

糖尿病性白内障患者血清与房水中细胞因子表达的变化

陈艳文

引用:陈艳文. 糖尿病性白内障患者血清与房水中细胞因子表达的变化. 国际眼科杂志 2020;20(11):1946-1949

作者单位:(430000)中国湖北省武汉市第四医院 华中科技大学同济医学院附属普爱医院

作者简介:陈艳文,毕业于广西医科大学,硕士,主治医师,研究方向:白内障。

通讯作者:陈艳文. cywyk8910@163.com

收稿日期:2020-05-11 修回日期:2020-09-29

摘要

目的:分析糖尿病性白内障患者血清和房水中维生素C、氧化应激产物、炎症因子及血管内皮生长因子(VEGF)水平变化。

方法:选取2018-01/2019-12我院收治的糖尿病性白内障患者40例40眼作为观察组,单纯白内障患者40例40眼作为对照组。分析两组患者血液和房水样本中维生素C、氧化应激产物(丙二醛)、炎症因子(IL-6和IL-8)及VEGF水平的差异。

结果:两组患者血清维生素C水平无差异($P>0.05$),但观察组房水维生素C水平明显低于对照组($20.6\pm 13.6\text{mg/L}$ vs $27.2\pm 9.9\text{mg/L}$, $P<0.05$);两组患者血清丙二醛水平无差异($P>0.05$),但观察组房水丙二醛水平明显高于对照组($12.6\pm 4.6\text{nmol/mL}$ vs $8.0\pm 3.1\text{nmol/mL}$, $P<0.001$);观察组血清和房水IL-6、IL-8水平均明显高于对照组($P<0.001$);两组患者血清VEGF水平无差异($P>0.05$),但观察组房水VEGF水平明显高于对照组($45.6\pm 20.6\text{pg/mL}$ vs $16.5\pm 4.5\text{pg/mL}$, $P<0.001$)。

结论:糖尿病性白内障患者与单纯白内障患者相比,虽然血清维生素C、氧化应激产物及VEGF水平相似,但其房水中维生素C、氧化应激产物及VEGF水平存在较大的差异,同时糖尿病性白内障患者血清和房水炎症因子水平相比单纯白内障患者更高。

关键词:糖尿病性白内障;维生素C;氧化应激产物;炎症因子;血管内皮生长因子

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.11.23

Study on cytokines in serum and aqueous humor of patients with diabetic cataract

Yan-Wen Chen

Wuhan No.4 Hospital; General Love Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Correspondence to: Yan - Wen Chen. Wuhan No. 4 Hospital; General Love Hospital Affiliated to Tongji Medical College of

Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, Hubei Province, China. cywyk8910@163.com

Received:2020-05-11 Accepted:2020-09-29

Abstract

• **AIM:** To analyze the changes in serum and aqueous humor of patients with diabetic cataracts in vitamin C, oxidative stress products, inflammatory factors and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels.

• **METHODS:** From January 2018 to December 2019, 40 patients with diabetic cataract (40 eyes) were selected as the observation group, and 40 patients with simple cataract (40 eyes) were selected as the control group. The differences in the levels of vitamin C, oxidative stress products (malondialdehyde), inflammatory factors (IL-6 and IL-8) and VEGF in blood and aqueous humor samples of the two groups of patients were analyzed.

• **RESULTS:** There was no difference in serum vitamin C levels between the two groups ($P>0.05$), but the aqueous vitamin C levels in the observation group were significantly lower than those in the control group ($20.6\pm 13.6\text{mg/L}$ vs $27.2\pm 9.9\text{mg/L}$, $P<0.05$); There was no difference in the serum malondialdehyde level of patients ($P>0.05$), but the aqueous malondialdehyde level of the observation group was significantly higher than that of the control group ($12.6\pm 4.6\text{nmol/mL}$ vs $8.0\pm 3.1\text{nmol/mL}$, $P<0.001$); Serum and aqueous humor IL-6 and IL-8 levels were significantly higher than those of the control group ($P<0.001$); there was no difference in serum VEGF levels between the two groups ($P>0.05$), but the observation group's aqueous humor VEGF levels were significantly higher than the control group ($45.6\pm 20.6\text{pg/mL}$ vs $16.5\pm 4.5\text{pg/mL}$, $P<0.001$).

• **CONCLUSION:** Compared with patients with simple cataract, patients with diabetic cataract have similar serum vitamin C, oxidative stress products and VEGF levels, but there are greater differences in the levels of vitamin C, oxidative stress products and VEGF in their aqueous humor. At the same time, patients with diabetic cataracts serum and aqueous humor inflammatory factor levels are higher than those of patients with simple cataract.

• **KEYWORDS:** diabetic cataract; vitamin C; oxidative stress product; inflammatory factor; vascular endothelial growth factor

Citation: Chen YW. Study on cytokines in serum and aqueous humor of patients with diabetic cataract. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2020;20(11):1946-1949

0 引言

糖尿病是一种常见的慢性病^[1-2],随着我国社会经济的发展以及人们饮食结构的变化,糖尿病的发生率也不断升高,该病可引起多组织器官功能损伤,其中主要靶器官为心、肾、眼及外周神经等^[3-5]。白内障是糖尿病常见并发症,也是造成糖尿病患者视力下降以及失明的重要原因^[6-7]。引起白内障的原因有很多,多数学者认为氧化应激产物增多、炎症反应以及血管内皮细胞损伤在该病发生中起到了重要的作用^[8]。体内氧化产物如丙二醛(MDA)等的增加会导致机体应激效应增强,产生过多超氧自由基导致晶状体受到损伤;维生素C作为抗氧化还原剂,可以清除自由基转变成过氧化离子,避免晶状体因氧化导致损伤;当机体出现炎症反应时,免疫系统的激活也是导致糖尿病患者出现白内障的风险因素;血管内皮生长因子(VEGF)作为人体血管新生的关键性因子,可作为血管性视网膜病变检测的重要指标。因此,本研究选取2018-01/2019-12我院收治的糖尿病性白内障患者40例和单纯白内障患者40例,分析糖尿病性白内障患者血清和房水中维生素C、氧化应激产物、炎症因子及VEGF水平的变化,结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2018-01/2019-12我院收治的糖尿病性白内障患者40例40眼作为观察组,并选取同期就诊的单纯白内障患者40例40眼作为对照组,回顾性分析其临床资料。观察组中男22例,女18例;年龄54~85(平均72.6±5.6)岁;白内障程度:初发期21眼,膨胀期13眼,成熟期6眼;晶状体Emery核硬度分级:I级18眼,II级12眼,III级7眼,IV级2眼,V级1眼。对照组中男23例,女17例;年龄56~87(平均71.3±5.1)岁;白内障程度:初发期19眼,膨胀期16眼,成熟期5眼;晶状体Emery核硬度分级:I级17眼,II级14眼,III级5眼,IV级2眼,V级2眼。纳入标准:(1)两组患者均确诊为核性白内障,单眼患病;(2)所有患者均对本研究知情并自愿签署知情同意书。排除标准:(1)合并青光眼、葡萄膜炎、视网膜疾病;(2)有严重的心肝肾功能障碍患者;(3)恶性肿瘤患者。两组患者性别构成比、年龄、白内障程度及核硬度分级等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审查并通过。

1.2 方法

1.2.1 样本采集 血液样本采集:所有患者清晨空腹采集3mL肘静脉血,并以3000r/min的速率离心10min,取0.5mL血清放置于抗凝试管中保存待检。房水样本采集:常规消毒铺巾,0.5%聚维酮碘溶液冲洗结膜囊,固定眼球,在角膜缘内1mm行前房穿刺,抽取未稀释房水50~100 μ L,放置冰箱冷藏待检。

1.2.2 样本检测 采用ELISA法检测血液样本和房水样本中维生素C、炎症因子(IL-6、IL-8)以及VEGF水平,试剂盒购自深圳晶美生物工程有限公司;采用硫代巴比妥酸法检测氧化应激产物(MDA),试剂盒购自南京建成生物工程公司,检测均严格按照仪器和设备的说明书进行操作。

统计学分析:采用SPSS 22.0统计学软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间差异比较采用独立样

表1 两组患者血清及房水中维生素C水平差异($\bar{x}\pm s$,mg/L)

组别	血清	房水
观察组($n=40$)	27.6±10.6	20.6±13.6
对照组($n=40$)	27.8±9.5	27.2±9.9
t	0.089	2.481
P	0.929	0.015

注:观察组:糖尿病性白内障患者;对照组:单纯白内障患者。

表2 两组患者血清及房水中MDA水平差异($\bar{x}\pm s$,nmol/mL)

组别	血清	房水
观察组($n=40$)	7.0±3.0	12.6±4.6
对照组($n=40$)	7.2±2.9	8.0±3.1
t	0.303	5.245
P	0.763	<0.001

注:观察组:糖尿病性白内障患者;对照组:单纯白内障患者。

本 t 检验。计数资料的组间差异比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清及房水中维生素C水平差异 两组患者血清中维生素C水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),但观察组房水中维生素C水平明显低于对照组($P<0.05$),见表1。

2.2 两组患者血清及房水中MDA水平差异 两组患者血清中MDA水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),但观察组房水中MDA水平明显高于对照组($P<0.001$),见表2。

2.3 两组患者血清及房水中炎症因子水平差异 观察组患者血清及房水中IL-6、IL-8水平均明显高于对照组,差异有统计学意义(均 $P<0.001$),见表3。

2.4 两组患者血清及房水中VEGF水平差异 两组患者血清中VEGF水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),但观察组房水中VEGF水平明显高于对照组($P<0.001$),见表4。

3 讨论

糖尿病是一种以慢性血糖升高为特征的代谢性疾病,在我国具有较高的发生率。糖尿病的出现增加了眼、肾、心脏血管、神经的损伤风险。高血糖是指由于胰岛素分泌异常或胰岛功能障碍引起的糖、蛋白质、脂肪代谢异常,可引起多器官、多系统慢性病变^[9-10]。眼睛作为糖尿病并发症高发器官,可引起多种眼部并发症,如糖尿病视网膜病变、糖尿病性白内障、视网膜炎、血管性青光眼等。糖尿病性白内障是糖尿病眼部并发症中发生率第二的疾病,仅次于糖尿病视网膜病变,该病的发生对患者的视力造成较大的影响。有研究指出,糖尿病患者出现白内障的风险是其他人群的2~4倍,且糖尿病性白内障具有进展速度快的特点^[11]。因此,需要通过有效的观察指标来筛查此类患者,尽早进行治疗和干预,从而避免糖尿病患者出现失明结局。

目前临床关于糖尿病性白内障发生机制的主要理论有以下几点:(1)氧化应激反应:自由基与氧化剂平衡破坏,抗氧化预防或调节能力不足,是目前临床医学认同率较高的一种理论。在糖尿病发生初期,晶状体发生了氧化应激反应,且通过观察发现,脂质过氧化产物、MDA及

表3 两组患者血清及房水中炎症因子水平差异

($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	IL-6		IL-8	
	血清	房水	血清	房水
观察组(n=40)	51.6±3.3	69.5±5.9	23.6±5.3	33.2±8.6
对照组(n=40)	15.6±1.6	23.1±2.6	8.6±2.2	10.2±3.4
t	62.083	45.515	16.532	15.73
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:观察组:糖尿病性白内障患者;对照组:单纯白内障患者。

表4 两组患者血清及房水中 VEGF 水平差异 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	血清	房水
观察组(n=40)	6.5±0.5	45.6±20.6
对照组(n=40)	6.7±0.7	16.5±4.5
t	1.47	8.728
P	0.145	<0.001

注:观察组:糖尿病性白内障患者;对照组:单纯白内障患者。

4-羟基赖氨酸产物积蓄,谷胱甘肽表达水平下降,而氧化性谷胱甘肽升高,使得氧化性谷胱甘肽与谷胱甘肽比值升高^[12]。糖尿病引起的氧化应激反应是由多因素共同作用下产生的,如醛糖还原酶活性升高、细胞因子活化、丝裂原活化蛋白激酶活化。与健康人群相比,糖尿病患者房水促炎细胞因子表达水平明显升高。氧化应激反应是诱发白内障的关键因素,蛋白质交联与溶解度下降,导致高分子蛋白聚集,并最终引起晶状体混浊。(2)蛋白糖基化:糖基化终产物在糖尿病多种并发症发生机制中存在重要的作用。糖基化是指还原糖醛基与蛋白质中的自由氨基亲核结合,从而形成各种糖基化终产物。非酶糖基化以及糖基化是引起各种糖尿病并发症的重要机制。有研究发现,糖尿病性白内障患者晶状体的渗透压往往会有不同程度的变化,其晶状体存在糖基化终产物积蓄,患者晶状体中促炎性因子的含量会出现明显升高,VEGF也会存在较高水平的现象^[13],这与本研究结果一致。糖基化终产物会导致晶状体稳定性下降,同时可引起晶状体蛋白聚集,且由于溶解性下降,水溶性糖基化终产物无法排出,从而导致晶状体混浊。(3)渗透性改变:有研究认为血管渗透性改变引起晶状体纤维水肿,从而引起白内障。醛糖还原酶介导的细胞渗液增多,引起晶状体水肿,并导致晶状体上皮细胞受损,最终引起白内障。

房水对眼球代谢具有重要影响,房水的主要成分为血浆,在正常情况下房水维生素C含量高于血清,这主要是由于晶状体能够合成抗坏血酸,且还原之后无法通过房水屏障,从而能够维持较高的浓度^[14]。糖尿病性白内障患者由于晶状体病变导致合成维生素C能力下降,同时晶状体谷胱甘肽水平下降,降低了合成抗坏血酸水平,导致房水内维生素C含量下降。本研究中两组患者血清维生素C水平比较差异无统计学意义,但观察组房水维生素C水平明显低于对照组,说明糖尿病患者出现白内障与房水合成维生素C水平下降有密切的相关性。氧化应激和抗氧化机制的失衡可引起细胞中的蛋白质、脂质、多糖、核酸破坏,糖尿病患者由于高血糖可引起一系列生化反应,导致氧自由基增多。同时糖基化终产物与氧自由基产生协

同作用的效果,从而加重阻止破坏程度,引起晶状体混浊,最终引起糖尿病性白内障。氧自由基还能够诱导不饱和脂肪酸发生氧化反应,从而导致MDA水平升高。研究发现,糖尿病性白内障患者房水MDA水平明显高于不伴糖尿病的白内障患者^[15],这与本研究结果一致。本研究中两组患者血清MDA水平比较差异无统计学意义,但观察组房水MDA水平(12.6±4.6nmol/mL)明显高于对照组(8.0±3.1nmol/mL),这说明氧自由基引起的过氧化反应与糖尿病患者白内障的发生有密切的相关性。免疫系统的激活同样增加了糖尿病患者白内障的发生风险,如糖尿病性白内障患者在临床检查中发现各种促炎细胞因子表达水平升高。IL-6、IL-8是促炎因子,能够反映机体炎症反应水平。本研究中,观察组血清IL-6(51.6±3.3pg/mL)及房水IL-6(69.5±5.9pg/mL)、血清IL-8(23.6±5.3pg/mL)及房水IL-8(33.2±8.6pg/mL)水平明显高于对照组(15.6±1.6pg/mL)及房水IL-6(23.1±2.6pg/mL)、血清IL-8(8.6±2.2pg/mL)及房水IL-8(10.2±3.4pg/mL),说明炎症反应升高与糖尿病性白内障的出现有密切的相关性。VEGF是一种血管生成因子,不但具有促进血管生成的效果,同时也有促炎效果。VEGF升高与糖尿病视网膜病变的发生有密切的相关性。研究发现,糖尿病性白内障患者与眼外伤患者相比,房水中的VEGF水平明显更高^[16],表明糖尿病性白内障的出现与VEGF异常升高有密切的相关性,这与本研究结果相似。本研究中两组患者血清VEGF水平比较差异无统计学意义,但观察组房水VEGF水平(45.6±20.6pg/mL)明显高于对照组(16.5±4.5pg/mL),表明眼部炎症反应与白内障发生有密切的相关性。

综上所述,糖尿病性白内障患者与单纯糖尿病患者相比虽然血清维生素C、氧化应激产物及VEGF水平相似,但房水中维生素C、氧化应激产物及VEGF水平存在较大的差异,同时糖尿病性白内障患者血清和房水炎症因子水平相比单纯白内障患者更高,这可能是诱发糖尿病性白内障的重要因素。

参考文献

- 1 Wunna W, Tsoutsouki J, Chowdhury A, et al. Advances in the management of diabetes: new devices for type 1 diabetes. *Postgrad Med J* 2020
- 2 Kshirsagar RP, Kulkarni AA, Chouthe RS, et al. SGLT inhibitors as antidiabetic agents: a comprehensive review. *RSC Adv* 2020; 10(3): 1733-1756
- 3 陈鑫, 张菁. 西格列汀在糖尿病治疗中的药理作用及临床评价. *中国医药* 2018; 13(3):467-470
- 4 杨宏伟, 张幽幽, 王丽君. 不同BMI的2型糖尿病患者心血管等靶器官功能损伤的风险评估. *重庆医学* 2017; 46(16):2218-2220

5 赵致慷, 寿纪菲, 彭静, 等. 视神经脊髓炎合并 1 型糖尿病并发低血糖昏迷一例并文献复习. 郑州大学学报(医学版) 2017; 52(6): 777-779

6 陈文静, 刘平. 糖尿病性白内障药物治疗相关研究的新进展. 中国医药导报 2019; 16(24):40-42, 58

7 严宏, 宾玥. 糖尿病患者白内障手术的综合治疗策略. 中华实验眼科杂志 2019; 37(10):769-773

8 吴群, 郝丽丽, 陶雯璇, 等. 聚维酮碘联合左氧氟沙星滴眼对糖尿病性白内障患者血清、泪液中炎症因子及抗氧化指标的影响. 实用临床医药杂志 2017; 21(24):123-124

9 Van NG, Davis T, Engelbrecht AM. Hyperglycaemia in critically ill patients: the immune system's sweet tooth. *Crit Care* 2017; 21(1):202

10 Nakabuye B, Bahendeka S, Byaruhanga R. Prevalence of hyperglycaemia first detected during pregnancy and subsequent obstetric outcomes at St. Francis Hospital Nsambya. *BMC Res Notes* 2017; 10(1):174

11 张永红, 张晓涓, 付鹏. 玻璃体腔注射雷珠单抗对增殖性糖尿病视网膜病变患者手术后视力的影响. 河北医学 2017; 23(7): 1105-1108

12 李婧. 糖尿病眼部病变的影像学诊断研究进展. 医学影像学杂志 2018; 28(5):852-854

13 汪晓娟, 虹霏, 杨大勇, 等. 糖尿病合并白内障及单纯老年性白内障与房水中细胞因子相关性的临床研究. 中华眼科医学杂志(电子版) 2019; 9(5):312-319

14 周(莹)莉, 张红. 飞秒激光辅助的白内障手术对 2 型糖尿病患者术中房水细胞因子表达的影响. 眼科新进展 2018; 38(8):786-789

15 黄玥, 饶玉清, 李旌. 伴有糖尿病的白内障患者和不伴有糖尿病的白内障患者眼房水中氧化状态和抗氧化能力的变化. 临床眼科杂志 2019; 27(2):106-110

16 吴群, 郝丽丽, 陶雯璇, 等. 糖尿病型白内障患者血清和房水中部分抗氧化指标及血管内皮生长因子水平. 贵州医科大学学报 2017; 42(11):1302-1305

国际眼科理事会主席 Peter Wiedemann 教授 为本刊英文版 IJO 投稿并获得多位审稿专家高度评价

本刊总顾问/国际眼科理事会(ICO)主席 Peter Wiedemann 教授研究团队于 2019-11-08 为国际眼科杂志英文版 International Journal of Ophthalmology(IJO)提交了一篇高水平的研究论文——Different modes of foveal regeneration after closure of full-thickness macular holes by (re) vitrectomy and autologous platelet concentrate. 本文受到三位审稿专家的高度评价,一致认为这是一篇优秀的(Excellent)研究论文,具有世界领先(World-leading)水平,并具有很强的实用性。Peter Wiedemann 教授发表 SCI 论文 500 余篇,并是国际权威眼底病专著《Ryan's Retina》副主编,具有很高的学术水平。ICO 主席为 IJO 提交高水平高质量研究论文是对 IJO 的高度信任和宝贵支持,也是 IJO 国际影响力不断提升的表现。本文已发表在 IJO 2020 年第 1 期,特别向广大读者推荐,欢迎查阅、欢迎引用。

IJO 编辑部