

# 糖尿病患者白内障术后黄斑区厚度改变机制的现况研究

丛玮霞<sup>1</sup>, 张仲臣<sup>2</sup>, 郝晓琳<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(121001) 中国辽宁省锦州市, 锦州医科大学;  
<sup>2</sup>(100049) 中国北京市, 航天中心医院眼科  
作者简介:丛玮霞, 硕士, 研究方向:白内障、眼外伤。  
通讯作者:张仲臣, 主任医师, 主任, 研究方向:白内障、眼外伤。  
zyc0710337@sohu.com  
收稿日期:2016-12-30 修回日期:2017-03-30

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.5.21

引用:丛玮霞, 张仲臣, 郝晓琳. 糖尿病患者白内障术后黄斑区厚度改变机制的现况研究. 国际眼科杂志 2017;17(5):888-890

## Mechanism of the macular fovea thickness change after cataract surgery in diabetic patients

Wei - Xia Cong<sup>1</sup>, Zhong - Chen Zhang<sup>2</sup>, Xiao - Lin Hao<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Aerospace Central Hospital, Beijing 100049, China

Correspondence to: Zhong - Chen Zhang. Department of Ophthalmology, Aerospace Central Hospital, Beijing 100049, China. zyc0710337@sohu.com

Received:2016-12-30 Accepted:2017-03-30

### Abstract

• Recently, although the phacoemulsification of cataract is improving, various complications of surgery still exist. As that most elderly patients are suffering from both cataract and diabetes, complications of cataract surgery in these people become an important issue. In this review, we summarized the recent research on the physiological characteristics of diabetic patients' retinal conditions and the impact from surgery itself, aiming at providing a useful clinical reference.

• KEYWORDS: phacoemulsification; thickness of macular fovea; diabetes

Citation: Cong WX, Zhang ZC, Hao XL. Mechanism of the macular fovea thickness change after cataract surgery in diabetic patients. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2017;17(5):888-890

### 摘要

近年来,虽然白内障超声乳化术日臻完善,为当今世界治疗白内障的主流术式,但白内障术后并发症仍然存在,始终是困扰术者和患者的一大重要问题。我们发现,有很大一部分老年患者同时患有老年型白内障和糖尿病,因此糖尿病患者白内障手术后相关并发症研究的重要性则日益凸显。本文通过对近年来相关文献进行综述,主要集中概括了糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者的视网膜基础,及白内障手术对其产生的后续影响,为早期发现并干预白内障术后黄斑水肿的出现提供了有益的临床参考。

关键词:白内障超声乳化术;黄斑中心凹厚度;糖尿病

### 0 引言

随着白内障手术的精进,手术从早期的白内障囊内摘除术(intracapsular cataract extraction, ICCE)、白内障囊外摘除术(extracapsular cataract extraction, ECCE),到如今的白内障超声乳化术,临床意义上的黄斑水肿的发生率也在逐渐下降<sup>[1-2]</sup>,术后黄斑囊样水肿(cystoid macular edema, CME)的发生率也由半数以上降至1%~2%,术后视觉效果的提升成为我们关注的焦点,白内障手术本身损害视网膜引起的眼底问题也逐渐被我们重视起来。以往大量研究证实,DM患者的白内障术后黄斑水肿的发生率明显高于非DM的患者<sup>[3-4]</sup>,而且这其中所说的白内障术后黄斑水肿还不包括黄斑中心凹厚度的轻度改变而不足以使之产生明显临床症状的一部分患者,对于这一部分患者,Browning等<sup>[5]</sup>将其称之为“亚临床DME”。因此可以推断临床DME+亚临床DME将在糖尿病患者白内障术后并发症中占据不可忽视的部分。

### 1 视网膜基础

关于视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)的功能,RPE层与神经视网膜之间接触紧密,两者之间的潜在空腔构成视网膜下腔,RPE通过控制视网膜下腔液体的转运以及正常的代谢,参与维持生理状态下的视网膜黏附;VE-cadherin介导内皮细胞间钙依赖性同质性黏附过程,通过与F-肌动蛋白的黏附维持细胞间连接的稳定性和细胞间隙的通透性<sup>[6]</sup>,而维持这种黏附的力量包括流体静压、玻璃体支撑、RPE层与感光细胞的交叉连接,还有很多物理(温度、渗透压等)、化学(Ca<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup>等)和机械等因素。既往研究表明<sup>[7]</sup>,去除兔视网膜下腔的Ca<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup>能够使视网膜黏附能力下降30%,若再增加内环境pH<6.0的条件,黏附性则加速下降。因此,视网膜的正常黏附是依靠多因素共同控制的,任何一个环节破坏均会对其黏附性产生影响。

### 2 白内障术后黄斑中心凹厚度改变的机制

2.1 玻璃体机械牵拉作用 1967年Jaff<sup>[8]</sup>和Reese等<sup>[9]</sup>提出并阐释了玻璃体黄斑牵拉综合征(vitreomacular traction syndrome, VMT)的概念,概念指出,黄斑区玻璃体脱离晚于其他位置,最终牵拉黄斑区视网膜造成黄斑的水肿、裂孔等现象。自Irvine提出Irvine Gass综合征以后,研究表明白内障手术时混浊的晶状体被摘除后前房空间的增大或者后囊的破裂均会导致玻璃体的向前移位,形成Jaff所说的牵拉,在未形成牵拉视网膜脱离之前,这种机械刺激的持续存在会导致局部炎性介质的形成,如前列腺素(prostaglandin, PG)、P物质、细胞因子等炎性介质<sup>[10]</sup>,Miyake<sup>[11]</sup>针对PG在CME形成过程中发挥作用的研究证实,PG参与无晶状体眼或人工晶状体眼的CME发生发展,会导致血-房水屏障的破坏,减少术后早

期脉络膜血流,产生视网膜电图(electroretinogram, ERG)的异常以及振荡电位(OPs)的改变,尤其是DM患者,试验发现DM患者的OPs选择性丧失或几乎完全丧失。此外,牵拉所产生的各种刺激导致血管壁内皮细胞的破裂,使血浆渗漏大于生理性渗漏,超出了色素上皮层的排水能力而引起黄斑中心凹厚度的增加甚至黄斑水肿。

**2.2 术中超声对血-视网膜屏障的破坏** 王祥群等<sup>[12]</sup>从超声功效学角度对术后并发症的影响做出分析,将超声能量(actual power, AP)与超声乳化时间(effective phaco time, EPT)合并提出“累积能量复合参数(accumulated energy complex parameter, AECP)”的概念,试验得出该参数能够直接影响手术后角膜的水肿发生率。综上可得,超声能量的热效应和辐射效应对组织的损伤作用是肯定的,但目前缺少该参数对眼底黄斑作用的直接证据。此外李世玮等<sup>[13]</sup>通过对105例150眼高度近视白内障患者术后黄斑中心凹视网膜神经上皮层厚度(minimal foveal thickness, MFT)和黄斑区容积(total macular volume, TMV)数据的测量,对比观察不同能量复合参数对以上两变量的影响,得出差异无统计学意义的观点,即样本患者术后MFT无变化,仅可见TMV的增大。回顾以往文献发现,近年来的相关研究少之又少,超声手术对视网膜厚度影响并无确凿依据,该领域未来需要更多临床试验和证据的支持(该方向会在后期论著中研究并阐述)。

**2.3 手术灌注液对视网膜的损伤** 王军<sup>[14]</sup>在研究手术灌注液中加入抗生素有效性的文中提到,既往国内外研究表明<sup>[15-16]</sup>手术灌注液中加入万古霉素降低术后房水细菌培养阳性率的疗效不确定,但灌注液对于视网膜厚度影响的研究在Ball等<sup>[17]</sup>研究中有所提及。研究显示,使用加入万古霉素的灌注液作为实验组,对照组用常规灌注液,术后随访时31%患者相干光断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检测的中央视网膜厚度增加,并伴有对比敏感度下降。综上所述,手术灌注液对眼底视网膜厚度的影响仍需商榷,我们仍需进行大样本的多中心随机对照研究来验证灌注液对视网膜的作用。

**2.4 术后紫外线辐射损伤** Wang等<sup>[18]</sup>在对于纳米氧化率的研究实验中得出结论:紫外线照射(ultraviolet radiation, UVR)可诱导细胞凋亡,同时可增加细胞内钙离子水平,破坏细胞内钙离子稳态的形成。我们可以从视光学角度分析,日光波长由大到小依次为红-橙-黄-绿-青-蓝-紫,不同波长的光在屈光介质中的折射率是不等的,波长越长,其折射率越小,反之折射率越大,红光波长,蓝光波短,所以蓝光的折射率大,更易穿过屈光间质对视网膜产生影响,Yang等<sup>[19]</sup>曾研究用400~480nm蓝光滤过型人工晶状体阻断紫外线(UV),该种人工晶状体就是当前国内外所使用的黄色人工晶状体<sup>[20-21]</sup>,该晶状体在一定程度上能够过滤短波蓝光,保护视网膜尤其是黄斑区细胞,减少来自蓝光的损害,该种蓝光滤过型人工晶状体的问世和应用能够证明紫外线对视网膜黄斑区产生的损伤是客观存在的。

### 3 糖尿病患者视网膜基础

糖尿病患者血管周细胞的缺失,内皮细胞及血流动力学异常是糖尿病视网膜病变基本病理改变,这会导致血管通透性增加,黄斑区水肿,进一步出血、渗出和血管闭塞等一系列变化<sup>[22]</sup>,另外水肿后的视网膜对附近的神经元、神经纤维、血管等都会产生压迫,造成光感受器的变性、神经细胞凋亡,这进一步加重缺血缺氧,形成恶性循环<sup>[23]</sup>。Krohne等<sup>[24]</sup>将高血糖诱发黄斑水肿的病理生

理学机制总结为3条:(1)细胞连接处破坏,增加血管内皮细胞渗漏;(2)细胞破坏,丧失血管内皮完整性;(3)内皮细胞间的信息传递途径的破坏。以上3项机制较为全面地概括了引起糖尿病患者脆弱的视网膜状态的影响因素,这些因素使得糖尿病患者在经白内障手术及术后各种损害因素骚扰之前就已经出现了视网膜增厚现象,但此增厚很多时候并未达到临床黄斑水肿的标准,这就是上文所提到的“亚临床DME”。Colin在对81984眼的白内障超声乳化术后假晶状体眼黄斑水肿(pseudophakic macular edema, PME)的研究总结得出,糖尿病患者的眼睛即使在没有视网膜病变的情况下,手术后新的黄斑水肿的相对危险度(relative risk, RR)是增加的( $RR = 1.80$ ;  $95\% CI = 1.36 \sim 2.36$ )<sup>[25]</sup>。综合以上可以认为白内障超声乳化和糖尿病共同参与PME的发生。

**3.1 血液流变学的改变加速组织缺氧** 国内该领域学者在研究脉络膜血流时发现,2型糖尿病患者脉络膜血管和睫状后短动脉的收缩期峰值血流速度及舒张末期血流速度均有明显降低<sup>[26]</sup>,这概括了DM患者的眼部血流变化的基本状态。因此,DM患者的眼底视网膜缺血缺氧的另一病理生理基础是血液流变学的变化,血液流变学的改变原因来源于两点:(1)缺氧状态下细胞膜磷脂成分发生变化,细胞顺应性下降;(2)血细胞间的聚集性增强,微小血栓形成。糖尿病患者肝脏内产生的Fib链状分子随着糖代谢能力的下降和生长激素的增多会逐渐增多,而我们知道Fib链状分子能通过形成网状结构而在血浆中对血细胞的运行起到阻力作用,使其携氧效率下降。

**3.2 多元醇通路** 通常情况下,葡萄糖在体内的代谢是通过己糖激酶的催化生成6-磷酸葡萄糖,6-磷酸葡萄糖则主要通过三羧酸循环(TCA cycle)的形式产生ATP供给机体所需的能量,其余途径还有糖酵解或戊糖旁路代谢。而在糖尿病患者体内的高糖环境中,则会出现多元醇途径中的醛糖还原酶(aldehyde reductase, AR)被激活,葡萄糖在AR的作用下生成山梨醇,山梨醇体内堆积一方面能够抑制肌醇运载蛋白的表达,另一方面山梨醇堆积导致的高渗环境,形成浓度梯度,水分的进入、细胞的肿胀最终导致细胞破裂,组织形成不同程度的水肿,这就是Lee等<sup>[27]</sup>的高渗假说。另外,Toyoda等<sup>[28]</sup>利用SDT大鼠研究用雷尼司他(醛糖还原酶抑制剂)处理患有糖尿病视网膜病变的大鼠模型,发现未处理组的视网膜厚度明显厚于雷尼司他处理组,雷尼司他可以降低SDT大鼠的视网膜厚度和免疫染色着色区域面积,由此可知雷尼司他对DM患者有视神经保护作用。此外,渗透压反应增强子结合蛋白(Ton EB)可直接抑制AR的转录,使山梨醇产生过程的限速酶生成受阻,降低渗透压以达到治疗的效果。现今醛糖还原酶抑制剂的作用已被广泛证实<sup>[30-31]</sup>,治疗药物包括雷尼司他或新型吡唑啉酮衍生物<sup>[32]</sup>。

**3.3 糖基化作用** 长期的高血糖、低胰岛素环境使蛋白质、氨基酸、脂类和核酸等物质中游离的氨基酸经Maillard反应不可逆地生成糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGE)<sup>[33-34]</sup>,该毒性产物与大分子或脂质交联并不断积累于糖尿病患者血液中,而且该反应在高糖环境下的反应速度显著高于普通人。Leske等<sup>[35]</sup>表明,糖尿病患者血液中糖基化血红蛋白(HbA1c)的含量高出正常人约3倍,使血红蛋白失去了原本的携氧能力,加重视网膜缺血缺氧。此外,AGE与RAGE(receptor advanced glycation end products, RAGE)结合,启动并加剧糖尿病微血管并发症的发生发展<sup>[36]</sup>。

#### 4 遗传因素

Yang 等<sup>[37]</sup>在糖尿病视网膜病变与 VEGF 基因变异的关联性研究中提出,血管内皮生长因子(VEGF)有 8 个基因型,对这 8 个基因型的实验结果进行统计学分析和邦弗朗尼(Bonferroni)校正后得知,其中 2 个基因型(rs699947,rs13207351)显示差异有统计学意义,其他基因测试没有显示关联。近年来相关 DR 的基因研究归纳至 3 个基因,即 VEGF 基因、醛糖还原酶基因和糖基化终产物基因<sup>[38]</sup>,这三种基因被广泛评估,多数学者认为其多态性增加 DR 的患病风险。

#### 5 小结

糖尿病患者白内障术后视网膜水肿的问题自被发现以来,眼科界给予了足够的重视,无论是从白内障手术源性方面,还是糖尿病患者本身的视网膜基础状况,亦或是遗传因素的基因学方面,都充分证明了白内障术后黄斑水肿是一个多中心、多机制的疾病,以往的研究基础为我们对于该疾病的发现和针对性的治疗提供了可能,有可能为控制和治疗修复开辟新的途径,带给我们新的启发。

#### 参考文献

- 1 Irvine AR, Bresky R, Crowder BM, et al. Macular edema after cataract surgery. *Ann Ophthalmol* 1971; (3):1234-1240
- 2 Wriehp L. Angiographic cystoid macular edema after Posterior chamber lens implantation. *Arch Ophthalmol* 1988;106(6):740-744
- 3 聂爱光. 现代黄斑疾病诊断治疗学. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社 1997:111-112
- 4 Liu J, Jones RE, Zhao J. Influence of uncomplicated phacoemulsification on central macular thickness in diabetic patients: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(5):1-11
- 5 Browning DJ, Fraser CM. The predictive value of patient and eye characteristics on the course of subclinical diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2008;145(1):149-154
- 6 王志云, 阎文柱, 李德华, 等. 糖尿病大鼠视网膜黏附连接蛋白表达的变化. *国际眼科杂志* 2010;10(10):1878-1881
- 7 Marmor MF, Yao XY, Marmor MF. Oxygen dependency of retinal adhesiveness in surgically enucleated human eyes. *Retina* 1994;14(2):181-186
- 8 Jaffe NS. Vitreous traction at the posterior pole of the fundus due to alterations in the vitreous posterior. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1967;71(4):642-652
- 9 Reese AB, Jones IS, Cooper WC. Vitreomacular traction syndrome confirmed histologically. *Am J Ophthalmol* 1970;69(6):975-977
- 10 Miyake K. Prostaglandins levels in the aqueous of vitreous tug syndrome and their changes by pars plana vitrectomy. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1980;84(10):1461-1467
- 11 Miyake K. Studies on clinical pathophysiology of pseudophakic/aphakic eyes—a journey of 4 decades. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 2008;112(3):214-245
- 12 王祥群, 周丽钧, 黄又莉. 超声乳化白内障吸除术中建立累积能量复合参数指标的临床意义. *中华眼科杂志* 2002;38(10):610-613
- 13 李世玮, 吴强, 陆斌, 等. 光学相干断层扫描观察高度近视眼白内障超声乳化术后黄斑区变化. *上海交通大学学报* 2011;31(8):1090-1095
- 14 王军. 白内障围手术期感染的预防. *眼科* 2014;23(2):73-75
- 15 Sobaci G, Tuncer K, Tas A, et al. The effect of intraoperative antibiotics in irrigating solutions on aqueous humor contamination and endophthalmitis after phacoemulsification surgery. *Eur J Ophthalmol* 2003;13(9-10):773-778
- 16 Feys J, Salvaneet - Bouccara A, Emond JP, et al. Vancomycin prophylaxis and intraocular contamination during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1997;23(6):894-897
- 17 Ball JL, Barrett GD. Prospective randomized controlled trial of the effect of intracameral vancomycin and gentamicin on macular retinal thickness and visual function following cataract surgery. *J Cataract*

*Refract Surg* 2006;32(5):789-794

- 18 Wang D, Guo D, Bi H, et al. Zinc oxide nanoparticles inhibit Ca<sup>2+</sup>-ATPase expression in human lens epithelial cells under UVB irradiation. *Toxicol In Vitro* 2013;27(8):2117-2126
- 19 Yang H, Afshari NA. The yellow intraocular lens and the natural ageing lens. *Curr Opin Ophthalmol* 2014;25(1):40-43
- 20 Tanito M, Kaidzu S, Anderson RE. Protective effects of soft acrylic yellow filter against blue light-induced retinal damage in rats. *Exp Eye Res* 2006;83(6):1493-1504
- 21 Algrever PV, Marshall J, Seregard S. Age-related maculopathy and the impact of blue light hazard. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84(1):4-15
- 22 陈小红, 王云鹏, 陈梅珠. VEGF 和 PEDF 在增殖性糖尿病视网膜病变中的研究进展. *国际眼科杂志* 2015;15(1):55-57
- 23 刘聪, 夏稻子, 曹军英. 糖尿病黄斑病变患者黄斑区背向散射积分值的测定. *中国糖尿病杂志* 2014;22(12):1085-1087
- 24 Krohne TU, Fauser S, Kirchhof B, et al. Pathogenesis of diabetic macular oedema. *Klin Monbl Augenheilkd* 2003;220(8):521-525
- 25 Chu CJ, Johnston RL, Buscombe C, et al. Risk Factors and Incidence of Macular Edema after Cataract Surgery: A Database Study of 81984 Eyes. *Ophthalmology* 2016;123(2):316-323
- 26 温欣, 王学梅, 韩冰. 彩色多普勒超声观察 2 型糖尿病患者脉络膜血管的血流参数变化. *中国医学影像技术* 2010;26(6):1024-1027
- 27 Lee AY, Chung SK, Chung SS. Demonstration that polyol accumulation is responsible for diabetic cataract by the use of transgenic mice expressing the aldose reductase gene in the lens. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92(7):2780-2784
- 28 Toyoda F, Tanaka Y, Ota A, et al. Effect of ranirestat, a new aldose reductase inhibitor, on diabetic retinopathy in SDT rats. *J Diabetes Res* 2014(5):6725-6790
- 29 Park J, Kim H, Park SY, et al. Tonicity-responsive enhancer binding protein regulates the expression of aldose reductase and protein kinase c delta in a mouse model of diabetic retinopathy. *Exp Eye Res* 2014;122:13-19
- 30 Kun-Che C, Jessica P, Labarbera DV, et al. Aldose reductase inhibition prevents endotoxin-induced inflammatory responses in retinal microglia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(5):2853-2861
- 31 Deng Y, Yang XF, Gu H, et al. Association of C(-106)T polymorphism in aldose reductase gene with diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Chin Med Sci J* 2014;29(1):1-6
- 32 Kadam A, Dawane B, Pawar M, et al. Development of novel pyrazolone derivatives as inhibitors of aldose reductase: an eco-friendly one-pot synthesis, experimental screening and in silico analysis. *Bio Org Chem* 2014;53(4):67-74
- 33 Al-Mesallamy HO, Hammad LN, El-Mamoun TA, et al. Role of advanced glycation end product receptors in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications* 2011;25(3):168-174
- 34 Ma K, Xu Y, Wang C, et al. A crosstalk between class A scavenger receptor and receptor for advanced glycation end-products contributes to diabetic retinopathy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014;307(12):1153-1165
- 35 Leske MC, Wu SY, Hennis A, et al. Hyperglycemia blood pressure and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye studies. *Ophthalmology* 2005;112(5):799-805
- 36 Kim YS, Kim J, Kim KM, et al. Myricetin inhibits advanced glycation end product (AGE)-induced migration of retinal pericytes through phosphorylation of erk1/2, fak-1, and paxillin *in vitro* and *in vivo*. *Biochem Pharmacol* 2015;93(4):496-505
- 37 Yang X, Deng Y, Hong G, et al. Candidate gene association study for diabetic retinopathy in Chinese patients with 2 diabetes. *Mol Vis* 2014;20(2):200-214
- 38 Cho H, Sobrin L. Genetics of diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep* 2014;14(8):515