引文格式:韩梦雨,金明,王志军. 炎性细胞因子与新生血管性眼病[J]. 眼科新进展,2017,37(11):1088-1092. doi:10.13389/j.cnki.rao.2017.0275

【文献综述】

炎性细胞因子与新生血管性眼病

韩梦雨 金明 王志军

作者简介:韩梦雨,男,1991年3月出生,安徽亳州人,在读硕士研究生。联系电话:18810258355;E-mail:hanmengyu0301@126.com;ORCID:0000-0003-2342-268X

About HAN Meng-Yu:Male,born in March,1991. Postgraduate student. Tel:18810258355;E-mail:hanmengyu0301@126.com;ORCID:0000-0003-2342-268X

收稿日期:2017-02-21
修回日期:2017-05-09
本文编辑:盛丽娜

作者单位:100029 北京市,北京中医药大学(韩梦雨,金明);100029 北京市,中日友好医院眼科(金明,王志军)
通讯作者:王志军,E-mail:wangzj301@sina.com;ORCID:0000-0001-8087-6050
Received date:Feb 21,2017
Accepted date:May 9,2017
From the *Beijing University of Chinese Medicine*(HAN Meng-Yu,JIN Ming),*Beijing* 100029,*China*;*Department of Ophthalmology*,*China-Japan Friendship Hospital*(JIN Ming,WANG Zhi-Jun),*Beijing* 100029,*China*
Responsible author:WANG Zhi-Jun,E-mail:wangzj301@sina.com;ORCID:0000-0001-8087-6050

Inflammatory cytokines in neovascular eye diseases

HAN Meng-Yu,JIN Ming,WANG Zhi-Jun

【Key words】 neovascular eye diseases;TNF-α;IL-1;IL-6;IL-18

【Abstract】 Neovascular eye diseases are the leading cause of irreversible visual impairment in humans. Although intraocular anti-vascular endothelial growth factor therapy has become one of the most important treatments for these disease,the treatment itself is not stable and there are many potential risks and complications. So it is necessary to explore a clearer and more effective therapeutic target. Studies have shown that the inflammatory cytokines,especially TNF-α,IL-1,IL-6 and IL-18,are closely related to the onset of neovascular eye diseases. Therefore,a review on inflammatory cytokines in neovascular eye diseases will present in this article.

【中图分类号】 R77
【关键词】 新生血管性眼病;肿瘤坏死因子-α;白细胞介素-1;白细胞介素-6;白细胞介素-18

【摘要】 新生血管性眼病是引起人类不可逆视力损害的主要病因。尽管眼内抗血管内皮生长因子药物治疗已成为临床中新生血管性眼病的重要疗法之一,但该疗法本身疗效不稳定且存在诸多的潜在风险和并发症。因此探寻更明确有效的治疗靶点是必要的。研究表明,肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-1、白细胞介素-6和白细胞介素-18等炎性细胞因子与新生血管性眼病关系密切,本文就近些年来与新生血管性眼病相关的炎性细胞因子作一综述。

新生血管性眼病是导致当今世界人口中不可逆视力损害的主要病因,最典型的疾病包括新生血管性青光眼(neovascular glaucoma,NVG)、增生型糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy,PDR)、新生儿视网膜病变(retinopathy of prematurity,ROP)、湿性年龄相关性黄斑变性(wet age-related macular degeneration,wAMD)和视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion,RVO)等,非正常的新生血管形成是导致这一系列眼内疾病的重要致盲因素。新生血管的形成是极其复杂且被认为是多细胞、多因子参与的生物学过程。局部慢性炎症已被确认为新生血管性眼病(尤其是wAMD)的潜在病因之一,且已有研究结果证实脉络膜局部慢性炎症最终导致脉络膜新生血管(choroidal neovascularization,CNV)的产生[1-3]。本文将近些年来与新生血管性眼病相关的炎性细胞因子作一综述。

1 肿瘤坏死因子-α

肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)由活化的单核细胞或巨噬细胞等多种炎性细胞合成和分泌,是炎症和细胞凋亡中最重要的炎性细胞因子之一[4-5]。TNF-α受体广泛表达在人类视网膜色素上皮(human retinal pigment epithelial,HRPE)细胞、Müller细胞、脉络膜血管内皮细胞等多种类型细胞中,在与眼内疾病相关的研究中表明,TNF-α在人类增殖性眼内疾病中表达增加[6]。如Suzuki等[7]研究均测得PDR、视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion,CRVO)患者玻璃体中TNF-α水平显著升高。Blasiak等[8]研究结果也提示TNF-α和活性氧与新生血管性AMD病程进展密切相关。Wang等[9]研究激光诱导的小鼠CNV模型中发现,TNF-α蛋白在脉络膜和RPE细胞中表达增加,并且其研究结果提示TNF-α促进CNV的发生发展。而通过使用TNF-α的中和抗体或者以TNF-α受体1为作用点来抑制TNF-α的生物活性则可以减少实验模型中CNV的体积及渗漏,同样说明TNF-α介导的信号途径在CNV的形成中起到重要作用[10-11]。临床中也有使用抗TNF-α药物治疗新生血管性AMD获益的报道。Fernández-Vega等[12]在2016年报道1例64岁女性在40个月内玻璃体内注射14次0.5 mg雷珠单抗后疗效逐渐欠佳甚至出现了耐受性,而在使用阿达木单抗(每2周皮下注射40 mg)治疗其本身克罗恩病的25个月中未使用任何额外的抗血管内皮

生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)治疗,但其最佳矫正视力及OCT均表现较前改善且稳定,因此该研究团队提出在使用抗VEGF治疗新生血管性AMD过程中结合抗TNF-α治疗能避免患者治疗中的高额医疗负担,并能够给患者带来良好的功能和解剖学上的结果。

目前的研究提示,TNF-α主要从以下几个途径参与到众多新生血管性眼病发病及进展过程中:(1)Hoffmann等[13]首先认为TNF-α能够刺激HRPE细胞分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2和MMP-9,进一步促进眼内新生血管的发展。(2)TNF-α参与视网膜的血管形成过程可能是通过刺激细胞产生SDF-1实现的。TNF-α能够促进猴脉络膜/视网膜内皮细胞表达SDF-1,诱导细胞增殖、迁移和管腔形成,并且拮抗SDF-1的作用可明显抑制TNF-α诱导的血管形成[14]。(3)通过NADPH氧化酶上调VEGF途径。Wang等[9]研究发现,在RPE细胞和一个激光诱导的CNV模型中TNF-α激活NADPH氧化酶产生活性氧,然后触发β-catenin转录激活增加VEGF表达,从而促进CNV的形成。(4)趋化因子受体-3途径(chemokine receptor-3, CCR-3)。已有研究证据表明CCR-3在CNV的形成中扮演关键作用,而包括TNF-α等在内的多种慢性炎症细胞因子可以引发HRPE细胞和人类脉络膜纤维母细胞上CCR-3的配体CCL-5和CCL-7的释放,这些配体与CCR-3的相互作用参与AMD中CNV的病理过程[15-16]。(5)激活小分子GTP酶蛋白Rac1途径。TNF-α通过活化NADPH氧化酶产生活性氧,转而通过核转录因子-κB(nuclear factor kappa, NF-κB),激活Rac1,这些生物信号影响的最终结果是脉络膜内皮细胞的迁移及CNV的形成[17-18]。(6)下调orthodenticle基因同源序列-2(orthodenticle homeobox 2, OTX2)途径。OTX2是人类大脑及感觉器官发展的重要转录因子,其在视网膜发生发展中控制RPE细胞的分化及正常功能的发挥。有研究证明在视网膜下尤其以单核细胞分泌的TNF-α为主要的脉络膜慢性炎症能下调OTX2表达,影响RPE细胞正常功能的发挥,从而在以AMD为主的眼病中导致视觉障碍,但其参与这一过程的更为明确的机制需要更深入的研究给予阐明[12]。

2 白细胞介素-1

目前发现的白细胞介素(interleukin, IL)有38种,IL-1家族是最大的IL家族成员,除了IL-1受体拮抗剂IL-1Ra,根据其前体IL-1家族可以分为IL-1亚家族(IL-α、IL-1β、IL-33)、IL-18亚家族(IL-18和IL-37)和IL-36亚家族(IL-36α、IL-36β、IL-36γ、IL-36Ra和IL-38)3个亚家族[19]。

IL-1是强有力的具备趋化与血管新生属性的炎性细胞因子,其家族成员多以前体形式存在,需要一个信号肽及蛋白水解酶caspase-1把前体处理成活性分子从而发挥生物学作用[20]。IL-1包括IL-1α和IL-1β两种分子结构,主要由IL-1β介导IL-1的生物学作用,包括介导炎性反应、参与免疫调节作用、诱导急性时相蛋白产生、促进伤口愈合、引起发热等[21]。IL-1受体有IL-1R1和IL-1R2两种形式,IL-1R1主要参与外源性IL-1的信号转导。而IL-1R2在IL-1信号转导中发挥双重角色作用,一则其类似IL-1受体拮抗剂,充当IL-1的信号转导负性调节者[22];二则IL-1R2超表达能增强IL-6的表达,刺激促炎因子的表达[22-23]。

相关研究显示,IL-1与多种新生血管性眼病的发生发展具有密切相关性。Zhao等[24]在2015发表的一项研究中发现,IL-1水平与wAMD及息肉状脉络膜血管病变的发病及进展密切相关。另外一项研究则表明,IL-1浓度升高参与DR的发生发展,且视网膜病变程度与IL-1浓度呈正相关[25]。Lu等[26]也证实,IL-1是角膜新生血管形成的刺激因子,其促进角膜新生血管的形成。一些基础实验亦表明,IL-1受体拮抗剂IL-1Ra能有效抑制老鼠CNV模型中新生血管的进展,且不损伤光感受器,其可作为一种安全的替代治疗用于新生血管性AMD[27]。且在ROP最新的相关研究中发现,外层视网膜病变与ROP发病密切相关,而脉络膜退化与外层视网膜病变进行性进展紧密联系,Zhou等[28]基于ROP动物模型的研究显示,IL-1β在RPE细胞及脉络膜中显著增加,且其在ROP早期视网膜病变中与脉络膜变性相关;在ROP动物模型病变早期抑制IL-1β,能保护脉络膜、降低视网膜下缺氧状态、阻止RPE细胞及光感受器死亡,最终引起长期的视功能提高,其提出IL-1β可作为ROP患者潜在的关键治疗靶点之一。

目前研究提示,IL-1可从以下几个路径参与新生血管性眼病形成的病理机制中:(1)糖尿病基础病理状态下,IL-1表达上调,激活p38丝裂原活化蛋白激酶和NF-κB信号通路,间接上调IL-6表达,刺激视网膜毛细血管增生,加速视网膜内皮细胞凋亡,从而促进眼内新生血管的形成[29-30];(2)IL-1抑制视网膜上RPE细胞表达IL-4和褪黑激素(IL-4和褪黑激素具有有抑制炎症和血管形成的作用),从而间接发挥促进眼内新生血管形成的作用[31];(3)Lu等[26]在研究中也发现,IL-1促进VEGF和诱生型-氧化氮合酶的表达上调,促使眼内新生血管的形成;(4)IL-1促进新生血管形成可以通过改变转化生长因子-β的表达、活化和信号转导,从而调节局部微环境和细胞外基质相关蛋白的表达来发挥作用[32]。

3 IL-6

IL-6是由活化的T细胞、单核巨噬细胞、纤维母细胞及某些肿瘤细胞等所分泌的一种糖蛋白,具有参与炎症反应、促进血细胞发育及生长、分化等功

能。低氧等因素刺激诱导 IL-6 表达,其具有与 VEGF 类似的生物学特征,可促进新生血管的生成。IL-6 发挥其生物学作用主要通过与细胞膜上 IL-6 受体(IL-6 receptor,IL-6R)结合[33]。而眼内 IL-6 主要是由 RPE 细胞、虹膜、睫状体、角膜上皮细胞等产生。

研究发现,IL-6 由眼内局部表达分泌后可参与到 DR 发生发展中[34],且进一步研究表明随着 DR 病情的加重,IL-6 的血清浓度[35]和房水中 IL-6 的含量[36]均逐渐升高。侯艳宏等[37]研究也表明,NVG 患者房水及血浆中 IL-6 质量浓度明显高于原发性开角型青光眼及年龄相关性白内障患者,提示其参与 NVG 的发生。Izumi-Nagai 等[38]在采用激光诱导 CNV 的 C57BL/6J 模型研究中发现,IL-6 在 AMD 引起的 CNV 发生发展中发挥关键性作用。Miao 等[39]在研究 CNV 患者房水中炎性细胞因子的浓度与其黄斑水肿 OCT 光学参数相关性时发现,眼内 IL-6 和 IL-8(特别是 IL-6)的浓度与 CNV 患者黄斑水肿的体积显著相关。IL-6 参与到眼内新生血管形成的病理机制包括以下几个方面:(1)眼内低氧等因素诱导了 VEGF 和 IL-6 的产生,IL-6 又可促进 VEGF 表达增加,眼内 IL-6 与 VEGF 呈正相关关系,两者共同导致血管渗透性增加和视网膜、虹膜等的新生血管形成[36-37,40]。(2)通过激活转录因子 STAT3 途径。Izumi-Nagai 等[38]研究提示,在激光诱导的雄性 C57BL/6J 小鼠 CNV 形成过程中,IL-6 及其受体介导的 STAT3 途径激活,促进炎症发生、细胞外信号调节激酶和促分裂原活化蛋白激酶活化,从而促进相关细胞增殖,导致新生血管的形成。但目前关于 IL-6 与眼内新生血管形成相关性的基础及临床研究报道还较少,加强进一步的指向性研究从而弄清 IL-6 与新生血管性眼病发病之间的关系及 IL-6 在此过程中的具体作用途径尤为重要。

4 IL-18

IL-18 是新近发现的抗血管形成的强效炎症细胞因子。IL-18 是 IL-1 超级家族成员之一,其前体与 IL-1β 前体相似,没有生物学活性,由 IL-18 转化酶将其裂解成具有生物活性的细胞因子[41]。眼内虹膜、视网膜等部位可以检测到 IL-18 基因表达。近年研究发现,IL-18 与新生血管性眼病如 wAMD 的发生和发展有关,其不仅可以抑制小鼠视网膜新生血管模型中 CNV 的形成[42-43],而且 Doyle 等[44]研究发现,NLRP3 炎性小体诱导产生的 IL-18 浓度的降低加剧了 CNV 的进展,其进一步研究表明,玻璃体内注射抗 VEGF 药物治疗联合皮下注射 IL-18 对实验性 CNV 的抑制程度明显优于单独使用,并发现生理剂量的 IL-18 不会导致人 RPE 细胞死亡[45]。但也有学者得到这样的研究结果:IL-18 直接诱导小鼠 RPE 细胞凋亡,并未在激光诱导的小鼠 CNV 模型中显示出促进或拮抗新生血管形成的作用,从而其认为 IL-18 参与到干性 AMD 的发病过程中而并非湿性 AMD[46]。

IL-18 对眼内新生血管形成影响的作用机制可能为:(1)IL-18 诱导产生干扰素(interferon,IFN)-γ,一方面 IFN-γ 活化转录激活因子的转导信号,直接作用于血管内皮细胞,抑制内皮细胞增生、血管形成以及降低 VEGF 促血管形成的活性[47];另一方面 IFN-γ 可通过抑制一系列促血管形成因子的活性抑制由纤维母细胞生长因子诱导的内皮细胞增生,从而发挥抑制眼内新生血管形成的作用。(2)有效减少 VEGF 信号转导从而抑制新生血管形成。IL-18 不仅可以通过抑制血管内皮细胞和 RPE 细胞 VEGF 的分泌,而且可以同时抑制 VEGF 受体-2 的表达,从而发挥抑制新生血管形成的作用[44,48]。(3)抑制视网膜上血管紧密连接间 claudin 5 减少;claudin 5 在维持血-视网膜屏障和血-脑屏障作用完整性起到关键性作用,某些诱导因素如缺血所引发的 VEGF 分泌可以导致 claudin 5 减少,从而加剧血管间渗漏或引起新生血管形成。而有学者通过研究结果提出 IL-18 可以减少 VEGF 所诱导的视网膜血管间 claudin 5 的减少,从而减轻或抑制血管渗漏及新生血管形成[43]。

5 其他炎性细胞因子

5.1 IL-37 IL-37 是新近确认的 IL-18 亚家族的一员,被认为在众多炎性疾病中发挥重要的抗炎作用[49-51]。但值得注意的是,近几年研究发现其是新型且重要的促新生血管形成的炎性因子。Zhao 等[52]临床试验发现,在 PDR 患者玻璃体中 IL-37 显著增高,并且这种变化与 VEGF-A 和血管形成素-2 的浓度相关,其推测是由于缺氧等因素刺激 IL-37 的释放与上调,从而促进 VEGF 的表达并最终引起内皮细胞增殖与新生血管形成。Yang 等[53]研究提出,IL-37 具备可比拟 VEGF 的促血管形成作用:增强血管内皮细胞扩散、迁移,促进毛细血管体外形成等。因此,作为未来研究炎症与新生血管性眼病的典型代表,IL-37 是一个值得投入精力去探究其在新生血管性眼病发病过程中作用途径的因子。

5.2 IL-33 近年来 IL-33 被确认是 IL-1R 家族成员 ST2 的配体。可变化剪接的 ST2 产生两种不同的亚型:ST2L 和 sST2,ST2L 主要对应于受体长跨膜信号形式[54]。IL-33 因微环境的不同发挥双重功能,在细胞外 IL-33/ST2L 信号系统发挥促炎效应[55];而细胞内的 IL-33 则发挥不依赖于细胞表面受体的促细胞增殖的生物学效应[54,56]。近些年来研究显示 IL-33 在眼内新生血管形成中所扮演的角色比较富有争议性。如 Stojkovic 等[57]研究认为其代表组织损伤后所释放的一种危险信号,IL-33 通过其参与的炎症反应作用于内皮细胞,参与到尿激酶型纤溶酶原激活物所介导的新生血管形成过程中。但 Theod-

oropoulou 等[58]研究认为,重组 IL-33 发挥抑制小鼠 CNV 形成的效应,且这种效应依赖 ST2。IL-33 抑制 CNV 的形成是通过直接抑制视网膜内皮细胞及视网膜成纤维细胞移行所产生的,并且未下调 VEGF 受体,表现出更有效地减少新生血管形成的作用。同时 Theodoropoulou 等[58]推测,生理状态下 IL-33 是不参与调节作用的,一旦局部环境发生变化,IL-33 水平升高从而参与到抑制新生血管的调节过程中,此时即使浓度很低的变化也能产生很强的抑制 CNV 产生的作用。但当 IL-33 达到某个临界高值时,其水平的升高反而会抵消 IL-33 此时所产生的生物学作用。

6 总结

新生血管性眼病是当今世界危害人类视力甚至致盲的一大类疾病。虽然抗 VEGF 疗法、光动力疗法、激光及玻璃体切割术等均可以一定程度上抑制新生血管性眼病的进展,但目前针对新生血管形成的最优治疗尚未完善。因此探寻更优化的抑制新生血管形成的治疗方式是迫切需要的。本文从炎症与新生血管形成相关性角度,综述了近些年来与新生血管形成密切相关的炎性细胞因子研究进展。但遗憾的是,目前尚未有综合性研究表明上述各个炎性因子在眼内新生血管形成过程中确切的作用及其交叉作用,希望本文的综述能为学者进一步研究及开发新型治疗新生血管性眼病的药物提供依据和策略。

参考文献

[1] MIAO H,TAO Y,LI X. Inilammatory cytokines in aqueous humor of patients with choroidal neovascularization[J]. *Mol Vis*,2012,18:574-580.
[2] KAUPPINEN A,PATERNO JJ,BLASIAK J. Inflammation and its role in age-related macular degeneration[J]. *Cell Mol Life Sci*,2016,73(9):1765-1786.
[3] TAKESHI F,KOH-HEI S,KOH-HEI S,KOHTA S,ATSUNOBU T,EIICHI H,*et al*. Choroidal neovascularization enhanced by chlamydia pneumoniae *via* toll-like receptor 2 in the retinal pigment epithelium[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2010,51(9):4694-4702.
[4] DE OLIVEIRA DIAS JR,RODRIGUES EB,MAIA M,MAGALHÃES O JR,PENHA FM,FARAH ME,*et al*. Cytokines in neovascular age-related macular degeneration:fundamentals of targeted combination therapy[J]. *Br J Ophthalmol*,2011,95(12):1631-1637.
[5] 刘海英. 缺氧缺血性脑病新生儿血清巨噬细胞移动抑制因子、肿瘤坏死因子-α 和白细胞介素-1β 变化的意义[J]. 实用儿科临床杂志,2011,26(14):1110-1111.
LIU HY. Changes and significances of serum levels of macrophage migration inhibitory factor, tumor necrosis factor-α and interleukin-1β in newborn infants with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *J Appl Clin Pediatr*,2011,26(14):1110-1111.
[6] SCHOENBERGER SD,KIM SJ,SHAH R,SHENG J,CHERNEY E. Interleukin-8 and tumor necrosis factor-α levels in vitreous samples from patients with diabetic retinopathy[J]. *Int Eye Sci*,2013,13(12):2365-2369.
[7] SUZUKI Y,NAKAZAWA M,SUZUKI K,YAMAZAKI H,MIYAGAWA Y. Expression profiles of eytokines and chemokines in vitreous fluid in diabetic retinopathy and central retina vein occlusion[J]. *Jpn J Ophthalmol*,2011,55(3):256-263.
[8] BLASIAK J,PETROVSKI G,VEREB Z,FACSKO A,KAARNIRANTA K. Oxidative stress,hypoxia,and autophagy in the neovascular processes of age-related macular degeneration[J]. *Bio Med Res Int*,2014,2014:768026.
[9] WANG H,HAN X,WITTCHEN ES,HARTNETT ME. TNF-α mediates choroidal neovascularization by upregulating VEGF expression in RPE through ROS-dependent β-catenin activation[J]. *Mol Vis*,2016,3(22):116-128.
[10] LICHTLEN P,LAM TT,NORK TM,STREIT T,URECH DM. Relative contribution of VEGF and TNF-alpha in the cynomolgus laser-induced CNV model:comparing the efficacy of bevacizumab,adalimumab,and ESBA105[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2010,51(9):4738-4745.
[11] JASIELSKA M,SEMKOVA I,SHI X,SCHMIDT K,KARAGIANNIS D,KOKKINOU D,*et al*. Differential role of tumor necrosis factor (TNF)-alpha receptors in the development of choroidal neovascularization[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2010,51(8):3874-3883.
[12] FERNÁNDEZ-VEGA B,FERNÁNDEZ-VEGA Á,RANGEL CM,NICIEZA J,VILLOTA-DELEU E,VEGA JA,*et al*. Blockade of tumor necrosis factor-alpha:A role for adalimumab in neovascular AMD refractory to anti-angiogenesis therapy[J]? *Case Rep Ophthalmol*,2016,7(1):154-162.
[13] HOFFMANN S,HE S,EHREN M,RYAN SJ,WIEDEMANN P,HINTON DR. MMP-2 and MMP-9 secretion by RPE is stimulated by angiogenic molecules found in choroidal neovascular membranes[J]. *Retina*,2006,26(4):454-461.
[14] 李蓉,杜军辉,常远. TNF-α 通过刺激 RF/6A 细胞表达 SDF-1 促进血管形成[J]. 临床眼科杂志,2016,24(2):175-180.
LI R,DU JH,CHANG Y. TNF-α promotes angiogenesis of RF/6A cells by stimulating its expression of SDF-1[J]. *J Clin Ophthalmol*,2016,24(2):175-180.
[15] LI Y,HUANG D,XIA X,WANG Z,LUO L,WEN R. CCR3 and choroidal neovascularization[J]. *PLoS One*,2011,6(2):e17106.
[16] NAGINENI CN,KOMMINENI VK,GANJBAKSH N,NAGINENI KK,HOOKS JJ,Detrick B. Inflammatory cytokines induce expression of chemokines by human retinal cells:role in chemokine receptor mediated age-related macular degeneration[J]. *Aging Dis*,2015,6(6):444-455.
[17] BID HK,ROBERTS RD,MANCHANDA PK,HOUGHTON PJ. RAC1:an emerging therapeutic option for targeting cancer angiogenesis and metastasis[J]. *Mol Cancer Ther*,2013,12(10):1925-1934.
[18] WANG H,FOTHERINGHAM L,WITTCHEN ES,HARTNETT ME. Rap1 GTPase inhibits tumor necrosis factor-α-induced choroidal endothelial migration *via* NADPH oxidase-and NF-κB-dependent activation of rac1[J]. *Am J Pathol*,2015,185(12):3316-3325.
[19] DINARELLO CA. Overview of the interleukin-1 family of ligands and receptors[J]. *Semin Immunol*,2013,25(6):389-393.
[20] NETEA MG,VAN DE VEERDONK FL,VAN DER MEER JW,DINARELLO CA,JOOSTEN LA. Inflammasome-independent regulation of IL-1-family cytokines[J]. *Annu Rev Immunol*,2015,33(1):49-77.
[21] GABAY C,LAMACCHIA C,PALMER G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases[J]. *Nat Rev Rheumatol*,2010,6(4):232-241.
[22] CHANG SY,SU PF,LEE TC. Ectopic expression of interleukin-1 receptor type II enhances cell migration through activation of the pre -interleukin 1 pathway[J]. *Cytokine*,2009,45(1):32-38.
[23] KAWAGUCHI Y,NISHIMAGI E,TOCHIMOTO A,KAWAMOTO M,KATSUMATA Y,SOEJIMA M,*et al*. Intracellular IL-1α binding proteins contribute to biological functions of endogenous IL-1α in systemic sclerosis fibroblasts[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2006,103(39):14501-14506.
[24] ZHAO M,BAI Y,XIE W,SHI X,LI F,YANG F,*et al*. Interleukin-1β level is increased in vitreous of patients with neovascular age-related macular degeneration (nAMD) and polypoidal choroidal vasculopathy (PCV)[J]. *PLoS One*,2015,10(5):e0125150.
[25] KOLEVA-GEORGIEVA DN,SIVKOVA NP,TERZIEVA D. Serum inflammatory cytokines IL-1beta,IL-6,TNF-alpha and

VEGF have influence on the development of diabetic retinopathy[J]. *Folia Med*,2011,53(2):44-50.
[26] LU P,LI L,LIU G,ZHANG X,MUKAIDA N. Enhanced experimental corneal neovascularization along with aberrant angiogenic factor expression in the absence of IL-1 receptor antagonist[J]. *Invest Ophthalmol Vis* Sci,2009,50(10):4761-4768.
[27] LAVALETTE S,RAOUL W,HOUSSIER M,CAMELO S,LEVY O,CALIPPE B,*et al*. Interleukin-1β inhibition prevents choroidal neovascularization and does not exacerbate photoreceptor degeneration[J]. *Am J Pathol*,2011,178 (5):2416-2423.
[28] ZHOU TE,RIVERA JC,BHOSLE VK,LAHAIE I,SHAO Z,TAHIRI H,*et al*. Choroidal involution is associated with a progressive degeneration of the outer retinal function in a model of retinopathy of prematurity:early role for IL-1β[J]. *Am J Pathol*,2016,186(12):3100-3116.
[29] LIU X,YE F,XIONG H,HU DN,LIMB GA,XIE T,*et al*. IL-1β induces IL-6 production in retinal Müller cells predominantly through the activation of P38MAPK/NF-κB signaling pathway[J]. *Exp Cell Res*,2015,331(1):223-231.
[30] KOWLURU RA,ODENBACH S. Role of interleukin-1β in the pathogenesis of diabetic retinopathy[J]. *Br J Ophthalmol*,2004,88(10):1343-1347.
[31] XIE M,HU A,LUO Y,SUN W,HU X,TANG S. Interleukin-4 and melatonin ameliorate high glucose and interleukin-1β stimulated inflammatory reaction in human retinal endothelial cells and retinal pigment epithelial cells[J]. *Mol Vis*,2014,20:921-928.
[32] TARASSISHIN L,LIM J,WEATHERLY DB,ANGELETTI RH,LEE SC. Interleukin-1-induced changes in the glioblastoma secretome suggest its role in tumor progression[J]. *J Proteomics*,2014,99:152-168.
[33] LUO Y,ZHENG SG. Hall of fame among pro-inflammatory cytokines:Interleukin-6 gene and its transcriptional regulation mechanisms[J]. *Front Immunol*,2016,7:604.
[34] 钟茜,姚小磊,梁文旺. 增生性糖尿病视网膜病变患者房水中VEGF与IL-6、IL-18相关性研究[J]. 临床眼科杂志,2016,24(3):207-210.
ZHONG Q,YAO XL,LIANG WW. Relationships between aqueous humor VEGF,IL-6,IL-18 levels and proliferative diabetic retinopathy[J]. *J Clin Ophthalmol*,2016,24(3):207-210.
[35] GUSTAVSSON C,AGARDH CD,AGARDH E. Profile of intraocular tumour necrosis factor-a and interleukin-6 in diabetic subjects with different degrees of diabetic retinopathy[J]. *Acta Ophthalmol*,2013,91(5):445-452.
[36] 周林,康建芳,冯军,徐岬. 糖尿病视网膜病变患者房水VEGF和IL-6水平的测定及其临床意义[J]. 中国实用眼科杂志,2011,29(1):21-24.
ZHOU L,KANG JF,FENG J,XU J. Detection of levels of VEGF and IL-6 in the aqueous of patients with diabetic retinopathy and its clinical significance[J]. *Chin J Pract Ophthalmol*,2011,29(1):21-24.
[37] 侯艳宏,崔红平. 新生血管性青光眼患者房水和血浆中VEGF、TGF-β和IL-6的测定及意义[J]. 中华实验眼科杂志,2016,34(7):624-629.
HOU YH,CUI HP. Levels of aqueous and serum VEGF,TGF-β1,IL-6 in neovascular glaucoma eyes[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*,2016,34(7):624-629.
[38] IZUMI-NAGAI K,NAGAI N,OZAWA Y,MIHARA M,OHSUGI Y,KURIHARA T,*et al*. Interleukin-6 receptor-mediated activation of signal transducer and activator of transcription-3 (STAT3) promotes choroidal neovascularization[J]. *Am J Pathol*,2007,170(6):2149-2158.
[39] MIAO H,TAO Y,LI XX. Inflammatory cytokines in aqueous humor of patients with choroidal neovascularization[J]. *Mol Vis*,2012,18:574-580.
[40] COHEN T,NAHARI D,CEREM LW,NEUFELD G,LEVI BZ. Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor[J]. *J Biol Chem*,1996,271(2):736-741.
[41] ELSHERBINY NM,ALGAYYAR MM. The role of IL-18 in type 1 diabetic nephropathy:The problem and future treatment[J]. *Cytokine*,2016,81:15-22.
[42] QIAO H,SONODA KH,IKEDA Y,YOSHIMURA T,HIJIOKA K,JO YJ,*et al*. Interleukin-18 regulates pathological intraocular neovascularization[J]. *J Leukoc Biol*,2007,81(4):1012-1021.
[43] SHEN J,CHOY DF,YOSHIDA T,IWASE T,HAFIZ G,XIE B,*et al*. Interleukin-18 has antipermeablity and antiangiogenic activities in the eye:reciprocal suppression with VEGF[J]. *J Cell Physiol*,2014,229(8):974-983.
[44] DOYLE SL,CAMPBELL M,OZAKI E,SALOMON RG,MORI A,KENNA PF,*et al*. NLRP3 has a protective role in age-related macular degeneration through the induction of IL-18 by drusen components[J]. *Nat Med*,2012,18(5):791-798.
[45] DOYLE SL,OZAKI E,BRENNAN K,HUMPHRIES MM,MULFAUL K,KEANEY J,*et al*. IL-18 attenuates,experimental choroidal neovascularization as a potential therapy for wet age-related macular degeneration[J]. *Sci Transl Med*,2014,6(230):230ra44.
[46] IJIMA R,KANEKO H,YE F,NAGASAKA Y,TAKAYAMA K,KATAOKA K,*et al*. Interleukin-18 induces retinal pigment epithelium degeneration in mice[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2014,55(10):6673-6678.
[47] BATTLE TE,LYNCH RA,FRANK DA. Signal transducer and activator of transcription 1 activation in endothelial cells is a negative regulator of angiogenesis[J]. *Cancer Res*,2006,66(7):3649-3657.
[48] DOYLE SL,LÓPEZ FJ,CELKOVA L,BRENNAN K,MULFAUL K,OZAKI E,*et al*. IL-18 immunotherapy for neovascular AMD:tolerability and efficacy in nonhuman primates[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2015,56(9):5424-5430.
[49] KIM J,KIM C,KIM TS,SA IB,YANG Y,PARK H,*et al*. IL-18 enhances thrombospondin-1 production in human gastric cancer *via* JNK pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2006,344(4):1284-1289.
[50] XIA T,ZHENG XF,QIAN BH,FANG H,WANG JJ,ZHANG LL,*et al*. Plasma interleukin-37 is elevated in patients with rheumatoid arthritis:its correlation with disease activity and Th1/Th2/Th17-related cytokines[J]. *Dis Markers*,2015,2015:795043.
[51] CHEN B,HUANG K,YE L,LI Y,ZHANG J,ZHANG J,*et al*. Interleukin-37 is increased in ankylosing spondylitis patients and associated with disease activity[J]. *J Transl Med*,2015,13:36.
[52] ZHAO M,HU Y,YU Y,LIN Q,YANG J,SU SB,*et al*. Involvement of IL-37 in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2016,57(7):2955-2962.
[53] YANG T,LIN Q,ZHAO M,HU Y,YU Y,JIN J,*et al*. IL-37 is a novel proangiogenic factor of developmental and pathological angiogenesis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2015,35(12):2638-2646.
[54] 王秋梅,付丹丹,李敏,胡华,田中伟. 白细胞介素-33及其受体ST2在寻常型银屑病皮损中的表达[J]. 新乡医学院学报,2016,33(9):780-782.
WANG QM,FU DD,LI M,HU H,TIAN ZW. Expression of interleukin-33 and its receptor ST2 in psoriasis vulgaris[J]. *J Xinxiang Med Univ*,2016,33(9):780-782.
[55] SMITH DE. The biological paths of IL-1 family members IL-18 and IL-33[J]. *J Leukoc Biol*,2011,89(3):383-392.
[56] MASAMUNE A,WATANABE T,KIKUTA K,SATOH K,KANNO A,SHIMOSEGAWA T. Nuclear expression of interleukin-33 in pancreatic stellate cells[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*,2010,299(4):G821-832.
[57] STOJKOVIC S,KAUN C,HEINZ M,KRYCHTIUK KA,RAUSCHER S,LEMBERGER CE,*et al*. Interleukin-33 induces urokinase in human endothelial cells-possible impact on angiogenesis[J]. *J Thromb Haemost*,2014,12(6):948-957.
[58] THEODOROPOULOU S,COPLAND DA,LIU J,WU J,GARDNER PJ,OZAKI E,*et al*. Interleukin-33 regulates tissue remodelling and inhibits angiogenesis in the eye[J]. *J Pathol*,2017,241(1):45-56.