

渗透压在白内障形成过程中的研究进展

刘建平, 张劲松

作者单位: (110005) 中国辽宁省沈阳市, 中国医科大学眼科医院
中国医科大学附属第四医院眼科

作者简介: 刘建平, 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 白内障基础
与临床研究。

通讯作者: 张劲松, 男, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方
向: 白内障基础与临床研究. cmu4h-zjs@126. com

收稿日期: 2011-03-16 修回日期: 2011-05-23

Advances in studies on effects of osmotic pressure in occurrence of cataract

Jian-Ping Liu, Jin-Song Zhang

Department of Ophthalmology, the Fourth Affiliated Hospital of
China Medical University, Eye Hospital of China Medical
University, Shenyang 110005, Liaoning Province, China

Correspondence to: Jin-Song Zhang. Department of Ophthalmology,
the Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Eye
Hospital of China Medical University, Shenyang 110005, Liaoning
Province, China. cmu4h-zjs@126. com

Received: 2011-03-16 Accepted: 2011-05-23

Abstract

• Cataract is one of the main causes of blindness in the current world, pathological basis of cataract is abnormal metabolism of lens as well as lenticular opacification. So far, it has been found that changes of osmotic pressure play an important role in the phase of lens' metabolism, which influence polyol pathway, aquaporin, and gap junction proteins in the lens epithelial cell. Eventually these changes can affect lens' metabolism and lead to the formation of cataract. This study makes statement in the mechanism of function and effectiveness of osmotic pressure on lens' metabolism.

• **KEYWORDS:** lens; osmotic pressure; polyol pathway; aquaporin; gap junction proteins; cataract

Liu JP, Zhang JS. Advances in studies on effects of osmotic pressure in occurrence of cataract. *Gujie Yanke Zazhi (Int J Ophthalmol)* 2011;11(7):1169-1171

摘要

白内障是当今世界范围内的主要致盲眼病之一, 其病理基础是晶状体的代谢异常以及晶状体混浊。目前的研究发现, 渗透压的改变在晶状体的代谢过程中发挥重要作用, 通过影响晶状体上皮细胞内的多元醇代谢路径 (polyol pathway)、水通道蛋白 (aquaporin) 以及晶状体上皮细胞间的缝隙连接通道蛋白 (gap junction proteins) 等的改变, 以影响晶状体的代谢, 从而引起白内障。关于渗透压对晶状体代谢的作用及其机制作一综述。

关键词: 晶状体; 渗透压; 多元醇途径; 水通道蛋白; 缝隙连接蛋白; 白内障

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5123. 2011. 07. 013

刘建平, 张劲松. 渗透压在白内障形成过程中的研究进展. 国际眼科杂志 2011;11(7):1169-1171

0 引言

晶状体 (lens) 是眼球中重要的屈光间质成分之一, 呈双凸透镜状, 由悬韧带固定悬挂在虹膜与玻璃体之间, 富有弹性, 是眼中唯一具有调节功能的屈光间质^[1]。晶状体由囊膜、囊膜下上皮细胞及晶状体纤维组成。其具有屈光及滤过部分紫外线功能, 对眼球具有保护作用, 同时还有调节功能, 能通过自身的调节以达到视近物及视远物时在视网膜上形成清晰的像^[2,3], 晶状体的病变包括晶状体脱位和晶状体混浊, 但主要的病变是晶状体混浊即白内障。白内障是由于老化、遗传、代谢异常、外伤、辐射、中毒与局部营养不良等引起的晶状体囊膜损坏, 使其渗透性增加, 丧失屏障作用, 或导致晶状体代谢紊乱, 使晶状体蛋白发生变性, 形成混浊^[4-6]。

1 渗透压的概念及其形成因素

半透膜是渗透压存在的基本条件之一。那种只能由溶剂分子通过而溶质分子不通过的隔膜叫做半透膜。当水和溶液被半透膜分隔时, 可以发现水通过半透膜进入溶液, 这种现象叫做渗透作用。当水和溶液用透析膜隔开时, 由于溶液含有一定数目的溶质微粒, 对水产生一定的吸引力, 水即透过透析膜而进入溶液, 这种对水的吸引力就叫做渗透压, 简单地说, 是指溶液中溶质微粒对水的吸引力^[7,8]。渗透压的大小取决于溶液中溶质的数量, 而不是取决于溶质的种类与大小, 溶质微粒越多, 即溶液浓度越高, 对水的吸引力越大, 溶液渗透压越高; 反之, 溶质微粒越少, 即溶液浓度越低, 对水的吸引力越小, 溶液渗透压越低^[9]。渗透压主要由电解质组成, 除水以外, 所有营养素均参与渗透压的形成。糖类物质按分子量大小不同, 对渗透压形成的作用不同, 大分子糖类比小分子糖类所产生的渗透压高, 而且糖类代谢速度很快, 对渗透压影响较大。蛋白质的分子量比氨基酸大, 故产生的渗透压也比氨基酸大。由于脂肪属于脂溶性物质, 可以自由通过细胞膜, 故其对渗透压的作用影响不明显^[10-12]。

2 渗透压与晶状体的关系

2.1 渗透压对房水的影响 晶状体位于虹膜与玻璃体之间, 借悬韧带固定悬挂在后房的房水中。房水为无色透明的液体, 充满于前房和后房之中, 由睫状体无色素上皮细胞分泌, 由于房水是由睫状体脉络膜丛处的毛细血管靠被动滤过、血浆中的水分和盐类透出血管壁而形成的, 所以血液中的成份及其所产生的血浆渗透压对房水渗透压的影响产生重要作用^[13-15]。血浆渗透压增高时, 房水内的渗透压也随之增加, 导致晶状体内的渗透压相应增加, 使晶状体吸收水分增加, 晶状体变凸, 屈光力增加, 反之, 血浆

渗透压降低时,房水内的渗透压也随之降低,导致晶状体内的渗透压相应降低,晶状体变凹,屈光力下降。当晶状体内渗透压变大,晶状体变凸,屈光力增加,形成近视,这对儿童近视眼的形成有一定的关系^[16,17]。此外,渗透压的改变还能够影响晶状体的代谢,导致晶状体代谢异常,晶状体透明度下降,引起晶状体混浊^[18,19]。在临床中,渗透压对晶状体的影响主要表现在葡萄糖对晶状体的影响。

2.2 糖尿病性白内障 随着糖尿病的发病率不断提高,糖尿病越来越引起人们的关注。糖尿病是一组由于胰岛素分泌和作用缺陷所导致的碳水化合物、脂肪、蛋白质等代谢紊乱,具有临床异质性的表现,并以长期高血糖为主要标志的综合征^[20]。糖尿病性并发症主要是由于高血糖状态所引起的急性或慢性病变以及临床表现。常见的并发症有视网膜病变、白内障、高血压、肾病等。其中,葡萄糖在晶状体内大量积聚,使晶状体内渗透压增加,吸收水分,纤维肿胀变性,导致浑浊^[21-23]。渗透压对晶状体的影响主要表现在糖尿病性白内障的病理过程中,糖尿病性白内障临床分为真性糖尿病性白内障与假性糖尿病性白内障,后者类似于年龄相关性白内障。

2.2.1 渗透压对晶状体内多元醇途径的影响 晶状体的能量主要来源于房水中的葡萄糖,主要通过无氧酵解的方式进行代谢,在己糖激酶作用下,葡萄糖被转化为6-磷酸葡萄糖而在醛糖还原酶和辅酶Ⅱ的作用下,葡萄糖部分被转化为山梨醇^[24,25]。在正常情况下,晶状体内的葡萄糖主要用于无氧酵解,不足以产生过量的山梨醇。但在糖尿病时,晶状体内的葡萄糖含量增加,己糖激酶的作用饱和,使葡萄糖转化为6-磷酸葡萄糖受到阻断,此时醛糖还原酶的活性增强,葡萄糖转化为山梨醇的途径增加。山梨醇不能透过晶状体囊膜,在晶状体内大量积聚,使晶状体内渗透压增加,吸收水分,纤维肿胀变性,导致浑浊^[26]。多元醇通路是组织细胞葡萄糖代谢的重要途径,在白内障发生、发展中起到重要作用。多元醇通路又称山梨醇通路,是指葡萄糖在醛糖还原酶作用下生成山梨醇,后者在山梨醇脱氢酶的作用下生成果糖的过程。其中醛糖还原酶起到主要作用,是多元醇通路的限速酶。醛糖还原酶属于还原型辅酶Ⅱ(NADPH)依赖型醛酮还原酶家族成员,在还原型辅酶Ⅱ为辅酶的作用下,还原葡萄糖为山梨醇。山梨醇不易通过细胞膜,在细胞内积聚,造成晶状体内渗透压增加,吸收水分的能力增加,导致晶状体膨胀、混浊,形成白内障^[27,28]。此外,在醛糖还原酶作用下,还原型辅酶Ⅱ(NADPH)被消耗,NADPH是体内许多生物学过程中的递氢体,同时也是还原型谷胱甘肽发挥作用所必须的物质,NADPH减少能够导致体内氧化应激反应的激活,造成晶状体上皮细胞氧化应激损伤,导致晶状体混浊,形成白内障^[29,30]。

2.2.2 渗透压对晶状体细胞水通道的影响 水通道蛋白又称膜内在蛋白质,形成专门输送水的穿膜通道,存在于动植物及微生物细胞膜上转运水的特异孔道,该孔道由一系列具有同源性的内在膜蛋白家族成员形成,它们介导着不同类型细胞膜的跨膜水转运,是哺乳动物晶状体纤维细胞膜中最丰富的蛋白,可通过控制晶状体纤维上皮细胞内外水的出入量来保持晶状体纤维的透明性。目前已鉴定出至少10种通道,AQP0只表达于晶状体纤维,AQP0的异常表达与先天性白内障有着密切关系^[31,32]。美国哈佛大学医学院的Liu等^[33]采用共聚焦荧光显微镜观察活细胞的AQP0与晶状体蛋白之间的相互作用。渗透压的改变可

以影响晶状体上皮细胞膜的水通道蛋白的功能,水通道蛋白基因的表达缺陷,影响细胞内外水分的平衡。渗透压可以影响水通道蛋白的变化,导致晶状体细胞内外的水分不平衡,晶状体透明度下降,产生混浊,形成白内障^[34]。

2.2.3 渗透压对晶状体细胞间缝隙连接蛋白的影响 缝隙连接蛋白是由连接蛋白组成的缝隙连接,是晶状体上皮细胞的特化性结构,使细胞间形成了高度发达的缝隙连接介导的细胞间通讯网络,使晶状体内的离子和代谢产物得以交换,维持其渗透压和代谢的稳态^[35,36]。缝隙连接的缺损和受损必然会导致晶状体纤维的形态和功能改变,最终形成白内障^[37,38]。渗透压可以引起缝隙连接蛋白的变化,渗透压的提高可以引起缝隙连接蛋白功能和表达量的降低,导致晶状体上皮细胞内外的离子失去平衡,代谢产物堆积,引起晶状体上皮细胞代谢异常,透明度下降,产生混浊,形成白内障^[39]。缝隙连接蛋白介导的细胞间通讯障碍与白内障形成之间的关系研究由来已久。

2.3 缝隙连接蛋白与水通道蛋白对晶状体代谢的影响 随着蛋白质组学和生物信息学技术的发展,对于缝隙连接蛋白与相邻蛋白的相互作用成为研究的前沿和热点,日本的Nara研究所生命科学院Reza等^[40]在2007年Molecular Vision发表的文章中指出,Maf蛋白晶状体发育过程中能够调控缝隙连接蛋白和水通道蛋白-0的基因表达。渗透压的改变可以引起缝隙连接蛋白和水通道蛋白的变化,进而影响晶状体上皮细胞内外环境的改变及其代谢的改变,导致晶状体透明度下降,产生混浊,形成白内障。

3 展望

渗透压是通过多种机制引起晶状体透明性下降的,尽管其发生机制尚无定论,但是,在高渗透压的作用下,激活醛糖还原酶,葡萄糖通过多元醇途径转化为山梨醇和果糖,这些物质不易透过细胞膜,在晶状体上皮细胞内积聚,造成细胞内渗透压增加。此外,过多消耗还原型辅酶Ⅱ,造成激活细胞内氧化应激损伤,导致晶状体透明度下降,形成白内障。渗透压还可以通过影响晶状体上皮细胞的水通道蛋白与缝隙连接蛋白的变化,以引起晶状体上皮细胞内外离子、代谢产物等的改变,导致晶状体透明度下降,形成白内障。随着人们对糖尿病的认识,以及对糖尿病并发症发生机制的研究,血糖的变化已成为治疗的靶点。针对多元醇途径,晶状体上皮细胞水通道蛋白和缝隙连接蛋白等途径深入的研究将为因渗透压改变而引起的晶状体改变的预防及治疗提供一个新的希望。

参考文献

- 1 惠延年. 眼科学. 北京:人民卫生出版社 2006;117-129
- 2 Casson RJ. Angle closure and the lens. *Clin Experiment Ophthalmol* 2011;39(1):3-4
- 3 Avetisov KS. The methods for studying the lens. *Vestn Oftalmol* 2010;126(2):37-42
- 4 Miller MC. Ask the doctor. Is it true that some antidepressants might cause cataracts? *Harv Ment Health Lett* 2010;27(4):8
- 5 Beebe DC, Holeykamp NM, Shui YB. Oxidative damage and the prevention of age-related cataracts. *Ophthalmic Res* 2010;44(3):155-165
- 6 Shore RE, Neriishi K, Nakashima E, et al. Epidemiological Studies of Cataract Risk at Low to Moderate Radiation Doses: (Not) Seeing is Believing. *Radiat Res* 2010;174(6):889-894
- 7 Yiannourakou M, Economou IG, Bitsanis IA. Structural and dynamical analysis of monodisperse and polydisperse colloidal systems. *J Chem Phys* 2010;133(22):224901
- 8 Suchanek G. A mechanistic interpretation of root transport of water.

- Gen Physiol Biophys* 2010;29(3):295-301
- 9 Ortega JK. Plant cell growth in tissue. *Plant Physiol* 2010;154(3):1244-1253
- 10 Pawlik A, Cox PW, Norton IT. Food grade duplex emulsions designed and stabilised with different osmotic pressures. *J Colloid Interface Sci* 2010;352(1):59-67
- 11 Sochacki KA, Shkel IA, Record MT, et al. Protein diffusion in the periplasm of *E. coli* under Osmotic Stress. *Biophys J* 2011;100(1):22-31
- 12 Wan X. Osmotic effects of NaCl on cell hydraulic conductivity of corn roots. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2010;42(5):351-357
- 13 Lukaszewska-Smyk A, Kaluzny J. Lens platform. *Klin Oczna* 2010;112(7-9):257-262
- 14 Goel M, Picciani RG, Lee RK, et al. Aqueous humor dynamics: a review. *Open Ophthalmol J* 2010;4:52-59
- 15 Pleyer U, Ruokonen P. Aqueous humor analysis: a diagnostic tool in intraocular inflammation. *Klin Monbl Augenheilkd* 2010;227(12):953-960
- 16 Wiemer NG, Dubbelman M, Hermans EA, et al. Changes in the internal structure of the human crystalline lens with diabetes mellitus type 1 and type 2. *Ophthalmology* 2008;115(11):2017-2023
- 17 Miwa I, Chen AS, Taguchi T. Glyceraldehyde is present in rat lens and its level is increased in diabetes mellitus. *Ophthalmic Res* 2009;41(2):98-101
- 18 Olofsson EM, Marklund SL, Behndig A. Enhanced diabetes-induced cataract in copper-zinc superoxide dismutase-null mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(6):2913-2918
- 19 Kim J, Kim CS, Sohn E, et al. Lens epithelial cell apoptosis initiates diabetic cataractogenesis in the Zucker diabetic fatty rat. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(6):811-818
- 20 Carratala Munuera MC. Diabetes mellitus in the elderly. *Rev Enferm* 2010;33(12):6-14
- 21 Yang J, Xue Q, Miao L, et al. Pulmonary fibrosis: a possible diabetic complication. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27(4):311-317
- 22 Marcovecchio ML, Lucantoni M, Chiarelli. Role of chronic and acute hyperglycemia in the development of diabetes complications. *Diabetes Technol Ther* 2011;13(3):389-394
- 23 Mbanya JC, Ramiya K. Diabetes Mellitus 2006:Chapter 19
- 24 Pollreis A, Schmidt-Erfurth U. Diabetic cataract-pathogenesis, epidemiology and treatment. *J Ophthalmol* 2010;2010:608751
- 25 Preston GM, Calle RA. Elevated Serum Sorbitol and not Fructose in Type 2 Diabetic Patients. *Biomark Insights* 2010;5:33-38
- 26 Nambu H, Kubo E, Takamura Y, et al. Attenuation of aldose reductase gene suppresses high-glucose-induced apoptosis and oxidative stress in rat lens epithelial cells. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;82(1):18-24
- 27 Gu J, Yan J, Wu W, et al. Research progress in aldose reductase. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2010;35(4):395-400
- 28 Wahlen BD, Oswald WS, Seefeldt LC, et al. Purification, characterization, and potential bacterial wax production role of an NADPH-dependent fatty aldehyde reductase from *Marinobacter aquaeolei* VT8. *Appl Environ Microbiol* 2009;75(9):2758-2764
- 29 Obrosova IG, Fathallah L, Lang HJ. Interaction between osmotic and oxidative stress in diabetic precataractous lens: studies with a sorbitol dehydrogenase inhibitor. *Biochem Pharmacol* 1999;58(12):1945-1954
- 30 Lee AY, Chung SS. Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. *FASEB J* 1999;13(1):23-30
- 31 Drake LL, Boudko DY, Marinotti O, et al. The Aquaporin gene family of the yellow fever mosquito, *Aedes aegypti*. *PLoS One* 2010;5(12):e15578
- 32 Chepelinsky AB. Structural function of MIP/aquaporin 0 in the eye lens; genetic defects lead to congenital inherited cataracts. *Handb Exp Pharmacol* 2009;(190):265-297
- 33 Liu BF, Liang JJ. Confocal fluorescence microscopy study of interaction between lens MIP26/AQP0 and crystallins in living cells. *J Cell Biochem* 2008;104(1):51-58
- 34 Verkman AS, Ruiz-Ederra J, Levin MH. Functions of aquaporins in the eye. *Prog Retin Eye Res* 2008;27(4):420-433
- 35 Jiang JX. Gap junctions or hemichannel-dependent and independent roles of connexins in cataractogenesis and lens development. *Curr Mol Med* 2010;10(9):851-863
- 36 Mathias RT, White TW, Gong X. Lens gap junctions in growth, differentiation, and homeostasis. *Physiol Rev* 2010;90(1):179-206
- 37 Li L, Cheng C, Xia CH. Connexin mediated cataract prevention in mice. *PLoS One* 2010;5(9):e12624
- 38 Berthoud VM, Beyer EC. Oxidative stress, lens gap junctions, and cataracts. *Antioxid Redox Signal* 2009;11(2):339-353
- 39 Peracchia C, Girsch SJ. Is the C-terminal arm of lens gap junction channel protein the channel gate? *Biochem Biophys Res Commun* 1985;133(2):688-695
- 40 Reza HM, Urano A, Shimada N, et al. Sequential and combinatorial roles of maf family genes define proper lens development. *Mol Vis* 2007;13:18-30