

# 内皮素-1 与眼科主要致盲性疾病的关系

熊 帅<sup>1</sup>, 曹 霞<sup>2</sup>, 马林昆<sup>3</sup>

基金项目: 云南省科技计划项目 (No. 2013FB107)

作者单位:<sup>1</sup> (650101) 中国云南省昆明市, 昆明医科大学;  
(650101) 中国云南省昆明市, 昆明医科大学第二附属医院<sup>2</sup> 中心实验室;<sup>3</sup> 眼科

作者简介: 熊帅, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 马林昆, 硕士, 教授, 主任医师, 院长, 研究方向: 眼底病。mlk\_ynkm@163.com

收稿日期: 2015-09-20 修回日期: 2015-12-09

## Relation of Endothelin - 1 with ophthalmologic blinding diseases

Shuai Xiong<sup>1</sup>, Xia Cao<sup>2</sup>, Lin-Kun Ma<sup>3</sup>

**Foundation item:** Science and Technology Project of Yunnan Province (No. 2013FB107)

<sup>1</sup> Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China; <sup>2</sup> Central Laboratory; <sup>3</sup> Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

**Correspondence to:** Lin-Kun Ma. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China. mlk\_ynkm@163.com  
Received: 2015-09-20 Accepted: 2015-12-09

## Abstract

• Endothelin-1 (ET-1) is a vasoactive peptide containing 21 amino acids. It is currently considered as the most powerful vasoconstrictor. It not only plays a strong role in the contraction of blood vessels, but also can promote the inflammation. Besides its effects for cardiovascular, urinary, respiratory, digestion, nervous, reproduction, endocrine system, it also plays a very important role in ophthalmologic blinding diseases. For example, ET-1 in eye mainly distributed in the choroid and it has a relation with cataract development, increased intraocular pressure of glaucoma and optic nerve damage. ET-1 has certain effect on the maintenance of micro vascular homeostasis in diabetic retinopathy (DR) and its diagnosis; in non - arteritis anterior ischemic optic neuropathy, the level of ET-1 concentration is consistent with the severity of the lesion. On condition judgment for diseases and prognosis evaluation, it has certain clinical significance. With the study of the mechanism of ET-1 in these diseases, the prevention and treatment of ophthalmologic diseases will gain great benefit in the future.

• **KEYWORDS:** Endothelin-1; cataract; glaucoma; diabetic retinopathy; non - arteritis anterior ischemic optic neuropathy

**Citation:** Xiong S, Cao X, Ma LK. Relation of Endothelin-1 with ophthalmologic blinding diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(1):77-79

## 摘要

内皮素-1 (Endothelin-1, ET-1) 是一种含有 21 个氨基酸的血管活性肽, 它是目前被认为的最强的缩血管物质。它不仅具有强大的收缩血管的作用, 还可以促进炎症的产生。它除了对心血管、泌尿、呼吸、消化、神经、生殖、内分泌等系统中起作用外, 对眼科的各种致盲性疾病起着十分重要的作用, 如内皮素-1 在眼部中主要分布在脉络膜中, 它对白内障的发展、青光眼眼压的升高及视神经的损害有一定联系。内皮素-1 对糖尿病性视网膜病变中微血管稳态的维持及病情的诊断有一定作用; 在非动脉炎性前部缺血性视神经病变中, 它的浓度的高低与病变程度相吻合, 对病情的判断和预后评估均有一定的临床意义。随着内皮素-1 在这些疾病中的作用机制研究的不断深入, 未来眼科相关疾病的预防和治疗将大有裨益。

**关键词:** 内皮素-1; 白内障; 青光眼; 糖尿病性视网膜病变; 非动脉炎性前部缺血性视神经病变

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2016.1.20

**引用:** 熊帅, 曹霞, 马林昆. 内皮素-1 与眼科主要致盲性疾病的关系. 国际眼科杂志 2016;16(1):77-79

## 0 引言

世界卫生组织资料显示: 全球约有 1.6 亿视力障碍者, 4000 万盲人因此丧失劳动和工作能力, 更令人担忧的是中国盲人已达 500 多万, 占全球盲人总数的 13%, 而其中 50% 因白内障致盲, 其余因青光眼、糖尿病性视网膜病变、视神经缺血病变、眼外伤等致盲<sup>[1]</sup>。学者们也在积极探索这些疾病的发生因素, 内皮素-1 (Endothelin-1, ET-1) 对众多疾病的发生发展有着密切的联系, 但目前大多数研究都侧重于探索 ET-1 在心脑血管疾病与呼吸系统疾病上的影响<sup>[2]</sup>, 如今许多实验也表明: 在眼科致盲性疾病的发生发展中, ET-1 也发挥着重要的作用。

## 1 ET-1 的概述

内皮素-1 (Endothelin-1, ET-1) 是由 Yanagisawa 等<sup>[3]</sup>于 1988 年从培养的猪主动脉内皮细胞液中分离纯化的一种含 21 个氨基酸的血管活性物质, 目前发现的生物体内有 ET-1、ET-2、ET-3 和血管活性肠肽 (VIP) 四种异形态, 它们在基因定位、组织表达、前体氨基酸的组成以及受体结合上都存在一定的差异。ET-1 的表达主要在内皮细胞中的染色体 6P 上, 但其储存不在内皮细胞中, 它的释放量及速率取决于激活剂与抑制剂影响后的基因的转录速率, ET-1 的基因编码出一个 203 个氨基酸的前体肽, 然后被氨基酸转化酶分解为一个较小的 38 个

氨基酸的多肽,再通过内皮素转化酶的进一步转化,才形成21个氨基酸的ET-1<sup>[4]</sup>。

**1.1 ET-1对全身的生物学效应** ET-1是目前认为的最强的缩血管物质,它除了强大的缩血管、升高血压作用外,也是体内多种细胞的促分裂剂,还可刺激炎症的产生,对心血管、泌尿、呼吸、消化、神经、生殖、内分泌等系统均有作用。肾上腺素、凝血酶、内毒素、转化生长因子- $\beta$ 、血管紧张素-1等的分泌对ET-1的合成有诱导作用,而心房钠尿肽、脑钠肽、前列腺素(PGI)和一氧化氮(NO)等则可抑制ET-1的释放<sup>[5]</sup>。

**1.2 ET-1在眼内的分布及在眼中的生物学效应** ET-1在眼部脉络膜中分布最密,向下依次为:虹膜、睫状体、视网膜、视神经、巩膜、角膜、玻璃体内ET-1含量较少。ET-1受体主要分布于视网膜和脉络膜中<sup>[6]</sup>。ET-1主要通过血液灌注调节、房水外流调节、神经节细胞凋亡等作用于眼部;但是作为肽类物质,它难以穿透角膜,故不能直接滴眼使其发挥作用,在对正常兔眼的玻璃体腔内注射ET-1时发现它的降眼压的作用强烈而且非常持久<sup>[7]</sup>,ET-1可以刺激角膜上皮等的内皮细胞的增生及移行,ET-1的这种促进伤口愈合作用并不伴有上皮的增殖、新生血管的形成、结膜充血、血管收缩或角膜混浊等的副作用,提示可能跟其他因子共同促进角膜上皮细胞的愈合<sup>[8]</sup>。

## 2 ET-1与眼科主要致盲性疾病的关系

**2.1 ET-1与白内障的关系** 白内障是由各种原因如老化、遗传、局部营养不良、免疫与代谢异常、外伤、中毒、辐射等引起的晶状体代谢紊乱,导致晶状体蛋白质变性而发生混浊的疾病。Noske等<sup>[9]</sup>在研究ET-1与眼内压关系时发现,白内障患者中的ET-1含量显著增高,Koliakos等<sup>[10]</sup>在对白内障继发性青光眼的眼内ET-1浓度分析提示ET-1在该疾病病理中发挥着作用,Mandal等<sup>[11]</sup>在研究晶状体的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶时发现, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的稳定对保持晶状体的透明起着重要作用,而ET-1可改变其活性,从而导致晶状体周围形成高钠的环境,造成晶状体混浊,继而引起白内障的发生。

**2.2 ET-1与青光眼的关系** 青光眼是一组以视神经萎缩和视野缺损为共同特征的疾病,它的退行性神经病变特点是:视神经节细胞的轴突和视神经胞体渐进性损失<sup>[12]</sup>。Kunimatsu等<sup>[13]</sup>在对60岁以下的日本人中的正常眼压性青光眼患者,原发性开角型青光眼患者和正常人这三个组别进行血浆ET-1含量比较时发现血浆ET-1的含量在三组中无差别,并没有与视野的损害程度显著相关。然而近期一项研究将原发性开角型青光眼,正常眼压性青光眼,健康受试者分3组,用ELISA法测定ET-1的表达水平,结果发现:ET-1的表达水平显著高于对照组,这样的结果提示青光眼患者中ET-1含量的升高与血管内皮功能失调相关,可能在本病的发展中起着关键性作用<sup>[14]</sup>。还有一项对正常人眼和剥脱性青光眼的小梁网功能研究中指出:小梁网和睫状体会受到ET-1等的影响<sup>[15]</sup>。Lasseck等<sup>[16]</sup>在对视网膜神经节细胞(RGCs)的轴突再生的能力研究时用免疫组化和免疫印迹方法发现眼压升高与生长因子-43,胶质纤维酸性蛋白,ET-1等的上调表达有关。在对青光眼的动物模型的研究中发现ET-1可改变细胞外基质(ECM)的表达和重构,长期给予低剂量的ET-1后所引起的视神经乳头损害,与青光眼视神经乳头的损害很相似<sup>[17-18]</sup>。有研究指

出ET-1在视神经退行性病变中起着激活星形胶质细胞增生的作用,并且用血管内皮细胞高表达ET-1的小鼠(tet-1小鼠)可发现其视网膜退化严重<sup>[19-20]</sup>。Konieczka等<sup>[21]</sup>和Shoshani等<sup>[22]</sup>在试验中也指出,通过阻断ET受体接触ET-1的拮抗剂治疗模式可能会为治疗开角型青光眼提供新的方法。

**2.3 ET-1与糖尿病性视网膜病变的关系** 糖尿病是以高血糖为主要标志的代谢紊乱性疾病,通过糖尿病性视网膜病变的眼底表现发现:这些患者视网膜普遍存在着缺血、缺氧症状,荧光造影显示小出血点及微血管瘤外,还可见到大片毛细血管无灌注区,甚至新生血管形成。分析其机制为:(1)糖尿病患者血液呈高凝状态,在血液流变学方面有显著改变,如血液粘度增高,红白细胞变形能力下降,血小板功能亢进、聚集功能增强等。因而糖尿病患者有形成微血栓的倾向,而微血栓的形成多在血管分叉、弯曲处,由于应力集中而引起内皮细胞损伤,微循环障碍还可加重缺血、缺氧,使其释放ET-1增多。对于视网膜血管来说,内皮细胞及其紧密连接形成血-视网膜内屏障在生理情况下,血浆ET-1含量很低,ET-1水平的维持是与内皮细胞的连续性和完整性分不开的。(2)人血管内皮细胞具有独特的生物学功能,它分泌的包括ET-1在内的多种血管活性物质参与血管紧张的调节。长期高糖不仅可导致血-视网膜屏障的破坏,而且可导致各种血管因子之间的失调,ET-1与其它血管因子之间的平衡状态被破坏,从而导致病情加重<sup>[23]</sup>。(3)在血-视网膜屏障中,外皮细胞可抑制内皮细胞的增殖,内皮细胞和外皮细胞的相互作用对维持视网膜微血管的生理功能非常重要。DR的病理改变可见外皮细胞丧失和内皮细胞增殖,毛细血管只有内皮细胞,很少或没有外皮细胞,这是DR在组织学上的典型特征<sup>[24]</sup>,ET-1的升高是DR患者内皮细胞增殖,内皮细胞功能低下的一种表现。而在糖尿病视网膜病变与糖尿病非视网膜病变的ET-1对比测定中发现:血浆内皮素-1确实在糖尿病视网膜病变的进展中起着重要作用,162 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的ET-1作为诊断阈值<sup>[25]</sup>;在早期糖尿病性视网膜病变的诊断实验对比中也发现,测定ET-1水平的诊断价值明显高于眼部血流动力学参数的改变<sup>[26]</sup>。因此,血浆内皮素水平可以作为糖尿病的第一步视网膜病变筛查。

## 2.4 ET-1与非动脉炎性前部缺血性视神经病变的关系

非动脉炎性前部缺血性视神经病变(AION)又称血管性假性视乳头炎,它是以突然视力减退、视乳头水肿和视野以及与生理盲点相连的象限性缺损为特点的一组综合征。主要系由各种原因引起一支或数支睫状后短动脉阻塞或灌注不足或视神经软脑膜血管受累,使视神经乳头及巩膜筛板前后视神经全部或部分失去血供,发生急性缺血所致,所以凡是产生使睫状动脉狭窄、闭塞或使视乳头灌注压降低的病变,均可造成视乳头缺血。ET-1作为一种强烈的缩血管剂,对几乎所有测试过的血管都有收缩作用,在眼动脉血管中也不例外<sup>[27]</sup>。AION患者的血浆ET-1浓度变化明显,浓度高低与病变程度相吻合,视神经疾病影响局部或全身血管内皮细胞分泌,随着病程的演进表现为血浆ET-1浓度的升高或下降。血浆ET-1浓度的测定对病情判断和预后评估有一定的指导价值<sup>[28]</sup>。

### 3 总结

ET-1 作为一种强的缩血管物质,不仅对身体各系统起着重要作用,在眼生理作用与疾病的发生发展过程中也有着重要的意义,虽然致盲的因素很多,治疗方法诸多,随着对内皮素-1 在这些疾病中的作用机制的深入研究,将会对以后疾病的预防和治疗大有裨益。

#### 参考文献

- 1 葛坚. 眼科学. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社 2010;494-496
- 2 陈芳,王丽,朱中玉,等. 内皮素 1 及其受体在心血管疾病中作用的研究进展. 中国全科医学 2013;16(9B):3149-3151
- 3 Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332(6163):411-415
- 4 Chester AH, Yacoub MH. The role of endothelin-1 in pulmonary arterial hypertension. *Glob Cardiol Sci Pract* 2014;2014(2):62-78
- 5 郎名丽,郝志. 内皮素对心血管系统的作用. 中外医疗 2013;20:188-190
- 6 Burg MM, Soufer A, Lampert R, et al. Autonomic contribution to endothelin-1 increase during laboratory anger-recall stress in patients with coronary artery disease. *Mol Med* 2011;17(5-6):495-501
- 7 Allahdadi KJ, Duling LC, Walker BR, et al. Eucapnic intermittent hypoxia augments endothelin-1 vasoconstriction in rats: role of PKCdelta. *AJP Heart and Circulatory Physiology* 2008;294(2):H920-H927
- 8 Freixa X, Heras M, Ortiz JT, et al. Usefulness of endothelin-1 assessment in acute myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(2):105-110
- 9 Noske W, Hensen J, Wiederholt M. Endothelin-1 like immunoreactivity in aqueous humor of patients with primary open-angle glaucoma and cataract. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235(9):551-552
- 10 Koliakos GG, Konstas AG, Schlötzer-Schrehardt U, et al. Endothelin-1 concentration is increased in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol* 2004;88(4):523-527
- 11 Mandal A, Shahidullah M, Beimgraben C, et al. The effect of endothelin-1 on Src-family tyrosine kinases and Na,K-ATPase activity in porcine lens epithelium. *J Cell Physiol* 2011;226(10):2555-2561
- 12 García-Campos J, Villena A, Díaz F, et al. Morphological and functional changes in experimental ocular hypertension and role of neuroprotective drugs. *Histol Histopathol* 2007;22(12):1399-1411
- 13 Kunimatsu S, Mayama C, Tomidokoro A, et al. Plasma endothelin-1 level in Japanese normal tension glaucoma patients. *Curr Eye Res* 2006;

31(9):727-731

- 14 Sin BH, Song BJ, Park SP. Aqueous vascular endothelial growth factor and endothelin-1 levels in branch retinal vein occlusion associated with normal tension glaucoma. *J Glaucoma* 2013;22(2):104-109
- 15 Rasmussen CA, Kaufman PL. The trabecular meshwork in normal eyes and in exfoliation glaucoma. *J Glaucoma* 2014;23(8 Suppl 1):S15-19
- 16 Lasseck J, Schröer U, Koenig S, et al. Regeneration of retinal ganglion cell axons in organ culture is increased in rats with hereditary buphthalmos. *Exp Eye Res* 2007;85(1):90-104
- 17 He S, Prasanna G, Yorio T. Endothelin-1-mediated signaling in the expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in astrocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(8):3737-3745
- 18 Elzbieta P, Arno D, Alexandra L, et al. Partial antagonism of endothelin-1-induced vasoconstriction in the human choroid by topical unoprostone isopropyl. *Arch Ophthalmol* 2002;120(3):348-352
- 19 Prasanna G, Krishnamoorthy R, Yorio T. Endothelin, astrocytes and glaucoma. *Exp Eye Res* 2011;93(2):170-177
- 20 Mi XS, Zhang X, Feng Q, et al. Progressive retinal degeneration in transgenic mice with overexpression of endothelin-1 in vascular endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(8):4842-4851
- 21 Konieczka K, Meyer P, Schoetzau A, et al. Effect of avosentan (SPP-301) in porcine ciliary arteries. *Curr Eye Res* 2011;36(2):118-124
- 22 Shoshani YZ, Harris A, Shoja MM. Endothelin and its suspected role in the pathogenesis and possible treatment of glaucoma. *Curr Eye Res* 2012;37(1):1-11
- 23 王建洲,惠延年,王丽丽,等. 内皮素-1 在裂孔性视网膜脱离玻璃体液中的含量测定. 眼科研究 2003;21(2):116-117
- 24 陈雨,朱晓华. 糖尿病视网膜病变发病机制的研究进展. 国际眼科杂志 2006;6(2):433-435
- 25 朱鸿,施彩虹. 糖尿病视网膜病变患者外周血浆内皮素与血管内皮生长因子的变化及临床意义. 中华医学杂志 2007;87(40):2837-2839
- 26 徐蔚,王惠英,赵小虎,等. 眼血流动力学及血浆内皮素-1 改变对糖尿病视网膜病变患者的早期诊断价值. 中华医学杂志 2013;93(1):37-40
- 27 Stewart WC, Sharpe ED, Stewart JA, et al. Additive efficacy of unoprostone isopropyl 0.12% (Rescula) to latanoprost 0.005%. *Am J Ophthalmol* 2001;132(3):339-344
- 28 张存丽,王润生. 光动力诱导前部缺血性视神经病变的血浆内皮素-1 浓度变化的实验研究. 临床眼科杂志 2012;20(6):549-551