

DR 患者眼内液细胞因子变化及其意义

米雪景 综述 谷潇雅 喻晓兵 审校

北京医院眼科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730

通信作者: 喻晓兵, Email: yuxiaobing@sina.com

【摘要】 糖尿病视网膜病变(DR)是与持续高血糖相关的一种慢性、进行性、潜在危害视力的视网膜微血管疾病,若不能得到及时有效治疗,将严重损害视力,给患者生活带来极大不便。DR 的发生和发展涉及血-视网膜屏障损害、炎症、神经退行性变等多种机制。房水和玻璃体液能直接反映眼球内环境的改变,对眼内病变的进展有很好的提示作用。近年来,眼内液中多种细胞因子在 DR 发病过程中的变化、对病程进展的影响及治疗后的改变已得到广泛关注。本文将针对 DR 患者眼内液中多种血管生成相关细胞因子,如血管内皮生长因子、胎盘生长因子、半乳糖凝集素 1、血管紧张素 1(Ang1)、Ang2 及炎症相关细胞因子,如肿瘤坏死因子 α 、细胞间黏附分子 1、血管内皮细胞黏附分子 1、单核细胞趋化蛋白 1、转化生长因子 β 、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10 的变化、糖尿病黄斑水肿和增生性 DR 治疗前后细胞因子的变化及其意义进行综述,为探寻 DR 新的、个性化的临床治疗方案提供潜在靶点,为改善 DR 患者的预后提供理论依据。

【关键词】 糖尿病视网膜病变; 细胞因子; 房水; 玻璃体液; 个性化治疗; 综述

基金项目: 首都临床特色应用研究项目(Z181100001718079)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20201106-00752

Changes and significance of cytokines in the intraocular fluids in patients with diabetic retinopathy

Mi Xuejing, Gu Xiaoya, Yu Xiaobing

Department of Ophthalmology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Yu Xiaobing, Email: yuxiaobing@sina.com

【Abstract】 Diabetic Retinopathy (DR) is a chronic, progressive and potentially harmful retinal microvascular disease that is associated with persistent hyperglycemia. Without timely and effective treatment, it will seriously damage the vision of patients and bring great inconvenience to their lives. The development of DR involves various mechanisms such as blood-retinal barrier damage, inflammation and neurodegeneration. Intraocular fluids, including aqueous humor and vitreous fluid, can directly reflect the changes in the intraocular environment and have a good indication of the progress of intraocular lesions. In recent years, the changes of various cytokines in intraocular fluid during the occurrence of DR and their influence on the disease course and their changes after treatment have been widely studied. This article focuses on the changes in angiogenesis-related cytokines such as vascular endothelial growth factor, placental growth factor, galectin-1, angiotensin 1 (Ang1), Ang2 and inflammation-related cytokines such as tumor necrosis factor- α , intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, monocyte chemoattractant protein-1, transforming growth factor- β , interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 in the intraocular fluid of DR patients, and the changes of these cytokines and the significance after treatment in patients with diabetic macular edema and proliferative DR to provide potential targets for exploring new and personalized clinical treatment and theoretical basis to improve the prognosis of patients with DR.

【Key words】 Diabetic retinopathy; Cytokines; Aqueous humor; Vitreous fluid; Personalized treatment; Review

Fund program: Capital Characteristic Clinic Project (Z181100001718079)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20201106-00752

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病常见的微血管并发症,按病变严重程度可分为非增生性糖尿病视网膜病变(non proliferative diabetic retinopathy, NPDR)和增生性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)。糖尿病黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是 DR 患者视力受损的重要原因,严重影响患者正常的工作和生活。为保留患者视力,提高患者生活质量,重度 NPDR、PDR 及 DME 的及时有效治疗非常重要。目前,对重度 NPDR、PDR 和 DME 的治疗方法主要包括抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、糖皮质激素、激光光凝、手术等,但均存在一定局限^[1]。寻找更多的治疗靶点在控制 DR 进展、提高患者预后方面具有重要意义。眼内液中细胞因子水平能够直观反映眼内环境的改变,不仅对 DR 的进展和治疗效果有提示作用,而且可用于开展 DR 患者的个性化治疗。本文将对 DR 患者眼内液中,包括 DME 和 PDR 治疗前后细胞因子的变化进行综述,为 DR 的临床治疗提供理论依据。

1 DR 发病机制

DR 发病机制主要包括:(1)血-视网膜屏障破坏 DR 患者的血-视网膜屏障(blood retinal barrier, BRB)破坏通常会有以下表现,包括内皮细胞连接的破坏、周细胞丢失和基底膜增厚。其中,周细胞丢失会使其支撑血管的作用减弱,从而导致微血管瘤的出现,是 DR 早期出现的眼底表现。同时,周细胞和内皮细胞的破坏也会导致毛细血管阻塞,视网膜缺血缺氧导致低氧诱导因子 1(hypoxia-inducible factor, HIF-1)表达增多,诱导 VEGF 表达增加^[2-3],进而促进视网膜新生血管生成。BRB 的破坏也会促进液体、电解质等物质渗出,导致 DME 的发生。(2)炎症 白细胞瘀滞在 DR 早期的作用已得到充分证实^[3],它可以导致毛细血管阻塞诱导缺氧的发生,也可促进 VEGF 表达导致血管异常^[4]。白细胞迁移出血管并分化成活化的巨噬细胞,分泌多种炎症因子^[2]。这些炎症因子可能通过一系列级联反应来增加血管渗漏,促进 DME 的发生和 DR 进展。(3)神经退行性变 近年来,越来越多的研究证明 DR 不仅是血管的病理改变,神经细胞也参与 DR 发病过程。谷氨酸盐的蓄积和神经保护因子的丧失可以激活 VEGF,同时,神经元的损害和胶质细胞功能障碍也可导致 BRB 的破坏^[5]。

DR 的发病机制尚不完全清楚,但已知的以上 3 种机制并不是单独存在的,各种机制交互作用,共同导致 DR 发生。其中,新生血管的生成和炎症反应的发生在各种机制中均发挥重要作用。以下将针对与血管生成有关的细胞因子及与炎症反应有关的几种重要的细胞因子分别进行阐述。

2 与血管生成有关的细胞因子变化

2.1 VEGF

VEGF 是一类分泌型多肽,是血管生成和血管通透性的重要调节因子,VEGF 家族内源性成员包括 VEGF-A、B、C、D 和胎盘生长因子(placental growth factor, PGF),其中 VEGF-A 占主要作用^[6]。在 Müller 细胞、星形胶质细胞、周细胞、血管内皮细胞

和视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞等细胞中均可检测到 VEGF^[7]。糖尿病患者房水中 VEGF 水平的高低与 DR 和 DME 的发生关系密切,且 DME 患者玻璃体液中 VEGF 水平较非糖尿病患者和未患 DR 的糖尿病患者均明显升高,PDR 患者房水中 VEGF 水平较 NPDR 患者更高,这提示房水中 VEGF 的浓度随病情进展而不断升高^[8]。这种现象可能与 VEGF 参与的多种信号通路有一定关系,VEGF 与血管内皮细胞上的 VEGF-R2 结合,增加其酪氨酸激酶活性,从而激活多种信号转导通路^[9],增加血管的通透性。无增殖膜的 PDR 患者房水中 VEGF-A 水平高于有增殖膜的 PDR 患者,这提示 VEGF-A 可能不是促进增殖膜形成的主要因素^[10],在 PDR 视网膜增殖过程中可能有其他细胞因子的参与。VEGF 还可以通过诱导细胞间黏附因子 1(intercellular adhesion molecules-1, ICAM-1)的表达增加来促进白细胞瘀滞。但有研究发现,VEGF 不同亚型的作用也不同,VEGF165a 能够促进血管生成,而 VEGF165b 则可抑制血管生成^[11]。因此,虽然目前抗 VEGF 治疗对抑制新生血管生成已有良好效果,但仍有患者对抗 VEGF 治疗不敏感,需进一步考虑其他相关治疗靶点。

2.2 PGF

PGF 是 VEGF 家族成员,可与 VEGF 受体 FLT1(即 VEGFR-1)结合来调控多种生物学过程^[12],但其不与 VEGFR-2 结合。在 DME 患者房水中,PGF 水平明显升高^[13];与黄斑裂孔(macular hole, MH)或黄斑前膜患者的玻璃体液相比,DR 患者玻璃体液中 PGF 也呈高表达状态,其中,PDR 患者 PGF 水平明显高于 NPDR 患者^[14],这提示随着病情进展,PGF 水平升高。并且,与活跃的 PDR 患者相比,静止的 PDR 患者玻璃体液中 PGF 水平较低^[12]。PGF 可能与 PDR 的活跃程度有关,PGF 水平降低可能有利于 PDR 维持稳定。研究证实,VEGF 和葡萄糖均可导致内皮细胞 PGF 的表达增强,其中 VEGF 主要通过 MARK 途径诱导 PGF 表达^[15],而葡萄糖则是通过 PKC 途径来诱导 PGF 表达^[16]。动物实验证明,当 PGF 受到抑制时,糖尿病小鼠的新生血管减少,微血管异常也得到改善^[17],这可能与 PGF 和 VEGFR-1 结合,导致游离的 VEGF 更多地与 VEGFR-2 结合有关^[14,17]。目前尚无以 PGF 为主要靶点的抗血管生成药物应用于临床 DME 的治疗,但临床应用成熟的融合蛋白类抗 VEGF 药物阿柏西普和康柏西普已被证实抗 VEGF 的同时也存在部分抗 PGF 作用^[17]。对 DME 患者的临床研究结果也显示,使用阿柏西普同时抗 VEGF 和 PGF 治疗比使用贝伐单抗和雷珠单抗单独抗 VEGF 治疗效果好^[18]。

2.3 半乳糖凝集素 1

半乳糖凝集素 1(galectin-1, Gal-1)是半乳糖结合凝集素蛋白家族成员之一,可与细胞表面糖蛋白或脂质结合,参与多个生理和病理过程,如炎症反应、免疫调节、细胞分化等,但是其无特定受体^[19]。Kanda 等^[20-21]研究结果显示,DME 患者和 PDR 患者房水中 Gal-1 水平较单纯白内障患者明显升高,提示 Gal-1 升高可能促进 DR 的发生。Ridano 等^[22]也发现 PDR 导致的新生血管性青光眼比 PDR 患者房水中的 Gal-1 浓度升高更明显,提示 Gal-1 可能与血管生成有关。在 PDR 患者玻璃体

液中 Gal-1 蛋白水平也呈升高趋势,但与 VEGF 水平不相关,表明 Gal-1 蛋白与 VEGF-A 可能是相互独立作用的细胞因子^[21],这或许是某些患者单纯抗 VEGF 治疗无效的原因之一。但也有研究表明,Gal-1 能够上调 Müller 细胞 VEGF 表达,同时能导致白细胞与人视网膜微血管内皮细胞(human retinal microvascular endothelial cells, HRMECs)黏附增强,并且,Gal-1 抑制剂 OTX008 能够抑制 VEGF 诱导的 HRMECs 迁移^[23]。阿柏西普可阻断 Gal-1 的血管生成作用,这可能与 Gal-1 和 VEGF-A 均可使 HRMECs 中的 VEGF-R2 磷酸化有关^[21]。

2.4 血管紧张素 1 和血管紧张素 2

糖尿病患者体内肾素-血管紧张素(angiotensin, Ang)-醛固酮系统被激活,导致机体 Ang 和醛固酮分泌增多。而局部炎症反应也可致视网膜内皮细胞分泌的 Ang2 表达增多^[24]。Ang1 和 Ang2 均是调节血管稳定性的重要细胞因子。Ang1 与内皮细胞存活和血管重建有关,并能够抑制白细胞迁移;而 Ang2 与 Ang1 相反,其在血管生长和炎症过程中发挥作用^[25]。Ang1 和 Ang2 均可与一种主要存在于血管内皮细胞上的酪氨酸激酶受体 Tie-2 结合来发挥其生物学效应,但 Ang2 能够抑制 Ang1-Tie-2 轴的活性^[24]。与健康对照组相比,NPDR 患者的房水中 Ang2 水平显著升高^[26]。Klaassen 等^[27]还检测出 PDR 患者玻璃体液中 Ang2 表达较非糖尿病患者增加,有视网膜前纤维血管膜患者 Ang2 水平较无视网膜前纤维血管膜患者显著升高,这提示玻璃体液中 Ang2 水平与 PDR 患者眼内纤维血管膜关系密切,以此推测随着 DR 向增殖期进展,Ang2 水平逐渐升高;同时他们还检测出在 PDR 患者中 Ang2 水平升高了近 20 倍,而 Ang1 水平仅升高了 3 倍,提示 PDR 患者玻璃体液中 Ang1 和 Ang2 的平衡被打破。这可能也是 PDR 患者增殖膜发生的重要机制,近期已有临床研究提出并强调了同时抑制 VEGF-A 和 Ang2 在治疗 DME 中的效果^[28],为 DME 的治疗提供了新的依据。

3 与炎症介质有关的细胞因子变化

3.1 肿瘤坏死因子 α

肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)是一种主要由活化的巨噬细胞和 Th 细胞产生的主要急性炎症介质。在 NPDR 患者房水中,TNF- α 水平明显高于未患 DR 的糖尿病患者,且 PDR 组的 TNF- α 水平高于 NPDR 组^[29]。相同发病年限的未患 DR 糖尿病患者与患 DR 的糖尿病患者相比,DR 组房水中 TNF- α 水平高于未患 DR 组;相同发病年限的 NPDR 和 PDR 患者,PDR 患者房水中 TNF- α 水平也高于 NPDR 患者^[30],这提示随着 DR 病程进展,房水中 TNF- α 水平呈升高趋势。但是在 DR 患者玻璃体液中,TNF- α 水平在不同研究中表现出不同的结果。Boss 等^[31]研究表明,DR 患者玻璃体液中 TNF- α 水平显著高于非糖尿病患者,但在 NPDR 患者玻璃体液中检测到的 TNF- α 水平高于 PDR 患者。而 Loukovaara 等^[32]研究结果则证明,NPDR 与 PDR 患者玻璃体液中 TNF- α 水平差异无统计学意义,他们推测这可能提示急性炎症或 T 细胞介导的反应不是 PDR 发病的主要机制。虽然 NPDR 与 PDR 患者玻璃体液中

TNF- α 水平存在争议,仍需进一步研究,但 DR 患者比非 DR 患者眼内液中 TNF- α 水平升高是较明确的,这也可能与视网膜缺氧导致 HIF-1 α 诱导 TNF- α 升高有关^[33]。有实验结果表明,TNF- α 不仅可以通 p38 MAPK 通路引起 BRB 功能破坏^[34],还可以诱导细胞凋亡,导致视网膜微血管细胞缺失^[35]。依那西普是抗 TNF- α 药物,但玻璃体腔注射依那西普对治疗难治性 DME 患者未获得有统计学意义的结果^[36]。抗 TNF- α 治疗的临床效果仍需进一步验证。

3.2 细胞间黏附分子 1

细胞间黏附分子 1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)可以介导白细胞与视网膜血管内皮细胞间的黏附,是炎性渗出的重要步骤。DME 患者房水和玻璃体液中 ICAM-1 水平较非糖尿病患者或糖尿病非 DR 患者升高,且升高程度与 DME 严重程度呈正相关^[37]。在有增殖膜的 PDR 患者中,有 82% 可在增殖膜中发现 ICAM-1 表达上调,且 PDR 患者玻璃体液中 ICAM-1 水平与非 DR 患者相比也升高^[38],这些结果均提示其可能参与了 DR 病程的进展,且与增殖膜形成有关。有研究显示,提高葡萄糖浓度会导致 ICAM-1 mRNA 和蛋白水平升高,并证明这一改变与 ICAM-1 的 N-糖基化有关,在使用能够抑制糖基化的衣霉素处理细胞之后,细胞表面 ICAM-1 水平降低^[39],但其临床应用仍需进一步研究。

3.3 血管内皮细胞黏附分子 1

血管内皮细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)是免疫球蛋白家族成员之一,主要在血管内皮和树突状细胞表达,是 DR 炎症机制中的重要炎症介质。TNF- α 能够诱导 VCAM-1 表达,参与血管重塑、内皮激活和功能障碍、白细胞浸润等多种病理过程^[40]。关于 DR 患者房水中 VCAM-1 的研究较少。在玻璃体液中,PDR 患者 VCAM-1 水平显著高于非糖尿病患者,但在校正玻璃体总蛋白浓度(玻璃体液 VCAM-1 浓度/玻璃体液蛋白比值)后,结果相反,PDR 患者 VCAM-1 浓度显著低于对照受试者^[41],这提示糖尿病患者的视网膜可能抑制 VCAM-1 表达,但其作用机制尚不明确。

3.4 单核细胞趋化蛋白 1

单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)是单核细胞和巨噬细胞的有效趋化因子,可以促进新生血管生成。在 DR 的发病过程中,MCP-1 可能通过活化白细胞和巨噬细胞黏附到血管内皮细胞,促进视网膜毛细血管阻塞来加重视网膜的缺血缺氧。PDR 患者房水和玻璃体液中 MCP-1 水平明显高于非糖尿病患者,且重度 NPDR 和 PDR 患者房水中 MCP-1 浓度比非糖尿病和轻度 NPDR 患者房水中的水平高^[42],这提示 MCP-1 参与了 DR 的病程进展。MCP-1 升高还可能与 DME 发生有关^[8]。但房水中 MCP-1 水平存在争议,有报道从 PDR 患者房水样本中检测到 MCP-1 水平低于非糖尿病患者^[43],MCP-1 在 DR 患者眼内液中的水平及其对病情进展的影响仍需继续研究。

3.5 转化生长因子 β

转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)与细胞的生长分化有关。有研究表明,TGF- β 可通过 2 种不同途径

调节血管生成:一方面与 ALK5 结合,激活 Smad 2/3 从而抑制内皮细胞生长和迁移;另一方面通过 ALK1 及其协同受体来诱导 Smad 1/5/8 依赖的转录反应进而促进内皮细胞增殖和血管生成^[44],但其信号转导机制在 DR 发病过程中的作用仍不明确。TGF- β 在 NPDR 患者房水中显著升高^[45],这种升高也可发生于 DR 患者全视网膜光凝术(panretinal photocoagulation, PRP)后^[46]。

3.6 白细胞介素 1 β

白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)与 DR 的关系已明确,其能够被 caspase-1(caspase-1 可通过装配为炎症小体来活化)诱导成熟,激活 MAPK 和核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路来参与炎症反应^[47]。IL-1 β 和 VEGF 在内皮细胞中相互促进,共同诱导新生血管生成^[48],这可能与 DR 进展有一定关系,抗 VEGF 治疗也有可能可以降低 IL-1 β 水平。有研究证明,未患 DR 的糖尿病患者房水样本中 IL-1 β 水平高于非糖尿病患者^[29],并且在相同患病年限的前提下,PDR 患者房水中 IL-1 β 水平明显高于 NPDR 患者^[30],PDR 患者玻璃体液中 IL-1 β 水平较非糖尿病患者或 NPDR 患者也明显升高^[49],提示 IL-1 β 水平与 DR 进展程度有关。卡那单抗是 IL-1 β 受体阻断剂,有研究发现,PDR 患者皮下注射卡那单抗时仅显示新生血管的中度消退,但在存在 DME 的 PDR 患者中表现为血管渗漏减少、黄斑水肿消退^[50]。这提示 IL-1 β 受体阻断剂有望成为 PDR,尤其是在伴有 DME 的 PDR 中的重要治疗靶点,但仍需大量研究来证明其疗效。

3.7 IL-6

IL-6 作为调节免疫反应和诱导急性炎症的重要因子参与 DR 的发病过程,近年来已成为治疗 DR 药物开发的潜在目标之一。DR 患者房水中 IL-6 水平与未患 DR 的糖尿病患者相比明显升高,且糖尿病非 DR 组较非糖尿病对照组 IL-6 水平也升高,而 PDR 组较 NPDR 组和非 DR 组升高更明显^[29],DME 患者与非 DME 患者相比升高更显著,且 VEGF-A 水平与 IL-6 水平不相关^[51]。但也有研究者持不同看法,Bozkurt 等^[52] 研究显示 PDR 患者房水中 IL-6 水平显著高于非糖尿病患者和未患 DR 的糖尿病患者,提示 IL-6 可能与 PDR 的发生关系更为密切。DR 患者玻璃体液中 IL-6 表达上调,并且有 DME 的 DR 患者玻璃体内 IL-6 平均水平更高^[53]。但与 MH 或黄斑前膜患者相比,玻璃体液中 IL-6 水平差异无统计学意义^[14]。IL-6 在眼内液中的水平及其在 DR 中的特异性仍需进一步研究证明。IL-6 在 DR 发病中的作用也存在争议,有研究者提出 IL-6 对糖尿病患者的视网膜存在保护作用,并猜测这可能与 IL-6 参与的不同信号转导通路有关^[54]。

3.8 IL-8

炎性细胞、内皮细胞和神经胶质细胞等均可产生 IL-8,IL-8 的主要作用是对中性粒细胞趋化和激活 T 细胞。相同发病年限的 DR 患者和未患 DR 的糖尿病患者相比,DR 患者房水中 IL-8 水平显著升高,且 PDR 组高于 NPDR 组^[30],这种升高也与 DME 的发生有关^[8]。由此可以推测,IL-8 很可能是促进 DR 进展及导致患者视力损害的重要细胞因子。PDR 患者玻璃体液中

IL-8 浓度也显著高于 MH 或视网膜前膜患者^[55],存在纤维血管增殖膜的 PDR 患者玻璃体内 IL-8 水平明显高于 NPDR 患者^[56],IL-8 可能是增殖膜形成的促进因子,对病情进展有推动作用。Yenihayat 等^[57] 研究发现,伴有视网膜下液的 DME 患者玻璃体液中 IL-8 水平显著高于视网膜前膜、MH 和无视网膜下液的 DME 患者,这提示炎症可能是 DME 视网膜下液形成的重要原因,为 DME 的治疗提供了理论依据。Schoenberger 等^[58] 研究发现,在玻璃体切割术前给予 PDR 患者 0.45% 酮咯酸氨丁三醇滴眼液治疗,可使房水和玻璃体液中的 IL-8 浓度降低。

3.9 IL-10

IL-10 也称细胞因子合成抑制因子,对巨噬细胞有去活化作用,还有显著抑制血管生成的作用,这种作用可能与 VEGF 表达下调有关^[49]。有研究发现,DR 患者房水中 IL-10 浓度较非糖尿病对照组明显升高,且随着 DR 的病情进展而逐渐升高,但增加趋势不明显^[29],这提示 IL-10 可能与其他介质相互作用,但在 DR 进展中不发挥主要作用。Mao 等^[49] 研究发现,PDR 患者玻璃体液中 IL-10 浓度明显高于无 PDR 对照组。也有研究发现,PDR 患者玻璃体液中 IL-10 水平显著高于 MH 或视网膜前膜患者^[59]。以此推测,IL-10 与视网膜前膜生成关系可能不大,而与 DR 患者向增殖期发展关系密切。研究表明,将 IL-10 基因转染的内皮祖细胞移植到糖尿病大鼠身上,能够促进视网膜血管修复,以此来抑制 NPDR 进展^[60],推测可能与 NF- κ B 信号通路被抑制有关。这为临床 NPDR 治疗提供了理论依据,但 IL-10 在 DR 中的具体作用仍需进一步研究。

4 DME 及 PDR 治疗后 DR 患者眼内液中细胞因子的变化

DME 和 PDR 常见的治疗方法主要包括抗 VEGF、糖皮质激素、激光光凝、手术治疗等。但是不同患者对不同治疗方法的敏感性不同,部分患者治疗后病情缓解缓慢,甚至未见缓解。要想将治疗效果发挥到最大程度,个性化治疗尤其重要。对患者眼内液细胞因子进行分析,选择敏感的治疗方法,将会使 DME 和 PDR 患者的临床症状缓解率大大提高。

4.1 DME 治疗后眼内液细胞因子变化

4.1.1 抗 VEGF 治疗后眼内液细胞因子变化 抗 VEGF 治疗对抑制新生血管、减少渗出有重要作用。有研究表明,对抗 VEGF 治疗反应良好的 DME 患者房水中 IL-6 和 IL-8 浓度较反应不佳的患者低^[61]。但在 2 个月 1 次(2 次抗 VEGF 治疗)的随访观察中,应答组 DME 患者房水中 ICAM-1、IL-10、MCP-1、PGF、TGF- β 2 和 VEGF 浓度较未治疗前均显著下降,IL-6、IL-8 和 VCAM-1 浓度无显著变化^[62]。不同抗 VEGF 药物对细胞因子的影响也不同。DME 患者首次康柏西普玻璃体腔注药治疗后 1 个月取房水检测发现,除 VEGF 下降之外,其余炎症因子无明显改变^[63]。但也有研究发现,在 PDR 患者接受康柏西普玻璃体腔注射后 1 周,房水中 VEGF-A、VEGF-B 和 PGF 水平均较治疗前显著降低^[10,64],以此推测康柏西普除了能够抗 VEGF 之外,对 PGF 也有一定的靶向作用。Mastropasqua 等^[65] 研究发现,DME 患者在接受阿柏西普玻璃体腔注药后,房水中 VEGF、

IL-6、IL-5、IL-1 β 、IP-10 均显著降低,具体作用机制仍不明确,可能与 VEGF 参与的各项级联反应有关。每例 DME 患者每月接受 1 次雷珠单抗 0.5 mg 玻璃体腔注射治疗,持续 2 个月,取治疗 2 次后的房水和治疗前的房水进行对比分析,发现 VEGF、IL-6、PGF、ICAM-1、MCP-1 水平分别下降了 97%、63%、51%、15% 和 6%^[66]。雷珠单抗是对 VEGF 具有特异性的重组人源化单克隆抗体,其治疗后多种细胞因子水平下调可能与不同信号通路的激活及细胞因子间的不同作用机制有关。

4.1.2 糖皮质激素治疗后眼内液细胞因子变化 虽然糖皮质激素在 DME 治疗过程中有较多的并发症,但抗 VEGF 治疗对炎症因子的抑制作用仍十分有限,地塞米松、曲安奈德 (triamcinolone acetonide, TA) 等糖皮质激素可以弥补这方面的不足,并且对神经损伤也有一定的修复作用。Figueras-Roca 等^[67]发现 DME 患者地塞米松注射后 8 周房水中干扰素诱导蛋白 10 (IFN- γ inducible protein 10, IP-10) 和 MCP-1 水平均较注射前显著降低,而 DME 复发时的 IL-6、IL-8、IP-10 和 MCP-1 水平均显著高于注射后 8 周,这表明地塞米松可能对 IP-10 和 MCP-1 有抑制作用,而 IL-6、IL-8、IP-10 和 MCP-1 也与 DME 的复发有关。也有研究发现,对玻璃体腔注射贝伐单抗和地塞米松治疗均无效的患者房水中 IL-1 β 水平也显著升高^[68]。IL-1 β 的表达可能无法被贝伐单抗及地塞米松抑制,这也可能是病情无法控制的重要原因。Yu 等^[69]研究发现,TA+贝伐单抗联合治疗的患者治疗后 1 个月房水中 MCP-1、血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor AA, PDGF-AA) 和 VEGF 水平均显著降低,而 IL-8 水平升高,但仅有贝伐单抗治疗的患者房水中仅 VEGF 水平降低,并且降低幅度大于联合治疗组。他们推测,尽管联合治疗降低了 MCP-1、PDGF-AA 和 VEGF 水平,但却上调了 IL-8 水平,这可能是联合治疗方案的临床局限性。

4.1.3 微脉冲激光治疗后眼内液细胞因子变化 微脉冲激光作用于 RPE 细胞,不产生肉眼可见的激光斑,也不会产生瘢痕,可以消退黄斑水肿。DME 患者接受微脉冲激光治疗不一定能提高视力,但可促进水肿消退,同时尽可能保持其原有视力。Midena 等^[70]发现 DME 患者接受微脉冲激光治疗后第 1 个月房水中 β 2 微球蛋白、 β 神经生长因子、碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF)、ICAM-1、巨噬细胞炎症蛋白 1 α (macrophage inflammatory protein 1 α , MIP1 α)、MIP3 β 、受激活调节正常 T 细胞表达和分泌因子、神经营养因子 4、组织金属蛋白酶抑制因子 3 (tissue inhibitors of metalloproteinase 3, TIMP3) 较基线减少;第 3 个月时嗜酸性粒细胞趋化因子 2 和 VEGF 与基线相比也减少;第 12 个月时 bFGF、ICAM-2、MCP1、MIP3 β 、TIMP2、TIMP3、TIMP4、VCAM-1、VEGF 均显著减少。这提示微脉冲激光在一定程度上能够降低某些细胞因子水平,可能是激光治疗有效的另一个方面。也有研究证明,与对照组相比,在治疗前 DME 患者房水中色素上皮衍生因子浓度降低、促红细胞生成素升高,但在微脉冲激光治疗后,2 种分子的浓度均保持稳定^[71]。

4.2 PDR 治疗后眼内液细胞因子变化

4.2.1 玻璃体切割术前辅助抗 VEGF 治疗后玻璃体液细胞

因子变化 抗 VEGF 作为 PDR 玻璃体切割术前的辅助治疗,在减少术中出血、缩短手术时间、提高预后等方面成效显著。研究显示,玻璃体切割术前 1 周玻璃体腔内注射康柏西普能够显著降低玻璃体中 VEGF 水平,但 PGF 水平无明显改变^[64]。Li 等^[72]研究发现,术前 7 d 和 14 d 玻璃体腔注射康柏西普可使玻璃体中 VEGF 浓度下降,眼内出血率显著降低,手术时间明显缩短。有研究证明,PDR 患者在使用贝伐单抗治疗后,视网膜纤维化程度加重,分析可能与玻璃体液中结缔组织生长因子与 VEGF 的比值改变有关^[73]。与对照组相比,活动期 PDR 患者术前无论是否使用贝伐单抗,玻璃体液中 PGF 水平均比对照组高,而活动期的 PDR 患者以术前是否接受贝伐单抗治疗分组,组间比较结果显示 PGF 水平差异无统计学意义^[12],这表明贝伐单抗可能对 PGF 水平无明显影响。Yan 等^[74]研究发现,未接受雷珠单抗治疗的 PDR 患眼玻璃体液中 VEGF 水平最高,玻璃体切割术前 7 d 接受雷珠单抗治疗的患眼 VEGF 水平低于术前 3~7 d 接受雷珠单抗治疗的患眼;术前 3~7 d 接受雷珠单抗治疗的患眼 ICAM-1 水平最高,术前 7 d 接受雷珠单抗治疗的患眼 ICAM-1 水平低于未接受雷珠单抗治疗的 PDR 患眼。这说明在玻璃体内注射雷珠单抗治疗早期可能会出现炎症反应,约 1 周炎症反应消退后,此时雷珠单抗可发挥较好的疗效。Raczyńska 等^[75]在术前接受阿柏西普治疗的 PDR 患者玻璃体液中检测到 IL-12p70、TNF、IL-10 和 IL-1 β 浓度均显著降低,未接受阿柏西普治疗的 PDR 患者玻璃体液中 IL-8 水平则显著升高。阿柏西普对 IL-8 可能有一定影响,但其机制仍不十分明确,可能与多种细胞因子的共同作用有关。关于抗 VEGF 药物治疗前后眼内液细胞因子的改变,仍需大量研究来证明。这些细胞因子的改变对评估患者对药物的敏感性有重要作用,同时也为患者的个性化治疗提供了可能。

4.2.2 PRP 治疗后眼内液细胞因子变化 激光光凝治疗能使视网膜新陈代谢减弱,改善其缺血缺氧状态,并且加强脉络膜与视网膜的贴附,有利于脉络膜为视网膜供氧,同时可使视网膜广泛瘢痕化,从而改善黄斑区供氧。未发生 DME 的 PDR 患者经 PRP 治疗多数可保持有用视力,但也可引起短暂的黄斑水肿。对双眼均为高危 PDR 的 14 例患者玻璃体液进行研究,PRP 治疗眼玻璃体液 IL-6 水平显著高于对照眼^[76],这提示 PRP 治疗后黄斑水肿的发生可能与炎症反应有很大关系。Shimura 等^[77]也证实了这一观点,他们认为 PRP 治疗后的黄斑水肿与玻璃体液中 IL-6 有关,而与 VEGF 无关。研究显示,9 例未行 PRP 治疗的 PDR 患者玻璃体液中均存在活性基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase 2, MMP-2),4 例检测到 MMP-9;PRP 治疗后 6 例存在 MMP-2,均检测不到 MMP-9^[78],表明 PRP 治疗能够降低 MMP-2 及 MMP-9 的表达。

4.2.3 玻璃体切割术后眼内液细胞因子改变 玻璃体切割术是治疗晚期 PDR 的有效方法,但术后存在新生血管生成可能。研究表明,PDR 患者手术时和术后 5~36 d 行气液交换时,玻璃体液中 VEGF 一直维持在较高水平^[79],推测即使在玻璃体切割术后,仍有 VEGF 不断分泌,这可能是术后新生血管生成的原因。在 14 例需要再次手术的 PDR 患者玻璃体液中,MCP-1、

IL-6 和 IL-8 浓度均高于初次玻璃体切割时,有纤维增生的患眼 MCP-1、IL-6、IL-8 水平高于无纤维增生眼^[80],表明玻璃体切割手术可能会导致眼内环境平衡被打破,进而导致各种细胞因子表达失调,其中 MCP-1、IL-6 和 IL-8 水平升高可能是术后纤维增生的原因。Wang 等^[81]发现,PDR 组眼内液中 TNF 配体相关分子 1A(TNF ligand-related molecule 1A, TL1A)水平显著高于 MH 对照组;PDR 组眼内液中 VEGF、IL-6、IL-8、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 等细胞因子水平也明显高于对照组,其中 MCP-1 和 MIP-1 α 与眼内 TL1A 水平呈正相关,这说明眼内液中 TL1A 水平可能是预测玻璃体切割术后 PDR 进展的重要因子。Yoshida 等^[82]发现 PDR 患者玻璃体切割术后 7 个月玻璃体液中 MCP-1 和 IL-6 水平较术前升高,而 IL-8 水平则降低。

5 小结

综上所述,DR 患者眼内液中血管生成及炎症有关细胞因子不同的表达水平提示它们存在着复杂的相互作用和联系,共同推动了 DR 病程进展,并且在各项治疗手段中,细胞因子也发生了不同改变,这为治疗后并发症的发生提供了预测手段,也为解释预后提供了理论依据。目前,尚有患者在多次常规治疗后病情得不到控制,如存在黄斑水肿复发、增殖膜生成等情况,严重危害患者视力,因此,精准治疗在此时显得尤为重要。眼内液细胞因子检测是一种新兴检测技术,该项检测手段虽存在价格昂贵、取材不便等局限,但能直观反映出患者眼内环境改变,对这些细胞因子的深入研究有望为临床治疗 DR 提供新思路 and 个性化治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cai S, Bressler NM. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema; recent clinically relevant findings from DRCR. net Protocol T [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017, 28 (6) : 636-643. DOI:10.1097/ICU.0000000000000424.
- [2] Urias EA, Urias GA, Monickaraj F, et al. Novel therapeutic targets in diabetic macular edema; beyond VEGF [J]. *Vision Res*, 2017, 139 : 221-227. DOI:10.1016/j.visres.2017.06.015.
- [3] Wang W, Lo A. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (6) : 1816 [2024-01-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6032159/>. DOI:10.3390/ijms19061816.
- [4] Whitehead M, Wickremasinghe S, Osborne A, et al. Diabetic retinopathy: a complex pathophysiology requiring novel therapeutic strategies [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2018, 18 (12) : 1257-1270. DOI:10.1080/14712598.2018.1545836.
- [5] Simó R, Hernández C. Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25 (1) : 23-33. DOI:10.1016/j.tem.2013.09.005.
- [6] Holmes DI, Zachary I. The vascular endothelial growth factor (VEGF) family: angiogenic factors in health and disease [J/OL]. *Genome Biol*, 2005, 6 (2) : 209 [2024-01-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC551528/>. DOI:10.1186/gb-2005-6-2-209.
- [7] 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.
- [8] Wu J, Zhong Y, Yue S, et al. Aqueous humor mediator and cytokine aberrations in diabetic retinopathy and diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis [J/OL]. *Dis Markers*, 2019, 2019 : 6928524 [2024-01-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6906842/>. DOI:10.1155/2019/6928524.
- [9] Murakami T, Frey T, Lin C, et al. Protein kinase c β phosphorylates occludin regulating tight junction trafficking in vascular endothelial growth factor-induced permeability *in vivo* [J]. *Diabetes*, 2012, 61 (6) : 1573-1583. DOI:10.2337/db11-1367.
- [10] Zhang X, Wu J, Wu C, et al. Comparison of aqueous humor levels of PIGF and VEGF in proliferative diabetic retinopathy before and after intravitreal conbercept injection [J/OL]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 162 : 108083 [2024-01-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32057965/>. DOI:10.1016/j.diabres.2020.108083.
- [11] Paine SK, Mondal LK, Borah PK, et al. Pro- and antiangiogenic VEGF and its receptor status for the severity of diabetic retinopathy [J]. *Mol Vis*, 2017, 23 : 356-363.
- [12] Al Kahtani E, Xu Z, Al Rashaed S, et al. Vitreous levels of placental growth factor correlate with activity of proliferative diabetic retinopathy and are not influenced by bevacizumab treatment [J]. *Eye (Lond)*, 2017, 31 (4) : 529-536. DOI:10.1038/eye.2016.246.
- [13] Ando R, Noda K, Namba S, et al. Aqueous humour levels of placental growth factor in diabetic retinopathy [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2014, 92 (3) : e245-246 [2024-01-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23910830/>. DOI:10.1111/aos.12251.
- [14] Tsai T, Kuehn S, Tsiampalis N, et al. Anti-inflammatory cytokine and angiogenic factors levels in vitreous samples of diabetic retinopathy patients [J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13 (3) : e0194603 [2024-01-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29584759/>. DOI:10.1371/journal.pone.0194603.
- [15] Zhao B, Cai J, Boulton M. Expression of placenta growth factor is regulated by both VEGF and hyperglycaemia via VEGFR-2 [J]. *Microvasc Res*, 2004, 68 (3) : 239-246. DOI:10.1016/j.mvr.2004.07.004.
- [16] Jiao W, Ji JF, Xu W, et al. Distinct downstream signaling and the roles of VEGF and PIGF in high glucose-mediated injuries of human retinal endothelial cells in culture [J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1) : 15339 [2024-01-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6814860/>. DOI:10.1038/s41598-019-51603-0.
- [17] Nguyen QD, De Falco S, Behar-Cohen F, et al. Placental growth factor and its potential role in diabetic retinopathy and other ocular neovascular diseases [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2018, 96 (1) : e1-e9 [2024-01-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5811779/>. DOI:10.1111/aos.13325.
- [18] 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.
- [19] Yang N, Zhang W, He T, et al. Silencing of galectin-1 inhibits retinal neovascularization and ameliorates retinal hypoxia in a murine model of oxygen-induced ischemic retinopathy [J]. *Exp Eye Res*, 2017, 159 : 1-15. DOI:10.1016/j.exer.2017.02.015.
- [20] Kanda A, Dong Y, Noda K, et al. Advanced glycation endproducts link inflammatory cues to upregulation of galectin-1 in diabetic retinopathy [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1) : 16168 [2024-01-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5464805/>. DOI:10.1038/s41598-017-16499-8.
- [21] Kanda A, Noda K, Saito W, et al. Aflibercept traps galectin-1, an angiogenic factor associated with diabetic retinopathy [J/OL]. *Sci Rep*, 2015, 5 : 17946 [2024-01-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4648523/>. DOI:10.1038/srep17946.
- [22] Ridano ME, Subirada PV, Paz MC, et al. Galectin-1 expression imprints a neurovascular phenotype in proliferative retinopathies and delineates responses to anti-VEGF [J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8 (20) : 32505-32522 [2024-01-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5464805/>. DOI:10.18632/oncotarget.17129.

- [23] Abu El-Asrar AM, Ahmad A, Allegaert E, et al. Galectin-1 studies in proliferative diabetic retinopathy [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2020, 98(1) : e1-e12 [2024-01-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31318490/>. DOI: 10. 1111/aos. 14191.
- [24] Saharinen P, Eklund L, Alitalo K. Therapeutic targeting of the angiopoietin-TIE pathway [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(9) : 635-661. DOI: 10. 1038/nrd. 2016. 278.
- [25] Khalaf N, Helmy H, Labib H, et al. Role of angiopoietins and tie-2 in diabetic retinopathy [J]. *Electron Physician*, 2017, 9(8) : 5031-5035. DOI: 10. 19082/5031.
- [26] Tayyari F, Khuu LA, Sivak JM, et al. Retinal blood oxygen saturation and aqueous humour biomarkers in early diabetic retinopathy [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2019, 97(5) : e673-e679 [2024-01-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30690929/>. DOI: 10. 1111/aos. 14016.
- [27] Klaassen I, de Vries EW, Vogels I, et al. Identification of proteins associated with clinical and pathological features of proliferative diabetic retinopathy in vitreous and fibrovascular membranes [J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(11) : e0187304 [2024-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5667868/>. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0187304.
- [28] Sahní J, Patel SS, Dugel PU, et al. Simultaneous inhibition of angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor-a with faricimab in diabetic macular edema: BOULEVARD phase 2 randomized trial [J]. *Ophthalmology*, 2019, 126(8) : 1155-1170. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2019. 03. 023.
- [29] Wu H, Hwang DK, Song X, et al. Association between aqueous cytokines and diabetic retinopathy stage [J/OL]. *J Ophthalmol*, 2017, 2017 : 9402198 [2024-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5478856/>. DOI: 10. 1155/2017/9402198.
- [30] Feng S, Yu H, Yu Y, et al. Levels of inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17A, and TNF- α in aqueous humour of patients with diabetic retinopathy [J/OL]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018 : 8546423 [2024-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5904804/>. DOI: 10. 1155/2018/8546423.
- [31] Boss JD, Singh PK, Pandya HK, et al. Assessment of neurotrophins and inflammatory mediators in vitreous of patients with diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(12) : 5594-5603. DOI: 10. 1167/iovs. 17-21973.
- [32] Loukovaara S, Piippo N, Kinnunen K, et al. NLRP3 inflammasome activation is associated with proliferative diabetic retinopathy [J]. *Acta Ophthalmol*, 2017, 95(8) : 803-808. DOI: 10. 1111/aos. 13427.
- [33] Gao X, Li Y, Wang H, et al. Inhibition of HIF-1 α decreases expression of pro-inflammatory IL-6 and TNF- α in diabetic retinopathy [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2017, 95(8) : e746-e750 [2024-01-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27288252/>. DOI: 10. 1111/aos. 13096.
- [34] Shirasawa M, Sonoda S, Terasaki H, et al. TNF- α disrupts morphologic and functional barrier properties of polarized retinal pigment epithelium [J]. *Exp Eye Res*, 2013, 110 : 59-69. DOI: 10. 1016/j. exer. 2013. 02. 012.
- [35] Behl Y, Krothapalli P, Desta T, et al. Diabetes-enhanced tumor necrosis factor-alpha production promotes apoptosis and the loss of retinal microvascular cells in type 1 and type 2 models of diabetic retinopathy [J]. *Am J Pathol*, 2008, 172(5) : 1411-1418. DOI: 10. 2353/ajpath. 2008. 071070.
- [36] Tsilimbaris MK, Panagiotoglou TD, Charisis SK, et al. The use of intravitreal etanercept in diabetic macular oedema [J]. *Semin Ophthalmol*, 2007, 22(2) : 75-79. DOI: 10. 1080/08820530701418243.
- [37] 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.
- [38] Adamiec-Mroczek J, Oficjalska-Młyńczak J. Assessment of selected adhesion molecule and proinflammatory cytokine levels in the vitreous body of patients with type 2 diabetes—role of the inflammatory-immune process in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008, 246(12) : 1665-1670. DOI: 10. 1007/s00417-008-0868-6.
- [39] Liu K, Liu H, Zhang Z, et al. The role of N-glycosylation in high glucose-induced upregulation of intercellular adhesion molecule-1 on bovine retinal endothelial cells [J]. *Acta Ophthalmol*, 2016, 94(4) : 353-357. DOI: 10. 1111/aos. 13028.
- [40] Tamhane M, Cabrera-Ghayouri S, Abelian G, et al. Review of biomarkers in ocular matrices: challenges and opportunities [J/OL]. *Pharm Res*, 2019, 36(3) : 40 [2024-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6344398/>. DOI: 10. 1007/s11095-019-2569-8.
- [41] Hernández C, Burgos R, Cantón A, et al. Vitreous levels of vascular cell adhesion molecule and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy: a case-control study [J]. *Diabetes Care*, 2001, 24(3) : 516-521. DOI: 10. 2337/diacare. 24. 3. 516.
- [42] Oh IK, Kim SW, Oh J, et al. Inflammatory and angiogenic factors in the aqueous humor and the relationship to diabetic retinopathy [J]. *Curr Eye Res*, 2010, 35(12) : 1116-1127. DOI: 10. 3109/02713683. 2010. 510257.
- [43] Yu Y, Zhang J, Zhu R, et al. The profile of angiogenic factors in vitreous humor of the patients with proliferative diabetic retinopathy [J]. *Curr Mol Med*, 2017, 17(4) : 280-286. DOI: 10. 2174/1566524017666171106111440.
- [44] Goumans MJ, Valdimarsdottir G, Itoh S, et al. Balancing the activation state of the endothelium via two distinct TGF-beta type I receptors [J]. *EMBO J*, 2002, 21(7) : 1743-1753. DOI: 10. 1093/emboj/21. 7. 1743.
- [45] Khuu LA, Tayyari F, Sivak JM, et al. Aqueous humour concentrations of TGF- β , PLGF and FGF-1 and total retinal blood flow in patients with early non-proliferative diabetic retinopathy [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2017, 95(3) : e206-e211 [2024-01-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5373930/>. DOI: 10. 1111/aos. 13230.
- [46] Yamamoto N, Itonaga K, Marunouchi T, et al. Concentration of transforming growth factor beta2 in aqueous humor [J]. *Ophthalmic Res*, 2005, 37(1) : 29-33. DOI: 10. 1159/000083019.
- [47] Kowluru RA, Odenbach S. Role of interleukin-1beta in the pathogenesis of diabetic retinopathy [J]. *Br J Ophthalmol*, 2004, 88(10) : 1343-1347. DOI: 10. 1136/bjo. 2003. 038133.
- [48] Carmi Y, Dotan S, Rider P, et al. The role of IL-1 β in the early tumor cell-induced angiogenic response [J]. *J Immunol*, 2013, 190(7) : 3500-3509. DOI: 10. 4049/jimmunol. 1202769.
- [49] Mao C, Yan H. Roles of elevated intravitreal IL-1 β and IL-10 levels in proliferative diabetic retinopathy [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2014, 62(6) : 699-701. DOI: 10. 4103/0301-4738. 136220.
- [50] 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.
- [51] Chen H, Zhang X, Liao N, et al. Assessment of biomarkers using multiplex assays in aqueous humor of patients with diabetic retinopathy [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2017, 17(1) : 176 [2024-01-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5625688/>. DOI: 10. 1186/s12886-017-0572-6.
- [52] Bozkurt E, Çakır B, Çelik E, et al. Correlation of the aqueous humor total antioxidant capacity, total oxidant status, and levels of IL-6 and VEGF with diabetic retinopathy status [J]. *Arq Bras Oftalmol*, 2019, 82(2) : 136-140. DOI: 10. 5935/0004-2749. 20190021.
- [53] Mocan MC, Kadayifcilar S, Eldem B. Elevated intravitreal interleukin-6 levels in patients with proliferative diabetic retinopathy [J]. *Can J Ophthalmol*, 2006, 41(6) : 747-752. DOI: 10. 3129/i06-070.
- [54] Coughlin BA, Trombley BT, Mohr S. Interleukin-6 (IL-6) mediates protection against glucose toxicity in human Müller cells via activation of VEGF-A signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 517(2) : 227-232. DOI: 10. 1016/j. bbrc. 2019. 07. 044.
- [55] Koskela UE, Kuusisto SM, Nissinen AE, et al. High vitreous

- concentration of IL-6 and IL-8, but not of adhesion molecules in relation to plasma concentrations in proliferative diabetic retinopathy [J]. *Ophthalmic Res*, 2013, 49(2) : 108–114. DOI: 10.1159/000342977.
- [56] Katagiri M, Shoji J, Inada N, et al. Evaluation of vitreous levels of advanced glycation end products and angiogenic factors as biomarkers for severity of diabetic retinopathy [J]. *Int Ophthalmol*, 2018, 38(2) : 607–615. DOI: 10.1007/s10792-017-0499-1.
- [57] Yenihayat F, Özkan B, Kasap M, et al. Vitreous IL-8 and VEGF levels in diabetic macular edema with or without subretinal fluid [J]. *Int Ophthalmol*, 2019, 39(4) : 821–828. DOI: 10.1007/s10792-018-0874-6.
- [58] Schoenberger SD, Kim SJ, Shah R, et al. Reduction of interleukin 8 and platelet-derived growth factor levels by topical ketorolac, 0.45%, in patients with diabetic retinopathy [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132(1) : 32–37. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.6203.
- [59] Takeuchi M, Sato T, Tanaka A, et al. Elevated levels of cytokines associated with Th2 and Th17 cells in vitreous fluid of proliferative diabetic retinopathy patients [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(9) : e0137358 [2024-01-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4564282/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0137358.
- [60] Wang Y, Fan L, Meng X, et al. Transplantation of IL-10-transfected endothelial progenitor cells improves retinal vascular repair via suppressing inflammation in diabetic rats [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2016, 254(10) : 1957–1965. DOI: 10.1007/s00417-016-3427-6.
- [61] Udaondo P, Hernández C, Briansó-Llort L, et al. Usefulness of liquid biopsy biomarkers from aqueous humor in predicting anti-VEGF response in diabetic macular edema: results of a pilot study [J/OL]. *J Clin Med*, 2019, 8(11) : 1841 [2024-01-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6912573/>. DOI: 10.3390/jcm8111841.
- [62] 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.
- [63] Wei Q, Wan Z, Hu Y, et al. Cytokine and chemokine profile changes in patients after intravitreal conbercept injection for diabetic macular edema [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13 : 4367–4374. DOI: 10.2147/DDDT.S222004.
- [64] Zhou J, Liu Z, Chen M, et al. Concentrations of VEGF and PIGF decrease in eyes after intravitreal conbercept injection [J]. *Diabetes Ther*, 2018, 9(6) : 2393–2398. DOI: 10.1007/s13300-018-0527-9.
- [65] Mastropasqua R, D'Aloisio R, Di Nicola M, et al. Relationship between aqueous humor cytokine level changes and retinal vascular changes after intravitreal aflibercept for diabetic macular edema [J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1) : 16548 [2024-01-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6224583/>. DOI: 10.1038/s41598-018-35036-9.
- [66] 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.
- [67] Figueras-Roca M, Sala-Puigdollers A, Alforja S, et al. Aqueous humor 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.
- [68] Choi MY, Jee D, Kwon JW. Characteristics of diabetic macular edema patients refractory to anti-VEGF treatments and a dexamethasone implant [J/OL]. *PLoS One*, 2019, 14(9) : e0222364 [2024-01-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6742354/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0222364.
- [69] 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.
- [70] Midena E, Micera A, Frizziero L, et al. Sub-threshold micropulse laser treatment reduces inflammatory biomarkers in aqueous humour of diabetic patients with macular edema [J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1) : 10034 [2024-01-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6624368/>. DOI: 10.1038/s41598-019-46515-y.
- [71] Midena E, Bini S, Frizziero L, et al. Aqueous humour concentrations of PEDF and erythropoietin are not influenced by subthreshold micropulse laser treatment of diabetic macular edema [J/OL]. *Biosci Rep*, 2019, 39(6) : BSR20190328 [2024-01-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6579974/>. DOI: 10.1042/BSR20190328.
- [72] Li B, Li MD, Ye JJ, et al. Vascular endothelial growth factor concentration in vitreous humor of patients with severe proliferative diabetic retinopathy after intravitreal injection of conbercept as an adjunctive therapy for vitrectomy [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(6) : 664–669. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000687.
- [73] Van Geest RJ, Lesnik-Oberstein SY, Tan HS, et al. A shift in the balance of vascular endothelial growth factor and connective tissue growth factor by bevacizumab causes the angiofibrotic switch in proliferative diabetic retinopathy [J]. *Br J Ophthalmol*, 2012, 96(4) : 587–590. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-301005.
- [74] Yan Y, Zhu L, Hong L, et al. The impact of ranibizumab on the level of intercellular adhesion molecule type 1 in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy [J]. *Acta Ophthalmol*, 2016, 94(4) : 358–364. DOI: 10.1111/aos.12806.
- [75] Raczynska D, Lisowska KA, Pietruczuk K, et al. The level of cytokines in the vitreous body of severe proliferative diabetic retinopathy patients undergoing posterior vitrectomy [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(27) : 3276–3281. DOI: 10.2174/1381612824666180926110704.
- [76] Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, et al. Panretinal photocoagulation induces pro-inflammatory cytokines and macular thickening in high-risk proliferative diabetic retinopathy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2009, 247(12) : 1617–1624. DOI: 10.1007/s00417-009-1147-x.
- [77] Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, et al. Panretinal-photocoagulation before pars plana vitrectomy influences vitreous level of interleukin-6 but not of vascular endothelial growth factor in patients with diabetic retinopathy [J]. *Int J Biomed Sci*, 2007, 3(1) : 31–37.
- [78] Sánchez MC, Luna JD, Barcelona PF, et al. Effect of retinal laser photocoagulation on the activity of metalloproteinases and the alpha(2)-macroglobulin proteolytic state in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy [J]. *Exp Eye Res*, 2007, 85(5) : 644–650. DOI: 10.1016/j.exer.2007.07.018.
- [79] Itakura H, Kishi S, Kotajima N, et al. Persistent secretion of vascular endothelial growth factor into the vitreous cavity in proliferative diabetic retinopathy after vitrectomy [J]. *Ophthalmology*, 2004, 111(10) : 1880–1884. DOI: 10.1016/j.ophtha.2004.03.035.
- [80] Yoshida S, Kobayashi Y, Nakao S, et al. Differential association of elevated inflammatory cytokines with postoperative fibrous proliferation and neovascularization after unsuccessful vitrectomy in eyes with proliferative diabetic retinopathy [J]. *Clin Ophthalmol*, 2017, 11 : 1697–1705. DOI: 10.2147/OPHT.S141821.
- [81] Wang T, Li J, Xie R, et al. Intraocular tumour necrosis factor ligand related molecule 1 A links disease progression of proliferative diabetic retinopathy after primary vitrectomy [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2020, 47(6) : 966–976. DOI: 10.1111/1440-1681.13284.
- [82] Yoshida S, Kubo Y, Kobayashi Y, et al. Increased vitreous concentrations of MCP-1 and IL-6 after vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy: possible association with postoperative macular oedema [J]. *Br J Ophthalmol*, 2015, 99(7) : 960–966. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-306366.

(收稿日期:2024-01-25 修回日期:2024-07-04)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)