

地塞米松诱导的人小梁网基因表达谱变化及生物信息学分析

彭毅¹, 周文君², 邓军¹

引用: 彭毅, 周文君, 邓军. 地塞米松诱导的人小梁网基因表达谱变化及生物信息学分析. 国际眼科杂志 2022;22(2):274-279

作者单位:¹(430019) 中国湖北省武汉市, 武汉艾格眼科医院;

²(402160) 中国重庆市, 重庆医科大学附属永川医院眼科

作者简介: 彭毅, 毕业于武汉科技大学医学院, 本科, 主治医师, 研究方向: 青光眼。

通讯作者: 邓军, 毕业于华中科技大学同济医学院, 本科, 主治医师, 研究方向: 青光眼. 50796687@qq.com

收稿日期: 2021-07-19 修回日期: 2021-12-22

摘要

目的: 通过生物信息学方法分析地塞米松诱导的人小梁网基因表达谱变化, 揭示激素性青光眼(GIG)发病过程中可能涉及的机制。

方法: 从公共基因芯片数据库(GEO)获取基因表达数据集GSE37474, GEO2R筛选地塞米松组和正常小梁网之间的差异表达基因。使用DAVID数据库对差异基因进行GO功能注释和KEGG通路富集分析, 使用STRING数据库和Cytoscape软件构建蛋白相互作用网络(PPI), 利用CytoHubba插件筛选关键枢纽基因, 最后对关键枢纽基因的mRNA表达进行RT-PCR验证。

结果: 与正常小梁网组织相比, 地塞米松处理的小梁网组织有252个基因存在差异表达, 其中141个为上调基因, 111个为下调基因。GO功能注释显示差异基因主要定位于细胞外基质, 参与炎症的正调控和细胞外基质重塑等生物学过程。KEGG通路富集分析显示差异基因主要参与血管平滑肌收缩、花生四烯酸代谢、醚脂质代谢和胆碱代谢。从PPI网络中筛选出7个关键枢纽基因, 包括3个上调基因EDN1、FOS、LPL和4个下调基因CCL2、IGF1、PTGS2、CCL5, RT-PCR验证结果和基因表达谱芯片一致。

结论: 地塞米松可引起小梁网基因表达谱发生显著变化, 差异基因富集到的通路及筛选到的一些关键枢纽基因在细胞外基质重塑和房水流出调控中起着重要作用, 这将有助于更全面地认识GIG的分子机制。

关键词: 激素性青光眼; 生物信息学; 差异表达基因

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.2.20

Bioinformatics analysis of gene expression changes induced by Dexamethasone in human trabecular meshwork

Yi Peng¹, Wen-Jun Zhou², Jun Deng¹

¹Wuhan Eyegood Ophthalmic Hospital, Wuhan 430019, Hubei

Province, China; ²Department of Ophthalmology, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China

Correspondence to: Jun Deng. Wuhan Eyegood Ophthalmic Hospital, Wuhan 430019, Hubei Province, China. 50796687@qq.com

Received: 2021-07-19 Accepted: 2021-12-22

Abstract

• **AIM:** To profile gene expression changes induced by dexamethasone in human trabecular meshwork using bioinformatics analysis, and to elucidate the possible mechanisms involved in the pathogenesis of glucocorticoid-induced glaucoma (GIG).

• **METHODS:** The gene expression dataset GSE37474 was obtained from the Gene Expression Omnibus (GEO). GEO2R was utilized to identify differentially expressed genes (DEGs) in trabecular meshwork between the dexamethasone group and the control group. Gene Ontology (GO) function annotation and the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment were constructed using the DAVID database. STRING database and Cytoscape software were used to construct protein-protein interaction (PPI). The hub genes were screened by CytoHubba plug-in. Finally, the mRNA expression of key hub genes was verified by RT-PCR.

• **RESULTS:** Compared to normal trabecular meshwork, dexamethasone-treated trabecular meshwork had a total of 252 DEGs, with 141 genes up-regulated and 111 genes down-regulated. GO function annotation showed that DEGs were mostly located in the extracellular matrix, where they engaged in the biological processes of positive regulation of inflammation and extracellular matrix remodeling. KEGG pathway enrichment showed that DEGs were largely involved in vascular smooth muscle contraction, arachidonic acid metabolism, ether lipid metabolism and choline metabolism. The PPI network yielded seven hub genes, three of which were up-regulated (EDN1, FOS, and LPL) and four of which were down-regulated (CCL2, IGF1, PTGS2, CCL5). In RT-PCR, the mRNA expression levels of the seven hub genes matched those in the gene expression profile.

• **CONCLUSION:** Dexamethasone can cause dramatic changes in the gene expression profile in trabecular meshwork. The enriched pathways of DEGs and certain hub genes play an important role in the remodeling of the extracellular matrix and the regulation of aqueous humor outflow, providing a full knowledge of the molecular mechanism of GIG.

• **KEYWORDS:** glucocorticoid - induced glaucoma; bioinformatics; differentially expressed genes

Citation: Peng Y, Zhou WJ, Deng J. Bioinformatics analysis of gene expression changes induced by Dexamethasone in human trabecular meshwork. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(2): 274-279

0 引言

糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 因其具有有效的抗炎和抗免疫作用而被广泛应用于各种全身性及眼部疾病,但长期大量使用糖皮质激素可对全身及眼部产生多种副作用。人眼是 GC 重要的靶器官,局部和全身使用 GC 都有使眼内压增高的风险,诱发激素性青光眼 (glucocorticoid-induced glaucoma, GIG)^[1]。GC 通过与糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 结合而发挥其药理学作用。研究显示,在原位和体外培养的小梁细胞内均有 GR 的表达,长期使用 GC 可导致小梁网超微结构重塑和小梁网功能异常,进而引起房水流出阻力增加,最终导致眼内压的升高^[2-3]。但 GC 诱发小梁网结构和功能改变的这一生物过程中所涉及的具体致病分子和通路仍不清楚。

随着高通量基因芯片和测序技术的发展,基于基因表达谱数据的生物信息学分析能高效挖掘、筛选与疾病发生发展相关的重要基因和通路。本研究基于公共基因芯片数据库 (Gene Expression Omnibus, GEO) 中的基因表达数据,利用生物信息学方法分析地塞米松诱导的人小梁网基因表达谱变化,筛选其差异表达的基因,找到关键致病基因及通路,为 GIG 的分子机制研究提供新的思路。

1 材料和方法

1.1 材料 数据收集和处理:从美国国立生物技术信息中心 (NCBI) 平台下的基因表达综合数据库 GEO (<http://www.ncbi.nlm.gov/geo/>) 获取基因表达数据集 GSE37474。芯片信息:Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array, 平台是 GPL570。该数据集包含 5 个实验样本和 5 个对照样本 (5 对配对供体眼),所有样本均来自当地眼库。实验样本处理:供体眼的眼前段组织在含有地塞米松的培养液培养 10d。对照样本处理:供体眼的眼前段组织在不含地塞米松的培养液培养 10d。10d 后小梁网组织被切除下来用于提取 RNA。

1.2 方法

1.2.1 差异表达基因筛选 GEO2R (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/>) 是一个基于 R 语言的 Web 数据分析工具,可对 GEO 数据集中两组或多组样本进行差异表达基因分析。我们利用 GEO2R 对所选的芯片进行差异表达基因筛选及数据下载,并将探针名称转化为标准基因名称。筛选标准为 $P < 0.05$ 和 $|\log_2 FC| > 1$ [差异表达倍数 (fold change, FC)]。

1.2.2 GO 功能注释和 KEGG 信号通路富集分析 将筛选出来的差异表达基因导入 DAVID 6.8 数据库 (<https://david.ncicrf.gov/>),依据 GO (Gene Ontology) 数据库,以人源基因为背景,对差异表达基因进行生物学功能注释。并利用 KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) 通路数据库进行信号通路的富集,寻找差异表达基因所富集的信号通路。

1.2.3 蛋白相互作用网络构建及关键枢纽基因的筛选 通

过 STRING 10.5 数据库 (<http://string-db.org/>),以互作评分 combination score > 0.4 为条件构建差异表达基因蛋白质相互作用网络 (protein-protein interaction, PPI),然后将数据导入 Cytoscape 软件,利用 Cytoscape 软件中的 CytoHubba 插件进行拓扑学分析,计算边缘渗透组件 (edge percolated component, EPC),度值 (Degree) 和最大邻域组件 (maximum neighborhood component, MNC) 以筛选出 PPI 网络中的重要节点,并根据节点度大小进行排序。最后,对 EPC、Degree 和 MNC 分别筛选出的前 10 个重要节点取交集得出本研究的关键枢纽基因。

1.2.4 关键枢纽基因 RT-PCR 验证 人小梁网细胞购于上海拜力生物公司,小梁网细胞分为两组:实验组用含 100 nmol/L 地塞米松的 DMEM 培养基培养 10d,对照组用不含地塞米松的 DMEM 培养液培养 10d。用 Trizol 提取细胞 RNA, Nanodrop 测 RNA 浓度,使用 Prime Script RT 试剂盒合成 cDNA,用 SYBR Green Master Mix 试剂盒对筛选出来的关键枢纽基因的表达量进行 RT-PCR 检测验证。使用 $\Delta\Delta Ct$ 方法计算 mRNA 的相对表达量。

统计学分析:生物信息学分析涉及的统计均采用在线数据库完成。GEO2R 筛选差异表达基因、GO 功能注释和 KEGG 信号通路富集分析均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。利用 R 语言 ggplot2 包对差异表达基因火山图、聚类热图、GO 功能注释和 KEGG 信号通路富集分析可视化作图。差异表达基因蛋白质相互作用网络用 Cytoscape 软件进行可视化作图。采用 SPSS19.0 进行数据分析,关键枢纽基因 mRNA 的相对表达量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组之间的比较采用 Student's-t 检验, $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 地塞米松处理的小梁网组织和正常小梁网组织之间的差异表达基因 本研究选择的基因表达谱芯片 GSE37474 包括 5 对配对样本,地塞米松处理的小梁网组织的 5 个样本为实验组,无地塞米松处理的小梁网组织的 5 个样本为对照组。以 $P < 0.05$ 和 $|\log_2 FC| > 1$ 作为标准筛选差异表达基因。与正常小梁网组织相比,地塞米松处理的小梁网组织有 252 个基因存在差异表达,其中 141 个为上调基因,111 个为下调基因,见火山图 (图 1A) 和差异基因聚类热图 (图 1B)。

2.2 差异表达基因 GO 功能注释和 KEGG 信号通路富集分析 252 个差异表达基因 GO 功能注释结果显示 (图 2A), 差异表达基因主要定位于细胞外基质、细胞外区域、细胞外分泌体、肌原纤维 Z 盘、细胞基底膜和细胞表面等细胞成分 (cell component, CC); 主要参与炎症的正调控和细胞外基质重塑等生物学过程 (biological processes, BP); 主要参与细胞因子活性、肝素结合和生长因子活性等分子功能 (molecular function, MF)。KEGG 信号通路富集分析结果显示 (图 2B), 差异表达基因主要参与血管平滑肌收缩、花生四烯酸代谢、醚脂质代谢和癌症胆碱代谢等相关信号通路。

2.3 PPI 网络的构建及关键枢纽基因的筛选 用 STRING 10.5 数据库和 Cytoscape 构建差异表达的基因之间蛋白质相互作用网络。去除游离的蛋白影响后,得到了由 179 个节点,443 条边构成的网络 (图 3A)。用 Cytoscape 软件中的 CytoHubba 插件对网络进行分析,基于 EPC (边缘渗透组件)、Degree (度) 和 MNC (最大邻域组件) 三种拓扑算法

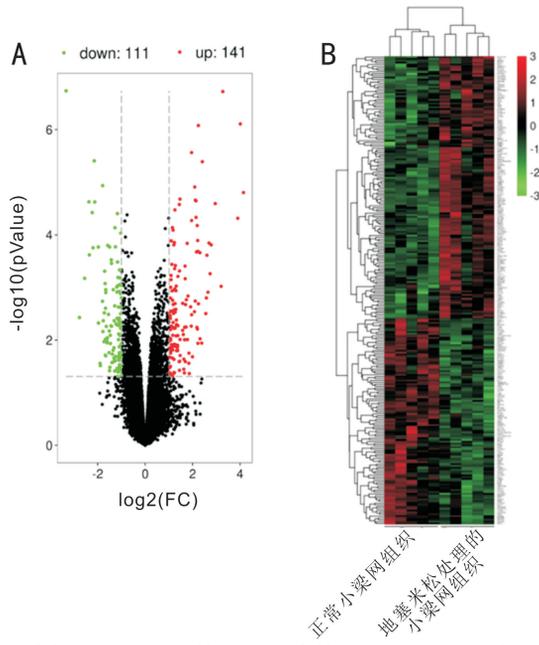


图1 地塞米松处理的小梁网组织和正常小梁网组织之间的差异表达基因图 A:基因火山图;B:聚类热图。

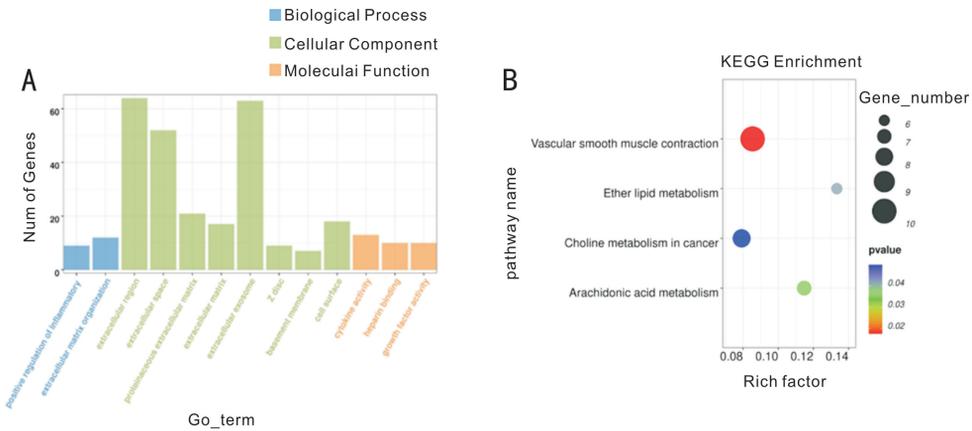


图2 差异表达基因 GO 功能注释和 KEGG 信号通路富集分析 A:差异表达基因的 GO 功能注释;B:KEGG 通路功能富集分析。

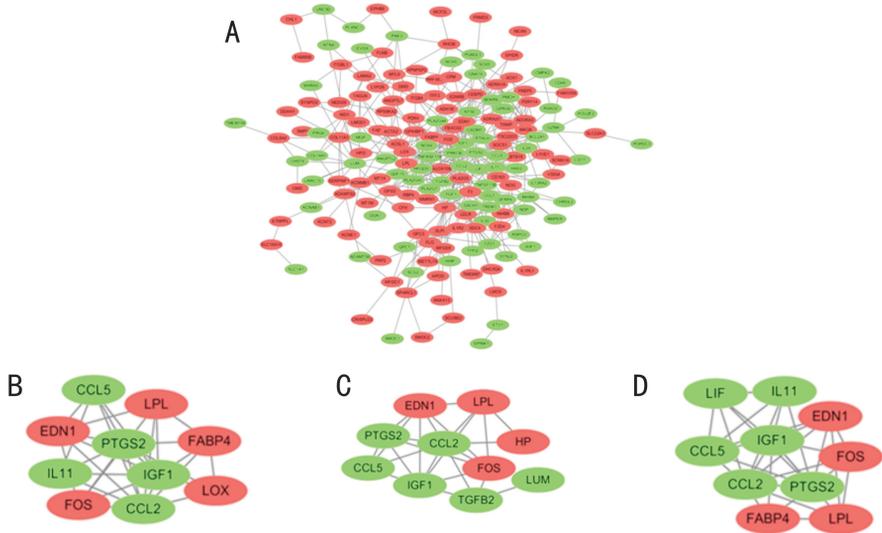


图3 差异表达基因的 PPI 网络及关键枢纽基因的筛选 (红色代表上调基因,绿色代表下调基因) A:差异表达基因构建的 PPI 网络;B:EPC 算法中排名前 10 名的基因;C:Degree 算法中排名前 10 名的基因;D:MNC 算法中排名前 10 名的基因。

分别探索 PPI 网络中的前 10 个重要节点(图 3B、C、D 和表 1)。将上述三种算法所获得结果取交集,得出 7 个重叠差异表达基因,即关键枢纽基因,其中包括 3 个上调基因 *EDN1*、*FOS*、*LPL* 和 4 个下调基因 *CCL2*、*IGF1*、*PTGS2*、*CCL5*(图 4 和表 2)。

2.4 关键枢纽基因 RT-PCR 验证 对筛选出来的 7 个关键枢纽基因 (*CCL2*、*IGF1*、*PTGS2*、*EDN1*、*FOS*、*CCL5*、*LPL*) 进行 RT-PCR 验证(相关引物见表 3)。相比正常小梁网组织,地塞米松处理的小梁网细胞中 *CCL2* ($P=0.006$)、*IGF1* ($P=0.001$)、*PTGS2* ($P=0.003$) 和 *CCL5* ($P=0.017$) 的 mRNA

表 1 基于 EPC 和 Degree 及 MNC 算法分别得出的前 10 名基因

排名	EPC 算法		Degree 算法		MNC 算法	
	基因名	表达情况	基因名	表达情况	基因名	表达情况
1	<i>CCL2</i>	下调	<i>CCL2</i>	下调	<i>CCL2</i>	下调
2	<i>IGF1</i>	下调	<i>PTGS2</i>	下调	<i>PTGS2</i>	下调
3	<i>PTGS2</i>	下调	<i>IGF1</i>	下调	<i>IGF1</i>	下调
4	<i>EDN1</i>	上调	<i>CCL5</i>	下调	<i>EDN1</i>	上调
5	<i>FOS</i>	上调	<i>EDN1</i>	上调	<i>CCL5</i>	下调
6	<i>CCL5</i>	下调	<i>FOS</i>	上调	<i>LPL</i>	上调
7	<i>LPL</i>	上调	<i>LPL</i>	上调	<i>FOS</i>	上调
8	<i>IL11</i>	下调	<i>HP</i>	上调	<i>IL11</i>	下调
9	<i>FABP4</i>	上调	<i>TGFB2</i>	下调	<i>FABP4</i>	上调
10	<i>LOX</i>	上调	<i>LUM</i>	下调	<i>LIF</i>	下调

表 2 基于 EPC 和 Degree 及 MNC 算法中前 10 名基因的交集

基因简称	基因名全称	表达情况
<i>CCL2</i>	C-C motif chemokine ligand 2	下调
<i>IGF1</i>	insulin like growth factor 1	下调
<i>PTGS2</i>	prostaglandin-endoperoxide synthase 2	下调
<i>EDN1</i>	endothelin 1	上调
<i>FOS</i>	Fos proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit	上调
<i>CCL5</i>	C-C motif chemokine ligand 5	下调
<i>LPL</i>	lipoprotein lipase	上调

表 3 关键枢纽基因 RT-PCR 引物序列

基因名	引物序列 (5'-3')	碱基数
<i>CCL2</i> (forward)	CATCTCCTACACCCACGAAG	21
<i>CCL2</i> (reverse)	GGGTTGGCACAGAAACGTC	19
<i>IGF1</i> (forward)	GCTCTTCAGTTCGTGTGTGGA	21
<i>IGF1</i> (reverse)	GCCTCCTTAGATCACAGCTCC	21
<i>PTGS2</i> (forward)	CTGGCGCTCAGCCATACAG	19
<i>PTGS2</i> (reverse)	CGCACTTATACTGGTCAAATCCC	23
<i>EDN1</i> (forward)	AGAGTGTGTCTACTTCTGCCA	21
<i>EDN1</i> (reverse)	CTTCCAAGTCCATACGGAACAA	22
<i>FOS</i> (forward)	CCGGGGATAGCCTCTCTTACT	21
<i>FOS</i> (reverse)	CCAGGTCCGTGCAGAAGTC	19
<i>CCL5</i> (forward)	CCAGCAGTCGTCTTTGTCAC	20
<i>CCL5</i> (reverse)	CTCTGGGTTGGCACACACTT	20
<i>LPL</i> (forward)	TCATTCCCGGAGTAGCAGAGT	21
<i>LPL</i> (reverse)	GGCCACAAGTTTTGGCACC	19
<i>GAPDH</i> (forward)	GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT	21
<i>GAPDH</i> (reverse)	GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG	23

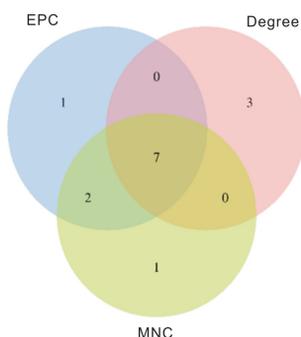


图 4 EPC 和 Degree 及 MNC 算法中前 10 名基因交集的韦恩图。

表达量下降,而 *EDN1* ($P=0.018$), *FOS* ($P=0.004$) 和 *LPL* ($P=0.023$) 的 mRNA 表达量上升,结果和基因表达谱芯片一致(图 5)。

3 讨论

GIG 的发病机制被认为和开角型青光眼相似,但其具体发病机制目前仍不清楚,目前认为可能与 GC 引起的小梁网细胞外基质重塑有关^[4-6]。GO 功能注释结果提示,地塞米松引起的小梁网组织差异基因主要位于细胞外区域,参与细胞外基质重塑。这一结果表明,GC 引起的小梁网变化主要发生在细胞外基质。KEGG 通路分析显示差

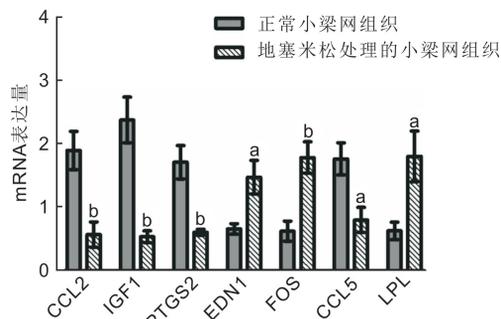


图5 关键枢纽基因的 RT-PCR 验证 ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 正常小梁网组织。

异基因主要参与血管平滑肌收缩、花生四烯酸代谢、醚脂质代谢和癌症胆碱代谢等相关信号通路。血管平滑肌细胞上存在 GC 受体,GC 可诱导上调血管平滑肌细胞表达去甲肾上腺素和血管紧张素 II 受体,引起血管收缩,使外周阻力增加,被认为是 GC 诱发高血压的机制之一^[7-9]。但目前尚无文献报道 GC 引起的血管收缩是否在 GIG 的发病中起作用。KEGG 分析提示差异基因还富集在脂质代谢过程,包括花生四烯酸代谢和醚脂质代谢,提示脂质代谢可能参与了 GIG 的发病。国外研究发现血脂水平升高和眼压水平增高呈正相关,且长期服用他汀类药物可以降低眼压^[10-11]。国内亦有研究报道,血总胆固醇水平与原发开角型青光眼和眼压具有相关性^[12]。脂质代谢中花生四烯酸代谢和醚脂质代谢参与 GIG 发病的具体机制仍需进一步研究。另外,在开角型青光患者的房水中二酰基甘油磷酸胆碱和酰基甘油磷酸胆碱水平升高^[13]。Leruez 等^[14]亦报道相对于正常人,开角型青光眼患者血浆中磷脂酰胆碱水平升高。结合 KEGG 通路富集结果,提示异常的胆碱代谢可能在 GIG 的病理生理学中起重要作用。

在最终确定的 7 个关键枢纽基因中,趋化因子(C-C 基序)配体 2(C-C motif chemokine ligand 2, *CCL2*) 在三种算法中都显示出最高的相关程度(得分最高),且在地塞米松处理组表达下调。*CCL2* 也被称为单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-1, *MCP-1*),是促炎因子之一,可被内皮细胞,成纤维细胞和单核细胞等多种细胞分泌。正常的小梁网状内皮细胞在没有刺激的情况下会分泌大量的 *CCL2*^[15]。有研究表明,*CCL2* 可通过改变 Schlemm 管内皮细胞间的接触来增加房水流出,从而降低眼压^[16]。然而有研究报道,在开角型青光患者的房水中 *CCL2* 水平是升高的^[17]。而本研究的结果提示 *CCL2* 在 GIG 中是下降的,这可能与 GC 可以下调 *CCL2* 的表达有关。*CCL2* 在 GC 诱导的青光眼中的生理作用需要进一步研究。胰岛素样生长因子 1(insulin like growth factor 1, *IGF1*) 在地塞米松处理组亦表现为下调,*IGF1* 可由小梁网细胞表达,被认为可促进基质金属蛋白酶产生及减少细胞外基质的沉积,改善房水流出^[18]。因此,*IGF1* 的下调导致细胞外基质沉积可能是 GIG 的发病机制之一。但有报道称开角型青光患者房水中 *IGF1* 表现为上调^[19],*IGF1* 在开角型青光眼中的升高可能是机体的负反馈调节。其他 2 个下调基因,前列腺素氧化环化酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, *PTGS2*) 和趋化因子(C-C 基序)配体 5(*CCL5*),在青光眼研究中并未见报道,其表达和功能仍值得研究。

在上调基因中,内皮素 1(endothelin 1, *EDN1*) 是另一个重要的枢纽基因。*EDN1* 是目前最强的血管收缩肽,在调控血管舒缩、细胞增殖、分化等方面发挥重要作用。同时,*EDN1* 还具有强大的促纤维化作用,通过多种途径促进成纤维细胞、心肌细胞、血管平滑肌细胞等合成细胞外基质,并干扰组织中基质金属蛋白酶的活性,导致细胞外基质蓄积。*EDN1* 通过活化 Rho 激酶来调节多种细胞骨架相关蛋白的磷酸化,从而介导细胞骨架的重构。在眼部,房水流出通道上小梁网和 Schlemm 管中含有丰富 *EDN1* 及其受体。非色素性睫状上皮细胞可能是眼组织中 *EDN1* 产生的一种来源^[20]。在原发性开角型青光眼、正常眼压青光眼,色素剥脱综合症患者和青光眼动物模型房水中,*EDN1* 的水平比正常明显升高,因此认为其与青光眼发病密切相关^[21]。GC 可刺激 *EDN1* 的表达^[22],因此在 GIG 中,GC 可能通过上调 *EDN1* 从而导致小梁网细胞外基质增加和/或改变小梁细胞骨架和细胞形态,引起房水流出阻力增加,最后导致眼压增高。

综上,通过生物信息学分析,我们认为地塞米松引起的小梁网病理改变主要在细胞外基质,引起的通路改变主要集中在血管平滑肌收缩、花生四烯酸代谢、醚脂质代谢和胆碱代谢,筛选出的 7 个关键枢纽基因中,有 3 个基因被报道与房水调节有关,包括 2 个下调基因(*CCL2* 和 *IGF1*) 和一个上调基因(*EDN1*),这 3 个基因在 GIG 的发病机制中可能起着重要作用。其他 2 个下调基因(*PTGS2* 和 *CCL5*) 和 2 个上调基因(*FOS* 和 *LPL*),在青光眼研究中并未见报道,其在青光眼中的作用仍值得探索。

参考文献

- 1 Fini ME, Schwartz SG, Gao X, et al. Steroid-induced ocular hypertension/glaucoma: Focus on pharmacogenomics and implications for precision medicine. *Prog Retin Eye Res* 2016;56:58-83
- 2 Patel GC, Yang L, Millar JC, et al. Glucocorticoid receptor GR β regulates glucocorticoid-induced ocular hypertension in mice. *Sci Rep* 2018;8(1):862
- 3 Patel GC, Millar JC, Clark AF, et al. Glucocorticoid Receptor Transactivation Is Required for Glucocorticoid-Induced Ocular Hypertension and Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(6):1967-1978
- 4 Shroff S, Thomas RK, D'Souza G, et al. The effect of inhaled steroids on the intraocular pressure. *Digit J Ophthalmol* 2018;24(3):6-9
- 5 Roberti G, Oddone F, Agnifili L, et al. Steroid-induced glaucoma: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Surv Ophthalmol* 2020;65(4):458-472
- 6 Sen P, Jain S, Mohan A, et al. Pattern of steroid misuse in vernal keratoconjunctivitis resulting in steroid induced glaucoma and visual disability in Indian rural population: An important public health problem in pediatric age group. *Indian J Ophthalmol* 2019;67(10):1650-1655
- 7 Liu B, Zhang TN, Knight JK, et al. The Glucocorticoid Receptor in Cardiovascular Health and Disease. *Cells* 2019;8(10):1227
- 8 Vitellius G, Trabado S, Bouligand J, et al. Pathophysiology of Glucocorticoid Signaling. *Ann Endocrinol* 2018;79(3):98-106
- 9 Goodwin JE, Geller DS. Glucocorticoid-induced hypertension. *Pediatr Nephrol* 2012;27(7):1059-1066
- 10 Son JS, Koh HM, Son JH. The association between intraocular pressure and different combination of metabolic syndrome components. *BMC Ophthalmol* 2016;16(1):1-7
- 11 Marcus MW, Müskens R, Ramdas WD, et al. Cholesterol-Lowering Drugs and Incident Open-Angle Glaucoma: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One* 2012;7(1):e29724
- 12 唐冰花,邵明希,李圣杰,等.外周血脂质水平与原发开角型青光

眼的关联研究.中华检验医学杂志 2017;40(3):206-211

13 Cabrerizo J, Urcola JA, Vecino E.Changes in the Lipidomic Profile of Aqueous Humor in Open - Angle Glaucoma. *J Glaucoma* 2017; 26(4):349

14 Leruez S, Marill A, Bresson T, *et al.* A Metabolomics Profiling of Glaucoma Points to Mitochondrial Dysfunction, Senescence, and Polyamines Deficiency. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(11):4355-4361

15 Shifera AS, Trivedi S, Chau P, *et al.* Constitutive secretion of chemokines by cultured human trabecular meshwork cells. *Exp Eye Res* 2010;91(1):42-47

16 Tsuboi N, Inoue T, Kawai M, *et al.* The effect of monocyte chemoattractant protein - 1/CC chemokine ligand 2 on aqueous humor outflow facility. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(10):6702

17 Kokubun T, Tsuda S, Kunikata H, *et al.* Characteristic Profiles of Inflammatory Cytokines in the Aqueous Humor of Glaucomatous Eyes. *Ocul Immunol Inflamm* 2018;26(8):1177-1188

18 曹阳,董继华,魏厚仁.体外培养牛眼小梁细胞表达胰岛素样生长因子-1 的研究.中华眼科杂志 2002;38(5):305-307

19 Zilfyan AA, Avagyan S, Zilfyan AV.Fibronectin and insulin - like growth factor - 1 in pathogenesis of open - angle and pseudoexfoliative glaucoma. *Georgian Med News* 2013;(220-221):13-17

20 Wang J, Ma HY, Krishnamoorthy RR, *et al.* A feed - forward regulation of endothelin receptors by c - Jun in human non - pigmented ciliary epithelial cells and retinal ganglion cells. *PLoS One* 2017; 12(9):e0185390

21 Choritz L, Machert M, Thieme H. Correlation of endothelin - 1 concentration in aqueous humor with intraocular pressure in primary open angle and pseudoexfoliation glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(11):7336-7342

22 Stow LR, Voren GE, Gumz ML, *et al.* Dexamethasone stimulates endothelin - 1 gene expression in renal collecting duct cells. *Steroids* 2012;77(5):360-366