

人工晶状体植入术后房水细胞因子的研究进展

黄琪,王桂琴

作者单位:(100048)中国北京市,中国人民解放军海军总医院眼科

作者简介:黄琪,女,在读硕士研究生,研究方向:眼科学。

通讯作者:王桂琴,女,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼科学. wgqbyq@163.com

收稿日期:2014-05-28 修回日期:2014-10-24

Biocompatibility of intraocular lens cytokine in aqueous humor

Qi Huang, Gui-Qin Wang

Department of Ophthalmology, Navy General Hospital, Beijing 100048, China

Correspondence to: Gui-Qin Wang. Department of Ophthalmology, Navy General Hospital, Beijing 100048, China. wgqbyq@163.com

Received: 2014-05-28 Accepted: 2014-10-24

Abstract

• Intraocular lens (IOL) implantation is the major method to replace the cataract lens. How to improve the biocompatibility of IOL has been the focus of current research. Major reactions after the IOL implantation include endophthalmitis, corneal endothelial edema, iritis, uveitis, and posterior capsule opacification, etc. At cellular level, macrophages, monocytes, fibroblasts and lens epithelial cells can be detected on the surface of IOL. Their adhesion, proliferation migration, and transformation may be induced by the operation related cytokines released into the aqueous humor. Detailed analysis of cytokines profile after IOL implantation may be beneficial to explore the mechanism of posterior capsule opacification.

• KEYWORDS: intraocular lens; biocompatibility; aqueous humor; cytokine

Citation: Huang Q, Wang GQ. Biocompatibility of intraocular lens cytokine in aqueous humor. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014; 14(11):1982-1986

摘要

白内障摘除联合人工晶状体植入术作为白内障最主要的治疗手段,人工晶状体的生物相容性一直是研究的热点。从宏观层面,人工晶状体的生物相容性主要反应在人工晶

状体植入术后的并发症,如:眼内炎、角膜内皮水肿、虹膜后粘连、葡萄膜炎、后发性白内障等;人工晶状体的生物相容性微观主要表现在房水中的一些细胞反应,如:巨噬细胞、单核细胞、成纤维细胞及人晶状体上皮细胞等在人工晶状体表面的黏附、增殖,且术后并发症是由于房水中细胞因子连续作用于房水内细胞产生的,另一角度讲,房水中细胞因子是桥梁,它一定程度能反应人工晶状体的情况,能更全面的评价人工晶状体的生物相容性,有利于探究白内障术后并发症的发生的机制,提高人工晶状体的生物相容性。

关键词:人工晶状体;生物相容性;房水;细胞因子

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.11.18

引用:黄琪,王桂琴.人工晶状体植入术后房水细胞因子的研究进展.国际眼科杂志 2014;14(11):1982-1986

0 引言

白内障是我国第一致盲眼病,并随着老龄化社会的进展,年龄相关性白内障患病率越来越高。在 Guan^[1]流行病学调查显示:在中国,白内障是引起致盲和视力下降的主要原因,56.7%的致盲和视力下降的患者是由于白内障引起。目前手术是白内障唯一和最佳的有效治疗方法,其中超声乳化晶状体吸除术联合人工晶状体植入术凭借其切口小、愈合快、术后视力恢复佳成为最主流的手术方法。Bao等^[2]调查在中国西北部,白内障手术率最高可达54%,其中人工晶状体植入术最高可达51.5%。人工晶状体植入眼内作为一种异物存在,机体对此产生反应是机体正常的防御现象,其生物相容性的研究早已成为眼科领域的一个热门课题。

目前,人工晶状体的生物相容性评价没有统一的标准指标。2001年,Amon^[3]第一个提出人工晶状体的相容性应该包括葡萄膜相容性和囊膜相容性。葡萄膜相容性是指人工晶状体引发的异物反应的强弱,即巨噬细胞在IOL前表面的黏附;囊膜相容性则是指人工晶状体引发的晶状体上皮细胞(LECs)增生反应的强弱,包括LECs增生膜,前囊膜混浊、后囊膜和囊膜皱缩的程度,且这个观点得到国内外学者的一致认可。其中人工晶状体植入术后后囊混浊的形成及程度是影响白内障手术长期疗效的主要因素之一,后发性白内障也是评价生物相容性最主要的指标。McCulley^[4]指出人工晶状体的理想生物相容性既能稳定于后囊袋上,又能抑制人晶状体上皮细胞的增殖,防止后发性白内障的发生。为提高人工晶状体的生物相容性,研究者一直着手于对人工晶状体材料改性及表面修饰

的研究,如硅凝胶、水凝胶和聚甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸等生物材料的研究,及其对人工晶状体表面修饰的研究,相关报道^[5]总结人工晶状体表面修饰主要有以肝素表面修饰、氟表面修饰、碳-钛表面修饰、表面离子基因比例调节修饰、亲水-疏水微区修饰、 α -烯丙基葡糖苷化合物修饰、抗炎药物修饰等;使术后并发症明显下降,但仍有维持一定的发生率,并且严重影响白内障患者术后的视功能。Bao 等^[2]调查术后后发性白内障达 28%,Astle 等^[6]研究表明:儿童 IOL 植入术后后发性白内障为 70.8%、而 Willson 等^[7]报道儿童后发性白内障更是高达 100%。人工晶状体植入术后由于手术损伤及血-房水屏障的破坏,使血浆成分和细胞外基质进入前房,产生大量的细胞因子,同时手术应激及人工晶状体异物抗原性刺激,激活机体免疫系统,活化巨噬细胞、单核细胞、血管内皮细胞等释放炎症和相关细胞因子,细胞因子又引起巨噬细胞、单核细胞等聚集,然后引起眼内炎、角膜内皮水肿、虹膜后粘连、后发性白内障等。本文综述人工晶状体植入术后房水中细胞因子的变化。

1 细胞因子

细胞因子又称多肽生长因子,是一组蛋白质及多肽在生物中用作信号蛋白,调节多种细胞生长过程,包括细胞增殖、分化、移行、存活、细胞外基质蛋白的产生。正常房水中含有 EGF、TGF- β 、TNF- α 等细胞因子,及其有微量的 IgG 和 IgA,而相关报道^[8,9]指出未做手术的白内障患者房水中有 IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β , SSA (血清淀粉样蛋白 A)、MIF (移行抑制因子)、VEGF-A (血管内皮生长因子) 等细胞因子。白内障术后由于手术损伤、血-房水屏障的破坏及人工晶状体的异物抗原性,房水中原有的一些细胞因子会产生变化,并会诱发产生新的细胞因子。

1.1 一氧化氮 人工晶状体植入术后,眼房水中的一氧化氮(NO)比术前有所升高并和术后眼内炎有关联。NO 又称血管内皮舒张因子,可以产生于体内多种细胞,是细胞-细胞间信息传递的重要调节因子,T 细胞激活巨噬细胞、多核白细胞等都可释放 NO,它能介导免疫和具有细胞毒性。相关报道^[10]有将 30 只家兔分为超声乳化术组、囊外摘出术组和正常对照组,用 NO 酶法测定各组术后第 1, 3, 7, 14, 28d 房水及泪液中 NO 及 Ca^{2+} 含量。结果:手术各组房水中 NO 含量升高,在术后第 7 ~ 14d 达到高峰($P < 0.01$),第 28d 仍高于正常对照组($P < 0.05$)。同样, Qi 等^[11]关于 NO 和眼内炎症相关的研究利用一种 NO 抑制剂 N-硝基-L-精氨酸(L-NNA)组,检测出人工晶状体植入手术后房水白细胞总数和单核细胞数以及巨噬细胞数明显减少,前房渗出程度最轻,房水 NO_2^- 和 NO_3^- 含量也显著降低,证明 NO 在人体晶状体植入术后眼内炎症反应中起一定的作用。这与 Arkhipova 等^[12]的报道相吻合,他指出连续的内眼手术后,泪液中 NO 量比术前提高到 25% ~ 30%,并且 NO 可作为术后早期炎症反应的诊断指标。大量研究报道^[13]都表明术后房水中的 NO 与眼内炎有关联。

1.2 肿瘤坏死因子 α 人工晶状体植入术后,房水中肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 浓度水平升高,TNF- α 主要是由活化的巨噬细胞,NK 细胞及 T 淋巴细胞产生,是维持机体内环境稳定的重要递质,它既是促炎症反应的重要因子,同时也参与了各种免疫病理损伤过程。国内外许多研究报道显示,抗肿瘤坏死因子 α 的免疫治疗能使移植动物模型的存活时间延长 1 倍,TNF- α 在移植免疫和炎症反应方面的作用得到充分证明。有报道^[14]将犬按对照组、晶状体摘除术、晶状体摘除术联合人工晶状体植入术分 3 组,然后用 ELISA 试剂盒测房水中的因子 TNF- α 。结果显示:术后 3 ~ 12d 试验 2 组和试验 3 组 TNF- α 比对照组高($P < 0.05$),差异有统计学意义。试验 3 组 TNF- α 比试验 2 组高($P < 0.05$),差别有统计学意义,表明 TNF- α 不仅只是同手术本身有关,还与人工晶状体的植入有关。这篇研究充分说明了 TNF- α 在术后眼内炎的作用。Tu 等^[15]测量白内障术后 18h 房水中的多类细胞因子,TNF- α 浓度有明显增大;这结论与 Zhou 等^[16]和 Grzetic-Lenac 等^[17]相一致,同样也证明了 TNF- α 在人工晶状体植入术后眼内炎的作用。

1.3 白细胞介素 1 人工晶状体植入术后,房水中白细胞介素 1(IL-1) 浓度升高。IL-1 又名淋巴细胞刺激因子,主要由活化的单核巨噬细胞产生,成纤维细胞、淋巴细胞、角膜细胞,神经胶质细胞也产生 IL-1。IL-1 是机体免疫防御中的重要介质,低浓度时协同刺激 APC 和 T 细胞活化,促进 B 细胞增殖和分泌抗体,大量产生时具有内分泌效应。Grzetic-Lenac 等^[17]报道收集 15 例有超声乳化白内障吸出术联合人工晶状体植入术的患者,其中 3 例并发 Fuchs 角膜内皮营养不良,12 例并发大泡性角膜病变,其中并发的大泡性角膜炎的角膜上皮分泌的细胞因子 IL-1 是 3.91pg/mL, TNF- α 4446pg/mL, VEGF81.43pg/mL, 和对照组相比有统计学意义($P < 0.005$)。Zhou 等^[18]得到同样结果。IL-1 和术后眼内炎症有明显的联系。

1.4 白细胞介素 2 人工晶状体植入术后白细胞介素 2 (IL-2) 在房水中的含量升高。IL-2 又称 T 细胞生长因子,主要由 T 细胞产生,主要生理功能活化 T 细胞,促进细胞因子产生;刺激 NK 细胞增殖,促进 B 细胞增殖和分泌抗体,激活巨噬细胞。相关学者^[11]将新西兰白兔随机分成 3 组分别为正常对照组、晶状体囊外摘除术组 (ECCE)、晶状体囊外摘除术联合人工晶状体囊袋内植入术组 (ECCE+ IOL)。于术后 0, 1, 3, 7, 14, 30d 观察各组动物眼内炎症反应的同时,测定房水中 IL-2 和 TNF- α 水平及 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 含量。结果:术后 3, 7, 14d 房水中 IL-2 均升高,且均有统计学意义($P < 0.05$),这提示 NO 和 IL-2、TNF- α 在人工晶状体植入术后眼内炎症反应中可能均起重要的作用。但关于 IL-2 的变化存在争议性报道,Tu 等^[15]通过对 37 例患者的术前术后房水细胞因子的检测,结果表明术后 IL-2 的浓度有提高,但无统计学意义。

1.5 白细胞介素 6 白细胞介素 6 (IL-6) 主要由单核巨噬细胞、Th2 细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞产生。一种由

内毒素、白细胞介素1、肿瘤坏死因子 α 诱导单核细胞、巨噬细胞产生的多功能细胞因子,它能刺激活化B细胞、T细胞增殖及CTL活化;肝细胞合成急性期蛋白,参与炎症反应;同时能促进血细胞发育。Suzuki等^[19]报道2例人工晶状体植入术后房水中的细胞因子如IL-6,IL-8,IL-10等升高,并指出房水中的细胞因子的浓度能很好的反应IOL的术后炎症反应。同样Tu等^[15]对37例患者术前和术后18例患者房水IL-6的测量,并进行统计学分析,人工晶状体植入术后IL-6的浓度有显著的提高($P=0.038$),进一步证明IL-6和IOL术后炎症的关系。IL-6不仅和白内障术后眼内炎有关,还和术后黄斑水肿相关,Chu^[20]的288眼研究,在术程顺利的白内障术后,房水中的IL-6明显升高,和对照组相比有统计学意义($P=0.013$),并有可能作为非糖尿病患者白内障术后黄斑水肿的观察指标。大量研究报道^[21,22]肯定IL-6在白内障手术后并发症的作用。

1.6 白细胞介素8 人工晶状体植入术后,房水中白细胞介素8(IL-8)较术前升高。IL-8主要由单核-巨噬细胞产生;其他如成纤维细胞、上皮细胞、肝细胞、内皮细胞等在适宜的刺激下也产生IL-8。它要生物学活性是吸引和激活中性粒细胞。中性粒细胞与IL-8接触发生形态变化,游走到反应部位并释放一系列活性产物。国内有研究者^[23]将30只青紫蓝家兔随机分3组,即晶状体超声乳化人工晶状体植入术组、晶状体囊外摘除人工晶状体植入术组和正常对照组。于术后1,3,7,14,28d抽取房水测IL-8。结果:与正常对照组比较,手术两组术后房水中IL-8含量在1,3,7和14d均升高($P<0.05$),在术后第3d达到高峰($P<0.01$),28d恢复正常($P>0.05$);但晶状体超声乳化人工晶状体植入术组房水中IL-8含量在术后第1,3,7d明显低于晶状体囊外摘除人工晶状体植入术组($P<0.05$);与正常对照组比较,结果证实IL-8参与术后眼内炎症的反应且和手术方式无关。Tu等^[15]的报道也证实白内障术后房水中IL-8有明显的提高,证实了IL-8和术后眼内炎的关系。

1.7 γ 干扰素 γ 干扰素(IFN- γ)是水溶性的二聚体细胞因子,最初被称为巨噬细胞活化因子,只有活化的T细胞和自然杀伤细胞(NK细胞)产生,I型辅助T细胞(Th1细胞)的标志性的细胞因子,具有抗病毒、免疫调节及抗肿瘤特性。Jiang等^[24]将单纯的白内障患者和兼有Behcet病的白内障患者分为两组,于术前和术后1,7,30,90d测房水中的IL-23,IL-27,IL-17及IFN- γ 量,结果显示:白内障人工晶状体植入术后房水中IL-23,IL-27及IFN- γ 含量升高,Behcet病型白内障患者术后IL-23,IFN- γ 升高量同单纯白内障患者相比有统计学意义,并证明IL-23,IFN- γ 同白内障术后炎症相关。Pavan等^[25]关于白内障患者的房水IFN- γ 报道指出,前房中炎症的特征就是房水中的IFN- γ 升高。

1.8 转化生长因子 β 转化生长因子 β (TGF- β)来源血小板,巨噬细胞和其他一些细胞,它的受体存在于所有细胞

中,它的主要生物效应是调节细胞增殖和结缔组织合成,小剂量TGF- β 可促进细胞表面氨基多糖的合成,大剂量则刺激胶原、纤维连接蛋白的合成,它可抑制T细胞和B细胞的生长,但可刺激间质细胞的增生。国内外未见最新关于人工晶状体植入术后房水中TGF- β 变化的报道,最早期国外文献报道人工晶状体植入术后TGF- α ^[26],TGF- β ^[27]有显著性意义的升高,并且TGF- β ^[28,29]在各种纤维化的重要作用已达成共识,大量研究报道^[30-33]都证实TGF- β 能刺激人晶状体上皮细胞的迁移和转化。Sun等^[34]及其姚克等^[35]在2011年浙江眼科学术会议中更提出表面有抗TGF- β 2的人工晶状体能更有效的抑制人晶状体上皮细胞的增殖。这些研究已充分肯定了TGF- β 在后发性白内障的作用。

1.9 表皮生长因子 正常眼房水中有大约1 μ g/L的表皮生长因子。房水中表皮生长因子(EGF)通过周围组织合成,释放或从血管渗漏,房水中正常EGF浓度就足以促进上皮细胞增生,但对细胞增殖的作用强弱,效果依剂量而定。目前国内外未见人工晶状体植入术后房水中表皮生长因子的检测,Tu等^[15]指出内眼术后EGF的浓度较术前升高。有报道研究,表皮生长因子在浓度为20 μ g/L时,人晶状体上皮细胞迁移的作用最长。后发性白内障的基本病理表现为人晶状体上皮细胞的过度增殖,且EGF受体抑制剂能一定程度上预防后发性白内障^[36],但表皮生长因子和后发性白内障的发生具体作用机制未明确。

1.10 单核细胞趋化蛋白 在晶状体吸除术后,房水中的单核细胞趋化蛋白(MCP-1)水平较术前浓度水平升高。单核细胞趋化蛋白MCP-1,是一种趋化性细胞因子,是一个蛋白质家族的一种。这些蛋白在氨基端多含有一个或两个半胱氨酸,根据半胱氨酸的排列方式,将趋化性细胞因子分为 α , β , γ 亚家族。其中MCP-1是 β 亚家族的代表,可趋化单核细胞。Kawai等^[37]在临床研究和动物研究均证明MCP-1在晶状体吸除术后,房水中的MCP-1水平较术前浓度水平升高。Kawai等对临床患者21支白内障眼晶状体吸除联合人工晶状体植入术的术前和术后1~2a之间收集的房水用聚合酶链反应PCR检测MCP-1及其用12支兔眼空白对照、6只兔眼晶状体吸除及人工晶状体植入术,24眼仅人工晶状体吸除术,同样分别测术后30d房水中的MCP-1的量,并且对眼做了免疫组化。结果,在临床研究中术后的MCP-1的浓度(1773.5 \pm 321.2pg/mL)比术前(796.9 \pm 211.3pg/mL)高,有显著性差异($P<0.01$);在动物实验中,术后的MCP-1含量比术前升高($P=0.018$),但人工晶状体植入术组和单纯晶状体吸除术者MCP-1浓度变化无统计学意义($P=0.736$)。这说明MCP-1和手术有关,和人工晶状体是否有关联需进一步研究。

2 细胞因子的关联

人工晶状体植入术后有不同的细胞游走于房水中和黏附在人工晶状体表面,早期人工晶状体表面黏附的细胞有单核细胞、巨噬细胞及其转化而成的小圆形细胞和成纤

维细胞和上皮样细胞和异物巨噬细胞,远期主要是人晶状体上皮细胞,一种细胞可以分泌多种不同的细胞因子,一种细胞因子也来源多种不同的细胞,一种细胞因子可以诱导另一种细胞因子的释放,不同的细胞因子之间有不同关联性。

Inoue 等^[38]关于对青光眼患者进行超声乳化白内障联合人工晶状体植入术后房水中细胞因子的报道表明,IL-6,IL-8 和 MCP-1 做多元性回归分析,很有力证明三者之间的关联($P < 0.01$)。房水中的众多细胞因子均和 NO 浓度相关^[11],但具体关联强度尚未明确。

3 展望

在正常状态下,为了维持眼内结构的完整性,避免免疫原性炎症反应对眼内组织的损害,眼前方、玻璃体腔、视网膜下腔和角膜基质对外来抗原处于相对反应下降的状态称为眼免疫赦免。这包括两方面的机制:(1)被动机制:眼内的整个微环境使得眼内的抗原处于隔离状态,如角膜的 Descemet 膜、晶状体囊膜和视网膜色素上皮及 Bruch 膜构成的血-视网膜屏障可以将抗原与免疫系统分隔开来,如晶状体含有多种抗原性的晶状体蛋白由晶状体囊包围,囊膜破裂,皮质蛋白抗原进入前房,可能诱发特异性免疫应答,正常情况下,正常人血清中也可有抗晶状体蛋白抗体。(2)主动机制:眼部微环境中的各种解剖特点、因子和细胞间的动态相互作用抑制炎症反应的结果,其中就包括房水中一些免疫调节因子的作用。在白内障晶状体摘除术,尤其是超声乳化术,容易残留一些晶状体蛋白,可能成为潜在的抗原,在手术创伤破坏血-房水屏障及人工晶状体的异物抗原性的联合作用,房水中的免疫介质 IgG,IgM 升高及一些巨噬细胞、单核细胞等释放 IL-1,IL-2,IL-6,IL-8 和人晶状体上皮细胞受刺激等释放的 TGF- β ,EGF 等都存在房水中。相关研究证实白内障人工晶状体植入术 NO,TNF,IL 等都升高,大部分是动物实验,另一方面,房水中相关细胞因子与术后并发症的关联强度尚未研究清楚,以及发生机制还未明了,而且房水中细胞因子的动态变化没有完全研究全面。如果能早期监测到这些细胞因子的质和量变化,并找到某个或某些因子相对特定并发症的特异的观察指标,一方面可以通过某些特定因子的检测预测和预防相关并发症的发生,另一方面可进一步对人工晶状体做进一步修饰,如肝素表面修饰的人工晶状体^[39-41]利用肝素可灭活凝血酶,抑制纤维蛋白原转变为纤维蛋白,并能抑制血小板聚集,从而减轻人工晶状体植入术后的炎症反应,还如姚克等^[34,35]人工晶状体表层组装抗 TGF- β 预防后发性白内障的研究等,对某些并发症的预测、早期预防有重要意义。

参考文献

- 1 Guan HJ. Present status and development of prevention of blindness and ophthalmic epidemiologic studies in China. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2010;46(10):938-943
- 2 Bao YZ, Cao XG, Li XX, et al. Screening of cataract surgery in four rural populations aged 50 years old and above in western China. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2009;89(35):2454-2457

- 3 Amon M. Biocompatibility of intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 2001;27(2):178-179
- 4 McCulley JP. Biocompatibility of intraocular lense. *Eye Contact Lens* 2003;29(3):155-163
- 5 韩宏光 王洋. 人工晶体材料的生物相容性特征. *中国组织工程研究* 2013;25:4745-4750
- 6 Astle WF, Alewenah O, Ingram AD, et al. Surgical outcomes of primary foldable intraocular lens implantation in children; understanding posterior opacification and the absence of glaucoma. *J Cataract Refract Surg* 2009;35(7):1216-1222
- 7 Wilson MJ, Trivedi RH. The ongoing battle against posterior capsular opacification. *Arch Ophthalmol* 2007;125(4):555-556
- 8 Takai Y, Tanito M, Ohira A. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma, and cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(1):241-247
- 9 Kuchtey J, Rezaei KA, Jaru - Ampornpan P, et al. Multiplex cytokine analysis reveals elevated concentration of interleukin-8 in glaucomatous aqueous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(12):6441-6447
- 10 宋鄂,董宇,栾东风. 人工晶状体植入术后房水及泪液中 NO、Ca²⁺ 的含量变化及意义. *中国实验诊断学* 2009;4:447-450
- 11 Qi MX, Huang XR, Shen SR, et al. A study on cytokine levels and nitric oxide content in rabbit aqueous humor after lens extraction and intraocular lens implantation. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2003;39(1):41-43
- 12 Arkhipova LT, Levanova OG, Arkhipova MM. Nitric oxide metabolites concentration in tear fluid and its prognostic value in development of early inflammatory reactions after consecutive intraocular surgery. *Vestn Oftalmol* 2012;128(2):37-40
- 13 Juroski P, Gos R, Piasecka G. Nitric oxide levels in aqueous humor after lens extraction and poly(methyl methacrylate) and foldable acrylic intraocular lens implantation in rabbit eyes. *J Cataract Refract Surg* 2002;28(12):2188-2192
- 14 肖榕,吴柏青,郑小波. 犬晶状体摘除及同步植入人工晶状体肿瘤坏死因子- α 和一氧化氮试验. *中国兽医杂志* 2011;11:63-64
- 15 Tu KL, Kaye SB, Sidaras G, et al. Effect of intraocular surgery and ketamine on aqueous and serum cytokines. *Mol Vis* 2007;13:1130-1137
- 16 Zhou Z, He S. Effects of Trypetergium Wilfordii Polyglyco-sidium on the tumour necrosis factor levels in aqueous humor after intraocular lens implantation. *Yan Ke Xue Bao* 1999;15(1):29-31
- 17 Grzetic - Lenac R, Merlak M, Balog T, et al. The expression of interleukin-1 alpha, TNF and VEGF in corneal cells of patients with bullous keratopathy. *Coll Antropol* 2011;35(Suppl 2):171-173
- 18 Zhou ZH, He SZ. An experimental study of the interleukin 1 levels in aqueous humor after intraocular lens implantation. *Ophthalmologica* 1998;212(3):157-159
- 19 Suzuki K, Suzuki Y, Matsumoto M, et al. Expression profile of intravitreal cytokines, chemokines and growth factors in patients with fuchs heterochromic iridocyclitis. *Case Rep Ophthalmol* 2010;1(1):5-13
- 20 Chu L, Wang B, Xu B, et al. Aqueous cytokines as predictors of macular edema in non - diabetic patients following uncomplicated phacoemulsification cataract surgery. *Mol Vis* 2013;19:2418-2425
- 21 Sato T, Minakuchi S, Mochizuki M, et al. Acute anterior uveitis after discontinuation of tocilizumab in a patient with rheumatoid arthritis. *Clin Ophthalmol* 2014;8:187-190
- 22 Lewis AC. Interleukin - 6 in the pathogenesis of posterior capsule opacification and the potential role for interleukin - 6 inhibition in the

future of cataract surgery. *Med Hypotheses* 2013;80(4):466-474

23 董思杞,董宇,胡晓英. 超声乳化及囊外摘除人工晶体植入术后房水中白细胞介素8和钙离子的变化. *吉林大学学报(医学版)* 2002;5:507-510

24 Jiang S, Liu X, Luo L, et al. Serum levels of Th17-related cytokines in Behcet disease patients after cataract surgery. *Mol Vis* 2011;17:1425-1430

25 Pavan J, Salopek - Rabatic J, Kastelan S, et al. Quantification of intraocular IFN γ and IgG in cataract and diabetes. *Coll Antropol* 2013;37(Suppl 1):97-102

26 Namiki M. Quantification of basic fibroblast growth factor (bFGF) and transforming growth factor (TGF α) in rabbit aqueous humor after intraocular lens implantation. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 1994;98(4):334-339

27 Jampel HD, Roche N, Stark WJ, et al. Transforming growth factor-beta in human aqueous humor. *Curr Eye Res* 1990;9(10):963-969

28 Saika S, Yamanaka O, Okada Y, et al. TGF beta in fibroproliferative diseases in the eye. *Front Biosci (Schol Ed)* 2009;1:376-390

29 Caporossi A, Casprini F, Tosi GM, et al. Histology of anterior capsule fibrosis following phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 1998;24(10):1343-1346

30 Zhou P, Lu Y, Sun XH. Zebularine suppresses TGF-beta-induced lens epithelial cell-myofibroblast transdifferentiation by inhibiting MeCP2. *Mol Vis* 2011;17:2717-2723

31 Wertheimer C, Liegl R, Kernt M, et al. EGFR - Blockade with erlotinib reduces eGF and TGF - beta2 expression and the Actin - Cytoskeleton which influences different aspects of cellular migration in lens epithelial cells. *Curr Eye Res* 2014

32 Gotoh N, Perdue NR, Matsushima H, et al. An *in vitro* model of

posterior capsular opacity: SPARC and TGF-beta2 minimize epithelial-to-mesenchymal transition in lens epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(10):4679-4687

33 郭瑞. TGF- β_2 通过 PI3K/Akt 信号通路诱导人晶状体上皮细胞上皮-间质转化. 南方医科大学 2013

34 Sun CB, Teng WQ, Cui JT, et al. The effect of anti-TGF-beta2 antibody functionalized intraocular lens on lens epithelial cell migration and epithelial - mesenchymal transition. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2014;113:33-42

35 姚克,孙传宾,滕文琪. 表面层层自组装 TGF-beta2 抗体多层膜新型人工晶状体预防术后发性白内障研究. 2011年浙江省眼科学术会议论文集(中国浙江台州) 2011

36 Wertheimer C, Liegl R, Kernt M, et al. EGF receptor inhibitor erlotinib as a potential pharmacological prophylaxis for posterior capsule opacification. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(6):1529-1540

37 Kawai M, Inoue T, Inatani M, et al. Elevated levels of monocyte chemoattractant protein - 1 in the aqueous humor after phacoemulsification. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(13):7951-7960

38 Inoue T, Kawaji T, Inatani M, et al. Simultaneous increases in multiple proinflammatory cytokines in the aqueous humor in pseudophakic glaucomatous eyes. *J Cataract Refract Surg* 2012;38(8):1389-1397

39 Caca I, Sahin A, Cingu AK, et al. Effect of low molecular weight heparin (enoxaparin) on congenital cataract surgery. *Int J Ophthalmol* 2012;5(5):596-599

40 Vasavada VA, Praveen MR, Shah SK, et al. Anti-inflammatory effect of low-molecular-weight heparin in pediatric cataract surgery: a randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2012;154(2):252-258

41 Wang GQ, Gu HQ, Yuan JQ, et al. F-heparin modified intraocular lenses in Rhesus monkeys. *Int J Ophthalmol* 2010;3(2):141-144