

IL-6 在糖尿病视网膜病变中的研究进展

丁秋爱, 胥丽萍, 章友美

引用: 丁秋爱, 胥丽萍, 章友美. IL-6 在糖尿病视网膜病变中的研究进展. 国际眼科杂志, 2026, 26(2): 264-268.

基金项目: 嘉兴市科技计划项目 (No.2024AD10004)
作者单位: (314001) 中国浙江省嘉兴市中医医院眼科
作者简介: 丁秋爱, 毕业于南昌大学, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病、眼肿瘤。
通讯作者: 章友美, 毕业于福建中医药大学, 硕士研究生, 副主任医师, 副主任, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病. zhangyoumei1128@163.com
收稿日期: 2025-06-29 修回日期: 2025-12-17

摘要
糖尿病视网膜病变 (DR) 是糖尿病最常见的微血管并发症之一, 其发病机制与免疫炎症反应密切相关。白细胞介素-6 (IL-6) 作为核心炎症因子, 在 DR 中的作用日益受到关注。IL-6 通过经典信号通路发挥神经及血管保护作用, 而通过反式信号通路驱动病理过程。其具体机制包括破坏血-视网膜屏障、促进 VEGF 等炎症因子释放、诱导神经退行性病变及加剧氧化应激。在治疗方面, 靶向 IL-6 的策略多样, 包括 IL-6/IL-6R 拮抗剂、选择性抑制反式信号通路、联合抗 VEGF 治疗以及基于基因多态性的干预手段。文章将从 IL-6 的表达调控、作用机制及干预策略三个方面综述其在 DR 的研究进展。
关键词: 糖尿病视网膜病变; 白细胞介素-6 (IL-6); 炎症因子
DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2026.2.13

Research progress of interleukin - 6 in diabetic retinopathy

Ding Qiuai, Xu Liping, Zhang Youmei

Foundation item: Science and Technology Plan Project of Jiaxing (No.2024AD10004)
Department of Ophthalmology, Jiaxing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiaxing 314001, Zhejiang Province, China
Correspondence to: Zhang Youmei. Department of Ophthalmology, Jiaxing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiaxing 314001, Zhejiang Province, China. zhangyoumei1128@163.com
Received: 2025-06-29 Accepted: 2025-12-17

Abstract

• Diabetic retinopathy (DR) is one of the most common microvascular complications of diabetes, and its pathogenesis is closely related to immune-inflammatory responses. As a core inflammatory factor, the role of

interleukin - 6 (IL - 6) in DR has gained increasing attention. IL-6 exerts neuro- and vaso-protective effects via the classical signaling pathway, while it drives pathological processes primarily through the trans - signaling pathway. The specific mechanisms include disruption of the blood - retinal barrier, promotion of the release of inflammatory factors such as vascular endothelial growth factor (VEGF), induction of neurodegenerative changes, and exacerbation of oxidative stress. Regarding treatment, strategies targeting IL - 6 are diverse, including IL - 6/IL - 6R antagonists, selective inhibition of the trans - signaling pathway, combination therapy with anti - VEGF agents, and interventions based on gene polymorphisms. This review will summarize the research progress on IL-6 in DR from three aspects, including its expression regulation, mechanisms of action, and intervention strategies.
• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; interleukin-6 (IL-6); inflammatory factors

Citation: Ding QA, Xu LP, Zhang YM. Research progress of interleukin-6 in diabetic retinopathy. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(2): 264-268.

0 引言

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是由糖尿病引起的一种常见且严重的眼部微血管并发症, 预计 DR 全球人数由 2020 年的 1.03 亿到 2030 年将达到 1.3 亿, 2045 年将达到 1.60 亿, DR 所导致的视力障碍已成为重大公共卫生问题^[1]。DR 发病机制复杂, 涉及免疫炎症、氧化应激、多元醇代谢通路异常等多重因素, 其中免疫炎症反应被认为是 DR 核心致病因素, 众多免疫炎症因子发挥重要作用^[2-3]。白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 作为一种核心促炎因子, 越来越多的研究表明, IL-6 与 DR 发生发展密切相关。近年来, IL-6 在 DR 中的作用机制及靶向治疗研究取得了显著进展^[4-5]。本文结合最新研究数据, 系统综述 IL-6 在 DR 中的病理机制及干预策略。

1 IL-6 生物学作用

在 1976 年, IL-6 最初由 Kishimoto 等研究小组鉴定为由 T 淋巴细胞产生的可溶性蛋白, 称为 B 细胞刺激因子-2, 于 1988 年正式将该因子命名为 IL-6^[6]。目前认为 IL-6 具有抗炎及促炎的双向免疫调节功能, 主要由 T/B 淋巴细胞、巨噬细胞、成纤维细胞等多种免疫细胞分泌, 但也可由许多非免疫细胞 (如内皮细胞、平滑肌细胞、肝细胞) 产生, 在视网膜组织中主要由神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞和内皮细胞等分泌^[7-8]。IL-6 主要通过 IL-6 及 IL-6 受体 (IL-6R) 和跨膜信号转导糖蛋白 130 (IL-6/

IL-6R/gp130)组成的复合物来介导其生物作用^[7,9],而IL-6R的细胞表达,其以膜结合型IL-6R(mIL-6R)和可溶性IL-6R(sIL-6R)形式存在^[7]。IL-6主要信号传导途径包括经典信号通路、反式信号通路和反式呈递信号通路^[4],可激活各种病理途径,如JAK/STAT3、Ras/MAPK、PI3K-PKB/Akt以及CD4⁺T细胞和炎症因子水平如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的调节,广泛参与免疫炎症反应及疾病的发生发展^[4,7,9]。

2 IL-6与DR

在正常视网膜组织中,低含量的IL-6已被证明对视网膜神经及血管生成有保护作用^[10-11],但IL-6及受体在炎症病理环境下可大量分泌,形成促炎级联反应,介导组织损伤^[6-12]。大量的研究发现IL-6在DR患者血清、房水及玻璃体中均有不同程度的升高,其水平随着DR病情的加重而增加^[5,13-15]。IL-6与IL-6R在DR主要信号传导途径包括经典信号通路:通过mIL-6R激活,具有抗炎、神经及血管生成保护作用^[10-11,16];反式信号通路:通过sIL-6R激活,依赖广泛表达的gp130受体,主要驱动促炎反应,介导组织损伤^[17-18]。

3 IL-6在DR发病机制中的作用

3.1 破坏血-视网膜屏障 视网膜血管内皮细胞(retinal endothelium cells, RECs)和视网膜色素上皮(retinal pigment epithelial, RPE)细胞组成内/外血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)维持视网膜组织的完整性及功能。IL-6可通过降低内皮细胞/上皮细胞间紧密连接,增加RPE细胞间通透性,破坏RPE中紧密连接蛋白-1(zona occludens-1, ZO-1)的分布而诱导外BRB的破坏^[19-20]。Jo等^[20]发现IL-6可诱导RPE细胞分泌VEGF和小胶质细胞分泌趋化因子、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),而小胶质细胞中增加的TNF- α 表达可引起周细胞的凋亡,而周细胞是内BRB重要组成部分^[21]。此外,IL-6不仅通过改变内皮细胞的形态和肌动蛋白的排列而诱导内皮细胞通透性的增加^[22],而且也可通过激活STAT3/VEGF通路,降低ZO-1和闭合蛋白的表达来增加血管内皮细胞(endothelium cell, EC)通透性及血管渗漏,造成内BRB的破坏^[23-24]。综合以上,IL-6主要通过以下途径,导致BRB破坏:(1)下调紧密连接蛋白:抑制ZO-1、闭合蛋白和封闭蛋白等的表达,导致RECs及RPE间连接松弛,促进血管渗漏。(2)炎症因子的相互作用:诱导VEGF、TNF- α 及趋化因子等表达,促进炎症渗出,损害血管通透性。(3)改变内皮细胞肌丝形态:直接引发内皮细胞结构异常,导致视网膜血管通透性增加。

3.2 促进其他炎症因子释放 IL-6可诱导RECs炎症因子如细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecular 1, ICAM-1),单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1)和丝氨酸蛋白酶抑制剂A3/ α 1-抗糜蛋白酶(serine protease inhibitor A3/ α 1-anti-chymotrypsin SERPINA)-3水平的上调,减少了线粒体呼吸和氧化磷酸化,改变了线粒体和凋亡相关基因的表达,诱导细胞衰老及凋亡^[18,25]。Robinson等^[26]通过激活IL-6反式信号传导后对人RECs的全局基因表达变化进行了RNA-Seq分析,发现炎症因子、趋化因子和黏附分子等炎症基因表达谱发生显著改变,可呈现2倍以上表达变化,有些基因甚

至超过5、10、20、50倍表达改变。如E-选择素、趋化因子表达配体[chemokine(C-X-C motif) ligands, CXCL]2、3、5、9、11和IL-33以及几种白细胞介素受体包括IL1R1、IL1R2和IL1RL2等基因表达上调。Jo等^[20]也报道了IL-6可诱导VEGF、MCP-1、巨噬细胞炎症蛋白1-a/b(macrophage inflammatory protein 1-alpha/beta, MIP1-a/b)的上调,IL-6还促进TNF- α 的分泌,激活NF- κ B。TNF- α 是DR中一种强效的周细胞凋亡诱导剂,小胶质细胞中增加的TNF- α 表达可通过下调AKT/p70S6激酶信号引起周细胞的凋亡,而周细胞丢失是DR的早期特征性现象^[21]。而NF- κ B作为一种关键的转录因子,通过介导促炎因子表达,放大信号和免疫细胞招募参与急/慢性炎症反应^[27]。VEGF是DR中血管渗漏和病理性新生血管生成的核心因子,IL-6促进RPE细胞和RECs分泌VEGF效应主要通过激活STAT3信号通路实现^[20,23-24,28],与VEGF在DR患者组织中的浓度高度相关^[29]。IL-6与VEGF存在双向调控关系,一方面IL-6通过信号通路上调VEGF表达;另一方面,VEGF又可反馈增强IL-6的促炎效应,形成“炎症-血管生成”恶性循环,加速视网膜组织的损伤。总之,IL-6与TNF- α 、VEGF等炎症因子的协同放大炎症级联反应,这提示IL-6是DR炎症级联反应的关键介质。

3.3 驱动神经退行性病变 研究发现,IL-6可通过激活JAK2/STAT3信号通路调控DNA甲基化和去甲基化酶的活性,从而抑制神经干细胞的神经发生^[30],这提示我们IL-6这种表观遗传调控也有可能加剧DR中视网膜神经节细胞的凋亡。Wang等^[31]研究发现,IL-6通过调控STAT3信号通路,影响氧化和抗氧化,不仅使DR大鼠角膜神经纤维数量和神经丛密度显著减少,而且造成视网膜水肿、核固缩和神经节细胞数量减少,促进神经节细胞和内核层细胞的凋亡,而抑制该信号通路可显著改善上述病理。IL-6可诱导RPE募集及扩增小胶质细胞^[20],而激活的小胶质细胞可影响视网膜神经节细胞功能,参与DR早期的神经退行性病变^[32],但其具体机制仍需进一步探索。

3.4 调节氧化应激反应 IL-6可增加视网膜组织中氧化物活性氧(reactive oxygen species, ROS)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)的表达,减少一氧化氮(nitric oxide, NO)的产生及抗氧化酶超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的表达,促进DR视网膜组织的氧化应激反应,加速视网膜组织氧化损伤^[25,31]。此外,Robinson等^[33]也报道了在DR小鼠组织中超氧化物水平、脂质过氧化和氧化DNA损伤的标记物增加,抗氧化能力降低和氧化应激增加。高水平的IL-6可以通过激活PI3K/AKT/mTOR通路诱导E2F1乙酰化,从而抑制SRSF1的表达来扰乱DNA修复基因如XRCC2、LIG4和POLK的mRNA稳定性,导致RPE细胞中DNA氧化损伤的异常修复,加重视网膜的氧化损伤^[34]。

4 靶向IL-6的治疗

IL-6已成为治疗DR的药物开发目标,目前针对IL-6几种治疗干预措施,包括抗IL-6抗体、抗IL-6R抗体以及IL-6反式信号转导的选择性抑制剂^[35]。

4.1 IL-6/IL-6R拮抗剂 这类药物主要通过直接靶向IL-6或IL-6R发挥生物学作用,目前如托珠单抗

(tocilizumab, TCZ)、奥洛珠单抗 (olokizumab, OKZ)、克拉扎珠单抗 (clazakizumab) 和萨瑞鲁单抗 (sarilumab)、萨特利珠单抗 (satralizumab) 等已被 FDA 批准应用于临床, 部分已被批准用于眼部疾病的治疗, 但目前在 DR 临床治疗方面的研究较少, 其对 DR 患者治疗的有效性、安全性, 仍有待进一步探索及评估。在对非感染性葡萄膜炎的临床实践中, 多项研究显示使用托珠单抗治疗可减轻黄斑水肿和视网膜血管炎症^[36-37]。体外研究也发现 TCZ 可通过降低 RPE 细胞间通透性, 增加跨内皮/上皮电阻, 改善 ZO-1 的分布而显著逆转 IL-6 诱导的外 BRB 破坏^[19]。其他抗 IL-6/IL-6R 药物, 如 Sarilumab 可使难治性非感染性葡萄膜炎患者眼内炎症反应减轻, 炎症复发概率显著降低, 改善了患者的视力和视网膜厚度^[38]。Satralizumab 目前已被批准用于治疗 AQP4-IgG 阳性的视神经脊髓炎谱系疾病的患者, 可显著降低患者的复发率^[39]。这一类药物抑制反式信号传导的同时也抑制了经典信号, 而后者对 DR 具有保护作用, 严格的抗 IL-6 治疗可能会进一步降低 DR 神经视网膜功能^[10], 直接靶向 IL-6 的药物开发应谨慎进行。

4.2 反式信号通路抑制剂 动物实验研究表明, 通过 Müller 胶质细胞特异性 Il6ra 敲除模型, 该模型显示, 糖尿病小鼠中 IL-6 经典信号的缺失导致视网膜变薄、双极神经元减少和电生理功能 (如 B 波振幅) 下降, 而反式信号活性增强则加速炎症反应, 选择性抑制反式信号, 而非经典信号可显著改善 DR 病理特征^[16-17]。Coughlin 等^[10]研究也表明 IL-6 通过经典信号激活 VEGF-A 信号通路介导对人 Müller 细胞葡萄糖毒性的保护作用。这表明严格的抗 IL-6 治疗可能会进一步降低 DR 的神经视网膜功能, 进一步提示我们保留经典信号传导的重要生理功能同时特异性阻断反式信号可能是更佳的治疗策略。可溶性糖蛋白 130 (soluble glycoprotein 130, sgp130) 作为一种 IL-6 反式信号的天然抑制剂^[35]。刘光辉等^[12]研究发现 sgp130 能够拮抗 DM 小鼠 IL-6 反式信号通路, 下调 STAT3 磷酸化, 降低 p-STAT3 的表达和下游炎症因子 VEGF-A 的表达, 可以用于干预 DM 引起的 IL-6 相关性视网膜炎症性损害。重组人 sgp130 融合蛋白 (soluble glycoprotein 130 crystalline fragment, sgp130Fc) 可选择性阻断 IL-6/sIL-6R 复合物介导的反式信号转导, 而不影响经典信号, 但对 IL-6 或 sIL-6R 单独没有亲和力, 不仅可抑制 RECs 部分炎症基因的表达^[18,26], 而且可预防线粒体功能障碍和细胞衰老^[18], 对糖尿病引起的全身性和视网膜的氧化损伤也有改善作用^[33]。Robinson 等^[40]通过对玻璃体液进行蛋白质组学分析, 发现 sgp130Fc 可以防止因糖尿病引起 72 个玻璃体蛋白中的 52 个蛋白得到缓解。STAT3 是 IL-6 反式传导通路的主要靶点^[20,23-24], 其抑制剂通过靶向 STAT3, 阻断其磷酸化和激活, 减轻视网膜血管炎症和 BRB 屏障破坏及细胞凋亡^[20,23,25]。

IL-6 反式信号传导的促炎机制主要依赖 sIL-6R, 而 sIL-6R 可由膜结合金属蛋白酶 (a disintegrin and metalloproteinase, ADAM) 17 和 ADAM10 从 mL-6R 蛋白水解或从剪接不同的 mRNA 进行蛋白质修饰和翻译而成^[41-42]。在高血糖下 ADAM10 和 ADAM17 的表达上调, 并与血糖和胰岛素水平、胰岛素抵抗均相关^[43-45], 而

ADAM17 抑制剂可显著改善血糖、葡萄糖耐受性和胰岛素敏感性, 增加代谢^[44]。在视网膜内皮细胞中, 高糖条件引起的 ADAM17 活性上调不仅增加视网膜血管通透性、诱导视网膜炎症反应而且引起视网膜氧化应激损伤, 而 ADAM17 的缺失及中和抗体可显著改善上述症状^[45]。ADAM17 在糖尿病及 DR 中的病理作用与调控 sIL-6R 的生成及多种蛋白底物包括细胞因子、细胞因子受体和黏附分子等有关。因此 ADAM10 和 ADAM17 的过度活化可能使 IL-6 信号平衡向反式信号传导偏移, 从而促进 DR 的发生发展。ADAM17 前结构域抑制剂 (A17 pro) 作为一种稳定的重组蛋白, 在许多动物性炎症性疾病模型中表现出强大的治疗功效^[41]。总之, 阻断不需要的 IL-6 反式信号, 同时保持生理经典信号, 有望开发出选择性转信号抑制剂, 以减轻 IL-6 介导的 DR 患者视网膜组织的损伤。

4.3 联合治疗 目前眼内注射抗 VEGF 治疗已成熟应用于临床, 使众多患者临床受益, 但有一部分患者对单一的抗 VEGF 干预的反应较差。目前联合治疗靶点 VEGF-B 和胎盘生长因子 (placental growth factor, PIGF)-1、PIGF-2 的阿柏西普, 抗 VEGF-A 和血管生成素-2 (angiopoietin-2, Ang-2) 的法瑞西单抗均被 FDA 批准应用于临床, 与单一的抗 VEGF 药物相比, 临床显示具有更多的收益^[46]。Sepah 等^[47]研究发现, 在糖尿病性黄斑水肿 (cystoid macular edema, CME) 患者眼内注射抗 VEGF 药物 (雷珠单抗), 眼内较高浓度 IL-6 的患者视力预后较差, 这提示我们根据 DR 患者血清及眼内 IL-6 及 sIL-6R 检测水平, 联合抗 IL-6 治疗, 可能更有效控制 DR 的病情。一项 TCZ 联合抗 TNF 抑制剂治疗葡萄膜炎相关性 CME 研究中发现, 联合治疗可使视网膜厚度逐渐减少, 眼内炎症反应减轻和视力的改善^[48]。

4.4 基因干预 一项有关 IL-6 的糖基化缺陷在肺癌中的研究发现 IL-6 的 N-糖基化缺陷 (如 N73 位点修饰异常) 可能改变其信号转导偏好性, 从经典 JAK-STAT3 通路转向 SRC-YAP-SOX2 通路, 促进细胞可塑性和耐药性^[49]。这一发现提示, IL-6 的翻译后修饰也有可能是 DR 微环境异质性的关键调节因素。Ye 等^[28]通过在高糖条件下对人 RECs 进行了 miRNA 模拟物 (hsa-miR-146a-5p) 的转染, 发现高表达的 miR-146a 抑制 IL-6/STAT3/VEGF 信号通路, 降低了 IL-6/sIL-6R 水平、STAT3 磷酸化和 VEGF 水平, 减少 RECs 中细胞凋亡, 这一机制主要通过 DNA 片段化抑制得到证实。荟萃分析显示, IL-6-174 G/C 基因型可能是增殖性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 的遗传生物标志物^[13], 部分 IL-6 基因多态性已经被证实为 DR 的遗传性危险因素^[50]。基于 IL-6 表观遗传调控及基因表型, 开发针对特定修饰形式的抗体或小分子抑制剂, 有可能提高治疗 DR 个体的特异性。

5 未来研究方向

IL-6 具有双向免疫调节功能有关, 其作用取决于目标的细胞类型、微环境、外部刺激及其本身及受体浓度的表达等均有关, 其相互作用决定了信号通路的最终结果, 导致复杂且矛盾的效果。在未来需要进一步明确其在 DR 不同病程中的功能差异, 充分发挥抗炎或神经保护作用, 抑制其促炎及视网膜神经损伤机制。在治疗上也需要结

合 DR 患者体内 IL-6、sIL-6R、STAT3 磷酸化水平等,筛选适合 IL-6 靶向治疗的患者亚群。通过解析 IL-6 与各炎症因子相互作用网络,以设计多靶点药物。结合目前给药方式的突破,如外泌体递送系统、脂质体包载等挑战包括克服血-视网膜屏障、植入设备的限制等,实现 DR 患者治疗最大收益^[51-52]。也可基于 IL-6 基因异质性及易感性,从基因层面上进行干预。

总之 IL-6 作为 DR 炎症反应的核心驱动因子,通过破坏血管稳态、促进新生血管生成及诱导神经退行性病变参与疾病全程进展。尽管靶向 IL-6 的治疗策略已展现出潜力,但其复杂调控网络和微环境依赖性仍需进一步深入研究。未来的研究需结合蛋白质组学、代谢组学等多组学技术及临床转化,为 DR 的精准治疗提供新方向。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 丁秋爱论文选题与修改,初稿撰写;胥丽萍文献检索,数据分析;章友美选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] 刘雪立. 全球糖尿病视网膜病变患病率和 2045 年负担预测——美国眼科学会报告要点摘编. 眼科新进展, 2024,44(1):80-81.
[2] 张敬法. 炎症在糖尿病视网膜病变中的作用:发病机制及治疗策略. 眼科新进展, 2024,44(1):1-12.
[3] 程甜甜, 陈有信. 重视抗炎在糖尿病视网膜病变治疗中的作用. 中国医师杂志, 2022,24(1):1-8.
[4] 邹蔚文, 雷茹雪, 黄慧, 等. 白细胞介素-6 对糖尿病视网膜病变中血-视网膜屏障影响的研究进展. 中华糖尿病杂志, 2023, 15(6):578-582.
[5] Yao Y, Li R, Du JH, et al. Interleukin-6 and diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. Curr Eye Res, 2019, 44(5):564-574.
[6] Kang SJ, Narazaki M, Metwally H, et al. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine. J Exp Med, 2020,217(5):e20190347.
[7] Fu C, Wang LQ, Cai WJ. IL6 receptor inhibitors: exploring the therapeutic potential across multiple diseases through drug target Mendelian randomization. Front Immunol, 2024,15:1452849.
[8] Xiao RH, Lei CY, Zhang Y, et al. Interleukin-6 in retinal diseases: From pathogenesis to therapy. Exp Eye Res, 2023, 233:109556.
[9] Kaur S, Bansal Y, Kumar R, et al. A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors. Bioorg Med Chem, 2020,28(5):115327.
[10] Coughlin BA, Trombley BT, Mohr S. Interleukin-6 (IL-6) mediates protection against glucose toxicity in human Müller cells via activation of VEGF-A signaling. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 517(2):227-232.
[11] Mori T, Nagaraj NR, Surico PL, et al. The therapeutic potential of targeting Oncostatin M and the interleukin-6 family in retinal diseases: A comprehensive review. Open Life Sci, 2024,19(1):20221023.
[12] 刘光辉, 史常旋, 洪雅军, 等. sgp130 对糖尿病小鼠视网膜 p-STAT3 及 VEGF-A 表达的影响. 国际眼科杂志, 2023, 23(3):375-378.
[13] Ulhaq ZS, Soraya GV, Budu, et al. The role of IL-6-174 G/C polymorphism and intraocular IL-6 levels in the pathogenesis of ocular diseases: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep, 2020, 10(1):17453.
[14] Mason RH, Minaker SA, Lahaie Luna G, et al. Changes in

aqueous and vitreous inflammatory cytokine levels in proliferative diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. Eye (Lond), 2022 [Online ahead of print]
[15] 涂园园, 朱曼辉. IL-6 在眼部炎症性疾病中的作用. 国际眼科杂志, 2023,23(5):774-777.
[16] Glass J, Robinson RL, Greenway G, et al. Diabetic Müller-glial-cell-specific Il6ra knockout mice exhibit accelerated retinal functional decline and thinning of the inner nuclear layer. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2023,64(15):1.
[17] Robinson R, Glass J, Sharma A, et al. Generation and characterization of a Müller-glial-cell-specific Il6ra knockout mouse to delineate the effects of IL-6 trans-signaling in the retina. Sci Rep, 2022,12(1):17626.
[18] Hoffman JM, Robinson R, Greenway G, et al. Blockade of interleukin-6 trans-signaling prevents mitochondrial dysfunction and cellular senescence in retinal endothelial cells. Exp Eye Res, 2023, 237:109721.
[19] Mesquida M, Drawnel F, Lait PJ, et al. Modelling macular edema: the effect of IL-6 and IL-6R blockade on human blood-retinal barrier integrity *in vitro*. Trans Vis Sci Tech, 2019,8(5):32.
[20] Jo DH, Yun JH, Cho CS, et al. Interaction between microglia and retinal pigment epithelial cells determines the integrity of outer blood-retinal barrier in diabetic retinopathy. Glia, 2019,67(2):321-331.
[21] Yun JH, Lee DH, Jeong HS, et al. STAT3 activation in microglia increases pericyte apoptosis in diabetic retinas through TNF- α /AKT/p70S6 kinase signaling. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 613:133-139.
[22] Maruo N, Morita I, Shirao M, et al. IL-6 increases endothelial permeability *in vitro*. Endocrinology, 1992,131(2):710-714.
[23] Yun JH, Park SW, Kim KJ, et al. Endothelial STAT3 activation increases vascular leakage through downregulating tight junction proteins: implications for diabetic retinopathy. J Cell Physiol, 2017, 232(5):1123-1134.
[24] Yun JH, Han MH, Jeong HS, et al. Angiopoietin 1 attenuates interleukin-6-induced endothelial cell permeability through SHP-1. Biochem Biophys Res Commun, 2019,518(2):286-293.
[25] Valle ML, Dworshak J, Sharma A, et al. Inhibition of interleukin-6 trans-signaling prevents inflammation and endothelial barrier disruption in retinal endothelial cells. Exp Eye Res, 2019,178:27-36.
[26] Robinson R, Brown D, Churchwell L, et al. RNA-Seq analysis reveals gene expression changes induced by IL-6 trans-signaling activation in retinal endothelial cells. Cytokine, 2021,139:155375.
[27] Lawrence T. The nuclear factor NF- κ B pathway in inflammation. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2009,1(6):a001651.
[28] Ye EA, Steinle JJ. miR-146a suppresses STAT3/VEGF pathways and reduces apoptosis through IL-6 signaling in primary human retinal microvascular endothelial cells in high glucose conditions. Vis Res, 2017,139:15-22.
[29] Zhou L, Sun H, Xu J, et al. Level of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in aqueous humor in diabetic retinopathy patients. Yan Ke Xue Bao, 2010,25(1):26-30.
[30] Kong XJ, Gong Z, Zhang L, et al. JAK2/STAT3 signaling mediates IL-6-inhibited neurogenesis of neural stem cells through DNA demethylation/methylation. Brain Behav Immun, 2019,79:159-173.
[31] Wang Y, Zhai WL, Yang YW. Association between NDRG2/IL-6/STAT3 signaling pathway and diabetic retinopathy in rats. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020,24(7):3476-3484.
[32] 雷林旂, 曹原. 小胶质细胞参与的细胞间通讯在视网膜神经血管单元中的作用. 中华实验眼科杂志, 2024,42(11):1060-1064.

[33] Robinson R, Srinivasan M, Shanmugam A, et al. Interleukin-6 trans-signaling inhibition prevents oxidative stress in a mouse model of early diabetic retinopathy. *Redox Biol*, 2020,34:101574.

[34] Long HR, Xiong YC, Liu HY, et al. IL-6 exacerbates oxidative damage of RPE cells by indirectly destabilizing the mRNA of DNA repair genes. *Inflammation*, 2025,48(4):2323-2340.

[35] Sharma S. Interleukin-6 trans-signaling: a pathway with therapeutic potential for diabetic retinopathy. *Front Physiol*, 2021,12:689429.

[36] Leclercq M, Andrillon A, Maalouf G, et al. Anti-tumor necrosis factor α versus tocilizumab in the treatment of refractory uveitic macular edema. *Ophthalmology*, 2022,129(5):520-529.

[37] Karaca I, Uludag G, Matsumiya W, et al. Six-month outcomes of infliximab and tocilizumab therapy in non-infectious retinal vasculitis. *Eye(Lond)*, 2023,37(11):2197-2203.

[38] Heissigerová J, Callanan D, de Smet MD, et al. Efficacy and safety of sarilumab for the treatment of posterior segment noninfectious uveitis (SARIL-NIU). *Ophthalmology*, 2019,126(3):428-437.

[39] Fung S, Shirley M. Satralizumab: a review in neuromyelitis optica spectrum disorder. *CNS Drugs*, 2023,37(4):363-370.

[40] Robinson R, Youngblood H, Iyer H, et al. Diabetes induced alterations in murine vitreous proteome are mitigated by IL-6 trans-signaling inhibition. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020,61(11):2.

[41] Rose-John S, Jenkins BJ, Garbers C, et al. Targeting IL-6 trans-signalling: past, present and future prospects. *Nat Rev Immunol*, 2023,23(10):666-681.

[42] Garbers C, Jänner N, Chalaris A, et al. Species specificity of ADAM10 and ADAM17 proteins in interleukin-6 (IL-6) trans-signaling and novel role of ADAM10 in inducible IL-6 receptor shedding. *J Biol Chem*, 2011,286(17):14804-14811.

[43] Lam S, Shiu SW, Wong Y, et al. Effect of type 2 diabetes on A disintegrin and metalloprotease 10. *J Diabetes*, 2022,14(6):394-400.

[44] Matthews J, Villescas S, Herat L, et al. Implications of ADAM17 activation for hyperglycaemia, obesity and type 2 diabetes. *Biosci Rep*, 2021,41(5):BSR20210029.

[45] Shalaby L, Thounaojam M, Tawfik A, et al. Role of endothelial ADAM17 in early vascular changes associated with diabetic retinopathy. *J Clin Med*, 2020,9(2):400.

[46] Reddy SK, Devi V, Seetharaman ATM, et al. Cell and molecular targeted therapies for diabetic retinopathy. *Front Endocrinol*, 2024,15:1416668.

[47] Sepah YJ, Do DV, Mesquida M, et al. Aqueous humour interleukin-6 and vision outcomes with anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Eye(Lond)*, 2024,38(9):1755-1761.

[48] Barroso-García N, Atienza-Mateo B, Ferraz-Amaro I, et al. Anti-TNF vs tocilizumab in refractory uveitic cystoid macular edema due to Behcet's disease. Multicenter study of 49 patients. *Semin Arthritis Rheum*, 2023,58:152153.

[49] Hung CH, Wu SY, Yao CID, et al. Defective N-glycosylation of IL6 induces metastasis and tyrosine kinase inhibitor resistance in lung cancer. *Nat Commun*, 2024,15(1):7885.

[50] 韩珺琳. 糖尿病视网膜病变相关基因单核苷酸多态性. *中华实验眼科杂志*, 2019,37(5):390-395.

[51] Rowe LW, Akotoye C, Harris A, et al. Beyond the injection: delivery systems reshaping retinal disease management. *Expert Opin Pharmacother*, 2025,26(8):939-952.

[52] 张慧. 外泌体在糖尿病视网膜病变中的研究进展. *中华实验眼科杂志*, 2020,38(9):799-803.