

第二只眼行白内障手术时疼痛增加的炎性细胞因子研究进展

张 凤, 聂黎黎, 赵梅生

作者单位: (130041) 中国吉林省长春市, 吉林大学第二医院眼科中心

作者简介: 张凤, 吉林大学在读硕士研究生, 研究方向: 白内障。

通讯作者: 赵梅生, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向:

白内障. zhaoms1961@sina.com

收稿日期: 2016-09-25 修回日期: 2016-12-23

Inflammatory cytokines research progress on the increase of pain during the second-eye cataract surgery

Feng Zhang, Li-Li Nie, Mei-Sheng Zhao

Department of Ophthalmology, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, Jilin Province, China

Correspondence to: Mei-Sheng Zhao. Department of Ophthalmology, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, Jilin Province, China. zhaoms1961@sina.com

Received: 2016-09-25 Accepted: 2016-12-23

Abstract

• In the field of cataract, there is such a widespread phenomenon: the majority of patients have complained that the second-eye phacoemulsification is often more painful than the first-eye surgery. Recent studies on this phenomenon have found that after cataract surgery in the first eye, in the second-eye aqueous humor there is a high expression of cytokines which is monocyte chemotactic factor-1. It is the focus of the present study to analyze the mechanism of the increase of pain in the second eye with cataract surgery from the molecular level. Monocyte chemotactic factor - 1 (monocyte chemoattractant protein, MCP-1) which is considered to be a new member of the family of pain, is an important factor resulting in pain, and its specific receptor CCR2 binding exerts its biological activity. This is a review of the inflammatory cytokine research progress on the increase of pain during the second-eye cataract surgery.

• KEYWORDS: monocyte chemotactic factor - 1; the second eye; pain; cataract

Citation: Zhang F, Nie LL, Zhao MS. Inflammatory cytokines research progress on the increase of pain during the second-eye cataract surgery. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2017;17(2):247-250

摘要

在白内障领域, 有这样一个普遍的现象: 多数患者都抱怨

第二只眼行白内障手术时比第一只眼要疼一些。对该现象的新近研究发现, 第一只眼睛行白内障手术后, 在第二只眼房水中存在高表达的一种细胞因子即单核细胞趋化因子-1。从分子水平分析第二只眼行白内障手术时疼痛增加的机制, 是现今研究的热点, 单核细胞趋化因子-1 (monocyte chemoattractant protein, MCP-1), 被认为是疼痛家族的一个新成员, 是一个重要的导致疼痛发生的因子, 与其特异性受体 CCR2 结合发挥其生物学活性。本文就第二只眼行白内障手术时疼痛增加的炎性细胞因子研究进展做一综述。

关键词: 单核细胞趋化因子-1; 第二只眼; 疼痛; 白内障

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.2.13

引用: 张凤, 聂黎黎, 赵梅生. 第二只眼行白内障手术时疼痛增加的炎性细胞因子研究进展. *国际眼科杂志* 2017;17(2):247-250

0 引言

白内障是全球第一位致盲性眼病, 约占 46%^[1], 70 岁以上的老年人中约 90% 有不同程度的白内障^[2], 手术是其主要的治疗手段。眼科手术有一个微妙的特性即对称性, 如屈光手术、青光眼手术及白内障手术, 多数为双眼手术, 手术步骤存在高度的重复性, 理论上讲在分别行双眼手术治疗时患者感知的疼痛及不舒适应该是一致的^[3]。但是, 我们注意到在白内障领域, 有这样一个普遍的现象: 多数患者都抱怨第二只眼行白内障手术时比第一只眼手术时要疼一些^[4-8]。这一现象受到了眼科医生的关注, 本文将对这一现象从分子水平的研究现状做一综述。

疼痛是一种由于机体实际存在或潜在的组织损伤所引起的或相关联的不愉快感觉和情感体验, 被普遍认为是一种多为过程, 涉及生理、情感和知觉整合, 是在个人遇到组织损伤刺激时的一种生存自卫的初级功能。疼痛被认为是与炎症密切相关的^[9-10], 参与调整炎症反应的细胞因子可直接激活相应的受体引起疼痛发生, 疼痛相关的炎症细胞因子其中包含组织损伤产生的化学因子如活性氧物质、激肽类及前列腺烷类, 感觉神经末梢分泌的炎症介质如 P 物质和神经激肽 A, 免疫细胞释放的细胞因子如 IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 TNF- α , 以及目前研究比较热门的趋化因子如单核细胞趋化因子-1, 这些因子能直接或间接的致敏中小型神经元的高阈值无髓 C 纤维及 A δ 纤维等痛觉感受器, 从而改变感觉神经传入纤维膜离子通道的通透性和膜兴奋性, 产生向中枢传导的神经冲动, 经脊髓上行传导束传导至丘脑和大脑皮层, 这些信号在中枢进行整合进而形成痛觉。

目前, 在白内障领域, 有这样一个普遍的现象, 多数患者都抱怨第二只眼行白内障手术时比第一只眼要疼一些。

与第一只眼行白内障手术时的疼痛程度相比,第二只眼行白内障手术时疼痛增加的机制可能与下列因素有关^[6]:(1)从生理学的角度分析,第一只眼行白内障手术后,引起了交感样葡萄膜炎,导致第二只眼睛对疼痛刺激更加敏感;(2)从药理学的角度分析,在第一只眼行白内障手术期间,暴露于镇痛和镇静药物,导致其对药物产生了耐受,以至于在第二只眼手术期间对药物的反应减弱;(3)从心理学的角度分析,在第二只眼行白内障手术时,患者没有保持如同第一只眼手术时的紧张程度,反而更关注手术的舒适程度,以至在手术时患者感知的疼痛增加。以前由于技术上的不足,很难去量化可能存在的前房亚临床炎症反应,往往侧重于主观心理机制进行分析。目前国外研究显示,通过现代分子生物学技术,可以检测到一眼白内障术后另一眼前房房水中亚临床炎症状态的变化^[11]。Linda等研究显示将一只眼睛暴露于B型紫外线辐射下可引起双眼眼前节的局部炎症浸润,导致了暴露眼白内障的产生,同时非暴露眼也产生了白内障,推测暴露眼的炎症状态可能诱发了非暴露眼的炎症浸润^[12]。最近一项研究显示^[11],第一只眼行白内障手术后,在第二只眼房水中检测到了一种细胞因子即单核细胞趋化因子-1有显著的升高,推测一眼白内障术后可能引起了另一眼的交感性葡萄膜炎即所谓的白内障术后交感样葡萄膜炎,表明一眼行白内障手术后,激发了另一眼的炎症反应,这些结果有助于我们从分子生物学的角度去分析第二只眼行白内障手术时疼痛增加的原因。

1 MCP-1 的性质

单核细胞趋化因子-1(monocyte chemoattractant protein, MCP-1),是一种疼痛相关的炎症趋化因子,其特异性受体为CCR2,属于G蛋白偶联受体家族中的一员。趋化因子作为一种分泌型功能相关性的低分子量蛋白质(8~10kD),被命名为趋化因子是因为其能趋化白细胞并具有细胞因子样活性^[13]。根据氨基末端恒定的半胱氨酸的数量和空间位置,可将趋化因子分为四种亚家族:CC, CXC, XC和CX3C亚家族^[14-16]。CC亚家族是其中最大的亚家族。MCP-1作为CC亚家族趋化因子中的一员,对多种细胞具有趋化和激活的双重作用^[17-18],可以特异性的募集单核细胞到炎症、感染、创伤、毒素暴露以及组织缺血位点。外周神经系统损伤后产生的MCP-1具有多种功能:(1)趋化表达CCR2的白细胞迁移至外周神经和/或神经节损伤部位;(2)MCP-1由神经元释放,它可通过自身分泌或旁分泌方式减轻神经元兴奋膜电位阈值或直接刺激表达CCR2的伤害性神经元引起疼痛的发生^[19]。趋化因子可能参与疼痛的发生是近来痛觉领域研究的一个新的热点。

2 MCP-1/CCR2 信号系统与疼痛

MCP-1属于CC亚家族趋化因子中的一员,被认为是疼痛家族的一个新成员,是一个重要的导致疼痛发生的因子^[20]。组织损伤后可以导致伤害性感受系统出现两种反应:外周敏感化(peripheral sensitization)和中枢敏感化(central sensitization),两者构成了疼痛的产生及维持。外周敏化是由初级传入神经纤维的变化引起的,即将暴露于炎症介质环境下的小直径高阈值无髓C纤维及A δ 纤维等痛觉感受神经元激活。外周敏化的特点表现为对刺激反应阈值的下降、对阈上刺激反应增强、自主活动增强、感受野(刺激可诱发传入神经纤维动作电位的区域)的扩

大。中枢敏化是提高中枢神经系统痛觉神经元的兴奋性,即疼痛信息在脊髓后角处与第二级中继神经元之间突触传递效能的增强^[21]。现有的研究成果表明MCP-1/CCR2信号系统在疼痛过程中起着非常重要的作用。MCP-1作为趋化因子家族中的一员,与一个具有七次跨膜活性结构的G蛋白偶联受体相结合并发挥其生物学效应。疼痛发生的过程主要是外周痛觉神经元敏感化的过程,痛觉神经元在病理过程中可塑性的变化主要表现为对伤害性刺激反应的增强(痛觉增敏, hyperalgesia)和对正常非伤害性刺激产生的疼痛反应(痛觉异常, allodynia)。背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)是外周疼痛感受神经元胞体所在位置,是外周敏化发生的主要部位^[22]。DRG中初级传入感觉神经元可表达多种类型的趋化受体^[23-25],其活化可引起强烈的神经元兴奋和疼痛反应^[24]。因而这种受体对应的趋化因子配体在这个过程中起着关键性作用。现有的假说认为,参与调控炎症反应的趋化因子可直接刺激相应的受体引起疼痛发生。痛觉神经元上电压门控的钠通道和钾通道是决定神经元兴奋性的主要离子通道^[26-27]。Cattaruzza等^[28]的研究发现MCP-1能够通过提高对河豚毒素敏感(tetrodotoxin-sensitive, TTX-S)的钠电流的幅度,来降低TTX-S钠电流的激活电压,从而增强DRG痛觉神经元的兴奋性。在体外检测DRG神经元中MCP-1信号的电生理作用时发现MCP-1对正常感觉神经元无兴奋作用,但对经受过慢性压迫背根神经节的感觉神经元具较强兴奋作用^[29]。

在2008年的全美神经科学大会期间,趋化因子作为神经调质参与病理性疼痛中枢敏感化过程的新概念被提出来^[30]。在中枢神经系统中,脊髓后角是处理痛觉信号的初级中枢,来自外周的痛觉信号与来自大脑皮质、丘脑等高级中枢的痛觉调控信号都要在此进行换元,经过综合分析处理后再分别进行上行和下行的信号传递。痛觉信号在脊髓后角的分析处理是整个神经系统中控制痛觉信号的重要环节。目前,电生理学研究已经证实组织损伤能导致脊髓中枢敏感化。MCP-1不仅可以增强外周痛觉神经元的功能,还可以通过提高自发兴奋性突触后电流(spontaneous excitatory postsynaptic currents, sEPSCs)的频率和幅度,并降低自发抑制性突触后电流(spontaneous inhibitory postsynaptic currents, sIPSCs)的频率和幅度,从而增强痛觉信号在脊髓后角胶状质层神经元中传递的效能,导致中枢敏感化的产生。

在脊柱狭窄模型中检测到趋化因子受体CCR2在破坏的DRG和邻近未破坏的DRG中其表达水平平均被上调。慢性压迫背根神经节损伤后引起DRG中MCP-1及其受体CCR2的表达量提高,DRG神经元上调表达的CCR2,在MCP-1作用激活后可通过增强辣椒素受体(transient receptor potential vanilloid subfamily member, TRPV1)的功能,使痛觉神经元的兴奋性提高,从而参与痛觉过敏的产生^[31]。MCP-1及其受体CCR2在周围神经系统中的表达量显著提高,MCP-1可以增强DRG中痛觉感受神经元的兴奋性^[32-33]。MCP-1/CCR2信号系统对于外周DRG痛觉神经元的敏感化(外周敏感化)和中枢脊髓后角胶状质层神经元突触传递效能的提高(中枢敏感化)都有重要的调节作用。

3 MCP-1 在眼部疾病的临床意义

有文献报道,正常眼部房水中检测到了MCP-1分子,

其由虹膜及葡萄膜组织持续低分泌产生,行白内障手术后,在房水中检测到了高浓度的 MCP-1 分子,在术后 30、90d,在兔眼的前房组织如角膜、睫状体、虹膜及晶状体囊袋有高表达的 MCP-1 mRNA 分子,在术后 90d 晶状体囊袋的表达远超过术后 30d 的表达,推测高浓度的 MCP-1 分子主要来源于后囊膜的增殖晶状体上皮细胞^[34]。白内障术后引起黄斑水肿可能与术后 MCP-1 显著升高有关联^[35-36]。MCP-1 是众所周知的募集和激活炎症细胞及促进组织愈合的分子^[37],Inoue 等^[38]的研究发现 MCP-1 的分泌量可以作为小梁切除术效果的预后评估,推测 MCP-1 可能是加速滤过手术后瘢痕愈合的关键因子。国内一项研究显示高度近视性白内障患者前房内有高表达的 MCP-1 分子,这表明高度近视并发性白内障前房可能处于一种炎症状态,与术后出现的炎症相关的并发症如纤维囊袋收缩综合征的发生有关联^[39]。Jiang 等^[40]的研究发现第二只眼睛行白内障手术时房水中的 MCP-1 表达水平与疼痛的程度呈正相关。MCP-1 可能是交感眼状态的一种生物标记,其中一个最著名的交感眼状态是交感性眼炎,一种双侧弥漫性肉芽肿性葡萄膜炎,系一眼内眼手术或穿通性外伤后发生葡萄膜炎,继而另一眼也发生同样的葡萄膜炎的疾病。最近研究发现,在第一只眼睛行白内障手术后对侧眼房水中检测到了明显升高的 MCP-1 分子,可能表明手术后引起了侧眼的一种交感样眼炎^[10]。

4 MCP-1 研究展望

随着研究的深入,相比于第一只眼行白内障手术时疼痛程度,MCP-1 与第二只眼行白内障手术时疼痛增加可能存在相关性。随着现代分子生物学技术的不断更新,趋化因子可能参与疼痛的发生是近来痛觉领域研究的一个新的热点,MCP-1 作为一种疼痛相关的炎症趋化因子,大量的研究结果已显示 MCP-1/CCR2 信号系统在疼痛过程中起着重要的作用。然而,在眼科界研究中 MCP-1 与在第二只眼行白内障手术时疼痛增加是否起到重要作用,尚需进一步的研究论证。

参考文献

- 葛坚,王宁利. 眼科学. 第 3 版. 北京:人民卫生出版社 2015: 220-245
- 刘冬梅,毕宏生. 伴有老年性黄斑变性患者白内障手术研究进展. 中国实用眼科杂志 2013;31(11):1379-1382
- Bardocci A, Ciucci F, Lofoco G, et al. Pain during second eye cataract surgery under topical anesthesia; an intraindividual study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249(10):1511-1514
- Hari-Kovacs A, Lovas P, Facska A, et al. Is second eye phacoemulsification really more painful? *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124(15-16):516-519
- Tan CS, Fam HB, Heng WJ, et al. Analgesic effect of supplemental intracameral lidocaine during phacoemulsification under topical anaesthesia; a randomised controlled trial. *Br J Ophthalmol* 2011; 95(6):837-841
- Ursea R, Feng MT, Zhou M, et al. Pain perception in sequential cataract surgery; comparison of first and second procedures. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(6):1009-1014
- Mowatt L, Youseff E, Langford M. Anaesthesia for phacoemulsification surgery; is it as comfortable as we think? *J Perioper Pract* 2010;20(1):30-33
- Sharma NS, Ooi JL, Figueira EC, et al. Patient perceptions of second eye clear corneal cataract surgery using assisted topical anaesthesia. *Eye (Lond)* 2008;22(4):547-550
- Rajpal RK, Roel L, Siou-Mermet R, et al. Efficacy and safety of

- loteprednol etabonate 0.5% gel in the treatment of ocular inflammation and pain after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39(2):158-167
- Strong JA, Xie W, Coyle DE, et al. Microarray analysis of rat sensory ganglia after local inflammation implicates novel cytokines in pain. *PLoS One* 2012;7(7):e40779
- Zhu XJ, Wolff D, Zhang KK, et al. Molecular inflammation in the contralateral eye after cataract surgery in the first eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(9):5566-5573
- Meyer LM, Lofgren S, Holz FG, et al. Bilateral cataract induced by unilateral UVR-B exposure-evidence for an inflammatory response. *Acta Ophthalmol* 2013;91(3):236-242
- Asensio VC, Campbell IL. Chemokines in the CNS: plurifunctional receptors in diverse states. *Trends Neurosci* 1999;22(11):504-512
- Luster AD. Chemokines - chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 1998;338(7):436-445
- Bajetto A, Bonavia R, Barbero S, et al. Glial and neuronal cells express functional chemokine receptor CXCR4 and its natural ligand stromal cell-derived factor 1. *J Neurochem* 1999;73(6):2348-2357
- Laing KJ, Secombes CJ. Chemokines. *Dev Comp Immunol* 2004; 28(5):443-460
- Ubogu EE, Cossoy MB, Ransohoff RM. The expression and function of chemokines involved in CNS inflammation. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27(1):48-55
- Savarin - Vuillat C, Ransohoff RM. Chemokines and chemokine receptors in neurological disease: raise, retain, or reduce. *Neurotherapeutics* 2007;4(4):590-601
- 奚正德,胡峻熊. 趋化因子和神经病理性疼痛. 中国神经免疫学和神经病学杂志 2008;15(4):297-300
- Kuang Y, Wu Y, Jiang H, et al. Selective G protein coupling by C-C chemokine receptors. *J Biol Chem* 1996;271(8):3975-3978
- Kawasaki Y, Zhang L, Cheng JK, et al. Cytokine mechanisms of central sensitization; distinct and overlapping role of interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in regulating synaptic and neuronal activity in the superficial cord. *J Neurosci* 2008;28(20): 5189-5194
- Bhangoo SK, Ripsch MS, Buchanan DJ, et al. Increased chemokine signaling in a model of HIV1-associated peripheral neuropathy. *Mol Pain* 2009;5(8):48
- Oh SB, Tran PB, Gillard SE, et al. Chemokines and glycoprotein120 produce pain hypersensitivity by directly exciting primary nociceptive neurons. *J Neuro Sci* 2001;21(14):5027-5035
- Qin X, Wan Y, Wang X. CCL2 and CXCL1 trigger calcitonin gene-related peptide release by exciting primary nociceptive neurons. *J Neuro Sci Res* 2005;82(1):51-62
- Zhang N, Inan S, Cowan A, et al. A proinflammatory chemokine, CCL3, sensitizes the heat- and capsaicin-gated channel TRPV1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(12):4536-4541
- Jung H, Toth PT, White FA, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 functions as a neuromodulator in dorsal root ganglia neurons. *J Neurochem* 2008;104(1):254-263
- Sun JH, Yang B, Donnelly DF, et al. MCP-1 enhances excitability of nociceptive neurons in chronically compressed dorsal root ganglia. *J Neurophysiol* 2006;96(5):2189-2199
- Cattaruzza M, Schafer K, Hecker M. Cytokine-induced Down-regulation of zfp1/Splicing Factor-1 Promotes Smooth Muscle Cell Proliferation. *J Biol Chem* 2002;277(8):6582-6589
- White FA, Sun J, Waters SM, et al. Excitatory monocyte chemoattractant protein-1 signaling is up-regulated in sensory neurons after chronic compression of the dorsal root ganglion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(39):14092-14097
- Youn DH, Wang H, Jeong SJ. Exogenous tumor necrosis factor-alpha

rapidly alters synaptic and sensory transmission in the adult rat spinal cord dorsal horn. *J Neurosci Res* 2008;86(13):2867-2875
31 Wang CH, Zou LJ, Zhang YL, et al. The excitatory effects of the chemokine CCL2 on DRG somata are greater after an injury of the ganglion than after an injury of thespina-1 or peripheral nerve. *Neurosci Lett* 2010;475(1):48-52
32 Southall MD, Li T, Gharibova LS, et al. Activation of epiderma-1 vanilloid Receptor induces release of proinflammatory mediators in human keratinocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;304(1):217-222
33 Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, et al. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain producing stimuli. *Neuron* 1998;21(3):531-540
34 Kawai M, Inoue T, Inatani M, et al. Elevated Levels of Monocyte Chemoattractant Protein-1 in the Aqueous Humor after Phacoemulsification. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(13):7951-7960
35 Dong N, Xu B, Wang B, et al. Aqueous cytokines as predictors of

macular edema in patients with diabetes following uncomplicated phacoemulsification cataract surgery. *Biomed Res Int* 2015;2015:126984
36 Chu L, Wang B, Xu B, et al. Aqueous cytokines as predictors of macular edema in non-diabetic patients following uncomplicated phacoemulsification cataract surgery. *Mol Vis* 2013;19(11):2418-2425
37 DiPietro LA, Burdick M, Low QE, et al. MIP-1alpha as a critical macrophage chemoattractant in murine wound repair. *J Clin Invest* 1998;101(8):1693-1698
38 Inoue T, Kawaji T, Tanihara H. Monocyte chemotactic protein-1 level in the aqueous humor as a prognostic factor for the outcome of trabeculectomy. *Clin Experiment Ophthalmol* 2014;42(4):334-341
39 Zhu X, Zhang K, He W, et al. Proinflammatory status in the aqueous humor of high myopic cataract eyes. *Exp Eye Res* 2016;142(3):13-18
40 Jiang L, Zhang K, He W, et al. Perceived pain during cataract surgery with topical anesthesia: a comparison between first-eye and second-eye surgery. *J Ophthalmol* 2015;2015:383456

第三届华夏眼科国际论坛暨第六届国际葡萄膜炎会议

征文通知(第一轮)

由厦门眼科中心主办,眼免疫学组参与的第三届华夏眼科国际论坛暨第六届国际葡萄膜炎会议将于2017年4月1-2日在美丽的滨海城市—厦门召开。

会议已邀请到多位从事葡萄膜炎临床工作与眼免疫相关基础研究的国际著名专家及国内不同专业的知名专家,就眼科发展的新技术、新知识、新经验,以及对葡萄膜炎相关疾病的临床、基础和流行病学研究等方面进行专题讲授,将为参会代表搭建一个广泛、深入、富有成效的学术交流平台,共同推动我国眼科学和葡萄膜炎研究的发展。参加此次会议均有国家级医学继续教育学分,会议组委会欢迎全国眼科医师报名参会及踊跃投稿。

1. 征文截稿日期:2017年3月10日。

2. 征文内容:眼科相关的基础及临床研究,眼科管理、科研和教学方法,以及各种类型葡萄膜炎、眼内炎症、手术后所至炎症反应及眼免疫相关的临床及基础研究论文或经验体会。

3. 征文要求:凡报送参加大会交流的论文,均须提交中、英文摘要一份(包括目的、方法、结果、结论及关键词,论文要求未在国内公开发行的刊物上发表,摘要字数不超过500字,请注明文章题目、作者姓名及单位、详细地址、邮编、联系电话及E-mail地址等内容)。

4. 投稿方式:发送摘要至邮箱 uveitis2017@163.com。

5. 联系方式:

地址:厦门国际会议展览中心(暂定) 邮编:361000

E-mail:uveitis2017@163.com

联系人:谭笑 13883590536 修老师 13696950722

第三届华夏眼科国际论坛暨第六届国际葡萄膜炎会议会务组

2016年11月23日