

雷珠单抗对房水中炎症相关细胞因子含量的影响

许 畅,毛晓春

作者单位:(441021)中国湖北省襄阳市中心医院眼科

作者简介:许畅,硕士,主治医师,研究方向:青光眼、白内障。

通讯作者:毛晓春,博士,主任医师,眼科副主任,研究方向:青光眼、白内障。mlchunfen@163.com

收稿日期:2016-10-15 修回日期:2017-03-03

Effect of ranibizumab for intraocular inflammation-related cytokines levels in patients with neovascular glaucoma

Chang Xu, Xiao-Chun Mao

Department of Ophthalmology, Xiangyang Central Hospital, Xiangyang 441021, Hubei Province, China

Correspondence to: Xiao - Chun Mao. Department of Ophthalmology, Xiangyang Central Hospital, Xiangyang 441021, Hubei Province, China. mlchunfen163.com

Received:2016-10-15 Accepted:2017-03-03

Abstract

• **AIM:** To measure levels of various inflammation-related cytokines in the aqueous humor of patients with neovascular glaucoma (NVG) and age-related cataract, and to evaluate changes in these cytokines before and after an intravitreal injection of ranibizumab.

• **METHODS:** This study investigated 21 eyes of 21 patients with NVG and 20 eyes of 20 control subjects with age-related cataract. The NVG eyes received an intravitreal injection of ranibizumab treatment before Ahmed glaucoma valve implantation. Aqueous humor was collected before intravitreal injection of ranibizumab and before Ahmed glaucoma valve implantation. Aqueous humor samples were collected from the cataract patients at the time of cataract surgery. The levels of inflammation-related cytokines in the aqueous humor were measured with a Multiplex bead immunoassay technique.

• **RESULTS:** The NVG eyes showed significantly elevated concentrations of interleukin (IL) - 1 β , IL - 6, IL - 8, monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), and vascular endothelial growth factor (VEGF) (all $P < 0.001$) when compared with the eyes of the cataract patients. Following the intravitreal injection of ranibizumab, the concentrations of IL-6, IL-8, MCP-1, and VEGF in the NVG eyes showed a dramatic and statistically significant decrease. The correlations between the levels of inflammation-related cytokines and age, intraocular pressure (IOP) before operations in the NVG patients did not reach statistical significance.

• **CONCLUSION:** The inflammation-related cytokines were significantly elevated in NVG eyes. Intravitreal injection of

ranibizumab dramatically and significantly reduced the levels of some inflammation-related cytokines.

• **KEYWORDS:** neovascular glaucoma; cytokines; ranibizumab

Citation: Xu C, Mao XC. Effect of ranibizumab for intraocular inflammation-related cytokines levels in patients with neovascular glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2017;17(4):643-647

摘要

目的: 比较新生血管性青光眼(neovascular glaucoma, NVG)与年龄相关性白内障患者房水中炎症相关细胞因子浓度,观察玻璃体腔内注射雷珠单抗前后房水中炎症相关细胞因子表达变化。

方法: 纳入21例21眼NVG患者以及20例20眼年龄相关性白内障患者作为对照。NVG患者先予玻璃体腔内注射雷珠单抗,再行青光眼房水引流阀植入术。在玻璃体腔内注射雷珠单抗以及2~7d后行青光眼房水引流阀植入术术前抽取NVG患者房水,同时在白内障手术时抽取年龄相关性白内障患者房水。用Multiplex微珠免疫分析系统检测房水中细胞因子浓度。

结果: NVG组患者玻璃体腔内注射雷珠单抗前房水中IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1以及VEGF浓度明显高于年龄相关性白内障患者,差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$)。玻璃体腔内注射雷珠单抗后,NVG患者房水中IL-6, IL-8, MCP-1以及VEGF浓度较注射雷珠单抗前明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。NVG患者房水中检测的炎症相关细胞因子的浓度与患者年龄、术前眼压均无明显相关性。

结论: NVG患者玻璃体腔内注射雷珠单抗前房水中与炎症相关的细胞因子表达明显上调。NVG患者行雷珠单抗治疗后,房水中与炎症相关的细胞因子明显下调。

关键词: 新生血管性青光眼;细胞因子;雷珠单抗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.4.13

引用: 许畅,毛晓春. 雷珠单抗对房水中炎症相关细胞因子含量的影响. 国际眼科杂志 2017;17(4):643-647

0 引言

近年来随着糖尿病和血管性疾病患病率的攀升,新生血管性青光眼(neovascular glaucoma, NVG)的患病率呈现逐年升高的趋势,现已占据难治性青光眼的30%以上^[1]。NVG主要临床表现为虹膜和前房角新生血管(neovascularization, NV)长入,致前房角粘连,房水排出受阻,眼压持续增高,同时伴有明显的眼部充血、角膜水肿、瞳孔散大、瞳孔色素膜外翻、剧烈眼痛及头痛等症状。在临床工作中,由于常规降眼压药物难以控制NVG患者眼压,常常需要手术治疗。但在术前,大多数临床工作者除了降低眼压之外,还会选择类固醇类滴眼液进行局部抗炎

表1 两组患者基本临床资料

分组	眼数	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	性别(男/女,例)	眼压 ($\bar{x}\pm s$,mmHg)	高血压(眼,%)	糖尿病(眼,%)
NVG组	21	58.14 ± 14.64	11/10	44.33 ± 6.13	7(33.3)	5(23.8)
对照组	20	59.90 ± 5.17	8/12	14.25 ± 2.51	0	0
t/χ^2		-0.507	0.631	20.72	-	-
<i>P</i>		0.615	0.427	<0.001	-	-

注:NVG组:新生血管性青光眼患者;对照组:年龄相关性白内障患者。

治疗。目前诸多研究已经证实:血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是引起眼内形成新生血管和 NVG 的重要因素^[2-3]。因此目前以联合抗 VEGF 为核心的 NVG 治疗已经成为现阶段青光眼研究领域的重要进展。那么抗 VEGF 治疗除了可减少 VEGF 因子之外,对 NVG 患者房水中细胞因子表达有何影响呢?为了解答上述问题,本研究旨在了解 NVG 患者前房中与一部分炎症相关的细胞因子的表达以及玻璃体腔内注射雷珠单抗后细胞因子表达的变化,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 本文为前瞻性研究,经本院伦理委员会批准,遵循赫尔辛基宣言的原则,所有患者均签署了知情同意书。选择 2015-08/2016-07 在我科连续就诊的 21 例 21 眼 NVG 患者,其中男 11 例,女 10 例,平均年龄 58.14 ± 14.64 岁,平均眼压 44.33 ± 6.13mmHg。同时选取 20 例 20 眼无全身及其它眼局部疾病的年龄相关性白内障患者作为对照组,其中男 8 例,女 12 例,平均年龄 59.90 ± 5.17 岁,平均眼压 14.25 ± 2.51mmHg。两组眼压比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组年龄、性别比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者基本临床资料见表 1。

1.1.1 NVG 诊断标准 虹膜表面或前房角存在新生血管,眼压高于 21mmHg(压平眼压计)。

1.1.2 NVG 患者入选与排除标准 入选标准:(1)确诊为 NVG 患者;(2)患者年龄大于 18 岁;(3)最大数量抗青光眼药物仍然不能控制眼压需要先球内注射雷珠单抗再行 FP-7 Ahmed 青光眼房水引流阀植入术的患者;(4)能耐受手术的患者。排除标准:(1)全身存在可能影响房水中细胞因子含量的系统性疾病(高血压、糖尿病除外);(2)不能签署知情同意书者;(3)孕妇或者哺乳期患者;(4)除了 NVG 以及原发病之外,伴有其它眼局部疾病者;(5)葡萄膜炎继发 NVG 患者。

1.1.3 年龄相关性白内障患者入选标准 确诊为年龄相关性白内障,双眼均无其它眼部病变,无任何全身及眼局部疾病,无手术史。

1.2 方法

1.2.1 一般检查 所有研究对象接受全面详细的眼科检查,包括最佳矫正视力、裂隙灯检查、眼压(intraocular pressure, IOP)测量、眼底检查、房角镜检查、眼底照相超声生物显微镜以及眼部 B 超等。同时所有研究对象均接受全身的基本检查,包括心率、血压以及询问患者的疾病病史。

1.2.2 手术方法 玻璃体腔内注射雷珠单抗。标准操作流程为:所有患者表面麻醉后,结膜囊内清洁消毒,开睑器开睑。然后用 30 号注射器针头,在颞下方距离角巩膜缘处 3.5 ~ 4mm 进针,玻璃体腔内注射雷珠单抗 0.05mL/0.5mg。术后局部予妥布霉素地塞米松滴眼液点眼。

1.2.3 抽取房水 分别于玻璃体腔内注射雷珠单抗前和注射后行 Ahmed 房水引流阀植入术前抽取 NVG 患者 2 次房水。具体操作流程如下:结膜囊内清洁消毒后 30G 注射器针头前房穿刺缓缓抽出约 100 μ L 房水。取出房水后迅速转移至微量离心管中,避光保存在 -80 $^{\circ}$ C 冰箱中。同时我们抽取 20 例 20 眼年龄相关性白内障患者房水(行白内障超声乳化手术+人工晶状体植入术时抽取)作为正常对照。

1.2.4 细胞因子分析 细胞因子浓度测量用 Multiplex 微珠免疫分析系统(Milliplex 人细胞因子试剂盒)。运用 Bio-Plex(Bio-Plex200; Bio-Rad, Hercules, CA)液相悬浮芯片系统按照试剂盒说明书进行操作与分析。我们检测以下主要和炎症相关的细胞因子:白细胞介素 1- β (Interleukin-1 β , IL-1 β), IL-6, IL-8, IL-10, 单核细胞趋化蛋白(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)以及 VEGF。根据试剂盒说明,每次测量只需 25 μ L 样本便可定量测量细胞因子浓度,测量因子的浓度下限为 1pg/mL,可检测的浓度范围为 1 ~ 10 000pg/mL。

统计学分析:采用 SPSS13.0 统计学软件进行数据分析。所有数据均采用均数 \pm 标准差表示。两组之间比较分类变量用卡方检验,计量资料采用独立样本 *t* 检验, NVG 患者细胞因子玻璃体腔内注药前与注药后比较采用配对 *t* 检验,房水中细胞因子浓度与年龄、眼压之间的相关性用 Spearman 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NVG 组患者玻璃体腔内注射雷珠单抗前与白内障患者房水中细胞因子浓度比较 NVG 组患者玻璃体腔内注射雷珠单抗前房水中细胞因子浓度均较对照组明显要高,差异有统计学意义(均 $P < 0.001$)。由于试剂盒可检测的浓度范围为 1 ~ 10 000pg/mL,年龄相关性白内障患者房水中 IL-10 因子浓度可能低于 1pg/mL,因而未检测到。两组患者房水中细胞因子浓度见表 2 及图 1。

2.2 玻璃体腔内注射雷珠单抗前后 NVG 患者细胞因子变化 玻璃体腔内注射雷珠单抗前后细胞因子含量比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。在玻璃体腔内注射雷珠单抗后,IL-1 β 与 IL-10 未检测出。NVG 患者玻璃体腔内注射雷珠单抗前后房水中细胞因子浓度变化见表 3。

2.3 相关性分析 对 NVG 患者房水中细胞因子浓度与年龄、眼压做相关性分析,研究结果提示所有检测的细胞因子与年龄、眼压均无明显相关性,见表 4。

3 讨论

NVG 的发病机制是视网膜缺血缺氧等原因诱导产生血管增生因子,引起虹膜及前房角的新生血管形成。其病理状态表现为:当新生血管蔓延及房角时,分布于小梁网上,纤维血管膜收缩使前房角变窄,形成周边虹膜前粘连,导

表2 NVG 组患者玻璃体腔内注射雷珠单抗前与白内障患者房水中细胞因子浓度比较

($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

分组	眼数	IL-1 β	IL-6	IL-8	IL-10	MCP-1	VEGF
NVG 组	21	15.68 \pm 5.09	903.88 \pm 34.25	135.19 \pm 102.51	1.75 \pm 0.71	3082.18 \pm 1717.14	3751.29 \pm 2038.68
对照组	20	4.07 \pm 1.65	32.49 \pm 14.10	6.72 \pm 1.32	-	1043.11 \pm 267.84	208.32 \pm 61.59
<i>t</i>		9.70	105.53	5.74	-	3.16	7.96
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	-	<0.001	<0.001

注:NVG 组:新生血管性青光眼患者;对照组:年龄相关性白内障患者。

表3 NVG 患者玻璃体腔内注射雷珠单抗前后房水中细胞因子浓度变化

($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

时间	眼数	IL-1 β	IL-6	IL-8	IL-10	MCP-1	VEGF
雷珠单抗注射前	21	15.68 \pm 5.09	903.88 \pm 34.25	135.19 \pm 102.51	1.75 \pm 0.71	3082.18 \pm 1717.14	3751.29 \pm 2038.68
雷珠单抗注射后	21	-	182.00 \pm 13.92	18.90 \pm 1.35	-	1733.81 \pm 95.22	116.78 \pm 25.48
<i>t</i>		-	86.06	5.18	-	3.53	8.12
<i>P</i>		-	<0.001	<0.001	-	<0.001	<0.001

注:NVG 组:新生血管性青光眼患者;对照组:年龄相关性白内障患者。

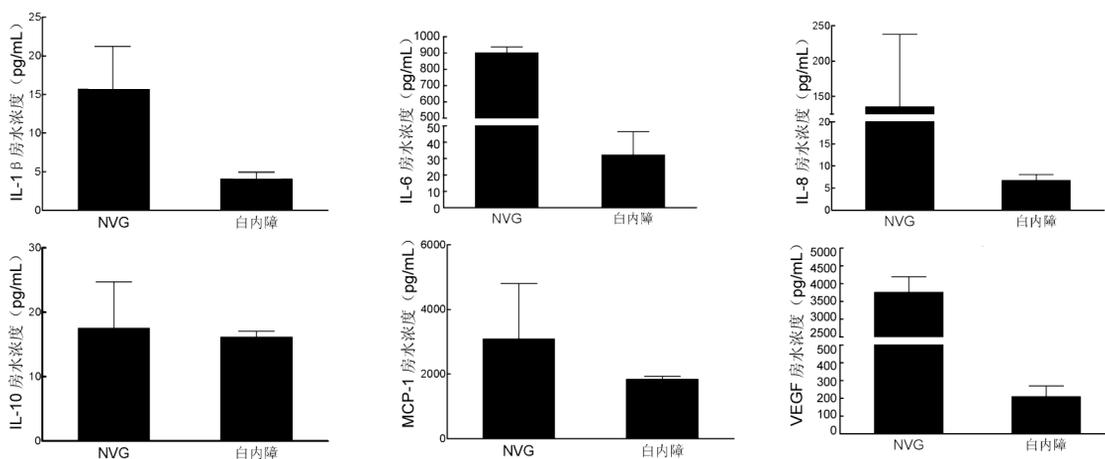


图1 NVG 患者与年龄相关性白内障患者房水中细胞因子浓度比较。

致房水流出障碍,眼压持续性升高^[4]。NVG 发生发展的根本原因在于视网膜缺血缺氧诱导 VEGF 表达上调。大量研究证实:VEGF 作为一个促血管生长因子,在视网膜缺血性疾病以及 NVG 中表达异常增高^[5-6]。虹膜表面的新生血管极其不“健康”,通透性增加。因此理论上来说,会有大量的细胞因子从这些不“健康”的血管中渗出,引起严重炎症反应。在临床实际工作中,当一个 NVG 患者出现眼压急剧升高时,广大临床工作者除了应用抗青光眼药物降低眼压之外,还会应用类固醇和/或非甾体类抗炎药物进行抗炎。那么进行抗炎治疗是经验之谈还是循证证据所驱?尚无定论。目前抗 VEGF 治疗已成为治疗年龄相关性黄斑变性、黄斑水肿、NVG 等疾病的重要手段。理论上进行抗 VEGF 治疗后,新生血管消退、血管通透性降低、前房房水中炎症因子会降低。因此带着上述两个问题,我们设计上述研究:(1)抽取 NVG 患者玻璃体腔内注射雷珠单抗前与年龄相关性白内障患者(作为对照)房水,比较两组患者房水中部分细胞因子浓度。(2)NVG 患者在进行抗 VEGF 治疗后,再次抽取房水,比较抗 VEGF 治疗前后房水中部分细胞因子浓度变化。由于要检测的细胞因子较多,因此我们选择 Multiplex 微珠免疫分析系统检测房水中细胞因子。相比较传统的酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA),该测量

表4 NVG 患者房水中细胞因子浓度与年龄、眼压相关性

细胞因子	年龄(岁)		眼压(mmHg)	
	ρ	<i>P</i>	ρ	<i>P</i>
IL-1 β	-0.314	0.166	0.106	0.649
IL-6	-0.189	0.413	0.22	0.338
IL-8	0.275	0.228	-0.029	0.901
IL-10	-0.175	0.448	-0.075	0.746
MCP-1	0.034	0.882	0.098	0.674
VEGF	-0.465	0.108	0.115	0.619

方法所需的样本量少(约 25 μ L),可测的因子多,可测的浓度范围大(1~10 000pg/mL)^[7]。运用此方法研究者分别在原发性开角型青光眼以及原发性闭角型青光眼患者的房水中检测到 IL-8, IL-12 以及干扰素- γ 等炎症因子明显升高^[8-10]。我们第一次运用此方法检测 NVG 患者房水中相关因子。研究结果显示在 NVG 患者玻璃体腔内注射雷珠单抗前房水中,我们所检测的 6 个因子中,其中 5 个因子(IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1, VEGF)均较对照组明显高,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。IL-1 β 是一种主要由单核巨噬细胞产生的重要细胞因子,IL-1 β 参与了机体炎症反应,研究发现在前葡萄膜炎患者以及糖尿病性黄斑水肿患者的房水中 IL-1 β 表达明显上调,说明了 IL-1 β

在眼局部参与了炎症反应^[11-12]。本研究提示 NVG 患者房水中 IL-1 β 表达升高,部分说明了 NVG 患者前房存在炎症反应。IL-6 是一种致炎的细胞因子,主要是由 T 淋巴细胞及单核/巨噬细胞分泌,参与感染、肿瘤、外伤后致致的免疫反应。研究发现 IL-6 在 Behcet's 病^[13]、假性剥脱性青光眼^[14] 等患者的房水中表达明显升高,参与了这些疾病炎症及自身免疫发生的过程。同时研究还证实 IL-6 可以增加血管通透性以及破坏血管内皮细胞屏障^[15-16]。因此,在 NVG 患者前房中由于虹膜新生血管通透性增加使得房水中 IL-6 分泌增加,升高的 IL-6 浓度进一步增加血管通透性形成恶性循环。研究同样还发现:在葡萄膜炎患者的房水中 IL-6、IL-8、MCP-1 表达均明显升高^[17-18]。我们的研究同时发现 IL-6、IL-8、MCP-1 表达明显上调,说明 NVG 患者前房内炎症反应较重。当然,与预期一致的是,NVG 患者玻璃体腔内注射雷珠单抗前房水中 VEGF 蛋白浓度明显高于对照组,超过 10 倍以上。进一步说明,NVG 的发生发展与眼局部分泌 VEGF 过多有关。

由于研究证实抗 VEGF 药物联合青光眼房水引流阀植入术有利于提高 NVG 患者的手术成功率^[19-21]。本研究所有 NVG 患者均先行玻璃体腔内注射雷珠单抗,使得虹膜表面新生血管消退后,2~7d 再行 Ahmed 青光眼阀植入术,获得 NVG 患者抗 VEGF 药物前后两次房水。研究结果显示除了 IL-1 β 与 IL-10 玻璃体腔内注射雷珠单抗后未检测出浓度外,其余所检测的四个细胞因子:IL-6、IL-8、MCP-1 以及 VEGF 均明显下调,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。VEGF 因子在应用抗 VEGF 药物后下降,属于预期内,也为研究所证实^[22-23]。然而抗 VEGF 药物并不直接拮抗 IL-6、IL-8、MCP-1 等因子,而这些因子均明显下调,推测可能的原因是当应用抗 VEGF 药物后,前房内的 VEGF 浓度急剧下降,虹膜以及前房角表面的通透性很强的新生血管迅速消退,减少了新生血管内的 IL-6、IL-8、MCP-1 等炎症因子渗出,因而减少了房水中相关因子的浓度。具体是否存在其它原因还有待研究进一步证实。抗 VEGF 药物治疗 NVG 后,前房内炎症相关的细胞因子表达明显降低,这可能也是抗 VEGF 药物联合青光眼房水引流阀植入术有利于提高 NVG 患者的手术成功率的原因之一。

Huang 等^[10] 的研究发现在急性闭角型青光眼患者房水中炎症因子的浓度与眼压存在明显相关性,并推测是由于眼压急剧上升,引起血-房水屏障的破坏,导致房水中的炎症因子分泌增加。本研究亦对 NVG 患者行相关性分析,但是结果与 Huang 等^[10] 的研究并不一致,所有检测的细胞因子均与年龄、眼压无显著相关性。因此推测眼压升高引起血-房水屏障的破坏,导致房水中的炎症因子分泌增加可能只是原因之一。对于 NVG 患者来说,原发疾病、房水中的 VEGF 浓度、眼压的高低、病程的长短,抗炎药物的使用等均是影响房水中细胞因子浓度的原因。

本研究检测并比较了 NVG 以及年龄相关性白内障患者房水中一些炎症因子的浓度,本研究具备一定的优势:(1) 本研究应用了目前比较先进可靠的检测手段 Multiplex 微珠免疫分析系统,可以用较少的房水检测较多的细胞因子。(2) 目前相关的研究较少,本研究仍有一定创新性。(3) 不仅比较了 NVG 以及年龄相关性白内障患者房水中一些炎症因子的浓度,还纵向比较了抗 VEGF 药物前后,NVG 患者前房内部分细胞因子变化。本研究亦

存在一定不足:(1) 由于 NVG 本身发病率较低,获取样本有些困难,使得本研究样本量偏少,但是所检测的细胞因子浓度两组之间差异非常明显,NVG 患者房水中检测到的浓度是对照组的数倍或者数十倍,因而结果仍然可靠。(2) 由于 NVG 患者很多来源于糖尿病视网膜病变,因而尚不能将糖尿病、高血压患者排除在研究之外,因而有可能对结果产生偏倚。(3) 由于 NVG 患者眼压高,在 Ahmed 青光眼阀植入术前,患者应用降眼压以及抗炎药物,影响 NVG 患者房水中细胞因子浓度。(4) 玻璃体腔内注射雷珠单抗后行 Ahmed 青光眼阀植入术,不同患者的时间间隔并不完全一样,也有可能对结果产生偏倚,但是玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物后抗炎因子下降的趋势很明显,因而结果仍然可靠。

综上所述,NVG 患者房水中一些与炎症相关的细胞因子表达明显上调,NVG 患者行雷珠单抗治疗后,房水中一些与炎症相关的细胞因子明显下调。NVG 患者房水中的一些炎症相关的细胞因子与眼压并不存在相关性。由于本研究尚存在一定的局限性,期待大样本量的、设计更严谨的研究进一步证实本结论。

参考文献

- 1 Hayreh SS. Neovascular glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2007;26(5):470-485
- 2 Chen S, Zhou M, Wang W, et al. Levels of angiogenesis-related vascular endothelial growth factor family in neovascular glaucoma eyes. *Acta Ophthalmol* 2015;93(7):e556-e560
- 3 Yasuda S, Kachi S, Kondo M, et al. Significant correlation between electroretinogram parameters and ocular vascular endothelial growth factor concentration in central retinal vein occlusion eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(8):5737-5742
- 4 Weiss DI, Shaffer RN, Nehrenberg TR. Neovascular glaucoma complicating carotid-cavernous fistula. *Arch Ophthalmol* 1963;69(6):304-307
- 5 Lally DR, Shah CP, Heier JS. Vascular endothelial growth factor and diabetic macular edema. *Surv Ophthalmol* 2016;61(6):759-768
- 6 Zhou M, Chen S, Wang W, et al. Levels of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in surgery-required advanced neovascular glaucoma eyes before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(6):3874-3879
- 7 Vignali DA. Multiplexed particle-based flow cytometric assays. *J Immunol Methods* 2000;243(1-2):243-255
- 8 Chua J, Vania M, Cheung CM, et al. Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes. *Mol Vis* 2012;18(5):431-438
- 9 Takai Y, Tanito M, Ohira A. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma, and cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(1):241-247
- 10 Huang W, Chen S, Gao X, et al. Inflammation-related cytokines of aqueous humor in acute primary angle-closure eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(2):1088-1094
- 11 Chen W, Zhao B, Jiang R, et al. Cytokine expression profile in aqueous humor and sera of patients with acute anterior uveitis. *Curr Mol Med* 2015;15(6):543-549
- 12 Dong N, Xu B, Chu L, et al. Study of 27 Aqueous Humor Cytokines in Type 2 Diabetic Patients with or without Macular Edema. *PLoS One* 2015;10(4):e125329
- 13 Hirohata S, Kikuchi H. Changes in biomarkers focused on differences in disease course or treatment in patients with neuro-Behcet's disease. *Intern Med* 2012;51(24):3359-3365
- 14 Zenkel M, Lewczuk P, Junemann A, et al. Proinflammatory

cytokines are involved in the initiation of the abnormal matrix process in pseudoexfoliation syndrome/glaucoma. *Am J Pathol* 2010;176(6):2868-2879

15 Rochfort KD, Collins LE, McLoughlin A, et al. Tumour necrosis factor- α -mediated disruption of cerebrovascular endothelial barrier integrity *in vitro* involves the production of proinflammatory interleukin - 6. *J Neurochem* 2016;136(3):564-572

16 Gurkan OU, He C, Zielinski R, et al. Interleukin - 6 mediates pulmonary vascular permeability in a two - hit model of ventilator - associated lung injury. *Exp Lung Res* 2011;37(10):575-584

17 Li J, Ang M, Cheung CM, et al. Aqueous cytokine changes associated with Posner - Schlossman syndrome with and without human cytomegalovirus. *PLoS One* 2012;7(9):e44453

18 Currow SJ, Falciani F, Durrani OM, et al. Multiplex bead immunoassay analysis of aqueous humor reveals distinct cytokine profiles in uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(11):4251-4259

19 Zhou M, Xu X, Zhang X, et al. Clinical outcomes of Ahmed glaucoma valve implantation with or without intravitreal bevacizumab

pretreatment for neovascular glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *J Glaucoma* 2016;25(7):551-557

20 Zhou MW, Wang W, Huang WB, et al. Adjunctive with versus without intravitreal bevacizumab injection before Ahmed glaucoma valve implantation in the treatment of neovascular glaucoma. *Chin Med J (Engl)* 2013;126(8):1412-1417

21 Mahdy RA, Nada WM, Fawzy KM, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab with panretinal photocoagulation followed by Ahmed valve implantation in neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2013;22(9):768-772

22 Zhou M, Wang J, Wang W, et al. Placenta growth factor in eyes with neovascular glaucoma is decreased after intravitreal ranibizumab injection. *PLoS One* 2016;11(1):e146993

23 Sawada O, Miyake T, Kakinoki M, et al. Aqueous vascular endothelial growth factor after intravitreal injection of pegaptanib or ranibizumab in patients with age-related macular degeneration. *Retina* 2010;30(7):1034-1038

热烈祝贺《国际眼科杂志(中文刊)》被世界著名 检索系统 DOAJ 收录

本刊讯 本刊编辑部于2017年1月24日收到 The DOAJ Team 的邮件,正式通知 *Guoji Yanke Zazhi*《国际眼科杂志》已被 DOAJ 重新收录。

DOAJ(Directory of Open Access Journals)为全球最具影响力的开放存取期刊数据库之一,由瑞典 Lund 大学图书馆创建和维护。该系统收录期刊的文章都是经过同行评议或严格评审的,质量高并与期刊同步,都能免费下载全文,是做研究的好帮手。DOAJ 的优势在于收录的期刊有着严格的质量控制,包括很多 SCI 期刊。DOAJ 收录的 OA 期刊数量非常多,属于目前最好的 OA 期刊目录网站。目前 DOAJ 已收录全世界 129 个国家的 9512 种期刊,据中国高校科技期刊研究会国际检索系统咨询部 2014 年 10 月统计,被 DOAJ 收录的中国期刊为 66 种,约占中国科技期刊的 1%,其中包括《国际眼科杂志(中文刊)》*International Eye Science*(IES)和英文刊 *International Journal of Ophthalmology*(IJO)。

《国际眼科杂志》英文刊 IJO 和中文刊 IES 先后被 DOAJ 收录为本刊国际化发展取得的又一可喜成果,它将进一步提高本刊的国际显示度和影响力,并将为促进本刊国际化发展发挥重要作用。

《国际眼科杂志》编辑部