DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.05.023
第26卷第5期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 5
2004年3月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Mar. 2004

文章编号:1000-5404(2004)05-0429-03

论著

TNF-α、IGF、TGF-α在增殖性玻璃体视网膜疾病中的表达

高 方,王 一,陈少军,刘 勇 (第三军医大学西南医院全军眼科中心,重庆 400038)

提 要:目的 测量TNF-α、IGF、TGF-α在外伤性增殖性玻璃体视网膜病变(TPVR)、增殖性糖尿病视网膜病变(PDR)及由孔源性视网膜脱离引起的增殖性玻璃体视网膜病变(PVR)患者玻璃体液中的含量,探讨这些生长因子与该类疾病的关系及作用。方法 选用放射免疫测定方法,以13例正常人眼为对照,对TPVR、PVR、PDR共50例患者玻璃体中TNF-α、IGF、TGF-α水平进行测定。结果 TPVR、PVR、PDR患者玻璃体中TNF-α和IGF水平均高于对照组($P<0.05$),而且PVR组中TNF-α显著高于其它各组($P<0.05$)。TPVR、PVR、PDR患者玻璃体中TGF-α水平与正常对照组及各组间均无显著差异($P>0.05$)。结论 TNF-α和IGF参与增殖性玻璃体视网膜病变的发生、发展过程。根据目前研究,尚难对TGF-α在PVR PDR、TPVR病中的作用做出评价。

关键词:玻璃体;玻璃体视网膜疾病;放射免疫测定;肿瘤坏死因子-α;胰岛素样生长因子;转化生长因子-α
中图法分类号:R392.11;R774.102;R776.402 文献标识码:A

Radioimmunoassay of TNFα, IGF, and TGFα in proliferative vitreoretinopathy

GAO Fang, WANG Yi, CHEN Shao-jun, LIU Yong (Ophthalmology Research Center, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To measure the levels of tumor necrosis factor-α (TNFα), insulin-like growth factor (IGF), and transforming growth factor-α (TGFα) in the pathogenesis of proliferative vitreoretinopathy (PVR), traumatic proliferative vitreoretinopathy (TPVR), and proliferative diabetic retinopathy (PDR). Methods The levels of TNFα, TGFα, and IGF in vitreous samples taken from 56 patients and 13 normal subjects were determined by radioimmunoassay (RIA). Results The levels of TNFα and IGF in vitreous samples from patients with PVR, TPVR, and PDR increased significantly, as compared with those of the normal controls ($P<0.05$). TNFα levels in vitreous samples from patients with PVR was significantly higher than that in other groups ($P<0.05$). TGFα level in vitreous samples from TPVR, PVR, and PDR were not significantly different from those in the control, and there was no difference in TGFα level between the groups ($P>0.05$). Conclusion TNFα and IGF participate in the pathogenesis of PVR, TPVR, and PDR.

Key words: vitreoretinopathy; radioimmunoassay; tumor necrosis factor-α; insulin-like growth factor; transforming growth factor-α

外伤性增殖性玻璃体视网膜病变(traumatic proliferative vitreoretinopathy, TPVR)、增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)及由孔源性视网膜脱离引起的增殖性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreoretinopathy, PVR)是临床上最常见的3类增殖性玻璃体视网膜疾病,尽管其各自的发病机制不同,但均有血-视网膜屏障的破坏、玻璃体及视网膜增殖性改变,最终导致牵引性视网膜脱离。而生长因子在增殖性玻璃体视网膜疾病中的作用已被人们广泛关注。我们选用放射免疫测定方法对TPVR、PDR、PVR患者玻璃体中肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)、转化生长因子-α(transforming growth factor-α, TGF-α)进行测定,探讨这些生长因子与增殖性玻璃体视网膜疾病中的关系及作用。

1 材料与方法

1.1 试剂来源

TNF-α、IGF、TGF-α放射免疫盒由解放军第301总医院东亚免疫技术研究所提供。

1.2 玻璃体来源与分组

对照眼由我院眼库提供,13例青壮年玻璃体,生前健康、

作者简介:高 方(1959—),女,浙江省杭州市人,硕士,副主任医师,副教授,主要从事玻璃体视网膜疾病的临床与基础方面的研究,发表论文10篇。电话:(023)68754401

收稿日期:2003-07-19,修回日期:2003-10-12

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

死亡后 8 h 内取材。病变眼为我院施玻璃体切割手术患者 50 例 50 眼，男性 35，女性 15，年龄 17～74 岁。分组为：①TPVR 组 17 例，男性 16 例、女性 1 例（穿通伤 11 例，非穿通伤 6 例）。②PVR 组 27 例，男性 18 例、女性 9 例（其中 PVR-b 级 6 例、PVR-c 级 8 例、PVR-d 级 6 例、二次玻切 7 例；分级按 1983 年国际视网膜命名委员会的诊断标准）。③PDR 组 6 例，男性 1 例、女性 5 例（其中 Ⅴ期 2 例，Ⅵ期 4 例；分期按中华医学会眼底病学组 1984 年制定的糖尿病眼底病变的诊断标准）。

1.3 玻璃体样本采取

按常规施玻璃体切割手术安置眼内灌注管，暂不注水，置玻璃体切割头入玻璃体腔中央切吸玻璃体液 0.3～0.4 ml，开放灌注液维持眼压，样本编号存储－20 ℃冰箱备测。正常玻璃体采取：已钻取角膜后（角膜移植用），用 12 号针头经瞳孔伸入至玻璃体中央，抽取玻璃体 0.4～0.5 ml，编号存储－20 ℃冰箱，备测。

1.4 放射免疫法测定

取样本 100 μl，分别加入 I^{125} 标记的抗 TNF-α、抗 TGF-α（50 μl）、抗 IGF 血清，－4 ℃冷藏 24 h 后加入分离剂 500 μl，室温下混匀 20 min，离心、吸弃上清液，行 γ 计数器检测。

1.5 统计学方法

结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示，采用 t 检验。

2 结果

2.1 TNF-α、TGF-α 在各增殖性玻璃体视网膜疾病玻璃体中的变化

TPVR、PVR、PDR 病各组 TNF-α 的浓度均较对照组明显增高（$P<0.05$）；且 PVR 组明显高于其它各组（$P<0.05$）；其它各组间无显著差异（$P>0.05$）。

TPVR、PVR、PDR 病各组 TGF-α 与对照组比较无明显差异（$P>0.05$），各组间也无显著性差异（$P>0.05$），见表 1。

表 1 放射免疫法测定 TNF-α、TGF-α、IGF 在玻璃体增殖性视网膜疾病玻璃体中的变化（$\bar{x}\pm s$）

Tab 1 Radioimmunoassay of TNFα, IGF, and TGFα in proliferative vitreoretinopathy（$\bar{x}\pm s$）

Group	n	TNF-α (ng/ml)	TGF-α (pg/ml)	IGF (ng/ml)
Normal	13	0.458±0.084	5.406±0.602	0.027±0.011 (n=4)
TPVR	17	2.145±2.660△	5.553±1.084	0.129±0.081△(n=12)
PVR	20	4.149±3.502△*	5.711±1.612	0.137±0.057△(n=13)
PDR	6	1.006±0.240△	5.288±1.600	0.150±0.066△(n=4)

△：$P<0.05$，*vs* normal；*：$P<0.05$，*vs* PVR

2.2 TNF-α、TGF-α 在 TPVR、PVR 组内的玻璃体中的变化

TNF-α 在在 TPVR 分组中，非穿通伤组数值上大于穿通伤组，但统计学上无显著差异（$P>0.05$）；PVR 分组中，二次玻切组较 PVR-B、C、D 组均显著增高（$P<0.05$），PVR-D 组较 PVR-B、C 组显著增高（$P<0.05$）。

TGF-α 在 TPVR、PVR 各分组均与对照组无显著性差异（$P>0.05$），各分组间也无显著差异（$P>0.05$），见表 2。

2.3 IGF 在各增殖性玻璃体视网膜疾病玻璃体中的变化

IGF 在正常玻璃体 30.77% 检出（≥0.05 ng/ml），而 PDR、PVR 及 TPVR 的检出率则分别是 66.7%、65.0% 和 70.59%（各组检出率无显著差异，$P>0.05$），各组检出样品进行比较，PDR、PVR 及 TPVR 玻璃体中 IGF 的浓度均显著高于对照组（$P<0.05$），见表 1。

表 2 TNF-α、TGF-α 表达在 TPVR、PVR 分组的比较（$\bar{x}\pm s$）

Tab 2 Comparison of TNFα, IGF, and TGFα levels in TPVR and PVR groups（$\bar{x}\pm s$）

	Normal (13)	TPVR (n)		PVR (n)			
		Penetrating trauma (11)	Non-peretrating trauma (6)	Grade B (6)	Grade C (8)	Grade D (6)	Recurrent (7)
TNF-α (ng/ml)	0.458±0.084	1.703±2.161	2.855±3.321	3.109±1.959	3.319±3.145	5.500±5.034△	0.882±0.261*
TGF-α (pg/ml)	5.406±0.602	5.442±1.002	5.759±1.295	5.171±0.862	5.441±0.937	6.653±2.518	5.145±0.376

△：$P<0.05$，*vs* PVR grade B and C；*：$P<0.05$ *vs* PVR grade B，C and D

3 讨论

3.1 TNF-α 在增殖性玻璃体视网膜病变中变化及意义

TNF-α 在损伤修复的炎症、增殖及瘢痕化过程中起重要的调控作用。增殖性玻璃体视网膜病变以异常瘢痕愈合的形式而发生在许多视网膜脱离的病程中[1]。病变状态下的玻璃体中 TNF-α 含量有很大的差异。Kauffmann 等[2] 的研究表明 PVR 患者玻璃体中 TNF-α 含量低于 3 pg/ml。而 Doganay 等[3] 发现 PDR 患者的玻璃体中 TNF-α 检出率为 87%，含量 4.0 to 26.4 pg/ml，我们应用放射免疫技术对 PVR、PDR、TPVR 等疾病玻璃体中 TNF-α 的浓度进行了测定，结果表明，3 种增殖性疾病玻璃体中 TNF-α 的浓度均显著高于对照组，提示 TNF-α 参与增殖性玻璃体视网膜病变的病理过程。以往研究显示，TNF-α 可破坏血-视网膜屏障，提高视网膜血管的通透性，促进视网膜色素上皮（retinal pigment epithelium，RPE）细胞的移行和粘附，产生细胞外基质[4]，启动和加速增殖性病变的发展。本研究同时显示，在 PVR 分组中，PVR-D 组玻璃体中 TNF-α 的浓度显著高于 PVR-B、C 组，表明 TNF-α 与 PVR 的严重程度相关，提示 TNF-α 在增殖性玻璃体视网膜疾病中促进细胞的移行和细胞外基质的产生。

3.2 IGF 在增殖性玻璃体视网膜病变中变化及意义

正常状态下，血中的 IGF 无法透过血-视网膜屏障进入眼内。刘世全等[5] 报道球壁各层，尤其是视网膜层中有高 IGF-I mRNA 表达，并稠密分布着 IGF-I 受体，提示视网膜中可能存在着 IGF 的旁分泌和自分泌

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

作用。而且在糖尿病表达更强。因此, 整个眼球可被看作是一个相对封闭、独立结构的 IGF 旁分泌、自分泌系统。Simo 等[6] 的研究发现, PDR 患者玻璃体中 IGF 显著增高。但对 IGF 在其它增殖性视网膜病变中作用则少见报道。本研究对 PVR、PDR、TPVR 疾病玻璃体中 IGF 的浓度进行了测定。结果表明, 正常玻璃体仅 30.77%可检出 IGF, 而 PDR、PVR 及 TPVR 的检出率则分别是 66.7%、65.0%和 70.59%, 将各组检出样品进行比较, 显示 PDR、PVR 及 TPVR 玻璃体中 IGF 的浓度均显著高于对照。

IGF 能使毛细血管内皮细胞及周细胞合成 DNA 能力增加, 并对内皮细胞有明显的趋化作用, 而且使糖尿病视网膜血管内皮细胞释放纤维蛋白溶酶原激活剂[7], 促进新生血管形成, 本研究 PDR 患者玻璃体 IGF 显著增高, 也支持这一结论。而本研究还表明, 虽然 PVR、TPVR 有增殖性病变存在, 但并未见明显新生血管膜发生, 二者玻璃体中 IGF 浓度也显著增高。提示 IGF 除促进新生血管膜形成外, 在增殖性玻璃体视网膜病变过程中还发挥着其他生物效应。

3.3　TGF-α 在增殖性玻璃体视网 膜病变 中变 化及意义

TGF 有 TGF-α 和 TGF-β 两种形式, TGF-β 在增殖性视网膜病变中具有刺激和抑制细胞增殖的双向作用已见报道。但 TGF-α 在增殖性玻璃体视网膜病变中的作用少见报道。

TGF-α 由血小板, 巨噬细胞释放, 与 EGF 竞争相同的受体, 从而发挥相似的生物效应。EGF、IGF、TNF-α 有协同作用。TGF-α 可正向调节 TGF-β 对细胞的增殖作用, 诱导新生血管形成, 增加组织血流量、促进细胞外基质合成及组织修复, 参与增殖性视网膜病变的发展。本研究显示各增殖性玻璃体视网膜病变组玻璃体中 TGF-α 水平与对照组无显著差异, 我们尚难对 TGF-α 在 PVR、PDR、TPVR 中的作用作出结论。

参考文献:

[1] Pastor C J. Proliferative vitreoretinopathy: an overviw[J]. Surv Ophthalmol, 1998, 43(1): 3—18.

[2] Kauffmann D J, van Meurs J C, Mertens D A, *et al*. Cytokines in vitreous humor: interleukin-6 is elevated in proliferative vitreoretinopathy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1994, 35(3): 900—906.

[3] Doganay S, Evereklioglu C, Er H, *et al*. Comparison of serum NO, TNF-alpha, IL-1beta, sIL-2R, IL-6 and IL-8 levels with grades of retinopathy in patients with diabetes mellitus[J]. Eye, 2002, 16(2): 163—170.

[4] Jin M, He S, Worpel V, *et al*. Promotion of adhesion and migration of RPE cells to provisional extracellular matrices by TNF-alpha[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000, 41(13): 4324—4332.

[5] 刘世全, 朱秀安. 胰岛素样生长因子 I 基因在正常及糖尿病鼠眼组织中的表达[J]. 中华眼科杂志, 1995, 31(7): 291—295.

[6] Simo R, Hernandez C, Segura R M, *et al*. Free insulin-like growth factor 1 in the vitreous fluid of diabetic patients with proliferative diabetic retinopathy: a case-control study[J]. Clin Sci (Lond), 2003, 104(3): 223—230.

[7] Jianbo L, Chengya W, Jiawei C, *et al*. The role of IGF-1 gene expression abnormality in pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy[J]. Chin Med Sci J, 2002, 17(4): 204—207.

（编辑　汪勤俭）

（上接 428 页）

帮助, 缩短手术时间, 减少曝光量。

2.1.4　备齐防护设备　　采取各种屏蔽防护措施, 能有效降低操作者受照剂量。靠操作者一侧的床边应挂防护铅帘, 手术床上面配备天吊铅玻璃护屏, 另外常用的如: 铅衣、铅裙、铅眼镜、铅面罩、铅帽、铅围脖、铅手套也尽量备齐, 所有防护用品的铅量不得低于 0.25 mm 铅当量。

2.2　操作人员的防护

手术前, 不直接参与操作的人员应置身于屏蔽的后面, 减少辐射区人员。所有操作室内工作人员均应穿戴好铅衣、铅帽、铅围脖、铅眼镜等, 作好敏感器官及全身的防护。

手术前, 操作者应对所作病人的病情以及其他情况有个详细的了解, 制定一个最佳的手术计划以确保顺利快速地完成。缩短照射时间, 采用短时、多次的透视方法优于连续透视。遇到操作不顺, 应及时更换导管、导丝或导管重新塑形, 必要时果断放弃此项操作[3]。

如需要一般图像的保存时, 可通过透视冻结图像进行保存, 没必要都用采集方式摄片, 减少射线量。能够用控制手柄采集方式摄片的, 就让医生躲避。

2.3　患者的防护

在允许的情况下对患者的性腺和甲状腺也要采取特殊保护措施。

3　提高防护意识

由于现在有一小部分介入医生对射线的防护意识还不强, 致使操作者与患者的辐射防护不能得到保证。因而要定期对介入放射专职和非专职工作者进行专业技术和防护培训, 不断提高他们的专业水平和防护意识。

并应定期体检, 一旦发现身体异常应及时查找原因, 做好放射防护, 必要时避免与 X 线的接触。

关键词: 介入治疗; 放射防护

中图法分类号: R852.7　　文献标识码: B

参考文献:

[1] 陈保成, 张元军, 张志东. 介入治疗对临床操作医生的辐射影响与防护[J]. 中国辐射卫生, 2001, 10(1): 36.

[2] 吕　焱, 李　冰, 杨晓光. 医用介入诊疗 X 射线机辐射场剂量分布特性分析[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2001, 21(4): 268.

（编辑　栾　嘉）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net