

白细胞介素-6 在青光眼发病过程中的作用

刘攀, 孟杰, 刘星, 王强

基金项目:山东省科学技术发展计划项目(No. 2012YD18117)
作者单位:(256603)中国山东省滨州市,滨州医学院附属医院眼科
作者简介:刘攀,滨州医学院在读硕士研究生,研究方向:青光眼基础与临床研究。
通讯作者:王强,教授,主任医师,硕士研究生导师,院长.
bywq001@126.com
收稿日期:2018-06-06 **修回日期:**2018-08-28

Role of interleukin-6 in the pathogenesis of glaucoma

Pan Liu, Jie Meng, Xing Liu, Qiang Wang

Foundation item: Science and Technology Development Program of Shandong (No. 2012YD18117)

Department of Ophthalmology, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603, Shandong Province, China

Correspondence to: Qiang Wang. Department of Ophthalmology, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603, Shandong Province, China. bywq001@126.com

Received: 2018-06-06 Accepted: 2018-08-28

Abstract

• Glaucoma is the second cause of the blindness in the world, and there is no clear pathogenesis about it. What we can do nowadays is only studying symptomatic treatment including the reduction of the intraocular pressure and so on. Only by this can we reduce the irreversible damage of the optic nerve caused by glaucoma. Aqueous humor contains a large number of cytokines, including pro-inflammatory factors, oxidative stress factors, growth factors, etc. These cytokines play a vital role in the pathogenesis and prognosis of the glaucoma. As one of the most common pro-inflammatory factors, interleukin-6 (IL-6) becoming the object of many clinical trials both here and abroad in recent years. This paper summarizes both the mechanism of glaucoma injury and the role of IL-6 in it. And from this article we can analyze the relationship between interleukin-6 and glaucoma for developing new ideas about treatments of glaucoma in the future.

• **KEYWORDS:** glaucoma; trabecular meshwork; aqueous humor; interleukin-6; intraocular pressure

Citation: Liu P, Meng J, Liu X, et al. Role of interleukin-6 in the pathogenesis of glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(10):1803-1805

摘要

青光眼是全球范围内第二位致盲性眼病,其发病原理目前尚不十分明确,治疗方面多从对症治疗、降低眼压方面进行,以降低青光眼对视神经的不可逆损伤。房水中含有大量的细胞因子,包括促炎性因子、氧化应激因子、生长因子等,这些细胞因子在青光眼发病及预后过程中均起到至关重要的作用。白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)作为最常见的促炎性因子之一,近年来成为众多国内外临床试验监测的对象。本文旨在综述 IL-6 在青光眼发病过程中的作用,以期对青光眼的诊断和治疗开发新思路。

关键词: 青光眼;小梁网;房水;白细胞介素-6;眼压

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.10.10

引用:刘攀,孟杰,刘星,等. 白细胞介素-6 在青光眼发病过程中的作用. *国际眼科杂志* 2018;18(10):1803-1805

0 引言

青光眼是一类以视神经节细胞受到进行性破坏而产生的以视野缺损为特征的不可逆性疾病,常表现为视神经纤维层及视盘萎缩变薄。目前,青光眼已成为第二位致盲性眼病。白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)作为一种常见的促炎因子,在多种炎症反应中都有不同程度表达。多项临床研究发现,青光眼患者房水中 IL-6 含量明显升高^[1-3]。本文回顾既往文献,从组织损伤角度对 IL-6 在青光眼发病过程中的作用进行综述,为从分子生物学方面治疗青光眼提供新思路。

1 小梁网在青光眼中的作用

1.1 青光眼损伤学说 目前,青光眼的病因及发病机制尚不十分明确,多数学者认为,青光眼是一种强烈的炎症反应^[4-5]。关于青光眼引起的组织损伤,主流学说有以下几点:(1)眼压升高对神经元、筛板及血管产生机械性压迫损伤;(2)机械性阻断和(或)遗传因素引起神经营养因子缺乏,视网膜和脉络膜血管的循环灌注异常、氧运输减少等造成缺血、缺氧;(3)其它自身免疫病理机制及蛋白质合成不足。

1.2 小梁网的作用 小梁网作为传统房水流出通道中最重要的组织之一,有大量的小梁细胞内衬其中,位于近小管区及 Schlemm 管前部,是房水外流阻力最大的部分,其功能及形态结构的变化直接影响眼压的变化。小梁细胞具有吞噬房水中炎症因子和细胞碎片、净化房水的功能。在过熟期白内障的发病过程中,无论是晶状体皮质溶解导致房角堵塞,还是皮质溶解造成超敏反应,都是导致发生继发性青光眼的关键,而小梁细胞对晶状体皮质的吞噬作用则可有效清除房水循环中的碎片,进而缓解眼压,防止青光眼的发生。此外,小梁细胞可以分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)等多种成分,这些成分是维持小梁网结构和

功能、保持房水外引流通畅的重要因素。小梁细胞分泌功能障碍可导致 ECM 堆积,导致房水外流阻力增大,眼压升高,进而引发青光眼。小梁网细胞是一种力学敏感型细胞。眼压大幅度波动可引起小梁网组织形态的变化,产生的生物力作用使小梁网组织中 ECM 发生堆积、小梁柱之间空间减少、密度增加,导致小梁网细胞发生功能障碍,房水流经小梁网时阻力增大,引起高眼压。可见,小梁网功能的强弱直接影响青光眼的进程和结果。

2 IL-6 的生物学特性

IL-6 是一种神经免疫性细胞因子,其在神经系统的发育过程中发挥重要作用。IL-6 也是一种炎性因子,其在免疫系统和炎症病程的发展过程中具有促进 T 淋巴细胞增殖和活化、B 细胞分化和调节急性免疫应答过程等作用^[6-11],且上述作用与急、慢性缺氧的表现密不可分。Steiner 等^[12]研究表明,IL-6 升高时与 T 淋巴细胞、血管内皮细胞发生作用,导致血管内膜发生增殖性改变,采用基因改造后高表达 IL-6 的实验鼠与同源未经任何处理的野生小鼠对比发现,实验鼠普遍发生肺动脉血管损伤,这种损伤与缺氧有相互促进的关系。关于新生血管性青光眼、增殖期糖尿病视网膜病变等眼部缺血性疾病的研究发现,上述疾病患者相较于未患病者房水中 IL-6 浓度升高^[13-15]。另有研究发现,葡萄膜炎患者房水中 IL-6 含量较白内障患者明显升高^[16];开角型青光眼和闭角型青光眼患者房水中 IL-6 均有不同程度升高,且此种升高在急性闭角型青光眼表现得尤为显著^[17-18]。此外,有研究采用生物芯片技术发现,眼压升高时,IL-6 mRNA 转录表达升高^[19]。以上研究结果均提示 IL-6 在眼部炎症性疾病中可能发挥作用。

3 IL-6 与青光眼

3.1 IL-6 在青光眼患者房水中的变化 房水由睫状突细胞产生。房水中 IL-6 的来源目前尚不清楚,多认为是由 T 淋巴细胞和巨噬细胞产生,但 Taurone 等^[20]认为原发性开角型青光眼患者房水中升高的 IL-6 是由小梁网内皮细胞和血管内皮细胞产生。本文对于房水中 IL-6 的来源暂不进行探讨,重点分析 IL-6 在青光眼发病过程中的作用。

3.2 IL-6 在青光眼中的作用

3.2.1 IL-6 对小梁吞噬功能的影响 IL-6 会降低小梁网正常的吞噬功能。李新宇等^[21]对白介素因子的前体物质 IL-1 α 进行基础实验研究,以不同浓度 IL-1 α 刺激体外培养的人小梁细胞发现,IL-1 α 对小梁细胞的吞噬功能有毒害作用,且与 IL-1 α 的浓度和作用时间呈正相关关系。由此推测,青光眼尤其是白内障膨胀期青光眼发病时,晶状体皮质溶解,房水中充满炎性细胞和晶状体皮质,若小梁网吞噬功能受损,不能完成房水代谢,则必然导致眼压升高加剧,促进视神经的损害。

3.2.2 IL-6 对小梁分泌功能的影响 小梁网上皮细胞具有分泌功能,其能够分泌某些酶类及成纤维因子,使得小梁网组织中 ECM 处于动态平衡中,从而调节房水流出通道。IL-6 可以影响 ECM 的产生过程。研究发现,在皮肤创伤愈合过程中,IL-6 可以增加成纤维细胞 MMP mRNA 的表达,这种反应有助于了解相关发病机制及 MMP 在损伤后组织重塑中的潜在作用^[22-23]。Shifera 等^[24]采用 IL-1 β 刺激体外培养的人小梁细胞发现,IL-6 的表达升高,且人小梁上皮细胞可以分泌 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-8、TNF α 等多种趋化因子,这些因子在构建小

梁形态、影响睫状体功能方面都产生了不同的影响,侧面证明 IL-6 可能参与小梁细胞分泌 ECM 的过程,并由此参与青光眼的发病过程。Ray 等^[25]研究发现,IL-6 通过 STAT3 途经影响成纤维细胞的增殖,介导 ECM 的产生,最终加重小梁网结构的纤维化,使其失去正常的滤过功能,导致眼内压升高。以上研究结果为探讨 IL-6 的作用通路提供了有力证据。

3.2.3 IL-6 参与眼部缺氧过程 Steiner 等^[12]利用特殊培养的能够特异性高表达 IL-6 的转基因小鼠进行研究发现,实验小鼠普遍出现肺动脉高压,且此种表现呈现的特征与慢性缺氧相同,证明 IL-6 过度表达时可以通过肺动脉血管内皮的缺氧诱导肺动脉高压形成。我们推测,青光眼患者眼前节甚至玻璃体腔中 IL-6 含量升高可能加速青光眼诱发的缺氧对视神经的损伤。

4 结论和展望

青光眼作为一种严重的致盲性疾病,其发病原理还不十分明确,治疗方面多以控制眼压,降低其对视神经的损伤为主。本文旨在对 IL-6 在青光眼发病过程中的作用进行综述,但 IL-6 升高的时间和程度目前尚不清楚,仍需大量研究进一步探讨,相关基础类药物试验和临床试验的开展也将对青光眼诊断及开发新型抗青光眼药物发挥不可或缺的作用。

参考文献

- 1 章晋伟. 丝裂霉素 C 治疗难治性青光眼的疗效及对白介素的影响研究. 临床医药文献电子杂志 2016;3(28):5583-5584
- 2 汤永强,李立. 新生血管性青光眼患者眼内白介素-6 和血管内皮生长因子的定量测定. 眼视光学杂志 2006;8(1):12-14
- 3 Baudouin C, Hamard P, 张少娟. 长期接受治疗的青光眼患者白介素和炎性标记物在结膜上皮细胞的表达. 世界核心医学期刊文摘(眼科学分册) 2005;3:60-61
- 4 江文捷,曲超. 青光眼视神经损伤机制的研究进展. 医学综述 2017;23(22):4495-4500
- 5 王宁利,乔春艳. 重视青光眼临床诊断和治疗的规范化. 中华眼科杂志 2018;54(3):161-163
- 6 Gadiant RA, Otten UH. Interleukin-6 (IL-6) - a molecule with both beneficial and destructive potentials. *Prog Neurobiol* 1997;52(5):379-390
- 7 Yoshizaki K, Nakagawa T, Fukunaga K, et al. Isolation and characterization of B cell differentiation factor (BCDF) secreted from a human B lymphoblastoid cell line. *J Immunol* 1984;132(6):2948-2954
- 8 Andus T, Geiger T, Hirano T, et al. Recombinant human B cell stimulatory factor 2 (BSF-2/IFN-beta 2) regulates beta-fibrinogen and albumin mRNA levels in Fao-9 cells. *FEBS Lett* 1987;221(1):18-22
- 9 Hirano T. Revisiting the 1986 molecular cloning of interleukin 6. *Front Immunol* 2014;5:456
- 10 Klimpel GR. Soluble factor (s) from LPS-activated macrophages induce cytotoxic T cell differentiation from alloantigen-primed spleen cells. *J Immunol* 1980;125(3):1243-1249
- 11 Yasukawa K, Hirano T, Watanabe Y, et al. Structure and expression of human B cell stimulatory factor-2 (BSF-2/IL-6) gene. *EMBO J* 1987;6(10):2939-2945
- 12 Steiner MK, Syrkinina OL, Kolliputi N, et al. Interleukin-6 overexpression induces pulmonary hypertension. *Circ Res* 2009;104(2):236-244
- 13 Chen KH, Wu CC, Roy S, et al. Increased interleukin-6 in aqueous humor of neovascular glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(11):2627-2632
- 14 Ohira S, Inoue T, Shobayashi K, et al. Simultaneous increase in multiple proinflammatory cytokines in the aqueous humor in neovascular

glaucoma with and without intravitreal bevacizumab injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(6):3541-3548

15 Rusnak S, Vrzalova J, Sobotova M, et al. The Measurement of Intraocular Biomarkers in Various Stages of Proliferative Diabetic Retinopathy Using Multiplex xMAP Technology. *J Ophthalmol* 2015; 2015:424783

16 Santos LM, Marcos MC, Gallardo GJ, et al. Aqueous humor and serum interleukin-6 in patients with uveitis. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2001;76(6):345-350

17 Takai Y, Tanito M, Ohira A. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma, and cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(1):241-247

18 Du S, Huang W, Zhang X, et al. Multiplex cytokine levels of aqueous humor in acute primary angle-closure patients; fellow eye comparison. *BMC Ophthalmol* 2016;16:6

19 Gonzalez P, Epstein DL, Borrás T. Genes upregulated in the human trabecular meshwork in response to elevated intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(2):352-361

20 Taurone S, Ripandelli G, Pacella E, et al. Potential regulatory molecules in the human trabecular meshwork of patients with glaucoma: immunohistochemical profile of a number of inflammatory cytokines. *Mol Med Rep* 2015;11(2):1384-1390

21 李新宇,吴超琼,项楠,等. 白细胞介素-1 α 对培养的人眼小梁细胞吞噬功能的影响. *中华眼科杂志* 2006;42(11):977-979

22 Dasu MR, Barrow RE, Spies M, et al. Matrix metalloproteinase expression in cytokine stimulated human dermal fibroblasts. *Burns* 2003; 29(6):527-531

23 余忠义. 瘢痕疙瘩的基因学研究进展. *安徽医科大学学报* 2012; 47(6):724-726,731

24 Shifera AS, Trivedi S, Chau P, et al. Constitutive secretion of chemokines by cultured human trabecular meshwork cells. *Exp Eye Res* 2010;91(1):42-47

25 Ray S, Ju X, Sun H, et al. The IL-6 trans-signaling-STAT3 pathway mediates ECM and cellular proliferation in fibroblasts from hypertrophic scar. *J Invest Dermatol* 2013;133(5):1212-1220

2017 中国眼科期刊 CiteScore 世界排名 (全球共收录 108 种)

近期,学术出版巨头爱思唯尔(Elsevier)依据 Scopus 数据库发布了 2017 年度期刊引用指数榜 CiteScore。CiteScore 是一个全新的衡量期刊影响因子的指标。计算方法是:期刊连续 3 年论文在第 4 年度的篇均引用次数,且不剔除任何类型的文章。以下是 2017 CiteScore 中国眼科期刊在全球 108 种眼科期刊的排名:

刊名	出版地	语言	CiteScore	排名
International Journal of Ophthalmology (国际眼科杂志英文版)	中国大陆	英文	1.21	51/108
Chinese Journal of Ophthalmology (中华眼科杂志)	中国大陆	中文	0.23	86/108
Chinese Journal of Experimental Ophthalmology (中华实验眼科杂志)	中国大陆	中文	0.18	88/108
International Eye Science (国际眼科杂志中文版)	中国大陆	中文	0.03	101/108
Ophthalmology in China (眼科)	中国大陆	中文	0.03	101/108

备注:中国大陆共有眼科专业期刊 20 余种,被 SCOPUS 收录的只有以上 5 种,所以其它眼科期刊不在其中。

源自:<https://scopus.com/sources>