·生命科学与新药探索·

芳香化酶抑制剂与选择性雌激素受体调节剂的眼部不良反应及其机制的研究进展

戴一栋，刘李，刘晓东 *

（中国药科大学药学院，江苏 南京 211198）

[摘要] 芳香化酶抑制剂和选择性雌激素受体调节剂是治疗雌激素受体阳性乳腺癌的关键药物。芳香化酶抑制剂通过抑制雌激素的生成，而选择性雌激素受体调节剂则通过拮抗雌激素受体，降低细胞周期蛋白 D1 基因、细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 基因等原癌基因的表达，从而抑制乳腺癌细胞的增殖。雌激素受体主要分布于乳腺、子宫、骨骼和眼部等组织。在眼部，雌激素受体存在于泪腺、晶状体和视网膜等部位。雌激素在维持泪液分泌、保持晶状体透明度以及视网膜稳定中发挥重要作用。因此，这两类药物会影响眼部生理功能，导致患者出现干眼症、白内障和视网膜病变等眼部不良反应。综述了芳香化酶抑制剂和选择性雌激素受体调节剂引发的眼部不良反应及发生机制，旨在为这两类药物治疗方案的改进和新型抗乳腺癌药物的开发提供参考。

[关键词] 芳香化酶抑制剂；选择性雌激素受体调节剂；雌激素；眼部不良反应

[中图分类号] R969 [文献标志码] A [文章编号] 1001-5094（2025）11-0968-09

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250026

Advances in Research on Ocular Adverse Effects and Mechanisms of Aromatase Inhibitors and Selective Estrogen Receptor Modulators

DAI Yidong, LIU Li, LIU Xiaodong

(School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] Aromatase inhibitors (AIs) and selective estrogen receptor modulators (SERMs) are key medications for treating estrogen receptor (ER)-positive breast cancer. AIs suppress estrogen production, while SERMs antagonize estrogen receptors, thereby downregulating the expression of proto-oncogenes such as *Cyclin D1* and Cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6), ultimately inhibiting the proliferation of breast cancer cells. ERs are primarily distributed in tissues including the breast, uterus, bones, and eyes. In the eyes, ERs are present in ocular tissues such as the lacrimal glands, lens, and retina. Estrogen plays crucial roles in maintaining tear secretion, preserving lens transparency, and stabilizing the retina. Consequently, AIs and SERMs can cause ocular adverse effects, including dry eye syndrome, cataracts, and retinopathy. This review summarizes the ocular adverse effects induced by AIs and SERMs and explores their underlying mechanisms, aiming to provide references for optimizing therapeutic regimens of these drugs and developing novel anti-breast cancer drugs.

[Key words] aromatase inhibitor; selective estrogen receptor modulator; estrogen; ocular adverse effect

1 乳腺癌临床治疗的现状

乳腺癌因其发病人数众多，成为全球女性面临的主要公共卫生问题。据世界卫生组织统计，2022 年全球有 230 万女性被诊断为乳腺癌，66.6 万人因此死亡，占当年女性因癌症死亡人数的 16%[1]。自 1990 年至 2021 年，乳腺癌发病率逐年上升，医疗成本随之增加，造成了严重的社会负担[2]。

乳腺癌上皮细胞通常过量表达芳香化酶，将雄激素转化为雌激素，从而导致乳腺癌组织中雌激素水平升高。此外，这些细胞还能主动从血液中摄取雌激素，进一步引起雌激素在乳腺癌组织中蓄积[3]。过高的雌激素水平可上调细胞周期蛋白 D1（*Cyclin D1*）基因、细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6（Cyclin dependent kinase 4/6，*CDK4/6*）基因等原癌基因的转录，同时下调 Bcl-2 相互作用杀伤蛋白（Bcl-2 interacting killer，*BIK*）基因、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9（cysteine-aspartic acid protease 9，*Caspase 9*）基因等促凋亡基因的转录，促进乳腺癌细胞的增殖[4]。

大多数乳腺癌细胞的生长依赖于雌激素受体（estrogen receptor，ER）、孕激素受体（progesterone receptor，PR）和人类表皮生长因子受体 2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）的表达。因此，乳腺癌依据受体类型分为 ER 阳性（ER^+）乳

接受日期：2025-02-16
基金项目：国家自然科学基金面上项目（No.82073922）
* 通信作者：刘晓东，教授
研究方向：创新药物的药代动力学研究，药物相互作用
E-mail：xdliu@cpu.edu.cn

腺癌、PR 阳性（PR^+）乳腺癌、HER2 阳性（$HER2^+$）乳腺癌及三阴性乳腺癌（triple-negative breast cancer，TNBC）等[5]。

不同分子亚型的乳腺癌治疗方式不同：ER^+/PR^+ 乳腺癌主要采用内分泌治疗（如他莫昔芬、阿那曲唑等）；$HER2^+$ 乳腺癌以靶向治疗为主（如帕妥珠单抗及其偶联药物）；TNBC 则依赖化疗（如紫杉醇、阿霉素等），具体治疗药物详见表 1。

ER^+ 乳腺癌在所有患者中占比最高（80%），且这类患者对芳香化酶抑制剂（aromatase inhibitor，AI）和选择性雌激素受体调节剂（selective estrogen receptor modulator，SERM）的治疗应答良好[6]。目前获批上市的 AI 和 SERM 的化学结构详见图 1。对于绝经前女性，乳腺雌激素主要来自于卵巢，SERM 可拮抗 ER，抑制乳腺癌细胞增殖。早期 ER^+ 乳腺癌患者连续使用 5 年的 SERM，可使乳腺癌复发率降低 50%，同时在 15 年内因乳腺癌所致的死亡率降低 33.3%[7]。而对于绝经后女性，乳腺雌激素主要来源于外周芳香化酶转化，AI 能够显著降低雌激素浓度，抑制 ER^+ 乳腺癌细胞增殖。绝经后早期 ER^+ 乳腺癌患者分别服用 5 年的 SERM 和 AI 后，AI 组的乳腺癌复发率相比 SERM 组降低约 30%，且 AI 组因乳腺癌所致的死亡率相比 SERM 组减少了 28.9%[8]。因此，AI 更适合绝经后的 ER^+ 乳腺癌治疗。

表 1 已获批上市的乳腺癌药物

Table 1 Approved drugs for the treatment of breast cancer

乳腺癌类型	药物种类	药物通用名	作用机制
ER^+/PR^+	SERM	他莫昔芬（tamoxifen）	拮抗雌激素受体，抑制肿瘤生长
		雷洛昔芬（raloxifene）	
		托瑞米芬（toremifene）	
	AI	依西美坦（exemestane）	抑制芳香化酶，减少雌激素合成，抑制癌细胞增殖
		阿那曲唑（anastrozole）	
		来曲唑（letrozole）	
$HER2^+$	特异性抗体	泽尼达妥单抗	结合 HER2，抑制癌细胞增殖
		泽妥珠单抗	
		帕妥珠单抗	
	ADC	德曲妥珠单抗	靶向癌细胞，释放化疗药物进行杀伤
		恩美曲妥珠单抗	
		trastuzumab duocarmazine	
	免疫治疗 / 疫苗	帕博利珠单抗	阻断 PD-L1 与 PD-1 的结合，增强 T 细胞的免疫反应，杀伤肿瘤细胞
		阿替利珠单抗	
		Neuvax	
	酪氨酸激酶抑制剂	波齐替尼	通过抑制酪氨酸激酶的活性来阻止癌细胞的生长和扩散
		图卡替尼	
		来那替尼	
TNBC	广谱抗肿瘤药	紫杉醇	抑制微管的解聚，干扰 DNA 合成，阻止细胞周期进程
		阿霉素	
		吉西他滨	

ADC：antibody-drug conjugate（抗体药物偶联物）；PD-1：programmed cell death protein 1（程序性细胞死亡受体 1）；PD-L1：programmed death-ligand 1（程序性细胞死亡配体 1）

而随着 AI 和 SERM 的广泛应用，患者眼部不良反应的报道逐渐增多，主要包括干眼症、视网膜损伤和白内障等。在一项随机、双盲的临床研究中，Cuzick 等[9]对绝经后女性口服 AI 5 年的不良反应展开调查，发现治疗组的干眼症发生率（4%）显著高于安慰剂组（2%）。Moschos 等[10]研究了早期 ER^+ 乳腺癌患者服用 AI 3 年后的眼部改变，发现其视神经纤维层变薄，提示视神经轴突丢失；P100 波幅降低和潜伏期延长，第 1、2 环视网膜反应密度降低，提示视网膜功能受到损伤，证实了 AI 可导致视网膜损伤。Yoon 等[11]对口服 SERM 6 年的 ER^+ 乳腺癌患者的眼部不良反应进行了总结，发现患者眼部不良反应（包括白内障等）发生率为 13.86%。这些不良反应严重影响患者的生活质量，降低了治疗依从性，甚至导致患者停药。

因此，探讨 SERM 和 AI 引发眼部不良反应的机制具有重要意义。通过文献综述和分析，期望提高对这些药物所致的眼部不良反应的理解，为临床安全用药提供依据，以及为开发更安全的抗乳腺癌新药提供参考。

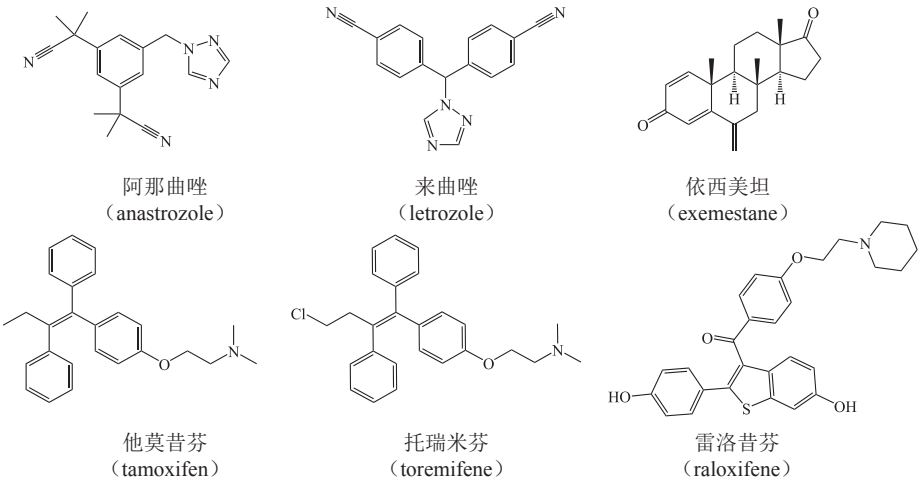


图 1 已获批上市的芳香化酶抑制剂和选择性雌激素受体调节剂

Figure 1 Approved aromatase inhibitors and selective estrogen receptor modulators

2 芳香化酶抑制剂的作用机制及分类

芳香化酶通过脱去雄激素 19 位碳并诱导 A 环芳构化，实现雄激素向雌激素的关键转化。因此，芳香化酶作为调控雌激素水平的关键酶，是治疗 ER^+ 乳腺癌的重要靶点。通过抑制芳香化酶的活性，AI 可减少外周雌激素的生成，抑制雌激素依赖性肿瘤的生长 [12]。绝经后，女性卵巢功能衰竭，外周组织的雌激素主要由芳香化酶催化雄激素转化为雌激素 [13]。因此，AI 用于绝经后 ER^+ 乳腺癌患者，作为术后辅助治疗可降低复发风险、延长生存期；用于转移性乳腺癌可控制病情、改善生活质量并延长生存时间 [14]。

常见的 AI 有 2 种。类固醇芳香化酶抑制剂（steroidal aromatase inhibitor，SAI）以雄烯二酮为支架，核心为环戊烷四氢苯蒽，能够以不可逆的方式与芳香化酶发生共价结合，如依西美坦；而非类固醇芳香化酶抑制剂（non-steroidal aromatase inhibitor，NSAI）则不含任何类固醇部分，通过非共价相互作用可逆地与芳香化酶结合，如阿那曲唑、来曲唑 [13]。

依西美坦作为自杀性底物，其结构与芳香化酶的天然底物雄烯二酮相似。在临床应用中，依西美坦主要用于绝经后 ER^+ 乳腺癌患者的治疗 [15]。

阿那曲唑作为苯基三唑衍生物，与芳香化酶的细胞色素 P450（cytochrome P450，CYP）亚基中的血红素基团竞争性结合，从而抑制芳香化酶的活性。在临床应用中，阿那曲唑主要用于绝经后局部侵袭性或转移性 ER^+ 乳腺癌的一线治疗和他莫昔芬无效的绝经后晚期 ER^+ 乳腺癌的辅助治疗 [16]。

来曲唑与阿那曲唑的作用机制相似。来曲唑主要用于绝经后 ER^+ 乳腺癌的辅助治疗和转移性 ER^+ 乳腺癌的一线治疗 [17]。

3 选择性雌激素受体调节剂的作用机制及分类

SERM 通过调节 ER 下游基因的转录实现其组织选择性作用 [18]。这种选择性源于多个因素的综合结果：包括组织特异性表达的 ERα 和 ERβ、不同组织共调节因子的差异表达，以及配体诱导的 ER 构象的变化。正是这种复杂的调控网络使得 SERM 在不同组织中表现出截然不同的生物学效应 [19]。例如，在乳腺组织中，它们通常发挥抗雌激素作用，而在骨骼和子宫等组织中则可能发挥雌激素样作用。其中，在乳腺癌治疗中，SERM 通过拮抗 ER，阻止雌激素与受体结合，从而抑制乳腺癌细胞的增殖，减少雌激素依赖性肿瘤的生长和复发风险 [20]。

从化学结构角度来看，常用的 SERM 可以分为两大类：三苯乙烯类和苯并噻吩类结构。三苯乙烯类以 3 个苯环为核心骨架，分子呈扁平构象，具有酚羟基和与核心平面夹角较小的 *N*, *N*-二甲基氨基乙氧基侧链，如他莫昔芬、托瑞米芬；而苯并噻吩类则以苯并噻吩环系统为核心，2 位连接苯环，其碱性侧链与核心骨架呈垂直取向，如雷洛昔芬 [20-21]。

他莫昔芬为第 1 代 SERM 的代表药物，开创了 SERM 在乳腺癌预防和治疗领域的应用。其临床应用主要包括早期 ER^+ 乳腺癌的辅助治疗和晚期 ER^+ 乳腺癌的治疗，特别适用于绝经前 ER^+ 乳腺癌患者，可采用单药治疗或与卵巢功能抑制剂联合使用的方案 [22]。

托瑞米芬作为第 1 代 SERM，其疗效与他莫昔芬相当，但在血脂代谢方面显示出更有利的作用，可降低总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇，同时提高高密度脂蛋白胆固醇水平。该药主要应用于绝经后

早期 ER^+ 乳腺癌的治疗 [23]。

雷洛昔芬作为第 2 代 SERM，属于多羟基酚苯并噻吩类化合物。虽然最初为治疗乳腺癌而开发，但由于在骨质疏松防治方面表现出色，最终成为首个获得美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准用于治疗和预防绝经后骨质疏松症的 SERM 类药物。其主要应用于 ER^+ 乳腺癌合并骨质疏松患者的治疗 [24]。

4 芳香化酶抑制剂所致的眼部不良反应及相关机制

AI 在治疗 ER^+ 乳腺癌时，引发多种眼部不良反应，包括干眼症、黄斑囊样水肿、视网膜动脉阻塞及视神经病变等 [25]。其中，干眼症是最具特征性的表现，通常表现为患者眼睛干涩、眼睛疼痛、视力模糊等。

4.1 干眼症

干眼症是一种多因素疾病，其特征是眼部结构（包括泪腺、睑板腺和角膜）的功能障碍导致泪膜稳态丧失，继而引发眼表炎症和组织损伤，形成自我持续的恶性循环 [26]。

Inglis 等 [27] 通过眼表疾病指数（ocular surface disease index，OSDI）问卷对服用 AI 3 个月的绝经后乳腺癌患者进行评估，发现 AI 治疗组的干眼症发生率为 35%，这一比例显著高于未使用 AI 的对照组（8%）。Ağın 等 [28] 对服用 6 个月 AI 的乳腺癌患者进行随访，发现患者的 OSDI 评分随服药时间延长而逐渐升高（治疗前 10.4 分、治疗 3 个月 20.8 分、治疗 6 个月 31.2 分）。这些研究结果表明，AI 治疗与干眼症状之间存在显著相关性，且症状随用药时间的延长而加重。

Bicer 等 [29] 对使用 AI 治疗 3 年的乳腺癌患者进行研究，通过荧光素泪膜破裂时间（fluorescein tear film break-up time，FBUT）和施氏试验评估其泪腺功能。研究发现，AI 组的 FBUT 值为 (5.8 ± 2.1) s，显著低于对照组的 (8.9 ± 2.9) s；同时，AI 组的施氏试验值为 (10.1 ± 2.7) mm/5 min，也明显低于对照组的 (15.3 ± 2.9) mm/5 min。这些结果表明，AI 治疗显著影响患者的泪膜稳定性和泪液分泌。

在接受 AI 治疗的乳腺癌患者中，约有 22% 出现角膜荧光素染色阳性，主要表现为浅层点状染色，通常集中在角膜中央区域，染色程度多为轻中度。这种角膜上皮损害通常在治疗开始后 2 年内出现，并与泪膜破裂时间缩短、泪液分泌减少和睑板腺功能障碍等干眼症状密切相关 [29–30]。因此，研究者建议在 AI 治疗期间应定期监测患者的泪腺功能和干眼症状。

4.2 视网膜病变

接受 AI 治疗的乳腺癌患者可能出现多种视网膜不良反应，这些不良反应范围涉及从轻微的亚临床结构和功能损伤，到严重的视网膜损害，包括视网膜出血、视网膜动脉阻塞、黄斑囊样水肿以及视神经炎等。

其中，视网膜出血和视网膜动脉阻塞是两种严重的眼部血管不良反应。绝经后乳腺癌患者连续使用 AI 治疗 3 年后，视网膜出血的发生率约为 11.4%。其主要表现为视网膜神经纤维层的火焰状出血和视网膜深层的斑块状出血。此外，在同时服用抗骨质疏松药物（如双膦酸盐）或解热镇痛药物（如阿司匹林）的患者中，视网膜出血的风险显著增加 [31]。同时，在使用 AI 治疗 13 个月的乳腺癌患者中，荧光素血管造影显示患者出现视网膜中央动脉阻塞 [32]。

黄斑囊样水肿是 AI 治疗的常见眼部不良反应。在服用 4 年 AI 后，患者出现视力下降、视物模糊和光敏感等症状，光学相干断层扫描（optical coherence tomography，OCT）检查可见双侧黄斑区囊腔形成，荧光素血管造影呈现典型的花瓣样渗漏 [33]。值得注意的是，停用 AI 后水肿通常得到改善，这表明 AI 与黄斑囊样水肿之间存在明确的因果关系 [34]。

AI 也可导致玻璃体视网膜界面的病理性改变。使用 AI 超过 2 年的乳腺癌患者，往往会出现玻璃体对视网膜牵引力增加的情况，导致黄斑区从颞侧向鼻侧发生偏移。增强的牵引力还可能增加后部玻璃体脱离（posterior vitreous detachment，PVD）和黄斑裂孔的风险，从而对视力造成损害 [35]。

AI 还可引起多种视神经改变，主要包括视神经缺失、视神经纤维层厚度减少以及视神经功能异常。一名乳腺癌患者在使用阿那曲唑 3 年后，出现右眼视野缺失。经过 OCT 检查，Velez Oquendo 等 [36] 发现患者右侧视神经缺失并伴有炎症反应。为此，患者接受了玻璃体内类固醇注射，治疗后视野逐渐恢复。另一项研究显示，使用依西美坦 3 年的患者视觉诱发电位（visual evoked potentials，VEP）的 P100 波幅降低和潜伏期延长，同时多焦视网膜电图（multifocal-electroretinogram，mfERG）的环 1 和环 2 反应密度下降，提示视神经功能紊乱 [10]。这些改变提示 AI 可能影响视神经的结构和功能，需要在治疗过程中进行定期监测，以及时发现并处理潜在的视神经损伤。

4.3 不良反应机制

雌激素在泪液分泌、血管保护、玻璃体形态维持和视网膜神经保护等生理功能中发挥着重要作用 [37]。

绝经后女性的雌激素主要来源于外周芳香化酶转化，而 AI 可通过抑制芳香化酶，降低眼部雌激素含量，进而下调雌激素介导的生理功能，导致干眼症和视网膜病变等眼部不良反应的发生 [25]。

雌激素在维持眼表微环境的平衡方面起着重要作用。它不仅促进泪液分泌，保持泪膜的连续性，还能促进白细胞介素（interleukin，IL）-10 和转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）等抗炎因子的释放，有效减轻眼部炎症，从而共同维护眼表微环境的稳定 [28]。Deo 等 [38] 发现，绝经期及绝经后女性干眼症风险高于年轻女性。这可能是由于眼内雌激素水平的下降，导致泪液分泌功能受损，增加了干眼症发生的风险。在接受 AI 治疗乳腺癌的绝经后女性中，随着雌激素水平的进一步降低，患者发生干眼症的风险也随之增加。

雌激素具有保护血管内皮细胞和维持血管舒张功能的作用 [39]。雌激素通过激活 ER，激活内皮型一氧化氮合酶（endothelial nitric oxide synthase，eNOS），促进一氧化氮（nitric oxide，NO）合成并作用于血管平滑肌，增强血管舒张能力，改善局部血流。此外，雌激素还通过上调抗氧化酶表达，降低氧化应激，减少 NO 与超氧化物结合生成的有害的过氧亚硝酸盐，从而保护并维持内皮细胞的结构 [40]。当这种保护作用受到 AI 的干扰时，可能导致视网膜血管功能异常，引发视网膜出血及其他血管源性病变。

雌激素对血眼屏障具有重要的保护作用，其通过增强血管内皮细胞和色素上皮细胞的紧密连接和黏附连接，提高内外屏障的完整性，调节水盐平衡，保护视网膜免受有害物质的侵害 [41]。Chen 等 [42] 发现，在血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）诱导的血眼屏障损伤中，雌激素增加色素上皮细胞间的闭锁蛋白（occludin）和紧密连接蛋白（claudin3）的表达，从而保护血眼屏障完整性。当血眼屏障完整性被 AI 破坏时，视网膜内细胞间液蓄积，患者出现黄斑囊样水肿。

雌激素对玻璃体的影响主要体现在维持其结构完整性和功能稳定性。雌激素有助于促进胶原纤维和酸性黏多糖的合成，防止玻璃体液化加速 [43]。缺乏雌激素会导致玻璃体的退行性病变，增加视网膜牵引力，从而提高后部玻璃体脱离和黄斑裂孔的风险，最终可能导致视力损害 [35]。因此，当这种调节作用被 AI 干扰时，可能导致玻璃体形态异常，引起玻璃体与视网膜牵扯力增加，从而增加黄斑裂孔与玻璃体后脱离的风险。

雌激素具有显著的抗氧化和抗炎作用。它能够上调抗氧化酶的表达，如超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶，同时抑制促炎因子的产生，如肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）和 IL-1β。Wei 等 [44] 发现，在光照诱导的视网膜退化模型中，雌激素通过激活抗氧化酶，减少活性氧簇（reactive oxygen species，ROS）的生成和清除过量的自由基，减少视网膜神经细胞凋亡，从而保护视力。Li 等 [45] 发现，在 H_2O_2 诱导的视网膜损伤模型中，雌激素通过降低 Toll 样受体 2（Toll-like receptor 2，TLR2）水平，抑制促炎因子 TNF-α、干扰素-γ（interferon-γ，IFN-γ）和 IL-1β 的释放，减少视网膜神经细胞的损伤。AI 干扰这一过程后，会导致视网膜内氧化应激增加，炎症反应加重，最终损害视网膜神经细胞，引发视神经炎等多种疾病。

4.4 小结

AI 相关眼部不良反应及机制的详细总结见表 2。

表 2 芳香化酶抑制剂的眼部不良反应及相关机制

Table 2 Ocular adverse effects and related mechanisms of aromatase inhibitors

不良反应	机制	参考文献
干眼症	减少泪液分泌，损伤泪膜连续性	[27, 29]
视网膜出血，视网膜半中央动脉堵塞	破坏视网膜血管细胞功能和完整性，引起视网膜出血	[31-32]
黄斑囊样水肿	损伤血眼屏障，引起炎症反应和黄斑囊样水肿	[33-34]
黄斑裂孔，玻璃体后脱离	玻璃体与视网膜之间的牵引力增强，增加黄斑裂孔和玻璃体后脱离等病症的风险	[35]
视神经病变	ROS 引起的氧化应激及 IL-1β 和 TNF-α 引起的炎症反应，损伤视神经细胞	[10, 36]

5 选择性雌激素受体调节剂所致的眼部不良反应及相关机制

SERM 在治疗 ER^+ 乳腺癌时，可引发多种眼部不良反应，主要包括角膜混浊、晶状体病变与视网膜病变。其中，最具特征性的改变是晶样视网膜病变，表现为视网膜纤维层和内丛状层的细小白色沉积 [46]。

5.1 角膜混浊

连续使用 SERM 2 年可导致特征性角膜混浊，主要表现为基底层下沉积。角膜混浊分为涡旋状混浊和线状混浊。角膜混浊通常在双眼对称出现，颜色范围从白色到棕色，主要集中在角膜的下部区域，偶尔也会出现在中央区域。值得注意的是，这些角膜改变具有可逆性，在停用 SERM 后可能逐渐改善或消退 [47]。

5.2 晶状体病变

在长期使用 SERM 的患者中，晶状体可能出现

多种不良反应，这些反应主要包括核性白内障、皮质下白内障和后囊膜下白内障[48]。这些变化通常会导致患者出现视觉模糊和视力下降，影响日常生活质量。其中，核性白内障是最常见的表现，通常表现为双眼的轻度至中度核硬化。在停用药物后，部分患者的晶状体病变可能会有所改善[49]。

5.3 视网膜病变

SERM 相关的视网膜病变是一类需要特别关注的药物相关性眼部并发症。根据流行病学研究，其发生率在 0.9%～12% 之间；发病风险主要与用药时间、剂量及患者年龄等因素相关。该病变主要表现为 4 种典型的病理改变：晶样视网膜病变、黄斑囊样水肿、视网膜色素上皮异常和视神经病变[46,50]。

晶样视网膜病变是 SERM 相关视网膜病变中最具特征性的表现，其表现为细小、有光泽的白色晶状物。这些晶状物主要分布于视网膜的神经纤维层和内丛状层，尤其是在黄斑区周围。其病变早期呈散在的点状分布，随病程进展可逐渐融合。而黄斑区是中心视野和视力分辨率最高的地方。因此，随着沉积物累积，患者逐渐出现视力下降和视物变形的症状[51-52]。

黄斑囊样水肿是另一种严重眼部不良反应。SERM 导致视网膜细胞间隙液体异常积聚，形成黄斑囊样水肿。临床上表现为中心视力进行性下降、视物变形、中心暗点及对比敏感度降低。OCT 可见视网膜增厚和囊腔形成，荧光素血管造影呈现典型的花瓣状渗漏[53]。治疗上需考虑调整用药方案，必要时可联合使用抗 VEGF 药物或糖皮质激素[54]。

视网膜色素上皮异常主要表现为色素上皮细胞的结构和功能改变。色素上皮细胞通过介导水、离子和营养物质的摄取来维持光感受器细胞的生存和功能，其异常可导致光感受器细胞损伤，进而引起视野模糊和视力下降[55]。一名乳腺癌患者服用 6.3 年 SERM 后，其右眼视力逐渐下降，经过频域光学相干断层扫描（spectral-domain optical coherence tomography，SD-OCT）检查发现，其色素上皮层和视网膜变薄。停药 1 年后，患者视网膜色素上皮层厚度和视力逐渐恢复[56]。这表明 SERM 与视网膜色素上皮异常之间存在明确的因果关系。

视神经病变常与视网膜色素上皮异常相互影响。视神经的损伤会引起炎症反应，损伤视网膜色素上皮层。而色素上皮功能异常则影响视网膜的营养代谢，进一步损伤视神经，两者形成恶性循环[57]。因此，患者可同时出现视神经病变和视网膜色素上皮异常等症状。临床诊疗中需进行多种检查评估，包括眼底检查、OCT、视野检查、自发荧光和荧光素血管造影等。同时，定期随访监测对预防和控制视神经病变的进展至关重要[58]。

5.4 不良反应机制

5.4.1 药物蓄积引起脂质代谢紊乱 SERM 因其同时具有亲水性和亲脂性的特殊物理化学性质，能够轻易透过生物膜屏障，在角膜和视网膜组织中持续累积并与细胞中脂质形成稳定复合物。当局部药物浓度超过其溶解度时，会与极性脂质结合形成晶样沉积物，这些沉积物不仅造成机械性损伤，还会干扰局部组织的正常功能[47,51]。

这种药物蓄积会干扰细胞的脂质代谢，影响膜脂质组成，导致线粒体膜完整性受损。这些改变会损害线粒体功能，导致氧化磷酸化效率下降、ATP 产生减少、电子传递链功能受损，最终引发细胞能量供应不足和一系列细胞损伤反应。这些变化严重影响角膜和视网膜的正常功能，引起角膜混浊和晶样视网膜病变，最终导致视野模糊和视力下降[59]。

5.4.2 阻断氯离子通道，引起晶状体混浊 氯离子在维持晶状体生理功能中发挥着关键作用，其机制主要包括以下 2 个方面：首先，通过调节水合平衡来维持晶状体的正常含水量，既防止脱水又避免过度水合；其次，通过稳定晶状体蛋白的空间构象来保障其光学透明度。当氯离子稳态被破坏时，可能导致晶状体脱水及蛋白质构象异常，进而引发晶状体混浊并显著增加白内障的发病风险。Yu 等[60]发现，在甲状腺细胞中，临床剂量下的 SERM 可以阻断氯离子通道；在晶状体细胞中，SERM 也可阻断氯离子通道，增加白内障发生的风险。

5.4.3 拮抗雌激素受体，引起眼部损伤 ERα 和 ERβ 是两种雌激素核受体，在眼部组织中广泛表达，主要分布于角膜、晶状体和视网膜等部位[61]。雌激素通过这些受体参与眼部组织的生理功能调节，包括晶状体透明度维持，血管保护和神经保护等作用[37]。因此，SERM 拮抗 ER 的作用可能引发多种眼部不良反应，包括白内障、黄斑囊样水肿、视网膜色素上皮异常和视神经病变等[46]。

雌激素可通过 ER 作用于色素上皮细胞和视网膜血管细胞，维持血眼屏障的完整性。当 SERM 拮抗 ER，会引起血眼屏障泄露，导致细胞间液蓄积，从而诱发黄斑囊样水肿[53]。此外，视网膜色素上皮细胞的损伤被认为是 SERM 引起视网膜病变的关键步骤。Hwang 等[62]发现，雌激素可以通过 ER，降低促凋亡蛋白（如 Bax、Caspase-3）的表达，同时上调抗凋亡蛋白（如 Bcl-2），减少色素上皮细胞凋亡，维持视网膜内微环境的稳定。

雌激素还通过 ER 作用于穆勒（Müller）细胞和

视网膜神经节细胞，减轻氧化应激，抑制细胞凋亡，促进轴突再生。例如，Tawarayama 等 [63] 在 H_2O_2 诱导的视网膜损伤模型中发现，雌激素通过 ER 受体，刺激 Müller 细胞分泌成纤维生长因子 2（fibroblast growth factor 2，FGF2），减少氧化应激引起的视网膜神经节细胞的丢失。Zhu 等 [64] 发现，在光照诱导的视网膜退化模型中，雌激素通过 ER 受体，激活磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）-蛋白激酶 B（protein kinase B，AKT）通路，减少视网膜神经细胞凋亡，从而防止视网膜退化。当 SERM 拮抗 ER 时，这些保护通路被抑制，导致视网膜神经节细胞的凋亡和功能障碍，从而引发视神经炎。

此外，雌激素还参与调节神经细胞的代谢。其通过影响线粒体功能和能量代谢，维持视网膜神经细胞的正常生理活动。Peng 等 [65] 发现，ERβ 在视网膜神经节细胞线粒体中表达，在 Leber 遗传性视神经病变中，类雌激素通过 ERβ 保护线粒体结构，降低氧化应激，从而显著提高了视网膜神经节细胞的活力。当 SERM 干扰这些过程后，会导致视网膜细胞代谢紊乱，损伤视网膜神经节细胞。

5.5 小结

SERM 相关眼部不良反应及其机制的详细总结见表 3。

6 结语

AI 和 SERM 在眼部组织蓄积后，可引发干眼症、角膜混浊、白内障及视网膜病变等不良反应。其机制包括 AI 因雌激素下降导致泪液分泌减少、引发干眼症，以及玻璃体变性引起黄斑裂孔和玻璃体后脱离；SERM 通过药物蓄积引发脂质代谢紊乱，导致角膜和视网膜损伤，以及阻断氯离子通道诱发白内障。两者共同机制表现为拮抗 ER 引起的视网膜血管损伤、黄斑水肿及视神经病变。

目前，AI 和 SERM 引起的眼部不良反应缺乏明确的检测指标，主要依赖于患者的主动报告。其发生受年龄、性别和服药时间等多种因素影响，个体差异显著。临床中需定期监测患者视力变化、眼压、视网膜形态，及时关注患者反馈并依据具体情况调整用药方案，以减少眼部不良反应的发生。同时，为了优化对这些药物相关眼部不良反应的管理，亟需更多临床研究来确定最佳治疗策略和监测方法。

表 3 选择性雌激素受体调节剂的眼部不良反应及相关机制

Table 3 Ocular adverse effects and related mechanisms of selective estrogen receptor modulators

不良反应	机制	病例报告
角膜病变，晶样视网膜病变	药物蓄积影响脂质代谢，破坏线粒体结构，损伤角膜基底层细胞和视网膜细胞	[47,51]
白内障	阻断氯离子通道，引发晶状体脱水，导致白内障	[49]
黄斑囊样水肿	拮抗 ER，破坏血眼屏障，引起细胞间隙液体集聚，导致黄斑囊样水肿	[53-54]
视网膜色素上皮异常，视神经病变	拮抗 ER，诱发视网膜炎症反应，导致视网膜色素上皮层细胞和神经细胞损伤	[56,58]

[参考文献]

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al*. Global cancer statistics 2022: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.

[2] Sha R, Kong X M, Li X Y, *et al*. Global burden of breast cancer and attributable risk factors in 204 countries and territories, from 1990 to 2021: results from the Global Burden of Disease Study 2021[J]. *Biomark Res*, 2024, 12(1): 87.

[3] Corti C, Binboğa Kurt B, Koca B, *et al*. Estrogen signaling in early-stage breast cancer: impact on neoadjuvant chemotherapy and immunotherapy[J]. *Cancer Treat Rev*, 2025, 132: 102852.

[4] Clusan L, Ferrière F, Flouriot G, *et al*. A basic review on estrogen receptor signaling pathways in breast cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6834.

[5] Katsika L, Boureka E, Kalogiannidis I, *et al*. Screening for breast cancer: a comparative review of guidelines[J]. *Life (Basel)*, 2024, 14(6): 777.

[6] Ahn S, Park J H, Grimm S L, *et al*. Metabolomic rewiring promotes endocrine therapy resistance in breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(2): 291-304.

[7] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, *et al*. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials[J]. *Lancet*, 2011, 378(9793): 771-784.

[8] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials[J]. *Lancet*, 2015, 386(10001): 1341-1352.

[9] Cuzick J, Sestak I, Forbes J F, *et al*. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(9922): 1041-1048.

[10] Moschos M M, Chatziralli I P, Sergentanis T, *et al*. Electroretinographic and optical coherence tomography findings

in breast cancer patients using aromatase inhibitors[J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2016, 35(1): 13–20.

[11] Yoon C I, Lee H S, Jeon S, *et al*. Relationship between tamoxifen and cataracts: a nationwide cohort study of women in South Korea[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2023, 197(3): 603–612.

[12] Ghosh D. Structures and functions of human placental aromatase and steroid sulfatase, two key enzymes in estrogen biosynthesis[J]. *Steroids*, 2023, 196: 109249.

[13] Bhatia N, Thareja S. Aromatase inhibitors for the treatment of breast cancer: an overview (2019-2023)[J]. *Bioorg Chem*, 2024, 151: 107607.

[14] Christensen H S. Aromatase inhibitor musculoskeletal syndrome and bone loss: a review of the current literature[J]. *Curr Oncol Rep*, 2023, 25(7): 825–831.

[15] Teslenko I, Watson C J W, Chen G, *et al*. Inhibition of the aromatase enzyme by exemestane cysteine conjugates[J]. *Mol Pharmacol*, 2022, 102(5): 216–222.

[16] Haddad T C, Suman V J, Giridhar K V, *et al*. Anastrozole dose escalation for optimal estrogen suppression in postmenopausal early-stage breast cancer: a prospective trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(15): 3147–3156.

[17] Mukherjee A G, Wanjari U R, Nagarajan D, *et al*. Letrozole: pharmacology, toxicity and potential therapeutic effects[J]. *Life Sci*, 2022, 310: 121074.

[18] Cerutti C, Shi J R, Vanacker J M. Multifaceted transcriptional network of estrogen-related receptor alpha in health and disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4265.

[19] Bhatia N, Hazra S, Thareja S. Selective estrogen receptor degraders (SERDs) for the treatment of breast cancer: an overview[J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 256: 115422.

[20] Gombos A, Goncalves A, Curigliano G, *et al*. How I treat endocrine-dependent metastatic breast cancer[J]. *ESMO Open*, 2023, 8(2): 100882.

[21] Pagliuca M, Donato M, D'Amato A L, *et al*. New steps on an old path: novel estrogen receptor inhibitors in breast cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2022, 180: 103861.

[22] Howell A, Howell S J. Tamoxifen evolution[J]. *Br J Cancer*, 2023, 128(3): 421–425.

[23] Li X, Li Z, Li L, *et al*. Toremifene, an alternative adjuvant endocrine therapy, is better than tamoxifen in breast cancer patients with CYP2D6*10 mutant genotypes[J]. *Cancer Res Treat*, 2024, 56(1): 134–142.

[24] Wang Y, Sauvage M, Diennet M, *et al*. Design, synthesis and antiproliferative activity of raloxifene/histone deacetylase inhibitor hybrids in breast cancer[J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 274: 116533.

[25] Feng Z X, Sriranganathan A, Lo C, *et al*. Risk of ocular adverse events with aromatase inhibitors[J]. *Can J Ophthalmol*, 2024, 59(5): e431–e434.

[26] Sheppard J, Shen Lee B, Periman L M. Dry eye disease: identification and therapeutic strategies for primary care clinicians and clinical specialists[J]. *Ann Med*, 2023, 55(1): 241–252.

[27] Inglis H, Boyle F M, Friedlander M L, *et al*. Dry eyes and AIs: if you don't ask you won't find out[J]. *Breast*, 2015, 24(6): 694–698.

[28] Ağın A, Kocabeyoglu S, Yucel Gencoglu A, *et al*. The effects of systemic aromatase inhibitors on meibomian glands and corneal structure[J]. *Eye (Lond)*, 2022, 36(6): 1185–1193.

[29] Bicer T, Imamoglu G I, Dogan A S, *et al*. The effects of adjuvant hormonotherapy on tear functions in patients with breast cancer[J]. *Int Ophthalmol*, 2020, 40(8): 2077–2083.

[30] Machairoudia G, Kazantzis D, Chatziralli I, *et al*. Prevalence and risk factors of dry eye disease in patients treated with aromatase inhibitors for breast cancer[J]. *Clin Exp Optom*, 2024, 107(4): 415–419.

[31] Eisner A, Falardeau J, Toomey M D, *et al*. Retinal hemorrhages in anastrozole users[J]. *Optom Vis Sci*, 2008, 85(5): 301–308.

[32] Karagöz B, Ayata A, Bilgi O, *et al*. Hemicentral retinal artery occlusion in a breast cancer patient using anastrozole[J]. *Onkologie*, 2009, 32(7): 421–423.

[33] Azeem S, Al Hinai A, Al Kharousi N, *et al*. A case report on letrozole-related maculopathy[J]. *Oman J Ophthalmol*, 2023, 16(2): 322–325.

[34] Nguyen K H, Smith A K, Kim B T, *et al*. A case report of cystoid macular edema, uveitis and vitreomacular traction in a patient taking anastrozole[J]. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2022, 25: 101339.

[35] Eisner A, Thielman E J, Falardeau J, *et al*. Vitreo-retinal traction and anastrozole use[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 117(1): 9–16.

[36] Velez Oquendo G. Optic neuritis as a consequence of long-term medical treatment using anastrozole: a case report[J]. *Am J Case Rep*, 2023, 24: e939026.

[37] Valero-Ochando J, Cantó A, López-Pedrajas R, *et al*. Role of gonadal steroid hormones in the eye: therapeutic implications[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(10): 1262.

[38] Deo N, Nagrale P. Dry eye disease: an overview of its risk factors, diagnosis, and prevalence by age, sex, and race[J]. *Cureus*, 2024, 16(2): e54028.

[39] Gersh F, O'Keefe J H, Elagizi A, *et al*. Estrogen and cardiovascular disease[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2024, 84: 60–67.

[40] SenthilKumar G, Katunaric B, Bordas-Murphy H, *et al*. Estrogen and the vascular endothelium: the unanswered questions[J]. *Endocrinology*, 2023, 164(6): bqad079.

[41] Hellinen L, Hongisto H, Ramsay E, *et al*. Comparison of barrier properties of outer blood-retinal barrier models - Human stem cell-based models as a novel tool for ocular drug discovery[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2023, 184: 181–188.

[42] Chen X F, Zhang M N, Jiang C H, *et al*. Estrogen attenuates VEGF-initiated blood-retina barrier breakdown in male rats[J]. *Horm Metab Res*, 2011, 43(9): 614–618.

[43] Ueki S, Suzuki Y, Nakamura Y, *et al*. Age-dependent changes in regulation of water inflow into the vitreous body[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023, 64(12): 22.

[44] Wei Q, Liang X, Peng Y, *et al*. 17β-Estradiol ameliorates oxidative stress and blue light-emitting diode-induced retinal degeneration by decreasing apoptosis and enhancing autophagy[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 2715–2730.

[45] Li H, Zhu C, Wang B, *et al*. 17β-Estradiol protects the retinal nerve cells suppressing TLR2 mediated immune-inflammation and apoptosis from oxidative stress insult independent of PI3K[J]. *J Mol Neurosci*, 2016, 60(2): 195–204.

[46] Fortes B H, Tailor P D, Dalvin L A. Ocular toxicity of targeted anticancer agents[J]. *Drugs*, 2021, 81(7): 771–823.

[47] Sahyoun J Y, Sabeti S, Robert M C. Drug-induced corneal deposits: an up-to-date review[J]. *BMJ Open Ophthalmol*, 2022, 7(1): e000943.

[48] Tenney S, Oboh-Weilke A, Wagner D, *et al*. Tamoxifen retinopathy: a comprehensive review[J]. *Surv Ophthalmol*, 2024, 69(1): 42–50.

[49] Henzi B C, Schmidt S, Nagy S, *et al*. Safety and efficacy of tamoxifen in boys with Duchenne muscular dystrophy (TAMDMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(10): 890–899.

[50] Bazvand F, Mahdizad Z, Mohammadi N, *et al*. Tamoxifen retinopathy[J]. *Surv Ophthalmol*, 2023, 68(4): 628–640.

[51] Zhao E, Lin M, Marti J, *et al*. Prevalence and spectrum of manifestations of tamoxifen retinopathy as assessed by multimodal and ultra-widefield retinal imaging[J]. *Can J Ophthalmol*, 2025, 60(3): 186–191.

[52] Somisetty S, Santina A, Sarraf D, *et al*. The impact of systemic medications on retinal function[J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2023, 12(2): 115–157.

[53] Kwon H Y, Kim J, Ahn S J. Drug exposure and risk factors of maculopathy in tamoxifen users[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 16792.

[54] Li C, Xiao J, Zou H, *et al*. The response of anti-VEGF therapy and tamoxifen withdrawal of tamoxifen-induced cystoid macular edema in the same patient[J]. *BMC Ophthalmol*, 2021, 21(1): 201.

[55] O'Leary F, Campbell M. The blood-retina barrier in health and disease[J]. *FEBS J*, 2023, 290(4): 878–891.

[56] Ghassemi F, Masoomian B, Khodabandeh A, *et al*. Tamoxifen induced pachychoroid pigment epitheliopathy with reversible changes after drug discontinuation[J]. *Int Med Case Rep J*, 2020, 13: 285–289.

[57] Akash R, Panimalar A V, Puri S K, *et al*. A rare case of tamoxifen induced bilateral optic neuritis[J]. *Med J Malaysia*, 2025, 80(Suppl 1): 7–9.

[58] Chiang T K, White K M, Kurup S K, *et al*. Use of visual electrophysiology to monitor retinal and optic nerve toxicity[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(10): 1390.

[59] Debisschop A, Bogaert B, Muntean C, *et al*. Beyond chloroquine: cationic amphiphilic drugs as endosomal escape enhancers for nucleic acid therapeutics[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2024, 83: 102531.

[60] Yu M, Wei Y, Zheng Y, *et al*. 17β-Estradiol activates Cl^- channels *via* the estrogen receptor α pathway in human thyroid cells[J]. *Channels (Austin)*, 2021, 15(1): 516–527.

[61] Somers F M, Malek G. Estrogen related receptor alpha: potential modulator of age-related macular degeneration[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2024, 75: 102439.

[62] Hwang N, Chung S W. Sulfasalazine attenuates tamoxifen-induced toxicity in human retinal pigment epithelial cells[J]. *BMB Rep*, 2020, 53(5): 284–289.

[63] Tawarayama H, Uchida K, Hasegawa H, *et al*. Estrogen, *via* ESR2 receptor, prevents oxidative stress-induced Müller cell death and stimulates FGF2 production independently of NRF2, attenuating retinal degeneration[J]. *Exp Eye Res*, 2024, 248: 110103.

[64] Zhu C, Wang S, Wang B, *et al*. 17β-Estradiol up-regulates Nrf2 via PI3K/AKT and estrogen receptor signaling pathways to suppress light-induced degeneration in rat retina[J]. *Neuroscience*, 2015, 304: 328–339.

[65] Peng S Y, Chen C Y, Chen H, *et al*. Inhibition of angiogenesis by the secretome from iPSC-derived retinal ganglion cells with Leber's hereditary optic neuropathy-like phenotypes[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 178: 117270.



[专家介绍] **刘晓东**：中国药科大学药学院教授，博士研究生导师。中国药理学会数学药理学会理事、中国药理学会药物代谢动力学专业委员会副主任委员、江苏省青蓝工程跨世纪省级学术带头人培养对象和江苏省“333 工程”培养对象（第二层次）。主要研究方向：中药药物代谢动力学、血脑屏障与药物转运、创新药物药代动力学。主持多项国家自然科学基金项目，发表 SCI 论文近百篇；获得国家科技进步奖二等奖（2007）、江苏省科技进步奖一等奖（2004）等荣誉。

（责任编辑：杨臻峥）