

按病因分类的白内障动物模型制作现状

李诗怡, 扶乾芳, 黄菊, 张培培, 王康, 谢迎宾

引用: 李诗怡, 扶乾芳, 黄菊, 等. 按病因分类的白内障动物模型制作现状. 国际眼科杂志 2023;23(12):1988-1993

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目 (No. 2014WS0200)

作者单位: (256603) 中国山东省滨州市, 滨州医学院附属医院眼科

作者简介: 李诗怡, 滨州医学院在读硕士研究生, 研究方向: 白内障、角膜病。

通讯作者: 谢迎宾, 毕业于山东大学, 博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 白内障、角膜病. xieyingbin0529@163.com

收稿日期: 2023-03-28 修回日期: 2023-10-24

摘要

白内障是目前导致患者视力下降甚至失明的主要原因之一, 而手术仍是其唯一有效的解决方式, 其发病机制及有效的预防手段依旧是眼科研究的热点问题。近年来随着生物技术的成熟, 白内障动物模型的造模方式更加多样, 实验动物的物种更加丰富, 动物模型依然是研究白内障机制的中流砥柱, 但人类白内障的病因复杂, 目前尚未构建出理想的白内障动物模型。故本文按病因分类, 就不同病因所致白内障动物模型的造模原理、体内和体外造模方式、特点及存在的问题进行了整理, 为构建更贴近人类白内障的综合动物模型提供理论基础。

关键词: 白内障; 动物模型; 病因分类

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.12.10

Current status of animal models of cataract classified by etiology

Shi-Yi Li, Qian-Fang Fu, Ju Huang, Pei-Pei Zhang, Kang Wang, Ying-Bin Xie

Foundation item: Medical and Health Science and Technology Development Plan Project of Shandong Province (No.2014WS0200) Department of Ophthalmology, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603, Shandong Province, China

Correspondence to: Ying-Bin Xie. Department of Ophthalmology, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603, Shandong Province, China. xieyingbin0529@163.com

Received: 2023-03-28 Accepted: 2023-10-24

Abstract

• Cataract is one of the major causes of vision loss and even blindness in patients, and surgery is the only effective method to treat it. The pathogenesis and precaution of cataract remain hot issues in ophthalmological research. With the maturation of

biotechnology in recent years, modeling methods and species of experimental animals have become more diverse, which are still the mainstay of cataract mechanism research. However, the ideal animal model of cataract has yet to be constructed due to the complexity of human cataract etiology. Herein, the modeling principles, *in vivo* or *in vitro* modeling methods, characteristics, and existing problems of animal models of cataract are summarized according to etiology, providing the theoretical foundation for the construction of a comprehensive animal model that more closely resembles the human cataract.

• KEYWORDS: cataract; animal model; etiologic classification

Citation: Li SY, Fu QF, Huang J, et al. Current status of animal models of cataract classified by etiology. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(12):1988-1993

0 引言

在我国人口持续增长及老龄化的基本国情下, 白内障患病人数仍将继续大幅增长^[1]。据统计, 在中国 60~89 岁这个年龄段中白内障的发病率约为 80%^[2], 是近 30 年来 70 岁以上人群中负担最重的眼病^[3]。近 10 年来, 国家自然科学基金白内障研究立项数目及资助经费均呈波浪式增长趋势^[4]。故白内障的防治仍然任重道远, 其中, 白内障动物模型一直是研究白内障发病机制及药物防治的基石。参照人民卫生出版社第 3 版《眼科学》^[5], 白内障按病因可分为年龄相关性白内障 (老年性白内障)、先天性白内障、外伤性白内障、并发性白内障、代谢性白内障、药物与中毒性白内障、辐射性白内障和后发性白内障, 本文将以此病因分类为基础, 对相应的白内障动物实验模型的造模方式进行归纳, 为构建更贴近临床白内障特点的动物模型提供理论基础与新的思路。

1 年龄相关性白内障动物模型

年龄相关性白内障最主要的发病机制为氧化损伤^[5], 亚硒酸钠、茶、丁硫氨酸亚砷胺、过氧化氢、高氧、基因敲除以及通过自然老化方式均可建立年龄相关性白内障模型, 相关模型陈列如下。

1.1 亚硒酸钠 兔、小鼠及大鼠等啮齿类动物均适用于硒性白内障的研究, 其中, 以未开眼大鼠应用最为广泛。

1.1.1 体内模型 早在 1983 年, Shearer 等^[6]采用连续 4d 饲喂大鼠 0.01mL 硒浓度 $\geq 23\text{mmol/L}$ 的葡萄糖溶液, 成功诱导了晶状体的核性混浊, 后有学者提出口服造模精确度较差, 至此口服造模近年已鲜有应用。目前, 给药方式主要通过颈部皮下注射和腹腔注射。冯万国等^[7]隔日向 12d 大鼠颈背部皮下注射 $20\mu\text{mol/kg}$ 亚硒酸钠溶液, 连续 5d, 晶状体周边皮质在首次注射后第 4d 可出现不同程度

的密集空泡与片状混浊。近年,有学者^[8-11]提出,单次经颈背部皮下给予未开眼大鼠 18~30 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 的不同浓度亚硒酸钠溶液,均可成功造模。关于腹腔注射, Azadbakht 等^[12] 单次向 10d 大鼠腹腔注射 30 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 亚硒酸钠溶液, 1wk 后 94.4% 的晶状体核出现密集混浊。Maddirala 等^[13] 单次腹腔注射亚硒酸钠的剂量为 19 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 时, 80% 的 Wistar 大鼠晶状体核可在 4d 后发展为致密的混浊, 20% 为部分混浊。

1.1.2 体外模型 亚硒酸钠白内障体外造模多取用在含适量血清及抗生素的 DMEM 培养基中孵育 2h 后仍透明的大鼠晶状体, 置于亚硒酸钠浓度为 100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 的 DMEM 培养基中孵育 24h (37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2), 可成功构建呈白色致密混浊的体外硒性白内障模型^[14-15]。

1.2 萘 萘在肝内被细胞色素 P450 氧化为萘二氢二醇, 经血房水屏障进入前房, 在晶状体内由脱氢酶转化为二羟萘, 最终自动氧化变成萘醌, 这一过程产生的代谢产物均可对晶状体造成氧化损伤, 导致晶状体混浊。萘的体内白内障模型多采用口服给药。Lou 等^[16] 每日给予 Long Evans 大鼠 0.5g/kg 萘溶液灌胃, 3d 后改为 1.0g/kg, 1wk 左右大鼠晶状体可出现放射状及水隙状混浊, 并于 3wk 左右逐渐融合, 在深层皮质区形成绕核混浊。近年, 李茂娇等^[17] 隔日给予去势雌性大鼠 0.5g/kg 萘溶液灌胃, 第 5wk, 部分晶状体可见少量周边皮质囊泡, 第 11wk, 全部晶状体呈现出不同程度混浊。Singh 等^[18] 采取 1.0g/(kg·d) 萘溶液对大鼠灌胃, 晶状体在第 2wk 出现混浊, 第 4wk 时所有晶状体出现程度不等的混浊, 其中 55% 为完全性混浊。萘的体外白内障模型近年来已鲜有应用。

1.3 丁硫氨酸亚砷胺 研究发现年龄相关性白内障的发生与晶状体中谷胱甘肽(GSH)的丢失有关, 丁硫氨酸亚砷胺(BSO)作为特异性 GSH 合成抑制剂, 可使晶状体内的 GSH 含量下降, 从而增加晶状体的氧化应激, 造成晶状体混浊。近年, Sevin 等^[19] 向大白兔单次皮下注射 BSO (75mg/kg), 2wk 后, 晶状体全部处于混浊状态, 同时观察到使用抗氧化剂牛磺酸可逆转 BSO 导致的晶状体混浊, 作者认为通过使用 BSO 消耗体内 GSH 可能是一种理想的白内障造模方式。

1.4 过氧化氢

1.4.1 体内模型 过氧化氢(H_2O_2)具有强烈的氧化作用, 过量的 H_2O_2 会损坏晶状体上皮细胞和纤维细胞, 导致晶状体混浊。于菁菁^[20] 隔 2d 向犬晶状体的浅皮质区内注射 0.2mL 的造模液 (99 μL 0.0008% FeCl_3 + 1 μL 30% H_2O_2), 连续 3 次后, 犬晶状体于第 7d 出现小团状白色斑块, 21d 时斑块逐渐扩大且中央皮质区出现放射状楔形混浊的融合。谭盈等^[21] 发现, 一次性向犬晶状体囊内注射 0.03~0.18mL 的 3% 过氧化氢溶液, 可得到不同程度的白内障模型, 其中, 当剂量 $\geq 0.12\text{mL}$ 时白内障成型速度加快, 效果明显。

1.4.2 体外模型 李果等^[22] 将在 M-199 培养基中预培养后仍透明的离体小鼠晶状体放入含有 2mmol/L H_2O_2 的培养基中培养 24h, 所有晶状体囊膜均完整, 且出现混浊。近年, Hernebring 等^[23] 将离体小鼠晶状体置入 H_2O_2 浓度为 100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 的 PBS 溶液中, 每天 1 次, 共 7d, 可使晶状体周边区透明度下降, 同时, 外围不透明区皮质不断肿胀, 呈“帽子样”外观。

1.5 高氧 高氧环境下氧气更易到达晶状体内部, 通过降低抗氧化酶的催化效率, 对晶状体上皮细胞的 DNA、晶状体脂质、蛋白及超微结构等多方面造成损害, 使离体晶状体呈现出氧依赖性的向心性的组织损伤, 造成混浊。近年 Riedl 等^[24] 研究发现, 高压氧治疗可使患者出现核性混浊与短暂的近视漂移, 认为晶状体核性混浊是高压氧治疗的潜在后果。Simpanya 等^[25] 以每周 3 次的频率将豚鼠置于高氧环境中 (2.5ATA, 浓度 100%, 每次 2h) 7mo, 豚鼠出现了以中心区晶状体散射显著增加为特征的核性白内障。Borchman 等^[26] 隔日将豚鼠暴露于高氧环境 (2.5ATA, 浓度 100%, 每次 2.5h) 中 1 次, 30 次后, 豚鼠晶状体核区光散射增加, 50 次后核区出现混浊且有明显的脂质氧化产物堆积及脂质紊乱。

1.6 基因敲除 晶状体内的 GSH 水平显著下降和二硫化物(PSSG)的形成是核性白内障发生的关键因素。Fan 等^[27] 通过 Cre/LoxP 方法特异性敲除小鼠谷氨酰-半胱氨酸连接酶的催化亚基 Gclc, 获得了条件性晶状体 GSH 基因敲除小鼠 (LEGSKO), 成功重现了人年龄相关性核性白内障中 GSH 稳态及表型蛋白的变化。其中, 20% 的纯合子 LEGSKO 小鼠在 3 月龄时开始出现晶状体核的混浊。4 月龄时, 所有纯合子 LEGSKO 小鼠的晶状体核均可观察到小范围混浊, 并于 9 月龄时明显加重。进一步检测发现, 3 月龄时的纯合子 LEGSKO 小鼠的晶状体内 GSH 水平降低可达 60%, 并于 4 月龄时呈现出从皮质到核区梯度下降的状态, 且发展到后期, 核区内无法检测到 GSH。张婕等^[28] 通过建立硫醇转移酶 (TTase) 基因敲除小鼠模型, 发现白内障最早从 4 月龄开始发生, 9 月龄时最为显著, 较野生型小鼠发生时间明显提前, 主要表现为核性白内障, 且小鼠晶状体中 GSH 下降显著, PSSG 的表达增加, 明显高于野生型。进一步验证了 GSH 和 PSSG 与核性白内障的密切关系。

1.7 自然衰老 建立自然衰老的白内障动物模型理论上更符合年龄相关性白内障的形成过程及其形成机制的研究。近年, 孙蕾等^[29] 选用 Bal/bc 小鼠, 给予标准实验室饲养至 18 月龄后, 脱臼处死, 显微镜下摘除眼球, 完整分离晶状体, 筛选出透明度降低、混浊的晶状体, 成功建立了自然衰老白内障模型。

2 先天性白内障动物模型

先天性白内障是全世界儿童视力障碍和失明的最常见原因, 约 1/4 与遗传相关^[30]。目前已验证的与人先天性白内障有关的基因约 50 个, 涉及多种与晶状体发育相关的基因^[31]。白内障候选基因可偶获于实验动物的大规模饲养, 也可通过 X 或 γ -射线物理诱变、ENU 化学诱变、转基因技术及基因敲除技术等系统性方法获得。尽管基因组学技术取得了明显的进步, 但对新发现的候选基因和变异的生物学效应的验证仍然具有挑战性, 小鼠和斑马鱼的基因先后被证明与人类基因具有高度同源性, 作为实验动物被广泛的应用于先天性白内障候选基因的验证中^[32-33]。

Aoki 等^[34] 通过 Sox1-Cre 技术建立条件 Rest 基因敲除 (CKO) 小鼠模型, 新生小鼠晶状体的中央区纤维细胞呈不规则排列, 且周边区可观察到液泡结构。8wk 后出现严重的晶状体混浊, 眼部其余组织未发现明显的形态异

常。Yu等^[35]运用Cre-Loxp技术特异性删除了Msx2在小鼠表面外胚层中的表达,证实了Msx2功能丧失会导致眼前段发育不良和明显的晶状体混浊,影响晶状体上皮细胞的增殖与凋亡。

3 外伤性白内障动物模型

3.1 体内模型

3.1.1 穿通伤 晶状体囊受到穿通伤后,晶状体上皮细胞间连接遭到破坏,晶状体纤维肿胀、破裂,促使其蛋白质凝固、坏死,并伴有各种无机盐类物质沉着,导致晶状体皮质混浊。石云峰等^[36]用1mL注射器从角膜偏中央区进针,在大鼠晶状体前囊膜上做大小约1mm×1.5mm的创口,并沿其长轴对晶状体的前囊膜及其下皮质进行数次划伤,12h后晶状体划伤部位出现局限性混浊,1d后混浊扩大呈淡白色云雾状,7d后整个晶状体呈现出稳定的白色混浊。略不同的是,李杨^[37]从兔与犬的角巩膜缘进针,使晶状体在术后2~3d出现白色片状混浊,并于1mo后扩展为致密的局灶性混浊。

3.1.2 钝挫伤 晶状体受钝挫伤后,内部会有大量自由基产生,脂质过氧化反应增强。自由基通过对晶状体阳离子泵、脂质及蛋白质的破坏造成晶状体混浊、白内障形成。杨瑶华等^[38]每周1次使用20g的小球从20cm高度坠落,持续撞击SD大鼠实验眼100次,3wk后,晶状体前囊有点片状混浊反复出现,近中央瞳孔区也呈现出逐渐稳定不变的树枝状及环状混浊,与人眼钝挫伤后晶状体混浊状态相似。

3.1.3 Nd:YAG激光损伤 使用Nd:YAG激光制作白内障动物模型的优点为可精确控制激光能量,以达到效果可控。其次,可避免不必要的眼内组织损伤。石磊等^[39]使用波长为1064nm的新钕/钇-铝-石榴石Nd:YAG激光,在兔晶状体前囊膜下皮质区进行单脉冲爆破,当单脉冲能量控制在4~8J时,大部分晶状体的相应区域可在30d后出现程度不等的点片状混浊,且不会造成囊膜破损。

3.2 体外模型 李秋明等^[40]取完整的牛晶状体,经蒸馏水、酒精及缓冲溶液处理后,用1mL注射器垂直在晶状体前囊上做3个长约2mm的伤口,并通过摆动针头破坏前囊创口下的皮质。将外伤后晶状体放入与房水酸碱度相同的DMEM无菌培养液中培养,观察到牛晶状体于伤后12h出现局部皮质云雾状混浊,3~6d局部混浊逐步发展成全皮质混浊,伤后9d,晶状体呈现乳白色全皮质混浊。

4 并发性白内障动物模型

玻璃体切割术后眼内微环境的改变可以导致晶状体上皮细胞活性氧增多,破坏晶状体内正常的氧化和还原状态,使晶状体细胞凋亡增加,细胞器降解减少,这种动态平衡的破坏,可导致并发性白内障的发生。高航等^[41]为探究玻璃体切割术后不同填充物对晶状体透明度的影响,在为兔行玻璃体切割后,分别向玻璃体腔内注入气体C₃F₈(0.4~0.5mL)、硅油(1.5~2mL)及平衡盐溶液(BSS),3mo后,三组兔眼均可发生并发性白内障,而且发病率各不相同,分别为40%、70%、20%,认为填充物及眼压的改变导致了眼内微环境的改变,造成了晶状体混浊的发生。

5 代谢性白内障动物模型

5.1 糖性 糖尿病性白内障是以晶状体上皮细胞的异常增殖及迁移导致的囊膜下混浊为特征,发病机制主要涉及

晶状体细胞内渗透压的改变、晶状体上皮细胞氧化应激损伤和凋亡增加、房水中炎症因子与外泌体的变化及相关基因突变等多个方面^[42]。

5.1.1 体内模型 广谱抗生素链脉佐菌素(STZ)可选择性破坏β胰岛细胞,很好模拟了人患糖尿病的状态^[43],近年来该模型研究较多,一般选择单次向SD或Wistar大鼠的尾静脉或腹腔内注射STZ构建^[44-50]。Higashi等^[46]通过饲喂含有5%葡萄糖的饮用水来促进胰岛素抵抗状态形成,可缩短建模周期;也有学者将动物在注药前禁食^[45,49-50],以增加β胰岛细胞对STZ的敏感性。大鼠的晶状体可于注射STZ后的1~5wk左右^[46,50-53]开始出现点状混浊,8~9wk后明显加重。其中,混浊晶状体内的丙二醛含量明显增多,谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶的水平则显著降低^[47-49,51]。

四氧嘧啶(ALX)可诱导H₂O₂等多种活性氧产生,损伤β胰岛细胞^[54]。Wu等^[55]一次性向禁食家兔的耳缘静脉注射ALX(100mg/kg),使其出现体质量减轻、高血糖及晶状体混浊。Sun等^[56]选择ALX剂量为75mg/kg,采取大鼠单次腹腔内注射,发现其晶状体从注药后第4wk开始混浊,8wk后呈现出致密的核性混浊及不同程度的皮质混浊。

半乳糖血症是一种遗传性代谢疾病,由于与半乳糖代谢相关酶的缺陷导致过量的半乳糖在体内堆积^[57],不仅可产生大量的半乳糖醇使晶状体细胞内的渗透压增高,还可诱导晶状体上皮细胞的早衰^[58]、增加其氧化应激和凋亡^[59]的发生,导致晶状体纤维细胞逐渐肿胀、排列紊乱和晶状体上皮细胞的损伤,发展为半乳糖性白内障。钟蕾等^[60-61]每日给予小日龄(3周龄)大鼠2次50% D-半乳糖腹腔注射(15g/kg),30d后获得了稳定(成功率100%)且低致死率(16.7%)的半乳糖大鼠白内障模型。

5.1.2 体外模型 糖性白内障的体外模型常选择55mmol/L的葡萄糖溶液体外孵育新鲜的离体山羊晶状体,3d后可观察到离体晶状体的透明度呈向心性下降,处于完全混浊状态^[62-63];于罡等^[64]取1月龄的SD大鼠晶状体置于含有不同浓度(5.5、35.5、65.5、95.5mmol/L)葡萄糖溶液与抗生素的M199培养基中孵育,除5.5mmol/L浓度组外,其余3个组内可于第1d在显微镜下观察到雾状混浊,第7d部分晶状体可出现完全混浊。刘宏伟等^[65]将Wistar大鼠晶状体置于D-木糖浓度为30mmol/L的培养液中孵育2d,全部晶状体出现完全性核性混浊。

5.2 钙性

5.2.1 体内模型 细胞内Ca²⁺稳态同样会影响晶状体的透明度,房水内的Ca²⁺浓度过低或过高,均会导致晶状体混浊的发生。Delamere等^[66]通过饲喂低钙饮食(0.08g/kg)构建了兔低钙性白内障模型,总结出低钙性白内障会经历后囊下点状混浊、致密混浊、扩展至前皮质浅层3个发展阶段,并提出了可通过血清钙来推断房水钙,且低钙性白内障的晶体混浊程度与兔出现低血钙的时长无关。

5.2.2 体外模型 杨义等^[67]将兔晶状体置于含不同浓度CaCl₂溶液(5~40mmol/L)的1640培养液中孵育,36h后,当培养液中CaCl₂浓度≥30mmol/L时,兔晶状体均可出现皮质完全混浊的高钙性白内障,并提出钙蛋白酶抑制剂

E-64d可能通过直接抑制钙蛋白酶的活性来延缓高钙性白内障的发生。

6 药物及中毒性白内障动物模型

药物及中毒性白内障主要指接触皮质类固醇激素、氯丙嗪、缩瞳剂、三硝基甲苯及某些金属导致的白内障,其中以皮质类固醇激素研究较多。但总的来说,激素白内障的动物建模并不令人满意,迄今为止,尚未建立一个既可靠、稳定,重复性好,又与人类技术性白内障的形学表现相似的激素白内障模型。但近年,有学者将氢化可的松应用于鸡胚中,取得了一定进展,Duman 等^[68]选取两种剂量(每颗 0.5 μ mol 或每颗 0.25 μ mol)的氢化可的松琥珀酸钠(HC)溶液分别注射于 15d 的鸡胚气囊(AS)和绒毛尿囊膜(CAM)中,48h 后取出鸡胚中晶状体,发现两种剂量均可成功构建鸡胚激素性白内障模型。其中,鸡胚晶状体呈现出有向中心性蔓延趋势的核性混浊^[69]。

7 放射性白内障动物模型

生活中各种射线(X-射线、 γ -射线)、红外线、紫外线、微波均可诱导晶状体出现混浊。越来越多的研究证明自然光中的中波紫外线(UVB,280~315nm)与年龄相关性白内障之间存在关联,其中 300nm 左右的 UVB 对晶状体的损伤最大,Mody 等^[70]发现,豚鼠对 UVB 的敏感性明显低于大鼠和家兔,造模周期较长;与年轻 C57BL/6J 小鼠(1 月龄)相比,老年小鼠(16 月龄)对 UVB 的耐受性较差,经 15min UVB(302nm,20.6kJ/m²)照射后 2d 即可出现明显的前囊下白内障,而年轻小鼠晶状体照射后第 8d 可出现部分恢复透明的现象^[71]。唐莉等^[72]通过连续 3wk 每周 2 次使用 UVB 照射(302nm,200w/cm²,每次 100s)7 日龄 C57BL/6 小鼠,4~8 月龄时晶状体开始出现混浊,20 月龄时晶状体全部混浊。

8 后发性白内障动物模型

后发性白内障(PCO)是白内障摘除术后残留的晶状体上皮细胞增殖、迁移及上皮间质转化而导致的后囊膜混浊,在大鼠、小鼠、家兔等多种动物中均成功构建了后发性白内障模型。胡艳红等^[73]对新西兰大白兔眼行透明晶状体超声乳化吸除+IOL 植入术,术后 12wk,在没有药物干预的手术组,全部兔眼发生了后囊下混浊。彭勃^[74]采用晶状体环去除兔眼晶状体核,双管注吸针去除残余晶状体皮质后缝合伤口,术后 7d 可见后囊膜混浊形成,28d 75%兔出现中重度 PCO。杨晓岗等^[75]对兔眼实施白内障囊外摘除术,术后 2wk 后囊膜可见纤维增殖样改变,3wk 后后囊膜中央区出现褶皱,1mo 后发展瓷白色混浊,周边可见条索样增殖。

小鼠由于其与人类基因的高度同源性及较短的造模周期,在 PCO 研究中成为了常客,但由于眼球较小,增加了造模难度,有学者选择使用 26G 皮下针垂直角膜进针,在前囊膜中央造成深约 300 μ m 损伤,以激活晶状体上皮细胞的修复机制来模拟后发性白内障的发病机制,观察发现野生小鼠在术后第 3d 即可出现明显的前囊膜下白内障,混浊逐渐加重,至第 7d 保持稳定^[76]。

9 结语

迄今为止,手术仍是解决白内障所致视力下降的唯一有效方式,动物实验模型依旧是未来白内障研究的中流砥柱。随着生物信息技术的高速发展,条件性基因敲除技术

可缩短造模周期,且多数具有精确单一的病因,推动了各型白内障动物模型的发展。其中,LEGSKO 小鼠早期晶状体内的二硫化物存在模式与人衰老晶状体高度相似, β -结晶蛋白的氧化位点也与人之间具有很强的一致性,可模拟出人晶状体老化及核性白内障形成过程中氧化应激带来的二硫化物交联状态,是作为进一步研究半胱氨酸氧化与核性白内障发生之间关系良好的人化小鼠模型;茶性白内障可模拟年龄相关性白内障,但在后期出现的绕核混浊及过氧化氢白内障模型中晶状体周边区透明度下降、不断肿胀后出现的“帽样外观”尚存在形态学上的争议;近年,使用 BSO 消耗体内 GSH 可能是一种理想的年龄相关性白内障造模方式,但有待更多研究的验证;鸡胚激素白内障模型虽具有造模周期短、易批量操作等优点,但其晶状体混浊表现为核周向核中心扩散的现象,与临床上观察到的激素性白内障表型不同,故其可靠性,仍待检验;近年来研究显示 STZ 的剂量、注射频率、给药方式、饮食配比、高膳食喂养时长、禁食时长、及实验动物的品系、性别、年龄等因素均可影响糖尿病性动物模型造模的成功率及稳定性^[77],并有学者构建出相应分型的糖尿病性动物模型,而对不同物种、不同分型的糖性白内障模型尚待眼科学者们的进一步细化与精确;高半乳糖性白内障存在晶状体前后囊膜下的混浊及晶状体上皮细胞的分化、迁移及异常增生等病理变化,与后发性白内障具有相似病理变化,是否可以同为后发性白内障模型也有待进一步尝试;UVB 诱导的大鼠或小鼠白内障模型,造模周期短,重复性高,可同时用在复合模型中起到加速白内障发生的作用;自然衰老白内障动物模型理论上更符合白内障的自然进程及其机制的研究,但造模周期较长,是否还存在其它更多问题有待更多研究证实。

本文按病因对白内障动物模型进行了分类整理,总结了目前模型中存在的不足,期待能帮助读者更有条理的了解目前的白内障模型研究现状。但临床上的白内障患者很多时候并不只具有单一病因,学者们可以根据研究目的、经费、周期等具体因素,组合构建出最理想的动物模型。

参考文献

- 于欣平,卢博扬. 中国人口老龄化现状及积极应对人口老龄化措施分析. *经济师* 2023;2:21-22
- 《中国白内障认知与诊疗现状调研报告》发布. *上海医药* 2021;42(13):47
- 陈彬彬,楼丽霞,叶娟. 中国眼病疾病负担现状及三十年变化趋势. *浙江大学学报(医学版)* 2021;50(4):420-428
- 马晓盼,陈曦,严宏. 近十年国家自然科学基金对白内障领域资助的分析. *国际眼科杂志* 2022;22(6):1010-1015
- 葛坚,王宁利. *眼科学*. 第 3 版. 北京:人民卫生出版社 2015
- Shearer TR, Anderson RS, Britton JL. Influence of selenite and fourteen trace elements on cataractogenesis in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24(4):417-423
- 冯万国,付波,杜玲玲,等. 姜黄素对大鼠硒性白内障的影响. *中华实验眼科杂志* 2011;29(11):983-986
- Atalay HT, Ucgul AY, Turku UO, et al. The Effect of Sildenafil on Selenite - Induced Cataract in Rats. *Curr Eye Res* 2020; 45(9): 1082-1088
- Choi JI, Kim J, Choung SY. Polyphenol - enriched fraction of *Vaccinium uliginosum* L. protects selenite-induced cataract formation in

- the lens of Sprague-Dawley rat pups. *Mol Vis* 2019;25:118-128
- 10 Nakazawa Y, Pauze M, Fukuyama K, et al. Effect of hesperetin derivatives on the development of selenite-induced cataracts in rats. *Mol Med Rep* 2018;18(1):1043-1050
- 11 Nakazawa Y, Aoki M, Ishiwa S, et al. Oral intake of α -glucosyl-hesperidin ameliorates selenite-induced cataract formation. *Mol Med Rep* 2020;21(3):1258-1266
- 12 Azadbakht M, Asghari M, Nowroozpoor Dailami K, et al. The Preventive Effects of Asparagus officinalis Extract on Sodium Selenite-Induced Cataractogenesis in Experimental Animal Models. *Evid Based Complement Alternat Med* 2020;2020:3708730
- 13 Maddirala Y, Tobwala S, Karacal H, et al. Prevention and reversal of selenite-induced cataracts by N-acetylcysteine amide in Wistar rats. *BMC Ophthalmol* 2017;17(1):54
- 14 Kumari RP, Sivakumar J, Thankappan B, et al. C-phycocyanin modulates selenite-induced cataractogenesis in rats. *Biol Trace Elem Res* 2013;151(1):59-67
- 15 Sundararajan M, Thomas PA, Teresa PA, et al. Regulatory effect of chrysin on expression of lenticular calcium transporters, calpains, and apoptotic-cascade components in selenite-induced cataract. *Mol Vis* 2016;22:401-423
- 16 Lou MF, Xu GT, Zigler SJr, et al. Inhibition of naphthalene cataract in rats by aldose reductase inhibitors. *Curr Eye Res* 1996;15(4):423-432
- 17 李茂娇, 康刚劲, 王杰, 等. 雌二醇对茶处理去势雌性大鼠晶状体上皮细胞端粒酶活性与凋亡的作用. *眼科新进展* 2018;38(6):533-537
- 18 Singh A, Bodakhe SH. Resveratrol delay the cataract formation against naphthalene-induced experimental cataract in the albino rats. *J Biochem Mol Toxicol* 2020;34(1):e22420
- 19 Sevin G, Kerry Z, Sozer N, et al. Taurine supplementation protects lens against glutathione depletion. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25(13):4520-4526
- 20 于菁菁. 犬氧化损伤性白内障模型的建立及超乳-晶体植入术的疗效观察. 扬州大学 2018
- 21 谭盈, 刘亚驹, 刘高阳, 等. 不同剂量过氧化氢溶液在犬白内障造模中的应用. *黑龙江畜牧兽医* 2019;2:91-93, 180
- 22 李果, 陈颖, 严宏, 等. 过氧化氢处理体外培养小鼠晶状体上清液的蛋白组学分析. *中华实验眼科杂志* 2021;39(5):382-387
- 23 Hernebring M, Adelöf J, Wiseman J, et al. H(2)O(2)-induced cataract as a model of age-related cataract: Lessons learned from overexpressing the proteasome activator PA28 α β in mouse eye lens. *Exp Eye Res* 2021;203:108395
- 24 Riedl P, Škiljić D, Arnell P, et al. Myopic shift and lens turbidity following hyperbaric oxygen therapy - a prospective, longitudinal, observational cohort study. *Acta Ophthalmol* 2019;97(6):596-602
- 25 Simpanya MF, Ansari RR, Suh KI, et al. Aggregation of Lens Crystallins in an *In Vivo* Hyperbaric Oxygen Guinea Pig Model of Nuclear Cataract: Dynamic Light - Scattering and HPLC Analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(12):4641-4651
- 26 Borchman D, Giblin FJ, Leverenz VR, et al. Impact of Aging and Hyperbaric Oxygen *In Vivo* on Guinea Pig Lens Lipids and Nuclear Light Scatter. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(10):3061-3073
- 27 Fan X, Zhou S, Wang B, et al. Evidence of Highly Conserved β -Crystallin Disulfidome that Can be Mimicked by *In Vitro* Oxidation in Age-related Human Cataract and Glutathione Depleted Mouse Lens. *Mol Cell Proteomics* 2015;14(12):3211-3223
- 28 张婕, 严宏, Marjorie F.Lou. 硫醇转移酶基因敲除小鼠模型的建立及其白内障形成机制. *国际眼科杂志* 2020;20(3):420-425
- 29 孙蕾, 美丽娜, 胡姗姗, 等. 低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 在年龄相关性白内障晶状体上皮细胞中的表达. *眼科新进展* 2019;39(6):519-522
- 30 海玥, 兰长骏, 廖莹. 先天性白内障相关晶状体蛋白基因突变的研究进展. *国际眼科杂志* 2021;21(6):1017-1020
- 31 吴泽华, 刘向远, 李颖瑜, 等. 基因敲除白内障小鼠模型回顾及分析. *中华实验眼科杂志* 2020;38(8):710-714
- 32 Graw J. Mouse models of cataract. *J Genet* 2009;88(4):469-486
- 33 胡海坚, 张旭. 斑马鱼动物模型在眼科中的应用研究进展. *中国实验动物学报* 2022;30(7):966-972
- 34 Aoki H, Ogino H, Tomita H, et al. Disruption of rest leads to the early onset of cataracts with the aberrant terminal differentiation of lens fiber cells. *PLoS One* 2016;11(9):e0163042
- 35 Yu WT, Yu ZY, Wu DH, et al. Lens-specific conditional knockout of Msx2 in mice leads to ocular anterior segment dysgenesis via activation of a calcium signaling pathway. *Lab Invest* 2019;99(11):1714-1727
- 36 石云峰, 王峰, 谢志, 等. 大鼠外伤性白内障晶状体上皮细胞中 MMP-2 和 TIMP-2 的表达. *国际眼科杂志* 2010;10(4):636-638
- 37 李杨. 外伤性白内障动物模型的建立及人工晶体植入术的研究. 河南农业大学 2013;4:43
- 38 杨瑶华, 姚克, 章征, 等. 大鼠钝挫伤白内障模型的建立及其晶状体上皮细胞的超微结构观察. *眼科研究* 2004;3:247-250
- 39 石磊, 王美华, 底煜, 等. Nd:YAG 激光致外伤性白内障动物模型的建立. *中国医科大学学报* 2009;38(7):515-517
- 40 李秋明, 周欣欣, 董洪涛, 等. 牛眼外伤性白内障皮质浑浊诱导晶状体上皮细胞凋亡的体外观察. *中华眼外伤职业眼病杂志* 2015;37(4):241-244
- 41 高航, 王蒙蒙, 崔琨明, 等. 兔眼玻璃体切割术后不同填充物晶状体混浊情况的实验研究. *眼科新进展* 2012;32(10):935-938
- 42 高潮, 吴继红, 罗怡. 糖尿病性白内障发病机制及药物治疗的研究进展. *眼科学报* 2020;35(4):234-242
- 43 Furman BL. Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Curr Protoc* 2021;1(4):e78
- 44 Yang M, Chen Y, Zhao T, et al. Effect of astaxanthin on metabolic cataract in rats with type 1 diabetes mellitus. *Exp Mol Pathol* 2020;113:104372
- 45 Sonawane H, Arya S, Ghole V, et al. Hypoglycemic and anticataract activity of crude exopolysaccharides of medicinal mushroom *Phellinus badius* on streptozotocin-induced diabetic rats and goat eye lenses respectively. *Bioact Carbohydr Diet Fibre* 2020;24:100241
- 46 Higashi K, Mori A, Sakamoto K, et al. Probuocol Slows the Progression of Cataracts in Streptozotocin-Induced Hyperglycemic Rats. *Pharmacology* 2019;103(3-4):212-219
- 47 解艳艳, 孙雅彬, 黄芪甲苷对糖尿病性白内障 SD 大鼠晶状体组织的 MDA、SOD 及 GSH-Px 水平的影响研究. *实验动物科学* 2021;38(3):29-33
- 48 张晔, 胡艳红, 柯发杰, 等. 铁皮石斛多糖对糖尿病性白内障大鼠氧化应激及 ERK 信号通路的影响. *中国中医眼科杂志* 2021;31(4):233-237, 244
- 49 赵勇洁, 尚利晓, 李琰. 大黄素对白内障大鼠晶状体氧化应激和炎症影响的机制研究. *医学研究杂志* 2021;50(7):72-76
- 50 彭伟康, 梁嘉乐, 卢铭珊, 等. 一次性尾静脉注射大剂量链脲佐菌素建立大鼠糖尿病性白内障模型. *广东医科大学学报* 2021;39(2):132-135
- 51 陈丽华, 李嵩燕, 吴小桃, 等. 金樱子总黄酮对糖尿病性白内障模型大鼠眼晶状体的保护作用及机制研究. *中国医药科学* 2022;12(11):80-83
- 52 刘珺, 杨芳, 刘江涛, 等. 马齿苋煎颗粒对糖尿病性白内障大鼠晶状体上皮间质转化标志蛋白 E-cadherin 及 Vimentin 的影响. *陕西中医药大学学报* 2021;44(01):72-76, 80

- 53 Singh A, Bodakhe SH. Biochemical evidence indicates the preventive effect of resveratrol and nicotinamide in the treatment of STZ-induced diabetic cataract. *Curr Eye Res* 2021;46(1):52-63
- 54 Radenković M, Stojanović M, Prostran M. Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: the current state of the art. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2016;78:13-31
- 55 Wu R, Yeh SM. Supplementation of taurine attenuates cataract formation in alloxan-diabetic New Zealand White rabbits. *Life Sci J* 2013;10(2):2135-2138
- 56 Sun L, Shi DJ, Gao XC, et al. The protective effect of vanadium against diabetic cataracts in diabetic rat model. *Biol Trace Elem Res* 2014;158(2):219-223
- 57 刘攀, 陆怡, 谢新宝, 等. 经典型半乳糖血症 4 例. *中华肝脏病杂志* 2020;28(1):77-79
- 58 Xu Y, Li Y, Ma L, et al. d-galactose induces premature senescence of lens epithelial cells by disturbing autophagy flux and mitochondrial functions. *Toxicol Lett* 2018;289:99-106
- 59 贾义, 张亮亮, 夏欢, 等. 锌对半乳糖诱导的人晶状体上皮细胞凋亡的影响. *国际眼科杂志* 2018;18(10):1774-1777
- 60 钟蕾, 王婷, 王涛, 等. 探讨建立大鼠半乳糖性白内障模型的方法. *新医学* 2018;49(6):392-398
- 61 Zhong L, Wang T, Wang T, et al. Characterization of an *i.p.* D-galactose-induced cataract model in rats. *J Pharmacol Toxicol Meth* 2021;107:106891
- 62 Kurmi R, Ganeshpurkar A, Bansal D, et al. Ethanol extract of *Moringa oliefera* prevents *in vitro* glucose induced cataract on isolated goat eye lens. *Indian J Ophthalmol* 2014;62(2):154-157
- 63 Ganeshpurkar A, Bhadoriya SS, Pardhi P, et al. *In vitro* prevention of cataract by Oyster Mushroom *Pleurotus Florida* extract on isolated goat eye lens. *Indian J Pharmacol* 2011;43(6):667-670
- 64 于罡, 严宏. 硫醇转移酶对高糖诱导大鼠晶状体氧化应激的保护作用. *国际眼科杂志* 2014;14(11):1927-1930
- 65 刘宏伟, 王玉清, 姜伟, 等. 神经生长因子在体外对木糖诱导白内障大鼠晶状体混浊和肿胀的作用. *中国老年学杂志* 2014;34(20):5820-5821
- 66 Delamere NA, Paterson CA, Holmes DL. Hypocalcemic cataract.I.An animal model and cation distribution study. *Metab Pediatr Ophthalmol* 1981;5(2):77-82
- 67 杨义, 鲁建华, 张文芳, 等. 钙蛋白酶抑制剂 E-64d 对高钙诱导的白内障的保护作用. *国际眼科杂志* 2015;15(6):972-975
- 68 Duman R, Ertekin T, Duman R, et al. Comparison of the Efficacy of Different Hydrocortisone-Induced Cataract Models in Developing Chick Embryos. *J Pharm Res Int* 2018;21(2018):1-7
- 69 Vurmaz A, Ertekin A, Sabaner MC, et al. Effects of vitamin E in a glucocorticoid induced cataract model in chicken embryos. *Biotech Histochem* 2021;96(6):431-438
- 70 Mody VC, Kakar M, Söderberg PG, 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(3):226-30
- 71 Zhang J, Yan H, Löfgren S, et al. Ultraviolet radiation-induced cataract in mice; the effect of age and the potential biochemical mechanism. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(11):7276-7285
- 72 唐莉, 蒋慧莉, 马波, 等. β 2 晶体蛋白与小鼠年龄相关性白内障的发生及其晶状体功能的相关性研究. *临床和实验医学杂志* 2021;20(10):1029-1032
- 73 胡艳红, 陈胜, 胡俊, 等. 羧甲基壳聚糖载姜黄素缓释药膜抑制兔后发性白内障的实验研究. *山西中医学院学报* 2017;18(4):10-13
- 74 彭勃. d- δ -生育酚对兔后发性白内障的抑制作用及机制初探. *桂林医学院* 2020;3:52
- 75 杨晓岗, 曲晓瑜, 潘士印, 等. 吉西他滨预防家兔后发性白内障的实验研究. *山西医科大学学报* 2017;48(9):940-944
- 76 Qin YY, Zhu Y, Luo FR, et al. Killing two birds with one stone: dual blockade of integrin and FGF signaling through targeting syndecan-4 in postoperative capsular opacification. *Cell Death Dis* 2017;8(7):e2920
- 77 叶桐江, 郑博文, 赵琳, 等. 链脲佐菌素诱导 1 型糖尿病大鼠模型的最佳禁食时间与最优剂量. *兰州大学学报(医学版)* 2019;45(2):52-55