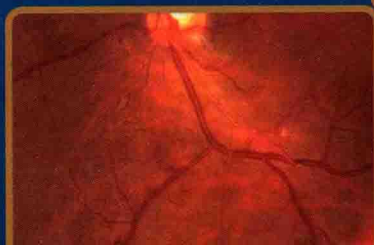
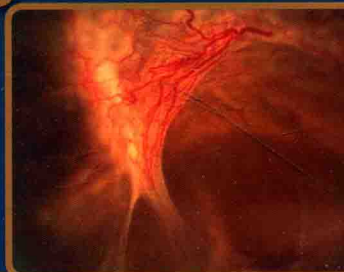
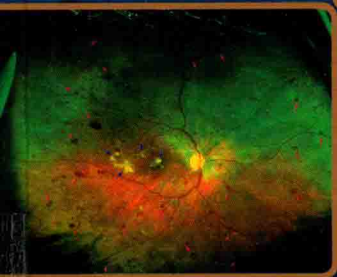
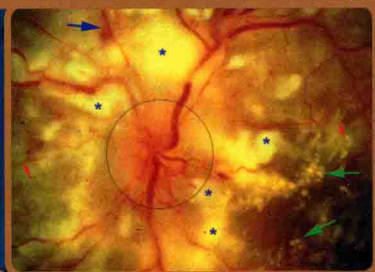




Diabetic Retinopathy

糖尿病视网膜病变

李维业 黎晓新 徐国彤 著



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

Diabetic Retinopathy 糖尿病视网膜病变

李维业 黎晓新 徐国彤 著

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

糖尿病视网膜病变 / 李维业, 黎晓新, 徐国彤著. —北京: 人民卫生出版社, 2017

ISBN 978-7-117-25191-4

I. ①糖… II. ①李… ②黎… ③徐… III. ①糖尿病—并发症—视网膜疾病—诊疗 IV. ①R587.2②R774.1

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第226326号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

糖尿病视网膜病变

著 者: 李维业 黎晓新 徐国彤

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里19号

邮 编: 100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京盛通印刷股份有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 19

字 数: 462千字

版 次: 2018年2月第1版 2018年2月第1版第1次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-25191-4/R·25192

定 价: 199.00元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

序

本书是第一本研究“糖尿病视网膜病变”的中文专著。本书三位作者先后各自在中国、德国和美国学习并获得博士学位，多年来从事眼科基础研究和临床工作，汇集了他们在糖尿病视网膜病变的基础研究和临床实践方面的宝贵经验，完成了这本简明扼要的专著。李维业教授是第一位从中国大陆获得美国国立卫生研究院个人科研基金(RO1 grant)的课题负责人，是最早发现细胞凋亡作为糖尿病视网膜病变周细胞选择性消亡病理学机制的科学家之一。1997年以后李维业教授一直在美国从事玻璃体-视网膜临床工作。黎晓新教授1986年在德国获得博士学位后回国，建立和完善了我国眼科临床电生理学，也是建立和完善我国糖尿病视网膜病变诊断、分类体系的主要贡献者。黎晓新教授长期从事玻璃体-视网膜临床工作，是我国著名糖尿病视网膜手术专家。徐国彤教授在美国获得药理学博士学位后回国，从事糖尿病视网膜病变和干细胞的基础与转化医学的研究，是最先把促红细胞生成素作为转化医学产物应用于临床的科学家之一。徐国彤教授还是我国著名医学教育专家。

由于三位作者在糖尿病视网膜病变的发病机制和玻璃体-视网膜临床方面有自己的建树，因此本书在学术上提出了许多新的见解，在临床上提出了符合应用的新的解决方法。本书的阐述突破糖尿病视网膜病变的狭隘的原有定义，指出它不只是一种糖尿病微血管并发症，而是一种糖尿病的全视网膜疾病。临床特点是视网膜微血管病变和视网膜神经元病变共存，病变累及所有视网膜神经-血管单位。其中病理学的核心是视网膜神经细胞、神经胶质细胞和微血管细胞都发生凋亡。因此，治疗糖尿病视网膜病变的前景是着眼于视网膜神经-血管单位的综合疗法。本书虽然是眼科专著，但强调了糖尿病视网膜病变和全身糖尿病的密切关系，根据我国流行病学的最新调查，提出了一系列控制和预防糖尿病视网膜病变的方法，也强调了基础医学成果向临床医学转化的应用。本书的另一特点是作者采用了大量图解和自己临床实践中的影像学资料，力求图文并茂，易于理解。虽然现今对糖尿病视网膜病变的认识很快会变成历史，但是可以预见本书不仅是一本适合眼科基础科研人员、眼科医生、研究生、医学生的新读物，也是献给广大生命科学和转化医学工作者的一本新参考书。



2017年7月22日

前言

眼科医生的日常工作中，经常会看到由于糖尿病视网膜病变（糖网病）造成的严重视力损害的病人。使人尤感痛心与无奈的是，这些病人大多处于风华正茂的工作年龄段，而我们的治疗手段又十分有限。20 世纪 70 年代以来，显微玻璃体手术从无到有并不断成熟，使得很多糖网病患者的视力有所恢复。这些进展使本书作者有了“生逢其时”的感觉，一时节也认为征服增殖性糖网病有了真正的希望。事实上，糖网病对视网膜的危害远远超过我们从临床观察能想到的广度和深度。基于这种情况，本书三位作者在各自的工作岗位不谋而合，几经切磋，决心把自己在国内外学习和工作的经验以及基础和临床研究的体会结合起来，写一本糖网病的专著献给国内广大的眼科工作者。

在撰写过程中，我们在充分地吸收有关糖网病的经典理论和传统治疗方案的同时，兼顾所谓临床金标准和实际个体化治疗的差异。换言之，临床医生应该根据病人的具体情况选择治疗方案。本书还强调：糖网病不仅是视网膜微血管的并发症，而且是视网膜多种神经元和神经胶质的病变；不仅是中央视网膜的疾病，也是从中央到周边视网膜具有区域特征性的病变。因此，治疗糖网病要考虑视网膜所有细胞的状况，并对不同区域的病变采取不同的治疗措施。本书作者有幸参与了有关糖网病的电生理、生物化学、分子生物学和再生医学等领域的研究，对将视网膜各类细胞的凋亡作为贯穿糖网病发生和发展机理的主线有很好的共识。或许，这一假说能为寻找更多的糖网病治疗的靶点奠定基础。由于本书的作者都是临床医生出身，研究结果的落脚点也应该回归临床，因此本书试图把在长期临床“摸爬滚打”中积累的经验，从诊断和鉴别诊断的体会到复杂玻璃体 - 视网膜手术的技巧都精炼地介绍给读者，希望对认识和干预糖网病能有所裨益。

从萌发写糖网病专著到完成书稿已经有五年的时间了，当初的许多所谓新东西有些已经成为日常使用的检查和治疗方法。但也正是这种“后浪推前浪”的态势，使我们感到写这本专著的长远意义。限于作者们的能力，本书内容和观点可能有不全面或有争议等问题，欢迎广大读者批评指正。在本书编写过程中，我们得到中华医学会眼科学会同道的多方鼓励，并在特定段落和内容的编写中得到张敬法、石璇、徐琼、吕立夏、田海滨、金彩霞、高芙蓉、欧庆健等人协助检索文献资料和起草初稿的帮助，加上戴申倩的精准绘图更使内容生动，最后又经人民卫生出版社编辑不断修改，才有今天的版本，我们在此一并表达深深的谢意。

李维业

2017 年 9 月

目 录

第一章 总论	李维业	1
第二章 糖尿病及其并发症	李维业	8
第一节 糖尿病分型及其病因学		8
第二节 1型糖尿病与2型糖尿病并发症的异同		9
第三节 治疗1型和2型糖尿病对其并发症的影响		12
第三章 糖尿病和糖尿病视网膜病变的流行病学	黎晓新	15
第一节 糖尿病流行病学的历史和现状		15
第二节 糖尿病视网膜病变流行病学的历史与现状		16
一、全球概况		17
二、我国糖尿病视网膜病变的流行病学研究		18
第四章 糖尿病生物化学异常与糖尿病视网膜病变发病机制	张敬法 徐国彤	23
第一节 多元醇通路的激活		23
第二节 氨基己糖通路的激活和N-乙酰氨基葡萄糖对蛋白的过度修饰		25
第三节 高血糖激活蛋白激酶C		26
第四节 晚期糖基化终产物的形成		28
第五节 四类主要糖网病生物化学机制的关系		31
第六节 过度产生的活性氧(ROS)对血管细胞功能的损害		33
第七节 细胞核因子 κ B(NF- κ B)的活化		34
第八节 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的激活		37
第九节 糖尿病产生炎症反应的机制及炎症反应在糖尿病视网膜病变中的作用		38
第五章 糖尿病视网膜病变的病理分子生物学基础	张敬法 李维业	50
第一节 早期糖尿病视网膜病变的病理生理学和分子生物学基础		50
一、视网膜血管自主调节、血流动力学改变、白细胞聚集和边流		50
二、视网膜毛细血管基底膜增厚		51
三、视网膜星形胶质细胞退化、Müller细胞与小胶质细胞活跃		53
四、视网膜神经元凋亡		55
五、周细胞和内皮细胞凋亡		56

第二节 增殖性糖尿病视网膜病变的病理生理学和分子生物学基础	57
一、生理性新生血管形成	57
二、病理性新生血管形成	61
三、增殖性糖尿病视网膜病变的分子生物学基础	64
第三节 神经视网膜与血-视网膜内外屏障	67
一、视网膜内层的特殊解剖结构	67
二、糖尿病视网膜病变在视网膜内层的病理生理过程	70
三、神经视网膜内层和血-视网膜内屏障形成单元	70
四、视网膜外层的特殊解剖结构	70
五、糖尿病视网膜病变时血-视网膜外屏障异常	71
第六章 糖尿病视网膜病变的临床病理学	李维业 83
第一节 视网膜的血液供应和血-视网膜屏障	83
第二节 糖尿病时视网膜血管系统的病理改变	84
一、视网膜毛细血管周细胞和内皮细胞凋亡	84
二、视网膜毛细血管微血管瘤形成和毛细血管基底膜增厚	86
三、渗出性视网膜病变	87
四、棉絮样斑	88
五、出血性视网膜病变	88
六、黄斑水肿	89
七、毛细血管无灌注区、视网膜小动脉-小静脉分流和视网膜内微血管异常	91
八、黄斑缺血	92
九、视网膜新生血管形成	92
第三节 糖尿病脉络膜病变	95
第七章 糖尿病视网膜病变临床检查、诊断和分类	黎晓新 97
第一节 临床检查方法	97
一、裂隙灯生物显微镜检查	97
二、间接眼底镜检查	99
三、荧光素眼底血管造影	100
四、相干光断层扫描成像	115
五、眼底自发荧光照相	137
六、视网膜电生理检查	145
第二节 糖尿病视网膜病变的临床分类	156
一、非增殖性糖尿病视网膜病变	158
二、增殖期糖尿病视网膜病变眼底特点	160
三、糖尿病视网膜病变黄斑水肿的眼底特点和分类	163
第三节 糖尿病视网膜病变合并其他眼部并发症	165
一、糖尿病视网膜病变与白内障	165

二、糖尿病视网膜病变与新生血管性青光眼·····	166
三、糖尿病视神经病变·····	167
四、糖尿病视网膜病变合并低灌注视网膜病变·····	168
第八章 糖尿病视网膜病变的鉴别诊断····· 李维业	169
第一节 糖网病的鉴别诊断梗概·····	169
第二节 高血压视网膜病变·····	169
第三节 视网膜静脉阻塞·····	170
第四节 放射性视网膜病变·····	172
第五节 特发性黄斑毛细血管扩张症·····	173
第六节 视网膜血管炎·····	174
第七节 眼缺血综合征·····	176
第八节 镰状细胞视网膜病变·····	177
第九节 感染性视网膜脉络膜炎·····	178
第十节 自身免疫介导的眼炎性反应性疾病·····	180
第十一节 高凝、高黏稠血症相关的视网膜病变·····	180
第十二节 恶性血液病视网膜病变·····	182
第十三节 栓塞性视网膜病变·····	183
第十四节 外伤性和类外伤性血管性视网膜病变·····	183
第十五节 其他·····	184
第九章 糖尿病视网膜病变的非手术全身治疗····· 黎晓新 徐 琼	186
第一节 严格控制血糖·····	186
一、1型糖尿病·····	186
二、2型糖尿病·····	186
三、强化血糖控制可能发生的风险·····	186
第二节 严格控制血压·····	187
一、UPDUKS 临床试验·····	187
二、ABCD 临床试验·····	187
三、ACCORD 临床试验·····	187
第三节 严格控制脂肪代谢障碍·····	188
一、DCCT 临床试验·····	188
二、ACCORD 临床试验·····	188
第四节 超高身体重量指数·····	189
第五节 呼吸暂停综合征·····	194
第十章 糖尿病视网膜病变的眼部干预····· 黎晓新	201
第一节 热激光治疗·····	201
一、视网膜热激光发展史·····	201

二、激光波长的选择	202
三、全视网膜光凝	204
四、糖尿病黄斑水肿的激光治疗	208
五、激光光凝并发症的处理	211
六、我国糖尿病视网膜病变光凝治疗的问题	212
第二节 玻璃体内抗 VEGF 和甾体激素治疗黄斑水肿	215
一、玻璃体腔抗 VEGF 制剂治疗黄斑水肿	215
二、玻璃体腔糖皮质激素治疗黄斑变性	220
第三节 增殖期糖尿病视网膜病变的玻璃体手术治疗	224
一、增殖期糖尿病视网膜病变的特点	224
二、玻璃体切除手术的适应证和时机	225
三、术前评估	227
四、手术操作的基本原则	228
五、微创手术步骤	229
六、玻璃体术中困难及对策	234
七、术后处理和并发症处理	236
第四节 糖尿病黄斑水肿的玻璃体手术治疗	239
一、手术目的	239
二、手术效果评价	239
三、黄斑前膜清除步骤	239
第十一章 展望	243
第一节 预防和控制糖尿病视网膜病变	黎晓新 243
第二节 基础-临床转化促进糖网病治疗	李维业 245
一、调控糖网病致病通路中关键靶点及多靶点的联合疗法	245
二、临床影像学进展推动糖网病临床研究、认知和诊疗技术的发展	247
三、科学技术的发展给糖网病非手术和手术治疗的进步提供了更多的机遇	249
第三节 基因治疗和干细胞治疗在干预糖网病中的研究进展和临床应用	徐国彤 251
一、利用基因治疗干预糖网病的研究和临床转化	251
二、干细胞治疗糖网病的临床前研究及临床转化	258
三、基因治疗联合干细胞治疗干预糖网病的研究进展	267
本书名词	280
中英文名词对照索引	283

第一章

总 论

糖尿病视网膜病变(简称“糖网病”)是全球性工作人群致盲的首要原因。眼科学界普遍认为糖网病是一种糖尿病微血管并发症。本书作者从最近 50 年的临床和基础研究成果中学习,糖网病不仅是微血管的并发症,而且涉及整个视网膜组织细胞,即糖网病除了影响视网膜微血管外,还影响视神经、各类视网膜神经细胞、神经胶质细胞、视网膜色素上皮细胞,包括了整个神经细胞-胶质细胞网络和神经-血管单位(neurovascular unit, NVU)^{1~5}。特别要指出的是,神经细胞-胶质细胞网络占整个视网膜成分的 95%,它们的变化对糖网病的发生发展举足轻重。本书的主要目的之一就是要阐明这个新定义,即糖尿病全视网膜病变,并从新定义出发对糖网病临床与基础研究的成果和发展方向进行阐述。糖网病的定义应该是糖尿病引起的全视网膜并发症,临床特点是视网膜微血管病变和视网膜神经元病变共存。从这个观点出发,基础和临床研究首先要综合看待糖尿病与糖网病的关系,再要具体分析视网膜神经细胞-胶质细胞网络与血-视网膜内、外屏障的相互作用。只有搞清这些关系,基础研究的成果才有可能转化到临床应用上,达到在糖尿病早期保护视网膜与晚期减轻病理性新生血管引起的视网膜损伤之目的。本书的另一个主要目的是把作者在中国、欧洲和北美的临床经验综合起来,向读者介绍以“循证医学”为基础治疗糖网病的准则,同时又从“个体化医学”(personalized medicine)观点出发提出临床治疗糖网病的新意,从而达到临床实用的目的。

大量流行病学研究表明,糖尿病的全球患病率在今后 20 年将不断增长,其中发展中国家 2 型糖尿病的迅猛增长占很大比重。2 型糖尿病是主要类型糖尿病,占糖尿病总数的 90% 以上。2 型糖尿病增长与生活方式的改变密切相关,主要表现为高能量饮食的增加和体力活动的减少,进而造成体重过重和肥胖。更令人担忧的是,2 型糖尿病的发病不断年轻化。根据报道在某些人群中,年轻人 2 型糖尿病的发病率甚至比 1 型糖尿病还要高⁶。糖尿病患病率不断增加、2 型糖尿病发病年龄越发年轻等现象在我国也有相同的趋势。有关我国最新糖网病流行病学的论述,详见第三章。

众所周知,糖网病的危险性随糖尿病病程延长而增加。糖尿病病程超过 10 年,50% 患者会发生糖网病,而病程在 25 年以上则有 90% 的患者发生该并发症。糖网病已成为工作年龄段人群致盲的首要原因。要透彻地认识糖网病,首先要从认识糖尿病入手。糖尿病是全身代谢性疾病,主要分为 1 型与 2 型糖尿病。虽然 1 型与 2 型糖尿病引起的糖网病在视网膜形态和功能上大致相同,但是从 1 型与 2 型糖尿病的病因学、遗传学及临床表现来看,各型糖尿病的治疗原则与并发症的发生有很大差异。1 型糖尿病主要的病理生理改变是胰岛素分泌不足,而 2 型糖尿病主要是胰岛素的分泌相对代谢的需求不足,最终产生胰岛素抵抗。无论是胰岛素分泌不足还是胰岛素抵抗都造成胰岛素功能失调,由此产生的高血糖

血症是1型与2型糖尿病的共性。但是高血糖不是糖尿病代谢紊乱的全部内容,因为胰岛素功能失调也引起除高血糖外其他诸多异化代谢的紊乱(catabolic metabolism),例如,导致细胞对营养成分的利用及储存障碍,并加速组织细胞的分解代谢等。胰岛素功能失调引起的代谢紊乱发生在那些不能有效地调节细胞内葡萄糖转运的视网膜组织细胞,譬如,毛细血管周细胞、内皮细胞和某些神经细胞。1型糖尿病大鼠实验结果表明,在接受玻璃体腔内注射胰岛素治疗后,被糖尿病抑制的神经视网膜胰岛素受体信息通路得以恢复⁷,说明视网膜局部组织细胞对胰岛素的需求以及受体和底物的抑制参与早期1型糖尿病时视网膜代谢障碍和糖网病的发生。另有实验表明,2型糖尿病的视网膜组织具有不同胰岛素受体信息通路状态,在2型糖尿病早期,视网膜胰岛素受体与底物并没有受到抑制。考虑到1型和2型糖尿病视网膜在胰岛素代谢紊乱方面的差异,对不同类型糖尿病病人糖网病的临床综合治疗应该有所不同,特别是有关胰岛素治疗方案。(1型和2型糖尿病及其并发症,详见第二章。)

糖尿病生物化学异常的核心是高血糖。高血糖引起的四种主要的代谢障碍是产生糖尿病并发症的生化基础。这四种生物化学异常包括多元醇通路的激活、氨基己糖通路的激活与N-乙酰氨基葡萄糖对蛋白的过度修饰、高血糖激活的蛋白激酶C、晚期糖基化终产物的形成等。这些生物化学异常,在很长一段时间内被看作相互独立的机制。本书试图把这四种生物化学机制的内在联系用高血糖作为主线贯穿起来。这四种生物化学机制的分子水平调控各异。这些调控失常包括,过氧化物对磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)的抑制、活性氧自由基(ROS)的产生、细胞核因子 κ B(NF- κ B)的活化、多聚ADP-核糖聚合酶(PARP)的激活和炎性因子生成等⁸。这些生物化学机制在分子水平调控失常导致了各类糖尿病并发症,具体论述请见第四、五章。

糖尿病血管并发症有两大类。一类是大血管并发症,这类血管疾病从形态上看与动脉粥样硬化很相似,但在糖尿病情况下受累的大血管更广泛,大血管并发症发病者年龄更轻。另一类是微血管并发症。一般认为,这类血管疾病是糖尿病特异的血管并发症,涉及某些组织器官的毛细血管和小动脉。虽然两大类血管并发症的发生共享一些病因学机制,例如都受到糖尿病引起的氧化损伤的影响,但微血管对氧化损伤更敏感。两类血管并发症也存在组织器官特异性以及对血糖控制反应的差异。例如,经过控制血糖长时期接近正常,可以降低微血管并发症的发病率,但几乎不能降低大血管并发症发生的危险性⁹,说明糖尿病大血管和微血管并发症有各自特异的病理生理学基础。在讨论有关微血管特异性时,我们认识到糖尿病时微血管通透性增加不仅仅是因为血-视网膜屏障被破坏,还因为血管内皮细胞本身功能失常。微血管内皮细胞通透性与近年发现的一种覆盖血管管腔内皮细胞的“糖萼”(glycocalyx)结构有关^{10,11}。糖萼是一种由蛋白聚糖-糖蛋白组成的膜状分子筛。糖尿病可以改变糖萼的结构,使其对水的通透性增加,而不改变对蛋白的通透性,因此水分外渗产生组织水肿。至于糖尿病如何改变糖萼的结构而影响微血管通透性,目前仍在研究中。

本书聚焦糖尿病时视网膜微血管并发症的特异性,因为糖网病的发生、发展与视网膜微血管和神经元单位的特异性密切相关。视网膜是视觉传导通路的起点,保持视觉传导通路的活跃状态需要大量能量。这些能量大部分来自糖酵解和氧化磷酸化产生的三磷酸苷(ATP)。视网膜的“相对氧消耗值”(氧耗/克组织)比脑组织还要高,在全身组织细胞中占

首位¹²。氧通常是通过血液循环系统由携带氧的血红蛋白运送到组织的。由于视网膜内的血管网络可以造成经射光线的偏斜,为了最大限度地减少视网膜血管网对光线传入的影响,视网膜内层血管密度相对而言很低。因此这种特殊的低密度血管网使视网膜内层神经元处于相对缺氧状态,所以对缺氧的耐受力就很低。至于视网膜外层(主要是视网膜光感受器细胞)所需的氧要经过视网膜色素上皮细胞层由脉络膜毛细血管供应。在这种情况下,氧需要经过长距离的弥散才能到达视网膜光感受器细胞。为了克服视网膜在供血供氧上的不利因素,同时又要完成极为活跃的视觉功能,视网膜建立了特有的适应机制。这种适应机制包括视网膜血液循环系统的功能自主性与高度去中心化的程序。视网膜血液循环的功能自主性部分依赖于血-视网膜屏障的紧密连接,这样可以防止身体血液循环中的血管活性因子进入视网膜直接影响血管收缩与舒张。另一方面由于视网膜血管缺乏自主神经系统支配,中枢神经系统对视网膜局部血流的控制很小,因而自主性血流调控得以加强^{13,14}。由于视网膜适应机制的建立,视网膜血液循环主要是靠自主调节的,即使当全身非视网膜组织代谢增加,进入视网膜的血流也不易减少。除了自主调节机制外,高度去中心化的视网膜血流动力学程序有利于局部灌注与局部能量需求互相匹配。从视网膜血管的解剖成分来看,与其他组织的微血管系统不同,视网膜微血管只包括毛细血管和三级小动脉(真正的微血管),而且视网膜血管周细胞的分布是体内所有血管组织中密度最高的。周细胞可以通过收缩或舒张微血管来调节局部血流。这些适应机制使视网膜血液循环系统在血管密度相对低的情况下,也能按照局部神经元代谢的需要有效地供血供氧。事实上,在出现临床糖尿病之前,视网膜血流自主调控失调,是糖尿病视网膜最早的功能改变之一¹⁵。

多年来眼科学界普遍认为糖尿病微血管早期病理改变的发生顺序是选择性视网膜毛细血管周细胞消失、微血管瘤形成和毛细血管基底膜增厚。近年来人们认识到视网膜毛细血管管腔白细胞聚集和边流(leukostasis)才是最早的糖尿病病理改变¹⁶。这种病理改变是血液白细胞和血管内皮细胞相互作用发生异常的结果,是视网膜在代谢改变的情况下,对于有害刺激产生保护性的低度炎症反应(para-inflammation)。这种保护性炎症反应的目的是恢复组织功能、维持内环境的稳定。但是当白细胞,特别是巨噬细胞与内皮细胞都接触到过高的血糖或过多的异常脂肪后,内皮细胞连接蛋白过度表达,细胞因子与趋化因子分泌过度增加,造成了不正常的白细胞和内皮细胞的相互作用,进而引起白细胞在管腔的进一步聚集。更为重要的是,白细胞聚集启动了内皮细胞凋亡的程序。有实验证据表明视网膜毛细血管内皮细胞与周细胞几乎同时发生凋亡¹⁷。只不过内皮细胞与周细胞不同,内皮细胞可以再生,而周细胞一旦凋亡便不能再生。况且凋亡并脱落的内皮细胞可以被血流带走,因此病理切片只发现选择性的周细胞消失,而缺少内皮细胞凋亡的痕迹。十分有趣的是,在发现糖尿病病理改变之前,也就是尚未发生临床糖尿病时,周细胞和内皮细胞凋亡的程序已经启动。从捐献的糖尿病病人并没有糖尿病病史的眼球中发现,视网膜毛细血管网已经开始过度表达细胞凋亡基因,例如活化的caspase 3。这一阶段可以称为“凋亡前期”¹⁸。细胞从凋亡前期过渡到凋亡期与高血糖导致的有害物质的过度累积直接相关。这些有害物质来源于上文所述的异常的代谢通路。由于糖尿病是一种全视网膜疾病,高血糖产生的有害物质也作用于视网膜非血管组织细胞。糖尿病视网膜的神经细胞的功能异常,特别是节细胞和双极细胞的改变,往往能用电生理方法检测到。组织学研究表明,糖尿病时神经视网膜的节细胞、无长突细胞、双极细胞、光感受器细胞等随着糖尿病发展均可发生凋亡。随

之,糖尿病视网膜神经元病变也就发生了^{19,20}。

与视网膜神经细胞不同,视网膜胶质细胞,包括小胶质细胞和特殊类型的大胶质细胞(Müller细胞),在糖尿病条件下并不凋亡,反而对糖尿病损伤十分敏感,呈现激活状态。例如,Müller细胞高表达神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)并增加谷氨酸(glutamate)合成从而产生对视网膜的毒性²¹。最近研究发现Müller细胞的胞质肿胀是导致糖尿病视网膜水肿的关键原因,并可能与钾离子代谢失衡有关²²。视网膜胶质细胞还包括星形胶质细胞(astrocyte),这是一种大胶质细胞,参与血-视网膜屏障的形成。星形胶质细胞具有神经元营养、神经保护功能。糖网病中,星形胶质细胞数量逐渐减少,但通过“自身刺激”机制上调炎症因子,加重了神经炎性反应对视网膜神经-血管单位造成损伤。视网膜神经元和血管细胞在糖尿病条件下的相互作用将在本书第五章作重点讨论。

氧和营养物质是经过两套血液循环系统运送到视网膜的。脉络膜循环供应视网膜外层细胞,而视网膜循环供应视网膜内层细胞。从视网膜内层功能角度出发,视网膜血流根据视网膜内层神经元和胶质细胞的活跃程度以神经-血管单位(neurovascular unit)的形式进行调节²³。神经-血管单位的概念来源于对中枢神经系统的研究,强调中枢神经元、胶质细胞与血管细胞在解剖和生物化学方面互相依存的关系。在神经-血管单位中,胶质细胞与视网膜内层神经元的密切关系保证了细胞能量的稳态和对神经递质的调控。同时,胶质细胞、周细胞和神经元的相互作用有利于维持血-视网膜屏障功能。但糖尿病破坏了正常的视网膜神经元活动和血管反应性。血管反应性的异常引起视网膜内层血供与代谢需要的失衡,造成缺氧。反过来,已经降低了的视网膜神经元活动进一步减少对血管反应性的刺激。已有实验表明,糖尿病病人对闪烁光刺激引起的血管反应性降低,证明高血糖破坏了正常的视网膜微血管功能。与此同时,在糖网病早期,视网膜神经元功能异常已有许多证据。例如,心理物理学检查显示色觉障碍和对比敏感度降低,闪光视网膜电图和多焦视网膜电图均提示早期糖尿病神经视网膜的改变。因此,可以说糖网病引起了神经-血管单位病变,即微血管功能失调和神经元的变性。但是我们也认识到“神经-血管单位”概念只适用于视网膜内层。虽然对血-视网膜外屏障的生物学和病理生理研究不多,但已有动物模型和人视网膜组织的资料说明,糖尿病可导致血-视网膜外屏障的破坏。迄今为止对糖网病造成血-视网膜外屏障破坏的临床证据甚少,主要是缺乏有效的检测手段来判断渗漏到视网膜各层的大分子物质是经过血-视网膜外屏障还是经过已经破坏了的血-视网膜内屏障所致。最近我们在临床上采用改良SD-OCT、FA与FAF联合的方法确认血-视网膜外屏障破坏参与糖尿病黄斑水肿的形成²⁴。因此,本书试图说明,糖网病造成的视网膜功能障碍不仅仅应该从神经-血管单位改变的角度来看,也要从“脉络膜毛细血管-视网膜外层复合体”(choriocapillaris-outer retinal layer complex)失常的观点来认识。

本书的前半部分讨论了糖网病发病机制和早期病理生理改变,希望对糖网病的预防和早期治疗提供理论基础。然而,从早期糖网病发展到晚期糖网病的研究重点应该是病理性新生血管形成。糖网病不同于其他糖尿病血管并发症,例如糖尿病引起的心脏病和糖尿病肾病的特征是新生血管形成障碍,造成组织修复缺陷。糖网病的发展并不停留在血管细胞凋亡和血管退行性病变上,而是进一步造成病理性新生血管。因此,糖网病是一种包括病理性新生血管形成的疾病,可以归属于肿瘤新生血管形成的范畴。换句话说,晚期

糖尿病是新生血管形成性疾病。近年来借助于肿瘤学方面的研究成果,我们对生理性和病理性新生血管形成的机制有了新的认识。本书首先小结了晚期糖尿病产生新生血管所需要的关键细胞成分,如不同种类的内皮细胞、周细胞、Müller细胞和各种活性因子如血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、Angiopoietin-Tie System、血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、Notch等,然后讨论了糖尿病诱导的血管退化是在视网膜没有缺血情况下 Angiopoietin-2 上调的结果。视网膜内皮细胞和 Müller 细胞表达的 Angiopoietin-2 作为主要的性配体阻断了 Tie 磷酸化。上调的 Angiopoietin-2 导致血管细胞凋亡和进行性毛细血管阻塞。而当视网膜毛细血管非灌注区逐渐扩大,缺血诱导的因子如 VEGF 与 Angiopoietin-2 大量产生。在缺血缺氧情况下,周细胞内激活的 Notch3 也诱导 Angiopoietin-2 产生。大量 VEGF 与高浓度 Angiopoietin-2 破坏了血管稳定性,引起内皮细胞增生与周细胞激活,视网膜病变进入增殖期²⁵。从温习病理性新生血管形成的分子机制入手,我们认识到,VEGF 是促进新生血管形成的主要因子,但不是唯一因子,而且内皮细胞也不是参与新生血管的唯一细胞种类。因此,抑制 VEGF 也就不是治疗增殖性糖尿病的唯一途径。从多种细胞与多种因子涉及的信息通路出发,寻找靶细胞和靶分子才能更有效地控制增殖性糖尿病。可以预见,我们将会从肿瘤新生血管的研究中不断得到新的启示。

目前临床上对糖尿病治疗常规手段主要限于糖尿病黄斑水肿和晚期糖尿病。根据近年来糖尿病发病机制的研究成果,已有许多治疗早期糖尿病的方法。例如针对早期糖尿病白细胞聚集和 VEGF 升高的治疗、局部应用非甾体抗炎药、玻璃体内应用各类甾体激素、玻璃体内应用各类 VEGF 拮抗剂、口服蛋白激酶 C 抑制剂、口服过氧化物酶体-增殖物激活受体(PPAR-2)的抑制剂、全身应用阿司匹林、全身应用选择性环氧化酶(COX)2 抑制剂等,本书都作了简要的介绍。糖尿病黄斑水肿的治疗进展很快,玻璃体内应用各类 VEGF 拮抗剂、玻璃体内应用各类甾体激素、局部光凝和微脉冲激光治疗等已经通过临床前期研究阶段。玻璃体内应用促红细胞生成素治疗顽固性糖尿病黄斑水肿的基础与前期临床研究更是提出了通过神经保护治疗早期糖尿病的新思路²⁶。

在糖尿病治疗学方面,我们借鉴北美和欧洲的研究成果,因为这些成果是根据前瞻性、多中心、随机取样的临床试验研究取得的,建立了循证医学治疗糖尿病的金标准。例如美国 DCCT(糖尿病控制与并发症的临床研究)结果证明,严格控制血糖可以延缓和减轻 1 型糖尿病病人糖尿病的发生与发展。UKPDS(英国糖尿病预见性研究)报道,严格控制血糖和血压可以延缓和减轻 2 型糖尿病病人糖尿病的发生与发展。ETDRS(糖尿病早期治疗研究)不仅提出了局部光凝治疗糖尿病黄斑水肿的标准,也提出了全视网膜光凝治疗糖尿病的原则。对于轻中度非增殖性糖尿病,全视网膜光凝应当推迟。当发展到重度非增殖性糖尿病或早期增殖性糖尿病时,特别针对 2 型糖尿病的糖尿病患者全视网膜光凝应当尽早实施。当然对于所有高危性增殖性糖尿病,无论是哪一类型糖尿病患者,都要尽快作全视网膜光凝。ETDRS 还强调对于晚期活动性增殖性糖尿病,要尽早实施玻璃体切割术。

在遵照这些治疗糖尿病准则的同时,本书作者体会到没有任何两个糖尿病患者是雷同的。“个体化医学”的概念应当被引入糖尿病治疗学。首先我们认识到糖尿病不是一种单一的疾病,而是一系列疾病的组合。临床上对待每一个糖尿病病人,首先要从全身疾病出发,因为每一个病人的全身情况都有所不同。要根据糖尿病的类型、病程的长短和血糖控制的

情况,特别是糖化血红蛋白水平,糖尿病以外的代谢障碍,例如高血压、高血脂等来评估糖尿病患者的全身情况与糖尿病严重程度。然后对其他糖尿病并发症,例如糖尿病心脏病、糖尿病肾病和糖尿病周围神经病等一一进行分析。最后再专注糖网病的病程长短、非增殖性或增殖性改变,目前病变的严重程度与发展到晚期的危险性,以及有无其他眼部并发症等,对糖网病患者作出个体化的诊断、鉴别诊断、分类和分期以寻求恰当的治疗方法。

在糖网病增殖期,玻璃体作为视网膜新生血管的支架,形成玻璃体与视网膜之间的牵拉,最终可导致牵拉性视网膜脱离等严重并发症。玻璃体皮质和视网膜内界膜之间的相互作用与黄斑水肿的形成有密切关系。因为玻璃体切割术可以去除病变的玻璃体从而解除玻璃体与视网膜的相互作用,一般认为这是治疗晚期糖网病和黄斑水肿的最后手段²⁷。本书介绍了玻璃体手术治疗糖网病的要点,对术前、术中和术后的要点作了详细的介绍,目的是恢复视网膜形态,并改进视网膜功能。

从科研人员和临床眼科医生的角度来看,糖网病的基础研究、科研成果的转化、临床体系的运转等仍然充满了挑战。目前看来,2型糖尿病会在全球大流行,糖网病的患病率将会剧增,我们势必承受更大的来自科研、临床与社会的压力。本书从视网膜特异性的解剖、生理、血-视网膜内外屏障出发,提出要用新思路、新方法来理解糖网病的病理生理与糖尿病代谢障碍的关系,克服目前在动物模型和诊断方法上的局限性,突破现今药物和手术治疗糖网病的瓶颈。希望本章能为下文对糖网病的基础与临床研究的介绍起到抛砖引玉的作用。

(李维业)

参 考 文 献

1. Qian H, Ripps H. Neurovascular interaction and the pathophysiology of diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res*, 2011, 2011: 693426.
2. Ozawa Y, Kurihara T, Sasaki M, et al. Neural degeneration in the retina of the streptozotocin-induced type 1 diabetes model. *Exp Diabetes Res*, 2011, 2011: 108328.
3. Simó R, Villarroel M, Corraliza L, et al. The retinal pigment epithelium: something more than a constituent of the blood-retinal barrier--implications for the pathogenesis of diabetic retinopathy. *J Biomed Biotechnol*, 2010, 2010: 190724.
4. Xu HZ, Le YZ. Significance of outer blood-retina barrier breakdown in diabetes and ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(5): 2160-2164.
5. Gardner TW, Abcouwer SF, Barber AJ, et al. An integrated approach to diabetic retinopathy research. *Arch Ophthalmol*, 2011, 129(2): 230-235.
6. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2006, 29 (Suppl 1): S43-S48.
7. Reiter CE, Wu X, Sandirasegarane L, et al. Diabetes reduces basal retinal insulin receptor signaling: reversal with systemic and local insulin. *Diabetes*, 2006, 55(4): 1148-1156.
8. Stirban A, Rösen P, Tschoepe D. Complications of type 1 diabetes: new molecular findings. *Mt Sinai J Med*, 2008, 75(4): 328-351.
9. UK Prospective diabetes study (UKPDS) group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or

- insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, 352: 837-853.
10. Drake-Holland AJ, Noble MI. Update on the important new drug target in cardiovascular medicine-the vascular glycocalyx. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2012, 12(1): 76-81.
 11. Yen WY, Cai B, Zeng M, et al. Quantification of the endothelial surface glycocalyx on rat and mouse blood vessels. *Microvasc Res*, 2012, 83(3): 337-346.
 12. Ames, A 3rd. Energy requirements of CNS cells as related to their function and to their vulnerability to ischemia: a commentary based on studies on retina. *Can J Pharmacol*, 1992, 70(suppl): S158-S164.
 13. Schmidt M, Giessel A, Laufs T, et al. How does the eye breathe? Evidence for neuroglobin-mediated oxygen supply in the mammalian retina. *J Biol Chem*, 2003, 278(3): 1932-1935.
 14. Ye XD, Laties AM, Stone RA. Peptidergic innervation of the retinal vasculature and optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1990, 31(9): 1731-1737.
 15. Sinclair SH, Grunwald JE, Riva CE, et al. Retinal vascular autoregulation in diabetes mellitus. *Ophthalmology*, 1982, 89(7): 748-750.
 16. Patel N. Targeting leukostasis for the treatment of early diabetic retinopathy. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2009, 9(3): 222-229.
 17. Li W, Yanoff M, Liu X, et al. Retinal Capillary Pericyte Apoptosis in Early Human Diabetic Retinopathy. *Chin Med J (Engl)*, 1997, 110(9): 659-663.
 18. Li W, Yanoff M, Jian B, et al. Altered mRNA Levels of Antioxidant Enzymes in Pre-apoptotic Pericytes from Human Diabetic Retinas. *Cell Mol Biol*, 1999, 45(1): 59-66.
 19. Barber AJ, Gardner TW, Abcouwer SF. The significance of vascular and neural apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(2): 1156-1163.
 20. Fletcher EL, Phipps JA, Ward MM, et al. Neuronal and glial cell abnormality as predictors of progression of diabetic retinopathy. *Curr Pharm Des*, 2007, 13(26): 2699-2712.
 21. Puro DG. Diabetes-induced dysfunction of retinal Muller cells. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 2002, 100: 339-352.
 22. Reichenbach A, Wurm A, Pannicke T, et al. Muller cells as players in retinal degeneration and edema. *Graefes Archive for Clinical & Experimental Ophthalmology*, 2007, 245(5): 627-636.
 23. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *New England Journal of Medicine*, 2012, 366(13): 1227-1239.
 24. Li W, Mansi P, Rouhani B. Contribution of breakdown of outer blood-retinal barrier to diabetic macular edema. *ARVO*, 2013, 54(15): 219.
 25. Hammes HP, Feng Y, Pfister F, et al. Diabetic retinopathy: targeting vasoregression. *Diabetes*, 2011, 60(1): 9-16.
 26. Li W, Sinclair S, Xu GT. Effects of Intravitreal Erythropoietin Therapy for Patients with Chronic and Progressive Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Surgery Lasers & Imaging*, 2010, 41(1): 18.
 27. Stefansson E. Physiology of vitreous surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2009, 247(2): 147-163.

第二章

糖尿病及其并发症

第一节 糖尿病分型及其病因学

糖尿病视网膜病变(糖网病)是糖尿病病人致盲最主要的原因。糖网病发生发展的危险性随糖尿病病程延长而增加。因此要透彻地认识糖网病,首先要从认识糖尿病入手。糖尿病是一组全身代谢性疾病,其特点是由于胰岛素分泌缺陷和/或胰岛素功能障碍造成的高血糖血症。糖尿病主要分为1型与2型。1型与2型糖尿病在病因学、临床症状、并发症和治疗等方面有诸多共性与区别。

1型糖尿病占有所有糖尿病病例的5%~10%,发病年龄多在30岁以下,是一种由细胞介导的自身免疫病。由于选择性免疫耐受缺陷,胰岛B细胞被免疫系统错认为非自身组织,从而大量辅助T细胞和细胞毒T细胞浸润胰岛组织并破坏B细胞,引起胰岛素分泌不足。所以,过去医学界又称1型糖尿病为胰岛素依赖性糖尿病或年青型糖尿病。85%~90%1型糖尿病患者空腹血糖刚刚升高时,就能测出免疫损伤的标记物,例如胰岛细胞自身抗体、抗胰岛素自身抗体、抗谷氨酸脱羧酶自身抗体(GAD65)和抗酪氨酸磷酸酶自身抗体(IA2)升高等。1型糖尿病的易感性是由免疫相关的基因所决定的。有证据表明,1型糖尿病发病与人白细胞抗原系统(HLA)相关,特别是DQA和DQB基因与1型糖尿病有强连锁。胰岛B细胞的免疫损伤是由诸多易感基因与环境因素共同所决定的。不同个体的自身免疫反应对胰岛B细胞的损伤程度也不尽相同。对某些儿童和青少年,酮症酸中毒常常是罹患1型糖尿病的首发症状。而对另一些1型糖尿病患者,在感染和应激情况下空腹血糖才会急剧升高,发生酮症酸中毒。某些成年1型糖尿病患者其剩余胰岛B细胞的功能足以防止酮症酸中毒的发生,且这种情况可以持续许多年,但最终要靠胰岛素赖以生存。罹患免疫介导型糖尿病的患者大多数是儿童和青少年,但也可发生在任何年龄组,甚至到了八九十岁也可能发病。成人潜伏型自身免疫糖尿病(latent autoimmune diabetes in adult, LADA)就属于这种类型。值得注意的是,还有一些病因不清的1型糖尿病亚型,又称特发型1型糖尿病。这些病人的胰岛素持续保持在低水平,容易发生酮症酸中毒,但没有自身免疫缺陷的证据,也找不到与HLA的相关性。这些病人的人数不多,多为亚裔或非裔。因此,在我国糖尿病人群中值得警惕¹。

2型糖尿病占有所有糖尿病病例的90%~95%。由于患者年龄多在40岁以上,所以2型糖尿病也称成年型糖尿病。2型糖尿病在胰岛素代谢方面表现为多样性,既包括以胰岛素抵抗和胰岛素相对不足为主要表现的情况,也包括以胰岛素分泌缺陷伴随胰岛素抵抗为主要表现的病例。2型糖尿病病人的胰岛素可以在正常或者高于正常水平。如果胰岛B细胞