

自噬流调控在白内障眼病中的研究进展

王从玉^{1,2}, 李鹏飞^{1,2}, 王思文^{1,2}, 鲍思洁^{1,2}, 石海红^{1,2}, 管怀进^{1,2}

引用:王从玉,李鹏飞,王思文,等. 自噬流调控在白内障眼病中的研究进展. 国际眼科杂志 2023;23(9):1477-1481

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.82171038)

作者单位:¹(226001)中国江苏省南通市,南通大学附属医院眼科;²(226001)中国江苏省南通市,南通大学医学院

作者简介:王从玉,女,南通大学在读硕士研究生,研究方向:白内障。

通讯作者:管怀进,男,毕业于中山大学,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:白内障与防盲治盲、眼分子生物学。guanhjeye@163.com

收稿日期:2022-10-25 修回日期:2023-07-27

摘要

自噬流 (autophagic flux) 是指自噬双层膜形成、自噬体形成、自噬溶酶体形成、自噬溶酶体降解的一系列动态过程。白内障的病因较为复杂,包括基因突变引起的晶状体先天发育异常、衰老引起的氧化损伤、糖尿病引起的糖代谢异常以及术后炎症因子刺激导致晶状体上皮细胞 (LECs) 增生等因素,都与白内障的形成有关。近年来,越来越多的研究发现自噬流调控可通过改变 LECs 的状态,参与白内障的病理生理过程。因此,为了系统地了解自噬流调控对白内障眼病的影响,本文对其展开综述。

关键词:自噬流;白内障;晶状体上皮细胞

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.9.10

Research progress on autophagic flux regulation in cataract

Cong-Yu Wang^{1,2}, Peng-Fei Li^{1,2}, Si-Wen Wang^{1,2},
Si-Jie Bao^{1,2}, Hai-Hong Shi^{1,2}, Huai-Jin Guan^{1,2}

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.82171038)

¹Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China; ²Medical School of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Huai-Jin Guan. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China; Medical School of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. guanhjeye@163.com

Received:2022-10-25 Accepted:2023-07-27

Abstract

• Autophagic flux refers to a series of dynamic process of autophagic bilayer membrane formation, autophagosome formation, autophagolysosomes formation and

degradation. The etiology of cataract is complex, including congenital abnormalities in lens development due to genetic mutations, oxidative damage due to aging, abnormalities in glucose metabolism due to diabetes, and proliferation of lens epithelial cells (LECs) stimulated by postoperative inflammatory factor, all of which are associated with the development of cataracts. A growing number of research in recent years have discovered that altering the status of LECs can contribute to the pathophysiological process of cataract by regulating autophagic flux. This review summarized the impacts of autophagic flux regulation on cataract.

• KEYWORDS: autophagic flux; cataract; lens epithelial cells

Citation: Wang CY, Li PF, Wang SW, et al. Research progress on autophagic flux regulation in cataract. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(9):1477-1481

0 引言

白内障是全球致盲性眼病的主要原因,表现为晶状体透明度丧失,严重影响患者的视力^[1]。而手术干预是目前治疗白内障唯一有效的治疗方法。因此,探讨白内障的发病机制就显得尤为重要。白内障的病因较为复杂,包括基因突变引起的晶状体先天发育异常、衰老引起的氧化损伤、糖尿病引起的糖代谢异常以及术后炎症因子刺激导致晶状体上皮细胞 (lens epithelial cells, LECs) 增生等因素,都与白内障的形成有关。近年来,越来越多的研究发现自噬流的调控可通过改变 LECs 的状态,参与白内障的病理生理过程。因此,为了系统地了解自噬流调控对白内障眼病的影响,本文对其展开综述。

1 自噬流及其调控通路

1.1 自噬流 细胞自噬是一系列自噬膜结构逐渐成熟的动态过程。目前将自噬双层膜形成、自噬体形成、自噬溶酶体形成以及自噬溶酶体降解的动态过程定义为自噬流 (autophagic flux),亦称为“自噬潮”^[2]。主要包括:(1)自噬起始:含 Atg1/ULK1 的复合物启动自噬。(2)自噬体形成:Beclin1/Ⅲ类磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K Ⅲ) 复合物、Atg9-Atg2-Atg18 复合物和 Atg5-Atg12-Atg16L1 复合物、以及依赖于 Atg3、Atg4 和 Atg7 的 LC3,介导自噬体的延长和成熟^[3-4]。(3)自噬体和溶酶体的运输和融合:此过程需要 Rab7^[5-6], EPG5^[6-7], HOPS^[8-9], PLEKHM1^[10] 和 SNAREs 的参与^[11-12]。(4)自噬完成:此过程需要溶酶体内的水解酶降解自噬体,并通过转运体将降解产物释放到细胞质中,重新合成新的生物大分子或参与其他代谢途径^[13-14]。

1.2 调控自噬流的信号通路 mTOR 通路是目前白内障自噬流调控通路研究最多的一条通路,它是多条信号通路的

汇聚点,如下所示:(1)PI3K-AKT-mTOR 信号通路:PI3K 激活的结果是活化 AKT, AKT 磷酸化 mTOR 分子并激活 mTOR,进而抑制自噬,或通过磷酸化 TSC1/2,阻止其对小 G 蛋白 Rheb 的负调控,进而使 Rheb 累积,而后上调 mTOR,抑制自噬启动。(2)AMPK-mTOR 信号通路:生理状态下,细胞内 AMPK 处于失活状态,环境刺激因素,如缺氧、饥饿等可引起细胞内能量降低,导致 AMP/ATP 的比值增高,从而激活 AMPK;当细胞内能量下降时,LKB1 可磷酸化激活 AMPK,活化的 AMPK 通过抑制 mTORC1 的活性,进而诱导自噬。AMPK/mTOR/ULK1 通路作为调控自噬的重要路径而备受关注,在营养缺乏时,激活的 AMPK 通过抑制 mTOR,来催化 ULK1 磷酸化从而激活自噬,是一种正向调控机制;相反,在营养充足时,PI3K-AKT 活化下游的 mTOR 磷酸化 ULK1,抑制自噬。(3)MAPK 信号通路:包括 ERK、JNK 和 p38 激酶家族通路,在许多细胞活动中起作用,如生长增殖、细胞分化、细胞运动或死亡。在这一过程中改变自噬信号通路会影响自噬进程,参与白内障的发生^[15]。

2 自噬流调控在白内障眼病中的作用机制

2.1 先天性白内障 先天性白内障 (congenital cataract, CC) 的发生机制:晶状体主要由未分化的单层立方上皮细胞及其分化而来的纤维细胞组成,在上皮细胞分化为成熟的纤维细胞过程中会伴随着线粒体和内质网等膜性细胞器的降解,形成无细胞器区 (organell-free-zone, OFZ),细胞器的异常降解会导致晶状体细胞发育异常,影响其透明度,从而引发 CC 的形成^[16]。而自噬不仅能回收利用 LECs 中受损细胞器和错误折叠蛋白,而且在 LECs 分化成晶状体纤维细胞过程中参与细胞器的降解中同样发挥重要作用^[17]。

目前,研究显示存在 FYCO1、Ⅲ类磷脂酰肌醇 3-激酶 (Pik3c3)、CHMP4B、EPG5、ERCC6、TDRD7 等基因的突变/敲除,通过影响自噬流的运行,导致 CC 的形成。FYCO1 基因突变是导致常染色体隐性遗传性 CC 的原因之一,其主要通过抑制自噬体向溶酶体转运过程,导致晶状体纤维细胞中细胞器降解失败,从而使晶状体发生混浊,形成 CC^[18]。Pik3c3 又称为 Vps34,是唯一一个Ⅲ类磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K Ⅲ),有学者研究发现在特异性敲除 Pik3c3 的鼠模型中,自噬流的发生在胚胎时期即受到抑制^[17]。CHMP4B 是 3 个人类直系同源的哺乳动物 Vps32 基因之一,其在常染色体显性遗传性 CC 患者中发生基因突变,进而调控自噬流的降解过程参与白内障的形成^[19]。EPG5 是特异性自噬基因 epg-5 的人类同系物,编码一个关键的自噬降解阶段的调节因子 (异位 P 颗粒自噬蛋白 5),与自噬溶酶体的形成有关。已有研究证实 EPG5 基因突变在 Vici 综合征中具有致病作用,而 Vici 综合征是一种隐形遗传性多系统疾病,可表现为 CC^[20]。Cockayne 综合征是因 ERCC6 或 ERCC8 基因突变所导致的遗传性疾病,多伴发 CC,而 ERCC6 是 DNA 修复机制核苷酸切除修复 (nucleotide excision repair, NER) 的重要成员,因此,其表达的缺失与 CC 的形成密切相关。近来,有学者发现,ERCC6 与溶酶体膜蛋白 VCP 存在相互作用,进而影响自噬体与溶酶体的结合而导致 LECs 内自噬流的降解异常。所以,ERCC6 在 CC 中也可能通过调节自噬流的降解阶段来参与白内障的形成过程,但其在 CC 中具体的作用机制有待进一步探索^[21]。此外,最近的一项研究

发现在 CC 患者中存在 TDRD7 基因突变,TDRD7 在眼组织中大量表达^[22]。进一步研究发现,TDRD7 可能直接与自噬关键调节因子 Tbc1d20 mRNA 结合并下调其表达,抑制自噬体和溶酶体的融合,从而破坏自噬流,导致晶状体纤维细胞中错误折叠蛋白质和受损细胞器的降解异常,进而导致人和小鼠晶状体发育异常^[23]。

晶状体结构蛋白对维持晶状体透明度的重要性不言而喻,所以编码晶状体蛋白的基因点突变可导致 CC 形成。研究证实晶状体缝隙连接蛋白 α (Gja8b) 基因突变会导致斑马鱼 LECs 中细胞器降解功能障碍,通过诱导自噬下调可能是导致 CC 发生的主要致病机制^[24]。 α 晶状体蛋白是晶状体内重要的伴侣蛋白,是两种多肽 α A-和 α B-晶状体蛋白的低聚物,其分子伴侣活性使其在维持晶状体的透明过程中发挥重要的作用。Wignes 等^[25] 研究发现 α B-晶状体蛋白 R120G (aBR120G) 突变小鼠 LECs 中持续存在错误折叠的蛋白质聚集体,表明自噬清除功能受损,p62 蛋白累积,最终导致 CC 形成。同样, α A-R49C 突变导致 LECs 中 p62 累积,蛋白质聚集,细胞死亡以及突变蛋白质在细胞核中错误定位,而增强自噬可促进 LECs 中蛋白质降解,从而减少晶状体混浊,提示自噬缺陷与 CC 的致病机制相关^[26],通过激活自噬流来防止晶状体中蛋白质聚集的研究,将为后续揭示 CC 的发病机制提供明确方向。

2.2 年龄相关性白内障 年龄相关性白内障 (age-related cataract, ARC) 形成的确切发病机制尚未完全阐明^[27]。自噬流调控 LECs 的凋亡是近年来研究的热点话题,多项研究结果表明自噬流的增强或通畅可以减少 LECs 的凋亡,延缓 ARC 的发生发展。已有学者证实,晶状体组织中自噬流起始阶段的关键蛋白 Atg5 和 Atg4a 缺失导致自噬流起始阶段异常,从而加速 LECs 的凋亡,最终导致小鼠 ARC 的发生^[17,28]。此外,还有学者发现自噬溶酶体降解通路降解错误折叠的氧化损伤修复蛋白 MSH3 和 XRCC5,进而调控 LECs 的凋亡,参与 ARC 的发生发展^[29-30]。

近年来多项研究证实,非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 在 ARC 的自噬流过程中发挥重要的调控作用。ncRNA 可以通过多种机制参与调控靶基因信使 RNA (mRNA) 的表达而得以广泛运用,主要包括微小 RNA (microRNA, miRNA)、长链非编码 RNA (lncRNA) 和环状 RNA (circRNA)。许多研究探索发现 miRNA 通过调控自噬流的靶基因来参与 ARC 的发生发展^[31]。研究发现,miR-23b-3p 在 LECs 中显著上调,通过抑制 SIRT1 及其下游 FOXO 来抑制自噬流起始阶段蛋白 Atg7 和 Beclin1 在 LECs 中表达,从而减弱自噬对错误折叠蛋白质和损伤细胞器的清除,导致 ARC 的发生^[32]。let-7c-3p 通过靶向沉默 LECs 中的自噬流起始阶段基因 Atg3 表达,进而抑制氧化应激诱导的自噬和凋亡^[33]。此外,let-7c-5p 通过抑制 NER 基因 ERCC6 的表达阻止自噬溶酶体降解阶段,通过减少 ERCC6 的表达之后导致自噬相关蛋白 LC3B、Beclin1 和 p62 增加,表明自噬降解阶段受阻,随后该团队深入研究发现 ERCC6 所编码的蛋白 CSB 能够与一种参与自噬溶酶体降解的标记物 VCP 相互作用参与自噬降解。因此,let-7c-5p 通过调控 ERCC6/VCP 通路影响自噬体的降解过程,参与 ARC 的发生发展^[34]。此外,Has_circ_0004058 通过 miR-186/Atg7 轴促进自噬小体的形成来抑

制 SRA01/04 细胞凋亡^[35]。有研究表明,自噬相关的 lncRNA 参与白内障的形成,敲低 lncRNA 的晶状体模型抑制了 LC3B I 向 LC3B II 的转化,从而减弱 LECs 中的自噬活性^[36]。lncRNA 能否在白内障体内模型中调控自噬基因或者自噬通路来控制白内障的发生,还有待进一步探索和研究。

然而,也有一些学者持相反观点,认为 ARC 的形成与自噬流的过度激活有关,通过减弱自噬通量后,可减轻氧化应激和 DNA 损伤诱导的 LECs 衰老^[37]。同时,有研究发现自噬降解底物 p62 的缺失与衰老相关的疾病有关,并证实 p62 可以通过延缓衰老来促进小鼠的寿命^[38]。最近的一项研究中发现 ARC 患者的 LECs 中自噬水平显著增高,而 p62 蛋白水平显著降低,最终导致细胞存活率下降^[39]。因此在氧化应激下,晶状体中过度活跃的自噬可能会导致细胞活力丧失,进一步促进 ARC 发生^[40]。

最新的研究发现,许多药物可以调控自噬流的进程。在 ARC 衰老小鼠模型的 LECs 中,有学者发现低剂量二甲双胍通过激活 AMPK 途径和加速自噬溶酶体的降解过程,抑制衰老小鼠晶状体混浊,从而延缓 ARC 进程^[41]。Xu 等^[42]研究发现 D-半乳糖显著增加自噬降解底物蛋白 p62 的表达,抑制成熟的自噬小体 LC3 的降解,通过损害自噬流和线粒体功能诱发 LECs 衰老,而二甲双胍可以通过降低 ROS 含量,增加 ATP 和 MMP 水平来改善线粒体功能,抑制 D-半乳糖诱导的 LECs 衰老。目前的研究可以证明,自噬流调控是 ARC 发生的重要机制,因此,开发调控自噬流通路的药物可以为 ARC 的防治开辟新途径。

2.3 糖尿病性白内障 糖尿病性白内障 (diabetic cataract, DC) 是糖尿病的常见并发症,是糖尿病患者视力受损和失明的主要原因。DC 的潜在机制尚不清楚,氧化损伤和 EMT 机制比较公认。研究显示,在 DC 患者的前囊膜 LECs 中 Atgs 的表达、AMPK 及其下游调节因子 TFEB 和 FOXO3 的活性受到抑制,初步表明自噬活性下降与 DC 发病机制密切相关^[43]。

在 DC 的发病机制研究中,高糖会导致 LECs 氧化损伤,而自噬能够显著减轻高糖诱导的 LECs 氧化损伤^[44]。例如,补清颗粒通过促进 LECs 内 Beclin1 蛋白表达,减弱 mTOR 在小鼠晶状体中对自噬流的抑制作用,从而促进自噬流的发生达到对 DC 小鼠起到治疗作用;深入研究发现,补清颗粒还通过影响线粒体自噬相关受体蛋白 BNIP3/NIX、PINK1/PARKIN 的表达,上调线粒体自噬活性以清除受损线粒体,减轻高糖诱导的 LECs 线粒体损伤,延缓 DC 的发展^[45-47]。此外,Liu 等^[48]研究发现在 DC 的小鼠模型 LECs 中,伴随着持续的高糖刺激下,LC3 水平虽然显著升高,但是自噬降解底物蛋白 p62 先降低后升高,表明自噬流虽然在早期高糖刺激下增强,但在持续高糖刺激后发现自噬流被阻断。随后的实验发现,超氧化物歧化酶 2 和过氧化氢酶先增加后降低,提示高糖诱导 LECs 中 ROS 生成增多,而随着高糖刺激时间的延长,LECs 内抗氧化防御机制下调,从而导致 LECs 发生氧化损伤导致自噬流降解阶段异常,进而诱发 DC。

据报道,LECs 的上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 也是 DC 的发病机制之一^[49],在 DC 的发展过程中,自噬参与 LECs 的 EMT 过程,研究证实高糖促进 EMT,而雷帕霉素不仅能够激活自噬并且显著抑制 EMT 通路,同时使参与 EMT 的关键转录因子

Snail 和 p62 水平下降,因此激活自噬可能改善 DC 中的晶状体纤维化^[50]。然而,过度活跃的自噬会加剧 DC 进展。程荣等^[51]在 1 型糖尿病模型鼠 LECs 中检测到自噬功能失调,自噬水平明显增高,表现为自噬相关蛋白 LC3B、Beclin1、p62 水平升高。尽管糖尿病模型鼠 LECs 中自噬体明显增加,但是自噬小体和溶酶体结合能力出现明显异常,成为诱发 DC 的关键。Li^[52]研究表明高糖会激活 HLECs 中的自噬,过度活跃的自噬促进 HLECs 迁移并增加 TGF- β 的表达,参与 DC 的发生发展。据报道,miR-30a 在 DC 患者的 LECs 组织中表达下降,同时,miR-30a 可以通过靶向自噬起始阶段基因 Beclin1 降低高糖诱导的自噬水平^[53]。

先前的研究表明抗氧化剂如甘氨酸、姜黄素、N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 和谷胱甘肽乙酯 (GSH-EE),能够延缓 DC 的发生发展^[54-56]。最新的研究表明,姜黄素类似物 C1 可以激活 TFEB,增强溶酶体的生物合成和保护性自噬,从而减轻高糖诱导的 DC^[57]。此外,也有研究发现白藜芦醇作为一种有效的抗氧化剂,通过激活 p38 激酶家族信号通路 (MAPK) 激活自噬,从而抑制高糖诱导的 HLECs 氧化损伤^[44]。尽管已经证明有药物可以控制 DC 的进展,但这些药物尚未应用于人类眼科疾病的临床,未来还需要更深入的研究。

2.4 后发性白内障 后发性白内障 (posterior capsular opacification, PCO) 是白内障手术后最常见的术后并发症,主要由术后晶状体囊内残留 LECs 的增殖、迁移和 EMT 等形成^[58]。防止 PCO 的有效方式是在白内障摘除术中尽量消除晶状体囊袋内的 LECs 或抑制残留的 LECs 增生和迁移。

近来,一些学者开发载药人工晶状体,通过加入药物激活自噬,从而抑制 LECs 的增生和迁移^[59]。据报道,环孢素 A 是一种免疫抑制剂,在体外可以抑制 LECs 增殖^[60]。深入研究发现,经环孢素 A 处理后的 LECs 中 LC3 II 表达显著增加,而细胞存活率严重下降,随后通过体外实验发现环孢素 A 诱导细胞自噬性死亡,防止 PCO 的形成,揭示自噬在 PCO 防治方面的重要作用^[61]。同样,在载药人工晶状体中注入聚氨基酰胺 (PAMAM) 聚合物后,发现自噬增强,LC3 II 水平增加,有效地抑制白内障术后 PCO 发生,并且不会对其他眼部组织造成损害^[62]。

此外,有研究首次在 ARC 患者术后分析 LECs 凋亡的情况,发现 1% 台盼蓝诱导 LECs 自噬性细胞死亡,表明 1% 台盼蓝染色有助于降低白内障术后 PCO 发生率^[63]。Liu 等^[64]研究发现莱菔硫烷 (sulforaphane, SFN) 可诱导 ROS,并激活 MAPK 信号通路,通过增加 LC3 II 和自噬囊泡的形成,促进 HLECs 自噬性死亡,从而延缓 PCO 进程。最近一项预防 PCO 的研究表明 PP242 在体外显著抑制 mTORC1 和 mTORC2 介导的信号通路,抑制 LECs 的增殖和迁移,并诱导细胞凋亡,需要进一步研究确定自噬和 mTOR 信号通路在 LECs 死亡中的调节机制^[65]。关于细胞死亡和自噬与 PCO 之间的联系的研究将在未来引起人们的广泛关注。

EMT 是术后 PCO 形成的重要机制。而有研究发现白内障手术刺激导致房水中的 TGF- β 2 显著升高,是触发 EMT 的关键因素^[66],EMT 导致后囊膜混浊,被称为纤维性白内障^[67],抑制 EMT 可能是治疗 PCO 的有效途径之一。Sun 等^[68]研究证实 TGF- β 2 促进 LECs 中初级自噬小

体 LC3 I 向成熟自噬小体 LC3 II 的转化和 p62 的降解,从而促进自噬小泡的形成和自噬溶酶体的融合降解过程,说明过度活跃的自噬将导致 LECs 发生 EMT,进而诱发 PCO。Atg7 基因沉默通过降低 LC3 脂质化,抑制 TGF- β 2 在 LECs 中诱导的纤维化作用,延缓 PCO 的发展。此外,自噬抑制剂可通过抑制 Smad2/3 的磷酸化,减弱 TGF- β 2 途径,这表明调控 TGF- β /Smad 信号通路抑制自噬,可能延缓 LECs 中 EMT。Li 等^[69]研究表明柚皮素(NRG)可通过减弱 Smad2/3 磷酸化,抑制 HLECs 自噬和 EMT,为预防和治疗 PCO 提供了自噬相关的见解。目前,对于自噬流调控与 PCO 关系的研究,主要是检测自噬标志物水平,具体的调控机制还有待进一步研究。

3 总结和展望

综上所述,自噬在白内障中起着双重作用,良性自噬可以减少氧化应激以维持细胞内稳态,而在其他条件下,毒性自噬的上调导致自噬性细胞死亡。虽然自噬在白内障中的作用得到了一定的研究,但其在白内障中的具体作用机制、分子通路、相互作用等还有很多未知,有待进一步研究。同时,针对自噬流调控机制的药物和非编码 RNA 等干预靶标值得早日在动物体内模型中开展转化实验。因此,深入研究并了解自噬在白内障眼病中的调控机制,可以为白内障患者的防治提供针对性的选择。

参考文献

- 1 Sándor GL, Tóth G, Szabó D, et al. Cataract blindness in Hungary. *Int J Ophthalmol* 2020;13(3):438-444
- 2 Loos B, Klionsky DJ, Du Toit A, et al. On the relevance of precision autophagy flux control *in vivo* - Points of departure for clinical translation. *Autophagy* 2020;16(4):750-762
- 3 Tanida I. Autophagosome formation and molecular mechanism of autophagy. *Antioxid Redox Signal* 2011;14(11):2201-2214
- 4 Tanida I. Autophagy basics. *Microbiol Immunol* 2011;55(1):1-11
- 5 Hyttinen JMT, Nütykoski M, Salminen A, et al. Maturation of autophagosomes and endosomes: a key role for Rab7. *Biochim Biophys Acta* 2013;1833(3):503-510
- 6 Wang Z, Miao GY, Xue X, et al. The vici syndrome protein EPG5 is a Rab7 effector that determines the fusion specificity of autophagosomes with late endosomes/lysosomes. *Mol Cell* 2016;63(5):781-795
- 7 Schwertz H, Rowley JW, Portier I, et al. Human platelets display dysregulated sepsis-associated autophagy, induced by altered LC3 protein-protein interaction of the Vici-protein EPG5. *Autophagy* 2022;18(7):1534-1550
- 8 Jiang PD, Nishimura T, Sakamaki Y, et al. The HOPS complex mediates autophagosome-lysosome fusion through interaction with syntaxin 17. *Mol Biol Cell* 2014;25(8):1327-1337
- 9 Takáts S, Pires K, Nagy P, et al. Interaction of the HOPS complex with Syntaxin 17 mediates autophagosome clearance in *Drosophila*. *Mol Biol Cell* 2014;25(8):1338-1354
- 10 McEwan DG, Popovic D, Gubas A, et al. PLEKHM1 regulates autophagosome-lysosome fusion through HOPS complex and LC3/GABARAP proteins. *Mol Cell* 2015;57(1):39-54
- 11 Abada A, Levin-Zaidman S, Porat Z, et al. SNARE priming is essential for maturation of autophagosomes but not for their formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(48):12749-12754
- 12 Ravikumar B, Sarkar S, Davies JE, et al. Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2010;90(4):1383-1435
- 13 Glick D, Barth S, MacLeod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *J Pathol* 2010;221(1):3-12
- 14 Mizushima N. Autophagy: process and function. *Genes Dev* 2007;21

- (22):2861-2873
- 15 张升, 吴友苹, 顾利强, 等. 细胞自噬进程的分子信号通路研究进展. *生命的化学* 2018;38(2):213-223
- 16 Shiels A, Hejtmancik JF. Genetic origins of cataract. *Arch Ophthalmol* 2007;125(2):165-173
- 17 Morishita H, Eguchi S, Kimura H, et al. Deletion of autophagy-related 5 (Atg5) and Pik3c3 genes in the lens causes cataract independent of programmed organelle degradation. *J Biol Chem* 2013;288(16):11436-11447
- 18 Khan SY, Ali M, Kabir F, et al. The role of FYCO1-dependent autophagy in lens fiber cell differentiation. *Autophagy* 2022;18(9):2198-2215
- 19 Sagona AP, Nezis IP, Stenmark H. Association of CHMP4B and autophagy with micronuclei: implications for cataract formation. *Biomed Res Int* 2014;2014:974393
- 20 Cullup T, Kho AL, Dionisi-Vici C, et al. Recessive mutations in EPG5 cause Vici syndrome, a multisystem disorder with defective autophagy. *Nat Genet* 2013;45(1):83-87
- 21 Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al. GeneReviews[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington 1993
- 22 Tanaka T, Hosokawa M, Vagin VV, et al. Tudor domain containing 7 (Tdrd7) is essential for dynamic ribonucleoprotein (RNP) remodeling of chromatoid bodies during spermatogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(26):10579-10584
- 23 Tu CF, Li HY, Liu XY, et al. TDRD7 participates in lens development and spermiogenesis by mediating autophagosome maturation. *Autophagy* 2021;17(11):3848-3864
- 24 Ping XY, Liang JC, Shi KX, et al. Rapamycin relieves the cataract caused by ablation of Gja8b through stimulating autophagy in zebrafish. *Autophagy* 2021;17(11):3323-3337
- 25 Wignes JA, Goldman JW, Wehl CC, et al. p62 expression and autophagy in α B-crystallin R120G mutant knock-in mouse model of hereditary cataract. *Exp Eye Res* 2013;115:263-273
- 26 Andley UP, Goldman JW. Autophagy and UPR in α -crystallin mutant knock-in mouse models of hereditary cataracts. *Biochim Biophys Acta BBA Gen Subj* 2016;1860(1):234-239
- 27 Li WC, Kuszak JR, Dunn K, et al. Lens epithelial cell apoptosis appears to be a common cellular basis for non-congenital cataract development in humans and animals. *J Cell Biol* 1995;130(1):169-181
- 28 Yan CF, Zhao JY, Qin Y, et al. Overexpression of ATG4a promotes autophagy and proliferation, and inhibits apoptosis in lens epithelial cells via the AMPK and Akt pathways. *Mol Med Rep* 2020;22(2):1295-1302
- 29 Chen XJ, Zhang GW, Li PF, et al. SYVN1-mediated ubiquitination and degradation of MSH3 promotes the apoptosis of lens epithelial cells. *FEBS J* 2022;289(18):5682-5696
- 30 Mao XM, Ji M, Kang LH, et al. XRCC5 downregulated by TRIM25 is susceptible for lens epithelial cell apoptosis. *Cell Signal* 2022;94:110314
- 31 Kim YJ, Lee WJ, Ko BW, et al. Investigation of microRNA expression in anterior lens capsules of senile cataract patients and microRNA differences according to the cataract type. *Trans Vis Sci Tech* 2021;10(2):14
- 32 Zhou WK, Xu J, Wang CX, et al. miR-23b-3p regulates apoptosis and autophagy via suppressing SIRT1 in lens epithelial cells. *J Cell Biochem* 2019;120(12):19635-19646
- 33 Li T, Huang YH, Zhou WK, et al. Let-7c-3p regulates autophagy under oxidative stress by targeting ATG3 in lens epithelial cells. *BioMed Res Int* 2020;2020:6069390
- 34 Cao Y, Li PF, Zhang GW, et al. microRNA let-7c-5p-mediated regulation of ERCC6 disrupts autophagic flux in age-related cataract via the binding to VCP. *Curr Eye Res* 2021;46(9):1353-1362
- 35 Wang YF, Wu Z, Huang YL, et al. Hsa_circ_0004058 inhibits apoptosis of SRA01/04 cells by promoting autophagy via miR-186/ATG7

axis. *Exp Eye Res* 2021;211:108721

36 Fu QL, Qin ZW, Zhang LF, et al. A new long noncoding RNA ALB regulates autophagy by enhancing the transformation of LC3BI to LC3BII during human lens development. *Mol Ther Nucleic Acids* 2017;9:207-217

37 Xu CY, Wang L, Fozouni P, et al. SIRT1 is downregulated by autophagy in senescence and ageing. *Nat Cell Biol* 2020;22(10):1170-1179

38 Aparicio R, Hansen M, Walker DW, et al. The selective autophagy receptor SQSTM1/p62 improves lifespan and proteostasis in an evolutionarily conserved manner. *Autophagy* 2020;16(4):772-774

39 Huang JN, Yu WS, He Q, et al. Autophagy facilitates age-related cell apoptosis—a new insight from senile cataract. *Cell Death Dis* 2022;13:37

40 Zhou JJ, Yao K, Zhang YD, et al. Thioredoxin binding protein-2 regulates autophagy of human lens epithelial cells under oxidative stress via inhibition of Akt phosphorylation. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:4856431

41 Chen MM, Fu YS, Wang X, et al. Metformin protects lens epithelial cells against senescence in a naturally aged mouse model. *Cell Death Discov* 2022;8:8

42 Xu Y, Li Y, Ma LM, et al. D-galactose induces premature senescence of lens epithelial cells by disturbing autophagy flux and mitochondrial functions. *Toxicol Lett* 2018;289:99-106

43 Li JN, Sun QH, Qiu XZ, et al. Downregulation of AMPK dependent FOXO3 and TFEB involves in the inhibition of autophagy in diabetic cataract. *Curr Eye Res* 2022;47(4):555-564

44 Chen PZ, Yao ZY, He ZH. Resveratrol protects against high glucose-induced oxidative damage in human lens epithelial cells by activating autophagy. *Exp Ther Med* 2021;21(5):440

45 李文珊, 牛阳, 南一, 等. 基于 Pink-1/Parkin 信号通路补青颗粒含药血清对高糖诱导人晶状体上皮细胞线粒体自噬的影响. *中国实验方剂学杂志* 2017;23(14):128-133

46 李文珊, 牛阳, 南一, 等. 补青颗粒对高糖诱导人晶状体上皮细胞线粒体自噬 Bnip3/Nix 信号通路的影响. *中华中医药杂志* 2018;33(7):3056-3060

47 鲁玉梅, 潘雪军, 袁玲, 等. 补青颗粒对 db/db 小鼠早中期糖尿病性白内障的影响. *基因组学与应用生物学* 2021;40(S3):3330-3336

48 Liu XM, Zhao XW, Cheng R, et al. Autophagy attenuates high glucose-induced oxidative injury to lens epithelial cells. *Biosci Rep* 2020;40(4):BSR20193006

49 Du L, Hao M, Li CC, et al. Quercetin inhibited epithelial mesenchymal transition in diabetic rats, high-glucose-cultured lens, and SRA01/04 cells through transforming growth factor- β 2/phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway. *Mol Cell Endocrinol* 2017;452:44-56

50 Li J, Ye W, Xu WQ, et al. Activation of autophagy inhibits epithelial to mesenchymal transition process of human lens epithelial cells induced by high glucose conditions. *Cell Signal* 2020;75:109768

51 程荣, 张璐, 黄钰森. 自噬相关因子在糖尿病小鼠晶状体上皮细胞中的表达变化. *中华实验眼科杂志* 2018;36(6):424-428

52 Li D. High glucose: activating autophagy and affecting the biological behavior of human lens epithelial cells. *Int J Ophthalmol* 2019;12(7):

1061-1066

53 Zhang L, Cheng R, Huang Y. MiR-30a inhibits BECN1-mediated autophagy in diabetic cataract. *Oncotarget* 2017;8(44):77360-77368

54 Bahmani F, Bathaie SZ, Aldavood SJ, et al. Glycine therapy inhibits the progression of cataract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Mol Vis* 2012;18:439-448

55 Suryanarayana P, Saraswat M, Mrudula T, et al. Curcumin and turmeric delay streptozotocin-induced diabetic cataract in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(6):2092-2099

56 Zhang S, Chai FY, Yan H, et al. Effects of N-acetylcysteine and glutathione ethyl ester drops on streptozotocin-induced diabetic cataract in rats. *Mol Vis* 2008;14:862-870

57 Sun Y, Wang XR, Chen BX, et al. TFEB-mediated lysosomal restoration alleviates high glucose-induced cataracts via attenuating oxidative stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2022;63(6):26

58 Wormstone IM, Wormstone YM, Smith AJO, et al. Posterior capsule opacification: what's in the bag? *Prog Retin Eye Res* 2021;82:100905

59 Lu DD, Han YM, Liu D, et al. Centrifugally concentric ring-patterned drug-loaded polymeric coating as an intraocular lens surface modification for efficient prevention of posterior capsular opacification. *Acta Biomater* 2022;138:327-341

60 Cortina P, Gómez-Lechón MJ, Navea A, et al. Diclofenac sodium and cyclosporin A inhibit human lens epithelial cell proliferation in culture. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235(3):180-185

61 Chandler HL, Gervais KJ, Lutz EA, et al. Cyclosporine A prevents ex vivo PCO formation through induction of autophagy-mediated cell death. *Exp Eye Res* 2015;134:63-72

62 Qin C, Liu SH, Wen SM, et al. Enhanced PCO prevention of drug eluting IOLs via endocytosis and autophagy effects of a PAMAM dendrimer. *J Mater Chem B* 2021;9(3):793-800

63 Portes ALF, Almeida AC, Allodi S, et al. Trypan blue staining for capsulorhexis: Ultrastructural effect on lens epithelial cells and capsules. *J Cataract Refract Surg* 2010;36(4):582-587

64 Liu HR, Smith AJ, Ball SS, et al. Sulforaphane promotes ER stress, autophagy, and cell death: implications for cataract surgery. *J Mol Med* 2017;95(5):553-564

65 Feng H, Yang ZB, Bai XE, et al. Therapeutic potential of a dual mTORC1/2 inhibitor for the prevention of posterior capsule opacification: an in vitro study. *Int J Mol Med* 2018;41(4):2099-2107

66 Kubo ER, Shibata T, Singh D, et al. Roles of TGF β and FGF signals in the lens; tropomyosin regulation for posterior capsule opacity. *Int J Mol Sci* 2018;19(10):3093

67 Assaf AH, Aly MG, Zaki RG, et al. Femtosecond laser-assisted cataract surgery in soft and hard nuclear cataracts: a comparison of effective phacoemulsification time. *Clin Ophthalmol* 2021;15:1095-1100

68 Sun Y, Xiong L, Wang XR, et al. Autophagy inhibition attenuates TGF- β 2-induced epithelial-mesenchymal transition in lens epithelial cells. *Life Sci* 2021;265:118741

69 Li QN, Liu SA, Yang GA, et al. Naringenin inhibits autophagy and epithelial-mesenchymal transition of human lens epithelial cells by regulating the Smad2/3 pathway. *Drug Dev Res* 2022;83(2):389-396