

糖尿病视网膜病的神经病变

惠延年

引用:惠延年. 糖尿病视网膜病的神经病变. 国际眼科杂志, 2026,26(5):729-731.

作者单位:(710032)中国陕西省西安市,空军军医大学西京医院眼科 全军眼科研究所

作者简介



惠延年 空军军医大学(第四军医大学)西京医院眼科教授、主任医师、博士研究生导师;国家人事部/总政治部“有突出贡献中青年专家”(1998);国家教委“做出突出贡献的中国学位获得者”(1991);“眼科学国家重点实验室”“眼视光学和视觉科学国家重点实验室”原学术委员;《国际眼科杂志》中、

英文版主编, *Ophthalmologica* 编委;《中华眼科杂志》《中华眼底病杂志》原副主编/顾问;美国外科学会“国际客座学者”(1984);国际眼底病专家学会(Club Jules Gonin)原会员;全国高等医药院校统编教材《眼科学》第五、六版主编,四、七版参编;主/参编著作《眼科全书》,Ryan's Retina 等 30 余部;发表论文综述等 785 篇(含 SCI 收录 79 篇);获国家科技进步奖 1 项,军队/省部级二等奖 10 余项;培养研究生 110 余名。

通讯作者:惠延年. ynlhui@163.com

收稿日期:2026-02-12 修回日期:2026-03-13

摘要

糖尿病视网膜病变(DR)长期以来被认为是一种微血管病变,但以内层视网膜神经炎症和神经变性为特征的糖尿病视网膜神经病变(DRN)同样发生在糖尿病(DM)患者,而且可先于DM引起的临床上可观察到的血管变化。大量临床研究已确认糖尿病的视网膜损害属于一种高度组织特异性神经血管并发症,并提出“糖尿病视网膜病”(DRD)作为DR更新的术语。DRN在结构上表现为神经细胞凋亡、神经节细胞丧失、反应性胶质增生以及内层视网膜变薄;在功能上表现为视网膜电图、暗适应、对比敏感度、色觉的缺陷以及微视野和视野心理物理学测试异常。从整合的视角深入研究DRN,将对DRD的新分期、创新疗法与全程管理产生重大影响。

关键词:糖尿病视网膜病变;糖尿病视网膜病;糖尿病视网膜神经病变;述评

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.5.01

Retinal neuropathy in diabetic retinal disease

Hui Yannian

Eye Institute of PLA; Department of Ophthalmology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Hui Yannian. Eye Institute of PLA; Department of Ophthalmology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China. ynlhui@163.com

Received:2026-02-12 Accepted:2026-03-13

Abstract

• Diabetic retinopathy (DR) has long been recognized as a microvasculopathy, but diabetic retinal neuropathy (DRN), characterized with inner retinal neuroinflammation and neurodegeneration, also occurs in diabetes mellitus (DM), and even precedes the clinically observed vascular changes in DM. Clinical studies have confirmed the diabetic retinal damage as a highly tissue-specific neurovascular complication, and proposed “diabetic retinal disease” (DRD) as the redefined term for DR. DRN is structurally observed as neuronal apoptosis, ganglion cell loss, reactive glial proliferation, and thinning of the inner retina. Functionally, it is manifested as deficits in retinal electroretinogram, adaptation, contrast sensitivity, color vision, and psychophysical tests of microfield and visual field. In-depth studies from an integrated perspective on DRN will have significant impacts on new stages, novel therapy, and management throughout the entire course of DRD.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; diabetic retinal disease; diabetic retinal neuropathy; editorial

Citation: Hui YN. Retinal neuropathy in diabetic retinal disease. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026,26(5):729-731.

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)长期以来被认为是一种微血管病变和致盲的主要原因。但以视网膜内神经退行性变为特征的糖尿病视网膜神经病变(diabetic retinal neuropathy, DRN)同样发生在糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者中。检眼镜下或眼底照片看到的微动脉瘤被认为是DR临床表现的第一个标志物。而早在数十年前,许多研究已发现DRN可先于血管病变发生^[1]。Adams等^[2]报告,代表神经节细胞(retinal

ganglion cell, RGC) 功能的图形视网膜电图 (electroretinogram, ERG) 检测到局部功能丧失,可预测 1 a 后发生微血管病变。Sohn 等^[3] 报告在无 DR 或轻度 DR 的 DM 患者中,光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 发现视网膜神经纤维层和 RGC/内丛状层进展性显著减低,并在 DM 供体眼球及 DM 小鼠模型观察到同样的病理变化。对 DRN 的这些新发现代表了对糖尿病眼部并发症整体认识上的范式转变,揭示了原 DR 分类系统仅限于血管病变的局限性。DR 已被重新定义为糖尿病视网膜病 (diabetic retinal disease, DRD)^[4]。DRD 实质上等于 DR 再加上 DRN。由于 DRN 可早于可观察到的血管病变发生之前,也被称为“临床前期”病变。深入研究 DRN 的发病机制、临床表现与检测,将对 DRD 的分期、疗法创新和全程管理产生重大影响^[5-6]。

1 DRN 发病机制

越来越多的证据表明,神经炎症和神经变性是 DRD 发病的早期事件,但其病理生理学和详细机制尚未明了。研究导致神经血管单元 (neruovascular unit, NVU) 早期破坏和神经变性的潜在机制对于开发新的治疗策略至关重要。在生理条件下,由大胶质细胞和一氧化氮等介质介导的神经血管耦合功能可自动调节血管,维持血流以适应视网膜代谢需求。在 DM 中此功能受损表现为对闪烁光的动脉血管舒张反应减弱,以及高氧条件下血管收缩反应减弱^[7-8]。在动物模型及糖尿病供体的视网膜中,已观察到 DRN 的表征包括代谢异常、反应性胶质增生、神经元功能减退及细胞凋亡。这些表现均发生在明显的微血管病变之前。RGC 和无长突细胞是最早检测到糖尿病诱导的细胞凋亡的神经元,但光感受器细胞的凋亡率也有所增加。相应的结构变化是内层视网膜和神经纤维层厚度减少,多焦视网膜电图 (mfERG) 的 P1 潜伏期延长和波幅降低。

神经胶质细胞的激活和神经元的凋亡是 DRN 的两个显著特征^[9]。胶质细胞的激活和反应性增生,可对视网膜神经元造成损害。NVU 中的星形胶质细胞和 Müller 细胞发挥着至关重要的内稳态功能,它们能够调节视网膜血流、神经组织内的水平衡,并维持血-视网膜屏障 (blood retinal barrier, BRB) 功能^[7]。Müller 细胞的反应性增生表现为神经胶质纤维酸性蛋白上调。神经胶质增生与血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达增加以及先天免疫相关通路的激活有关,可导致促炎细胞因子的过度表达以及 BRB 功能障碍。研究证实 Müller 细胞的谷氨酸代谢异常 (谷氨酰胺缺乏) 在早期即影响光感受器突触和内皮细胞,增加内皮细胞凋亡基因的表达,提示 Müller 细胞-光感受器-内皮细胞相联系的代谢生态系统功能障碍是 DRD 发病早期阶段的核心问题,而此时微血管病变特征尚未出现^[10]。

炎症是 DRD 的一个特征。NVU 中的小胶质细胞参与炎症过程和神经保护功能。激活的小胶质细胞引发临床炎症反应。神经营养因子的改变,如色素上皮衍生因子、生长抑素、胰高血糖素样肽 1 下调,与 VEGF 和促红素失衡,可诱发神经变性^[11-14]。晚期糖基化终产物 (advanced glycation end-products, AGEs) 是导致 DRD 神经血管偶联受损的主要病理因素之一。AGEs 轴的 AGE 受体、活性氧的产生、炎症反应和细胞死亡途径的激活与

NVU 的损伤有关。尤其神经元死亡是与视力下降直接相关的不可逆变化^[15]。简而言之,低度炎症、免疫细胞激活、细胞外谷氨酸积聚以及局部神经营养因子生成的失衡,是视网膜神经退行性病发展过程中的重要因素。

2 DRN 临床检测

DRN 这一术语涵盖了 DM 患者中所见的视网膜神经变化,包括结构上的变化,如神经元凋亡、RGC 丢失、神经胶质增生以及视网膜内层变薄。这些结构变化对暗适应、色觉和对比敏感度的功能影响可通过 ERG、微视野检查、对比敏感度检查以及其他相关研究来实现。

2.1 影像学标志物 迄今利用 OCT 对神经视网膜进行详细评估并未得到充分重视。诸如视网膜内层组织紊乱 (disorganization of retinal inner layer, DRIL)、外层视网膜结构包括光感受器长度、以及外界膜和椭圆体带的完整性等,并未列入常规测量指标。DRN 最初损害的表现是 RGC 凋亡,在无 DR 的 DM 患者即可检出盘周视网膜神经纤维层变薄,RGC 层和内丛状层厚度减少^[16]。DRIL 是诊断早期神经变性的一种新型生物标志物。上述改变并不局限于黄斑。最近的研究报告显示,OCT 高轴向分辨率增强技术可提高 DRD 中 DRIL 的检测精度,比常规 OCT 所显示的区域面积更小,能更精确地与局部功能和血管损伤相匹配^[17]。

神经炎症的多模影像生物标志物还包括视网膜内强反射点 (hyperreflective foci, HF) 的增加和弥散。HF 是小于 30 μm 的点状反射,其反射率与神经纤维层相似,散布于整个神经视网膜内,在 OCT-B 扫描中可见,一般认为其代表了小胶质细胞的聚集。OCT 显示的视网膜下积液与 IL-6、IL-8 等炎症因子浓度增加有关,糖皮质激素对其疗效较好也提示炎症起了重要作用^[6]。OCTA 影像标志物如深层毛细血管网损害,可能是视网膜血管损伤的先兆,甚至出现在 DR 的任何临床症状之前 (临床前期),这表明旁中心凹毛细血管丢失是早期损伤的一种表征^[18]。

2.2 功能检查 DRN 导致的功能性视力丧失先于血管病变和临床 DR。然而,目前 DR 的诊治主要是基于检眼镜、眼底照片所显示的血管病变体征。许多临床指南中推荐的唯一功能测试是最佳矫正视力,即中心凹功能测试,而中心凹只占整个视网膜面积的不到 1%。而且,糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 可以掩盖 OCT 显示的早期 DRN,即黄斑的视网膜内层变薄。因此,早期检测 DRN 是重要的,毕竟防治的终点是功能性结果^[19]。

在 DRD 早期,有关光感受器细胞功能障碍的直接证据在 1980 年代就有所证实。研究显示,DM 患者存在对比敏感度和色觉敏感度降低。随后,通过全视野或多焦 ERG 检测到早期患者光感受器转导异常^[6]。尤其多焦点功能测试可以客观地描述中心凹及其外局部和整体功能。

目前,在 DRD 研究中尚未将中心视力以外的视觉功能纳入常规评估。这和眼科临床惯例与包括视野和其他视觉功能方面的青光眼、视神经病变和遗传性视网膜变性的标准做法相悖。通过电生理、对比敏感度、微视野和色觉测试,对伴有或不伴有 DRD 的 DM 患者的视网膜神经功能进行评估,已发现锥体和杆体光感受器通路缺损、视网膜中间神经节振幅减弱、对比度和周边视觉受损。由于缺乏标准化,检查所需时间长,这些功能指标还没有整合

在 DRD 的临床应用中。进一步研究确定哪些功能测试具有敏感性、预测性和临床实用性,是非常必要的^[8]。

3 新疗法研究

在 DRD 病理生理学和早期检测方面开展深入研究,了解其与代谢和炎症因素,如血糖血脂水平、氧化应激和线粒体功能之间的关系,对开发更有效的新疗法包括针对 DRN 的神经保护新靶点至关重要^[8]。

目前,针对临床前期的炎症和神经变性的新疗法大多还在临床试验中。例如,抗炎的新药制剂除糖皮质激素类外,还有整合素或趋化因子的受体拮抗剂、抗 TNF- α 、IL-6 抑制剂、环氧化酶抑制剂等。靶向神经变性的制剂有 α 2-肾上腺素能激动剂、促红素衍生肽、线粒体心磷脂稳定剂、内源性神经保护激素、磷脂酰胆碱前体等^[6]。

鉴于 AGEs 诱导 NVU 损伤,使用抗糖基化药物具有神经保护的潜在作用。理想的抗 AGEs 药物应具有多种作用,包括抑制 AGEs 形成、交联分解物、抗氧化、阻断 AGEs 受体、螯合金属以及清除羰基化合物等。尽管目前尚未开发出理想的抗 AGEs 药物,但已有几种化学药、天然药或临床药物投入使用,如 AGE 抑制剂氨基胍、吡哆胺、苯磷硫胺和萆芥,交联分解剂 ALT-711、TRC4186 和姜黄素。已用的药物如格列酮、他汀类、二甲双胍也具有 AGE 抑制剂的某些作用。虽然天然化合物的生物活性低于化学药,但具有安全性高的优点,可能对早期患者有用^[15]。

总之,在 DRD 防治研究中,炎症/细胞因子、氧化信号、血管保护、神经保护、有丝分裂和营养物质/微生物组等重要概念,可能成为生物标志物和治疗靶点^[20-22]。视网膜神经细胞的修复和再生还可以借助纳米技术、基因疗法、干细胞等再生医学新疗法^[23-24]。

4 结语与展望

近 20 a 来,从视网膜 NVU 整体观念的视角认识糖尿病引起的视网膜并发症,较以往仅着眼于微血管病变的观念已经发生了革命性转变。DR 重新定义为 DRD,就是这一观念转变的产物。从“病变”到“病”,表达的是从局部到整体的质变和升级。将 DRN 作为 DRD 的重要组成部分,具有重要的理论和实践意义。由于 DRD 早期是一种“无症状”疾病,DRN 的发生从临床前期开始,一直延续到晚期,DRD 新的分类体系应包含血管和神经变化及视觉功能、涵盖临床前期以及早、中、晚期^[25]。相应地,筛查、早期诊治以及后续的监测对 DRD 全程管理至关重要。这些努力将开辟新的研究方向,开发新疗法,实施个性化的防治措施,最终为广大 DM 患者造福。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

参考文献

[1] Levine SR, Sapienza P, Dutta S, et al. It is time for a moonshot to find “Cures” for diabetic retinal disease. *Prog Retin Eye Res*, 2022, 90:101051.
 [2] Adams AJ, Bearse MAJ. Retinal neuropathy precedes vasculopathy in diabetes: a function - based opportunity for early treatment intervention? *Clin Exp Optom*, 2012, 95(3) :256-265.
 [3] Sohn EH, van Dijk HW, Jiao CH, et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113 (19) : E2655-E2664.

[4] 惠延年. 糖尿病视网膜病:糖尿病视网膜病变重新定义的术语. *中华眼底病杂志*, 2026, 42(1) :3-7.
 [5] Abramoff MD, Fort PE, Han IC, et al. Approach for a clinically useful comprehensive classification of vascular and neural aspects of diabetic retinal disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59 (1) : 519-527.
 [6] Bianco L, Arrigo A, Aragona E, et al. Neuroinflammation and neurodegeneration in diabetic retinopathy. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14:937999.
 [7] 惠延年. 神经血管单元与糖尿病视网膜病变. *国际眼科杂志*, 2023, 23(3) :353-355.
 [8] Torm MEW, Dorweiler TF, Fickweiler W, et al. *Frontiers in diabetic retinal disease*. *J Diabetes Complications*, 2023, 37(2) :108386.
 [9] Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia*, 2018, 61 (9) : 1902-1912.
 [10] Corano Scheri K, Hsieh YW, Tedeschi T, et al. Müller cell glutamine metabolism links photoreceptor and endothelial injury in diabetic retinopathy. *Life Sci Alliance*, 2026, 9(2) :e202503434.
 [11] Sivaprasad S, Wong TY, Gardner TW, et al. Diabetic retinal disease. *Nat Rev Dis Primers*, 2025, 11:62.
 [12] Aschauer J, Pollreisz A, Karst S, et al. Longitudinal analysis of microvascular perfusion and neurodegenerative changes in early type 2 diabetic retinal disease. *Br J Ophthalmol*, 2022, 106(4) :528-533.
 [13] Gardner TW, Bek T. Dissecting the neurovascular unit in human diabetic retinal disease. *Diabetes*, 2024, 73(11) :1791-1792.
 [14] Rajagopal R, Kern T. Clinical evidence of a photoreceptor origin in diabetic retinal disease. *Ophthalmol Sci*, 2025, 5(1) :100591.
 [15] Oshitari T. Advanced glycation end - products and diabetic neuropathy of the retina. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3) :2927.
 [16] Polat E, Celik E, Togac M, et al. Retinal neurodegeneration in metabolic syndrome: a spectral optical coherence tomography study. *Int J Ophthalmol*, 2023, 16(2) :224-232.
 [17] Wall K, Arend LP, von der Emde L, et al. Increased axial resolution OCT improves structure - function correlation of the disorganization of the retinal inner layers in diabetic retinal disease. *Sci Rep*, 2026, 16(1) :889.
 [18] Vujosevic S, Cunha-Vaz J, Figueira J, et al. Standardization of optical coherence tomography angiography imaging biomarkers in diabetic retinal disease. *Ophthalmic Res*, 2021, 64(6) :871-887.
 [19] Rai BB, Maddess T, Nolan CJ. Functional diabetic retinopathy: a new concept to improve management of diabetic retinal diseases. *Surv Ophthalmol*, 2025, 70(2) :232-240.
 [20] Hartnett ME, Fickweiler W, Adamis AP, et al. Rationale of basic and cellular mechanisms considered in updating the staging system for diabetic retinal disease. *Ophthalmol Sci*, 2024, 4(5) :100521.
 [21] Simó R, Hernández C. New insights into treating early and advanced stage diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15) :8513.
 [22] Bloomquist RF, Bloomquist DT, Gardner TW. Current treatment options for diabetic retinal disease. *Diabetes Technol Ther*, 2025, 27(4) : 248-260.
 [23] Lechner J, Medina RJ, Lois N, et al. Advances in cell therapies using stem cells/progenitors as a novel approach for neurovascular repair of the diabetic retina. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1) :388.
 [24] Ciorba AL, Saber S, Abdelhamid AM, et al. Diabetic retinopathy in focus: Update on treatment advances, pharmaceutical approaches, and new technologies. *Eur J Pharm Sci*, 2025, 214:107307.
 [25] Sun JK, Aiello LP, Abramoff MD, et al. Updating the staging system for diabetic retinal disease. *Ophthalmology*, 2021, 128 (4) : 490-493.