

引用本文:李丽,吴志鸿.Toll样受体4与原发开角型青光眼的研究进展[J].安徽医药,2021,25(10):1916-1920.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.10.002.



◇ 综述 ◇

Toll样受体4与原发开角型青光眼关系的研究进展

李丽,吴志鸿

作者单位:中国人民解放军总医院第三医学中心眼科医学部,北京100039

通信作者:吴志鸿,女,主任医师,硕士生导师,研究方向为青光眼,Email:fswuzhihong@sina.com

基金项目:北航-首医大数据精准医疗高精尖创新中心同仁分中心开放基金项目(BHTR-KFJJ-202017)

摘要: Toll样受体4(Toll-like receptors, TLR4)是目前TLR家族中发现最早且研究最为深入的一个重要分子,它是脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的主要受体,TLR4的激活能刺激机体释放多种炎症因子,使机体产生天然免疫反应。原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)是一种慢性、进行性的视神经退行性疾病,世界卫生组织将其列为世界第二大致盲眼病。一些研究表明,POAG与免疫反应密切相关,是一种自身免疫疾病。TLR4出现在POAG的小梁网(trabecular meshwork, TM)和视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)中,与青光眼的发生密切相关。近几年来大家对TLR4的结构、信号通路及其在POAG发病机制和治疗中的作用有了初步的了解,本研究就TLR4与POAG关系的研究进展结果做一总结。

关键词: Toll样受体4; 青光眼,开角型; 转化生长因子- β ; 小梁网; 基因多态性; 视网膜神经节细胞; 综述

Research progress on the relationship between toll-like receptor 4 and primary open-angle glaucoma

LI Li, WU Zhihong

Author Affiliation: Senior Department of Ophthalmology, The Third Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100039, China

Abstract: Toll-like receptor 4 (TLR4) is the earliest and most deeply studied important molecule in the TLR family, which is the main receptor of lipopolysaccharides (LPS). TLR4 can stimulate the body to release a variety of inflammatory factors, causing the body to produce a natural immune response. Primary open-angle glaucoma (POAG) is a chronic and progressive optic nerve degenerative disease, which is ranked as the world's second blinding eye disease by the World Health Organization. Some studies have shown that POAG is closely related to immunity and is an autoimmune disease. TLR4 appears in the trabecular meshwork (TM) and retinal ganglion cells (RGC) of POAG and is closely related to glaucoma. In recent years, researchers have a preliminary understanding of the structure and signal pathway of TLR4, as well as its pathogenesis and therapeutic effect in POAG. This study summarizes the research results and progresses on the relationship between TLR4 and POAG.

Key words: Toll-like receptor 4; Glaucoma, open-angle; Transforming growth factor- β ; Trabecular meshwork; Gene polymorphism; Retinal ganglion cells; Review

原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)是青光眼中最常见的类型之一,其病因不明,可能与遗传有关。眼压(intraocular pressure, IOP)升高和视神经缺血是POAG的主要危险因素,此外,年龄、种族、糖尿病及高血压病史等也是导致POAG发病的危险因素。POAG的组织学表现为小梁网胶原纤维和弹性纤维变性,小梁网及schlemm管内壁下细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积等病理改变,这些病理改变引起房水外流受阻,眼压升高,但不会导致房角关闭,因而称其为开角型青光眼。POAG发病隐匿,早期仅表现为眼压不稳定,到晚期才出现视神经损害和视野缺损

等视功能严重损害,是眼科难治性疾病之一。一些证据表明先天免疫成分参与了原发性开角型青光眼的致病机制^[1],与TLR4激活后刺激机体产生天然免疫反应相关联,两者之间关系的研究值得更深入的总结与探讨。

1 TLR4的结构和作用

2011年Hoffmann和Beutler发现了天然免疫系统中的Toll样受体(Toll like receptors, TLRs)^[2]。TLR4来源于TOLL样受体家族,目前已发现人体内的TLRs有10种,分别是TLR 1~10,它们广泛表达于中性粒细胞、单核-巨噬细胞等各种免疫细胞及多种内皮和上皮细胞^[3]。TOLL样受体的同源分子都是

I型跨膜蛋白,可分为胞膜外区,胞浆区和跨膜区三部分,胞膜外区的氮端约有16-28个亮氨酸富集重复序列(leucine-rich repeats, LRRs),主要用来识别病原模式相关分子(pathogen associated molecular patterns, PAMPS);胞浆区的碳端有TOLL/IL-1受体(Toll/interleukin receptor-1, TIR)结构域, TIR与I型白细胞介素1(interleukin receptor-1, IL-1)受体结构具有同源性,信号转导途径也相同,其与IL-1一样在免疫反应中具有重要作用。TIR不识别分子,但通过TIR-TIR联合与含TIR的接头蛋白相互作用来传递信号, TIR是Toll样受体蛋白向下游进行信号转导的核心元件,所以主要用来激活下游信号通路。TIR有两个辅助受体,分别是髓系分化抗原(MD2)和LRR结构蛋白(CD14),与TIR共同构成一个三聚体受体^[4]。在MD2和CD14的协同作用下, TLR4与配体结合,激活信号传导通路来发挥相应的细胞效应。

2 TLR4的配体和激活途径

2.1 TLR4的特异性配体 机体的天然免疫系统依赖于一些模式识别受体(PRRs)来识别配体,损伤相关分子模式(DAMPs)和PAMPs均可识别PRRs。DAMPs是组织或细胞受到损伤和低氧等因素刺激后释放到细胞间或血液循环中的一类物质, PAMPs则是病毒、真菌、原虫等病原微生物上的保守结构^[5]。TLRs就属于模式识别受体,对其配体的识别具有特异性,且不同的TLRs识别其对应的配体。

TLRs的配体包括内源性配体和外源性配体^[6],内源性配体是指DAMPs,主要源自细胞外基质的降解成分,如高迁移率族蛋白B1(HMGB1)、纤连蛋白、热休克蛋白和透明质酸低聚糖等^[7]。外源性配体是PAMPs,主要指LPS。LPS是一种由脂质和多糖构成的物质(糖脂质),常来源于革兰阴性细菌细胞壁外壁,它也是Toll样受体4的主要配体。LPS的生理作用是通过与细胞膜表面的TLR4结合,从而激活信号通路,引起一系列炎性细胞因子和趋化因子释放,使机体产生免疫应答反应。在血清里, LPS由LPS结合蛋白运送到单核及巨噬细胞细胞膜表面的CD14上,形成一个复合体,再与TLR4/MD2相互作用,激活TLR4下游信号通路^[1,4]。

2.2 TLR4的激活途径 TLRs的激活途径根据衔接蛋白不同可分为髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖通路和MyD88非依赖通路^[8]。MyD88是Toll样受体信号通路中的关键衔接蛋白分子,由296个氨基酸残基组成,其羧基末端含有TIR结构域,能与TLR4的TIR结构域结合,并向下游传递信号,在传递上游信号通路和疾病的发

展中起着重要作用。MyD88非依赖通路是含有TIR结构域的衔接蛋白诱导干扰素- β [TIR-domain-containing adapter-inducing interferon(IFN)- β , TRIF]通路,故又称为TRIF依赖性途径,两条通路共同作用促使TLRs被激活^[9],引发机体炎症反应。在TLRs家族中, TLR3由MyD88非依赖性途径介导,其他TLRs则由MyD88依赖途径介导^[10], TLR4也可激活MyD88非依赖性通路产生I型干扰素的受体,是唯一一个可由两条通路介导的Toll样受体。

TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路: MyD88依赖性途径中, TLR4与配体结合后形成TLR4/MD-2复合物并二聚化,再与MyD88的TIR结构域结合后激活MyD88,形成有活性的TLR4/MyD88复合物,该复合物可激活细胞内的白细胞介素1受体相关蛋白激酶4(IRAK-4),使白细胞介素1受体相关蛋白激酶-1(IRAK-1)和白细胞介素1受体相关蛋白激酶-2(IRAK-2)两者磷酸化后形成复合体(IRAK1/2), IRAK1/2与肿瘤坏死因子受体相关因子6(TRAF6)结合,从而激活I κ B激酶(I κ B kinase, IKK), IKK促使胞质区内的核转录因子- κ B(NF- κ B)活化,最终使NF- κ B进入细胞核激活多种炎性基因的转录,并进一步翻译,释放各种炎性因子(TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等)和趋化因子等,参与免疫反应^[6,11]。TLR4/MyD88/NF- κ B转导通路在维持免疫平衡中发挥着重要作用,对移植排斥反应、炎症性肠病、心肌梗死、心肌炎、缺血再灌注损伤以及肿瘤等多种疾病都起着非常关键的作用^[10]。

3 TLR4与POAG的关系

3.1 TLR4在青光眼病人视网膜和虹膜组织中表达发生改变 近年来,大量文献报道青光眼的发病与分子免疫、细胞免疫及自身免疫均有关系,有研究称自身免疫是POAG发病机制的一个关键步骤^[12]。POAG使视网膜某些组织成分变化而产生免疫原性,引发自身免疫反应,导致视网膜遭到损害。例如, Boehm等^[13]将POAG病人与非青光眼病人(对照组)对比研究,使用抗原微阵列分析两组受试者房水和血清中的自身抗体反应性,发现与对照组相比, POAG中出现了几组明显增加和降低的抗体反应。该研究表明在POAG病人房水和血清中出现的抗体属于自身免疫抗体, POAG与自身免疫反应相关。

一些证据显示其在青光眼的视网膜中会发生改变。沙倩^[14]建立大鼠慢性高眼压模型作为实验组,与空白对照组(正常大鼠)同时行免疫组织化学染色,观察视网膜上TLR4表达的情况。实验结果显示正常大鼠视网膜色素上皮有少量TLR4表达,

而高眼压模型在造模后的 1~56 d 内 TLR4 在视网膜上的表达均高于空白对照组,并于第 7 天达到高峰,然后有所下降,但均高于正常组的表达水平,该研究提示 TLR4 可能在高眼压病变中起免疫调节作用。TLR4 除了可能在青光眼视网膜中表达上调外,也有证据显示其可能在虹膜组织中发生表达改变,如王乾、刘新^[15]统计了 90 例急性闭角型青光眼病人,根据视野损伤程度将病人分为轻、中、重三个小组,选取同期入院的 32 例白内障病人作为对照组,并检测实验组与对照组病人的虹膜组织中 TLR4 和 MYD88 蛋白表达水平。分析结果显示重度组视神经损伤的 TLR4 和 MYD88 的蛋白表达水平明显高于视神经损伤轻、中组和对照组。TLR4 作为一种天然免疫受体,在青光眼病人视网膜和虹膜组织中表达的变化与 POAG 的相关性,值得更深入一步的研究。

3.2 TLR4 基因与 POAG 的关系

3.2.1 TLR4 基因多态性与 POAG 近几年来,基因多态性与 POAG 的关系引起越来越多的人关注,已有证据显示超过 20 个候选染色体与 POAG 相关联^[16]。基因多态性有多种类型,其中最常见的是单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP), SNP 主要是指在基因组水平上由单个核苷酸的变异所引起的 DNA 序列多态性^[17]。大量研究发现 12 个基因 (APE1, APOE, CAV1 / CAV2, MMP, OPTN, PLXDC2, SLC23A2, TIMP1, TLR4, TMC01, XRCC1, ZP4) 中的 20 个 SNPs 可作为 POAG 的预测风险因子,但未来仍需要更多的证据来验证^[16]。

TLR4 基因多态性与 POAG 关联的 meta 分析结果显示, TLR4 基因中的 rs4986791, rs2149356, rs1927911, rs10759930, rs1927914, rs7037117 和 rs12377632 等多个 SNPs 与 POAG 密切相关; TLR4 基因多态性可能会增加 POAG 病人的易感性,在等位基因对比模型中, TLR4 rs1927911, rs2149356, rs4986791, rs7037117 和 rs10759930 增加了 POAG 的易感风险^[16,18]。对于种族而言, rs1927911, rs10759930 和 rs7037117 可能会增加亚洲人的患病风险,而 rs12377632 和 rs2149356 可能会增加亚洲人和墨西哥人的患病风险。在日本人群中, rs1927911 和 rs7037117 与 POAG 和 NTG 病人有关^[19]。在不同的种族和样本量中 TLR4 基因多态性对 POAG 产生的影响有所差异,甚至可能产生完全相反的作用。一项研究表明, TLR4 中的 rs4986791 增加了墨西哥人患 POAG 的风险^[20],然而另一项对沙特阿拉伯人群的研究却表明,未检测到 rs4986791 与 POAG 有任何直接关联^[21]。

3.2.2 TLR4 基因的上调与 POAG TLR4 基因的上

调与青光眼的神经变性相关, Astafurov 等^[22]为了弄清楚微生物群引起的慢性亚临床炎症是否与中枢神经系统变性有关,先假设慢性亚临床炎症(如口腔微生物定植在人类身上引起的炎症)可能会加剧青光眼的神经退行性变,再通过分析青光眼病人和对照组的人类样本,最终发现青光眼病人的口腔细菌计数更高。根据观察结果,为了验证这一假设,他们在两种独立的青光眼动物模型中给予低剂量皮下脂多糖诱发慢性炎症,两个月后评估视网膜和视神经中的青光神经变性。结果显示在两种不同的青光眼动物模型中低剂量 LPS 给药均导致了轴突变性和神经元丢失增强,并且观察到视神经和视网膜中的小胶质细胞活化以及 TLR4 信号和补体系统的上调;这项研究表明 TLR4 基因的上调可导致青光眼视神经变性增强。总之, TLR4 基因的调节对 POAG 的发病机制起着非常关键的作用。

3.3 TLR4 的激活可通过介导 TGF- β 信号产生作用 转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 是一种与细胞增殖、凋亡、肿瘤抑制、细胞迁移、细胞生长分化和免疫等相关的多功能细胞因子,属于 TGF- β 超家族,广泛表达于多个组织和器官^[23]。在脊柱动物中 TGF- β 存在 5 种亚型,其中哺乳动物主要有 TGF- β 1, TGF- β 2 和 TGF- β 3 三种亚型,分布于全身,三种亚型功能相似。在这三种同型中,与眼密切相关的是 TGF- β 2,对 TGF- β 2-TLR4 信号相互作用在青光眼中的作用研究也最为广泛^[23-24],也是近年来青光眼病因研究的一个热点因子。有研究证明, TGF- β 2 在 POAG 病人的房水和视神经星形胶质细胞中含量不断增加,它是导致小梁网和细胞外基质结构变化的关键因素^[25]。

在某些纤维化疾病,如肾纤维化、肺纤维化和硬皮病等疾病中, TGF- β 能使 ECM 蛋白表达增加,并阻止其降解,促使组织器官纤维化,导致疾病的发生发展。配体激活 TLR4 能增强成纤维细胞对于 TGF- β 信号的敏感度, TLR4 激活后可通过纤维连接蛋白控制 TGF- β 信号导致 ECM 基因的表达,进而引起细胞组织纤维化^[26]。

骨形态发生蛋白-7 (bone morphogenetic protein-7, BMP-7) 和骨形态发生蛋白-4 (bonemorphogenetic protein-4, BMP-4) 能有效地拮抗 TGF- β 2 诱导的小梁网细胞 ECM 沉积,而 TLR4 的激活可抑制骨形态发生蛋白 (BMP) 假性受体,降低对 TGF- β 2 的拮抗作用,增强 TM 中 ECM 的沉积^[27]。TLR4 也可通过下调活化素膜结合抑制剂 (bmp and activin membrane-bound inhibitor, BAMBI), 增强 TGF- β 信号,导致 ECM 沉积增加^[28]。由此可见, TLR4 的激活能够通

过介导 TGF- β 信号来产生作用。在正常眼的小梁网和视神经乳头中也存在 TGF- β 2, 但不会产生 TM 纤维化的作用。有相关证据显示, TGF- β 信号通路激活也能引起视乳头损伤^[24]。

3.4 TLR4 的激活导致 TM 纤维化 TM 是小梁细胞粘附于小梁柱上形成的筛网状结构, 房水从小梁网孔引流, 引流是否通畅与网孔大小有关。在 POAG 中, 引起 IOP 升高的主要原因是房水经 TM 流出受阻, 其中的机制包括小梁细胞变性、脱落, TM 条索增粗, 网眼变窄或闭锁, 引起 TM 的结构、收缩能力改变和 ECM 的过度堆积, 造成 TM 纤维化而失去对房水流出的控制, 最终导致 POAG 的发生与发展。ECM 是存在于细胞之间的动态网状结构, 研究证明 ECM 的含量和成分变化会改变 TM 网孔的大小和流畅程度, 进而影响房水外流阻力, 引起眼压的变化^[29]。TLR4 对 TM 的影响主要是通过 TGF- β 来实现的: 小梁网 ECM 增加和 TGF- β 浓度升高有关^[30], 一方面, TGF- β 与受体结合能使小梁细胞产生的胶原蛋白、弹性蛋白、层粘连蛋白和纤维连接蛋白等 ECM 蛋白增多^[31]; 另一方面, 在正常生理情况下, 基质金属蛋白酶类 (matrix metalloproteinase, MMPs) 及基质金属蛋白酶类组织抑制因子 (TIMPs) 相互作用, 使 ECM 的合成与降解处于一种平衡状态, 当这种平衡被打破, 会导致 ECM 的沉积及其结构成分改变。MMPs 是一组金属离子依赖的蛋白酶, 能降解 ECM; TIMPs 是 MMPs 的天然拮抗因子, 能阻止 MMPs 吸收金属离子, 抑制其活性。TGF- β 可促进小梁细胞合成基质金属蛋白酶类抑制因子和组织纤维蛋白溶酶原激活因子等物质, 可抑制 MMPs 的活性, 间接阻止 ECM 降解^[32]; 也有报道证实 TGF- β 能够促进小梁细胞合成转谷氨酰胺酶^[33], 该酶能改变 ECM 结构, 使其稳定性加强, 对化学、机械和酶的抵抗力增强, 最终导致 ECM 降解减少。以上几种方式均会导致 ECM 堆积, 房水流出受阻, 引起 POAG 发病。总之, TLR4 激活后与 TGF- β 相互作用可导致 TM 纤维化。

3.5 TLR4 的激活在 POAG 中对 RGC 的影响 POAG 的特征性改变是视网膜大量 RGC 凋亡、损伤及其突触的变性, 引起视神经进行性损伤, 最终导致病人视野缺损, 视力丧失。RGC 的凋亡可能由青光眼病人眼压升高引起视网膜缺血-再灌注损伤诱导发生^[34]。一方面, 视网膜缺血-再灌注损伤会导致组织细胞产生一系列炎性因子, 如高迁移率族蛋白 B1、热休克蛋白-72 等 TLR4 内源性配体, 这些内源性配体能被 TLR4 识别并触发信号传导, 引起组织损伤, 给予 TLR4 阻断剂后可降低损伤。内源性

配体激活 TLR4 可能是缺血-再灌注损伤引起 RGC 凋亡的主要免疫应答方式^[1,26]。另一方面, 小胶质细胞是脑内重要的神经细胞, 分布于整个中枢神经系统, 具有抗原呈递的作用, 同时也能分泌细胞炎性因子, 参与机体免疫反应。视神经属于中枢神经系统的一部分, 其中神经胶质细胞占 90% 以上, 这些神经胶质细胞在青光眼发病中起着重要的调节作用。小胶质细胞对神经炎症反应灵敏, 能迅速被激活, 激活的小胶质细胞形态功能发生变化, 活化后细胞体积增大, 形态各异, 功能上出现增殖、迁移、吞噬等改变, 同时分泌细胞因子和细胞毒性物质, 参与损伤所致炎症, 在炎症后期, 则分泌神经营养因子, 有利于神经元的营养与修复。小胶质细胞在正常眼中维持其正常功能, 参与炎症反应, 防止视神经出现不可逆损伤, 其介导的神经炎症在疾病的转归过程中也有非常重要的作用^[35], 但是小胶质细胞过度激活或失控会分泌大量的炎症介质, 引起神经毒性, 因此小胶质细胞既能保护神经, 也能损伤神经。在 POAG 中, TLR4 与小胶质细胞大量结合, 使其过度活化后, 对视神经产生细胞毒性效应, 从而导致 RGC 大量死亡, 视神经进行性损害。所以, 激活后的 TLR4 信号通路既发挥本身固有的作用, 又通过小胶质细胞损伤 RGC。

4 TLR4 与 POAG 的治疗与展望

TLR4 引起炎症反应的整个过程中, 需要多个因子及细胞的参与, 抑制每个环节都可能影响疾病的进展。以 TLR4 作为靶位, 抑制 TLR4 表达或阻断 TLR4 信号通路可能为临床预防和治疗 POAG 提供新的策略。目前, 正在研究且已有应用于临床治疗的有 TLR4 抑制剂和基因敲除, 可治疗动脉粥样硬化血管疾病和系统性红斑狼疮等疾病; 在 POAG 中, TLR4 抑制剂和基因敲除通过阻断 TLR4 信号通路的方式来抑制 TM 纤维化和视神经损伤, 例如有一种小分子环己烯衍生物 TAK-242 即乙基 (6R)-6- [N-(2-氯-4-氟苯基) 氨磺酰基] 环己-1-烯-1-羧酸酯^[24-25], 它通过结合 TLR4 细胞内结构域的元件来阻碍 TLR4 与衔接蛋白的相互作用, 抑制 TLR4 的信号传导, 达到治疗 POAG 的目的。另外, 也能以 TGF- β 作为靶位, 通过抑制 TGF- β 信号通路来抑制 TM 纤维化, 即靶向 TGF- β 治疗 POAG。目前一种靶向调节 TGF- β 2 信号通路的反义寡核苷酸正在用于临床试验^[31], 该反义寡核苷酸可降低 TGF- β 2 的产生, 此实验目的是评估其对改善接受小梁切除术的 POAG 病人的手术效果。但有关这方面的研究目前尚不完善, 仍需进一步的实践与应用。

除了以 TLR4 和 TGF- β 2 作为靶点来治疗 POAG

的方式外,还需更深层次地挖掘TLR4信号通路的各个分子及其作用,为POAG的治疗寻找新途径。

参考文献

- [1] 杨海燕.TLR4及MyD88在急性闭角型青光眼患者虹膜中的表达[D].长春:吉林大学,2015.
- [2] VOLCHENKOV R, SPRATER F, VOGELSAANG P, et al. The 2011 Nobel Prize in physiology or medicine[J]. Scand J Immunol, 2012, 75(1):1-4.
- [3] 臧博文,王宝军.TLR2、TLR4相关疾病的研究进展[J/OL].临床医药文献电子杂志,2019,6(70):188,190.https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/lcyydz201970168.
- [4] 蔡炳炳,朱进,汪茂荣.Toll样受体4信号通路研究进展[J].医学研究生学报,2015,(11):1228-1232.
- [5] 丁焯,任静宜,于洪强,等.病原相关分子模式和损伤相关分子模式在免疫炎症反应中的作用[J].国际口腔医学杂志,2016,43(2):172-176.
- [6] 朱雪坤,杨日芳,孟艳秋.Toll样受体4配体的研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2016,30(4):389-396.
- [7] 钟静静,万岩岩,刁昱文,等.Toll样受体靶向药物的研究进展[J].生命科学,2015,27(4):439-444.
- [8] 黄萃园,张洪,白瑞丹.Toll样受体4重组质粒及稳转HepG2细胞株的构建[J].安徽医药,2018,22(9):1714-1718.
- [9] BRUNO K, WOLLER SA, MILLER YI, et al. Targeting toll-like receptor-4 (TLR4) — an emerging therapeutic target for persistent pain states[J]. Pain, 2018, 159(10):1908-1915.
- [10] 陈晶,赵承梅,刘刚,等.TLRs/MyD88信号转导通路的应用研究进展[J].继续医学教育,2019,33(5):135-137.
- [11] TAKEDA K, AKIRA S. Toll-like receptors[J]. Curr Protoc Immunol, 2015, 109:1-10.
- [12] THUN UND HOHENSTEIN-BLAUL NVON, BELL K, PFEIFFER N, et al. Autoimmune aspects in glaucoma [J]. European Journal of Pharmacology, 2016, 787:105-118
- [13] BOEHM N, WOLTERS D, THIEL U, et al. New insights into autoantibody profiles from immune privileged sites in the eye: a glaucoma study[J]. Brain Behav Immun, 2012, 26(1):96-102.
- [14] 沙倩.TLR4及NF- κ B信号转导通路在大鼠慢性高眼压视网膜损伤中的作用及机制的探讨[D].沈阳:中国医科大学,2009:1-81
- [15] 王乾,刘新.急性闭角型青光眼发病机制与Toll样受体及髓样分化因子88免疫调节作用的相关性分析[J].临床眼科杂志,2016,24(6):517-519.
- [16] CHEN M, YU X, XU J, et al. Association of gene polymorphisms with primary open angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60(4):1105-1121.
- [17] 王云飞,张国秋,吴焘,等.单核苷酸多态性与骨性关节炎的相关研究进展[J/OL].中西医结合心血管病电子杂志,2019,7(25):16-17.DOI:CNKI:SUN:ZXJH.0.2019-25-011.
- [18] LIN Z, HUANG S, SUN J, et al. Associations between TLR4 polymorphisms and open angle glaucoma: a meta-analysis [J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 6707650. DOI: 10.1155/2019/6707650.
- [19] CHAIWIANG N, POYOMTIP T. The association of toll-like receptor 4 gene polymorphisms with primary open angle glaucoma susceptibility: a meta-analysis[J]. Bioscience Reports, 2019, 39(4): BSR20190029. DOI: 10.1042/BSR20190029.
- [20] NAVARRO-PARTIDA J, MARTINEZ-RIZO AB, RAMIREZ-BARRERA P, et al. Association of Toll-like receptor 4 single-nucleotide polymorphisms Asp299Gly and Thr399Ile with the risk of primary open angle glaucoma[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2017, 255(5):995-1001.
- [21] MOUSA A, KONDOKAR AA, AL-OBEIDAN SA, et al. Lack of association between polymorphism rs4986791 in TLR4 and primary open-angle glaucoma in a Saudi cohort [J]. Genetic Testing and Molecular Biomarkers, 2016, 20(9):556-559.
- [22] ASTAFUROV K, EMAN E, REN L, et al. Oral microbiome link to neurodegeneration in glaucoma [J/OL]. PLoS One, 2014, 9(9): e104416. DOI: 10.1371/journal.pone.0104416.
- [23] 李娜,代晓霞.TGF- β 信号通路在骨关节炎中的调控作用[J].国外医学(医学地理分册),2019,40(1):90-93.
- [24] WANG J, HARRIS A, PRENDES MA, et al. Targeting transforming growth factor- β signaling in primary open-angle glaucoma [J]. Journal of Glaucoma, 2017, 26(4):390-395.
- [25] FUCHSHOFER R, TAMM ER. The role of TGF- β in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma [J]. Cell and Tissue Research, 2012, 347(1):279-290.
- [26] POYOMTIP T. Roles of toll-like receptor 4 for cellular pathogenesis in primary open-angle glaucoma: a potential therapeutic strategy [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2019, 52(2):201-206.
- [27] 吕红丽,吴瑜瑜.TGF- β 和BMP在原发性开角型青光眼中的作用[J].医学分子生物学杂志,2015,(2):120-124.
- [28] HERNANDEZ H, MEDINA-ORTIZ WE, LUAN T, et al. Crosstalk between transforming growth factor beta-2 and toll-like receptor 4 in the trabecular meshwork [J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2017, 58(3):1811-1823.
- [29] 庞宇,余玲.细胞外基质重塑在原发性开角型青光眼的作用及研究进展[J].国际眼科杂志,2016,16(4):654-656.
- [30] HERNANDEZ H, ROBERTS AL, MCDOWELL CM. Nuclear factor-kappa beta signaling is required for transforming growth factor Beta-2 induced ocular hypertension [J]. Exp Eye Res, 2020, 191:107920. DOI: 10.1016/j.exer.2020.107920.
- [31] PERVAN CL. Smad-independent TGF- β 2 signaling pathways in human trabecular meshwork cells [J]. Exp Eye Res, 2017, 158:137-145.
- [32] 甘美舍,黄艳.MMP-2、TIMP-2及TGF- β 1在糖尿病足溃疡愈合中的研究进展[J].右江民族医学院学报,2018,40(3):274-277,281.
- [33] WELGE-LÜSSEN U, MAY CA, LÜTJEN-DRECOLL E. Induction of tissue transglutaminase in the trabecular meshwork by TGF-beta1 and TGF-beta2 [J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2000, 41(8):2229-2238.
- [34] DVORANTCHIKOVA G, BARAKET DJ, HERNANDEZ E, et al. Toll-like receptor 4 contributes to retinal ischemia/reperfusion injury [J]. Molecular Vision, 2010, 16:1907-1912.
- [35] 金毅然,邵宝平,丁艳平,等.TLR4在神经炎症及其介导的神经退行性疾病中的作用[J].中国免疫学杂志,2019,35(12):1524-1527,1532.

(收稿日期:2020-02-20,修回日期:2020-12-10)