

综 述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002499

多重细胞因子在青光眼中的研究进展

刘兴岚, 李 鸿

(重庆医科大学附属第一医院眼科, 重庆 400016)

【摘 要】房水由睫状体产生,是眼内重要的营养和循环物质,具有维持眼内压的功能。近年来,多位学者在青光眼、葡萄膜炎、年龄相关性黄斑变性等眼部疾病中检测到房水中细胞因子水平的变化。青光眼是世界范围内首位不可逆性致盲疾病,但其发病的具体机制尚不明确。有研究者提出,房水中的细胞因子变化可能在青光眼的发生发展过程中发挥重要作用。本文回顾性分析近期相关文献,就青光眼患者房水中几种常见的细胞因子改变特点及其在青光眼中的作用进行综述。

【关键词】青光眼;房水;细胞因子;生长因子;趋化因子

【中图分类号】R775

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-02-01

Research progress of multiple cytokines in glaucoma

Liu Xinglan, Li Hong

(Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Aqueous humor is produced by the ciliary body. It is an important nutrient and circulating substance in the eye. It has the function of maintaining intraocular pressure. In recent years, many scholars have detected changes in cytokine levels in aqueous humor in eye diseases such as glaucoma, uveitis, and age-related macular degeneration. Glaucoma is the first irreversible blinding disease worldwide, but the specific mechanism of its occurrence is not clear. Some researchers have suggested that changes in cytokines in aqueous humor may play an important role in the occurrence and development of glaucoma. This article reviews and analyzes the recent relevant literature, and it reviews the changes of several common cytokines in the aqueous humor of glaucomatous patients and their role in glaucoma.

【Key words】glaucoma; aqueous humor; cytokine; growth factor; chemokine

青光眼是指以特征性视神经损害和视野缺损为临床改变的一组疾病,是目前全球第二大致盲性眼病。临床上通常将青光眼分为原发性青光眼(包括原发性急性闭角型青光眼、原发性慢性闭角型青光眼、原发性开角型青光眼及特殊类型青光眼)、继发性青光眼(包括血管疾病相关性青光眼、炎症相关性青光眼、眼钝挫伤相关性青光眼等)和发育性青光眼3大类。据文献统计,由于全球范围的人口老龄化迅速增加,估计至2040年,全球将大约有1.118亿青光眼患者,并且约有60%的青光眼患者分布在亚洲^[1]。青光眼的高致盲率和高

患病率威胁了人们的视觉健康,尽早发现及防治青光眼可以有效减少视功能损害,因此长期以来有大量学者致力于青光眼发病机制的研究。研究发现,青光眼的发病与遗传及环境因素的相互影响有关,也与小梁细胞形态结构和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的变化相关,还与小梁组织和虹膜中新生血管形成引起的严重炎症相关。但各种类型青光眼发病的影响因素及具体机制仍有待明确。有人提出,房水中含有导致房水流出缓慢的分子因素^[2]。由于血-房水屏障(blood-aqueous barrier, BAB)存在,正常人房水内蛋白质和细胞含量极少,以维持眼内正常的平衡环境;而青光眼患者房水中细胞因子水平发生了变化。这反映眼部微环境发生了变化。大量研究发现,房水中细胞因子水平的变化可能参与了青光眼的发生与发展^[3-5]。因此,本文总结归纳了青光眼患者房水中几类常见细胞因子的改变情况及它们在青光眼发生发展过程中可能起到的作用。

作者介绍:刘兴岚, Email: 1203500664@qq.com,

研究方向:青光眼。

通信作者:李 鸿, Email: lihongcqm@163.com。

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号:81770913)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200519.1532.002.html>

(2020-05-20)

1 促炎性因子

在各种类型青光眼患者房水中,许多促炎性因子的水平发生变化。例如,在急性原发性房角关闭(acute primary angle-closure, APAC)患者房水中,白介素(interleukin, IL)-6、IL-8、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、单核细胞趋化蛋白-3(MCP-3)和粒细胞集落刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)水平明显升高^[6]。在原发性慢性闭角型青光眼(chronic primary angle-closure glaucoma, CPACG)患者房水中,IL-36、IL-37、IL-38、IL-8、嗜酸性粒细胞趋化因子(eosinophil chemotactic factor, eotaxin)、巨噬细胞炎性蛋白-1 β (macrophage inflammatory protein-1 β , MIP-1 β)和干扰素 γ 诱导蛋白-10(interferon gamma-induced protein-10, IP-10)水平明显升高,IL-5、IL-9、IL-17、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)水平降低^[7-8]。在原发性开角型青光眼(primary open-angle glaucoma, POAG)患者房水中,TNF- α 、IL-8、IP-10、MCP-1和MIP-1 β 水平升高^[9-10]。在新生血管性青光眼(neovascular glaucoma, NVG)患者房水中,IL-6、IL-8、MCP-1和TNF- α 水平升高^[11]。促炎性因子的水平在POAG^[10]、原发性闭角型青光眼(primary angle-closure glaucoma, PACG)患者房水中均可有不同程度的增高,但在原发性急性闭角型青光眼(acute primary angle-closure glaucoma, APACG)中增高尤为显著。这表明房水中的细胞因子网络可能在APAC的进程中起关键作用^[5]。

目前,影响青光眼患者房水中细胞因子水平的因素包括BAB受到损害、神经退行性病变过程中的炎症、眼内的缺血缺氧过程等。研究表明,眼内压(intraocular pressure, IOP)过度升高可能会导致BAB受到损害,致使房水中存在更多的炎症细胞和炎症相关介质。这种机制可能是导致上述现象的主要原因。有研究提出,许多促炎性因子水平与IOP呈正相关,提示IOP是细胞因子产生的潜在刺激,同时,细胞因子水平升高可能反过来影响房水动力学,导致IOP升高^[6,12-13]。

这些促炎性因子水平的变化可能参与了青光眼的发生发展过程。分析其原因,可能是房水中炎症细胞及炎症蛋白的存在导致外周小梁网/角膜和虹膜之间的永久性粘连,使IOP升高并达到不可控制的程度,从而导致青光眼性视神经损伤^[6]。这表明细胞因子可能在炎症导致房角永久性闭合中起作用,还可能与虹膜和晶状体间形成粘连引起的瞳孔阻滞有关,使青光眼患者病情加重^[14]。

这些促炎性因子水平的变化还可能干扰抗青光眼手术的效果。既往研究认为,这些因子参与了成纤维细胞反应。在小梁切除术后,房水中丰富的细胞因子和生长因子可能导致青光眼患者异常的伤口愈合活动,从而导致手术成功率降低。其中,对POAG患者的回顾性研究显示,房水中MCP-1水平越高,小梁切除术后IOP更易增高,手术预后越差^[15]。Gao X等^[16]发现,APAC发作后,作为主要炎症细胞因子的MCP-1和MCP-3的浓度可能对滤过性手术失败的风险产生潜在影响。其浓度明显升高,并随发作时间的延长而降低。若在急性青光眼发作后进行较晚的手术,则小梁切除手术的失败风险可能较低,表明高浓度的细胞因子(如MCP-1和MCP-3)会增加形成瘢痕的可能性。因此,这项研究结果对于讨论何时进行抗青光眼手术也具有重要意义。有研究者提出,抗MCP-1治疗可能是有助于改善青光眼手术效果的新线索^[17]。Chono I等^[12]发现,青光眼患者房水中许多炎症细胞因子与IOP增高有关。其中,IL-8水平与IOP增高的相关性很高。IL-8的高水平与POAG和NVG患者滤过性手术的预后不良有关。IL-8水平升高是检测和管理青光眼的重要危险因素,其调节可能会构成新疗法的基础,作为改善青光眼手术预后的治疗靶标。

2 氧化应激相关因子

氧化应激的定义是体内氧化作用超过抗氧化作用,导致炎症细胞浸润,从而发生氧化损伤引起组织受损的过程。目前有许多学者在研究青光眼患者房水中氧化应激标记物浓度的变化^[18-21]。有研究表明,POAG患者房水中谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、丙二醛(malonaldehyde, MDA)浓度均明显升高,一些抗氧化剂标记物的增加可能是眼睛对氧化应激作出的保护反应,同时也说明青光眼的发生发展中涉及氧化应激过程^[22]。

目前证据表明,氧化应激与POAG的病理生理有关,并且可能导致眼前房和视网膜受损。眼内组织中的活性氧化物质(reactive oxygen species, ROS)和抗氧化剂之间的不平衡会引起ROS过量生成,包括过氧化氢、过氧硝酸盐和超氧化物等,使平衡趋于氧化应激。ROS可能会破坏细胞大分子(核酸、结构蛋白和脂质)和细胞器(包括线粒体),并可能通过细胞凋亡促进细胞死亡^[23]。有学者提出,氧化应激导致青光眼的一种可能机制是通过破坏小梁网中的细胞,引起ECM积累增加、细胞骨架改变和细胞衰老,导致房水流出阻力增加和IOP增高。此外,氧化应激也可能直接导致视网膜内视网膜神经

节细胞(retinal ganglion cell,RGC)受损,引起神经退行性病变,表明氧化应激在青光眼相关病变的发生过程中发挥基本作用^[24]。

因此,测定房水中氧化应激标志物有助于了解青光眼的病程。目前,高效液相色谱法似乎是检测青光眼患者房水中氧化应激标志物浓度的一种有效且灵敏的方法^[25]。另外,氧化/氧化还原平衡的调节可能是保护小梁网免受氧化应激损伤和预防青光眼的最终目标^[26];氧化损伤的调控可能是预防和治理青光眼的相关目标^[24]。

3 神经退行性疾病相关因子

近年有研究者提出,青光眼是一种多因素神经退行性疾病,和帕金森病(Parkinson's disease,PD)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)和多发性硬化症(multiple sclerosis,MS)等疾病列为一类。青光眼与这些疾病具有某些相似之处,包括神经元群体的选择性丧失、突触变性(疾病从受伤的神经元传播到相连的神经元)及细胞损伤和死亡的常见机制^[27]。

多项研究表明,神经变性相关细胞因子的水平在神经退行性疾病中有所改变。例如,AD患者脑脊液中组织蛋白酶D(cathepsin D,catD)浓度增高^[28];MS患者脑脊液中可溶性血管细胞黏附因子-1(soluble vascular cell adhesion molecule-1,sVCAM-1)和可溶性细胞间黏附因子-1(soluble intercellular adhesion molecule-1,sICAM-1)水平升高^[29-30];POAG患者房水中AD的多种生物标志物水平升高^[31]。有研究发现,POAG患者房水中catD、可溶性神经细胞黏附因子(soluble neural cell adhesion molecule,sNCAM)和sVCAM-1水平明显升高,catD、sNCAM、sVCAM-1水平升高不能简单地由受损的BAB来解释。眼前节局部产生的增多可能是另一种解释。在POAG患者房水中检测到的蛋白含量改变可能与氧化应激、线粒体损伤、细胞凋亡、组织分解和神经元损伤有关。作为POAG主要致病因素的氧化应激,可能会导致人眼小梁组织中分子和细胞的损伤。因此,房水中这些神经变性生物标志物水平升高可能与小梁网损伤有关。此外,POAG患者视野平均缺损值与catD、sNCAM和sVCAM-1的水平显著相关,这反映了房水中神经退行性相关因子水平与POAG患者视野缺损严重程度之间存在相关性^[32-33]。还有研究发现,青光眼患者房水中 β -淀粉样蛋白(β -amyloid protein, β -AP)的水平较非青光眼患者更高,而 β -AP可诱发神经元凋亡,推测 β -AP可能参与了青光眼患者的视神经损伤过程^[34]。

因此,房水中这些神经退行性相关因子水平的测定或许有助于青光眼的早期诊断,相关因子的表达调控可能降低青

光眼的发生发展。

4 生长因子

目前有许多生长因子在青光眼患者房水中的水平检测研究,涉及的因子包括结缔组织生长因子(connective tissue growth factor,CTGF)^[35]、胎盘生长因子(placental growth factor,PLGF)^[36]、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor,PDGF)^[37]等。CTGF是纤维化和瘢痕化的决定因素,可促进ECM的合成。其高表达与青光眼IOP增高、视盘损伤及抗青光眼术后滤过泡瘢痕形成有关^[38]。PLGF可通过增加血管通透性和促进炎症反应来增强血管生成,PLGF可能在NVG的发生过程中发挥作用^[39]。PDGF是一种促进生长的内源性蛋白质。有研究表明,PDGF参与了NVG新生血管的形成^[40]。这里主要介绍常见的2种生长因子:转化生长因子- β 2(transforming growth factor- β 2,TGF- β 2)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)。

TGF- β 2由眼前节的组织产生,在细胞增殖和分化、胚胎发育、胞外基质形成等过程中有着重要作用。有学者提出,小梁网中ECM的过量积聚引起小梁网的阻塞,从而引起房水引流减少及IOP升高^[41]。而TGF- β 2似乎在ECM的沉积中起作用。TGF- β 2水平增加,引起ECM内纤维蛋白沉积,从而增加IOP^[42]。据报道,TGF- β 2水平在POAG患者房水中升高^[43],且POAG患者房水中TGF- β 2水平高于闭角型青光眼患者^[44],故推测POAG的发生发展可能主要与ECM的过量积聚有关。TGF- β 2的高水平可能与青光眼的发生发展有关,也可能干扰抗青光眼手术的效果。研究表明,TGF- β 2可能介导接受青光眼滤过手术和植入手术患者的纤维化过程,TGF- β 2水平升高将增加青光眼术后滤过泡瘢痕化的可能性,但使用抗TGF- β 2抗体并未改善青光眼滤过手术结果,提示在房水中可能存在其他促炎性细胞因子,而不受抗TGF- β 2抗体的影响^[45]。因此,房水中TGF- β 2水平的检测或许有助于青光眼的诊断、治疗及手术效果的随访。

VEGF是一种高度特异性的促血管内皮细胞生长因子,在促进新生血管形成、细胞外基质变性、血管通透性增加等过程中发挥重要作用,是目前所知的最强的血管内皮生成促进因子,且VEGF水平在NVG患者房水中最高^[46]。NVG患者房水中VEGF浓度升高的原因可能与眼内缺血缺氧及受损的BAB有关。同时,高水平的VEGF刺激虹膜和小梁网中新生血管的形成,引起IOP增高。研究发现,玻璃体腔内注射贝伐单抗治疗可明显降低NVG患者房水中的VEGF水平,但不会降低其他细胞因子的水平^[47]。另外,有研究发现,在APAC患者、PACG患者房水中VEGF的水平均高于白

内障受试者,且 VEGF 水平与 IOP 呈正相关,其中 APAC 患者房水中 VEGF 的浓度显著升高,VEGF 水平的升高可能是由于急性发作期间 IOP 突然过度升高而在 APAC 眼内观察到的特征性眼部缺血和缺氧的结果^[47-48]。

5 小 结

青光眼是全世界的一个主要公共卫生问题,并且是全球不可逆性失明的首要原因,受到越来越多人的关注。诊断技术的最新进展已使临床医生可以有效地检测青光眼,但青光眼的早期诊断和管理仍然很困难。为了在青光眼患者中早期发现疾病,预测其预后并监测疾病的进展和治疗效果,临床上非常需要鉴定可靠的分子生物标志物。房水中细胞因子的水平检测对青光眼的诊治有重要意义。同时,多重磁珠免疫测定能够测量一个小样本房水中的多种细胞因子水平。房水检测在未来可能成为眼科的检查项目之一。目前关于青光眼房水的随访及大样本研究较少,随着全面的房水细胞因子研究工作的进行,将帮助医生更早发现并治疗青光眼,以及更好地管理青光眼,从而减少青光眼对人们视觉的损害。

参 考 文 献

- [1] Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(11): 2081–2090.
- [2] Tezel G. A proteomics view of the molecular mechanisms and biomarkers of glaucomatous neurodegeneration[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2013, 35: 18–43.
- [3] Chen S, Huang W, Wang J, et al. Soluble CD44 and vascular endothelial growth factor levels in patients with acute primary angle closure[J]. *Acta Ophthalmol*, 2015, 93: e261–265.
- [4] NikhalaShree S, Karthikkeyan G, George R, et al. Lowered decorin with aberrant wtracellular matrix remodeling in aqueous humor and tenon's tissue from primary glaucoma patients[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(14): 4661–4669.
- [5] Du S, Huang W, Zhang X, et al. Multiplex cytokine levels of aqueous humor in acute primary angle-closure patients: fellow eye comparison[J]. *BMC Ophthalmol*, 2016, 9(16): 6.
- [6] Huang W, Chen S, Gao X, et al. Inflammation-related cytokines of aqueous humor in acute primary angle-closure eyes[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(2): 1088–1094.
- [7] Zhang JL, Song XY, Chen YY, et al. Novel inflammatory cytokines (IL-36, 37, 38) in the aqueous humor from patients with chronic primary angle closure glaucoma[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 71: 164–168.
- [8] Duvesh R, Puthuran G, Srinivasan K, et al. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor from the patients with chronic primary angle closure glaucoma[J]. *Curr Eye Res*, 2017, 42(12): 1608–1613.
- [9] Khalef N, Labib H, Helmy H, et al. Levels of cytokines in the aqueous humor of eyes with primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma and cataract[J]. *Electron Physician*, 2017, 9(2): 3833–3837.
- [10] Kokubun T, Tsuda S, Kunikata H, et al. Characteristic profiles of inflammatory cytokines in the aqueous humor of glaucomatous eyes[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2018, 26(8): 1177–1188.
- [11] Ohira S, Inoue T, Shobayashi K, et al. Simultaneous increase in multiple proinflammatory cytokines in the aqueous humor in neovascular glaucoma with and without intravitreal bevacizumab injection[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(6): 3541–3548.
- [12] Chono I, Miyazaki D, Miyake H, et al. High interleukin-8 level in aqueous humor is associated with poor prognosis in eyes with open angle glaucoma and neovascular glaucoma[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14533.
- [13] Freedman J, Iserovich P. Pro-inflammatory cytokines in glaucomatous aqueous and encysted Molteno implant blebs and their relationship to pressure[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(7): 4851–4855.
- [14] Bodh SA, Kumar V, Raina UK, et al. Inflammatory glaucoma[J]. *Oman J Ophthalmol*, 2011, 4(1): 3–9.
- [15] Inoue T, Kawaji T, Tanihara H. Monocyte chemotactic protein-1 level in the aqueous humour as a prognostic factor for the outcome of trabeculectomy[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2014, 42(4): 334–341.
- [16] Gao X, Huang W, Zhang X, et al. Chemokine (C-C motif) ligand 2 and chemokine (C-C motif) ligand 7 in angle-closure glaucoma[J]. *Acta Ophthalmol*, 2016, 94(3): e220–e224.
- [17] Inoue T. The science of glaucoma surgery –filtration surgery and the role of cytokines[J]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 2017, 121(3): 314–334.
- [18] Sarenac Vulovic TS, Pavlovic SM, Jakovljevic VL, et al. Nitric oxide and tumour necrosis factor alpha in the process of pseudoexfoliation glaucoma[J]. *Int J Ophthalmol*, 2016, 9(8): 1138–1142.
- [19] Ozates S, Elgin KU, Yilmaz NS, et al. Evaluation of oxidative stress in pseudo-exfoliative glaucoma patients treated with and without topical coenzyme Q₁₀ and vitamin E[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2019, 29(2): 196–201.
- [20] Benoist d'Azy C, Pereira B, Chiambaretta F, et al. Oxidative and anti-oxidative stress markers in chronic glaucoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0166915.
- [21] Goyal A, Srivastava A, Sihota R, et al. Evaluation of oxidative stress markers in aqueous humor of primary open angle glaucoma and primary angle closure glaucoma patients[J]. *Curr Eye Res*, 2014, 39(8): 823–829.
- [22] Tang B, Li S, Cao W, et al. The association of oxidative stress sta-

- tus with open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma; a systematic review and meta-analysis[J]. *J Ophthalmol*, 2019, 2019; 1803619.
- [23] Pinazo-Durán MD, Zanón-Moreno V, Gallego-Pinazo R, et al. Oxidative stress and mitochondrial failure in the pathogenesis of glaucoma neurodegeneration[J]. *Prog Brain Res*, 2015, 220; 127–153.
- [24] Saccà SC, Izzotti A. Oxidative stress and glaucoma; injury in the anterior segment of the eye[J]. *Prog Brain Res*, 2008, 173; 385–407.
- [25] Nucci C, Di Piero D, Varesi C, et al. Increased malondialdehyde concentration and reduced total antioxidant capacity in aqueous humor and blood samples from patients with glaucoma[J]. *Mol Vis*, 2013, 7(19): 1841–1846.
- [26] Zhao J, Wang S, Zhong W, et al. Oxidative stress in the trabecular meshwork (Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(4): 995–1002.
- [27] Nowak A, Majsterek I, Przybyłowska-Sygut K, et al. Analysis of the expression and polymorphism of APOE, HSP, BDNF, and GRIN2B genes associated with the neurodegeneration process in the pathogenesis of primary open angle glaucoma[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015; 258281.
- [28] Schwagerl AL, Mohan PS, Cataldo AM, et al. Elevated levels of the endosomal-lysosomal proteinase cathepsin D in cerebrospinal fluid in Alzheimer disease[J]. *J Neurochem*, 1995, 64(1): 443–446.
- [29] Baraczka K, Pozsonyi T, Szüts I, et al. Increased levels of tumor necrosis alpha and soluble vascular endothelial adhesion molecule-1 in the cerebrospinal fluid of patients with connective tissue diseases and multiple sclerosis[J]. *Acta Microbiol Immunol Hung*, 2003, 50(4): 339–348.
- [30] Hartung HP, Michels M, Reiners K, et al. Soluble ICAM-1 serum levels in multiple sclerosis and viral encephalitis[J]. *Neurology*, 1993, 43(11): 2331–2335.
- [31] Inoue T, Kawaji T, Tanihara H. Elevated levels of multiple biomarkers of Alzheimer's disease in the aqueous humor of eyes with open-angle glaucoma[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(8): 5353–5358.
- [32] Izzotti A, Longobardi M, Cartiglia C, et al. Proteome alterations in primary open angle glaucoma aqueous humor[J]. *J Proteome Res*, 2010, 9(9): 4831–4838.
- [33] Zhang Y, Yang Q, Guo F, et al. Link between neurodegeneration and trabecular meshwork injury in glaucomatous patients[J]. *BMC Ophthalmol*, 2017, 17(1): 223.
- [34] 鲁建华. 青光眼视神经视网膜损伤机制的研究及中国高原地区老年蒙古族翼状胬肉的流行病学调查[D]. 兰州: 兰州大学, 2007.
- [35] Ho LTY, Osterwald A, Ruf I, et al. Role of the autotaxin-lysophosphatidic acid axis in glaucoma, aqueous humor drainage and fibrogenic activity[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(1): 165560.
- [36] Shi L, Yang J, Lin J. What is the impact of intravitreal injection of conbercept on neovascular glaucoma patients; a prospective, interventional case series study[J]. *BMC Ophthalmol*, 2019, 19(1): 128.
- [37] Ohira S, Inoue T, Iwao K, et al. Factors influencing aqueous proinflammatory cytokines and growth factors in uveitic glaucoma[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0147080.
- [38] 景娇娜, 管怀进. 结缔组织生长因子在青光眼方面的研究进展[J]. *眼科新进展*, 2010, 30(10): 997–1000.
- [39] Ferrara N, Henzel W. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. 1989[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 425(3): 540–547.
- [40] 李钰洁. 新生血管性青光眼患者房水中血小板源性生长因子-C 和血管内皮生长因子含量分析[D]. 西安: 第四军医大学, 2016.
- [41] Hann CR, Fautsch MP. Recent developments in understanding the role of aqueous humor outflow in normal and primary open angle glaucoma[J]. *Curr Ophthalmol Rep*, 2015, 3(2): 67–73.
- [42] Kennedy SM, Sheridan C, Kearns VR, et al. Thrombospondin-2 is up-regulated by TGFβ2 and increases fibronectin expression in human trabecular meshwork cells[J]. *Exp Eye Res*, 2019, 189: 107820.
- [43] Agarwal P, Daher AM, Agarwal R. Aqueous humor TGF-β2 levels in patients with open-angle glaucoma; a meta-analysis[J]. *Mol Vis*, 2015, 25(21): 612–620.
- [44] Guo T, Guo L, Fan Y, et al. Aqueous humor levels of TGFβ2 and SFRP1 in different types of glaucoma[J]. *BMC Ophthalmol*, 2019, 19(1): 170.
- [45] CAT-152 Trabeculectomy Study Group, Grehn F, Holló G, et al. Factors affecting the outcome of trabeculectomy; an analysis based on combined data from two phase III studies of an antibody to transforming growth factor beta2, CAT-152[J]. *Ophthalmology*, 2007, 114(10): 1831–1838.
- [46] Chen S, Zhou M, Wang W, et al. Levels of angiogenesis-related vascular endothelial growth factor family in neovascular glaucoma eyes[J]. *Acta Ophthalmol*, 2015, 93(7): e556–e560.
- [47] Wang W, Chen S, Liu Y, et al. Inflammatory cytokine profiles in eyes with primary angle-closure glaucoma[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(6): BSR20181411.
- [48] Huang W, Gao X, Chen S, et al. Vascular endothelial growth factor is increased in aqueous humor of acute primary angle-closure eyes[J]. *J Glaucoma*, 2016, 25(7): e647–e651.

(责任编辑: 张学颖)