

IL-6与VEGF互作驱动的视网膜静脉阻塞发病机制及多通路治疗策略探索

吴坪遥^{1,2}, 叶河江^{2*}

¹成都中医药大学眼科学院, 四川 成都

²成都中医药大学附属医院眼科, 四川 成都

收稿日期: 2026年4月28日; 录用日期: 2026年5月22日; 发布日期: 2026年5月29日

摘要

视网膜静脉阻塞(Retinal Vein Occlusion, RVO)是高致盲性视网膜血管疾病,近年来其发病率不断上升。研究表明,炎症因子与血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)在RVO病程中协同驱动病理过程。其中,白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)通过JAKs激酶(Janus Kinases, JAKs)/信号转导和转录激活因子3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3, STAT3)通路诱导血-视网膜屏障(Blood-Retinal Barrier, BRB)破坏,并促进VEGF表达,而VEGF在缺血微环境中可进一步破坏BRB的紧密连接,致使渗透性增加,驱动了黄斑区的间质水肿与新生血管的萌生。基于IL-6与VEGF的互作机制,多通路联合干预具有潜在价值,尤其适用于难治性或炎症主导型RVO。文章综述IL-6与VEGF的分子作用机制、现有临床证据及双靶点药物临床思考,并提出未来研究方向,为抗VEGF反应不足病例提供新的治疗思路。

关键词

视网膜静脉阻塞, 白细胞介素-6, 血管内皮生长因子, 多通路治疗

Exploration of the Pathogenic Mechanisms of Retinal Vein Occlusion Driven by IL-6 and VEGF Crosstalk and Multi-Pathway Therapeutic Strategies

Pingyao Wu^{1,2}, Hejiang Ye^{2*}

¹Eye School, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Department of Ophthalmology, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

*通讯作者。

文章引用: 吴坪遥, 叶河江. IL-6与VEGF互作驱动的视网膜静脉阻塞发病机制及多通路治疗策略探索[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 3298-3305. DOI: 10.12677/acm.2026.1652151

Abstract

Retinal vein occlusion (RVO) is a highly blinding retinal vascular disease, and its incidence has continued to increase in recent years. Emerging evidence indicates that inflammatory cytokines and vascular endothelial growth factor (VEGF) act synergistically to drive the pathological progression of RVO. Among these, interleukin-6 (IL-6) disrupts the blood-retinal barrier (BRB) via activation of the Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) signaling pathway and promotes VEGF expression. In ischemic microenvironments, VEGF further compromises tight junctions of the BRB, leading to increased permeability that drives macular interstitial edema and neovascular sprouting. Based on the mechanistic interplay between IL-6 and VEGF, multi-pathway combination therapy holds potential therapeutic value, particularly for refractory or inflammation-dominant RVO. This review summarizes the molecular mechanisms underlying IL-6 and VEGF interactions, current clinical evidence, and clinical considerations of dual-target therapeutic strategies, and proposes future research directions, aiming to provide novel treatment perspectives for patients with an inadequate response to anti-VEGF therapy.

Keywords

Retinal Vein Occlusion, Interleukin-6, Vascular Endothelial Growth Factor, Multi-Pathway Therapy

Copyright © 2026 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

视网膜静脉阻塞是导致视功能损害的常见血管疾病。虽然 RVO 的血栓发生机制符合血流动力学异常、血管壁损伤和高凝状态的 Virchow 三联征,但深层诱因源于缺血缺氧触发的炎症级联反应与血管内皮功能障碍[1]。当静脉回流受阻,视网膜陷入缺血缺氧状态,诱发大量炎症介质与血管活性因子释放从而破坏 BRB、加重黄斑水肿(Macular Edema, ME),还可能引发新生血管。临床上,抗 VEGF 药物虽为一线方案,但存在疗效波动及复发率高的瓶颈。研究发现[2],RVO 患者眼内 IL-6、白介素-8 (Interleukin-8, IL-8)及单核细胞趋化蛋白-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1, MCP-1)等炎症因子显著升高。其中,IL-6 凭借其在炎症放大、血栓形成及内皮损伤中的核心作用,及其与 VEGF 通路的紧密互作关系,成为病理研究的关键。深入解析 IL-6 与 VEGF 的互作关系,对于开发针对多通路的新颖治疗策略、突破单一靶点局限具有重要临床价值。

2. IL-6 和 VEGF 在 RVO 中的独立作用与机制

2.1. VEGF: 驱动血管渗漏与血管病理的主要推手

在缺氧环境中,VEGF 作为一种强力的内皮细胞特异性促分裂因子,扮演着关键角色,其核心功能在于驱动内皮细胞的增殖[3] [4]。内皮细胞表面的血管内皮生长因子受体 2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2, VEGFR-2)被 VEGF 激活并与之结合从而进一步激活 c-Src 信号通路,促使细胞内 Ca^{2+} 浓度升高。升高的 Ca^{2+} 作为共同信号枢纽,一方面在一氧化氮合酶(Nitric Oxide Synthase, NOS)的催化下

产生一氧化氮(Nitric Oxide, NO), 另一方面激活磷脂酶 A (Phospholipase A2, PLA2), 促进花生四烯酸释放, 并经环氧合酶转化为前列环素 I₂ (Prostaglandin I₂, PGI₂)。NO 激活下游的环磷酸鸟苷(Cyclic Guanosine monophosphate, cGMP)信号级联反应, 进而介导血管平滑肌的松弛, 而 PGI₂ 直接作用于血管舒张和通透性, 两条通路共同参与 VEGF 的促血管生成和血管高通透性作用[5] [6]。在 RVO 病理进程中, 缺血缺氧环境会诱导 VEGF 表达升高, 该因子不仅通过驱动内皮细胞肌动蛋白重排及紧密连接蛋白磷酸化来直接破坏 BRB, 还会与眼内炎症介质产生协同效应, 共同促进血管通透性增加, 从而加速 ME 的病理进展。值得注意的是, VEGF 不仅通过 VEGFR-2 介导新生血管, 还可削弱周细胞募集, 破坏血管成熟, 并与 NF- κ B 通路相关炎症因子相互作用, 形成正反馈循环, 进一步加剧血管渗漏与水肿[7]。

2.2. IL-6: 炎症放大与内皮功能障碍的枢纽

在调节造血过程、免疫反应及炎症发展中, IL-6 扮演着关键角色; 这种核心促炎因子主要源自巨噬细胞与活化 T 淋巴细胞的释放[8]。Yoshimura 等[9]首次大规模揭示了 IL-6、IL-8、MCP-1 为玻璃体视网膜疾病的共性炎症标志物。Kishimoto [10]指出, IL-6 能够诱导 IL-6 受体(Interleukin-6 Receptor, IL-6R)与糖蛋白(Glycoprotein 130, gp130)发生聚合并形成稳定的三聚体复合结构, 这一分子机制对于机体急性期反应的启动、炎症状态的干预以及免疫系统的稳态平衡至关重要。Rose-John 等[11]进一步阐明, 其信号转导主要通过经典信号和反式信号两种途径发挥作用: ① 经典信号: 与膜结合型 IL-6 受体(IL-6 Receptor, IL-6R)结合, 通过 JAK 激酶介导 gp130 磷酸化并活化 STAT3, 以及丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK)等反应路径, 参与急性期反应、组织修复及免疫调节, 其主要存在于肝细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、某些 T 细胞及上皮细胞等; ② 反式信号: 即使自身缺乏膜结合受体而仅具备 gp130 的细胞(如内皮细胞), 在 IL-6 与可溶性受体(Soluble IL-6 Receptor, sIL-6R)结合形成复合物后, 也能获得对该因子的感应能力, 进而激活后续的生物效应。该机制能够显著扩大其作用范围并触发更强烈的促炎效应, 包括紧密连接蛋白下调、氧化应激、凋亡和屏障功能障碍, 被认为是导致 BRB 破坏、微血管通透性增加及组织水肿形成的核心途径。Niu 等[12]系统揭示了, STAT3 可直接促进 VEGF 基因转录, 其作为多种酪氨酸激酶(包括 IL-6R)的共下游靶点, 提示 IL-6 与血管生成密切相关。Valle 等[13]的研究进一步观察到, IL-6 反式信号可增强 ROS 生成、细胞间粘分子 1 (Intercellular Adhesion Molecule 1, ICAM-1)表达与内皮细胞凋亡, 是视网膜微血管损伤与屏障破坏的重要分子基础。Alsaffar 等[14]通过 STAT3/细胞因子信号传导抑制因子 3 (Suppressor of Cytokine Signaling 3, SOCS3)信号轴调控 DNA 甲基化, 参与急性炎症及慢性血管损伤, 提出 NF- κ B 激活诱导 IL-6 表达, sIL-6R 介导反式信号增强 JAK/STAT 活性, 形成炎症正反馈; 其中 SOCS3 具有抑制性作用, 其缺失可加重血管渗漏和血栓形成。Martino 等[15]阐明了 STAT3 的持续激活导致长期通透性增加, 而 STAT3 敲低通过阻断酪氨酸 Y705 磷酸化依赖的转录活性可选择性抑制 IL-6 诱导的屏障损伤。

3. IL-6 与 VEGF 的互作机制: RVO 发病的关键驱动轴

在分子水平上, RVO 的病理过程兼具缺血缺氧与炎症反应, IL-6 与 VEGF 之间存在协同与正反馈关系: 局部组织因静脉回流受阻或灌注不足而陷入缺氧状态, 这直接触发了胞内缺氧诱导因子-1 α (Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha, HIF-1 α)的病理性积聚, 从而促进 VEGF、胎盘生长因子(Placental Growth Factor, PlGF)等促血管生成因子的表达, 增加血管通透性并促进新生血管形成; 与此同时, IL-6、IL-8、MCP-1、ICAM-1 等炎症因子通过增强白细胞黏附与趋化, 进一步加剧局部缺血和炎症反应, 从而诱导 VEGF 上调, 而 VEGF 又促进 ICAM-1、MCP-1 等炎症因子表达, 使炎症细胞募集增加, 反过来刺激更多 IL-6 产生, 形成“缺血 - 炎症 - 渗漏”的持续放大环路[16]。Chen 等[17]研究发现在 CRVO 继发新生血管性青

光眼患眼房水及循环血清中的 IL-6 与肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor-Alpha, TNF- α)浓度均呈现异常上调状态。Cohen 等[18]证实 IL-6 可诱导 VEGF 表达上调, 从而间接促进血管新生。Noma 等[8]报道 RVO 患者眼内液中 IL-6 和 VEGF 水平均升高, 并与非灌注区范围及黄斑水肿严重程度相关, 提示二者可能协同作用。

4. IL-6 水平与抗 VEGF 反应性的关联证据: 指导分层治疗

Noma 等[8]报道抗 VEGF 治疗前后房水中 IL-6 水平无明显变化的患者, RVO-ME 更容易复发, 进一步证明促炎细胞因子参与眼内新生血管形成过程。Shchuko 等[16]对 RVO 患者接受雷珠单抗玻璃体腔注射前后房水样本测量表明, 高 VEGF 及高 IL-6 等炎症因子可作为抗 VEGF 疗效不佳和视网膜缺血严重的预测指标, 提示此类患者可能需要早期联合激素或抗炎治疗。Mashima 等[19]在观察雷珠单抗对 CRVO 继发 ME 的临床疗效时发现, CRVO 患者房水 IL-6 水平显著升高, 并与房水闪光值显著正相关; 复发时 IL-6 再次升高, 提示其是反映炎症波动的重要标志物。Wei 等[20]对 BRVO 继发 ME 患者临床研究显示, 房水中 VEGF、IL-6、IL-8、MCP-1 水平均显著升高, 但在抗 VEGF 治疗后, 仅 VEGF 显著下降, 而 IL-6、IL-8、MCP-1 等炎症因子未出现明显变化。Munk 等[21]的临床研究表明, IL-6 在 RVO-ME 中是核心炎症驱动因子, 其水平显著升高并与视网膜中央厚度增厚、无灌注区扩大、高反射病灶等严重表型密切相关, 高 IL-6 患者对抗 VEGF 反应较弱, 且治疗后 IL-6 可能反弹, 因此其水平升高可用于预测抗 VEGF 疗效不佳和疾病复发。Sepah 等[22]对大型临床队列的回顾性分析表明, 基线房水 IL-6 水平较高的患者在抗 VEGF 单药治疗后视力改善显著较差, 且房水 IL-6 水平明显高于血清且两者无相关性, 表明 IL-6 主要来源于眼内局部炎症, 提示 IL-6 主导的炎症亚型可能对抗 VEGF 单药治疗不敏感。这些临床结果共同强调了 IL-6 在 RVO 病理中的持续作用, 为基于生物标志物的患者分层与多靶点个体化治疗提供了直接证据。

5. 从单靶点到双通路调控的新格局: 治疗策略探索

玻璃体腔注药治疗 RVO-ME 的现状: 抗 VEGF 为一线方案但需频繁注射, 糖皮质激素通过抑制核因子- κ B (Nuclear Factor- κ B, NF- κ B)与炎症因子进而修复屏障。Ren 等[23]提示联合雷珠单抗可进一步提升 BCVA 与 OCTA 血管密度。Carnevali 等[24]系统综述 50 项研究证实地塞米松(Dexamethasone, DEX)玻璃体植入剂可显著改善视力与中央视网膜厚度, 疗效 1 周显现并维持 3~6 个月, 年均注射次数仅约 2~3 次, 显著低于抗 VEGF 方案。Gkiala 等[25]对玻璃体内 DEX 植入剂 48 个月随访显示视力与视网膜结构持续改善。然而 Pandey 等[26]指出 DEX 短期疗效明显但 3 个月后下降。邓焱等[27]指出, 糖皮质激素治疗的主要限制为眼压升高与白内障发生, 曲安奈德(Triamcinolone Acetonide, TA)眼压升高率约 50%, DEX 约 22.8%~37%; 白内障发生随注射次数增加, 长期随访可达 66%。

法瑞西单抗(Faricimab)是首个获批的眼科双特异性抗体, 同时抑制 VEGF-A 和血管生成素 2 (Angiopoietin 2, Ang-2)。Ang-2 在缺血和炎症条件下表达上调, 导致周细胞丢失、内皮屏障破坏、血管通透性增加及炎症加重[28]。在 RVO 病理环境中, Ang-2 与 VEGF 可协同促进血管不稳定和新生血管形成, 但 Ang-2 也可独立于 VEGF 介导血管渗漏。法瑞西单抗通过双靶点机制, 在抑制 VEGF 介导的血管渗漏和新生血管的同时, 阻断 Ang-2 对血管稳定性的破坏作用[29]。在 RVO 相关 ME 治疗的 BALATON 和 COMINO III 期研究中, 法瑞西单抗证实了与阿柏西普相当的疗效, 并显著延长了给药间隔, 使超过半数患者达到 Q12-16W 的治疗间隔[30]。这一成功范例证明了多通路联合干预在 RVO 治疗中的可行性和优势, 为针对其他关键病理通路(如 IL-6 通路)的双靶点药物开发提供了重要借鉴。

与抗 Ang-2/VEGF 策略不同, 抗 IL-6/VEGF 双靶点策略旨在同时阻断炎症级联反应和血管渗漏, 从

根本上打破 IL-6 与 VEGF 的正反馈环路。鉴于前述临床证据显示高 IL-6 水平与抗 VEGF 治疗抵抗密切相关, 开发能够同时靶向这两条通路的药物具有重要临床意义。目前, 由 Kodiak Sciences 公司开发的 KSI-501 是处于临床开发阶段的首个抗 IL-6/VEGF 双特异性抗体生物聚合物偶联物。KSI-501 通过可溶性诱饵受体抑制 VEGF-A 和 PlGF 与其受体的结合, 同时通过抗体结合可溶性 IL-6 阻断其与膜结合型和可溶性 IL-6 受体的相互作用[31]。体外细胞实验表明, KSI-501 双重抑制 VEGF 和 IL-6 可显著优于单独抑制任一靶点, 在恢复内外 BRB 功能和改善细胞形态方面表现出协同效应[32]。该药物目前正在糖尿病黄斑水肿患者中进行 I 期临床试验, 未来有望扩展至 RVO 等其他视网膜血管疾病的治疗。相较于抗 Ang-2/VEGF 策略主要针对血管稳定性和渗漏, 抗 IL-6/VEGF 策略更侧重于抑制炎症驱动的病理过程, 可能对炎症主导型或抗 VEGF 治疗抵抗的 RVO 患者具有独特优势。

6. IL-6 通路抑制剂的临床转化进展: 精准抗炎的潜力

IL-6 与 VEGF 的互促关系明确提示, 靶向 IL-6 通路是解决抗 VEGF 治疗抵抗的重要策略。目前抑制 IL-6 信号的药物主要分为两大类: 靶向 IL-6R 的单克隆受体抗体和直接中和 IL-6 配体的抗体, 前者包括托珠单抗(Tocilizumab, TCZ)、萨瑞鲁单抗(Sarilumab)、萨特利珠单抗(Satralizumab)以及双特异性抗体 ALX-0061, 通过阻断 IL-6 与 mIL-6R 及 sIL-6R 的结合, 从而同时抑制经典与反式信号过程, 避免炎症级联放大及 STAT3 持续激活; 后者代表药物, 如司妥昔单抗(Siltuximab)、西鲁库单抗(Sirukumab)、克拉扎基单抗(Clazakizumab), 通过直接结合游离 IL-6, 使其无法与受体复合并终止信号传递。更具选择性的策略是可溶性糖蛋白 130 融合蛋白(Soluble Glycoprotein 130 Fc, sgp130 Fc), Valle 等[13]的细胞实验结果提出了可仅抑制 sIL-6R 介导的反式信号, 而保留经典信号在免疫稳态和组织修复中的生理作用的 sgp130 Fc, 表现为特异性降低 STAT3 磷酸化、抑制氧化应激及黏附分子表达, 并显著改善内皮屏障功能。

现有研究普遍认为, IL-6 抑制剂在眼部炎症及黄斑水肿治疗中具有明确潜力, 但安全性和给药方式仍是影响其推广的重要因素。玻璃体腔注射固有的感染性眼内炎发生率约为 0.028% 至 0.056% [33], 然而, 由于眼内给药的全身暴露量极低, 这一风险可能较全身用药显著降低。多项研究表明, IL-6 通过 STAT3 通路对视网膜神经节细胞(Retinal Ganglion Cell, RGC)具有神经保护作用。Chidlow 等[34]和 Leibinger 等[35]的研究证实, IL-6 缺失会抑制视神经损伤后的轴突再生, 而玻璃体腔注射外源性 IL-6 可促进轴突再生。Wareham 等[36]进一步证实 IL-6 在维持 RGC 轴突微管稳定性和轴突转运功能中发挥重要作用。因此, 长期抑制眼内 IL-6 信号是否会对 RGC 存活和功能产生不利影响, 需要在临床前和临床研究中进行审慎评估。参照现有玻璃体腔注药经验, 可能出现的局部反应包括: 注射部位结膜下出血、一过性眼压升高、玻璃体混浊、视网膜脱离等。虽然眼内给药的全身暴露量远低于静脉或皮下给药, 但仍需考虑 IL-6 抑制剂的全身安全性特征, 尤其在需要重复注射的慢性疾病治疗中。Sharma 等[30]强调全身给药 IL-6 抑制剂可能增加感染风险、中性粒细胞减少、血脂异常和肝功能异常。Xie 等[37]的研究提示 IL-6 和 JAK 通路抑制剂可能通过影响肠道屏障功能或免疫防御机制增加下消化道穿孔风险, 虽然罕见, 但下消化道穿孔是 IL-6 抑制剂的严重潜在风险, 尤其在同时使用非甾体抗炎药(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs)或糖皮质激素的患者中。综上, 未来开发眼内 IL-6 抑制剂时, 需综合评估其对视网膜神经元的潜在影响, 并在临床试验中建立完善的安全性监测方案, 特别关注感染、血液学指标和肝功能变化。选择性反式信号抑制剂(如 sgp130 Fc)可能通过保留经典信号的生理功能而具有更优的安全性特征, 值得进一步探索。

虽然缺乏针对 RVO 的临床试验, 但 IL-6 抑制剂在治疗炎症性黄斑水肿中已取得积极成果。近年来大量研究证实 IL-6 抑制剂在葡萄膜炎及黄斑水肿治疗中的显著价值。STOP-Uveitis 与 APTITUDE 研究表明, 托珠单抗能够改善非感染性葡萄膜炎患者视力和黄斑厚度, 提示托珠单抗可能通过抑制 IL-6 通路减

轻视网膜血管渗漏。随后, Karkhur 等[38]及 Valle 等[13]的研究证实 IL-6 转信号在内皮炎症及血视网膜屏障破坏中的关键作用, 提示选择性抑制转信号, 如可溶性 gp130-Fc 融合蛋白(sgp130Fc), 具有更精准的治疗潜力。Kang 等[39]的综述进一步说明 IL-6 抑制剂已广泛用于炎症性疾病和眼科领域。石丹丹等[40]在动物实验中验证 sgp130 Fc 可降低 IL-6、TNF- α 等促炎因子水平。Yang 等[41]综述显示 IL-6 抑制剂在多种病因导致的 ME 中疗效显著, 且回顾性对比研究证实, 托珠单抗治疗黄斑水肿的完全缓解率高达 35.8%, 显著优于传统的 TNF- α 抑制剂组。Abramowicz 等[42]的临床观察表明, 托珠单抗与沙利鲁单抗可快速改善难治性 CME 并减少激素依赖。Cao 等[43]最新的系统综述显示, 托珠单抗在难治性非感染性葡萄膜炎(Non-Infectious Uveitis, NIU)中总体有效率达 83.3%, 成为抗 TNF- α 失败患者的重要替代方案。整体而言, 上述研究共同证明 IL-6 抑制剂是治疗难治性眼内炎症与 ME 的前景策略, 尤其在转信号精准阻断方向显示出未来发展优势。

7. 总结与展望

综上所述, RVO 继发 ME 是 IL-6 与 VEGF 互作驱动的“炎症 - 血管通透性失衡”的典型特征。在这一过程中, IL-6 介导的 JAK/STAT3 活化促使紧密连接结构解体、BRB 功能受损, 并驱动下游促血管因子如 VEGF 的持续输出; 同时, 缺氧状态下升高的 VEGF 又反向放大内皮通透性与局部炎症反应, 形成自我强化的循环。临床证据显示, 高眼内 IL-6 水平可预测单靶点抗 VEGF 治疗的局限性, 未来 RVO 的治疗模式将向基于生物标志物的分型管理和多通路联合调控发展。值得注意的是, 目前多通路治疗策略已取得重要进展: 作用于 Ang-2/VEGF 的法瑞西单抗的成功获批, 证明了双靶点干预在视网膜血管疾病中的可行性和临床价值; 而针对 IL-6/VEGF 双靶点的新型药物(如 KSI-501)正在积极开发中, 有望为炎症主导型或抗 VEGF 治疗抵抗的患者提供新的治疗选择。然而, 鉴于 IL-6 在视网膜神经元中的神经保护作用, 未来在开发眼内 IL-6 抑制剂时需审慎评估其对视网膜神经节细胞的长期影响。展望未来, 探索抗 VEGF 药物与 IL-6 通路抑制剂(尤其是选择性反式信号抑制剂如 sgp130 Fc)的联合或序贯应用, 将可能实现对血管渗漏、血管不稳定和慢性炎症的全面控制, 最终减轻患者的治疗负担, 改善视力预后。

基金项目

四川省科学技术厅(NO. 2024YFFK0164)。

参考文献

- [1] Hirano, Y., Suzuki, N., Tomiyasu, T., Kurobe, R., Yasuda, Y., Esaki, Y., *et al.* (2021) Multimodal Imaging of Microvascular Abnormalities in Retinal Vein Occlusion. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 405. <https://doi.org/10.3390/jcm10030405>
- [2] Wang, X., Wang, L., Li, X., Liu, S. and Liu, B. (2023) Characteristics of Hematologic Parameters in Young Patients with Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmic Research*, **66**, 1096-1103. <https://doi.org/10.1159/000531824>
- [3] Xia, P., Aiello, L.P., Ishii, H., Jiang, Z.Y., Park, D.J., Robinson, G.S., *et al.* (1996) Characterization of Vascular Endothelial Growth Factor's Effect on the Activation of Protein Kinase C, Its Isoforms, and Endothelial Cell Growth. *Journal of Clinical Investigation*, **98**, 2018-2026. <https://doi.org/10.1172/jci119006>
- [4] Wu, L., Mayo, L.D., Dunbar, J.D., Kessler, K.M., Baerwald, M.R., Jaffe, E.A., *et al.* (2000) Utilization of Distinct Signaling Pathways by Receptors for Vascular Endothelial Cell Growth Factor and Other Mitogens in the Induction of Endothelial Cell Proliferation. *Journal of Biological Chemistry*, **275**, 5096-5103. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.7.5096>
- [5] He, H., Venema, V.J., Gu, X., Venema, R.C., Marrero, M.B. and Caldwell, R.B. (1999) Vascular Endothelial Growth Factor Signals Endothelial Cell Production of Nitric Oxide and Prostacyclin through Flk-1/KDR Activation of C-SRC. *Journal of Biological Chemistry*, **274**, 25130-25135. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.35.25130>
- [6] Wu, H.M., Huang, Q., Yuan, Y. and Granger, H.J. (1996) VEGF Induces No-Dependent Hyperpermeability in Coronary Venules. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **271**, H2735-H2739.

- <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1996.271.6.h2735>
- [7] Noma, H., Yasuda, K. and Shimura, M. (2020) Cytokines and Pathogenesis of Central Retinal Vein Occlusion. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 3457. <https://doi.org/10.3390/jcm9113457>
- [8] Noma, H., Funatsu, H., Yamasaki, M., Tsukamoto, H., Mimura, T., Sone, T., *et al.* (2006) Aqueous Humour Levels of Cytokines Are Correlated to Vitreous Levels and Severity of Macular Oedema in Branch Retinal Vein Occlusion. *Eye*, **22**, 42-48. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6702498>
- [9] Yoshimura, T., Sonoda, K., Sugahara, M., Mochizuki, Y., Enaida, H., Oshima, Y., *et al.* (2009) Comprehensive Analysis of Inflammatory Immune Mediators in Vitreoretinal Diseases. *PLOS ONE*, **4**, e8158. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008158>
- [10] Kishimoto, T. (2010) IL-6: From Its Discovery to Clinical Applications. *International Immunology*, **22**, 347-352. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxq030>
- [11] Rose-John, S. (2012) IL-6 Trans-Signaling via the Soluble IL-6 Receptor: Importance for the Pro-Inflammatory Activities of IL-6. *International Journal of Biological Sciences*, **8**, 1237-1247. <https://doi.org/10.7150/ijbs.4989>
- [12] Niu, G., Wright, K.L., Huang, M., Song, L., Haura, E., Turkson, J., *et al.* (2002) Constitutive Stat3 Activity Up-Regulates VEGF Expression and Tumor Angiogenesis. *Oncogene*, **21**, 2000-2008. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205260>
- [13] Valle, M.L., Dworshak, J., Sharma, A., Ibrahim, A.S., Al-Shabrawey, M. and Sharma, S. (2019) Inhibition of Interleukin-6 Trans-Signaling Prevents Inflammation and Endothelial Barrier Disruption in Retinal Endothelial Cells. *Experimental Eye Research*, **178**, 27-36. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2018.09.009>
- [14] Alsaffar, H., Martino, N., Garrett, J.P. and Adam, A.P. (2018) Interleukin-6 Promotes a Sustained Loss of Endothelial Barrier Function via Janus Kinase-Mediated STAT3 Phosphorylation and De Novo Protein Synthesis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **314**, C589-C602. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00235.2017>
- [15] Martino, N., Ramos, R.B., Chuy, D., Tomaszek, L. and Adam, A.P. (2022) SOCS3 Limits Endotoxin-Induced Endothelial Dysfunction by Blocking a Required Autocrine Interleukin 6 Signal in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **323**, C556-C569.
- [16] Zlobin, I., Shchuko, A., Iureva, T., Ostanin, A., Chernykh, E. and Mikhalevich, I. (2015) Intraocular Cytokines in Retinal Vein Occlusion and Its Relation to the Efficiency of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy. *Indian Journal of Ophthalmology*, **63**, 905-911. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.176031>
- [17] Chen, K.H., Wu, C.C., Roy, S., Lee, S.M. and Liu, J.H. (1999) Increased Interleukin-6 in Aqueous Humor of Neovascular Glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **40**, 2627-2632.
- [18] Cohen, T., Nahari, D., Cerem, L.W., Neufeld, G. and Levi, B. (1996) Interleukin 6 Induces the Expression of Vascular Endothelial Growth Factor. *Journal of Biological Chemistry*, **271**, 736-741. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.2.736>
- [19] Mashima, A., Noma, H., Yasuda, K., Goto, H. and Shimura, M. (2019) Anti-vascular Endothelial Growth Factor Agent Reduces Inflammation in Macular Edema with Central Retinal Vein Occlusion. *Journal of Inflammation*, **16**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/s12950-019-0214-2>
- [20] Wei, Q., Sun, T., Wan, Z., *et al.* (2020) Cytokine and Chemokine Profile Changes in Patients after Intravitreal Conbercept Injection for Center Macular Edema Due to Branch Retinal Vein Occlusion. *American Journal of Translational Research*, **12**, 4001-4008.
- [21] Munk, M.R., Ceklic, L., Stillenmunkes, R., Chaudhary, V., Waheed, N., Chhablani, J., *et al.* (2024) Integrated Assessment of OCT, Multimodal Imaging, and Cytokine Markers for Predicting Treatment Responses in Retinal Vein Occlusion Associated Macular Edema: A Comparative Review of Anti-VEGF and Steroid Therapies. *Diagnostics*, **14**, Article 1983. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14171983>
- [22] Sepah, Y.J., Do, D.V., Mesquida, M., *et al.* (2024) Aqueous Humour Interleukin-6 and Vision Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy. *Eye*, **38**, 1755-1761.
- [23] Ren, F., Gong, H., Zhang, H., *et al.* (2023) Evaluating the One-Year Efficacy of Combined Anti-VEGF and Dexamethasone Implant Treatment for Macular Edema in Retinal Vein Occlusions. *Medical Science Monitor*, **29**, e939277. <https://doi.org/10.12659/MSM.939277>
- [24] Carnevali, A., Bacherini, D., Metrangolo, C., Chiosi, F., Viggiano, P., Astarita, C., *et al.* (2024) Long Term Efficacy and Safety Profile of Dexamethasone Intravitreal Implant in Retinal Vein Occlusions: A Systematic Review. *Frontiers in Medicine*, **11**, Article 1454591. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1454591>
- [25] Gkiala, A., Agapitou, C., Dimitriou, E., Haidich, A., Tziola, T., Theodossiadi, P., *et al.* (2025) Intravitreal Dexamethasone Implant for Patients with Central Retinal Vein Occlusion: Four-Year Outcomes in a Real-World Study. *Cureus*, **17**, e80391. <https://doi.org/10.7759/cureus.80391>
- [26] Pandey, L., Phogat, J., Dahiya, M., Verma, R., P., A. and Dhull, V.K. (2022) The Efficacy of Intravitreal Dexamethasone Implant for Branch Retinal Vein Occlusion Related Macular Edema. *International Journal of Community Medicine and Public Health*, **9**, 3219-3224. <https://doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20222027>

- [27] 邓焱, 于兰. 玻璃体腔注药治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(11): 1263-1271.
- [28] Chaudhary, V., Mar, F., Amador, M.J., Chang, A., Gibson, K., Joussem, A.M., *et al.* (2024) Emerging Clinical Evidence of a Dual Role for Ang-2 and VEGF-A Blockade with Faricimab in Retinal Diseases. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **263**, 1239-1247. <https://doi.org/10.1007/s00417-024-06695-4>
- [29] Jing, Y. and Li, D. (2025) Faricimab for Retinal Vein Occlusion: A Review of Current Evidence and Future Perspectives. *Frontiers in Pharmacology*, **16**, Article 1646806. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1646806>
- [30] Sharma, S. (2021) Interleukin-6 Trans-Signaling: A Pathway with Therapeutic Potential for Diabetic Retinopathy. *Frontiers in Physiology*, **12**, Article 689429. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.689429>
- [31] Williams, K., Rodriguez, M., Fischer, W.N., *et al.* (2023) Biological Benefits of KSI-501: Novel Bispecific Anti-Inflammatory and Anti-Angiogenic Therapy for the Treatment of Both Retinal Vascular and Inflammatory Diseases. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, **64**, 2215.
- [32] Wykoff, C.C., Janer, D., Zawadzki, R., *et al.* (2024) KSI-501: A Bispecific Fusion Protein Antibody Inhibiting Both Interleukin-6 and Vascular Endothelial Growth Factor. First-In Human-Trial Results of Multiple Ascending Doses in Patients with Diabetic Macular Edema. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, **65**, 6252.
- [33] Merani, R., Johnson, M.W., McCannel, C.A., Flynn, H.W., Scott, I.U. and Hunyor, A.P. (2022) Clinical Practice Update: Management of Infectious Endophthalmitis after Intravitreal Anti-VEGF Injection. *Journal of VitreoRetinal Diseases*, **6**, 443-451. <https://doi.org/10.1177/24741264221116487>
- [34] Chidlow, G., Wood, J.P.M., Ebnetter, A. and Casson, R.J. (2012) Interleukin-6 Is an Efficacious Marker of Axonal Transport Disruption during Experimental Glaucoma and Stimulates Neuritogenesis in Cultured Retinal Ganglion Cells. *Neurobiology of Disease*, **48**, 568-581. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.07.026>
- [35] Leibinger, M., Müller, A., Gobrecht, P., Diekmann, H., Andreadaki, A. and Fischer, D. (2013) Interleukin-6 Contributes to CNS Axon Regeneration Upon Inflammatory Stimulation. *Cell Death & Disease*, **4**, e609-e609. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.126>
- [36] Wareham, L.K., Echevarria, F.D., Sousa, J.L., Konlian, D.O., Dallas, G., Formichella, C.R., *et al.* (2021) Interleukin-6 Promotes Microtubule Stability in Axons via Stat3 Protein-Protein Interactions. *iScience*, **24**, Article ID: 103141. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103141>
- [37] Xie, F., Yun, H., Bernatsky, S. and Curtis, J.R. (2016) Brief Report: Risk of Gastrointestinal Perforation among Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib, Tocilizumab, or Other Biologic Treatments. *Arthritis & Rheumatology*, **68**, 2612-2617. <https://doi.org/10.1002/art.39761>
- [38] Karkhur, S., Hasanreisoglu, M., Vigil, E., Halim, M.S., Hassan, M., Plaza, C., *et al.* (2019) Interleukin-6 Inhibition in the Management of Non-Infectious Uveitis and Beyond. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection*, **9**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1186/s12348-019-0182-y>
- [39] Kang, S., Narazaki, M., Metwally, H. and Kishimoto, T. (2020) Historical Overview of the Interleukin-6 Family Cytokine. *Journal of Experimental Medicine*, **217**, e20190347. <https://doi.org/10.1084/jem.20190347>
- [40] 石丹丹, 蒋素芳, 王茜, 等. IL-6 反式信号传导通路抑制剂 sgp130Fc 抑制脓毒症小鼠炎性反应及调节免疫细胞[J]. 基础医学与临床, 2022, 42(12): 1895-1899.
- [41] Yang, J.Y., Goldberg, D. and Sobrin, L. (2023) Interleukin-6 and Macular Edema: A Review of Outcomes with Inhibition. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 4676. <https://doi.org/10.3390/ijms24054676>
- [42] Abramowicz, S., Kamgang Semeu, P., Nubourgh, I., Postelmans, L. and Willermain, F. (2024) Tocilizumab for Cystoid Macular Edema Secondary to Retinitis Pigmentosa. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection*, **14**, Article No. 47. <https://doi.org/10.1186/s12348-024-00430-0>
- [43] Cao, H., Bian, K., Ma, C., Zhang, N. and Ma, X. (2025) Tocilizumab for Non-Infectious Uveitis: A Systematic Review. *Journal of Inflammation Research*, **18**, 13117-13138. <https://doi.org/10.2147/jir.s533011>