

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.02.01

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2020.02.01>

· 综述 ·

糖尿病肾病血液透析治疗与糖尿病视网膜病变的关系

周虹利 综述 张学东 审校

(重庆医科大学附属第一医院眼科, 重庆市眼科研究所, 眼科学重庆市市级重点实验室, 重庆 400010)

[摘要] 糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)在糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)人群,特别是终末期糖尿病肾病(end stage diabetic nephropathy, ESRD)患者中的发病率和严重程度明显高于糖尿病人群。其中ESRD的一项重要治疗手段——血液透析(Hemodialysis, HD)可能会增加机体氧化应激反应、出血风险以及视神经的缺血缺氧,加重DR的发生发展;但另一方面也可通过清除尿毒症毒素、控制血压以及清除多余体液等途径改善糖尿病和DN对眼部的损伤。

[关键词] 血液透析; 糖尿病视网膜病变; 糖尿病黄斑水肿; 氧化应激

Relationship between the hemodialysis of diabetic nephropathy and the development of diabetic retinopathy

ZHOU Hongli, ZHANG Xuedong

(Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing Eye Institute, Chongqing Key Laboratory of Ophthalmology, Chongqing 400010, China)

Abstract The incidence and severity of diabetic retinopathy (DR) in patients with diabetic nephropathy (DN), especially those with end-stage renal disease (ESRD), were higher than those with diabetes. Hemodialysis (HD), an important treatment of ESRD, may aggravate DR by increasing the oxidative stress, fundus hemorrhage and hypoxia of the optic nerve. On the other hand, HD can improve the ocular damage caused by diabetes mellitus and DN by removing uremia toxin, controlling blood pressure and removing excess body fluid.

Keywords hemodialysis; diabetic retinopathy; diabetic macular edema; oxidative stress

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)作为糖尿病的重要并发症,是全球范围内损害成年人视力的主要眼病之一^[1];糖尿病的另一微血管并发症——糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN),与DR有着密切的关系,也是我国终末期肾

病(end-stage renal disease, ESRD)的主要病因^[2]。ESRD患者由于肾功能衰竭,需要通过血液净化治疗,以代替肾脏进行代谢产物的清除、体液稳态的维持。血液净化方式较多,如血液透析(hemodialysis, HD)、血液滤过、血液灌流(吸附)

收稿日期 (Date of reception): 2019-12-19

通信作者 (Corresponding author): 张学东, Email: zxued@sina.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81870673)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81870673).

以及血浆置换等, 广义上也包括了腹膜透析, 其中以HD应用最为广泛。HD过程中, 血液中溶质通过透析半透膜随浓度梯度扩散, 某些尿毒症毒素以及未能通过肾排出体外的多余的水分得以清除, 使机体血流动力学达到稳定, 改善了ESRD患者钙磷代谢紊乱、营养状态, 提高了患者的生存率和生存质量, 延缓了相关并发症的发生发展。但近年越来越多的临床研究^[3]发现, HD对眼结构和功能也会造成某些影响, 导致部分长期透析的患者会同时并发某些眼部疾病。其中HD对DR的发生发展有一定的干预作用, 现将HD对DR的利与弊综述如下。

1 DR, DN 和 HD 的临床相关性

DR与DN作为糖尿病的微血管并发症, 它们在病理、发病率和病程上一定的平行性, 两者相互预测, 相互影响。Zhang等^[4]对250例2型糖尿病伴DN患者进行分析, 发现DR的存在与肾小球病变的严重程度密切相关, DR是DN进展为ESRD的独立危险因素。Hung等^[5]也发现: 患DR的DN患者发展为ESRD的风险更高。同时有临床研究^[6]发现: 某些反应肾功能指标的改变如尿白蛋白与肌酐之比的升高和肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)下降也是DR的独立危险因素。

在我国和许多发达国家, DN是ESRD的主要病因, 且其发病率和透析治疗率有上升趋势, 而ESRD人群中DR的情况不容乐观。有横断面研究^[7]显示: 在全因HD患者中DR的患病率很高(45%), 在终末期DN患者中DR的发生率甚至达到了79%; 且通过随访3年发现, HD人群中DR与高病死率有一定的关系。Jamal等^[8]也发现: 在100名终末期DN患者中, 51.0%患有DR, 其中68.63%为非增生期DR, 31.37%为增生期DR。因此, 关注终末期DN患者以及HD人群中的DR情况非常重要, 随访DR患者的肾功能也不容忽视, 应当尽早发现DN患者的眼部并发症, 以便早期评估患者疾病的预后情况, 进行更加详细的风险分层和早期对症治疗。

2 HD 对 DR 的影响

2.1 改善作用

2.1.1 HD 可改善黄斑水肿、渗出

糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema,

DME)是造成DR患者视力损伤的主要原因之一。在某些因素作用下, 视网膜内、外屏障受到破坏, 引起视网膜毛细血管通透性升高、脂质或蛋白大分子渗出加强以及视网膜细胞外液的异常聚集, 进而导致视网膜及黄斑的水肿和渗出^[9]。对ESRD患者而言, 肾功能衰竭常常伴随的低蛋白血症会使血浆胶体渗透压降低, 肾性高血压则会增加视网膜毛细血管的静水压力, 这些因素均会增加视网膜毛细血管渗漏, 导致黄斑水肿。故对合并ESRD的DME患者来说, 改善黄斑水肿需要同时改善患者的全身情况, 如调整高血压、体液潴留、低蛋白血症以及其他异常的血流动力学状态, 因此HD治疗可纠正上述全身情况, 可能会改善黄斑水肿。

有学者^[10]首次对透析前后黄斑渗漏情况进行了前瞻性研究, 观察22例40眼增生性DR伴黄斑渗漏的患者, 对比引入透析4周后的眼底荧光造影, 发现其中70%的患者黄斑区的荧光渗漏无明显变化。但近年来有某些观察时间更长的研究认为HD对DME有改善作用。有学者^[11-12]观察到了引入透析一段时间后DME患者黄斑区渗出及水肿得到明显改善的病例, 1例患者^[12]接受全视网膜激光光凝和多次抗新生血管生长因子治疗后DME未得到控制, 而接受腹膜透析3个月后, 该患者DME程度明显改善, 黄斑厚度显著降低。同时有短期对比研究^[13]发现: SRD患者在透析后短期内黄斑中心凹厚度有所下降, 与透析后升高的血浆胶体渗透压呈显著负相关, 且这一变化在DME患者中尤为明显^[14]。这些研究认为: 通过血液透析治疗, 患者液体过载得到纠正, 血清渗透压、血管收缩压降低, 血浆胶体渗透压升高, 多余的液体从眼组织间隙进入血管, 从而导致视网膜厚度下降、黄斑水肿减轻; 而因为DME患者存在视网膜屏障功能损伤, 且视网膜血管通透性更高, 所以这种液体转移更为显著, 黄斑厚度下降更加明显。

2.1.2 HD 通过改善全身情况影响 DR

由于肾滤过功能异常所致的钠过剩、心血管功能异常、体循环容量增大, 以及肾素血管紧张素醛固酮和交感神经系统功能的异常等因素, 大部分慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)患者的血压偏高^[15]。一项涵盖了3 939例CKD患者的队列研究^[16]发现: 高血压的患病率与GFR呈负相关, CKD4级及其以上(GFR<30 mL/min/1.73 m²)的患者92%均患有不同程度的高血压。高血压不仅会对大血管造成损伤, 也是视网膜毛细血管功能损伤

的独立危险因素, 严格控制血压对DR的进展具有显著的保护作用^[17]。而HD可以通过滤过多余体液、达到干体重, 以达到降低血压的效果。有回顾性研究^[18]发现: HD过程中血浆体积每减少5%, 透析后的收缩压和舒张压分别平均减少1.50 mmHg和2.56 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 这些变化均有统计学意义。每周透析3次的患者, 血压在透析间期会随体重的升高而升高, 故对于合并顽固性高血压的ESRD患者, 可选择高强度HD治疗方案, 缩短透析间期, 限制透析间期体重增加, 不仅可减少口服降压药的使用, 也可更加稳定地控制血压, 改善心血管结局和视网膜血管情况^[19]。

随着GFR的下降和肾病病程的发展, 尿毒症毒素会在ESRD患者体内蓄积, 使肾功能进一步恶化, 甚至并发心血管和神经系统的损伤等。某些尿毒症毒素也是损伤视网膜血管、加重DR病情的重要原因。以晚期糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs)为例, 这种主要由肾脏排泄的中大分子物质, 不仅能通过直接诱导细胞外基质蛋白的异常交联, 增加血管硬度, 改变血管结构和功能, 还可诱导白细胞释放自由基及蛋白酶, 进而损伤周细胞和内皮细胞, 影响血管通透性和调节功能^[20]。AGEs已被证实为视网膜毛细血管周细胞衰亡、DR发生的主要原因^[21]。而HD可以通过超滤作用以及生物半透膜的溶质弥散作用以达到清除血液中的尿毒症毒素的目的。不过对于AGEs这类中大分子毒素而言, 血液滤过治疗以及HD联合血液灌流疗法的清除作用更佳^[22]。未来可考虑根据ESRD患者尿毒症毒素种类及其并发症的相关致病因子来选择更为合适的透析方法, 以达到更加个性化、针对性的血液净化治疗。

2.2 加重作用

2.2.1 HD 可加重全身的氧化应激反应

氧化应激(oxidative stress, OS)是机体抗氧化能力与自由基的产生之间失去平衡而导致的组织损伤。氧化剂是有氧代谢的正常产物, 但在某些病理生理条件下可以过量产生, 导致体内活性氧(reactive oxygen species, ROS)堆积, 使机体处于OS状态^[23]。OS同时也是DR的重要病理原因之一。由于富含不饱和脂肪酸, 视网膜细胞对ROS非常敏感, 视网膜及其微血管更易受到OS的损伤^[24]; 而DR的微血管损伤主要是通过高血糖诱导的四种途

径造成: 激活多元醇通路、蛋白激酶通路、己糖胺通路以及增加细胞AGEs的形成及其受体的表达; 这些途径都与ROS的过度产生有关^[25]。

慢性肾衰竭患者由于尿毒症毒素、高容量负荷、代谢性酸中毒等原因, 机体氧化还原平衡状态被打破, 容易进入OS状态; 而雪上加霜的是, HD治疗过程会加重机体的氧化反应。Witko-Sarsat等^[26]发现: 血浆晚期蛋白质氧化产物作为氧化反应强度的标志, 在接受HD的ESRD患者中的水平甚至高于ESRD未透析患者, 可能与透析时间长度、透析相关贫血、透析通路的感染以及透析膜的生物不相容等有关^[27]。现已证实HD相关的OS会导致动脉粥样硬化、淀粉样变性、营养不良等一系列改变^[27], 故可以推测, HD可以通过加重机体的OS而加重眼底微血管病变的发生发展, 但需要进一步的研究明确两者关系。早在上个世纪, 对HD患者进行抗氧化治疗已经有所尝试, 如使用维生素E修饰的纤维素透析膜、服用抗氧化药物^[28]等, 均改善了患者的OS水平和心血管疾病的发展, 故对长期HD治疗的患者开展抗氧化治疗的必要性应该得到更为广泛的重视。

2.2.2 HD 相关抗凝治疗可加重眼底出血风险

对透析患者而言, 出血风险是值得关注的问题。为了维持血液流动、防止血栓形成, 尿毒症患者从前期造瘘、深静脉导管置管术后, 到长期透析的过程中常规需要使用抗凝剂; 此外, 当发生血透导管功能障碍、动静脉通路血栓等情况时, 主要以组织凝血酶原激活剂为主要治疗药物, 这无疑进一步加重了出血风险。而DR患者因视网膜血管内皮损伤、视网膜新生血管等因素, 本身眼内出血风险高, 在引入HD并全身使用抗凝剂后玻璃体视网膜出血的风险应更加得到重视。

由于出血风险相对较高, 糖尿病和DR是抗凝治疗的相对禁忌证。直到1997年, 美国心脏病学会^[29]观察了数万例DR患者, 在溶栓治疗后仅有0.03%的患者发生眼出血, 因此提出肝素化和溶栓治疗在DR患者中是安全的, DR不应该成为溶栓抗凝治疗的禁忌证。对于择期眼科手术、有较高眼底出血风险的患者, 可考虑采取其他抗凝方案, 最常见的是枸橼酸盐局部抗凝^[30]。使用枸橼酸盐可以避免肝素引起的血小板减少, 但可能导致高钠血症、代谢性碱中毒和低钙血症, 增加透析后续治疗的难度。所以在预防透析的DR患者眼内出血方面, 重视患者眼部基础疾病、控制血压并根

据患者情况使用合适的抗凝溶栓药物相当重要。

2.2.3 HD 可诱发视神经损伤

DR不仅是一种微血管病变,也是一种神经病变。糖尿病患者因高血糖、代谢异常及血流动力学异常等因素,视神经的营养代谢功能受损,产生糖尿病性视神经病变,且这一病变自早期开始贯穿整个DR过程^[31]。然而,ESRD和长期的HD会对中小血管造成损伤,引起眼小动脉粥样硬化,且透析常见并发症——透析后低血压,亦会导致为视乳头供血的眼睫状后短动脉灌注不足。两种因素共同引起视乳头缺血水肿,可加重糖尿病视神经病变的发展。

非动脉性前部缺血性视神经病变(non-arterial ischemic optic neuropathy, NAION)是一种虽然罕见但已公认的透析相关视神经病变。作为缺血性视神经病变中最常见的类型,NAION与视乳头的动脉灌注压下降所致缺血密切相关,主要表现为单/双侧视力无痛性急剧下降、视野缺损和视敏度异常,眼底表现为视盘旁的扇形水肿或弥漫形视盘水肿,呈轻度淡白色或充血^[32]。自1986年至今,共有约31例透析相关的NAION病例报道^[33-34],其中,HD后发生低血压(收缩压下降超过20 mmHg)的患者更容易出现NAION,发生过NAION的HD患者另一眼发病的风险更高^[34]。因此参与HD的医务人员应提高警惕,重视透析性低血压、低灌注的危害,尤其要关注已经发生过NAION的患者;对突发性视力下降的HD患者需及时进行眼科检查,明确诊断后可予以经验性皮质类固醇治疗、积极扩容、抗血小板治疗等^[35]。

3 结语

DR作为影响糖尿病患者视力的主要眼病,在终末期DN人群中的发病率相当高,我们应当更加重视此人群的DR情况。HD作为血液净化治疗最常用的方式,不仅改变了ESRD患者的全身情况,对DR的发生发展也产生了一定的影响。通过清除多余体液、改变机体血流动力学,HD可升高血浆胶体渗透压、使机体达到干体重,促进视网膜层间液体进入血管,减轻DME,并维持ESRD患者的血压水平;同时HD利用生物半透膜的滤过和弥散作用,清除了血液中对视网膜微血管有害的尿毒症毒素,然而HD对DR也有加重作用。因透析通路感染、生物半透膜不相容等原因,HD可使机体产

生更多的氧自由基,可能会加重视网膜的氧化损伤;透析所必须的全身性抗凝治疗则会增加DR患者眼底出血的风险;透析后因血压下降诱发视乳头灌注不足,以至于视神经缺血缺氧,加重DR的视神经损伤。综上所述,HD对DR而言有利有弊,眼科和肾内科医生应当共同重视长期透析患者的专科情况,并为合并DR的透析人群制定更为合适的随访计划;同时根据透析患者的并发症致病因素选择更为合适的血液净化模式以及抗凝方案,适当予以抗氧化治疗,以减轻HD的负面作用。

参考文献

1. Wong TY, Cheung CMG, Larsen M, et al. Diabetic retinopathy[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16012.
2. 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344. Chinese Diabetes Society. Guidelines for the prevention and control of type 2 diabetes in China (2017 Edition)[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2018, 38(4): 292-344.
3. Chen H, Zhang X, Shen X. Ocular changes during hemodialysis in patients with end-stage renal disease[J]. BMC Ophthalmol, 2018, 18(1): 208.
4. Zhang J, Wang Y, Li L, et al. Diabetic retinopathy may predict the renal outcomes of patients with diabetic nephropathy[J]. Ren Fail, 2018, 40(1): 243-251.
5. Hung CC, Lin HYH, Hwang DY, et al. Diabetic retinopathy and clinical parameters favoring the presence of diabetic nephropathy could predict renal outcome in patients with diabetic kidney disease[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 1236.
6. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Navarro-Gil R, et al. Glomerular filtration rate and/or ratio of urine albumin to creatinine as markers for diabetic retinopathy: a ten-year follow-up study[J]. J Diabetes Res, 2018, 2018: 5637130.
7. El-Menyar A, Al Thani H, Hussein A, et al. Diabetic retinopathy: a new predictor in patients on regular hemodialysis[J]. Curr Med Res Opin, 2012, 28(6): 999-1055.
8. Jamal S, Ali MH, Ayub MH, et al. Frequency and grading of diabetic retinopathy in diabetic end stage renal disease patients[J]. Pakistan Journal of Ophthalmology, 2016, 32(2): 64-69.
9. Tan GS, Cheung N, Simo R, et al. Diabetic macular oedema[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(2): 143-155.

10. Tokuyama T, Ikeda T, Sato K. Effects of haemodialysis on diabetic macular leakage[J]. *Br J Ophthalmol*, 2000, 84(12): 1397-1400.
11. Matsuo T. Disappearance of diabetic macular hard exudates after hemodialysis introduction[J]. *Acta Med Okayama*, 2006, 60(3): 201-205.
12. Ong SS, Thomas AS, Fekrat S. Improvement of recalcitrant diabetic macular edema after peritoneal dialysis[J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2017, 48(10): 834-837.
13. Hwang H, Chae JB, Kim JY, et al. Changes in optical coherence tomography findings in patients with chronic renal failure undergoing dialysis for the first time[J]. *Retina*, 2019, 39(12): 2360-2368.
14. Jung JW, Yoon MH, Lee SW, et al. Effect of hemodialysis (HD) on intraocular pressure, ocular surface, and macular change in patients with chronic renal failure[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013, 251(1): 153-162.
15. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(19): e127-e248.
16. Muntner P, Anderson A, Charleston J, et al. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 55(3): 441-451.
17. Do DV, Wang X, Vedula SS, et al. Blood pressure control for diabetic retinopathy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 1: CD006127.
18. Leypoldt JK, Cheung AK, Delmez JA, et al. Relationship between volume status and blood pressure during chronic hemodialysis[J]. *Kidney Int*, 2002, 61(1): 266-275.
19. Bakris GL, Burkart JM, Weinhandl ED, et al. Intensive hemodialysis, blood pressure, and antihypertensive medication use[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 68: S15-S23.
20. Xu J, Chen LJ, Yu J, et al. Involvement of advanced glycation end products in the pathogenesis of diabetic retinopathy[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(2): 705-717.
21. Yamagishi SI, Nakamura N, Suematsu M, et al. Advanced glycation end products: a molecular target for vascular complications in diabetes[J]. *Mol Med*, 2015, 21(Suppl 1): S32-S40.
22. Cornelis T, Elout S, Vanholder R, et al. Protein-bound uraemic toxins, dicarbonyl stress and advanced glycation end products in conventional and extended haemodialysis and haemodiafiltration[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(8): 1395-1402.
23. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative stress[J]. *Annu Rev Biochem*, 2017, 86(1): 715-748.
24. Calderon G, Juarez O, Hernandez G, et al. Oxidative stress and diabetic retinopathy: development and treatment[J]. *Eye*, 2017, 31(8): 1122.
25. Li C, Miao X, Li F, et al. Oxidative stress-related mechanisms and antioxidant therapy in diabetic retinopathy[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 9702820.
26. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillère-Blandin C, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia[J]. *Kidney Int*, 1996, 49(5): 1304-1313.
27. Liakopoulos V, Roumeliotis S, Gorny X, et al. Oxidative stress in hemodialysis patients: a review of the literature[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 3081856.
28. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2000, 356(9237): 1213-1218.
29. Mahaffey KW, Granger CB, Toth CA, et al. Diabetic retinopathy should not be a contraindication to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: review of ocular hemorrhage incidence and location in the GUSTO-I trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 30(7): 1606-1610.
30. Tolwani A, Wille KM. Advances in continuous renal replacement therapy: citrate anticoagulation update[J]. *Blood Purif*, 2012, 34(2): 88-93.
31. Stem MS, Gardner TW. Neurodegeneration in the pathogenesis of diabetic retinopathy: molecular mechanisms and therapeutic implications[J]. *Curr Med Chem*, 2013, 20(26): 3241-3250.
32. Hayreh SS. Ischemic optic neuropathy[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2009, 28(1): 34-62.
33. Maio T, Lemos J, Moreira J, et al. Visual impairment after haemodialysis[J]. *Neuroophthalmology*, 2019, 43(1): 43-48.
34. Shemesh A, Margolin E. Sequential nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in patient on chronic hemodialysis[J]. *CEN Case Rep*, 2019, 8(2): 89-94.
35. Al Zubidi N, Zhang J, Spitze A, et al. Pallid disc edema and choroidal perfusion delay in posthemodialysis nonarteritic ischemic optic neuropathy[J]. *Can J Ophthalmol*, 2013, 48(5): e120-e123.

本文引用: 周虹利, 张学东. 糖尿病肾病血液透析治疗与糖尿病视网膜病变的关系[J]. 眼科学报, 2020, 35(1): 43-47. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.02.01

Cite this article as: ZHOU Hongli, ZHANG Xuedong. Relationship between the hemodialysis of diabetic nephropathy and the development of diabetic retinopathy[J]. *Yan Ke Xue Bao*, 2020, 35(1): 43-47. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.02.01