

高海拔视网膜病变发病机制的研究进展

赵鑫, 杨义, 张文芳

基金项目: 甘肃省中医药管理局科研课题(No. GZK-2016-9); 兰州大学第二医院院内博士科研基金项目(No. ynbskyjj2015-2-16)

作者单位: (730000) 中国甘肃省兰州市, 兰州大学第二医院眼科
作者简介: 赵鑫, 在读硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 眼底疾病。

通讯作者: 张文芳, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 副院长, 研究方向: 眼底疾病. zhwenf888@163.com

收稿日期: 2017-10-13 修回日期: 2018-01-22

Pathogenesis research progress of high altitude retinopathy

Xin Zhao, Yi Yang, Wen-Fang Zhang

Foundation items: Scientific Research Project by Chinese Medicine Administration Bureau of Gansu (No. GZK-2016-9); Scientific Research Project Fund for Doctors in Lanzhou University Second Hospital (No. ynbskyjj2015-2-16)

Department of Ophthalmology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Correspondence to: Wen - Fang Zhang. Department of Ophthalmology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. zhwenf888@163.com

Received: 2017-10-13 Accepted: 2018-01-22

Abstract

• High altitude retinopathy (HAR) is the pathological changes of retina and optic caused by hypobaric hypoxia when the body is in high altitude environment, and HAR is the major cause of visual loss for the plainsmen who went to high altitude area. With the development of economy and tourism of plateau regions, the prevalence of HAR has recently been increasing for more and more people going to high altitude areas. Currently, it is reported that the pathogenesis of HAR involves a host of mechanisms, including the integrity damage of blood-retinal barrier (BRB), retinal neuron injury, inflammatory mediators and cytokines produced excessively, retinal blood vessels regulate dysfunction, and hemodynamics abnormality, and the synergistic action between them. In this review, we report the findings from current studies on the pathogenesis of HAR, contributing to further studies and diagnosis and treatment.

• **KEYWORDS:** high altitude; retinopathy; hypobaric hypoxia; blood-retinal barrier; review

Citation: Zhao X, Yang Y, Zhang WF. Pathogenesis research progress of high altitude retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(3):461-465

摘要

高海拔视网膜病变(high altitude retinopathy, HAR)是指机体处于高海拔环境时,由低压缺氧引起的视神经、视网膜的病变,是引起长期居住在平原地区人群进入高海拔地区后视力下降的主要原因之一。随着高原地区经济和旅游业的发展,前往高海拔地区的人越来越多,HAR发病率呈上升趋势。目前认为,HAR发病涉及血-视网膜屏障完整性破坏、视网膜神经细胞损伤、炎性介质和细胞因子的异常释放、视网膜血管调节功能障碍以及血流动力学改变等多种机制以及其协同作用。本文就HAR发病机制的相关研究进行综述,便于HAR的进一步研究和诊治。

关键词: 高海拔; 视网膜病变; 低压缺氧; 血-视网膜屏障; 综述

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.3.13

引用: 赵鑫, 杨义, 张文芳. 高海拔视网膜病变发病机制的研究进展. 国际眼科杂志 2018;18(3):461-465

0 引言

高海拔视网膜病变(high altitude retinopathy, HAR)指机体处于高海拔环境时,由低压缺氧引起的视神经、视网膜的病变,主要表现为视乳头水肿、视网膜血管迂曲扩张、视网膜周边血管渗漏、棉絮斑(Roth斑)、高海拔视网膜出血(high altitude retinal hemorrhage, HARH)和黄斑水肿,属急性高原病的一种^[1-3]。HAR是引起长期居住在平原地区人群进入高海拔地区视觉功能下降的原因之一。随着高原地区经济和旅游业的发展,前往高海拔地区的人越来越多,HAR发病率为0~79%且呈上升趋势^[4]。目前研究认为HAR主要由低压和缺氧引起。低气压和低氧分压是高海拔环境的特点,处于海拔8400m,呼吸功能正常的人,动脉血氧分压由海平面时159mmHg降至24.6mmHg^[5]。机体处于低压缺氧环境时,血-视网膜屏障完整性破坏、视网膜神经细胞损伤、炎性介质异常释放、视网膜血管调节功能障碍以及血流动力学改变等多种机制协同作用引起高海拔视网膜病变。现就HAR发病机制的相关研究进行综述。

1 血-视网膜屏障完整性破坏及其机制

血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)调节眼部血管床与视网膜组织之间的分子运动,防止血液中大分子物质及有害物质渗漏到视网膜内。BRB包括血-视网膜内屏障(inner blood-retinal barrier, iBRB)和血-视网膜外

屏障(out blood-retinal barrier, oBRB)。正常情况下,iBRB阻止视网膜血管内大分子物质渗漏到视网膜,oBRB阻止脉络膜毛细血管内的血液渗漏到视网膜。BRB完整性被破坏,毛细血管通透性增加,血管内外渗透平衡破坏,血管内的物质将渗漏到视网膜内或视网膜下,血液中炎症细胞及细胞毒性产物进入视网膜神经组织,引起视网膜水肿和神经元细胞损伤。不同海拔对同一受试者行眼底荧光造影检查发现,海拔341m时,视网膜周边毛细血管无荧光素渗漏;海拔4559m时,鼻上、颞下视网膜周边毛细血管出现荧光素渗漏,提示血-视网膜屏障损伤^[3]。HAR时iBRB、oBRB均受到不同程度的损伤。

1.1 iBRB损伤 iBRB由视网膜毛细血管内皮细胞之间的紧密连接(tight junctions, TJ)构成,依托于表面覆盖着胶质细胞、Müller细胞足突以及周细胞的基底膜^[6]。视网膜毛细血管内皮细胞间TJ蛋白包括:Zonula occludens-1, -2, -3蛋白(ZO-1, -2, -3),Cingulin蛋白,Occludin蛋白,Symplekin蛋白,7H6抗原,Cadherin-5蛋白和Claudins蛋白^[7]。HAR时,多种因素协同作用引起TJ蛋白表达异常、周细胞破坏,导致iBRB损伤。

1.1.1 缺氧诱导因子-1 α 的作用 在缺氧状态下,缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)聚集在细胞核内,影响血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、内皮素-1(ET-1)和促红细胞生成素(EPO)等表达,引起iBRB破坏,导致血管通透性增加^[8]。缺氧状态下,HIF-1 α 与缺氧诱导因子抑制因子的结合被抑制,HIF-1 α 降解通路被阻断,HIF-1 α 与VEGF 5'端的低氧反应元件(hypoxic response elements, HRE)结合,激活VEGF的启动子,增强VEGF的转录和表达,损伤iBRB^[9]。HIF-1 α 作为iNOS的活化剂,催化一氧化氮(NO)生成增加,引起iBRB的损伤^[10]。

1.1.2 血管内皮细胞生长因子表达升高 缺氧条件下,VEGF转录被HIF-1 α 激活,VEGF mRNA的稳定性提高,表达升高,引起视网膜血管内皮细胞TJ破坏,导致iBRB损伤^[11]。VEGF表达升高,诱导血管内皮细胞的窗孔结构异常改变和内皮细胞连接蛋白的重排,如VE-cadherin和TJ蛋白,TJ蛋白包括occludin和ZO-1的重排^[12];引起血管内皮细胞分裂、增殖、移行以及内皮基底膜的退行性变化^[11];促进NO合成或释放,增加血管的通透性^[13],引起iBRB损伤。另外,VEGF在细胞间粘附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)介导下发生迁移,损伤视网膜血管内皮细胞,破坏iBRB,视网膜血管通透性增加,视网膜水肿和视力下降^[14]。眼组织内视网膜血管内皮细胞、Müller细胞、视网膜色素上皮细胞(RPE)、星形胶质细胞等均表达VEGF。在缺氧条件下培养RPE细胞和内皮细胞,培养4h VEGF mRNA表达增加,培养18h VEGF mRNA表达增加16倍^[15]。对敲除Müller细胞源性VEGF基因的小鼠进行缺氧诱导,其iBRB损伤程度轻,Müller细胞源性的VEGF是造成缺氧性视网膜血管渗漏和iBRB损伤的原因之一^[16]。

1.1.3 一氧化氮的作用 一氧化氮(nitric oxide, NO)具有双重作用,生理需要量对机体具有保护作用;过量的NO

具有细胞毒性作用。NO由L-精氨酸通过一氧化氮合酶(NOS)催化产生,一氧化氮合酶由神经元型NOS(nNOS)、内皮型NOS(eNOS)及诱导型NOS(iNOS)构成。过量的NO通过超氧化产生超氧亚硝酸盐破坏DNA双链结构,致视网膜周细胞破坏,血管内皮细胞损伤,破坏iBRB^[17]。iBRB的损伤还与eNOS和nNOS的生成增加有关,因为eNOS在VEGF诱导的血管渗漏性增加过程中起重要作用^[18]。缺氧条件下,通过褪黑素抑制视网膜中NO的产生可明显降低iBRB渗漏^[13]。

1.1.4 间质细胞衍生因子-1生成增加 低氧引起间质细胞衍生因子-1(stromal cell derived factor 1, SDF-1)生成增加,低氧条件6h后,人视网膜微血管内皮细胞中SDF-1的mRNA表达增强,SDF-1的产生增加至320%。SDF-1促进血管内皮黏附分子表达上调,引起血-管内皮祖细胞(EPC)局部滞留,导致血管内皮细胞间TJ蛋白的表达下调,iBRB完整性破坏^[19]。另外,SDF-1与其特异性受体CXCR4相结合,引起血脑屏障损伤^[20],视网膜缺氧时诱导CXCR4上调^[21],SDF-1与CXCR4相结合造成iBRB损伤。

1.1.5 肿瘤坏死因子生成增加 缺氧时,视网膜血管生长因子和抑制因子之间的平衡被打破,导致肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)生成增加,引起视网膜血管内皮细胞和RPE细胞紧密连接开放,破坏BRB^[22]。此外,视网膜缺氧损伤后TNF- α 和IL-1 β 产生增加,引起iBRB破坏^[13]。

1.2 oBRB损伤 oBRB由视网膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelium, RPE)之间的紧密连接构成^[23],视网膜色素上皮层与其下的Bruch膜(Bruch membrane)将视网膜神经感觉层与网状脉络膜毛细血管层隔开,将营养物质从血液输送到外层视网膜。RPE间TJ蛋白包括:Occludin蛋白、Claudins蛋白、ZO-1蛋白,RPE间TJ锚定在RPE的肌动蛋白上,与细胞信号分子相互作用^[7,24]。

oBRB对缺氧具有一定的耐受性^[7]。oBRB的损伤可能由低压缺氧时,TNF- α 及其吞噬作用产生的过氧化物导致RPE之间TJ蛋白损伤而引起^[25]。RPE细胞可以表达SDF-1的特异性受体CXCR4,SDF-1与受体CXCR4相结合,造成oBRB损伤^[26]。另外,缺氧时VEGF与VEGFR1、VEGFR2结合,活化后的VEGFR1、VEGFR2降低视网膜血管内皮细胞和RPE间TJ中Occludin蛋白的表达,破坏TJ,损伤iBRB和oBRB^[27]。

1.3 氧化应激与血-视网膜屏障损伤 在缺氧条件下,细胞内活性氧类物质(reactive oxygen species, ROS)产生增加,引起氧化应激(oxidative stress)反应^[7]。ROS是间接的血管通透性增强因子,使VEGF的表达增加,引起血管通透性增加,破坏BRB^[28]。氧化应激激活p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK),触发TJ的Occludin和ZO-1蛋白重新分布,破坏iBRB和oBRB的完整性^[29]。氧化应激反应时,内皮细胞的肌动蛋白骨架重排,导致ZO-1蛋白水平降低,TJ、BRB完整性破坏^[30]。另外,低压缺氧增加硫氧还蛋白结合蛋白(TXNIP)、硫氧还蛋白1(TRX1)、硫氧还蛋白2(TRX2)在视网膜组织中的表达,TXNIP与TRX结合抑制二硫还原酶的活性,提高细胞的氧化应激易感性^[31]。

2 视网膜神经细胞的损伤及机制

2.1 神经元细胞的损伤及机制 正常眼部组织中, p53 在结膜、角膜、晶状体上皮细胞中高表达, 视网膜组织中低表达。HAR 时, 视网膜神经上皮层中 p53 表达升高, 通过转录调控作用介导视网膜神经元的凋亡。研究表明随模拟海拔升高, 大鼠视网膜神经节细胞层、丛状层水肿逐渐加重, 神经节细胞肿胀变性, 细胞数量减少, 部分细胞见核固缩、核溶解; 神经节细胞层和内核层中 p53、HIF-1 α 表达明显增加^[32]。将大鼠置于模拟海拔 5000m 的低压氧舱内, 发现大鼠视网膜内丛状层、神经纤维层、外丛状层中 TXNIP、TRX1、TRX2 表达增加; 视网膜组织中 Caspase3、Caspase9、热休克蛋白 70 (HSP70)、热休克蛋白 90 (HSP90) 的 mRNA 表达上调, 神经细胞线粒体凋亡通路激活^[31]。低压缺氧的猕猴视网膜外核层的细胞核内染色质固缩, 神经元细胞凋亡; 体外缺氧条件下培养锥形感光体衍生的 661W 细胞, 细胞中由丝氨酸磷酸化介导的 p53 表达升高^[33]。

视网膜缺氧时, 内皮素-1 (ET-1) 与 ET(A) 受体结合, 加强谷氨酸诱导视网膜神经细胞死亡的作用, ET-1 与谷氨酸协同损伤视网膜神经^[34]。对处于海拔 4559m 的受试者进行视网膜电图检查, 视网膜内核层、外核层和神经节细胞层功能降低^[35]。

2.2 神经胶质细胞的改变及机制 视网膜神经胶质细胞包括 Müller 细胞、星形胶质细胞及小胶质细胞。Müller 细胞是视网膜主要的神经胶质细胞, 约占 90%, 对视网膜起支持作用, 参与 BRB 的建立, 维持细胞内环境的稳态; 参与神经元和视网膜营养代谢, 储存并释放神经活性物质, 兴奋或抑制视网膜神经^[36]。星形胶质细胞起源于视神经, 与视网膜血管生成关系密切, 参与维持血管的完整性, 通过提高 TJ 蛋白 ZO-1 的表达, 改变内皮细胞的形态, 增强视网膜血管内皮细胞的屏障功能^[37]。

胶质神经元纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 是星形胶质细胞的特异性标志物, GFAP 表达改变是反映星形胶质细胞损伤的标志。正常情况下, Müller 细胞不表达 GFAP, 但 Müller 细胞损伤后 GFAP 表达上调。缺氧的大鼠视网膜的星形胶质细胞和 Müller 细胞中 GFAP 表达上调, 对其视网膜血管内注射示踪剂辣根过氧化物酶 (HRP), HRP 通过 Müller 细胞及星形胶质细胞的突触渗漏, Müller 细胞及星形胶质细胞的足突水肿^[13]。GFAP 表达上调与细胞热休克蛋白表达上调及细胞骨架蛋白合成改变有关^[38]。

研究表明, 糖尿病引起的视网膜缺血缺氧损伤中, 小胶质细胞活性增强、数量增多, 其标记物 OX-42 在神经节细胞层及内核层表达升高^[39]。HAR 时, 小胶质细胞是否出现同样的改变, 有待进一步研究。

2.3 视网膜神经纤维层、神经节细胞层及脉络膜厚度的改变 运用光学相干断层扫描成像技术 (OCT) 测量 HAR 患者视盘周边及黄斑区视网膜神经纤维层 (RNFL)、神经节细胞层 (GCL) 厚度较正常人均增加^[40-41]; 测量 HAR 患者的脉络膜厚度较正常人明显增加, 缺氧时脉络膜血流量增加, 脉络膜增厚^[42]。

3 炎症介质的异常

低氧影响和启动炎症、免疫反应, 高海拔低压缺氧时主要通过细胞因子生成异常介导炎症反应。

3.1 细胞因子 细胞因子主要由激活的单核细胞和淋巴细胞产生, 其他细胞如血管内皮细胞、成纤维细胞等也可产生。细胞因子在促炎、调节炎症反应和细胞免疫反应中具有重要作用。

视网膜缺氧时, TNF- α 作为激活视网膜血管内皮细胞和/或邻近微血管的神经胶质细胞的触发因子, 由激活的巨噬细胞或小胶质细胞释放。TNF- α 促进 IL-8、VEGF、碱性成纤维细胞生长因子或单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 的产生, MCP-1 将巨噬细胞吸引到缺氧区域, 促进与炎症相关的细胞因子释放, 介导炎症反应; TNF- α 诱导血小板释放血管活性因子, 刺激血小板和内皮细胞释放血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF), 刺激 ICAM-1 表达, 促进白细胞与内皮细胞的粘附、聚集^[43]; TNF- α 通过降低小胶质细胞中环磷酸腺苷 (cyclic Adenosine monophosphate, cAMP) 水平直接激活小胶质细胞, 活化的小胶质细胞进一步释放前炎症细胞因子和趋化因子, 参与炎症反应^[44]。

此外, Hartmann 等^[45]研究显示, 模拟高海拔缺氧条件下, 人血浆中 IL-6、IL-1 受体拮抗剂 (IL-1ra) 和 C 反应蛋白 (CRP) 升高, 认为高海拔缺氧时存在局部炎症反应。然而, Klausen 等^[46]研究显示, 血浆中除 IL-6 显著升高外, IL-1、IL-1ra、TNF- α 和 CRP 均无显著变化, 认为血浆中 IL-6 升高可能是刺激红细胞生成。

3.2 白细胞及其产物 高海拔条件下, 外周血白细胞、淋巴细胞、中性粒细胞计数增加, 以淋巴细胞为主, CD16⁺、NK 细胞处于活化状态、功能增强^[47]。白细胞及其产物的改变, 可能与 HAR 发病相关, 但没有直接证据, 仍需进一步研究。

4 视网膜血管调节功能障碍与血流动力学改变

HAR 的发生与眼部血管调节功能异常有关, 血管内皮功能障碍是高海拔视网膜病变血管调节功能下降的主要原因^[48]。高海拔缺氧时, 视网膜血流量增加、动、静脉扩张调节程度下降、动-静脉比保持不变、平均动脉压升高、视网膜静脉压 (RVP) 升高、毛细血管通透性增加、眼部灌注压降低、外周血氧饱和度下降、眼内压 (IOP) 不变^[48-51]。高海拔低压缺氧, 视网膜神经胶质细胞合成释放 ET-1 增加, 血浆中 ET-1 升高, 引起血管收缩、血管内皮损伤, 导致视网膜缺血缺氧增加, 视网膜血管调节功能失代偿导致 HAR^[52]。

高海拔缺氧时, 血细胞比容和血红蛋白浓度增加, 血液黏滞性增加、血流速度减慢、氧运输能力下降、微循环受损、局部血管压力增高, 视网膜毛细血管破裂, 视网膜出血, 眼部血流量减少, 甚至视网膜静脉阻塞以及黄斑区渗出及脂质沉积^[53-56]。对 HAR 的病理检查发现, 视网膜出血只发生在视网膜静脉和毛细血管而少发生于小动脉血管^[57]。

5 小结

目前认为,HAR 是引起进入高海拔地区人群视力下降的主要原因之一。HAR 发病涉及 BRB 完整性破坏、视网膜神经细胞损伤、炎性介质和细胞因子的异常释放、视网膜血管调节功能障碍以及血流动力学改变等多因素、多种机制的协同作用。但其机制尚未完全阐明,尤其是分子学机制需进一步深入研究,为 HAR 的预防和治疗提供理论基础。

参考文献

- 1 McFadden DM, Houston CS, Sutton JR, et al. Highaltitude retinopathy. *JAMA* 1981;245(6):581-586
- 2 Willmann G, Fischer MD, Schatz A, et al. Retinal vessel leakage at high altitude. *JAMA* 2013; 309(21):2210-2212
- 3 Mishra A, Luthra S, Baranwal VK, et al. Bilateral cystoid macular oedema due to high altitude exposure: An unusual clinical presentation. *Med J Armed Forces India* 2013; 69(4):394-397
- 4 Honigman B, Noordewier E, Kleinman D, et al. High altitude retinal hemorrhages in a colorado skier. *High Alt Med Biol* 2001; 2(4):539-544
- 5 Grocott MP, Martin DS, Levett DZ, et al. Arterial blood gases and oxygen content in climbers on Mount Everest. *N Engl J Med* 2009;360(2):140-149
- 6 Reichenbach A, Wurm A, Pannicke T, et al. Müller cells as players in retinal degeneration and edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245(5):627-636
- 7 Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Blood-retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management. *Prog Retin Eye Res* 2008; 27(6):622-647
- 8 Chavez JC, Almhanna K, Berti-Mattera LN. Transient expression of hypoxia-inducible factor-1 alpha and target genes in peripheral nerves from diabetic rats. *Neurosci Lett* 2005; 374(3):179-182
- 9 Ozaki H, Yu AY, Della N, et al. Hypoxia inducible factor-1 alpha is increased in ischemic retina: temporal and spatial correlation with VEGF expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40(1):182-189
- 10 Joko J, Mazurek M. Transcription factors having impact on vascular endothelial growth factor (VEGF) gene expression in angiogenesis. *Med Sci Monit* 2004;10(4):89-98
- 11 Grimm C, Wenzel A, Groszer M, et al. HIF-1 induced erythropoietin in the hypoxic retina protects against light-induced retinal degeneration. *Nat Med* 2002;8(7):718-724
- 12 Esser S, Lampugnani MG, Corada M, et al. Vascular endothelial growth factor induces VE-cadherin tyrosine phosphorylation in endothelial cells. *J Cell Sci* 1998;111(13):1853-1865
- 13 Kaur C, Sivakumar V, Yong Z, et al. Blood-retinal barrier disruption and ultrastructural changes in the hypoxic retina in adult rats: the beneficial effect of melatonin administration. *J Pathol* 2007;212(4):429-439
- 14 Joussen AM, Murata T, Tsujikawa A, et al. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol* 2001;158(1):147-152
- 15 Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C *in vivo* and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor. *Diabetes* 1997;46(9):1473-1480
- 16 Bai Y, Ma JX, Guo J, et al. Müller cell-derived VEGF is a significant contributor to retinal neovascularization. *J Pathol* 2009;219(4):446-454
- 17 Sennlaub F, Courtois Y, Goureau O. Inducible nitric oxide synthase

- mediates retinal apoptosis in ischemic proliferative retinopathy. *J Neurosci* 2002;22(10):3987-3993
- 18 Takeda M, Mori F, Yoshida A, et al. Constitutive nitric oxide synthase is associated with retinal vascular permeability in early diabetic rats. *Diabetologia* 2001; 44(8):1043-1050
- 19 Sameermahmood Z, Balasubramanyam M, Saravanan T, et al. Curcumin modulates SDF-1alpha/CXCR4-induced migration of human retinal endothelial cells (HRECs). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(8):3305-3311
- 20 Crane IJ, Wallace CA, McKillop-Smith S, et al. CXCR4 receptor expression on human retinal pigment epithelial cells from the blood-retina barrier leads to chemokine secretion and migration in response to stromal cell-derived factor 1 alpha. *J Immunol* 2000;165(8):4372-4378
- 21 Chen P, Cai XX, Yang Y, et al. Nuclear Respiratory Factor-1 (NRF-1) regulates transcription of the cxc receptor 4 (cxcr4) in the rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(11):4662-4669
- 22 Gustavsson C, Agardh E, Bengtsson B, et al. TNF-alpha is an independent serum marker for proliferative retinopathy in type 1 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2008;22(5):309-316
- 23 Cunha-Vaz JG. The blood-retinal barriers. *Doc Ophthalmol* 1976;41(2):287-327
- 24 Aijaz S, Balda MS, Matter K. Tight junctions: molecular architecture and function. *Int Rev Cytol* 2006;248:261-298
- 25 Vinos SA, Xiao WH, Shen J, et al. TNF-alpha is critical for ischemia-induced leukostasis, but not retinal neovascularization nor VEGF-induced leakage. *J Neuroimmunol* 2007;182(1-2):73-79
- 26 Lai P, Li T, Yang J, et al. Upregulation of stromal cell-derived factor 1 (SDF-1) expression in microvasculature endothelial cells in retinal ischemia-reperfusion injury. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(12):1707-1713
- 27 Spoerri PE, Afzal A, Li Calzi S, et al. Effects of VEGFR-1, VEGFR-2, and IGF-1R hammerhead ribozymes on glucose-mediated tight junction expression in cultured human retinal endothelial cells. *Mol Vis* 2006; 12(12):32-42
- 28 Usatyuk PV, Natarajan V. Role of mitogen-activated protein kinases in 4-hydroxy-2-nonenal-induced actin remodeling and barrier function in endothelial cells. *J Biol Chem* 2004;279(12):11789-11797
- 29 Musch MW, Walsh-Reitz MM, Chang EB. Roles of ZO-1, occludin, and actin in oxidant-induced barrier disruption. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290(2):222-231
- 30 Kuroki M, Voest EE, Amano S, et al. Reactive oxygen intermediates increase vascular endothelial growth factor expression *in vitro* and *in vivo*. *J Clin Invest* 1996;98(7):1667-1675
- 31 Xin X, Dang H, Zhao X, et al. Effects of hypobaric hypoxia on rat retina and protective response of resveratrol to the stress. *Int J Med Sci* 2017; 14(10):943-950
- 32 黄海香, 张文芳, 杨义, 等. 红景天对模拟高海拔缺氧的大鼠视网膜组织形态以及缺氧诱导因子表达的影响. *中华眼底病杂志* 2014; 30(6):599-603
- 33 Breider MA, Ulloa HM, Pegg DG, et al. Nitroimidazole radiosensitizer-induced toxicity in cynomolgus monkeys. *Toxicol Pathol* 1998;26(5):651-656
- 34 Kobayashi T, Oku H, Fukuhara M, et al. Endothelin 1 enhances glutamate-induced retinal cell death, possibly through ETA receptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(12):4684-4690
- 35 Schatz A, Willmann G, Fischer MD, et al. Electroretinographic assessment of retinal function at high altitude. *J Appl Physiol* 2013;115(3):365-372
- 36 Newman EA. Glial modulation of synaptic transmission in the retina. *Glia* 2004; 47(3):268-274

- 37 Willis CL, Leach L, Clarke GJ, *et al.* Reversible disruption of tight junction complexes in the rat blood-brain barrier, following transitory focal astrocyte loss. *Glia* 2004;48(1):1-13
- 38 Wakakura M, Foulds WS. Response of cultured Müller cells to heat shock--an immunocytochemical study of heat shock and intermediate filament proteins in response to temperature elevation. *Exp Eye Res* 1989;48(3):337-350
- 39 Zeng XX, Ng YK, Ling EA. Neuronal and microglial response in the retina of streptozotocin-induced diabetic rats. *Vis Neuro Sci* 2000;17(3):463-471
- 40 Ascaso FJ, Nerín MA, Villén L, *et al.* Acute mountain sickness and retinal evaluation by optical coherence tomography. *Eur J Ophthalmol* 2012;22(4):580-589
- 41 Tian X, Zhang B, Jia Y, *et al.* Retinal changes following rapid ascent to a high-altitude environment. *Eye (Lond)* 2017[Epub ahead of print]
- 42 Hirukawa-Nakayama K, Hirakata A, Tomita K, *et al.* Increased choroidal thickness in patient with high-altitude retinopathy. *Indian J Ophthalmol* 2014;62(4):506-507
- 43 Yoshida S, Yoshida A, Ishibashi T. Induction of IL-8, MCP-1, and bFGF by TNF-alpha in retinal glial cells; implications for retinal neovascularization during post-ischemic inflammation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;42(5):409-413
- 44 Gustavsson C, Agardh E, Bengtsson B, *et al.* TNF-alpha is an independent serum marker for proliferative retinopathy in type 1 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2008;22(5):309-316
- 45 Hartmann G, Tschöp M, Fischer R, *et al.* High altitude increases circulating interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and C-reactive protein. *Cytokine* 2000;12(3):246-252
- 46 Klausen T, Olsen NV, Poulsen TD, *et al.* Hypoxemia increases serum interleukin-6 in humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1997;76(5):480-482
- 47 Klokke M, Kharazmi A, Galbo H, *et al.* Influence of *in vivo* hypobaric hypoxia on function of lymphocytes, neutrocytes, natural killer cells and cytokines. *J Appl Physiol* 1993;74(3):1100-1106
- 48 Neumann T, Baertschi M, Vilser W, *et al.* Retinal vessel regulation at high altitudes I. *Clin Hemorheol Microcirc* 2016; 63(3):281-292
- 49 Bosch MM, Merz TM, Barthelme D, *et al.* New insights into ocular blood flow at very high altitudes. *J Appl Physiol* 2009; 106(2):454-460
- 50 Willmann G, Fischer MD, Schatz A, *et al.* Retinal vessel leakage at high altitude. *JAMA* 2013; 309(21):2210-2212
- 51 Baertschi M, Dayhaw-Barker P, Flammer J. The effect of hypoxia on intra-ocular, mean arterial, retinal venous and ocular perfusion pressures. *Clin Hemorheol Microcirc* 2016; 63(3):293-303
- 52 Desai D, He S, Yorio T, *et al.* Hypoxia augments TNF-alpha-mediated endothelin-1 release and cell proliferation in human optic nerve head astrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 318(3):642-648
- 53 Arora R, Jha KN, Sathian B. Retinal changes in various altitude illnesses. *Singapore Med J* 2011; 52(9):685-688
- 54 Müllner-Eidenböck A, Rainer G, Strenn K, *et al.* High-altitude retinopathy and retinal vascular dysregulation. *Eye (Lond)* 2000; 14(5):724-729
- 55 Raja W, Mukhtar A. High altitude retinopathy presenting as central retinal vein occlusion in a soldier. *J Coll Physicians Surg Pak* 2017; 27(12):780-782
- 56 Petrocinio RR, Gomes ED. Lipid subhyaloid maculopathy and exposure to high altitude. *Aerosp Med Hum Perform* 2016; 87(10):898-900
- 57 Lubin JR, Rennie D, Hackett P, *et al.* High altitude retinal hemorrhage: a clinical and pathological case report. *Ann Ophthalmol* 1982; 14(11):1071-1076