

# TNF- $\alpha$ 和 IL-6 在新生血管性青光眼发病过程中的作用

牛 洁

作者单位:(810000)中国青海省西宁市第一人民医院眼科  
作者简介:牛洁,女,本科,主治医师,研究方向:青光眼。  
通讯作者:牛洁.wulikanhua121@aliyun.com  
收稿日期:2018-03-27 修回日期:2018-07-31

## Relation of serum and aqueous humor TNF- $\alpha$ and IL-6 with the process of neovascular glaucoma

Jie Niu

Department of Ophthalmology, Xining No. 1 People's Hospital, Xining 810000, Qinghai Province, China

Correspondence to: Jie Niu. Department of Ophthalmology, Xining No. 1 People's Hospital, Xining 810000, Qinghai Province, China. wulikanhua121@aliyun.com

Received: 2018-03-27 Accepted: 2018-07-31

### Abstract

• AIM: To investigate the relationship of TNF- $\alpha$  and IL-6 with the pathogenesis and development of the neovascular glaucoma (NVG).

• METHODS: Totally 64 eyes of 64 NVG patients, 58 eyes of 58 primary open angle glaucoma (POAG) patients and 56 eyes of 56 age-related cataract (ARC) patients were enrolled in our Hospital from January 2017 to January 2018. The periphery blood was collected from all the patients and 0.3mL aqueous humor was collected during the surgery from each eye. The levels of TNF- $\alpha$  and IL-6 in serum and aqueous humor of the three groups were measured by ELISA.

• RESULTS: The concentrations of TNF- $\alpha$  and IL-6 in aqueous humor and serum in NVG patients were higher than those in POAG patients as well as in ARC patients, with significant differences among the three groups ( $P < 0.05$ ). The TNF- $\alpha$  and IL-6 in aqueous humor and serum in NVG patients were significantly positively correlated ( $r = 0.642, 0.415; P < 0.05$ ).

• CONCLUSION: The aqueous and serum TNF- $\alpha$  and IL-6 are considerably higher in NVG patients than those in POAG patients and ARC patients, suggesting that TNF- $\alpha$  and IL-6 play important roles in the pathogenesis and development of the NVG.

• KEYWORDS: neovascular glaucoma; tumor necrosis factor  $\alpha$ ; interleukin-6

Citation: Niu J. Relation of serum and aqueous humor TNF- $\alpha$  and IL-6 with the process of neovascular glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(9):1684-1686

### 摘要

目的:通过检测新生血管性青光眼(neovascular glaucoma, NVG)患者血清及房水中TNF- $\alpha$ 、IL-6的浓度,探讨它们在NVG发病中的作用。

方法:选择2017-01/2018-01期间在我院眼科住院治疗的新生血管性青光眼患者64例64眼作为试验组,同期住院开角型青光眼(POAG)、年龄相关性白内障(ARC)患者作为对照组,检测三组患者血清及房水中TNF- $\alpha$ 、IL-6水平,进行单因素方差分析和相关性分析。

结果:NVG组患者血清与房水中TNF- $\alpha$ 、IL-6水平明显高于POAG组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );与ARC组比较,差异有显著的统计学意义( $P < 0.01$ );NVG组患者房水及血清中TNF- $\alpha$ 与IL-6呈显著正相关( $r = 0.642, 0.415, P < 0.05$ )。

结论:NVG患者血清及房水中TNF- $\alpha$ 、IL-6均显著升高,TNF- $\alpha$ 、IL-6在视网膜新生血管的发生、发展中起重要作用。

关键词:新生血管性青光眼;肿瘤坏死因子- $\alpha$ ;白细胞介素-6

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.9.29

引用:牛洁. TNF- $\alpha$  和 IL-6 在新生血管性青光眼发病过程中的作用. 国际眼科杂志 2018;18(9):1684-1686

### 0 引言

新生血管性青光眼(neovascular glaucoma, NVG)是各种原因导致虹膜及房角新生血管生长,房水排出受阻而引起眼压升高的一类难治性青光眼<sup>[1]</sup>,因为可以造成视神经不可逆性损害,使此类患者视力永久性丧失,多继发于视网膜缺血性疾病,如视网膜静脉阻塞、增殖性糖尿病视网膜膜病变、眼缺血综合征等。治疗多采用复合小梁切除术、玻璃体切除、睫状体冷凝、新型抗代谢药物、抗VEGF药物、引流阀植入等措施<sup>[2-5]</sup>,但是由于这些治疗多是姑息治疗,很难恢复患者有用视力,治疗效果尚不能让患者满意,因此探讨新生血管性青光眼确切的发病机制,从病因方面预防其发生发展尤为重要。文献报道该病的发生主要原因是视网膜缺血刺激造成虹膜、房角新生血管的生成,但是炎症反应、免疫应答等也起了重要作用<sup>[6]</sup>,炎症因子包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ),白细胞介素(interleukin-6, IL-6)等,在炎症的发生过程中炎症因子释放入血的量代表了炎症的程度,炎症在该病发病中的确切机制尚不清楚,本课题设计通过检测房水、血清中TNF- $\alpha$ 与IL-6的含量,探讨炎症因素在NVG发病过程中的作用。

### 1 对象和方法

1.1 对象 本研究回顾分析我院眼科2017-01/2018-01期间住院治疗的新生血管性青光眼患者64例64眼,年龄

表 1 患者一般资料情况比较

组别	例数	男/女(例)	年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	病程( $\bar{x}\pm s$ ,mo)	眼压( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)
NVG组	64	36/28	53.74±18.21	14.52±12.13	37.32±7.10
POAG组	58	37/21	50.15±19.12	15.64±9.23	29.62±8.60
ARC组	56	36/20	54.58±12.28	16.30±10.72	16.37±3.14

表 2 三组血清及房水 IL-6、TNF- $\alpha$  水平比较( $\bar{x}\pm s$ ,pg/mL)

组别	血清		房水	
	IL-6	TNF- $\alpha$	IL-6	TNF- $\alpha$
NVG组	200.15±60.32	7.84±0.68	670.15±72.61	22.83±6.12
POAG组	163.91±21.38	2.48±1.02	318.93±45.71	14.93±4.56
ARC组	97.38±18.43	0.98±0.67	227.53±38.28	12.17±3.95

29~71岁,病程3~20mo,术前眼压22~59mmHg。64例中原发疾病为视网膜静脉阻塞29例,糖尿病性视网膜病变35例。所有NVG患者行裂隙灯显微镜、前房角镜检查,虹膜、房角组织表面有新生血管,测量眼压均 $\geq 21$ mmHg,高眼压状态,常规降眼压药物治疗眼压控制不理想,患者及家属同意接受抗青光眼手术。排除标准:(1)原发性青光眼、年龄相关性黄斑变性、高度近视等眼部疾病患者;(2)未控制的高血压、冠心病、肾功能异常、脑梗死、肿瘤患者;(3)孕期或哺乳期患者。选取同期住院的开角型青光眼(POAG)、年龄相关性白内障(ARC)患者作为对照组,所有对照组患者排除患有其它眼部病变、全身系统性疾病、恶性肿瘤等。对照组1:选择原发性开角型青光眼(POAG组)患者58例58眼,其中男37例37眼,女21例21眼,年龄22~69岁,病程6~28mo,术前眼压26~59mmHg。对照组2:选择年龄相关性白内障(ARC组)患者56例,其中男36例,女20例,年龄41~74岁,病程6~18mo,术前眼压14~18mmHg。所有入选患者均签署知情同意书。三组患者年龄、性别、病程比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ,表1),具有可比性。三组眼压比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

**1.2 方法** 标本采集:(1)血清标本采集,所有患者抽取清晨空腹肘静脉血3~4mL,置于含抗凝剂的试管中混匀,用低温超速离心机分离,取血清0.4mL放入0.5mL无菌试管内保存。(2)房水标本采集,NVG患者接受抗VEGF药物玻璃体腔注射、睫状体冷凝、引流阀植入或玻璃体手术,原发性开角型青光眼患者行小梁切除术,年龄相关性白内障患者行白内障超声乳化人工晶状体植入术,所有患者在手术开始前,用1mL注射器自角膜缘穿刺进入前房,抽取房水0.3mL,立即注入0.5mL无菌试管内,所有标本标记后保存在-70℃超低温冰箱中待检。采用酶联免疫法(ELISA)检测房水及血清中IL-6、TNF- $\alpha$ 的含量。

统计学分析:数据采用SPSS16.0统计学软件处理。所有资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。计数资料的组间比较采用卡方检验,计量资料三组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD- $t$ 检验。两变量相关分析使用Pearson相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组血清和房水中 TNF- $\alpha$  含量的比较** NVG组血清、房水中TNF- $\alpha$ 含量与POAG组比较含量有明显提高,差异均有显著统计学意义( $P<0.05$ ),NVG组血清、房水中TNF- $\alpha$ 含量与ARC组比较含量明显提高,差异均有显

著统计学意义( $P<0.01$ ),见表2。

**2.2 各组血清和房水中 IL-6 含量的比较** NVG组血清、房水中IL-6含量与POAG组比较含量有明显提高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。NVG组血清、房水中IL-6含量与ARC组比较含量明显提高,差异均有显著统计学意义( $P<0.01$ ),见表2。

### 2.3 血清及房水中 TNF- $\alpha$ 与 IL-6 水平的相关性分析

NVG组患者血清及房水中TNF- $\alpha$ 与IL-6水平呈正相关( $r=0.642, 0.415$ ,均 $P<0.05$ );POAG组与ARC组患者血清及房水中的TNF- $\alpha$ 水平无明显相关性( $r=0.118, 0.091$ ,均 $P>0.05$ ),POAG组与ARC组患者血清及房水中的IL-6水平无明显相关性( $r=0.086, 0.063$ ,均 $P>0.05$ )。

## 3 讨论

NVG病因较为复杂,可继发于多种疾病,尤其是累及脉络膜、视网膜的缺血性疾病,如视网膜血管阻塞性疾病、糖尿病视网膜病变、眼部缺血性疾病、眼内炎症、眼内肿瘤等<sup>[1]</sup>。NVG形成是由于视网膜缺血、缺氧,使视网膜血管壁受损,合成并释放血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)到视网膜组织及玻璃体腔内<sup>[7]</sup>,随房水循环经瞳孔到达前房、前房角,引起虹膜新生血管形成,导致周边虹膜与小梁网粘连,房水排出受阻,眼压急剧增高,高眼压又进一步加剧了视网膜的缺血、缺氧,形成恶性循环,最终导致患者眼部剧烈疼痛、视力丧失<sup>[8-9]</sup>。有文献报道,缺血缺氧导致视网膜释放多种炎症反应因子,也参与了此类患者的新生血管形成与生长<sup>[10]</sup>,导致了NVG的发生。

TNF- $\alpha$ 由一种活化的单核细胞、巨噬细胞合成和分泌的、最重要的炎症因子之一<sup>[11]</sup>。TNF- $\alpha$ 在人类增殖性眼病中表达增加<sup>[12]</sup>,TNF- $\alpha$ 受体广泛表达于人类视网膜色素上皮细胞、Müller细胞、脉络膜血管内皮细胞等多种细胞,有研究报告证实,在增殖性糖尿病视网膜病变、缺血型的视网膜中央静脉阻塞患者玻璃体标本中测得TNF- $\alpha$ 水平显著升高<sup>[13]</sup>,这与我们的检测结果一致,我们研究表明,在NVG患者血清和房水中TNF- $\alpha$ 水平有相关性,房水及血清中TNF- $\alpha$ 水平,明显高于开角型青光眼患者以及年龄相关性白内障患者,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

TNF- $\alpha$ 在其它新生血管增殖眼病中的作用有研究报告,TNF- $\alpha$ 与湿性年龄相关性黄斑变性的病程进展密切相关,它通过NADPH氧化酶上调VEGF途径<sup>[14]</sup>。研究发现在视网膜色素上皮细胞和视网膜下新生血管模型中,

TNF- $\alpha$  可以激活 NADPH 氧化酶产生活性氧,然后触发  $\beta$ -catenin 转录激活,增加视网膜 VEGF 表达,从而促进视网膜下新生血管的形成<sup>[15]</sup>。

IL-6 也是由活化的 T 细胞、单核巨噬细胞、纤维母细胞及某些肿瘤细胞所分泌的一种蛋白分子,具有多种生物活性的细胞因子,是机体复杂的细胞因子网络中的重要一员,参与炎症反应、促进血细胞发育及生长、分化等功能,几乎可产生于所有被 IL-1、TNF- $\alpha$  激活的细胞,眼内 IL-6 主要是由视网膜色素上皮细胞、虹膜、睫状体、角膜上皮细胞等产生<sup>[16]</sup>。研究发现眼内局部表达分泌的 IL-6 可参与到糖尿病视网膜病变的发生发展中,且进一步研究表明随着病情的加重,IL-6 的血清浓度和房水中含量<sup>[17-19]</sup>均逐渐升高。另外的研究也表明<sup>[20]</sup>,NVG 患者房水及血清中 IL-6 质量浓度明显高于原发性开角型青光眼及年龄相关性白内障患者,这与我们研究结果相一致,在血清和房水中 IL-6 水平有相关性,房水及血清中 IL-6 水平,明显高于开角型青光眼患者以及年龄相关性白内障患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示其参与 NVG 的发生。

VEGF 是目前发现的最强、最专一的能够刺激内皮细胞增生的细胞因子<sup>[21]</sup>,特异性地作用于增殖状态下的血管内皮细胞,可以直接促使视网膜微血管内皮细胞增生。研究显示 NVG 的发生与视网膜内 VEGF 的 mRNA 表达增加密切相关,血管异常增殖、缺血缺氧可诱导 VEGF 高表达,与眼内 VEGF 浓度增高也有一定关联性,促使视网膜微血管内皮细胞通透性改变,大分子物质进入细胞外基质中形成纤维蛋白凝胶,允许并支持新生血管生长<sup>[22]</sup>,导致新生血管的生成。

我们研究证实各种原因导致视网膜缺血、缺氧,局部视网膜的微环境发生改变,诱导了 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 VEGF 的产生,而 TNF- $\alpha$  可以促进 IL-6 的表达,二者相互促进,又促进 VEGF 的表达增加,而 IL-6 本身又具有与 VEGF 类似的生物学特征,VEGF 是促新生血管作用最强、最直接的生长因子<sup>[23]</sup>,三者共同导致视网膜内皮细胞的增生、通透性的改变和视网膜、虹膜等的新生血管形成。

通过我们研究证实,在 NVG 患者血清和房水中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平有相关性,房水及血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平明显高于开角型青光眼患者以及年龄相关性白内障患者,TNF- $\alpha$ 、IL-6 通过影响 VEGF 的表达,促进视网膜新生血管的形成,在 NVG 的发病中起重要作用。

#### 参考文献

- 1 Calugaru D, Calugaru M. Neovascular glaucoma -- etipathogeny and diagnosis. *Oftalmologia* 2012;56(2):3-14
- 2 Arcieri ES, Paula JS, Jorge R, et al. Efficacy and safety of intravitreal bevacizumab in eyes with neovascular glaucoma undergoing ahmed glaucoma valve implantation; 2-year follow-up. *Acta Ophthalmol* 2015;93(1):e1-e6
- 3 Sahyoun M, Azar G, Khoueir Z, et al. Long-term results of ahmed glaucoma valve in association with intravitreal bevacizumab in neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2015;24(5):383-388
- 4 Mahdy RA, Nada WM, Fawzy KM, et al. Efficacy of intravitreal

- bevacizumab with panretinal photocoagulation followed by ahmed Valve implantation in neovascular glaucoma. *J glaucoma* 2013;22(9):768-772
- 5 Tang M, Fu Y, Wang Y, et al. Efficacy of intravitreal ranibizumab combined with Ahmed glaucoma valve implantation for the treatment of neovascular glaucoma. *BMC Ophthalmol* 2016;16:7
- 6 Chen KH, Wu CC, Roy S, et al. Increased interleukin-6 in aqueous humor of neovascular glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(11):2627-2632
- 7 李娇,袁援生,钟华. 新生血管性青光眼的治疗进展. *国际眼科杂志* 2014;14(6):1037-1040
- 8 宋哲,赛白金. 新生血管性青光眼治疗方案合理性选择. *国际眼科杂志* 2013;13(7):1351-1353
- 9 谢雄. 新生血管性青光眼不同治疗方法疗效对比分析. *中外医学研究* 2015;13(6):45-46
- 10 白玉星,李静,田立艳,等. 新生血管性青光眼血清及房水 IL-6、PEDF、VEGF 水平变化. *临床合理用药* 2015;8(3A):171-172
- 11 de Oliveira Dias JR, Rodrigues EB, Maia M, et al. Cytokines in neovascular age-related macular degeneration; fundamentals of targeted combination therapy. *Br J Ophthalmol* 2011;95(12):1631-1637
- 12 Schoenberger SD, Kim SJ, Shah R, et al. Reduction of interleukin 8 and platelet-derived growth factor levels by topical ketorolac, 0.45%, in patients with diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(1):32-37
- 13 Suzuki Y, Nakazawa M, Suzuki K, et al. Expression profiles of cytokines and chemokines in vitreous fluid in diabetic retinopathy and central retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol* 2011;55(3):256-263
- 14 Blasiak J, Petrovski G, Veréb Z, et al. Oxidative stress, hypoxia, and autophagy in the neovascular processes of age-related macular degeneration. *Biomed Res Int* 2014;2014:768026
- 15 Wang H, Han X, Wittchen ES, et al. TNF- $\alpha$  mediates choroidal neovascularization by upregulating VEGF expression in RPE through ROS-dependent  $\beta$ -catenin activation. *Mol Vis* 2015;21(22):116-128
- 16 Luo Y, Zheng SG. Hall of Fame among Pro-inflammatory Cytokines: interleukin-6 gene and its Transcriptional Regulation Mechanisms. *Front Immunol* 2016;7:604
- 17 钟茜,姚小磊,梁文旺. 增生性糖尿病视网膜病变患者房水中 VEGF 与 IL-6、IL-18 相关性研究. *临床眼科杂志* 2016;24(3):207-210
- 18 Gustavsson C, Agardh CD, Agardh E. Profile of intraocular tumour necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 in diabetic subjects with different degrees of diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2013;91(5):445-452
- 19 周林,康建芳,冯军,等. 糖尿病视网膜病变患者房水 VEGF 和 IL6 水平的测定及其临床意义. *中国实用眼科杂志* 2011;29(1):21-24
- 20 侯艳宏,崔红平. 新生血管性青光眼患者房水和血浆中 VEGF、TGF $\beta$  和 IL6 的测定及意义. *中华实验眼科杂志* 2016;34(7):624-629
- 21 钦锋. 高海拔地区新生血管性青光眼不同治疗方式的疗效及对房水中 PEDF、VEGF 水平的影响. *国际眼科杂志* 2018;18(2):286-289
- 22 许畅,毛晓春. 雷珠单抗对房水中炎症相关细胞因子含量的影响. *国际眼科杂志* 2017;17(4):643-647
- 23 杨芳,吴仁毅. 血管内皮生长因子拮抗剂治疗新生血管性青光眼的新进展. *国际眼科纵览* 2009;33(4):236-240