

血清及房水中 IL-6 水平与炎症性青光眼的相关性研究

杨丽萍, 王玲, 王大博

作者单位: (266003) 中国山东省青岛市, 青岛大学医学院附属医院眼科

作者简介: 杨丽萍, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 青光眼。

通讯作者: 王玲, 女, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 青光眼. tsingtaowl@hotmail.com

收稿日期: 2013-06-17 修回日期: 2013-11-12

Study of the correlation between inflammatory glaucoma and IL-6 levels in serum and aqueous humor

Li-Ping Yang, Ling Wang, Da-Bo Wang

Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Correspondence to: Ling Wang. Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China. tsingtaowl@hotmail.com

Received: 2013-06-17 Accepted: 2013-11-12

Abstract

• **AIM:** To discuss the role of interleukin-6 (IL-6) in the development of inflammatory glaucoma by detecting the IL-6 levels in serum and aqueous humor of inflammatory glaucoma patients.

• **METHODS:** Totally 20 patients (20 eyes) with inflammatory glaucoma were selected as experimental group, 20 patients (20 eyes) with primary chronic glaucoma (primary chronic angle-closure glaucoma and primary chronic open angle glaucoma) as the high intraocular pressure control group, and 20 senile cataract patients (20 eyes) as the normal control group. Three specimens of serum, aqueous humor in three groups were collected and aqueous IL-6 levels were measured through electrochemiluminescence.

• **RESULTS:** The serum IL-6 levels in Inflammatory glaucoma group, primary chronic glaucoma group, senile cataract group were 3.26 ± 2.10 , 4.20 ± 1.94 and 3.50 ± 2.24 pg/mL, respectively, which doesn't demonstrate statistically significant differences ($F = 1.080$, $P = 0.345$). The aqueous IL-6 levels in the Inflammatory glaucoma group, primary chronic glaucoma group and senile cataract group aqueous were 293.77 ± 38.72 , 135.27 ± 32.72 and 115.80 ± 29.97 pg/mL, respectively, demonstrating statistically significant differences ($F = 164.86$, $P = 0.000$). The Inflammatory glaucoma group was found to be significantly higher than that in the primary chronic glaucoma and senile cataract group ($P < 0.01$; $P < 0.01$). Comparing the aqueous IL-6 levels in the primary chronic glaucoma group with that in the senile cataract group, the

differences of it were not statistically significant ($P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** High expression of IL-6 levels in aqueous humor of inflammatory glaucoma patients is closely associated with inflammation, but it has no significant correlation with high intraocular pressure.

• **KEYWORDS:** inflammatory glaucoma; immunity; interleukin-6

Citation: Yang LP, Wang L, Wang DB. Study of the correlation between inflammatory glaucoma and IL-6 levels in serum and aqueous humor. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(12):2514-2516

摘要

目的: 测定炎症相关性青光眼(简称炎症性青光眼)患者血清及房水中白细胞介素-6(IL-6)的水平,探讨IL-6在炎症性青光眼发生发展中的作用。

方法: 选取炎症性青光眼患者20例20眼作为试验组(A组),原发性慢性青光眼(原发性慢性开角型青光眼和原发性慢性闭角型青光眼)患者20例20眼作为高眼压对照组(B组),老年性白内障患者20例20眼作为正常对照组(C组)。采集三组患者血清及房水标本,通过电化学发光法分别检测血清与房水中IL-6的水平。

结果: 炎症性青光眼组、原发性慢性青光眼组、老年性白内障组血清IL-6水平分别为 3.26 ± 2.10 , 4.20 ± 1.94 , 3.50 ± 2.24 pg/mL, 差异无统计学意义 ($F = 1.080$, $P = 0.345$)。炎症性青光眼组、原发性慢性青光眼组、老年性白内障组房水IL-6水平分别为 293.77 ± 38.72 , 135.27 ± 32.72 , 115.80 ± 29.97 pg/mL, 差异有统计学意义 ($F = 164.86$, $P = 0.000$)。炎症性青光眼组明显高于原发性慢性青光眼及老年性白内障组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$; $P < 0.01$)。原发性慢性青光眼组与老年性白内障组相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

结论: 炎症性青光眼患者房水IL-6水平的高表达与炎症反应密切相关, 与高眼压状态无明显相关性。

关键词: 炎症性青光眼; 免疫; 白细胞介素-6

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2013.12.45

引用: 杨丽萍, 王玲, 王大博. 血清及房水中IL-6水平与炎症性青光眼的相关性研究. 国际眼科杂志 2013;13(12):2514-2516

0 引言

各种累及眼部(包括眼球内和眼眶)的炎症,都可以破坏正常的房水循环而引起眼压升高,由此引起的青光眼称为炎症相关性青光眼^[1]。本文研究的炎症性青光眼的原发病主要由青光眼睫状体炎综合征、Fuchs综合征和虹膜睫状体炎组成。目前越来越多的研究表明炎症性青光眼主要是一种炎症和自身免疫反应过程,在炎症和免疫反应过程中,细胞因子起着重要的调节作用。为更

表1 试验分组资料

组别	n	性别(例)		年龄(岁)		眼压(mmHg)	
		男	女	范围	平均	范围	平均
A组	20	12	8	31.0~61.0	47.7±9.5	21.0~60.0	33.4±5.9
B组	20	10	10	33.0~65.0	51.4±10.6	25.0~47.0	31.7±4.6
C组	20	9	11	45.0~92.0	61.5±10.8	13.0~20.0	16.4±5.1

注:各组间年龄、性别、前两组眼压均无统计学差异($P>0.05$)。

好地探究其发病机制,为寻求新的治疗方案提供思路,越来越多的学者开始着手研究细胞因子与炎症性青光眼的关系。IFN- γ , TNF- α , IL-1 可促进 IL-6 产生,眼内注射 IL-6 可引起实验动物的葡萄膜炎,拮抗 IL-6 可快速缓解炎症症状^[2]。本试验旨在通过检测炎症性青光眼患者血清及房水中 IL-6 的含量,探讨其在炎症性青光眼发生发展中的作用。

1 对象和方法

1.1 对象 炎症性青光眼组(A组):连续收集2012-11/2013-05在青岛大学医学院附属医院黄岛分院眼科住院的炎症性青光眼患者20例20眼(表1)。全部患者均有眼压升高($>21\text{mmHg}$)($1\text{mmHg}=0.133\text{kPa}$),且原发病均为炎症性眼科疾病,予以常规降眼压药物治疗眼压控制不理想。手术前眼压为21.0~60.0(平均 33.4 ± 5.9)mmHg(表1)。入院前未接受任何手术或激光治疗。原发病包括青光眼睫状体炎综合征8例、Fuchs综合征5例、虹膜睫状体炎7例。排除新生血管性青光眼、黄斑囊样水肿、糖尿病等疾病。慢性青光眼组(B组):同时期我科住院的原发性慢性青光眼患者:原发性慢性闭角型青光眼患者和原发性开角型青光眼患者各10例10眼(表1)。手术前眼压为25.0~47.0(平均 31.7 ± 4.6)mmHg(表1)。排除其他眼部疾患,排除既往有眼部手术史患者。排除糖尿病等全身疾病。老年性白内障组(C组):同时期我科住院的老年性白内障患者20例20眼(表1)。手术前眼压13.0~20.0(平均 16.4 ± 5.1)mmHg(表1)。排除其他眼部疾患,排除既往有眼部手术史患者。排除糖尿病等全身疾病。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂和仪器 人白介素6检测试剂盒(电化学发光法)由德国 Roche Diagnostics GmbH 公司提供,白介素6测试仪是瑞典 Roche(罗氏)公司的 Cobas e601。

1.2.2 标本采集和检测方法 (1)标本采集:1)血清采集:入院时,于清晨静息状态下,抽取试验对象空腹肘静脉血1.5mL,经超速离心机分离后,取血清0.2~0.3mL放入0.5mL无菌 Eppendorf 管内行化验检查。2)房水采集:对所有试验对象手术眼在行滤过手术时,用带有25号针头注射器在角膜缘内1mm行前房穿刺,不触及眼内组织,获得房水0.1mL,房水标本立即移至0.5mL无菌 Eppendorf 管内行化验检查。(2)检测方法:试验各组血清及房水标本均采用电化学发光法检测 IL-6 的含量。1)夹心法:第一次孵育:30 μL 标本、生物素化的 IL-6 特异性单克隆抗体一起孵育,形成抗原抗体复合物。第二次孵育:添加钆(Gd)标记的 IL-6 特异性单克隆抗体和包被链霉亲和素的磁珠微粒进行孵育,抗原抗体夹心复合物与磁珠进行生物素和链霉亲和素的作用结合。2)将反应液吸入测量池中,通过电磁作用将磁珠吸附在电极表面,未与磁珠结合

的物质通过 Procell 被去除。给电极加以一定电压,使复合体化学发光并通过光电倍增器测量发光强度。3)仪器自动通过2点校正的定标曲线计算得到检测结果。

统计学分析:应用 SPSS 19.0 统计软件对试验数据进行统计学分析。所有患者及对照者的平均年龄、眼压、细胞因子水平用均数和标准差($\bar{x}\pm s$)表示,分别采用方差分析(F 检验)和 χ^2 检验比较两组人群的年龄、眼压和性别之间差异,应用方差分析(F 检验)比较各样本中 IL-6 水平差异,差异有统计学意义者再进行两两比较,方差齐者用最小显著性差异法(LSD- t)检验。以 $P<0.05$ 作为差异有统计学意义的界限。

2 结果

2.1 血清中 IL-6 水平测定结果 炎症性青光眼、原发性慢性青光眼、老年性白内障患者血清中 IL-6 水平测定结果分别为 3.26 ± 2.10 , 4.20 ± 1.94 , 3.50 ± 2.24 pg/mL,差异无统计学意义($F=1.080$, $P=0.345$)。

2.2 房水中 IL-6 水平测定结果 炎症性青光眼、原发性慢性青光眼、老年性白内障患者房水 IL-6 水平分别为 293.77 ± 38.72 , 135.27 ± 32.72 , 115.80 ± 29.97 pg/mL,差异有统计学意义($F=164.86$, $P=0.000$)。两两比较:A组明显高于B、C组,差异有统计学意义(P 均 <0.01),B组与C组相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

与眼压升高或继发青光眼相关的常见葡萄膜炎类型有青光眼睫状体炎综合征、Fuchs综合征、病毒性前葡萄膜炎、幼年性关节炎相关的葡萄膜炎、HLA-B27相关性葡萄膜炎、中间葡萄膜炎、Vogt-小柳原田病、Behcet病和类肉瘤病^[1]。本研究中,我们选择临床常见的由青光眼睫状体炎综合征、Fuchs综合征和虹膜睫状体炎继发的青光眼患者作为研究对象。

青光眼睫状体炎综合征是前部葡萄膜炎伴青光眼的一种特殊形式,以非肉芽肿性睫状体炎伴明显眼压升高为特征,糖皮质激素和非甾体抗炎剂可有效控制炎症,配合降眼压药物即可控制眼压,一般不需手术治疗;如果眼压持续升高,出现视神经改变或合并原发性开角型青光眼者,可考虑手术治疗^[3-5]。Fuchs综合征^[6]又称Fuchs虹膜异色性葡萄膜炎,是一种以虹膜脱色素为特征的慢性非肉芽肿性葡萄膜炎。虹膜睫状体炎^[7]又称前葡萄膜炎,为虹膜炎和睫状体炎的总称,是葡萄膜炎中最常见的一种类型,据统计国人的患病率占整个葡萄膜炎的50%~60%。郑日忠等^[1]认为葡萄膜炎一旦发生继发性青光眼,应尽可能控制炎症反应,防止瞳孔后粘连,对减轻或推迟继发性青光眼的发生有一定的作用。关于选择药物及手术的术式建议对首发、术前、术后要足量、合理应用药物控制炎症,在虹膜周切术不能有效控制的青光眼及房角粘连者,行小梁切除术或青光眼引流阀植入术都可以很好的

治疗青光眼。

有研究者发现用摘除胸腺的大鼠制作青光眼高眼压模型,摘除了胸腺的大鼠视网膜神经节细胞的存活数量较正常大鼠明显下降,提示免疫因素在青光眼的发病机制中起到了一定作用^[8]。人类免疫系统分为体液免疫和细胞免疫,细胞因子在细胞免疫中起着至关重要的作用。IL-6 作为免疫 T 细胞分泌的主要细胞因子,在免疫应答中起重要作用。IL-6 最初是作为 B 细胞的分化因子被认知的,目前发现 IL-6 是一种具有多种功能的细胞因子,它能够促进和活化 T 细胞功能,刺激 B 细胞分化和刺激免疫球蛋白分泌、促进急性期蛋白合成和血小板产生功能,诱导产生其他生长因子功能^[9]。作为机体复杂的细胞因子网络中的重要成员,在一些疾病的发生发展中起着关键作用^[2,9]。IFN- γ , TNF- α 和 IL-1 可促进 IL-6 产生,眼内注射 IL-6 可引起实验动物的葡萄膜炎,拮抗 IL-6 可快速缓解炎症症状^[2]。此外有学者研究表明原发性青光眼与房水炎症反应相关^[10]。因此在本次关于炎症性青光眼的研究中,我们选择 IL-6 作为研究指标,并以慢性青光眼组作为高血压对照组,老年性白内障组作为正常对照组,探究 IL-6 与炎症性青光眼的相关性。

郑曰忠等^[1]及 Kramer 等^[11]均研究发现各类葡萄膜炎患者急性期血清 IL-6 水平明显高于恢复期和对照者。本研究结果显示炎症性青光眼患者血清中 IL-6 含量与老年性白内障患者相比,差异无统计学意义,这可能是由于本研究中所涉及炎症性青光眼病例入院前均经过药物治疗,炎症已得到控制,处于恢复期,与郑曰忠、Kramer 等的研究结果是相符的。

Santos 等^[12]及 Petrinovic-Doresic 等^[13]均报道葡萄膜炎患者房水 IL-6 水平明显高于白内障患者,且房水中 IL-6 的含量高于血清中的含量。在关于动物模型的研究中,内毒素诱导的葡萄膜炎(endotoxin-induced uveitis, EIU)模型是目前比较成熟的研究前葡萄膜炎的动物模型。许颖知等^[14]的研究中发现 IL-6 在 EIU 小鼠模型房水及血清中的表达均显著升高,且诱导后各时间点在房水内的浓度均高于血清。且有学者研究发现房水炎症因子水平与青光眼术前眼压无显著相关性^[10]。本试验研究结果显示炎症性青光眼房水 IL-6 水平显著高于高血压对照组及正常对照组,而高血压对照组与正常对照组相比,房水 IL-6 表达无显著差异,因此我们认为炎症性青光眼患者房水 IL-6 水平的高表达与炎症反应密切相关,与高血压状态无明显相关性。作为促炎症剂,房水中 IL-6 的高表达与炎症反应相关,即使血清 IL-6 水平正常,房水 IL-6 的高表达仍然继续。Cvenkel 等^[15]研究发现青光眼术后 3mo 手术失败者房水中 IL-6 的含量明显高于成功者,证实房水 IL-6 的高表达与青光眼手术效果差相关。因此房水 IL-6 水平可作为反映眼内炎症反应的有用参数,作为炎症性青

光眼严重程度的指标,监测炎症性青光眼患者房水中 IL-6 水平,对指导临床用药、估计炎症性青光眼的进展及青光眼术后的预后具有重要意义。

本研究中尚存在一些不足之处,有限的房水量难以测定多种细胞因子,我们仅选择了与炎症性青光眼密切相关的 IL-6 一种细胞因子进行检测,没有观察与炎症性青光眼相关的其他炎症细胞因子(IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, TNF- α , 众多的趋化因子等)或保护型细胞因子(TGF- β , IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 等)的变化。由于不同类型的炎症性青光眼患者例数较少,尚不能完全确定炎症性青光眼的类型与细胞因子水平之间有无差异性。尽管如此,本研究仍然表明,观察炎症性青光眼患者房水中 IL-6 水平变化,对探讨炎症性青光眼的发病机制、观察疾病发展变化、评估其预后、探讨新的治疗方法等方面均具有十分重要的临床意义。

参考文献

- 1 郑曰忠,时冀川. 葡萄膜炎继发青光眼的诊治进展. 眼科研究 2009; 27(5):437-441
- 2 Crane IJ, Forrester JV. Th1 and Th2 lymphocytes in autoimmune disease. *Crit Rev Immunol* 2005;25(2):75-102
- 3 Kuchty RW, Lowder CY, Smith SD. Glaucoma in patients with ocular inflammatory disease. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18(3):421-430
- 4 Sung VC, Barton K. Management of inflammatory glaucomas. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15(2):136-140
- 5 Kok H, Barton K. Uveitic glaucoma. *Ophthalmol Clin North Am* 2002; 15(3):375-387
- 6 赵堪兴. 眼科学. 第7版. 北京:人民卫生出版社 2008; 181
- 7 葛坚. 眼科学. 第2版. 北京:人民卫生出版社 2010; 275
- 8 Bakalash S, Kipnis J, Yoles E, et al. Resistance of retinal ganglion cells to an increase in intraocular pressure is immune-dependent. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(8):2648-2653
- 9 Ooi KG, Galatowicz G, Calder VL, et al. Cytokines and chemokines in uveitis: is there a correlation with clinical phenotype? *Clin Med Res* 2006;4(4):294-309
- 10 Chua J, Vania M, Cheung CM, et al. Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes. *Mol Vis* 2012;18:431-438
- 11 Kramer M, Monselise Y, Bahar I, et al. Serum cytokine levels in active uveitis and remission. *Curr Eye Res* 2007;32(7-8):669-675
- 12 Santos LM, Marcos Martin C, Gallardo Galera JM, et al. Aqueous humor and serum interleukin-6 in patients with uveitis. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2001;76(6):345-350
- 13 Petrinovic-Doresic J, Mazuran R, Henc-Petrinovic L, et al. Interleukin 6 and its soluble receptor are elevated in aqueous humor of patients with uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 1999;7(2):75-84
- 14 许颖知,卢弘,陈巍,等. 细胞因子在内毒素诱导的前葡萄膜炎小鼠房水和血清中的表达. 眼科新进展 2010;30(4):308-312
- 15 Cvenkel B, Kopitar AN, Ihan A. Inflammatory molecules in aqueous humour and on ocular surface and glaucoma surgery outcome. *Mediators Inflamm* 2010;2010:939602