

白内障动物模型及药物治疗研究进展

熊亚妮^{1, 2, 3}, 孟永³, 钱仪敏², 谢金华², 李华^{2, 3*}

1. 上海工程技术大学, 上海 201620

2. 中国医药工业研究总院 上海益诺思生物技术股份有限公司, 上海 201203

3. 益诺思生物技术南通有限公司, 江苏 南通 226133

摘要: 白内障的防治一直是防盲治盲工作的重点, 但其发病机制尚不完全清楚, 目前临床上还缺少有效的治疗药物。构建及选择合适的白内障动物模型不仅是深入研究白内障发病机制的重要基础, 也是临床筛选和评价防治白内障药物的有效手段。因此就近年来国内外有关人工诱导性和先天性白内障动物模型的构建方式、特点及在药物评价研究发面的应用进行综述, 并总结基于不同药理机制的抗白内障药物研究进展, 提出目前应增加晶状体聚集蛋白溶解药物的发现, 以期推动白内障药物治疗的发展。

关键词: 白内障; 发病机制; 动物模型; 药物治疗; 晶状体蛋白

中图分类号: R965.1; R988.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 12-2611-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.12.028

Research progress of cataract animal model and its drug therapy

XIONG Yan^{1, 2, 3}, MENG Yong³, QIAN Yimin², XIE Jinhua², LI Hua^{2, 3}

1. Shanghai University of Engineering Science, Shanghai 201620, China

2. China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai InnoStar Biotechnology Co., Ltd., Shanghai 201203, China

3. Innostar Biotechnology Nantong Co., Ltd., Nantong 226133, China

Abstract: The prevention and treatment of cataract has always been the focus of prevention and treatment of blindness, but its pathogenesis is still not completely clear, and there is still a lack of effective therapeutic drugs in clinical practice. Constructing and selecting appropriate cataract animal models is not only an important basis for in-depth study of the pathogenesis of cataract, but also an effective means for clinical screening and evaluation of anti-cataract drugs. Therefore, this paper reviews the construction methods, characteristics and application in drug evaluation of animal models of artificially induced and congenital cataracts at home and abroad in recent years, summarizes the research progress of anti-cataract drugs based on different pharmacological mechanisms, and proposes that the discovery of crystallin aggregate protein dissolving drugs should be increased at present, in order to promote the development of cataract drug therapy.

Key words: cataract; pathogenesis; animal models; medication; crystallin

白内障是世界范围内致盲首位的眼科疾病, 也是中国第1位的致盲性眼病^[1-2]。根据2021年中华医学会眼科学分会的统计数据, 中国60岁以上人群白内障发病率约为80%^[3], 随着人口老龄化进程的加快, 白内障患者数量逐年增加, 并带来了巨大的经济和社会负担。手术是目前最直接、最有效的白内障治疗方法, 通过超声乳化去除不透明晶状体并用人造晶状体代替。尽管手术效率高, 但仍存在许

多术后并发症, 同时也在一定程度上也受到医疗条件和经济水平的限制, 尤其在财政资源和医疗设施有限的地区^[4-5]。白内障的发病机制比较复杂, 主要与遗传、营养、代谢、环境等因素有关^[6]。一般认为晶状体中过量的自由基引起的氧化损伤是各种类型白内障发病因素的共同作用途径, 晶状体蛋白变性、晶状体蛋白糖基化反应、醛糖还原酶(AR)激活、醌类物质过量 and 晶状体上皮细胞(LECs)过度调亡

收稿日期: 2022-07-22

基金项目: 江苏省创新能力建设计划科技公共服务平台项目(BM2021002)

第一作者: 熊亚妮, 女, 硕士研究生, 研究方向为药物眼科毒理。E-mail: xyn152472@163.com

*通信作者: 李华, 博士, 研究员, 研究方向为药物毒理。E-mail: hli@innostar.cn

等也是白内障发生的重要因素^[7]。

以往的抗白内障药物治疗主要基于特定致病因素,包括氧化损伤、AR 激活、醌类物质过量。最近一些临床前研究发现可以通过溶解晶状体蛋白的异常聚集来逆转晶状体混浊的新型药物,表明蛋白质聚集不是终点,可以通过特定的小分子药物来逆转晶状体混浊^[8]。构建与选择各种原因所致人类晶状体混浊相似的白内障动物模型是研究白内障发病机制及筛选有效药物的重要手段。因此,本文对已有的动物模型及不同类型抗白内障药物进行综述,以为白内障动物模型及治疗药物筛选的深入研究提供参考。

1 白内障动物模型

1.1 诱导型白内障动物模型

诱导型白内障动物模型是通过某些诱导物人为造成晶状体损伤而获得的动物模型,是研究白内障发病机制及药理药效的重要手段。与先天性模型相比,其优势在于可以自身对照,即一只眼睛接受造模,另一只眼睛作为对照,可以节省动物使用量,降低实验成本,同时避免了先天性动物模型发病不可控的问题。

1.1.1 晶状体氧化损伤性白内障 自由基引起的晶状体氧化损伤是紫外线等因素对晶状体产生损伤的主要机制。该类动物模型的建立主要是采用一定光照强度且恒定的紫外灯照射动物眼球,形成白内障。太阳光紫外线辐射与白内障之间存在关联^[9],尤其是 B 型紫外线(UVR-B)辐射与皮质性白内障密切相关。早在 1977 年,Pitts 等^[10]研究发现了紫外辐射会对色素性兔晶状体造成损伤。后来 Galichanin 等^[11]建立了 UVR-B 诱发的大鼠白内障模型,利用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)和免疫组织化学生物技术研究该类型白内障的分子机制,并进一步强调了 LECs 凋亡在人和动物白内障的发生中起至关重要的作用。Stefano 等^[12]用不同强度的 X 射线照射 Patched 基因杂合子小鼠,发现只有大于 2 Gy 辐射范围 X 射线照射的小鼠会出现晶状体微观改变,并研究该辐射范围下诱发白内障的发病机制。他认为阐明此类白内障发病机制,除了要分析 LECs 的间质转化以及随后的纤维化改变之外,还要分析潜在的遗传因素对此类白内障的影响。

1.1.2 硒性白内障 亚硒酸盐可以通过机体体液循环到达晶状体,可与房水中的微量 H₂O₂ 反应生成不同形式活性氧自由基,改变晶状体蛋白结构,导致晶状体混浊形成硒性白内障。该动物模型的建

立主要是通过给实验动物灌胃或皮下注射高浓度亚硒酸钠溶液,诱发幼年期实验动物形成白内障。Aydemir 等^[13]通过给 10 日龄 SD 大鼠皮下注射亚硒酸钠来诱发白内障模型,并研究谷胱甘肽(GSH)过氧化物酶模拟物依布硒啉是否对该白内障模型具有保护作用或抗氧化潜力,结果表明依布硒啉可以通过干预氧化应激而延缓白内障形成。Li 等^[14]探讨天然化合物黄芩苷固体脂质纳米粒对用亚硒酸钠诱导白内障幼鼠模型的延缓作用及其分子机制,结果显示黄芩苷固体脂质纳米粒可能通过调节晶状体蛋白质表达来延缓硒性白内障的进展。Anand 等^[15]评估罗勒叶甲醇提取物预防亚硒酸盐诱导的幼年期 Wistar 大鼠白内障的功效,发现罗勒叶甲醇提取物可以通过维持抗氧化防御系统以及阻止晶状体蛋白的变性来预防或延缓亚硒酸盐诱导的白内障发生,其可以作为预防白内障的潜力药物。

1.1.3 糖尿病性白内障 糖尿病性白内障是糖尿病的主要并发症之一,其发病机制主要有 AR 激活、晶状体的氧化损伤及糖基化的发生等。使用 D-半乳糖、链脲佐菌素(STZ)、四氧嘧啶、葡萄糖、木糖和他克莫司等均可以诱发糖尿病性白内障模型,下文主要介绍 D-半乳糖和 STZ。

(1)D-半乳糖:该动物模型的形成主要是通过 ip 或 sc 注射一定浓度的 D-半乳糖溶液,2015 年, Ji 等^[16]给 21 日龄 SD 大鼠 sc 质量分数为 10%~12.5% 的半乳糖溶液,18 d 后形成大鼠白内障模型,发现模型大鼠 AR 基因的 mRNA 表达上调,认为该模型大鼠可用于研究糖性白内障的发病机制和抗白内障候选药物的筛选^[8]。在 2017 年, Ji 等^[17]研究发现 1 种新型 AR 抑制剂薯蓣皂苷元可以延缓体内大鼠 D-半乳糖诱导糖性白内障的发展,再次说明高血糖会激活 AR,导致高渗性多元醇的积累和随后的晶状体渗透扩张,形成糖尿病性白内障。Feng 等^[18]发现海藻酸寡糖可以通过调节氧化应激和抗氧化系统预防 D-半乳糖诱导的 C57BL/6J 小鼠白内障。

(2)STZ:STZ 是从链霉菌属菌株分离出的抗生素,常用于诱导动物等产生 II 型糖尿病。Patil 等^[19]给出生后 2 d 的大鼠注射腹腔 STZ,结果约 30% 的大鼠出现高血糖症并形成白内障,该模型可用于研究耐糖量降低导致的相关晶状体异常。Kanth 等^[20]通过给雄性大鼠腹腔注射 STZ 诱发糖尿病性白内障模型,利用裂隙灯生物显微镜检查高血糖诱导的白内障过程。结果显示大鼠在 30 d 后出现白内障,认为氧化应激和吡啶胺 2,3-双加氧酶可能与糖尿

病性白内障形成相关。Zeng等^[21]通过给雄性小鼠腹腔注射STZ诱发糖尿病性白内障模型,并发现miR-211通过靶向调控NAD⁺依赖性组蛋白去乙酰化酶(SIRT1)的表达来抑制小鼠糖尿病性白内障的LECs凋亡。Xu等^[22]采用STZ诱导雄性Wistar大鼠糖尿病性白内障模型,表明紫檀皮提取物可以通过抑制AR活性,影响多元醇通道活性来延迟糖尿病性白内障的发生、发展。

1.1.4 体外诱导白内障 体外诱导白内障模型是在不同条件下对实验动物晶状体进行体外培养,观察LECs的形态并检测细胞内相关基因和蛋白的表达水平。Milyashita等^[23]利用体外培养LECs来研究多种胆固醇生物合成抑制剂诱导白内障的潜力,并研究白内障的发病机制。结果发现长期给予胆固醇生物抑制剂会导致晶状体混浊,并与晶状体中的氧化应激和药物浓度有关。Zhou等^[24]用H₂O₂处理体外培养的人LECs,建立H₂O₂体外氧化损伤性白内障模型,并研究烟酰胺核苷对其保护作用及保护机制。结果表明通过H₂O₂抑制超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的活性,并降低总GSH水平来诱导LECs氧化损伤及凋亡,导致白内障。烟酰胺核苷可以通过提高超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的活性以及总GSH水平来减轻LECs氧化损伤及凋亡,预防和减缓白内障发病。Wu等^[25]用UVR-B照射体外培养的人LECs,并利用实时细胞电子传感系统、流式细胞仪、荧光法研究了UVR-B照射对细胞膜钙ATP酶1抗体(PMCA1)表达和细胞内Ca²⁺平衡的影响,发现质膜钙ATP酶表达下调和Ca²⁺平衡的破坏可能在UVR-B诱导的LECs细胞凋亡中起重要作用。Plüss等^[26]通过体外培养三维人LECs模型,研究了激素类药物诱导的后囊下白内障的发病机制。

1.1.5 糖皮质激素性白内障(GIC) 长期使用糖皮质激素会导致白内障的发生,尤其是后囊下白内障,也称为GIC^[27]。其发病机制复杂,存在多种学说,主要包括氧化损伤学说、蛋白加合物学说、激素受体介导学说、细胞黏附分子异常学说等。在1985年就有研究者开始研究激素性白内障与人类相似的激素性白内障的病理表现。有研究者利用1.0×10⁻⁵ mol·L⁻¹地塞米松成功构建了离体激素性白内障模型,发现地塞米松可能通过化学修饰晶状体蛋白方式诱导大鼠产生核性白内障,并发现阿司匹林通过抑制抗氧化酶失活,明显抑制地塞米松诱导的白内障形成。Shi等^[28]用地塞米松刺激人LECs诱发GIC,构建ceRNA网络筛选GIC相关的生物标志物,

并为抗GIC药物的设计和研发提供了理论靶点。

1.2 先天性、遗传性白内障动物模型

先天性、遗传性白内障可能由染色体的变异或基因突变等因素引起^[29]。该类型动物模型的构建方法主要有:(1)在大规模的实验动物群体中偶然发现自发式基因突变导致白内障模型的建立,通过给兔眼玻璃体腔内注射糖皮质激素,48~72 h观察实验动物。后来研究者在建立了PAX6(5a)、aphakia及OPL转基因小鼠或基因突变小鼠模型^[30]。(2)通过对不同基因组位点定向敲入或敲除方法,可得到特定物,经过繁育手段,保持其遗传的特性。1961年Nakano小鼠作为第1个用于先天性白内障动物模型的动物,被广泛应用于先天性白内障发病机制的基因变异先天性白内障转基因实验动物,从而简化和缩短动物模型构建过程。Hfi、Aey5小鼠是通过特定基因敲除建立的改变小鼠晶状体上皮细胞晶状体膜性状的白内障小鼠模型。Yuan等^[31]利用基因编辑技术敲除家兔αA-晶状体蛋白的基因,建立新的先天性白内障动物模型。该动物模型可用来研究αA-晶状体蛋白基因与人类先天性白内障的关联。Li等^[32]也利用基因编辑技术导致Cx50与E48K位点的基因突变,构建了胚胎小鸡白内障模型,并发现该模型与人类先天性白内障类似,出现晶状体混浊、晶状体形态和结构改变以及蛋白质聚集增加。(3)利用物理或化学方法诱导基因突变,可短时间内迅速建立白内障动物模型。

2 白内障药物治疗

目前,针对白内障的药物治疗随着不同类型动物模型的构建及发展而不断推进,处于研发阶段的新药数量众多。但由于对白内障的发病机制仍不十分明确,故尚无特效治疗药物。目前临床治疗药物包括GSH滴眼液、吡诺克辛(PRX)滴眼液、中草药和营养药等,主要针对白内障进行早期预防,延缓晶状体混浊的进一步发展。遗憾的是,这些药物虽然可以减轻症状,改善视觉功能,但并不能阻止或逆转晶状体的混浊,因此如何逆转晶状体混浊将成为白内障治疗药物的一个主要研究方向。

2.1 抗氧化的药物

晶状体氧化损伤是白内障开始形成和发展的重要发病机制^[33]。当人眼处在辐射、营养不良等因素下会产生过多的活性氧(ROS)自由基。过量的自由基易破坏晶状体抗氧化屏障,晶状体将受到氧化损伤,并产生一系列的生化变化^[34]。大量研究报道在白内障晶状体组织中的膜脂过氧化、ROS水平高

于正常组织, H_2O_2 含量是正常晶状体组织的30倍, 导致LECs凋亡和晶状体蛋白的变性, 从而促进晶状体蛋白的溶解损失和聚集体的形成^[8]。因此, 抗氧化剂和抗氧化酶激活剂对白内障具有一定的治疗作用。晶状体中富含的GSH在抑制氧化损伤方面起至关重要的作用。许多研究表明, 上调GSH及GSH过氧化酶活性可以预防白内障的形成^[35]。同时外源性补充维生素E、维生素C、叶黄素、玉米黄质和类胡萝卜素等抗氧化剂对白内障预防也有一定的积极作用^[36]。自1980年以来, 一些抗氧化滴眼液, 如Vita-Ioduro(法国)和Quinax(美国)就已在临床中使用, 一些临床试验数据也证实这些药物可以预防白内障的早期发展, 但对晚期糖尿病性白内障患者无效^[8]。

2.2 AR抑制剂

AR可以通过多元醇途径催化葡萄糖转化为山梨糖醇, 从而引发白内障尤其是糖尿病性白内障的形成。大部分葡萄糖的代谢是通过糖酵解途径, 很少通过多元醇途径, 当机体处于高糖状态, 超过30%的葡萄糖通过AR代谢为山梨糖醇。由于山梨糖醇脂溶性差, 不容易扩散穿过细胞膜, 从而造成胞浆高渗状态, 使细胞肿胀, 引起晶状体混浊^[17]。因此, AR抑制剂被认为是治疗白内障, 特别是糖尿病性白内障的潜在药物。Sorbinil是有效的AR抑制剂, 具有蛋白质抗变性作用, 几十年来一直用于预防早期糖尿病性白内障的形成^[37]。最近的一项研究表明薯蓣皂苷元是新型AR抑制剂, 可显著降低LECs的渗透扩张, 延缓大鼠白内障的进展。

2.3 醌类物质抑制剂

体内色氨酸和酪氨酸的代谢异常, 产生醌亚胺酸。其不饱和性可以将晶状体蛋白上的巯基氧化成二硫键, 扰乱晶状体蛋白的相互作用平衡, 引起蛋白质的聚集, 导致晶状体混浊。抗醌体制剂正是基于竞争性地抑制醌类物质与晶体蛋白聚集设想合成的。于1958年推出的用于预防早期白内障的眼药水——PRX滴眼液, 可以竞争性地抑制醌类物质与晶状体蛋白的巯基结合, 不同程度地改善视力, 也是目前临床上应用最广泛的化学合成类抗白内障药物^[38]。Hu等^[39]研究表明PRX滴眼液可以有效防止紫外线、亚硒酸盐诱导的晶状体混浊, 尤其在早期阶段效果明显。

2.4 增加晶状体聚集蛋白溶解的药物

晶状体蛋白的异常聚集和错误折叠是不同类型白内障的常见原因。错误折叠的蛋白质改变了

晶状体蛋白的相互作用, 显著降低了晶状体蛋白的溶解度和稳定性, 从而促进了聚集体的形成和晶状体混浊。营养补充剂和许多药物已被筛选并用于治疗白内障, 但只能减缓疾病的进展, 而不能逆转晶状体混浊的过程。近年来, Makley等^[40]和Zhao等^[41]在体外和体内动物模型中发现25-羟基胆固醇、羊毛甾醇和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, 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。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, 增加了羊毛甾醇的可溶解性和稳定性, 并在先天性白内障新西兰兔模型、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结果显示均能减轻晶状体混浊度^[42]。

3 结语

白内障发病机制复杂, 目前尚不明确, 白内障动物模型促进了对白内障发病机制的理解。同时随着生物技术与基因工程的发展及应用, 对白内障遗传学特征认识的越来越深入, 越来越多的功能性、重复性和准确性的自发性白内障小鼠(转基因小鼠)模型得以构建, 为白内障的进一步研究提供了良好的平台, 有助于筛选及阐明抗白内障药物治疗的药理机制及分子基础。但是当前某一种动物模型只能从某一方面或某几个方面来模拟人类白内障, 尽管已经提供了白内障疾病的一些有价值的信息, 但是仍然不能复制出白内障患者的病理及生化的全部特征。而且这些建立的造模方法, 大部分是急性白内障动物模型, 然而临床上接诊的大多数白内障患者为慢性形成的, 最常见的人类老年性白内障, 随着年龄增长而缓慢发展, 从40岁开始晶状体慢慢地硬化, 然后逐渐发生混浊。同时糖尿病性白内障和激素性白内障是糖尿病或激素药物长期使用的并发症之一, 也是一个长期缓慢的过程。因此建立与临床白内障的发生发展进程相对一致的动物模型将成为以后研究的重点。

上述白内障动物模型构建及应用的研究表明, 在白内障患者中发现的一些致病途径也会导致动物出现晶体混浊, 动物和人体之间在白内障发病机制方面存在一定相似性, 但许多在白内障动物模型上有效的治疗方法尚未在临床患者中发现有效疗效, 如何成功地从临床前研究转化为临床研究的问题还有待确定。同时由于目前的白内障动物模型

主要是以大鼠、小鼠为主。虽然具有体型小、易于饲养、价格相对低廉等优势,但是在与人类的基因相似度方面,以及药物吸收代谢研究方面,与大型动物还有差距。对于体外诱导的白内障模型,由于晶状体细胞体外培养维持时间较短,目前仍缺乏白内障发病的动态数据,可以考虑采用永生化细胞用于研究白内障发病过程中晶状体细胞基因表达水平的变化^[43]。

药物治疗是减轻白内障患者经济负担的有效方法。在过去的几十年里,许多研究都集中在使用抗氧化药物、AR抑制剂、醌类物质抑制剂来延缓和预防白内障进展的药理学策略,而不能逆转晶状体混浊。但是现在已有研究发现药物可以逆转晶状体混浊,为白内障的药物治疗提供了新的方法。但是还需要进行更多的研究来探索白内障形成的确切机制以便找到药物治疗的精准靶点,才能加快药物研发从基础研究到临床应用的步伐,改善白内障患者的生活质量,促进眼健康事业的发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Shiels A, Hejtmancik J F. Molecular genetics of cataract [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2015, 134: 203-218.
- [2] Lee C M, Afshari N A. The global state of cataract blindness [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017, 28(1): 98-103.
- [3] «中国白内障认知与诊疗现状调研报告»发布 [J]. *上海医药*, 2021, 42(13): 47.
«The Research Report on the Current Situation of Cataract Cognition and Diagnosis and Treatment in China» was released [J]. *Shanghai Med Pharm J*, 2021, 42(13): 47.
- [4] Lian R R, Afshari N A. The quest for homeopathic and nonsurgical cataract treatment [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2020, 31(1): 61-66.
- [5] Wang W, Yan W, Fotis K, et al. Cataract surgical rate and socioeconomics: A Global Study [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(14): 5872-5881.
- [6] Zhu X, Zhang S, Chang R, et al. New cataract markers: Mechanisms of disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 472: 41-45.
- [7] 王宁利, 葛坚. 眼科学 [M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社, 2017: 225-226.
Wang N L, Ge J. *Ophthalmology* [M]. 3rd Edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2017: 225-226.
- [8] Xu J, Fu Q, Chen X, et al. Advances in pharmacotherapy of cataracts [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(22): 1552.
- [9] Lofgren S. Solar ultraviolet radiation cataract [J]. *Exp Eye Res*, 2017, 156: 112-116.
- [10] Pitts D G, Cullen A P, Hacker P D. Ocular effects of ultraviolet radiation from 295 to 365 nm [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1977, 16(10): 932-939.
- [11] Galichanin K, Talebizadeh N, Soderberg P. Characterization of molecular mechanisms of *in vivo* UVR induced cataract [J]. *J Vis Exp*, 2012(69): e4016.
- [12] De Stefano I, Giardullo P, Tanno B, et al. Nonlinear radiation-induced cataract using the radiosensitive pth1 (+/-) mouse model [J]. *Radiat Res*, 2016, 186(3): 315-321.
- [13] Aydemir O, Guler M, Kaya M K, et al. Protective effects of ebselen on sodium-selenite-induced experimental cataract in rats [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2012, 38(12): 2160-2166.
- [14] Li N, Han Z, Li L, et al. The anti-cataract molecular mechanism study in selenium cataract rats for baicalin ophthalmic nanoparticles [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 1399-1411.
- [15] Anand T, Anbukkarasi M, Teresa P A, et al. Evaluation of the putative efficacy of a methanolic extract of *ocimum basilicum* in preventing disruption of structural proteins in an *in vitro* system of selenite-induced cataractogenesis [J]. *Curr Eye Res*, 2020, 45(6): 696-704.
- [16] Ji L, Li C, Shen N, et al. A simple and stable galactosemic cataract model for rats [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(8): 12874-12881.
- [17] Ji L, Cheng L, Yang Z. Diosgenin, a novel aldose reductase inhibitor, attenuates the galactosemic cataract in rats [J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 7309816.
- [18] Feng W, Yang X, Feng M, et al. Alginate oligosaccharide prevents against *D*-galactose-mediated cataract in C57BL/6J mice via regulating oxidative stress and antioxidant system [J]. *Curr Eye Res*, 2021, 46(6): 802-810.
- [19] Patil M A, Suryanarayana P, Putcha U K, et al. Evaluation of neonatal streptozotocin induced diabetic rat model for the development of cataract [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 463264.
- [20] Kanth V R, Lavanya K, Srinivas J, et al. Elevated expression of indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) and accumulation of kynurenic acid in the pathogenesis of STZ-induced diabetic cataract in Wistar rats [J]. *Curr Eye Res*, 2009, 34(4): 274-281.
- [21] Zeng K, Feng Q G, Lin B T, et al. Effects of microRNA-211 on proliferation and apoptosis of lens epithelial cells by targeting SIRT1 gene in diabetic cataract mice [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(4): BSR20170695.

- [22] Xu Y, Zhao Y, Sui Y, et al. Protective effect of *Pterocarpus marsupium* bark extracts against cataract through the inhibition of aldose reductase activity in streptozotocin-induced diabetic male albino rats [J]. 3 Biotech, 2018, 8(4):188.
- [23] Miyashita T, Senshu M, Ibi K, et al. Evaluation of lens opacity due to inhibition of cholesterol biosynthesis using rat lens explant cultures [J]. Toxicology, 2022, 465: 153064.
- [24] Zhou B, Zhao G, Zhu Y, et al. Protective effects of nicotinamide riboside on H₂O₂-induced oxidative damage in lens epithelial cells [J]. Curr Eye Res, 2021, 46(7): 961-970.
- [25] Wu Q, Guo D, Bi H, et al. UVB irradiation-induced dysregulation of plasma membrane calcium ATPase1 and intracellular calcium homeostasis in human lens epithelial cells [J]. Mol Cell Biochem, 2013, 382(1-2): 263-272.
- [26] Plüss C J, 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 Ocular Pharmacol Therap, 2020, 36(1): 56-64.
- [27] Caban M. Glucocorticosteroid induced cataract - drug-induced damage of vision organ which is worth paying attention in the treatment of inflammatory bowel diseases [J]. Postepy Biochem, 2019, 65(3): 227-230.
- [28] Shi Z, Zhao X, Su Y, et al. Screening of biological target molecules related to glucocorticoid-induced cataract (GIC) on the basis of constructing ceRNA network [J]. Biochem Genet, 2022, 60(1): 24-38.
- [29] Qiu Y, Zheng J, Chen S, et al. Connexin mutations and hereditary diseases [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(8): 4255.
- [30] 张燕, 马帽. 构建白内障动物模型的研究进展 [J]. 中国畜牧兽医文摘, 2017, 33(2): 64.
Zhang Y, Ma M. Progress in Constructing Animal Models of Cataract [J]. Chin Abstr Aniaml Husb Veter Med, 2017, 33(2): 64.
- [31] Yuan L, Yao H, Xu Y, et al. CRISPR/Cas9-mediated mutation of alpha A-crystallin gene induces congenital cataracts in rabbits [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(6): O34-O41.
- [32] Li Z, Gu S, Quan Y, et al. Development of a potent embryonic chick lens model for studying congenital cataracts *in vivo* [J]. Commun Biol, 2021, 4(1): 325.
- [33] Braakhuis A J, Donaldson C I, Lim J C, et al. Nutritional strategies to prevent lens cataract: Current status and future strategies [J]. Nutrients, 2019, 11(5): 1186.
- [34] Lu Q, Hao M, Wu W, et al. Antidiabetic cataract effects of GbE, rutin and quercetin are mediated by the inhibition of oxidative stress and polyol pathway [J]. Acta Biochim Pol, 2018, 65(1): 35-41.
- [35] Whitson J A, Wilmarth P A, Klimek J, et al. Proteomic analysis of the glutathione-deficient LEGSKO mouse lens reveals activation of EMT signaling, loss of lens specific markers, and changes in stress response proteins [J]. Free Radic Biol Med, 2017, 113: 84-96.
- [36] Jiang H, Yin Y, Wu C R, et al. Dietary vitamin and carotenoid intake and risk of age-related cataract [J]. Am J Clin Nutr, 2019, 109(1): 43-54.
- [37] Huang Q, Liu Q, Ouyang D. Sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in fighting against diabetic complications [J]. Med Chem, 2019, 15(1): 3-7.
- [38] Upaphong P, Thonusin C, Choovuthayakorn J, et al. The possible positive mechanisms of pirenoxine in cataract formation [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(16): 9431.
- [39] Hu C C, Liao J H, Hsu K Y, et al. Role of pirenoxine in the effects of catalin on *in vitro* ultraviolet-induced lens protein turbidity and selenite-induced cataractogenesis *in vivo* [J]. Mol Vis, 2011, 17: 1862-1870.
- [40] Makley L N, McMenimen K A, DeVree B T, et al. Pharmacological chaperone for alpha-crystallin partially restores transparency in cataract models [J]. Science, 2015, 350(6261): 674-677.
- [41] Zhao L, Chen X J, Zhu J, et al. Lanosterol reverses protein aggregation in cataracts [J]. Nature, 2015, 523(7562): 607-611.
- [42] 王延东. 重视白内障防治药物研发,降低白内障患者致盲率 [J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38(12): 1001-1003.
Wang Y D. Prompting the research and development of drug for cataract and reducing rate of cataract [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2020, 38(12): 1001-1003.
- [43] 贾杰, 代解杰. 白内障动物模型的研究进展 [J]. 实验动物与比较医学, 2018, 38(1): 78-82.
Jia J, Dai J J. Research progress of cataract animal models [J]. Exp Anim Comp Med, 2018, 38(1): 78-82.

[责任编辑 李红珠]