

# 高血糖和高血压及高血脂对视网膜的损伤机制

关顺婷<sup>1,2</sup>, 余萍<sup>2</sup>

引用:关顺婷,余萍. 高血糖和高血压及高血脂对视网膜的损伤机制.国际眼科杂志, 2025,25(10):1635-1640.

作者单位:<sup>1</sup>(810000)中国青海省西宁市,青海大学;<sup>2</sup>(810000)中国青海省西宁市,青海大学附属医院眼科

作者简介:关顺婷,女,在读专业型硕士研究生,研究方向:眼底病。

通讯作者:余萍,女,硕士研究生,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼表疾病、青光眼、白内障及眼底病. 1156177284@qq.com

收稿日期: 2025-01-26 修回日期: 2025-08-21

## 摘要

视网膜病变主要源于视网膜血管与神经的异常,患者可出现视力下降、视野缺失等症状,常采用药物、手术、激光等方法治疗。既往研究表明,高血糖、高血压及高血脂均会对视网膜损伤,且三者产生协同病理效应(多因素交互作用导致损伤倍增)加速视网膜病变,探究三者对视网膜的损伤机制,挖掘潜在的治疗靶点,对于视网膜病变的早期防控、症状改善具有极为关键的临床价值。文章概括三者导致视网膜病变的机制,为开发血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂、抗氧化剂及抗炎药物的多靶点联合治疗提供了理论依据,不仅有助于早期干预和精准治疗,还为新型药物研发和个体化治疗策略奠定了基础,对防治代谢性眼病具有重要意义。

**关键词:**高血糖;高血压;高血脂;视网膜病变;氧化应激;炎症因子;血管内皮生长因子;机制;综述

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.10.15

## Mechanism of retinal injury caused by hyperglycemia, hypertension and hyperlipidemia

Guan Shunting<sup>1,2</sup>, Yu Ping<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Qinghai University, Xining 810000, Qinghai Province, China;

<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining 810000, Qinghai Province, China

**Correspondence to:** Yu Ping. Department of Ophthalmology, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining 810000, Qinghai Province, China. 1156177284@qq.com

Received:2025-01-26 Accepted:2025-08-21

## Abstract

• Retinopathy mainly arises from abnormalities in retinal blood vessels and nerves. Patients may experience symptoms such as decreased vision and visual field deletion, and are often treated with methods such as

drugs, surgery, and laser. Previous studies have shown that hyperglycemia, hypertension, and hyperlipidemia can all cause retinal injury, and the three produce a synergistic pathological effect (multi-factor interaction leading to multiplied injury) to accelerate retinopathy. Exploring the additional aspects of mechanism of the three on the retina and exploring potential therapeutic targets have extremely critical clinical value for the early prevention and control of retinopathy and improvement of symptoms. The article summarizes the mechanisms by which the three lead to retinopathy, provides a theoretical basis for the development of multi-target combined therapy of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor, antioxidants and anti-inflammatory drugs, which not only helps early intervention and precise treatment, but also lays a foundation for the development of new drugs and individualized treatment strategies, and is of great significance for the prevention and treatment of metabolic eye diseases.

• **KEYWORDS:**hyperglycemia; hypertension; hyperlipidemia; retinopathy; oxidative stress; inflammatory factors; vascular endothelial growth factor; mechanism; review

**Citation:** Guan ST, Yu P. Mechanism of retinal injury caused by hyperglycemia, hypertension and hyperlipidemia. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025,25(10):1635-1640.

## 0 引言

视网膜结构精巧复杂、代谢旺盛且功能多元,视网膜由胚胎时期神经外胚叶所衍生的视杯发育而成,视杯外层演变为视网膜色素上皮层,其内层构建出视网膜神经感觉层<sup>[1]</sup>,二者构成血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB),作为视网膜功能维持的关键结构,BRB的破坏是多种视网膜病变的核心环节<sup>[2-3]</sup>。视网膜借助视神经与大脑相连,其内侧在玻璃体基底部、视神经乳头、黄斑区以及视网膜血管分布区域均与玻璃体紧密相连,而视网膜外侧与血管丰富的脉络膜相互衔接,故神经系统、玻璃体、脉络膜以及全身性血管疾病均有累及视网膜的可能性,进而引发视网膜的损伤。本文对近年来高血糖、高血压、高血脂对视网膜的损伤机制予以全面总结,为开发针对血糖、血压、血脂异常相关视网膜病变的新型防治策略提供重要理论支撑。

## 1 高血糖对视网膜的损伤机制

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是最为常见的视网膜血管疾病,早期无显著症状,病变进展到黄斑区,会引发不同程度的视力减退,而高血糖对视网膜结构与功能的损害是引发失明的核心因素。我国糖尿病患病率居全球之首,DR在糖尿病患者中的发病率高达34%,近乎所有1型糖尿病以及超过60%的2型糖尿病患者

者最终都会出现 DR 的体征<sup>[4]</sup>。有研究表明 DR 发作前就已存在进行性视网膜变薄以及视觉功能障碍<sup>[5]</sup>,光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography,OCTA)能够在 DR 症状显现前检测到视网膜血流密度的下降,故在 DR 的早期诊断中占据着极为关键的地位<sup>[6]</sup>。糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c,HbA1c)的升高是 DR 并发玻璃体出血的危险因素<sup>[7]</sup>,明确高血糖对视网膜损伤的机制,对于早期规范治疗意义重大,可显著改善 DR 的预后,为广大糖尿病患者带来福音。

**1.1 氧化应激与炎症反应** 氧化应激与炎症反应已被证明是 DR 发病机制的关键因素之一<sup>[8]</sup>。氧化应激是体内氧化与抗氧化系统失衡,导致活性氧(reactive oxygen species,ROS)过量产生,进而对视网膜产生损伤。视网膜因富含多不饱和脂肪酸及光感受器,代谢极为活跃,ROS 会持续产生。正常状态下,体内抗氧化系统可有效清除 ROS,但因糖尿病患者体内葡萄糖自发氧化反应加剧,大量消耗还原型辅酶Ⅱ(NADPH),而 NADPH 是抗氧化物再生所必需,所以患者体内抗氧化能力显著下降<sup>[9]</sup>;同时高血糖通过表观遗传修饰抑制抗氧化系统,导致 ROS 的清除和生成失衡,加剧视网膜损伤<sup>[10]</sup>。ROS 的过度积累会诱导视网膜线粒体损伤、细胞凋亡、炎症、脂质过氧化以及结构和功能改变<sup>[11]</sup>。

高血糖环境作为炎症反应起始因素,可通过激活多元醇通路、蛋白激酶 C(PKC)通路导致晚期糖基化终末产物(AGEs)的积累,其中,PKC $\beta$  亚型的激活可使紧密连接(tight junction,TJ)关键蛋白 occludin 的 Ser490 位点磷酸化,导致 TJ 结构解聚,进而破坏 BRB 的完整性,促进视网膜水肿的形成<sup>[12]</sup>。AGEs 与受体作用激活 NF- $\kappa$ B 信号通路,促使多种炎症细胞因子(如 IL-1 $\beta$ 、IL-6)释放<sup>[13]</sup>,小胶质细胞、视网膜色素上皮细胞产生的 IL-1 $\beta$ ,诱导黏附分子表达,激活蛋白水解酶与炎症信号通路,增加血管通透性<sup>[14]</sup>;缺氧及高血糖因素使 IL-6 水平上升,促进炎症细胞聚集,刺激血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)产生,诱导新生血管(neovascularization)生成<sup>[15-16]</sup>,但其结构不完善易引发水肿与出血。炎症反应可激活小胶质细胞与 Müller 细胞,二者在正常情况下维持视网膜内环境的稳定,而在高血糖环境下被过度激活,释放大炎症因子<sup>[17-18]</sup>,干扰视网膜代谢,与其他细胞因子相互诱导,形成正反馈,持续放大炎症反应。

1.2 细胞因子

**1.2.1 VEGF** 视网膜缺血缺氧是 VEGF 分泌主因<sup>[15]</sup>。糖尿病视网膜微血管病变致局部循环障碍,缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ ,HIF-1 $\alpha$ )积聚并与 VEGF 基因缺氧反应元件结合,促进其转录翻译<sup>[19]</sup>;高血糖环境下细胞因子激活 JAK-STAT、NF- $\kappa$ B 等通路,刺激 VEGF 分泌<sup>[20]</sup>,VEGF 与受体结合后激活 PI3K-AKT<sup>[21]</sup>、MAPK 通路<sup>[22]</sup>,促进内皮细胞增殖,诱导新生血管生成,且新生血管易在玻璃体视网膜黏连区域生长,后期黏连增加会使其生长加速。VEGF 改变血管内皮连接蛋白功能,损伤 BRB,同时上调黏附因子与 NO 合酶的表达,吸引炎症细胞聚集,释放损伤物质。

**1.2.2 胰岛素样生长因子** 视网膜神经胶质细胞在高血糖、缺氧时激活细胞内信号通路,合成分泌胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor,IGF),它与受体结合激活

酪氨酸激酶及 PI3K-AKT 通路,促进血管内皮细胞增殖分化,促进新生血管生成<sup>[23]</sup>。

**1.2.3 其他生长因子** 高血糖、缺氧会促使视网膜细胞产生表皮生长因子及神经生长因子等,刺激细胞增殖与新生血管形成<sup>[24]</sup>,同时导致视网膜结构异常,出现视网膜纤维化。

**1.3 基因改变** 高血糖可诱导 VEGF 基因、醛糖还原酶(AR)基因上调,增加眼部血管通透性,引起视网膜水肿出血,损伤视网膜神经节细胞<sup>[25]</sup>;高血糖还可以激活 PKC 基因,改变视网膜血管通透性与信号传导。PKC 通路的激活、氧化应激、炎症反应及血流动力学改变会影响血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme,ACE)基因的表达,使视网膜血管收缩。

**1.4 神经损伤** 谷氨酸是重要的兴奋性神经递质,参与视觉信号传导。糖代谢异常会抑制谷氨酸转运体的活性,使其在细胞外蓄积,刺激 N-甲基-D-天冬氨酸受体,使大量钙离子进入细胞,引发细胞内钙离子超载<sup>[26]</sup>,激活蛋白酶、磷脂酶与核酸内切酶,破坏细胞结构与功能,导致视神经损伤,同时高血糖会导致神经保护因子减少,这一失衡势必会对视神经造成损伤。

**1.5 血糖波动的影响** 除持续高血糖外,血糖波动同样是 DR 进展的重要危险因素。研究表明,血糖变异性与 DR 严重程度呈正相关<sup>[27]</sup>。血糖波动通过以下机制加剧视网膜损伤<sup>[28]</sup>:(1)增强氧化应激与炎症反应,产生更多 ROS,上调 IL-6 等炎症因子表达,导致更严重的损伤;(2)影响血管稳定性,增强 PKC 通路激活程度,使血管功能障碍,加速周细胞凋亡;(3)血糖不稳定会导致内皮细胞功能障碍,增加 BRB 通透性。

2 高血压对视网膜的损伤机制

高血压性视网膜病变(hypertensive retinopathy,HR)是由高血压引起的视网膜血管和组织破坏。高血压主要影响视网膜微循环和神经纤维层,视网膜血管是终末血管,也是全身唯一能直接观察到的小血管,它对血压的变化非常敏感,有研究表明高血压在 18 岁以上人群中的患病率是 27.8%,高血压患者中约 70%有眼底改变<sup>[29]</sup>,关于收缩压及舒张压升高对视网膜血管损伤发生发展中的具体贡献程度,目前结论尚不一致,存在明显争议<sup>[30-31]</sup>。长期高血压作用于视网膜血管会导致小动脉痉挛收缩,最终导致血管玻璃样变性,早期没有明显症状,但随着血压的进一步升高会出现毛细血管高灌注,导致视网膜渗出、视乳头水肿;血压的增高会升高颅内压,增高的颅内压作用于视神经时患者会出现视野缺损<sup>[32]</sup>。高血压患病率逐年增高,已成为严重的公共问题,明确高血压对视网膜的损伤机制,对于 HR 的早期预防有很大意义。

**2.1 氧化应激与炎症反应** 高血压性视网膜病变中,血压升高使视网膜血管内压力增大,引发血管内皮细胞损伤,激活细胞内的 NADPH 氧化酶,促使大量 ROS 生成<sup>[33]</sup>。同时高血压会使视网膜血管痉挛、造成局部缺血缺氧,导致线粒体电子传递链出现障碍,产生过量 ROS,进一步加剧氧化应激反应。

高血压引起视网膜血管损伤,激活血管内皮细胞,使其表达黏附分子,引发炎症反应。同时血压的升高会增加 IL-1 $\beta$  和 IL-6,使血管通透性、血液黏稠度增加,影响视网膜的血液循环,同时激活 NF- $\kappa$ B 通路,放大炎症反应<sup>[34]</sup>,加重视网膜缺血缺氧状态。最新研究发现<sup>[35]</sup>,玻璃

体中 miR-155 水平与血管渗漏及新生血管生成呈正相关<sup>[36]</sup>,作为 NF- $\kappa$ B 调控的促炎 microRNA,它在高血压视网膜病变中通过多重机制加剧视网膜损伤;(1) 激活 PI3K/Akt 通路,促进炎症因子(IL-6、TNF- $\alpha$ )释放,并增强 VEGF 介导的新生血管形成;(2) 下调紧密连接蛋白(ZO-1/occludin)表达,破坏 BRB 的完整性,提示其作为治疗靶点的潜力。

2.2 细胞通路

2.2.1 蛋白激酶 C 通路 血压升高时,视网膜血管所受压力增大,血管壁的机械性牵拉激活细胞膜磷脂酶 C (PLC),进而激活蛋白激酶 C(PKC),使血管收缩性增强,导致血压进一步升高<sup>[33]</sup>,同时破坏血管内皮细胞、促进血管平滑肌细胞的增殖和迁移,导致血液成分渗出,引发视网膜水肿。

2.2.2 肾素-血管紧张素-醛固酮通路 血压升高时,肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)通路被激活,进而产生 Ang-2<sup>[37]</sup>。作为强效的血管收缩剂,直接作用于视网膜血管平滑肌细胞,加速 HR 的病情进展。

2.2.3 丝裂原活化蛋白激酶通路 高血压引发的机械应力和化学信号激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路,调控基因表达,促进视网膜血管平滑肌细胞的增殖和迁移,同时参与炎症反应<sup>[38]</sup>。

2.2.4 HIF-1 $\alpha$ /VEGF 通路 当血压持续升高时,视网膜血管壁受到的应力增加,激活缺氧诱导因子 HIF-1 $\alpha$ ,这种机械应力诱导的 HIF-1 $\alpha$  不依赖于经典的低氧环境,而是通过 PI3K/AKT 和 MAPK 通路促进 HIF-1 $\alpha$  蛋白合成,最终显著上调 VEGF 的表达<sup>[39]</sup>。

2.3 生长因子 视网膜血管受损、局部缺血缺氧会刺激 VEGF 的产生,导致新生血管形成,干扰视网膜的正常生理功能,影响视觉信号的传导与处理。高血压还可能使血小板源性生长因子基因表达增加,促使血管平滑肌细胞增殖和迁移,加快 HR 的进程<sup>[38]</sup>。

2.4 神经损伤 高血压导致视网膜血管压力升高,引起神经组织缺血缺氧,使其代谢发生紊乱<sup>[29]</sup>。缺氧使线粒体功能受损,能量产生不足,影响神经细胞对信号的传导;高血压引起的视盘水肿,会对视神经产生压迫,导致视力下降、视野缺损;血管损伤后容易形成血栓,血栓阻塞视网膜血管,会造成神经组织的梗死。高血压产生的炎症因子对视网膜神经细胞有毒性作用,使视网膜的神经功能逐渐丧失;此外,ROS 攻击视网膜神经细胞内的脂质、蛋白质和 DNA,影响神经信号的传递<sup>[40]</sup>。

2.5 血压波动的影响 最新研究表明,24 h 血压波动幅度增大可能与视网膜病变程度加重显著相关<sup>[41]</sup>:(1) 通过整合素  $\alpha$ v $\beta$ 3-FAK 信号通路诱导紧密连接蛋白 ZO-1 的异常分布,直接破坏 BRB 功能,这与 OCTA 检测到的微血管渗漏程度呈显著正相关<sup>[42]</sup>;(2) 血压波动增强了 Ang-2 通过 AT1 受体激活 MMP-9 的作用,加速血管基底膜降解<sup>[43]</sup>;同时,血压不稳定导致的血管剪切力动态变化造成内皮细胞机械性损伤,加剧血管收缩和炎症反应。特别值得注意的是,晨起血压骤升与视网膜出血和渗出等严重病变表现密切相关,这可能是由缺血-再灌注损伤所致<sup>[44]</sup>。

3 高血脂对视网膜的损伤机制

据相关数据显示,血脂异常的患病率达 33.8%<sup>[45]</sup>。当血脂过高时,血液黏稠度显著增加,血流速度减缓,脂质

易沉积于视网膜血管壁,使血管壁弹性降低、管腔狭窄,影响视网膜的血供;同时高血脂会诱发炎症反应,引起血管通透性改变<sup>[46]</sup>。此外脂代谢异常还会对红细胞造成损伤,使其不易变形,易破裂,导致红细胞携氧能力下降,进一步加重视网膜组织的缺氧状况,最终使患者视力下降<sup>[47]</sup>。明确高血脂对视网膜病变的机制,对于保护视网膜血管免受高血脂损害具有重要的意义。

3.1 氧化应激与炎症反应 高血脂状态下,ROS 生成增多,破坏神经细胞的完整性,影响视网膜的神经功能。血液中过多的脂质沉积在视网膜血管壁,激活补体,产生黏附分子,同时释放炎症介质,破坏视网膜的正常组织结构与微环境,IL-1 $\beta$  水平升高激活炎症细胞,破坏视网膜血管内皮细胞屏障功能,并通过增强 VEGF 表达来增加血管通透性;高血脂刺激单核-巨噬细胞和血管内皮细胞释放 IL-6,推动炎症反应及动脉粥样硬化进程;同时,高血脂通过 LOX-1 受体激活 LDL 和氧化型 LDL(ox-LDL),上调 NF- $\kappa$ B 信号通路,进而促进 VEGF 转录并稳定 HIF-1 $\alpha$  表达,有研究表明 ox-LDL 水平与视网膜渗漏面积呈剂量依赖关系<sup>[48]</sup>,这些机制共同形成“炎症-缺氧-VEGF”正反馈循环<sup>[49]</sup>,破坏视网膜血管结构和功能,干扰神经细胞的正常信号传导,最终导致病变进行性恶化。

3.2 血脂波动的影响 血脂不稳定通过以下机制加重视网膜损伤:(1) 血脂波动导致更多 ox-LDL 形成,加剧脂质过氧化<sup>[48]</sup>;(2) 血脂的不稳定增强单核细胞-内皮细胞相互作用,使 IL-1 $\beta$ 、MCP-1 等炎症因子持续高水平<sup>[50]</sup>;(3) 餐后高脂血症与视网膜微血管异常密切相关,可能通过增加血液黏稠度影响血流;(4) 血脂波动干扰血管稳态,使内皮修复能力下降<sup>[51]</sup>。

4 高血糖和高血压及高血脂对视网膜的损伤机制对比

高血糖和高血压及高血脂对视网膜的损伤机制对比见表 1。高血糖和高血压及高血脂通过不同途径激活 NF- $\kappa$ B 信号枢纽示意图见图 1。

5 高血糖和高血压及高血脂对视网膜的联合损伤

据相关数据表明,在 60 岁及以上人群中,“三高”的患病率达 10%<sup>[52]</sup>。合并高血脂的 DR 患者,其视网膜损伤的进展更为迅速,这是由于脂代谢异常使内皮细胞受损,发生炎症反应,进而加重视网膜缺氧状况。高血压不仅可独立引发 HR,还会促使患者血脂进一步沉积于血管壁,引起眼压升高和血栓栓塞性疾病,从而对视网膜产生损伤<sup>[29]</sup>。在高血糖、高血压与高血脂的协同作用下,视网膜面临更为复杂和严峻的病理环境。高血压使血流动力学发生改变;高血脂引发血管壁脂质沉积;高血糖诱导氧化应激、炎症反应以及细胞因子和生长因子的异常表达,三者引发的病理过程相互交织、协同增效,共同破坏视网膜的血管屏障功能,促进新生血管形成,导致视网膜水肿、出血等病变,同时对视网膜神经细胞造成持续性损害,最终增加患者视力丧失的风险。

5.1 血管损伤 (1) 血管硬化与狭窄:高血压使视网膜血管压力升高;高血脂导致血液中脂质成分沉积在血管壁,加速动脉粥样硬化进程;高血糖则通过多种机制,如 AGEs 的形成,使血管基底膜增厚、变硬。这些因素共同作用,使视网膜血管管腔狭窄,血液灌注减少;(2) 血管通透性增加:高血压引起血管内皮损伤;高血糖导致的内皮细胞功能障碍;高血脂引发炎症反应使血管内皮细胞间连接变疏松,这些会导致血管通透性增加,引起视网膜水肿和渗出;

表 1 高血糖和高血压及高血脂三者机制对比

指标	BRB 损伤机制	氧化应激机制	炎症反应因子	血管病理改变	神经损伤	特异性机制
高血糖	Occludin PKCβ 介导磷酸化 TJ 结构解体	多元醇通路激活 NADPH 消耗增加 线粒体 ROS 过量生成	IL-1β/IL-6 激活 PKC 通路 TNF-α 激活 NF-κB通路	VEGF 介导新生血管生成 BRB 紧密连接破坏	谷氨酸毒性 神经营养因子减少	AGEs 堆积 醛糖还原酶通路激活 神经递质失衡
高血压	整合素 αvβ3-FAK 信号通路诱导紧密连接蛋白 ZO-1 的异常分布,直接破坏 BRB 功能	血管压力激活 NADPH 氧化酶 缺血再灌注损伤	IL-6 促进白细胞黏附 TNF-α 介导血管收缩	血管痉挛→玻璃样变 毛细血管高灌注	缺血性凋亡 压迫性损伤	RAAS 系统激活 (Ang-2) 机械应力直接损伤
高血脂	LOX-1 受体激活 LDL 和氧化型 LDL (ox-LDL), 上调 NF-κB 信号通路	脂质过氧化反应增强 自由基链式反应	IL-6 促进动脉粥样硬化 MCP-1 招募单核细胞	脂质沉积→粥样硬化 血流淤滞	脂代谢紊乱致神经元损伤	脂毒性直接损伤 红细胞携氧能力下降
共性总结	BRB 损伤	ROS 积累,引发:细胞凋亡 血-视网膜屏障破坏	TNF-α/IL-6 为核心 形成炎症正反馈循环	血管通透性增加 新生血管形成	神经元能量代谢障碍 视觉信号传导异常	

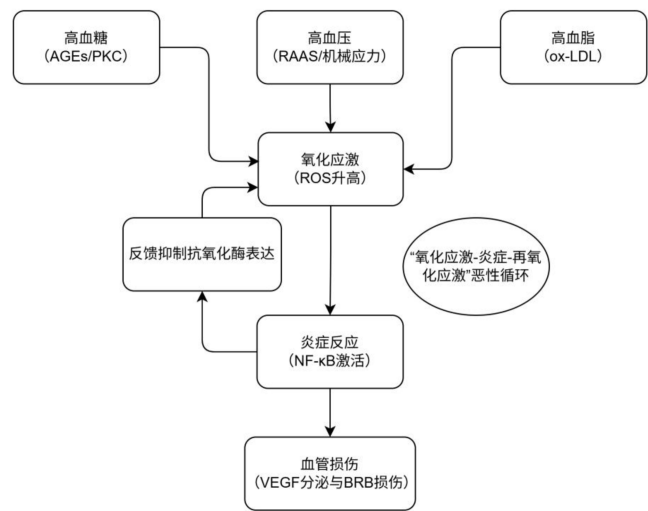


图 1 高血糖和高血压及高血脂通过不同途径激活 NF-κB 信号枢纽示意图。

(3) 血栓形成: 高血脂导致血液黏稠度增加; 高血糖引起血小板功能异常; 高血压则造成血管内皮损伤、内皮下胶原暴露, 为血小板的黏附和聚集提供了场所, 这些因素的共同作用会导致视网膜血管内血栓形成, 导致视网膜组织缺血、梗死。

**5.2 神经损伤** (1) 由于血管狭窄、血栓形成等原因, 视网膜神经组织得不到充足的血液供应, 出现缺血缺氧, 长时间的这种状态会导致神经细胞代谢紊乱、能量产生不足、离子泵功能障碍, 引起神经细胞水肿、凋亡; (2) 同时三者引发的氧化应激和炎症反应, 对神经细胞产生毒性作用, 产生的大量 ROS 会攻击神经细胞内的脂质、蛋白质和 DNA, 破坏神经细胞的功能。

**5.3 视网膜新生血管形成** 高血糖和高血压及高血脂引起视网膜缺血、缺氧, 刺激 VEGF 等血管生成因子产生, 促使新生血管形成, 但这些新生血管的结构和功能不完善, 容易破裂出血, 同时新生血管的异常生长会进一步扰乱视网膜的正常结构和功能。

**5.4 不稳定性的协同作用** “三高”指标的不稳定性相互影响, 形成恶性循环: (1) 血糖波动诱发血压波动, 而血压不稳定又会影响视网膜血流调节, 加剧高血糖损伤; (2) 血脂波动通过影响红细胞变形能力, 干扰微循环, 加重视网膜缺血缺氧<sup>[51]</sup>; (3) 三者不稳定性的协同作用导致氧化应激、炎症反应和血管损伤进一步恶化。因此, 在“三高”管理中, 不仅要控制各项指标的平均水平, 还应尽量减少其波动幅度, 这对预防视网膜病变具有重要意义。

**5.5 高血糖和高血压及高血脂联合损伤机制** 高血糖和高血压及高血脂联合损伤机制见图 2。“三高”对视网膜的损伤机制呈现出复杂多样且相互关联的特性。针对不同损伤机制开展治疗, 可以为临床防治视网膜病变提供多种途径。鉴于“三高”常协同作用于视网膜, 未来仍需进一步深入探究其协同作用下视网膜病变的精细机制, 以开发更为高效的联合治疗策略。通过深入研究与创新治疗模式, 有望减少因“三高”导致的视网膜病变的发生与发展, 切实保护患者的视力, 提高患者的生活质量与视觉健康水平。

6 基于机制的多靶点联合治疗策略与早期筛查建议

随着对高血糖和高血压及高血脂对视网膜损伤机制的深入研究, 多靶点联合治疗策略逐渐成为临床关注的焦点<sup>[53]</sup>。针对氧化应激、炎症反应和新生血管形成等关键病理环节, 联合应用 VEGF 抑制剂 (如康柏西普)、抗氧化剂 (如 α-硫辛酸) 及抗炎药物 (如非甾体抗炎药) 可能通过协同作用更有效地延缓或逆转视网膜病变的进展。例如, VEGF 抑制剂可减轻血管渗漏和新生血管形成<sup>[54]</sup>, 抗氧化剂可中和过量 ROS<sup>[55]</sup>, 而抗炎药物则能抑制炎症因子的级联反应。此外, 针对代谢异常的药物 (如 SGLT-2 抑制剂或他汀类药物) 也可能通过改善全身代谢状态间接保护视网膜功能。

研究表明早期筛查对于“三高”患者至关重要。建议糖尿病、高血压及高血脂人群每年接受一次 OCTA 检查<sup>[56-57]</sup>, 在无症状期发现视网膜血流密度下降、微血管异常; 对已出现视网膜病变的患者, 进行眼底照相和荧光血管造影等综合评估, 通过早期干预, 降低不可逆视力损伤的风险。

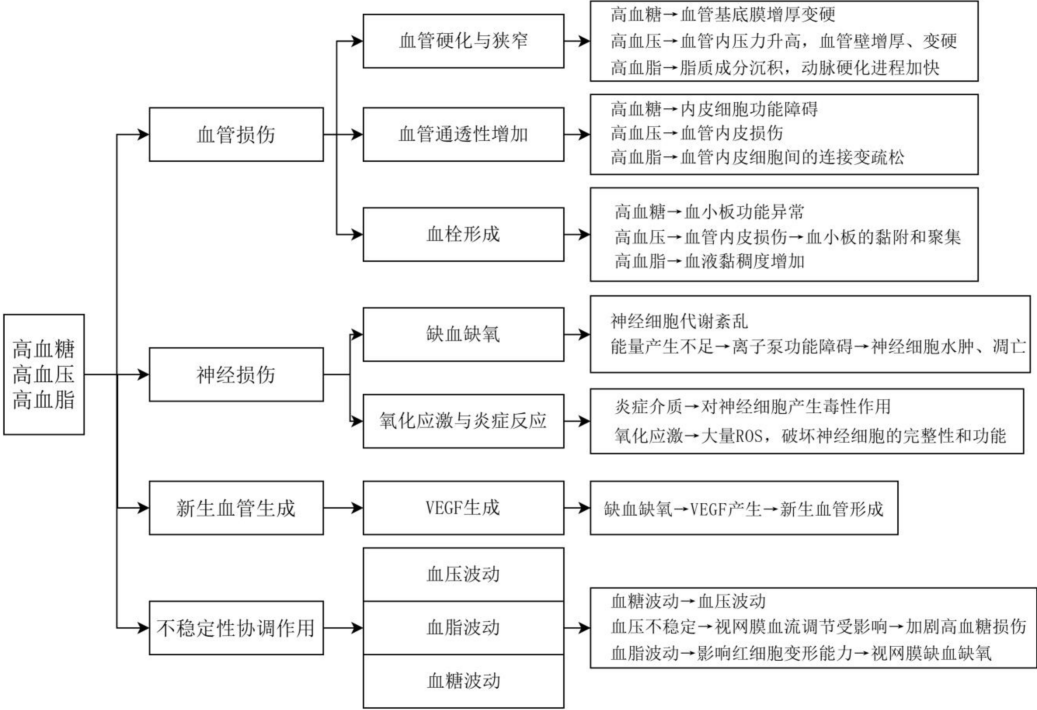


图2 高血糖和高血压及高血脂联合损伤机制。

7 小结与展望

本文系统综述了高血糖和高血压及高血脂对视网膜损伤的分子机制,但具有以下局限性:(1)本研究基于现有文献的总结,缺乏原创性实验数据支持;(2)现有研究多聚焦单一因素的作用,而“三高”协同效应的机制尚未完全阐明,尤其是三者交互作用的动态变化和个体差异仍需深入探索。未来需通过多中心临床研究或动物模型实验,进一步验证“三高”协同损伤视网膜的关键通路(如氧化应激-炎症-血管新生),并为个体化治疗提供依据;(3)联合治疗策略(如 VEGF 抑制剂联合代谢调控药物)的长期疗效和安全性需更多循证医学证据支持。

**利益冲突声明:**本文不存在利益冲突。

**作者贡献声明:**关顺婷论文选题与修改,文献检索,初稿撰写;余萍选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Yang S, Zhou J, Li DW. Functions and diseases of the retinal pigment epithelium. *Front Pharmacol*, 2021,12:727870.  
[2] Ren Y, Liang H, Xie MJ, et al. Natural plant medications for the treatment of retinal diseases: The blood-retinal barrier as a clue. *Phytomedicine*, 2024,130:155568.  
[3] 王苏涵, 张乐颖, 秦婷婷, 等. VEGF 在糖尿病视网膜病变破坏血-视网膜屏障机制中的研究新进展. *国际眼科杂志*, 2024,24(8):1260-1265.  
[4] Eid S, Sas KM, Abcouwer SF, et al. New insights into the mechanisms of diabetic complications: role of lipids and lipid metabolism. *Diabetologia*, 2019,62(9):1539-1549.  
[5] Sachdeva MM. Retinal neurodegeneration in diabetes: an emerging concept in diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep*, 2021,21(12):65.  
[6] Niestrata-Ortiz M, Fichna P, Stankiewicz W, et al. Enlargement of the foveal avascular zone detected by optical coherence tomography angiography in diabetic children without diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019,257(4):689-697.

[7] Perais J, Agarwal R, Evans JR, et al. Prognostic factors for the development and progression of proliferative diabetic retinopathy in people with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023,2(2):CD013775.  
[8] Kang QZ, Yang CX. Oxidative stress and diabetic retinopathy: molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol*, 2020,37:101799.  
[9] Al-Kharashi AS. Role of oxidative stress, inflammation, hypoxia and angiogenesis in the development of diabetic retinopathy. *Saudi J Ophthalmol*, 2018,32(4):318-323.  
[10] Wang L, Hiler D, Xu BS, et al. Retinal cell type DNA methylation and histone modifications predict reprogramming efficiency and retinogenesis in 3D organoid cultures. *Cell Rep*, 2018,22(10):2601-2614.  
[11] Kowluru RA, Shan Y. Role of oxidative stress in epigenetic modification of MMP-9 promoter in the development of diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017,255(5):955-962.  
[12] Kalsi KK, Garnett JP, Patkee W, et al. Metformin attenuates the effect of Staphylococcus aureus on airway tight junctions by increasing PKCζ-mediated phosphorylation of occludin. *J Cell Mol Med*, 2019,23(1):317-327.  
[13] Altmann C, Schmidt MHH. The role of microglia in diabetic retinopathy: inflammation, microvasculature defects and neurodegeneration. *Int J Mol Sci*, 2018,19(1):110.  
[14] Garber D, Zhu S. Implications of caspase 1/interleukin-1 beta (IL-1β) signaling and hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1α) on diabetic retinopathy pathology. *Cureus*, 2023,15(7):e42479.  
[15] Cui JY, Zhang XL, Guo C, et al. The association of interleukin-6 polymorphism (rs1800795) with microvascular complications in Type 2 diabetes mellitus. *Biosci Rep*, 2020,40(10):BSR20201105.  
[16] 蒋文君, 赵柏林, 马善波, 等. 糖尿病视网膜病变患者外周血中炎症细胞因子和 CD8+T 细胞亚群的表达水平变化. *国际眼科杂志*, 2025,25(4):638-643.  
[17] Goldman D. Müller glial cell reprogramming and retina regeneration. *Nat Rev Neurosci*, 2014,15(7):431-442.

[18] 李洁琼, 吕洋. Müller 细胞在视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿中的最新研究进展. 国际眼科杂志, 2025,25(2):220-224.

[19] Huang H, He JB, Johnson D, et al. Deletion of placental growth factor prevents diabetic retinopathy and is associated with Akt activation and HIF1 $\alpha$ -VEGF pathway inhibition. Diabetes, 2015,64(1):200-212.

[20] Arrigo A, Aragona E, Bandello F. VEGF-targeting drugs for the treatment of retinal neovascularization in diabetic retinopathy. Ann Med, 2022,54(1):1089-1111.

[21] 李宝花, 亢泽峰, 侯昕玥, 等. PI3K/AKT 通路在糖尿病视网膜病变中的调控作用. 国际眼科杂志, 2024,24(9):1426-1431.

[22] Takagi H, Koyama S, Seike H, et al. Potential role of the angiopoietin/Tie2 system in ischemia-induced retinal neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003,44(1):393-402.

[23] 张衡, 潘佳玥, 杨杨. 胰岛素样生长因子-1 在糖尿病视网膜病变机制中的研究进展. 河北医药, 2024,46(17):2680-2685.

[24] Peterson JL, Ceresa BP. Epidermal growth factor receptor expression in the corneal epithelium. Cells, 2021,10(9):2409.

[25] Li WL, Chen SS, Mei ZM, et al. Polymorphisms in sorbitol-aldose reductase (polyol) pathway genes and their influence on risk of diabetic retinopathy among Han Chinese. Med Sci Monit, 2019,25:7073-7078.

[26] Yang TT, Li H, Dong LJ. Role of glycolysis in retinal vascular endothelium, Glia, pigment epithelium, and photoreceptor cells and as therapeutic targets for related retinal diseases. Int J Ophthalmol, 2021,14(9):1302-1309.

[27] Dehghani Firouzabadi F, Poopak A, Samimi S, et al. Glycemic profile variability as an independent predictor of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study. Front Endocrinol (Lausanne), 2024,15:1383345.

[28] Bennetsen SL, Feineis CS, Legaard GE, et al. The impact of physical activity on glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. Front Endocrinol (Lausanne), 2020,11:486.

[29] Dzedziak J, Zaleska-Żmijewska A, Szaflik JP, et al. Impact of arterial hypertension on the eye: a review of the pathogenesis, diagnostic methods, and treatment of hypertensive retinopathy. Med Sci Monit, 2022,28:e935135.

[30] Tomita Y, Sakata S, ARIMA H, et al. Relationship between casual serum triglyceride levels and the development of hypertension in Japanese. J Hypertens, 2021,39(4):677-682.

[31] Yao Y, Wang Q, Yang JY, et al. Associations of retinal microvascular alterations with diabetes mellitus: an OCTA-based cross-sectional study. BMC Ophthalmol, 2024,24(1):245.

[32] Wong TY, Mitchell P. The eye in hypertension. Comprehensive Hypertension. Amsterdam: Elsevier, 2007:633-640.

[33] Rivera JC, Dabouz R, Noueihed B, et al. Ischemic retinopathies: oxidative stress and inflammation. Oxid Med Cell Longev, 2017,2017:3940241.

[34] 傅为武. 高血压炎症因子与血压达标、动脉硬化相关性 及壮药三藤养心通脉方干预的临床研究. 广西中医药大学, 2021.

[35] Blackshaw S, Sanes JR. Turning lead into gold: reprogramming retinal cells to cure blindness. J Clin Invest, 2021,131(3):e146134.

[36] Zhuang Z, Xiao-qin, Hu H, et al. Down-regulation of microRNA-155 attenuates retinal neovascularization via the PI3K/Akt pathway. Mol Vis, 2015,21:1173-1184.

[37] Alswailmi FK. A cross talk between the endocannabinoid system and different systems involved in the pathogenesis of hypertensive retinopathy. Pharmaceuticals (Basel), 2023,16(3):345.

[38] Zhang F, Ren XS, Zhao MX, et al. Angiotensin-(1-7) abrogates angiotensin II-induced proliferation, migration and inflammation in VSMCs through inactivation of ROS-mediated PI3K/Akt and MAPK/ERK signaling pathways. Sci Rep, 2016,6:34621.

[39] Nagai A, Sado T, Naruse K, et al. Antiangiogenic-induced hypertension: the molecular basis of signaling network. Gynecol Obstet Invest, 2012,73(2):89-98.

[40] Niu YL, Zhang GH, Sun XJ, et al. Distinct role of Lycium barbarum L. polysaccharides in oxidative stress-related ocular diseases. Pharmaceuticals (Basel), 2023,16(2):215.

[41] Ramnani V, Ramnani S, Trivedi D, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: the eyes reflecting systemic health. Cureus, 2025,17(4):e82754.

[42] Tornavaca O, Chia, Dufton N, et al. ZO-1 controls endothelial adherens junctions, cell-cell tension, angiogenesis, and barrier formation. J Cell Biol, 2015,208(6):821-838.

[43] Zanon P, Terraciano PB, Quandt L, et al. Angiotensin II-AT1 receptor signalling regulates the plasminogen-plasmin system in human stromal endometrial cells increasing extracellular matrix degradation, cell migration and inducing a proinflammatory profile. Biochem Pharmacol, 2024,225:116280.

[44] Khan SS, Beach LB, Yancy CW. Sex-based differences in heart failure JACC focus seminar 7/7. J Am Coll Cardiol, 2022,79(15):1530-1541.

[45] 北京高血压防治协会, 中国老年学和老年医学学会, 北京市社区卫生协会, 等. 成人高血压合并 2 型糖尿病和血脂异常基层防治中国专家共识 (2024 年版). 中国全科医学, 2024,27(28):3453-3475,3482.

[46] 周静, 沈英豪, 戎鑫, 等. 糖尿病、高血脂对高血压患者动脉僵硬度的影响. 中国循证心血管医学杂志, 2018,10(5):562-564,568.

[47] Li JL, Li Z, Zhu YX, et al. Bisphenol S remodels red blood cell membrane lipids by altering plasma lipid levels, causing the risk of venous thrombosis in SD rats and zebrafish embryos. Environ Int, 2023,182:108331.

[48] Wu MY, Chen Y, Wilson K, et al. Intraretinal leakage and oxidation of LDL in diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008,49(6):2679-2685.

[49] Chen QQ, Tang L, Zhang Y, et al. STING up-regulates VEGF expression in oxidative stress-induced senescence of retinal pigment epithelium via NF- $\kappa$ B/HIF-1 $\alpha$  pathway. Life Sci, 2022,293:120089.

[50] Pariente A, Peláez R, Pérez-Sala Á, et al. Inflammatory and cell death mechanisms induced by 7-ketocholesterol in the retina. Implications for age-related macular degeneration. Exp Eye Res, 2019,187:107746.

[51] Yang RC, Chen SL, Ng TK, et al. Lipid metabolism disorder promoting retinal structural and functional damage in ApoE $^{-/-}$  mice with age superposition. Acta Neuropathol Commun, 2025,13(1):125.

[52] 李改云. 我国慢性病共病老年人的健康相关生命质量及医疗服务利用状况研究. 兰州大学, 2023.

[53] Rolev KD, Shu XS, Ying Y. Targeted pharmacotherapy against neurodegeneration and neuroinflammation in early diabetic retinopathy. Neuropharmacology, 2021,187:108498.

[54] Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. Rev Roum De Morphol Embryol, 2018,59(2):455-467.

[55] Papanas N, Ziegler D. Efficacy of  $\alpha$ -lipoic acid in diabetic neuropathy. Expert Opin Pharmacother, 2014,15(18):2721-2731.

[56] Waheed NK, Rosen RB, Jia YL, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. Prog Retin Eye Res, 2023,97:101206.

[57] 曾少杰, 谢怀林, 张昀昀. OCTA 评估黄斑中心凹无血管区参数对早期糖尿病视网膜病变的诊断价值. 国际眼科杂志, 2024,24(9):1471-1475.