

急性前葡萄膜炎患者血清和房水中 EPO 和 HIF-1 α 表达水平及意义

田 涛,姚晓喜,刘 茹,彭婧利,邝国平

引用:田涛,姚晓喜,刘茹,等.急性前葡萄膜炎患者血清和房水中 EPO 和 HIF-1 α 表达水平及意义.国际眼科杂志 2021; 21(11):1932-1936

基金项目:湖南省临床医疗技术创新引导项目(No. 2020SK50304)

作者单位:(423000)中国湖南省郴州市第一人民医院眼科

作者简介:田涛,本科,主任医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:田涛. yaoxtt88@126.com

收稿日期:2021-06-05 修回日期:2021-10-09

摘要

目的:检测急性前葡萄膜炎(AAU)患者血清和房水中促红细胞生成素(EPO)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)表达水平,探究二者的临床意义。

方法:前瞻性研究。选取2018-01/2020-12本院收治的60例AAU患者为研究对象,同期增殖性玻璃体视网膜病变患者60例为对照组,收集两组患者血清及房水,使用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清和房水中EPO、HIF-1 α 水平;并对AAU患者进行焦虑自评量表(SAS)和抑郁自评量表(SDS)评价,疾病严重程度评分;Pearson法分析AAU患者SAS评分、SDS评分与血清和房水中EPO、HIF-1 α 水平的相关性;Spearman分析AAU患者疾病严重程度评分与血清和房水中EPO、HIF-1 α 水平的相关性。

结果:与对照组相比,AAU患者血清和房水中EPO、HIF-1 α 水平均升高($P<0.01$)。AAU患者SAS评分阴性23例、阳性37例,SDS评分阴性29例、阳性31例。与SAS评分阴性相比,SAS评分阳性血清中HIF-1 α 水平、房水中EPO水平升高($P<0.05$);与SDS评分阴性相比,SDS评分阳性血清中EPO水平、房水中EPO、HIF-1 α 水平均升高($P<0.01$)。与AAU轻度患者相比,重度患者血清和房水中EPO、HIF-1 α 水平均升高($P<0.01$)。Pearson分析AAU患者SAS和SDS评分与血清和房水中EPO、HIF-1 α 水平无相关性($P>0.05$),血清和房水中EPO与HIF-1 α 水平均呈正相关($P<0.05$)。Spearman分析AAU患者疾病严重程度评分与血清和房水中EPO、HIF-1 α 水平均呈正相关($P<0.05$)。

结论:AAU患者血清和房水中EPO、HIF-1 α 均高表达,且两者与疾病严重程度评分关系密切。

关键词:急性前葡萄膜炎;血清;房水;促红细胞生成素(EPO);缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.11.20

Expression and significance of EPO and HIF-1 α in serum and aqueous humor of patients with acute anterior uveitis

Tao Tian, Xiao-Xi Yao, Ru Liu, Jing-Li Peng, Guo-Ping Kuang

Foundation item: The Innovation Guide Project of Clinical Medical Technology in Hunan Province (No.2020SK50304)

Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Chenzhou, Chenzhou 423000, Hunan Province, China

Correspondence to: Tao Tian. Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Chenzhou, Chenzhou 423000, Hunan Province, China. yaoxtt88@126.com

Received:2021-06-05 Accepted:2021-10-09

Abstract

• **AIM:** To detect the expression of erythropoietin (EPO) and hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) in serum and aqueous humor of patients with acute anterior uveitis (AAU), and to explore their clinical significance.

• **METHODS:** From January 2018 to December 2020, 60 patients with AAU in our hospital were prospectively selected as the research objects, and 60 patients with proliferative vitreoretinopathy in the same period were taken as control (control group). The serum and aqueous humor of two groups were collected, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of EPO and HIF-1 α in serum and aqueous humor; the self-rating anxiety scale (SAS) and the self-rating depression scale (SDS) were used to evaluate the AAU patients, and the severity of the disease was scored; Pearson method was used to analyze the correlation between SAS score, SDS score and levels of EPO and HIF-1 α in serum and aqueous humor, and the correlation between levels of EPO and HIF-1 α in the serum and aqueous humor. Spearman was used to analyze the correlation between the disease severity score of AAU patients and the levels of EPO and HIF-1 α in serum and aqueous humor.

• **RESULTS:** Compared with the control group, the levels of EPO and HIF-1 α in the serum and aqueous humor of the study group were higher ($P<0.01$). Among AAU patients, 23 were negative of SAS score and 37 were positive, and 29 were negative of SDS score and 31 were positive. Compared with patients with negative SAS score, the level of HIF-1 α in serum and the level of EPO in the aqueous humor were higher in patients with positive SAS score ($P<0.05$); compared with patients with negative SDS score, the level of EPO in serum and the levels of EPO and HIF-1 α in aqueous humor were higher in patients with positive SDS score ($P<0.01$). There were 26 mild patients and 34 severe patients with AAU. Compared with mild patients with AAU, the levels of EPO and HIF-1 α in serum and aqueous humor were increased in severe patients ($P<0.01$). Pearson analysis showed that the SAS and SDS scores of AAU patients were not significantly correlated with the levels of EPO and HIF-1 α in serum and aqueous humor ($P>0.05$), there was a positive correlation between EPO and HIF-1 α in serum ($P<0.05$), and between EPO and HIF-1 α in aqueous humor

($P < 0.05$)。Spearman 分析 showed that the disease severity score of AAU patients was positively correlated with the levels of EPO and HIF-1 α in serum and aqueous humor ($P < 0.05$)。

• **CONCLUSION:** EPO and HIF-1 α are highly expressed in serum and aqueous humor of AAU patients, and they are closely related. The two are closely related to the disease severity score, and should be paid attention to clinically.

• **KEYWORDS:** acute anterior uveitis; serum; aqueous humor; erythropoietin (EPO); hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α)

Citation: Tian T, Yao XX, Liu R, *et al.* Expression and significance of EPO and HIF-1 α in serum and aqueous humor of patients with acute anterior uveitis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(11):1932-1936

0 引言

急性前葡萄膜炎 (acute anterior uveitis, AAU) 是一类病因复杂的眼科疾病, 而眼部疾病与视力关系密切, 患者常表现为眼痛、视力减退, 严重时导致失明^[1], 严重影响患者正常生活。AAU 确切的发病机制至今尚不明确, 可能与免疫、缺氧诱导的炎症反应有关^[2]。缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 作为机体缺氧过程调控因子, 参与氧平衡过程, 在炎症过程中 HIF-1 α 升高促进氧自由基等的释放, 促进氧化损伤^[3]; 促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 与其受体结合于血管内皮细胞, 可保护氧化损伤诱导的视网膜色素上皮细胞死亡和线粒体功能下降现象, 实现对疾病的缓解^[4], 同时研究发现 HIF-1 α 可靶向 EPO 从而调控下游靶基因发挥作用^[5], 但尚未发现 HIF-1 α 、EPO 在 AAU 中的相关研究。因此, 本研究 AAU 患者血清和房水中 HIF-1 α 、EPO 的表达情况, 探究二者在 AAU 中的作用, 为临床上治疗 AAU 做铺垫。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性研究。选取 2018-01/2020-12 本院收治的 AAU 患者 60 例。AAU 患者诊断标准: 符合 2005 年国际葡萄炎研究工作组分类^[6] 及《我国急性前葡萄膜炎临床诊疗专家共识 (2016)》诊断标准^[7]。纳入标准: (1) 所有患者均符合上述诊断标准并结合患者病史、裂隙灯检查、实验室检查确诊; (2) 所有患者均首次发病且病程在 3mo 内; (3) 资料完整。排除标准: (1) 继发性全葡萄膜炎患者; (2) 就诊前 1mo 内使用激素类药物; (3) 既往有眼部外伤史、眼内手术史; (4) 合并感染者; (5) 合并糖尿病、肾功能不全者; (6) 高度近视者; (7) 全身性免疫疾病及血管类疾病者。选取同期增殖性玻璃体视网膜病变患者 60 例为对照组, 纳入标准: (1) 均确诊为增殖性玻璃体视网膜病变^[8]; (2) 均首次发病; (3) 资料完整。排除标准: (1) 入组前 1mo 内服用抗生素或糖皮质激素者; (2) 患有免疫系统疾病者; (3) 糖尿病等引起的眼底病变患者。本研究经医院伦理委员会审批通过, 所有患者或家属知情并同意, 且签署知情同意后书后进行房水及外周静脉血的采集。

1.2 方法

1.2.1 样品采集 所有患者均采集静脉血 5mL 置于乙二胺四乙酸 (ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA) 抗凝管中, 4 $^{\circ}$ C 静置 12h, 取出血清后置于 1.5mL EP 管中置于 -20 $^{\circ}$ C 冰箱保存备用。AAU 患者受累眼睛滴 0.4% 盐酸奥

布卡因表面麻醉, 裂解灯下用一次性无菌注射器在受累眼前房穿刺, 采集房水约 100~200 μ L, 退出针头, 眼内滴 0.5% 左氧氟沙星滴眼液。对照组患者无菌手术室局部麻醉后, 玻璃体切割术前一次性无菌注射器行前房穿刺, 采集约 100~200 μ L 房水。采集的房水立即置于 0.6mL EP 管中置于 -20 $^{\circ}$ C 冰箱保存备用。

1.2.2 ELISA 检测血清和房水中 EPO 和 HIF-1 α 水平 -20 $^{\circ}$ C 冰箱取出血清和房水, 参考人 EPO、HIF-1 α ELISA 试剂盒 (英国 abcam 公司, 货号分别为: ab274397、ab171577) 检测血清和房水中 EPO、HIF-1 α 水平。

1.2.3 焦虑自评量表和抑郁自评量表评价 AAU 患者状况

采用焦虑自评量表 (self-rating anxiety scale, SAS) 和抑郁自评量表 (self-rating depression scale, SDS) 对患者进行评分。SAS 标准分 ≥ 50 分为阳性, SDS 标准分 ≥ 53 分为阳性^[9]。

1.2.4 AAU 患者疾病严重程度评分 根据 Hoekzema 等^[10] 改良的 EIU 临床评分准则, 在裂隙灯下判定炎症程度, 虹膜充血 (0~2 级)、前房闪辉 (0~2 级)、前房渗出 (0~2 级)、前房积脓 (0~2 级)、瞳孔缩小 (0~2 级), 相对应的分别为 0~2 分, 总分 10 分。总分 ≤ 5 分为轻度, 总分 > 5 分为重度。

统计学分析: 采用 SPSS 24.0 进行统计学分析, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 采用 Pearson 法分析 AAU 患者 SAS 评分、SDS 评分与血清和房水中 EPO、HIF-1 α 水平的相关性, 血清及房水中 EPO 与 HIF-1 α 水平的相关性; Spearman 分析 AAU 患者疾病严重程度评分与血清和房水中 EPO、HIF-1 α 水平的相关性。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 选取 AAU 患者 60 例, 其中男 34 例、女 26 例, 年龄 33~67 (平均 46.17 \pm 6.81) 岁; 选取同期增殖性玻璃体视网膜病变患者 60 例为对照组, 其中男 32 例、女 28 例, 年龄 34~68 (平均 46.76 \pm 6.54) 岁, 两组患者性别、年龄比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2.2 两组患者血清和房水中 EPO 和 HIF-1 α 水平情况 与对照组患者相比, AAU 患者血清和房水中 EPO 和 HIF-1 α 水平均升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1。

2.3 SAS 和 SDS 不同评分的 AAU 患者血清和房水中 EPO 和 HIF-1 α 水平比较 AAU 患者 SAS 评分阴性 23 例, 其中男 14 例、女 9 例, 年龄 33~67 (平均 45.93 \pm 6.65) 岁; SAS 评分阳性 37 例, 其中男 20 例、女 17 例, 年龄 33~67 (平均 47.04 \pm 6.98) 岁。SDS 评分阴性 29 例, 其中男 16 例、女 13 例, 年龄 33~67 (平均 46.82 \pm 6.90) 岁; SDS 评分阳性 31 例, 其中男 18 例、女 13 例, 年龄 33~67 (平均 45.88 \pm 6.71) 岁。SAS 评分阴性和阳性、SDS 评分阴性和阳性患者性别、年龄比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。与 SAS 评分阴性患者相比, SAS 评分阳性患者各指标均升高, 血清中 HIF-1 α 和房水中 EPO 水平比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 与 SDS 评分阴性患者相比, SDS 评分阳性患者各指标均升高, 血清中 EPO 和房水中 EPO、HIF-1 α 比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2、3。

表1 两组患者血清和房水中 EPO 和 HIF-1 α 水平情况

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

| 组别 | 例数 | 血清 | | 房水 | |
|----------|----|------------------|---------------------|--------------------|-------------------|
| | | EPO | HIF-1 α | EPO | HIF-1 α |
| 对照组 | 60 | 8.49 \pm 2.48 | 234.43 \pm 36.47 | 28.41 \pm 6.33 | 17.46 \pm 6.35 |
| AAU 患者 | 60 | 31.57 \pm 6.34 | 1034.39 \pm 98.51 | 267.34 \pm 16.86 | 43.48 \pm 10.79 |
| <i>t</i> | | 26.261 | 58.989 | 102.767 | 16.098 |
| <i>P</i> | | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |

注:对照组:增殖性玻璃体视网膜病变患者。

表2 AAU 患者 SAS 评分与血清和房水中 EPO 和 HIF-1 α 水平比较

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

| 组别 | 例数 | 血清 | | 房水 | |
|----------|----|------------------|----------------------|--------------------|-------------------|
| | | EPO | HIF-1 α | EPO | HIF-1 α |
| SAS 评分阴性 | 23 | 30.04 \pm 6.33 | 999.95 \pm 96.95 | 250.12 \pm 14.45 | 43.35 \pm 10.85 |
| SAS 评分阳性 | 37 | 32.52 \pm 6.48 | 1055.73 \pm 100.48 | 278.16 \pm 17.83 | 44.76 \pm 9.73 |
| <i>t</i> | | 1.454 | 2.119 | 6.350 | 0.522 |
| <i>P</i> | | 0.151 | 0.038 | <0.01 | 0.604 |

表3 AAU 患者 SDS 评分与血清和房水中 EPO 和 HIF-1 α 水平关系

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

| 组别 | 例数 | 血清 | | 房水 | |
|----------|----|------------------|---------------------|--------------------|-------------------|
| | | EPO | HIF-1 α | EPO | HIF-1 α |
| SDS 评分阴性 | 29 | 27.51 \pm 6.85 | 1020.16 \pm 96.75 | 260.04 \pm 17.46 | 36.81 \pm 8.46 |
| SDS 评分阳性 | 31 | 35.36 \pm 6.37 | 1047.85 \pm 99.44 | 274.16 \pm 15.17 | 49.72 \pm 11.35 |
| <i>t</i> | | 4.600 | 1.092 | 3.350 | 4.968 |
| <i>P</i> | | <0.01 | 0.279 | 0.001 | <0.01 |

表4 AAU 患者疾病严重程度与血清和房水中 EPO 和 HIF-1 α 水平比较

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

| 组别 | 例数 | 血清 | | 房水 | |
|----------|----|------------------|----------------------|--------------------|-------------------|
| | | EPO | HIF-1 α | EPO | HIF-1 α |
| 轻度 | 26 | 26.09 \pm 6.27 | 973.22 \pm 98.43 | 253.98 \pm 15.82 | 35.47 \pm 9.16 |
| 重度 | 34 | 36.18 \pm 6.50 | 1085.61 \pm 102.75 | 279.66 \pm 17.04 | 50.21 \pm 11.75 |
| <i>t</i> | | 6.050 | 4.275 | 5.965 | 5.282 |
| <i>P</i> | | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |

2.4 AAU 患者疾病严重程度与血清和房水中 EPO 和 HIF-1 α 水平比较

AAU 轻度患者 26 例,其中男 15 例、女 11 例,年龄 33~67(平均 46.53 \pm 6.89)岁;重度患者 34 例,其中男 19 例、女 15 例,年龄 33~67(平均 45.90 \pm 6.64)岁。AAU 轻度和重度患者性别、年龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。与 AAU 轻度患者相比,重度患者各指标均升高,血清和房水中 EPO 和 HIF-1 α 水平比较差异均有统计学意义($P<0.01$),见表 4。

2.5 AAU 患者 SAS 和 SDS 及疾病严重程度评分与血清和房水中 EPO 和 HIF-1 α 水平关系

Pearson 分析 AAU 患者 SAS 和 SDS 评分与血清和房水中 EPO 和 HIF-1 α 水平均无相关性($P>0.05$);Spearman 分析 AAU 患者疾病严重程度评分与血清和房水中 EPO 和 HIF-1 α 水平均呈正相关($P<0.05$),见表 5。

2.6 AAU 患者血清和房水中 EPO 与 HIF-1 α 水平关系

Pearson 分析 AAU 患者血清和房水中 EPO 与 HIF-1 α 水平均呈正相关($r = 0.331, 0.491, P = 0.010, <0.01$),见图 1、2。

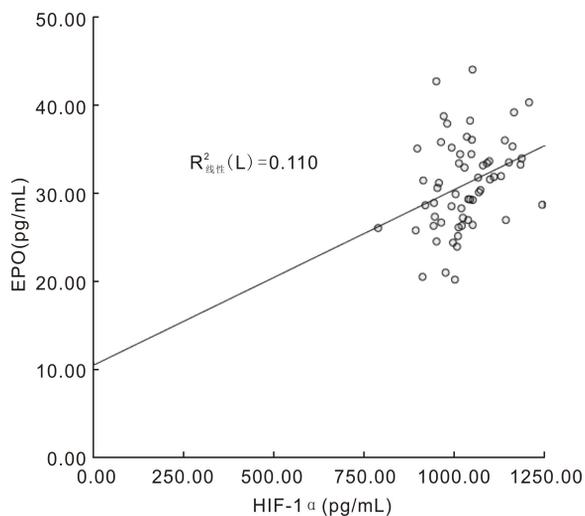
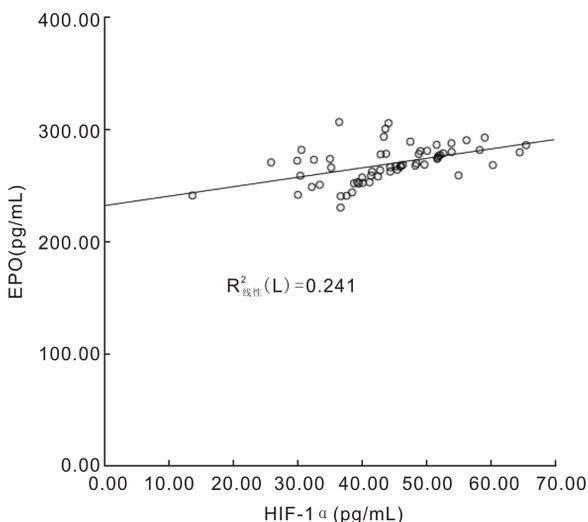
3 讨论

葡萄膜炎类型及病因多达 100 多种,是眼科疾病最复

表5 AAU 患者 SAS 和 SDS 及疾病严重程度评分与血清和房水中 EPO 和 HIF-1 α 水平的相关性

| 统计值 | 血清 | | 房水 | |
|--------------|-------|----------------|-------|----------------|
| | EPO | HIF-1 α | EPO | HIF-1 α |
| r_{SAS} | 0.062 | 0.258 | 0.095 | 0.321 |
| P_{SAS} | 0.521 | 0.231 | 0.426 | 0.062 |
| r_{SDS} | 0.156 | 0.271 | 0.127 | 0.245 |
| P_{SDS} | 0.249 | 0.137 | 0.356 | 0.233 |
| $r_{疾病严重程度}$ | 0.367 | 0.412 | 0.437 | 0.406 |
| $P_{疾病严重程度}$ | 0.027 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |

杂的疾病之一,AAU 占较大部分,且患者发病常伴随白内障、青光眼、眼球萎缩、低眼压等,双眼均可累及,病情反复,治疗棘手,危害严重。且因经济发展车祸等概率增加导致眼外伤后前葡萄膜炎的几率增加。但目前进行系统实验室检查费用较高,门诊病例特别是轻微病情患者很少进行实验室检查,掩盖了部分病因,导致 AAU 比例升高,因此,寻找经济、安全且与 AAU 有关病因因子对于及早干预可能有缓解疾病作用。本研究中以本院接诊的 60 例 AAU 患者为研究对象,寻找与 AAU 关系密切因子并对应干预

图1 AAU患者血清中EPO与HIF-1 α 水平的相关性。图2 AAU患者房水中EPO与HIF-1 α 水平的相关性。

可能对于缓解疾病有一定价值。

目前认为AAU与机体免疫功能失调关系密切,多种体液免疫失调产生免疫复合物,进而诱导炎症。而近年来视网膜色素上皮细胞对眼底组织局部免疫中的作用越来越受到重视,作为血-视网膜屏障主要组成部分,正常情况下视网膜色素上皮细胞主要发挥免疫抑制作用,使眼底组织处于免疫豁免状态,而相对稳定的免疫微环境是神经视网膜发挥各项功能的前提^[11];视网膜变性时,视网膜色素细胞的免疫抑制作用减弱,表现出明显的免疫反应和炎症反应,而炎症反应会诱发组织损伤、扩大瞳孔,增加并发症发生,并影响虹膜、睫状体等生理功能^[12]。HIF-1 α 是与氧平衡调节相关的真核细胞转录因子,具有诱导自由基产生作用,自由基电子配对不稳定,反应性很强,在体内易伤害细胞成分;且HIF-1 α 能诱导产生大量的自由基、脂质过氧化物等,此类物质均可诱导内皮细胞损伤^[13-14]。HIF-1 α 因首先发现能诱导EPO而得名,氧化损伤能刺激HIF-1 α 的活性,与EPO协调作用,共同促进疾病进程^[15]。EPO首先被认为是造血生长因子,主要影响红细胞生成、增殖以及骨髓前体细胞分化等作用;随着研究深入,发现EPO在多种细胞中具有抗氧化作用,可以直接减少肿瘤坏死因子- α 导致的细胞内活性氧以及活性氧产物发挥直接抗氧化作用^[16]。

朱祥祥等^[17]研究报道,糖尿病视网膜病变患者血清

HIF-1 α 水平明显高于单纯糖尿病患者,HIF-1 α 高水平与患者微血管损伤的形成有关。Gu等^[18]研究发现,与正常视网膜中HIF-1 α 、EPO的水平相比,糖尿病大鼠视网膜中HIF-1 α 、EPO水平升高,且参与病情进展。本研究发现,AAU患者血清和房水中HIF-1 α 、EPO水平均升高,与朱祥祥等^[17]、Gu等^[18]研究类似,且AAU患者血清和房水中HIF-1 α 与EPO正相关,可能与AAU中免疫功能失调有关,免疫失调导致炎症反应产生,HIF-1 α 能诱导更多的氧自由基产生,诱导视网膜色素上皮细胞损伤;而另一方面HIF-1 α 能够诱导EPO产生,实现对活性氧等的减少,实现抗氧化作用,但可能能力有限,最终导致疾病产生。

进一步研究AAU患者的SAS评分和SDS评分,发现与SAS评分阴性相比,SAS评分阳性血清中HIF-1 α 水平、房水中EPO水平升高;与SDS评分阴性相比,SDS评分阳性血清中EPO水平、房水中EPO、HIF-1 α 水平升高,但SAS和SDS评分与血清和房水中EPO、HIF-1 α 水平相关性不明显;而SAS评分、SDS评分与患者心理状态关系密切,提示虽然HIF-1 α 、EPO在不同SAS评分、SDS评分中表现出一定差异,但关系不密切,可能HIF-1 α 、EPO影响疾病本身,与患者心理关系联系不紧密。此外,本研究通过与AAU轻度患者相比,发现重度患者血清和房水中EPO、HIF-1 α 水平升高,且AAU患者疾病严重程度评分与血清和房水中EPO、HIF-1 α 水平均呈正相关,患者疾病严重程度根据患者虹膜充血、前房闪辉、前房渗出、前房积脓、瞳孔缩小状况判定AAU患者炎症程度,而EPO、HIF-1 α 水平与疾病严重程度关系密切,进一步提示二者可能与炎症关系密切,影响疾病。

综上所述,AAU患者血清和房水中HIF-1 α 、EPO水平升高,且二者与疾病严重程度关系密切,提示HIF-1 α 、EPO可能影响炎症从而影响疾病,为AAU的靶向治疗提供一定参考依据,临床上应该关注这两个指标。但本文只初步探究AAU患者血清和房水中HIF-1 α 、EPO水平情况,与炎症关系,影响视网膜色素细胞具体调控机制尚不清楚,需做进一步机制验证加以确定。

参考文献

- Gurung A, Shrestha DB, Budhathoki P, *et al.* Clinical and demographic profile of acute anterior uveitis: a hospital based study. *Med J Shree Birendra Hosp* 2020;19(2):75-79
- Godzenko AA, Razumova IY, Guseva IA. HLA-B27-associated uveitis: an independent disease or a variant of spondyloarthritis? *Sovremennââ Revmatologiâ* 2020;14(3):125-131
- Jiang Q, Geng XK, Warren J, *et al.* Hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) mediates NLRP3 inflammasome-dependent-pyrototic and apoptotic cell death following ischemic stroke. *Neuroscience* 2020;448:126-139
- Samson FP, He W, Sripathi SR, *et al.* Dual switch mechanism of erythropoietin as an antiapoptotic and pro-angiogenic determinant in the Retina. *ACS Omega* 2020;5(33):21113-21126
- AbdelMassih A, Yacoub E, Husseiny RJ, *et al.* Hypoxia-inducible factor (HIF): The link between obesity and COVID-19. *Obes Med* 2021;22:100317
- Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, *et al.* Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140(3):509-516
- 中华医学会眼科学分会眼免疫学组. 我国急性前葡萄膜炎临床诊

疗专家共识(2016年). 中华眼科杂志 2016;52(3):164-166
8 惠延年. 眼科学. 第6版. 北京: 人民卫生出版社 2006;6
9 张明园. 精神科评定量表手册. 长沙: 湖南科技出版社 2003;46-48
10 Hoekzema R, Verhagen C, van Haren M, *et al.* Endotoxin-induced uveitis in the rat. The significance of intraocular interleukin-6. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33(3):532-539
11 崔俊, 崔仁哲, 刘熙文, 等. 艾塞那肽对4-羟基壬烯醛诱导人视网膜色素上皮细胞氧化应激损伤的抑制作用. 眼科新进展 2020;40(11):1001-1004
12 Ananth S, Miyauchi S, Thangaraju M, *et al.* Selenomethionine (Se-met) induces the cystine/glutamate exchanger SLC7A11 in cultured human retinal pigment epithelial (RPE) cells: implications for antioxidant therapy in aging Retina. *Antioxidants* 2020;10(1):9
13 Yamamoto T, Kanda A, Kase S, *et al.* Hypoxia induces galectin-1 expression via autoinduction of placental growth factor in retinal pigment epithelium cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021;62(2):22
14 Janani R, Anitha RE, Perumal MK, *et al.* Astaxanthin mediated

regulation of VEGF through HIF1 α and XBP₁ signaling pathway: an insight from ARPE-19 cell and streptozotocin mediated diabetic rat model. *Exp Eye Res* 2021;206:108555
15 Abdel-Rahman Mohamed A, Metwally M, Khalil SR, *et al.* Moringa oleifera extract attenuates the CoCl₂ induced hypoxia of rat's brain; Expression pattern of HIF-1 α , NF-kB, MAO and EPO. *Biomed Pharmacother* 2019;109:1688-1697
16 Chamorro ME, Maltaner R, Schiappacasse A, *et al.* Role of protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) in the increased sensitivity of endothelial cells to a promigratory effect of erythropoietin in an inflammatory environment. *Biol Chem* 2020;401(10):1167-1180
17 朱祥祥, 陈震, 饶卓群, 等. 老年糖尿病视网膜病变患者血清中HIF-1 α 、miR-210水平与微血管损伤的关系. 临床眼科杂志 2020;28(4):294-298
18 Gu L, Xu H, Zhang C, *et al.* Time-dependent changes in hypoxia- and gliosis-related factors in experimental diabetic retinopathy. *Eye (Lond)* 2019;33(4):600-609