

# 晶状体糖基化终末产物与糖尿病视网膜病变的关系

王卓实 杨霞霞 徐玲 何伟

110034 沈阳何氏眼科医院

通信作者:何伟, Email: hewei0111@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.01.013

**【摘要】** **背景** 晚期糖基化终末产物(AGEs)的产生是糖尿病(DM)的重要特征之一,其在DM相关眼病中的表达及其意义仍有待研究。**目的** 探讨DM性与非DM(NDM)性白内障患者晶状体中AGEs含量的变化,研究其与糖尿病视网膜病变(DR)程度之间的关系。**方法** 采用病例对照研究方法,于2014年8—12月从在沈阳何氏眼科医院行超声乳化手术的白内障患者中获取40例40眼的晶状体核,核硬度为Ⅲ-Ⅳ级(Emery分级方法)。按照患者是否患有DM分为NDM组(10例)和DM组(30例),然后依据糖尿病视网膜病变国际临床标准将DM组分为无DR(NDR)组、非增生期DR(NPDR)组和增生期DR(PDR)组,每个组均为10例。采用ELISA法对各组患者晶状体中AGEs成分进行定量检测和比较。**结果** NDR组、NPDR组和PDR组患者晶状体中戊糖苷素质量浓度分别为(31.90±5.00)、(35.83±4.22)和(38.59±5.11)pg/ml, CML质量浓度分别为(18.82±3.84)、(19.65±2.12)和(23.77±4.73)μg/L, 咪唑酮质量浓度分别为(13.12±2.71)、(14.48±2.01)和(15.37±2.74)pg/ml, 均明显高于NDM组的(27.69±1.53)pg/ml、(11.36±1.47)μg/L和(10.21±0.54)pg/ml, 差异均有统计学意义(均 $P<0.01$ ), PDR组患者晶状体中戊糖苷素和羧甲基赖氨酸(CML)质量浓度均明显高于NDR组, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ ), 而NDR组、NPDR组和PDR组间晶状体中咪唑酮质量浓度的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。受检患者晶状体核中CML质量浓度与戊糖苷素质量浓度间、CML质量浓度与咪唑酮质量浓度间和戊糖苷素质量浓度与咪唑酮质量浓度间均呈中等正相关( $r=0.623, 0.717, 0.669$ , 均 $P=0.000$ )。**结论** DM组晶状体中戊糖苷素、CML、咪唑酮含量显著高于NDM组。晶状体AGEs的水平或可作为评估DR程度的指标。

**【关键词】** 糖尿病; 晚期糖基化终末产物/代谢; 糖尿病视网膜病变; 白内障

**Relationship of lens advanced glycosylation end products with diabetic retinopathy** Wang Zhuoshi, Yang

Xiaxia, Xu Ling, He Wei

Shenyang He Eye Hospital, Shenyang 110034, China

Corresponding author: He Wei, Email: hewei0111@163.com

**【Abstract】** **Background** The generation of advanced glycosylation end products (AGEs) is one of the most important characteristics in diabetes mellitus (DM). Its role in diabetic eye disease is still unclear. **Objective** This study was to investigate the changes of AGE levels in human cataractous lens in diabetic patients and further explore the relationship of lens AGEs with early diabetic retinopathy (DR). **Methods** This study protocol was approved by Ethic Committee of He Eye Hospital. A cases controlled clinical study was carried out. Forty human nuclei were obtained from 40 cataract patients during the phacoemulsification in He Eye Hospital from August to December 2014, with the nuclear hardness of Ⅲ-Ⅳ grades (Emery grading). The eyes were divided into non-DM (NDM) group and DM group, and the DM group was further divided into non-DR (NDR) group, non-proliferative DR (NPDR) group and proliferative DR (PDR) group. Lens AGE level was quantitatively detected by ELISA. **Results** The content of pentosidine was (31.90±5.00), (35.83±4.22) and (38.59±5.11) pg/ml, and that of carboxymethyl lysine (CML) was (18.82±3.84), (19.65±2.12) and (23.77±4.73) μg/L, and that of imidazolone was (13.12±2.71), (14.48±2.01) and (15.37±2.74) pg/ml in the NDR group, NPDR group and PDR group, respectively, which was significantly higher than (27.69±1.53) pg/ml, (11.36±1.47) μg/L and (10.21±0.54) pg/ml in the NDM group (all at  $P<0.01$ ). The contents of pentosidine and CML in the lens were significantly higher in the PDR

group than those in the NDR group (all at  $P < 0.05$ ); while there was no significant differences in the pentosidine content in the lens among the NDR group, NPDR group and PDR group (all at  $P > 0.05$ ). The positive correlations were found between CML content and pentosidine content ( $r = 0.623, P = 0.000$ ), between CML content and imidazolone content ( $r = 0.717, P = 0.000$ ) as well as between pentosidine content and imidazolone content ( $r = 0.669, P = 0.000$ ). **Conclusions** The levels of pentosidine, CML and imidazolone in cataractous lens are obviously elevated in the DM patients. The levels of pentosidine and CML in the lens are gradually raised as the aggravation of DR. AGEs might be a potential maker for the assessment of diabetes.

**[Key words]** Diabetes mellitus; Advanced glycosylation end product/metabolism; Diabetic retinopathy; Cataract

晚期糖基化终末产物(advanced glycosylation end products, AGEs)的产生是糖尿病(diabetes mellitus, DM)及其并发症发展的重要特征。AGEs是体内蛋白质与葡萄糖或其他还原单糖反应生成的一类稳定共价化合物,可导致血管内皮细胞的损伤、促进白细胞的黏附、增加血小板的聚集并刺激血管平滑肌增生等,引起动脉粥样硬化、心血管病变、肾脏病变等DM并发症。AGEs的形成是一个缓慢的过程,主要影响体内半衰期较长的蛋白如富含赖氨酸、羟赖氨酸、精氨酸的胶原蛋白及晶状体蛋白,同时受血糖浓度的影响,且AGEs形成后难以降解,从而在DM患者体内积聚,产生致病作用<sup>[1-2]</sup>。AGEs的成分主要包括戊糖苷素、羧甲基赖氨酸(carboxy methyl lysine, CML)、咪唑酮、吡咯素等。研究表明,DM患者血清中AGEs含量显著升高,DM性白内障患者晶状体中CML及咪唑酮的含量明显高于非DM(non-DM, NDM)性白内障患者<sup>[3]</sup>,提示AGEs在DM性白内障形成中可能发挥重要作用。本研究探讨在中国DM患者晶状体中AGEs含量的变化,比较DM性与NDM性白内障患者晶状体中AGEs含量的差异,进一步揭示AGEs与糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)病程之间的关系。

## 1 材料与方 法

### 1.1 一般资料

采用病例对照研究方法,选取2014年8—12月在沈阳何氏眼科医院行超声乳化手术的白内障患者40例,患者年龄为55~75岁,男19例,女21例。按照是否患有DM将患者分为NDM组和DM组,NDM组包括年龄相关性白内障患者10例,DM组为经内分泌科确诊的2型DM性白内障患者30例,其中DM组依据DR国际临床标准(2002年)<sup>[4]</sup>分为无明显视网膜病变(non-DR, NDR)组、非增生期DR(non-proliferative DR, NPDR)组、增生期DR(proliferative DR, PDR)组,每组10例。DM组中DM病史为1~5年者8例,6~10年者11例,10年以上者11例,其中

17例用降糖类药物治疗血糖水平,12例采用胰岛素注射控制血糖水平,1例患者未接受系统诊治。所有患者术前均排除中毒性白内障、外伤性白内障、青光眼、葡萄膜炎、眼外伤等其他眼病以及内眼手术史。依据Emery核硬度分级方法<sup>[5]</sup>,患眼白内障核硬度分级均为Ⅲ~Ⅳ级。本研究经沈阳何氏眼科医院伦理委员会批准[审批文号:YJ(2014)K001.02],本研究设计符合赫尔辛基宣言。

### 1.2 方法

**1.2.1 患者一般检测指标** 记录年龄、性别,测量身高、体质量、收缩压(systolic blood pressure, SBP)和舒张压(diastolic blood pressure, DBP),计算体质量指数(body mass index, BMI), $BMI = \text{体质量}(\text{kg}) / \text{身高}^2$ 。检查视力、眼压、眼前节情况、眼底病变程度及眼底照相、B型超声、角膜曲率等,各种检查均由相应专业的同一名医师操作。

**1.2.2 生物化学指标检测** 检测患者糖化血红蛋白(haemoglobin A1c, HbA1c)、三酰甘油(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和空腹血糖(fasting blood-glucose, FPG)。

**1.2.3 ELISA法测定晶状体AGEs质量浓度** 收集超声乳化白内障手术中摘出的晶状体核,置于5ml离心管中,用PBS(pH=7.5)漂洗,加入1.5ml NaOH(0.1mol/L)溶液,混匀,离心半径为12.5cm,以12000r/min离心20min,收集上清液,用1.0mol/L HCl溶液将pH值调至7.5,BCA法测定蛋白浓度。从冰箱中取出试剂盒及待测样品,室温下平衡30min备用。将样品(3个复孔)和标准品各50 $\mu\text{l}$ 加入酶标包被板中混匀,膜封板后置37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温振荡器中温育30min,弃液体,甩干,每孔加满洗涤液,静置30s后弃去,重复5次,拍干,每孔加入酶标试剂50 $\mu\text{l}$ 。再次重复以上温育、洗涤操作。每孔加入50 $\mu\text{l}$ 显色剂A,再加入50 $\mu\text{l}$ 显色剂B,振荡混匀,置于37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温振荡器

避光显色 10 min。每孔加入 50  $\mu$ l 终止液混匀,终止反应。15 min 内用酶标仪于波长 450 nm 处测吸光度(A)值。绘出标准曲线,利用标准品浓度与 A 值计算晶状体中 AGEs 质量浓度。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计学处理。本研究测量指标的数据资料用  $\bar{x} \pm s$  表示。采用均衡分组多水平研究设计,DM 组、NDM 组、NPDR 组和 PDR 组患者晶状体中戊糖苷素、CML 和咪唑酮质量浓度的总体差异比较均采用单因素方差分析,组间多重比较采用 LSD-t 检验。DM 患者各检测指标的关系采用 Pearson 线性相关分析。计数资料比较用卡方检验。采用双尾检测法,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 DM 组与 NDM 组患者基线特征比较

DM 组与 NDM 组患者性别、年龄、体质量指数、血压、TG 等方面差异均无统计学意义,DM 组患者 FPG 水平和 HbA1c 比例明显高于 NDM 组,差异均有统计学意义(表 1)。

表 1 DM 组与 NDM 组患者基线特征比较

项目	DM 组	NDM 组	$\chi^2/t$ 值	P 值
性别(男/女, n) <sup>a</sup>	13/17	6/4	0.301	0.473
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁) <sup>b</sup>	64.00 $\pm$ 4.10	64.63 $\pm$ 7.56	-0.334	0.741
BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>	23.7 $\pm$ 3.7	23.4 $\pm$ 3.6	-0.194	0.847
SBP( $\bar{x} \pm s$ , mmHg) <sup>b</sup>	141.8 $\pm$ 17.5	133.3 $\pm$ 14.1	-1.340	0.188
DBP( $\bar{x} \pm s$ , mmHg) <sup>b</sup>	82.7 $\pm$ 10.1	80.0 $\pm$ 5.6	-1.503	0.303
TG( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	1.7 $\pm$ 0.7	1.8 $\pm$ 0.6	0.416	0.680
TC( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	5.7 $\pm$ 1.2	5.7 $\pm$ 0.9	-0.024	0.981
HDL-C( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	1.3 $\pm$ 0.3	1.5 $\pm$ 0.3	1.736	0.910
LDL-C( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	3.4 $\pm$ 0.7	3.5 $\pm$ 0.7	0.180	0.858
FPG( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	8.0 $\pm$ 2.5	5.5 $\pm$ 2.5	-4.533	0.000
HbA1c( $\bar{x} \pm s$ , %)	7.1 $\pm$ 1.3	5.5 $\pm$ 0.6	-4.579	0.000

注: DM: 糖尿病; NDM: 非糖尿病; BMI: 体质量指数; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; TG: 三酰甘油; TC: 总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; FPG: 空腹血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白(1 mmHg=0.133 kPa)(a:  $\chi^2$  检验; b: 独立样本 t 检验)

### 2.2 各组患者晶状体中 AGEs 各成分的比较

AGEs 成分包括戊糖苷素、CML 和咪唑酮。NDM 组患者晶状体中戊糖苷素质量浓度为 (27.69  $\pm$  1.53)  $\mu$ g/ml, NDR、NPDR、PDR 组分别为 (31.90  $\pm$  5.00)、(35.83  $\pm$  4.22) 和 (38.59  $\pm$  5.11)  $\mu$ g/ml, 4 个组晶状体中戊糖苷素质量浓度的差异有统计学意义 ( $F = 12.660, P = 0.004$ ), 其中 NDR、NPDR、PDR 组患者晶状体中戊糖苷素质量浓度明显高于 NDM 组, 差异均有统计学意义 ( $P = 0.028, 0.001, 0.000$ ), PDR 组

患者晶状体中戊糖苷素质量浓度明显高于 NDR 组, 差异有统计学意义 ( $P = 0.008$ ), NPDR 与 PDR 组间患者晶状体中戊糖苷素质量浓度的差异均无统计学意义 ( $P = 0.174$ ) (图 1A)。

NDM、NDR、NPDR 和 PDR 组患者晶状体中 CML 质量浓度分别为 (11.36  $\pm$  1.47)、(18.82  $\pm$  3.84)、(19.65  $\pm$  2.12) 和 (23.77  $\pm$  4.73)  $\mu$ g/L, 组间总体比较差异有统计学意义 ( $F = 24.410, P = 0.000$ ), NDR、NPDR、PDR 组患者晶状体中 CML 质量浓度明显高于 NDM 组, 差异均有统计学意义 (均  $P = 0.000$ ); PDR 组患者晶状体中 CML 质量浓度明显高于 NDR 组和 NPDR 组, 差异均有统计学意义 ( $P = 0.019, 0.022$ ), NDR 组与 NPDR 组患者晶状体中 CML 质量浓度的差异无统计学意义 (图 1B)。

NDM、NDR、NPDR 和 PDR 组患者晶状体中咪唑酮质量浓度分别为 (10.21  $\pm$  0.54)、(13.12  $\pm$  2.71)、(14.48  $\pm$  2.01) 和 (15.37  $\pm$  2.74)  $\mu$ g/ml, 组间总体比较差异有统计学意义 ( $F = 6.920, P = 0.000$ ), NDR、NPDR 和 PDR 组患者晶状体中咪唑酮质量浓度均明显高于 NDM 组, 差异均有统计学意义 ( $P = 0.008, 0.000, 0.000$ ), NDR、NPDR 及 PDR 组间患者晶状体中咪唑酮质量浓度依次增高, 差异均无统计学意义 ( $P = 0.219, 0.081, 0.416$ ) (图 1C)。

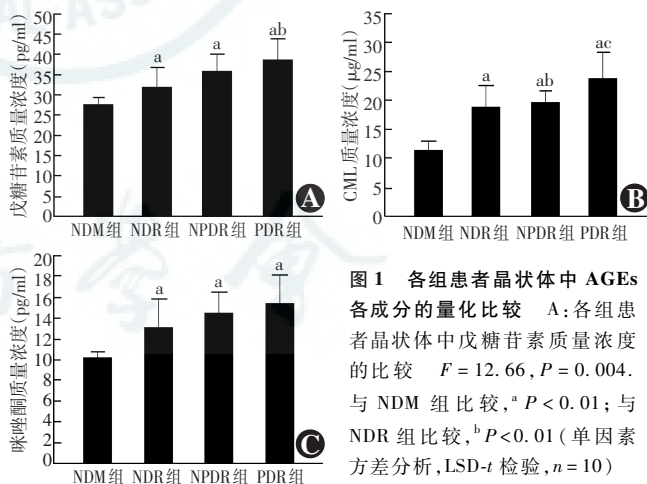


图 1 各组患者晶状体中 AGEs 各成分的量化比较 A: 各组患者晶状体中戊糖苷素质量浓度的比较  $F = 12.66, P = 0.004$ . 与 NDM 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ; 与 NDR 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.01$  (单因素方差分析, LSD-t 检验,  $n = 10$ )

NDM: 非糖尿病; NDR: 非糖尿病视网膜病变; NPDR: 非增生性糖尿病视网膜病变; PDR: 增生性糖尿病视网膜病变 B: 各组患者晶状体中 CML 质量浓度的比较  $F = 24.410, P = 0.000$ . 与 NDM 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ; 与 NDR 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.01$ ; 与 NPDR 组比较, <sup>c</sup> $P < 0.01$  (单因素方差分析, LSD-t 检验,  $n = 10$ ) CML: 羧甲基赖氨酸; NDM: 非糖尿病; NDR: 非糖尿病视网膜病变; NPDR: 非增生性糖尿病视网膜病变; PDR: 增生性糖尿病视网膜病变 C: 各组患者晶状体中咪唑酮质量浓度的比较  $F = 6.92, P = 0.000$ . 与 NDM 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$  (单因素方差分析, LSD-t 检验,  $n = 10$ ) NDM: 非糖尿病; NDR: 非糖尿病视网膜病变; NPDR: 非增生性糖尿病视网膜病变; PDR: 增生性糖尿病视网膜病变

### 2.3 DM 患者晶状体中 AGEs 各成分质量浓度的相关性

DM 患者晶状体核中 CML 质量浓度与戊糖苷素质量浓度呈中度正相关( $r=0.623, P=0.000$ ), 患者晶

状体中 CML 质量浓度与咪唑酮质量浓度间呈中度正相关( $r=0.717, P=0.000$ ); 患者晶状体中戊糖苷素质量浓度与咪唑酮质量浓度间呈中度正相关( $r=0.669, P=0.000$ )(图 2)。

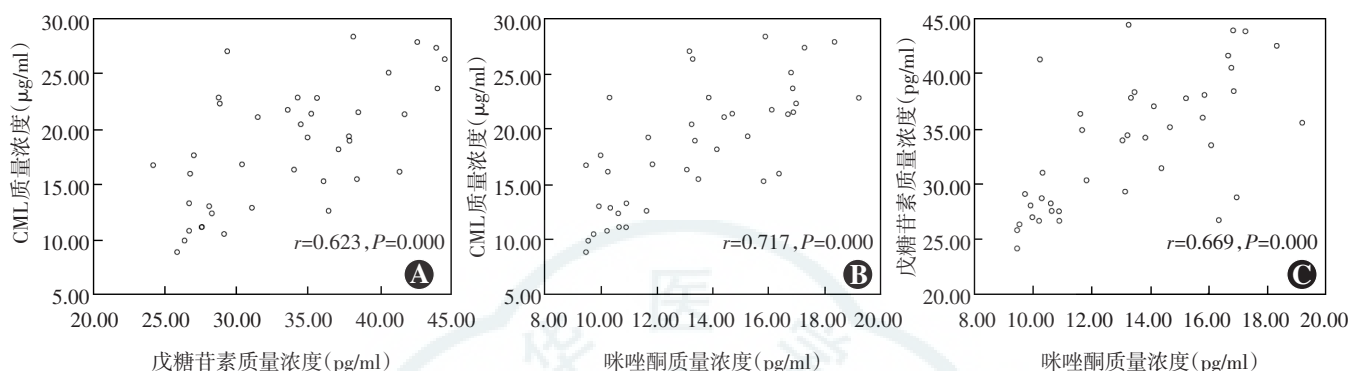


图 2 患者晶状体核中 AGEs 各成分的相关性分析 A: 患者晶状体中 CML 质量浓度与戊糖苷素质量浓度间呈中度正相关( $r=0.623, P=0.000$ ) (Pearson 线性相关分析,  $n=10$ ) CML: 羧甲基赖氨酸 B: 患者晶状体中 CML 质量浓度与咪唑酮质量浓度间呈中度正相关( $r=0.717, P=0.000$ ) (Pearson 线性相关分析,  $n=10$ ) CML: 羧甲基赖氨酸 C: 患者晶状体中戊糖苷素质量浓度与咪唑酮质量浓度间呈中度正相关( $r=0.669, P=0.000$ ) (Pearson 线性相关分析,  $n=10$ )

### 3 讨论

DM 性白内障及 DR 已经成为人类视力损伤及致盲的重要原因之一, 对其预防和形成机制的探讨也成为研究的热点, 而 AGEs 在 DM 病理过程中发挥重要作用。目前已明确的 AGEs 成分有戊糖苷素、CML、咪唑酮、吡咯素、精胺嘧啶等<sup>[6]</sup>。大量研究表明, 机体内的长寿命蛋白质, 如晶状体蛋白, 更易受糖基化作用修饰<sup>[7]</sup>。戊糖苷素是一种形成于蛋白质赖氨酸和精氨酸残基与糖类之间的交联产物, 是一种可反映体内葡萄糖与蛋白质褐变、交联反应的总体含量的有用标志物<sup>[8-9]</sup>。CML 是糖类与蛋白质之间自发氧化的产物, 一种蛋白质中 CML 的含量可以反映其在糖基化与氧化应激的累积暴露程度, 咪唑酮是非氧化 3-脱氧葡萄糖醛酮与蛋白质的凝结产物, 可用作 AGEs 形成的非氧化通路的标志物<sup>[3,9-10]</sup>。Franke 等<sup>[10]</sup>研究表明, 白内障患者的晶状体及房水中主要存在的 AGEs 成分为戊糖苷素、CML 和咪唑酮, 三者的含量均与晶状体的混浊程度及白内障的发病阶段密切相关。

糖基化的增加、晶状体蛋白颜色变深、渗透压增加以及山梨醇通路活性增加诱导的氧化应激等原因被认为是 DM 性白内障加速形成的机制<sup>[11-13]</sup>, 而 AGEs 的形成在上述过程中均发挥重要作用, 因此目前认为 AGEs 代谢参与白内障的形成<sup>[11]</sup>。Kasper 等<sup>[14]</sup>认为年龄老化也伴随着机体蛋白质中 AGEs 的逐渐增加, 老化是影响晶状体中 AGEs 含量变化的不可忽略的重要因素之一。此外, 由于晶状体纤维细胞膜具有亲脂

性, 故水溶性的 AGEs 无法靠近细胞膜而排出, 其累积在细胞内, 导致晶状体混浊<sup>[15]</sup>。Franke 等<sup>[10]</sup>采用免疫组织化学法研究和探索了晶状体中 AGEs 含量与晶状体核颜色之间的关系, 发现随着晶状体核颜色的增加, 晶状体核中 CML、戊糖苷素、咪唑酮的含量均随之增加, 其中咪唑酮的含量比 CML、戊糖苷素的含量增加更加明显。本研究中为了排除年龄及晶状体核颜色对 AGEs 含量的影响, 在纳入患者时均选择 55 ~ 75 岁者, 并选择 III ~ IV 级核的白内障患者, 晶状体核均为深黄色、棕色或琥珀色。

目前检测 AGEs 含量的方法包括分子荧光分析、色谱分析技术、放射免疫分析、放射受体分析等。近年来 ELISA 法被认为是一种准确检测微量 AGEs 的方法<sup>[16]</sup>。本研究采用 ELISA 法对中国人群中 DM 性与 NDM 性白内障患者晶状体中 AGEs 含量进行了比较, 发现在 DM 组患者晶状体中 CML、咪唑酮含量均显著高于 NDM 组, 与国外报道一致; 本研究中 DM 性白内障患者晶状体中戊糖苷素的含量明显升高<sup>[7-8]</sup>, 国外报道中认为 DM 性与 NDM 性白内障患者晶状体中戊糖苷素的含量无明显差异。目前中国尚缺乏相关的研究报道, 本研究首次研究了中国人群中晶状体 AGEs 的变化, 故推测晶状体中戊糖苷素含量的改变可能是中国人群的特异性指标。

DM 患者 AGEs 主要存在于血管及神经胶质细胞中<sup>[17-18]</sup>, 处于微量蛋白尿及视网膜微小病变期时已经可以探测到 AGEs 连接于血管壁细胞或皮肤的胶原纤维中, 已有报道称 AGEs 的这种连接随着 DM 并发症

的发展而增多,由于晶状体不依赖胰岛素作用以及晶状体蛋白本身无逆转反应特性,因此晶状体成为累积糖基化反应的载体<sup>[19]</sup>,这些都提示晶状体中的 AGEs 含量较血清更能真实地反映 AGEs 在体内早期累积的情况。

目前关于晶状体 AGEs 与 DR 发生和进展间关系的研究较少,有研究报道称血清中 CML 水平在 NPDR 和 PDR 的患者中都明显升高,可能通过影响血管内皮细胞和周细胞的功能而导致微循环障碍,从而促使视网膜病变的进展<sup>[20]</sup>。本研究中首次对晶状体中 AGEs 含量与 DR 病程进行了分析,结果显示 NDR、NPDR、PDR 组患者的晶状体中戊糖苷素、CML、咪唑酮质量浓度依次增高,说明三者含量均随着 DR 病程加重而有增加的趋势。但统计分析显示,戊糖苷素在 PDR 组显著高于 NDR 组,CML 质量浓度在 PDR 组显著高于 NPDR 组,而 3 个组间咪唑酮质量浓度的差异无统计学意义,由此推论,CML 在晶状体中的含量较戊糖苷素和 CML 更能敏感地反映 DR 的病程,而戊糖苷素及 CML 水平是否能提示 NPDR 向 PDR 进展尚未完全阐明,仍需证实。

综上所述,本研究中发现 DM 患者晶状体中戊糖苷素、CML、咪唑酮质量浓度显著升高,晶状体中戊糖苷素及 CML 水平伴随着 DR 的进展而增加,戊糖苷素可能是中国人群 DR 的特异性指标。晶状体中的 AGEs 可能是与 DM 病变程度相关的标志物。目前正在研发一种无创的晶状体中 AGEs 水平的检测方法。

## 参考文献

- [1] Naqshbandi M, Harris SB, Esler JG, et al. Global complication rates of type 2 diabetes in Indigenous peoples: a comprehensive review [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 82(1): 1-17. DOI: 10.1016/j.diabres.2008.07.017.
- [2] Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications [M]. *N Engl J Med*, 1988, 318(20): 1315-1321.
- [3] Gul A, Rahman MA, Salim A, et al. Advanced glycation end products in senile diabetic and nondiabetic patients with cataract [J]. *J Diabetes Complications*, 2009, 23(5): 343-348. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2008.04.001.
- [4] Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales [J]. *Ophthalmology*, 2003, 110(9): 1677-1682. DOI: 10.1016/S0161-6420(03)00475-5.
- [5] 葛坚. 眼科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 125.
- [6] Hong SB, Lee KW, Handa JT, et al. Effect of advanced glycation end products on lens epithelial cells *in vitro* [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 275(1): 53-59. DOI: 10.1006/bbrc.2000.3245.
- [7] Cherian M, Smith JB, Jiang XY, et al. Influence of protein-glutathione mixed disulfide on the chaperone-like function of alpha-crystallin [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(46): 29099-29103.
- [8] Sell DR, Monnier VM. Structure elucidation of a senescence cross-link from human extracellular matrix. Implication of pentoses in the aging process [J]. *J Biol Chem*, 1989, 264(36): 21597-21602.
- [9] Smuda M, Henning C, Raghavan CT, et al. Comprehensive analysis of maillard protein modifications in human lenses: effect of age and cataract [J]. *Biochemistry*, 2015, 54(15): 2500-2507. DOI: 10.1021/bi5013194.
- [10] Franke S, Dawczynski J, Strobel J, et al. Increased levels of advanced glycation end products in human cataractous lenses [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2003, 29(5): 998-1004.
- [11] Monnier VM, Cerami A. Nonenzymatic browning *in vivo*: possible process for aging of long-lived proteins [J]. *Science*, 1981, 211(4481): 491-493.
- [12] Kador PF, Akagi Y, Kinoshita JH. The effect of aldose reductase and its inhibition on sugar cataract formation [J]. *Metabolism*, 1986, 35(4 Suppl 1): 15-19.
- [13] Ross WM, Creighton MO, Trevithick JR, et al. Modelling cortical cataractogenesis. VI. Induction by glucose *in vitro* or in diabetic rats: prevention and reversal by glutathione [J]. *Exp Eye Res*, 1983, 37(6): 559-573.
- [14] Kasper M, Funk RH. Age-related changes in cells and tissues due to advanced glycation end products (AGEs) [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2001, 32(3): 233-243.
- [15] 严宏, 杨方, 孙熠. 糖基化在白内障发病中的作用和防治对策 [J]. *国际眼科杂志*, 2005, 5(3): 508-512.  
Yan H, Yang F, Sun Y. Effect of glycosylation in cataract development and the preventive strategies [J]. *Int J Ophthalmol*, 2005, 5(3): 508-512.
- [16] Tahara N, Yamagishi S, Matsui T, et al. Serum levels of advanced glycation end products (AGEs) are independent correlates of insulin resistance in nondiabetic subjects [J]. *Cardiovasc Ther*, 2012, 30(1): 42-48. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2010.00177.x.
- [17] Archer DB, Bowman L. Diabetic retinopathy: some cellular, molecular and therapeutic considerations [M]. *Eye (Lond)*, 1999, 13(Pt 4): 497-523.
- [18] Hammes HP, Alt A, Niwa T, et al. Differential accumulation of advanced glycation end products in the course of diabetic retinopathy [J]. *Diabetologia*, 1999, 42(6): 728-736. DOI: 10.1007/s001250051221.
- [19] Liang JN, Li XY. Interaction and aggregation of lens crystallins [J]. *Exp Eye Res*, 1991, 53(1): 61-66.
- [20] Choudhuri S, Dutta D, Sen A, et al. Role of N-ε-carboxy methyl lysine, advanced glycation end products and reactive oxygen species for the development of nonproliferative and proliferative retinopathy in type 2 diabetes mellitus [J/OL]. *Mol Vis*, 2013, 19: 100-113 [2016-03-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3559098/>.

(收稿日期: 2016-10-23)

(本文编辑: 尹卫靖 杜娟)