

眼部 IL-8 水平与糖尿病视网膜病变关系的 Meta 分析

李宝花, 宁博彪, 杨凡, 郭承伟

引用: 李宝花, 宁博彪, 杨凡, 等. 眼部 IL-8 水平与糖尿病视网膜病变关系的 Meta 分析. 国际眼科杂志 2022;22(6):981-989

基金项目: 中医药循证能力建设项目 (No.2019XZZX-YK009); 山东省中医药科技发展计划项目 (No.2019-0086)

作者单位: (250355) 中国山东省济南市, 山东中医药大学

作者简介: 李宝花, 女, 在读博士研究生, 住院医师, 研究方向: 眼底病与炎症性眼病的临床与基础。

通讯作者: 郭承伟, 毕业于山东中医药大学, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 眼底病与炎症性眼病的临床与基础. guocw12009@163.com

收稿日期: 2021-08-31 修回日期: 2022-05-12

摘要

目的: 通过系统评价和 Meta 分析, 以确定眼部水溶液样本中 IL-8 水平与糖尿病视网膜病变 (DR) 之间的关系。

方法: 检索 PubMed、Embase 和 Web of Science 数据库, 检索时间为 2010-01/2021-06。采用随机效应模型合并结果, 通过敏感性分析确定运算结果是否稳定可靠, 并且采用亚组分析寻找异质性可能的来源。

结果: 共纳入 25 篇病例对照研究。DR 患者的 IL-8 水平明显高于非 DR 患者 ($SMD: 1.57, 95\% CI: 1.19 \sim 1.95, P < 0.01$)。敏感性分析提示随机效应的运算结果是稳定可靠的。基于检测方法、地区、样本来源、DR 类型的亚组分析显示, 这些因素的选择在很大程度上会影响 IL-8 水平与 DR 患者的关系。其中, 来自 Bead-based 法 ($I^2 = 18\%, P = 0.27$)、欧洲 ($I^2 = 38\%, P = 0.17$) 和非增殖性糖尿病视网膜病变 (NPDR) ($I^2 = 0\%, P = 0.49$) 样本的一致性比较好。而 ELISA、美洲、亚洲、玻璃体液、增殖性糖尿病视网膜病变 (PDR) 等因素都可能会加大效应量。

结论: 眼部水溶液中 IL-8 水平升高与 DR 的发生风险有关, IL-8 可作为 DR 的潜在预测因子或治疗靶点。

关键词: 糖尿病视网膜病变; 白细胞介素 8 (IL-8); 炎症; Meta 分析

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.6.20

IL-8 of the eye in diabetic retinopathy: a systematic review and Meta-analysis

Bao-Hua Li, Bo-Biao Ning, Fan Yang, Cheng-Wei Guo

Foundation items: TCM Evidence-based Capacity Building Project (No.2019XZZX-YK009); Shandong Province Traditional Chinese Medicine Science and Technology Development Program (No.2019-0086)

Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, Shandong Province, China

Correspondence to: Cheng-Wei Guo. Shandong University of

Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, Shandong Province, China. guocw12009@163.com

Received: 2021-08-31 Accepted: 2022-05-12

Abstract

• AIM: To determine the relationship between interleukin-8 (IL-8) levels in aqueous ocular samples and diabetic retinopathy (DR) through systematic evaluation and Meta-analysis.

• METHODS: The PubMed, Embase and Web of Science database were searched from January 2010 to June 2021. A random effects model was used to combine the results, and the sensitivity analysis was performed to determine the stability and reliability of the arithmetic results, and subgroup analysis was used to identify possible sources of heterogeneity.

• RESULTS: A total of 25 case-control studies were included. IL-8 levels in patients with DR were significantly higher than those in patients without DR ($SMD: 1.57, 95\% CI: 1.19-1.95, P < 0.01$). Sensitivity analysis shows that the calculation results of random effects are stable and reliable. Subgroup analysis based on test method, region, sample source, and type of DR showed that the choice of these factors greatly influenced the relationship between IL-8 levels and patients with DR. Among them, the samples from Bead-based multivariate analysis ($I^2 = 18\%, P = 0.27$), Europe ($I^2 = 38\%, P = 0.17$) and nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR) ($I^2 = 0\%, P = 0.49$) showed good consistency. ELISA, American, Asian, vitreous fluid, proliferative diabetic retinopathy (PDR) and other factors may increase the effect size.

• CONCLUSION: Elevated IL-8 levels in aqueous eye solution are associated with the risk of DR, and IL-8 may serve as a potential predictor or therapeutic target for DR.

• KEYWORDS: diabetic retinopathy; interleukin-8 (IL-8); inflammation; Meta-analysis

Citation: Li BH, Ning BB, Yang F, et al. IL-8 of the eye in diabetic retinopathy: a systematic review and Meta-analysis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(6):981-989

0 引言

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病最为常见的并发症之一, 以微血管病变为主要特征^[1]。本病主要由于糖尿病患者的血液流变学发生改变, 导致微血管腔狭窄甚至闭塞, 视网膜微循环阻力增加、血流减慢及低灌注, 引起视网膜缺血缺氧、无灌注区及新生血管^[2-3]。DR 呈逐年上升趋势, 给全世界带来了巨大的公共卫生负担。科技的进步使得蛋白、基因组学研究成为研究热点, 能够检测玻璃体、眼泪、房水和血清中的生物标志物, 除了血管内皮生长因子 (VEGF) 诱导的血管增生这一

公认的机制以外,其它因素也不断被研究证实,比如炎症因素^[4]。白细胞介素8(interleukin-8, IL-8)是一种促炎症的C-X-C趋化因子,它负责并参与血管床稳态失衡的一系列炎症过程^[5]。研究表明IL-8在DR的发病机制和进展中发挥了重要作用^[6-8]。然而,关于IL-8水平与DR关系的报道并不一致。本研究通过系统地回顾有关DR患者眼内IL-8的水平,并利用Meta分析对IL-8水平与DR的可能联系进行定量分析,旨在更好地指导临床及研究工作。

1 资料和方法

1.1 资料

1.1.1 文献检索 全面检索 Pubmed、Web of Science 和 Embase Databases 数据库,寻找 IL-8 水平与 DR 关系的病例对照研究,检索词为“interleukin-8”或“IL-8”结合“DR”或“Diabetic Retinopathy”。语言设置为英语,检索时间为 2010-01/2021-06,手动查找了符合要求的参考文献。

1.1.2 纳入标准 (1)研究类型必须为病例对照研究。(2)数据必须包括 IL-8 的浓度。(3)样本来源于房水、玻璃体和泪液。(4)语言限定为英文。

1.1.3 排除标准 (1)研究类型没有明确交代;(2)重复发表的文献;(3)IL-8 的浓度来源于血浆和血清;(4)队列研究、综述、横断面研究、病例报告、会议摘要等文献;(5)动物实验、体外试验、细胞实验;(6)信息、数据不全的文献。

1.2 方法

1.2.1 文献筛选和数据提取 分别由两名研究者通过阅读文献的标题、摘要等信息,剔除重复文献,排除明显非病例对照研究分析的文献(如综述、评论、动物实验、案例报道、会议论文等)。阅读可能合格文献的全文,进一步排除不合格的文献(如无法获取数据等)。从筛选出来的文献中提取纳入研究的特征:第一作者、发表年份、国家、研究类型、DR 类型、样本量、样本来源、检测方法、年龄、IL-8 浓度和性别,通过讨论或者第三名研究者参与解决。

1.2.2 文献质量评价 根据 Cochrane 系统评价员手册推荐的队列研究的偏倚风险评价工具 Newcastle-Ottawa (NOS) 对纳入的文献行质量评价打分,共 9 分,≥7 分为质量高的研究。

统计学分析:采用 Stata/IC 15.1 软件进行 Meta 分析,效应量以 standardized mean difference (SMD) 及其 95% CI 表示。当文章报道使用中位数(M)和四分位数(P_{25}, P_{75})或者极值(最大值,最小值)的结果时,我们使用近似方法将它们转换为平均值和标准差,具体转化方法参考 Wan 等^[9]和 Luo 等^[10]的方法。采用 χ^2 检验行统计学异质性分析, $P \leq 0.1$ 且 $I^2 > 50\%$ 为研究间存在显著异质性;采用 I^2 对异质性进行定量描述, $I^2 \leq 50\%$ 采用固定效应模型合并效应值,反之则采用随机效应模型合并效应值。根据研究类型,进行亚组分析。此外,还进行敏感性分析,以评估个别研究对最终效果的影响。漏斗图用于评估潜在的发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入研究特点 从 Pubmed, Web of Science 和 Embase Databases 数据库共检索到 467 篇文献,手工检索到 2 篇文献,排除掉重复文献 168 篇,阅读题目摘要排除 228 篇,仔细阅读全文排除 48 篇,最终纳入 25 篇

病例对照研究^[11-35]。文献筛选过程见图 1。纳入 Meta 分析的 25 项研究的特征见表 1、2。发表年份为 2010-01/2020-12,研究国家包括加拿大、芬兰、美国、纳什维尔、印度、中国、土耳其、韩国、日本、波斯尼亚和黑塞哥维那,其中 14 项研究分布于亚洲,5 项研究在欧洲,6 项在美洲。14 项研究基于玻璃体液,10 项研究基于房水,1 项研究基于泪液。此外,11 项研究采用了 Bead-based 多元分析,8 项研究采用了 ELISA。

2.2 纳入文献的质量评价 采用适用于病例对照研究的 NOS 量表,对纳入的 25 项研究进行质量评价,质量评价的结果见表 1。有 1 项研究得了 9 分,5 项研究 8 分,16 项研究 7 分,2 项研究 6 分,1 项研究 5 分。NOS 得分表明大多数纳入的研究质量较高。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 IL-8 水平与 DR 关系的 Meta 分析 本次研究的 25 篇文献经过异质性检验, $I^2 = 89\%$,且 $P < 0.1$,提示本次研究选择的文献之间存在较强异质性,所以选择随机效应进行 Meta 分析,随机效应给出的 Meta 分析结果显示,DR 组的 IL-8 浓度比非 DR 组的高 1.57,且具有统计学意义($P < 0.01$),见图 2。

2.3.2 敏感性分析 对本次研究的 25 篇文献进行敏感性分析,通过逐个排除单个研究的方法分析,比较 DR 组和 Non-DR 组 IL-8 水平的 SMD 在 1.02~1.25。95% CI 的下限为 0.89~1.12,上限为 1.14~1.39, I^2 在 88%~90%。任意删除本次研究中的文献,不会影响本次的研究结果,意味着以上随机效应的运算结果是稳定可靠的。

2.3.3 亚组分析 按照检测方法、地区、样本来源、DR 类型、样本量将 25 篇文献分别分组,进行 Meta 分析,结果见表 3。

基于检测方法的亚组分析见图 3,三个组别之间的异质性较高 $I^2 = 81.9\%$,意味着测量方法的选择在很大程度上会影响 Meta 分析结果。其中, Bead-based 分析组的异质性较低 $I^2 = 18\%$,合并 11 篇 Bead-based 检测的结果,效应量 $SMD = 0.91$,且显著 ($Z = 7.55, P < 0.05$),意味着 DR 患者的 IL-8 水平明显高于非 DR 患者。其次, ELISA 组内异质性很高 $I^2 = 93\%$,且合并 8 篇 ELISA 法检测的结果,效

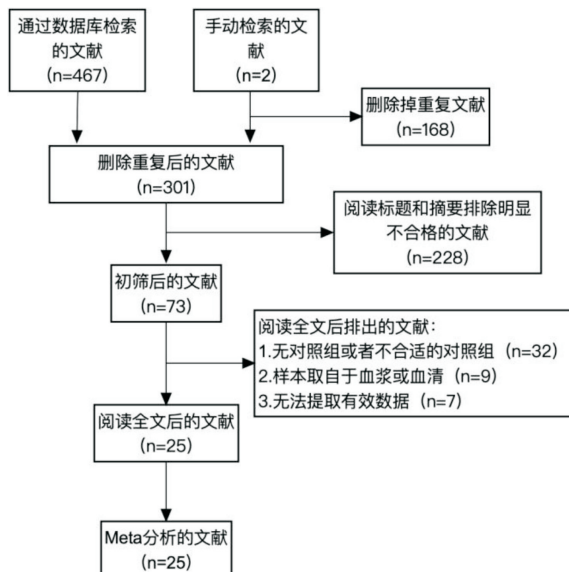


图 1 文献检索和纳入流程图。

表 1 眼部 IL-8 水平与 DR 关系的系统评价/Meta 分析文献的基本特征 (1)

第一作者	年份	国家	研究类型	DR 类型	样本来源	检测方法	NOS
Khoo 等 ^[11]	2017	加拿大	病例对照研究	NPDR	房水	其他	8
Koskela 等 ^[12]	2013	芬兰	病例对照研究	PDR	玻璃体液	Bead-based	7
Kovacs 等 ^[13]	2015	美国	病例对照研究	PDR	玻璃体液	其他	9
Schoenberger 等 ^[14]	2012	纳什维尔	病例对照研究	PDR	玻璃体液	Bead-based	7
Srividya 等 ^[15]	2018	印度	病例对照研究	PDR	玻璃体液	Bead-based	7
Tayari 等 ^[16]	2019	加拿大	病例对照研究	NPDR	玻璃体液	Bead-based	8
Xu 等 ^[17]	2015	中国	病例对照研究	PDR	玻璃体液	ELISA	7
Yabanoğlu 等 ^[18]	2014	土耳其	病例对照研究	PDR	玻璃体液	Bead-based	7
Funk 等 ^[19]	2010	奥地利	病例对照研究	-	房水	Bead-based	8
Rasier 等 ^[20]	2013	土耳其	病例对照研究	-	玻璃体液	ELISA	5
Chernykh 等 ^[21]	2015	俄罗斯	病例对照研究	PDR	玻璃体液	ELISA	6
Boss 等 ^[22]	2017	美国	病例对照研究	PDR	玻璃体液	ELISA	7
Chen 等 ^[23]	2017	中国	病例对照研究	-	房水	Bead-based	7
Feng 等 ^[24]	2018	中国	病例对照研究	PDR	房水	Bead-based	8
Cvitkovic 等 ^[25]	2020	波黑	病例对照研究	-	房水	ELISA	7
Hong 等 ^[26]	2020	中国	病例对照研究	NPDR	房水	Bead-based	7
Liu 等 ^[27]	2010	中国	病例对照研究	-	眼泪	Bead-based	8
Yoshida 等 ^[28]	2015	日本	病例对照研究	PDR	玻璃体液	其他	6
Kwon 等 ^[29]	2018	韩国	病例对照研究	-	房水	其他	7
Noma 等 ^[30]	2017	日本	病例对照研究	-	房水	其他	7
Wakabayashi 等 ^[31]	2010	日本	病例对照研究	-	玻璃体液	其他	7
Umazume 等 ^[32]	2013	日本	病例对照研究	-	玻璃体液	Bead-based	7
Zhou 等 ^[33]	2012	中国	病例对照研究	PDR	玻璃体液	ELISA	7
Dong 等 ^[34]	2013	中国	病例对照研究	PDR	房水	ELISA	7
Bandyopadhyay 等 ^[35]	2018	印度	病例对照研究	-	房水	ELISA	7

注:DR:糖尿病视网膜病变;NPDR:非增殖性糖尿病视网膜病变;PDR:增殖性糖尿病视网膜病变。

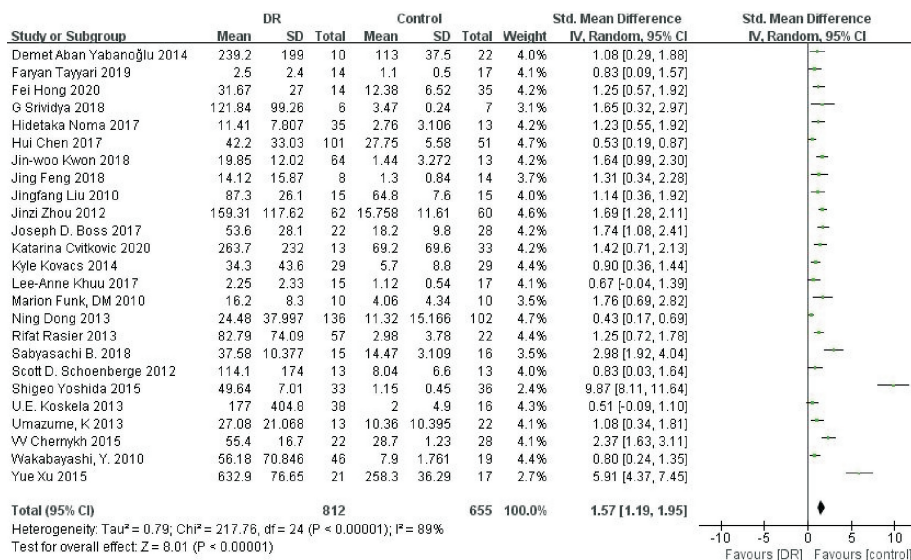


图 2 IL-8 水平与 DR 关系的森林图。

效应量很高 $SMD = 2.04$, 且显著 ($Z = 5.26, P < 0.05$), 意味着 DR 患者的 IL-8 水平明显高于非 DR 患者。与 Bead-based 相比, ELISA 检测方法有可能会夸大效应量。

基于地区的亚组分析见图 4, 四个组别之间的异质性较高 $I^2 = 60.9%$, 意味着不同地区的研究可能会影响 Meta 分析结果。其中, 欧洲组的异质性较低, $I^2 = 38%$, 合并 5 篇来自欧洲的结果, 效应量 $SMD = 1.13$, 且显著 ($Z = 5.56, P < 0.05$)。另外, 美洲组内异质性较高 $I^2 = 71%$, 且合

并 6 篇来自美洲的结果, 效应量 $SMD = 1.22$, 且显著 ($Z = 4.56, P < 0.05$); 亚洲组内异质性极高 $I^2 = 93%$, 且合并 14 篇来自亚洲的结果, 效应量 $SMD = 1.97$, 且显著 ($Z = 6.15, P < 0.05$)。综上, 三组 DR 患者的 IL-8 水平均明显高于非 DR 患者, 并且来自美洲与亚洲的检测结果有可能会夸大效应量。

基于样本来源的亚组分析见图 5, 虽然两个组别之间的异质性较高 $I^2 = 69.6%$, 意味着样本来源可能会影响

表2 眼部 IL-8 水平与 DR 关系的系统评价/Meta 分析文献的基本特征(2)

研究	IL-8 浓度($\bar{x}\pm s$, pg/mL)		样本量(例)		性别(男/女,例)		年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	
	DR	Non-DR	DR	Non-DR	DR	Non-DR	DR	Non-DR
Lee-Anne Khuu 2017	2.25±2.33	1.12±0.54	15	17	-	-	67.5±10.1	68.8±6.35
U.E. Koskela 2013	177.0±404.8	2.0±4.9	38	16	17/21	5/11	59.4±14.3	66.6±9.3
Kyle Kovacs 2015	34.3±43.6	5.7±8.8	29	29	12/17	11/18	65.0±13.6	70.1±9.9
Scott D. Schoenberge 2012	114.1±174	8.04±6.6	13	13	-	-	56±10	69±6
G Srividya 2018	121.84±99.26	3.47±0.24	6	7	-	-	-	-
FaryanTayyari 2019	2.5±2.4	1.1±0.5	14	17	6/8	8/9	69.1±6.6	69.7±6.3
Yue Xu 2015	632.9±76.65	258.3±36.29	21	17	10/11	9/8	50.18±3.27	51.43±1.89
Demet Aban Yabanoğlu 2014	239.2±199	113±37.5	10	22	9/13	8/2	58±10.5	62.7±7.8
MarionFunk, DM 2010	16.2±8.3	4.06±4.34	10	10	-	-	67.9±10.1	69.9±3.5
Rifat Rasier 2013	82.79±74.09	2.98±3.78	57	22	34/23	10/12	65.92±6.18	64.32±5.22
VV Chernykh 2015	55.4±16.7	28.7±1.23	22	28	16/22	12/13	50.5±3.2	53.5±2.6
Joseph D. Boss 2017	53.6±28.1	18.2±9.8	22	28	-	-	67.8	61.5
Hui Chen2017	42.20±33.03	27.75±5.58	101	51	54/47	30/21	58.8±8.9	61.1±7.4
Jing Feng 2018	14.12±15.87	1.30±0.84	8	14	8/6	3/5	54.71±12.09	60.38±7.07
Katarina Cvitkovic 2020	263.7±232.0	69.2±69.6	13	33	-	-	73.2±5.1	69.9±4.7
Fei Hong 2020	31.67±27.00	12.38±6.52	14	35	2/12	25/10	65.79±10.71	64.80±8.88
Jingfang Liu 2010	87.3±26.1	64.8±7.6	15	15	7/8	8/7	61.07±2.16	61.27±1.95
Shigeo Yoshida 2015	49.64±7.01	1.15±0.45	33	36	-	-	-	-
Jin-woo Kwon 2018	19.85±12.02*	1.44±3.272*	64	13	30/34	8/5	56.81±7.96	67.92±13.03
Hidetaka Noma 2017	11.41±7.807*	2.76±3.106*	35	13	11/24	8/5	64.3±10.3	66.7±4.7
Wakabayashi, Y. 2010	56.18±70.846*	7.9±1.761*	46	19	29/14	9/10	59.6±11.1	65.4±8.2
Umazume, K 2013	27.08±21.068 [△]	10.36±10.395 [△]	13	22	-	-	68.2±7.8	65.3±8.7
Jinzi Zhou 2012	159.31±117.62 [△]	15.758±11.61 [△]	62	60	30/32	8/12	68.2±7.8	65.3±8.7
Ning Dong 2013	24.48±37.997 [△]	11.32±15.166 [△]	136	102	71/55	57/45	68±5	66±6
Sabyasachi B. 2018	37.58±10.377 [△]	14.47±3.109 [△]	15	16	8/7	7/9	68±5	66±6

注: * :采用中位数、四分位数和样本量表示的研究,将其转换为平均值和标准差。△:采用中位数、极值和样本大小表示的研究,将其转换为平均值和标准差。

Meta 分析结果。无论样本来源于玻璃体液还是房水,其异质性均显著(玻璃体液组: $P<0.0001, I^2=92%$;房水组: $P<0.0001, I^2=79%$)。

基于 DR 类型的亚组分析见图 6,两个组别之间的异质性极高 $I^2=85.8%$,意味着 DR 类型很可能会影响 Meta 分析结果。其中,PDR 组的异质性极高, $I^2=94%$,合并 12 篇来自 PDR 的结果,效应量 $SMD=2.10$,且显著($Z=5.40, P<0.05$)。而 NPDR 组内无异质性 $I^2=0%$,且合并 3 篇来自 NPDR 的结果,效应量 $SMD=0.93$,且显著($Z=4.47, P<0.05$)。意味着两组 DR 患者的 IL-8 水平明显高于非 DR 患者。而 PDR 组效应量高于 NPDR 组,来 PDR 组的检测结果有可能会夸大效应量。

基于样本量的亚组分析见图 7,两个组别之间无异质性 $I^2=0%$,意味着样本量不会影响 Meta 分析结果。

基于以上所有分析,DR 患者的 IL-8 水平明显高于非 DR 患者。

2.3.4 发表偏倚估计 按照亚组分别进行发表偏倚估计,绘制漏斗图,结果见图 8~12。从图 8 可以清晰看到,采用 Bead-based、ELISA 和其他方法的漏斗图均不对称,同时进行偏倚检验得出 $P<0.05$,因此可以判断采用三种方法检测的 IL-8 浓度的文献均存在发表偏倚。

从图 9 可以清晰看到,来自欧洲和美洲的研究的漏斗图基本对称,同时进行偏倚检验得出 $P>0.05$,因此可以判

断来自欧洲和美洲地区的文献不存在发表偏倚;而来亚洲的漏斗图不对称,同时进行偏倚检验得出 $P<0.05$,因此可以判断来自亚洲的文献存在发表偏倚。

从图 10 可以清晰看到,来自玻璃体液和房水样本的研究的漏斗图均不对称,同时进行偏倚检验得出 $P<0.05$,因此可以判断来自玻璃体液和房水研究均存在发表偏倚。

从图 11 可以清晰看到,来自 NPDR 的研究的漏斗图基本对称,同时进行偏倚检验得出 $P>0.05$,因此可以判断 NPDR 的文献不存在发表偏倚;而来自 PDR 的研究漏斗图不对称,同时进行偏倚检验得出 $P<0.05$,因此可以判断 PDR 的文献存在发表偏倚。

从图 12 可以清晰看到,两种样本量的研究的漏斗图均不对称,同时进行偏倚检验得出 $P<0.05$,因此可以判断样本量无论大小的研究均存在发表偏倚。

3 讨论

DR 是一种慢性进行性神经微血管病变,是全球获得性视力丧失的主要原因之一。近些年的一些研究对来自糖尿病患者眼部的水溶液样本与正常人相比,发现一些炎症和血管生成因子显著升高,猜测炎症可能是导致 DR 的原因之一^[36]。IL-8 作为一种有效的中性粒细胞趋化剂和激活剂,是 DR 患者眼部炎症的最有说服力的细胞因子之一^[37-38]。Müller 细胞、星形胶质细胞及视网膜色素上皮细

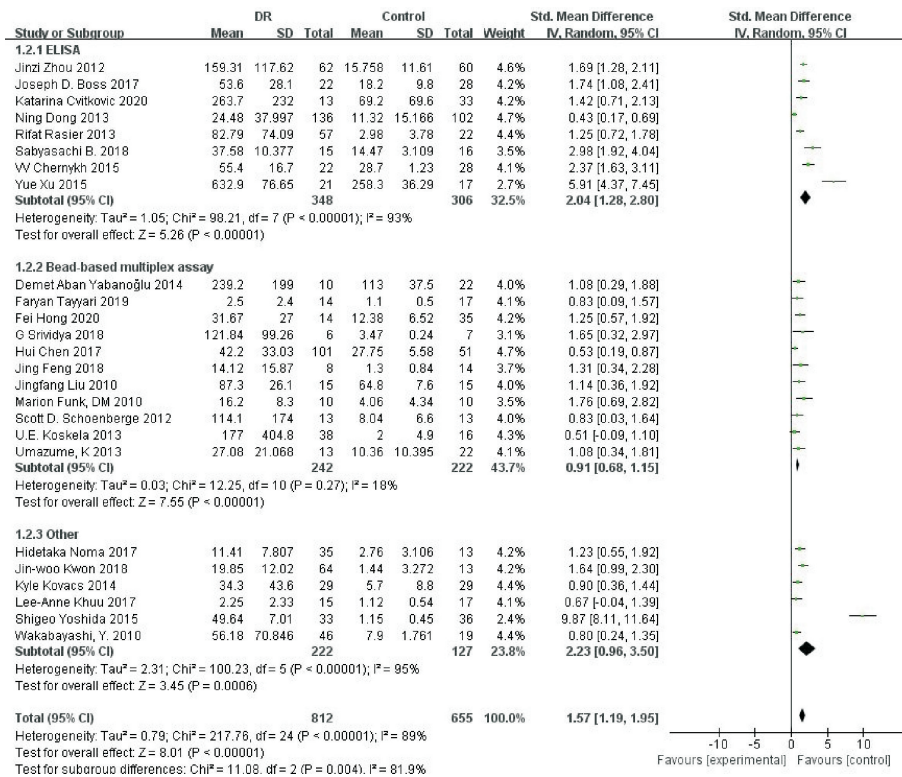


图 3 基于测量方法的亚组分析。

表 3 DR 与 IL-8 水平的亚组分析

亚组分析	n	SMD (95% CI)	亚组组内异质性		组间差异		亚组间异质性		
			I ²	P	Z	P	I ²	P	
检测方法	ELISA	654	2.04 (1.28, 2.80)	93%	<0.01	5.26	<0.01	81.9%	0.004
	Bead-based	464	0.91 (0.68, 1.15)	18%	0.27	7.55	<0.01		
	其它	349	2.23 (0.96, 3.50)	95%	<0.01	3.45	<0.01		
地区	欧洲	231	1.13 (0.73, 1.53)	38%	0.17	5.56	<0.01	60.9%	0.08
	美洲	247	1.22 (0.70, 1.75)	71%	<0.01	4.56	<0.01		
	亚洲	989	1.97 (1.34, 2.59)	93%	<0.01	6.15	<0.01		
样本来源	玻璃体液	722	1.92 (1.28, 2.57)	92%	<0.01	5.85	<0.01	69.6%	0.07
	房水	715	1.21 (0.80, 1.63)	79%	<0.01	5.74	<0.01		
DR 类型	PDR	772	2.10 (1.34, 2.87)	94%	<0.01	5.40	<0.01	85.8%	0.008
	NPDR	112	0.93 (0.52, 1.34)	0%	0.49	4.47	<0.01		
样本量	n ≥ 50	404	1.53 (1.04, 2.03)	77%	<0.01	6.05	<0.01	0%	0.85
	n < 50	1063	1.61 (1.04, 2.17)	93%	<0.01	5.54	<0.01		

细胞等是产生 IL-8 的主要细胞。研究表明 IL-8 可通过 MEK/MAPK、p38, 活化的 NF-κB 途径激活^[39], 也可通过 p38MAPK 和 ERK1/2 信号通路在 TLR 途径中被激活^[40-42]。高糖环境引起多元醇通路异常、糖基化终末产物生成增多、蛋白激酶 C 激活等, 导致视网膜毛细血管肿胀形成, 血管通透性增加, 血流动力学改变, 使视网膜处于缺血缺氧状态, 打破了视网膜血管生长因子和抑制因子间的平衡, 促使眼部水溶液中 IL-8 分泌增加, 炎症细胞浸润, 进而引起 DR 病理改变。目前的文献比较分散地显示 IL-8 是导致 DR 发病的可能原因, 但是没有一项更科学的研究确定它们之间关系的必然性。本文采用 Meta 分析方法, 分别设置亚组, 从测量方法、地区、样本来源、DR 类型几个方面将 25 篇文献分别分组, 对 IL-8 的水平和 DR 的相关性进行评价。

研究结果显示, DR 患者和非 DR 患者之间的 IL-8 水平相比, 整体随机效应的 SMD 为 1.57, 且具有统计学意义, 可见 DR 患者的 IL-8 水平明显高于非 DR 患者。敏感性分析提示随机效应的运算结果是稳定可靠的。证明 IL-8 参与 DR 的免疫反应, 这与目前的大多数研究结论是一致的。考虑到测量方法、地区、样本来源、DR 类型等因素的选择在很大程度上可能会影响 Meta 分析的结果, 进行亚组分析, 结果显示, Bead-based 法检测的样本和欧洲样本的一致性比较好; 而 ELISA、美洲、亚洲、玻璃体液、PDR 都可能会加大效应量。这可能受到不同地区的发达程度、科技水平、生活习惯、检测仪器、卫生条件, 以及人们对健康的认知水平、重视程度等因素的影响, 比如欧洲相对亚洲比较发达, 检验的设备、医疗条件、卫生情况都比较好, 数据产生的精准度就比较高, 而来自美洲的效应量比

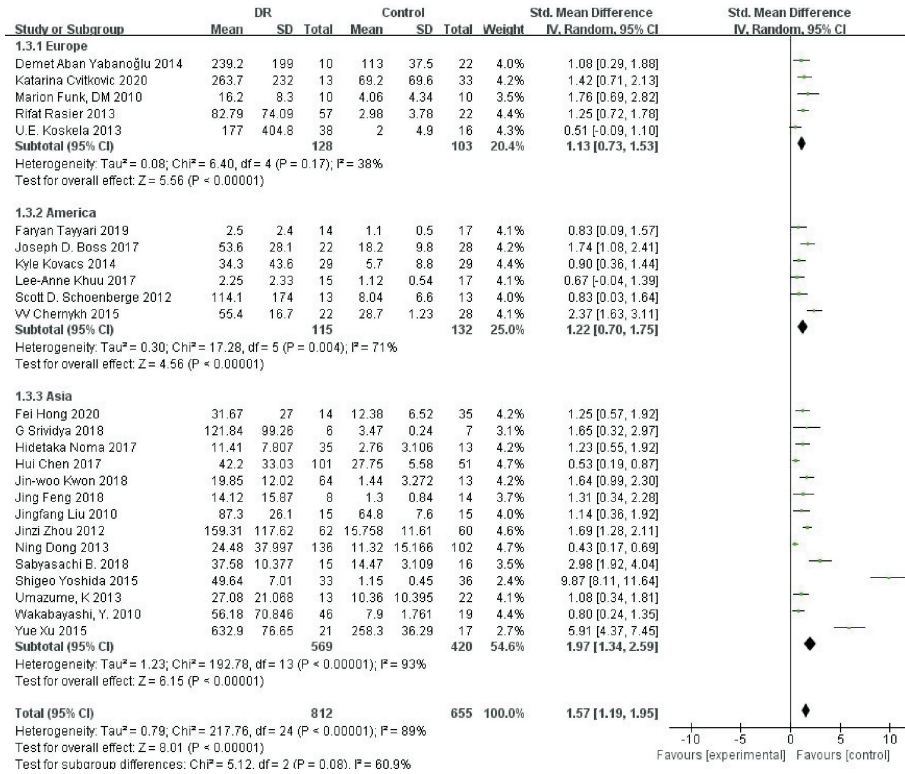


图 4 基于地区的亚组分析。

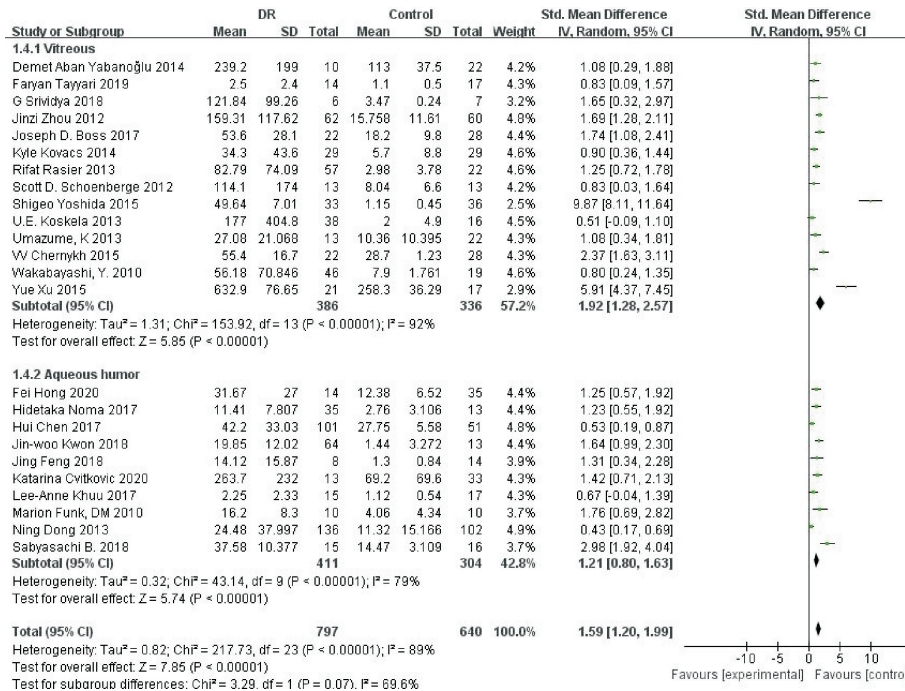


图 5 基于样本来源的亚组分析。

较大,可能也受到南、北美洲的影响,但因为文献数量有限,不能再分开讨论。Bead-based、ELISA 检测法、来自亚洲、PDR,无论样本量大小的文献均存在发表偏倚;来自欧洲、美洲、NPDR 的文献未见明显的发表偏倚。依据文献资料可以看出,关于 IL-8 水平与 DR 之间的关系的研究,倾向于发表 P<0.05 的“阳性”结果,这可能是产生发表偏倚的原因,要想控制发表偏倚,唯一的办法是尽可能多地收集有关的全部研究资料,由多人进行“盲法”评判,决定资料的取舍,然后对所有合格资料进行合并分析。

本次 Meta 分析存在一些局限性:(1) IL-8 水平与 DR

的分析中,纳入研究之间存在较大异质性,因此只能用随机效应模型合并效应量,结果的可信度可能会降低;(2)在文献搜索过程中不免遗漏个别相关文献,而且有的文献无法获得具体的相关数据被排除;(3)本次纳入文献只是纳入了英文文献,存在一定的语言缺失引起的异质性;(4)本研究未讨论到其他影响因素如年龄、生活习惯、文化背景、人种、饮酒史、吸烟史、高血压等情况不同而引起对结果的差异。

综上所述,经系统评价和 Meta 分析,可以确定眼部水溶液样本中 IL-8 水平与 DR 有显著的相关性。因此,医

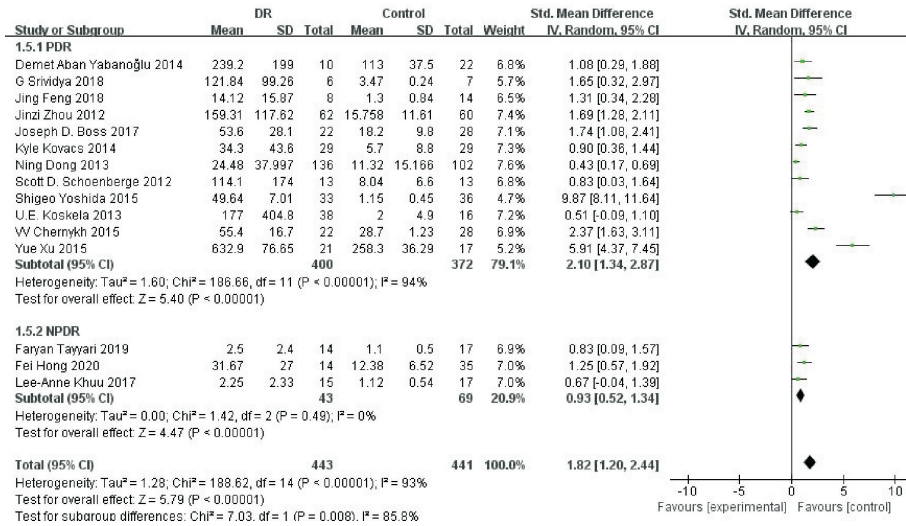


图 6 基于 DR 类型的亚组分析。

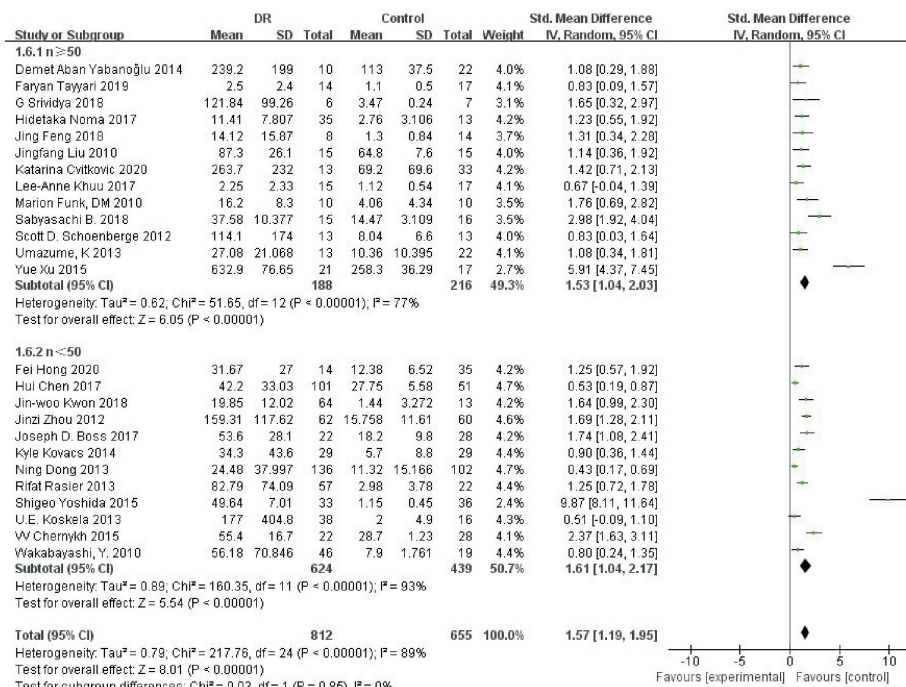


图 7 基于样本量的亚组分析。

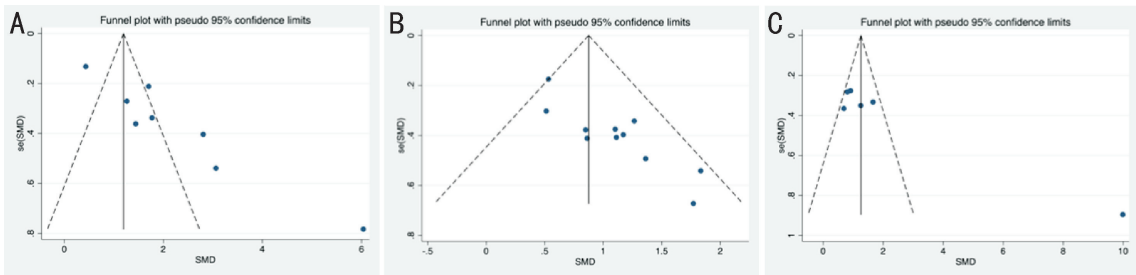


图 8 按测量方法分组的漏斗图 A: ELISA; B: Bead-based; C: 其他。

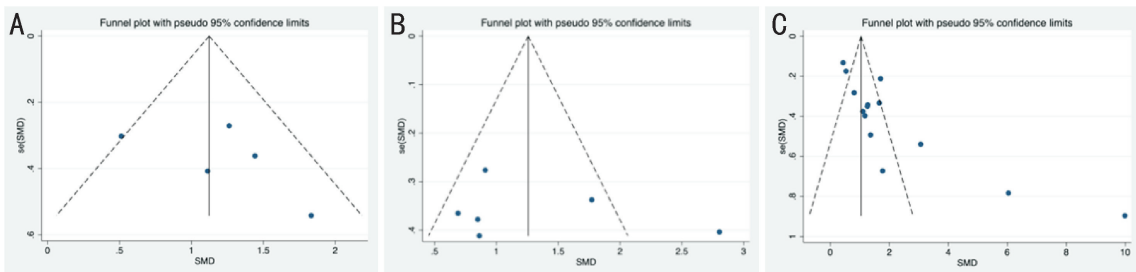


图 9 按地区分组的漏斗图 A: 欧洲; B: 美洲; C: 亚洲。

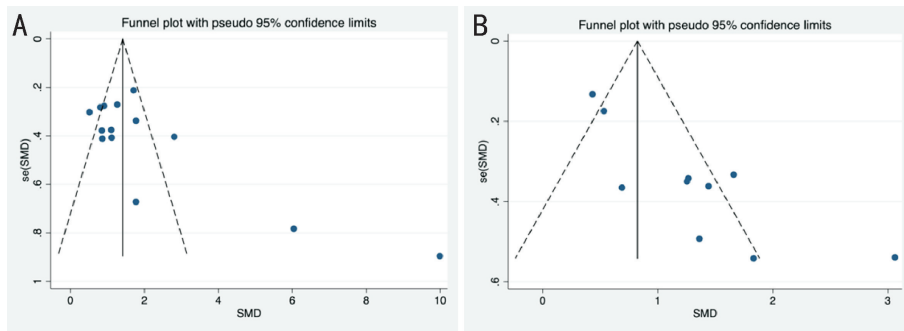


图 10 按样本来源分组的漏斗图 A:玻璃体液;B:房水。

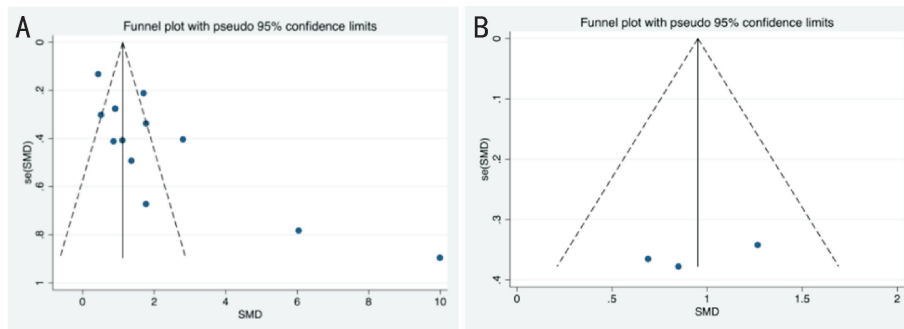


图 11 按 DR 类型分组的漏斗图 A:PDR;B:NPDR。

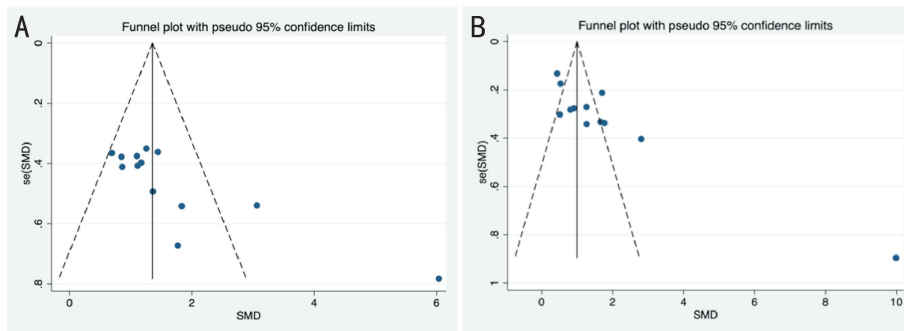


图 12 按样本量分组的漏斗图 A:n ≥ 50;B:n < 5。

护人员应引起重视,加强于 DR 患者 IL-8 水平的普查,寻找有效抑制 IL-8 水平的药物,可能是解决 DR 患者以及未来 DR 的预防方式之一。但具体 IL-8 水平多高会导致 DR 隐形风险、发病或者导致不同的 DR 类型,这还需要更多更高水平的多中心、大样本的研究。

参考文献

- 1 Wang W, Lo ACY. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments. *Int J Mol Sci* 2018;19(6):E1816
- 2 Rodríguez ML, Pérez S, Mena-Mollá S, et al. Oxidative stress and microvascular alterations in diabetic retinopathy: future therapies. *Oxid Med Cell Longev* 2019;2019:4940825
- 3 Stitt AW, Curtis TM, Chen M, et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2016; 51: 156-186
- 4 Youngblood H, Robinson R, Sharma A, et al. Proteomic biomarkers of retinal inflammation in diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (19):4755
- 5 Petrovic MG, Korosec P, Kosnik M, et al. Vitreous levels of interleukin-8 in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2007;143(1):175-176
- 6 Hayasaka S, Zhang XY, Cui HS, et al. Vitreous Chemokines and Sho (Zheng in Chinese) of Chinese-Korean-Japanese medicine in patients

- with diabetic vitreoretinopathy. *Am J Chin Med* 2006;34(4):537-543
- 7 Dong L, Bai J, Jiang X, et al. The gene polymorphisms of IL-8 (-251T/A) and IP-10 (-1596C/T) are associated with susceptibility and progression of type 2 diabetic retinopathy in northern Chinese population. *Eye* 2017;31(4):601-607
- 8 Rasier R, Artunay Ö, Yüzbaşıoğlu E, et al. The levels of IL-8 and TNF- α in vitreous samples from patients with diabetic retinopathy. *Retina-Vitreus* 2011;19(3):190-193
- 9 Wan X, Wang WQ, Liu JM, et al. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, Median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol* 2014;14:135
- 10 Luo DH, Wan X, Liu JM, et al. Optimally estimating the sample mean from the sample size, Median, mid-range, and/or mid-quartile range. *Stat Methods Med Res* 2018;27(6):1785-1805
- 11 Khuu LA, Tayyari F, Sivak JM, et al. Aqueous humour concentrations of TGF- β , PLGF and FGF-1 and total retinal blood flow in patients with early non-proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2017;95(3):e206-e211
- 12 Koskela UE, Kuusisto SM, Nissinen AE, et al. High vitreous concentration of IL-6 and IL-8, but not of adhesion molecules in relation to plasma concentrations in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmic Res* 2013;49(2):108-114
- 13 Kovacs K, Marra KV, Yu G, et al. Angiogenic and inflammatory

vitreous biomarkers associated with increasing levels of retinal ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(11):6523-6530

14 Schoenberger SD, Kim SJ, Sheng JS, *et al.* Increased prostaglandin E2 (PGE2) levels in proliferative diabetic retinopathy, and correlation with VEGF and inflammatory cytokines. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(9):5906-5911

15 Srividya G, Jain M, Mahalakshmi K, *et al.* A novel and less invasive technique to assess cytokine profile of vitreous in patients of diabetic macular oedema. *Eye (Lond)* 2018;32(4):820-829

16 Tayyari F, Khuu LA, Sivak JM, *et al.* Retinal blood oxygen saturation and aqueous humour biomarkers in early diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2019;97(5):e673-e679

17 Xu Y, Cheng QC, Yang BY, *et al.* Increased sCD200 levels in vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy and its correlation with VEGF and proinflammatory cytokines. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(11):6565-6572

18 Yabanoglu DA, Tan CS, Kadayifcilar S, *et al.* Effect of adipose tissue-derived inflammatory and proangiogenic cytokines on proliferative diabetic retinopathy. *Turkish J Biochem Biyokimya Dergisi* 2014;39(4):495-502

19 Funk M, Schmidinger G, Maar N, *et al.* Angiogenic and inflammatory markers in the intraocular fluid of eyes with diabetic macular edema and influence of therapy with bevacizumab. *Retina* 2010;30(9):1412-1419

20 Rasier R, Artunay O, Gormus U, *et al.* Interleukin-8 and tumor necrosis factor- α levels in vitreous samples from patients with diabetic retinopathy. *Int Eye Sci* 2013;13(12):2365-2369

21 Chernykh VV, Varvarinsky EV, Smirnov EV, *et al.* Proliferative and inflammatory factors in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol* 2015;63(1):33-36

22 Boss JD, Singh PK, Pandya HK, *et al.* Assessment of neurotrophins and inflammatory mediators in vitreous of patients with diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(12):5594-5603

23 Chen H, Zhang XZ, Liao NY, *et al.* Assessment of biomarkers using multiplex assays in aqueous humor of patients with diabetic retinopathy. *BMC Ophthalmol* 2017;17(1):176

24 Feng J, Li B, Wen J, *et al.* Preoperative timing of intravitreal bevacizumab injection for proliferative diabetic retinopathy patients. *Ophthalmic Res* 2018;60(4):250-257

25 Cvitkovic K, Sesar A, Sesar I, *et al.* Concentrations of selected cytokines and vascular endothelial growth factor in aqueous humor and serum of diabetic patients. *Semin Ophthalmol* 2020;35(2):126-133

26 Hong F, Yang DY, Li L, *et al.* Relationship between aqueous humor levels of cytokines and axial length in patients with diabetic retinopathy. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2020;9(2):149-155

27 Liu JF, Shi BY, He SX, *et al.* Changes to tear cytokines of type 2 diabetic patients with or without retinopathy. *Mol Vis* 2010; 16: 2931-2938

28 Yoshida S, Kubo Y, Kobayashi Y, *et al.* Increased vitreous concentrations of MCP-1 and IL-6 after vitrectomy in patients with

proliferative diabetic retinopathy: possible association with postoperative macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2015;99(7):960-966

29 Kwon JW, Jee D. Aqueous humor cytokine levels in patients with diabetic macular edema refractory to anti-VEGF treatment. *PLoS One* 2018;13(9):e0203408

30 Noma H, Mimura T, Yasuda K, *et al.* Aqueous humor levels of soluble vascular endothelial growth factor receptor and inflammatory factors in diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2017;238(1-2):81-88

31 Wakabayashi Y, Usui Y, Okunuki Y, *et al.* Correlation of vascular endothelial growth factor with chemokines in the vitreous in diabetic retinopathy. *Retina* 2010;30(2):339-344

32 Umazume K, Usui Y, Wakabayashi Y, *et al.* Effects of soluble CD14 and cytokine levels on diabetic macular edema and visual acuity. *Retina* 2013;33(5):1020-1025

33 Zhou JZ, Wang SH, Xia XB. Role of intravitreal inflammatory cytokines and angiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy. *Curr Eye Res* 2012;37(5):416-420

34 Dong N, Xu B, Wang BS, *et al.* Study of 27 aqueous humor cytokines in patients with type 2 diabetes with or without retinopathy. *Mol Vis* 2013; 19:1734-1746

35 Bandyopadhyay S, Bandyopadhyay SK, Saha M, *et al.* Study of aqueous cytokines in patients with different patterns of diabetic macular edema based on optical coherence tomography. *Int Ophthalmol* 2018;38(1):241-249

36 Kwan CC, Fawzi AA. Imaging and biomarkers in diabetic macular edema and diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep* 2019;19(10):95

37 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

38 Caristi S, Piraino G, Cucinotta M, *et al.* Prostaglandin E2 induces interleukin-8 gene transcription by activating C/EBP homologous protein in human T lymphocytes. *J Biol Chem* 2005;280(15):14433-14442

39 Phuagkhaopong S, Ospondant D, Kasemsuk T, *et al.* Cadmium-induced IL-6 and IL-8 expression and release from astrocytes are mediated by MAPK and NF- κ B pathways. *Neurotoxicology* 2017; 60: 82-91

40 Yu XT, Wang PY, Shi ZM, *et al.* Up-regulation of urotensin II and its receptor contributes to human hepatocellular carcinoma growth via activation of the PKC, ERK1/2, and p38 MAPK signaling pathways. *Molecules* 2014;19(12):20768-20779

41 Luo W, Wang CY, Jin LJ. Baicalin downregulates porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide-upregulated IL-6 and IL-8 expression in human oral keratinocytes by negative regulation of TLR signaling. *PLoS One* 2012;7(12):e51008

42 Kumar A, Shamsuddin N. Retinal Müller glia initiate innate response to infectious stimuli via toll-like receptor signaling. *PLoS One* 2012;7(1):e29830