

· 综述 ·

细胞增殖与凋亡在激素性白内障发病机制中的研究进展

高洁, 王林, 于永斌

哈尔滨医科大学附属第一医院眼科, 黑龙江 哈尔滨 150001

摘要: 糖皮质激素类药物的药理作用分为抗炎作用、免疫抑制作用、抗休克作用以及抗毒作用, 它可防止和抑制免疫炎症反应和病理免疫反应。在临床上, 它一般被用来治疗免疫性疾病、肾脏疾病、过敏以及血液系统疾病, 由于其疗效显著, 近几年被广泛应用, 但长期大剂量的使用该药物, 可造成晶状体后囊膜混浊, 引起激素性白内障。激素性白内障的发病机制复杂且尚未完全阐明, 给其治疗带来一定难度。近年来, 研究陆续发现细胞增殖与凋亡几乎是贯穿激素性白内障发病机制中的各种学说, 故本文着重探讨多种基因、蛋白、生长因子和信号转导通路途径在调控细胞的增殖与凋亡过程中的功能, 进而深入探讨细胞增殖与凋亡在激素性白内障发病机制中的作用。

关键词: 激素性白内障; 细胞增殖; 细胞凋亡; 发病机制

中图分类号: R776.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)04-0563-05

Cell proliferation and apoptosis in the pathogenesis of glucocorticoid-induced cataract

GAO Jie, WANG Lin, YU Yong-bin

*Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China**Corresponding author: YU Yong-bin, E-mail: yongbinyu9688@sina.com*

Abstract: Glucocorticoids have anti-inflammatory, immunosuppressive, anti-shock and anti-toxic actions as major pharmacological effects, which can prevent and inhibit immune inflammatory response and pathological immune response. In clinic practice, they can be widely used to treat immune system diseases, kidney diseases, allergies and blood system diseases because of their remarkable therapeutic effect. However, long-term and high-dose use can cause lens posterior capsule opacification and lead to glucocorticoid-induced cataract (GIC). The complex and incompletely elucidated pathogenesis brings some difficulties in the treatment of GIC. In recent years, the various theories on the pathogenesis of GIC almost touch on the cell proliferation and apoptosis. Therefore, this paper focuses on the functions of multiple genes, proteins, growth factors and signal transduction pathways in regulating cell proliferation and apoptosis to explore the role of cell proliferation and apoptosis in the pathogenesis of glucocorticoid induced cataract.

Keywords: Glucocorticoid-induced cataract; Cell proliferation; Apoptosis; Pathogenesis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81700818); Heilongjiang Province Postdoctoral Research Startup Fund (LBH-Q15105)

白内障以晶状体着色和混浊为特征, 是全球视力损害的主要原因^[1]。激素性白内障 (glucocorticoid-induced cataract, GIC) 是由于长期全身或局部使用糖皮质激素造成的, 引起晶状体后囊下混浊^[2]。生理情况下, 上皮细胞主要分布于晶状体前囊和赤道部, 而晶状体后囊下混浊的主要原因是未分化的、异常的晶状体上皮细胞迁移和积累到晶状体后极, 直接位于囊膜下引起晶状体混浊^[3]。GIC的发病机制有多种学说, 主要包括糖皮质激素受体 (glucocorticoid

receptor, GR) 学说, 波形蛋白表达异常学说, 细胞黏附异常学说, 细胞分化异常以及细胞凋亡调节失控学说。现有的几种学说都未能明确解释 GIC 的发病机制, 为 GIC 的治疗带来一定难度, 而细胞增殖与凋亡在整个生命过程中都是必不可少的, 依据多位学者的研究成果和实验结果, 本文就细胞增殖与凋亡在 GIC 发病机制中的研究进展做一综述, 旨在为 GIC 的临床防治提供新的潜在的生物学治疗靶点。

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.04.026

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)

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

出版日期: 2022-04-20

1 细胞增殖在 GIC 发病机制中的研究

1.1 GR 对细胞增殖的调控 糖皮质激素作用于晶状体上皮细胞(lens epithelial cells, LECs)后导致 GR 活化,随后通过调控丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)和磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT)通路表达目的基因并影响细胞增殖、分化和凋亡等诸多功能,所有这些都可能与后囊下混浊的形成有关^[4]。GR 的激活在许多细胞类型中与增殖、抑制分化、降低对凋亡的敏感性、改变跨膜转运和增强活性氧的活性有关,GR 具有诱导使其激活相关基因的转录能力,晶状体蛋白质的氧化和晶状体水合的变化诱发了 GIC^[5]。

1.2 波形蛋白(Vimentin)对细胞增殖的调控 波形蛋白是一种重要的细胞骨架蛋白。为确保 LECs 的正常形态及其功能,在 LECs 中可以通过波形蛋白进行表达^[6]。有一些研究结果表明,波形蛋白的大量表达,可能会直接影响晶状体纤维细胞生长迁移及信号转导等产生的影响,导致其生长发育异常,进而引起晶状体的混浊^[7]。地塞米松可能通过 MAPKs 和 PI3K/AKT 通路作用于波形蛋白,诱导人晶状体上皮细胞(HLECs)中波形蛋白表达降低,从而引起 HLECs 异常的增殖与分化,进而引起 GIC 的形成^[8]。

Xie 等^[6]展开实验,将体外培养的大鼠晶状体分别加入或不加入地塞米松或 GR 拮抗剂 RU486,相同条件下观察 7 d,得出结论,糖皮质激素及其受体 GR 参与波形蛋白的表达,GR 介导的波形蛋白减少可能参与了 GIC 的形成。因此,波形蛋白可能直接或间接作用于 LECs 增殖和分化过程,波形蛋白的表达对光学清晰度至关重要。波形蛋白的变化可能会影响 LECs 的功能,进一步影响晶状体的透明度。

1.3 生长因子对细胞增殖的调控 房水中各种细胞生长因子通常协调晶状体的发育和维持晶状体的动态平衡,其引起的调控系统对 HLECs 的增殖与分化产生影响并导致白内障形成^[9]。在晶状体外植体培养中,成纤维细胞生长因子(FGF)的转基因表达导致 LECs 过早分化为纤维细胞,而成纤维细胞生长因子受体(FGFRs)或其辅助受体硫酸乙酰肝素的缺失破坏了晶状体纤维的分化,FGF 促进 LECs 增殖或纤维细胞分化。Li 等^[10]同时也证明了 FGF 诱导的 MAPKs 和血小板衍生生长因子(PDGF)诱导的 PI3K 信号之间存在拮抗作用,PDGF 和 FGF 通过选择性激活 PI3K 和 MAPKs,既相互配合又相互对抗,平衡祖细胞的维持和分化。Yao 等^[11]的研究表明转化生长因子 β (TGF- β)是一种有效的 LECs 生长因子,可能促进后囊膜混浊的发展。有学者表明 FGF2 介导的 ERK/MAPKs 信号转导通路减弱了 TGF- β 诱发的上皮细胞-间充质转化(EMT)中原肌球蛋白(Tpm)1/2 的异常表达和细胞迁移,FGF2 和 TGF- β 2 对 Tpm1/2 基因表达的反作用,控制了 LECs 在后发性白内障(posterior capsular opacification)中的表达^[12]。其他学者也表明 FGF 家族在晶状体的增殖、迁移和分化过程中起着关键调控作用,糖皮质激素可能通过干扰 FGF,进而影响细胞的增殖与分化过程,导致 GIC 形成^[13]。

1.4 EMT 途径对细胞增殖的调控 EMT 促进 LECs 增殖和

迁移,从而导致后囊混浊的发生。C-Src 激酶是 Src 激酶家族中的一种,Src 激酶是一类具有酪氨酸蛋白激酶活性的蛋白质。Li 等^[14]发现随着 C-Src 激酶的激活,波形蛋白和 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的表达同时在基因和蛋白水平上升高,C-Src 的激活可增加 LECs 的 EMT 和细胞的增殖、分化和迁移。近期有学者发现 Kruppel 样因子(KLF)参与细胞增殖、分化和凋亡等生物学过程^[15]。KLF1 是 KLF 家族的成员之一,KLF1 通过激活 EMT 过程促进 HLECs 的增殖和迁移,导致后囊膜发生混浊。Hah 等^[16]发现神经生长因子(NGF)在 HLECs 和晶状体前囊上皮细胞均有表达,NGF 可抑制 α -SMA 和纤维连接蛋白的表达,在经地塞米松处理的 HLECs 细胞中,NGF 可能通过作用于 p38/MAPKs 和 AKT 通路来抑制 EMT 的表达。综上,笔者推断 EMT 可导致晶状体后囊膜混浊,抑制 EMT 的表达可能延缓 GIC 的发展,为 GIC 的临床治疗提供了潜在的治疗靶点。

1.5 细胞外信号调节激酶(ERK)对细胞增殖的调控 MAPKs 是由磷酸化级联调节的脯氨酸导向的丝氨酸/苏氨酸激酶,对于调节细胞增殖、死亡、存活、分化和运动的多种细胞外信号的转导十分重要。MAPKs 中的 ERK 与生存相关,并在对有丝分裂原和生长因子的反应中被激活^[17]。Wazin 等^[18]证明了 Spred 家族蛋白在内的抑制分子通过调控 ERK/MAPKs 通路调节晶状体发育,ERK/MAPKs 信号通路在调节晶状体细胞的增殖和分化中起着至关重要的作用。Spry 和 Spred 蛋白是受体酪氨酸激酶(RTK)介导的 MAPKs 途径中密切相关的负调控因子,抑制细胞的增殖、迁移和分化。Spry 和 Spred 蛋白主要针对依赖晶状体纤维分化的 ERK1/2 信号细胞的伸长,这突出了 ERK1/2 信号在建立和维持晶状体独特的结构和极性方面的重要作用^[19]。经糖皮质激素作用的 LECs,糖皮质激素诱导的亮氨酸拉链(GILZ)显著上调^[4]。GILZ 直接与 RAF-1 相互作用,阻止 RAF-1 磷酸化和活化,随后通过阻止 ERK 1/2 的磷酸化和活化影响 LECs 的增殖和分化^[20]。地塞米松处理大鼠 LECs 可能通过基因组调控 ERK1/2 活性来延缓晶状体的纤维化和伸长,促进 FGF 诱导的晶状体增殖^[21]。根据以上学者的研究,笔者推断 ERK 在细胞增殖中发挥重要作用。

2 细胞凋亡在 GIC 发病机制中的研究

2.1 晶状体蛋白对细胞凋亡的调控

2.1.1 α 晶状体蛋白 (1) α A 晶状体蛋白: α A 晶状体蛋白为小热休克蛋白,在小热休克蛋白与上皮细胞凋亡相互关系的研究中发现, α A 晶状体蛋白还可以通过抑制效应凋亡蛋白半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)的自身功能和活化,抑制 LECs 的凋亡^[22]。Caspase-3 通过剪切细胞结构蛋白,直接导致细胞凋亡^[9]。在紫外线照射和氧化应激压力下,可引起细胞凋亡,在该过程中, α A 晶状体蛋白通过调节 AKT 信号通路来抑制 LECs 凋亡,当地塞米松作用于 LECs 时,随着地塞米松浓度的增高, α A 晶状体蛋白被破坏,其抗凋亡能力随之下降,与此同时,由于地塞米松的作用,使 LECs 产生抑制增殖

作用,导致 LECs 增殖分化异常,由赤道部转移至晶状体后囊区,形成后囊下浑浊,引起 GIC 的发病^[23]。由此可见,笔者认为 α A 晶状体蛋白具有抗细胞凋亡的能力,在 GIC 的发病过程中起着至关重要的作用。(2) α B 晶状体蛋白: α B 晶状体蛋白同 α A 晶状体蛋白一样,均为小热休克蛋白。 α B 晶状体蛋白磷酸化,可增强其抗细胞凋亡活性方面的作用^[24]。随着地塞米松浓度的增加, α B 晶状体蛋白表达降低,进而引起 Caspase-3 的表达增加,导致细胞凋亡, α B 晶状体蛋白与 α A 晶状体蛋白共同承担抗细胞凋亡的作用,共同保证 LECs 正常代谢和维持晶状体的透明度^[23]。不同的是, α B 晶状体蛋白是通过负性调节 MAPKs 信号通路来抑制 LECs 凋亡^[25]。Li 等^[26]发现 α B-晶状体蛋白能够抑制应激诱导的 RAF/MEK/ERK 信号通路的激活,从而抑制细胞凋亡。

2.1.2 β 晶状体蛋白 β 晶状体蛋白也参与晶状体透明的维持。 β A1/3 晶状体蛋白还可以通过诱导胰岛素样生长因子 II,调节磷脂肌醇-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 ERK 途径,从而保护星形胶质细胞,抑制细胞的凋亡^[27]。有学者通过实验观察到,当地塞米松浓度增加时, β A1/3 晶状体蛋白表达降低同时其结构截断,导致 β A1/3 晶状体蛋白溶解度降低,进而引起 GIC 的形成^[28]。故笔者认为, β 晶状体蛋白可抑制细胞的凋亡,避免 GIC 的形成。

2.2 自噬反应与对细胞凋亡的调控 自噬途径在发育过程中是必不可少的, α B 晶状体蛋白可通过分子伴侣介导的自噬反应抑制 LECs 的凋亡^[25]。FYCO1 是介导自噬小体运输的 LC3 结合蛋白,FYCO1 将受损的 α 晶体蛋白招募到自噬小体中,并促进其在自溶酶体中的降解,以保护晶状体细胞,避免白内障的形成。Satoh 等^[29]发现自噬在晶状体纤维细胞成熟和细胞器自由区的形成中起着关键作用。Basu 等^[30]研究表明 JNK/MAPKs 在晶状体中的失活通过抑制 MTOR-RPTOR 信号轴,诱导自噬蛋白上调,导致细胞器从晶状体中央纤维细胞的时空上移走,形成晶状体中的无细胞器区域,无细胞器区域对维持晶状体的透明是必需的。结合多位学者的实验及理论,笔者认为自噬反应在晶状体中表达并抑制其凋亡,对于维持晶状体的透明发挥着重要作用。

2.3 B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) 基因家族对细胞凋亡的调控 Bcl-2 基因家族蛋白是参与线粒体引起细胞凋亡调控的一类蛋白质,其中 Bcl-2、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 分别是人体中主要的抗凋亡蛋白和促凋亡蛋白。PI3K 信号通路的激活不仅可以阻止 Bax 和 Bcl-2 拮抗剂 (Bak) 介导的细胞凋亡,还可以促进 Notch 信号转导,防止细胞过早分化^[10]。Bax 转染 HLECs 后,Bax 基因表达明显增强,Bax/bcl-2 比值显著升高,而内源性 bcl-2 表达变化不明显,Bax 过表达还导致明显的细胞毒作用,诱导凋亡相关特征,激活 Caspase-3^[31]。Bax 抑制因子 1 (BI-1) 是一种凋亡抑制蛋白,最近有学者通过实验证明当 BI-1 过表达时内质网内 Ca^{2+} 数量减少,抑制内质网应激介导的 IRE1-JNK 信号通路的激活,进而抑制 LECs 凋亡^[32]。综上所述,Bax 基因过表达可通过凋亡途径诱导 LECs 死亡。因此推

测 Bcl-2 基因家族可能是治疗 GIC 的一个重要靶点。

2.4 抗氧化剂维生素 E 对细胞凋亡的调控 多种细胞的异常表达,都与活性氧介导的细胞信号过度激活有关。由活性氧引起的氧化应激可诱导内质网应激,过氧化氢是房水中主要的细胞内活性氧,可诱导晶状体上皮细胞发生凋亡^[33],活性氧对细胞的损伤与活性氧过度刺激 TGF- β 1 介导的信号转导,包括 α -SMA 和 TGF- β 诱导的蛋白 (β IG-h3) 的过表达,都可参与后发性白内障的形成^[12]。当活性氧的产生耗尽抗氧化防御时,就会产生氧化应激,进而引起 LECs 发生凋亡。Vurmaz 等^[34]通过实验发现与氢化可的松组和橄榄油+氢化可的松组相比,维生素 E 50 mg/kg+氢化可的松组大鼠晶状体中甘肽过氧化物酶和总抗氧化状态水平明显升高,而总氧化状态水平明显降低,这是由于高剂量维生素 E 具有抗氧化作用,维生素 E 是一种有效的抗氧化剂,具有剂量-反应效应,可改善糖皮质激素的负面效应。抗氧化剂可抑制晶状体上皮细胞氧化应激引起的凋亡,从而抑制 GIC 的发生。

2.5 c-Jun N 末端激酶 (JNK) 和 p38 对细胞凋亡的调控 MAPKs 中的 JNK 和 p38 与细胞凋亡有关,并在细胞应激时被激活^[17]。有研究表明葡萄籽提取物通过减少 MAPKs 通路中的 p38 和 JNK 蛋白,抑制 LECs 凋亡^[35]。Li 等^[36]也发现 miR-182-5p 通过降低 p38/MAPKs 的活性,调节 p38/MAPKs 信号通路抑制 LECs 凋亡。由此可见 p38/MAPKs 和 JNK/MAPKs 信号通路在细胞凋亡中发挥重要作用。

2.6 PI3K/AKT 对细胞凋亡的调控 PI3K/AKT 途径参与细胞反应,如细胞存活、增殖、生长和凋亡。GC 可靶向 HLECs 激活 GR 调节 MAPK 和 PI3K/AKT 调节因子的表达参与 GIC 发生的细胞过程^[37]。AKT 可防止细胞凋亡,并通过 PI3K 级联中的上游激酶被磷酸化激活^[17]。糖皮质激素还通过 GR 抑制 PI3K/AKT 的激活^[38]。为了明确 PI3K/AKT 信号通路在 HLECs 增殖和凋亡中的作用,有多位学者对此展开研究,miR-182 通过激活 PI3K/AKT 信号通路抑制氧化应激和 LECs 凋亡^[39]。在短波紫外线 (UVB) 受损的 LECs 中,甘油酸 A 激活了 PI3K/AKT 通路,并有效地延缓了体外晶状体混浊的发生^[40]。环 RNA 同源结构域相互作用蛋白激酶 3 (circHIPK3) 的异常表达与 HLECs 的凋亡和增殖有关,circHIPK3 通过调节 miR-221-3p 介导的 PI3K/AKT 通路,保护 HLECs 免致凋亡^[41]。这些发现表明激活 PI3K/AKT 通路,抑制细胞凋亡,可以延缓晶状体出现混浊,为理解 GIC 的发病机制和治疗提供了新的视角。

3 结语

本文归纳总结了细胞增殖与凋亡在 GIC 发病机制中的研究,参与细胞增殖调控的主要包括 GR、波形蛋白、细胞生长因子、ERK 以及 EMT 途径等;参与细胞凋亡调控的主要包括晶状体蛋白、Bcl-2 基因、抗氧化剂、JNK 和 P38、AKT 以及自噬反应等。目前 GIC 的治疗主要还是采用手术干预,可以取得有效的治疗和尽快恢复视力,但手术带给患者无论是经济还是身体上的压力都比较大,如能明确 GIC 的发病机制,有望通过调节细胞增殖与抑制细胞凋亡过程,针对某个靶点设计药

物,完全有可能有效预防并治疗 GIC。因此,深入研究 GIC 的发病及参与细胞增殖与凋亡的调控机制,对于开发新的有效的 GIC 治疗方法具有重要意义。

参考文献

- [1] Zhu XJ, Zhang KK, He WW, et al. Racemization in cataractous lens from diabetic and aging individuals; analysis of Asp 58 residue in α A-crystallin [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(11): 15255-15268.
- [2] Plüss CJ, Kustermann S. A human three-dimensional in vitro model of lens epithelial cells as a model to study mechanisms of drug-induced posterior subcapsular cataracts[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2020, 36(1): 56-64.
- [3] 叶鸿飞,周鹏,竺向佳,邓. α A 晶状体蛋白磷酸化对人晶状体上皮细胞抗氧化和抗凋亡能力的影响[J]. *中华眼科杂志*, 2015, 51(4): 288-294.
Ye H, Zhou P, Zhu X, et al. Roles of specific serines phosphorylation of α A crystallin on human lens epithelial cells[J]. *Chin J Ophthalmol*, 2015, 51(4): 288-294.
- [4] Gupta V, Galante A, Soteropoulos P, et al. Global gene profiling reveals novel glucocorticoid induced changes in gene expression of human lens epithelial cells[J]. *Mol Vis*, 2005, 11: 1018-1040.
- [5] James ER. The etiology of steroid cataract[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2007, 23(5): 403-420.
- [6] Xie GL, Yan H, Lu ZF. Inhibition of glucocorticoid-induced alteration of vimentin by a glucocorticoid receptor antagonist RU486 in the organ-cultured rat lens[J]. *Mol Vis*, 2011, 17(3/5): 32-40.
- [7] Lai S, Piras F, Spiga S, et al. Nestin and vimentin colocalization affects the subcellular location of glucocorticoid receptor in cutaneous melanoma[J]. *Histopathology*, 2013, 62(3): 487-498.
- [8] 葛佳佳,苏胜,刘平. 地塞米松对人晶状体上皮细胞中波形蛋白表达的影响[J]. *眼科新进展*, 2015, 35(5): 413-415.
Ge JJ, Su S, Liu P. Effects of dexamethasone on vimentin in human lens epithelial cells[J]. *Recent Adv Ophthalmol*, 2015, 35(5): 413-415.
- [9] 苏丹丹,刘银萍. 糖皮质激素性白内障发病机制的研究新进展[J]. *泸州医学院学报*, 2016, 39(4): 388-390.
Su DD, Liu YP. New progress in the pathogenesis of glucocorticoid cataract[J]. *J Southwest Med Univ*, 2016, 39(4): 388-390.
- [10] Li H, Mao Y, Bouaziz M, et al. Lens differentiation is controlled by the balance between PDGF and FGF signaling[J]. *PLoS Biol*, 2019, 17(2): e3000133.
- [11] Yao K, Ye P P, Tan J, et al. Involvement of PI3K/Akt pathway in TGF- β 2-mediated epithelial mesenchymal transition in human lens epithelial cells[J]. *Ophthalmic Res*, 2008, 40(2): 69-76.
- [12] Kubo E, Shibata S, Shibata T, et al. FGF2 antagonizes aberrant TGF β regulation of tropomyosin; role for posterior capsule opacity[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(5): 916-928.
- [13] Lovicu FJ, McAvoy JW, de Iongh RU. Understanding the role of growth factors in embryonic development; insights from the lens[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2011, 366(1568): 1204-1218.
- [14] Li X, Wang F, Ren M, et al. The effects of c-Src kinase on EMT signaling pathway in human lens epithelial cells associated with lens diseases[J]. *BMC Ophthalmol*, 2019, 19(1): 219.
- [15] Shi G, Yang F. Krüppel-like factor 1 (KLF₁) promoted the proliferation, migration and invasion of human lens epithelial cells by enhancing the expression of Zinc Finger and BTB Domain Containing 7A (ZBTB7A) and activating Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 4374-4384.
- [16] Hah YS, Yoo WS, Seo SW, et al. Reduced NGF level promotes epithelial-mesenchymal transition in human lens epithelial cells exposed to high dexamethasone concentrations[J]. *Curr Eye Res*, 2020, 45(6): 686-695.
- [17] Gupta V, Wagner BJ. Search for a functional glucocorticoid receptor in the mammalian lens[J]. *Exp Eye Res*, 2009, 88(2): 248-256.
- [18] Wazin F, Lovicu FJ. The negative regulatory Spred1 and Spred2 proteins are required for lens and eye morphogenesis[J]. *Exp Eye Res*, 2020, 191: 107917.
- [19] Zhao G, Bailey CG, Feng Y, et al. Negative regulation of lens fiber cell differentiation by RTK antagonists Spry and Spred[J]. *Exp Eye Res*, 2018, 170: 148-159.
- [20] Ayroldi E, Zollo O, Macchiarulo A, et al. Glucocorticoid-induced leucine zipper inhibits the Raf-extracellular signal-regulated kinase pathway by binding to Raf-1[J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(22): 7929-7941.
- [21] Wang C, Dawes LJ, Liu Y, et al. Dexamethasone influences FGF-induced responses in lens epithelial explants and promotes the posterior capsule coverage that is a feature of glucocorticoid-induced cataract[J]. *Exp Eye Res*, 2013, 111: 79-87.
- [22] Kamradt MC, Chen F, Sam S, et al. The small heat shock protein alpha B-crystallin negatively regulates apoptosis during myogenic differentiation by inhibiting caspase-3 activation[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(41): 38731-38736.
- [23] 王晓娜,王林,于永斌. 晶状体蛋白在激素性白内障发病机制中的作用[J]. *中国临床研究*, 2021, 34(6): 842-846.
Wang XN, Wang L, Yu YB. The role of crystallin in the pathogenesis of steroid-induced cataract[J]. *Chin J Clin Res*, 2021, 34(6): 842-846.
- [24] Phadte AS, Sluzala ZB, Fort PE. Therapeutic potential of α -crystallins in retinal neurodegenerative diseases [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(7): 1001.
- [25] 徐琼,赵明威,黎晓新. 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.
Xu Q, Zhao MW, Li XX. The function of α A-crystallin and effects in ocular diseases [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2019, 37(2): 149-154.
- [26] Li DW, Liu JP, Mao YW, et al. Calcium-activated RAF/MEK/ERK signaling pathway mediates p53-dependent apoptosis and is abrogated by alpha B-crystallin through inhibition of RAS activation[J]. *Mol Biol Cell*, 2005, 16(9): 4437-4453.
- [27] 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(10): e217.
- [28] 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.
Yu YB, Lu H, Chen N. Changes of human lens proteins expression induced by dexamethasone[J]. *J Harbin Med Univ*, 2019, 53(5): 479-484.
- [29] Satoh K, Takemura Y, Satoh M, et al. Loss of FYCO1 leads to cataract formation[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 13771.
- [30] Basu S, Rajakaruna S, Reyes B, et al. Suppression of MAPK/JNK-MTORC1 signaling leads to premature loss of organelles and nuclei by autophagy during terminal differentiation of lens fiber cells[J]. *Autophagy*, 2014, 10(7): 1193-1211.
- [31] Fang Y, Mo X, Luo Y, et al. BAX gene over-expression via nucleofection to induce apoptosis in human lens epithelial cells[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2012, 237(9): 1000-1006.
- [32] 李湘波, 刘艳婷, 张永红, 等. Bax 抑制因子 1 对紫外线 B 诱导下人晶状体上皮细胞凋亡的抑制作用[J]. *眼科新进展*, 2021, 41(6): 528-533.
Li XB, Liu YT, Zhang YH, et al. Inhibitory effect of Bax inhibitor 1 on ultraviolet B-induced apoptosis of human lens epithelial cells[J]. *Recent Adv Ophthalmol*, 2021, 41(6): 528-533.
- [33] Tang X, Yao K, Zhang L, et al. Honokiol inhibits H₂O₂-induced apoptosis in human lens epithelial cells via inhibition of the mitogen-activated protein kinase and Akt pathways[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 650(1): 72-78.
- [34] Vurmaz A, Ertekin A, Sabaner MC, et al. Effects of vitamin E in a glucocorticoid induced cataract model in chicken embryos [J]. *Biotech Histochem*, 2021, 96(6): 431-438.
- [35] Jia Z, Song Z, Zhao Y, et al. Grape seed proanthocyanidin extract protects human lens epithelial cells from oxidative stress via reducing NF- κ B and MAPK protein expression [J]. *Mol Vis*, 2011, 17: 210-217.
- [36] Li ZN, Ge MX, Yuan ZF. microRNA-182-5p protects human lens epithelial cells against oxidative stress-induced apoptosis by inhibiting NOX4 and p38 MAPK signalling[J]. *BMC Ophthalmol*, 2020, 20(1): 233.
- [37] 刘悦, 王林. 信号转导通路在激素性白内障发病机制中的作用[J]. *中国临床研究*, 2021, 34(8): 1109-1112.
Liu Y, Wang L. Role of signal transduction pathway in the pathogenesis of glucocorticoid-induced cataract [J]. *Chin J Clin Res*, 2021, 34(8): 1109-1112.
- [38] Andrade MV, Hiragun T, Beaven MA. Dexamethasone suppresses antigen-induced activation of phosphatidylinositol 3-kinase and downstream responses in mast cells [J]. *J Immunol*, 2004, 172(12): 7254-7262.
- [39] Yao L, Yan H. miR-182 inhibits oxidative stress and epithelial cell apoptosis in lens of cataract rats through PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(23): 12001-12008.
- [40] Kang LH, Zhang GW, Zhang JF, et al. Ganoderic acid A protects lens epithelial cells from UVB irradiation and delays lens opacity [J]. *Chin J Nat Med*, 2020, 18(12): 934-940.
- [41] Cui GF, Wang L, Huang WJ. Circular RNA HIPK3 regulates human lens epithelial cell dysfunction by targeting the miR-221-3p/PI3K/AKT pathway in age-related cataract [J]. *Exp Eye Res*, 2020, 198: 108128.
收稿日期: 2021-09-07 修回日期: 2021-10-30 编辑: 石嘉莹

(上接第 562 页)

- [20] Xu B, Mei J, Ji W, et al. LncRNA SNHG3, a potential oncogene in human cancers[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 536.
- [21] Xuan Y, Wang Y. Long non-coding RNA SNHG3 promotes progression of gastric cancer by regulating neighboring MED18 gene methylation[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10): 694.
- [22] Fei F, He Y, He S, et al. LncRNA SNHG3 enhances the malignant progress of glioma through silencing KLF2 and p21[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(5): BSR20180420.
- [23] Zheng S, Jiang F, Ge D, et al. LncRNA SNHG3/miRNA-151a-3p/RAB22A axis regulates invasion and migration of osteosarcoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108695.
- [24] Li N, Zhan X. Anti-parasite drug ivermectin can suppress ovarian cancer by regulating lncRNA-EIF4A3-mRNA axes [J]. *EPMA J*, 2020, 11(2): 289-309.
- [25] Dai GC, Huang CC, Yang JH, et al. LncRNA SNHG3 promotes bladder cancer proliferation and metastasis through miR-515-5p/GINS2 axis[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(16): 9231-9243.
- [26] Kanduri C. Kcnq1ot1: a chromatin regulatory RNA[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2011, 22(4): 343-350.
- [27] 胡增涛, 徐书婉, 夏浩明, 等. KCNQ1OT1 在肿瘤中的表达及意义[J]. *实用药物与临床*, 2019, 22(11): 1226-1229.
Hu ZT, Xu SW, Xia HM, et al. Expressions of KCNQ1OT1 in tumors and its significance[J]. *Pract Pharm Clin Remedies*, 2019, 22(11): 1226-1229.
- [28] Li YZ, Shi BK, Dong FM, et al. LncRNA KCNQ1OT1 facilitates the progression of bladder cancer by targeting miR-218-5p/HS3ST3B1[J]. *Cancer Gene Ther*, 2021, 28(3/4): 212-220.
- [29] Wang JY, Zhang H, Jie ST, et al. KCNQ1OT1 aggravates cell proliferation and migration in bladder cancer through modulating miR-145-5p/PCBP2 axis[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 325.
收稿日期: 2021-09-09 修回日期: 2021-11-02 编辑: 王海琴