

· 综述 ·

青光眼与 Th1、Th2 相关细胞因子研究进展

尚欢 综述 张纯 审校

100191 北京大学第三医院眼科

通信作者: 张纯, Email: zhangc1@yahoo.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.11.020

【摘要】 青光眼是导致不可逆盲的首要原因,包括视野缺损和视神经的慢性退行性病变,如视网膜神经节细胞(RGCs)的凋亡和视神经轴突的逐步缺失。目前普遍认为高眼压是青光眼的主要危险因素,降低眼压是减缓青光眼发生和发展的首选治疗方法。近年来发现免疫因素是青光眼视神经损害的非压力依赖性危险因素之一。大部分免疫,甚至非免疫性生物效应都通过细胞因子来调控,而 CD4⁺辅助性 T 细胞是细胞因子产生和调节的主要来源,其中 Th1 和 Th2 相关细胞因子在青光眼的发病机制中起着不可或缺的作用,并关系着 RGCs 的存活和凋亡。本文就近年 Th1 和 Th2 主要的相关细胞因子及 Th1/Th2 平衡与青光眼潜在关系的研究进展进行综述。

【关键词】 青光眼; 细胞因子; CD4⁺辅助性 T 细胞; 视神经损伤

基金项目: 国家自然科学基金项目(81670851); 首都市民健康项目培育项目(Z151100003915143)

Research progress of the related cytokines of Th1 and Th2 on glaucoma Shang Huan, Zhang Chun

Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Zhang Chun, Email: zhangc1@yahoo.com

[Abstract] Glaucoma is a leading cause of irreversible blindness, which includes visual field defects and chronic degenerative diseases of the optic nerve, such as apoptosis of the retinal ganglion cells (RGCs) and progressive loss of optic nerve axons. Elevated intraocular pressure is the primary risk factor for glaucoma, and lowering intraocular pressure is the first choice of treatment for slowing the development of glaucoma. It has recently been found that immunological factors are one of the non-stress-dependent risk factors for optic nerve damage in glaucoma, while most of the immune and non-immune biological effects are regulated by cytokines. CD4⁺ helper T cells are the major sources of cytokines. Th1 and Th2-related cytokines play an essential role in the pathogenesis of glaucoma and related with the survival and apoptosis of RGCs. In this review, we discussed the potential relationship between Th1/Th2-related cytokines and glaucoma.

[Key words] Glaucoma; Cytokines; CD4⁺ helper T cells; Optic nerve injury

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81670851); Fund of the Capital Public Health Project (Z151100003915143)

青光眼是一种致盲眼病,包括视野缺损和视神经的慢性退行性病变,如视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)的凋亡和视神经轴突的逐步缺失。大量研究表明,青光眼的视神经病变涉及多个因素,如分子生物学因素,包括基因遗传因素、线粒体功能障碍、神经兴奋毒性引起的谷氨酸过度积累、自由基的积累和氧化应激、NO 水平升高^[1-2]。细胞生物学因素包括神经胶质细胞反应失常、神经细胞间突触连接丢失、神经营养因子缺乏^[3]。其他因素包括眼部血液循环(缺血)以及免疫因素^[4]。但目前普遍认为高眼压是青光眼的主要危险因素,降低眼压是减缓青光眼发生和发展的首选治疗方法^[5]。

近来,青光眼的机制研究已经从传统的机械理论研究发展

至免疫学等多种因素的研究。在青光眼或 RGCs 的研究进展中表明,分子生物学、细胞生物学及其他因素引起的细胞因子水平改变在青光眼的发病及转归中起着重要作用。研究青光眼的细胞和分子免疫学发病机制可以为临幊上缓解神经炎症反应、防止神经组织受到间接伤害、增强自身修复提供免疫治疗策略。

CD4⁺辅助性 T 细胞(Th 细胞)是细胞因子产生和调节的主要来源,其中 Th1 和 Th2 相关细胞因子在青光眼的发病机制中起着不可或缺的作用,并关系着 RGCs 的存活和凋亡。本文就 1 型 Th 细胞(Th1)和 2 型 Th 细胞(Th2)相关的细胞因子在青光眼及其视神经损害中作用的研究进展进行综述。

1 青光眼与细胞因子的免疫失衡

免疫因素与青光眼的发生和发展密切相关。1962年,Becker等^[6]即已在青光眼患者的小梁组织中发现浆细胞和免疫球蛋白。从此,青光眼的体液免疫改变开始被广泛关注。一系列研究发现,包括正常眼压患者在内的青光眼患者血清中细胞因子及抗体、补体系统异常,如热休克蛋白和血清中抗视盘氨基葡聚糖、视紫红质等抗视网膜组织的自身抗体水平升高,提示免疫系统介导的神经细胞死亡与眼压水平无关^[7]。此外,体外研究表明外源性抗体仍可致视网膜细胞死亡,这证实了自身免疫性抗体对青光眼的确具有致病能力^[8]。

青光眼的发生和发展与多种免疫反应及炎症介质有关,其中细胞因子的作用是近来的研究热点。机体的大部分免疫,甚至非免疫性生物效应都通过细胞因子来调控,CD4⁺ Th 细胞是细胞因子产生和调节的主要来源。初始 Th 细胞受到抗原刺激而分化,子代效应 T 细胞根据其分泌的细胞因子不同分为 Th1、Th2 和新发现的 Th17 细胞亚群。Th1 和 Th2 细胞的主要效应功能是分泌细胞因子。Th1 细胞分泌白细胞介素(interleukin, IL)-2、IL-12、IL-23、γ 干扰素(interferon-γ, IFN-γ) 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α 等细胞因子,主要以促炎性介质为主,介导细胞免疫应答。该细胞群是抗细胞内微生物和迟发型超敏反应的主要效应细胞,触发吞噬细胞介导的宿主防御,应答能够增强宿主抗微生物感染。Th2 细胞分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 和 IL-13 等细胞因子,主要以抗炎症介质为主,介导体液免疫应答,对细胞免疫具有抑制作用,负责非吞噬细胞介导的免疫防御,与感染的持续、进展和慢性化有关。

细胞因子具有多效性和冗余性,即一种细胞因子可以由许多不同的细胞类型产生,并可以对不同的细胞类型具有多种作用,几种细胞因子可介导同一反应。同时,细胞因子也具有协同或拮抗作用,它们可以诱导或抑制其他细胞因子的合成,从而导致免疫和炎症反应形成复杂的细胞因子级联。在对于青光眼组织和 RGCs 的影响中,Th1 和 Th2 的细胞因子分类与关系更为复杂^[9]。而细胞因子引起作用的前提是产生该细胞因子的 T 细胞穿过血-视网膜屏障。在青光眼状态下,视盘处内皮细胞紧密连减少、基底膜降解,有效屏障薄弱,为大分子穿透血-视网膜屏障提供了可能性^[10]。

2 Th1 相关细胞因子

2.1 IL-2

IL-2 又称 T 细胞生长因子,由活化的 T 细胞产生,具有重要的免疫增强作用。IL-2 不仅能促进初始 T 细胞、B 细胞、自然杀伤(natural killer cell, NK) 细胞等细胞的增生和分化,还能诱导 IL-4、IFN-γ、IL-1、TNF-α 和 TNF-β 的分泌。

Yang 等^[11]发现可溶性 IL-2 受体(soluble IL-2 receptor, sIL-2R) 的表达水平在原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG) 和正常眼压性青光眼(normal tension glaucoma, NTG) 患者的外周血中显著增加。Amadi-Obi 等^[12]也在免疫性葡萄膜炎和巩膜炎的外周血中发现 IL-2 水平升高,经

研究证实 IL-2 诱导人外周血单核细胞和小鼠 CD4⁺ T 细胞分泌 IL-17,而在实验性自身免疫性葡萄膜视网膜炎(experimental autoimmune uveitis, EAU) 的小鼠模型中表明,IL-17 水平升高与 RGCs 损伤密切相关。在进一步研究青光眼与免疫之间的关系时发现,POAG 患者外周血中的 IL-2、sIL-2R 与对照组比较差异均有统计学意义^[13],而后对 POAG 和慢性闭角型青光眼(chronic angle-closure glaucoma, CACG) 患者的虹膜进行定量分析研究,结果显示 IL-2 表达增加,表明 IL-2 可能与青光眼性视神经损伤的机制有关,免疫因素不仅与 POAG 有关,也是 CACG 的损伤因素^[14]。外周血与虹膜组织检测结果的区别可能与细胞因子的痕量和即时分泌的特征有关。

此外,由于广泛研究证明 IL-2 可以在体外增加大鼠海马、纹状体、皮质和小脑胆碱能神经元的存活率,也有研究显示 IL-2 能够增加体外培养大鼠 RGCs 的存活率^[15],但并无研究证明 IL-2 对 RGCs 的作用是由于其本身还是通过其他物质介导。

2.2 IFN-γ

IFN-γ 是 Th1 细胞分泌的特征性细胞因子,与 IFN-α 和 IFN-β 不同,IFN-γ 抗病毒活性较弱,但调控免疫应答、抗增生作用较强。IFN-γ 能通过激活 NK 细胞参与抗原递呈细胞的活化,并促进初始 T 细胞分化成 Th1 细胞,还诱导促炎细胞因子,如 TNF-α 和 IL-1 的释放、抑制 Th2 细胞因子的分泌。

研究认为,IFN-γ 水平升高与视网膜和 RGCs 损害具有显著相关性^[14]。IFN-γ 通过激活胶质细胞中的一氧化氮合酶、诱导各种细胞因子分泌来导致视神经的变性^[16]。Chua 等^[17]研究发现,在 POAG 和原发性闭角型青光眼患者的房水中 IFN-γ 增加。Zhou 等^[18]研究发现,在慢性高眼压的大鼠模型中,视网膜干细胞移植大鼠的 RGCs 凋亡减少,IFN-γ 水平也在房水和外周血中下调,表明低水平的 IFN-γ 有助于防止 RGCs 凋亡。进一步用 h3T-A2 来探讨 T 细胞在视网膜功能障碍和 RGCs 凋亡中的作用时发现,在转基因小鼠眼压不发生改变的同时,视网膜内层的 T 细胞浸润和 IFN-γ 表达增加,这可能是 RGCs 凋亡的非压力性依赖因素^[19]。

但是在 EAU 模型中,IFN-γ 能够抑制 IL-2 诱导 Th17 细胞产生 IL-17,从而改善 EAU 模型的视网膜损伤^[12]。这表明在特定状况下 IFN-γ 对神经元可能起保护作用。

另外,青光眼滤过手术失败的主要原因是滤过区域成纤维细胞增生和瘢痕形成导致滤过泡功能不良。早期研究发现,IFN-γ 可以抑制 Tenon 囊成纤维细胞增生^[20]。进一步研究表明,干扰素-γ 通过抑制 Tenon 囊成纤维细胞转化生长因子 β 受体 1 在 Tenon 囊成纤维细胞中的表达,从而减轻小梁切除术后局部瘢痕增生^[21]。

2.3 TNF-α

TNF-α 是一种多源性、多效促炎性细胞因子,在生理状况下呈低表达,参与生物节律的调节、组织损伤的修复等。TNF-α 与细胞表面的 2 种 TNF 受体(TNF receptor, TNFR)结合后参与免疫调节和诱导细胞凋亡。TNFR 分为 TNFR1 和 TNFR2,其中 TNFR1 含有死亡结构域,能够促进细胞凋亡;相反,TNFR2 没有促进细胞凋亡作用,却可以干预细胞的程序性死亡。

目前对于 TNF- α 的研究较为广泛。最早在压力负荷增加或缺血状态下培养 RGCs 时发现 TNF- α 增高, 导致少突细胞死亡和 RGCs 凋亡; 中和 TNF- α 抗体后, RGCs 凋亡率下降 66%^[22]。Yang 等^[23]发现在青光眼离体视盘中, TNF- α 和 TNFR1 表达明显上调, 且与人类青光眼视盘的严重受损有关, 提示 TNF- α 和 TNFR1 是青光眼的视神经变性进展的因素之一。在缺血-再灌注小鼠模型中又证实了这一观点, TNFR1 上调导致神经元死亡增加, 而 TNFR2 具有神经保护作用^[24]。后续研究证实, TNF- α 是 EAU^[12]、视神经压迫^[25]、缺血^[16]等体外原因导致 RGCs 损害的关键性细胞因子, 直接在大鼠玻璃体腔内注射 TNF- α 也导致 RGCs 死亡^[26], 而 TNF- α 对 RGCs 的损伤主要是通过激活 RGCs 的 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号通路^[27]和星形胶质细胞中的核因子- κ B 信号通路, 从而促进具有神经毒性的炎性因子释放^[28], 并激活钙渗透 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate receptor, AMPAR)^[29], 最终导致 RGCs 的凋亡。

激光小梁成形术是一种治疗 POAG 的有效方法, 术后 TNF- α 水平升高也是该术式的可能机制之一。TNF- α 与 IL-1 协同作用于小梁网, 使基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinase-3, MMP-3)表达水平升高, 从而使小梁网细胞外基质降解增加、房水引流阻力降低^[30]。

3 Th2 相关细胞因子

3.1 IL-6

IL-6 的生物学活性是通过 IL-6 受体介导, IL-6 受体系统是由 IL-6Ra 和 gp130 共同组成的受体复合物。IL-6 与 gp130 结合激活酪氨酸激酶/信号转导和转录激活子(JAK/STAT)通路, 触发靶基因 BCL-2 和 BCL-XL 的表达, 抑制细胞的凋亡。研究表明 STAT3 激活对 RGCs 具有强烈的神经保护作用^[31-32]。

IL-6 被认为是保护神经元免于神经变性损伤的神经营养因子。POAG 患者房水中 IL-6 水平较正常人低^[33]。青光眼患者的虹膜中 IL-6 水平显著降低^[14], 表明 IL-6 水平下调可能与青光眼视神经病变的机制有关。动物研究还表明, 在缺血-再灌注损伤后的大鼠视网膜中, 局部应用外源性 IL-6 可以使 RGCs 凋亡减少 50%~70%^[34]。高眼压模型研究也发现增加 IL-6 浓度可以减少 RGCs 凋亡^[35], 玻璃体腔注射 IL-6 后 RGCs 凋亡明显减少, 提示 IL-6 对 RGCs 起保护作用^[36], 但该保护作用受其他细胞因子的影响。

IL-6 也与多种条件下的视网膜和 RGCs 损伤有关。在 Tura 等^[16]对 Rho 激酶抑制视网膜细胞存活的研究中, IL-6 水平降低使视网膜植片毒性显著降低; 降低 IL-6 水平可增加视神经损伤后 24 h 内 RGCs 存活率^[37]。也有研究表明, 晚期 NTG 患者血清中 IL-6 水平显著高于早期和中期, 提示 IL-6 与 NTG 的严重性相关^[38]。

IL-6 在视网膜的损伤和保护中作用复杂, 既可以表现为促炎因子, 也能通过 JAK/STAT 信号通路对视神经起保护作用。

3.2 IL-4

IL-4 是由活化的 Th2 细胞产生的抗炎因子, 不仅可以通过抑制 IFN- γ 和 IL-12 而阻断 Th1 途径, 还可以通过抑制单核巨噬细胞产生 TNF- α , 对促炎性细胞因子起到抑制作用。

体外混合培养 RGCs 与神经胶质细胞时, 加入 IL-4 可以提高 RGCs 的存活率, 且该保护作用具有剂量依赖性^[15]。分析其原因可能是 IL-4 促进神经胶质细胞分泌具有神经保护作用的细胞因子, 从而间接起到保护神经细胞的作用。亦有研究显示, IL-4 通过与受体结合触发 STAT 转录因子, STAT 能与靶基因调控区 DNA 结合, 继而与酪氨酸磷酸化信号偶联, 发挥转录调控作用^[39]。Koeberle 等^[40]研究显示, IL-4 对视神经切断损伤也具有保护作用。

在对 POAG 患者的研中发现, POAG 患者外周血中 IL-4 显著高于对照组^[41]。后续研究再次验证了该结果^[13]。在慢性青光眼的大鼠模型中发现 IL-4 在视网膜中活化积累, 提示 IL-4 在神经保护性自身免疫反应中起重要作用^[42]。

3.3 IL-10

IL-10 抑制单核细胞及其他细胞分泌 IFN- γ 、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 等促炎性细胞因子, 并有拮抗 IFN- γ 抑制 Th2 细胞增生的作用。IL-10 抑制 Th1 分化和炎症介质的产生、抗原递呈和巨噬细胞活化, 所以 IL-10 被认为是有效的抗炎细胞因子, 具有重要的免疫抑制和免疫调节功能。

Koeberle 等^[40]研究发现, 球内注射 IL-10 可预防视神经切断后神经胶质细胞激活引起的神经退行性疾病。在血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)促进高眼压模型 RGCs 存活的研究中, PDGF 处理眼中 IL-10 表达显著增加, 提示 PDGF 可能通过 IL-10 的产生对 RGCs 起保护作用^[43]。IL-10 可以促进 RGCs 的存活, 而这种存活是通过信号传导及转录激活因子-3(signal transducers and activators of transcription-3, STAT-3)途径进行信号传导的^[44]。

此外, 中枢神经系统相关研究中已证实, IL-10 在小胶质细胞诱导的突触重塑中具有主导作用^[45]。这可能为 IL-10 在青光眼视神经损伤机制中的作用提供新的思路。

4 青光眼与 Th1/Th2 细胞因子失衡

Th1、Th2 相关细胞因子参与了多种免疫性疾病的发生和病程演变。Th1/Th2 免疫失衡与感染性疾病、自身免疫性疾病、免疫缺陷、肿瘤和移植术后排斥反应有关。近年来, 免疫平衡的概念逐渐被引入到多发性硬化等中枢神经系统紊乱的疾病研究中^[46]。在中枢神经系统中, 神经元、胶质细胞、星形细胞和内皮细胞等多种细胞类型产生和分泌细胞因子^[47]。星形胶质细胞和小神经胶质细胞中发挥的作用分别类似于 Th1 和 Th2 细胞。Th1 和 Th2 细胞因子交叉调节、相互抑制, 神经系统和免疫系统互相影响形成相互依赖的神经内分泌网。

青光眼性视神经病变是神经系统的退行性疾病, 在青光眼患者或模拟青光眼动物模型中, Th1 细胞因子 IFN- γ 、IL-2、TNF- α 表达水平增加, Th2 细胞因子 IL-6 表达水平降低^[14], 表明青光眼中可能存在 Th1/Th2 细胞因子失衡。

5 结语

Th1 和 Th2 型细胞因子在青光眼发病机制中的相互作用错综复杂。细胞因子在不同的情况下或参与不同的效应可能会产生不同的后果,对青光眼免疫机制的深入研究可能为青光眼的治疗提供新的思路。目前的研究已经大概阐释了细胞因子在青光眼发生和发展中所发挥的作用,但仍需要进一步对细胞因子在青光眼中的免疫机制进行详细研究。目前,细胞因子敲除技术已广泛应用于免疫干预研究中,这为研究单个细胞因子对青光眼的作用提供了可能性。

参考文献

- [1] Almasieh M, Wilson AM, Morquette B, et al. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2012, 31(2) : 152–181. DOI:10.1016/j.preteyes.2011.11.002.
- [2] Tezel G. The immune response in glaucoma: a perspective on the roles of oxidative stress [J]. *Exp Eye Res*, 2011, 93(2) : 178–186. DOI:10.1016/j.exer.2010.07.009.
- [3] Nickells RW, Howell GR, Soto I, et al. Under pressure: cellular and molecular responses during glaucoma, a common neurodegeneration with axonopathy [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2012, 35 : 153 – 179. DOI:10.1146/annurev.neuro.051508.135728.
- [4] Tezel G. Immune regulation toward immunomodulation for neuroprotection in glaucoma [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2013, 13(1) : 23–31. DOI:10.1016/j.coph.2012.09.013.
- [5] Davis BM, Crawley L, Pahlitzsch M, et al. Glaucoma: the retina and beyond [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 132(6) : 807 – 826. DOI:10.1007/s00401-016-1609-2.
- [6] Becker B, Keates EU, Coleman SL. Gamma-globulin in the trabecular meshwork of glaucomatous eyes [J]. *Arch Ophthalmol*, 1962, 68 : 643–647.
- [7] Joachim SC, Pfeiffer N, Grus FH. Autoantibodies in patients with glaucoma: a comparison of IgG serum antibodies against retinal, optic nerve, and optic nerve head antigens [J]. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2005, 243(8) : 817 – 823. DOI:10.1007/s00417-004-1094-5.
- [8] Tezel G, Wax MB. The mechanisms of hsp27 antibody-mediated apoptosis in retinal neuronal cells [J]. *J Neurosci*, 2000, 20(10) : 3552–3562.
- [9] Zhu J, Yamane H, Paul WE. Differentiation of effector CD4 T cell populations [J]. *Annu Rev Immunol*, 2010, 28 : 445–489.
- [10] Grieshaber MC, Flammer J. Does the blood-brain barrier play a role in Glaucoma? [J]. *Surv Ophthalmol*, 2007, 52 Suppl 2 : S115–121. DOI:10.1016/j.survophthal.2007.08.005.
- [11] Yang J, Patil RV, Yu H, et al. T cell subsets and sIL-2R/IL-2 levels in patients with glaucoma [J]. *Am J Ophthalmol*, 2001, 131(4) : 421–426.
- [12] Amadi-Obi A, Yu CR, Liu X, et al. TH17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1 [J]. *Nat Med*, 2007, 13(6) : 711–718. DOI:10.1038/nm1585.
- [13] Huang P, Qi Y, Xu YS, et al. Serum cytokine alteration is associated with optic neuropathy in human primary open angle glaucoma [J]. *J Glaucoma*, 2010, 19(5) : 324–330. DOI:10.1097/IJG.0b013e3181b4cac7.
- [14] Wong M, Huang P, Li W, et al. T-helper1/T-helper2 cytokine imbalance in the iris of patients with glaucoma [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(3) : e0122184 [2017-05-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25811482>. DOI:10.1371/journal.pone.0122184.
- [15] Sholl-Franco A, Figueiredo KG, de Araujo EG. Interleukin-2 and interleukin-4 increase the survival of retinal ganglion cells in culture [J]. *Neuroreport*, 2001, 12(1) : 109–112.
- [16] Tura A, Schuettauf F, Monnier PP, et al. Efficacy of Rho-kinase inhibition in promoting cell survival and reducing reactive gliosis in the rodent retina [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(1) : 452–461.
- DOI:10.1167/iovs.08-1973.
- [17] Chua J, Vania M, Cheung CM, et al. Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes [J]. *Mol Vis*, 2012, 18 : 431–438.
- [18] Zhou X, Xia XB. Retinal stem cells transplantation combined with copolymer-1 immunization reduces interferon-gamma levels in an experimental model of glaucoma [J]. *Int J Ophthalmol*, 2011, 4(6) : 594–598. DOI:10.3980/j.issn.2222-3959.2011.06.04.
- [19] Husain S, Abdul Y, Webster C, et al. Interferon-gamma (IFN- γ)-mediated retinal ganglion cell death in human tyrosinase T cell receptor transgenic mouse [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(2) : e89392 [2017-06-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24586745>. DOI:10.1371/journal.pone.0089392.
- [20] Low SQ, Kitada S, Lee DA. Interferon-gamma inhibits collagen synthesis by human Tenon's capsule fibroblasts *in vitro* [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1991, 32(11) : 2964–2969.
- [21] Han B, Hu Y, Xiong X. Inhibitory mechanism of interferon-gamma on human fibroblasts from Tenon's capsule [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2004, 24(3) : 292–293, 299.
- [22] Tezel G, Wax MB. Increased production of tumor necrosis factor-alpha by glial cells exposed to simulated ischemia or elevated hydrostatic pressure induces apoptosis in cocultured retinal ganglion cells [J]. *J Neurosci*, 2000, 20(23) : 8693–8700.
- [23] Yuan L, Neufeld AH. Tumor necrosis factor-alpha: a potentially neurodestructive cytokine produced by glia in the human glaucomatous optic nerve head [J]. *Glia*, 2000, 32(1) : 42–50.
- [24] 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]. *J Neurosci*, 2002, 22(7) : RC216. DOI:10.2026253.
- [25] Tezel G, Yang X, Yang J, et al. Role of tumor necrosis factor receptor-1 in the death of retinal ganglion cells following optic nerve crush injury in mice [J]. *Brain Res*, 2004, 996(2) : 202–212.
- [26] Kitaoka Y, Kitaoka Y, Kwong JM, et al. TNF-alpha-induced optic nerve degeneration and nuclear factor-kappaB p65 [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(4) : 1448–1457. DOI:10.1167/iovs.05-0299.
- [27] Tezel G. TNF-alpha signaling in glaucomatous neurodegeneration [J]. *Prog Brain Res*, 2008, 173 : 409–421. DOI:10.1016/S0079-6123(08)01128-X.
- [28] Dvoriantchikova G, Ivanov D. Tumor necrosis factor-alpha mediates activation of NF- κ B and JNK signaling cascades in retinal ganglion cells and astrocytes in opposite ways [J]. *Eur J Neurosci*, 2014, 40(8) : 3171–3178. DOI:10.1111/ejn.12710.
- [29] Cueva VJL, 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]. *J Neurosci*, 2015, 35(35) : 12088–12102. DOI:10.1523/JNEUROSCI.1273-15.2015.
- [30] Kelley MJ, Rose AY, Song K, et al. Synergism of TNF and IL-1 in the induction of matrix metalloproteinase-3 in trabecular meshwork [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(6) : 2634–2643. DOI:10.1167/iovs.06-1445.
- [31] Zhang C, Li H, Liu MG, et al. STAT3 activation protects retinal ganglion cell layer neurons in response to stress [J]. *Exp Eye Res*, 2008, 86(6) : 991–997. DOI:10.1016/j.exer.2008.03.020.
- [32] Wong M, Li Y, Li S, et al. Therapeutic retrobulbar inhibition of STAT3 protects ischemic retina ganglion cells [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 52(3) : 1364–1377. DOI:10.1007/s12035-014-8945-9.
- [33] Borkenstein A, Faschinger C, Maier R, et al. Measurement of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, Fas ligand, interleukin-1 α , and interleukin-1 β in the aqueous humor of patients with open angle glaucoma using multiplex bead analysis [J]. *Mol Vis*, 2013, 19 : 2306–2311.
- [34] Sanchez RN, Chan CK, Garg S, et al. Interleukin-6 in retinal ischemia reperfusion injury in rats [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(9) : 4006–4011.
- [35] Sappington RM, Chan M, Calkins DJ. Interleukin-6 protects retinal ganglion cells from pressure-induced death [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,

- Sci, 2006, 47(7) : 2932–2942. DOI: 10.1167/iovs.05-1407.
- [36] Echevarria FD, Rickman AE, Sappington RM. Interleukin-6: a constitutive modulator of glycoprotein 130, neuroinflammatory and cell survival signaling in retina [J/OL]. *J Clin Cell Immunol*, 2016, 7(4) : 439 [2017-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5061045/>. DOI: 10.4172/2155-9899.1000439.
- [37] Fisher J, Mizrahi T, Schori H, et al. Increased post-traumatic survival of neurons in IL-6-knockout mice on a background of EAE susceptibility [J]. *J Neuroimmunol*, 2001, 119(1) : 1–9.
- [38] Wang CY, Liang CY, Feng SC, et al. Analysis of the interleukin-6 (-174) locus polymorphism and serum IL-6 levels with the severity of normal tension glaucoma [J]. *Ophthalmic Res*, 2017, 57(4) : 224–229. DOI: 10.1159/000455152.
- [39] Zhang WJ, Koltun WA, Tilberg AF, et al. Genetic control of interleukin-4-induced activation of the human signal transducer and activator of transcription 6 signaling pathway [J]. *Hum Immunol*, 2003, 64(4) : 402–415.
- [40] Koeberle PD, Gauldie J, Ball AK. Effects of adenoviral-mediated gene transfer of interleukin-10, interleukin-4, and transforming growth factor-beta on the survival of axotomized retinal ganglion cells [J]. *Neuroscience*, 2004, 125(4) : 903–920. DOI: 10.1016/S0306-4522(03)00398-1.
- [41] 黄萍, 齐越, 徐永胜, 等. 开角型青光眼患者外周血细胞因子与视神经损伤关系的研究 [J]. 眼科研究, 2007, 25(6) : 454–457.
Huang P, Qi Y, Xu YS, et al. Relationship of cytokines levels and optic nerve damage in open-angle glaucoma patients [J]. *Chin Ophthalmic Res*, 2007, 25(6) : 454–457.
- [42] Cheng LN, Qian SH, Sun XH, et al. Expressional changes of Th1 and Th2 cells in retina of a rat glaucoma model vaccinated by Cop-1 [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2011, 91(39) : 2789–2792.
- [43] Chong RS, Osborne A, Conceição R, et al. Platelet-derived growth factor preserves retinal synapses in a rat model of ocular hypertension [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(3) : 842–852. DOI: 10.1167/iovs.15-17864.
- [44] Hutchins AP, Diez D, Miranda-Saavedra D. The IL-10/STAT3-mediated anti-inflammatory response: recent developments and future challenges [J]. *Brief Funct Genomics*, 2013, 12(6) : 489–498. DOI: 10.1093/bfgp/elt028.
- [45] Lim SH, Park E, You B, et al. Neuronal synapse formation induced by microglia and interleukin 10 [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(11) : e81218 [2017-05-13]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0081218>. DOI: 10.1371/journal.pone.0081218.
- [46] Rostami A, Ceric B. Role of Th17 cells in the pathogenesis of CNS inflammatory demyelination [J]. *J Neurol Sci*, 2013, 333(1–2) : 76–87. DOI: 10.1016/j.jns.2013.03.002.
- [47] Sredni-Kenigsbuch D. TH1/TH2 cytokines in the central nervous system [J]. *Int J Neurosci*, 2002, 112(6) : 665–703.

(收稿日期:2017-06-21 修回日期:2017-09-21)

(本文编辑:杜娟)

读者·作者·编者

眼科常用英文缩略语名词解释

AMD:年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration)

rapamycin)

ANOVA:单因素方差分析 (one-way analysis of variance)

MTT:四甲基偶氮唑盐 (methyl thiazolyl tetrazolium)

BUT:泪膜破裂时间 (breakup time of tear film)

NF:核录因子 (nuclear factor)

DR:糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy)

OCT:光相干断层扫描 (optical coherence tomography)

EAU:实验性自身免疫性葡萄膜炎 (experimental autoimmune uveitis)

OR:优势比 (odds ratio)

EGF:表皮生长因子 (epidermal growth factor)

PACG:原发性闭角型青光眼 (primary angle-closure glaucoma)

ELISA:酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immuno sorbent assay)

PCR:聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction)

ERG:视网膜电图 (electroretinogram)

RGCs:视网膜节细胞 (retinal ganglion cells)

FFA:荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography)

POAG:原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma)

FGF:成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor)

RPE:视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium)

GFP:绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein)

RNV:视网膜新生血管 (retinal neovascularization)

IFN- γ : γ 干扰素 (interferon- γ)

RP:视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa)

IL:白细胞介素 (interleukin)

S I t:泪液分泌试验 I (Schirmer I test)

IOL:人工晶状体 (intraocular lens)

shRNA:小发夹 RNA (short hairpin RNA)

IRBP:光间受体视黄类物质结合蛋白 (interphotoreceptor retinoid binding protein)

siRNA:小干扰 RNA (small interfering RNA)

LASIK:准分子激光角膜原位磨镶术 (laser in situ keratomileusis)

 α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin)

ICGA:吲哚青绿血管造影 (indocyanine green angiography)

TAO:甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy)

LECs:晶状体上皮细胞 (lens epithelial cells)

TGF:转化生长因子 (transforming growth factor)

miRNA:微小 RNA (microRNA)

TNF:肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor)

MMP:基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase)

UBM:超声生物显微镜 (ultrasound biomicroscope)

mTOR:哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of

VEGF:血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor)

VEP:视觉诱发电位 (visual evoked potential)

(本刊编辑部)