

视网膜色素上皮细胞的生理功能及其参与的病变

马洪梅, 孙凤海, 贾 健

作者单位: (300452) 中国天津市, 海洋石油总医院眼科
作者简介: 马洪梅, 毕业于哈尔滨医科大学, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼底病。
通讯作者: 马洪梅, mahongmei120@163.com
收稿日期: 2015-03-26 修回日期: 2015-06-16

Function and pathology of the retinal pigment epithelium

Hong-Mei Ma, Feng-Hai Sun, Jian Jia

Department of Ophthalmology, General Hospital of CNOOC, Tianjin 300452, China

Correspondence to: Hong-Mei Ma. Department of Ophthalmology, General Hospital of CNOOC, Tianjin 300452, China. mahongmei120@163.com

Received: 2015-03-26 Accepted: 2015-06-16

Abstract

• Retinal pigment epithelium (RPE) is a vital tissue for the maintenance of photoreceptor function and environment of outer retina, also the predominant cell type of proliferative vitreoretinopathy (PVR). It is also affected by many diseases of the retina and choroid, including diabetic retinopathy (DR), age-related macular degeneration (AMD) and retinal pigmentosa (RP). Although of neural origin, the RPE is capable of local repair, and cells may migrate and take on altered characteristics. These findings indicate that RPE-based therapy is a promising option for congenital or degenerate disease of the retina.

• KEYWORDS: retinal pigment epithelium; pathology; function

Citation: Ma HM, Sun FH, Jia J. Function and pathology of the retinal pigment epithelium. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015; 15(7):1184-1186

摘要

视网膜色素上皮细胞能够维持光感受器的更新、再生,对维持视网膜外层的内环境稳定有重要意义,而且还是增生性玻璃体视网膜病变中最重要的细胞成分。视网膜色素上皮细胞参与了糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑变性、视网膜色素变性等疾病的发生发展,是视网膜中被研究最多的细胞,虽来源于神经外胚叶,但其在特定的条件下能够分化和分裂的特性,让研究者看到了利用 RPE 来治疗相应的视网膜变性类疾病、遗传性疾病的希望。

关键词: 视网膜色素上皮细胞; 病理学; 功能

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.7.17

引用: 马洪梅, 孙凤海, 贾健. 视网膜色素上皮细胞的生理功能及其参与的病变. 国际眼科杂志 2015; 15(7): 1184-1186

0 引言

视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞是位于神经视网膜和脉络膜之间含色素的上皮细胞层。主要功能包括: 控制视网膜下间隙的液体和营养, 起到血-视网膜屏障的功能; 合成生长因子调整局部的结构; 吸收光, 调节电平衡; 视色素的再生和合成; 吞噬和消化光感受器外节; 维持视网膜的附着; 损伤后的再生和修复。RPE 是维持光感受器功能的重要组织。同时也受脉络膜和视网膜的很多病变影响。从胚胎来源上讲, 其与神经视网膜来源相同, 但是细胞分化为转运上皮, 主要的功能是隔离新陈代谢和支持其上的神经视网膜。

1 RPE 细胞结构和血-视网膜屏障

RPE 细胞是通过紧密连接交织在一起的单层细胞, 阻断水、离子的自由通过。这种屏障作用相当于神经视网膜的血-视网膜屏障功能, 即血-视网膜外屏障^[1]。黄斑部 RPE 细胞小, 在周边部 RPE 细胞变平变大。光感受器密度也随之有变化, 但是每一个 RPE 细胞对应的光感受器的数量却是大致恒定的^[2]。横断面上, RPE 细胞分化为顶部和基底部构造, 在顶部绒毛达到光感受器外节, 色素颗粒集中在细胞的顶端。基底膜与 Bruch's 膜相连, 基底膜卷曲折叠, 增加了表面积, 有利于 RPE 细胞的吸收和分泌。在细胞质内含有色素的颗粒称作色素体。年老后, 色素颗粒经常被溶酶体溶解分解, 所以老年人的视网膜会呈现出缺色素的表现。色素的作用是吸收光、最小化光的分散, 在理论上对视觉有益。然而白种人的视敏度并未受损, 因此色素在眼中的作用仍不完全明确。色素还作为一个基本的稳定器, 能够绑定毒性和视网膜毒性药物, 如氯喹和甲硫哒嗪等。这种特性对于视网膜是有害还是有益尚无定论。其他主要的视网膜色素还有脂褐质, 其随年龄增大而逐渐增加。脂褐质来源于被 RPE 细胞吞噬消化的年老和受损的外节脂质^[3]。脂褐质过剩到何种程度才能够直接导致 RPE 损伤, 或者脂褐质的堆积是细胞受损的表现, 因为正常老化和病理老化都有的成分仍然没有定论^[4,5]。

2 视网膜的新陈代谢和生长因子

视网膜是细胞密度最大的组织, 并且视网膜内的细胞代谢旺盛, 这些都使得视网膜产生大量的水和过量的乳酸, 这些代谢产物都需要通过 RPE 细胞的物质跨膜转运功能转运出视网膜下间隙。

RPE 膜有选择性的离子通道, 是离子和代谢产物的活跃转运系统, 例如葡萄糖和氨基酸。在顶部和基部分布不同的通道和转运蛋白, 形成不对称的转运系统, 这种对物质的不对称转运能够产生跨细胞电位, 这种不对称的转运也使水能从顶端到底端的方向跨过视网膜色素上皮运输。通过阻断底部的转运装置, 或者刺激顶部的转运装置, 都可以使水的转运减少。RPE 转运水的能力很强, 但是在 RPE 屏障功能受损的情况下由于眼压和脉络膜渗透

压的存在,水也会发生渗漏^[6]。视网膜下干燥的环境能维持神经视网膜正常的生理功能,正是视网膜色素上皮之间的紧密连接能够保持视网膜下干燥的环境。这些生理学的发现与临床的疾病有密切关系,例如中心性浆液性脉络膜视网膜病变和孔源性视网膜脱离。二者的区别在于:当 RPE 功能正常时,除了渗漏的病灶外不会有严重脱离的发生,也就是中心性浆液性脉络膜视网膜病变的病理改变是局限性的视网膜神经上皮层的脱离,是一种自限性疾病,脉络膜造影提示原发病理部位在脉络膜毛细血管。但是当脉络膜病变影响了 RPE 或 RPE 自身受到损害,影响到向外的液体转运时,导致液体积聚和滞留在视网膜神经上皮层,出现严重的视网膜脱离。

大量的生长因子与 RPE 有关,起调节 RPE 及其周围组织新陈代谢的作用。RPE 细胞生成血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)等^[7-9]。RPE 来源的生长因子通常具有不受欢迎的促增殖能力,在病理条件下刺激血管或纤维的生长。

在年龄相关性黄斑变性的发展中,变性改变发生在 RPE、细胞外基质、脉络膜毛细血管,导致光感受器和 RPE 营养不良。对营养不良的两种不同类型的反应(即存活因子不足或血管生成因子过多)导致了年龄相关性黄斑变性的萎缩和新生血管^[10,11]。萎缩型是以受损的 RPE 分泌的存活因子不足,导致细胞功能复合体的凋亡为特征,该复合体由脉络膜毛细血管、RPE 和光感受器组成^[12]。在新生血管型的年龄相关性黄斑变性,RPE 和光感受器产生过多的血管生成因子,尤其是 VEGF^[13]。VEGF 刺激生成脉络膜新生血管,脉络膜新生血管穿过 RPE 下的 Bruch's 膜,或者穿过神经视网膜下的 RPE 间隙,形成脉络膜新生血管膜^[14]。临床上玻璃体内注射抗 VEGF 药物,如 bevacizumab, ranibizumab, pegatanib, eylea^[15,16] 和康柏西普(conbercept)等,这些药物都是通过抑制 VEGF 与其受体结合,从而起到抑制、拮抗 VEGF 的作用^[17],以减少新生血管形成,达到控制疾病发展的目的,能够维持视力甚至提高视力。

3 RPE 细胞的电活动

RPE 对于光线没有直接反应。在膜顶端和底端的不均衡转运产生了经 RPE 的电位形成静息电位。通过光感受器的活动或者 RPE 细胞内生成的新物质,可以改变静息电位。当光感受器受到光刺激时,视网膜下间隙的钾离子浓度下降,引起 RPE 顶端的膜超级化,产生视网膜电图的 C 波^[18]。钾离子的变化缓慢通过 RPE 细胞,大约 1min 后,一次超级化出现在基底膜。超级化被眼电图记录为快速振动。光感受器细胞受到光刺激后导致某种物质的释放,5~10min 后,引起 RPE 的去极化,后期的去极化被眼电图记录为“light response”。“light response”可以被钙依赖的离子通道改变,该通道受控于“bestrophin”基因,此基因在卵黄样黄斑变性中会有改变^[19]。眼电图在卵黄样黄斑变性病变中会记录到异常,但是在大多数的 RPE 疾病中眼电图不会有明显的变化。

4 光感受器与 RPE 的相互作用及视色素的再生

光感受器吸收光后将 11-顺式黄醛变为反式黄醛。这开始了转化的过程,也开始了一系列不依赖于视觉的化学物质的再生。视黄醛从视蛋白分离,被转运蛋白运到

RPE。在 RPE 内视黄醛被以酯的形式储存,最后异构为 11-顺式,并重新与视蛋白结合^[20]。RPE 对于这个过程至关重要,对于维持眼内视黄醇的浓度也至关重要^[21]。在 RPE 中视色素的再生牵涉到复杂的反应和大量的分子,一些基因如 RPE65, LRAT, RLPB (CRALBP), RDH, 如果这些在 RPE 内控制视色素再生循环的基因发生缺陷,可导致相应的疾病^[22-24]。RPE 65 的突变导致严重的遗传性致盲眼病 Leber's 黑矇。ABCR 基因突变可以导致 Stargardt's 病、锥杆营养不良、隐性遗传视网膜色素变性^[25]。在白点状视网膜变性中可以发现 RLPB (CRALBP) 基因突变。临床上这些疾病表现为不同程度的视力丧失,如夜盲、中心视野缺损、黑矇等^[26,27]。RPE 65 缺陷的基因治疗在实验动物狗身上已经获得成功,正尝试用于人体^[28]。

5 光感受器的复活和吞噬作用

光感受器持续暴露于光和氧条件下,氧自由基可以引起膜的损伤,因此为了维持光感受器的正常功能,细胞更新、复苏是必要的。细胞的更新、复苏有昼夜节律,视杆细胞的更新、复苏在有光处最活跃,锥细胞的更新、复苏在黑暗处活跃^[29]。每天光感受器末端的 100 个膜盘被 RPE 吞噬,同时生成新的膜盘^[30]。光感受器外节段大约 2wk 更新一次,在 RPE 内把吞噬的膜盘装入囊泡内,叫做吞噬小体,最后被溶酶体消化^[31,32]。有用的脂肪酸重新进入循环,废弃物被排泄到 RPE 的基底膜。剩余的碎片形成脂褐质,参与 RPE 的老化损伤^[33]。

6 光感受器细胞间质和视网膜粘着

光感受器细胞间质(IPM)具有复杂的结构,围绕杆和锥的细胞间质具有不同的化学特性。IPM 为光感受器提供物质支持,转运营养物质和视色素,维持视网膜和 RPE 的粘着结合。这些功能主要被 RPE 通过转运离子和水所调控。

光感受器细胞间质中有锥鞘,锥的顶端伸到鞘里,RPE 在底部。在正常的眼中,基质中的鞘短,当视网膜从 RPE 上分开时,基质中的鞘明显伸长。这表明基质参与粘合同视膜下间隙。事实上视网膜的粘着是一个复杂的过程。神经视网膜被玻璃体凝胶,眼内压,RPE 对水的转运压维持在一个适当的位置上。RPE 对水的转运压是通过半渗透性的组织来排除和吸引水。有几种物理的抵抗,包括玻璃体凝胶,眼内压,RPE 对水的转运压,对抗光感受器外节和围绕其的 RPE 微绒毛分离。粘合同视膜和 RPE 的最强的机制是 IPM,当神经视网膜刚与 RPE 分离时,IPM 明显的延伸,伸展,之后断裂。这些表明 IPM 与神经视网膜及 RPE 附着紧密。IPM 的粘着系统长期、主要依赖于 RPE 的新陈代谢^[34]。视网膜的黏着力在死亡后几分钟之内就降为零,这种黏着力可以被逆转恢复或提高,是通过视网膜组织和氧的再结合完成的^[35]。视网膜脱离后复位,IPM 的形态学上完全恢复、RPE 与光感受器的嵌入以及黏着力的恢复需要数周^[36]。

7 修复和再生

尽管是神经起源的,RPE 也能够进行局部修复,能够进行迁移,呈现出改变的特性^[37]。通常情况下 RPE 不分裂,但特定的情况下被激活,在损伤修复中起作用^[38]。这种损伤修复也可能产生破坏性的结果——PVR^[39]。RPE 通过视网膜裂孔迁移,在玻璃体腔或视网膜表面转化为成纤维细胞,形成可收缩的膜,形成复杂牵引的难以修复的视网膜脱离^[40]。当被激光烧伤后,烧伤区域周围的 RPE 细胞开始分裂,细胞填补了缺损的部位,经过 1~2wk,形成新的血-视网膜屏障。然而大的缺损却无法痊愈。

移植到兔视网膜下间隙的人 RPE 干细胞能够生长成为具有极性的单层细胞,并具备 RPE 的特性,如 Claudin-19,ZO-1 蛋白——显示其所属细胞具备功能性上皮的性质,以及 Ezrin 蛋白——与 RPE 微绒毛相关的蛋白。短期内观察并没有出现纤维增殖和移植排异的现象,基于以上结果,作为细胞替代疗法的 RPE 移植,正在向临床应用转化^[41]。为 Stargardt's 病患者移植胚胎干细胞的临床一期实验已经展开,此实验依据的理论基础是胚胎干细胞能够转化为 RPE^[42]。

参考文献

- 1 Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol Rev* 2005; 85(3):845-881
- 2 Gao H, Hollyfield JG. Aging of the human retina. Differential loss of neurons and retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33(1):1-17
- 3 Kim SR, Jang YP, Sparrow JR. Photooxidation of RPE lipofuscin bisretinoids enhances fluorescence intensity. *Vision Res* 2010;50(7):729-736
- 4 Sparrow JR, Boulton M. RPE lipofuscin and its role in retinal pathobiology. *Exp Eye Res* 2005;80(5):595-606
- 5 Boulton ME. Studying melanin and lipofuscin in RPE cell culture models. *Exp Eye Res* 2014;126(3):61-67
- 6 Rizzolo LJ, Chen X, Weitzman M, et al. Analysis of the RPE transcriptome reveals dynamic changes during the development of the outer blood-retinal barrier. *Mol Vis* 2007;13(5):1259-1273
- 7 Schlingemann RO. Role of growth factors and the wound healing response in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242(1):91-101
- 8 Holtkamp GM, Kijlstra A, Peek R, et al. Retinal pigment epithelium-immune system interactions: cytokine production and cytokine-induced changes. *Prog Retin Eye Res* 2001; 20(1):29-48
- 9 Zhu D, Deng X, Spee C, et al. Polarized secretion of PEDF from human embryonic stem cell-derived RPE promotes retinal progenitor cell survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(3):1573-1585
- 10 Whitmore SS, Sohn EH, Chirco KR, et al. Complement activation and choriocapillaris loss in early AMD: implications for pathophysiology and therapy. *Prog Retin Eye Res* 2015;45:1-29
- 11 Kawa MP, Machalinska A, Roginska D, et al. Complement system in pathogenesis of AMD: dual player in degeneration and protection of retinal tissue. *J Immunol Res* 2014;2014:483960
- 12 Skeie JM, Mahajan VB. Proteomic landscape of the human choroid-retinal pigment epithelial complex. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(11):1271-1281
- 13 Nowak JZ, Wiktorowska-Owczarek A. Neovascularization in ocular tissues: mechanisms and role of proangiogenic and antiangiogenic factors. *Klin Oczna* 2004; 106(1-2):90-97
- 14 Gliem M, Fimmers R, Müller PL, et al. Choroidal changes associated with Bruch membrane pathology in pseudoxanthoma elasticum. *Am J Ophthalmol* 2014;158(1):198-207
- 15 Klettner A, Recher M, Roeder J. Comparison of the efficacy of aflibercept, ranibizumab, and bevacizumab in an RPE/choroid organ culture. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252(10):1593-1598
- 16 Klettner A, Tahmaz N, Dithmer M, et al. Effects of aflibercept on primary RPE cells: toxicity, wound healing, uptake and phagocytosis. *Br J Ophthalmol* 2014;98(10):1448-1452
- 17 Kaiser PK, Do DV. Ranibizumab for the treatment of neovascular AMD. *Int J Clin Pract* 2007;61(3):501-509
- 18 Nilsson SE, Wrigstad A. Electrophysiology in some animal and human hereditary diseases involving the retinal pigment epithelium. *Eye (Lond)* 1997;11(Pt5):698-706
- 19 Scholl HP, Zrenner E. Electrophysiology in the investigation of acquired retinal disorders. *Surv Ophthalmol* 2000;45(1):29-47
- 20 Steinberg RH. Interactions between the retinal pigment epithelium and

- the neural retina. *Doc Ophthalmol* 1985;60(4):327-346
- 21 Muñoz A, Greene WA, Plamper ML, et al. Retinoid uptake, processing, and secretion in human iPS-RPE support the visual cycle. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(1):198-209
- 22 Thompson DA, Gal A. Genetic defects in vitamin A metabolism of the retinal pigment epithelium. *Dev Ophthalmol* 2003; 37(2):141-154
- 23 Baehr W, Wu SM, Bird AC, et al. The retinoid cycle and retina disease. *Vis Res* 2003;43(28):2957-2958
- 24 Gonzalez-Fernandez F. Evolution of the visual cycle: the role of retinoid-binding proteins. *J Endocrinol* 2002;175(1):75-88
- 25 Sun H, Nathans J. Stargardt's ABCR is localized to the disc membrane of retinal rod outer segments. *Nat Genet* 1997;17(1):15-16
- 26 Goodwin P. Hereditary retinal disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19(3):255-262
- 27 Thompson DA, Gal A. Vitamin A metabolism in the retinal pigment epithelium: genes, mutations, and diseases. *Prog Retin Eye Res* 2003; 22(5):683-703
- 28 Bainbridge JW, Smith AJ, Barker SS, et al. Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med* 2008; 358(21):2231-2239
- 29 Talcott KE, Ratnam K, Sundquist SM, et al. Longitudinal study of cone photo-receptors during retinal degeneration and in response to ciliary neurotrophic factor treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(5):2219-2226
- 30 Nguyen-Legros J, Hicks D. Renewal of photoreceptor outer segments and their phagocytosis by the retinal pigment epithelium. *Int Rev Cytol* 2000;196(1):245-313
- 31 Besharse JC, Hollyfield JG. Turnover of mouse photoreceptor outer segments in constant light and darkness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979; 18(10):1019-1024
- 32 Nandrot EF, Kim Y, Brodie SE, et al. Loss of synchronized retinal phagocytosis and age-related blindness in mice lacking $\alpha\beta 5$ integrin. *J Exp Med* 2004;200(12):1539-1545
- 33 Okubo A, Rosa RH, Bunce KV, et al. The relationships between age changes in retinal pigment epithelium and Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(2):443-449
- 34 Schmidt SY, Heth CA, Edwards RB, et al. Identification of proteins in retinas and IPM from eyes with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29(11):1585-1593
- 35 Iribarne M, Canto-Soler MV, Torbidoni V, et al. Controlling retinal pigment epithelium injury after experimental detachment of the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(3):1348-1354
- 36 Lazarus HS, Hageman GS. Xyloside-induced disruption of interphotoreceptor matrix proteoglycans results in retinal detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33(2):364-376
- 37 Thompson S, Blodi FR, Lee S. Photoreceptor cells with profound structural deficits can support useful vision in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(3):1859-1866
- 38 Zhu W, Wu Y, Cui C, et al. Expression of IGFBP6 in proliferative vitreoretinopathy rat models and its effects on retinal pigment epithelial cells. *Mol Med Res* 2014;9(1):33-38
- 39 Ishikawa K, Yoshida S, Nakao S, et al. Periostin promotes the generation of fibrous membranes in proliferative vitreoretinopathy. *FASEB J* 2014;28(1):131-142
- 40 Tosi GM, Marigliani D, Romeo N, et al. Disease pathways in proliferative vitreoretinopathy: an ongoing challenge. *J Cell Physiol* 2014;229(11):1577-1583
- 41 Stanzel BV, Liu Z, Sombonhanakij S, et al. Human RPE Stem Cells Grown into polyester matrix are maintained after grafting into rabbit subretinal space. *Stem Cell Reports* 2014; 2(1):64-77
- 42 Pan CK, Heilweil G, Lanza R, et al. Embryonic stem cells as a treatment for macular degeneration. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13(8):1125-1133