

## • 综 述 •

## 白内障防治药物研究进展

诸葛国民 李耐三 徐献本

(药理学教研室)

白内障的种类较多,其中以老年性白内障最为多见。老年性白内障是老年人六大疾病之一,也是致盲的主要病因。据世界卫生组织 1982 年调查,全世界有 1700 万人因患白内障而失明,如能有效防治并使白内障的发生年龄延后 10 年,仅美国每年即可节省医疗费用 6 亿美元<sup>[1]</sup>。故当前欧美以及日本等国,均对白内障的发病机理及防治药物进行大量的研究。

## 1 老年性白内障发病机理及防治策略

老年性白内障发病机理目前还不很清楚,一般认为老年性白内障是多种因素综合作用的结果。流行病学调查表明,导致白内障的主要因素有:1、代谢性疾病,如糖尿病、半乳糖血症、半乳糖激酶缺乏症、6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏症、高色氨酸血症等。2、药物或化学性中毒:如过量接触类固醇激素、氰酸盐、秋水仙碱等。3、物理性因素:如过量接受紫外线、红外线、电离辐射、微波等。白内障的发生过程中,均伴有晶体内的种种生化改变:如脂质过氧化加速,有关酶系活性变化:如醛糖还原酶活性增高、超氧化物歧化酶及谷胱甘肽还原酶等活性降低,ATP 浓度下降,一些氨基酸、维生素及还原性物质减少,电解质平衡失调以及晶体蛋白聚合和结构性质改变等。因此防治白内障的途径也是多方面的:如利用抗氧化剂或抗氧化激活剂以清除或中和紫外线、电离辐射、化学物质以及代谢产物等对晶体的有害损伤,通过补充维生素、辅酶(NADP)、谷胱甘肽以及 ATP 等,以减少晶体内的生化改变,通过封闭蛋白质的一些活泼基团,以保护蛋白质免受有害化学物质形成加合物而造成损伤。因此,研究防治白内障药物的药效评价也是多方面的:不仅从宏观临床裂隙灯分级值,而且从微观晶体纤维形态,病理性产物,晶体蛋白变化及有关酶活性等多方面进行药效评价。如果药物能使

白内障晶体裂隙灯分级值、过氧化脂质(LPO)或其终产物丙二醛(MDA)、高分子及难溶性蛋白、辅酶、醛糖还原酶活性等降低,水溶性蛋白、非蛋白巯基、还原型谷胱甘肽、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽还原酶、谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽硫转移酶等活性升高,则认为该药物对改善晶体白内障是有益的。随着白内障形成机理认识的深入,防治白内障药物的研究也就更具针对性。

## 2 白内障动物模型及形成机理

白内障的发病机理及防治药物的研究都离不开实验动物模型,目前研究白内障的动物模型常用的有:

## 2.1 d-半乳糖性白内障模型

通过多种途径,如口服、腹腔注射或球后注射给药,均可形成 d-半乳糖性白内障, Datiles<sup>[2]</sup>、Kosegarten<sup>[3]</sup>分别报道了大鼠腹腔注射 d-半乳糖可形成糖性白内障,另外,张家萍<sup>[4]</sup>等分别报道了豚鼠及大鼠球后注射 d-半乳糖生理盐水也能形成双侧糖性白内障。目前认为 d-半乳糖性白内障动物模型较接近人类糖性尤其是半乳糖血症性白内障,该模型形成目前有两种解释,一是渗透应力学说<sup>[5]</sup>,该学说认为:醛糖类容易进入晶体纤维,并被醛糖还原酶还原成相应的糖醇,这些糖醇在晶体细胞内累积,不易被代谢或排出,导致渗透压升高,因而吸收水份,致使晶体纤维肿胀破坏原来的结构。二是氧化学说<sup>[6]</sup>,该学说认为:还原性单糖如 d-葡萄糖、d-半乳糖在生理条件下可以自身氧化产生自由基如超氧阴离子( $O_2^-$ )、烷自由基( $RO\cdot$ )等,这些自由基使晶体细胞膜的脂质过氧化,破坏损伤晶体纤维结构而形成白内障。

## 2.2 亚硒酸钠性白内障模型

Ostadolova<sup>[7]</sup>报道了仔鼠皮下注射或口服亚硒酸钠均可形成双侧核性白内障。硒性白内障发生机理

较为复杂,目前认为其主要原因是由于硒损伤机体抗氧化系统<sup>[8]</sup>,如硒与谷胱甘肽的巯基结合,使谷胱甘肽过氧化物酶及超氧化物歧化酶活性下降,因而使超氧阴离子上升,于是导致脂质过氧化,损伤细胞膜从而导致白内障。

### 2.3 辐射性白内障模型

X 射线<sup>[9]</sup>、γ 射线<sup>[10]</sup>、微波<sup>[11]</sup>、高频超声、重离子<sup>[12]</sup>、紫外激光<sup>[13]</sup>等辐射性物理因素均可导致辐射性白内障动物模型,目前认为:辐射性白内障也是由于辐射产生超氧阴离子等活性氧<sup>[14]</sup>,导致晶体膜和运转机制的损害,从而产生白内障。

### 2.4 抗癌药物引发白内障模型

大鼠腹腔注射博来霉素(Bleomycin)<sup>[15]</sup>,皮下注射平阳霉素(Pingyanmycin)<sup>[16]</sup>或口服白消安<sup>[17]</sup>,均可形成白内障。抗癌药物引起白内障目前初步认为也是由于这类化合物使细胞内活性氧增多,从而氧化损伤晶体细胞膜脂质引起<sup>[18]</sup>。

### 2.5 糖皮质激素性白内障模型

Bucala<sup>[19]</sup>报道,出生 5 周的新西兰白兔玻璃体内注射糖皮质激素,可出现白内障。糖皮质激素性白内障形成是由于糖皮质类固醇中 C-12 羰基与蛋白质中氨基相结合生成 Schiff 盐基,该基团在试管及体内经 Heynes 重排而形成稳定性产物。类固醇激素与晶体蛋白作用的结果使二硫键形成与大分子聚积二者都增加,从而形成白内障。

除以上这些常见的白内障模型外,还有许多化合物能导致白内障,如胆固醇合成抑制剂 V18666-A<sup>[20]</sup>、蔡<sup>[21]</sup>、菌核利<sup>[22]</sup>、磷磷灵(Echothiophateiodide)、甲苯噻嗪<sup>[23]</sup>、三硝基甲苯<sup>[24]</sup>等。这些化合物引起白内障的机理目前还不很清楚,有可能与抗癌药物形成白内障的机理类似。

## 3 现有的抗白内障药物及其作用机理

自 1828 年首次试用碘化钾(KI)治疗白内障以来,白内障的药物治疗至今已有 160 多年历史,本世纪 50 年代以后,由于生物化学和分子生物学的飞速发展,根据晶状体生化代谢特点和白内障形成的各种学说,设计研制了一系列防治白内障的药物。

### 3.1 醛糖还原酶抑制剂

糖尿病性白内障的形成与醛糖还原酶活性亢进密切相关,因此这类酶抑制剂可以用来防治糖性白内障,黄酮类化合物如槲皮素及合成类似药 Sorbinil 是目前发现的较强的醛糖还原酶抑制剂<sup>[25]</sup>,口服和

点眼联合应用在防治糖性白内障中具有较好的疗效<sup>[26]</sup>。

### 3.2 氨基酸及能量补充剂

Phakan 是一种氨基酸制剂,主要含有谷氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、精氨酸、肌醇及盐酸吡多醛等,其作用是增加晶体内合成谷胱甘肽的原料;能量补充剂主要含维生素 B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>6</sub>、烟酰胺、偏多酸、维生素 C、AMP、细胞色素 C 等<sup>[27]</sup>。

### 3.3 核酸代谢异常抑制

老年性白内障患者核酸代谢中常有色氨酸、酪氨酸等代谢异常,其代谢异常产物——酮亚氨酸是老年性白内障的诱发物质(即“酮体学说”),法可立辛(Phacolysin)是一种白蛋白,易于透过晶体囊膜而进入晶体起作用<sup>[28]</sup>;卡他林(Catalin)也是以“酮体学说”为基础合成的另一个药物,均能阻断核酸代谢异常产生酮类物质的过程<sup>[29]</sup>;1-苄基吡啶 3-氧乙酸(Bendazac)则具有对抗晶体蛋白变性作用,对紫外线、放射线或自由基等各种不同变性因子所致蛋白变性据称具拮抗作用<sup>[30]</sup>。

### 3.4 抗氧化剂

各种白内障的形成都与氧化作用密切相关,应用抗氧化剂就有可能防治白内障的形成,这类药物有维生素 E<sup>[31]</sup>、维生素 C、β-胡萝卜素<sup>[32]</sup>、谷胱甘肽、2-巯基丙酰甘氨酸(Tiprinin)<sup>[33]</sup>等。谷胱甘肽目前常作为滴眼剂应用,商品称益视安。

### 3.5 中草药

中草药治疗白内障已有上千年历史,目前应用较多的是复方障眼明、六味地黄丸等,均系口服剂,珍珠明目液则系局部滴眼用,另外还有许多民间应用的验方,由于各种白内障治疗药物均未获满意的疗效,故人们开始将目光转向中草药。

## 4 展 望

老年性白内障引发因素虽有多种,但即使理化因素也都影响代谢,特别是糖代谢的异常既普遍产生强氧化性的自由基,更产生难分解排出细胞的糖醇等代谢物,前者使晶体纤维细胞膜脂质过氧化损伤膜组织;后者则堆积在晶体细胞内导致晶体纤维水肿结构变形、代谢失常、晶体蛋白变性,终至形成白内障,因此从这一机理的阐明,研究清除晶体细胞内自由基的药物引起了国内外学者的普遍重视<sup>[34]</sup>,结合糖代谢失常的调节对白内障的药物防治取得突破性的进展,前景将是令人鼓舞的。

## 参考文献

- Gonzalez R G, Barnett P, *et al.* Direct measurement of polyol pathway activity in the ocular lens. *Ophthalmology*, 1984; 91: 596
- Datiles M, Fukui H, Kuwabara T, *et al.* Galactose cataract prevention with sorbinil, an aldose reductase inhibitor: a light microscopic study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1982; 22: 174
- Kosegarten D C, Maher T J. Use of guinea pigs as model to study galactose-induced cataract formation. *J Pharm Sci*, 1978; 67: 1476
- 张家萍, 侯纬敏, 刘世荣等. 晶状体生化的研究 I. 诱发白内障的探讨. 北京医学院学报, 1984; 16: 19
- Kinoshita Jin H, Merola L O. Oxidation of thiol groups of the human lens. *Invest Ophthalmol*, 1974; 13: 713
- Cerami A, Stevens VT, Monnier VM. Role of nonenzymatic glycosylation in the development of the sequelae of diabetes mellitus. *Metab Clin Exp*, 1979; 28: 431
- Ostadalova I. Cataract induced by administration of ring dose of selenite to sucking rate. *Experientia*, 1978; 34: 222
- Hess John L, Haynes L R, Bunce G E. Alkylation of rat lens crystallins with indoacetamide. *Exp Eye Res*, 1981; 32(3): 341
- Mathuda H, Yamamoto T, Goto S. Periodic operation for desalination with thermally regenerable ion-exchange resin. *Sep Sci Technol*, 1981; 10(1): 3
- 王毅. 实验性放射性白内障的研究的初步小结. 哈尔滨医科大学学报, 1977; 11(3): 58
- Creighton M, Sanwal M, Stewart-DeHaan P J, *et al.* Modeling cortical cataractogenesis V. Sterid cataracts induced by solumedrol partially prevented by vitamin E *in vitro*. *Exp Eye Res*, 1983; 36: 75
- Keng PC, Lee AC, COX AB, *et al.* Effects of heavy ions on rabbit tissues, cataractogenesis. *Int J Radiat Biol*. 1982; 41: 127
- Hughes W F, Coogan PS. Pathology of the pigment epithelium and retinas in rabbits poisoned with lead. *Year Book Ophthalmol*, 1974; 77(2): 237
- Takemoto LJ, Hansen JS. Intermolecular disulfide bonding of lens membrane proteins during human cataractogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1982; 22: 336
- Edwards GA, Bernardino VB, Babcock VI, *et al.* Cataracts in bleomycin-treated rats. *Am J Ophthalmol*. 1975; 80: 538
- 张洲, 张家萍, 侯纬敏等. 晶状体生化的研究. 平阳霉素诱发大鼠白内障的研究. 生物化学杂志, 1987; 3(4): 307
- Light Amos E. Effects of busulfan on cataract formation, duration of anesthesia and reproduction. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1967; 10: 459
- Takemoto LJ, Hansan JS. Intermolecular disulfide bonding of lens membrane proteins during human cataractogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1982; 22: 336
- Manabe Shigeo, Bucala R, Cerami A. Nonenzymic addition of glucocorticoids to lens proteins in steroid-induced cataracts. *Exp Eye Res*, 1985; 40: 853
- Cenedella RJ, Sarkar CP, Bierkamper GG. Source of cholesterol for the ocular lens studied with U 18666A, a cataract producing inhibitor of lipid metabolism. *Exp Eye Res*, 1983; 37: 33
- Van Heyningen R. Lens neutral proteinase. *Exp Eye Res*, 1979; 28: 435
- 周耀珍等. 白内障模型复制. 北京: 人民卫生出版社, 1982; 403-405
- Kaufman PL, Hahnenberger R. CI-744 anesthesia for ophthalmological examination and surgery in monkeys. *Invest Ophthalmol*, 1975; 14(11): 863
- 黄莉莉, 贾维红, 杨涛等. 三硝基甲苯中毒性白内障动物模型的建立及其发病机理的初步研究. 生物化学杂志, 1987; 5(4): 375
- Varma SD, Kinoshita JH. Inhibition of lens aldose reductase by flavonoids-their possible role in the prevention of diabetic cataracts. *Biochemical Pharmacology*, 1976; 25: 2505
- 徐敏本等. 维生素防治 d-半乳糖性白内障实验研究(待发表).
- Eyada KA. Metabolism of cataractand medical treatment. *Metab Pediatr Ophthalmol*, 1981; 5: 99
- Fukushi S, Suzuki T. Studies on azapentacene anti-cataract agent. *Acta Soc Ophthalmol Jap*, 1981; 85: 37
- Korte Inge Hockwin O, Ohrioff C. Influence of Catalin (1-hydroxy-pyrido-(3,2a)-5-phenoxazone-3'-carboxylic acid) on the sorbitol content of incubated bovine lenses. *Indian J Ophthalmol*, 1980; 28: 1
- Testa M, Iuliano G, Silvestrini B. Pilot study of bendazac for treatment of cataract. *The Lancet*, 1982; 1: 849
- Bhuyan KC, Bhuyan DX. Molecular mechanism of cataractogenesis. II. Toxic metabolites of oxygen as initiators of lipid peroxidation and cataract. *Current Eye Res*, 1984; 3: 67
- 韩秀娟, 杨国华, 鲍玉洲等. 氧自由基诱导白内障的可能机理. 中华医学杂志, 1990; 70(10): 570
- Garadi Rekha, Reddy VN, Kador PF, *et al.* membrane glycoproteins of Philly mouse lens. *Ophthalmology*. 1983; 90: 352
- 黄莉莉, 贾维红, 张昌颖. 抗氧化剂与自由基清除剂对晒性白内障形成的影响. 生物化学杂志, 1989; 5(4): 369