

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.07.043

醛糖还原酶在糖尿病性白内障中的作用*

韩雪 苏胜 田霏 王朝 刘平[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院眼科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:醛糖还原酶(aldose reductase, AR)是糖代谢多元醇(山梨醇)通路的第一个关键酶。在哺乳动物细胞中,正常血糖(3.8-6.1 mmol/L)下,细胞中的葡萄糖主要由己糖激酶将其磷酸化转化为葡萄糖-6-磷酸,并进入糖酵解途径。只有微量的非磷酸化的葡萄糖(约3%)进入多元醇通路。然而,在高血糖状态(>7 mmol/L)下,大于30%的葡萄糖通过多元醇途径代谢。多元醇途径中的第一步反应是由AR催化的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)依赖性还原反应,将葡萄糖还原为山梨醇,并消耗NADPH。第二步反应是由山梨醇脱氢酶催化烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(Nicotinamide Adenine Dinucleotide, NAD)依赖性氧化反应,将山梨醇氧化为果糖,并消耗NAD产生NADH。AR在糖尿病性白内障形成过程中扮演着重要的角色,AR活性增高可以引发细胞内渗透压的改变,非酶糖基化的激活,氧化应激等,不同结构的AR抑制剂可以有效的阻止白内障的形成。本文主要对AR引起的这些改变在糖尿病性白内障形成过程中参与的机制以及AR抑制剂的研发与应用进行综述。

关键词:醛糖还原酶;非酶糖基化;氧化应激;糖尿病性白内障

中图分类号:R776.1;R587.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)07-1362-03

The Role of Aldose Reductase in Diabetic Cataract*

HAN Xue, SU Sheng, TIAN Pei, WANG Chao, LIU Ping[△]

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

ABSTRACT: Aldose reductase (AR) is the key enzyme of the glucose metabolism polyhydric Talcohols (sorbitol) pathway. In mammalian cells, under normoglycemia (3.8-6.1 mmol/L), cellular glucose is predominantly phosphorylated into glucose 6-phosphate by hexokinase, and enters the glycolytic pathway. Only trace amounts of non-phosphorylated glucose (about 3%) enters the polyol pathway. However, under hyperglycemic condition (> 7 mmol/L), there is increased flux that enters the polyol pathway, accounting for greater than 30% of glucose metabolism. The first step of the polyol pathway is the NADPH-dependent reduction of glucose to sorbitol catalyzed by AR, at the expense of reduced NADPH. The second step of the polyol pathway is NAD-dependent oxidation by sorbitol dehydrogenase, Sorbitol is converted to fructose and NAD convert into NADH. The polyol AR plays an important role in diabetic cataract formation, AR activity increased can lead to intracellular osmotic pressure changes, activation of non- enzymatic glycation and oxidative stress e.g., Structurally diverse AR inhibitors can effectively prevent cataract formation. This article mainly review these changes caused by the AR mechanisms involved in diabetic cataract pathogenesis and the aldose reductase inhibitor's development and application.

Key word: Aldose reductase; Non-enzymatic; Glycation xidative; Stress diabetic cataract

Chinese Library Classification(CLC): R776.1; R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)07-1362-03

白内障是世界上主要的致盲眼病之一,也是我国首位的致盲性眼病。现如今人民的生活水平逐渐提高,糖尿病的发病率也呈逐年上升的趋势。在糖尿病的并发症中,糖尿病性白内障成为仅次于视网膜病的第2大眼病。在高血糖状态下,大量的葡萄糖进入多元醇途径代谢途径^[1]。多元醇通路的增加可以导致山梨醇的积聚和渗透压的形成,同时也可以导致氧化应激,并且可以产生有效的非酶糖基化的催化剂和活性氧^[1]。AR作为多元醇途径中的第一个关键酶,其活性的提高在糖尿病性白内障的形成中起着重要的作用。在链脲佐菌素喂养的大鼠和果糖喂养的狗中,应用结构不同的多种AR抑制剂可以完全阻止

糖尿病性白内障的形成^[2,3]。

1 醛糖还原酶与渗透压学说

在糖尿病中,己糖激酶饱和,AR被激活,大量的葡萄糖进入多元醇途径。AR催化葡萄糖转化为山梨醇从而导致山梨醇在细胞内积聚,晶状体上皮细胞内的渗透压升高。为维持渗透压的平衡,过多的水分进入晶状体,使晶状体形成囊泡、水隙和板层分离,更严重者可导致晶体纤维断裂,并有大量的钙离子释放入晶状体。同时,渗透压的升高还可以导致细胞膜的通透性升高和转运功能降低,肌醇、胆碱、牛磺酸和氨基酸的丢失,

* 基金项目:国家自然科学基金项目(30973275)

作者简介:韩雪(1986),女,硕士研究生,主要研究方向糖尿病性白内障,E-mail: xiangmihx@163.com

△ 通讯作者:刘平,E-mail: pingliuhmu@126.com

(收稿日期:2014-05-21 接受日期:2014-06-18)

使晶状体蛋白质合成减少,丢失,细胞功能障碍,从而导致白内障的形成^[4]。很多对 AR 过量表达的小鼠的研究表明,AR 在糖尿病性白内障的形成中起着重要的作用。另一些研究表明,渗透压学说可能在年轻糖尿病患者中迅速发展为白内障中起着重要的作用^[5]。

2 醛糖还原酶与非酶糖基化

非酶糖基化是糖尿病并发症发病机制之一。AR 活性的提高会导致非酶糖基化的激活。多元醇途径中的第二步反应,山梨醇脱氢酶催化山梨醇为果糖,果糖进一步转化为果糖-3-磷酸和 3-脱氧葡萄糖醛酮,他们是良好的非酶糖基化的催化剂^[6]。在糖尿病大鼠的晶状体中,有丙酮醛,果糖,3-脱氧葡萄糖醛酮,果糖-3-磷酸等晚期糖基化终末产物(Advanced glycation end-products, AGEs)前体的积聚。研究发现,在链脲佐菌素喂养的大鼠晶状体上皮细胞和纤维细胞有 AGEs 的形成,在糖尿病鼠、狗的晶状体和糖尿病白内障患者的晶体中都有 AGEs 的积聚^[6,7]。AGEs 积聚可导致晶状体中很多变化,一些研究表明,AGEs 积聚可以导致人晶状体蛋白的聚集和溶解性降低。丙酮醛修饰后的 α -晶体蛋白使得其构象和功能发生改变,分子伴侣的活性降低,从而导致晶体蛋白交联,着色,溶解性降低,屈光率改变,最终导致晶体混浊^[9]。另外,在年老的和糖尿病患者的晶状体中,糖化的蛋白可以增强光氧化应激^[8]。

3 醛糖还原酶与氧化应激

氧化应激的产生是由于自由基和氧化剂的产生与抗氧化防御系统之间的平衡被打破,这是很多糖尿病并发症的发病机制之一。最近很多研究证明,在糖尿病中,氧化应激通过自由基清除剂对晶状体纤维造成损伤。在糖尿病的过程中,早期晶状体中的变化存在氧化应激。表现为:1)脂质过氧化产物的聚集,如丙二醛和 4-羟壬醛。2)主要的生物抗氧化剂的减少,还原型谷胱甘肽(reduced glutathione GSH)的减少,氧化型谷胱甘肽/GSH 的比值增加。3)其他一些非酶抗氧化剂的消耗,如抗坏血酸和牛磺酸。4)抗氧化防御酶增加,如超氧化物歧化酶,谷胱甘肽过氧化物酶^[9,10]。由 AR 催化的葡萄糖转化为山梨醇的过程中消耗大量的 NADPH,导致 GSH 的生成减少,氧化型谷胱甘肽/GSH 的比值增加,AR 活性的提高还可以导致抗坏血酸盐的消耗增加,减少牛磺酸的摄取并增加牛磺酸的消耗。AR 活性的提高使非酶糖基化激活从而破坏抗氧化酶和细胞内氧化还原状态。GSH 中的一些蛋白的巯基被一些氧化的非蛋白巯基-S-巯基化而形成蛋白质-巯基的混合二硫化物,使得 GSH 以蛋白质-SS-的谷胱甘肽(PSSG)或蛋白质-SS-半胱氨酸(PSSC)或蛋白质-SS- γ -谷氨酰半胱氨酸的形式存在^[11]。在糖尿病大鼠中,二硫键的形成可以导致蛋白的交联,伴随着蛋白质溶解度降低,高分子量蛋白聚集,最终晶状体混浊^[12]。在糖尿病小鼠中,晶状体浑浊的程度与巯基蛋白质的聚集和巯基蛋白质的消耗相平行。一些研究表明,天然的抗氧化剂如抗坏血酸盐, α -维生素 E, β -胡萝卜素,泛硫乙胺,脂质可溶性抗氧化剂丁羟甲苯都只能延长白内障的发病时间,并不能阻止白内障的发展,而相对来说,AR 抑制剂的效果会更为明显一些^[13]。由此说明,AR 产生的氧化应激在糖尿病性白内障的形成中起着重要的作

用。一些研究表明,AR 活性的增强可以导致脂质过氧化增强,而脂质过氧化终产物通过氧化应激导致晶状体蛋白交联,溶解性降低。而另有研究表明,脂质过氧化会产生的有毒的醛类如 4-羟壬醛,而 AR 可以将其还原为相应的无毒的醇,从而发挥抗氧化应激的作用^[14]。

4 其他机制

AR 活性的提高可以导致多种新陈代谢和信号转导的变化,并最终导致糖尿病并发症的组织中转录调控和信号转导的变化。AR 活性提高可以导致氧化应激,非酶糖基化,有丝分裂原活化蛋白激酶的激活,环氧化酶-2 的激活,细胞质基质中钙离子的积聚,核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)和活化蛋白-1(activator protein, AP)的激活^[15]。NF- κ B 和 AP-1 是氧化还原敏感型转录因子,在 AR 基因的启动序列上 AP-1, NF- κ B 的结合位点,证明了 AR 基因调控氧化还原反应,可能参与抗氧化防御系统的氧化还原细胞信号转导部分。同时, NF- κ B 转录炎性细胞因子,生长因子,趋化因子导致炎症反应。而一些研究表明,与没有糖尿病的白内障相比,糖尿病性白内障的晶状体上皮细胞中有促炎症因子的过量表达^[16]。在 AR 小干扰 RNA 转染的小鼠和应用抑制剂的小鼠的晶状体上皮细胞中可以抑制高糖诱导的活性氧的产生, NF- κ B 的激活,细胞凋亡^[17]。一些研究表明,AR 活性的提高引起的新陈代谢的变化可能在白内障的慢性发展过程中起重要的作用。AR 活性的增高还可以导致细胞质中钙离子的积聚。细胞中钙离子积聚,浓度增加会导致钙蛋白酶激活,细胞内的半胱氨酸蛋白酶激活,参与晶状体蛋白水解和晶体的浑浊。一些钙蛋白酶已经在晶状体中发现,包括钙蛋白酶 1,钙蛋白酶 10,和两个钙蛋白酶 3 的同工酶:Lp82 和 Lp85^[18]。已有证据表明钙蛋白酶在视网膜病和白内障形成中起一定的作用。在链脲佐菌素喂养的大鼠模型中,钙离子拮抗剂表现出一定的抗白内障的效用^[19]。

5 醛糖还原酶抑制剂的研发与应用

AR 活性的提高与糖尿病性白内障的形成有明确的关系,所以 AR 抑制剂成为糖尿病性白内障治疗药物开发所关注的焦点。一些动物和临床试验证明,醛糖还原酶抑制剂可以有效地改善动物模型或糖尿病患者山梨醇途径的异常。在多种醛糖还原酶抑制剂中,sorbinil 为海因类环状酰亚胺衍生物。通过临床的初步观察,sorbinil 很容易侵入各种组织,包括神经组织,以改善神经传导速度,曾进入三期临床试验,但因其没有确切的临床效果且有 7% 的患者对其过敏,从而导致 sorbinil 的发展处于停止状态^[20]。在新开发的 AR 抑制剂中,ranirestat 是环状酰亚胺衍生物,现正处于三级临床观察中,希望其能广泛应用于糖尿病的二级并发症视网膜病,白内障,神经疾病等的治疗。同样属于海因类的 fidarestat,经过试验研究,具有明显的阻止糖尿病并发症的疗效,现已通过三级临床观察并处于药物开发阶段^[21]。但是,AR 抑制剂是否能有效的阻止糖尿病的并发症还是需要长期的实验与临床的研究与观察。

参考文献(References)

- [1] Tang WH, Kathleen A, Hwa J. Aldose reductase, oxidative stress, and diabetic mellitus [J]. Frontiers in Pharmacology, 2012, 3:87

- [2] Drel VR, Pacher P, Ali TK, et al. Aldose reductase inhibitor fidarestat counteracts diabetes-associated cataract formation, retinal oxidative-nitrosative stress, glial activation, and apoptosis [J]. *Int J Mol Med*, 2008, 21(6): 667-676
- [3] Kador PF, Betts D, Wyman M, et al. Effects of topical administration of an aldose reductase inhibitor on cataract formation in dogs fed a diet high in galactose[J]. *Am J Vet Res*, 2006, 67(10): 1783-1787
- [4] 崔金丽, 徐国兴, 陈瑞庆. 糖尿病性白内障发病机制的研究进展[J]. *国际眼科杂志*, 2012, 12(2): 246-248
Cui Jin-li, Xu Guo-xing, Chen rui-qing. Research progress in pathogenesis of diabetic cataract[J]. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2012, 12(2): 246-248
- [5] Hamada Y, Nakashima E, Naruse K, et al. A copper chelating agent suppresses carbonyl stress in diabetic rat lenses [J]. *J Diabetes Complications*, 2005, 19(6): 328-334
- [6] Ranjan M, Nayak S, Rao BS. Immunochemical detection of glycated beta- and gamma-crystallins in lens and their circulating autoantibodies (IgG) in streptozotocin induced diabetic rat [J]. *Mol Vis*, 2006, 12: 1077-1085
- [7] Kim YS, Kim NH, Lee SW, et al. Effect of protocatechualdehyde on receptor for advanced glycation end products and TGF-beta1 expression in human lens epithelial cells cultured under diabetic conditions and on lens opacity in streptozotocin-diabetic rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 569(3): 171-179
- [8] Zhang J, Yan H, Harding JJ, et al. Identification of the primary targets of carbamylation in bovine lens proteins by mass spectrometry[J]. *Curr Eye Res*, 2008, 33(11):963-976
- [9] Obrosova IG. Increased sorbitol pathway activity generates oxidative stress in tissue sites for diabetic complications [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2005, 7(11-12): 1543-1552
- [10] Obrosova IG, Fathallah L. Evaluation of an aldose reductase inhibitor on lens metabolism, ATPases and antioxidative defense in streptozotocin-diabetic rats: an intervention study [J]. *Diabetologia*, 2000, 43(8): 1048-1055
- [11] Lou MF. Redox regulation in the lens [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2003, 22(5): 657-682
- [12] Qiao F, Xing K, Lou MF. Modulation of lens glycolytic pathway by thioltransferase[J]. *Exp Eye Res*, 2000, 70(6): 745-753
- [13] Kyselova Z, Gajdosik A, Gajdosikova A, et al. Effect of the pyridoxin-dole antioxidant stobadine on development of experimental diabetic cataract and on lens protein oxidation in rats: comparison with vitamin E and BHT[J]. *Mol Vis*, 2005, 11: 56-65
- [14] Srivastava SK, Yadav U, Reddy A. Aldose Reductase Inhibition Suppresses Oxidative Stress Induced Inflammatory Disorders [J]. *Chem Biol Interact*, 2011, 191(1-3): 330-338
- [15] Oates PJ. Aldose reductase, still a compelling target for diabetic neuropathy[J]. *Curr Drug Targets*, 2008, 9(1): 14-36
- [16] Drel VR, Pacher P, Ali TK, et al. Aldose reductase inhibitor fidarestat counteracts diabetes-associated cataract formation, retinal oxidative-nitrosative stress, glial activation, and apoptosis [J]. *Int J Mol Med*, 2008, 21(6): 667-676
- [17] Nambu H, Kubo E, Takamura Y, et al. Attenuation of aldose reductase gene suppresses high-glucose-induced apoptosis and oxidative stress in rat lens epithelial cells [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 82(1): 18-24
- [18] Biswas S, Harris F, Singh J, et al. Role of calpains in diabetes mellitus-induced cataractogenesis: a mini review [J]. *MolCell Biochem*, 2004, 261(1-2): 151-159
- [19] Ettl A, Daxer A, Gottinger W, et al. Inhibition of experimental diabetic cataract by topical administration of RS-verapamil hydrochloride[J]. *Br J Ophthalmol*, 2004, 88(1): 44-47
- [20] Obrosova IG, Kador PF. Aldose reductase / polyol inhibitors for diabetic retinopathy[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2011, 12(3):373-385
- [21] Ramunno A, Cosconati S, Sartini S, et al. Progresses in the pursuit of aldose reductase inhibitors: the structure-based lead optimization step [J]. *Eur J Med Chem*, 2012, 51:216-226

(上接第 1312 页)

- [9] Du J, Zheng JH, Chen XS, et al. High preoperative plasma fibrinogen is an independent predictor of distant metastasis and poor prognosis in renal cell carcinoma [J]. *Int J Clin Oncol*, 2013, 18(3): 517-23
- [10] Tsimafeyev IV, Demidov LV, Madzhuge AV, et al. Hypercoagulability as a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2009, 28: 30
- [11] Verheul HM, Vaner K, Homs MY, et al. The relationship of vascular endothelial growth factor and coagulation factor (fibrin and fibrinogen) expression in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Urology*, 2010, 75(3): 608-614
- [12] Rickles FR. Mechanisms of cancer-induced thrombosis in cancer[J]. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2006, 35(1-2): 103-110
- [13] Mousa SA, Petersen LJ. Anti-cancer properties of low-molecular-weight heparin: preclinical evidence [J]. *Thromb Haemost*, 2009, 15(2): 258-267
- [14] 戴庆忠, 谭瑜. 恶性肿瘤患者凝血指标检测的临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2009, 3(5): 347-348
Dai Qing-zhong, Tan Yu. Clinical significance of hemagglutination index detection in patients with malignant tumor [J]. *Lab Med Clin*, 2009, 3(5): 347-348
- [15] Wun T, White R H. Epidemiology of cancer related venous thromboembolism [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2009, 22(1): S3-16