

doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2023.442

## 高血脂对视网膜损害与脉络膜厚度关系研究

毛一恒<sup>1,2</sup>, 冯洁<sup>2</sup>, 何润田<sup>2</sup>

1. 山东第一医科大学 研究生学院, 山东 济南 250117

2. 济宁市第一人民医院 眼科, 山东 济宁 272011

**摘要:** 高胆固醇血症和高低密度脂蛋白血症患者在眼底疾病患者中占有较高的比重, 其已成为眼底疾病发生发展过程中一个不可忽视的危险因素。本文旨在探究高胆固醇血症及高低密度脂蛋白血症对脉络膜厚度和视网膜光感细胞层的作用, 分析二者通过促进炎症因子和血管内皮生长因子聚集等机制对光感细胞层的影响以及对于如黄斑变性、黄斑水肿、脉络膜脱离等眼底疾病脉络膜厚度变化的影响, 总结脉络膜厚度变化规律, 以期预警疾病的发生、发展提供参考。

**关键词:** 脉络膜厚度; 高胆固醇血症; 高低密度脂蛋白血症; 炎症因子; 年龄相关性黄斑变性; 黄斑囊样水肿

中图分类号: R54; R774.1

文献标志码: A

文章编号: 1673-3770(2025)03-0162-06

**引用格式:** 毛一恒, 冯洁, 何润田. 高血脂对视网膜损害与脉络膜厚度关系研究[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2025, 39(3): 162-167. MAO Yiheng, FENG Jie, HE Runtian. Study on the relationship between the effects of hyperlipidemia on retinal damage and choroid thickness[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(3): 162-167.

### Study on the relationship between the effects of hyperlipidemia on retinal damage and choroid thickness

MAO Yiheng<sup>1,2</sup>, FENG Jie<sup>2</sup>, HE Runtian<sup>2</sup>

1. Graduate School of Shandong First Medical University, Jinan 250117, Shandong, China

2. Department of Ophthalmology, Jining First People's Hospital, Jining 272011, Shandong, China

**Abstract:** The patients with hypercholesterolemia and high and low-density lipoproteinemia comprise a high proportion of patients with fundus diseases. This has thus become an important risk factor in the occurrence and development of fundus diseases. The present study explored the effects of hypercholesterolemia and high- and low-density lipoproteins on choroidal thickness and the retinal photosensitive cell layer. These effects include promotion of the aggregation of inflammatory factors and vascular endothelial growth factor, as well as changes of choroidal thickness in fundus diseases such as macular degeneration, macular edema, and choroidal detachment. The law of change of choroidal thickness was summarized to provide a reference for early warning of the occurrence and development of these diseases.

**Key words:** Choroidal thickness; Hypercholesterolemia; High- and low-density lipoproteinemia; Inflammatory factor; Age-related macular degeneration; Macular cystoid edema

脉络膜为视网膜光感受器层提供营养。由于脉络膜高血流的存在, 高胆固醇血症、高低密度脂蛋白血症促进其发生动脉粥样硬化的风险增加, 动脉硬化会使得脉络膜缺氧环境的形成, 从而导致血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和炎症因子的大量产生<sup>[1]</sup>。大量研究表明, VEGF和炎症因子既损伤血-视网膜屏障, 造成光感受器层的完整性消失, 又会使得脉络膜血流动力学紊乱, 造成其自身也处于缺氧状态, 再次加重疾病的进程<sup>[2]</sup>, 最终导致眼底疾病的发生, 影响患者视力, 降低患者生活质量。

相关研究表明, 高胆固醇血症和高低密度脂蛋

白血症会引起年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)、特发性息肉样脉络膜血管病变(idiopathic polypoid choroidal angiopathy, PCV)、黄斑囊样水肿(cystoid macular edema, CMO)等疾病脉络膜厚度发生特征性变化。这种病理性的改变在初始时, 会阻碍疾病进展, 但在疾病后期无法代偿时, 又成为促进恶化的因素<sup>[3]</sup>。影响脉络膜厚度变化的主要因素为年龄和眼轴长度。Lin等<sup>[4]</sup>研究表明, 健康人群中, 脉络膜厚度与年龄呈明显负相关性, 而眼轴越长, 脉络膜厚度会越薄; 但排除其他影响因素下, 同年龄组的高脂血症患者其脉络膜厚度却反向性增厚, 这种反向性的脉络膜增厚往往预

收稿日期: 2023-11-13

通信作者: 冯洁。E-mail: 18678769818@163.com

示着患者预后视力较差。

## 1 脉络膜厚度与年龄、光感受器层的关系

目前临床上用于评估体内脉络膜血管的技术有荧光素血管造影和吲哚菁绿血管造影。然而血管造影技术不是定量的,不能提供视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)或脉络膜层的三维解剖信息,并且造影的风险相对较高。如今对于脉络膜厚度的测量主要通过增强深度成像光学相干断层扫描(swept source optical coherence tomography, SS-OCT)进行测量,尤其是其增强深部成像(enhanced depth imaging, EDI)模式,提供了更好的脉络膜可视化,特别是脉络膜亚层(即脉络膜毛细血管加上 Sattler 层和 Haller 层),因为 SS-OCT 中不同的光源(波长可调激光)和较长的激光波长(1040e1060nm),增强了对脉络膜的穿透,减少了视网膜色素上皮和脉络膜的散射和弥散<sup>[5]</sup>。在此种技术帮助下可知,脉络膜在上方区域最厚,鼻翼最薄,上、下区脉络膜厚度从中央黄斑到黄斑外区逐渐减小,而鼻部脉络膜从黄斑中央环到黄斑内环急剧减少,且内环和外环之间变薄更明显。中心凹下脉络膜厚度定义为 Bruch 膜的高反射线和巩膜内表面的高反射线之间的垂直距离,脉络膜厚度呈非正态分布,健康成年人黄斑中心凹下脉络膜厚度(choroid thickness, CT)在 191~350  $\mu\text{m}$  之间,且随年龄增大,脉络膜厚度逐渐减少<sup>[6]</sup>。大量研究显示,中央脉络膜每年变薄约 0.8~5.6 mm,但 20~50 岁健康人群脉络膜厚度随年龄增大而变薄幅度较小,50~70 岁者脉络膜厚度降低幅度巨大<sup>[7]</sup>。

年龄和眼轴长度是预测黄斑中心凹处脉络膜厚度最显著的因素。Wang 等<sup>[8]</sup>研究发现,健康青年人的黄斑中心凹下脉络膜厚度平均在 340  $\mu\text{m}$  左右,而当脉络膜厚度低于 300  $\mu\text{m}$  后,其矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)往往更差。脉络膜变薄被认为是脉络膜微血管的丧失和脉络膜向外视网膜输送氧气和营养物质的能力降低,这反映在黄斑变性和其他视网膜疾病风险增加,当脉络膜变得太薄时,它供应包括光感受器在内的外部视网膜能力降低,从而无法使眼睛获得更好视力<sup>[9]</sup>。鉴于脉络膜在维持视网膜完整性方面的关键作用,其厚度可能是视力变化的预测指标,甚至可推测未来的视力损害程度。研究指出在排除年龄和眼轴长度等相关因素影响后,较差的 BCVA 与 300 mm 以下的脉络膜变薄有显著的相关性。这增加了 CT 可以预测视觉功能的可能性<sup>[10]</sup>。

## 2 高胆固醇血症与高低密度脂蛋白血症对脉络膜损伤机制

在高血脂对脉络膜影响的研究中,使用兔子比使用其他动物更合适,因为兔子的代谢系统很容易超负荷,使实验更可行、可重复,而且兔子的脉络膜厚度与人类相似,高胆固醇饮食诱导家兔脉络膜和巩膜厚度快速增加,主要通过组织细胞和胶原纤维数量的增加。Salazar 等<sup>[11]</sup>通过动物实验发现,脉络膜血管是高胆固醇血症兔中脂质沉积的首选部位,这种沉积引起的脉络膜增厚导致它的血管变直并减小其内腔。此外增厚的脉络膜上方对脉络膜血管层施加机械压力,可能减少脉络膜血流。泊肃叶定律表明,切向张力与血流粘度成正比,与内径的三次方成反比,因此,在高胆固醇血症兔中脉络膜血管腔的减少会导致由脉络膜血流施加在血管壁上的局部切向力的增加。Lee 等<sup>[12]</sup>也发现脉络膜增厚的高胆固醇血症兔子,通过药物使其血浆脂质水平正常化后,这种增厚并不完全可逆。同时,在高胆固醇血症患者中也表现出类似情况,在接受降脂药物治疗的 367 名高胆固醇血症患者,其脉络膜厚度较正常患者更厚<sup>[13]</sup>。正常情况下,胆固醇在视网膜的输入包括局部生物合成和从视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞基底膜上的循环摄取脂蛋白颗粒。视网膜通过严格控制胆固醇的输入与输出的比值来维持其胆固醇稳态,并通过胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT)途径将多余胆固醇排出体外,RCT 途径受肝脏 X 受体(liver x receptor, LXR)激活及其下游调节因子 ATP 结合盒亚家族 A 成员 1(ABCA1)和 ATP 结合盒亚家族 G 成员 1(ABCG1)进行调控。并通过降低内皮细胞的氧化应激而对视网膜起保护作用,ABCA1 和 ABCG1 在大多数组织细胞中广泛表达,它们在胆固醇向细胞外载脂蛋白 A1(extra cellular a polipoprotein, apoA-I)的转移中发挥关键作用<sup>[14]</sup>。

生理条件下,LXR 的转录活性随着细胞胆固醇水平的升高而增加。高胆固醇也可直接作用于视网膜 ABCA1 和 ABCG1 受体。ABCA1 更集中地定位于 RPE 的顶端侧,而 ABCG1 定位于基底侧。ABCA1 或 ABCG1 在人类视网膜中比在肝脏中多 1.4 倍或 2.5 倍,此外,位于视网膜上皮细胞两侧的 ABCA1 在体外受 LXR 调节<sup>[6,15]</sup>。ABCA1 在 RCT 过程中与载脂蛋白结合,参与高密度脂蛋白的形成。ABCA1 促进胆固醇和鞘磷脂的重新分布,并帮助胆固醇自由流动到载脂蛋白,后者被酯化为成熟的高

密度脂蛋白颗粒。ABCG1 是一种半转运体, 主要将细胞内胆固醇转移到细胞外成熟的高密度脂蛋白, 从而降低细胞内胆固醇浓度, 防止内皮细胞中脂质堆积<sup>[16]</sup>。RCT 的第一步, 胆固醇从外周组织逆向转运至肝脏, 是由 ATP 结合盒转运体 ABCA1 和 ABCG1 介导的, 视网膜清道夫受体 I 类 (Retinal scavenger receptor class I, SR-BI), CD36 和小窝蛋白-1 同时参与。研究证明, IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 VEGF 是导致视网膜新生血管形成的关键影响因素, 而 ABCA1 的激活能抑制 IL-1 $\beta$  的表达, 在视网膜缺血缺氧的环境下, 对视网膜神经节细胞具有保护作用<sup>[5, 17]</sup>。当 ABCA1 转运发生障碍时可导致细胞内胆固醇聚集形成泡沫细胞促进动脉硬化。

随着时间的推移, 高胆固醇引起的血流变化会引起血管内皮表型重组, 又会促使低密度脂蛋白 (LDL) 对血管内皮的通透性增加。当低密度脂蛋白通过受损的内皮细胞时, 低密度脂蛋白被氧化并诱导细胞表面粘附分子如血管细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞粘附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 过度表达, ICAM-1 在介导循环系统中白细胞与血管壁的粘附和内皮细胞向血管内膜的迁移方面具有关键作用, 低密度脂蛋白促进白细胞与 ICAM-1 和其他黏附分子的黏附过程<sup>[18]</sup>, 从而激活白细胞停滞介导的血-视网膜屏障破坏、毛细血管阻塞和内皮细胞损伤。在与清道夫受体相互作用时, 氧化低密度脂蛋白穿透巨噬细胞, 然后变成泡沫细胞。过度极化的泡沫细胞将酯化和氧化的胆固醇输送到细胞外空间, 诱导多种效应。其中一个表现在高脂血症患者视野中的视网膜敏感度普遍降低。

### 3 高胆固醇血症与高低密度脂蛋白血症促进年龄相关性黄斑变性的发展

AMD 是发达国家和中国老年人视力丧失的主要原因之一。晚期 AMD 由两种形式组成: 覆盖光感受器的视网膜色素上皮 (RPE) 的地理萎缩 (geographic atrophy, GA) (称为晚期“干性”AMD) 和脉络膜新生血管化 (choroidal neovascularization, CNV, 称为“湿性”AMD 或新生血管性 AMD, nAMD)<sup>[19]</sup>。PCV 是另一种重要形式的黄斑病变, 在相当大比例的中国和日本老年患者中发现, PCV 表现为视网膜后极部的橙红色结节或息肉样结构。吲哚青绿血管造影 (indocyanine green angiography, ICGA) 可用于明确诊断 PCV<sup>[20]</sup>。

大量的基因层面研究已证明高脂的代谢与

AMD 的关系。血浆胆固醇酯转运蛋白 (plasma cholesterol ester transporter protein, CETP) 最初被描述为一种高分子量蛋白, 刺激高胆固醇血症家兔血浆中胆固醇酯在脂蛋白之间的转移, 其他研究证实了 CETP 在脂质途径中的多种作用: ① CETP 促进甘油三酯和磷脂的转移。② 它是逆向胆固醇转运的重要组成部分, 其主要作用是将胆固醇从外周组织转运到肝脏。③ 并调节高密度脂蛋白胆固醇的浓度<sup>[21]</sup>。通过全基因组研究确定高密度脂蛋白与 AMD 相关。高密度脂蛋白代谢途径基因主要为 CETP 的 rs3764261 基因。Liu 等<sup>[22]</sup> 研究证实, CETP 中的 rs3764261 基因是新生血管性 AMD 和 PCV 的独立危险因素, 且 rs3764261 是东亚人群中 PCV 的易感基因。在最近一项针对中国人的研究中, Yuan 等<sup>[23]</sup> 报道 CETP 中的 rs3764261 与 PCV 显著相关。Nakata 等<sup>[24]</sup> 还发现 rs3764261 在日本人群中与 PCV 显著相关。CETP 促进了甘油三酯从极低密度脂蛋白和低密度脂蛋白向 HDL 的转移, 以转化为胆固醇酯, 从而形成相对富含甘油三酯的 HDL 和低密度脂蛋白物质, CETP 抑制剂被认为在降低动脉粥样硬化性心血管疾病的风险方面具有治疗作用<sup>[13, 24]</sup>。研究发现 CETP 位于猴子视网膜的光感受器间基质中, 并将氧化脂质从光感受器的外节转移到 HDL 样脂蛋白颗粒, 然后被 RPE 吸收, 并通过 Bruch 膜由 ABCG1 转运体排泄回循环中。因此, CETP 和 ABCG1 的功能障碍可能导致氧化低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 等氧化脂质的积累, 这些氧化产物已被证明会引发炎症和异常血管生成, 从而导致早期 AMD 和 PCV 的发生<sup>[25]</sup>。

Zhang 等<sup>[25]</sup> 在 AMD 的危险因素分析中, 对年龄、性别、体重指数、使用降血糖药物或降压药进行了校正, 并分析出脉络膜是血管因素与早期 AMD 之间的中介, 在 AMD 的初始阶段, 视网膜色素上皮脂质的大量积累, 这些沉积可能是由于 RPE 细胞的故障, RPE 已被证实容易受到过氧化脂质的自由基催化, 造成脉络膜血管的氧化损伤, 而由此造成的脉络膜循环功能障碍是 RPE 损伤的主要原因, RPE 氧化损伤状态下, 更大的细胞碎片从光感受器的末端被吞噬到毛细血管, 这些碎片不能穿透 Bruch 膜并沉积在膜上, 增加了膜的厚度, 降低了孔隙率和水力传导率。当足够的碎片 (包括脂质) 在 RPE 细胞及其基底膜之间积聚并形成丘状物时, 这将损害营养物质从绒毛膜毛细血管到 RPE 细胞和光感受器的获取, 并干扰代谢物从 RPE 到绒毛膜毛细血管的

传递<sup>[26]</sup>。ox-LDL 的免疫复合物已被证明影响炎症通路相关基因的转录反应<sup>[27]</sup>。对于能否通过降脂药物或促进 CETP、rs3764261 等(或抑制)基因层面表达,改善高脂对视网膜的损伤作用,进而降低黄斑病变的可能,这需进一步研究。

#### 4 高胆固醇血症与高低密度脂蛋白血症促进黄斑水肿的发生

CMO 在临床上最常被定义为神经感觉视网膜内浆液的积聚,并伴有中央视网膜厚度的增加,CMO 包括黄斑中心 500  $\mu\text{m}$  或以内的视网膜增厚,或黄斑中心 500  $\mu\text{m}$  或以内的硬渗出物,脉络膜病变被认为在 CMO 的发病机理中起着关键作用<sup>[28]</sup>。组织病理学研究表明,高血清胆固醇通过局部炎症反应引起内皮功能障碍,并随之释放细胞因子和生长因子,造成血管通透性增加和外血-视网膜屏障功能失调,黄斑水肿的脂质渗出借此发生<sup>[29]</sup>。而脂质渗出又能引起视网膜脱离与脉络膜毛细血管层萎缩和脱落,从而导致黄斑中心凹的功能损害。脉络膜毛细血管的脱落也可增加血管阻力,导致脉络膜血流减少,视网膜中央凹脉络膜层的损伤也可能导致组织缺氧,并随后增加 VEGF 的水平,导致新血管形成,并导致血-视网膜屏障的二次破坏,从而加重黄斑水肿<sup>[30]</sup>。高血脂还会使得使糖尿病患者视网膜中内皮素 1(Endothelin-1, ET-1)升高,分别通过激活内皮素受体 ETA 和 ETB 在诱导血管收缩和神经退行性变。在糖尿病视网膜病变早期,色素上皮衍生因子、生长抑素、胰高血糖素样肽 1 等神经营养因子的下调导致神经保护因子的失衡从而导致视网膜神经退行性变。另外,视网膜神经元本身,包括光感受器,可能是氧化应激的重要来源,有助于驱动糖尿病视网膜病变的促炎环境,导致血管退化<sup>[31]</sup>。

研究表明,总胆固醇和低密度脂蛋白与视网膜硬渗出的发病和严重程度有关<sup>[32]</sup>。Bruch 膜的导电性随着年龄和脂质的累积而降低。且年龄的影响也体现在脂质的变化上,随着年龄的增长,沉积的脂质数量呈指数增长。在老年人和高脂血症患者中,来自光感受器外节膜的多不饱和脂肪酸的代谢转换导致 RPE 基底表面下物质的沉积导致 Bruch 膜的增厚<sup>[33]</sup>。高胆固醇会使得 RPE 基底膜皱折,并造成基膜样物质积聚于基底膜内折叠区,同时向视网膜色素上皮内脉络膜内呈结节状延伸,最终 RPE 表现为核固缩和胞浆凝聚,RPE 层空泡化,再到 RPE 功能障碍,最终 RPE 细胞丢失;所有这些变化在黄斑区比外围区更明显,Bruch 膜中的脂质沉积限制了

氧气和代谢物的扩散。Bruch 膜的水力导电性降低可能与流体积聚形成 RPE 脱离有关。RPE 细胞通过 Bruch 膜向脉络膜泵出液体。由于脂质积累,膜疏水性降低。被截留的液体在视网膜神经细胞层内扩散并聚集在囊腔中。脉络膜和 RPE 之间跨越 Bruch 膜的代谢交换阻抗也可能损害,从而导致光感受器功能并最终导致细胞死亡,此时脉络膜厚度由于脂质和水肿的作用,其厚度是增加的<sup>[33]</sup>。

#### 5 小结

脉络膜厚度的变化,通过 OCT 已可明确测量获得,高胆固醇血症与高低密度脂蛋白血症通过胆固醇酯转运蛋白途径和 ATP 结合盒转运体途径影响脉络膜厚度增加,造成脉络膜和视网膜缺氧、炎症表达增加和代谢障碍。脉络膜内和视网膜下脂质的积累与潜在疾病的进展相关,但直到现在,通过脉络膜厚度变化,对眼底疾病的影响程度尚不能清晰预测其速度,病变有时延迟、有时快速<sup>[34]</sup>。最困难的问题是预测哪些残留病变可能消失,哪些视网膜组织会发生不可逆改变,但是临床上通过药物等手段降低高脂血症从而改善患者眼底疾病进而获得较好的最佳矫正视力,已得到认同。如何有效的将高胆固醇和高密度脂蛋白浓度控制在特定范围内,从而减少脉络膜和视网膜的病理性增厚,将是未来治疗眼底疾病合并高脂血症的重点。

#### 参考文献:

- [1] 毛莲,黄伶俐,潘露,等. 2009 至 2019 年中国人群血脂研究热点分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(7): 616-622. doi:10.3969/j.issn.1007-3949.2020.07.013  
MAO Lian, HUANG Lingzhi, PAN Lu, et al. Hotspot analysis of blood lipid research in Chinese population from 2009 to 2019[J]. Chinese Journal of Arteriosclerosis, 2020, 28(7): 616-622. doi:10.3969/j.issn.1007-3949.2020.07.013
- [2] Hou XH, Wang LM, Zhu DL, et al. Prevalence of diabetic retinopathy and vision-threatening diabetic retinopathy in adults with diabetes in China[J]. Nat Commun, 2023, 14: 4296. doi:10.1038/s41467-023-39864-w
- [3] 李胜,李春实,纪莉莉,等. 糖尿病性视网膜病变硬性渗出与血脂异常关系的研究[J]. 当代医学, 2018, 24(35): 75-77. doi:10.3969/j.issn.1009-4393.2018.35.030  
LI Sheng, LI Chunshi, JI Lili, et al. A study on relationship between hard exudation and dyslipidemia in diabetic retinopathy[J]. Contemporary Medicine, 2018, 24(35): 75-77. doi:10.3969/j.issn.1009-4393.2018.35.030
- [4] Lin CY, Huang YL, Hsia WP, et al. Correlation of chorioidal thickness with age in healthy subjects; automatic

- detection and segmentation using a deep learning model [J]. *Int Ophthalmol*, 2022, 42(10):3061-3070. doi: 10.1007/s10792-022-02292-8
- [5] 郭梦翔, 闫利锋, 周瑾, 等. 原发性视网膜色素变性患者血清脂蛋白与血流参数相关性研究[J]. *临床眼科杂志*, 2017, 25(2): 97-99. doi:10.3969/j.issn.1006-8422.2017.02.001
- GUO Mengxiang, YAN Lifeng, ZHOU Jin, et al. Correlation between serum lipoprotein and blood flow parameters in patients with primary retinal pigmentosa[J]. *Journal of Clinical Ophthalmology*, 2017, 25(2): 97-99. doi:10.3969/j.issn.1006-8422.2017.02.001
- [6] Endo H, Kase S, Ito Y, et al. Relationship between choroidal structure and duration of diabetes[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019, 257(6): 1133-1140. doi: 10.1007/s00417-019-04295-1
- [7] Cackett P, Yeo I, Cheung CMG, et al. Relationship of smoking and cardiovascular risk factors with polypoidal choroidal vasculopathy and age-related macular degeneration in Chinese persons[J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(5): 846-852. doi:10.1016/j.ophtha.2010.09.026
- [8] Wang W, Liu S, Qiu ZH, et al. Choroidal thickness in diabetes and diabetic retinopathy: a swept source OCT study[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(4): 29. doi:10.1167/iovs.61.4.29
- [9] Kaderli A, Acar MA, Ünlü N, et al. The correlation of hyperopia and choroidal thickness, vessel diameter and area [J]. *Int Ophthalmol*, 2018, 38(2): 645-653. doi: 10.1007/s10792-017-0509-3
- [10] Kocamaz M, Karadağ O, Onder SE. Comparison of choroidal thicknesses in patients with coronary artery disease and patients at risk of coronary artery disease [J]. *Int Ophthalmol*, 2021, 41(6): 2117-2124. doi: 10.1007/s10792-021-01769-2
- [11] Salazar JJ, Ramírez AI, de Hoz R, et al. Alterations in the choroid in hypercholesterolemic rabbits: reversibility after normalization of cholesterol levels [J]. *Exp Eye Res.*, 2007, 84(3): 412-22. doi: 10.1016/j.exer.2006.10.012
- [12] Lee SSY, Lingham G, Alonso-Caneiro D, et al. Choroidal thickness in young adults and its association with visual acuity [J]. *Am J Ophthalmol*, 2020, 214: 40-51. doi:10.1016/j.ajo.2020.02.012
- [13] 钱欣, 王继红, 褚婷, 等. 脉络膜厚度和血管密度与糖尿病视网膜病变严重程度的相关性[J]. *临床眼科杂志*, 2023, 31(3): 211-214. doi: 10.3969/j.issn.1006-8422.2023.03.005
- QIAN Xin, WANG Jihong, CHU Ting, et al. The correlation between choroidal thickness and vascular density and the severity of diabetic retinopathy[J]. *Journal of Clinical Ophthalmology*, 2023, 31(3): 211-214. doi: 10.3969/j.issn.1006-8422.2023.03.005
- [14] Mahmud M, Ahem A, Bastion ML C, et al. The relationship between choroidal and photoreceptor layer thickness with visual acuity in highly myopic eyes[J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 800065. doi:10.3389/fncel.2022.800065
- [15] Yin L, Zhang DL, Ren Q, et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in diabetic patients: a community based cross-sectional study [J]. *Medicine*, 2020, 99(9): e19236. doi: 10.1097/MD.00000000000019236
- [16] Zhang XY, Wang KY, Zhu L, et al. Reverse cholesterol transport pathway and cholesterol efflux in diabetic retinopathy [J]. *J Diabetes Res*, 2021: 8746114. doi:10.1155/2021/8746114
- [17] Busik JV. Lipid metabolism dysregulation in diabetic retinopathy [J]. *J Lipid Res*, 2021, 62: 100017. doi:10.1194/jlr.TR120000981
- [18] Zhou Y, Wang CY, Shi K, et al. Relationship between dyslipidemia and diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2018, 97(36): e12283. doi:10.1097/MD.00000000000012283
- [19] Nazih H, Bard JM. Cholesterol, oxysterols and LXRs in breast cancer pathophysiology [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1356. doi:10.3390/ijms21041356
- [20] Xu HJ, Zhou S, Tang QL, et al. Cholesterol metabolism: new functions and therapeutic approaches in cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1874(1): 188394. doi:10.1016/j.bbcan.2020.188394
- [21] Yu HS, Hong EH, Shin YU, et al. ATP-binding cassette subfamily A-1 (ABCA1) levels are increased in the aqueous humour of proliferative diabetic retinopathy patients [J]. *Acta Ophthalmol*, 2021, 99(3): 442-443. doi:10.1111/aos.14550
- [22] Liu K, Chen LJ, Lai TY, et al. Genes in the high-density lipoprotein metabolic pathway in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(4): 911-916. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.10.042
- [23] Yuan MZ, Han RA, Zhang CX, et al. Association of genes in the high-density lipoprotein metabolic pathway with polypoidal choroidal vasculopathy in asian population: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Ophthalmol*, 2018: 9538671. doi: 10.1155/2018/9538671
- [24] Nakata I, Yamashiro K, Kawaguchi T, et al. Association between the cholesteryl ester transfer protein gene and polypoidal choroidal vasculopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(9): 6068-6073. doi: 10.1167/iovs.13-11605

- [25] Zhang YP, Wang YX, Zhou JQ, et al. The influence of diabetes, hypertension, and hyperlipidemia on the onset of age-related macular degeneration in north China: the kailuan eye study [J]. *Biomed Environ Sci*, 2022, 35 (7):613-621. doi: 10.3967/bes2022.081
- [26] Meng QY, Huang LZ, Sun YY, et al. Effect of high-density lipoprotein metabolic pathway gene variations and risk factors on neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in China[J]. *PLoS One*, 2015, 10 (12): e0143924. doi: 10.1371/journal.pone.0143924
- [27] 王娇娇, 李苗. 糖尿病视网膜病变的机制和细胞模型研究进展[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2022, 36(5): 93-99. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.203  
WANG Jiaojiao, LI Miao. Progress in diabetic retinopathy mechanisms and cellular models[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2022, 36(5): 93-99. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.203
- [28] Alışık M, Işık MU. The relationship between choroidal thickness and intracellular oxidised-reduced glutathione and extracellular thiol-disulfide homeostasis at different stages of diabetic retinopathy[J]. *Curr Eye Res*, 2021, 46(3): 367-372. doi:10.1080/02713683.2020.1842463
- [29] Gattoussi S, Cougnard-Grégoire A, Korobelnik JF, et al. Choroidal thickness, vascular factors, and age-related macular degeneration: the alienor study [J]. *Retina*, 2019, 39 (1): 34-43. doi: 10.1097/IAE.0000000000002237
- [30] Capitão M, Soares R. Angiogenesis and inflammation crosstalk in diabetic retinopathy [J]. *J Cell Biochem*, 2016, 117(11): 2443-2453. doi:10.1002/jcb.25575
- [31] Chung YR, Park SW, Choi SY, et al. Association of statin use and hypertriglyceridemia with diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes and diabetic retinopathy [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16 (1): 4. doi:10.1186/s12933-016-0486-2
- [32] Teo KYC, Yanagi Y, Wong TY, et al. Morphologic predictors and temporal characteristics of conversion from nonexudative to exudative age-related macular degeneration in the fellow eye [J]. *Ophthalmol Retina*, 2021, 5(2): 126-140. doi:10.1016/j.oret.2020.07.005
- [33] Sanchez MC, Chiabrando GA. Multitarget activities of Müller glial cells and low-density lipoprotein receptor-related protein 1 in proliferative retinopathies [J]. *ASN Neuro*, 2022, 14: 175909142211363. doi: 10.1177/17590914221136365
- [34] 林梦圆. 2 型糖尿病性视网膜病变与非高密度脂蛋白胆固醇比高密度脂蛋白胆固醇比值的相关性分析 [D]. 南昌:南昌大学, 2023

(编辑:李纬)