

# 炎症及动脉硬化相关因子与视网膜静脉阻塞的相关性

刘明月, 陈佳玉, 常晨, 刘红玲

引用: 刘明月, 陈佳玉, 常晨, 等. 炎症及动脉硬化相关因子与视网膜静脉阻塞的相关性. 国际眼科杂志 2020;20(7):1264-1268

基金项目: 白求恩·朗沐中青年眼科科研基金 (No. BJ-LM2017002L)

作者单位: (151000) 中国黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第一医院眼科

作者简介: 刘明月, 毕业于哈尔滨医科大学, 硕士, 目前就职于苏州理想眼科医院眼底眼外伤科, 住院医师, 研究方向: 眼底病、眼外伤。

通讯作者: 刘红玲, 毕业于哈尔滨医科大学, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病、后发性白内障. hydliuhl@163.com

收稿日期: 2019-10-27 修回日期: 2020-06-11

## 摘要

**目的:** 研究视网膜静脉阻塞 (RVO) 患者血清白介素 6 (IL-6)、脂联素 (ADPN)、Apelin、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平变化情况, 从分子角度探究其与 RVO 的相关性。

**方法:** 收集中央型视网膜静脉阻塞 (CRVO) 35 例, 分支型视网膜静脉阻塞 (BRVO) 37 例为试验组 1、2, 年龄相关性白内障患者 32 例为对照组, 记录其发病时间、视力、心脑血管疾病病史及 OCT 示黄斑水肿高度, 酶联免疫吸附法检测其外周血清中与炎症及动脉硬化紧密相关因子—IL-6、ADPN、Apelin、hs-CRP、VEGF 的表达情况。

**结果:** BRVO 组、CRVO 组 Apelin 值分别为 6.69 (4.25, 10.52)、7.12 (3.78, 8.58) ng/mL, 均高于对照组 1.19 (0.74, 1.49) ng/mL ( $P < 0.05$ )。BRVO 组、CRVO 组 ADPN 值分别为 8.06 (4.67, 10.81)、9.74 (4.10, 11.67)  $\mu$ g/mL。BRVO 组、CRVO 组 IL-6 值分别为 35.89 (17.63, 37.50)、37.16 (11.52, 42.80) pg/mL。BRVO 组、CRVO 组 hs-CRP 值分别为 161.10 (54.51, 164.01)、206.93 (51.47, 331.29)  $\mu$ g/mL。BRVO 组、CRVO 组 VEGF 值分别为 158.25 (82.24, 230.41)、174.14 (76.04, 243.98) pg/mL。该四项因子试验组与对照组比较均无差异 ( $P > 0.05$ )。RVO 组视力及黄斑水肿高度与上述血清因子水平未见明显相关。

**结论:** RVO 患者 Apelin 增高, 且 Apelin 可能为 RVO 发生的相关危险因素。ADPN、IL-6、hs-CRP、VEGF 在 RVO 急性期未见特异性表达。

**关键词:** 视网膜静脉阻塞; 动脉硬化; 炎症; 细胞因子

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.7.33

## Correlation between inflammation and arteriosclerosis related factors and retinal vein occlusion

Ming-Yue Liu, Jia-Yu Chen, Chen Chang, Hong-Ling Liu

**Foundation item:** Bethune·Lumitin Young Ophthalmology Research Fund (No. BJ-LM2017002L)

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 151000, Heilongjiang Province, China

**Correspondence to:** Hong-Ling Liu. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 151000, Heilongjiang Province, China. hydliuhl@163.com

Received: 2019-10-27 Accepted: 2020-06-11

## Abstract

• **AIM:** To study the changes of serum IL-6, ADPN, Apelin, hs-CRP and VEGF levels in patients with RVO, and to explore their association with the occurrence and development of RVO from a molecular perspective.

• **METHODS:** Totally 72 cases of RVO, including 35 cases of central retinal vein occlusion (CRVO) and 37 cases of branch retinal vein occlusion (BRVO). They were divided into groups 1 and 2. 32 senile cataract patients were collected as control group. The time of onset, visual acuity, history of cardio cerebral vascular disease and Macular edema thickness were recorded. Enzyme linked immunosorbent assay was used to detect the expression of IL-6, ADPN, Apelin, hs-CRP and VEGF in blood serum, which were closely related to inflammation and arteriosclerosis.

• **RESULTS:** The mean value of Apelin in group BRVO was 6.69 (4.25, 10.52) ng/mL, and CRVO group was 7.12 (3.78, 8.58) ng/mL, and the two groups were higher than those in control group 1.19 (0.74, 1.49) ng/mL ( $P < 0.05$ ). The mean value of ADPN in group BRVO was 8.06 (4.67, 10.81)  $\mu$ g/mL, while in group CRVO was 9.74 (4.10, 11.67)  $\mu$ g/mL. The mean value of IL-6 in group BRVO was 35.89 (17.63, 37.50) pg/mL, while in group CRVO was 37.16 (11.52, 42.80) pg/mL. The mean value of hs-CRP in group BRVO was 161.10 (54.51, 164.01)  $\mu$ g/mL. The mean value of VEGF in group BRVO was 158.25 (82.24, 230.41) pg/mL, while in group CRVO was 174.14 (76.04, 243.98) pg/mL ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference between the experimental group and the control group.

• **CONCLUSION:** By comparing the levels of serum IL-6, ADPN, Apelin, hs-CRP and VEGF in 72 RVO patients and 32 senile cataract patients, Apelin was found to be higher than that in the control group. Apelin may be one of the related risk factors for RVO. The expression of ADPN, IL-6, hs-CRP, VEGF, RVO in acute stage no specificity.

• **KEYWORDS:** retinal vein occlusion; arteriosclerosis; inflammation; cytokine

**Citation:** Liu MY, Chen JY, Chang C, et al. Correlation between inflammation and arteriosclerosis related factors and retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(7):1264-1268

## 0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是一种视网膜血管疾病,通常分为中央型视网膜静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)与分支型视网膜静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)两种亚型,可显著损害老年患者的视力<sup>[1]</sup>。目前,其确切病因和发病机制尚未明确,但研究发现动脉硬化与其发生具有一定相关性。解剖学上,视网膜血管壁及外周包被鞘膜发生硬化时,可引起与其交叉的视网膜静脉淤滞或静脉内血流中断,继发视网膜静脉阻塞。流行病学上,Kolar<sup>[2]</sup>对包括北京眼科研究中心提供资料在内的4000多例RVO患者临床资料进行分析,总结RVO发生的全身和局部危险因素,指出动脉硬化相关疾病是RVO发生的全身危险因素之一。动脉硬化是一种慢性炎症性疾病,其发生发展受多种炎症因子调控。炎症因子是一组多样性的低分子量蛋白质,主要分为白介素、趋化因子、集落刺激因子等众多家族,Dipak等2015年对炎症因子在动脉硬化中的作用进行总结,指出炎症因子可通过活化内皮细胞,促进黏附分子表达,促进免疫细胞募集等功能,参与动脉硬化脂质条纹形成,斑块形成,稳定性破坏,斑块破裂血栓形成等过程<sup>[3]</sup>。近年来针对视网膜静脉阻塞患者房水及玻璃体组织检测的结果也提示炎症及动脉硬化相关因子在RVO患者眼内存在异常表达现象<sup>[4-6]</sup>。而RVO患者眼内炎症因子异常表达究竟是疾病的继发反应,还是全身异常状态的局部表现,尚缺乏相关研究,故本试验选定与动脉粥样硬化及炎症反应具有紧密联系的白介素6(interleukin-6, IL-6)、脂联素(adiponectin, ADPN)、Apelin、超敏C反应蛋白(hypersensitive C reactive protein, hs-CRP)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),通过ELISA法检测其在RVO患者血清中表达情况,从分子角度探查炎症及动脉硬化相关因子与视网膜静脉阻塞的关联。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 本试验为横断面研究,选取2017-08/12于哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院就诊且行眼底造影明确诊断为视网膜静脉阻塞患者72例为研究对象,根据病种不同,分为BRVO组和CRVO组,其中BRVO组35例,CRVO组37例,排除各种急性炎症性疾病、恶性肿瘤、全身免疫性疾病、肝肾功能异常、近期服用抗炎药、近期重大手术史、合并其它眼底疾病(如视网膜静脉周围炎、糖尿病视网膜病变等)等可能对检测结果造成影响的情况,另外选择32例性别、年龄与试验组相近且不合并其它疾病的年龄相关性白内障患者作为对照组。术前三组患者基线情况见表1,组间情况无统计学差异,具有可比性。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,并通过哈尔滨医科大学附属第一医院伦理委员会审批(医研伦审2016第47号),所有患者在参与试验前均需签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 术前眼科查体及辅助检查** 由同一临床工作组医师进行病史采集、基本信息收集(试验组与对照组性别、年龄、身高、体质量均已行统计分析且无明显差异),及视力、裂隙灯、直接眼底镜检查,所有患者均需行OCT,FFA检查。

**1.2.2 患者术前血清收集** 患者知情同意后于静息状态

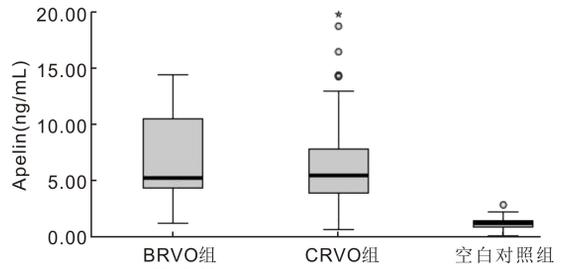


图1 三组 Apelin 值比较。

表1 术前患者基线情况

基线资料	BRVO	CRVO	对照组
例数	37	35	32
性别(男/女,例)	22/15	23/12	13/19
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	55.97 $\pm$ 7.67	55.43 $\pm$ 14.2	59.94 $\pm$ 9.37
身高( $\bar{x}\pm s$ ,cm)	160.75 $\pm$ 7.34	161.7 $\pm$ 7.8	161.2 $\pm$ 7.99
体质量( $\bar{x}\pm s$ ,kg)	60.76 $\pm$ 8.37	61.2 $\pm$ 7.11	60.39 $\pm$ 9.21
BMI( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	21.83 $\pm$ 2.32	21.71 $\pm$ 1.61	21.5 $\pm$ 2.28

下采其空腹静脉血收集于干燥无抗凝剂采血管内,室温放置2h后1000g离心20min,取上清液分装、冻存,试验当天解冻。采血及分装操作均由同一组临床医护人员完成。

**1.2.3 血清因子浓度检测** 患者血清因子浓度采用ELISA法检测,分别检测血清IL-6、ADPN、Apelin、hs-CRP、VEGF水平,检测操作严格按照试剂盒说明书执行,每样血清因子至少重复检测两次。Origin.8软件进行结果分析。

**统计学分析:**数据使用SPSS23.0进行统计分析,一般资料采用描述性分析。计量资料符合正态分布者以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用方差分析;不符合正态分布者以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;相关性分析采用Spearman相关分析; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 三组患者血清 Apelin、IL-6、ADPN、hs-CRP、VEGF 值情况** BRVO组Apelin为6.69(4.25, 10.52)ng/mL, CRVO组为7.12(3.78, 8.58)ng/mL,对照组为1.19(0.74, 1.49)ng/mL,差异有统计学意义( $Z=51.740, P<0.01$ );BRVO组、CRVO组均高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );BRVO组与CRVO组Apelin值比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表2,图1。三组IL-6、ADPN、hs-CRP、VEGF比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表2,图2~5。

**2.2 Apelin、IL-6、ADPN、hs-CRP、VEGF 与患者视力及黄斑水肿程度的相关性** 结果显示,血清Apelin、IL-6、ADPN、hs-CRP、VEGF水平与视力及黄斑中央凹厚度均无相关性,见表3。

## 3 讨论

视网膜静脉阻塞是一种常见的视网膜血管性疾病,由其继发的黄斑水肿、视网膜缺血、视网膜出血常导致患者视力的严重下降,影响患者生活质量。由于RVO是一种多因素致病的疾病,其发生机制至今仍未明确。流行病学调查显示高血压、高脂血症、糖尿病、血栓形成和血液高凝状态、全身性炎症性疾病等均与RVO发生具有一定相关

表2 三组患者血清 Apelin、IL-6、ADPN、hs-CRP、VEGF 值

组别	Apelin (ng/mL)	ADPN (μg/mL)	IL-6 (pg/mL)	hs-CRP (μg/mL)	VEGF (pg/mL)
BRVO 组	6.69(4.25, 10.52)	8.06(4.67, 10.81)	35.89(17.63, 37.50)	161.10(54.51, 164.01)	158.25(82.24, 230.41)
CRVO 组	7.12(3.78, 8.58)	9.74(4.10, 11.67)	37.16(11.52, 42.80)	206.93(51.47, 331.29)	174.14(76.04, 243.98)
对照组	1.19(0.74, 1.49)	7.93(2.36, 8.03)	36.58(15.80, 54.52)	229.38(86.86, 333.04)	303.86(82.63, 421.95)
Z	51.740	5.494	0.528	3.985	3.425
P	<0.01	0.064	0.768	0.136	0.180

$M(P_{25}, P_{75})$

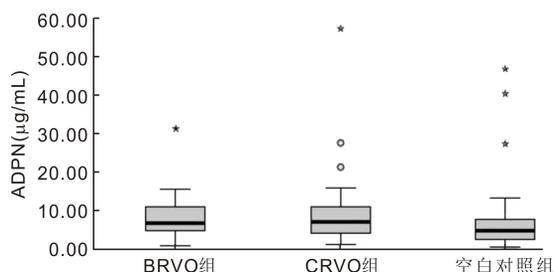


图2 三组血清 ADPN 比较。

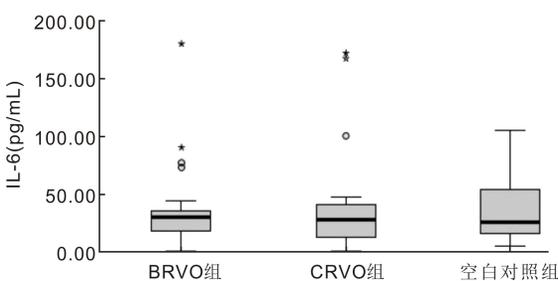


图3 三组血清 IL-6 比较。

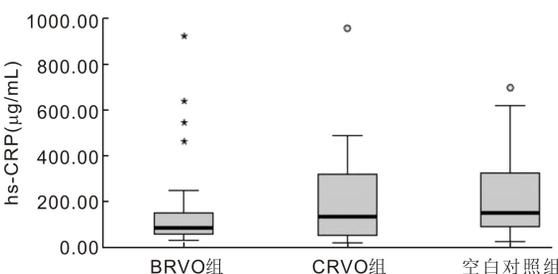


图4 三组血清 hs-CRP 比较。

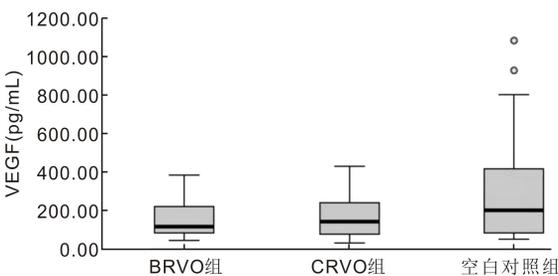


图5 三组血清 VEGF 比较。

表3 RVO 患者血清 Apelin、IL-6、ADPN、hs-CRP、VEGF 与 CMT、视力相关性分析

指标	Apelin	ADPN	IL-6	hs-CRP	VEGF	
CMT	$r_s$	0.058	0.056	0.175	0.059	0.057
	P	0.670	0.659	0.151	0.647	0.644
视力	$r_s$	0.090	0.111	0.052	0.151	0.091
	P	0.452	0.351	0.965	0.204	0.939

性。在大多数情况下,动脉疾病是 RVO 发生病因之一。视网膜中央动静脉由同一血管鞘膜包被,当视网膜中央动

脉及外周鞘膜硬化时,视网膜中央静脉极易被压迫而导致 CRVO 发生;而当动静脉交叉处的视网膜分支动脉硬化时,会压迫与之交叉的视网膜分支静脉,导致 BRVO 的发生。也有学者推测动脉硬化可能导致相应细胞因子升高,升高的细胞因子扩散到临近静脉,刺激静脉血管受损与血栓形成,增加 RVO 的发生几率<sup>[7-9]</sup>。

本试验检测了 RVO 患者血清中动脉硬化相关因子 Apelin、IL-6、ADPN、hs-CRP、VEGF 的表达情况,在细胞因子水平探查可能导致 RVO 发生的危险因素。结果显示 Apelin 在 BRVO、CRVO 患者血清的表达均显著高于对照组,推测 Apelin 可能为 RVO 发生的相关危险因素之一。Apelin 是一种由脂肪细胞分泌并参与机体血压、血糖、血脂调节以及血管生成等多种病理生理反应的生物活性肽,早前试验证实,Apelin 与其配体结合后,通过诱导磷脂酰肌醇 3-激酶磷酸化,激活下游信号分子,促进细胞周期蛋白 D1 合成,最终导致平滑肌细胞的增殖。同时 Apelin 与人体总胆固醇含量呈正相关,推测 Apelin 与脂质代谢密切相关。张显静等的研究也证实 Apelin 可以诱导内皮细胞中细胞间粘附因子(ICAM-1)和血管细胞粘附分子(VCAM-1)表达<sup>[10-12]</sup>,诱导单核细胞粘附而发挥促动脉硬化的作用。也有研究指出,Apelin 可抑制血管紧张素作用,促进 NO 分泌,减轻氧化应激对血管壁的刺激作用而发挥抑制动脉硬化的作用。陈璐<sup>[13]</sup>发现,糖尿病伴动脉硬化患者血清 Apelin 水平较对照组显著降低,且随动脉硬化分级增加而降低。张佳<sup>[14]</sup>也通过对小鼠进行 Apelin 处理证实,Apelin 可能通过抑制 TGF 表达抑制平滑肌细胞增殖减轻糖尿病动物模型动脉纤维化现象。目前关于 Apelin 在眼科疾病的特异性表达,尚缺乏相关报道,在本试验中 Apelin 在 BRVO、CRVO 患者血清的表达均显著高于对照组,我们推测 Apelin 可能通过诱导视网膜血管平滑肌细胞增殖、促进细胞间黏附分子表达而对视网膜局部血管造成损伤,促进局部血栓形成,导致视网膜静脉阻塞发生。但由于 Apelin 参与机体血压、血糖、血脂调节以及血管生成等多种病理生理反应,作用途径繁杂,其参与 RVO 发生的具体机制仍有待进一步研究证实。

ADPN 是一种主要由脂肪细胞分泌的,与胰岛素敏感性紧密相关的特异性蛋白质,具有胰岛素增敏,抗心肌细胞肥大,抑制成纤维细胞增殖以及预防心肌纤维化的作用<sup>[15]</sup>。ADPN 具有抗动脉粥样硬化的作用,ADPN 浓度与动脉硬化检查指标之一的颈动脉内膜中层厚度呈负相关,且低脂联素水平可能会加重冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗后心脏损害和功能障碍的几率,动物实验证实 ADPN 基因敲除鼠存在动脉硬化加速现象,体外试验证实 ADPN 可降低肿瘤坏死因子对血管内皮细胞的刺激,减少

细胞间黏附分子的表达<sup>[16]</sup>。因 ADPN 同 Apelin 在心血管疾病中的表达及作用近年来才逐渐成为相关专业的研究热点,其与眼部疾病的相关性尚未引起关注,暂未见相关报道,而其在心血管疾病中的重要作用在近年多有证实,这也是本试验选取该两项因子作为检测指标的主要原因之一。Apelin 的特异性表达上文已描述。在本试验中,ADPN 在 RVO 患者血清中的表达情况与对照组相比未见显著差异。对此我们推测,ADPN 作为抗动脉硬化的细胞因子,其特异性表达更大可能发生在已经发生动脉硬化或动脉硬化程度较重的患者,而对于 RVO 患者,更多可能未发生动脉硬化或病损程度较轻,在该前提下,ADPN 有极大可能在 RVO 患者血清中不存在特异性表达。

同时与动脉硬化和炎症紧密相关的细胞因子 IL-6、CRP 也是本试验着重检测的指标之一。IL-6、CRP 是介导炎症反应的重要标记物。IL-6 由单核细胞、内皮细胞、血管平滑肌细胞生成,在心血管危险因素和前炎症因子的作用下,内皮细胞等生成 IL-6,IL-6 刺激肝脏等器官产生 C 反应蛋白(CRP)等急性反应蛋白,在炎症因子作用下引起血管炎症反应、单核细胞沉积等,逐渐发展为动脉粥样硬化;而主要由肝脏产生的 CRP,也被大量研究证实是心血管疾病的危险因素,实验发现 CRP 水平与内皮功能状态呈负相关,CRP 可导致一氧化氮合酶产生减少,抑制一氧化氮释放,损伤内皮功能,同时刺激巨噬细胞、内皮细胞、血管平滑肌细胞分泌 MCP-1、IL-6、TNF 等因子,进一步加剧动脉炎症反应,刺激血栓形成与动脉硬化发生<sup>[3]</sup>。此前亦有报道 IL-6 在 RVO 患者玻璃体及房水中的高表达现象<sup>[17-18]</sup>,据此,我们推测,IL-6 和 CRP 在 RVO 患者血清中可能存在高表达现象,其通过引起视网膜血管炎症反应,损伤内皮,刺激血栓形成而导致血管阻塞,但检测结果显示,与对照组相比,其表达并未发现显著差异。炎症介质如 IL-6 在动脉粥样斑块处的表达可上调 VEGF 的表达。正常血管组织中通常不存在 VEGF 受体表达,试验证实氧化型低密度脂蛋白可刺激 VEGF 表达,而动脉管壁的狭窄等病理改变造成的组织缺氧,也会导致 VEGF 受体的表达增加,VEGF 可导致病理性新生血管生成,破坏斑块稳定,刺激斑块破裂,促进动脉硬化疾病进展。多项房水检测的结果亦显示 RVO 患眼中存在 VEGF 表达增高的现象。体外试验亦证明外源性 VEGF 可促进血管内皮细胞增殖,加快新生血管生成,并增加管壁通透性。视网膜血管管壁通透性增加可导致黄斑水肿加重,患者视力下降,针对 VEGF 发挥作用的抗 VEGF 类药物被证实可改善 RVO 患者视力<sup>[19-20]</sup>。而在本试验中,RVO 患者血清 VEGF 水平相较于对照组有下降趋势,但差异无统计学意义。对于 IL-6、CRP、VEGF 三项因子在试验组与对照组中未发现显著差异的现象,我们分析可能如下:(1)外周血中炎症及动脉硬化相关因子浓度在 RVO 急性期无高表达现象。现有文献对 RVO 与外周血细胞因子报道较少,董宁等<sup>[21]</sup>以同型半胱氨酸作为检测指标的试验显示,在 CRVO 急性期,患者血清同型半胱氨酸、维生素 B12 含量与对照组比较无明显差异。但对比历史就诊资料,发现患者在疾病发生前的空腹血清同型半胱氨酸值高于正常对照组,且后续研究中,随病程进展,RVO 患者血清同型半

胱氨酸在急性期至恢复期又逐渐升高,得出同型半胱氨酸为视网膜静脉阻塞独立危险因素的结论。对比该试验,本试验为横断面研究,入选患者大部分处于急性期,可能存在相关因子表达无增加甚至下降现象,其后续变化过程未知,对此,需在后期试验中检测 RVO 进展过程中包括 Apelin 在内的五项因子表达情况以行对照论证。(2)眼内局部环境病理反应受外周血液中炎症及动脉硬化相关因子水平影响较低。国内外多项研究证实,在 RVO 眼内房水或玻璃体组织中存在 IL-6、VEGF 等因子表达上升现象,且因子浓度与 RVO 眼黄斑水肿程度及视网膜缺血程度相一致<sup>[18, 22-23]</sup>。但由于眼部结构的特殊性,视网膜屏障的存在,加大了全身血液中相关因子扩散至眼内组织的困难程度,此前亦有报道称血浆与房水因子水平不具相关性,故此,RVO 本身不存在外周血相关因子表达上调,也可能是造成本试验中 ADPN 等四项因子与对照组无明显表达差异的原因之一。在试验条件允许的情况下,可加测房水因子水平与血清对比以证实猜测。(3)试验组患者的药物治疗史可能对血清因子水平造成影响。本试验中,RVO 患者伴高血压者 23 例,糖尿病患者 13 例,患者多长期期高血压、糖尿病药物治疗史,相应药物药物治疗可能造成血清相关因子的下降也可能对试验结果造成一定影响。后两种可能,同样可用于解释本试验中 RVO 患者血清 ADPN 无特异性表达现象。

综合上述,五种因子在 RVO 患者血清中的表达情况,推测 Apelin 可能为 RVO 发生的危险因素之一,ADPN、IL-6、hs-CRP、VEGF 在 RVO 急性期未见特异性表达,但仍需进一步试验明确其在 RVO 病程中的动态变化情况,在可能情况下辅以房水因子检测以明确外周血因子浓度与局部眼病间是否存在关联。

#### 参考文献

- 1 Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res* 2005;24:493-519
- 2 Kolar P. Risk Factors for Central and Branch Retinal Vein Occlusion: A Meta-Analysis of Published Clinical Data. *J Ophthalmol* 2014;2014(7):724-780
- 3 Ramji DP, Davies TS. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev* 2015;26:673-685
- 4 Funk M. Intraocular concentrations of growth factors and cytokines in retinal vein occlusion and the effect of therapy with bevacizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(3):1025-1032
- 5 Quan Y. Implication of inflammatory cytokines in the aqueous humour for management of macular diseases. *Acta Ophthalmol* 2019;2019(18):309-315
- 6 Hidetaka N. Functional-morphological parameters, aqueous flare and cytokines in macular oedema with branch retinal vein occlusion after ranibizumab. *Br J Ophthalmol* 2017;2017(20):180-185
- 7 Jia L. New Developments in the Classification, Pathogenesis, Risk Factors, Natural History, and Treatment of Branch Retinal Vein Occlusion. *J Ophthalmol* 2017;2017(3):1-18
- 8 London NJ, Brown G. Update and review of central retinal vein occlusion. *Curr Opin Ophthalmol* 2011;22(3):159-165
- 9 Rogers S. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010;117:313-319

10 Liu C. PI3K/Akt signaling transduction pathway is involved in rat vascular smooth muscle cell proliferation induced by apelin-13. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2016;42:396-402

11 李赫宁. Apelin/APJ 系统:动脉粥样硬化治疗新靶点. *中国动脉硬化杂志* 2019;7:553-561

12 张显静, 赵鹏飞, 闫亚丽, 等. Apelin-13 促动脉硬化作用及其机理初探. 2017 第七届泛环渤海生物化学与分子生物学会学术交流会论文集 2017

13 陈珺. 血清 Apelin 及对氧磷脂酶 1 与 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化程度的关系. *临床研究* 2011;19(6):536-538

14 张佳. Apelin-13 减轻糖尿病小鼠主动脉损伤. *解剖学报* 2018;49(1):81-86

15 李兰兰. 瘦素、脂联素与代谢综合征的相关性研究进展. *中国糖尿病杂志* 2019;8:632-634

16 Shibata R, Ouchi N, Ohashi K, et al. The Role of Adipokines in Cardiovascular Disease. *J Cardiol* 2017;70(4):329-334

17 Dacheva I, Ullmer C, Ceglowska K, et al. Lysophosphatidic acids and autotaxin in retinal vein occlusion. *Retina* 2016;36(12):2311-2318

18 Noma H. 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

19 Thichanpiang P. TNF- $\alpha$ -induced ICAM-1 expression and monocyte adhesion in humanRPE cells ismediated in part through autocrineVEGF stimulation. *Mol Vis* 2014;20:781-789

20 Shchuko AG. 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

21 董宁, 汤欣. 视网膜静脉阻塞与血浆同型半胱氨酸、维生素 B12 和叶酸水平、以及 C677T MTHFR 基因多态性的相关研究. 天津医科大学 2015

22 Jung SH. Association of aqueous humor cytokines with the development of retinal ischemia and recurrent macular edema in retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Sci* 2014;55(4):2291-2296

23 Kunikata H. Chemokines in aqueous humour before and after intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with macular oedema associated with branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2012;2: 162-167