

文章编号: 1004-7220(2022)06-1171-06

小梁网弹性变化与青光眼发病的关系

李冬妍, 汲婧*, 樊瑜波*

(北京航空航天大学 生物与医学工程学院 生物力学与力生物学教育部重点实验室 北京市生物医学工程高精尖创新中心, 北京 100083)

摘要: 青光眼是一种以眼内压异常升高为主要危险因素的致盲性眼病, 小梁网组织作为房水流出的主要通道, 对于调节眼内压十分重要。研究表明, 青光眼患者小梁网组织弹性较正常人小梁网组织明显升高, 眼内压升高可能与小梁网弹性增加之间存在关联。本文在简要叙述小梁网细胞特性的基础上, 着重对小梁网组织弹性与青光眼的关系、细胞外基质弹性对小梁网细胞的影响进行综述, 为研究青光眼的发病机制以及预防和治疗提供参考。

关键词: 小梁网; 弹性; 青光眼; 生物力学

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2022.06.031

The Relationship Between Trabecular Meshwork Elasticity and Glaucoma

LI Dongyan, JI Jing*, FAN Yubo*

(Key Laboratory of Biomechanics and Mechanobiology, Ministry of Education, Beijing Advanced Innovation Center for Biomedical Engineering, School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100083, China)

Abstract: Glaucoma is an ophthalmic disease with abnormally elevated intraocular pressure as the main risk factor. Trabecular meshwork is the main channel for the outflow of aqueous humor and is very important for regulating intraocular pressure. Studies have shown that the elasticity of trabecular meshwork in patients with glaucoma is significantly higher than that of normal people. The increase in intraocular pressure may be associated with the increase in trabecular meshwork elasticity. Based on the brief description of characteristic of trabecular meshwork cells, this article focused on the relationship between trabecular meshwork elasticity and glaucoma, as well as the effect of extracellular matrix elasticity on trabecular meshwork cells, so as to study glaucoma pathogenesis and provide references for prevention and treatment.

Key words: trabecular meshwork; elasticity; glaucoma; biomechanics

青光眼是一种以眼内压异常升高为主要危险因素的致盲性眼病^[1]。随着我国人口老龄化, 青光眼患病率逐年增加。据统计, 2020年我国青光眼患者达2100万人, 致盲患者约567万人, 已居不可逆性致盲眼病的首位^[2]。青光眼发病机制复杂, 其主要危险因素是病理性眼压升高, 多由房水循环障碍导致。正常情况下, 房水的分泌和回流处于动态平

衡^[3]。小梁网是房水流出的主要通道, 是位于前房角的三维网状组织, 由不规则的晶格状小梁、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)和小梁网细胞组成, 具有房水滤过、调节房水流出阻力从而平衡眼内压的作用。小梁网的结构和功能发生改变会直接影响房水流出阻力继而影响眼内压^[4]。

研究表明, 青光眼患者中小梁网组织ECM成

收稿日期: 2021-12-03; 修回日期: 2022-01-03

基金项目: 国家自然科学基金项目(U20A20390, 11827803, 11402017)

通信作者: 汲婧, 助理教授, E-mail: jingji09714@buaa.edu.cn; 樊瑜波, 教授, E-mail: yubofan@buaa.edu.cn

*为共同通信作者

分和力学性质都发生改变,并进一步影响小梁网细胞的生物力学特性和功能,造成疾病的发生和发展。因此,本文围绕小梁网细胞功能、小梁网组织弹性与青光眼的关系、ECM 弹性对小梁网细胞的影响三方面,从生物力学角度为研究青光眼的发病机制以及预防和治疗提供思路。

1 小梁网细胞特性

小梁网细胞是一类神经嵴起源的细胞,分布于葡萄膜网、角巩膜网以及近小管组织,具有不同的表型和细胞特性,并具备多种相应的功能以维持房水的正常回流,调控眼内压^[5-6]。

小梁网细胞具有内皮细胞的特性。位于葡萄膜网与角巩膜网的小梁网细胞主要分化为内皮细胞表型,可以产生大量抗血栓形成物质,如硫酸肝素和组织纤溶酶原激活物,可以防止 ECM 过度积累,维持房水正常回流^[7]。

小梁网细胞具有吞噬细胞的特性。脱落的细胞碎片、色素颗粒、红细胞等杂质会随着房水的流动向前房角推进,最终被小梁网细胞吞噬清除^[6]。在体动物眼注射多种异物颗粒后均发现小梁网细胞能立即启动吞噬作用^[8-9]。Dang 等^[10]通过虹膜色素灌注离体猪眼前段,复现了高眼压、房水流出阻力升高、色素积累等青光眼的病理特征,并发现猪小梁网细胞的吞噬能力下降了 5.17 倍。Shirato 等^[11]将直径 0.6 μm 的荧光标记微珠加入到离体培养的人小梁网细胞中,结果发现,人小梁网细胞的吞噬速度在 24 h 达到峰值,吞噬的微珠数量在 96 h 达到最大值。

小梁网细胞具有平滑肌细胞和成纤维细胞的特性。小梁网细胞表达平滑肌肌动蛋白和肌球蛋白,并与相关蛋白质组成肌动球蛋白系统^[12]。使用 1 mmol/L 的 Ba^{2+} 离子可以诱发生小梁网细胞膜电压的去极化,并出现典型的平滑肌细胞动作电位^[13]。Acott 等^[14]研究发现,小梁网细胞有成纤维细胞活性,在受创伤后 48 h 内快速更新基质蛋白。更重要的是,生长于近小管组织的小梁网细胞能感知组织所受拉伸力等力学环境变化并做出响应,调节眼前段房水流出阻力。对小梁网细胞施加不同程度的周期性拉伸力后发现,基质金属蛋白酶 2 表达上升^[15-16]。生理状态下,睫状肌产生的拉伸力通

过小梁网的弹性结构传递至 Schlemm 管,可能造成房水流出通道的塌陷。小梁网细胞则通过成纤维细胞和平滑肌细胞的收缩特性抵抗这种拉伸力,维持房水的正常回流^[17]。

2 小梁网组织弹性与青光眼的关系

ECM 弹性改变是青光眼发生发展的危险因素。小梁网组织含有丰富的 ECM,为细胞黏附和迁移提供机械支持,其组成包括胶原、层黏连蛋白、弹性蛋白、纤连蛋白、蛋白聚糖等^[4]。还有一些成分虽然没有结构支持作用,但在生长因子受体结合、细胞黏附等生理反应中起到关键作用,如基质黏附受体和分子、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)等,可以促进细胞功能和细胞与基质的相互作用^[18]。因此,ECM 成分的相对稳定对维持小梁网组织的结构完整性和房水循环动态平衡有重要作用。小梁网组织 ECM 的代谢失衡会导致成分改变,基质沉积,进而引起 ECM 弹性的变化,影响房水的正常循环,导致青光眼的发生发展^[19-23]。

2.1 小梁网 ECM 成分在青光眼患者中的变化

研究证实,相比于正常人小梁网 ECM,青光眼患者小梁网的 ECM 中原纤维蛋白和微原纤维相关蛋白量增加,IV 型胶原蛋白和纤连蛋白累积明显^[5,19,24-26]。使用青光眼患者小梁网细胞分泌的 ECM 培养正常小梁网细胞,发现正常小梁网细胞弹性模量明显增大,myocilin 基因表达明显升高。此外,pentraxin 3、CTGF、fibulin-1 等多种蛋白表达受到影响^[19]。

TGF- β 的高表达可能是小梁网 ECM 堆积的主要原因之一。原发性开角型青光眼患者房水中 TGF- β 浓度(特别是 TGF- β 2)明显升高^[27]。在正常眼中,房水中 TGF- β 2 的总量为 0.41~2.24 ng/mL,约 37% 为活性形式,而青光眼患者房水中 TGF- β 2 的总量为 1.40~2.70 ng/mL,约 60.84% 具有活性^[28]。对小梁网细胞进行 TGF- β 2 干预后,可发现大量 ECM 分子表达发生变化,如 I、III、IV、VI 型胶原以及层黏连蛋白等^[25-26]。3D 培养小梁网细胞并添加 TGF- β 2 诱导后,ECM 沉积显著增加,I、VI 型胶原表达显著增加^[29]。Han 等^[30]利用聚丙烯酰胺

凝胶制作中等弹性和高弹性的凝胶基质培养小梁网细胞,结果发现,随着基质弹性增大,TGF- β 2 诱导的 Smad-2/3、ERK 和 AKT 信号的激活减少, α -SMA、纤维蛋白和 MGP-1 的表达降低,纤连蛋白表达反而增强。

2.2 小梁网组织弹性在青光眼患者中的变化

ECM 由多种蛋白组成,其中纤连蛋白纤维的模量在 3.5 MPa 以下^[31]。使用原子力显微镜(atomic force microscope, AFM)测量得到胶原纤维的弹性模量为 5~11.5 MPa^[32]。研究表明,青光眼小梁网弹性明显高于正常眼小梁网,但是由于物种和检测方法的差异,目前小梁网组织弹性并没有确定的数值^[33-36]。

随着青光眼疾病的发生发展,小梁网组织弹性会发生不同程度的变化^[35]。青光眼小梁网细胞沉积产生的 ECM 中纤连蛋白原纤维含量更高,纤连蛋白更加致密,弹性模量更大^[19]。Last 等^[33]使用 AFM 测得正常人眼小梁网组织平均弹性模量为 4 kPa,而青光眼小梁网组织弹性模量(平均 80.8 kPa)显著增加。Johnson 等^[34]通过光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)扫描测量眼内压升高过程中小梁网组织厚度的变化,通过间接计算得到青光眼小梁网平均弹性模量约为 128 kPa。Wang 等^[36]使用 OCT 扫描离体灌注的前房组织,利用逆向有限元建模计算,也发现青光眼小梁网组织弹性模量明显高于正常人。

不同种属之间小梁网组织弹性差异也较大。OCT 间接测得小鼠小梁网组织平均弹性模量为 2.16 kPa^[37],AFM 测得猪小梁网组织平均弹性模量为 1.38 kPa^[38],兔小梁网组织平均弹性模量为 1.03 kPa^[39],而大鼠小梁网组织平均弹性模量仅为 162 Pa^[40]。

小梁网组织不同部位的生物力学特性存在异质性。青光眼患者的小梁网组织中房水低流量(low flow, LF)区域范围增大^[19]。小梁网组织的 LF 区域比高流量(high flow, HF)区域弹性模量约高 2.3 倍,而且 LF 区域小梁网组织的弹性模量随眼内压增大而增大,HF 区域反而随眼内压增大而减小^[41]。

2.3 小梁网组织弹性与房水流出阻力的关系

小梁网组织的成分和弹性对房水流出阻力有直接影响。Last 等^[33]研究认为,青光眼小梁网基质

降解减少,弹性模量显著增大会导致房水流出阻力增加。Soundararajan 等^[20]研究发现,cathepsin-K 可以防止 ECM 过度沉积,并增加肌动蛋白解聚调节细胞骨架重排,在调节房水流出阻力和眼内压中起到重要作用。

应用类固醇皮质激素地塞米松(dexamethasone, DEX)会引起眼压升高,导致激素性青光眼。在体实验中发现,DEX 处理小鼠会导致小梁网组织平均弹性模量升高约 20%,同时眼内压和房水流出阻力明显升高,且与小梁网组织弹性模量呈正相关^[42];利用 OCT 并结合 FEM 方法计算发现,小梁网组织弹性模量明显增加^[43]。

3 ECM 弹性对小梁网细胞的影响

大量研究表明,ECM 弹性对细胞的生物学行为会造成显著影响^[44-45]。基质弹性模量增加促进肝癌细胞的增殖,影响肝癌细胞钙黏素与整合素黏附系统平衡调节^[46-47]。建模分析发现,较低弹性模量基质可促进肿瘤细胞迁移,过高弹性模量基质则抑制迁移^[48]。青光眼小梁网组织 ECM 弹性的改变,可使小梁网细胞的形态、骨架组成、功能、基因表达和生物力学特性发生不同程度的变化,成为青光眼疾病进展的重要因素^[22,49-56]。

3.1 基质弹性对小梁网细胞弹性模量的影响

细胞能够感知外界的机械刺激,并改变自身弹性模量以适应环境变化。不同种类细胞的弹性模量差异较大,角质细胞为 120~340 kPa^[57],平滑肌细胞为 5.9~7.7 kPa,健康宫颈上皮细胞为 2.05 kPa,癌变后则升至 2.80 kPa^[58]。

小梁网细胞的弹性模量受 ECM 弹性的影响。MeKee 等^[49]人使用聚丙烯酰胺凝胶模拟正常眼[(4.0 \pm 1.5) kPa]和青光眼[(92.2 \pm 10.4) kPa]小梁网 ECM 弹性模量,发现正常模量、病理模量以及玻璃皿培养的人小梁网细胞的弹性模量分别为(1.6 \pm 0.2)、(1.8 \pm 0.5)、(2.7 \pm 0.7) kPa,使用 Latrunculin-B 破坏细胞骨架 90 min 后去除,人小梁网细胞的弹性模量均显著增加,分别为(2.3 \pm 0.2)、(4.0 \pm 1.8)、(11.0 \pm 2.3) kPa^[49]。Yemanyi 等^[50]利用 10% genipin 诱导人小梁网细胞衍生基质发生交联,使 ECM 弹性模量增加 5.3 倍,接种细胞后发现细胞弹性模量增大,磷酸化的 β -catenin、K-cadherin

基因表达显著增加, RhoA 表达降低, 核 YAP 水平下调。

在 DEX 诱导的青光眼模型中发现, 在体兔眼注射 3 周 DEX 可导致小梁网组织弹性模量增加约 3.5 倍, 离体培养的人小梁网细胞在加入 DEX 后, ERK1/2 的激活和 α SMA 的过度表达, 最终导致人小梁网细胞弹性模量增加 2 倍, 而且长期 DEX 处理的细胞 ECM 弹性模量增加约 4 倍, 并且表达青光眼相关蛋白^[39]。

3.2 基质弹性对小梁网细胞形态功能的影响

基质弹性影响小梁网细胞的形态、黏附、迁移以及增殖。Schlunck 等^[52]利用配比不同的聚丙烯酰胺凝胶模拟了软、硬两种弹性的 ECM, 发现随着 ECM 弹性增大, 小梁网细胞铺展速度更快, 黏着斑更大磷酸化的黏着斑激酶增加。Wood 等^[59]研究发现, 较高弹性的基质 (25、50、75 kPa) 比正常弹性的基质 (4 kPa) 更能显著增加小梁网细胞的黏附、迁移和增殖程度。与 25 kPa 基质和塑料培养皿 (tissue culture plastic, TCP) 培养的细胞相比, 4 kPa 基质上黏附的细胞减少 65%~75%。在 5 d 的培养过程中, 4 kPa 基质上增殖速率明显低于其他基质, 而 25、50、75 kPa 基质和 TCP 上细胞增殖没有显著差异。细胞在 25、90 kPa 基质和 TCP 上的迁移速度明显快于 4 kPa 基质, 用 latrunculin-B 处理后, 所有基质上的细胞迁移速度均显著降低。

小梁网细胞的收缩性是小梁网组织调节房水流出阻力的一种机制, 参与调节房水外流, 维持眼内压平衡^[53]。Nakamura 等^[54]将纤连蛋白添加到胶原凝胶中培养牛小梁网细胞, 并测量凝胶直径的变化评估细胞的收缩性。结果表明, 纤连蛋白以时间和浓度依赖性诱导牛小梁网细胞收缩。

基质弹性会改变小梁网细胞的基因表达。有研究者分别在 5、75 kPa 基质和 TCP 上培养人小梁网细胞, 结果发现, 75 kPa 基质上的人小梁网细胞中 SPARC 和 myocilin mRNA, YAP 和 TAZ mRNA 表达量增加, CTGF 表达也显著增加, YAP 染色更靠近细胞核^[55-56]。

4 总结与展望

小梁网是维持眼内压稳定的重要结构, 其生物力学特性改变与青光眼的发生发展密切相关。目

前研究通过分析正常人和青光眼患者的小梁网、建立并分析青光眼动物模型以及仿真计算等方法, 已经明确青光眼患者小梁网弹性明显增加, 且小梁网弹性与房水流出阻力正相关。细胞实验也初步表明, 基质弹性的变化会影响小梁网细胞的硬度、黏附、迁移及增殖, 但是尚缺乏对其力学生物学分子机制的深入研究。并且, 这些变化与小梁网组织 ECM 调节失衡的具体关系, 例如青光眼患者小梁网弹性会升高并导致房水流出阻力增加, 目前仍不清楚。

因此, 未来从临床研究、动物实验、细胞实验等多个尺度进一步研究小梁网的力学生物学响应, 并从基因层面进行深入的分子机制的分析和验证, 对于揭示青光眼的发病机制、寻找新的疾病预防和治疗的潜在靶点具有重要意义。

参考文献:

- [1] LIU B, MCNALLY S, KILPATRICK JI, *et al.* Aging and ocular tissue stiffness in glaucoma [J]. *Surv Ophthalmol*, 2018, 63(1): 56-74.
- [2] 王宁利, 葛坚, 余敏斌, 等. 中国青光眼指南(2020年)[J]. *中华眼科杂志*, 2020, 56(8): 573-586.
- [3] GOEL M, PICCIANI RG, LEE RK, *et al.* Aqueous humor dynamics: A review [J]. *Open Ophthalmol J*, 2010, 4: 52-59.
- [4] ABU-HASSAN DW, ACOTT TS, KELLEY MJ. The trabecular meshwork: A basic review of form and function [J]. *J Ocul Biol*, 2014, doi: 10.13188/2334-2838.1000017.
- [5] KELLER KE, ACOTT TS. The juxtacanalicular region of ocular trabecular meshwork: A tissue with a unique extracellular matrix and specialized function [J]. *J Ocul Biol*, 2013, 1(1): 3.
- [6] TRIPATHI BJ, TRIPATHI RC. Neural crest origin of human trabecular meshwork and its implications for the pathogenesis of glaucoma [J]. *Am J Ophthalmol*, 1989, 107(6): 583-590.
- [7] SNYDER RW, STAMER WD, KRAMER TR, *et al.* Corticosteroid treatment and trabecular meshwork proteases in cell and organ culture supernatants [J]. *Exp Eye Res*, 1993, 57(4): 461-468.
- [8] ROHEN JW, ZYPEN E. The phagocytic activity of the trabecular meshwork endothelium [J]. *Arch Klin Ophthalmol*, 1968, 175(2): 143-160.
- [9] JOHNSON DH, RICHARDSON TM, EPSTEIN DL. Trabecular meshwork recovery after phagocytic challenge [J]. *Curr Eye Res*, 1989, 8(11): 1121-1130.
- [10] DANG Y, WAXMAN S, WANG C, *et al.* A porcine *ex vivo*

- model of pigmentary glaucoma [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1-14.
- [11] SHIRATO S, MURPHY CG, BLOOM E, *et al.* Kinetics of phagocytosis in trabecular meshwork cells. *Flow cytometry and morphometry* [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1989, 30(12): 2499-2511.
- [12] TIAN B, GABELT BT, GEIGER B, *et al.* The role of the actomyosin system in regulating trabecular fluid outflow [J]. *Exp Eye Res*, 2009, 88(4): 713-717.
- [13] CORONEO M, KORBMACHER C, FLUEGEL C, *et al.* Electrical and morphological evidence for heterogeneous populations of cultured bovine trabecular meshwork cells [J]. *Exp Eye Res*, 1991, 52(4): 375-388.
- [14] ACOTT T, KINGSLEY P, SAMPLES J, *et al.* Human trabecular meshwork organ culture: Morphology and glycosaminoglycan synthesis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1988, 29(1): 90-100.
- [15] BRADLEY JM, KELLEY MJ, ZHU X, *et al.* Effects of mechanical stretching on trabecular matrix metalloproteinases [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42(7): 1505-1513.
- [16] LITON PB, LIU X, CHALLA P, *et al.* Induction of TGF- β 1 in the trabecular meshwork under cyclic mechanical stress [J]. *J Cell Physiol*, 2005, 205(3): 364-371.
- [17] OVERBY DR, BERTRAND J, SCHICHT M, *et al.* The structure of the trabecular meshwork, its connections to the ciliary muscle, and the effect of pilocarpine on outflow facility in mice [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(6): 3727-3736.
- [18] RAGHUNATHAN VK, MORGAN JT, CHANG YR, *et al.* Transforming growth factor beta 3 modifies mechanics and composition of extracellular matrix deposited by human trabecular meshwork cells [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2015, 1(2): 110-118.
- [19] RAGHUNATHAN VK, BENOIT J, KASETTI R, *et al.* Glaucomatous cell derived matrices differentially modulate non-glaucomatous trabecular meshwork cellular behavior [J]. *Acta Biomater*, 2018, 71: 444-459.
- [20] SOUNDARARAJAN A, GHAG SA, VUDA SS, *et al.* Cathepsin K regulates intraocular pressure by modulating extracellular matrix remodeling and actin-bundling in the trabecular meshwork outflow pathway [J]. *Cells*, 2021, 10(11): 2864-2887.
- [21] ACOTT TS, KELLEY MJ. Extracellular matrix in the trabecular meshwork [J]. *Exp Eye Res*, 2008, 86(4): 543-561.
- [22] TEKTAS OY, LÜTJEN-DRECOLL E. Structural changes of the trabecular meshwork in different kinds of glaucoma [J]. *Exp Eye Res*, 2009, 88(4): 769-775.
- [23] YEMANYI F, VRANKA J, RAGHUNATHAN VK. Glucocorticoid-induced cell-derived matrix modulates transforming growth factor β 2 signaling in human trabecular meshwork cells [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1-18.
- [24] HANN CR, FAUTSH MP. The elastin fiber system between and adjacent to collector channels in the human juxtacanalicular tissue [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(1): 45-50.
- [25] JUNGLAS B, KUESPERT S, SELEEM AA, *et al.* Connective tissue growth factor causes glaucoma by modifying the actin cytoskeleton of the trabecular meshwork [J]. *Am J Pathol*, 2012, 180(6): 2386-2403.
- [26] IGARASHI N, HONJO M, AIHARA M. mTOR inhibitors potentially reduce TGF- β 2-induced fibrogenic changes in trabecular meshwork cells [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 14111.
- [27] FUCHSHOFER R, TAMM ER. The role of TGF- β in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma [J]. *Cell Tissue Res*, 2012, 347(1): 279-290.
- [28] AGARWAL P, DAHER AM, AGARWAL R. Aqueous humor TGF- β 2 levels in patients with open-angle glaucoma: A meta-analysis [J]. *Mol Vis*, 2015(21): 612-620.
- [29] WATANABE M, IDA Y, OHGURO H, *et al.* Establishment of appropriate glaucoma models using dexamethasone or TGF β 2 treated three-dimension (3D) cultured human trabecular meshwork (HTM) cells [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 19369-19383.
- [30] HAN H, WECHEER T, GREHE F, *et al.* Elasticity-dependent modulation of TGF- β responses in human trabecular meshwork cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(6): 2889-2896.
- [31] KLOTZSCH E, SMITH ML, KUBOW KE, *et al.* Fibronectin forms the most extensible biological fibers displaying switchable force-exposed cryptic binding sites [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2009, 106(43): 18267-18272.
- [32] WENGER MP, BOZEC L, HORTON MA, *et al.* Mechanical properties of collagen fibrils [J]. *Biophys J*, 2007, 93(4): 1255-1263.
- [33] LAST JA, PAN T, DING Y, *et al.* Elastic modulus determination of normal and glaucomatous human trabecular meshwork [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(5): 2147-2152.
- [34] JOHNSON M, SCHUMAN JS, KAGEMANN L. Trabecular meshwork stiffness in the living human eye [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(7): 3541.
- [35] STAMER WD, CLARK AF. The many faces of the trabecular meshwork cell [J]. *Exp eye Res*, 2017(158): 112-123.
- [36] WANG K, JOHNSTONE MA, XIN C, *et al.* Estimating human trabecular meshwork stiffness by numerical modeling and advanced OCT imaging [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(11): 4809-4817.

- [37] LI G, FARSIU S, QIU J, *et al.* Disease progression in iridocorneal angle tissues of BMP2-induced ocular hypertensive mice with optical coherence tomography [J]. *Mol Vis*, 2014, 20: 1695-1709.
- [38] CAMRAS LJ, STAMER WD, EPSTEIN D, *et al.* Differential effects of trabecular meshwork stiffness on outflow facility in normal human and porcine eyes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(9): 5242-5250.
- [39] RAGHUNATHAN VK, MORGAN JT, PARK SA, *et al.* Dexamethasone stiffens trabecular meshwork, trabecular meshwork cells, and matrix [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(8): 4447-4459.
- [40] HUANG J, CAMRAS LJ, YUAN F. Mechanical analysis of rat trabecular meshwork [J]. *Soft Matter*, 2015, 11(14): 2857-2865.
- [41] VRANKA JA, STAVEROSKY JA, REDDY AP, *et al.* Biomechanical rigidity and quantitative proteomics analysis of segmental regions of the trabecular meshwork at physiologic and elevated pressures [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(1): 246-259.
- [42] WANG K, LI G, READ AT, *et al.* The relationship between outflow resistance and trabecular meshwork stiffness in mice [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1-12.
- [43] LI G, LEE C, AGRAHARI V, *et al.* *In vivo* measurement of trabecular meshwork stiffness in a corticosteroid-induced ocular hypertensive mouse model [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2019, 116(5): 1714-1722.
- [44] YANEZ LZ, HAN J, BEHR BB, *et al.* Human oocyte developmental potential is predicted by mechanical properties within hours after fertilization [J]. *Nat Commun*, 2016, 7(1): 1-12.
- [45] 宁乐, 张涵, 朱卫平. 细胞在缓变刚度基质上趋硬性迁移的数值试验[J]. *医用生物力学*, 2019, 34(3): 307-314.
NING L, ZHANG H, ZHU WP. Numerical test for cell durotaxis migration on substrate with moderate gradient stiffness [J]. *J Med Biomech*, 2019, 34(3): 307-314.
- [46] 刘秋萍, 田博仁, 罗庆, 等. 基质刚度对肝癌细胞增殖及糖代谢的影响[J]. *医用生物力学*, 2019, 34(2): 133-138.
LIU QP, TIAN FR, LUO Q, *et al.* Effects of matrix stiffness on proliferation and glucose metabolism of hepatocellular carcinoma cells [J]. *J Med Biomech*, 2019, 34(2): 133-138.
- [47] 张荣, 王红兵, 杨本艳姿, 等. 基底硬度对肝细胞和肝癌细胞融合生长的影响[J]. *医用生物力学*, 2013, 28(1): 91-96.
ZHANG R, WANG HB, YANG BYZ, *et al.* Effects of substrate stiffness on confluent growth of hepatic and hepatoma carcinoma cells [J]. *J Med Biomech*, 2013, 28(1): 91-96.
- [48] 张颖, 王钰岚, 王楷群, 等. 基质刚度调节细胞-细胞外基质间黏附对肿瘤细胞迁移影响的模型研究[J]. *医用生物力学*, 2021, 36(4): 604-611.
ZHANG Y, WANG YL, WANG KQ, *et al.* Influences of Cell-ECM adhesion on migration of tumor cells regulated by ecm stiffness: A model study [J]. *J Med Biomech*, 2021, 36(4): 604-611.
- [49] MCKEE CT, WOOD JA, SHAH NM, *et al.* The effect of biophysical attributes of the ocular trabecular meshwork associated with glaucoma on the cell response to therapeutic agents [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(9): 2417-2423.
- [50] YEMANYI F, VRANKA J, RAGHUNATHAN VK. Crosslinked extracellular matrix stiffens human trabecular meshwork cells via dysregulating β -catenin and YAP/TAZ signaling pathways [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(10): 41-41.
- [51] LU P, TAKAI K, WEAVER VM, *et al.* Extracellular matrix degradation and remodeling in development and disease [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3(12): a005058.
- [52] SCHLUNCK G, HAN H, WECKER T, *et al.* Substrate rigidity modulates cell-matrix interactions and protein expression in human trabecular meshwork cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(1): 262-269.
- [53] HAEFLIGER IO, DETTMANN E, LIU R, *et al.* Potential role of nitric oxide and endothelin in the pathogenesis of glaucoma [J]. *Surv Ophthalmol*, 1999, 43(Suppl 1): S51-S58.
- [54] NAKAMURA Y, SAGARA T, SEKI K, *et al.* Permissive effect of fibronectin on collagen gel contraction mediated by bovine trabecular meshwork cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(10): 4331-4336.
- [55] THOMASY SM, WOOD JA, KASS PH, *et al.* Substratum stiffness and latrunculin B regulate matrix gene and protein expression in human trabecular meshwork cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(2): 952-958.
- [56] THOMASY SM, MORGAN JT, WOOD JA, *et al.* Substratum stiffness and latrunculin B modulate the gene expression of the mechanotransducers YAP and TAZ in human trabecular meshwork cells [J]. *Exp Eye Res*, 2013, 113: 66-73.
- [57] CROSS SE, JIN YS, RAO J, *et al.* Nanomechanical analysis of cells from cancer patients [J]. *Nature Nanotech*, 2007, 2(12): 780-783.
- [58] IYER S, GAIKWAD R, SUBBA-RAO V, *et al.* Atomic force microscopy detects differences in the surface brush of normal and cancerous cells [J]. *Nature Nanotech*, 2009, 4(6): 389-393.
- [59] WOOD JA, MCKEE CT, THOMASY SM, *et al.* Substratum compliance regulates human trabecular meshwork cell behaviors and response to latrunculin B [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(13): 9298-9303.