

白细胞介素在青光眼中的作用研究进展

巫林芝¹, 潘学会², 陈小凤^{1,2}

1. 成都中医药大学眼科学院 (成都 610075)
2. 成都中医大银海眼科医院白内障科 (成都 610032)

【摘要】 青光眼作为全球第一大类不可逆致盲性眼病, 其发病机制如自身免疫机制及炎症学说是近年来的研究热点。白细胞介素 (interleukin, IL) 是免疫介导的关键细胞因子, 可能参与到青光眼发病机制中来, IL-1、IL-8、IL-17 作为其中代表性的促炎因子, 在眼前节房水的排出到眼后节神经细胞的丢失等过程中均有参与, 而 IL-6 作为一种多效性细胞因子, 在青光眼中发挥正向作用还是负向作用尚存争议, 抗炎因子如 IL-10、IL-4 以及 IL-13 等具有保护神经节细胞的作用, 本文就各类 IL 与青光眼的关系进行介绍, 旨在为后续研究青光眼发病机制以及新药开发提供参考。

【关键词】 青光眼; 白细胞介素; 免疫机制; 表达水平

Recent research progress on the role of interleukin in glaucoma

WU Linzhi¹, PAN Xuehui², CHEN Xiaofeng^{1,2}

1. Eye School of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

2. Department of Cataract, Ineye Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610032, China

Corresponding author: CHEN Xiaofeng, Email: chenxiao2056@163.com

【Abstract】 Glaucoma is the most common cause of irreversible blindness in the world, of which pathogenesis, such as autoimmune mechanism and inflammation theory, has been the focus of research in recent years. Interleukin(IL) is a key cytokine-mediated immunity, and may be involved in the pathogenesis of glaucoma. IL-1, IL-8 and IL-17, as the representative pro-inflammatory cytokines, are involved from the discharge of aqueous humor in the anterior segment to the loss of nerve cells in the posterior segment of the eye. As a pleiotropic cytokine, whether IL-6 plays a positive or negative role in glaucoma is still controversial. Anti-inflammatory factors such as IL-10, IL-4 and IL-13 can protect retinal ganglion cells. This paper reviews the literature on the relationship between IL and glaucoma in recent years, hoping to provide the theoretical basis for the follow-up study on the pathogenesis of glaucoma and the development of new drugs.

【Keywords】 Glaucoma; Interleukin; Autoimmunity; Expression-level

青光眼是全球首位不可逆性致盲眼病, 受基因和环境因素共同影响。目前对青光眼的定义还存有争议, 其发病机制尚不明确^[1], 传统上主要

有机械压迫和视网膜血管缺血两种学说。近年兴起的自身免疫病理机制等学说, 认为眼睛是免疫豁免的器官, 因为血管系统处于中心光路之外,

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202312058

基金项目: 四川省自然科学基金青年科学基金项目 (2023NSFC1662)

通信作者: 陈小凤, 副主任医师, 硕士研究生导师, Email: chenxiao2056@163.com

yxxz.whuzhmedj.com



故眼睛内进化出了一种运输免疫细胞到发育不全以及病变等部位的生理病理机制，免疫细胞所诱导的免疫反应在保护、修复的同时，其释放的细胞因子通过诱导炎症或引起相应结构的纤维化可能损伤到眼内组织，从而引发眼内疾病，如前房免疫因子可能会导致小梁网（trabecular meshwork, TM）硬化而引起房水引流不畅、眼压升高而发生青光眼，以及发生在神经的免疫反应可能导致视网膜神经节细胞（retinal ganglion cell, RGCs）的丢失，而 RGCs 丢失正是青光眼特征之一^[2]。大量研究显示，细胞因子如白细胞介素（interleukin, IL）中的 IL-1、IL-8、IL-6、IL-13、IL-17 等参与青光眼发病过程^[3-7]，本文对近年来各类 IL 与青光眼关系的研究进行介绍，为青光眼发病机制研究、临床诊断以及新药开发提供参考。

1 青光眼与白细胞介素

1.1 IL-1

IL-1 家族细胞因子是免疫系统中的关键信号分子，介导炎症以响应各种刺激。现有 11 种细胞因子和 10 种受体归于 IL-1 细胞因子家族，包括 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-33、IL-36 γ 、IL-18、IL-37、IL-38 等^[4]。在青光眼中 IL-1 α 和 IL-1 β 的研究较多。研究发现，IL-1R 拮抗剂治疗可下调 E 选择素（endothelial leukocyte adhesion molecule-1，

ELAM-1），而 ELAM-1 是形成青光眼斑表达的早期标志物^[8]。因此，IL-1 家族可能参与青光眼形成。Chen 等^[9]通过小鼠视网膜缺血/再灌注模型和体外缺氧/再氧合模型，发现 IL-1 β 是缺血引起视网膜炎症反应的关键因子，其在急性青光眼发展中是放大 RGCs 焦亡和神经炎症的关键节点，它通过促进半胱天冬酶原 8-缺氧诱导因子 1 α 轴（caspase-8-hypoxia-inducible factor-1 α , CASP8-HIF-1 α ）诱导的 NLRP12/NLRP3/NLRC4 激活来放大 RGCs 的焦磷酸化，驱动并加速神经毒性炎症，诱发 RGCs 的焦亡。这与 Coyle 等^[10]观点相似：在青光眼中，IL-1 β 是视神经中最早上调的炎性细胞因子之一，是免疫细胞募集的强大刺激，IL-1 β 的激活与 NLRP3 炎症小体通路密切相关，它是导致神经毒性炎症、轴突变性以及随后青光眼模型中 RGCs 死亡的关键因素。还有研究认为 IL-1 β 通过介导基质金属蛋白酶 9 在星形胶质细胞中的激活并最终导致视网膜功能障碍来参与青光眼进展^[11]。同样，在大脑和视网膜中，IL-1 α 可以释放诱导神经毒性 A1 星形胶质细胞^[12]，IL-1 α 可能通过募集中性粒细胞在青光眼炎症早期起作用，而同属 IL-1 家族的 IL-18，在视神经挤压伤后小鼠模型的轴突中有所升高，其作用原理除了促进细胞因子释放的级联外，还可激活 NF- κ B 以诱导 NO 的释放^[13]（图 1）。此外，同属 IL-1 家族的 IL-36、IL-37、IL-38 新型细胞因子，与许多炎症

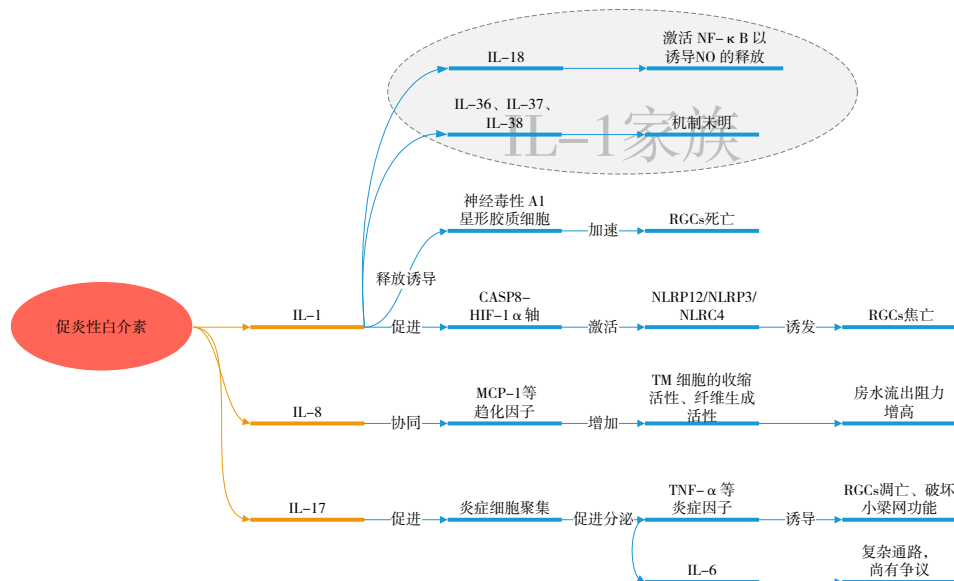


图1 IL-1、IL-8、IL-17在青光眼发病中的可能机制

Figure 1. Possible mechanism of IL-1, IL-8, IL-17 in the pathogenesis of glaucoma

注：图片使用Microsoft Visio绘制。

性疾病有关,如慢性原发性闭角型青光眼(primary angle-closure glaucoma, PACG)患者的平均视野偏差与IL-36、IL-37以及IL-38之间均存在显著相关性,但作用机制尚不明确^[14]。IL-1家族涵盖细胞因子种类广泛,以IL-1 α 和IL-1 β 为该家族的代表性细胞因子,从近五年研究可见,其可能与多种炎症因子如金属蛋白酶9、NLRP3等协同作用,共同诱导视网膜及神经毒性炎症,且以早期炎症为主,致使RGCs细胞焦亡,从而促进青光眼的发展。

1.2 IL-6

尽管现阶段青光眼发病原因尚不清楚,但RGCs的进行性丢失以及视神经的变性是青光眼致盲的明确病理特征。RGCs进行性丢失的形式除上述焦亡外,RGCs还可通过各种途径凋亡,但RGCs凋亡机制较复杂,通常认为视网膜神经胶质细胞与RGCs之间的异常串扰有关。Müller细胞和小胶质细胞是视网膜神经胶质细胞的两种主要类型,小胶质细胞的活化导致促炎因子的mRNA和蛋白质水平显著增加。如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)和IL-6这些炎症因子反过来通过正反馈方式导致Müller细胞中促炎因子的mRNA表达上调^[15],造成RGCs与视神经损伤^[6]。IL-6是一种多效性细胞因子,主要通过两条传导途径参与了多种免疫及生理过程:一是经典信号传导——传递抗炎信号,二是反式信号传导——传递促炎信号。因此,这决定了IL-6在青光眼发病机制里作用的双面性。除炎症作用外,IL-6还具有较强的成纤维作用,对青光眼发生发展以及手术有一定的影响。在一项横断面研究中,青光眼滤过手术后,纤维化结膜

中IL-6水平上调,且与青光眼手术次数相关^[16]。IL-6的成纤维作用可能与诱导转化生长因子- β 2(transforming growth factor- β 2, TGF- β 2)有关,因为TGF- β 2是纤维化中的重要介质,这可能是IL-6从促炎反应转化为促纤维化反应的重要原因^[17]。在体外人TM细胞培养基中,受到TGF- β 2刺激的培养基中IL-6的水平随同升高,TGF- β 2可以通过诱导TM细胞中 α -平滑肌肌动蛋白的表达而增加房水阻力,最终引起TM相关纤维化,导致青光眼系列病变^[18]。与之相反,有研究发现IL-6对青光眼RGCs有保护作用,这可能与IL-6反式信号传导激活TM细胞中的转录激活因子3(activator of transcription 3, STAT3),从而抑制了TGF- β 诱导的纤维化变化有关,该项研究推测诱导TGF- β 的关键点在于STAT3是否被激活^[19]。支撑IL-6对RGCs有积极作用的另一项证据是在体外实验中证明IL-6对RGCs有营养作用,这与IL-6在腺苷A1、A2a受体之间的复杂串扰有关^[20]。从现有研究来看,IL-6对视神经具有保护、营养作用还是促纤维化、凋亡作用仍有分歧,IL-6的信号传递与TGF- β 之间的串扰较复杂,同时需考虑受体细胞种类(图2)。因此,IL-6的多效性表达机制可能是未来研究的方向。

1.3 IL-8

IL-8是骨髓系白细胞的化学趋化因子,它通过激活中性粒细胞将T细胞和非特异性炎症细胞募集到炎症部位,对所有已知类型的迁移性免疫细胞具有趋化性,因此在炎症中起重要作用^[21]。青光眼的发病机制与眼压(intraocular pressure, IOP)的增高密切相关,而房水主要流出途径便是经由TM-schlemm管排出,TM的弹性、结构、

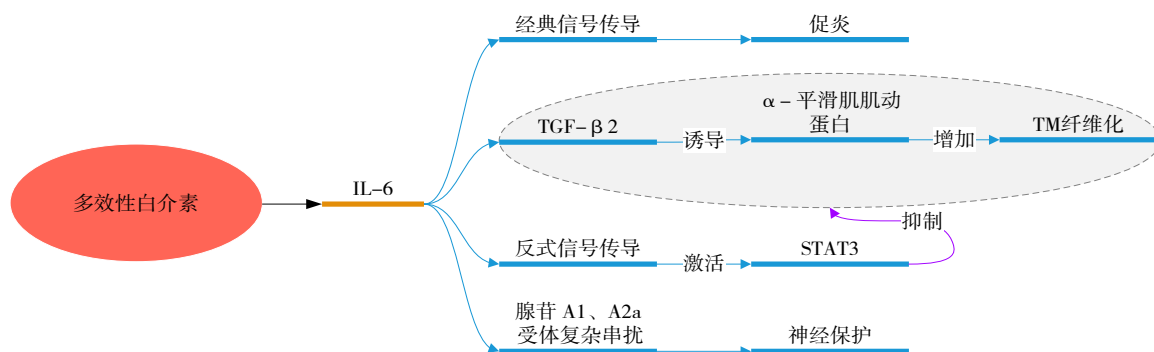


图2 IL-6在青光眼发病中的可能机制

Figure 2. Possible mechanism of IL-6 in the pathogenesis of glaucoma

注: 图片使用Microsoft Visio绘制。

是否堵塞等都能直接影响眼内 IOP 的水平,因此, TM 是 IOP 调节的关键结构性因素。有研究显示, IL-8 和其他趋化因子如 MCP-1 相互作用,显著诱导肌动蛋白应激纤维和局灶性黏附,这些趋化因子在调节细胞收缩力和黏附相互作用中发挥作用,增加 TM 细胞的收缩活性以及纤维生成活性,使得房水流出阻力增加,最终导致 IOP 升高^[22]。此外, IL-8 还可能调节 schlemm 管内皮细胞的通透性来直接影响 PACG 的发生及进展,以及间接使得房角解剖结构变狭窄从而导致 PACG 的发生^[5]。大量临床研究也表明, IL-8 在青光眼患者房水、泪液中水平相较排除其他干扰因素的白内障患者以及正常人更高,表明其具有主动调节房水流出阻力的作用,可能存在一定的临床诊断以及预后意义^[23-25]。但在部分研究中并未发现 PACG 患者中 IL-8 水平相较对照组有显著差异性^[26]。因此, IL-8 是影响青光眼房水排出的重要因子。

1.4 IL-4、IL-10、IL-13、IL-20、IL-22

IL 具有非常广泛的生物学活性,除了可以产生促炎作用以及特殊的多效性 IL-6 之外,还有一大类 IL 主要作用为抗炎,如 IL-10、IL-4 以及 IL-13。IL-10 是抑制巨噬细胞、单核细胞功能的细胞因子,由 Th2 细胞分泌,能抑制多种炎症相关因子的产生,包括 IL-1、IL-6、IL-8 等,具有强大的抗炎活性,Ulhaq 等^[27]对 IL-10 是否能纳入青光眼诊断标准并判断其预后的研究显示,血清中 IL-6 与 IL-10 的比值可能有助于鉴别原发性开角型青光眼(primary open-angle glaucoma, POAG)的严重程度。张康玉等^[28]采取动物实验方法模拟青光眼引流阀植入术后瘢痕形成,发现 IL-10 不仅在术后早期炎症反应严重时增加,抑制炎症作用,且在术后晚期成纤维细胞及胶原纤维增生时增加,具有抑制其增生作用。属于 IL-10 家族中的 IL-20、IL-22 也参与了青光眼的发生发展。体外培养实验发现,当 IL-20 受体受基因突变影响导致正常信号传导被破坏时,青光眼相关视神经退行性病变便会表达出来,同时 IOP 也会升高,推测可能与降低基质金属蛋白酶活性导致房水流出阻力增加有关^[29]。同样, IL-22 对青光眼视神经保护也有积极作用,能抑制视神经炎症且是再生轴突的关键因子^[30]。IL-4 主要由激活的 Th2 样细胞和肥大细胞分泌,它与 IL-10 有协同

作用,能抑制 RGCs 的凋亡^[31]。IL-13 与 IL-4 相似,可调节单核细胞和 B 细胞的功能,激活基质金属蛋白酶以抑制过敏和炎症前体分子的过表达来达到抗炎效果, Pahlitzsch 等^[7]将 35 只 POAG 眼与 35 只健康眼对照比较血浆中各细胞因子浓度后发现, IL-13 与具有保护视神经作用的 Nesfatin-1 浓度有明显正相关性,可能与青光眼中 RGCs 的凋亡相互作用有关。不难看出,抗炎性 IL 与促炎性 IL 的作用相反,它们参与到青光眼中主要是起抑制炎症的作用,且最终能达到保护视神经的效果,但抗炎性 IL 与青光眼关联的研究数量较少,分子机制有待进一步探究(图 3)。

1.5 IL-17

IL-17 是 Th17 细胞分泌的具有细胞因子性质的蛋白家族^[32], 1993 年 Rouvier 等^[33]在啮齿类动物的 cDNA 库中首先发现 IL-17A, 相关亚群随后被发现。IL-17 家族是阿尔茨海默病、帕金森病、类风湿关节炎、多发性硬化以及各类青光眼等多种疾病发生发展的关键因素^[3,34]。IL-17 不仅具有促进炎症反应的功能,更与激活神经胶质细胞以及加速神经元的凋亡密切相关^[35]。鉴于视神经损伤是青光眼致盲的关键因素,因此, IL-17 家族与青光眼之间的联系显得尤为重要。目前,关于 IL-17 在不同类型青光眼中的临床表达及其作用机制的研究已成为一个热门领域。

Blasco 等^[36]对 27 名 POAG 患者泪液样本和无菌房水样本与排除干扰因素且条件匹配的 29 名健康人眼的样本进行比较发现,尽管 POAG 的房水中存在独特的炎症反应特征,但两组患者 IL-17 的表达水平并没有统计学意义, Ren 等^[37]也得出类似结论。

各研究中 IL-17 在原发性青光眼临床表达的结果差异性较大,特异性也不强,相对原发性青光眼, IL-17 在继发性青光眼中表达水平和诊断学意义较强。唐晓蕾等^[38]研究表明 IL-17 的含量随着视野损伤程度以及 IOP 水平增高而增加。Liu 等^[39]发现硅油填充术后继发性青光眼患者房水中 IL-17、IL-6 和 TNF- α 等炎症介质的表达相对于无继发性青光眼患者显著增加, IL-17 可能是无晶状体青光眼的危险因素,可诱发青光眼并加重视神经损伤,因此 IL-17 的表达水平具有诊断价值。IL-17 通过促炎作用参与继发性青光眼的发

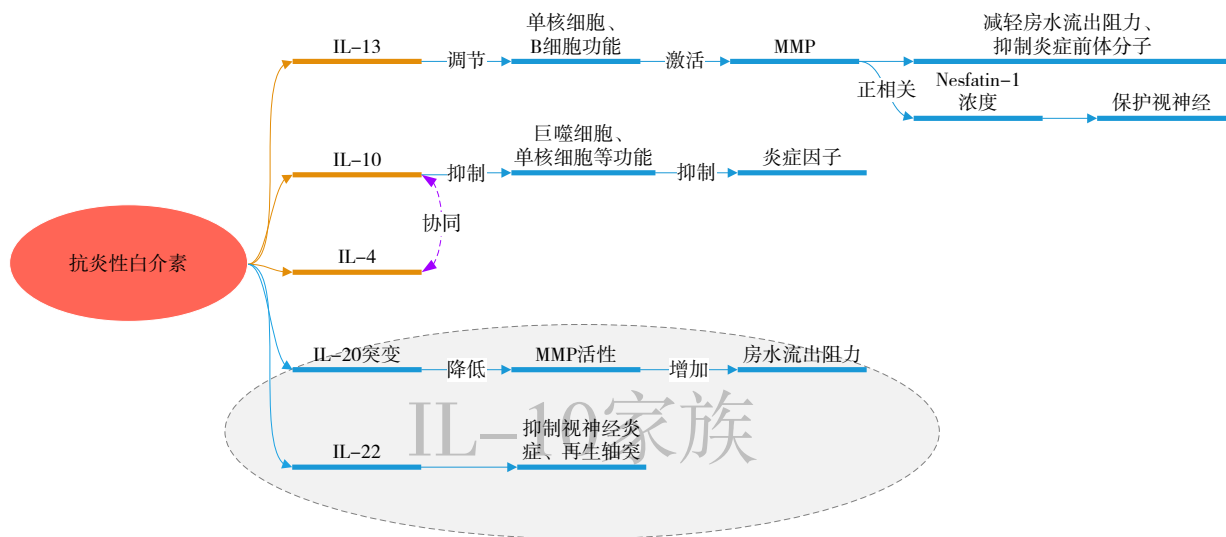


图3 IL-13、IL-10、IL-4等在青光眼发病中的可能机制

Figure 3. Possible mechanism of IL-13, IL-10, IL-4 etc, in the pathogenesis of glaucoma

注：图片使用Microsoft Visio绘制。

生发展，其作为炎症早期的启动因子，可通过促进嗜中性粒细胞和巨噬细胞的聚集产生炎症，并诱导嗜中性粒细胞和巨噬细胞分泌 IL-6、TNF- α 等加重炎症。TNF- α 直接参与细胞凋亡的诱导，并可能破坏小梁细胞的功能，而 IL-6 是一种多效性因子，它与 IL-17 的相互作用在青光眼过程中建立了复杂的信号通路并引起连锁反应^[40]，但本条通路下导致的反应结果是积极的保护作用还是纤维化引起继发性青光眼尚有争议^[39, 41]。但 Zhao 等^[42]的研究显示，青光眼睫状体炎综合征患者和正常对照组患者的血清 IL-17 水平无显著差异。此外 Li 等^[43]的研究中，青光眼睫状体炎综合征患者和白内障对照组患者间房水中 IL-17 水平同样不存在显著性差异。Fernández-Albarral 等^[44]通过单侧激光诱导高 IOP 小鼠模型，比较高 IOP 眼与对侧眼不同时间点视网膜炎症介质表达情况，发现在激光诱导后第 15 天，对侧眼的 IL-17 显著增加，而高 IOP 眼相对于对侧眼的 IL-17 却在降低，表明具有抗炎效应的细胞因子如 IL-4、IL-10 以及 IL-13 等可抑制 IL-17 在高 IOP 眼中的作用，即免疫系统参与青光眼视神经变性。IL-17 对于各类继发性青光眼中的临床意义较大，在未来研究中可能产生更多的证据来证明其中的特异性，帮助临床诊断以及分析青光眼类型，研发对应的拮抗剂作为治疗手段。

总体上，促炎性细胞因子 IL 在闭角型青光眼

及继发性青光眼患者的房水、泪液、血液中的含量较正常对照组高，其在继发性青光眼中诊断学意义相对原发性青光眼强。在基础实验研究中，各种类型 IL 介入到青光眼的主要作用均为促进炎症反应，具体机制又各有不同。IL-17 在促进嗜中性粒细胞和巨噬细胞聚集的同时，诱导 TNF- α 、IL-6 的产生，TNF- α 可直接参与到细胞凋亡过程中，IL-6 与 IL-17 协同诱导淋巴细胞和 NK 细胞的表达从而加剧炎症，此外，IL-6 还具有成纤维作用，这对于继发性青光眼的发生发展以及青光眼滤过术后的成功率有较大影响。IL-1 家族庞大，其作用机制复杂，主要有两种观点，一种是通过放大 CASP8-HIF-1 α -NLRP12/NLRP3/NLRC4- 焦亡回路来加速 RGCs 的死亡，另一种是释放诱导神经毒性 A1 星形胶质细胞加速 RGCs 的死亡。而 IL-8 则在高 IOP 的病理条件下大量增加，有研究猜想是通过调节 schlemm 管内皮细胞的通透性以及影响 TM 细胞收缩活性来直接影响房角生理结构的变化，从而增加房水流出阻力，最终影响 PACG 的发生发展。因此，促炎性 IL 影响青光眼损害主要有两方面：一是通过复杂反应直接促进 RGCs 的炎性死亡；二是影响 TM 活性导致房角生理结构变化，通过升高 IOP 来导致 RGCs 的死亡。

2 结语

青光眼发病机制尚不明确，临床治疗药物类

型较局限, 各类 IL 在青光眼发病中角色还需进一步探讨。虽有研究已提出人体内相关 IL 可应用于临床青光眼的诊断和预后, 但多基于临床小样本的结果, 且研究样本特征尚不统一, 如部分样本为血清内 IL, 部分为房水内 IL, 多数试验并未对选取不同样本的原因进行解释, 而不同样本间 IL 水平以及对青光眼发病机制的影响可能不同。且 IL 种类繁多, 不仅有促炎性 IL 还有抗炎性 IL, 甚至存在 IL-6 这种多效性细胞因子, 以多种途径进行表达, 各途径传导信号之间有可能产生复杂串扰关系, 需要进一步规范化的大样本临床研究以及分子实验给出高质量证据寻找关键性 IL, 为新药开发提供参考。现已有部分研究将基因编辑技术应用用于新药开发, 而基因编辑技术具有重大的临床应用潜力, 是未来的研究热点, 但相关药物阻断并无指向性方向, 目前临床上已经有相关药物通过干预 IL 治疗免疫性疾病(如银屑病等)的范例, 未来, IL 或其拮抗剂类药物也会对相关眼病产生积极的治疗作用, 可通过 IL 这一治疗途径来减少房水流出阻力或减轻视神经炎症甚至再生神经等给青光眼的治疗带来新的方向。

参考文献

- 中华医学会眼科学分会青光眼学组, 中国医师协会眼科医师分会青光眼学组. 中国青光眼指南(2020年)[J]. 中华眼科杂志, 2020, 56(8): 573-586. [Glaucoma Group of Ophthalmology Branch of Chinese Medical Association, Glaucoma Group of the Ophthalmologist Branch of the Chinese Medical Doctor Association. Guidelines for glaucoma in China(2020)[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2020, 56(8): 573-586.]. DOI: [10.3760/cma.j.cn112142-20200313-00182](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112142-20200313-00182).
- Stepp MA, Menko AS. Immune responses to injury and their links to eye disease[J]. Transl Res, 2021, 236: 52-71. DOI: [10.1016/j.trsl.2021.05.005](https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.05.005).
- Akhter S, Tasnim FM, Islam MN, et al. Role of Th17 and IL-17 cytokines on inflammatory and auto-immune diseases[J]. Curr Pharm Des, 2023, 29(26): 2078-2090. DOI: [10.2174/1381612829666230904150808](https://doi.org/10.2174/1381612829666230904150808).
- Fields JK, Günther S, Sundberg EJ. Structural basis of IL-1 family cytokine signaling[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1412. DOI: [10.3389/fimmu.2019.01412](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01412).
- Li S, Zhang H, Shao M, et al. Association between 17-β-estradiol and interleukin-8 and visual field progression in postmenopausal women with primary angle closure glaucoma[J]. Am J Ophthalmol, 2020, 217: 55-67. DOI: [10.1016/j.ajo.2020.04.033](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.04.033).
- Song Y, Song Q, Li L, et al. Effect of ranibizumab on levels of IL-6 and VEGF in peripheral blood and aqueous humor of glaucoma rat model and association of IL-6 and VEGF with optic nerve damage[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(3): 2506-2510. DOI: [10.3892/etm.2018.6441](https://doi.org/10.3892/etm.2018.6441).
- Pahlitzsch M, Fritsche-Guenther R, Pompös I, et al. Correlation of NUCB2/Nesfatin-1 with cytokine levels in primary open-angle glaucoma[J]. Clin Ophthalmol, 2021, 15: 2505-2517. DOI: [10.1177/OPHTH.S307379](https://doi.org/10.1177/OPHTH.S307379).
- Wooff Y, Man SM, Aggio-Bruce R, et al. IL-1 family members mediate cell death, inflammation and angiogenesis in retinal degenerative diseases [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1618. DOI: [10.3389/fimmu.2019.01618](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01618).
- Chen H, Deng Y, Gan X, et al. NLRP12 collaborates with NLRP3 and NLRC4 to promote pyroptosis inducing ganglion cell death of acute glaucoma[J]. Mol Neurodegener, 2020, 15(1): 26. DOI: [10.1186/s13024-020-00372-w](https://doi.org/10.1186/s13024-020-00372-w).
- Coyle S, Khan MN, Chemaly M, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in glaucoma[J]. Biomolecules, 2021, 11(8): 1239. DOI: [10.3390/biom11081239](https://doi.org/10.3390/biom11081239).
- Lin FL, Cheng YW, Yu M, et al. The fungus-derived retinoprotectant theissenolactone C improves glaucoma-like injury mediated by MMP-9 inhibition[J]. Phytomedicine, 2019, 56: 207-214. DOI: [10.1016/j.phymed.2018.11.002](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.11.002).
- Sterling JK, Adetunji MO, Guttha S, et al. GLP-1 receptor agonist NLY01 reduces retinal inflammation and neuron death secondary to ocular hypertension[J]. Cell Rep, 2020, 33(5): 108271. DOI: [10.1016/j.celrep.2020.108271](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108271).
- Mathew DJ, Livne-Bar I, Sivak JM. An inducible rodent glaucoma model that exhibits gradual sustained increase in intraocular pressure with distinct inner retina and optic nerve inflammation[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 22880. DOI: [10.1038/s41598-021-02057-w](https://doi.org/10.1038/s41598-021-02057-w).
- 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. DOI: [10.1016/j.intimp.2019.03.016](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.03.016).
- Hu X, Zhao GL, Xu MX, et al. Interplay between Müller

- cells and microglia aggravates retinal inflammatory response in experimental glaucoma[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 303. DOI: [10.1186/s12974-021-02366-x](https://doi.org/10.1186/s12974-021-02366-x).
- 16 Yu-Wai-Man C, Tagalakis AD, Meng J, et al. Genotype-phenotype associations of IL6 and PRG4 with conjunctival fibrosis after glaucoma surgery[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2017, 135(11): 1147-1155. DOI: [10.1001/jamaophthalmol.2017.3407](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.3407).
- 17 Qi T, Jing R, Wen C, et al. Interleukin-6 promotes migration and extracellular matrix synthesis in retinal pigment epithelial cells[J]. *Histochem Cell Biol*, 2020, 154(6): 629-638. DOI: [10.1007/s00418-020-01923-4](https://doi.org/10.1007/s00418-020-01923-4).
- 18 Yemanyi F, Raghunathan V. Lysophosphatidic acid and IL-6 trans-signaling interact via YAP/TAZ and STAT3 signaling pathways in human trabecular meshwork cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(13): 29. DOI: [10.1167/iops.61.13.29](https://doi.org/10.1167/iops.61.13.29).
- 19 Inoue-Mochita M, Inoue T, Kojima S, et al. Interleukin-6-mediated trans-signaling inhibits transforming growth factor- β signaling in trabecular meshwork cells[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(28): 10975-10984. DOI: [10.1074/jbc.RA118.003298](https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.003298).
- 20 Perigolo-Vicente R, Ritt K, Gonçalves-de-Albuquerque CF, et al. IL-6, A1 and A2aR: a crosstalk that modulates BDNF and induces neuroprotection[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 449(4): 477-482. DOI: [10.1016/j.bbrc.2014.05.036](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.05.036).
- 21 Gonzalez-Aparicio M, Alfaro C. Significance of the IL-8 pathway for immunotherapy[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2020, 16(10): 2312-2317. DOI: [10.1080/21645515.2019.1696075](https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1696075).
- 22 Lee J, Choi JA, Ju HH, et al. Role of MCP-1 and IL-8 in viral anterior uveitis, and contractility and fibrogenic activity of trabecular meshwork cells[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 14950. DOI: [10.1038/s41598-021-94391-2](https://doi.org/10.1038/s41598-021-94391-2).
- 23 Sun C, Zhang H, Tang Y, et al. Aqueous inflammation and ischemia-related biomarkers in neovascular glaucoma with stable iris neovascularization[J]. *Curr Eye Res*, 2020, 45(12): 1504-1513. DOI: [10.1080/02713683.2020.1762226](https://doi.org/10.1080/02713683.2020.1762226).
- 24 Ten Berge JC, Fazil Z, van den Born I, et al. Intraocular cytokine profile and autoimmune reactions in retinitis pigmentosa, age-related macular degeneration, glaucoma and cataract[J]. *Acta Ophthalmol*, 2019, 97(2): 185-192. DOI: [10.1080/aos.13899](https://doi.org/10.1080/aos.13899).
- 25 Sakhnov SN, Kharchenko VV. The diagnostic and prognostication of glaucoma[J]. *Klin Lab Diagn*, 2018, 63(4): 246-249. DOI: [10.18821/0869-2084-2018-63-4-246-249](https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-4-246-249).
- 26 Wang Y, Chen S, Liu Y, et al. Inflammatory cytokine profiles in eyes with primary angle-closure glaucoma[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(6): BSR20181411. DOI: [10.1042/BSR20181411](https://doi.org/10.1042/BSR20181411).
- 27 Ulhaq ZS, Soraya GV, Hasan YTN, et al. Serum IL-6/IL-10 ratio as a biomarker for the diagnosis and severity assessment of primary-open angle glaucoma[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2022, 32(4): 2259-2264. DOI: [10.1177/11206721211037133](https://doi.org/10.1177/11206721211037133).
- 28 张康玉, 蒋正轩, 陶黎明, 等. IL-10 在青光眼引流物材料植入术后瘢痕组织中的动态表达 [J]. *国际眼科杂志*, 2022, 22(4): 549-553. [Zhang KY, Jiang ZX, Tao LM, et al. Study on dynamic expression of IL-10 on scarring after implantation of glaucoma drainage material[J]. *International Eye Science*, 2022, 22(4): 549-553.] DOI: [10.3980/j.issn.1672-5123.2022.4.04](https://doi.org/10.3980/j.issn.1672-5123.2022.4.04).
- 29 Keller KE, Yang YF, Sun YY, et al. Analysis of interleukin-20 receptor complexes in trabecular meshwork cells and effects of cytokine signaling in anterior segment perfusion culture[J]. *Mol Vis*, 2019, 25: 266-282. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31205408/>.
- 30 Lindborg JA, Tran NM, Chenette DM, et al. Optic nerve regeneration screen identifies multiple genes restricting adult neural repair[J]. *Cell Rep*, 2021, 34(9): 108777. DOI: [10.1016/j.celrep.2021.108777](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108777).
- 31 Zheng M, Zheng Y, Gao M, et al. Expression and clinical value of lncRNA MALAT1 and lncRNA ANRIL in glaucoma patients[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(2): 1329-1335. DOI: [10.3892/etm.2019.8345](https://doi.org/10.3892/etm.2019.8345).
- 32 Sun L, Wang L, Moore BB, et al. IL-17: balancing protective immunity and pathogenesis[J]. *J Immunol Res*, 2023, 2023: 3360310. DOI: [10.1155/2023/3360310](https://doi.org/10.1155/2023/3360310).
- 33 Rouvier E, Luciani MF, Mattéi MG, et al. CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene[J]. *J Immunol*, 1993, 150(12): 5445-5456. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8390535/>.
- 34 Huangfu L, Li R, Huang Y, et al. The IL-17 family in

- diseases: from bench to bedside[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 402. DOI: [10.1038/s41392-023-01620-3](https://doi.org/10.1038/s41392-023-01620-3).
- 35 Chen J, Liu X, Zhong Y. Interleukin-17A: the key cytokine in neurodegenerative diseases[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 566922. DOI: [10.3389](https://doi.org/10.3389).
- 36 Burgos-Blasco B, Vidal-Villegas B, Saenz-Frances F, et al. Tear and aqueous humour cytokine profile in primary open-angle glaucoma[J]. *Acta Ophthalmol*, 2020, 98(6): e768-e772. DOI: [10.1111/aos.14374](https://doi.org/10.1111/aos.14374).
- 37 Ren Y, Qi Y, Su X. Th17 cells in glaucoma patients promote Ig production in IL-17A and IL-21-dependent manner[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2019, 46(10): 875-882. DOI: [10.1111/1440-1681.13141](https://doi.org/10.1111/1440-1681.13141).
- 38 唐晓蕾, 代艳, 丁倩, 等. 房水中 IL-17、VEGF、TNF- α 水平与先天性白内障摘除术后无晶状体青光眼发生的关系 [J]. *中国处方药*, 2020, 18(12): 7-9. [Tang XL, Dai Y, Ding Q, et al. The relationship between IL-17, VEGF, TNF- α in aqueous humor and aphakic glaucoma after congenital cataract extraction[J]. *Journal of China Prescription Drug*, 2020, 18(12): 7-9.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-945X.2020.12.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-945X.2020.12.005).
- 39 Liu Z, Fu G, Liu A. The relationship between inflammatory mediator expression in the aqueous humor and secondary glaucoma incidence after silicone oil tamponade[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6): 5833-5836. DOI: [10.3892/etm.2017.5269](https://doi.org/10.3892/etm.2017.5269).
- 40 Yang J, Zhang M, Song Q, et al. Integrating network pharmacological and experimental models to investigate the therapeutic effects of baicalein in glaucoma[J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 124. DOI: [10.1186/s13020-021-00537-9](https://doi.org/10.1186/s13020-021-00537-9).
- 41 Chen Y, Bounds SE, Ma X, et al. Interleukin-17-mediated protective cytokine signaling against degeneration of the retinal pigment epithelium[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120(51): e2311647120. DOI: [10.1073/pnas.2311647120](https://doi.org/10.1073/pnas.2311647120).
- 42 Zhao J, Chen W, Huang X, et al. Serum Th1 and Th17 related cytokines and autoantibodies in patients with Posner-Schlossman syndrome[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175519. DOI: [10.1371/journal.pone.0175519](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175519).
- 43 Li J, Ang M, Cheung CM, et al. Aqueous cytokine changes associated with Posner-Schlossman syndrome with and without human cytomegalovirus[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44453. DOI: [10.1371/journal.pone.0044453](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044453).
- 44 Fernández-Albarral JA, Salazar JJ, de Hoz R, et al. Retinal molecular changes are associated with neuroinflammation and loss of RGCs in an experimental model of glaucoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 2066. DOI: [10.3390/ijms22042066](https://doi.org/10.3390/ijms22042066).

收稿日期: 2023 年 12 月 11 日 修回日期: 2024 年 02 月 25 日
本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 巫林芝, 潘学会, 陈小凤. 白细胞介素在青光眼中的作用研究进展[J]. *医学新知*, 2024, 34(7): 817-824. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202312058](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202312058)

Wu LZ, Pan XH, Chen XF. Recent research progress on the role of interleukin in glaucoma[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2024, 34(7): 817-824. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202312058](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202312058)