

# 玻璃体介质在糖尿病视网膜病变中作用研究进展

杨馥铭 詹晓蓉 张 艾 李琳娜

**摘要** 糖尿病视网膜病变(DR)是西方国家劳动年龄人群视力丧失的主要原因,其发病机制复杂,许多血管、炎症、神经机制参与其中,然而与DR炎症途径相关的分子机制至今仍未被完全阐明。以往研究表明,与糖尿病有关的组织缺氧和免疫反应失调可以引起玻璃体介质的表达增多,而玻璃体介质可促进DR的发展。因此,分析糖尿病患者的玻璃体液有可能会确定出与DR发病机制相关的炎性介质,因此,玻璃体相关因素触发了糖尿病视网膜病变发生的这一观点得到了突出关注,本文将阐述与DR相关的玻璃体介质,以期寻求治疗DR的新靶点。

**关键词** 视网膜病变 玻璃体介质 炎症

中图分类号 R587

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.08.044

## 一、玻璃体介质诱发炎症环境促进 DR 发生发展

糖尿病视网膜病变是一个炎症过程,在DR患者的视网膜外膜中,炎症介质表达增多,这些介质已被证实和DR的严重性相关。许多生化途径也被认为是高血糖和DR的潜在联系,这些生化途径包括多元醇途径的增加,生长因子如血管内皮生长因子(VEGF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、促红细胞生成素、脂联素表达的增加,血流动力学改变,晚期糖基化终产物(AGEs)加速形成,氧化应激,RAAS系统激活,亚临床炎症和白细胞黏附<sup>[1~4]</sup>。神经炎性反应在DR的发病机制中也起着重要作用,已经提出,神经性炎症也称为神经小胶质细胞的激活或伪炎症,神经小胶质细胞被激活并产生炎性介质,事实上,神经性炎症并不意味着小胶质细胞的激活,小胶质细胞激活的主要机制是神经性炎症对神经组织干扰的响应<sup>[5]</sup>。

缺氧条件下,视网膜组织通过诱导糖酵解、血管生成、血管扩张、红细胞生成来代偿,于此同时,各种炎性介质分泌到玻璃体内。糖尿病可以引起视网膜组织缺氧和免疫反应异常,为了识别DR发病过程中复杂的炎性机制,实验对DR患者的玻璃体样本进行了分析,结果表明,DR的严重程度和玻璃体内细胞因子等玻璃体介质的水平相关,这些物质能引起炎症环境,从而刺激血管内皮细胞的分泌和新生血管生成<sup>[6]</sup>。

## 二、DR 相关的玻璃体介质

越来越多的证据表明,炎症过程在DR的发生、

发展过程中起着重要的作用<sup>[7]</sup>。炎症既是糖尿病患者视力下降的主要原因,即引起视网膜血管通透性增加(糖尿病性黄斑水肿DME),又在新生血管形成的过程中起主要原因,即(增殖型视网膜病变,proliferative diabetic retinopathy,PDR)<sup>[8~10]</sup>。而玻璃体介质可以引起视网膜炎症环境,现研究表明,与DR相关的玻璃体介质包括肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、核转录因子、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)等。

1. 核转录因子(NF- $\kappa$ B):炎性因子的表达增加是由于炎性转录因子如NF- $\kappa$ B活性增加。NF- $\kappa$ B是可诱导转录因子,主要调节细胞增殖、凋亡。在体内和体外的缺氧和高糖环境下,NF- $\kappa$ B在内皮细胞和视网膜周细胞内的活性增加。NF- $\kappa$ B的活化导致多种细胞因子、活化因子和促炎性分子的合成<sup>[9]</sup>。NF- $\kappa$ B受体活化因子(RANKL)是TNF超家族的成员之一,能有效刺激促炎性分子的产生。RANKL信号在胰岛素抵抗的发病机制中起重要作用,提示炎症与2型糖尿病发病之间的联系<sup>[11,12]</sup>。

2. IL-6:是一种多功能的细胞因子参与调节免疫反应,可以增加血管通透性,促进新生血管生成,此外,IL-6调节基质金属蛋白酶(MMPs)的表达,如MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-9和MMP-13。基质金属蛋白酶是细胞外基质的重要调节器,是玻璃的主要成分<sup>[13]</sup>。体外研究表明,IL-6增加内皮细胞的通透性,从而诱导肌动蛋白的重排,改变内皮细胞的形状。分析IL-6水平表明,其与PDR患者玻璃体和新生血管的病变严重程度以及黄斑厚度相关,且DR患者玻璃体的IL-6水平要高于非糖尿病患者,

因此,IL-6 可能是视网膜炎症的主要介质<sup>[14~17]</sup>。

3. 血管内皮生长因子(VEGF): VEGF 在血管生成中起着至关重要的作用,由于 VEGF 对血管内皮细胞的促增殖作用,其可增加血管通透性,促进血管生成,并增强内皮细胞的迁移和存活<sup>[18]</sup>。报道称在缺氧条件下,VEGF 的表达可增加 3~12 倍,可使血-视网膜屏障通透性增加。VEGF 还可增加脑与视网膜血管中细胞黏附分子-1 的表达,从而导致白细胞激活和细胞因子的产生。细胞因子依次介导炎性反应,刺激 VEGF 的进一步释放。抑制糖尿病小鼠视网膜中 VEGF 的产生,可减少 TNF-α、ICAM-1 和核转录因子(NF-κB)的表达<sup>[19]</sup>。

4. 肿瘤坏死因子-α(TNF-α): TNF-α 是大脑和视网膜缺血损伤后产生的一种炎性介质,其表达受 NF-κB 调节,在炎性反应过程中起着发起者的作用<sup>[20]</sup>。经证实,TNF-α 有抗血管生成作用,向肿瘤内注射 TNF-α 可引起肿瘤血管退化导致肿瘤坏死。然而,在特定环境下,TNF-α 还有促血管生成效应,在某些疾病中 TNF-α 可以促进新生血管生成。因此,在不同组织和不同疾病中 TNF-α 的作用很难被预测,必须依靠实验来证实。通过下调紧密连接蛋白的表达,证实 TNF-α 可以增加视网膜内皮细胞通透性,内皮细胞通透性增高导致了血-视网膜屏障的破坏。由于视网膜神经节细胞的死亡和视神经的退化,TNF-α 也能刺激白细胞黏附和诱导氧化和活性氧的产生。高水平的 TNF-α 已被证实存在于增殖型视网膜病变和视网膜新生血管的动物模型中。向糖尿病小鼠的玻璃体内注射 TNF-α 抑制剂可以明显减少周细胞凋亡和毛细血管退化,TNF-α 缺陷的糖尿病小鼠中血管病变不明显。TNF-α 也可以促进白细胞趋化,进而导致 TNF-α 与几种慢性炎症性疾病发病机制有关,其中包括 2 型糖尿病。高水平的 TNF-α 已被证实存在于 DR 患者的玻璃体、血清和眼部新生血管中,增高的 TNF-α 可刺激视网膜新生血管生成、白细胞趋化。考虑到 TNF-α 参与微血管病变的生理过程,推断 TNF-α 可能是通过损伤血-视网膜屏障,从而诱导其他炎性因子的释放来影响 DR 发生、发展。

5. 单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1): MCP-1 在白细胞趋化和血管生成和纤维化过程中起着重要作用。MCP-1 刺激组织中单核-吞噬细胞的迁移并有效的激活这些细胞类型。MCP-1 的表达受 NF-κB 调控,也可促进

VEGF 的生成。研究表明,巨噬细胞活化和视网膜血管生成有着密切的联系,毛细血管闭塞引起视网膜血管缺血,这可能导致巨噬细胞黏附于血管内皮之上,有发现称视网膜外膜上也有巨噬细胞的表达,从而证实巨噬细胞在 DR 的发病机制中扮演重要角色。糖尿病患者玻璃体内 MCP-1 水平增高,并且其在玻璃体内的含量水平要明显高于血清内,这也表明 MCP-1 的生成主要是局限于玻璃体内部。先前的实验表明,玻璃体内 MCP-1 的水平和 DR 的严重程度有密切关系,也被证实是视网膜炎症过程中重要的参与成份,其在糖尿病患者内皮细胞,视网膜色素上皮细胞,神经胶质细胞的表达增加<sup>[21]</sup>。此外,MCP-1 在糖尿病患者的肌成纤维细胞和视网膜前膜中表达增加。

6. 黏附分子: 糖基化终产物受体的激活,氧化应激,糖尿病视网膜血管渗出,毛细血管无灌注,损伤的血管内皮细胞,都和内皮细胞的黏附分子如白细胞和视网膜血管的黏附分子表达增加有关<sup>[11]</sup>。细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)是参与 DR 发病的主要黏附分子,糖尿病患者 ICAM-1 在脉络膜视网膜血管和纤维血管膜中的表达增加,并且促进中性粒细胞迁移至视网膜和脉络膜,这说明了高水平的 ICAM-1 促进了白细胞的趋化。在 PDR 患者玻璃体中 ICAM-1 水平明显增加并且其水平在活动期 PDR 患者中要高于非活动期 PDR 患者。血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)和 E-选择素在 PDR 患者玻璃体和血清中增高,并且其增高也和高血糖和促炎细胞因子如 TNF-α 增加有关,因此,这种分子似乎也参与了 DR 发病机制<sup>[22]</sup>。

7. 高迁移率族蛋白 1(HMGB1): HMGB1 是一种蛋白质,稳定核小体和基因转录的形成。它在视网膜的众多组织中表达,包括神经节细胞层,内核层,外核层,感光细胞的内外节,和视网膜色素上皮细胞。此外, HMGB1 可通过不同类型的细胞分泌,包括单核细胞、活化的巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞和内皮细胞。HMGB1 可能在保护视网膜损伤的缺血再灌注后发挥关键作用。在细胞外水平, HMGB1 是一种炎性介质,它可与结合糖基化终末产物受体结合导致 NF-κB 的激活,从而刺激炎性介质如 MCP-1、TNF-α、ICAM-1 的过表达,因此,在糖尿病病程中 HMGB1 被认为有助于加速微血管和大血管病变。

8. 胰岛素样生长因子-1(IGF-1): IGF-1 是一种可以调节许多细胞增殖和分化的多肽类物质,人类

眼球中的 IGF - 1 是由视网膜的色素上皮细胞、周细胞、内皮细胞产生的, 实验表明, IGF - 1 可以促进 VEGF 的生成。PDR 患者眼中的 IGF - 1 水平要显著高于正常人。

### 三、DR 的抗炎治疗现状

考虑到低级别的炎症过程参与了 DR 的发病机制, 抗炎药物引起了人们的注意, 在 DR 的治疗中, 抑制炎症通路可能成为吸引人们的治疗方法<sup>[11]</sup>。具体药物包括糖皮质激素、VEGF 抑制剂、混杂抗炎药等, 但在 DR 的治疗过程中不良反应不可避免, 治疗效果一般。

DR 是糖尿病患者最严重的并发症之一, 是发达国家人口失明的主要原因。因此, 近期, 许多研究人员致力于更好的了解 DR 的发病机制以开发新的更有效的治疗药物。然而, 于此同时, 初级预防与强化血糖控制, 严格的血压调节, 脂质修饰疗法以及眼局部治疗(激光光凝玻璃体切除术)仍被证实是解决 DR 的治疗方案。随着前瞻性随机临床试验数据的积累, 药物治疗的指导作用将变得更加清晰, 玻璃体介质在 DR 发病过程中起关键作用的这一发现开辟了治疗这种破坏性疾病的新途径, 促进了治疗策略的发展。无论是炎症级联反应在 DR 发生、发展中的确切机制, 还是在 DR 不同阶段特定的玻璃体介质所扮演的角色, 目前都没有被完全认知。一些玻璃体介质在炎症过程的各种途径上具有多种功能和不同作用, 这对寻找一个有效的药物靶点是充满挑战性的。另外, 同时针对不同机制的药物可能更有效, 因此, 更多研究 DR 内源性抗炎过程的试验是很有必要的。总之, 应用抗炎药物治疗 DR 有很大的发展前景。

### 参考文献

- 1 Ellis TP, Choudhury RH, Kaul K, et al. Diabetic retinopathy and atherosclerosis: is there a link? [J]. Curr Diabetes Rev, 2013, 9 (2):146 - 160
- 2 Semeraro F, Cancarini A, Morescalchi F, et al. Serum and intraocular concentrations of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in patients with type 2 diabetes and proliferative retinopathy [J]. Diabetes Metab, 2014, 40 (6):445 - 451
- 3 Cancarini A, Costagliola C, Dell'omo R, et al. Effect of intravitreal bevacizumab on serum, aqueous, and vitreous humor levels of erythropoietin in patients with proliferative diabetic retinopathy [J]. Minerva Endocrinol, 2014, 39 (4):305 - 311
- 4 Costagliola C, Daniele A, dell'omo R, et al. Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor and adiponectin in patients with type 2 diabetes before and after intravitreal bevacizumab injection [J]. Exp Eye Res, 2013, 110 (5): 50 - 54
- 5 Abecouwer SF. Angiogenic factors and cytokines in diabetic retinopathy [J]. J Clin Cell Immunol, 2013, 1 (11):1 - 12
- 6 Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy [J]. Prog Retin Eye Res, 2011, 30 (5): 343 - 358
- 7 Stitt AW, Lois N, Medina RJ, et al. Advances in our understanding of diabetic retinopathy [J]. Clin Sci, 2013, 125 (1):1 - 17
- 8 Zhang W, Liu H, Rojas M, et al. Anti-inflammatory therapy for diabetic retinopathy [J]. Immunotherapy, 2011, 3 (5):609 - 628
- 9 Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy [J]. Prog Retinal Eye Res, 2011, 30 (5):343 - 358
- 10 Rangasamy S, McGuire PG, Das A, et al. Diabetic retinopathy and inflammation: novel therapeutic targets [J]. Middle East African J Ophthalmol, 2012, 19 (1):52 - 59
- 11 Kiechl S, Wittmann J, Giaccari A, et al. Blockade of receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B (RANKL) signaling improves hepatic insulin resistance and prevents development of diabetes mellitus [J]. Na Med, 2013, 19 (3):358 - 363
- 12 Sakai N, Van Sweringen HL, Schuster R, et al. Receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL) protects against hepatic ischemia/reperfusion injury in mice [J]. Hepatology, 2012, 55 (3):888 - 897
- 13 Symeonidis C, Papakonstantinou E, Androudi S, et al. Interleukin-6 and the matrix metalloproteinase response in the vitreous during proliferative vitreoretinopathy [J]. Cytokine, 2011, 54 (2):212 - 217
- 14 Arjamaa O, Pöllönen M, Kinnunen K, et al. Increased IL-6 levels are not related to NF- $\kappa$ B or HIF-1 $\alpha$  transcription factors activity in the vitreous of proliferative diabetic retinopathy [J]. J Diabetes Complicat, 2011, 25 (6):393 - 397
- 15 Oh IK, Kim SW, Oh J, et al. Inflammatory and angiogenic factors in the aqueous humor and the relationship to diabetic retinopathy [J]. Curr Eye Res, 2010, 35 (12):1116 - 1127
- 16 Guarda G, So A. Regulation of inflammasome activity [J]. Immunology, 2010, 130 (3):329 - 336
- 17 Ghazemi H, Ghazanfari T, Yaraee R, et al. Roles of IL-8 in ocular inflammations: a review [J]. Ocular Immunol Inflam, 2011, 19 (6): 401 - 412
- 18 Bry M, Kivelä R, Leppänen VM, et al. Vascular endothelial growth factor-B in physiology and disease [J]. Physiol Rev, 2014, 94 (3): 779 - 794
- 19 Wang J, Xu X, Elliott MH, et al. Müller cell-derived VEGF is essential for diabetes-induced retinal inflammation and vascular leakage [J]. Diabetes, 2010, 59 (9):2297 - 2305
- 20 Parameswaran N, Patial S. Tumor necrosis factor - a signaling in macrophages [J]. Crit Rev Eukaryot Gene Express, 2010, 20 (2): 87 - 103
- 21 Zhang W, Liu H, Al-Shabrawey M, et al. Inflammation and diabetic retinal microvascular complications [J]. J Cardiovasc Dis Res, 2011, 2 (2):96 - 103
- 22 Murata M, Noda K, Fukuhara J, et al. Soluble vascular adhesion protein-1 accumulates in proliferative diabetic retinopathy [J]. Invest Ophthalmol Visual Sci, 2012, 53 (7): 4055 - 4062

(收稿日期:2015-11-11)

(修回日期:2015-12-24)