

# 青光眼患者房水中细胞因子的研究进展

张勇, 谢琳

作者单位:(400042)中国重庆市,中国人民解放军第三军医大学第三附属医院眼科

作者简介:张勇,男,在读硕士研究生,研究方向:青光眼。

通讯作者:谢琳,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:青光眼. Xielin1630@163.com

收稿日期:2017-05-25 修回日期:2017-08-22

## Research progress of cytokines in aqueous humor of patients with glaucoma

Yong Zhang, Lin Xie

Department of Ophthalmology, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

**Correspondence to:** Lin Xie. Department of Ophthalmology, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China. Xielin1630@163.com

Received:2017-05-25 Accepted:2017-08-22

### Abstract

• Aqueous humor is the product of the ciliary body. It provides nutrition for the iris, cornea, lens, and trabecular meshwork. Compared to the blood, the aqueous humor can better reflect the intraocular environment. Therefore, the detection of cytokines in the aqueous humor has become one of the hot topics in ophthalmology in recent years. Altered cytokine levels in the aqueous humor have been observed in many ocular diseases, including glaucoma. Some investigators hypothesized that cytokines in the aqueous humor are associated with the pathophysiology of glaucoma, and even affect the prognosis of glaucoma filtering surgery. In this paper, the changes of several cytokines in the aqueous humor of glaucoma eyes were summarized, and the relationship between them was analyzed.

• **KEYWORDS:** glaucoma; aqueous humor; cytokine

**Citation:** Zhang Y, Xie L. Research progress of cytokines in aqueous humor of patients with glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(10):1864-1866

### 摘要

房水由睫状突上皮细胞产生,是前房的重要组成部分,为角膜、晶状体、小梁网等无血管组织提供营养。相较于血液,房水能更好地反映眼内的环境,因此近几年房水中细胞因子检测成为眼科研究的热点之一。研究者已经在多种眼部疾病中发现了房水细胞因子的改变,包括青光眼。一些研究认为,房水中细胞因子的改变可能与青光眼的发病机制有关,甚至可能影响青光眼滤过术的预后。本文总

结了几类细胞因子在青光眼房水中的变化,并分析它们与青光眼的关系。

**关键词:** 青光眼;房水;细胞因子

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.10.15

**引用:**张勇,谢琳. 青光眼患者房水中细胞因子的研究进展. 国际眼科杂志 2017;17(10):1864-1866

### 0 引言

青光眼是一组以视神经萎缩和视野缺损为共同特征性疾病,是世界上首位不可逆性致盲性眼病。我国将青光眼分为原发性青光眼(包括原发性闭角型青光眼和原发性开角型青光眼)、继发性青光眼(包括新生血管性青光眼、青光眼睫状体炎综合征等)和先天性青光眼<sup>[1]</sup>。我国以原发性闭角型青光眼为主,因此房水研究多集中于闭角型青光眼,而欧美和日本等国家则多集中于开角型青光眼房水中细胞因子方面的研究<sup>[2]</sup>。

正常情况下,房水中仅有少量的蛋白和细胞存在,而在青光眼发病时,房水中的细胞因子浓度会发生改变。这种改变可能由很多因素造成,例如:血-房水屏障的破坏、眼内缺血-缺氧、缺血-再灌注损伤、神经退行性病变等。房水因子的浓度一定程度上反映了眼内环境的变化。有研究认为,房水中细胞因子浓度与青光眼的发病机制有关,甚至可能影响小梁切除术的预后<sup>[3]</sup>。我们总结了几种常见的细胞因子在青光眼患者房水中的变化情况,如促炎症因子、氧化应激相关因子、神经退行性疾病相关因子等,并分析它们与青光眼发病的关系。

### 1 促炎症因子

多种促炎症因子浓度在青光眼患者房水中升高,包括粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、白介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等<sup>[4]</sup>。这些房水中的促炎症因子可能与青光眼的发病有关,有研究发现,前房中的炎症细胞和炎症蛋白可能会造成虹膜与晶状体的粘连,导致瞳孔阻滞,加重病情发展<sup>[5]</sup>。除此之外,房水中促炎症因子的浓度还可能影响青光眼手术的预后,Toshihiro等通过术前房水因子检测和术后随访研究,发现MCP-1与小梁切除术预后效果有关,术前房水中MCP-1浓度较高的患者,术后眼压更容易升高<sup>[3]</sup>;Barbara等也发现,房水中高浓度的IL-6和TNF- $\alpha$ 与术后预后差相关<sup>[6]</sup>。这些研究表明,房水促炎症因子的浓度不仅可能与青光眼的发病机制相关,也有可能影响术后效果,但是对于这些促炎症因子在青光眼发病和手术预后中发挥作用的机制仍不清楚。促炎症因子浓度在开角型青光眼<sup>[7]</sup>、闭角型青光眼中都会升高<sup>[4]</sup>,但是闭角型青光眼中促炎症因子的浓度显然升高更多,尤其以急

性闭角型青光眼升高最为显著,急性闭角型青光眼房水中的一些促炎症因子浓度相较于白内障可升高数百倍。

这些促炎症因子浓度在青光眼患者房水中升高的原因有很多,目前的研究认为血-房水屏障破坏可能是其主要原因,升高的眼压可能造成血-房水屏障的破坏,有研究表明<sup>[8]</sup>,这些促炎症因子的浓度与眼压呈正相关。其次眼内缺血-缺氧、缺血-再灌注损伤、神经退行性病变过程中的神经炎症也可能导致房水中促炎症因子浓度升高。

## 2 氧化应激相关因子

氧化应激是指体内的氧化程度超过氧化物的清除速度,导致氧化作用与抗氧化作用失衡,引起组织损伤。氧化应激指标在青光眼房水中的研究较多<sup>[9-10]</sup>,如 Sandra 等研究发现,青光眼患者房水中超氧化物歧化酶活性(superoxide dismutase, SOD)显著升高<sup>[11]</sup>;Asaad 和他的同事发现开角型青光眼患者房水中谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH - Px)、SOD、丙二醛(malonaldehyde, MDA)浓度均显著升高<sup>[12]</sup>,这些证据表明青光眼患者眼内存在氧化应激损伤。

氧化应激过程中产生氧自由基,这些自由基会对细胞造成损伤,目前比较认可的是房水中的氧自由基损伤了小梁网细胞,影响了小梁网的滤过功能<sup>[13]</sup>。自由基对细胞的损伤主要集中于膜脂质、蛋白质、磷酸盐和 DNA,这些物质的损伤导致细胞衰老。一种新的观点认为:眼内的氧化应激不仅损伤小梁网细胞,影响房水滤过,甚至直接损伤视神经细胞,导致神经退行性病变<sup>[13]</sup>。因此,除了控制眼压外,抑制过氧化物的生成、减少氧化损伤对于青光眼的治疗也是十分必要的。

## 3 神经退行性疾病相关因子

近几年越来越多的学者认为,青光眼是一种神经退行性病变,与阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)、帕金森(Parkinson's disease, PD)、多发性硬化(multiple sclerosis, MS)等神经退行性疾病归为一类。这种观点是有一定依据的,有研究表明,AD 和 PD 人群中青光眼的发病率更高<sup>[14]</sup>;并且 Sadun 等<sup>[15]</sup>发现,AD 患者眼内也存在视网膜神经节细胞死亡,这些证据都支持青光眼是一种神经退行性疾病。房水中神经退行性病变相关因子罕有检测,一方面是由于这些因子在房水中的浓度均非常低,难以检测;另一方面是认为病变发生于视网膜和视神经,未必能影响到房水中细胞因子的浓度。但是,新的检测技术——流式荧光技术解决了检测的困难,而一些研究发现<sup>[16-17]</sup>房水中的细胞因子浓度与玻璃体中的细胞因子浓度是呈正相关的,这也表明房水中的因子浓度是可以反映视网膜情况的。

关于青光眼患者房水中神经退行性病变相关因子的研究很少,Toshihiro 检测了开角型青光眼房水中的 AD 标志物,如载脂蛋白 AI、载脂蛋白 E、 $\alpha_2$ -巨球蛋白等因子,发现这些因子的浓度在开角型青光眼房水显著升高<sup>[18]</sup>;周金子等<sup>[19]</sup>检测了青光眼患者房水中 $\beta$ 淀粉样蛋白(A $\beta$ )的浓度,发现青光眼房水中 A $\beta$  显著高于白内障对照组。目前还没有研究检测这些因子在闭角型青光眼房水中的浓度,但是相较于开角型青光眼而言,闭角型青光眼眼内环境更复杂,其影响因素也更多,如缺血缺氧、急剧升高的眼压、炎症等因素,这些因素也可能会影响神经退行性病变相关因子在闭角型青光眼房水中的浓度。我们认为这是一个很好的研究方向,早期的视网膜神经节细胞丢失就

可能影响房水中的细胞因子浓度,这些因子浓度或许能成为灵敏的诊断指标。

## 4 基质金属蛋白酶与基质金属蛋白酶抑制剂

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)与基质金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)是青光眼房水中研究较多的一类因子。MMPs 是一类蛋白水解酶,其主要作用是降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM),而 TIMPs 是 MMPs 的抑制剂。有研究认为<sup>[20]</sup>,ECM 的异常堆积造成小梁网阻塞,导致房水流出受阻与青光眼发病密切相关。而 MMPs 和 TIMPs 动态平衡的失常会造成 ECM 的异常堆积,因此,众多学者致力于房水中 MMPs 和 TIMPs 动态平衡变化的研究。

Esther 检测原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)患者房水中 MMPs 和 TIMPs 的浓度,发现 TIMP1、TIMP2、TIMP4 和 MMP2 浓度相较于白内障患者升高显著,总体变化向 TIMPs 浓度升高偏移,这可能会抑制 MMPs 的活性,造成小梁网 ECM 的堆积<sup>[21]</sup>。原发性闭角型青光眼(primary angle-closure glaucoma, PACG)房水中这两类蛋白的浓度亦有变化,Angeline 同时检测了 POAG 和 PACG 患者房水中 TIMPs 和 MMPs 的浓度,发现虽然 MMP-2、TIMP-1 和 TIMP-2 在 PACG 中也升高,但是浓度低于开角型青光眼房水中的浓度,造成这种现象的原因可能是 POAG 与 PACG 发病机制不同有关,POAG 主要是由于 ECM 阻塞小梁网造成的房水流出受阻,而 PACG 更多是因为周边虹膜堵塞或粘连小梁网引起的房水流出受阻。因此,MMPs 和 TIMPs 动态平衡失常在 POAG 发病中可能更为重要。

## 5 生长因子

生长因子种类很多,青光眼房水中生长因子浓度检测的研究也有很多,如肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)<sup>[22]</sup>、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)<sup>[23]</sup>、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)<sup>[24]</sup>等。着重介绍两种生长因子:血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和转化生长因子- $\beta$ 2(transforming growth factor- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 2)。

VEGF 是目前已知的最强效的一种血管生成促进因子,促进新生血管的形成,在新生血管性青光眼(neovascular glaucoma, NVG)房水中浓度最高<sup>[25]</sup>。NVG 疾病前期纤维血管膜封闭了房水外流通道,后期纤维血管膜收缩牵拉,造成房角关闭,临床上常用血管生成抑制剂雷珠单抗或贝伐单抗治疗 NVG,经药物治疗后 NVG 房水中 VEGF 浓度显著降低<sup>[25-26]</sup>。VEGF 升高通常与缺血缺氧、炎症相关,因此在 PACG 患者房水中也显著升高,尤其是急性闭角型青光眼(acute primary angle-closure glaucoma, APACG),Huang 等<sup>[27]</sup>发现,APACG 房水中 VEGF 浓度是 PACG 的 5.7 倍、白内障的 13.5 倍,且与眼压呈正相关。而 POAG 房水中 VEGF 的浓度与白内障无显著差异<sup>[7]</sup>。

TGF- $\beta$  在细胞增殖、伤口愈合、免疫反应等细胞进程方面发挥着重要的作用,目前在哺乳动物体内发现了 3 种 TGF- $\beta$  亚型,即 TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 2 和 TGF- $\beta$ 3,其中眼内主要亚型是 TGF- $\beta$ 2。TGF- $\beta$ 2 能促进 ECM 生成,造成 ECM 在小梁的堆积,导致房水经小梁网流出受阻。多个研究发现<sup>[28-30]</sup>,青光眼患者房水中 TGF- $\beta$ 2 浓度升高,有趣的是,

与 MMPs 和 TIMPs 情况类似, PACG 房水中的 TGF- $\beta$ 2 浓度低于 POAG, 这也说明 ECM 堆积可能是造成 POAG 发病的主要原因。TGF- $\beta$ 2 不仅参与了青光眼的发病机制, 也可能影响小梁切除术的预后。滤过泡瘢痕是造成小梁切除术失败的主要原因, Picht 等<sup>[31]</sup> 检测青光眼房水中 TGF- $\beta$ 2 的浓度并进行术后随访, 发现高浓度的 TGF- $\beta$ 2 与术后滤过泡瘢痕相关。如果术前可以进行房水中 TGF- $\beta$ 2 浓度检测, 可能更有利于青光眼患者术后的护理和随访。

## 6 结论和展望

房水检测相对血液检测更能反映眼内环境, 房水相对于玻璃体也更容易获得, 是一种非常好的检测标本, 随着流式荧光技术的出现, 房水的因子检测更加快捷和方便, 不再受制于房水容量, 将来有望成为眼科的常规检查。青光眼可造成不可逆性眼盲, 发病机制复杂且种类繁多, 然而早期诊断困难, 治疗方式单一, 目前最有效的治疗方法只有控制眼压。然而, 房水中的细胞因子能够为我们提供更多、更精确的数据, 对于眼部疾病的诊断和治疗都有重要作用<sup>[32]</sup>。但是目前青光眼的房水研究还集中于横断面研究和小样本阶段, 随访研究和大样本多中心研究较少, 难以获得级别较高的循证依据。但是更多房水细胞因子研究的开展, 将有助于我们进一步了解青光眼的发病机制, 寻找诊断和治疗青光眼的新方法。

## 参考文献

- 1 汤勇, 王晓芹. 青光眼的分类与发病因素. 临床军医杂志 2009; 37(2): 329-331
- 2 Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014; 121(11): 2081-2090
- 3 Inoue T, Kawaji T, Tanihara H. Monocyte chemotactic protein-1 level in the aqueous humour as a prognostic factor for the outcome of trabeculectomy. *Clin Experiment Ophthalmol* 2014; 42(4): 334-341
- 4 Du S, Huang W, Zhang X, et al. Multiplex cytokine levels of aqueous humor in acute primary angle-closure patients: Fellow eye comparison. *BMC Ophthalmol* 2016; 16:6
- 5 Bodh SA, Kumar V, Raina UK, et al. Inflammatory glaucoma. *Oman J Ophthalmol* 2011; 4(1): 3-9
- 6 Cvenkel B, Kopitar AN, Ihan A. Inflammatory molecules in aqueous humour and on ocular surface and glaucoma surgery outcome. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 939602
- 7 Takai Y, Tanito M, Ohira A. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma, and cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(1): 241-247
- 8 Huang W, Chen S, Gao X, et al. Inflammation-related cytokines of aqueous humor in acute primary angle-closure eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(2): 1088-1094
- 9 Tezel G. The immune response in glaucoma: A perspective on the roles of oxidative stress. *Exp Eye Res* 2011; 93(2): 178-186
- 10 Dursun F, Vural OA, Aydin H, et al. Total oxidative stress, paraoxonase and arylesterase levels at patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliative glaucoma. *Int J Ophthalmol* 2015; 8(5): 985-990
- 11 Ferreira SM, Lerner SF, Brunzini R, et al. Oxidative stress markers in aqueous humor of glaucoma patients. *Am J Ophthalmol* 2004; 137(1): 62-69
- 12 Ghanem AA, Arafa LF, El-Baz A. Oxidative stress markers in patients with primary open-angle glaucoma. *Curr Eye Res* 2010; 35(4): 295-301
- 13 Sacca SC, Izzotti A. Oxidative stress and glaucoma: Injury in the

- anterior segment of the eye. *Prog Brain Res* 2008; 173(8): 385-407
- 14 Bayer AU, Keller ON, Ferrari F, et al. Association of glaucoma with neurodegenerative diseases with apoptotic cell death: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Am J Ophthalmol* 2002; 133(1): 135-137
- 15 Sadun AA, Bassi CJ. Optic nerve damage in Alzheimer's disease. *Ophthalmology* 1990; 97(1): 9-17
- 16 Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Aqueous humor levels of vasoactive molecules correlate with vitreous levels and macular edema in central retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2010; 20(2): 402-409
- 17 Katome T, Namekata K, Naito T, et al. Expression of promyelocytic leukemia protein and vascular endothelial growth factor in aqueous humor and vitreous fluid in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 98(2): e9-e11
- 18 Inoue T, Kawaji T, Tanihara H. Elevated levels of multiple biomarkers of Alzheimer's disease in the aqueous humor of eyes with open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(8): 5353-5358
- 19 周金子, 鲁建华, 张文芳. 青光眼患者房水中  $\beta$  淀粉样蛋白的检测. 临床眼科杂志 2005; 13(3): 202-204
- 20 Hann CR, Fautsch MP. Recent developments in understanding the role of aqueous humor outflow in normal and primary open angle glaucoma. *Curr Ophthalmol Rep* 2015; 3(2): 67-73
- 21 Ashworth BE, Toh T, Eri R, et al. TIMP1, TIMP2, and TIMP4 are increased in aqueous humor from primary open angle glaucoma patients. *Mol Vis* 2015; 21(2): 1162-1172
- 22 王书华, 刘磊, 王宁利, 等. 青光眼患者房水中肝细胞生长因子的临床研究. 眼科 2004; 13(4): 207-210
- 23 Ghanem AA, Arafa LF, El-Baz A. Connective tissue growth factor and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase - 2 in patients with exfoliative glaucoma. *Curr Eye Res* 2011; 36(6): 540-545
- 24 Ohira S, Inoue T, Iwao K, et al. Factors influencing aqueous proinflammatory cytokines and growth factors in uveitic glaucoma. *PLoS One* 2016; 11(1): e147080
- 25 Chen S, Zhou M, Wang W, et al. Levels of angiogenesis-related vascular endothelial growth factor family in neovascular glaucoma eyes. *Acta Ophthalmol* 2015; 93(7): e556-e560
- 26 Ohira S, Inoue T, Shobayashi K, et al. Simultaneous increase in multiple proinflammatory cytokines in the aqueous humor in neovascular glaucoma with and without intravitreal bevacizumab injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(6): 3541-3548
- 27 Huang W, Gao X, Chen S, et al. Vascular endothelial growth factor is increased in aqueous humor of acute primary Angle-Closure eyes. *J Glaucoma* 2016; 25(7): e647-651
- 28 Inatani M, Tanihara H, Katsuta H, et al. Transforming growth factor-beta 2 levels in aqueous humor of glaucomatous eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239(2): 109-113
- 29 Agarwal P, Daher AM, Agarwal R. Aqueous humor TGF-beta2 levels in patients with open-angle glaucoma: A meta-analysis. *Mol Vis* 2015; 21(5): 612-620
- 30 Trivedi RH, Nutaitis M, Vroman D, et al. Influence of race and age on aqueous humor levels of transforming growth factor - beta 2 in glaucomatous and nonglaucomatous eyes. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011; 27(5): 477-480
- 31 Picht G, Welge-Luessen U, Grehn F, et al. Transforming growth factor beta 2 levels in the aqueous humor in different types of glaucoma and the relation to filtering bleb development. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239(3): 199-207
- 32 Wang B, Tian B, Tao Y, et al. Continued decline of aqueous interleukin - 8 after multiple intravitreal injections of ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014; 30(7): 587-592