

炎症因子在青光眼中的作用研究进展

胡萍¹, 金艳玲¹, 王英¹, 杨海燕², 许文晶¹, 徐韶琳¹

作者单位:¹(130000)中国吉林省长春市, 吉林大学附属第二医院眼科;²(102100)中国北京市延庆县医院眼科

作者简介:胡萍, 吉林大学在读硕士研究生, 研究方向:青光眼、视神经病。

通讯作者:徐韶琳, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 教授, 研究方向:青光眼、视神经. xushaolin2005@aliyun.com

收稿日期:2015-09-23 修回日期:2015-11-23

Progress of inflammatory cytokines in glaucoma

Ping Hu¹, Yan-Ling Jin¹, Ying Wang¹, Hai-Yan Yang², Wen-Jing Xu¹, Shao-Lin Xu¹

¹Department of Ophthalmology, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130000, Jilin Province, China;²Department of Ophthalmology, Beijing Yanqing County Hospital, Beijing 102100, China

Correspondence to:Shao-Lin Xu. Department of Ophthalmology, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130000, Jilin Province, China. xushaolin2005@aliyun.com

Received:2015-09-23 Accepted:2015-11-23

Abstract

• Glaucoma is a group of diseases characterized by optic nerve damage and visual field defect, and pathological high intraocular pressure is a risk factor for glaucoma. Glaucoma is affected by the interaction of multiple genes and environmental factors, and inflammation may be involved in the pathogenesis of glaucoma. A great deal of studies have confirmed that high expression of connective tissue growth factor (CTGF), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukins (ILs), nuclear factor-kappa B (NF- κ B) and various cytokines in the aqueous humor of patients with glaucoma, which have a close correlation with pathogenesis of glaucoma. This article reviews the progress of inflammatory cytokines and their relationship with glaucoma.

• KEYWORDS: glaucoma; connective tissue growth factor; tumor necrosis factor- α ; interleukins; nuclear factor-kappa B

Citation: Hu P, Jin YL, Wang Y, et al. Progress of inflammatory cytokines in glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015; 15 (12):2083-2086

摘要

青光眼是一组具有特征性视神经损害和视野缺损的疾病, 病理性眼压增高是其危险因素。青光眼是受多种基

因的相互作用以及环境因素影响的疾病, 近年来研究表明, 炎症也可能参与青光眼的发病机制, 大量研究已证实, 结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 (interleukins, ILs)、核转录因子-kappa B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 等多种细胞因子, 在青光眼患者眼内房水中高表达, 表明这些细胞因子与青光眼的发病机制有紧密的联系, 本文就近年来有关炎症因子与青光眼关系的研究进展作一综述。

关键词: 青光眼; 结缔组织生长因子; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素; 核转录因子-kappa B

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.12.15

引用: 胡萍, 金艳玲, 王英, 等. 炎症因子在青光眼中的作用研究进展. *国际眼科杂志* 2015; 15(12):2083-2086

0 引言

青光眼是一组具有特征性视神经损害和视野缺损的疾病, 病理性眼压增高是其危险因素。目前, 导致青光眼损伤的病理机制仍未明确。近年来, 较多研究发现炎症可能与青光眼发病有关。青光眼患者房水中结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、多种白细胞介素 (interleukins, ILs)、核转录因子-kappa B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 等炎症因子的表达水平升高。本文就近年来有关炎症因子与青光眼关系的研究进展进行综述。

1 结缔组织生长因子在青光眼发病机制中的作用

结缔组织生长因子是一种新发现的刺激成纤维细胞增殖和胶原沉积的生长因子, 具有广泛的生物学功能如促纤维化、促有丝分裂、促细胞增殖、趋化作用、诱导凋亡以及促血管新生作用。结缔组织生长因子通常表达于受伤组织, 但是在健康的机体中, 小梁网接受正常的机械应力也可以组成性表达 CTGF。

原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma, POAG) 视神经损害最关键的危险因素是小梁的房水流出阻力增加而引起的眼内压增高。目前, 原发性开角型青光眼患者小梁的房水流出阻力增加的分子机制尚未明确, 但有多项研究证实, POAG 患者小梁网的胶原蛋白和弹性纤维变性, 可以使细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 沉积增加, 引起小梁网结构和功能的改变, 发生细胞脱落, 网孔狭窄或闭塞, 使房水流出阻力增加, 从而引起眼压升高^[1-3]。此外, 有研究发现这可能与原发性开角型青光眼患者眼内房水中转化生长因子- β 2 (transforming growth factor- β 2, TGF- β 2) 以及 CTGF 的增高有关。CTGF 可以诱发纤维蛋白、胶原蛋白的产生和肌动蛋白的压力纤维的产生。并且, TGF- β 2 和机械应力调节 CTGF 的表达^[4]。Junglas 使用转基因技术在大鼠眼内过度表达

TGF- β 2 基因,从而诱导 CTGF 的产生。其中,转基因 CTGF 高表达的大鼠可导致眼内压增高以及视神经轴突数量的持续性减少。CTGF 高表达可导致房角纤维连接蛋白与 α 平滑肌激动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 的数量增加,大量的 CTGF 可通过改变小梁网肌动蛋白细胞骨架导致 POAG 的发生;而在培养的小梁网细胞中消耗大量的 CTGF 可导致激动蛋白的细胞骨架明显衰减^[5]。还有研究证实, ρ 激酶与 TGF- β 2 信号通路也有相关性^[6],并且转基因 CTGF 高表达的大鼠与同窝控制组大鼠相比,前者应用 ρ 激酶的功能抑制剂可导致眼压可逆性下降^[5],Lu 通过健康的牛眼用 ρ 激酶抑制剂治疗时发现房水外流增加更加支持这个观点,即 ρ 激酶可以降低眼内压和房水流出阻力。这表明存在一种机制来维持细胞中肌动蛋白应力纤维和 CTGF 生成的稳态,这个稳态的失衡是流出阻力增加的必要因素。正常情况下,小梁网能够产生适当的阻力而非病态的眼压。病态时通过这一机制诱导小梁中的 CTGF 生成导致青光眼的发生^[7-8]。

Fuchshofer^[9] 在研究中进一步发现 POAG 患者小梁网的变化与视神经乳头的变化由相同的信号分子 TGF- β 2 控制,在信号通路中诱导生成 CTGF,骨形成蛋白-4 (bone morphogenetic protein, BMP-4) 等细胞因子。有研究发现,小梁网肌纤维蛋白的高表达与高眼压的发生呈正相关,这一作用通路涉及多种蛋白、因子,包括 ECM 成分如胶原蛋白、层粘连蛋白、纤连蛋白和富含半胱氨酸的分泌型酸性蛋白 (secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC) 家族成员以及 3-磷酸甘油醛脱氢酶, α 1-互生蛋白,核突触蛋白,肌球蛋白轻链调节酶等^[10-13]。此外, Wu 等^[14] 发现,在原代培养的人眼小梁细胞中, TGF- β 2 可以诱导肌纤维蛋白的表达和分泌。另一研究发现^[9],视神经乳头中通过增加或抑制 TGF- β 2 的活性来保持 ECM 生成的平衡。因此得出, TGF- β 2 可能是调制 ECM 变化的关键因素并且与 POAG 患者的小梁网结构和功能的改变密切相关。

2 肿瘤坏死因子- α 在青光眼发病机制中的作用

TNF- α 是一种具有多效生物学效应的细胞因子。TNF 的生物学效应都是通过细胞表面的两种肿瘤坏死因子受体 (tumor necrosis factor receptor, TNFR) 引发,其信号传导通路主要包括 caspase 家族介导的细胞凋亡通路和衔接蛋白 (TRAF) 介导的 NF- κ B 通路。

在免疫反应中, TNF- α 是一种具有多重功能的促炎细胞因子。大量研究表明 TNF- α 参与青光眼的发病机制。缺血或压力负荷下的胶质细胞可以产生 TNF- α , 导致少突细胞死亡和视网膜神经节细胞凋亡。并且, TNF- α 和 TNF 受体 1 (TNF-R1) 在视网膜和视神经乳头中的表达与视神经变性的进展平行^[15-17]。Yang 等^[18] 发现,青光眼患者视网膜 TNF- α /TNFR1 信号通路与多种蛋白、多个信号通路相关,它们之间复杂的相互关系决定了 TNF- α /TNFR1 信号通路的不同结果。通过两个细胞表面受体, p55 (TNFR1) 和 p75 (TNFR2) 调解 TNF- α 的生物活性, TNFR1 中的死亡域可以导致细胞凋亡,而通过 TNFR2 信号主要导致细胞增殖。同样,在基因敲除小鼠视网膜缺血模型中发现 TNFR1 可以增加神经元死亡而 TNFR2 可以保护神经^[19]。然而,最近研究^[20] 表示, TNFR2 可能通过旁分泌机制增加神经胶质中包括 TNF- α 在

内的神经毒性蛋白的生产从而毒害神经。另一个研究^[21] 也同样表明,这种受体的激活可能会触发视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 死亡,通过非细胞自发性信号通路诱导 TNF- α 生产 Müller 细胞。因此, TNFR2 对 RGCs 的作用是多重的,其具体机制有待进一步研究探讨。Nakazawa 等^[22] 发现眼压增高可使 TNF- α 上调,外源性 TNF- α 也可导致少突胶质细胞减少和 RGCs 延迟损伤。用抗 TNF- α 抑制性抗体封锁 TNF- α 或敲除转基因小鼠模型中的编码 TNF- α 的基因可以预防高血压 (ocular hypertension, OH) 引起的少突胶质细胞变性和 RGCs 的二次损伤^[23]。Cueva Vargas 等^[24] 研究发现,内源性可溶性 TNF- α 可以通过激活 RGCs 内的 Ca^{2+} 通透性氨基磷酸受体 (Ca^{2+} -permeable aminomethyl phosphonic acid receptor, CP-AMPA), 并使 CP-AMPA 表达增加,促使 RGCs 死亡;然而,用 TNF- α 的选择性抑制剂 (XPro1595), 可以有效地保护 RGCs 的神经元胞体和轴突,并且使用选择性 CP-AMPA 阻滞剂后可以促使 RGCs 生存力更顽强。这些研究均表明 TNF- α 可能在青光眼的神经退行性病变中有重要作用。

Xin 在 TNF- α 与开角型青光眼的风险相关性的 Meta 分析表明, TNF- α -308 G/A 基因多态性与高压青光眼 (high tension glaucoma, HTG) 的风险显著相关,但与正常眼压型青光眼 (normal tension glaucoma, NTG) 或剥脱性青光眼 (exfoliative glaucoma, EXG) 无相关性,然而 TNF- α (-238G/A, -863C/A-857C/A) 基因的多态性与开角型青光眼 (open angle glaucoma, OAG) 风险无显著相关性。并且发现,开角型青光眼患者房水 TNF- α 水平明显高于对照组。此外,近期相关研究通过检测青光眼患者和对照组正常人眼内房水中的 TNF- α 水平发现,青光眼患者眼内房水中 TNF- α 浓度明显高于对照组。这表示 TNF- α 在青光眼的发展中有重要作用^[25-28]。

3 白细胞介素在青光眼发病机制中的作用

白细胞介素是一类促进炎症反应的细胞因子,创伤或其他组织损伤导致炎症发生时,ILs 刺激产生免疫应答反应。有研究表明炎症性青光眼 (青光眼睫状体炎综合征、Fuchs 综合征和虹膜睫状体炎) 患者房水 IL-6 水平显著高于高血压对照组 (原发性开角型青光眼和原发性慢性闭角型青光眼) 及正常对照组 (老年性白内障),而高血压对照组与正常对照组相比,房水 IL-6 表达无显著差异,因此认为炎症性青光眼患者房水 IL-6 水平的高表达与炎症反应密切相关,与高血压状态无明显相关性^[29]。Cvenkel 等^[30] 研究发现青光眼术后 3mo 手术失败者房水中 IL-6 的含量明显高于成功者,证实房水 IL-6 的高表达与青光眼手术效果差相关。因此房水 IL-6 水平可作为反映眼内炎症反应的有用参数,作为炎症性青光眼严重程度的指标。新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG) 患者房水及血清中,血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、IL-6 的水平明显高于对照组 (慢性闭角型青光眼患者和老年性白内障患者),且房水中二者水平呈明显正相关,提示在 NVG 病理机制过程中,VEGF、IL-6 作为促血管生成因子,相互促进、相互影响,共同导致了 NVG 的发生和发展^[31]。

组织学上,青光眼的 RGC 细胞在受到相应的信号刺激后,刺激诱导产生生化级联反应,最终激活凋亡蛋白酶家族,发生细胞凋亡。Almasieh 发现,外在和内在细胞凋

亡途径均与青光眼的 RGCs 损伤相关,两种途径的组件均包括 TNF- α , FasL, IL-1 α , IL-1 β 和 IL-6, 因此得出 IL-1 α , IL-1 β 和 IL-6 可能与青光眼的 RGCs 损伤相关^[32-36]。Johnson 等^[37]发现,在早期视神经乳头损害时 IL-6 的表达增加。有研究证实,IL-6 具有神经保护的作用,IL-6 可以通过酪氨酸激酶途径保护神经元免受毒性损害。在视神经保护过程中,IL-6 作为一个抗凋亡因子,通过激活酪氨酸激酶途径导致各种应激相关因子的表达发挥作用,这些因子包括热休克蛋白 70(heat shock protein, HSP-70),热休克蛋白 90(HSP-90)^[38]。IL-6 的受体系统中有两种分子:IL-6 Ra 和 gp130^[39],缺血再灌注损伤后视网膜内的 IL-6 以及 IL-6R 水平均有所上调,而 gp130 无明显变化,加入 gp130 的抗体可加重损伤,即视网膜神经节细胞凋亡数量增加。当在玻璃体腔内注射外源性 IL-6 后视网膜神经节细胞凋亡明显减少^[40]。另有研究表示,POAG 组血清 IL-6 明显低于对照组,差异具有统计学意义;从而得出,IL-6 对视神经具有保护作用^[41]。因此,IL-6 既可以作为促炎因子,在炎症性青光眼、NVG 发生中发挥作用,又可以通过 IL-6-gp130 信号通路起到视神经保护的作用。

Kuchty 发现 POAG 患者房水的 IL-8 浓度显著升高,Takai 发现 POAG 患者以及剥落性青光眼房水的 TGF- β 1, IL-8, 以及血清淀粉样蛋白 A(SAA) 水平显著增加,但 POAG 组 IL-6 水平与白内障组相比明显下降^[27,42]。内皮细胞白细胞黏附分子-1(endothelial-leukocytic adhesion molecules-1, ELAM-1)是一种始终存在于青光眼患者眼内房水流出区域的一种细胞黏附分子,但正常人的眼内流出区域不存在 ELAM-1。ELAM-1 的表达是由 IL-1 α , IL-1 β , 与 IL-6 等细胞因子控制的^[43]。均表明免疫激活可能与青光眼有关,但 IL-6 与青光眼的关系较为复杂,不同类型的青光眼表现不同,具体机制需要进一步研究。

IL-12 与青光眼的关系较复杂,刘红霞^[44]表示 IL-12 能够介导 Bcl-2 的抗凋亡作用,从而抑制视神经细胞的死亡。另有研究表示,POAG 组血清 IL-12 明显低于对照组,差异具有统计学意义;然而,视神经轻度损伤青光眼患者 IL-12 水平明显高于视神经重度损伤者。因此得出,IL-12 对其具有保护作用;但是在视神经损伤不同阶段,IL-12 水平存在差异性^[41]。

Chua 等^[25]提出原发性青光眼与房水炎症反应有关,但是 POAG 组与原发性闭角型青光眼(primary angle closure glaucoma, PACG)组之间的表现不同。青光眼的持续性治疗可能会影响房水内的细胞因子浓度水平。研究中,患者患有青光眼病持续时间平均为 53.8(1~360)mo。试验检测到青光眼患者明显高于白内障组患者房水中的细胞因子有:IL-9, IL-12, 干扰素- α (interferon- α , IFN- α), 干扰素- γ (IFN- γ), 趋化因-9(interleukin-9, CXCL9)和 IL-10。POAG 组 IL-12, IFN- γ 和 CXCL9 水平比对照组浓度高,而 PACG 组的 CXCL8 和 CXCL9 明显高于对照组。并且细胞因子浓度水平与试验前眼压高低和青光眼持续时间之间无显著相关性。持续局部应用噻吗洛尔和阿法根治疗均能降低 CXCL8,但后者更为显著。因此,ILs 与青光眼发病机制有着密切的联系,但各种白细胞介素在不同类型的青光眼作用不同,具体机制有待进一步研究。

4 NF- κ B 在青光眼发病机制中的作用

NF- κ B 作为一种转录因子,在细胞生存或死亡信号通路起着关键作用^[43],NF- κ B 家族,主要由 p50 / p65 (RelA) 异质二聚体构成,存在于几乎所有的动物细胞中,参与到机体炎症反应、免疫反应、氧化反应、细胞凋亡等细胞的生理、病理过程中。Wang 等^[34]的研究发现各型青光眼的小梁网细胞中始终存在着 ELAM-1 的附着,其 ELAM-1 的表达受控于 NF- κ B 参与的 IL-1 自分泌反馈环。IL-1-NF- κ B 自分泌反馈环可在组织修复、疾病及细胞老化中被激活。ELAM-1 基因的转录启动子中包含 NF- κ B 反应元件。内生性的 IL-1 通过激活 NF- κ B 来调控青光眼小梁细胞 ELAM-1 的表达。而 NF- κ B 也介导炎症细胞因子 IL-1 α , IL-1 β , IL-6 的表达。最初的氧化损伤等刺激可使小梁网细胞 ELAM-1, IL-1/IL-6 基因自身少量表达,激活 NF- κ B, 激活的 NF- κ B 又将反过来增加 IL-1/IL-6 和 ELAM-1 基因的表达,由此形成 IL-1/NF- κ B/ELAM-1 自分泌反馈环。Wang 等^[45]进一步研究,他们取正常和有青光眼病史的人眼为标本,观察由超声波作用前后其小梁细胞内 IL-1、NF- κ B 和 ELAM-1 的变化,发现正常人眼的小梁细胞中未检测到 IL-1、ELAM-1, 但经过超声波作用后,其小梁细胞中出现了 IL-1 和 ELAM-1, 且 NF- κ B 由胞质进入胞核。而青光眼标本小梁细胞在未进行任何处理的情况下就可检测到 IL-1、ELAM-1 和激活的 NF- κ B。由此可见,NF- κ B 与青光眼发病机制存在紧密的联系。

5 展望

综上所述,青光眼是受多种基因的相互作用以及环境因素影响的疾病,炎症可能参与青光眼发病机制,大量研究已证实 CTGF、TNF- α 、多种白细胞介素、NF- κ B 等多种细胞因子,在青光眼患者眼内房水中高表达,表明这些细胞因子与青光眼的发病机制有紧密的相关性。随着现代医学及科学技术的不断发展,若能针对炎症通路的环节给予药物干预,并进一步解析各种炎症因子在青光眼发病机制中所扮演的角色,将为设计新疗法、开发新的治疗靶点提供新途径,为诊断、治疗青光眼提供新希望。

参考文献

- Junglas B, Kuespert S, Seleem AA, et al. Connective tissue growth factor causes glaucoma by modifying the actin cytoskeleton of the trabecular meshwork. *Am J Pathol* 2012;180(6):2386-2403
- Stamer WD, Acott TS. Current understanding of conventional outflow dysfunction in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2012;23(2):135-143
- Tektas OY, Lutjen-Drecoll E. Structural changes of the trabecular meshwork in different kinds of glaucoma. *Exp Eye Res* 2009;88(4):769-775
- Cicha I, Goppelt-Strube M. Connective tissue growth factor: context-dependent functions and mechanisms of regulation. *Biofactors* 2009;35(2):200-208
- Junglas B, Kuespert S, Seleem AA, et al. Connective tissue growth factor causes glaucoma by modifying the actin cytoskeleton of the trabecular meshwork. *Am J Pathol* 2012;180(6):2386-2403
- Samarakoon R, Higgins PJ. Integration of non-SMAD and SMAD signaling in TGF- β 1-induced plasminogen activator inhibitor type-1 gene expression in vascular smooth muscle cells. *Thromb Haemost* 2008;100(6):976-983
- Lu Z, Zhang Y, Freddo TF, et al. Similar hydrodynamic and morphological changes in the aqueous humor outflow pathway after washout and Y27632 treatment in monkey eyes. *Exp Eye Res* 2011;93

- (4);397-404
- 8 Lu Z, Overby DR, Scott PA, *et al.* The mechanism of increasing outflow facility by rho-kinase inhibition with Y-27632 in bovine eyes. *Exp Eye Res* 2008;86(2):271-281
- 9 Fuchshofer R. The pathogenic role of transforming growth factor- β 2 in glaucomatous damage to the optic nerve head. *Exp Eye Res* 2011;93(2):165-169
- 10 Aroca-Aguilar JD, Sanchez-Sanchez F, Ghosh S, *et al.* Interaction of recombinant myocilin with the matricellular protein SPARC: functional implications. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(1):179-189
- 11 Fautsch MP, Vrabel AM, Johnson DH. The identification of myocilin-associated proteins in the human trabecular meshwork. *Exp Eye Res* 2006;82(6):1046-1052
- 12 Joe MK, Kee C, Tomarev SI. Myocilin interacts with syntrophins and is member of dystrophin-associated protein complex. *J Biol Chem* 2012;287(16):13216-13227
- 13 Ueda J, Wentz-Hunter K, Yue BY. Distribution of myocilin and extracellular matrix components in the juxtacanalicular tissue of human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(4):1068-1076
- 14 Wu Y, Chen W, Guo M, *et al.* Effects of transforming growth factor- β 2 on myocilin expression and secretion in human primary cultured trabecular meshwork cells. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(8):4827-4836
- 15 Agarwal R, Agarwal P. Glaucomatous neurodegeneration: an eye on tumor necrosis factor- α . *Indian J Ophthalmol* 2012;60(4):255-261
- 16 Dempsey PW, Doyle SE, He JQ, *et al.* The signaling adaptors and pathways activated by TNF superfamily. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003;14(3-4):193-209
- 17 Tezel G. TNF- α signaling in glaucomatous neurodegeneration. *Prog Brain Res* 2008;173(8):409-421
- 18 Yang X, Luo C, Cai J, *et al.* Neurodegenerative and inflammatory pathway components linked to TNF- α /TNFR1 signaling in the glaucomatous human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(11):8442-8454
- 19 Fontaine V, Mohand-Said S, Hanoteau N, *et al.* Neurodegenerative and neuroprotective effects of tumor necrosis factor (TNF) in retinal ischemia; opposite roles of TNF receptor 1 and TNF receptor 2. *J Neurosci* 2002;22(7):RC216
- 20 Bai Y, Dergham P, Nedev H, *et al.* Chronic and acute models of retinal neurodegeneration TrkA activity are neuroprotective whereas p75NTR activity is neurotoxic through a paracrine mechanism. *J Biol Chem* 2010;285(50):39392-39400
- 21 Lebrun-Julien F, Bertrand MJ, De Backer O, *et al.* ProNGF induces TNF α -dependent death of retinal ganglion cells through a p75NTR non-cell-autonomous signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(8):3817-3822
- 22 Nakazawa T, Nakazawa C, Matsubara A, *et al.* Tumor necrosis factor- α mediates oligodendrocyte death and delayed retinal ganglion cell loss in a mouse model of glaucoma. *J Neurosci* 2006;26(49):12633-12641
- 23 Yan X, Tezel G, Wax MB, *et al.* Matrix metalloproteinases and tumor necrosis factor alpha in glaucomatous optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 2000;118(5):666-673
- 24 Cueva Vargas JL, Osswald IK, Unsain N, *et al.* Soluble Tumor Necrosis Factor Alpha Promotes Retinal Ganglion Cell Death in Glaucoma via Calcium-Permeable AMPA Receptor Activation. *J Neurosci* 2015;35(35):12088-12102
- 25 Chua J, Vania M, Cheung CM, *et al.* Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes. *Mol Vis* 2012;18(2):431-438
- 26 Balaiya S, Edwards J, Tillis T, *et al.* Tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels in aqueous humor of primary open angle glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2011;5(4):553-556
- 27 Takai Y, Tanito M, Ohira A. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma, and cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(1):241-247
- 28 Xin XY, Gao LL, Wu T, *et al.* Roles of tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms, tumor necrosis factor alpha level in aqueous humor, and the risks of open angle glaucoma: A meta-analysis. *Mol Vis* 2013;19(5):526-535
- 29 杨丽萍, 王玲, 王大博. 血清及房水中 IL-6 水平与炎症性青光眼的关系研究. *国际眼科杂志* 2013;13(12):2514-2516
- 30 Cvenkel B, Kopitar AN, Ihan A. Inflammatory molecules in aqueous humor and on ocular surface and glaucoma surgery outcome. *Mediators Inflamm* 2010;2010(1):60-68
- 31 李莉, 刘升强, 王帅, 等. 血清及房水中 VEGF、IL-6 水平与新生血管性青光眼的相关性研究. *临床眼科杂志* 2011;9(6):490-493
- 32 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
- 33 Tezel G, Li LY, Patil RV, *et al.* TNF- α and TNF- α receptor-1 in the retina of normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(8):1787-1794
- 34 Wang N, Chintala SK, Fini ME, *et al.* Activation of a tissue-specific stress response in the aqueous outflow pathway of the eye defines the glaucoma disease phenotype. *Nat Med* 2001;7(3):304-309
- 35 Sappington RM, Chan M, Calkins DJ. Interleukin-6 protects retinal ganglion cells from pressure-induced death. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(7):2932-2942
- 36 Razeghinejad MR, Kamali-Sarvestani E. Aqueous humor levels of soluble Fas and Fas-ligand in patients with primary open angle and pseudoexfoliation glaucoma. *Iran J Immunol* 2007;4(4):215-219
- 37 Johnson EC, Doser TA, Cepurna WO, *et al.* Cell proliferation and interleukin-6-type cytokine signaling are implicated by gene expression responses in early optic nerve head injury in rat glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(1):504-518
- 38 Kiecolt-Glaser JK, Preacher KJ, Mac Callum RC, *et al.* Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(15):9090-9095
- 39 Ishihara K, Hirano T. IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. *Cyt Gro Fac Rev* 2002;13(4-5):357-368
- 40 Sanchez RN, Chan CK, Garg S. Interleukin-6 in retinal ischemia reperfusion injury in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(9):4006-4010
- 41 姜艳碧, 胡敏. 原发性开角型青光眼视神经损伤不同阶段血清细胞因子水平分析及临床意义. *海南医学院报* 2014;20(4):561-563
- 42 Kuchtey J, Rezaei KA, Jaru-Ampornpan P, *et al.* Multiplex cytokine analysis reveals elevated concentration of interleukin-8 in glaucomatous aqueous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(12):6441-6447
- 43 Mattson MP, Meffert MK. Roles of NF- κ B in nerve cell survival, plasticity, and disease. *Cell Death Differ* 2006;13(5):852-860
- 44 刘红霞. SP600125 对高血压致青光眼模型大鼠视网膜神经节细胞凋亡的影响. *山东大学* 2011;31-37
- 45 Wang N, Chintala SK, Fini ME, *et al.* Ultrasound activates the TM ELAM-1/IL-1/NF- κ B response: a potential mechanism for intraocular pressure reduction after phacoemulsification. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(5):1977-1981