

糖尿病视网膜病变与血清维生素 D 水平研究进展

王一焱 综述 姚勇 审校

南京医科大学附属无锡人民医院眼科, 无锡 214023

通信作者: 姚勇, Email: wuxiyaoyong@163.com

【摘要】 糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病严重的慢性微血管并发症之一,是成人不可逆盲的主要原因之一,其发病机制复杂,至今尚未完全阐明。研究发现 DR 患者血清维生素 D 浓度与 DR 的发病及严重程度存在一定关系。本文从炎症、血管、神经、胰岛素抵抗等方面探讨维生素 D 在 DR 发生和发展中可能产生的作用及其机制,明确 DR 与血清维生素 D 浓度之间的关系。

【关键词】 糖尿病视网膜病变; 维生素 D; 维生素 D 受体; 炎症因子; 基因

基金项目: 国家自然科学基金项目(81770941)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20190115-00012

Diabetic retinopathy and serum vitamin D level

Wang Yixin, Yao Yong

Department of Ophthalmology, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214023, China

Corresponding author: Yao Yong, Email: wuxiyaoyong@163.com

【Abstract】 Diabetic retinopathy (DR) is one of the most severe chronic complications of diabetes, which is the leading cause of blindness in working age population. The pathogenesis of DR is very complex and has not been elucidated completely. The development and severity of DR were shown to be linked to blood vitamin D concentrations. The goal of this review was to explain the link between diabetic retinopathy and vitamin D levels, as well as to explore the function of vitamin D in the development of DR and the mechanisms involved in inflammation, vascular disease, neurological disease, and insulin resistance.

【Key words】 Diabetic retinopathy; Vitamin D; Vitamin D receptor; Inflammatory factor; Gene

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81770941)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20190115-00012

糖尿病是一个巨大的公共卫生问题,影响全球超过 4 亿 5 千万人,预计到 2045 年全世界糖尿病患者数量将达到 6 亿 9 千万^[1]。糖尿病患病率在全球范围内升高,但目前的治疗手段既不能治愈疾病也不能完全控制其并发症。血糖水平不受控制或控制不良的糖尿病患者有较高风险罹患微血管并发症,并且长期并发症可显著降低患者的生活质量^[2]。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是常见的糖尿病微血管并发症之一,并且是全世界适龄工作人群致盲的主要原因^[3]。35%的糖尿病患者患有不同程度的 DR,其中 7% 患者存在增生性 DR (proliferative diabetic retinopathy, PDR), 7% 患者存在糖尿病性黄斑水肿, 10% 患者存在视力威胁性视网膜病变^[4]。DR 发病过程复杂,其危险因素较多,例如血糖控制不佳、糖尿病病程长、吸烟、炎症、肥胖和高血压等^[5]。现今 DR 的发病机制仍不十分明确,探索抑制 DR 进展的方法是眼科研究者关注的焦点。

维生素 D 是人体生长发育所需的多功能脂溶性代谢物,除了在钙和骨内稳态中的经典作用外,维生素 D 还具有许多不同

的生物学功能,如血压控制、免疫调节、抑制细胞凋亡和抗血管生成等^[6-8]。此外,维生素 D3 在维持内皮功能及抗氧化和抗炎中发挥重要作用^[9-10]。维生素 D 缺乏症(vitamin D deficiency, VDD)可能出现在各个年龄段、种族及地区中,并且与糖尿病以及 DR 风险的增加密切相关^[11-14]。维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)在视网膜中广泛表达,其基因多态性与 DR 风险增加有关^[15-18]。因此,维生素 D 可能通过其抗炎和抗血管生成特性抑制 DR 的发生和进展。本文就 DR 与血清维生素 D 浓度之间的关系及机制作一综述。

1 DR 与血清维生素 D 浓度相关性

1.1 1 型糖尿病患者血清维生素 D 浓度与视网膜病变

Kaur 等^[12]收集 517 例 8~20 岁 1 型糖尿病患者的临床数据进行横断面研究,证实相对于维生素 D 充足的患者,视网膜病变在患有 VDD 的患者中更为普遍。由于该研究为横断面研究,所以无法得出 VDD 与视网膜病变之间存在因果关系的结论。Shimo 等^[13]针对日本青年 1 型糖尿病患者的横断面研究

发现,相较于未患有 VDD 的患者,患有 VDD 的患者视网膜病变的发生率更高,进一步说明 VDD 与 DR 显著相关。但该研究纳入的样本量较小,还需要通过进一步的前瞻性临床研究来验证。而 Engelen 等^[19]的关于 1 型糖尿病患者研究显示,血清维生素 D 水平与非增生性 DR 以及 PDR 均无显著关联。

1.2 2 型糖尿病患者血清维生素 D 浓度与视网膜病变

Herrmann 等^[20]关于 9 795 例 2 型糖尿病患者的横断面研究显示,偏低的血清维生素 D 浓度与患者大血管和微血管疾病事件的风险增加有关。Usluoğullari 等^[21]的研究结果显示,糖尿病组与健康对照组之间血清维生素 D 浓度无明显差异,但 VDD 患者的微血管并发症更严重,推测 VDD 与糖尿病患者的微血管并发症有关。为了进一步说明血清维生素 D 浓度与 DR 的关系,我们将相关横断面研究划分为 2 种类型,即比较不同病情患者血清维生素 D 浓度和比较不同血清维生素 D 浓度患者视网膜病变患病率。

1.2.1 根据糖尿病病情分组比较血清维生素 D 浓度的临床研究 Mutlu 等^[22]、Ashinne 等^[23]和 Ahmadieh 等^[24]的研究发现,与未患有视网膜病变的糖尿病患者相比,患有视网膜病变的糖尿病患者平均血清维生素 D 浓度更低,提出了血清维生素 D 浓度可能是视网膜病变的独立预测因子。Yi 等^[25]、He 等^[26]以及 Bonakdaran 等^[27]的研究根据视网膜病变程度将受试者分为无视网膜病变的糖尿病患者、视网膜病变程度较轻的糖尿病患者、PDR 患者 3 个组。前 2 个研究显示,随着 DR 的恶化,患者平均血清维生素 D 浓度呈下降趋势。然而, Bonakdaran 等^[27]的研究显示维生素 D 的缺乏情况与不同严重程度的 DR 之间无明显相关性。Patrick 等^[28]、Alcubierre 等^[29]以及 Alam 等^[30]的研究将受试者分为无 DR、轻度 NPDR、中度 NPDR/中至重度 NPDR 以及 PDR 患者 4 个组,其中部分研究结果显示 VDD 与 DR 发病有关,DR 越严重,血清维生素 D 平均浓度越低,VDD 的出现成倍增加了 PDR 发生的风险,并且与未发生视网膜病变的患者相比,患有视网膜病变的患者 VDD 发病率更高^[23,28-29]。然而,Alam 等^[30]对 657 例 2 型糖尿病患者进行研究,发现,各组之间血清维生素 D 平均浓度无显著差异。Aksoy 等^[31]的研究同样将受试者分为无 DR、背景性 DR、增生前性 DR 及 PDR 4 个组,结果显示视网膜病变严重程度与血清维生素 D 浓度存在负相关,即血清维生素 D 浓度在 PDR 患者中表达最低,无 DR 患者中表达最高,并推测视网膜中的新生血管化与 DR 患者中血清维生素 D 浓度降低有关。Payne 等^[32]将受试者分为健康对照、无糖尿病的视网膜病变患者、无视网膜病变的糖尿病患者、非增生性 DR 患者以及 PDR 患者,发现患有 2 型糖尿病的受试者血清维生素 D 浓度较健康对照有所下降,且血清维生素 D 浓度在各分组之间有显著差异,其中 PDR 患者的血清维生素 D 水平最低。同时,服用复合维生素对 VDD 具有一定的作用,然而对于其是否具有改善 DR 进展的作用仍需要进一步研究。

1.2.2 根据血清维生素 D 浓度分组比较 DR 患病率的临床研究 Millen 等^[33]将 15 792 例受试者根据其血清维生素 D 浓度分为维生素 D 充足、维生素 D 不足以及维生素 D 缺乏 3 个组,

发现相比于血清维生素 D 缺乏的状态,维生素 D 充足受试者 DR 患病率较低,且主要是非增生性 DR,在血清维生素 D 水平与 PDR 发病之间未发现显著相关性。Jee 等^[34]研究发现,血清维生素 D 水平与 DR 之间存在性别差异,男性 VDD 患者 DR 患病率显著高于维生素 D 不足以及充足患者,但在女性受试者中未观察到类似相关性,推测 VDD 可能是男性患者发生 DR 的重要危险因素。

1.3 VDR 基因多态性与 DR 的关系

VDR 基因多态性与 DR 的发生具有显著相关性。VDR 广泛表达于视网膜组织中,维生素 D 与视网膜组织中 VDR 结合后产生广泛的生物学作用,如抑制细胞增生和血管生成,刺激胰岛素分泌^[35-36]。Jamali 等^[37]的研究显示,VDR 是血管发育的重要调节剂,维生素 D 对视网膜新生血管形成的抑制作用依赖于 VDR 的表达。VDR 基因 *Bsm I* 和 *Taq I* 多态性与糖尿病患者发生视网膜病变的风险显著相关^[17,38]。此外,携带 *Fok I* VDR F 等位基因的患者晚期 DR 患病率显著降低^[15]。同时,VDR rs228570 多态性与汉族人群中 2 型糖尿病患者视网膜病变患病率存在关联,携带 rr228570 中 T 等位基因患者视网膜病变患病率显著高于 C 等位基因患者^[18]。

2 维生素 D 参与 DR 的可能机制

2.1 炎性因素

在糖尿病动物模型和糖尿病患者的视网膜或玻璃体液中多种细胞因子异常增加,如肿瘤坏死因子 α 、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、白细胞介素 (interleukin, IL)-8 和 IL-6 等^[39-42]。维生素 D 通过抑制高血糖导致的视网膜组织炎性小体途径激活来对抗 DR,大幅下调了细胞内活性氧簇表达,抑制 TRX 互作蛋白 (TXNIP)/NOD 样受体以及 NLRP3 炎性小体激活途径,下调 IL-1 β 并缓解视网膜炎症^[22,43-44]。此外,维生素 D 可诱导视网膜组织中转化生长因子 β 的释放^[45-46];同时维生素 D 促进抗炎细胞因子表达的增加,改变促炎细胞因子和抗炎细胞因子之间的平衡,进一步降低视网膜病变的风险^[47]。

2.2 血管结构改变

维生素 D 可能通过血管生成机制抑制 DR,骨化三醇是维生素 D 的活性激素形式,可以有效抑制视网膜新生血管的产生以及体外视网膜内皮细胞的毛细血管形态变化。与氧诱导缺血性视网膜病变模型小鼠相比,骨化三醇治疗后的小鼠视网膜新生血管显著减少,且呈剂量依赖性^[48]。与未治疗的糖尿病大鼠相比,经维生素 D3 治疗模型大鼠视网膜中 VEGF 表达显著降低,且血-视网膜屏障通透性明显下降^[44]。维生素 D 通过激活内皮细胞改变微血管的结构和排列,表达在内皮细胞上的 VDR 通过与这些受体结合来调节内皮细胞的功能。被激活的内皮细胞通过刺激一氧化氮产生促进内皮细胞的增生和迁移,并减少 ROS 的产生^[49]。维生素 D 还通过产生内皮细胞收缩因子降低血管张力^[22]。

2.3 视网膜神经层改变

Gungor 等^[50]研究发现,患有 VDD 的早期 DR 患者的平均

视网膜神经纤维层 (retinal nerve fiber layer, RNFL) 厚度与无 VDD 的早期 DR 患者相比显著变薄,并且在早期 DR 患者中观察到平均 RNFL 厚度随着血清维生素 D 浓度的降低逐渐变薄。Wang 等^[51] 研究证明维生素 D 可作为中枢神经系统包括视神经在内的神经保护成分。然而,这些研究无法得出 VDD 与早期 DR 患者的 RNFL 厚度变化直接相关的结论。因此,需要进一步进行前瞻性临床研究来验证。

2.4 血糖控制作用

2.4.1 刺激胰岛素释放

研究表明,维生素 D 缺乏会损害大鼠胰岛 β 细胞中葡萄糖介导的胰岛素分泌,而补充维生素 D 则可以恢复由葡萄糖刺激而产生的胰岛素分泌^[52-55]。进一步的研究表明,维生素 D 通过调节细胞因子的产生来增强胰岛素分泌并促进 β 细胞存活^[56]。同时,由于胰岛素分泌具有钙依赖性,存在于胰岛 β 细胞中的维生素 D 调节钙结合蛋白可以促进细胞内的钙离子去极化,刺激胰岛素释放^[47,57]。

2.4.2 增强胰岛素敏感性

维生素 D 通过刺激胰岛素受体的表达以及过氧化物酶体增殖激活受体- δ (peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR- δ) 的活化来增加胰岛素敏感性^[58]。维生素 D 对胰岛素敏感性的另一个潜在影响可能是通过调节细胞外钙浓度以及其通过细胞膜的量而发挥作用,胰岛素靶组织中细胞内钙浓度的变化可能通过受损的信号转导途径导致外周胰岛素抵抗,致使葡萄糖转运蛋白活性降低^[59]。其他提出的增加胰岛素敏感性的机制还有维生素 D 抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin angiotensin aldosterone system, RAAS), 而 RAAS 是一种外周组织胰岛素作用抑制剂,并对骨骼肌细胞中的钙浓度起到调节作用。维生素 D 通过聚集 4 型葡萄糖转运蛋白来增强葡萄糖通过膜的转运效率,以此来增加胰岛素敏感性^[60-62]。

3 小结

综上所述,大量横断面研究显示 DR 程度与血清维生素 D 浓度呈负相关。目前还需要更多的前瞻性研究来进一步确定维生素 D 与 DR 之间的关系,同时从炎症、视网膜微血管、视网膜神经层、血管内皮功能等方面探讨维生素 D 缺乏与视网膜病变之间可能存在的机制。如何将维生素 D 水平更多的与 DR 预后联系起来,是否能通过及时补充维生素 D 增加糖尿病患者血清维生素 D 浓度来达到早期防治视网膜病变的目的,将是下一步研究的方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 138 : 271 - 281. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2018. 02. 023.
- [2] Shahjalal HM, Abdal Dayem A, Lim KM, et al. Generation of pancreatic β cells for treatment of diabetes: advances and challenges [J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9 (1) : 355 [2021-08-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30594258>. DOI: 10. 1186/s13287-018-1099-3.
- [3] Kusahara S, Fukushima Y, Ogura S, et al. Pathophysiology of diabetic retinopathy: the old and the new [J]. *Diabetes Metab J*, 2018, 42 (5) : 364-376. DOI: 10. 4093/dmj. 2018. 0182.
- [4] 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.
- [5] Hendrick AM, Gibson MV, Kulshreshtha A. Diabetic retinopathy [J]. *Prim Care*, 2015, 42 (3) : 451-464. DOI: 10. 1016/j. pop. 2015. 05. 005.
- [6] Rak K, Bronkowska M. Immunomodulatory effect of vitamin D and its potential role in the prevention and treatment of type 1 diabetes mellitus-a narrative review [J/OL]. *Molecules*, 2018, 24 (1) : 53 [2021-08-04]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30586887>. DOI: 10. 3390/molecules24010053.
- [7] Nebbioso M, Buomprisco G, Pascarella A, et al. Modulatory effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 on eye disorders: a critical review [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017, 57 (3) : 559-565. DOI: 10. 1080/10408398. 2014. 893504.
- [8] Liu W, Zhang L, Xu HJ, et al. The anti-inflammatory effects of vitamin D in tumorigenesis [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (9) : 2736 [2021-08-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30216977>. DOI: 10. 3390/ijms19092736.
- [9] Mangin M, Sinha R, Fincher K. Inflammation and vitamin D: the infection connection [J]. *Inflamm Res*, 2014, 63 (10) : 803-819. DOI: 10. 1007/s00011-014-0755-z.
- [10] Hussin AM, Ashor AW, Schoenmakers I, et al. Effects of vitamin D supplementation on endothelial function: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials [J]. *Eur J Nutr*, 2017, 56 (3) : 1095-1104. DOI: 10. 1007/s00394-016-1159-3.
- [11] Li YX, Zhou L. Vitamin D deficiency, obesity and diabetes [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2015, 61 (3) : 35-38.
- [12] Kaur H, Donaghue KC, Chan AK, et al. Vitamin D deficiency is associated with retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34 (6) : 1400-1402. DOI: 10. 2337/dc11-0103.
- [13] Shimo N, Yasuda T, Kaneto H, et al. Vitamin D deficiency is significantly associated with retinopathy in young Japanese type 1 diabetic patients [J/OL]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 106 (2) : e41-e43 [2021-08-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25287616>. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2014. 08. 005.
- [14] Berridge MJ. Vitamin D deficiency and diabetes [J]. *Biochem J*, 2017, 474 (8) : 1321-1332. DOI: 10. 1042/BCJ20170042.
- [15] Taverna MJ, Selam JL, Slama G. Association between a protein polymorphism in the start codon of the vitamin D receptor gene and severe diabetic retinopathy in C-peptide-negative type 1 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90 (8) : 4803-4808. DOI: 10. 1210/jc. 2004-2407.
- [16] van Etten E, Verlinden L, Giulietti A, et al. The vitamin D receptor gene *Fok I* polymorphism: functional impact on the immune system [J]. *Eur J Immunol*, 2007, 37 (2) : 395-405. DOI: 10. 1002/eji. 200636043.
- [17] Taverna MJ, Sola A, Guyot-Argenton C, et al. Taq I polymorphism of the vitamin D receptor and risk of severe diabetic retinopathy [J]. *Diabetologia*, 2002, 45 (3) : 436-442. DOI: 10. 1007/s00125-001-0769-2.
- [18] Zhong X, Du Y, Lei Y, et al. Effects of vitamin D receptor gene polymorphism and clinical characteristics on risk of diabetic retinopathy in Han Chinese type 2 diabetes patients [J]. *Gene*, 2015, 566 (2) : 212-216. DOI: 10. 1016/j. gene. 2015. 04. 045.
- [19] Engelen L, Schalkwijk CG, Eussen SJ, et al. Low 25-hydroxyvitamin D₂ and 25-hydroxyvitamin D₃ levels are independently associated with macroalbuminuria, but not with retinopathy and macrovascular disease in type 1 diabetes: the EURODIAB prospective complications study [J/OL]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14 : 67 [2021-08-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26025465>. DOI: 10. 1186/s12933-015-0231-2.
- [20] Herrmann M, Sullivan DR, Veillard AS, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D: a predictor of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38 (3) : 521-528. DOI: 10. 2337/dc14-0180.
- [21] Usluogullari CA, Balkan F, Caner S, et al. The relationship between microvascular complications and vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus [J/OL]. *BMC Endocr Disord*, 2015, 15 : 33 [2021-08-22].



- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26109389>. DOI: 10.1186/s12902-015-0029-y.
- [22] Mutlu U, Ikram MA, Hofman A, et al. Vitamin D and retinal microvascular damage: the Rotterdam Study [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(49): e5477 [2021-08-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27930528>. DOI: 10.1097/MD.00000000000005477.
- [23] Ashinne B, Rajalakshmi R, Anjana RM, et al. Association of serum vitamin D levels and diabetic retinopathy in Asian Indians with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 139: 308-313. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.02.040.
- [24] Ahmadi H, Azar ST, Lakkis N, et al. Hypovitaminosis D in patients with type 2 diabetes mellitus: a relation to disease control and complications [J/OL]. *ISRN Endocrinol*, 2013, 2013: 641098 [2021-08-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24251044>. DOI: 10.1155/2013/641098.
- [25] Yi X, Sun J, Li L, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 deficiency is involved in the pathogenesis of diabetic retinopathy in the Uygur population of China [J]. *IUBMB Life*, 2016, 68(6): 445-451. DOI: 10.1002/iub.1501.
- [26] He R, Shen J, Liu F, et al. Vitamin D deficiency increases the risk of retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes [J]. *Diabet Med*, 2014, 31(12): 1657-1664. DOI: 10.1111/dme.12581.
- [27] Bonakdaran S, Shoeibi N. Is there any correlation between vitamin D insufficiency and diabetic retinopathy? [J]. *Int J Ophthalmol*, 2015, 8(2): 326-331. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2015.02.20.
- [28] Patrick PA, Visintainer PF, Shi Q, et al. Vitamin D and retinopathy in adults with diabetes mellitus [J]. *Arch Ophthalmol*, 2012, 130(6): 756-760. DOI: 10.1001/archophthalmol.2011.2749.
- [29] Aleubierre N, Valls J, Rubinat E, et al. Vitamin D deficiency is associated with the presence and severity of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus [J/OL]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015: 374178 [2021-09-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26078978>. DOI: 10.1155/2015/374178.
- [30] Alam U, Amjad Y, Chan AW, et al. Vitamin D deficiency is not associated with diabetic retinopathy or maculopathy [J/OL]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 6156217 [2021-08-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26885530>. DOI: 10.1155/2016/6156217.
- [31] Aksoy H, Akçay F, Kurtul N, et al. Serum 1, 25 dihydroxy vitamin D (1,25(OH)₂D₃), 25 hydroxy vitamin D (25(OH)D) and parathormone levels in diabetic retinopathy [J]. *Clin Biochem*, 2000, 33(1): 47-51. DOI: 10.1016/s0009-9120(99)00085-5.
- [32] Payne JF, Ray R, Watson DG, et al. Vitamin D insufficiency in diabetic retinopathy [J]. *Endocr Pract*, 2012, 18(2): 185-193. DOI: 10.4158/EP11147.OR.
- [33] Millen AE, Sahli MW, Nie J, et al. Adequate vitamin D status is associated with the reduced odds of prevalent diabetic retinopathy in African Americans and Caucasians [J/OL]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15(1): 128 [2021-09-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27586865>. DOI: 10.1186/s12933-016-0434-1.
- [34] Jee D, Kd H, Kim EC. Inverse association between high blood 25-hydroxyvitamin D levels and diabetic retinopathy in a representative Korean population [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115199 [2021-09-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25485770>. DOI: 10.1371/journal.pone.0115199.
- [35] Holick MF. Vitamin D deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(3): 266-281. DOI: 10.1056/NEJMr070553.
- [36] Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(2): 471-478. DOI: 10.1210/jc.2009-1773.
- [37] Jamali N, Wang S, Darjatmoko SR, et al. Vitamin D receptor expression is essential during retinal vascular development and attenuation of neovascularization by 1, 25 (OH)₂D₃ [J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0190131 [2022-09-15]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29272316>. DOI: 10.1371/journal.pone.0190131.
- [38] Bučan K, Ivanisević M, Zemunik T, et al. Retinopathy and nephropathy in type 1 diabetic patients—association with polymorphisms of vitamin D-receptor, TNF, neuro-D and IL-1 receptor 1 genes [J]. *Coll Antropol*, 2009, 33 Suppl 2: 99-105.
- [39] Kern TS. Contributions of inflammatory processes to the development of the early stages of diabetic retinopathy [J/OL]. *Exp Diabetes Res*, 2007, 2007: 95103 [2022-09-15]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18274606>. DOI: 10.1155/2007/95103.
- [40] Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2011, 30(5): 343-358. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2011.05.002.
- [41] Kocak N, Alacacioglu I, Kaynak S, et al. Comparison of vitreous and plasma levels of vascular endothelial growth factor, interleukin-6 and hepatocyte growth factor in diabetic and non-diabetic retinal detachment cases [J]. *Ann Ophthalmol (Skokie)*, 2010, 42 Spec No: 10-14.
- [42] Behl Y, Krothapalli P, Desta T, et al. Diabetes-enhanced tumor necrosis factor-alpha production promotes apoptosis and the loss of retinal microvascular cells in type 1 and type 2 models of diabetic retinopathy [J]. *Am J Pathol*, 2008, 172(5): 1411-1418. DOI: 10.2353/ajpath.2008.071070.
- [43] Lu L, Lu Q, Chen W, et al. Vitamin D₃ protects against diabetic retinopathy by inhibiting high-glucose-induced activation of the ROS/TXNIP/NLRP3 inflammasome pathway [J/OL]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 8193523 [2021-09-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29682582>. DOI: 10.1155/2018/8193523.
- [44] Talmor Y, Golan E, Bencheitrit S, et al. Calcitriol blunts the deleterious impact of advanced glycation end products on endothelial cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 294(5): F1059-F1064. DOI: 10.1152/ajprenal.00051.2008.
- [45] Ren Z, Li W, Zhao Q, et al. The impact of 1, 25-dihydroxy vitamin D3 on the expressions of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-β₁ in the retinas of rats with diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 98(3): 474-480. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.09.028.
- [46] Taskiran B, Cansu GB, Bahadir E, et al. Role of vitamin D in intima media thickness in patients with type 1 diabetes mellitus [J]. *J Natl Med Assoc*, 2017, 109(1): 14-20. DOI: 10.1016/j.jnma.2017.01.003.
- [47] Garbossa SG, Folli F. Vitamin D, sub-inflammation and insulin resistance. A window on a potential role for the interaction between bone and glucose metabolism [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017, 18(2): 243-258. DOI: 10.1007/s11154-017-9423-2.
- [48] Albert DM, Scheef EA, Wang S, et al. Calcitriol is a potent inhibitor of retinal neovascularization [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(5): 2327-2334. DOI: 10.1167/iovs.06-1210.
- [49] Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group [J]. *Ophthalmology*, 1991, 98(5 Suppl): 786-806.
- [50] Gungor A, Ates O, Bilen H, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in early-stage diabetic retinopathy with vitamin D deficiency [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(11): 6433-6437. DOI: 10.1167/iovs.15-16872.
- [51] Wang Y, Chiang YH, Su TP, et al. Vitamin D₃ attenuates cortical infarction induced by middle cerebral arterial ligation in rats [J]. *Neuropharmacology*, 2000, 39(5): 873-880. DOI: 10.1016/s0028-3908(99)00255-5.
- [52] Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, et al. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin [J]. *Science*, 1980, 209(4458): 823-825. DOI: 10.1126/science.6250216.
- [53] Chertow BS, Sivitz WI, Baranetsky NG, et al. Cellular mechanisms of insulin release; the effects of vitamin D deficiency and repletion on rat insulin secretion [J]. *Endocrinology*, 1983, 113(4): 1511-1518. DOI: 10.1210/endo-113-4-1511.
- [54] Kadowaki S, Norman AW. Dietary vitamin D is essential for normal insulin secretion from the perfused rat pancreas [J]. *J Clin Invest*, 1984, 73(3): 759-766. DOI: 10.1172/JCI111269.
- [55] Tanaka Y, Seino Y, Ishida M, et al. Effect of vitamin D₃ on the pancreatic secretion of insulin and somatostatin [J]. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1984, 105(4): 528-533. DOI: 10.1530/acta.0.1050528.
- [56] Norman AW. Minireview: vitamin D receptor; new assignments for an already busy receptor [J]. *Endocrinology*, 2006, 147(12): 5542-5548. DOI: 10.1210/en.2006-0946.
- [57] Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Al-Othman A, et al. Vitamin D supplementation as an adjuvant therapy for patients with T2DM: an 18-month prospective interventional study [J/OL]. *Cardiovasc Diabetol*,

- 2012, 11 : 85 [2022 - 10 - 15]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22809461>. DOI: 10. 1186/1475-2840-11-85.
- [58] Dunlop TW, Väisänen S, Frank C, et al. The human peroxisome proliferator-activated receptor δ gene is a primary target of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ and its nuclear receptor [J]. J Mol Biol, 2005, 349 (2) : 248-260. DOI: 10. 1016/j. jmb. 2005. 03. 060.
- [59] Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2014, 43 (1) : 205-232. DOI: 10. 1016/j. ecl. 2013. 09. 010.
- [60] Wei Y, Sowers JR, Clark SE, et al. Angiotensin II-induced skeletal muscle insulin resistance mediated by NF- κ B activation via NADPH oxidase [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2008, 294 (2) : E345-E351. DOI: 10. 1152/ajpendo. 00456. 2007.
- [61] Wright DC, Hucker KA, Holloszy JO, et al. Ca²⁺ and AMPK both mediate stimulation of glucose transport by muscle contractions [J]. Diabetes, 2004, 53 (2) : 330-335. DOI: 10. 2337/diabetes. 53. 2. 330.
- [62] Muscogiuri G, Chavez AO, Gastaldelli A, et al. The crosstalk between insulin and renin-angiotensin-aldosterone signaling systems and its effect on glucose metabolism and diabetes prevention [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2008, 6 (4) : 301-312. DOI: 10. 2174/157016108785909715.

(收稿日期:2021-11-12 修回日期:2022-06-22)

(本文编辑:张宇 骆世平)

消息

膜力达人手术秀 2022 年第 3 季度大赛征稿通知

膜力达人手术秀大赛由《中华实验眼科杂志》与广州瑞泰生物科技有限公司共同举办,以线上季度赛,线下年度总决赛的形式,通过三轮筛选深入推动学术讨论。大赛旨在优秀的中青年医生提供展现风采舞台,也通过与眼科专家联动,为角膜及眼表领域发展提供规范化思考。

膜力达人手术秀季度赛每季度举办 1 次,季度赛冠军将直接晋级年度总决赛。总决赛将在 2023 年的全国角膜及眼表学术大会的“膜力四射”活动现场举行。

第 3 季度大赛安排如下

投稿通道:通过邮箱 molidaren@amvisionbio.com

投稿截止日期:2022 年 8 月 31 日

比赛时间:2022 年 9 月 24 日

比赛形式:线上比赛

参赛对象:角膜及眼表专业医生,具有 1 年以上手术经验

投稿要求:

(1) 手术视频为瑞秀复®羊膜相关眼表手术视频,且为本人真实手术记录

(2) 单个视频时长不超过 8 分钟,同一手术医生可以多次投稿,要求是不同手术类型的视频

(3) 视频需介绍患者基本信息、手术设计方案及术后随访情况

(4) 视频应有辅助文字或音频说明,特殊步骤或独特技巧部分可辅助图片/三维动画展示说明,可以对视频中不影响审评的部分进行剪辑或加速播放

(5) 视频格式优选 MOV、MP4;视频分辨率要求 1920×1080

(6) 投稿注明作者、单位、联系方式、投稿题目等信息

咨询电话:13923851242;13301097517

活动规则:

(1) 所有投稿由评审团审核并评选出稿件

(2) 季度冠军在季度赛线上会由评审委员遴选产生

(3) 季度网络人气王 1 人,由网络投票产生,投票时间为 2022 年 9 月 26 日-30 日

(4) 年度网络人气王 1 人,从各季度网络人气王中网络投票产生

(5) 网络投票渠道为“瑞泰新视野”公众号

活动获奖者奖励办法:

(1) 季度冠军 直通总决赛角逐年度奖项,并获 2023 年全国角膜及眼表疾病学术大会全程赞助(包括注册费、交通费 and 住宿费)

(2) 年度网络人气王 直通总决赛角逐年度奖项,并获 2023 年全国角膜及眼表疾病学术大会全程赞助(包括注册费、交通费和住宿费)

(3) 季度网络人气王 获 2023 年全国角膜及眼表疾病学术大会全程赞助(包括注册费、交通费和住宿费)

(4) 所有投稿人均获得史伟云教授编著《角膜手术学》1 本



瑞泰公众号二维码

(本刊编辑部)