

# 血清 25-羟基维生素 D 水平与糖尿病视网膜膜病变风险的研究进展

蔡天源<sup>1</sup> 王君<sup>2</sup>

1.暨南大学第二临床医学院 深圳市人民医院内分泌科 广东 深圳 518020

2.深圳市人民医院（南方科技大学第一附属医院，暨南大学第二临床医学院）内分泌科 广东 深圳 518020

**【摘要】**：糖尿病视网膜膜病变是糖尿病患者最常见的并发症，是全球可预防性失明的主要原因之一，视网膜神经变性、视网膜屏障受损、玻璃体内炎症因子增加是其主要发病机制。维生素 D 缺乏在糖尿病患者中十分常见，血清 25-羟基维生素 D 是衡量体内维生素 D 状态的重要指标，维生素 D 在调节炎症及机体免疫系统等方面发挥作用。糖尿病患者维生素 D 的缺乏导致炎症调节的异常可能使其有更高发生糖尿病视网膜膜病变的风险，本文通过综述糖尿病视网膜膜病变与维生素 D 缺乏的相关性，为糖尿病视网膜膜病变的预防、治疗提供依据。

**【关键词】**：糖尿病视网膜膜病变；血清 25-羟基维生素 D；维生素 D 缺乏

DOI:10.12417/2811-051X.26.06.016

## 1 引言

### 1.1 糖尿病视网膜膜病变的全球疾病负担

糖尿病视网膜膜病变（Diabetic Retinopathy, DR）是糖尿病最常见的微血管并发症之一，具有高发病率，在全球范围内是视力损失的主要驱动因素<sup>[1,2]</sup>。流行病学数据显示，约 35% 的糖尿病患者会发展出 DR，这使其成为最常见的视网膜膜疾病<sup>[3]</sup>。作为糖尿病相关并发症，其特征是视网膜微血管不可逆性恶化，导致严重视网膜损伤和视力丧失，是工作年龄人群失明的首要原因<sup>[4,5,6]</sup>。此外，流行病学预测表明，糖尿病和 DR 的患病率正急剧增加，凸显了其日益加重的全球疾病负担<sup>[7]</sup>。

### 1.2 维生素 D 代谢与眼组织作用的生物学基础

血清 25-羟基维生素 D [25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D] 是体内维生素 D 代谢的主要产物，被视为评估个体维生素 D 营养状况的最佳指标，其浓度可通过血清测量确定<sup>[8]</sup>。维生素 D 作为一种固醇激素，在细胞稳态中发挥多种生理功能，包括免疫调节特性<sup>[6,9]</sup>。在眼组织中，维生素 D 状态被假设通过其抗炎和抗血管生成特性提供保护作用，这可能涉及血-视网膜屏障的维护<sup>[6,10]</sup>。进一步研究表明，1,25-二羟基维生素 D<sub>3</sub> [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] 作为活性形式，具有免疫调节功能，暗示其在眼组织病理过程中的潜在作用<sup>[9]</sup>。

### 1.3 维生素 D 缺乏与微血管并发症的关联假说

维生素 D 缺乏与 DR 等糖尿病微血管并发症的关联已被广泛提出<sup>[4,11,12,13]</sup>。多项研究观察到，循环 25(OH)D 水平较低与 DR 患病率增加显著相关，即使在调整了糖尿病病程、代谢控制等混杂因素后，这种关联仍存在<sup>[14,15]</sup>。然而，部分研究也指出，维生素 D 代谢物如 25(OH)D 与 DR 的关联可能比总维生素 D 水平更显著，提示内源性代谢物在微血管并发症评估中的重要性<sup>[16]</sup>。这些研究为探索维生素 D 在预防和治疗糖尿病微血管并发症中的价值奠定了基础。

## 2 流行病学证据的系统分析

### 2.1 横断面研究的荟萃分析结果

横断面研究的荟萃分析为血清 25(OH)D 水平与 DR 风险的关联提供了重要证据。一项纳入 15 项观察性研究、共 17,664 名受试者的荟萃分析显示，2 型糖尿病患者中维生素 D 缺乏血清 25(OH)D < 20 ng/mL 与 DR 风险显著增加相关<sup>[13]</sup>。进一步亚组分析表明，严重维生素 D 缺乏 (< 12 ng/mL) 者的 DR 风险更高，此结果来自对维生素 D 缺乏与 DR 风险的系统评价<sup>[4]</sup>。另一项针对 20 项研究 (n=22,408) 的系统综述同样支持低 25(OH)D 水平与 DR 风险呈负相关，且这种关联在不同种族和地域人群中具有一致性<sup>[5]</sup>。

### 2.2 前瞻性队列研究的剂量-反应关系

前瞻性队列研究揭示了血清 25(OH)D 水平与 DR 风险之间的剂量-反应关系。在中国上海 4,767 名糖尿病患者的横断面队列中，25(OH)D 水平每升高 10 ng/mL，DR 患病风险降低 15% (OR=0.85, 95%CI 0.74 - 0.98) <sup>[17]</sup>。一项针对白蛋白尿分层的队列研究发现，25(OH)D 水平呈现梯度下降：正常白蛋白尿组为 19.6 ± 10.9 ng/mL，微量白蛋白尿组降至 14.9 ± 8.8 ng/mL (p=0.028)，大量白蛋白尿组进一步降至 12.9 ± 5.8 ng/mL (p=0.014) <sup>[18]</sup>。此外，葡萄牙队列研究证实，调整混杂因素后 25(OH)D 每升高 1 ng/mL，DR 风险降低 6% (OR=0.94, 95%CI 0.90 - 0.99) <sup>[14]</sup>。

### 2.3 混杂因素的控制

多项研究通过多变量模型调整关键变量。在代谢因素及季节与采样时间方面，葡萄牙队列研究在调整糖尿病病程、HbA1c、血脂异常、高血压对 DR 进程的影响以及纳入季节变量以消除维生素 D 季节性波动的影响后，25(OH)D 水平与 DR 关联仍显著<sup>[14]</sup>。在肾功能指标方面，中国研究在控制肾小球滤过率和尿蛋白/肌酐比后，25(OH)D 与 DR 的负相关性保持稳定 (p < 0.05) <sup>[17]</sup>。这些研究进一步加强了二者负向关联的依据。

但不可否认仍有许多未测量混杂如糖尿病治疗方式、种族、当地饮食习惯等，这需要更多更全面、大型的研究来进一步强化现有证据。

### 3 分子机制研究进展

维生素 D 通过抑制关键通路减少氧化应激和炎症反应，从而保护视网膜组织。线粒体过产 ROS 在糖尿病视网膜中贡献于细胞信号修改和损伤，维生素 D 能抑制 ROS/TXNIP/NLRP3 炎症体通路，减少高糖环境所诱导产生的活性氧，减轻炎症损伤<sup>[19,20]</sup>。有研究表明，高糖可诱导 miRNA-93 的表达，这是一种在多种疾病或损伤中发挥重要作用的微小 RNA，而维生素 D 可能通过下调其表达进而抑制视网膜微血管内皮细胞的氧化应激和铁死亡。另外，血一视网膜屏障损伤是 DR 的核心特征，有实验发现经维生素 D3 处理过的人类视网膜内皮细胞通过防止高糖引起的连接蛋白 ZO-1 和 VE-cadherin 水平下降，降低了高血糖下的细胞旁通透性，分别恢复了它们在紧致和黏附连接中的核心作用。这一发现支持维生素 D 在保护血一视网膜屏障中的潜在作用。

### 4 临床表型关联研究

多项研究探讨了血清 25(OH)D 水平与 DR 严重程度的关联。然而，也有某些研究未观察到血清 25(OH)D 水平与 DR 发生之间的直接关联<sup>[21]</sup>。目前，一些研究具体探讨了维生素 D 状态与非增殖期 DR 和增殖期 DR 的关联可能存在差异。针对维吾尔族人群的研究发现，在糖尿病患者中，增殖期 DR 患者血液中活性维生素 D 代谢物 1,25-二羟基维生素 D3 的水平显著低于非增殖期 DR 患者<sup>[9]</sup>。一项综述特别关注了维生素 D 缺乏与威胁视力的 DR 和非威胁视力的 DR 的关联，提示需区分病变阶段分析维生素 D 的作用<sup>[11]</sup>。在亚洲印度 2 型糖尿病患者中，血清 25(OH)D 水平与 DR 的存在及其严重程度显著相关<sup>[12]</sup>。与此同时也有研究指出，维生素 D 的缺乏导致视网膜血管密度显著下降，强调了其与早期视网膜微血管指标降低之间的关联。这些研究提示了维生素 D 缺乏在 DR 发生及发展中持续存在的影响，可能提供了整个病程中新的监测指标及治疗思路。

### 5 干预治疗研究现状

#### 5.1 维生素 D 补充治疗的随机对照试验证据

临床研究已观察到维生素 D 补充治疗对 DR 具有有效性<sup>[8]</sup>。然而，一项针对 52 例 DR 患者，评估  $\beta$ -葡聚糖和维生素 D 补充对患者 DR 潜在影响的干预研究显示，即使经过三个月的个体化方案维生素 D 补充，所有组别的患者仍存在显著的维生素 D 缺乏，且维生素 D 补充组中并未观察到明显的炎症指标

改善<sup>[22]</sup>。这提示常规剂量可能不足以纠正 DR 患者的维生素 D 缺乏状态，干预效果受剂量与疗程影响。另需注意的是，长期大剂量使用活性维生素 D 如骨化三醇可能引发高钙血症及骨代谢失衡风险，这为临床用药安全性提出警示。

#### 5.2 联合代谢控制的协同效应

糖尿病患者血糖水平增强代谢调控，这可能与其直接作用于胰岛  $\beta$  细胞上的维生素 D 受体从而上调胰岛素基因表达以及减轻胰岛  $\beta$  细胞炎症反应有关<sup>[23]</sup>。而在血糖控制良好的患者中，维生素 D 缺乏仍与严重 DR 风险独立相关。这凸显了其作为独立干预靶点的必要性。联合治疗策略需关注两点：其一，维生素 D 通过调节血压与血糖（DR 的强风险因子）发挥保护作用<sup>[9]</sup>；其二，在严格代谢控制基础上补充维生素 D，可能更有效延缓微血管并发症进展<sup>[23]</sup>。

### 6 争议与未解问题

观察性研究显示维生素 D 水平与 DR 发生、发展存在关联，但孟德尔随机化研究试图推断因果关系时，结果呈现矛盾。例如，一项孟德尔随机化研究调查了 25(OH)D 对欧洲人群眼部疾病（包括 DR）的潜在因果效应，其分析结果未能提供确切支持证据<sup>[24]</sup>。另一项研究旨在通过孟德尔随机化确定血清 25(OH)D 与 DR 的因果关系，但观察性研究结果的不一致性导致因果推断困难<sup>[25]</sup>。一方面，继往的观察性研究或许存在尚未排除的混杂因素，同时需要思考是否二者间存在反向因果。另一方面，这些孟德尔分析均基于欧洲人群，其遗传变异的效应不同，可能不适用于其他人群。

### 7 展望

血清 25(OH)D 具有干预 DR 发病机制的病理生理基础，同时现有大量研究已观察到低维生素 D 水平与 DR 风险及严重程度存在关联以及充足维生素 D 条件下对 DR 视网膜的保护作用。然而，研究结果存在部分矛盾，且种族差异亦影响关联强度。当前研究的核心空白集中于以下领域：1. 因果机制不明：多数证据为观察性关联，缺乏维生素 D 缺乏直接导致 DR 的因果证据。2. 补充治疗的临床转化：虽初步证实维生素 D 补充可能改善 DR，但最佳剂量、疗程及安全性尚未确立。3. 种族特异性阈值与机制：25(OH)D 缺乏的 DR 预测效能存在种族差异，但机制未明。4. 非增殖期与增殖期 DR 的差异机制：维生素 D 在 DR 不同阶段的保护效应需在分子层面进一步解析，尤其针对增殖期病变的血管新生调控。总之，目前大量的研究观察到了维生素 D 水平与 DR 发生的负性关联，但仍需进一步的研究明确其具体内在机制及临床应用方案以期其可正式成为 DR 预测及干预治疗的可选指标及药物。

## 参考文献:

- [1] Chi L, Li S, Shang X, Jiang B. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D level and diabetic retinopathy: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(4):e23697. doi:10.1097/MD.00000000000023697
- [2] He J, Kang J, Mei Z, Zhou X, Yin Y, Zhu C. Gender-specific association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1541961.
- [3] Sarkar S, Osman N, Thrimawithana T, Wann SB, Kalita J, Manna P. Alleviation of Diabetic Retinopathy by Glucose-Triggered Delivery of Vitamin D via Dextran-Gated Functionalized Mesoporous Silica Nanoparticles. *ACS Appl Bio Mater*. 2024;7(2):1260-1270.
- [4] Yu G, Cao C, Shu X, Yao L. Association Between Vitamin D Deficiency and the Risk of Diabetic Retinopathy in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Mol Genet Genomic Med*. 2026;14(1):e70157.
- [5] Petrea CE, Ghenciu LA, Iacob R, Stoicescu ER, Sandesc D. Vitamin D Deficiency as a Risk Factor for Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines*. 2024;13(1).
- [6] Tohari AM, Almarhoun M, Alhasani RH, et al. Protection by vitamin D against high-glucose-induced damage in retinal pigment epithelial cells. *Exp Cell Res*. 2020;392(1):112023.
- [7] Tecilizich F, Formenti AM, Giustina A. Role of vitamin D in diabetic retinopathy: Pathophysiological and clinical aspects. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(4):715-727.
- [8] Gverovic Antunica A, Znaor L, Ivankovic M, Puzovic V, Markovic I, Kastelan S. Vitamin D and Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15).
- [9] Yi X, Sun J, Li L, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Deficiency is Involved in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy in the Uyghur Population of China. *IUBMB Life*. 2016;68(6):445-451.
- [10] Millen AE, Sahli MW, Nie J, et al. Adequate vitamin D status is associated with the reduced odds of prevalent diabetic retinopathy in African Americans and Caucasians. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):128.
- [11] Trott M, Driscoll R, Iraldo E, Pardhan S. Associations between vitamin D status and sight threatening and non-sight threatening diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Metab Disord*. 2022;21(1):1177-1184.
- [12] Ashinne B, Rajalakshmi R, Anjana RM, et al. Association of serum vitamin D levels and diabetic retinopathy in Asian Indians with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;139:308-313.
- [13] Luo BA, Gao F, Qin LL. The Association between Vitamin D Deficiency and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2017;9(3).
- [14] Lopes M, Laiginhas R, Madeira C, et al. Association between Serum Vitamin D and Diabetic Retinopathy in Portuguese Patients with Type 1 Diabetes. *Acta Med Port*. 2020;33(7-8):459-465.
- [15] Zhuang Y, Zhuang Z, Cai Q, Hu X, Huang H. Serum vitamin D is substantially reduced and predicts flares in diabetic retinopathy patients. *J Diabetes Investig*. 2024;15(7):867-873.
- [16] Ahmed LHM, Butler AE, Dargham SR, et al. Relationship between total vitamin D metabolites and complications in patients with type 2 diabetes. *Biomed Rep*. 2021;14(1):18.
- [17] Wan H, Wang Y, Zhang K, et al. ASSOCIATIONS BETWEEN VITAMIN D AND MICROVASCULAR COMPLICATIONS IN MIDDLE-AGED AND ELDERLY DIABETIC PATIENTS. *Endocr Pract*. 2019;25(8):809-816.
- [18] Sari F, Ozdem S, Sari R. SERUM 25-HYDROXYVITAMIN D(3) LEVELS IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS WITH NORMO-, MICRO-, AND MACROALBUMINURIA. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2016;12(3):303-308.
- [19] Lu L, Lu Q, Chen W, Li J, Li C, Zheng Z. Vitamin D(3) Protects against Diabetic Retinopathy by Inhibiting High-Glucose-Induced Activation of the ROS/TXNIP/NLRP3 Inflammasome Pathway. *J Diabetes Res*. 2018;2018:8193523.
- [20] Fernandez-Robredo P, Gonzalez-Zamora J, Recalde S, et al. Vitamin D Protects against Oxidative Stress and Inflammation in Human Retinal Cells. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(9).

- [21] Seyyar SA, Tiskaoglu NS, Onder Tokuc E, Mercanli M, Dogan L. Is serum vitamin D associated with diabetic retinopathy and its severity or with diabetes itself? *Clin Exp Optom.* 2023;106(6):612-618.
- [22] Richter J, Zavorkova M, Vetvicka V, Lichneova I, Kral V, Rajnohova Dobiasova L. Effects of beta-glucan and Vitamin D Supplementation on Inflammatory Parameters in Patients with Diabetic Retinopathy. *J Diet Suppl.* 2019;16(4):369-378.
- [23] Grammatiki M, Rapti E, Karras S, Ajjan RA, Kotsa K. Vitamin D and diabetes mellitus: Causal or casual association? *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(2):227-241.
- [24] Luo X, Ruan Z, Liu L. Causal effect of the 25-Hydroxyvitamin D concentration on ocular diseases: A Mendelian randomization study. *Sci Rep.* 2025;15(1):8701.
- [25] Huang C, Luo D, Sun M, et al. No causal association between serum vitamin D levels and diabetes retinopathy: A Mendelian randomization analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2024;34(5):1295-1304.