

细胞因子与视网膜静脉阻塞的研究进展

杨瑞芳¹, 杜红艳²

作者单位:¹(014040)中国内蒙古自治区包头市,包头医学院研究生学院;²(010017)中国内蒙古自治区呼和浩特市,内蒙古自治区人民医院眼科

作者简介:杨瑞芳,在读硕士研究生,主治医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:杜红艳,硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼底病、眼肌。 dhynmg@163.com

收稿日期:2016-08-17 修回日期:2016-11-25

Research progress in cytokines and retinal vein occlusion

Rui-Fang Yang¹, Hong-Yan Du²

¹Graduate School, Baotou Medical University, Baotou 014040, Inner Mongolia Autonomous Region, China;²Department of Ophthalmology, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Correspondence to: Hong - Yan Du. Department of Ophthalmology, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China. dhynmg@163.com

Received:2016-08-17 Accepted:2016-11-25

Abstract

• Retinal vein occlusion is the most common retinal vascular disease. Macular edema and retinal ischemia is the main cause of vision loss. The occurrence and development of retinal vein occlusion is the pathophysiological process many factors involve in. With the progress of cytobiology and molecular biology technology, detecting the levels of cytokines have become an important aspect in the study of retinal vein occlusion. The article illustrates cytokines associated with retinal vein occlusion and mentions the prospects in the future.

• **KEYWORDS:** cytokine; retinal vein occlusion; macular edema

Citation: Yang RF, Du HY. Research progress in cytokines and retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(1):72-75

摘要

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是常见的视网膜血管性疾病,黄斑水肿和视网膜缺血是患者视力下降的主要原因。视网膜静脉阻塞的发生和发展,是多种因素参与的病理生理过程。随着细胞生物学和分子生物

学技术的进展,检测细胞因子的水平已成为视网膜静脉阻塞研究中的一个重要方面。本文就与视网膜静脉阻塞相关的细胞因子进行综述。

关键词:细胞因子;视网膜静脉阻塞;黄斑水肿

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.1.18

引用:杨瑞芳,杜红艳. 细胞因子与视网膜静脉阻塞的研究进展. 国际眼科杂志 2017;17(1):72-75

0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)分为视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)和视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO),在视网膜血管性疾病中位居第二,仅次于糖尿病性视网膜病变。RVO的病因和发病机制目前仍不十分清楚。RVO的发生和发展,是多种因素参与的病理生理过程。RVO发生时,视网膜静脉血液回流受阻,血管内压力升高;与此同时,静脉受阻产生毛细血管无灌注和组织缺血,致使一些细胞因子(cytokine, CK)如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的释放,血-视网膜屏障被破坏,血管通透性增加^[1],从而导致黄斑水肿(macular edema, ME)。RVO继发黄斑水肿和视网膜缺血是导致患者视力下降的最主要原因。随着细胞生物学和分子生物学技术的进展,CK在RVO中的作用已被越来越多的学者所关注。

细胞因子属于小分子量的可溶性蛋白质,由免疫原、丝裂原或其他因子刺激细胞所产生,在调节固有免疫和适应性免疫应答,刺激造血,促进细胞凋亡,直接杀伤靶细胞,以及促进创伤的修复等方面发挥着重要的作用。细胞因子根据其主要功能不同可分为白细胞介素(interleukin, IL)、干扰素(interferon, IFN)、肿瘤坏死因子超家族(tumor necrosis factor, TNF)、集落刺激因子(colony stimulating factor, CSF)、趋化因子(chemokine family)、生长因子(growth factor, GF)、转化生长因子- β (transforming growth factor, TGF- β)家族等。细胞因子具有多效性、重叠性、拮抗性或协同性等特点,在体内以自分泌、旁分泌或内分泌的形式发挥作用。众多的细胞因子形成了十分复杂的细胞因子调节网络,在人体内相互促进或相互制约,参与人体的多种重要的生理功能。

1 生长因子

生长因子在刺激细胞生长方面发挥着重要的作用。目前已知与视网膜静脉阻塞发生发展密切相关的生长因子有:血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)等。

1.1 血管内皮生长因子 VEGF又称血管通透因子,具有

促进血管通透性增加、细胞外基质变性、血管内皮细胞迁移、增殖和血管形成等作用。VEGF 家族包括胎盘生长因子(placental growth factor, PGF)、VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 和 VEGF-E,其中对 VEGF-A 研究得最深入。VEGF 基因经过转录水平剪接,产生数种变异体,目前较为肯定的有四种,根据其氨基酸的长短依次命名为 VEGF206、VEGF189、VEGF165 和 VEGF121。VEGF206 和 VEGF189 由细胞产生后直接保留在细胞膜肝素样分子上,作为一种储备形式存在。而 VEGF165 和 VEGF121 具有可溶性,可以向周围组织弥散,与 VEGF 的活性密切相关。在眼内,内皮细胞、周细胞、神经节细胞、Müller 细胞以及感光细胞均可分泌 VEGF,少量的低水平的 VEGF 可以维持视网膜正常的生物活性。而缺氧、胰岛素、糖基化终产物、血管紧张素 II、内毒素、生长因子等均可刺激血管平滑肌细胞、胶质细胞、内皮细胞等过度表达 VEGF。视网膜静脉阻塞后,视网膜缺血、缺氧,致眼内 VEGF-A 表达增高,VEGF-A 与 VEGF-A 受体结合,促进血管内皮细胞增殖和血管壁的渗漏,导致视网膜水肿和新生血管形成。Shchuko 等^[2]研究了 RVO 患者眼内细胞因子浓度在雷珠单抗治疗前后的变化,研究发现这些患者眼内 VEGF 和其他的炎症因子和趋化因子的水平是增加的,而且房水中细胞因子的浓度在 CRVO 和 BRVO 中是不同的,经过玻璃体腔注射抗 VEGF 药物雷珠单抗后,其 VEGF 水平有显著的改善。Noma 等^[3]研究了 VEGF 对 CRVO 继发黄斑水肿的影响,研究显示:房水中 VEGF 的水平在 CRVO 组较对照组显著增高,有缺血 CRVO 组高于无缺血 CRVO 组,并且与黄斑水肿的程度相关,研究表明 VEGF 与血管通透性增加相关。袁牧之等^[4]观察了视网膜静脉阻塞患者血浆和泪液中 VEGF 的表达情况,结果表明:RVO 患者泪液中 VEGF 表达水平及中央视网膜厚度(central retinal thickness, CRT)与健康人比较显著升高,血浆与泪液中 VEGF 表达水平的变化有一致性。

1.2 血小板源性生长因子 血管内皮细胞外基质和间质细胞的相互作用是形成稳定的血管结构的前提,在血管内皮细胞增殖及管型形成后,还有小血管外周细胞、大血管外周的平滑肌细胞的募集,内皮细胞是通过合成和分泌 PDGF 完成这一过程的,它介导壁祖细胞分化为相应的周细胞和平滑肌细胞。PDGF 为阳离子糖蛋白,是由 4 个不同的基因 PDGFA、PDGFB、PDGFC、PDGFD 编码的四条多肽链通过二硫键连接形成 5 个不同的二聚体,即 PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB、PDGF-CC 以及 PDGF-DD。PDGF-A 在胚胎和早产儿的角膜上皮、虹膜和睫状体中表达,PDGF-B 在虹膜和睫状体中呈高表达,PDGF-D 在眼前节表达于虹膜、睫状体和房水中,在视网膜仅存在于外丛状层,PDGFA、PDGFB、PDGFC 和 PDGFD 均可表达于成熟人视网膜色素上皮中。PDGF 除了存在于血小板的 α 颗粒内,当组织受到损伤时,巨噬细胞、血管平滑肌细胞、成纤维细胞、内皮细胞等也可以合成并释放 PDGF。PDGF 的生物学效应有:(1)趋化性:促进成纤维细胞、平滑肌细胞、中性粒细胞的迁移和募集,在组织的损伤修复过程起着重要的作用;(2)血管收缩效应;(3)促细胞分裂效应:刺激成纤维细胞、内皮细胞、平滑肌细胞以及胶质细胞的分裂和增殖;(4)调控基因的表达等。Noma 等^[5]检测了 BRVO 患者房水中细胞因子的浓度,结果表明:BRVO 患者房水中 PDGF-AA 的浓度较对照组是

显著增高的。有研究表明^[6]:BRVO 患者房水中 PDGF-AA 的浓度较对照组是显著增高的,且 PDGF-AA 水平与视网膜缺血和黄斑水肿程度是相关的。PDGF 在血管生成的级联反应中起着重要的作用,参与新生血管形成。它在 RVO 中参与新生血管的形成机制可能为^[7]:(1)视网膜静脉阻塞后,视网膜缺血,血小板和单核细胞进入玻璃体和视网膜下,破坏血-视网膜屏障,随后血小板聚集和 PDGF 释放;(2)PDGF 促进血管内皮细胞的迁移、增殖,并增加周细胞的募集,从而促进新生血管的生成。

1.3 碱性成纤维细胞生长因子 bFGF 是强有力的促细胞增殖、分化和维持神经细胞存活的细胞因子。血管内皮细胞既是 bFGF 的合成细胞,又是 bFGF 的效应细胞,内皮细胞的增殖、分化及形态和功能的变化与 bFGF 密切相关。bFGF 对血管内皮细胞有很强的促有丝分裂作用,还能诱导分泌许多蛋白酶,溶解并侵入周围基质,进而形成许多新生毛细血管,在创伤的愈合过程中起重要的作用。在眼部,bFGF 能刺激晶状体上皮细胞和角膜上皮细胞、角膜内皮细胞和视网膜毛细血管内皮细胞的增殖。Feng 等^[8]研究了 RVO 继发黄斑水肿患者房水中不同细胞因子的浓度,研究发现:房水中 bFGF 的浓度与黄斑水肿的程度是显著相关的。

2 肿瘤坏死因子

根据氨基酸的组成和细胞的来源不同,TNF 分 2 类:TNF- α 和 TNF- β 。TNF- α 由活化的单核-巨噬细胞产生,TNF- β 由活化 T 细胞及 NK 细胞产生,又称淋巴毒素(lymphotoxin, LT)。TNF 的生物学活性:(1)杀伤或抑制肿瘤细胞;(2)调节细胞分化;(3)促进细胞的增殖和分化;(4)促炎活性和免疫调节作用等。大多数情况下 TNF 指 TNF- α 。TNF- α 可以增加视网膜血管的通透性,刺激视网膜血管外基质过量生成和血管壁细胞的增生,促进眼内新生血管的形成。Jung 等^[9]研究了房水中血管生成因子和炎症因子浓度与视网膜静脉阻塞患者视网膜缺血发展和黄斑水肿复发的关系,结果显示:血管生成因子和炎症因子在 RVO 患者房水中是过度表达的,而且,TNF- α 、PDGF-AA、IL-8、VEGF 在 RVO 发病开始的增高水平与未来视网膜缺血的发展是相关的。

3 白细胞介素

白细胞介素是由白细胞、基质细胞和内皮细胞等产生的细胞因子,在调节免疫、造血以及炎症过程中起重要作用,已报道有三十余种(IL-1 ~ IL-38)。与 RVO 相关的白细胞介素可能有好多种,在这里我们主要详述 IL-1、IL-6 和 IL-8。

3.1 白细胞介素-1 IL-1 又称淋巴细胞刺激因子,主要由活化的单核-巨噬细胞产生,有 IL-1 α 和 IL-1 β 两种形式。主要生物学功能:局部低浓度时主要发挥免疫调节;协同刺激抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)和 T 细胞活化,促进 B 细胞增殖和分泌抗体;大量产生时发挥内分泌效应:IL-1 是内源性致热源,刺激肝细胞分泌急性期蛋白,引起发热和恶病质。干扰素是 IL-1 产生、增殖的天然调节剂。研究表明^[9]:RVO 组患者房水中 IL-1 α 水平较对照组增高,IL-1 α 在 RVO 中过度表达。研究表明^[8]:RVO 患者房水中 IL-1 β 的浓度较对照组显著增高,IL-1 β 与 RVO 有关。IL-1 在 RVO 中的作用机制仍不十分清楚,还需我们进一步深入的研究。

3.2 白细胞介素-6 IL-6 可由多种细胞合成,包括活化

的T细胞和B细胞、单核-巨噬细胞、内皮细胞、上皮细胞以及成纤维细胞等。它的生物效应也十分复杂,主要功能:(1)刺激活化B细胞增殖,分泌抗体;(2)刺激T细胞增殖及细胞毒性T细胞(cytotoxic T cell, CTL)活化;(3)刺激肝脏合成和分泌急性期蛋白,参与炎症反应的发生;(4)促进血细胞发育。艾华等^[1]研究了CRVO患者前房和玻璃体腔IL-6的表达,结果显示:前房和玻璃体腔IL-6水平显著高于血浆水平,且前房和玻璃体腔IL-6水平显著相关,缺血型CRVO玻璃体腔和前房的IL-6水平更高,且和黄斑水肿严重程度相关。另有研究显示^[8]:RVO患者房水中IL-6的浓度较对照组显著增高,IL-6的浓度与RVO继发黄斑水肿的程度显著相关。在RVO缺氧状态下,IL-6可诱导眼内新生血管生成。IL-6在眼内新生血管形成中的作用机制仍不十分清楚,可能机制^[10]:IL-6作用于血管内皮细胞,诱导血管内皮细胞的生长;上调VEGF的表达从而间接诱导了血管的生成。

3.3 白细胞介素-8 IL-8主要由单核-巨噬细胞产生,淋巴细胞、中性粒细胞、成纤维细胞、上皮细胞、内皮细胞等在适宜的刺激下也可以产生IL-8。它的主要生物学作用是吸引和激活中性粒细胞,因此它也被称作是一种趋化因子。IL-8与中性粒细胞结合后,使中性粒细胞形态上发生变化,并定向游走到指定部位、释放一系列活性产物,导致机体局部发生炎症反应,达到杀菌和细胞损伤的目的,此外IL-8对嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和淋巴细胞也有一定作用。Fonollosa等^[11]研究了IL-8与BRVO继发黄斑水肿的相关性,结果显示:玻璃体内IL-8的水平较对照组显著增高,且与BRVO继发黄斑水肿的相关。从糖皮质激素治疗RVO继发黄斑水肿的有效性,可以看出炎症反应在RVO的发展中起着一定作用。IL-8是促炎症细胞因子,缺血可以促进视网膜内皮细胞表达IL-8,IL-8可能是通过改变内皮细胞之间的紧密连接而破坏血-视网膜屏障,从而增加血管通透性,促进黄斑水肿^[11]。另外,VEGF可以促进内皮细胞产生IL-8^[11]。

除了IL-1、IL-6和IL-8之外,还有IL-10、IL-12、IL-13等与RVO有关。有研究表明,RVO患者房水中IL-10的浓度较对照组是增高的,差异有统计学意义^[2]。也有研究表明RVO患者房水中IL-12和IL-13的浓度较对照组增高,差异有统计学意义^[6,12]。IL-10和IL-13是抗炎细胞因子,抑制炎症和促炎症因子的合成,刺激B细胞的增殖、免疫球蛋白和抗体的合成。IL-12是促炎症细胞因子,激活T、B淋巴细胞,刺激趋化作用和吞噬细胞毒性的活动。

4 趋化因子

趋化因子是趋化白细胞移行到感染部位的一些小分子量的蛋白质,在炎症反应中发挥着重要作用。主要作用是趋化细胞的迁移,趋化因子家族包括四个亚族:(1)CXC亚族,主要趋化中性粒细胞,包括:IL-8、血小板因子-4(PF-4)、血小板碱性蛋白、炎症蛋白10(IP-10)等。(2)CC亚族,这个亚族的成员包括巨噬细胞炎症蛋白1 α (MIP-1 α)、MIP-1 β 、RANTES、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)、MCP-2、MCP-3和I-309,主要趋化单核细胞。(3)C亚家族,是淋巴细胞趋化蛋白。(4)CX3C亚家族,对单核-巨噬细胞、T细胞及NK细胞有趋化作用。

MCP-1的生物学作用:诱导单核细胞、血管内皮细

胞表达粘附因子,增加对粒细胞的粘附,导致血管闭塞、微血栓形成及血管损伤;趋化并激活单核巨噬细胞产生TGF- β 和TNF- α ,破坏血-视网膜屏障,增加视网膜血管通透性,并能促使血管外基质过量产生和血管内皮细胞表达增加,导致新生血管形成。Noma等^[13]研究了玻璃体内细胞因子水平与BRVO继发黄斑水肿的关系,结果表明:MCP-1水平较对照组显著增高,差异有统计学意义,且MCP-1与视网膜血管的通透性及黄斑水肿的程度相关。Koss等^[14]比较了BRVO、CRVO和半侧CRVO继发黄斑水肿玻璃体细胞因子(VEGF,IL-6, MCP-1)的水平,BRVO、CRVO和半侧CRVO三组MCP-1值是增高的,与对照组比较差异有统计学意义,且BRVO组与CRVO组、BRVO组与半侧CRVO组MCP-1值比较差异有统计学意义,CRVO组与半侧CRVO组MCP-1值比较差异无统计学意义。

5 转化生长因子- β

TGF- β 是一种具有多种生物活性的细胞因子,在调节细胞的生长、分化、创伤的愈合和免疫方面起着重要的作用,在人体的许多生理和病理过程中发挥着关键的作用。几乎所有体内的细胞都能合成TGF- β 。在眼组织中TGF- β 广泛表达,包括角膜、角膜缘上皮、结膜、结膜基质、睫状体上皮、晶状体上皮及视网膜血管。成熟的TGF- β 有5种异构体,分别为TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3、TGF- β 4和TGF- β 5。有研究显示^[8]:RVO患者房水中TGF- β 的浓度较对照组显著增高,认为TGF- β 可能于RVO有关。TGF- β 参与新生血管的形成,但在RVO中的作用机制有待进一步深入的研究。

6 细胞因子受体

细胞因子通过与细胞膜表面的特异性受体相结合而发挥生物学效应。大部分细胞因子受体存在着可溶性形式,检测可溶性细胞因子受体的水平,有助于我们对疾病的诊断、病程发展及转归有很好的认识。VEGF受体(VEGF receptor, VEGFR)包括VEGFR-1、VEGFR-2和VEGFR-3,三种均属于高亲和力的受体酪氨酸激酶,VEGF-A能与VEGFR-1、VEGFR-2结合。VEGF与VEGFR结合后,诱导内皮细胞生长,增加血管通透性。研究表明^[6,13]RVO患者房水中sVEGFR-1和sVEGFR-2的浓度是增高的,在BRVO患者,sVEGFR-2的浓度和CMT(central macular thickness)是显著相关的,sVEGFR-1的浓度在有视网膜缺血的CRVO患者较没有视网膜缺血的患者显著增高。Noma等^[15]研究了sVEGFR-2与BRVO患者黄斑水肿的关系,结果表明:BRVO患者房水中sVEGFR-2的浓度较对照组是增高的,sVEGFR-2的浓度与黄斑水肿的严重性相关。

7 粘附分子

粘附分子是一类位于细胞表面或细胞基质中、介导细胞与细胞间或细胞与细胞外基质间粘附的糖蛋白,通过与配体的特异性结合而发挥生物学效应。粘附分子的生物学作用:参与细胞的活化和信号传导;参与细胞间的粘附;参与细胞的移动;参与肿瘤细胞的浸润与转移等一系列重要生理和病理过程。发生炎症时,调节白细胞粘附的细胞间粘附分子1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)的表达与其他细胞间粘附分子相比较而言,其分布广泛而多见。Noma等^[16]研究了BRVO患者玻璃体液VEGFR-2、VEGF和可溶性细胞间粘附分子1(soluble

intercellular adhesion molecule 1, sICAM-1) 与黄斑水肿的关系,结果显示:VEGFR-2、VEGF 和 sICAM-1 较对照组显著增高,且与黄斑水肿程度相关。sICAM-1 在 RVO 继发黄斑水肿的作用目前仍不清楚,但有研究表明^[17]: VEGF 能增加 sICAM-1 的表达,玻璃体 sICAM-1 水平的增高与黄斑中心凹周围毛细血管的血流速度下降有相关性。

除了上述的细胞因子,还有其他细胞因子,如:炎症蛋白 10(IP-10)、血清淀粉样蛋白 A(serum amyloid A, SAA)、正五聚蛋白-3(pentraxin 3, PTX3)等在 RVO 疾病发生和发展中起作用。随着科学技术的进步,未来我们可能还会发现一些目前我们还不清楚的细胞因子。细胞因子之间不是孤立发挥作用的,它们之间存在着相互复杂的关系,如 VEGF 和 PDGF 有协同作用,PDGF 能够显著上调视网膜色素上皮细胞和内皮细胞中 VEGF 的表达,从而促进细胞的移行、增生,间接诱导血管生成^[18]。IL-6 可能和 VEGF 或通过 VEGF 促进血管通透性增加^[11]。

8 展望

对于 RVO 的治疗,目前仍无根治的办法,主要是针对病因治疗和对症治疗,尽量延缓视力下降,保护视功能,自 2010 年抗 VEGF 药物雷珠单抗通过美国食品和药物管理局(FDA)用于治疗 RVO 导致的 ME 以来,以其安全、有效、简单易行等优点,已成为 RVO 继发 ME 治疗的一次大变革^[19]。随着检测细胞因子的水平已成为基础和临床免疫学研究中的一个重要的方面,我们力求通过对 RVO 患者眼内细胞因子的研究,明确它们在 RVO 发病过程中确切作用机制、调控因素及其之间的相互联系,期待未来能开发除了 VEGF 以外的更多的细胞因子作为治疗靶点,为临床药物开发奠定理论基础,从而为 RVO 的治疗开拓新的道路。

参考文献

- 1 艾华,杨新光. 视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿时 VEGF 和 IL-6 在前房和玻璃体腔的表达. 细胞与分子免疫学杂志 2011;27(10):1124-1126
- 2 Shchuko AG, Zlobin IV, Iureva TN, et al. Intraocular cytokines in retinal vein occlusion and its relation to the efficiency of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Indian J Ophthalmol* 2015;63(12):905-911
- 3 Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Increase of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humour of patients with macular oedema and central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2010;88(6):646-651
- 4 袁牧之,林颖,刘泉. 视网膜静脉阻塞患者血浆和泪液中血管内皮生长因子表达的研究. 眼科新进展 2016;36(5):468-470
- 5 Noma H, Mimura T, Yasuda K, et al. Intravitreal ranibizumab and

- aqueous humor factors/cytokines in major and macular branch retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2016;235(4):203-207
- 6 Noma H, Mimura T, Yasuda K, et al. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptors-1 and -2, their ligands, and other factors in branchretinal vein occlusion with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(6):3878-3885
- 7 Sadiq MA, Hanout M, Sarwar S, et al. Platelet derived growth factorinhibitors: a potential therapeutic approach for ocular neovascularization. *Saudi J Ophthalmol* 2015;29(4):287-291
- 8 Feng J, Zhao T, Zhang Y, et al. Differences in aqueous concentrations of cytokines in macular edema secondary to branch and central retinal vein occlusion. *PLoS One* 2013;8(7):e68149
- 9 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
- 10 倪颖勤,赵培泉,常青,等. 视网膜中央静脉阻塞伴黄斑水肿患者房水白介素-6 与肝细胞生长因子的检测. 中国实用眼科杂志 2006;24(9):961-963
- 11 Fonollosa A, Garcia - Arumi J, Santos E, et al. Vitreous levels of interleukine-8 and monocyte chemoattractant protein-1 in macular oedema with branch retinal vein occlusion. *Eye (Lond)* 2010;24(7):1284-1290
- 12 Noma H, Mimura T, Yasuda K, et al. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor signaling and other factors or cytokines in centralretinal vein occlusion with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(2):1122-1128
- 13 Noma H, Mimura T, Eguchi S. Association of inflammatory factors with macular edema in branch retinal vein occlusion. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(2):160-165
- 14 Koss MJ, Pfister M, Rothweiler F, et al. Comparison of cytokine levels from undiluted vitreous of untreated patients with retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2012;90(2):e98-e103
- 15 Noma H, Mimura T. Aqueous soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in macular edema with branch retinal vein occlusion. *Curr Eye Res* 2013;38(12):1288-1290
- 16 Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 and inflammatory factors in macular edema with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2011;152(4):669-677
- 17 Noma H, Funatsu H, Sakata K, et al. Association between macular microcirculation and soluble intercellular adhesion molecule-1in patients with macular edema and retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(10):1515-1518
- 18 Hou X, Kumar A, Lee C, et al. PDGF-CC blockade inhibits pathological angiogenesis by acting on multiple cellular and molecular targets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(27):12216-12221
- 19 金昱石,安娜,刘森. 玻璃体内注射雷珠单抗(Ranibizumab)治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿. 眼科新进展 2014;34(9):855-857