

· 专家述评 ·

从能量代谢角度看糖尿病相关眼病的诊疗

邵彦 李筱荣

天津医科大学眼科医院 天津医科大学眼视光学院 天津医科大学眼科研究所 天津市视网膜功能与疾病重点实验室 天津市眼科学与视觉科学国际联合研究中心 300384

通信作者:李筱荣,Email:xiaorli@163.com

【摘要】 能量代谢是维持细胞正常功能活动的基础,生命体的能量来源主要包括糖代谢和脂类代谢。细胞代谢状态决定细胞命运,与细胞的增生、迁移凋亡和分泌等生物学行为密切相关。病理状态下能量代谢调节异常可严重影响细胞、组织和器官的功能。糖尿病是一种以糖脂代谢异常为主要病理特征的代谢异常综合征。糖尿病个体眼组织细胞能量代谢失调是造成糖尿病相关眼部并发症的基础。糖尿病相关眼病主要包括糖尿病视网膜病变(DR)、糖尿病性白内障、糖尿病眼表疾病、视疲劳等,有研究显示高糖血症和胰岛素抵抗会造成眼部组织细胞糖代谢障碍,而脂代谢紊乱会造成线粒体功能障碍,进而引起细胞功能异常,成为糖尿病相关眼部疾病发病机制的始动环节。此外,糖尿病相关眼病的治疗也要从能量代谢角度着眼,致力于改善预后。因此眼科医师应重视能量代谢在糖尿病相关眼病的发生、发展和治疗中发挥的重要作用,从宏观角度审视糖尿病相关眼病的诊疗和预防过程,为糖尿病相关眼病的临床研究和治疗带来新思路。

【关键词】 糖尿病/并发症;糖尿病相关眼病;能量代谢;线粒体功能**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81900891)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200527-00377

A metabolic perspective in diabetic ocular disease

Shao Yan, Li Xiaorong

Tianjin Key Laboratory of Retinal Functions and Diseases, Tianjin International Joint Research and Development Centre of Ophthalmology and Vision Science, Eye Institute and School of Optometry, Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin 300384, China

Corresponding author: Li Xiaorong, Email: xiaorli@163.com

【Abstract】 Cellular energy metabolism including glycolysis and lipid oxidation provides energy to all the fundamental activities in living cells. The metabolic profile indicated by the balance between glycolysis and lipid oxidation plays a critical role in the determination of cell fates, such as proliferation, migration, apoptosis and paracrine signaling pathways. Disease associated aberrant cellular metabolism leads to the dysfunction of cells, tissues and organs. Diabetes is a metabolic syndrome characterized by abnormal glucose and lipid metabolism. The metabolic disorder in the eye which is triggered by diabetic conditions is the basis for diabetes-related ocular complications. Diabetic eye diseases include diabetic retinopathy, diabetic cataract, diabetic ocular surface disease, and visual fatigue etc. At present, studies have shown that hyperglycemia, insulin resistance can impair the glucose metabolism and utilization of eye tissue cells. Dyslipidemia and lipid oxidation disorder will cause mitochondrial dysfunction, increase oxidative stress, chronic inflammation and damage the cell function. These metabolic disturbances initiate and promote the pathogenesis of diabetes-related eye diseases. Therefore, in order to improve the prognosis in treating these diseases, the energy metabolism is an important aspect for ophthalmologists to consider, not only in medicine application but also in surgical intervention. In this article, we aim to analyze the occurrence, development and treatment of diabetes-related eye diseases from the perspective of energy metabolism, which may shed light to the research and clinic applications in diabetes-related ocular diseases.

【Key words】 Diabetes mellitus/complications; Diabetic eye disease; Metabolism; Mitochondrial function**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81900891)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200527-00377

能量代谢决定细胞命运、细胞的增生和凋亡等细胞周期活动,同时也参与细胞的迁移、分泌等功能,正常的能量代谢是细胞维持生命活动的基础。糖尿病患者各组织的糖、脂代谢异常可造成眼部各种类型细胞数目和功能的改变,最终引起糖尿病相关眼病。

1 能量代谢概述

能量代谢是通过一系列化学反应来维持细胞和组织生命活动的过程,细胞是能量代谢的最小单位。能量代谢分为合成反应和分解反应,分解反应产生的 ATP 是供应细胞生命活动所必须的主要能源。ATP 主要来源于糖代谢及脂类代谢过程。糖代谢中的无氧酵解过程特点是迅速,能够保证细胞快速获得能量,同时无氧糖酵解不需要利用氧气,因而多种快速侵袭的恶性肿瘤细胞偏向于利用糖代谢,而将脂类储存并合成为细胞增生所必需的细胞骨架,这种代谢模式在肿瘤细胞的生命模式中称为 Warburg 现象。但是糖尿病患者存在着胰岛素抵抗的现象,使细胞不能有效利用糖类作为能量的来源。脂类代谢是在线粒体中进行的,其过程中需要耗氧,因而称为有氧氧化过程,该过程产生的 ATP 较多,可为细胞活动提供稳定的能量来源。线粒体有氧氧化过程会产生活性氧簇(reactive oxygen species, ROS),正常水平的 ROS 为细胞生命活动所必需,但是脂类代谢失调可能会产生过度的氧化应激反应,ROS 异常升高,导致细胞功能受损。

2 能量代谢与糖尿病相关眼病的防治

2.1 糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)基本的病理改变是视网膜微血管病变和视神经病变。DR 微血管病变的早期病理变化主要是血管屏障功能破坏,后期为病理性新生血管形成。血管内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPC)具有修复血管损伤的作用,本课题组研究发现,能量代谢紊乱一方面可能会造成 EPC 功能损伤,使其丧失修复功能^[1];另一方面会促进 EPC 过度分化为血管内皮细胞(endothelial cell, EC),引起病理性新生血管^[2]。所以调控 EPC 的能量代谢可以起到保护视网膜功能的作用。

除了视网膜的微血管病变以外,DR 的病理过程还涉及视神经病变。视网膜包含三级神经元,各级神经元将光信号转化为生物电信号并传输至视皮质,产生视觉。视网膜三级神经元正常功能的发挥与代谢模式密切相关,如光感受器细胞的生理活动对能量需求较高,更倾向于通过有氧氧化来产生更多的 ATP,细胞

中富含线粒体,确保其对能量的需求。然而,糖尿病患者中光感受器细胞的过度有氧代谢可能会造成病理性氧化应激及过度的炎症反应。

光相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)可帮助获得一些关于线粒体的信息,如椭圆体带(ellipsoid zone, EZ)在 OCT 影像上表现为一条高反射条带,在解剖学上即是光感受器细胞内节和外节的结合部位,正是由于该部位富含的线粒体,才使得其表现出反射高信号。临床研究发现,糖尿病患者 EZ 的破坏通常伴随着视网膜内层结构的紊乱及视力的下降,提示视网膜光感受器细胞线粒体异常与 DR 相关^[3]。

目前 DR 的治疗很多方法,主要涉及通过调节细胞的能量代谢保护视网膜功能的机制。(1)视网膜激光光凝疗法 视网膜光凝疗法在 DR 的治疗中发挥了重要作用,即使抗新生血管药物的应用日益广泛,视网膜激光光凝疗法的作用依然不可小觑。无论是增生期 DR 的预防,还是严重 DR 手术中的辅助治疗,眼底的激光光凝治疗都不可或缺。视网膜激光光凝疗法的作用机制是有控制地破坏视网膜色素上皮细胞和光感受器细胞,降低这些细胞的耗氧量,从而缓解 DR 患者视网膜缺氧这个始动环节,控制 DR 进展^[4]。(2)玻璃体视网膜手术 玻璃体手术中代谢的因素同样需要关注,尤其是术中灌注液的选择。以往的灌注液主要关注酸碱度值和渗透压,而目前在灌注液中加入了葡萄糖、谷胱甘肽等能量药物,以模拟活体眼内液成分,确保术后眼内组织细胞具有充足的能量来源,有利于维持生理状态下的能量代谢平衡,更好地发挥视网膜保护作用^[5]。(3)细胞替代治疗 细胞疗法已广泛用于许多疾病的治疗研究,但其对 DR 的治疗效果不一,其主要原因可能是由于糖尿病是一种全身性慢性代谢性疾病,而成人的干细胞,如间充质干细胞、血管内皮祖细胞等在异常的代谢环境下难以发挥正常的功能,并有可能产生病理性改变,所以针对 DR 的细胞替代治疗的效果也因人而异。(4)药物治疗 药物治疗的优势是可以通过调节全身状态来治疗 DR,如美国食品药品监督管理局批准的调节脂质代谢异常的药物非诺贝特,两项大规模的临床流行病学调查报告(ACCORD 和 FIELD)表明该药可抑制 DR 进展,其作用机制可能与其参与调控细胞线粒体能量代谢有关^[7-8]。另外,通过降糖药控制血糖也可以有效控制糖尿病并发症的发生,提示眼科医师在 DR 的治疗中不仅要关注患者的眼部情况,更要关注对患者全身整体代谢水平的控制。

2.2 糖尿病性白内障

糖尿病性白内障是一种典型的代谢性疾病,其主

要发病机制是糖异常堆积导致晶状体细胞内己糖激酶活性饱和,醛糖还原酶代偿性激活,促进葡萄糖转化为山梨醇并堆积在晶状体内,导致晶状体渗透压改变。同时高糖可诱导晶状体上皮细胞有丝分裂,干扰正常的细胞周期,使细胞出现衰老,从而形成白内障^[9]。这些致病机制都与晶状体细胞异常代谢相关。

手术是治疗糖尿病性白内障的有效方法,虽然各项研究对糖尿病是否会增加白内障手术后后囊混浊发生率的结论并不一致,但研究认为糖尿病患者白内障术后角膜内皮形态和功能的改变较正常人更为明显,因此术中要注意保护角膜内皮细胞。研究进一步表明,糖尿病患者角膜内皮功能障碍的发生率高于正常对照者^[10]。体外培养角膜植片发现,培养基中的营养成分及适宜温度对于角膜内皮细胞的保护非常重要^[11]。因而在手术中除了尽量缩短晶状体超声乳化的时间、降低超声乳化的能量对角膜内皮细胞的机械性及温度影响外,应用黏弹剂保护角膜内皮细胞,配合使用合适的眼前节灌注液,以尽可能地减少由于能量代谢改变对角膜内皮细胞产生的毒性损伤。近期的研究显示,在灌注液中混合入氢气可以减少超声乳化过程中产生的 ROS,从而减少角膜内皮的损伤^[12]。可见糖尿病性白内障手术操作过程会对眼内组织代谢产生干扰,而灌注液的优化可降低手术并发症的发生率。

2.3 糖尿病眼表疾病

糖尿病眼表疾病是一大类容易被忽视的疾病,如糖尿病相关的角膜病变、结膜病变、睑板腺和泪腺改变,这些病变可以引起干眼症状。目前研究发现,糖尿病患者干眼症状和表现比健康人群更为严重,干眼病程与糖尿病的发展也密切相关。

2.3.1 糖尿病角膜病变 糖尿病对角膜的危害主要包括角膜神经的损害、角膜上皮受损后愈合时间的延长、角膜内皮功能异常等。有研究证实,糖尿病患者的角膜神经数量和形态均发生改变,表现为神经纤维密度和神经分支密度较正常对照组减少及神经纤维长度的缩短^[13]。同时,糖尿病患者更易出现角膜创伤愈合延迟、复发性角膜上皮糜烂和神经营养性角膜溃疡^[14]。角膜神经的损伤导致角膜敏感度下降,角膜更易发生溃疡,同时糖尿病患者的角膜内皮功能存在障碍。角膜代谢具有组织特异性,因为直接与空气接触,故角膜组织更倾向于依赖线粒体电子传递链和单磷酸己糖支路途径的有氧代谢。保护角膜上皮细胞线粒体功能可促进角膜上皮的损伤愈合和角膜神经的修复,改善角膜内皮功能^[15-17]。

2.3.2 糖尿病结膜病变 糖尿病对结膜的影响主要

表现在结膜表面微生物菌群的变化。**Li 等**^[18]研究发现,糖尿病患者与健康人群的菌落构成比例有明显差异,如糖尿病患者结膜囊拟杆菌门明显增加而变形菌门明显减少。糖是眼表微生物菌群存活的重要能量来源,研究表明结膜囊的糖浓度和血糖浓度具有相关性,此外糖尿病患者结膜囊的氧浓度低于正常人,并且与糖尿病病程相关,这种高糖低氧的环境可以造成眼表菌落的失衡,并进一步破坏眼表微环境,从而导致眼部屏障功能破坏,增大发生眼部感染的风险^[19]。这也解释了糖尿病患者内眼手术后眼内炎发生率高于非糖尿病患者的原因。结膜微环境的改变还会造成正常细胞的病理改变,结膜印迹细胞研究发现糖尿病患者结膜杯状细胞数目减少,同时结膜鳞状上皮化生现象较非糖尿病患者明显。结膜杯状细胞主要负责分泌黏蛋白,是构成泪液的重要组成部分,其受损可能是糖尿病干眼发病的主要病理机制之一。

2.3.3 糖尿病睑板腺病变 糖尿病是睑板腺功能障碍的危险因素。睑板腺的上皮细胞可分泌多种蛋白脂质混合物,有利于维持泪液的稳定性。在胰岛素抵抗和高糖的环境下,睑板腺上皮细胞可能出现能量代谢紊乱,进而出现睑板腺功能障碍。**Zhao 等**^[20]研究发现与健康人群比较,糖尿病患者睑板腺缺失较多,且随着糖尿病病程的延长,睑板腺腺泡细胞发生扩张、萎缩或纤维化、腺泡密度降低、脂沉积、炎性细胞浸润、纤维组织增生,腺管开口狭窄、阻塞、纤维化等改变,与糖尿病患者睑板腺上皮代谢功能障碍有关。

2.3.4 糖尿病泪腺组织的改变 泪腺主要分泌泪液中的水样成分,包括基础泪液分泌和刺激性泪液分泌。糖尿病患者泪腺的分泌功能出现异常^[21]。研究表明,调节线粒体单向传递钙通道活性可以维持钙离子稳定,确保泪腺细胞的分泌功能^[22]。由此推测能量代谢的调节对维持糖尿病患者泪腺功能至关重要。

2.3.5 糖尿病患者手术后眼表改变 糖尿病患者术后更易发生干眼等并发症和创伤愈合延迟。临床研究证实,相对于单纯老年性白内障患者,白内障合并糖尿病患者术后 7 d~1 个月内眼表疾病指数更差,泪液分泌更少,泪膜稳定性更低,角膜点染更严重,这意味着糖尿病患者较非糖尿病患者出现了更为严重的干眼,术后恢复时间更长。不仅仅是干眼,糖尿病患者在角膜小梁切除术后也更易出现角膜内皮细胞减少、角膜上皮缺损、丝状角膜炎、角膜干斑等并发症,使得患者术后复诊率升高^[23]。其原因可能为手术造成的眼表炎症条件下,糖尿病患者结膜囊糖浓度紊乱会加重眼表细胞的代谢障碍,造成一系列的病理改变。因此,糖尿

病患者进行手术时更要警惕并发症的发生。

2.4 视疲劳

视疲劳是眼部不适综合征,糖尿病患者中主诉视疲劳的比例非常高。视疲劳广义的定义是包括以下任何一项症状:异物感、复视、视物模糊、眼睑水肿、干眼、眼疼、视力下降、流泪和畏光。但是由于大多数糖尿病患者同时合并干眼、视网膜病变等并发症,视疲劳的现象容易被忽视,其中畏光症状与光感受器的功能密切相关,DR 早期就可能出现光感受器细胞的功能障碍而表现为畏光,糖尿病导致的代谢障碍可能是影响光感受器细胞功能并造成视疲劳的重要原因之一。

综上所述,能量代谢在糖尿病相关眼病的发生、发展及其诊疗过程中具有重要作用,提示眼科医生在治疗糖尿病相关眼病时不仅仅要考虑眼科的因素,更要认识到糖尿病是一种与糖脂代谢紊乱密切相关的全身性疾病。人体组织细胞的代谢决定了细胞、组织乃至器官的形态、命运和功能,因此,眼科医生在糖尿病相关眼病的诊疗和预防过程中,既要关注眼局部组织变化,又要重视全身代谢因素的影响,充分考虑糖脂代谢与眼组织细胞功能活动和微环境之间的关联,合理选择诊疗和预防方案,确保糖尿病相关眼病的治疗效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Shao Y, Chen J, Dong LJ, et al. A protective effect of PPAR α in endothelial progenitor cells through regulating metabolism [J]. *Diabetes*, 2019, 68 (11) : 2131-2142. DOI: 10. 2337/db18-1278.
- [2] Shao Y, Chen J, Freeman W, et al. Canonical Wnt signaling promotes neovascularization through determination of endothelial progenitor cell fate via metabolic profile regulation [J]. *Stem Cells*, 2019, 37 (10) : 1331-1343. DOI: 10. 1002/stem. 3049.
- [3] Nadri G, Saxena S, Stefanickova J, et al. Disorganization of retinal inner layers correlates with ellipsoid zone disruption and retinal nerve fiber layer thinning in diabetic retinopathy [J]. *J Diabetes Complications*, 2019, 33 (8) : 550-553. DOI: 10. 1016/j. jdiacomp. 2019. 05. 006.
- [4] Stefánsson E. The mechanism of retinal photocoagulation-how does the laser work? [J]. *Euro Ophthalmic Rev*, 2009, 2 (1) : 76.
- [5] AbdEl Dayem H, Hartzer M, Williams G, et al. The effect of vitrectomy infusion solutions on postoperative electroretinography and retina histology [J/OL]. *BMJ Open Ophthalmol*, 2017, 1 (1) : e000004 [2020-05-11]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29354692>. DOI: 10. 1136/bmjophth-2016-000004.
- [6] Gaddam S, Periasamy R, Gangaraju R. Adult stem cell therapeutics in diabetic retinopathy [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (19) : 4876 [2020-05-13]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31575089>. DOI: 10. 3390/ijms20194876.
- [7] Chew EY, Davis MD, Danis RP, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes; the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121 (12) : 2443-2451. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2014. 07. 019.
- [8] Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study) : a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2007, 370 (9600) : 1687-1697. DOI: 10. 1016/S0140-6736(07)61607-9.
- [9] Kiziltoprak H, Tekin K, Inanc M, et al. Cataract in diabetes mellitus [J]. *World J Diabetes*, 2019, 10 (3) : 140-153. DOI: 10. 4239/wjd. v10. i3. 140.
- [10] El-Agamy A, Alsubaie S. Corneal endothelium and central corneal thickness changes in type 2 diabetes mellitus [J]. *Clin Ophthalmol*, 2017, 11 : 481-486. DOI: 10. 2147/OPHT. S126217.
- [11] Pels E, Beele H, Claerhout I. Eye bank issues; II. Preservation techniques; warm versus cold storage [J]. *International ophthalmology*, 2008, 28 (3) : 155-63.
- [12] Igarashi T, Ohsawa I, Kobayashi M, et al. Effects of hydrogen in prevention of corneal endothelial damage during phacoemulsification; a prospective randomized clinical trial [J]. *Am J Ophthalmol*, 2019, 207 : 10-17. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2019. 04. 014.
- [13] Tummanapalli SS, Issar T, Yan A, et al. Corneal nerve fiber loss in diabetes with chronic kidney disease [J]. *Ocul Surf*, 2020, 18 (1) : 178-185. DOI: 10. 1016/j. jtos. 2019. 11. 010.
- [14] Bu Y, Shih KC, Kwok SS, et al. Experimental modeling of cornea wound healing in diabetes: clinical applications and beyond [J/OL]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2019, 7 (1) : e000779 [2020-04-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31803484>. DOI: 10. 1136/bmjdr-2019-000779.
- [15] Mencucci R, Favuzza E, Boccalini C, et al. CoQ10-containing eye drops prevent UVB-induced cornea cell damage and increase cornea wound healing by preserving mitochondrial function [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55 (11) : 7266-7271. DOI: 10. 1167/iov. 14-15306.
- [16] Wang H, Xiao C, Dong D, et al. Epithelone B speeds corneal nerve regrowth and functional recovery through microtubule stabilization and increased nerve beading [J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1) : 2647 [2020-05-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29422528>. DOI: 10. 1038/s41598-018-20734-1.
- [17] Aldrich BT, Schlötzer-Schrehardt U, Skeie JM, et al. Mitochondrial and morphologic alterations in native human corneal endothelial cells associated with diabetes mellitus [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58 (4) : 2130-2138. DOI: 10. 1167/iov. 16-21094.
- [18] Li S, Yi G, Peng H, et al. How ocular surface microbiota debuts in type 2 diabetes mellitus [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9 : 202. DOI: 10. 3389/fcimb. 2019. 00202.
- [19] Kawata T, Matsuo T. Positive bacterial culture in conjunctival sac before cataract surgery with night stay is related to diabetes mellitus [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2017, 17 (1) : 14 [2020-05-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28219351>. DOI: 10. 1186/s12886-017-0413-7.
- [20] Lin X, Xu B, Zheng Y, et al. Meibomian gland dysfunction in type 2 diabetic patients [J/OL]. *J Ophthalmol*, 2017, 2017 : 3047867 [2020-05-27]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28593054>. DOI: 10. 1155/2017/3047867.
- [21] Zou X, Zhang P, Xu Y, et al. Quantitative proteomics and weighted correlation network analysis of tear samples in type 2 diabetes patients complicated with dry eye [J/OL]. *Proteomics Clin Appl*, 2020, 14 (4) : e1900083 [2020-05-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31951085/>. DOI: 10. 1002/prca. 201900083.
- [22] Kotliarova AB, Merlavs'kyi VM, Dorosh OM, et al. The role of mitochondrial uniporter in calcium-homeostasis of the exorbital lacrimal gland secretory cells [J]. *Fiziol Zh*, 2014, 60 (5) : 73-81.
- [23] Pershing S, Morrison DE, Hernandez-Boussard T. Cataract Surgery Complications and Revisit Rates Among Three States [J]. *Am J Ophthalmol*, 2016, 171 : 130-138. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2016. 08. 036.

(收稿日期:2020-05-27 修回日期:2020-08-09)

(本文编辑:尹卫靖 张宇)