

息肉样脉络膜血管病变病因相关研究进展

祖丽皮耶·艾力^{1*}, 赵勇^{2#}

¹新疆医科大学第四临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学附属中医院眼科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年4月21日; 录用日期: 2024年5月15日; 发布日期: 2024年5月22日

摘要

息肉样脉络膜血管病变是一种脉络膜视网膜疾病, 伴有血管动脉瘤息肉样病变, 伴有或不伴有相关分支血管网络。主诉有视物模糊、视力下降、中心暗点等。该病相关研究少, 至今未明确病因, 近来更多的研究者发现多种细胞因子水平的异常与息肉状脉络膜血管病的风险有关联, 本研究旨在深入探寻房水及玻璃体液细胞因子水平与PCV发生的相关性。

关键词

息肉样脉络膜血管病变, 病因, 细胞因子

Research Progress on the Etiology of Polypoid Choroidal Vascular Disease

Zulipiye·Aili^{1*}, Yong Zhao^{2#}

¹The Fourth Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Apr. 21st, 2024; accepted: May 15th, 2024; published: May 22nd, 2024

Abstract

Polypoid chorioretinopathy is a chorioretinal disease accompanied by vascular aneurysms and polypoid lesions, with or without related branching vascular networks. The main complaints include blurred vision, decreased vision, and central dark spots. There is limited research on this disease and the etiology has not been determined yet. Recently, more researchers have found that

*第一作者。

#通讯作者。

abnormal levels of various cytokines are associated with the risk of polypoid choroidal vasculopathy. This study aims to further explore the correlation between cytokine levels in aqueous humor and vitreous humor and the occurrence of PCV.

Keywords

Polypoid Choroidal Vascular Disease, Etiology, Cytokines

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

息肉样脉络膜血管病变是一种眼底病变, 最初是 Yannuzzi 等人在 1982 年的美国眼科学会年会上首次描述了这种疾病, 并在 1990 年称之为特发性息肉状脉络膜血管病(IPCV) [1]。Spaide 等为了确定与特发性息肉状脉络膜血管病(IPCV)相关的精确脉络膜异常, 对 20 名 PCV 患者进行了吲哚青绿(ICG)视频血管造影检查, 结果发现该病脉络膜血管病变与其他脉络膜异常中的变化不同[2]。2021 年亚太眼科影像学会提出一套新的无创性非基于吲哚菁绿血管造影的 PCV 诊断标准, 由于存在一定的局限性, 吲哚菁绿血管造影仍作为 PCV 的金标准[3]。该病治疗方法有多种, 主要有: 激光光凝、光动力疗法(PDT)、玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗, 以及 PDT 联合抗 VEGF 治疗。目前有很多临床试验结果显示光动力疗法联合玻璃体内抗血管内皮生长因子治疗在治疗 PCV 出血和渗出方面是有效的, 如雷珠单抗、康柏西普、阿柏西普等[4] [5], 近几年国外研究者发现布洛赛珠单抗在 PCV 病例中实现了更高的息肉样消退[6]。从 PCV 现世至今 40 年期间, 该病的病因一直是讨论热点, 眼球解剖结构异常及某些促发机制的存在与 PCV 的发生发展存在潜在联系, 多种细胞因子水平的异常与该病的形成有关联。本文主要围绕可能与 PCV 的相关细胞因子作综述。

2. 眼部危险因素

曾经有学者认为 PCV 的这种息肉状结构可能系血管生成过程当中动脉瘤性扩张或血管内皮细胞增生所致。Cheung 等在新加坡以中国人为主的一项病例对照研究中发现较短的轴向长度为 PCV 的潜在危险因素[7], 刘等在研究中发现 PCV 组眼轴长度(23.30 ± 0.63)与对照组间眼轴长度(23.82 ± 0.84)差异具有统计学意义[8]。Rishi 等使用 t 检验进行平均值比较 PCV 患者的眼睛显示脉络膜厚度增加($285.9 \mu\text{m}$; 凹下), 而湿性 AMD 患者的眼睛($119.4 \mu\text{m}$; 凸下)与正常眼睛($186.77 \mu\text{m}$; 凹陷下)相比, 脉络膜厚度减少[9], Koizumi 等人的研究结果表明, 与脉络膜血管通透性过高相关的 PCV 病例更频繁地表现为双侧新生血管病变、脉络膜增厚[10], 由此可猜测脉络膜血管通透性过高与 PCV 存在联系。Li 等在构建的多变量分析的模型中发现 PCV 的存在与厚的中心凹下脉络膜和厚的角膜中央厚度显著相关[11]。目前的研究表明了较短眼轴长度、脉络膜血管通透性过高、中心凹下脉络膜厚度和角膜中央厚度增厚与 PCV 的发生有关, 但目前的研究不足以确定之间的精确关系, 有必要深入探讨, 更需要大量系统性研究以发现其他眼部危险因素与 PCV 之间的精确关系。

3. 促发机制的存在

PCV 的发病机制尚未确定, 很多研究者就以环境和遗传因素为切入点研究可能促发该病发生相关的

因素[12]。目前国内外的研究者一致认为吸烟是 PCV 的危险因素,甚至有研究者提到吸烟是 PCV 发生的一个重要且独立的环境危险因素[13], Cackett 等在一项病例对照研究中发现吸烟的人比不吸烟的人更容易患上 PCV (39.9%对 13.4%) [14], 刘子扬等通过分析 PCV 与既往史相关性评估 PCV 的潜在危险因素, 结论显示吸烟组在 PCV 患者和对照组之间的差异存在统计学意义[8]。刘等[15]在连续回顾性研究中的统计结果显示, PCV 患者男女性别比为 2.02:1, 同样有诸多研究表明, 亚洲人群中, 男性仍比女性更易罹患 PCV [16]。Woo 等对 314 例典型 AMD 或 PCV 患者进行了比较研究, 较高的体重指数和较高的教育水平与 PCV 的相关性比典型 AMD 更强[17]。胡等比较 PCV 组与对照组间的生活方式相关危险因素分析结果显示, 适当进行有氧运动及保持积极向上的生活态度将有助于降低 PCV 的发生[18]。诸多研究确定吸烟为 PCV 的危险因素, 相比女性, 亚洲男性更易患 PCV。

有研究表明某些全身性疾病在 PCV 的发生中存在相关性, Kumar 等的系列研究中, 37 名(50.68%) PCV 患者患有高血压, 41.09%有糖尿病病史[19]。Sakurada 等[20]人在研究中发现心血管异常与 PCV 有关, 约 41%~45%的 PCV 患者与系统性高血压有关。Lip 等[21]在研究表明高血压与 PCV 有关, 与之前的研究结果相符, 除此发现血浆黏度升高和血小板减少与 PCV 有关。阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)患者的循环肾上腺素和去甲肾上腺素水平升高随着儿茶酚胺水平的升高, OSA 被认为是中心性浆液性脉络膜视网膜病变(CSC)的直接危险因素, 而中心性浆液性脉络膜视网膜病变又与 PCV 相关[22]。关于全身性疾病高血压、糖尿病等及其他一些外在因素与 PCV 有无关联还待进一步深入研究。

基于遗传学, ARMS2-HTRA1 基因位点被证明是和 PCV 联系最为紧密的风险位点之一, 在分子生物活性上, HtrA1 可以通过影响眼球发育、RPE 的生长及吞噬功能、调节新生血管生成、促进细胞外基质的降解等多种途径参与[23]。PCV 的发病已鉴定出许多 PCV 的易感基因, 如 CFH、C2-CFB-SKIV2L、C3、CETP 和 FGD6 [24], Ma 等对 66 项研究进行 Meta 分析, 结果发现 ARMS2、HTRA1、CFH、C2、CFB、RDBP、SKIV2L、CETP、8p21 和 4q12 等基因与 PCV 显著相关[25], 但相关研究样本量不足, 具体机制有待进一步深入研究。

4. PCV 相关细胞因子研究进展

从 PCV 现世至今 40 年期间, 该病的病因一直是讨论热点, 近些年研究显示, 多种细胞因子水平与息肉样脉络膜血管病变存在相关性[26], 如血管内皮生长因子、单核细胞趋化蛋白 1、白细胞介素 8、色素上皮衍生因子、 γ 干扰素诱导蛋白 10、生长相关性癌基因、白介素 1 β 等, 对上述细胞因子参与息肉样脉络膜血管病变发生发展的相关机制进行深入研究对于探索新的治疗靶点。

4.1. 血管内皮生长因子与 PCV

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一个家族, 包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 和胎盘生长因子(PGF), 每一种都在许多血管生成环境中发挥着独特的作用, 如 VEGF-A 可促进新生血管形成和使血管通透性增加, VEGF-B 在非新生血管形成的肿瘤中起作用, VEGF-C 和 VEGF-D 在癌组织的新生血管和新生淋巴管的形成过程中起作用, VEGF-E 和 PGF 也促进新生血管形成, 使血管通透性增加, 在实验性脉络膜新生血管中 PGF 的表达明显增高[27] [28]。早期的一项动物实验中发现大鼠视网膜色素上皮细胞和血管内皮细胞存在 VEGF, 并且其水平随年龄增长呈递减趋势, 表明 VEGF 可能在脉络膜血管发育及维持脉络膜结构等方面发挥至关重要的作用[29]。通常 VEGF 即 VEGF-A, VEGF-A 是一种关键的血管生成调节因子, 可剪切成四种不同长度的亚型, 血管的模式和生长可以通过 VEGF-A 不同亚型之间的平衡来调节[30]。

多项研究证实, PCV 患者房水中 VEGF 水平显著升高, PCV 患者中的 VEGF 高表达可能会促进息

肉样末端血管扩张和分支血管网形成,并且增加血管渗漏而导致视网膜下液体积聚[31]。在研究中发现,PCV 中房水中 VEGF-A 的浓度明显高于对照组,治疗后 PCV 组 VEGF-A 细胞因子的浓度明显低于之前[32]。先前的研究发现,与对照组相比,PCV 患者的房水 VEGF-A 和 VEGF-D 水平升高,VEGF-D 在人玻璃体中检测到,在 nAMD 患者的视网膜色素上皮中表达更高[33],但目前对 PCV 患者血浆 VEGF-D 水平的研究很少。通过这些研究,我们可以发现 VEGF 在 PCV 的发生发展中起着至关重要的作用。还有学者发现玻璃体腔内注射抗 VEGF 联合光动力疗法可获得更好的视力预后,同时可以减少球内注射抗 VEGF 的频次[34] [35],通过多项研究推测,中和眼内升高的 VEGF 可能是 PCV 的潜在治疗靶点。

4.2. 单核细胞趋化蛋白 1 与 PCV

单核细胞趋化因子蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)属于 MCP-1 作为 CC 趋化因子家族的一员,被证明可以介导新生血管。VEGF 介导 MCP-1 形成新生血管,而 MCP-1 通过上调缺氧诱导因子诱导 VEGF 表达,这是抗 VEGF 治疗耐药的潜在机制。

此前有研究表明,MCP-1 与动脉粥样硬化的发病机制相关,而 PCV 发病机制可能与动脉粥样硬化类似[36]。有研究发现,PCV 患者房水中 MCP-1 水平显著升高[37],而外周血 MCP-1 水平未见明显升高[38]。有学者发现 MCP-1 水平与 VEGF 可能存在潜在的相关性,中和 VEGF 可相应的降低 MCP-1 表达,表明 MCP-1 的表达可与 VEGF 有关,玻璃体腔注射抗 VEGF 药物中和 VEGF,抑制新生血管形成,同时可能会降低眼内 MPC-1 等炎症因子水平[39]。上述这些研究结果表明,MPC-1 与 VEGF 可能相互促进,共同推动了 PCV 的发生发展,但是其具体的作用机制仍需进一步研究。

4.3. 白细胞介素-8 与 PCV

白细胞介素-8 (Interleukin-8, IL-8)是一种趋化因子,在体内对多种细胞具有趋化作用,并且参与介导先天免疫反应、血管生成和癌症发生,其在眼内最重要的作用是诱导眼部炎症和促进血管生成[14]。此前有诸多学者通过不同的实验方法检测了 PCV 患者眼内液中 IL-8 水平,但研究结果不一致。AGRAWAL 等[33]对 32 例 PCV 患者的房水进行检测,结果发现其 IL-8 水平升高,是对照组 3 倍。Balne [40]等人和 Mimura [41]等人报道,PCV 患者的房水细胞因子 IL-8 水平显著高于对照组,这与 AGRAWAL 等人的发现一致,尽管在多变量逻辑分析后差异不明显,但它可能是解释 PCV 形成的潜在细胞因子,因此需要进一步研究以评估其是否在 PCV 中起致病作用。而 SAKURADA 等[42]对 22 例 PCV 患者的房水进行检测,结果显示其 IL-8 水平与对照组无显著差异,考虑可能与上述实验的样本量不同有关,对于 PCV 患者的 IL-8 水平变化目前还需要更多的试验进行验证。

4.4. 色素上皮衍生因子与 PCV

色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)作为非抑制性丝氨酸蛋白酶抑制剂,具备了营养和保护神经元、抑制新生血管生成等多种生物学功能[43]。它首先从人视网膜色素上皮(RPE)细胞的条件下培养中纯化,作为诱导培养的 Y79 视网膜母细胞瘤细胞神经元分化的因子[44]。生理状态下 PEDF 和 VEGF 之间存在一种平衡,VEGF 是当前报道的最强促血管生长因子,而 PEDF 是最有效的血管生成抑制因子,具有促进内皮细胞凋亡,抑制内皮细胞增殖,抑制血管形成功能,张等[45]在研究中发现治疗后渗出性老年黄斑变性(eAMD)患者房水中 VEGF 浓度降低, PEDF 水平升高,改善视力,疗效显著,同时在 PCV 患者血清内 PEDF 水平显著升高[46]。目前国内外关于 PCV 患者房水及玻璃体液中 PEDF 水平异常的报道甚少,具体的作用机制需要大量试验支持。

4.5. 生长相关性癌基因与 PCV

生长相关性癌基因(growth-regulated oncogene, GRO)属于趋化因子的亚组, 其特征在于 CXC 基序的存在, GRO 总浓度包括三种高度相似的分子(即 $GRO\alpha/CXCL1$ 、 $GRO\beta/CXCL2$ 和 $GRO\gamma/CXCL3$)。尽管 GRO 的主要亚型 $GRO\alpha/CXCL1$ 被认为是一种有效的中性粒细胞趋化剂和炎症和血管生成的介导剂[47], 但 $GRO\beta/CXCL2$ 和 $GRO\gamma/CXCL3$ 的功能仍不清楚。在动物研究中, $GRO\alpha/CXCL1$ 被证明是兔葡萄膜炎模型中中性粒细胞浸润的重要介体[48]。在激光诱导的脉络膜新生血管小鼠模型中, 免疫组化结果显示激光斑中促炎及促血管生成的细胞因子表达呈阳性, 其中就包括 CXCL1, 且该蛋白在激光第 4 天表达量达到高峰[37]。先前报道了 CNV-AMD/PCV 患者和对照组之间房水 GRO 水平的直接比较, 但数据之间的结果不一致。最近的一项日本研究显示 PCV 患者和对照受试者之间房水样本中 $GRO\alpha/CXCL1$ 水平的差异, 在玻璃体内抗 VEGF 治疗后, 房水 $GRO\alpha/CXCL1$ 水平显著降低[49]。在中国湿性 AMD 患者中发现了较低的房水 GRO 水平, 但是本研究并未明确是否包括 PCV [50]。AGRAWAL 等[33]的研究中, CNV-AMD 和 PCV 患者的 GRO 水平分别为 1.5 倍和 1.7 倍。这一观察表明, GRO 介导的炎症可能与 PCV 的发病机制有关, 这与动物研究的证据一致。

4.6. γ 干扰素诱导蛋白 10 与 PCV

γ 干扰素诱导蛋白 10 (interferon γ inducible protein-10, IP-10)属 α -趋化因子, 其中前两个半胱氨酸残基被一个中间氨基酸(CXC)分离[51], 而 ELR 三肽基序缺失, 缺乏 α -趋化因子的 ELR 对活化 T 细胞和自然杀伤(NK)细胞上发现的 CXCR3 受体具有高亲和力[52]。参与迟发型超敏反应和造血调控, 具有血管抑制和抗纤维化作用。Zhou 等[53]在研究中的对照组相比, 使用 PCV 的眼睛的房水中 IP-10 浓度降低。然而, 调整性别、年龄和轴长后, PCV 患者的 IP-10 水平显著高于对照组, IP-10 水平与病变大小密切相关[42] 突出了炎症途径的参与, 这表明有必要进一步研究 IP-10 在 PCV 致病过程中的作用。

除上述细胞因子之外, 其他细胞因子与 PCV 发生发展可能也有关联。白细胞介素-13 (Interleukin-13, IL-13)在过敏性炎症和纤维化形成中起着病理生理作用, 有研究表明 PCV 组的 IL-13 水平显著低于对照组[53], 这表明 IL-13 可能对该疾病的病理过程产生有力影响, 而根据最近的报道, PCV 患者的房水 IL-13 水平仍有争议。血小板衍生生长因子(PDGF-BB)是 PCV 患者血清中血管生成和炎症细胞因子的特征性分布, PCV 患者的 PDGF-BB 水平显著低于对照组[54]。杜等[55]的研究表明 TGF- β 1、IL-17A、CRP 水平在 PCV 患者中显著增高, 且与黄斑区中心凹厚度呈正相关, 可能参与了 PCV 的发病。

5. 结论

综上, 细胞因子 MCP-1、VEGF-A 和 VEGF-D、TGF- β 1、IL-17A、CRP 水平升高以及 PDGF-BB、PEDF 细胞因子水平降低表明炎症和血管生成在 PCV 的发病机制中起着重要作用。此外, PCV 患者 IP-10、IL-8 细胞因子水平还存在争议, 有待进一步实验研究。进一步探讨 PCV 患者细胞因子水平可能利于阐释相关的发病发展机制, 为日后准确诊断及治疗提供新思路。

参考文献

- [1] Yannuzzi, L.A., Sorenson, J., Spaide, R.F. and Lipson, B. (1990) Idiopathic Polypoidal Choroidal Vasculopathy (IPCV). *Retina*, **10**, 1-8. <https://doi.org/10.1097/00006982-199001010-00001>
- [2] Spaide, R.F., Yannuzzi, L.A., Slakter, J.S., Sorenson, J. and Orlach, D.A. (1995) Indocyanine Green Videoangiography of Idiopathic Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Retina*, **15**, 100-110. <https://doi.org/10.1097/00006982-199515020-00003>
- [3] Cheung, C.M.G., Lai, T.Y.Y., Teo, K., et al. (2021) Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Ophthalmology*, **128**, 443-452. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.08.006>

- [4] 严桢桢, 许祎, 刘志南. 雷珠单抗与康柏西普联合光动力疗法治疗息肉样脉络膜血管病变的疗效比较[J]. 国际眼科杂志, 2022, 22(1): 123-126.
- [5] 杨景元, 王尔茜, 陈有信. 光动力疗法与玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子制剂治疗息肉样脉络膜血管病变的Meta分析[J]. 中华眼底病杂志, 2016, 32(1): 73-78.
- [6] Sharma, A., Parachuri, N., Kumar, N., *et al.* (2022) Brolucizumab in Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **22**, 809-812. <https://doi.org/10.1080/14712598.2022.2094239>
- [7] Cheung, C.M., Laude, A., Yeo, I., *et al.* (2017) Systemic, Ocular and Genetic Risk Factors for Age-Related Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy in Singaporeans. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 41386. <https://doi.org/10.1038/srep41386>
- [8] 刘子扬, 陈有信. 息肉状脉络膜血管病变的危险因素分析[J]. 眼科新进展, 2018, 38(6): 538-541.
- [9] Rishi, P., Rishi, E., Mathur, G. and Raval, V. (2013). Ocular Perfusion Pressure and Choroidal Thickness in Eyes with Polypoidal Choroidal Vasculopathy, Wet-Age-Related Macular Degeneration, and Normals. *Eye*, **27**, 1038-1043. <https://doi.org/10.1038/eye.2013.106>
- [10] Koizumi, H., Yamagishi, T., Yamazaki, T. and Kinoshita, S. (2013) Relationship between Clinical Characteristics of Polypoidal Choroidal Vasculopathy and Choroidal Vascular Hyperpermeability. *American Journal of Ophthalmology*, **155**, 305-313.e1.
- [11] Li, Y., You, Q.S., Wei, W.B., *et al.* (2014) Polypoidal Choroidal Vasculopathy in Adult Chinese: The Beijing Eye Study. *Ophthalmology*, **121**, 2290-2291.
- [12] Chaikittmongkol, V., Cheung, C.M.G., Koizumi, H., *et al.* (2020) Latest Developments in Polypoidal Choroidal Vasculopathy: Epidemiology, Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, **9**, 260-268. <https://doi.org/10.1097/01.APO.0000656992.00746.48>
- [13] Nita, M. and Grzybowski, A. (2017) Smoking and Eye Pathologies. A Systemic Review. Part II. Retina Diseases, Uveitis, Optic Neuropathies, Thyroid-Associated Orbitopathy. *Current Pharmaceutical Design*, **23**, 639-654. <https://doi.org/10.2174/1381612823666170111095723>
- [14] Cackett, P., Yeo, I., Cheung, C.M.G., Cheung, C., Vithana, E.N., *et al.* (2011) Relationship of Smoking and Cardiovascular Risk Factors with Polypoidal Choroidal Vasculopathy and Age-Related Macular Degeneration in Chinese Persons. *Ophthalmology*, **118**, 846-852. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.09.026>
- [15] 刘冉, 李加青, 曾婧, 等. 渗出型老年性黄斑变性 with 息肉样脉络膜血管病患者年龄、性别及发病眼别的比较[J]. 中华眼底病杂志, 2012(5): 445-448.
- [16] Hou, J., Tao, Y., Li, X.X., *et al.* (2011) Clinical Characteristics of Polypoidal Choroidal Vasculopathy in Chinese Patients. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **249**, 975-979. <https://doi.org/10.1007/s00417-010-1575-7>
- [17] Woo, S.J., Ahn, J., Morrison, M.A., *et al.* (2015) Analysis of Genetic and Environmental Risk Factors and Their Interactions in Korean Patients with Age-Related Macular Degeneration. *PLOS ONE*, **10**, e0132771. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132771>
- [18] 胡立影, 李志清, 高飞, 等. 不同生活方式与息肉状脉络膜血管病变发病的关系[J]. 眼科新进展, 2020, 40(6): 566-568.
- [19] Kumar, M., Moptom, S.E., Sen, P., *et al.* (2020) Prevalence of Polypoidal Choroidal Vasculopathy in Indian Population: Risk Factors, Clinical and Imaging Characteristics. *PLOS ONE*, **15**, e0231901. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231901>
- [20] Sakurada, Y., Yoneyama, S., Imasawa, M., *et al.* (2013) Systemic Risk Factors Associated with Polypoidal Choroidal Vasculopathy and Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Retina*, **33**, 841-845. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e31826ffe9d>
- [21] Lip, P.L., Hope-Ross, M.W. and Gibson, J.M. (2000) Idiopathic Polypoidal Choroidal Vasculopathy: A Disease with Diverse Clinical Spectrum and Systemic Associations. *Eye*, **14**, 695-700. <https://doi.org/10.1038/eye.2000.186>
- [22] Grover, D.P. (2010) Obstructive Sleep Apnea and Ocular Disorders. *Current Opinion in Ophthalmology*, **21**, 454-458. <https://doi.org/10.1097/ICU.0b013e32833f00dc>
- [23] 朱哲, 张晨晨, 肖骏. HtrA1 丝氨酸蛋白酶在息肉状脉络膜血管病变发病机制中作用的研究进展[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2020, 22(10): 796-800.
- [24] Chen, L.J. (2020) Genetic Association of Age-Related Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, **9**, 104-109. <https://doi.org/10.1097/01.APO.0000656976.47696.7d>
- [25] Ma, L., Li, Z., Liu, K., *et al.* (2015) Association of Genetic Variants with Polypoidal Choroidal Vasculopathy: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis. *Ophthalmology*, **122**, 1854-1865.

- [26] 徐青, 乔磊, 宫朝举, 等. 影响息肉状脉络膜血管病变抗 VEGF 治疗后 OCTA 指标变化的房水靶细胞因子分析[J]. 中华实验眼科杂志, 2021, 39(7): 632-639.
- [27] McColl, B.K., Stacker, S.A. and Achen, M.G. (2004) Molecular Regulation of the VEGF Family—Inducers of Angiogenesis and Lymphangiogenesis. *APMIS*, **112**, 463-480. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2004.apm11207-0807.x>
- [28] Adams, R.H. and Alitalo, K. (2007) Molecular Regulation of Angiogenesis and Lymphangiogenesis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **8**, 464-478. <https://doi.org/10.1038/nrm2183>
- [29] Kuroki, M., Voest, E.E., Amano, S., et al. (1996) Reactive Oxygen Intermediates Increase Vascular Endothelial Growth Factor Expression *in Vitro* and *in Vivo*. *Journal of Clinical Investigation*, **98**, 1667-1675. <https://doi.org/10.1172/JCI118962>
- [30] Guyot, M. and Pagès, G. (2015) VEGF Splicing and the Role of VEGF Splice Variants: From Physiological-Pathological Conditions to Specific Pre-mRNA Splicing. In: Fiedler, L., Ed., *VEGF Signaling*, Humana Press, New York, 3-23. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2917-7_1
- [31] Hu, J., Leng, X., Hu, Y., et al. (2016) The Features of Inflammation Factors Concentrations in Aqueous Humor of Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *PLOS ONE*, **11**, e0147346. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147346>
- [32] Sun, T., Bai, J., Wang, M., et al. (2022) Cytokine Profiling in Patients with Polypoidal Choroidal Vasculopathy before and after Intravitreal Injection of Ranibizumab. *American Journal of Translational Research*, **14**, 7147-7155.
- [33] Agrawal, R., Balne, P.K., Wei, X., et al. (2019) Cytokine Profiling in Patients with Exudative Age-Related Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **60**, 376-382. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-24387>
- [34] Lee, W.K., Iida, T., Ogura, Y., et al. (2018) Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept for Polypoidal Choroidal Vasculopathy in the PLANET Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmology*, **136**, 786-793. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.1804>
- [35] Li, X., Zhu, Q., Egger, A., et al. (2021) Two Different Treatment Regimens of Ranibizumab 0.5 Mg for Neovascular Age-Related Macular Degeneration with or without Polypoidal Choroidal Vasculopathy in Chinese Patients: Results from the Phase IV, Randomized, DRAGON Study. *Acta Ophthalmologica*, **99**, e336-e345. <https://doi.org/10.1111/aos.14588>
- [36] Lin, J., Kakkar, V. and Lu, X. (2014) Impact of MCP-1 in Atherosclerosis. *Current Pharmaceutical Design*, **20**, 4580-4588. <https://doi.org/10.2174/1381612820666140522115801>
- [37] Kato, Y., Oguchi, Y., Omori, T., et al. (2020) Complement Activation Products and Cytokines in Pachychoroid Neovascularopathy and Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **61**, 39. <https://doi.org/10.1167/iovs.61.13.39>
- [38] Sørensen, J., Subhi, Y., Molbech, C.R., et al. (2020) Plasma Levels of Inflammatory Chemokines in Patients with Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Acta Ophthalmologica*, **98**, 384-389. <https://doi.org/10.1111/aos.14295>
- [39] Yang, K.B., Sun, X.Y., Sun, L.P., et al. (2021) Aqueous Humor Cytokine Levels and Rebound Macular Edema after Conbercept Treatment in Patients with Central Retinal Vein Occlusion. *Retina*, **41**, 834-843. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002918>
- [40] Balne, P.K., Agrawal, R., Au, V.B., et al. (2018) Dataset of Plasma and Aqueous Humor Cytokine Profiles in Patients with Exudative Age Related Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Data in Brief*, **19**, 1570-1573. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2018.05.085>
- [41] Mimura, T., Funatsu, H., Noma, H., et al. (2019) Aqueous Humor Levels of Cytokines in Patients with Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica*, **241**, 81-89. <https://doi.org/10.1159/000490153>
- [42] Sakurada, Y., Nakamura, Y., Yoneyama, S., et al. (2015) Aqueous Humor Cytokine Levels in Patients with Polypoidal Choroidal Vasculopathy and Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Research*, **53**, 2-7. <https://doi.org/10.1159/000365487>
- [43] 何婷, 黄跃生, 白晓东. 色素上皮衍生因子的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2018, 31(4): 419-424.
- [44] Tombran-Tink, J. and Johnson, L.V. (1989) Neuronal Differentiation of Retinoblastoma Cells Induced by Medium Conditioned by Human RPE Cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **30**, 1700-1707.
- [45] 张英辉, 李建军, 杨洪帅, 等. 渗出性老年黄斑变性患者玻璃体腔注射康柏西普前后房水中血管内皮生长因子、色素上皮细胞衍生因子浓度的变化[J]. 药物评价研究, 2018, 41(9): 1703-1707.
- [46] 卜倩, 阿依努·努拉提. 息肉样脉络膜视网膜病变患者血清细胞因子检测及危险因素分析[J]. 国际眼科杂志, 2020, 20(2): 354-357.
- [47] Schoenberger, S.D., Kim, S.J., Sheng, J., et al. (2012) Increased Prostaglandin E2 (PGE2) Levels in Proliferative Diabetic Retinopathy, and Correlation with VEGF and Inflammatory Cytokines. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*,

- 53, 5906-5911. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-10410>
- [48] Mo, J.S., Matsukawa, A., Ohkawara, S., *et al.* (2000) CXC Chemokine GRO Is Essential for Neutrophil Infiltration in LPS-Induced Uveitis in Rabbits. *Experimental Eye Research*, **70**, 221-226. <https://doi.org/10.1006/exer.1999.0778>
- [49] Sakamoto, S., Takahashi, H., Tan, X., *et al.* (2018) Changes in Multiple Cytokine Concentrations in the Aqueous Humour of Neovascular Age-Related Macular Degeneration after 2 Months of Ranibizumab Therapy. *British Journal of Ophthalmology*, **102**, 448-454. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-310284>
- [50] Liu, F., Ding, X., Yang, Y., *et al.* (2016) Aqueous Humor Cytokine Profiling in Patients with Wet AMD. *Molecular Vision*, **22**, 352-361.
- [51] Zlotnik, A. and Yoshie, O. (2000) Chemokines: A New Classification System and Their Role in Immunity. *Immunity*, **12**, 121-127. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)80165-X](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(00)80165-X)
- [52] Maghazachi, A.A. (2010) Role of Chemokines in the Biology of Natural Killer Cells. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, **341**, 37-58. https://doi.org/10.1007/82_2010_20
- [53] Zhou, H., Zhao, X., Yuan, M., *et al.* (2020) Comparison of Cytokine Levels in the Aqueous Humor of Polypoidal Choroidal Vasculopathy and Neovascular Age-Related Macular Degeneration Patients. *BMC Ophthalmology*, **20**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1186/s12886-019-1278-8>
- [54] Zhou, H., Zhao, X. and Chen, Y. (2022) Plasma Cytokine Profiles in Patients with Polypoidal Choroidal Vasculopathy and Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, **11**, 536-542. <https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000577>
- [55] 杜月, 杜红艳. 房水中细胞因子和血清 C 反应蛋白在息肉状脉络膜血管病变中的表达[J]. 内蒙古医学杂志, 2022, 54(5): 562-565.