

引文格式:张佳慧,陈晓隆. 糖尿病视网膜病变的诊断和治疗:2016 – 2018 年最新研究进展[J]. 眼科新进展,2018, 38(12):1185-1190. doi:10.13389/j.cnki.rao.2018.0280

【文献综述】

糖尿病视网膜病变的诊断和治疗:2016 – 2018 年最新研究进展

张佳慧 陈晓隆

作者简介:张佳慧,女,1993 年 1 月出生,辽宁营口人,硕士,住院医师。研究方向:眼底病、眼外伤。联系电话:13390106429; E-mail:1044904942@qq.com;ORCID:0000-0003-4231-3307

About ZHANG Jia-Hui: Female, born in January, 1993. Master degree. Tel: 13390106429; E-mail: 1044904942 @ qq. com; ORCID: 0000-0003-4231-3307

收稿日期:2018-04-10
修回日期:2018-09-02
本文编辑:王燕
作者单位:110001 辽宁省沈阳市,中国医科大学附属盛京医院眼科
通讯作者:陈晓隆, E-mail: Chenxl@sj-hospital. org; ORCID: 0000-0001-7653-7515

Received date: Apr 10, 2018
Accepted date: Sep 2, 2018
From the Department of Ophthalmology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Responsible author: CHEN Xiao-Long, E-mail: Chenxl @ sj-hospital. org; ORCID: 0000-0001-7653-7515

Diagnosis and treatment of diabetic retinopathy: the latest research progress in the year of 2016 – 2018

ZHANG Jia-Hui, CHEN Xiao-Long

【Abstract】 Diabetic retinopathy (DR) is a sight-threatening complication of diabetes and the leading cause of vision loss. The pathogenesis of DR is complex and not clear. DR traditionally has been considered as a microvascular disease; however, new evidence suggests that it is also a neurodegenerative disease. The effectiveness of current treatments for DR is limited. Therefore, a multidisciplinary approach and novel strategies to detect, prevent and treat DR in the early stages are needed. This review provides an update on the novel developments in DR diagnosis, treatment and new therapeutic targets in the nearly two years.

【Key words】 diabetic retinopathy; diagnosis; treatment; latest research progress

【摘要】 糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病的一种威胁视力的并发症,是致盲的主要原因。DR 发病机制复杂,目前尚不明确。大量的证据使人们意识到 DR 不仅是一种血管疾病,而且是一种神经退行性疾病。目前针对 DR 治疗方案效果有限,DR 的早期诊断、防治至关重要。本文就近两年 DR 的诊断、治疗的最新研究进展及新的治疗靶点进行综述。

【关键词】 糖尿病视网膜病变; 诊断; 治疗; 最新研究进展

【中图分类号】 R774.1

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病的一种威胁视力的并发症,是致盲的主要原因^[1]。根据视网膜病变严重程度不同,临床将 DR 分为非增生型糖尿病视网膜病变(non-proliferative DR, NPDR)和增生型糖尿病视网膜病变(proliferative DR, PDR)。糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)可以发生在 DR 的各个阶段,是引起 DR 视力丧失的主要原因^[2]。DR 发病机制复杂,目前尚不明确。升高的血糖水平和与高血糖直接相关

[47] GALVIS V, TELLO A, SÁNCHEZ M A, CAMACHO P A. Cohort study of intracameral moxifloxacin in postoperative endophthalmitis prophylaxis[J]. *Ophthalmol Eye Dis*, 2014, 16(6):1-4.

[48] ZHOU A X, MESSENGER W B, SARGENT S, AMBATI B K. Safety of undiluted intracameral moxifloxacin without post-operative topical antibiotics in cataract surgery[J]. *Int Ophthalmol*, 2016, 36(4):493-498.

[49] SAHINOGLU-KESKEK N, PELIT A. Intracameral moxifloxacin for prophylaxis of postoperative endophthalmitis[J]. *Spektrum Der Augenheilkunde*, 2017, (3):1-4.

[50] HARIPRIYA A, CHANG D F, RAVINDRAN R D. Endophthalmitis reduction with intracameral moxifloxacin prophylaxis; Analysis of 600 000 surgeries[J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(6):768-775.

[51] SERVET C, YASEMIN F C, NURSEN O A, ZEYNEP D. Application of intracameral moxifloxacin to prevent endophthalmitis in cataract surgery[J]. *Int Eye Sci*, 2015, (10):1680-1683.

[52] CHANG D F, BRAGA-MELE R, HENDERSON B A, MAMALIS N, VASAVADA A. Antibiotic prophylaxis of postoperative

endophthalmitis after cataract surgery: results of the 2014 ascrs member survey[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2015, 41(6):1300-1305.

[53] FRILING E, LUNDSTRÖM M, STENEVI U, MONTAN P. Six-year incidence of endophthalmitis after cataract surgery: swedish, national study[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2013, 39(1):15-21.

[54] VIEIRA A P, PIMENTA A F R, SILVA D, GIL M H, ALVES P, COIMBRA P. Surface modification of an intraocular lens material by plasma-assisted grafting with 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA), for controlled release of moxifloxacin[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, 120:52-62.

[55] YOVEL O S, BEN ELIAHU S, KLEINMANN G. Prevention of staphylococcus epidermidis endophthalmitis by different moxifloxacin prophylaxis routes[J]. *Curr Drug Deliv*, 2016, 13(1):90-94.

[56] EIBL-LINDNER K H, WERTHEIMER C, KAMPIK A. Intraocular lens as a drug delivery device: state of the art and future perspective[J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2016, 233(2):172-178.

和血液流变学因素在 DR 的发病机制中起重要作用。基底膜增厚、周细胞损失和内皮间紧密连接的破坏是 DR 早期病理生理机制的特点^[3]。然而,越来越多的证据表明,视网膜神经退行性病变发生在 DR 的典型特征出现、并可以被临床诊断之前,是 DR 发病机制的早期事件,它参与了微血管异常的发展^[4]。视网膜内核层的变薄,突触数量和突触蛋白的减少,树突形态的变化,视网膜色素上皮功能障碍等发生导致视网膜功能改变,如失去颜色辨别能力和对比敏感度降低^[5]。电生理评价是检测视网膜神经变性最敏感的方法^[6]。大量的证据使人们意识到 DR 不仅是一种血管疾病,而且是一种神经退行性疾病。目前针对 DR 的治疗方案效果有限,DR 的早期诊断、防治至关重要。本文就近两年 DR 的诊断、治疗的最新研究进展及新的治疗靶点进行综述。

1 DR 的诊断

检眼镜、眼底照相、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)、眼底荧光血管造影(fluorescence fundus angiography, FFA)仍是目前 DR 诊断的主要检查技术。应用 FFA 检测 DR 的检出率高于直接检眼镜。FFA 可准确判断 DR 的临床分期。它是 DR 疗效评价和指导治疗的重要方法,具有重要的应用价值^[7]。随着对 DR 的逐渐认识,视网膜电图(electroretinogram, ERG)对 DR 的早期诊断不容忽视。除此之外,近几年光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)、超广角荧光素眼底血管造影(ultra-widefield fluorescein angiography, UWFA)逐渐在临床应用。

1.1 ERG ERG 能够反映视网膜不同区域的视网膜功能。多焦视网膜电图(multifocal electroretinogram, mfERG)技术应用先进的数字信号处理和电子计算机技术,对局部视网膜功能、特别是黄斑区功能进行客观检查及评价,可以分别了解视网膜感光细胞层和神经节细胞层的功能,并能直观地体现出黄斑区功能的变化。视网膜神经退行性过程可以通过 ERG,尤其是 mfERG 进行评估。神经退行性变可能是预测糖尿病视网膜微血管疾病发展的有用指标^[8]。因此,ERG 虽然是一种非常繁琐和耗时的检查,但其在 DR 早期诊断中重要的临床价值不容忽视。另外,视网膜神经节细胞层和视网膜神经纤维层的厚度降低也可作为视网膜退行性病变的指标。因此,OCT 可作为 ERG 对视网膜功能评估的补充检查。

1.2 OCTA OCTA 是一种相对较新的非侵入性成像技术,能够提供可靠、高分辨率不同层面的视网膜血管图像。OCTA 显示了许多重要的临床表现,包括黄斑毛细血管扩张、灌注受损、微血管瘤、毛细血管重构、视网膜内积液和新生血管生成等^[9]。更重要的是,OCTA 提供了前所未有的深度解析信息。如对

黄斑无血管区面积、新生血管面积及血流密度等指标进行监测及量化^[10]。OCTA 在临床实践和疾病病理生理学研究中的应用正在迅速发展,为 DR 的早期诊断、防治及预后评估提供了新的检测手段。

1.3 UWFA UWFA 具有观察范围广、操作简单、安全等优点,能在非接触情况下单次成像获取 150°~200°眼底图像,能更加全面、准确地显示视网膜图像,观察视网膜周边无灌注区面积。Silva 等^[11]对 DR 患眼进行 UWFA 和标准视野对比观察,发现 UWFA 检查图像可发现更多周边视网膜病变,存在周边部视网膜损害是 DR 病情进展的高危因素。麦桂英等^[12]研究结果显示,与传统 55°FFA 相比,UWFA 能更好地显示远周部视网膜,简单高效地诊断及监测累及远周部视网膜眼底病变;但对后极部病灶细节的展现不及 55°FFA。早期行 UWFA 检查可以更早发现 DR 患者周边部视网膜损害,从而对病灶进行精准的靶向视网膜激光光凝,防止病情进展,改善预后。UWFA 对 DR 早期筛查诊断、治疗反应及预后的评估有重要意义,有着较好的临床前景。

随着糖尿病患者逐年增加,DR 的早期筛查和诊断至关重要,面对大量的糖尿病患者群体,除了依靠人工判读,用于筛查 DR、能独立诊断的人工智能设备有望走进临床。Abbas 等^[13]提出了一种新型的糖尿病视网膜病变严重级别(severity level of diabetic retinopathy, SLDR)识别系统。SLDR 系统是在没有对视网膜眼底图像进行任何预处理和后期处理的过程中,通过学习深层视觉特征来实现的。与计算机辅助诊断系统相比,SLDR 系统无需对图像进行处理,能够对 DR 严重程度进行分级。研究结果表明,SLDR 系统适用于 DR 早期检测,为 DR 不同分级提供有效治疗方案。自动筛查系统能准确、高效、客观地完成眼科影像的 DR 筛查工作,具有很好的临床应用前景和社会效益。

2 DR 的治疗

严格的代谢控制、控制风险因素、密切监测已存在 DR 的进展是最大限度地防止视力丧失的必要措施。Chatziralli 等^[14]研究表明,糖化血红蛋白水平、男性和既往心脑血管事件均是对于新诊断的 2 型糖尿病患者存在 DR 的危险因素,而 IL-1 受体拮抗剂可能存在一定的保护作用。目前 DR 治疗主要以视网膜激光光凝治疗、抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物治疗、激素治疗和手术治疗为主。

2.1 激光光凝治疗 激光光凝治疗是 DR 的主要治疗方法,适用于重度 NPDR、PDR 或有临床意义的黄斑水肿。全视网膜激光光凝(panretinal photocoagulation, PRP)是治疗早期 PDR 的有效方法之一^[15]。如果在 DR 进展的早期应用激光光凝治疗,可以延缓病情进展,防止视力进一步恶化。但是,激光治疗会

导致视野缺损、对比敏感度下降以及中心暗点或旁中心暗点的产生等不良反应^[16]。为了减少这些不良反应, 阈下微脉冲二极管激光、视网膜再生疗法、选择性视网膜激光治疗等激光技术已逐渐发展^[15]。

2.2 抗 VEGF 药物治疗 目前, 抗 VEGF 疗法已作为 DME 的一线治疗方法^[17]。DR 临床研究通过 2 a 的随访调查证实阿柏西普、贝伐单抗和雷珠单抗这 3 种药物治疗 DME 有较好疗效^[18]。抗 VEGF 药物多用于与其他治疗方法联合治疗 DR。Sameen 等^[19] 研究结果表明, 与单独行 PRP 治疗相比, PRP 联合玻璃体内注射贝伐单抗治疗伴有 DME 的 PDR 患者更有效, 能够改善视力、减轻黄斑水肿。玻璃体切割术 (pars plana vitrectomy, PPV) 术前玻璃体内注射抗 VEGF 药物被证实可降低 VEGF、色素上皮衍生因子 (pigment epithelium-derived factor, PEDF) 的围手术期水平, 减少电凝次数, 减少医源性视网膜裂孔、玻璃体积血的发生, 提高 PDR 患者的视力^[20]。然而据报道, 玻璃体内注射抗 VEGF 药物会导致纤维血管收缩, 与牵拉性视网膜脱离相关^[21]。最近一项研究表明, 在 PDR 患者中, 选择在术前接受玻璃体内注射抗 VEGF 药物组, 与未经治疗和经 PRP 治疗组相比, 玻璃体中纤维蛋白和纤维蛋白原的表达增加^[22]。因而考虑在重度 PDR 患者中, 尤其是在严重的玻璃体出血患者中, 玻璃体内注射抗 VEGF 药物后牵拉性视网膜脱离的可能性增大。进一步提出对 PDR 患者联合应用抗 VEGF 和抗纤维蛋白纤维连接蛋白复合药治疗疗效是有益的。但是, 大规模的基础研究和临床试验对于研究玻璃体内注射抗 VEGF 药物与纤维化的关系是必要的。

2.3 激素治疗 有相当比例的 DR 患者对抗 VEGF 疗法没有反应。对抗 VEGF 治疗反应不充分的患者, 潜在的疾病病理可能是由多种生长因子和炎症细胞因子介导的^[23]。对于这些患者来说, 糖皮质激素是一个很好的治疗选择, 因为它具有抗炎、抗血管生成和稳定血-视网膜屏障的特性。地塞米松玻璃体植入剂已被证明对治疗 DME 有较好的临床疗效, 但更易发生眼压升高^[24]。抗 VEGF 联合糖皮质激素植入剂治疗难治性 DME 有一定的临床前景^[25]。相关研究表明, PPV 联合玻璃体内注射曲安奈德与单纯 PPV 相比, 更有助于抑制 PDR 玻璃体体积患者术后的炎症反应^[26]。

2.4 手术治疗 当 DR 进展到玻璃体积血无法吸收、纤维膜形成牵拉性视网膜脱离或牵拉性黄斑水肿时, 需行手术治疗^[27]。另外, 有相关报道称, PPV 联合内界膜撕除是治疗慢性 DME 的一种方法^[28]。但 PPV 会引起医源性视网膜裂孔、视网膜扭曲、白内障以及新生血管青光眼等一系列并发症, 严重会导致视力丧失^[29]。因此, 为了更好地改善 DR 患者的预后。需要正确掌握手术适应证, 选择合适的手术方式, 并能够准确处理术中及术后并发症。

除上述治疗方式外, 近几年部分学者致力于研究 DR 早期药物治疗。Huang 等^[30] 通过 13 个随机对照试验元分析, 结果表明复方丹参滴丸对治疗和延缓 DR 的进展安全有效, 并且能改善视力, 延缓视力下降。但大样本高质量的随机对照试验有待进一步探索。Behl 等^[31] 通过对三七、丹参、枸杞等中草药药理作用及分子机制的综述, 指出某些中草药具有消炎、抗氧化、抗血管生成、抗凋亡、过氧化物酶活化受体激动剂等药理活性, 以对抗糖尿病患者的病理状态。中草药有可能被用于 DR 的防治。这将为 DR 提供一种自然而安全的治疗方法。

3 DR 的新治疗靶点

DR 致盲率高, 目前针对 DR 的治疗方法效果有限。因此, 迫切需要寻找潜在的治疗靶点, 并为 DR 治疗开发新的治疗策略。

3.1 分泌粒蛋白 III 分泌粒蛋白 III (secretogranin III, Scg3) 是颗粒蛋白家族的成员, 最近被发现是一种血管生成因子。作为一种新的疾病相关配体, Scg3 与许多其他已知的血管生成因子不同, 其促血管生成作用仅限于病理条件, 在糖尿病中具有选择性结合和血管生成活性^[32]。Leblanc 等^[33] 研究结果表明, Scg3 中和抗体可有效减轻糖尿病小鼠视网膜血管渗漏。此外, 抗 Scg3 可防止氧诱导的视网膜病变小鼠视网膜新生血管形成。Scg3 作为高选择性血管生成因子, Scg3 抑制剂可能成为 DR 新型抗血管生成治疗的有效靶点。这一结论还有待在动物模型和临床试验中进一步研究。

3.2 酪氨酸激酶 2 酪氨酸激酶 2 (tyrosine kinase 2, Tie2) 是一种主要位于血管内皮细胞的酪氨酸激酶受体, 它在血管稳定性方面起核心作用。血管生成素 1 由血管周细胞产生、结合、聚集, 激活 Tie2, 导致 Tie2 自磷酸化和下游信号传导。激活的 Tie2 会增加内皮细胞的存活、黏附和细胞结构的完整性, 从而稳定血管系统。血管生成素 2 和血管内皮蛋白酪氨酸磷酸酶 (vascular endothelial-protein tyrosine phosphatase, VE-PTP) 是由缺氧引起的负调控因子; 它们灭活了 Tie2, 增加了对 VEGF 和其他炎症因子的应答, 进而刺激血管渗漏及新生血管形成, 破坏血管系统。AKB-9778 是一种新型的、强效的、选择性的 VE-PTP 抑制剂, 通过激活内皮细胞 Tie2 受体酪氨酸激酶, 增加血管周围细胞的覆盖, 加强内皮细胞间结合, 降低通透性, 以及增加血管的直径, 从而减少血管渗漏及新生血管生成^[34]。相关研究数据表明, AKB-9778 治疗 DME 能减轻黄斑水肿, 改善视力^[35]。该制剂优势在于给药方式是皮下注射, 能够避免眼内注射相关并发症的发生。相关数据表明, Tie2 的激活可能是治疗或预防 DR 的一种有价值的策略。

3.3 胰高血糖素样肽-1 目前, 胰高血糖素样肽-1

(glucagon-like peptide 1, GLP-1) 受体已被证实存在于人类视网膜上表达。其中,通过对糖尿病小鼠模型的研究表明,GLP-1 受体激动剂滴眼液能够阻止视网膜神经退行性改变过程^[36]。Cai 等^[37]对 GLP-1 治疗的 2 型糖尿病大鼠模型进行研究,结果表明 GLP-1 治疗可以减轻糖尿病大鼠视网膜细胞凋亡和自噬,缓解 DR 的氧化应激反应。GLP-1 对于视网膜细胞的保护作用可能通过 GLP-1R-ERK1/2-HDAC6 信号通路实现。GLP-1 可能成为一种有效的 DR 治疗方法。

3.4 转录因子核因子促红细胞生成素 2 相关因子 2

转录因子核因子促红细胞生成素 2 相关因子 2 (transcription factor nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 是细胞氧化应激反应中的关键因子,促进各种抗氧化基因的转录。Dh404 是一种 Nrf2 激活剂。Deliyanti 等^[38]提出,激活 Nrf2 可能成为 DR 的潜在治疗方法。研究表明,dh404 减弱了高糖血症引起的血管通透性增加、新生血管和炎症介质生成以及氧化应激。提示 dh404 可以通过增加抗氧化能力来降低炎症因子的表达和氧化应激反应,从而防止对视网膜神经胶质细胞及血管的损伤。

3.5 Basigin Basigin 属于免疫球蛋白超家族成员, Arima 等^[39]通过对糖尿病小鼠模型研究,表明 Basigin 参与多种炎症刺激引起的视网膜血管屏障的损伤,结果显示抑制 Basigin 的表达能恢复糖尿病小鼠视网膜血管屏障。Basigin 可能成为治疗 DR 的新靶点。

3.6 胎盘生长因子 胎盘生长因子 (placental growth factor, PLGF) 是 VEGF 家族的一员,它在 DR 和视网膜新生血管化的实验模型中起重要作用。相关研究结果表明 PLGF 水平与 PDR 疾病状态有很强的相关性。与活动性 PDR 相比,在静止性 PDR 中,玻璃体腔 PLGF 水平降低。此外,该研究通过免疫组织化学方法证明了 PLGF 受体在人类 PDR 血管内皮细胞中的表达和定位,进一步证明了其在 PDR 中 PLGF 具有致病性^[40]。抗 PLGF 药物可能成为 PDR 新治疗方案。

3.7 垂体腺苷酸环化酶激活多肽 垂体腺苷酸环化酶激活多肽 (pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, PACAP) 是一种神经营养和神经保护肽,在不同的神经元损伤中有保护作用。DR 是糖尿病最常见的并发症,它会影响视网膜的神经元结构和微血管系统。Szabadfi 等^[41]通过对链球菌诱导的 DR 大鼠玻璃体内注入 PACAP,结果表明,PACAP 治疗可以改善双极细胞和神经节细胞等相关结构的选择性退化,进一步维持突触的完整性。

3.8 干细胞治疗 干细胞治疗是把健康的干细胞移植到患者体内,以达到修复病变细胞或重建功能正常的细胞和组织的目的。细胞治疗视网膜疾病的目标是恢复或替换受损的视网膜脉管系统和视网膜

神经元。目前,许多细胞疗法已被探索为潜在的治疗方法。它们包括间充质干细胞、血管前体细胞和脂肪基质细胞。临床前的研究表明,所有这些细胞均对受损的缺血性组织有旁分泌的营养作用,从而使组织得以保存^[42]。另外,研究发现,一些分泌特殊生长因子的细胞可以在糖尿病视网膜中起保护作用。如间充质干细胞、内皮祖细胞和脂肪基质细胞对视网膜微血管内皮细胞、周细胞有一定的修复作用,并能抑制病理性新生血管形成,通过细胞替代治疗可以预防神经血管损伤,促进受损视网膜再生^[43]。Fiori 等^[44]通过对间充质干细胞作为潜在细胞疗法治疗 DR 的基本原理的探讨,推测其可能作为治疗 DR 的新方法。早期使用间充质基质细胞或自体骨髓 CD34 细胞,作为治疗 DR 或视网膜静脉阻塞的潜在治疗的临床试验正在进行中。这些用于治疗视网膜血管疾病的各种细胞疗法的相对安全性或有效性还有待确定。干细胞治疗可能成为延缓 DR 进展或减轻 DR 症状的新方法。

3.9 基因治疗 基因治疗是将外源基因通过基因转移技术将其插入患者适当的受体细胞中,通过基因置换或增补患者体内有缺陷的基因,从而使外源基因制造的产物能治疗某种疾病。基因疗法比传统的治疗方法有几个优点,如长期的治疗效果、简单的给药途径、较小的不良反应以及在疾病早期进行干预的能力。基于疾病病理生理学,DR 的基因治疗研究可分为两类:针对现有新生血管形成和血管通透性过高的类别,以及那些旨在保护血管或神经元免受损害的类型。目前已经检测到许多与 DR 疾病表现相关的基因^[45]。相关研究表明,在高氧诱导的视网膜病变动物模型中,通过在玻璃体内注入病毒载体转染的 PEDF、组织金属蛋白酶抑制剂-3、内皮抑素和血管抑素等基因均可增加抗新生血管因子表达,从而显著减少视网膜新生血管的形成。Gong 等^[46]研究显示,通过向糖尿病大鼠玻璃体内注入病毒载体转染的脑源性神经营养因子基因,与未转染组相比,转染组可提高糖尿病大鼠视网膜神经节细胞的存活率,并改善视网膜功能。一项研究表明,可溶性 CD59 (soluble CD59, sCD59) 是一种膜攻击复合体的膜-独立抑制剂,可以防止视网膜神经元受损以及血-视网膜屏障破坏。在诱导的糖尿病小鼠中,通过眼内注射腺病毒相关载体传递的转基因,可减少 60% 的视网膜血管渗漏。此外,sCD59 已被证明能激活视网膜胶质细胞,可能在短期内减少神经节细胞的凋亡^[47]。

近几年来,微小核糖核酸 (microRNA, miRNA) 引起研究学者的广泛关注,miRNA 是一种小的内源性非编码 RNA 分子,通常靶向一个或者多个信使 RNA,是基因表达的调控因子。Gong 等^[48]研究结果表明,异常的 miRNA 表达可能与高血糖诱导的视网膜细胞功能障碍相关,并且 miRNA 表达在不

同的视网膜层中有所不同,并与DR发展相关。Mitra等^[49]证明了纳米颗粒介导mir200-b输送可以通过调节VEGF受体2的表达来减少视网膜新生血管的生成。miRNA被考虑作为DR治疗的新靶点,对DR特异性治疗具有巨大潜力,但miRNA在DR发病机制中作用的研究仍需进一步探索^[50]。除此之外,糖尿病还可损害线粒体功能和结构、减弱电子传递链活性,增加活性氧。由于许多途径会导致线粒体损伤,进而导致多种代谢异常,改变与DR相关的线粒体功能障碍有望成为治疗DR的治疗靶点^[51]。近年来,针对DR的基因治疗研究取得了相当大的进展。尽管如此,基因治疗仍然存在重大的挑战,需要克服重重困难才有可能在临床得以应用。

4 小结

DR是糖尿病最常见的微血管并发症之一,可能导致严重的视力丧失,并对生活质量产生破坏性影响。DR发病机制复杂,目前尚不明确。随着研究的不断深入,视网膜神经变性作为DR的发病机制已引起许多研究学者的注意,保护视网膜神经元的完整性是延缓DR进展的重要因素。DR的诊断除常规检查技术外,ERG早期诊断不容忽视。OCTA、UWFA等新型技术已经在临床应用。随着我国糖尿病患者逐年增加,DR的筛查与防治至关重要。人工智能筛查DR具有很好的临床应用前景及社会效益,这些筛选模式将改进和提高及时检测DR的能力,从而早期预防或治疗DR。对于糖尿病患者,定期进行眼科检查和积极控制血糖、血压等危险因素,对于防止眼部损伤十分重要。目前,DR治疗主要以视网膜激光光凝治疗、抗VEGF药物治疗、激素治疗和手术治疗为主。但这些治疗方案均会产生一定的不良反应,单独或联合的治疗方法效果有限。因此,迫切需要寻找潜在的治疗靶点,为DR治疗开发新的治疗策略。深入了解DR的病理生理学和潜在的分子机制对于开发新的治疗靶点至关重要。Scg3、Tie2、GLP-1等相关药物的研发可能成为DR治疗的新方法。近几年,细胞治疗和基因治疗在DR治疗中也取得了较大的进展,但仍面临重大挑战,大量的基础研究和临床试验有待进一步探索。相信随着DR发病机制、诊断技术、新的治疗靶点研究的不断深入,最终能降低DR患者致盲率,为DR患者带来曙光。

参考文献

[1] THOMAS R L, DUNSTAN F, LUZIO S D, ROY C S, HALE S L, NORTH R V, et al. Incidence of diabetic retinopathy in people with type 2 diabetes mellitus attending the Diabetic Retinopathy Screening Service for Wales: retrospective analysis [J]. *BMJ*, 2012, 344: e874.

[2] LEE R, WONG T Y, SABANAYAGAM C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss [J]. *Eye Vis*, 2015, 2: 17.

[3] ZENG J, CHEN B. Epigenetic mechanisms in the pathogenesis

of diabetic retinopathy [J]. *Ophthalmologica*, 2014, 232 (1): 1-9.

[4] SIMO R, HERNANDEZ C. Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25 (1): 23-33.

[5] BARBER A J. Diabetic retinopathy: recent advances towards understanding neurodegeneration and vision loss [J]. *Sci China Life Sci*, 2015, 58 (6): 541-549.

[6] SIMO R, HERNANDEZ C. Novel approaches for treating diabetic retinopathy based on recent pathogenic evidence [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2015, 48: 160-180.

[7] WANG S, ZUO Y, WANG N, TONG B. Fundus fluorescence angiography in diagnosing diabetic retinopathy [J]. *Pak J Med Sci*, 2017, 33 (6): 1328-1332.

[8] WANG N L. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: current concepts and therapeutic implications [J]. *Chin Med J*, 2016, 129 (24): 3001-3003.

[9] KASHANI A H, CHEN C L, GAHM J K, ZHENG F, RICHTER G M, ROSENFELD P J, et al. Optical coherence tomography angiography: a comprehensive review of current methods and clinical applications [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2017, 60: 66-100.

[10] BANDELLO F, CORBELL E, CARNEVALI A, PIERRO L, QUERQUES G. Optical coherence tomography angiography of diabetic retinopathy [J]. *Dev Ophthalmol*, 2016, 56: 107-112.

[11] SILVA P S, CAVALLERANO J D, HADDAD N M, KWAK H, DYER K H, OMAR A F, et al. Peripheral lesions identified on ultrawide field imaging predict increased risk of diabetic retinopathy progression over 4 years [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122 (5): 949-956.

[12] MAI G Y, LU J, LI M, LIU R Y, CAO D. Clinical application of ultra-widefield fluorescein angiography [J]. *Chin J Pract Ophthalmol*, 2017, 35 (2): 167-170.

麦桂英, 卢晶, 李梅, 刘入源, 曹迪. 超广角荧光素眼底血管造影的临床应用 [J]. *中国实用眼科杂志*, 2017, 35 (2): 167-170.

[13] ABBAS Q, FONDON I, SARMIENTO A, JIMENEZ S, ALEMAN Y P. Automatic recognition of severity level for diagnosis of diabetic retinopathy using deep visual features [J]. *Med Biol Eng Comput*, 2017, 55 (11): 1959-1974.

[14] CHATZIRALLI I, SERGENTANIS T N, CROSBY-NWA OBI R, WINKLEY K, ELEFThERiADIS H, ISMAIL K, et al. Model for risk-based screening of diabetic retinopathy in people with newly-diagnosed type 2 diabetes mellitus [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58 (6): 99-105.

[15] PARK Y G, ROH Y J. New diagnostic and therapeutic approaches for preventing the progression of diabetic retinopathy [J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 1753584.

[16] SUBASH M, COMYN O, SAMY A, QATARNEH D, ANTONAKIS S, MEHAT M, et al. The effect of multispot laser panretinal photocoagulation on retinal sensitivity and driving eligibility in patients with diabetic retinopathy [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2016, 134 (6): 666-672.

[17] STEWART M W. Anti-VEGF therapy for diabetic macular edema [J]. *Curr Diab Rep*, 2014, 14 (8): 510.

[18] WELLS J A, GLASSMAN A R, AYALA A R, JAMPOL L M, BRESSLER N M, BRESSLER S B, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123 (6): 1351-1359.

[19] SAMEEN M, KHAN M S, MUKHTAR A, Yaqub M A, ISHAQ M. Efficacy of intravitreal bevacizumab combined with pan retinal photocoagulation versus panretinal photocoagulation alone in treatment of proliferative diabetic retinopathy [J]. *Pak J Med Sci*, 2017, 33 (1): 142-145.

[20] FAN S J, CAI C M, HUANG H B, LIANG G. Effects and mechanism of anti-VEGF assisted PPV in the treatment of proliferative retinopathy [J]. *Int Eye Sci*, 2017, 17 (10): 1908-1911.

范思均, 蔡春梅, 黄厚斌, 梁歌. 抗VEGF辅助PPV治疗增殖性糖尿病视网膜病变的效果及作用机制分析 [J]. *国际眼科杂志*, 2017, 17 (10): 1908-1911.

[21] OELLERS P, MAHMOUD T H. Surgery for proliferative diabetic retinopathy: new tips and tricks [J]. *J Ophthalmic Vis Res*, 2016, 11 (1): 93-99.

[22] WEI Q, ZHANG T, JIANG R, CHANG Q, ZHANG Y, HUANG X, et al. Vitreous fibronectin and fibrinogen expression increased in eyes with proliferative diabetic retinopathy after

- intravitreal anti-VEGF therapy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58 (13) : 5783-5791.
- [23] BOLINGER M T, ANTONETTI D A. Moving past anti-VEGF; novel therapies for treating diabetic retinopathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17 (9) : 1498.
- [24] PULIAFITO C A, COUSINS S W, BACHARACH J, GONZALEZ V H, HOLEKAMP N M, MERRILL P T, *et al.* Forming a consensus; data and guidance for physicians treating diabetic macular edema [J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2016, 47 (4 Suppl) : S4-4S15.
- [25] HUSSAIN R M, CIULLA T A. Treatment strategies for refractory diabetic macular edema; switching anti-VEGF treatments, adopting corticosteroid-based treatments, and combination therapy [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2016, 16 (3) : 365-374.
- [26] TAKAMURA Y, SHIMURA M, KATOME T, SOMEYA H, SUGIMOTO M, HIRANO T, *et al.* Effect of intravitreal triamcinolone acetonide injection at the end of vitrectomy for vitreous haemorrhage related to proliferative diabetic retinopathy [J]. *Br J Ophthalmol*, 2018, 102 (10) : 1351-1357.
- [27] SHARMA T, FONG A, LAI T Y, LEE V, DAS S, LAM D. Surgical treatment for diabetic vitreoretinal diseases: a review [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2016, 44 (4) : 340-354.
- [28] CRIM N, VELEZ-MONTOYA R, MORALES-CANTON V. Surgical versus medical treatment for diabetic macular edema; a review [J]. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*, 2017, 6 (4) : 136-142.
- [29] BERROCAL M H, ACABA L A, ACABA A. Surgery for diabetic eye complications [J]. *Curr Diab Rep*, 2016, 16 (10) : 99.
- [30] HUANG W, BAO Q, JIN, LIAN F. Compound danshen dripping pill for treating nonproliferative diabetic retinopathy; a meta-analysis of 13 randomized controlled trials [J]. *Evid Based Compl Alternat Med*, 2017, 2017 : 4848076.
- [31] BEHL T, KOTWANI A. Chinese herbal drugs for the treatment of diabetic retinopathy [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2017, 69 (3) : 223-235.
- [32] LI W, WEBSTER K A, LEBLANC M E, TIAN H. Secretogranin III : a diabetic retinopathy-selective angiogenic factor [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75 (4) : 635-647.
- [33] LEBLANC M E, WANG W, CHEN X, CABEROY N B, GUO F, SHEN C, *et al.* Secretogranin III as a disease-associated ligand for antiangiogenic therapy of diabetic retinopathy [J]. *J Exp Med*, 2017, 214 (4) : 1029-1047.
- [34] CAMPOCHIARO P A, PETERS K G. Targeting Tie2 for treatment of diabetic retinopathy and diabetic macular edema [J]. *Curr Diab Rep*, 2016, 16 (12) : 126.
- [35] CAMPOCHIARO P A, SOPHIE R, TOLENTINO M, MILLER D M, BROWNING D, BOYER D S, *et al.* Treatment of diabetic macular edema with an inhibitor of vascular endothelial-protein tyrosine phosphatase that activates Tie2 [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122 (3) : 545-554.
- [36] HERNANDEZ C, BOGDANOV P, CORRALIZA L, GARCIA-ARMIREZ M, SOLA-ADELL C, ARRANZ J A, *et al.* Topical administration of GLP-1 receptor agonists prevents retinal neurodegeneration in experimental diabetes [J]. *Diabetes*, 2016, 65 (1) : 172-187.
- [37] CAI X, LI J, WANG M, SHE M, TANG Y, LI J, *et al.* GLP-1 treatment improves diabetic retinopathy by alleviating autophagy through GLP-1R-ERK1/2-HDAC6 signaling pathway [J]. *Int J Med Sci*, 2017, 14 (12) : 1203-1212.
- [38] DELIYANTI D, ALRASHDI S F, TAN S M, MEYER C, WARD K W, de HAAN JB, *et al.* Nr2 activation is a potential therapeutic approach to attenuate diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59 (2) : 815-825.
- [39] ARIMA M, CUI D, KIMURA T, SONODA K H, ISHIBASHI T, MATSUDA S, *et al.* Basigin can be a therapeutic target to restore the retinal vascular barrier function in the mouse model of diabetic retinopathy [J]. *Sci Rep*, 2016, 6 : 38445.
- [40] AL KAHTANI E, XU Z, AL RASHAED S, WU L, MAHALE A, TIAN J, *et al.* Vitreous levels of placental growth factor correlate with activity of proliferative diabetic retinopathy and are not influenced by bevacizumab treatment [J]. *Eye*, 2017, 31 (4) : 529-536.
- [41] SZABADFI K, REGLODI D, SZABO A, SZALONTAI B, VALASEK A, SETALO G J, *et al.* Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, a potential therapeutic agent for diabetic retinopathy in rats; focus on the vertical information processing pathway [J]. *Neurotox Res*, 2016, 29 (3) : 432-446.
- [42] PARK S S. Cell therapy applications for retinal vascular diseases; diabetic retinopathy and retinal vein occlusion [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57 (5) : ORSFj1-1 ORSFj10.
- [43] KRAMEROV A A, LJUBIMOV A V. Stem cell therapies in the treatment of diabetic retinopathy and keratopathy [J]. *Exp Biol Med*, 2016, 241 (6) : 559-568.
- [44] FIORI A, TERLIZZI V, KREMER H, GEBAUER J, HAMMES H P, HARMSSEN M C, *et al.* Mesenchymal stromal/stem cells as potential therapy in diabetic retinopathy [J]. *Immunobiology*, 2018, [Epub ahead of print].
- [45] WANG J H, LING D, TU L, VAN WJNGAARDEN P, DUSTING G J, LIU G S. Gene therapy for diabetic retinopathy; Are we ready to make the leap from bench to bedside? [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 173 : 1-18.
- [46] GONG Y, CHANG Z P, REN R T, WEI S H, ZHOU H F, CHEN X F, *et al.* Protective effects of adeno-associated virus mediated brain-derived neurotrophic factor expression on retinal ganglion cells in diabetic rats [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2012, 32 (3) : 467-475.
- [47] ADHI M, CASHMAN S M, KUMAR-SINGH R. Adeno-associated virus mediated delivery of a non-membrane targeted human soluble CD59 attenuates some aspects of diabetic retinopathy in mice [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (10) : e79661.
- [48] GONG Q, XIE J, LIU Y, LI Y, SU G. Differentially Expressed micromas in the development of early diabetic retinopathy [J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017 : 4727942.
- [49] MITRA R N, NICHOLS C A, GUO J, MAKKIA R, COOPER M J, NAASH M I, *et al.* Nanoparticle-mediated miR200-b delivery for the treatment of diabetic retinopathy [J]. *J Control Release*, 2016, 236 : 31-37.
- [50] ZHANG Y, SUN X, ICLI B, FEINBERG M W. Emerging roles for micromas in diabetic microvascular disease; novel targets for therapy [J]. *Endocr Rev*, 2017, 38 (2) : 145-168.
- [51] KOWLURU R A, MISHRA M. Therapeutic targets for altering mitochondrial dysfunction associated with diabetic retinopathy [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2018, 22 (3) : 233-245.