

糖尿病黄斑水肿及其危险因素的研究进展

李玮 综述 吴强 审校

200030 上海交通大学附属上海市第六人民医院眼科

通信作者:吴强, Email: wyansh@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.07.019

【摘要】 糖尿病黄斑水肿(DME)是糖尿病的常见并发症之一,可导致患者视力严重受损,其发病机制复杂,不仅与血-视网膜屏障的破坏密切相关,且有众多细胞因子参与其形成过程,但具体机制目前尚未完全明确。最近的研究表明,视网膜的某些典型病理表现可以作为其发生的评估标准。糖尿病是由全身多种因素共同参与且协同作用的病理过程,如血糖、血压、血脂,均可通过不同的机制影响全身及视网膜血管功能,导致血管内皮功能障碍,与黄斑水肿的发生和发展密切相关;其他全身危险因素,如糖尿病肾病导致渗透压平衡的改变,贫血引起组织缺血缺氧导致细胞因子升高,肥胖者通过脂肪因子导致血管损伤,吸烟促进机体产生氧化应激反应从而对血管进行损害,以及不同的降糖药物通过相关受体信号传导等机制,均将不同程度地影响黄斑水肿的发生和发展。因此对该病及其危险因素进行全面了解有利于预防 DME。本文主要就 DME 的定义及分型、发病机制、病理表现及全身危险因素的研究进展作一综述。

【关键词】 糖尿病; 糖尿病视网膜病变; 糖尿病黄斑水肿; 危险因素

Research progress of diabetic macular edema and its risk factors Li Wei, Wu Qiang

Department of Ophthalmology, Shanghai Jiaotong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200030, China

Corresponding author: Wu Qiang, Email: wyansh@163.com

【Abstract】 Diabetic macular edema (DME) is a common complication of diabetes that can lead to severely impaired visual acuity. Its pathogenesis is complex, which is closely related to the destruction of blood-retinal barrier, and there are many cytokines involved in its formation, but the exact mechanism is not yet fully clear. Recent researches suggested that some typical pathological characterizations of retina can be used as criteria for evaluating its occurrence, and it is known that a variety of risk factors participated in the pathological process, such as glucose, blood pressure, blood lipids, which are well-known and can be closely correlated with its development through impacting the systemic and retinal vascular functions by complex mechanisms and leading to endothelial dysfunction. While other systemic risk factors, such as diabetic nephropathy which leads to changes in osmotic balance, anemia which increases cytokines caused by ischemia and hypoxia, excessive body weight which leads to vascular damage through fat factor, smoking that produces blood vessel damage by promoting oxidative stress on the body and various hypoglycemic drugs, will influence the development of macular edema on different levels. So conducting a comprehensive and newest understanding of this disease and its risk factors are conducive to better prevention efforts for diabetes patients. This review mainly summarizes the latest researches on definition, classification, pathologic characterization and risk factors of DME.

【Key words】 Diabetes; Diabetic retinopathy; Diabetic macular edema; Risk factors

近年来随着生活方式的转变,中国 2 型糖尿病患病率增长迅速。国际上根据糖尿病联盟统计,2011 年全球糖尿病患者人数已达 3.7 亿,其中 80% 在发展中国家,预计到 2030 年全球将有近 5.5 亿糖尿病患者^[1]。近年来,对中国 14 省进行分层抽样的大规模流行病学调查结果显示,中国糖尿病患病率达 9.7%,糖尿病前期患病率则高达 15.5%^[2]。由糖尿病导致的糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是工作年龄人群的

首要致盲原因,而糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)则是 DR 的一个重要表现形式。国外有研究资料表明,20~79 岁糖尿病患者中 DR 患病率达 35.4%,其中 DME 患病率达 7.48%^[3]。DME 可发生在 DR 的各个时期,发病率随着 DR 严重程度的加重而升高,是导致糖尿病患者中心视力损失的重要原因,可影响患者的阅读、驾车以及其他活动,严重降低患者的生活质量。因此,对 DME 发生的危险因素进行研究,有

针对性地进行早期干预及预防,降低糖尿病患者视力损伤的风险具有重要的临床意义。

1 DME 的定义及分型

早期 DR 临床研究 (Early Treatment DR Study, ETDRS) 把距离黄斑中心凹 1 个视盘直径 (disc diameter, D) 范围内的视网膜厚度增加或者出现硬性渗出定义为 DME^[4]。而当患者出现黄斑中心凹 500 μm 范围内视网膜增厚,和/或黄斑中心凹 500 μm 内视网膜出现硬性渗出并伴有相邻视网膜增厚,和/或 1 D 以上的区域性视网膜增厚,且至少部分增厚视网膜是在距离黄斑中心凹 1 D 范围内诊断为临床显著黄斑水肿 (clinically significant macular edema, CSME) 并以此用来描述 DME 的严重程度,方便选择治疗方法^[5]。ETDRS 研究则根据荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 结果将 DME 分为局灶型和弥散型黄斑水肿 2 种类型。它们发生的病理基础不同,局灶型水肿主要是因为微血管瘤的渗漏,通常这些微血管瘤被硬性渗出物所环绕,而这些渗出物则是沉积在视网膜外层的脂蛋白;而弥散型水肿则主要是由于扩张的毛细血管丛或小动脉的渗漏,这可能与囊样黄斑水肿 (cystoid macular edema, CME) 相关。

2 DME 的发病机制

血-视网膜屏障 (blood retinal barrier, BRB) 的破坏是 DME 形成的重要机制。BRB 主要由内外 2 层构成,内层 BRB 由视网膜血管内皮 (retinal vascular endothelium, RVE) 细胞之间的紧密连接复合体和分化良好的神经胶质细胞 (主要有星形胶质细胞和 Müller 细胞) 网构成,而外层 BRB 由视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞之间的紧密连接和桥粒组成。BRB 对视网膜血液循环及代谢功能至关重要。多种因素均可影响 BRB 的结构或功能,如紧密连接破坏、周细胞凋亡、内皮细胞丢失、视网膜血管内白细胞粘滞、囊泡运输上调、RVE 和 RPE 细胞表面膜的渗透性增加、晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 受体的活化、胶质细胞衍生神经营养因子 (glial-cell derived neurotrophic factor, GDNF) 下调等。BRB 的破坏可导致血浆蛋白,如白蛋白的积聚,形成细胞间质间的高渗透压,从而导致间质性水肿^[6]。另外,一些炎性因子也参与了 DME 的形成过程,如血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF), 它促进新生血管生成并通过破坏 RVE 细胞的紧密连接来影响 BRB,被认为是 DME 发病的关键因子。其他因子,如血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)、蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)、色素上皮衍生因子 (pigment epithelium derived factor, PEDF)、血管紧张素 II、前列腺素类、白细胞介素类、细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 以及巨噬细胞和中性粒细胞等也在此病理发生过程中发挥协同促进作用^[7]。

3 DME 的病理表现及危险因素

3.1 视网膜局部表现

糖尿病患者出现视网膜病变通常有 3 个典型的病理表现:微血管瘤、出血点和渗出灶。Csaky 等^[8]报道说明了微血管瘤的出现和消失是一动态过程,它可以作为 DR 发生和发展的重要标志。Haritoglou 等^[9]对 287 眼非增生性 DR 患眼进行为期 5 年的随访,运用 Retmarker DR 软件对其眼底微血管瘤变化情况进行自动分析,结果显示眼底新增微血管瘤数 ≥ 2 个者新患 CSME 的比例可高达 70.2%,表明微动脉瘤的形成与 CSME 的发生和发展相关。而渗出灶可以作为 DME 发生的评估标准^[10],视网膜硬性渗出往往伴随着 DME 的出现,研究显示糖尿病患者硬性渗出量的增加是患者视力受损的独立危险因素。近年关于渗出灶及出血点与 DME 发展的具体关系研究较少,不过已有研究报道新的检测技术,如对彩色眼底照片的系统分析^[10]、偏振敏感的 OCT (polarization-sensitive OCT, PS-OCT)^[11] 等可以对视网膜渗出灶进行客观自动分析,相信这些研究可为 DME 发生和发展的探索提供良好的技术支持。

3.2 DME 的危险因素

3.2.1 血糖 高血糖是 DME 发生和发展重要的危险因素之一。持续高血糖直接损害血管内皮细胞,破坏 BRB,从而导致液体外渗。具体而言,高血糖导致自由基的累积和 AGEs 的产生,蛋白质、脂质和核酸交联,从而改变这些 BRB 组分的结构和功能。另外,AGEs 也可以上调 VEGF、PKC、前列腺素、细胞因子以及其他血管活性因子的表达,从而造成血管内皮细胞功能障碍,增加血管通透性,导致糖尿病微血管并发症的发生^[12]。

糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c) 是评估血糖控制情况的一个重要指标,它通常可以反映患者近 8~12 周的血糖控制情况。Yau 等^[3]对数据进行年龄标准化分析后结果显示, HbA1c $<7.0\%$ 时 DME 患病率为 3.14%,而当 HbA1c $\geq 9.0\%$ 时,其患病率高达 12.56%。Varma 等^[13]对美国 1 038 例 40 岁及以上糖尿病患者进行横断面研究,多因素 Logistic 回归分析结果显示患者血清内 HbA1c 水平的升高以及糖尿病发病时间与 DME 的发生相关, HbA1c 每升高 1%, DME 发病率增加 1.47 倍。

糖尿病患病时间是 DME 发生的另一个重要危险因素。早在 1984 年, Wisconsin 糖尿病视网膜病变流行病学研究 (Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy, WESDR) 报道,糖尿病患病 5 年以内的患者中 DME 发病率为 3%,而在 20 年及以上的患者中发病率高达 28%^[14]。Yau 等^[3]对世界各地 35 个人群研究数据的 22 896 例糖尿病患者进行汇总分析,结果也表明糖尿病患病时间 <10 年和 ≥ 20 年的 DME 发病率分别为 3.16% 和 19.84%。近年, Hammes 等^[15]的大样本队列研究也显示,糖尿病病程 20 年患者的 DME 发病率为 1.6%,而病程在 40 年以上患者 DME 的发病率则高达 9.8%。对于相关机制,有研究表明糖尿病患病时间与视网膜血管最大与最小血流速度比呈正相关,该比值反映了血管的搏动度,其升高说明血管的损耗增加,降低血管顺应性,加速血管硬化,进而促进 DME 的发生^[16]。

3.2.2 血压 慢性高血压损伤血管内皮细胞,从而破坏血管功能,增加血管渗透性,导致液体外渗,促进黄斑水肿的发生。同时,慢性高血压会通过剪切应力导致动脉血管基底膜增厚,

从而进一步影响眼内血液循环。Dosso 等^[17]对 27 周的高血压模型大鼠的视网膜毛细血管基底膜厚度进行了测量,结果显示高血压模型大鼠与正常大鼠相比毛细血管基底膜明显增厚,分别为(131.8±8.0)nm 和(111.8±14.0)nm,二者比较差异有统计学意义,而高血压伴糖尿病模型大鼠增厚更明显,为(150.3±20.0)nm。另外,高血压导致肾素-血管紧张素系统过度活化,炎症因子生产过剩等也会通过一系列效应导致 DME 的发生^[15]。Hammes 等^[15]的研究显示,以 140/80 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)为节点,血压长期高于该值与低于该值的患者发生 DME 所需年限分别为 22.4 年和 24.7 年,差异有统计学意义($P<0.001$)。而 DME 的发生是否与患者收缩压、舒张压及病程有关?近期 Leveziel 等^[18]对 2 807 例 2 型糖尿病患者进行的多中心横断面研究结果显示,DME 组患者的平均收缩压明显高于非 DME 组,分别为(142.7±21.3)mmHg 和(135.7±18.3)mmHg,收缩压为 DME 的显著且独立危险因素[95% 可信区间(confidence interval, CI):1.01~1.02,比值比(odds ratio, OR):1.01]。WESDR 的进一步研究显示,糖尿病患者黄斑水肿的发生与收缩压和舒张压相关,每升高 10 mmHg,发生率分别增加 1.15 倍和 1.24 倍,与高血压病程无相关性^[19]。

3.2.3 血脂 高血脂也是 DME 发生的一个危险因素。高血糖可促进血脂水平升高。典型的血脂测量指标包括总胆固醇(total serum cholesterol, TC)、血清低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)及三酰甘油(triglycerides, TGs)。慢性血脂异常可以通过多种机制影响全身及视网膜血管功能:脂质沉积形成粥样硬化斑块,致使血管阻塞,导致缺血缺氧;另外,高脂血症通过局部炎症反应,上调细胞因子及 VEGF 等因子,导致血管内皮功能障碍,从而破坏 BRB 功能及增加血管内皮通透性,导致 DME 形成。Lammert 等^[20]对 120 例肥胖患者的一些代谢指标进行前瞻性评估,结果证实了视网膜内皮功能障碍与血脂异常的关联性。这也解释了为什么许多 DME 患者视网膜可见脂质沉积。

流行病学研究结果显示,DME 与总胆固醇、LDL 以及非 HDL 胆固醇之间存在关联性。研究表明视网膜硬性渗出的严重程度与血清总胆固醇及 LDL 有相关性。Das 等^[21]对 21 篇相关文献进行了 meta 分析,发现 DME 患者的血清 TC、LDL 和 TG 的量明显高于没有黄斑水肿的患者。但 Klein 等^[22]监测了 WESDR 研究中的 996 例患者的 LDL,结果显示在对糖尿病病程、HbA1c 等其他因素进行标准化后,患者 LDL 的平均值无论是初始水平还是随访过程中的水平,与增生性 DR($P=0.30$ 、 0.06)及 DME($P=0.74$ 、 0.87)的发生均无明显相关性。该研究纳入的患者均为 1 型糖尿病患者,所以 LDL 与 DME 发生和发展的关系及与糖尿病类型的相关性目前尚未达成共识。

载脂蛋白(apolipoprotein, Apo) AI 和 ApoB 分别是 HDL 和 LDL 的组成成分。ApoB 已经被证实在 DR 患者的视网膜上发生累积^[23]。Sasongko 等^[24]纳入 224 例糖尿病患者进行横断面研究,在对年龄、性别、糖尿病病程、HbA1c 等因素进行标准化后,分析结果显示 ApoAI 每升高 1 g/L,患者 DR 的发病率降低 0.76 倍,而 ApoB 每升高 1 g/L,DR 发病率则增加 1.31 倍,

ApoAI 和 ApoB 比 HDL 和 LDL 与 DME 的相关性更强。但也有相关研究因其样本量较小,且对调节脂质及载脂蛋白治疗对阻止或延缓 DR 发生和发展的具体临床意义表示怀疑^[25]。因此有必要对脂质及载脂蛋白与 DME 的相关性及临床意义进行更深入的研究。

3.2.4 糖尿病肾病 糖尿病肾病是糖尿病常见的微血管并发症之一,往往与 DR 的发生和发展相关联。由糖尿病导致的肾损伤的特征表现为肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)降低,微量白蛋白尿以及可能的终末期肾脏疾病(肾衰竭)等。随之出现的较低的血清蛋白浓度降低了血浆胶体渗透压,从而增加组织液流出,形成组织水肿。血管渗透压升高是视网膜和肾脏疾病的共同发病机制,因此,糖尿病肾病可能通过破坏渗透压平衡导致 BRB 损伤及 DME 发生。

流行病学研究也证实了糖尿病肾病与 DME 的相关性,且相关研究表明微量白蛋白尿是 DME 发生和发展的一个独立危险因素^[26]。Hammes 等^[15]对相关危险因素进行了多因素 Logistic 回归分析,结果表明出现有微量白蛋白尿者 DME 发生风险增加了 31.3%(OR:1.31,95% CI:1.089~1.582),而蛋白尿则导致了 177% 的 DME 发生风险(OR:2.77,95% CI:2.105~3.655),2 型糖尿病患者从非蛋白尿到蛋白尿的过程反映了血管活性因子释放、代谢环境变化及血管渗透压升高等导致的肾脏血流动力学的改变,而视网膜 DME 的表现即是对炎症因子、血管渗透性等特异性应答,解释了蛋白尿与 DME 的关联性。但也有研究结果与以上观点相悖,Potiat 等^[27]对 1 111 例 2 型糖尿病患者进行横断面研究,发现微量蛋白尿组和正常蛋白尿组的 DME 患病率分别为 19.6% 和 12.6%,差异无统计学意义。

3.2.5 贫血 在许多糖尿病患者中,贫血与高血压和肾病同时出现,因此,一些研究致力于研究贫血与 DME 的相关性。贫血可引起组织缺血缺氧,血管内皮细胞受损,进而进行性损害视网膜血管,导致血管通透性增加,最终导致 DME 的发生和发展。同时,贫血引起眼内的氮氧化物、促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)以及 VEGF 的升高,进而促进了血管通透性增加。Ajay 等^[28]对 306 例 2 型糖尿病患者进行了为期 2 年的前瞻性研究,经过单因素分析及多因素线性回归分析,结果证实了低血红蛋白水平与 CSME 的相关性($P<0.001$)。Semeraro 等^[29]对增生性 DR 患者(33 例)及非糖尿病患者(20 例)血清、玻璃体腔以及房水中的 EPO 含量进行了对比研究,结果发现 2 个组患者血清中的 EPO 含量无明显差异,然而增生性 DR 患者玻璃体腔中的 EPO 含量明显高于非糖尿病组,且与血糖浓度具有相关性,说明 EPO 在增生性 DR 的发生过程中具有一定作用。然而,也有不同的研究结果显示 EPO 是一种多效生长因子,具有抗氧化、抗炎及神经保护性质,从而对周细胞起到保护作用^[42],进而发挥对视网膜的保护作用。Mitsuhashi 等^[31]对糖尿病大鼠玻璃体腔内注射 50 ng EPO,观察发现实验组大鼠在注射后 4 周 EPO 受体、VEGF、VEGF 受体水平均下调,表明玻璃体腔内注射 EPO 可能通过减少血管退化,从而在疾病早期阶段阻止 DR 的发展。Li 等^[32]对 5 例 DME 患者 5 眼的玻璃体腔内注射 5 U/50 ml EPO,每 6 周注射 1 次,共注射 3

次,发现纳入患者在注射第 1 次后 1 周视力即提高,且维持了 18 周(随访结束),某种程度上说明了 EPO 玻璃体腔内注射对 DME 具有积极作用。

3.2.6 肥胖 脂肪因子会导致动脉收缩、静脉扩张,引起动静脉比的变化;而且过多脂肪组织会阻止脂肪间质干细胞进入循环,阻止其修复血管损伤的作用^[33]。另外,脂肪间质干细胞可以阻止 DR 模型的血管退化进程^[34]。Dirani 等^[35]对 492 例糖尿病患者进行研究,发现肥胖患者增生性 DR 的发生率比正常体重患者高 6.5 倍。但早期的 WESDR 研究结果却显示对于 30 岁以上的糖尿病患者,低体重患者发生 DR 的风险较大,体质指数(body mass index, BMI)与 DR 发生和发展无相关性^[36]。而 Hammes 等^[15]的研究结果显示,以 30 kg/m² 为节点,发现 BMI 与 DR 发生高度相关(21.9 年和 24.6 年, $P < 0.0001$),但与 DME 无明显相关性。而且近年的 TODAY 研究纳入了 10~17 岁 2 型糖尿病患者 699 例,多因素回归分析结果表明 BMI 越高的患者 DR 的发生率越低(31.50~37.86 kg/m² 组 OR 为 0.756, 37.87~68.70 kg/m² 组 OR 为 0.552)^[37]。最近 Man 等^[38]提出肥胖和 DR 之间的关联不确定的原因可能是由于没有考虑到 BMI 与腰臀比(waist to hip ratio, WHR)之间的复杂关系,他们对 420 例糖尿病患者进行了横断面研究,结果显示 BMI 与轻中度 DR (OR: 0.90, 95% CI: 0.84~0.97)及重度 DR (OR: 0.92, 95% CI: 0.85~0.99)呈负相关,而 WHR 则在女性人群中与两者呈正相关 (OR: 3.49, 95% CI: 1.50~8.10; OR: 2.68, 95% CI: 1.28~5.62)。因此肥胖与 DR 及 DME 的发生和发展有无关联性,与年龄、性别、具体评判指标等是否有关,仍需进一步的大样本试验来证实。

3.2.7 吸烟 吸烟是许多慢性疾病的危险因素,如心血管疾病、癌症、慢性阻塞性肺疾病、哮喘等;且吸烟对糖尿病的影响也已普遍被认可。Cho 等^[39]对 10 038 个人进行了 4 年的随访研究,发现吸烟者患糖尿病的患病率较非吸烟者高,且随每天吸烟数量增加而升高。Jee 等^[40]经过 14 年的前瞻性队列研究,结果显示每天吸烟 ≥ 20 支者糖尿病的患病率比非吸烟者高 1.55 倍。相关文献也报道吸烟会增加 DME 的发病率^[20]。但是英国前瞻性糖尿病研究(the United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS)结果却表明 DR 的发生和发展与吸烟无相关性^[41]。但有研究表明吸烟促进机体产生氧化应激反应,会对体内血脂和血黏度等产生影响,从而损害血管,进一步导致血管通透性增加,最终导致 DME 的发生^[42];此外,吸烟会增加胰岛素抵抗,与炎症反应、血脂异常等有关^[43]。究竟吸烟是否促进 DR 及 DME 的发生和发展还需进一步的观察研究。

3.2.8 降糖药物 胰岛素注射是治疗 1 型和 2 型糖尿病的有效方法。但有些研究显示,胰岛素治疗增加了 DME 的发病率。Zapata 等^[44]研究显示,胰岛素治疗与弥漫性黄斑水肿发生相关 ($P = 0.036$, OR: 1.4),而与其他类型黄斑水肿无明显相关性。而 Zhang 等^[45]进行的 meta 分析纳入了 202 905 例患者,得到相似的结果,即胰岛素使用是 DME 发生的一个危险因素(相对危险度: 3.416)。这可能是胰岛素治疗中胰岛素通过作用于表皮生长因子受体信号传导破坏 BRB 功能,导致血管渗漏的增加。

因此要特别注意在应用胰岛素控制糖尿病患者病情的同时也可能增加了 DME 发生的风险。

而另一类降糖药物格列酮类在糖尿病治疗过程也存在 DME 的发生风险。该类药物作为过氧化物酶增殖体激活受体 G(peroxisome proliferator-activated receptor G, PPAR-G)激动剂可降低 2 型糖尿病患者外周和肝脏胰岛素抵抗,从而降低血糖浓度。Idris 等^[46]对 103 368 例 2 型糖尿病患者(研究基线不伴有 DME)的 10 年数据资料进行回顾性队列研究分析,使用噻唑烷二酮 1 年后的患者($n = 3 227$)发生 DME 者为 1.3%,而未使用该药的患者($n = 100 141$)发病率为 0.2%,二者相比差异有统计学意义 (OR: 5.7, 95% CI: 4.1~7.9);在进行 Cox 多元回归分析后得出噻唑烷二酮的使用与 DME 发生具有相关性(1 年随访: OR: 2.3, 95% CI: 1.5~3.6; 10 年随访: 风险比: 2.3, 95% CI: 1.7~3.0)。格列酮类药物通过增加内皮细胞通透性及 VEGF 浓度导致血管通透性增加,同时可能通过改变血浆容量、血压、肾脏排泄等导致体液潴留及水肿,从而影响 DME 的发生^[46]。此外,睡眠呼吸暂停综合征、妊娠等也与 DME 发生和发展相关。

综上所述,糖尿病患者 DME 的发生和发展过程复杂,可由多重因素参与并协同相互作用,其发生与糖尿病病程、血糖控制情况、血压、血脂、蛋白尿等密切相关,因此糖尿病患者应严格控制血糖等重要指标,定期检测,调控相关代谢,以预防及延缓病情发展;另外,肥胖、吸烟史、一些降糖药物等也同样促进了 DME 的发生和发展,故应同时注意控制体重、戒烟、选择合适的降糖药物,尽量将危险因素控制在最小范围。同时,早期及定期进行眼科检查,做到早发现、早干预,以期延缓 DME 的发生和发展,保存中心视力,提高生活质量。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 447-498. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.07.004.
- [2] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101. DOI: 10.1056/NEJMoa0908292.
- [3] Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy[J]. Diabetes Care, 2012, 35(3): 556-564. DOI: 10.2337/dc11-1909.
- [4] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1[J]. Arch Ophthalmol, 1985, 103(12): 1796-1806.
- [5] Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema[J]. Ophthalmology, 1995, 102(1): 7-16.
- [6] Mathew C, Yunirakasiwi A, Sanjay S. Updates in the management of diabetic macular edema[J/OL]. J Diabetes Res, 2015, 2015: 794036 [2016-04-12]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4423013/. DOI: 10.1155/2015/794036.
- [7] Campochiaro PA. Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vascular diseases[J]. Prog Retin Eye Res, 2015, 49: 67-81. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2015.06.002.
- [8] Csaky KG, Richman EA, Ferris FL. Report from the NEI/FDA Ophthalmic Clinical Trial Design and Endpoints Symposium[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(2): 479-489. DOI: 10.1167/iovs.07-1132.
- [9] Haritoglou C, Kernt M, Neubauer A, et al. Microaneurysm formation rate

- as a predictive marker for progression to clinically significant macular edema in nonproliferative diabetic retinopathy[J]. *Retina*, 2014, 34(1): 157-164. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318295f6de.
- [10] Giancardo L, Meriaudeau F, Karnowski TP, et al. Exudate-based diabetic macular edema detection in fundus images using publicly available datasets[J]. *Med Image Anal*, 2012, 16(1): 216-226. DOI: 10.1016/j.media.2011.07.004.
- [11] Lammer J, Bolz M, Baumann B, et al. Detection and analysis of hard exudates by polarization-sensitive optical coherence tomography in patients with diabetic maculopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(3): 1564-1571. DOI: 10.1167/iovs.13-13539.
- [12] Romero-Aroca P. Managing diabetic macular edema; the leading cause of diabetes blindness[J]. *World J Diabetes*, 2011, 2(6): 98-104. DOI: 10.4239/wjd.v2.i6.98.
- [13] Varma R, Bressler NM, Doan QV, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132(11): 1334-1340. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.2854.
- [14] Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema[J]. *Ophthalmology*, 1984, 91(12): 1464-1474.
- [15] Hammes HP, Welp R, Kempe HP, et al. Risk factors for retinopathy and DME in type 2 diabetes-results from the German/Austrian DPV database[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0132492 [2016-05-22]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0132492>. DOI: 10.1371/journal.pone.0132492.
- [16] Guan K, Hudson C, Wong T, et al. Retinal hemodynamics in early diabetic macular edema[J]. *Diabetes*, 2006, 55(3): 813-818.
- [17] Dosso AA, Leuenberger PM, Rungger-Brändle E. Remodeling of retinal capillaries in the diabetic hypertensive rat[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999, 40(10): 2405-2410.
- [18] Leveziel N, Ragot S, Gand E, et al. Association between diabetic macular edema and cardiovascular events in type 2 diabetes patients; a multicenter observational study[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(33): e1220 [2016-07-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616429/>. DOI: 10.1097/MD.0000000000001220.
- [19] Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy X III: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes[J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(3): 497-503. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.10.016.
- [20] Lammert A, Hasenberg T, Imhof I, et al. High prevalence of retinal endothelial dysfunction in obesity WHO class III[J]. *Microvasc Res*, 2012, 84(3): 362-366. DOI: 10.1016/j.mvr.2012.09.004.
- [21] Das R, Kerr R, Chakravarthy U, et al. Dyslipidemia and diabetic macular edema; a systematic review and meta-analysis[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(9): 1820-1827. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.05.011.
- [22] Klein R, Myers CE, Lee KE, et al. Oxidized low-density lipoprotein and the incidence of proliferative diabetic retinopathy and clinically significant macular edema determined from fundus photographs[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2015, 133(9): 1054-1061. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.2239.
- [23] Wu M, Chen Y, Wilson K, et al. Intraretinal leakage and oxidation of LDL in diabetic retinopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(6): 2679-2685. DOI: 10.1167/iovs.07-1440.
- [24] Sasongko MB, Wong TY, Nguyen TT, et al. Serum apolipoprotein AI and B are stronger biomarkers of diabetic retinopathy than traditional lipids[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(2): 474-479. DOI: 10.2337/dc10-0793.
- [25] Chait A, Montes VN. Apolipoproteins and diabetic retinopathy[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(2): 529-531. DOI: 10.2337/dc10-2119.
- [26] Raman R, Rani PK, Kulothungan V, et al. Influence of serum lipids on clinically significant versus nonclinically significant macular edema: SN-DREAMS Report number 13[J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(4): 766-772. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.09.005.
- [27] Potisat S, Srisubut A, Krairtichai U, et al. The relationship between microalbuminuria by using urine dipsticks and diabetic retinopathy in type 2 diabetes[J]. *J Med Assoc Thai*, 2008, 91(6): 846-851.
- [28] Ajoy MVK, Nithyanandam S, Idiculla J. Microalbuminuria and low hemoglobin as risk factors for the occurrence and increasing severity of diabetic retinopathy[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2011, 59(3): 207-210. DOI: 10.4103/0301-4738.81029.
- [29] Semeraro F, Cancarini A, Morescalchi F, et al. Serum and intraocular concentrations of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in patients with type 2 diabetes and proliferative retinopathy[J]. *Diabetes Metab*, 2014, 40(6): 445-451. DOI: 10.1016/j.diabet.2014.04.005.
- [30] Wang ZY, Zhao KK, Zhao PQ. Erythropoietin therapy for early diabetic retinopathy through its protective effects on retinal pericytes[J]. *Med Hypotheses*, 2011, 76(2): 266-268. DOI: 10.1016/j.mehy.2010.10.017.
- [31] Mitsuhashi J, Morikawa S, Shimizu K, et al. Intravitreal injection of erythropoietin protects against retinal vascular regression at the early stage of diabetic retinopathy in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Exp Eye Res*, 2013, 106: 64-73. DOI: 10.1016/j.exer.2012.11.001.
- [32] Li W, Sinclair SH, Xu GT. Effects of intravitreal erythropoietin therapy for patients with chronic and progressive diabetic macular edema[J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2010, 41(1): 18-25. DOI: 10.3928/15428877-20091230-03.
- [33] Pfister F, Przybyl E, Harmsen MC, et al. Pericytes in the eye[J]. *Pflugers Arch*, 2013, 465(6): 789-796. DOI: 10.1007/s00424-013-1272-6.
- [34] Mendel TA, Clabough EB, Kao DS, et al. Pericytes derived from adipose-derived stem cells protect against retinal vasculopathy[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e65691 [2015-10-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23741506>. DOI: 10.1371/journal.pone.0065691.
- [35] Dirani M, Xie J, Fenwick E, et al. Are obesity and anthropometry risk factors for diabetic retinopathy? The diabetes management project[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(7): 4416-4421. DOI: 10.1167/iovs.11-7208.
- [36] Klein R, Klein BE, Moss SE. Is obesity related to microvascular and macrovascular complications in diabetes? The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy[J]. *Arch Intern Med*, 1997, 157(6): 650-656.
- [37] TODAY Study Group. Retinopathy in youth with type 2 diabetes participating in the TODAY clinical trial[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(6): 1772-1774. DOI: 10.2337/dc12-2387.
- [38] Man RE, Sabanayagam C, Chiang PP, et al. Differential association of generalized and abdominal obesity with diabetic retinopathy in Asian patients with type 2 diabetes[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2016, 134(3): 251-257. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.5103.
- [39] Cho NH, Chan JC, Jang HC, et al. Cigarette smoking is an independent risk factor for type 2 diabetes; a four-year community-based prospective study[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 71(5): 679-685. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03586.x.
- [40] Jee SH, Foong AW, Hur NW, et al. Smoking and risk for diabetes incidence and mortality in Korean men and women[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(12): 2567-2572. DOI: 10.2337/dc10-0261.
- [41] Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis[J]. *Diabetologia*, 2001, 44(2): 156-163. DOI: 10.1007/s001250051594.
- [42] Seet RC, Loke WM, Khoo CM, et al. Acute effects of cigarette smoking on insulin resistance and arterial stiffness in young adults[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 224(1): 195-200. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.060.
- [43] Chang SA. Smoking and type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab J*, 2012, 36(6): 399-403. DOI: 10.4093/dmj.2012.36.6.399.
- [44] Zapata MA, Badal J, Fonollosa A, et al. Insulin resistance and diabetic macular oedema in type 2 diabetes mellitus[J]. *Br J Ophthalmol*, 2010, 94(9): 1230-1232. DOI: 10.1136/bjo.2009.171702.
- [45] Zhang J, Ma J, Zhou N, et al. Insulin use and risk of diabetic macular edema in diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 929-936. DOI: 10.12659/MSM.892056.
- [46] Idris I, Warren G, Donnelly R. Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes[J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172(13): 1005-1011. DOI: 10.1001/archintermed.2012.1938.

(收稿日期: 2016-10-11)

(本文编辑: 张荻)