

IL-6 与糖尿病性视网膜病变的相关研究进展

鹿秋玉¹, 李才锐¹, 孙曙光²

基金项目:国家自然科学基金项目(No. 81260153);云南省应用基础研究计划自筹经费项目(No. 2011FZ162)

作者单位:(671000)中国云南省大理市,大理学院附属医院¹眼科;²内分泌科

作者简介:鹿秋玉,大理学院在读硕士研究生,研究方向:糖尿病性视网膜病变。

通讯作者:孙曙光,毕业于中南大学湘雅医学院,内分泌专业博士,副教授,大理学院硕士研究生导师,研究方向:糖尿病及其并发症研究. sshuglily@163.com

收稿日期:2014-08-04 修回日期:2014-12-16

Research progress of IL - 6 and diabetic retinopathy

Qiu-Yu Lu¹, Cai-Rui Li¹, Shu-Guang Sun²

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81260153); Yunnan Provincial Self-funded Basic Research Project (No. 2011FZ162)

¹Department of Ophthalmology; ²Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Dali University, Dali 671000, Yunnan Province, China

Correspondence to: Shu-Guang Sun, Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Dali University, Dali 671000, Yunnan Province, China. sshuglily@163.com

Received: 2014-08-04 Accepted: 2014-12-16

Abstract

• In recent years, the number of patients with diabetes increase rapidly. Diabetic retinopathy (DR), one of the complications of diabetes, is also the important aspect of current and future prevention of blindness in our country. Now, more and more scholar have noticed the important role of immune inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. In this article, we reviewed the role of interleukin - 6 (IL - 6) in diabetic retinopathy.

• **KEYWORDS:** interleukin - 6; inflammation; diabetic retinopathy

Citation: Lu QY, Li CR, Sun SG. Research progress of IL-6 and diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015; 15 (1):52-54

摘要

近年来,随着糖尿病患者的不断增多,糖尿病的并发症之一糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)也逐渐成为我国目前及未来防盲、治盲的重点。现在,DR免疫炎症发病机制学说得到了越来越多学者的认同。我们就炎症因子IL-6(interleukin-6, IL-6)在DR中的作用加以综述。

关键词: 白介素-6; 炎症; 糖尿病性视网膜病变

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.1.14

引用:鹿秋玉,李才锐,孙曙光. IL-6与糖尿病性视网膜病变的相关研究进展. 国际眼科杂志 2015;15(1):52-54

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)最常见和最严重的微血管并发症之一,发病率有不断上升的趋势。但DR的发病机制尚不明确,处于研究阶段。有许多研究表明,炎症因子(IL-6, C-反应蛋白、糖化血红蛋白等)与该病的发生及发展有密切关系。本文就IL-6与DR的作用描述如下。

1 DR发病机制及危险因素

DR发病是以损害视网膜微血管为病理基础,基本病理过程主要是血糖增高、视网膜缺血和缺氧、微动脉瘤形成、血管内皮受到损伤、渗透性增大,使小血管更易变形和渗漏,诱导新生血管形成,最终玻璃体体积血、机化,形成牵拉性视网膜脱离,同时可并发心、脑、肾等微血管病变。DR是进行性发展的,病程受多种因素的影响。而其具体发病机制尚不清楚,现有学者认为炎症因子贯穿了DR的全过程,且IL-6作为重要的炎症因子在DR的发生及发展中起着重要的作用。DR发病的主要危险因素如下。

1.1 高血糖 国内外多项DR研究均显示,DM病程是DR发生最重要的独立危险因素,高血糖如何导致DR发病的机制十分复杂,目前认为其发病机制主要涉及两方面,即与高血糖相关的葡萄糖毒性产物的形成及糖毒性产物对细胞信号通路的影响^[1]。长期的高血糖使一系列的生化代谢异常,包括氧化应激、多元醇通路代谢增加、蛋白质的非酶促糖基化、蛋白激酶C活化、氨基己糖通路过度活化、自由基形成与清除失调和细胞因子的作用等,这些生化代谢异常改变可以不同程度地促进毛细血管内皮细胞损伤,微血栓形成,引起微循环障碍视网膜供氧不足,继发引起相关的缺氧调节的生长因子表达增加,这些因子之间相互作用引起血-视网膜屏障破坏和视网膜新生血管形成,导致视网膜病变的产生^[2]。

1.2 高血压 高血压不止是高血压性视网膜病变的危险因素,与DR的发病也有相关性。关于高血压与DR的关系,众多研究观点不一,大多数以人群为基础的流行病学和临床研究结果显示,高血压是DR发生的可以控制的重要危险因素之一。高血糖破坏视网膜微血管的自动调节机制,使毛细血管内皮细胞更容易受到高血压损害,在这种情况下,升高的血压可以导致毛细血管损害,视网膜无灌注进而引起视网膜病变的发生和进展^[3],高血压可以加剧糖尿病发生视网膜病变。

1.3 缺血和缺氧 缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)是缺氧状态下血管生成的核心调控因子,通过影响其他因子的表达,而直接参与了缺氧组织内血管生成的全过程。在DR早期,HIF-1 α 的表达可以改善视网膜神经血管缺氧,可以延缓DR的进展。但是,严重持续缺氧可导致HIF-1 α 表现为细胞毒性,加重糖尿病周围神经病变^[4]。

1.4 内皮细胞损伤 研究证明,内皮细胞具有多种功能^[5,6]:(1)屏蔽功能,血管内皮细胞是血液和组织的屏障,可以调节组织与血液的物质交换,维护血管的通透性;(2)分泌各种炎症因子,调节血管壁的炎症反应;(3)参与血管生成,血管内皮细胞可分泌多种内皮生长因子来达到生成新生血管的作用;(4)抑制血管壁细胞的游走和增殖。当内皮细胞受损时,视网膜血管渗透性增大,使小血管更易变形和渗漏,诱导新生血管形成。Li 等^[7]研究中发现,糖尿病组的小鼠视网膜神经节细胞和血管内皮细胞凋亡明显增加,且小鼠早期糖尿病视网膜血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达和血液 VEGF 表达成正相关,这表明高血糖在一定程度上损伤了血管内皮细胞,并诱导了视网膜病变。最近有学者提出,内质网应激诱导血管内皮细胞凋亡与 DR 有相关性^[8]。内皮细胞的损伤、死亡是 DR 的主要特征,表现为无细胞毛细血管、血管渗漏和闭塞,造成不可逆的视网膜缺血。

2 DR 与炎症的关系

炎症是许多疾病如葡萄膜炎、DR 和年龄相关性黄斑变性致盲的主要因素。有研究^[9]发现,当视网膜受到炎症反应刺激时,视网膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelial cells, RPE)会表达众多细胞因子受体(IL-1R, IL-4R, IL-6R, IL-8RA, IFNAR1, IFNGR1/2)、促炎性细胞因子及抗炎性细胞因子(IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IFN- γ , MCP-1, VEGF)。Kramer 等^[10]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,也说明 IL-6 与炎症的关系密切。大量研究发现,DM 和 DR 中炎症因子的表达是病变的重要一环^[11],临床上我们有望通过检测这些受体或因子的表达水平,进而了解 DR 发生及发展程度。

2.1 白细胞聚集及内皮细胞损伤 炎症主要表现为白细胞聚集与黏附,研究表明链脉佐菌素(streptozotocin, STZ)腹腔注射诱导建立 DM 大鼠动物模型 1wk 后,可出现视网膜血管内白细胞黏附、聚集与浸润等炎症反应,随着 DM 病程进展,白细胞聚集进一步加剧。

2.2 黏附分子增加 DR 早期黏附分子结合白细胞与内皮细胞,血流受阻,形成无灌注区,血管渗漏。

2.3 与炎症有关的其它因素 环氧合酶、血管内皮生长因子、核转录因子、诱导型一氧化氮合酶、肿瘤坏死因子等在 DR 病程中也起着一定作用。

3 白介素-6

3.1 IL-6 结构与来源 IL-6 是具有多种生物活性的细胞因子,它是由人 IL-6 基因所编码的一种生物活性的糖蛋白。IL-6 是一种相对分子质量为 26000 的糖肽,由 184 个氨基酸组成的糖蛋白。人 IL-6 基因位于 7 号染色体的短臂上,含有 5 个外显子和 4 个内含子。IL-6 是体内与内分泌关系最为密切的炎性因子^[12],以自分泌、旁分泌、内分泌等多种形式对不同器官产生不同效应。IL-6 在眼外组织中主要由单核-吞噬细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、上皮细胞等产生。在眼内主要由视网膜色素上皮细胞、虹膜、睫状体和角膜上皮细胞产生,可能是增殖性玻璃体视网膜病变的主要介质。

3.2 IL-6 的基因多态性 基因多态性是指人类基因组中同一位置的基因或 DNA 序列具有不同类型,在人群中具有一定的分布频率。IL-6 基因具有多态性,并且与地域和年龄有关。IL-6 基因多态性有两种形式:(1)基因组中重复序列拷贝数的不同,主要包括重复序列的多态性。如小卫星 DNA 和微卫星 DNA。(2)来源于单拷贝序列的变异,单核苷酸多态性,即某人群的正常个体基因

组内特定核苷酸位置上存在不同的碱基,其最低基因频率 $\geq 1\%$ 。IL-6 基因启动子位点有 GG,GC 和 CC 三种多态性分布^[13]。目前研究较多的是启动子区域-174G/C, -572G/C, -634C/G 等位点的多态性。IL-6 基因多态性,尤其是启动子区的基因变异,可导致个体间 IL-6 基因转录与表达的差异,从而影响到个体对 IL-6 相关性疾病的易感性,而成为一些疾病发生发展的遗传相关因子。IL-6 基因表达受许多因子的调控,这些调节因子通过活化产生 IL-6 的细胞内第二信使如 cAMP 和 Ca^{2+} 依赖蛋白激酶 C 后,再激活 IL-6 基因表达^[14]。许多疾病的发生发展与 IL-6 水平密切相关,Terry 等^[15]发现这些位点都对 IL-6 的基因转录有调控功能,它们对转录的调控是通过复杂的相互作用进行的,其多态性都可能影响 IL-6 的水平。王玉霞等^[16]发现 2 型 DM 患者存在 IL-6 基因-572C/G 多态性,不同基因型 IL-6 水平不同,GG 基因型与 CC,CG 基因型相比,IL-6 水平明显增高,且差异具有显著性。研究也提示,2 型 DM 的发病可能与 IL-6 基因-572C/G 多态性有关,且 572G/G 基因可能是 2 型 DM 的遗传危险因素及易感基因。但是 IL-6 的基因多态性与 DR 的具体关系尚无新的研究。

3.3 IL-6 与炎症 Kramer 等^[10]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,说明 IL-6 与炎症有一定的关系。炎症早期,血管内皮细胞通过表达黏附分子和增加通透性,协助机体的炎症反应。如果炎症反应持续存在,可导致血管内皮细胞的严重损伤甚至凋亡。外源性刺激因素(如细胞毒素、脂多糖和脂蛋白等)和内源性炎症介质(如 TNF- α , IL-1, IL-6, 氧自由基等)可通过各种凋亡途径使细胞凋亡发生^[17]。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,活性氧介导的氧化应激是导致内皮细胞损伤的重要原因。正常情况下活性氧产生的多少、速率与抗氧化剂处于平衡状态,不会引起组织或细胞的损伤。当这种平衡被破坏时,内皮细胞氧化应激的活性氧主要由单核巨噬细胞产生,而 IL-6 是单核巨噬细胞经典的趋化因子。同时 IL-6 还能通过上调血管紧张素受体基因,引起血管收缩和血管紧张素介导的内皮细胞障碍^[18]。

在内皮屏障功能障碍的发生过程中,RhoA/Rho 激酶(ROCK)介导的细胞骨架蛋白 F-actin 重排、以及细胞间紧密连接的异常可能起着至关重要的作用^[19,20]。研究报告,在炎症因子如 TNF- α 和 IL-6 刺激下,内皮细胞可形成大量的 F-actin 应力微丝,肌动蛋白细胞骨架重组,通过增加向心应力和细胞形态的改变,既可以导致内皮通透性增加,也可以通过影响细胞间紧密连接蛋白的分布而影响细胞间通透性^[21,22]。

4 IL-6 与 DR 的关系

DR 是一种低度慢性炎症性疾病,IL-6 引起 DR 的机制可能是其使视网膜血管的内皮细胞发生功能障碍。

4.1 IL-6 与 DR 发病机制的关系 2 型 DM 患者体内存在明显的血管内皮细胞损伤,且体外研究表明 IL-6 可致血管内皮细胞损伤及功能变化^[23]。国内马丽萍等体外研究表明:IL-6 能明显增加培养的血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)中血管紧张素转换酶和乳酸脱氢酶水平,且具有一定的剂量依赖关系,提示 IL-6 对 VEC 有损伤作用。VEC 损伤可通过改变血管张力及血流动力学,激活凝血系统和血小板,增加血管通透性等,造成一系列病理生理变化,是导致 DM 血管病变的重要因素。研究证明 IL-6 导致内皮细胞损伤可能有以下

原因:(1)导致各种炎症因子的分泌,参与内皮细胞的炎症反应;(2)导致过氧化物及氧自由基的生成,导致内皮细胞的氧化损伤;(3)抑制血管内皮细胞的生成和发育,促进内皮细胞的凋亡;(4)影响血管内皮细胞的分泌功能,导致血管的舒张功能受损。IL-6通过使内皮细胞的肌丝重新排列改变内皮细胞的形态,从而增加内皮的通透性,IL-6在DM微血管病变的发生、发展中起重要作用,IL-6其他因子(如:VEGF)具有协同作用,或通过介导细胞间及细胞基质间相互作用,从而导致微血管闭塞、新生血管形成,促进DR的发展。

4.2 IL-6含量水平与DR的关系 IL-6的表达异常能够影响免疫应答,进而引起免疫系统介导的炎症性疾病的发生,如类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA),系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE),幼年特发性关节炎(systemic juvenile idiopathic arthritis,SJIA),克罗恩病(Crohn's disease,CD)^[24]。DM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^[25]。国外学者:Ma等^[26]发现在增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy,PDR)形成过程中血清IL-6发挥了重要作用,这可能是IL-6参与了PDR中的炎症反应。Zubair等发现DM患者血清中具有高水平的IL-6,而高水平的IL-6又可促进DR的形成^[27]。IL-6是一种多功能的细胞因子,主要的生物学作用在于作为炎症介质和参与免疫反应,并且在缺氧状态下IL-6可诱导眼内的新生血管化,且与Gustavsson等^[28]研究结果相符合,该研究显示随着DR程度的加重,IL-6浓度进行性升高,说明IL-6与DR,尤其是PDR的发生、发展有关。IL-6是一种多功能细胞因子,可能是DR的主要介质,通过诱导血管内皮生长因子促进新生血管形成和增加血管渗透性,同时通过改变内皮细胞形态来增加内皮细胞通透性,与DR严重程度密切相关^[29]。国内学者中,在潘英芬^[30]关于2型DR患者血清脂联素、肿瘤坏死因子 α 和IL-6的检测及意义的研究结果显示,血清中IL-6的浓度在增殖期DR患者、背景期DR患者、2型DM、正常体检者依次降低,提示IL-6参与了DR的发病机制,并与DR进展程度有关。也有研究^[31]表明,血清色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)和IL-6在DR形成过程中有重要作用,均参与了DR的发生、发展,即当DM患者血清PEDF含量降低或血清IL-6含量升高时促进了DR的发生、发展,即血清PEDF含量与DR的严重程度呈负相关;血清IL-6含量与DR的严重程度呈正相关。DM患者体内过高的IL-6水平可能抑制胰岛素的分泌和高血糖的葡萄糖毒性作用,更加重了胰岛素分泌不足,致使患者血糖进一步增高,发生DM慢性并发症^[32]。

5 总结与展望

DR主要原因归于患者血糖水平控制不佳,因此临床工作中应加强宣传DM饮食、运动及药物治疗,把降低血糖列为重点。DR患者血清中IL-6明显高于单纯DM患者和正常患者,且IL-6与其受体结合才能发挥其生物学活性,未来我们有望通过调节受体的水平来控制IL-6的表达水平治疗DR。IL-6与DR的发生、发展有关,可能在DR、特别是PDR的发生机制中有一定的意义。但IL-6基因多态性在DR过程中的具体作用,仍有待深入探索。

参考文献

- 1 陈美兰,蔡季平.糖尿病视网膜病变发病机制.中国实用眼科杂志 2011;29(6):521-524
- 2 陈霞琳,汪迎,张凯,等.糖尿病性视网膜病变相关危险因素分析.临床眼科杂志 2013;21(4):320-322
- 3 Gillow JT, Gibson JM, Dodson PM. Hypertension and diabetic

- retinopathy-what's the story? *Br J Ophthalmol* 1999;83(9):1083-1087
- 4 唐枫燕.缺氧诱导因子-1 α 在2型糖尿病及其周围神经病变中的变化及意义的研究.苏州大学 2013
- 5 Bussolino F, Mantovani A, Persico G. Molecular mechanisms of blood vessel formation. *Trends Biochem Sci* 1997;22(7):251-256
- 6 邱雅慧.血管内皮细胞的功能以及损伤修复与动脉粥样硬化.中国组织工程研究与临床康复 2007;11(10):1927-1929
- 7 Li CR, Sun SG. VEGF expression and cell apoptosis in NOD mouse retina. *Int J Ophthalmol* 2010;3(3):224-227
- 8 邱志凌.内质网应激与血管内皮细胞凋亡的研究进展.中国医学科学院学报 2014;36(1):102-107
- 9 Leung KW, Barnstable CJ, Tombran-Tink J. Bacterial endotoxin activates retinal pigment epithelial cells and induces their degeneration through IL-6 and IL-8 autocrine signaling. *Mol Immunol* 2009;46(7):1374-1386
- 10 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
- 11 艾明.糖尿病性视网膜病变发病相关机制研究.武汉大学 2011
- 12 Herder C, Peltonen M, Koenig W, et al. Systemic Immune Mediators and Lifestyle Changes in the Prevention of Type 2 Diabetes Results From the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes* 2006;55(8):2340-2346
- 13 张艳萍,张蕴莉,方伯言.炎性因子IL-6, ICAM-1基因多态性与脑梗死的相关性.医学综述 2008;14(4):539-541
- 14 Hodge DR, Hurt EM, Farrar WL. The role of IL-6 and STAT3 in inflammation and cancer. *Eur J Cancer* 2005;41(16):2502-2512
- 15 Terry CF, Loukaci V, Green FR. Cooperative influence of genetic polymorphisms on interleukin 6 transcriptional regulation. *J Biol Chem* 2000;275(24):18138-18144
- 16 王玉霞,吴志香,王雪鹰,等. IL-6基因-572C/G多态性对2型糖尿病患者血清IL-6水平的影响.医学临床研究 2011;27(12):2188-2191
- 17 Roth E, Pircher H. IFN- γ promotes Fas ligand- and perforin-mediated liver cell destruction by cytotoxic CD8 T cells. *J Immunol* 2004;172(3):1588-1594
- 18 冀中鹏. DVT小鼠,人血中IL-6基因表达变化及作用的相关研究.昆明医科大学 2013
- 19 Schneeberger EE, Lynch RD. The tight junction: a multifunctional complex. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004;286(6):C1213-1228
- 20 Shen Q, Wu MH, Yuan SY. Endothelial contractile cytoskeleton and microvascular permeability. *Cell Health Cytoskelet* 2009;2009(1):43-50
- 21 Prasain N, Stevens T. The actin cytoskeleton in endothelial cell phenotypes. *Microvasc Res* 2009;77(1):53-63
- 22 Dudek SM, Garcia JGN. Cytoskeletal regulation of pulmonary vascular permeability. *J Appl Physiol* 2001;91(4):1487-1500
- 23 马丽萍,张国元.17 β -雌二醇对白细胞介素6诱导的内皮细胞损伤的影响.中国老年学杂志 2001;21(2):124-125
- 24 周末. IL-6基因单核苷酸多态性及血清水平与系统性红斑狼疮的相关性研究.安徽医科大学 2013
- 25 崔思远,李芳. IL-6与2型糖尿病关系的研究进展.中国微生态学杂志 2012;24(11):1051-1054
- 26 Ma Y, Tao Y, Lu Q, et al. Intraocular expression of serum amyloid a and interleukin-6 in proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2011;152(4):678-685
- 27 Ahmad J, Zubair M, Malik A, et al. Cathepsin-D, adiponectin, TNF- α , IL-6 and hsCRP plasma levels in subjects with diabetic foot and possible correlation with clinical variables: a multicentric study. *Foot (Edinb)* 2012;22(3):194-199
- 28 Gustavsson C, Agardh CD, Agardh E. Profile of intraocular tumour necrosis factor- α and interleukin-6 in diabetic subjects with different degrees of diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2013;91(5):445-452
- 29 蒋玲,吕红彬.细胞因子与糖尿病视网膜病变的研究进展.眼科研究 2009;27(12):1165-1168
- 30 潘英芬.2型糖尿病视网膜病变患者血清脂联素, TNF- α 和IL-6的检测及意义.山东医药 2010;50(46):100-101
- 31 彭湾湾,曾姣娥. PEDF, IL-6与2型糖尿病视网膜病变的临床研究.医学研究杂志 2013;42(10):155-157
- 32 孙涑,田志刚.白细胞介素-6对胰岛分泌功能的生物学调节及免疫病理学意义.中华内分泌代谢志 2000;16(2):132-134