

糖尿病视网膜病变微血管神经病变发病机制的研究进展

陈丹丹¹, 帅天姣², 李娟², 孙小航³, 王瑞英¹, 朴天华²

基金项目:牡丹江医学院研究生创新科研项目(No. 2017YJSCX-28MY)

作者单位:¹(157011)中国黑龙江省牡丹江市,牡丹江医学院研究生院;²(157011)中国黑龙江省牡丹江市,牡丹江医学院附属红旗医院眼科;³(450000)中国河南省郑州市,中国人民解放军第153中心医院脊柱外科

作者简介:陈丹丹,在读硕士研究生,研究方向:糖尿病视网膜病变。

通讯作者:朴天华,毕业于黑龙江中医药大学,硕士,教授,主任医师,硕士研究生导师,眼科主任,研究方向:糖尿病视网膜病变。thpiao69@163.com

收稿日期:2017-11-10 修回日期:2018-03-28

Research progress on the pathogenesis of microvascular neuropathy in diabetic retinopathy

Dan-Dan Chen¹, Tian-Jiao Shuai², Juan Li², Xiao-Hang Sun³, Rui-Ying Wang¹, Tian-Hua Piao²

Foundation item: Innovative Research Project of Graduate Students of Mudanjiang Medical University (No. 2017YJSCX-28MY)

¹Graduate School of Mudanjiang Medical University, Mudanjiang 157011, Heilongjiang Province, China; ²Department of Ophthalmology, Hongqi Hospital Affiliated to Mudanjiang Medical University, Mudanjiang 157011, Heilongjiang Province, China; ³Department of Spinal Surgery, 153rd Central Hospital of Chinese People's Liberation Army, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Correspondence to: Tian - Hua Piao. Department of Ophthalmology, Hongqi Hospital Affiliated to Mudanjiang Medical University, Mudanjiang 157011, Heilongjiang Province, China. thpiao69@163.com

Received:2017-11-10 Accepted:2018-03-28

Abstract

• Diabetic retinopathy is one of the common and serious microvascular complications of diabetes. In foreign countries, DR is the leading cause of blindness in the working age group (20 - 64 years). In China, the incidence of DR and the rate of blindness increase year by year, which seriously affects the patients' quality of life. Previous studies on the pathogenesis and treatment of diabetic retinopathy were mainly focused on the microvascular; in recent years, with the deepening of researches, more and more scholars believe that DR is no longer simply a kind of microangiopathy, but is also accompanied by retinal neurodegeneration. However, studies on the pathogenesis of microvascular disease and

neurodegenerative changes of diabetic retinopathy in the literature domestic and abroad are mostly single. This article reviews the relationship between microvascular disease and neurodegenerative changes in diabetic retinopathy.

• KEYWORDS: diabetic retinopathy; microangiopathy; neurodegenerative changes; pathogenesis

Citation: Chen DD, Shuai TJ, Li J, *et al.* Research progress on the pathogenesis of microvascular neuropathy in diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2018;18(5):844-846

摘要

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病(diabetic melitus, DM)常见且严重的微血管并发症之一。在国外,DR是工作人群(20~64岁)首位的致盲因素;在国内,DR的发病率和致盲率也在逐年增加,严重影响患者的生存质量。以往对DR发病机制和治疗的研究主要集中在微血管方面,近年来,随着研究的深入,越来越多的学者认为DR不再单纯是一种微血管病变,同时伴随着视网膜神经退行性改变,但国内外文献对DR的微血管病变与神经退行性改变发病机制的研究多是单一的。本文就DR微血管病变与神经退行性改变之间的关系做一综述。

关键词:糖尿病视网膜病变;微血管病变;神经退行性改变;发病机制

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.5.18

引用:陈丹丹,帅天姣,李娟,等.糖尿病视网膜病变微血管神经病变发病机制的研究进展.国际眼科杂志2018;18(5):844-846

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是构成视网膜完整结构的血管、神经元、神经胶质细胞的病变^[1]。生理状态下视网膜依靠其完整的结构行使光电转换、神经传导的功能,当微血管系统出现病变,神经细胞结构和功能改变,神经胶质细胞活跃,视网膜中正常的血管与神经之间的稳态将被破坏。

1 视网膜微血管神经退行性改变的诱发因素

高血糖是DR视网膜微血管病变和神经退行性改变的共同诱发因素。糖尿病(diabetic melitus, DM)是以慢性高血糖为特征的代谢性疾病,血糖升高时,肾脏、牙周组织、视网膜血管的己糖激酶呈饱和状态,过剩的葡萄糖不能通过正常的途径进行糖酵解,而经多元醇通路代谢。醛糖还原酶(aldehyde reductase, AR)是一种高度底物依赖性酶,是多元醇通路的限速酶。正常情况下AR活性很低,葡萄糖经多元醇通路代谢也较低,但在血糖升高时,AR活性大大提高,致使大量的葡萄糖经多元醇通路代谢。

在眼部视网膜血管的内皮细胞、周细胞、色素上皮细胞、神经细胞内的葡萄糖经多元醇通路代谢产生大量的山梨醇,而山梨醇必须在山梨醇脱氢酶的作用下转化为果糖方能逐渐氧化,由于山梨醇脱氢酶的活性较低,大量山梨醇不能被及时氧化而积聚在细胞内,致使细胞内渗透压增高,细胞肿胀、变性、坏死^[2]。此外,多元醇代谢通路会消耗还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH),导致还原型谷胱甘肽生成减少,从而减弱细胞的抗氧化能力,加速细胞的变性、坏死。血糖升高也会促使蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 活化和终末糖基化产物(advanced glycation end products, AEGs)堆积,激活细胞内相关信号转导途径,诱导细胞内氧化应激,促使炎症发生和血栓形成,并导致细胞凋亡。

2 视网膜微血管神经退行性改变的作用机制

2.1 蛋白激酶 C 活化

PKC 广泛存在于人体组织和细胞中,参与生命活动。研究显示,PKC 在 DR 的发病过程中发挥着重要作用^[3]。血糖升高会使经 *denovo* 合成酶途径生成的二酰甘油(diaclyglycerol, DAG)增加,DAG 是 PKC 的主要激活物,从而使 PKC 活化,活化的 PKC 不但可以介导多种血管活性物质、调节因子的表达,造成血管结构和功能的改变,而且抑制一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)的活性,使视网膜内皮细胞内的一氧化氮(nitric oxide, NO)生成减少,导致血管的舒张功能减弱,视网膜血管的血流量减少。此外,活化的 PKC 可以使具有强烈缩血管作用的内皮素-1(endothelin-1, ET-1)释放增加^[4],也可以促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达,以上因素可破坏视网膜原有血管内皮细胞间的紧密连接,促使视网膜周细胞凋亡,基膜增厚,血管通透性增加,新生血管形成,导致微血管的改变,且由于血流量的减少、毛细血管闭塞导致视网膜神经元凋亡和神经纤维缺血坏死。

2.2 终末糖基化产物堆积

AGEs 是指在非酶促条件下,蛋白质、氨基酸、酯类或核酸等大分子物质的游离氨基与还原糖的醛基经过缩合、重排、裂解、氧化修饰后产生的一组稳定的终末产物。大分子末端的还原性氨基与葡萄糖等还原糖分子中的醛基进行加成形成 Schiff 键, Schiff 键经 Amadori 重排反应形成 Amadori 产物,再经过一系列脱水和重排反应产生具有高度活性的羰基化合物,如 α -乙二酸、3-脱氧葡萄糖醛酮、丙酮酸等^[5-6],而羰基化合物与蛋白质的自由基反应生成的 AGEs 能够与相邻蛋白质上游离的氨基以共价键结合形成 AGE 交联结构。巨噬细胞、系膜细胞、内皮细胞等细胞表面的 AGEs 的受体 RAGE 与 AGEs 结合形成的 AGE-RAGE 能够激活细胞内信号转导途径,诱导细胞内氧化应激,促使炎症发生和血栓形成,导致细胞凋亡,同时促进 VEGF 的表达使视网膜新生血管形成。

3 微血管病变与神经退行性改变串扰机制

3.1 谷氨酸盐兴奋毒性

DR 发生发展过程中,细胞外谷氨酸盐累积的主要机制:(1) Müller 细胞特有的将谷氨酸盐转化为谷氨酰胺的谷氨酰胺合成酶减少;(2) 视网膜将谷氨酸盐氧化为 α -酮戊二酸的能力减低;(3) 神经胶质细胞摄取谷氨酸盐——调节细胞外谷氨酸盐的重要步骤,即通过高密度 L-谷氨酸/L-门冬氨酸受体将细胞外谷氨酸盐转移到 Müller 细胞内的过程受累^[7]。谷氨酸盐

是视网膜的主要兴奋性神经递质,研究表明,糖尿病模型细胞外间隙中谷氨酸盐含量和增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)患者玻璃体内谷氨酸盐含量均升高^[8]。细胞外和突触谷氨酸盐(主要是 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸盐和 N-甲基-D-天冬氨酸)过多引起谷氨酸盐离子转移受体过度活化,导致突触后神经元细胞内钙反应失控和细胞死亡。已经证实,高糖能够引起细胞外谷氨酸盐增加,导致 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体过度活化,介导 VEGF 产生和血-视网膜屏障(blood retinal barrier, BRB)破坏^[9]。谷氨酸盐介导的兴奋毒性和 VEGF 引起的 BRB 破坏之间的关系,是连接神经退行性改变和血管损害的最有趣的通路。

3.2 氧化应激

线粒体作为能量工厂在进行腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)合成和氧化磷酸化时,由电子传递链产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)。研究证实,糖尿病患者视网膜及其毛细血管细胞中线粒体产生的 ROS 会异常增加,增加的 ROS 进一步损伤线粒体 DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)和相关蛋白,导致线粒体功能异常,无法产生细胞运行所需的足够能量,进而引起组织功能减低,促进视网膜变性,引起视网膜氧化应激损伤^[10]。Li 等的研究显示,氧化应激可通过 L-谷氨酸/L-门冬氨酸受体加重视网膜神经元(特别是视网膜神经节细胞)和微血管的谷氨酸兴奋性毒性作用,进而损伤视网膜神经元和微血管^[9,11-12]。此外,缺血可导致 Ca^{2+} 通过电压门控 Ca^{2+} 通道内流,使 Ca^{2+} 依赖的谷氨酸盐释放,进一步增加细胞外谷氨酸盐的累积^[13],不但加重神经和微血管的损伤,还导致谷胱甘肽耗竭,加重氧化应激损伤,形成恶性循环。以上研究均表明,氧化应激是神经退行性改变和早期微血管异常的潜在机制。

3.3 神经保护因子产生失衡

研究表明,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者视网膜产生的多种神经保护因子减少,如色素上皮细胞衍生因子(pigment epithelium derived growth factor, PEDF)、生长激素抑制素(somatostatin, SST)、间质视网膜连接蛋白(interstitial retinol binding protein, IRBP)等^[14-15]。PEDF 主要由视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞合成,其抗血管生长和神经保护作用在维持视网膜内稳态方面起关键作用,且 PEDF 可防止氧化应激和谷氨酸盐的兴奋性毒性作用,因此糖尿病患者视网膜中出现 PEDF 下调很可能会促进神经退行性改变并介导早期微血管异常。SST 具有抗血管生长和神经保护作用,由 RPE 细胞产生。在 PDR 和糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)发病过程中, SST 产生减少导致玻璃体内 SST 水平显著减低,而在 DR 患者中,与 SST 结构和功能高度相似的皮质抑素(cortistatin, CST)表达亦减少。IRBP 是由光感受器细胞合成的一种糖蛋白,它填充于视网膜下腔的内层光感受器细胞基质中,参与视循环和脂肪酸的转移,且在修复光感受器细胞过程中也起到重要作用。国外报道,极早期 DR 患者中 IRBP 呈低表达,且这一表达下调与视网膜神经退行性改变有关^[16]。除视网膜产生的神经保护因子表达下调,糖尿病患者视网膜神经营养因子和存活因子表达上调外,早期 DR 患者的 VEGF 和促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)^[17]呈过度表达。众所周知,

VEGF是DME和PDR的致病因素,但也是正常血管生长所必需的,在维持内皮细胞完整性方面起着至关重要的作用。此外,VEGF还具有显著的神经保护作用,国外研究显示,给大鼠注射抗VEGF所有亚型的抗体后,神经节细胞出现剂量依赖性减少^[18-19],但并没有在敲除VEGF基因的小鼠和VEGF受体磷酸化受阻的转基因小鼠身上发现显著的神经元损伤,因此VEGF的神经保护作用还有待进一步研究。EPO不仅在人体肾脏和肝脏中分泌,而且在人视网膜(主要是RPE细胞)中可以合成EPO及其受体(EPO-R)。在DR患者视网膜中,EPO是使内皮祖细胞(endothelial progenitor cells,EPCs)动员到视网膜损伤处的潜在生理学刺激,因此其是一种潜在的神经保护因子,参与组织损伤的重建。由于VEGF和EPO的过度表达与神经保护因子表达下调同时发生,可能抵消了上文所述的神经保护因子减少,但在DR晚期,无论是VEGF还是EPO的水平升高都促进新生血管形成,进而导致PDR,且EPO可以增强VEGF的作用,因此在DR的发病过程中,VEGF和EPO的过度表达可能是一把双刃剑。

4 展望

神经血管损伤的机制复杂,且有多因子、多细胞(神经元、神经胶质细胞、内皮细胞和周细胞)和多种血管活性介质参与其中,神经细胞通过产生血管活性因子在血液动力学反应中起重要作用。研究表明,神经元释放的NO通过增加细胞内环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate,cGMP)水平松弛血管平滑肌,参与血管扩张^[20-22]。除NO外视网膜内的血管扩张介质还有前列腺素、腺苷、二磷酸腺苷(adenosine diphosphate,ADP)、ATP、乳酸、谷氨酸、 γ -氨基丁酸、牛磺酸、肾上腺髓质素、降钙素基因相关肽、心房钠肽、脑源性肽、C型尿钠肽和视网膜舒张因子等。研究证明,闪光刺激可以通过增加神经元的活动诱导视网膜血流量增加^[23]。

综上所述,糖尿病发生发展过程中,视网膜神经元和血管同时受损,血管异常可导致内层视网膜的血液供应和视网膜神经细胞代谢之间发生不平衡,引起神经元凋亡和神经胶质细胞功能障碍。神经细胞损伤会导致神经细胞释放的血管舒张因子减少,抑制微血管扩张,因此DR微血管与神经组织的损伤是相互联系、密不可分的。在DR的治疗中,必须在改善微血管病变的同时保护神经,维持神经血管单元的正常状态,且未来以纠正和/或重建神经血管单元中细胞之间的相互作用为目标的药物极具开发潜力。

参考文献

- 1 Stitt AW, Curtis TM, Chen M, et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2016;51:156-186
- 2 Ward MM, Jobling AI, Kalloniatis M, et al. Glutamate uptake in retinal glial cells during diabetes. *Diabetologia* 2005;48(2):351-360
- 3 Ma J, Mehta M, Lam G, et al. Influence of subretinal fluid in advanced stage retinopathy of prematurity on proangiogenic response and cell proliferation. *Mol Vis* 2014;20:881-893
- 4 Kirboga K, Ozec AV, Kosker M, et al. The Association between Diabetic Retinopathy and Levels of Ischemia-Modified Albumin, Total Thiol, Total Antioxidant Capacity, and Total Oxidative Stress in Serum and Aqueous Humor. *J Ophthalmol* 2014;2014:820853

- 5 Ola MS, Nawaz MI, Siddiquei MM, et al. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications* 2012;26(1):56-64
- 6 Wan TT, Li XF, Sun YM, et al. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic retinopathy. *Biomed Pharmacother* 2015;74:145-147
- 7 Liu WD, Chen LL, Shen CY, et al. Neuroprotective Effect of Compound Anisodine in a Mouse Model with Chronic Ocular Hypertension. *Chin Med J(Engl)* 2015;128(19):2652-2657
- 8 Stem MS, Gardner TW. Neurodegeneration in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Curr Med Chem* 2013;20(26):3241-3250
- 9 Xiao C, He M, Nan Y, et al. Physiological effects of superoxide dismutase on altered visual function of retinal ganglion cells in db/db mice. *PLoS One* 2012;7(1):e30343
- 10 Madsen - Bouterse SA, Zhong Q, Mohammad G, et al. Oxidative damage of mitochondrial dna in diabetes and its protection by manganese superoxide dismutase. *Free Radic Res* 2010;44(3):313-321
- 11 Li Q, Puro DG. Diabetes - induced dysfunction of the glutamate transporter in retinal Müller cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(9):3109-3116
- 12 Fukumoto M, Nakaizumi A, Zhang T, et al. Vulnerability of the retinal microvasculature to oxidative stress: ion channel - dependent mechanisms. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012;302(9):C1413-1420
- 13 Shen X, Xie B, Cheng Y, et al. Effect of pigment epithelium derived factor on the expression of glutamine synthetase in early phase of experimental diabetic retinopathy. *Ocul Immunol Inflamm* 2012;19(4):246-254
- 14 Stitt AW, Curtis TM, Chen M, et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2016;51:156-186
- 15 Simó R, Hernández C, European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab* 2014;25(1):23-33
- 16 Garcia - Ramirez M, Hernández C, Villarreal M, et al. Interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP) is downregulated at early stages of diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2009;52(12):2633-2641
- 17 Simó R, Sundstrom JM, Antonetti DA. Ocular Anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: the role of VEGF in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2014;37(4):893-899
- 18 Hombrebueno JR, Ali IH, Xu H, et al. Sustained intraocular VEGF neutralization results in retinal neurodegeneration in the Ins2 (Akita) diabetic mouse. *Sci Rep* 2015;5:18316
- 19 Lois N, McCarter RV, O'Neill C, et al. Endothelial progenitor cells in diabetic retinopathy. *Front Endocrinol(Lausanne)* 2014;5:44
- 20 Metea MR, Newman EA. Signalling within the neurovascular unit in the mammalian retina. *Exp Physiol* 2007;92(4):635-640
- 21 Attwell D, Buchan AM, Charpak S, et al. Glial and neural control of brain blood flow. *Nature* 2010;468(7321):232-243
- 22 Kur J, Newman EA, Chan - Ling T. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease. *Prog Retin Eye Res* 2012;31(5):377-406
- 23 Yang G, Zhang Y, Ross ME, et al. Attenuation of activity - induced increases in cerebellar blood flow in mice lacking neuronal nitric oxide synthase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285(1):H298-304