

# 不同阶段青光眼患者血清炎症因子表达水平变化及临床意义分析

陈震,施立红,王卫星

作者单位:(226100)中国江苏省海门市人民医院眼科  
作者简介:陈震,毕业于南通医学院,副主任医师,研究方向:青光眼、白内障、眼表疾病。  
通讯作者:陈震.366931697@qq.com  
收稿日期:2017-05-15 修回日期:2017-09-04

## Expression of serum inflammatory factors in patients with glaucoma at different stages and its clinical significance

Zhen Chen, Li-Hong Shi, Wei-Xing Wang

Department of Ophthalmology, Haimen People's Hospital, Haimen 226100, Jiangsu Province, China

**Correspondence to:** Zhen Chen. Department of Ophthalmology, Haimen People's Hospital, Haimen 226100, Jiangsu Province, China. 366931697@qq.com

Received:2017-05-15 Accepted:2017-09-04

### Abstract

• **AIM:** To analyze the change of serum inflammatory factors in glaucoma patients at different stages and its clinical significance.

• **METHODS:** Totally 70 cases of 128 eyes with primary open-angle glaucoma in our hospital from January 2014 to August 2016 were selected. According to the mean defect of visual field, they were divided into light (observation Group 1), moderate (observation Group 2) and heavy group (observation Group 3). Another 65 cases of 130 eyes with cataract were taken as the control group in our hospital. The observation and expression of serum cytokines in these patients with glaucoma were taken.

• **RESULTS:** There was no significant difference in serum IL-2 and IFN- $\gamma$  levels between the two groups ( $P>0.05$ ). The sIL-2R and IL-4 levels in the glaucoma group were higher than those in the control group, and the levels of IL-6 and IL-12 were lower than those of the control group ( $P<0.05$ ). The IOP and proportion of myopia in the glaucoma group was higher than that in the control group, the difference was not statistically significant ( $P<0.05$ ). The ratio of moderate myopia to severe myopia in each group was not statistically significant ( $P>0.05$ ). To observe the low myopia ratio in Group 3 of patients, it was less than observation Group 1 and observation Group

2 ( $P>0.05$ ). There was no statistically significant difference between observation Group 1 and 2 of patients on IL-2, sIL-2R, IL-4, IL-6 and IFN- $\gamma$  levels ( $P>0.05$ ). The level of sIL-2R in the Group 3 was higher than that in the Group 1, and the level of IL-12 was lower than that in the Group 1 and in the Group 2 ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in IL-2, IL-4, IL-6 and IFN- $\gamma$  levels between the glaucoma patients ( $P>0.05$ ). The IOP level and the proportion of myopia in the Group 3 were higher than those in the Group 1 and the Group 2 were observed, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The intraocular pressure was higher in Group 2 than in group 1 ( $P<0.05$ ). There was no statistically significant difference on proportion of myopia between observation Group 1 and observation Group 2 ( $P>0.05$ ).

• **CONCLUSION:** The levels of serum IL-12, sIL-2R and intraocular pressure in patients with primary open-angle glaucoma fluctuated significantly at different stages of the nerve injury, indicating that the immune response and intraocular pressure were involved in the process of optic nerve damage.

• **KEYWORDS:** different stages; glaucoma; inflammatory factor; intraocular pressure

**Citation:** Chen Z, Shi LH, Wang WX, *et al.* Expression of serum inflammatory factors in patients with glaucoma at different stages and its clinical significance. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(10):1894-1897

### 摘要

**目的:**分析不同阶段青光眼患者血清炎症因子表达水平变化及临床意义。

**方法:**选取2014-01/2016-08我院收治的原发性开角型青光眼患者70例128眼,按照视野平均缺损程度分为轻(观察1组)、中(观察2组)、重(观察3组)三组,另选取同期在我院接受治疗白内障患者65例130眼作为对照组。观察并对比青光眼患者血清炎症因子表达水平。

**结果:**两组患者血清IL-2和IFN- $\gamma$ 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。青光眼组患者sIL-2R和IL-4水平均高于对照组患者,IL-6和IL-12水平均低于对照组患者( $P<0.05$ )。青光眼组患者眼压和近视比例均高于对照组患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。各组患者中度近视和重度近视比例比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。观察3组患者低度近视比例少于观察1组和观察2组患

者( $P < 0.05$ )。观察1组和观察2组患者IL-2、sIL-2R、IL-4、IL-6及IFN- $\gamma$ 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察3组患者sIL-2R水平高于观察1组患者,IL-12水平低于观察1组和观察2组患者( $P < 0.05$ )。青光眼组患者间IL-2、IL-4、IL-6及IFN- $\gamma$ 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察3组患者眼压水平和近视比例均高于观察1组和观察2组患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察2组患者眼压高于观察1组患者( $P < 0.05$ )。观察1组和观察2组患者近视比例比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**结论:**原发性开角型青光眼患者血清IL-12、sIL-2R和眼压水平在神经损伤不同阶段波动明显,说明免疫应答反应和眼压高低参与视神经损伤的过程。

**关键词:**不同阶段;青光眼;炎症因子;眼压

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.10.23

**引用:**陈震,施立红,王卫星.不同阶段青光眼患者血清炎症因子表达水平变化及临床意义分析.国际眼科杂志2017;17(10):1894-1897

## 0 引言

青光眼是一种由眼压升高所致的临床表现为视盘凹陷、视野缺损的眼科疾病<sup>[1-3]</sup>。以原发性开角型青光眼最为常见,其发病率可达60%~70%。青光眼的发病原因,主要是由于眼压升高所致对视盘视神经细胞损害,视盘形成大而深的凹陷,且随着凹陷加深对视神经损害不断加重。任何原因所致的视网膜视神经节细胞的凋亡是各种类型青光眼的共同发病机制。临床上发现通过降低眼压并不能阻滞视神经节细胞的凋亡,故有研究者发现了青光眼发病机制与自身免疫系统有关<sup>[4-5]</sup>。通过检查青光眼患者血清内相关细胞因子发现热休克蛋白抗体的浓度增高,证实了自身免疫与青光眼发病机制的相关性<sup>[6]</sup>。为了进一步探讨青光眼在自身免疫机制方面的解释,本研究观察并比较各组患者血清炎症因子水平、眼压及近视比例。炎症因子包括白细胞介素-2(IL-2)、可溶性白细胞介素-2受体(sIL-2R)、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-12(IL-12)及干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )。且分析青光眼组不同视神经损伤程度间炎症因子水平的差异,现将结果报道如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 回顾性分析2014-01/2016-08我院收治青光眼的临床资料。纳入标准:所有患者均经临床诊断为原发性开角型青光眼;患者知情同意,依从性较好。排除标准:合并心血管、肺、肝肾疾病者;恶性肿瘤、糖尿病及自身免疫性疾病者;有眼部手术史者;资料不全者。根据纳入排除标准共纳入研究对象70例128眼,按照视野平均缺损程度分为轻 $<6$ dB(观察1组)、中 $7 \sim 12$ dB(观察2组)、重 $>12$ dB(观察3组)三组。观察1组24例43眼,其中男10例18眼,女14例25眼;年龄 $38 \sim 75$ (平均 $55.64 \pm 10.21$ )岁。观察2组23例40眼,其中男11例17眼,女12例23眼;年龄 $37 \sim 74$ (平均 $56.30 \pm$

$9.68$ )岁。观察3组23例45眼,其中男12例24眼,女11例21眼;年龄 $36 \sim 74$ (平均 $54.98 \pm 10.35$ )岁。另选取同期在我院接受治疗白内障患者65例130眼作为对照组,其中男33例66眼,女32例64眼;年龄 $39 \sim 76$ (平均 $55.94 \pm 9.67$ )岁。排除眼部青光眼病史及免疫相关疾病史;眼部或其他手术及外伤史;全身免疫系统疾病和自身免疫性疾病;全身或局部感染或炎症性疾病。各组患者性别构成比和年龄等基础资料进行统计学分析,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 1.2 方法

**1.2.1 观察指标** 观察并比较各组患者血清炎症因子水平、眼压及近视比例。炎症因子包括白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)、可溶性白细胞介素-2受体(Soluble interleukin-2 receptors, sIL-2R)、白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-12(interleukin-12, IL-12)及干扰素- $\gamma$ (Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )。

**1.2.2 检测方法** 取外周血3mL,在 $-10^{\circ}\text{C}$ 的条件下,用4000r/min的离心机离心5min取血清,取得的血清在 $-20^{\circ}\text{C}$ 的冰箱中保存待测。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测IL-2、sIL-2R、IL-4、IL-6、IL-12、IFN- $\gamma$ 。所需要的ELISA试剂盒购自苏州露水生生物技术有限公司。

统计学分析:数据统计分析采用SPSS19.0进行处理,所有计量指标均采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )进行统计描述,两组近视比例比较采用 $\chi^2$ 检验,采用 $F$ 检验来计算三组计量资料平均值的差异程度,炎症因子比较采用两组独立样本的 $t$ 检验,两两比较采用LSD- $t$ 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 青光眼组和对照组患者炎症因子水平比较** 两组患者血清IL-2和IFN- $\gamma$ 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。青光眼组患者sIL-2R和IL-4水平均高于对照组患者,IL-6和IL-12水平均低于对照组患者,差异均有统计学意义( $P < 0.001$ ),见表1。

**2.2 青光眼组患者不同阶段炎症因子水平比较** 观察1组和观察2组患者IL-2、sIL-2R、IL-4、IL-6及IFN- $\gamma$ 水平比较,差异无统计学意义( $t = 0.947, 1.042, 0.514, 0.811, 1.501, P > 0.05$ )。观察3组患者sIL-2R水平高于观察1组患者,IL-12水平低于观察1组和观察2组患者( $t = 3.848, 4.962, 4.701, P < 0.05$ )。青光眼组患者间IL-2、IL-4、IL-6及IFN- $\gamma$ 水平比较,差异无统计学意义( $F = 0.75, 0.48, 1.24, 1.48, P > 0.05$ ),见表2。

**2.3 青光眼组和对照组患者眼压和近视比例比较** 青光眼组患者眼压和近视比例均高于对照组患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表3)。

**2.4 青光眼患者不同近视程度分布情况比较** 各组患者中度近视和重度近视比例比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.780, 2.270$ ,均 $P > 0.05$ )。观察1组和观察2组患者低度近视比例比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.315, P > 0.05$ )。观察3组患者低度近视比例少于观察1组和观察2组患者( $\chi^2 = 4.554, 4.919, P < 0.05$ ),见表4。

表1 青光眼组和对照组患者炎症因子水平比较

组别	眼数	IL-2	sIL-2R	IL-4	IL-6	IL-12	IFN- $\gamma$
对照组	130	89.32±29.64	67.61±15.97	184.06±35.64	65.31±20.36	142.64±69.64	103.64±39.84
青光眼组	128	91.64±30.24	85.61±18.64	256.64±34.91	31.64±15.60	90.36±32.64	110.64±34.64
<i>t</i>		0.622	8.334	16.522	14.894	19.681	1.505
<i>P</i>		0.267	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.067

注:对照组:同期在我院接受治疗的白内障患者。

表2 青光眼组患者不同阶段炎症因子水平比较

组别	眼数	IL-2	sIL-2R	IL-4	IL-6	IL-12	IFN- $\gamma$
观察1组	43	95.64±46.64	68.68±24.64	245.64±61.36	56.64±35.94	115.64±41.64	125.64±25.94
观察2组	40	104.32±35.64	78.64±23.06	238.64±62.64	65.64±32.36	105.64±26.34 <sup>a</sup>	113.64±30.25
观察3组	45	89.64±39.64	89.64±26.37 <sup>a</sup>	256.05±58.64	49.64±34.97	79.64±24.64 <sup>a,c</sup>	113.06±28.97
<i>F</i>		0.75	4.22	0.48	1.24	7.88	1.48
<i>P</i>		0.48	0.02	0.62	0.29	<0.01	0.24

注:观察1组:视野平均缺损程度轻<6dB;观察2组:视野平均缺损程度中7~12dB;观察3组:视野平均缺损程度重>12dB。<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 观察1组,<sup>c</sup>*P*<0.05 vs 观察2组。

表3 青光眼组和对照组患者眼压和近视比例比较

组别	眼数	眼压( $\bar{x}\pm s$ , mmHg)	近视(眼,%)
对照组	130	11.96±0.89	48(36.9)
青光眼组	128	19.64±1.28	82(64.1)
<i>t</i> / $\chi^2$		56.026	19.003
<i>P</i>		<0.001	0.001

注:对照组:同期在我院接受治疗的白内障患者。

表4 青光眼患者不同近视程度分布情况比较 眼(%)

组别	眼数	低度近视	中度近视	重度近视
观察1组	43	22(51.2)	14(32.6)	7(16.3)
观察2组	40	21(52.5)	13(32.5)	6(15.0)
观察3组	45	13(28.9) <sup>a,c</sup>	20(44.4)	12(26.7)
$\chi^2$		6.240	1.780	2.270
<i>P</i>		0.034	1.752	0.847

注:观察1组:视野平均缺损程度轻<6dB;观察2组:视野平均缺损程度中7~12dB;观察3组:视野平均缺损程度重>12dB。<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 观察1组,<sup>c</sup>*P*<0.05 vs 观察2组。

**2.5 青光眼组患者不同阶段眼压和近视比例比较** 三组眼压水平、近视比例差异具有统计学意义(*P*<0.05);观察3组患者眼压水平和近视比例均高于观察1组和观察2组患者,差异有统计学意义(眼压水平:*t* = 14.332、11.732,均*P*<0.05;近视比例: $\chi^2$  = 11.628、6.649,均*P*<0.05)。观察2组患者眼压高于观察1组患者(*t* = 3.456, *P*<0.05)。观察1组和观察2组患者近视比例比较,差异无统计学意义( $\chi^2$  = 0.690, *P*>0.05),见表5。

### 3 讨论

青光眼是间隔或持续性眼压升高所致的视盘出现大而深的凹陷、视野缺损,最终有可能导致失明。正常人眼压保持在10~21mmHg,当眼压超过24mmHg时,就会出现病理现象。视神经缺损临床上有不同的分级方法,现常用的方法是根据视野缺损的程度,分为轻、中、重三级<sup>[7]</sup>。青光眼包括先天性、原发性、继发性和混合性四种,以原发

表5 青光眼组患者不同阶段眼压和近视比例比较

组别	眼数	眼压( $\bar{x}\pm s$ , mmHg)	近视(眼,%)
观察1组	43	17.67±1.28	23(53.5)
观察2组	40	18.59±1.03 <sup>a</sup>	25(62.5)
观察3组	45	21.34±1.12 <sup>a,c</sup>	39(86.7) <sup>a,c</sup>
<i>F</i> / $\chi^2$		6.34	11.920
<i>P</i>		0.04	<0.01

注:观察1组:视野平均缺损程度轻<6dB;观察2组:视野平均缺损程度中7~12dB;观察3组:视野平均缺损程度重>12dB。<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 观察1组,<sup>c</sup>*P*<0.05 vs 观察2组。

性开放型青光眼最常见<sup>[8]</sup>。其发病机制临床上有不同的学说,机械学说、血管学说、新机械压迫学说、神经兴奋性毒性学说、免疫学说等。其共同特点都是不同的途径最终导致的视网膜神经节细胞(RGCs)的凋亡<sup>[9-10]</sup>。信号转导转录活化因子(STAT)是调控RGCs凋亡的路径,其细胞因子是启动因子,IL-2及其受体sIL-2R激活STAT1、3、5,IL-4激活STAT6,IL-12激活SATA4,IL-6激活SATA1。此外研究工作者通过降低眼压发现眼压的降低并不能阻滞视神经细胞的凋亡引起对其他机制的研究,通过测量青光眼患者血清相关细胞因子发现血清热休克蛋白的水平升高,提示青光眼的发病机制与自身免疫系统有关。

本试验结果显示,青光眼组患者IL-4水平升高,与过去相关的文献报道一致<sup>[11]</sup>。有关文献曾报道IL-4参与视神经损伤的过程,且其损伤的程度呈现剂量依赖性,即IL-4浓度越高,对视网膜视神经损伤的程度就越重。同样有其他研究者得出相同的理论,但此证明只发生在动物视神经损伤模型中,IL-4在人类视网膜功能中可能出现不一样的多功能现象,需进一步的研究。

本试验发现青光眼患者IL-12浓度降低,与相关文献报道结果一致<sup>[12]</sup>。有关文献报道,IL-12能激活CD4细胞促进初始T细胞向Th1亚群的转变,增强免疫应答活性<sup>[13]</sup>。同时能直接作用于NK细胞,T细胞对其他免疫因

子的免疫活性能力起放大作用。IL-12 还能接受 B 淋巴细胞瘤-2 基因的凋亡作用,抑制视神经节细胞的凋亡过程,对视神经起到保护作用<sup>[14]</sup>。且本研究结果显示青光眼组视神经损伤越严重,IL-12 浓度越低,提示 IL-12 对视神经的保护作用降低。

本试验结果发现青光眼组 IL-6 水平明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ),与相关文献报道结果一致<sup>[15]</sup>。有研究者在视网膜再灌注损伤大鼠模型中发现,IL-6 蛋白水平明显增高,说明其对视网膜神经有保护作用。

本研究中青光眼组 sIL-2R 水平显著高于对照组 ( $P < 0.05$ ),其原因可能是 sIL-2R 作为一种复合性黏蛋白,可同时与抗 Tac 单抗和 IL-2 结合。sIL-2R 与 IL-2 具有高度亲和力,彼此结合不需要任何辅助因子,其复合体的形成可激活 T 细胞亚群的活性增强免疫应答能力,同时 sIL-2R 能直接作用于 B 淋巴细胞刺激其活性,提高杀伤细胞对细胞的杀伤作用以及单核细胞的吞噬、迁移、增殖能力,大大增强了自身免疫的活性,加大对视神经细胞的损伤。此外,青光眼组视神经损伤越严重,sIL-2R 水平越高。提示其介导的自身免疫反应随病情的加重而活跃,对视神经细胞的损伤加大,是青光眼的高危因子。

本研究发现,青光眼组患者的眼压和近视程度明显高于对照组,且随着青光眼病情的加重,其眼压增加。与临床上相关的报道一致,即近视者患青光眼的几率是正常人的两倍。其原因可能是,青光眼是以眼压升高为主要病理改变的眼部疾病,近视使眼部往往表现为眼疲劳、眼胀痛等增加眼睛的负担,一旦承受的压力大于眼部血管,可承担的压力范围就会首当其冲地损害视网膜,使视神经节细胞凋亡最终致盲。提示研究者抑制视网膜神经节细胞的凋亡的同时需注意控制患者眼压。

综上所述,sIL-2R、IL-4、眼压、近视度数增加,IL-6、IL-12 水平降低提示青光眼。视神经损伤越严重,以上指标发生相应的变化就越显著。本研究的创新之处在于,研究了多项观察指标与青光眼的关系使研究结果更客观,为青光眼的治疗提供了免疫学疗法等新思路,为青光眼发病机制更深入的研究准备了条件。但青光眼也是受多种基因的相互作用及环境因素影响的疾病,本文研究的多项观察指标与青光眼发病机制有紧密的相关性,若针对炎症通路的环节给予患者药物干预,同时联合前列腺素类降眼压药物,它具有显著且稳定的

降 IOP 作用,患者不良反应发生率少,且长期应用无漂移现象。这将会为开发新的靶点提供新途径,为诊断治疗青光眼提供新的希望。

#### 参考文献

- 1 文美丹,曾思明,李敏. 三维光学相干断层扫描技术在原发性开角型青光眼早期诊断中的应用. 眼科新进展 2015;35(2):157-160
- 2 Beby F. Systemic Abnormalities in Children with Congenital Optic Disc Excavations. *Curr Eye Res* 2015;40(4):1-6
- 3 Park H, Jung Y, Park CK. Posterior staphyloma is related to optic disc morphology and the location of visual field defect in normal tension glaucoma patients with myopia. *Eye* 2015;29(3):333-341
- 4 Chen Z, Wang R, Wu J, et al. Low-dose carbon monoxide inhalation protects neuronal cells from apoptosis after optic nerve crush. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 469(4):809-811
- 5 董桂君,马瑞,刘颖,等. 自身免疫性疾病和脑静脉系统血栓形成. 中国神经精神疾病杂志 2016;42(11):701-704
- 6 彭裕辉,陈伟正,黄利生,等. HSP70 自身抗体和 EB 病毒 VCA-IgA 联合检测对鼻咽癌诊断价值的探讨. 中华肿瘤防治杂志 2015;22(15):1198-1201
- 7 李欣,冯俊,张守康,等. 剔络化瘀养血明目法对早期非动脉炎性前部缺血性视神经病变患者视功能的影响. 眼科新进展 2016;36(1):64-66
- 8 梁冬梅. 可调节缝线在原发性闭角型青光眼小梁切除术中的应用. 广东医学 2016;37(s2):154-155
- 9 Friák M, Tytko D, Holec D, et al. Synergy of atom-probe structural data and quantum-mechanical calculations in a theory-guided design of extreme-stiffness superlattices containing metastable phases. *New J Physics* 2015;20(1):77-84
- 10 赵瑛,徐亚吉,路雪婧,等. 视网膜神经节细胞凋亡对延迟整流钾电流的影响. 中国病理生理杂志 2016;32(8):1403-1407
- 11 侯艳宏,崔红平. 新生血管性青光眼患者房水和血浆中 VEGF、TGF- $\beta$ 1 和 IL-6 的测定及意义. 中华实验眼科杂志 2016;34(7):624-629
- 12 王静,梁亮,莫纯坚,等. 原发性开角型青光眼视神经损伤不同阶段血清细胞因子水平分析. 眼科新进展 2015;35(11):1071-1072
- 13 Zhang HX, Wu GS, Guo WL. Changes and significances of Th1/Th2, related cytokines and T cell subgroup in aplastic anemia patients. *J Hainan Med University* 2016;22(10):778-782
- 14 Kale T. Lymphocytoma cutis; diagnostic enigma for the maxillofacial surgeon. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2016;42(6):379-382
- 15 吕红丽. 白细胞介素-6 对视网膜神经节细胞保护作用的研究进展. 中华实验眼科杂志 2015;33(10):957-960