

## · 综 述 ·

## 糖尿病视网膜病变与眼房水细胞因子相关性研究

甄 琪, 史桂桃

(内蒙古医科大学附属医院 验光配镜部, 内蒙古 呼和浩特 010050)

**摘 要:** 糖尿病视网膜病变包括视网膜微血管瘤、渗出以及视网膜增殖性改变。越来越多研究证明细胞因子参与其病情发展, 为抗细胞因子药物的应用提供理论依据。本文就目前细胞因子与糖尿病视网膜病变研究进行综述。

**关键词:** 糖尿病视网膜病变; 眼房水; 细胞因子

**中图分类号:** R774

**文献标识码:** A

**文章编号:** 2095-512X(2021)06-0656-04

CORRELATION BETWEEN DIABETIC RETINOPATHY AND  
CYTOKINE IN AQUEOUS HUMOR

ZHEN Qi, SHI Guitao

(The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050 China)

**Abstract:** Diabetic retinopathy includes retinal microangioma, exudation and retinal proliferative changes. More and more studies have shown that cytokines are involved in disease progression. It provides theoretical basis for the application of anti-cytokine drugs. This paper reviews the current studies on cytokines and diabetic retinopathy.

**Key words:** diabetic etinopathy; aqueous humor; cytokine

## 1 引言

糖尿病是一种影响全身的内分泌疾病, 以糖代谢障碍进行性加重为特点, 可以引起大血管病变、微血管病变以及神经病变。其在眼部并发症主要有白内障、糖尿病视网膜病变、新生血管性青光眼等。其中, 糖尿病视网膜病变最常见且影响最大。随着我国经济水平的提高、西方化饮食的影响以及人口老龄化的加重, 糖尿病患者数量以每年3%的速度上涨, 有学者预计到2025年, 全球糖尿病视网膜病变患者数量将高达3亿, 而且大部分患者出现于发展中国家<sup>[1,2]</sup>。据报道, 在我国, 糖尿病视网膜病变发生率达38%~90%, 在其中约5%~8%因此失明<sup>[3]</sup>, 由此可见, 明确其病因, 精准治疗刻不容缓。

随着研究的深入, 越来越多的证据证明炎症反应参与了糖尿病视网膜病变的发生与发展<sup>[4,5]</sup>。而且, 在临床中使用抗新生血管药物可不同程度抑制糖尿病视网膜病变的发展, 也反证细胞因子参与病程<sup>[6,7]</sup>。

## 2 糖尿病视网膜病变

根据视网膜新生血管出现与否, 糖尿病视网膜病变可分为非增殖期糖尿病视网膜病变和增殖期糖尿病视网膜病变。糖尿病视网膜病变病理机制尚未明确, 目前有以下几种研究方向: 氧化应激反应、血液流变学改变、糖基化途径、免疫应激反应等。

患者在亚临床状态出现全身内皮功能紊乱<sup>[8]</sup>。

收稿日期: 2021-10-15; 修回日期: 2021-12-03

项目基金: 内蒙古自治区教育科学研究“十三五”规划课题(NGJGH2020289)

作者简介: 甄琪(1993-), 女, 内蒙古医科大学附属医院验光配镜部主治医师。

通讯作者: 史桂桃, 硕士研究生导师, E-mail: shiguitao@qq.com 内蒙古医科大学附属医院眼科主任医师, 010050

在眼部,由于血流动力学改变,组织缺氧,引起慢性炎症反应,视网膜毛细血管舒缩功能紊乱,导致微血管破坏,并发毛细血管周细胞缺失,基底膜肥大,内皮细胞增生,形成微动脉瘤<sup>[9]</sup>。病情继续发展,毛细血管闭塞加重,机体缺血缺氧,新生血管生长因子增多,刺激新生血管生长,病情进入糖尿病视网膜病变增殖期。这些新生血管沿着视网膜表面生长,随着病程加长,病情加重,新生血管会突破玻璃体后界膜,出现在玻璃体腔内<sup>[10]</sup>。伴随着病程进展,新生血管增多,成纤维细胞引起增殖膜和增殖条索形成,通过收缩牵引,可致玻璃体出血。少量出血由于机体自我修复,出血吸收而不被重视,但反复大量玻璃体出血将导致视网膜脱离,此时病情已进入晚期,往往视力恢复不佳。

### 3 VCAM与糖尿病视网膜病变

血管细胞粘附分子(VCAM)是一种起粘附作用的糖蛋白,在体内介导细胞间连接,参与细胞增生功能调控。在体内分布广泛,树突状细胞、巨噬细胞、活化内皮细胞、平滑肌细胞以及成纤维细胞等表面或细胞外基质均有分布。生理条件下,体内VCAM呈低水平表达,受刺激后(如缺氧、痉挛、细胞因子)表达上调<sup>[11]</sup>,持续异常表达可导致组织器官结构和功能损害。糖尿病患者体内微循环障碍,组织缺氧,VCAM通过相应配体VLA-4,使血液中单核细胞穿过视网膜内皮细胞壁,与血管内皮细胞粘附,使其产生损害<sup>[12,13]</sup>。血管内皮细胞受损后细胞因子大量释放,又刺激血管内皮细胞活化标志物VCAM表达,参与调节炎症反应、免疫应答及组织分化等,刺激血管内皮细胞增殖,同时血管通透性增加。事实上VCAM与单核细胞活动及细胞因子表达恶性循环,导致血-视网膜屏障破坏,血管渗漏,出现糖尿病视网膜病变<sup>[14]</sup>。既往研究表明在糖尿病患者体内粘附分子水平增高<sup>[15]</sup>。糖尿病患者伴有血管并发症者其血清中可溶性VCAM(sVCAM)水平升高,sVCAM与增殖期糖尿病视网膜病变有关联<sup>[16,17]</sup>。

### 4 IL-8与糖尿病视网膜病变

白介素-8(IL-8)是人体在受到伤害或者感染时产生的趋化介质。在糖尿病人的高糖环境下,视网膜微血管系统受到损害,诱导胶质细胞分泌IL-8。另外在糖尿病视网膜发生新生血管化过程中,缺氧

始终贯穿其中,这种环境下核转录因子NK- $\kappa$ B可被激活,而NK- $\kappa$ B有促进IL-8分泌的作用,而在视网膜血管内皮大量表达IL-8。可见,炎症反应、缺氧状态下的视网膜内皮细胞和胶质细胞,是糖尿病视网膜病变眼内IL-8的主要来源<sup>[18]</sup>。

IL-8可促进中性粒细胞的溶酶体酶活化,对中性粒细胞有激活趋化作用,还可以诱导粘附分子的表达<sup>[19]</sup>,破坏视网膜微循环,视网膜发生非增殖期改变。糖尿病视网膜病变病情进展过程中存在细胞外基质成分异常改变,基质金属蛋白酶-9(MMP-9)可以降减IV型胶原和细胞外基质成分,有研究表明其在糖尿病患者眼内表达上升,导致糖尿病视网膜病变<sup>[20]</sup>。在糖尿病视网膜病变早期,MMP-9加速损害视网膜毛细血管内皮细胞和周围细胞,血管壁完整性遭到破坏,血管通透性增高,血清蛋白渗漏,引起视网膜渗出及出血;在病变晚期,MMP-9降解血管基底膜及其他细胞外基质,导致内皮细胞发生增殖与迁移,促使形成新生血管<sup>[21]</sup>。玻璃体腔中持续大量异常存在的血液成分,刺激血管内皮细胞迁徙、视网膜血管外基质过量产生,诱导新生血管产生。MMP-9的产生受IL-8诱导,说明其在眼内新生血管的生成中起着重要作用<sup>[22]</sup>。McAuly等<sup>[23]</sup>通过分子信号通路分析发现,糖尿病视网膜病变患者玻璃体液中与发病相关的细胞因子IL-6、IL-8可以诱导VEGF分泌增加,增加新生血管形成。糖尿病视网膜病变进入增殖期。IL-8打开血管内皮细胞、色素上皮细胞间的连接,使血-视网膜屏障进一步破坏,进而趋化免疫细胞降解Bruch膜,促进眼内增殖膜扩大,病情加重。Petrovic等<sup>[24]</sup>发现在增殖期糖尿病视网膜病变患者中,IL-8水平随着病情程度即视网膜病变血管闭塞程度增加而增加。因此IL-8可用来判断视网膜病变严重程度。

### 5 IL-10与糖尿病视网膜病变

糖尿病患者自身氧化应激增加,体内细胞因子,诸如IL-6、TNF- $\alpha$ 等合成增加,其中合并糖尿病视网膜病变者更甚。IL-10又被称为细胞因子合成抑制因子,它可以抑制单核细胞、巨噬细胞合成及释放前细胞因子,抑制T淋巴细胞的活化增殖,抑制IL-6、TNF- $\alpha$ 等多种细胞因子的合成分泌,与细胞因子相抗衡。

糖尿病患者血液系统发生紊乱,表现在血小板活性增高而纤溶系统活性降低,相比正常人,糖尿

病患者血小板更容易粘附于内皮下层,形成微血栓,导致视网膜缺血缺氧,发生糖尿病视网膜病变。IL-10 不仅可抑制组织因子作用,还能增强组织抑制因子如基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)的活动性,下调细胞粘附分子,减弱单核巨噬细胞促炎功能及其胶原分解活性,抑制炎症细胞的粘附浸润,可以减少血小板聚集,防止微血栓形成,在病变早期发挥抑制作用。IL-10 可以减少 MMP-9 生成,影响内皮细胞粘附、迁移,减少视网膜新生血管形成,阻止增殖期糖尿病视网膜病变的发生。IL-10 还可增强胰岛素敏感性,保护脂肪组织免受 TNF- $\alpha$  破坏,且其水平的降低与胰岛素抵抗有关。Van 等<sup>[25]</sup>研究发现,其水平降低可导致代谢综合征和糖尿病的发生。Lumeng 也证明体内 IL-10 含量偏低可致血脂障碍、高糖化血红蛋白、糖尿病。这提示 IL-10 可预防代谢综合征和糖尿病的发生,由于高血糖是糖尿病视网膜病变的独立危险因素,故其可阻断糖尿病视网膜病变病程。

## 6 总结

在糖尿病慢性病程中,高血糖毒性作用破坏身体内环境稳态,血流动力学改变,致使视网膜缺血缺氧。在缺氧条件下,机体产生一系列炎症反应。玻璃体内炎症细胞浸润、细胞因子水平增高,导致血管通透性增加,血-视网膜屏障破坏,视网膜新生血管形成,病程从非增殖期向增殖期转变。深入研究这类细胞因子的功能表达及其相互作用,明确其在糖尿病视网膜病变发病过程中的动态变化和调控机制,有助于临床诊断、病情监测,为预后评估提供参考。本文只列举了 5 种参与病程的细胞因子,事实上仍有许多因子也参与了糖尿病视网膜病变的发生发展。开发针对这些细胞因子的靶向药物,通过调节患者体内的免疫应答,用于糖尿病视网膜病变临床治疗,减轻或延缓对人体产生的危害。

## 参考文献

- [1]Guariguata L, Whiting D, Weil C, et al. The international diabetes federation diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults[J]. Diabetes Research & Clinical Practice, 2011;94(3):322-324
- [2]Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss[J]. Eye Vis (Lond), 2015;2(1): 17
- [3]Koleva GDN, Sivkova NP, Terzieva D. Serum inflammatory cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  and VEGF have influence on the development of diabetic retinopathy[J]. Folia Med (Plovdiv), 2011;53(2): 44-50
- [4]Rangasamy S, McGuire PG, Das A. Diabetic retinopathy and inflammation: novel therapeutic targets[J]. Middle East African Journal of Ophthalmology, 2015;122(7):1375-1394
- [5]Huang H, Gandhi JK, Zhong X, et al. Tnf $\alpha$  is required for late BRB breakdown in diabetic retinopathy, and its inhibition prevents leukostasis and protects vessels and neurons from apoptosis[J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2011;52(3):1336-1344
- [6]Cui B, Sun JH, Xiang FF, et al. Aquaporin 4 knockdown exacerbates streptozotocin-induced diabetic retinopathy through aggravating inflammatory response[J]. Experimental Eye Research, 2012;98(1):37-43
- [7]Salam A, Mathew R, Sivaprasad S. Treatment of proliferative diabetic retinopathy with anti-VEGF agents[J]. Acta Ophthalmologica, 2011;89(5):405-410
- [8]Grauslund J, Frydkjorsen D, Hansen RS, et al. Neuro degeneration is an early event in diabetic retinopathy: therapeutic implications[J]. Br J Ophthalmol, 2012;96(10): 1285-1290
- [9]Yamamoto K, Iwase T, Ushida H, et al. Changes in retinoid thickness after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy[J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2015;56(5):3034-3040
- [10]Patel JJ, Tombran-Tink J, Hykin PG, et al. Vitreous and aqueous concentrations of proangiogenic, antiangiogenic factors and other cytokines in diabetic retinopathy patients with macular edema: Implications for structural differences in macular profiles [J]. Experimental Eye Research, 2006;82(5):789-806
- [11]Ishida S, Usui TK, Kaji Y, et al. VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina[J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2003;44(5):2155-2162
- [12]Li CS, Miao R, Cai Q, et al. The role of ICAM-1 and VCAM-1 in diabetic retinopathy[J]. International Eye Science, 2012;12(1):1-3
- [13]Gustavsson C, Agardh CD, Zetterqvist AV, et al. Vascular cellular adhesion molecule-1 (VCAM-1) expression in mice retinal vessels is affected by both hyperglycemia and hyperlipidemia[J]. Plos One, 2010;5(9):e12699
- [14]Anue, Sonia P, Patrice F. Role of inflammation in diabetic retinopathy[J]. Int J Mol Sci, 2018;19(4): 942
- [15]Semeraro F, Cancarini A, dell' Omo R, et al. Diabetic retinopathy: vascular and inflammatory disease[J]. J Diabetes Res, 2015;20(15): 1-16
- [16]Matsumoto K, Sera Y, Ueki Y, et al. Comparison of serum concentrations of soluble adhesion molecules in diabetic microangiopathy and macroangiopathy[J]. Diabetic Medicine, 2002;19(10):822-826
- [17]Nowak M, Wielkoszy T, Marek B, et al. Blood serum levels



- of vascular cell adhesion molecule (sVCAM-1), intercellular adhesion molecule (sICAM-1) and endothelial leucocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) in diabetic retinopathy[J]. Clinical & Experimental Medicine, 2008;8(3):159-164
- [18] Sampathkumar R, McGuire PG, Arup D. Diabetic retinopathy and inflammation: novel therapeutic targets[J]. Middle East Afr J Ophthalmol, 2012;19(1):52-59
- [19] Xie LQ, Bian LJ, Li Z, et al. Co-elevated expression of hepatocyte growth factor and Interleukin-8 contributes to poor prognosis of patients with primary nasopharyngeal carcinoma[J]. Oncology Reports, 2010;23(1):141
- [20] Kowluru RA, Zhong Q, Santos JM. Matrix metalloproteinases in diabetic retinopathy: potential role of MMP-9[J]. Expert Opinion on Investigational Drugs, 2012;21(6):797-805
- [21] Jin M, Kashiwagi K, Iizuka Y, et al. Matrix metalloproteinases in human diabetic and nondiabetic vitreous[J]. Retina, 2001;21(1):28-33
- [22] Harada C, Harada T, Mitamura Y, et al. Diverse NF-kappaB expression in epiretinal membranes after human diabetic retinopathy and proliferative vitreoretinopathy[J]. Molecular Vision, 2004;10(4-5):31-36
- [23] Mcauley AK, Sanfilippo PG, Hewitt AW, et al. Vitreous biomarkers in diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. Journal of Diabetes & Its Complications, 2014;28(3):419-425
- [24] Petrovic MG, Korosec P, Kosnik M, et al. Vitreous levels of interleukin-8 in patients with proliferative diabetic retinopathy[J]. American Journal of Ophthalmology, 2007;143(1):175-176
- [25] Van E, Gussekloo J, Craen AJ, et al. Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: the Leiden 85-Plus Study[J]. Diabetes, 2002;51(4):1088

(上接第643页)

治疗时段应大于3个月,还有研究指出,通过一年的治疗,睑板腺功能障碍可进一步趋于稳定状态,但这应该在涉及更多受试者的研究中进行进一步的探讨。

### 参考文献

- [1] 高英,刘莹,符碧峰.睑板腺功能障碍的研究进展[J].中国中医眼科杂志,2016;26(03):201-205
- [2] Gupta PK, Stevens MN, Kashyap N, et al. Prevalence of meibomian gland atrophy in a pediatric population[J]. Cornea, 2018;37:426-430
- [3] Geerling G, Tauber J, Baudouin C, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011;52(4):2050-2064
- [4] Chhadva P, Goldhardt R, Galor A. Meibomian Gland Disease: The Role of Gland Dysfunction in Dry Eye Disease. Ophthalmology, 2017;124(11S):20-26
- [5] Donthineni PR, Shanbhag SS, Basu S. An Evidence-Based Strategic Approach to Prevention and Treatment of Dry Eye Disease, a Modern Global Epidemic. Healthcare (Basel), 2021;9(1):89
- [6] 范秋梅.睑板腺按摩联合湿热敷雾化熏蒸眼部治疗干眼症的疗效观察及护理[J].临床医药文献电子杂志,2020;7(25):66-71
- [7] Lee H, Kim M, Park SY, et al. Mechanical meibomian gland squeezing combined with eyelid scrubs and warm compresses for the treatment of meibomian gland dysfunction[J]. Clin Exp Optom, 2017;100(6):598-602
- [8] 李婷.睑板腺热脉动治疗仪 LipiFlow® 治疗睑板腺功能障碍的临床研究[D].重庆重庆医科大学,2017
- [9] Kenrick CJ, Alloo SS. The Limitation of Applying Heat to the External Lid Surface: A Case of Recalcitrant Meibomian Gland Dysfunction[J]. Case Rep Ophthalmol, 2017;8(1):7-12
- [10] 洪晶.我国睑板腺功能障碍诊断与治疗专家共识(2017年)[J].中华眼科杂志,2017;53(09):657-661
- [11] 郑振扬,黄圣邓.睑板腺按摩治疗睑板腺功能障碍性干眼症的效果研究[J].中国实用医药,2020;15(27):199-201
- [12] 吕慧验,牟强善,张守英.眼科专用中药超声雾化恒温熏蒸仪的研制[J].医疗装备,2017;30(01):28-29
- [13] Liu Z, Jin M, Li Y, et al. Efficacy and Safety of Houltuynia Eye Drops Atomization Treatment for Meibomian Gland Dysfunction-Related Dry Eye Disease: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial[J]. J Clin Med, 2020;9(12):4022
- [14] 吕慧验,张守英,秦桂娟,等.联合中药超声雾化治疗MGD[J].中国中医眼科杂志,2016;26(02):93-96
- [15] 于莉,黎明,周晓萍,等.睑板腺功能障碍性干眼症临床治疗探讨[J].中国实用眼科杂志,2014;25(6):32-36