

离子通道与白内障

徐绍娟,彭秀军

Ion channel and cataract

Shao-Juan Xu, Xiu-Jun Peng

Department of Ophthalmology Navy General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100037, China

Correspondence to: Shao-Juan Xu, Department of Ophthalmology Navy General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100037, China. xsjwyg@hotmail.com

Received 2005-04-05 Accepted 2005-06-21

Abstract

Cataract is the leading cause of blindness. So far as the causes of cataract are not completely clear. It has been found that the membrane of lens cells contains many types of ion channels. These channels are very important for the maintenance of lens transparency. The widely using of patch clamp technique has greatly promoted our knowledge of ion channels. This article tries to review the newest progress of the researches on the patch clamp technique and its application to studying of lens cells, the kinds and the characteristics of ion channels, and the researches on the drugs relative to ion channels.

KEYWORDS ion channel; cataract; lens; patch clamp technique

Xu SJ, Peng XJ. Ion channel and cataract. *Int J Ophthalmol (Guji Yanke Zazhi)*, 2005;5(4):698-702

摘要

白内障是致盲的主要原因,其成因至今还不十分清楚。现已发现晶状体细胞膜上存在很多种类型

作者单位:(100037)中国北京市,海军总医院眼科

作者简介:徐绍娟,女,天津医科大学硕士在读,导师彭秀军教授。

通讯作者:徐绍娟, xsjwyg@hotmail.com

收稿日期:2005-04-05 修回日期:2005-06-21

的离子通道,这些离子通道对维持晶状体的透明至关重要。膜片钳技术的广泛应用极大推动了人们对离子通道的认识。本文就膜片钳技术在晶状体细胞中的应用、晶状体离子通道的种类和特性及相关药物的研究进展作一综述。

关键词:离子通道;白内障;晶状体;膜片钳技术

徐绍娟,彭秀军.离子通道与白内障.国际眼科杂志,2005;5(4):698-702

0 引言

晶状体是一个透明、屈光性无血管器官,其主要功能是屈光、会聚光线,在视网膜上成像。受不断增长的年龄及某些外部因素的影响,晶状体的透明性逐渐下降甚至会形成白内障,严重影响患者的工作和生活。白内障的成因错综复杂,至今还不十分清楚。晶状体中的水和电解质的紊乱已被公认是形成白内障的原因之一,尤其是皮质性白内障^[1,2]。水和电解质主要通过细胞膜的离子通道和细胞间的缝隙连接进入晶状体,无论什么原因导致任何一方的通透性增加都会引起晶状体的水肿混浊。因此研究膜的通透性有助于进一步认识和预防白内障的形成。膜片钳技术的发明极大地推动了晶状体离子通道的研究工作。现已发现晶状体细胞膜上存在很多类离子通道:钠通道、氯通道、钾通道、钙通道和非选择性阳离子通道等。这些离子通道在晶状体的不同部位的分布密度也不同。它们维持着晶状体的正常水合状态和细胞内外的离子梯度,其功能一旦紊乱,必将影响晶状体的透明性,形成白内障^[3]。

1 膜片钳技术与离子通道

膜片钳技术是由 Neher 和 Sakmann 于 1976 年建立的,以记录通过离子通道的离子电流来反映细胞膜上单一的(或多个的)离子通道分子活动的

一项技术。应用膜片钳技术可以直接地观察和分辨单离子通道电流及其开闭时程、区离子通道的离子选择性及其门控特性,计算出细胞膜上的通道数和开放概率,还可以用来检测某些介质能否开启或阻断通道及是否能接受第二信使的调控等。膜片钳技术的兴起和应用,为人们研究生物膜离子通道提供了最直接的手段,使人们不仅对生物膜通透性变化的本质和其他生命现象有了更进一步的了解,而且加深了对疾病和药物作用的认识,形成了许多病因学与药理学方面的新观点。

膜片钳技术在晶状体细胞的应用开始于二十世纪 80 年代初期。Rae 等^[4]应用多种模式的膜片钳技术,分别在分离和培养的蛙、鸡、兔、鼠及人的晶状体上皮细胞(HLEC)和纤维细胞上成功记录到了各种离子通道的电流活动、缝隙连接电阻和缝隙连接蛋白表达及其与相应通道的电生理关系,尤其是不同通道阻断剂对晶状体细胞的影响,为我们解释白内障的形成和研发治疗药物提供了一个新的思路。

离子通道是细胞膜上的跨膜蛋白质分子,是一种具有选择性地允许适当电荷离子通过的亲水性微孔道,是细胞内部与外部环境联系的通道。有关离子通道的研究是始于可兴奋细胞,如心肌细胞、神经细胞及骨骼肌细胞等。这些细胞中的离子通道的特征、分子结构、调控机制及药物动力学已经相对清楚。对非兴奋细胞的研究起步较晚,目前对晶状体细胞离子通道的研究也仅限于基本特征的描述,但离子通道对晶状体的通透性和电解质的影响却日益受到人们的关注与重视。Mathias 等^[5]就认为晶状体的通透性改变可能是激活了膜内的阳离子通道的结果,而阳离子通道的激活又进一步增加了晶状体内 Na^+ 和 Ca^{2+} 的浓度,促进了白内障的形成。

2 晶状体离子通道的分类与特征

2.1 钠离子通道 钠离子通道是选择性允许 Na^+ 跨膜通过的离子通道,通道的激活呈电压门控性,平均开放时间为 30ms。河豚毒素(TTX)是其特异性阻滞剂,根据对 TTX 敏感性的不同分为 TTX 敏感类钠通道和非 TTX 敏感类钠通道。Watsky 等^[6]认为人和蛙晶状体的该通道的特性与传统的快 Na^+ 通道一致,属 TTX 敏感类钠通道,抗抑郁药盐酸氟西汀($10\sim 100\ \mu\text{mol/L}$)可抑制该通道的电流活动。

Rich 等^[7]认为小鼠晶状体上的该通道属非 TTX 敏感类钠通道,N-乙酰-5-甲氧基色胺(melatonin)可以缩短其激活和失活时间,增加内向钠电流的副值。他们认为静息电位时的少量钠内流可能是钙损耗所引起的细胞信号。Matsuo^[8]则认为其可能在维持晶状体的钠离子平衡和机械性刺激感受转换过程中具有重要意义。现在的研究还发现晶状体的两种细胞中广泛存在盐皮质激素受体,该受体可以调节晶状体顶部的钠离子通道的活性^[9]。

2.2 氯离子通道 氯离子是晶状体细胞中最富有生理意义的阴离子。它在细胞内外的转运,除了 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 和 $\text{NaHCO}_3/\text{HCl}$ 交换及 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ 和 K^+/Cl^- 共同转运外,还有经过氯离子通道(简称氯通道)进行转运的。通道的激活呈明显的电压依赖性,I/V 曲线呈线性关系,其电流的 80%以上可被他莫替芬、奎尼丁、二异硫氰芪二硫酸(DIDS)和 5-硝基-2-(3-苯丙胺,NPPB)等通道阻断剂阻断。其中 NPPB 在低渗和等渗溶液中均能抑制氯离子的转运,说明稳态状况下晶状体中氯离子亦在不断地转运,有人称其为氯离子循环转运系统^[10]。现已发现晶状体的两种细胞中均广泛分布有氯离子通道,对维持晶状体的正常水合状态和不同渗透压下的体积调节起着重要的作用。Zhang 等^[11,12]报道在晶状体中至少存在 2 种氯离子通道:①钙激活性氯离子通道, Ca^{2+} 可以调节该通道的激活,但该通道的激活并不必须依赖于 Ca^{2+} ,只是在无 Ca^{2+} 溶液中该通道激活时,电流的幅值明显降低;②体积激活性氯离子通道,该通道是维持晶状体细胞正常体积的最重要的离子通道,在细胞肿胀时被激活,产生外向整流氯电流,作为重要的细胞保护机制,明显延缓细胞肿胀的程度,维持正常的细胞体积。其通道的活性是由细胞膜的 P-糖蛋白调节^[13]。人为阻断氯离子通道,抑制氯离子和水的循环转运,能够导致近赤道部皮质的细胞肿胀和深部皮质的细胞外间隙扩大^[14,15]。Ramana 等^[16]认为氯通道蛋白的过多表达导致的离子转运紊乱是糖尿病性白内障形成的病理生理机制。

2.3 钾离子通道 钾离子通道是允许细胞内 K^+ 外流而引起的外向或内向电流的离子通道,也是目前发现的亚型最多、作用最复杂的一类离子通道,该通道的多样性源于其基因表达的多样性^[17]。通道的阻滞剂有 Cs^+ , Ba^{2+} , TEA(四乙胺)和 4-氨基

吡啶等。K⁺离子的转运对于维持晶状体静息膜电位、稳定的晶状体容积和通畅的离子循环都有着重要的意义。目前在晶状体细胞主要记录到三种钾离子通道。

2.3.1 电压依赖性钾通道(Kv) 因其在膜去极化后延迟激活,又称延迟整流性钾通道(KDR),呈明显的电压依赖性,电流-电压关系呈非线性,可能参与晶状体的渗透性调节。该通道的分子结构已比较清楚,是由 α 和 β 亚单位组成的糖基化多肽复合体。 α 亚单位是离子通道的主要功能单位, β 亚单位只起调节作用。 α 亚单位包括6个疏水性跨膜螺旋片段(S1-S6)和一个选择性的离子孔道(H5),S4和S5之间有亮氨酸拉链连接。Shepard等^[17]已成功克隆了人Kv21, Kv91和Kv93三种钾通道亚型。

2.3.2 钙敏感性钾离子通道(KCa) 是一类同时具有电压和钙依赖性的钾通道。去极化和Ca²⁺浓度增加均可激活通道,钾离子外流使膜复极化和超极化,可能在细胞的体积调节方面扮演相应的角色。目前根据其电导大小又分为高、中和低电导3型。①高电导钙敏感性钾离子通道(BK_{Ca})因其电导大(250pS)而得名。阻断剂为北非蝎毒素(charybdoxin),现在认为与白内障的形成无关;②中电导钙敏感性钾离子通道(IK_{Ca})电导范围为20~80pS。③低电导钙敏感性钾离子通道(SK_{Ca})电导范围为4~14pS,除了电压和Ca²⁺浓度以外,渗透压的改变也能激活该通道^[18,19]。SK通道又可继续分为SK2、SK3和SK13个亚型,按其对于哌嗪的敏感性依次排列为SK2>SK3>SK1。SK通道可能是人晶状体G-蛋白和酪氨酸激酶钙信号系统的重要组成部分,他们的作用可以被某些抗精神病的药物抑制。另外SK_{Ca}与精神分裂症和肌强直性营养不良有关,而统计学显示这两种患者的白内障的发病率明显增高。

2.3.3 内向整流性钾通道 通道的激活不仅依赖于电压,而且与K⁺浓度的平方根成正比;对K⁺有高度选择性;通道电流大部分可以被Ba²⁺或Cs⁺阻滞,而对一般的钾离子通道阻滞剂(如TEA)相对不敏感。主要作用是稳定膜的静息电位和参与缓冲胞外K⁺离子浓度变化,维持合适的胞内K⁺离子浓度,而这对于晶状体蛋白合成至关重要。Rae等^[20]统计了包括人在内的8种不同种属的该通道

的氨基酸序列,发现至少有98%的序列是高度相同的。最近研究显示老年性白内障患者的该通道的基因表达明显下调^[21]。

2.4 钙离子通道 钙离子通道在正常情况下为细胞外钙离子内流的离子通道。其通道拮抗剂是Gd³⁺。晶状体的两种细胞均存在该通道,但其特性不同,>95%晶状体上皮细胞的钙通道对激动剂(ATP和肾上腺素)敏感,而只有约50%的晶状体纤维细胞的该通道对激动剂有反应,同时纤维细胞的通道活性比上皮细胞的高^[22]。钙通道又可进一步分为T型^[23]钙通道和L型钙通道。该通道的活性对维持细胞内外的正常钙浓度及晶状体蛋白的正常合成与水解均有重要的意义。

2.5 非选择性阳离子通道 非选择性阳离子通道指同时可以允许Na⁺、Ca²⁺或K⁺通过的离子通道,该通道的生理作用目前不是很清楚。Cooper等^[24]和他的同事认为该通道的激活呈压力依赖性,压力的改变是激活该通道的唯一要素,电流-电压关系也不固定,随外部灌流液中Ca²⁺浓度的变化而改变。他们推测该通道可能是通过对电压或细胞内的钙离子浓度的影响导致白内障。Jacob等^[25]报道一种成簇分布于蛙的晶状体上皮细胞顶部非选择性阳离子通道,该通道对Na⁺和K⁺都有通透性,而且在Ca²⁺的调节下可以改变对两种离子的选择性。Sanderson等^[26]报道,食物中的栎精能够保护晶状体中的非选择性阳离子通道,抑制由于过氧化氢的氧化损伤作用导致的白内障的形成。

2.6 其它离子通道 机械敏感性离子通道(MS)是在晶状体细胞受到机械性刺激时允许Ca²⁺内流的离子通道,其特异性拮抗剂是Gd³⁺。该通道是晶状体机械性刺激转换机制的重要组成部分,即将机械性刺激转换成Ca²⁺内流;而溶血磷脂酸(LPA)是影响该系统的内源性因素,其对机械性刺激引起的细胞内游离Ca²⁺的浓度的变化非常敏感。Ohata等^[27]指出机械性刺激和LPA均与后发性白内障的形成有关。另外还有受体型离子通道,存储激活性离子通道等,其具体的特征、意义及分子结构目前都不很清楚^[28]。

3 相关药物的研究

作用于离子通道的药物主要有两大类,第1类是离子通道激活剂,一般只作为研究的工具药使用,而在晶状体的离子通道的研究中尚未见有

报道。第2类是通道阻滞剂,是目前研究最多的一类药物。阻滞剂的作用是抑制膜通道的离子电流通过,当其与离子通道的相应分子结构结合时,通过通道的离子电流即被阻断,在解离时,电流可以重新通过。目前研究较多的主要有以下几种药物。

3.1 维拉帕米(verapamil)又名异博定,是钙离子通道拮抗剂,选择性作用于L型钙离子通道,临床上常用于治疗心律失常、高血压和心绞痛等心脑血管疾病,到目前为止很多学者已证实了维拉帕米可以抑制糖尿病性白内障的形成^[29]。而且为避免其副作用使用的剂量越来越少。最近Ettl等^[30]在研究了维拉帕米在兔眼的药物动力学以后,为了避免全身应用有可能带来的对心律和血压的影响,将RS右旋-维拉帕米制成2g/L的滴眼液,3次/d,持续使用8wk,结果发现,这种滴眼液对于抑制链脲菌佐素诱导的糖尿病小鼠的白内障形成具有显著的效果。他们认为这可能是维拉帕米抑制了细胞内钙过载的结果。另外他们还发现RS右旋-维拉帕米的滴眼液可以明显地降低人和动物的眼内压而对血压没有任何的影响,所以RS维拉帕米有望成为合并有青光眼的白内障患者的首选用药。

3.2 米倍地尔(mibefradil)又名米非地尔,也是一种钙通道拮抗剂,选择性作用于T型钙离子通道。对于该药物的研究主要是着眼于后发性白内障的预防。后发性白内障是由于残留的晶状体上皮细胞增生、纤维化、结痂所致。而Nebe等^[23,31]认为米倍地尔恰巧能够抑制细胞黏附的信号发送途径,阻止晶状体上皮细胞的黏附、迁徙和增殖,是临床预防后发性白内障的合适药物。

3.3 他莫替芬(tamoxifen)又名三苯氧胺,是一类抗雌激素的药物,国外广泛用于乳腺癌的治疗,可以明显增加术后5a的存活率。但随着继发药物性白内障和对眼部视力损害的病例的不断出现,人们发现该药物及其衍生物都是很强的氯离子通道阻断剂,可以特异性地结合容量调节性的氯离子通道,阻断晶状体在不同渗透压下的容量调节这一重要保护机制,从而使晶状体容易产生细胞水肿,导致白内障。该作用与其跟雌激素受体的结合无关,说明晶状体是该药物在体内作用的又一个新的靶器官。很多实验也证明了这一结论,Zhang等^[32]报道,临床治疗浓度(3~10 μ mol/L)的他莫替芬可以使培养的晶状体水肿,出现混浊。与之相反

的是临床和实验均证明激素替代治疗可以明显降低绝经后妇女的老年性白内障的发病率^[33,34]。

3.4 盐酸氟西汀(prozac) 盐酸氟西汀是临床上常用的一种抗抑郁的药物。Rae等^[34,35]发现prozac可以阻断延迟整流性的钾通道,而对钙敏感性钾离子通道和内向整流性钾电流影响不大。而且prozac对该通道的激活和失活时间影响很小,他们推测prozac可能是通过影响通道的调控或电流的振幅等环节发挥作用。同时他们也发现prozac还能抑制TTX敏感的内向快钠电流。随着prozac浓度的增加,钠离子电流可以一直减少为0,具体机制目前尚不清楚。

总之,离子通道及相关药物在白内障的形成和预防过程中发挥着重要作用。膜片钳技术在晶状体细胞中的应用使我们对离子通道及相关药物的认识耳目一新,但相对于心脑肝肾等研究领域,我们对晶状体离子通道的认识还很不成熟,如对通道的调节和药物作用动力学特点、通道的分子结构和门控机制及通道的生理功能等都了解不多,这些都将成为以后研究的热点。相信随着研究的不断深入,人们一定能够更好地揭示白内障的发病机制,从而更有针对性地研制和开发出治疗和预防白内障的药物。

参考文献:

- 1 刘家琦,李凤鸣.实用眼科学.第2版.北京:人民卫生出版社,2000:386-387
- 2 Cekic O, Bardak Y. Lenticular calcium magnesium and iron levels in diabetic rats and verapamil effect. *Ophthalmic Res*,1998;30(2):107-112
- 3 Candia OA, Zamudio AC. Regional distribution of the Na⁺ and K⁺ currents around the crystalline lens of rabbit. *Am J Physiol Cell Physiol*,2002;282(2):252-262
- 4 Rae JL, Rae JS. Whole-cell currents from noncultured human lens epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,1992;33(7):2262-2268
- 5 Mathias RT, Rae JL. The lens: local transport and global transparency. *Exp Eye Res*,2004;78(3):689-698
- 6 Rae JL, Rich A, Zamudio AC, Oscar A. Candia. Effect of prozac on whole cell ionic currents in lens and corneal epithelia. *Am J Physiol*,1995;269:250-256
- 7 Rich A, Farrugia G, Rae JL. Effects of melatonin on ionic currents in cultured ocular tissues. *Am J Physiol Cell Physiol*,1999;276:923-929
- 8 Matsuo T. Expression of amiloride-sensitive sodium channel in rat eye. *Acta Med Okayama*,1998;52(5):279-283
- 9 Mirshahi M, Agarwal MK. Receptor-mediated adrenocorticoid hormone signaling in ocular tissues. *Biochem Pharmacol*,2003;15;65(8):1207-1214
- 10 Miriam A. Young Mark J. Tunstall, Joerg Kistler And Paul J. Donaldson J. Blocking Chloride Channels in the Rat Lens Localized Changes in Tissue Hydration Support the Existence of a Circulating Chloride Flux. *Invest Oph-*

- thalmol Vis Sci*,2000;41:3049-3055
- 11 Zhang JJ, Jacob TJ. The role of chloride in the lens of the eye. *Exp Physiol*, 1997;82(2):245-259
- 12 Zhang JJ, Jacob TJ. Volumeregulation in the bovine lens and cataract. The involvement of chloride channels. *J Clin Invest*, 1996;97(4):971-978
- 13 Young MA, Tunstall MJ, Kistler J, Donaldson PJ. Blocking chloride channels in the rat lens: localized changes in tissue hydration support the existence of a circulating chloride flux. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2000;(41):3049-3055
- 14 Webb KF, Merriam-Smith BR, Stobie JK, Kistler J, Donaldson PJ. Cl⁻ influx into rat cortical lens fiber cells is mediated by a Cl⁻ conductance that is not ClC-2 or -3. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2004;45(12):4400-4408
- 15 Jiang ZR, Chung SK, Zhou C, Cammarata PR, Chung SSM. Overexpression of Na⁺-dependent myo-inositol transporter gene in mouse lens led to congenital cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2000;(41):1467-1472
- 16 Ramana KV, Chandra D, Wills NK, Bhatnagar A, Srivastava SK. Oxidative stress-induced up-regulation of the chloride channel and Na⁺/Ca²⁺ exchanger during cataractogenesis in diabetic rats. *J Diabetes Complications*, 2004;18(3):177-182
- 17 Shepard AR, Rae JL. Electrically silent potassium channel subunits from human lens epithelium. *Am J Physiol Cell Physiol*,1999;277:412-424
- 18 Grunnet M, MacAulay N, Jorgensen NK, Jensen BS, Olesen SP, Kirke DA. Regulation of cloned, Ca²⁺-activated K⁺ channels by cell volume changes. *Pflügers Arch*,2002;444:167-177
- 19 Roman R, Feranchak AP, Troetsch M, Dunkelberg JC, Kilic G, Schlenker T, Schaack J, Fitz JG. Molecular characterization of volume-sensitive SK_{Ca} channels in human liver cell lines. *Am J Physiol*,2002;282:116-122
- 20 James L, Rae and Allan R. Shepard. Inwardly Rectifying Potassium Channels in Lens Epithelium from the I R K1(Kir 2.1) Family. *Exp Eye Res*, 1998;66:347-359
- 21 Segev F, Mor O, Segev A, Belkin M, Assia EI. Downregulation of gene expression in the ageing lens: a possible contributory factor in senile cataract. *Eye*,2005;19(1):80-85
- 22 Churchill GC, Louis CF. Ca²⁺ regulation in differentiating lens cells in culture. *Exp Eye Res*,2002;75(1):77-85
- 23 Nebe B, Kunz F, Peters A, Rychly J, Noack T, Beck R. Induction of apoptosis by the calcium antagonist mibefradil correlates with depolarization of the membrane potential and decreased integrin expression in human lens epithelial cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*,2004;42(7):597-604
- 24 Cooper K, Gates P, Rae JL, Dewey J. Electrophysiology of cultured human lens epithelial cells. *J Membrane Biol*,1990;117:285-298
- 25 Zhang JJ, Jacob TJ. ATP-activated chloride channels inhibited by an antibody to P-glycoprotein. *Am Physiol*,1994;267:1095-1102
- 26 Sanderson J, McLauchlan WR, Williamson G. Quercetin inhibits hydrogen peroxide-induced oxidation of the rat lens. *Free Radic Biol Med*,1999;26(5-6):639-645
- 27 Ohata H, Tanaka K, Maeyama N, Yamamoto M, Momose K. Visualization of elementary mechanosensitive Ca²⁺-influx events, Ca²⁺ spots, in bovine lens epithelial cells. *J Physiol*,2001;532:131-42
- 28 Williams MR, Riach RA, Collison DJ, Duncan G. Role of the endoplasmic reticulum in shaping calcium dynamics in human lens cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2001;42(5):1009-1017
- 29 Cergiz M, Gurkaynak M, Atahan IL, Kilic K, Totan Y. The effect of verapamil in the prevention of radiation induced cataract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,1999;43(3):623-626
- 30 Ettl A, Daxer A, Ttinger WG, Schmid E. Inhibition of experimental diabetic cataract by topical administration of RS-verapamil hydrochloride. *Br J Ophthalmol*,2004;88:44-47
- 31 Beck R, Nebe B, Guthoff R, Rychly J. Inhibition of lens epithelial cell adhesion by the calcium antagonist Mibefradil correlates with impaired integrin distribution and organization of the cytoskeleton. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*,2001;39(6):452-458
- 32 Zhang JJ, Jacob TJ. Volumeregulation in the bovine lens and cataract. *J Clin Invest*,1996;97:971-978
- 33 Freeman EE, Munoz B, Schein OD, West SK. The Salisbury Eye Evaluation Project. Hormone Replacement Therapy and Lens Opacities. *Arch Ophthalmol*,2001;119:1687-1692
- 34 Worzala K, Giller R, Sperduto RD, Mutalik K, Murabito JM, Moskowitz M, D'Agostino RB, Wilson PW. Postmenopausal Estrogen Use, Type of Menopause and Lens Opacities. *Original Investigation*,2001;161(11):11
- 35 Rae JL, Rich A, Zamudio AC, Candia OA. Effect of Prozac on whole cell ionic currents in lens and corneal epithelia. *Am J Physiol*,1995;269:250-256