

二甲双胍对非增殖期糖尿病视网膜病变患者黄斑微循环的影响

孙奕斌^{1,2}, 周育正^{1,2}, 马永成^{1,2}, 杜兆东^{1*}

¹青岛大学附属医院眼科, 山东 青岛

²青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

收稿日期: 2025年3月1日; 录用日期: 2025年3月25日; 发布日期: 2025年4月2日

摘要

目的: 探讨二甲双胍对非增殖期糖尿病视网膜病变(NPDR)患者黄斑微循环的保护作用, 并通过光学相干断层扫描血管成像(OCTA)技术定量评估其疗效。方法: 本回顾性队列研究纳入2024年11月至2025年2月确诊的32例NPDR患者(62眼), 根据是否使用二甲双胍分为治疗组(n = 30)与对照组(n = 32)。采用OCTA测量3 mm × 3 mm扫描范围浅层/深层视网膜平均血流密度(VD)、中心凹血流密度(foveal VD)、黄斑区中心凹无血管区(FAZ)面积、周长(PERIM)、非圆指数(AI), 并使用SPSS 27.0进行统计学分析。结果: 两组基线资料(性别、年龄、病程)无统计学差异(P > 0.05)。治疗组浅层视网膜VD (45.20 ± 7.61)%、深层视网膜VD (48.31 ± 6.51)%、深层foveal VD (28.05 ± 3.42)%均明显高于对照组的(43.16 ± 6.69)%、(46.50 ± 6.81)%和(26.95 ± 3.39)%, 差异均有统计学意义(t = -3.974、-2.671、-2.241, 均P < 0.05)。而治疗组浅层中心凹VD (15.15 ± 3.77)%与对照组(15.03 ± 3.55)%差异无统计学意义(t = 1.579, P > 0.05)。治疗组FAZ面积、PERIM以及AI分别为0.313 (0.179, 0.411) mm²、2.101 (1.599, 2.432) mm和1.17 (1.08, 1.23), 明显小于对照组的0.344 (0.253, 0.487) mm²、2.179 (1.697, 2.498) mm和1.20 (1.15, 1.27), 差异均有统计学意义(Z = -4.000、-2.920和-4.400, 均P < 0.05)。结论: OCTA观察显示二甲双胍通过改善黄斑区微血管灌注密度、维持FAZ稳态延缓糖尿病视网膜病变(DR)进展。

关键词

二甲双胍, 糖尿病视网膜病变, 光学相干断层扫描血管成像

Effect of Metformin on Macular Microcirculation in Patients with Nonproliferative Diabetic Retinopathy

Yibin Sun^{1,2}, Yuzheng Zhou^{1,2}, Yongcheng Ma^{1,2}, Zhaodong Du^{1*}

*通讯作者。

文章引用: 孙奕斌, 周育正, 马永成, 杜兆东. 二甲双胍对非增殖期糖尿病视网膜病变患者黄斑微循环的影响[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 502-507. DOI: 10.12677/acm.2025.154960

¹Department of Ophthalmology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong²Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao ShandongReceived: Mar. 1st, 2025; accepted: Mar. 25th, 2025; published: Apr. 2nd, 2025

Abstract

Purpose: To investigate the protective effects of metformin on retinal microvascular structures in patients with non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) and quantitatively evaluate its efficacy using optical coherence tomography angiography (OCTA). **Methods:** This retrospective cohort study enrolled 32 patients (62 eyes) diagnosed with NPDR between November 2024 and February 2025. Participants were divided into a metformin-treated group (n = 30) and a control group (n = 32) based on treatment status. OCTA was utilized to measure the following parameters within a 3 × 3 mm² macular scan: superficial/deep retinal whole-image vessel density (VD), foveal VD, foveal avascular zone (FAZ) area, perimeter (PERIM), and acircularity index (AI). Statistical analyses were performed using SPSS 27.0. **Results:** There were no statistically significant differences in baseline characteristics (gender, age, disease duration) between the two groups (all P > 0.05). The treatment group exhibited significantly higher values in the following parameters compared to the control group: superficial retinal vessel density (VD) [(45.20 ± 7.61)% vs. (43.16 ± 6.69)%, t = -3.974, P < 0.05], deep retinal VD [(48.31 ± 6.51)% vs. (46.50 ± 6.81)%, t = -2.671, P < 0.05], and deep foveal VD [(28.05 ± 3.42)% vs. (26.95 ± 3.39)%, t = -2.241, P < 0.05]. However, no significant difference was observed in superficial foveal VD between the treatment group [(15.15 ± 3.77)%] and the control group [(15.03 ± 3.55)%, t = 1.579, P > 0.05]. For the treatment group, the foveal avascular zone (FAZ) area, perimeter (PERIM), and acircularity index (AI) were significantly lower than those of the control group: FAZ area [0.313 (0.179~0.411) mm² vs. 0.344 (0.253~0.487) mm², Z = -4.000, P < 0.05], PERIM [2.101 (1.599~2.432) mm vs. 2.179 (1.697~2.498) mm, Z = -2.920, P < 0.05], and AI [1.17 (1.08~1.23) vs. 1.20 (1.15~1.27), Z = -4.400, P < 0.05]. **Conclusion:** OCTA observations showed that metformin delayed the progression of diabetic retinopathy (DR) by improving macular microvascular perfusion density and maintaining FAZ homeostasis.

Keywords

Metformin, Diabetic Retinopathy, Optical Coherence Tomography Angiography

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

糖尿病视网膜病变(Diabetic retinopathy, DR)是常见的致盲性眼病,随着糖尿病患病率的不断升高,其危害日益突出。糖尿病眼底微血管系统的异常改变作为 DR 的核心病理基础,也被纳入为糖尿病视网膜病变分期标准[1]。随着糖尿病机制研究的深入,DR 引起的微血管血液流动异常和视神经退行性改变已经成为研究重点[2]。因此,对糖尿病眼底微血管系统血流动力学及形态学研究,有利于 DR 的早期发现和及时治疗,对减少 DR 对视功能的损伤和防盲治盲工作具有重大意义[3]。

近年研究揭示,二甲双胍通过调控氧化应激、抑制炎症级联反应及激活自噬通路等分子机制,在糖尿病并发症防治、肿瘤防控、多系统疾病干预及衰老相关疾病防治中凸显其多效性药理活性,其作用靶

点与糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑变性等眼部病变的分子病理特征高度契合,为跨学科治疗策略提供了理论依据。然而,目前尚无研究探讨二甲双胍是否能够通过改善视网膜微循环发挥对视网膜的保护作用。

OCTA (Optical Coherence Tomography Angiography)作为一种无创、高分辨率的眼底血管成像技术,通过检测红细胞运动信号生成三维血管网络图像,在 DR 的早期诊断、分期评估及治疗监测中展现出独特优势[4]。基于 OCTA 技术可实现视网膜-脉络膜微血管系统的分层定量分析(浅层/深层毛细血管丛及脉络膜毛细血管层),精准解析黄斑中心凹无血管区(Foveal avascular zone, FAZ)形态学及黄斑血流密度(Vessel density, VD),在 DR 的亚临床期即可识别微血管异常,为早期干预提供客观影像学依据[5] [6]。本研究拟通过 OCTA 技术,定量分析二甲双胍对 NPDR 患者黄斑微循环的影响,首次系统评估其对 DR 微血管系统的保护作用。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

回顾性研究,纳入 2024 年 11 月至 2025 年 2 月在青岛大学附属医院眼科就诊并确诊为 NPDR 的患者 32 人(62 眼)。根据是否口服二甲双胍分为治疗组(30 眼)与对照组(32 眼)。

纳入标准:(1) 经生化检查确诊为糖尿病,病程超过 3 个月;(2) 经眼底检查确诊出现 NPDR;(3) 眼压在正常范围;(4) 可获得清晰的眼底图像;(5) 二甲双胍患者严格按照内科医嘱服用盐酸二甲双胍肠溶片,剂量依患者具体病情遵医嘱,起始剂量为每次 0.25 g,最大剂量不超过每次 1.0 g,每日 2~3 次。

排除标准:(1) PDR;(2) 合并任何黄斑水肿病变者;(3) 任何影响眼底的全身疾病者,如阿尔茨海默病、缺血性心脏病等心脑血管疾病;(4) 患有 DR 以外的其他眼底疾病者,如视网膜动脉阻塞、视网膜静脉阻塞等;(5) 既往有青光眼病史患者、眼压 > 21 mmHg 或双眼眼压差 > 5 mmHg 高眼压者;(6) 眼部发育异常;(7) 既往有内眼治疗病史患者,包括视网膜激光光凝、玻璃体腔药物注射、玻璃体切除术等(超过 6 个月的白内障手术史除外);(8) 合并屈光介质混浊(角膜、玻璃体及晶状体严重混浊)影响 OCTA 图像获取或获取图像质量 < 6/10 者。

本研究方案经青岛大学附属医院医学伦理委员会审批,患者签署知情同意书,并遵循赫尔辛基宣言。

2.2. OCTA 检查

所有 OCTA 检查均由同一操作熟练的医师完成。所用仪器为同一 OCTA 设备(YG-100K PRO (TowardPi Medical Technology Ltd., China)。设备扫描波长为 840 nm,扫描速度为 100,000 次/秒,成像范围 40°,追踪频率 100 Hz。选择设备中 Angio Cube 扫描模式,以中心凹为中心的 24 × 20 mm 范围扫描。扫描过程中患者保持内注视,患者对视标连续注视 > 15 s,获得黄斑血流密度图像。通过设备配套的血流分析系统自动处理扫描的图像,得到深层、浅层视网膜平均血流密度(whole image vessel density, VD),深层、浅层中心凹血流密度(foveal vessel density, foveal VD),以及黄斑中心凹无血管区(FAZ)相关参数,包括 FAZ 面积、FAZ 周长(PERIM)和非圆指数(AI)。

2.3. 统计学方法

对于本研究符合试验要求的病历资料进行观察记录,合格的数据输入进 Excel 表格。应用 SPSS27.0 统计软件进行数据处理。计量资料首先进行正态性检验,符合正态分布的数据采用配对样本 t 检验,采用均数 ± 标准差($\bar{X} \pm S$)表示,不符合正态分布的数据用非参数检验,采用中位数(四分位数)M (P25, P75)表示, P < 0.05 为差异有统计学意义。相关数据采用 Spearman 相关分析。

3. 结果

3.1. 两组受试者基本资料比较

根据纳入和排除标准本研究共纳入 32 例患者(共 63 只眼), 其中二甲双胍组 15 例(30 只眼), 非二甲双胍组 17 例(33 只眼)基线资料结果见表 1。两组之间的各项指标均无统计学差异($P > 0.05$)。见表 2。

Table 1. Basic data of the subjects in both groups

表 1. 两组受试者基本资料

基本资料	治疗组 N = 15 (30 eyes)	对照组 N = 17 (32 eyes)	P Value
性别, n(%)			0.4916
男	7 (46.67)	10 (58.82)	
女	8 (53.33)	7 (41.18)	
年龄(years)	61.21 $\pm$ 8.71	59.94 $\pm$ 7.08	0.8036
糖尿病病程(years)	9.63 $\pm$ 4.33	8.33 $\pm$ 3.87	0.4289

3.2. 两组受试者 VD、Foveal VD 以及 FAZ 相关参数比较

治疗组浅层视网膜 VD (45.20 $\pm$ 7.61)%、深层视网膜 VD (48.31 $\pm$ 6.51)%、深层 foveal VD (28.05 $\pm$ 3.42)%均明显高于对照组的(43.16 $\pm$ 6.69)%、(46.50 $\pm$ 6.81)%和(26.95 $\pm$ 3.39)%, 差异均有统计学意义($t = -3.974$ 、 -2.671 、 -2.241 , 均 $P < 0.05$)。而治疗组浅层中心凹 VD (15.15 $\pm$ 3.77)%与对照组(15.03 $\pm$ 3.55)%差异无统计学意义($t = 1.579$, $P > 0.05$)。治疗组 FAZ 面积、PERIM 以及 AI 分别为 0.313 (0.179, 0.411) mm²、2.101 (1.599, 2.432) mm 和 1.17 (1.08, 1.23), 明显小于对照组的 0.344 (0.253, 0.487) mm² 和 2.179 (1.697, 2.498) mm 和 1.20 (1.15, 1.27), 差异均有统计学意义($Z = -4.000$ 、 -2.920 和 -4.400 , 均 $P < 0.05$)。

Table 2. Comparison of VD, foveal VD, and FAZ-related parameters between the two groups of subjects

表 2. 两组受试者 VD、foveal VD 以及 FAZ 相关参数比较

	治疗组 N = 15 (30 eyes)	对照组 N = 17 (33 eyes)	P Value
浅层视网膜 VD (%)	45.20 $\pm$ 7.61	43.16 $\pm$ 6.69	$P < 0.05$
深层视网膜 VD (%)	48.31 $\pm$ 6.51	46.50 $\pm$ 6.81	$P < 0.05$
浅层 foveal VD (%)	15.15 $\pm$ 3.77	15.03 $\pm$ 3.55	$P > 0.05$
深层 foveal VD (%)	28.05 $\pm$ 3.42	26.95 $\pm$ 3.39	$P < 0.05$
FAZ 面积(mm ²)	0.313 (0.179, 0.411)	0.344 (0.253, 0.487)	$P < 0.05$
PERIM (mm)	2.101 (1.599, 2.432)	2.179 (1.697, 2.498)	$P < 0.05$
AI	1.17 (1.08, 1.23)	1.20 (1.15, 1.27)	$P < 0.05$

4. 讨论

既往研究表明, 糖尿病患者长期暴露于高糖环境, 引发微血管系统损伤, 表现为周细胞丢失、基底膜增厚以及血-视网膜屏障破坏等病理性改变[7][8]。同时, 持续高血糖加剧视网膜缺血, 致使浅层毛细血管丛密度降低、黄斑区血流动力学紊乱导致 FAZ 面积扩大, 最终驱动 DR 的病理进程[9][10]。近年多项回顾性研究表明, 在 2 型糖尿病(T2DM)患者中, 长期规律应用二甲双胍可显著降低 DR 的累积发病率,

并延缓 NPDR 向 PDR 的疾病进展[11][12]。本研究通过 OCTA 首次系统评估了二甲双胍对患有 NPDR 的 2 型糖尿病患者黄斑微循环的保护效应。结果显示,二甲双胍治疗组患者的浅层和深层毛细血管丛血管密度显著提高,FAZ 面积、PERIM 显著缩小,AI 明显改善。这些结果为二甲双胍的视网膜微血管保护作用提供了直接影像学证据,并揭示了其在 DR 早期干预中的潜在价值。

二甲双胍作为 2 型糖尿病的一线治疗药物,可通过多靶点机制改善 DR 黄斑微循环障碍,其作用机制涉及抗氧化、抗炎及血管稳态调节等多重通路。首先,二甲双胍通过激活 AMPK 信号通路,可有效抑制视网膜炎症反应,改善血管内皮细胞功能[13]。此外,在 RPE 氧化应激模型中通过诱导硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)表达上调,显著抑制视网膜色素上皮(RPE)细胞氧化应激反应中活性氧(ROS)的生成,实现对 RPE 细胞氧化损伤的防护作用[14]。在血管新生调控方面,在高糖诱导的 DR 大鼠模型中抑制 NF- κ B/Toll 样受体 4 (TLR4)介导的氧化应激损伤,通过抑制氧化应激标志物丙二醛(MDA)、血管内皮生长因子(VEGF)的增加进而抑制 DR 的发生发展[15]。综上所述,二甲双胍在多种机制上发挥血管保护作用,其对微循环的保护功能并非单纯依赖于对血糖的控制作用。

OCTA 通过动态量化血流动力学状态,实现对视网膜及脉络膜毛细血管网络的高分辨率三维可视化,为 DR 的早期、精准诊断提供无创影像学依据[16]。相较于传统荧光素血管造影(FFA),OCTA 无需注射造影剂,规避造影剂风险,适合重复检查,并提供客观量化分析数据,减少主观判断误差[17]。此外,OCTA 作为光学相干断层扫描(OCT)技术的前沿成像模式,弥补了 OCT 的功能局限,后者虽能精准分析视网膜结构分层(如神经纤维层厚度),却无法直接评估血流状态[18]。未来,多模态影像联合,如 OCT+OCTA+FFA,可通过“结构-功能-血流”一体化评估 DR 的发展,为精准诊疗提供全面依据。

本研究的临床意义在于为 DR 的早期干预提供了客观依据。OCTA 检测到的亚临床微血管异常(如血流密度降低、FAZ 扩大)可作为二甲双胍疗效的动态监测指标,使治疗窗口前移。对于以及合并微血管损伤的 2 型糖尿病患者,优先选择二甲双胍可延缓 DR 进展至增殖期,改善预后,并减少后续激光或抗 VEGF 治疗需求,可有效降低患者医疗费用支出。此外,二甲双胍与抗 VEGF 药物的协同作用可能进一步优化治疗效果,这需要进一步的临床和动物研究。

然而,本研究存在一定局限性。单中心、小样本量可能影响结论的普适性。混杂因素如血糖波动和血压变异性未完全控制,且 OCTA 无法评估血流速度及血管通透性。未来需通过多中心随机对照试验(RCT)验证长期疗效,并结合单细胞测序解析二甲双胍对周细胞亚群的调控机制。开发人工智能辅助的 OCTA 分析平台,实现微血管参数的自动化监测,也将推动精准医疗的实践。

总之,本研究揭示了二甲双胍改善 DR 黄斑微循环的潜力,为其跨学科应用提供了新证据。未来需结合多组学技术与临床随访数据,进一步优化治疗策略并提升转化价值。

参考文献

- [1] Boeri, D., Maiello, M. and Lorenzi, M. (2001) Increased Prevalence of Microthromboses in Retinal Capillaries of Diabetic Individuals. *Diabetes*, **50**, 1432-1439. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.6.1432>
- [2] Ahuja, S., Saxena, S., Meyer, C.H., Gilhotra, J.S. and Akduman, L. (2018) Central Subfield Thickness and Cube Average Thickness as Bioimaging Biomarkers for Ellipsoid Zone Disruption in Diabetic Retinopathy. *International Journal of Retina and Vitreous*, **4**, Article No. 41. <https://doi.org/10.1186/s40942-018-0144-9>
- [3] Pan, J. and Jia, W. (2018) Early-Onset Diabetes: An Epidemic in China. *Frontiers of Medicine*, **12**, 624-633. <https://doi.org/10.1007/s11684-018-0669-1>
- [4] 傅尧, 刘大川. 光学相干断层扫描血管成像在糖尿病性视网膜病变临床应用研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(10): 1727-1731.
- [5] 王贺, 陈臻. 光学相干断层扫描血管成像术在糖尿病性视网膜病变中的应用[J]. 中国医疗设备, 2021, 36(1): 167-70.

- [6] 许泽鹏, 田妮, 龙心光, 俞晓艺, 安美霞, 刘求红, 等. 光学相干断层扫描血管造影对 DR 诊断价值的 Meta 分析[J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(8): 1426-1434.
- [7] Ghamdi, A.H.A. (2020) Clinical Predictors of Diabetic Retinopathy Progression; a Systematic Review. *Current Diabetes Reviews*, **16**, 242-247. <https://doi.org/10.2174/1573399815666190215120435>
- [8] Zhao, S., He, J., Qiu, M. and Liang, X. (2022) Changes of Blood Flow in Macular Zone of Patients with Diabetic Retinopathy at Different Stages Evaluated by Optical Coherence Tomography Angiography. *Journal Français d'Ophthalmologie*, **45**, 728-734. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2022.01.010>
- [9] Azad, R., Sinha, S. and Nishant, P. (2021) Asymmetric Diabetic Retinopathy. *Indian Journal of Ophthalmology*, **69**, 3026-3034. https://doi.org/10.4103/ijo.ijo_1525_21
- [10] Thaker, S., Kumar, V., Singh, U. and Kumar, S. (2022) Novel Optical Coherence Tomography Angiography Biomarkers in the Diagnosis and Assessment of Diabetic Macular Edema and Diabetic Macular Ischemia in Patients with Non-Proliferative Diabetic Retinopathy. *Indian Journal of Ophthalmology*, **71**, 183-187. https://doi.org/10.4103/ijo.ijo_1294_22
- [11] Tsapas, A., Avgerinos, I., Karagiannis, T., Malandris, K., Manolopoulos, A., Andreadis, P., et al. (2020) Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes. *Annals of Internal Medicine*, **173**, 278-286. <https://doi.org/10.7326/m20-0864>
- [12] Fan, Y., Wu, C., Lin, J., Hsiung, C.A., Liu, H.Y., Lai, J., et al. (2020) Metformin Treatment Is Associated with a Decreased Risk of Nonproliferative Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Population-Based Cohort Study. *Journal of Diabetes Research*, **2020**, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2020/9161039>
- [13] Han, J., Li, Y., Liu, X., Zhou, T., Sun, H., Edwards, P., et al. (2018) Metformin Suppresses Retinal Angiogenesis and Inflammation *in Vitro* and *in Vivo*. *PLOS ONE*, **13**, e0193031. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193031>
- [14] Qu, S., Zhang, C., Liu, D., Wu, J., Tian, H., Lu, L., et al. (2020) Metformin Protects ARPE-19 Cells from Glyoxal-Induced Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article 1740943.
- [15] Alomar, S.Y., M. Barakat, B., Eldosoky, M., Atef, H., Mohamed, A.S., Elhawary, R., et al. (2021) Protective Effect of Metformin on Rat Diabetic Retinopathy Involves Suppression of Toll-Like Receptor 4/Nuclear Factor-KB Expression and Glutamate Excitotoxicity. *International Immunopharmacology*, **90**, Article 107193. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107193>
- [16] 唐淼, 李淑婷. 光学相干断层扫描血管造影成像应用于非增殖期糖尿病视网膜病变微血管的临床筛查[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2023, 44(2): 271-274.
- [17] 李小凤, 高健, 廖荣丰. 荧光素血管造影与光学相干断层扫描血管成像对比研究糖尿病视网膜病变[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(8): 1290-1294.
- [18] Youngquist, R.C., Carr, S. and Davies, D.E.N. (1987) Optical Coherence-Domain Reflectometry: A New Optical Evaluation Technique. *Optics Letters*, **12**, 158-160. <https://doi.org/10.1364/ol.12.000158>