

“代谢记忆”现象与糖尿病视网膜病变

李俊 许迅

【摘要】 “代谢记忆”现象是指,糖尿病患者发病时,如果高血糖不能及时调整到正常,即使后来血糖持续稳定在正常水平,其慢性并发症(包括视网膜病变)仍然会发生发展,难以逆转。糖尿病视网膜病变是一种常见的糖尿病并发症。现就“代谢记忆”与糖尿病视网膜病变发病的关系、“代谢记忆”现象的产生机制以及抗“代谢记忆”药物等研究状况进行简要综述,以期对糖尿病视网膜病变的防治提供新的策略。

【关键词】 代谢记忆; 糖尿病视网膜病变; 分子机制; 预防与治疗

Metabolic memory and diabetic retinopathy

LI Jun*, XU Xun. * Department of

Ophthalmology, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, China

Corresponding author: XU Xun, Email: drxuxun@sjtu.edu.cn

【Abstract】 Abundant evidence has established that glycemic control, if not started at a very early stage of diabetes, is not enough to completely reduce its chronic complications, including retinopathy. This phenomenon has recently been defined as “metabolic memory”. Diabetic retinopathy (DR) is one of the common complications. This review summarizes the relationship between the “metabolic memory” phenomenon and DR, the molecular mechanisms for propagating this phenomenon, and potential therapeutic agents to reverse “metabolic memory” in DR, contributing to a future strategy in the prevention and treatment of DR.

【Key words】 Metabolic memory; Diabetic retinopathy; Molecular mechanisms; Prevention and treatment; Review

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病最常见的微血管并发症之一,是严重的致盲性眼病。目前,预防和治疗 DR 成为学术界关注的焦点和重大的公共卫生问题。长期慢性的高血糖与 DR 的发生与发展密切相关,然而,单纯控制血糖并不能完全阻止糖尿病慢性并发症(包括 DR)的发生与发展。因此,糖尿病并发症发病机制的研究有待进一步深入。最近,美国糖尿病控制和并发症研究(The Diabetes Control and Complications Trial, DCCT)和其后进行的糖尿病干预与并发症流行病学研究(The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, EDIC)提出了糖尿病并发症发病的“代谢记忆”现象^[1]。所谓“代谢记忆”现象是指,糖尿病患者发病时,早期高血糖的环境能够被糖尿病机体靶器官(如眼、心脏、肾脏、四肢)长时间的所“记忆”,如果高血糖不能及时调整到正常,即使后来血糖持续稳定在正常水平,其慢性并发症(包括视网膜病变)仍然会发生发展,难以逆转。“代谢记忆”现象的提出标志着对糖尿病并发症发病机制的认识有了一个突破性的进展,同时也对其防治提出了新的挑战。无疑,DR 发病机制的研究是糖尿病并发症发病机

制研究的重要内容;“代谢记忆”也同样指导着 DR 发病机制及其防治的研究,两者是不可分割的统一整体。现就两者之间的关系作一综述。

1 “代谢记忆”现象与 DR

DCCT 以 1 型糖尿病患者为研究对象,经过平均 6.5 年的随访,研究表明:与常规治疗相比,强化降糖治疗可极为显著地减少 DR 的发生与发展^[2]。鉴于 DCCT 得出的有益结论,在随后的 EDIC 试验中,所有患者均采用强化治疗,与全程接受强化治疗者相比,DCCT 常规治疗组患者在改用强化治疗 4 年和 7 年后,其视网膜病变发病率仍较高^[3-4],甚至在长达 10 年之后继续观察,发现强化治疗依然对减少 DR 的发生与发展有益^[5]。这些临床研究表明在 1 型糖尿病中存在“代谢记忆”现象,提示早期血糖控制对 1 型糖尿病并发症(包括 DR)有持久的有益作用。同样地,在 2 型糖尿病中也存在“代谢记忆”现象。英国前瞻性糖尿病研究及其后续研究发现,接受常规治疗的 2 型糖尿病患者中,视网膜微血管病变的发病率高于在试验和随访期间全程接受强化治疗的对照组^[6]。

在 DR 动物模型中也可观察到“代谢记忆”现象。早在 1987 年,Engerman 和 Kern^[7]在糖尿病狗视网膜上首次对此进行了相关报道,他们历经 5 年的观察发现,四氧嘧啶诱导的糖尿病狗在 2 个月高血糖后强化治疗使血糖恢复正常可以

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2013.09.016

作者单位:323000 丽水市中心医院眼科中心(李俊);200080 上海交通大学附属上海第一人民医院眼科(许迅)

通信作者:许迅,Email: drxuxun@sjtu.edu.cn

抑制视网膜毛细血管动脉瘤和其他血管损害,而高血糖 2.5 年后纠正血糖并不能减轻糖尿病视网膜病变程度。随后 Hammes 等^[8]用蔗糖喂饲建立糖尿病大鼠模型,发现成模 6 周后通过胰岛移植来控制血糖可避免 DR 的发生,而成模 12 周后再移植胰岛则无此作用。研究还发现,30%半乳糖喂饲建立糖尿病大鼠模型一定时期后,停止给予半乳糖并不能减轻视网膜病变的进展^[9]。最近,Kanwar 和 Kowluru^[10]还发现,与全程(12 个月)较差血糖控制的糖尿病大鼠相比,6 个月后再重新建立良好的血糖水平既不能阻止视网膜无细胞毛细血管的增加,也不能减少视网膜细胞的凋亡^[11]。

2 “代谢记忆”现象产生的可能机制

尽管多个大型临床研究及动物实验均证实了“代谢记忆”现象的存在,且“代谢记忆”影响 DR 的发生与发展已被广大研究者所认识,但目前对这种现象的产生机制尚不完全清楚。

2.1 氧化应激

持续的慢性高血糖可以引起机体组织的氧化应激损伤。糖尿病并发症统一机制学说认为,线粒体呼吸链中活性氧(reactive oxygen species,ROS)产生过量,触发了许多细胞内信号传导通路,使得信号级联放大,导致多条途径激活,最终引起糖尿病并发症。大量的研究表明,氧化应激在 DR 发病机制中起着关键作用。由此推测,氧化应激可能是 DR“代谢记忆”现象产生的重要机制。Kowluru 和 Koppolu^[12]发现,30%半乳糖喂饲大鼠 2 个月,再给予正常饮食喂养 1 个月,能够部分降低视网膜脂质过氧化物和一氧化氮水平,但对还原性谷胱甘肽和硝基酪氨酸的生成没有作用。随后,Kowluru^[13]在链脲佐菌素(streptozotocin,STZ)诱导的糖尿病大鼠视网膜中也得到了相似的结果,而且发现在高血糖持续 6 个月后再重新控制血糖,则不能逆转视网膜脂质过氧化物和一氧化氮的增加,也不能恢复锰超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase,MnSOD)和甘油醛-3-磷酸脱氢酶的抗氧化活性^[10]。最近,Ihnat 等^[14]证实,细胞内 ROS 是糖尿病“代谢记忆”现象产生的重要物质,抗氧化剂 α -硫辛酸能够阻止细胞内 ROS 增加,进而阻断“代谢记忆”效应。

氧化应激似乎能够很好地解释糖尿病“代谢记忆”现象的产生。然而,ROS 的生物半衰期仅为数分钟,而“代谢记忆”现象可持续数年乃至更久^[15]。这种时间上的差异可能是由于,ROS 作用于线粒体 DNA,进而改变诸如转葡萄糖基酶、氧化呼吸链蛋白等细胞内生物化学物质的生物构象及功能,从而产生更持久的效果^[16]。

2.2 晚期糖基化终末产物(Advanced glycation end products, AGEs)

AGEs 是在慢性高血糖环境下,葡萄糖通过非酶化与其他大分子物质形成的稳定的共价产物。AGEs 通过其受体与 ROS 之间形成相互交联,引起糖尿病血管损害。DCCT 试验结束前 1 年,采用皮肤活检法在 1 型糖尿病患者中检测了 AGEs 的水平。与常规治疗相比,强化治疗使 AGEs 水平明显降低。AGEs 水平与 DR 以及糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)等糖尿病并发症的发病率呈相同趋势^[17]。在

EDIC 研究中同样发现,DR 和 DN 的 10 年发病率与 AGEs 水平呈显著正性相关,糖化胶原和 AGEs 可以作为预测 DR 发生的指标^[18]。因此,AGEs 在“代谢记忆”现象的产生以及 DR 的发生与发展过程中起着非常重要的作用,是未来治疗 DR 的新方向^[19]。

2.3 表观遗传修饰

随着对表观遗传学与糖尿病血管病变关系的深入研究,表观遗传修饰作为“代谢记忆”效应产生的可能机制已得到广泛论证^[20]。表观遗传修饰主要包括影响基因表达的 DNA 甲基化和组蛋白乙酰化修饰。最近,Zhong 和 Kowluru^[21]利用 STZ 诱导的糖尿病大鼠模型发现,持续的高糖能够引起大鼠视网膜中组蛋白脱乙酰酶的激活、组蛋白乙酰化酶以及组蛋白乙酰化水平降低,而糖尿病大鼠经过 6 个月的血糖控制不佳期后紧接着给予 6 个月的理想血糖控制,并不能逆转视网膜组蛋白乙酰化水平的降低。在体外培养的牛视网膜微血管内皮细胞试验中,也显示出相似的结果。该作者进一步研究发现,糖尿病可引起编码 MnSOD 的核基因(Superoxide dismutase-2, SOD2)增强子和启动子表观基因持久活化,导致 SOD2 基因表达下调,即使糖尿病大鼠经过 2 个月的血糖控制不佳期后立即给予 2 个月的理想血糖控制,上述表观基因活化和基因表达下调仍持续存在^[22]。我们的实验同样发现,组蛋白脱乙酰酶 SIRT1 是阻止 DR“代谢记忆”现象的关键酶^[23],提示持续存在的组蛋白修饰也可能是 DR“高糖记忆”效应发生的重要机制。

2.4 炎症反应与细胞凋亡

DR 是一种慢性炎症性疾病,视网膜细胞凋亡在其发生与发展过程中起着非常重要的作用。Chan 等^[24]发现高糖 6 个月后再重新建立良好的血糖水平并不能完全降低先前高血糖造成的视网膜白细胞介素-1 β /肿瘤坏死因子- α 、诱导性一氧化氮合酶、血管细胞粘附分子-1 等炎症介质表达上调,亦不能逆转视网膜细胞凋亡的增加^[11]。随后,同一团队在体外培养的视网膜周细胞中也观察到同样的现象^[25]。他们还发现,在血糖增高 2 个月后即严格控制血糖可使高血糖诱导的视网膜半胱天冬酶-3 和核转录因子- κ B 活性部分恢复正常,然而在血糖增高 6 个月后再严格控制血糖,则对两者的活化都不再有明显作用^[26]。以上研究证实,视网膜的炎性反应和细胞凋亡也参与了 DR“代谢记忆”现象的发生。

3 阻断“代谢记忆”现象防治 DR

阻断“代谢记忆”是未来防治 DR 的重要策略^[15]。“代谢记忆”学说的核心是糖尿病靶器官能够“记忆”其所处的高糖环境,无疑,积极控制血糖,尽早使其降低至正常水平是 DR 防治的关键。其次,线粒体氧化应激是“代谢记忆”现象产生的重要机制,抗氧化剂 α -硫辛酸能够阻断“代谢记忆”效应对内皮细胞的损害^[14]。因此,抗氧化剂协同降血糖治疗可以减轻糖尿病对其靶器官的损伤,是防治 DR 的有效方法。另外,减少 AGEs 的形成,逆转和调控高糖诱发的染色质表观修饰,阻止炎性反应以及细胞凋亡也是阻断糖尿病“高糖记忆”、防治 DR 的有效途径。现阶段,口服降糖药二甲双胍和格列齐特具有降糖外的减少氧化应激和抑制 AGEs 形成的作用;抗高血压

药物血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素受体1阻断剂能够阻断AGEs与其受体间的相互作用,减少氧化应激;非诺贝特可以阻止炎症反应和凋亡的发生;他汀类降脂药同样具有上述功能。这些药物已经被证实能够阻断“代谢记忆”,但其能否用来防治DR,尚待大规模的临床试验进一步验证。

4 小结与展望

综上所述,“代谢记忆”现象与DR的发生与发展密切相关,糖尿病患者早期积极降糖治疗必须引起足够的重视。氧化应激、AGEs、表观遗传修饰、炎症反应和细胞凋亡等可能参与了“代谢记忆”现象的产生。尽管多种药物均呈现出针对这些机制的靶向作用,但目前尚缺乏临床试验证据支持。随着对“代谢记忆”现象的不断认识以及药理作用机制的深入研究,必将为DR的预防和治疗策略带来革命性的变换。

参考文献:

- [1] Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2005, 353: 2643-53.
- [2] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993, 329: 977-986.
- [3] The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*, 2000, 342: 381-389.
- [4] Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA*, 2002, 287: 2563-2569.
- [5] White NH, Sun W, Cleary PA, et al. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*, 2008, 126: 1707-1715.
- [6] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1577-1589.
- [7] Engerman RL, Kern TS. Progression of incipient diabetic retinopathy during good glycemic control. *Diabetes*, 1987, 36: 808-812.
- [8] Hammes HP, Klinzing I, Wiegand S, et al. Islet transplantation inhibits diabetic retinopathy in the sucrose-fed diabetic Cohen rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1993, 34: 2092-2096.
- [9] Cusick M, Chew EY, Ferris F, 3rd, et al. Effects of aldose reductase inhibitors and galactose withdrawal on fluorescein angiographic lesions in galactose-fed dogs. *Arch Ophthalmol*, 2003, 121: 1745-1751.
- [10] Kanwar M, Kowluru RA. Role of glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase in the development and progression of diabetic retinopathy. *Diabetes*, 2009, 58: 227-234.
- [11] Kowluru RA, Chan PS. Metabolic memory in diabetes—from in vitro oddity to in vivo problem: role of apoptosis. *Brain Res Bull*, 2010, 81: 297-302.
- [12] Kowluru RA, Koppolu P. Termination of experimental galactosemia in rats, and progression of retinal metabolic abnormalities. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43: 3287-3291.
- [13] Kowluru RA. Effect of reinstatement of good glycemic control on retinal oxidative stress and nitrate stress in diabetic rats. *Diabetes*, 2003, 52: 818-823.
- [14] Ilnat MA, Thorpe JE, Kamat CD, et al. Reactive oxygen species mediate a cellular 'memory' of high glucose stress signalling. *Diabetologia*, 2007, 50: 1523-1531.
- [15] Ceriello A, Ilnat MA, Thorpe JE. Clinical review 2: The "metabolic memory": is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94: 410-415.
- [16] Madsen-Bouterse SA, Mohammad G, Kanwar M, et al. Role of mitochondrial DNA damage in the development of diabetic retinopathy, and the metabolic memory phenomenon associated with its progression. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 13: 797-805.
- [17] Monnier VM, Bautista O, Kenny D, et al. Skin collagen glycation, glycoxidation, and crosslinking are lower in subjects with long-term intensive versus conventional therapy of type 1 diabetes: relevance of glycated collagen products versus HbA1c as markers of diabetic complications. DCCT Skin Collagen Ancillary Study Group. *Diabetes Control and Complications Trial*. *Diabetes*, 1999, 48: 870-880.
- [18] Genuth S, Sun W, Cleary P, et al. Glycation and carboxymethyllysine levels in skin collagen predict the risk of future 10-year progression of diabetic retinopathy and nephropathy in the diabetes control and complications trial and epidemiology of diabetes interventions and complications participants with type 1 diabetes. *Diabetes*, 2005, 54: 3103-3111.
- [19] Takeuchi M, Takino J, Yamagishi S. Involvement of the toxic AGEs (TAGE)-RAGE system in the pathogenesis of diabetic vascular complications: a novel therapeutic strategy. *Curr Drug Targets*, 2010, 11: 1468-1482.
- [20] Intine RV, Sarras MP, Jr. Metabolic Memory and Chronic Diabetes Complications: Potential Role for Epigenetic Mechanisms. *Curr Diab Rep*, 2012, 12: 551-559.
- [21] Zhong Q, Kowluru RA. Role of histone acetylation in the development of diabetic retinopathy and the metabolic memory phenomenon. *J Cell Biochem*, 2010, 110: 1306-1313.
- [22] Zhong Q, Kowluru RA. Epigenetic changes in mitochondrial superoxide dismutase in the retina and the development of diabetic retinopathy. *Diabetes*, 2011, 60: 1304-1313.
- [23] Zheng Z, Chen H, Li J, et al. Sirtuin 1-mediated cellular metabolic memory of high glucose via the LKB1/AMPK/ROS pathway and therapeutic effects of metformin. *Diabetes*, 2012, 61: 217-228.
- [24] Chan PS, Kanwar M, Kowluru RA. Resistance of retinal inflammatory mediators to suppress after reinstatement of good glycemic control: novel mechanism for metabolic memory. *J Diabetes Complications*, 2010, 24: 55-63.
- [25] Kowluru RA, Zhong Q, Kanwar M. Metabolic memory and diabetic retinopathy: role of inflammatory mediators in retinal pericytes. *Exp Eye Res*, 2010, 90: 617-623.
- [26] Kowluru RA, Chakrabarti S, Chen S. Re-institution of good metabolic control in diabetic rats and activation of caspase-3 and nuclear transcriptional factor (NF-kappa B) in the retina. *Acta Diabetol*, 2004, 41: 194-199.

(收稿日期:2012-10-06)

(本文编辑:季魏红)