

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.026  
View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.026>

## 脂质代谢在糖尿病视网膜病变发生机制中的研究进展

李莎<sup>1</sup> 综述 姜歲<sup>2</sup> 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院内分泌科, 哈尔滨 150001)

**[摘要]** 糖尿病视网膜病变是糖尿病最常见的微血管并发症之一, 其发生发展受多种因素的影响。脂质代谢紊乱在糖尿病患者中尤为常见。多项研究表明脂质代谢与糖尿病视网膜病变的发生发展存在一定的相关性。

**[关键词]** 2型糖尿病; 糖尿病视网膜病变; 脂质代谢

## Advances in the role of lipid metabolism in the pathogenesis of diabetic retinopathy

LI Sha<sup>1</sup>, JIANG Wei<sup>2</sup>

(Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

**Abstract** Diabetic retinopathy is one of the most common microvascular complications of diabetes, and its development is affected by many factors. Disorders of lipid metabolism are particularly common in diabetic patients. A number of studies have shown that lipid metabolism has a certain correlation with the occurrence and development of diabetic retinopathy.

**Keywords** type 2 diabetes; diabetic retinopathy; lipid metabolism

糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病特征性的眼部并发症。随着全球糖尿病患病率的增加, DR成为导致视力障碍的主要原因, 影响全球约420万人。近年来, 有大量关于非诺贝特与DR的相关研究。一项前瞻性随机对照试验<sup>[1]</sup>发现: 在糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)管理的标准方案中添加非诺贝特似乎有助于减少中央黄斑厚度(central macular thickness, CMT), 并且可能对视觉功能具有额外的益处。控制糖尿病心血管风险的行动(Action to Control

Cardiovascular Risk in Diabetes, ACCORD)研究<sup>[2]</sup>报道: 与单用他汀类药物治疗相比, 非诺贝特和他汀类药物联合治疗能显著延缓患者的DR的进展。由此可见, 脂质代谢与DR有一定的关系。

### 1 糖尿病视网膜病变

#### 1.1 概述

DR是糖尿病最常见的慢性微血管并发症之一, 是全球不可逆性视力丧失的主要原因。

收稿日期 (Date of reception): 2018-10-10

通信作者 (Corresponding author): 姜歲, Email: zhjiangwei@aliyun.com

基金项目 (Foundation item): 黑龙江省教育厅科学技术研究项目 (11551198)。This work was supported by the Science and Technology Research Project from Heilongjiang Provincial Department of Education, China (11551198)。

DR分为非增殖性视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)和增殖性视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)。NPDR的特征是神经变性<sup>[3]</sup>、视网膜周细胞丢失<sup>[4]</sup>、血管细胞凋亡导致细胞毛细血管形成<sup>[5]</sup>和渗透性增加<sup>[6]</sup>，眼底表现为视网膜血管通透性增加和渗漏、渗出、微动脉瘤形成；PDR的特征为新生血管形成和玻璃体出血。随着病情变化，NPDR可进展为PDR，新生的视网膜血管覆盖视野并导致视力丧失。除了对视力的影响外，DR的存在也意味着危及生命的全身性血管并发症的风险增加<sup>[7]</sup>。

## 1.2 DR的病理生理机制

已有几种将高血糖与微血管并发症联系起来的生物学途径，包括晚期糖基化终末产物的形成、氧化应激、多元醇积累和蛋白激酶C的活化。这些途径通过影响细胞代谢、信号转导和生长因子参与疾病过程，导致微血管损伤的发展、毛细血管通透性增加、血管闭塞，以及由于高血糖症导致的支撑结构减弱。随着疾病持续时间的延长，慢性高血糖症损害视网膜血管，引起周细胞的丢失，导致微循环中血管的退化和正常毛细血管交换能力的丧失，并促进血管内生成物的渗漏<sup>[3,8]</sup>。缺氧促进VEGF血小板黏附、红细胞聚集、血清脂质和纤维蛋白溶解。VEGF是血管渗漏和促进新血管生长的重要因素，也是治疗视力疾病的基础<sup>[9]</sup>。另外，有研究<sup>[10]</sup>发现线粒体功能障碍与糖尿病性视网膜病变的发展有关，包括加速毛细血管细胞凋亡。线粒体膜电位增加，细胞色素C渗透到胞质溶胶中，从而激活细胞凋亡机制<sup>[11]</sup>。此外，研究<sup>[11-15]</sup>报道电子传递系统受损，超氧化物水平升高也参与DR的发生。

## 2 脂质代谢

循环脂质分为两种主要形式。简单脂质包括胆固醇和脂肪酸(fatty acid, FA)，而复合脂质包括TG和胆固醇酯。胆固醇和TG是非极性疏水分子，与蛋白质复合后在血浆中转运。FA与白蛋白结合，而TG和胆固醇与特殊蛋白质结合，形成脂蛋白复合物。这些脂蛋白复合物由胆固醇和TG的疏水核心组成，被蛋白质和磷脂的亲水端包围。脂蛋白复合物的蛋白质成分统称为载脂蛋白(apolipoprotein, APO)，作为脂蛋白细胞摄取和代谢的配体。脂蛋白根据其密度、脂质含量和APO组成而变化。糖尿病患者血脂异常的特

征是高水平血浆TG和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)，以及低水平的高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)<sup>[11]</sup>。胰岛素抑制脂肪细胞激素敏感脂肪酶并激活脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)。肝中胰岛素刺激脂肪酸转化为TG，然后分泌为极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)，诱导脂肪酸去饱和酶和延长酶<sup>[16]</sup>。糖尿病性血脂异常是脂质摄取、代谢、脂肪细胞释放和循环清除调节失衡的结果。

## 3 脂质代谢与 DR

### 3.1 相关性研究

视网膜是一种复杂的神经感觉组织，由6种以上的神经细胞类型组成，除神经胶质(例如Müller细胞)和星形胶质细胞外，它们被组成不同的细胞层。就脂质而言，其与视网膜结构和功能的相关性可以由以下两个方面延伸而来：首先，视网膜可能被视为一种取决于脂溶性色素的感光器官；其次，由于它代表大脑的外围部分，在其神经纤维和突触连接中含有大量脂质，参与神经元传递和整合<sup>[17]</sup>。

虽然已经有许多关于脂质异常与DR之间关联的临床观察研究，但与DR的其他危险因素(如血糖和血压)相比，这些研究的结果尚未一致。Javadi等<sup>[18]</sup>在德黑兰进行的一项基于人口的调查中评估了DR的患病率和危险因素，在7 989例筛查的患者中，759例患有糖尿病，评估显示高脂血症与DR的存在无显著相关性。同样，澳大利亚糖尿病、肥胖和生活方式研究(AusDiab)<sup>[19]</sup>评估了2 177名≥25岁的成年人，发现胆固醇水平与DR无关。新加坡马来眼科研究<sup>[20]</sup>报道：较高的BMI、总胆固醇和LDL-C水平与DR的低患病率相关。

有更多的研究证明脂质代谢异常与DR的发生发展相关。Srinivasan等<sup>[21]</sup>研究发现脂质控制不良是视网膜病变发生和发展的危险因素，所有脂质类型的异常水平与黄斑水肿和增殖性糖尿病性视网膜病变的发生发展相关；特别是胆固醇和LDL，可导致中度视力丧失<sup>[22]</sup>。高血糖是DR的关键因素，高脂血症也在其发展中发挥重要的作用，脂毒性联合高糖毒性会加剧糖尿病视网膜细胞线粒体的损伤，进而促进DR的发展<sup>[23]</sup>。一项使用日本医疗数据中心的全国健康声明数据库进行的观察性分析<sup>[24]</sup>表明：在具有多种风险特征的2型糖尿病患者群体中，使用降脂药物降低了DR的风

险, 从而降低了患者对激光光凝和玻璃体切除术治疗的需求。

糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)代表DR黄斑区域的临床表现, 并且通常与硬性渗出相关, 它比硬性渗出更具有临床意义。例如, 距离黄斑中心凹500 μm内伴视网膜增厚的硬性渗出即为临床显著性黄斑水肿(*clinically significant macular edema*, CSME)的诊断标准之一。一些研究报道了脂质与DME之间的关联。Chennai城市农村研究<sup>[25]</sup>是一项基于人群的调查, 在南印度1 736名2型糖尿病患者中进行, DR患者的TG高于无DR患者, 而LDL与DME存在显著相关。Sankara Nethralaya的DR流行病学和分子遗传学研究<sup>[26]</sup>也评估了脂质与CSME之间的关联, 高血清LDL-C、高血清非HDL胆固醇和高胆固醇比率与非CSME相关, 血糖控制不良、微量白蛋白尿和高血清总胆固醇与CSME相关。

### 3.2 机制研究

血管内皮功能障碍是糖尿病血管并发症发病机制中的重要因素, 并且已知高脂质水平通过降低一氧化氮的生物利用度而引起内皮功能障碍。据报道, 血管壁脂蛋白中脂质的过氧化导致局部产生活性碳基物质, 介导巨噬细胞的募集, 细胞活化和增殖, 以及通过影响血管壁结构和功能的高级脂氧化终产物对血管蛋白进行化学修饰<sup>[27]</sup>。因此, 有人提出, 高脂血症可能通过介导内皮功能障碍和破坏血液视网膜屏障, 引起DR和黄斑水肿, 导致血脂和脂蛋白渗出<sup>[28]</sup>。Chew等<sup>[29]</sup>的结果表明高脂血症联合高血糖, 通过加速线粒体损伤, 加强细胞凋亡机制的激活。Veluthakal等<sup>[30]</sup>研究表明: 在DR的发病机制中, 视网膜及其毛细血管细胞的氧化应激增加, 发生于线粒体功能失调和毛细血管细胞凋亡之前。最近的研究<sup>[15]</sup>表明: 除通过糖尿病环境增加线粒体超氧化物的产生外, 细胞溶质活性氧(reactive oxygen species, ROS)也在视网膜中增加, 这种细胞内ROS的产生主要是由烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NADPH)氧化酶-2(Nox2)介导的。Nox2是一种复合酶, 具有膜和胞质成分, 包括小分子量GTP结合蛋白Rac1, 有助于其全酶的膜稳定性<sup>[31]</sup>。既往研究<sup>[32]</sup>表明: 脂质也会激活Nox2; 然而, 脂质在DR Nox2活化中的作用仍不清楚。

## 4 非诺贝特治疗与DR

### 4.1 非诺贝特作用的药理学及潜在机制

非诺贝特是过氧化物酶体增殖物激活受体α(peroxisome proliferators-activated receptors, PPARα)激动剂。非诺贝特代谢为非诺贝酸, 然后与核激素受体PPARα结合。结合的PPARα受体与类视黄醇X受体形成异二聚体, 该异二聚体与特异性过氧化物酶体增殖物反应元件结合以激活靶基因转录<sup>[33]</sup>。贝特类药物主要通过介导PPAR上调LPL和抑制载脂蛋白C-III, 同时增加富含TG的颗粒和LDL-C的分解代谢, 来降低TG和LDL-C的循环水平<sup>[34]</sup>。

通过减少血液循环中的脂质, 非诺贝特可以减少DR患者视网膜的硬性渗出, 降低视网膜内修饰LDL的水平<sup>[35]</sup>。研究<sup>[36]</sup>显示视网膜外渗出的LDL随着DR严重程度而增加, 并且对视网膜毛细血管内皮细胞和周细胞有毒性作用。在1型和2型糖尿病的实验模型中, 发现在视网膜中PPARα的表达有所下降。此外, PPARα的下降发生在暴露于高葡萄糖浓度培养的视网膜细胞[视网膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelium, RPE), Muller细胞和周细胞]中。并且敲除PPARα的糖尿病小鼠产生更严重的DR。PPARα过度表达可改善血管通透性和视网膜血管渗漏<sup>[37]</sup>, 特别是口服非诺贝特可显著改善视网膜血管通透性, 减轻视网膜毛细血管基底膜厚度, 降低视网膜ROS水平<sup>[38]</sup>。最近的研究<sup>[27]</sup>表明: 非诺贝特通过下调基底膜成分和炎症因子的异常过度表达来降低过度通透性, 包括与DR相关的核因子-κB(NF-κB)和VEGF。有研究<sup>[38]</sup>发现: 非诺贝特的血管保护作用是通过抑制ROS产生和抑制硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin interacting protein, TXNIP)表达, 从而抑制NF-κB活化和VEGF表达。TXNIP被认为是硫氧还蛋白的天然抑制剂, 能降低细胞抗氧化能力<sup>[39]</sup>。TXNIP在DR中高度上调, 进而诱导糖尿病中的ROS产生和血管损伤<sup>[40]</sup>。而非诺贝特能抑制2型糖尿病实验模型中脂质诱导的TXNIP表达和ROS产生<sup>[41]</sup>。非诺贝酸也被证明可以减少高葡萄糖诱导的体外视网膜内皮细胞通透性增加<sup>[27]</sup>。

DR的早期变化在组织学上表现为周细胞和内皮细胞的损失<sup>[42]</sup>。非诺贝特可以保护视网膜内皮细胞和周细胞免于凋亡<sup>[43]</sup>。这种抗细胞凋亡作用同样体现在人肾小球内皮细胞中<sup>[44]</sup>。

血液视网膜屏障的破坏以及随后的血管渗漏和新血管形成是DR, 特别是DME和PDR的特征性表现; VEGF的增加似乎在它们的发生中起主要作用。在低氧条件下, 如糖尿病视网膜中, 缺氧诱导因子1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1, HIF-1 $\alpha$ )诱导VEGF的上调。非诺贝特能够阻断HIF-1 $\alpha$ 的活化并降低VEGF的表达<sup>[45]</sup>。视网膜色素上皮细胞负责维持外部血液视网膜屏障; 非诺贝酸已被证明对RPE具有保护作用, 可防止外部血液视网膜屏障的破坏<sup>[46]</sup>。

有证据<sup>[47]</sup>表明非诺贝特可能具有神经保护作用。非诺贝特可改善2型糖尿病患者视网膜神经纤维层的丢失。这种神经保护作用也已在糖尿病小鼠模型中得到证实, 小鼠喂食非诺贝酸显示神经节细胞层凋亡减少, 并且视网膜电图检测显示其功能得到改善<sup>[48]</sup>。

#### 4.2 非诺贝特治疗DR的临床证据

非诺贝特干预和糖尿病事件降低(Fenofibrate Intervention and Eventlowering in Diabetes, FIELD)研究以及ACCORD研究<sup>[49-50]</sup>显示非诺贝特对DR患者有显著益处。一项多中心随机对照试验FIELD研究<sup>[51]</sup>旨在确定非诺贝特对9 757例2型糖尿病患者的微血管和大血管并发症的影响。患者按1:1的比例接受非诺贝特200 mg/d或安慰剂治疗。通过对1 012名符合条件的患者进行亚组研究, 发现非诺贝特可显著延缓DR的进展。此外, 使用黄斑激光治疗DME或光凝治疗PDR的需求也有所减少, 与安慰剂相比, 非诺贝特组5年随访期间需要首次激光治疗显著降低。在这项研究中, 非诺贝特并未减少基线时无明显视网膜病变患者的新视网膜病变的发生, 或视网膜中硬性渗出(脂质积聚)的发生或发展。

ACCORD研究<sup>[50]</sup>是一项针对10 251名患有2型糖尿病的个体的随机临床试验, 以评估高血糖、高血压和血脂异常的强化治疗对心血管结局的影响。ACCORD眼科研究专门观察了这些干预措施对2 856名受试者DR进展的影响<sup>[52]</sup>。主要观察指标是DR的3步进展(ETDRS人员量表)或在4年随访期内需要激光治疗或玻璃体切除术的PDR的发展。ACCORD眼科研究中的1 900名患者也参加了ACCORD Lipid研究。患者随机接受160 mg/d非诺贝特加辛伐他汀或安慰剂加辛伐他汀。非诺贝特治疗组TG水平降低, 非诺贝特治疗组显示DR在4年时的进展速度显著降低。与FIELD研究一样, ACCORD眼科研究未能表明非诺贝特对原本没有

视网膜病变的患者有益, 但对DR患者有很大益处。对ACCORD队列进行的后续研究<sup>[53]</sup>发现: 停止使用非诺贝特后, 非诺贝特的保护作用不会持续存在, 这与先前强化血糖控制所观察到的代谢记忆效应不同。

Srinivasan等<sup>[54]</sup>进行的一项较小规模的研究观察了口服非诺贝特, 剂量为160 mg/d, 持续6个月对50例DME患者中心黄斑厚度(central macular thickness, CMT)的影响, 这些患者也接受玻璃体内注射抗VEGF治疗。根据时域光学相干断层扫描(time domainoptical coherence tomography, TD-OCT)测量, 非诺贝特组CMT比对照组减少更多(非诺贝特平均减少136  $\mu\text{m}$ , 对照组平均减少83  $\mu\text{m}$ ), 该效果与TG水平的降低无关。

#### 5 结语

尽管许多研究表明血清脂质是DR的危险因素, 但脂质代谢异常在DR发生发展中的作用尚不明确。从众多流行病学调查来看, 传统的脂质标志物很可能与DR无关。降脂治疗, 特别是贝特类药物, 已被证明可以预防DR的进展, 并且不依赖于其对脂质水平的影响。澳大利亚国家健康与医学研究委员会2008年发布的DR管理指南建议医生应考虑通过降低血脂以减少DME的进展, 特别是在广泛的硬性渗出沉积的患者中。研究<sup>[55]</sup>发现贝特类药物对DR的影响似乎是独立的, 与空腹血糖、糖化血红蛋白、血脂谱和血压的影响无关, 强烈表明脂质与DR之间的关系超出了“传统”危险因素, 其中的机制有待进一步阐明。尽管激光和手术治疗仍在进展, 对DR的临床治疗可能已达到其疗效的极限, 强化风险因素控制可作为研究新方向。目前仍然缺乏将贝特类和/或他汀类药物治疗作为DR的一级预防的试验, 进一步研究阐明这些机制对于开发新的DR治疗药物具有很大的前景, 以此考虑将调节脂质代谢作为继控制血糖和血压之后DR全身管理的“第三”手段。

#### 参考文献

1. Srinivasan S, Hande P, Shetty J, et al. Efficiency of fenofibrate in facilitating the reduction of central macular thickness in diabetic macular edema[J]. Indian J Ophthalmol, 2018, 66(1): 98-105.
2. Chew EY, Davis MD, Danis RP, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2

- diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(12): 2443-2451.
3. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(13): 1227-1239.
  4. Willard AL, Herman IM. Vascular complications and diabetes: current therapies and future challenges[J]. *J Ophthalmol*, 2012, 2012: 209538.
  5. Feit-Leichman RA, Kinouchi R, Takeda M, et al. Vascular damage in a mouse model of diabetic retinopathy: relation to neuronal and glial changes[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46(11): 4281-4287.
  6. Kowluru RA, Odenbach S. Role of interleukin-1beta in the development of retinopathy in rats: effect of antioxidants[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(11): 4161-4166.
  7. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy[J]. *Lancet*, 2010, 376(9735): 124-136.
  8. Bandello F, Lattanzio R, Zucchiatti I, et al. Pathophysiology and treatment of diabetic retinopathy[J]. *Acta Diabetol*, 2013, 50(1): 1-20.
  9. Tarr JM, Kaul K, Chopra M, et al. Pathophysiology of diabetic retinopathy[J]. *Ophthalmology*, 2013, 2013: 343560.
  10. Kowluru RA, Kowluru A, Mishra M, et al. Oxidative stress and epigenetic modifications in the pathogenesis of diabetic retinopathy[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2015, 48(1): 40-61.
  11. Kowluru RA, Mishra M, Kowluru A, et al. Hyperlipidemia and the development of diabetic retinopathy: comparison between type 1 and type 2 animal models[J]. *Metabolism*, 2016, 65(10): 1570-1581.
  12. Kanwar M, Chan PS, Kern TS, et al. Oxidative damage in the retinal mitochondria of diabetic mice: possible protection by superoxide dismutase[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(8): 3805-3811.
  13. Madsen-Bouterse SA, Mohammad G, Kanwar M, et al. Role of mitochondrial DNA damage in the development of diabetic retinopathy, and the metabolic memory phenomenon associated with its progression[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 13(6): 797-805.
  14. Santos JM, Tewari S, Goldberg AF, et al. Mitochondria biogenesis and the development of diabetic retinopathy[J]. *Free Rad Biol Med*, 2011, 51(10): 1849-1860.
  15. Kowluru RA, Kowluru A, Veluthakal R, et al. TIAM1-RAC1 signalling axis-mediated activation of NADPH oxidase-2 initiates mitochondrial damage in the development of diabetic retinopathy[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(5): 1047-1056.
  16. Wang Y, Botolin D, Xu J, et al. Regulation of hepatic fatty acid elongase and desaturase expression in diabetes and obesity[J]. *J Lipid Res*, 2006, 47(9): 2028-2041.
  17. Prakash G, Agrawal R, Natung T. Role of lipids in retinal vascular and macular disorders[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2017, 32(1): 3-8.
  18. Javadi MA, Katibeh M, Rafati N, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in Tehran province: a population-based study[J]. *BMC Ophthalmol*, 2009, 9(1): 12.
  19. Tapp RJ, Shaw JE, Harper CA, et al. The prevalence of and factors associated with diabetic retinopathy in the Australian population[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(6): 1731-1737.
  20. Wong TY, Cheung N, Tay WT, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Singapore Malay Eye Study[J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(11): 1869-1875.
  21. Srinivasan S, Raman R, Kulothungan V, et al. Influence of serum lipids on the incidence and progression of diabetic retinopathy and macular oedema: Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology And Molecular genetics Study-II[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 45(9): 894-900.
  22. Papavasileiou E, Davoudi S, Roohipoor R, et al. Association of serum lipid levels with retinal hard exudate area in African Americans with type 2 diabetes[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 255(3): 509-517.
  23. Kumar B, Kowluru A, Kowluru RA. Lipotoxicity augments glucotoxicity-induced mitochondrial damage in the development of diabetic retinopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(5): 2985-2992.
  24. Kawasaki R, Konta T, Nishida K. Lipid-lowering medication is associated with decreased risk of diabetic retinopathy and the need for treatment in patients with type 2 diabetes: a real-world observational analysis of a health claims database[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(10): 2351-2360.
  25. Rema M, Srivastava BK, Anitha B, et al. Association of serum lipids with diabetic retinopathy in urban South Indians--the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES) Eye Study--2[J]. *Diabet Med*, 2006, 23(9): 1029-1036.
  26. Raman R, Rani PK, Kulothungan V, et al. Influence of serum lipids on clinically significant versus nonclinically significant macular edema: SN-DREAMS Report number 13[J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(4): 766-772.
  27. Roy S, Kim D, Hernández C, et al. Benefcial effects of fenofibric acid on overexpression of extracellular matrix components, COX-2, and impairment of endothelial permeability associated with diabetic retinopathy[J]. *Exp Eye Res*, 2015, 140(1): 124-129.
  28. Benarous R, Sasongko MB, Qureshi S, et al. Differential association of serum lipids with diabetic retinopathy and diabetic macular edema[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(10): 7464-7469.
  29. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(3): 233-244.
  30. Veluthakal R, Kumar B, Mohammad G, et al. Tiam1-Rac1 axis promotes activation of p38 MAP kinase in the development of diabetic retinopathy: evidence for a requisite role for protein palmitoylation[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(1): 208-220.
  31. Kowluru A, Kowluru RA. Phagocyte-like NADPH oxidase [NOX2]

- in cellular dysfunction in models of glucolipotoxicity and diabetes[J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88(3): 275-283.
32. Syed I, Jayaram B, Subasinghe W, et al. Tiam1/rac1 signaling pathway mediates palmitate-induced ceramide-sensitive generation of superoxides and lipid peroxides and the loss of mitochondrial membrane potential in pancreatic beta-cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80(6): 874-883.
  33. Noonan JE, Jenkins AJ, Ma JX, et al. An update on the molecular actions of fenofibrate and its clinical effects on diabetic retinopathy and other microvascular end points in patients with diabetes[J]. *Diabetes*, 2013, 62(12): 3968-3975.
  34. Staels B, Vu-Dac N, Kosykh VA, et al. Fibrates downregulate apolipoprotein C-III expression independent of induction of peroxisomal acyl coenzyme A oxidase. A potential mechanism for the hypolipidemic action of fibrates[J]. *J Clin Invest*, 1995, 95(2): 705-712.
  35. Yu JY, Lyons TJ. Modified lipoproteins in diabetic retinopathy: a local action in the retina[J]. *J Clin Exp Ophthalmol*, 2013, 4(6): 314.
  36. Wu M, Chen Y, Wilson K, et al. Intraretinal leakage and oxidation of LDL in diabetic retinopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(6): 2679-2685.
  37. Hu Y, Chen Y, Ding L, et al. Pathogenic role of diabetes-induced PPAR- $\alpha$ down-regulation in microvascular dysfunction[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(38): 15401-15406.
  38. Li J, Wang P, Chen Z, et al. Fenofibrate ameliorates oxidative stress-induced retinal microvascular dysfunction in diabetic rats[J]. *Curr Eye Res*, 2018, 43(11): 1395-1403.
  39. Jung H, Choi I. Thioredoxin-interacting protein, hematopoietic stem cells, and hematopoiesis[J]. *Curr Opin Hematol*, 2014, 21: 265-270.
  40. Dunn LL, Simpson PJ, Prosser HC, et al. A critical role for thioredoxin-interacting protein in diabetes-related impairment of angiogenesis[J]. *Diabetes*, 2014, 63(2): 675-687.
  41. Mandala A, Das N, Bhattacharjee S, et al. Thioredoxin interacting protein mediates lipid-induced impairment of glucose uptake in skeletal muscle[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 479(4): 933-939.
  42. Stitt AW, Curtis TM, Chen M, et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2016, 51(1): 156-186.
  43. Ding L, Cheng R, Hu Y, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  protects capillary pericytes in the retina[J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(10): 2709-2720.
  44. Tomizawa A, Hattori Y, Inoue T, et al. Fenofibrate suppresses microvascular inflammation and apoptosis through adenosine monophosphate-activated protein kinase activation[J]. *Metabolism*, 2011, 60(4): 513-522.
  45. Wang Z, Moran E, Ding L, et al. PPAR $\alpha$  regulates mobilization and homing of endothelial progenitor cells through the HIF-1 $\alpha$ /SDF-1 pathway[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(6): 3820.
  46. Garcia-Ramírez M, Hernández C, Palomer X, et al. Fenofibrate prevents the disruption of the outer blood retinal barrier through downregulation of NF- $\kappa$ B activity[J]. *Acta Diabetol*, 2016, 53(1): 109-118.
  47. Shi R, Zhao L, Qi Y. The effect of fenofibrate on early retinal nerve fiber layer loss in type 2 diabetic patients: a case-control study[J]. *BMC Ophthalmol*, 2018, 18(1): 100.
  48. Bogdanov P, Hernández C, Corraliza L, et al. Effect of fenofibrate on retinal neurodegeneration in an experimental model of type 2 diabetes[J]. *Acta Diabetol*, 2015, 52(1): 113-122.
  49. Keech AC, Mitchell P, Summanen P, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2007, 370: 1687-1697.
  50. Buse JB, Buse JB, Bigger JT, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial: design and methods[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(12A): 21i-33i.
  51. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2005, 366(9500): 1849-1861.
  52. ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, Chew EY, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(3): 233-244.
  53. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Eye Study Group and the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Study Group. Persistent effects of intensive glycemic control on retinopathy in type 2 diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) follow-on study[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(7): 1089-1100.
  54. Srinivasan S, Hande P, Shetty J, et al. Efficiency of fenofibrate in facilitating the reduction of central macular thickness in diabetic macular edema[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2018, 66(1): 98-105.
  55. Stewart S, Lois N. Fenofibrate for diabetic retinopathy[J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2018, Epub ahead of print.

**本文引用:** 李莎, 姜歲. 脂质代谢在糖尿病视网膜病变发生机制中的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(1): 165-170. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.026

**Cite this article as:** LI Sha, JIANG Wei. Advances in the role of lipid metabolism in the pathogenesis of diabetic retinopathy[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(1): 165-170. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.026