

晶状体蛋白在激素性白内障发病机制中的作用

王晓娜, 王林, 于永斌

哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院, 黑龙江 哈尔滨 150001

摘要: 随着越来越多的人患上糖皮质激素治疗可获益的疾病,激素性白内障的发病率也越来越高。虽然学者们对激素性白内障的发病机制提出了许多学说,但其具体的发病机制至今尚未阐明。近年来,研究陆续发现晶状体蛋白的各种功能与多种临床疾病具有密切相关性。本文着重总结已发现的各种晶状体蛋白功能,进而讨论激素性白内障与晶状体蛋白之间的关系,并结合课题组的实验结果进一步分析和探讨激素性白内障的具体机制,为未来开展预防和逆转激素性白内障的治疗打下基础。

关键词: 晶状体蛋白; 白内障, 糖皮质激素性; 发病机制

中图分类号: R776.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)06-0842-05

糖皮质激素在临床上的应用十分广泛,随着糖皮质激素的应用越来越多,糖皮质激素的副作用也开始浮出水面。其中激素性白内障(glucocorticoid induced cataract, GIC)就是众多不良反应之一,其发生率约占所有白内障的14%~16%^[1]。研究表明,长期大量全身及眼部应用糖皮质激素,均可以导致GIC的发生。且多数病例在停用糖皮质激素后,晶状体的混浊不可逆转,造成严重的视力损害,主要表现为晶状体后囊下出现散在性点状及细条状混浊^[2]。

自Black^[3]在1960年首先报道了类风湿性关节炎患者口服糖皮质激素与后囊下白内障的发生有显著相关性以来,学者们便对糖皮质激素导致白内障的发病原因展开了探索。随着不断深入研究,人们认识到GIC发病机制的复杂性。基于目前的成果,GIC的形成机制学说主要包括:糖皮质激素受体学说、晶状体蛋白结构及功能受损学说、晶状体酶功能受损学说、细胞黏附异常学说、细胞分化异常学说和细胞凋亡调节失控学说等,其中晶状体蛋白学说占主流。

最早在1985年,Bucala^[4]模拟GIC的动物实验中发现了糖皮质激素晶状体蛋白加和物的存在,并认为这是糖皮质激素的C-20羰基和C-21羟基与晶状体蛋白赖氨酸之间形成了Schiff碱结构,这种共价结合导致了晶状体蛋白的结构改变,从而引发GIC,并首次提出了晶状体蛋白学说。2003年Thampi和Abraham发现^[5]晶状体在遭受糖皮质激素攻击后,其中的晶状体蛋白遭到了严重的破坏,但是这些学说都未能明确的阐述GIC发病机制。深入研究发现,晶状体蛋白作为晶状体上皮细胞的主要成分,依据电场中的牵引力可分为 α 、 β 和 γ 三种晶状体蛋白^[6]。在GIC的研究历程中,学者们对这三种晶状体蛋白在GIC发病机制中的作用做了大量的实验,并

发现这些晶状体蛋白的变化与GIC的发病密切相关。本文在前人的理论和实验基础上,更深入的探索这三种晶状体蛋白在GIC发病机制中的作用,并结合本课题组^[7]的实验结果进行进一步的分析。

1 α 晶状体蛋白

在哺乳动物中, α 晶状体蛋白可占到晶状体蛋白总含量的40%左右^[6],是占比最多的晶状体蛋白,其存在着两个亚基: αA 晶状体蛋白和 αB 晶状体蛋白。最早由Horwitz^[8]于1992年证实了 α 晶状体蛋白具有分子伴侣(molecular chaperone)作用之后,人们也渐渐发现了 α 晶状体蛋白在维持晶状体的透明度中所起到的重要作用^[9]。近些年,还有学者在研究热休克家族对细胞凋亡的调节作用时,发现身为小热休克家族的 α 晶状体蛋白在对抗外界刺激所引起的细胞凋亡中也有着重要的调节作用。 α 晶状体蛋白的这两种特有功能十分关键,一旦丧失便会导致晶状体蛋白和细胞的稳定性发生改变,从而导致白内障的形成。

针对 α 晶状体蛋白在晶状体中发挥的分子伴侣功能,研究发现。并发现晶状体中的 α 晶状体蛋白是通过与部分变性的蛋白结合^[10],来保护 β 、 γ 及其他的蛋白,从而对抗其余蛋白的变性和聚集^[11]。如果 α 晶状体蛋白被永久地破坏,那么其保护功能的丧失会导致已破坏的 β 和 γ 晶状体蛋白更易于聚集,促使白内障的发生。另一方面,通过近些年对小热休克蛋白与细胞凋亡的关系的研究发现, α 晶状体蛋白身为小热休克蛋白还可通过抑制线粒体信号通路上效应凋亡蛋白caspase-3的自身活化^[12],在晶状体中抑制晶状体上皮细胞的凋亡。当 α 晶状体蛋白遭到破坏时,其抗细胞凋亡能力也开

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.06.029

基金项目: 国家自然科学基金(81700818); 黑龙江省博士后科研启动基金(LBH-Q15105); 哈尔滨医科大学附属第一医院科研创新基金(2017B016)

通信作者: 于永斌, E-mail: yongbinyu9688@sina.com

始减弱,晶状体上皮细胞代谢发生紊乱,最终导致白内障的发生。综上所述, α 晶状体蛋白的两大重要功能与晶状体的保护和白内障的发生密切相关。对 α 晶状体蛋白在GIC中的发生与发展过程中的具体作用机制,笔者结合前人的成果和本课题组^[7]的实验结果进行深入和全面的讨论。

1.1 α 晶状体蛋白 α 晶状体蛋白是 α 晶状体蛋白中浓度最高的亚基蛋白,其功能主要是阻止蛋白的错误折叠和聚集。自发现 α 晶状体蛋白的分子伴侣功能以来,人们不断深入和全面探索它的各种主要功能以及白内障发生的作用机制,下面围绕 α 晶状体蛋白的主要功能和本课题组的实验结果对GIC的发生进行分析和讨论。

1.1.1 磷酸化作用 磷酸化是指蛋白质磷酸激酶将ATP磷酸基转移到蛋白质的特定位点上的过程,对许多反应起着生物“开/关”的作用。在 α 晶状体蛋白中,磷酸化是最常见的翻译后修饰之一,且对白内障的发病起着决定性作用。磷酸化在GIC发生过程中的具体机制还有待探索。近期,有研究发现 α 晶状体蛋白在糖皮质激素的作用下,也会发生磷酸化,且随着糖皮质激素浓度的升高, α 晶状体蛋白磷酸化的程度越重^[13],其水溶性也开始降低。结合Thampi和Abraham^[4]等以往的发现,在GIC晶状体的非水溶性部分中,已经破坏的 α 晶状体蛋白的含量非常丰富。说明在GIC的晶状体中,这些已破坏的 α 晶状体蛋白更易于形成非水溶性蛋白,因此笔者认为 α 晶状体蛋白发生磷酸化从而导致其水溶性降低是GIC发病的主要原因之一。

1.1.2 分子伴侣作用 分子伴侣也是 α 晶状体蛋白特有的功能之一,体现为可以协助细胞内分子组装和协助蛋白质折叠,从而改变或修饰其他蛋白质。 α 晶状体蛋白在晶状体内的分子伴侣作用主要是通过防止各种应激导致的蛋白质聚集,从而维持晶状体蛋白的稳定性和透明程度。更深一步探究发现,在GIC的形成过程中, α 晶状体蛋白发生磷酸化时,不仅水溶性发生了改变,其分子伴侣活性也受到了破坏。原理主要包括以下两种:(1) α 晶状体蛋白与变性的蛋白质结合,从而减少其他的晶状体蛋白在糖皮质激素作用下发生的变性。一旦 α 晶状体蛋白发生破坏,其他晶状体蛋白没有了保护伞,它们在糖皮质激素的作用下,发生了变性并导致晶状体的混浊^[11]。(2)另一种学说认为, α 晶状体蛋白是通过保护抗氧化酶中过氧化氢酶的失活来发挥分子伴侣功能的^[14]。过氧化酶作为晶状体重要的抗氧化防御系统之一,一旦失去了 α 晶状体蛋白的保护便会遭到破坏,晶状体蛋白的结构和功能都会发生异常,最终导致GIC的发生。

1.1.3 抗细胞凋亡作用 细胞凋亡是机体为维持内环境的稳定而发生的由基因控制的细胞自主、有序的死亡,对于维持机体内环境的稳态和抵御外界各种因素干扰都起着重要作用。研究发现, α 晶状体蛋白作为小分子热休克蛋白的主要成员之一。在紫外线照射和氧化应激压力引起细胞凋亡过程中, α 晶状体蛋白可通过调节激活丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT)信号通路来抑制晶状体上皮细胞凋亡,起到保护晶状体上皮细胞的代谢的作用,为防御白内障的发生奠定了基础。

基于 α 晶状体蛋白在白内障发病中的抗凋亡作用,Petersen等^[15]最早展开将晶状体上皮细胞置于不同浓度的地塞米松环境下,观察它的细胞凋亡程度。实验发现,随着地塞米松作用浓度的增加,晶状体上皮细胞中的凋亡细胞也逐渐增多。本课题组也对此展开了研究,并发现在5 μ mol地塞米松作用下, α 晶状体蛋白的表达量明显提高,且此时的晶状体上皮细胞凋亡程度较弱。而将地塞米松浓度继续增加时, α 晶状体蛋白的表达量开始逐渐降低,晶状体上皮细胞的凋亡程度也随之增强。根据 α 晶状体蛋白属于小热休克蛋白这一属性,并结合实验结果分析,笔者认为 α 晶状体蛋白在GIC的发病过程中,也起到抗凋亡的作用,只不过随着地塞米松浓度升高, α 晶状体蛋白不足以与之对抗,最终被破坏。与此同时抗细胞凋亡能力也开始减弱,再加上晶状体上皮细胞在地塞米松的作用下产生的增殖抑制作用,使得晶状体上皮细胞的增殖与分化发生异常,赤道部的晶状体上皮细胞不能正常分化为晶状体纤维细胞,因而继续增殖并移行至晶状体的后囊区,导致细胞堆积,形成后囊下混浊,导致GIC的发生。综上所述,笔者认为 α 晶状体蛋白的分子伴侣作用和抗凋亡能力的减弱都对GIC的形成起着决定性作用。

1.2 α B晶状体蛋白 在白内障的形成过程中, α B晶状体蛋白与 α A的作用相似,都具有着分子伴侣和抗细胞凋亡的能力。但不同的是, α B晶状体蛋白通过与 α A的协同作用才能发挥其分子伴侣功能;另外,在抗细胞凋亡方面, α B晶状体蛋白的作用途径与 α A晶状体蛋白也不尽相同,其中主要区别是: α A主要是通过调节激活AKT信号通路来抑制细胞凋亡,而 α B晶状体蛋白主要通过负性调节MAPK信号通路或分子伴侣介导的细胞自噬作用来调控细胞凋亡。接下来,本课题组将从这两种作用方式出发,探讨 α B晶状体蛋白如何在白内障乃至GIC的形成过程中发挥作用^[7]。

1.2.1 分子伴侣作用 研究表明 α B晶状体蛋白也具有分子伴侣功能^[16],在一些代谢性疾病中,可以清除疾病相关蛋白的堆积。在明确了 α B晶状体蛋白与 α A相互协同作用之后,学者们开始探究它们的具体作用机制。一致认为两者共同作用于过氧化物酶的失活,防止过氧化物酶的聚集,并抑制了蛋白质的变性及聚集的作用,从而保护其他晶状体蛋白的破坏,维持了晶状体蛋白的水溶性和晶状体的透明性,最终抑制白内障的发生。

1.2.2 抗细胞凋亡作用 α B与 α A同为小热休克家族成员,当然也对细胞凋亡发展有着重要的调节性作用。不同的是, α B晶状体蛋白是通过负性调节MAPK信号通路或分子伴侣介导的自噬反应来抑制晶状体上皮细胞凋亡^[17]。其中分子伴侣介导的细胞自噬是指由分子伴侣识别、降解带有KFERQ序列的蛋白质底物,并促使蛋白质底物进入溶酶体腔而发生自噬。 α B晶状体蛋白可抑制这一途径,减弱相关晶状体蛋白发生的自噬作用。总的来讲, α A与 α B晶状体蛋白的两种途径都可以在白内障发病中不同程度的抑制晶状体上皮细胞结构和功能的紊乱,抑制晶状体发生混浊。

基于这些研究,本课题组针对 α B晶状体蛋白的抗凋亡功

能在 GIC 的发病过程中的作用展开了探索,结果发现,随着 α B 晶状体蛋白表达的降低和地塞米松浓度的升高,凋亡相关蛋白 caspase-3 的表达量逐渐增加,证实了 α B 晶状体蛋白在 GIC 形成中发挥的抗细胞凋亡作用与 α A 相同^[14]。在 5 μ mol 地塞米松作用下时,其表达量较高,但随着地塞米松浓度的逐渐增加, α B 晶状体蛋白的表达量开始逐渐降低。实验可见 α B 晶状体蛋白的抗凋亡作用在 GIC 发病过程中也起到了重要的保护性作用,与 α A 共同保证晶状体上皮细胞的正常代谢,维持晶状体的透明程度。

综上所述,虽然 α B 晶状体蛋白与 α A 在 GIC 的发病机制中有所差异,但最终都是共同起到了分子伴侣和抗凋亡作用,共同抑制了 GIC 的发生与发展。一旦糖皮质激素浓度过高,导致了晶状体蛋白结构与功能的破坏,晶状体便会在失去保护膜的作用下,发生 GIC。

2 β 晶状体蛋白

β 晶状体蛋白是晶状体蛋白中的第二大蛋白,对维持晶状体的透明和屈光程度具有重大意义。一旦 β 晶状体蛋白发生改变,便会破坏各晶状体蛋白的稳定性和相互作用^[18],引起它们的异常聚集,从而导致白内障的发生。在这一过程中, β 晶状体蛋白主要发生的脱酰胺化,对晶状体蛋白的稳定性、溶解度和聚集性的改变最为明显,可以使 β 晶状体蛋白在晶状体内的沉淀与折射增强^[19],导致白内障的发生。

在 β 晶状体中,参与白内障形成的具有代表性的亚基主要包括 β B2、 β A1/A3。以下依次介绍这两种亚基在白内障中发挥的具体功能,并在此理论基础上,讨论它们在糖皮质激素作用下的具体机制。

2.1 β B2 晶状体蛋白 β B2 晶状体蛋白是 β 族晶状体蛋白中含量最高的蛋白质,对晶状体的透明和屈光度的维持有重要的作用。在 β B2 晶状体蛋白被破坏的过程中,无论是 Lampi 等^[20]研究发现的 β B2 晶状体蛋白重要位点的脱酰胺基修饰作用,还是 Feng 等^[21]指出的 β B2 晶状体蛋白在内的部分氨基酸残基发生的消旋和异构化,都可破坏 β 晶状体蛋白的稳定性和与其他晶状体蛋白之间相互的作用,最终导致晶状体蛋白聚集、沉淀,发生白内障。

另有研究发现,随着年龄的增加, β B2 相比其他晶状体蛋白,发生的翻译后修饰最少,且修饰后依旧能保持着较高的溶解度。在这一过程中, α 晶状体蛋白的分子伴侣作用下降,修饰后形成的聚合物使其自身的水溶性发生明显降低;而此时 β B2 晶状体蛋白的水溶性成分的增加,弥补 α 晶状体蛋白的伴侣作用下降所带来的不良影响,延迟晶状体结构发生改变的时间,利于维持晶状体正常空间结构及透光性起重要作用。

2.2 β A1/3 晶状体蛋白 近些年,对于 β A1/3 在白内障发病机制作用的研究方兴未艾,研究发现它的脱酰胺作用对晶状体的透明程度也具有较大影响。它可以改变蛋白质的三级结构及稳定性,还会降低晶状体蛋白的分子伴侣活性^[22],使晶状体内的蛋白质呈聚集趋势,干预白内障的形成。此外, β A1/3 晶状体蛋白还可通过诱导胰岛素样生长因子 (IGF) II 并通

过调节磷脂酰肌醇 3-激酶/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/AKT/mTOR) 和细胞外调节激酶 (ERK) 途径,从而保护星形胶质细胞,抑制细胞的凋亡^[23]。

无论是白内障形成过程中 β A1/3 发生的脱酰胺修饰作用还是通过保护星形胶质细胞而抑制的细胞凋亡作用,都会影响晶状体的混浊程度。当 β A1/3 发生脱酰胺或抗凋亡作用受损时,晶状体内的蛋白质及晶状体上皮细胞受到影响,即晶状体的透明程度也将发生改变。

2.3 β 晶状体蛋白在 GIC 发病中的作用 基于 β 晶状体蛋白在白内障中的作用机制,笔者猜想 β 晶状体蛋白在糖皮质激素的作用下,可能也发生了修饰作用,使晶状体蛋白的结构和作用发生改变,导致 GIC 的发生。基于这种推测,本课题组观察 β 晶状体蛋白在地塞米松作用下发生的变化,发现随着地塞米松的浓度越高,在各个 β 晶状体蛋白亚基中, β A1/3、 β B3、 β A4 的表达量均呈先增高降低的趋势,且观察到 β A1/3 亚基在表达量降低的同时还发生了结构的截断,这种结构变化也可使 β A1/3 溶解度降低,促进白内障的发生^[24]。进一步研究发现,在 β 晶状体蛋白表达量降低的过程中,细胞的增殖相关蛋白 Ki-67 的表达量也出现了降低^[7]。笔者由此合理推测,地塞米松不仅使 β 晶状体蛋白发生了修饰化,导致晶状体蛋白水溶性和稳定性发生了改变,还降低了晶状体上皮细胞的增殖能力,使得晶状体上皮细胞的代谢与功能发生异常,最终共同导致 GIC 的形成。

3 γ 晶状体蛋白

γ 晶状体蛋白是人的晶状体中最小的蛋白,约占总晶状体蛋白的 1/4。主要集中在晶状体核中,负责维持着晶状体的透明度和折射率^[25],并对晶状体蛋白的解折叠具有保护作用。许多学者都认为 γ 晶状体蛋白与晶状体透明程度和晶状体的硬度有着密切关系。

最早发现 γ 晶状体蛋白在先天性白内障中发生了基因突变,这种突变使 γ 晶状体蛋白结构发生了异常交换,导致蛋白质的异常聚集和淀粉样纤维的形成^[26],从而导致白内障的发生。据此,越来越多的人开始探索 γ 晶状体蛋白在其他类型白内障发病中的具体作用机制。学者们发现, γ 晶状体蛋白发生的脱酰胺化、甲基化和切除作用等多种修饰,在白内障的发病过程中起决定性意义。

3.1 翻译后修饰作用 γ 晶状体蛋白在晶状体中发生的修饰方式主要包括三种:脱酰胺化、切除和甲基化作用;其中脱酰胺作用是 γ 晶状体蛋白最常见的修饰手段,指的是在蛋白侧链酰胺的基团脱去转变为羧基的反应。在晶状体中, γ 晶状体蛋白的脱酰胺化可降低晶状体蛋白的热稳定性、分子伴侣功能和对解折叠的保护作用。最终导致了蛋白质的不稳定部分地展开,形成影响光散射的不溶性蛋白质聚集倾向中间体,导致晶状体折射度、光散射和透明度改变,进而诱发白内障。

切除作用也是 γ 晶状体蛋白在白内障发展中发生的一个重要改变,在白内障中发生的末端切除作用,可导致 α A、 α B 晶状体蛋白分子伴侣活性下降^[27]和 β 晶状体蛋白溶解度下

降,从而起到混浊晶状体的作用。

甲基化是指从活性甲基化合物上将甲基催化转移到其他化合物的过程,也是蛋白质翻译后修饰的一种形式。在晶状体中,几乎只有 γ 晶状体蛋白发生甲基化,但这种修饰方式与其他两者不同,其是通过阻止晶状体蛋白之间参与分子间二硫键形成,从而保护晶状体的透明性。综上所述, γ 晶状体蛋白在白内障发病机制中的作用,已较为清晰,但是 γ 晶状体蛋白在GIC的发生中发挥着怎样的作用尚不明确,值得深入研究和探索。

3.2 γ 晶状体蛋白在GIC发病中的作用 本课题组将晶状体置于地塞米松的环境下,通过观察 γ 晶状体蛋白表达量的变化,探讨 γ 晶状体蛋白在GIC中的作用机制,实验发现 γ 晶状体蛋白中的 γ C、 γ D表达量都可随地塞米松浓度的增加,呈先增高而下降的变化趋势^[24]。再结合 γ 晶状体蛋白在其他类型白内障发病机制中的作用及变化,笔者推测 γ 晶状体蛋白与 β 等晶状体蛋白在GIC发病过程中的作用相似,都是通过自身的修饰,导致晶状体蛋白溶解度和稳定性的降低和细胞代谢的异常,最终引发了GIC。

在GIC的发生过程中,三种晶状体蛋白都经历着不同的翻译和修饰,但究其根本都是导致晶状体上皮细胞代谢异常和溶解度变差,使晶状体内的蛋白质发生变性堆积及功能丧失,最终导致晶状体混浊。相比不同的是, α 晶状体蛋白比 β 和 γ 晶状体蛋白多了一种特有的分子伴侣作用,这种作用可以减少晶状体蛋白在糖皮质激素作用下发生的变性,还可以抑制过氧化物酶的失活,从而保护晶状体的氧化防御屏障,维持晶状体蛋白在糖皮质激素作用下的稳定性,晶状体的透明度与折射率也得以保护,进而抑制GIC的发生与形成。

β 与 γ 晶状体蛋白在GIC发病中的作用也不容忽视, β 和 γ 与 α 对晶状体上皮细胞的代谢方面作用相似,都对维持晶状体上皮细胞的凋亡发挥着必不可少的作用。因此,只有在三种晶状体蛋白的共同作用下,晶状体的透明才得以维持。当晶状体受到糖皮质激素刺激时, β 晶状体蛋白和 γ 晶状体蛋白发生的脱酰胺及切除作用等,都与GIC的发生密切相关。

4 结 语

本文总结归纳了人晶状体内主要的三种晶状体蛋白 α 、 β 、 γ 在白内障和GIC发生中的作用,并结合本课题组的实验结果,对晶状体蛋白在GIC发病过程中的具体作用进行了对比、分析,由此笔者作出合理的推测,在GIC的发病过程中,晶状体蛋白受到糖皮质激素刺激后,发生的蛋白质修饰,可导致晶状体蛋白重要功能的减弱或丧失。这种晶状体蛋白的改变,还可通过影响晶状体内蛋白质的稳定性和晶状体上皮细胞的正常代谢,最终导致GIC的发生。而且认为, α 晶状体蛋白的功能最为强大,特有的分子伴侣作用,保护了整个晶状体内蛋白质的稳定性,但 α 晶状体蛋白的分子伴侣作用不能够360度无死角的保护其余的晶状体蛋白。在一定的地塞米松浓度作用下, α 晶状体无法抵抗地塞米松的刺激时,其自身遭到破坏。这时 β 、 γ 晶状体蛋白的变性聚集便无法被控制, α

晶状体蛋白自身也会发生聚集,从而渐渐形成GIC。 β 和 γ 晶状体蛋白相比 α 晶状体蛋白,它们的修饰作用可直接对蛋白质稳定性和细胞代谢造成破坏,影响了晶状体的透明程度,导致GIC的发生。

随着人们对晶状体蛋白在GIC发病中作用的不断探索,从最开始的晶状体加合物形成,到修饰作用学说,都不能完全解释GIC的发病机制。研究发现,在抗凋亡作用方面,晶状体蛋白还可以通过抑制分子伴侣介导的晶状体上皮细胞自噬,来抵抗晶状体混浊的发生,但具体作用机制目前还不明确,未来,笔者还会继续研究探讨。

随着GIC患者越来越多,开发预防或逆转激素性白内障发展的治疗方法也越来越急迫。只有当全面和深入的了解白内障的发病机制,并抓住GIC发生的中心环节时,才能有效开展预防和逆转GIC的治疗方法研究,寻找有效的治疗药物,减轻GIC患者们的负担和视力损害。希望本文可以为未来研究GIC的发病机制提供一个全面的了解和良好的思路,同时也为GIC的有效防控及治疗提供新的理论和药物靶点。

参考文献

- [1] 王柏川. 激素性白内障发病机制的实验研究[D]. 重庆:第三军医大学,2008.
- [2] 姜波,吴章友. 药物性白内障及其发病机制的研究进展[J]. 安徽医药,2016,20(2):218-221.
- [3] Black RL. Posterior subcapsular cataracts induced by corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis [J]. JAMA, 1960, 174(2): 166-171.
- [4] Bucala R, Gallati M, Manabe S, et al. Glucocorticoid-lens protein adducts in experimentally induced steroid cataracts [J]. Exp Eye Res, 1985, 40(6): 853-863.
- [5] Thampi P, Abraham EC. Influence of the C-terminal residues on oligomerization of alpha A-crystallin [J]. Biochemistry, 2003, 42(40): 11857-11863.
- [6] Fisher RF. Molecular and cellular biology of the eye lens [J]. Br J Ophthalmol, 1982, 66(9): 616.
- [7] Wang L, Zhao WC, Yin XL, et al. Lens proteomics: analysis of rat crystallins when lenses are exposed to dexamethasone [J]. Mol Biosyst, 2012, 8(3): 888-901.
- [8] Horwitz J. Alpha-crystallin can function as a molecular chaperone [J]. PNAS, 1992, 89(21): 10449-10453.
- [9] Groenen PJ, Merck KB, de Jong WW, et al. Structure and modifications of the junior chaperone alpha-crystallin. From lens transparency to molecular pathology [J]. Eur J Biochem, 1994, 225(1): 1-19.
- [10] Boyle D, Takemoto L. Characterization of the α - γ and α - β complex: evidence for an in vivo functional role of α -crystallin as a molecular chaperone [J]. Exp Eye Res, 1994, 58(1): 9-15.
- [11] Horwitz J, Emmons T, Takemoto L. The ability of lens alpha crystallin to protect against heat-induced aggregation is age-dependent [J]. Curr Eye Res, 1992, 11(8): 817-822.
- [12] Kamradt MC, Chen F, Sam S, et al. The small heat shock protein alpha B-crystallin negatively regulates apoptosis during myogenic dif-

- ferentiation by inhibiting caspase-3 activation [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(41):38731-38736.
- [13] Wang K, Gawinowicz MA, Spector A. The effect of stress on the pattern of phosphorylation of alphaA and alphaB crystallin in the rat lens [J]. *Exp Eye Res*, 2000, 71(4):385-393.
- [14] Wang L, Zhao WC, Leng F, et al. Glucocorticoid receptors take part in the apoptotic process of human lens epithelial cells, but the glucocorticoid receptor antagonist RU486 does not rescue the cells fully [J]. *Mol Biosyst*, 2011, 7(6):1926-1937.
- [15] Petersen A, Carlsson T, Karlsson JO, et al. Effects of dexamethasone on human lens epithelial cells in culture [J]. *Mol Vis*, 2008, 14:1344-1352.
- [16] Ghosh JG, Houck SA, Clark JI. Interactive sequences in the stress protein and molecular chaperone human alphaB crystallin recognize and modulate the assembly of filaments [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39(10):1804-1815.
- [17] 徐琼. α A 晶状体蛋白的功能及其在相关眼部疾病中的作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2019, 37(2):149-154.
- [18] Takata T, Woodbury LG, Lampi KJ. Deamidation alters interactions of beta-crystallins in hetero-oligomers [J]. *Mol Vis*, 2009, 15:241-249.
- [19] Zhang ZL, Smith DL, Smith JB. Human beta-crystallins modified by backbone cleavage, deamidation and oxidation are prone to associate [J]. *Exp Eye Res*, 2003, 77(3):259-272.
- [20] Lampi KJ, Amyx KK, Ahmann P, et al. Deamidation in human lens betaB2-crystallin destabilizes the dimer [J]. *Biochemistry*, 2006, 45(10):3146-3153.
- [21] Feng J, Smith DL, Smith JB. Human lens beta-crystallin solubility [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(16):11585-11590.
- [22] 姚瑶, 徐国兴. 晶状体蛋白与年龄相关性白内障研究进展 [J]. *国际眼科杂志*, 2014, 14(2):255-258.
- [23] Ma B, Sen T, Asnaghi L, et al. β A3/A1-Crystallin controls anoikis-mediated cell death in astrocytes by modulating PI3K/AKT/mTOR and ERK survival pathways through the PKD/Bit1-signaling axis [J]. *Cell Death Dis*, 2011, 2:e217.
- [24] 于永斌, 路宏, 陈娜. 地塞米松作用下人晶状体蛋白表达变化的研究 [J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2019, 53(5):479-484.
- [25] 姬芳玲. 人眼 γ D 晶状体蛋白致病突变体生物物理化学性质及结构的研究 [D]. 大连: 大连理工大学, 2013.
- [26] 张少华, 张可可, 竺向往, 等. 晶状体蛋白结构研究进展 [J]. *国际眼科纵览*, 2018, 42(4):250-254.
- [27] Chaves JM, Srivastava K, Gupta R, et al. Structural and functional roles of deamidation and/or truncation of N-or C-termini in human alpha A-crystallin [J]. *Biochemistry*, 2008, 47(38):10069-10083.

收稿日期:2020-09-29 修回日期:2020-10-14 编辑:石嘉莹

(上接第 841 页)

- [50] Cho MR, Lee SW, Shin DK, et al. A predictive method for subsequent avascular necrosis of the femoral head (AVNFH) by observation of bleeding from the cannulated screw used for fixation of intracapsular femoral neck fractures [J]. *J Orthop Trauma*, 2007, 21(3):158-164.
- [51] Sen RK, Tripathy SK, Gill SS, et al. Prediction of posttraumatic femoral head osteonecrosis by quantitative intraosseous aspirate and core biopsy analysis; a prospective study [J]. *Acta Orthop Belg*, 2010, 76(4):486-492.
- [52] Han YH, Jeong HJ, Sohn MH, et al. Incidence and severity of femoral head avascularity after femoral neck or intertrochanteric fractures on preoperative bone single photon emission computed tomography/computed tomography: preliminary study [J]. *Nucl Med Commun*, 2019, 40(3):199-205.

收稿日期:2020-08-01 修回日期:2020-09-02 编辑:石嘉莹