

血管细胞黏附分子1与糖尿病视网膜病变及视网膜静脉阻塞关联及机制的探究

褚宏莉¹, 杜红艳^{2*}

¹内蒙古医科大学内蒙古临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古自治区人民医院眼科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2025年3月3日; 录用日期: 2025年3月26日; 发布日期: 2025年4月8日

摘要

血管细胞粘附分子1 (VCAM-1)属于免疫球蛋白家族的细胞粘附分子(CAM), 主要通过调节白细胞与内皮细胞的粘附在许多急性或慢性炎症疾病中起着关键作用。近些年随着对眼部疾病的研究, 发现VCAM-1与糖尿病视网膜病变、视网膜静脉阻塞等相关疾病具有相关性, 但其确切的发病机制有待进一步研究, 本文对VCAM-1与糖尿病视网膜病变及视网膜静脉阻塞的相关性进行探讨, 为诊断及治疗这些疾病提供新的思路和方法。

关键词

血管细胞粘附分子1, 糖尿病视网膜病变, 视网膜静脉阻塞

Vascular Cell Adhesion Molecule-1 in Diabetic Retinopathy and Retinal Vein Occlusion: Association and Mechanistic Insights

Hongli Chu¹, Hongyan Du^{2*}

¹Inner Mongolia Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Ophthalmology Department of Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot Inner Mongolia

Received: Mar. 3rd, 2025; accepted: Mar. 26th, 2025; published: Apr. 8th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 褚宏莉, 杜红艳. 血管细胞黏附分子1与糖尿病视网膜病变及视网膜静脉阻塞关联及机制的探究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 911-918. DOI: 10.12677/acm.2025.1541012

Abstract

Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), a member of the immunoglobulin superfamily of cell adhesion molecules (CAMs), plays a pivotal role in acute and chronic inflammatory diseases by mediating leukocyte-endothelial adhesion. Recent advances in ophthalmic research have identified potential correlations between VCAM-1 and diabetic retinopathy (DR) as well as retinal vein occlusion (RVO). However, the exact pathogenic mechanisms remain incompletely elucidated. This article explores the association of VCAM-1 with DR and RVO, aiming to provide novel insights for the diagnosis and therapeutic intervention of these conditions.

Keywords

Vascular Cell Adhesion Molecule-1, Diabetic Retinopathy, Retinal Vein Occlusion

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

血管细胞粘附分子(Vascular Cell Adhesion Molecule-1, VCAM-1)是免疫球蛋白家族中的细胞粘附分子(CAM) [1]。它的表达主要受到促炎细胞因子(如 $\text{TNF-}\alpha$)、低密度脂蛋白(LDL)、活性氧(ROS)和剪切应力等因素的诱导[2]。它最初被识别为内皮细胞表面的糖蛋白,在许多急性或慢性炎症性疾病中起到关键作用,有助于控制与炎症有关的血管粘附以及白细胞的跨内皮迁移,其具体机制可能是通过调节白细胞与内皮细胞之间的粘附起到关键作用[3]-[5]。大量的白细胞通过分泌 $\text{TNF-}\alpha$ 诱导 VCAM-1 表达于内皮细胞表面水平的上升。内皮细胞上活化的 VCAM-1 与白细胞表面的 $\alpha 4\beta 1$ 整合素相互作用[6],这种相互作用不仅进一步激活 VCAM-1,还引发下游信号传导,包括钙离子、RAC 1、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2 (NOX 2)、ROS、基质金属蛋白酶(MMP)、蛋白激酶 Ca (PKC)和蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP 1B)等信号通路,引发肌动蛋白重组和内皮细胞连接的破坏,使得白细胞能够更容易地从血液循环中迁移到受损部位[7],从而实现循环白细胞的捕获、滚动和激活。可见 VCAM-1 作为炎症信号的结果在内皮细胞上表达,并在炎症反应中发挥重要作用。

目前,有关 VCAM-1 的研究在医学各个领域均有开展。血清中 VCAM-1 的测定也被用于一些疾病的辅助诊断和疾病进展的监测,例如 VCAM-1 被提议作为免疫性疾病、癌症、自身免疫性心肌炎的生物标志物以及慢性心力衰竭患者死亡率和发病率的预测因子。相关研究揭示了 VCAM-1 在调节 T 细胞功能中的作用,特别是在自身免疫性疾病和移植排斥反应中,VCAM-1 的高表达可增强 T 细胞(尤其是效应 T 细胞)的活化和迁移,同时促进 B 细胞分化为抗体分泌细胞,加剧自身抗体产生[8]。而在移植排斥反应中,VCAM-1 通过促进供体抗原递呈细胞与受体 T 细胞的相互作用,加速移植物抗宿主病(GVHD)的进展,抑制 VCAM-1 表达可减轻 GVHD 的严重程度[9]。VCAM-1 在肿瘤微环境中高表达,促进肿瘤细胞与内皮细胞的粘附,从而介导肿瘤细胞的转移,还可以通过调节肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)的功能,促进肿瘤免疫逃逸。最新研究表明,靶向 VCAM-1 可抑制肿瘤细胞的侵袭和转移,特别是在乳腺癌、肺癌和黑色素瘤中[10]。在炎症存在的背景下,VCAM-1 可以通过促进 mtDNA 的合成,并通过 STING 途径加剧炎症反应,从而可能促进冠心病的发生和发展[11][12]。除了上述领域外,VCAM-1 在眼科疾病中也具有潜

在的临床应用价值。既往研究曾证明, VCAM-1 通过 VCAM-1 与整合素 $\alpha 4 \beta 1$ 结合而介导细胞黏附也在视神经炎及甲状腺相关性眼病中起到一定的作用[13][14]。近年来, VCAM-1 也逐渐被用于糖尿病视网膜病变及视网膜静脉阻塞方面的研究。下面将从糖尿病视网膜病变与视网膜静脉阻塞方面对 VCAM-1 在其中的作用进行阐述。

2. VCAM-1 与糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变(Diabetic Retinopathy, DR)是糖尿病所导致的视网膜微血管损害, 其主要临床症状表现为视力下降, 眼底检查可见微血管瘤、出血、渗出以及新生血管形成等病变。根据病程的发展情况, DR 可分为非增殖期和增殖期。在 DR 早期, 主要表现为视网膜微血管瘤、小出血点以及少量渗出, 随着病程进展, 进入增殖期后, 可能会出现新生血管形成、玻璃体积血甚至视网膜脱离等症状[15]。在发达国家和发展中国家, DR 正在成为主要失明原因之一。据估计, 到 2035 年, 这个数字将达到 6000 万, 到 2045 年, 预计将增加到 1.605 亿[16][17]。

目前 DR 的发病率逐年上升, 随着研究深入, 已有多项实验及研究表明 DR 是多种因素综合作用的结果, 其中包括血视网膜屏障破坏、新生血管形成、炎症反应、氧化应激、内质网应激(Endoplasmic Reticulum Stress, ERS)以及晚期糖基化终末产物(Advanced Glycation End-products, AGEs)的累积[18], 然而其具体机制尚未明确。随着对 DR 研究的深入, VCAM-1 在 DR 及其并发症的发病机制中的关键作用被证实。VCAM-1 水平与 DR 显著相关[19]-[21]。在糖尿病患者中, 高血糖诱导的氧化应激和细胞因子的释放导致活化的内皮细胞表达细胞粘附分子。这有助于白细胞向组织的迁移, 并被认为是糖尿病患者慢性炎症、内皮功能障碍和微血管和大血管并发症之间的介质。VCAM-1 可能通过介导炎症信号, 加速周细胞凋亡, 导致微血管瘤形成和血管稳定性下降。有相关研究通过对 VCAM-1 浓度在 DR 患者房水中的分析发现随着疾病严重程度的发展 VCAM-1 的水平升高[22][23]。VCAM-1 水平的升高可能与广泛的内皮激活和功能障碍有关。在 DR 患者中, 细胞粘附分子的表达对于白细胞粘附到视网膜血管和轮回趋向于视网膜进入炎症部位至关重要, 粘附分子表达增加和血管舒张受损可导致 DR 患者血管壁通透性增加和毛细血管闭塞。在糖尿病患者的眼部组织中, VCAM-1 通过与白细胞整合素受体相结合, 促进白细胞向血管壁的黏附和转移, 引发炎症反应, 进而导致血管通透性增加、新生血管生成和视网膜损伤等血视网膜屏障破坏相关病理变化, 增进 DR 的病程进展。各种促炎细胞因子、ROS、高糖浓度、剪切力、Toll 样受体激动剂和氧化型低密度脂蛋白对于诱导 VCAM-1 表达[24]也可能有一定作用, 在炎症反应中, VCAM-1 可以激活内皮细胞, 导致钙流量和 Rac1 的激活, 进一步激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶 2, 导致 ROS 生成, 从而激活 PKC、AGEs/RAGE 等通路, 进一步上调 VCAM-1 表达。ROS 还可以激活核因子 κB (Nuclear Factor Kappa Beta, NF- κB)使其直接结合 VCAM-1 启动子区, 促进其转录, 形成炎症-氧化应激恶性循环。VCAM-1 还可能通过促进炎症微环境, 间接增强 VEGF、Ang-2 等促血管生成因子的表达, 发挥促血管生成作用, 进而导致新生血管生成。此外有研究表明, VCAM-1 在氧化应激诱导的新生血管形成中发挥促血管生成作用。SONG 等[22]通过对 DR 患者房水中 VCAM-1 的检测和分析发现, VCAM-1 和 $\alpha 4 \beta 1$ 整合素(VLA-4)通过促进内皮细胞和周细胞之间的细胞内黏附来诱导血管生成。FUKUSHI 等[25]通过动物实验研究发现, 抗 VCAM-1 抗体可减弱 IL-4 和 IL-13 诱导的人微血管内皮细胞管腔形成。尽管有研究表明 VCAM-1 可能在血管生成中发挥作用, 但 VCAM-1 对血管生成信号和新生血管的作用机制尚不完全清楚。VCAM-1 在糖尿病视网膜前膜中的表达, 提示细胞间相互作用可能在 PDR 膜的形成过程中发挥重要作用。VCAM-1 在增殖的内皮细胞上的表达, 预示着这些细胞的活化, 通过引起新生血管这是内皮细胞相互作用和启动免疫反应的第一步关键步骤。膜内新生血管增殖状态的意义可能与疾病的临床过程和预后有关。通过前述内容的综合分析和系统梳理, 可以得出 VCAM-1 在 DR 及其

发展过程中起到重要作用,然而,仍有必要对其中的具体机制展开研究,并且探究能否通过作用于 VCAM-1 来控制 DR 疾病的进展。通过研究其在细胞间的相互作用、信号传导通路等方面的影响,或许可以找到干预疾病进展的关键节点,从而实现对 DR 疾病更有效的控制。

目前,DR 的治疗方法包括全身系统的慢性病管理和眼部的局部治疗。全身系统的慢性病管理过程中,西药及中药都可对 DR 起治疗作用。在西药中,二甲双胍作为糖尿病的一线药物,有研究发现其治疗的患者中 VCAM-1 水平较低,其可能通过调节血管炎症发挥除血糖控制外的抗血栓作用[26];维生素 D 可有效缓解胰岛素抵抗,减轻炎症反应,继而显著降低 VCAM-1 水平[27]。在中药中,葛根素联合丹参酮 IIA 能对炎症反应相关细胞因子进行调节,抑制糖尿病血管病变中的炎症反应,降低血液中的 VCAM-1 水平,增强对血管内皮的保护作用[28];复方血栓通具有抗血栓形成、增加外周血管的灌注量等作用,可降低 DR 患者血清中的 VCAM-1 水平[29]。眼部的局部治疗包括激光光凝、药物和手术[15]。视网膜病变的药物疗法涵盖多方面,包括抗血小板聚集药物,抗 VEGF 药物以及类固醇类药物。机制上,这些药物的治疗作用主要是通过调节细胞信号通路、减轻炎症反应、抑制血管生成等多种途径影响 DR 的发展过程,通过抑制眼内 VEGF 的浓度及炎症反应,降低眼内 VCAM-1 及相关细胞因子的浓度,对 DR 进行治疗。由此可见,VCAM-1 可以作为生物标志物用于预测 DR 的进展,可由此出发对 VCAM-1 的靶向治疗进行研究,对 DR 治疗方案的选择进行优化。

3. VCAM-1 与视网膜静脉阻塞

视网膜静脉阻塞(Retinal Vein Occlusion, RVO)是仅次于糖尿病视网膜病变的一种常见眼底疾病。根据阻塞发生的部位,RVO 可分为中心视网膜静脉阻塞(Central Retinal Vein Occlusion, CRVO)、视网膜分支静脉阻塞(Branch Retinal Vein Occlusion, BRVO) [30]。RVO 的患者患眼主要表现为火焰状或斑点状视网膜出血、黄斑水肿(Macular Oedema, ME)、血管迂曲、黄斑缺血和视网膜无灌注区。RVO 的 ME 和缺血是视力损害的主要原因[31]。RVO 继发 ME 的发病机制非常复杂,涉及多种细胞和细胞因子共同参与。其中,最重要的是血-视网膜屏障(Blood Retina Barrier, BRB)的破坏,导致视网膜内液体增加,以及 Müller 细胞和视网膜色素上皮细胞(Retina Pigment Epithelium, RPE)的损伤,进而阻碍视网膜下间隙和视网膜组织之间的液体转运,从而导致 ME 的形成。在 RVO 继发 ME 患者的房水和玻璃体液中,多种细胞因子含量增加通过破坏 BRB 和视网膜液体转运机制,参与了 ME 的形成过程[32]。

相关报道发现,RVO 发生后,阻塞区域的静脉血流出出现停滞导致缺氧,激活缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α),诱导血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)的强烈表达[33],同时血管内压力升高,剪切力改变,直接损伤血管内皮细胞,激活 NF- κ B 和 AP-1 等转录因子,促进 VCAM-1 表达。相关研究表明 VCAM-1 在 RVO 中通过 VEGF 的调节发挥作用。VEGF 可以通过 NF- κ B 信号通路上调下游包括 VCAM-1 在内的细胞因子的表达水平。同时静脉血流停滞还会导致毛细血管系统压力增加而破坏 BRB,破坏毛细血管内皮细胞的紧密连接。这种破坏作用会打破黄斑组织中液体的渗出和排泄的动态平衡,最终引发 ME [34]。相关研究通过检测视网膜静脉阻塞患者房水中 VCAM-1 水平发现 VCAM-1 的水平与 RVO 合并 ME 的严重程度之间存在显著的相关性[35] [36]。这说明 VCAM-1 在 RVO 及其并发 ME 中可能发挥重要作用。

在单核细胞-内皮细胞粘附过程中,VCAM-1 交联触发了细胞内钙离子通量和 Rac1 鸟苷三磷酸酶信号传导,这两个信号传导都激活了 NOX2。NOX2 从氧气中产生过氧化氢,导致细胞内 ROS 增加,显著影响局部信号转导。VCAM-1 依赖的 ROS 信号迅速激活 MMPs,通过降解局部粘附连接的细胞外基质和蛋白质成分来破坏细胞间的粘附。细胞内高水平的 ROS 还导致 PKC α 的直接氧化和瞬时激活,PKC α 磷酸化并激活 EC PTP1B 和细胞外信号调节激酶 1 和 2 (ERK1/2)。这些途径的累积效应导致下游磷酸化

和网格蛋白依赖的血管内皮-钙粘蛋白的内化,促进了粘附连接结构的分解,有利于跨血管内皮的细胞间运输[37]。VCAM-1 可通过促进白细胞趋化黏附于血管内皮,异常的白细胞粘附导致白细胞瘀滞,血流减慢,导致血流停滞,进一步加重视网膜阻塞程度,扩大阻塞范围,加重阻塞区视网膜缺血缺氧,同时白细胞黏附于血管内皮可破坏血管内皮功能,使血管内皮功能增强。渗透性增强加重 ME 的程度,形成正反馈回路[38]。此外,白细胞趋化性增强和异常粘附会增加促炎细胞因子的表达,增强炎症反应,建立另一个正反馈回路[39][40]。上述正反馈环路形成复杂的信号通路网络,可能是最终导致慢性、复发性和难治性 ME 的重要原因。相关研究发现 VCAM-1 上调可引起视网膜毛细血管渗漏,进而导致非灌注区和新生血管的形成[24][41]。VEGF 已被证实可调节视网膜中的 VCAM-1 表达,VCAM-1 通过 JunB 调节人视网膜内皮细胞中 IL-8 启动子活性和表达,VCAM-1-JunB-IL-8 信号传导对视网膜内皮细胞发芽和血管生成的调节作用,可能在视网膜新生血管形成中起关键作用。由此可见,VCAM-1 在 RVO 的发生、发展及视网膜新生血管产生的过程中有一定的促进作用,对 VCAM-1 进行研究有助于对 RVO 的深入了解,而 VCAM-1 对于 ME 及新生血管形成的详细机制仍待继续探索。

目前 RVO 的主要治疗方法包括玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物和激光治疗[42][43]。目前常见的抗 VEGF 药物包括康柏西普注射液、雷珠单抗注射液及阿柏西普注射液,玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物通过限制 VEGF 和促炎介质的上调治疗 ME,但研究表明抗 VEGF 药物也具有降低 VCAM-1 水平的作用[44]。然而,有部分患者对于抗 VEGF 治疗的效果不佳或存在抗 VEGF 禁忌,玻璃体腔注射皮质类固醇药物将成为此情况下的另一种选择,其通过抑制炎症作用从而影响 VEGF 的表达及代谢,控制 RVO 的发展。视网膜激光光凝则通过破坏缺血的视网膜,减少细胞因子(如 VEGF)的产生,降低新生血管形成的驱动[45]。阈下激光是一种不会在视网膜上留下任何可见瘢痕的激光,目前有研究证明阈下激光治疗可以应用于 RVO 并发 ME,且联合抗 VEGF 治疗对最佳视力及黄斑水肿程度能够更好的改善[46]。除了上述治疗方法,Rho 激酶抑制剂最近被建议作为 RVO 的一种新的治疗方法,抑制 Rho 激酶,不仅可以抑制 ROCK 通路抑制白细胞锚定并减少炎症细胞因子的表达,还可以下调 Rho/ROCK 通路,减少粘附分子如 VCAM-1 的表达抑制白细胞与微血管的粘附,从而对 RVO 及 ME 的治疗起到一定作用。但目前的治疗方法对于 RVO 的发生发展仍具有一定的限制,因此需要对新的治疗药物及新的治疗策略进行进一步研究和探索。综上所述,VCAM-1 在 RVO 尤其是合并 ME 的病理过程中起着至关重要的作用。当前所采用的治疗方法虽然取得了一定的疗效,但仍需进一步探索和创新,持续不断的新药物研发与疗法评估显得尤为重要。这不仅有助于提升治疗效果,更能减少患者的不良反应,推动临床治疗的进步。针对 VCAM-1 的研究可能为开发新型治疗策略提供重要线索。

4. 小结

DR 和 RVO 是目前眼底病变中常见的两种疾病,也是导致视力损害的主要原因之一。这两种疾病的早期发现、准确诊断、病情评估和有效治疗对于患者的视力预后至关重要。它们的发生和发展往往伴随着视网膜结构和功能的变化,包括视网膜缺氧、ME 以及新生血管生成等。VCAM-1 在 DR 和 RVO 的发病过程中起到了重要的促进作用。在 DR 和 RVO 的发展过程中,VCAM-1 的表达水平会升高,与疾病的发生和发展密切相关。VCAM-1 是一种细胞表面粘附分子,它参与白细胞与内皮细胞的相互作用,促进炎症反应和新生血管的形成。通过深入研究 VCAM-1 与 DR 及 RVO 的关联及其作用机制,我们可以发现 VCAM-1 在视网膜缺氧、ME 和新生血管生成的过程中通过多种途径发挥了重要作用。这些途径包括促进白细胞渗出、增加血管通透性、促进血管生成等。因此,VCAM-1 的表达水平变化可以为 DR 和 RVO 的诊断、治疗和预防提供重要的临床指标。

目前,心血管疾病领域已经提出了针对 VCAM-1 的疗法并正在积极开展相关研究[43][44]。VCAM-

1 结合肽和抗体被用作纳米平台的靶向剂, 用于动脉粥样硬化疾病的早期检测和治疗[47]。能够直接靶向 VCAM-1 参与白细胞募集的新型多肽拮抗剂以及 VCAM-1 单抗在动脉粥样硬化的实验治疗中展现出巨大潜力, 此外 VCAM-1 单抗作为新型抗炎药物的研究已在多个涉及 VCAM-1 过表达的免疫性疾病模型中展开, 如哮喘和结肠炎等[37]。然而, 关于 VCAM-1 与 DR 及 RVO 之间的作用机制的研究仍然相对有限。为了更深入地理解并有效控制 DR 和 RVO 的发生和发展, 对 VCAM-1 在视网膜病变中的具体作用机制进行深入研究显得尤为重要, 不仅能够为相关疾病的科学研究与药物开发提供重要的理论基础, 还有助于更全面地了解 VCAM-1 在视网膜病变中的功能角色。此外, 基于 VCAM-1 的疗法可能为临床治疗 DR 和 RVO 提供新的思路和方法, VCAM-1 的靶向治疗可能是 DR 和 RVO 治疗的新方向, 最大程度地改善患者的视力损害, 提高患者的生活质量。

参考文献

- [1] Troncoso, M.F., Díaz-Vesga, M.C., Sanhueza-Olivares, F., Riquelme, J.A., Müller, M., Garrido, L., *et al.* (2023) Targeting VCAM-1: A Therapeutic Opportunity for Vascular Damage. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **27**, 207-223. <https://doi.org/10.1080/14728222.2023.2187778>
- [2] Singh, V., Kaur, R., Kumari, P., Pasricha, C. and Singh, R. (2023) ICAM-1 and VCAM-1: Gatekeepers in Various Inflammatory and Cardiovascular Disorders. *Clinica Chimica Acta*, **548**, Article ID: 117487. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117487>
- [3] Ticala, M., Rusu, C.C., Moldovan, D., Potra, A.R., Tirinescu, D.C., Coman, A.L., *et al.* (2020) Relationship between Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1), Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products (Srage) and Functional Hemodynamic Parameters of Arteriovenous Fistula. *The Journal of Vascular Access*, **23**, 67-74. <https://doi.org/10.1177/1129729820976264>
- [4] Salem, H.R. and Zahran, E.S. (2021) Vascular Cell Adhesion Molecule-1 in Rheumatoid Arthritis Patients: Relation to Disease Activity, Oxidative Stress, and Systemic Inflammation. *Saudi Medical Journal*, **42**, 620-628. <https://doi.org/10.15537/smj.2021.42.6.20200753>
- [5] Deng, W., Yi, C., Pan, W., Liu, J., Qi, J., Chen, J., *et al.* (2023) Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) Contributes to Macular Fibrosis in Neovascular Age-Related Macular Degeneration through Modulating Macrophage Functions. *Immunity & Ageing*, **20**, Article No. 65. <https://doi.org/10.1186/s12979-023-00389-x>
- [6] 李生军, 李向茸, 冯若飞. VCAM-1 与 VLA-4 相互作用与肿瘤关系的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2019, 39(11): 1639-1643.
- [7] Troncoso, M.F., Ortiz-Quintero, J., Garrido-Moreno, V., Sanhueza-Olivares, F., Guerrero-Moncayo, A., Chiong, M., *et al.* (2021) VCAM-1 as a Predictor Biomarker in Cardiovascular Disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1867**, Article ID: 166170. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166170>
- [8] Lin, M., Yang, C., Liu, X., Zhao, S., Tian, B., Hou, X., *et al.* (2021) Increased Levels of VCAM-1 in Sera and VLA-4 Expression on Neutrophils in Dermatomyositis with Interstitial Lung Disease. *Immunological Investigations*, **51**, 980-992. <https://doi.org/10.1080/08820139.2021.1897611>
- [9] Heo, S., Noh, E., Lee, Y.J., Shin, Y., Kim, Y., Im, H., *et al.* (2022) The Soluble VCAM-1 Level Is a Potential Biomarker Predicting Severe Acute Graft versus Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *BMC Cancer*, **22**, Article No. 997. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10096-3>
- [10] Chu, X., Li, W., Hines, M.G., Lyakhov, I., Mellors, J.W. and Dimitrov, D.S. (2023) Human Antibody V_h Domains Targeting GPNMB and VCAM-1 as Candidate Therapeutics for Cancers. *Molecular Pharmaceutics*, **20**, 2754-2760. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.3c00173>
- [11] Natarajan, N., Florentin, J., Johnny, E., Xiao, H., O'Neil, S.P., Lei, L., *et al.* (2024) Aberrant Mitochondrial DNA Synthesis in Macrophages Exacerbates Inflammation and Atherosclerosis. *Nature Communications*, **15**, Article No. 7337. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-51780-1>
- [12] Mathew, D.T., Peigh, G., Lima, J.A.C., Bielinski, S.J., Larson, N.B., Allison, M.A., *et al.* (2024) Associations of Circulating Vascular Cell Adhesion Molecule-1 and Intercellular Adhesion Molecule-1 with Long-Term Cardiac Function. *Journal of the American Heart Association*, **13**, e032213. <https://doi.org/10.1161/jaha.123.032213>
- [13] 李宝华, 刘平, 王新. 血清 et-1、vcam-1 在视神经炎患者中的表达及临床意义[J]. 临床眼科杂志, 2017, 25(4): 293-295.
- [14] He, W., Luo, Q., Cheng, N., *et al.* (2001) A Study of Adhesion Molecule Expression in Extraocular Muscles of Graves'

- Ophthalmopathy. *Chinese Journal of Ophthalmology*, **37**, 267-269.
- [15] 中华医学会眼科学分会眼底病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022 年) [J]. 中华眼底病杂志, 2023, 39(2): 99-124.
 - [16] 万文萃, 龙洋. 糖尿病视网膜病变的流行病学、病因学与发病机制研究现状[J]. 眼科新进展, 2022, 42(9): 673-679.
 - [17] 邵毅, 李乐妍, 魏红. 糖尿病黄斑水肿的诊断和治疗进展[J]. 眼科新进展, 2022, 42(11): 841-846.
 - [18] 孙祎遥, 赵洋. 糖尿病视网膜病变的发病机制及中医治疗进展[J]. 实用中医内科杂志, 2024: 1-8.
 - [19] Siddiqui, K., George, T.P., Mujammami, M., Isnani, A. and Alfadda, A.A. (2023) The Association of Cell Adhesion Molecules and Selectins (VCAM-1, ICAM-1, E-Selectin, L-Selectin, and P-Selectin) with Microvascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes: A Follow-Up Study. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article ID: 1072288. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1072288>
 - [20] Loporchio, D.F., Tam, E.K., Cho, J., Chung, J., Jun, G.R., Xia, W., et al. (2021) Cytokine Levels in Human Vitreous in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Cells*, **10**, Article No. 1069. <https://doi.org/10.3390/cells10051069>
 - [21] Abu El-Asrar, A.M., Ahmad, A., Siddiquei, M.M., De Zutter, A., Allegaert, E., Gikandi, P.W., et al. (2019) The Proinflammatory and Proangiogenic Macrophage Migration Inhibitory Factor Is a Potential Regulator in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 2752. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02752>
 - [22] Song, S., Yu, X., Zhang, P. and Dai, H. (2020) Increased Levels of Cytokines in the Aqueous Humor Correlate with the Severity of Diabetic Retinopathy. *Journal of Diabetes and Its Complications*, **34**, Article ID: 107641. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107641>
 - [23] Xu, Y., Hou, H. and Zhao, L. (2023) The Role of VCAM-1 in Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Diabetes and its Complications*, **37**, Article ID: 108380. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108380>
 - [24] Wu, J., Zhong, Y., Yue, S., Yang, K., Zhang, G., Chen, L., et al. (2019) Aqueous Humor Mediator and Cytokine Aberrations in Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Disease Markers*, **2019**, Article ID: 6928524. <https://doi.org/10.1155/2019/6928524>
 - [25] Fukushi, J., Ono, M., Morikawa, W., Iwamoto, Y. and Kuwano, M. (2000) The Activity of Soluble VCAM-1 in Angiogenesis Stimulated by IL-4 and IL-13. *The Journal of Immunology*, **165**, 2818-2823. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.5.2818>
 - [26] Witkowski, M., Friebel, J., Tabaraie, T., Grabitz, S., Dörner, A., Taghipour, L., et al. (2020) Metformin Is Associated with Reduced Tissue Factor Procoagulant Activity in Patients with Poorly Controlled Diabetes. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **35**, 809-813. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07040-7>
 - [27] 胡秋, 周静, 温牡丹, 等. 维生素 D 联合胰岛素对妊娠期糖尿病患者血糖及 tlr4、vcam-1 水平的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2020, 29(3): 365-369.
 - [28] 李恒华, 周飞, 杨炆, 等. 葛根素联合丹参酮 IIA 对糖尿病血管病变大鼠炎症相关因子的影响[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(5): 77-83.
 - [29] 万丽, 刘文斌, 唐于荣, 等. 复方血栓通对糖尿病性视网膜病变患者 cxcl16、vcam-1 表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(36): 4025-4027.
 - [30] 李洋, 解颖, 董志军. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿中 OCT 生物标志物的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2024, 24(6): 912-916.
 - [31] 中华医学会眼科学分会眼底病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼底病专业委员会. 中国视网膜静脉阻塞临床诊疗路径专家共识[J]. 中华眼底病杂志, 2024, 40(3): 175-185.
 - [32] Haydinger, C.D., Ferreira, L.B., Williams, K.A. and Smith, J.R. (2023) Mechanisms of Macular Edema. *Frontiers in Medicine*, **10**, Article ID: 1128811. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1128811>
 - [33] 栗怡然, 朱瑞琳, 杨柳. 炎症在视网膜静脉阻塞性黄斑水肿中的作用[J]. 眼科新进展, 2020, 40(1): 90-94.
 - [34] 雍红芳, 戚卉, 吴瑛洁, 等. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿发病机制及黄斑水肿影响视功能的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(11): 1888-1891.
 - [35] 张荟颖, 汤凌云, 蒋沁, 等. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿患者房水中不同细胞因子含量与视网膜中央厚度的相关性分析[J]. 眼科新进展, 2022, 42(5): 375-377.
 - [36] 彭程. 视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿患眼房水中部分细胞因子水平与视网膜出血和水肿程度的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2022.
 - [37] Pickett, J.R., Wu, Y., Zacchi, L.F. and Ta, H.T. (2023) Targeting Endothelial Vascular Cell Adhesion Molecule-1 in

- Atherosclerosis: Drug Discovery and Development of Vascular Cell Adhesion Molecule-1-Directed Novel Therapeutics. *Cardiovascular Research*, **119**, 2278-2293. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad130>
- [38] Zhu, C., Pan, L., Yi, Q. and Wei, Q. (2022) Analysis of the Cytokine Expression in the Aqueous Humor of Individuals with BRVO-Associated Macular Edema. *Journal of Ophthalmology*, **2022**, Article ID: 1514244. <https://doi.org/10.1155/2022/1514244>
 - [39] Noma, H., Yasuda, K. and Shimura, M. (2020) Cytokines and Pathogenesis of Central Retinal Vein Occlusion. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article No. 3457. <https://doi.org/10.3390/jcm9113457>
 - [40] Noma, H., Yasuda, K. and Shimura, M. (2019) Cytokines and the Pathogenesis of Macular Edema in Branch Retinal Vein Occlusion. *Journal of Ophthalmology*, **2019**, Article ID: 5185128. <https://doi.org/10.1155/2019/5185128>
 - [41] Kaur, G., Sharma, D., Bisen, S., Mukhopadhyay, C.S., Gurdziel, K. and Singh, N.K. (2023) Vascular Cell-Adhesion Molecule 1 (VCAM-1) Regulates Junb-Mediated IL-8/CXCL1 Expression and Pathological Neovascularization. *Communications Biology*, **6**, Article No. 516. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-04905-z>
 - [42] 孔帆, 师燕芸. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的玻璃体内药物注射治疗方案研究进展[J]. 眼科新进展, 2024, 44(11): 920-924.
 - [43] 梁沛, 王谭, 李东辉, 等. 视网膜分支静脉阻塞相关黄斑水肿不同治疗方案疗效评价[J]. 眼科新进展, 2022, 42(10): 806-810.
 - [44] Wang, B., Zhang, X., Chen, H., Koh, A., Zhao, C. and Chen, Y. (2022) A Review of Intraocular Biomolecules in Retinal Vein Occlusion: Toward Potential Biomarkers for Companion Diagnostics. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 859951. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.859951>
 - [45] Romano, F., Lamanna, F., Gabrielle, P.H., Teo, K.Y.C., Battaglia Parodi, M., Iacono, P., *et al.* (2023) Update on Retinal Vein Occlusion. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, **12**, 196-210. <https://doi.org/10.1097/apo.0000000000000598>
 - [46] 郑秀金, 廖海兰. 基于阈下微脉冲激光的眼科临床治疗应用进展[J]. 现代医学, 2024, 52(8): 1304-1309.
 - [47] Castro, R., Adair, J.H., Mastro, A.M., Neuberger, T. and Matters, G.L. (2024) VCAM-1-Targeted Nanoparticles to Diagnose, Monitor and Treat Atherosclerosis. *Nanomedicine*, **19**, 723-735. <https://doi.org/10.2217/nnm-2023-0282>