

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.31.048

糖尿病性白内障相关的酶及蛋白质*

王 朝 刘 平[△] 苏 胜 冷 非 关立南

(哈尔滨医科大学附属第一医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:在我国白内障是造成视力障碍的主要因素。糖尿病性白内障(DC)是糖尿病的慢性并发症之一,其致盲率仅次于糖尿病视网膜病变(DR),糖尿病的发病率逐年上升的同时,DC的发病率也在增加。虽然白内障手术能够治愈DC,但研究人员仍致力于研究其发病机制以求通过药物途径治疗或预防DC。最近的研究显示,白内障的生成与晶状体内某些成分的改变有直接或间接的关系,DC发病过程中更是有一些特殊的改变:多元醇通路与DC的发展有着紧密的联系,有学者认为多元醇积聚诱发了白内障形成;氧化损伤在白内障形成过程中起了重要作用,而高血糖使得晶状体中多种抗氧化酶受损;晶状体本身是人体蛋白质含量最高的器官,白内障本质上即为结构蛋白的变性,而某些晶状体蛋白作为结构蛋白的同时又具有功能性蛋白的特性,其性质的改变引发晶状体混浊。本文针对DC相关的某些晶状体蛋白及酶类的研究进展做一综述。

关键词:糖尿病性白内障;酶;蛋白质

中图分类号: R776.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)31-6180-03

Enzymes and Proteins in Diabetic Cataract*

WANG Chao, LIU Ping[△], SU Sheng, LENG Fei, GUAN Li-nan

(The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: In our country, cataract is one of the most important reasons of blindness. Diabetic cataract (DC) is a chronic complication of diabete, which has the second blindness rate, and the first is diabetic retinopathy. Though DC can be treated by cataract surgery, reseachers are still devoting themselves to finding out its pathogenesis in order to treat or prevent this disisease by drugs. Recently, researchers discover the relation between cataract and the transformation of some compositions in lens, and there are some special variations in DC. Polyol pathway is related with DC, some scholars think polyol accumulation induces cataract; Oxidative Stress plays an important role in process of DC, and hyperglycemia damages antioxidase activities in lens; lens has the most protein in humanbody, and denaturation of crystallins makes formation of cataract. Some crystallins are also functional proteins, changes of which make lens muddy. This article reviews the research progress of some crystallins and enzyme of DC.

Key words: Diabetic cataract; Enzyme; Protein

Chinese Library Classification: R776.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)31-6180-03

白内障是造成失明及严重的视力受损的主要因素,是目前我国盲和视力损伤的主要原因^[1]。根据国际糖尿病联盟(IDF)的统计,目前全球有超过 2.85 亿的糖尿病患者,根据世界糖尿病协会的预测这个数字有可能增加到 4.39 亿^[2]。糖尿病性白内障(DC)是糖尿病重要的慢性眼部并发症,其致盲率仅次于糖尿病视网膜病变(DR)^[3]。随着全世界糖尿病患者的增加,DC 的发病率也在上升。尽管白内障手术能够治愈此病,但是仍有术后炎症反应等一系列手术风险存在。国内外的科研人员提出了 3 种学说阐述该病可能的发病机制:渗透压学说、蛋白质糖基化学说和氧化应用学说^[4]。本文针对 DC 相关的某些晶状体蛋白和一些酶类的研究进展做一综述。

1 多元醇通路

在晶状体细胞内,葡萄糖经多元醇通路转化为山梨醇,这

个过程与糖尿病性白内障发展有紧密的联系。这一过程涉及到两种关键酶:醛糖还原酶(aldose reductase,AR)和山梨醇脱氢酶(sorbitol dehydrogenase,SDH)。已经有大量的研究聚焦于多元醇途径作为糖尿病性白内障形成的始动因素的中心角色所起的作用。

血糖浓度升高时,晶状体中的己糖激酶被葡萄糖饱和,AR 表达增强并被激活,细胞内过多的葡萄糖通过 AR 转化为山梨醇,而 SDH 的活性并未相应增加,造成山梨醇形成的速度要快于被 SDH 转化为果糖的速度,致使山梨醇在细胞内堆积^[5]。此外,山梨醇无法在细胞内通过自由扩散转移。山梨醇的积聚形成高渗效应使液体灌入细胞以平衡渗透梯度。有研究表明山梨醇在细胞内的堆积导致渗透的改变进而造成晶状体纤维水肿退化并形成糖性白内障。最初一些针对大鼠等动物的实验中发现细胞内多元醇的积聚可导致晶状体纤维结构的破坏和溶解

* 基金项目:国家自然科学基金项目(30973275)

作者简介:王朝(1987-),男,硕士研究生,主要研究方向:白内障的发病机制与治疗,E-mail:wangchao05152014@gmail.com

[△]通讯作者:刘平,E-mail:pingliuhmu@126.com

(收稿日期:2013-12-17 接受日期:2014-01-15)

最终导致晶体混浊。以这些发现为依据形成了 DC 发病的“渗透假说”。该假说强调 AR 引起多元醇积聚,导致细胞内液体增加,引起的晶状体膨胀并结合复杂的生化改变最终导致白内障形成。

Lee^[6]等利用转基因技术使小鼠不同程度的过度表达 AR,并给予大剂量链脲佐菌素(STZ)诱发糖尿病。三周后观察晶状体混浊程度对比晶状体中的 AR 和多元醇水平。发现晶状体混浊程度同晶状体中 AR 和多元醇水平成正比。而同时具有 AR 过度表达和 SDH 缺陷的杂交鼠白内障发展程度最高。Reddy 等^[7]对比 AR 基因敲除的糖尿病小鼠与普通糖尿病小鼠的晶状体,发现转基因鼠晶状体中多元醇含量明显降低,透明度也与空白对照组小鼠晶状体相近。这说明 AR 在 DC 的发生过程中起了重要作用。林雯等^[8]发现糖尿病大鼠晶状体中水通道蛋白活性增强,使水份在晶状体纤维中不均匀分布,形成空泡与裂隙,最终生成白内障。而磷脂酶 D (PLD) 能够激发 Na/K-ATP 酶活性从而影响了晶状体的渗透压调节机制。Huang^[9]等通过转基因技术使小鼠分别过度表达人醛糖还原酶(hAR)和磷脂酶 D(mPLD2)基因,并通过杂交方式获得两种基因均过度表达的小鼠,给予注射大剂量的 STZ 诱发糖尿病,通过两周以上的观察发现,杂合 hAR 转基因鼠或 mPLD2 转基因小鼠不会发生 DC,而 mPLD2/hAR 双转基因鼠的晶体明显混浊。说明在同水平多元醇积聚的条件下,过度表达的 PLD 破坏了晶状体的渗透压调节系统,促使白内障形成。这些动物实验表明渗透调节能力受损使 AR 引起的极小的渗透压改变也能影响到晶状体,潜在地引起白内障。

渗透压在 1 型糖尿病年轻患者的白内障发展过程中扮演了重要角色,它的改变会引起晶体皮质细胞广泛膨胀^[10]。Oishi 等^[11]进行了一项研究以探求 AR 是否与成年人的糖尿病性白内障有关联。60 岁以下短期糖尿病患者红细胞中 AR 的水平与后囊下白内障的发病率明确相关,糖尿病患者红血球中的 AR 量和晶状体上皮细胞的密度呈反比,而晶体上皮细胞密度本被认为在糖尿病患者中要比非糖尿病患者少。这暗示了 AR 在这一机制中扮演一个潜在角色。

2 抗氧化酶类

自由基是在晶状体中发生的氧化应激反应的基本媒介^[12]。山梨醇积聚引发的渗透压诱导内质网中的应激反应,而内质网是蛋白质合成的首要部位,这个过程最终导致自由基的生成。内质网应激反应也可由葡萄糖水平的波动造成,从而引发未折叠蛋白反应产生活性氧并发生氧化应激反应损伤晶状体纤维^[13]。但是,没有证据表明最初是这些自由基引发白内障形成,但他们加速且加重了白内障的发展。

除了自由基水平的增加,糖尿病患者的晶状体的抗氧化能力也受损,增加了氧化应激的损伤^[14]。

抗氧化酶例如超氧化物歧化酶(SOD)的糖化和失活是晶状体抗氧化能力降低的主要原因^[15]。艾则孜等^[16]对比单纯糖尿病患者、DC 患者和单纯性白内障患者血清以及房水中 SOD 的含量发现,单纯糖尿病患者和单纯白内障患者血清与房水中 SOD 含量差别无统计学意义,而 DC 患者血清与房水中 SOD 含量有明显升高。在晶状体中,铜-锌超氧化物歧化酶 1

(SOD1)是最主要的过氧化酶同工酶^[17],它在过氧化物自由基转化为过氧化氢和氧气的过程中扮演了重要角色。Olofsson 等^[18]将正常小鼠与有 SOD1 缺陷的转基因小鼠同时建立糖尿病模型,经过 8 周的观察,发现 SOD1 缺陷的小鼠更易患有白内障。而 Ozmen 等^[19]测量 18 位 2 型糖尿病患者以及 26 位年龄相关性白内障患者的晶状体内 SOD1 以及过氧化氢酶的含量,发现 DC 患者晶状体中 SOD1 和过氧化氢酶的含量均远低于年龄相关性白内障晶状体。这可能是导致 DC 的主要因素之一。

谷胱甘肽缓冲对是晶状体内最主要的氧化-还原平衡缓冲体系。正常晶状体内具有较高含量的谷胱甘肽 (4~6 mmol/L),它是晶状体主要的抗氧化物质,能够保护晶状体蛋白质避免氧化损伤^[20]。在高糖状态下谷胱甘肽还原酶会发生糖基化导致还原型谷胱甘肽减少^[21]。郭勇等^[22]发现与正常大鼠相比糖尿病性白内障大鼠晶状体中谷胱甘肽的含量降低。并且糖尿病性白内障大鼠晶状体中谷胱甘肽的含量与它的晶状体混浊程度呈负相关。谷胱甘肽还原酶的失活造成晶状体内谷胱甘肽缺乏从而降低了晶状体的抗氧化能力,促进了白内障的生成。

3 晶状体结构蛋白

糖基化终产物(AGE)是蛋白质经过非酶糖基化反应和氧化反应的终末产物。这一系列反应在糖尿病患者体内各组织器官均有发生。而晶状体是蛋白质含量最丰富的器官,晶状体蛋白主要分为三型: α -、 β -和 γ -晶状体蛋白。高浓度的液态的短链晶状体蛋白是维持晶状体透明的基础。Ranjan 等^[23]发现 STZ-糖尿病大鼠晶状体中糖化 β -和 γ -晶状体蛋白增多,造成晶状体的透明度发生改变。Yan 等^[24]通过体外高糖状态下进行牛晶状体组织培养,并分析各型晶状体蛋白的变化发现 γ IIIb-晶状体蛋白在葡萄糖所致糖基化过程中最早出现改变。晶状体中 AGE 的大量生成使蛋白质产生胶联,非可溶性蛋白增多,降低晶状体透明度的同时,也促进晶状体上皮细胞的纤维样变^[25]。在晶状体蛋白中, α -晶状体蛋白具有分子伴侣活性,它能够防止晶状体中的组织蛋白以及其他的酶类发生结构的改变,维持原有的功能^[26]。而针对糖尿病对 α -晶状体蛋白分子伴侣功能的影响的研究也有了新的进展。糖基化会使 α -晶状体蛋白的分子伴侣活性受到损害^[27],无法防止其他类型的晶状体蛋白发生改变,最终导致白内障生成。

4 总结

DC 是由多种因素联合作用下造成的晶状体混浊的慢性眼部并发症。目前还没有研究能证实是某一种致病因素或者机制在 DC 的形成过程中具有启动或者决定性作用。多元醇途径通过渗透压改变和氧化应激造成的晶状体结构以及细胞的破坏,与高糖状态下晶状体多种酶及功能性蛋白质的失活所致保护机制的损伤,究竟是起到协同作用还是互为因果关系,依然是未来研究的热点。而在 DC 发生发展的过程中,各种酶以及蛋白的变化有着决定性的影响。如果能够探索出这一系列变化的因果联系,研究出针对性的预防或治疗性药物,以阻止 DC 的形成以及发展,能够减少手术治疗的比率以及相关并发症的风险,这对广大的糖尿病患者来说是一个福音。

参 考 文 献(References)

- [1] 管怀进.我国防盲与眼科流行病学研究的现状及发展[J].中华眼科杂志, 2010, 46(10): 938-943
Guan Huai-jin. Present status and development of prevention of blindness and ophthalmic epidemiologic studies in China[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2010, 46(10): 938-943(In Chinese)
- [2] Pollreis A, Schmidt-Erfurth U. Diabetic cataract-pathogenesis, epidemiology and treatment[J]. J Ophthalmol, 2010, 2010: 608751
- [3] Dedov I, Maslova O, Suntsov Y, 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] Obrosova IG, Chung SS, Kador PF. Diabetic cataracts: mechanisms and management. Diabetes Metab Res Rev, 2010, 26(3):172-180
- [5] 章冬,康刚劲.多元醇通路与糖尿病性白内障[J].眼科新进展, 2010, 30(7): 698-700
Qin Dong, Kang Gang-Jin. Polyol pathway and diabetic cataract[J]. Recent Advances in Ophthalmology, 2010, 30(7): 698-700(In Chinese)
- [6] Lee AY, Chung SK, Chung SS. Demonstration that polyol accumulation is responsible for diabetic cataract by the use of transgenic mice expressing the aldose reductase gene in the lens[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995, 92(7): 2780-2784
- [7] Reddy AB, Tammali R, Mishra R, et al. Aldose reductase deficiency protects sugar-induced lens opacification in rats [J]. Chem Biol Interact, 2011, 191(1-3): 346-350
- [8] 林雯,谢茂松,徐国兴,等.水通道蛋白 0,1 在 STZ- 糖性白内障发病机制中的研究[J].福建医科大学学报, 2009, 43(6): 452-455
Lin Wen, Xie Mao-song, Xu Guo-xing, et al. Role of Aquaporin 0 and Aquaporin 1 in the Pathogenesis of Streptozotocin-Induced Diabetic Cataract. Journal of Fujian Medical University, 2009, 43(6): 452-455 (In Chinese)
- [9] Huang P, Jiang Z, Teng S, et al. Synergism between phospholipaseD2 and sorbitol accumulation in diabetic cataract formation through modulation of Na, K-ATPase activity and osmotic stress [J]. Exp Eye Res, 2006, 83(4): 939-948
- [10] Wilson ME Jr, Levin AV, Trivedi RH, et al. Cataract associated with type-1 diabetes mellitus in the pediatric population [J]. J AAPOS, 2007, 11(2): 162-165
- [11] Oishi N, Morikubo S, Takamura Y, et al. Correlation between adult diabetic cataracts and red blood cell aldose reductase levels[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47(5): 2061-2064
- [12] 黄煜,郭海科,孟倩丽,等.氧化应激机制在眼科疾病研究中的新进展[J].眼科新进展, 2012, 32(1): 91-94
Huang Yu, Guo Hai-Ke, Meng Qian-Li, et al. Recent advances of oxidative stress in ocular disease [J]. Recent Advances in Ophthalmology, 2012, 32(1): 91-94(In Chinese)
- [13] Mulhern ML, Madson CJ, Danford A, et al. The unfolded protein response in lens epithelial cells from galactosemic rat lenses[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47(9): 3951-3959
- [14] 吴菁漪, 梁洁. 白内障与氧化损伤 [J]. 现代医学, 2010, 38(3): 306-310
Wu Jing-yi, Luan Jie. Cataract and Oxidative damage [J]. Modern Medical Journal, 2010, 38(3): 306-310
- [15] Ookawara T, Kawamura N, Kitagawa Y, et al. Site-specific and random fragmentation of Cu, Zn-superoxide dismutase by glycation reaction. Implication of reactive oxygen species. Implication of reactive oxygen species[J]. J Biol Chem, 1992, 267(26): 18505-18510
- [16] 艾则孜·吾买尔,丁汝新.糖尿病性白内障患者血清和房水中 MDA 与 SOD 的变化[J].国际眼科杂志, 2010, 10(7): 1300-1302
Eziz·Omar, Ding Ru-xin. Change of MDA and SOD in serum and aqueous humor in the patients with diabetic cataract [J]. International Journal of Ophthalmology, 2010, 10(7): 1300-1302(In Chinese)
- [17] Behndig A, Karlsson K, Johansson BO, et al. Superoxide dismutase isoenzymes in the normal and diseased human cornea [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001, 42(10): 2293-2296
- [18] Olofsson EM, Marklund SL, Behndig A. Enhanced diabetes-induced cataract in copper-zinc superoxide dismutase-null mice [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50(6): 2913-2918
- [19] Ozmen B, Ozmen D, Erkin E, et al. Lens superoxide dismutase and catalase activities in diabetic cataract [J]. Clin Biochem, 2002, 35(1): 69-72
- [20] Spector A. Oxidative stress-induced cataract: mechanism of action[J]. FASEB J, 1995, 9(12): 1173-1182
- [21] Zhang S, Chai FY, Yan H, et al. Effects of N-acetylcysteine and glutathione ethyl ester drops on streptozotocin-induced diabetic cataract in rats[J]. Mol Vis, 2008, 14: 862-870
- [22] 郭勇,严宏,丁正华,等.糖尿病性白内障大鼠晶状体谷胱甘肽含量的变化[J].国际眼科杂志, 2006, 6(6): 1275-1277
Guo Yong, Yan Hong, Ding Zheng-hua. Study on relevance of glutathione with diabetic cataract [J]. International Journal of Ophthalmology, 2006, 6(6): 1275-1277(In Chinese)
- [23] Ranjan M, Nayak S, Rao BS. Immunochemical detection of glycosylated beta- and gamma-crystallins in lens and their circulating autoantibodies (IgG) in streptozotocin induced diabetic rat[J]. Mol Vis, 2006, 12: 1077-1085
- [24] Yan H, Willis AC, Harding JJ. Gamma III-crystallin is the primary target of glycation in the bovine lens incubated under physiological conditions[J]. Biochem J, 2003, 374(3): 677-685
- [25] Takeuchi M, Yamagishi S. Possible involvement of advanced glycation end-product (AGEs) in the pathogenesis of alzheimer's disease[J]. Cur Pharm Des, 2008, 14(10): 973-978
- [26] Pasupulati Anil Kumar, Geerreddy Bhanuprakash Reddy. Modulation of α -Crystallin Chaperone Activity: A Target to Prevent or Delay Cataract[J]. IUBMB Life, 2009, 61(5): 485-495
- [27] 严宏,俞兰,范建国,等.糖基化对牛 α -晶状体蛋白分子伴侣功能的作用[J].中华眼科杂志, 2004, 40(9): 635-636
Yan Hong, Yu Lan, Fan Jian-guo. The effect of glycosylation on cattle α -crystallin chaperone activity [J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2004, 40(9): 635-636(In Chinese)