

· 综 述 ·

糖尿病黄斑水肿眼内液的炎症因子研究进展

洪伟伟 综述 孙旭芳 审校

华中科技大学同济医学院附属同济医院眼科, 武汉 430030

通信作者: 孙旭芳, Email: sunxufang2016@163.com

【摘要】 糖尿病黄斑水肿(DME)是糖尿病视网膜病变常见的并发症,也是患者视力下降的主要原因。抗血管内皮生长因子(VEGF)药物是 DME 的一线治疗药物,但仍有部分患者在抗 VEGF 治疗后出现顽固性或复发性水肿。这表明 DME 的发病机制可能涉及除 VEGF 之外的与炎症相关的细胞因子。随着高通量检测技术的发展,DME 患者房水和玻璃体等眼内液的炎症因子分析受到更多的关注。同时,认清目前治疗方法对炎症因子的影响有助于制定更高效的治疗方案。本文围绕白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-8、单核细胞趋化因子 1、细胞间黏附因子 1 等炎症因子在 DME 病程中的变化展开综述,分析其中可能涉及的机制,并讨论抗 VEGF 药物和糖皮质激素对这些炎症因子的影响。

【关键词】 糖尿病黄斑水肿; 炎症因子; 房水; 玻璃体

基金项目: 国家自然科学基金项目(81974136)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200610-00417

Research progress of inflammatory cytokines in intraocular fluid of diabetic macular edema

Hong Yiyi, Sun Xufang

Department of Ophthalmology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: Sun Xufang, Email: sunxufang2016@163.com

【Abstract】 Diabetic macular edema is a common complication of diabetic retinopathy, and is the main cause of vision decline. Antivascular endothelial growth factor (VEGF) agents are the first-line therapy for DME, but some patients still have refractory or recurrent macular edema after anti-VEGF treatment. This suggests that the pathogenesis of DME may involve inflammation-related cytokines other than VEGF. With the development of high-throughput detection technology, the analysis of inflammatory cytokines in the intraocular fluid of patients such as aqueous humor and vitreous humor has attracted more and more attention. At the same time, recognizing the impact of current treatments on inflammatory cytokines will help to formulate more efficient treatment plans. This article reviewed the changes of inflammatory cytokines, such as interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, monocyte chemoattractant protein-1 and intercellular adhesion factor-1 in the course of DME, analyzed the possible mechanisms involved, and discussed the effects of anti-VEGF agents and glucocorticoids on these inflammatory cytokines.

【Key words】 Diabetic macular edema; Inflammatory cytokines; Aqueous humor; Vitreous body

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81974136)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200610-00417

近年来,糖尿病患病率呈逐年上升趋势。根据国际糖尿病联盟最新发布的第十版全球糖尿病地图,截至 2021 年,全球 20~79 岁人群约有 5.37 亿人罹患糖尿病^[1]。作为糖尿病微血管病变常见的并发症,糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)可导致严重的视力障碍,是工作年龄人群致盲的重要原因^[2]。视网膜细胞的代谢异常和新生血管的结构缺陷导致血-视网膜屏障受损,部分 DR 患者因此出现黄斑区视网膜内或下层液体的异常积聚,即糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种促血管通透性增加和血管生成的细胞因

子,其在房水和玻璃体液中表达升高被认为是 DME 发病的中心环节^[3],眼内注射抗 VEGF 药物成为 DME 的治疗方法之一。然而,仍有 30% 的 DME 患者对抗 VEGF 药物治疗无应答,提示 DME 存在除 VEGF 作用以外的其他致病途径^[4]。与传统酶联免疫吸附测定(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)技术相比,新近出现的高通量检测技术,例如液相芯片,能同时测量少量房水或玻璃体液中的多种炎症因子,故而近年来的研究愈发强调 DME 发病的炎症机制^[5]。本文就 DME 发生和发展过程中涉及的主要炎症因子,以及眼内注射抗 VEGF 药物和糖皮质激素对其影响进行综述。

1 DME 发生和发展中涉及的炎症因子

1.1 白细胞介素-1 β

白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 属于 IL-1 家族,正常情况下,IL-1 β 以无活性形式存在,在机体接受启动信号(如病原体或损伤相关的分子模式)后,IL-1 β 经胱天蛋白酶 1 裂解为有活性形式,与 IL-1R1 结合,产生促炎效应^[6]。向正常大鼠玻璃体腔注射非活性 IL-1 β ,能显著增加视网膜毛细血管内皮细胞凋亡和无细胞毛细血管新生,同时过量的 IL-1 β 增加了视网膜氧化应激水平和核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 表达^[7]。IL-1 β 通过活化 NF- κ B 途径诱导人视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞分泌 IL-6、IL-8、细胞间黏附因子 1 (intracellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein, MCP-1) 等促炎因子,引起下游炎症反应^[8]。

DME 患者玻璃体液中 IL-1 β 水平较正常对照组显著升高,与高危增生型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR) 患者相当^[9]。然而,使用 IL-1 β 靶向药物 Canakinumab 治疗 PDR 患者黄斑水肿的效果远远好于新生血管,提示 IL-1 β 可能在 DME 的发病中更为关键^[10]。

1.2 IL-6

IL-6 作为一种多效炎症因子,是炎症反应急性期的主要介质,也在造血、肿瘤和慢性炎症疾病等方面有重要作用。IL-6 具有 2 种信号通路,即有抗炎效应的 IL-6 受体介导的经典通路以及起促炎作用的由 IL-6 可溶性受体介导的反式通路^[11]。Chen 等^[12] 发现,DR 患者血清中 IL-6 可溶性受体和 IL-6 反式信号转导通路的天然拮抗剂(可溶性 gp130) 浓度显著高于无视网膜病变的糖尿病患者,且与 DME 的程度呈正相关,表明 IL-6 可能经反式信号通路在 DME 的病理生理过程中发挥作用。

动物实验证明,IL-6 能直接导致血管内皮细胞功能障碍,刺激缺乏周细胞的血管生成^[13];同时,体外实验发现 IL-6 引起 VEGF 水平上升,进而间接增加血管内皮通透性^[14]。血-视网膜屏障的体外实验发现,高浓度的 IL-6 破坏了人 ARPE-19 细胞的完整性,但对人视网膜微血管内皮细胞影响较小,推测 IL-6 在眼内主要通过损害外部血-视网膜屏障功能来促进黄斑水肿的发展^[15]。DME 患者房水和玻璃体液中 IL-6 水平明显升高^[16];且对于接受雷珠单抗治疗的 DME 患者,基线时的房水 IL-6 水平与治疗视力改善程度呈反比^[17],提示 IL-6 有潜力成为预测 DME 患者治疗效果的生物标志物。

1.3 IL-8

IL-8 即 CXCL8,是 ELR⁺CXC 趋化因子家族的一员,负责趋化中性粒细胞和 T 淋巴细胞以及激活内皮细胞和巨噬细胞,在促进血管生成和肿瘤转移方面发挥重要作用。在眼内,低氧环境诱导视网膜血管内皮细胞和小胶质细胞合成 IL-8,与缺血性视网膜病变患者的新生血管形成有关^[18]。IL-8 能直接刺激血管内皮细胞中 VEGF 的表达和 2 型 VEGF 受体的自分泌激活^[19],参与血管生成、内皮细胞再生和血管重塑的过程。研究

发现 VEGF-A 表达受抑制时 IL-8 水平随之升高,起传递代偿性血管生成信号的作用^[20];其他研究也证实了 DME 患者基线时房水 IL-8 浓度与其对糖皮质激素或抗 VEGF 治疗的反应性呈负相关^[21-23]。此外,Yu 等^[24] 经多元回归分析得出,IL-8 是 DME 患者黄斑水肿复发的关键因素。因此,对于难治性和复发性 DME 患者,针对 IL-8 的检测和治疗可能是未来的突破方向。

1.4 MCP-1

MCP-1 也称为 CCL2,属于 CC 趋化因子家族,是单核-巨噬细胞效应最强的趋化因子之一。与 MCP-1 表达增加直接相关的 A-2518G CCL2 基因多态性被认为是 DME 的潜在危险因素^[25]。CCR2 是 MCP-1 的主要受体,其有主要由血管平滑肌细胞和单核细胞表达的 CCR2A 和在活化的单核细胞和 NK 细胞表面表达的 CCR2B 这 2 种亚型^[26]。Veenstra 等^[27] 研究发现,CCR2 缺乏糖尿病小鼠的视网膜毛细血管变性、白细胞瘀滞和超氧化物生成等现象显著减少;从该小鼠体内分离的白细胞在体外与视网膜内皮细胞共培养时,能减少超氧化物产生和减轻视网膜内皮细胞受损,表明了 MCP-1/CCR2 轴在 DR 中的潜在作用。

此外,MCP-1 不仅能高强度刺激单核细胞的聚集,还能将其活化。当活化的单核细胞存在于血管外空间,便会分化为分泌细胞因子(包括 VEGF、血管生成素 2、肿瘤坏死因子 α 和 IL 等)的巨噬细胞,这些细胞因子介导血-视网膜屏障破坏,从而引起血管通透性的增加^[28]。DME 患者房水中 MCP-1 水平显著高于视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO) 患者^[29],提示相对于 BRVO 的急性炎症环境,MCP-1 偏向于在如 DME 的长期炎症状态下发挥作用。Rangasamy 等^[30] 研究发现 MCP-1 在眼内具有促血管生成和纤维化的特性,可能促进 DME 转为 PDR 的病程发展。

1.5 ICAM-1

ICAM-1 是一种可诱导的细胞表面甘氨酸共蛋白,主要存在于白细胞和内皮细胞的细胞膜上,主要受体为淋巴细胞功能相关抗原 1 (lymphocyte function associated antigen-1, LFA-1)。作为免疫球蛋白超家族的一员,ICAM-1 负责调控白细胞在血管内皮细胞上的黏附、迁移和外渗,也是血管内皮细胞活化的关键指标^[31]。

动物实验发现,与非糖尿病小鼠相比,糖尿病模型小鼠视网膜组织中的 ICAM-1 水平显著增加^[32]。在糖尿病大鼠模型中,阻断 ICAM-1—LFA-1 轴可防止视网膜白细胞瘀滞,并促进血-视网膜屏障的修复^[33]。此外,ICAM-1 与 VEGF 的表达密切相关,在视网膜血管内皮细胞中,VEGF 可诱导一氧化氮合酶,激活一氧化氮生成和 ICAM-1 上调的途径,启动糖尿病早期的视网膜白细胞黏附^[34]。Jain 等^[35] 报道,2 型糖尿病患者血清中高水平的 ICAM-1 与椭圆体带和外界膜的破坏存在相关性。而 Park 等^[36] 的研究则发现,DME 患者房水 ICAM-1 浓度与棉絮斑显著相关。对于接受抗 VEGF 治疗的 DME 患者,眼内液 ICAM-1 基线水平越高,治疗后黄斑厚度和体积的减幅越大^[37-38]。可以推测,ICAM-1 能作为 DME 治疗后解剖反应的预测因子。

1.6 其他炎症因子

除上述 5 种主要因子外,许多炎症因子也被发现与 DME 有关,例如 IL-10、干扰素诱导蛋白 10 (interferon-inducible protein-10, IP-10)、可溶性 CD14 等。

IL-10 被普遍认为是一种抗炎因子,在眼内的主要生物学特性包括下调炎症反应、抗病毒活性和抑制血管生成等^[39]。Hillier 等^[38]报道 DME 患者房水 IL-10 水平与最佳矫正视力呈反比,张建等^[40]却发现房水中 IL-10 水平是影响 DME 患者抗 VEGF 治疗效果的独立保护因素。

IP-10 在炎症过程中诱导单核细胞迁移并激活 T 淋巴细胞,具有抗血管生成活性^[41]。DME 患者房水中 IP-10 水平升高^[42]。DME 患者在接受地塞米松玻璃体植入后黄斑水肿复发时房水 IP-10 水平回升,分析 IP-10 这种变化可能是对血管生成介质过度表达的一种代偿^[43]。

可溶性 CD14 可结合 Toll 样受体并激活多种细胞类型的信号传导途径,诱导人牙髓中 VEGF 的产生,也可参与 IL-8 和 MCP-1 表达的上调^[44-46]。因此,可溶性 CD14 可能是早期眼内炎症的关键调节剂。与非糖尿病对照组相比,DME 患者房水和玻璃体液中可溶性 CD14 升高,且与血清浓度无关,即可溶性 CD14 是玻璃体内源性分子,而非由血-视网膜屏障损坏导致的血管渗漏而来;同时发现可溶性 CD14 水平与基线视力呈显著负相关^[47]。

然而,这些因子在眼内液浓度较低、研究较少,与 DME 的关系不甚明确,还需要更大量的样本采集和更精确的分析方法作为证据支持。

2 抗 VEGF 药物和糖皮质激素对炎症因子影响的差异

目前 DME 的一线药物治疗方案为抗 VEGF 药物和糖皮质激素。抗 VEGF 药物可分为单克隆抗体和融合蛋白,前者包括雷珠单抗和贝伐单抗等,后者包括阿柏西普和康柏西普等。常用糖皮质激素药物是曲安奈德和地塞米松植入剂等。已有研究指出 VEGF 会与 IL-6 等炎症因子互相影响^[48],提示抗 VEGF 药物和糖皮质激素间存在交叉作用,了解其对炎症因子影响的差异至关重要。

Sohn 等^[49]比较玻璃体腔注射贝伐单抗或曲安奈德的 DME 患者房水发现,与贝伐单抗组比较,曲安奈德组房水中 IL-6、MCP-1、IP-10、血小板衍生生长因子 AA (platelet derived growth factor-AA, PDGF-AA) 显著降低,IL-8 无明显变化,VEGF 显著下降但程度不及贝伐单抗组;而贝伐单抗组除 VEGF 降低外,无其他改变。该团队的另一项研究比较玻璃体腔注射贝伐单抗或联合皮下注射曲安奈德发现,2 个组 VEGF 均降低,但联合注射组仅 MCP-1 显著降低、IL-8 显著升高^[24]。分析可能是 2 项研究中曲安奈德的眼内浓度差异导致了炎症因子变化的不同。低强度的炎症抑制可能引起一些因子(如 IL-8)的代偿性增加。但无论是玻璃体腔注射还是联合皮下注射曲安奈德,其对中心视网膜厚度的改善程度都优于单纯玻璃体腔注射贝伐单抗,意味着炎症因子参与了 DME 的形态学改变。

与贝伐单抗不同,多项研究发现玻璃体注射雷珠单抗除降

低 DME 患者房水 VEGF 水平外,还能降低房水中 MCP-1、ICAM-1、IL-10 等若干炎症因子水平^[50-53]。然而,不同研究对于玻璃体注射雷珠单抗后 IL-6 和 IL-8 的变化存在较大不一致。Hillier 等^[50]和 Lim 等^[51]研究发现,玻璃体注射雷珠单抗能显著降低房水中 IL-6 和 IL-8 水平。但 Felfeli 等^[52]和 Podkowinski 等^[53]研究发现房水中 IL-6 和 IL-8 水平在注射前后并没有变化。房水中 IL-6 和 IL-8 水平也不会受地塞米松植入剂的影响,甚至在黄斑水肿复发时进一步升高^[43,53]。

前文已述,IL-6 和 IL-8 均具有成为 DME 治疗效果预测标志物的潜力,现有的抗 VEGF 药物和糖皮质激素对其影响却尚无确切结论。因此,研发针对诸如 IL-6、IL-8 等特定炎症因子的靶向药物不失为弥补当前常规药物不足的新手段。

3 不足与展望

虽然目前已有不少报道从各方面探讨与 DME 相关的炎症因子,但仍存在一些不足:(1) DME 发病机制复杂,难以建立准确的动物模型,因而样本多来自临床患者;出于伦理因素不能对患者进行过多地干预,也无法控制 DME 的疾病进程,难以分析相关因子的变化是 DME 的成因还是结果,只能根据患者既往资料推测炎症因子在 DME 中的作用,造成结论不一致甚至相互矛盾。(2) 受 DME 治疗常规术式的限制,难以获取眼后节玻璃体或视网膜,房水成为侵入性最小、最便捷的样本来源,但其位于眼前节,对视网膜病变的反映程度不如后节玻璃体或视网膜;有研究者创新性地使用 Schirmer 泪带或吸管收集玻璃体腔注射时的玻璃体返流液^[9,55],但增加了样本污染的风险。(3) 炎症因子间存在交错复杂的信号网络,同一因子在不同信号通路中的作用可能截然不同。

DME 作为一种疾病表型,可能具有不同的炎症状态,故会对相同的药物治疗有不同的反应。在今后的科学研究中,应通过体外实验和动物实验尽可能模拟 DME 体内微环境,逐步理清病程进展中炎症因子间相互作用的具体信号通路,借此研发出基于各关键靶点的新型药物。与此同时,临床工作者需在临床试验中不断探索 DME 的根本影响因素,为体外实验和动物实验提供有力的临床数据支持和验证。此外,如何安全且便捷地获得比房水更能反映视网膜状态的临床标本,也是未来临床研究的方向之一。总之,只有提高对 DME 炎症机制的认知,才能根据炎症因子的特异性变化,为患者制定更有效、更个性化的治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas [M/OL]. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2021: 37 [2022-07-12]. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>.
- [2] Fong DS, Aiello L, Gardner TW, et al. Retinopathy in diabetes [J]. Diabetes Care, 2004, 27 Suppl 1: S84-S87. DOI: 10.2337/diacare. 27. 2007. s84.
- [3] Fogli S, Mogavero S, Egan CG, et al. Pathophysiology and pharmacological targets of VEGF in diabetic macular edema [J]. Pharmacol Res, 2016, 103: 149-157. DOI: 10.1016/j.phrs. 2015. 11. 003.



- [4] Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(6) : 1351–1359. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.02.022.
- [5] Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, et al. Diabetic macular edema pathophysiology: vasogenic versus inflammatory [J/OL]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016 : 2156273 [2021-09-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27761468>. DOI: 10.1155/2016/2156273.
- [6] Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity [J]. *Immunol Rev*, 2018, 281(1) : 8–27. DOI: 10.1111/immr.12621.
- [7] Kowluru RA, Odenbach S. Role of interleukin-1 β in the development of retinopathy in rats: effect of antioxidants [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(11) : 4161–4166. DOI: 10.1167/iovs.04-0633.
- [8] Cheng SC, Huang WC, S Pang JH, et al. Quercetin inhibits the production of IL-1 β -induced inflammatory cytokines and chemokines in ARPE-19 cells via the MAPK and NF- κ B signaling pathways [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12) : 2957 [2021-09-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31212975>. DOI: 10.3390/ijms20122957.
- [9] Srividya G, Jain M, Mahalakshmi K, et al. A novel and less invasive technique to assess cytokine profile of vitreous in patients of diabetic macular oedema [J]. *Eye (Lond)*, 2018, 32(4) : 820–829. DOI: 10.1038/eye.2017.285.
- [10] Stahel M, Becker M, Graf N, et al. Systemic interleukin 1 β inhibition in proliferative diabetic retinopathy: a prospective open-label study using canakinumab [J]. *Retina*, 2016, 36(2) : 385–391. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000701.
- [11] Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(5) : 448–457. DOI: 10.1038/ni.3153.
- [12] Chen H, Zhang X, Liao N, et al. Increased levels of IL-6, sIL-6R, and sgp130 in the aqueous humor and serum of patients with diabetic retinopathy [J]. *Mol Vis*, 2016, 22 : 1005–1014.
- [13] Gopinathan G, Milagre C, Pearce OM, et al. Interleukin-6 stimulates defective angiogenesis [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(15) : 3098–3107. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1227.
- [14] Maruo N, Morita I, Shirao M, et al. IL-6 increases endothelial permeability *in vitro* [J]. *Endocrinology*, 1992, 131(2) : 710–714. DOI: 10.1210/endo.131.2.1639018.
- [15] Mesquida M, Drawnel F, Lait PJ, et al. Modelling macular edema: the effect of IL-6 and IL-6R blockade on human blood-retinal barrier integrity *in vitro* [J/OL]. *Transl Vis Sci Technol*, 2019, 8(5) : 32 [2021-09-29]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31667008>. DOI: 10.1167/tvst.8.5.32.
- [16] Funatsu H, Yamashita H, Noma H, et al. Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2005, 243(1) : 3–8. DOI: 10.1007/s00417-004-0950-7.
- [17] Sepah YJ, Nguyen QD, Do VD, et al. Trends for poorer vision outcomes in nAMD and DME patients with higher aqueous humor levels of IL-6 [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019, 60(9) : 4938 [2021-09-29]. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2746545>.
- [18] Yoshida A, Yoshida S, Khalil AK, et al. Role of NF- κ B-mediated interleukin-8 expression in intraocular neovascularization [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998, 39(7) : 1097–1106.
- [19] Martin D, Galisteo R, Gutkind JS. CXCL8/IL8 stimulates vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and the autocrine activation of VEGFR2 in endothelial cells by activating NF κ B through the CBM (Carma3/Bcl10/Malt1) complex [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(10) : 6038–6042. DOI: 10.1074/jbc.C800207200.
- [20] Deng Z, Zhou J, Han X, et al. TCEB2 confers resistance to VEGF-targeted therapy in ovarian cancer [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(1) : 359–365. DOI: 10.3892/or.2015.4388.
- [21] Jeon S, Lee WK. Effect of intravitreal triamcinolone in diabetic macular edema unresponsive to intravitreal bevacizumab [J]. *Retina*, 2014, 34(8) : 1606–1611. DOI: 10.1097/IAE.000000000000109.
- [22] Kwon JW, Jee D. Aqueous humor cytokine levels in patients with diabetic macular edema refractory to anti-VEGF treatment [J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(9) : e0203408 [2021-10-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30204781>. DOI: 10.1371/journal.pone.0203408.
- [23] Owen LA, Hartnett ME. Soluble mediators of diabetic macular edema: the diagnostic role of aqueous VEGF and cytokine levels in diabetic macular edema [J]. *Curr Diab Rep*, 2013, 13(4) : 476–480. DOI: 10.1007/s11892-013-0382-z.
- [24] Yu SY, Nam DH, Lee DY. Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal bevacizumab and subtenon triamcinolone injection for diabetic macular edema [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018, 256(1) : 39–47. DOI: 10.1007/s00417-017-3819-2.
- [25] Katakami N, Matsuhisa M, Kaneto H, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) gene polymorphism as a potential risk factor for diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes [J/OL]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 89(1) : e9–e12 [2021-10-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20488574>. DOI: 10.1016/j.diabres.2010.04.006.
- [26] Bartoli C, Civatte M, Pellissier JF, et al. CCR2A and CCR2B, the two isoforms of the monocyte chemoattractant protein-1 receptor are up-regulated and expressed by different cell subsets in idiopathic inflammatory myopathies [J]. *Acta Neuropathol*, 2001, 102(4) : 385–392. DOI: 10.1007/s004010100394.
- [27] Veenstra AA, Kern T. Role of inflammatory CCR2⁺ monocytes in early stage diabetic retinopathy [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(13) : 1050 [2021-10-01]. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2266262>.
- [28] Jousen AM, Murata T, Tsujikawa A, et al. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina [J]. *Am J Pathol*, 2001, 158(1) : 147–152. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63952-1.
- [29] Lee WJ, Kang MH, Seong M, et al. Comparison of aqueous concentrations of angiogenic and inflammatory cytokines in diabetic macular oedema and macular oedema due to branch retinal vein occlusion [J]. *Br J Ophthalmol*, 2012, 96(11) : 1426–1430. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-301913.
- [30] Rangasamy S, McGuire PG, Franco Nitta C, et al. Chemokine mediated monocyte trafficking into the retina: role of inflammation in alteration of the blood-retinal barrier in diabetic retinopathy [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(10) : e108508 [2021-10-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25329075>. DOI: 10.1371/journal.pone.0108508.
- [31] Long EO. ICAM-1: getting a grip on leukocyte adhesion [J]. *J Immunol*, 2011, 186(9) : 5021–5023. DOI: 10.4049/jimmunol.1100646.
- [32] Monickaraj F, Oruganti SR, McGuire P, et al. A potential novel therapeutic target in diabetic retinopathy: a chemokine receptor (CCR2/CCR5) inhibitor reduces retinal vascular leakage in an animal model [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2021, 259(1) : 93–100. DOI: 10.1007/s00417-020-04884-5.
- [33] Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(19) : 10836–10841 [2021-10-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10485912>. DOI: 10.1073/pnas.96.19.10836.
- [34] Jousen AM, Poulaki V, Qin W, et al. Retinal vascular endothelial growth factor induces intercellular adhesion molecule-1 and endothelial nitric oxide synthase expression and initiates early diabetic retinal leukocyte adhesion *in vivo* [J]. *Am J Pathol*, 2002, 160(2) : 501–509. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64869-9.
- [35] Jain A, Saxena S, Khanna VK, et al. Status of serum VEGF and ICAM-1 and its association with external limiting membrane and inner segment-outer segment junction disruption in type 2 diabetes mellitus [J]. *Mol Vis*, 2013, 19 : 1760–1768.



- [36] Park YG, Jee D, Kwon JW. Aqueous humor cytokine levels in diabetic macular edema patients with cotton-wool spots [J]. J Diabetes Res, 2019, 2019 : 8137417. DOI: 10. 1155/2019/8137417.
- [37] Jonas JB, Jonas RA, Neumaier M, et al. Cytokine concentration in aqueous humor of eyes with diabetic macular edema [J]. Retina, 2012, 32 (10) : 2150–2157. DOI: 10. 1097/IAE. 0b013e3182576d07.
- [38] Hillier RJ, Ojaimi E, Wong DT, et al. Aqueous humor cytokine levels as biomarkers of disease severity in diabetic macular edema [J]. Retina, 2017, 37 (4) : 761–769. DOI: 10. 1097/IAE. 0000000000001210.
- [39] Ghasemi H, Ghazanfari T, Yaraee R, et al. Roles of IL-10 in ocular inflammations: a review [J]. Ocul Immunol Inflamm, 2012, 20 (6) : 406–418. DOI: 10. 3109/09273948. 2012. 723109.
- [40] 张建, 关小东, 方天敏, 等. 房水细胞因子与糖尿病性黄斑水肿抗 VEGF 治疗疗效的相关性 [J]. 中国医药导刊, 2019, 21 (3) : 137–142. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-0959. 2019. 03. 003.
- Zhang J, Guan XD, Fang TM, et al. Correlation between levels of cytokines in aqueous humor and the efficacy of anti-VEGF therapy of diabetic macular edema patients [J]. Chin J Med Guide, 2019, 21 (3) : 137–142. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-0959. 2019. 03. 003.
- [41] Angiolillo AL, Sgadari C, Taub DD, et al. Human interferon-inducible protein 10 is a potent inhibitor of angiogenesis *in vivo* [J]. J Exp Med, 1995, 182 (1) : 155–162. DOI: 10. 1084/jem. 182. 1. 155.
- [42] Kim M, Kim Y, Lee SJ. Comparison of aqueous concentrations of angiogenic and inflammatory cytokines based on optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema [J]. Indian J Ophthalmol, 2015, 63 (4) : 312–317. DOI: 10. 4103/0301-4738. 158069.
- [43] Figueras-Roca M, Sala-Puigdollers A, Alforja S, et al. Aqueous humour cytokine changes with intravitreal dexamethasone implant injection for diabetic macular edema [J]. Ocul Immunol Inflamm, 2019, 27 (8) : 1203–1210. DOI: 10. 1080/09273948. 2019. 1636095.
- [44] Frey EA, Miller DS, Jahr TG, et al. Soluble CD14 participates in the response of cells to lipopolysaccharide [J]. J Exp Med, 1992, 176 (6) : 1665–1671. DOI: 10. 1084/jem. 176. 6. 1665.
- [45] Elner VM, Elner SG, Bian ZM, et al. RPE CD14 immunohistochemical, genetic, and functional expression [J]. Exp Eye Res, 2003, 76 (3) : 321–331. DOI: 10. 1016/s0014-4835(02)00310-x.
- [46] Fukuda K, Kumagai N, Yamamoto K, et al. Potentiation of lipopolysaccharide-induced chemokine and adhesion molecule expression in corneal fibroblasts by soluble CD14 or LPS-binding protein [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005, 46 (9) : 3095–3101. DOI: 10. 1167/iovs. 04-1365.
- [47] Umazume K, Usui Y, Wakabayashi Y, et al. Effects of soluble CD14 and cytokine levels on diabetic macular edema and visual acuity [J]. Retina, 2013, 33 (5) : 1020–1025. DOI: 10. 1097/IAE. 0b013e31826f0688.
- [48] Angelo LS, Kurzrock R. Vascular endothelial growth factor and its relationship to inflammatory mediators [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13 (10) : 2825–2830. DOI: 10. 1158/1078-0432. CCR-06-2416.
- [49] Sohn HJ, Han DH, Kim IT, et al. Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema [J]. Am J Ophthalmol, 2011, 152 (4) : 686–694. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2011. 03. 033.
- [50] Hillier RJ, Ojaimi E, Wong DT, et al. Aqueous humor cytokine levels and anatomic response to intravitreal ranibizumab in diabetic macular edema [J]. JAMA Ophthalmol, 2018, 136 (4) : 382–388. DOI: 10. 1001/jamaophthalmol. 2018. 0179.
- [51] Lim SW, Bandala-Sanchez E, Kolic M, et al. The influence of intravitreal ranibizumab on inflammation-associated cytokine concentrations in eyes with diabetic macular edema [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59 (13) : 5382–5390. DOI: 10. 1167/iovs. 17-23325.
- [52] Felfeli T, Juncal VR, Hillier RJ, et al. Aqueous humor cytokines and long-term response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema [J]. Am J Ophthalmol, 2019, 206 : 176–183. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2019. 04. 002.
- [53] Podkowinski D, Orlowski-Wimmer E, Zlabinger G, et al. Aqueous humour cytokine changes during a loading phase of intravitreal ranibizumab or dexamethasone implant in diabetic macular oedema [J/OL]. Acta Ophthalmol, 2020, 98 (4) : e407–e415 [2021–10–08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31736269>. DOI: 10. 1111/aos. 14297.
- [54] Cacciamani A, Esposito G, Scarinci F, et al. Inflammatory mediators in the vitreal reflux of patients with diabetic macular edema [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2019, 257 (1) : 187–197. DOI: 10. 1007/s00417-018-4169-4.

(收稿日期: 2021-11-07 修回日期: 2022-08-14)

(本文编辑: 张宇 骆世平)

读者 · 作者 · 编者

本刊稿件处理流程

本刊实行以同行审稿为基础的三级审理制度(编辑初审、专家外审、编委会终审)稿件评审。编辑部在稿件审理过程中坚持客观、公平、公正的原则,郑重承诺审稿过程中尊重和保护审稿专家、作者及稿件的私密权。专家审理认为不宜刊用的稿件,编辑部将告知作者专家的审理意见,对稿件处理有不同看法的作者有权向编辑部申请复议,但请写出申请理由和意见。

稿件审理过程中作者可通过“中华医学会杂志社远程稿件管理系统”查询稿件的审理结果。作者如需要采用通知或退稿通知可与编辑部联系。编辑部发给作者修改再版的稿件,如 2 个月没有修回,视为作者自行撤稿。编辑部的各种通知将通过 Email 发出,投稿后和稿件审理期间请作者留意自己的电子信箱。作者自收到采用通知之日起,即视为双方建立合约关系,作者如撤稿必须向编辑部申诉理由并征得编辑部同意。一旦稿件进入编排阶段,作者不应提出自撤稿件,在此期间因一稿两投或强行撤稿而给本刊造成不良影响和/或经济损失者,编辑部有权给以公开曝光、通报并实施经济赔偿,作者自行承担一切责任和后果。

根据《中华人民共和国著作权法》的相关条文,本刊编辑可对待发表的来稿按照编辑规范和专业知识和专业知识进行文字加工、修改和删减,修改后的稿件作者须认真校对核实,修改涉及文章的核心内容时双方应进行沟通并征得作者同意。除了编辑方面的技术加工以外,作者对已经发表论文的全部内容文责自负。稿件编辑流程中编辑退回作者修改的稿件逾期 2 个月不修回者,视作自行撤稿。

(本刊编辑部)

