

信号转导通路在激素性白内障发病机制中的作用

刘悦, 王林

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: 临床上长期全身或局部应用糖皮质激素可诱发糖皮质激素性白内障, 简称为激素性白内障, 激素性白内障的特点为晶状体后囊下浑浊。白内障现已成为全球首位致盲眼病, 因其发病机制尚不明确, 目前只有通过手术才能治愈。目前关于激素性白内障发病机制的主流学说有代谢紊乱学说、渗透压异常学说、氧化损伤学说、蛋白加合物学说、波形蛋白表达异常学说、糖皮质激素受体学说, 但关于激素性白内障学说的所有假设尚未被证实。细胞信号转导通路在细胞的发育、增殖、分化、代谢及死亡中起到关键作用, 本文对信号转导通路在激素性白内障发病机制中作用进行综述, 以期对激素性白内障的发病机制作深入研究, 为激素性白内障的药物治疗提供新的研究方向。

关键词: 糖皮质激素性白内障; 后囊下混浊; 信号转导通路; 发病机制

中图分类号: R776.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)08-1109-04

晶状体是眼的主要屈光结构, 它透明、无血管、富有弹性, 包以透明的被囊。长期应用糖皮质激素可增加发生后囊下白内障 (posterior subcapsular cataract, PSC) 的风险, 这种类型的白内障通常导致位于晶状体后侧中央的视敏度的显著损害^[1]。细胞信号转导通路是指细胞通过胞膜或胞内受体感受信息分子的刺激, 经细胞内信号转导系统转换, 从而影响细胞生物学功能的过程。晶状体细胞常见的信息分子分为两种: 一种是水溶性信息分子, 首先必须与胞膜受体结合, 启动细胞内信号转导的级联反应, 将细胞外的信号跨膜转导至胞内, 最常见的为细胞生长因子, 如成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)、转化生长因子 (transforming growth factor, TGF)、表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 等。另一种是脂溶性信息分子, 可以进入胞内, 与胞浆或核内受体结合, 通过改变靶基因的转录活性, 诱发细胞特定的应答反应。如糖皮质激素作用于晶状体诱发形成糖皮质激素性白内障 (glucocorticoid induced cataract, GIC)^[2-3]。

1 糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 相关的信号转导通路

糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 是类固醇激素, 在许多生理过程中起作用, 如调节葡萄糖、蛋白质和脂肪的代谢, 以及抗炎和免疫抑制作用^[4]。传统上, 他们通过结合特定的细胞内受体 (GR) 来发挥作用, 激素受体学说认为晶状体上皮细胞内存在 GR。Gupta 等^[5] 研究显示, 人晶状体上皮细胞原代培养物中激素反应元件 (GRE) 报告的激活表明 GR 在人晶状体细胞中具有功能。GC 调节人晶状体上皮细胞的基因表达, 揭

示基因的新变化, 并证实内源性基因组晶状体 GC 反应。James 等^[6] 通过聚合酶链反应、测序、蛋白质印迹和免疫组织化学证明, 人、兔、牛的晶状体上皮细胞 (lens epithelial cells, LECs) 都存在有功能活性的 GR, 并且 LECs 中的 GR mRNA 和蛋白质水平随着作用于细胞的 GC 的不同而改变。GR 属于核受体介导的信号转导, 是一种配体依赖的转录因子, 是一种细胞内蛋白质, 广泛存在于人和哺乳动物的各种有核细胞中。GR 与 GC 结合进入细胞核, 并与靶基因中的 GRE 结合, 改变靶基因转录活性, 发挥调节作用。GR 分子量约为 94 kDa, 由 α 和 β 两个亚型组成。胞浆中的 GR 与 2 分子的热休克蛋白 (heat shock protein 90, HSP90) 结合成无活性的形式, 当 GC 进入胞浆与 GR 结合, HSP90 与 GR 分离而使受体活化^[7-8]。

1.1 GR 介导的波形蛋白的改变 波形蛋白 (vimentin) 是晶状体上皮细胞中一种重要的细胞骨架蛋白, 在维持晶状体正常形态和功能中起重要作用^[9]。它是高度保守的 3 型中间丝, 广泛分布于间叶组织, 表现为典型的三边结构^[10]。中间丝蛋白波形蛋白在晶状体纤维细胞和间充质组织中高度表达, 是这些细胞中形成膜连接细胞骨架的主要结构决定因素^[11]。既往研究表明波形蛋白表达的变化可能与白内障的形成有关。Capetanaki 等^[12] 研究结果显示波形蛋白的高表达可非常强烈地干扰晶状体纤维的正常分化, 正常的纤维细胞去核和伸长过程受到损害, 动物发展出明显的白内障, 随后广泛的晶状体变性, 表明波形蛋白参与信号转导、细胞结构和分化的改变以及细胞凋亡。Xie 等^[13] 研究指出 GR 拮抗剂 RU486 可以防止由 Dex 诱导的波形蛋白表达的减少和晶状体形态的改变, 这些结果表明晶状体 GR 是 GC 引起波形蛋白改

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.08.025

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); 哈医大一院科研创新基金 (2017B016)

通信作者: 王林, E-mail: wang_lin365@sina.cn

变的原因,但波形蛋白表达的减少不是通过 GC 介导的 GRE 效应产生的,可能是通过 GC 介导的丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) 通路的调节作用。

1.2 GR 介导的钙黏着蛋白的改变 钙黏蛋白是一种同亲型结合、Ca 依赖的细胞黏着蛋白,对胚胎发育的细胞识别、迁移和组织分化以及成体组织器官构成具有重要作用。钙黏着蛋白的细胞外部分有 600 个氨基酸残基,组成四个重复的 Ca^{2+} 结合结构域,细胞质部分有 150 个氨基酸。E-钙黏蛋白是研究最为透彻的钙黏蛋白家族成员,主要分布在上皮组织,是钙依赖性细胞-细胞黏附跨膜糖蛋白,其负责许多结构性细胞变化以及它们的发育及其各自的作用。它们与细胞内的各种蛋白质结合,其细胞质尾部与 α 、 β 、 γ 连环蛋白、p120ctn 相互作用,进一步作用于细胞骨架结构,并导致细胞中的形态变化。E-钙黏蛋白的作用是钙依赖性细胞-细胞相互作用,从而维持组织结构^[14-16]。E-钙黏蛋白下调会降低一个组织内细胞黏附的强度,导致细胞活动性增加,由于缺乏细胞黏附分子会导致白内障,细胞-细胞黏附可能在保持晶状体透明方面起到重要作用。Lyu 等^[17]在地塞米松培养的大鼠晶状体细胞中观察到 E-钙黏蛋白的减少,晶状体上皮细胞异常迁移,晶状体纤维细胞之间连接分离,排列紊乱,这种结果表明 E 钙黏蛋白的减少在激素性白内障的形成中起作用。为证明这种作用是否通过 GR 介导,又使用 GR 拮抗剂 RU486+地塞米松培养大鼠晶状体,观察到 RU486 不仅抑制晶状体混浊的形成而且抑制在 Dex 作用下 E-钙黏蛋白水平的降低,结果表明 Dex 会通过 GR 导致 E-钙黏蛋白减少进而导致晶状体混浊。

1.3 GR 介导的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的变化 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶是一种普遍存在的质膜蛋白复合体,属于 P 型离子动力 ATP 酶家族。在正常情况下,它将一个 ATP 分子的水解与三个 Na^+ 离子交换为两个 K^+ 离子相耦合,从而维持这些阳离子在动物细胞中的正常梯度^[18]。 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性在构成晶状体的两种细胞类型,上皮细胞和纤维中有所不同。上皮中的比活性高于纤维中的比活性。大量证据表明,上皮细胞的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶介导的离子转运对整个晶状体中离子组成的调节起了重要作用。在激素性白内障中,晶状体 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的变化与晶状体的混浊之间存在令人信服的联系,而这种关系正是通过 GR 来介导的^[19]。谢国丽^[20]观察到 GC 通过 GR 介导使 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶 $\alpha 1$ 亚基 mRNA 表达下降,其蛋白表达以及活性发生改变,最终使 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的功能改变,最终导致 GIC 的发生。晶状体纤维和上皮中的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 活性也可能由于蛋白质酪氨酸磷酸化而受到调节。

2 MAPK 和 PI3K/AKT 通路

晶状体中存在最多的信号途径是丝裂原反应通路,在晶状体中,最常见的 MAPK 形式是 ERK1 和 ERK2,是 MAPK 在晶状体的发育和发病机制中发挥多重作用的基础。PI3K 信号通路也参与了晶状体上皮细胞的增殖分化^[2]。研究表明,GR 的信号传导途径可能通过上述单一途径直接调节相应靶基因的转录,也有可能通过 MAPK 和 PI3K/AKT 通路进行调

节。Zhou 等^[21] 研究显示 GC 处理 LECs 激活 GR 来调节 MAPK 和 PI3K/AKT 调节因子的表达。Gupta 等^[22] 通过实验观察到晶状体后部发现有核上皮细胞,证明 GCs 靶向人晶状体上皮细胞 (hLECs) 直接特异性激活 GR,且 GC 处理 hLECs 导致 GILZ 和 MKP-1 表达增加,这两种蛋白参与 MAPK 和 PI3K 通路的调控。表明 GC 处理 hLECs 激活 GR 调节 MAPK 和 PI3K/AKT 调节因子的表达参与类固醇诱导的白内障发生的细胞过程。

2.1 MAPK 通路 MAPK 是一组能被不同的细胞外刺激,如细胞因子、神经递质、激素、细胞应激及细胞黏附等激活的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,是将信号从细胞表面传导到细胞核内部的重要传递者^[23]。MAPK 通路可分为 4 个亚族:ERK、P38、JNK 和 ERK5,是细胞增殖、应激、炎症、分化、功能同步化、转化、凋亡等信号转导通路的共同交汇通路之一,把胞外信号经受体、G 蛋白、小 G、蛋白激酶、转录因子等组成的信号网络,传递到胞内,参与细胞增殖、分化、癌变、转移、凋亡等,很多刺激,如生长因子、细胞因子、射线、渗透压以及体液流过细胞表面时产生的切应力等因素都可以激活 MAPK 信号转导通路。但总的来说 ERK1 和 ERK2 优先响应生长因子和佛波醇酯而激活,而 JNK 和 p38 激酶对渗透压和电离辐射等应激刺激更敏感^[24]。Li 等^[25] 通过实验证明 miR-182-5p 通过调节 NOX4 和 p38MAPK 信号通路抑制 LECs 凋亡。

2.2 PI3K/AKT 通路 PI3K 是一种胞内磷脂酰肌醇激酶,本身具有丝氨酸/苏氨酸 (Ser/Thr) 激酶的活性,也具有磷脂酰肌醇激酶的活性。已经证明磷脂酰化酶之一的 PI3K 在主要细胞生长和存活事件中起重要作用。这种酶磷酸化磷脂酰肌醇 (PI) 肌醇环的 D-3 位,产生 PI3-磷酸。PI3K 与不同细胞反应的调节有关,包括细胞生长,肌动蛋白重组和细胞迁移。研究表明,PI3K 通过催化亚单位参与细胞转化和抗凋亡信号转导^[26-27]。PI3K 的活化很大程度上参与到靠近其质膜内侧的底物。多种生长因子和信号传导复合物,包括成纤维细胞生长因子 (FGF)、血管内皮生长因子 (VEGF)、人生长因子 (HGF)、血管位蛋白 I (Ang1) 和胰岛素都能启动 PI3K 的激活过程。这些因子激活受体酪氨酸激酶 (RTK),从而引起自磷酸化。受体上磷酸化的残基为异源二聚化的 PI3Kp85 亚基提供了一个停泊位点 (docking site)^[2]。

2.3 生长因子与 MAPK 和 PI3K/AKT 通路的关系 hLECs 的迁移在晶状体囊的重塑和白内障的形成中起着重要作用,增殖失调、LECs 分化缺陷以及细胞核和细胞器残留的发育不良细胞迁移到后极部被认为是 PSC 形成的致病机制。LECs 向晶状体纤维的终末分化对晶状体的发育和生长至关重要,在这一过程中,碱性成纤维细胞生长因子 (bfgf) 和 TGF- β 起着重要作用^[28]。Wang 等^[29] 通过实验观察到在 FGF2 存在的情况下,Dex 在 48 h 后显著促进晶状体细胞增殖,在 5 d 的培养过程中,后囊膜的细胞覆盖也同时增强。相比之下,加入右美托咪定可延缓细胞生长。在没有 FGF2 的情况下,Dex 对这些细胞过程没有明显影响。DEX 影响 fgf2 诱导反应的一个可能机制是通过 GR 激活 MAPK/ERK 和 PI3K/AKT 信号通路进而

调节 ERK1/2 活性。Yao 等^[30]研究表明 TGF- β 2 是一种有效的 LECs 生长因子,可能促进 Psc 的发展。TGF- β 2 诱导的 LECs 上皮间质转换 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是由连接蛋白 43 下调介导的,连接蛋白 43 通过 PI3K/Akt 通路调控。Nam 等^[31]通过实验室证实细胞外基质蛋白中的 AGEs 促进 TGF- β 2 介导的 LECs 向间充质细胞的转化,这可能在后囊混浊相关的纤维化中起一定作用。除此之外还发现 TGF- β 2 介导的 LECs 内皮细胞转化中起重要作用的是 AKT/Snail 通路。

3 凋亡通路

3.1 晶状体与细胞凋亡 LECs 凋亡被认为是白内障发生和发展的共同分子基础^[32]。细胞凋亡,即程序性细胞死亡,是一个活跃的过程,伴随着特征性的形态学和生化变化。它可以由细胞内部或外部的刺激触发。内部压力(如缺氧)可以通过破坏线粒体来激活内部通路。外在激活可能发生在配体与所谓的死亡受体结合之后。内源性和外源性途径被认为收敛于一种保守的半胱氨酸蛋白酶家族,称为半胱氨酸蛋白酶。在接收到适当的凋亡信号后,半胱天冬蛋白酶从不活跃的前体分裂为活跃的成熟形式。启动半胱天冬酶 (Caspase, 即 Caspase-2, Caspase-8 和 Caspase-9) 负责激活效应 Caspase (Caspase-3, Caspase-6 和 Caspase-7)^[33]。Osnes 等在实验分析中,特别是在细胞培养中,已经探索了与晶状体上皮细胞凋亡相关的分子途径:促凋亡的信使如 Bax 水平相对于抗凋亡的信使如 B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl-2) 水平的升高可能会引发级联事件,最终激活 Caspase-3, Caspase-3 是凋亡执行阶段的核心参与者^[34]。Li 等^[35]发现 TUG1 通过 miR-421/Caspase-3 轴调控晶状体上皮细胞凋亡。

3.2 Caspase、Bax 与 Bcl-2 细胞程序性死亡 (Apoptosis) 的重要介质——Caspase,是一种进化保守的天冬氨酸半胱氨酸依赖蛋白酶家族,在凋亡和炎症信号通路中发挥中心作用^[36]。凋亡半胱氨酸蛋白酶的大多数底物都与细胞分解有关,而炎性半胱氨酸蛋白酶介导炎性细胞因子的蛋白水解活化。其中,Caspase-3 是一种经常被激活的死亡蛋白酶,催化许多关键细胞蛋白的特异性裂解^[37]。已有多篇报道表明,Caspases 参与多种细胞类型的终末分化,包括晶状体细胞分化、红细胞和血小板形成以及角质形成细胞的终末分化等去核过程。有研究发现两个 Caspases 在晶状体中是活跃的,Caspase-3 具有内源性活性,而 Caspase-6 可被斯桃孢素激活^[26]。Caspase-3 的活性显然是维持晶状体透明度所必需的,缺乏 Caspase-3 的小鼠表现出明显的前极性白内障。Bcl-2 和 Bax 分别是抑制或促进凋亡的蛋白,Bcl-2 与 Bax 的比值决定了细胞对凋亡的易感性^[38]。

3.3 激素性白内障中的细胞凋亡 hLECs 中 GRs 可以与经典的 GREs 相结合并调节目的基因的表达。这在激素性白内障的发病机制中不可或缺。McDonnell 等^[39]观察到 Dex 可以抑制 LEC 的增殖。于永斌等^[40]发现 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 地塞米松作用 hLECs 后,GR、GRE、 α 基因和 Caspase-3 的活性最高。

这可能意味着 GRs 的表达与 Caspase-3 的表达最接近,并且 GR 可以调节 Caspase-3 的表达。还发现将 0.1 $\mu\text{mol/L}$ DEX 作用 hLECs 4 个时间段 (24 h, 32 h, 40 h, 48 h) 和 4 个浓度地塞米松作 hLECs 24 h 后,hLECs 的增殖力最低。这种实验结果表明 GRs 的表达与 Caspase-3 的表达有关,可以降低 hLECs 的增殖力。

4 小结

因 GC 在临床的广泛应用,GIC 的发病率越来越高,也越来越受到眼科工作者的重视,但目前尚未研究出有效的药物,只有通过手术才能治愈。目前现存的任一学说,均不能完全解释其致病的全过程。本综述向大家阐明细胞信号转导通路在激素性白内障发病机制中的作用,但目前细胞信号转导通路致晶状体混浊的具体机制还不清楚。随着分子生物学的迅速发展和分子生物学技术的广泛应用,随着广大眼科工作者们的不断创新和努力,研究必将更加深入,机制将会更加明了。

参考文献

- [1] 马成霞,郑广璞.EphA2 基因过表达对高浓度地塞米松作用的人晶状体上皮细胞增殖和凋亡的影响[J].中华眼科杂志,2018,54(2):125-132.
- [2] 彭艳丽,李立.晶状体细胞与信号转导和通讯[J].眼科新进展,2006,26(3):220-223.
- [3] Liu K,Zou C,Qin B.The association between nuclear receptors and ocular diseases[J].Oncotarget,2017,8(16):27603-27615.
- [4] Kurimoto T,Tamai I,Nakagawa T, et al. JTP-117968, a novel selective glucocorticoid receptor modulator, exhibits significant anti-inflammatory effect while maintaining bone mineral density in mice [J].Eur J Pharmacol,2021,895:173880.
- [5] 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.
- [6] James ER,Robertson L,Ehler E, et al. Presence of a transcriptionally active glucocorticoid receptor alpha in lens epithelial cells[J].Invest Ophthalmol Vis Sci,2003,44(12):5269-5276.
- [7] 王林,刘平.糖皮质激素受体与糖皮质激素性白内障发病的关系[J].国际眼科纵览,2011,35(3):185-187.
- [8] Sulaiman RS,Kadmiel M,Cidrowski JA. Glucocorticoid receptor signaling in the eye[J].Steroids,2018,133:60-66.
- [9] 徐莺歌,刘冬瑞,刘平,等.波形蛋白与糖皮质激素性白内障发病关系的研究进展[J].现代生物医学进展,2014,14(24):4780-4782.
- [10] Müller M,Bhattacharya SS,Moore T, et al. Dominant cataract formation in association with a vimentin assembly disrupting mutation [J].Hum Mol Genet,2009,18(6):1052-1057.
- [11] Battaglia RA,Delic S,Herrmann H, et al. Vimentin on the move: new developments in cell migration[J].F1000Res,2018,7.
- [12] Capetanaki Y,Smith S,Heath JP. Overexpression of the vimentin gene in transgenic mice inhibits normal lens cell differentiation[J].J Cell

- Biol, 1989, 109(4 pt 1): 1653-1664.
- [13] 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: 32-40.
- [14] Goud HK, Mehkari Z, Mohammed L, et al. Significance of E-cadherin gene mutations in patients with hereditary diffuse gastric cancer syndrome; a systematic review [J]. Cureus, 2020, 12(9): e10406.
- [15] Chen XY, Xiang HJ, Yu SY, et al. Research progress in the role and mechanism of Cadherin-11 in different diseases [J]. J Cancer, 2021, 12(4): 1190-1199.
- [16] Kong Deqing, Großhans Jörg. Planar cell polarity and E-cadherin in tissue-scale shape changes in drosophila embryos [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 619958.
- [17] Lyu J, Kim JA, Chung SK, et al. Alteration of cadherin in dexamethasone-induced cataract organ-cultured rat lens [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44(5): 2034-2040.
- [18] Blaustein MP, Lariccia V, Khananshvil D, et al. Multipurpose Na⁺ ions mediate excitation and cellular homeostasis; evolution of the concept of Na⁺ pumps and Na⁺/Ca²⁺ exchangers [J]. Cell Calcium, 2020, 87: 102166.
- [19] Delamere NA, Tamiya S. Expression, regulation and function of Na, K-ATPase in the lens [J]. Prog Retin Eye Res, 2004, 23(6): 593-615.
- [20] 谢国丽. 糖皮质激素受体介导的激素性白内障形成机制的研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2010.
- [21] Zhou D, Zhang Y, Wang L, et al. Identification of genes and transcription factors associated with glucocorticoid response in lens epithelial cells [J]. Mol Med Rep, 2015, 11(6): 4073-4078.
- [22] Gupta V, Awasthi N, Wagner BJ. Specific activation of the glucocorticoid receptor and modulation of signal transduction pathways in human lens epithelial cells [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(4): 1724-1734.
- [23] Thatcher JD. The ras-MAPK signal transduction pathway [J]. Sci Signal, 2010, 3(119): tr1.
- [24] Roux PP, Blenis J. ERK and p38 MAPK-activated protein kinases: a family of protein kinases with diverse biological functions [J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2004, 68(2): 320-344.
- [25] 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.
- [26] Krasil'nikov MA, Shatskaya VA, Stavrovskaya AA, et al. The role of phosphatidylinositol 3-kinase in the regulation of cell response to steroid hormones [J]. Biochim Biophys Acta, 1999, 1450(3): 434-443.
- [27] Ghafouri-Fard S, Abak A, Tondro Anamag F, et al. The emerging role of non-coding RNAs in the regulation of PI3K/AKT pathway in the carcinogenesis process [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 137: 111279.
- [28] Jiang Q, Zhou C, Bi Z, et al. EGF-induced cell migration is mediated by ERK and PI3K/AKT pathways in cultured human lens epithelial cells [J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2006, 22(2): 93-102.
- [29] 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.
- [30] Yao K, Ye PP, Tan J, et al. Involvement of PI3K/Akt pathway in TGF-beta2-mediated epithelial mesenchymal transition in human lens epithelial cells [J]. Ophthalmic Res, 2008, 40(2): 69-76.
- [31] Nam MH, Nagaraj RH. Matrix-bound AGEs enhance TGFβ2-mediated mesenchymal transition of lens epithelial cells via the noncanonical pathway; implications for secondary cataract formation [J]. Biochem J, 2018, 475(8): 1427-1440.
- [32] Su D, Hu S, Guan L, et al. Down-regulation of GJA3 is associated with lens epithelial cell apoptosis and age-related cataract [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 484(1): 159-164.
- [33] Zandy AJ, Lakhani S, Lakhani S, et al. Role of the executioner caspases during lens development [J]. J Biol Chem, 2005, 280(34): 30263-30272.
- [34] Osnes-Ringen Ø, Berg KH, Moe MC, et al. Cell death pattern in lens epithelium of cataract patients [J]. Acta Ophthalmol, 2016, 94(5): 514-520.
- [35] Li G, Song H, Chen L, et al. TUG1 promotes lens epithelial cell apoptosis by regulating miR-421/caspase-3 axis in age-related cataract [J]. Exp Cell Res, 2017, 356(1): 20-27.
- [36] Lamkanfi M, Declercq W, Kalai M, et al. Alice in caspase land. A phylogenetic analysis of caspases from worm to man [J]. Cell Death Differ, 2002, 9(4): 358-361.
- [37] Lamkanfi M, Festjens N, Declercq W, et al. Caspases in cell survival, proliferation and differentiation [J]. Cell Death Differ, 2007, 14(1): 44-55.
- [38] Oltvai ZN, Milliman CL, Korsmeyer SJ. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death [J]. Cell, 1993, 74(4): 609-619.
- [39] McDonnell PJ, Krause W, Glaser BM. In vitro inhibition of lens epithelial cell proliferation and migration [J]. Ophthalmic Surg, 1988, 19(1): 25-30.
- [40] 于永斌, 王林, 关立南. 地塞米松和 RU-486 作用人晶状体上皮细胞后糖皮质激素受体和 caspase-3 的表达变化 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2013, 47(6): 511-516.

收稿日期: 2021-01-18 修回日期: 2021-02-01 编辑: 王国品