

# 球内注药对增殖性糖尿病视网膜病变玻璃体液中 VEGI 表达的影响

石蕊<sup>1</sup>, 马勇<sup>1</sup>, 王峰<sup>2</sup>, 王建萍<sup>1</sup>

基金项目:陕西省科技研究发展(攻关)计划(No. 2004K16-G8);陕西省社会发展攻关计划(No. 2013k12-17-02)

作者单位:<sup>1</sup>(710068)中国陕西省西安市,陕西省人民医院眼科;<sup>2</sup>(710068)中国陕西省西安市,西安交通大学第二附属医院眼科

作者简介:石蕊,毕业于西安交通大学医学院,硕士,主治医师,研究方向:白内障、眼底疾病。

通讯作者:石蕊. [vivianlio@163.com](mailto:vivianlio@163.com)

收稿日期:2015-03-04 修回日期:2015-05-13

## Effects of intravitreal injection on the expression of vascular endothelial growth inhibitor in vitreous of proliferative diabetic retinopathy

Rui Shi<sup>1</sup>, Yong Ma<sup>1</sup>, Feng Wang<sup>2</sup>, Jian - Ping Wang<sup>1</sup>

**Foundation items:** Shaanxi Provincial Science and Technology Research and Development (Research) Program(No. 2004K16-G8); Shaanxi Provincial Social Development Research Program (No. 2013k12-17-02)

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi Province, China;<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710068, Shaanxi Province, China

**Correspondence to:** Rui Shi. Department of Ophthalmology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi Province, China. [vivianlio@163.com](mailto:vivianlio@163.com)

Received:2015-03-04 Accepted:2015-05-13

## Abstract

• **AIM:** To explore the effects of intravitreal injection on vascular endothelial growth inhibitor (VEGI) and its relative cytokines in vitreous and to investigate its role in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy (PDR).

• **METHODS:** Fifty patients with 68 eyes were randomly divided into 2 groups according its treatment situation. Thirty-four patients with 41 eyes were chosen as group one, who were treated with bevacizumab 1.25mg (0.05mL) per eye, and group 2 composed of 16 patients (27 eyes), who were accepted intravitreal injection of triamcinolone acetonide 4mg (0.1mL). Twenty patients (20 eyes), who were diagnosed as macula hole, were chosen for control group. Certain patients were collected as target population according to the inclusion criteria.

VEGI, IL-1 $\beta$  and VEGF in vitreous were determined by ELISA, in which the samples of 0.3mL vitreous were collected before intravitreal injection or at 1, 3, 6mo post-injection in the two groups. And the data obtained between groups were compared by SPSS 19.0 statistical software.

• **RESULTS:** Significant difference was found between control group and experimental groups in which VEGI decreased while IL-1 $\beta$  and VEGF increased before injection ( $P<0.05$ ). However, VEGI increased but IL-1 $\beta$  and VEGF decreased compared with control group after intravitreal injection ( $P<0.05$ ). The clinical observation showed that the macula edema reduced in experimental groups post-injection, and experimental group 2 was better than experimental group 1 in the long-term results ( $P<0.05$ ).

• **CONCLUSION:** VEGI is found accompanied with VEGF and IL-1 $\beta$  in the vitreous, and they may play an important role in the pathogenesis of PDR.

• **KEYWORDS:** proliferative diabetic retinopathy; vascular endothelial growth inhibitor; vascular endothelial growth factor; IL-1 $\beta$ ; intravitreal injection

**Citation:** Shi R, Ma Y, Wang F, *et al.* Effects of intravitreal injection on the expression of vascular endothelial growth inhibitor in vitreous of proliferative diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(6):985-988

## 摘要

**目的:**探讨球内注药对增殖性糖尿病视网膜病变患者玻璃体液中血管内皮生长抑制因子(vascular endothelial growth inhibitor, VEGI)及其相关因子的影响,评价 VEGI 与糖尿病视网膜病变的相关性。

**方法:**增殖期糖尿病视网膜病变患者 50 例 68 眼,按照治疗选择的自然状态分为两组,试验 1 组 34 例 41 眼;球内注射贝伐单抗 1.25mg(0.05mL)/次,试验 2 组 16 例 27 眼;球内注射曲安奈德 4mg(0.1mL)/次,两组分别于球内注药前及注药后 1,3,6mo 再次注药或行玻璃体切割前抽取玻璃体液 0.3mL,并以黄斑裂孔患者 20 例 20 眼为空白对照组,注药后根据一定纳入标准,选取各试验组符合条件的患者采集的标本行酶联免疫吸附试验检测 VEGI、IL-1 $\beta$  及 VEGF 的质量浓度,并进行组间比较,所得数据采用 SPSS19.0 统计软件分析。

**结果:**与对照组相比,试验组患者注药前玻璃体腔中 VEGI 浓度降低,IL-1 $\beta$  及 VEGF 浓度显著升高,组间比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );试验组注药后随着时间延长及注药次数增加,IL-1 $\beta$  及 VEGF 浓度降低,VEGI

浓度逐渐升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );临床观察提示:试验组注药后黄斑水肿程度较前减轻,试验2组远期效果好于试验1组( $P<0.05$ )。

**结论:**VEGI可能与VEGF及IL-1 $\beta$ 协同作用参与了增殖性糖尿病视网膜病变的发生发展。

**关键词:**增殖性糖尿病视网膜病变;VEGI;VEGF;IL-1 $\beta$ ;球内注药

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.6.12

**引用:**石蕊,马勇,王峰,等.球内注药对增殖性糖尿病视网膜病变玻璃体液中VEGI表达的影响.国际眼科杂志2015;15(6):985-988

## 0 引言

增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)是糖尿病最常见的微血管并发症之一,也是眼科临床常见的致盲眼病,严重影响着糖尿病患者的生活质量。目前对于PDR的治疗以激光、药物和手术为主,但多次反复手术、巨大的经济压力及病情的不可控性使其治疗变得越来越棘手。因此,深入探讨PDR的发生机制,并寻找新的治疗方向一直都是糖尿病视网膜病变研究的热点和难点。资料显示,PDR最典型病理改变表现为视网膜缺血缺氧区的血管新生,而新生血管的形成与眼局部微环境破坏,各种促炎因子的异常表达致血管生成因子与抑制因子的表达失衡有关<sup>[1]</sup>。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是公认可造成血管新生的关键性因子<sup>[2]</sup>,IL-1 $\beta$ 是病变早期主要的促炎因子<sup>[3]</sup>,PDR新生血管形成与早期IL-1 $\beta$ ,VEGF的高表达密切相关;而血管内皮生长抑制因子(vascular endothelial growth inhibitor, VEGI)是近年新发现的血管内皮负性调节因子,可显著抑制病理性新生血管生成、诱导增殖期内皮细胞凋亡,其可能与VEGF及IL-1 $\beta$ 相互作用共同参与了新生血管的形成过程<sup>[4,5]</sup>。现已发现VEGI在角膜新生血管的形成过程中发挥着一定作用<sup>[6]</sup>,但其在PDR患者玻璃体液中局部的表达情况却鲜有报道。本研究拟通过球内注射抗VEGF药物抑制玻璃体腔VEGF的表达,同时观察VEGI,VEGF及IL-1 $\beta$ 的浓度变化情况,旨在探讨VEGI与其相关细胞因子与PDR发生发展的相关性,为临床治疗提供新的方向和基础。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 收集2013-06/12就诊于陕西省人民医院眼科及西安交通大学第二附属医院眼科并确诊为PDR的糖尿病患者50例68眼,年龄51~78岁,PDR为IV期病变并伴有不同程度黄斑水肿;特发性黄斑裂孔20例20眼,排除糖尿病病史,年龄53~69岁。所有患者均无玻璃体内注射或青光眼病史,同时排除其他原因所致黄斑水肿,并以后节OCT、眼底荧光造影明确诊断。同时确认符合注药或玻璃体切割手术指征,术前签署注药或玻璃体切割手术及玻璃体液采集知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 试验分组** 所有患者根据选择治疗的自然状态分为两组,试验1组34例41眼,球内注射曲安奈德4mg(0.1mL)/次,根据病情黄斑水肿情况复发及视力下降2行以上,重复注射。试验1组纳入标准:前3mo每月需注

射1次,以后每3mo注射1次。试验2组16例27眼,每月球内注射贝伐单抗1.25mg(0.05mL)/次,连续3mo,以后每3mo注射1次。两组患者分别于注药前采集玻璃体液0.3mL,且分别于注药后1,3,6mo重复注药或玻璃体切除时再次抽取等量玻璃体液行酶联免疫吸附试验检测。另外特发性黄斑裂孔20例20眼在行玻璃体切割手术前取同等量玻璃体液作为对照。

**1.2.2 玻璃体液的采集** 常规消毒、铺巾,爱尔凯因点眼3次表面麻醉,开睑器开睑,球内注药或手术前,于12:00位角膜缘后3.5mm以4.5号针头穿入玻璃体,选取玻璃体液化区抽吸玻璃体液0.3mL,立即于4 $^{\circ}$ C 12000r/min离心10min,取上清液,即为玻璃体标本,置入-80 $^{\circ}$ C冰箱备用。

**1.2.3 VEGF和VEGI及IL-1 $\beta$ 的ELASA检测** 采用人VEGF,VEGI及IL-1 $\beta$ 的ELASA检测试剂盒,操作按试剂盒说明进行。在酶标包被板上设10个标准孔,在第1孔中加入标准品100 $\mu$ L,然后在第1孔加入标准品稀释液50 $\mu$ L,逐级稀释至第10孔取50 $\mu$ L弃去。分别设空白孔及待测样品孔,待测样品孔中先加样品稀释液40 $\mu$ L,然后再加待测样品10 $\mu$ L,做好标记;封板后37 $^{\circ}$ C孵育30min;洗涤;并每孔加酶标试剂50 $\mu$ L,空白孔除外;温浴、洗板,先加显色剂A 50 $\mu$ L,再加入显色剂B 50 $\mu$ L,震荡,37 $^{\circ}$ C避光显色15min。每孔加终止液50 $\mu$ L。在30min内,以空白孔调零,使用全自动酶标仪在450nm下读取吸光度(A450)值。另设一个空白对照孔,该孔不加入任何样本,同条件孵育反应后加入显色剂A,B,反应过后加终止液并读取A450值。用标准品稀释浓度和A值为坐标绘制标准曲线,从曲线中查得VEGF,VEGI及IL-1 $\beta$ 的质量浓度。

统计学分析:采用SPSS 19.0统计学软件进行数据处理分析。同一因子组内数据比较采用重复测量数据的单因素方差分析,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,两组以上组间比较采用单因素方差分析,若存在差异则组间两两比较采用LSD- $t$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 试验分组结果** 两组患者根据注药后黄斑水肿、眼压及视力情况决定再次注药时间,眼压升高、黄斑水肿情况稳定者剔除观察。试验1组34例41眼最终达到前3mo需每月注药1次,以后每3mo注药1次者共18例26眼,试验2组16例22眼纳入试验观察。

**2.2 视网膜新生血管及黄斑水肿变化情况** 两组患者球内注药后1mo,试验1组新生血管少量消退;试验2组新生血管消退较明显,且随着反复注药次数增多,新生血管明显减少甚至消失。独立样本 $t$ 检验结果提示,注药前两组间比较无统计学差异( $t=0.76, P>0.05$ ),同一时间点组间比较提示早期组间无统计学差异( $t=-0.18, P>0.05$ ),随着注药次数增多及时间延长,远期贝伐单抗注药组较曲安奈德组黄斑水肿程度减轻( $P<0.05$ )。重复测量数据的方差分析结果提示:注药后1,3,6mo组内比较提示各时间点黄斑中心凹厚度较术前变薄( $F_1=75.03, P=0.000; F_2=132.11, P=0.000$ ),见表1。

**2.3 三组患者玻璃体液中VEGF和VEGI及IL-1 $\beta$ 的质量浓度测定** PDR患者注药前VEGI浓度较对照组相比明显降低,VEGF浓度升高,IL-1 $\beta$ 浓度较对照组轻度升高(表2)。玻璃体腔注射曲安奈德后IL-1 $\beta$ 浓度降低,VEGF浓度降低,VEGI浓度轻度升高;注射贝伐单抗后

表1 试验1组和试验2组患者球内注药前后黄斑中心凹厚度比较 ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$ )

组别	眼数	注药前	注药后 1mo	注药后 3mo	注药后 6mo
试验1组	26	505.12±125.23	328.35±57.98	279.48±57.86	264.77±64.79
试验2组	22	491.25±134.11	330.44±66.34	199.27±39.43	213.34±60.23
<i>t</i>		0.76	-0.18	2.67	2.39
<i>P</i>		0.469	0.857	0.028	0.043

表2 试验组及对照组注药前玻璃体液中 VEGF 和 VEGI 及 IL-1β 的质量浓度 ( $\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$ )

指标	试验1组	试验2组	对照组	<i>t</i> <sub>1</sub>	<i>P</i> <sub>1</sub>	<i>t</i> <sub>2</sub>	<i>P</i> <sub>2</sub>
VEGI	59.41±4.62 <sup>b</sup>	57.19±6.59 <sup>b</sup>	98.98±5.51	-14.03	0.000	-17.26	0.000
VEGF	201.14±2.10 <sup>b</sup>	202.09±2.93 <sup>b</sup>	148.53±1.64	58.42	0.000	61.87	0.000
IL-1β	28.43±1.54 <sup>b</sup>	28.20±2.19 <sup>b</sup>	23.41±3.26	6.79	0.001	5.11	0.001

<sup>b</sup>*P*<0.01 vs 对照组。

表3 试验1组和试验2组患者注药前后玻璃体液中 VEGF 和 VEGI 及 IL-1β 的质量浓度 ( $\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$ )

时间	VEGI		VEGF		IL-1β	
	试验1组	试验2组	试验1组	试验2组	试验1组	试验2组
注药前	59.41±4.62	57.19±6.59	201.14±2.10	202.09±2.93	28.43±1.54	28.20±2.19
注药后 1mo	63.26±3.25	72.35±3.72	187.36±2.19	178.41±2.75	24.26±2.55	26.18±2.07
注药后 3mo	65.47±4.25	76.29±4.88	175.37±2.21	168.22±3.01	23.19±3.18	25.43±2.23
注药后 6mo	62.51±2.47	69.43±5.01	179.24±2.10	172.43±2.97	25.44±2.65	26.82±2.52
<i>F</i>	3.189	29.44	152.05	176.13	6.37	4.127
<i>P</i>	0.020	0.000	0.000	0.000	0.008	0.041

VEGF 浓度显著降低, VEGI 浓度升高, IL-1β 较前降低。单因素方差分析同一因子三组组间结果提示存在显著统计学差异:  $F_{\text{VEGI}} = 84.01, P = 0.000; F_{\text{VEGF}} = 108.44, P = 0.000; F_{\text{IL-1}\beta} = 15.12, P = 0.001$ , 同一因子三组间两两比较, 采用 LSD-*t* 检验, 结果有显著统计学意义 ( $P < 0.05$ )。重复测量数据的方差分析测量两组患者注药前后玻璃体液中 VEGF, VEGI 及 IL-1β 的质量浓度结果如表 3。

### 3 讨论

视网膜病理性血管的形成是 PDR 的主要特点, 而针对 PDR 的治疗靶点为抑制新生血管的形成, 从而阻止因病理性血管破裂所致的一系列致盲性并发症的发生。对于新生血管发生机制的研究认为, 正常视网膜血管生长的维系依赖于在正常系统微环境下, 血管生长因子与血管抑制因子的动态平衡<sup>[7]</sup>。目前已确认的关键性血管形成控制因子为血管内皮生长因子 (VEGF), 而 IL-1β 则被认为是病变早期诱导新生血管形成的主要炎症介质之一<sup>[8]</sup>。目前临床针对 VEGF 的抗 VEGF 治疗应用广泛, 短期内注射效果显著, 且眼部并发症少见, 但目前仍缺乏对其长期并发症的流行病学观察资料, 且该药物半衰期短, 常需要重复注射, 费用较高, 患者经济负担重。另外, 有学者认为, 在 PDR 患者眼内, 一定水平的 VEGF 对视网膜神经节细胞有神经保护及神经营养的功能, 抗 VEGF 治疗可能导致视网膜萎缩和色素上皮变性<sup>[9]</sup>。而针对早期炎症反应的曲安奈德球内注射则存在继发性青光眼及并发性白内障的可能<sup>[10]</sup>。因此, 基于新生血管的发生机制, 对于血管形成抑制因子的研究则成为 PDR 治疗领域的新方向。

血管内皮细胞抑制因子是近年发现在肿瘤血管形成中发挥重要作用的负性血管调控因子, 属于肿瘤坏死因子超家族, 其在正常血管内皮细胞中特异性高表达, 主要功

能为促进生长期血管内皮细胞的凋亡、抑制血管内皮细胞的迁移及生长, 并呈剂量依赖性的抑制血管形成因子 VEGF 的信号转导, 从而多途径维护血管稳态<sup>[11]</sup>。然而, 在缺血缺氧等病理条件下, 缺氧所诱导病变局部反应性升高的 VEGF 可以抑制内皮细胞分泌 VEGI, 造成血管稳态的失衡<sup>[12]</sup>, 促进新生血管的形成。在肿瘤新生血管生长及眼部角膜新生血管的发生机制中, 已确认 VEGI 的重要作用<sup>[6]</sup>。因此, 我们推测 VEGI 在以新生血管为主要病变的 PDR 中可能存在异常表达。我们的研究发现, 玻璃体注药前, PDR 患者玻璃体液中 VEGF 浓度较对照组相比明显增高, VEGI 浓度降低, 提示缺血缺氧的病理状态可能反应性诱导大量 VEGF 的表达, 其可通过抑制内皮细胞分泌 VEGI, 降低病变局部血管抑制因子的质量浓度。因少量的 VEGI 仍可通过抑制 VEGF 的信号转导而抑制新生血管生长, 故我们推测, 随病情进展, VEGI 可能逐渐耗竭, 并继续下降, 从而造成血管稳态的失衡, 诱导新生血管的发生。鉴于临床观察的特殊性, 我们未能行远期玻璃体腔 VEGI 浓度的监测, 但此理论已在动物模型中被证实<sup>[13]</sup>。在证实 PDR 患者玻璃体腔 VEGF 升高, VEGI 降低后, 我们通过球内注射抗 VEGF 药物, 抑制 VEGF 的表达, 因此注药后 VEGF 表达量下降, 其对 VEGI 的抑制作用减弱, 内皮细胞分泌 VEGI 增多从而玻璃体局部 VEGI 浓度较前升高, 临床表现为新生血管逐渐消退, 黄斑水肿程度减轻; 然而随着病情进展, 眼局部缺血缺氧加重, 抗 VEGF 药物反复注射维持力量有限, VEGF 轻度升高, VEGI 浓度逐渐降低。因此, 我们推测, 缺血缺氧所诱导的大量反应性增高的 VEGF 可能与逐渐耗竭的 VEGI 协同作用参与了 PDR 的发生发展, 抗 VEGF 的同时促进 VEGI 的表达可能为临床提供了新的治疗思路。

另一方面,生理状态的系统微环境是视网膜正常功能维系的基础,而糖尿病本身所致的视网膜微环境破坏,导致PDR患者视网膜血管阻塞、渗漏和炎症反应发生。越来越多的证据表明自身免疫机制出现在糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)的增殖阶段,VEGI可能通过与促炎因子或趋化因子,如TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ 等的相互作用共同参与辅助性T细胞免疫反应<sup>[14]</sup>,在PDR的发生机制中起到了关键的作用。其中,IL-1 $\beta$ 由活化的免疫细胞分泌,在许多细胞中低水平表达<sup>[15]</sup>。Kaul等<sup>[16]</sup>和Koleva-Georgieva等发现DR患者血清IL-1 $\beta$ 较正常组升高,他们认为这些促炎症因子浓度的升高是造成DR的一种重要的全身因素<sup>[17]</sup>。陈庆中<sup>[13]</sup>发现PDR小鼠血清及玻璃体液中IL-1 $\beta$ 的浓度较对照组明显升高,同时VEGF浓度升高,VEGI浓度降低。而其他学者发现,IL-1 $\beta$ 可诱导VEGI的表达<sup>[18]</sup>。由此可见,VEGI可能通过某种途径与IL-1 $\beta$ 相互作用影响着新生血管的形成。我们的研究发现,PDR患者玻璃体液中IL-1 $\beta$ 较空白对照组有所升高,VEGI浓度降低,经抗VEGF及曲安奈德注射后IL-1 $\beta$ 及VEGF质量浓度下降,VEGI浓度轻度升高。因此我们推测,糖尿病本身所致视网膜缺血缺氧,系统微环境改变,炎症反应发生,IL-1 $\beta$ 浓度升高,VEGF反应性升高,IL-1 $\beta$ 可诱导VEGI的表达,而VEGF本身可以抑制并耗竭VEGI,而PDR患者最终表现为VEGI水平降低,因此我们推测在PDR的发生机制中,VEGF的高表达较炎症反应发挥着更关键的作用,这与我们的临床观察中贝伐单抗注射组患者远期视网膜新生血管消退及黄斑水肿情况均较曲安奈德注射组好,因此,在临床工作中,针对血管形成及抑制因子的治疗较单纯的抗炎治疗可能具有更长远的应用前景。

鉴于VEGI能抑制血管新生、维持血管稳态,并与IL-1 $\beta$ , VEGF等细胞因子之间相互作用,我们认为VEGI在PDR新生血管的形成过程中发挥着重要作用,可作为临床治疗的新方向。但目前仍然缺乏对于玻璃体腔注药的长期临床资料支持,同时因为临床试验的特殊性及医学伦理学限制,试验无法剔除激光治疗本身对于试验的影响,且空白对照组为黄斑裂孔患者,其本身微环境变化可能存在一定细胞因子的表达异常,且因治疗方式的限制,无法行球内注射后空白对照,因此,本试验还需后续进一步的完善研究。

#### 参考文献

1 Rodrigues M, Xin X, Jee K, *et al*. VEGF secreted by hypoxic Müller cells induces MMP-2 expression and activity in endothelial cells to promote retinal neovascularization in proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes* 2013;62(11):3863-3873

2 Chauvet S, Burk K, Mann F. Navigation rules for vessels and neurons: cooperative signaling between VEGF and neural guidance cues. *Cell Mol Life Sci* 2013;70(10):1685-1703

3 胡辅华. 增生性糖尿病视网膜病变患者玻璃体IL-1 $\beta$ , IL-6及IL-10的表达及意义. 天津医科大学2012

4 Duan L, Yang G, Zhang R, *et al*. Advancement in the research on vascular endothelial growth inhibitor (VEGI). *Target Oncol* 2012;7(1):87-90

5 Zhang N, Sanders AJ, Ye L, *et al*. Expression of vascular endothelial growth inhibitor (VEGI) in human urothelial cancer of the bladder and its effects on the adhesion and migration of bladder cancer cells *in vitro*. *Anticancer Res* 2010;30(1):87-95

6 王鸿,王冰. VEGI基因转移抑制角膜新生血管的实验研究. 国际眼科杂志2011;11(2):195-198

7 Chauhan VP, Stylianopoulos T, Martin JD, *et al*. Normalization of tumour blood vessels improves the delivery of nanomedicines in a size-dependent manner. *Nat Nanotechnol* 2012;7(6):383-388

8 Liu Y, Costa MB, Gerhardinger C. IL-1 $\beta$  is upregulated in the diabetic retina and retinal vessels: cell-specific effect of high glucose and IL-1 $\beta$  autostimulation. *PLoS One* 2012;7(5):e36949

9 Tolentino M. Systemic and ocular safety of intravitreal anti-VEGF therapies for ocular neovascular disease. *Surv Ophthalmol* 2011;56(2):95-113

10 Kriechbaum K, Prager S, Mylonas G, *et al*. Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus triamcinolone (Volon A) for treatment of diabetic macular edema: one-year results. *Eye* 2014;28(1):9-16

11 丁莉莉. VEGI和cyclo-VEGI抗眼部肿瘤的前景展望. 眼科新进展2007;27(3):226-232

12 Sagsöz H, Liman N, Küçükaslan I, *et al*. Immunolocalization of vascular endothelial growth factor, its receptors (flt1/fms, flk1/KDR, flt4) and vascular endothelial growth inhibitor in the bitch uterus during the sexual cycle. *Anim Reprod Sci* 2013;140(3):241-254

13 陈庆中. VEGI及其相关因子在糖尿病视网膜病变发病机制中的作用. 天津医科大学2014

14 Sethi G, Sung B, Aggarwal BB. Therapeutic potential of VEGI/TL1A in autoimmunity and cancer. *Adv Exp Med Biol* 2009;647:207-215

15 Dinarello CA, Donath MY, Mandrup-Poulsen T. Role of IL-1 $\beta$  in type 2 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17(4):314-321

16 Kaul K, Hodgkinson A, Tarr JM, *et al*. Is inflammation a common retinal-renal-nerve pathogenic link in diabetes? *Curr Diabetes Rev* 2010;6(5):294-303

17 Mysliwiec M, Balcerska A, Zorena K, *et al*. The role of vascular endothelial growth factor, tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79(1):141-146

18 Koleva-Georgieva DN, Sivkova NP, Terzieva D. Serum inflammatory cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  and VEGF have influence on the development of diabetic retinopathy. *Folia Med* 2011;53(2):44-50