

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.09.01

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2020.09.01>

糖尿病性白内障发病机制及药物治疗的研究进展

高潮^{1,2,3}, 吴继红^{1,2,3} 综述 罗怡^{1,2,3} 审校

(1. 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院, 上海 200031; 2. 国家卫生健康委员会近视眼重点实验室, 上海 200031;
3. 中国医学科学院近视眼重点实验室, 上海 200031)

[摘要] 糖尿病性白内障是一类由糖尿病引起或加重的眼部并发症, 其发生发展很大程度上受糖尿病的影响, 故对其发病机制及药物治疗的研究至关重要。文中着重列举并分析了当前对糖尿病白内障发病机制的各项研究方法及其结果, 包含信号通路途径、炎性介质影响、相关基因改变、外泌体及非编码RNA的作用等多个方面。同时, 还阐述了糖尿病白内障在药物治疗研究方面的进展与不足。

[关键词] 糖尿病性白内障; 信号通路; 炎性介质; 外泌体; 非编码RNA; 药物治疗

Research progress on pathogenesis and drug treatment of diabetic cataract

GAO Chao^{1,2,3}, WU Jihong^{1,2,3}, LUO Yi^{1,2,3}

(1. Eye & ENT Hospital of Fudan University, Shanghai 200031; 2. NHC Key Laboratory of Myopia, Shanghai 200031; 3. Laboratory of Myopia, Chinese Academy of Medical Sciences, Shanghai 200031, China)

Abstract Diabetic cataract is one of the ocular complications caused or aggravated by diabetes mellitus, and the incidence and progression of diabetic cataract is significantly affected by diabetes mellitus. Consequently, it is of significance to investigate the pathogenesis and medical treatment of diabetic cataract. In this article, study methods and outcomes of the pathogenesis of diabetic cataract were reviewed including signaling pathway, influence of inflammatory mediators, variations of related genes, and effect of exosomes and non-coding RNAs. In addition, the research progress and limitations on the drug therapy of diabetic cataract were summarized.

Keywords diabetic cataract; signaling pathway; inflammatory mediator; exosomes; non-coding RNA; medical treatment

多种原因(如老化、遗传、局部营养障碍、免疫与代谢异常、外伤、中毒、辐射等)都能引起晶状体囊膜损伤, 使其渗透性增加及丧失屏障

作用, 或导致晶状体代谢紊乱, 可使晶状体蛋白发生变性形成混浊, 即为白内障, 其本质是晶状体结构被破坏失去透明性而变为混浊状态, 是最

收稿日期 (Date of reception): 2020-06-11

通信作者 (Corresponding author): 罗怡, Email: yeeluo1106@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81870645)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81870645).

常见的致盲性眼病。虽然晶状体与身体其他部分隔离, 而且没有血管, 完全被晶状体囊所包围, 但是在某些全身病(糖尿病)时, 晶状体常受累。糖尿病性白内障与老年性白内障在表现上无甚差别, 唯前者发生年龄较早, 且病程发展较快。青少年糖尿病性白内障起始时, 在前囊下出现水泡、水裂, 皮质浅层有灰白色致密点状或雪花状混浊, 很快发展至成熟。组织学上空泡病变在紧靠囊下部位最明显, 而在许多情况下晶状体核长期保持不变^[1-3]。糖尿病性白内障的发生发展很大程度上受糖尿病的影响。然而, 目前糖尿病性白内障的发病机制仍不明确, 也未有相关有效的药物治疗。对糖尿病性白内障的发病机制研究至关重要。

1 糖尿病性白内障的信号通路

糖尿病与白内障之间的具体关系, 在人类尚未得到充分阐明。已公认的事实是, 人类和动物的血中葡萄糖和半乳糖升高均可产生白内障。多年来, 动物实验及体外观察证实: 晶状体内醛糖还原酶是产生糖代谢性白内障的关键酶^[4]。而醛糖还原酶在传统认为的糖尿病性白内障的作用途径(多元醇途径)中起重要作用^[5]: 房水中的葡萄糖含量升高达到饱和后, 激活醛糖还原酶, 使葡萄糖转化为山梨醇和果糖; 山梨醇不易通过囊膜渗出, 积聚后增加了晶状体内渗透压, 使过多水分进入晶状体, 产生皮质和核的混浊。同时, 非酶性糖基化也被认为在糖尿病性白内障中起重要作用^[6]: 糖基化终末产物的形成导致晶体蛋白的糖化变性及ATP酶泵的改变引起渗透性应激反应, 从而导致晶体蛋白的变性。Gong等^[7]提出在糖尿病性白内障中长链非编码RNA通过p38MAPK信号途径促使晶体上皮细胞发生凋亡和氧化应激。MAPK即丝裂原活化蛋白激酶, 是信号从细胞表面传导到细胞核内部的重要物质; MAPK级联激活是多种信号通路的中心, 是接收膜受体转换与传递的信号并将其带入细胞核内的一类重要分子, 参与细胞的增殖分化的调控, 在许多细胞增殖相关信号通路中具有关键作用^[8]。特定的信号通路需要各类炎症因子、生长因子、钙离子等激活; 除p38MAPK信号通路, 激活核因子- κ B(NF- κ B)信号通路的激活在糖尿病性白内障相关研究中也发现有被报道。糖尿病性白内障的信号通路方面的研究往往需要先

发现晶状体上皮细胞所在微环境(如房水)中能激活特定信号通路的相关炎症介质或钙离子等的变化, 由此可能激活或抑制某信号通路, 使特定蛋白的表达和功能发生改变, 促使或加快白内障的发生发展; 这是常见的糖尿病性白内障信号通路研究的策略。然而, 各类信号通路涉及的刺激因子、蛋白功能及对细胞产生的作用繁多且不相同。此外, 糖尿病性白内障发展程度与糖尿病发病时长及血糖控制相关, 且糖尿病胰岛素治疗可能对房水代谢产生影响; 信号通路的研究需要严格控制糖尿病性白内障的相关条件(血糖、胰岛素使用等)。

2 糖尿病性白内障的炎症介质

相关研究^[9-11]发现糖尿病性白内障与相关炎症介质含量异常改变相关。糖尿病患者房水中各细胞因子浓度的改变(如IL-1 β , IL-2, IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-5, IL-6, IL-10等)与炎症相关, 对白内障的形成可能有重要影响。也有研究^[12]指出炎症反应是糖尿病病程进展的重要阶段, 其中IL-6, IL-8及TNF- α 被认为是主要的因子; 同时, 炎症介质也可能与内皮功能不良有关, 导致房水中细胞因子含量增高, 从而导致白内障。该研究同时指出房水IL-6的升高与年龄相关性白内障也有关联; 同时炎症介质引起的内皮功能不良可能限制胰岛素的分泌并加重胰岛素抵抗。而房水TNF- α 的升高可能通过激活NF- κ B信号通路在白内障形成中产生相关作用。一项动物实验^[13]发现犬的血清TGF- β 1水平与年龄无关, 与犬疾病的进展程度相关; 免疫组织化学检测显示7条犬被测出TGF- β 1受体表达, 4条犬未被测出TGF- β 1受体表达, 还有3条犬被测出TGF- β 1受体表达分布不均匀。有一部分患有糖尿病的犬晶状体囊膜上被检测出TGF- β 1受体表达。TGF- β 1受体在前囊型白内障的发生发展中有着重要作用^[14-15]。这可能提示TGF- β 1水平的增高与纤维化疾病间具有紧密关联, 其机制可能与高糖血症相关。对于高糖血症引起纤维化疾病, 有假说认为主要通过多元醇途径、蛋白糖基化途径、氧化应激途径等。炎症介质的产生和作用与血管功能紧密相关。目前, 有相关研究发现糖尿病性白内障患者房水中不同炎症介质的表达改变, 这可能是糖尿病影响自身血管后产生的结果; 同时, 炎症因子

的改变会激活或抑制相关信号通路, 从而引起晶状体上皮细胞的功能变化。然而, 房水中表达改变的炎症介质是如何具体影响白内障的发生发展仍未有确实研究。

3 糖尿病性白内障相关的基因

基因层面的研究对揭示疾病发生发展及发病机制具有重要的作用。糖尿病性白内障之所以机制研究较为复杂, 很重要的一方面在于糖尿病与白内障两种疾病的交集。既要发现与白内障和糖尿病相关联的致病基因, 又要研究致病基因的具体作用, 往往有相当难度。然而, 对一些特殊病例的基因分析也许可以提示相关基因与糖尿病性白内障之间的关联, 对糖尿病性白内障的基因研究起推进作用。Lenfant等^[16]曾发表过一份病例报道, 其中对一名同时患有糖尿病及白内障的黎巴嫩女孩(父母及另外4名兄弟姐妹均无糖尿病和白内障)及其父母和3名兄弟姐妹血样进行全外显子基因测序及蛋白结构重塑, 测序结果显示双基因突变, ABCC8基因位点2474G>A, 编码精氨酸变为谷氨酰胺; CRYBB1基因位点211G>A, 编码甘氨酸变为丝氨酸。分析CRYBB1基因位点211G>A的突变主要导致先天性白内障, ABCC8基因位点2474G>A的突变主要导致2型糖尿病; 家族中母亲与患病女孩携带有相同的基因, 虽自诉无糖尿病及白内障, 但血糖水平较常人高, 且一侧晶状体存在局限性皮质混浊。Wasserman等^[17]发现一名6岁大的白人男孩患有抗体阴性糖尿病及白内障, 糖化血红蛋白>14%, 但父母及祖辈均无糖尿病史及先天性白内障病史。对其采血进行全外显子从头基因测序, 结果显示单基因突变, INS基因位点94G>A, 编码甘氨酸变为丝氨酸。分析INS基因与胰岛素功能缺失相关, 容易引起永久性新生儿糖尿病, 但少有引起抗体阴性糖尿病; 更为重要的是该报道发现了INS基因与获得性白内障之间存在关联。

随着生物信息技术快速发展, 信息生物学及其相关技术已被引入眼科, 并已在角膜、虹膜、睫状体、晶状体、脉络膜、视网膜以及大脑初级视觉皮质等研究中应用^[18-25], 也涉及眼科相关疾病研究^[26-27]。目前生物信息技术在白内障研究工作主要从两方面着手: 一方面, 从与白内障形成有关的重要功能蛋白出发, 通过各种杂交技术找

到其染色体编码位点, 作为突变研究中的重要候选基因; 另一方面, 对典型的大样本家系资料, 进行连锁分析、全基因组扫描确定染色体定位, 然后对定位区域内候选基因筛选测序发现突变位点, 来明确与白内障形成相关的基因, 而这些都是需要应用生物信息学技术。利用生物数据库是目前白内障研究中应用较为广泛的生物信息学技术, 生物信息技术的应用使各项分散的数据研究整体化, 为糖尿病性白内障基因的机制研究更具系统性。Permana等^[28]研究表明: 通过蛋白质数据库(Protein Data Bank, PDB)和线粒体突变数据库(A Human Mitochondrial Genome Database, MITOMAP), 以牛ATP合成酶为模型, 同源模拟人ATP合成酶的子结构ATPase6上第167位氨基酸的突变(G>A, 由丝氨酸AGU>天冬氨酸AAU), 并用分子模拟对接分析突变后表达蛋白的差异; 得出m.9053G>A突变(S167N)同时存在于糖尿病及白内障, 使其成为一种新的糖尿病性白内障的基因标记。研究中模拟人ATP合成酶的子结构ATPase6上第167位氨基酸的突变后, 天冬氨酸比丝氨酸亲水性更强, 可能导致基因突变后的蛋白更易发生变性, 引起白内障。同时, 各种基因芯片也越来越多地被应用于白内障研究。有研究^[29]采用Affymetrix SNP6.0基因芯片和Illumina OmniExpress基因芯片对2 341名糖尿病患者和2 878名非糖尿病患者进行基因测序, 同时记录所有受试者的年龄、性别、BMI、胆固醇、血钙等指标。研究中通过基因芯片的测序, 发现糖尿病性白内障患者中位于CACNA1C基因的rs2283290位点发生突变; 同时两者的血钙在统计学上具有差异。由于糖尿病性白内障病因复杂, 晶体混浊类型繁多; rs2283290参与调控人体多项功能, 包括钙离子通道的形成, 提示结论中二者之间的相关性; CACNA1C基因与糖尿病性白内障可能存在相关性, 具体机制不明; 钙离子在糖尿病性白内障的形成中可能具有作用。既往实验结果也已证实, 白内障中Ca²⁺-CaM异常。Ca²⁺可以使 α -晶体蛋白两条完整的多肽链或其亚单位之间发生交联; β -晶体蛋白也可由于谷氨酰胺酶被Ca²⁺激活, 通过二硫键交联, 从而导致晶状体的混浊, 形成白内障。Maddala等^[30]曾在小鼠白内障模型中检测出L型钙离子通道1.2和1.3广泛分布及表达于小鼠晶体上皮细胞中; 应用非洛地平或硝苯吡啶对L型钙离子通道抑制后会进行性皮质性白内障的形成, 同时

还会导致晶状体质量的下降。该研究中发现对L型钙离子通道抑制后产生的白内障与水通道蛋白及肌球蛋白的磷酸化和连接蛋白的表达相似,推测L型钙离子通道可能通过水通道蛋白及肌球蛋白的磷酸化和连接蛋白的表达在晶状体透明性的维持中具有调节作用。Arruda等^[31]的研究表明:Ca²⁺存在于细胞中的内质网,是蛋白质翻译后加工过程中非常重要的因素,同时线粒体正常功能的维持也需要Ca²⁺;Ca²⁺分布的异常会导致内质网及线粒体功能障碍,可以引起相关代谢性疾病,其中就包括糖尿病。综上所述,Ca²⁺在糖尿病性白内障中可能具有重要作用,但是相关机制仍需进一步研究。

4 糖尿病及相关眼病中的外泌体及非编码RNA

目前,糖尿病性白内障的发病机制研究已不仅将晶状体作为研究对象,还研究晶状体所处的微环境变化。其中,房水外泌体就是一种可能的研究对象。外泌体是一种细胞主动分泌的囊泡,又称微小细胞外囊泡,大小为30~150 nm;人体内大约有外泌体10¹⁴个,近乎平均每个细胞产生1 000~10 000个,且几乎所有类型细胞均能产生外泌体,但即使同一种细胞分泌的外泌体都有可能具有很大的功能区别^[32]。外泌体的主要组成成分是蛋白,脂质及核酸。蛋白主要包括膜转运相关蛋白、融合蛋白、热休克蛋白(HSP70和HSP90)、整合素、人类表皮受体家族如Rab蛋白,CD9,CD63,CD81,CD82等;脂质主要包括胆固醇、鞘磷脂、磷脂酰丝氨酸、饱和脂肪酸,多为生物膜成分;而核酸主要以RNA为主,富含微小RNA(miRNA),有信使RNA(mRNA)、长链非编码RNA(lncRNA)、环状RNA(circRNA)。外泌体具有排除细胞代谢物,细胞通讯(包括免疫应答、抗原呈递),细胞物质交换及细胞迁移、细胞分化、肿瘤侵袭等功能,在肿瘤、心血管系统疾病、神经系统疾病、泌尿系统疾病、血液病、肝病、传染性疾病、糖尿病及眼病都有研究和应用^[33-43]。在糖尿病中,外泌体产生作用的重要途径是通过miRNA^[44-46]。有研究^[47]发现房水中富含外泌体,且通过超速离心后可以提取外泌体;经miRNA测序后发现房水外泌体中含有10余种miRNA(包括miR-486-5p,miR-204及miR-184等)。Kamalden等^[48]的研究表明高糖条件下大鼠胰腺β细胞来源的

外泌体富含miR-15a,可诱导miR-15a在Muller细胞中过表达,并通过靶向Akt3介导氧化应激,从而参与视网膜损伤。此外,研究^[49]发现外泌体富含影响血管内皮完整性的miRNA,通过诱导视网膜血管内皮细胞紧密连接蛋白表达下调,在糖尿病性视网膜病变中起显著作用。近期,有研究^[50]发现质粒中携带IgG的外泌体会破坏视网膜微血管,引起糖尿病性视网膜病变;其含量的大小是糖尿病性视网膜病变发生发展的重要因素。单核细胞的浸润在多种眼部疾病中被广泛发现,包括糖尿病性视网膜病变^[51]。最新研究^[52]显示视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞来源的外泌体可靶向杀伤单核细胞或重编程其免疫表型,从而起到免疫调节的作用。

然而在白内障方面(特别是糖尿病性白内障),外泌体直接作用的相关研究仍十分缺乏,更多的是对外泌体所含成分的相关研究。外泌体中富含的重要成分之一就是非编码RNA(包括circRNA,miRNA等)。作为非编码RNA之一的circRNA,在肿瘤、心血管疾病、神经系统疾病、糖尿病等领域被越来越多地研究^[53-54]。circRNA是细胞内的线性RNA通过索尾剪接的方式所形成的具有封闭状环的非编码RNA,最早发现于2012年^[55],广泛表达于真核细胞^[56];相较于线性RNA,circRNA具有较高的稳定性,且可以通过circRNA-miRNA-mRNA的途径对基因的表达产生调节作用^[57-65]。Zheng等^[57]就来自人体6个正常组织(脑、结肠、心、肝、肺和胃)及7个癌变组织(膀胱上皮癌、乳腺癌、结直肠癌、肝癌、胃癌、肾透明细胞癌和前列腺腺癌)进行无核糖体的RNA测序,检测至少27 000种circRNA,并研究其中一种环状RNA——circHIPK3的作用;结果circHIPK3可以结合9种miRNA(miR-124,152,193a,29a,29b,338,379,584,654),并且与miRNA-124的结合作用最强。其中,circHIPK3来源于基因HIPK3的第二外显子,为非编码RNA,但可以通过结合miRNA对一些基因的表达产生调节作用。miRNA本身就对基因的表达具有调节作用,有研究^[66]提出Rg1通过下调miRNA-2113的表达,提高了lncRNA-RP11-982M15.8及Zeb1基因的表达,从而抑制高糖引起的Muller细胞的活化和纤维化。Shan等^[67]也通过研究表明circHIPK3在糖尿病小鼠的视网膜中显著上调,circHIPK3的沉默或过表达会改变

糖尿病小鼠视网膜上皮细胞的活性、增殖、迁移等特性, 且circHIPK3是通过结合miR-30a-3p来调节VEGFC, FZD4及WNT2等基因的表达。而circHIPK3在白内障疾病的研究中也有应用。Liu等^[68]发现在所有类型的老年性白内障(包括皮质性、核性及后囊下型)中circHIPK3都显著下调, 且circHIPK3的沉默会导致miR-193a的表达增加, 而miR-193a可以通过结合基因CRYAA的特定位点抑制其表达, 从而导致白内障的发生发展。除此之外, circRNA还可作为生物监测工

具^[69], 同时还具有结合、整理及隔离蛋白以达到调节蛋白与蛋白之间相互作用的功能^[70]。然而, 目前circRNA调节作用时的具体定位及降解仍不清楚, 还需要进一步研究^[71]。CircRNA的作用方式如图1所示。非编码RNA的调节作用主要以miRNA对编码基因的表达产生影响, 故可以推测房水外泌体作为微环境, 对晶状体上皮细胞的作用可能通过外泌体miRNA对晶状体上皮细胞内关键基因的表达产生影响(图2), 然而具体机制及与糖尿病的关联性仍需进一步研究。

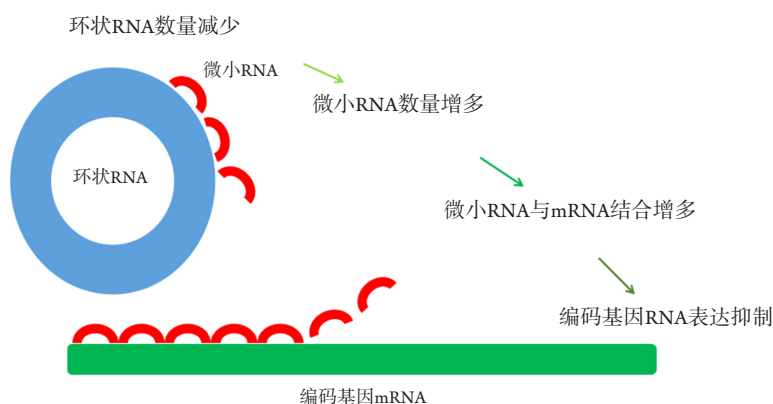


图1 CircRNA-miRNA-编码基因mRNA作用示意图

Figure 1 Functional diagram of circRNA-miRNA-mRNA

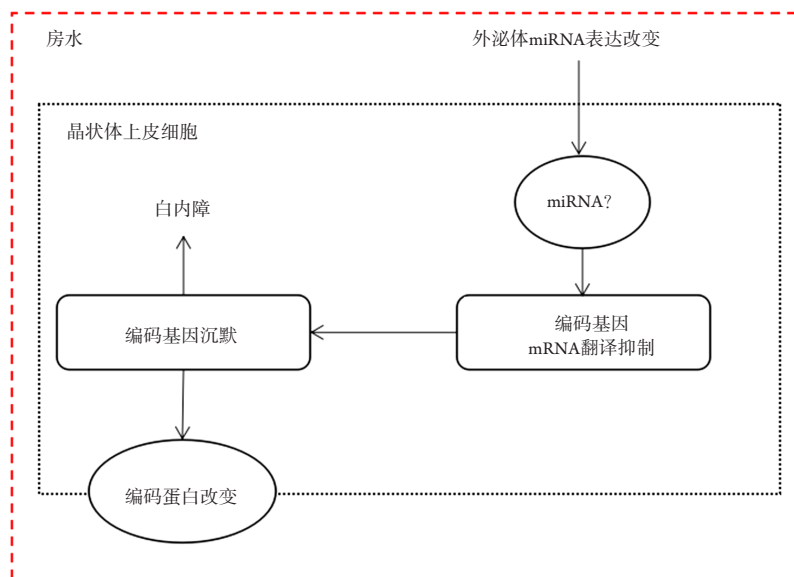


图2 房水外泌体miRNA改变对晶状体上皮细胞的影响示意图

Figure 2 Functional diagram of influence of aqueous exosomal miRNA on lens epithelial cells

5 糖尿病性白内障相关的药物

目前,各类型白内障的有效治疗方法还是手术,仍没有任何一种药物可以有效抑制或延缓白内障的发生发展。由于糖尿病性白内障较老年性白内障发生年龄较早,且病程发展较快;找到有效的抑制或延缓糖尿病性白内障的药物具有重要意义。Grama等^[72]的动物研究表明:通过给STZ诱导的糖尿病性白内障小鼠喂食姜黄素微粒,发现姜黄素具有抗氧化、抗炎等所用,可能通过调节蛋白氧化反应、蛋白质糖化作用、晶体蛋白结构分布、多元醇途径等延缓糖尿病性白内障,但实验中服用姜黄素对小鼠的血糖及胰岛素水平并没有影响。其他动物研究^[73]中,通过给STZ诱导的糖尿病性白内障大鼠喂食DL-丁基苯酞(dl-3-n-butylphthalide, NBP);并与空白组和糖尿病组比较白内障的进展程度、血清活性氧含量、8-羟化脱氧鸟苷含量、丙二醛含量、蛋白含量等;发现NBP组大鼠的血糖比糖尿病组的低,血清活性氧含量比糖尿病组的低,白内障进展比糖尿病组更慢,同时NBP上调了Nrf2的表达,加强了内源性抗氧化应激作用。研究同时指出NBP延缓糖尿病性白内障的具体机制不明,可能与其上调Nrf2的表达,从而降低血清活性氧含量、8-羟化脱氧鸟苷含量、丙二醛含量相关。另外, Mirsky等^[74]发表的研究中,给STZ诱导的糖尿病性白内障大鼠喂食从酵母中提取的糖耐量因子(glucose tolerance factor, GTF);并与空白组和糖尿病组比较血糖、血糖糖还原酶含量、白内障进展程度、蛋白含量、酶促分析等;发现实验组大鼠白内障进展较对照组慢,晶体蛋白含量较对照组多,血糖糖还原酶含量较对照组少。此研究中分析GTF通过抑制血糖糖还原酶的产生,减轻氧化应激反应,从而减轻或延缓白内障发生。但GTF的分子结构尚不明确,提纯方法也未统一。而Bahmani等^[75]的实验则表明:藏红花素能有效缓解糖尿病性白内障的发展,但藏红花素延缓糖尿病性白内障的机制尚不明确,可能与抑制糖基化及 α -晶体蛋白的失活相关。另一个实验^[76]也通过体外培养和体内培养得出:石斛酚和丁香酸提高人晶体上皮细胞透明度,使大鼠白内障减轻;同时,测得检测醛糖还原酶Asn160Ala突变。同时实验指出石斛酚和丁香酸可能诱导醛糖还原酶结构变化,导致晶体蛋白变性减缓。然而,这些实验中所研究的药物或提纯方式不统一,或对

糖尿病性白内障的作用途径较为单一,针对实际临床上发病机制复杂的糖尿病性白内障可能效果乏力。

6 结语

目前在糖尿病性白内障发病机制的研究中已取得较多结果,在信号通路、炎性介质、外泌体、非编码RNA及药物治疗等多方面都有一定程度的研究;尤其在疾病相关的基因研究、外泌体及非编码RNA研究等方面,对揭示糖尿病与白内障之间的进一步关联有着越来越重要的作用。然而,即便如此,仍然不能阐明糖尿病性白内障发病的具体机制,相关的药物治疗也尚未能有突破性的进展。糖尿病性白内障的发病机制和药物治疗还需要进一步的研究和发现。

参考文献

1. Eshaghian J, Streeten BW. Human posterior subcapsular cataract: An ultrastructural study of the posteriorly migrating cells[J]. Arch Ophthalmol, 1980, 98(1): 134-143.
2. Font RL, Brownstein S. A light and electron microscopic study of anterior subcapsular cataracts[J]. Am J Ophthalmol, 1974, 78(6): 972-984.
3. Streeten BW, Eshaghian J. Human posterior subcapsular cataract. A gross and flat preparation study[J]. Arch Ophthalmol, 1978, 96(9): 1653-1658.
4. Zatechka DS, Kador PF, Garcia-Castineiras S, et al. Diabetes can alter the signal transduction pathways in the lens of rats[J]. Diabetes, 2003, 52(4):1014-1022.
5. Collins JG, Corder CN. Aldose reductase and sorbitol dehydrogenase distribution in substructures of normal and diabetic rat lens[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1977, 16(3): 242.
6. Stevens A. The contribution of glycation to cataract formation in diabetes[J]. J Am Optom Assoc, 1998, 69(8): 519-530.
7. Gong W, Zhu G, Li J, et al. LncRNA MALAT1 promotes the apoptosis and oxidative stress of human lens epithelial cells via p38MAPK pathway in diabetic cataract[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 144: 314-321.
8. Qi M, Elion EA. MAP kinase pathways[J]. J Cell Sci, 2005, 118(Pt 16): 3569-3572.
9. Wu H, Hwang DK, Song X, et al. Association between aqueous

- cytokines and diabetic retinopathy stage[J]. *J Ophthalmol*, 2017, 2017: 9402198.
10. Takeuchi M, Sato T, Sakurai Y, et al. Association between aqueous humor and vitreous fluid levels of Th17 cell-related cytokines in patients with proliferative diabetic retinopathy[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0178230.
 11. Kuzmin A, Lipatov D, Chistyakov T, et al. Vascular Endothelial Growth Factor in Anterior Chamber Liquid Patients with Diabetic Retinopathy, Cataract and Neovascular Glaucoma[J]. *Ophthalmol Ther*, 2013, 2(1):41-51.
 12. Hamid S, Gul A, Hamid Q. Relationship of cytokines and AGE products in diabetic and non-diabetic patients with cataract[J]. *Int J Health Sci (Qassim)*, 2016, 10(4): 507.
 13. Neumann S, Linek J, Loesenbeck G, et al. TGF- β 1 serum concentrations and receptor expressions in the lens capsular of dogs with diabetes mellitus[J]. *Open Vet J*, 2017, 7(1): 12-15.
 14. de Iongh RU, Gordon-Thomson C, Chamberlain CG, et al. TGF β receptor expression in lens: implications for differentiation and cataractogenesis[J]. *Exp Eye Res*, 2001, 72(6): 649-659.
 15. Lovicu FJ, Schulz MW, Hales AM, et al. TGFbeta induces morphological and molecular changes similar to human anterior subcapsular cataract[J]. *Br J Ophthalmol*, 2002, 86(2): 220-226.
 16. Lenfant C, Baz P, Degavre A, et al. Juvenile-onset diabetes and congenital cataract: "Double-Gene" mutations mimicking a syndromic diabetes presentation[J]. *Genes (Basel)*, 2017, 8(11): 309.
 17. Wasserman H, Hufnagel RB, Utz VM, et al. Bilateral cataracts in a 6-yr-old with new onset diabetes: A novel presentation of a known INS gene mutation[J]. *Pediatr Diabetes*, 2016, 17(7): 535-539.
 18. Karring H, Thorgersen IB, Klintworth GK, et al. The human cornea proteome: Bioinformatic analyses indicate import of plasma proteins into the cornea[J]. *Mol Vis*, 2006, 12: 451-460.
 19. Karring H, Thorgersen IB, Klintworth GK, et al. A dataset of human cornea proteins identified by peptide mass fingerprinting and tandem mass spectrometry[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2005, 4: 1406-1408.
 20. Wistow G, Bernstein SL, Ray S, et al. Expressed sequence tag analysis of adult human iris for the NEIBank project: steroid response factors and similarities with retinal pigment epithelium[J]. *Mol Vis*, 2002, 8(21): 185-195.
 21. Escribano J, Coca-Prados M. Bioinformatics and reanalysis of subtracted expressed sequence tags from the human ciliary body: identification of novel biological functions[J]. *Mol Vis*, 2002, 8: 315-332.
 22. Wistow G, Bernstein SL, Wyatt MK, et al. Expressed sequence tag analysis of human retina for the NEIBank project: Retbindin, an abundant, novel retinal cDNA and alternative splicing of other retinal preferred gene transcripts[J]. *Mol Vis*, 2002, 8(21): 196-204.
 23. Wistow G, Bernstein SL, Wyatt MK, et al. Expressed sequence tag analysis of human RPE/choroid for the NEIBank Project: Over 6000 none-redundant transcripts, novel genes and splice variants[J]. *Mol Vis*, 2002, 8(21): 205-220.
 24. Wistow G. The NEIBank project for ocular genomics: Data-mining gene expression in human and rodent eye tissues[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2006, 25(1): 43-77.
 25. Carreira-Perpiñán MA, Lister RJ, Goodhill GJ. A computational model for the development of multiple maps in primary visual cortex[J]. *Cereb Cortex*, 2005, 15(8): 1222-1233.
 26. Mukhopadhyay A, Talukdar S, Bhattacharjee A, et al. Bioinformatic approaches for identification and characterization of olfactomedin related genes with a potential role in pathogenesis of ocular disorders[J]. *Mol Vis*, 2004, 10(38-39): 304-314.
 27. 赵卉, 易正芳, 胡宏慧, 等. 生物信息学筛选的合成小肽抑制小鼠角膜新生血管的实验研究[J]. *中华眼科杂志*, 2007, 43(2): 151-157.
ZHAO Hui, YI Zhengfang, HU Honghui, et al. A synthetic peptide selected by bioinformatics inhibits mouse corneal neovascularization[J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2007, 43(2): 151-157.
 28. Permana Maksum I, Saputra SR, Indrayati N, et al. Bioinformatics study of m.9053G>A mutation at the ATP6 gene in relation to type 2 diabetes mellitus and cataract diseases[J]. *Bioinform Biol Insights*, 2017, 11: 1177932217728515.
 29. Chang C, Zhang K, Veluchamy A, et al. A genome-wide association study provides new evidence that CACNA1C gene is associated with diabetic cataract[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(4): 2246-2250.
 30. Maddala R, Nagendran T, Ridder GGD, et al. L-type calcium channels play a critical role in maintaining lens transparency by regulating phosphorylation of aquaporin-0 and myosin light chain and expression of connexins[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64676.
 31. Arruda AP, Hotamisligil GS. Calcium homeostasis and organelle function in the pathogenesis of obesity and diabetes[J]. *Cell Metab*, 2015, 22(3): 381-397.
 32. He C, Zheng S, Luo Y, et al. Exosome theranostics: biology and translational medicine[J]. *Theranostics*, 2018, 8(1): 237-255.
 33. Samuelson I, Vidal-Puig AJ. Fed-EXosome: extracellular vesicles and cell-cell communication in metabolic regulation[J]. *Essays Biochem*, 2018, 62(2): 165-175.
 34. Liberman M, Marti LC. Vascular calcification regulation by exosomes in the vascular wall[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 998: 151-160.
 35. Saeedi Borujeni MJ, Esfandiary E, Taheripak G, et al. Molecular aspects

- of diabetes mellitus: Resistin, microRNA, and exosome[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(2): 1257-1272.
36. Guay C, Regazzi R. Exosomes as new players in metabolic organ cross-talk[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(Suppl 1): 137-146.
37. Li J, Fu LZ, Liu L, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist liraglutide alters bone marrow exosome-mediated miRNA signal pathways in ovariectomized rats with type 2 diabetes[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 5410-5419.
38. Venkat P, Chopp M, Chen J. Cell-based and exosome therapy in diabetic stroke[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2018, 7(6): 451-455.
39. Wang Q, Ding X, Zhen F, et al. Remedial applications of exosomes in cancer, infections and diabetes[J]. *Acta Pol Pharm*, 2017, 74(2): 313-320.
40. Zhang C, Zhang K, Huang F, et al. Exosomes, the message transporters in vascular calcification[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(9): 4024-4033.
41. Agarwal K, Saji M, Lazaroff SM, et al. Analysis of exosome release as a cellular response to MAPK pathway inhibition[J]. *Langmuir*, 2015, 31(19): 5440-5448.
42. Davidson SM, Riquelme JA, Takov K, et al. Cardioprotection mediated by exosomes is impaired in the setting of type II diabetes but can be rescued by the use of non-diabetic exosomes in vitro[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(1): 141-151.
43. Lee MJ, Park DH, Kang JH. Exosomes as the source of biomarkers of metabolic diseases[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2016, 21(3): 119-125.
44. Garcia-Contreras M, Shah SH, Tamayo A, et al. Plasma-derived exosome characterization reveals a distinct microRNA signature in long duration type 1 diabetes[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5998.
45. Wang X, Huang W, Liu G, et al. Cardiomyocytes mediate anti-angiogenesis in type 2 diabetic rats through the exosomal transfer of miR-320 into endothelial cells[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 74: 139-150.
46. Wang X, Gu H, Huang W, et al. Hsp20-mediated activation of exosome biogenesis in cardiomyocytes improves cardiac function and angiogenesis in diabetic mice[J]. *Diabetes*, 2016, 65(10): 3111-3128.
47. Dismuke WM, Challa P, Navarro I, et al. Human aqueous humor exosomes[J]. *Exp Eye Res*, 2015, 132: 73-77.
48. Kamalden TA, Macgregor-Das AM, Kannan SM, et al. Exosomal microRNA-15a transfer from the pancreas augments diabetic complications by inducing oxidative stress[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 27(13): 913-930.
49. Klingeborn M, Dismuke WM, Rickman CB, et al. Roles of exosomes in the normal and diseased eye[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2017, 59: 158-177.
50. Huang C, Fisher KP, Hammer SS, et al. Plasma exosomes contribute to microvascular damage in diabetic retinopathy by activating the classical complement pathway[J]. *Diabetes*, 2018, 67(8): 1639-1649.
51. Serra AM, Waddell J, Manivannan A, et al. CD11b+ bone marrow-derived monocytes are the major leukocyte subset responsible for retinal capillary leukostasis in experimental diabetes in mouse and express high levels of CCR5 in the circulation[J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(2): 719-727.
52. Knickelbein JE, Liu B, Arakelyan A, et al. Modulation of immune responses by extracellular vesicles from retinal pigment epithelium[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(10): 4101-4107.
53. Haque S, Harries LW. Circular RNAs (circRNAs) in health and disease[J]. *Genes*, 2017, 8(12): 353.
54. Hsiao KY, Sun HS, Tsai SJ. Circular RNA—new member of noncoding RNA with novel functions[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2017, 242(11): 1136-1141.
55. Barrett SP, Salzman J. Circular RNAs: analysis, expression and potential functions[J]. *Development*, 2016, 143(11): 1838-1847.
56. Wang PL, Yun B, Muh-Ching Y, et al. Circular RNA is expressed across the eukaryotic tree of life[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e90859.
57. Zheng Q, Bao C, Guo W, et al. Circular RNA profiling reveals an abundant circHIPK3 that regulates cell growth by sponging multiple miRNAs[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11215.
58. Panda AC, Grammatikakis I, Munk R, et al. Emerging roles and context of circular RNAs[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2017, 8(2): 10.1002/wrna.1386.
59. Szabo L, Salzman J. Detecting circular RNAs: bioinformatic and experimental challenges[J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(11): 679-692.
60. Cortés-López M, Miura P. Emerging functions of circular RNAs[J]. *Yale J Biol Med*, 2016, 89(4): 527-537.
61. Rong D, Sun H, Li Z, et al. An emerging function of circRNA-miRNAs-mRNA axis in human diseases[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(42): 73271-73281.
62. Wang J, Samuels DC, Zhao S, et al. Current research on non-coding ribonucleic acid (RNA)[J]. *Genes*, 2017, 8(12): 366.
63. Quan G, Li J. Circular RNAs: biogenesis, expression and their potential roles in reproduction[J]. *J Ovarian Res*, 2018, 11(1): 9.
64. Salzman J, Chen RE, Olsen MN, et al. Cell-type specific features of circular RNA expression[J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(9): e1003777.
65. Chen I, Chen CY, Chuang TJ. Biogenesis, identification, and function of exonic circular RNAs[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2015, 6(5): 563-579.
66. Xue LP, Fu XL, Hu M, et al. Rg1 inhibits high glucose-induced mesenchymal activation and fibrosis via regulating miR-2113/RP11-982M15.8/Zeb1 pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 501(4): 827-832.
67. Shan K, Liu C, Liu BH, et al. Circular noncoding RNA HIPK3 mediates

- retinal vascular dysfunction in diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 2017, 136(17): 1629-1642.
68. Liu X, Liu C, Liu B, et al. Circular RNA HIPK3 regulates human lens epithelial cells proliferation and apoptosis by targeting the miR-193a/CRYAA axis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 503(4): 2277-2285.
69. Zeng X, Lin W, Guo M, et al. A comprehensive overview and evaluation of circular RNA detection tools[J]. *Plos Comput Biol*, 2017, 13(6): e1005420.
70. Du WW, Zhang C, Yang W, et al. Identifying and characterizing circRNA-protein interaction[J]. *Theranostics*, 2017, 7(17): 4183-4191.
71. Lasda E, Parker R. Circular RNAs: diversity of form and function[J]. *RNA*, 2014, 20(12): 1829-1842.
72. Grama CN, Suryanarayana P, Patil MA, et al. Efficacy of biodegradable curcumin nanoparticles in delaying cataract in diabetic rat model[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e78217.
73. Wang F, Ma J, Han F, et al. DL-3-n-butylphthalide delays the onset and progression of diabetic cataract by inhibiting oxidative stress in rat diabetic model[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 19396.
74. Mirsky N, Cohen R, Eliaz A, et al. Inhibition of diabetic cataract by glucose tolerance factor extracted from yeast[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2016, 241: 817-829.
75. Bahmani F, Bathaie SZ, Aldavood SJ, et al. Inhibitory effect of crocin(s) on lens α -crystallin glycation and aggregation, results in the decrease of the risk of diabetic cataract[J]. *Molecules*, 2016, 21(2): 143.
76. Wu J, Li X, Fang H, et al. Investigation of synergistic mechanism and identification of interaction site of aldose reductase with the combination of gigantol and syringic acid for prevention of diabetic cataract[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16(1): 286.

本文引用: 高潮, 吴继红, 罗怡. 糖尿病性白内障发病机制及药物治疗的研究进展[J]. *眼科学报*, 2020, 35(4): 234-242. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.09.01

Cite this article as: GAO Chao, WU Jihong, LUO Yi. Research progress on pathogenesis and drug treatment of diabetic cataract[J]. *Yan Ke Xue Bao*, 2020, 35(4): 234-242. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.09.01