

# 眼科免疫学研究进展

周勤<sup>1</sup>, 晏颖<sup>2</sup>, 张艳<sup>1</sup>

作者单位:(430070)中国湖北省武汉市,广州军区武汉总医院<sup>1</sup>感染内科;<sup>2</sup>眼科

作者简介:周勤,女,本科,主管护师。

通讯作者:周勤. zhouqin78429@163.com

收稿:2010-01-20 修回日期:2010-04-22

## Research progress of ophthalmic immunology

Qin Zhou<sup>1</sup>, Ying Yan<sup>2</sup>, Yan Zhang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Infectious Diseases; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Wuhan General Hospital of Guangzhou Militant Command, Wuhan 430070, Hubei Province, China

**Correspondence to:** Qin Zhou. Department of Infectious Diseases, Wuhan General Hospital of Guangzhou Militant Command, Wuhan 430070, Hubei Province, China. Zhouqin78429@163.com

Received:2010-01-20 Accepted:2010-04-22

### Abstract

• For pointing out the relevant research progress and scientific research direction of disease about ophthalmic immunology at the present stage, improving the direction of clinical treatment and scientific research, based on the latest research of ophthalmic immunology of the world, this paper analyzed the clinical manifestations, pathogenic factors, treatment methods and reaserch progress of uveitis, corneal, ocular surface diseases and Graves ophthalmopathy clearly. In view of a series of major achievements of ophthalmic immunology driven by cell culture techniques, DNA recombinant technology, molecular biology techniques, protein biochemistry technology, this paper pointed out that the approach to promote the development of ophthalmic immunology is using multi-center study ways to increase basic research and improve experimental methods.

• **KEYWORDS:** ophthalmic; immunology; uveitis; cornea; Graves ophthalmopathy

Zhou Q, Yan Y, Zhang Y. Research progress of ophthalmic immunology. *Int J Ophthalmol(Guoji Yanke Zazhi)* 2010;10(5):918-920

### 摘要

为了明确现阶段眼科免疫学所涉及病症的科研进展和方向,提高临床治疗和科学研究的针对性,我们参阅国内外眼科免疫学最新研究成果,从免疫学角度分析了葡萄膜炎、角膜病、近视以及 Graves 眼病的发病机制和临床表现,提出了相关治疗方法和研究进展。通过考察其在细胞培养技术、DNA 重组技术、分子生物学技术、蛋白质生物化学技术等方面的成果,文章确立了运用多中心研究的方

式加强基础研究和实验方法改进,以推进眼科免疫学的未来发展。

**关键词:**眼科;免疫学;葡萄膜炎;角膜;Graves 眼病

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2010.05.031

周勤,晏颖,张艳.眼科免疫学研究进展.国际眼科杂志 2010;10(5):918-920

### 0 引言

眼可被认为是一个微型免疫系统,可发生任何类型的免疫反应。由于它具有解剖、生理、生化等方面的特殊结构和功能,它又有别于全身的免疫反应,形成了独特的免疫生理和病理过程,它与全身免疫反应又有联系,又有相对独立的局部功能<sup>[1]</sup>。由于免疫学研究取得了长足的进步,细胞培养技术、DNA 重组技术、分子生物学技术、蛋白质生物化学技术的发展,都对眼科的发展起到了巨大的推动作用。目前免疫学涉及眼科的研究领域较为广泛,如眼免疫的基础研究、单纯疱疹性角膜炎、蚕蚀性角膜溃疡、外伤性白内障、老年性白内障、晶状体蛋白免疫、葡萄膜炎、角膜移植术后免疫排斥反应、Graves 眼病及春季卡他性结膜炎等疾患的免疫学研究,并开始对疾病的发病机制、诊断、防治等方面进行深入的研究。

### 1 葡萄膜炎的免疫学研究

葡萄膜炎是一类常见的致盲眼病,虽然感染、外伤等多种因素均可引起,但最常见和最重要的类型为自身免疫应答所致的葡萄膜炎。其常见病因及类型为风湿性疾病伴发葡萄膜炎、Vogt-小柳原田综合征、Fuchs 综合征、Behcet 病及眼弓形体病所致的葡萄膜炎等<sup>[2,3]</sup>。人类葡萄膜炎多是由自身免疫反应所引起,视网膜中有多种抗原,每种抗原又有多个致葡萄膜炎活性多肽。Rai 等<sup>[4]</sup>探讨了葡萄膜炎与视网膜 S 抗原的 22 种多肽的关系,在检测的 26 例患者中 11 例对 S 抗原多肽有增殖反应。此种结果一方面说明一些葡萄膜炎可能由视网膜 S 抗原多肽引起的免疫反应所致,另一方面也提示在一些葡萄膜炎发生中也可能有其他视网膜抗原或葡萄膜抗原参与。葡萄膜炎患者体内晶状体抗原、葡萄膜抗原的体液和(或)细胞免疫反应的检测,发现这些抗原的免疫反应在葡萄膜炎的发病中起着重要作用。一般认为葡萄膜炎是由 Th1 细胞介导的疾病,最近研究发现, T-bet (T box expressed in T cells, T-bet) 是 Th1 的特异性转录因子,在 Th1 的分化中起决定作用。在炎症反应过程中, T-bet 可诱导产生干扰素,抑制白细胞介素(interleukin, IL-4 等 Th2 因子产生,启动 Th1 反应,导致以细胞免疫为主的炎症反应损伤。为探讨 T-bet 在 Behcet 病性葡萄膜炎中的作用, Ii 等用逆转录聚合酶链反应(reverse transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR)和 Western 印迹方法检测了活动性 Behcet 病患者外周血单个核细胞 T-bet 的表达,发现其表达显著高于正常人,此结果支持 Behcet 病性葡萄膜炎是由 Th1 细胞介导的自身免疫性疾病这一观点<sup>[5]</sup>。糖皮质激素仍是

葡萄膜炎治疗的主要药物。近年来糖皮质激素应用于治疗葡萄膜炎的一个重要进展是将其直接注射至玻璃体内,以治疗慢性后葡萄膜炎<sup>[6]</sup>。

目前文献中报道此种治疗的适应证主要有交感性眼炎、特发性视网膜血管炎、特发性全葡萄膜炎、中间葡萄膜炎、Behcet 病性葡萄膜炎、慢性葡萄膜炎、葡萄膜炎所致的顽固性囊样黄斑水肿、继发于匍行性脉络膜炎的脉络膜新生血管、VKH 综合征引起的渗出性视网膜脱离<sup>[7,8]</sup>。此种治疗的最大优点是眼内用药不引起全身性并发症。但是葡萄膜炎虽然发生于眼局部,却往往是一种全身性免疫应答所致,葡萄膜炎易于伴发多种全身性疾病,这些均说明大多数葡萄膜炎不可能仅用眼内注射糖皮质激素的方法,有关此种治疗的长期效果尚需进一步研究确定。除了传统的免疫抑制剂治疗葡萄膜炎之外,一些新的免疫抑制剂和生物制剂也显示了治疗的有效性,这些药物和生物制剂主要有环孢素、FK506、麦考酚酸酯(Mycophenolatemofetil)、肿瘤坏死因子(TNF)阻断剂、干扰素等<sup>[9-11]</sup>。其他新的制剂或实验方法正在临床试验中,如 IL-1 受体拮抗剂(anakinra)、IL-2 受体拮抗剂(daclizumab)或特异性细胞因子(IL-10)制剂,口服抗原诱导免疫耐受也可用于治疗葡萄膜炎。应用重组人 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)可抑制 T 细胞活化、阻止 T 细胞向眼内聚集,抑制迟发型超敏反应和眼内细胞因子表达,从而抑制或预防 EAU 的发生<sup>[12-14]</sup>。

## 2 角膜病

角膜疾病以及角膜移植术后的排斥反应是免疫学研究的第二热门问题。角膜移植术后的排斥反应是导致手术失败的主要原因。对角膜移植术后的病理组织学、体液免疫、细胞免疫、T 细胞亚群、自然杀伤细胞、IL-2 及其受体等方面的研究,揭示出细胞免疫在角膜移植术后免疫排斥反应发生中起着重要作用。动物实验研究表明,参与免疫排斥反应的细胞有 T 细胞、辅助/诱导性 T 细胞、抑制/细胞毒性 T 细胞、巨噬细胞、MHC-II 类抗原阳性细胞及  $\beta$ -转化生长因子阳性细胞。降低术后排斥反应的主要药物包括糖皮质激素、环孢素 A、FK506、雷帕霉素、麦考酚酸酯以及一些细胞因子制剂或受体拮抗剂。在高危角膜移植术患者的前房中植入 FK506 缓释药物,可有效抑制术后内皮型排斥反应的发生<sup>[15]</sup>。此外,蚕蚀性角膜溃疡和疱疹病毒性角膜炎也与机体免疫功能异常有关。蚕蚀性角膜溃疡是一种自身免疫性疾病。免疫组织化学研究发现,病变处角膜和结膜的上皮细胞、角膜基质细胞有 HLA-DR 抗原的异常表达,CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞比值增加;患者血清中有抗兔角膜细胞和抗人角膜上皮细胞的抗体,外周血 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞比值明显增高;泪液免疫球蛋白和补体 C<sub>3</sub> 水平也有异常。单纯疱疹性角膜炎:是我国感染性角膜疾病中的最常见的一种类型。在对其发病机制进行的研究中,发现单纯疱疹性角膜炎的发生除与感染的病毒株有关外,还与机体的免疫功能有关;用流式细胞仪检测患者外周血淋巴细胞免疫表型,发现溃疡型与基质型有明显不同,溃疡型主要表现为机体的免疫功能低下,基质型则表现为 IV 型过敏反应;患者外周血淋巴细胞的 IL-2 产生及自然杀伤细胞活性明显低于正常人;基质型患者的红细胞免疫功能及外周血 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞比值也显著降低;复发性单纯疱疹性角膜炎患者血清中可溶性 IL-2 受体水平升高,患者泪液中分泌型的 IgA 含量明显降低。单纯疱疹性角膜炎除使用抗病毒药物以外,还可联合应用免疫调节

剂,如应用  $\gamma$ -干扰素联合中药治疗较单纯应用抗病毒药物效果更好。

## 3 眼表疾病

春季角膜炎是常见的眼部超敏反应性疾病,过去认为是 IgE 介导的 I 型超敏反应,近年来发现 T 细胞介导的免疫反应也参与其发病。在春季角膜炎患者的结膜组织中发现黏合素、表皮生长因子和血管内皮生长因子强阳性表达,结膜组织中可见嗜酸性粒细胞和单核巨噬细胞等免疫活性细胞。春季角膜炎患者泪液中嗜酸性粒细胞趋化因子、IL-4、IL-6、可溶性 IL-6 受体和巨噬细胞炎性蛋白的含量明显升高<sup>[16-18]</sup>。自身免疫性泪腺病是眼干燥症的主要原因。近年来,我国眼科学者利用 DEAE52 纤维素层析法从牛泪腺中提取了两种泪腺抗原,其相对分子质量分别为 43 000 和 67 000,并将其免疫大鼠可诱发出自身免疫性泪腺炎的模型,用于探讨泪腺炎的发病机制<sup>[19]</sup>。

## 4 Graves 眼病的免疫学研究

Graves 眼病是常见的眼眶疾病之一,已被认为是一种自身免疫性疾病。许多学者在 Graves 眼病的发病机制研究中发现:(1)患者血清中有甲状腺刺激抗体、抗眼肌膜抗原抗体、甲状腺球蛋白抗体及甲状腺过氧化物酶抗体等自身抗体,其中甲状腺刺激抗体及抗眼肌膜抗原抗体与 Graves 眼病的活动性有关,当 Graves 眼病控制后其抗体水平显著下降;(2)急性期时,用流式细胞仪检测患者体内 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 细胞无异常,而 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞明显下降,CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞比值明显升高,缓解期则上述指标恢复正常,因此,CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞比值可作为评价治疗效果的指标;(3)患者淋巴细胞 IL-2 受体、血清可溶性 IL-2 受体、IL-6 和可溶性 IL-6 受体及肿瘤坏死因子均高于正常人,活动期高于缓解期;(4)患者甲状腺滤泡上皮细胞膜有异常的 HLA-DR 抗原表达以及甲状腺内 S-100 蛋白阳性树突状细胞增多,后者与 HLA-DR 抗原阳性甲状腺上皮细胞或浸润的淋巴细胞密切接触,提示异常增多的树突状细胞可能与自身免疫反应的启动或延续有关;(5)患者血清中  $\gamma$ -干扰素水平显著升高而 IL-4 水平无改变, $\gamma$ -干扰素/IL-4 比值升高提示患者体内 Th1 细胞活性增高;(6)患者尚有红细胞免疫功能的异常。有关 Graves 眼病的自身抗原目前尚无定论,有学者认为人眼肌膜蛋白(相对分子质量 64 000)所引起的免疫反应可能在 Graves 眼病的发生中起着一定作用。关 Graves 眼病的免疫抑制剂的治疗,国内报道较少,主要应用糖皮质激素、环磷酰胺、氨甲喋呤及环孢素 A 等药物治疗<sup>[20]</sup>。

## 5 近视

近视眼是一种严重危害青少年视力的常见病、多发病。在近视的发病机制方面,至今仍众说纷纭。最近有学者从免疫学观点出发的病理学研究能够促进对近视的治疗新见解以及近视发病机制新概念的形<sup>[21]</sup>。近视患者的体液免疫状况:对 56 例年轻的近视患者进行了免疫学研究,结果发现 IgG 含量升高,IgM 含量下降,有并发症的高度近视患者血清中 IgG 降低,IgM 升高,免疫复合物增加到 98%  $\pm$  5%<sup>[22]</sup>。近视患者的细胞免疫状况:进展性近视患者外周血中淋巴细胞含量较正常人低,T 淋巴细胞的相对数和绝对数明显降低。对有并发症的高度近视患者的免疫学研究结果显示,T 淋巴细胞、辅助性 T 细胞和抑制性 T 细胞以及 B 淋巴细胞的含量明显降低。可以推测,细胞免疫功能缺陷与近视发病可能有关<sup>[23]</sup>。机体免疫状

况的改变在近视的发病机制中起着一定的作用。近视患者,尤其是有并发症的高度近视患者的细胞免疫和体液免疫状况与自身免疫性疾病患者的免疫反应指标相似<sup>[24]</sup>。这无论对近视病因的理解还是临床用免疫方法预防、预测和治疗近视都将是有益的。

## 6 其他方面的研究

近年来,诸多学者在眼免疫学的研究中发现,增生性玻璃体视网膜病变的患者,眼玻璃体内 IL-6 水平增高,视网膜前膜中可检测出 IgG, IgA, IgM 抗体、补体 C<sub>3</sub>、T 和 B 淋巴细胞、HLA-DR 抗原阳性细胞和巨噬细胞;老年性黄斑变性患者血清中抗视网膜抗体的阳性率高于正常人,提示在老年性黄斑变性的发生中可能有免疫因素的参与;翼状胬肉的形成可能与紫外线引起角膜前弹力膜蛋白变性刺激机体产生变态反应有关,其病变组织中可见大量的肥大细胞和淋巴细胞,并有大量肥大细胞脱颗粒现象,血清中 IgE, IgG, IgA, IgM, 补体 C<sub>3</sub>, TNF- $\alpha$  和血小板衍生的生长因子显著升高;老年性白内障患者的房水和血清中免疫球蛋白、补体 C<sub>3</sub> 水平异常,淋巴细胞对晶状体蛋白有异常免疫反应<sup>[24]</sup>。

我们在今后的工作中应重视眼科免疫学基础研究,改变单一的实验方法,从多角度、多层次探讨眼病免疫学问题,提倡多中心研究,争取在眼科免疫学研究的部分方面有所突破,促进我国眼科学的发展。

### 参考文献

- 1 Chang JHM, Wakefield D. Uveitis: a global perspective. *Ocul Immunol Inflamm* 2002;10(4):263-279
- 2 Mercanti A, Parolini B, Bonora A, et al. Epidemiology of endogenous uveitis in noah. eastern Italy. Analysis of 655 new cases. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79(1):64-68
- 3 杨培增,张震,王红,等.葡萄膜炎的临床类型及病因探讨. *中华眼底病杂志* 2002;18(4):253-255
- 4 Rai G, Saxena S, Kumar H, et al. Human retinal S-antigen:T cell epitope mapping in posterior uveitis patients. *Exp Mol Pathol* 2001;70(2):140-145
- 5 Li B, Yan g PZ, Zhou HY, et al. T $\cdot$ bet expression is upregulated in active Behcet s disease. *Br J Ophthalmol* 2003;87(10):1264-1267
- 6 Ahn JK, Seo JM, Yu J, et al. Down-regulation of IFN-gamma-producing CD56 T cells after combined low-dose cyclosporine/prednisone treatment in patients with Behcets uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(7):2458-2464
- 7 Ishikawa T, Hokama H, Katagiri Y, et al. Effects of intravitreal injection of tacrolimus(FK506) in experimental uveitis. *Curr Eye Res* 2005;30(2):93-101

- 8 Jonas JB, Kreissig I, Degenrmg R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 2003;87(1):24-27
- 9 Ozkiris A, Erkilic K. Complications of intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Can J Ophthalmol* 2005;40(1):63-68
- 10 KÖtter I, Zierhut M, Eckstein AK, et al. Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behcet s disease with sish threatening posterior or panuveitis. *Br J Ophthalmol* 2003;87(4):423-431
- 11 Joseph A, Raj D, Dua HS, et al. Infliximab in the treatment of refractory posterior uveitis. *Ophthalmology* 2003;110(7):1449-1453
- 12 Foster CS, Vital AT, eds. Diagnosis and treatment of uveitis. Philadelphia: W B Saunders 2002:177-214
- 13 Thureau SR, Wildner G. Oral tolerance for treating uveiti-new hope for an old immunological mechanism. *Prog Retin Eye Res* 2002;21(6):577-589
- 14 史伟云,刘延,谢立信,等. FKS06 缓释系统前房植入抑制兔高危角膜移植术后的免疫排斥反应. *中华眼科杂志* 2006;42(4):299-304
- 15 Abu El-Asrar AM, Al-Mansouri S, Tabbeta KF, et al. Immunopathogenesis of conjunctival remodelling in vernal keratoconjunctivitis. *Eye* 2006;20(1):71-79
- 16 Shoji J, Inada N, Sawa M. Antibody array-generated cytokine profiles of tears of patients with vernal keratoconjunctivitis or giant papillary conjunctivitis. *Jpn J Ophthalmol* 2006;50(3):195-204
- 17 Pappa A, Lawson JM, Calder V, et al. T cell and fibroblasts in affected extraocular muscles in early and late thyroid associated ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 2000;84(5):517-522
- 18 Mysliwicz J, Kretowski A, Topolska J, et al. The influence of corticosteroids on IL-6/IL-6R system in patients with Graves' ophthalmopathy. *Pol Arch Med Wen* 2002;108(2):739-744
- 19 Mysliwicz J, Kretowski A, Topolska J, et al. Serum Th1 and Th2 profile cytokine level changes in patients with Graves' ophthalmopathy treated with corticosteroids. *Horm Metab Res* 2001;33(12):739-743
- 20 陈德才,朱泓,陈红艳,等.甲基强的松龙与地塞米松加氨甲蝶呤冲击治疗 Graves 眼病的近期手术疗效观察. *中华内分泌代谢杂志* 2002;18(4):321-322
- 21 Smith JR, Rosenbaum JT. A role for methotrexate in the management of non-infectious orbital inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 2001;85(10):1220-1224
- 22 Weissel M, Hauff W. Fatal liver failure after high. dose glucocorticoid pulse therapy in a patient with severe thyroid eye disease. *Thyroid* 2000;29(10):521
- 23 杨钧.现代眼科手册.北京:人民卫生出版社 1993:563
- 24 杨培增.我国眼免疫学研究 50 年概况. *中华眼科杂志* 2000;5(36):217-222