

# 糖尿病性白内障发病机制的研究进展

崔丽金, 徐国兴, 陈瑞庆

**基金项目:**中国国家自然科学基金资助项目(No. 81070715); 中国福建省创新平台基金资助项目(No. 2010Y2003)  
**作者单位:**(350005)中国福建省福州市,福建医科大学附属第一医院眼科 福建省眼科研究所  
**作者简介:**崔丽金,女,在读硕士研究生,研究方向:晶状体病。  
**通讯作者:**徐国兴,男,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:晶状体与视网膜的基础与临床。zjfmuxg@pub5.fz.fj.cn  
**收稿日期:**2011-09-15 **修回日期:**2011-12-23

## Research progress in pathogenesis of diabetic cataract

Li-Jin Cui, Guo-Xing Xu, Rui-Qing Chen

**Foundation items:** National Natural Science Foundation of China (No. 81070715); Innovative Platform Foundation of Fujian Province, China(No. 2010Y2003)  
Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fujian Eye Institute, Fuzhou 350005, Fujian Province, China  
**Correspondence to:** Guo-Xing Xu. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fujian Eye Institute, Fuzhou 350005, Fujian Province, China. zjfmuxg@pub5.fz.fj.cn  
Received:2011-09-15 Accepted:2011-12-23

## Abstract

• Diabetic cataract is a kind of important metabolic cataract. There is a variety of theories presented after long-term clinical trials and laboratory studies on the pathogenesis, different periods for different doctrine. Systematic understanding the pathogenesis of diabetic cataract and the research progress is beneficial to drug discovery, prevention and treatment of this disease targeted and timely to reduce patient psychological and economic burden.

• **KEYWORDS:** diabetic cataract; aldose reductase; oxidative stress; nonenzymatic glycation; osmotic pressure

Cui LJ, Xu GX, Chen RQ. Research progress in pathogenesis of diabetic cataract. *Guji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012;12(2): 246-248

## 摘要

糖尿病性白内障是一类重要的代谢型白内障。长期的临床试验和实验室研究对其发病机制提出了多种不同的学说,不同的时期偏向于不同的学说。系统地了解糖尿病性白内障的发病机制及研究进展有利于新药的开发和及时针对性地对本病进行防治,以减轻患者的精神、心理和经

济负担。

**关键词:**糖尿病性白内障;醛糖还原酶;氧化应激;非酶糖基化;渗透压

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2012.02.16

崔丽金,徐国兴,陈瑞庆. 糖尿病性白内障发病机制的研究进展. 国际眼科杂志 2012;12(2):246-248

## 0 引言

白内障是当今世界主要的致盲性眼病之一,同时也是国内首位的致盲性眼病<sup>[1]</sup>。随着人民生活水平的提高,糖尿病的发病率逐年上升。世界范围有>2.85亿患者正遭受糖尿病,根据国际糖尿病联合会这一数据,到2030年可能会达到4.39亿<sup>[2]</sup>。而同时糖尿病性白内障已成为糖尿病并发症中仅次于视网膜病变的第2大眼病<sup>[3]</sup>。糖尿病与白内障之间的关系,在人类尚未得到充分阐明。但临床观察表明,在糖尿病患者中,老年性白内障发病率更高,发病年龄较非糖尿病患者更提前,而且成熟更为迅速。研究显示,糖尿病患者白内障的发生与年龄、视网膜病和血糖控制等有关<sup>[4]</sup>。

## 1 糖尿病患者晶状体的渗透压改变

维持晶状体的透明需要晶状体正常的物质代谢。晶状体组织无神经、血管,处于房水和玻璃体包围之中,两者均含有丰富的葡萄糖,而不富含氧,因此晶状体内80%葡萄糖通过无氧酵解通路进行代谢,仅很少一部分葡萄糖通过需氧的三羧酸循环代谢,并由己糖激酶催化。葡萄糖和其它糖类通过简单扩散和易化转运进入晶状体,因此晶状体内的葡萄糖浓度受房水浓度影响很大。醛糖还原酶(aldose reductase, AR)属于还原型辅酶Ⅱ(reduced form of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate, NADPH)依赖型醛酮还原酶家族,广泛存在于组织中<sup>[5]</sup>,作为葡萄糖的补充代谢通路,AR催化葡萄糖转化成山梨醇,经山梨醇脱氢酶(sorbitol dehydrogenase, SDH)催化下生成果糖。当血糖浓度维持在正常的生理水平时,AR并不被激活<sup>[6]</sup>。糖尿病患者血糖水平升高,房水中葡萄糖水平接近血糖水平,葡萄糖迅速扩散进入晶状体内。高血糖达到一定阈值时<sup>[7]</sup>,己糖激酶活性达到饱和,此时AR被激活,促使体内的葡萄糖转化成山梨醇,而SDH的活性并未呈比例地相应增加,且山梨醇的极性很强,不易通过细胞膜,在胞内聚积<sup>[6]</sup>。晶状体上皮细胞(lens epithelial cells, LECs)内渗透压升高,过多水分进入晶状体维持渗透压平衡,结果形成囊泡、水隙和板层分离。这一过程如进一步加重,则个别晶状体纤维破裂,钠离子等释放进入晶状体,引起进一步吸水。同时,细胞膜的通透性升高或转运功能降低,导致肌醇、胆碱、牛磺酸和氨基酸等丢失,最终导致大分子如晶状体蛋白丢失、蛋白质合成减少、胞膜上Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>泵损伤,细胞功能障碍,白内障形成<sup>[8]</sup>。有研究将大鼠的AR基因敲除发现晶状体中AR活性和山梨醇的含量明显

降低,其在高糖中的晶状体透明度与在正常培养基中的晶状体相似,说明 AR 在糖尿病性白内障中发挥着重要的作用<sup>[9]</sup>。

## 2 糖尿病晶状体的氧化损伤

眼是人体唯一常被环境紫外线及可见光照射的器官,光化学反应最为强烈,光氧化产物积累最多。在晶状体内有一套完整的抗氧化防御体系,包括酶促和非酶促两大体系。酶促主要包括:谷胱甘肽过氧化物酶-1 (glutathione peroxidase, GSHPx-1)、过氧化氢酶(catalase, CAT)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD);非酶促主要包括:还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)、抗坏血酸和维生素 E 等抗氧化剂为代表的自由基清除机制。研究显示,糖尿病性白内障大鼠或 2 型糖尿病性白内障患者的晶状体或房水抗氧化水平如 GSH, SOD 和 CAT 含量明显低于对照组,包括正常大鼠或老年性白内障,脂质过氧化物高于对照组<sup>[10]</sup>。伴有糖尿病和无糖尿病老年性白内障患者血清中果糖水平和抗氧化状态呈负相关<sup>[11]</sup>,这就说明高糖可通过氧化损伤介导糖尿病性白内障的产生。应用转基因大鼠研究发现,导入 AR 基因的糖尿病大鼠晶状体 GSH 明显升高、SDH 明显降低;导入 AR 基因和 SDH 缺陷基因的糖尿病大鼠晶状体 GSH 和 SDH 基本正常;导入 AR 缺陷基因的糖尿病大鼠并不使神经中的 GSH 降低;野生型糖尿病大鼠的神经中 GSH 明显降低。提示糖尿病大鼠中多元醇途径是产生高糖性氧化应激的主要原因。高糖使局部葡萄糖自身氧化,自由基产生增加;SDH 将山梨醇转变成果糖的过程中将辅助因子辅酶 I (nicotinamide-adenine dinucleotide, NAD<sup>+</sup>) 转变成还原型辅酶 I (reduced form of nicotinamide-adenine dinucleotide, NADH), NADH 是 NADH 氧化酶的底物,可转变产生自由基;多元醇途径将葡萄糖转化为果糖,果糖和它的代谢产物果糖-3-磷酸和 3-去氧葡萄糖醛酮都是比葡萄糖更强的非酶糖化剂,大量的葡萄糖经多元醇途径将产生更多的晚期糖基化终末产物(advanced glycation endproducts, AGEs), AGEs 与晚期 AGEs 特异性受体(advanced glycosylation end product-specific receptor, RAGE)结合产生自由基。另一方面蛋白质的糖基化导致抗氧化酶系失活;高糖还可激活 AR, AR 属于 NADPH 依赖型醛-酮还原酶家族,需 NADPH 作为协同因子,因此 NADPH 用于细胞内抗氧化分子如谷胱甘肽和维生素 C 等的更新功能受限,导致胞内抗氧化剂减少,这就使晶状体内整个抗氧化防御体系受损和自由基积累<sup>[12]</sup>。长期慢性氧化损伤使晶状体渗透压调节机制失调<sup>[13]</sup>。自由基最先损害的靶目标是 LECs,其次是晶状体纤维,使其功能障碍。脂类过氧化终产物丙二醛中的羰基、氨基酸的氨基、晶状体蛋白、核酸与它们的碱基以及磷脂相互作用,引起晶状体蛋白交联,形成不溶性的高分子产物,晶状体蛋白的分子排列模式和它的高度屈光率为晶状体保持透明所必需<sup>[14]</sup>;色氨酸在自由基等的作用下形成犬尿氨酸,并继续在氧化剂的作用下脱氨基形成犬尿酸,犬尿酸与晶状体蛋白加合使蛋白交联、溶解度降低、稳定性下降,从而促进形成白内障,抗氧化能力降低如 GSH 含量减低可促进晶状体蛋白和犬尿酸的加合<sup>[15]</sup>。有研究发现,糖尿病性白内障还可能与 AR 相关的晶状体上皮中生发区和中心区的细胞迁移及密度改变有关<sup>[16,17]</sup>。

## 3 糖尿病晶状体中蛋白的非酶糖基化

蛋白质的非酶糖基化是指机体在无需酶催化的条件下,

蛋白质和葡萄糖之间自动发生的缓慢而持久地形成糖基化蛋白的过程。晶状体蛋白的非酶糖基化作用发生于赖氨酸的  $\epsilon$ -氨基团,特别是  $\alpha$ -晶状体蛋白高分子量聚合物<sup>[14]</sup>。糖基化的过程首先是开链的葡萄糖的醛基和蛋白质氨基酸上的游离氨基结合生成不稳定的 Schiff 碱和 Amadori 产物,进而形成不可逆的多种类型的 AGEs, AGEs 堆积导致晶状体蛋白变性交联<sup>[18]</sup>。AGEs 也可通过与 RAGE 特异性结合使酶失活,改变其构象和功能,改变细胞内的信号传递、基因表达、释放前炎症因子和自由基的产生<sup>[19]</sup>,加重细胞损伤。 $\alpha$ -晶状体蛋白有两种类型: $\alpha$ -A 和  $\alpha$ -B,均属于“小的热休克蛋白”家族,具有伴侣活性。分子伴侣又称伴侣蛋白,不仅能促进新生肽链的正确折叠,也能介导变性蛋白的肽链重新折叠,恢复其天然空间构象。目前已发现细胞内至少有两种类型伴侣蛋白家族,即热休克蛋白(heat shock protein, HSP)家族和伴侣素(chaperonin)。HSP 是一类应激反应性蛋白,广泛参与蛋白质的折叠<sup>[20]</sup>。 $\alpha$ -A 特异性晶状体蛋白对于正常晶状体的分化和透明是必需的, $\alpha$ -晶状体蛋白糖基化后可发生构象改变、物理化学性质及功能改变,如分子伴侣活性降低<sup>[21]</sup>。同时糖基化的 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶活性减低,引起细胞内离子浓度改变,导致水通过渗透压作用进入胞内<sup>[22]</sup>。

## 4 晶状体中钙与钙蛋白酶的改变

正常的晶状体钙含量明显比其周围组织低,相对稳定,主要通过细胞膜上的离子通道进入晶状体细胞,再被细胞膜上的泵包括钙泵和 Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> 交换排出细胞。钙-钙调蛋白(calcium-calmodulin, CaM)作为钙的受体普遍存在于机体组织,包括晶状体。细胞内的钙离子浓度受细胞内本身钙、CaM 和环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)及细胞膜上的泵等调节<sup>[23]</sup>。钙蛋白酶超家族是一类特异性依赖钙激活的中性半胱氨酸巯基内肽酶,钙蛋白酶在正常情况下大多以酶原形式存在。当细胞内钙离子稳态失衡时,钙蛋白酶便被激活成活性形式,使底物发生降解<sup>[24]</sup>。当氧自由基等攻击膜上的腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)时,其活性下降导致 cAMP 合成减少。钙泵上有 CaM 和 cAMP 调节区两部分,cAMP 下降,钙泵调节失控,胞内钙升高,高钙激活晶状体细胞钙蛋白酶,引起晶状体多种蛋白异常水解,包括  $\beta$ -晶状体蛋白 N 端断裂,使其在晶状体皮质和核的可溶部分大量减少; $\alpha$ -晶状体蛋白 C 端被水解,使其抑制蛋白水解的伴侣作用明显降低,细胞骨架蛋白的水解引起细胞骨架蛋白的进行性丧失。以上蛋白的水解作用均导致晶状体内可溶性蛋白减少和不溶性蛋白增加,导致白内障形成<sup>[25]</sup>。同时钙蛋白酶也可水解水通道蛋白,引起晶状体内水的稳态失调<sup>[26]</sup>。研究发现,糖尿病大鼠早期晶状体皮质中调节细胞容量的 Cl 通道和 Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> 交换蛋白较对照组增加,可能是由于高糖引起晶状体皮质 Cl 通道上调,导致纤维细胞出现渗透性膨胀,钠离子内流,胞内钠离子升高,反过来使 Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> 交换增加,细胞内钙离子升高<sup>[27]</sup>。晶状体内钙含量的升高依赖于渗透压改变和膜功能的阻碍等。用钙通道阻滞剂维拉帕米对糖尿病实验大鼠灌胃,发现相对于没有治疗的糖尿病大鼠其白内障的发生率下降或程度减轻,同时伴钙、镁、铁含量降低,说明维拉帕米并不是通过改变白内障的病因,而是通过降低钙进而抑制白内障的发生发展。晶状体中钙增加的同时伴随有镁和铁的增加,其含量以协调一致的方式调节。亚铁可增加糖基化,导致

高分子量聚合物形成;铁还与许多蛋白有关,如线粒体呼吸链上的酶、线粒体电子传递链、过氧化氢酶、特异的转运蛋白,同时还参与氧化损伤;暴露于葡萄糖的蛋白结构损伤的一个原因是葡萄糖自身氧化产生自由基和过氧化氢,这一反应过程被过渡金属(如铁)加强<sup>[8]</sup>。

### 5 晶状体细胞周期等的改变

研究表明,高浓度葡萄糖诱导 LECs 进入有丝分裂,却又阻碍有丝分裂的完成,干扰了细胞周期,使细胞更趋老化<sup>[28]</sup>。正常大鼠 LECs 中 HSP 表达量少,早期糖尿病模型大鼠 LECs 中表达增高,并且随着糖尿病病程的延长,其表达量逐渐增高。有学者认为在糖尿病早期,LECs 在不良环境刺激下 HSP 表达增加,协助清除变性蛋白,参与细胞骨架的修复,增强对自身的保护,当损害持续或强度很强并超出保护机制的力量时,将出现 LECs 凋亡<sup>[29]</sup>。

总之,糖尿病性白内障的发生与糖尿病密切相关,影响因素繁多。随着实验手段和技术的不断发展,糖尿病性白内障发病机制的研究也将日益深入,其药物的开发也就越具有针对性。各种对糖尿病性白内障发病过程有抑制作用的措施都有可能抑制白内障的发展,故而也有现实的研究价值。

### 参考文献

- 1 Huang SS, Zheng YF, Foster PJ, et al. Prevalence and Causes of Visual Impairment in Chinese Adults in Urban Southern China. *Arch Ophthalmol* 2009;127(10):1362-1367
- 2 Pollreisz A, Schmidt-Erfurth U. Diabetic Cataract-Pathogenesis, Epidemiology and Treatment. *J Ophthalmology* 2010;2010:1-8
- 3 Dedov I, Maslova O, Bolotskaia L, et al. Prevalence of Diabetic Retinopathy and Cataract in Adult Patients With Type 1 And Type 2 Diabetes in Russia. *Rev Diabet Stud* 2009;6(2):124-129
- 4 柳剑,蓝绍颖.糖尿病性白内障危险因素探讨. *现代预防医学* 2007;34(35):2837-2838
- 5 刘小鹏.醛糖还原酶研究进展. *南华大学学报* 2004;32(1):94-96
- 6 冯小慧,陈文瑛.醛糖还原酶的研究进展. *海峡药学* 2007;19(1):64-65
- 7 Swamy-Mruthinti S, Shaw SM, Zhao HR, et al. Evidence of a glycemic threshold for the development of cataracts in diabetic rats. *Current Eye Res* 1999;18(6):423-429
- 8 Cekic O, Bardak Y. Lenticular Calcium, Magnesium, and Iron Levels in Diabetic Rats and Verapamil Effect. *Ophthalmic Res* 1998;30(2):107-112
- 9 Reddy AB, Tammali R, Mishra R, et al. Aldose reductase deficiency protects sugar-induced lens opacification in rats. *Chem Biol Interact* 2011;191(1-3):346-350
- 10 Hashim Z, Zarina S. Antioxidant markers in human senile and diabetic cataractous lenses. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006;16(10):637-640
- 11 Gul A, Rahman MA, Hasnain SN. Role of fructose concentration on

- cataractogenesis in senile diabetic and non-diabetic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247(6):809-814
- 12 Chung SS, Ho EC, Lam KS, et al. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(8):233-236
- 13 Chan AW, Ho YS, Chung SK, et al. Synergistic effect of osmotic and oxidative stress in slow-developing cataract formation. *Exp Eye Res* 2008;87(5):454-461
- 14 Forrester JV, Dick AD(著). 王宜强,刘廷(译). *眼科学基础*. 北京:人民军医出版社 2010:221-230
- 15 Kanth VR, Lavanya K, Srinivas J, et al. Elevated expression of indoleamine 2,3 -dioxygenase(IDO) and accumulation of kynurenic acid in the pathogenesis of STZ -induced diabetic cataract in Wistar rats. *Curr Eye Res* 2009;34(4):274-281
- 16 Zablocki GJ, Ruzycki PA, Overturf MA, et al. Aldose reductase-mediated induction of epithelium-to-mesenchymal transition (EMT) in lens. *Chem Biol Interact* 2011;191(1-3):351-356
- 17 Kumamoto Y, Takamura Y, Kubo E, et al. Epithelial cell density in cataractous lenses of patients with diabetes: Association with erythrocyte aldose reductase. *Exp Eye Res* 2007;85(3):393-399
- 18 Takeuchi M, Yamagishi S. Possible involvement of advanced glycation end-product(AGEs) in the pathogenesis of alzheimer's disease. *Curr Pharm Des* 2008;14(10):973-978
- 19 Sato T, Lwaki M, Shimoqaito N, et al. TAGE(toxic AGEs) theory in diabetic complications. *Curr Mol Med* 2006;6(3):351-358
- 20 冯作化. *医学分子生物学*. 北京:人民卫生出版社 2009:75
- 21 Kumar PA, Kumar MS, Reddy GB. Effect of glycation on  $\alpha$ -crystallin structure and chaperone-like function. *Biochem J* 2007;408(2):251-258
- 22 Ahmed N. Advanced glycation endproducts-role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;67(1):3-21
- 23 Qian J, Cuerrier D, Davies PL, et al. Cocrystal Structures of Primed Side-Extending r-Ketoamide Inhibitors Reveal Nove Calpain-Inhibitor Aromatic Interactions. *J Med Chem* 2008;51(17):5264-5270
- 24 Harris F, Biswas S, Singh J, et al. Calpains and Their Multiple Roles in Diabetes Mellitus. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1084(1):452-480
- 25 Biswas S, Harris F, Dennison S, et al. Calpains: targets of cataract prevention? *Trends Mol Med* 2004;10(2):78-84
- 26 Nisbikiori N, Osanai M, Chiba H, et al. Inhibitory Effects of Retinoic Acid Receptor Alpha Stimulants on Mutine Cataractogenesis through Suppression of Deregulated Calpains. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(5):2224-2229
- 27 Ramana KV, Chandra D, Wills NK, et al. Oxidative stress-induced up-regulation of the chloride channel and  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchanger during cataractogenesis in diabetic rats. *J Diabetes Complications* 2004;18(3):177-182
- 28 朱茜,祝寿荣,康凤英.高浓度葡萄糖对晶状体上皮细胞形态及细胞周期的影响. *同济大学学报* 2003;24(1):14-17
- 29 李漫丽,吴雅臻,戚卉,等.葡萄糖调节蛋白在糖尿病性白内障发病机制中的作用. *眼视光学杂志* 2008;10(4):266-268