

## · 综 述 ·

## 干扰素诱导蛋白-10 与新生血管性眼病关系的研究进展

李丹 综述 陆培荣 审校

215006 苏州大学附属第一医院眼科

通信作者:陆培荣, Email: lupeirong@suda.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.09.017

【摘要】 干扰素诱导蛋白-10(IP-10)属于 ELR<sup>+</sup> CXC 类趋化因子,是目前研究较多的一个分子,其唯一的受体是 CXCR3。IP-10 与其受体特异性结合后,可以发挥抑制新生血管的形成及抗纤维化的作用,该生物学功能也参与新生血管性眼病的发病进程。研究证实,IP-10 与亚临床慢性炎症紧密相关,参与年龄相关性黄斑变性(AMD)的发病过程,可能成为一项 AMD 发病的临床检测指标;表达于脉络膜新生血管内皮细胞上的 IP-10/CXCR3 信号通路有抑制脉络膜新生血管的作用;此外,IP-10 在 AMD 患眼病灶内的高表达可能与血管内皮生长因子表达升高,反馈性诱导负性调控因子(IP-10 等)生成相关。IP-10 参与糖尿病视网膜病变(DR)的发病过程中,可用于临床检测 DR 病情的严重程度及预后评估的新指标,以及可能具有使增生性 DR(PDR)患者活动期新生血管生成中止、促进新生血管纤维化的作用,从而抑制 PDR 的发展。IP-10 可通过下调炎症细胞促血管生成因子表达的间接作用以及通过抑制血管内皮细胞迁移和管腔形成的作用直接减少角膜新生血管的生成。IP-10 可能参与早产儿视网膜病变和脉络膜息肉样病变的发病过程。鉴于其独特的生物学功能,有望运用 IP-10 作为靶点进行临床靶向治疗达到抑制新生血管性眼病的目的。本文就近年来 IP-10 与几种常见新生血管性眼病关系的研究进展进行综述。

【关键词】 干扰素诱导蛋白; 趋化因子; 趋化因子受体; 新生血管性眼病

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(30972712)

## Research progress in the relationship of interferon-inducible protein-10 with ocular neovascular diseases

Li Dan, Lu Peirong

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Lu Peirong, Email: lupeirong@suda.edu.cn

【Abstract】 Interferon-inducible protein-10 (IP-10) is a member of the ELR<sup>+</sup> CXC-chemokine family, a molecule which is paid close attention to current studies. IP-10 can inhibit neovascularization and exert its function on anti-fibrosis as it binds with CXCR3, the only specific receptor to IP-10. Accumulating evidences revealed that IP-10 also involved in the pathologic process of ocular neovascular diseases. It shows that IP-10 was closely associated with subclinical chronic inflammation and involved in the development of age-related macular degeneration (AMD), which would be used as a clinical biomarker to make a definite diagnosis of AMD. The IP-10/CXCR3 signal, expressed on the choroidal endothelial cells, had the ability of suppressing choroidal neovascularization. Moreover, the over expression of IP-10 in the lesions of AMD may be attributed to the induction efficacy of promoting anti-angiogenic factor expression, such as IP-10 by vascular endothelial growth factor. IP-10 had an important role in the pathogenic process of diabetic retinopathy (DR) and might be used as a new indicator to evaluate the severity and prognosis of DR. And IP-10 may have the ability to suppress proliferative DR by interrupting formation of new vessels and promoting fibrosis of new vessels. Experimental study showed that IP-10 can reduce corneal neovascularization by down-regulating the expression of proangiogenic cytokines indirectly and suppressing the migration of vascular endothelial cells and tubogenesis directly. IP-10 is involved in the development of retinopathy of prematurity and polypoidal choroidal vasculopathy. Given its unique biological characteristics, IP-10 is expected to be a molecular target to inhibit neovascularization in treatment for ocular neovascular diseases. This article reviews the recent progress in the studies on relationship between IP-10 and several common neovascular eye diseases.

【Key words】 Interferon-inducible protein; Chemokine; Chemokine receptor; Ocular neovascular diseases

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (30972712)

新生血管性眼病的发生是一个涉及多细胞、多分子的极其复杂的病理过程,主要受促血管生成因子和抑制因子调控。生理状态下二者处于动态平衡,病理条件下,动态平衡被打破,激活血管生成系统引起血管生成过度或抑制血管生成系统引起血管退化。病理条件下发生的新生血管,其结构及功能异常,血管基质不完善,如发生在眼部,常常会破坏眼部组织正常的解剖结构,影响视力。近年来随着对趋化因子研究的深入,发现趋化因子不仅具有趋化功能,还在感染、创伤修复、炎症反应、血管发生、肿瘤形成和转移以及代谢异常等方面发挥着重要作用。研究证实 ELR<sup>+</sup> CXC 类趋化因子能在新生血管形成中发挥抑制作用,其中包括干扰素诱导蛋白-10 (interferon-inducible protein-10, IP-10)。本文就近年来 IP-10 与常见的几种新生血管性眼病关系的研究进展作一综述。

## 1 IP-10 的分子结构与功能

IP-10 由 Luster 等<sup>[1]</sup>首次运用分子生物学技术从活化 U937 细胞株的基因表达产物中筛选出来。其相关蛋白被命名为 IP-10 或 CXCL10,相对分子质量约为 10 000,为 ELR<sup>+</sup> CXC 类趋化因子,主要由  $\gamma$  干扰素 (interferon- $\gamma$ , INF- $\gamma$ ) 诱导产生。各项研究证明,经 INF- $\gamma$  诱导后,人成纤维细胞、内皮细胞、单核细胞、肝实质细胞、角化细胞以及树突状细胞等 30 多种细胞都能表达 IP-10<sup>[2]</sup>。

IP-10 的主要作用是趋化 Th1 淋巴细胞和单核细胞向病灶部位迁移,其所介导的趋化作用在结核病、系统性红斑狼疮、细菌感染性疾病、肿瘤、移植排斥、新生儿感染等疾病发生过程中发挥了重要作用<sup>[3]</sup>。另外,IP-10 的生物学功能具有多效性,IP-10 结构中不含 ELR 序列,故与 ELR<sup>+</sup> CXC 类趋化因子的作用相反,是一种血管生成抑制剂,通过剂量依赖性抑制内皮细胞分化,参与血管重塑的调节<sup>[4]</sup>。其所介导的抗新生血管和抗纤维化作用也越来越多地在眼部疾病发生过程中被发现,这为临床治疗新生血管性眼病以及阻止或减缓某些类似疾病的发病进程提供了新的干预靶点。

## 2 IP-10 受体 CXCR3

IP-10 的唯一的受体为 CXCR3<sup>[5]</sup>。CXCR3 基因定位于 Xq13, cDNA 全长 1 104 bp,含有 368 个氨基酸,相对分子质量约为 41 000,具有典型的 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPCRs) 结构。根据受体氨基末端的不同, CXCR3 有 CXCR3A、CXCR3B 和 CXCR3-alt 3 种不同的变体。CXCR3A 主要表达于活化的 T 细胞和 NK 细胞,与配体特异性结合后发挥趋化作用,诱导活化的免疫细胞向炎症部位聚集; CXCR3B 主要分布在血管内皮细胞上,与 ELR<sup>+</sup> CXC 类趋化因子结合后通过激活特定的信号传导途径上调内皮细胞的凋亡,从而抑制血管的发生; CXCR3-alt 主要通过干扰素诱导的 T 细胞  $\alpha$  趋化因子 (interferon-inducible T cell  $\alpha$ -chemoattractant, I-TAC) 结合发挥其生物学作用<sup>[6]</sup>。

## 3 IP-10 与新生血管性眼病

### 3.1 IP-10 与年龄相关性黄斑变性

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 是一种与年龄相关的慢性、进展性新生血管性眼病,多发生在 45 岁以后,是引起中老年人视力严重丧失的主要原因之一<sup>[7]</sup>。该病发病机制复杂,目前较多的研究认为,炎症 (特别是亚临床慢性炎症) 在疾病发生过程中发挥重要作用<sup>[8-9]</sup>。脉络膜对慢性炎症的反应主要表现为活化的免疫细胞聚集、瘢痕形成以及脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 形成<sup>[10-11]</sup>。CNV 的发生是 AMD 的晚期并发症,也是引起疾病迁延不愈的重要因素,因此研究 CNV 的发生机制及干预措施对于有效治疗 AMD 具有重要意义。

研究发现, IP-10 与亚临床慢性炎症紧密相关,并参与 AMD 的发病过程。Fujimura 等<sup>[12]</sup>利用激光诱导老龄化小鼠构建脉络膜新生血管模型,研究 IP-10 及其受体 CXCR3 对 CNV 形成的影响。研究发现,在鼠实验眼的视网膜色素上皮及脉络膜层中 CXCR3 及 IP-10 的表达较对照眼高;免疫组织化学结果显示, CXCR3 表达于 CNV 的内皮细胞上。IP-10 及其受体在 CNV 中的异常表达提示其可能参与 CNV 的发病过程。研究还发现,在利用 CXCR3 基因缺陷鼠构建激光诱导的 CNV 模型中, CNV 的面积以及荧光素渗漏率均较对照组明显升高,相同的结果也出现在用抗 CXCR3 抗体和抗 IP-10 抗体分别干预激光诱导的模型小鼠与对照组之间。以上结果提示表达于 CNV 内皮细胞上的 IP-10/CXCR3 信号通路具有抑制 CNV 的作用。激光诱导的 CNV 模型属于炎症性创伤模型, IP-10/CXCR3 信号通路影响该模型 CNV 的发生和发展,因此容易推测其机制可能与 IP-10/CXCR3 信号通路影响病灶部位炎症反应相关。进一步检测白细胞介素 (interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-18、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$  等相关炎症因子在 2 个组间的表达差异以及血管发生相关下游信号通路蛋白的表达将有助于进一步揭示 IP-10 参与 CNV 发病过程的具体作用机制。

有研究认为 IP-10 可能成为一项 CNV 发生的临床检测指标<sup>[13-20]</sup>。Mo 等<sup>[13]</sup>检测了 AMD 患者早期阶段、地图样萎缩阶段以及 CNV 阶段血清中 IP-10 的表达情况,结果发现 AMD 各阶段 IP-10 的表达均较未患 AMD 的正常人明显增高。研究还对 AMD 患者肉眼进行 IP-10 免疫组织化学检测,发现 IP-10 高表达于 RPE 细胞、CNV 内皮细胞以及与 CNV 相关联的结缔组织基质中。IP-10 在 AMD 病灶组织中的异常表达进一步提示 IP-10 可能参与 AMD 发病的病理过程,其异常表达的原因也有研究予以了一定的解释。研究认为,血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 可以诱导内皮细胞过表达 IP-10<sup>[14]</sup>。在 AMD 发病过程中, VEGF 的表达异常往往是一系列病理反应的始动因素。VEGF 表达异常能引起机体反馈性上调相关抑制性信号通路,从而降低 VEGF 过表达带来的病理损害。因此, IP-10 可能就是机体针对 VEGF 调控反应的产

物,是机体针对疾病的保护性措施。IP-10 诱导性表达不仅存在于血管内皮细胞中,也存在于病理性的视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, PRE) 细胞中以及结缔组织中,它们都可能是血清中 IP-10 的来源。在以往其他领域的研究中,已被提出血清中增高的 IP-10 可作为判断一些疾病的预后指标<sup>[15-17]</sup>。结合已知的 IP-10 抗血管生成和抗纤维化作用,Mo 等<sup>[13]</sup>认为 AMD 患者血清中升高的 IP-10 可能发生在 AMD 患者视网膜病理性改变和视力受损之前,提出它也可能作为 AMD 发病早期阶段的血清指标之一。而 Falk 等<sup>[18]</sup>最新研究发现,在 AMD 患者与年龄匹配的对照组血浆中 IP-10 的含量并无明显差异,反而是外周血中粒细胞上的 CXCR3 表达明显下调。研究证实在 AMD 患者机体中 IP-10/CXCR3 信号通路表达下调,降低了脉络膜中抑制新生血管生成的作用,从而促进了 CNV 的发生。AMD 患者循环系统中 IP-10 的表达情况的检测结果存在差异,分析其原因可能与疾病病灶微环境相关。由于 AMD 发病因素较多,患者存在其他基础性、并发性或其他综合征等疾病,影响了循环系统中 IP-10 的表达,导致不同研究的检测结果中 IP-10 表达趋势的差异。要解决这样的矛盾,需要做进一步相关研究,通过增加样本量、排除其他并发疾病引起的 IP-10 变化带来的干扰等措施明确 IP-10 在患者外周血中的表达规律,从而判断 IP-10 作为早期 AMD 病变的血清学指标的可行性,为临床上早期诊断 AMD 提供实验依据。另外,还需做大量实验以明确 IP-10 在 AMD 中的抗新生血管作用,为 AMD 的治疗提供新的思路。IP-10 是体内较少的负性调控血管发生的因子之一<sup>[19]</sup>。血管发生是促血管因子与抑制因子的动态平衡破坏所致<sup>[20]</sup>。以往对疾病相关的研究多聚焦于检测 VEGF、碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 等促血管因子的表达异常,而对抑制因子的表达变化则研究较少。后续如果进行相关的体外实验,进一步证实 IP-10 对脉络膜血管内皮细胞的生物学功能以及相关信号通路活化的影响将有助于深化 IP-10 参与 CNV 发病过程的认识。目前已知的与血管内皮细胞生物学功能相关的信号通路包括 FAK、P-38 介导的细胞迁移途径,Src 家族以及 PI3K 等介导的细胞浸润途径、磷脂酶 C- $\gamma$ /蛋白激酶 C (phospholipase C- $\gamma$ /protein kinase C, PLC- $\gamma$ /PKC) 通路等介导的细胞增生途径等。IP-10 单独作用于某一途径或同时作用于几条途径值得进一步研究。

### 3.2 IP-10 与糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病的微血管并发症之一。按发病进程分为非增生性 DR (nonproliferative DR, NPDR) 以及增生性 DR (proliferative DR, PDR)。在高血糖导致的视网膜长期慢性炎症过程中,视网膜内会产生大量的生长因子以及趋化因子,他们的共同作用对 DR 的发生和发展发挥着关键作用<sup>[21-22]</sup>。研究证实 IP-10 参与 DR 的发病过程,在拮抗病灶部位由缺氧而诱导产生的缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 的病理性促血管效应方面具有积极作用,从而一定程度上具有维持视网膜正常结构、调节病灶部位微环境的作用<sup>[23-24]</sup>,其具体作用机制近年来已有一些相关研究<sup>[25-29]</sup>。

Devaraj 等<sup>[25]</sup>研究发现,伴有微血管并发症的 1 型糖尿病患者与正常对照组的血浆及单核细胞相比,IP-10 的表达明显增高,而且随着单核细胞趋化因子-1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1) 的升高而升高。MCP-1 是人体单核巨噬细胞的重要趋化因子。外周血中该因子增高,提示诱导巨噬细胞迁移的作用增强,而巨噬细胞是 IP-10 的重要分泌源,由此判断 1 型糖尿病患者高血糖能诱导 MCP-1 过度表达而促进外周血巨噬细胞增多,从而最终引起 IP-10 分泌增多。又有研究报道,巨噬细胞具有异质性<sup>[26]</sup>, CXCR3<sup>high+</sup> CCR2<sup>low+</sup> 巨噬细胞与血管发生呈负相关。因此研究引起 IP-10 表达改变的巨噬细胞类型、因果关系以及临床意义均具有重要意义。Maier 等<sup>[27]</sup>招募了 36 例 2 型糖尿病患者以及 69 名正常人,证实玻璃体中 IP-10 的浓度与血清糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c) 水平呈正相关,推测高糖状态下 IP-10 的升高可能与 DR 的发生有关。玻璃体是与视网膜外层有物质交换的介质,玻璃体微环境中蛋白水平的改变可影响到视网膜的代谢。玻璃体中 IP-10 浓度的改变为 IP-10 直接参与 DR 发病过程提供了新的依据。朱鸿等<sup>[28]</sup>研究发现,IP-10 在中重度 NPDR 患者外周血中表达量显著增高,达到 (1 989.01  $\pm$  1 907.20) ng/L,与无 DR 组比较差异有统计学意义,推测 IP-10 可用于临床检测 DR 病情的严重程度及预后评估的新指标。IP-10 在疾病不同时期表达量存在差异,因此研究其表达规律以及对疾病发病病程的影响均有助于阐明 DR 发病的分子学机制。Nawaz 等<sup>[29]</sup>取晚期 PDR 患者的玻璃体液进行研究,发现在静止期的 PDR 及伴有牵拉性视网膜脱离 (traction retinal detachment, TRD) 的患者高表达 IP-10,而在活动期的 PDR 及不伴有 TRD 的 PDR 中却高表达血小板因子 4 (platelet factor 4, PF-4)、MCP-1 等促进血管生成的趋化因子。提示 IP-10 可能具有使 PDR 患者活动期新生血管生成中止、促进新生血管纤维化,从而抑制 PDR 的发展的作用,这一结果的发现为 IP-10 作为干预靶分子治疗 PDR 提供了新的依据。另一方面,在细胞实验中,用 IFN- $\gamma$  及脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 共同干预人视网膜微血管内皮细胞 (human retinal microvascular cells, HRMECs) 后,HRMECs 表达 IP-10 明显增高,并且可以抑制 VEGF 介导的细胞外调节激酶 (extracellular regulated kinase, ERK) 的磷酸化,阻抑 VEGF/VEGF 受体 2 信号激活的血管内皮细胞增生、迁移等生物学行为,从而抑制了血管发生的重要基础<sup>[29]</sup>。因此认为 HRMECs 可以自分泌的形式分泌 IP-10 发挥抗血管生成的作用,是防止血管发生过度自我反馈调节的一个重要机制。以上研究表明,IP-10 参与 DR 发生和发展中的每个环节。在病变早期,表现为 IP-10 防御性的反应增高,以拮抗 VEGF、HIF-1 $\alpha$  等促血管生成因子的作用来维持动态平衡,降低损伤;在病变晚期,据最新研究结果显示<sup>[29]</sup>,IP-10 同样存在高表达,以促进疾病从活动期向静止期转变,一定程度上延缓疾病的发展。虽然有些研究结果尚存争议,但 IP-10 在延缓该病发展进程中发挥积极作用是肯定的。IP-10 的表达量也可能受高血糖的具体浓度变化而变化。高血糖始终是发病的始动因素,HbA1c 以及不同表面标记的巨噬细胞的迁移数目均可能影响到 IP-10 的表达。展望未来



更多的 IP-10 与 DR 相关性的研究,具体研究影响 IP-10 表达的更多的其他相关分子以及调控机制,揭示高血糖对视网膜组织中微环境的改变情况,进而细致分析微环境中整体调控网络对 IP-10 的调控机制。

以上研究多为临床检测试验,因此在后续的研究中,要更多地应用糖尿病小鼠等动物模型,通过以 IP-10 作为干预剂的干预手段,检测 IP-10 在体内实验 DR 发病过程中的作用机制,以期获得更为直接的基础实验数据,为临床治疗 DR 提供新的理论指导。

### 3.3 IP-10 与角膜新生血管

角膜新生血管是多种角膜病变的一个共同的继发性病变。角膜作为重要的屈光介质,在生理状态下透明无血管,但在炎症、外伤、缺氧以及水肿等状态刺激下,周围毛细血管从角膜缘侵入角膜,形成角膜新生血管。由于病理条件下形成的新生血管结构和功能不完善,易发生血浆渗漏,造成角膜水肿、脂质沉着以及激发角膜瘢痕化等,易致角膜失去透明性,影响视力<sup>[30-31]</sup>。因此,角膜新生血管形成也是不可忽视的新生血管性致盲眼病,其发病机制值得深入探讨。

近年来有 IP-10 参与角膜新生血管发病过程的一些相关报道。Liu 等<sup>[32]</sup>构建了碱烧伤诱导的小鼠角膜新生血管模型,分别在不同时间点检测 IP-10 及其受体 CXCR3 的动态表达,发现模型组二者的表达均明显高于对照组,提示 IP-10/CXCR3 信号分子表达变化可能与烧伤后角膜病变过程相关。进一步研究发现,IP-10 干预组角膜组织 *iNOS*、*IL-6*、*TNF- $\alpha$*  基因以及 VEGF、bFGF 蛋白表达水平均较对照组明显降低。在免疫组织化学检查中对巨噬细胞进行双标后发现,巨噬细胞中 VEGF 的表达降低。研究还发现在角膜铺片后,IP-10 干预组的新生血管数量也较对照组明显减少。这些实验数据证实 IP-10 降低角膜新生血管数量可能是通过下调巨噬细胞等炎症细胞中促血管生成因子 VEGF、bFGF 等的分泌实现的,与张文朋等<sup>[33]</sup>的实验结果一致。这与以往研究 IP-10 抑制炎症反应、抑制血管发生的结果一致<sup>[3-4]</sup>。为 IP-10 作为重要的炎症抑制因子在角膜新生血管中发挥抗炎、抑血管作用提供了直接的理论依据,也为临床上通过选择靶分子进行干预治疗角膜新生血管提供了新的靶蛋白。另外,还有一些研究发现,IP-10 可以直接对血管内皮细胞生物学功能发挥抑制作用。选用 HRMECs 作为研究对象进行的体外实验发现,IP-10 干预组能明显抑制 HRMECs 迁移和管腔形成,抑制血管内皮细胞的增生<sup>[34-35]</sup>。血管内皮细胞增生和迁移是其重要的生物学功能,是反应血管生成的重要指标。因此以上体外实验结果提示,IP-10 具有直接抑制血管内皮细胞生物学功能的作用。综上所述,IP-10 抑制角膜新生血管的生成,可能存在直接和间接 2 个方面的机制:(1)通过下调炎症细胞(巨噬细胞等)促血管生成因子的表达的间接作用;(2)通过抑制血管内皮细胞迁移以及管腔形成的直接作用。IP-10 在角膜新生血管发病过程中的作用和相关机制对临床治疗角膜新生血管等新生血管性眼病提供了新的理论依据。角膜新生血管属于眼表疾病,通过研制相关药物眼表滴注方法来治疗角膜新生血管可相对降低药物全身治疗带来的毒性作用和不良

反应,减少对机体的影响。因此,IP-10 作为重要的抑炎因子和抑血管因子将具有较高的治疗价值和较好的临床应用前景。

### 3.4 IP-10 与早产儿视网膜病变

早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)是发生于低体质量儿、早产儿的视网膜血管增生性眼病,为发展中国家儿童致盲的主要病因之一<sup>[33]</sup>。目前,IP-10 在 ROP 发病过程中作用的研究尚欠深入。Sato 等<sup>[36]</sup>检测了 ROP 患者玻璃体中多种细胞因子的含量,其中包括 IP-10,检测结果显示,IP-10 在 ROP 患者的血管活动期和血管静止期的含量较对照组均明显增高,而在血管活动期和静止期之间没有差异。此表达差异提示 IP-10 可能参与 ROP 的发病过程,但具体机制尚未明确。有研究证实在 ROP 中有促血管因子的异常表达<sup>[37]</sup>,上述 IP-10 的表达增高,可能与此相关,其参与机制尚有待进一步研究。

### 3.5 IP-10 与脉络膜息肉样病变

脉络膜息肉样病变(polypoidal choroidal vasculopathy, PCV)是一种以脉络膜血管网的末端出现血管瘤样扩张的结缔组织为特征的疾病。由于血管瘤样病灶的反复出血、渗出,导致继发性的视网膜或脉络膜新生血管膜形成,也是较典型的新生血管性眼病<sup>[38]</sup>。目前,IP-10 与 PCV 的发病关系有较少的研究报道。Sakurada 等<sup>[39]</sup>检测了 IP-10 在 PCV 患者房水中的表达情况。该研究采用酶联免疫吸附试验分析了 22 例 PCV 患者房水中包括 IP-10 在内的 14 种细胞因子的表达,发现其中的 12 种细胞因子(包括 VEGF)表达与对照组(需进行白内障手术而无视网膜膜疾病的患者)比较差异无统计学意义,但 IP-10 及 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)含量明显增高,且 IP-10 升高的程度与 PCV 病灶大小呈正相关。由于该试验仅开展了临床相关检测,未进行体内外的相关试验,其 IP-10 在 PCV 患者中表达差异的机制尚不清晰,因此有必要开展进一步的研究来阐明 IP-10 在 PCV 发病过程中的作用和机制,为临床治疗 PCV 提供依据。

## 4 小结

IP-10 在新生血管性眼病的发病过程中发挥着抑制新生血管的作用,但在各种新生血管性眼病中其发挥作用的具体机制各有不同。到目前为止,所有研究所揭示的仍然只是 IP-10 与新生血管性眼病发病关系中具体机制的冰山一角,我们期待通过更多的深入研究来系统性地揭示 IP-10 及其受体在新生血管性眼病发病过程中的作用细节及原理,为针对性地制定治疗计划、开发药物和科学研究提供有价值的理论依据。期待不久以后,以 IP-10 为干预靶点的新型药物的应用将为新生血管性眼病的治疗提供新的希望。

## 参考文献

- [1] Luster AD, Unkeless JC, Ravetch JV. Gamma-interferon transcriptionally regulates an early-response gene containing homology to platelet proteins[J]. Nature, 1985, 315 (6021): 672-676.
- [2] Corrado A, Mazzi V, Ferrari SM, et al. Cryoglobulinemia and the  $\alpha$ -chemokine IP-10[J/OL]. Clin Ter, 2014, 165 (4): e317-322 [2016-12-10]. [http://www.seu-roma.it/riviste/clinica\\_terapeutica/apps/autos.php?id=1358](http://www.seu-roma.it/riviste/clinica_terapeutica/apps/autos.php?id=1358). DOI:10.7417/CT.2014.1749.
- [3] 张舒,王琰琰.干扰素诱导蛋白 10 研究进展及其在新生儿感染诊断中的作用[J].中国新生儿科杂志,2013,28(4):271-273. DOI:

- 10.3969/j. issn. 1673-6710. 2013. 04. 016.
- [4] Strieter RM, Belperio JA, Phillips RJ, et al. CXC chemokines in angiogenesis of cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2004, 14 (3) : 195-200. DOI:10. 1016/j. semcancer. 2003. 10. 006.
- [5] Chang MX, Sun BJ, Nie P. The first non-mammalian CXCR3 in a teleost fish: gene and expression in blood cells and central nervous system in the grass carp (*Ctenopharyngodon idella*) [J]. *Mol Immunol*, 2007, 44 (6) : 1123-1134. DOI:10. 1016/j. molimm. 2006. 07. 280.
- [6] 李婷, 卢文, 刘淑华. 趋化因子 CXCR3 及其配体与呼吸系统疾病的关系[J]. *疑难病杂志*, 2012, 11 (1) : 70-73. DOI:10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2012. 01. 030.
- [7] Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, et al. Age-related macular degeneration [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9827) : 1728-1738. DOI:10. 1016/S0140-6736 (12) 60282-7.
- [8] Xu H, Chen M, Forrester JV. Para-inflammation in the aging retina [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2009, 28 (5) : 348-368. DOI:10. 1016/j. pretyeres. 2009. 06. 001.
- [9] Hollyfield JG, Bonilha VL, Rayborn ME, et al. Oxidative damage-induced inflammation initiates age-related macular degeneration [J]. *Nat Med*, 2008, 14 (2) : 194-198. DOI:10. 1038/nm1709.
- [10] Romagnani P, Lasagni L, Annunziato F, et al. CXC chemokines: the regulatory link between inflammation and angiogenesis [J]. *Trends Immunol*, 2004, 25 (4) : 201-209. DOI:10. 1016/j. it. 2004. 02. 006.
- [11] Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354 (6) : 610-621. DOI:10. 1056/NEJMr052723.
- [12] Fujimura S, Takahashi H, Yuda K, et al. Angiostatic effect of CXCR3 expressed on choroidal neovascularization [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53 (4) : 1999-2006. DOI:10. 1167/iiov. 11-8232.
- [13] Mo FM, Proia AD, Johnson WH, et al. Interferon gamma-inducible protein-10 (IP-10) and eotaxin as biomarkers in age-related macular degeneration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51 (8) : 4226-4236. DOI:10. 1167/iiov. 09-3910.
- [14] Boulday G, Haskova Z, Reinders ME, et al. Vascular endothelial growth factor-induced signaling pathways in endothelial cells that mediate overexpression of the chemokine IFN-gamma-inducible protein of 10 kDa *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Immunol*, 2006, 176 (5) : 3098-3107.
- [15] Tang NL, Chan PK, Wong CK, et al. Early enhanced expression of interferon-inducible protein-10 (CXCL-10) and other chemokines predicts adverse outcome in severe acute respiratory syndrome [J]. *Clin Chem*, 2005, 51 (12) : 2333-2340. DOI:10. 1373/clinchem. 2005. 054460.
- [16] Kawamura A, Miura S, Fujino M, et al. CXCR3 chemokine receptor-plasma IP10 interaction in patients with coronary artery disease [J]. *Circ J*, 2003, 67 (10) : 851-854.
- [17] Rotondi M, Rosati A, Buonamano A, et al. High pretransplant serum levels of CXCL10/IP-10 are related to increased risk of renal allograft failure [J]. *Am J Transplant*, 2004, 4 (9) : 1466-1474. DOI:10. 1111/j. 1600-6143. 2004. 00525. x.
- [18] Falk MK, Singh A, Faber C, et al. Dysregulation of CXCR3 expression on peripheral blood leukocytes in patients with neovascular age-related macular degeneration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55 (7) : 4050-4056. DOI:10. 1167/iiov. 14-14107.
- [19] Takano S, Ishikawa E, Matsuda M, et al. Interferon- $\beta$  inhibits glioma angiogenesis through downregulation of vascular endothelial growth factor and upregulation of interferon inducible protein 10 [J]. *Int J Oncol*, 2014, 45 (5) : 1837-1846. DOI:10. 3892/ijo. 2014. 2620.
- [20] Chang JH, Huang YH, Cunningham CM, et al. Matrix metalloproteinase 14 modulates signal transduction and angiogenesis in the cornea [J]. *Surv Ophthalmol*, 2016, 61 (4) : 478-497. DOI:10. 1016/j. survophthal. 2015. 11. 006.
- [21] Zhang W, Liu H, Al-Shabraway M, et al. Inflammation and diabetic retinal microvascular complications [J]. *J Cardiovasc Dis Res*, 2011, 2 (2) : 96-103. DOI:10. 4103/0975-3583. 83035.
- [22] Querques G, Delle NN. Proinflammatory cytokines and angiogenic and antiangiogenic factors in vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy and Eales' disease (ED) [J]. *Retina*, 2009, 29 (1) : 121-123. DOI:10. 1097/IAE. 0b013e31818baa03.
- [23] Ferreira MC, Gameiro J, Nagib PR, et al. Effect of low intensity helium-neon (HeNe) laser irradiation on experimental paracoccidiodomycotic wound healing dynamics [J]. *Photochem Photobiol*, 2009, 85 (1) : 227-233. DOI:10. 1111/j. 1751-1097. 2008. 00423. x.
- [24] Wakabayashi Y, Usui Y, Okunuki Y, et al. Correlation of vascular endothelial growth factor with chemokines in the vitreous in diabetic retinopathy [J]. *Retina*, 2010, 30 (2) : 339-344. DOI:10. 1097/IAE. 0b013e3181bd2f44.
- [25] Devaraj S, Jialal I. Increased secretion of IP-10 from monocytes under hyperglycemia is via the TLR2 and TLR4 pathway [J]. *Cytokine*, 2009, 47 (1) : 6-10. DOI:10. 1016/j. cyto. 2009. 02. 004.
- [26] Rojas J, Salazar J, Martínez MS, et al. Macrophage heterogeneity and plasticity: impact of macrophage biomarkers on atherosclerosis [J/OL]. *Scientifica (Cairo)*, 2015, 2015 : 851252 [2016-12-12]. <https://www.ncbi.nlm.gov/pmc/articles/PMC26491604/>. DOI:10. 1155/2015/851252.
- [27] Maier R, Weger M, Haller-Schober EM, et al. Multiplex bead analysis of vitreous and serum concentrations of inflammatory and proangiogenic factors in diabetic patients [J]. *Mol Vis*, 2008, 14 : 637-643.
- [28] 朱鸿, 胡海林, 苏梦茹, 等. 早期糖尿病视网膜病变患者外周血 CXCL10 趋化因子水平变化的临床意义 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2012, 30 (2) : 146-149. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2012. 02. 014.
- [28] Zhu H, Hu HL, Su MR, et al. Clinical significance of detecting CXCL10 chemotactic factor in early diabetic retinopathy [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2012, 30 (2) : 146-149. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2012. 02. 014.
- [29] Nawaz MI, VanRaemdonck K, Mohammad G, et al. Autocrine CCL2, CXCL4, CXCL9 and CXCL10 signal in retinal endothelial cells and are enhanced in diabetic retinopathy [J]. *Exp Eye Res*, 2013, 109 : 67-76. DOI:10. 1016/j. exer. 2013. 01. 008.
- [30] Chang JH, Gabison EE, Kato T, et al. Corneal neovascularization [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2001, 12 (4) : 242-249.
- [31] Ambati BK, Nozaki M, Singh N, et al. Corneal neovascularization is due to soluble VEGF receptor-1 [J]. *Nature*, 2006, 443 (7114) : 993-997. DOI:10. 1038/nature05249.
- [32] Liu G, Zhang W, Xiao Y, et al. Critical role of IP-10 on reducing experimental corneal neovascularization [J]. *Curr Eye Res*, 2015, 40 (9) : 891-901. DOI:10. 3109/02713683. 2014. 968934.
- [33] 张文朋, 刘高勤, 李龙标, 等. 外源性小鼠干扰素诱导蛋白-10 抑制实验性角膜新生血管的作用机制 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2012, 30 (4) : 302-305. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2012. 04. 005.
- [33] Zhang WP, Liu GQ, Li LB, et al. Inhibition of experimental corneal neovascularization by exogenous mouse interferon-inducible protein-10 [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2012, 30 (4) : 302-305. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2012. 04. 005.
- [34] 肖艳辉, 刘高勤, 陈志刚, 等. 重组干扰素诱导蛋白-10 对视网膜血管内皮细胞增殖、迁移及管腔形成的影响 [J]. *中华眼底病杂志*, 2013, 29 (1) : 58-61. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2013. 01. 014.
- [34] Xiao YH, Liu GQ, Chen ZG, et al. Effects of interferon-inducible protein-10 on proliferation, migration and capillary tube formation of retinal vascular endothelial cells [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2013, 29 (1) : 58-61. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2013. 01. 014.
- [35] Gong X, Rubin LP. Role of macular xanthophylls in prevention of common neovascular retinopathies: retinopathy of prematurity and diabetic retinopathy [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2015, 572 : 40-48. DOI:10. 1016/j. abb. 2015. 02. 004.
- [36] Sato T, Kusaka S, Shimojo H, et al. Simultaneous analyses of vitreous levels of 27 cytokines in eyes with retinopathy of prematurity [J]. *Ophthalmology*, 2009, 116 (11) : 2165-2169. DOI:10. 1016/j. ophtha. 2009. 04. 026.
- [37] Zhao M, Xie WK, Bai YJ, et al. Expression of total vascular endothelial growth factor and the anti-angiogenic VEGF 165 b isoform in the vitreous of patients with retinopathy of prematurity [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128 (18) : 2505-2509. DOI:10. 4103/0366-6999. 164937.
- [38] Koh AH, Chen LJ, Chen SJ, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: evidence-based guidelines for clinical diagnosis and treatment [J]. *Retina*, 2013, 33 (4) : 686-716. DOI:10. 1097/IAE. 0b013e3182852446.
- [39] Sakurada Y, Nakamura Y, Yoneyama S, et al. Aqueous humor cytokine levels in patients with polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmic Res*, 2015, 53 (1) : 2-7. DOI:10. 1159/000365487.

(收稿日期:2017-02-10)

(本文编辑:张荻)