

· 前沿与进展 ·

ADVANCES IN
PHARMACEUTICAL SCIENCES



高血糖“代谢记忆”治疗策略的研究进展

尹航, 梁爽*, 何华*, 柳晓泉**

(中国药科大学药物代谢动力学研究中心, 江苏 南京 210009)

[摘要] 临床研究表明, 早期强化降血糖治疗可显著改善高血糖“代谢记忆”效应, 并降低糖尿病患者血管并发症发病风险。大量证据亦表明高血糖“代谢记忆”的发生可能与蛋白质非酶糖基化、表观遗传改变、氧化应激及慢性炎症密切相关, 但有关高血糖“代谢记忆”的药物治疗策略鲜有报道。简介从以上 4 个方面改善高血糖“代谢记忆”的治疗药物与治疗策略, 以及其潜在治疗靶点, 以期对相关研究提供参考。

[关键词] 代谢记忆; 糖尿病并发症; 治疗策略

[中图分类号] R587.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2018) 08-0599-09

Progress in Therapeutic Strategy for High Glucose-induced Metabolic Memory

YIN Hang, LIANG Shuang, HE Hua, LIU Xiaoquan

(Center of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

[Abstract] Clinical studies have suggested that early intensive control of hyperglycaemia could ameliorate high glucose-induced “metabolic memory”, and decrease the risk of diabetic vascular complications. There is growing evidence that metabolic memory may be related to non-enzymatic glycosylation of proteins, epigenetic changes, oxidative stress and chronic inflammation. However, there are few reports on strategies for pharmacotherapy of high glucose-induced metabolism memory. This paper reviewed the therapeutic drugs and therapeutic strategies for alleviating high glucose-induced metabolic memory from the above mentioned four aspects as well as potential therapeutic targets, so as to provide reference for related researches.

[Key words] metabolic memory; diabetes complication; therapeutic strategy

糖尿病是一种以持续糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平升高为特征的综合性代谢疾病, 表现为体内胰岛素绝对或相对缺乏。长期糖尿病可引起大血管、微血管、神经病变, 从而降低患者寿命与生活质量。据国际糖尿病联盟 (international diabetes federation, IDF) 统计, 全球糖尿病患者人数已超过 4.25 亿, 并且据世界卫生组织预计, 在 2030 年全球糖尿病患者将达到 5.5 亿, 成为世界第七大致死原因^[1]。目前, 临床上可通过胰岛素、

二甲双胍、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 激动剂等药物增加胰岛素分泌, 增加骨骼肌与脂肪对葡萄糖的利用, 降低肝内葡萄糖释放, 达到控制血糖的目的。但临床发现即使糖尿病患者血糖得到控制, 其并发症的发生发展仍然不可改善或逆转, 认为糖尿病患者普遍存在高血糖“代谢记忆 (metabolic memory)”效应, 即虽然血糖得到控制, 但早期高糖对糖尿病患者组织器官的损害依然持续存在, 提示早期治疗是治疗糖尿病的关键。现阶段防治糖尿病并发症的主要策略仅仅是早期诊断、早期治疗, 寻找与研发改善高血糖“代谢记忆”的药物就显得至关重要。

1 高血糖“代谢记忆”及早期治疗的重要性

高血糖“代谢记忆”现象最早在 1987 年由 Engerman 等提出, 后续临床试验也表明高血糖“代谢记忆”现象在糖尿病患者中普遍存在。糖尿病控制

接受日期: 2017-11-27

项目资助: 国家自然科学基金 (No. 81773806, No. 81473274);

国家青年自然科学基金 (No. 81503145)

***通讯作者:** 何华, 副教授;

研究方向: 药物代谢动力学;

Tel: 025-83271260; **E-mail:** huahe_cpupk@cpu.edu.cn

****通讯作者:** 柳晓泉, 教授;

研究方向: 药物代谢动力学;

Tel: 025-83271260; **E-mail:** lxq@cpu.edu.cn

和并发症研究 (the diabetes control and complications trial, DCCT) 明确指出, 在平均 6.5 年的治疗过程中, 强化治疗相比于传统治疗可明显降低糖尿病患者的微血管并发症发生率, 其中视网膜病变的风险降低 53% (95%CI: 1%~78%)^[2]。随后, DCCT 试验中 93% 的受试者继续参加了后续随访研究——糖尿病干预和并发症流行病学 (the epidemiology of diabetes interventions and complications, EDIC) 研究, 在该研究中所有患者均采用强化治疗, 但其结果显示在 DCCT 研究中接受传统治疗的受试者的心血管事件、视网膜病变、神经病变的发生率依然高于先前接受强化治疗的受试者^[3-4], 提示早期高血糖可产生“记忆”效应, 且早期强化治疗是降低糖尿病心血管事件发生率的关键。此外, 后续随访研究也表明, 在 22 年的随访过程中, 强化治疗组的肾功能损伤风险亦显著低于传统治疗组^[5]。另一项大规模临床试验——英国糖尿病预防研究 (the UK prospective diabetes study, UKPDS) 结果显示, 尽管两组受试者 HbA1c 水平相近, 但与传统治疗组相比, 强化治疗组血管并发症发生风险较低, 提示早期血糖控制对 2 型糖尿病患者可产生长期收益^[6]。此外, STENO-2 研究也显示早期强化降糖治疗可显著降低糖尿病患者的并发症发生率^[7]。综上所述, 早期高血糖环境存在“记忆”效应, 即使血糖得到控制, 早期高血糖对糖尿病患者组织器官的损害依然持续存在, 该现象被 DCCT/EDIC 研究者命名为“代谢记忆”。

除上述试验外, 糖尿病和心血管疾病控制研究 (action in diabetes and vascular disease: preterAx and diamicroN-MR controlled evaluation, ADVANCE)、糖尿病患者心血管病危险因素控制研究 (the Action to control cardiovascular risk in diabetes, ACCORD) 和退伍军人糖尿病研究 (the veterans affairs diabetes trial, VADT) 结果均显示强化降糖可降低微血管事件发生率与微血管合并大血管事件发生率, 但对大血管事件的发生率无显著影响, 甚至 ACCORD 研究还指出, 强化降糖治疗还可增加糖尿病肾病患者心血管事件发生风险^[8-9]。然而, 这些研究中入选的受试者均已有 10 年左右的糖尿病病程, 高血糖“代谢记忆”可能早已形成, 因此, 这些研究反向证明了高血糖“代谢记忆”确实存在, 并提示晚期降糖治疗对降低糖尿病患者的并发症发生风险并无益处。

综上所述, 糖尿病早期干预对糖尿病并发症的治

疗至关重要, 倘若能够尽早诊断并治疗, 就可有效地降低高血糖“代谢记忆”所带来的消极影响, 从而降低糖尿病患者并发症的发生率。因此, 针对糖尿病的治疗策略应由严格控制血糖转变为早期严格控制血糖。

2 从“代谢记忆”理论基础制定治疗策略

2.1 抗糖基化终末产物

高血糖“代谢记忆”是由多种因素共同形成的复杂现象, 包括糖基化终末产物 (AGEs) 生成增加、糖基化终末产物受体 (RAGE) 过表达、超氧阴离子产生增加、蛋白激酶 C (PKC) 的激活、多元醇通路的激活、线粒体蛋白糖基化及线粒体 DNA 损伤^[10]。目前解释“代谢记忆”的理论之一是 AGEs-氧化应激理论, 并且越来越多的证据表明氧化应激在“代谢记忆”发生发展过程中起到重要作用^[11-12]。该理论将“代谢记忆”分成 AGEs-氧化应激循环与氧化应激-损伤恶性循环 2 个阶段。在正常状态下, AGEs 水平维持一个相对平衡的状态, 但在糖尿病状态下, AGEs 通过非酶促作用产生和增加, 并沉积于糖尿病并发症靶器官, 如肾脏、视网膜、周围神经等^[13-15]。AGEs 通过与 RAGE 结合产生大量活性氧簇 (ROS), 随着 AGEs 含量的不断增加, 氧化应激水平也不断升高。大量生成的 ROS 一方面加重炎症反应^[16-17], 另一方面又反过来促进 AGEs 与 RAGE 的生成^[18]。因此, 在这个 AGEs-氧化应激恶性循环下, 氧化应激不断加重, 最终导致相关基因表达异常、线粒体中呼吸链蛋白糖基化、DNA 损伤及细胞外基质组成和结构的改变^[19-20]。随后过高的氧化应激水平与 DNA 损伤产生一个独立于高血糖的恶性循环, 进而引起内皮功能损伤, 增加了糖尿病并发症的发病风险。

在“代谢记忆”的整个发生发展过程中, AGEs 起到了“触发开关”的作用, 倘若能在糖尿病发病早期控制住患者 AGEs 水平, 便可从理论上改善 AGEs-氧化应激恶性循环, 达到改善氧化应激水平, 进而改善高血糖“代谢记忆”的目的。但是这也提示针对 AGEs 的治疗存在一定局限性, 对于“代谢记忆”已经形成的糖尿病患者, 降低体内 AGEs 水平仅可减轻高血糖“代谢记忆”产生的恶性循环, 而无法终止。因此糖尿病治疗策略的重点是早期治疗。

2.2 改变表观遗传修饰

近期研究表明, 表观遗传修饰也可解释“代谢记忆”现象。表观遗传是指 DNA 序列不发生变化, 而其

基因表达活性发生变化。高血糖“代谢记忆”涉及到的表观遗传机制主要包括 DNA 甲基化、组蛋白转录后修饰、非编码 miRNA 调控。研究表明, 即使血糖浓度恢复到正常水平, 其 DNA 甲基转移酶 (DNMT) 与组蛋白转录后修饰等表观遗传改变仍无法逆转^[21-22]。除此之外, miRNA 也是“代谢记忆”的关键调节因子。最初, miRNA 被认为是基因的负性调节因子, 但近期研究表明, miRNA 不仅可靶向作用于 DNA 甲基化酶^[23], 而且还可直接抑制或刺激靶基因的转录^[24]。

综上所述, 高血糖“代谢记忆”虽由 AGEs 触发, 但“代谢记忆”表观遗传学改变却伴随着后续疾病的全程。表观遗传学的改变导致靶基因功能受损, 影响其下游蛋白的表达, 从而导致机体功能失常。因此, 若能逆转上述表观遗传修饰, 便可直接改善“代谢记忆”,

达到改善靶组织靶器官功能的目的。

2.3 抗氧化与抗炎

糖尿病状态下, 机体氧化应激水平加重, 一方面会加重 AGEs-DNA 损伤恶性循环, 一方面会促进体内的炎症反应。此外, 有研究表明表观遗传的改变可通过激活核因子 κ B (NF- κ B) 促进炎症基因的表达, 促进单核细胞在内皮细胞、血管平滑肌细胞的聚集, 最终诱发靶组织的炎症反应^[25]。虽然炎症反应在整个高血糖“代谢记忆”病程中起到次要作用, 但由于其可加重氧化应激, 间接促进高血糖“代谢记忆”的发展, 因此, 抗炎治疗也应作为改善“代谢记忆”的辅助治疗手段之一。高糖与以上 4 种因素 (ROS、AGEs、表观遗传改变、炎症) 间关系详见图 1。

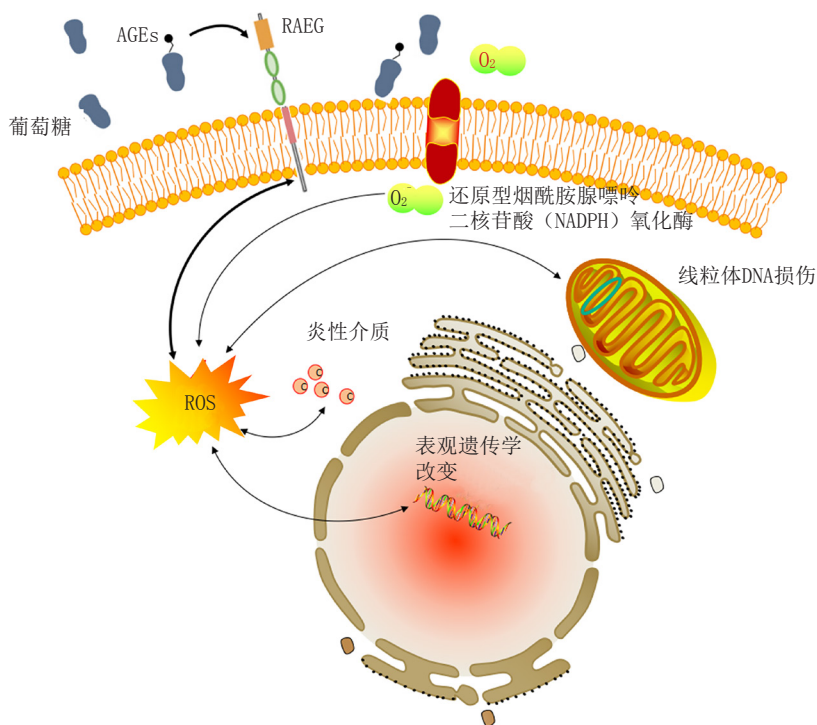


图 1 高糖、活性氧簇、糖基化终末产物、表观遗传改变、炎症间关系图

Figure 1 Interrelationship among high glucose, ROS, AGEs, epigenetic changes and inflammation

3 “代谢记忆”的治疗手段与治疗药物

3.1 基于 AGEs 靶点治疗

AGEs 是蛋白质与葡萄糖或体内单糖在非酶促作用下生成的不可逆的共价化合物。在糖尿病状态下 AGEs 生成大量增加, 诱导胰腺细胞凋亡^[26], 并加重胰岛素抵抗^[27-28], 间接促进糖尿病恶化, 加速并发症发生发展^[29]。因此, 基于 AGEs 为靶点的药物治疗可能会成为改善“代谢记忆”、改善糖尿病并发症的治

疗手段之一。目前, 作用于 AGEs 的药物可分为三大类: AGEs 生成抑制剂 (AGE inhibitors)、AGEs 裂解剂和 AGEs 受体阻滞剂。

3.1.1 AGEs 生成抑制剂 AGEs 生成抑制剂是指可减少或延缓体内 AGEs 生成的药物, 目前以氨基胍研究较多, 氨基胍是一种小分子亲核胍化物, 它可与葡萄糖中间体相互作用, 抑制高血糖状态下体内蛋白质糖基化修饰, 抑制 AGEs 的生成, 从而减少血管内 AGEs 的沉积。氨

基胍可通过抑制 NF- κ B 活性, 降低炎症反应^[30], 降低糖尿病大鼠体内 ROS 与基质金属蛋白酶 (MMP) 水平, 改善血管顺应性及心脏功能^[31]。氨基胍还可通过降低诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 表达、降低促凋亡蛋白 (Bax) 水平, 从而改善糖尿病患者肾脏损伤^[32]。尽管已有大量动物实验及体外实验证明, 氨基胍有良好的药理作用, 但临床试验表明其安全性欠佳, 故现已退出临床研究。除氨基胍外, B 族维生素吡哆胺、B 族维生素衍生物苯磷硫胺、血管紧张素受体拮抗剂、二甲双胍及阿司匹林也显示出可抑制 AGEs 生成的作用。

AGEs 在高血糖“代谢记忆”形成过程中起到“触发开关”的作用, 因此, 即便 AGEs 的生成受到抑制, 已生成的大量 AGEs 仍可能推动 AGEs-氧化应激-损伤恶性循环, 故已形成的“代谢记忆”及组织器官损伤仍可能得不到明显改善。氨基胍虽可通过抑制蛋白质糖基化修饰, 显著降低人体内 AGEs 的生成, 但因其缺乏特异性, 可能导致其他需要糖基化修饰发挥生理功能的蛋白丧失功能。然而, 由于 AGEs 生成抑制剂可降低患者体内整体 AGEs 水平, 进而间接减轻体内氧化应激及炎症反应, 故基于特异性 AGEs 为靶点的治疗仍不失为改善“代谢记忆”的有效手段之一。

3.1.2 AGEs 裂解剂 AGEs 裂解剂是指可直接裂解体内已形成的 AGEs 的药物, 该类药物可直接降低患者体内 AGEs 水平, 因此该类药物要优于 AGEs 生成抑制剂。4,5-二甲基-3-苯乙酰基噻唑鎓氯化物 (alagebrium, ALT-711) 是研究最多的 AGEs 裂解剂, ALT-711 本身相当于催化剂, 可与 AGEs 结合形成易于自发裂解的复

合物, 裂解后 ALT-711 的结构并不会改变, 因此停药后其药效依然可持续一段时间^[33]。大量体外和动物实验表明, ALT-711 可降低大鼠心肌细胞中的 AGEs 含量及氧化应激水平^[34], 并可通过降低 AGEs 相关胶原蛋白交联而降低血管阻力^[35]。此外还有研究表明, ALT-711 可降低糖尿病合并高血压大鼠的血压, 间接改善血管内皮功能^[36]。临床研究结果显示, ALT-711 具有较好的安全性, 但其在人体的有效性仍不明确^[33,37]。

3.1.3 AGEs 受体阻滞剂 此类药物主要包括可溶性 RAGE 和抗 RAGE 抗体。可溶性 RAGE 可竞争性地结合 AGEs, 降低体内 AGEs 与 RAGE 的作用, 阻断后续级联反应。抗 RAGE 抗体可特异性与细胞膜上 RAGE 结合, 阻断 RAGE 与其配体结合, 从而达到治疗目的。此外, 有研究报道, 低分子肝素 (LMWH) 与 RAGE 的亲和力是 AGEs 的 6 倍, LMWH 虽属于小分子药物, 但却具有与抗 RAGE 抗体类似的作用^[38]。

3.2 表观遗传学治疗

3.2.1 基于组蛋白乙酰化的治疗 正常状态下, 组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 与组蛋白乙酰转移酶 (HAT) 对组蛋白乙酰化的调控处于相对平衡状态。但在高血糖状态下, 平衡可被破坏, 引起组蛋白乙酰化水平升高, 进而可能导致氧化应激与炎症反应的加重^[39]。另有研究表明, 即使血糖控制在正常范围之后, 组蛋白乙酰化的升高仍不可恢复^[40]。目前, 基于 HDAC 与 HAT 为靶标的研究多集中于抗肿瘤药物, 但近期有研究表明 HDAC 抑制剂与 HAT 抑制剂亦可改善并治疗高血糖“代谢记忆”及其并发症, 其治疗药物详见表 1。

表 1 组蛋白去乙酰化酶抑制剂与组蛋白乙酰转移酶抑制剂

Table 1 HDAC inhibitors and HAT inhibitors

抑制剂种类	名称	药理作用	参考文献
HDAC抑制剂	丙戊酸钠 (VPA)	改善糖尿病肾损伤及纤维化	[41-42]
	伏立诺他 (SAHA)	促进胰岛素分泌; 减少尿蛋白	[43-45]
	曲古抑菌素A (TSA)	促进胰岛素分泌; 降低炎症反应; 改善线粒体功能	[46-47]
	丁酸钠 (NaB)	降血糖; 降低体内ROS; 降低炎症反应; 改善细胞凋亡; 改善线粒体功能	[48-50]
	ITF2357	改善 β 细胞功能; 促进胰岛素分泌; 降低炎症反应	[51-52]
HAT抑制剂	姜黄素	降低空腹血糖与HbA1c; 降低转化生长因子- β 1 (TGF- β 1); 降低炎症反应抑制胶原合成与沉积	[53-55]
	姜黄素类似物 (C66)	降低炎症反应; 改善细胞凋亡; 逆转表观遗传改变; 改善糖尿病肾病	[56-57]
	组蛋白乙酰转移酶p300抑制剂 (C646)	逆转组蛋白乙酰化水平	[58]
	藤黄酚 (Garcinol)	改善视网膜功能; 降低炎症反应; 降低氧化应激水平	[59-60]

3.2.2 基于 DNA 去甲基化的治疗 DNA 甲基化是一种相对稳定的表观遗传修饰, 且参与糖尿病肾病、糖尿病

视网膜病变、糖尿病大血管病变及动脉粥样硬化等慢性疾病的进程。高血糖可使细胞内 DNA 甲基化水平升高,

且有临床试验研究显示,糖尿病肾病患者有19个基因发生了不同程度的甲基化,且血糖控制之后DNA甲基化仍不可恢复至正常水平,即存在“代谢记忆”现象^[61]。Mishra等^[62]通过研究人视网膜内皮细胞发现,当葡萄糖水平恢复正常后,高血糖引起的DNA甲基化水平升高亦不可恢复,但在给予DNMT抑制剂硫唑嘌呤(Aza)后,DNA甲基化水平可随治疗时间的延长逐步逆转。同时,2型糖尿病小鼠模型研究也表明,血管紧张素II(Ang II)1型受体拮抗剂——氯沙坦也可逆转表观遗传学的改变^[63]。因此,虽然基于DNA去甲基化研发抗“代谢记忆”药物较为困难,但鉴于其可逆转特性,DNA去甲基化仍可作为疾病治疗的靶点,可借助已上市药物寻找辅助治疗高血糖“代谢记忆”及其并发症的药物。

3.2.3 针对miRNA的基因治疗 miRNA是一类长度约为22个核苷酸的非编码RNA。目前较为常见的基因治疗手段是通过碱基互补配对,使反义RNA与靶miRNA结合,抑制靶基因的功能。此外,通过腺病毒作为载体使靶miRNA过表达或沉默,亦可达到表达或抑制靶基因功能的作用。近期有研究表明,通过向大鼠体内注射siRNA与细胞穿透肽(CPP),沉默或过表达相关靶基因,可逆转体内靶基因的表现遗传,而且这种新技术并未表现出可能存在的不良反应^[64]。因此,虽然目前基于miRNA的临床研究均出于诊断、预测目的,治疗方面的研究仍处于细胞或动物实验阶段,但随着基因治疗技术的发展,相信基于miRNA的治疗有望应用于临床。

3.3 基于氧化应激特异性治疗

ROS在糖尿病并发症中起到重要作用,氧化应激可加重炎症反应,加重“代谢记忆”恶性循环,也可直接对组织造成损伤,因此抗氧化应激与抗炎治疗可能是辅助改善高血糖“代谢记忆”及其并发症的治疗手段之一。近期临床试验显示,使用非选择性的抗氧化剂补充治疗,如维生素类抗氧化剂,并不能有效预防或改善糖尿病并发症的发展^[65-66]。因此使用选择性抗氧化剂可能是改善高血糖“代谢记忆”及其并发症的关键,如基于NADPH氧化酶治疗。NADPH氧化酶是唯一一类以生成ROS为主要功能的酶类,Gray等^[67]通过对特异性NADPH氧化酶(NOX)抑制剂GKT137831及敲除NOX1基因的糖尿病小鼠研究发现,小鼠体内ROS和趋化因子的表达均明显减少,巨噬细胞的浸润与炎症反应也显著降低,抑制NOX1活性后可明显改善糖

尿病血管病变疾病进程,提示NOX1可能是改善糖尿病并发症的重要靶点之一。目前,NOX1/4特异性抑制剂GKT137831已进入II期临床试验阶段。

特利利汀是一种新型二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂,该药除降血糖作用外,还显示出一定的抗氧化作用。体外研究显示,给予特利利汀后,人脐静脉内皮细胞(HUVEC)内ROS含量明显下降,并伴随促凋亡因子(BAX、Caspase-3)的下降,且该药还可明显降低高血糖诱导的内质网应激水平,改善内皮功能^[68]。醛糖还原酶抑制剂——依帕司他可通过减轻STZ糖尿病大鼠体内氧化应激水平及抑制多元醇通路,预防糖尿病周围神经病变^[69]。此外,GLP-1激动剂也已被证实可降低炎症,降低餐后血脂,改善凝血功能,有助于保护内皮功能^[70]。以上研究结果提示,清除体内过多的ROS并降低炎症反应,可起到改善内皮功能及高血糖“代谢记忆”的作用。

4 改善“代谢记忆”的潜在治疗靶点

4.1 沉默信息调节因子2相关酶1

沉默信息调节因子2相关酶1(Sirtuin 1, Sirt1)是一种依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)的组蛋白去乙酰化酶。目前,研究已证实,Sirt1广泛参与心血管疾病、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、肿瘤等疾病的发生发展^[71-72]。研究表明,高血糖可引起Sirt1表达降低,且在血糖恢复正常后,Sirt1的表达仍不可恢复^[73],并且Sirt1的降低可能直接引起表观遗传学的改变——乙酰化水平升高,进而促进高血糖“代谢记忆”的发生。此外,Sirt1还可作用于许多下游靶点,如叉头蛋白(FOXO)、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)、NF- κ B、p53等,从而发挥多种生物学功能^[74-75]。研究表明,Sirt1可通过激活FOXO及提高eNOS表达与活性,降低凋亡相关基因的转录及氧化应激水平^[76-77],增加NO释放^[78],起到抑制细胞衰老凋亡,改善内皮功能的作用。此外,亦有研究表明,Sirt1可抑制NF- κ B信号通路活化,减少白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促炎细胞因子的生成,显著减轻靶细胞炎症反应^[79]。

目前已有报道显示,Sirt1激动剂白藜芦醇可减轻内皮细胞氧化应激水平,降低炎症反应,抑制内皮细胞凋亡,改善高血糖引起的内皮功能失常^[74]。临床一线降血糖药——二甲双胍也显示出相似作用,这提示

二甲双胍可能是 Sirt1 的潜在激动剂^[79]。此外,阿托伐他汀也表现出一定上调 Sirt1 表达的作用,阿托伐他汀可通过上调 Sirt1 表达,降低人脐静脉内皮细胞内 ROS 与 NADPH 氧化酶 4 的含量,达到缓解高血糖诱导的内皮氧化损伤的作用^[80]。因此,推断基于 Sirt1 的治疗不仅可直接改善高血糖引起的表观遗传学改变,还可协同其抗氧化应激、抗炎、改善内皮功能等特点共同发挥改善高血糖“代谢记忆”及其并发症的作用。

另外, Sirt1 也参与肿瘤的发生发展, Sirt1 表达上调会增加肿瘤细胞形成的风险^[81]。因此,未来基于 Sirt1 治疗高血糖“代谢记忆”的重点与难点将是恢复其正常表达,而非使其过表达。

4.2 硫氧还蛋白相互作用蛋白

硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)是 ROS 清除剂硫氧还蛋白(Trx)的内源性抑制剂,在糖尿病并发症发展过程中起到重要作用。近期研究表明,高血糖可诱导 TXNIP 表达上调,引起 RAGE 表达增加及氧化应激炎症反应的加重^[82]。另有研究发现,通过基因沉默技术沉默 TXNIP 的表达可显著逆转高血糖诱导的表观遗传改变,同时在 STZ 糖尿病大鼠中研究也得出了一致的结论,即使在高血糖状态下,抑制 TXNIP 表达仍可有效预防表观遗传学改变并延缓其并发症发展^[65]。目前,已上市的药物中, GLP-1 受体激动剂艾

塞那肽^[83]与 DPP-4 抑制剂特利利汀^[68]均显示出了可降低体内 TXNIP 表达的作用,其中艾塞那肽可通过抑制 TXNIP 表达来降低促凋亡因子(BAX, Caspase-3)水平,改善高血糖诱导的 β 细胞凋亡。

综上所述,基于 TXNIP 的治疗优势有如下几点:1)可降低体内 RAGE 表达,减轻 AGEs 对高血糖“代谢记忆”的触发作用;2)降低体内氧化应激与炎症水平,减轻其引起的 DNA 损伤与表观遗传改变;3)可逆转高血糖状态下的表观遗传改变,有助于改善高血糖“代谢记忆”。

5 结语

高血糖“代谢记忆”效应在糖尿病患者中普遍存在,且是其并发症持续进展的重要原因,因此改善“代谢记忆”有望改善或延缓糖尿病患者并发症的疾病进程。未来改善高血糖“代谢记忆”可从以下 4 个方面入手:1)将治疗重点放在早期诊断、早期预防及早期治疗;2)从已上市的药物中寻找可改善高血糖“代谢记忆”的药物,用于糖尿病并发症的辅助治疗;3)基于新靶点研发安全有效的抗高血糖“代谢记忆”的药物;4)大力发展并灵活应用基因治疗技术,从基因修饰水平改善高血糖“代谢记忆”及其并发症。

【参考文献】

- [1] Anon. International diabetes federation[EB/OL]. [2017-10-13]. <https://www.idf.org/search.html?searchword=International%20diabetes%20federation&ordering=newest&searchphrase=exact&limit=20>.
- [2] Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial[J]. *J Pediatr*, 1994, 125(2): 177-188.
- [3] Pop-Busui R, Braffett B H, Zinman B, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy and cardiovascular outcomes in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications (DCCT/EDIC) study[J]. *Diabetes care*, 2017, 40(1): 94-100.
- [4] de Boer I H, Sun W, Cleary P A, et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(25): 2366-2376.
- [5] Holman R R, Paul S K, Bethel M A, et al. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(15): 1577-1589.
- [6] Gaede P, Lund-Parving H, Parving H H, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(6): 580-591.
- [7] Patel A, Macmahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2560-2572.
- [8] Papademetriou V, Lovato L, Doumas M, et al. Chronic kidney disease and intensive glycemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes[J]. *Kidney Int*, 2015, 87(3): 649-659.
- [9] Ceriello A. The emerging challenge in diabetes: the "metabolic memory"[J]. *Vascul Pharmacol*, 2012, 57(5/6): 133-138.
- [10] 李俊贤, 谢春光. 影响糖尿病代谢记忆效应的因素探究[J]. *医学研究生学报*, 2014, 27(4): 427-430.

- [11] Berezin A. Metabolic memory phenomenon in diabetes mellitus: achieving and perspectives[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2016, 10(2 Suppl 1): S176-S183.
- [12] Klein R, Horak K, Lee K E, et al. The relationship of serum soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and carboxymethyl lysine (CML) to the incidence of diabetic nephropathy in persons with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(9): e117-e119.
- [13] Deluyker D, Evens L, Bito V. Advanced glycation end products (AGEs) and cardiovascular dysfunction: focus on high molecular weight AGEs[J]. *Amino Acids*, 2017, 49(9): 1535-1541.
- [14] Khan A A, Rahmani A H, Aldebasi Y H. Diabetic retinopathy: recent updates on different biomarkers and some therapeutic agents[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2017. doi: 10.2174/1573399813666170915133253.
- [15] Tsutsumi A, Pradipta A R, Kitazume S, et al. Effect of spermine-derived AGEs on oxidative stress and polyamine metabolism[J]. *Org Biomol Chem*, 2017, 15(32): 6720-6724.
- [16] 汪蓉, 曹和欣. 炎症及氧化应激机制与糖尿病肾病的关系[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2016, 18(5): 98-101.
- [17] Farmer D G, Kennedy S. RAGE, vascular tone and vascular disease[J]. *Pharmacol Ther*, 2009, 124(2): 185-194.
- [18] 时乐, 黎蕾. 糖尿病血管并发症线粒体氧化损伤机制及药物治疗进展[J]. *中华老年医学杂志*, 2006, 25(3): 228-231.
- [19] Tokarz P, Kaarmiranta K, Blasiak J. Inhibition of DNA methyltransferase or histone deacetylase tects retinal pigment epithelial cells from DNA damage induced by oxidative stress by the stimulation of antioxidant enzymes[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 776: 167-175.
- [20] Reddy M A, Zhang E, Natarajan R. Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory[J]. *Diabetologia*, 2015, 58(3): 443-455.
- [21] Al-Haddad R, Karnib N, Assaad R A, et al. Epigenetic changes in diabetes[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 625: 64-69.
- [22] Breving K, Esquela-Kerscher A. The complexities of microRNA regulation: mirandering around the rules[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42(8): 1316-1329.
- [23] Guo R, Nair S. Role of microRNA in diabetic cardiomyopathy: from mechanism to intervention[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1863(8): 2070-2077.
- [24] Guarner V, Rubioruiz M E. Low-grade systemic inflammation connects aging, metabolic syndrome and cardiovascular disease[J]. *Interdiscip Top Gerontol*, 2015, 40: 99-106.
- [25] Wang M, Zhang W, Xu S, et al. TRB3 mediates advanced glycation end product-induced apoptosis of pancreatic-cells through the protein kinase C pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(1): 130-136.
- [26] 尤强, 董砚虎, 张磊. 2型糖尿病患者胰腺β细胞功能与血糖波动的关系[J]. *青岛医药卫生*, 2016, 48(3): 169-171.
- [27] Biswas S K. Soluble receptor for advanced glycation end products and insulin resistance during development of type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29(4): 611.
- [28] Brings S, Fleming T, Freichel M, et al. Dicarbonyls and advanced glycation end-products in the development of diabetic complications and targets for intervention[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(5): E984.
- [29] Song Y, Zhang F, Ying C, et al. Inhibition of NF-kappa B activity by aminoguanidine alleviates neuroinflammation induced by hyperglycemia[J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(5): 1627-1637.
- [30] Parthasarathy A, Gopi V, Devi K M S, et al. Aminoguanidine inhibits ventricular fibrosis and remodeling process in isoproterenol-induced hypertrophied rat hearts by suppressing ROS and MMPs[J]. *Life Sci*, 2014, 118(1): 15-26.
- [31] Al Drees A, Khalil M S, Soliman M. Histological and Immunohistochemical basis of the effect of aminoguanidine on renal changes associated with hemorrhagic shock in a rat model[J]. *Acta Histochem Cytochem*, 2017, 50(1): 11-19.
- [32] Fujimoto N, Hastings J L, Carrick-Ranson G, et al. Cardiovascular effects of 1 year of alagebrium and endurance exercise training in healthy older individuals[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(6): 1155-1164.
- [33] Dhar A, Dhar I, Bhat A, et al. Alagebrium attenuates methylglyoxal induced oxidative stress and AGE formation in H9C2 cardiac myocytes[J]. *Life Sci*, 2016, 146: 8-14.
- [34] Wang H, Weihrauch D, Kersten J R, et al. Alagebrium inhibits neointimal hyperplasia and restores distributions of wall shear stress by reducing downstream vascular resistance in obese and diabetic rats[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309(7): H1130-H1140.
- [35] Zhang B, He K, Chen W, et al. Alagebrium (ALT-711) improves the anti-hypertensive efficacy of nifedipine in diabetic-hypertensive rats[J]. *Hypertens Res*, 2014, 37(10): 901-907.
- [36] Engelen L, Stehouwer C D, Schalkwijk C G. Current therapeutic interventions in the glycation pathway: evidence from clinical studies[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(8): 677-689.
- [37] Takeuchi A, Yamamoto Y, Munesue S, et al. Low molecular weight heparin suppresses receptor for advanced glycation end products-mediated expression of malignant phenotype in human fibrosarcoma cells[J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(6): 740-749.

- [38] Filgueiras L R, Brandt S L, Ramalho T R, *et al.* Imbalance between HDAC and HAT activities drives aberrant STAT1/MyD88 expression in macrophages from type 1 diabetic mice[J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(2): 334-339.
- [39] Yiew K H, Chatterjee T K, Hui DY, *et al.* Histone deacetylases and cardiometabolic diseases[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(9): 1914-1919.
- [40] Khan S, Jena G, Tikoo K. Sodium valproate ameliorates diabetes-induced fibrosis and renal damage by the inhibition of histone deacetylases in diabetic rat[J]. *Exp Mol Pathol*, 2015, 98(2): 230-239.
- [41] Khan S, Jena G, Tikoo K, *et al.* Valproate attenuates the proteinuria, podocyte and renal injury by facilitating autophagy and inactivation of NF-kappaB/iNOS signaling in diabetic rat[J]. *Biochimie*, 2015, 110: 1-16.
- [42] Shi J, Jiang S, Qiu D, *et al.* Rapid identification of potential drugs for diabetic nephropathy using whole-genome expression profiles of glomeruli[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 1634730.
- [43] Advani A, Huang Q, Thai K, *et al.* Long-term administration of the histone deacetylase inhibitor vorinostat attenuates renal injury in experimental diabetes through an endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism[J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(5): 2205-2214.
- [44] Sharma S, Taliyan R. Epigenetic modifications by inhibiting histone deacetylases reverse memory impairment in insulin resistance induced cognitive deficit in mice[J]. *Neuropharmacology*, 2016, 105: 285-297.
- [45] Wu Y, Leng Y, Meng Q, *et al.* Suppression of excessive histone deacetylases activity in diabetic hearts attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury via mitochondria apoptosis pathway[J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 8208065.
- [46] Samanta S, Rajasingh S, Cao T, *et al.* Epigenetic dysfunctional diseases and therapy for infection and inflammation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1863(2): 518-528.
- [47] Roshanravan N, Mahdavi R, Alizadeh E, *et al.* Effect of butyrate and inulin supplementation on glycemic status, lipid profile and glucagon-like peptide 1 level in patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Horm Metab Res*, 2017, 49(11): 886-891.
- [48] Zhang L, Du J, Yano N, *et al.* Sodium butyrate protects against high fat diet-induced cardiac dysfunction and metabolic disorders in type 2 diabetic mice[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(8): 2395-2408.
- [49] Dong W, Jia Y, Liu X, *et al.* Sodium butyrate activates NRF2 to ameliorate diabetic nephropathy possibly via inhibition of HDAC[J]. *J Endocrinol*, 2017, 232(1): 71-83.
- [50] Lewis E C, Blaabjerg L, Stirling J, *et al.* The oral histone deacetylase inhibitor ITF2357 reduces cytokines and protects islet beta cells *in vivo* and *in vitro*[J]. *Mol Med*, 2011, 17(5/6): 369-377.
- [51] Needell J C, Dinarello C A, Ir D, *et al.* Implication of the intestinal microbiome as a potential surrogate marker of immune responsiveness to experimental therapies in autoimmune diabetes[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173968.
- [52] de Melo I S V, dos Santosb A F, Buenoc N B. Curcumin or combined curcuminoids are effective in lowering the fasting blood glucose concentrations of individuals with dysglycemia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 128: 137-144.
- [53] Guo S, Meng X W, Yang X S, *et al.* Curcumin administration suppresses collagen synthesis in the hearts of rats with experimental diabetes[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 39(2): 195-204.
- [54] Chen H, Yang X, Lu K, *et al.* Inhibition of high glucose-induced inflammation and fibrosis by a novel curcumin derivative prevents renal and heart injury in diabetic mice[J]. *Toxicol Lett*, 2017, 278: 48-58.
- [55] Wang Y, Wang Y, Luo M, *et al.* Novel curcumin analog C66 prevents diabetic nephropathy via JNK pathway with the involvement of p300/CBP-mediated histone acetylation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(1): 34-46.
- [56] Pan Y, Wang Y, Zhao Y, *et al.* Inhibition of JNK phosphorylation by a novel curcumin analog prevents high glucose-induced inflammation and apoptosis in cardiomyocytes and the development of diabetic cardiomyopathy[J]. *Diabetes*, 2014, 63(10): 3497-3511.
- [57] De Marinis Y, Cai M, Bompada P, *et al.* Epigenetic regulation of the thioredoxin-interacting protein (TXNIP) gene by hyperglycemia in kidney[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(2): 342-353.
- [58] Behera A K, Swamy M M, Natesh N, *et al.* Garcinol and its role in chronic diseases[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 928: 435-452.
- [59] Madhuri K, Naik P R. Modulatory effect of garcinol in streptozotocin-induced diabetic Wistar rats[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2017, 123(5): 322-329.
- [60] Zheng J, Cheng J, Zhang Q, *et al.* Novel insights into DNA methylation and its critical implications in diabetic vascular complications[J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(2): BSR20160611.
- [61] Bell C G, Teschendorff A E, Rakan V K, *et al.* Genome-wide DNA methylation analysis for diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus[J]. *BMC Med Genomics*, 2010, 3: 33.

- [62] Mishra M, Kowluru R A. The role of DNA methylation in the metabolic memory phenomenon associated with the continued progression of diabetic retinopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(13): 5748-5757.
- [63] Reddy M A, Sumanth P, Lanting L, et al. Losartan reverses permissive epigenetic changes in renal glomeruli of diabetic db/db mice[J]. *Kidney Int*, 2014, 85(2): 362-373.
- [64] Perrone L, Devi T S, Hosoya K I, et al. Inhibition of TXNIP expression *in vivo* blocks early pathologies of diabetic retinopathy[J]. *Cell Death Dis*, 2010, 1(8): e65.
- [65] Tamadon M R, Soleimani A, Keneshlou F, et al. Clinical trial on the effects of vitamin D supplementation on metabolic profiles in diabetic hemodialysis[J]. *Horm Metab Res*, 2018, 50(1): 50-55.
- [66] Cazeau R M, Huang H, Bauer J A, et al. Effect of vitamins C and E on endothelial function in type 1 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016(5): 3271293.
- [67] Gray S P, Jha J C, Kennedy K, et al. Combined NOX1/4 inhibition with GKT137831 in mice provides dose-dependent reno- and atheroprotection even in established micro- and macrovascular disease[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(5): 927-937.
- [68] Pujadas G, De Nigris V, Praticchizzo F, et al. The dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor teneligliptin functions as antioxidant on human endothelial cells exposed to chronic hyperglycemia and metabolic high-glucose memory[J]. *Endocrine*, 2017, 56(3): 509-520.
- [69] Li Q R, Wang Z, Zhou W, et al. Epalrestat protects against diabetic peripheral neuropathy by alleviating oxidative stress and inhibiting polyol pathway[J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11(2): 345-351.
- [70] Swislocki A L, Jialal I. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and diabetic cardiovascular disease: implications of the LEADER study[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2016, 14(8): 375-377.
- [71] Haigis M C, Sinclair D A. Mammalian sirtuins: biological insights and disease relevance[J]. *Annu Rev Pathol*, 2010, 5: 253-295.
- [72] 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.
- [73] Zhang E, Guo Q, Gao H, et al. Metformin and resveratrol inhibited high glucose-induced metabolic memory of endothelial senescence through SIRT1/p300/p53/p21 pathway[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0143814.
- [74] Sener T E, Tavukcu H H, Atasoy B M, et al. Resveratrol treatment may preserve the erectile function after radiotherapy by restoring antioxidant defence mechanisms, SIRT1 and NOS protein expressions[J]. *Int J Impot Res*, 2018. doi: 10.1038/s41443-018-0042-6.
- [75] Shi X, Pi L, Zhou S, et al. Activation of sirtuin 1 attenuates high glucose-induced neuronal apoptosis by deacetylating p53[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 274.
- [76] Lim C J, Lee Y M, Kang S G, et al. Aquatide activation of SIRT1 reduces cellular senescence through a SIRT1-FOXO1-autophagy axis[J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2017, 25(5): 511-518.
- [77] Zhang W, Huang Q, Zeng Z. Sirt1 inhibits oxidative stress in vascular endothelial cells[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 7543973.
- [78] Ding M, Lei J, Han H, et al. SIRT1 protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via activating eNOS in diabetic rats[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14: 143.
- [79] An H, Wei R, Ke J, et al. Metformin attenuates fluctuating glucose-induced endothelial dysfunction through enhancing GTPCH1-mediated eNOS recoupling and inhibiting NADPH oxidase[J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(6): 1017-1024.
- [80] 曹娜, 葛力蕪, 程明月, 等. 阿托伐他汀通过 SIRT1/NADPH 氧化酶对抗高血糖诱导的人脐静脉内皮细胞的氧化损伤作用[J]. *中国循环杂志*, 2014, 29(12): 1000-1004.
- [81] Jin J, Chu Z, Ma P, et al. SIRT1 promotes the proliferation and metastasis of human pancreatic cancer cells[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(3): 1010428317691180.
- [82] Szpigiel A, Hainault I, Carlier A, et al. Lipid environment induces ER stress, TXNIP expression and inflammation in immune cells of individuals with type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2017, 61(2): 399-412.
- [83] Shao W, Yu Z, Fantus I G, et al. Cyclic AMP signaling stimulates proteasome degradation of thioredoxin interacting protein (TXNIP) in pancreatic beta-cells[J]. *Cell Signal*, 2010, 22(8): 1240-1246.