

伴脂代谢紊乱的糖尿病视网膜病变研究进展

赵梦雅 综述 许迅 审校

200080 上海交通大学附属第一人民医院眼科

通信作者:许迅, Email: drxuxun@sjtu.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.07.017

【摘要】 糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病主要的微血管病变之一,已成为发达国家成年糖尿病患者可预防性失明的常见原因。脂代谢紊乱是一种系统性疾病,是心血管疾病的主要危险因素之一。糖尿病患者容易发生血脂异常,许多研究证明脂代谢紊乱可加快 DR 进展,加重 DR 病情,使 DR 的治疗更加困难。对脂代谢紊乱加重 DR 的机制研究为通过改善脂代谢紊乱来治疗和预防 DR 提供了新的途径和思路。目前已有研究表明,脂代谢紊乱可能通过加重线粒体损伤、胰岛素抵抗、炎症反应、蛋白激酶 C/糖基化终末产物通路等途径加重 DR 的发展,而对他汀类和贝特类等降脂药物及其他降脂措施的研究证明降脂对 DR 的治疗有积极作用。本文将从伴脂代谢紊乱 DR 的临床特点、脂代谢紊乱加重 DR 的潜在机制、降脂治疗对 DR 的影响几个方面就伴脂代谢紊乱的 DR 的研究进展进行综述。

【关键词】 糖尿病视网膜病变; 脂代谢紊乱; 降脂治疗

Research progress of diabetic retinopathy with dyslipidemia Zhao Mengya, Xu Xun

Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Xu Xun, Email: drxuxun@sjtu.edu.cn

【Abstract】 Diabetic retinopathy (DR) is one of the major microvascular complications of diabetes, it is the most common cause of preventable blindness in diabetic adults in developed countries. Dyslipidemia, a systemic disease, is one of the most important risk factors for cardiovascular disease. Patients with diabetes are susceptible to suffering from dyslipidemia. Many studies have shown that dyslipidemia can accelerate the progression of DR and aggravate the condition of DR, making the treatment of DR more difficult. The study on the mechanism of dyslipidemia aggravating DR provides a new way to treat and prevent DR by improving dyslipidemia. Current researches have shown that dyslipidemia may accelerate the progression of DR by exacerbating mitochondrial damage, insulin resistance, inflammatory response, and PKC/AGE pathway. Studies on lipid-lowering drugs, such as statins and fibrates and other lipid-lowering measures have shown that lipid-lowering is positive in the treatment of DR. This review summarizes the research progress of DR with dyslipidemia from the clinical features, potential mechanism and the effect of lipid-lowering measures on DR.

【Key words】 Diabetic retinopathy; Dyslipidemia; Lipid-lowering therapy

随着全球糖尿病患病人群的不断增多,糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)成为许多发达国家工作年龄人群中常见致盲眼病之一^[1]。糖尿病可能造成多种眼部疾病,如白内障、缺血性视神经病变、眼球运动障碍等^[2],但 DR 仍然是最常见和最严重的糖尿病眼部并发症之一。尽管目前已确定的 DR 的危险因素包括高血糖、高血压和糖尿病病程持续时间,且已有研究证明降糖和降压治疗可以延缓 DR 进展,但越来越多的证据表明脂代谢紊乱在 DR 的发病中起重要作用^[3-4]。已有许多临床和观察性研究证明糖尿病血脂异常与 DR 存在关联^[5-7]。糖尿病脂代谢紊乱是由于患者胰岛素分泌不足或功

能相对减弱而发生胰岛素抵抗(insulin resistance, IR),使脂质摄入、代谢、释放和血液循环间调节不平衡而引起的一种糖尿病并发症。研究表明,糖尿病性血脂异常主要包括高三酰甘油血症(hypertriglyceridemia, HTG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)降低、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)升高^[8],这些异常在 2 型糖尿病被确诊前,即 IR 前、血糖正常时即可出现。仅用血糖升高并不能完全解释这些脂质的变化^[9]。本综述将围绕目前伴脂代谢紊乱的 DR 的研究进展,介绍脂代谢紊乱在临床表现和治疗上对 DR 的影响及脂代谢紊乱加重 DR 的潜在机制。

1 伴脂代谢紊乱 DR 的临床特点

DR 患者主要是由于胰岛素代谢异常而引起眼部组织、神经及血管微循环改变,造成眼的营养和视功能的损坏。视网膜毛细血管的病变更为动脉瘤、出血斑点、硬性渗出、棉绒斑、静脉串珠状、视网膜内微血管异常 (intraretinal microvascular abnormalities, IRMA) 及黄斑水肿等。广泛缺血会引起视网膜或视盘新生血管、视网膜前出血及牵拉性视网膜脱离。DR 初期基本不存在眼部自觉症状,随着病情的发展视网膜水肿能够引发光散射而导致患者眼部有闪光感、黄斑水肿以及缺血,引发不同水平的视力降低或者变形等症状,视网膜小动脉损坏,能够促使患者不自觉地感觉眼部有影像移动、新生血管萌生以及增生性玻璃体视网膜病变等,均能够导致视觉效果严重减退。

脂代谢紊乱影响糖尿病患者的微循环,会加重 DR 病情。DCCT/EDIC 队列研究证明 1 型糖尿病患者视网膜病变的严重程度与 3 类主要的血清脂蛋白-极低密度脂蛋白 (very LDL, VLDL)、LDL 和高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 的浓度显著相关^[6]。一项横断面研究显示,2 型糖尿病患者视网膜病变严重程度与血清总胆固醇水平、LDL-C 水平、LDL-C/HDL-C 值呈正相关^[7]。伴脂代谢紊乱的 DR 患者视网膜血流较慢且存在淤血滞留,微血管阻塞,引发视网膜血管缺血及缺氧,而生成新生血管因子,对视网膜产生刺激作用,最后产生新生血管。糖尿病伴高脂血症患者视网膜血管的血液内存在富含三酰甘油的蛋白质,可使视网膜呈乳白色状。这些脂蛋白会从毛细血管中流出,称为视网膜脂质渗出,若在视网膜中出现一些黄色斑片,则可称之为硬性渗出。若硬性渗出对黄斑产生作用,将会对视网膜产生危害,直接影响到视力,导致患者视力下降、视物不清等,甚至引起视网膜出血。DR 早期治疗研究 (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) 证明,血清脂质水平升高会增加黄斑区硬性渗出和视野丧失发生的风险^[10]。

2 脂代谢紊乱加重 DR 的潜在机制

DR 中血管内皮细胞功能障碍会导致血浆成分的渗出,血浆脂质含量的增加也可能使脂质渗出相应增加,血清中脂质本身也会对血管内皮细胞有损害^[11]。

2.1 脂代谢紊乱加重线粒体损伤

在 DR 的各种致病途径中,高血糖诱导的线粒体过氧化物的产生是一种常见的致病途径。高糖环境下活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 的产生抑制了糖酵解的关键酶甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 的活性,进而激活了高糖的致病通路。氧化应激被认为与代谢记忆有关,且 ROS 的持续增多可能会激发多个下游通路,进而损伤蛋白质和脂质^[12]。糖尿病患者视网膜发生线粒体损伤之前,诱导 ROS 产量增加。最初 ROS 的增加与细胞内还原型辅酶 II (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶 2 (NADPH oxidase 2, Nox2) 活化有关。脂质敏感的 Nox2 在 DR 早期阶段被活化后,能够增加细胞内 ROS 的水平,进而损

伤视网膜线粒体^[13]。在高血糖环境下,血脂升高将提高 ROS 产量并加重线粒体损伤。高脂环境下,视网膜通过激活 Rac1-Nox2 通路生成 ROS,且高脂血症持续时间越长,Nox2 活化生成 ROS 的量越多^[14]。

线粒体损伤与细胞凋亡密切相关,在 DR 发展之前,视网膜毛细血管细胞凋亡加速,其中一部分是因线粒体损伤^[15]。受损的线粒体通过增加线粒体外膜通透性和使促凋亡基因 *Bcl-2* 相关 X 基因 (*Bcl-2* associated X, *Bax*) 转位至线粒体,启动细胞凋亡机制^[16]。脂质是维持线粒体膜功能和结构的重要成员,因此它在加速线粒体损伤与细胞凋亡中发挥重要作用。高血糖环境下,血脂越高,视网膜毛细血管细胞凋亡越多,证明高糖环境下血脂升高有促进视网膜毛细血管细胞凋亡的作用^[14]。这与脂肪酸可以增加线粒体膜通透性和促进 *Bax* 转位进而诱导线粒体功能障碍和凋亡相一致^[17]。

2.2 脂代谢紊乱加重 IR

诱导 IR 的原因多种多样,其中鞘磷脂所起的作用越来越引起关注。鞘磷脂是一类来源于脂肪氨基鞘氨醇的脂类,只占总脂肪含量的一小部分,可以通过参与炎症、氧化应激、诱导己糖胺的合成和增加晚期糖基化终末产物 (advanced glycosylation end products, AGEs) 的合成^[18-19] 参与糖尿病并发症的发生。动物模型中高血脂症已被证明是导致鞘磷脂积累的重要原因,尤其是神经酰胺 (神经鞘脂类)。SD 大鼠在注射猪油乳剂之后,神经酰胺在骨骼肌和肝脏中积累,抑制胰岛素调节葡萄糖的摄取,而丝氨酸棕榈酰转移酶的抑制剂可减轻这一影响^[20]。神经酰胺合成抑制剂也能增加视网膜神经细胞的胰岛素转导信号,证明神经酰胺和 DR 间存在联系^[19]。

HTG 是 2 型糖尿病中常见的血脂异常,三酰甘油的过量产生、富含三酰甘油的脂蛋白清除率下降并在血中堆积是三酰甘油升高的主要原因。富含三酰甘油的脂蛋白包括乳糜微粒 (chylomicron, CL)、VLDL、中密度脂蛋白 (intermediate density lipoprotein, IDL) 及残粒蛋白等,其中 VLDL 是空腹状态时三酰甘油的主要运输蛋白,VLDL 的过量堆积是 IR 的一个显著特征^[21]。胰岛素参与 VLDL 产生和分泌的各个阶段——在脂肪组织中,胰岛素通过抑制激素敏感脂肪酶 (hormone-sensitive triglyceride lipase, HSL) 的活性来抑制脂肪分解作用,HSL 作为脂肪分解的限速酶在游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA) 的动员中起重要作用,因此胰岛素调控循环中 FFA 的含量。在肝脏中胰岛素抑制微粒体三酰甘油转运蛋白 (microsomal-triglyceride transfer protein, MTP) 的转录。MTP 参与脂蛋白组装中的脂质转运活动,这一活动使新合成的载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB) 与被 MTP 转运到内质网腔中的三酰甘油结合,形成 VLDL 并转运到细胞外^[22]。因此在 IR 状态下 VLDL 的产量增多^[23]。

2.3 脂代谢紊乱加重炎症反应

炎症是机体对损伤的一种非特异性反应。研究证明 DR 的发病机制涉及慢性炎症过程,且可能是持续高血糖和血脂异常的结果^[24]。糖尿病视网膜细胞中存在与炎症相关的分子和功能改变^[25]。人血浆中三酰甘油和游离脂肪酸中含大量亚油

酸(占 30%)和花生四烯酸(占 8%)。亚油酸和花生四烯酸是炎症介质,包括白三烯的前体、血栓素和前列腺素以及其他生物活性脂质介质。Capozzi 等^[26]证明亚油酸可使糖尿病患者视网膜 Müller 细胞中血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、白细胞介素(interleukin, IL)-6 和 IL-8 以及视网膜内皮细胞中 IL-6、IL-8、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)和细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)的水平增加,IL-6 和 IL-8 为炎症介质,而 VCAM-1 和 ICAM-1 通过诱导白细胞的黏附和迁移促进局部炎症的发生,因此亚油酸可能与 DR 的炎症过程相关。Chen 等^[27]研究并提出糖尿病患者的血脂异常,而非高血糖,可能诱导视网膜内皮细胞的炎性黏附分子 VCAM-1 和 ICAM-1 的表达,进而导致慢性炎症的发生并促进视网膜病变的进展。

2.4 蛋白激酶 C 和 AGEs 通路

高血糖通过多元醇途径的增强、AGEs 的增加及其与细胞相应受体的相互作用、蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 亚型的激活和己糖胺途径的增强等机制造成细胞和组织损伤。传统的脂质标志物和 DR 间关系的机制尚未完全清楚,在上述几个高血糖相关通路中,AGEs 和 PKC 通路可能与脂质水平有关。

PKC 是一种细胞信号分子,有多种亚型,且其中多个与 DR 发生及发展有关^[28]。高血糖通过糖酵解途径增加葡萄糖的流量,这又反过来导致 PKC 激活剂二酰甘油的合成增加^[29]。此外,过量的长链脂肪酸也会转换为二酰甘油。研究证明,在糖尿病大鼠的视网膜中 PKC 的活性增加。由于 PKC 在体内参与多种生理过程,其活性的增加会加剧 DR 的病理变化,不仅有助于多种细胞外基质蛋白的合成和细胞外基质的重塑,更能促进血管生长因子的释放以及内皮细胞和白细胞的功能障碍,从而导致毛细血管阻塞、白细胞黏附和视网膜血流量的变化,同时也可以通过增加前列腺素生成而导致血管舒张和血管渗透性增加等^[30-31]。

还原糖和蛋白(包括脂蛋白)的游离氨基通过非酶促反应生成 AGEs^[32]。正常状态下,AGEs 以缓慢的速度形成,然而在高血糖状态下其生成速度明显加快。AGEs 存在于 DR 的多条通路中,包括炎症、氧化应激、视网膜细胞死亡和血管生成等。在 DR 等高度过氧化的环境中,脂质过氧化(advanced lipoxidation end products, ALEs)终产物因脂质积累和蛋白质改变而大量生成并逐渐积累,其中与 DR 相关的 ALEs 包括丙二醛(malondialdehyde, MDA)等^[33]。研究发现,大鼠患糖尿病 6 周后视网膜内 MDA 含量增加^[34]。然而,目前 ALEs 在 DR 中的分布和作用尚不清楚,因此也没有可能的治疗靶点。

3 降脂治疗对 DR 的影响

3.1 降脂药物

目前,降脂药物被推荐用于血脂异常的患者,包括糖尿病患者。该建议基于降低血脂水平可以使心血管疾病的发病率降低而提出^[35]。几个降脂药物在 DR 中的保护作用正在研

究中。

3.1.1 他汀类药物 他汀类药物是 HMG-CoA 还原酶抑制剂,通过竞争性抑制使血浆胆固醇合成减少,反馈性刺激细胞膜表面 LDL 受体数量和活性增加,使血浆 LDL 降低;同时,他汀类药物通过抑制甲羟戊酸通路减少类异戊二烯的生成,从而参与调控 DR 的一些致病机制,包括炎症、氧化应激、血管生成和内皮功能障碍等^[36]。在视网膜内皮细胞中,他汀类药物通过抑制 VEGF 的磷酸化而表现出抗血管生成的作用^[37];在视网膜色素上皮细胞中,他汀类药物通过降低基质金属蛋白酶(matrix metallo proteinases, MMPs)的表达阻止血-视网膜屏障被破坏^[38]。他汀类药物可减小 DR 患者视网膜中央动脉的血管阻力^[39],此外,他汀类药物还可降低 DR 患者玻璃体腔内 VEGF、血管生成素-2(angiotensin-2, Ang-2)、MMP-9 和转化生长因子 β_1 的浓度^[40]。他汀类药物在心血管疾病的一级和二级预防中的益处已得到明确证实^[41]。他汀类药物对于 DR 的影响还存在争议,但已有研究证明他汀类药物对 DR 患者存在有益影响。Gordon 等^[42]在一项对 6 例非增生性 DR 患者的研究中发现,服用普伐他汀 1 年后患者硬性渗出、微血管瘤和视力情况得到改善。Sen 等^[43]对 50 例非临床显著性黄斑水肿病例进行 6 个月的安慰剂对照研究,结果显示辛伐他汀组视力提高 16%,而安慰剂组视力降低 28%。在丹麦的一项匹配队列研究中,临床诊断为糖尿病前使用他汀类药物的患者与对照组相比罹患 DR 的风险降低了 40%^[44]。

3.1.2 贝特类药物 非诺贝特是过氧化物酶体增生物激活受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ) 激动剂,用于治疗高三酰甘油血症和混合型高脂血症,其主要作用是降低血浆三酰甘油水平,同时也使总胆固醇、LDL-C 和 ApoB 降低, HDL-C 升高。关于非诺贝特对 DR 激光治疗需要的影响的研究首次为长期使用非诺贝特进行降脂治疗可降低 2 型糖尿病发生微血管病变的风险提供了证据^[45]。在一项 5 年的研究中,接受非诺贝特治疗的患者与对照组相比较少需要激光治疗 DR,也较少存在新的进展或发展为黄斑水肿。控制糖尿病心血管风险的研究通过对所有患者进行他汀类药物治疗后随机分配至非诺贝特组或安慰剂组,证明了非诺贝特在防止 DR 进展上具有明显的优势^[46]。以上 2 个研究中有一些共同的结果值得讨论。首先,2 个研究均证明非诺贝特对糖尿病大血管病变无影响,但对微血管病变,如 DR 却有一定的有利影响,这表明非诺贝特可能通过一种除作用于动脉粥样硬化以外的非传统通路对 DR 发挥作用。其次,在 2 个研究中,对于 DR 的影响都是独立于对脂质、糖类和血压的影响而存在的,再次证明可能存在一种新的保护通路与炎症和内皮功能障碍有关。

3.1.3 阿司匹林 阿司匹林已被广泛用于预防血栓等疾病,具有降血脂的作用。MADIABETES 研究小组通过 4 年的临床随访,首次明确指出阿司匹林可以降低 DR 的发生率^[47]。

基于以上的研究,降脂药物可以作为 DR 的辅助治疗,提供比传统的控制血糖、血压和激光治疗更好的效果。但仍需要更多的研究以了解黄斑水肿的形成机制及其对视网膜神经元代谢和功能的影响。

3.2 非药物降脂措施

3.2.1 减肥手术 减肥手术,包括胃囊带术、Roux-en-Y 胃旁路术、袖状胃切除手术和胆胰分流术等已经被证实是 2 型糖尿病的辅助治疗手段^[48],对降脂也有一定的积极作用。理论上讲,减肥手术能够降脂,也就说明在一定程度上可以治疗 DR。尽管目前并没有直接证据证明减肥手术能够有效治疗 DR,但很多临床研究表明减肥手术在预防 DR 的发生、延长 DR 的病程上展示出优越性^[49]。Amin 等^[50] 在一项回顾性队列研究中发现,接受减肥手术的 2 型糖尿病患者仍有发生 DR 和黄斑病变的风险,但与常规护理组相比其风险更低,证明减肥手术可延缓 DR 的进程。

3.2.2 饮食管理及运动 随着生活水平的不断提高,三高饮食(高蛋白、高脂肪、高热量)和缺乏运动是导致肥胖、糖尿病和高脂血症的重要因素,而合理饮食是防治糖尿病合并高脂血症的关键措施。降低脂肪,尤其是胆固醇和饱和脂肪酸的摄入量,适当增加蛋白质和碳水化合物的比例,增加每日蔬菜类、菌藻类、鱼类及豆类食品等的摄入量可改善糖尿病患者的血糖和血脂浓度。研究发现,每日摄取 500 mg 黄瓜籽提取物可显著降低血清总胆固醇、LDL-C 和三酰甘油水平,糖化血红蛋白下降,而 HDL 显著升高,证明饮食治疗可以明显改善 DR^[51]。饮食管理及运动作为临床治疗的配合手段,无不良反应、简单易行,可作为治疗糖尿病高脂血症的辅助疗法。

4 展望

DR 作为糖尿病常见的眼部并发症之一,其发生和发展可能与机体多种代谢机能紊乱相关。以往认为糖代谢紊乱是 DR 发生及发展的重要原因,近年来脂代谢紊乱在 DR 发病中的作用引起越来越多的关注。研究表明,脂代谢紊乱可能通过加重线粒体损伤、IR、炎症反应和 AGE/PKC 通路等途径加快和加重 DR 的发展,而降脂药物、减肥手术和饮食管理及运动等降脂途径可提高 DR 患者视力,减少激光治疗需要,改善 DR 病情,对 DR 的治疗有积极作用。

尽管进行了广泛的研究,脂质代谢异常与 DR 的关系仍未完全阐明。虽然传统脂质标志物和 DR 间缺乏明确的证据证明其联系,但是降脂治疗可以作为 DR 辅助治疗的一种有效手段。降脂药物可能通过一种除作用于动脉粥样硬化以外(如炎症和内皮功能障碍)的新的保护机制对 DR 发挥作用。但是仍需要进一步的研究阐明这些联系和降脂治疗发挥其有益作用的机制。

参考文献

- [1] Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy [J]. *Lancet* (London, England), 2010, 376(9735): 124-136.
- [2] Jeganathan VS, Wang JJ, Wong TY. Ocular associations of diabetes other than diabetic retinopathy [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(9): 1905-1912. DOI:10.2337/dc08-0342.
- [3] Unger RH. Reinventing type 2 diabetes: pathogenesis, treatment, and prevention [J]. *JAMA*, 2008, 299(10): 1185-1187.
- [4] Chew EY, Davis MD, Danis RP, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes; the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(12): 2443-2451. DOI:10.1016/j.ophtha.2014.07.019.
- [5] Wong TY, Cheung N, Tay WT, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy; the Singapore Malay Eye Study [J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(11): 1869-1875. DOI:10.1016/j.ophtha.2008.05.014.
- [6] Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D, et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(3): 910-918.
- [7] Kissebah AH, Kohner EM, Lewis B, et al. Plasma-lipids and glucose/insulin relationship in non-insulin-requiring diabetics with and without retinopathy [J]. *Lancet*, 1975, 1(7916): 1104-1108.
- [8] Arca M, Pigna G, Favocchia C. Mechanisms of diabetic dyslipidemia: relevance for atherogenesis [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2012, 10(6): 684-686.
- [9] Lorenzo C, Hartnett S, Hanley AJ, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance have distinct lipoprotein and apolipoprotein changes: the insulin resistance atherosclerosis study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(4): 1622-1630. DOI:10.1210/jc.2012-3185.
- [10] Ferris FL 3rd, Chew EY, Hoogwerf BJ. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Serum lipids and diabetic retinopathy [J]. *Diabetes Care*, 1996, 19(11): 1291-1293.
- [11] Antcliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy [J]. *Semin Ophthalmol*, 1999, 14(4): 223-232.
- [12] Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. Clinical review 2: the "metabolic memory": is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(2): 410-415. DOI:10.1210/jc.2008-1824.
- [13] Kumar B, Kowluru A, Kowluru RA. Lipotoxicity augments glucotoxicity-induced mitochondrial damage in the development of diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(5): 2985-2992. DOI:10.1167/iovs.15-16466.
- [14] Kowluru RA, Mishra M, Kowluru A, et al. Hyperlipidemia and the development of diabetic retinopathy: comparison between type 1 and type 2 animal models [J]. *Metabolism*, 2016, 65(10): 1570-1581. DOI:10.1016/j.metabol.2016.07.012.
- [15] Kowluru RA, Kowluru A, Mishra M, et al. Oxidative stress and epigenetic modifications in the pathogenesis of diabetic retinopathy [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2015, 48: 40-61. DOI:10.1016/j.preteyeres.2015.05.001.
- [16] Cosentino K, García-Sáez AJ. Mitochondrial alterations in apoptosis [J]. *Chem Phys Lipids*, 2014, 181: 62-75. DOI:10.1016/j.chemphyslip.2014.04.001.
- [17] Mignard V, Lallier L, Paris F, et al. Bioactive lipids and the control of Bax pro-apoptotic activity [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1266 [2017-04-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4047880/>. DOI:10.1038/cddis.2014.226.
- [18] Kohner EM. The retinal blood flow in diabetes [J]. *Diabetes & Metabolism*, 1993, 19(5): 401-404.
- [19] Stitt AW, Gardiner TA, Archer DB. Histological and ultrastructural investigation of retinal microaneurysm development in diabetic patients [J]. *Br J Ophthalmol*, 1995, 79(4): 362-367.
- [20] Pugliese G, Tilton RG, Speedy A, et al. Vascular filtration function in galactose-fed versus diabetic rats: the role of polyol pathway activity [J]. *Metabolism*, 1990, 39(7): 690-697.

- [21] Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, et al. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28 (7) : 1225–1236. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.160192.
- [22] Borradaile NM, de Dreu LE, Barrett PH, et al. Inhibition of hepatocyte apoB secretion by naringenin: enhanced rapid intracellular degradation independent of reduced microsomal cholesterol esters [J]. *J Lipid Res*, 2002, 43 (9) : 1544–1554.
- [23] Arca M, Pigna G, Favocchia C. Mechanisms of diabetic dyslipidemia: relevance for atherogenesis [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2012, 10 (6) : 684–686.
- [24] Kern TS. Contributions of inflammatory processes to the development of the early stages of diabetic retinopathy [J]. *Exp Diabetes Res*, 2007, 2007 : 95103. DOI: 10.1155/2007/95103.
- [25] Jousen AM, Poulaki V, Le ML, et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy [J]. *FASEB J*, 2004, 18 (12) : 1450–1452.
- [26] Capozzi ME, McCollum GW, Cousins DB, et al. Linoleic acid is a diabetes-relevant stimulator of retinal inflammation in human retinal Müller cells and microvascular endothelial cells [J]. *J Diabetes Metab*, 2016, 7 (12) . DOI: 10.4172/2155-6156.1000718.
- [27] Chen W, Jump DB, Grant MB, et al. Dyslipidemia, but not hyperglycemia, induces inflammatory adhesion molecules in human retinal vascular endothelial cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44 (11) : 5016–5022.
- [28] Curtis TM, Scholfield CN. The role of lipids and protein kinase Cs in the pathogenesis of diabetic retinopathy [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2004, 20 (1) : 28–43.
- [29] Wang QJ. PKD at the crossroads of DAG and PKC signaling [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2006, 27 (6) : 317–323.
- [30] Shiba T, Inoguchi T, Sportsman JR, et al. Correlation of diacylglycerol level and protein kinase C activity in rat retina to retinal circulation [J]. *Am J Physiol*, 1993, 265 (5 Pt 1) : 783–793.
- [31] Johnson EI, Dunlop ME, Larkins RG. Increased vasodilatory prostaglandin production in the diabetic rat retinal vasculature [J]. *Curr Eye Res*, 1999, 18 (2) : 79–82.
- [32] Stitt AW. AGEs and diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51 (10) : 4867–4874. DOI: 10.1167/iovs.10-5881.
- [33] Gu X, Meer SG, Miyagi M, et al. Carboxyethylpyrrole protein adducts and autoantibodies, biomarkers for age-related macular degeneration [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (43) : 42027–42035.
- [34] Fathallah L, Obrosova IG. Increased retinal lipid peroxidation in early diabetes is not associated with ascorbate depletion or changes in Ascorbate Redox State [J]. *Exp Eye Res*, 2001, 72 (6) : 719–723.
- [35] The lipid research clinics coronary primary prevention trial. Results of 6 years of post-trial follow-up. The lipid research clinics investigators [J]. *Arch Intern Med*, 1992, 152 (7) : 1399–1410.
- [36] Athyros VG, Kakafika AI, Tziomalos K, et al. Pleiotropic effects of statins—clinical evidence [J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15 (5) : 479–489.
- [37] Hata Y, Miura M, Asato R, et al. Antiangiogenic mechanisms of simvastatin in retinal endothelial cells [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010, 248 (5) : 667–673. DOI: 10.1007/s00417-009-1282-4.
- [38] Dorecka M, Francuz T, Garczorz W, et al. The influence of elastin degradation products, glucose and atorvastatin on metalloproteinase-1, -2, -9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1, -2, -3 expression in human retinal pigment epithelial cells [J]. *Acta Biochim Pol*, 2014, 61 (2) : 265–270.
- [39] Ozkiris A, Erkişik K, Koş A, et al. Effect of atorvastatin on ocular blood flow velocities in patients with diabetic retinopathy [J]. *Br J Ophthalmol*, 2007, 91 (1) : 69–73. DOI: 10.1136/bjo.2006.098285.
- [40] Tuuminen R, Sahanne S, Loukovaara S. Low intravitreal angiopoietin-2 and VEGF levels in vitrectomized diabetic patients with simvastatin treatment [J]. *Acta Ophthalmol*, 2014, 92 (7) : 675–681. DOI: 10.1111/aos.12363.
- [41] Randomised trial of cholesterol lowering in 4 444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [J]. *Lancet*, 1994, 344 (8934) : 1383–1389.
- [42] Gordon B, Chang S, Kavanagh M, et al. The effects of lipid lowering on diabetic retinopathy [J]. *Am J Ophthalmol*, 1991, 112 (4) : 385–391.
- [43] Sen K, Misra A, Kumar A, et al. Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2002, 56 (1) : 1–11.
- [44] Nielsen SF, Nordestgaard BG. Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease: a nationwide nested matched study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2 (11) : 894–900. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70173-1.
- [45] Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2007, 370 (9600) : 1687–1697. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61607-9.
- [46] Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial [J]. *Lancet*, 2010, 376 (9739) : 419–430. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60576-4.
- [47] Salinero-Fort MÁ, San AFJ, de Burgos-Lunar C, et al. Four-year incidence of diabetic retinopathy in a Spanish cohort: the MADIABETES study [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8 (10) : e76417 [2017-04-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24146865>. DOI: 10.1371/journal.pone.0076417.
- [48] Busetto L, Sbraccia P, Frittitta L, et al. The growing role of bariatric surgery in the management of type 2 diabetes: evidences and open questions [J]. *Obes Surg*, 2011, 21 (9) : 1451–1457. DOI: 10.1007/s11695-011-0471-5.
- [49] Merlotti C, Ceriani V, Morabito A, et al. Bariatric surgery and diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical studies [J]. *Obes Rev*, 2017, 18 (3) : 309–316. DOI: 10.1111/obr.12490.
- [50] Amin AM, Wharton H, Clarke M, et al. The impact of bariatric surgery on retinopathy in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study [J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2016, 12 (3) : 606–612. DOI: 10.1016/j.soard.2015.08.508.
- [51] 吴文翔, 余方友, 葛胜洁, 等. 运动对糖尿病视网膜病变患者生化指标的影响 [J]. *解放军护理杂志*, 2008, 25 (6) : 8–9, 34. Wu WX, Yu FY, Ge SJ, et al. Effect of exercise on the biochemical indices of patients with diabetic retinopathy [J]. *Nurs J Chin People Liberation Army*, 2008, 25 (6) : 8–9, 34.

(收稿日期: 2017-05-07)

(本文编辑: 杜娟)