

原发性急性闭角型青光眼患者外周血 IL-2 和 IL-6 水平与视神经损伤相关性分析

黄翠玲¹, 李 华², 吕 莎², 刘 露¹, 张永焯², 宋胜仿²

基金项目:重庆市卫生局面上项目(No. 2011-1-088);重庆市教委科学技术研究项目(No. KJ120317)

作者单位:¹(400016)中国重庆市,重庆医科大学;²(402160)中国重庆市,重庆医科大学附属永川医院眼科

作者简介:黄翠玲,重庆医科大学在读研究生,研究方向:青光眼。

通讯作者:宋胜仿,本科,硕士研究生导师,教授,重庆医科大学第五临床学院(重医附属永川医学院)眼科主任,研究方向:白内障、青光眼、视光学。ssf868591@163.com

收稿日期:2015-06-12 修回日期:2015-08-14

Correlations between IL-2, IL-6 levels in peripheral blood and optic nerve damage in primary acute angle-closure glaucoma

Cui-Ling Huang¹, Hua Li², Sha Lü², Lu Liu¹, Yong-ye Zhang², Sheng-Fang Song²

Foundation items: Chongqing Municipal Health Bureau Project (No. 2011-1-088); Chongqing Municipal Education Commission Scientific and Technological Research Projects (No. KJ120317)

¹Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; ²Department of Ophthalmology, Yongchuan Hospital Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China

Correspondence to: Sheng - Fang Song. Department of Ophthalmology, Yongchuan Hospital Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China. ssf868591@163.com

Received:2015-06-12 Accepted:2015-08-14

Abstract

• **AIM:** To compare the levels of IL-2 and IL-6 between primary acute angle - closure glaucoma and normal controls at perioperative. To discuss the correlations between cytokine levels and optic nerve damage of primary acute angle-closure glaucoma.

• **METHODS:** Hospitalized patients with primary acute angle - closure glaucoma in the Department of Ophthalmology of Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University from May, 2013 to October, 2014 were collected as the case group (Group A), Group A was divided into three subgroups of minor, medium and severe (a, b and c) according to the degree of optic nerve injury. The patients with cataract hospitalized within the same period were selected as the control group (Group B). The concentrations of IL-2 and IL-6 in the peripheral blood of research objects were determined with the double - antibody sandwich enzyme - linked

immunosorbent assay (ELISA). The differences in the mass concentration of cytokines between the two groups of A and B and the three subgroups of a, b and c were compared, and the correlation between the level of cytokines in the bodies of patients with primary acute angle-closure glaucoma and the degree of optic nerve injury was analyzed.

• **RESULTS:** Concentrations of IL - 2 and IL - 6 in experimental group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Concentrations of IL-2 and IL-6 in glaucoma patients severe injury of optic nerve were significantly lower than those in mild injury of optic nerve ($P < 0.05$). To discuss the correlations between cytokine levels and optic nerve damage in subgroups a, b, and c, mult-variable linear return analysis was used, the difference on IL-2 level had statistical significance ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** In primary acute angle - closure glaucoma patient, levels of IL-2 and IL- 6 are lower than the normal. IL-2 may be associated with glaucomatous optic neuropathy.

• **KEYWORDS:** primary acute angle - closure glaucoma; immunization; IL-2; IL-6; optic nerve injury

Citation: Huang CL, Li H, Lü S, *et al.* Correlations between IL-2, IL-6 levels in peripheral blood and optic nerve damage in primary acute angle-closure glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2015;15(9):1583-1586

摘要

目的:检测原发性急性闭角型青光眼与对照组围手术期外周血 IL-2 和 IL-6 水平差异,探讨细胞因子水平与原发性急性闭角型青光眼视神经损伤的相关性。

方法:收集 2013-05/2014-10 我院眼科住院原发性急性闭角型青光眼患者作为病例组,按视神经损伤程度分为轻、中、重 3 组。同期住院白内障患者作为对照组,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定研究对象外周血 IL-2、IL-6 浓度,分别比较病例组、对照组患者间以及不同视野损伤程度三组患者间细胞因子质量浓度的差异,分析原发性急性闭角型青光眼患者机体内细胞因子水平与视神经损伤程度的相关性。

结果:病例组血清中 IL-2、IL-6 浓度显著低于对照组($P < 0.05$)。重度视神经损伤组 IL-2、IL-6 浓度显著低于轻度视神经损伤组($P < 0.05$)。视野损伤程度不同的三组 IL-2、IL-6 水平与视神经损伤严重程度进行多重线性回归分析,IL-2 水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论:原发性急性闭角型青光眼患者机体内 IL-2、IL-6

水平降低。原发性急性闭角型青光眼患者 IL-2 水平可能与视神经损伤有关。

关键词:原发性急性闭角型青光眼;免疫;IL-2;IL-6;视神经损伤

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.9.24

引用:黄翠玲,李华,吕莎,等.原发性急性闭角型青光眼患者外周血 IL-2 和 IL-6 水平与视神经损伤相关性分析.国际眼科杂志 2015;15(9):1583-1586

0 引言

青光眼是以视网膜神经节细胞和轴突丢失而引起视网膜神经纤维层 (retinal nerve fiber layer, RNFL) 缺损和视野缺损为特征的疾病^[1]。传统观念认为青光眼视神经损伤机制主要有机械压力学说和血管缺血学说。后来的研究发现青光眼还存在免疫损伤机制,一方面自身免疫反应可以直接或间接导致视神经损伤;另一方面免疫系统对高血压、缺血及过多的兴奋氨基酸的应激反应也可导致视神经损伤。免疫系统在决定视网膜神经元细胞的最终结果上非常重要^[2]。虽然青光眼损伤由多种因素导致,但是各种因素的共同途径都是最终引起是视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 的凋亡。细胞因子则通过多种途径参与到视网膜神经节细胞的凋亡过程^[3],但是目前细胞因子在视网膜神经损伤中的具体机制尚不清楚。本研究通过检测原发性急性闭角型青光眼患者与对照组外周血 IL-2 和 IL-6 水平差异,探讨细胞因子水平与原发性急性闭角型青光眼视神经损伤的相关性,旨在为临床青光眼治疗寻求更加有效的途径提供理论依据。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2013-05/2014-10 我院眼科住院患者 80 例 80 眼作为病例组,双眼发病患者以视野检查损伤较重眼为研究眼,其中男 26 例,女 54 例,年龄 30~75 (平均 65.26±11.40) 岁。全组按眼压高低分为高眼压组 (42 眼) 与正常眼压组 (38 眼)。高眼压组患者眼压均 >21 mmHg。病例组患者按视野损伤程度轻、中、重分为三组。所有患者经临床诊断为原发性急性闭角型青光眼,无糖尿病、高血压、心血管系统及免疫系统疾病,无眼部手术及外伤史,无感染性,无影响免疫药物用药史。

同期住院白内障患者 40 例作为对照组,无糖尿病、高血压、心血管系统及免疫系统疾病,无眼部手术及外伤史,无感染性,无影响免疫药物用药史。其中男 17 例,女 23 例,年龄 50~75 (平均 64.34±6.12) 岁。

1.2 方法

1.2.1 细胞因子的测定 所有患者于入院当日或次日 9:00 前空腹采血每管 3mL,在室温下静置 30min 后于我院实验室 4000r/min 离心 5min 取血清,-20℃ 冰箱保存。使用人 IL-2、IL-6 试剂盒 [基尔顿生物科技(上海)有限公司] 通过双抗体夹心 ABC-ELISA 法检测 IL-2、IL-6 水平。

1.2.2 视野检查及分组 原发性急性闭角型青光眼患者均采用 Humphrey 全自动视野机的阈值检测程序中心视野 24-2 程序进行视野检查,采用 SITA-Fast 统计分析策略,并选用 III 号白色视标,背景光亮度 31.5Asb,刺激时间 0.1~0.2s,受检眼的固视状态由红外摄像仪自动监

测。每次检查前均对患者进行必要的指导并预习操作 2 次,所有检查均由有经验的同一检查者完成。根据视野检查结果中的平均缺损值 (MD) 分组,按改良的 HPA 视野分期系统进行分组:MD<-6dB 者为轻度视神经损伤组 (27 眼);-6dB≤MD<-12dB 者为中度视神经损伤组 (20 眼);MD≥-12dB 者为重度视神经损伤组 (33 眼)。

统计学分析:应用计算机 SPSS 19.0 统计软件包处理,计量资料用均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示。采用独立样本 *t* 检验分析病例组与对照组中各差异,不同分组间患者男女性别比例不同使用卡方检验分析,原发性急性闭角型青光眼视神经损伤程度不同的患者间 IL-2、IL-6 差异的比较使用方差分析及 Dunnett-*t* 检验,并采用多重线性回归分析视神经损伤程度与细胞因子的相关性, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

2.1.1 病例组与对照组间一般情况的比较 两组患者年龄、性别、收缩压、血糖之间的差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 1。

2.1.2 不同视野损伤程度患者一般情况的比较 视野损伤程度不同的三组患者年龄、性别、收缩压、血糖之间的差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 2。

2.2 IL-2 和 IL-6 水平的比较

2.2.1 病例组与对照组间细胞因子水平比较 病例组患者外周血 IL-2、IL-6 水平显著低于对照组,且差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 3。

2.2.2 正常眼压组与对照组外周血细胞因子浓度比较 正常眼压组与对照组患者外周血 IL-2 浓度差异无统计学意义 ($P>0.05$)。正常眼压组的患者 IL-6 浓度显著低于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 4。

2.2.3 不同视野损伤程度三组患者 IL-2 和 IL-6 水平的比较 三组患者外周血 IL-2、IL-6 水平存在差异,其中重度视神经损伤组 IL-2 水平显著低于轻度视神经损伤组,差异有统计学意义 ($P=0.002$),但其中度视神经损伤组的比较差异无统计学意义 ($P=0.529$)。重度视神经损伤组 IL-6 水平分别与轻度视神经损伤组、中度视神经损伤组的比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$),见表 5。

2.3 线性回归分析结果 将视神经损伤程度轻中重分别为用 1、2、3 表示,采用线性回归分析与 IL-2、IL-6 的相关性,研究中回归平方和为 8.719,残差平方和为 49.964,总平方和为 58.684, F 统计量的值为 6.631, $P=0.002$,所建立的回归方程有效,IL-2 外周血水平与视神经损伤程度有显著性关系 ($P<0.05$),见表 6。

3 讨论

青光眼是以视网膜神经节细胞和轴突丢失而引起视网膜神经纤维层 (RNFL) 缺损和视野缺损为特征的疾病^[1]。世界卫生组织已将青光眼列为第二大致盲眼病。临床上通常将青光眼分为原发性青光眼 (primary glaucoma)、继发性青光眼 (secondary glaucoma)、发育性青光眼 (developmental glaucoma)。其中原发性青光眼在青光眼种类中是最普遍的。原发性青光眼根据发病时房角是否关闭又分为原发性闭角型青光眼 (primary angle-closure glaucoma, PACG) 与原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma)。Quigley 等根据世界各地的流行病

表1 病例组与对照组间一般情况的比较

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	收缩压(mmHg)	血糖(mmol/L)
病例组	80	26/54	65.126±11.409	130.012±8.804	5.4±0.8
对照组	40	17/23	67.675±5.699	130.425±8.990	5.4±0.7
χ^2/t		1.160	-1.625	-0.240	-0.531
P		0.282	0.107	0.811	0.597

表2 不同视野损伤程度三组患者一般情况的比较

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	收缩压(mmHg)	血糖(mmol/L)
轻度	27	5/22	68.778±13.305	130.703±7.389	5.2±0.3
中度	20	4/16	65.800±7.083	128.150±11.212	5.2±0.31
重度	33	15/18	67.667±8.324	130.012±8.804	5.3±0.4
F/χ^2		-2.604	0.172	0.592	0.232
P		0.121	0.679	0.556	0.418

表3 病例组与对照组患者 IL-2 和 IL-6 水平的比较

组别	例数	IL-2	IL-6
病例组	80	261.991±94.308	12.131±10.238
对照组	40	286.053±13.890	20.392±7.109
t		-2.220	-4.525
P		0.029	<0.001

表4 正常眼压组与对照组患者外周血细胞因子浓度比较

组别	例数	IL-2	IL-6
正常眼压组	38	283.509±93.412	12.545±6.617
对照组	40	286.053±13.890	20.392±7.109
t		-0.168	-5.501
P		0.867	<0.001

表5 不同视野损伤程度患者 IL-2 和 IL-6 水平的比较

组别	例数	IL-2	IL-6
轻度	27	298.019±118.883	13.842±7.312
中度	30	249.884±69.972	9.04±2.104
重度	33	224.002±87.412	10.726±5.553
F		4.488	4.507
P		0.014	0.014

表6 视神经损伤与细胞因子水平线性回归分析

模型系数	回归系数估计		标准化回归系数	t	Sig.
	B	标准误			
常量	3.044	0.0286		10.628	0.000
IL-6	-0.017	0.016	-0.116	-1.053	0.296
IL-2	-0.003	0.001	-0.338	-3.040	0.003

学研究资料,以联合国2020年世界人口推算,指出到2020年全世界青光眼人数将达到7960万,届时中国的青光眼患者将达到600万,而闭角型青光眼将达到500万^[4-5]。青光眼临床上表现为特征性的视神经萎缩,是神经节细胞轴变性的直接表现。造成视神经损害的主要因素是病理

性高血压,同时也存在一些患者的易患因素如近视眼、代谢性疾病和心血管疾病。PACG急性期治疗原则为挽救视功能和保护房角功能,具体措施为控制高血压及保护视神经,但Koeberle等^[6]研究发现降压并不能阻止所有青光眼患者视神经损伤的进展,说明高血压并不是视神经损伤的主要因素。随着免疫学理论和技术的发展,近年来又提出了青光眼视神经损害的自身免疫病理机制学说。

细胞凋亡是多种因素导致青光眼视神经损伤的共同途径,而细胞因子是这一途径的始动因子。细胞因子作为生物活性分子,它们介导细胞之间的信息交换和相互调节,参与免疫应答和炎症反应过程^[7]。人的免疫功能分为细胞免疫和体液免疫。目前认为,具有天然杀伤作用的NK和抗体依赖的细胞介导的细胞毒细胞(ADCC)、巨噬细胞以及由T细胞介导的免疫均属于细胞免疫的范畴。研究发现青光眼患者外周血SIL-2R和白细胞介素-10(IL-10)较对照组显著升高,CD3+/CD8+淋巴细胞升高与青光眼具有一定的关系^[8]。较早的研究表明IL-2、IL-6表达水平改变与视网膜损伤和RGCs凋亡存在密切的联系^[9-10]。高血压模型研究发现IL-6浓度的增加对视网膜神经节细胞起到保护作用,可以减少高血压所引起的RGCs凋亡,在玻璃体腔注射外源性IL-6后RGCs凋亡明显减少,但是其保护作用受到其他凋亡相关细胞因子的影响^[11]。既往的青光眼模型研究表明辅助性T细胞1(helper T cell 1, Th1)和辅助性T细胞2(helper T cell 2, Th2)细胞产生的细胞因子参与了细胞凋亡的过程,后来的研究进一步表明细胞因子可能参与青光眼的病理过程并且可能调节RGCs凋亡^[12]。实验研究发现在多种神经退行性疾病中细胞因子水平的变化。目前已有体内体外模型研究证实Th1和Th2细胞产生的细胞因子可以导致RGCs的发生^[13-14]。Malvitte等^[15]对青光眼结膜细胞分泌的细胞因子研究发现Th1和Th2细胞均被明显激活,其中Th1细胞激活更加显著,说明细胞因子在青光眼视神经损伤中可能起着重要的作用。

本研究结果显示,原发性急性闭角型青光眼患者外周血IL-2、IL-6水平显著低于对照组,高血压状态下IL-2、IL-6明显降低,表明原发性急性闭角型青光眼患者体内参与细胞免疫的细胞因子水平与正常人不同,其体内存在细胞免疫异常。急性闭角型青光眼是典型的心身疾病,急性发作高血压期间可以引起机体的应激反应,通过

皮质醇分泌的改变从而导致机体免疫功能紊乱^[16]。皮质醇为糖皮质激素的主要成分,其主要作用是抑制细胞因子的释放、合成和发挥作用,以及免疫调节^[17]。在苏金凤等^[18]的研究中显示急性闭角型青光眼患者在高眼压状态下皮质醇升高,故在急性闭角型青光眼患者高眼压状态下IL-2、IL-6的水平会进一步下降。此外,还比较了原发性急性青光眼患者正常眼压下与对照组IL-2、IL-6的浓度水平,结果显示IL-2浓度在两组之间无显著差异,而青光眼正常眼压组IL-6水平显著低于对照组,有统计学意义($P<0.05$),说明闭角型青光眼患者即使眼压正常,机体内细胞因子水平仍有所变化。

随着近年来科学技术的发展,青光眼视神经形态学检测方面有了很大的发展。光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)可以检测视网膜神经纤维层(RNFL)厚度,而且还可以对视乳头形态学进行定性及定量分析, OCT在早期青光眼诊断的敏感性方面较好^[19]。但是目前对视神经损伤临床上没有统一的分级标准,杯盘比、RNFL厚度等定量指标具有较大的变异性,故根据视野的平均缺损(mean deviation, MD)程度进行分级在临床实践中最常用。视野缺损计分法较视野指数能更准确地反映青光眼视神经损害情况,从功能上评价视神经损害,并能对青光眼视野损害的程度进行量化表达^[20],并且具有重复性好的特点。联合RNFL厚度及视野检查则可以分别从形态学和功能学两方面对视神经损伤进行评价。本实验按改良的HPA视野分级法把视神经损伤分为轻($MD<-6$)、中($-6\leq MD<-12$)、重($MD\geq -12$)三级,结果表明 $MD\geq -12$ 时IL-2、IL-6的水平显著低于 $MD<-6$,即视神经损害程度越重,IL-2、IL-6水平越低,说明细胞因子可能在视神经损伤发展中有着重要的作用。黄萍等^[21]比较原发性开角型青光眼患者与正常对照组血清中sIL-2R、IL-4、IL-6、IL-12,结果显示青光眼组患者血清中sIL-2R和IL-4显著高于对照组,IL-6和IL-12显著低于对照组,轻度视神经损伤组sIL-2R的血清浓度显著低于重度损伤组,该研究结论表明原发性开角型青光眼机体内细胞免疫异与正常人,且有些细胞因子质量浓度与视神经损伤程度相关。国外有研究表明IL-2、IL-6能促进T细胞增殖和分化激发T细胞介导的免疫性神经保护作用,对抗高眼压所导致的神经节细胞丢失^[22-23]。可见国内外的众多研究者对IL-2、IL-6在青光眼患者体内的免疫作用有着共识。而本研究亦得出急性闭角型青光眼机体内细胞免疫与对照组有差异,故进一步采用线性回归对IL-2、IL-6浓度与视神经损伤程度进行相关性分析,结果显示IL-6在视神经损伤中没有显著的相关性,但IL-2浓度与视神经损伤程度有显著关系,故我们推断IL-2对原发性急性闭角型青光眼患者视神经损伤起着重要作用。

综上所述,原发性急性闭角型青光眼患者外周血中参与细胞免疫的细胞因子IL-2、IL-6水平显著低于正常人,且IL-2水平与视神经损伤程度有着显著性关系,表明细胞免疫参与了青光眼视神经损伤。我国是原发性闭角型青光眼的高发地区,目前有关细胞因子对原发性闭角型青光眼视神经损伤的影响作用机制研究甚少。本研究通过探讨细胞因子水平与原发性急性闭角型青光眼视神经损伤的相关性及相关机制,从不同角度揭示原发性闭角型青光眼视神经损伤机制,其研究结果可以为寻求更加有效的青光眼治疗、视神经保护途径提供理论依据,从而降低青光眼的致盲率。

参考文献

- 1 Jonas JB, Xu L, Wang YX. The Beijing Eye Study. *Acta Ophthalmol* 2009;87(3):247-261
- 2 马建洲,贺翔鸽. 免疫系统与青光眼. *国际眼科杂志* 2007;7(5):1379-1383
- 3 Huang P, Qi Y, Xu YS, et al. Serum cytokine alteration is associated with optic neuropathy in human primary open angle glaucoma. *J Glaucoma* 2010;19(5):324-330
- 4 Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90(3):262-267
- 5 宋胜仿,张永辉,贺翔鸽,等. 重庆市永川地区50岁以上人群中青光眼患病率调查. *中国实用眼科杂志* 2009;27(2):168-172
- 6 Koerberle PD, Gauldie J, Ball AK. Interleukin-10, interleukin-4, and transforming growth factor-beta on the survival of axotomized retinal ganglion cells. *Neuroscience* 2004;125(4):903-920
- 7 栾春生. 青光眼的免疫学研究进展. *国外医学眼科学分册* 2002;26(3):133-138
- 8 Yang Z, Quigley HA, Pease ME, et al. Changes in gene expression in experimental glaucoma and optic nerve transection: the equilibrium between protective and detrimental mechanisms. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(12):5539-5548
- 9 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. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(1):452-461
- 10 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. *Nat Med* 2007;13(6):711-718
- 11 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
- 12 Huang P, Zhang SS, Zhang C. The two sides of cytokine signaling and glaucomatous optic neuropathy. *J Ocul Biol Dis Infor* 2009;2(2):78-83
- 13 Hong S, Park K, Kim CY, et al. Arginine inhibits hypoxia-induced TNF-alpha release from cultured retinal ganglion cells. *Biocell* 2008;32(2):201-205
- 14 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. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(1):452-461
- 15 Malvitte L, Montange T, Vejux A, et al. Measurement of inflammatory cytokines by multicytokine assay in tears of patients with glaucoma topically treated with chronic drugs. *Br J Ophthalmol* 2007;91(1):29-32
- 16 匡昱,李静敏. 原发性闭角型青光眼患者围手术期细胞免疫及相关因素的研究进展. *大连医科大学学报* 2010;32(1):107-109
- 17 Moore M, Piazza A, Nolan Y, et al. Treatment with dexamethasone and vitamin D3 attenuates neuroinflammatory age-related changes in rat hippocampus. *Synapse* 2007;61(10):851-861
- 18 苏金凤. AACG外周血IL-2、IL-6水平及相关因素研究. *大连医科大学* 2010
- 19 葛坚,黄晶晶,蓝卫忠,等. 国内外青光眼领域近五年进展. *中华眼科杂志* 2010;46(10):893-899
- 20 钟一声,叶纹. 青光眼阈值视野缺损的记分方法评价. *眼科学报* 2003;19(4):218-220
- 21 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. *眼科研究* 2007;25(6):454-457
- 22 Turgut B, Kaya M, Arslan S, et al. Levels of circulating homocysteine, vitamin B6, vitamin B12, and folate in different types of open-angle glaucoma. *Clin Interv Aging* 2010;5:133-139
- 23 Roedl JB, Bleich S, Reulbach U, et al. Homocysteine in tear fluid of patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Glaucoma* 2007;16(2):234-239