

波形蛋白与糖皮质激素性白内障的关系

葛佳佳, 苏 胜, 刘 平

基金项目: 国家自然科学基金资助 (No. 30973275)

作者单位: (150001) 中国黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院

作者简介: 葛佳佳, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 白内障的基础。

通讯作者: 刘平, 男, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 中华医学会眼科专业委员会委员, 中华医学会眼科专业委员会白内障学组委员, 中华医学会眼科专业委员会防盲学组委员, 研究方向: 角膜病、晶状体疾病的基础与临床。pingliuhmu@126.com

收稿日期: 2014-06-10 修回日期: 2014-10-08

Relationship between vimentin and glucocorticoid-induced cataract

Jia-Jia Ge, Sheng Su, Ping Liu

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 30973275)

Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Ping Liu. Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. pingliuhmu@126.com

Received: 2014-06-10 Accepted: 2014-10-08

Abstract

• Long-term use of systemic or topical glucocorticoid can cause posterior subcapsular opacities (PSO), named glucocorticoid-induced cataract (GIC). There are many hypotheses on the pathogenesis of GIC. However, no one has well explained the formation of PSO, which leads to no effective approaches in the prevention and/or treatment. A new opinion is that hormones might affect lens epithelial cells through GR-mediated vimentin changes, which eventually result in the formation of GIC. Therefore, the association between vimentin and lens epithelial cell proliferation and differentiation, maybe a new direction for further studies in the pathogenesis of GIC.

• KEYWORDS: vimentin; glucocorticoid; glucocorticoid-induced cataract; lens

Citation: Ge JJ, Su S, Liu P. Relationship between vimentin and glucocorticoid-induced cataract. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(11):1975-1977

摘要

长期全身或局部使用糖皮质激素可引起晶状体后囊下混浊 (posterior subcapsular opacities, PSO), 称为糖皮质激素

性白内障 (glucocorticoid-induced cataract, GIC)。有关 GIC 的发病机制, 有多种假说, 但都不能很好地解释 PSO 的形成过程, 因而在预防和治疗上尚无有效手段。有新观点认为, 激素可能通过其受体介导的波形蛋白的改变影响晶状体上皮细胞增殖和分化, 最终导致 GIC 的形成。因此, 研究波形蛋白对晶状体上皮细胞增殖和分化的影响, 可能是 GIC 发病机制研究的一个新方向。

关键词: 波形蛋白; 糖皮质激素; 激素性白内障; 晶状体
DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2014.11.16

引用: 葛佳佳, 苏胜, 刘平. 波形蛋白与糖皮质激素性白内障的关系. *国际眼科杂志* 2014;14(11):1975-1977

0 引言

糖皮质激素性白内障 (glucocorticoid-induced cataract, GIC) 是激素使用在眼部的主要并发症, GIC 的发病机制已日益引起眼科工作者的重视^[1]。现有的研究资料对 GIC 的形成机制有了初步了解, 主要包括代谢紊乱、渗透压异常^[2]、氧化-构象损伤、蛋白聚集物形成、糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 介导的细胞分化异常等学说。波形蛋白 (vimentin) 作为细胞骨架蛋白, 是中间丝家族中的重要成员, 大量存在于晶状体的细胞中。研究表明, GR 介导的波形蛋白的变化, 直接影响晶状体细胞的形态和功能, 进而导致 GIC 的形成。

1 糖皮质激素性白内障

Black 等于 1960 年首先报道全身应用激素与白内障发生关系密切。1963 年, Valerio 指出眼局部应用激素可以引起晶状体混浊。1980 年, Kewley 等^[3]报道激素吸入治疗也能引起 GIC。此后的流行病学及临床观察资料相继证实, 全身、局部应用激素及激素吸入治疗均可能引起白内障^[4]。典型的 GIC 表现为晶状体后囊膜下混浊 (posterior subcapsular opacities, PSO)。

1.1 GIC 的特点 GIC 的临床特点有^[5]: (1) 一般在使用激素 1a 左右发生 PSO, 但也有成年人应用激素 4mo 后即发生 PSO 的报道。(2) PSO 的发生与发展与激素应用的剂量有关, 但也有报道认为与剂量的关系不大。(3) 儿童较成人对激素更敏感, 其 PSO 的发生及发展较快, 需要的激素剂量也低于成人。(4) 激素性 PSO 与个体易感性和遗传因素有关, 同一个体的双眼发生激素性 PSO 也有差别, 提示同一个体不同眼别对激素的敏感性可能存在差异。(5) 眼局部应用激素较全身应用更易发生 PSO。(6) PSO 一旦形成并影响视力, 停用激素并不能使 PSO 减轻或恢复正常。(7) 常常伴随有激素性高眼压或激素性青光眼。

1.2 GIC 形态学和组织学特点 GIC 是一种后囊膜下白内障 (posterior subcapsular cataract, PSC)。PSC 作为白内障的一种类型, 其发生率约占所有白内障的 14% ~

16%^[6],许多因素与PSC有关,其中长期使用激素是主要的危险因素。GIC无论在病因学还是形态学上,都与其他类型白内障(皮质性、核性白内障)有明显的不同。其主要形态学改变为^[7]:后囊下皮质混浊,可向后侵及后囊,也可向前方皮质不规则延伸。病灶边界一般比较清楚,有时边界周边环绕云雾状混浊。仔细观察病灶可以看到许多细小的黄白色混浊,这些混浊被同样大小的空泡间隔,整个外观呈沙石颗粒状,其间偶见条纹或大的空泡。局部与全身应用激素引起的PSC在形态学上没有差别。其组织学改变的特征是^[8]:晶状体前囊、前部皮质及核区相对正常,组织学改变主要发生在晶状体后部,后极部可见上皮细胞出现,晶状体纤维细胞肿胀、排列紊乱、核伸长,后囊下皮质区可见不同程度圆形病变及空泡,晶状体赤道部常见纤维细胞排列紊乱,上皮细胞向后囊部迁移;电镜下可见纤维细胞不规则,失去正常结构,细胞间犬牙状交错,细胞间紧密连接出现分离,圆形病变位于纤维细胞间。

2 波形蛋白与GIC

2.1 波形蛋白结构与功能 波形蛋白是一种细胞骨架成分,属于Ⅲ型中间丝纤维,直径10nm,由中间丝纤维蛋白构成。中间丝纤维蛋白由3个结构域组成:头部的氨基端(N端)、尾部的羧基端(C端)和两端之间的螺旋杆状区,其中螺旋杆状区包含两个卷曲片段,这两个片段又可分为若干结构域^[9,10]。波形蛋白由464个氨基酸残基组成,相对分子质量约为57,000Da,从鱼到人类的不同种属,波形蛋白的氨基酸序列高度一致,说明其在进化过程中是非常保守的^[10,11]。波形蛋白作为重要的细胞骨架蛋白,其在晶状体细胞中适量表达,对于维持晶状体细胞正常的形态和功能,具有重要意义^[12]。除了维持细胞的完整性以外,波形蛋白的功能主要还包括:(1)影响细胞黏附和迁移;(2)参与细胞信号转导;(3)调节细胞凋亡;(4)调节基因组DNA的表达^[11]。

2.2 波形蛋白在GIC形成过程中的作用 波形蛋白主要在晶状体上皮细胞中表达,当上皮细胞开始分化为纤维细胞时,波形蛋白的表达逐渐减少,少量存在于表层皮质中,从皮质到核逐渐消失^[13]。关于波形蛋白在晶状体上皮细胞分化过程中逐渐消失的意义,目前尚不明确。在哺乳动物晶状体和红细胞的发育过程中,波形蛋白呈现类似的减量调节。Sandilands等通过激光共聚焦显微镜发现,晶状体囊后2~3mm是波形蛋白的阳性表达区域,之后波形蛋白信号急剧降低^[14]。生物化学和免疫组化研究也显示,波形蛋白似乎在年长的纤维细胞中表达缺失^[15,16]。根据这些变化,研究者推测波形蛋白的消失在晶状体纤维细胞分化,包括脱核、细胞伸长等过程中发挥作用^[14]。新近的研究表明,波形蛋白的表达与糖皮质激素及其受体相关。波形蛋白决定了细胞质中GR的积聚^[16];口服类固醇治疗能使上睑结膜Kaposiform血管内皮瘤密集的梭形细胞中波形蛋白的表达受到抑制^[17];地塞米松也能抑制波形蛋白在蛛网膜下腔出血后的兔基底动脉的表达。然而,波形蛋白在晶状体内生物学方面的确切作用是未知的。不过,早期的研究表明波形蛋白表达的变化参与了白内障形成。Capetanaki等报道^[18],在转基因小鼠中,过表达的波形蛋白抑制正常纤维细胞的分化并导致白内障的形成。以往的研究还证实了波形蛋白参与晶状体上皮细胞信号转导,细胞结构改变,以及细胞分化和凋亡^[11]。由此推测,波形蛋白的表达变化可能影响晶状体上皮细胞功能,从而导致

晶状体透明度的改变^[19]。

国内外关于波形蛋白在GIC发病机制中作用的研究较少,国内严宏等应用GR拮抗剂RU486(米非司酮)干预激素介导的体外培养的大鼠晶状体上皮细胞中波形蛋白的变化^[14],结果显示,RU486能够抑制激素诱导的波形蛋白的表达下降。由此推测,GR介导的晶状体波形蛋白的改变参与了GIC的形成,并且发挥着重要作用,但其确切机制尚不明确。除了大鼠,在人类的晶状体中通过原位杂交技术也能检测到GR的存在^[20,21]。该受体特异性取决于拮抗剂RU486。因此,RU486提供了一种在GIC形成过程中评估受体介导的事件的方法^[22]。研究表明,RU486可以抑制糖皮质激素诱导的GR活性的降低。值得注意的是,RU486在晶状体上皮细胞可以阻止糖皮质激素诱导的基因表达和蛋白质代谢的相关变化^[23],但不能完全地拯救糖皮质激素诱导的细胞凋亡^[24]。早期的研究表明,存在于大鼠晶状体上皮细胞中的GR能够与经典的糖皮质激素反应元件(glucocorticoid response element, GRE)结合并且调节靶基因的表达^[25]。糖皮质激素,在细胞生理机制中扮演重要的调控作用,一般可以通过被动扩散方式透过细胞膜结合到GR上。受体激动剂通过激活配体诱导其构象发生变化,从而导致热休克蛋白的分解以及受体磷酸化。配体-受体复合物易位到细胞核,二聚化,并结合到GRE(通常存在于目标基因的5'侧翼区)^[26]。构象变化赋予激素-受体复合物结合DNA的能力进而调控靶基因的表达。DNA微阵列杂交实验表明,糖皮质激素作用后的人晶状体上皮细胞与对照组相比,转录物广泛地上调或下调^[27]。

另外,糖皮质激素作用于人晶状体上皮细胞后导致GR活化,随后通过调控有丝分裂原激活蛋白激酶(Mitogen activated protein kinases, MAPKs)和磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(PI3K/AKT)通路来调控目的基因的表达^[26,27]。从原代培养的人晶状体上皮细胞微阵列数据分析,发现糖皮质激素-GR通过MAPK和PI3K/AKT信号通路活化,进而可能影响诸多细胞功能,如增殖、分化、凋亡、存活或迁移。MAPK和PI3K/AKT通路已经被证实许多细胞类型中具有类似的功能,其中包括晶状体上皮细胞^[28,29]。这些通路的调控,可能导致晶状体上皮细胞异常的增殖、分化、运动性、存活或凋亡变化,所有这些都可能与GIC的形成有关。糖皮质激素可能通过调节这些信号传导通路参与晶状体上皮细胞功能改变和白内障的形成。有报道表明,波形蛋白的表达和活性变化也涉及PI3K/AKT和MAPK两种通路参与^[30]。推测上,糖皮质激素-GR可能通过这两种通路来调控,使波形蛋白的表达降低。波形蛋白含量的减少可能导致异常的晶状体上皮细胞分化、信号转导、存活以及凋亡,最终诱导GIC的形成。但具体的作用机制尚不明确。

3 结论及研究前景

GIC与老年性白内障有明显的区别,前者有明确的激素使用这一诱因,影响因素单一,而后者往往与衰老、紫外线辐射、代谢异常、氧化损伤等诸多因素有关,在漫长的时间里复合影响,相关的药物也仅能改善其中的某个方面,不能从根本上预防和治疗。由于GIC的单因素影响,使其药物治疗有明确的目标,如果能够深入了解GIC的发病机制,针对某个靶点设计的药物完全有可能预防GIC的发生。因此,研究GIC准确的发病机制成为了研究的重点和

热点。波形蛋白可能是其中重要的因素,但就目前的研究结果来看,还很难确定是波形蛋白的改变导致了白内障,还是白内障形成破坏了细胞结构,引起波形蛋白的改变。但无论是哪种,提升晶状体细胞内的分子伴侣的作用,保护波形蛋白的结构,或许会成为 GIC 预防和治疗的突破口。

参考文献

- 1 陈华新, 杨磊, 张端莲. 地塞米松对体外大鼠晶状体上皮细胞增殖与分化的影响. 国际眼科杂志 2008; 8(1): 32-35
- 2 王建伟, 严宏, 刘兵, 等. 大鼠激素性白内障中 Na⁺-K⁺ATP 酶活性的变化. 国际眼科杂志 2005; 5(5): 919-921
- 3 Kewley GD, Geoffrey D. Possible association between beclomethasone dipropionate aerosol and cataracts. *Aust Paediatr J* 1980; 16(2): 117-118
- 4 Ernst P, Baltzan M, Deschênes J, et al. Low-dose inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of cataracts. *Eur Respir J* 2006; 27(6): 1168-1174
- 5 王柏川, 叶剑. 糖皮质激素性白内障研究进展. 眼视光学杂志 2007; 9(4): 281-285
- 6 McCarty CA, Nanjan MB, Taylor HR. Attributable risk estimates for cataract to prioritize medical and public health action. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(12): 3720-3725
- 7 Vasavada AR, Mamidipudi PR, Sharma PS. Morphology of and visual performance with posterior subcapsular cataract. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30(10): 2097-2104
- 8 Lyu J, Kim JA, Chung SK, et al. Alteration of cadherin in dexamethasone - induced cataract organ - cultured rat lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(5): 2034-2040
- 9 Müller M, Bhattacharya SS, Moore T, et al. Dominant cataract formation in association with a vimentin assembly disrupting mutation. *Hum Mol Genet* 2009; 18(6): 1052-1057
- 10 徐浩翔, 王宝玺. 波形蛋白与疾病关系的研究进展. 基础医学与临床 2009; 29(10): 1117-1120
- 11 Ivaska J, Pallari HM, Nevo J, et al. Novel functions of vimentin in cell adhesion, migration, and signaling. *Exp Cell Res* 2007; 313(10): 2050-2062
- 12 徐国兴, 王婷婷. 波形蛋白在老年性白内障晶状体上皮细胞中的表达及其意义. 眼视光学杂志 2002; 4(4): 215-216
- 13 周健, 惠延年. 波形蛋白与晶状体纤维细胞分化及白内障形成. 国外医学·眼科学分册 2000; 2: 112-115
- 14 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. *Mol Vis* 2011; 17: 32-40
- 15 Reimer R, Helmbold H, Szalay B, et al. Nestin modulates glucocorticoid receptor function by cytoplasmic anchoring. *PLoS One* 2009; 4(6): e6084

- 16 Cho SH, Na KS. Haemangioendothelioma on the conjunctiva of the upper eyelid. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006; 34(8): 794-796
- 17 Gomis P, Tran - Dinh YR, Sercombe C, et al. Dexamethasone preventing contractile and cytoskeletal protein changes in the rabbit basilar artery after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2005; 102(4): 715-720
- 18 Stokes J, Noble J, Brett L, et al. Distribution of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases in human and rat ocular tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(7): 1629-1638
- 19 刘平, 苏胜. 白内障蛋白质组学研究的现状及未来研究方向. 眼科新进展 2014; 34(1): 1-4
- 20 Suzuki T, Sasano H, Kaneko C, et al. Immunohistochemical distribution of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in human eye. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 173(1): 121-125
- 21 Nishigori H, Kosano H, Umeda IO, et al. Inhibition of glucocorticoid-induced cataracts in chick embryos by RU486: A model for studies on the role of glucocorticoids in development. *Life Sci* 2004; 75(25): 3027-3033
- 22 Gupta V, Awasthi N, Wagner BJ. Specific activation of the glucocorticoid receptor and modulation of signal transduction pathways in human lens epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(4): 1724-1734
- 23 Wang L, Zhao WC, Leng F, et al. Glucocorticoid receptors take part in the apoptotic process of human lens epithelial cells, but the glucocorticoid receptor antagonist RU486 does not rescue the cells fully. *Mol Biosyst* 2011; 7(6): 1926-1937
- 24 Gupta V, Wagner BJ. Expression of the functional glucocorticoid receptor in mouse and human lens epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(5): 2041-2046
- 25 James ER, Fresco VM, Robertson LL. Glucocorticoid - induced changes in the global gene expression of lens epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther* 2005; 21(1): 11-27
- 26 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. 国际眼科纵览 2011; 35(3): 185-187
- 27 Gupta V, Galante A, Soteropoulos P, et al. Global gene profiling reveals novel glucocorticoid induced changes in gene expression of human lens epithelial cells. *Mol Vis* 2005; 11: 1018-1040
- 28 Zatechka JrS, Lou MF. Studies of the mitogen - activated protein kinases and phosphatidylinositol - 3 kinase in the lens. 2. The intercommunications. *Exp Eye Res* 2002; 75(2): 177-192
- 29 Clark AR, Lasa M. Crosstalk between glucocorticoids and mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3(4): 404-411
- 30 Nitta T, Kim JS, Mohucz D, et al. Murine cirrhosis induces hepatocyte epithelial mesenchymal transition and alterations in survival signaling pathways. *Hepatology* 2008; 48(3): 909-919