

炎症因子在圆锥角膜发病机制中的研究进展

苏渲迪,汪阿美,张文芳

引用:苏渲迪,汪阿美,张文芳. 炎症因子在圆锥角膜发病机制中的研究进展. 国际眼科杂志 2019;19(2):244-247

作者单位:(730030)中国甘肃省兰州市,兰州大学第二医院眼科

作者简介:苏渲迪,在读硕士研究生,研究方向:角膜病、眼底病。

通讯作者:张文芳,博士,主任医师,兰州大学第二医院副院长,研究方向:眼底病.zhangwf000@126.com

收稿日期:2018-10-01 修回日期:2018-12-20

摘要

圆锥角膜(keratoconus, KC)是一种渐进性角膜变薄性疾病,通过角膜膨隆,导致锥状外观,瘢痕形成以及视力下降。各种遗传因素、环境因素(眼摩擦,隐形眼镜磨损,紫外线照射)都与其病因相关。除了遗传和环境因素外,在此过程中炎性发病机制也越来越受到学者重视。本文涵盖了与之最相关和最近发表的关于炎症生物标志物,以进一步阐述圆锥角膜的发病机制,以期为圆锥角膜的治疗提供新思路。

关键词:圆锥角膜;炎症因子;角膜

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.2.13

A review on inflammation cytokines in pathogenesis of keratoconus

Xuan-Di Su, A-Mei Wang, Wen-Fang Zhang

Department of Ophthalmology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Correspondence to: Wen-Fang Zhang. Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, Gansu Province, China. zhangwf000@126.com

Received:2018-10-01 Accepted:2018-12-20

Abstract

• Keratoconus (KC) is a progressive corneal thinning disease which can cause the conical appearance, scar growth and vision loss via corneal ectasia. Various factors were demonstrated to be related to its etiology, including the genetic factors and the environmental factors (i.e. the friction of eyelids and eyeball, the friction of contact lens and eyeball and the UV irradiation). In addition to the genetic and environmental factors, the inflammation cytokines has been reported as another key factor to the pathogenesis of keratoconus, thus received more attention recently. This paper then reviews the recent advances on the effect of inflammation cytokines on

pathogenesis of keratoconus. The motivation of this work is to provide important guidance and thoughts for the treatment of keratoconus.

• KEYWORDS: keratoconus; inflammation cytokines; cornea

Citation: Su XD, Wang AM, Zhang WF. A review on inflammation cytokines in pathogenesis of keratoconus. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(2):244-247

0 引言

圆锥角膜(keratoconus, KC)的特征是角膜结构逐渐变薄和衰退,因此KC通常被定义为退行性非炎症性角膜病。由于KC患者的眼睛通常不会显示炎症迹象,如眼红、角膜水肿或明显的血管形成,所以以往认为KC与其他经典炎症疾病无关。然而,最新的研究已经将一些炎症分子与KC联系起来并对其深入研究,在病理生理学中提出各种炎症因子在眼睛摩擦、隐形眼镜磨损和紫外线照射中都可引起角膜微环境免疫性的特定变化^[1],它们引起炎症的作用是圆锥角膜炎症性质的一个方面^[2],另一方面,KC的发病机制还与患者的泪液中促炎性细胞因子的过度表达有关^[3],并且增加遗传和环境因素风险^[4-5]。遗传易感性和环境触发因素(如眼睛摩擦和配戴隐形眼镜)在圆锥角膜发展过程中的相互作用可能是了解炎症在圆锥角膜病理生理学中作用的关键。现就KC发病机制中炎症因子的作用进行综述。

1 炎症性疾病与KC发病机制的关联性

由于KC与各种慢性炎症性疾病如类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎和特应性疾病(包括哮喘)之间存在超乎寻常的强关联,KC中免疫通路的失调可以进一步得到认识。据Nemet等^[6]报道KC与过敏性免疫疾病以及自身免疫性疾病之间存在很强的关联性,为KC和炎症之间的相互关系增加证据,免疫通路的失调进一步得到共识。

2 眼摩擦中炎症因子对KC损伤机制

眼摩擦是KC发生和发展的一个成熟危险因素,它涉及多个途径,包括炎症的刺激^[7],通过摩擦,KC造成的上皮微损伤会使由上皮细胞和基质细胞分泌的基质金属蛋白酶MMP-1和MMP-13以及炎症介质包括IL-6和肿瘤坏死因子(TNF- α)水平升高^[8],这些因子的释放导致KC发病进展。这一过程包括由于IL-1水平升高而导致的上皮细胞凋亡以及随后基质细胞的丧失(详见下文)。Balasubramanian等^[7]提出KC炎性分子可能与眼睛摩擦和圆锥角膜之间有因果关系,选取一组无此病史的志愿者,也没有配戴隐形眼镜,要求他们在60s内以可控的方式摩擦眼睛。在眼睛摩擦前后收集到基底泪液,结果发

现,摩擦后 MMP-13、IL-6 和 TNF- α 的水平明显升高。作者得出结论,长时间的习惯性眼部摩擦会加重这些炎症标志物的表达,并有助于 KC 的进展。在 KC 患者中常见持续眼部摩擦,导致角膜内的剪切应力和静水压力增加,这也会引发炎症,可能通过持续升高的蛋白酶、炎症介质和蛋白酶活性水平而导致疾病的发展。

3 紫外线照射中炎症因子对 KC 的影响作用

多年来,紫外线被认为是导致圆锥角膜发病的成熟的危险因素。紫外线也能导致 DNA 的损伤从而启动角膜上皮细胞的凋亡程序^[9],因为 KC 无法处理活性氧(ROS),导致角膜降解、变薄和视力丧失。角膜上皮细胞在正常眼睛中对紫外线照射产生多种促炎细胞因子^[10]。与正常角膜相比,圆锥角膜处理活性氧的能力下降,导致圆锥角膜能增加活性氧种类和氧化损伤^[11]。导致这种增加的原因可能是,活性氧在紫外线照射(以及眼摩擦和过敏状态)下的积累^[11],紫外线辐射通过角膜厚度传播时逐渐被吸收。圆锥角膜视锥区的内皮细胞可能暴露于更高的紫外线水平。与正常角膜相比^[11],圆锥角膜的氧化损伤有所增加,可能与角膜变薄以及紫外线辐射损伤导致角膜敏感性增加有关。此外,上皮细胞对紫外线的反应产生的促炎细胞因子的辐射可能导致 KC 的其他炎症过程。

4 配戴角膜塑形镜中炎症因子对 KC 的作用机制

因为角膜稀缺性,硬性接触镜的配戴成为圆锥角膜目前最常规的治疗方法。与隐形眼镜配戴相关的角膜血管化可能是炎症介质浓度增加的结果,随着配戴时间的延长,会面临炎症介质浓度增加的风险。这对 KC 患者来说不可忽视,因为他们对隐形眼镜的依赖,可能比非 KC 患者的时间更长。有报道称,用于治疗轻度至中度 KC 的隐形眼镜会导致 KC 患者泪液中促炎细胞因子升高。并且,与 KC 密切相关的隐形眼镜磨损会升高 KC 患者泪液中 IL-6 的水平^[12]。

5 炎症因子在 KC 中的异常表达

5.1 IL-1 IL-1 家族的细胞因子由超过 10 个成员组成,其中 IL-1 α 和 IL-1 β 具有强烈的促炎症作用。IL-1 α 和 IL-1 β 具有多种免疫功能,参与促进各种促炎细胞因子,以及在病毒、细菌和真菌感染过程中调节炎症细胞的细胞生长、分化和运动。在几个 KC 群体中已经报道了与 IL-1 基因簇相关的遗传易感性基因^[13]。此外,汉族患者中 IL-1 α 基因与 KC 有关^[14]。事实上, KC 增加了 IL-1 α 和 IL-1 β 表达,来自 KC 患者的成纤维细胞显示 IL-1 α 受体的表达升高^[15]。一般来说,角膜上皮损伤或组织损伤或凋亡后分泌 IL-1。IL-1 α 和 IL-1 β 都能诱导角膜内皮细胞凋亡,并与细胞因子如 TNF- α 通过产生活性氮类物质协同作用,损伤 DNA。有趣的是,IL-1 α 只在 KC 中导致角膜氧化损伤,在 KC 基质细胞中,IL-1 α 特异性下调了细胞外超氧化物歧化酶(SOD3)的合成,而 SOD3 是一种主要的超氧化物清除剂^[16]。另外, KC 成纤维细胞在 IL-1 刺激下产生的前列腺素 E2 是正常角膜的 10 倍,而胶原蛋白的产生则较低^[15]。另外,角膜的变薄和扩张表明角膜胶原蛋白的直接降解可能是与基质金属蛋白酶(MMPs)等酶有关^[17]。在人类角膜中, MMPs 活性是部分通过

IL-1 β 调节。因此, IL-1 α 和 IL-1 β 在 KC 中具有不同的致病作用,在基因易感个体中可以内源性高表达,在角膜受损最小时可大量分泌。诱导角膜细胞凋亡后,诱导产生 MMPs,增强组织损伤,改变角膜结构。

5.2 IL-6 IL-6 是一种多效细胞因子,能够驱动多种生物学过程,并在刺激几种免疫反应中发挥关键作用,如根除感染和伤口修复。IL-6 可以在角膜内,在炎症的发生中起重要作用^[18]。而许多研究小组的报告指出 KC 角膜中 IL-6 的水平是增加的^[19]。上皮细胞合成大量 IL-6,可能影响许多免疫和炎症活动,这可能导致角膜损伤。目前尚不清楚 IL-6 是如何与 KC 中角膜微环境相互作用的。然而,在角膜中 IL-6 的表达受到 KC 并列的几个因素的影响,最重要的是擦眼,还有特应性体质和隐形眼镜配戴。IL-6 通过结合细胞上的 IL-6 受体或在细胞中大量表达的可溶性 IL-6 受体(sIL-6R)发挥其作用^[20]。Ebihara 等^[21]证明 IL-1 激活的成纤维细胞诱导产生诱导上皮细胞迁移的 IL-6 和 sIL-6R。这表明 IL-6 与由主要与 KC 相关的外源因素和事件引起的角膜变薄直接相关。

5.3 TNF- α 除了 IL-6 和 IL-1 β 之外, TNF- α 被认为是全身性和角膜炎症中的主要致病因子^[22]。TNF- α 也是能够在人角膜上皮细胞中诱导 IL-6 表达的细胞因子之一^[23]。此外,最近的研究已经表明, TNF- α 起着各种角膜疾病的重要作用^[24]。并且, TNF- α 诱导角膜中 MMP-9 的表达。而 MMP-9 水平的提高与角膜变薄相关,可能是因为基质胶原降解,因为 MMP-9 活性在 KC 患者的眼泪中也较高^[22]。另外, TNF- α 破坏角膜上皮细胞的屏障功能。此外,先前的研究表明, MMP-1、MMP-2、MMP-9 可能参与了圆锥角膜的病理学研究,圆锥角膜的变薄和扩张主要归因于细胞外基质(ECM)的降解增加^[22]。有研究表明,在圆锥角膜的成纤维细胞中 TNF- α 和 IL-6 的过度表达可通过诱导 MMP-1 的表达^[25],从而导致角膜 ECM 降解。

5.4 IL-17 IL-17 是一种炎性细胞因子,与许多慢性炎症性疾病有关。IL-17 与角膜炎症中的致病机制有关,其通过刺激基质细胞分泌各种促炎细胞因子,包括 IL-6、IL-8 和细胞间黏附分子 1(ICAM-1)^[26]。用 IL-17 刺激角膜成纤维细胞导致产生几种 MMP。因此, IL-17 可能通过激活成纤维细胞和金属蛋白酶生成而促成 KC 中的角膜损伤。IL-17 水平升高可能会诱发 KC 组织损伤,并可能与疾病严重程度有关^[27]。促炎细胞因子,蛋白水解酶和抑制剂之间存在恶性循环,这些因素是造成圆锥角膜微环境变化的原因。这种不平衡触发了角膜中炎症通路的信号传导,导致疾病进展的结构异常^[28]。

5.5 TGF- β 2 TGF- β 2 控制上皮细胞和内皮细胞中的细胞增殖和分化^[29]。TGF- β 可与多种胶原蛋白相互作用,刺激 MMPs 分泌,影响角膜结构和胶原在角膜中的分布。越来越多的证据支持 KC 中 TGF- β 信号的作用^[30-31]。角膜成纤维细胞对 TGF- β 1 特别敏感,并在其作用下分化为成肌细胞。在角膜损伤后, TGF- β 受体激活通过分泌细胞外基质促使肌成纤维细胞恢复角膜的完整性。该通路的失调与病理性角膜纤维化有关^[30]。因此, TGF- β 1 可能

与严重圆锥角膜的瘢痕形成和组织修复有关。TGF- β 1 信号紊乱本身可能是其他致病因素的结果,因为培养的 KC 患者角膜基质间质纤维母细胞能够显著表达 TGF- β 1 mRNA^[32]。

有证据表明,TGF- β 1 和 TGF- β 3 的潜在失衡驱动了 KC 角膜角质细胞的病理分化^[33],可能是通过调控糖蛋白催乳素诱导蛋白(PIP),而该蛋白在 KC 中上调并参与角膜纤维化^[34]。角膜纤维化的典型特征是胶原蛋白 III 沉积增加^[33]。除 TGF- β 1 外,Engler 等^[35]发现 KC 角膜和房水中 TGF- β 2 水平增加。TGF- β 2 尤其存在于房水中,具有维持眼睛免疫特性的功能,但矛盾的是,在炎症条件下会诱导一些促炎症细胞因子。虽然其在 KC 中的作用尚不清楚,但 TGF- β 2 可能参与炎症介质的表达,导致组织损伤。然而,TGF- β 2 信号还可以通过促进 Th17 与 TGF- β 1 的分化,诱导角膜上皮细胞 IL-6 的表达^[36]。

上述研究有助于我们认识到 TGF- β 家族成员对各种病理性角膜改变(如炎症介质的表达增加、MMPs 的产生、KC 患者角膜纤维化的诱导)具有重要作用。这说明 TGF- β 信号的调制可能是治疗 KC 的一个有趣的靶点。

5.6 神经生长因子 角膜有非常高密度的神经细胞,去神经化改变了它的上皮代谢^[37]。神经生长因子(NGF)是一种重要的角膜神经支配细胞因子。NGF 是泪膜的正常成分,在 KC 中增加^[38]。角膜是一种天然的无血管和高度神经支配的器官。NGF 被认为在角膜的伤面愈合中起作用,影响角膜上皮细胞增殖。NGF 主要通过特异性神经营养蛋白酪氨酸激酶受体 A(TrkA)作用于细胞,这种受体通常存在于所有角膜细胞中。而在 KC 受试者的角膜中未检测到 TrkA^[39]。这些研究没有证实 NGF 在 KC 的病理生理学中有一定的作用。需进一步的研究来确定 NGF 在 KC 中的潜在作用。

6 展望

角膜本身无血管,其营养代谢主要来自房水、泪膜、角膜缘血管,因此角膜自身的变化与房水、泪膜及血液成分的改变必定密切相关。在目前的研究中,已经证明眼表面炎症因子增加在 KC 的发病机制中起着合理的作用,这将有助于 KC 及其进展。关于炎症因子在影响细胞外重塑中的作用的是需要我们继续探索的。在未来研究中,将大量健康眼作为对照组,以及将眼睛中炎症因子水平与角膜中其他炎症状况的比较,将有助于阐明这些问题并最终有助于揭示圆锥角膜的病因学奥秘。这使我们能够探索抗炎治疗的潜力,以阻止 KC 的进展。

参考文献

- 1 万奇,邓应平.慢性角膜损伤与圆锥角膜发病机制研究进展.国际眼科杂志 2014;14(8):1410-1412
- 2 Galvis V, Sherwin T, Tello A, et al. Keratoconus: an inflammatory disorder? *Eye (Lond)* 2015;29(7):843-859
- 3 Jun AS, Cope L, Speck C, et al. Subnormal Cytokine Profile in the Tear Fluid of Keratoconus Patients. *PLoS One* 2011;6(1): e16437
- 4 Gordon - Shaag A, Millodot M, Shneur E, et al. The Genetic and Environmental Factors for Keratoconus. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 795738
- 5 Khaled ML, Helwa I, Drewry M, et al. Molecular and Histopathological Changes Associated with Keratoconus. *Biomed Res Int* 2017;

- 2017;7803029
- 6 Nemet AY, Vinker S, Bahar I, et al. The association of kerato-conus with immune disorders. *Cornea* 2010; 29 (11):1261-1264
- 7 Balasubramanian SA, Pye DC, Willcox MD. Effects of eye rubbing on the levels of protease, protease activity and cytokines in tears: relevance in keratoconus. *Clin Exp Optom* 2013;96(2):214-218
- 8 Zhou L, Zhao SZ, Koh SK, et al. In-depth analysis of the human tear proteome. *J Proteomics* 2012;75(13):3877-3885
- 9 Ubels JL, Schotanus MP, Bardolph SL, et al. Inhibition of UV - B induced apoptosis in corneal epithelial cells by potassium channel modulators. *Exp Eye Res* 2010;90(2):216-222
- 10 Kennedy M, Kim KH, Harten B, et al. Ultraviolet irradiation induces the production of multiple cytokines by human corneal cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38(12):2483-2491
- 11 Cristina KM, Brown DJ. The cascade hypothesis of keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye* 2003;26(3):139-146
- 12 Fodor M, Kolozsvári BL, Petrovski G, et al. Effect of Contact Lens Wear on the Release of Tear Mediators in Keratoconus. *Eye Contact Lens* 2013;39(2):147-152
- 13 Nowak DM, Karolak JA, Kubiak J, et al. Substitution at IL1RN and deletion at SLC4A11 segregating with phenotype in familial keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(3):2207-2215
- 14 Wang Y, Jin T, Zhang X, et al. Common Single Nucleotide Polymorphisms and Keratoconus in the Han Chinese Population. *Ophthalmic Genetics* 2013;34(3):160-166
- 15 Bosnar D, Dekaris I, Gabrić N, et al. Influence of interleukin-1alpha and tumor necrosis factor-alpha production on corneal graft survival. *Croat Med J* 2006; 47(1):59-66
- 16 Olofsson EM, Marklund SL, Pedrosa-Domellof F, et al. Interleukin-1alpha downregulates extracellular - superoxide dismutase in human corneal keratoconus stromal cells. *Mol Vis* 2007;13:1285-1290
- 17 Balasubramanian SA, Pye DC, Willcox MD. Are proteinases the reason for keratoconus? *Curr Eye Res* 2010;35(3):185-191
- 18 Moqattash S, Lutton JD. Leukemia Cells and the Cytokine Network; Therapeutic Prospects. *Exp Biol Med* 2004;229(2):121-137
- 19 Shetty R, Deshmukh R, Ghosh A, et al. Altered tear inflammatory profile in Indian keratoconus patients. *Indian J Ophthalmol* 2017; 65 (11):1105-1108
- 20 Sugaya S, Sakimoto T, Sho JI, et al. Regulation of soluble interleukin-6 (IL-6) receptor release from corneal epithelial cells and its role in the ocular surface. *Jap J Ophthalmol* 2011;55(3):277-282
- 21 Ebihara N, Matsuda A, Nakamura S, et al. Role of the IL - 6 Classic-and Trans-Signaling Pathways in Corneal Sterile Inflammation and Wound Healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(12):8549-8557
- 22 Balasubramanian SA, Mohan S, Pye D, et al. Proteases, proteolysis and inflammatory molecules in the tears of people with keratoconus. *Acta Ophthalmologica* 2012;90(4):303-309
- 23 Li DQ, Lokeshwar BL, Solomon A, et al. Regulation of MMP - 9 Production by Human Corneal Epithelial Cells. *Exp Eye Res* 2001; 73 (4):449-459
- 24 Yang YN, Wang F, Zhou W, et al. TNF- α Stimulates MMP-2 and MMP-9 Activities in Human Corneal Epithelial Cells via the Activation of FAK/ERK Signaling. *Ophthalmic Res* 2012;48(4):165-170
- 25 Du G, Liu C, Li X, et al. Induction of matrix metalloproteinase-1 by tumor necrosis factor - α is mediated by interleukin - 6 in cultured fibroblasts of keratoconus. *Exp Bio Med* 2016;241(18):2033-2041
- 26 Maertzdorf J, Osterhaus AD, Verjans GM. IL - 17 Expression in Human Herpetic Stromal Keratitis; Modulatory Effects on Chemokine Production by Corneal Fibroblasts. *J Immunol* 2002; 169 (10):5897-5903

27 Wojcik KA, Blasiak J, Szaflik J, *et al.* Role of biochemical factors in the pathogenesis of keratoconus. *Acta Biochim Pol* 2014; 61(1): 55-62

28 Ionescu C, Corbu CG, Tanase C, *et al.* Inflammatory Biomarkers Profile as Microenvironmental Expression in Keratoconus. *Disease Markers* 2016;2016:1243819

29 Sriram S, Robinson P, Pi L, *et al.* Triple Combination of siRNAs Targeting TGF β 1, TGF β R2, and CTGF Enhances Reduction of Collagen I and Smooth Muscle Actin in Corneal Fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(13):8214-8223

30 Wilson SE. Corneal myofibroblast biology and pathobiology: Generation, persistence, and transparency. *Exp Eye Res* 2012; 99: 78-88

31 Araki-Sasaki K, Osakabe Y, Fujita K, *et al.* Collagen fiber changes related to keratoconus with secondary corneal amyloidosis. *Int Med Case Rep J* 2018;11:193-199

32 Saeed-Rad S, Raoofian R, Mahbod M, *et al.* Analysis of superoxide dismutase 1, dual-specificity phosphatase 1, and transforming growth factor, beta 1 genes expression in keratoconic and non-keratoconic corneas. *Mol Vis* 2013;19: 2501-2507

33 Karamichos D, Hutcheon AEK, Rich CB, *et al.* *In vitro* model suggests oxidative stress involved in keratoconus disease. *Sci Rep* 2014; 4(1):1-6

34 Priyadarsini S, Hjortdal J, Sarker-Nag A, *et al.* Gross Cystic Disease Fluid Protein - 15/Prolactin - Inducible Protein as a Biomarker for Keratoconus Disease. *PLoS One* 2014;9(11): e113310

35 Engler C, Chakravarti S, Doyle J, *et al.* Transforming Growth Factor- β Signaling Pathway Activation in Keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2011; 151(5):752-759

36 Benito MJ, Calder V, Corrales RM, *et al.* Effect of TGF- β on ocular surface epithelial cells. *Exp Eye Res* 2013;107: 88-100

37 Lambiase A, Sacchetti M, Bonini S. Nerve growth factor therapy for corneal disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2012; 23(4):296-302

38 Kolozsvári BL, Petrovski G, Gogolák P, *et al.* Association between Mediators in the Tear Fluid and the Severity of Keratoconus. *Ophthalmic Res* 2014; 51(1): 46-51

39 Lambiase A, Merlo D, Mollinari C, *et al.* Molecular basis for keratoconus: Lack of TrkA expression and its transcriptional repression by Sp3. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(46):16795-16800

国际眼科杂志中文版(IES)近5年影响因子趋势图

