

· 综 述 ·

17- β 雌二醇对原发性青光眼影响研究进展

郑思远, 于永斌

哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院眼科, 黑龙江 哈尔滨 150001

摘要: 青光眼是一种以视神经节细胞进行性凋亡为病理性基础, 具有特征性视神经损害 and 视野缺损的不可逆致盲疾病。根据国内外流行病学调查发现, 绝经后女性更易患有原发性闭角型青光眼, 内源性雌激素、雌激素基因多态性也对女性开角型青光眼发病率和临床表现有影响。研究表明, 17- β 雌二醇对房水动力学、瞳孔阻滞、视神经具有影响。说明 17- β 雌二醇在青光眼中发病过程中是重要角色。本文旨在对 17- β 雌二醇在青光眼中影响的最新研究进行归纳总结。

关键词: 17- β 雌二醇; 原发性青光眼; 房水动力学; 瞳孔阻滞; 视神经

中图分类号: R774.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)12-1705-06

青光眼是全球第二大致盲原因, 被认为是一种慢性进行性视神经退行性疾病, 因视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cell, RGC) 逐渐丧失, 导致视力下降和特征性视野缺损, 眼压病理性升高是其主要的危险因素。根据房角状态, 将原发性青光眼分为因病理性瞳孔阻滞引起的原发性闭角型青光眼 (primary angle-closure glaucoma, PACG); 因小梁组织变性或小梁后阻滞引发的原发性开角型青光眼 (primary open-angle glaucoma, POAG)。在我国青光眼病例中, 约 54% 为 PACG, 患病年龄为 (65.2 $\pm$ 12.7) 岁, 女性患者占 61% 左右。约 39% 为 POAG, 以男性患者为主^[1-2]。虽然绝经后妇女更易焦虑、抑郁, 负面精神因素是青光眼的重要诱发因素, 但是体内雌激素水平的改变对青光眼发病的影响更为重要。流行病学调查表明女性 POAG 发病率和内源性雌激素暴露时间有关。女性暴露于内源性雌激素的平均时间为 36 年 (15~49 年), 随内源性雌激素暴露时间延长 POAG 每年患病率降低 5%^[3]。当内源性雌激素暴露时间缩短, 如 43 岁前接受双侧卵巢切除术或绝经期提前 (<45 岁) 的情况, POAG 患病风险将提高^[4-5]。然而外源性雌激素如绝经后使用激素疗法对 POAG 发病率影响仍存争议, Pasquale 等^[6]认为绝经后使用雌激素和孕激素可使 POAG 风险降低 42%, 且激素使用时间与风险降低无关。而近几年的临床调查得出结论与之相悖, Vajaranant 等^[7]认为雌激素而非雌激素和孕激素的组的激素疗法可以显著降低非裔妇女发生 POAG 的风险。Costanian 等^[8]则认为无论人种, 绝经后任何绝经疗法均无法影响 POAG 发病率。这些发现促使人们着手于研究雌激素在青光眼发病机制中的作用, 本文就雌激素对原发性青光眼影响相关研究进展作综述如下。

1 眼部雌激素作用的生物学基础

雌激素主要以 3 种主要的天然形式存在: 17 β -雌二醇

(E2)、雌酮(E1)和雌三醇(E3)。雌激素既可以进入靶细胞, 与靶细胞内受体结合发挥基因组效应; 也作用于细胞膜上单雌激素受体(ER)或特异位点, 通过跨膜信号转导发挥快速效应。不同细胞和组织的 ER 表达不同, 年龄及性别同样可能会对整个眼组织中性激素受体的分布产生影响。绝经期前女性的眼部 ER α 、ER β 广泛存在于小梁网、Schlemm 管、睫状体、虹膜、晶状体上皮及视网膜组织上, 男性和绝经后女性仅可在晶状体、视网膜组织中可检测到 ER β ^[9-10]。绝经期前女性体内雌激素大部分由卵巢生成, 除此之外, 绝经后女性和男性体内的雌激素靶组织中如眼部的角膜、晶状体、虹膜和视网膜组织, 以脱氢表雄酮为原料通过芳香化酶介导生成低浓度的雌激素^[11]。

2 房水动力学影响

房水由睫状突无色上皮细胞产生, 大部分通过压力依赖的小梁网途径, 小部分通过非压力依赖的葡萄膜巩膜途径及少量虹膜虹吸作用排出。房水生成速率, 房水小梁网流出速率及上巩膜静脉压, 这 3 个主要因素维持正常的房水动力学及眼压高低。一些研究发现, 内源性 E2 水平的改变可能会影响房水的排出。Taradaj^[12]和 Naderan^[13]等通过对孕妇的临床观察, 发现在孕 36 周时 (体内雌激素高峰期) 与产后第 6 周相比较; 其中央角膜厚度增大, 眼压下降 2~3 mm Hg; 而前房深度、前房角度无差异, 前房容积在孕 36 周较产后第 6 周轻度增加 [(183.46 $\pm$ 38.34) ml vs (181.93 $\pm$ 36.51) ml]。在动物模型试验中得出同样的结论。在芳香化酶基因敲除的雌性小鼠, 在其 12 周龄和 24 周龄时平均眼压分别升高 7.9% 和 19.7%; 相反, 在雄性小鼠上平均眼压无变化^[14]。Feola 等^[15]在卵巢摘除术后的大鼠中同样发现房水流出量减少了 34%。所以相对于女性, 雌激素对房水动力学的影响至关重要。

基础实验表明,E2 对房水流出调节可以通过对局部一氧化氮(NO)浓度调控间接影响眼压。在眼前段,NO 反应性主要集中在小梁网细胞(trabecular meshwork, TM)、Schlemm 管(SC)、睫状肌纤维(ciliary muscle, CM),虽然 NO 会松弛睫状肌纵行肌纤维,但是集中优先作用于 TM^[16-17]。E2 与细胞膜表面特异性抗体 ER α 结合,激活 G α i,通过 TK/MAPK 和 PI3K/Akt 信号通路,诱发热休克蛋白 90 与内皮型 NO 合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)结合,导致 eNOS 磷酸化;增强钙调蛋白介导 eNOS 刺激增加 NO 生成量;抑制细胞中还原性辅酶 II 氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-diaphorase, NADPH-d)的表达,间接增加 NO 的生物利用度^[18]。NO 对房水动力学影响主要由以下几点^[17,19-21]:(1)扩张上巩膜静脉,减少房水流出阻力;(2)通过 cGMP 激活,抑制睫状突无色素上皮细胞钠泵功能,减少房水生成;(3)通过 sGC/cGMP/ PKG 通路,使 SC、TM 体积减小,增加 TM 细胞间隙及 SC 通透性,增强房水小梁网流出速率;(4)提高房水中转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 2 浓度,上调 α -平滑肌激动蛋白(alpha smooth muscle actin, α -SMA)、I 型胶原 α 1 重组蛋白(collagen type I alpha1, COL1A1)和纤连蛋白,减少细胞黏附作用,松弛 TM。这种改变,降低了细胞刚度,使得 TM 在眼压增高情况下,对环形拉伸力和剪切应力有良好的反应性,保持机械应力反应机制。

Vajaranant 等^[22]发现平均年龄为 65 岁绝经后非青光眼女性,在接受 5 年以上的口服雌激素治疗后,双眼眼压较对照组(未接受激素治疗)下降。由于绝经后的女性眼前段 ER α 受体表达降低,说明 E2 存在不依赖 ER α 的方式降低眼压。由于睫状肌属于平滑肌,E2 可以促进平滑肌中金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2、MMP-9 表达^[23]。那么 E2 有可能也会增加睫状肌的 MMP-2、MMP-9 表达,引起 CM 肌束间细胞外基质(extracellular matrix, ECM)重塑变薄,增加睫状体上腔间隙,增加葡萄膜巩膜途径流量房水流出。

此外 E2 的代谢活性改变会影响原发性婴幼儿型青光眼的发病率^[24]。CYP1B1 基因通过将 E2 代谢成 4 羟基雌二醇来调控 MYOC 基因的表达,从而阻止其与 MYOC 启动子结合。突变的 CYP1B1 缺乏 17 β 雌二醇代谢活性,可能导致 17 β 雌二醇在细胞内积累较高水平,从而引起 MYOC 启动子区域雌激素反应元件(endoplasmic reticulum exit sites, EREs)的长时间激活,并通过转录激活上调 myocin 的表达^[25]。MYOC 过度表达使小梁细胞的局灶性粘连、应力纤维和肌动蛋白重组,从而导致内质网聚集和 TM 细胞刚度增加,引起房水流出阻力增加^[25]。

综上所述,E2 对房水动力学的影响集中在 TM 组织,这种调节机制可以较快的降低眼压,减少全天眼压峰值;同时保证了 TM 组织拥有良好的房水营养灌注。但是由于 E2 对葡萄膜巩膜途径及虹膜虹吸的影响尚缺少明确的基础实验佐证,所以 E2 对房水动力学的影响在 POAG 患者上更为明显,对于 PACG 患者尤其是房角状态为窄 III 甚至更重时,是否仍具有降压效果值得进一步研究。

3 瞳孔阻滞影响

由于女性具有前房角偏窄的生理结构,所以相较于男性为易感个体。当女性兼并膨胀期皮质性白内障时,虹膜括约肌与晶状体前囊膜接触造成病理性瞳孔阻滞,后房压力增高,推挤周边虹膜向前膨隆,副交感神经失调引起瞳孔散大,睫状肌收缩痉挛向前推挤虹膜根部,导致房角关闭、眼压升高,引起原发性闭角型青光眼。根据国内外流行病学调查,年龄相关性白内障女性患者约占 60%,皮质性白内障与高龄女性具有高相关性^[26-27]。Park 等^[28]研究发现初产年龄大于 24 岁女性患皮质性白内障风险随分娩年龄线性增加,每年增长 2%。近些年的研究表明,内源性雌激素同样可以对晶状体有保护作用,延缓白内障病情发展。

随着年龄增加,晶状体中活性氧(reactive oxygen species, ROS)的积累,如超氧化物和过氧化氢(H₂O₂),具有诱导晶状体上皮细胞凋亡功能,是老年性白内障的重要原因^[29]。过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)产生的还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)和氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG)是晶状体抗氧化应激的重要环节。在大鼠动物模型中,去卵巢组与假手术对照组比较,GSH 和 GSSG 在晶状体中含量均降低^[30]。Škiljić 等^[10]的研究从分子途径证实了 E2 对晶状体抗氧化应激的重要性。他们发现 E2 通过 ER- β /ERK/MAPK 途径上调 GPX 和超氧化物歧化酶-2 的基因表达,同时防止线粒体在氧化应激时电位紊乱,并且该效果对 E2 浓度和持续时间呈正相关。然而,雌激素作为抗氧化能力在不同性别的晶状体作用方式具有差异性,在服用抗氧化剂后,男性晶状体上皮的水蛋白通道-8(aquaporin-8, AQP-8)表达减少,抑制 H₂O₂ 向晶状体细胞内流,减少氧化应激,GPX 活性无变化;而女性 AQP-8 表达无变化,但是 GPX 活性增加^[31]。女性绝经后,雌激素浓度大幅度降低,导致 GPX 表达、GSH 和 GSSG 含量均减少,抗氧化功能减弱,从而高龄绝经女性更易罹患皮质性白内障的原因得到解释。由于低血清 25-羟基维生素 D 与皮质性白内障发病具有相关性^[32]。同时,1,25-二羟基维生素 D3 与内源性 E2 存在免疫协同作用且依赖于 ER- β 受体活性,1,25-二羟基维生素 D3 抵抗紫外线诱导的白细胞介素(interleukin, IL)-6 和 IL-12 的释放,降低炎症反应^[33]。E2 对晶状体蛋白也许存在潜在作用,D'Anna 等^[34]在大鼠玻璃体腔注射 E2 后,发现视网膜组织中 α -晶状体蛋白 A 增加,说明 α -晶状体蛋白 A 可能是雌激素调节靶蛋白。 α -晶状体蛋白家族,是一种小分子热休克蛋白,具有伴侣样活性,抑制变性或未折叠蛋白的聚集,而且具有重塑细胞骨架、抑制细胞凋亡和增强细胞抗应激能力的功能,减缓白内障病程进展^[35]。若前房中注入 E2 是否可以提高晶状体细胞中 α -晶状体蛋白 A 的表达,需进一步基础研究确认。

E2 可以与 ER β 受体或 G 蛋白偶联受体(GPER1/GPR30)途径增加胆碱乙酰转移酶(choline acetyltransferase, ChAT)的表达,提高副交感神经兴奋性,使虹膜括约肌保持紧张避免瞳孔散大导致瞳孔阻塞进一步加重^[36]。以及通过对 NO 的浓度

调控达到 CM 纵行肌纤维的松弛作用,防止 CM 向前推挤虹膜根部闭塞房角。

所以内源性雌激素可以通过抑制皮质性白内障进展、保持副交感神经兴奋性及松弛 CM 纵行肌纤维方面降低瞳孔阻滞发生。所以针对绝经女性 PACG 患者,有理由更倾向使用青白联合手术治疗,较单纯小梁切除术后可能更少发生瞳孔阻滞引起的房角再次关闭。然而外源性 E2 治疗和高浓度内源性 E2 会加重白内障进展,由于高浓度 E2 会使体液向组织间隙转移,如妊娠晚期女性角膜和晶状体厚度的增加^[13]。2 型糖尿病患者接受 10 年以上雌激素治疗后白内障发病率增高^[8,37]。所以想要通过局部或全身应用 E2 类药物,减轻青光眼患者瞳孔阻滞,需要大量研究寻找的适宜药物浓度、用药时间及剔除禁用人群。

4 视神经影响

青光眼患者 RGC 逐渐凋亡,除了高血压引起的血管调节失调及机械压力剥夺代谢物质外,氧化应激、谷氨酸兴奋性毒性和胶质细胞改变也参与其中。Li 等^[38]通过横断面研究发现低 E2 水平会加重青光眼视野缺损进展,说明内源性雌激素与神经细胞凋亡进展有关。同时 Chen 等^[14]实验发现,在芳香化酶基因剔除的小鼠动物模型中,除了 12 周龄和 24 周龄雌性小鼠 RGC 平均减少 8% 外,12 周龄的雄性小鼠也出现了 RGC 减少情况。进一步证实 E2 对视神经细胞的保护作用且对任何性别均有效。E2 对视神经凋亡的影响由以下几个方面组成。

4.1 视网膜血供影响 视网膜的血供来源于颈内动脉第一分支的眼动脉。良好的血供减少高血压状态下相关代谢障碍,增强视网膜视神经细胞的耐受力。Iwamoto 等^[39]发现雌激素影响颈内动脉血管扩张功能,处于经期卵泡早期(低 E2)的女性相较于卵泡晚期(高 E2)的女性,在她们吸入等量、等浓度的 CO₂ 后,由碳酸引起的剪切力介导血管扩张功能下降;同样,处于绝经期过渡期的女性也出现血管扩张功能下降。这是因为雌激素具有优秀的扩张血管功能,E2 与 ER α 结合后通过 sGC/cGMP 通路增加诱导型 NO 合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达,提高 NO 生成量,迅速松弛血管平滑肌,诱导血管舒张^[40]。Hepokur 等^[41]使用光学相干层析成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)观察孕妇视网膜血管密度发现,孕妇的视网膜浅层血管密度、深层血管密度及视乳头周围放射状血管密度均大于对照组同龄女性。

4.2 视乳头形态学改变 视乳头是青光眼的主要损伤部位,邻近视神经乳头周围巩膜如筛板附近巩膜对机械应力产生的形变,导致杯盘比增大,随着年龄和长时间高血压状态影响,巩膜硬度不断增加,使这种形变成为不可逆。高血压可能会导致巩膜管开口向四周加宽,视乳头向后弯曲,导致视神经细胞轴浆流运转代谢障碍、凋亡或炎症反应^[42]。Akar 等^[43]发现患有重度非增殖期糖尿病视网膜病变的女性,在经期的黄体期(雌激素高峰)时,其神经视网膜边缘面积显著增加,杯盘比显著减少。最近的试验同样发现,有生育史女性的视盘盘

沿宽度较同龄的无生育史女性更宽;产妇的杯盘比也小于同龄女性,这些视盘改变与初潮年龄和雌激素避孕药使用史无相关性^[44]。有学者认为可能是雌激素增加导致巩膜胶原纤维含量更高,改善眼部整体顺应性,尤其是筛板中胶原纤维数量的增加,减轻了视乳头的压力,为视神经生存提供了更为灵活的环境^[45]。相反的,最近 Feola 等^[15]的实验结果发现,卵巢切除术后的大鼠眼部整体顺应性增加。那么高 E2 水平引起的视乳头形变可能是因为 E2 具有升高颅内压的功能^[46],降低了眼压压力差值,增强视神经局部而非眼部整体对高血压的抵抗力从而减少视神经损伤。

4.3 抗谷氨酸兴奋性毒性 青光眼造成 RGC 缺血缺氧后,抑制细胞能量代谢后造成细胞质膜的钠泵活性降低,造成细胞外钾离子浓度升高,神经元持续去极化引起谷氨酸神经递质在突触间大量释放,谷氨酸过度激活 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体和非 NMDA 受体引起细胞内 Ca²⁺ 浓度超载,最终导致 RGC 凋亡^[47]。视神经中的星形胶质细胞最重要的生理功能之一是清除突触间隙中多余的神经递质。当谷氨酸增加时,会导致星状胶质细胞自噬水平增高。在之前的研究中, Hayashi^[48]认为 E2 可能通过诱导磷酸化细胞外信号调节酶(p-ERK)实现抗凋亡,在其实验中发现 E2 降低了视网膜电图(ERG)中 op2 波(无长突细胞)振幅下降。最近研究发现,E2 减少 14-3-3Zeta 蛋白的磷酸化,防止 14-3-3Zeta 蛋白进一步激活 JNK/SAPK 信号通路和 ERKp-38 信号通路,抑制谷氨酸兴奋性毒性导致的细胞凋亡^[49]。E2 与细胞质膜上 G 蛋白偶联受体(GPER1、GPR30)结合,通过 PI3K/Akt 途径,使 Bcl-2 细胞凋亡相关基因、SMAD 家族蛋白-2、Caspase-3 蛋白、Caspase-7 蛋白、P-53 基因和 TAK1 蛋白表达降低;同时抑制 TGF- β 通路,阻碍了胶原增生,防止因 Müller 细胞增殖过程中释放过多细胞毒性物质,实现 RGC 抗凋亡^[50]。除此之外,当 GPR30 激活时通过 p38/MAPK 途径诱导星状胶质细胞增殖,使自噬恢复基础水平,同时抑制由谷氨酸过度暴露后产生的 IL-6 和 TNF- α 保护视神经免受谷氨酸兴奋性毒性损害^[51]。

4.4 抗氧化应激 当患有青光眼时,NADPH-d 活性增高,生成大量 H₂O₂,同时谷胱甘肽循环减少和从头合成减少,导致还原型谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽比值降低,谷胱甘肽代谢发生改变。红系衍生核因子 2(Nrf2)移位至细胞核,表达降低导致谷胱甘肽合成的关键酶谷胱甘肽半胱氨酸连接酶(GCL)生成减少,造成氧化应激加重^[52]。首先,雌激素保护神经元免受氧化应激的活性与其分子结构有关——A 甾体环的 C3 位存在酚羟基。羟基通过将氢原子转移到自由基来降低氧化速率,而且这一机制并不依赖于 ER 活性^[53]。最新研究发现,E2 不但通过非基因组途径 PI3K/AKT 上调 Nrf2 表达,从而使超氧化物歧化酶 1、2,过氧化氢酶,谷胱甘肽 1、2,硫氧还蛋白 1、2 的表达增加,减少局部活性氧含量^[54]。而且也可以独立于 PI3K 路径外,减少氧化应激诱导的炎症细胞因子表达,如 TNF- α , IFN- γ 和 IL-1 β ^[55]。除了对视神经细胞的作用外,E2 也保护视神经星形胶质细胞免受氧化应激的影响,通过降低胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)水平抑

制 caspase-3 的激活,从而减少 caspase-3 对 tau 蛋白(一种微管稳定蛋白)的切割,防止神经原纤维缠结的形成^[56]。

4.5 提高视网膜晶状体蛋白含量 最近发现,E2 可以增加视网膜内 α -晶体蛋白 A 表达增加, α -晶体蛋白 A 也许对视神经细胞抗凋亡具有潜在作用^[34]。Ruebsam 等^[57]研究发现,在糖尿病诱导下,缺乏 α -晶体蛋白 A 的小鼠模型视网膜电图 b 波下降较对照组更重,说明 α -晶状体蛋白 A 对视网膜内层具有保护作用。其保护作用可能与视网膜中 α -晶状体蛋白 A 第 148 位丝氨酸磷酸化有关,这种磷酸化可以减弱真核起始因子 2 α 抗体(eif2 α)介导的内质网应激引起的细胞凋亡。Prokai 等^[58]对大鼠使用 E2 滴眼液后,视网膜中 α -晶体蛋白、 β -晶体蛋白和 γ -晶体蛋白表达均增加。其中 β -晶体蛋白 B2 通过下调膜连蛋白 A5 表达,减少钙离子水平,抑制细胞色素 C 诱导的视神经细胞凋亡^[59]。此外 β -晶体蛋白和 γ -晶体蛋白直接或间接增强星形胶质细胞产生的睫状神经营养因子来促进轴突生长^[60]。为了减少外用 E2 引起全身副作用,Prokai-Tatrai^[61]等使用脱氢表雄酮(E2 合成前体)作为滴眼液,因其在眼部外保持惰性,靶向提高了视网膜中 E2 含量,又未引起全身血液循环中 E2 水平波动,减少了全身副作用。

目前对青光眼的治疗,主要是控制眼压,鲜有手段减少 RGC 的持续凋亡。上述内容对 E2 治疗青光眼眼底病变提供了坚实的理论基础,同时新研发的 E2 类眼药水为眼底治疗提供了新的方向。由于长时间高浓度 E2 类眼药水可能对角膜和晶状体存在不稳定因素^[13],所以我们也可以在此基础上研发出一种玻璃体腔注射药物,既可保证视网膜内 E2 浓度的升高,亦可减少全身 E2 水平波动及对角膜、晶状体的影响。

5 总结与展望

通过上述内容合理的解释了青光眼发病率中的男女差异,同样的为重新审视雌激素在眼科中的应用提供了新的思路。已有大量的流行病学资料提供高龄绝经女性是 POAG、PACG 的高发人群,同时也有基础机制从分子层面证明 E2 至少对 POAG 病情发展是有利的。但是,E2 对房水动力学中非小梁网途径具体影响,视乳头形态学改变具体机制仍有待进一步研究。所以 E2 对 PACG 的房水排出影响,以及急性房角关闭导致极度眼压升高时,E2 对视神经的保护程度仍需横断面研究比较。而且,基础机制研究对象多是动物模型,都是通过卵巢摘除术模拟绝经状态,而正常的绝经需要一个过程即绝经期过渡期。此时,卵巢逐步衰退,体内雌激素波动较大,出现经期紊乱、情绪不稳和各种全身症状。那么这种状态下的患者临床表现,是否与绝经后的患者有区别仍需大量临床资料研究。目前,通过降眼压眼药水、激光治疗和手术治疗对眼压的控制取得良好的效果,但是对于视神经损伤方面仍束手无策。通过 E2 对视神经影响研究的不断积累,以及新型雌激素类眼药水的研发,为青光眼患者的治疗提供了新的方向。

参考文献

[1] 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 [J]. *BMJ Open*, 2019, 9 (3):e024209.

- [2] Song P, Wang J, Bucan K, et al. National and subnational prevalence and burden of *Glaucoma* in China: a systematic analysis [J]. *J Glob Health*, 2017, 7(2):020705.
- [3] Hulsman CA, Westendorp IC, Ramrattan RS, et al. Is open-angle *Glaucoma* associated with early menopause? The Rotterdam Study [J]. *Am J Epidemiol*, 2001, 154(2):138-144.
- [4] Vajaranant TS, Grossardt BR, Maki PM, et al. Risk of *Glaucoma* after early bilateral oophorectomy [J]. *Menopause*, 2014, 21(4):391-398.
- [5] Shin YU, Lim HW, Hong EH, et al. The association between periodontal disease and age-related macular degeneration in the Korea National health and nutrition examination survey: a cross-sectional observational study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(14):e6418.
- [6] Pasquale LR, Rosner BA, Hankinson SE, et al. Attributes of female reproductive aging and their relation to primary open-angle *Glaucoma*: a prospective study [J]. *J Glaucoma*, 2007, 16(7):598-605.
- [7] Vajaranant TS, Ray RM, Pasquale LR, et al. Racial differences in the effects of hormone therapy on incident open-angle *Glaucoma* in a randomized trial [J]. *Am J Ophthalmol*, 2018, 195:110-120.
- [8] Costanian C, Aubin MJ, Buhrmann R, et al. Interaction between postmenopausal hormone therapy and diabetes on cataract [J]. *Menopause*, 2020, 27(3):263-268.
- [9] Ogueta SB, Schwartz SD, Yamashita CK, et al. Estrogen receptor in the human eye: influence of gender and age on gene expression [J]. *Investig Ophthalmol Vis Sci*, 1999, 40(9):1906-1911.
- [10] Škiljić D, Petersen A, Karlsson JO, et al. Effects of 17 β -estradiol on activity, gene and protein expression of superoxide dismutases in primary cultured human lens epithelial cells [J]. *Curr Eye Res*, 2018, 43(5):639-646.
- [11] Stárka L, Obenberger J. *In vitro* estrone-estradiol-17 β interconversion in the cornea, lens, *Iris* and *Retina* of the rabbit eye [J]. *Albrecht Von Graefes Arch Für Klinische Und Exp Ophthalmol*, 1975, 196(2):199-204.
- [12] Taradaj K, Ginda T, Maciejewicz P, et al. Pregnancy and the eye. Changes in morphology of the cornea and the anterior chamber of the eye in pregnant woman [J]. *Ginek Pol*, 2018, 89(12):695-699.
- [13] Naderan M. Ocular changes during pregnancy [J]. *J Curr Ophthalmol*, 2018, 30(3):202-210.
- [14] Chen X, Liu Y, Zhang Y, et al. Impact of aromatase absence on murine intraocular pressure and retinal ganglion cells [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):3280.
- [15] Feola AJ, Sherwood JM, Pardue MT, et al. Age and menopause effects on ocular compliance and aqueous outflow [J]. *Investig Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(5):16.
- [16] Nathanson JA, McKee M. Identification of an extensive system of nitric oxide-producing cells in the ciliary muscle and outflow pathway of the human eye [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1995, 36(9):1765-1773.
- [17] Reina-Torres E, de Ieso ML, Pasquale LR, et al. The vital role for

- nitric oxide in intraocular pressure homeostasis[J]. Prog Retin Eye Res, 2021, 83:100922.
- [18] Chambliss KL, Shaul PW. Estrogen modulation of endothelial nitric oxide synthase[J]. Endocr Rev, 2002, 23(5):665-686.
- [19] Bastia E, Toris CB, Brambilla S, et al. NCX 667, a novel nitric oxide donor, lowers intraocular pressure in rabbits, dogs, and non-human Primates and enhances TGF β 2-induced outflow in HTM/HSC constructs[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2021, 62(3):17.
- [20] Nakamura N, Yamagishi R, Honjo M, et al. Effects of topical TGF- β 1, TGF- β 2, ATX, and LPA on IOP elevation and regulation of the conventional aqueous humor outflow pathway[J]. Mol Vis, 2021, 27:61-77.
- [21] Kaufman PL. Deconstructing aqueous humor outflow-The last 50 years[J]. Exp Eye Res, 2020, 197:108105.
- [22] Vajaranant TS, Maki PM, Pasquale LR, et al. Effects of hormone therapy on intraocular pressure; the women's health initiative-sight exam study[J]. Am J Ophthalmol, 2016, 165:115-124.
- [23] Zhao MY, Zhao T, Meng QY, et al. Estrogen and estrogen receptor affects MMP2 and MMP9 expression through classical ER pathway and promotes migration of lower venous vascular smooth muscle cells[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(3):1460-1467.
- [24] Mookherjee S, Acharya M, Banerjee D, et al. Molecular basis for involvement of CYP1B1 in MYOC upregulation and its potential implication in *Glaucoma* pathogenesis [J]. PLoS One, 2012, 7(9):e45077.
- [25] Wang H, Li M, Zhang Z, et al. Physiological function of myocilin and its role in the pathogenesis of *Glaucoma* in the trabecular meshwork (Review) [J]. Int J Mol Med, 2019, 43(2):671-681.
- [26] Bikbov MM, Kazakbaeva GM, Gilmanishin TR, et al. Prevalence and associated factors of cataract and cataract-related blindness in the Russian Ural Eye and Medical Study [J]. Sci Rep, 2020, 10(1):18157.
- [27] Wu ZZ, Liu CJ, Chen ZM. Prevalence and age-related changes of corneal astigmatism in patients undergoing cataract surgery in Northern China[J]. J Ophthalmol, 2020, 2020:6385098.
- [28] Park S, Choi NK. Timing of first childbirth and age-related cataract [J]. Menopause, 2017, 24(9):996-1002.
- [29] Chen C, Wei M, Wang C, et al. Long noncoding RNA KCNQ1OT1 promotes colorectal carcinogenesis by enhancing aerobic glycolysis via hexokinase-2 [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(12):11685-11697.
- [30] Zych M, Kaczmarczyk-Sedlak I, Wojnar W, et al. Effect of rosmarinic acid on the serum parameters of glucose and lipid metabolism and oxidative stress in estrogen-deficient rats [J]. Nutrients, 2019, 11(2):267.
- [31] Hayashi R, Hayashi S, Sakai M, et al. Gender differences in mRNA expression of aquaporin 8 and glutathione peroxidase in cataractous lens following intake of an antioxidant supplement[J]. Exp Eye Res, 2018, 168:28-32.
- [32] Park S, Choi NK. Serum 25-hydroxyvitamin D and age-related cataract[J]. Ophthalmic Epidemiol, 2017, 24(5):281-286.
- [33] Tongkaoon W, Yang C, McCarthy BY, et al. Sex differences in Photoprotective Responses to 1,25-Dihydroxyvitamin D3 in Mice Are Modulated by the Estrogen Receptor- β [J]. International journal of molecular sciences, 2021, 22(4):1962.
- [34] D'Anna C, Cascio C, Cigna D, et al. A retinal proteomics-based study identifies α A-crystallin as a sex steroid-regulated protein [J]. PROTEOMICS, 2011, 11(5):986-990.
- [35] Carver JA, Ecroyd H, Truscott RJW, et al. Proteostasis and the regulation of intra-and extracellular protein aggregation by ATP-independent molecular chaperones: lens α -crystallins and milk caseins[J]. Acc Chem Res, 2018, 51(3):745-752.
- [36] Wang YX, Zhu L, Li LX, et al. Postnatal expression patterns of estrogen receptor subtypes and choline acetyltransferase in different regions of the papez circuit [J]. Dev Neurosci, 2019, 41(3/4):203-211.
- [37] Jeng CJ, Hsieh YT, Yang CM, et al. Development of diabetic retinopathy after cataract surgery[J]. PLoS One, 2018, 13(8):e0202347.
- [38] Li SJ, Zhang HC, Shao MX, et al. Association between 17- β -estradiol and interleukin-8 and visual field progression in postmenopausal women with primary angle closure *Glaucoma* [J]. Am J Ophthalmol, 2020, 217:55-67.
- [39] Iwamoto E, Sakamoto R, Tsuchida W, et al. Effects of menstrual cycle and menopause on internal carotid artery shear-mediated dilation in women [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2021, 320(2):H679-H689.
- [40] Qu JT, Liu F, Zhang XZ, et al. Oroxylin A reduces vasoconstriction in rat aortic rings through promoting NO production and NOS protein expression via estrogen receptor signal pathway [J]. Evid Based Complementary Altern Med, 2020, 2020:9257950.
- [41] Hepokur M, Gönen B, Hamzaoglu K, et al. Investigation of retinal vascular changes during pregnancy using optical coherence tomography angiography [J]. Semin Ophthalmol, 2021, 36(1/2):19-27.
- [42] Qian XJ, Li RZ, Lu GX, et al. Ultrasonic elastography to assess biomechanical properties of the optic nerve head and peripapillary sclera of the eye[J]. Ultrasonics, 2021, 110:106263.
- [43] Akar ME, Yucel I, Erdem U, et al. Effect of the menstrual cycle on the optic nerve head in diabetes; analysis by confocal scanning laser ophthalmoscopy[J]. Can J Ophthalmol, 2005, 40(2):175-182.
- [44] Lee SSY, Yazar S, Pasquale LR, et al. The relationship between optic disc parameters and female reproductive factors in young women[J]. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2019, 8(3):224-228.
- [45] Wei X, Cai SP, Zhang XL, et al. Is low dose of Estrogen beneficial for prevention of glaucoma? [J]. Med Hypotheses, 2012, 79(3):377-380.
- [46] Zotz RB. Sinus thrombosis and idiopathic intracerebral hypertension: Thrombophilia and hormonal influence as potentially relevant causal connections[J]. Ophthalmologie, 2015, 112(10):828-833.
- [47] Baudouin C, Kolko M, Melik-Parsadaniantz S, et al. Inflammation in *Glaucoma*: From the back to the front of the eye, and beyond[J]. Prog Retin Eye Res, 2021, 83:100916.
- [48] Hayashi Y, Kitaoka Y, Munemasa Y, et al. Neuroprotective effect of 17 β -estradiol against N-methyl-D-aspartate-induced retinal neuro-

- toxicity via p-ERK induction [J]. *J Neurosci Res*, 2007, 85 (2): 386–394.
- [49] Koseki N, Kitaoka Y, Munemasa Y, et al. 17 β -estradiol prevents reduction of retinal phosphorylated 14–3–3 *Zeta* protein levels following a neurotoxic insult [J]. *Brain Res*, 2012, 1433: 145–152.
- [50] Jiang MN, Ma XY, Zhao QQ, et al. The neuroprotective effects of novel estrogen receptor GPER1 in mouse retinal ganglion cell degeneration [J]. *Exp Eye Res*, 2019, 189: 107826.
- [51] Wang XS, Yue J, Hu LN, et al. Activation of G protein-coupled receptor 30 protects neurons by regulating autophagy in astrocytes [J]. *Glia*, 2020, 68(1): 27–43.
- [52] Hvozda Arana AG, Lasagni Vitar RM, Reides CG, et al. *Glaucoma* causes redox imbalance in the primary visual cortex by modulating NADPH oxidase-4, iNOS, and Nrf2 pathway in a rat experimental model [J]. *Exp Eye Res*, 2020, 200: 108225.
- [53] Behl C, Skutella T, Lezoualc'H F, et al. Neuroprotection against oxidative stress by estrogens: structure-activity relationship [J]. *Mol Pharmacol*, 1997, 51(4): 535–541.
- [54] Zhu C, Wang S, Wang B, et al. 17 β -Estradiol up-regulates Nrf2 via PI3K/AKT and estrogen receptor signaling pathways to suppress light-induced degeneration in rat *Retina* [J]. *Neuroscience*, 2015, 304: 328–339.
- [55] Li HB, Zhu CH, Wang BY, et al. 17 β -estradiol protects the retinal nerve cells suppressing TLR2 mediated immune-inflammation and apoptosis from oxidative stress insult independent of PI3K [J]. *J Mol Neurosci*, 2016, 60(2): 195–204.
- [56] Means JC, Lopez AA, Koulen P. Estrogen protects optic nerve head astrocytes against oxidative stress by preventing caspase-3 activation, tau dephosphorylation at Ser⁴²² and the formation of tau protein aggregates [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2021, 41(3): 449–458.
- [57] Ruebsam A, Dulle JE, Myers AM, et al. A specific phosphorylation regulates the protective role of α A-crystallin in diabetes [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(4): e97919.
- [58] Prokai L, Zaman K, Nguyen V, et al. 17 β -estradiol delivered in eye drops: evidence of impact on protein networks and associated biological processes in the rat *Retina* through quantitative proteomics [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(2): 101.
- [59] Anders F, Teister J, Liu AW, et al. Intravitreal injection of β -crystallin B2 improves retinal ganglion cell survival in an experimental animal model of *Glaucoma* [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175451.
- [60] Thanos S, Böhm MRR, Meyer zu Hörste M, et al. Role of crystallins in ocular neuroprotection and axonal regeneration [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2014, 42: 145–161.
- [61] Prokai-Tatrai K, Nguyen V, De La Cruz DL, et al. Retina-targeted delivery of 17 β -estradiol by the topically applied DHED prodrug [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(5): 456.

收稿日期: 2021-05-18 编辑: 王娜娜

(上接第 1704 页)

- [51] Landtblom AR, Bower H, Andersson TM, et al. Second malignancies in patients with myeloproliferative neoplasms: a population-based cohort study of 9379 patients [J]. *Leukemia*, 2018, 32 (10): 2203–2210.
- [52] Hu H, Zhu LJ, Huang ZS, et al. Platelets enhance lymphocyte adhesion and infiltration into arterial *Thrombus* [J]. *Thromb Haemost*, 2010, 104(12): 1184–1192.
- [53] Gomez-Casado C, Villaseñor A, Rodriguez-Nogales A, et al. Understanding platelets in infectious and allergic lung diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7): 1730.
- [54] Schmied L, Höglund P, Meinke S. Platelet-mediated protection of cancer cells from immune surveillance-possible implications for cancer immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 640578.
- [55] Kopp HG, Placke T, Salih HR. Platelet-derived transforming growth factor-beta down-regulates NKG2D thereby inhibiting natural killer cell antitumor reactivity [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(19): 7775–7783.
- [56] Falanga A, Marchetti M, Vignoli A, et al. V617F JAK-2 mutation in patients with essential thrombocythemia: relation to platelet, granulocyte, and plasma hemostatic and inflammatory molecules [J]. *Exp Hematol*, 2007, 35(5): 702–711.
- [57] Eyraud D, Suner L, Dupont A, et al. Evolution of platelet functions in cirrhotic patients undergoing liver transplantation: a prospective exploration over a month [J]. *PLoS One*, 2018, 13(8): e0200364.
- [58] Tarnowski D, Poitz DM, Plichta L, et al. Comparison of diverse platelet activation markers as indicators for left atrial *Thrombus* in atrial fibrillation [J]. *Platelets*, 2018, 29(1): 41–47.
- [59] Koupenova M, Clancy L, Corkrey HA, et al. Circulating platelets as mediators of immunity, inflammation, and thrombosis [J]. *Circ Res*, 2018, 122(2): 337–351.
- [60] Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larrán A, Reverter JC, et al. Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status [J]. *Haematologica*, 2006, 91(2): 169–175.
- [61] Verstovsek S, Vannucchi AM, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial [J]. *Haematologica*, 2016, 101(7): 821–829.
- [62] Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(1): 133–143.
- [63] de Stefano V, Za T, Rossi E, et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments [J]. *Haematologica*, 2008, 93(3): 372–380.
- [64] Gałęcka A, Banaszkiewicz M, Nieuwland R, et al. Prostacyclin analogues inhibit platelet reactivity, extracellular vesicle release and *Thrombus* formation in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(5): 1024.

收稿日期: 2021-05-10 修回日期: 2021-06-01 编辑: 石嘉莹