

糖尿病视网膜病变综合诊疗进展：从分子机制到精准医学管理

孟子琪^{1,2}, 陈丽^{2,3*}

¹山东大学第一临床学院, 山东 济南

²山东大学齐鲁医院内分泌与代谢病科, 山东 济南

³山东省内分泌代谢病时空调节与精准干预重点实验室, 代谢性慢病防治前沿技术山东省工程研究中心, 山东大学内分泌代谢病研究所, 山东 济南

收稿日期: 2026年2月11日; 录用日期: 2026年3月4日; 发布日期: 2026年3月13日

摘要

糖尿病视网膜病变(Diabetic Retinopathy, DR)作为糖尿病最常见且特征性的微血管并发症, 是全球工作年龄人群视力丧失的首要病因。该疾病的病理生理过程构成一个高度复杂的网络, 核心环节包括长期高血糖所驱动的氧化应激、持续低度炎症、血管内皮生长因子信号通路异常活化以及神经血管单元整体功能损害。在临床诊疗方面, 当前策略依赖于多模态影像学评估, 并采取融合系统性危险因素管理与眼部特异性治疗(如抗血管内皮生长因子药物、激光及手术)的综合方案。随着人工智能辅助筛查系统的应用、新型靶向疗法的探索以及多学科协作模式的不断完善, DR的防治体系正在向早期预警、精准干预和全周期管理的新范式深刻演进。

关键词

糖尿病视网膜病变, 神经血管单元, 氧化应激, 人工智能, 精准医学

Advancing Integrated Management of Diabetic Retinopathy: From Molecular Pathogenesis to Precision Medicine

Ziqi Meng^{1,2}, Li Chen^{2,3*}

¹The First Clinical College, Shandong University, Jinan Shandong

²Department of Endocrinology and Metabolism, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

³Shandong Provincial Key Laboratory of Temporal-Spatial Regulation and Precision Intervention for Endocrine and Metabolic Diseases, Shandong Engineering Research Center of Advanced Technology for Prevention and Treatment of Chronic Metabolic Diseases, Institute of Endocrinology and Metabolism, Shandong University, Jinan Shandong

*通讯作者。

文章引用: 孟子琪, 陈丽. 糖尿病视网膜病变综合诊疗进展: 从分子机制到精准医学管理[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 2327-2338. DOI: 10.12677/acm.2026.1631028

Abstract

Diabetic retinopathy (DR), the hallmark microvascular complication of diabetes mellitus, represents the leading cause of vision loss among the global working-age population. Its pathophysiological cascade entails a highly intricate network, central to which are chronic hyperglycemia-driven oxidative stress, sustained low-grade inflammation, aberrant activation of vascular endothelial growth factor signaling, and dysfunction of the neurovascular unit. Current clinical management relies on multimodal imaging for assessment and adopts an integrated strategy that combines systemic risk factor control with local ocular interventions, including anti-VEGF agents, laser therapy, and surgery. The integration of artificial intelligence-assisted screening systems, the exploration of novel targeted therapies, and the refinement of multidisciplinary care models are collectively driving a profound transformation in the DR management paradigm toward early prediction, precise intervention, and holistic, life-cycle-based care.

Keywords

Diabetic Retinopathy, Neurovascular Unit, Oxidative Stress, Artificial Intelligence, Precision Medicine

Copyright © 2026 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(DR)作为一种具有特征性的慢性微血管并发症,在糖尿病患者中较为常见,且长期以来一直是全球工作年龄人群视力损害和失明的主要原因[1]。全球糖尿病患病率的不断上升使得DR的公共卫生负担日趋加重,已成为当前迫切需要应对的重大健康挑战[2]。该疾病的病理进展呈现连续演变的特征,早期非增殖期糖尿病视网膜病变(NPDR)主要表现为微血管瘤、出血及渗出等改变,随着病情发展可进入增殖期糖尿病视网膜病变(PDR),其标志是病理性新生血管生成,进而可能引发玻璃体积血与牵拉性视网膜脱离,最终造成不可逆的视力损伤[3]。传统研究已明确高血糖所驱动的多元醇通路激活、晚期糖基化终末产物(AGEs)蓄积以及蛋白激酶C(PKC)信号上调等经典致病机制[4]。近年来的研究进一步深化了对视网膜神经血管单元功能整体失调、表观遗传调控机制以及全身与局部因素交互作用等新途径的理解,从而推动DR被重新界定为一种涉及神经、血管及免疫网络复杂紊乱的疾病[5][6]。在临床诊疗方面,技术手段持续更新,人工智能(AI)辅助诊断系统的引入显著提高了筛查效能,抗血管内皮生长因子(VEGF)药物的使用深刻改变了治疗模式,而基因治疗及针对新靶点的药物研发等前沿方向也为未来治疗提供了新的希望[7][8]。本文系统回顾DR在流行病学特征、发病机制、临床诊断与治疗以及管理策略方面的最新循证医学进展,以期为临床实践提供全面的证据支持。

2. 流行病学特征与疾病负担

2.1. 全球及地区流行现状

DR的流行病学特征呈现显著的全球异质性,其患病率与糖尿病类型、病程、血糖控制水平、地域经

济及医疗资源可及性高度相关。一项涵盖全球数据的荟萃分析显示, 糖尿病患者中 DR 的总体患病率约为 34.6%, 其中威胁视力的 DR (包括 PDR 或累及中心凹的糖尿病性黄斑水肿)患者约占 10.2% [9]。我国作为糖尿病患者人数众多的国家, 流行病学调查显示大陆地区 2 型糖尿病患者中 DR 患病率约为 23.0% [10]。值得注意的是, 疾病负担在不同地区和人群间分布不均, 医疗资源相对匮乏的地区往往面临更高的 DR 致盲风险[11]。

2.2. 主要危险因素与共病管理

除糖尿病病程与以糖化血红蛋白(HbA1c)为标志的长期血糖控制水平这两个核心风险因素外, 研究已确认高血压、血脂异常(尤其是高甘油三酯血症)、确诊的糖尿病肾病以及妊娠状态均是 DR 发生与进展的独立危险因素[12] [13]。在临床实践中, DR 常与其他系统性疾病或眼部病变共存, 增加了综合管理的复杂性。例如, 在老年糖尿病患者中, DR 与年龄相关性黄斑变性的共患现象日益增多。同时, 糖尿病患者接受白内障手术后, 短期内 DR 进展的风险可能增加, 这凸显了围手术期进行严密随访与监测的重要性[14]。DR 所带来的健康负担并不仅限于视力损伤。大量循证证据表明, DR 的严重程度与糖尿病患者全因死亡率升高, 以及心肌梗死、卒中、终末期肾病等主要心血管及肾脏事件的风险增加显著相关[15] [16]。因此, DR 不仅是重要的眼部并发症, 也可被视为反映全身微血管与大血管健康状况的“窗口”, 对其进行有效干预与管理, 是改善糖尿病患者整体远期预后的关键环节。

3. 发病机制: 从高糖启动到网络化失调

DR 的发病机制高度复杂, 长期持续的高血糖作为关键的启动因素, 通过激活多条相互关联的信号通路, 最终导致视网膜神经血管单元出现渐进性、网络化的功能损害。

3.1. 代谢紊乱与氧化应激的核心驱动作用

慢性高血糖导致细胞内葡萄糖过量, 进而激活包括多元醇通路、己糖胺通路、PKC 亚型激活以及 AGEs 形成在内的多条异常代谢途径[4]。这些代谢异常的一个重要共同病理结果是细胞内氧化应激水平显著上升, 其根本原因在于活性氧(ROS)的生成与清除系统之间失去了动态平衡[17]。过量的 ROS 不仅能直接对视网膜毛细血管周细胞和内皮细胞造成 DNA、脂质及蛋白质的氧化损伤, 更关键的是, 它作为上游核心信号分子, 能够触发并放大后续的炎症反应、细胞凋亡等一系列病理过程, 从而构成了 DR 病理生理学的中心“共同通路” [18]。近期研究将焦点置于 ROS 的主要来源——线粒体, 通过探索调节 Keap1-Nrf2 等内源性抗氧化通路以维持线粒体功能稳态, 为 DR 的靶向治疗策略提供了新的实验基础与理论方向 [19]。

3.2. 慢性低度炎症与免疫激活

氧化应激与 AGEs 共同作用, 可激活视网膜固有的免疫细胞, 并促进循环系统中的炎症细胞向视网膜组织浸润, 从而诱导多种促炎性细胞因子(例如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素- 1β (IL- 1β)、白细胞介素-6 (IL-6)及趋化因子的大量释放[20]。这些炎症介质通过激活核因子- κ B (NF- κ B)等关键信号通路, 进一步上调血管内皮细胞黏附分子的表达, 破坏血-视网膜内屏障的紧密连接结构, 导致血管渗漏, 并最终形成一个自我维持的慢性炎症微环境[21]。一项针对 NPDR 患者眼内液的荟萃分析揭示, 即使在疾病早期阶段, 其房水与玻璃体内的多种炎症因子水平已呈现显著变化[22]。

3.3. 血管内皮生长因子与新生血管生成

在长期代谢紊乱与炎症损伤的作用下, 视网膜微血管发生周细胞丢失、基底膜增厚及毛细血管闭塞

等改变, 导致局部组织处于缺血缺氧状态。在这种缺氧微环境中, 缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的稳定性增强, 进而强力驱动 VEGF 的表达上调[23]。VEGF 是诱导血管通透性异常增高和病理性新生血管形成的关键因子, 以 VEGF 为靶点的拮抗疗法因此已成为当前临床治疗的核心方案[24]。此外, 血管生成素-2 (Ang-2)等其他促血管生成因子也在此过程中发挥协同作用[25]。

3.4. 神经血管单元功能障碍

当前研究观点已超越将 DR 视为单纯的血管性疾病, 并将其重新界定为一种神经血管单元(NVU)整体功能障碍。高血糖及其所驱动的代谢与炎症级联反应, 可引发视网膜神经元细胞凋亡、胶质细胞激活异常及其支持功能减退, 从而破坏 NVU 内部细胞间的信号传导与代谢耦联。需特别指出的是, 神经元的退行性病变往往早于临床可观察的微血管损伤, 这一现象为部分患者在早期即出现对比敏感度降低、色觉异常等功能性视觉障碍提供了病理生理学依据[26]。因此, 针对 NVU 的整体保护策略, 尤其是神经保护干预, 已成为该领域新兴的研究焦点与潜在治疗方向。

3.5. 表观遗传调控与代谢重编程等新兴机制

近年来的研究已拓展至表观遗传调控及多系统交互作用的层面。研究表明, 以 DNA 甲基化、组蛋白修饰及非编码 RNA 等为代表的表观遗传机制, 构成了“代谢记忆”现象——即血糖水平恢复正常后并发症仍持续进展——的核心分子机制之一, 该现象与高血糖环境密切相关[27]。例如, 在 DR 中异常表达的长链非编码 RNA MALAT1, 已被证实能够调控血管内皮细胞的功能状态及炎症反应进程[28]。从中医理论视角辨析, 本病的基本病机在于气阴两虚, 其标实则表现为痰浊与瘀血相互交结, 最终导致目络损伤。中医所概括的“虚、瘀、痰、毒”等核心病机要素, 与现代医学所阐述的神经血管损伤、慢性低度炎症及代谢紊乱等病理过程存在可相互印证之处, 这为探索中西医结合的防治策略提供了潜在的理论参照与结合点[29]。

4. 临床表现、诊断与分期

4.1. 临床分期标准

国际上普遍采纳基于散瞳后眼底检查的糖尿病视网膜病变临床分级系统, 该系统为制定诊疗方案与判断预后提供了标准化的依据[30]。

4.1.1. 糖尿病视网膜病变国际临床分级

该分级系统将病变划分为: 无明显视网膜病变、轻度 NPDR (仅出现微动脉瘤)、中度 NPDR (病变程度介于轻度和重度之间)、重度 NPDR (符合“4-2-1”规则中的任何一项标准)以及 PDR (出现新生血管、玻璃体积血或视网膜前出血)。

4.1.2. 糖尿病性黄斑水肿国际临床分级

此分级主要依据视网膜增厚以及硬性渗出灶与黄斑中心凹之间的位置关系进行界定, 具体分为无、轻度、中度和重度四个等级。

4.2. 诊断与评估技术

DR 的诊断与病情监测主要依赖于多种影像学技术的综合应用。彩色眼底照相是进行筛查、诊断和分期的基础手段, 其中散瞳眼底照相被视为标准方法, 而超广角成像技术能够更全面地评估周边视网膜情况, 对预测疾病进展具有重要意义。光学相干断层扫描(OCT)是诊断和定量监测糖尿病性黄斑水肿(DME)

的权威标准,它能够精确测量视网膜厚度、鉴别水肿的亚型(如囊样水肿、弥漫性增厚或伴浆液性视网膜脱离),并可通过分析椭圆体带完整性及视网膜内高反射点等影像学生物标志物来评估疾病的活跃程度[31]。荧光素眼底血管造影(FFA)作为一种有创性检查,能够动态评估视网膜血流灌注情况,清晰显示血管渗漏、毛细血管无灌注区及新生血管的活动性,在指导激光光凝治疗方面仍具有不可替代的价值。光学相干断层扫描血管成像(OCTA)是一项无创的血管成像技术,可分层显示视网膜与脉络膜毛细血管网络,定量评估血流密度和无灌注区面积,对早期缺血和新生血管具有较高的检测敏感性[32]。此外,基于深度学习算法的AI辅助诊断系统在DR的自动化检测与分级中展现出良好的准确性,为大规模人群筛查及医疗资源相对匮乏的地区提供了高效的解决方案[33]。未来的发展趋势聚焦于构建多模态AI模型,通过融合眼底彩照、OCT、OCTA、FFA及基因组学等多维度数据,推动该技术从单纯的疾病诊断向风险预测与治疗反应评估等更深层次的应用延伸[34]。

5. 综合治疗策略与管理

DR的临床管理遵循系统性、个体化及多学科协作的原则,其方案整合了全身性基础风险管控与针对性的眼部局部干预。

5.1. 全身性危险因素控制(基石治疗)

强化血糖控制是延缓DR发生与进展的基石。糖尿病控制与并发症试验(DCCT)及英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)等关键性临床试验证实,强化降糖治疗能够显著降低DR的发病风险并延缓其进展[35]。新型降糖药物如胰高血糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1 RA)和钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(SGLT2i),其明确的心肾获益可能对DR产生间接的保护作用[36]。值得注意的是,在长期血糖控制不达标的患者中启动快速强化降糖治疗时,可能出现短期内DR暂时性加重的现象,因此治疗初期需加强眼科随访[37]。血压控制同样是延缓DR进展的关键环节,目标通常设定为<130/80 mmHg,其中兼具降压与肾脏保护作用的血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素II受体拮抗剂常作为优选药物[38]。此外,血脂管理亦不可或缺,FIELD研究证明,对于合并高甘油三酯血症的2型糖尿病患者,非诺贝特治疗可在降糖之外,独立降低DR进展风险及激光治疗需求[39]。贯穿全程的综合生活方式干预是DR管理的基础,包括严格戒烟、采取地中海饮食等健康膳食模式以及保持规律运动。

5.2. 眼局部特异性治疗

针对眼部病变,治疗方案依据DR与DME的类型与严重程度进行阶梯化与个体化选择。

5.2.1. 抗血管内皮生长因子治疗

对于累及中心凹的DME及活动性PDR,玻璃体腔内注射抗VEGF药物(如雷珠单抗、阿柏西普、贝伐珠单抗)已成为一线疗法,可有效减轻黄斑水肿、促进新生血管消退并改善视力预后[24][40]。新型双特异性抗体法瑞西单抗能同时靶向VEGF-A与Ang-2,在延长给药间隔方面展现出潜在优势[25]。

5.2.2. 视网膜激光光凝术

全视网膜激光光凝术通过消除周边缺血视网膜以减少VEGF生成,传统上是治疗高危PDR的标准方案,目前常与抗VEGF治疗联合或作为其补充。对于未累及中心凹的局灶性DME,可采用局灶/格栅样光凝。

5.2.3. 玻璃体内皮质类固醇治疗

对于存在显著炎症因素的慢性或难治性DME,可考虑使用缓释型皮质类固醇植入物进行治疗,但需

密切监测可能继发的高眼压及白内障等不良反应。

5.2.4. 玻璃体切割手术

针对药物及激光治疗无效的晚期并发症, 如致密玻璃体积血、牵拉性视网膜脱离或严重纤维血管增殖时, 玻璃体切割手术是挽救及恢复视力的关键手段[41]。

5.2.5. 中西医结合治疗

在标准西医治疗方案基础上, 可根据指南循证推荐, 结合中医辨证, 联合使用具有益气养阴、活血化瘀通络功效的中药制剂。研究表明, 此类联合治疗在改善患者症状、延缓病程进展方面可能发挥协同作用[42]。

5.3. 筛查、随访体系与多学科协作

鉴于 DR 早期常无明显症状, 建立并执行规范的筛查与随访体系是预防视力丧失的首要措施。国内外权威指南对此提出了明确建议[43] [44]。

5.3.1. 筛查起始时间

1 型糖尿病患者建议于青春期后或病程满 5 年时开始筛查; 2 型糖尿病患者应在确诊后尽快完成首次筛查; 妊娠期糖尿病患者则建议在妊娠早期或孕前进行筛查。

5.3.2. 随访问隔

应根据视网膜病变的严重程度进行动态调整: 无视网膜病变者每 1~2 年复查; 轻度 NPDR 患者每年 1 次; 中度 NPDR 患者每 6~12 个月复查; 重度 NPDR 患者每 3~6 个月复查; PDR 或 DME 患者则需每 1~3 个月复查或依据治疗反应确定随访频率。

DR 的有效管理依赖于稳固的多学科协作模式。内分泌科医生负责启动并监督筛查流程; 眼科医生承担眼部精确诊断、制定治疗决策及长期随访的职责; 而基层全科医生、肾内科及心血管内科医生则需协同管理患者的全身合并症、开展健康教育并协调转诊。构建通畅的多学科协作路径, 是确保患者获得连续性、高质量全程医疗照护的核心保障。

6. 前沿进展与未来展望

6.1. 人工智能与数字化健康管理

AI 在 DR 领域的应用, 正逐渐从初级的辅助筛查与诊断, 向更为复杂的疾病风险预测与管理阶段深化。以深度学习算法为核心的 AI 技术, 已展现出在 DR 自动化筛查、精确分级及预后评估中的可靠效能[45]; 同时, 通过融合电子健康记录、基因组学信息及多模态眼部影像等多维度数据, 构建综合预测模型, 有望在患者出现明显临床症状前, 识别出疾病快速进展的高危个体, 从而实现真正意义上的超早期干预与风险管控。

6.2. 新兴治疗靶点与创新疗法探索

为应对当前临床治疗中存在的局限与未满足需求, 针对新机制与新载体的治疗研究正在持续开展。

6.2.1. 新型靶点药物研发

研究方向聚焦于炎症通路关键介质、氧化应激核心节点及血管稳定性相关分子等。针对 TNF- α 、IL-6 等特异性炎症因子, 以及参与血管渗漏的整合素等靶点的新型小分子化合物或生物制剂[46], 目前正处于临床前或早期临床试验阶段。

6.2.2. 干细胞与再生医学策略

基于干细胞的疗法,旨在利用间充质干细胞等的旁分泌效应或其定向分化潜能,修复或替代受损的视网膜 NVU 细胞,为从根本上逆转病变提供了理论可能。该领域目前主要集中于基础研究与临床转化探索阶段[47]。

6.2.3. 长效缓释与智能给药系统

为减少治疗频次并提高患者依从性,新型给药系统的研发成为热点。例如,有研究报道了一种光响应性甲基丙烯酸酯化透明质酸水凝胶体系,该体系可在玻璃体腔内注射后,经特定波长紫外光触发发生原位交联,形成长效药物储库。此类技术为开发兼具持续缓释与多靶点调控功能的眼内给药平台提供了新的思路[48]。

6.3. 精准医学:从生物标志物到个体化治疗策略

实现 DR 的精准医学管理,核心在于识别能够预测疾病进展与治疗反应的可靠生物标志物,并据此进行患者分层与个体化干预。

6.3.1. 遗传易感性与抗 VEGF 治疗反应的关联研究

遗传因素在 DR 的易感性及病程进展中具有明确作用,近年来研究进一步关注其与抗 VEGF 治疗反应的相关性。识别能够预测个体治疗应答的遗传生物标志物,是实现 DME 精准治疗的关键科学问题。

全基因组关联研究(GWAS)为探索抗 VEGF 治疗反应的遗传基础提供了重要工具。Gurung 等开展的一项针对 DME 患者的前瞻性队列研究,系统评估了遗传变异与雷珠单抗或阿柏西普治疗 12 个月后解剖学和功能学结局的关联。该研究纳入 220 名澳大利亚 DME 患者进行基因分型,发现多个与治疗反应显著相关的遗传位点。其中,位于染色体 4q32.1 的 rs11742570 位点与治疗黄斑中心凹厚度(CST)下降程度显著相关。该位点邻近 FRAS1 基因,后者编码的细胞外基质蛋白参与基底膜结构维持与器官发育,提示其变异可能通过影响视网膜血管对 VEGF 阻断的应答,从而调节抗 VEGF 治疗的解剖学疗效[49]。

在功能学结局方面,位于染色体 2p16.1 的 rs13428113 位点与治疗最佳矫正视力(BCVA)改善程度显著相关。该位点邻近 LRRTM4 基因,后者在神经元突触组织与功能调节中发挥关键作用。这一发现提示,遗传因素不仅可能影响血管对治疗的反应,还可能通过调节视网膜神经元的功能可塑性,参与治疗后的功能性视力恢复过程。上述关联在独立验证队列中得到了部分重复,支持其作为潜在预测性生物标志物的可能性。

目前该领域研究尚处于早期探索阶段,多数发现的效应量有限,且不同人群间可能存在遗传异质性。未来研究需要在更大规模、多中心、多 ethnic 人群中验证现有发现,并探索多遗传位点组合形成的多基因风险评分在预测治疗反应中的临床效能。尽管遗传生物标志物指导抗 VEGF 治疗的临床应用仍需进一步验证,但现有研究为理解治疗反应的个体差异提供了分子层面的解释框架,并为基于基因型的个体化治疗策略奠定了理论基础。例如,携带特定风险等位基因的患者可能更适合采用强化初始治疗方案或联合不同作用机制的药物。随着遗传学证据的积累与临床验证的完善,遗传易感性有望成为 DME 患者治疗决策的重要参考依据之一。

6.3.2. 眼内液生物标志物与分层治疗策略

房水作为眼内微环境的直接反映,其中多种细胞因子和血管活性因子的浓度变化为 DME 的分层治疗提供了动态监测的可能[50]。临床实践中,高达 60% 的患者对抗 VEGF 治疗呈现不完全应答,提示单一靶点干预难以覆盖所有致病机制。多项研究证实,基线房水细胞因子谱与治疗反应存在明确关联。Hillier

等开展的前瞻性研究显示, 房水中 IL-6、白细胞介素 8 (IL-8) 及单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 水平较高的 DME 患者, 对单纯抗 VEGF 治疗的反应较差, 而更适合联合或换用皮质类固醇治疗[51]。此外, 伴有视网膜下液(SRF)的 DME 亚型表现出较高的 IL-6、IL-8 和 VEGF 水平, 对抗 VEGF 治疗的解剖学应答更佳, 但功能改善与无 SRF 组无显著差异[52]。上述证据表明, 基于房水细胞因子谱的“液体活检”策略, 有助于在治疗前识别患者的主要致病机制, 从而指导抗 VEGF 与皮质类固醇的合理选择, 推动 DME 治疗向真正的个体化迈进。

6.4. 临床争议与前沿反思

6.4.1. 抗 VEGF 药物的差异化选择

当前临床可用的抗 VEGF 药物包括雷珠单抗、阿柏西普及贝伐珠单抗, 虽均被证实对 DME 有效, 但其疗效特征与适用场景存在差异。DRCR.net Protocol T 研究显示, 在基线视力较差(<69 个字母)的患者中, 阿柏西普在 1 年内的视力改善效果优于雷珠单抗和贝伐珠单抗; 而在基线视力较好的患者中, 三种药物的疗效无显著差异。近年发表的网络荟萃分析进一步提示, 雷珠单抗联合激光治疗在降低 CST 方面可能具有优势[53]。因此, 临床决策应综合考量患者基线视力、病变特征、经济状况及治疗负担。对于需要快速强力消退水肿的患者, 阿柏西普可能更具优势; 而对于需长期维持治疗且经济条件受限的患者, 贝伐珠单抗仍是有效的选择。

6.4.2. 早期神经保护治疗的困境

尽管动物实验显示多种神经保护剂可延缓 DR 进展, 但临床转化大多以失败告终。究其原因主要包括: ① 干预时机过晚: 多数临床试验入组已存在明显微血管病变的患者, 此时神经损伤已不可逆[54]; ② 靶点单一性: DR 的神经损伤由氧化应激、炎症、谷氨酸兴奋毒性等多因素共同驱动, 单一靶点干预难以阻断复杂网络; ③ 药物递送效率不足: 全身给药难以在视网膜达到有效浓度, 而反复玻璃体注射则增加风险。未来方向应聚焦于: ① 更早期的干预窗口, 如针对存在神经功能异常但尚无临床可见病变的糖尿病患者[55]; ② 多靶点联合治疗策略; ③ 开发长效神经保护制剂以延长作用时间。

6.4.3. AI 临床落地的现实挑战

尽管 AI 筛查模型在实验室中展现出高准确率, 但其向真实世界的临床转化仍面临多重障碍。现有范围综述系统归纳了 AI 实施的主要障碍, 包括医疗系统层面的临床效率问题、专业人员层面的教育培训需求、患者层面的接受度以及信息技术层面的诊断性能验证[56]。具体而言, 数据泛化性问题是核心挑战: AI 模型在不同种族、不同设备、不同光照条件下拍摄的眼底图像中, 诊断性能可能显著下降。算法偏见同样不容忽视: 若训练数据缺乏多样性, 模型对特定人群的诊断准确性将降低。此外, 法律与伦理责任界定模糊——当 AI 漏诊或误诊时, 责任应由开发者、医疗机构还是使用者承担, 尚无明确法规。临床接受度亦亟待提升: 医生和患者对 AI “黑箱” 决策的信任度, 以及 AI 如何融入现有诊疗流程而不增加工作负担, 均是需解决的现实问题[57]。

6.5. 精准医学与个体化全程管理

未来的 DR 管理将日益趋向于精准化和个体化。通过系统整合患者的遗传信息、体液特异性生物标志物、高分辨率多模态影像特征以及人工智能预测结果, 有望为每位患者构建个性化的风险分层、筛查间隔、治疗选择及随访方案。最终目标是建立起一个贯通“一级预防 - 早期筛查 - 精准诊断 - 靶向治疗 - 长期随访 - 功能康复”全链条的智慧化、多学科整合的慢性病管理体系, 从而显著降低由 DR 导致的视力残疾总体负担[58]。

7. 结论

DR 的防治是一项贯穿糖尿病管理全过程的系统性任务。当前, 对其发病机制的理解已不再局限于传统的微血管损伤框架, 而是深入到视网膜 NVU 的整体功能失调, 以及全身代谢状态与局部微环境相互作用的复杂网络层面。在临床诊疗中, 以抗 VEGF 疗法为核心的精准医疗手段, 结合视网膜激光光凝与玻璃体手术, 共同构成了现阶段多层次的治疗体系; AI 技术的深度融合正在革新早期筛查与诊断流程; 而稳固的多学科协作模式, 则是保障患者获得连续、有效管理的关键基础。

展望未来, 对表观遗传调控、细胞代谢重编程等新兴机制的进一步阐明, 有望揭示新的干预靶点; 基因治疗、干细胞与再生医学等前沿方向的探索, 可能为疾病修正提供突破性工具; 依托多组学大数据与 AI 算法的精准医学策略, 将有力推动 DR 的防治向全面个体化、预测性方向演进。通过持续整合基础研究突破、临床技术创新与公共卫生政策优化, 最终有望显著降低 DR 导致的视力损失负担, 切实改善糖尿病患者的长期视觉健康与整体生活质量。

参考文献

- [1] Yau, J.W.Y., Rogers, S.L., Kawasaki, R., Lamoureux, E.L., Kowalski, J.W., Bek, T., *et al.* (2012) Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*, **35**, 556-564. <https://doi.org/10.2337/dc11-1909>
- [2] Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., *et al.* (2019) Global and Regional Diabetes Prevalence Estimates for 2019 and Projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th Edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **157**, Article 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- [3] Wong, T.Y., Cheung, C.M.G., Larsen, M., Sharma, S. and Simó, R. (2016) Diabetic Retinopathy. *Nature Reviews Disease Primers*, **2**, Article No. 16012. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.12>
- [4] Brownlee, M. (2005) The Pathobiology of Diabetic Complications: A Unifying Mechanism. *Diabetes*, **54**, 1615-1625. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1615>
- [5] 蒙丽娜, 邹海东. 糖尿病视网膜病变代谢记忆的研究进展[J]. 中华眼底病杂志, 2026, 42(1): 78-84.
- [6] Kolibabka, M., Dannehl, M., Oezer, K., Murillo, K., Huang, H., Riemann, S., *et al.* (2023) Differences in Junction-Associated Gene Expression Changes in Three Rat Models of Diabetic Retinopathy with Similar Neurovascular Phenotype. *Neurobiology of Disease*, **176**, Article 105961. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105961>
- [7] Ting, D.S.W., Cheung, C.Y., Lim, G., Tan, G.S.W., Quang, N.D., Gan, A., *et al.* (2017) Development and Validation of a Deep Learning System for Diabetic Retinopathy and Related Eye Diseases Using Retinal Images from Multiethnic Populations with Diabetes. *Journal of the American Medical Association*, **318**, 2211-2223. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.18152>
- [8] Peng, X., Peng, Y., Li, L., Liu, L., Zhou, G. and Cai, Y. (2025) Breakthroughs in Diabetic Retinopathy Diagnosis and Treatment Using Preclinical Research Models: Current Progress and Future Directions. *Annals of Medicine*, **57**, Article 2531251. <https://doi.org/10.1080/07853890.2025.2531251>
- [9] Teo, Z.L., Tham, Y., Yu, M., Chee, M.L., Rim, T.H., Cheung, N., *et al.* (2021) Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045. *Ophthalmology*, **128**, 1580-1591. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.04.027>
- [10] Liu, L., Wu, X., Liu, L., Geng, J., Yuan, Z., Shan, Z., *et al.* (2012) Prevalence of Diabetic Retinopathy in Mainland China: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **7**, e45264. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045264>
- [11] Bourne, R.R.A., Jonas, J.B., Bron, A.M., Cicinelli, M.V., Das, A., Flaxman, S.R., *et al.* (2018) Prevalence and Causes of Vision Loss in High-Income Countries and in Eastern and Central Europe in 2015: Magnitude, Temporal Trends and Projections. *British Journal of Ophthalmology*, **102**, 575-585. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-311258>
- [12] Cheung, N., Mitchell, P. and Wong, T.Y. (2010) Diabetic Retinopathy. *The Lancet*, **376**, 124-136. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)62124-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)62124-3)
- [13] Varma, R., Bressler, N.M., Doan, Q.V., Gleeson, M., Danese, M., Bower, J.K., *et al.* (2014) Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Macular Edema in the United States. *JAMA Ophthalmology*, **132**, 1334-1340. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.2854>
- [14] Lee, S.H., Tseng, B.Y., Wu, M.C., Wang, J.H. and Chiu, C.J. (2025) Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy after Cataract Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Ophthalmology*, **269**, 105-115. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2024.08.017>

- [15] Kramer, C.K., Rodrigues, T.C., Canani, L.H., Gross, J.L. and Azevedo, M.J. (2011) Diabetic Retinopathy Predicts All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Both Type 1 and 2 Diabetes: Meta-Analysis of Observational Studies. *Diabetes Care*, **34**, 1238-1244. <https://doi.org/10.2337/dc11-0079>
- [16] Grosso, A., Cheung, N., Veglio, F. and Wong, T.Y. (2011) Similarities and Differences in Early Retinal Phenotypes in Hypertension and Diabetes. *Journal of Hypertension*, **29**, 1667-1675. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e3283496655>
- [17] Kowluru, R.A. and Mishra, M. (2015) Oxidative Stress, Mitochondrial Damage and Diabetic Retinopathy. *Biochimica et Biophysica Acta—Molecular Basis of Disease*, **1852**, 2474-2483. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.08.001>
- [18] Giacco, F. and Brownlee, M. (2010) Oxidative Stress and Diabetic Complications. *Circulation Research*, **107**, 1058-1070. <https://doi.org/10.1161/circresaha.110.223545>
- [19] Li, K., Ji, R., Chen, Y., Wang, Y., Guo, Y., Li, X., et al. (2025) PSCP, a Novel Reactive Sulfur Donor, Activates Keap1-Nrf2 Signaling and Attenuates Mitochondrial Dysfunction in Diabetic Retinopathy. *Frontiers in Endocrinology*, **16**, Article 1690553. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1690553>
- [20] Tang, J. and Kern, T.S. (2011) Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Progress in Retinal and Eye Research*, **30**, 343-358. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2011.05.002>
- [21] Jousseaume, A.M., Poulaki, V., Le, M.L., Koizumi, K., Esser, C., Janicki, H., et al. (2004) A Central Role for Inflammation in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *The FASEB Journal*, **18**, 1450-1452. <https://doi.org/10.1096/fj.03-1476fje>
- [22] Mason, R.H., Minaker, S.A., Lahaie Luna, G., Bapat, P., Farahvash, A., Garg, A., et al. (2025) Changes in Aqueous and Vitreous Inflammatory Cytokine Levels in Nonproliferative Diabetic Retinopathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian Journal of Ophthalmology*, **60**, e100-e116. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2024.05.031>
- [23] Aiello, L.P., Avery, R.L., Arrigg, P.G., Keyt, B.A., Jampel, H.D., Shah, S.T., et al. (1994) Vascular Endothelial Growth Factor in Ocular Fluid of Patients with Diabetic Retinopathy and Other Retinal Disorders. *New England Journal of Medicine*, **331**, 1480-1487. <https://doi.org/10.1056/nejm199412013312203>
- [24] Wells, J.A., Glassman, A.R., Ayala, A.R., Jampol, L.M., et al. (2015) Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *New England Journal of Medicine*, **372**, 1193-1203. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1414264>
- [25] Wyckoff, C.C., Abreu, F., Adamis, A.P., Basu, K., Eichenbaum, D.A., Haskova, Z., et al. (2022) Efficacy, Durability, and Safety of Intravitreal Faricimab with Extended Dosing up to Every 16 Weeks in Patients with Diabetic Macular Oedema (YOSEMITE and RHINE): Two Randomised, Double-Masked, Phase 3 Trials. *The Lancet*, **399**, 741-755. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00018-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00018-6)
- [26] Bearnse Jr, M.A., Han, Y., Schneck, M.E. and Adams, A.J. (2004) Retinal Function in Normal and Diabetic Eyes Mapped with the Slow Flash Multifocal Electroretinogram. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **45**, 296-304. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-0424>
- [27] Kowluru, R.A., Santos, J.M. and Mishra, M. (2013) Epigenetic Modifications and Diabetic Retinopathy. *BioMed Research International*, **2013**, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2013/635284>
- [28] Liu, J.Y., Yao, J., Li, X.M., Song, Y.C., et al. (2014) Pathogenic Role of LncRNA-MALAT1 in Endothelial Cell Dysfunction in Diabetes Mellitus. *Cell Death & Disease*, **5**, e1506. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.466>
- [29] 李媛媛, 接传红, 王建伟, 邓宇, 刘自强, 侯小玉, 等. 基于神经血管单元从络之虚、瘀、痰、毒论治糖尿病视网膜膜病变[J]. 河北中医, 2025, 47(6): 1030-1034.
- [30] Wilkinson, C.P., Ferris, F.L., Klein, R.E., Lee, P.P., Agardh, C.D., Davis, M., et al. (2003) Proposed International Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Disease Severity Scales. *Ophthalmology*, **110**, 1677-1682. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(03\)00475-5](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(03)00475-5)
- [31] Sun, J.K., Lin, M.M., Lammer, J., Prager, S., Sarangi, R., Silva, P.S., et al. (2014) Disorganization of the Retinal Inner Layers as a Predictor of Visual Acuity in Eyes with Center-Involved Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmology*, **132**, 1309-1316. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.2350>
- [32] Spaide, R.F., Fujimoto, J.G., Waheed, N.K., Sadda, S.R. and Staurengi, G. (2018) Optical Coherence Tomography Angiography. *Progress in Retinal and Eye Research*, **64**, 1-55. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.11.003>
- [33] Gulshan, V., Peng, L., Coram, M., Stumpe, M.C., Wu, D., Narayanaswamy, A., et al. (2016) Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *Journal of the American Medical Association*, **316**, 2402-2410. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.17216>
- [34] Liu, C., Duan, Y., Wu, H. and Duan, J. (2025) A Panoramic Perspective: Application Prospects and Outlook of Multimodal Artificial Intelligence in the Management of Diabetic Retinopathy. *Frontiers in Public Health*, **13**, Article 1724001. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1724001>
- [35] Nathan, D.M., Genuth, S., Lachin, J., Cleary, P., et al. (1993) The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *The New England Journal of Medicine*, **329**, 977-986.

- [36] Marso, S.P., Bain, S.C., Consoli, A., Eliaschewitz, F.G., Jódar, E., Leiter, L.A., *et al.* (2016) Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **375**, 1834-1844. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1607141>
- [37] Early Worsening of Diabetic Retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Archives of Ophthalmological Research*, **116**, 874-886.
- [38] UK Prospective Diabetes Study Group (1998) Tight Blood Pressure Control and Risk of Macrovascular and Microvascular Complications in Type 2 Diabetes: UKPDS 38. *British Medical Journal*, **317**, 703-713.
- [39] Keech, A.C., Mitchell, P., Summanen, P.A., O'Day, J., *et al.* (2007) Effect of Fenofibrate on the Need for Laser Treatment for Diabetic Retinopathy (FIELD Study): A Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **370**, 1687-1697. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)61607-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)61607-9)
- [40] Brown, D.M., Nguyen, Q.D., Marcus, D.M., Boyer, D.S., Patel, S., Feiner, L., *et al.* (2013) Long-Term Outcomes of Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema: The 36-Month Results from Two Phase III Trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*, **120**, 2013-2022. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.02.034>
- [41] The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group (1988) Early Vitrectomy for Severe Proliferative Diabetic Retinopathy in Eyes with Useful Vision. Results of a Randomized Trial—Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 3. *Ophthalmology*, **95**, 1307-1320.
- [42] 王久玉, 倪青, 庞晴. 糖尿病视网膜病变中西医结合防治指南[J]. 中华全科医学, 2025, 23(4): 543-550.
- [43] Wong, T.Y., Sun, J., Kawasaki, R., Ruamviboonsuk, P., *et al.* (2018) Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-Up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology*, **125**, 1608-1622.
- [44] Flaxel, C.J., Adelman, R.A., Bailey, S.T., Fawzi, A., Lim, J.I., Vemulakonda, G.A., *et al.* (2020) Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern. *Ophthalmology*, **127**, 66-145. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.09.025>
- [45] Tan, T. and Wong, T.Y. (2023) Diabetic Retinopathy: Looking Forward to 2030. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 1077669. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1077669>
- [46] Zhang, X., Zhao, L., Hambly, B., Bao, S. and Wang, K. (2017) Diabetic Retinopathy: Reversibility of Epigenetic Modifications and New Therapeutic Targets. *Cell & Bioscience*, **7**, Article No. 42. <https://doi.org/10.1186/s13578-017-0167-1>
- [47] Mead, B., Berry, M., Logan, A., Scott, R.A.H., Leadbeater, W. and Scheven, B.A. (2015) Stem Cell Treatment of Degenerative Eye Disease. *Stem Cell Research*, **14**, 243-257. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2015.02.003>
- [48] Cheruvu, S.S., Merugu, S., Malani, M., Kulkarni, O. and Nirmal, J. (2025) Hyaluronic Acid Based Light Responsive Long Acting Hydrogel for the Intraocular Delivery of Spironolactone. *International Journal of Biological Macromolecules*, **321**, Article 146451. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.146451>
- [49] Gurung, R.L., FitzGerald, L.M., Liu, E., McComish, B.J., Kaidonis, G., Ridge, B., *et al.* (2022) Identifying Genetic Biomarkers Predicting Response to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections in Diabetic Macular Edema. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 4042. <https://doi.org/10.3390/ijms23074042>
- [50] Torres-Costa, S., Alves Valente, M.C., Falcão-Reis, F. and Falcão, M. (2020) Cytokines and Growth Factors as Predictors of Response to Medical Treatment in Diabetic Macular Edema. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **373**, 445-452. <https://doi.org/10.1124/jpet.119.262956>
- [51] Kar, S.S., Abraham, J., Wykoff, C.C., Sevgi, D.D., Lunasco, L., Brown, D.M., *et al.* (2022) Computational Imaging Biomarker Correlation with Intraocular Cytokine Expression in Diabetic Macular Edema: Radiomics Insights from the IMAGINE Study. *Ophthalmology Science*, **2**, Article 100123. <https://doi.org/10.1016/j.xops.2022.100123>
- [52] Kwon, J., Kim, B., Jee, D. and Cho, Y.K. (2021) Aqueous Humor Analyses of Diabetic Macular Edema Patients with Subretinal Fluid. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 20985. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00442-z>
- [53] Chen, L., Chen, M. and Huang, W. (2025) Comparative Efficacy and Safety of Anti-VEGF Agents with and without Laser Therapy for Diabetic Macular Edema: A Network Meta-Analysis. *European Journal of Ophthalmology*, **35**, 2347-2360. <https://doi.org/10.1177/11206721251350017>
- [54] Stem, M.S. and Gardner, T.W. (2013) Neurodegeneration in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Current Medicinal Chemistry*, **20**, 3241-3250. <https://doi.org/10.2174/09298673113209990027>
- [55] Fang, Y., Wang, Q., Li, Y., Zeng, L., Liu, J. and Ou, K. (2024) On Implications of Somatostatin in Diabetic Retinopathy. *Neural Regeneration Research*, **19**, 1984-1990. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.390955>
- [56] Tran, J., Estevez, J.J., Howard, N.J. and Kumar, S. (2025) Barriers and Enablers Influencing the Implementation of Artificial Intelligence for Diabetic Retinopathy Screening in Clinical Practice: A Scoping Review. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, **53**, 791-802. <https://doi.org/10.1111/ceo.14567>
- [57] Grauslund, J. and Grzybowski, A. (2025) The Seven Sins of Automated Diabetic Retinopathy Screening: Barriers for

- Clinical Implementation of Artificial Intelligence-Based Devices in National Screening Programs. *Ophthalmologica*, **248**, 137-140. <https://doi.org/10.1159/000545969>
- [58] Ting, D.S.W., Pasquale, L.R., Peng, L., Campbell, J.P., Lee, A.Y., Raman, R., *et al.* (2019) Artificial Intelligence and Deep Learning in Ophthalmology. *British Journal of Ophthalmology*, **103**, 167-175. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313173>