维普资讯 http://www.cqvip.com

24 145-148
R771.105
R392.3

眼部免疫性疾病与细胞因子

第二医院 白 晋 综述 陈国民 陈公洁 审校

眼部免疫性疾病
眼病，细胞因子，治疗

中图分类号 R392

1 细胞因子的定义及其与眼部免疫性疾病的关系

细胞因子是一类传递细胞信息的多肽。这些多肽包括各种白细胞介素（IL）、肿瘤坏死因子（TNF）、各种生长因子（GFS）和干扰素（I FN）等[1]。细胞因子可对临近细胞发挥作用，也可通过体液循环对远位的靶细胞传递信息，以及通过自分泌反馈于产生细胞细子的自身细胞。细胞因子的网络调节平衡功能功维持机体的稳定性极为重要，如调节功能异常，其病理生理效应则以炎症损伤为主要特征。

下面是几种与眼免疫病理反应明确有关的眼科疾病：

1.1 角膜移植排斥反应，它是淋巴细胞通过角膜的新生血管以及房水进入移植角膜片的上皮层，间质层和内皮层继而出现细胞介导的迟发超敏反应[4]。遭受排斥反应的移植片通过特异和非特异性免疫机制而破坏。IL－1激活T辅助细胞（C D_4^+）产生IL－2[5]. 释放的IL－2导致细胞毒性T细胞前体转化成$CD8^+$T细胞，这种细胞可直接造成携带外源性I类抗原细胞的破坏。在排斥反应期间房水中可检查到这两种细胞的存在。表明细胞因子在角膜移植反应中的重要作用。

1.2 晶体过敏性眼内炎（PE），实验证明PE是由于正常识别晶体蛋白为自身蛋白的功能紊乱所致，是一个免疫复合物疾病，血管内皮和视网膜色素上皮在其发病机制中起着重要作用[6]，抑制其抗原抗体结合，就可控制免疫复合物形成。抗嗜中性粒细胞的膜抗原CD11／CD18的单克隆抗体以及抗内皮细胞的selectinELAM－1的抗体可明显抑制嗜中性粒细胞的汇集，阻止炎性细胞因子的释放，在实验性PE中有较强的抗炎作用。视网膜色素上皮是急性炎症中自由基的来源之一。自由基刺激粘连分子的表达，粘连分子是促进局部炎症反应的一类细胞因子。某些

4. Weeks D A et al. Arch pathol Lab Med 1989: 113:113
5. Tsuneyoshi M et al. Virchow Arch A 1987: 411:509
6. Cattam M G et al. virchow Arch A 1992;420: 459
7. Weeks D A et al. Am J Surg path 1991:15: 1042
8. Kodet R et al. Am J Surg pathol 1991:15:257
9. Chase D & R Enzinger F M. Am J Surg path 1885:9:241
10. perrone T et al. Am J Sung pathol 1989:13: 848
11. Molenaar W M et al. Hum pathol 1989:20: 347
12. Matias C. et al. Histopathol 1990;17:576
13. Tsuneyoshi M. et al. Hum pathol 1985:16:1235
14. Dervan D A at al. Histopathol 1987:11:183

（收稿日期 1994－04－05）

维普资讯 http://www.cqvip.com

细胞因子如：TNF、IL－1 等也为炎性刺激物，明显地增强视网膜色素上皮对自由基的产生[6]。因此用某些特异性细胞因子（抗 TNF）单克隆抗体，IL－1ra）阻断或抑制炎性细胞因子的产生或效应对治疗 PE 是有积极意义的。

1.3 急性葡萄膜炎，家兔葡萄膜炎实验模型表明：IL－1α 和 β 是在炎症过程中起主要作用的多肽[7]。IL－1 对炎症细胞有趋化作用，并激化血管内皮系统，在炎症反应中起着主要的作用。它直接改变血管的渗透性，导致葡萄膜炎的发生。IL－1 主要由单核细胞或区噬细胞产生，也可由成纤维细胞、角膜上皮细胞、神经胶质细胞、B 细胞、角质细胞等产生。因此，通过其它生物活性因子阻断 IL－1 的产生，抑制其作用，就可以减轻葡萄膜炎的局部炎症。

1.4 交感性眼炎　交感性眼炎是以细胞免疫为主并有抗体参与的自身免疫性疾病。通过单克隆抗体技术及免疫病理超微结构的证明：自身抗体可能是释放的色素隐蔽抗原以及具有有类似抗原成分的视网膜感光细胞、色素上皮以及脱离脉络膜色素细胞等在感染的情况下构象改变为“异己”，进而激活免疫细胞产生一系列免疫应答及病理损害。利用单克隆抗体技术检测病人的血淋巴细胞对视网膜色素及晶体抗原的致敏程度，有 20％－－50％的病人对黑色素和色素膜视网膜抗原致敏[4]。另可检测到血清抗视网膜，抗色素膜及抗晶体抗体。免疫组化方法可进行抗原体复合物的定位。

1.5 青光眼滤过术的失败，青光眼滤过术后，纤维细胞的增殖和胶原的产生被认为是青光眼滤过性手术失败的主要机理。伤口一旦发生，则会出现一系列的反应致使成纤维细胞活化，动物实验发现，青光眼滤过术后大约 3 至 6 天，来自伤口边缘、巩膜表层和结膜下的成纤维细胞呈现极度增殖并向周围移动，最后血管退化。成纤维细胞消退，在原切口处留下一层胶原性瘢痕。这些病理变化都是在入侵炎性细胞释放的细胞因子的作用下完成的[8]。如 PDGF 可刺激成纤维细胞胶原酶的产生的收缩，从而导致基质重建。转化生长因子－β（TGF－β）时可引起成纤维细胞快速活化产生胶原并诱导肉芽组织形成，刺激成纤维细胞收缩。FGF 以 aFGF 和 bF GF 两种形式存在，它能刺激所有细胞参与伤口修复并调控基质和肉芽组织的产生。对肉芽组织有趋化作用，并能诱发成纤维细胞产生胶原酶。EGF 与 TGF－β 同源，它由血小板释放，对成纤维细胞和肉芽组织也有趋化作用，并能刺激纤维细胞增殖。IL－1 能促进成纤维细胞增殖，刺激成纤维细胞产生葡萄糖胺聚糖，抑制成纤维细胞收缩和胶原合成。TNF 也能刺激成纤维细胞增殖，调节成纤维细胞外基质的降解，诱导成纤维细胞移入胶原内，抑制成纤维细胞胶原的形成并增加胶原酶的产生。

1.6 增殖性糖尿病性视网膜病变（PDR）：IGF Ⅰ（胰岛素样生长因子）或生长调节素 C（Somatomedin C）是与胰岛素结构相关的多肽类有丝分裂素。有报导发现胰岛素：IGF－Ⅰ、IGF－Ⅱ受体存在于视网膜毛细血管内皮细胞和周细胞上。IGF 可能是生长激素影响 PDR 发病机理的一个效应分子。据报导胰岛素依赖型糖尿病患者血清 IGF－Ⅰ含量增高可很快加速视网膜病变的进展。进而使已缺血视网膜新生血管形成增加[9]。FGF 在新生血管形成中也有重要作用。

1.7 其它一些眼部疾病：如早产儿视网膜病变、白内障、黄斑病变及青光眼的病理过程，也与细胞因子有密切关系。

2. 细胞因子在眼科疾病治疗上的前景

细胞因子在机体无处不在，其生物学功

维普资讯 http://www.cqvip.com

能极为广泛，采用药物治疗手段调节相关细胞因子的平衡，使其向疾病治疗有利方向发展是一项眼科学治疗新技术。如：在眼部可利用某些生物活性物质（例如：decorin）来抑制TGF－β[1]. 从而减轻增殖性玻璃体视网膜病变。而以高浓度的TGF－β注射入玻璃体内可促进全层黄斑裂孔的愈合[1]。高浓度效果较好的原因可能是浓度增加时可促使变性的感光细胞恢复和再生的作用加强[11]。体外培养和体内试验均证实EGF对角膜上皮细胞、实质纤维细胞、内皮细胞均具有促进增生的作用。表时EGF在治疗角膜溃疡、上皮缺损、实质损伤及维持内皮细胞形态和数量上均具有潜在的临床应用价值。目前国外已能应用基因工程生产出EGF[12]. 使之临床应用成为可能。IL－1ra做为LI－1的特异性抑制剂抑制其广泛的生物学效应，在多种炎症性疾病的治疗中发挥作用[13]，如对眼部葡萄膜炎，角膜移植排异，晶体过敏性眼内炎，交感性眼炎等均有潜在的治疗效果。近来有学者报导：采用自身细胞因子为基体的制剂加速或调整眼组织修复治疗[14]。自体细胞因子实质上是刺激患者周边血液细胞获得的自体细胞因子混合物，该免疫肽混合物具有的白细胞介素－1、－2，肿瘤坏死因子及r－干扰素的活性，作用于巨噬细胞、成纤维细胞和嗜中性细胞，能够有效地治疗角膜损伤。

另外，眼内新生血管可引起眼底出血和视力下降。常见原因有糖尿病性视网膜病变与年龄有关的黄斑变性或新生血管性青光眼。目前主要治疗措施为激光光凝。但常使视肉膜功能遭到破坏。有作者报导应用α－干扰素使实验动物的虹膜新生血管消退[15]。它主要抑制胸腺嘧啶核苷的转化和磷酸化，因而抑制DNA合成来干扰细胞增殖。体外实验α－干扰素可抑制新生血管内皮移行，不影响正常的血管内皮。这种选择性作用可能与新生血管内皮表面的受体有关[15]。α2－干扰素可抑制成纤维细胞产生葡萄糖胺聚糖而增加胶原酶的生成[8]。α2b－干扰素在体外能抑制人眼Tenon氏囊的成纤维细胞增殖。由于干扰素能抑制成纤维细胞的趋化、增殖和胶原的产生，它对眼部纤维瘢痕化的治疗尤其是青光眼滤过术后滤过口纤维瘢痕化的防治将是会有益的。

但细胞因子的生物效应有其双重性，如TGF－β在组织培养中既可诱导又可抑制细胞生长，其效应取决于靶细胞类型和细胞因子的浓度。TGF－β参与伤口愈合的纤维化可能会影响角膜预后的透明度。高浓度的TGF－β注入到玻璃体内可引起增殖性玻璃视网膜病变。导致继发性视网膜脱离。但TGF－β又是一种强有力的损伤修复刺激因子，局部注射TGF－β可促进全层黄斑裂孔的愈合。LI－1同样具有这种类似的双重作用，它有诱发角膜新生血管的作用，导致角膜透明度下降即角膜移植失败。但其对平滑肌细胞和成纤维细胞有一定程度的促生长作用[10]。因此需合理应用，调节细胞因子间平衡。

细胞因子网络是一庞大复杂体系，具有无穷的连锁与反馈作用并引起相应的一系列生物学效应。目前现代技术已能生产重组多种细胞因子，研究各种眼病中多类细胞因子的效应，对今后眼科疾病的治疗有重要的意义。

参考文献

1,Rosenbaum JT1 Invest Ophtalmol vis sci. 1993;34(8):2389

2. Gurinder singh:Am J Ophthalmol 1987:103:802

3. David BenEzra Itzhak Hemo, Genia Maftzir: In Vivo Angiogenic Activity of Inter Leukins Arch Ophthalmo 1990;4:573

维普资讯 http://www.cqvip.com

静脉病皮肤营养障碍的病因及发病机理

第一医院血管外科研究室 乔正荣 综述 时 德 审校

中图分类号 654.3

下肢静脉功能不全是常见病，发病率为20%～40%，其皮肤营养障碍占2%～5%，静脉性溃疡占1.5%，是动脉病的10倍，严重危害人民健康[1-3]，对静脉病皮肤营养障碍的发病机理，各家有不同的观点，本文就国内外文献报告进行综述，旨在对其病因及发病机理有较全面的认识，为深入研究皮肤营养障碍和改进治疗方法提供理论依据。

1. 静脉血流动力学异常

慢性静脉功能不全（chronic venous insufficiency. CVI）即慢性郁血综合征，以小腿下部为主，皮肤营养障碍表现为水肿、硬化、皮炎、色素沉着和溃疡形成。发病机理与静脉血流动力学异常密切相关。Alam等[4,5]报告，原发性大隐静脉曲张若伴皮肤营养障碍与单纯静脉 曲张比较，静脉排出容积增加（分别为1.39±0.67和1.06±0.59ml／dl，$p<0.05$ 静脉回复时间（Venous Refill TIme. VRT）明显缩短（1／2VRT分别是4.0±2.2秒和6.6±4.4秒，$P<0.001$）. lees等[6]应用彩色多谱勒超声成像检查98例有皮肤病变的肢体，静脉返流原因57%为浅静脉功能不全，39%深静脉功能不全（其中36%合并浅静脉 功能不全），2%单纯踝周穿通支不全，2%无静脉返流。其原因是下肢深静脉近端血柱重力作用增强时，逆向高压首先破坏软弱的隐股静脉瓣，造成下肢浅静脉高压，继而曲张，肢体远端血池增大，同时，部份血液经功能不全的隐股瓣倒流入大隐静脉，通过小腿交通支流入深静脉，形成肢体的局部循环，孙建民等报道[7]，隐股静脉瓣强度最差，仅能抗拒逆向压力180～260mmHg. 远侧诸瓣更差，为100～180mmHg. 而股浅静脉第1对瓣膜最强，为350～420mmHg。因此，浅静脉返流是CVI皮肤病变的基本病理生理和血流动力学改变，此外，深静脉系统功能不全也是导致皮肤营养障碍及溃疡的重要原因，这一观点已为多数学者所接

4. 杨 均，等主编. 眼免疫学 现代眼科手册 人民卫生出版社 1993；11 97
5. Ram BP. Lmmmunology vcH Publishers Inc. 1990：153
6. 孟宪敏 晶体过敏性眼内炎 国外医学眼科分册，1994；1：56
7. Nouri AME. PanayiGS. Goodman SM. Clin Exp Lmmunol. 1984：55：295
8. Mark C. Gillies & Tan Su：Austral New Zeal J Op0thalmol. 1991：19(4)：299
9. Peter Wiedemmann：Surv Ophthalmol. 1992：36(5)：373
10. 李康生，等. 国外医学免疫学分册. 1990；13：57
11. Glaser BM… Ophthalmology 1992；99(7). 1162
12. Koide H. et al：proc Natl Acad Sci USA 1988：85：6237
13. 马大龙. 中国免疫学杂志. 1994；10(1)：61
14. Коеаиодук нв. Вести офтафмоф 1993：109 (3)：8
15. Miller JW. Ophthalmology. 1993：100(1)：9

（收稿日期 1994－05－30）