

胰岛素在糖尿病视网膜病变中的研究进展

郑彦,过贵元

基金项目:中国南京军区医学科重点课题资助项目(No. 09Z036)

作者单位:(350002)中国福建省福州市,福建医科大学福总临床医学院 南京军区福州总医院 476 临床部眼科

作者简介:郑彦,在读硕士研究生,研究方向:糖尿病视网膜病变。

通讯作者:过贵元,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:糖尿病视网膜病变. guoguiyuan1962@163.com

收稿日期:2011-11-07 修回日期:2012-01-11

Research progress of insulin in diabetic retinopathy

Yan Zheng, Gui-Yuan Guo

Foundation item: Key Project of Nanjing Military Medical Research, China (No. 09Z036)

Department of Ophthalmology, Fuzhou General Clinical Medical College, Fujian Medical University, 476 Clinical Division School, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Region, Fuzhou 350002, Fujian Province, China

Correspondence to: Gui-Yuan Guo. Department of Ophthalmology, Fuzhou General Clinical Medical College, Fujian Medical University, 476 Clinical Division School, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Region, Fuzhou 350002, Fujian Province, China. guoguiyuan1962@163.com

Received:2011-11-07 Accepted:2012-01-11

Abstract

• Insulin is the only hypoglycemic hormone, and the primary drug to treat diabetes. Recent studies found that high-dose insulin treatment of diabetes has become one of independent risk factors of progressing of diabetic retinopathy. Studies have shown that insulin can promote the development of diabetic retinopathy by promoting cell proliferation, destroying the blood-retinal barrier, promoting the proliferation of new vessels, affecting glutamate metabolism and inducing oxygen free radicals, etc.

• **KEYWORDS:** insulin; diabetic retinopathy; cytokines

Zheng Y, Guo GY. Research progress of insulin in diabetic retinopathy. *Guji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2012;12(3):461-463

摘要

胰岛素是人体内唯一降血糖的激素,也是治疗糖尿病的一线药物。近期研究发现大剂量应用胰岛素治疗糖尿病已成为糖尿病视网膜病变进展的独立危险因素之一。研究显示胰岛素通过促进细胞增殖、破坏血-视网膜屏障、促进

新生血管的形成、影响谷氨酸代谢及诱导氧自由基的产生等促进糖尿病视网膜病变的发展。

关键词:胰岛素;糖尿病视网膜病变;细胞因子

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2012.03.25

郑彦,过贵元. 胰岛素在糖尿病视网膜病变中的研究进展. 国际眼科杂志 2012;12(3):461-463

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病的一种严重并发症,也是一种严重的致盲性眼病。胰岛素作为治疗糖尿病的主要药物给广大糖尿病患者带来了福音,但是有研究发现大剂量胰岛素治疗可以促进 DR 的恶化^[1],其中的相关机制尚未完全阐明。同时,这一发现已引起学者们的广泛关注,对胰岛素在 DR 中的作用进行了大量研究,我们对此作一综述。

1 胰岛素在视网膜中的生理作用

胰岛素是由胰岛β细胞分泌,是机体内唯一降低血糖的激素,主要通过与其细胞膜上的胰岛素受体(insulin receptor, IR)相结合而发挥生理功能。IR 已被证明广泛地表达于视网膜全层^[2]。胰岛素在视网膜中不仅促进糖原、脂肪、蛋白质合成,还发挥着其他重要的生理作用。研究发现,视网膜表达大量的和胰岛素信号转导相关的蛋白质,包括胰岛素受体底物-1(IRS-1)和 PI3K^[3],提示胰岛素在视网膜中的作用很活跃。胰岛素可以和视网膜血管内皮细胞和周细胞进行特异性结合,快速刺激胸腺嘧啶核苷进入 DNA,促进这些细胞有丝分裂。胰岛素还具有神经保护作用,有研究显示在血清饥饿条件下,胰岛素可通过 PI3K/AKT 信号转导途径阻止 caspase-3 的活化,抑制视网膜神经元凋亡^[4]等。

2 胰岛素治疗 DR 的现状

临床研究发现,胰岛素强化治疗会引起 DR 的恶化^[5]。王玲等^[6]研究报道,使用胰岛素治疗糖尿病是促进 DR 发生发展的一项独立危险因素,使用胰岛素量越大,患 DR 的危险性越大。Chantelau 等^[7]研究发现,胰岛素强化治疗能引发伴有急性黄斑水肿的 DR,并且这些病变可以通过减少胰岛素的使用剂量来改善。因为渐增的血浆胰岛素和胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)可以诱发血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的合成增加,进而引起硬性渗出、黄斑水肿及微血管瘤并伴随视力的减退^[8,9]。由此可见,胰岛素治疗引起 DR 恶化跟胰岛素的使用剂量相关。最近有报道显示^[10],胰岛素类似物(如赖脯胰岛素、甘精胰岛素)可以使 DR 进一步恶化。胰岛素类似物起源于天然胰岛素,但是两者在分子结构上是不同的,特别是与受体间的相互作用发生了很大的改变,从而导致代谢和信号传导通路的异常激活,从而可能引起 DR 的进一步发展。

3 胰岛素在 DR 中的作用

糖尿病时,视网膜内各种细胞的 IR 表达水平会增高^[11]。胰岛素可通过破坏血-视网膜屏障、改变视网膜血流而大量进入视网膜作用于视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelial, RPE) 细胞、内皮细胞、Müller 细胞等,刺激这些细胞分泌各种细胞因子而促进 DR 的发展。

3.1 促进视网膜细胞增殖 孙伟英等^[12]研究发现,胰岛素在一定浓度范围内可显著促进体外培养的视网膜 Müller 细胞增殖,而 Müller 细胞增殖与视网膜病变密切相关。胰岛素还可明显刺激视网膜血管内皮细胞的增殖,促使视网膜新生血管的生成^[13]。研究发现,胰岛素刺激视网膜细胞增殖和 IGF 密切相关,主要是通过抑制 IGF 结合蛋白导致 IGF-1 生物利用度的增高和直接激活 IR 或者 IGF1R 两条途径来完成^[14]。

3.2 促进新生血管形成 胰岛素引起 DR 恶化的重要途径之一是通过调节视网膜内各种细胞 VEGF 的表达而促进视网膜新生血管的形成。VEGF 是一种血管内皮细胞特异性分裂原,是最有效的促血管生长因子,其合成过多会引起视网膜新生血管的形成,从而加剧 DR 进展。Ming 等^[15]发现,胰岛素可增强 VEGFmRNA 在神经节及 RPE 细胞的表达,并且增强了 VEGF 启动子的活性;胰岛素还可以使离体培养的 RPE 细胞的 VEGF 蛋白水平呈剂量依赖性表达增高。宋鄂等^[16]通过观测不同浓度胰岛素对体外培养的视网膜 Müller 细胞表达 VEGF 的影响,发现 VEGF 表达量随着胰岛素浓度升高及作用时间的延长呈上升趋势。Zhen 等^[17]研究证实,胰岛素通过 IRS-1/PI3K-Akt 级联和 Ras-MAPK 通路诱导小鼠主动脉平滑肌细胞内 VEGFmRNA 的转录和 VEGF 表达。

3.3 影响谷氨酸代谢 张晓梅等^[18]利用生物化学检测方法,观察并测定体外培养的兔视网膜 Müller 细胞内谷氨酸 (glutamate, Glu)、谷氨酰胺合成酶 (glutamine synthetase, GS)、谷氨酰胺 (glutamine, Gln) 及谷胱甘肽 (GSH) 在不同胰岛素条件下的含量变化,发现随着胰岛素浓度的升高及作用时间的延长, Müller 细胞内 Glu, GS, Gln 和 GSH 含量均呈下降趋势,且与对照组相比明显降低 ($P < 0.01$)。视网膜 Müller 细胞是视网膜中唯一能合成谷氨酰胺合成酶的细胞^[19],并可表达高亲和力的 L-谷氨酸/L-天冬氨酸转运体 (GLAST),通过“谷氨酸-谷氨酰胺循环”维持细胞外 Glu 浓度的稳定,保护神经细胞免受损害。Müller 细胞谷氨酸代谢障碍可导致视网膜中 Glu 浓度升高,从而过度刺激离子型谷氨酸受体,引起视网膜神经细胞的细胞膜钙离子通道开放,导致细胞内钙离子超载,从而使神经细胞凋亡^[20]。

3.4 氧化应激 氧化应激是 DR 发生发展的重要因素之一。胰岛素能通过蛋白激酶 C 和 PI3K 途径刺激人成纤维细胞产生氧自由基^[21,22]。Wu 等^[23]通过离体培养牛 RPE 细胞发现,高剂量胰岛素可诱导 RPE 内氧自由基的产生和 VEGF 的表达。胰岛素还可诱导内皮细胞产生一氧化氮合酶,使 NO 产生增加。高浓度的氧自由基一方面可通过脂质过氧化、氧化修饰蛋白等破坏细胞膜和诱导细胞凋亡,导致血-视网膜屏障的损坏;另一方面可刺激 RPE 内 VEGFmRNA 和蛋白的表达上调,同时抑制视网膜周细胞内色素上皮衍生因子 (pigment epithelium-derived factor, PEDF) mRNA 的表达,造成 PEDF 水平下降,继而促进 DR 新生血管的形成^[24,25]。

3.5 胰岛素与 IGF-1 人类 RPE 细胞可以产生 IGF-1 和 IGF-2,并通过自分泌和旁分泌调节 RPE 细胞和 Müller 细胞等产生对基质的牵引力,参与增生性玻璃体视网膜病变的发生发展^[26-28]。胰岛素和 IGF-1 可促进 VEGF 在视网膜的表达,并且可调控 VEGF 的活力。Matthias 等^[29]研究证实,IGF-IR 的活化能上调胰腺癌细胞上 VEGF 的表达,IRS-1 和 IRS-2 作为 IGF-IR 的 2 个主要下游分子,在促血管新生中起重要作用。IGF-1 与胰岛素有 62% 的同源性,有类似胰岛素的代谢作用及促有丝分裂的作用,可以被许多器官组织分泌 (包括视网膜),并且 IGF-1 的分泌受胰岛素和生长激素的调控。IGFR 属于酪氨酸跨膜家族中的一员,IGF-IR 与胰岛素的结合力是 IGF-1 的 $1/1000 \sim 1/100$ ^[30]。IGFR 还可以和 IR 形成杂合的受体,这种杂合受体可任意与 IGF-1, IGF-2 和胰岛素结合。由此可见,胰岛素可以通过与 IGF1R 或杂合受体直接结合或者通过刺激 IGF-1 的分泌参与 DR 的发生发展。

综上所述,胰岛素治疗已成为促进 DR 进展的重要因素之一。胰岛素可以通过刺激视网膜细胞的增殖、破坏血-视网膜屏障、促进血管新生、诱导氧化应激及影响谷氨酸代谢等途径参与 DR 的发生发展。但是,其中的发生机制还不明确。未来的研究方向是继续深入探索胰岛素对视网膜内 RPE、内皮细胞、Müller 细胞及神经细胞功能的影响,并为如何有效地避免胰岛素引起的 DR 恶化提供理论基础。

参考文献

- 1 Nelson RG, Wolfe JA, Horton MB, et al. Proliferative retinopathy in NIDDM. Incidence and risk factors in Pima Indians. *Diabetes* 1989;38 (4):435-440
- 2 Gosbell AD, Favilla I, Jablonski P. The location of insulin receptors in bovine retina and isolated retinal cells. *Clin Exp Ophthalmol* 2002;30 (2):124-130
- 3 Folli F, Bonfanti L, Renard E, et al. Insulin receptor substrate-1 (IRS-1) distribution in the rat central nervous system. *J Neurosci* 1994;14(11 Pt 1):6412-6422
- 4 Barber AJ, Nakamura M, Wolpert EB, et al. Insulin rescues retinal neurons from apoptosis by a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-mediated mechanism that reduces the activation of caspase-3. *Biol Chem* 2001;276 (35):32814-32821
- 5 The Diabetes Control and Complications Trial. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1995;113(1):36-51
- 6 王玲, 王建华, 许瀛海. 使用胰岛素与糖尿病视网膜病关系的研究. *预防医学情报杂志* 2000;16(2):97-98
- 7 Chantelau E, Frystyk J. Progression of diabetic retinopathy during improved metabolic control maybe treated with reduced insulin dosage and/or somatostatin analogue administration -- a case report. *Growth Horm IGF Res* 2005;15(2):130-135
- 8 Poulaki V, Qin W, Jousseaume AM, et al. Acute intensive insulin therapy exacerbates diabetic blood-retinal barrier breakdown via hypoxia-inducible factor 1 alpha and VEGF. *J Clin Invest* 2002;109(6):805-815
- 9 Hussain MA, Studer K, Messmer EP, et al. Treatment with insulin-like growth factor I alters capillary permeability in skin and retina. *Diabetes* 1995;44(10):1209-1212
- 10 Chantelau E, Kimmerle R, Meyer-Schwickerath R. Insulin, insulin analogues and diabetic retinopathy. *Arch Physiol Biochem* 2008;114 (1):54-62
- 11 Zetterstrom C, Benjamin A, Rosenzweig SA. Differential expression of retinal insulin receptors in STZ-induced diabetic rats. *J Diabetes* 1992;41(7):818-825

- 12 孙伟英, 张晓梅, 郑玲. 胰岛素对视网膜 Müller 细胞生长活力的影响. *中国伤残医学* 2008;16(3):10-12
- 13 King GL, Goodman AD, Buzney S, *et al.* Receptors and growth-promoting effects of insulin and insulinlike growth factors on cells from bovine retinal capillaries and aorta. *Clin Invest* 1985;75(3):1028-1036
- 14 Renehan AG, Shalet SM. Diabetes, insulin therapy, and colorectal cancer. *Br Med J* 2005;330(7491):551-552
- 15 Ming LU, Shiro AM, Kazuaki MI, *et al.* Insulin-induced vascular endothelial growth factor expression in retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 4(11):3281-3286
- 16 宋鄂, 王越晖, 徐琪. 高浓度胰岛素对兔视网膜 Müller 细胞表达血管内皮生长因子的影响. *中华眼科杂志* 2004;40(01):40-44
- 17 Zhen YJ, Zhiheng He, Benjamin LK, *et al.* Characterization of multiple signaling pathways of insulin in the regulation of vascular endothelial growth factor expression in vascular cell and angiogenesis. *Biol Chem* 2003;278(34):31964-31971
- 18 张晓梅, 孙伟英, 王彬杰, 等. 胰岛素对视网膜 Müller 细胞神经保护功能的影响. *眼科新进展* 2007;27(12):881-884
- 19 Newman EA. A purinergic dialogue between glia and neurons in the retina. *Novartis Found Symp* 2006;276:193-202
- 20 Lieth E, Barber AJ, Xu B, *et al.* Glial reactivity and impaired glutamate metabolism in short-term experimental diabetic retinopathy. *Diabetes* 1998;47(5):815-820
- 21 Ceolotto G, Bevilacqua M, Papparella I, *et al.* Insulin generates free radicals by an NAD(P)H, phosphatidylinositol 3'-kinase-dependent mechanism in human skin fibroblasts *ex vivo*. *Diabetes* 2004;53(5):1344-1351
- 22 Ceolotto G, Papparella I, Lenzini L, *et al.* Insulin generates free radicals in human fibroblasts *ex vivo* by a protein kinase C-dependent mechanism, which is inhibited by pravastatin. *Free Radic Biol Med* 2006;41(3):473-483
- 23 Wu H, Jiang C, Gan D, *et al.* Different effects of low- and high-dose insulin on ROS production and VEGF expression in bovine retinal microvascular endothelial cells in the presence of high glucose. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249(9):1303-1310
- 24 Lu M, Kuroki M, Amano S, *et al.* Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression. *Clin Invest* 1998;101(6):1219-1224
- 25 Wang SF, Ren B, Gao XW. Research progress of PEDF. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2007;7(4):1116-1118
- 26 Sudipto M, Clyde G. The insulin-like growth factor system modulates retinal pigment epithelial cell tractional force generation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(4):1892-1899
- 27 Hitoshi T, Nagahisa Y, Tanihara H, *et al.* Insulin-like growth factor-related genes, receptors, and binding proteins in cultured human retinal pigment epithelial cell. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(3):916-923
- 28 Guidry C, Bradley KM, King JL. Tractional force generation by human Müller cell: growth factor responsiveness and integrin receptor involvement. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(3):1355-1363
- 29 Matthias NE, Kaustubh DA, Susann ST, *et al.* Role of receptor substrates and protein kinase c-in vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor expression in pancreatic cancer cell. *Biol Chem* 2004;279(6):3941-3948
- 30 Holzenberger M, Dupont J, Ducos B, *et al.* IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature* 2003;421(6919):182-187