

糖尿病性白内障治疗研究

叶梦怡^{1,2}, 马婷婷³, 马颖¹, 马文英¹

(1.宁夏医科大学, 宁夏 银川 750004;

2.宁夏医科大学回医药现代化教育部重点实验室, 宁夏 银川 750004;

3.石嘴山市第一人民医院心内科, 宁夏 石嘴山 753200)

摘要:糖尿病性白内障是糖尿病并发症中仅次于视网膜病变的第 2 大眼病,其具有高发病率、高致盲率。目前临床治疗糖尿病性白内障主要包括手术治疗方式以及针对其中医病因病机和西医发病机制研发出的传统天然中药的内服外治、西药口服等非手术治疗方式,本文就糖尿病性白内障的发病机制以及治疗方法作一综述,以期改善患者视力,提高生活质量。

关键词:糖尿病性白内障;发病机制;治疗方法

中图分类号:R776.1

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.09.017

文章编号:1006-1959(2020)09-0053-04

Study on the Treatment of Diabetic Cataract

YE Meng-yi^{1,2}, MA Ting-ting³, MA Ying¹, MA Wen-ying¹

(1.Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia, China;

2.Key Laboratory of Hui Medicine Modernization of Ministry of Education, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia, China;

3.Department of Cardiology, Shizuishan First People's Hospital, Shizuishan 753200, Ningxia, China)

Abstract: Diabetic cataract is the second largest eye disease after diabetic complications after diabetic complications. It has the characteristics of high incidence and high blindness. Study its pathogenesis and choose appropriate treatment methods for patients with diabetic cataract. Improving vision and improving quality of life are of great significance. At present, clinical treatment of diabetic cataract mainly includes surgical treatment. For the traditional natural Chinese medicine treatment of traditional Chinese medicine, etiology and pathogenesis, non-surgical treatment methods such as oral administration of western medicine, this article reviews the pathogenesis and treatment of diabetic cataract.

Key words: Diabetic cataract; Pathogenesis; Treatment

随着我国老龄化进程的加快和人民生活水平的提高,糖尿病(diabetes mellitus, DM)已成为临床内分泌科常见疾病,截止 2011 年,我国 DM 发病率高达 9.6%,居世界首位^[1],随之而来的糖尿病眼病并发症的患病率也呈现逐年上升趋势^[2]。糖尿病眼部常见并发症包括视网膜病变、白内障、青光眼、屈光不正等,其中糖尿病性白内障(diabetic cataract, DC)发病率较高^[3]。DC 属于代谢型白内障,包括真性糖尿病性白内障和糖尿病性老年白内障两种类型,流行病学研究显示^[4,5],1 型 DM、非胰岛素治疗的 2 型 DM 及胰岛素治疗的 2 型 DM 患者中白内障的发生率分别为 7.1/1000、11.7/1000 和 17.8/1000,而我国 2 型 DM 患者中白内障发病率高达 62.37%。临床 DC 呈现高发病率、低治愈率的趋势,针对 DC 如此严峻的发病趋势,研究其发病机制,选择合适的治疗方法对于 DC 患者的视力改善以及提高生活质量具有重要意义,因此,本文就糖尿病性白内障的发病机制以及治疗方法作一综述。

1 DC 发病机制

1.1 中医病因病机 中医古籍中并没有直接以 DC 作

为病名的明确记载,DM 在中医中属“消渴病”范畴,故《河间六书·宣明方论·消渴总论》提及消渴引起目疾“可变为雀目或目障”。《目经大成·内障》中曰:“墨水神珠法于阴,阴微不立,养生亦孤,上为内障,此弱阴病也”,由此可见消渴患者晶珠浑浊是以消渴燥热耗气伤阴基础上导致气阴两虚为主。此外有部分医家根据晶珠浑浊、视力下降、瞳神中央出现圆形银翳等现象,认为 DC 属中医学“圆翳内障”范畴。晶珠属肾,肝肾同源,肾精滋养肝血,肝血化生肾精,当肝肾阴虚,肾水衰竭之时,精血津液不能上承于目,晶珠失养。王正芹^[6]将 DC 的病因病机归纳为:①肝脾两虚,气血两亏目失所荣;②阴虚热盛,热盛上犯于目;③肝气郁结,肝气郁结,气血不能调达;④肾阴阳两虚,目络瘀阻。DC 发病的中医病因病机尚未有统一的标准。

1.2 西医发病机制 DC 的发病机制主要是元醇通路代谢异常学说、氧化应激损伤学说、蛋白质非酶糖基化学说相互协同作用的结果。其中急性 DC 以元醇通路代谢异常学说中高渗透压状态为主,而慢性 DC 侧重蛋白质糖基化学说。

1.2.1 元醇通路代谢异常学说 该学说中高渗透压状态是目前被广泛接受且实验支持最多的一种。DM 患者体内葡萄糖进入晶状体组织内,导致醛糖还原酶(aldehyde reductase, AR)被激活,葡萄糖在其作用下生成山梨醇。高血糖状态下,山梨醇不断蓄积,使细

基金项目:1. 宁夏医科大学中医学一流学科项目(编号:NXYL XK2017A06);2. 宁夏医科大学校级项目(编号:XM2019017)

作者简介:叶梦怡(1991.8-),女,浙江乐清人,硕士研究生,主治医师,助教,主要从事宁夏少数民族医学及中医经典课程的教学和科研工作

胞处于高渗透压状态,引起晶状体纤维水肿并退化。研究发现 AR 不仅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,还会最终导致 DM 并发症的组织中转录调控和信号转导的变化^[7]。

1.2.2 氧化应激损伤学说 由于晶状体的耗氧量很少,DM 高血糖水平会导致氧自由基和活性氧产生增加,对晶状体造成损害。李琪等^[8]认为 AR 激活与晶状体抗氧化防御系统紊乱是 DM 诱发眼内晶状体上皮细胞(Lens epithelial cells, LECs)氧化应激损伤形成白内障的最根本因素。

1.2.3 蛋白质非酶糖基化学说 蛋白质的非酶糖化的过程产生超氧自由基并形成糖基化终产物,同时糖基化的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性减低,引起细胞内离子浓度改变,导致水通过渗透压作用进入胞内,使晶状体内水分增多。非酶糖化的广泛性对蛋白质的结构和功能至关重要,高血糖作用下半衰期较长的晶状体蛋白更容易发生非酶糖化反应,使得蛋白质变性,DC 形成^[9]。

2 DC 的治疗

2.1 手术治疗 临床上多采用手术治疗 DC,但 DC 患者在术后易出现青光眼、囊性收缩和混浊、黄斑水肿、玻璃体积血、牵引性视网膜脱离等并发症,从而加重 DM 病情,而 DM 病理特性又直接影响着手术效果和术后的恢复。目前主要有囊外摘除术联合人工晶体植入术、超声乳化摘除术联合人工晶体植入术、飞秒激光辅助糖尿病性白内障手术 3 种主要方法。囊外摘除术联合人工晶体植入术最初开展的是大切口手术,但因手术切口组织损伤大、愈合时间长、术中术后并发症多等问题而逐渐被取代为小切口微创白内障囊外摘除术^[10]。超声乳化摘除术联合人工晶体植入术相对前者而言,虽易因术中机械性刺激引起角膜水肿,但手术时间更短、切口更小,能获得更好的术后视力恢复^[11]。飞秒激光辅助 DC 手术相对前两种手术方式,通过气化作用切割组织,精准的聚焦产生等离子体,随之产生空化气泡,分离周围组织,有着更高精准性、更大安全性和更低术后并发症等优势。通过比较三种手术方式可以发现,伴随着现代医学技术的持续进步,DC 手术方式也在不断创新,以寻求更小的组织损伤、更少的术后并发症、以及更好的视力恢复。

2.2 药物治疗 手术治疗虽为主要治疗手段,但其风险高且并发症多,故可使用口服药物来延缓或者治疗 DC。结合前期发病机制的研究,现从理论和实践中归纳了治疗 DC 的药物。

2.2.1 西医药治疗 近年来研究者们主要根据 3 大发病机制积极研发治疗 DC 新药。第 1 类是醛糖还原酶抑制剂(ARIs),其是第 1 类被系统研究并进行临

床实验的抗 DC,代表药物有:依帕司他、托瑞司他、唑泊司他、索比尼尔、GP-1447 等,可有效抑制糖尿病患者许多器官中山梨醇含量的异常升高,从而预防或推迟 DC 的发生。第 2 类是糖基化抑制物,主要包括氨基胍、赖氨酸及必需氨基酸、阿司匹林(ASA)以及丙酮酸 4 大类,均可以阻止糖与蛋白质的结合,或者通过捕捉糖基化反应中自由基等减弱氧化应激和糖氧化,在初期或者后期有效抑制糖基化反应,如 ASA 可降低糖与血浆蛋白和视网膜基底膜的反应,从而显著降低糖基化血红蛋白和糖基化晶体蛋白的水平,提高患者糖耐量和对胰岛素敏感性的能力^[12]。第 3 类是抗氧化剂,主要包括谷胱甘肽(glutathione, GSH)、牛磺酸、P55A、羟苯磺酸钙、黄酮类化合物和维生素类等,这类药物能够抵御自由基的侵害,保护对抗氧化伤害所累积的影响,使晶状体中的氧化-抗氧化平衡稳定,从而减轻晶状体浑浊状态。如 GSH 在人体晶状体内含量较高,呈还原状态,局部 GSH 滴眼能够抗氧化和蛋白糖化,进而增加晶状体透明程度,促进混浊物吸收^[13];再如羟苯磺酸钙通过 Nrf2-Keap1 信号通路改变下游抗氧化剂的合成,抵抗氧化应激^[14];另外黄酮类化合物广泛存在于大豆、洋葱、红茶、绿茶等食材中,Trevithick JR 等^[15]研究发现小分子水溶性的类黄酮素碧容健对晶体上皮具有潜在的毒性作用,抗氧化活性。总的来看,在白内障发展的最初阶段,抗氧化剂可阻止白内障的进一步发展,而对于中晚期白内障,抗氧化剂可使晶状体完全变浑浊的时间推迟。

除了以上 3 类药物,还有一些药物也被证实能够治疗 DC,如血管紧张素转换酶抑制剂有利于调节血糖和其他代谢途径,血管紧张素能恢复离子平衡、清除自由基,增强酶和非酶防御机制,且对晶状体混浊的形态和发生率有不同的影响^[16]。再如 PZG,一种保钾利尿药 amiloride 苯环上的取代物,具有胰岛素样作用,可完全抑制白内障的发生,同时改善代谢紊乱,控制 DM 症状^[17]。

2.2.2 中医药治疗 目前中医药干预治疗 DC 主要从中医针刺疗法、内治法、外治法 3 个方面入手。中医针刺疗法可调节代谢,改善血流变化及局部循环,被广泛应用于 DC 治疗中,后两者则包括多种中药复方和单味药。常见的单味中药中,一部分中药具有较强抗氧化作用,通过清除自由基,降低氧化应激损伤,从而防止晶状体浑浊,减轻白内障症状,如金樱子通过上调 HO-1 的表达,抑制线粒体活性氧的过度产生以及线粒体膜电位的变化^[18];再如白藜芦提取成分白藜芦醇能延缓 DM 大鼠晶状体空泡变性,晶状体核及核周皮质变性混浊等病理改变^[19]。另一部分是通过抑制 AR 活性来防治 DC 的发生,如银

杏叶提取物可通过其抗氧化作用及抑制 AGEs、AR 的作用,抑制高糖诱发的 LECs 的凋亡^[20];再如木橘的乙酸乙酯提取物可以降血糖,抑制 AR 活性,继而减少山梨醇的积累和减少氧化应激,渗透胁迫减少药理活性成分^[21]。还有一部分中药则是通过改善胰岛素抵抗状态来延缓 DC 进程,如藏红花有效成分藏红花素可使 STZ 糖尿病大鼠血清葡萄糖水平略有下降,胰岛素抵抗作用下降^[22];再如葛根有效成分葛根素可改善胰岛素抵抗状态及抑制 LECs 凋亡^[23]。除此之外,很多单味中药是多途径、多角度治疗 DC,如石斛具有滋阴补肾、明目强身之功效,通过抗高渗、抗氧化来保护晶状体透明^[24];而姜黄有效成分姜黄素能够干预蛋白质不溶解、多元醇途径、蛋白质糖基化、晶体蛋白分布和氧化应激等生化途径,提高总蛋白和可溶性蛋白水平,抑制血管内皮生长因子和 AR 的表达^[25]。

常见的中药复方,都是根据 DC 气阴两虚、肝肾亏虚的病机基础,导致精血亏虚、络脉瘀阻的病变结局而研制开发的,因此总体上具有补益肝肾、益气养阴、活血通络的功效。由于 AR 激活与晶状体抗氧化防御系统紊乱是 DM 诱发 LECs 氧化应激损伤形成白内障的最根本因素,所以中药复方的研制将切入点聚焦在抗氧化损伤,但根据药物作用的途径不同,又可分为两大类。其中大部分中药复方是通过提高超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 及 GSH-px 活性来治疗 DC,如芪明颗粒能明显降低丙二醛含量,提高 SOD、GSH-px 活性,增强 DM 大鼠晶状体抗氧化能力,保护其免受自由基攻击和氧化损伤^[26];再如内障丸通过保护体内及局部细胞结构和功能从而延缓细胞变性的过程,同时改善体内及局部的抗氧化系统功能,提高了 SOD、GSH 等的活性,清除氧自由基,抑制了过氧化反应,减少了过氧化物及其终末产物的生成^[27];另外石芍明目散可明显降低大鼠晶状体中 MDA 含量,提高 SOD、GSH-px 活性,使之能配合 GSH 清除晶体及血清中的氧化物,从而减轻晶状体的氧化损伤^[28]。另外一部分则是通过抑制多元醇通路的异常活跃及减轻氧化损伤来延缓 DC 的发展,如五子衍宗丸既能够清除氧自由基,抗氧化损伤,维持晶状体抗氧化防御系统平衡,又可抑制多元醇通路的异常活跃,减轻组织细胞的损伤^[29]。

除了内服药物治疗,运用散剂或水剂用以涂眼或点眼,可促进透皮吸收,直接参与眼球的新陈代谢活动,从而抑制其浑浊变性。如吡诺克辛钠滴眼液与晶状体内可溶蛋白具有较强的结合性,从而对醌类物质产生竞争性抑制,改善晶状体浑浊,延缓早期轻度糖尿病白内障大鼠的发生发展^[30];再如聚维酮

碘冲洗联合左氧氟沙星滴眼后可提高血清及泪液中 SOD、CAT、TAC 水平,增强机体抗氧化能力^[31]。此外,以西医的手段配合中医辨证论治,辅以中药等方法治疗 DC,可取得更好的疗效,值得更深层次、更广泛范围的研究。如复明片联合吡诺克辛滴眼液治疗 DM 并轻度白内障患者更有利于视力及生存质量的改善。

3 总结

DC 具有高发病率、高致盲率。随着现代医学技术的进步,手术治疗方式更为精准,是临床上主要治疗手段,但考虑到手术并发症和经济问题,一般多数患者首选药物治疗,包括针对 3 大发病机制研发出的西药口服、传统天然中药内服外治以及中西医结合治疗。以期改善患者视力,提高生活质量。当然,指导患者及早预防相关危险因素,注重营养饮食,具有“未病先防”的重要意义,关于 DC 的治疗有待进一步更深入的研究。

参考文献:

- [1]代庆红,王忠东.中国糖尿病的现状调查[J].中国医药指南,2011,9(13):206-208.
- [2]费远丽,杨光,童毅.糖尿病相关眼病之中医病名初探[J].山西中医,2014,30(2):61-62.
- [3]Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, et al. Diabetes and risk of fracture: The Blue Mountains Eye Study [J]. Diabetes Care, 2001, 24(7):1198-1203.
- [4]Sayin N, Kara N, Pekel G. Ocular complications of diabetes mellitus [J]. World Journal of Diabetes, 2015, 6(1):92-108.
- [5]唐丹梅,杜秋,孙士平.苕达赖氨酸治疗糖尿病性白内障的疗效观察[J].糖尿病新世界,2015(17):39-41.
- [6]王正芹.中西医结合治疗糖尿病性白内障疗效观察[J].中国民族民间医药,2010,19(16):157.
- [7]韩雪,苏胜,田霏,等.醛糖还原酶在糖尿病性白内障中的作用[J].现代生物医学进展,2015,15(7):1362-1364.
- [8]尹玉峰.糖尿病性白内障患者视网膜病变的治疗时机及临床疗效观察[J].中国医药指南,2019(16):61.
- [9]Zurawska-Plaksej E, Kratz EM, Ferens-Sieczkowska M, et al. Changes in glycosylation of human blood plasma chitotriosidase in patients with type 2 diabetes [J]. Glycoconj J, 2016, 33(1):29-39.
- [10]党雅娥,王海燕.小切口白内障囊外摘除联合人工晶体植入术治疗白内障的效果[J].临床医学研究与实践,2018,3(34):98-100.
- [11]林莹,吴小桃,凌梓韵,等.超声乳化白内障摘除联合人工晶体植入术对房角结构的影响 [J]. 广东医科大学学报,2019,37(3):291-293.
- [12]杨军岭,杨侠.糖尿病性白内障大鼠晶状体混浊程度的检测及肌肽阿司匹林治疗效果的评估[J].山西医药杂志,2011,40(3):245-247.
- [13]石海涛.谷胱甘肽滴眼液治疗白内障疗效观察[J].中国药理学,2013(4):113-114.
- [14]Sun J, Wang B, Hao Y, et al. Effects of calcium dobesilate on

Nrf2,Keap1 and HO-1 in the lenses of D-galactose-induced cataracts in rats [J].*Experimental and Therapeutic Medicine*, 2017,15(1):719-722.

[15]Trevithick JR,Bantseev V,Hirst M,et al.Is pycnogenol a double-edged sword Cataractogenic in vitro,but reduces cataract risk in diabetic rats [J].*Current Eye Research*,2013,38 (7):751-760.

[16]赖洪康,黄海福,范志勇.温针灸治疗癌痛临床研究[J].*中国中医急症*,2011,20(10):1579,1586.

[17]Follansbee MH,Beyer KH,Vesell ES.Studies on pyrazinoyl-guanidine.6.Prevention of cataracts in STZ-diabetic rats[J].*Pharmacology*,1997,54(5):256-260.

[18]刘越峰,罗卫民,金樱子诱导 HO-1 表达对高糖条件下 LECs 活性氧产生及线粒体膜电位的影响 [J]. *湖北医药学院学报*, 2013,32(5):412-415.

[19]张剑,韩方菊.葛根素对糖尿病性白内障大鼠模型病情进展的影响[J].*中国老年学杂志*,2018,38(9):2195-2196.

[20]楚艳玲.银杏叶提取物辅助性治疗糖尿病性白内障的治疗效果观察[J].*郑州铁路职业技术学院学报*,2013,25(4):44-45.

[21]Sankeshi V,Anil Kumar P,Ravindar Naik R,et al.Inhibition of aldose reductase by Aegle marmelos and its protective role in diabetic cataract [J].*Journal of Ethnopharmacology*,2013,149(1): 215-221.

[22]Fereshteh B,Seyedeh B,Seyed A,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.

[23]张剑,齐艳秀,姜伟,等.白藜芦醇对糖尿病性白内障大鼠 MDA、SOD 和 GSH-Px 的影响 [J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2016,50(6):497-500.

[24]易燕群,杨巧红,苏俊芳,等.抗糖性白内障候选 I 类新药石斛滴眼液临床前质量控制、急毒及刺激性实验研究[J].*中国中药杂志*,2013,38(7):1061-1066.

[25]董爽爽,李学鹏,王亭亭,等.姜黄素/微乳液的抗氧化性能 [A]//中国化学会第 30 届学术年会摘要集-第十一分会:应用化学[C].2016.

[26]辛薇,杨俐,崔硕,等.芪明颗粒联合依帕司他对糖尿病视网膜病变患者眼底血管造影、血液流变学及氧化应激的影响[J].*现代中西医结合杂志*,2019,28(24):2677-2680.

[27]詹敏,李志英,王燕.内障丸加减方对氧化损伤大鼠晶状体上皮细胞中 Bcl-2 及 Bax 表达的影响[J].*河北中医*,2012,34(5): 740-742,746,801.

[28]刘青,肖家翔.石芍明目散对糖尿病鼠白内障抗氧化损伤的影响[J].*中国中医眼科杂志*,2009,19(2):67-70.

[29]朱向东,王燕.五子衍宗丸对糖尿病性白内障小鼠晶状体氧化损伤和多元醇通路的影响[J].*中医研究*,2013,26(2):66-69.

[30]李海霞,刘维彬,李智慧,等.吡诺克辛钠滴眼液的质量分析与标准改进[J].*药学研究*,2015,34(9):527-529.

[31]吴群,郝丽丽,陶雯璇,等.聚维酮碘联合左氧氟沙星滴眼对糖尿病性白内障患者血清、泪液中炎性因子及抗氧化指标的影响[J].*实用临床医药杂志*,2017,21(24):123-124.

收稿日期:2019-11-21;修回日期:2020-01-02

编辑/杜帆