

IL-6 在眼部炎性疾病中的作用

涂园园, 朱曼辉

引用: 涂园园, 朱曼辉. IL-6 在眼部炎性疾病中的作用. 国际眼科杂志 2023;23(5):774-777

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (No.82000911, 82201219); 苏州市科技发展计划项目 (No.SYSD2020072)

作者单位: (215000) 中国江苏省苏州市, 苏州大学附属理想眼科医院

作者简介: 涂园园, 毕业于南通大学眼科学专业, 硕士, 住院医师, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病。

通讯作者: 朱曼辉, 毕业于南通大学眼科学专业, 硕士, 主治医师, 实验室主任, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病. zhumanhuiye@126.com

收稿日期: 2022-07-25 修回日期: 2023-03-30

摘要

白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)是由单核细胞、巨噬细胞、T淋巴细胞及其他细胞类型产生的多效性细胞因子,在感染和炎症过程中显著上调,是宿主抵御环境压力(如损伤和感染)的核心细胞因子。异常及持续的IL-6的产生与各种自身免疫及炎症性疾病的发展密切相关。越来越多的研究表明,IL-6在眼结膜、角膜、葡萄膜、视网膜等部位的炎症和血管生成中发挥重要作用。IL-6的阻断可以改善眼部慢性、难治性炎症。本文就IL-6在眼部炎症性疾病中的作用及机制进行综述,以期深入、系统地了解IL-6在眼部炎症性疾病中的作用。

关键词: 白细胞介素-6(IL-6); 炎症; 角膜炎; 葡萄膜炎; 视网膜疾病; 甲状腺相关眼病

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.5.11

Role of interleukin - 6 in ocular inflammatory diseases

Yuan-Yuan Tu, Man-Hui Zhu

Foundation items: Youth Science Foundation Project of National Natural Science Foundation of China (No.82000911, 82201219); Suzhou Science and Technology Development Plan Project (No. SYSD2020072)

Lixiang Eye Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Man - Hui Zhu. Lixiang Eye Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China. zhumanhuiye@126.com

Received:2022-07-25 Accepted:2023-03-30

Abstract

• Interleukin-6 (IL-6) is a pleiotropic cytokine produced by monocytes, macrophages, T lymphocytes and other cell types. It is significantly up-regulated in the process of

infection and inflammation, and is the core cytokine of the host's defense against environmental stresses (such as injury and infection). Abnormal and persistent IL-6 production is closely associated with the development of various autoimmune and inflammatory diseases. A growing number of studies have shown that IL-6 plays a critical role in ocular inflammation and angiogenesis in the conjunctiva, cornea, uvea and retina. Blockade of IL-6 ameliorates chronic and refractory intraocular inflammation. This article aims to review the role as well as the mechanism of IL-6 in ocular inflammatory diseases, attempting to have a deep and systematic understanding of the role of IL-6 in ocular inflammatory diseases.

• **KEYWORDS:** interleukin - 6 (IL - 6); inflammation; keratitis; uveitis; retinopathy; thyroid - associated ophthalmopathy

Citation: Tu YY, Zhu MH. Role of interleukin - 6 in ocular inflammatory diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023; 23(5):774-777

0 引言

白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)是由单核细胞、巨噬细胞、T淋巴细胞及其他细胞类型产生的多效性细胞因子。它在宿主抵御环境压力(如损伤和感染)中起着核心作用。在非感染性炎症中,来自受损或垂死细胞的危险相关分子模式刺激Toll样受体产生IL-6;而在感染性炎症中,单核细胞和巨噬细胞在具有不同病原相关分子模式的Toll样受体的刺激下迅速产生IL-6^[1]。IL-6与IL-6受体(interleukin-6 receptor, IL-6R)结合介导信号转导。IL-6R以两种形式存在,分别是跨膜受体蛋白和可溶性形式(soluble IL-6R, sIL-6R)。IL-6与跨膜形式IL-6R结合,产生的IL-6/IL-6R复合物与糖蛋白130(glycoprotein 130, gp130)结合形成IL-6、IL-6R和gp130组成的六聚体结构,启动细胞内信号转导(经典信号通路)。除此之外,IL-6还可与sIL-6R偶联,gp130将发生二聚化和活化,从而导致Janus激酶家族酪氨酸激酶(JAKs)的激活,使gp130发生磷酸化(反式信号通路)^[2]。近年来研究表明,IL-6在眼部炎症和血管生成中发挥重要作用,本文就IL-6在眼部炎症性疾病中的相关研究进行综述,以期深入、系统地了解IL-6在眼部疾病中的作用。

1 IL-6 在眼表疾病中的作用

1.1 IL-6 与干眼 干眼是一种常见的以泪膜和眼表功能失调为特征的疾病。根据疾病的严重程度将其分为轻度、中度和重度。目前普遍认为炎症是干眼病理过程的主要潜在机制,并且炎症也是当前许多治疗方案的靶标^[3]。干眼患者结膜印迹细胞样本及高渗应激诱导的人角膜上皮细胞中IL-6、IL-8、IL-17A、IL-17F、肿瘤坏死因子- α

(tumor necrosis factor- α , TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 及基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 均表达升高^[4]。其中 IL-6 被证实与干眼患者眼表疾病指数评分呈负相关,且随着症状的加重,IL-6 表达升高^[5],表明 IL-6 在干眼中的重要作用。在 Sle1.Yaa 小鼠(自发性狼疮小鼠)的继发性干燥综合征(Sjögren syndrome, SS)中,可见小鼠唾液腺中局灶性淋巴细胞浸润,而 IL-6 敲除后,淋巴细胞浸润得以减轻,表明 IL-6 促进 Sle1.Yaa 小鼠的腺体炎症^[6]。与健康人相比,SS 患者血清中 IL-6、甲壳质酶蛋白-40(chitinase protein 40, YKL-40)和 TNF- α 显著上调,且 IL-6 与 YKL-40、TNF- α 均具有显著相关性^[7]。Zhou 等^[8]将间充质干细胞来源的外泌体作为滴眼剂,发现外泌体通过抑制炎症和改善小鼠和人角膜上皮恢复,从而缓解移植抗宿主病相关干眼。机制研究表明,外泌体中 miR-204 可直接靶向 IL-6R,从而抑制 IL-6/IL-6R/STAT3 信号通路,调节巨噬细胞从促炎的 M1 型向免疫抑制的 M2 型转化。该研究揭示了 miR-204 作为 IL-6/IL-6R 通路的上游调节基因,在移植抗宿主病相关干眼中发挥显著疗效,同时也侧面证实 IL-6/IL-6R 通路在干眼发病机制中具有促进作用。睑板腺功能障碍(meibomian gland dysfunction, MGD)以腺管阻塞和/或腺分泌物的性或量变化为特征,MGD 是蒸发型干眼的主要原因。Li 等^[9]研究发现,与无 MGD 的干眼患者相比,MGD 组干眼患者泪液中 IL-6、TNF- α 的表达显著升高,且 IL-6 的表达与角膜染色评分呈负相关。由此可见,IL-6 促进干眼的发生且与疾病严重程度相关。

1.2 IL-6 与角膜炎 细菌、真菌、病毒等微生物侵入角膜引发的炎症性病变称感染性角膜病,是各种感染性角膜炎症的总称。感染性角膜病是我国和其他发展中国家的主要致盲眼病之一,占角膜盲的首位。IL-6 在细菌、真菌及病毒性角膜炎中均被检测到表达增多^[10-12],IL-6 参与调节角膜感染后的炎症反应,同时影响微生物的增殖^[13]。在小鼠金黄色葡萄球菌感染性角膜炎中,Hume 等^[13]发现与野生型小鼠相比,IL-6 基因敲除小鼠[IL-6(-/-)]的角膜有更广泛的浸润和更严重的上皮侵蚀。IL-6(-/-)小鼠中可以提取到 4 倍于野生型小鼠的细菌数。重组 IL-6 的应用改善了该感染性角膜炎小鼠的预后,降低了野生型和 IL-6(-/-)小鼠的临床评分,眼部细菌计数也显著减少。铜绿假单胞菌是一种可引起角膜严重感染甚至致盲的机会性致病菌。Cole 等^[14]探讨了 IL-6 在铜绿假单胞菌角膜炎中的作用。他们发现,IL-6(-/-)野生型小鼠有更严重的临床体征和更多的细菌负荷。尽管 IL-6(-/-)小鼠全眼有更多的中性粒细胞浸润,但角膜中央的中性粒细胞并未对感染做出反应,可能是由于角膜中细胞间黏附分子(ICAM)-1 的表达减少。

人单纯疱疹病毒(herpes simple virus, HSV)引起的角膜感染称为单纯疱疹病毒性角膜炎,其临床特点是多次发作使角膜混浊逐渐加重,最终导致失明。角膜组织被认为是 HSV-1 建立潜伏感染的部位,HSV 感染中,IL-6 导致病毒存活和角膜神经退化^[12]。在病毒的 LAT 启动子中有 IL-6 反应元件,这可能是 IL-6 诱导转录因子的结合位点。LAT 启动子中缺乏 IL-6 反应元件的病毒构建体比其野生型的重新激活率更低^[15]。此外,结膜下给予 IL-6 中和抗体可部分保存 HSV-1 感染小鼠的角膜神经结构和敏

感性^[12]。在病毒重新激活前 8~12h 用抗 IL-6 单克隆抗体预处理角膜可以降低眼部病毒再活化的频率^[16]。以上结果证实,在角膜炎的发生发展中,IL-6 引起的炎症反应对诱导角膜急性免疫防御机制及清除病原体具有重要意义。但在单纯疱疹病毒性角膜炎中,过度产生的 IL-6 导致角膜神经退化及病毒反复感染。由此可见,IL-6 的促炎作用偏向保护作用还是致病作用,取决于感染的微生物种类。

1.3 IL-6 在葡萄膜炎中的作用 Perez 等^[17]证实活动期中间或后葡萄膜炎患者玻璃体中 IL-6 表达较对照组显著升高。Murray 等^[18]检测了 16 例 Fuchs 异色性睫状体炎和 8 例弓形虫葡萄膜炎患者房水和血清中 IL-6 的表达情况,发现上述两种葡萄膜炎患者房水中 IL-6 表达升高,而血清中并未发现显著升高的 IL-6。表明在葡萄膜炎患者房水中发现的 IL-6 是局部产生的,而不是由于血清渗漏。人白细胞抗原-B27 (human leukocyte antigen B27, HLA-B27)相关葡萄膜炎占有急性前葡萄膜炎病例近 50%^[19]。HLA-B27 相关葡萄膜炎患者泪液样本中 IL-6、IL-10 及 IL-6/IL-10 比值较非 HLA-B27 葡萄膜炎升高。根据疾病活动性将 HLA-B27 相关葡萄膜炎患者分为静止期组和活动期组。与静止期组相比,活动期组中 IL-6 表达升高;同样,与非 HLA-B27 葡萄膜炎相比,即使在静止期,HLA-B27 相关葡萄膜炎患者泪液中 IL-6 水平也更高^[19]。IL-6 或许可以作为葡萄膜炎发作期的一个潜在标志物。除此之外,IL-6 还在一些特殊类型的葡萄膜炎,如白塞病、小柳原田综合征、特发性葡萄膜炎患者房水中表达也是升高的^[20-22]。

实验性自身免疫性葡萄膜炎(experimental autoimmune uveitis, EAU)是人类葡萄膜炎的啮齿动物模型,该模型在葡萄膜炎发病机制、药物治疗等方面应用广泛。多项研究表明,EAU 是由自身反应性 Th1 细胞和 Th17 细胞介导的,而 IL-6 被认为是诱导原始 T 细胞结合 TGF- β 向 Th17 早期分化的关键因素^[23]。Th17 细胞进一步产生 IL-6、IL-17、TNF- α ,刺激成纤维细胞、内皮细胞和巨噬细胞产生趋化因子来维持炎症反应,最终导致组织损伤和慢性炎症^[24]。IL-6 缺陷的小鼠不能诱导 Th17 细胞,并且这些小鼠的 EAU 评分在整个时间进程中都是降低的。全身应用重组抗 IL-6 受体抗体可改善 EAU 对抗原特异性 Th17 分化/扩增的干扰,IL-6 阻断可抑制急性 Th17 反应并改善慢性/难治性眼内炎症^[25]。

临床研究和实验研究均表明 IL-6 与葡萄膜炎密切相关。而且,IL-6 受体的人源化单克隆抗体托珠单抗(Tocilizumab, TCZ)也被证实对治疗巨大淋巴细胞增生症相关葡萄膜炎、乌枪弹样脉络膜视网膜炎、白塞病和难治性特发性葡萄膜炎有效^[23,26-27]。此外,回顾研究表明,TCZ 对于葡萄膜炎引起的黄斑水肿具有很好的控制作用^[28]。

2 IL-6 在玻璃体视网膜病变中的作用

2.1 糖尿病视网膜病变 糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病引起的最常见的眼部并发症。研究表明,炎症反应与 DR 的发生发展密切相关^[29]。IL-6 是一种在 DR 患者血清、房水和玻璃体中表达均升高的多效性细胞因子,是 DR 发病的重要因素^[30-32]。IL-6 在 DR 患者房水中的表达明显高于无糖尿病对照组和无 DR 组^[33]。伴有增殖性 DR 患者的血浆 IL-6 浓度高于无 DR、

轻度 DR 及重度 DR 患者^[30]。由此可见,IL-6 与 DR 严重程度呈正相关。Lu 等^[34]研究发现,IL-6 的表达升高与 rs 1800795 GC 和 rs 1800796 GG 两种基因型有关。

IL-6 被认为在视网膜血管系统中具有有害作用。既往研究表明,升高的 IL-6 通过下调紧密连接蛋白 ZO-1 和 occludin 的表达增加血管内皮细胞的通透性,导致视网膜血管渗漏^[35]。相反地,在神经视网膜中,IL-6 被证实对视网膜脱离诱导的光感受器细胞死亡和高糖诱导的 Müller 细胞死亡中具有保护作用^[36-37]。Coughlin 等^[37]首次证实 IL-6 经典信号通路通过 VEGFA 信号转导保护人 Müller 细胞免受葡萄糖毒性作用。在高糖条件下,Müller 细胞持续且适度地释放 IL-6,从而导致 VEGFA 产生增加。VEGFA 最初对 Müller 细胞是起保护作用的。但是,由于 Müller 细胞贯穿视网膜全层且与视网膜脉管系统紧邻,大量产生的 VEGFA 最终将导致血管完整性的破坏,发挥有害作用。上述结果对于靶向 IL-6 的药物开发具有重要意义,因为严格的抗 IL-6 疗法可能会进一步降低 DR 中的神经视网膜功能。

2.2 年龄相关性黄斑变性 年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)是导致老年人不可逆性中心视力丧失最常见的视网膜退行性疾病^[38]。研究表明,氧化应激和炎症是促进 ARMD 发生和进展的早期病理事件^[39]。早期 ARMD 的临床特征是 drusen-视网膜下色素上皮细胞碎片沉积。这些沉积物的形成是视网膜组织和视网膜色素上皮(pigment epithelium, RPE)处理活性氧化物持续暴露的有效性随年龄增长而下降的结果,炎症被认为可以加速这一过程^[40]。根据 ARMD 的临床表现和病理改变不同将其分为两型:干性和湿性。其中,湿性 ARMD 又称新生血管性 ARMD,与免疫学改变和炎症密切相关^[41]。

IL-6 作为一种强大的促炎细胞因子,被证实在 ARMD 患者的房水和血清中呈升高趋势^[42-43]。IL-6 房水水平与 6mm 内黄斑体积呈正相关。通过进一步筛选 3mm 内最后一次玻璃体内注射贝伐珠单抗的脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)患者房水中 IL-6 的表达,发现 IL-6 表达水平与黄斑最大厚度和 1、3、6mm 内黄斑体积仍存在显著相关性^[44]。在动物 ARMD 模型中, Kim 等^[45]和 Izumi-Nagai 等^[46]分别采用小鼠视网膜下注射人脂质过氧化氢和激光诱导的方式构建小鼠 ARMD 模型。结果发现 ARMD 小鼠视网膜及 RPE-脉络膜复合体中 IL-6 的 mRNA 及蛋白表达均增高。阻断 IL-6 受体或敲除 IL-6 显著抑制了 CNV 的形成。此外,IL-6 受体中和可抑制炎症相关分子,包括单核细胞趋化蛋白、细胞间黏附分子-1、血管内皮生长因子的体内和体外表达,以及 CNV 处巨噬细胞的浸润^[46]。由此可见,IL-6 或许可以作为 ARMD 治疗的潜在靶点。

2.3 IL-6 在眼眶病中的作用 甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO),又称 Graves 眼病(Graves ophthalmopathy, GO)或甲状腺眼病,是最常见的自身免疫性眼眶病^[47]。活动期 TAO 患者泪液中 IL-1 β 、IL-6、IL-8 的表达较非活动期 TAO 和无症状对照组增多^[48]。与无眼病的 Graves 病(Graves disease, GD)患者相比,IL-6 浓度在 GD 伴眼病患者的血清中显著升高。在 47 例甲状腺疾病病程长于 1a 的眼病患者中,有 22 例患者的血清 IL-6 水平较病程短的患者高。放射碘和药物治疗均不能降低

IL-6 的血清浓度^[49],提示 IL-6 是 GO 炎症过程中的重要因素。IL-6 的可溶性受体 sIL6-R 在 GD 患者血清中表达增多,且 GD 活动期炎性 TAO 患者血清 sIL-6R 浓度高于非活动期或无 TAO 患者。甲硫咪唑治疗后,sIL6-R 浓度可降至正常水平,而对 IL-6 表达没有影响^[50]。sIL-6R 的细胞释放可能受到甲状腺机能亢进的影响,其方式与 IL-6 不同。

TCZ 作为针对 IL-6 受体的人源化单克隆抗体,已获批用于治疗类风湿性关节炎、全身性幼年特发性关节炎和 Castleman 病^[51]。随机试验表明,TCZ 可有效减少类固醇耐药病例的眼眶炎症,并有较小的疾病修饰作用^[52]。目前,TCZ 在治疗对类固醇治疗无效的活动、严重的 GO 中显示出其有效性及安全性。随着更多临床试验的开展,TCZ 或许可以在不久的将来运用到 GO 的临床治疗中。

3 结语

综上所述,IL-6 在眼部炎症性疾病中发挥双重作用:(1)IL-6 不仅可以保护角膜组织免受细菌感染,还可以抑制高糖对 Müller 细胞的毒性作用;(2)IL-6 促进眼部的炎症反应及异常新生血管生成从而损害眼部组织。IL-6 在眼部结膜、角膜、葡萄膜、视网膜和眼眶等部位的炎症过程中发挥重要作用。近年来,靶向 IL-6 信号通路的药物如 TCZ 被证实可以抑制眼部炎症,TCZ 针对葡萄膜炎和甲状腺眼病的相关临床试验正在进行中。通过 TCZ 或其他化学药物和疗法阻断 IL-6 信号通路将有助于攻克与眼病相关的并发症。

参考文献

- 1 Lin P. Targeting interleukin - 6 for noninfectious uveitis. *Clin Ophthalmol* 2015; 9:1697-1702
- 2 Zahir-Jouzdani F, Atyabi F, Mojtabavi N. Interleukin-6 participation in pathology of ocular diseases. *Pathophysiology* 2017;24(3):123-131
- 3 Perez VL, Stern ME, Pflugfelder SC. Inflammatory basis for dry eye disease flares. *Exp Eye Res* 2020;201:108294
- 4 Panigrahi T, D'Souza S, Shetty R, et al. Genistein-calcitriol mitigates hyperosmotic stress - induced TonEBP, CFTR dysfunction, VDR degradation and inflammation in dry eye disease. *Clin Transl Sci* 2021;14(1):288-298
- 5 Zhang JN, Yan XM, Li HL. Analysis of the correlations of mucins, inflammatory markers, and clinical tests in dry eye. *Cornea* 2013;32(7):928-932
- 6 Maier-Moore JS, Horton CG, Mathews SA, et al. Interleukin - 6 deficiency corrects nephritis, lymphocyte abnormalities, and secondary Sjögren's syndrome features in lupus-prone Sle1. Yaa mice. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(9):2521-2531
- 7 Chen CQ, Liang Y, Zhang ZY, et al. Relationships between increased circulating YKL-40, IL-6 and TNF- α levels and phenotypes and disease activity of primary Sjögren's syndrome. *Int Immunopharmacol* 2020;88:106878
- 8 Zhou T, He C, Lai PL, et al. miR - 204 - containing exosomes ameliorate GVHD-associated dry eye disease. *Sci Adv* 2022;8(2):eabj9617
- 9 Li M, Yu YJ, Yuan Y, et al. Rete ridges in eyelid margin and inflammatory cytokines in meibomian gland dysfunction associated with dry eye symptom. *Curr Eye Res* 2021;46(2):202-209
- 10 Yamaguchi T, Calvacanti BM, Cruzat A, et al. Correlation between human tear cytokine levels and cellular corneal changes in patients with bacterial keratitis by *in vivo* confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(11):7457-7466
- 11 Zhang YN, Liang QF, Liu Y, et al. Expression of cytokines in aqueous humor from fungal keratitis patients. *BMC Ophthalmol* 2018;18(1):105

- 12 Chucair-Elliott AJ, Jinkins J, Carr MM, *et al.* IL-6 contributes to corneal nerve degeneration after herpes simplex virus type I infection. *Am J Pathol* 2016;186(10):2665-2678
- 13 Hume EBH, Cole N, Garthwaite LL, *et al.* A protective role for IL-6 in staphylococcal microbial keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(11):4926-4930
- 14 Cole N, Bao SS, Stapleton F, *et al.* Pseudomonas aeruginosa keratitis in IL-6-deficient mice. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;130(2):165-172
- 15 Duan F, Liao JY, Huang Q, *et al.* HSV-1 miR-H6 inhibits HSV-1 replication and IL-6 expression in human corneal epithelial cells *in vitro*. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:192791
- 16 Kriesel JD, Gebhardt BM, Hill JM, *et al.* Anti-interleukin-6 antibodies inhibit herpes simplex virus reactivation. *J Infect Dis* 1997;175(4):821-827
- 17 Perez V, Papaliodis G, Chu D, *et al.* Elevated levels of interleukin 6 in the vitreous fluid of patients with pars planitis and posterior uveitis; the Massachusetts eye & ear experience and review of previous studies. *Ocular Immunol Inflamm* 2004;12(3):205-214
- 18 Murray PI, Hoekzema R, van Haren MA, *et al.* Aqueous humor interleukin-6 levels in uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31(5):917-920
- 19 Kumar A, Sharma SP, Agarwal A, *et al.* Tear IL-6 and IL-10 levels in HLA-B27-Associated Uveitis and Its clinical Implications. *Ocular Immunol Inflamm* 2021;29(2):237-243
- 20 Abu El-Asrar AM, Berghmans N, Al-Obeidan SA, *et al.* The cytokine interleukin-6 and the chemokines CCL20 and CXCL13 are novel biomarkers of specific endogenous uveitic entities. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(11):4606-4613
- 21 Talaat RM, Sibai H, Bassyouni IH, *et al.* IL-17, IL-10, IL-6, and IFN-gamma in Egyptian Behcet's disease: correlation with clinical manifestations. *Eur Cytokine Netw* 2019;30:15-22
- 22 Chen ZJ, Zhong ZY, Zhang WY, *et al.* Integrated analysis of key pathways and drug targets associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Front Immunol* 2020;11:587443
- 23 Mesquida M, Leszczynska A, Llorenç V, *et al.* Interleukin-6 blockade in ocular inflammatory diseases. *Clin Exp Immunol* 2014;176(3):301-309
- 24 Amadi-Obi A, Yu CR, Liu XB, *et al.* TH17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1. *Nat Med* 2007;13(6):711-718
- 25 Yoshimura T, Sonoda KH, Ohguro N, *et al.* Involvement of Th17 cells and the effect of anti-IL-6 therapy in autoimmune uveitis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(4):347-354
- 26 Lopalco G, Fabiani C, Sota J, *et al.* IL-6 blockade in the management of non-infectious uveitis. *Clin Rheumatol* 2017;36(7):1459-1469
- 27 Ramanan AV, Dick AD, Guly C, *et al.* Tocilizumab in patients with anti-TNF refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis (APTITUDE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Rheumatol* 2020;2(3):e135-e141
- 28 Leclercq M, Andrillon A, Maalouf G, *et al.* Anti-Tumor Necrosis Factor alpha versus Tocilizumab in the Treatment of Refractory Uveitic Macular Edema: A Multicenter Study from the French Uveitis Network. *Ophthalmology* 2022;129:520-529
- 29 Forrester JV, Kuffova L, Delibegovic M. The role of inflammation in diabetic retinopathy. *Front Immunol* 2020;11:583687
- 30 Lee JH, Lee WH, Kwon OH, *et al.* Cytokine profile of peripheral blood in type 2 diabetes mellitus patients with diabetic retinopathy. *Ann Clin Lab Sci* 2008;38(4):361-367
- 31 Feng SF, Yu HH, Yu Y, *et al.* Levels of inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17A, and TNF- α in aqueous humour of patients with diabetic retinopathy. *J Diabetes Res* 2018;2018:8546423
- 32 Mallmann F, Canani LH. Intravitreal neurodegenerative and inflammatory mediators in proliferative diabetic retinopathy. *Arq Bras Oftalmol* 2019;82(4):275-282
- 33 Cheung CMG, Vania M, Ang M, *et al.* Comparison of aqueous humor cytokine and chemokine levels in diabetic patients with and without retinopathy. *Mol Vis* 2012;18:830-837
- 34 Lu QK, Zhang JT, Zhao N, *et al.* Association of IL-6 gene (-174 and -572 G/C) polymorphisms with proliferative diabetic retinopathy of type 2 diabetes in a Chinese population. *Ophthalmic Res* 2017;58(3):162-167
- 35 Yun JH, Park SW, Kim KJ, *et al.* Endothelial STAT3 activation increases vascular leakage through downregulating tight junction proteins: implications for diabetic retinopathy. *J Cell Physiol* 2017;232(5):1123-1134
- 36 Chong DY, Boehlke CS, Zheng QD, *et al.* Interleukin-6 as a photoreceptor neuroprotectant in an experimental model of retinal detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(7):3193-3200
- 37 Coughlin BA, Trombley BT, Mohr S. Interleukin-6 (IL-6) mediates protection against glucose toxicity in human Müller cells via activation of VEGF-A signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2019;517(2):227-232
- 38 刘霞, 王艳, 江华维, 等. 内质网应激在年龄相关性黄斑变性中的研究进展. *国际眼科杂志* 2022;22(2):244-248
- 39 Fleckenstein M, Keenan TDL, Guymer RH, *et al.* Age-related macular degeneration. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1):32
- 40 Chen M, Rajapakse D, Fraczek M, *et al.* Retinal pigment epithelial cell multinucleation in the aging eye—a mechanism to repair damage and maintain homeostasis. *Aging Cell* 2016;15(3):436-445
- 41 Kersten E, Paun CC, Schellevis RL, *et al.* Systemic and ocular fluid compounds as potential biomarkers in age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2018;63(1):9-39
- 42 Mimura T, Funatsu H, Noma H, *et al.* Aqueous humor levels of cytokines in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2019;241(2):81-89
- 43 Subhi Y, Krogh Nielsen M, Molbech CR, *et al.* Plasma markers of chronic low-grade inflammation in polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2019;97(1):99-106
- 44 Miao H, Tao Y, Li XX. Inflammatory cytokines in aqueous humor of patients with choroidal neovascularization. *Mol Vis* 2012;18:574-580
- 45 Kim SY, Kambhampati SP, Bhutto IA, *et al.* Evolution of oxidative stress, inflammation and neovascularization in the choroid and retina in a subretinal lipid induced age-related macular degeneration model. *Exp Eye Res* 2021;203:108391
- 46 Izumi-Nagai K, Nagai N, Ozawa Y, *et al.* Interleukin-6 receptor-mediated activation of signal transducer and activator of transcription-3 (STAT3) promotes choroidal neovascularization. *Am J Pathol* 2007;170(6):2149-2158
- 47 Turck N, Eperon S, De Los Angeles Gracia M, *et al.* Thyroid-associated orbitopathy and biomarkers: where we are and what we can hope for the future. *Dis Markers* 2018;2018:7010196
- 48 Huang DP, Xu N, Song YY, *et al.* Inflammatory cytokine profiles in the tears of thyroid-associated ophthalmopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;50(4):619-625
- 49 Molnár I, Balazs C. High circulating IL-6 level in Graves' ophthalmopathy. *Autoimmunity* 1997;25(2):91-96
- 50 Salvi M, Girasole G, Pedrazzoni M, *et al.* Increased serum concentrations of interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(8):2976-2979
- 51 Elia G, Fallahi P, Ragusa F, *et al.* Precision medicine in Graves' disease and ophthalmopathy. *Front Pharmacol* 2021;12:754386
- 52 Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, *et al.* Efficacy of tocilizumab in patients with moderate-to-severe corticosteroid-resistant Graves orbitopathy: a randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2018;195:181-190