

· 专家述评 ·

重视白内障防治药物研发,降低白内障患者致盲率

王延东

中山大学中山眼科中心药学部,广州 510060

通信作者:王延东,Email:wangyandong@gzoc.com

【摘要】 随着我国人口老龄化社会的到来以及人们生活方式的改变,年龄相关性眼病、代谢相关性眼病、高度近视引发的眼底病变凸显,成为我国当前主要的致盲眼病。目前,手术治疗仍是白内障唯一的治疗手段,但白内障手术是有创治疗方法。我国老龄化人口的快速增加对年龄相关性白内障的预防以及延缓早中期白内障的进展速度也提出了挑战。白内障的发病机制包括晶状体蛋白质变性、氧化应激及晶状体上皮细胞凋亡,这些发病机制为白内障治疗药物研发提供了治疗靶点。虽然迄今为止尚无经过证实有效的白内障治疗药物,但在眼科工作者与药学研究者的共同努力下,我国的白内障药物研究仍取得了巨大进步。研发白内障治疗药物对于白内障患者选择无创治疗方式、避免手术的创伤及并发症、扩大白内障早期治疗的机会以及降低医疗成本有重要意义。我们应该在现有成绩的基础上面对挑战,继续努力,重视白内障防治药物的研发,从而进一步降低白内障的致盲率。

【关键词】 白内障/治疗; 药物研发; 致盲率

基金项目: 广东省自然科学基金项目 (2016A030313294)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20201102-00726

Promoting the research and development of drug for cataract and reducing the blindness rate of cataract

Wang Yandong

Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: Wang Yandong, Email:wangyandong@gzoc.com

[Abstract] With the aging of the population and changes of people's lifestyle, age-related eye disease, metabolic-related eye disease and fundus lesions caused by high myopia become the main causes of blindness in China. Up to now, the only therapy for age-related cataract is still surgery to remove and replace the opacified lens. However, surgery for cataract is an invasive therapy, and the rapid increase of aging population and rising incidence of cataract put forward a huge challenge for the prevention of cataract and retarding the progress of cataract. Cataract pathogenesis includes protein crystallization partially unfolding and subsequently aggravating, oxidative stress and lens epithelial cells apoptosis, and these provide treatable targets for cataract drugs. Based on these pathogenesis, scientists have been looking for possible treatment drugs. Although so far there is no proven effective drugs, ophthalmologists and pharmacists have made an exciting progress and novel discovery in China. Pursuing a pharmacologic treatment for cataract is of important significance for selecting non-invasive therapies based on patient's will, avoiding surgical complications, expanding access to cataract treatment and reducing healthcare costs. We should keep making effort on research and development of drug for cataract, in order to further reduce the blindness rate of cataract.

[Key words] Cataracts/therapy; Drug discovery; Blindness rate

Fund program: Guangdong Natural Science Foundation (2016A030313294)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20201102-00726

随着我国经济的增长以及医疗水平的提升,我国白内障的手术率已经得到明显提高。然而,随着我国

人口老龄化时代的快速到来以及对各种疾病认识和研究的深入,各种类型的白内障患病人数不断上升,尤其

是年龄相关性白内障患者,同时医疗资源仍存在配置不均匀的问题。因此,加强白内障的防治研究、改善白内障患者的治疗途径、延缓白内障的进展是眼科药物研究面临的重要科学问题。

1 白内障的致病风险因素

白内障是由老化、遗传、外伤及中毒等各种原因引起的晶状体代谢紊乱、晶状体蛋白变性而发生晶状体混浊的病理过程,造成患眼视物模糊。高龄、高血压病、糖尿病、吸烟、合并其他眼病及长期日光照射是白内障发病的主要危险因素^[1-2]。

2 目前白内障的防治策略

随着我国人口寿命的延长,年龄相关性疾病发病率的增加与医疗资源配置不均衡之间的矛盾日益突出。目前普遍认为,白内障治疗的主要方法仍然是手术疗法,以降低严重白内障患者盲的发生率,改善患者生活质量。然而,对于老年人群和早、中期白内障患者,如何延缓疾病的发生和发展,或者如何逆转晶状体的混浊状态是白内障治疗药物研发的主要研究方向之一。近年来科学家们经过不懈的努力,已在体外和动物模型中发现羊毛甾醇、25-羟基胆固醇、迷迭香酸类药物的局部应用可增加晶状体聚集蛋白的溶解度,从而使晶状体恢复透明,此外还有研究表明迷迭香酸类提取物鼠尾草酸具有抗氧化、抗衰老等作用,但这些药物的溶解性、稳定性、眼部穿透性以及人体应用的安全性和有效性等问题仍亟待解决^[3-5]。

白内障的形成是在多种因素的影响下晶状体发生混浊的过程。迄今为止尚无经过证实有效的药物能治疗白内障,但是一些干预措施对减缓白内障的形成进程可能有效,包括不良生活习惯的改变和一些药物的应用。研究表明,某些干预措施,如采用富含水果和蔬菜的健康饮食以及戒烟可能有利于晶状体的正常代谢,从而降低晶状体老化和混浊的风险^[6-8]。关于补充维生素是否可以减缓白内障发生或进展的研究结论仍有较多争议,研究的证据强度参差不齐,尚无支持采用维生素预防白内障的明确建议^[9-10]。一些研究认为女性绝经后服用雌激素(超过 10 年)可以减少核性白内障的发生风险^[11],但其长期应用对人体健康带来的风险尚不能明确,所以并不建议使用雌激素来预防白内障。紫外线照射也被认为是白内障发生的一个危险因素,佩戴太阳镜可以保护晶状体免受紫外线对晶状体蛋白的损伤,特别是对于暴露于具有高反射光介质环境(例如水、雪、高沙漠地面)的人群。

3 关注白内障的防治现状及相关新药研发

3.1 我国白内障手术治疗现状

我国的白内障手术治疗率(cataract surgical rate, CSR)明显提高。1990 年之前,我国白内障年手术量约为 14.3 万例,CSR 仅为每年每百万人群 321 例;2000 年之后我国 CSR 逐年升高,2017 年我国白内障年手术量达到 305 万例,CSR 为每年每百万人群 2 205 例^[12]。全国眼科医师数量有所增长,人员层次较佳,但眼科医师仍存在配置不均匀的情况,需加强高层次眼科医师的培养,重视省、自治区、直辖市内部眼科医师资源配置的公平性。近年来针对我国白内障手术治疗的薄弱地区,如农村、中西部地区以及贫困、教育程度不高地区的白内障手术覆盖率明显增加。

3.2 白内障药物研究的现状与挑战

白内障的发病机制包括晶状体蛋白变性、氧化应激、晶状体上皮细胞凋亡。相关研究表明,年龄相关性白内障的发生主要与氧自由基损伤晶状体上皮细胞进而导致晶状体蛋白可溶性和构象发生改变、蛋白质关联和聚积有关。关于白内障的机制研究有较多假说,包括醛糖还原酶激活学说、氧化作用学说、醌体学说、营养水平低下学说等,基于这些假说研究的药物包括抗氧化剂和营养药等。临床上对早期白内障也采用一些药物进行干预,但是目前并无证据证明这些药物对于延缓或者治疗白内障有效。临床上亟需安全有效、眼内穿透力强、性质稳定的新型眼科外用治疗白内障药物。科学家们正在努力根据白内障的发生机制研发能够真正延缓白内障的新药。

加强白内障新药的研发有着重大意义,就老年人群而言,白内障防治药物研究成功有助于患者对无创治疗方式的选择、避免手术创伤、减少手术并发症、提供白内障早期治疗机会、降低医疗成本。中国已经开展了新型白内障防治药物的自主研发和生产并取得了一定进展。晶状体蛋白的异常聚集和错误折叠也是导致先天性白内障发生的关键机制,而蛋白质聚集又与晶状体内的羊毛甾醇有关,即当羊毛甾醇合成受阻时,晶状体内的蛋白就会发生异常聚集。因此羊毛甾醇可阻止晶状体蛋白的异常聚集,维持晶状体透明性,是预防和治疗白内障的新型化合物分子^[13]。然而羊毛甾醇的溶解性、稳定性和眼部穿透性均较差,这些固有特性使其不适宜制成滴眼液。中山大学中山眼科中心研制出具有自主知识产权的羊毛甾醇前药分子——ZOC2017217,该产品增加了羊毛甾醇的可溶解性和稳定性,局部应用后房水中羊毛甾醇的药物浓度增加,对

白内障的防治效果有明显改善,已经获得化合物发明专利(中国专利号:ZL201880002549.0;日本专利号:2019-552560;俄罗斯专利号:2019115533/04),并已向美国、澳大利亚、韩国、欧洲等其他国家和地区申请专利保护。ZOC2017217 同时也申报了晶型国家发明专利和国际发明专利,以及制剂国家发明专利和国际发明专利。在先天性白内障新西兰兔模型中的药效实验结果显示,ZOC2017217 能显著减轻晶状体的混浊度。此外,ZOC2017217 还用于亚硒酸钠诱导的白内障动物模型和紫外线照射诱导的白内障动物模型的疗效研究,结果显示 ZOC2017217 能减轻晶状体混浊度,并能提高抗氧化酶的活性。对食蟹猴自发性白内障模型的研究显示,ZOC2017217 给药 1 个月能显著减轻晶状体混浊度,而且在 1 年的观察期间晶状体混浊情况未出现反弹。这些研究均表明 ZOC2017217 滴眼液治疗白内障具有明显药效。目前已完成该药的临床前研究工作和国家药品监督管理局(Center for Drug Evaluation, CDE)药品审评中心新药临床试验(Investigational New Drug, IND)申请前会议,并获得来自 CDE 的积极反馈,研究者依据 CDE 反馈意见的完善 IND 申报正待进行。该药的研制成功将大大降低白内障患者的治疗费用,减轻患者负担,提高白内障的预防能力和白内障的治愈率,具有巨大的经济效益和社会效益。

4 展望

白内障是人类的常见眼病,尤其是年龄相关性白内障患者,随着年龄的增大,发生白内障的风险逐渐增加。预防白内障的发生、延缓早中期白内障晶状体混浊程度的进展、降低严重白内障的发生率以及逆转白内障患者晶状体混浊是眼科研究者和药物学研究者的共同责任和义务。白内障的发病机制非常复杂,探讨白内障不同发病机制中的关键环节有利于开展针对不同靶点新药的研发。我国前期开展的白内障防治新药研发工作已取得了令人鼓舞的成果,希望我国眼科工作者与药物研究工作者共同行动起来,重视并积极参与白内障防治药物的研发,进一步降低白内障致盲率,改善老龄人口的生活质量,促进眼健康事业的发展。

利益冲突 作者声明不存在任何利益冲突

参考文献

[1] Lindblad BE, Håkansson N, Philipson B, et al. Metabolic syndrome components in relation to risk of cataract extraction: a prospective cohort

study of women [J]. *Ophthalmology*, 2008, 115 (10): 1687-1692. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.04.004.

- [2] Zheng Selin J, Orsini N, Ejderik Lindblad B, et al. Long-term physical activity and risk of age-related cataract: a population-based prospective study of male and female cohorts [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122 (2): 274-280. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.08.023.
- [3] Lian RR, Afshari NA. The quest for homeopathic and nonsurgical cataract treatment [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2020, 31 (1): 61-66. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000631.
- [4] 康丽华,沈心悦,杨梅,等.羊毛甾醇合酶及羊毛甾醇在大鼠角膜、晶状体和视网膜组织中的分布 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35 (3): 201-206. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.03.003.
- Kang LH, Shen XY, Yang M, et al. Distribution of lanosterol synthase and lanosterol in cornea, lens and retina tissue of rats [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2017, 35 (3): 201-206. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.03.003.
- [5] 何理焯,梁亮,朱梦男,等.鼠尾草酸对急性高血压模型大鼠视网膜神经节细胞的保护作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2018, 36 (4): 254-258. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.04.005.
- He LY, Liang L, Zhu MN, et al. Protective effects of carnosic acid on retinal ganglion cells in acute ocular hypertension rats model [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2018, 36 (4): 254-258. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.04.005.
- [6] Mares JA, Voland R, Adler R, et al. Healthy diets and the subsequent prevalence of nuclear cataract in women [J]. *Arch Ophthalmol*, 2010, 128 (6): 738-749. DOI: 10.1001/archophthol.2010.84.
- [7] Glaser TS, Doss LE, Shih G, et al. The association of dietary lutein plus zeaxanthin and B vitamins with cataracts in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS Report No. 37 [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122 (7): 1471-1479. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.04.007.
- [8] Lindblad BE, Håkansson N, Wolk A. Smoking cessation and the risk of cataract: a prospective cohort study of cataract extraction among men [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132 (3): 253-257. DOI: 10.1001/jamaophthol.2013.6669.
- [9] Christen WG, Glynn RJ, Gaziano JM, et al. Age-related cataract in men in the selenium and vitamin E cancer prevention trial eye endpoints study: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2015, 133 (1): 17-24. DOI: 10.1001/jamaophthol.2014.3478.
- [10] Christen WG, Glynn RJ, Manson JE, et al. Effects of multivitamin supplement on cataract and age-related macular degeneration in a randomized trial of male physicians [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121 (2): 525-534. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.09.038.
- [11] Wozzala K, Hiller R, Sperduto RD, et al. Postmenopausal estrogen use, type of menopause, and lens opacities: the Framingham studies [J]. *Arch Intern Med*, 2001, 161 (11): 1448-1454. DOI: 10.1001/archinte.161.11.1448.
- [12] 赵家良.我国眼健康事业的回顾与展望 [J]. *中华眼科杂志*, 2018, 54 (8): 561-564. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2018.08.001.
- Zhao JL. Review and outlook of the eye health in China [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2018, 54 (8): 561-564. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2018.08.001.
- [13] Zhao L, Chen XJ, Zhu J, et al. Lanosterol reverses protein aggregation in cataracts [J]. *Nature*, 2015, 523 (7562): 607-611. DOI: 10.1038/nature14650.

(收稿日期:2020-11-02)

(本文编辑:尹卫靖 刘艳)