

# 自体干细胞移植术后糖尿病视网膜病变的变化分析

郝晓琳, 叶秀玲, 张仲臣

作者单位: (100049) 中国北京市, 航天中心医院眼科  
作者简介: 郝晓琳, 硕士, 医师, 研究方向: 眼底病。  
通讯作者: 张仲臣, 毕业于河北医科大学, 主任医师, 教授, 研究方向: 白内障、青光眼、眼底病、眼外伤。zyc0710337@sohu.com  
收稿日期: 2014-03-26 修回日期: 2014-08-04

## Clinical observation of diabetic retinopathy after transplantation of autologous stem cell in diabetic patients

Xiao-Lin Hao, Xiu-Ling Ye, Zhong-Chen Zhang

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: 2014-03-26 Accepted: 2014-08-04

### Abstract

• **AIM:** To observe the effect of autologous stem cell transplantation in diabetic retinopathy.

• **METHODS:** Totally 58 cases (116 eyes) who underwent autologous stem cell transplantation were confirmed as no diabetic retinopathy (18 eyes), mild non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) (41 eyes), mid-level NPDR (51 eyes); severe NPDR (6 eyes) by ophthalmoscope directly or indirectly and fluorescence fundus angiography (FFA). Follow-up was 6-12mo, the changes of retinopathy were observed.

• **RESULTS:** The total effective rate of vision and retinopathy was 84.4%, 76.7%. The results of severe NPDR was statistically worse than the other groups ( $P < 0.05$ ).

• **CONCLUSION:** The stable blood glucose level and improved pancreatic function after autologous stem cell transplantation might be helpful in diabetic retinopathy, the long effects need to be researched further.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; autologous stem cell transplantation; diabetes

**Citation:** Hao XL, Ye XL, Zhang ZC. Clinical observation of diabetic retinopathy after transplantation of autologous stem cell in diabetic patients. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014; 14(9): 1702-1704

### 摘要

**目的:** 观察自体干细胞移植术后糖尿病视网膜病变变化情况。

**方法:** 自体干细胞移植术后糖尿病患者 58 例 116 眼经直接或间接检眼镜及眼底荧光血管造影(FFA)确定为无糖尿病视网膜病变者 18 眼,轻度非增殖期糖尿病视网膜病变(轻度 NPDR)41 眼,中度非增殖期糖尿病视网膜病变(中度 NPDR)51 眼,重度非增殖期糖尿病视网膜病变(重度 NPDR)6 眼,随访 6~12mo,观察视网膜病变变化情况。  
**结果:** 患者视力、视网膜病变治疗的总有效率为 84.4%、76.7%,其中重度非增殖期糖尿病视网膜病变组视力及视网膜病变治疗的有效率均显著低于轻、中度非增殖期糖尿病视网膜病变组及无视网膜病变组,差异有显著统计学意义( $P < 0.05$ )。

**结论:** 自体干细胞移植术后稳定的血糖水平及胰岛功能的改善可能有助于稳定或延缓视网膜病变进展,其长期效果有待进一步深入研究。

**关键词:** 糖尿病视网膜病变; 自体干细胞移植; 糖尿病  
DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2014.09.45

**引用:** 郝晓琳, 叶秀玲, 张仲臣. 自体干细胞移植术后糖尿病视网膜病变的变化分析. 国际眼科杂志 2014; 14(9): 1702-1704

### 0 引言

我国目前糖尿病发病呈逐年增加趋势,自体干细胞移植治疗糖尿病因在平稳控制血糖、减少胰岛素用量、改善胰岛功能方面较传统治疗具有明显优势及潜在价值而成为热点,但自体干细胞移植治疗糖尿病是否能够延缓糖尿病进展及相关并发症发生,需要进一步研究证实。糖尿病视网膜病变作为糖尿病重要微血管并发症之一,因其直观、易于观察等特点,成为研究干细胞移植治疗后评价相关并发症是否改善的首选。本研究选取我院接受自体干细胞移植治疗的糖尿病患者 58 例,对其移植前后视网膜病变情况进行观察分析,现将结果报告如下。

### 1 对象和方法

**1.1 对象** 2009-08/2011-03 我院内分泌科知情同意接受外周血自体干细胞移植治疗的 2 型糖尿病患者 58 例 116 眼(有其他眼底出血性疾病及糖尿病视网膜病变严重并接受眼底激光治疗者均不纳入本研究范围);年龄 47~66(平均  $55.4 \pm 3.0$ ) 岁,糖尿病病程 8~12(平均  $10.3 \pm 1.5$ ) a;患者干细胞移植术前、后血糖控制采用胰岛素或联合降糖药物治疗,随访期间平均空腹、餐后 2h 血糖水平  $6.0 \sim 8.3$  mmol/L,糖化血红蛋白水平  $\leq 7.0\%$ 。糖尿病视

表1 患者58例116眼干细胞移植术后视力变化情况比较 眼(%)

组别	眼数	视力提高	视力稳定	视力下降	有效率(%)
无视网膜病变	18	0	16(88.9)	2(11.1)	88.9 <sup>a</sup>
轻度 NPDR 组	41	7(17.1)	29(70.7)	5(12.2)	87.8 <sup>a</sup>
中度 NPDR 组	51	3(5.9)	39(76.5)	9(17.6)	82.4 <sup>a</sup>
重度 NPDR 组	6	0	4(66.7)	2(33.3)	66.7

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 重度 NPDR 组。

网膜病变分期如下:无明显视网膜病变 18 眼,轻度非增殖期糖尿病视网膜病变(轻度 NPDR) 41 眼,中度非增殖期糖尿病视网膜病变(中度 NPDR) 51 眼,重度非增殖期糖尿病视网膜病变(重度 NPDR) 6 眼,合并黄斑水肿者 12 眼。

**1.2 方法** 治疗前后均进行视力、散瞳彩色眼底像、眼底荧光血管造影等检测;糖尿病视网膜病变分期参考依据 2003 年 EDTRS 国际临床分级标准;合并黄斑水肿者同时记录黄斑水肿情况。观察随访:分别于治疗后 1, 3, 6, 12mo 时随访记录相应观察指标情况,统计结果以末次随访记录为准。

统计学分析:用 SPSS 11.5 统计软件进行数据处理。采用  $\chi^2$  检验。组间比较以  $P < 0.05$  作为显著性检验界限。

## 2 结果

**2.1 疗效评价标准** (1) 视力提高 2 行或以上称为提高,下降 2 行或以下为下降,视力稳定或提高者为有效。(2) 眼底视网膜及黄斑水肿、渗出、出血不变、部分吸收或完全吸收者称为有效。(3) FFA 及彩色眼底像:NPDR 无灌注区不变、部分或全部消退为有效,黄斑区水肿减轻或消退者为治疗有效。

**2.2 视力** 患者 58 例 116 眼接受自体干细胞移植术后,末次随访时视力情况:10 眼视力提高(8.6%)、88 眼视力不变(75.9%)、18 眼视力下降(15.5%),治疗总有效率 84.5%。重度非增殖期糖尿病视网膜病变组与其余三组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表 1)。

**2.3 疗效结果** 不同分期糖尿病视网膜病变自体干细胞移植术后视网膜病变变化情况(参照疗效判定标准的彩色眼底像及 FFA 统计结果):治疗后总有效率为 76.7%,其中末次随访时重度非增殖期糖尿病视网膜病变组视网膜病变治疗的有效率为 50.0%,显著低于其余三组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表 2)。

## 3 讨论

随着糖尿病患病率的不断上升,其主要慢性并发症外周血管病变和缺血性糖尿病足逐渐成为临床医生关注的重点。近年来随着干细胞移植治疗糖尿病研究的不断进展,干细胞移植治疗糖尿病足的相关研究也逐渐增多。而作为其严重微血管并发症之一的糖尿病视网膜病变在干细胞移植前后的变化,相关研究并不多见。

糖尿病视网膜病变(DR)的早期发现、早期诊断、早期治疗对于保存患者有用视力、提高患者生活质量具有至关重要的意义。多个研究证实<sup>[1,2]</sup>糖尿病病程的长短与糖

表2 各分期治疗前后视网膜病变变化情况比较 眼(%)

组别	眼数	有效	无效
无视网膜病变	18	16(88.9) <sup>a</sup>	2(11.1) <sup>a</sup>
轻度 NPDR 组	41	33(80.5) <sup>a</sup>	8(19.5) <sup>a</sup>
中度 NPDR 组	51	37(72.5) <sup>a</sup>	14(27.5) <sup>a</sup>
重度 NPDR 组	6	3(50.0)	3(50.0)

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 重度 NPDR 组。

尿病视网膜病变严重程度之间有着正相关性;而在糖尿病病程相同或相近的情况下,空腹及餐后血糖水平与糖尿病视网膜病变的稳定与进展密切相关;波动性高血糖可显著增加糖尿病微血管病变及心脑血管并发症风险<sup>[3-8]</sup>,血糖波动越高,慢性微血管并发症的危险性就越大,进展越快<sup>[9]</sup>,而血糖波动水平与胰岛 B 细胞功能密切相关。本研究亦表明,在糖尿病病程相同及相近的情况下(糖尿病病程约 8 ~ 12a),自体干细胞移植术后平稳的血糖控制及潜在的胰岛 B 细胞功能改善对延缓糖尿病视网膜病变的进展有益,且视网膜病变程度越重,有效率越低,这也提示我们早期平稳血糖控制的有益性。同时有研究认为<sup>[10]</sup>外源性胰岛素上调血管内皮生长因子水平,可加重糖尿病视网膜病变进展,而自身胰岛功能及 C 肽水平的改善对缓和或逆转糖尿病相关微血管并发症的发生,如糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变等有一定意义<sup>[11,12]</sup>。研究表明<sup>[13-18]</sup>,自体干细胞移植治疗糖尿病在减少外源性胰岛素注射、稳定血糖、改善 C 肽水平及自体胰岛 B 细胞功能等方面具有一定优势。而稳定的血糖水平与胰岛功能的改善对于糖尿病相关微血管并发症发生的影响,相关研究并不多见。本研究中干细胞移植术后患者在糖化血红蛋白无差异的情况下,3mo 后的 C 肽曲线下面积提高,平稳控制血糖所需外源性胰岛素用量减少,或不用,这提示我们患者自身胰岛功能的改善,可能一定程度上起到了延缓糖尿病视网膜病变进展的作用,其具体的作用机制尚待进一步研究。最新研究表明<sup>[17,18]</sup>,骨髓或外周血干细胞来源的内皮细胞祖细胞参与了生理和病理性血管新生。糖尿病患者内皮细胞祖细胞的数量减少和功能障碍,影响血管生成,造成组织缺血。在糖尿病动物模型中,功能正常的内皮细胞祖细胞移植到缺血组织,可以加快血流,形成血管,改善局部血流,同时干细胞在分化过程中分泌血管内皮生长因子、成纤维生长因子等可促进毛细血管新生,进而改善血供。是否这一机制也参与了本研究中糖尿病视网膜病变的改善,有待进一步研究。本研究中 6 例重度

非增殖期糖尿病视网膜病变患者为拒绝接受眼底激光治疗者,观察例数有限,因此糖尿病自体干细胞移植治疗对于中、重度糖尿病视网膜病变患者的有益性仍有待进一步研究。

综上所述,本研究结果表明,自体干细胞移植术对于稳定糖尿病视网膜病变进展有效,但目前国内外相关研究并不多见,其远期效果及作用机制仍有待于进一步研究。

#### 参考文献

- 1 Falkenberg M, Finnstrom K. Associations with retinopathy in type 2 diabetes: a population-based study in a Swedish rural area. *Diabet Med* 1994;11(8):843-849
- 2 Xie XW, Xu L, Wang YX, et al. Prevalence and associated factors of diabetic retinopathy. The Beijing eye study 2006. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(11):1519-1526
- 3 罗洁, 赵菊莲, 游志鹏. 糖尿病视网膜病变危险因素的研究现状. 中国实用眼科杂志 2011;29(1):14-17
- 4 胡利, 李东豪, 陈慧. 糖尿病患者血糖控制相关因素与糖尿病视网膜病变发生的关系. 中华眼底病杂志 2011;27(3):210-213
- 5 Shiraiwa T, Kaneto H, Miyatsuka T, et al. Postprandial hyperglycemia is a better predictor of the progression of diabetic retinopathy than HbA1c in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005;28(5):2806-2807
- 6 Balkau B, Eschwege E. Epidemiological data on postprandial Glycaemia. *Diabetes Metab* 2006;32(2):2-9
- 7 Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: a hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications. *JAMA* 2006;295(9):1707-1708
- 8 Ceriello A, Esposito K, Piconi L, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008;57(4):1349-1354
- 9 Kohnert KD, Augstein P, Zander E, et al. Glycemic variability correlates

strongly with postprandial beta-cell dysfunction in a segment of type 2 diabetic patients using oral hypoglycemic agents. *Diabetes Care* 2009;32(6):1058-1062

- 10 Lu M, Amano S, Miyamoto K, et al. Insulin-induced vascular endothelial growth factor expression in retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(4):3281-3286
- 11 Samnegard B, Jacobson SH, Jaremko G, et al. Effects of C-peptide on glomerular and renal size and renal function in diabetic rats. *Kidney Int* 2001;60(3):1258-1265
- 12 Johansson BL, Sjoberg S, Wahren J. The influence of human C-peptide on renal function and glucose utilization in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1992;35(5):121-128
- 13 Bhansali A, Upreti V, Khandelwal N. Efficacy of autologous bone marrow-derived stem cell transplantation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Stem Cells Dev* 2009;18(10):1407-1416
- 14 Li L, Shen S, Ouyang J. Autologous hematopoietic stem cell transplantation modulates immunocompetent cells and improves beta-cell function in Chinese patients with new onset of type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(5):1729-1736
- 15 Wang L, Zhao S, Mao H. Autologous bone marrow stem cell transplantation for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Chin Med J (Engl)* 2011;124(22):3622-3628
- 16 Li L, Gu W, Zhu DJ. Novel therapy for type 1 diabetes: autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Diabetes* 2012;4(4):332-337
- 17 Fadini GP, Losordo D, Dimmeler S. Critical reevaluation of endothelial progenitor cell phenotypes for therapeutic and diagnostic use. *Circ Res* 2012;110(4):624-637
- 18 Bhansali A, Walia R, Bhansali S. Efficacy and safety of autologous bone marrow derived stem cell transplantation in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized placebo-controlled study. *Cell Transplant* 2013;11(9):103-117