

# 青光眼视神经保护的治疗现状及进展

胡倩倩<sup>1</sup>, 吴仁毅<sup>1,2</sup>

基金项目:国家自然科学基金(No. 81170841);厦门市科技计划杰出青年创新人才计划项目(No. 3502Z20116011)

作者单位:<sup>1</sup>(361001)中国福建省厦门市,厦门大学眼科研究所;<sup>2</sup>(361001)中国福建省厦门市,厦门大学附属厦门眼科中心  
作者简介:胡倩倩,在读硕士研究生,研究方向:青光眼的视神经保护。

通讯作者:吴仁毅,博士,教授,主任医师,研究方向:青光眼的视神经保护. wubasel@hotmail.com

收稿日期:2013-12-05 修回日期:2014-03-10

## Current approaches and advances in neuroprotection of glaucoma

Qian-Qian Hu<sup>1</sup>, Ren-Yi Wu<sup>1,2</sup>

**Foundation items:** National Natural Science Foundation of China (No. 81170841); Science and Technology Project for Distinguished Youth of Xiamen(No. 3502Z20116011)

<sup>1</sup>The Eye Institute of Xiamen University, Xiamen 361001, Fujian Province, China; <sup>2</sup>Xiamen Eye Center of Xiamen University, Xiamen 361001, Fujian Province, China

**Correspondence to:** Ren-Yi Wu. The Eye Institute of Xiamen University, Xiamen 361001, Fujian Province, China. wubasel@hotmail.com

Received:2013-12-05 Accepted:2014-03-10

## Abstract

• Glaucoma is an neurodegenerative disease characterized by loss of retinal ganglion cells and their axons. Recent evidence suggests that intraocular pressure (IOP) is only one of the risk factors for glaucoma, and the disease progression continues in many patients, despite the IOP has been lowered effectively. This review summarized the latest advances in glaucoma neuroprotection, such as the pharmacological approaches, gene therapy, immunomodulators and vaccination, stem cell therapy, bioenergetics, and provided new outlook of neuroprotection therapy for glaucoma.

• **KEYWORDS:** glaucoma; drug therapy; neuroprotection; retinal ganglion cell

**Citation:** Hu QQ, Wu RY. Current approaches and advances in neuroprotection of glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(4):633-636

## 摘要

青光眼是以视网膜神经节细胞及视神经轴突的丢失为特征的神经变性疾病。现有证据表明眼压升高仅仅是青光眼的许多危险因素之一,很多患者虽然已有效地降低了眼压但疾病仍然处于进展中。本文对青光眼视神经保护相关的药理学方法、基因治疗、免疫调节代谢物和接种疫苗、干细胞疗法和生物能疗法,以及目前相关的药物疗法进行综述,展望青光眼视神经保护治疗新前景。

**关键词:**青光眼;药物疗法;视神经保护;视网膜神经节细胞

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.04.15

**引用:**胡倩倩,吴仁毅.青光眼视神经保护的治疗现状及进展. 国际眼科杂志 2014;14(4):633-636

## 0 引言

青光眼是以视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)及其神经轴突的丢失为特征的神经退行性疾病。有证据表明降低眼压并不能阻止所有青光眼患者的病程进展。这一点在“晚期青光眼干涉研究”(Advanced Glaucoma Intervention Study, AGIS)<sup>[1,2]</sup>、“正常眼压性青光眼的协作研究”(Collaborative Normal Tension Glaucoma Study)<sup>[3]</sup>、“早期青光眼协作治疗研究”(Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study, CIGTS)<sup>[4]</sup>和“早期青光眼治疗研究”(Early Manifest Glaucoma Trial, EMGT)<sup>[5]</sup>均得到了证实。由于RGC不可分裂再生,因而视神经的损伤是不可逆的。任何可以阻止、减缓或逆转神经元死亡的治疗都属于神经保护。青光眼的视神经保护旨在保护那些损伤的或可能损伤的神经元,包括整个视路的神经元,主要是RGC轴突。尽管在青光眼中任何保护RGC的治疗都可以被认为是神经保护,但许多研究者认为只有当药物在视神经乳头中与神经元或神经胶质直接作用时才是神经保护。

## 1 视神经保护的病理生理基础及治疗尝试

近年来人们对青光眼的发病机制提出了许多假说,如机械学说和血流学说,但迄今尚未见任何假说可以充分解释青光眼的各种病理改变。现在的研究认为青光眼是一种多因素综合致病的神经病变,眼压升高是视神经损伤的一个重要因素,即使低眼压性青光眼也是如此。当眼压升高时导致筛板变形,可直接阻断视神经纤维的轴浆流运输,而导致细胞正常代谢受损,神经节细胞营养供给不足,导致神经节细胞凋亡;高眼压时机体一氧化氮合成酶被诱导表达,产生过多的NO,造成RGC损伤。此

外,由于眼压升高或血管痉挛等因素而导致视乳头的有效灌注压降低,视网膜缺血缺氧,引起线粒体产生 ATP 减少,Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP 酶失活,兴奋性谷氨酸大量释放,从而导致 Ca<sup>2+</sup> 超载反应,同时产生大量氧和脂质过氧化物,这些生化反应经过复杂的变化,最终导致了细胞凋亡发生。

### 1.1 药理学方法

**1.1.1 N-甲基-D-天冬氨酸受体抑制剂** 谷氨酸是中枢神经系统和视网膜神经传导的重要神经递质。谷氨酸浓度高于生理水平时对神经元产生毒性,毒性程度取决于浓度升高的程度及持续时间。谷氨酸介导的细胞毒性依赖于细胞外钙离子的流入,激活级联反应,导致神经元细胞死亡<sup>[6]</sup>。N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体的活化导致神经元相关离子通道开放及细胞外钙离子和钠离子进入神经元。利用 NMDA 受体拮抗剂是出现谷氨酸兴奋毒性时阻止 RGC 丢失的有效途径。

最早使用的 NMDA 阻断剂 MK-801,它与受体结合时间短,亲和力低,可以保留最基本的生理性谷氨酸活性。Russo 等<sup>[7]</sup>使用大鼠眼压升高至 120mmHg 50min 的方法建立大鼠视网膜缺血模型,在视网膜缺血前 5min 和视网膜缺血后分别注射 50nmol MK801,于视网膜缺血后 0,1,6 及 24h 检测 Bad 基因表达和 Akt 活化情况,结果证实 MK-801 可以通过 Bad 基因表达的降低和 Akt 通路的短暂激活而发挥神经保护作用。NMDA 阻断剂可以在不影响正常神经功能的情况下避免过多 NMDA 受体的激活,使其成为临床上可行的拮抗剂。盐酸美金刚是一种非竞争性、低亲和力、开放式通道阻断剂,能高效地选择性阻断过度开放的通道,且不会蓄积在通道内,因而可以在保持正常的神经细胞功能情况下抑制过量 NMDA 受体的活动,已被用于老年痴呆和血管性痴呆的临床治疗。在大鼠急性眼压升高所致 RGC 死亡的动物模型中盐酸美金刚具有高效的神经保护作用<sup>[8]</sup>,但大量针对其用于原发开角型青光眼患者神经保护作用的安全性和有效性临床 III 期试验结果却发现其与安慰剂无明显差异<sup>[9]</sup>。

**1.1.2 神经营养因子** 神经元的生长需要神经生长因子,这些神经生长因子是逆向轴突运输的。在青光眼中轴突运输障碍可导致神经营养因子的缺乏并导致神经元的死亡。Vega-Meléndez 等<sup>[10]</sup>压碎豹蛙眶内视神经建立视神经损伤模型,在颞侧视网膜锯齿缘注射脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和睫状体神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF),发现 BDNF 和 CNTF 可明显增加视神经再生的数量。Fu 等<sup>[11]</sup>建立大鼠慢性高眼压模型后,玻璃体内注射 BDNF 和 LINGO-1(一种中枢神经系统特异性的富含亮氨酸的蛋白)抑制剂,结果表明两者的联合使用可以长期增强 RGC 的生存能力。但至今为止尚无足够强有力的临床实验可以证明这些神经营养因子的 RGC 保护作用。

**1.1.3 抗细胞凋亡制剂** 现有研究认为在青光眼中机体的 RGC 轴突在视神经乳头处受到压迫,致使轴浆流受阻,从而导致靶源性神经营养因子的供应不足,引起细胞

表面一些促凋亡受体如 p75NTR 的活化,进而导致细胞凋亡。高眼压或低血流灌注压导致缺血、缺氧等,同时会产生较多的氧自由基及兴奋性毒素,作用于细胞表面受体如 NMDA 受体,从而激活细胞内某些诱导凋亡的基因,出现大量钙离子内流、钙离子超载,通过胞内信号转导,激发一系列级联式反应,最终导致 DNA 断裂,细胞发生变形凋亡。

目前有两种可行的方法可以在体外抑制神经细胞的凋亡。一种是促进细胞的生存。例如在视网膜缺血模型中 α 受体激动剂溴莫尼定的使用可以减少 Bax 基因的表达并促进 Bcl-xL 及磷酸化 Bad 的表达而保护 RGC<sup>[12]</sup>。第二种方法是通过使用半胱天冬酶抑制剂来阻断凋亡机制。半胱天冬酶在细胞凋亡时是分解细胞物质的效应酶。但是,由于其他的死亡过程如自我吞噬和坏死在青光眼的 RGC 死亡中可能也发挥作用,因而单独抑制细胞凋亡可能不能完全阻止青光眼的进展<sup>[9]</sup>。

**1.1.4 一氧化氮合酶抑制剂** 一氧化氮是 L-精氨酸被一氧化氮合成酶(NOS)氧化所形成的一种产物,被认为在许多神经变性疾病包括青光眼、老年痴呆、多发性硬化症和心脑血管疾病中发挥重要作用。一氧化氮合酶广泛存在于神经系统,是合成 NO 的主要限速物质。Motallebipour 等<sup>[13]</sup>的研究认为诱导型一氧化氮合酶 iNOS 与原发开角型青光眼具有遗传相关性。iNOS 在体内的表达不依赖 Ca<sup>2+</sup> 水平的变化,但可以被多种物质如细胞因子和内毒素等诱导表达,而 iNOS 的表达可以导致过量 NO 的持续产生,产生细胞毒性,最终导致视神经的神经节细胞死亡。使用 2-氨基胍、i-NOS 等抑制一氧化氮合酶已经被表明在实验性青光眼模型中有神经保护作用。然而,Pang 等<sup>[14]</sup>在最近的研究中在患者及模型中没有找到星形胶质细胞释放 II 型 NOS 的证据。另外,他们得出结论氨基胍没有神经保护的作用。

**1.1.5 抗氧化剂** 视网膜的强新陈代谢活动会导致 RGC 易于受氧化应激危害。自由基阻碍细胞内大分子物质的形成并可引起蛋白质结构的破坏、脂质的过氧化作用和核酸降解,最终导致细胞死亡。

在抗氧化剂和自由基清除剂如维生素 C 和维生素 E、超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的作用下,可以减少在大鼠急性眼压升高的视网膜缺血模型中由于氧化应激及 NMDA 毒性所致的 RGC 死亡<sup>[9]</sup>。银杏提取物除了有增加血流的作用外还有清除自由基的作用<sup>[15]</sup>,其提取物能够保持线粒体的新陈代谢和提高各种组织中 ATP 的生成。

**1.1.6 钙通道抑制剂** 高浓度的钙离子对细胞有毒性作用。神经元的死亡和轴突的退化与细胞内和细胞外轴突钙离子的升高有关。钙通道抑制剂如异搏定和心痛定可能通过增加向 RGC 的血流量发挥神经保护作用。另外,它们也增强谷氨酸盐的代谢从而引起视神经乳头中内环境的稳定。然而,这些制剂可以引起全身性低血压,导致灌注压的降低而使视网膜缺血更严重。最近对大鼠慢性青光眼模型的研究表明使用坎地沙坦(血管紧张肽

II 的 I 型受体抑制剂) 持续治疗可以提供抗 RGC 丢失的神经保护作用<sup>[9,16]</sup>。

**1.2 基因治疗** 青光眼神经保护基因治疗的核心是把凋亡因子作为靶点, Bcl-2, BIRC4, BDNF, TrkB, ERK, MEK1, CNTF, TNF- $\alpha$  等是目前研究比较多的几种基因。它们通过不同途径发挥视神经保护功能: Bcl-2 主要是通过维持线粒体膜的稳定性使 RGC 细胞保持形态完整、延长细胞的寿命; BIRC4 通过抑制 Caspase 延长视神经轴突的存活时间; BDNF 是目前研究较多的神经保护因子, TrkB 通过作用于 BDNF 受体, 延长神经元的存活时间; ERK 则参与包括神经营养因子在内的细胞外神经因子的保护活动, MEK1 激活 ERK1/2 的上游序列, 增加 CNTF、抑制 TNF- $\alpha$ , 也具有神经保护作用, 虽然途径不同, 但 ERK, MEK1, CNTF, TNF- $\alpha$  均可延长 RGC 细胞的存活<sup>[17]</sup>。不过目前基因治疗手段还不成熟, 仍处于实验室研究阶段。

**1.3 免疫调节代谢物和接种疫苗** 醋酸格拉替雷是一种人工合成的多肽, 作为一种可能被用于神经保护的疫苗而被研究。它可以通过引起大脑小神经胶质细胞转化为可以产生胰岛素样生长因子的树突样细胞而发挥神经保护作用<sup>[18]</sup>。研究表明被视神经的化学成分(如 MBP) 致敏的 T 淋巴细胞可以被吸引到受损伤部位并释放神经保护因子。局部活化的抗自体 T 细胞以受伤部位为靶点并提供细胞因子和生长因子。这些细胞因子和生长因子能支配前哨细胞和小神经胶质细胞, 并招募巨噬细胞而使眼睛处于被保护状态。这些细胞能阻止 TNF- $\alpha$  的产生、除去谷氨酸盐和碎片并产生生长因子<sup>[19,20]</sup>。

**1.4 干细胞疗法** 干细胞移植是另一种有望应用于许多神经变性疾病的治疗方式。干细胞可以通过产生神经营养因子而发挥神经保护作用<sup>[21]</sup>。少突胶质前体细胞(OPCs) 是一种神经干细胞, 在成年脑内广泛表达。在正常组织 OPCs 分化缓慢, 而在多种髓鞘和少突胶质细胞的病理性条件下(例如遗传性髓鞘生成缺陷、化学或免疫引起的脱髓鞘等) OPCs 迅速产生增殖反应<sup>[22]</sup>。其主要功能是分化为少突胶质细胞促进髓鞘的维持和修复。因而, OPCs 可能在损伤时对 RGC 提供保护作用<sup>[9,23]</sup>。

**1.5 生物能疗法** 生物能学是关于新陈代谢过程的研究, 这些过程的能量以 ATP 分子的形式被利用。最新的证据表明由于能量的减少和自由基产生的增加, 引起的视乳头能量丢失、线粒体功能紊乱可能与青光眼的发生和发展有关<sup>[24]</sup>。增强线粒体的功能或增加神经元的能量供应可能为神经保护提供一种额外的方法。这个方法已经在其他神经变性疾病包括帕金森氏病和大脑外伤性损伤的动物模型中取得了成功<sup>[9,25]</sup>。它们通过增加受损伤细胞的能量缓冲能力, 可以降低线粒体膜的渗透性和加速自由基的清除。这些治疗方法在青光眼尚未被研究。

## 2 目前可局部应用的药物治疗的证据

**2.1  $\alpha_2$ -肾上腺素受体激动剂** 在视网膜中  $\alpha_2$ -肾上腺素受体位于神经节细胞层。这些受体的活化通过复杂但

独立的途径抑制神经元细胞的死亡。越来越多的证据表明  $\alpha_2$ -肾上腺素受体活化能抑制促凋亡途径<sup>[11]</sup> 以及促进营养因子和谷氨酸盐的释放产生神经保护作用。此外,  $\alpha$ -肾上腺素受体活化尚能活化 PI3 激酶和蛋白激酶, 后者通过对促凋亡信号分子如 Bad 和半胱天冬酶-9 的磷酸化依赖的抑制和抗凋亡分子如 NF- $\kappa$ B 的活化来阻断凋亡。 $\alpha_2$ -肾上腺素受体的刺激可以活化 ERK 进而促进 p75 受体并抑制 TrkB 受体基因的表达而促进视神经损伤后的再生<sup>[26]</sup>。

**2.2  $\beta$ -肾上腺素受体抑制剂**  $\beta$  阻断剂的神经保护作用被认为是通过对钙离子和钠离子向神经元流入的抑制来介导的<sup>[27]</sup>。噻吗洛尔或倍他洛尔与电压门控的钙离子和钠离子通道结合, 可以减少 NMDA 刺激的钙离子的流入<sup>[28]</sup>。

**2.3 碳酸酐酶抑制剂** 如多佐胺和布林佐胺是位于睫状体上皮的选择性的碳酸酐酶同工酶 II 的抑制剂。碳酸酐酶同工酶 II 的抑制可引起房水生成的减少并可以增加脉络膜和视乳头的血流供<sup>[29]</sup>。到目前为止, 有足够的证据表明这类药物在提供神经保护方面是成功的<sup>[19,30]</sup>。

## 3 结论及展望

现在人们越来越清楚地认识到青光眼是一种多因素导致神经节细胞萎缩的疾病, 它与多种病理机制有关, 不仅包括眼压也包括自身调节的缺陷、神经营养因子的缺少、谷氨酸介导的兴奋毒性、免疫相关机制、筛板中的胶原支持减少、细胞内钙离子的流入和自由基损伤等。最近 Polo 等提出了神经再生的概念, 定义为任何可以促进轴突或树突再生和重建与突触后神经元的链接从而恢复细胞功能的任何措施<sup>[31]</sup>。对于神经再生的理解仍然是神经生物学的活跃领域, 对其的研究可以帮助对神经保护的深入了解并最终应用于青光眼。虽然许多研究仍然是不确定性的, 但醋酸格拉替雷、免疫调节剂和基因及干细胞治疗等对于在青光眼中降低眼压药物的辅助治疗都不应被忽视。对于这些制剂的深入研究应该继续, 以实现未来青光眼治疗的模式转变。

### 参考文献

- 1 Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL, et al. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology* 2004;111(9):1627-1635
- 2 Ederer F, Gaasterland DA, Dally LG, et al. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 13. Comparison of treatment outcomes within race; 10-year results. *Ophthalmology* 2004;111(4):651-664
- 3 Sommer A. Collaborative normal-tension glaucoma study. *Am J Ophthalmol* 1999;128(6):776-777
- 4 Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology* 2001;108(11):1943-1953
- 5 Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression; results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120(10):1268-1279
- 6 Sucher NJ, Lipton SA, Dreyer EB. Molecular basis of glutamate toxicity in retinal ganglion cells. *Vision Res* 1997;37(24):3483-3493

7 Russo R, Cavaliere F, Berliocchi L, *et al*. Modulation of pro-survival and death-associated pathways under retinal ischemia/reperfusion; Effects of NMDA receptor blockade. *J Neurochem* 2008; 107(5):1347-1357

8 Osborne NN. Recent clinical findings with memantine should not mean that the idea of neuroprotection in glaucoma is abandoned. *Acta Ophthalmol* 2009;87(4):450-454

9 Chidlow G, Wood JP, Casson RJ, *et al*. Pharmacological neuroprotection for glaucoma. *Drugs* 2007;67(5):725-759

10 Vega-Meléndez GS, Blagburn JM, Blanco RE. Ciliary neurotrophic factor and fibroblast growth factor increase the speed and number of regenerating axons after optic nerve injury in adult *Rana pipiens*. *J Neurosci Res* 2014;92(1):13-23

11 Fu QL, Li X, Yip HK, *et al*. Combined effect of brain-derived neurotrophic factor and LINGO-1 fusion protein on long-term survival of retinal ganglion cells in chronic glaucoma. *Neuroscience* 2009;162(2):375-382

12 Lee D, Kim KY, Noh YH, *et al*. Brimonidine blocks glutamate excitotoxicity-induced oxidative stress and preserves mitochondrial transcription factor a in ischemic retinal injury. *PLoS One* 2012;7(10):47098

13 Motalebipour M, Rada-Iglesias A, Jansson M, *et al*. The promoter of inducible nitric oxide synthase implicated in glaucoma based on genetic analysis and nuclear factor binding. *Mol Vis* 2005;11:950-957

14 Pang IH, Johnson EC, Jia L, *et al*. Evaluation of inducible nitric oxide synthase in glaucomatous optic neuropathy and pressure-induced optic nerve damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(4):1313-1321

15 Diamond BJ, Bailey MR. Ginkgo biloba: indications, mechanisms, and safety. *Psychiatr Clin North Am* 2013;36(1):73-83

16 Yang H, Hirooka K, Fukuda K, *et al*. Neuroprotective effects of angiotensin II type 1 receptor blocker in a rat model of chronic glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(12):5800-5804

17 Liu X, Rasmussen CA, Gabelt BT, *et al*. Gene therapy targeting glaucoma; where are we? *Surv Ophthalmol* 2009;54(4):472-486

18 Butovsky O, Koronyo-Hamaoui M, Kunis G, *et al*. Glatiramer acetate fights against Alzheimer's disease by inducing dendritic-like microglia expressing insulin-like growth factor 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(31):11784-11789

19 Moalem G, Gdalyahu A, Shani Y, *et al*. Production of neurotrophins by activated T cells; Implications for neuroprotective autoimmunity. *J Autoimmun* 2000;15(3):331-345

20 Butovsky O, Hauben E, Schwartz M, *et al*. Morphological aspects of spinal cord autoimmune neuroprotection; Colocalization of T cells with B7-2 (CD86) and prevention of cyst formation. *FASEB J* 2001;15(6):1065-1067

21 Bull ND, Johnson TV, Martin KR, *et al*. Stem cells for neuroprotection in glaucoma. *Prog Brain Res* 2008;173:511-519

22 Deverman BE, Patterson PH. Exogenous leukemia inhibitory factor stimulates oligodendrocyte progenitor cell proliferation and enhances hippocampal remyelination. *J Neurosci* 2012;32(6):2100-2109

23 Bull ND, Irvine KA, Franklin RJ, *et al*. Transplanted oligodendrocyte precursor cells reduce neurodegeneration in a model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(9):4244-4253

24 Kong GY, Van Bergen NJ, Trounce IA, *et al*. Mitochondrial dysfunction and glaucoma. *J Glaucoma* 2009;18(2):93-100

25 Schober MS, Chidlow G, Wood JP, *et al*. Bioenergetic-based neuroprotection and glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008;36(4):377-385

26 Fujita Y, Sato A, Yamashita T. Brimonidine promotes axon growth after optic nerve injury through Erk phosphorylation. *Cell Death Dis* 2013;4:e763

27 Osborne NN, Wood JP, Chidlow G, *et al*. Invited review: Neuroprotective properties of certain beta-adrenoceptor antagonists used for the treatment of glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2005;21(3):175-181

28 吴彤, 张红, 刘丽娟. 倍他洛尔对缺氧视网膜神经节细胞钙通道的作用. *中国老年学杂志* 2006;26(3):3353-3355

29 Fuchsjaeger-Mayrl G, Wally B, Rainer G, *et al*. Effect of dorzolamide and timolol on ocular blood flow in patients with primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(10):1293-1297

30 Sarup V, McEwan GC, Thompson C, *et al*. Dorzolamide and timolol saves retinal ganglion cells in glaucomatous adult rats. *J Ocul Pharmacol Ther* 2005;21(6):454-462

31 Almasieh M, Wilson AM, Morquette B, *et al*. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2012; 31(2):152-181