

# 微炎症在视网膜变性类疾病中的作用及其研究进展

何梦梅, 周 健

引用: 何梦梅, 周健. 微炎症在视网膜变性类疾病中的作用及其研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(6):996-999

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81370998); 陕西省自然科学基金项目(No.2019JM-065)

作者单位: (710032) 中国陕西省西安市, 空军军医大学西京医院眼科 全军眼科研究所

作者简介: 何梦梅, 女, 在读博士研究生, 研究方向: 白内障发病机制和药物防治研究。

通讯作者: 周健, 女, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 眼科主任, 研究方向: 白内障发病机制和药物防治研究. zhoujian@fmmu.edu.cn

收稿日期: 2020-02-24 修回日期: 2021-04-21

## 摘要

视网膜变性类疾病是一组以光感受器细胞凋亡、视网膜神经元进行性退化为特征的严重致盲性眼病。研究发现炎症在此类疾病中发挥重要作用。视网膜神经炎症可能是导致光感受器细胞凋亡、视网膜神经元变性的共同因素; 此外, 炎症反应不仅局限在视网膜, 前房、玻璃体甚至外周血也表现为微炎症状态。本文就视网膜变性类疾病相关微炎症反应的产生、表现以及与疾病转归的关系的研究进展做一综述。

关键词: 视网膜变性类疾病; 炎症; 炎性因子; 生物标志物  
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.6.11

## Current research of microinflammation on retinal degenerative diseases

Meng-Mei He, Jian Zhou

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.81370998); Natural Science Foundation of Shaanxi Province (No.2019JM-065)

Department of Ophthalmology, Xijing Hospital, Air Force Medical University; Eye Institute of PLA, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Jian Zhou. Department of Ophthalmology, Xijing Hospital, Air Force Medical University; Eye Institute of PLA, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China. zhoujian@fmmu.edu.cn

Received: 2020-02-24 Accepted: 2021-04-21

## Abstract

• Retinal degenerative diseases are kinds of leading cause of blindness characterized by photoreceptor apoptosis and progressive neuronal degeneration. A large body of research has shown the evidence of inflammation reaction in such diseases. Retinal neuroinflammation may be a

main factor resulting in apoptosis of photoreceptors and neurodegeneration of retina. In addition, the inflammatory response is not only detected in the retina, but also in aqueous humor, vitreous and even in blood, which forms a persistently very low degree, and chronic inflammatory environment. In this review, we focus on the development of microinflammatory response and its predictor for disease outcomes.

• KEYWORDS: retinal degenerative diseases; inflammation; inflammatory cytokines; biomarker

Citation: He MM, Zhou J. Current research of microinflammation on retinal degenerative diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(6):996-999

## 0 引言

视网膜变性类疾病(retinal degenerative diseases)是一组以光感受器细胞凋亡为主要表现, 视网膜神经元进行性退化导致视功能恶化的严重致盲性、异质性眼病, 包括视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)、年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)、糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、病理性高度近视(pathological high myopia, PHM)等。近年来, 神经炎症(neuroinflammation)被认为是许多视网膜神经退行性疾病的早期特征, 其可能是导致光感受器细胞凋亡, 进一步引起视网膜变性的共同因素。此外, 这类疾病的炎症反应不仅局限在视网膜, 其前房也表现为微炎症刺激状态(proinflammatory internal microenvironment)。本文就视网膜变性类疾病的炎症相关研究进展做一综述。

### 1 视网膜神经炎症反应

1.1 RP RP是一种具有明显遗传倾向的慢性、进行性视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)和光感受器细胞的变性疾病。病理上以视网膜光感受器细胞凋亡为主要特征<sup>[1]</sup>。近年来, 炎症在RP中的作用受到重视, 它可能是导致RP从基因突变到光感受器细胞凋亡过程中共同的生物化学途径<sup>[2]</sup>。

动物研究表明, 炎症在RP进展过程中发挥重要作用。促炎因子在RP模型小鼠(rd10)的视网膜中高表达, 抑制炎症反应可有效减少光感受器细胞的丢失和RP进展<sup>[3]</sup>; 在T17M视紫红质突变的RP模型小鼠中, IL-1 $\beta$ 等炎症因子明显升高<sup>[4]</sup>。此外, 药物阻断关键促炎因子IL-1 $\beta$ , 可以减少RP模型小鼠光感受器细胞丢失, 使视网膜变性速度降低<sup>[5]</sup>; RP房水和玻璃体液中均可检测到增高的炎症因子, 且炎症因子与视功能和视野呈负相关<sup>[6-8]</sup>。提示炎症与RP光感受器细胞的凋亡密切相关, 炎症反应可能是光感受器细胞凋亡的共同通路。

1.2 ARMD ARMD是导致60岁以上患者失明的主要原因<sup>[9]</sup>。慢性炎症和氧化应激在ARMD中发挥重要作用。

外周循环来源的巨噬细胞浸润是 ARMD 炎症的组成部分。在干性 ARMD 中小胶质细胞 (microglia, MG)/巨噬细胞在视网膜外层和视网膜下堆积。组织学研究表明,在 ARMD 早期表现如玻璃膜疣中,慢性炎症发生在 RPE 与脉络膜之间。在渗出型 ARMD 中,RPE 细胞和巨噬细胞/单核细胞中炎症因子/趋化因子上调,正向和负向调控了脉络膜新生血管 (choroidal neovascularisation, CNV) 的活性<sup>[10]</sup>。受损的线粒体、溶酶体降解或 DICER1 基因缺陷等使炎症因子、TLRs 或模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs) 的配体等通过其同源受体激活转录因子 NF- $\kappa$ B,从而导致 NLRP3 炎症小体、pre-IL-1 $\beta$  和 pre-IL-18 的转录,最终介导活性炎症因子 IL-1 $\beta$  和 IL-18 等释放<sup>[11]</sup>。IL-1 $\beta$  的释放诱导 RPE 细胞中趋化因子 IL-8 和单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 的表达和分泌及紧密连接蛋白的丢失,导致血-眼屏障破坏和白细胞、巨噬细胞聚集,进一步放大炎症反应<sup>[12]</sup>。

证据表明炎症在非渗出和渗出性 ARMD 的发展中起着关键作用,玻璃膜疣的组织学分析提示有免疫活性物质,其作为早期 ARMD 的标志,提示炎症在早期 ARMD 发病中发挥重要作用。同时,免疫细胞等的浸润进一步放大炎症反应,加剧了光感受器细胞的凋亡。

**1.3 DR** DR 是视网膜血管和视网膜神经元变性导致的进行性、致盲性视网膜疾病。DR 可根据视网膜新生血管形成与否分为非增生型糖尿病视网膜病变 (nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR) 和增生型糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 两个阶段<sup>[13]</sup>。炎症在 DR 发病机制中发挥重要作用。Arroba 等<sup>[14]</sup>的研究表明,糖尿病模型小鼠 (db/db 小鼠) 中 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  增加,且 M2 型 MG 的数量增加。对移入 GFP<sup>+</sup> 单核/巨噬细胞的小鼠诱发糖尿病后其视网膜内 GFP<sup>+</sup>/Iba-1<sup>+</sup> 细胞的募集增加,提示有外周血单核细胞的募集和激活。同时,葡萄糖代谢的变化与趋化因子、生长因子和免疫细胞变化的增加有关,最终通过促进血管生成和神经元变性导致视网膜的损伤。

糖基化终产物的产生及其与受体 (advanced glycation end-products, RAGEs) 的结合在 DR 的病理生理过程中也起重要的作用。在 MG 中 RAGEs 激活,并通过 NF- $\kappa$ B 和 PPAR $\gamma$  介导其促炎效应,导致 TNF- $\alpha$  的产生<sup>[15]</sup>。

此外,PDR 玻璃体中 NLRP3 被激活,且伴有牵拉性视网膜脱离的 PDR 眼中 NLRP3 表达水平高于未发生视网膜脱离的 PDR<sup>[16]</sup>,提示炎症与 PDR 的发病成正相关。然而与此结果不同,Boss 等<sup>[17]</sup>的研究发现 NPDR 患者玻璃体内炎症因子水平高于 PDR,提示炎症可能是神经胶质细胞在 DR 早期发挥抢救受损神经元的代偿途径。

**1.4 PHM** PHM 患者视网膜组织会发生各种可能导致视力丧失的退行性病变,这可能是由眼球前后径生长引起的机械应力所致。此外,巩膜组织在生长过程中表现出活跃的重构,而这种重塑的潜在原因尚不清楚。近几年,炎症理论逐渐受到人们关注。

系统性炎症如 1 型糖尿病、系统性红斑狼疮、青少年慢性关节炎和葡萄膜炎等疾病,均可导致高度近视,而与这些疾病相关的急慢性炎症可加重近视<sup>[18]</sup>,提示炎症参与高度近视的发生。TGF- $\beta$  在炎症反应和巩膜的重塑中发挥重要作用,与近视的发展密切相关<sup>[19]</sup>。在仓鼠形觉

剥夺性近视模型中,巩膜细胞因子表达增加,而缓解近视的阿托品可有效抑制细胞因子的表达,提示炎症反应在近视发展中发挥重要作用,这项研究还报道了免疫抑制剂环孢素 A 可减缓近视的发展,而引起炎症反应的脂多糖或肽聚糖等可导致近视发展<sup>[18]</sup>。此外,在近视动物模型的巩膜中,细胞外基质紊乱及丢失导致巩膜壁变薄<sup>[20]</sup>。

以上证据表明,持续的视网膜和脉络膜微炎症状态可能是导致 PHM 患者 RPE 萎缩、CNV 形成和巩膜结构重塑的重要原因。因此,进一步的前瞻性研究对了解疾病的病因和转归至关重要。

## 2 视网膜变性类疾病的眼内炎症微环境

炎症在视网膜变性类疾病中发挥重要作用。炎症不仅发生在视网膜,在房水和玻璃体液中均能检测出低水平表达的炎症因子;炎症引起的改变也不局限在视网膜上,晶状体、玻璃体等组织也常常受累。推测视网膜变性类疾病存在眼内慢性、持续性的微炎症环境。

临床研究发现 RP 患者房水及玻璃体液中炎症因子和趋化因子水平明显高于对照组,且显著高于其在血清中的表达量。患者房水闪辉值升高,前部玻璃体中炎症细胞数增加<sup>[6-7, 21]</sup>,提示部分细胞因子在眼内生成。高度近视患者房水中 IL-1 受体拮抗剂的表达明显低于对照组,而 MCP-1 的表达明显高于对照组,提示高度近视患者前房存在促炎状态<sup>[22]</sup>。ARMD 患者房水中炎症因子表达明显高于白内障患者,其中 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  和 VEGF 的表达量与年龄呈正相关,IL-8 在 ARMD 中表达最高,且抗视网膜抗体 (anti-retinal antibodies, ARAs) 仅在 ARMD 中被检测到<sup>[21]</sup>;用蛋白质谱分析法分析了干性 ARMD 患者房水蛋白谱,发现干性 ARMD 与炎症和免疫反应关系密切<sup>[23]</sup>。在 DR 眼前段也表现出微炎症状态,DR 患者的玻璃体和房水中检测到多种升高的炎性细胞因子,包括由巨噬细胞和中性粒细胞产生的 VEGF、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 等<sup>[24]</sup>,眼内 VEGF 的增加又促进了新生血管性青光眼的发生。

RP 患者和 PHM 存在相似的并发症,如并发性白内障、玻璃体液化、晶状体悬韧带薄弱、后巩膜葡萄肿,而且在白内障术后易发生囊环收缩综合征 (capsular contraction syndrome, CCS),悬韧带薄弱甚至断裂,导致人工晶状体囊袋内脱位等术后并发症。对 RP 发生后囊膜下型白内障 (posterior subcapsular cataract, PSC) 相关的危险因素研究发现房水闪辉的增加是 PSC 形成的危险因素,提示炎症对 PSC 形成有重要作用<sup>[25]</sup>。RP 患者和高度近视患者的 PSC,术前后囊膜下混浊及 CCS 均提示晶状体上皮细胞发生上皮间充质转化 (epithelial mesenchymal transformation, EMT) 可能是其重要的发病机制之一。此外,此类患者术后易发生人工晶状体脱位或半脱位,晶状体脱位可发生在术后 5a 甚至更长时间,推测 RP 眼内呈慢性微炎症状态,这种长期慢性的炎症刺激使晶状体悬韧带损伤<sup>[26]</sup>。采用细胞因子高通量筛选证实 RP 并发白内障患者房水细胞因子的表达明显高于年龄相关白内障患者,且高表达的细胞因子与炎症和细胞外基质紊乱密切相关,提示细胞外机制紊乱可能是导致 RP 眼内悬韧带薄弱、巩膜重塑、前囊环收缩、后囊膜下混浊等的重要发病机制之一<sup>[27]</sup>。

视网膜变性可增加近视易感性。动物研究表明,视网膜光感受器细胞变性引起多巴胺代谢异常,导致 RP 患者

在外界环境因素的影响下更易发生近视<sup>[28]</sup>。激活的MG可产生大量的氧自由基,还可通过外泌体形式介导多巴胺神经元的损害<sup>[29]</sup>。此外,视网膜变性可以促进一些生长因子和神经传导物质的释放及细胞外基质的紊乱,从而对眼球的生长和屈光的变化发挥作用。所以,视网膜变性类疾病的微炎症还可能引起近视易感性。

目前,关于视网膜变性类疾病的眼内微炎症来源尚不清楚。部分研究者认为,RPE细胞的变性对此类疾病的发生有重要作用。RPE细胞顶端与光感受器细胞外节相互作用,吞噬脱落的外节,并清除凋亡的光感受器细胞,底端与Bruch膜和脉络膜毛细血管相作用。在视网膜变性小鼠中,基因缺陷导致RPE细胞发生EMT,RPE细胞功能失调,分泌炎症因子,并发生凋亡<sup>[30]</sup>。此外,眼内炎症因子水平的升高可能来源于血-眼屏障的开放。在ARMD中炎症因子高表达,RPE细胞释放大量的VEGF,血管屏障破坏,血管渗漏,新生血管形成,大量炎症因子释放入眼内。在DR患者房水、玻璃体液中可检测到高浓度的炎症因子。糖尿病是一种慢性炎症性过程,炎症因子刺激造成血管内皮的损伤,在眼部表现为血-眼屏障破坏,炎症因子大量释放入眼内。在RP中,由于氧化应激等因素存在,同样有血-视网膜屏障、血-房水屏障的破坏,导致RP患者眼内炎症因子增高。但研究发现RP、ARMD、青光眼、白内障等疾病中,IL-8和IL-23在RP眼房水中表达量低,而IL-8在ARMD和青光眼房水中表达最高,IL-6在RP和青光眼房水中表达量高于ARMD和白内障。IL-2、IL-6、MCP-1和PIGF在RP眼房水中表达量明显高于血清<sup>[21]</sup>。提示眼内炎症因子可能有其他来源。一些研究者关注到了眼内重要的免疫细胞MG,MG的激活可能涉及与视网膜中其他类型细胞的复杂相互作用和多种信号通路<sup>[31]</sup>。在视网膜变性类疾病中,免疫调控失衡,MG过度激活,并通过释放炎症因子与光感受器细胞相互作用,使光感受器细胞不可逆地损伤和丢失,造成进一步的视网膜损害和视功能下降。但视网膜炎症是否会影响到前房慢性、持续性的微炎症反应有待进一步探究,且关于炎症与并发症之间的关系尚无明确的机制研究,还需要更多前瞻性研究和基础研究进一步证实。

### 3 视网膜变性类疾病的系统性微炎症环境

**3.1 视网膜变性类疾病的生物标志物** 为了评估视网膜变性类疾病的严重程度,房水和玻璃体液是最佳的研究标本,然而眼内液含量少、炎症因子表达量低,检测难度增大,而且眼内液取样增加了眼内炎的风险,所以采用眼内液中生物标志物预示眼内疾病的严重程度和转归有一定的局限性。越来越多的研究表明,外周血存在可以预测视网膜变性类疾病的生物标志物。

外周血中性粒细胞计数与外周血淋巴细胞计数的比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)是系统性炎症疾病的标志物,研究发现,NLR可能成为诊断DR、高度近视、ARMD等视网膜变性类疾病的潜在炎症标志物<sup>[32]</sup>;在ARMD中,升高的NLR与CNV有较强的相关性<sup>[33]</sup>。RP患者外周血超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)升高,hs-CRP水平越高,中心视功能恶化越快,提示系统性炎症介质的改变可能与RP的疾病进展相关<sup>[8]</sup>;在ARMD中,CRP不仅是视网膜循环血管病变的重要标志物,而且是视网膜血管病变发展的调节因子;CRP参与相关的视网膜血管疾病的具体机制尚不清楚,

有待进一步的研究阐明<sup>[34]</sup>。在DR中,CRP、炎症因子、趋化因子及血管生成相关生物标志物的升高可有效评估DR的严重程度和疾病预后<sup>[35]</sup>。

### 3.2 眼内微炎症环境与系统性微炎症环境的内在联系

尽管视网膜变性类疾病是眼内神经炎症,但存在系统性炎症指标的升高,提示系统性炎症反应在此类疾病的发生和转归中可能发挥重要作用。目前,关于眼内微炎症和系统性微炎症之间的因果关系尚无明确结论,系统性炎症在眼部疾病的发生、发展过程中的生物学机制尚未被阐明。一部分学者认为,眼内微炎症是系统性微炎症在眼内的局部表现,如DR、ARMD等。DR是糖尿病的常见并发症,因此不难理解有DR的患者全身炎症反应与DR的发展密切相关。ARMD是一种年龄相关性疾病,老年人的免疫系统以全身微炎症状态为特征,随着年龄的增长,促炎细胞因子和急性期反应物水平升高<sup>[36]</sup>。所以,系统性炎症指标在一定程度上反映了ARMD眼内局部炎症的状态。此外,DR血管内皮的损伤及ARMD中RPE紧密连接蛋白的丢失导致血-视网膜屏障的破坏,外周血炎症细胞如单核/巨噬细胞及中性粒细胞、淋巴细胞等和炎症因子的浸润加剧眼内微炎症反应。另一些学者认为,视网膜变性类疾病本身可能与一些自身免疫性疾病有类似的特征,即都存在机体的慢性微炎症和补体活化。补体系统的激活最终形成膜攻击复合物,并可能导致细胞裂解。与年龄匹配的对照组相比,ARMD患者膜攻击复合物的积累增加<sup>[37]</sup>。许多与补体通路相关的基因被认为是ARMD发病的重要驱动因素。其中一些基因突变可能导致补体系统过度活跃,导致慢性炎症,这种异常的炎症刺激进一步促进玻璃膜的形成,并在眼局部形成一种炎症前期微环境,使眼内局部炎症反应扩大。Long等<sup>[38]</sup>发现PHM患者外周血CRP升高,同时,补体C3、CH50也显著升高,提示病理性近视存在系统性的免疫微炎症。Noailles等<sup>[39]</sup>研究发现,系统性炎症反应可以加剧眼内炎症,导致光感受器细胞变性加速,提示系统性炎症和眼内炎症之间存在密切关系。尽管RP患者外周血中CRP表达增高,但系统性炎症和局部炎症的因果关系尚不清楚,因此,进一步研究炎症相关因子在眼部和血清中的变化及其与视觉功能变化的关系,可能为阐明系统性因素对RP的病理作用提供重要线索,并可能促进RP生物标志物研发。

### 4 小结

在视网膜变性类疾病发生和发展中炎症反应的作用和地位成为研究热点,视网膜的炎症反应不仅导致光感受器细胞凋亡,还在眼内形成慢性微炎症环境,刺激眼内其他组织引起并发症,加重视功能损害,因此炎症反应在视网膜变性类疾病中的作用不容忽视。目前对微炎症环境的成因认识尚不十分清楚,虽然已经发现一些系统性炎症指标在评价这类疾病的转归中有重要作用,但它们与眼内炎症微环境、与疾病内在联系还有待进一步研究。目前,视网膜变性类疾病主要针对其原发病和并发症做个体化治疗,若以炎症反应为切入点研究视网膜变性类疾病的发病机制,寻找新的抗炎治疗靶点,可有效的提高视网膜变性类疾病的预后并减少并发症的发生。

### 参考文献

1 Zhang QJ. Retinitis pigmentosa: progress and perspective. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2016;5(4):265-271  
2 Arroba AI, Campos-Caro A, Aguilar-Diosdado M, et al. IGF-1,

- inflammation and retinal degeneration; a close network. *Front Aging Neurosci* 2018;10:203
- 3 Yoshida N, Ikeda Y, Notomi S, *et al.* Laboratory evidence of sustained chronic inflammatory reaction in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 2013;120(1):e5–e12
- 4 Rana T, Shinde VM, Starr CR, *et al.* An activated unfolded protein response promotes retinal degeneration and triggers an inflammatory response in the mouse Retina. *Cell Death Dis* 2014;5:e1578
- 5 Zhao L, Zabel MK, Wang X, *et al.* Microglial phagocytosis of living photoreceptors contributes to inherited retinal degeneration. *EMBO Mol Med* 2015;7(9):1179–1197
- 6 Yoshida N, Ikeda Y, Notomi S, *et al.* Clinical evidence of sustained chronic inflammatory reaction in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 2013;120(1):100–105
- 7 Murakami Y, Yoshida N, Ikeda Y, *et al.* Relationship between aqueous flare and visual function in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 2015;159(5):958–963
- 8 Nishiguchi KM, Yokoyama Y, Kumikata H, *et al.* Correlation between aqueous flare and residual visual field area in retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 2019;103(4):475–480
- 9 Mitchell P, Liew G, Gopinath B, *et al.* Age – related macular degeneration. *Lancet* 2018;392(10153):1147–1159
- 10 Tan W, Zou J, Yoshida S, *et al.* The role of inflammation in age–related macular degeneration. *Int J Biol Sci* 2020;16(15):2989–3001
- 11 Ildefonso CJ, Biswal MR, Ahmed CM, *et al.* The NLRP3 inflammasome and its role in age–related macular degeneration. *Adv Exp Med Biol* 2016;854:59–65
- 12 Ardeljan D, Wang YJ, Park S, *et al.* Interleukin–17 retinotoxicity is prevented by gene transfer of a soluble interleukin–17 receptor acting as a cytokine blocker; implications for age – related macular degeneration. *PLoS One* 2014;9(4):e95900
- 13 Mesquida M, Drawnel F, Fauser S. The role of inflammation in diabetic eye disease. *Semin Immunopathol* 2019;41(4):427–445
- 14 Arroba AI, Alcalde-Estevé E, García-Ramírez M, *et al.* Modulation of microglia polarization dynamics during diabetic retinopathy in db/db mice. *Biochim Biophys Acta* 2016;1862(9):1663–1674
- 15 Wang L, Chen K, Liu K, *et al.* DHA inhibited AGEs–induced retinal microglia activation via suppression of the PPAR $\gamma$ /NF $\kappa$ B pathway and reduction of signal transducers in the AGEs/RAGE axis recruitment into lipid rafts. *Neurochem Res* 2015;40(4):713–722
- 16 Loukovaara S, Piippo N, Kinnunen K, *et al.* NLRP3 inflammasome activation is associated with proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2017;95(8):803–808
- 17 Boss JD, Singh PK, Pandya HK, *et al.* Assessment of neurotrophins and inflammatory mediators in vitreous of patients with diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(12):5594–5603
- 18 Lin HJ, Wei CC, Chang CY, *et al.* Role of chronic inflammation in myopia progression; clinical evidence and experimental validation. *EBioMedicine* 2016;10:269–281
- 19 McBrien NA. Regulation of scleral metabolism in myopia and the role of transforming growth factor–beta. *Exp Eye Res* 2013;114:128–140
- 20 Ouyang X, Han Y, Xie Y, *et al.* The collagen metabolism affects the scleral mechanical properties in the different processes of scleral remodeling. *Biomed Pharmacother* 2019;118:109294
- 21 Ten Berge JC, Fazil Z, van den Born I, *et al.* Intraocular cytokine profile and autoimmune reactions in retinitis pigmentosa, age – related macular degeneration, *Glaucoma* and cataract. *Acta Ophthalmol* 2019;97(2):185–192
- 22 Zhu XJ, Zhang KK, He WW, *et al.* Proinflammatory status in the aqueous humor of high myopic cataract eyes. *Exp Eye Res* 2016;142:13–18
- 23 Qu SC, Xu D, Li TT, *et al.* iTRAQ–based proteomics analysis of aqueous humor in patients with dry age–related macular degeneration. *Int J Ophthalmol* 2019;12(11):1758–1766
- 24 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. *Clin Ophthalmol* 2017;11:1697–1705
- 25 Fujiwara K, Ikeda Y, Murakami Y, *et al.* Risk Factors for Posterior Subcapsular Cataract in Retinitis Pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(5):2534–2537
- 26 Dikopf MS, Chow CC, Mieler WF, *et al.* Cataract extraction outcomes and the prevalence of zonular insufficiency in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 2013;156(1):82–88
- 27 Lu B, Yin HF, Tang QM, *et al.* Multiple cytokine analyses of aqueous humor from the patients with retinitis pigmentosa. *Cytokine* 2020;127:154943
- 28 Park H, Tan CC, Faulkner A, *et al.* Retinal degeneration increases susceptibility to myopia in mice. *Mol Vis* 2013;19:2068–2079
- 29 Tsutsumi R, Hori Y, Seki T, *et al.* Involvement of exosomes in dopaminergic neurodegeneration by microglial activation in midbrain slice cultures. *Biochem Biophys Res Commun* 2019;511(2):427–433
- 30 Chen X, Jiang C, Yang DD, *et al.* CRB2 mutation causes autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Exp Eye Res* 2019;180:164–173
- 31 Guo CR, Otani A, Oishi A, *et al.* Knockout of *ccr2* alleviates photoreceptor cell death in a model of retinitis pigmentosa. *Exp Eye Res* 2012;104:39–47
- 32 Kurtul BE, Ozer PA. Neutrophil – to – lymphocyte ratio in ocular diseases; a systematic review. *Int J Ophthalmol* 2019;12(12):1951–1958
- 33 Niazi S, Krogh Nielsen M, Sørensen TL, *et al.* Neutrophil – to – lymphocyte ratio in age – related macular degeneration; a systematic review and meta–analysis. *Acta Ophthalmol* 2019;97(6):558–566
- 34 Colak E, Majkic – Singh N, Zoric L, *et al.* The role of CRP and inflammation in the pathogenesis of age – related macular degeneration. *Biochem Med (Zagreb)* 2012;22(1):39–48
- 35 Kaštelan S, Orešković I, Bišćan F, *et al.* Inflammatory and angiogenic biomarkers in diabetic retinopathy. *Biochem Med (Zagreb)* 2020;30(3):030502
- 36 Shaw AC, Goldstein DR, Montgomery RR. Age – dependent dysregulation of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2013;13(12):875–887
- 37 Mullins RF, Schoo DP, Sohn EH, *et al.* The membrane attack complex in aging human choriocapillaris; relationship to macular degeneration and choroidal thinning. *Am J Pathol* 2014;184(11):3142–3153
- 38 Long Q, Ye JJ, Li Y, *et al.* C – reactive protein and complement components in patients with pathological myopia. *Optom Vis Sci* 2013;90(5):501–506
- 39 Noailles A, Maneu V, Campello L, *et al.* Systemic inflammation induced by lipopolysaccharide aggravates inherited retinal dystrophy. *Cell Death Dis* 2018;9(3):350