

糖尿病视网膜病变相关炎症细胞因子研究进展

任洪芹, 朱 鸿, 施彩虹

基金项目: 中国上海交通大学科技发展基金 (No. 2008XJ029);
中国上海市宝山区科技发展基金 (No. 08-E-9)

作者单位: (201900) 中国上海市, 上海交通大学医学院附属第三
人民医院眼科

作者简介: 任洪芹, 女, 硕士。

通讯作者: 施彩虹, 硕士研究生导师, 主任医师, 研究方向: 新生
血管性眼病的临床与实验研究. schhys@yahoo.com.cn

收稿日期: 2009-11-03 修回日期: 2010-03-08

Research progresses of inflammatory cytokines associated with diabetic retinopathy

Hong-Qin Ren, Hong Zhu, Cai-Hong Shi

Foundation items: Science and Technology Development Fund of Shanghai Jiaotong University, China (No. 2008XJ029); Shanghai Baoshan District Science and Technology Development Fund, China (No. 08-E-9)

Department of Ophthalmology, No. 3 People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 201900, China

Correspondence to: Cai-Hong Shi. Department of Ophthalmology, No. 3 People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 201900, China. schhys@yahoo.com.cn
Received: 2009-11-03 Accepted: 2010-03-08

Abstract

• With the new vision that diabetic retinopathy (DR) is an inflammatory disease was proposed, many researches have proved that inflammatory cytokines expressed abnormally in DR, and have close associations with the breakdown of blood-retinal barrier (BRB) and neovascularization of DR. Now we review the research progresses of inflammatory cytokines associated with DR.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; inflammatory cytokines

Ren HQ, Zhu H, Shi CH. Research progresses of inflammatory cytokines associated with diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol (Guji Yanke Zazhi)* 2010;10(4):697-699

摘要

随着新观点—糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是一种炎症病变的提出, 越来越多的研究结果表明众多炎症细胞因子在 DR 患者中表达异常, 并与 DR 发病中血-视网膜屏障 (blood-retinal barrier, BRB) 破坏和新生血管生成关系密切。我们就一系列炎症细胞因子在 DR 中的表达情况及其与 DR 发病关系的研究进展进行综述。

关键词: 糖尿病视网膜病变; 炎症细胞因子

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2010.04.028

任洪芹, 朱鸿, 施彩虹. 糖尿病视网膜病变相关炎症细胞因子研究进展. *国际眼科杂志* 2010;10(4):697-699

0 引言

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 最为常见和严重的微血管病并发症之一, 可引起 DM 患者严重的视力丧失。近年来许多研究表明 DR 是一种慢性低度炎症病变; 炎症尤其是白细胞到视网膜微血管的黏附, 可能是导致 DR 复杂病理的起始和最终的共同途径^[1]。其中, 炎症介质在炎症中起介导作用, 分为血浆源性和细胞源性炎症介质。涉及炎症反应的相关细胞因子属于细胞源性炎症介质, 根据其在炎症过程中作用不同, 可分为 5 类^[2], 我们就这 5 类与 DR 发病密切相关的炎症细胞因子进行综述。

1 调节自然免疫的因子

1.1 白介素-1 β 白介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β) 主要在细胞免疫激活中发挥调节作用, 参与机体造血系统、神经内分泌系统、机体炎症反应以及某些抗肿瘤生理过程。IL-1 β 能刺激视网膜色素上皮细胞合成胶原, 可能在增生性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 的胶原沉积中起作用^[3]。向大鼠玻璃体中注射 IL-1 β 后, 能招募粒细胞移行穿过视网膜内皮细胞, 通过破坏的血-视网膜屏障进入视网膜, 引起视网膜炎症反应^[4]。有研究提示 IL-1 β 通过 NF- κ B 的活化加速视网膜毛细血管细胞的凋亡, 并在高血糖条件下加剧, 应用 IL-1 β 受体拮抗剂可以来抑制 DR 的进展^[5]。

1.2 白介素-10 白介素-10 (Interleukin-10, IL-10) 是由单核巨噬细胞分泌的抗炎细胞因子, 可抑制促炎症因子如 TNF- α , IL-6, IL-1 β 的合成, 限制和终结炎症反应^[6]。Lee 等^[7] 发现外周血高 IL-10 水平与糖尿病人群中 DR 低风险相关。Ozturk 等^[8] 亦发现健康对照组与糖尿病患者相比有更高的血清 IL-10。

1.3 白介素-18 白介素-18 (Interleukin-18, IL-18) 可调节 T 辅助细胞免疫应答, 诱导趋化因子及黏附分子表达, 放大炎症级联反应^[9]。升高的 IL-18 水平与代谢综合征^[10] 及糖尿病^[11] 有密切关系。有研究^[12] 测定 2 型 DM 患者外周血中 IL-18 水平, 发现 2 型 DM 患者在未出现 DR 时 IL-18 水平已经高于正常人群, 随着 DR 的发生 IL-18 更明显升高, 提示 IL-18 可能参与 DR 的发病。

2 调节淋巴细胞激活、增殖和分化的因子

2.1 白介素-6 白介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 由巨噬细胞和 T 淋巴细胞分泌产生, 有促炎和抗炎的双重作用。IL-6 在炎症反应中发挥中心作用, 能促进急性期蛋白产生, 诱导淋巴细胞活化, 募集白细胞促进炎症反应^[13]; 另一方面, 通过下调 TNF- α 和 IL-1 β 的表达抑制炎症反应的程度^[14]。有研究证实血浆高 IL-6 水平与 159 例 DR 患者的黄斑水肿有密切关系^[15]。Leung 等^[16] 通过检测视网膜

色素上皮层对生理浓度脂多糖的反应,得出视网膜色素上皮细胞能表达众多细胞因子受体,提示视网膜色素上皮对炎症应激非常敏感,并且IL-6,IL-8的过度分泌可能是炎症相关视网膜疾病病理进展中的潜在因素。

2.2 白介素-12 白介素-12(Interleukin-12,IL-12)是由活化的单核巨噬细胞和树突状细胞产生的调节T细胞免疫应答的关键因子,主要诱导Th1细胞的活化,与感染、炎症及自身免疫疾病有密切关系^[17]。Zorena等^[18]检测了126例1型DM儿童与54例健康儿童血清IL-12,TNF- α 水平,伴DR组的1型DM病例组IL-12,TNF- α 水平显著高于不伴DR组和健康对照组,提示IL-12,TNF- α 在1型DM儿童DR的新生血管生成过程中发挥作用。

3 激活巨噬细胞的因子

3.1 肿瘤坏死因子 肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor- α ,TNF- α)是肿瘤坏死因子超家族的一员,存在于PDR患者玻璃体、纤维血管组织血管壁、视网膜血管内皮细胞及细胞外基质中。TNF- α 在DR中的可能作用有:(1)介导单核巨噬细胞和成纤维细胞的趋化。(2)诱导视网膜间充质细胞分泌细胞外基质蛋白,支撑移行的内皮细胞。(3)加强内皮细胞黏附分子的表达。(4)与血小板表面TNF-R结合,诱导血管活性物质表达,引起白细胞聚集,导致毛细血管闭塞及一系列微血管并发症。TNF- α 拮抗剂Etenacept可以竞争性结合TNF- α 阻断其效应,减少糖尿病大鼠视网膜血管中白细胞的黏附^[19]。TNF- α 的抑制使得视网膜毛细血管内皮细胞和周细胞的凋亡减少了76%~80%^[20]。

3.2 转化生长因子- β 转化生长因子- β (Transforming growth factor- β ,TGF- β)主要由T淋巴细胞产生,是细胞增殖分化的重要调节因子,可从外周循环招募、活化单核细胞,促进单核细胞参与血管生成,在伤口愈合、肿瘤生长及炎症中发挥重要作用。Geest等检测牛视网膜血管细胞在TGF- β 1刺激下引起的信号转导^[21],提示TGF- β 通过与视网膜血管细胞尤其是周细胞上TGF- β 受体结合引起毛细血管基膜增厚,从而在临床前期DR中发挥作用。并有研究^[22]得出药物sorbini和阿司匹林能一致减少糖尿病大鼠毛细血管中TNF- β 信号途径的基因上调(55% for sorbini and 40% for aspirin),证实阻断TNF- β 信号途径可成为DR药物预防的有效方法。

4 趋化因子

4.1 单核细胞趋化蛋白 单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein-1,MCP-1)是CC族趋化因子,可由视网膜血管内皮细胞产生,与缺氧状态下视网膜中白细胞停滞相关^[23]。在一项低氧诱导小鼠眼新生血管形成的研究中,发现视网膜MCP-1 mRNA及蛋白表达增加,且抗MCP-1抗体的注射能抑制此过程^[24]。Ozturk等^[8]研究表明MCP-1与DR的进展、糖化血红蛋白水平有相关性。

4.2 基质细胞衍生因子 有研究证实成人造血干细胞(haemopoietic stem cells,HSCs)可产生引起眼内新生血管形成的内皮祖细胞(endothelial progenitor cells,EPCs)^[25],而基质细胞衍生因子(stromal cell-derived factor-1,SDF-1)就是最主要的动员HSCs和EPCs的趋化因子^[26]。Jason等研究证实SDF-1的增加可减少内皮细胞间紧密连接间隙连接蛋白的水平^[27],检测到伴DR和糖尿病黄斑水肿的患者玻璃体内SDF-1的浓度会随着视网膜病变的进展而

递增,并和DR严重性相关,使用抗SDF-1阻断性抗体后,视网膜新生血管形成被有效抑制。

4.3 中性粒细胞活化剂-78 调节正常T细胞表达和分泌的细胞因子(regulated upon activation normal T cell expressed and secreted,RANTES)、生长相关基因(growth related gene,GRO)、中性粒细胞活化剂-78(epithelial neutrophil-activating peptide-78,ENA-78)属于CXC亚族,具有趋化和激活中性粒细胞的作用,是炎症反应的重要介质,并能调节血管生成因子的活性。有研究表明,在DR患者的玻璃体液中发现ENA-78蛋白表达变化,并同DR的活动性相关^[28]。GRO与RANTES具有较强的趋化中性粒细胞的能力,在视网膜局部参与炎症反应^[29]。Chun等^[30]发现,在早期DR患者中ENA-78水平变化明显,在轻、中度NPDR的DM患者中表达升高,分别是不伴DR的DM组的1.88倍和正常对照组的3.6倍;NPDR组的外周血中GRO表达增加是DM组的1.70倍和正常对照组的2.07倍;NPDR组的外周血中RANTES表达增加是DM组的1.21倍和正常对照组的1.63倍。

5 刺激造血的因子

5.1 集落刺激因子 巨噬细胞集落刺激因子(colony-stimulating factor,CSF)是调节单核巨噬细胞增殖分化及功能的首要因子,在固有免疫、肿瘤及炎症疾病中起到重要作用^[31]。Reverter等^[28]比较了8例2型DM伴DR患者与8例不伴DM对照组之间玻璃体蛋白的磷酸化程度,与对照组相比,DR患者单核细胞集落刺激因子及干细胞因子的酪氨酸磷酸化明显减少($<20%$, $P<0.05$);粒细胞集落刺激因子及粒单细胞集落刺激因子则显著减少(20%~40%, $P<0.05$),结果证明DR与多种集落刺激因子的酪氨酸磷酸化减少密切相关,并早在其数量变化以前存在功能的变化。

6 小结

大量的实验研究证明炎性细胞因子与DR的启动、发生及发展密切相关。对各种炎性细胞因子及其受体、相应抑制剂、炎症因子信号转导通路的进一步研究,会促进DR发病机制更好的发展及完善,为临床工作提供新的有效诊断指标和全新的治疗途径。相信随着进一步的研究及对DR发病机制的更清晰了解,对DR的预防监测、诊断及治疗定会出现崭新的局面。

参考文献

- 1 Adamis AP. Is diabetic retinopathy an inflammatory disease? *Br J Ophthalmol* 2002;86(4):363-365
- 2 陈杰,李甘地. 病理学. 北京:人民卫生出版社 2005:93-97
- 3 冯学峰,惠延年,王雨生. IL-1 β 对人视网膜色素上皮细胞胶原合成的作用. 第四军医大学学报 1999;20(8):656-658
- 4 Jung YD, Liu W, Reinmuth N, et al. Vascular endothelial growth factor is upregulated by interleukin-1 β in human vascular smooth muscle cells via the P38 mitogen-activated protein kinase pathway. *Angiogenesis* 2001;4(2):155-162
- 5 Kowluru RA, Odenbach S. Role of interleukin-1 β in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2004;88(10):1343-1347
- 6 Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, et al. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001;19:683-765
- 7 Lee JH, Lee W, Kwon OH, et al. Cytokine profile of peripheral blood in type 2 diabetes mellitus patients with diabetic retinopathy. *Ann Clin Lab Sci* 2008;38(4):361-367
- 8 Ozturk BT, Bozkurt B, Kerimoglu H, et al. Effect of serum cytokines

- and VEGF levels on diabetic retinopathy and macular thickness. *Mol Visi* 2009;15:1906-1914
- 9 Chandrasekar B, Colston JT, de la Rosa SD, et al. TNF- α and H₂O₂ induce IL-18 and IL-18R β expression in cardiomyocytes via NF- κ B activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;303(4):1152-1158
- 10 Hung J, McQuillan BM, Chapman CM, et al. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(6):1268-1273
- 11 Esposito K, Marfella R, Giugliano D. Plasma interleukin-18 concentrations are elevated in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(1):272
- 12 周有利, 付萍, 符湘云, 等. 血浆 IL-18、CRP、Hcy 与 2 型糖尿病视网膜病变关系的研究. *微循环学杂志* 2008;18(4):60-62
- 13 Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med* 2000;51:245-270
- 14 Hurst SM, Wilkinson TS, McLoughlin RM, et al. IL-6 and its soluble receptor orchestrate a temporal switch in the pattern of leukocyte recruitment seen during acute inflammation. *Immunity* 2001;14(6):705-714
- 15 Shimizu E, Funatsu H, Yamashita H, et al. Plasma level of interleukin-6 is an indicator for predicting diabetic macular edema. *Jpn J Ophthalmol* 2002;46(1):78-83
- 16 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
- 17 Gee K, Guzzo C, Che Mat NF, et al. The IL-12 family of cytokines in infection, inflammation and autoimmune disorders. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2009;8(1):40-52
- 18 Zorena K, Mysliwska J, Mysliwiec M, et al. Interleukin-12, vascular endothelial growth factor and tumor necrosis factor-alpha in the process of neoangiogenesis of diabetic retinopathy in children. *Klin Oczna* 2007;109(4-6):155-159
- 19 Jousen AM, Poulaki V, Mitsiades N, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs prevent early diabetic retinopathy via TNF- α suppression. *The FASEB Journal* 2002;16(3):438-440
- 20 Behl Y, Krothapalli P, Desta T, et al. Diabetes-enhanced tumor necrosis factor- α production promotes apoptosis and the loss of retinal microvascular cells in type 1 and type 2 models of diabetic retinopathy. *Am J Pathol* 2008;172(5):1411-1418
- 21 Van Geest RJ, Klaassen I, Vogels IM, et al. Differential TGF- β signaling in retinal vascular cells: a role in diabetic retinopathy? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;Epub ahead of print
- 22 Gerhardinger C, Dagher Z, Sebastiani P, et al. The transforming growth factor-beta pathway is a common target of drugs that prevent experimental diabetic retinopathy. *Diabetes* 2009;58(7):1659-1667
- 23 Meleth AD, Agrón E, Chan CC, et al. Serum inflammatory markers in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(11):4295-4301
- 24 Yoshida S, Yoshida A, Ishibashi T, et al. Role of MCP-1 and MIP-1alpha in retinal neovascularization during postischemic inflammation in a mouse model of retinal neovascularization. *J Leukoc Biol* 2003;73(1):137-144
- 25 Grant MB, May WS, Caballero S, et al. Adult hematopoietic stem cells provide functional hemangioblast activity during retinal neovascularization. *Nat Med* 2002;8(6):607-612
- 26 Ceradini DJ, Kulkarni AR, Callaghan MJ, et al. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1. *Nat Med* 2004;10(8):858-864
- 27 Butler JM, Guthrie SM, Koc M, et al. SDF-1 is both necessary and sufficient to promote proliferative retinopathy. *J Clin Invest* 2005;115(1):86-93
- 28 Reverter JL, Nadal J, Fernández-Novell JM, et al. Tyrosine phosphorylation of vitreous inflammatory and angiogenic peptides and proteins in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(3):1378-1382
- 29 Crane IJ, Wallace CA, McKillop-Smith S, et al. Control of chemokine production at the blood-retina barrier. *Immunology* 2000;101(3):426-433
- 30 Lu Chun, Zhu Hong, Shi CH. Detection of serum cytokines in patients with early diabetic retinopathy. *J Shanghai Jiaotong University (Medical Science)* 2009;29(9):1053-1056
- 31 Chitu V, Stanley ER. Colony-stimulating factor-1 in immunity and inflammation. *Curr Opin Immunol* 2006;18(1):39-48