DOI:10.16016/j.1000-5404.2000.06.041
第22卷第6期 第三军医大学学报 Vol. 22, No. 6
2000年6月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jun. 2000

文章编号:1000-5404(2000)06-0605-03

综述

玻璃体及生长因子在增殖性玻璃体视网膜病变中作用

The role of vitreous and growth factors in proliferative vitreoretinopathy

高 方 综述,王 一审校 (第三军医大学附属西南医院眼科,重庆 400038)

增殖性玻璃体视网膜病变(Proliferative vitreoretinopathy, PVR)是发生在玻璃体和视网膜严重的难治性致盲眼病,由于其确切病理机制仍不清楚,尽管手术技术的改善以及抗增生药的应用,但仍有高达5%~10%的术后(或治疗后)病人再发PVR[1],它已是当今世界性眼科难题之一。生长因子在PVR的发生、发展中的作用已被肯定,本文就玻璃体、生长因子在PVR形成与发展中的作用作一综述。

1 玻璃体的结构与解剖

玻璃体按其组织结构分为:① 玻璃体界膜:界膜并非真正的玻璃体膜,而是玻璃体最外面浓缩的一个界面,位于皮质层外,以玻璃体基底膜为界分为前界膜和后界膜,玻璃体前界面向前伸延至晶体赤道与晶体后囊相接触,后界膜从玻璃体基底部后方紧贴视网膜表面,向赤道伸至后极。② 玻璃体皮质:与睫状体、视网膜相附着,结构致密,约厚100 μm,由胶原纤维,细胞及纤维间隙的蛋白质和粘多糖组成,在玻璃体基底部(锯齿缘前后3~4 mm区域)和视乳头周围有较紧密连接,尤其是基底部。③中央玻璃体是玻璃体的主体部分,结构相似于皮质,只是胶原密度,细胞数量及透明质酸浓度,均较皮质低或少,越向中央玻璃体粘度越低。

2 玻璃体及玻璃体细胞功能的认识

对于玻璃体,尤其是对玻璃体细胞的正常功能及在PVR中的作用目前了解很少,近年来这方面的研究已被重视,并获得一些新的认识。

2.1 玻璃体及玻璃体细胞对晶体的影响

Banerjee等将兔晶体上皮细胞置于玻璃体液的培养基中,未粘附玻璃体液的晶体上皮细胞其蛋白合成明显增强,而加入冻干玻璃体到培养基中则上皮细胞蛋白合成被抑制。提示正常玻璃体液中可能存有细胞生长抑制因子。Schulz[2]的研究表明大鼠玻璃体中有较多的α_2-巨球蛋白。McAvoy的研究则显示α_2-巨球蛋白可以抑制TGF-β_2诱发晶体上皮细胞发生白内障变化。这些研究表明玻璃体在维持晶体的透明性方面起着重要的作用。

2.2 玻璃体及玻璃体细胞对血管内皮细胞的抑制

玻璃体的血管自胚胎发育起经历了发生、发展与退化消失的过程,而且临床上也注意到,新生血管不长入正常玻璃体,提示玻璃体内有抑制新生血管的物质。Zhu等[3]进行成人和孕16~20周胎儿玻璃体细胞体外培养,并收集培养液制成玻璃体细胞培养基,用其培养血管内皮细胞,结果显示对血管内皮细胞生长有抑制作用,同时还可以引起细胞的变性和死亡,其机制不清。Zhu等还在人胚胎玻璃体血管退化的系列研究中发现,玻璃体细胞呈异型性,可分为二类,Ⅰ型为非血管相关性玻璃体细胞,主要分布在玻璃体皮质和基底部,属单核-巨噬细胞系统。Ⅱ型为血管相关性玻璃体细胞,主要分布在玻璃体血管基质外,与血管内皮细胞的凋亡或死亡相关,属NK样淋巴细胞系统。推测可能通过NK细胞的细胞毒性和抗原递增作用导致血管内皮细胞的凋亡和死亡,使血管退化[4]。这也被认为是新生血管不进入正常玻璃体的原因之一。

2.3 玻璃体及玻璃体细胞对视网膜色素上皮细胞的影响

视网膜色素上皮细胞(RPE)是PVR增殖膜的主要细胞成分,玻璃体及玻璃体细胞在RPE细胞的增生、分化、基因表达中有复杂的调控作用。体外培养RPE细胞,表面覆盖有成型玻璃体时,其上皮细胞样形态仍被保持,加上血清时RPE细胞由六角形变长,具有极性,但仍保持RPE细胞的某些特性。采用玻璃体胶原及透明质酸二种成分,分别进行试验,发现胶原组可致RPE细胞形态学改变,但无明显增殖反应,而透明质酸组则无改变。说明玻璃体胶原对RPE细胞形态学方面有作用。Hunt[5]用正常玻璃体液处理体外培养的RPE细胞,发现RPE细胞表达bFGF明显下降,而bFGF可以抑制玻璃体导致RPE细胞的形态改变。Lazarus[6]研究表明,玻璃体细胞可合成和分泌抑制RPE细胞增殖的细胞因子,部分抑制作用可能为TGF-β所介导,并可被TGF-β抗体所中和。而临床上,PVR患者玻璃体中bFGF和TGF-β浓度显著升高,RPE细胞已发生明显变化,因此,上述研究还难以对临床现象完全解释,仍需进一步研究。

3 PVR玻璃体中细胞生长因子的变化及意义

生长因子是指体内和体外对细胞生长具有促进或抑制作用,介导和调节免疫应答及炎症反应的一类高分子多肽。目前认为,生长因子能调控细胞的趋化和增殖,是伤口修复的必要因子。研究表明,PVR病人玻璃体中生长因子浓度升高,视网膜前膜有生长因子存在和表达。向动物眼内注入含有生长因子的物质,可以建立PVR模型。证明生长因子在PVR形成中有重要作用。

3.1 成纤维细胞生长因子(Fibroblast growth factor, FGF)

FGF广泛分布于人体各种组织细胞中,目前研究最多的是aFGF和bFGF。在眼内视网膜色素上皮细胞(RPE)能合成bFGF,但正常情况下不分泌。体外实验证明,bFGF可刺激RPE

作者简介:高 方(1958-),女,上海市人,主治医师,主要从事眼外伤与视网膜脱离方面的研究。电话:(023)68754000-73083

收稿日期:2000-03-08;修回日期:2000-05-08

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

细胞有丝分裂,促成纤维细胞产生胶原,认为RPE细胞可能是bFGF的重要来源。正常眼视网膜中bFGF是aFGF的四倍[7],其促有丝分裂作用是aFGF的10~100倍,故bFGF的作用与眼组织更为密切相关。PVR增殖膜内及血管内皮细胞有bFGF和bFGF的受体发现[8]。实验证明,bFGF不存在或以极低浓度存在于血清和体液中。

Cassidy等[9]研究,在PVR玻璃体液中bFGF含量增高,但并不与PVR的严重程度呈正相关。许迅等报道,随PVR严重程度增加视网膜下液中bFGF也增加,且与血清含量无关。Kon等发现,在PVR玻璃体液中bFGF显著高于没有PVR者,而且在术后发生PVR者较未发生PVR者显著升高[10]。FGF还可以引起视网膜毛细血管充血、扩张、扭曲和出血,并降低新生血管的屏障功能,使毛细血管基底膜增厚,视网膜纤维化[11]。认为bFGF可能是重要的血管生成因子,并参与增殖性视网膜病变的新生血管形成。

3.2 转化生长因子(Transforming growth factor, TGF)

TGF按其对正常细胞毒性分为TGF-α和TGF-β。TGF-α与EGF有35%同源性,能与EGF-受体(EGFR)结合,发挥相似的生物效应。TGF-α是一种双功能上皮细胞分裂剂,低剂量时可刺激角化细胞增生,药物治疗剂量时可抑制甲状腺,卵巢等上皮细胞生长。TGF-α还有致细胞膜皱缩,诱导新生血管形成、增加组织血流量的功能[12]。TGF-α还能正向调节TGF-β对细胞增殖的作用。

TGF-β有β_{1-5}五个亚型,哺乳动物表达其中的3个亚型,即TGF-β_1、β_2、β_3,三者的序列同源性为70%~80%。主要由血小板,RPE细胞及巨噬细胞等分泌。TGFβ可通过自分泌及旁分泌调节其生物活性,具有刺激和抑制细胞增殖的多功能双向细胞因子,还有诱发细胞凋亡的能力[13]。

研究表明,PVR患者玻璃体内TGF-β含量显著高于没有PVR者[10]。体外研究显示TGF-β可刺激RPE细胞分泌PDGF致胶原凝胶收缩,上调RPE分泌纤维接连蛋白(FN),促进成纤维细胞合成胶原,这些均表明TGF-β与PVR的产生及发展有密切关系。然而,Esser以及Schonfeld的研究则指出,TGF-β在体外能抑制RPE细胞的增殖,可能是促进RPE细胞凋亡的主要因子,并能抑制玻璃体视网膜表面的细胞过度增生[14]。表明TGF-β在PVR发展过程中可能起双向调节作用。

3.3 肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, TNFα)

TNFα由巨噬细胞和活化T细胞产生分泌的一种细胞因子。它能激活磷脂酶A_2(PLA_2)[15]。神经组织细胞膜的磷脂在PLA_2的作用下水解,导致细胞结构和功能的破坏。PLA_2还可催化血小板激活因子(PAF)的生成,引起血小板、中性粒细胞和单核细胞聚集。试管内PAF能引起多核白细胞趋化、脱颗粒和粘附在内皮细胞上,增加血管通透性和激活凝血过程。TNF可引起血-视网膜屏障受损、血清蛋白、细胞因子渗漏增加,致玻璃体内血清含量增高。TNFα与IGF、EGF协同,能刺激EGF受体表达增加。TNFα同时还能提高靶细胞对其它生长因子的反应性。在PDR新生血管内皮细胞及增殖膜中有TNF分布,被认为在增殖膜形成中起重要的作用,是新生血管启动因子之一。Franks报道,正常玻璃体中不能测到TNFα。

Kauffmomn等报道,在PVR病变玻璃体中TNF低于可测水平。Limb报道部分PVR病人玻璃体中可测到TNFα含量升高,但认为它在PVR的发展作用微弱。因此认为TNFα在新生血管形成、炎症反应有其作用,而在PVR中的作用有待进一步研究证实。

3.4 表皮生长因子(Epidermal growth factor, EGF)

EGF与TGF-α有35%同源性,主要源于血小板。培养发现RPE细胞能释放EGF。EGF能激活细胞膜上的糖蛋白受体,在酪氨酸蛋白激酶的活性作用下发挥其生物效应,刺激RPE细胞、神经胶质细胞和成纤维细胞迁移和增殖;通过增加纤溶酶原(tPA)激活物调节ECM的合成和降解;同时还发现EGF与PDGF有协同作用。用放射免疫法测PVR玻璃体中EGF浓度明显增高,并与血清中EGF浓度[16]无关。推测EGF由病变局部的细胞产生。

3.5 胰岛素样生长因子-I(Insulin-like growth factor-I, IGF-I)

IGF主要源于肝脏。健康成人每日分泌入血的IGF-I量约为10~15 mg其中95%~99%入血后20 min即与IGF结合蛋白(IGFBP)结合而失活。游离型IGF-I生物活性强,结合型与游离型可相互转换。IGF-I可通过内分泌、自分泌或旁分泌的作用方式,由IGF受体介导,受血液中IGF结合蛋白调控,发挥其生物功能。

IGF-I具有促细胞增殖的作用。实验发现,糖尿病的RPE细胞有IGF-I基因高表达,促使RPE细胞趋化、迁移和增生。曹景泰等[17]研究发现40 ng/L的IGF-I可明显刺激人眼的RPE细胞的DNA合成。

IGF-I还能刺激毛细血管内皮细胞及周细胞DNA合成,对内皮细胞有明显趋化作用。认为IGF-I水平与PVR及新生血管形成相关。

4 结语

尽管目前对玻璃体及细胞因子在PVR中的作用已有不少论述,但在认识深度及广度仍难以阐明PVR的确切病理机制,因此全面探讨玻璃体、生长因子对PVR的影响,仍有许多问题有待解决,包括:①细胞因子作为一个调节"网络",除因子的单独作用机制外,多因子共同存在下的调节机制如何,尚不清楚;②玻璃体及玻璃体细胞对生长因子的调控作用亦不明了;③细胞因子的改变是PVR的起始因素,还是继发于PVR疾病之后,有待进一步研究;④玻璃体及玻璃体细胞对PVR的启动、发展有何作用,尚未阐明,仍需研究。

关键词:玻璃体;生长因子;增殖性玻璃体;视网膜病变
中图法分类号:R774.120.2 文献标识码:A

参考文献:

[1] Pastor C J. Proliferative vitreoretinopathy: An Overview[J]. Survey Ophthalmol 1998, 43: 3-18.

[2] Schulz M W, Chamberlain C G, McAvoy J M. Inhibition of transforming growth factor-beta-induced cataractous changes in lens explants by ocular media and alpha 2-macroglobulin[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1996, 37(8): 1 509-1 519.

[3] Zhu M, Penfold P L, Madigan M C, *et al*. Effect of human vitreous and hyalocyte-derived factors on vascular endothelial cell growth[J]. Aust NZJ Ophthalmology, 1997, 25(Suppl 1)S57-60.

[4] Zhu M, Van Driet D, Madigan M C, *et al*. Identification of $CD56^+$ NK cell in the human hyaloid system and fetal vitreous invest[J]. Ophthal Vis Sci, 1999, 40: S619.

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

[5] Hunt D M, Chen W H, Hunt R C. Vitreous treatment of retinal pigment epithelial cells results in decreased expression of FGF-2 [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1998, 39(11): 2 111—2 120.
[6] Lazarus H S, Schonfels C L, Fekrat S, *et al*. Hyalocytes synthesize and secrete inhibitors of retinal pigment epithelial cell proliferation *in vitro*[J]. Arch Ophthalmol, 1996, 114: 731—736.
[7] Ogata N, Matsushima M, Takada Y, *et al*. Expression of basic fibroblast growth factor mRNA in developing choroidal neovasularization[J]. Curr Eye Res, 1996, 15: 1 008—1 018.
[8] Amin RH, Frank RN, Kennedy A, *et al*. Vascular endothelial growth factor is present in glial cells often retina and optic nerve of human subjects with nonproliferative diabetic retinopathy[J]. Invest Ophthalmol Vis SCI, 1997, 38: 36—47.
[9] Cassidy L, Barry P, Shaw C, *et al*. Platelet derived growth factor and fibroblast growth factor basic levels in the vitreous of patients with vitreoretinal disorders[J]. Br J Ophthalmol, 1998, 82(2): 181—185.
[10] Kon C H, Occleston N L, Aylward G W, *et al*. Expression of vitreous cytokines in proliferative vitreoretinopathy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999, 40(3): 705—712.
[11] Ohsato M, Hayoshi H, Oshima K, *et al*. In situ localization of basic fibroblast growth factor protein and mRNA in the retina [J]. Ophthalmic Res, 1997, 29: 24—30.
[12] Li D Q, Tseng S C. Differential regulation of cytokine and receptor transcript expression in human corneal and limbal fibroblasts by epidermal growth factor, transforming growth factor-alpha, platelet-derived growth factor B, and interleukin-1 beta[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1996, 37: 2 068—2 080.
[13] Sippy B D, Hofman F M, He S, *et al*. SV40-immortalizedCurr and primary cultured human retinal pigment epithelial cells share similar patterns of cytokine-recepter expression and cytokine responsiveness[J]. Eye Res, 1995, 14: 495—503.
[14] Esser P, Heimann K, Barrtz-Schmidt K U, *et al*. Apoptosis in proliferative vitreoretinal disorders: possible involvement of TGF—β induced PRE Cell apoptosis[J]. Exp Eye Res. 1997, 65(3): 365—378.
[15] Sun G Y, Hu Z Y. Stimulation of phospholipase A2 expression in rat cultured astrocytes by LPS、INF-1 and IL-β1[J]. Prog Brain Res, 1995, 105: 231—238.
[16] 张蕙蓉, 曹景泰. 视网膜增殖性疾病玻璃体中表皮生长因子的放射受体定量测定[J]. 中华眼底病杂志, 1996, 12(2): 91—93.
[17] 曹景泰, 武 丽, 张惠荣, 等. 视网膜增殖性疾病、玻璃体中胰岛素样生长因子的放射免疫测定[J]. 中华眼科, 1995, 31(2): 122—125.

(编辑 陈聪连)

文章编号: 1000-5404(2000)06-0607-01

经验与短篇

慢性硬膜下血肿钙化 1 例

A case of chronic subdural calcified hematoma

陈立朝, 邹咏文, 许民辉, 陈广鑫, 杨东虹 (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所神经外科, 重庆 400042)

患者男性, 66 岁, 入院前 3 d 突发癫痫大发作 1 次, 入院时查体神经系统未见异常, 追问病史于 40 年前曾从马背上摔下, 当时无原发昏迷, 仅感轻微头痛。入院后行头颅 CT 检查提示左额顶叶 6 cm× 6 cm× 7 cm 慢性硬膜下血肿, 中线结构无移位, 血肿包膜钙化。头颅 MRI 提出示左额顶 6 cm× 6 cm× 7 cm 硬膜下血肿, T1WI 及 T2WI 均表现为不均匀信号, 血肿包膜为黑色无信号区, 中线结构无移位。经充分术前准备, 在全麻下行左额顶开颅, 术中见血肿包膜外层与硬膜粘连较紧, 一并切开后见血肿包膜呈青紫色, 质地较硬, 血肿中心质地较软, 小心分离硬膜与血肿包膜外层及血肿包膜与蛛网膜, 完整切除血肿, 术后患者曾出现一过性右侧肢体偏瘫、失语, 复查头颅 CT 提示额顶散在脑内小血肿, 经高压氧综合治疗后, 上述症状消失。

讨论

慢性硬膜下血肿通常有头部外伤病史, 慢性硬膜下血肿的致病机制在于: 占位效应引起高颅压及局部脑受压, 脑循环受阻、脑萎缩及变性, 且癫痫发生率高达 40%。为期较久的血肿, 其包膜可因血管栓塞、坏死及结缔组织变性而发生钙化, 以致长期压迫脑组织、促发癫痫, 加重神经功能缺失[1]。本例患者 40 年前曾有从马背上摔伤病史, 唯一临床表现为癫痫大发作 1 次, 按 Bender 分级属于第Ⅰ级[1]。本病结合头颅 CT 或 MRI 易作出诊断[2]。慢性硬膜下血肿钙化的手术治疗宜行骨瓣开颅清除血肿[1]。本例患者术后出现一过性右侧偏瘫、失语可能由于老年病人脑萎缩, 脑血管弹性差, 局部压力过低, 脑膨起过程中, 小血管破裂形成散在脑内小血肿。

关键词: 慢性硬膜下血肿钙化; 外科治疗
中图法分类号: R651.15 文献标识码: B

参考文献:

[1] 王忠诚 主编. 神经外科学[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 1998. 337—338.
[2] 隋帮森 主编. 磁共振诊断学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995. 365—366.

(编辑 陈聪连)

作者简介: 陈立朝(1971—), 男, 湖南省沅江市人, 医师, 主要从事脑外伤后继发性脑损害方面的研究。电话: (023)68757666

收稿日期: 1999-10-06; 修回日期: 2000-04-05

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