

# 增生性糖尿病视网膜病变患者玻璃体、房水和血浆中 VEGF 表达与 IL-6, IL-8 和 TNF- $\alpha$ 水平的相关性研究

张 劲, 明 娟 (鄂东医疗集团中心医院, 湖北黄石 435000)

**摘要:** 目的 探讨增生性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 患者玻璃体、房水、血浆中血管内皮生长因子 (VEGF) 和白细胞介素 6(IL-6), 白细胞介素 8(IL-8), 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 的相关性。方法 选择 2016 年 5 月~2019 年 6 月鄂东医疗集团中心医院眼科收治的 76 例行玻璃体切割治疗的 PDR 患者 (PDR 组) 和 42 例行超声乳化白内障吸除术治疗的白内障患者 (对照组)。PDR 组采集血浆、房水和玻璃体标本, 对照组采集血浆和房水, 采用酶联免疫吸附法检测 VEGF, IL-6, IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平。比较 PDR 组、对照组血浆、房水中 VEGF, IL-6, IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平差异以及 PDR 组血浆、房水和玻璃体 VEGF, IL-6, IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平差异。Pearson 相关性分析 PDR 组血浆、房水和玻璃体中 VEGF 与 IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  相关性。结果 PDR 组血浆、房水中 VEGF, IL-6, IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平分别为  $53.51 \pm 10.62$  pg/ml,  $125.64 \pm 15.34$  pg/ml,  $102.35 \pm 11.35$  pg/ml,  $12.65 \pm 3.26$  ng/ml 和  $332.16 \pm 26.35$  pg/ml,  $295.25 \pm 21.43$  pg/ml,  $261.35 \pm 25.49$  pg/ml,  $21.26 \pm 4.26$  ng/ml, 均高于对照组, 差异有统计学意义 ( $t=22.418, 37.409, 42.754, 15.959; 71.433, 54.329, 41.620, 5.435$ , 均  $P < 0.05$ )。PDR 患者玻璃体 VEGF, IL-6, IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平高于房水和血浆 ( $F=46.359, 58.265, 47.265, 39.562$ ,  $P < 0.05$ ), 房水 VEGF, IL-6, IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平高于血浆 (均  $P < 0.05$ ), 差异均有统计学意义。Pearson 相关性分析结果显示 PDR 患者玻璃体 VEGF 水平与 IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  呈正相关 ( $r=0.841, 0.800, 0.787$ , 均  $P < 0.05$ ), 血浆、房水中 VEGF 水平与 IL-6, IL-8 和 TNF- $\alpha$  无相关性 ( $r=0.461, 0.565, 0.439; 0.218, 0.131, 0.210$ , 均  $P > 0.05$ )。结论 玻璃体是 PDR 视网膜病理事件的主要场所, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  可能通过促使 VEGF 表达参与 PDR 视网膜新生血管形成过程。

**关键词:** 增生性糖尿病视网膜病变 (PDR); 玻璃体; 房水; 血浆; 白细胞介素-6; 白细胞介素-8; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 血管内皮生长因子

中图分类号: R587.2; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 04-055-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.04.012

## Correlation of VEGF Expression with IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$ Levels in Vitreous Body, Aqueous Humor and Plasma of Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy

ZHANG Jin, MING Mei (Central Hospital of Edong Healthcare, Hubei Huangshi 435000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the relevance of the vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor -  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in vitreous body, aqueous humor and plasma of patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR). **Methods** From May 2016 to June 2019, 76 patients with PDR treated by vitrectomy (PDR group) and 42 patients with cataract treated by phacoemulsification (control group) were selected. Plasma, aqueous humor and vitreous samples were collected from the PDR group, and plasma and aqueous humor were collected from the control group. The levels of VEGF, IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  were detected by ELISA. The difference of VEGF, IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  level in plasma and aqueous humor of PDR group and control group, and in plasma, aqueous humor and vitreous body of PDR group were compared. Pearson correlation analyzed the relation of VEGF and IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  in plasma, aqueous humor and vitreous body of PDR group. **Results** The levels of VEGF, IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  in plasma and aqueous humor of PDR group were  $53.51 \pm 10.62$  pg/ml,  $125.64 \pm 15.34$  pg/ml,  $102.35 \pm 11.35$  pg/ml,  $12.65 \pm 3.26$  ng/ml and  $332.16 \pm 26.35$  pg/ml,  $295.25 \pm 21.43$  pg/ml,  $261.35 \pm 25.49$  pg/ml,  $21.26 \pm 4.26$  ng/ml, which were higher than those of control group, the difference were statistically significant ( $t=22.418, 37.409, 42.754, 15.959; 71.433, 54.329, 41.620, 5.435$ , all  $P < 0.05$ ). The levels of VEGF, IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  in vitreous body of PDR patients were higher than those in aqueous humor and plasma ( $F=46.359, 58.265, 47.265, 39.562$ , all  $P < 0.05$ ), and the levels of VEGF, IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  in aqueous humor were

基金项目: 湖北省卫生厅科研项目: JX6B110。

作者简介: 张劲 (1970-), 男, 本科, 副主任医师, 研究方向: 眼外伤、泪器疾病, E-mail: 3121274260@qq.com。

通讯作者: 明娟 (1986-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病, E-mail: 276949485@qq.com。

higher than those in plasma (all  $P < 0.05$ ), the difference were statistically significant, respectively. Pearson correlation analysis showed that VEGF levels in vitreous body and aqueous humor were positively correlated with IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  ( $r=0.841$ ,  $0.800$ ,  $0.787$ , all  $P < 0.05$ ), the level of VEGF in plasma was not related to IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  ( $r=0.461$ ,  $0.565$ ,  $0.439$ ;  $0.218$ ,  $0.131$ ,  $0.210$ , all  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Vitreous body is the main site of PDR retinal pathological events. IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  may participate in the formation of PDR retinal neovascularization by promoting VEGF expression.

**Keywords:** proliferative diabetic retinopathy (PDR); vitreous body; aqueous humor; plasma; IL-6; IL-8; TNF- $\alpha$ ; VEGF

增生性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 是高血糖介导的视网膜病理改变, 是糖尿病患者视力损害的主要原因<sup>[1]</sup>。我国糖尿病患者中 PDR 约占 2.8%, 发生视力损害的 DR 占 4.0% ~ 6.0%<sup>[2]</sup>。视网膜新生血管形成是 PDR 的主要病理特征, 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是参与视网膜新生血管众多促血管生成因子中与 PDR 关系最为密切的细胞因子之一<sup>[3]</sup>。现代研究显示 PDR 是一种慢性低度炎症反应过程<sup>[4]</sup>, 长期高血糖状态下的视网膜慢性炎症可导致其微血管系统功能失调<sup>[5]</sup>, 导致新血管形成和纤维改变<sup>[6]</sup>。炎症细胞因子与 VEGF 在 PDR 发病机制中是否存在关联尚不明确, VEGF 在外周血浆和房水中与眼内表达差异尚不清楚, 炎性细胞因子在血浆中研究较多, 在房水和眼内表达尚不清楚。鉴于此, 本研究拟通过比较 PDR 患者玻璃体、房水、血浆中 VEGF, 白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6), 白细胞介素 8(interleukin-8, IL-8) 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 变化, 探讨 VEGF 与 IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  的相关性, 以进一步阐述 PDR 发病机制, 为临床治疗提供新的思路 and 方向。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选择 2016 年 5 月 ~ 2019 年 6 月我院眼科收治的 76 例行玻璃体切割治疗的 PDR 患者 (PDR 组), 纳入标准: ① 2017 年版《中国 2 型糖尿病防治指南》<sup>[7]</sup>; ② 单侧眼病变, 符合 2002 年国际糖尿病视网膜病变临床分期标准<sup>[8]</sup>; ③ 无糖尿病肾病、糖尿病足等其它糖尿病并发症。排除标准: ① 1 型糖尿病或并发糖尿病酮症酸中毒, 高渗性非酮症性糖尿病昏迷, 低血糖昏迷等严重并发症; ② 既往眼部手术史, 眼内注射抗 VEGF 制剂者; ③ 感染性角膜炎、急性虹膜睫状体炎、前房积脓等眼部感染或全身感染; ④ 并发白内障, 黄斑水肿、青光眼等其它眼科疾病者。其中男性 51 例, 51 眼, 女性 25 例, 25 眼, 年龄 53~72 岁, 平均年龄  $62.35 \pm 4.52$  岁, 糖尿病病程 9~17 年, 平均  $13.31 \pm 2.26$  年; PDR 病变程度: III 期 24 例, IV 期 38 例, V 期 14 例。同期于我院眼科就诊的 42 例行超声乳化白内障吸除术治疗的白内障患者

(对照组), 均排除其它眼部疾病和全身系统性疾病, 男性 29 例, 29 眼, 女性 13 例, 13 眼, 年龄 55~75 岁, 平均年龄  $62.91 \pm 4.67$  岁。两组年龄、性别、患眼数比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 本研究获得我院伦理会批准, 患者及其家属均知情同意签署同意书。

**1.2 仪器与试剂** TDZ4-WS 低速自动平衡离心机购自长沙湘智离心机仪器有限公司, 超低温冰箱购自 Thermo Fisher 公司。BIOBASE2000 意大利全自动酶免分析仪, 试剂盒购自美国 Epitope Diagnostics 公司。

**1.3 方法** 标本采集: PDR 患者均采集血浆、房水和玻璃体标本, 对照组均采集血浆和房水标本。采集清晨空腹 12h 以上静脉血 3ml 注入抗凝试管,  $4^{\circ}\text{C}$   $3000\text{r/min}$  离心 15min (离心半径 10cm), 取血浆  $-80^{\circ}\text{C}$  保存, 48h 内完成检测。房水采集方法: 开睑, 常规消毒结膜囊, 生理盐水冲洗后无菌纱布拭干, 于眼球切口前采用 1ml 无菌注射器抽取约 0.15ml 房水, 注入无菌试管中  $-80^{\circ}\text{C}$  保存待检。玻璃体标本采集方法: 玻璃体切割术中, 在切割开口处采用 1ml 无菌注射器抽取约 0.8ml 玻璃体, 注入无菌试管中  $-80^{\circ}\text{C}$  保存待检。酶联免疫吸附试验测定 VEGF, IL-6, IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平。

**1.4 统计学分析** SPSS 25.0 进行数据分析, Kolmogorov-Smirnov, Levene 法检验 VEGF, IL-6, IL-8 和 TNF- $\alpha$  等计量资料符合正态分布, 具备方差齐性, 以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 玻璃体、房水、血浆中变量比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD- $t$  检验, PDR 组和对照组比较采用独立样本  $t$  检验。性别、患眼分布以率 (%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验。Pearson 相关分析 PDR 患者玻璃体、房水、血浆 VEGF 与 IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  的相关性, 所有统计均采用双侧检验, 检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 PDR 组和对照组血浆房水 VEGF, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  水平比较** 见表 1。PDR 组血浆 VEGF, IL-6, IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平均高于对照组, 差异有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。PDR 组房水中 VEGF, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  水平均高于对照组, 差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

表1 PDR组和对照组房水 VEGF, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	血浆		<i>t</i>	<i>P</i>	房水		<i>t</i>	<i>P</i>
	PDR组 ( <i>n</i> =76)	对照组 ( <i>n</i> =42)			PDR组 ( <i>n</i> =76)	对照组 ( <i>n</i> =42)		
VEGF (pg/ml)	53.51 $\pm$ 10.62	15.62 $\pm$ 3.51	22.418	0.000	332.16 $\pm$ 26.35	36.23 $\pm$ 6.59	71.433	0.000
IL-6 (pg/ml)	125.64 $\pm$ 15.34	29.65 $\pm$ 8.57	37.409	0.000	295.25 $\pm$ 21.43	92.35 $\pm$ 15.08	54.329	0.000
IL-8 (pg/ml)	102.35 $\pm$ 11.35	21.35 $\pm$ 6.25	42.754	0.000	261.35 $\pm$ 25.49	85.62 $\pm$ 13.26	41.620	0.000
TNF- $\alpha$ (ng/ml)	12.65 $\pm$ 3.26	4.52 $\pm$ 0.65	15.959	0.000	21.26 $\pm$ 4.26	16.35 $\pm$ 5.41	5.435	0.000

2.2 PDR患者自身玻璃体、房水和血浆 VEGF, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  水平比较 见表2。PDR患者自身玻璃体、房水和血浆 VEGF, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  水平两两比较差异均有统计学意义 (均  $P$

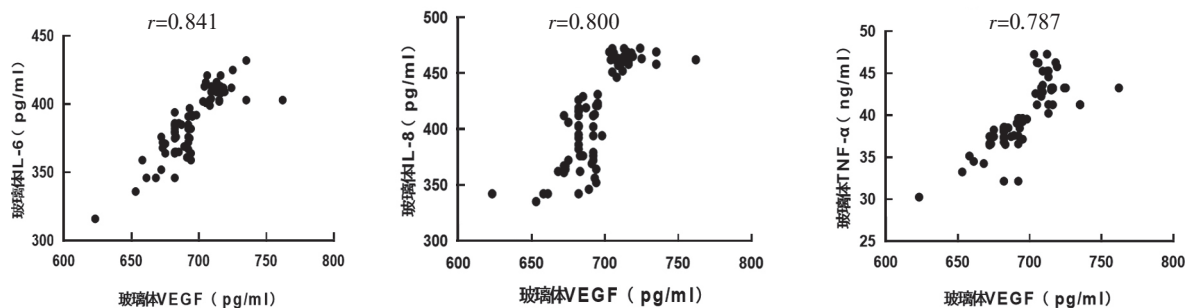
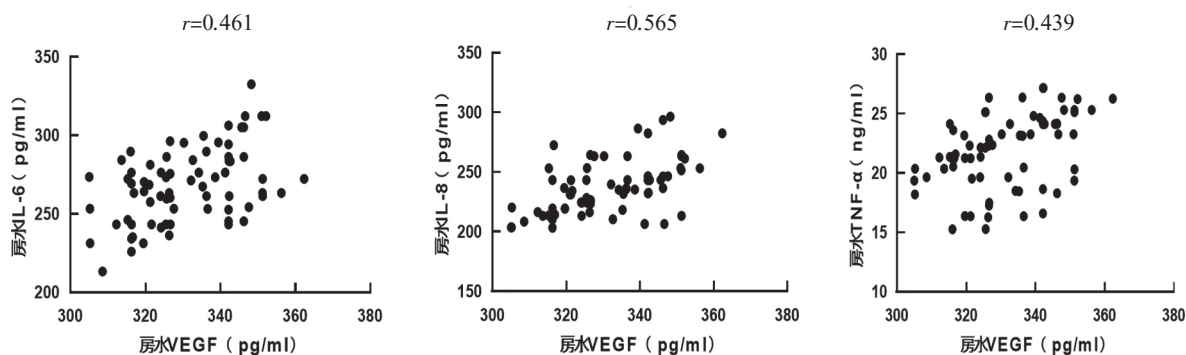
$< 0.05$ )。PDR患者玻璃体 VEGF, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  水平高于房水和血浆, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。房水 VEGF, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  水平高于血浆, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表2 PDR患者自身玻璃体、房水和血浆中 VEGF, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  水平比较 ( $n=76, \bar{x} \pm s$ )

项目	玻璃体	房水	血浆	<i>F</i>	<i>P</i>
VEGF (pg/ml)	695.32 $\pm$ 43.65	332.16 $\pm$ 26.35	53.51 $\pm$ 10.62	46.359	0.000
IL-6 (pg/ml)	362.51 $\pm$ 25.34	295.25 $\pm$ 21.43	125.64 $\pm$ 15.34	58.265	0.000
IL-8 (pg/ml)	395.26 $\pm$ 34.16	261.35 $\pm$ 25.49	102.35 $\pm$ 11.35	47.265	0.000
TNF- $\alpha$ (ng/ml)	32.65 $\pm$ 6.59	21.26 $\pm$ 4.26	12.65 $\pm$ 3.26	39.562	0.000

2.3 PDR患者玻璃体、房水和血浆 VEGF 与 IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  的相关性 PDR患者玻璃体中 VEGF 水平与 IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  呈正相关 ( $r=0.841, 0.800, 0.787$ , 均  $P=0.000$ )。见图1。PDR患者房水中 VEGF 水平与 IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  无明显相

关性 ( $r=0.461, 0.565, 0.439$ , 均  $P=0.000$ )。见图2。PDR患者血浆中 VEGF 水平与 IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  无关 ( $r=0.218, 0.131, 0.210, P=0.058, 0.258, 0.069$ )。见图3。

图1 PDR患者玻璃体中 VEGF 水平与 IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  散点图图2 PDR患者房水中 VEGF 水平与 IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  散点图



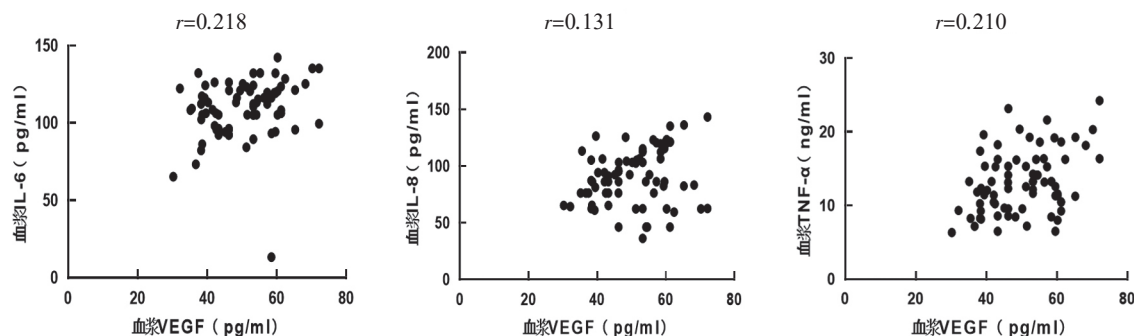


图3 PDR患者血浆中VEGF水平与IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ 散点图

### 3 讨论

PDR是糖尿病常见的不可逆的致盲性疾病,视网膜微血管病变是其主要病理特征,视网膜病变经历了早期毛细血管内皮功能破坏、基底膜增厚、微血管瘤形成、血视网膜屏障破坏到晚期的视网膜缺血水肿、纤维增生以及新生血管形成<sup>[9]</sup>。新生血管排列紊乱、血管壁不完整脆性大、易渗漏导致视网膜水肿、新生血管形成是PDR视力丧失的主要原因<sup>[10]</sup>。视网膜新生血管的形成是一个多因素参与的复杂过程,其发生机制尚不十分明确,近年来研究发现炎症反应参与视网膜毛细血管损伤、炎症因子与PDR发生发展存在一定相关性,炎症细胞因子可能为PDR诊断、病情评估、治疗提供关键线索<sup>[11-12]</sup>。

VEGF是最强的促内皮细胞增殖和血管生成因子,正常人视网膜色素上皮细胞低度表达VEGF,VEGF对维持视网膜血管系统稳定性和正常功能具有重要作用。在高血糖刺激下VEGF可通过与其它细胞因子相互作用、破坏血-视网膜屏障、促使新生血管形成等多种途径参与视网膜病变<sup>[13]</sup>。本研究PDR组玻璃体、房水、血浆中VEGF水平明显高于对照组,在血浆、房水和玻璃体中VEGF水平呈增高趋势,与何香莲<sup>[14]</sup>报道结果一致,说明PDR患者存在血-视网膜屏障破坏,血浆VEGF不能作为PDR眼内新生血管形成的监测指标。VEGF在血浆、房水、玻璃体水平差异原因为玻璃体是PDR视网膜病理事件的主要部位,玻璃体中VEGF由视网膜色素上皮细胞在缺血缺氧刺激下直接分泌,VEGF通过与受体结合破坏血-视网膜屏障,释放入玻璃体。玻璃体中VEGF通过房水扩散进入房水,导致房水VEGF增高。血浆中VEGF增高可能与高血糖刺激下机体广泛组织缺氧导致VEGF产生增多有关。

本研究观察PDR组玻璃体、血浆和房水中IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ 水平均高于对照组,说明炎症细胞因子参与PDR发病过程。IL-6是前炎症细胞因子,高血糖刺激下IL-6水平明显升高,通过诱导T细胞、PDR免疫调节过程<sup>[15]</sup>。临床报道同样显示糖尿病视网膜病变患者IL-6表达普遍偏高,而PDR

患者IL-6表达与非PDR患者相比更高<sup>[16]</sup>。IL-8参与糖尿病视网膜毛细血管损伤,PDR患者血清IL-8水平明显升高,PDR患者玻璃体IL-8水平高于视网膜前膜、黄斑裂孔、葡萄膜炎患者<sup>[17]</sup>。TNF- $\alpha$ 可诱导视网膜色素上皮细胞和血管内皮细胞连接,破坏血-视网膜屏障,促使视网膜从非增殖状态向新生血管转变、加重视力损害<sup>[18]</sup>。本研究相关性分析PDR患者玻璃体中IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ 水平均与VEGF水平呈正相关性,提示IL-6, IL-8和TNF- $\alpha$ 可能在PDR视网膜新生血管形成方面发挥促进作用。IL-6在缺血刺激下由视网膜、血管内皮细胞分泌,并促使其它炎症因子如IL-8生成,IL-6也可直接诱导VEGF产生,通过VEGF促使新生血管形成。VEGF表达降低时可诱发IL-6表达,进而加重炎症反应,形成恶性循环,加剧PDR病情<sup>[2]</sup>。IL-8能刺激成纤维细胞、单核细胞产生VEGF,且可不依赖VEGF促进脉络膜新生血管形成<sup>[19]</sup>。TNF- $\alpha$ 表达增加可引起视网膜通透性增高,刺激血管内皮细胞分泌VEGF,诱导血管外基质和内皮细胞增殖,形成新生血管<sup>[20]</sup>。可见炎症细胞因子与VEGF在PDR发病、发展过程中起到重要作用,视网膜局部炎症反应刺激VEGF产生,促使视网膜新生血管形成是PDR的主要发病机制之一。本研究相关性分析显示房水中、血浆中IL-6, IL-8和TNF- $\alpha$ 水平与VEGF水平无关,说明患眼局部炎症反应和视网膜新生血管形成是PDR的主要病理事件发生场所,检测血浆和房水中IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ 和VEGF水平尚不能有效反映PDR病变情况。

综上,VEGF, IL-6, IL-8和TNF- $\alpha$ 均参与PDR视网膜新生血管形成过程,IL-6, IL-8和TNF- $\alpha$ 可能诱导视网膜细胞VEGF表达,发挥刺激视网膜新生血管生成作用。VEGF, IL-6, IL-8和TNF- $\alpha$ 相互作用促进新生血管形成可能主要局限于眼部,仅检测外周血浆和房水不能有效评估PDR病情。鉴于IL-6, IL-8和TNF- $\alpha$ 在PDR病情发展中的作用,抑制IL-6, IL-8和TNF- $\alpha$ 水平可能有助于抑制VEGF表达,为PDR治疗提供新靶点和方向。

## 参考文献:

- [1] NAWAZ I M, REZZOLA S, CANCARINI A, et al. Human vitreous in proliferative diabetic retinopathy: Characterization and translational implications[J]. *Progress in Retinal & Eye Research*, 2019, 72:100756.
- [2] 丁国龙, 谢安明, 雷剑琴, 等. 增生型糖尿病视网膜病变患者玻璃体内注射贝伐单抗后房水中细胞因子的变化及其相关性分析[J]. *眼科新进展*, 2017, 37(4): 358-361.  
DING Guolong, XIE Anming, LEI Jianqin, et al. Changes of cytokines in aqueous humor of patients with proliferative diabetic retinopathy after intravitreal bevacizumab and their correlation analysis [J]. *Recent Advances in Ophthalmology*, 2017, 37(4): 358-361.
- [3] LIU R, LIU C M, CUI L L, et al. Expression and significance of MiR-126 and VEGF in proliferative diabetic retinopathy[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2019, 23(15): 6387-6393.
- [4] MALLMANN F, CANANI L H. Intravitreal neurodegenerative and inflammatory mediators in proliferative diabetic retinopathy[J]. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 2019, 82(4): 275-282.
- [5] THOMAS A A, FENG Biao, CHAKRABARTI S. ANRIL: A regulator of VEGF in diabetic retinopathy[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2017, 58(1): 470-480.
- [6] PARIKH R N, TRABAND A, KOLOMEYER A M, et al. Intravitreal bevacizumab for the treatment of vitreous hemorrhage due to proliferative diabetic retinopathy[J]. *Am J Ophthalmol*, 2017, 176:194-202.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1):4-67.  
Chinese Diabetes Society. Guidelines for the prevention and control of type 2 diabetes in China (2017 Edition) [J]. *Chinese Journal of Diabetes Mellitus*, 2018, 10(1):4-67.
- [8] WILKINSON C P, FERRIS F L, KLEIN R E, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales[J]. *Ophthalmology*, 2003, 110(9): 1677-1682.
- [9] WU L, ACÓN D, WU A, et al. Vascular endothelial growth factor inhibition and proliferative diabetic retinopathy, a changing treatment paradigm[J]. *Taiwan Journal of Ophthalmology*, 2019, 9(4): 216-223.
- [10] LI Yaping, CHEN Dong, SUN Lugu, et al. Induced expression of VEGFC, ANGPT, and EFNB2 and their receptors characterizes neovascularization in proliferative diabetic retinopathy[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2019, 60(13): 4084-4096.
- [11] MATHALA N, AKULA A, HEGDE S, et al. Association of inflammatory markers with diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients- a cross sectional study[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2020, 16(4):402-409.
- [12] WANG Peng, WANG Wenyan, ZHANG Xuedong. Increased interleukin-26 expression in proliferative diabetic retinopathy[J]. *International Journal of Ophthalmology*, 2019, 12(11): 1688-1692.
- [13] NIRANJAN G, SRINIVASAN A R, SRIKANTH K, et al. Evaluation of circulating plasma VEGF-A, ET-1 and Magnesium levels as the predictive markers for proliferative diabetic retinopathy[J]. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 2019, 34(3): 352-356.
- [14] 何香莲. 增殖性糖尿病视网膜病变血浆和眼内组织 VEGF 与 t-PA 及 PAI 的表达及其相关性研究[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2014.  
HE Xianglian. Association study and the expression of VEGF with t-PA and PAI in plasma and intraocular tissue with proliferative diabetic retinopathy [D]. Yinchuan: Ningxia Medical University, 2014.
- [15] 严鸣光, 殷卫兵, 解传奇. VEGF, IL-6 表达水平在糖尿病性视网膜病变患者中的差异性分析[J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(12):2119-2122.  
YAN Mingguang, YIN Weibing, XIE Chuanqi. Analysis of VEGF and IL-6 levels in serum and aqueous humor of patients with diabetic Retinopathy[J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2017, 21(12):2119-2122.
- [16] YAO Yang, LI Rong, DU Junhui, et al. Interleukin-6 and diabetic retinopathy: a systematic review and Meta-Analysis[J]. *Current Eye Research*, 2019, 44(5): 564-574.
- [17] 林菁, 包欣, 谢田华, 等. 增生性糖尿病视网膜病变患者房水及玻璃体中 IL-8, CXCR1, CXCR2 表达及意义[J]. *临床眼科杂志*, 2019, 27(2):101-105.  
LIN Jing, BAO Xin, XIE Tianhua, et al. Expression and significance of IL-8, CXCR1 and CXCR2 in the aqueous humor and vitreous body of patients with proliferative diabetic retinopathy [J]. *Journal of Clinical Ophthalmology*, 2019, 27(2):101-105.
- [18] WU F, PHONE A, LAMY R, et al. Correlation of aqueous, vitreous, and plasma cytokine levels in patients with proliferative diabetic retinopathy[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2020, 61(2): 26.
- [19] DONG L, BAI J, JIANG X, et al. The gene polymorphisms of IL-8(-251T/A) and IP-10(-1596C/T) are associated with susceptibility and progression of type 2 diabetic retinopathy in northern Chinese population[J]. *Eye (London, England)*, 2017, 31(4): 601-607.
- [20] 陈娟, 高鹏霞. 血清中胰岛素样生长因子 I、肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、血管内皮生长因子 165 在糖尿病视网膜病变中的诊断价值[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2018, 34(11):935-938.  
CHEN Juan, GAO Pengxia. Clinical significance of serum insulin-like growth factor- I, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and vascular endothelial growth factor 165 in patients with diabetic retinopathy [J]. *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2018, 34(11): 935-938.

收稿日期: 2021-02-01

修回日期: 2021-03-19