

糖尿病患者视网膜病变危险因素分析及其对眼前段生物学结构的影响

龚莹莹, 刘青, 邱威, 郭迪文, 蒋炎云

引用: 龚莹莹, 刘青, 邱威, 等. 糖尿病患者视网膜病变危险因素分析及其对眼前段生物学结构的影响. 国际眼科杂志 2020; 20(7): 1216-1221

基金项目: 上海市长宁区卫生健康委员会一般项目 (No. 20164Y007)

作者单位: (200336) 中国上海市, 上海交通大学医学院附属同仁医院眼科

作者简介: 龚莹莹, 女, 毕业于上海交通大学医学院, 硕士, 主治医师, 研究方向: 糖尿病视网膜病变、糖尿病角膜病变。

通讯作者: 蒋炎云, 男, 毕业于华中科技大学同济医学院, 博士, 主任医师, 研究方向: 晶状体疾病、糖尿病视网膜病变. jyy3378@shtrhospital.com

收稿日期: 2019-12-30 修回日期: 2020-06-11

摘要

目的: 探讨糖尿病患者发生视网膜病变 (DR) 的危险因素及该危险因素对眼前段生物学结构特征的影响。

方法: 采用横断面调查研究, 选取 2018-01/09 至上海市同仁医院眼科就诊的 2 型糖尿病患者。采集其一般情况、糖尿病相关病史问卷、实验室检查 (血糖、糖化血红蛋白、血脂)、眼部检查 (视力、眼压、裂隙灯检查、角膜地形图、眼底照相、OCT) 等信息。根据视网膜病变程度, 将患者分为 3 组: 0 组为无 DR 组, 1 组: 轻度及中度 NPDR 组, 2 组: 重度 NPDR 及 PDR 组。分析三组间的差异, 影响 DR 发生的危险因素, 该危险因素对屈光度、角膜厚度、角膜曲率、前房深度等眼前段生物学结构特征的影响。

结果: 糖尿病患者 219 例完成了本次调查。其中无 DR 者 163 例 (74.4%), 有 DR 者 56 例 (25.6%)。DR 患者年龄 (1 组 66.84 ± 15.13 岁, 2 组 65.45 ± 12.83 岁) 高于无 DR 患者 (59.59 ± 14.61 岁) ($P < 0.05$)。糖尿病病程 DR 患者 (1 组 13.69 ± 10.22 a, 2 组 15.23 ± 8.22 a) 高于无 DR 患者 (9.21 ± 7.92 a) ($P < 0.05$)。DR 患者伴发糖尿病肾病的比例 (1 组 28.0%, 2 组 32.3%) 高于无 DR 患者 (14.1%) ($P < 0.05$)。DR 患者使用胰岛素治疗的比例 (1 组 64.0%, 2 组 83.9%) 高于无 DR 患者 (44.2%) ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示糖尿病病程、糖尿病肾病、使用胰岛素是 DR 的危险因素 ($OR > 1, P < 0.05$)。且该危险因素均会使 DR 患者矫正视力显著下降。DR 患者角膜厚度 ($550.82 \pm 34.73 \mu\text{m}$) 大于无 DR 患者 ($542.37 \pm 33.32 \mu\text{m}$) ($P < 0.05$)。糖尿病病程 > 10 a 的患者前房深度 (2.49 ± 0.43 mm) 小于病程 < 10 a 的患者 (2.68 ± 0.40 mm) ($P < 0.05$)。

结论: 糖尿病病程、糖尿病肾病、使用胰岛素是促进 DR 发生的危险因素。糖尿病病程长的患者前房深度更浅。

关键词: 糖尿病视网膜病变; 患病率; 危险因素; 眼前段生物学结构

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.7.22

Analysis of the related risk factors of diabetic retinopathy and changes of biological structures of anterior segment in diabetic patients

Ying-Ying Gong, Qing Liu, Wei Qiu, Di-Wen Guo, Yan-Yun Jiang

Foundation item: Changning District Health and Family Planning Commission of Shanghai (No. 20164Y007)

Department of Ophthalmology, Tongren Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200336, China

Correspondence to: Yan-Yun Jiang. Department of Ophthalmology, Tongren Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200336, China. jyy3378@shtrhospital.com

Received: 2019-12-30 Accepted: 2020-06-11

Abstract

• **AIM:** To investigate the risk factors of diabetic retinopathy (DR) in diabetic patients and the influence on the biological structures of anterior segment.

• **METHODS:** This was a cross-sectional study. Patients with type 2 diabetes who had been treated in ophthalmology department of Shanghai Tongren Hospital were invited to participate in this study during January 2018 to September 2018. To evaluate clinical characteristics, each subject completed diabetes related history questionnaire, laboratory examination (blood glucose, glycosylated hemoglobin, blood lipid), eye examination (vision, intraocular pressure, slit lamp examination, corneal topography, fundus photography, OCT). According to the severity of retinopathy, patients were classified to three groups: group 0: none DR, group 1: mild and moderate NPDR, group 2: severe NPDR and PDR. Chi-square test, *t*-test and variance analysis were used to analyze the differences between groups, and risk factors of DR were studied through Logistic regression analysis. Then analyzed whether these risk factors would affect the biological structures of the anterior segment, such as refractive index, corneal thickness, corneal curvature and anterior chamber depth.

• **RESULTS:** Totally 219 diabetic patients participated in the survey, and 56 patients (25.6%) were diagnosed with DR. The age of DR patients [$(66.84 \pm 15.13$ a) (group 1) / $(65.45 \pm 12.83$ a) (group 2)] was higher than that of patients without DR (59.59 ± 14.61 a) ($P < 0.05$). The course

of diabetes in DR patients [(13.69±10.22a) (group 1)/(15.23±8.22a) (group 2)] was higher than that in patients without DR (9.21±7.92) a ($P<0.05$). The proportion of diabetic nephropathy in DR patients [(28.0%) (group 1)/(32.3%) (group 2)] was higher than that those without DR (14.1%) ($P<0.05$). The proportion of DR patients treated with insulin [(64.0%) (group 1)/(83.9%) (group 2)] was higher than those without DR (44.2%) ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that the course of diabetes, diabetic nephropathy and insulin were the risk factors of DR ($OR>1$, $P<0.05$). All of the above risk factors will significantly reduce the corrected vision of DR patients. The corneal thickness of patients with DR (550.82±34.73) μm was greater than those without DR (542.37±33.32) μm ($P<0.05$). The anterior chamber depth of patients with diabetes over 10a (2.49±0.43)mm was less than those with diabetes less than 10y (2.68±0.40)mm ($P<0.05$).

• **CONCLUSION:** The course of diabetes, diabetic nephropathy and insulin use were the risk factors for DR. Patients with long duration of diabetes had a shallower anterior chamber depth.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; prevalence; risk factors; biological structures of anterior segment

Citation: Gong YY, Liu Q, Qiu W, *et al.* Analysis of the related risk factors of diabetic retinopathy and changes of biological structures of anterior segment in diabetic patients. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(7):1216-1221

0 引言

随着我国国民经济快速增长和人们生活方式的改变,糖尿病患者迅速增加。据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF) 2019年最新的统计,全球的糖尿病患者达4.63亿人,中国20~79岁糖尿病患者最多,有1.16亿^[1]。由于糖尿病是全身代谢性疾病,其可以引起多种并发症。眼部并发症中,多见干眼症、白内障、青光眼、眼底视网膜病变、黄斑病变、屈光改变等,其中以糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)对视力的影响最为显著^[2]。国内外诸多研究显示糖尿病患者的年龄、病程、血糖水平、血压、血脂、尿蛋白等诸多因素都可能影响DR的发生^[3-6]。临床工作中我们发现,DR患者除眼底发生病变外,常同时主诉出现眼部不适、视力不佳等。DR的危险因素是否同时会影响眼部的其他生物学结构特征,目前尚无一致性的报道。本次研究对糖尿病患者的临床资料进行横断面研究分析,旨在探寻糖尿病患者发生DR的相关危险因素,同时研究该危险因素是否会对患者的眼前段生物结构产生影响。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2018-01/09于我院眼科就诊的糖尿病患者。其中包括因眼部不适主动至眼科求诊的糖尿病患者、经医院周边社区健康宣教后转至我院的糖尿病患者。DR诊断标准:依据国际临床DR严重程度分级标准(2002年)进行诊断^[7]。纳入标准:根据糖尿病的诊断标准,已由内分泌科医师确诊为2型糖尿病的患者。排除标准:1型糖尿病,糖尿病急性并发症,严重心脑血管疾病,血液系统疾病,精神性疾病,恶性肿瘤及妊娠者。患者分为无

明显视网膜病变、轻度非增生型糖尿病性视网膜病变(NPDR)、中度NPDR、重度NPDR、增生型糖尿病性视网膜病变(PDR)。后续为便于统计和分析,根据病变情况将患者分为3组:0组:无DR组,1组:轻度及中度NPDR组,2组:重度NPDR及PDR组。单眼或双眼DR均作为1例DR纳入统计。本研究经医院伦理委员会批准和研究对象本人同意。

1.2 方法 研究内容包括患者一般情况采集、糖尿病相关调查问卷的采集、实验室检查采集、眼部客观检查的采集四部分。一般情况:包括姓名、性别、年龄、BMI指数、生活方式(吸烟、饮酒、用眼习惯)等。糖尿病的相关情况问卷:包括糖尿病病程、平时自测空腹血糖水平、糖尿病家族史、治疗方式(口服药物、注射胰岛素)等。其他疾病史:主要包括是否有糖尿病肾病史、高血压病史、高血压病程、激素使用史、手术史等。常规实验室检查包括血糖、糖化血红蛋白、血脂等。眼部情况:主要包括视力检查、电脑验光、非接触眼压、角膜地形图、眼底照相、OCT等。所有操作均由经验丰富的眼科医生完成。

统计学分析:用Excel软件建立数据库,并进行数据的归纳和整理,采用统计学软件SPSS19.0进行统计学分析。组间的计数资料的比较采用卡方检验;计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用独立样本 t 检验或方差分析;视力、屈光度采用中位数、四分位数间距表示,组间视力、屈光度的比较采用Mann-Whitney U 检验。危险因素的多因素分析采用Logistic回归。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 所有受检者一般情况 患者219例438眼完成了本次调查。年龄17~93(平均61.25±14.65)岁。其中男122例(55.7%),女97例(44.3%)。生活习惯中伴吸烟者63例(28.8%),伴饮酒者17例(7.8%)。患高血压者128例(58.4%),高血压病程12.59±10.54a。患糖尿病性肾病者40例(18.3%)。BMI为24.64±3.91kg/m²。空腹血糖水平9.38±2.67mmol/L,糖化血红蛋白9.90%±5.85%,甘油三酯1.91±1.64mmol/L,高密度脂蛋白(HDL)1.05±0.32mmol/L,低密度脂蛋白(LDL)2.59±0.94mmol/L。平均糖尿病病程10.57±8.54a,无DR者163例(74.4%),诊断DR者56例(25.6%)。

2.2 DR患者与非DR患者的临床特征比较

2.2.1 基本特征比较 无DR的患者(0组)分别与有DR的患者(1组、2组)之间进行统计学分析,三组年龄差异具有统计学意义($F=4.266$, $P=0.015$),0组患者年龄(59.59±14.61岁)低于1组(66.84±15.13岁)和2组(65.45±12.83岁)。糖尿病病程差异具有统计学意义($F=8.948$, $P<0.001$),0组患者病程(9.21±7.92a)低于1组(13.69±10.22a)和2组(15.23±8.22a)。糖尿病肾病患病率差异具有统计学意义($\chi^2=7.538$, $P=0.023$),0组罹患糖尿病肾病比例(23/163, 14.1%)低于1组(7/25, 28.0%)和2组(10/31, 32.3%)。胰岛素的使用率差异具有统计学意义($\chi^2=18.061$, $P<0.001$),0组胰岛素使用率(72/163, 44.2%)低于1组(16/25, 64.0%)和2组(26/31, 83.9%)。糖化血红蛋白的差异具有统计学意义($F=3.052$, $P=0.049$),0组患者糖化血红蛋白(9.64%±2.75%)低于1组(12.67%±15.72%)。其余各项指标在组间未存在明显差异,见表1。

表1 无DR患者和DR患者基本特征及实验室检查的比较

项目	总数	0组	1组	2组	F/χ^2	P
性别(例)	219	163	25	31		
男性	122	90	16	16	0.923	0.630
女性	97	73	9	15		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	61.25±14.65	59.59±14.61	66.84±15.13	65.45±12.83	4.266	0.015
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	24.64±3.91	24.82±4.13	24.31±2.83	23.96±3.45	0.739	0.479
糖尿病病程($\bar{x}\pm s$,a)	10.57±8.54	9.21±7.92	13.69±10.22	15.23±8.22	8.948	<0.001
高血压(例)						
是	128	91	14	23	3.687	0.158
否	91	72	11	8		
糖尿病肾病(例)						
是	40	23	7	10	7.538	0.023
否	179	140	18	21		
口服药物(例)						
是	187	134	23	30	5.418	0.067
否	32	29	2	1		
使用胰岛素(例)						
是	114	72	16	26	18.061	<0.001
否	105	91	9	5		
糖尿病家族史(例)						
是	79	64	6	9	2.966	0.227
否	140	99	19	22		
吸烟史(例)						
是	63	47	9	7	1.218	0.544
否	156	116	16	24		
饮酒史(例)						
是	17	11	3	3	1.020	0.601
否	202	152	22	28		
糖化血红蛋白($\bar{x}\pm s$,%)	9.90±5.85	9.64±2.75	12.67±15.72	9.10±2.27	3.052	0.049
HDL($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.05±0.32	1.03±0.31	1.11±0.37	1.07±0.35	0.652	0.522
LDL($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.59±0.94	2.61±0.95	2.89±0.87	2.27±0.87	2.902	0.057
甘油三酯($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.91±1.64	2.01±1.74	1.71±1.27	1.52±1.27	1.263	0.285
空腹血糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	9.38±2.67	9.53±2.80	9.15±2.69	8.77±1.82	1.169	0.313

注:0组:无DR组;1组:轻度及中度NPDR组;2组:重度NPDR及PDR组。

表2 DR患病危险因素的Logistic回归分析

变量	偏回归系数	标准误	Wald	df	P	OR	OR值的95%CI	
							下限	上限
年龄	0.020	0.014	1.878	1	0.171	1.020	0.992	1.049
糖尿病病程	0.044	0.022	3.909	1	0.048	1.045	1.000	1.092
糖化血红蛋白	0.041	0.049	0.723	1	0.395	1.042	0.947	1.147
糖尿病肾病	1.009	0.406	6.190	1	0.013	2.744	1.239	6.077
使用胰岛素	1.009	0.371	7.396	1	0.007	2.744	1.326	5.680

2.2.2 DR危险因素分析 DR危险因素的Logistic回归分析:以是否发生DR为因变量,以前述研究中发现的组间存在统计学差异的因素($P<0.05$)为自变量(年龄、糖尿病病程、糖化血红蛋白、糖尿病肾病、使用胰岛素),进行多因素Logistic回归分析。结果表明糖尿病病程($OR=1.045, P=0.048$)、糖尿病肾病($OR=2.744, P=0.013$)、胰岛素的使用($OR=2.744, P=0.007$)是DR发生的危险因素(表2)。糖尿病病程越长的患者、伴发糖尿病肾病的患者、使用胰岛素治疗的糖尿病患者更容易发生DR。

2.2.3 眼前段生物学结构特征分析 根据视力(LogMAR记录法)、电脑验光、非接触眼压、角膜地形图等几项检查结果,分析无DR患者(0组)与DR患者(1组及2组)在眼部生物学特征上是否存在差异(表3)。结果显示,DR组患者矫正视力0.30(0.08,0.55)低于无DR组0.00(0.00,0.20),两组的矫正视力差异具有统计学意义($Z=-6.722, P<0.01$)。DR组患者角膜厚度($550.82\pm 34.73\mu m$)大于无DR组($542.37\pm 33.32\mu m$),两组之间角膜厚度差异具有统计学意义($t=-2.211, P=0.028$)。

表 3 不同分组情况下糖尿病患者眼前段结构的比较

分组	矫正视力 [M(P ₂₅ ,P ₇₅),LogMAR]	屈光度 [M(P ₂₅ ,P ₇₅),DS]	屈光度 [M(P ₂₅ ,P ₇₅),DC]	眼压 ($\bar{x}\pm s$,mmHg)	角膜厚度 ($\bar{x}\pm s$, μ m)	角膜曲率 K1 ($\bar{x}\pm s$,D)	角膜曲率 K2 ($\bar{x}\pm s$,D)	前房深度 ($\bar{x}\pm s$,mm)	
有无 DR	无 DR 组	0.00	0.25	-0.25	13.37±3.18	542.37±33.32	43.28±1.62	44.21±1.63	2.59±0.40
		(0.00,0.20)	(-1.50,1.00)	(-1.25,0.50)					
	有 DR 组	0.30	0.50	-0.75	13.53±3.31	550.82±34.73	43.47±1.41	44.41±1.44	2.52±0.48
		(0.08,0.55)	(-1.25,1.25)	(-1.75,1.00)					
	Z/t	-6.722	-1.159	-0.601	-0.449	-2.211	-1.085	-1.122	1.024
	P	<0.01	0.247	0.548	0.654	0.028	0.278	0.263	0.307
糖尿病 病程	<10a 组	0.00	0.00	-0.50	13.46±2.97	546.33±35.45	43.16±1.37	44.07±1.45	2.68±0.40
		(0.00,0.10)	(-2.56,0.75)	(-1.25,0.25)					
	≥10a 组	0.10	0.50	-0.25	13.37±3.39	542.81±32.40	43.45±1.71	44.41±1.68	2.49±0.43
		(0.00,0.30)	(-0.50,1.25)	(-1.50,0.75)					
	Z/t	-5.475	-4.253	-1.492	0.282	1.068	-1.892	-2.217	3.068
	P	<0.01	<0.01	0.136	0.778	0.286	0.059	0.027	0.002
有无糖尿病 肾病	无糖尿病 肾病组	0.00	0.25	-0.25	13.46±3.35	544.62±34.15	43.25±1.59	44.19±1.59	2.58±0.44
		(0.00,0.20)	(-1.50,1.00)	(-1.50,0.50)					
	有糖尿病 肾病组	0.10	0.50	-0.38	13.13±2.41	543.34±32.38	43.69±1.42	44.56±1.53	2.51±0.40
		(0.00,0.40)	(-0.75,1.13)	(-1.50,0.50)					
	Z/t	-2.807	-0.778	0.000	0.991	0.296	-2.212	-1.815	1.048
	P	0.005	0.436	0.737	0.323	0.767	0.027	0.070	0.296
是否使用 胰岛素	不使用	0.00	0.00	-0.50	13.36±2.91	543.16±32.77	43.20±1.65	44.21±1.60	2.56±0.39
		(0.00,0.10)	(-1.81,0.75)	(-1.25,0.50)					
	胰岛素组 使用	0.10	0.25	-0.25	13.45±3.47	545.60±34.84	43.44±1.49	44.30±1.58	2.57±0.46
		(0.00,0.40)	(-0.88,1.25)	(-1.50,0.75)					
	Z/t	-5.203	-1.666	-0.546	-0.283	-0.746	-1.542	-0.637	-0.260
	P	<0.01	0.096	0.585	0.778	0.456	0.124	0.524	0.795

本次研究前述结果已显示,糖尿病病程、糖尿病肾病、使用胰岛素是影响 DR 发病的危险因素。为了研究此几种危险因素是否影响糖尿病患者的眼前段生物学结构,进一步进行如下分析。根据糖尿病病程是否 ≥10a、是否伴发糖尿病肾病、是否使用胰岛素治疗,将患者分别分为两组进行分析(表 3)。结果显示,糖尿病病程 ≥10a 的患者与病程 <10a 的患者进行比较,两组矫正视力、屈光度、角膜曲率、前房深度的差异具有统计学意义($P < 0.05$)。病程 ≥10a 的患者,其矫正视力 0.10(0.00,0.30)更差($Z = -5.475, P < 0.01$),其屈光度 0.50(-0.50,1.25)D 更大($P < 0.001$),其角膜曲率 K2(44.41 ± 1.68D)更大($t = -2.217, P = 0.027$),其前房深度(2.49 ± 0.43mm)更浅($t = 3.068, P = 0.002$)。伴发糖尿病肾病的患者矫正视力 0.10(0.00,0.40),低于无糖尿病肾病的患者 0.00(0.00,0.20)($Z = -2.807, P = 0.005$),角膜曲率 K1(43.69 ± 1.42D)大于无糖尿病肾病的患者(43.25 ± 1.59D)($t = -2.212, P = 0.027$)。使用胰岛素治疗的患者矫正视力 0.10(0.00,0.40)低于不使用胰岛素的患者 0.00(0.00,0.10)($Z = -5.203, P < 0.01$)。

3 讨论

3.1 DR 患病率情况 DR 患病率在不同的地区的研究结果存在较大差异,国内研究报道的 DR 患病率为 8.1%~46.89%^[8-11],Meta 分析报道显示中国各地区 DR 平均患病率为 18.45%^[12]。这可能与研究地域不同、研究对象的选取、研究方案的设定不同等多种因素有关。上海地区的患病率报道也存在差异,从 27.29%到 32.23%不等^[13-15]。本次研究中糖尿病患者 DR 的患病率为 25.6%,略低于上海市的其他研究。分析可能有以下原因:本次研究所处的上海市同仁医院座落于长宁区中心地带,该区经济水平较高,辖区内居民的文化水平普遍较高。本次研究中的患者来源多为同仁医院附近社区的居民,其健康意识、主动求

诊意识相对较强。此外,同仁医院内分泌科为医院特色科室,历史悠久,其影响力辐射本区内的绝大多数居民,对本区糖尿病患者的治疗有良好的经验。另一方面,长宁区的卫生管理水平较高,周边社区卫生服务中心对辖区内糖尿病患者进行长期随访,健康管理不断完善,对糖尿病的防控起到了很好的效果。因此,本次研究中的患者 DR 患病率相对较低。

3.2 危险因素分析 国内外诸多研究显示糖尿病患者的年龄、病程、血压、血糖水平、糖化血红蛋白水平、尿蛋白、吸烟等诸多因素都可能影响 DR 的发生^[3-6,16]。本次研究中显示糖尿病病程、糖尿病肾病、胰岛素的使用是影响 DR 发病的危险因素。

本次研究结果显示,DR 的患病率随糖尿病病程延长而增加。糖尿病病程 <5a 时 DR 患病率为 16.2%,达 10a 时 DR 的患病率为 32.0%,进展到 15a 时 DR 患病率达 38.4%,进展到 20a 时 DR 患病率则高达 41.5%。糖尿病病程代表糖尿病患者暴露在诸多危险因素中的时间。病程越长,各种糖尿病相关慢性并发症发生率越高。其机制可能是由多因素参与相互作用所导致的病变,包括氧化应激、炎症反应、内皮受损、血管壁通透性增高、局部缺血等多个方面。国内金佩瑶等^[14]的研究显示,在一些血糖控制良好的糖尿病患者中,随病程时间延长,仍然可观察到 DR 的发生或发展,可能与血糖的代谢记忆有关。因此,针对糖尿病患者的眼底视网膜情况,需做到定期监测、长期随访。尤其是对于病程较长的患者,不论其血糖控制是否稳定,均应增加眼部随访的频率。一旦早期发现眼底病变,则可及时处理,防止病情恶化,能有效改善预后情况。

本次研究显示,排除年龄、病程、糖化血红蛋白水平等因素后,糖尿病肾病是影响 DR 发生的独立危险因素。有糖尿病肾病的患者其发生 DR 的危险度为无肾病患者的 2.744 倍。糖尿病肾病与 DR 同属于糖尿病微血管病变,

其发病机制存在相似性: AGEs、多元醇通路活化、氧化应激、蛋白激酶 c、炎症因子、血流动力学改变等^[17]。Chen 等^[18]对 777 例 2 型糖尿病患者进行 7a 的随访, 研究发现微量蛋白尿能预测 DR 进展, 提示糖尿病肾病可作为 DR 的预测因子。2017 年美国糖尿病协会再次确认糖尿病肾病是 DR 的危险因素^[19]。而尿微量白蛋白/肌酐是诊断早期糖尿病肾病的主要线索, 在临床中应用广泛。因此, 密切监测糖尿病患者的肾功能状态是十分有必要的。临床工作中如果发现糖尿病患者因肾病首诊, 或发现尿微量白蛋白, 则提示我们需关注患者的眼部视网膜情况, 早期检查眼底, 以便早期发现 DR, 从而及时采取治疗措施, 防止病情恶化。

本次研究显示, 排除年龄、病程、糖化血红蛋白水平等因素后, 胰岛素的使用是影响 DR 发生的独立危险因素。使用胰岛素的患者其发生 DR 的危险度为不使用胰岛素者的 2.744 倍。一方面可能是由于使用胰岛素治疗的患者本身糖尿病病情较重, 血糖容易波动, 难以控制。另一方面可能与胰岛素本身的生物特性相关。动物实验研究显示, 高浓度胰岛素可能通过刺激 Müller 细胞编码 VEGF 基因的转录, 增强 VEGF 蛋白的表达, 从而加速 DR 的新生血管形成^[20]。目前关于胰岛素治疗对糖尿病视网膜病变的影响仍存在不同观点。有部分研究则认为使用胰岛素可以控制血糖水平、维持血糖平稳, 改善血浆中 VEGF 的表达, 从而对糖尿病视网膜病变起到保护作用^[21]。而另一些研究则显示, 胰岛素可以通过多种途径促进 DR 的发生和发展, 包括促进细胞增殖、破坏血-视网膜屏障、促进新生血管的形成、影响谷氨酸代谢及诱导氧自由基的产生等^[22]。Stram 等^[23]通过一项基于美籍华人的研究, 发现胰岛素会影响 DR 的进展。国内苏娇等^[24]的研究显示, 在血糖控制良好的情况下, 随着胰岛素用量的增加, DR 严重程度也可能随之加重, 建议糖尿病患者胰岛素用量控制在 37.5U/d 以下。以上均提示我们对已出现 DR 的糖尿病患者进行血糖控制时, 胰岛素的选择应相对慎重, 在保持血糖稳定的情况下, 胰岛素剂量的选择不应过高。虽然本次研究显示胰岛素是 DR 的危险因素, 但横断面研究并不能确证二者间的因果关系, 关于胰岛素促进和加重 DR 的发生发展的具体机制, 仍需更多动物实验和大规模的前瞻性研究进一步探究。

3.3 眼部生物结构特征的变化 本次研究显示, DR 患者矫正视力显著低于非 DR 患者, 而在眼压、屈光度、角膜曲率等方面均无明显差异。从而也证实了 DR 患者病变主要发生于眼底视网膜, 其对视力的影响最为显著。同时, DR 患者角膜厚度增加, 与以往报道相一致。中央角膜厚度的变化可间接反映角膜内皮细胞的功能。糖尿病患者血管和房水中葡萄糖的异常代谢产生大量的代谢产物, 会直接损伤角膜内皮。同时, 葡萄糖含量增高会降低 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性, 导致角膜上皮和角膜基质层的水肿^[25]。本次研究中的 DR 患者年龄更大、糖尿病病程更长, 因此其角膜内皮功能相较于非 DR 患者更差, 从而角膜厚度更厚。

本次研究显示, 伴发糖尿病肾病者、使用胰岛素治疗者的眼前段生物学结构并未发现显著改变。而糖尿病病程越长的患者矫正视力越差、近视屈光度越小、前房深度

越浅, 与以往报道相类似。一方面可能与病程长的患者年龄更大有关。老年患者随着年龄的增长晶状体出现混浊、厚度不断增厚, ACD 相应变浅^[26]。另一方面, 可能与血糖异常状态导致晶状体性状改变有关。高血糖和糖尿病本身将导致眼部总体屈光状态向近视漂移^[27]。血糖波动引起晶状体改变的生化机制为: 血糖升高时, 晶状体中的葡萄糖转化为山梨醇, 其通透性较差, 不能透过晶状体囊膜, 而在晶状体内积聚, 使晶状体内的渗透压增加, 吸收水份, 晶状体膨胀, 屈光力增加, 出现近视状态。严良等^[28]的研究也显示, 2 型糖尿病患者中央前房深度更浅、晶状体更厚、晶状体相对位置更靠前, 因此需警惕其更易出现闭角型青光眼发作。因此, 针对此类患者, 在晶状体出现混浊增厚、前房变浅时, 采取对应的白内障手术是很有必要的。一方面, 摘除混浊的晶状体能改善患者视力, 提高生活质量。另一方面, 手术后前房的拥挤程度可以得到缓解, 闭角型青光眼的发作危险性相应减轻。不可避免的, 本研究也存在一定的不足, 关于危险因素影响 DR 发生的机制以及患者眼前段生物结构的动态变化过程, 仍需在以后进行大型、多中心的前瞻性队列研究进一步完善。

综上所述, 本研究结果表明糖尿病患者发生 DR 的主要危险因素是患者的病程、糖尿病肾病、使用胰岛素。因此, 在临床工作中, 应做好定期随访, 长期监测, 关注糖尿病患者随病程延长时的眼底病变发展情况。早期发现 DR, 才能够及时采取有效治疗, 获得良好的预后。同时也要关注其全身并发症、胰岛素治疗方式等对眼部其他结构的影响。应积极与社区卫生工作者、内分泌科医生、肾脏内科医生等建立联合协作机制, 做好早期筛查, 重点预防。

参考文献

- 1 Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 157: 107843
- 2 杨培增, 范先群. 眼科学. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社 2018: 296-297
- 3 Klein R, Sharrett AR, Klein BE, et al. The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Ophthalmology* 2002; 109(7): 1225-1234
- 4 Van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, et al. Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the hoorn study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1320-1325
- 5 李妍. 糖尿病视网膜病变的相关危险因素分析. *中国实用眼科杂志* 2016; 34(4): 329-333
- 6 李魁雁, 刘海洋, 刘亚鲁, 等. 徐州市和平社区糖尿病患者中糖尿病视网膜病变的影响因素. *中国眼耳鼻喉科杂志* 2019; 19(4): 242-248
- 7 Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003; 110(9): 1677-1682
- 8 Cui J, Ren JP, Chen DN, et al. Prevalence and associated factors of diabetic retinopathy in Beijing, China: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2017; 30; 7(8): e015473
- 9 Wang FH, Liang YB, Zhang F, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in rural China: The Handan Eye Study. *Ophthalmology* 2009; 116(3): 461-467
- 10 Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA* 2013; 310(9): 948-959

- 11 Jin P, Peng J, Zou H, *et al.* The 5-year onset and regression of diabetic retinopathy in Chinese type 2 diabetes patients. *PLoS One* 2014; 9(11):e113359
- 12 Song P, Yu J, Chan KY, *et al.* Prevalence, risk factors and burden of diabetic retinopathy in China: a systematic review and meta-analysis. *J Global Health* 2018;8(1):010803
- 13 邹海东,张哲,朱剑锋,等. 上海市北新泾街道糖尿病患者视网膜病变的患病率调查. *中华眼底病杂志* 2006;22(1):31-34
- 14 金佩瑶,彭金娟,邹海东,等. 上海市新泾社区2型糖尿病患者居民5年随访的前瞻性调查研究 2. 血糖稳定的患者中糖尿病视网膜病变进展的危险因素研究. *中华实验眼科杂志* 2016;34(8):750-755
- 15 朱瑜洁,陆琼. 上海某社区糖尿病人群视力损伤及视网膜病变的现况研究. *上海医药* 2019; 40(16):39-42
- 16 Wang SY, Andrews CA, Herman WH, *et al.* Incidence and Risk Factors for Developing Diabetic Retinopathy among Youths with Type 1 or Type 2 Diabetes throughout the United States. *Ophthalmology* 2017;124(4):424-430
- 17 成海梅,张利,陈香美. 糖尿病肾病与糖尿病视网膜病变的相关性研究进展. *中华肾病研究电子杂志* 2019;8(2):85-90
- 18 Chen YH, Chen HS, Tamg DC. More impact of microalbuminuria on retinopathy than moderately reduced GFR among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2012;35(4): 803-808
- 19 Solomon SD, Chew E, Duh EJ. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40(3):412-418
- 20 宋鄂,王越晖,徐琪,等. 高浓度胰岛素对兔视网膜 Müller 细胞表达血管内皮生长因子的影响. *中华眼科杂志* 2004;40(1):40-44
- 21 Kakizawa H, Itoh M, Itoh Y, *et al.* The relationship between glycemic control and plasma vascular endothelial growth factor and endothelin-1 concentration in diabetic patients. *Metabolism* 2004;53(5):550-555
- 22 郑彦,过贵元. 胰岛素在糖尿病视网膜病变中的研究进展. *国际眼科杂志* 2012;12(3):461-463
- 23 Stram DA, Jiang XJ, Varma R, *et al.* Factors Associated with Prevalent Diabetic Retinopathy in Chinese Americans: The Chinese American Eye Study. *Ophthalmol Retina* 2018;2(2):96-105
- 24 苏娇,黄娜娜,于婷婷,等. 胰岛素治疗与2型糖尿病患者视网膜病变的关系. *国际眼科杂志* 2019;19(3): 442-445
- 25 Luty GA. Effects of diabetes on the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(14):81-87
- 26 王欢,宋慧,汤欣. 正常人群晶状体厚度和前房深度的变化及其影响因素. *中华实验眼科杂志* 2015;33(7):650-654
- 27 Lin SF, Lin PK, Chang FL, *et al.* Transient hyperopia after intensive treatment of hyperglycemia in newly diagnosed diabetes. *Ophthalmologica* 2009;223(1):68-71
- 28 严良,贾丽丽,李雯,等. 2型糖尿病患者眼前段生物结构特征分析. *贵州医药* 2017;41(8):833-835