

· 专家述评 ·

重视后发性白内障防治的应用基础研究

汤欣 李华 苑晓勇

300020 天津市眼科医院 天津市眼科研究所 天津市眼科学与视觉科学重点实验室 天津医科大学眼科临床学院

通信作者: 汤欣, Email: tangprofessor@aliyun.com

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-0160.2018.03.001

【摘要】 后发性白内障,即后囊膜混浊(PCO),是白内障囊外摘出术后的常见并发症,可导致患者视力的再次下降,影响白内障术后患者的满意度和生活质量,PCO的发生机制研究是其防治靶点的主要环节。PCO的发生机制研究表明,细胞的自噬和凋亡机制与PCO形成有关,此外研究也证实与PCO有关的信号传导通路的激活在PCO的发生中也发挥重要作用,如白内障术后多种炎性介质及细胞因子的释放可激活晶状体上皮细胞(LECs)内的信号传导通路并活化细胞核内基因转录,促进残留LECs的增生、迁移及上皮-间质转化(EMT),最终导致PCO。充分了解PCO的发病机制,寻求安全且高效的PCO防治方法是摆在眼科学者面前的重要问题之一。目前,根据PCO发病机制而开展的药物研发工作和基因治疗方法都取得了长足进步,有望对PCO进行靶向防治,其中基因疗法主要是基于表观遗传学的研究进展。我国的眼科科研工作者应密切关注国内外相关研究的动向和前沿,跟踪最新的方法学研究进展,重视交叉学科的研究过程带来的新信息和新成果,挖掘PCO研究的新热点,积极开展针对PCO的靶向防治研究。

【关键词】 后囊膜混浊; 晶状体上皮细胞/病理过程; 发病机制; 信号转导; 基础研究; 预防和治疗
基金项目: 国家自然科学基金项目(81670837、81270984)

Attaching more importance to basic researches on targeting prevention and treatment of posterior capsular opacification Tang Xin, Li Hua, Yuan Xiaoyong

Tianjin Eye Hospital, Tianjin Eye Institute, Tianjin Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Clinical College of Ophthalmology, Tianjin Medical University, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Tang Xin, Email: tangprofessor@aliyun.com

【Abstract】 Posterior capsular opacification (PCO) is a common complication after extracapsular cataract extraction, which is drawing more attentions because of secondary vision loss, and the study on PCO pathogenesis mechanism is a key for the targeting prevention and treatment of PCO. The study of PCO pathogenesis mechanism showed that autophagy and apoptosis are associated with PCO, and it was also determined that the activation of related signal-transduction pathway plays an important role in PCO formation, for example, the release of inflammatory factors and cytokines following cataract extraction activate the signal transduction and genetic transcription of lens epithelial cells (LECs) and further promote the proliferation, migration and epithelial-mesenchymal transition (EMT) of residual LECs, which is a pathological basis of PCO. It is a challenge for us to investigate the effective treating method of PCO basis on its pathogenesis. Up to now, the studies of drugs targeting PCO and genetic therapy which based on the advances in epigenetics have made great progress. Ophthalmic researchers should pay close attention to the latest trends of basic research, track the methodology and exploit the emerging spotlight, explore the novel means of treatments of PCO, and expand the promising future of PCO prevention and treatment.

【Key words】 Posterior capsular opacification; Epithelial cells, lens/pathology; Pathogenesis; Signal transduction; Basic research; Prevention and treatment

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81670837, 81270984)

白内障超声乳化手术是目前治疗白内障的主要术式,后发性白内障,即后囊膜混浊(posterior capsular

opacification, PCO),是白内障术后常见的并发症,导致患者视力再次下降。PCO多发生于术后2个月~4

年,成人中的发生率为 20%~40%,儿童的发生率可达 100%。目前 PCO 的主要治疗方法是用 Nd:YAG 激光行后囊激光切开术,不仅增加了患者的经济负担,还增加高眼压、视网膜脱离、人工晶状体(intraocular lens, IOL)损伤等风险^[1]。因此深入研究 PCO 的发病机制,探讨有效防治 PCO 的方法是目前眼科领域亟待解决的重要问题之一。

1 PCO 的发病机制及研究方法

PCO 是白内障术后机体损伤与修复的复杂过程。白内障术后残留晶状体上皮细胞(lens epithelial cells, LECs)之间丧失接触抑制,过度增生并向后囊迁移,失去上皮特性,进而发生上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),并且伴细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积于后囊膜,导致 PCO 的发生。目前在 PCO 相关研究领域对于细胞增生、迁移及转化的研究取得了很大进展,在细胞凋亡方面对于调控细胞死亡及其调控网络的研究也日渐清晰。近年来,关于 PCO 过程中 LECs 的生物学行为研究逐渐聚焦于细胞自噬机制,从蛋白水平和超微结构的角度验证其中可能涉及的自噬活动。自噬是 LECs 细胞消化或清除亚细胞结构中的退化变性物质并重建细胞结构的生理病理过程,自噬小体的形成及自噬标志物 LC3 II 在 LECs 的表达增加即可证明自噬的发生^[2]。细胞自噬与凋亡、细胞迁移之间的相互作用共同决定 PCO 的发生和发展,探索二者的相互关系有助于深入了解 PCO 的发病机制,从而提供 PCO 治疗的关键靶点,在 PCO 的精准治疗中发挥关键作用。

目前关于 PCO 发病机制的基础研究方法主要包括细胞培养、动物模型、囊袋培养等方法,细胞培养主要是了解 LECs 的生长特性,动物模型主要反映体内白内障术后的病理变化,完整囊袋培养可建立持续稳定的 LECs 体外生长环境,比较真实地模拟白内障术后晶状体囊膜及细胞生存的环境^[3],为研究和防治 PCO 提供了方法学基础。

2 PCO 相关信号传导通路

白内障术中各种机械刺激使血-房水屏障遭到破坏,激活炎症介质的释放以及多种细胞因子、生长因子与细胞表面受体结合,激活细胞内的信号转导及细胞核内基因转录的活化,最终诱发细胞生物学改变。研究证明多种细胞因子参与其中,如转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、表皮生长因子、肿瘤坏死因子、白细胞介素、血小板纤维生长因子

等^[4-5]。TGF- β 2 是诱发纤维化形成的生长因子。TGF- β 2 通过激活经典 Smad 信号传导通路或非 Smad 信号传导通路调节 LECs 的移行、增生和 EMT 过程,影响 PCO 的发生。此外, Wnt/ β -catenin、核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、整合素通路等也参与 PCO 的发生,各信号通路在发病的不同环节发挥作用并相互关联,共同影响 PCO 的发生和发展。

2.1 PCO 形成与 TGF- β 2 信号传导通路

Smad 蛋白是 TGF- β 2 信号通路的关键因子, TGF- β 2/Smad 信号通路传导机制如下: TGF- β 2 首先与细胞膜表面受体结合,磷酸化并激活 Smad2 和 Smad3,启动细胞内信号级联反应,信号在胞内逐级传递,与 Smad4 结合形成复合物,发生转位后进入核内,调控目的基因的表达^[6]。我们前期的研究显示, Smad2 主要参与细胞迁移的调控及 EMT 的发生, Smad3 则介导细胞增生及 ECM 沉积,二者各自发挥不同的作用并且可发挥相互作用^[7-8]。此外, Smad4 作用于 Smad 蛋白复合物的核转位^[9], Smad7 负性调控 TGF- β 2/Smad 信号转导通路,这些均表明 Smad 信号转导通路是 PCO 发生中的重要作用因子。有研究证实,非 Smad 信号传导通路也参与 TGF- β 2 介导的细胞增生、迁移及 EMT, TGF- β 2 通过激活 PI3K/AKT 及 Rho/ROCK 通路来介导细胞周期的改变及 EMT 的发生^[10-11]。MAPK 的特异性抑制剂可阻断 TGF- β 2 诱导的 EMT 并阻滞细胞周期,此信号通路是独立于 Smad 的另一通路。

2.2 与 PCO 形成有关的其他信号传导通路

Wnt/ β -catenin 是 Wnt 经典信号通路,在 PCO 发生过程中所起到的作用受到关注。Wnt3a 通过活化 Wnt/ β -catenin 信号通路促进 LECs 的迁移及 EMT 的发生,加速 PCO 的发生^[12]。NF- κ B 是细胞核内重要的转录因子,靶向抑制 NF- κ B 亚基在 LECs 的表达明显抑制 LECs 增生及 EMT 形成^[13]。整合素可介导细胞与 ECM 之间的相互作用,在 LECs 的增生、黏附和迁移过程中发挥重要作用。抑制整合素 β 1 能明显抑制 PCO 的发生^[14],对整合素信号转导通路进行深入研究有望找到 PCO 的干预靶点。

眼科研究者应重视 PCO 发病机制的研究,从而立体、客观、全面地认识细胞传导通路的作用,合理选择治疗的作用靶点,有效提高 PCO 治疗的特异性,为 PCO 的精准治疗提供客观依据。

3 PCO 的治疗

Nd:YAG 激光后囊切开术是目前常用的治疗方法,近年来随着 PCO 发病机制的研究进展和新靶点的

发现,更多的国内外眼科学者致力于 PCO 治疗的新药研发,寻求更安全、高效、特异性的 PCO 防治方法。

3.1 药物及免疫治疗

目前防治 PCO 的药物和方法主要包括 5-氟尿嘧啶等抗代谢药物干扰 DNA 的复制以抑制细胞增生、糖皮质激素和非甾体类抗炎药减少炎性介质的生成、凋亡诱导剂促进细胞凋亡、调节细胞黏附过程的药物等。此外,具有选择特性的单克隆抗体、细胞因子抗体、生长因子抗体靶向制剂等可与细胞表面受体特异性地结合,也是 PCO 防治的研究方向。随着这些研究的不断深入,PCO 的生物靶向防治方法取得了很大进展,其中 TGF- β 2 抗体、基质金属蛋白酶抗体、整合素 β 1 抗体的应用等是治疗 PCO 的研究热点。应用免疫毒素与细胞因子或抗体偶联可得到新型的靶向药物,从而高效、特异地杀伤异常增生的 LECs^[15]。但这些药物可引起眼部组织,如视网膜、角膜内皮和小梁网等组织的炎症反应,故临床应用受到一定限制,因此启发研究者致力于寻求特异的且毒性最低的药物来预防 PCO 的形成。

3.2 PCO 的基因治疗

表观遗传学是目前调控基因表达研究的热门学科,主要涉及 DNA 甲基化、组蛋白修饰和基因转录后的调控,包括小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 和微小 RNA (microRNA, miRNA) 对基因的干扰和沉默作用。甲基化转移酶抑制剂通过抑制甲基化 DNA 结合蛋白家族的关键成员以抑制 LECs 的增生、黏附及迁移,从而逆转 EMT 过程^[16-17],为 PCO 的治疗提供了新的选择,但 DNA 甲基化与 PCO 的作用机制仍待深入研究。组蛋白表观遗传修饰通过影响染色质的结构和功能来调节 DNA 的复制、重组和转录,参与细胞增生、凋亡、迁移、纤维化等过程的调控,其中研究最深入的是组蛋白乙酰化。组蛋白乙酰化抑制剂可抑制晶状体囊袋纤维化的形成^[18],成为治疗 PCO 的新方法。

siRNA 依赖于与靶基因序列之间严格的碱基配对以诱导特异性 RNA 干扰,在细胞的转录水平调控基因的表达,对 LECs 增生、迁移、EMT 过程进行调控。研究过程中可针对信号传导通路中的特定因子设计特异性的 siRNA 以沉默该基因表达,抑制信号传导通路的激活,抑制 PCO 过程中的细胞生物学行为。MiRNA 是短单链非编码 RNA,可与靶基因 mRNA 的 3' 非翻译区进行互补配对结合,从而抑制靶基因 mRNA 的降解或翻译作用,参与对细胞增生、迁移、分化等过程的调控。表观遗传学研究表明,用反义核苷酸技术抑制微小 RNA (microRNA, miR)-184 表达,或利用载体导

入相应的外源 miR-204 可抑制 LECs 的迁移,减少 PCO 的发生;miR-181a、miR-26b 通过抑制 LECs 的增生、迁移及 EMT 过程发挥其治疗 PCO 的作用^[19-20],这些研究为 miRNA 在 PCO 治疗中的应用提供实验依据。长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 介导染色质重排以及组蛋白修饰,或产生内源性 siRNA 而干扰下游基因的表达,调节基因的表达,广泛参与细胞增生、凋亡、分化等生物学行为的调控。目前对 lncRNA 表达谱差异表达的检测证实 lncRNA 在防治 PCO 中具有重要作用^[21],进一步探究其上下游信号分子的变化及其机制有望为 PCO 的治疗研究提供重要靶点。

4 小结

随着白内障手术技术的飞速发展,白内障的手术治疗效果明显改善,患者对术后视觉质量的要求也越来越高。如何有效地防治 PCO 是临床医师面临的主要挑战,也是眼科研究者关注的焦点。目前我国眼科在相关领域的基础研究水平仍有待于提高,我们提倡眼科学者在现有研究的基础上,遵循创新性、严谨性、实用性的原则,吸收多学科研究成果带来的新思路,注重各项新技术的交叉和整合,力求在靶向治疗 PCO 的研究中能够有重大突破,对其应用前景进行客观评估,并注重将研究成果转化到临床实践中去,最终找到预防及治疗 PCO 的适宜方法,提高白内障患者术后的满意度。

参考文献

- [1] Awasthi N, Guo S, Wagner BJ. Posterior capsular opacification: a problem reduced but not yet eradicated [J]. Arch Ophthalmol, 2009, 127(4): 555-562. DOI: 10.1001/archophthalmol.2009.3.
- [2] Liu H, Smith AJ, Ball SS, et al. Sulforaphane promotes ER stress, autophagy, and cell death: implications for cataract surgery [J]. J Mol Med (Berl), 2017, 95(5): 553-564. DOI: 10.1007/s00109-016-1502-4.
- [3] 张春梅, 靳娜. 离体培养晶状体囊袋模型在后囊膜混浊相关研究中的应用 [J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(3): 276-279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.03.017.
- [4] Zhang CM, Jin N. Applications of capsular bag model in posterior capsular opacification [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2016, 34(3): 276-279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.03.017.
- [5] Meacock WR, Spalton DJ, Stanford MR. Role of cytokines in the pathogenesis of posterior capsule opacification [J]. Br J Ophthalmol, 2000, 84(3): 332-336.
- [6] Mootha VV, Tesser R, Qualls C. Incidence of and risk factors for residual posterior capsule opacification after cataract surgery [J]. J Cataract Refract Surg, 2004, 30(11): 2354-2358. DOI: 10.1016/j.jcrs.2004.03.038.
- [7] Massagué J, Chen YG. Controlling TGF-beta signaling [J]. Genes Dev, 2000, 14(6): 627-644.
- [8] Li J, Tang X, Chen X. Comparative effects of TGF- β 2/Smad2 and TGF- β 2/Smad3 signaling pathways on proliferation, migration, and extracellular matrix production in a human lens cell line [J]. Exp Eye Res, 2011, 92(3): 173-179. DOI: 10.1016/j.exer.2011.01.009.
- [9] Li H, Yuan X, Li J, et al. Implication of Smad2 and Smad3 in transforming growth factor- β -induced posterior capsular opacification of

- human lens epithelial cells[J]. *Curr Eye Res*, 2015, 40(4): 386-397. DOI:10.3109/02713683.2014.925932.
- [9] Dawes LJ, Sleeman MA, Anderson IK, et al. TGFbeta/Smad4-dependent and -independent regulation of human lens epithelial cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(11): 5318-5327. DOI:10.1167/iov.08-3223.
- [10] 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. DOI:10.1159/000113884.
- [11] Cho HJ, Yoo J. Rho activation is required for transforming growth factor-beta-induced epithelial-mesenchymal transition in lens epithelial cells[J]. *Cell Biol Int*, 2007, 31(10): 1225-1230. DOI:10.1016/j.cellbi.2007.04.006.
- [12] Bao XL, Song H, Chen Z, et al. Wnt3a promotes epithelial-mesenchymal transition, migration, and proliferation of lens epithelial cells[J]. *Mol Vis*, 2012, 18: 1983-1990.
- [13] Park HY, Kim IT, Lee KM, et al. Effects of nuclear factor-kappaB small interfering RNA on posterior capsule opacification[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(9): 4707-4715. DOI:10.1167/iov.09-4984.
- [14] Yao K, Tan J, Ye P, et al. Integrin beta1-mediated signaling is involved in transforming growth factor-beta2-promoted migration in human lens epithelial cells[J]. *Mol Vis*, 2007, 13: 1769-1776.
- [15] Fernandez V, Fragoso MA, Billotte C, et al. Efficacy of various drugs in the prevention of posterior capsule opacification; experimental study of rabbit eyes[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2004, 30(12): 2598-2605. DOI:10.1016/j.jcrs.2004.05.013.
- [16] Zhou P, Lu Y, Sun XH. Zebularine suppresses TGF-beta-induced lens epithelial cell-myofibroblast transdifferentiation by inhibiting MeCP2[J]. *Mol Vis*, 2011, 17: 2717-2723.
- [17] Zhou P, Lu Y, Sun XH. Effects of a novel DNA methyltransferase inhibitor Zebularine on human lens epithelial cells[J]. *Mol Vis*, 2012, 18: 22-28.
- [18] Xie L, Santhoshkumar P, Reneker LW, et al. Histone deacetylase inhibitors trichostatin A and vorinostat inhibit TGFbeta2-induced lens epithelial-to-mesenchymal cell transition[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(8): 4731-4740. DOI:10.1167/iov.14-14109.
- [19] Dong N, Xu B, Benya SR, et al. MiRNA-26b inhibits the proliferation, migration, and epithelial-mesenchymal transition of lens epithelial cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 396(1-2): 229-238. DOI:10.1007/s11010-014-2158-4.
- [20] Dong N, Tang X, Xu B. miRNA-181a inhibits the proliferation, migration, and epithelial-mesenchymal transition of lens epithelial cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(2): 993-1001. DOI:10.1167/iov.14-15860.
- [21] Zhang B, Chen Y, Qiu M, et al. Long noncoding RNA expression profile in HLE B-3 cells during TGF-beta2-induced epithelial-mesenchymal transition[J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2017, 17(1): 69[2017-12-22]. <https://bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12886-017-0461-z>. DOI:10.1186/s12886-017-0461-z.

(收稿日期:2018-01-31 修回日期:2018-02-05)

(本文编辑:尹卫靖)

消息

第六届眼底病青年论坛暨视网膜手术新进展学习班通知(第一轮)

第六届眼底病青年论坛暨视网膜手术新进展学习班将于2018年6月8日至10日在河南省会郑州举行。本次会议由河南省立眼科医院 & 河南省眼科研究所(河南省人民医院)主办,届时,会议将邀请国内著名眼科及视网膜专家进行专题演讲汇报、现场手术演示,与您共同交流、共同提高。本届论坛旨在推广眼底病新理论和治疗新进展,促使与会同仁把握玻璃体视网膜疾病研究的发展趋势,并特别为青年眼科医生提供学习与交流的平台。为鼓励优秀青年眼科医师进行学习、教学及科研,本届论坛首次设立“兴齐青年奖学金”,获奖名单将于会议期间公布。

会议征稿:眼科疑难、典型病例,手术小技巧,手术方法等内容,制成5分钟的PPT发送至会务邮箱:huang19910308@163.com;截止日期:2018年5月31日

联系人:黄子旭(电话:15003877486,邮箱:huang19910308@163.com);

魏圆梦(电话:18738116907,邮箱:weiyuanmeng@yeah.net)

详情欢迎访问官网:<http://www.eyehospitalhn.com> 或关注官方微信公众账号:HEH-HEH1962(二维码)



河南省立眼科医院 & 河南省眼科研究所

读者·作者·编者

本刊对论文中关键词的著录要求

本刊投稿的论文请分别在中英文摘要下方标引3~5个关键词以便于编制文献索引。关键词应选取能反映文章主题概念的词或词组,中英文关键词应一致。投稿作者可登陆 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> 或 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh> 网站从美国国立医学图书馆的MeSH数据库中选取关键词,其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。未被词表收录的新的专业术语(自由词)可直接作为关键词使用,但应排序在最后。中医药关键词应从中国中医科学院中医药信息研究所编写的《中医药主题词表》中选取。关键词中的缩写词应按《医学主题词注释字顺表》还原为全称,各关键词之间用“;”分隔。

(本刊编辑部)