

引文格式:王勇,管怀进. DNA 修复基因在年龄相关性白内障患者晶状体皮质中表达的研究[J]. 眼科新进展,2016, 36(4):310-313. doi:10.13389/j.cnki.rao.2016.0084

【实验研究】

# DNA 修复基因在年龄相关性白内障患者晶状体皮质中表达的研究<sup>△</sup>

王勇 管怀进

作者简介:王勇,男,1979年6月出生,江苏如皋人,在读博士研究生,副主任医师。研究方向:白内障基础及临床研究。联系电话:13003583588; E-mail: wangboai2@163.com

About WANG Yong: Male, born in June, 1979. Ph. D. candidate. Tel: 13003583588; E-mail: wangboai2@163.com

收稿日期:2015-11-10

修回日期:2016-01-13

本文编辑:盛丽娜

△基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81070718)

作者单位:226001 江苏省南通市,南通大学附属医院眼科研究所

通讯作者:管怀进, E-mail: guanhjeye@126.com

Received date: Nov 10, 2015

Accepted date: Jan 13, 2016

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No: 81070718)

From the Eye Institute, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Responsible author: GUAN Huai-Jin, E-mail: guanhjeye@126.com

## Expression of DNA repair genes in lens cortex of age-related cataract

WANG Yong, GUAN Huai-Jin

【Key words】 age-related cataract; lens cortex; DNA repair gene

【Abstract】 **Objective** To examine the diffidence expression of DNA repair genes between lens cortex of age-related cataract (ARC) and controls. **Methods** Thirty-three ARC patients and thirty-three controls were included in this study. Human DNA Repair Mechanism TaqMan<sup>®</sup> arrays plates were used to examine the DNA repair genes in lens cortex of ARC and controls (three ARC patients and three controls). Then the real-time PCR was used to confirm the diffidence expression of genes identified by the arrays plates (thirty ARC patients and thirty controls). **Results** In lens cortex of ARC, 7 genes (ATM, ERCC6, POLA1, POLD1, POLQ, PSMB8, CCNO) had significantly 1.5 folds lower expression levels ( $0.35 \pm 0.07, 0.26 \pm 0.09, 0.41 \pm 0.07, 0.37 \pm 0.14, 0.37 \pm 0.07, 0.15 \pm 0.05, 0.57 \pm 0.13$ ) in the ARC group compared with the control group ( $t = 8.98, P = 0.01; t = 4.71, P = 0.04; t = 10.42, P = 0.01; t = 4.65, P = 0.04; t = 8.92, P = 0.01; t = 4.94, P = 0.04; t = 7.63, P = 0.02$ ) and 4 genes (CHEK2, ERCC1, FANCE, GADD45G) had significantly 1.5 folds higher expression levels ( $2.58 \pm 0.25, 1.95 \pm 0.09, 8.82 \pm 0.78, 3.18 \pm 0.89$ ) ( $t = 18.18, P = 0.00; t = 20.92, P = 0.01; t = 19.55, P = 0.01; t = 6.20, P = 0.02$ ). The results of real-time PCR were consistent with data of arrays plates. **Conclusion** There are different expressions of some DNA repair genes between lens cortex of ARC and normal controls. The data may provide evidence that altered expression of DNA repair genes is associated with pathogenesis of ARC.

【关键词】 年龄相关性白内障;晶状体皮质;DNA 修复基因

【摘要】 目的 研究 DNA 修复基因在年龄相关性白内障 (age-related cataract, ARC) 患者晶状体皮质和正常对照晶状体皮质之间的表达差异。方法 使用 TaqMan<sup>®</sup> 人类 DNA 修复基因表达芯片板检测年龄和性别匹配的 3 例 ARC 患者和 3 例正常对照晶状体皮质组织中 DNA 修复基因的表达。表达差异在 1.5 倍以上的基因使用实时荧光定量聚合酶链式反应 (real-time PCR) 进行验证 (30 例 ARC 患者和 30 例正常对照)。数据使用 SPSS 17.0 软件进行分析,ARC 患者与正常对照间数据的比较采用独立样本  $t$  检验。结果 TaqMan<sup>®</sup> 人类 DNA 修复基因表达芯片板检测显示:相对于正常对照晶状体皮质,在 ARC 患者晶状体皮质中有 7 个 DNA 修复基因 (ATM, ERCC6, POLA1, POLD1, POLQ, PSMB8, CCNO) 表达下调 1.5 倍以上 ( $0.35 \pm 0.07, 0.26 \pm 0.09, 0.41 \pm 0.07, 0.37 \pm 0.14, 0.37 \pm 0.07, 0.15 \pm 0.05, 0.57 \pm 0.13$ ), 差异均有统计学意义 ( $t = 8.98, P = 0.01; t = 4.71, P = 0.04; t = 10.42, P = 0.01; t = 4.65, P = 0.04; t = 8.92, P = 0.01; t = 4.94, P = 0.04; t = 7.63, P = 0.02$ ), 4 个基因 (CHEK2, ERCC1, FANCE, GADD45G) 表达上调 1.5 倍以上 ( $2.58 \pm 0.25, 1.95 \pm 0.09, 8.82 \pm 0.78, 3.18 \pm 0.89$ ), 差异均有统计学意义 ( $t = 18.18, P = 0.00; t = 20.92, P = 0.01; t = 19.55, P = 0.01; t = 6.20, P = 0.02$ )。real-time PCR 的验证结果与其一致。结论 ARC 患者晶状体皮质和正常对照晶状体皮质中部分 DNA 修复基因的表达存在差异,这些表达有差异的基因可能在 ARC 的形成和发展中起到一定作用。

[17] 张文斌,吴汉江. 无细胞胶原基质的研究进展[J]. 国际生物医学工程杂志,2004,27(2):127-128.

[18] BADER A, SCHILLING T, TEEBKEN OE, BRANDES G, HERDEN T, STEINHOFF G, et al. Tissue engineering of heart valves--human endothelial cell seeding of detergent acellularized porcine valves[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 1998, 14(3):279-284.

[19] 张金明,崔永言,徐路生,黄红军,何涛. 应用异体脱细胞尿道基质修复尿道缺损[J]. 中华实验外科杂志,2005,22(3):364-365.

[20] MANABE Y, HIMENO N, FUKUMOTO M. Tensile strength

and collagen content of amniotic membrane do not change after the second trimester or during delivery[J]. Obstet Gynecol, 1991, 78(1):24-27.

[21] KOIZUMI NJ, INATOMI TJ, SOTOZONO CJ, FULLWOOD NJ, QUANTOCK AJ, KINOSHITA S. Growth factor mRNA and protein in preserved human amniotic membrane[J]. Curr Eye Res, 2000, 20(3):173-177.

[22] PITZ S, MOLL R. Intermediate-filament expression in ocular tissue[J]. Prog Retin Eye Res, 2002, 21(2):241-262.

[23] 刘祖国,张梅. 翼状胬肉上皮细胞异常表达角蛋白[J]. 眼科研究,2000,18(5):392-394.

年龄相关性白内障 (age-related cataract, ARC) 是国内外最常见的致盲和视力损害的疾病,由白内障引起的盲占全球盲人总数的 47.8% 以上<sup>[1-4]</sup>。随着整个社会人口的老齡化,ARC 引起的盲将越来越多。目前,超声乳化晶状体摘出加人工晶状体植入术是治疗 ARC 唯一有效的手段,对于该疾病尚缺乏有效的防治药物<sup>[5]</sup>。所以,深入了解 ARC 的发病机制可以给该疾病的预防及治疗带来新的策略。尽管 ARC 确切的发病机制仍然不是很明确,但 DNA 的氧化损伤是一个公认的发病机制<sup>[6-7]</sup>。许多研究证明 DNA 修复基因和 ARC 的发病机制有着紧密的联系<sup>[8-9]</sup>,但 DNA 修复基因在晶状体皮质中的研究却鲜有报道。本研究使用 TaqMan<sup>®</sup> 人类 DNA 修复基因表达芯片板及实时荧光定量聚合酶链式反应 (real-time PCR) 检测 ARC 和正常对照晶状体皮质中 DNA 修复基因表达的差异,探讨 DNA 修复基因表达变化是否与 ARC 的形成和发展有关。

1 材料与方法

1.1 资料来源 收集 2013 年 3 月至 9 月在南通大学附属医院眼科诊断为 ARC 并行手术的患者 33 例 (33 眼),其中男 14 例 (14 眼),女 19 例 (19 眼),年龄 (65.0 ± 7.7) 岁。入选标准:(1) 晶状体混浊 LOCS II 分级皮质混浊 C3 级以上;(2) 最佳矫正视力低于 0.5。排除标准:青光眼、高度近视、葡萄膜炎、眼部外伤或其他原因引起的白内障。排除糖尿病、高血压、自身免疫性疾病、神经变性疾病、心血管疾病等氧化损伤相关的全身性疾病的患者。正常对照来源于同期诊断为黄斑前膜因手术需要行透明晶

表 1 人类 DNA 修复基因表达 TaqMan<sup>®</sup> 芯片板所包含的基因

Gene	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	18S	GAPDH	HPRT1	GUSB	APEX1	ATM	ATR	BARD1	BRCA1	BRCA2	CCNO	CHEK1
B	CHEK2	DCLRE1A	ERCC1	ERCC2	ERCC3	ERCC4	ERCC5	ERCC6	ERCC8	FANCA	FANCC	FANCD2
C	FANCE	FANCF	FANCG	FEN1	GADD45A	GADD45B	GADD45G	GTF2H1	GTF2H3	HUS1	IGF1	LIG1
D	LIG3	LIG4	MAPK10	MAPK11	MAPK12	MAPK14	MAPK8	MAPK9	MBD4	MDM2	MGMT	MRE11A
E	MSH2	MSH3	MSH6	NBN	NTHL1	OGG1	PARP1	PCNA	PNKP	POLA1	POLB	POLD1
F	POLG	POLH	POLK	POLQ	POLR1B	POLR1C	POLR2A	POLR2B	POLR2C	PRKDC	PSMA3	PSMB10
G	PSMB5	PSMB8	PSMB9	PSMC4	RAD1	RAD17	RAD23B	RAD50	RAD51	RAD52	RAD9A	RPA2
H	RPA3	SMUG1	TP53	TREX1	TREX2	XAB2	XPA	XPC	XRCC1	XRCC4	XRCC5	XRCC6

1.2.4 real-time PCR 检测 芯片板筛选出表达差异达 1.5 倍以上的基因进行 real-time PCR 验证 (30 例 ARC 和 30 例对照),根据 GeneBank 提供的目的基因序列,应用 primer 3.0 软件设计引物,并由上海 Invitrogen 公司予以合成。PCR 反应体系:SYBR<sup>®</sup> Premix Ex Taq<sup>TM</sup> 11 (2 × ) 4 μL、上游引物 (10 μmol · L<sup>-1</sup>) 1 μL、下游引物 (10 μmol · L<sup>-1</sup>) 1 μL、cDNA 2 μL、无 RNA 酶的双蒸水 12 μL。反应条件:预变性 95 °C 30 s,95 °C 5 s,60 °C 34 s,72 °C 15 s (45 个循环),添加溶解曲线。目的基因相对于内参 β-actin 的表达量使用 Ct 值的比较,用 ΔΔCt 方法计算初始反应模板的相对含量,分析目的基因的表达

状态摘出的患者 (33 例 33 眼),其中男 16 例 (16 眼),女 17 例 (17 眼),年龄 (64.0 ± 6.5) 岁,排除高血压、糖尿病等全身病变。本研究遵循赫尔辛基宣言,经南通大学附属医院伦理道德委员会批准,所有参与本研究的患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 晶状体皮质组织的准备 ARC 晶状体皮质及正常对照晶状体皮质于白内障超声乳化手术中取出,立刻存储于 -80 °C。

1.2.2 晶状体皮质总 RNA 的提取及 cDNA 逆转录

使用 Trizol<sup>®</sup> 试剂 (Invitrogen, Carlsbad, 美国) 提取晶状体皮质组织的总 RNA,然后使用 PrimeScript<sup>®</sup> 逆转录试剂盒 (Takara, 大连, 中国) 将总 RNA 逆转录成 cDNA。所有操作过程均按厂家试剂盒说明书进行。

1.2.3 晶状体皮质中 DNA 修复基因的检测 选择性别、年龄匹配的 3 例 ARC 患者及 3 例正常对照的晶状体皮质组织使用 TaqMan<sup>®</sup> 人类 DNA 修复基因表达芯片板 (Applied Biosystems, Foster City, 美国) 检测 DNA 修复基因的表达,待检测基因见表 1。同等量的皮质总 RNA 逆转录成的 cDNA (2 μL) 被稀释到双蒸水 (7 μL) 及探针法基因表达检测混合液 (Applied Biosystems, Foster City, 美国) 中 (10 μL),混匀加入到芯片板中。使用 ABI 7500 系统 (Applied Biosystems, Foster City, 美国) 进行分析反应,反应条件:50 °C 2 min,95 °C 10 min (1 个循环);95 °C 15 s,60 °C 1 min (40 个循环)。结果使用 DataAssist v3.0 软件 (Applied Biosystems, Foster City, 美国) 进行数据分析。

量。每组实验重复 3 次,取平均值。

1.3 统计学方法 使用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,ARC 患者与正常对照间测量指标的比较采用独立样本 t 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DNA 修复基因在 ARC 和正常对照晶状体皮质中的表达 人类 DNA 修复基因表达 TaqMan<sup>®</sup> 芯片板所含的 92 个 DNA 修复基因均能够在晶状体皮质中检测到表达。图 1 显示的是在 3 例 ARC 和 3 例正常对照晶状体皮质中使用芯片板检测 DNA 修复基因表达的 ΔCt 值散点图。通过 3 组数据分析,相

比于正常对照晶状体皮质,在 ARC 晶状体皮质中 81 个基因表达差异在 1.5 倍以内;7 个基因(ATM、ERCC6、POLA1、POLD1、POLQ、PSMB8、CCNO)表达下调 1.5 倍以上( $0.35 \pm 0.07$ 、 $0.26 \pm 0.09$ 、 $0.41 \pm 0.07$ 、 $0.37 \pm 0.14$ 、 $0.37 \pm 0.07$ 、 $0.15 \pm 0.05$ 、 $0.57 \pm 0.13$ ),差异均有统计学意义( $t = 8.98, P = 0.01$ ;  $t = 4.71, P = 0.04$ ;  $t = 10.42, P = 0.01$ ;  $t = 4.65, P = 0.04$ ;  $t = 8.92, P = 0.01$ ;  $t = 4.94, P = 0.04$ ;  $t = 7.63, P = 0.02$ );4 个基因(CHEK2、ERCC1、FANCE、GADD45G)表达上调 1.5 倍以上( $2.58 \pm 0.25$ 、 $1.95 \pm 0.09$ 、 $8.82 \pm 0.78$ 、 $3.18 \pm 0.89$ ),差异均有统计学意义( $t = 18.18, P = 0.00$ ;  $t = 20.92, P = 0.01$ ;  $t = 19.55, P = 0.01$ ;  $t = 6.20, P = 0.02$ )。表 2 列出所有表达差异 1.5 倍以上的 DNA 修复基因的 real-time PCR 引物及产物大小,表 3 列出了它们的染色体定位以及参与的主要通路。

图1 人类 DNA 修复基因表达 TaqMan® 芯片板中 92 个 DNA 修复基因在 ARC( $n = 3$ )和正常对照( $n = 3$ )晶状体皮质中表达的  $\Delta Ct$  值散点图

表2 表达差异在 1.5 倍以上 DNA 修复基因的 real-time PCR 引物及产物大小

基因名	基因登录号(NCBI)	引物序列	产物长度/bp
ATM	NM_000051.3	5'-GCCTTGCTTCTTCTCTCAGA-3'(F)	79
		5'-GCCTTGCTTCTTCTCTCAGA-3'(R)	
ERCC6	NM_000124.3	5'-AAGCAGCGGTTAAGGAGATGG-3'(F)	74
		5'-GAATCGTCTCTCCAGCTTCAGA-3'(R)	
POLA1	NM_016937.3	5'-GCGACGACTCTCTGTGCAATT-3'(F)	232
		5'-GCGACGACTCTCTGTGCAATT-3'(R)	
POLD1	NM_011131.3	5'-AAGCTGTTTGAGGGCATGGA-3'(F)	239
		5'-GGCTCAATGCTGCACTGGA-3'(R)	
POLQ	NM_199420.3	5'-GAGTGGACACAGTAGGCGAG-3'(F)	230
		5'-TGCAGCCAAAAATGTGCAGG-3'(R)	
PSMB8	NM_004159.4	5'-ACCGCGCGGGTATATTTCTGT-3'(F)	242
		5'-GAAGAATTCTGTGGGCTCCAGG-3'(R)	
CCNO	NM_021147.4	5'-GCATTTGCGACCTGTCGAG-3'(F)	230
		5'-GGATTCCGCGCTCACTTGT-3'(R)	
CHEK2	NM_007194.3	5'-ATCCAGCTCTCTTACCAGCA-3'(F)	219
		5'-TCATTACACATTCAAGATTGCCA-3'(R)	
ERCC1	NM_202001.2	5'-GGGATGAGAACGTAGACGCC-3'(F)	180
		5'-ATAAGGGCTTGGCCACTCCAG-3'(R)	
FANCE	NM_021922.2	5'-TGTAAGTCCAGCCAGATGGA-3'(F)	149
		5'-AAGAGGCTTCTGCTCAGCAC-3'(R)	
GADD45G	NM_006705.3	5'-ACCCCGACAATGTGACCTTC-3'(F)	226
		5'-TCCTCGTGGGGTTCGAAAT-3'(R)	

表3 表达差异在 1.5 倍以上 DNA 修复基因的染色体定位及参与的主要通路

基因	染色体定位	参与的主要通路
ATM	11q22-q23	细胞周期监测点
ERCC6	10q11.23	核苷酸切除修复
POLA1	Xp22.1-p21.3	DNA 复制起始
POLD1	19q13.3	碱基切除修复
POLQ	3q13.33	碱基切除修复
PSMB8	6p21.3	细胞周期监测点
CCNO	5q11.2	碱基切除修复
CHEK2	22q12.1	细胞周期监测点
ERCC1	9q13.32	核苷酸切除修复
FANCE	6p22-p21	直接逆转损伤修复
GADD45G	9q22.1-q22.2	细胞周期, 特异有机体生物系统

2.2 表达差异基因的 real-time PCR 检测结果 在 30 例 ARC 和 30 例正常对照晶状体皮质中,与正常对照相比,ARC 中 ATM、ERCC6、POLA1、POLD1、POLQ、PSMB8、CCNO 表达水平分别下降 2.52 倍、3.63 倍、2.81 倍、2.40 倍、2.40 倍、6.14 倍及 1.95 倍,CHEK2、ERCC1、FANCE、GADD45G 表达水平分别上调 2.28 倍、1.75 倍、8.41 倍及 3.58 倍。

3 讨论

目前普遍认为 ARC 的发病机制较为复杂,它与营养、代谢、遗传和环境等多种因素相关。但随着对 ARC 发病机制的深入研究,越来越多的学者认识到:虽然不同的损伤因子导致 ARC 的途径和机制各不相同,但它们大多通过一个共同的中间产物——自由基损伤晶状体细胞。所以氧化损伤可能是 ARC 发生的早期事件之一<sup>[10]</sup>。

氧化损伤对晶状体损伤的作用机制主要是对脂类、蛋白质及 DNA 的作用,其中对 DNA 的作用最为重要。这些损伤可引起细胞的各种生物学活性改变,导致基因突变从而引起晶状体细胞死亡,导致 ARC 发生。已有很多研究表明氧化应激引起的 DNA 损伤在 ARC 的形成中起到关键作用<sup>[11-13]</sup>,其中皮质型 ARC 的晶状体上皮细胞 DNA 损伤相较于其他类型的 ARC 更加明显<sup>[14]</sup>。

DNA 修复基因功能的失调会引起 DNA 修复障碍,从而影响晶状体上皮和皮质细胞 DNA 的稳定性,继而造成晶状体蛋白质的转录翻译发生障碍,最终导致晶状体蛋白质变性,皮质混浊,从而发生 ARC。

先前基因表达研究集中于晶状体上皮细胞中,但是晶状体上皮细胞和皮质的基因表达存在差异<sup>[15-16]</sup>。临床上,ARC 晶状体混浊首先发生在晶状体不同区域的皮质而不是上皮细胞,并且晶状体皮质细胞的新陈代谢又与晶状体上皮细胞紧密联系,所以晶状体皮质基因表达水平的改变可能会影响晶状体皮质的透明性,在 ARC 的形成中起到一定的作用<sup>[17]</sup>。本研究使用 TaqMan® 人类 DNA 修复基因表达芯片板检测晶状体皮质中 DNA 修复通路的主

要基因表达,结果显示在 ARC 和正常对照的晶状体皮质中有部分基因的表达存在差异。

DNA 的修复基因存在于不同的通路,如核苷酸切除修复通路、双链断裂重组修复通路、碱基切除修复通路、错配修复通路等<sup>[18]</sup>。先前我们在晶状体上皮细胞中的研究中发现有 10 个 DNA 修复基因表达下调 1.5 倍以上,1 个基因上调 1.5 倍以上<sup>[19]</sup>。这与本次在晶状体皮质中的研究结果并不一致,这表明晶状体皮质和上皮细胞中 DNA 修复基因的表达存在不一致性,这种表达差异可能在 ARC 的形成中起到不同的作用。在本研究中,使用基因功能数据库来进一步确定这些差异改变基因的通路,结果发现表达有差异的基因并没有存在特定的 DNA 修复通路中,而是分别位于各个亚通路。这种现象表明损伤的 DNA 修复需要多个酶多个亚通路共同参与确保 DNA 的完整性,以维持晶状体的透明性,进一步说明 ARC 的发生是多因素的结果。

我们使用单细胞凝胶电泳实验(彗星实验)研究发现 ARC 患者晶状体上皮细胞相对于正常对照其 DNA 有明显的损伤<sup>[20]</sup>。与 BERTHOUD 等<sup>[11]</sup>研究结果一致。这可能就是由于在晶状体组织中 DNA 修复基因的表达改变导致 DNA 损伤修复功能障碍所引起的。

综上所述,在我们的研究中发现 ARC 患者晶状体皮质和正常对照晶状体皮质中的部分 DNA 修复基因的表达存在差异。这种表达差异可以为我们进一步研究 ARC 的发病机制提供新的思路。在以后的研究中,我们会阐明这些 DNA 修复基因表达差异的调控机制及在 ARC 形成过程中所起的作用。

## 参考文献

- [1] FOSTER A, RESNIKOFF S. The impact of Vision 2020 on global blindness[J]. *Eye*, 2005, 19(10):1133-1135.
- [2] ABRAHAM AG, CONDON NG, WEST GOWER E. The new epidemiology of cataract[J]. *Ophthalmol Clin North Am*, 2006, 19(4):415-425.
- [3] WEST S. Epidemiology of cataract: accomplishments over 25 years and future directions[J]. *Ophthalmic Epidemiol*, 2007, 14(4):173-178.
- [4] TSAI SY, HSU WM, CHENG CY, LIU JH, CHOU P. Epidemiologic study of age-related cataracts among an elderly Chinese population in Shih-Pai, Taiwan[J]. *Ophthalmology*, 2003, 110(6):1089-1095.
- [5] RESNIKOFF S, PASCOLINI D, ETYAALE D, KOCUR I, PARARAJASEGARAM R, POKHAREL GP, et al. Global data on visual impairment in the year 2002[J]. *Bull World Health Organ*, 2004, 82(11):844-851.
- [6] HEJTMANCIK JF, KANTOROW M. Molecular genetics of age-related cataract[J]. *Exp Eye Res*, 2004, 79(1):3-9.
- [7] OTTONELLO S, FORONI C, CARTA A, PETRUCCO S, MARAINI G. Oxidative stress and age-related cataract[J]. *Ophthalmologica*, 2000, 214(1):78-85.
- [8] ZHANG Y, ZHANG L, SONG Z, SUN DL, LIU HR, FU SB, et al. Genetic polymorphisms in DNA repair genes OGG1, APE1, XRCC1, and XPD and the risk of age-related cataract[J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(5):900-906.
- [9] PADMA G, MAMATA M, REDDY KR, PADMA T. Polymorphisms in two DNA repair genes (XPD and XRCC1): association with age related cataracts[J]. *Mol Vis*, 2011, 17(1):127-133.
- [10] SPECTOR A, KUSZAK JR, MA W, WANG RR. The effect of aging on glutathione peroxidase-i knockout mice-resistance of the lens to oxidative stress[J]. *Exp Eye Res*, 2001, 72(5):533-545.
- [11] BERTHOUD VM, BEYER EC. Oxidative stress, lens gap junctions, and cataracts[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11(2):339-353.
- [12] GARCIA-CASTINEIRAS S. Iron, the retina and the lens: a focused review[J]. *Exp Eye Res*, 2010, 90(6):664-678.
- [13] LOU MF. Redox regulation in the lens[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2003, 22(5):657-682.
- [14] SORTE K, SUNE P, BHAKA A, SHIVKUMAR VB, GANGANE N, BASAK A. Quantitative assessment of DNA damage directly in lens epithelial cells from senile cataract patients[J]. *Mol Vis*, 2011, 17(1):1-6.
- [15] HAWSE JR, HEJTMANCIK JF, HORWITZ J, KANTOROW M. Identification and functional clustering of global gene expression differences between age-related cataract and clear human lenses and aged human lenses[J]. *Exp Eye Res*, 2004, 79(6):935-940.
- [16] RUOTOLO R, GRASSI F, PERCUDANI R, RIVETTI C, MARTORANA D, MARAINI G, et al. Gene expression profiling in human age-related nuclear cataract[J]. *Mol Vis*, 2003, 9(1):538-548.
- [17] BRENNAN LA, KANTOROW M. Mitochondrial function and redox control in the aging eye: role of MsrA and other repair systems in cataract and macular degenerations[J]. *Exp Eye Res*, 2009, 88(2):195-203.
- [18] MAUGERI-SACCA M, BARTUCCI M, DE MARIA R. DNA damage repair pathways in cancer stem cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(8):1627-1636.
- [19] LI F, WANG Y, ZHANG GW, ZHOU J, YANG L, GUAN H. Expression and methylation of DNA repair genes in lens epithelium cells of age-related cataract[J]. *Mutat Res*, 2014, 766-767:31-36.
- [20] ZHANG J, WU J, YANG L, ZHU R, YANG M, QIN B, et al. DNA damage in lens epithelial cells and peripheral lymphocytes from age-related cataract patients[J]. *Ophthalmic Res*, 2014, 51(3):124-128.