破坏。在DR早期,高度重视对血糖、血脂及血压的控制,纠正代谢紊乱并改善微循环,防止疾病进一步发展。

3.2 药物干预

3.2.1 改善微循环,增加视网膜血流量

某些药物的干预可有效延缓DR非增殖期患者的病情进展。如在DR早期,使用羟苯磺酸钙这种血管保护类的药物,可以通过降低血液黏滞度、减轻毛细血管通透性和视网膜清蛋白渗出,在一定程度上延缓视网膜病变的进程^[36]。顾杰等^[35]研究提出胰激肽原酶在体内作用于激肽原释放出激肽,激肽直接作用于小血管和毛细血管的平滑肌,从而产生一系列的药理效应,舒张毛细血管、扩张小动脉,在扩张血管的同时改善血管的通透性和增加血管的血流量。

3.2.2 抗VEGF治疗

VEGF作为一种促血管生成因子,与视网膜血管内皮细胞上的VEGF受体结合,具有促进血管通透性增加、细胞外基质变性、血管内皮细胞迁移、增殖和血管形成等作用^[37]。抗VEGF药物通过抑制VEGF的

表达,从而抑制眼中新生血管形成,降低血管通透性,减少血管渗漏,以其独特的靶向作用,成为眼科临床治疗糖尿病性黄斑水肿的主要方式。抗 VEGF 药物主要包括:核糖核酸适体(哌加他尼钠)、VEGF 特异性抗体(雷珠单抗和贝伐单抗)、免疫球蛋白 G-VEGF 受体融合蛋白(阿柏西普)、干扰性小核糖核酸等。尽管目前抗 VEGF 药物被普遍应用于临床,但因其半衰期较短,作用持续时间短,需重复给药以维持药物剂量,其长期的疗效与安全性有待更多权威性临床试验的验证^[38]。

3.2.3 中药治疗

在国家的大力支持下中医药得到了很大的发展,近年来国内对中药治疗 DR 的研究层出不穷。DR 在中医学中属于“消渴目病”,气阴两虚是其基本病理机制,血瘀为其病理产物,贯穿疾病始终。张爱鸣等^[39]用芪参明目汤辅助治疗 DR,结果表明自拟芪参明目汤联合西药治疗 2 型 DR 早期有良好的疗效。周静波等^[40]研究提出黄蜀葵花半浸膏片剂可缓解非增殖期 DR 程度,改善患者视力和黄斑区视网膜水肿,降低患者血清 VEGF 水平。汪怿等^[41]研究指出川芎嗪注射液可以明显改善 DR 患者眼局部循环。江蕊等^[42]指出银杏叶提取液可减轻 DR 患者黄斑水肿,改善视网膜神经节的功能。

3.3 激光治疗

激光治疗主要分为播散性光凝、局灶性光凝、融合性光凝及格子样光凝 4 种。目前,患者对激光治疗的接受度较高。激光光凝可用于 DR 的不同时期,在早期可治疗黄斑水肿及渗出,在增殖前期可治疗大面积毛细血管无灌注及视网膜水肿,增殖后期需进行全视网膜光凝。因此,应根据患者病情的严重程度选择适合的激光治疗技术,且要尽量避免并发症,定期检查眼底,及时补充光凝治疗。为了将传统光凝技术可能导致的不良反应降到最小,已研发如图案激光扫描器(帕斯卡尔)、亚阈值微脉冲二极管激光器、视网膜再生疗法和选择性视网膜疗法等其他相关治疗措施。随着技术的进步和创新,多点激光扫描成为近年来发展的一项激光治疗技术,其核心在于通过预设激光脉冲序列和照射斑点数,从而缩短整体激光治疗的疗程。临床上可根据 DR 患者的具体情况,选择不同的激光模式,在尽可能低能量的情况下形成理想光斑,最大限度地避免激光治疗的不良反应^[43]。

3.4 联合治疗

玻璃体切割术是目前治疗增殖期 DR 最常用的手术治疗方案。该方法可有效去除玻璃体内的积血,改善视网膜牵拉受力作用,利于患者视网膜复位,恢复视力。随着医疗水平的提高,玻璃体切割手术系统的普及,越来越多的医院开展玻璃体切割手术,但术

后玻璃体仍然有较高的出血率,术后再出血也成为了玻璃体切割术较为严重的并发症之一^[44],且大多数患者病情相对复杂,提升了手术难度。孟凯^[45]经研究提出,相比微创玻璃体切割术,对患者实行术前玻璃体腔注射雷珠单抗,再配合玻璃体切割术对提升改善视力的效果更佳,治疗后的最佳矫正视力水平更高。现公认术前注射抗 VEGF 药物最佳时间为术前 3~7 d。间隔时间过短,抗 VEGF 药物作用未能得到充分发挥,而过长则使纤维机化收缩过度致牵拉加重^[46]。李春杏等^[47]也指出康柏西普联合玻璃体切除术的高眼压、术中出血、视网膜脱离及医源性视裂孔等并发症发生率低于单纯玻璃体切除术。

4 小 结

DR 作为糖尿病最常见和最严重的并发症之一,是机体糖代谢紊乱和微循环障碍在视网膜上的体现,其发病率随糖尿病病程的发展而增高。DR 的发病机制错综复杂,它是由多因素联合作用、多种发病机制相互协同,共同参与。它与糖脂代谢紊乱、VEGF 表达上调、小胶质细胞被激活、多元醇途径异常、氧化应激及晚期糖基化终末产物的影响有关。在实际的临床工作中,应当将理论应用于实践,将发病机制的理论研究转化为科学合理的治疗方法。

在 DR 早期,为缓解或防止病变进一步加重,需要为患者制订个体化血糖、血脂、血压的综合治疗目标,科学降糖,同时应重视降糖的速度与幅度,对患者的生活方式进行干预,纠正代谢紊乱。临床常用的治疗方法包括抗 VEGF 药物和中药干预、激光光凝、玻璃体切割术及联合治疗。抗 VEGF 药物能从发病机制上有效抑制 DR 的发生、发展,但反复治疗的安全性和有效性有待进一步的研究。玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物、玻璃体切割术用于 DR 的晚期治疗。此外,基因治疗 DR 也逐渐成为研究的热点,尽管相关研究还处于动物实验阶段,但随着对 DR 发病机制认识的不断深入,基因技术将为 DR 治疗提供新思路、新方向。

参考文献

- [1] 信中. 糖尿病视网膜病变的流行病学研究进展[J]. 糖尿病天地(临床), 2015, 9(4): 206-207.
- [2] 李秀, 罗蓉, 李健, 等. 小胶质细胞在糖尿病视网膜病变中的作用[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(3): 277-281.
- [3] ESHAQ R S, ALDALATI A M Z, ALEXANDER J S, et al. Diabetic retinopathy: Breaking the barrier[J]. Pathophysiology, 2017, 24(4): 229-241.

- [4] 杨晓静,汪东生,徐慧,等. 糖尿病视网膜病变患者光学相干断层扫描图像特征的临床研究[J/CD]. 中华眼科医学杂志(电子版),2018,8(4):151-156.
- [5] CAPITÃO M, SOARES R. Angiogenesis and inflammation crosstalk in diabetic retinopathy [J]. J Cell Biochem,2016,117(11):2443-2453.
- [6] 何薇,黄棋,余曦,等. 浅谈在糖尿病性视网膜病变中调节血管内皮生长因子产生的信号通路[J/CD]. 中华眼科医学杂志(电子版),2018,8(5):235-240.
- [7] SEMERARO F, CANCARINI A, DELL'OMO R, et al. Diabetic retinopathy: vascular and inflammatory disease [J]. J Diabetes Res, 2015, 2015:582060.
- [8] 黄黎黎,宋愈,朱妍. 抗 VEGF 联合视网膜光凝在治疗 PDR 中的相互影响和协同作用[J]. 国际眼科杂志,2017,17(2):278-280.
- [9] 周媛,曹霞. 视网膜神经胶质细胞极其分泌的细胞因子与视网膜病变[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2012,28(9):996-998.
- [10] 易秋雪,张敬法,柳林. 小胶质细胞在糖尿病视网膜病变中的作用[J]. 国际眼科杂志,2019,19(12):2048-2052.
- [11] 崔凌,黄光怡,徐帆. 小胶质细胞在眼病中的研究进展[J]. 国际眼科杂志,2020,2020(3):472-476.
- [12] 廖宇洁,于晓彦,金轶平,等. 体外共培养模式下小胶质细胞影响内皮细胞紧密连接[J]. 海南医学,2019,30(5):548-551.
- [13] KOWLURU R A, MISHRA M. Regulation of matrix metalloproteinase in the pathogenesis of diabetic retinopathy [J]. Progress Mol Biol Transl Sci,2017,148:67-85.
- [14] CUKRAS C A, PETROU P, CHEW E Y, et al. Oral minocycline for the treatment of diabetic macular edema (DME): results of a phase I / II clinical study [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci,2012,53(7):3865-3867.
- [15] 宋梦肖,姜超,刘丹,等. 2型糖尿病患者 HbA1c 水平与糖尿病视网膜病变 DR 分期的相关性[J]. 糖尿病新世界,2021,24(4):26-29.
- [16] 薛桂凤,傅汉菁,周海英,等. 长期强化控制血糖对新发糖尿病视网膜病变的影响[J]. 中华全科医师杂志,2013,12(12):960-964.
- [17] 韩小霞,王静波. 高糖对人视网膜色素上皮细胞 syndecan-1 表达的影响[J]. 蚌埠医学院学报,2019,44(12):1591-1593.
- [18] 陈淑惠,孟倩丽,张敏,等. 2型糖尿病视网膜病变与糖尿病其他并发症的相关性[J]. 国际眼科杂志,2016,16(2):309-312.
- [19] 李芸云,刘宁朴. 脂联素与糖尿病视网膜病变相关性研究现状[J]. 中华眼底病杂志,2017,33(3):324-327.
- [20] 闫配,张莉,张晓红,等. 高分子量脂联素、肿瘤坏死因子- α 及血管内皮生长因子与糖尿病性视网膜病变的关系研究[J/CD]. 中华眼科医学杂志(电子版),2017,7(4):158-164.
- [21] KUMAR B, KOWLURU A, KOWLURU R A. Lipotoxicity augments glucotoxicity-induced mitochondrial damage in the development of diabetic retinopathy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci,2015,56(5):2985-2992.
- [22] 汤敏,史小英,王维萍,等. 阿托伐他汀联合复方丹参滴丸治疗 DR 伴高血脂的临床研究[J]. 西南国防医药,2018,28(2):143-146.
- [23] 姜萌萌,柳林,张敬法. 神经元退行性病变在糖尿病视网膜病变中的研究进展[J]. 国际眼科杂志,2021,21(3):442-445.
- [24] 宋明惠,乔成栋. 基于氧化应激探索白藜芦醇抑制糖尿病视网膜病变的分子机制[J]. 西部中医药,2020,33(5):14-17.
- [25] 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.
- [26] XUE J, RAY R, SHEKHTMAN A, et al. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) specifically recognizes methylglyoxal-derived AGEs [J]. Biochemistry,2014,53(20):3327-3335.
- [27] 李宏哲,李才锐,孙曙光. 醛糖还原酶在糖尿病视网膜病变中作用的研究进展[J]. 国际眼科杂志,2015,15(7):1176-1178.
- [28] 薛宁. 依帕司他联合前列地尔对早期糖尿病视网膜病变患者氧化应激反应及视力的影响[J]. 河南医学研究,2018,27(18):3378-3379.
- [29] 李禄伟,于健. 糖基化终末产物与糖尿病微血管病变的研究进展[J]. 华夏医学,2020,33(3):173-177.
- [30] 徐新,章秋. 晚期糖基化终末产物及其受体与糖尿病视网膜病变关系的研究进展[J]. 中华糖尿病杂志,2019,27(1):66-69.
- [31] MAEDA S, MATSUI T, OJIMA A, et al. Sul-

- foraphane inhibits advanced glycation end product-induced pericyte damage by reducing expression of receptor for advanced glycation end products[J]. *Nutr Res*, 2014, 34(9): 807-813.
- [32] 王卓实, 张倩茹, 朱平利, 等. 晶状体内糖基化终末产物含量与糖尿病视网膜病变程度的关联分析[J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(11): 1030-1034.
- [33] 刘靖芳, 张瑶, 汤旭磊, 等. 葛根素对糖尿病大鼠的视网膜中糖基化修饰蛋白的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(18): 2195-2198.
- [34] 陈放, 刘开扬, 徐珊, 等. 葛根素对 STZ 诱导的糖尿病大鼠视网膜的保护作用及机制研究[J]. *中国药理学通报*, 2011, 27(9): 1279-1284.
- [35] 顾杰, 赵东生. 胰激肽原酶治疗糖尿病早期视网膜病变 120 例[J]. *国际眼科杂志*, 2012, 12(6): 1170-1171.
- [36] FEGHHI M, FARRAHI F, ABBASPOUR M, et al. Effect of adding oral calcium dobesilate to laser photocoagulation on the macular thickness in patients with diabetic macular edema: a randomized clinical trial[J]. *Adv Pharm Bull*, 2014, 4(4): 375-378.
- [37] 常家巍, 高永峰. 抗 VEGF 药物玻璃体腔内注射联合 23G 玻璃体切除术对增殖性糖尿病视网膜病变患者的疗效分析[J]. *实用防盲技术*, 2020, 15(1): 3-5.
- [38] 胡文强, 纪晓萍, 周雪滨, 等. PPV 联合抗 VEGF 治疗增殖性糖尿病性视网膜病变远期疗效的 Meta 分析[J]. *国际眼科杂志*, 2021, 21(6): 1040-1046.
- [39] 张爱鸣, 厉钗微, 高赛赛. 芪参明目汤治疗 2 型糖尿病视网膜病变早期 42 例[J]. *中国中医药科技*, 2020, 27(1): 135-137.
- [40] 周静波, 周雷, 余旭, 等. 黄蜀葵花半浸膏片剂治疗非增殖期 2 型糖尿病视网膜病变的临床研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40(8): 901-907.
- [41] 汪恠, 徐洁慧, 李韧. 川芎嗪治疗非增殖期糖尿病视网膜病变的临床疗效及其对血清 HIF-1、VEGF 的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(14): 1393-1395.
- [42] 江蕊, 郑永征, 任秉仪, 等. 银杏叶提取液对糖尿病视网膜病变神经保护的影响[J]. *国际眼科杂志*, 2015, 15(8): 1327-1331.
- [43] EBNETER A, ZINKERNAGEL M S. Novelities in diabetic retinopathy[J]. *Endocr Dev*, 2016, 31: 84-96.
- [44] 王一赛, 柯根杰, 鲁理, 等. 增生性糖尿病视网膜病变玻璃体切割术后再出血(PDVH)的原因及疗效分析[J]. *实用防盲技术*, 2020, 15(2): 47-49.
- [45] 孟凯. 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗严重增生型糖尿病视网膜病变的临床疗效观察[J]. *中国实用医药*, 2020, 15(1): 91-92.
- [46] 张军燕, 马凯. 抗血管内皮生长因子药物辅助治疗眼内新生血管性疾病的现状与展望[J/CD]. *中华眼科医学杂志(电子版)*, 2013, 3(2): 67-73.
- [47] 李春杏, 刘桦. 玻璃体腔注射康柏西普治疗 DR 的疗效和安全性的 meta 分析[J]. *国际眼科杂志*, 2018, 18(10): 1796-1802.

(收稿日期: 2021-10-18 修回日期: 2022-03-21)

(上接第 3040 页)

- [47] LI C, HU X, LI L, et al. Differential microRNA expression in the peripheral blood from human patients with COVID-19[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(10): e23590.
- [48] QI Y, LI Y, ZHANG L, et al. microRNA expression profiling and bioinformatic analysis of dengue virus-infected peripheral blood mononuclear cells[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(3): 791-798.
- [49] DIOSA-TORO M, ECHAVARRÍA-CONSUEGRA L, FLIPSE J, et al. MicroRNA profiling of human primary macrophages exposed to dengue virus identifies miRNA-3614-5p as antiviral and regulator of ADAR1 expression[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017, 11(10): e5981.
- [50] TAMBYAH P A, CHING C S, SEPRAMANI-AM S, et al. MicroRNA expression in blood of dengue patients[J]. *Ann Clin Biochem*, 2016, 53(4): 466-476.
- [51] HAPUGASWATTA H, AMARASENA P, PR EMARATNA R, et al. Differential expression of microRNA, miR-150 and enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) in peripheral blood cells as early prognostic markers of severe forms of dengue[J]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1): 25.

(收稿日期: 2021-11-23 修回日期: 2022-03-28)