

二甲双胍改善糖尿病视网膜病变作用机制的研究进展分析

韦丰琳

贵港市覃塘区东龙中心卫生院 广西贵港 537128

〔摘要〕糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病微血管主要病变之一,发病率较高,是成年人失明的首要原因。有效的预防 DR 对改善糖尿病患者生活质量至关重要。二甲双胍可改善肝脏和外周胰岛素抵抗,一项前瞻性研究表明,二甲双胍能够延缓糖尿病微血管疾病进展,降低糖尿病相关终点。有文献报道显示,在回顾性分析研究中,发现长期使用二甲双胍,与 2 型糖尿病患者严重的非增殖性 DR 或增殖性 DR 的风险降低,具有显著的独立相关性。但临床上仍缺少随机对照实验,证明二甲双胍对 DR 作用,且其作用机制仍未得到明确,因此有必要对二甲双胍改善 DR 的可能机制进行阐述,以便为临床提供更多参考。

〔关键词〕二甲双胍;糖尿病视网膜病变;作用机制

〔中图分类号〕R96 **〔文献标识码〕**A **〔文章编号〕**2095-7165(2020)05-253-02

二甲双胍是 2 型糖尿病首选一线用药,在单用以及联用中,均具有较好的安全性以及疗效,但其对糖尿病视网膜病变的作用尚未明确。有学者认为^[1-2],严重非增殖性和增殖性糖尿病视网膜病变是二甲双胍使用的禁忌证,但随着研究的深入发现,二甲双胍可减少视网膜损伤,减轻视网膜炎症反应,继而改善胰岛素抵抗,延缓糖尿病视网膜病变的发展。这对临床糖尿病视网膜病变的治疗,提供了新思路。近年来,该疾病的发病率增加,因此早期诊断和治疗非常重要。本文对近年来二甲双胍与糖尿病视网膜病变相关的研究进展加以综述。

1 DR 的发病机制

①在高糖情况下,细胞发生渗透性肿胀,肌醇、钾离子丢失等,导致周细胞选择性缺失,降低微血管皮细胞增殖抑制作用,促使新生血管形成^[3]。②细胞外基质结构和功能的改变,与蛋白质的非酶糖基化(NEG)及非酶糖基化反应的终末期产物特异受体结合,诱导多种细胞因子的合成和释放,引起血管内皮细胞增殖,发生血管缩窄^[4]。③自由基活性的增强和抗氧化物减少,能引起蛋白质氧化,促进视网膜病变的恶化。④蛋白激酶 C 活性增强,氨基己糖通路活性提高及血流动力学改变等。⑤各种细胞因子异常并相互影响。

2 二甲双胍对 DR 的防护作用

二甲双胍主要通过抑制内源性葡萄糖产生和增强胰岛素敏感性,从而改善代谢功能。杨立宏等^[5]给予观察组在二甲双胍联合自拟中医活血化痰组方治疗,结果显示,观察组治疗后总有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗后 2 组微血管瘤数量、出血灶面积、渗出灶面积及黄斑水肿面积均显著降低($P < 0.05$),且观察组水平显著低于对照组($P < 0.05$);2 组血清 hs-CRP、ICAM-1 及 ET-1 水平均显著降低($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$);2 组全血高切黏度、低切黏度、纤维蛋白原及红细胞聚集指数均显著降低($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。提示,中医活血化痰法联合二甲双胍能够有效缓解患者病灶部位微血管炎症反应,改善患者血管内皮功能障碍,从而有效缓解患者视网膜病变,促进患者视力的恢复。李颖等人^[6],给予观察组采用地特胰岛素联合二甲双胍干预,结果显示,与对照组比较,观察组治疗后显著降低空腹血糖、餐后 2 h 血糖、空腹胰岛素水平、胰岛素抵抗指数、总胆固醇、低密度脂蛋白、三酰甘油、体质指数、腰围和腰臀比,并能显著增高胰岛素分泌指数、高密度脂蛋白,治疗前后差异均有统计学意义($P < 0.05$)。随访 2 年,与对照组比,观察组的糖尿病肾病和糖尿病视网膜病变发生率较少,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示地特胰岛素联合二甲双胍能够有效改善早期糖尿

病患者的糖脂代谢,预防和降低患者微血管并发症的发生。唐卓等^[7]报道显示,给予 GLP-1 组给予艾塞那肽和二甲双胍治疗,结果治疗后,GLP-1 组总有效率高于 NG 组(88.0%vs.32.0%, $\chi^2=9.12$, $P=0.01$)。GLP-1 组的 FPG、FINS 和 HbA_{1c} 显著低于 NG 组[(8.76±2.97)mmol/L vs. (11.59±3.89)mmol/L, (6.66±3.81)mmol/L vs. (9.37±4.25)mmol/L, (4.89±2.98)%vs. (6.93±3.76)%, $t=2.89$ 、 2.67 、 2.12 , $P < 0.05$, $P < 0.01$]。GLP-1 组血清 OPN 水平较 NG 组增加[(76.26±16.43)ng/ml vs. (75.83±18.83)ng/ml],但差异无统计学意义($t=0.48$, $P=0.57$),提示艾塞那肽和二甲双胍治疗绝经后 2 型糖尿病合并 DR 患者,FPG、FINS 和 HbA_{1c} 水平显著降低,而 OPN 水平则无显著差异。

二甲双胍可抑制肝葡萄糖的产生,继而改善高血糖,促进肌肉中葡萄糖的吸收,增加胰岛素敏感性,提升外周葡萄糖的利用,降低糖尿病患者血糖水平,抑制线粒体复合物,抑制氧化磷酸化,间接地激活了单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)信号通路,降低血糖^[8-9]。AMPK 是一种保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在调节细胞代谢途径扮演着关键角色,二甲双胍可有效地改善内皮依赖性血管舒张,抑制内皮活化的血清标志物,如可溶性血管黏附分子-1(sVCAM-1)和可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)^[10]。

3 小结

目前针对 DR 的主要策略是,严格的控制血糖水平是,同时控制其他系统因素。DM 引起视网膜的代谢和生理异常,表明炎症在 DR 的发展中起作用,这一假设的证据正在迅速积累,DR 的发病机制提供了新的认识,也为抑制眼部疾病提供了新的靶点。

〔参考文献〕

- [1] 赵艳青,李青松,项敏泓,等.糖尿病视网膜病变的用药规律总结[J].中成药,2018,13(1):208-213.
- [2] 赵明威,孙遥遥,许迅.合理使用抗 VEGF 药物辅助治疗糖尿病视网膜病变[J].中华眼科杂志,2019,55(8):565-568.
- [3] 陈日红,杨依玲,王宏飞,等.增生型糖尿病视网膜病变患者眼玻璃体、增生膜组织 LncRNAANRIL 表达及意义[J].重庆医学,2019,48(18):1325-1326.
- [4] 徐燕,陶国琴.血糖、血脂水平与糖尿病视网膜病变患者视力损害的相关性研究[J].标记免疫分析与临床,2019,12(2):3257-3258.
- [5] 杨立宏,付晓乐,王红.中医活血化痰法联合二甲双胍治疗糖尿病眼底视网膜病变疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2017,26(12):1262-1264.

(下转第 256 页)

糖尿病产妇中的应用[J]. 护理学杂志, 2019, 34(5):89-91.

[4] 杨洋, 邹磊, 任婷, 等. 妊娠期糖尿病营养干预的效果及对新生儿预后的影响[J]. 中华全科医学, 2016, 14(9):1516-1518.

[5] 杜芙蓉, 方开清, 王成燕, 等. 个体化营养干预对妊娠期糖尿病患者血糖水平和妊娠结局的影响[J]. 中国食物与营养, 2019, 25(6):72-74.

[6] 张泽琛, 滕越, 王杰, 等. 营养干预对妊娠期糖尿病患者体重与妊娠结局的影响[J]. 卫生研究, 2016, 45(2):337-340.

[7] 张妍, 张兰梅, 王莉, 等. 妊娠期糖尿病孕妇医学营养干预依从性与妊娠结局的关系[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(11):1880-1883.

[8] 潘雪松, 李秋梅, 林进, 等. 营养干预对妊娠期糖尿病孕妇孕晚期血脂及妊娠结局的影响[J]. 海南医学, 2016, 27(15):2518-2520.

[9] 陈霞, 任国峰, 杨桂莲, 等. 营养干预对妊娠期糖尿病孕妇膳食质量影响的研究[J]. 实用预防医学, 2015, 22(4):403-406.

[10] 莫寿勇. 医学营养干预对妊娠期糖尿病患者妊娠结局和新生儿免疫功能的影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2018, 26(6):468-470, 477.

[11] 郭美英, 李玉梅, 刘冬菊, 等. 妊娠期糖尿病孕妇个体化营养干预的效果观察[J]. 护理学报, 2015, 3(18):52-55.

[12] 计静, 韩葵, 米阳, 等. 妊娠期糖尿病规范化治疗和个体化营养干预的临床应用[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(6):1172-1174.

[13] 孙振凤, 徐叶芳, 杨慧, 等. 妊娠期糖尿病患者孕前体质指数、孕中期体重增加与孕期糖脂代谢指标变化关系[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(10):1312-1316.

[14] 杨芳, 贾晓芹, 芦琛, 等. 孕期规范化综合营养干预对妊娠期糖尿病孕妇妊娠结局的改善作用[J]. 中国食物与营养, 2018, 24(4):80-83.

[15] 傅铮, 乔玉芳, 林奉森, 等. 孕早期营养干预对妊娠期糖尿病高危妇女糖脂代谢及胎儿预后的影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(2):162-165, 170.

[16] 郭美英, 李玉梅, 刘冬菊, 等. 个体化营养干预对孕妇孕中期体质量增长及妊娠结局的影响[J]. 现代临床护理, 2015, 14(5):23-26, 27.

[17] 杨帆, 王伟娟, 安晓霞, 等. 综合营养干预对妊娠期糖尿病脂肪因子及血糖代谢的影响[J]. 中国妇幼保健研究, 2018, 29(8):986-989.

[18] 神雪, 杨祖菁, 张琳, 等. 孕妇维生素 D 缺乏与妊娠期糖尿病的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(1):76-79, 113.

[19] 柳亚芬, 吕艳丽, 王秀云, 等. 孕期规范化综合营养干预对妊娠期糖尿病孕妇妊娠结局的改善作用观察[J]. 中国医刊, 2018, 53(1):57-60.

[20] 吴丹艳, 徐淑琴, 孙立兰, 等. 营养干预对妊娠期糖尿病孕妇产后体重滞留和胰岛素状态的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2018, 46(4):351-354.

(上接第 252 页)

夫妇讲解预防出生缺陷是一项重要内容, 应提高其认知, 使之了解传染性、遗传性疾病对于出生缺陷的影响, 以便其能够具有良好的孕前保健意识, 养成良好生活习惯。环境对于胎儿健康也具有重要影响, 例如携带弓形虫的动物载体、卫生环境差等均会影响胎儿健康。女性孕期应尽可能不与猫狗宠物接触, 可有效预防感染。

5 进展

为了能够对备孕夫妇开展更为优质的孕前优生检查工作, 我国将国家政策与县市实际情况进行结合, 尤其是在农村地区, 实施县级乡级村级三级干部联动政策, 通过县级计划生育服务站来提供技术方面的支持, 由乡级政府负责到各个农村地区开展宣传工作, 使得孕前优生检查工作顺利开展。

[参考文献]

[1] 巴哈尔古丽·巴赞. 孕前优生优育健康教育对优生优育的研究进展[J]. 实用妇科内分泌杂志, 2018, 5(18):13-14.

[2] 李铭臻, 王奇玲, 李飞成, 等. 孕前优生健康检查的伦理思考[J]. 中国医学伦理学, 2013, 26(3):334-336.

[3] 谢菲, 丁焱. 国内外开展孕前保健服务的研究进展[J]. 中华护理杂志, 2013, 48(6):567-571.

[4] 郭俏璇, 张瑜君, 周紫琼, 等. 胚胎停育与孕前优生优育体检的研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(16):3832-3835.

[5] 丁旭锋, 姚丽琴, 蔡益娟, 等. TSH 检测在孕前优生检查中的意义[J]. 中国实用医药, 2016, 11(9):284-285.

[6] 谢菲, 丁焱. 国内外开展孕前保健服务的研究进展[J]. 中华护理杂志, 2013, 48(6):567-571.

[7] 杨美剑. 妇女保健与优生优育研究进展[J]. 实用妇科内分泌杂志, 2017, 4(4):10-12.

(上接第 253 页)

[6] 李颖, 逢力男. 地特胰岛素联合二甲双胍对早期糖尿病患者微血管并发症的预防效果[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(4):1352-1353.

[7] 唐卓, 秦爱平, 李浪波, 等. 艾塞那肽治疗绝经后 2 型糖尿病视网膜病变患者的疗效及其对血清骨桥蛋白的影响[J]. 疑难病杂志, 2016, 15(7):702-705.

[8] 刘玉静, 纪品川, 刘亚茹. 针刺联合二甲双胍用于糖尿病前期的治疗[J]. 国际中医中药杂志, 2019, 41(5):454-457.

[9] 张敏, 叶海燕, 陈景言, 等. 维格列汀联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的疗效和安全性[J]. 中国临床研究, 2018, 17(6):1025-1026.

[10] 徐玉凤, 吴佩丽, 温伟恒, 等. 二甲双胍、沙格列汀、达格列净三联短期强化降糖: 54 例新诊断 2 型糖尿病的多中心前瞻性临床试验[J]. 南方医科大学学报, 2019, 17(11):1305-1311.

(上接第 254 页)

19(1):85-88.

[5] 谢阳金, 左韬. 杞参膏对干眼症 SD 大鼠血清 Mig、IP-10 影响随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2017, 31(6):46-49.

[6] 许珍珍, 黄玲丽, 张静. 中药 1 号方超声雾化熏眼联合综合护理治疗干眼症疗效观察[J]. 湖北中医杂志, 2018, 40(2):26-28.

[7] 黄廷球, 莫菊彩, 陈红春, 等. 加湿眼部按摩仪联合中药雾化熏洗对干眼症患者症状改善观察[J]. 浙江中医杂志, 2016, 51(12):865-866.

[8] 宁宣. 滋阴润目汤内服及熏蒸治疗干眼症临床观察[J]. 新

中医, 2017, 49(5):99-101.

[9] 李雪莹, 陈莉, 何金萍. 中医治疗原发性干燥综合征眼干的临床疗效分析[J]. 中国医药指南, 2018, 16(10):206-207.

[10] 胡兰平, 陈有文. 针灸结合中药治疗原发性干燥综合征的临床效果观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(5):73-75.

[11] 赵蒙蒙, 金兰, 宋艳敏, 等. 杞菊地黄丸联合中药熏蒸对干眼症患者 OSDI 评分、溶菌酶水平及视功能评分的影响[J]. 海南医学, 2019, 30(22):2947-2950.

[12] 赵永峰. 滋肾养肝润目汤联合玻璃酸钠滴眼液治疗角膜干燥症临床疗效[J]. 西部中医药, 2019, 32(9):85-88.