

引文格式:任若昕,管怀进,季敏.晶状体上皮细胞葡萄糖代谢的研究进展[J].眼科新进展,2023,43(5):412-416.
doi:10.13389/j.cnki.rao.2023.0083

【文献综述】

晶状体上皮细胞葡萄糖代谢的研究进展[△]

任若昕 管怀进 季 敏

作者简介:任若昕(ORCID:0000-0002-5371-714X),女,1997年12月出生,北京人,硕士。研究方向:白内障和青光眼诊治。E-mail:770714412@qq.com
通信作者:季敏(ORCID:0000-0002-7135-7256),女,1982年11月出生,江苏南通人,美国哈佛大学访问学者,南通大学博士后,硕士研究生导师。研究方向:白内障和青光眼诊治。E-mail:amyji1234@hotmail.com

收稿日期:2022-05-13
修回日期:2023-03-22
本文编辑:申蓝
基金项目:国家自然科学基金资助(编号:82171038);江苏省卫生健康委科研资助(编号:M2021084);南通市科技项目资助(编号:MS20202020)
作者单位:226001 江苏省南通市,南通大学附属医院眼科研究所(任若昕,管怀进,季敏);116000 辽宁省大连市,大连医科大学(任若昕)

【摘要】 糖尿病性白内障(DC)是影响糖尿病患者视力的重要原因,其发病机制尚未完全明确。研究表明,葡萄糖代谢紊乱可能是DC形成的重要机制。晶状体上皮细胞(LECs)是晶状体代谢最为活跃的成分,正常的葡萄糖代谢对维持晶状体透明至关重要。在高糖环境下,LECs发生葡萄糖代谢紊乱可能是DC发生发展的重要机制。本文就正常和高糖条件下LECs葡萄糖代谢的特点及其对LECs的影响进行综述,以期对DC的防治提供新的思路。

【关键词】 糖尿病性白内障;葡萄糖代谢;晶状体上皮细胞

【中图分类号】 R776

糖尿病已成为影响人类健康的主要疾病之一。据有效数据显示,我国老年2型糖尿病人口占比高达30.0%,且呈上升趋势^[1]。糖尿病性白内障(DC)是糖尿病患者的常见并发症之一,其严重程度受病程和血糖控制情况等影响,且与年龄相关性白内障(ARC)相比,DC发病年龄相对较小、病情发展较为迅速,给个体、家庭和社会造成了沉重的负担^[2]。晶状体是眼球屈光系统的重要组成部分,其前囊膜下晶状体上皮细胞(LECs)正常的生理功能是维持晶状体透明的重要因素。研究表明,DC的发生与LECs在高糖环境下发生葡萄糖代谢紊乱有关^[3]。因此,本研究汇总近年来国内外的研究进展,就LECs在高糖环境下的葡萄糖代谢改变以及高糖对LECs的影响进行综述。

1 LECs中的葡萄糖代谢

葡萄糖代谢是指葡萄糖在体内经过一系列分解反应后释放大量能量以供机体生命活动所用的过程,该过程根据是否需氧可分为有氧糖酵解和无氧糖酵解^[4]。LECs中的葡萄糖代谢主要是无氧糖酵解过程,即房水中的葡萄糖通过扩散和易化转运进入LECs,葡萄糖在多种酶的催化下产生乳酸和三磷酸腺苷(ATP)。

1.1 LECs中的葡萄糖无氧酵解过程及其关键酶

LECs摄取的葡萄糖大部分来自于房水,主要通过扩散和易化转运的方式转运入细胞内。进入LECs的葡萄糖在己糖基酶(HK)作用下生成葡萄糖-6-磷酸(G6P)后,经过磷酸果糖激酶(PFK)和丙酮酸激酶等多种酶作用下转换为丙酮酸,最终在乳酸脱氢酶(LDH)的作用下生成乳酸。仅有很少一部分丙酮酸进入三羧酸循环产生ATP。

1.1.1 HK HK是葡萄糖无氧酵解第一步的限速酶。HK以HK I和HK II两种同工酶形式存在于人晶状体中,且二者对葡萄糖亲和力和热稳定性均存在差异。有研究发现,HK活性会随着晶状体体积增加而减少,随着年龄的增加,HK的分布也会发生变化^[5]。此外,HK在紫外线等作用下活性将减弱甚至失活^[6]。

1.1.2 PFK PFK是糖酵解过程中的另一限速酶,它以E1和E2两种同工酶的形式存在于LECs内,pH值变化可影响其耐热性。目前研究表明,这两种同工酶形式可发生转化,且PFK同HK一样,年龄增加或中波紫外线照射可以使其活性下降^[7-8]。

1.1.3 丙酮酸激酶 丙酮酸激酶催化磷酸烯醇丙酮酸为丙酮酸是糖酵解最后一步,此步骤是糖酵解中第二次底物水平磷酸化反应,需要Mg²⁺和K⁺参与。LECs中丙酮酸激酶主要以M₂亚型存在,具有一定的耐热性。其活性可受到K⁺和NH₄⁺浓度调节,受到ATP抑制,但Mg²⁺的加入可恢复ATP抑制的丙酮酸激酶活性^[9]。

1.2 磷酸戊糖途径和多元醇通路 G6P在LECs中还可通过磷酸戊糖途径(PPP)进行代谢。此途径主要是为机体合成代谢提供多种原料。多元醇通路指葡萄糖在醛糖还原酶(AR)和山梨醇脱氢酶(SDH)作用下生成山梨醇和果糖。在正常情况下,葡萄糖通过无氧糖酵解进行代谢,多元醇通路微乎其微,但当机体发生糖尿病时,房水中葡萄糖含量增高,当HK达到饱和时,多元醇通路将被激活,且该通路激活与DC的发生发展有关^[10]。

2 葡萄糖代谢异常对LECs的影响

LECs正常的葡萄糖代谢对晶状体维持透明尤

为重要。当机体发生糖尿病等全身代谢性疾病时,房水中葡萄糖含量增加,LECs 葡萄糖代谢可发生紊乱,最终晶状体将发生混浊^[11]。

2.1 LECs 中的葡萄糖代谢改变 Obrosova 等^[12]在链脲佐菌素(STZ)诱导 DC 的模型中发现,DC 晶状体中的糖酵解受到抑制,多元醇通路被激活。有学者认为糖酵解抑制现象可能与 LECs 中糖酵解代谢关键酶减少有关^[13]。由于代谢关键酶受到了不同程度的抑制,使得 LECs 葡萄糖代谢功能失常,ATP 产生不足,促进细胞的凋亡,进而形成白内障。

多元醇通路激活与 DC 的发生密切相关。山梨醇是多元醇通路的代谢产物之一,其生成后将聚集在细胞内,导致细胞膜通透性增加,造成谷胱甘肽、可溶性蛋白质、氨基酸等细胞内成分不断外漏,晶状体出现囊泡、水隙和板层分离、体积膨胀等现象,最终导致白内障发生^[14]。AR 是多元醇通路的关键酶之一。有研究表明,DC 患者的 LECs 中 AR 表达和活性均增强,且晶状体混浊程度与 AR 和多元醇水平呈正相关;而将 AR 敲除后,DC 模型中晶状体中多元醇含量明显降低,晶状体透明^[15]。

2.2 葡萄糖代谢异常对 LECs 细胞膜蛋白的影响

LECs 在高糖刺激下,葡萄糖代谢发生改变,这可影响 LECs 膜表面多种分子通道和转运体表达水平。LECs 膜表面有多种转运葡萄糖的通道蛋白,当 LECs 处于高糖环境下时,通道蛋白表达水平改变。葡萄糖转运蛋白 1 (GLUT1) 是位于 LECs 中的主要葡萄糖转运蛋白,是 LECs 中血-房水屏障的一部分;而 GLUT5 是人眼部的主要果糖转运体。DC 患者的 LECs 中 GLUT1 和 GLUT5 表达均增高^[16]。此外,钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 表达水平也增高^[16]。LECs 膜表面的葡萄糖转运蛋白可能为代偿性表达水平增高,可加重 LECs 葡萄糖代谢紊乱形成恶性循环。

水通道蛋白(AQPs)是一种具有高渗透性的水通道蛋白家族。AQP1 在眼内主要表达在 LECs 上,对维持晶状体透明至关重要。有研究表明,高糖可刺激 LECs 中 AQP1 表达水平增加,该现象可能与高糖诱导 LECs 内山梨醇聚集有关^[17]。此外,在 DC 动物模型中敲除 AQP5 发现,AQP5 的缺失可导致 LECs 微环境改变,最终引起晶状体混浊^[18]。

$\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 交换体 1 (NHE-1) 广泛分布于哺乳动物组织中,对调节细胞内 pH 值起到关键作用。有研究发现,在 DC 动物模型中,NHE-1 表达水平增加且活性增加。NHE-1 表达上调可使葡萄糖转运增加,并激活 HK 和 PFK,由此推测 NHE-1 可能参与 DC 的形成^[19]。因此,当机体处于高糖环境下时,LECs 膜表面的多种转运蛋白表达水平改变,这可能是机体对高糖环境的代偿现象,但这些转运蛋白的表达水平长期处于异常状态会对 LECs 产生不良影响,最终导致白内障的发生。

2.3 葡萄糖代谢异常对 LECs 细胞脂质的影响

有研究发现,DC 患者晶状体的脂质过氧化(LPO)和丙二醛(MDA)水平明显高于非 DC 患者,并认为此现象可能与葡萄糖氧化和蛋白质的非酶糖基化有关^[20]。齐艳秀等^[21]通过外源性给予丙酮酸改善了此现象,出现此现象的原因可能有 2 点:其一,丙酮酸直接或间接减少了高糖诱导的自由基,具有轻度抗自由基损伤的作用;其二,丙酮酸可促进 ATP 的生成,具有改善能量代谢的作用。

2.4 葡萄糖代谢异常对 LECs 内蛋白的影响

2.4.1 结构蛋白 晶状体蛋白是晶状体中特有的蛋白质,占晶状体可溶性蛋白的 90%,其空间排列顺序对于维持晶状体的透明至关重要。而当 LECs 处于高糖环境下时,晶状体蛋白表达也会有所改变,1 型 DC (T1DC) 晶状体内主要以 γ B-晶状体蛋白增多为主,2 型 DC (T2DC) 主要以 α B-晶状体蛋白增多为主^[22]。

高糖还可使晶状体蛋白发生糖基化修饰增加,最终会形成大量相对不溶的高分子量聚集体,影响晶状体的透明度和屈光作用。早期研究发现,不同晶状体蛋白对非酶糖基化反应敏感度不同,且晶状体混浊程度与晶状体蛋白发生非酶糖基化水平有关^[23]。最近研究发现,晶状体蛋白发生非酶糖基化与赖氨酸密切相关,且在体内和体外发生非酶糖基化的结合位点不同^[24]。

α -晶状体蛋白是小热休克蛋白(sHsp)家族的代表性成员,具有分子伴侣作用,对维持晶状体透明性有一定保护作用。高糖可导致 α -晶状体蛋白分子伴侣的活性降低,功能会发生改变,最终导致白内障的发生^[25]。最新研究发现,ATP 具有防止晶状体蛋白聚集作用,该作用与 ATP 浓度呈正相关,与 α -晶状体蛋白、 γ S-晶状体蛋白有关^[26]。

总之,在高糖环境下,过量的葡萄糖进入 LECs,晶状体蛋白表达水平将发生改变,且晶状体蛋白发生非酶糖基化反应增强,导致其功能发生改变,其中 α -晶状体蛋白伴侣活性在此过程中尤为重要。此外,高糖诱导 LECs 发生葡萄糖代谢紊乱,导致丙酮酸和 ATP 生成减少,将使二者对晶状体的保护作用减弱。

2.4.2 功能蛋白 高糖可诱导 LECs 产生氧化应激损伤。有研究证明,高糖可导致 LECs 中氧化应激物质表达增加,抗氧化应激物质减少,最终导致晶状体透明度改变^[27]。高糖还可诱导 LECs 内 Ca^{2+} 浓度升高,激活钙调蛋白激酶系统。有研究发现,瞬时受体电位香草醛 2 (TRPV2) 在 DC 患者的 LECs 中呈高表达水平,且可诱导 LECs 凋亡^[28]。此外,Du 等^[29]研究发现,高糖诱导的 LECs 中高 Ca^{2+} 环境可诱导其发生上皮-间充质转化(EMT)发生。

在高糖环境下,LECs 内的细胞凋亡相关基因和蛋白表达水平发生改变,Bcl2 等抑制凋亡基因和蛋

白表达水平降低、Bax 等促凋亡基因和蛋白表达水平升高^[30]。高糖还可诱导 LECs 自噬水平异常。Liu 等^[27]研究发现,经高糖培养的 LECs 的自噬体形态增大,可包裹多个线粒体,且自噬相关蛋白表达与高糖刺激的时间长短有关,即早期细胞自噬增强,但在长期高糖环境下,细胞自噬会被阻断。此外,有研究发现,外源性给予丙酮酸盐可以逆转高糖诱导的自噬抑制^[31]。

细胞焦亡是一种由半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1 (caspase-1) 介导的, gasdermin D 蛋白 (GSDMD) 来执行的程序性细胞死亡。既往研究发现, caspase-1 和白细胞介素 1 β (IL-1 β) 通路参与了 ARC 的发生^[32]。滕贺等^[33]研究发现, DC 患者的前囊膜 LECs 中 Nod 样受体蛋白 3 (NLRP3)、caspase-1、GSDMD mRNA 和蛋白表达水平均高于非 DC 患者, 而且 DC 患者房水中 IL-1 β 和 IL-18 表达水平也高于非 DC 患者。由此可见, caspase-1 介导的 LECs 焦亡以及焦亡导致的炎性介质释放可能参与了 DC 的发生和发展。Xie 等^[34]研究发现, DC 患者 LECs 的细胞焦亡水平与糖尿病病程、血糖控制情况和是否发生 DR 及 DR 程度有一定的相关性。目前关于细胞焦亡在 DC 的发展中的具体作用还需进一步研究。

铁死亡是用于描述一种基于脂质的活性氧物质的积累引起的铁依赖性调节形式的细胞死亡, 它与铁过载和 LPO 有密切关系, 其特征性形态学改变为线粒体体积缩小、线粒体嵴减少或消失、线粒体膜密度浓缩等细胞器形态学改变^[35]。在老年人和白内障患者的晶状体中存在 LPO 水平升高和氧化还原活性铁累积现象^[20]。这有力地支持了晶状体老化和白内障发生过程中可能存在的铁死亡。Wei 等^[36]在 2021 年首次发现了衰老的 LECs 对铁死亡更为敏感, 即 LECs 对铁死亡的敏感程度与年龄有关, 并认为这种现象与脂质过氧化随年龄增加而升高有关。由于此现象仅存在于动物实验和细胞实验中, 人晶状体中是否存在此现象还有待进一步探究。

2.5 葡萄糖代谢异常对 LECs 核酸的影响 在白内障患者中, DNA 损伤的研究大多以 ARC 为主, DC 研究较少。早期研究显示, 高糖可加重并加速 LECs 的 DNA 损伤, 这并非直接因素, 但长期高糖可导致 DNA 损伤且更加严重。Palsamy 等^[37]研究发现, DC 患者的晶状体中抗氧化应激 Keap1 基因的去甲基化水平明显增高, 导致机体抗氧化能力减弱, 这可能与 DC 发生发展有关。

近年来, 非编码 RNA 如微小 RNA (miRNA)、长链非编码 RNA (lncRNA) 等在 DC 领域被广泛报道, 它们具有不同的表达水平和作用。与自噬相关的 miR-30, 其在 DC 患者的 LECs 中表达水平降低^[38]。在 DC 患者的 LECs 中有多种与细胞凋亡相关的 miRNA 和 lncRNA 表达水平也发生了改变, miR-29a、miR-29c、lncRNA NEAT1 表达水平降低, 而 miR-

211、lncRNA MALAT 1、lncRNA PVT1 表达水平升高^[39-42]。此外, 高糖可诱导 LECs 中有关 EMT 的 miRNA 和 lncRNA 发生改变, 在高糖诱导下, LECs 中的 miR-199a、miR-30a 表达显著下调, lncRNA MALAT 1 表达显著上调^[40, 43-44]。

环状 RNA (circRNA) 是通过具有共价闭环结构的反向剪接机制产生的, 其可充当 miRNA 海绵发挥作用, 还可调节基因表达和表观遗传修饰。有研究发现, circKMT2E 表达在 DC 中上调, 并与 miR-204-5p 海绵功能相关^[45]。CircPAG1 表达在 DC 中显著下调, 充当 miR-211-5p 的海绵发挥作用, 影响 LECs 细胞增殖和凋亡^[46]。此外, Yang 等^[47]研究发现, circPAG1 还可以充当 miR-630 海绵作用, 抑制高糖诱导的 LECs 损伤。

2.6 葡萄糖代谢异常对 LECs 细胞外基质的影响

细胞外基质 (ECM) 是一类存在于细胞间, 由胶原蛋白、蛋白聚糖及糖蛋白等大分子物质组成的动态网状结构^[48]。正常 LECs 的 ECM 主要为 IV 型胶原蛋白, 而高糖可诱导 LECs 的 ECM 成分发生变化。

DC 患者的 E-钙黏蛋白表达下调, N-钙黏蛋白表达上调, 而 α -平滑肌肌动蛋白和波形蛋白表达上调^[45, 49]。ECM 蛋白分子结构和功能各不相同, 其改变可通过不同的作用机制使 LECs 发生黏附、移行等生物学行为变化, 导致 LECs 发生 EMT, 最终引起晶状体发生混浊。

3 结束语

DC 是糖尿病最重要的慢性眼部并发症之一。目前国际上公认的发病机制理论包括渗透压学说、蛋白质糖基化学说和氧化应激学说, 这些学说均认为 LECs 长期处于高糖环境下出现的葡萄糖代谢紊乱在 DC 的形成中至关重要。本文探讨了当 LECs 出现葡萄糖代谢紊乱后由外至内发生的一系列的病理改变, 如细胞膜通道蛋白改变、细胞膜脂质过氧化、结构蛋白和功能蛋白改变等现象, 最终可导致 DC 发生。目前针对 LECs 葡萄糖代谢的研究大多围绕多元醇通路展开, 如应用 AR 抑制剂延缓或阻止 DC 发生, 但是由于 AR 抑制剂种类繁多, 且化学结构尚未明确, 存在一定的临床局限性。丙酮酸盐可以通过局部用药发挥用来改善 LECs 葡萄糖代谢, 并有望成为新的 DC 治疗靶点, 但由于这部分研究数量较少, 还需进一步深入研究。总而言之, 通过改善 LECs 葡萄糖代谢, 进而寻求防治 DC 的靶点, 有望为患者生存质量提供新思路。

参考文献

- [1] 安妍, 董雪洁, 于萍, 朱巍. 老年 2 型糖尿病患者优化治疗策略建议[J]. 中国医刊, 2022, 57(8): 4.
AN Y, DONG X J, YU P, ZHU W. Recommendations for optimal treatment strategies in elderly patients with type 2 diabetes[J]. *Chin J Med*, 2022, 57(8): 4.
- [2] DRINKWATER J J, DAVIS W A, DAVIS T M E. A systematic

- review of risk factors for cataract in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2019, 35(1): e3073.
- [3] SUN Y, WANG X, CHEN B, HUANG M, MA P, XIONG L, et al. TFEB-mediated lysosomal restoration alleviates high glucose-induced cataracts via attenuating oxidative stress[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022, 63(6): 26.
- [4] ZHANG S, LACHANCE B B, MATTSON M P, JIA X. Glucose metabolic crosstalk and regulation in brain function and diseases[J]. *Prog Neurobiol*, 2021, 204: 102089.
- [5] CHYLACK L T Jr. Human lens hexokinase[J]. *Exp Eye Res*, 1973, 15(2): 225-233.
- [6] TUNG W H, CHYLACK L T Jr, ANDLEY U P. Lens hexokinase deactivation by near-UV irradiation[J]. *Curr Eye Res*, 1988, 7(3): 257-263.
- [7] CHENG H M, CHYLACK L T Jr. pH-dependent temperature sensitivity of rat lens phosphofructokinase[J]. *Invest Ophthalmol*, 1976, 15(6): 505-509.
- [8] REDDY G B, BHAT K S. UVB irradiation alters the activities and kinetic properties of the enzymes of energy metabolism in rat lens during aging[J]. *J Photochem Photobiol B*, 1998, 42(1): 40-46.
- [9] CHENG H M, CHYLACK L T Jr, CHIEN J. Control pyruvate kinase activity in the lens[J]. *Exp Eye Res*, 1978, 27(1): 39-44.
- [10] 覃冬, 康刚劲. 多元醇通路与糖尿病性白内障[J]. 眼科新进展, 2010, 30(7): 3.
TAN D, KANG G J. Polyol pathway and diabetic cataract[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2010, 30(7): 3.
- [11] GOMEL N, BAREQUET I S, LIPSKY L, BOURLA N, EINAN-LIFSHITZ A. The effect of the glycemic control on the aqueous humor glucose levels in diabetic patients undergoing elective cataract surgery[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2021, 31(2): 415-421.
- [12] OBROSOVA I, CAO X, GREENE D A, STEVENS M J. Diabetes-induced changes in lens antioxidant status, glucose utilization and energy metabolism: effect of DL-alpha-lipoic acid[J]. *Diabetologia*, 1998, 41(12): 1442-1450.
- [13] 陈文静, 刘平. 高糖诱导的人晶状体上皮细胞葡萄糖关键代谢酶的表达[J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(9): 4.
CHEN W J, LIU P. High glucose induced glucose-key metabolic enzyme expression in lens epithelial cells[J]. *Int Eye Sci*, 2019, 19(9): 4.
- [14] LEE A Y, CHUNG S K, CHUNG S S. Demonstration that polyol accumulation is responsible for diabetic cataract by the use of transgenic mice expressing the aldose reductase gene in the lens[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92(7): 2780-2784.
- [15] REDDY A B, TAMMALI R, MISHRA R, SRIVASTAVA S, SRIVASTAVA S K, RAMANA K V. Aldose reductase deficiency protects sugar-induced lens opacification in rats[J]. *Chem Biol Interact*, 2011, 191(1-3): 346-350.
- [16] CHEN Y Y, WU T T, HO C Y, YEH T C, SUN G C, KUNG Y H, et al. Dapagliflozin prevents NOX- and SGLT2-dependent oxidative stress in lens cells exposed to fructose-induced diabetes mellitus[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4357.
- [17] HE L, ZHANG N, WANG L, DU L, LI C, LI Y, et al. Quercetin inhibits AQP1 translocation in high-glucose-cultured SRA01/04 cells through PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2021, 14(4): 587-596.
- [18] SINDHU KUMARI S, VARADARAJ K. Aquaporin 5 knockout mouse lens develops hyperglycemic cataract[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 441(2): 333-338.
- [19] LUPACHYK S, STAVNICHUK R, KOMISSARENKO J I, DREL V R, OBROSOV A A, EL-REMESSY A B, et al. Na⁺/H⁺-exchanger-1 inhibition counteracts diabetic cataract formation and retinal oxidative-nitrative stress and apoptosis[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 29(6): 989-998.
- [20] HASHIM Z, ZARINA S. Antioxidant markers in human senile and diabetic cataractous lenses[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2006, 16(10): 637-640.
- [21] 齐艳秀, 朱劲松, 杨笑天, 孟德欣. 丙酮酸对糖尿病大鼠晶状体氧化损伤与能量代谢的作用[J]. 黑龙江医药科学, 2007, 30(3): 2.
QI Y X, ZHU J S, YANG X T, MENG D X. Pyruvate on diabetic mice crystal oxidative damage and energy metabolism[J]. *Heilongjiang Med Pharma*, 2007, 30(3): 2.
- [22] 郭鑫, 苏胜, 刘平. 1型和2型糖尿病性白内障和正常晶状体的蛋白质组学分析[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2015, 49(4): 4.
GUO X, SU S, LIU P. Proteomic analysis of type 1 and type 2 diabetic cataracts and normal lens[J]. *J Harbin Med Univ*, 2015, 49(4): 4.
- [23] RANJAN M, NAYAK S, RAO B S. Immunochemical detection of glycated beta- and gamma-crystallins in lens and their circulating autoantibodies (IgG) in streptozocin induced diabetic rat[J]. *Mol Vis*, 2006, 12: 1077-1085.
- [24] KIELMAS M, KLEWSKA M, KLUCZYK A, OFICJALSKA J, GOLEBIEWSKA B, STEFANOWICZ P, et al. Comparison of modification sites in glycated crystallin in vitro and in vivo[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2015, 407(9): 2557-2567.
- [25] GREINER J V, GLONEK T. Hydrotropic function of ATP in the crystalline lens[J]. *Exp Eye Res*, 2020, 190: 107862.
- [26] HE Y, KANG J, SONG J. ATP antagonizes the crowding-induced destabilization of the human eye-lens protein gammaS-crystallin[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 526(4): 1112-1117.
- [27] LIU X, ZHAO X, CHENG R, HUANG Y. Autophagy attenuates high glucose-induced oxidative injury to lens epithelial cells[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(4): BSR20193006.
- [28] CHEN L, CHEN Y, DING W, ZHAN T, ZHU J, ZHANG L, et al. Oxidative stress-induced TRPV2 expression increase is involved in diabetic cataracts and apoptosis of lens epithelial cells in a high-glucose environment[J]. *Cells*, 2022, 11(7): 1196.
- [29] DU L, HAO M, LI C, WU W, WANG W, MA Z, et al. Quercetin inhibited epithelial mesenchymal transition in diabetic rats, high-glucose-cultured lens, and SRA01/04 cells through transforming growth factor-beta2/phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 452: 44-56.
- [30] DU S, SHAO J, XIE D, ZHANG F. Decorin inhibits glucose-induced lens epithelial cell apoptosis via suppressing p22phox-p38 MAPK signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2020, 15(4): e0224251.
- [31] VARMA S D, CHANDRASEKARAN K. High sugar-induced repression of antioxidant and anti-apoptotic genes in lens: reversal by pyruvate[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 403(1-2): 149-158.
- [32] ZHANG Y, JIAO Y, LI X, GAO S, ZHOU N, DUAN J, et al. Pyroptosis: a new insight into eye disease therapy[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 797110.
- [33] 滕贺, 洪亚茹, 李辉, 曹靖靖, 韩国鸽, 张红, 等. 糖尿病性白内障晶状体上皮细胞焦亡研究[J]. 中华眼科杂志, 2022, 58(5): 6.
TENG H, HONG Y R, LI H, CAO J J, HAN G G, ZHANG H, et al. Pyroptosis of lens epithelial cells in diabetic cataract[J]. *Chin J Ophthalmol*, 2022, 58(5): 6.
- [34] XIE Q, XUE L, CAO X, HUANG L, SONG Y. Apoptosis of lens epithelial cells and expression of NLRP3-related proteins in patients with diabetes and cataract[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2022, 16: 1-8.
- [35] LI J, CAO F, YIN H L, HUANG Z J, LIN Z T, MAO N, et al. Ferroptosis: past, present and future[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 88.
- [36] WEI Z, HAO C, HUANGFU J, SRINIVASAGAN R, ZHANG X, FAN X. Aging lens epithelium is susceptible to ferroptosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 167: 94-108.
- [37] PALSAMY P, AYAKI M, ELANCHEZHIAN R, SHINOHARA T. Promoter demethylation of Keap1 gene in human diabetic cataractous lenses[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 423(3): 542-548.
- [38] ZHANG L, CHENG R, HUANG Y. MiR-30a inhibits BECN1-mediated autophagy in diabetic cataract[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(44): 77360-77368.
- [39] SUN Y, LU C M, SONG Z, XU K K, WU S B, LI Z J. Expression and regulation of microRNA-29a and microRNA-29c in early diabetic rat cataract formation[J]. *Int J Ophthalmol*, 2016, 9(12): 1719-1724.
- [40] YE W, MA J, WANG F, WU T, HE M, LI J, et al. LncRNA MALAT1 regulates miR-144-3p to facilitate epithelial-mesenchymal transition of lens epithelial cells via the ROS/NRF2/Notch1/Snai1 pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 8184314.

[41] ZENG K, FENG Q G, LIN B T, MA D H, LIU C M. Effects of microRNA-211 on proliferation and apoptosis of lens epithelial cells by targeting SIRT1 gene in diabetic cataract mice [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37 (4) : BSR20170695.

[42] LI Y, JIANG S H, LIU S, WANG Q. Role of lncRNA NEAT1 mediated by YY1 in the development of diabetic cataract via targeting the microRNA-205-3p/MMP16 axis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24 (11) : 5863-5870.

[43] LIU X, GONG Q, YANG L, LIU M, NIU L, WANG L. MicroRNA-199a-5p regulates epithelial-to-mesenchymal transition in diabetic cataract by targeting SP1 gene [J]. *Mol Med*, 2020, 26 (1) : 122.

[44] ZHANG L, WANG Y, LI W, TSONIS P A, LI Z, XIE L, *et al*. MicroRNA-30a regulation of epithelial-mesenchymal transition in diabetic cataracts through targeting SNAI1 [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1) : 1117.

[45] FAN C, LIU X, LI W, WANG H, TENG Y, REN J, *et al*. Circular RNA circ KMT2E is up-regulated in diabetic cataract lenses and is associated with miR-204-5p sponge function [J]. *Gene*, 2019, 710 : 170-177.

[46] TAO D, LIU Z, WANG L, LI C, ZHANG R, NI N. CircPAG1 interacts with miR-211-5p to promote the E2F3 expression and inhibit the high glucose-induced cell apoptosis and oxidative stress in diabetic cataract [J]. *Cell Cycle*, 2022, 21 (7) : 708-719.

[47] YANG Y, LI Q, ZHANG X, CUI G. CircPAG1 inhibits the high glucose-induced lens epithelial cell injury by sponging miR-630 and upregulating EPHA2 [J]. *Curr Eye Res*, 2021, 46 (12) : 1822-1831.

[48] 张艳艳, 刘红玲, 傅少颖. 细胞外基质与晶状体后囊膜混浊 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2013, 31 (4) : 4.
ZHANG Y Y, LIU H L, FU S Y. Extracellular matrix and posterior capsular opacification [J]. *China J Exp Ophthalmol*, 2013, 31 (4) : 400-403.

[49] WU T T, CHEN Y Y, CHANG H Y, KUNG Y H, TSENG C J, CHENG P W. AKR1B1-induced epithelial-mesenchymal transition mediated by RAGE-oxidative stress in diabetic cataract Lens [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9 (4) : 273.

Research progress in glucose metabolism of lens epithelial cell

REN Ruoxin^{1,2}, GUAN Huaijin¹, JI Min¹

1. Eye Institute, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
2. Dalian Medical University, Dalian 116000, Liaoning Province, China

Corresponding author: JI Min, E-mail: amyji1234@hotmail.com

[Abstract] Diabetic cataract (DC) is an important cause of visual impairment in diabetic patients. However, its pathogenesis has not been completely understood. Studies have shown that glucose metabolic disorders may be an essential mechanism for DC. Lens epithelial cells (LECs) are the most active component of lens metabolism. Normal glucose metabolism is essential for maintaining lens transparency. The glucose metabolism of LECs may be disturbed by high glucose, which may play a significant role in the development of DC. This paper summarizes the characteristics of glucose metabolism in LECs under normal and high glucose conditions and their impact on LECs to provide new ideas for the prevention and treatment of DC.

[Key words] diabetic cataract; glucose metabolism; lens epithelial cells