

屈光不正和眼球生物学参数与糖尿病视网膜病变的相关性

贾杰瑞,原慧萍

作者单位:(150086)中国黑龙江省哈尔滨市,哈尔滨医科大学附属第二医院眼科

作者简介:贾杰瑞,在读硕士研究生,研究方向:眼底病学。

通讯作者:原慧萍,博士,眼科主任,博士研究生导师,研究方向:青光眼. yuanhp2013@126.com

收稿日期:2017-08-20 修回日期:2018-01-22

Correlation of DR with ametropia and ocular biological parameters

Jie-Rui Jia, Hui-Ping Yuan

Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Hui - Ping Yuan. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. yuanhp2013@126.com

Received:2017-08-20 Accepted:2018-01-22

Abstract

• Diabetic retinopathy (DR) is one of the major diseases that causing blindness and low vision in the world. A series of systemic (hyperglycemia, hypertension, hyperlipidemia, etc.) and ocular factors can effect its occurrence and progression. Therefore, understanding these risk factors may help us to predict the prognosis and stratify the risk. Some studies have found that myopia may have a protective effect on the occurrence and progression of DR, but the results are different. Furthermore, it is also unclear which factor in myopia, the axial length, or the other refractive components is the main cause of this protective effect. This paper provides a comprehensive review of the association between myopia, axial length (AL), anterior chamber depth (ACD) and refractive components (lens biometry and corneal curvature) with DR.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; axial length; refractive error; vascular endothelial growth factor

Citation: Jia JR, Yuan HP. Correlation of DR with ametropia and ocular biological parameters. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018; 18(3):466-469

摘要

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是世界范围内引起盲和低视力的主要疾病之一,全身系统疾病(如高血糖、高血压、高血脂等)和眼局部因素均可影响其发生和进展。因此,了解这些危险因素有助于DR预后并对其进行危险分层。研究已经发现近视可能对DR的发生与进展具有保护作用,而研究结果却不尽相同。此外,目前还不清楚近视、眼轴长度(axial length, AL)或者其他屈光成分中哪一种因素是这种保护关系的主要原因。本文对近视、AL、前房深度(anterior chamber depth, ACD)、屈光成分[晶状体及角膜曲率(corneal curvature, CC)]等与DR之间的关系作一全面的综述。

关键词:糖尿病视网膜病变;眼轴长度;屈光不正;血管内皮细胞生长因子

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.3.14

引用:贾杰瑞,原慧萍. 屈光不正和眼球生物学参数与糖尿病视网膜病变的相关性. 国际眼科杂志 2018;18(3):466-469

0 引言

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一组以血糖水平升高为特征的代谢性疾病,其并发症具有较高的致残率,糖尿病患者微血管病变的主要作用部位是视网膜、皮肤、肾脏等,主要病理改变是毛细血管基底膜增厚^[1],对视网膜微血管造成的损伤称为糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR),DR可引起视网膜微血管瘤、水肿、渗出、出血、新生血管及牵拉性视网膜脱离等一系列病理改变,是糖尿病患者致盲的重要原因^[2-4]。糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)指由于糖尿病引起的黄斑中心凹一个视盘直径范围内的细胞外液积聚所致的视网膜增厚或硬性渗出沉积。

临床工作中发现,伴有近视性屈光不正的糖尿病患者较少并发严重DR,特别是高度近视,DR的发生率更低。而临床小样本研究表明近视可能是DR的保护因素^[5-7],但是其结果仍然存在争议,大量的人群研究已经报道了不一致的结果^[8-10]。而且,尽管已知屈光不正和眼球生物学如眼轴长度(axial length, AL)、前房深度(anterior chamber depth, ACD)和角膜曲率(corneal curvature, CC)之间的关系^[11-12],但仍然不清楚近视与DR之间的保护关系是否与屈光状态本身或者近视相关的眼球生物学参数有关。

1 屈光不正与 DR

Moss等^[9]对1210例年轻糖尿病患者进行队列研究(发病年龄<30岁使用胰岛素治疗),在单变量分析中年

轻组眼内灌注压与DR的发生率、进展及发生PDR的风险有关,而近视与DR的发生、发展以及PDR没有相关性,在Logistic回归分析通过控制共同变量,发现在年轻组糖尿病患者中近视对于DR发展为PDR具有延迟作用。而小样本的临床研究表明近视尤其是高度近视是DR发展的保护性因素,Dogru等^[5]在19例38眼患有双眼不对称性DR的小样本临床回顾性研究中发现高度近视眼、完全性玻璃体后脱离(posterior vitreous detachment, PVD)及眼球萎缩没有出现增殖性糖尿病视网膜病变(PDR),提出高度近视、完全性PVD、眼球萎缩可以推迟PDR的进展,即可能是PDR的保护性因素,但是同时指出小样本研究的统计学结果不完全可靠。Lim等^[8]在以人群为基础的一项横断面研究中,研究新加坡DM患者近视与DR发病的相关性中发现,近视可以降低DR的风险,特别是降低对视力受损型DR的风险,但是没有特定的阈值。但以上研究只是提出近视是PDR的保护性因素,而并没有提及低度近视、中度近视及高度近视对各期DR的具体影响如何。

2 AL与DR

早期的研究支持眼轴增长而非屈光成分的改变可能是DR保护关系的主要原因^[13]。Pierro等^[14]提出DR患者的眼轴较非糖尿病患者及未发生DR的糖尿病患者的眼轴短,为研究眼轴对DR的发生和发展做了铺垫。Lim等^[8]进一步说明在多变量模型中,长眼轴发生DR的风险较低。Man等^[15]发现367例630眼长眼轴的眼球发生任一期DR与DME的风险较低,而且长眼轴对于轻、中、重度DR以及轻、中度DME具有保护性,但不包括重度DME。Yang等^[16]纳入166例糖尿病患者的一项研究表明,在10a以上的糖尿病患者中AL与PDR呈负相关,而与任一期DR无相关性。He等^[17]对2057例4011眼2型糖尿病患者进行大规模横断面流行病学调查研究,发现眼轴越长的糖尿病患者越不容易发生任何程度的DR,说明眼轴长是不容易得DR的重要原因。虽然也有其他学者认为长眼轴是DR保护因素中的主要原因^[18-19],但这一理论缺乏有力的证据。

3 ACD、晶状体、CC与DR

有关ACD、晶状体、CC与DR关系的研究相对较少,结果却不一致。Lim等^[8]发现深ACD的眼发生任一期DR的风险较低。而Xu等^[20]表示ACD与DR的出现没有相关性。Pierro等^[21]在验证胰岛素依赖型糖尿病患者晶状体厚度是否大于非糖尿病患者中发现晶状体厚度增加与PDR具有相关性($P < 0.05$)。He等^[17]对糖尿病人群队列研究还发现AL/CC半径的比值越高越不容易得DR,通过多变量回归分析得出晶状体屈光力越高越容易得DR,说明晶状体屈光力和其他屈光因素对于DR的发生也起到了一定作用。然而,Wiemer等^[22]在2008年完成的研究中对混杂因素进行调整后,并没有发现晶状体与DR有任何关系。而Man等^[15]在研究中发现ACD、CC与DR之间并不存在相关性。可能由于研究方法不同造成结果的差异,ACD等对DR的影响仍需进一步大样本的人群研究。

4 高度近视引起DR的机制

在DR发展过程中,多种因子共同参与了视网膜增殖及新生血管形成,如血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、色素上皮衍生因子(PEDF)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、促红细胞生成素(EPO)、转化生长因子(TGF- β)等。VEGF能特异性地刺激血管内皮细胞增殖,导致基底膜增厚和内皮细胞增生、微动脉瘤形成及渗出和出血改变,参与新生血管的形成过程,被认为是DR新生血管形成最紧密的一个因子^[23]。EPO也是一种促进新生血管形成的独立作用因子,缺氧可诱导其表达量增高,是其主要刺激因素。PEDF则是一种有效的、天然的血管增生抑制剂。

DR患者视网膜微血管内皮细胞的损伤可引起内皮细胞分泌功能紊乱,缺血、缺氧状态可刺激其释放多种生物活性物质^[24],而其中就包括VEGF。Funatsu等^[25]对61例行玻璃体切割手术的糖尿病患者进行预期研究,通过手术过程中获取玻璃体液样本进行免疫分析,得出玻璃体液中VEGF高水平与术后PDR进展相关,即术中玻璃体液VEGF的水平可以对PDR的进展进行预测。

DR发展过程中细胞因子的异常表达可能与近视有关,有学者利用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)对玻璃体切除术取出的玻璃体原液进行VEGF、EPO浓度测定,发现高度近视可能通过玻璃体内VEGF、EPO表达量的下调,对DR的发展起到阻滞作用^[26]。也有学者研究发现DR组玻璃体中PEDF含量明显高于PDR组,与正常人组对照无明显差异,而且在PDR患者中,随着病情的加重PEDF含量降低,提示DR的进展伴随着PEDF的下降^[27]。而对单纯高度近视眼底病变患者进行研究,抽取患者房水进行ELISA测定,检测房水中VEGF和PEDF含量,结果显示,试验组房水中VEGF含量明显低于正常对照组,且随着眼轴的增长VEGF含量降低,PEDF含量略显升高^[28]。但以上研究不能说明VEGF、PEDF、EPO对DR的影响是否与近视引起的眼球生物学改变有关。

5 高度近视、眼球生物学参数对DR保护机制

5.1 血流量减少 尽管近视是DR发病的保护因素的机制还不清晰,但是大多数理论将焦点放在近视的发展过程中AL增长所引起的眼球的病理性改变。随着近视的加重,巩膜壁延伸、眼后极部变形,视网膜血流速度减慢,血流量减少使血管壁压力降低,从而对DR起到保护作用^[29-30]。与这种假设一致,视网膜血流量的增加是NPDR发展为PDR的重要因素,在糖尿病组较非糖尿病组视网膜血流量增加^[31]。高度近视眼血流量的减少是糖尿病患者出现并发症的保护因素^[32],但这种低血流量对PDR影响的病理生理机制尚不清楚。

5.2 血流动力学改变 糖尿病患者血液流动缓慢,黏度增大,使视网膜处于异常高灌注状态,近视眼视网膜血流速度减慢使血管渗漏减少,渗漏的物质所引起的巨噬细胞聚集减少,从而减弱了巨噬细胞所引起的视网膜增殖性病变^[33],而高度近视眼患者在DR出现之前就已经发生视网膜、脉络膜血管的破坏,导致视网膜血流灌注下降^[34],因

此阻止了诱发 DR 出现的异常高灌注状态的形成,从而降低 DR 发生的危险性。

5.3 氧需求降低 高度近视的患者由于后巩膜扩张、视网膜变薄,所需的氧减少,在一定程度上减轻了糖尿病患者的视网膜缺氧状态,这种观点首先被 Jonas 等^[35]推测,他观察到长眼轴眼中玻璃体 VEGF 浓度降低,说明了视网膜缺氧状态相对较轻。这种猜测由后来的 Sawada 等^[36]进行的研究证据所支持。同时外层视网膜功能下降,氧需求量降低^[37];视网膜也可以从脉络膜吸取更多的氧,使视网膜缺氧情况有所减轻,从而阻滞了 DR 的发生和发展^[38]。说明高度近视眼对 DR 具有保护作用,这种保护作用可能是相对较薄的近视性视网膜得以从脉络膜吸取更多的氧所致。此外,高度近视中脉络膜视网膜萎缩,视网膜代谢率下降,氧更易于透过视网膜,弥散阻力减弱均对 DR 的发病起保护性作用^[39]。

5.4 PVD 高度近视眼的患者玻璃体腔容积增大,玻璃体液化发生较早,容易导致 PVD。眼轴增长是近视发生的重要解剖因素,眼轴增长,高度近视 PVD 的发生率相应增加^[40],已有报道称完全性 PVD 能够减慢 NPDR 向新生血管及 PDR 的进程^[41],可能的原因是完全性 PVD 后玻璃体中缺少了新生血管增殖需要的纤维支架,以及氧更易于通过液化的玻璃体扩散。Oshitari 等^[42]报道 DR 患者如发生完全性 PVD,则视网膜或视盘新生血管形成的机会极小。完全性 PVD 发生后,已脱离的玻璃体胶体缩至玻璃体腔的前中部,房水接触视网膜的机会大为增加,改善部分视网膜的缺氧状态,使渗出及新生血管产生的环境发生了变化^[43]。上述因素中也都不足以独立解释近视对于 DR 的保护性作用,而 PVD 相关的其他保护性机制有待进一步研究。

6 小结

大量研究评估了 AL、近视及屈光成分等与 DR 的关系。由于研究方法、质量和统计分析的差异,使大多数分析近视与 DR 关系的研究出现了相反的结果。在报道近视与 DR 关系的文章中,并没有达成共识,同样 ACD、晶状体、CC 与 DR 风险之间的关系缺乏有力的证据。DR 的发生发展是一个复杂的病理过程,多种因素与多种细胞因子共同作用。近视、AL 等对 DR 发生发展的影响及其作用机制还有待于进一步讨论与研究。对于伴有近视的糖尿病患者,不能忽略眼底检查,因为一旦发生 DR,患者的视力可能会严重受损。而掌握糖尿病患者发生 DR 的危险因素,有助于临床医生评估并正确判断糖尿病患者患 DR 的风险性,从而为临床治疗及 DR 的预防提供新的思路。深入了解屈光不正及眼球生物学参数对糖尿病患者发生 DR 的影响,可以将临床中 DR 患者进行早期评估以及采取更为有效的治疗措施。

参考文献

- 1 Brownlee M. Pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54(6):1615-1625
- 2 Echouffo-Tcheugui JB, Ali MK, Roglic G, et al. Screening intervals for diabetic retinopathy and incidence of visual loss: a systematic review. *Diabetic Med* 2013;30(11):1272-1292
- 3 Younis N, Broadbent DM, Harding SP, et al. Incidence of sight-

- threatening retinopathy in Type 1 diabetes in a systematic screening programme. *Diabet Med* 2003; 20(9):758-765
- 4 Congdon NG, Friedman DS, Lietman T. Important causes of visual impairment in the world today. *JAMA* 2003; 290(15):2057-2060
- 5 Dogru M, Inoue M, Nakamura M, et al. Modifying factors related to asymmetric diabetic retinopathy. *Eye* 1998;12(6):929-933
- 6 Hövener G. The influence of refraction on diabetic retinopathy (author's transl). *Klinische Monatsblätter Für Augenheilkunde* 1975; 167(5):733-736
- 7 Grange JD, Leynaud JL. Diabetic retinopathy and severe myopia. *Bulletin Des Sociétés Ophthalmologie De France* 1984; 84(84):205-208, 211
- 8 Lim LS, Lamoureux E, Saw SM, et al. Are myopic eyes less likely to have diabetic retinopathy? *Ophthalmology* 2010; 117(3):524-530
- 9 Moss SE, Klein R, Klein B. Ocular factors in the incidence and progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1994; 101(1):77-83
- 10 Xie XW, Xu L, Wang YX, et al. Prevalence and associated factors of diabetic retinopathy. The Beijing Eye Study 2006. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246(11):1519-1526
- 11 Gonzalez Blanco F, Sanz Fernández JC, Muñoz Sanz MA. Axial length, corneal radius, and age of myopia onset. *Opto Vis Sci* 2008; 85(2):89-96
- 12 Touzeau O, Allouch C, Borderie V, et al. Correlation between refraction and ocular biometry. *Corrélation entre la réfraction et la biométrie oculaire* 2003; 26(4):355-363
- 13 Stefánsson E. Ocular oxygenation and the treatment of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 2006;51(4):364-380
- 14 Pierro L, Brancato R, Robino X, et al. Axial length in patients with diabetes. *Retina* 1999;19(5):401-404
- 15 Man REK, Sasongko MB, Sanmugasundram S, et al. Longer axial length is protective of diabetic retinopathy and macular edema. *Ophthalmology* 2012;119(119):1754-1759
- 16 Yang KJ, Sun CC, Ku WC, et al. Axial length and proliferative diabetic retinopathy. *Optometry Vis Sci* 2012;89(4):465-470
- 17 He J, Xian X, Zhu J, et al. Lens power, axial length-to-corneal radius ratio, and association with diabetic retinopathy in the adult population with type 2 diabetes. *Ophthalmology* 2016;124(3):326-335
- 18 Ursekar TN. Classification, etiology and pathology of myopia. *Ind J Ophthalmol* 1983;31(6):709-711
- 19 D'Amore PA. Mechanisms of retinal and choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(12):3974-3979
- 20 Xu L, Cao WF, Wang YX, et al. Anterior chamber depth and chamber angle and their associations with ocular and general parameters: the Beijing eye study. *Am J Ophthalmol* 2008; 145(5):929-936
- 21 Pierro L, Brancato R, Zaganelli E, et al. Correlation of lens thickness with blood glucose control in diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74(6):539-541
- 22 Wiemer NG, Dubbelman M, Kostense PJ, et al. The influence of diabetes mellitus type 1 and 2 on the thickness, shape, and equivalent refractive index of the human crystalline lens. *Ophthalmology* 2008; 115(10):1679-1686
- 23 聂景蓉, 戴桂祥, 谭章喜, 等. 血脂与糖尿病视网膜病变的相关性研究. *山东医药* 2006;46(7):32-33
- 24 冯霞, 刘哲丽. PEDF 与视网膜新生血管. *国际眼科杂志* 2006;6(5):1120-1124
- 25 Funatsu H, Yamashita H, Noma H, et al. Risk evaluation of outcome of vitreous surgery for proliferative diabetic retinopathy based on vitreous level of vascular endothelial growth factor and angiotensin II. *Br J Ophthalmol* 2004;88(8):1064-1068

- 26 徐亚娟. 糖尿病合并高度近视患者玻璃体 VEGF 和 EPO 的表达及意义. 郑州大学 2013
- 27 余漫, 张小玲. 增殖性糖尿病视网膜病变玻璃体中 PEDF 的定量分析. 国际眼科杂志 2008;8(4):756-757
- 28 Shin YJ, Nam WH, Park SE, *et al.* Aqueous humor concentrations of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor in high myopic patients. *Mol Vis* 2012;18(18):2265-2270
- 29 Avetisov ES, Savitskaya NF. Some features of ocular microcirculation in myopia. *Anna Ophthalmol* 1977;9(9):1261-1264
- 30 Lim LS, Cheung CY, Lin X, *et al.* Influence of refractive error and axial length on retinal vessel geometric characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(2):669-678
- 31 Cunha-Vaz JG, Fonseca JR, de Abreu JR, *et al.* Studies on retinal blood flow. II. Diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1978;96(5):809-811
- 32 Duji M, Misailovi KNL, Ignjacev M. Occurrence of changes in the eye in diabetic retinopathy with significant myopia. *Srp Arh Celok Lek* 1998;126(11-12):457-460
- 33 Polverini PJ, Cotran RS, Gimbrone MA, *et al.* Activated macrophages induce vascular proliferation. *Nature* 1977;269(5631):804-806
- 34 Benaventepérez A, Hosking SL, Logan NS, *et al.* Ocular blood flow measurements in healthy human myopic eyes. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(11):1587-1594
- 35 Jonas JB, Tao Y, Neumaier M, *et al.* VEGF and refractive error. *Ophthalmology* 2010;117(11):2234
- 36 Sawada O, Miyake T, Kakinoki M, *et al.* Negative correlation between aqueous vascular endothelial growth factor levels and axial length. *Jap J Ophthalmol* 2011;55(4):401-404
- 37 Man RE, Lamoureux EL, Taouk Y, *et al.* Axial length, retinal function, and oxygen consumption: a potential mechanism for a lower risk of diabetic retinopathy in longer eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(12):7691-7698
- 38 孟岩, 袁春燕, 丁玉枝, 等. 近视性屈光不正与糖尿病视网膜病变的关系. 青岛大学医学院学报 2007;43(1):55-56
- 39 Stefánsson E. Ocular oxygenation and the treatment of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 2006;51(4):364-380
- 40 Harbour JW, Smiddy WE, Jr FH, *et al.* Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol* 1996;121(4):405-413
- 41 Saw SM, Gazzard G, Shih-Yen EC, *et al.* Myopia and associated pathological complications. *Ophthalm Physiol Opt* 2005;25(5):381-391
- 42 Oshitari T, Polewski P, Chadda M, *et al.* Effect of combined antisense oligonucleotides against high-glucose- and diabetes-induced overexpression of extracellular matrix components and increased vascular permeability. *Diabetes* 2006;55(1):86-92
- 43 于慧, 黄倩. 糖尿病视网膜病变的基因治疗. 现代生物医学进展 2006;6(17):50-53