

青光眼发病机制相关信号转导通路的研究进展

许梦涵¹, 刘涛²

引用:许梦涵,刘涛. 青光眼发病机制相关信号转导通路的研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(6):1021-1024

基金项目:陕西省重点研发计划(No.2017ZDXM-SF-067)

作者单位:¹(710021)中国陕西省西安市,西安医学院;
²(723200)中国陕西省汉中市,西安交通大学医学院附属三二〇一医院眼科

作者简介:许梦涵,女,在读硕士研究生,研究方向:青光眼。

通讯作者:刘涛,毕业于第四军医大学,博士,副院长,硕士研究生导师,研究方向:眼底病. taoliustone@163.com

收稿日期:2020-06-18 修回日期:2021-04-22

摘要

青光眼是世界上首要的不可逆性致盲性眼病,药物及手术治疗虽可控制眼压,但并不能有效逆转视网膜神经节细胞的凋亡。随着遗传学及分子生物学研究的进展,对于青光眼发病机制的研究也逐步深入。本文将对近年来国内外有关 Rho/ROCK、TGF- β /Smad、PI3K/Akt、Nrf2/Keap1/ARE 和 BDNF/TrkB 等信号转导通路在青光眼发病机制中的作用进行综述。有望为青光眼的治疗提供新的思路和方法。

关键词:青光眼;信号转导通路;视网膜神经节细胞;发病机制

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.6.17

Progress in the study of signal transduction pathways related to the pathogenesis of glaucoma

Meng-Han Xu¹, Tao Liu²

Foundation item: Key Projects of Shaanxi Province(No.2017ZDXM-SF-067)

¹Xi'an Medical University, Xi'an 710021, Shaanxi Province, China;

²Department of Ophthalmology, Hanzhong 3201 Hospital, Hanzhong 723200, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Tao Liu. Department of Ophthalmology, Hanzhong 3201 Hospital, Hanzhong 723200, Shaanxi Province, China. taoliustone@163.com

Received:2020-06-18 Accepted:2021-04-22

Abstract

• Glaucoma is the leading cause of irreversible vision loss in the world. Drugs and surgery can be used to control intraocular pressure, however, they can't reverse the apoptosis of retinal ganglion cells effectively. With the development of genetics and molecular biology, a large amount of research on the pathogenesis of glaucoma has

been conducted. This review discusses the potential role of Rho/ROCK, TGF- β /Smad, PI3K/Akt, Nrf2/Keap1/ARE and BDNF/TrkB signaling pathways in the pathogenesis of glaucoma, and expects to provide new ideas and methods for the treatment of glaucoma.

• **KEYWORDS:** glaucoma; signal transduction pathways; retinal ganglion cells; pathogenesis

Citation: Xu MH, Liu T. Progress in the study of signal transduction pathways related to the pathogenesis of glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2021;21(6):1021-1024

0 引言

青光眼(glaucoma)是一组以特征性的视神经萎缩和视野缺损为共同特征的疾病,眼压是其最主要的危险因素。统计学调查显示,到2020年全球范围内青光眼的患病人数可达到7960万^[1],青光眼已成为我国最常见的不可逆性致盲性眼病。视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)是电信号传向视神经中枢的唯一神经元,其进行性凋亡与青光眼所表现的视野缺损及视网膜神经纤维层萎缩密切相关。目前临床中对于青光眼主要依靠药物和手术进行治疗,但并不能完全阻止RGC及轴突的进行性损害。近年来,随着遗传学及分子生物学的发展,对于青光眼相关信号转导通路的研究也趋于深入,对于青光眼的治疗也已不再拘泥于眼内压的降低,视神经的保护和再生已成为当下的研究热点。现将近年与青光眼发病机制相关的热点信号通路研究进展综述如下。

1 Rho/ROCK 信号通路

1.1 Rho/ROCK 信号通路的组成及调节 Rho蛋白属于Ras超家族,其下游最主要的效应分子为ROCK,称为相关卷曲螺旋形成蛋白激酶^[2]。Rho包含三种氨基酸序列高度同源的异构体:RhoA、RhoB及RhoC。ROCK属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,有两种异构体:ROCK I和ROCK II,研究显示ROCK I和ROCK II在睫状体和小梁网中均有表达^[3]。ROCK活化可使肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)磷酸化并间接抑制肌球蛋白轻链磷酸酶(myosin light chain phosphatase, MLCP)。ROCK被激活以后,将MLC磷酸化而发生肌丝收缩作用;也可将MLCP磷酸化,使MLCP失活,导致细胞胞浆内MLC磷酸化水平增高,间接促进肌丝收缩,而Rho或ROCK抑制剂可抑制MLCP的活性,使平滑肌扩张^[2]。Rho/ROCK信号通路与小梁网的收缩和舒张、抑制神经元凋亡、保护视神经、促进视神经再生等多种生理功能有关。

1.2 Rho/ROCK 信号通路与青光眼

1.2.1 对房水引流的影响 眼压是青光眼最可控的危险因素,小梁网是房水循环阻力最大的部位,房水引流通道的阻力增加与原发开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)的发病机制有关。小梁网组织具有平滑

肌细胞样特性,其收缩与舒张影响房水的排出率。平滑肌收缩的程度主要由MLC的磷酸化水平决定,若可通过抑制Rho/ROCK信号通路来调节MLCP的活性,改变MLC的磷酸化水平,进而改变小梁组织舒张及收缩状态,增加房水经小梁途径引流,从而降低眼内压,这也许为POAG的治疗提供新靶点。

1.2.2 保护视神经 研究显示,正常人的视神经乳头可表达RhoA、ROCK I和II,但在青光眼患者中RhoA的表达显著提高,这提示Rho/ROCK通路与青光眼视神经损伤的机制相关^[4]。低血流量灌注被认为是青光眼视神经损伤的关键因素。流行病学研究表明,眼部血液循环是青光眼病理发展的重要危险因素^[5]。ROCK抑制剂可通过缓解血管痉挛,增加机体血流灌注,以提高视网膜和视神经乳头的血流量,起到保护视神经的作用。

1.2.3 抑制视神经凋亡,促进视神经再生 在青光眼的发病机制中,神经营养因子的剥夺、氧化应激、胶质细胞的活化、兴奋性中毒、蛋白质的错误折叠等均与RGC的凋亡相关。有研究显示,在大鼠视神经损伤模型中,球内注射RhoA拮抗剂,可促进轴突再生和增加RGC存活数量^[6];在大鼠青光眼模型中,腹腔注射Rho激酶抑制剂可抑制神经元凋亡^[7];Tura等^[8]还认为,ROCK抑制剂可能在一定程度上与降低星形胶质细胞的反应性有关,故能够起到保护RGC的作用。综上所述,特异性的Rho/ROCK通路抑制剂在降低眼内压、增加房水外流、保护视神经、抑制RGC凋亡以及改善眼部灌注等方面均起到积极作用。

2 TGF- β /Smad 信号通路

2.1 TGF- β /Smad 信号通路的组成及调节 转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β)通过细胞表面的受体信号转导途径调节细胞的增殖、分化、迁移和凋亡。在哺乳动物中,TGF- β 有三种亚型:TGF- β 1、 β 2、 β 3^[9]。近年来TGF- β 2成为青光眼病因研究的热点因子。TGF- β 受体(T β Rs)家族包括3型受体:T β R-1、T β R-2和T β R-3^[10]。Whitman^[11]在果蝇和线虫中发现Smad蛋白是TGF- β 受体作用的直接底物,是其配体与受体作用信号由胞浆传至细胞核的中介分子。现已发现细胞内存在9种Smad因子,根据结构和功能主要可分为三个亚族:受体调节型Smad(receptor regulated Smad, R-Smad),包括Smad 1、2、3、5、8、9;通用型Smad(common partner Smad, Co-Smad),哺乳动物中仅有Smad 4;抑制型Smad(inhibitory Smad, I-Smad),包括Smad 6、7。TGF- β 与细胞表面的受体结合形成异源三聚体,异源三聚体通过磷酸化激活R-Smad,将信号传递至胞浆内,R-Smad与Co-Smad形成复合物,转移至细胞核与靶细胞结合,细胞核中的Smad寡聚物与DNA结合后与转录因子结合,调控蛋白质的合成及靶基因的转录。I-Smads可通过受体阻断R-Smads的磷酸化,促进受体复合物的泛素化和降解,从而抑制信号传递^[12]。

2.2 TGF- β /Smad 信号通路与青光眼 人眼角膜内皮、虹膜、睫状体、小梁网均可表达TGF- β 1、TGF- β 2的mRNA并转录^[13]。POAG患者眼压的升高与小梁组织纤维化反应有关^[14]。小梁网是人眼中内源性TGF- β 2的主要来源^[10]。TGF- β /Smad途径是调节人小梁组织细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积的主要通路^[15]。Trivedi等^[16]研究证实青光眼患者房水中TGF- β 2的表达浓度远高于非青光眼患者,并且随着年龄的增长,患青光

眼的风险增加,可能部分与这种细胞因子的增加有关,青光眼患者眼前段的特征性改变与TGF- β 2的过度表达有关。TGF- β 2与小梁细胞上相应的受体结合后可使小梁组织产生层黏连蛋白、多种蛋白多糖等使ECM蛋白增加^[17]。有研究表明TGF- β 2可诱导小梁细胞合成纤溶酶原激活物抑制剂-1(pasminogen activator inhibitor, PAI-1),PAI-1作为金属蛋白酶组织抑制剂,可间接抑制ECM的降解,从而进一步加重ECM在小梁组织的堆积及促进小梁网细胞的凋亡^[18]。通过各种机制导致ECM沉积及降解的减少,均可引起房水流出阻力的增加,致使POAG的发生。Smad7属于抑制型Smad蛋白,对TGF- β 信号通路起负调节作用。青光眼滤过术后瘢痕形成是导致手术失败的主要原因,TGF- β 是已经确定的参与瘢痕形成的主要因子,其中TGF- β 2与纤维化的关系最密切。TGF- β 可影响结膜囊成纤维细胞的生成、胶原合成增加,导致结膜囊组织纤维化^[19]。Smad7可抑制眼球筋膜囊成纤维细胞合成I型胶原蛋白,从而抑制瘢痕的形成。抑制Smad7的生成、磷酸化均可抑制此通路,可为青光眼滤过术后瘢痕形成的基因治疗提供理论基础。

Gulab等在TGF- β /Smad与青光眼视神经病变的相关性研究中发现TGF- β 2可以利用规范化Smad信号通路来刺激ECM合成人视神经乳头(optic nerve head, ONH)细胞并进行ONH的重塑^[20]。ONH存在的主要细胞类型包括ONH星形胶质细胞和筛板(LC)细胞。这些细胞通过合成分子(如神经营养因子)和ECM蛋白来支持RGC轴突。抑制T β R-1或阻止Smad2或Smad3可逆转TGF- β 2刺激合成ECM蛋白质的星形胶质细胞和LC细胞。因此,抑制这些下游信号可抑制青光眼ONH中ECM的重构。通过调节参与TGF- β /Smad通路产生、激活及下游的效应因子,或与TGF- β /Smad通路相关的蛋白酶、整合蛋白等,可为以TGF- β 为靶点的青光眼的基因治疗提供可能性策略。

3 PI3K/Akt 信号通路

3.1 PI3K/Akt 信号通路组成及调节 磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶B(serine/threonine protein kinase, PKB;别名Akt)信号通路通过调节细胞凋亡相关因子参与细胞凋亡的过程。PI3K是由调节亚单位p85与催化亚单位p110组成的异源二聚体蛋白。p85可以通过接受来自酪氨酸激酶和G蛋白偶联受体的信号而被活化。活化的PI3K的p85调节亚基将被聚集到临近质膜的部位,p110亚基通过与p85亚基结合把底物磷脂酰肌醇4,5-二磷酸(phosphatidylinositol 4,5-diphosphate, PIP2)催化为磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸(phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate, PIP3),PIP3可介导PI3K的多种生物学功能。Akt是PI3K的重要下游分子,是一种可以通过磷脂酰肌醇被募集到质膜而被激活的蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶。其氨基末端含有PH结构区,是与PIP3结合的主要部位,结合后Akt将从细胞质转移到细胞膜上,并在3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶1(PDK1)和3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶2(PDK2)的辅助下,分别使Akt蛋白上的苏氨酸磷酸化位点(Thr308)和丝氨酸磷酸化位点(Ser473)磷酸化而使其激活。活化的Akt将转移至细胞质或细胞核内进一步活化下游的靶点,进而参与细胞的生长、增殖与分化^[21]。

3.2 PI3K/Akt 信号通路与青光眼 青光眼 RGC 的凋亡途径目前认为主要为内源性线粒体途径。Bcl-2 是 PI3K/Akt 信号通路下游的重要效应分子,线粒体凋亡途径中 Bcl-2 家族蛋白活性与 PI3K/Akt 信号通路密切相关。Bcl-2 属于抗凋亡蛋白,其主要分布的线粒体是 Bcl-2 家族中抗凋亡因子与促凋亡因子互相作用的核心场所。

眼压升高时,RGC 内的 Ca^{2+} 含量增加,加重线粒体 Ca^{2+} 泵负担,引起线粒体膜的去极化和线粒体 DNA 的突变及损伤,导致线粒体功能障碍和 RGC 细胞的凋亡^[22-23]。线粒体受损,轴浆运输阻断使 RGC 缺血缺氧并释放大量的活性氧 (reactive oxygen species, ROS),刺激细胞色素 C 从细胞磷脂双分子层通过 Bax 蛋白孔释放至细胞质中,激活下游的 caspases 级联反应,促使凋亡小体形成。有研究表明 Bcl-2 可通过与 Bax 结合,使 Bax 构象发生改变,阻止细胞色素 C 释放进入细胞质,进而抑制细胞凋亡过程的启动^[24]。眼压升高后将激活 Ca^{2+} 依赖的相关细胞凋亡途径,同时钙调磷酸酶也被激活,进一步引起下游 caspase-9 的激活,导致 RGC 的凋亡。有研究显示钙调磷酸酶抑制剂可以明显抑制 caspase-9 的激活,从而降低神经节细胞的凋亡,同时 Bcl-2 高表达可使钙调磷酸酶的活性降低,抑制 Ca^{2+} 依赖的细胞凋亡^[25]。Almeida 等^[26]认为,Bcl-2 可抑制 miR-181 的表达,从而保护星形胶质细胞免受氧化应激诱导的凋亡,并促进神经节细胞轴突再生。

桥粒芯糖蛋白 (DSG) 是构成细胞间桥粒的主要蛋白,根据其遗传特性分 4 种亚型:DSG1-4。我们在前期关于原发性闭角型青光眼 (primary angle-closure glaucoma, PACG) 家系致病基因定位研究中,通过对先证者家系进行 WES 测序分析,最终筛选得到 5 个潜在的特异性基因,其中包含 DSG1 基因^[27]。DSG1 基因是一种 Ca^{2+} 依赖型的桥粒跨膜蛋白,当细胞内 Ca^{2+} 浓度上升时,DSG1 即与 Ca^{2+} 结合发挥生物学效应,参与细胞的代谢,同时作为信号蛋白对细胞的分化、增殖和坏死凋亡发挥重要作用。Dusek 等^[28]研究发现 DSG1 是一种新型的 caspase 和金属蛋白酶底物,其裂解可能有助于在角化细胞凋亡过程中桥粒的解体,并揭示了 DSG1 是以前未被识别的角化细胞凋亡调节因子。侯传胜等^[29]在有关前列腺癌的研究中发现 DSG2 通过 PI3K/Akt 信号通路在原发性前列腺癌中发挥作用并成为原发性前列腺癌的关键预后标志物。但 DSG1 与 PACG 的相关性研究并不清楚,故我们在后期研究中将利用视网膜神经节细胞构建突变体稳定表达细胞株观察潜在致病基因的表达水平和对细胞功能学的影响,并进一步筛选其调控机制和相关信号通路,最终明确 PACG 的发病机制。

4 Nrf2/Keap1/ARE 信号通路

核因子 E2 相关因子 2 (NF-E2-related factor 2, Nrf2) 是细胞氧化应激反应中的关键因子,受 Keap1 的调控,通过与抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 相互作用,调节抗氧化蛋白和 II 相代谢酶基因的转录。ARE 是 Nrf2 蛋白介导适应性抗氧化应激反应的主要 DNA 结合序列。其含有一特殊性 5' 端的启动序列 (5'-GAGTCACAGTGTGAGTCGGCAAATT-3'), 该序列能被多种亲电性和氧化性化合物激活,从而启动 II 相代谢酶和抗氧化酶基因的表达,保护细胞组织正常功能。植物源性强的 Nrf2 诱导剂例如:姜黄素、槲皮素等可激活 Nrf2 信号通路。

Wang 等^[30]通过模拟高眼压 60min 后缺血再灌注模型,定量分析神经节细胞层的胞体和 TUNEL 阳性凋亡细胞,并评估退化毛细血管的数量,再通过胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 的表达水平检测胶质细胞的活化情况,发现姜黄素具有保护视网膜神经元和血管免受缺血再灌注的损伤作用。Nrf2 介导的信号通路可以保护氧化应激所致的视神经退行性病变,Nrf2 诱导剂对眼球的细胞损伤具有保护性作用,可减轻氧化应激引起的 RGC 的死亡。Koriyama 等在体内及体外实验中均证明长效槲皮素衍生物能诱导 HO-1 的产生,从而通过 Nrf2-ARE 途径保护 RGC 免受氧化应激^[31]。Yang 等通过小鼠实验发现 Nrf2 在视网膜缺血再灌注损伤中对神经元和毛细血管变性具有保护作用^[32]。Feng 等^[33]在视神经损伤小鼠模型中发现在视神经损伤后 Nrf2-ARE 通路被激活,并在 30min 时达到峰值,并启动了一系列的视神经损伤防御机制。这些发现为分析其保护功能和潜在机制以及探索针对 Nrf2-ARE 通路的视神经保护新药物提供了实验证据。

5 BDNF/TrkB 信号传导通路

脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 通过与酪氨酸激酶受体 B (tyrosine kinase receptor, TrkB) 相互结合,通过激活下游多个重要信号通路发挥其生物学效应。在有关 BDNF/TrkB 通路对青光眼治疗的影响相关研究中发现 BDNF/TrkB 通路对 RGC 的生存及其重要,青光眼损伤的持续时间和严重程度影响 BDNF 和 TrkB 的表达,特别是在视神经乳头处;免疫组化分析表明在健康的小鼠眼内,视神经束和结缔组织中 BDNF 及 TrkB 的表达相对统一,但是在患有青光眼的小鼠视乳头处存在神经束的退化,BDNF 和 TrkB 则在剩下的神经束和星形细胞纤维中堆积。通过构建高眼压小鼠模型和临床试验,发现在急性视神经损伤和青光眼的发展和反应过程中,补充 BDNF 可以成功地延缓急性视神经损伤和青光眼患者的 RGC 死亡^[34]。

6 小结

综上所述,基于青光眼高发病率、高致盲率的特点,青光眼相关信号通路的研究使我们能够从分子生物和基因水平重新认识青光眼的发病机制,通过定位相关信号传导通路,探究信号通路中上下游相关蛋白因子,集药物、手术、视神经的保护和再生于一体,有可能在临床出现青光眼特征性损害前从分子水平做出更早的临床前诊断,并为青光眼的诊断和治疗提供新的靶点。

参考文献

- 1 Quigley HA, Broman AT. The number of people with Glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90(3):262-267
- 2 Bustelo XR, Sauzeau V, Berenjano IM. GTP-binding proteins of the Rho/Rac family: regulation, effectors and functions *in vivo*. *Bioessays* 2007;29(4):356-370
- 3 Shen X, Koga T, Park BC, et al. Rho GTPase and cAMP/protein kinase A signaling mediates myocilin-induced alterations in cultured human trabecular meshwork cells. *J Biol Chem* 2008;283(1):603-612
- 4 Goldhagen B, Proia AD, Epstein DL, et al. Elevated levels of RhoA in the optic nerve head of human eyes with Glaucoma. *J Glaucoma* 2012;21(8):530-538
- 5 Nakazawa T. Ocular blood flow and influencing factors for Glaucoma. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2016;5(1):38-44

6 Hu Y, Cui Q, Harvey AR. Interactive effects of C3, cyclic AMP and ciliary neurotrophic factor on adult retinal ganglion cell survival and axonal regeneration. *Mol Cell Neurosci* 2007;34(1):88-98

7 Sheikh AM, Nagai A, Ryu JK, et al. Lysophosphatidylcholine induces glial cell activation: Role of rho kinase. *Glia* 2009;57(8):898-907

8 Tura A, Schuettauf F, Monnier PP, et al. Efficacy of Rho-kinase inhibition in promoting cell survival and reducing reactive gliosis in the rodent retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(1):452-461

9 Tandon A, Tovey JC, Sharma A, et al. Role of transforming growth factor Beta in corneal function, biology and pathology. *Curr Mol Med* 2010;10(6):565-578

10 Pervan CL. Smad-independent TGF- β 2 signaling pathways in human trabecular meshwork cells. *Exp Eye Res* 2017;158:137-145

11 Whitman M. Smads and early developmental signaling by the TGFbeta superfamily. *Genes Dev* 1998;12(16):2445-2462

12 Moustakas A, Souchelnytskyi S, Heldin CH. Smad regulation in TGF-beta signal transduction. *J Cell Sci* 2001;114(pt 24):4359-4369

13 Tripathi RC, Li J, Chan WF, et al. Aqueous humor in glaucomatous eyes contains an increased level of TGF-beta 2. *Exp Eye Res* 1994;59(6):723-727

14 Swaminathan SS, Oh DJ, Kang MH, et al. TGF- β 2-mediated ocular hypertension is attenuated in SPARC-null mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(7):4084-4097

15 Takai Y, Tanito M, Ohira A. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma, and cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(1):241-247

16 Trivedi RH, Nutaitis M, Vroman D, et al. Influence of race and age on aqueous humor levels of transforming growth factor - beta 2 in glaucomatous and nonglaucomatous eyes. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011;27(5):477-480

17 Gonzalez JM, Heur M, Tan JC. Two-photon immunofluorescence characterization of the trabecular meshwork *in situ*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(7):3395-3404

18 Mao W, Liu Y, Mody A, et al. Characterization of a spontaneously immortalized bovine trabecular meshwork cell line. *Exper Eye Res* 2012;105:53-59

19 Denk PO, Hoppe J, Hoppe V, et al. Effect of growth factors on the activation of human Tenon's capsule fibroblasts. *Curr Eye Res* 2003;27(1):35-44

20 Zode GS, Sethi A, Brun-Zinkernagel AM, et al. Transforming growth factor- β 2 increases extracellular matrix proteins in optic nerve head cells via activation of the Smad signaling pathway. *Mol Vis* 2011;17(191-92):1745-1758

21 Almhanna K, Strosberg J, Malafa M. Targeting AKT Protein Kinase in Gastric Cancer. *Anticancer Res* 2011;31(12):4387-4392

22 Wu JH, Zhang SH, Nickerson JM, et al. Cumulative mtDNA damage and mutations contribute to the progressive loss of RGCs in a rat model of Glaucoma. *Neurobiol Dis* 2015;74:167-179

23 Zhang SH, Gao FJ, Sun ZM, et al. High pressure-induced mtDNA alterations in retinal ganglion cells and subsequent apoptosis. *Front Cell Neurosci* 2016;10:254

24 Huang W, Fileta JB, Dobberfuhr A, et al. Calcineurin cleavage is triggered by elevated intraocular pressure, and calcineurin inhibition blocks retinal ganglion cell death in experimental glaucoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(34):12242-12247

25 Malla RR, Gopinath S, Gondi CS, et al. uPAR and cathepsin B downregulation induces apoptosis by targeting calcineurin A to BAD via Bcl-2 in glioma. *J Neurooncol* 2012;107(1):69-80

26 Almeida AS, Queiroga CS, Sousa MF, et al. Carbon monoxide modulates apoptosis by reinforcing oxidative metabolism in astrocytes: role of Bcl-2. *J Biol Chem* 2012;287(14):10761-10770

27 杨瑾. 原发性闭角型青光眼一家系致病基因定位研究. 西安医学院 2019

28 Dusek RL, Getsios S, Chen F, et al. The Differentiation-dependent Desmosomal Cadherin Desmoglein 1 Is a Novel Caspase-3 Target That Regulates Apoptosis in Keratinocytes. *J Biol Chem* 2006;281(6):3614-3624

29 侯传胜, 马强, 贾国金, 等. PI3K/AKT途径在调节侵袭性前列腺癌中的E-钙黏蛋白和桥粒芯糖蛋白2中的作用. 解剖学研究 2019;41(1):57-62

30 Wang L, Li C, Guo H, et al. Curcumin inhibits neuronal and vascular degeneration in retina after ischemia and reperfusion injury. *PLoS One* 2011;6(8):e23194

31 Yoshiki K, Kenzo C, Matsumi Y, et al. Long-acting genipin derivative protects retinal ganglion cells from oxidative stress models *in vitro* and *in vivo* through the Nrf2/antioxidant response element signaling pathway. *J Neurochem* 2010;115(1):79-91

32 Wei Y, Gong J, Yoshida T, et al. Nrf2 has a protective role against neuronal and capillary degeneration in retinal ischemia-reperfusion injury. *Free Radic Biol Med* 2011;51(1):216-224

33 Feng Y, Suihua C, Xiangjun J, et al. Analysis of the Activation of the Nrf2-ARE Pathway Following Optic Nerve Injury in Mice. *Eye Sci* 2012;4:161-164

34 Mysona BA, Zhao J, Bollinger KE. Role of BDNF/TrkB pathway in the visual system; Therapeutic implications for Glaucoma. *Expert Rev Ophthalmol* 2017;12(1):69-81