

糖尿病视网膜神经变性机制的研究进展

龙小凤, 谭薇, 杨曼

引用: 龙小凤, 谭薇, 杨曼. 糖尿病视网膜神经变性机制的研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(7):1179-1182

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No.81660162); 遵义市科技计划项目 [No.遵市科合(2018)4号, 遵市科合平台 ZH(2019)2号]

作者单位: (563000) 中国贵州省遵义市, 遵义医科大学第三附属医院眼科 遵义市眼科临床医学中心

作者简介: 龙小凤, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 糖尿病视网膜病变。

通讯作者: 谭薇, 女, 毕业于中国人民解放军第三军医大学, 博士, 主任医师, 主任, 硕士研究生导师, 研究方向: 青光眼、视网膜疾病. tanwei950118@sina.com

收稿日期: 2020-07-07 修回日期: 2021-05-25

摘要

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 一直被认为是微血管病变。然而, 大量的研究已经证实, DR 不仅会引起视网膜的血管病变, 也会引起视网膜神经退行性改变。越来越多的证据也表明, 在 DR 早期未发生视网膜血管病变之前就已经出现了视网膜神经变性, 且视网膜神经变性可能参与了微血管异常的发生发展。目前, 糖尿病视网膜神经变性的机制尚不十分明确, 现就近年来糖尿病视网膜神经变性机制的研究进展做一综述。

关键词: 糖尿病视网膜病变; 糖尿病视神经变性; 机制

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.7.09

Research progress on the mechanism of diabetic retinal neurodegeneration

Xiao-Feng Long, Wei Tan, Man Yang

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.81660162); Zunyi Science and Technology Plan Project [No. (2018)4, ZH(2019)2]

Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University; Zunyi City Eye Clinic Medical Center, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

Correspondence to: Wei Tan. Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University; Zunyi City Eye Clinic Medical Center, Zunyi 563000, Guizhou Province, China. tanwei950118@sina.com

Received: 2020-07-07 Accepted: 2021-05-25

Abstract

• Diabetic retinopathy (DR) has always been considered as microangiopathy. However, a large number of studies have confirmed that DR can not only cause retinal angiopathy, but also cause retinal neurodegeneration.

Recently, more and more evidence also shows that retinal neurodegeneration occurred before retinal angiopathy in the early stage of DR, and retinal neurodegeneration may be involved in the occurrence and development of microvascular abnormalities. At present, the mechanism of diabetic retinal neurodegeneration is not very clear. This paper reviews the research progress on the mechanism of diabetic retinal neurodegeneration in recent years.

• KEYWORDS: diabetic retinopathy; diabetic retinal neurodegeneration; mechanism

Citation: Long XF, Tan W, Yang M. Research progress on the mechanism of diabetic retinal neurodegeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(7):1179-1182

0 引言

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病的常见并发症, 是不可逆的致盲性眼病, 给全世界的医疗保健系统带来了巨大的社会经济负担^[1]。越来越多的证据表明, 糖尿病视网膜神经变性即糖尿病视神经变性是 DR 发病机制中的早期事件^[2-4], 且可能与微血管异常的发展有关^[3,5]。Sohn 等^[6]研究发现在光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 上, 没有 DR 的糖尿病患者神经纤维层 (nerve fiber layer, NFL)、神经节细胞层 (ganglion cell layer, GCL) 和内网状层 (inner plexiform layer, IPL) 在 4a 内有显著的进行性变薄。有研究发现, 糖尿病患者在没有出现视网膜微血管病变之前就已经表现出暗适应、对比敏感度和视网膜电图 (electroretinogram, ERG) 反应下降^[7-8], 综上均提示糖尿病病程早期, 可能已经出现了视神经变性, 并且视神经变性可能先于糖尿病引起的临床和形态学血管病变^[6]。因此, 更深入地了解糖尿病视神经变性的潜在机制可能会为 DR 提供新的和更有效的预防策略。

1 糖尿病视神经变性的特征

视神经变性在本质上是慢性的神经元、光感受器和神经胶质细胞的累积丢失, 以及与血管系统相关的病理改变^[6]。神经细胞凋亡和反应性胶质细胞增生是糖尿病视神经变性的两个特征^[9]。视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cell, RGC) 和无长突细胞是最先检测到糖尿病诱导凋亡的神经元, 光感受器也有增加的凋亡率, 这种凋亡的结构后果是视网膜 NFL、GCL 和 IPL 的厚度减少^[10], 现在可以通过高分辨率的光谱域光学相干层析成像 (spectral domain optical coherence tomography, SD-OCT) 技术检测到。行 SD-OCT 测量视网膜乳头周围 NFL 和 GCL 厚度发现糖尿病前期患者的内黄斑 GCL 厚度明显变薄^[11]。胶质细胞由大胶质细胞 (Müller 细胞和星形胶质细胞) 和小胶质细胞组成, 胶质细胞在神经元存活和正常

代谢中起着关键作用。Müller细胞在谷氨酸代谢、细胞外离子平衡和神经元功能中起着重要作用^[12]。糖尿病患者胶质细胞的特征性变化称为反应性胶质增生。这包括Müller细胞过度表达胶质酸性纤维蛋白,星形胶质细胞功能受损,小胶质细胞释放导致神经细胞死亡的细胞因子^[12-13]。胶质细胞活化可能将视神经变性与微血管病变联系起来^[9]。

2 糖尿病视神经变性的机制

2.1 谷氨酸兴奋毒性

谷氨酸是视网膜中的一种主要神经递质,负责将兴奋信号从视网膜中的光感受器传送到双极细胞,并从双极细胞传送到RGC^[14]。视网膜中谷氨酸浓度的增加会导致过度激活,并导致所谓的“兴奋性毒性”,导致神经退化^[15-16]。谷氨酸神经毒性是中枢神经系统退行性变的主要机制^[17]。在实验动物模型的视网膜和糖尿病患者的玻璃体液中发现谷氨酸水平升高^[15,18]。但糖尿病导致谷氨酸兴奋性毒性的具体机制,目前尚未明确。

2.2 氧化应激

几十年来,氧化应激一直被广泛认为是DR病理生理学的主要因素。已有研究证实糖尿病时糖基化终末产物、多元醇、氨基己糖和蛋白激酶C等代谢途径被激活,其副产物的积累可通过活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)的形成诱导氧化应激^[14,19]。产生的ROS或RNS可能通过上述几条通路来潜在攻击视网膜神经元^[20]。在糖尿病小鼠的视网膜中,ROS的生成显著增加,抑制ROS的产生可有效抑制视力损害和caspase-3介导的视网膜神经元凋亡^[21]。在细胞氧化应激的情况下,ROS产生过量,ROS可直接作用于蛋白质和DNA,或间接作为第二信使调节各种信号级联而作用于DR的发病机制,导致细胞损伤和死亡,最终导致组织和器官功能障碍^[22]。在大多数细胞中,线粒体是内源性ROS的主要来源,由于其高反应性和局部产生特性,线粒体成分如线粒体DNA也是最先暴露和损伤的。这会导致线粒体能量产生减少,导致视神经变性的发生和发展^[12]。此外,许多脂质在受光照射时会发生光氧化,产生氧化脂质,对视网膜细胞产生毒性作用^[2]。以上这些研究的发现至关重要,可以将视神经病变与微血管病变联系起来,并增进我们对DR的理解。

2.3 视网膜合成的神经保护因子的不平衡

视网膜合成神经保护因子,如色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF),生长抑素(somatostatin, SST),间质视黄醇结合蛋白(interphotoreceptor retinoid-binding protein, IRBP)和其他神经营养素^[1]。PEDF具有抗血管生成和神经保护的特性,还可降低氧化应激和谷氨酸兴奋性毒性,这种肽在视网膜动态平衡中起着关键的作用^[1]。SST是一种强大的抗血管生成因子,也是视网膜中一种重要的神经调节剂,它通过调节细胞内Ca²⁺信号、一氧化氮功能和减少光感受器的谷氨酸分泌来发挥作用^[16]。上述这些神经保护因子在糖尿病视网膜病变中明显下调,这可能与视神经变性密切相关^[23]。然而,并不是所有的神经保护因子在糖尿病视网膜病变中都下调。例如,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)是两个公认的神保护因子,在糖尿病视网膜病变中表达增加^[1,24]。VEGF在视神经变性的非常早期阶段上调,谷氨酸的积累及PEDF和SST的丢失是VEGF过度表达的机制^[10]。EPO是一种强

大的神经保护因子,在糖尿病患者的玻璃体液中发现这种激素的水平非常高^[25]。在DR早期, PEDF、SST和IRBP等关键因子的下调可被VEGF和EPO的上调所抵消,但神经保护因子的下调可能占主导地位,从而导致视网膜神经变性^[10]。神经保护因子的失衡是糖尿病视网膜神经变性的早期且至关重要的现象,这些发现很有趣,具有临床意义,但是需要进一步的研究才能更好地理解。

2.4 抗氧化防御机制受损

为了保持细胞氧化还原动态平衡,并控制自由基,细胞有一个有效的酶和非酶抗氧化防御系统。常见的抗氧化防御酶包括超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶和谷胱甘肽还原酶^[26]。红系衍生核因子2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2 related factor 2, Nrf2)是全身性抗氧化防御系统的关键核转录因子^[27]。糖尿病患者视网膜的抗氧化防御系统受损,抗氧化防御酶如超氧化物歧化酶、谷胱甘肽还原酶和过氧化氢酶活性显著降低, Nrf2的转录活性也低于正常水平^[26,28]。糖尿病患者各种抗氧化酶的减少与视网膜神经细胞凋亡有关^[29]。在实验模型中,当不同的抗氧化剂化合物用于DR治疗时,它们可以通过恢复某些抗氧化酶来阻止视网膜神经细胞凋亡^[30-31]。抗氧化剂可能用于治疗DR,但是需要进一步的研究以确认抗氧化剂治疗的有效性。

2.5 线粒体功能障碍

线粒体通过糖酵解提供ATP形式的细胞能量,以及正常突触传递所需的钙储存和缓冲物质,对正常的神经组织功能至关重要^[32]。而线粒体损伤和线粒体能量代谢改变在糖尿病视网膜神经病变中尤为突出^[13]。在糖尿病受试者的供体眼中,细胞色素C和凋亡诱导因子等促凋亡线粒体蛋白在视网膜中的表达显著增加^[33]。Tien等^[34]体外研究表明,高糖暴露与线粒体碎裂和细胞凋亡增加有关。线粒体呼吸是ROS产生的主要非酶来源,被证明与糖尿病视网膜病变有关^[35]。氧化应激介导的线粒体功能障碍是神经退行性疾病中神经元损伤的主要机制^[36-37],在DR中也得到了相似的研究结果^[26,38]。线粒体功能障碍还会导致钙的不正确分布,而钙离子对神经元的损害尤为严重^[39]。

2.6 肾素-血管紧张素系统的激活

以往的研究表明,肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)的激活可能在糖尿病视神经变性中起关键作用^[40]。同时也有研究者认为局部RAS因子,特别是血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)的形成是糖尿病视网膜神经和血管成分受损的主要作用来源^[41]。Ang II是血管紧张素转换酶的活性成分,大量研究表明糖尿病视网膜中Ang II水平升高,可能在导致DR的神经血管损伤中起主要作用^[42]。有报道称糖尿病视网膜中血管紧张素II 1型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT1R)水平升高导致神经功能受损,AT1R阻滞剂替米沙坦可抑制受损的视网膜功能^[41]。来自临床和实验模型的研究表明, RAS在糖尿病视网膜病变中被激活,其阻断可能保护视网膜损伤^[41,43]。

2.7 微管相关蛋白 tau 磷酸化

动物研究表明,视神经变性不限于细胞死亡,还包括突触蛋白表达的减少、神经传递的改变及神经递质的释放、再摄取和代谢的变化^[7]。微管相关蛋白tau是阿尔茨海默病和其他神经退行性疾病中神经毒性的关键介质,具有微管的组装和稳定、轴突运输和以磷酸化依赖的方式突起生长的功能^[44]。最近Mazzaro等^[45]在RGC层检测到tau的过度磷酸化,并在携

带 P301S 突变的人 tau 的转基因小鼠中发现与视网膜功能障碍相关,提示 tau 过度磷酸化与 RGC 变性之间存在相关性。Zhu 等^[46]首次证明,微管相关蛋白 tau 的异常过度磷酸化通过危及依赖微管的突触,并通过线粒体损伤减少突触能量产生,从而导致突触丢失和 RGC 功能障碍,进而触发糖尿病视神经变性。因此,过度磷酸化的 tau 可能是糖尿病视神经变性的关键因素^[47]。可通过靶向 tau 来抵抗 RGC 神经变性,为 DR 的神经保护干预策略开辟新途径。

3 展望

糖尿病视网膜病变所致的视力损失会影响患者的生活质量,并对其心理产生负面影响。而目前 DR 的治疗主要针对晚期 DR,特别是血管病变,并伴有不良副作用。阐明导致糖尿病视网膜神经变性的机制有可能发现新的治疗靶点,旨在减轻 DR 的进展。治疗 DR 的新疗法可能包括神经保护剂,以及纠正神经递质释放、摄取和神经递质受体信号异常的药物。更早地发现眼部糖尿病损害,并尽早对其进行治疗,从而可以防止糖尿病患者的视力丧失。

参考文献

- 1 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
- 2 Marques IP, Alves D, Santos T, et al. Multimodal imaging of the initial stages of diabetic retinopathy: different disease pathways in different patients. *Diabetes* 2019;68(3):648–653
- 3 Simó R, Hernández C. Novel approaches for treating diabetic retinopathy based on recent pathogenic evidence. *Prog Retin Eye Res* 2015;48:160–180
- 4 Zafar S, Sachdeva M, Frankfort BJ, et al. Retinal neurodegeneration as an early manifestation of diabetic eye disease and potential neuroprotective therapies. *Curr Diabetes Rep* 2019;19(4):1–13
- 5 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
- 6 Sohn EH, van Dijk HW, Jiao CH, et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *PNAS* 2016;113(19):E2655–E2664
- 7 Barber AJ, Baccouche B. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: Potential for novel therapies. *Vision Res* 2017;139:82–92
- 8 Moran EP, Wang ZX, Chen J, et al. Neurovascular cross talk in diabetic retinopathy: Pathophysiological roles and therapeutic implications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;311(3):H738–H749
- 9 Wong TY, Cheung CMG, Larsen M, et al. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2(1):1–17
- 10 Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia* 2018;61(9):1902–1912
- 11 Şahin M, Şahin A, Kılınc F, et al. Early detection of macular and peripapillary changes with spectralis optical coherence tomography in patients with prediabetes. *Arch Physiol Biochem* 2018;124(1):75–79
- 12 Araszkievicz A, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Retinal neurodegeneration in the course of diabetes – pathogenesis and clinical perspective. *Curr Neuropharmacol* 2016;14(8):805–809
- 13 de Moraes G, Layton CJ. Therapeutic targeting of diabetic retinal neuropathy as a strategy in preventing diabetic retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol* 2016;44(9):838–852
- 14 Ola MS, Alhomida AS. Neurodegeneration in diabetic retina and its potential drug targets. *Curr Neuropharmacol* 2014;12(4):380–386

- 15 Pulido JE, Pulido JS, Erie JC, et al. A role for excitatory amino acids in diabetic eye disease. *Exp Diabetes Res* 2007;2007:1–7
- 16 Iwona BS. Growth factors in the pathogenesis of retinal neurodegeneration in diabetes mellitus. *Curr Neuropharmacol* 2016; 14 (8):792–804
- 17 Narayanan SP, Shosha E, Palani CD. Spermine oxidase: a promising therapeutic target for neurodegeneration in diabetic retinopathy. *Pharmacol Res* 2019;147:104299
- 18 Kowluru RA, Engerman RL, Case GL, et al. Retinal glutamate in diabetes and effect of antioxidants. *Neurochem Int* 2001;38(5):385–390
- 19 Ola MS, Nawaz MI, Khan HA, et al. Neurodegeneration and neuroprotection in diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci* 2013; 14 (2): 2559–2572
- 20 Kowluru RA, Chan PS. Oxidative stress and diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res* 2007;2007:43603
- 21 Sasaki M, Ozawa Y, Kurihara T, et al. Neurodegenerative influence of oxidative stress in the Retina of a murine model of diabetes. *Diabetologia* 2010;53(5):971–979
- 22 Rohowetz L, Kraus J, Koulen P. Reactive oxygen species-mediated damage of retinal neurons: drug development targets for therapies of chronic neurodegeneration of the Retina. *Int J Mol Sci* 2018; 19 (11):3362
- 23 Simó R, Hernández C. Neurodegeneration is an early event in diabetic retinopathy: therapeutic implications. *Br J Ophthalmol* 2012;96(10):1285–1290
- 24 Gu LM, Xu H, Zhang CY, et al. Time-dependent changes in hypoxia- and gliosis-related factors in experimental diabetic retinopathy. *Eye* 2019;33(4):600–609
- 25 Hernández C, Simó R. Erythropoietin produced by the Retina: its role in physiology and diabetic retinopathy. *Endocrine* 2012;41(2):220–226
- 26 Kowluru RA, Mishra M. Oxidative stress, mitochondrial damage and diabetic retinopathy. *Biochim Biophys Acta* 2015;1852(11):2474–2483
- 27 Liu XF, Zhou DD, Xie T, et al. The Nrf2 signaling in retinal ganglion cells under oxidative stress in ocular neurodegenerative diseases. *Int J Biol Sci* 2018;14(9):1090–1098
- 28 Obrosova IG, Drel VR, Kumagai AK, et al. Early diabetes-induced biochemical changes in the Retina: comparison of rat and mouse models. *Diabetologia* 2006;49(10):2525–2533
- 29 Li X, Zhang M, Zhou H. The morphological features and mitochondrial oxidative stress mechanism of the retinal neurons apoptosis in early diabetic rats. *J Diabetes Res* 2014;2014:678123
- 30 Kumar B, Gupta SK, Nag TC, et al. Retinal neuroprotective effects of quercetin in streptozotocin-induced diabetic rats. *Exp Eye Res* 2014;125:193–202
- 31 Dehdashtian E, Mehrzadi S, Yousefi B, et al. Diabetic retinopathy pathogenesis and the ameliorating effects of melatonin; involvement of autophagy, inflammation and oxidative stress. *Life Sci* 2018;193:20–33
- 32 Masser DR, Otolara L, Clark NW, et al. Functional changes in the neural Retina occur in the absence of mitochondrial dysfunction in a rodent model of diabetic retinopathy. *J Neurochem* 2017; 143 (5): 595–608
- 33 Wang W, Lo A. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments. *Int J Mol Sci* 2018;19(6):1816
- 34 Tien T, Zhang J, Muto T, et al. High glucose induces mitochondrial dysfunction in retinal Müller cells; implications for diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(7):2915
- 35 Balog J, Mehta SL, Vemuganti R. Mitochondrial fission and fusion in secondary brain damage after CNS insults. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016;36(12):2022–2033
- 36 Giorgi C, Marchi S, Simoes ICM, et al. Mitochondria and reactive

oxygen species in aging and age-related diseases. *Int Rev Cell Mol Bio* 2018;340:209-344

37 Osborne NN, Álvarez CN, del Olmo Aguado S. Targeting mitochondrial dysfunction as in aging and Glaucoma. *Drug Discov Today* 2014;19(10):1613-1622

38 Kanwar M, Chan PS, Kern TS, *et al.* Oxidative damage in the retinal mitochondria of diabetic mice: possible protection by superoxide dismutase. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(8):3805-3811

39 Pfeiffer RL, Marc RE, Jones BW. Persistent remodeling and neurodegeneration in late-stage retinal degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2020;74:100771

40 Kurihara T, Ozawa Y, Nagai N, *et al.* Angiotensin II type 1 receptor signaling contributes to synaptophysin degradation and neuronal dysfunction in the diabetic Retina. *Diabetes* 2008;57(8):2191-2198

41 Ola MS, Alhomida AS, Ferrario CM, *et al.* Role of tissue renin-angiotensin system and the chymase/angiotensin-(1-12) axis in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Curr Med Chem* 2017;24(28):3104-3114

42 Barber AJ. Diabetic retinopathy: recent advances towards

understanding neurodegeneration and vision loss. *Sci China Life Sci* 2015;58(6):541-549

43 Mauer M, Zinman B, Gardiner R, *et al.* Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361(1):40-51

44 Ballatore C, Lee VM, Trojanowski JQ. Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nat Rev Neurosci* 2007;8(9):663-672

45 Mazzaro N, Barini E, Spillantini MG, *et al.* Tau-driven neuronal and neurotrophic dysfunction in a mouse model of early tauopathy. *J Neurosci* 2016;36(7):2086-2100

46 Zhu HZ, Zhang WZ, Zhao YY, *et al.* GSK3 β -mediated tau hyperphosphorylation triggers diabetic retinal neurodegeneration by disrupting synaptic and mitochondrial functions. *Mol Neurodegener* 2018;13(1):1-17

47 Ying Y, Zhang YL, Ma CJ, *et al.* Neuroprotective effects of ginsenoside Rg1 against hyperphosphorylated tau-induced diabetic retinal neurodegeneration via activation of IRS-1/Akt/GSK3 β signaling. *J Agric Food Chem* 2019;67(30):8348-8360