

假性剥脱性青光眼的生物标志物研究进展

黄悦^{1,2}, 李妍², 包郑伊琳^{1,2}, 李玉婷², 喻永沅¹, 胡竹林²

引用:黄悦,李妍,包郑伊琳,等.假性剥脱性青光眼的生物标志物研究进展.国际眼科杂志 2023;23(7):1134-1138

基金项目:云南省科技厅科技计划项目(No.202201AT070073);
云南省基础研究专项昆医联合专项(No.202001AY070001-165)

作者单位:¹(650500)中国云南省昆明市,昆明医科大学;
²(650000)中国云南省昆明市,云南大学附属医院眼科

作者简介:黄悦,在读硕士研究生,研究方向:眼表疾病、青光眼。

通讯作者:胡竹林,男,博士,主任医师,研究方向:眼表疾病、青光眼. Hzl77@263.net

收稿日期:2022-07-26 修回日期:2023-06-01

摘要

假性剥脱性青光眼(PEXG)是一种严重危害视力的眼部疾病,较原发性开角型青光眼(POAG)更具侵袭性,对视神经的损害更严重,预后更差,且对治疗有较高的耐药性。早期诊断 PEXG 有助于及时治疗,并延缓疾病进展,因此确定适当的生物标志物至关重要。近几年来,越来越多的人开始研究 PEXG 的生物标志物,希望通过基因组学、转录组学、蛋白组学、代谢组学以及脂质组学标志物的研究,了解该病的发病机制,寻找 PEXG 潜在的早期诊断和治疗靶点,对该疾病提供一定帮助。本文将对近几年 PEXG 的生物标志物研究进展进行阐述,其中一些生物标志物可能在未来对 PEXG 的早期诊断提供新思路。

关键词:假性剥脱性青光眼;生物标志物;基因组学;蛋白组学;代谢组学

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.7.14

Research progress on biomarkers of pseudoexfoliative glaucoma

Yue Huang^{1,2}, Yan Li², Zheng-Yi-Lin Bao^{1,2}, Yu-Ting Li², Yong-Yuan Yu¹, Zhu-Lin Hu²

Foundation items: Science and Technology Plan Project of Yunnan Provincial Department of Science and Technology (No. 202201AT070073); Yunnan Basic Research Special Project Kunming Medical Union Special Project (No. 202001AY070001-165)

¹Kunming Medical University, Kunming 650500, Yunnan Province, China; ²Department of Ophthalmology, Yunnan University Affiliated Hospital, Kunming 650000, Yunnan Province, China

Correspondence to: Zhu-Lin Hu. Department of Ophthalmology, Yunnan University Affiliated Hospital, Kunming 650000, Yunnan Province, China. Hzl77@263.net

Received:2022-07-26 Accepted:2023-06-01

Abstract

• Pseudoexfoliative glaucoma (PEXG) is an eye disease that seriously endangers vision. It is more invasive than primary open-angle glaucoma (POAG), with more serious damage to the optic nerve, worse prognosis and higher resistance to treatment. Early diagnosis of PEXG can help to treat the disease in time and delay the progress of the disease, so it is important to determine appropriate biomarkers. In recent years, more and more people have begun to study the biomarkers of PEXG, hoping to understand the pathogenesis of the disease, find out the potential early diagnosis and treatment targets of PEXG, and provide some help to the disease through the research of genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics and lipomics markers. This article will review the progress of biomarkers of PEXG in recent years, some biomarkers may provide new ideas for early diagnosis of PEXG in the future.

• **KEYWORDS:** pseudoexfoliative glaucoma; biomarkers; genomics; proteomics; metabolomics

Citation: Huang Y, Li Yan, Bao ZYL, et al. Research progress on biomarkers of pseudoexfoliative glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2023;23(7):1134-1138

0 引言

青光眼是一组与视神经变性相关并导致视力丧失的复杂疾病。据估计,全球青光眼患者人数约为7600万,预计到2040年将达到1.118亿^[1]。假性剥脱性青光眼(pseudoexfoliation glaucoma, PEXG)是继发性青光眼的主要类型^[2],主要由假性剥脱综合征(pseudoexfoliative syndrome, PEX)发展而来,约有20%的PEX患者伴有PEXG。PEX是一种全身性微纤维病,其眼部特征是异常的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)重构,脱落性物质在眼睛不同位置堆积,逐渐引起进行性纤维化,导致小梁网(trabecular meshwork, TM)功能障碍,房水(aqueous humor, AH)流出受阻,眼压(intraocular pressure, IOP)升高,最终造成视神经不可逆性损伤^[3]。研究发现,PEXG产生的纤维蛋白聚集物主要来自虹膜、晶状体和睫状体上皮细胞^[4]。PEXG较原发性开角型青光眼更具侵袭性,预后更差,且对治疗有较高的耐药性^[5]。

1 PEXG 的生物标志物

由于PEXG早期无典型临床症状,导致大多数患者被发现时已是晚期,所以,目前国内外学者对PEXG患者体液进行基因组学、转录组学、蛋白组学、代谢组学以及脂质组学分析,希望找到PEXG相关的分子标志物,对其早期

诊断及治疗提供一定帮助, 本文将对 PEXG 生物标志物的研究进展进行阐述。

1.1 基因组学 遗传因素被认为是青光眼发病的重要因素^[6]。目前与 PEXG 患者相关的基因, 主要是细胞周期蛋白依赖的激酶抑制剂 2B 反义非编码 RNA (CDKN2B-AS1) 基因、类赖氨酸氧化酶 1 (LOXL1) 基因、STRA6、SIRT1、FOXO1 和 FOXO3a 基因、IL-10 基因、ABCA1 和 FNDC3B 基因以及 ACVR1 基因。

最近的全基因组关联研究 (whole genome association research, GWASs) 发现 CDKN2B-AS1 基因组区与青光眼遗传多态性密切相关, CDKN2B-AS1 控制两种细胞周期蛋白依赖的激酶抑制剂 2A 和 2B (CDKN2A 和 CDKN2B) 的转录, 它们阻断细胞周期的第一个阶段 (frist gap, g1) 期, 通过转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 通路抑制细胞增殖^[7-8]。此外, CDKN2B-AS1 基因所在的 9p21, 3 号染色体被 GWASs 鉴定为是杯盘比增大的重要易感位点, 与青光眼发病密切相关, 此基因通过上调 TGF- β 表达水平, 使视乳头杯盘比增大^[9-11]。还有研究表明, 眼压升高与 CDKN2B 过表达相关^[12]。Eliseeva 等^[13] 研究发现, CDKN2B-AS1 基因与俄罗斯中部高加索人 PEXG 风险增加相关。

PEXG 中研究最多的基因家族是 LOXL 基因, 尤其是 LOXL1 基因, 它表达的类赖氨酸氧化酶可以催化纤维胶原和弹性蛋白的细胞外交联^[14]。LOXL1 基因的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNPs) 编码区有 2 个非同义链, 即 rs1048661 和 rs3825942, 它们位于 LOXL1 蛋白的前肽段, 主要促进细胞外基质蛋白底物结合并催化弹性纤维的形成^[15]。Vallabh 等^[16] 发现 rs3852942 (G153D) 的 G 等位基因与印度人 PEXG 的发病密切相关。Papadopoulou 等^[17] 发现在希腊人群中, LOXL1 内含子多态性 rs11638944 与 PEXG 之间存在显著的统计学关联。兰兰等^[18] 发现 PEXG 中国患者 LOXL1 基因 rs1048661 位点基因型 GG 及等位基因 G 明显高于正常人。Eivers 等^[19] 发现, 在爱尔兰人群中 LOXL1 基因的 SNPs 是发生 PEXG 的重要危险因素。Greene 等^[20] 进一步研究发现, 在 PEXG 患者中, LOXL1 启动子甲基化水平较正常人升高, 表明 LOXL1 的差异表达是通过 DNA 甲基化调控的。Berner 等^[21] 通过对 LOXL1 基因进行深度测序, 发现了一个常见的非编码序列 rs7173049A>G, 它位于 LOXL1 的下游, 该序列影响邻近基因 STRA6 的表达水平, 在 PEXG 的眼组织切片中, STRA6 表达明显减弱, 并伴随眼部纤维异常聚集。

Yaman 等^[22] 发现 PEXG 患者 TM 组织中 SIRT1、FOXO1 和 FOXO3a 基因相对于对照基因 (GAPDH) 的表达量降低。SIRT1 去乙酰化多种底物, 包括 FOXO 转录因子、p53 和 NF- κ B 等免疫调节因子^[23]。FOXO 转录因子是 SIRT1 在细胞低能量状态下的关键底物。FOXO1 和 FOXO3a 通过 SIRT1 依赖的去乙酰化作用对细胞应答代谢变化和氧化应激的能力具有潜在影响^[24]。

IL-10 基因启动子区有 3 种常见的 SNPs-592C/A (rs1800872)、SNPs-819C/T (rs1800871) 和 SNPs-1082A/G (rs1800896)。这些 SNP 控制 IL-10 mRNA 的转录和

IL-10 蛋白的表达。Fakhraie 等^[25] 研究表明, 在伊朗人群中, IL-10 基因启动子 TT 基因型的 -819C/T 和 AA 基因型的 -1082A/GSNP 与 PEXG 的易感性显著相关。

Kondkar 等^[26] 研究发现, 沙特人群中 ATP 结合盒转运蛋白 A1 (ABCA1) 基因和 III 型纤维连接蛋白结构域蛋白 3B (type III fibronectin domain protein 3B, FNDC3B) 基因多态性与 PEXG 相关。ABCA1 基因可编码 ABCA1 蛋白, 对机体胆固醇的转运和高密度脂蛋白的形成发挥重要作用^[27]。FNDC3B 是纤维连接蛋白家族的一员, 其编码的细胞外基质蛋白参与 TGF- β 信号转导^[28]。研究发现, 这两种基因在人类视网膜、视神经、小梁网和视网膜神经节细胞中都高度表达, 其可能在青光眼发生发展中起着重要作用^[8]。在沙特人群中 ABCA1 基因 rs2472493 多态性和 FNDC3B 基因 rs7636836 多态性可能与男性 PEXG 有关^[26]。

激活素 A 受体 I 型 (activin A receptor type I, ACVR1) 基因也与青光眼的发病密切相关。ACVR1 是 TGF- β 受体亚家族的骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) I 型受体^[29]。BMP 在细胞中控制多种生物功能, 通过与细胞表面 BMP I 型和 II 型丝氨酸/苏氨酸激酶受体结合来诱导信号转导。BMP 结合配体后, II 型 BMP 受体磷酸化 I 型 BMP 受体, 启动下游 BMP 信号通路, 调节靶基因的转录^[30]。Kondkar 等^[31] 研究表明, 在沙特人群中, 参与 BMP 信号通路的 ACVR1 基因 rs12997 多态性与 PEXG 显著相关。

遗传背景和环境因素在人类疾病的发病机制中发挥着重要作用, 以上不同基因的多态性会增加不同种族及不同性别 PEXG 发病风险, 但其潜在机制尚不完全清楚。在未来研究中, 还需在大样本队列中进行重复, 进一步验证目前的研究。如果逆转这些表观遗传变化, 将来可能成为 PEXG 潜在的早期诊断治疗靶点, 对 PEXG 患者提供新帮助。

1.2 转录组学 miRNA 是一种小的非编码 RNA, 参与 RNA 沉默和转录后水平的基因表达调控, 调节多种细胞功能^[32]。研究发现, miRNA 主要作用于细胞内, 也可存在于体液中, 细胞外 miRNA 有可能作为青光眼的生物标志物^[33]。

Rao 等^[34] 采用聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 阵列对 PEXG 患者的外周血进行 miRNA 分析, 观察到 84 个 miRNA 中有 12 个在高眼压期显著下调, 而 PEXG 期这些 miRNA 显著上调。他们进一步分析了哪些 KEGG 通路富集了 12 个显著差异表达的 miRNA, 发现 hsa-miR-122-5p、hsa-miR-124-3p 和 hsa-miR-424-5p 在靶向的参与 TGF- β 1、ECM 纤维化和蛋白多糖代谢 3 个特定通路, 在 PEXG 中上调。Kosior-Jarecka 等^[35] 研究发现 hsa-miR-6722-3p 和 hsa-miR-184 在 PEXG 中表达更频繁, 在更晚期的 PEXG 患者中 hsa-miR-1260b 的表达水平降低, hsa-miR-1260b 可能在青光眼神经病变过程中发挥保护作用。

以上几种 miRNA 通过上调或下调表达在 PEXG 的发病过程中发挥着重要作用, 进一步研究这些转录组学生物标志物, 对该疾病的早期诊断具有重大意义。

1.3 蛋白组学 蛋白质磷酸化、乙酰化、甲基化和和其他翻译后修饰是机体信号转导的必要条件。蛋白组学常用于揭示基于 mRNA 层面未能解释的疾病特征,被广泛应用于生物标志物和疾病的发病机制研究。

PEXG 是一种纤维化疾病,其发病与纤维化蛋白密切相关。类赖氨酰氧化酶蛋白 1(lysine oxidase like protein 1, LOXL1)、前胶原 C 端蛋白酶增强子(PCOLCE)蛋白、纤维蛋白 5(fibulin-5)、纤维连接蛋白 1(fibronectin 1, FN1)、热休克蛋白(HSP)27、网格蛋白均参与机体纤维化的形成,其异常表达可能导致 PEXG 的发生。Sahay 等^[36]对 PEXG 晶状体囊(lens capsule, LC)样本进行液相色谱-串联质谱分析,发现有 27 个蛋白过表达,其中 LOXL1 在 PEXG 中的表达量很高。他们还通过免疫组化发现在 PEXG LC 中 PCOLCE 蛋白和 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)高表达。PCOLCE 蛋白会去除 ECM 前胶原 I、II 和 III 中的 c-前肽,导致胶原沉积, α -SMA 诱导成纤维细胞向肌成纤维细胞转变^[37]。纤维连接蛋白 5(fibronectin-5, FN5)是一种在弹性纤维形成中起重要作用的 ECM 蛋白,在 PEXG 的 LC 中表达较高^[38]。Sahay 等^[39]还发现,PEXG 患者的 AH 和血清中 TGF- β 1/FN1 蛋白的表达量明显升高。PEXG 泪液中转化生长因子- α (transforming growth factor- α , TGF- α)、巨噬细胞衍生趋化因子(macrophage derived chemokines, MDC)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板衍生生长因子-AA(platelet derived growth factor-AA, PDGF-AA)显著下调,粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、 γ 干扰素诱导蛋白-10(IP-10)、巨噬细胞炎症蛋白-1 β (macrophage inflammatory protein-1 β , MIP-1 β)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)水平显著上调,提示这些蛋白分子可能是 PEXG 潜在标志物。HSP 家族是机体应激时表达的蛋白质,HSP27 在多种组织纤维化中异常表达^[40]。Reinehr 等^[41]发现,HSP27 在 PEXG 患者中表达上调。网格蛋白是一种纤维蛋白,主要参与介导细胞内吞作用,Beutgen 等^[42]研究发现 PEXG 患者的血清抗网格蛋白抗体水平降低。

研究发现,氧化应激、炎症与青光眼的发病密切相关,Tang 等发现氧化应激在 PEXG 的发病中起着突出作用^[6,43]。Klotho 是一种膜依赖性可溶性抗衰老蛋白,常见于大脑和肾脏,可调节磷酸盐、钙和维生素 D 代谢,还可以抑制氧化应激^[44]。Tokuc 等^[45]研究发现 PEXG 患者血清和体液中 Klotho 水平显著低于正常人。轴突导向因子(axon guidance factor, Netrins)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)以及聚簇蛋白(cluster protein, clusterin)都是与机体炎症反应相关的蛋白质。Netrins 是一个糖蛋白结构中高度保守的引导小分子家族,Netrin 家族有 5 个确定的成员:蛋白 1,蛋白 3,蛋白 4,蛋白 g1 和蛋白 g2。Netrin-1 在炎症抑制中具有重要作用^[46]。Okutucu 等^[47]发现 PEXG 患者血清 netrin-1 水平降低。Kondkar 等^[48]研究发现高 TNF- α 水平可能是 PEX 向 PEXG 进展的一个标志物。最近还有研究发现 PEXG 前房 clusterin

水平较高^[49-50]。clusterin 在细胞聚集、补体抑制、脂质转运、炎症和凋亡中具有重要作用^[51]。

总之,在 PEXG 患者中,我们通过研究 PEXG 发病相关蛋白的详细信息,有助于了解 PEXG 的发病机制,从众多蛋白组学标志物中挑选出重要的标记物,这些标记物可作为 PEXG 诊断及治疗的潜在靶点。

1.4 代谢组学 代谢组学作为继基因组学、转录组学和蛋白质组学之后发展起来的系统生物学的一个新的分支,它主要研究生物体系受外部刺激所产生的所有代谢产物的变化,研究对象主要是相对分子质量 1000 以下的内源性小分子^[52]。PEXG 的发病与代谢物在 TM 的堆积密切相关,近几年,越来越多的人开始研究 PEXG 的代谢组学生物标志物。

Myer 等^[53]采用核磁共振谱技术(nuclear magnetic resonance spectroscopy technology, NMR)和同位素比值异常值分析(analysis of outlier of isotope ratio, IROA)联合方法鉴定了 298 种代谢物。对非氨基酸、非脂质代谢物的比较显示,与正常对照相比,PEXG 中不对称二甲精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)的含量更高,考虑可能是 L-精氨酸在 PEXG 中转化为 ADMA。与 POAG 相比,PEXG 中 5-羟基戊酸显著升高,微粒体谷胱甘肽 S 转移酶 1(MGST1)下调。前文中提到 PEXG 被证明与氧化应激密切相关,MGST1 是一种与氧化应激保护相关的蛋白。

Cetinkaya 等^[54]发现 PEXG 患者的总抗氧化状态(TAS)水平较低,总氧化状态(total oxidation state, TOS)水平较高,且总硫醇和天然硫醇水平明显低于 POAG 以及正常对照组。硫醇是一类含有巯基(-SH)的有机衍生物,在氧化还原稳态中起着重要作用,主要保护细胞免受自由基应激^[55]。但 Ergan 等^[56]研究发现,PEXG 患者的 TAS 及 TOS 水平均明显高于正常组。这两种相互矛盾的结果考虑与 PEXG 的病程相关,在疾病发展的早期,抗氧化活性增加,伴随着病程变化,机体抗氧化能力逐渐下降。Zenkel 等^[57]发现,维甲酸(retinoic acid, RA)信号缺陷与 TGF- β 1/Smad 信号过度激活是 PEXG 纤维化形成的驱动因素,恢复 RA 信号可能是 PEXG 患者抗纤维化干预的有效措施。Eraslan 等^[51]发现 PEXG 病例中酰基化胃饥饿素/胃饥饿素比值升高,酰基化胃饥饿素可能通过负向调节前列腺素和一氧化氮的释放在 PEXG 发病中发挥作用。

目前,对于 PEXG 患者的代谢组学分析主要是收集患眼的 AH 进行检测,理论上,最好在单眼 PEXG 的患者进行双眼 AH 收集,这可以更好的预测 PEXG 患者健康眼未来的发病情况,以及预测疾病的严重程度。但为了防止穿刺对健康眼造成损伤,临床上并不允许对未受影响眼进行穿刺。在未来的研究中,我们还可以进一步对患者 AH 与血液代谢物进行对比,研究两者是否以不同的准确度提供相同的 PEXG 诊断,有助于临床预测易感性,了解疾病进展和药物疗效。

1.5 脂质组学 脂质组学属于代谢组学一个新的分支,主要用于研究机体不同状态下各种脂类化合物的变化及相应功能。脂质代谢物,特别是它们的过氧化产物,被推测

为氧化应激的生物标志物^[58]。脂类化合物在机体不同生理、病理条件下发生动态改变^[59-60]。

Collao 等^[61]从 AH 样本的 26 种脂类物质中发现了 489 种脂质,在 PEXG AH 中,多种胆固醇酯(cholesteryl ester, ChEs)、磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PCs)、甘油三酯(triglyceride, TG)和神经酰胺(ceramide, Cers)的浓度明显升高。并且 PEXG AH 中链长为 20 的脂质富集最显著,链长为 48 的脂质缺损最显著。此外,还发现含有 5 个双键的脂质物最富集,而含有 1 个双键的脂质物最缺乏。目前,在 PEXG 的生物标志物中,还没有足够的研究来证实蛋白质组、脂质组和代谢组是如何相互作用的。Collao 等^[61]进一步研究发现蛋白质组和脂质组 AH 存在相关性,如载脂蛋白 A-I(apolipoprotein A-1, APOA1)的升高与 PEXG 患者 AH 中磷脂(phospholipid, PC)丰度增加相关。

国内外目前关于 PEXG 脂质组学的研究还相对较少,毋庸置疑,脂质组学在 PEXG 的发病中扮演着十分重要角色,希望将来会有更多的研究来完善 PEXG 脂质组学生物标志物。

2 总结与展望

综上,PEXG 是一种严重威胁人类健康的眼部疾病,其对视神经的损害较其他类型青光眼更为严重,该病缺乏有效的早期诊断手段,发现时多为晚期,已对视神经发生不可逆的损害。目前人们正在进一步完善 PEXG 基因组学、转录组学、蛋白组学、代谢组学以及脂质组学生物标志物的研究,有助于进一步了解该病的发病机制,希望在众多的生物标志物中,能够挑选出几种最佳标志物,在未来通过这些生物标志物能对 PEXG 实现靶向诊断以及治疗,减轻人们的疾病负担。

参考文献

- 1 Tham YC, Li X, Wong TY, *et al.* global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014 ;121(11):2081-2090
- 2 Kapuganti RS, Mohanty PP, Alone DP. Quantitative analysis of circulating levels of vimentin, clusterin and fibulin-5 in patients with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *Exp Eye Res* 2022; 224:109236
- 3 Chakraborty M, Rao A. Alternate causes for pathogenesis of exfoliation glaucoma, a multifactorial elastotic disorder: a literature review. *Curr Issues Mol Biol* 2022;44(3):1191-1202
- 4 Tekin K, Inanc M, Elgin U. Monitoring and management of the patient with pseudoexfoliation syndrome: current perspectives. *Clin Ophthalmol* 2019;13:453-464
- 5 Gillmann K, Meduri E, Niegowski LJ, *et al.* Surgical management of pseudoexfoliative glaucoma: a review of current clinical considerations and surgical outcomes. *J Glaucoma* 2021;30(3):e32-e39
- 6 Kimura A, Namekata K, Guo XL, *et al.* Targeting oxidative stress for treatment of glaucoma and optic neuritis. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017:2817252
- 7 Li Z, Allingham RR, Nakano M, *et al.* A common variant near TGFB3 is associated with primary open angle glaucoma. *Hum Mol Genet* 2015;24(13):3880-3892
- 8 Shiga Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, *et al.* Genome-wide association study identifies seven novel susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Hum Mol Genet* 2018;27(8):1486-1496

- 9 Springelkamp H, Mishra A, Hysi PG, *et al.* Meta-analysis of genome-wide association studies identifies novel loci associated with optic disc morphology. *Genet Epidemiol* 2015;39(3):207-216
- 10 Springelkamp H, Iglesias AI, Mishra A, *et al.* New insights into the genetics of primary open-angle glaucoma based on meta-analyses of intraocular pressure and optic disc characteristics. *Hum Mol Genet* 2017; 26(2):438-453
- 11 Kasetti RB, Maddineni P, Patel PD, *et al.* Transforming growth factor β 2 (TGF β 2) signaling plays a key role in glucocorticoid-induced ocular hypertension. *J Biol Chem* 2018;293(25):9854-9868
- 12 Iglesias AI, Springelkamp H, van der Linde H, *et al.* Exome sequencing and functional analyses suggest that SIX6 is a gene involved in an altered proliferation-differentiation balance early in life and optic nerve degeneration at old age. *Hum Mol Genet* 2014;23(5):1320-1332
- 13 Eliseeva N, Ponomarenko I, Reshetnikov E, *et al.* The haplotype of the CDKN2B-AS1 gene is associated with primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma in the Caucasian population of Central Russia. *Ophthalmic Genet* 2021;42(6):698-705
- 14 Chen W, Yang AT, Jia JD, *et al.* Lysyl oxidase (LOX) family members: rationale and their potential as therapeutic targets for liver fibrosis. *Hepatology* 2020;72(2):729-741
- 15 Greene AG, Eivers SB, Dervan EWJ, *et al.* Lysyl Oxidase Like 1: biological roles and regulation. *Exp Eye Res* 2020;193:107975
- 16 Vallabh NA, Sambare C, Muszynska-Lyons D, *et al.* Prevalence of risk alleles in the lysyl oxidase-like 1 gene in pseudoexfoliation glaucoma patients in India. *Indian J Ophthalmol* 2022;70(6):2024-2028
- 17 Papadopoulou MK, Chatziralli I, Tzika K, *et al.* Correlation of the intronic LOXL1 polymorphism rs11638944 with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma in a Greek population. *Ophthalmic Genet* 2021; 42(4):405-411
- 18 兰兰, 雷方. 剥脱型青光眼 LOXL1 基因多态性分析. *实验与检验医学* 2020;38(3):423-425,429
- 19 Eivers SB, Greene AG, Dervan E, *et al.* Prevalence of pseudoexfoliation glaucoma risk-associated variants within lysyl oxidase-like 1 in an Irish population. *J Glaucoma* 2020;29(6):417-422
- 20 Greene AG, Eivers SB, McDonnell F, *et al.* Differential Lysyl oxidase like 1 expression in pseudoexfoliation glaucoma is orchestrated via DNA methylation. *Exp Eye Res* 2020;201:108349
- 21 Berner D, Hoja U, Zenkel M, *et al.* The protective variant rs7173049 at LOXL1 locus impacts on retinoic acid signaling pathway in pseudoexfoliation syndrome. *Hum Mol Genet* 2019;28(15):2531-2548
- 22 Yaman D, Takmaz T, Yüksel N, *et al.* Evaluation of silent information regulator T (SIRT) 1 and Forkhead Box O (FOXO) transcription factor 1 and 3a genes in glaucoma. *Mol Biol Rep* 2020;47(12):9337-9344
- 23 Ji J, Tao PY, Wang Q, *et al.* SIRT1: mechanism and protective effect in diabetic nephropathy. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2021;21(5):835-842
- 24 Hori YS, Kuno A, Hosoda R, *et al.* Regulation of FOXOs and p53 by SIRT1 modulators under oxidative stress. *PLoS One* 2013;8(9):e73875
- 25 Fakhraie G, Parvini F, Ghanavi J, *et al.* Association of IL-10 gene promoter polymorphisms with susceptibility to pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliative and primary open-angle glaucoma. *BMC Med Genet* 2020;21(1):32
- 26 Kondkar AA, Sultan T, Azad TA, *et al.* Evaluation of ABCA1 and FNDC3B gene polymorphisms associated with pseudoexfoliation glaucoma and primary angle-closure glaucoma in a Saudi cohort. *Front Genet* 2022; 13:877174

- 27 Babashamsi MM, Halalkhor S, Moradi Firouzjah H, *et al.* Association of ATP - Binding Cassette Transporter A1 (ABCA1) - 565 C/T Gene Polymorphism with Hypoalbuminoproteinemia and Serum Lipids, IL-6 and CRP Levels. *Avicenna J Med Biotechnol* 2017; 9(1): 38-43
- 28 Prendes MA, Harris A, Wirosko BM, *et al.* The role of transforming growth factor β in glaucoma and the therapeutic implications. *Br J Ophthalmol* 2013;97(6):680-686
- 29 Katagiri T, Watabe T. Bone morphogenetic proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016;8(6):a021899
- 30 Gomez-Puerto MC, Iyengar PV, García de Vinuesa A, *et al.* Bone morphogenetic protein receptor signal transduction in human disease. *J Pathol* 2019;247(1):9-20
- 31 Kondkar AA, Sultan T, Azad TA, *et al.* Association analysis of polymorphisms rs12997 in ACVR1 and rs1043784 in BMP6 genes involved in bone morphogenetic protein signaling pathway in primary angle-closure and pseudoexfoliation glaucoma patients of Saudi origin. *BMC Med Genet* 2020;21(1):145
- 32 Rao A, Padhy D, Sahay P, *et al.* Clinical spectrum of pseudoexfoliation syndrome-An electronic records audit. *PLoS One* 2017; 12(10):e0185373
- 33 Liu YM, Chen Y, Wang YY, *et al.* MicroRNA profiling in Glaucoma eyes with varying degrees of optic neuropathy by using next-generation sequencing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(7):2955-2966
- 34 Rao A, Chakraborty M, Roy A, *et al.* Differential miRNA expression; signature for glaucoma in pseudoexfoliation. *Clin Ophthalmol* 2020; 14: 3025-3038
- 35 Kosior-Jarecka E, Czop M, Gasińska K, *et al.* MicroRNAs in the aqueous humor of patients with different types of glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021;259(8):2337-2349
- 36 Sahay P, Chakraborty M, Rao A. Global and comparative proteome signatures in the lens capsule, trabecular meshwork, and Iris of patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Front Mol Biosci* 2022;9:877250
- 37 Georgakopoulos - Soares I, Chartoumpakis DV, Kyriazopoulou V, *et al.* EMT factors and metabolic pathways in cancer. *Front Oncol* 2020; 10:499
- 38 Faralli JA, Filla MS, Peters DM. Role of fibronectin in primary open angle glaucoma. *Cells* 2019;8(12):1518
- 39 Sahay P, Reddy S, Prusty BK, *et al.* TGF β 1, MMPs and cytokines profiles in ocular surface: possible tear biomarkers for pseudoexfoliation. *PLoS One* 2021;16(4):e0249759
- 40 Musiani D, Konda JD, Pavan S, *et al.* Heat - shock protein 27 (HSP27, HSPB γ) is up-regulated by MET kinase inhibitors and confers resistance to MET-targeted therapy. *FASEB J* 2014;28(9):4055-4067
- 41 Reinehr S, Mueller-Buehl AM, Tsai T, *et al.* Specific biomarkers in the aqueous humour of glaucoma patients. *Klin Monbl Augenheilkd* 2022; 239(2):169-176
- 42 Beutgen VM, Pfeiffer N, Grus FH. Serological levels of anti-clathrin antibodies are decreased in patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Front Immunol* 2021;12:616421
- 43 Tang BH, Li SJ, Cao WJ, *et al.* The association of oxidative stress status with open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *J Ophthalmol* 2019;2019:1803619
- 44 Yao YS, Wang YB, Zhang YB, *et al.* Klotho ameliorates oxidized low density lipoprotein (ox - LDL) - induced oxidative stress via regulating LOX - 1 and PI3K/Akt/eNOS pathways. *Lipids Health Dis* 2017; 16 (1):77
- 45 Tokuc EO, Yuksel N, Kir HM, *et al.* Evaluation of serum and aqueous humor klotho levels in pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliation and primary open - angle glaucoma. *Int Ophthalmol* 2021;41(7):2369-2375
- 46 Köhle A, Gülkesen A, Kaya Karataş T, *et al.* Serum netrin-1 and netrin receptor levels in fibromyalgia and osteoarthritis. *Turk J Phys Med Rehabil* 2022;68(2):238-245
- 47 Okutucu M, Findik H, Aslan MG, *et al.* Is netrin - 1 deficiency responsible for inflammation and systemic diseases related to pseudoexfoliation? *J Glaucoma* 2020;29(11):1077-1081
- 48 Kondkar A, Azad TA, Almobarak F, *et al.* Elevated levels of plasma tumor necrosis factor alpha in patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2018;12:153-159
- 49 Can Demirdöğen B, Demirkaya-Budak S, Özge G, *et al.* Evaluation of tear fluid and aqueous humor concentration of clusterin as biomarkers for early diagnosis of pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliative glaucoma. *Curr Eye Res* 2020;45(7):805-813
- 50 Yavrum F, Elgin U, Kocer ZA, *et al.* Evaluation of aqueous humor and serum clusterin levels in patients with glaucoma. *BMC Ophthalmol* 2021;21(1):25
- 51 Eraslan N, Elgin U, Şen E, *et al.* Comparison of total/active ghrelin levels in primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma and pseudoexfoliation syndrome. *Int J Ophthalmol* 2018;11(5):823-827
- 52 董宇, 胡元会, 何健, 等. 脂质组学在心脑血管疾病研究中的应用及对中医药研究的启示. *世界科学技术(中医药现代化)* 2022;24 (6):2487-2494
- 53 Myer C, Abdelrahman L, Banerjee S, *et al.* Aqueous humor metabolite profile of pseudoexfoliation glaucoma is distinctive. *Mol Omics* 2020;16(5):425-435
- 54 Cetinkaya E, Duman R, Sabaner MC, *et al.* Evaluation of thiol - disulfide homeostasis in pseudoexfoliation glaucoma and primary open - angle glaucoma. *Niger J Clin Pract* 2020;23(10):1401-1406
- 55 Elbay A, Ozer OF, Altinisik M, *et al.* A novel tool reflecting the role of oxidative stress in the cataracts: thiol/disulfide homeostasis. *Scand J Clin Lab Invest* 2017;77(3):223-227
- 56 Ergan E, Ozturk F, Beyazyildiz E, *et al.* Oxidant/antioxidant balance in the aqueous humor of patients with glaucoma. *Int J Ophthalmol* 2016;9 (2):249-252
- 57 Zenkel M, Hoja U, Giebl A, *et al.* Dysregulated retinoic acid signaling in the pathogenesis of pseudoexfoliation syndrome. *Int J Mol Sci* 2022;23(11):5977
- 58 Cabrerizo J, Urcola JA, Vecino E. Changes in the lipidomic profile of aqueous humor in open - angle glaucoma. *J Glaucoma* 2017; 26 (4): 349-355
- 59 Edwards G, Arcuri J, Wang HY, *et al.* Endogenous ocular lipids as potential modulators of intraocular pressure. *J Cell Mol Med* 2020; 24 (7):3856-3900
- 60 Yang K, Han XL. Lipidomics: techniques, applications, and outcomes related to biomedical sciences. *Trends Biochem Sci* 2016; 41 (11):954-969
- 61 Collao V, Morris J, Chauhan MZ, *et al.* Analyses of pseudoexfoliation aqueous humor lipidome. *Mol Omics* 2022;18(5):387-396