·文献综述·

基因检测在糖尿病视网膜病变中的研究新进展

关瑞娟[1],李 凌[1],晏 鑫[2],高添鹏[1]

引用:关瑞娟,李凌,晏鑫,等. 基因检测在糖尿病视网膜病变中的研究新进展. 国际眼科杂志 2020;20(11):1913-1915

基金项目:青海省科技计划(No.2020-ZJ-780)
作者单位:[1](810000)中国青海省西宁市,青海省人民医院眼科;[2](810000)中国青海省西宁市,青海大学医学院
作者简介:关瑞娟,在读博士研究生,硕士研究生导师,副主任医师,研究方向:眼底病、白内障、角膜病。
通讯作者:李凌,学士,主任医师,博士研究生导师,眼科主任,研究方向:眼底病、白内障、角膜病. liling6361@126.com
收稿日期: 2020-04-06 修回日期: 2020-09-23

摘要

目前基因检测技术已日益成熟,并与多学科融合,为临床医生对疾病的诊断、治疗及预后提供了帮助。近年来,基因检测技术在糖尿病视网膜病变(DR)中取得了一些进展,主要应用于糖尿病视网膜病变的相关危险因素及后续个性化治疗方案的制订。因此,我们针对基因检测技术能够检测的糖尿病视网膜病变相关基因位点进行总结分析。
关键词:基因检测;基因位点;糖尿病视网膜病变
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.11.15

New progress of gene detection in diabetic retinopathy

Rui-Juan Guan[1], Ling Li[1], Xin Yan[2], Tian-Peng Gao[1]

Foundation item: Department of Science and Technology of Qinghai Province (No.2020-ZJ-780)
[1]Department of Ophthalmology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810000, Qinghai Province, China; [2]Medical College of Qinghai University, Xining 810000, Qinghai Province, China
Correspondence to: Ling Li. Department of Ophthalmology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810000, Qinghai Province, China. liling6361@126.com
Received:2020-04-06 Accepted:2020-09-23

Abstract

• At present, gene detection technology has become increasingly mature and integrated with multi-disciplinary, which provides help for clinicians to diagnose, treat andprognosis of the disease. In recent years, gene detection technology in diabetic retinopathy (DR) has made some progress, mainly applied to the risk factors of diabetic retinopathy and follow-up personalized treatment plan. Therefore, we summarize and analyze the gene loci related to diabetic retinopathy that can be detected by gene detection technology.
• KEYWORDS: gene detection; genetic locus; diabetic retinopathy

Citation: Guan RJ, Li L, Yan X, *et al*. New progress of gene detection in diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi* (*Int Eye Sci*) 2020;20(11):1913-1915

0 引言

随着精准医学的发展,基因检测技术越来越多地应用于临床诊疗过程中,尤其在疾病的诊断、治疗及预后的过程中能够提供很多帮助[1-3]。近年来,基因检测技术在糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy,DR)中也有一定的发展[4-5],主要应用于预测个体发生 DR 的风险及后续个性化治疗方案的制订。因此,我们针对基因检测技术能够检测的 DR 相关基因位点进行简单综述。

1 血管内皮生长因子基因

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)是 DR 形成新生血管的主要因素[6]。在增殖性 DR 的病理过程中形成新生血管,此过程的关键因素是 VEGF[7],DR 患者玻璃体和血管组织中 VEGF 水平升高[8-9]。VEGF 经处理后得到两个相反功能的亚型:促血管生成因子(VEGF165a)与抗血管生成因子(VEGF165b)[10]。Suman 等发现这两种亚型之间的差异与 DR 的严重程度相关,而且 VEGF165a 和 VEGF165b 之间的不平衡性与黄斑中心凹厚度是正相关的,两者间的不平衡将破坏视网膜正常结构,最终导致视力损害[11]。VEGF 是 DR 的主要危险因素目前已达成了共识,通过调节 VEGF165 的表达水平从而影响 VEGF 的表达[12]。因此,糖尿病患者尚未发生 DR 时,我们是否可以应用基因检测技术对 VEGF165 的表达进行检测,来判断 DR 的预后,并及时给予干预性治疗,这有望成为治疗 DR 的一个新方法。

2 醛糖还原酶基因

醛糖还原酶(aldose reductase,AR)是多元醇途径中的第一个限速酶[13]。当细胞中有过量的葡萄糖时,AR 会将葡萄糖转化为山梨糖醇,山梨糖醇积累过多时会升高渗透压,对视网膜细胞产生有害作用,导致视网膜病变[14]。因为 AR 被认为与 DR 的发生密切相关,所以 AR 抑制剂(ARIs)的研究受到了广泛的关注。秘鲁的 Seung 等发现单性艾菊(tanacetum partheniun,TP)及其活性成分对 AR 具有较高的抑制作用。研究发现,虾青素(astaxanthin,ATX)是一种高效的天然抗氧化剂,ATX 对视网膜细胞损伤具有保护作用[15-16]。Maha 等对沙鼠动物模型和细胞培养进行造模,发现 AR 的活性明显升高,在经过 ATX 处理后,AR 的活性显著下降,这表明 ATX 抑制了 AR 的活性,可以用于 DR 的预防和早期的治疗[17]。上述研究从自然产物中寻找 AR 的抑制剂,并且具有高效、安全的特点。

因此,我们是否可以应用基因检测技术,将 AR 抑制剂应用于 DR 的预防和治疗呢? 这有待于进一步研究。

3 糖基化终末产物受体基因

长期高血糖可以导致糖基化终末产物(advanced glycation endproduct, AGE)和糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation endproduct, RAGE)的激活[18],AGE 与 RAGE 结合可导致细胞内氧化应激,产生氧自由基[19]。研究发现,DR 患者的 RAGE 蛋白表达水平显著升高[20]。AGE 或 RAGE 的异常改变会影响 DR 的发生和发展[21]。Kan 等[22]发现 RAGE 甲基化可减轻视网膜炎症,而 DR 患者 RAGE 基因启动子的甲基化率明显低于健康人。研究发现 AGE/RAGE 与 DR 有显著的相关性,在 RAGE 被激活时会导致氧化应激,从而损伤视网膜,而将 RAGE 作为一个新的治疗靶点进行研究时,发现天然植物中有较好的 RAGE 抑制剂[23-25],对视网膜具有良好的保护作用,但具体有效成分的挖掘还需进一步研究。

4 血管紧张素转换酶基因

血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)是肾素-血管紧张素系统(RAS)的组成部分,将血管紧张素Ⅰ转化为血管紧张素Ⅱ,在调节全身和肾脏循环中发挥重要作用[26]。Lu 等的一项 Meta 分析结果表示,在汉族人群中,ACE-ID 基因型与 PDR 相关,DR 患者循环中的 ACE 水平较高,这意味着血清 ACE 水平升高可能是 DR 血管损伤的一个危险因素[27]。

5 一氧化氮合酶基因

一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)在高浓度时会产生较多的一氧化氮(NO),而过量的 NO 导致形成过氧亚硝酸盐[28],会导致组织损伤、神经变性、细胞凋亡和炎症反应,这与 DR 和退行性疾病有一定的相关性。研究表明[29-30],NOS 基因多态性与糖尿病视网膜病变之间存在相关性。Othman 等[31]发现 NOS 和缓激肽 1 型受体(bradykinin type 1 receptor, B1R)在 DR 的早期起着重要作用,B1R 和 NOS 相互诱导,以促进糖尿病视网膜中氮的形成和炎症反应,并提出 B1R-NOS 轴可能是治疗 DR 的一种潜在方法。

6 色素上皮衍生因子基因

色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)是一种多功能、多效性分泌糖蛋白,在眼的不同细胞中均有表达,具有抗血管生成和抗氧化的作用[32]。PEDF 水平与 PDR 的发生呈负相关[33]。作为血管生长抑制因子的典型代表,PEDF 与 VEGF 的平衡在维持视网膜结构及功能中具有重要意义[34]。PEDF 是一种视网膜的保护性因子,PEDF 与 VEGF 的平衡对于视网膜结构和功能具有重要意义,但在糖尿病视网膜病变的过程中这一平衡被打破,所以恢复视网膜内 PEDF 与 VEGF 的平衡对 DR 具有重要的治疗意义。因此,可尝试将 PEDF 作为新的靶点来进行 DR 治疗的研究[35]。

7 对氧磷酶基因

对氧磷酶(paraoxonase, PON)[36],是一种高密度脂蛋白相关酶,包括酯酶活性和内酯酶活性,能有效保护脂蛋白免于被氧化,而脂质氧化可能在糖尿病微血管和大血管并发症的发展中起重要作用,故 PON 现已被应用为糖尿病微血管并发症的遗传候选基因。据报道[37],DR 的早期发展与细胞外基质蛋白表达增加有关,PON 的增加可以减少细胞外基质免受氧化,对视网膜具有保护作用。因此,是否可以将 PON 基因作为 DR 新的靶点来进行诊断或治疗呢? 这需要我们进一步的研究。

8 其他基因

除上述与 DR 密切相关的基因外,据报道称膜结合蛋白(SLMAP SNP rs17058639)[38]、白介素-10 基因启动子 592(IL-10 592)[39]、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)A-2518G[40]、过氧化物酶体增殖物激活受体 α(PPARα)rs1800206[41]等基因位点与 DR 发生发展也有不同程度的相关性,但需要以后有更大的样本量来进行验证。

9 小结

综上所述,这些基因位点都与 DR 具有一定的相关性。得益于基因检测,我们可以对这些基因位点进行早期筛查,实现糖尿病视网膜病变的早发现、早治疗;对于已经确诊的 DR 患者,通过基因检测可进行不同分期的诊断,为患者提供个性化的生活方式建议和治疗方案。这将是 DR 防治的一种新模式,这种模式能够使每位 DR 患者受益,能够使家庭和社会受益。当然,基因检测也面临一些困难,如检测费用昂贵,使其只能用于实验阶段,短时期内仍然无法广泛应用于临床诊断。因此,需要更多的临床医生和科研工作者进行更广泛、更深入的研究,使基因检测能够更早地服务于临床工作。

参考文献

1 周泽宸, 陈大方. 精准医学在疾病防治中的应用现状与挑战. 中国癌症防治杂志 2018;10(2):75-80

2 李凯, 卢光明, 廖端芳. 基因技术在新型冠状病毒肺炎等重大疾病防治中的作用. 中南医学科学杂志 2020;48(2):113-116

3 关杰, 普珍, 李海霞. 基因检测在儿童遗传性癫痫中的应用. 中华检验医学杂志 2018;41(5):337-340

4 Broadgate S, Kiire C, Halford S, *et al*. Diabetic macular oedema: under-represented in the genetic analysis of diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2018;96 Suppl A111:1-51

5 Pollack S, Igo RP Jr, Jensen RA, *et al*. Multiethnic Genome-Wide Association Study of Diabetic Retinopathy Using Liability Threshold Modeling of Duration of Diabetes and Glycemic Control. *Diabetes* 2019;68(2):441-456

6 Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, *et al*. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2003;22:1-29

7 Li B, Sharpe EE, Maupin AB, *et al*. VEGF and PlGF promote adult vasculogenesis by enhancing EPC recruitment and vessel formation at the site of tumor neovascularization. *FASEB J* 2006;20:1495-1497

8 Lim JI, Spee C, Hinton DR. A comparison of hypoxia-inducible factor-α in surgically excised neovascular membranes of patients with diabetes compared with idiopathic epiretinal membranes in nondiabetic patients. *Retina* 2010;30:1472-1478

9 Chung EJ, Kang SJ, Koo JS, *et al*. Effect of intravitreal bevacizumab on vascular endothelial growth factor expression in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Yonsei Med J* 2011;52:151-157

10 Biselli-Chicote PM, Oliveira AR, Pavarino EC, *et al*. VEGF gene alternative splicing: pro-andanti-angiogenicisoforms in cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138:363-370

11 Paine SK, Mondal LK, Borah PK, *et al*. Pro- and antiangiogenic VEGF and its receptor status for the severity of diabetic retinopathy. *Mol Vis* 2017;23:356-363

12 Movsas TZ, Sigler R, Muthusamy A. Vitreous Levels of Luteinizing Hormone and VEGF are Strongly Correlated in Healthy Mammalian Eyes. *Curr Eye Res* 2018;43(8):1041-1044

13 Crespo I, Giménez-Dejoz J, Porté S, *et al*. Design, synthesis, structure-activity relationships and X-ray structural studies of novel 1-oxopyrimido[4, 5-c]quinoline-2-acetic acid derivatives as selective and potent inhibitors of human aldose reductase. *Eur J Med Chem* 2018;152:160-174

14 Yan LJ. Redox imbalance stress in diabetes mellitus:Role of the polyol pathway. *Animal Model Exp Med* 2018;1(1):7-13

15 Hwang SH, Kim HY, Quispe YNG, *et al*. Aldose Reductase, Protein Glycation Inhibitory and Antioxidant of Peruvian Medicinal Plants: the Case of Tanacetum parthenium L. and Its Constituents. *Molecules* 2019;24(10):2010

16 Baccouche B, Benlarbi M, Barber AJ, *et al*. Short-term administration of astaxanthin attenuates retinal changes in diet-induced diabetic Psammomys obesus. *Curr Eye Res* 2018;43(9):1177-1189

17 Benlarbi-Ben Khedher M, Hajri K, Dellaa A, *et al*. Astaxanthin inhibits aldose reductase activity in Psammomys obesus, a model of type 2 diabetes and diabetic retinopathy. *Food Sci Nutr* 2019;7(12):3979-3985

18 Lee K, Ahn JM, Kim EK, *et al*. Comparison of optical quality parameters and ocular aberrations after wavefront-guided laser *in situ* keratomileusis versus wave front-guided laser epithelial keratomileusis for myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:2163-2169

19 Yan SF, D'Agati V, Schmidt AM, *et al*. Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE):A formidable force in the pathogenesis of the cardiovascular complications of diabetes and aging. *Curr Mol Med* 2007;7:699-710

20 Seiler T, Kaemmerer M, Mierdel P, *et al*. Ocular optical aberrations after photorefractive keratectomy for myopia and myopic astigmatism. *Arch Ophthalmol* 2000;118:17-21

21 Adamis AP. Is diabetic retinopathy an inflammatory disease? *Br Ophthalmol* 2002;86:363-365

22 Kan S, Wu J, Sun C, *et al*. Correlation between RAGE gene promoter methylation and diabetic retinal inflammation. *Exp Ther Med* 2018;15(1):242-246

23 Akileshwari C, Raghu G, Muthenna P, *et al*. Bioflavonoid ellagic acid inhibits aldose reductase: implications for prevention of diabetic complications. *J Funct Foods* 2014;6:374-383

24 Kim J, Jo K, Lee IS, *et al*. The Extract of Aster Koraiensis Prevents Retinal Pericyte Apoptosis in Diabetic Rats and Its Active Compound, Chlorogenic Acid Inhibits AGE Formation and AGE/RAGE Interaction. *Nutrients* 2016;8(9):585

26 Migdalis IN, Iliopoulou V, Kalogeropoulou K, *et al*. Elevated serum levels of angiotensin-converting enzyme in patients with diabetic retinopathy. *South Med J* 1990;83:425-427

26 Hao LN, Wang M, Ma JL, *et al*. Puerarin decreases apoptosis of retinal pigment epithelial cells in diabetic rats by reducing peroxynitrite level and iNOS expression. *Sheng Li Xue Bao* 2012;64(2):199-206

27 Ricciardolo FL, Nijkamp FP, Folkerts G, *et al*. Nitric oxide synthase (NOS) as therapeutic target for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Drug Targets* 2006;7(6):721-735

28 Angeline T, Krithiga HR, Isabel W, *et al*. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (G894T) and diabetes mellitus (type II) among South Indians. *Oxid Med Cell Longev* 2011;2011:462607

29 Shoukry A, Shalaby SM, Abdelazim S, *et al*. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and the risk of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. Genetic Testing and Molecular Biomarkers. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012;16(6):574-579

30 Huo P, Zhang D, Guan X, *et al*. Association between genetic polymorphisms of ACE & eNOS and diabetic nephropathy. *Mol Biol Rep* 2015;42:27-33

31 Othman R, Vaucher E, Couture R. Bradykinin Type 1 Receptor-Inducible Nitric Oxide Synthase: A New Axis Implicated in Diabetic Retinopathy. *Front Pharmacol* 2019;10:300

32 Yamagishi S, Matsui T, Nakamura K, *et al*. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) prevents diabetes-or advanced glycation end products(AGE)-elicited retinal leukostasis. *Microvasc Res* 2006;72:86-90

33 Boehm BO, Lang G, Volpert O, *et al*. Low content of the natural ocular anti-angiogenic agent pigment epithelium-derived factor (PEDF) in aqueous humor predicts progression of diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2003;46:394-400

34 Chen SL, Chakrabarti R, Keats EC, *et al*. Regulation of vascular endothelial growth factor expression by extra domain B segment of fibronectin in endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(13):8333-8343

35 Hofer SE, Bennetts B, Chan AK, *et al*. Association between PON 1 polymorphisms, PON activity and diabetes complications. *J Diabetes Complications* 2006;20(5):322-328

36 Kao Y, Donaghue KC, Chan A, *et al*. Paraoxonase gene cluster is a genetic marker for early microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002;19:212-215

37 Bharathi Devi SR, Coral K, Gayathree K, *et al*. Case report on two diabetic donor eyes with no retinopathy: Clinic opathological and molecular studies. *Indian J Ophthalmol* 2019;67(10):1762-1765

38 Upadhyay R, Robay A, Fakhro K, *et al*. Role of SLMAP genetic variants in susceptibility of diabetes and diabetic retinopathy in Qatari population. *J Transl Med* 2015;13:61

39 Dong H, Li Q, Wang M, *et al*. Association Between IL-10 Gene Polymorphism and Diabetic Retinopathy. *Med Sci Monit* 2015;21:3203-3208

40 Ninomiya H, Katakami N, Osonoi T, *et al*. Association between new onsetdiabetic retinopathyand monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1) polymorphism in Japanese type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;108(3):e35-37

41 Qi S, Wang C, Zhang Y, *et al*. The association of peroxisome proliferator-activated receptor α with diabetic retinopathy, and additional gene-obesity interaction in Chinese type 2 diabetes mellitus patients. *Obes Res Clin Pract* 2016;10:S103-S109