

房水中 IL-6 和 MCP-1 浓度与视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿的相关性

梁雪娇^{1,2}, 杜红艳²

引用:梁雪娇,杜红艳. 房水中 IL-6 和 MCP-1 浓度与视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿的相关性. 国际眼科杂志 2020;20(7):1206-1210

作者单位:¹(014040) 中国内蒙古自治区包头市, 内蒙古科技大学包头医学院;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:梁雪娇,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:眼底病、斜视。

通讯作者:杜红艳,毕业于内蒙古医学院,硕士研究生,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼底病、斜视. dhynmg@163.com

收稿日期:2020-02-16 修回日期:2020-06-01

摘要

目的:分析房水中白细胞介素-6(IL-6)和单核细胞趋化因子-1(MCP-1)浓度与视网膜静脉阻塞(RVO)合并黄斑水肿的相关性。

方法:选取2017-11/2019-11在内蒙古自治区人民医院确诊为RVO并接受玻璃体腔内注射雷珠单抗(IVR)治疗的患者40例40眼为治疗组,选取同期行白内障手术的单纯年龄相关性白内障患者20例20眼为对照组。采集两组患者房水,并检测房水中MCP-1和IL-6浓度。治疗组患者分别于首次IVR术前和术后1mo进行最佳矫正视力(BCVA)和黄斑区中心凹厚度(CMT)检测,分析术前房水中IL-6和MCP-1浓度及CMT的相关性。

结果:术前,治疗组患者房水中IL-6和MCP-1浓度(49.84±16.16、547.75±108.45pg/mL)明显高于对照组(10.71±7.26、235.65±34.45pg/mL,均 $P<0.001$),且治疗组患者房水中IL-6和MCP-1浓度与CMT呈正相关($r=0.646, 0.912$,均 $P<0.001$),IL-6与MCP-1浓度呈正相关($r=0.902, P<0.001$)。首次IVR术后1mo,与术前相比,治疗组患者房水中IL-6、MCP-1浓度(20.08±11.56、228.35±70.69pg/mL)显著下降,BCVA和CMT明显改善(均 $P<0.001$)。

结论:房水中IL-6和MCP-1浓度与RVO病变进程相关,玻璃体腔内注射雷珠单抗能够降低房水中IL-6和MCP-1的表达,降低CMT,减轻黄斑区水肿,改善视力。

关键词:白细胞介素-6;MCP-1;视网膜静脉阻塞;黄斑水肿;房水

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.7.20

Correlation analysis of IL-6 and MCP-1 concentration in aqueous humor with retinal vein occlusion- macular edema

Xue-Jiao Liang^{1,2}, Hong-Yan Du²

Hospital, Baotou 014040, Inner Mongolia Autonomous Region, China; ²Department of Ophthalmology, Inn 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:2020-02-16 Accepted:2020-06-01

Abstract

• **AIM:** To research the correlation between the concentrations of interleukin-6 (IL-6) and monocyte chemokine-1 (MCP-1) in aqueous humor and the intravitreal ranibizumab injection was injected into the glass body cavity.

• **METHODS:** Forty patients (40 eyes) diagnosed with RVO macular edema were selected as the treatment group, twenty patients (20 eyes) underwent cataract surgery were selected as the control group, anterior aqueous humor was collected before surgery in the treatment group and control group. Using the cytometric bead array methods detection the concentration of MCP-1 and IL-6. Comparison and analysis the concentration of MCP-1 and IL-6 before the operation treatment group and control group, comparison and analysis the concentration of MCP-1 and IL-6, BCVA, CMT before and after the operation in the treatment group.

• **RESULTS:** The concentration of MCP-1 (49.84±16.16、547.75±108.45pg/mL) and IL-6 in the treatment group was higher than the control group (10.71±7.26、235.65±34.45pg/mL, all $P<0.001$) before the operation. There was a positive correlation between the concentration of MCP-1, IL-6 and CMT before the operation in the treatment group ($r=0.646, 0.912$, all $P<0.001$). The concentration of IL-6 was significantly correlated with MCP-1 ($r=0.902, P<0.001$). The treatment group underwent the intravitreal ranibizumab injection was injected into the glass body cavity, the concentration of IL-6, MCP-1 (20.08±11.56、228.35±70.69pg/mL) was lower than before. BCVA was improved significantly compared with before operation, CMT decreased after surgery compared to before surgery ($P<0.001$).

• **CONCLUSION:** There was a positive correlation between the concentration of MCP-1, IL-6 and CMT, with IVR treatment of secondary macular edema to RVO, to reduce the concentration of MCP-1 and IL-6, to reduce CMT, and reduce macular edema, improved patient's vision level.

¹Baotou Medical College, Inn Mongolia Autonomous Region People's

• **KEYWORDS:** Interleukin - 6; monocyte chemotactic protein - 1; retinal vein occlusion; macular edema; aqueous humor

Citation: Liang XJ, Du HY. Correlation analysis of IL-6 and MCP-1 concentration in aqueous humor with retinal vein occlusion-macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020; 20(7): 1206-1210

0 引言

视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion, RVO) 是视网膜血管疾病患者视力下降或丧失的第二大常见原因。其特征是视网膜静脉阻塞导致视网膜毛细血管压力增加,使毛细血管迂曲扩张,导致血管通透性增加、细胞外液渗入视网膜以及不同程度的水肿。黄斑水肿 (macular edema, ME) 是 RVO 的主要并发症,表现为黄斑区视网膜神经上皮层的囊样水肿,并可引起中心视力的下降,也是导致突然无痛性视力丧失的主要原因之一^[1-2]。其发病机制仍未明确。近年来,随着分子生物学技术的发展,有学者研究发现,炎症可能是导致 RVO 合并 ME (RVO-ME) 的原发因素,视网膜缺血、缺氧会诱导眼内液中炎症细胞因子的表达增加,导致血管通透性增加并破坏血-视网膜屏障 (blood retina barrier, BRB), 参与 ME 的形成^[3-4]。目前我国关于房水中白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和单核细胞趋化因子-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 与 RVO 相关性的研究相对不足,本研究主要是分析玻璃体腔内注射雷珠单抗 (intravitreal ranibizumab injection, IVR) 治疗前后 RVO 患者前房水中 IL-6 与 MCP-1 浓度的变化,探讨 IL-6 和 MCP-1 与 RVO 发病机理的相关性,进一步完善 RVO 的发病机制,为 RVO-ME 的治疗提供更充分的理论依据。

1 对象和方法

1.1 对象 随机选取 2017-11/2019-11 在内蒙古自治区人民医院确诊为 RVO 并接受 IVR 治疗的患者 40 例 40 眼作为治疗组,其中男 24 例,女 16 例,年龄 40~72 (平均 61.15±7.21) 岁。年龄相关性白内障通常被认为是一种非炎症性疾病,既往研究^[5-9] 选取白内障患者作为对照组,以说明炎症与其他眼部疾病 (如葡萄膜炎、年龄相关性黄斑变性、视网膜静脉阻塞、青光眼等) 的关系,故本研究选取同期需行白内障手术的单纯年龄相关性白内障患者 20 例 20 眼作为对照组,其中男 13 例,女 7 例,年龄 55~68 (平均 62.25±3.84) 岁。两组患者性别构成比、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义 ($P < 0.05$)。本研究经伦理委员会审批通过,所有患者及家属均对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.1.1 纳入标准 治疗组:(1)散瞳后经三面镜查眼底、荧光素眼底血管造影 (fluorescein fundus angiography, FFA)、光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 检查确诊为 RVO-ME,且未经任何治疗;(2)OCT 显示黄斑区中心凹厚度 (central macular thickness, CMT) $> 250\mu\text{m}$; FFA 检查显示视网膜静脉延迟充盈,管壁渗漏;(3)经眼底照相检查显示视网膜静脉迂曲扩张,可见片状或火焰状出血,伴有黄斑区视网膜水肿;(4)病程 $< 3\text{mo}$ 。对照组:(1)除患有年龄相关性白内障外无其他眼部疾

病;(2)无眼部药物治疗史及手术史;(3)无全身炎症及免疫系统疾病、糖尿病等^[10-11]。

1.1.2 排除标准 (1)近 6mo 内曾接受过眼科手术,如青光眼手术、局部视网膜激光凝术、玻璃体切割术、玻璃体腔药物注射等;(2)由 RVO 以外的视网膜疾病如年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变、高度近视等引起的 ME;(3)伴有其他眼部疾病,如牵拉性视网膜脱离、玻璃体积血、青光眼或高眼压症以及眼部炎性疾病等;(4)患有未得到控制的高血压、心肌梗塞、心绞痛、脑梗塞、血糖控制不稳定的糖尿病、免疫系统疾病及意识障碍等;(5)处于妊娠期或哺乳期;(6)近 3mo 内有全身及局部抗炎药物或激素使用史;(7)依从性差,不同意进行取样及房水检测^[11-12]。

1.2 方法

1.2.1 术前准备 术前所有患者均被告知本研究目的、手术过程、术中及术后可能出现的并发症等情况,并进行全身及眼部相关检查,排除恶病变及手术禁忌证。

1.2.2 房水采集及治疗方法

1.2.2.1 治疗组 术前 3d 使用左氧氟沙星滴眼液点术眼,6 次/d;术前剪睫毛、冲洗泪道、0.9% 氯化钠注射液 15mL 冲洗结膜囊,以预防感染。在眼科专用无菌手术间手术,患者取仰卧位,用盐酸丙美卡因滴眼液点术眼行表面麻醉,碘伏消毒术眼 3 遍,铺巾,贴膜,放置开睑器,先用 5% 聚维酮碘冲洗结膜囊,再予以 0.9% 氯化钠注射液 15mL 冲洗结膜囊,将带有 29G 针头的一次性无菌胰岛素注射器针头于角膜缘内 1mm 行前房穿刺,采集房水 0.1mL。将房水样品收集在无菌 EP 管中,并立即在 -15°C 冰箱中冷藏保存备用。房水采集后立即抽取雷珠单抗注射液 0.05mL (0.5mg),取颞上方距角膜缘 3.5mm 处,垂直于巩膜面进针,将药物缓慢推入玻璃体腔,注射完毕后,湿棉签按压 30s,涂红霉素眼膏,无菌敷料遮盖患眼。术后给予左氧氟沙星滴眼液点眼 (4 次/d)、红霉素眼膏 (睡前 1 次) 涂眼 1wk 局部抗炎治疗,以预防感染。治疗组患者采用 1+PRN 的治疗方案,首次行 IVR 治疗 1mo 后根据复查时眼底情况再决定是否治疗,若复查时 OCT 显示视网膜仍存在黄斑水肿伴 $\text{CMT} \geq 250\mu\text{m}$ 或视力下降 2 行及以上,则需再行 IVR 治疗,在 IVR 之前再次对所有患者的房水进行取样。本研究纳入治疗组患者经复查后所有患者均再次行玻璃体腔药物注射术。IVR 及房水标本的收集均由同一外科医生进行。

1.2.2.2 对照组 对照组患者均于白内障超声乳化吸除术联合 I 期人工晶状体植入术前收集房水样本,样本采集及保存方法同治疗组。

1.2.3 房水中 IL-6 浓度和 MCP-1 浓度检测 将房水样本冷藏送至北京智德检验中心,Human IL-6 Flex Set 试剂盒和 Human MCP-1 Flex Set 试剂盒、流式细胞仪均购自美国 Becton Dickinson 公司,采用流式 CBA (Cytometric Beads Array) 法检测房水中 IL-6 和 MCP-1 水平。将样本放入离心机,13000r/min 离心 15min。配置 Beads 混合液和 PE 混合液后,取 $50\mu\text{L}$ Beads 混合液于 $50\mu\text{L}$ 的样本中,将其置于震荡仪中混合均匀,避光静置 1h。吸取 $50\mu\text{L}$ PE 混合液,加入上述避光静置完的混合液中,放入震荡仪中震荡混匀,再避光静置 2h。吸取 1mL BD Wash Buffer 加入避光完成的离心管中,洗涤,盖好离心管管帽,上下颠倒

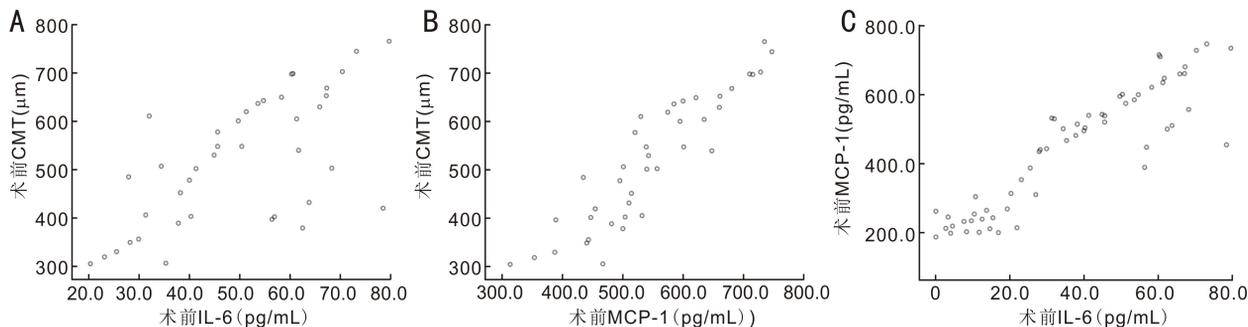


图1 治疗组患者房水中IL-6和MCP-1浓度及CMT的相关性 A:术前房水中IL-6浓度与CMT的相关性;B:术前房水中MCP-1浓度与CMT的相关性;C:术前房水中IL-6与MCP-1浓度的相关性。

2次,离心10min,弃去上层液体,再加入300μL BD Wash Buffer。盖好离心管管帽,手指拨打离心管使Beads充分悬浮,上机检测。

1.2.4 术后随访观察 治疗组患者分别于首次IVR术前和术后1mo进行最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)和CMT检查。BCVA采用国际标准视力表检测,将小数视力换算为最小分辨角对数视力(LogMAR)形式记录,以便进行统计分析。CMT采用光学相干断层成像(OCT-2000)测量。随访1a,观察并记录治疗组患者并发症发生情况。

统计学分析:采用SPSS 21.0统计学软件对数据进行统计分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后的比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用Pearson相关分析法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者房水中IL-6和MCP-1浓度比较 术前,治疗组和对照组患者房水中IL-6浓度分别为 49.84 ± 16.16 、 10.71 ± 7.26 pg/mL, MCP-1浓度分别为 547.75 ± 108.45 、 235.65 ± 34.45 pg/mL,差异均有统计学意义($t = 12.927$ 、 16.603 ,均 $P < 0.001$)。首次IVR术后1mo,治疗组患者房水中IL-6和MCP-1浓度分别为 20.08 ± 11.56 、 228.35 ± 70.6 pg/mL,均较术前显著降低,差异均有统计学意义($t = 23.750$ 、 21.574 ,均 $P < 0.001$)。

2.2 治疗组患者CMT和BCVA改善情况 首次IVR术后1mo,治疗组患者BCVA(0.55 ± 0.25)较术前(0.88 ± 0.33)显著改善,CMT($298.63 \pm 67.73 \mu\text{m}$)较术前($519.85 \pm 132.74 \mu\text{m}$)明显降低,差异均有统计学意义($t = 10.212$ 、 16.676 ,均 $P < 0.001$)。

2.3 治疗组患者房水中IL-6和MCP-1浓度及CMT的相关性 Pearson相关分析结果显示,术前,治疗组患者房水中IL-6和MCP-1浓度均与CMT呈正相关($r = 0.646$ 、 0.912 ,均 $P < 0.001$,图1),表明随着CMT的增厚,房水中IL-6和MCP-1的表达升高。而术前治疗组患者房水中IL-6与MCP-1浓度亦呈正相关性($r = 0.902$, $P < 0.001$)。

2.4 治疗组患者术后并发症情况 随访1a期间,治疗组患者中,出现结膜下出血2例2眼,未予以处理,自行吸收,均未出现眼压升高、视网膜脱离、眼内炎、葡萄膜炎等并发症及全身不适。

3 讨论

RVO是一种常见的视觉障碍性疾病,广泛累及视网膜周围血管,其眼底主要表现为视网膜静脉血管迂曲扩张,沿受累静脉分布的线状、片状或弥漫性火焰状视网膜出血,如若累及黄斑区,可见黄斑区视网膜水肿或棉绒斑,视盘水肿、边界不清^[13]。根据阻塞部位,RVO主要分为视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)和视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)^[14]。目前世界范围内RVO患病率为0.77%,其中BRVO占0.64%,CRVO占0.13%。截止到2015年,世界上约有2806万人患有这种血管性疾病,其中BRVO的发生率约是CRVO的6倍^[15]。RVO主要好发于50岁以上中老年人,有研究表明,其患病率随着年龄的增长而显著增加,但没有性别差异^[16]。RVO的发病机制比较复杂,目前主要认为视网膜静脉血栓形成、血管痉挛、静脉血管本身的炎症引起血管管腔狭窄或闭塞,导致视网膜血管压力增加,使毛细血管迂曲扩张,静脉回流受阻,同时视网膜不同程度的缺血、缺氧,产生多种细胞因子,导致BRB破坏、血管通透性增加、体液渗入视网膜形成不同程度水肿^[15,17]。Ascaso等^[18]发现,炎症细胞因子在RVO病程中起重要作用。

IL-6是活化T细胞、单核巨噬细胞、纤维母细胞及某些肿瘤细胞分泌的一种分子蛋白,是具有多种功能的炎症细胞因子。研究发现,在低氧条件下培养的内皮细胞中,IL-6 mRNA的表达随着缺氧时间的增长明显增加,表明长时间缺氧可刺激内皮细胞分泌IL-6^[19]。IL-6可以作用于内皮细胞,使得肌丝排列进行重构,原有内皮细胞形态结构改变,管壁通透性增加,促进蛋白质等外漏;也可以通过间接诱导血管内皮生长因子(VEGF)表达而增加血管通透性和新生血管生成^[3,20]。另外,IL-6还可以促进血栓形成,导致血管闭塞,诱导RVO的发生^[21]。Feng等^[22]研究结果显示,RVO患者房水中IL-6的浓度显著升高,且IL-6浓度随着RVO-ME病情的加重而升高,是参与RVO-ME病程发展的重要炎症因子,该结论与Noma等^[23]研究结果相符合。本研究中,术前治疗组患者房水中IL-6浓度明显高于对照组,且IL-6浓度与CMT呈正相关,这表明RVO患眼视网膜缺血、缺氧会诱导眼内液中IL-6表达增强,进一步加重黄斑水肿。

MCP-1是第一个被发现的属于C-C家族的炎症趋化因子。C-C家族是趋化因子家族的4个亚科之一,除C-C家族外,还包括CXC、CX3C、C家族^[24]。MCP-1是一

种小分子肝素结合蛋白,与受体(CCR2)结合后可发挥多种生物学活性功能。既往研究发现,MCP-1可调节内皮细胞的紧密性,视网膜缺血缺氧、动脉硬化和氧化应激时会增加MCP-1表达,MCP-1可促进内皮细胞紧密连接蛋白(如紧密连接蛋白-1、Occludin蛋白)磷酸化,造成BRB破坏,进而促进RVO-ME的发生^[17,25]。MCP-1也可以趋化单核细胞和淋巴细胞向病损区域定向迁徙和聚集,从而激活巨噬细胞,巨噬细胞可吞噬受损细胞的残片或分泌多种细胞因子来促进细胞凋亡,进一步加重炎症反应。此外,MCP-1还可以刺激单核细胞产生氧自由基及释放溶酶体酶,加重组织损伤^[26-27]。Suzuki等^[28]研究结果显示,RVO患者房水中MCP-1浓度显著升高,且MCP-1水平随着RVO-ME病情的加重而升高,是参与RVO-ME病程发展的重要炎症趋化因子。Zeng等^[10]检测了RVO患者房水中39种炎症趋化因子,发现RVO患者房水中白细胞介素-8(IL-8)、趋化因子-9(CXCL9)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等表达显著升高,但MCP-1表达正常。本研究中,我们通过对RVO患者房水中MCP-1浓度进行检测,发现RVO患者房水中MCP-1的表达水平明显增加,且MCP-1浓度与黄斑水肿的程度呈正相关,这表明MCP-1在RVO-ME的病程中起重要作用。

Andrey等^[29]研究证实RVO患者房水中IL-6、MCP-1的表达显著增强,且IL-6和MCP-1的表达之间存在关联,IL-6可能通过诱导MCP-1表达而间接诱导血管渗漏发生,形成黄斑水肿。IL-6与MCP-1共同参与了RVO-ME的发病过程,RVO患者视网膜血管闭塞后继发的炎症反应可促使单核细胞分泌大量的IL-6、MCP-1等细胞因子^[30],IL-6既可以通过诱导肌动蛋白丝的重排导致相邻细胞间的缝隙连接,从而增加内皮细胞的通透性,也可以增强VEGF和MCP-1等多种细胞因子的表达,导致新生血管的生成、血管通透性增加^[31]。在MCP-1的作用下大量的炎症因子向炎症或病损部位定向迁移及聚集,促进内皮细胞紧密连接蛋白磷酸化,造成BRB破坏,进而介导并参与RVO的病程。本研究中也发现治疗组患者术前房水中IL-6浓度与MCP-1浓度具有相关性,随着IL-6浓度的升高,MCP-1水平也升高($r=0.902, P<0.001$)。总而言之,在视网膜缺血缺氧状态下,局部微环境的改变诱导多种细胞产生IL-6和MCP-1,这两种因子可相互作用导致其在细胞内的表达增加,共同参与RVO-ME的形成。研究认为,阻断IL-6和MCP-1治疗可以延缓或减慢RVO病程的进展^[32]。雷珠单抗是一种可以结合VEGF-A所有亚型的单克隆人源化抗体片段,隶属于抗VEGF药物,其分子量小、亲和力高,能很好地抑制新生血管的生成^[17]。目前已有研究证实,雷珠单抗可以中和眼内VEGF,从而降低VEGF的有效浓度,降低视网膜血管的通透性,中断正反馈途径,进一步抑制炎症,从而缓解黄斑水肿。另一方面,其可以通过减少TNF- α 对视网膜色素上皮(RPE)层的刺激,进而抑制VEGF的生成,减轻黄斑水肿^[33-34]。本研究中,治疗组患者IVR治疗后房水中MCP-1及IL-6浓度明显降低,BCVA与CMT较治疗前显著改善,表明雷珠单抗可明显降低MCP-1及IL-6浓度,减轻黄斑水肿程度,提高患者视力。

综上所述,本研究表明以IL-6为主的炎症因子和以

MCP-1为主的趋化因子均参与了RVO-ME的发病过程,且IL-6和MCP-1的浓度与RVO-ME的严重程度相关,提示炎症因子和趋化因子可以促进RVO病程的进展,为治疗RVO-ME提供了新的治疗靶点。然而,由于本研究样本量较小且随访时间有限,且检测样本为房水而非玻璃体液,关于房水中炎症细胞因子浓度与RVO的相关性、IL-6与MCP-1的相互作用机制、IVR治疗RVO的长期疗效及术后远期并发症等情况,还需要大样本、多中心的随机对照研究进一步验证。

参考文献

- 1 Campa C, Alivernini G, Bolletta E, et al. Anti-VEGF Therapy for Retinal Vein Occlusions. *Curr Drug Targets* 2016; 17(3): 328-336
- 2 Sivaprasad S, Amoaku WM, Hykin P, et al. The Royal College of Ophthalmologists Guidelines on retinal vein occlusions: executive summary. *Eye (Lond)* 2015; 29(12): 1633-1638
- 3 Yi QY, Wang YY, Chen LS, et al. Implication of inflammatory cytokines in the aqueous humour for management of macular diseases. *Acta Ophthalmol* 2020; 98(3): e309-e315
- 4 Whitcup SM, Nussenblatt RB, Lightman SL, et al. Inflammation in Retinal Disease. *Int J Inflam* 2013; 2013: 724648
- 5 Zheng Y, Rao YQ, Li JK, et al. Age-related pro-inflammatory and pro-angiogenic changes in human aqueous humor. *Int J Ophthalmol* 2018; 11(2): 196-200
- 6 Mimura T, Funatsu H, Noma H, et al. Aqueous Humor Levels of Cytokines in Patients with Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica* 2019; 241(2): 81-89
- 7 Ang M, Cheung G, Vania M, et al. Aqueous cytokine and chemokine analysis in uveitis associated with tuberculosis. *Mol Vis* 2012; 18: 565-573
- 8 Chua J, Vania M, Cheung CM, et al. Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes. *Mol Vis* 2012; 18: 431-438
- 9 闫媛媛,李加青,曾婧,等.视网膜中央静脉阻塞黄斑水肿患者房水中血管活性分子的表达分析. *中华眼底病杂志* 2013; 29(6): 556-559
- 10 Zeng Y, Cao D, Yu H, et al. Comprehensive analysis of vitreous chemokines involved in ischemic retinal vein occlusion. *Mol Vis* 2019; 25: 756-765
- 11 Moon SY, Cho KH, Woo SJ, et al. Bevacizumab versus Dexamethasone Implant Followed by Bevacizumab for the Treatment of Macula Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion. *Korean J Ophthalmol* 2018; 32(1): 29-37
- 12 赵宏锟,吴敏.康柏西普不同给药方案治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿. *国际眼科杂志* 2019; 19(4): 567-570
- 13 李果,陈颖,严宏.视网膜静脉阻塞并发黄斑水肿的联合药物治疗进展. *国际眼科杂志* 2019; 19(2): 252-255
- 14 Pokharel A, Luan J. Treatment Options of Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion (RVO): A Review. *Open J Ophthalmol* 2019; 9: 70-83
- 15 Song P, Xu Y, Zha M, et al. Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. *J Glob Health* 2019; 9(1): 010427
- 16 Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010; 117(2): 313-319
- 17 Yasuda K, Noma H, Shimura M. Cytokines and the Pathogenesis of Macular Edema in Branch Retinal Vein Occlusion. *J Ophthalmol* 2019; 2019: 5185128
- 18 Ascaso FJ, Huerva V, Grzybowski A. The role of inflammation in the

pathogenesis of macular edema secondary to retinal vascular diseases. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 432685

19 Pearlstein DP, Ali MH, Mungai PT, *et al.* Role of mitochondrial oxidant generation in endothelial cell responses to hypoxia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(4): 566-573

20 Cohen T, Nahari D, Cerem LW, *et al.* Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 1996; 271(2): 736-741

21 Ghasemi H. Roles of IL-6 in Ocular Inflammation: A Review. *Ocul Immunol Inflamm* 2018; 26(1): 37-50

22 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

23 Noma H, Mimura T, Yasuda K, *et al.* Functional-morphological parameters, aqueous flare and cytokines in macular oedema with branch retinal vein occlusion after ranibizumab. *Br J Ophthalmol* 2017; 101(2): 180-185

24 Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, *et al.* Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res* 2009; 29(6): 313-326

25 Fonollosa A, Garciaarumi J, Santos E, *et al.* Vitreous levels of interleukine-8 and monocyte chemoattractant protein-1 in macular edema with branch retinal vein occlusion. *Eye (Lond)* 2010; 24(7): 1284-1290

26 于晓丽, 田军, 吕向光. 单核细胞趋化因子-1的作用及与炎性病

变的关系. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志 2012; 36(4): 232-234

27 齐姣, 竺向佳, 卢奕. MCP-1与眼部单核细胞浸润性疾病. 国际眼科纵览 2018; 42(5): 307-311

28 Suzuki Y, Nakazawa M, Suzuki K, *et al.* Expression profiles of cytokines and chemokines in vitreous fluid in diabetic retinopathy and central retinal vein occlusion. *Jpn Ophthalmol* 2011; 55(3): 256-263

29 Andrey GS, Igor VZ, Tatiana NI, *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

30 Cehofski LJ, Honoré B, Vorum H. A Review: Proteomics in Retinal Artery Occlusion, Retinal Vein Occlusion, Diabetic Retinopathy and Acquired Macular Disorders. *Int J Mol Sci* 2017; 18(5): 907

31 Bianconi V, Sahebkar A, Atkin SL, *et al.* The regulation and importance of monocyte chemoattractant protein-1. *Curr Opin Hematol* 2018; 25(1): 44-51

32 Eibenberger K, Pollreis A, Bühl W, *et al.* Effect of intravitreal dexamethasone implant on intraocular cytokines and chemokines in eyes with retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2017; 95(2): e119-e127

33 刘明月. 趋化因子与视网膜静脉阻塞的相关性. 中华实验眼科杂志 2019; 37(3): 238-240

34 Thichanpiang P, Harper SJ, Wongprasert K, *et al.* TNF- α -induced ICAM-1 expression and monocyte adhesion in human RPE cells is mediated in part through autocrine VEGF stimulation. *Mol Vis* 2014; 20: 781-789