

基于“代谢记忆”的糖尿病并发症发生机制及其治疗药物研究进展

汤茜, 陈松, 高向东*

(中国药科大学生命科学与技术学院, 南京 210009)

摘要 代谢记忆是有效管理糖尿病并发症的主要障碍, 仅通过药物控制血糖水平并不能同时防治糖尿病相关的多种并发症发生。因此, 了解其介导糖尿病并发症发生的分子机制, 有助于对预防和消除“代谢记忆”效应进行更深入的研究。本文将对受代谢记忆影响的相关糖尿病并发症、代谢记忆介导糖尿病并发症发生的分子机制以及预期的治疗药物进行综述, 为防治代谢记忆的进一步研究提供依据。

关键词 代谢记忆; 糖尿病并发症; 治疗策略

中图分类号 R966 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2017)05-0622-07

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20170519

引用本文 汤茜, 陈松, 高向东. 基于“代谢记忆”的糖尿病并发症发生机制及其治疗药物研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2017, 48(5): 622-628.

Cite this article as: TANG Qian, CHEN Song, GAO Xiangdong. Advances of mechanisms of metabolic memory-based diabetic complications and therapeutic drugs[J]. J China Pharm Univ, 2017, 48(5): 622-628.

Advances of mechanisms of metabolic memory-based diabetic complications and therapeutic drugs

TANG Qian, CHEN Song, GAO Xiangdong*

School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract At present, metabolic memory is a major obstacle hindering the effective control of diabetes. Controlling blood sugar level solely by drugs can not prevent multiple diabetic complications. Understanding the molecular mechanisms of mediating diabetic complications, therefore, will eliminate the “metabolic memory” effect. In this article, the molecular mechanism of metabolic memory mediating diabetic complications and prospective treatment drugs were reviewed, which provides basis to the further research on prevention and treatment of metabolic memory.

Key words metabolic memory; diabetic complication; treatment strategy

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81473216, No. 81673435)

由于糖尿病是进行性多系统疾病, 其伴随的并发症包括视网膜病变、肾病、神经病变、阿尔茨海默病、动脉粥样硬化、心血管和高血压等, 导致糖尿病的因素与细胞内信号传导途径的相互作用仍需进一步研究。此外, 据大量文献报道, 暴露在高浓度葡萄糖溶液的细胞以及患有糖尿病的动物和患者

在血糖得到控制之后仍继续出现炎症、血管损伤的现象。这些观察表明, 高血糖引起的糖尿病血管、肾脏等慢性异常即使在随后进行相对良好的血糖控制, 也不容易得到逆转^[3], 这种现象被称为代谢记忆。代谢记忆现象被定义为持久性糖尿病并发症。如今对于代谢记忆的了解以及治疗手段仍然

有限,并且这也是治疗糖尿病的主要挑战之一。因此,本文总结代谢记忆介导糖尿病并发症的发生与分子机制、以及基于“代谢记忆”的防治糖尿病及其并发症药物研究。

1 “代谢记忆”与糖尿病并发症的发生

1.1 “代谢记忆”与肾病的发生

糖尿病是导致慢性肾脏疾病的重要原因之一,它影响了约5千万人。目前已经确定了几种与糖尿病肾病的发病机制相关的生物化学途径,转化生长因子- β (TGF- β) 是与其发病机制相关的核心因子^[1]。研究表明糖尿病患者的肾脏功能可能会逐渐产生改变,而在链脲霉素诱导的糖尿病大鼠中,即使在血糖得到控制后,肾脏功能仍保持持续病变,在治疗糖尿病的过程中,当血糖得到控制后,尿酸清除的持续减少可能是肾脏功能仍持续变化的原因,并且这种情况可能由 AMPK 活性的持续降低以及炎症的诱导所介导^[2]。这提示高尿酸血症可能是糖尿病肾病在血糖得到控制后,由代谢记忆的发展导致的。

1.2 “代谢记忆”与视网膜病变的发生

在2型糖尿病患者里,糖尿病性视网膜病变(DR)是最严重的微血管并发症,也是导致其视力下降的主要原因。血脂异常、高血压、糖尿病和持续高血糖都是视网膜病变的预测因素^[3]。由于对引起与糖尿病并发症相关的病因认识不足,限制了预防和控制这种疾病的策略的发展,虽然DR受遗传和环境因素的影响,但这些因素之间的相互作用并不完全清楚。视网膜细胞对高血糖高度敏感,并且其损伤的程度与它们暴露于高糖的时间呈正相关。流行病学研究和临床试验已经证明,尽管血糖成功得到控制,但大多数糖尿病患者仍会发生视网膜病变。此外,基础研究已经证实,长期暴露于高血糖而产生的视网膜病变即使在血糖得到有效控制后也不会消退^[4]。因此,由糖尿病引起的视网膜病变应得到人们的进一步重视。

1.3 “代谢记忆”与心血管疾病的发生

据报道,2型糖尿病患者发生心血管疾病的可能性是普通人的2~4倍。动脉粥样硬化性心血管疾病(CVD),例如急性心肌梗死(MI)和脑卒中,是西方国家1型和2型糖尿病患者的主要死亡原因。2型糖尿病患者心肌梗死的风险几乎与有既往心

肌梗死史的非糖尿病患者的风险相同,但具有较短疾病持续时间的糖尿病患者患CVD的风险则是后者的一半^[5]。这些观察表明,累积糖尿病暴露,即长期暴露于慢性高血糖可能导致动脉粥样硬化的发展,这可能增加糖尿病患者得动脉粥样硬化性心血管疾病的风险。

1.4 “代谢记忆”与神经病变的发生

糖尿病性神经病变在糖尿病慢性并发症中最为常见并具有广泛的临床表现、风险因素和复杂的致病机制。糖尿病性周围神经病变(DPN)是最常见的糖尿病并发症之一,影响了至少50%的糖尿病患者^[6-7],其特征为神经纤维的损伤和功能障碍。目前对其治疗基于3个基本原则:强化血糖控制、积极疼痛管理和病理性治疗,目前病理性治疗在Ⅲ期临床试验中仍然进展缓慢^[8]。糖尿病控制和并发症试验(DCCT)强调了强化血糖控制对延迟神经病变的重要性,同时研究发现,采用强化血糖控制时,即使在随后使用标准葡萄糖进行治疗,仍可以减少DPN的发病率,这被称为“代谢记忆”,并且已经被用于糖尿病性视网膜病变和肾病的观察。

1.5 “代谢记忆”与阿尔茨海默病的发生

在过去30年中,许多流行病学研究已经显示2型糖尿病和阿尔茨海默病(AD)的发展之间存在明显关联。高血糖和胰岛素抵抗现象被认为是导致AD风险增加的主要因素。然而,涉及这种相互作用的具体机制仍不清楚^[9]。目前已经提出了几种机制,包括胰岛素抵抗、胰岛素受体缺陷和胰岛素生长因子(IGF)信号传导、葡萄糖毒性、晚期糖基化终产物及其受体、脑血管损伤和血管炎症等。研究表明:高血糖和胰岛素抵抗可以与脑内 β 淀粉样蛋白和Tau蛋白磷酸化相互作用并导致AD的发生,并且在血糖水平恢复正常后,AD仍然持续发展。

2 代谢记忆介导糖尿病并发症发生的分子机制

2.1 晚期糖基化终产物

代谢记忆是慢性糖尿病并发症的病理生理学基础。晚期糖基化终产物(AGEs)的过度形成被认为是导致糖尿病并发症作最重要的机制,也是引起代谢记忆的重要因素^[10]。AGEs是指通过美拉德反应过程形成的异质化合物^[4],与糖尿病密切

相关。除血浆葡萄糖水平外, AGEs 的形成速率受炎症和氧化应激的影响。AGEs 化学稳定, 对生物机体有不利影响, 无论是通过直接途径还是通过 AGEs 受体 (RAGE), 其都可以直接结合并导致细胞外基质蛋白 (如胶原蛋白) 的退行性变化。AGEs 还可以结合 RAGE 以增加氧化应激并激活核因子- κ B (NF- κ B) 和随后的炎症途径。其介导线粒体呼吸链蛋白的细胞内糖基化, 导致活性氧 (ROS) 的过量生成。此外, AGEs 通过激活 AGEs-RAGE 信号轴的受体引发细胞内损伤, 导致细胞溶质中 ROS、NF- κ B 活化升高以及黏附分子和细胞因子的表达增加^[11]。研究表明在 2 型糖尿病患者的眼周、血管组织、神经元和大脑组织中可检测到 AGE 沉积的增加, 目前, 也有越来越多的证据表明 AGEs 在心血管疾病、阿尔茨海默病、骨质疏松症和其他糖尿病相关并发症的发展中起到重要作用。由于较差的血糖控制, 导致糖尿病患者血清中 AGEs 加速形成。即使在血糖得到控制之后, AGEs 修饰的蛋白几乎不发生降解并且在糖尿病患者的血管、肾脏和心脏中长时间保留。因为 AGEs 的形成几乎是不可逆转的, 其在组织中的积累为代谢记忆和糖尿病并发症之间提供了临床联系。因此, 可以推断 AGEs 是代谢记忆介导糖尿病引起并发症的原因之一^[12-15]。

2.2 AGEs 受体 (RAGE)

RAGE 是细胞表面分子免疫球蛋白超家族的成员, 属于 I 型膜蛋白, 其细胞外部分包括 332 个氨基酸, 包含 1 个 V 型结构域和 2 个 C 型结构域。RAGE 可与不同病理过程中相关的多种配体结合。其在内皮、血管平滑肌、单核吞噬细胞、周细胞、心肌细胞、肝细胞和中枢神经中均有表达。研究显示 RAGE 的缺失在延缓糖尿病肾病进展中具有良好效果。实际上, RAGE 缺失被认为有利于减轻 OVE26 小鼠的糖尿病肾病^[16], AGE/RAGE 信号传导会影响受损的一氧化氮 (NO) 的活性和肾小球硬化, 导致肾小管间质性纤维化。RAGE 还可以与 AGEs 结合以增加氧化应激并激活核因子 NF- κ B^[11]。而在 AD 患者脑中, RAGE 表达明显上调, 并引起神经元损伤。目前, 越来越多的证据表明 AGEs 及其受体 RAGE 的相互作用在 CVD 的发病机制中发挥重要作用。RAGE 的表达由其配体 AGEs 诱导, 从而导致糖尿病中 AGEs-RAGE 信号

轴持续激活, 并在血糖得到良好控制后仍继续维持。此外, AGEs 通过与细胞表面受体 RAGE 的相互作用, 诱导氧化应激的产生并引起炎症等, RAGE 基因表达通过其配体 AGEs 本身的增强诱导, 并形成正反馈环^[17], 并且影响氧化应激的基因和与糖尿病表现相关的炎症蛋白的表达。因此, 靶向抑制 AGEs-RAGE 信号轴可为代谢记忆介导的糖尿病并发症的治疗提供新思路。

2.3 活性氧 (ROS)

ROS 是一类含氧的化学活性分子, 包括氧离子自由基和过氧化物, ROS 是体内正常耗氧代谢过程的产物。当维持在一定浓度时, ROS 是具有重要细胞信号传导作用的反应性高度灵敏的分子, 具有包括参与细胞内应激反应、激活转录因子、调节细胞的增殖和凋亡等多种作用。然而 ROS 过度生成会引起氧化应激损伤。目前, ROS 的过量产生或减少已经涉及多种疾病, 如神经病变、糖尿病、肿瘤和动脉粥样硬化的发病机制。氧化应激是形成高糖代谢记忆的重要因素, 它在糖尿病相关并发症中起关键作用。AGEs 与其受体 RAGE 结合会促进 ROS 的产生并对机体造成生物损伤, ROS 可能导致线粒体损伤并诱发细胞凋亡。细胞呼吸链中 ROS 的增加已被证明是高血糖和细胞功能障碍之间的主要联系。高浓度葡萄糖导致线粒体中 ROS 的过量产生, 其通过 PARP 活化和随后的内皮细胞中 ADP 核糖基化而使甘油醛-3-磷酸脱氢酶失活, 进一步促进炎症和细胞凋亡。氧化应激可以在 DNA 甲基化中发挥关键作用, 导致影响糖尿病异常的蛋白例如血管内皮生长因子 (VEGF) 和转化生长因子 (TGF) 的过表达^[18]。研究表明尽管 ROS 半衰期短, 但是在葡萄糖水平正常化之后, ROS 仍维持长时间的过量产生。这可能与 ROS 诱导的 DNA 损伤和表观遗传变化相关, 并会导致细胞内呼吸链的功能异常, 进一步加速 ROS 产生。DNA 修饰和氧化应激之间的这种正反馈环被认为是代谢记忆效应的关键驱动力^[19]。

2.4 核因子- κ B (NF- κ B)

NF- κ B 是细胞中重要的转录调节因子, 通常以 p50-p65 异二聚体的形式与其抑制性蛋白 I κ B 结合而呈非活化状态。NF- κ B 可以被多种刺激因子诱导而迅速从抑制状态转为活化状态, 几乎存在于所有细胞中, 并在维持机体的正常生理功能中起到

关键作用。研究表明,由高浓度葡萄糖激活并促进促炎细胞因子和促凋亡调节表达的 NF- κ B 在糖尿病血管并发症中起重要作用。AGEs 结合其受体 RAGE 后可激活 NF- κ B, NF- κ B 进入细胞核与 RAGE 启动子结合促进 RAGE 的转录,从而形成正反馈使 RAGE 表达上调,并导致中枢神经系统损害的发生。microRNA (miRNAs) 参与许多生物学过程,包括代谢性疾病,如糖尿病的发展。事实上,葡萄糖诱导的 miRNA-125b, miRNA-126, miRNA-146a-5p, miRNA-23b-3p 的变化与 NF- κ B 通路的长期活化相关,并且有助于后续代谢内存^[20]。进一步研究表明,在2个月的不良血糖控制后恢复良好的血糖控制,降低了高血糖诱导的 NF- κ B 的活化,在6个月的不良血糖控制后恢复良好的血糖控制,对链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病大鼠视网膜中活化的 NF- κ B 水平没有显著影响。在牛视网膜微血管内皮细胞(BRECs)中,由高血糖诱导的 NF- κ B 在血糖水平恢复正常后仍然升高,表明 NF- κ B 影响相关的信号传导途径保持活化状态,并导致细胞代谢记忆效应^[21]。

2.5 表观遗传学

表观遗传学被描述为在核苷酸序列中独立于基因调控的基因活性和表达的改变。表观遗传改变包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码核糖核酸(ncRNA)和染色体构象变化。由于这些表观遗传变化具有长期作用,可能影响基因表达的稳定性,因此它们在代谢记忆中可能起关键作用,参与“代谢记忆”现象。表观遗传调控,包括 DNA 甲基化的变化导致染色质结构的改变和 miRNA 特征的恶化,会随时间变得不可逆。有证据表明高血糖可能诱导翻译后组蛋白修饰和 DNA 甲基转移酶的异常作用,并且导致内皮细胞、血管平滑肌细胞、心肌细胞、视网膜和肾细胞中 miRNA 的变化,这些细胞均可能在功能上受损,并且在糖尿病患者身上引起心血管疾病等。氧化应激和 AGEs 的积累是促进内皮细胞前体中葡萄糖代谢的关键因素,因此, DNA/组蛋白复合物的表观遗传变化正在成为氧化/抗氧化和炎症基因的重要调节剂^[1]。考虑到部分糖尿病并发症,包括血管性认知障碍、阿尔茨海默病和其他神经退行性疾病可能通过“代谢记忆”现象进行介导^[21-22],对于“代谢记忆”进行早期的高灵敏度和特异性的生物标志物发现是十分重要的。

3 基于“代谢记忆”的防治糖尿病及其并发症药物研究

3.1 作用于 AGEs-RAGE 信号轴的药物

在不久的将来,预防和消除“代谢记忆”效应可能是预防糖尿病并发症的重要策略。由于氧化应激似乎是这个现象的关键角色,所以使用抗氧化剂在理论上是可行的。然而,已经确定临床可用的抗氧化剂在糖尿病中并不具有任何有益效果。在这种情况下,可能的策略是减少 AGEs 形成、RAGE 表达和随之而来的氧化应激发生。

3.1.1 PPAR γ 激动剂噻唑烷二酮 PPAR γ 激动剂噻唑烷二酮(TZD)是一类新型抗糖尿病药物,目前运用于临床的有罗格列酮和吡格列酮,二者均具有较好的降糖效果、耐受性和安全性。这些药物通过减少肝脏新生脂肪生成、增加肝脏胰岛素清除率和调节 NO 水平,显示出对肝脏的直接作用^[23]。在体外实验中,吡格列酮已经显示出预防 AGE 形成作用^[24]。显然,这些作用可能有利于减少糖尿病相关“代谢记忆”现象的影响。

3.1.2 血管紧张素酶抑制剂 临床证据表明,严格的血糖控制和血压控制改善了糖尿病患者的预后,包括糖尿病肾脏病(DKD)患者的预后,且血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体阻断剂对肾素-血管紧张素-醛固酮系统的抑制作用可以保护 DKD 患者的肾脏器官,这些药物现在被用作对抗 DKD 高血压的一线治疗。此外,抗高血压药物血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体-II拮抗剂(ARB)也能够减少 AGE 的形成。实际上,特异性血管紧张素 II 受体(AT1 型)拮抗剂替米沙坦已被证明可下调 RAGE mRNA 水平,并能抑制超氧化物的产生^[25]。有证据表明 ARBs 具有针对高血糖诱导的氧化应激和代谢记忆的特异性作用。

3.1.3 钠葡萄糖转运体 钠葡萄糖转运体(sodium glucose co-transporter, SGLT)包括 SGLT1 和 SGLT2,这是一类新型的抗糖尿病药,具有胰岛素依赖性作用,同时能够降低患者得低血糖的风险^[24]。SGLT2 抑制剂可能通过抑制 SGLT2 活性,减少肾脏对葡萄糖的重吸收,从而达到降低血糖的目的。同时,该药物具有保护肾脏和降低患心血管风险的作用,并且不会导致患者体重增加,这使其成为 T2DM 和心血管疾病患者可使用的除二甲双胍之

外的一线药物^[26]。研究表明, SGLT2 抑制剂可显著降低糖尿病小鼠肾脏中的 AGEs 水平。有证据表明, SGLT2 抑制剂 empagliflozin 以及 SGLT1 和 SGLT2 抑制剂 sotagliflozin, 在肠道和肾脏中能够降低糖化血红蛋白、体重和血糖变异性。此外, 使用 empagliflozin 治疗 2 型糖尿病时, 能够增强 β 细胞增殖并改善胰腺 β 细胞功能^[27]。这些结果表明, SGLT 抑制剂可诱导关于心血管危险因素的有利变化并改善血糖控制。

3.2 作用于 ROS 的药物

3.2.1 肠促胰岛素 肠促胰岛素是参与多种血糖调节功能的肠衍生肽, 胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 受体激动剂或二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂具有治疗胃肠功能障碍的作用。GLP-1 受体激动剂和 DPP-4 抑制剂均能显著改善血糖水平。相比于 DPP-4 抑制剂, GLP-1 受体激动剂在降低血糖方面更有效并可导致显著的体重减轻。此外, 与胰岛素或磺酰脲类药物不同, GLP-1 受体激动剂或 DPP-4 抑制剂的治疗不会导致低血糖症。在动物实验临床前和临床研究中, GLP-1 受体激动剂和 DPP-4 抑制剂可抑制 ROS 产生、炎症细胞因子的过表达, 并具有改善胰岛素敏感性、显著预防组织损伤和凋亡的作用^[28]。据报道, AGEs-RAGE 信号轴诱导的 ROS 的产生可以刺激 DPP-4 从内皮细胞的释放, 并可通过与甘露糖-6-磷酸/胰岛素样生长因子 II 受体的相互作用, 直接作用于内皮细胞, 导致 AGEs 对内皮细胞的不利影响被加强。目前已经发现利格列汀对 DPP-4 的抑制可以显著减少 AGEs 诱导的 ROS 的产生并抑制 RAGE、细胞间黏附分子-1 和 PAI-1 基因在内皮细胞中的表达^[29]。

3.2.2 二甲双胍 二甲双胍是一种常用的抗糖尿病药物, 在临床具有明显的调节葡萄糖代谢和胰岛素敏感性的作用。Ⅲ类组蛋白去乙酰化酶 Sirtuin 1 (SIRT1) 是一种多功能蛋白, 通过脱乙酰化各种底物 (包括组蛋白、转录因子和共调节因子) 来参与应激反应、细胞代谢、增殖、衰老和凋亡。二甲双胍作为 Sirtuin-1、LKB1/AMP 激酶/ROS 通路的有效激活剂, 可以有效减弱在高糖诱导作用下内皮细胞的衰老, 并可能阻止其向“代谢记忆”进行发展。这种效应可能是通过调节 SIRT1/p300/p53/p21 途径以及乙酰转移酶和脱乙酰酶之间的平衡介导的, 并且这对于非组蛋白的乙酰化和活化十分重

要^[30]。而 SIRT1 过表达和二甲双胍的活化通过聚合酶抑制线粒体活性氧介导的甘油醛-3-磷酸脱氢酶增加, 并具有上调肝细胞激酶 B1/AMP 激活蛋白激酶 (LKB1/AMPK) 的作用。因此, 二甲双胍抑制糖尿病视网膜中高血糖应激的“记忆”的作用可能与 SIRT1/LKB1/AMPK 通路有关。AMP 激活蛋白激酶 (AMPK) 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 已经成为哺乳动物细胞中细胞能量平衡的主要传感器。AMPK 被代谢应激激活, 以促进能量守恒和葡萄糖摄取。最近, 研究表明 AMPK 途径降低细胞内 ROS 水平, 作为葡萄糖和脂质代谢的中枢代谢转换, AMPK 可能在代谢记忆现象中起重要作用。二甲双胍显著抑制 SIRT1 表达以及 LKB1 和 AMPK 活性的降低, 并减少 ROS 的增加。因此, 二甲双胍可能可以通过增强 SIRT1 介导的信号, 从而抑制血糖降低所导致的“代谢记忆”, SIRT1 是治疗细胞代谢记忆的潜在治疗靶点, 专门用于这种治疗的二甲双胍的使用可能是糖尿病领域的新途径。

3.2.3 贝特类药物 贝特类药物属于 PPAR- α 激动剂家族的降脂治疗剂, 这类药物可通过调节脂蛋白脂酶的活性加速脂蛋白的分解并减少脂蛋白的合成, 进而降低血脂。除了具有调脂作用外, 贝特类还具有抗炎、降低纤维蛋白原及部分凝血因子水平、改善胰岛素敏感性、改善内皮细胞功能等调脂以外的抗动脉粥样硬化作用。此外, 在临床试验中, 使用非诺贝特治疗糖尿病可以提高高脂血症患者的高密度脂蛋白胆固醇水平和高密度脂蛋白水平, 并对内皮细胞具有保护作用。事实上, 非诺贝特可以增强 Akt 磷酸化, 促进血管生成。此外, 最近的研究表明非诺贝特可能对由内皮细胞中 SIRT1 介导的代谢记忆有抑制作用^[20], 在动物试验中, 非诺贝特可减少糖尿病大鼠视网膜中 ROS 的生成。因此, 需要对贝特类药物防治“代谢记忆”现象的可能性进行进一步的深入研究。

3.3 作用于 NF- κ B 的药物

3.3.1 胰岛素 有研究对糖尿病患者进行强化胰岛素治疗并检测外周血单个核细胞 (PBMC) NF- κ B 活性, 结果显示强化胰岛素治疗可显著降低 PBMC 的 NF- κ B 活性。同时, 胰岛素治疗可抑制糖尿病肾病大鼠肾脏 NF- κ B 的表达, 并能增强大鼠血-脑脊液屏障中 PPAR γ 的活性。在临床上, 持续皮下胰岛素输注与儿童血糖降低以及血糖控制不佳和

“黎明现象”相关,由于血糖控制不佳和“黎明现象”容易促成糖尿病相关心血管并发症,并且临床试验表明,在糖尿病患者中,已表现出在强化血糖控制下发生微血管并发症(视网膜病变、肾病、神经病变)的风险与常规治疗相比显著降低的情况,因此期望通过胰岛素泵治疗来缓解“代谢记忆”现象^[31]。

3.3.2 磺酰脲类降糖药 目前,关于磺酰脲类降糖药通过表观遗传机制或细胞内信号传导途径缓解“代谢记忆”的数据非常有限。最近动物和临床研究表明,磺酰脲类药物(格列吡嗪、格列美脲及其他中长效磺酰脲衍生物)可通过阻断磺酰脲受体达到抑制内皮细胞迁移的效果,并通过抑制细胞内管形成表现出抗增殖效应。几项研究表明,格列齐特和格列美脲可以改善内皮功能障碍,显示其减轻糖尿病相关血管并发症的潜力^[32]。这两种药物都具有抗氧化性能,能够减少内皮炎症标志物,并防止高糖诱导的内皮细胞凋亡,这预示其可能是潜在的减缓心血管疾病和神经性并发症的药物。据报道,格列本脲和格列喹酮具有显著抑制 NF- κ B 的作用,在链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病大鼠的肾脏中 NF- κ B 水平伴随着肾脏病理学改变而持续活化,而格列本脲和格列喹酮可以通过抑制 NF- κ B 的表达起到保护肾脏的作用。近来,临床研究表明将糖化血红蛋白值降低到 6.5% 并不能有效防止糖尿病并发症的发生,这一结果被认为是对糖尿病并发症产生负面影响的“代谢记忆”现象存在的佐证。同时,基于对超过 3 万名患者的案例分析,可以得出结论:有效的血糖控制对于糖尿病中的微血管并发症(视网膜病变、肾病、神经病变)并不具有治疗作用^[33]。因此,磺酰脲类降糖药物在“代谢记忆”现象中发挥的作用需要进行更深入的研究。

3.4 作用于表观遗传机制的药物

越来越多的证据表明,表观遗传机制可能通过微调基因表达来调节糖尿病并发症的病因。由糖尿病刺激引起的表观遗传修饰的持续存在可能是代谢记忆的关键机制之一。研究证明在糖尿病以及相关糖尿病并发症的体内模型中,肾、血管和视网膜细胞中各种 miRNA 有异常表达,并且 miRNAs 在糖尿病相关并发症中的作用也被广泛研究。重要的是,由于 miRNA 在生物液体(如尿液和血清)中较为稳定,因此可作为早期发现糖尿病并发症的

有价值的生物标志物,其临床价值仍需进行进一步研究。

4 结语与展望

本文总结分析了代谢记忆介导糖尿病并发症发生的分子机制以及基于“代谢记忆”的防治糖尿病及其并发症药物研究。今后还需要通过大量的临床试验收集更多的信息去证实“代谢记忆”发生的确切分子机制,选择最佳的药物及治疗方法,在对糖尿病进行治疗的同时去预防和消除“代谢记忆”所产生的效应。

参考文献

- [1] Berezin A. Metabolic memory phenomenon in diabetes mellitus: achieving and perspectives[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2016, **10** (2 Suppl 1): S176 - S183.
- [2] de Oliveira AA, de Oliveira TF, Bobadilla LL, et al. Sustained kidney biochemical derangement in treated experimental diabetes: a clue to metabolic memory[J]. *Sci Rep*, 2017, **7**: 40544.
- [3] Maghbooli Z, Hossein-nezhad A, Larijani B, et al. Global DNA methylation as a possible biomarker for diabetic retinopathy[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2015, **31**(2): 183 - 189.
- [4] Motiejūnaite R, Kazlauskas A. Pericytes and ocular diseases[J]. *Exp Eye Res*, 2008, **86**(2): 171 - 177.
- [5] Cho SJ, Roman G, Yeboah F, et al. The road to advanced glycation end products: a mechanistic perspective [J]. *Curr Med Chem*, 2007, **14**(15): 1653 - 1671.
- [6] Pop-Busui R, Martin C. Neuropathy in the DCCT/EDIC-what was done then and what we would do better now[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2016, **127**: 9 - 25.
- [7] Javed S, Alam U, Malik RA. Burning through the pain: treatments for diabetic neuropathy[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, **17**(12): 1115 - 1125.
- [8] Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments[J]. *Diabetes Care*, 2010, **33**(10): 2285 - 2293.
- [9] Bahniwal M, Little JP, Klegeris A. High glucose enhances neurotoxicity and inflammatory cytokine secretion by stimulated human astrocytes[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2017, **14**(7): 731 - 741.
- [10] Chilleli NC, Burlina S, Lapolla A. AGEs, rather than hyperglycemia, are responsible for microvascular complications in diabetes: a “glycoxidation-centric” point of view[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2013, **23**(10): 913 - 919.
- [11] Piperi C, Goumenos A, Adamopoulos C, et al. AGE/RAGE signalling regulation by miRNAs: associations with diabetic complications and therapeutic potential[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, **60**: 197 - 201.

- [12] Yamagishi S, Matsui T, Fukami K. Role of receptor for advanced glycation end products (RAGE) and its ligands in cancer risk [J]. *Rejuvenation Res*, 2015, **18**(1):48–56.
- [13] Koulis C, Watson AM, Gray SP, *et al.* Linking RAGE and Nox in diabetic micro- and macrovascular complications [J]. *Diabetes Metab*, 2015, **41**(4):272–281.
- [14] Yamagishi S, Matsui T. Role of receptor for advanced glycation end products (RAGE) in liver disease [J]. *Eur J Med Res*, 2015, **20**:15.
- [15] Yamagishi S I, Fukami K, Matsui T. Crosstalk between advanced glycation end products (AGEs)-receptor RAGE axis and dipeptidyl peptidase-4-incretin system in diabetic vascular complications [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, **14**(1):2.
- [16] Manigrasso MB, Juranek J, Ramasamy R, *et al.* Unlocking the biology of RAGE in diabetic microvascular complications [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, **25**(1):15–22.
- [17] Yamagishi SI, Nakamura N, Matsui T. Glycation and cardiovascular disease in diabetes: a perspective on the concept of metabolic memory [J]. *J Diabetes*, 2017, **9**(2):141–148.
- [18] Voronova V, Zhudnikov K, Helmlinger G, *et al.* Interpretation of metabolic memory phenomenon using a physiological systems model: what drives oxidative stress following glucose normalization [J]? *PLoS ONE*, 2017, **12**(2):e0171781.
- [19] Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. Clinical review 2: The “metabolic memory”: is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications [J]? *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, **94**(2):410–415.
- [20] Zhao S, Li T, Li J, *et al.* miR-23b-3p induces the cellular metabolic memory of high glucose in diabetic retinopathy through a SIRT1-dependent signalling pathway [J]. *Diabetologia*, 2016, **59**(3):644–654.
- [21] Infante-Garcia C, Ramos-Rodriguez JJ, Galindo-Gonzalez L, *et al.* Long-term central pathology and cognitive impairment are exacerbated in a mixed model of Alzheimer's disease and type 2 diabetes [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, **65**:15–25.
- [22] Chentli F, Azzoug S, Mahgoun S. Diabetes mellitus in elderly [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2015, **19**(6):744–752.
- [23] Martins FO, Delgado TC, Viegas J, *et al.* Mechanisms by which the thiazolidinedione troglitazone protects against sucrose-induced hepatic fat accumulation and hyperinsulinaemia [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, **173**(2):267–278.
- [24] Nathan DM. Diabetes: advances in diagnosis and treatment [J]. *JAMA*, 2015, **314**(10):1052–1062.
- [25] Yoshida T, Yamagishi S, Nakamura K, *et al.* Telmisartan inhibits AGE-induced C-reactive protein production through downregulation of the receptor for AGE via peroxisome proliferator-activated receptor- γ activation [J]. *Diabetologia*, 2006, **49**(12):3094–3099.
- [26] Katz PM, Leiter LA. The role of the kidney and SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes [J]. *Can J Diabetes*, 2015, **39**(Suppl 5):S167–S175.
- [27] Shimo N, Matsuoka TA, Miyatsuka T, *et al.* Short-term selective alleviation of glucotoxicity and lipotoxicity ameliorates the suppressed expression of key β -cell factors under diabetic conditions [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, **467**(4):948–954.
- [28] Dai Y, Dai D, Wang X, *et al.* DPP-4 inhibitors repress NLRP3 inflammasome and interleukin-1 β via GLP-1 receptor in macrophages through protein kinase C pathway [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2014, **28**(5):425–432.
- [29] Broxmeyer HE, Pelus LM. Inhibition of DPP4/CD26 and dmpGE₂ treatment enhances engraftment of mouse bone marrow hematopoietic stem cells [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2014, **53**(1/2):34–38.
- [30] 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 [J]. *Diabetes*, 2012, **61**(1):217–228.
- [31] Hanefeld M, Monnier L, Schnell O, *et al.* Early treatment with basal insulin glargine in people with type 2 diabetes: lessons from ORIGIN and other cardiovascular trials [J]. *Diabetes Ther*, 2016, **7**(2):187–201.
- [32] Ma L, Lu N, Wu G. Antiplatelet aggregation and endothelial protection of I4, a new synthetic anti-diabetes sulfonylurea compound [J]. *Platelets*, 2015, **26**(4):342–348.
- [33] Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, *et al.* Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(6):CD008143.