

眼表化学伤患者泪液炎症细胞因子浓度与预后的相关分析

朱茂华

作者单位:(529153)中国广东省江门市新会区双水镇中心卫生院

作者简介:朱茂华,主治医师,研究方向:角膜病、泪器疾病、眼表疾病。

通讯作者:朱茂华. zhumaohuatg@163.com

收稿日期:2013-06-04 修回日期:2013-09-12

Correlation analysis of inflammatory cytokine concentrations of patients' tears with chemical burns of the ocular surface and its prognosis

Mao-Hua Zhu

Shuangshui Town Hospital in Xinhui District of Jiangmen City, Shuangshui Town 529153, Guangdong Province, China

Correspondence to: Mao-Hua Zhu. Shuangshui Town Hospital in Xinhui District of Jiangmen City, Shuangshui Town 529153, Guangdong Province, China. zhumaohuatg@163.com

Received:2013-06-04 Accepted:2013-09-12

Abstract

• AIM: To explore the correlation of inflammatory cytokine(TNF- α , IL-1 β , IL-6) concentrations of patients' tears with chemical burns of the ocular surface and its severity and prognosis.

• METHODS: Totally, 66 cases (80 eyes) of chemical burns of the ocular surface were divided to 4 degrees according to Roper-Hall classificatory criteria, with 35 cases (44 eyes) of degree I and II, 22 cases (25 eyes) of degree III, 9 cases (11 eyes) of degree IV. The concentration of TNF- α , IL-1 β and IL-6 in tears was detected by ELISA, and there were 12 healthy people as control group.

• RESULTS: The concentration of TNF- α , IL-1 β and IL-6 in patients with chemical burns of the ocular surface was higher than control group ($P < 0.01$), among which, degree IV > degree III > degree I and II ($P < 0.01$), and blinding rate in degree IV was higher than that in degree III, I and II ($P < 0.05$).

• CONCLUSION: The concentration of TNF- α , IL-1 β and IL-6 in patients with chemical burns of the ocular surface rises dramatically, with the increase of Roper-Hall

classificatory criteria. With the increase of concentration of TNF- α , IL-1 β and IL-6, the blinding rate rises. There would be of great significance of inflammatory cytokine concentrations for judging the severity and prognosis of patients with chemical burns of ocular burn.

• KEYWORDS: chemical burns of the ocular surface; TNF- α ; IL-1 β ; IL-6; blinding rate

Citation: Zhu MH. Correlation analysis of inflammatory cytokine concentrations of patients' tears with chemical burns of the ocular surface and its prognosis. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2013;13(10):2146-2148

摘要

目的:探讨眼表化学伤患者泪液中炎症介质 TNF- α , IL-1 β 和 IL-6 浓度变化与眼表化学伤病情轻重及预后的相关性。

方法:眼表化学伤患者 66 例 80 眼,按 Roper-Hall 标准分度将眼表化学伤分为 4 度,其中 I 和 II 度 35 例 44 眼,III 度 22 例 25 眼、IV 度 9 例 11 眼,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定泪液中 TNF- α , IL-1 β 和 IL-6 的浓度,并以 12 例健康成年人作为对照。

结果:眼表化学伤组 TNF- α , IL-1 β 和 IL-6 水平均高于对照组($P < 0.01$);眼表化学伤患者中 IV 度组 > III 度组 > I 和 II 度组($P < 0.01$);IV 度组致盲率高于 III 组和 I、II 组($P < 0.05$)。

结论:眼表化学伤患者 TNF- α , IL-1 β 和 IL-6 水平明显升高,且随着 Roper-Hall 标准分度增高而增高。TNF- α , IL-1 β 和 IL-6 水平越高,致盲率则越高。炎症细胞因子水平对判断眼表化学伤患者病情严重程度及预后具有重要意义。

关键词:眼表化学伤;TNF- α ;IL-1 β ;IL-6;致盲率

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.10.66

引用:朱茂华.眼表化学伤患者泪液炎症细胞因子浓度与预后的相关分析.国际眼科杂志 2013;13(10):2146-2148

0 引言

眼表化学伤是以酸、碱为主的化学物质所致的腐蚀性眼损伤,是最严重的致盲性眼病之一^[1]。眼表化学伤早期常常由于眼表上皮持续缺损、眼睑畸形和眼睑倒睫导致眼表严重受损和泪膜成分异常,影响视功能,早期的评估和治疗尤为重要。而眼表病理主要就是局部的炎性改变^[2],

表1 眼表化学伤组和健康对照组 TNF- α 和 IL-1 β 及 IL-6 比较 ($\bar{x}\pm s$, ng/L)

| 分组 | n(眼) | TNF- α | IL-1 β | IL-6 |
|----------|------|--------------------|--------------------|-------------------|
| 眼表化学伤组 | 80 | 920.37 \pm 98.76 | 139.34 \pm 16.66 | 36.87 \pm 10.11 |
| 健康对照组 | 24 | 26.32 \pm 5.73 | 13.17 \pm 4.14 | 3.02 \pm 0.98 |
| <i>t</i> | | 43.75 | 36.29 | 16.16 |
| <i>P</i> | | <0.01 | <0.01 | <0.01 |

表2 眼表化学伤各亚组患者 TNF- α 和 IL-1 β 及 IL-6 比较 ($\bar{x}\pm s$, ng/L)

| 分组 | n(眼) | TNF- α (ng/L) | IL-1 β (ng/L) | IL-6(ng/L) |
|-----------|------|----------------------|---------------------|-------------------|
| I 和 II 度组 | 44 | 721.54 \pm 80.99 | 121.54 \pm 22.93 | 28.61 \pm 9.08 |
| III 度组 | 25 | 988.65 \pm 121.37 | 151.78 \pm 32.76 | 40.99 \pm 9.87 |
| IV 度组 | 11 | 1311.47 \pm 134.11 | 182.66 \pm 37.89 | 54.42 \pm 11.55 |
| <i>F</i> | | 62.73 | 23.88 | 10.76 |
| <i>P</i> | | <0.01 | <0.01 | <0.01 |

泪膜的长期异常使炎症细胞产生大量的致炎因子和蛋白酶,使局部炎症反应放大。多种炎症细胞因子参与了眼表化学伤的发生、发展^[3]。我们通过检测患者泪液中 TNF- α , IL-1 β 和 IL-6 水平,结合病情分度来探讨其对眼表化学伤患者炎症反应程度、病情轻重及预后的评估价值。

1 对象和方法

1.1 对象 选择我院 2012-01/12 收治的眼表化学伤患者 66 例 80 眼,其中男 46 例 56 眼,女 20 例 24 眼,年龄 17~56(平均 42.12 \pm 7.11)岁;国际通用的 Roper-Hall 标准分度将化学性眼烧伤分为 4 度^[4]:I 度,无角膜水肿混浊及角膜缘缺血;II 度,角膜水肿混浊,但可窥见虹膜纹理,角膜缘缺血范围<1/3 全周;III 度,角膜水肿混浊较重,虹膜纹理窥不清,角膜缘缺血范围占 1/3~1/2 全周;IV 度,角膜水肿混浊严重,后方结构窥不见,角膜缘缺血范围>1/2 全周,近角膜缘部结膜缺血坏死。患眼以最佳矫正视力<0.05 为盲目^[5]。66 例 80 眼患者中,有 8 例 12 眼致盲。选择 12 例 24 眼健康成年人作为对照组,男 8 例 16 眼,女 4 例 8 眼,年龄 16~59(平均 44.37 \pm 8.02)岁。

1.2 方法 患者于入院当天采集泪液,在结膜囊内滴入 50 μ L 无菌生理盐水,靠眼球的转动使泪液与盐水混合,用毛细玻璃管收集患眼泪液放入试管中,-20 $^{\circ}$ C 保存;健康对照者分别采集双眼泪液。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)对血清中 TNF- α , IL-1 β 和 IL-6 进行检测,依样本稀释的比例还原成纯泪液中 TNF- α 含量。ELISA 试剂盒购自美国 ADL 公司,具体操作步骤按说明书进行。并根据 Roper-Hall 标准分度将化学性眼烧伤分为 4 度: I, II 度 35 例 44 眼,其中酸烧伤 27 例 35 眼,碱烧伤 8 例 9 眼;III 度 22 例 25 眼,其中酸烧伤 10 例 13 眼,碱烧伤 12 例 12 眼;IV 度 9 例 11 眼,其中酸烧伤 3 例 3 眼,碱烧伤 6 例 8 眼。记录各组患者 TNF- α , IL-1 β 和 IL-6 水平及致盲率。

统计学分析:采用 SPSS 13.0 统计软件包进行分析,正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组均数间比较采用单因素方差分析,计数资

表3 眼表化学伤各亚组致盲率比较

| 分组 | n(眼) | 致盲数(眼) | 致盲率(%) |
|-----------|------|--------|--------|
| I 和 II 度组 | 44 | 2 | 4.5 |
| III 度组 | 25 | 4 | 16.0 |
| IV 度组 | 11 | 4 | 36.4 |

料率的比较用 χ^2 检验。相关性分析采用 Spearman 相关,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组泪液中炎症细胞因子的比较 眼表化学伤组泪液 TNF- α , IL-1 β 和 IL-6 水平明显高于健康对照组(*P*<0.01,表 1)。66 例 80 眼眼表化学伤患者中, I, II 度组、III 度组和 IV 度组,各亚组泪液中 TNF- α , IL-1 β 和 IL-6 水平比较差异均有统计学意义(*P*<0.01),即 IV 度组>III 度组>I 和 II 度组(*P*<0.01,表 2)。

2.2 不同分度眼烧伤患者致盲率比较 IV 度组致盲率高于 III 度组和 I, II 度组($\chi^2=7.82$, *P*<0.05,表 3),患者分度越高,致盲率也越高。病情分度与致盲率呈正相关($r_s=0.32$, *P*=0.006)。

3 讨论

眼表化学伤是常见的眼外伤之一,约占眼外伤的 10% 左右,最常见为酸、碱烧伤。根据 Roper-Hall 化学性眼烧伤标准分度,其中 I 和 II 度属于轻中度,预后佳;III 和 IV 度属于重度,眼部组织蛋白变性、凝固和坏死脱落,角膜缘血管网坏死和血栓形成严重影响角膜营养供给及胶原酶造成的损害,致角膜水肿混浊,后方组织模糊或不可见,角膜缘干细胞缺失,巩膜坏死,预后差^[6]。眼表化学伤常导致角膜上皮干细胞部分或全部缺失,眼表组织广泛破坏,发生持续性角膜上皮缺损、慢性炎症、角膜上皮结膜化和新生血管侵入,引起角膜透明度下降,造成患者严重视力障碍,具有很高的致盲率^[7,8]。目前对于眼表化学伤严重程度评估和预后的预测尚缺乏有效的手段,积极探讨患者炎症细胞因子浓度变化与预后的关系,将为眼表化学伤的预后评估提供新的策略。

我们在病情分度的基础上联合检测 TNF- α , IL-1 β 和

IL-6等炎症细胞因子,进行病情评估和预后判断。肿瘤坏死因子TNF- α 主要由活化的巨噬细胞、单核细胞和T细胞分泌产生,以自分泌或旁分泌的方式作用于细胞,具有广泛的生物学活性。它可以改变多种靶细胞的功能,负责炎症期间细胞迁移的调控,另外还可激活T细胞,促进IL-1,IL-2和IL-6等炎症介质的产生及分泌,诱发炎症反应^[9,10]。李军等^[11]研究表明,干眼患者泪液中TNF- α 含量升高,与角膜上皮受损有关,TNF- α 也是干眼发生的炎症介质。本研究显示眼表化学伤组TNF- α 明显高于健康对照组,提示患者存在不同程度的炎症反应,单核细胞处于活化状态,产生TNF- α 增加。另外免疫复合物、内毒素等因素刺激,通过改变内皮细胞的黏附性及诱导巨噬细胞产生趋化因子而诱导产生TNF- α 。

IL-1 β 是巨噬细胞分泌的一种炎症因子,它可以协调其他细胞和细胞因子的活性,在炎症反应过程中发挥重要的作用^[12]。本研究发现,眼表化学伤患者IL-1 β 浓度明显升高,提示IL-1在化学伤的炎症反应启动中扮演着重要的角色。IL-6由T细胞、B细胞、单核细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞产生^[13]。干扰素、血小板源性生成因子、植物血凝素、脂多糖等均能促进细胞分泌IL-6。IL-6能够调节免疫,刺激B细胞活化,分化为浆细胞而产生抗体,加快巨噬细胞成熟,促进T细胞向细胞毒性T细胞转换,调节细胞转换、生长、发育,促进上皮细胞或成纤维细胞的增殖^[14,15]。本文结果表明,眼表化学伤患者IL-6浓度明显升高,其升高的机制可能是由于患者局部黏膜受到细菌或病毒的侵袭,促进了炎症反应的进一步发展,激发了单核细胞产生大量的IL-6,使血中IL-6水平升高;另一原因是眼表化学伤患者本身存在细胞免疫功能紊乱,T和B淋巴细胞比例失调,而促使血清IL-6水平的升高。是否还有其它因素影响,尚待进一步探讨。

本研究结果显示,眼表化学伤组TNF- α ,IL-1 β 和IL-6明显高于健康对照组,病情分度越高,TNF- α ,IL-1 β 和IL-6浓度也越高,表明炎症反应越重。病情分度与预后有关,TNF- α ,IL-1 β 和IL-6水平越高,病情分度越高,致盲率也越高。因此,可根据TNF- α ,IL-1 β 和IL-6水平结合病情分度,判断眼表化学伤患者病情严重程度及预后,并给

予有效的干预措施,阻止或逆转病情发展,对改善眼表化学伤患者预后、降低致盲率具有重要意义。另外,对于炎症细胞因子和眼表化学伤患者的视力恢复和角膜修复等相关性,以及炎症细胞因子的改变在眼表化学伤和物理伤患者有何不同,还需要进一步研究,寻找敏感性好及特异性强的监测指标是今后进一步研究的方向。

参考文献

- 1 Bachmann B, Cursiefen C. Late complications after chemical burns of the ocular surface. Surgical strategies for ocular surface reconstruction. *Ophthalmologe* 2011;108(10):929-938
- 2 张毅明,赵兴泉.化学性烧伤后干眼症51例临床分析. *济宁医学院学报* 2010;33(3):178-184
- 3 Reim M, Schrage NF, Becker J. Interactions between ocular surface fluid and cornea related to contact lenses. *Eur J Ophthalmol* 2001;11(2):105-115
- 4 Dua HS, King AJ, Joesph A. A new classification of ocular surface burns. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1379-1383
- 5 惠延年. *眼科学*.第5版.北京:人民卫生出版社 2001:224
- 6 Cordes AK, Frenz M, Schrage NF. Eye irritation and chemical eye burns. Review of experimental and clinical studies. *Ophthalmologe* 2011;108(10):910-915
- 7 刘祖国,刘靖,陈文生,等.眼表上皮疾病的基础与临床研究进展. *厦门大学学报(自然科学版)* 2011;50(2):489-494
- 8 洪佳旭,邱婷,魏安基,等.379例眼表化学伤的临床流行病学研究:十年回顾性研究. *中华眼科杂志第二届中华眼科中青年论坛论文汇编* 2010:38-42
- 9 Waters JP, Pober JS, Bradley JR. Tumour necrosis factor in infectious disease. *J Pathol* 2013;230(2):132-147
- 10 赵玮,徐景杰.肿瘤坏死因子- α 在炎症与肿瘤中的作用. *中国疗养医学* 2012;21(7):607-609
- 11 李军,李丹,范春霞,等.干眼症患者结膜上皮细胞和泪液中TNF- α ,IL-1 β 的表达及意义. *细胞与分子免疫学杂志* 2010;26(11):1128-1129
- 12 祝筱梅,姚咏明,盛志勇.炎症复合体与炎症反应. *生物化学与生物物理进展* 2010;37(2):129-137
- 13 林丽艳,张慧云,何韶衡.IL-6及其受体与炎症性疾病关系的新进展. *中国热带医学* 2008;8(4):680-682
- 14 侯健,王东. *人类细胞因子手册*.第1版.上海:同济大学出版社 1995:1543-1551
- 15 吴洪福.炎症细胞因子网络与疾病. *青海医学院学报* 2003;24(4):267-270