

小梁网生物力学性能在青光眼发病机制中的研究进展

部倩雯 综述 潘晓晶 审校

山东第一医科大学(山东省医学科学院) 山东省眼科研究所 山东省眼科学重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地 青岛眼科医院, 青岛 266071

通信作者:潘晓晶, Email:panxjcrystal@163.com

【摘要】 小梁网作为房水外流通路的首个阻力部位,对眼压调控有重要影响。小梁网生物力学性能改变可能会影响滤过系统房水的排出,对原发性开角型青光眼(POAG)发病有重要意义。眼压与小梁网生物力学性能改变可能有相关性,但目前研究表明,小梁网生物力学性能主要由遗传与基因突变、年龄、细胞外基质和细胞骨架成分、溶血磷脂酸、地塞米松、Rho 相关蛋白激酶抑制剂等因素影响。此外,其他眼内疾病也可能对小梁网生物力学性能产生影响。在机械牵拉下,小梁网产生的应变可能暗示了高眼压状态下房水外流的分子机制、流出通路的调节机制及 POAG 的发病机制。小梁网生物力学性能研究将为青光眼早期诊断、治疗提供更有力的理论依据和实验基础。本文就小梁网生物力学测量方法、影响因素以及传感通路对小梁网细胞生物力学性能影响的研究现状进行综述,以期对 POAG 的病因、发病机制及治疗做进一步阐述。

【关键词】 小梁网; 青光眼; 生物力学; 房水流出; 传感通路

基金项目: 国家自然科学基金(82371058)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210721-00421

Research progress on the biomechanical properties of trabecular network in the pathogenesis of glaucoma

Bu Qianwen, Pan Xiaojing

Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, State Key Laboratory Cultivation Base, Shandong Provincial Key Laboratory of Ophthalmology, Shandong Eye Institute, Qingdao Eye Hospital, Qingdao 266071, China

Corresponding author: Pan Xiaojing, Email: panxjcrystal@163.com

【Abstract】 Trabecular network, as the first resistance site of the aqueous humor outflow pathway, plays an important role in the regulation of intraocular pressure. Alteration of the biomechanical properties of trabecular meshwork may affect the aqueous humor outflow of filtration system and is of great importance in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma (POAG). There may be a correlation between intraocular pressure and mechanical properties of trabecular meshwork, but the current research shows that the mechanical properties of trabecular meshwork are mainly affected by genetic and gene mutation, age, extracellular matrix and cytoskeleton components, lysophosphatidic acid, low dexamethasone, Rho-related protein kinase inhibitors and other factors. In addition, other intraocular diseases may affect the mechanical properties of trabecular meshwork. Under mechanical traction, the strain produced by trabecular meshwork may indicate the molecular mechanism of aqueous outflow, the regulation mechanism of outflow pathway and the pathogenesis of POAG under high intraocular pressure. The biomechanical properties of trabecular meshwork will provide a more powerful theoretical and experimental basis for the early diagnosis and treatment of glaucoma. This paper reviews the status of research on trabecular meshwork biomechanical measurement methods, influencing factors and sensing pathways of trabecular meshwork cell, in order to further elaborate the etiology, pathogenesis and treatment of POAG.

【Key words】 Trabecular meshwork; Glaucoma; Biomechanics; Aqueous outflow; Conduction path

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82371058)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210721-00421

小梁网作为房水外流通路的首个阻力部位,对眼压调控具有重要影响。房水流出过程中 50%~75%的阻力集中在小梁网

内^[1],在某些因素的影响下眼压会发生持续的自然波动,如瞬目、眼球运动及房水产生的昼夜节律变化等^[2]。小梁网细胞必

须不断地检测并响应这些机械力,以调整和维持正常的细胞功能,保护细胞免受机械损伤。研究表明,对人眼进行灌注的过程中,流出阻力会随着眼压升高而增加^[3]。这可能是由于眼压升高引起的眼组织形变,阻塞了流出通道。现已证明,在人类和小鼠中流出阻力与小梁网刚度之间存在显著正相关^[4]。此外,研究者对小梁网细胞施加 5%~10% 的机械拉伸,小梁网细胞受力后会产生多种应变,包括细胞外基质(extracellular matrix, ECM)和细胞骨架改变、诱导基因表达、细胞因子分泌和调节通路激活^[5]。在机械牵拉下,小梁网产生的应变可能提示了高眼压状态下房水外流的分子机制、流出通路的调节机制以及原发性开角型青光眼(primary open-angle glaucoma, POAG)的发病机制。本文就小梁网生物力学性能在青光眼发病机制中的研究进展进行综述。

1 小梁网生物力学性能

小梁网位于 Schwalbe 线和巩膜嵴之间,由小梁网细胞和多层 ECM 组成^[6]。小梁网细胞是一种力学敏感型细胞,可以通过细胞膜上的力学感受器感知眼压大小,从而调整细胞形态,改变房水阻力,维持正常眼压。正常的眼压波动会产生使眼组织形变的机械应力^[7]。小梁网形变的大小受整体组织的刚度和弹性模量的影响。刚度和弹性模量是描述小梁网生物力学性能的 2 个重要指标。刚度是指材料在受外力作用下抵抗变形的能力,可以用受力与变形程度的比值来量化^[8]。弹性模量是指材料抵抗弹性变形的能力,用应力-应变曲线的斜率来计算,可以反映材料的硬度^[9]。以应变为横坐标、相应的应力为纵坐标绘制应力-应变曲线^[10],其中,应力指作用在单位面积上使其发生变形的力;应变指变形量与初始长度的比值。小梁网的弹性模量与年龄、组织变形的方向、水合作用及该眼的房水流动阻力增加有关。

目前研究显示,小梁网并非刚性结构,而是 1 个根据眼压变化和睫状肌张力梯度进行膨胀和压缩的三维网状结构,具有非线性、各向异性的生物力学性能^[11]。由于结构特殊,小梁网除了受静水压力和房水产生的剪切力作用外,还受到眼压变化时拉伸等生物力学的作用^[12]。有研究者认为眼球具有抑制压力峰值和减少压力波动的能力^[13],受到外部压力而升高眼压将导致通过小梁网的房水流量增加,从而导致眼压的代偿性降低。小梁网能抵抗眼球运动或眼压持续波动的高负载状态,这可能依赖于小梁网独特的生物力学特性。

2 小梁网生物力学测量方法

小梁网生物力学测量方法主要分为离体测量和在体测量两类。

2.1 离体测量

2.1.1 拉伸试验 在 1 个轴向力的作用下,以一定速度对受试体施加拉伸至其形变,确定应力-应变曲线。拉伸试验是为了测定弹性模量、抗拉强度及延伸率等。这种装置在细胞水平上粗略地模拟了小梁网的动态环境,包括单轴拉伸和双轴拉伸。Camras 等^[14]通过单轴拉伸测试测量了正常人和青光眼患者小

梁网的拉伸刚度,结果发现青光眼患者小梁网的弹性模量约是正常小梁网的 1/5。这种测量方法简单易操作,不足之处在于试验破坏了小梁网的固有结构,施力方向与小梁网在正常生理环境下的受力大有不同。

2.1.2 压缩测试 原子力显微镜(atomic force microscope, AFM)是压缩测试的一种方式,使用纳米级探针,检测物质与探针之间的极微弱原子间作用力,以反映物质表面的结构和性质^[15]。Fullwood 等^[16]最早将 AFM 应用于眼部结构观察,实现了眼部力学从宏观跨越到微观的测量。而后, Tie 等^[17]使用 AFM 对小梁网进行了压缩测试,发现正常人类小梁网细胞(human trabecular meshwork, HTM)的弹性模量为 1.7~8.8 kPa,而青光眼 HTM 的弹性模量为 29.6~138.4 kPa,青光眼的小梁网弹性模量约为正常眼的 20 倍。此外,青光眼患者小梁网明显较硬,且硬度与流出阻力呈正相关。但具有争议的是,该研究中测量对象是切除后的离体小梁网组织,硬度可能会受睫状肌附着以及张力丧失的影响,并且不排除有使用青光眼药物后的混合效应。目前研究认为,AFM 测量小梁网硬度的结果可能是与青光眼发病机制无关的表面现象,其主要取决于悬臂尖端的几何形状以及压痕深度等因素^[18]。

2.2 在体测量

小梁网在体测量方法相对有限,目前可行的方法是基于光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)发展而来的,结合影像学方法定量获取组织生物力学性能参数,使用有限元的方法估计弹性模量。Li 等^[19]利用频域 OCT 成像技术创建了 1 个简化的小鼠眼前段有限元模型,准确地检测了传统房水流出组织硬度的变化。其优势在于:(1)为非侵入性在体测量;(2)可获得生物组织的信息分布;(3)有极高的空间分辨率;(4)对组织机械变形有高度敏感性。但是,目前有关小梁网在体测量的结果很少,尚需要更完善的模型和更优化的数据处理方式,以便获取更为精准的参数。Wang 等^[20]利用数字建模和先进 OCT 成像技术估计人体小梁网刚度,并将结果直接与 AFM 测量结果进行比较,发现正常眼和青光眼高流量区域的小梁网比低流量区域的小梁网刚度要低,但 AFM 测量结果并非如此。在另一项研究中, Pant 等^[21]使用相似的有限元方法检测了单个样本小梁网的弹性模量为 5.75 kPa,且根据小梁网形变的活体变化,使用简化的小梁弯曲模型预测了人体小梁网的刚度为 128 kPa。有限元分析尚可以模拟视神经、筛板的应力改变及眼球内流体力学改变,故在青光眼研究中有很好的应用价值,未来可以构建更为精密的青光眼模型,为青光眼的发病机制研究提供参考。

3 影响小梁网生物力学性能的主要因素

3.1 遗传与突变

POAG 具有遗传倾向,但其确切的遗传方式尚无定论。多数观点倾向于认为,POAG 属于多基因遗传病。因此,有 POAG 家族史被视为 1 个显著的高危因素,POAG 患者往往具有较高的阳性家族史发生率。同时,相较于正常人群,POAG 患者的亲属发病率也明显偏高。Myocilin(MYOC)是在 POAG 中首个

被发现的致病基因,在 POAG 发病机制中起到了直接致病作用^[22]。*MYOC* 的特定结构域是蛋白功能的活性部位,经过对蛋白质二级结构的深入测序研究,发现 *MYOC* 突变后会出现错误折叠,这导致了 *MYOC* 蛋白的疏水性增强,溶解度降低,从而阻塞小梁网,影响房水流出。

3.2 年龄

随着年龄增加,弹性纤维网络厚度随之增加,小梁网可能逐渐发生硬化。实验证明,衰老的小梁网细胞刚度大约是正常的 2 倍^[23]。此外,还有研究表明,分泌卷曲相关蛋白 1 (secreted frizzled related protein 1, SFRP1) 可以诱导 HTM 变硬^[24]。SFRP1 表达增加是 HTM 衰老的一种表型,在模拟青光眼小梁网细胞生长的基质中也观察到 SFRP1 的表达增加^[25],表明衰老相关的 SFRP1 表达可能直接损害 HTM 功能,最终导致青光眼的发生和发展。

3.3 ECM 成分

一般说来,组织硬度由细胞和 ECM 决定,而小梁网细胞的形态和功能正常与否直接影响 ECM 的成分和作用。普遍认为,眼压升高是由于小梁网细胞外基质蛋白,特别是纤维连接蛋白 (fibronectin, FN) 的沉积增加所致^[26]。FN 是 ECM 的组成部分,参与小梁网收缩与信号传导。在 HTM 中,机械拉伸引起以多种内源性介质分泌增加为典型的代偿反应,其中以腺苷和参与 ECM 周转的转化生长因子 $\beta 2$ (transforming growth factor- $\beta 2$, TGF- $\beta 2$) 蛋白、基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase 2, MMP-2)、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 为代表,介质因子相互作用来维持细胞与细胞间的内环境稳态。研究表明,ECM 含量的改变可影响小梁网网孔的狭窄或塌陷,增加房水流出阻力,使眼压升高^[27]。

3.4 细胞骨架成分及细胞骨架干扰剂

肌动蛋白在维持小梁网细胞骨架形态和弹性模量中起着重要作用。聚合型肌动蛋白主要是通过焦点黏附复合物与底物连接,维持小梁网细胞内结构^[28]。小梁网细胞结构和弹性模量的动态性质部分受到底物顺应性生物物理线索的调节。随着基质弹性模量的增加,细胞内肌动蛋白应力纤维的数量增加,从而导致细胞弹性模量的增加。

肌动蛋白聚合抑制剂 (latrunculin B, Lat-B) 是一种诱导细胞肌动蛋白细胞骨架可逆性破坏的化合物,其已被证明可以增加房水流出和降低眼压。Lat-B 对细胞力学的直接影响已在小梁网细胞上进行了验证,证实其可以通过主动解聚,导致细胞的弹性模量降低,增加房水流出能力^[29]。

3.5 溶血磷脂酸

目前已知,溶血磷脂酸 (lysophosphatidic acid, LPA) 可能通过增加流出阻力的方式参与调节房水流出^[30]。研究表明,LPA 通过激活机械敏感的转录共激活因子 yes 相关蛋白/转录共激活因子 (Yes-associated protein/Tafazzin, YAP/TAZ) 转录通路,诱导小梁网细胞产生 ECM,增加结缔组织生长因子、 α -SMA 和 ECM 蛋白表达水平^[31]。虽然 LPA 对小梁网硬度的影响尚未被直接测量,但 LPA 可以通过激活 Rho GTP 酶和钙信号的方式来调节细胞骨架、控制细胞收缩和黏附功能。

3.6 地塞米松

研究表明,地塞米松 (dexamethasone, DEX) 诱导的基质硬度伴随着 YAP 和 TAZ 表达水平的升高而增加。随着 DEX 浓度的增加,YAP 的表达水平也显著升高,细胞骨架遭到破坏^[32]。人眼接受 DEX 治疗后,小梁网刚度在 2 d 后增加了大约 2 倍,这可能与细胞外信号相关激酶 1/2 的激活和 α -SMA 的过表达相关。此外,DEX 处理后 HTM 沉积的基质硬度约为对照组的 4 倍。基质蛋白,如原纤维蛋白和心肌蛋白的表达增加,这表明使用 DEX 治疗可以缓慢改变小梁网细胞和基质硬度。Yemanyi 等^[33]首次报道了 DEX 诱导的基质对 HTM 从特定机械受体 (即整合素亚基、整合素黏附体和小凹蛋白) 到关键细胞骨架相关蛋白 (即 Rho GTP 酶和波形蛋白) 等多种分子蛋白表达的依赖或独立相互作用。

3.7 Rho 相关蛋白激酶抑制剂

目前已知小梁网表达的 Rho 信号通路有 Rho 相关蛋白激酶 (Rho-associated protein kinase, ROCK) 1 和 ROCK2,近年来,ROCK 抑制剂因其降低眼压作用成为治疗青光眼的药物^[34]。具体而言,ROCK 抑制剂直接作用于常规流出细胞,以预防或减轻在免疫反应中糖皮质激素诱导高眼压的纤维化过程^[35]。ROCK 抑制剂作用于小梁网以增加房水流出能力的确切机制尚不完全清楚。然而,已有证据表明,ROCK 抑制剂通过肌动蛋白磷酸化,参与调节小梁网细胞的收缩状态、细胞刚度和 ECM 重组^[36]。

3.8 近视

近视,尤其是高度近视患者,POAG 的发病率也高于正常人群,原因可能与高度近视患者眼轴拉长使巩膜和视神经的结构发生改变,导致其对眼压的耐受性和抵抗力降低有关。既往研究认为,高度近视眼与正视眼相比,Schlemm 管的直径和面积更大,小梁网厚度更薄^[37]。

4 小梁网生物力学传感通道

通过对器官或细胞机械应力的体外研究证明,流出通道中的细胞能够感知与响应眼压和机械应变 (包括循环和静态) 的波动^[38]。这些研究不仅揭示了细胞对机械刺激的敏感性,还进一步揭示了细胞内部复杂的响应机制。先前已经识别出几种关键的机械传感系统或通路,它们在小梁网等组织中发挥着至关重要的作用,包括整合素变形、NO 信号、小窝蛋白信号和机械敏感离子通道^[39]。小梁网在组织培养条件下会表达多种机械传导通道,其中选择性瞬变感受器电位蛋白 V4 (transient receptor potential vanilloid 4, TRPV4) 和压电型机械敏感离子通道组件 1 (piezo type mechanosensitive ion channel component 1, Piezo1) 主要参与眼压调节。

非选择性阳离子通道 TRPV4 和 TWIK 相关性钾离子通道 1 (TWIK-related K^+ 1, TREK1) 可以感受眼压波动产生的机械牵张,在眼压调节中起重要作用^[40]。现已证明,TRPV4 和 TREK1 通过调节钙稳态、重塑小梁网细胞骨架和改变小梁网 ECM 组成来响应机械力并影响小梁网功能^[41]。TRPV4 作为非选择性阳离子通道的压力传感调节器,可促进钙增加、细胞骨架聚合、

细胞硬化^[42]。在细胞膜受到拉伸后,TRPV4 通道启动 Ca^{2+} 信号和细胞骨架重组,TRPV4 拮抗剂可改善青光眼小鼠眼内流出通道并降低眼压^[43]。此外,TREK1 可以启动的机械转导会调节几种细胞质蛋白的表达,这反过来会引起细胞骨架重塑,同时伴随着流出设施和液体流量的增加,从而导致眼压降低。

对 HTM 细胞中 TRPV 家族和 Piezo 家族的表达量进行比较,在 mRNA 水平上 Piezo1 表达最为丰富。因此,我们推测 Piezo1 可能在生理上对眼压调控起着关键作用。Piezo 是在 2010 年发现的一种机械敏感离子通道,有 Piezo1/Fam 38A 和 Piezo2/Fam 38B 2 种亚型。通过机械拉伸激活 Piezo1,可触发 Ca^{2+} 内流并释放花生四烯酸、前列腺素 E2,从而减少 ECM 分泌,并降低眼压^[44-45]。其中,前列腺素 E2 是 Piezo1 介导的 HTM 收缩抑制所必需的。流出组织中 Piezo1 的广泛表达提示机械应激反应中 Piezo1 可能起到调控房水动力学的作用。以上研究可以改善房水流出,对青光眼的治疗有着重要作用,也为青光眼的药物治疗开辟新的路径。

综上所述,小梁网的生物力学性能表达可能参与房水流出过程,但目前尚不清楚其中机制,研究模型也有局限性,仍需进一步研究。越来越多的证据表明,房水流出系统受小梁网生物力学特性影响。检测小梁网生物力学性能,不仅可以为了解青光眼发病机制的不同方面提供一个有用的起点,还可以准确评估眼的流出功能,为个性化治疗提供信息。此外,更全面地掌握小梁网细胞的生物力学特性,进一步确定关键的传导通路并加以调控,将为我们提供治疗青光眼的新方法,指导未来青光眼的治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Acott TS, Vranka JA, Keller KE, et al. Normal and glaucomatous outflow regulation[J/OL]. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 82 : 100897 [2023-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32795516/>. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2020.100897.
- [2] Turner DC, Edmiston AM, Zohner YE, et al. Transient intraocular pressure fluctuations: source, magnitude, frequency, and associated mechanical energy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(7) : 2572-2582. DOI: 10.1167/iovs.19-26600.
- [3] Sherwood JM, Stamer WD, Overby DR. A model of the oscillatory mechanical forces in the conventional outflow pathway[J/OL]. *J R Soc Interface*, 2019, 16(150) : 20180652 [2023-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30958169/>. DOI: 10.1098/rsif.2018.0652.
- [4] Allison K, Patel D, Alabi O. Epidemiology of glaucoma: the past, present, and predictions for the future[J/OL]. *Cureus*, 2020, 12(11) : e11686 [2023-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33391921/>. DOI: 10.7759/cureus.11686.
- [5] Saccà SC, Pulliero A, Izzotti A. The dysfunction of the trabecular meshwork during glaucoma course[J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(3) : 510-525. DOI: 10.1002/jcp.24826.
- [6] Stamer WD, Clark AF. The many faces of the trabecular meshwork cell[J]. *Exp Eye Res*, 2017, 158 : 112-123. DOI: 10.1016/j.exer.2016.07.009.
- [7] Issarti I, Koppen C, Rozema JJ. Influence of the eye globe design on biomechanical analysis[J/OL]. *Comput Biol Med*, 2021, 135 : 104612 [2023-09-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34261005/>. DOI: 10.1016/j.combiomed.2021.104612.
- [8] 王雁,宋一,牟博琨.角膜生物力学基础[J]. *中华眼科杂志*, 2021, 57(2) : 156-160. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20201221-00834.
- [9] Wang K, Read AT, Sulchek T, et al. Trabecular meshwork stiffness in glaucoma[J]. *Exp Eye Res*, 2017, 158 : 3-12. DOI: 10.1016/j.exer.2016.07.011.
- [10] Xin C, Song S, Wang N, et al. Effects of Schlemm's canal expansion: biomechanics and MIGS implications[J/OL]. *Life (Basel)*, 2021, 11(2) : 176 [2023-09-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33672433/>. DOI: 10.3390/life11020176.
- [11] Lakk M, Krizaj D. TRPV4-Rho signaling drives cytoskeletal and focal adhesion remodeling in trabecular meshwork cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2021, 320(6) : C1013-C1030. DOI: 10.1152/ajpcell.00599.2020.
- [12] Xin C, Tian N, Li M, et al. Mechanism of the reconstruction of aqueous outflow drainage[J]. *Sci China Life Sci*, 2018, 61(5) : 534-540. DOI: 10.1007/s11427-017-9140-8.
- [13] Carreon T, van der Merwe E, Fellman RL, et al. Aqueous outflow - a continuum from trabecular meshwork to episcleral veins[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2017, 57 : 108-133. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2016.12.004.
- [14] Camras LJ, Stamer WD, Epstein D, et al. Circumferential tensile stiffness of glaucomatous trabecular meshwork[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(2) : 814-823. DOI: 10.1167/iovs.13-13091.
- [15] Andolfi L, Greco S, Tierno D, et al. Planar AFM macro-probes to study the biomechanical properties of large cells and 3D cell spheroids[J]. *Acta Biomater*, 2019, 94 : 505-513. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.05.072.
- [16] Fullwood NJ, Hammiche A, Pollock HM, et al. Atomic force microscopy of the cornea and sclera[J]. *Curr Eye Res*, 1995, 14(7) : 529-535. DOI: 10.3109/02713689508998399.
- [17] Tie J, Chen D, Guo J, et al. Transcriptome-wide study of the response of human trabecular meshwork cells to the substrate stiffness increase[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(5-6) : 3112-3123. DOI: 10.1002/jcb.29578.
- [18] Vargas-Pinto R, Gong H, Vahabikashi A, et al. The effect of the endothelial cell cortex on atomic force microscopy measurements[J]. *Biophys J*, 2013, 105(2) : 300-309. DOI: 10.1016/j.bpj.2013.05.034.
- [19] Li G, Lee C, Agrahari V, et al. *In vivo* measurement of trabecular meshwork stiffness in a corticosteroid-induced ocular hypertensive mouse model[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(5) : 1714-1722. DOI: 10.1073/pnas.1814889116.
- [20] Wang K, Johnstone MA, Xin C, et al. Estimating human trabecular meshwork stiffness by numerical modeling and advanced OCT imaging[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(11) : 4809-4817. DOI: 10.1167/iovs.17-22175.
- [21] Pant AD, Kagemann L, Schuman JS, et al. An imaged-based inverse finite element method to determine *in-vivo* mechanical properties of the human trabecular meshwork[J]. *J Model Ophthalmol*, 2017, 1(3) : 100-111.
- [22] 柴芳,艾华,李娟,等.原发性开角型青光眼患者小梁细胞中 GRP78 和 Myocilin 蛋白的共表达[J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(4) : 300-305. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.04.004. Chai F, Ai H, Li J, et al. Co-expression of GRP78 and Myocilin in trabecular meshwork cells of primary open angle glaucoma[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2017, 35(4) : 300-305. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.04.004.
- [23] Morgan JT, Raghunathan VK, Chang YR, et al. The intrinsic stiffness of human trabecular meshwork cells increases with senescence[J/OL]. *Oncotarget*, 2015, 6(17) : 15362-15374 [2023-09-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26111111/>. DOI: 10.1080/21674085.2015.1057111.

- pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/25915531/. DOI: 10. 18632/oncotarget. 3798.
- [24] Cavet ME, Vittitow JL, Impagnatiello F, et al. Nitric oxide (NO): an emerging target for the treatment of glaucoma [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(8): 5005-5015. DOI: 10. 1167/iovs. 14-14515.
- [25] Morgan JT, Raghunathan VK, Chang YR, et al. Wnt inhibition induces persistent increases in intrinsic stiffness of human trabecular meshwork cells [J]. Exp Eye Res, 2015, 132: 174-178. DOI: 10. 1016/j. exer. 2015. 01. 025.
- [26] Faralli JA, Filla MS, Peters DM. Role of fibronectin in primary open angle glaucoma [J/OL]. Cells, 2019, 8(12): 1518 [2023-09-17]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/31779192/. DOI: 10. 3390/cells 8121518.
- [27] Gindina S, Hu Y, Barron AO, et al. Tissue plasminogen activator attenuates outflow facility reduction in mouse model of juvenile open angle glaucoma [J/OL]. Exp Eye Res, 2020, 199: 108179 [2023-09-17]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/32739292/. DOI: 10. 1016/j. exer. 2020. 108179.
- [28] Senger F, Pitaval A, Ennomani H, et al. Spatial integration of mechanical forces by α -actinin establishes actin network symmetry [J/OL]. J Cell Sci, 2019, 132(22): jcs236604 [2023-09-18]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/31615968/. DOI: 10. 1242/jcs. 236604.
- [29] Ko MK, Kim EK, Gonzalez JM Jr, et al. Dose- and time-dependent effects of actomyosin inhibition on live mouse outflow resistance and aqueous drainage tissues [J/OL]. Sci Rep, 2016, 6: 21492 [2023-09-18]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/26884319/. DOI: 10. 1038/srep21492.
- [30] Nakamura N, Yamagishi R, Honjo M, et al. Effects of topical TGF- β 1, TGF- β 2, ATX, and LPA on IOP elevation and regulation of the conventional aqueous humor outflow pathway [J]. Mol Vis, 2021, 27: 61-77.
- [31] Ho L, Skiba N, Ullmer C, et al. Lysophosphatidic acid induces ECM production via activation of the mechanosensitive YAP/TAZ transcriptional pathway in trabecular meshwork cells [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(5): 1969-1984. DOI: 10. 1167/iovs. 17-23702.
- [32] Peng J, Wang H, Wang X, et al. YAP and TAZ mediate steroid-induced alterations in the trabecular meshwork cytoskeleton in human trabecular meshwork cells [J]. Int J Mol Med, 2018, 41(1): 164-172. DOI: 10. 3892/ijmm. 2017. 3207.
- [33] Yemanyi F, Baidouri H, Burns AR, et al. Dexamethasone and glucocorticoid-induced matrix temporally modulate key integrins, caveolins, contractility, and stiffness in human trabecular meshwork cells [J/OL]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2020, 61(13): 16 [2023-09-19]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/33170205/. DOI: 10. 1167/iovs. 61. 13. 16.
- [34] Al-Hummat G, Marashdeh I, Daradkeh D, et al. Investigational Rho kinase inhibitors for the treatment of glaucoma [J]. J Exp Pharmacol, 2021, 13: 197-212. DOI: 10. 2147/JEP. S259297.
- [35] Li G, Lee C, Read AT, et al. Anti-fibrotic activity of a rho-kinase inhibitor restores outflow function and intraocular pressure homeostasis [J/OL]. Elife, 2021, 10: e60831 [2023-09-19]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/33783352/. DOI: 10. 7554/eLife. 60831.
- [36] Berrino E, Supuran CT. Rho-kinase inhibitors in the management of glaucoma [J]. Expert Opin Ther Pat, 2019, 29(10): 817-827. DOI: 10. 1080/13543776. 2019. 1670812.
- [37] Qi J, He W, Lu Q, et al. Schlemm canal and trabecular meshwork features in highly myopic eyes with early intraocular pressure elevation after cataract surgery [J]. Am J Ophthalmol, 2020, 216: 193-200. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2020. 02. 005.
- [38] Filla MS, Faralli JA, Peotter JL, et al. The role of integrins in glaucoma [J]. Exp Eye Res, 2017, 158: 124-136. DOI: 10. 1016/j. exer. 2016. 05. 011.
- [39] Suchyna TM. Piezo channels and GsMTx4: two milestones in our understanding of excitatory mechanosensitive channels and their role in pathology [J]. Prog Biophys Mol Biol, 2017, 130(Pt B): 244-253. DOI: 10. 1016/j. pbiomolbio. 2017. 07. 011.
- [40] Yarishkin O, Baumann JM, Križaj D. Mechano-electrical transduction in trabecular meshwork involves parallel activation of TRPV4 and TREK-1 channels [J]. Channels (Austin), 2019, 13(1): 168-171. DOI: 10. 1080/19336950. 2019. 1618149.
- [41] Carreon TA, Castellanos A, Gasull X, et al. Interaction of cochlin and mechanosensitive channel TREK-1 in trabecular meshwork cells influences the regulation of intraocular pressure [J/OL]. Sci Rep, 2017, 7(1): 452 [2023-09-19]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/28352076/. DOI: 10. 1038/s41598-017-00430-2.
- [42] Yarishkin O, Phuong T, Baumann JM, et al. Piezo1 channels mediate trabecular meshwork mechanotransduction and promote aqueous fluid outflow [J]. J Physiol, 2021, 599(2): 571-592. DOI: 10. 1113/JP281011.
- [43] Gilchrist CL, Leddy HA, Kaye L, et al. TRPV4-mediated calcium signaling in mesenchymal stem cells regulates aligned collagen matrix formation and vinculin tension [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(6): 1992-1997. DOI: 10. 1073/pnas. 1811095116.
- [44] Zhu W, Hou F, Fang J, et al. The role of Piezo1 in conventional aqueous humor outflow dynamics [J/OL]. iScience, 2021, 24(2): 102042 [2023-09-20]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/33532718/. DOI: 10. 1016/j. isci. 2021. 102042.
- [45] Uchida T, Shimizu S, Yamagishi R, et al. Mechanical stretch induces Ca^{2+} influx and extracellular release of PGE₂ through Piezo1 activation in trabecular meshwork cells [J/OL]. Sci Rep, 2021, 11(1): 4044 [2023-09-20]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/33597646/. DOI: 10. 1038/s41598-021-83713-z.

(收稿日期: 2023-09-25 修回日期: 2024-04-30)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

广告目次

瑞秀复(眼科用生物羊膜) 广州瑞泰生物科技有限公司……封二

中华医学期刊全文数据库 《中华医学杂志》社有限责任公司……前插页

沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 广东泰恩康医药股份有限公司……前插页

中华医学会杂志社英文系列期刊 《中华医学杂志》社有限责任公司……封三

迈达科技 天津迈达医学科技股份有限公司……封底

