

原发性闭角型青光眼的发病机制研究新进展

胡 晗^{1,2}, 王晓琴¹, 聂 浩², 李 洁³

引用: 胡晗, 王晓琴, 聂浩, 等. 原发性闭角型青光眼的发病机制研究新进展. 国际眼科杂志 2022;22(5):794-797

基金项目: 国家自然科学基金项目(No.31502059); 湖北省教育厅科学研究计划指导性项目(No.B2015447)

作者单位:¹(434020) 中国湖北省荆州市, 长江大学附属荆州医院眼科;²(434023) 中国湖北省荆州市, 长江大学医学部;³(434022) 中国湖北省荆州市妇幼保健院眼科

作者简介: 胡晗, 在读硕士研究生, 研究方向: 青光眼、白内障。
通讯作者: 王晓琴, 毕业于武汉大学, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 青光眼、白内障. jzdodo123@sina.com
收稿日期: 2021-08-23 修回日期: 2022-04-08

摘要

原发性闭角型青光眼(PACG)是临床上最常见的一种青光眼类型,全球发病率高且致盲性大,具有进行性不可逆发展的特点。PACG的发病机制复杂多样,不仅与眼部解剖结构的异常有关,如前房结构出现角膜小、短眼轴和浅前房等特征,近年研究还发现晶状体、虹膜、睫状体及脉络膜异常均与PACG的发病有关。另外PACG的发生与遗传因素和心理应激因素亦有较紧密的关系,本文结合文献报道较为全面地从解剖特征、遗传因素、心理应激三个方面对PACG的发病机制做了简要论述,希望籍此为青光眼的早期诊断和治疗提供有益的理论支撑。

关键词: 原发性闭角型青光眼; 发病机制; 解剖特征; 遗传流行病学; 心理应激

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.5.19

New progress on the pathogenesis research of primary angle - closure glaucoma

Han Hu^{1,2}, Xiao-Qin Wang¹, Hao Nie², Jie Li³

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.31502059); Guidance Project of Scientific Research Program of Hubei Provincial Department of Education (No.B2015447)

¹Department of Ophthalmology, Jingzhou Hospital Affiliated to Yangtze University, Jingzhou 434020, Hubei Province, China;
²Medical School, Yangtze University, Jingzhou 434023, Hubei Province, China; ³Department of Ophthalmology, Jingzhou Maternal and Child Health Hospital, Jingzhou 434022, Hubei Province, China

Correspondence to: Xiao - Qin Wang, Department of Ophthalmology, Jingzhou Hospital Affiliated to Yangtze University, Jingzhou 434020, Hubei Province, China. jzdodo123@sina.com

Received: 2021-08-23 Accepted: 2022-04-08

Abstract

• Primary angle - closure glaucoma (PACG) is the most common type of glaucoma in clinical. It is characterized by progressive and irreversible development with high global incidence and high possibility of blindness. The pathogenesis of PACG is complicated. It is not only associated with the abnormality of the ocular anatomy, such as the small cornea, short eye axis and shallow anterior chamber, but also found that the abnormality of the lens, iris, ciliary body and choroid are related to the pathogenesis of PACG in recent years. Moreover, the occurrence of PACG is also closely related to genetic and psychological stress factors. Our study summarized some literatures and made a brief discussion on the pathogenesis of PACG from the three aspects of anatomical characteristics, genetic factors, and psychological stress. We hope to provide useful theoretical support for the early diagnosis and treatment of glaucoma.

• KEYWORDS: primary angle - closure glaucoma; pathogenesis; anatomical features; genetic epidemiology; psychological stress

Citation: Hu H, Wang XQ, Nie H, et al. New progress on the pathogenesis research of primary angle - closure glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(5):794-797

0 引言

目前认为房角解剖结构异常是原发性闭角型青光眼(primary angle - closure glaucoma, PACG)发展的基本病理过程,不同原因导致的房角关闭,房水流出通道受阻,眼压升高,导致视神经不可逆性损伤,进而失明。房角关闭可由多种原因引起,除了前房结构本身的特点(角膜小、前房浅、眼轴短)外,虹膜、晶状体的形态及位置改变,睫状体解剖结构的异常,以及葡萄膜的变化均可能对PACG的发生和发展起重要作用。近年研究发现PACG的发生与很多遗传基因有关。在一项亚洲地区全基因组关联研究(GWAS)中,确立了3个与PACG相关的基因位点,分别是PLEKHA7基因中的rs11024102、COL11A1基因中的rs3753841以及位于8号染色体长臂上的ST18基因与PCMTD1基因之间的rs1015213^[1]。其中PLEKHA7作为Rac1和Cdc42信号通路直接相互作用的GAP(GTPase Activating Protein)可以影响细胞屏障的完整性,PLEKHA7水平降低引起的屏障缺陷是导致PACG的病因之一^[2]。此外,心理生理因素也影响PACG的发展。在使用焦虑自评量表、抑郁自评量表、艾森克人格问卷和防御方式问卷时,发现PACG患者的焦虑和抑郁患病率明显高于原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)患者^[3]。因此在治疗PACG时应同时考虑患者的生理和心

理因素。本文将重点探讨 PACG 的发生机制,并从基因角度阐明 PACG 的早期诊断和治疗,以及调整心理状态对 PACG 预后的影响,从而达到提高患者视力水平的目标。

1 解剖结构因素

除了常见的前房结构异常外,近年研究发现晶状体、睫状体以及脉络膜的异常均与 PACG 的发病有关。

1.1 PACG 患者晶状体形态及位置 晶状体的厚度、前表面曲率和晶状体相对位置等在 PACG 发病机制中发挥重要作用。随着年龄的增加,导致 PACG 房角关闭的晶状体因素包括晶状体的前表面曲率较大、较厚的晶状体厚度和晶状体相对位置靠前,在这些情况下更容易出现虹膜膨隆,造成房角关闭,从而引发瞳孔阻滞型青光眼^[4-6]。采用眼前段光学相干断层扫描评估原发性急性闭角型青光眼(acute primary angle-closure glaucoma, APACG)患者前房参数时发现,由于晶状体曲率过高所致的青光眼急性发作占比最大,且与原发性房角关闭可疑状态(primary angle-closure suspect, PACS)和原发性房角关闭(primary angle closure, PAC)患者相比,PACG 患者的晶状体曲率最大^[7]。因此晶状体曲率较大这一突出特征可能在 APACG 的发展过程中发挥作用^[8]。通过回顾性分析 38 例晶状体悬韧带松弛或不完全脱位的青光眼患者的临床资料发现,晶状体悬韧带松弛使晶状体位置发生变化,可能导致晶状体-虹膜隔前移,引起虹膜膨隆、瞳孔阻滞、房角关闭等,最终出现眼压升高、前房结构改变^[9]。

1.2 PACG 患者睫状体形态及位置 随着眼科影像技术的发展,近年研究发现睫状体的解剖结构改变或位置异常可能与 PACG 急性发作有关。Marchini 等^[10]测量了 PACG 和正常眼的眼部参数,与正常眼相比,PACG 眼虹膜-睫状体距离和虹膜-小梁距离显著缩短,即 PACG 眼睫状体位置更靠前。此外,睫状体厚度与 PACG 也有密切联系。Wang 等^[11]和 Li 等^[12]研究发现,与正常人进行对比,无论是急性发作眼还是对侧眼的睫状体厚度均比正常组薄,且急性发作眼睫状体厚度最薄。然而 Ku 等^[13]认为睫状体较厚眼发生房角关闭的可能性更高。因此需要一项前瞻性纵向研究阐释葡萄膜不同部位动态变化之间的因果联系,从而更好地探索睫状体厚度与 PACG 的关系。

1.3 PACG 患者葡萄膜的变化 虹膜和脉络膜体积变化的动态过程对其周围结构的影响可能比解剖因素更为显著^[14]。虹膜动态变化是影响 PACG 发生的一个重要因素^[15],虹膜具有高密度的微血管和不寻常的血管分布模式,虹膜体积受虹膜微血管结构变化的影响^[16-17]。瞳孔扩大,减小约 1/2 虹膜体积,且导致虹膜膨隆加重^[18-20];虹膜微血管的变化也会影响虹膜体积,这可能与脉络膜血管的变化有关^[21]。虹膜体积变化随瞳孔生理性扩张而减小是房角关闭的潜在危险因素,动态虹膜体积变化可作为房角关闭的前瞻性检测指标^[14]。脉络膜厚度及功能异常、脉络膜渗漏在一定程度上会发生生理或病理性扩张,以响应动脉和静脉压力、血容量、胶体渗透压和眼压的瞬时变化。由于巩膜和角膜相对坚硬,后房玻璃体所占体积大,不容易被压缩,当晶状体和虹膜向前移动,导致前房角闭合和眼压急剧升高,会引起脉络膜扩张变薄^[22-23]。脉络膜扩张使脉络膜体积发生改变,产生的波动使虹膜-晶状体隔膜平面的位置发生迅速变化^[24-25]。虹膜体积缩小伴瞳孔扩张^[14,26]和脉络膜扩张^[22]等因素已被指出在 PACG 的发病机制中发挥关键作用。

2 遗传因素

PACG 是一种复杂的具有遗传易感性的疾病,通过 GWAS 分析发现了一些与 PACG 相关的易感基因位点。这一系列分子机制研究从功能学的角度阐明了 PACG 临床表现,解释了遗传因素与结构改变的相关性。

2.1 PLEKHA7 与 PACG 的眼流体动力学 普列克底物蛋白同源结构蛋白 7 同源域(pleckstrin homology domain containing family A member 7, PLEKHA7)在上皮细胞紧密连接和黏附连接招募旁胶蛋白中起重要作用^[27],一起控制上皮细胞和内皮细胞旁的通透性,这对黏附连接的维持和稳定至关重要^[28]。有研究表明在 PACG 相关结构(虹膜、睫状体和脉络膜)和血-水屏障结构(虹膜后上皮、非色素睫状上皮、虹膜和睫状体微血管)中均发现了 PLEKHA7 的特异性表达。考虑到 PLEKHA7 在维持调节细胞旁通透性的蛋白复合物中的作用,可能参与影响液体通过 Schlemm 管内壁的流动,推测其与房角闭合的病理生理学中异常流体动力学相关^[29]。因此,PLEKHA7 基因可能影响闭角型青光眼病理生理学中的流体动力学^[1]。

2.2 FERMT2 和 EPDR1 与 PACG 的细胞黏附 FERMT2 编码一种名为 PLEKHC1(pleckstrin homology domain containing family C member 1)的蛋白质,是细胞外基质的一种成分,可能在细胞黏附中发挥作用^[30]。EPDR1 称为室管膜相关蛋白-1,可以编码跨膜蛋白。它与原钙黏蛋白和室管膜类似,在细胞黏附中发挥重要作用。通过对 FERMT2 和 EPDR1 全基因组显著关联进行观察,发现其可能通过影响细胞-细胞黏附过程在 PACG 的发病机制中发挥重要作用^[31]。

2.3 COL11A1 与 PACG 的房角关闭 COL11A1 位于染色体 1p21 上,编码 XI 型胶原蛋白两条 α 链中的一条, XI 型胶原蛋白是胶原家族的成员,是间质细胞外基质(ECM)的主要成分^[32]。COL11A1 可能通过影响胶原的结构和功能进而影响 ECM,ECM 被认为是引起眼压升高和血-脑屏障流出阻力增加的重要因素,说明 ECM 中的 COL11A1 可能与房角关闭的病理过程有关^[33]。此外,房水流出通路中的 COL11A1 基因在青光眼患者筛板中表达上调,进一步提示 ECM 基因的表达和调控参与青光眼的发病机制^[34]。COL11A1 编码胶原蛋白,其产物表达异常可能表现为小梁网状细胞的改变和巩膜基质异常,与 PACG 的房角关闭有密切联系。

2.4 PCMTD1-ST18 和 ABCC5 与 PACG 的前房深度 PCMTD1-ST18 和 ABCC5 可能参与修饰前房深度的相关表达,前房深度是 PACG 解剖危险因素的定量特征,浅前房是 PACG 的危险因素之一,有报告指出 PCMTD1 和 ST18 之间的 rs1015213 是 PACG 易感位点,与前房深度较浅有关^[35]。ABCC5 的变异也影响前房深度并增加 PACG 发展的风险^[36]。此外,ABCC5 还被证明参与组织防御和细胞信号转导机制,这个发现支持了前房深度修饰变异在介导 PACG 风险中的作用^[37]。上述研究表明多个基因参与调节前房深度,是 PACG 发展的潜在风险。

2.5 其他候选基因 候选基因是根据某些直接或间接的线索选定的基因,一些单核苷酸多态性位点(single nucleotide polymorphisms, SNP)包括基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9、肝细胞生成因子(hepatocyte growth factor, HGF)、热休克蛋白 70(heat shock protein70, HSP70)和内皮一氧化氮合酶(eNOS)也是

PACG的基因生物标记。研究表明 MMP-9 具有重塑 ECM 的能力,它在调节小梁网流出方面发挥重要作用, MMP-9 在小梁网中的表达缺失可能会改变细胞信号,从而 影响房水流出和眼压^[38-39]。HGF 可通过调节 MMP 和 MMP 抑制剂影响眼球的生长发育, HGF 的 SNP 位点 rs1253665 和 rs5745718 与远视相关^[40], rs5745718 和 rs17427817 可能降低 PACG 的发病风险,对 PACG 起保护作用^[41]。PACG 急性发作时,高眼压会刺激机体 HSP70 的表达,Chen 等^[42]在分析 HSP70 对 APACG 的临床作用研究中发现,HSP70 表达与中央前房深度和周围前房深度呈正相关,与前房角度和眼压呈负相关($P < 0.001$)。eNOS 是一种压力调节性基因,当机体处于缺氧或创伤条件下, eNOS 会调控机体产生大量的一氧化氮(NO)。当眼压升高压迫视神经,可能引起组织缺血缺氧,导致 NO 水平增高,表明青光眼视神经病变可能与 NO 有关^[43],因此 eNOS 的表达异常可能通过影响血液流动引起神经退行性病变。上述 SNP 在 PACG 发病机制中的贡献仍有待证实。

3 心理生理应激因素

关于 PACG 的致病机制仍有许多无法解释的现象。临床上 PACG 患者比一般人群更容易出现焦虑和抑郁, PACG 发生诱因还包括应激反应和心理因素,这些因素促进了 PACG 的病程发展^[44]。Ventura^[45]假设心理应激可能通过不同途径影响青光眼:(1)心理应激诱导交感肾上腺髓轴释放儿茶酚胺,引起血管痉挛,损害视网膜神经节细胞轴突功能;(2)慢性应激引起下丘脑-垂体-肾上腺轴过度活动,系统性地提高组织内糖皮质激素水平,特别是小梁网,从而增加房水流出的阻力;(3)已知情绪压力会增加炎症和细胞因子,如肿瘤坏死因子- α ,可能会损害视网膜神经节细胞。心理和生理应激还可能参与 PACG 的急性发作,应激是急性闭角型青光眼的的一个重要病因,压力在 APACG 中可能起到重要的累积作用,因为患者的情绪状态会影响眼压变化,降低眼压可防止房角闭合^[46]。对于 PACG 患者不能只关注眼睛而忽视身体的其他部分,其可通过心理影响、疾病本身的视觉影响等多种方式影响患者的生活质量。未来的研究应该综合研究 PACG 的生物学、心理和社会方面之间复杂的相互作用,以更好地探索其病理生理学和治疗方案。

4 讨论与小结

PACG 的发生机制主要是房角结构异常,导致房角关闭、房水循环受阻。目前的治疗主要是降低眼压,对视力及视野的损伤无法挽回。多数患者就诊时,视神经已受到严重损伤,视野缺损严重。近年青光眼相关基因通过 GWAS 被研究发现,并开始定义相关基因的生物学途径和过程,这将可能成为新的基因治疗目标。相关基因的发现也使得基于基因的检测能够在不可逆失明发生之前识别出有危险的个体,对 PACS 或 PAC 能更早地诊断,并运用相应的药物控制疾病的进展。目前研究从细胞分子层面,根据 MYOC、OPTN 和 TBK1 突变引起的分子和细胞事件,提出了一些早发性青光眼患者可能的治疗靶点^[47],如 D3R 作为调节眼压的潜在靶点,已经在动物实验得到证实^[48]。

PACG 作为一种典型的身心疾病,其发展不光局限于眼球内,随着磁共振成像技术的发展,整个脑功能和视觉通路被进一步认识,早期青光眼患者的功能性磁共振成像显示外侧膝状核反应减弱^[49]。此外,PACG 还与情绪有

关,改善 PACG 预后需要调整心理状态,平衡交感-副交感神经活动等新的治疗策略和创新药物研究证明 PACG 在早期阶段是可以预防的,PACG 的管理将在不久的将来出现新的模式。

参考文献

- 1 Vithana EN, Khor CC, Qiao CY, et al. Genome-wide association analyses identify three new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma. *Nat Genet* 2012; 44(10): 1142-1146
- 2 Lee MC, Shei W, Chan AS, et al. Primary angle closure glaucoma (PACG) susceptibility gene *PLEKHA7* encodes a novel Rac1/Cdc42 GAP that modulates cell migration and blood-aqueous barrier function. *Hum Mol Genet* 2017; 26(20): 4011-4027
- 3 Kong XM, Yan MN, Sun XH, et al. Anxiety and depression are more prevalent in primary angle closure glaucoma than in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 2015; 24(5): e57-e63
- 4 Sun XH, Dai Y, Chen YH, et al. Primary angle closure glaucoma: what we know and what we don't know. *Prog Retin Eye Res* 2017; 57: 26-45
- 5 Wyatt H, Ghosh J. Behaviour of an iris model and the pupil block hypothesis. *Br J Ophthalmol* 1970; 54(3): 177-185
- 6 Chen HY, Lin CL. Comparison of medical comorbidity between patients with primary angle-closure glaucoma and a control cohort: a population-based study from Taiwan. *BMJ Open* 2019; 9(3): e024209
- 7 Moghimi S, Fathollahzadeh N, Chen R, et al. Comparison of fellow eyes of acute primary angle closure and phacomorphic angle closure. *J Glaucoma* 2019; 28(3): 194-200
- 8 Moghimi S, Torkashvand A, Mohammadi M, et al. Classification of primary angle closure spectrum with hierarchical cluster analysis. *PLoS One* 2018; 13(7): e0199157
- 9 马伊. 晶状体悬韧带松弛或不完全脱位继发青光眼的临床分析. *国际眼科杂志* 2018; 18(4): 723-725
- 10 Marchini G, Pagliaruso A, Toscano A, et al. Ultrasound biomicroscopic and conventional ultrasonographic study of ocular dimensions in primary angle-closure glaucoma. *Ophthalmology* 1998; 105(11): 2091-2098
- 11 Wang ZH, Chung C, Lin JL, et al. Quantitative measurements of the ciliary body in eyes with acute primary-angle closure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(7): 3299-3305
- 12 Li XY, Wang W, Huang WB, et al. Difference of uveal parameters between the acute primary angle closure eyes and the fellow eyes. *Eye (Lond)* 2018; 32(7): 1174-1182
- 13 Ku JY, Nongpiur ME, Park J, et al. Qualitative evaluation of the iris and ciliary body by ultrasound biomicroscopy in subjects with angle closure. *J Glaucoma* 2014; 23(9): 583-588
- 14 Quigley HA, Silver DM, Friedman DS, et al. Iris cross-sectional area decreases with pupil dilation and its dynamic behavior is a risk factor in angle closure. *J Glaucoma* 2009; 18(3): 173-179
- 15 陈思源, 刘姗姗, 范晓军, 等. 原发性青光眼患者虹膜变化的研究. *医学信息* 2021; 34(8): 53-56
- 16 Yang HF, Yu PK, Cringle SJ, et al. Intracellular cytoskeleton and junction proteins of endothelial cells in the porcine iris microvasculature. *Exp Eye Res* 2015; 140: 106-116
- 17 Yang HF, Yu PK, Cringle SJ, et al. Microvascular network and its endothelial cells in the human iris. *Curr Eye Res* 2018; 43(1): 67-76
- 18 Zhang Y, Li SZ, Li L, et al. Dynamic iris changes as a risk factor in primary angle closure disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(1): 218-226
- 19 Zhang Y, Li SZ, Li L, et al. Quantitative analysis of iris changes after physiologic and pharmacologic mydriasis in a rural Chinese population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(7): 4405-4412
- 20 Li SN, Jiang J, Yang YQ, et al. Pupil size associated with the largest

- iris volume in normal Chinese eyes. *J Ophthalmol* 2018; 2018: 8058951
- 21 Raviola G, Butler JM. Morphological evidence for the transfer of anionic macromolecules from the interior of the eye to the blood stream. *Curr Eye Res* 1985; 4(4): 503-516
- 22 Quigley HA, Friedman DS, Congdon NG. Possible mechanisms of primary angle-closure and malignant glaucoma. *J Glaucoma* 2003; 12(2): 167-180
- 23 Hata M, Hirose F, Oishi A, et al. Changes in choroidal thickness and optical axial length accompanying intraocular pressure increase. *Jpn J Ophthalmol* 2012; 56(6): 564-568
- 24 Gao K, Li F, Li YQ, et al. Anterior choroidal thickness increased in primary open-angle glaucoma and primary angle-closure disease eyes evidenced by ultrasound biomicroscopy and SS-OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59(3): 1270-1277
- 25 Wang YX, Jiang R, Ren XL, et al. Intraocular pressure elevation and choroidal thinning. *Br J Ophthalmol* 2016; 100(12): 1676-1681
- 26 Aptel F, Denis P. Optical coherence tomography quantitative analysis of iris volume changes after pharmacologic mydriasis. *Ophthalmology* 2010; 117(1): 3-10
- 27 Harris TJC, Tepass U. Adherens junctions: from molecules to morphogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010; 11(7): 502-514
- 28 Meng WX, Mushika Y, Ichii T, et al. Anchorage of microtubule minus ends to adherens junctions regulates epithelial cell-cell contacts. *Cell* 2008; 135(5): 948-959
- 29 Heimark RL, Kaochar S, Stamer WD. Human Schlemm's canal cells express the endothelial adherens proteins, VE-cadherin and PECAM-1. *Curr Eye Res* 2002; 25(5): 299-308
- 30 Shen ZL, Ye YJ, Kauttu T, et al. Novel focal adhesion protein kindlin-2 promotes the invasion of gastric cancer cells through phosphorylation of integrin $\beta 1$ and $\beta 3$. *J Surg Oncol* 2013; 108(2): 106-112
- 31 Khor CC, Do T, Jia HY, et al. Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma. *Nat Genet* 2016; 48(5): 556-562
- 32 Stamer WD. The cell and molecular biology of glaucoma: mechanisms in the conventional outflow pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(5): 2470-2472
- 33 George R, Paul PG, Baskaran M, et al. Ocular biometry in occludable angles and angle closure glaucoma: a population based survey. *Br J Ophthalmol* 2003; 87(4): 399-402
- 34 Kirwan RP, Wordinger RJ, Clark AF, et al. Differential global and extra-cellular matrix focused gene expression patterns between normal and glaucomatous human lamina cribrosa cells. *Mol Vis* 2009; 15: 76-88
- 35 Day AC, Luben R, Khawaja AP, et al. Genotype-phenotype analysis of SNPs associated with primary angle closure glaucoma (rs1015213, rs3753841 and rs11024102) and ocular biometry in the EPIC-Norfolk Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2013; 97(6): 704-707
- 36 Nongpiur ME, Khor CC, Jia HY, et al. ABC5, a gene that influences the anterior chamber depth, is associated with primary angle closure glaucoma. *PLoS Genet* 2014; 10(3): e1004089
- 37 Jedlitschky G, Burchell B, Keppler D. The multidrug resistance protein 5 functions as an ATP-dependent export pump for cyclic nucleotides. *J Biol Chem* 2000; 275(39): 30069-30074
- 38 Robertson JV, Siwakoti A, West-Mays JA. Altered expression of transforming growth factor beta 1 and matrix metalloproteinase-9 results in elevated intraocular pressure in mice. *Mol Vis* 2013; 19: 684-695
- 39 Schlötzer-Schrehardt U, Lommatzsch J, Kuchle M. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(3): 1117-1125
- 40 杨瑾, 孙嘉悦, 刘涛. 原发性闭角型青光眼遗传流行病学研究进展. *眼科新进展* 2019; 39(4): 389-393
- 41 Jiang ZX, Liang K, Ding BQ, et al. Hepatocyte growth factor genetic variations and primary angle-closure glaucoma in the Han Chinese population. *PLoS One* 2013; 8(4): e60950
- 42 Chen H, Tian AJ, Wu YX, et al. HSP70 expression before and after treatment and its clinical value in patients with acute angle-closure glaucoma. *Exp Ther Med* 2021; 21(3): 253
- 43 Awadalla MS, Thapa SS, Hewitt AW, et al. Association of eNOS polymorphisms with primary angle-closure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(3): 2108-2114
- 44 吕冬蕾, 宋继科, 毕宏生. 慢性心理应激与急性闭角型青光眼. *吉林中医药* 2017; 37(2): 155-158
- 45 Ventura LM. Psychoneuroimmunology: application to ocular diseases. *J Ocul Biol Dis Infor* 2009; 2(2): 84-93
- 46 Tan ZY, Tung TH, Xu SQ, et al. Personality types of patients with glaucoma: a systematic review of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100(23): e25914
- 47 Wiggs JL, Pasquale LR. Genetics of glaucoma. *Hum Mol Genet* 2017; 26(R1): R21-R27
- 48 Leggio GM, Bucolo C, Platania CBM, et al. Current drug treatments targeting dopamine D3 receptor. *Pharmacol Ther* 2016; 165: 164-177
- 49 Zhang P, Wen W, Sun XH, et al. Selective reduction of fMRI responses to transient achromatic stimuli in the magnocellular layers of the LGN and the superficial layer of the SC of early glaucoma patients. *Hum Brain Mapp* 2016; 37(2): 558-569