

炎性细胞因子在蒸发过强型干眼的发病机制中的作用

黄鹤龄, 李平, 莫元外

作者单位: (617067) 中国四川省攀枝花市中心医院眼科
作者简介: 黄鹤龄, 副主任医师, 研究方向: 眼表疾病及眼视光专业。
通讯作者: 黄鹤龄. hhl0909545@sina.com
收稿日期: 2015-09-04 修回日期: 2015-11-13

Role of inflammatory cytokines in the pathogenesis of evaporative dry eye

He-Ling Huang, Ping Li, Yuan-Wai Mo

Department of Ophthalmology, the Central Hospital of Panzhihua, Panzhihua 617067, Sichuan Province, China

Correspondence to: He-Ling Huang. Department of Ophthalmology, the Central Hospital of Panzhihua, Panzhihua 617067, Sichuan Province, China. hhl0909545@sina.com

Received: 2015-09-04 Accepted: 2015-11-13

Abstract

• **AIM:** To study the role of inflammatory cytokines in the pathogenesis of evaporative dry eye.

• **METHODS:** Thirty - nine patients (65 eyes) with evaporative dry eye treated from January 2010 to January 2015 in our hospital were selected as test group. Thirty healthy check-ups (53 eyes) were selected as control group. All the patients took the anti-inflammatory drugs. Before treatments, the levels of TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 of two groups was compared. After 1, 4 and 10w of treatments, the levels of inflammatory cytokines of two groups was compared.

• **RESULTS:** The levels of TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 of control group were significantly lower than those of test group ($P < 0.05$). After 1, 4 and 10wk of treatments, the observed indexes of two groups were significantly different ($P < 0.05$). With the extension of treatment time, the indexes gradually returned to normal; at 1, 4 and 10wk after treatments, the levels of TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 of two groups were significantly different. The mentioned indexes were gradually reduced ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** For patients with evaporative dry eye, TNF- α , IL-1, IL-6 and IL-8 increase specifically, which are closely correlated with the occur and progress of this disease, regarded as the important reference indexes for clinical diagnosis and efficacy monitoring.

• **KEYWORDS:** inflammatory cytokines; TNF- α ; IL-1; IL-6; IL-8; evaporative dry eye

Citation: Huang HL, Li P, Mo YW. Role of inflammatory cytokines in the pathogenesis of evaporative dry eye. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(12):2177-2179

摘要

目的: 探讨炎性细胞因子在蒸发过强型干眼的发病机制中的作用。

方法: 选择 2010-01/2015-01 我院诊治的蒸发过强型干眼患者 39 例 65 眼为研究对象。另取健康体检者 30 例 53 眼为对照组, 对所有患者进行抗炎药物治疗。治疗前测定两组泪液 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 水平进行组间比较, 并于治疗后 1、4、10wk 检测试验组上述各炎性因子水平进行组内比较。

结果: 对照组的泪液 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 水平均显著低于试验组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后 1、4、10wk 时观察指标评价结果存在统计学意义 ($P < 0.05$), 提示随着治疗时间的延长, 患者各项观察指标均逐渐朝向正常值方向变化。治疗后 1、4、10wk 患者泪液 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 比较存在统计学差异, 上述各项指标均呈逐渐下降趋势, 具有统计学差异 ($P < 0.05$)。

结论: TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 在蒸发过强型干眼症患者中特异性升高, 可与疾病的发生发展密切相关, 可作为临床诊断或疗效监测的重要参考指标。

关键词: 炎性细胞因子; TNF- α ; IL-1; IL-6; IL-8; 蒸发过强型干眼

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.12.43

引用: 黄鹤龄, 李平, 莫元外. 炎性细胞因子在蒸发过强型干眼的发病机制中的作用. *国际眼科杂志* 2015;15(12):2177-2179

0 引言

干眼是指由于泪液量的减少或质的异常引起泪液动力学的改变, 从而导致泪膜稳定性下降而引发的一系列症状和眼表损伤的一类疾病^[1]。随着人们生活和生活方式的巨大变化, 电脑、电视、空调的应用逐渐普及, 尤其人们在荧光屏前从事工作或活动的时间越来越长, 造成干眼的发病率逐年增高。干眼可分为泪液生成不足型 (deficient aqueous production) 和蒸发过强型 (over evaporation) 干眼。在干眼症的构成比中, 后者所占比例占到 60% 以上, 因此蒸发过强型干眼的诊疗日益受到人们的重视^[2]。蒸发过强型干眼的病因复杂, 其发病机制至今尚未完全明确。近年有研究发现炎症因素在干眼症的发病机制中发挥着重要作用, 对干眼症患者采用抗炎治疗可获得良好效果^[3]。本研究以 39 例患者蒸发过强型干眼患者为例, 通过检测其泪液中 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 的表达, 以探讨炎性细胞因子在蒸发过强型干眼的发病机制中的作用。

1 对象和方法

1.1 对象 选择 2010-01/2015-01 我院诊治的蒸发过强

表1 治疗前两组泪液 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 比较 ($\bar{x}\pm s, \text{ng/L}$)

组别	例数	TNF- α	IL-1	IL-6	IL-8
试验组	39	34.07 \pm 7.18	29.04 \pm 6.77	154.98 \pm 39.61	136.43 \pm 33.72
对照组	30	10.98 \pm 4.09	5.71 \pm 2.61	6.09 \pm 2.77	27.92 \pm 6.90
<i>t</i>		15.742	17.857	20.515	19.611
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表2 试验组治疗前后各观察指标变化情况

$\bar{x}\pm s$

时间	症状评分(分)	BUT(s)	角膜染色(分)	S I t(mm/5min)	睑缘评分(分)
治疗前	6.78 \pm 2.01	3.72 \pm 1.83	4.67 \pm 1.38	5.91 \pm 2.10	0.68 \pm 0.49
治疗后 1wk	2.98 \pm 1.82	6.18 \pm 2.85	3.79 \pm 1.03	7.71 \pm 3.03	1.67 \pm 1.13
治疗后 4wk	1.21 \pm 0.98	8.90 \pm 3.82	1.58 \pm 0.86	9.90 \pm 3.83	2.52 \pm 1.29
治疗后 10wk	0.76 \pm 0.28	11.23 \pm 3.90	1.02 \pm 0.62	12.73 \pm 3.19	4.09 \pm 1.89
<i>F</i>	4.045	4.284	5.921	5.516	4.907
<i>P</i>	0.018	0.014	0.005	0.007	0.011

表3 试验组治疗后泪液 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 比较

($\bar{x}\pm s, \text{ng/L}$)

时间	TNF- α	IL-1	IL-6	IL-8
治疗后 1wk	31.96 \pm 7.22	24.09 \pm 6.21	127.71 \pm 29.74	120.93 \pm 30.82
治疗后 4wk	27.97 \pm 6.61	18.09 \pm 5.01	83.91 \pm 21.02	82.10 \pm 20.93
治疗后 10wk	14.61 \pm 5.89	8.82 \pm 3.25	39.04 \pm 11.61	48.92 \pm 13.92
<i>F</i>	28.093	23.844	31.934	38.081
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

型干眼患者 39 例 65 眼为研究对象。其中男 27 例 45 眼,女 12 例 20 眼,年龄 17~64(平均 39.24 \pm 6.51)岁。入选标准:(1)有异物感、烧灼感、干涩感、眼疲劳等主观不适感;(2)泪膜破裂时间(BUT)<5s;(3)泪液分泌试验(Schirmer 试验 I):泪液试纸条湿长<10mm/5min;(4)角膜荧光素染色 \geq 3分。排除标准:(1)有眼外伤、感染、高血压或眼表炎症者;(2)合并有其他严重疾病,如肿瘤、免疫疾病等;(3)怀孕或哺乳期妇女;(4)配戴角膜接触镜者。另取 30 例 53 眼健康体检者为对照组,其中男 19 例 34 眼,女 11 例 19 眼,年龄 18~65(平均 40.10 \pm 7.29)岁。两组性别构成、年龄分布相匹配,具可比性($P>0.05$)。

1.2 方法 所有患者均采用抗炎药物治疗:羟糖苷滴眼液每日 4 次;1g/L 玻璃酸钠滴眼液每日 5 次;睑板腺物理治疗,每日 2 次。使用毛细吸管法对患者下泪泪液进行采集,采集泪液约 20 μ L。TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 均采用 SIMENS Immulite1000 systems 化学发光免疫分析仪进行检测。治疗前测定两组泪液 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 水平进行组间比较,并于治疗后 1、4、10wk 检测试验组上述各炎症因子水平进行组内比较。

统计学分析:采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,治疗前组间比较采用 *t* 检验,治疗后 1、4、10wk 组内比较采用 SNK-*q* 检验发现,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前两组泪液 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 比较 对照组的泪液 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 水平均显著低于试

验组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 试验组治疗后各观察指标变化情况 治疗后 1、4、10wk 时观察指标评价结果存在统计学意义($P<0.05$),提示随着治疗时间的延长,患者各项观察指标均逐渐朝向正常值方向变化,见表 2。采用 SNK-*q* 检验发现,症状评分仅治疗 4wk 和治疗 10wk 后对比无统计学差异($P>0.05$);其它时间两两对比有统计学差异($P<0.05$);BUT 不同时间对比均有统计学意义($P<0.05$);角膜染色情况不同时间对比均有统计学意义($P<0.05$);S I t 不同时间对比均有统计学意义($P<0.05$);睑缘评分不同时间对比均有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 试验组治疗后泪液 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 比较

治疗后 1、4、10wk 患者泪液中 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 含量存在统计学意义,上述各项指标均呈逐渐下降趋势,具有统计学意义($P<0.05$),见表 3。采用 SNK-*q* 检验发现, TNF- α 水平不同时间对比均有统计学意义($P<0.05$);IL-1 水平不同时间对比均有统计学意义($P<0.05$);IL-6 水平不同时间对比均有统计学意义($P<0.05$);IL-8 水平不同时间对比均有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

蒸发过强型干眼是指由于泪膜脂质层的质和量的异常造成泪液蒸发大于分泌所引发的干眼,病因复杂,日常习惯如眨眼次数减少,外界环境如空气不流通、污染严重等均可引发。治疗不当可形成角结膜瘢痕,最终角膜混浊导致失明^[4-6]。

随着分子生物学的发展,人们对于干眼的病因有了进

一步的认识,炎症在干眼的发病机制所发挥的作用开始受到关注。Stern 等^[7]经研究认为,尽管干眼症的病因众多,但最终损害都表面为经细胞因子受体介导的炎症所致。2007 年国际干眼病专题研究会所发布的干眼病新定义中认为,干眼症是涉及至泪液和眼表面的多因素疾病。该病常伴有泪膜渗透性增加及眼表炎症。与传统定义相比,新定义特别强调了炎症在干眼病发病机制中的作用。

细胞在活化后产生多种低分子量蛋白,参与到炎症、免疫、细胞生长以及创伤修复过程中,这些蛋白即为细胞因子。肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)可诱导肿瘤细胞凋亡,促使肿瘤发生缺血性坏死,故而得名。TNF- α 主要由巨噬细胞产生,可诱导炎性细胞产生 IL-1,具有广泛的生物活性范围。同时 TNF- α 也是细胞黏附和趋化的主要介质,可调控炎症期间细胞的迁移^[8]。Oshida 等^[9]通过检测 33 例干眼症患者泪液中肿瘤坏死因子的含量,通过荧光素染色评分判断角膜上皮的受损程度,结果发现,干眼症患者泪液中 TNF- α 显著高于正常者,且其水平与荧光素染色评分呈正相关,表明泪液中 TNF- α 水平与角膜上皮受损具有相关性。白细胞介素-1(interleukin 1, IL-1)由激活的单核巨噬细胞和上皮细胞产生,在多种慢性炎症中均有表达,是机体重要的免疫介质。研究发现,干眼症患者泪液中 MMP-9 活性显著增高^[10]。MMP-9 可激活无活性的 IL-1 前体转变为成熟形式。在敲除 NRTN 基因后小鼠干眼症模型中,其泪液中的 MMP-9mRNA 与 IL-1 β mRNA 浓度显著高于正常小鼠^[11]。此外 IL-1 还可引起 TNF- α 、IL-6、IL-8 等其它细胞因子的增高。白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)是 T 细胞和 B 细胞功能的重要调节因子,可造血细胞的生长和分化中发挥重要的调控作用。IL-6 通常并不独立发挥作用,而是与 IL-1、TNF 发挥交互性协同作用。免疫病理研究结果发现干眼患者结膜上皮组织中多种炎性因子增高,其中以 IL-6 最为显著^[12]。Kathleen 等^[13]在 2000 年所进行的临床试验中,给予中至重度干眼患者 0.5g/L 环孢霉素 A 点眼,6mo 后测定结膜上皮 IL-6 含量,结果显示较治疗前显著下降,再次证实了 IL-6 在干眼症炎症反应中的作用。白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)是趋化因子家族中的成员之一。多种细胞包括淋巴细胞、上皮细胞、巨噬细胞、血管内皮细胞等均可产生^[14]。Pflugfelder 等^[15]在 1999 年报道干燥性角结膜炎(KCS)患者泪液中的 IL-1, IL-6 和 IL-8 含量显著高于正常人,在对患者局部应用可的松 2wk 后,随着患者症状的逐渐减轻,泪液中的 IL-8 RNA 水平也显著下降。

本组研究中,对照组泪液中 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 水平均显著低于试验组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后随着患者临床各项观察指标的正常化,患者泪液中的 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 含量也逐渐下降($P < 0.05$)。提示炎性细胞因子 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 在蒸发过强型干眼症的发生发展中具有重要作用。

综上所述, TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 在蒸发过强型干眼症患者中特异性升高,可与疾病的发生发展密切相关,可作为临床诊断或疗效监测的重要参考指标。

参考文献

- 李献华, 林少春, 刘巨波, 等. 物理疗法在睑板腺功能障碍所致干眼治疗中的应用效果观察. 中国实用医药 2014;17(6):22-23
- 韦春玲, 王朝霞, 王晓月, 等. 物理治疗联合玻璃酸钠滴眼液治疗蒸发过强型干眼的疗效观察. 中国临床保健杂志 2013;19(5):505-506
- 林惠玉, 李兵. 蒸发过强型干眼诱发因素研究进展. 眼科研究 2010;21(7):684-687
- 邓妮妮. 蒸发过强型干眼的抗炎对比研究. 广西医科大学 2010
- 庞润晖, 宋秀君. 兔蒸发过强型干眼白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 和黏附分子 1 的表达. 眼视光学杂志 2009;18(3):195-198
- 张佳楠, 晏晓明. 蒸发过强型干眼的泪膜脂质层成分变化及治疗策略. 眼科 2009;27(3):157-161
- Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, et al. The pathology of dry eye the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998;17(43):584-589
- 马宇, 刘意, 周利晓. 2 型糖尿病合并干眼症患者血浆炎症细胞因子和乳铁蛋白水平的变化及意义. 海南医学 2012;17(15):12-13
- Oshida T, Iwata M, Sakimoto T, et al. Tumor necrosis factor- α in tears of patients with Sjogren syndrome. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2004;108(35):297-301
- 张亚, 刘华. 蒸发过强型干眼诊断与治疗的研究进展. 中国医学工程 2010;19(3):166-168
- Song XJ, Li DQ, Farley W, et al. Neurturin-deficient mice develop dry eye and keratoconjunctivitis sicca. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(21):4223-4229
- 边领斋. 兔自身免疫性干眼调节性 T 细胞及细胞因子的研究. 天津医科大学 2013
- Kathleen T, Stephen C, Pflugfelder SC, et al. Interleukin-6 levels in the conjunctival epithelium of patients with dry eye disease treated with cyclosporine ophthalmic emulsion. *Cornea* 2000;19(12):492-496
- 梁四妥, 张西宁, 庞彦英, 等. 氯替泼诺联合环孢素滴眼液治疗干燥综合征型干眼的疗效观察. 眼科新进展 2014;19(13):25-27
- Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, et al. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjogren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curt Eye Res* 1999;19(10):201-211