

# 原发性闭角型青光眼房水中促炎症因子升高机制的研究进展

张勇, 谢琳

作者单位:(400042)中国重庆市,中国人民解放军第三军医大学第三附属医院眼科

作者简介:张勇,男,中国人民解放军第三军医大学在读硕士研究生,研究方向:青光眼。

通讯作者:谢琳,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:青光眼。Xinlin1630@163.com

收稿日期:2017-03-20 修回日期:2017-06-27

## Mechanism of elevated proinflammatory cytokines in aqueous humor of patients with primary angle-closure glaucoma

Yong Zhang, Lin Xie

Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

Correspondence to: Lin Xie. Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400042, China. Xinlin1630@163.com

Received:2017-03-20 Accepted:2017-06-27

### Abstract

• Glaucoma is a group of diseases characterized by optic atrophy and visual field defect. In China, primary angle closure glaucoma (PACG) is the most common type of glaucoma. The mechanism of glaucoma has many theories, such as mechanical theory and vascular theory. Recent researches found that inflammation may be involved in the pathogenesis of glaucoma. A variety of proinflammatory cytokines significantly increased in aqueous humor of patients with PACG. In this study, we summarized the methods for the detection of aqueous humor, and analyzed the mechanism of the increasing of proinflammatory cytokines in the aqueous humor of patients with PACG.

• KEYWORDS: primary angle-closure glaucoma; aqueous humor; proinflammatory cytokine

Citation: Zhang Y, Xie L. Mechanism of elevated proinflammatory cytokines in aqueous humor of patients with primary angle-closure glaucoma. *Guji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(8):1465-1468

### 摘要

青光眼是一组以特征性视神经萎缩和视野缺损为共同特征的疾病,是世界上第二位致盲性眼病。原发性闭角型青光眼是我国原发性青光眼中最常见的类型,关于其发病机制目前有很多学说,如机械学说和血管学说。而近几年研

究发现,炎症反应可能也参与了青光眼的发病过程,原发性闭角型青光眼患者房水中多种促炎症因子显著升高。本文总结了两种常用的房水因子的检测方法,并分析原发性闭角型青光眼患者房水中促炎症因子升高的机制。

关键词:原发性闭角型青光眼;房水;促炎症因子

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.8.16

引用:张勇,谢琳.原发性闭角型青光眼房水中促炎症因子升高机制的研究进展. *国际眼科杂志* 2017;17(8):1465-1468

### 0 引言

房水由睫状突上皮细胞生成,为角膜、晶状体、小梁网等组织提供营养,是前房的重要组成部分<sup>[1]</sup>。同时,房水也具有抗炎的作用,如抑制中性粒细胞活化、防止自然杀伤细胞裂解目标、抑制巨噬细胞生成一氧化氮、干扰补体激活等<sup>[2-3]</sup>。对于眼部疾病来说,房水是很好的研究样本,它可以反映眼内的内环境。一些研究认为房水中的细胞因子可能与眼内疾病的发病机制有关,在开角型青光眼<sup>[4-5]</sup>、高度近视白内障<sup>[6]</sup>、老年黄斑病变<sup>[7]</sup>等疾病中均检测出房水中细胞因子的改变。而在原发性闭角型青光眼(primary angle-closure glaucoma, PACG)患者房水中发现多种促炎症因子显著升高<sup>[8]</sup>,其促炎症因子浓度升高比开角型青光眼更为突出。

流行病学研究发现,PACG在亚洲人种中发病率最高,约1.20%<sup>[9]</sup>。PACG也是我国原发性青光眼的主要类型,国内外多项研究表明PACG患者房水中多种促炎症因子的升高可能与疾病的发病机制有关,而关于炎症产生的原因并没有统一结论,促炎症因子究竟为何升高,这是值得我们思考的问题。本文就可能导致PACG房水中促炎症因子升高的原因作一综述,分析促炎症因子与PACG发病的关系。

### 1 房水细胞因子检测方法

房水中细胞因子的检测方法有很多,如蛋白质免疫印迹法(western blot, WB)、放射免疫法、液相色谱技术等。随着技术的发展,检测方法变得更方便、快捷和精确,在此介绍两种目前常用的房水因子浓度检测方法:酶联免疫吸附实验(enzyme-linked immunoassays, ELISA)和流式荧光技术,并比较他们的优缺点。

1.1 酶联免疫吸附实验 ELISA是科研中常用的一种蛋白定量检测的方法,其原理是利用抗原与抗体的特异性反应将待测物与酶连接,然后通过酶与底物产生颜色反应,定量测定液体标本中的蛋白浓度。这种方法广泛应用于房水标本检测,如Tosi应用ELISA检测老年性黄斑病患者房水中转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )的浓度;Huang等<sup>[10]</sup>检测了PACG房水中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的浓度。

ELISA 是一种经典的定量检测房水的方法,其优点在于操作容易、试剂容易制备、性质稳定、灵敏度高,在检测单个因子浓度时更为经济快捷;缺点是每次只能检测一个因子,需要最少 50 $\mu$ L 的样品,而前房房水容量较少,只能抽取 50~150 $\mu$ L 的房水量,且 PACG 前房更浅,所能获得的房水样品更少,因此使用 ELISA 检测房水时一次只能检测少量因子。

**1.2 流式荧光技术** 流式荧光技术,又称悬浮阵列、液相芯片技术,该技术以荧光编码微球为核心,集流式原理、激光分析、高速数字信号处理等多种技术于一体的多指标并行分析技术平台,最多可一次同时准确定量检测 100 种不同的生物分子;具有高通量,高灵敏度,并行检测等特点;可用于免疫分析、核酸研究、酶学分析、受体、配体识别分析等多方面、多领域的研究<sup>[11]</sup>。近几年,该技术广泛应用于房水研究领域,成为检测房水中细胞因子的主流方式<sup>[12-14]</sup>。

其优点在于对样品容量需求小,仅需 25 $\mu$ L 样品即可检测多种细胞因子的浓度,对于房水这类难以大量获取的样品来说,这种方法更高效;其缺点在于需要流式细胞仪检测平台,操作难度较 ELISA 更难。但是不可否认的是,流式荧光技术已经逐步取代 ELISA,成为检测房水因子的主流方法,达到了用小样品容量检测多种细胞因子的目的,是房水中细胞因子浓度检测的重大进步。

流式荧光技术现已广泛应用于房水、血清、脑脊液等液体标本的因子检测。如 Inoue 等<sup>[15]</sup>利用该技术检测了开角型青光眼患者房水中阿尔兹海默症的生物标志物(载脂蛋白 A1、载脂蛋白 E、补体因子 C3 等),发现开角型青光眼房水中这些因子升高;Chua 等<sup>[16]</sup>使用流式荧光技术检测了青光眼患者房水中 29 种炎症因子。除了应用于房水,还可用于泪液、脑脊液、血清等样本。

## 2 原发性闭角型青光眼房水中促炎症因子浓度升高的机制

已有很多研究表明房水中促炎症因子在多种眼部疾病中升高,如原发性开角型青光眼<sup>[17]</sup>、继发性青光眼<sup>[18]</sup>、高度近视白内障<sup>[6]</sup>等。其中 PACG 房水中促炎症因子浓度升高最为显著<sup>[16]</sup>。眼内的炎症反应可能对青光眼的发展具有推动作用,在狗的青光眼模型中发现有白细胞在视网膜聚集<sup>[19]</sup>。同时,房水中促炎症因子浓度与青光眼小梁切除术愈后也具有相关性<sup>[17]</sup>,Inoue 等<sup>[20]</sup>发现房水中单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)浓度高时,小梁切除术后愈后较差。另外,房水中促炎症因子可以使虹膜和晶状体之间形成粘连,虹膜后粘连将导致瞳孔阻滞和周边前粘连<sup>[21]</sup>。这些研究表明,房水中的促炎症因子在青光眼的发病过程和手术愈后效果中发挥了重要作用。对于 PACG 来说,房水促炎症因子浓度升高尤为显著,这些因子升高的机制究竟是什么,在 PACG 的发病中又发挥了什么作用,我们将从血-房水屏障破坏、缺血缺氧、缺血-再灌注损伤和神经炎症这几个方面阐述。

**2.1 血-房水屏障破坏** 血-房水屏障(blood-aqueous barrier, BAB)是血-眼屏障的一部分,主要由虹膜内皮细胞之间的连续性紧密连接和睫状体无色素上皮细胞之间的紧密连接组成<sup>[22]</sup>。其功能是维持眼内环境的稳定,尤其是前房内环境的稳定,阻止血中的蛋白和细胞进入前房,正常情况下房水中仅有少量蛋白质。BAB 破坏是前

房炎症发生的结构基础。Freddo 等研究发现眼压升高会破坏 BAB 结构,导致炎症细胞和炎症介质进入房水。

相对于开角型青光眼,闭角型青光眼眼压更高,特别是急性闭角型青光眼,眼压存在急性升高的阶段, BAB 破坏可能更为严重,而进入前房的蛋白又加剧了 BAB 的破坏<sup>[24]</sup>。BAB 的破坏与眼压密切相关, Kong 等<sup>[25]</sup>利用激光蛋白细胞检测仪检测急性和慢性闭角型青光眼房水中房水闪辉值,发现急性闭角型青光眼显著高于慢性闭角型青光眼,且房水闪辉值与眼压呈正相关,突然升高的眼压可能是造成 BAB 破坏的原因。

**2.2 缺血缺氧** 血-房水屏障和缺血缺氧损伤是最常被认为是导致前房炎症发生的原因。原发性闭角型青光眼发生时,眼内也存在缺血缺氧的情况,高眼压会造成眼内缺血,包括眼前节缺血(anterior segment ischemia, ASI)和视网膜缺血。多项研究表明血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)浓度在 PACG 房水中显著升高, VEGF 与缺血缺氧有明确关系<sup>[10]</sup>。眼压突然升高,会导致 ASI, Aung 检测了 61 例急性发作的闭角型青光眼患者的虹膜缺血改变(iris ischemia change, ICC)来评价 ASI,发现第 1wk 就有 65% 的人出现 ICC<sup>[26]</sup>;同时,高眼压造成视网膜血流受阻,引起视网膜缺血。而原发性闭角型青光眼眼压升高更明显,因此眼内缺血缺氧情况相对更重。

血液为组织提供氧气、代谢用物质以及排除代谢废物的媒介,正常的血液循环是维持机体内环境的重要保障。组织缺血会导致缺血处细胞的内环境严重紊乱,引起电解质超载、酸中毒、肿胀和细胞骨架破坏等缺血缺氧损伤<sup>[27]</sup>,在这个过程中可能会产生促炎症因子。低氧可以诱导白介素-6(IL-6)生成<sup>[28]</sup>;缺氧情况下,虹膜色素上皮细胞会生成更多 IL-6 和单核细胞趋化蛋白(MCP-1)<sup>[29]</sup>;视网膜缺血时也会引起促炎症因子升高,例如当视网膜静脉阻塞导致视网膜缺血时,引起房水中促炎症因子:白介素-8(IL-8)、血小板衍生生长因子-AA(PDGF-AA)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、血管内皮生长因子(VEGF)浓度升高<sup>[30]</sup>,青光眼患者高眼压造成视网膜血流受阻,也同样引起视网膜缺血。这些研究说明,原发性闭角型青光眼患者眼内发生了缺血缺氧,而缺血缺氧引起房水中促炎症因子浓度显著升高。

**2.3 视网膜缺血-再灌注损伤** 视网膜缺血-再灌注(retinal ischemia reperfusion, RIR)损伤是指眼压升高造成视网膜缺血缺氧后,当眼压降低时,视网膜恢复血流灌注,但是重新灌注到视网膜的血流会继续对组织造成一系列的损伤,如自由基增加造成氧化损伤、线粒体功能障碍及炎症反应<sup>[31]</sup>。其中,炎症反应在缺血-再灌注损伤中的作用分为 4 个步骤:(1)促炎症因子的释放;(2)白细胞和血管内皮表面黏附分子的高表达;(3)白细胞与血管内皮细胞黏附;(4)白细胞的激活及其损伤作用。这四个步骤相互交错,放大了炎症反应的损伤作用<sup>[32]</sup>。

PACG 在控制眼压后,眼压下降过程中也可能会发生了 RIR 损伤<sup>[33]</sup>,尤其是急性闭角型青光眼,眼压快速下降的过程中,RIR 损伤可能更明显。RIR 损伤的过程中造成眼内炎症的发生,而炎症加重了青光眼的发展。再灌注的早期,由于白细胞黏附在血管内皮上,阻塞有效的毛细血管血流,形成无复流的现象,并产生氧化自由基,进一步加重视网膜的损伤<sup>[34]</sup>。在这个过程中,细胞黏附分子(cell adhesion molecule, CAM)发挥了重要作用。CAM 是调节炎

症细胞从血液到炎症部位的重要因子<sup>[35]</sup>。Nishiwaki等<sup>[36]</sup>检测RIR损伤过程中ICAM-1的表达和蛋白浓度,发现两者均显著升高。因此,对于PACG患者来说,控制眼压当然是很重要的,但是眼压降低后预防缺血-再灌注损伤和炎症反应也是同样重要的,炎症可能是导致急性发作时,视神经损伤的重要原因。

**2.4 神经炎症** 越来越多的学者认为青光眼是一种神经退行性病变,同阿尔兹海默症(AD)、帕金森(PD)、亨廷顿病(HD)等神经退行性疾病归为一类。有研究发现<sup>[15]</sup>,在开角型青光眼的房水中载脂蛋白(Apo I)、补体C3等阿尔兹海默症标志物浓度显著升高,而这些因子的升高同样也出现在AD患者的脑脊液中。

而神经炎症(neuroinflammation)被认为是神经退行性病变的重要原因<sup>[37]</sup>。神经炎症是指当中枢神经系统发生一些事件,如创伤引起的感染、缺血、蛋白沉积等,这些事件会引起免疫细胞和其他类型的细胞(如神经细胞、星形胶质细胞等)发生反应,如:胶质细胞的增殖,促炎症因子、神经递质、趋化因子的释放等,这些反应是为了应对和抵消这些事件造成的不良后果,但是最终的结果取决于神经炎症的程度和持续时间<sup>[38]</sup>。青光眼在发展过程中产生的神经炎症原因:(1)由于眼内固有的细胞如:星形胶质细胞、小胶质细胞、Müller细胞等参与的神经炎症;(2)由于外周血中迁移到眼内的炎症细胞导致。因此,房水中的促炎症因子也可能来源于视网膜或视神经发生神经炎症,产生促炎症因子弥散到房水中所致。例如,TNF- $\alpha$ 是一种促炎症因子,是免疫稳态和诱导凋亡的关键因子,TNF- $\alpha$ 及其受体在视网膜损伤时均上调<sup>[39]</sup>,同时在青光眼患者房水中TNF- $\alpha$ 浓度也升高<sup>[40]</sup>。这应该引起我们的重视,因为当神经炎症持续存在时,可能对视神经造成不可逆性的损伤。

### 3 研究展望

PACG房水中促炎症因子的升高是多方面原因共同作用的结果,如血-房水屏障的破坏、缺血缺氧、缺血-再灌注损伤、神经炎症。相对于开角型青光眼而言,PACG尤其是急性发作时,眼压急剧升高,造成促炎症因子浓度突然升高,这些促炎症因子可能会加快视神经的损伤,促进青光眼的发展,甚至影响手术预后。而这种炎症是在眼局部发生的,血液中很难检测出差异,这时房水将成为很好的检测样品,更好地了解眼内的炎症情况有助于更加精确地治疗。

关于大样本的PACG房水中促炎症因子的研究以及长时间的随访目前还比较缺乏,这将是今后研究的热点;前房炎症可能导致粘连,PACG的单眼急性发作是否与房水中炎症因子浓度突然升高有关;针对房水中促炎症因子浓度的不同,选择不同剂量或给药方式,做到更精确及个体化的抗炎治疗;将房水因子检查发展为一种低成本且常规的眼科检查,这些都需要我们进一步研究,也将有利于了解疾病的发展及治疗。

#### 参考文献

- 1 Welge-Lussen U, May CA, Neubauer AS, *et al.* Role of tissue growth factors in aqueous humor homeostasis. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12(2):94-99
- 2 Streilein JW. Anterior chamber associated immune deviation: the privilege of immunity in the eye. *Surv Ophthalmol* 1990;35(1):67-73
- 3 Mac Nair CE, Nickells RW. Neuroinflammation in Glaucoma and Optic

- Nerve Damage. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015;134:343-363
- 4 Borkenstein A, Faschinger C, Maier R, *et al.* Measurement of tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6, Fas ligand, interleukin-1 $\alpha$ , and interleukin-1 $\beta$  in the aqueous humor of patients with open angle glaucoma using multiplex bead analysis. *Mol Vis* 2013;19(16):2306-2311
- 5 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
- 6 Zhu X, Zhang K, He W, *et al.* Proinflammatory status in the aqueous humor of high myopic cataract eyes. *Exp Eye Res* 2016;142(2):13-18
- 7 Jonas JB, Tao Y, Neumaier M, *et al.* Cytokine concentration in aqueous humour of eyes with exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2012;90(5):e381-e388
- 8 Du S, Huang W, Zhang X, *et al.* Multiplex cytokine levels of aqueous humor in acute primary angle-closure patients: fellow eye comparison. *BMC Ophthalmol* 2016;16(2):6
- 9 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. *Ophthalmology* 2014;121(11):2081-2090
- 10 Huang W, Gao X, Chen S, *et al.* Vascular Endothelial Growth Factor is Increased in Aqueous Humor of Acute Primary Angle-Closure Eyes. *J Glaucoma* 2016;25(7):e647-657
- 11 Sharma RK, Rogojina AT, Chalam KV. Multiplex immunoassay analysis of biomarkers in clinically accessible quantities of human aqueous humor. *Mol Vis* 2009;15(2):60-69
- 12 Zhu D, Yang DY, Guo YY, *et al.* Intracameral interleukin 1 $\beta$ , 6, 8, 10, 12p, tumor necrosis factor alpha and vascular endothelial growth factor and axial length in patients with cataract. *PLoS One* 2015;10(2):e0117777
- 13 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
- 14 Ashworth BE, Toh T, Eri R, *et al.* TIMP1, TIMP2, and TIMP4 are increased in aqueous humor from primary open angle glaucoma patients. *Mol Vis* 2015;21(10):1162-1172
- 15 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. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(8):5353-5358
- 16 Chua J, Vania M, Cheung CM, *et al.* Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes. *Mol Vis* 2012;18(3):431-438
- 17 Cvenkel B, Kopitar AN, Ihan A. Inflammatory molecules in aqueous humour and on ocular surface and glaucoma surgery outcome. *Mediators Inflamm* 2010;2010:939602
- 18 Ohira S, Inoue T, Iwao K, *et al.* Factors Influencing Aqueous Proinflammatory Cytokines and Growth Factors in Uveitic Glaucoma. *PLoS One* 2016;11(1):e147080
- 19 Mangan BG, Al-Yahya K, Chen CT, *et al.* Retinal pigment epithelial damage, breakdown of the blood-retinal barrier, and retinal inflammation in dogs with primary glaucoma. *Vet Ophthalmol* 2007;10 Suppl 1:117-124
- 20 Inoue T, Kawaji T, Tanihara H. Monocyte chemotactic protein-1 level in the aqueous humour as a prognostic factor for the outcome of trabeculectomy. *Clin Exp Ophthalmol* 2014;42(4):334-341
- 21 Bodh SA, Kumar V, Raina UK, *et al.* Inflammatory glaucoma. *Oman J Ophthalmol* 2011;4(1):3-9
- 22 Smith RS, Rudt LA. Ultrastructural studies of the blood-aqueous barrier. 2. The barrier to horseradish peroxidase in primates. *Am J Ophthalmol* 1973;76(6):937-947
- 23 Fredro TF, Patterson MM, Scott DR, *et al.* Influence of mercurial sulfhydryl agents on aqueous outflow pathways in enucleated eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25(3):278-285

- 24 Ino M, Shirabe H, Yamamoto M. Blood - aqueous barrier disruption in experimental anterior segment ischemia in rabbit eyes. *Ophthalmic Res* 1999; 31(3):213-219
- 25 Kong X, Liu X, Huang X, et al. Damage to the blood - aqueous barrier in eyes with primary angle closure glaucoma. *Mol Vis* 2010; 16(10):2026-2032
- 26 Loon SC, Chew PT, Oen FT, et al. Iris ischaemic changes and visual outcome after acute primary angle closure. *Clin Exp Ophthalmol* 2005;33(5):473-477
- 27 Massberg S, Messmer K. The nature of ischemia/reperfusion injury. *Transplant Proc* 1998;30(8):4217-4223
- 28 Naldini A, Carraro F, Silvestri S, et al. Hypoxia affects cytokine production and proliferative responses by human peripheral mononuclear cells. *J Cell Physiol* 1997;173(3):335-342
- 29 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. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(6):3541-3548
- 30 Jung SH, Kim KA, Sohn SW, et al. Association of aqueous humor cytokines with the development of retinal ischemia and recurrent macular edema in retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(4):2290-2296
- 31 Ling H, Chen H, Wei M, et al. The Effect of Autophagy on Inflammation Cytokines in Renal Ischemia/Reperfusion Injury. *Inflammation* 2016;39(1):347-356
- 32 Wong CH, Crack PJ. Modulation of neuro-inflammation and vascular response by oxidative stress following cerebral ischemia - reperfusion injury. *Curr Med Chem* 2008;15(1):1-14
- 33 Artini W, Gondhowiardjo TD, Supiandi ES, et al. Aqueous Humor Levels of TGF-beta2 and TNF-alpha in Indonesian Eyes With Acute Primary Angle Closure. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2012;1(4):245-249
- 34 朱远军,金敏. 视网膜缺血再灌注损伤机制研究进展. *中国病理生理杂志*;2007;23(1):195-200
- 35 La Heij E, Kuijpers RW, Baarsma SG, et al. Adhesion molecules in iris biopsy specimens from patients with uveitis. *Br J Ophthalmol* 1998; 82(4):432-437
- 36 Nishiwaki A, Ueda T, Ugawa S, et al. Upregulation of P-selectin and intercellular adhesion molecule-1 after retinal ischemia-reperfusion injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(11):4931-4935
- 37 Brochard V, Combadiere B, Prigent A, et al. Infiltration of CD4+ lymphocytes into the brain contributes to neurodegeneration in a mouse model of Parkinson disease. *J Clin Invest* 2009;119(1):182-192
- 38 Russo R, Varano GP, Adornetto A, et al. Retinal ganglion cell death in glaucoma: Exploring the role of neuroinflammation. *Eur J Pharmacol* 2016;787(9):134-142
- 39 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):C216
- 40 Balaiya S, Edwards J, Tillis T, et al. Tumor necrosis factor - alpha (TNF-alpha) levels in aqueous humor of primary open angle glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2011;5(4):553-556