

# 趋化因子与糖尿病视网膜病变

李晶晶, 朱 鸿, 施彩虹

基金项目: 中国上海市科委自然科学基金资助项目 (No. 10ZR1418500); 中国上海市重点学科建设资助项目 (No. S30205)

作者单位: (201900) 中国上海市, 上海交通大学医学院附属第三人民医院眼科

作者简介: 李晶晶, 在读硕士研究生, 研究方向: 糖尿病视网膜病变。

通讯作者: 施彩虹, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 糖尿病视网膜病变. schhys@yahoo. com. cn

收稿日期: 2010-10-08 修回日期: 2010-11-22

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5123. 2011. 01. 030

李晶晶, 朱鸿, 施彩虹. 趋化因子与糖尿病视网膜病变. 国际眼科杂志 2011; 11(1): 91-93

## Chemokines and diabetic retinopathy

Jing-Jing Li, Hong Zhu, Cai-Hong Shi

**Foundation items:** Natural Science Foundation of Shanghai, China (No. 10ZR1418500); Shanghai Leading Academic Discipline Project, China (No. S30205)

Department of Ophthalmology, No. 3 People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201900, China

**Correspondence to:** Cai-Hong Shi. Department of Ophthalmology, No. 3 People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201900, China. schhys@yahoo. com. cn

Received: 2010-10-08 Accepted: 2010-11-22

## Abstract

• With the increment of diabetic patients, diabetic eye disease and its complications, especially diabetic retinopathy (DR), are the major causes of blindness. Besides the initiative of hyperglycemia, the complex network system composed of multiple cytokines causes the breakdown of blood-retinal barrier (BRB) and neovascularization, which is the pathologic basis of the development of DR. This thesis is mainly about the progress of research on the relations between chemokines and DR.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; cytokines; chemokines

Li JJ, Zhu H, Shi CH. Chemokines and diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int J Ophthalmol)* 2011; 11(1): 91-93

## 摘要

随着全球糖尿病患者的增多, 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 已成为世界性致盲原因之一, 除了高血糖这一始动因素外, 多种细胞因子构成复杂网络系统导致血-视网膜屏障 (blood-retinal barrier, BRB) 的破坏及新生血管的生成, 是维持糖尿病视网膜病变发生发展的主要病理基础, 我们主要就众多细胞因子中的趋化因子与 DR 发病关系的研究进展进行综述。

**关键词:** 糖尿病视网膜病变; 细胞因子; 趋化因子

## 0 引言

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是一种极具视力威胁的糖尿病微血管并发症<sup>[1]</sup>, 其发生略早于糖尿病肾病的发生<sup>[2]</sup>, 其基本病理过程表现为微循环障碍, 病理特征为视网膜新生血管形成和血-视网膜屏障破坏。长期的高血糖导致血管内皮损伤, 细胞黏附分子活化, 白细胞淤积和一系列细胞因子活化, 缺氧诱导的细胞因子表达增加<sup>[3-6]</sup>。在广泛的视网膜缺血阶段, 视网膜内巨噬细胞自发激活, 产生大量的生长因子、趋化因子, 同时也产生一些内皮细胞生长抑制因子, 它们的共同作用在对 DR 的发生和发展起着关键作用<sup>[7]</sup>, 这其中趋化因子发挥了重要作用。我们主要就其中的趋化因子与 DR 的发病关系进行综述。

## 1 趋化因子的分类

趋化因子 (chemokine) 是一系列结构相似、分子量约 8~10 具有趋化功能的细胞因子。目前已知的趋化因子达 50 余种, 它们均含有 4 个半胱氨酸, 并可形成一个或两个内部二硫键。根据其分子内二硫键的实际数量和空间位置分布的不同分为四个亚族: (1) CXC 亚族 ( $\alpha$  亚族), CXC 族趋化因子可根据其第一个半胱氨酸前是否具有 ELR 序列而分为 ELR<sup>+</sup> 和 ELR<sup>-</sup> 两类, 其中绝大多数 ELR<sup>+</sup> CXC 趋化因子能够直接趋化内皮细胞促进血管的生成<sup>[8]</sup>, 包括白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8)、生长相关基因 (growth-related gene, GRO)、上皮中性粒细胞活化剂-78 (epithelial neutrophil-activating peptide, ENA-78)、粒细胞趋化蛋白-2 (granulocyte chemotactic protein, GCP-2)、中性粒细胞趋化蛋白 2 (neutrophil-activating protein, NAP-2)、基质细胞衍生因子-1 (stromal cell-derived factor, SDF-1) 等; 而 ELR<sup>-</sup> CXC 趋化因子则对血管的生成起抑制作用<sup>[8]</sup>, 包括血小板因子 (platelet factor, PF-4)、干扰素诱导蛋白 10 (interferon  $\gamma$ -inducible protein, IP-10)、IFN- $\gamma$  诱导的单核因子 (monokine induced by IFN- $\gamma$ , MIG)、白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2)、白细胞介素 18 (interleukin-18, IL-18) 等。 (2) CC 亚族 ( $\beta$  亚族), 主要成员有单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein, MCP-1)、受激活调节正常 T 细胞表达和分泌因子 (regulated upon activation normal T cell expressed and secreted, RANTES) 等。 (3) C 亚族 ( $\gamma$  亚族), 成员为 Lymphotactin  $\alpha/\beta$ 。 (4) CX3C 亚族 ( $\delta$  亚族), 如 Fractalkine。 1998 年 Baggiolini 根据趋化因子生物学活性差异将其分为两类<sup>[9]</sup>: a: 炎性趋化因子, 指在炎症反应中被诱导产生, 并被多种因子刺激上调, 包括: MIP-1, RANTES, MCP, IL-8, IP-10, Mig, I-TAC 等。 b: 组成性趋化因子, 履行“家居”功能, 包括巨噬细胞源性趋化因子 (macrophage-derived chemokine, MDC)、胸腺及活化调

节的趋化因子(thymus and activation-regulated chemokine, TRAC), SDF-1等。趋化因子受体是一类介导趋化因子行使功能的GTP-蛋白耦连的跨膜受体(GPCR),有近20种,主要表达于中性粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞表面,亦可表达于上皮细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞等结构细胞。Lee等<sup>[10]</sup>通过对DR患者外周血的研究,发现随着DR病程的进展多种趋化因子的表达是升高的。

## 2 主要相关的趋化因子与DR

### 2.1 炎性趋化因子与DR

**2.1.1 IL-8** IL-8是一种由72个氨基酸残基组成的低量蛋白质(8~10kD),在体内主要来源于单核细胞、巨噬细胞、T细胞、血管内皮细胞等,它通过激活和趋化中性粒细胞、T淋巴细胞和嗜碱性粒细胞,参与各种非特异性炎症反应<sup>[11]</sup>,其受体为CXCR1。局部IL-8水平升高可能通过趋化内源性白细胞,使其释放活性细胞因子而诱导血管生成,从而参与增生性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)的发生和发展。IL-8在DR患者外周血中的表达高于正常人且与DR病程呈正相关<sup>[12]</sup>,尤其在PDR患者外周血中表达明显升高。Dogany等<sup>[13]</sup>认为PDR患者血清中IL-8高于糖尿病非增生性视网膜病变者;糖尿病无视网膜病变者IL-8高于非糖尿病患者(对照组)。

**2.1.2 PF-4** PF-4属于ELR趋化因子并具有很强的抗血管生成作用,其与受体CXCL-4结合,可抑制成纤维细胞生长因子2(fibroblast growth factor, FGF-2)的聚合及阻止其与血管内皮细胞黏附。PF-4能非特异地阻断血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)与其受体结合,抑制内皮细胞增殖、游走,阻止新生血管形成。

**2.1.3 IP-10** IP-10也属于ELR趋化因子重要成员,主要来源于单核/巨噬细胞和T淋巴细胞,受体为CXCR3,能促进活化辅助性T细胞的迁移,与自身免疫状态有关,加速胰岛炎的形成,促进1型糖尿病的发生,研究发现其患儿血清IP-10水平明显高于正常对照组且随着MCP-1的升高而升高<sup>[14]</sup>。MCP-1, IP-10以及SDF-1可能参与增生性玻璃体视网膜病变的发病机制<sup>[15]</sup>,阻断其及其受体可以阻止眼内血管增生。

**2.1.4 GRO** GRO属于CXC亚组的趋化因子,包括GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$ ,其受体为CXCR2,它是一种与炎症和生长调节相关的细胞因子,具有轻强的趋化中性粒细胞诱导其聚集的作用,其在视网膜局部参与炎症反应,引起血-视网膜屏障破坏。血管内皮细胞生长因子能诱导GRO产生增加,作用于血管内皮细胞,促进新生血管形成<sup>[16]</sup>。路春等<sup>[17]</sup>研究发现,同无DR的DM病例对照组相比,早期DR病例组中GRO, ENA-78, RANTES等因子的表达水平是上升的。

**2.1.5 ENA-78** ENA-78由78个氨基酸组成,结构上与IL-8相似,同属于CXC亚族的趋化因子,受体为CXCL5。上皮细胞、单核细胞、巨噬细胞等在脂多糖, IL-1, TNF- $\alpha$ 等炎症介质诱导下释放ENA-78。其具有趋化和激活中性粒细胞,促进中性粒细胞附壁及渗出,并延迟其凋亡,进而促进其分泌更多生长因子与细胞因子,具有多重调节和免疫叠加作用,上调黏附分子E-选择蛋白,细胞间黏附分子-1等的表达。ENA-78是重要的血管生成促进因子,可直接促进新生血管生成,也可以通过趋化中性粒细胞到达病灶,使之产生VEGF,间接促进新生血管生成。Reverter

等<sup>[18]</sup>研究发现DR患者玻璃体液中ENA-78蛋白表达水平同DR的活动正相关。

**2.1.6 MCP-1** MCP-1作为CC类细胞趋化因子超家族的一员,其受体为CCR2。可诱导单核细胞、血管内皮细胞表达黏附因子,增加粒细胞的黏附,导致血管闭塞、微血栓形成及进一步的血管损伤;趋化激活单核巨噬细胞产生TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ ,破坏血-视网膜屏障,提高其血管通透性,刺激血管外基质过量产生和血管内皮细胞的增生,导致眼内新生血管形成等。Hattori等<sup>[19]</sup>认为糖化白蛋白(Gly-Alb)可增加MCP-1的表达,刺激血管平滑肌细胞的生长和迁移。Harada等<sup>[20]</sup>研究发现在PDR的视网膜外膜中MCP-1mRNA的表达明显高于正常组。

**2.1.7 RANTES** RANTES是由T细胞产生的分子质量为8kD的小分子蛋白质,属于CC亚族趋化因子家族中的一员,可与CCR1, CCR3及CCR5结合,通过趋化炎症因子,在视网膜局部引起炎症反应,血管损伤,参与早期的视网膜病变,对糖尿病前期及并发症的发生发展起着重要的作用。RANTES的分泌受到多种因素的调节,很多被证实DR中高表达的因子对其有正性的调节作用。Meleth等<sup>[21]</sup>研究发现与正常对照组相比,DR患者血清中RANTES浓度升高,高浓度葡萄糖(20mmol/L)条件下糖化白蛋白诱导视网膜色素上皮细胞分泌RANTES增加,引起白细胞的浸润、血管的损伤、新血管的生成,DR组织中IL-8, MCP-1浓度的增加,可一步激活NF-KB,进而提高RANTES的表达,PPAR-1可能通过NF-KB途径对RANTES表达起抑制作用<sup>[22]</sup>。

**2.1.8 Fractalkine** Fractalkine是目前CX3C类趋化因子中唯一成员,由373个氨基酸组成的大分子蛋白,含有多个结构域。在结构上Fractalkine与诸如CXCLs, CCLs和XCLs等其他趋化因子不同,它有膜结合型和分泌型两种形式,其受体为CX3CR1。Fractalkine具有趋化功能,参与白细胞特别是吞噬细胞和淋巴细胞的游走和活化,同时又表现黏附作用,介导细胞间黏附,还可以激活血管活性氧簇使NO生物利用度下降而诱导血管功能异常,其在糖尿病肾病,动脉粥样硬化的发病以及细胞因子的表达中起到一定作用。

## 2.2 组成性趋化因子与糖尿病视网膜病变

**2.2.1 SDF-1** SDF-1属于内分泌型CXC趋化蛋白超家族,包括SDF-1 $\alpha$ 和SDF-1 $\beta$ 两种同分异构体,其唯一受体为CXCR4,在PDR与PVR增生膜内均有表达。SDF-1是白细胞、造血干细胞等的趋化因子,还可能有召集视网膜星形胶质细胞的作用,后者可作为血管新生的支架,进而促进视网膜新生血管的形成。Abu等<sup>[23]</sup>研究发现PVR增生膜内存在CXCR4阳性细胞, SDF-1/CXCR4生物轴可以独立诱导新生血管的形成<sup>[24]</sup>,其通过促进EPCs和炎症细胞沿SDF-1的浓度梯度发生迁移、增殖、归巢并抑制EPCs的凋亡,进而促进病理性新生血管的生长,Butler等<sup>[25]</sup>报道SDF-1参与糖尿病视网膜新生血管的形成,玻璃体中的SDF-1浓度与PDR患者眼部病变的严重程度成正比,同时通过动物模型实验表明采取玻璃体腔内注射外源性SDF-1能明显地促进视网膜新生血管生成,而注射SDF-1中和抗体则可阻止新生血管形成。

**2.2.2 MDC** MDC在人体中由位于16号染色体的CCL22基因编码,由树突状细胞和巨噬细胞分泌产生,为CCR4的内源性配体,对T淋巴细胞、B淋巴细胞和树突状细胞的分化、发育、增殖和定位起重要的调控作用。CCR4

在人类过敏性皮炎、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病和糖尿病等发病时表达异常。

**2.2.3 TRAC** 编码 TRAC 的基因位于人 16 号染色体,与 CCR4 受体特异性结合可诱导 T 细胞的趋化作用。多表达于胸腺中,但只短暂地存在于植物血凝素刺激的外周血单核细胞中。目前仅限于 CCR4 与糖尿病之间的研究,至于其上游的 TRAC 与糖尿病的关系鲜有研究。

### 3 小结

综上所述,DR 是一种众多炎症细胞因子参与的复杂网络系统,以 IL-8, SDF-1, MCP-1 等为代表的趋化因子在 DR 中表达是升高的,其在高血糖、低氧以及其他细胞因子等的诱导下表达增加并引发视网膜局部炎症反应,进而引起血-视网膜屏障破坏和新生血管生成,在 DR 的始发阶段起到了主导作用。研究该趋化因子网络,寻找其中的关键因子,阻断其受体或抑制其表达以阻止或延缓这一病变发展的研究,将对 DR 患者的治疗及预后起到重要意义。

### 参考文献

- 1 Abhary S, Hewitt AW, Burdon KP, *et al.* A systematic meta-analysis of genetic association studies for diabetic retinopathy. *Diabetes* 2009;58(9):2137-2147
- 2 施彩虹,朱鸿. 尿白蛋白在糖尿病视网膜病变患者不同时期的变化及应用价值分析. *眼视光学杂志* 2008;10(4):262-265
- 3 Chibber R, Ben-Mahmud BM, Chibber S, *et al.* Leukocytes in diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev* 2007;3(1):3-14
- 4 Shibuya M. Differential roles of vascular endothelial growth factor receptor-1 and receptor-2 in angiogenesis. *J Biochem Mol Biol* 2006;39(5):469-478
- 5 Kohner EM. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic retinopathy? *Diabet Med* 2008;25:20-24
- 6 Kern TS. Contributions of inflammatory processes to the development of the early stages of diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res* 2007;2007:95103
- 7 Querques G, Delle Noci N. Proinflammatory cytokines and angiogenic and antiangiogenic factors in vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy and Eales' disease (ED). *Retina* 2009;29(1):121-123
- 8 Strieter RM, Belperio JA, Phillips RJ, *et al.* CXC chemokines in angiogenesis of cancer. *Semin Cancer Biol* 2004;14(3):195-200
- 9 Baggiolini M. Chemokines and leukocyte traffic. *Nature* 1998;392(6676):565-568
- 10 Lee JH, Lee W, Kwon OH, *et al.* Cytokine profile of peripheral blood in type 2 diabetes mellitus patients with diabetic retinopathy. *Am Clin Lab Sci* 2008;38(4):361-367
- 11 Nyhlen K, Linden M, Andersson R. Corticosteroids and interferons inhibit cytokine-induced production of IL-8 by human endothelial cells.

- Cytokine* 2004;(12):355-360
- 12 Yoshimura T, Sonoda KH, Sugahara M, *et al.* Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. *PLoS One* 2009;4(12):8158
- 13 Doganay S, Evereklioglu C, Er H. Comparison of serum NO, TNF-alpha, IL-1 beta, sIL-2R, IL-6 and IL-8 levels with grades of retinopathy in patients with diabetes mellitus. *Eye(Lond)* 2002;16(2):163-170
- 14 Ejruaes M, Videbaek N, Christen U. Different diabetogenic potential of autoaggressive CD8<sup>+</sup> clones associated with IFN-gamma inducible protein 10 (CXC chemokine ligand 10) production but not cytokine expression, cytolytic activity, or homing characteristics. *J Immunol* 2005;174:2746-2755
- 15 Abu El-Asrar AM, Struyf S, Kangave D, *et al.* Chemokines in proliferative diabetic retinopathy and proliferative vitreoretinopathy. *Eur Cytokine Netw* 2006;17(3):155-165
- 16 Hao Q, Wang L, Tang H. Vascular endothelial growth factor induces protein kinase D-dependent production of pro-inflammatory cytokines in endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009;296(4):821-827
- 17 路春,朱鸿,施彩虹. 早期糖尿病视网膜病变患者血清相关细胞因子检测的临床意义. *上海交通大学学报(医学版)* 2009;29(9):1053-1056
- 18 Reverter JL, Nadal J, Fernandez-Novell JM, *et al.* Tyrosine phosphorylation of vitreous inflammatory and angiogenic peptides and proteins. *IOVS* 2009;50(3):1378-1382
- 19 Hattori Y, Suzuki M, Hattori S. Vascular smooth muscle cell activation by glycated albumin. *Oxford Journals* 2001;58(1):186-195
- 20 Harada C, Okumura A, Namekata K. Role of monocyte chemotactic protein-1 and nuclear factor kappa B in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;74(3):249-256
- 21 Meleth AD, Agron E, Chan CC, *et al.* Serum inflammatory markers in diabetic retinopathy. *IOVS* 2005;46(11):4295-4301
- 22 Lee KS, Park SJ, Kim SR, *et al.* Modulation of airway remodeling and airway inflammation by peroxisome proliferator-activated receptor gamma in a murine model of toluene diisocyanate-induced asthma. *J Immunol* 2006;177:5248-5257
- 23 Abu El-Asrar AM, Struyf S, van Damme J. Circulating fibrocytes contribute to the myofibroblast population in proliferative vitreoretinopathy epiretinal membranes. *Br J Ophthalmol* 2008;92:699-704
- 24 Lima SR, Shen J, Hackett SF. The SDF-1/CXCR4 ligand/receptor pair is an important contributor to several types of ocular neovascularization. *FASEB Journal* 2007;21:3219-3230
- 25 Butler JM, Guthrie SM, Koc M, *et al.* SDF-1 is both necessary and sufficient to promote proliferative retinopathy. *J Clin Invest* 2005;115(1):86-93