



白内障发病机制与防治策略的研究进展

徐靖杰^{1,2}, 张颖^{1,2}, 姚克^{2*}, 陈祥军^{1,2*}

1. 浙江大学医学院转化医学研究院, 杭州 310020;

2. 浙江大学附属第二医院眼科中心, 杭州 310092

* 联系人, E-mail: chenxiangjun@zju.edu.cn; xlren@zju.edu.cn

收稿日期: 2022-04-13; 接受日期: 2022-06-15; 网络版发表日期: 2022-12-05

国家自然科学基金(批准号: 31872724, 81900837, 82070939)、浙江省科技厅基金(批准号: 2019C03091)、浙江省自然科学基金(批准号: LR21H120001)和浙江省科技厅重点研发计划(No. 2019C03091)资助

摘要 白内障是全球首位致盲性眼病. 随着人口老龄化加剧, 白内障将导致巨大的社会和经济负担. 目前, 手术治疗作为唯一的治愈手段, 仍存在个体疗效差异、手术禁忌症、并发症及经济负担等诸多局限性, 已不能满足当前社会需求. 因此, 研究白内障发病机制, 找寻白内障潜在的治疗药物一直是研究的热点. 本文基于团队目前的工作内容, 从白内障发病机制、白内障模型进展及白内障防治药物的开发筛选等方面对白内障的发病机制及防治策略进行综述.

关键词 白内障, 发病机制, 药物防治

白内障作为全球首位致盲性眼病, 患病人数高达6520万^[1]. 在发展中国家, 白内障的致盲率更是高达51%, 在40岁以上人群白内障的发病率约为11.8%~18.8%(图1). 随着人口老龄化加剧, 白内障也将导致更大的社会和经济负担^[2,3]. 白内障主要表现为晶状体混浊, 表现为患者视力下降甚至失明. 目前临床上主要将白内障分为先天性白内障及后天获得性白内障. 前者主要是由于遗传突变所致, 后者主要与年龄、外伤、基因、疾病、药物、吸烟及紫外线暴露相关.

白内障手术治疗是目前唯一的治愈手段. 虽然目前手术技术日趋成熟且疗效显著, 但仍存在个体疗效差异较大、手术禁忌症较多、并发症及经济负担较重等诸多因素. 目前仅通过手术治疗已无法满足当前患者需求, 因此迫切需要发展新的治疗方法^[4]. 探索白内

障新兴治疗方案是白内障基础研究领域近年来的热点, 本团队一直致力于其致病机制的探究. 鉴定已知致病基因、探究未知基因的功能或已知基因的新功能是白内障致病机理探索的重要内容, 也是开发新兴治疗的理论基础. 目前本团队白内障防治的相关研究主要是通过诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)体外构建再生晶状体, 在此基础上进行基因及药物治疗. 本文基于团队目前的工作内容, 从白内障发病机制、白内障模型进展及白内障防治药物的开发筛选等方面进行综述.

1 白内障发病相关机制

晶状体作为眼球内唯一具有调节能力的屈光介

引用格式: 徐靖杰, 张颖, 姚克, 等. 白内障发病机制与防治策略的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2022, 52: 1807–1814
Xu J J, Zhang Y, Yao K, et al. Advances in pathogenesis and pharmacotherapy of cataract (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2022, 52: 1807–1814, doi: 10.1360/SSV-2022-0068

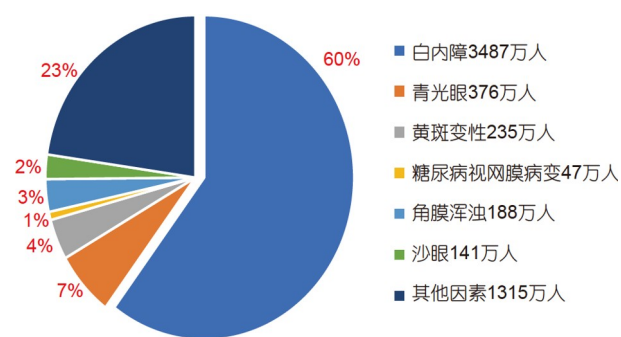


图1 全球致盲性眼病流行病学统计(来源WHO, <https://barsanahealthcare.com/new/portfolio-items/main-modernity/>)

Figure 1 Global epidemiology of blinding eye diseases (From WHO: <https://barsanahealthcare.com/new/portfolio-items/main-modernity/>)

质, 主要通过睫状肌的收缩和松弛使得远近物体均清晰成像于视网膜上^[5]。晶状体主要由囊膜、上皮和晶体基质构成。晶体发育过程中上皮细胞不断增殖, 迁移至晶体内部分化为紧密连接且排列规则的晶体纤维细胞, 与此同时, 细胞核和各种细胞器降解与高度可溶性的晶状体蛋白之间的相互协调也参与其透光性的维持^[6,7]。

白内障表现为由晶状体蛋白变性导致的部分或全部混浊, 透光性下降引起的视力下降^[8]。目前白内障发病机制的研究主要集中在遗传突变致病、氧化应激致病、醌累积致病及山梨糖醇代谢异常致病四个方面(图2)。

1.1 遗传基因突变和白内障

白内障有多种遗传类型, 以常染色体显性遗传基因突变为主。据文献报道, 晶状体蛋白、膜蛋白、细胞骨架蛋白、转录因子及代谢相关蛋白的突变均可导致白内障的发生^[9,10]。

作为晶状体的重要组分, 超过60种 α 、 β 和 γ 晶状体结构蛋白突变与白内障相关。其中 α 晶状体蛋白作为晶状体的重要组分在晶状体中含量高达40%。 α 晶状体蛋白作为一类小的热休克蛋白在晶状体内也发挥分子伴侣的功能, 参与维持晶状体微环境的稳定并保持晶状体透明。 β / γ 晶状体蛋白作为晶状体内的结构蛋白, 具有相似的单体结构, 主要差异在于 β 晶状体蛋白末端的无序无结构多肽。这使得 β 晶状体蛋白与 γ 晶状体蛋白在晶体内寡聚状态不同, β 蛋白多以二聚体或多聚体形式存在, γ 晶状体蛋白则为单体。此外, 除晶状体结

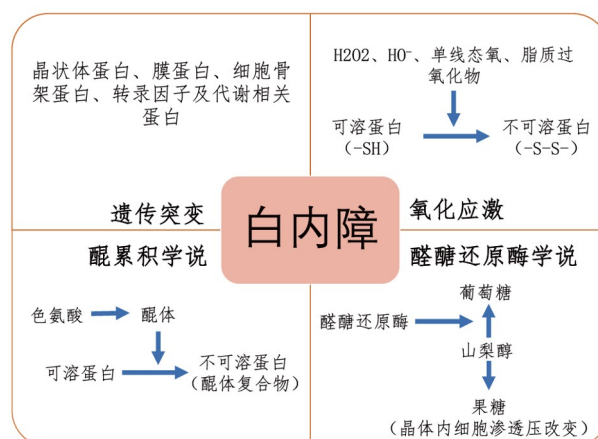


图2 白内障发病机制概述

Figure 2 Pathogenesis of cataract

构蛋白外, 膜蛋白如缝隙连接蛋白(gap junction alpha protein, GJA)、主要内源性蛋白(major intrinsic protein, MIP)、转录因子如成对同源域转录因子3(paired-like homeodomain 3, PITX3)、叉头盒E3(forkhead box E3, FOXE3)和配对框基因6(paired box 6, PAX6)等对于晶状体稳态的维持也极其重要。这些非晶体球蛋白的突变均已被证实与人类白内障有关^[11]。

目前本团队共定位了22个先天性白内障新突变位点并进行了首次报道, 占目前全球所报道突变的近1/30, 突变位点均已被美国Cat-map突变数据库收录。其中关于特殊表型的先天性白内障疾病相关基因克隆的研究成果已被收录至美国国立眼科研究所眼科基因组库, 拓宽了先天性白内障的基因谱。该系列成果已被中华医学会眼科学分会列为2009~2013年我国眼科学十大研究进展之一。团队从分子、蛋白质、细胞、组织、动物等不同水平上全面揭示了先天性白内障的发病机制。研究不仅涵盖几乎所有晶状体蛋白家族, 包括 α 晶状体蛋白(CRY α A-R54L、R116H等), β 晶状体蛋白(CRY β B1-S129R/R233H; CRY β B2-A2V/R188H/W151R; CRYBA3/A1-G91del等)^[12~15]和 γ 晶状体蛋白(CRY γ C-C109X/G129C; CRY γ D-W43R/G61C/R140X; CRY γ S-G75V等)^[16~19], 还进一步深入研究了晶状体蛋白的生物化学性质与结构生物学特征, 充分阐释了晶状体内的蛋白质稳态调控机理及其诱发白内障的发病机制, 进一步为白内障药物的研发筛选奠定了理论基础。

1.2 氧化应激与白内障

氧化应激是白内障发生发展过程中的关键因素, 晶体内氧化还原状态的稳态是维持晶体弹性结构和光学特性的基础^[20,21]. 研究表明, 白内障的晶状体较正常晶状体具有更高的脂质过氧化水平. 过氧化氢作为眼内重要的氧化物质, 在白内障患者晶状体中含量为正常组的30倍^[22,23]. 高浓度的活性氧通过促进晶状体细胞的凋亡、晶状体蛋白变性、晶状体蛋白溶解度降低等影响蛋白质折叠、修饰及聚集, 从而导致晶状体混浊. 目前抗氧化治疗已经成为白内障的潜在治疗手段^[24].

1.3 醌累积与白内障

体内氨基酸代谢异常可产生醌亚氨酸, 后者作为老年性白内障的激发物质, 在白内障的发生发展过程中发挥着重要作用^[25]. 醌可与氨基酸发生交联从而破坏蛋白功能. 研究表明, 醌可以把巯基氧化成二硫键, 破坏晶状体中晶状体蛋白的相互作用, 影响晶体内蛋白稳态并形成聚集^[26]. 苯氧化后可形成活性醌, 实验上可运用于白内障动物模型的构建^[25].

1.4 醛糖还原与白内障

醛糖还原酶可催化葡萄糖转化为山梨糖醇, 促使白内障形成^[27]. 正常血糖环境下, 细胞中葡萄糖主要通过糖酵解途径代谢^[28]. 而在高糖的环境下, 30%以上的葡萄糖代谢为多元醇, 后者不易透过细胞膜从而在胞内累积形成高渗环境, 最终导致晶状体混浊^[29,30]. 因此, 醛糖还原酶抑制剂被认为是一种潜在的可不同程度阻止或延缓白内障进展的药物^[31]. 研究表明, 羟苯磺酸作为醛糖还原酶抑制剂可有效延缓大鼠早期白内障的进展^[32].

2 白内障研究模型的建立

晶状体内蛋白质异常聚集是白内障发生的根本原因, 错误折叠的蛋白将破坏晶状体蛋白间相互作用的平衡, 使得晶状体内蛋白稳定性及可溶性下降. 因此, 如何清除或逆转晶状体中蛋白的异常聚集一直是研究的热点. 既往研究认为, 外源性补充抗氧化物质或各类抑制剂可延缓白内障的进展, 但并不能逆转混浊的晶状体. 有趣的是, 近年来两篇发表在*Nature*和*Science*的

重要研究表明, 5-胆甾醇-3 β ,25-二醇与羊毛甾醇可以有效地逆转聚集, 使晶状体重新恢复透明^[33,34]. 这些小分子药物的发现标志着白内障新药研发及筛选的里程碑式进展.

在药物筛选过程中模型的选择同样重要. 目前常见的筛选模型有体外筛选模型、白内障细胞模型、类器官模型与转基因小鼠疾病模型.

2.1 体外蛋白筛选模型构建

晶状体内混浊组分主要为晶状体蛋白的异常聚集. 通过施予外源表达的纯化晶状体蛋白氧化、紫外暴露等外界刺激可体外模拟体白内障的发病过程. 最为常见的是以先天性白内障突变位点构建相应的外源表达载体, 通过体外表达及纯化系统, 获得目标蛋白进行后续的生物化学性质与结构生物学特征的检测. 白内障超声乳化手术过程中产生的混浊晶体碎屑也可作为体外白内障模型. 施予小分子药物库进行筛选, 后通过溶液的生物物理性质(如紫外光谱400 nm下的吸光度或内源性荧光的锐利光散)反映处理前后的蛋白生物物理学特征, 进而对小分子药物的药效进行评估.

2.2 晶状体类器官模型的构建

人工诱导的多能干细胞(iPSCs)为构建体外类器官模型提供了可能. 本团队创立了“荷包蛋”法, 即将人尿液细胞来源iPSCs体外诱导成直径3 mm、透明、表达晶状体特异性标志物、具有人晶状体类似结构及光学特性的再生晶状体, 其在一定程度上再现了人晶状体的发育过程, 这是迄今为止已报道的最成熟的人体外再生晶体构建方法^[35]. 近期, 又对先天性白内障患者的尿液进行体外重编程并成功构建出了患者特异性的体外白内障模型, 该模型特异的晶状小体与患者白内障的形态及病理特征类似, 并进一步运用该模型对潜在的白内障治疗小分子进行了验证^[36].

2.3 相关白内障的动物模型建立

白内障动物模型主要有斑马鱼(*Danio rerio*)、小鼠(*Mus musculus*)及大鼠(*Rattus norvegicus*). 最常见的白内障动物模型是利用转基因技术基于先天性白内障突变构建的, 目前已报道多种先天性白内障小鼠^[37]. 本团队^[38]运用晶状体蛋白 α A(Y118D)突变小鼠, 探究该突变诱导的内质网应激在白内障发生中的蛋白稳态

调控作用. 已有研究表明, 紫外线辐照可导致动物晶状体混浊, 采用已知恒定光照强度的紫外灯对大鼠眼进行辐照可以诱导皮质性白内障的发生, 从而完成白内障模型的构建^[39]. 糖尿病也可导致并发性白内障. 研究显示, 日龄21天的大鼠腹腔、球后或皮下注射半乳糖溶液或生后2日大鼠注射链脲佐菌素(Streptozotocin, STZ)可构建糖尿病性并发性白内障的模型, 此类模型可用于白内障发病机制的研究及候选药物的筛选^[40,41]. 亚硒酸盐可与房水中少量的过氧化氢反应生成不同形式的活性氧, 改变晶状体蛋白结构导致晶状体混浊, 腹腔注射高浓度亚硒酸盐可模拟氧化应激相关的白内障模型并用于模型相关机制及药物筛选研究^[42].

3 白内障药物筛选及研发进展

目前白内障药物大多基于此前对白内障发病机制的研究. 大量研究证明, 谷胱甘肽作为一类重要的抗氧化化合物可减轻晶状体活性氧及脂质过氧化损伤, 是一类潜在的预防性药物. 叶黄素、玉米黄质、维生素E/C和胡萝卜素作为抗氧化药物同样已用于白内障的预防^[43~45]. Vita-Ioduro(法国)和Quinax(美国)两个针对抗氧化的药物从20世纪80年代开始已应用于临床白内障的预防^[46]. Catalin(吡诺克辛, 1958年上市)作为抑制醌累积的一类眼药水应用于临床, 其可完全抑制醌介导的巯基向二硫键的转换, 对早期起病的白内障有一定效果^[47~50]. 近期, 两个开创性研究指出, 5-胆甾醇-3b,25-二醇与羊毛甾醇可以有效地逆转混浊的晶状体, 这也使得药物研发的靶点转向晶状体中蛋白聚集体, 开启了白内障药物防治的新篇章^[33,34].

3.1 高通量药物筛选平台的建立

小分子药物的快速筛选离不开高效的高通量筛选系统. Makley等人^[34]利用高通量差异荧光筛选系统以分子伴侣蛋白热休克蛋白27(Hsp27)为模式蛋白进行小分子药物筛选. 最终发现, 5-胆甾醇-3b,25-二醇小分子可以减少Hsp27的错误折叠并增强其溶解度. Hsp27与 α 晶状体蛋白高度同源, 提示该分子对 α 晶状体蛋白突变所致的先天性白内障有潜在的治疗效果. 该系统是首个基于蛋白聚集模型的白内障高通量药物筛选体系. 然而该平台仅可筛选靶向 α 晶状体

蛋白相关的小分子药物, 具有一定的局限性. 因此, 本团队优化并搭建了一个全新的基于蛋白聚集体的小分子药物筛选平台(图3)^[51]. 体外实验部分: 利用白内障术中收集的混浊晶体碎片为筛选模型, 使用本团队建立的白内障防治新药筛选化合物库进行处理. 运用高通量设备检测处理前后样本的浊度变化、蛋白聚集程度变化、聚集体形态变化、样品内蛋白可溶程度变化、可溶组分鉴定分析等指标, 筛选出活性小分子. 细胞实验部分: 利用白内障细胞模型进行药物筛选, 通过高内涵活细胞成像系统对加药前后细胞内蛋白聚集比例进行统计, 并检测不同药物对细胞活力、细胞生长曲线的影响, 找出对蛋白聚集有预防或逆转作用的小分子化合物, 并初步评估候选活性小分子治疗白内障的生物有效性和安全性. 最后对筛选出的小分子药物在体外类器官及动物模型上进行试验, 从不同层次全面评估白内障防治候选药物药效, 并结合活性小分子的药理学研究, 开展临床前候选药物研发^[51].

3.2 新分子实体设计合成

羊毛甾醇作为胆固醇合成的中间产物, 存在于羊毛脂内的非皂化物中. 本团队^[33,52,53]首次发现并确定了LSS基因是白内障致病基因, 阐述了LSS基因突变诱发先天性白内障的致病机理, 并发现其产物羊毛甾醇可有效逆转晶状体蛋白异常聚集, 使老年狗的白内障晶状体恢复透明. 但由于羊毛甾醇的溶解度低且体内代谢为胆固醇的过程不可控, 在成药方面仍具有一定局限性. 因此, 以羊毛甾醇为先导化合物并对其进行结构改造, 构建了45种羊毛甾醇衍生物, 利用筛选平台进行药物活性及生物毒性的验证以寻找成药性最好的小分子^[54]. 最终发现了部分改造后的衍生物相比于羊毛甾醇($EC_{50}=1.42\ \mu\text{mol/L}$)具有更好的效果如化合物C6($EC_{50}=57\ \text{nmol/L}$)、化合物C35($EC_{50}=18\ \text{nmol/L}$). 进一步的生物评估也在类器官模型及动物模型上验证, 发现羊毛甾醇衍生物可以使白内障化的晶状体类器官模型变透明. 上述提示其衍生物具有更好的药物活性的结果已部分发表^[36].

4 总结与展望

白内障是全球首位致盲眼病, 目前手术治疗已不

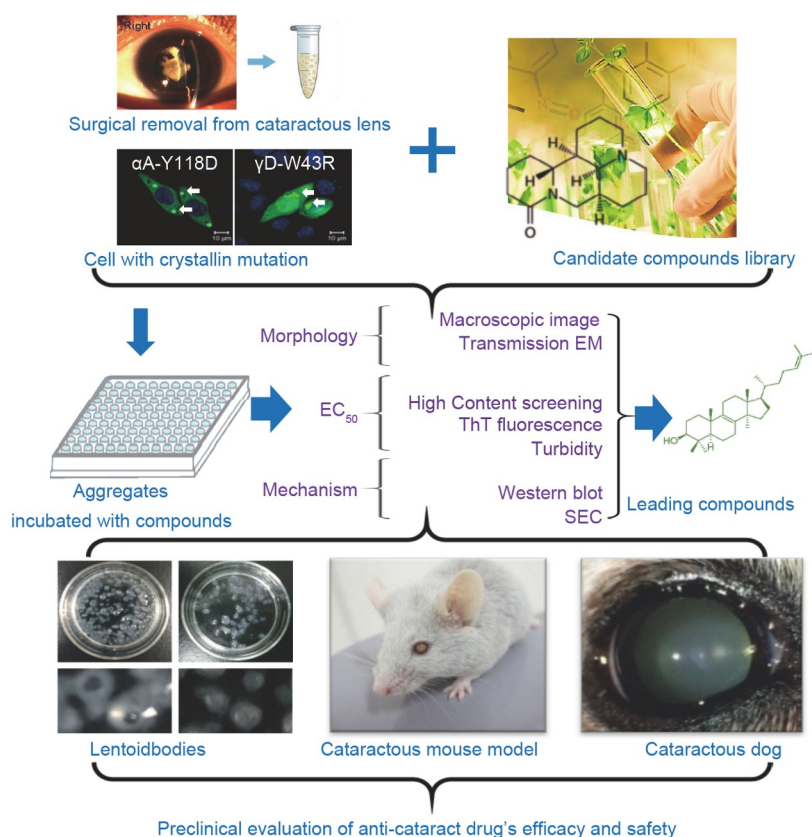


图 3 新型高通量白内障药物筛选平台^[51]

Figure 3 A novel high-throughput drug-screening platform for anti-cataract drugs^[51]

能完全满足现有需求, 眼科医生一直期待安全有效的预防、延缓及逆转白内障药物的出现. 抗蛋白聚集类小分子药物为白内障治疗带来了曙光. 目前, 白内障药物的研究方向已逐渐转向靶向蛋白聚集体逆转晶状体混浊的角度, 预防和治疗药物的研究也取得了阶

段性的进展. 然而, 截至目前, 还没有严格的临床应用对照研究. 白内障药物的筛选、改造及验证工作还需继续, 期望在不久的将来, 能找到安全有效的白内障防治药物, 改善患者生活质量及减轻社会医疗卫生体系的沉重负担.

参考文献

- 1 Prokofyeva E, Wegener A, Zrenner E. Cataract prevalence and prevention in Europe: a literature review. *Acta Ophthalmol*, 2013, 91: 395–405
- 2 Lian R R, Afshari N A. The quest for homeopathic and nonsurgical cataract treatment. *Curr Opin Ophthalmol*, 2020, 31: 61–66
- 3 Wang W, Yan W, Fotis K, et al. Cataract surgical rate and socioeconomics: a global study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57: 5872
- 4 Chen X, Xu J, Chen X, et al. Cataract: advances in surgery and whether surgery remains the only treatment in future. *Adv Ophthalmol Pract Res*, 2021, 1: 100008
- 5 Banh A, Bantseev V, Choh V, et al. The lens of the eye as a focusing device and its response to stress. *Prog Retinal Eye Res*, 2006, 25: 189–206
- 6 Bassnett S. Lens organelle degradation. *Exp Eye Res*, 2002, 74: 1–6
- 7 Tholozan F M D, Quinlan R A. Lens cells: more than meets the eye. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39: 1754–1759
- 8 Luo C, Xu J, Fu C, et al. New insights into change of lens proteins' stability with ageing under physiological conditions. *Br J Ophthalmol*, 2021, doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-319834

- 9 Li J, Chen X, Yan Y, et al. Molecular genetics of congenital cataracts. [Exp Eye Res](#), 2020, 191: 107872
- 10 Wang P Y, Cao L H, Song T. Research Progress on pathogenic genes of congenital cataract (in Chinese). *Chin Med*, 2018, 13: 5 [王晶莹, 曹丽华, 宋涛. 先天性白内障致病基因研究进展. *中国医药*, 2018, 13: 5]
- 11 Shiels A, Hejtmancik J F. Mutations and mechanisms in congenital and age-related cataracts. [Exp Eye Res](#), 2017, 156: 95–102
- 12 Xu J, Wang S, Zhao W J, et al. The congenital cataract-linked A2V mutation impairs tetramer formation and promotes aggregation of β B2-crystallin. [PLoS ONE](#), 2012, 7: e51200
- 13 Xu J, Wang H, Wang A, et al. β B2 W151R mutant is prone to degradation, aggregation and exposes the hydrophobic side chains in the fourth Greek Key motif. [Biochim Biophys Acta \(BBA\) - Mol Basis Dis](#), 2021, 1867: 166018
- 14 Wang H, Tian Q, Xu J, et al. Cataract-causing G91del mutant destabilised β A3 heteromers formation linking with structural stability and cellular viability. [Br J Ophthalmol](#), 2022, 106: 1473–1478
- 15 Xu J, Wang H, Wu C, et al. Pathogenic mechanism of congenital cataract caused by the CRYBA1/A3-G91del variant and related intervention strategies. [Int J Biol Macromol](#), 2021, 189: 44–52
- 16 Zhu S, Xi X B, Duan T L, et al. The cataract-causing mutation G75V promotes γ S-crystallin aggregation by modifying and destabilizing the native structure. [Int J Biol Macromol](#), 2018, 117: 807–814
- 17 Xi Y B, Chen X J, Zhao W J, et al. Congenital cataract-causing mutation G129C in γ C-crystallin promotes the accumulation of two distinct unfolding intermediates that form highly toxic aggregates. [J Mol Biol](#), 2015, 427: 2765–2781
- 18 Yang X, Xu J, Fu C, et al. The cataract-related S39C variant increases γ S-crystallin sensitivity to environmental stress by destroying the intermolecular disulfide cross-links. [Biochem Biophys Res Commun](#), 2020, 526: 459–465
- 19 Fu C, Xu J, Jia Z, et al. Cataract-causing mutations L45P and Y46D promote γ C-crystallin aggregation by disturbing hydrogen bonds network in the second Greek key motif. [Int J Biol Macromol](#), 2021, 167: 470–478
- 20 Chen H, Zhou J. Effects of sodium selenite on oxidative damage in the liver, kidney and brain in a selenite cataract rat model. [Biol Trace Elem Res](#), 2020, 197: 533–543
- 21 Lou M F. Redox regulation in the lens. [Prog Retinal Eye Res](#), 2003, 22: 657–682
- 22 Małgorzata N, Andrzej G. The role of the reactive oxygen species and oxidative stress in the pathomechanism of the age-related ocular diseases and other pathologies of the anterior and posterior eye segments in adults. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 3164734
- 23 Babizhayev M A. Mitochondria induce oxidative stress, generation of reactive oxygen species and redox state unbalance of the eye lens leading to human cataract formation: disruption of redox lens organization by phospholipid hydroperoxides as a common basis for cataract. [Cell Biochem Funct](#), 2011, 29: 183–206
- 24 Mulhern M L, Madson C J, Danford A, et al. The unfolded protein response in lens epithelial cells from galactosemic rat lenses. [Invest Ophthalmol Vis Sci](#), 2006, 47: 3951–3959
- 25 Xu G T, Zigler Jr J S, Lou M F. Establishment of a naphthalene cataract model *in vitro*. [Exp Eye Res](#), 1992, 54: 73–81
- 26 Bittner S. When quinones meet amino acids: chemical, physical and biological consequences. [Amino Acids](#), 2006, 30: 205–224
- 27 Jin H K. Mechanisms initiating cataract formation proctor lecture. *Invest Ophthalmol*, 1974, 13: 713
- 28 Kador P F, Akagi Y, Kinoshita J H. The effect of aldose reductase and its inhibition on sugar cataract formation. [Metabolism](#), 1986, 35: 15–19
- 29 Soni P, Choudhary R, Bodakhe S H. Effects of a novel isoflavonoid from the stem bark of *Alstonia scholaris* against fructose-induced experimental cataract. *J Integrat Med (Eng Ed)*, 2019, 17: 9
- 30 Zhao W, Devamanoharan P S, Varma S D. Fructose-mediated damage to lens α -crystallin: prevention by pyruvate. [Biochim Biophys Acta \(BBA\)-Mol Basis Dis](#), 2000, 1500: 161–168
- 31 Zukin L M, Pedler M G, Groman-Lupa S, et al. Aldose reductase inhibition prevents development of posterior capsular opacification in an *in vivo* model of cataract surgery. [Invest Ophthalmol Vis Sci](#), 2018, 59: 3591
- 32 Ji L X, Cheng L X, Yang Z H. Diosgenin, a novel aldose reductase inhibitor, attenuates the galactosemic cataract in rats. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 7309816
- 33 Zhao L, Chen X J, Zhu J, et al. Lanosterol reverses protein aggregation in cataracts. [Nature](#), 2015, 523: 607–611
- 34 Makley L N, McMenimen K A, DeVree B T, et al. Pharmacological chaperone for α -crystallin partially restores transparency in cataract models. [Science](#), 2015, 350: 674–677
- 35 Fu Q, Qin Z, Jin X, et al. Generation of functional lentoid bodies from human induced pluripotent stem cells derived from urinary cells. [Invest](#)

- Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58: 517
- 36 Lyu D, Zhang L, Qin Z, et al. Modeling congenital cataract *in vitro* using patient-specific induced pluripotent stem cells. *npj Regen Med*, 2021, 6: 60
 - 37 Jia J, Da J J. Research progress in animal models of cataract (in Chinese). *Exp Animals Comparat Med*, 2018, 38: 78–82 [贾杰, 代解杰. 白内障动物模型的研究进展. *实验动物与比较医学*, 2018, 38: 78–82]
 - 38 Jia Z K, Fu C X, Wang A L, et al. Cataract-causing allele in CRYAA (Y118D) proceeds through endoplasmic reticulum stress in mouse model. *Zool Res*, 2021, 42: 300–309
 - 39 Mody Jr V C, Kakar M, Söderberg P G, et al. High lenticular tolerance to ultraviolet radiation-B by pigmented guinea-pig, application of a safety limit strategy for UVR-induced cataract. *Acta Ophthalmol*, 2012, 90: 226–230
 - 40 Patil M A, Suryanarayana P, Putcha U K, et al. Evaluation of neonatal streptozotocin induced diabetic rat model for the development of cataract. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 1–10
 - 41 Wang F, Ma J, Han F, et al. DL-3-*N*-butylphthalide delays the onset and progression of diabetic cataract by inhibiting oxidative stress in rat diabetic model. *Sci Rep*, 2016, 6: 19396
 - 42 De Stefano I, Tanno B, Giardullo P, et al. The patched 1 tumor-suppressor gene protects the mouse lens from spontaneous and radiation-induced cataract. *Am J Pathol*, 2015, 185: 85–95
 - 43 Zhang Y, Jiang W, Xie Z, et al. Vitamin E and risk of age-related cataract: a meta-analysis. *Public Health Nutr*, 2015, 18: 2804–2814
 - 44 Jiang H, Yin Y, Wu C R, et al. Dietary vitamin and carotenoid intake and risk of age-related cataract. *Am J Clin Nutr*, 2019, 109: 43–54
 - 45 Christen W G, Liu S, Glynn R J, et al. Dietary carotenoids, vitamins C and E, and risk of cataract in women. *Arch Ophthalmol*, 2008, 126: 102–109
 - 46 Babizhayev M A. Generation of reactive oxygen species in the anterior eye segment. Synergistic codrugs of *N*-acetylcarnosine lubricant eye drops and mitochondria-targeted antioxidant act as a powerful therapeutic platform for the treatment of cataracts and primary open-angle glaucoma. *BBA Clin*, 2016, 6: 49–68
 - 47 Chasovnikova L V, Formazyuk V E, Sergienko V I, et al. The antioxidative properties of carnosine and other drugs. *Biochem Intl*, 1990, 20: 1097
 - 48 Zygulska-Mach H, Pioruńska M, Paziewski E. [Use of the preparation quinox in the trial treatment of senile and secondary cataract]. *Wiadomości Lekarskie*, 1982, 35: 1239
 - 49 Prost M, Toczowski J. Clinical evaluation of the inhibitory effect of Quinox on the progression of senile cataract. *Klin Oczna*, 1982, 84: 71–72
 - 50 Stankiewicz A, Poppe E, Stasiewicz B, et al. Evaluation of the effectiveness of Quinox in the prevention of the development of senile cataract. *Klin Oczna*, 1990, 92: 52–54
 - 51 Xu J, Fu Q, Chen X, et al. Advances in pharmacotherapy of cataracts. *Ann Transl Med*, 2020, 8: 1552
 - 52 Chen X J, Hu L D, Yao K, et al. Lanosterol and 25-hydroxycholesterol dissociate crystallin aggregates isolated from cataractous human lens via different mechanisms. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 506: 868–873
 - 53 Hu L D, Wang J, Chen X J, et al. Lanosterol modulates proteostasis via dissolving cytosolic sequestosomes/aggresome-like induced structures. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Mol Cell Res*, 2020, 1867: 118617
 - 54 Yang X, Chen X J, Yang Z, et al. Synthesis, evaluation, and structure-activity relationship study of lanosterol derivatives to reverse mutant-crystallin-induced protein aggregation. *J Med Chem*, 2018, 61: 8693–8706

Advances in pathogenesis and pharmacotherapy of cataract

XU JingJie^{1,2}, ZHANG Ying^{1,2}, YAO Ke² & CHEN XiangJun^{1,2}

1 Institute of Translational Medicine, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310020, China;

2 Eye Center of the Second Affiliated Hospital, Medical College of Zhejiang University, Hangzhou 310092, China

Cataract is the leading cause of vision impairment worldwide. As the population ages, the prevalence of cataract will increase rapidly, which has caused a substantial social and economic burden. Although cataract surgery is effective, it still suffers from complications and high costs and could not meet the increasing surgery demand. Therefore, pharmacological treatment for cataracts is cheaper and more readily available for patients. Therefore, research on the pathogenesis of cataract and exploring potential therapeutic drugs for cataract have always been a research hotspot for years. Based on our team's current work, this article summarizes the pathogenesis and pharmacotherapy strategies of cataract from the pathogenesis of cataract, the cataract disease models, and the development of anti-cataract drugs.

cataract, pathogenesis, pharmacotherapy

doi: [10.1360/SSV-2022-0068](https://doi.org/10.1360/SSV-2022-0068)