

地塞米松对特发性眼眶炎性假瘤体外培养成纤维细胞增生的抑制及其机制

李静 葛心 马建民 崔忆辛 李金茹 王霄娜

【摘要】 **背景** 特发性眼眶炎性假瘤 (IOIP) 是一种常见的眼眶疾病, 病因和发病机制尚未完全阐明, 以糖皮质激素为主的治疗效果欠佳。 **目的** 观察地塞米松对 IOIP 组织体外培养成纤维细胞的作用, 探讨糖皮质激素在 IOIP 治疗中可能的作用机制。 **方法** 收集 2011 年 11 月至 2012 年 1 月在北京同仁医院眼科中心切取的 6 例 6 眼 IOIP 组织 (IOIP 组) 和 3 例因泪腺脱垂行泪腺复位术患者的眶部结缔组织 (对照组), 采用组织块培养法对 2 种组织进行体外培养以获取眼眶成纤维细胞, 对培养的细胞进行组织形态学观察, 采用免疫组织化学法检测培养细胞表面生物标志物的表达; 采用 WST-8 法观察 2 个组培养的成纤维细胞的增生情况, 并绘制生长曲线。将培养的细胞接种至 96 孔板, 将不同浓度地塞米松 (0.1×10^{-3} 、 1×10^{-4} 、 1×10^{-5} 和 1×10^{-6} mol/L) 加入培养板分别作用 24、48 和 72 h, 采用 WST-8 法观察地塞米松对细胞增生的影响; 采用 ELISA 法检测各组成纤维细胞中 ICAM-1 的相对表达量。 **结果** IOIP 组织和正常眼眶体外培养的成纤维细胞均呈长梭形, 两端有较长突起; 免疫细胞化学染色可见 2 种组织中培养的细胞中 vimentin 呈阳性表达, 而 desmin、S-100、细胞角蛋白 (CK) 均呈阴性表达。与正常眼眶组织培养的成纤维细胞相比, IOIP 组织培养的细胞生长速度较快。随着地塞米松浓度的增加, 成纤维细胞的增生值 (A 值) 逐渐下降, 0.1×10^{-3} 、 1×10^{-4} 、 1×10^{-5} 和 1×10^{-6} mol/L 地塞米松组成纤维细胞增生值的总体比较差异有统计学意义 ($F_{\text{浓度}} = 36.27, P = 0.00$), 随着地塞米松作用时间的延长, 成纤维细胞增生值逐渐下降, 总体比较差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 3.69, P = 0.00$)。无地塞米松培养组培养 24、48 和 72 h, 成纤维细胞中比较 ICAM-1 表达量分别为 0.298 ± 0.008 、 0.312 ± 0.003 和 0.319 ± 0.011 , 表现为逐渐升高的趋势, 而不同浓度地塞米松作用后随着时间延长 ICAM-1 表达量均逐渐降低, 总体比较差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 3.11, P = 0.00$), 随着地塞米松浓度的增加, ICAM-1 表达量均逐渐下降, 总体比较差异有统计学意义 ($F_{\text{浓度}} = 75.17, P = 0.00$)。 **结论** IOIP 的发生和发展可能与眼眶成纤维细胞中 ICAM-1 表达增强有关, 地塞米松可能通过下调细胞中 ICAM-1 的表达而抑制眼眶成纤维细胞的增生, 从而发挥抗炎和治疗作用。

【关键词】 眼眶炎性假瘤/药物治疗; 成纤维细胞/药物作用; 糖皮质激素/药理学; 地塞米松; 细胞间黏附分子-1; 下调; 细胞培养

Inhibitory effects of dexamethasone on proliferation of fibroblasts derived by idiopathic orbital inflammatory pseudotumor Li Jing, Ge Xin, Ma Jianmin, Cui Yixin, Li Jinru, Wang Xiaona. Beijing Ophthalmology & Vision Science Key Lab, Beijing Tongren Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Corresponding author: Ma Jianmin, Email: jmama@sina.com

【Abstract】 **Background** Idiopathic orbital inflammatory pseudotumor (IOIP) is a common orbital disease, but its etiology is still unclear, so the effect of glucocorticoid treatment is unsatisfied. **Objective** This study was to investigate the effects of dexamethasone on orbital fibroblasts from IOIP patients and explore the action mechanism.

Methods Six pieces of IOIP tissues from 6 IOIP patients and 3 pieces of normal orbital connective tissues from lacrimal gland prolapse patients were obtained during the surgery in Beijing Tongren Hospital from November 2011 to January 2012. The orbital fibroblasts were cultured using explant culture method. The morphology of the cells were observed under the optical microscope, and biomarks of the cells were detected by immunohistochemistry. The growth and

DOI: 10.3076/cma.j.issn.2095-0160.2015.11.009

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81170875); 北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划项目 (2011-3-041)

作者单位: 100730 北京, 北京同仁医院中心 首都医科大学附属北京同仁医院 北京市眼科学与视觉科学重点实验室 (李静、葛心、马建民、王霄娜); 650031 昆明医科大学第一附属医院 (崔忆辛); 100021 北京爱尔英智眼科医院 (李金茹)

通信作者: 马建民, Email: jmama@sina.com

proliferation of the cells were assayed using WST-8. The expression of ICAM-1 in the cells in both the control group and the IOIP group was detected by immunocytochemistry. The fibroblasts were incubated in 96-well plates, and different concentrations of dexamethasone ($0, 1 \times 10^{-3}, 1 \times 10^{-4}, 1 \times 10^{-5}$ and 1×10^{-6} mol/L) were respectively added into the medium for 24, 48 and 72 hours, and then the proliferation of the cells was detected by WST-8 assay. The contents of ICAM-1 in different concentrations of dexamethasone groups were assayed by ELISA. **Results** The characteristics of the cells were similar between the control group and the IOIP group with the spindle shape and long protrusions. The cells showed the positive response for vimentin and absent response for desmin, S-100, cytokeratin (CK). Compared with the control group, the growth speed of fibroblasts was fast in the IOIP group. The proliferative values of the cells (absorbancy) were gradually reduced with the increase of dexamethasone concentrations ($F_{\text{concentration}} = 36.27, P = 0.00$) and the lapse of acting time ($F_{\text{time}} = 3.69, P = 0.00$). In cultured cells without dexamethasone for 24, 48 and 72 hours, the mean expression levels of ICAM-1 were $0.298 \pm 0.008, 0.312 \pm 0.003$ and 0.319 ± 0.011 , showing a gradually increasing trend. However, the expression of ICAM-1 was gradually reduced with the increases of concentrations and the lapse of acting time of dexamethasone ($F_{\text{concentration}} = 75.17, P = 0.00; F_{\text{time}} = 3.11, P = 0.00$). **Conclusions** Occurrence and development of IOIP is probably associated with the over-expression of ICAM-1 in orbital fibroblasts. Dexamethasone plays anti-inflammation and treating effects on IOIP by down-regulating the expression of ICAM-1 and inhibiting the proliferation of orbital fibroblasts.

[Key words] Orbital pseudotumor/drug therapy; Fibroblasts/drug effects; Glucocorticoids/pharmacology; Dexamethasone; Intercellular adhesion molecule-1; Down-regulation; Cell culture

特发性眼眶炎性假瘤 (idiopathic orbital inflammatory pseudotumor, IOIP) 是一种常见的眼眶疾病, 发病率仅低于甲状腺相关眼病和淋巴增生性疾病, 占眼眶病的 7.1%^[1-2]。IOIP 的病因和发病机制尚未完全阐明, 有感染假说、自身免疫假说和神经内分泌调控假说等, 目前多认为是一种慢性非特异性炎症^[3]。IOIP 的基本病理改变为慢性炎性细胞浸润和不同程度的纤维结缔组织增生。临床上由于 IOIP 反复发作, 易造成眼部严重并发症^[2]。目前, IOIP 的治疗主要是对症治疗, 包括药物治疗、放射治疗和手术等, 糖皮质激素是目前公认的首选治疗方法。但值得注意的是, 目前 IOIP 治愈率较低, 很多患者最终需行放射治疗和/或手术治疗^[4]。细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 是免疫球蛋白基因超家族成员之一, 是体内重要的免疫活性分子, 通过介导细胞之间或细胞与细胞外基质间的黏附作用, 在组织分化、免疫识别、炎症反应、损伤修复及肿瘤转移等方面发挥重要作用^[5]。ICAM-1 已证实在多种眼病的发病机制中起重要作用, 但其在 IOIP 的发病中是否起作用尚未见报道。本研究拟观察 ICAM-1 在体外培养的 IOIP 成纤维细胞中的表达情况和地塞米松对 IOIP 成纤维细胞增生、ICAM-1 表达的影响及其机制, 为 IOIP 的临床治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 标本的采集 纳入 2011 年 11 月至 2012 年 1 月在北京同仁医院眼科中心确诊的 6 例 6 眼 IOIP 患

者, 取术中切除的 IOIP 组织并经组织病理学确诊。患淋巴瘤、甲状腺相关眼病等与 IOIP 类似的其他疾病者不纳入本研究。对照组标本为 3 例行泪腺复位术的泪腺脱垂患者, 取术中切除的眶部结缔组织。标本收集经患者知情同意。

1.1.2 主要仪器及试剂 鼠抗人 vimentin 抗体 (抗体编号: ZM-0260)、鼠抗人细胞角蛋白 (cytokeratin, CK) 抗体 (抗体编号: ZM-0069)、鼠抗人 Desmin 抗体 (抗体编号: ZM-0091)、鼠抗人 S-100 抗体 (抗体编号: ZM-0224)、通用二步法试剂盒 (北京中杉金桥生物技术有限公司); DMEM 培养基 (北京协和医科大学细胞中心); 细胞增生毒性检测试剂盒 (上海东仁化学科技有限公司); DMSO (美国 Sigma 公司); 地塞米松磷酸钠注射液 (徐州莱恩药业有限公司)。BX-71 型倒置相差显微镜/照相系统 (德国奥林巴斯公司); MCO-15AC 型细胞培养箱 (日本 SANYO 公司); 六合一板式检测仪 (美国 PerkinElmer 公司); Scepter™ 2.0 全自动手持式细胞计数器 (美国 Millipore 公司)。

1.2 方法

1.2.1 眼眶成纤维细胞的培养和鉴定 采用组织块培养法将眼眶组织标本进行体外培养。用眼科手术剪将获取的标本组织反复剪碎至约 1 mm^3 大小, PBS 清洗, 置于含体积分数 10% 胎牛血清、100 U/ml (商品单位) 青霉素、100 U/ml 链霉素的 DMEM 培养基的培养瓶中, 于 $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 、饱和湿度、体积分数 5% CO_2 的培养箱中培养, 取第 3~4 代细胞用于本研究。采用免疫组织化学 SP 法检测培养的细胞中 vimentin、desmin、S-100

和 CK 的表达,倒置相差显微镜下观察并照相,以细胞中出现棕黄色颗粒为阳性反应。

1.2.2 采用 WST-8 法测定成纤维细胞的生长曲线

取 3~4 代的细胞,按照 1×10^4 /ml 的密度接种于 96 孔板,每孔 100 μ l。每天同一时间向其中的 8 孔内加入 10 μ l 细胞计数试剂盒-8 (cell counting kit-8, CCK-8) 溶液,置于 CO₂ 培养箱中培养,采用六合一板式检测仪测定各孔 450 nm 处的吸光度(A)值;计算平均值,以时间为横坐标,A 值为纵坐标绘制细胞生长曲线。

1.2.3 成纤维细胞增生

取 3~4 代对数生长期的成纤维细胞接种于 96 孔板,每孔 100 μ l,铺板使待测细胞密度至 1×10^3 /孔,边缘孔均用无菌 PBS 填充;于 5% CO₂、37 $^{\circ}$ C 培养箱中孵育 1 d,然后将每孔中液体吸弃,用无血清 DMEM 培养液将地塞米松磷酸钠溶液配置成 4 个浓度梯度,分别为 1×10^{-3} 、 1×10^{-4} 、 1×10^{-5} 和 1×10^{-6} mol/L,每个浓度设置 4 个复孔,无血清的 DMEM 培养基作为阴性对照组,PBS 培养作为空白对照组,同样设置 4 个复孔,分别于作用后 24、48 和 72 h 加入 10 μ l CCK-8 溶液,继续培养 3 h;在六合一板式检测仪上检测波长为 450 nm 处每孔的吸光度(A)值。以时间为横坐标,A 值为纵坐标绘制细胞生长曲线。

1.2.4 采用 ELISA 法检测培养基中 ICAM-1 蛋白的含量

收集 3~4 代对数生长期的 IOIP 组成纤维细胞接种于 96 孔板,每孔 100 μ l,铺板使待测细胞密度至 1×10^3 个/孔,对照孔用无菌 PBS 替代细胞;将培养板置于 5% CO₂、37 $^{\circ}$ C 培养箱中孵育 1 d;将每孔中液体吸弃,用无血清 DMEM 培养基将地塞米松磷酸钠溶液配置成 5 个浓度梯度,分别为 0、 1×10^{-3} 、 1×10^{-4} 、 1×10^{-5} 、 1×10^{-6} mol/L,每个浓度设 4 个复孔,无血清 DMEM 培养基作为阴性对照组,空白对照组 PBS 作为空白对照组,分别于作用后 24、48、72 h 去培养上清,体积分数 0.25% 戊二醛/PBS 固定 10 min,加入山羊血清封闭 10 min;然后加入鼠抗人 ICAM-1 (1:500) 50 μ l,4 $^{\circ}$ C 过夜,加入通用型二抗,37 $^{\circ}$ C 温育 1 h,加入 TMB 显色剂 A 液和 B 液各 50 μ l,室温显色 10 min,用六合一板式检测仪测定波长 450 nm 处 A 值;加入质量

分数 0.08% 结晶紫;加入体积分数 33% 冰醋酸 100 μ l,用酶标仪在 550 nm 处 A 值,用 $A_{450}/A_{550} \times 100\%$ 表示细胞中 ICAM-1 蛋白的相对表达量。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件进行统计分析。本研究测量指标的数据资料经 K-S 检验呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数经 Levene 检验方差齐。采用重复测量多水平实验设计,各不同浓度地塞米松组地塞米松作用不同时间点成纤维细胞增值和 ICAM-1 相对表达量的总体比较均采用重复测量两因素方差分析,组间多重比较采用 Bonferroni 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 眼眶成纤维细胞的形态学表现和鉴定

IOIP 组织块培养后 4~5 d 可见细胞从周围游出,20 d 形成细胞集落,但还有一些未贴壁的组织碎片(图 1A)。此后每 5 天用质量分数 0.25% 胰酶传代一次。传代 3~5 次时细胞生长活跃,形态稳定。培养的细胞呈细长梭形,细胞体两端有长突起,细胞质丰富,中央有圆形或椭圆形核(图 1B)。对照组与 IOIP 患者的眼眶成纤维细胞换液后生长较快,约 2 周细胞均达到融合,细胞密集成片,相互重叠,可进行首次传代(图 1C)。传代后细胞生长较快,3~5 d 再次传代,反复换液和传代即可得到纯化的细胞,且生物学性状相对稳定。细胞中 vimentin 呈阳性,而 CK、S-100 和 desmin 均呈阴性表达(图 2)。细胞在培养的 3~6 d 处于对数生长期。IOIP 患者成纤维细胞培养后较正常组织的成纤维细胞生长活跃(图 3)。

2.2 各组体外培养的成纤维细胞增生情况

无地塞米松组培养 24、48 和 72 h 的成纤维细胞增值较高,且随着培养时间的延长而逐渐升高; 1×10^{-3} 、 1×10^{-4} 、 1×10^{-5} 、 1×10^{-6} mol/L 地塞米松作用于眼眶成纤维细胞 24、48 和 72 h 后均可见不同程度地细胞抑制。各时间点组间两两比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),同浓度下各时间点两两比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)(表 1)。

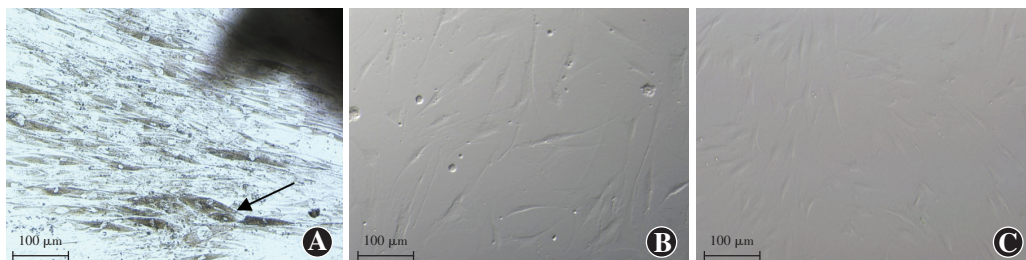


图 1 细胞培养情况(标尺 = 100 μ m) A:组织块培养 20 d 细胞形成细胞集落,可见一些未贴壁的组织碎片(箭头) B:IOIP 组织培养的细胞呈细长梭形,细胞体两端可见长突起 C:对照组眼眶成纤维细胞呈细长梭形,可见细胞体两端呈长突起,形态与 IOIP 成纤维细胞相似

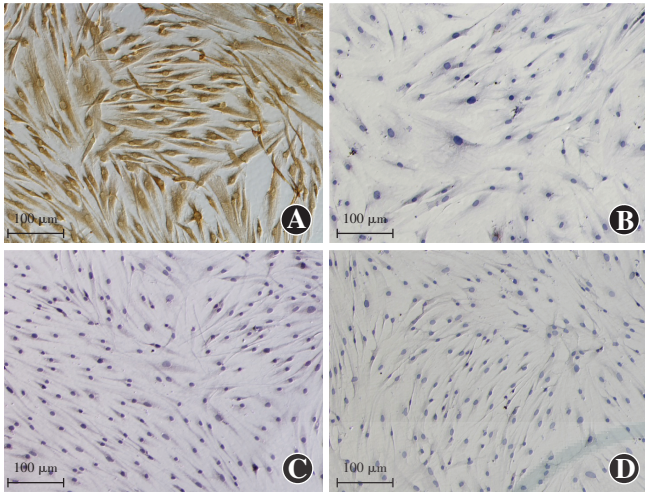


图 2 免疫组织化学培养细胞的鉴定 (TMB 标尺 = 100 μm) A: IOIP 组培养的细胞 vimentin 染色阳性, 呈棕色染色 B: IOIP 组培养的细胞 CK 染色阴性 C: IOIP 组培养的细胞 S-100 染色阴性 D: IOIP 组培养的细胞 desmin 染色阴性

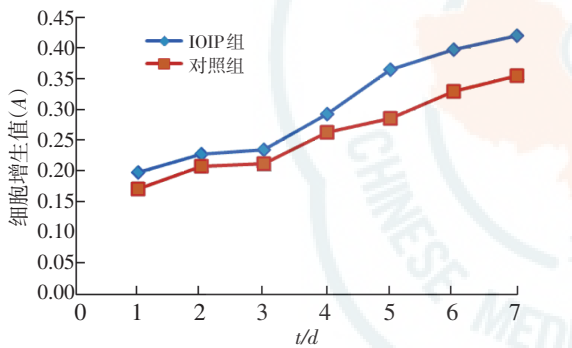


图 3 各组培养细胞的生长曲线 细胞在培养的 3~6 d 处于对数生长期, IOIP 患者的组织培养后较正常组织的成纤维细胞生长活跃 IOIP: 特发性眼眶炎性假瘤

表 1 不同浓度地塞米松作用后不同时间点细胞增殖值的比较 ($\bar{x} \pm s, A$)

地塞米松 (mol/L)	样本量	培养不同时间点细胞增殖值		
		24 h	48 h	72 h
0	6	0.582±0.015	0.622±0.023	0.675±0.011
1×10 ⁻⁶	6	0.545±0.006	0.493±0.018 ^a	0.444±0.010 ^b
1×10 ⁻⁵	6	0.447±0.011 ^c	0.366±0.017 ^{ac}	0.285±0.020 ^{bc}
1×10 ⁻⁴	5	0.342±0.009 ^{cd}	0.255±0.015 ^{acd}	0.187±0.021 ^{bcd}
1×10 ⁻³	6	0.223±0.013 ^{cde}	0.147±0.008 ^{acde}	0.106±0.014 ^{bcde}

注: $F_{\text{浓度}} = 36.27, P = 0.00; F_{\text{时间}} = 3.69, P = 0.00$. 与各自组内 24 h 测定值比较, ^a $P < 0.05$; 与各自组内 48 h 测定值比较, ^b $P < 0.05$; 与各自时间点 1×10⁻⁶ mol/L 地塞米松组比较, ^c $P < 0.05$; 与各自时间点 1×10⁻⁵ mol/L 地塞米松组比较, ^d $P < 0.05$; 与各自时间点 1×10⁻⁴ mol/L 地塞米松组比较, ^e $P < 0.05$ (两因素方差分析, Bonferroni 检验)

2.3 各组成纤维细胞中 ICAM-1 蛋白的相对表达

无地塞米松组培养 24、48 和 72 h 的成纤维细胞 ICAM-1 蛋白表达水平较高, 且随着培养时间的延长而

逐渐升高; 地塞米松作用于眼眶成纤维细胞 24、48 和 72 h 后, 细胞中 ICAM-1 的表达随着地塞米松作用时间的延长和地塞米松浓度的增加而逐渐下调, 总体比较差异有统计学意义 ($P = 0.00$); 各时间点组间两两比较差异均有统计学意义 (均 $P = 0.00$), 同时间点组间两两比较差异均有统计学意义 (均 $P = 0.00$) (表 2)。

表 2 不同浓度地塞米松作用后不同时间点 ICAM-1 蛋白相对表达量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

地塞米松 (mol/L)	样本量	培养不同时间点 ICAM-1 相对表达量		
		24 h	48 h	72 h
0	6	0.298±0.008	0.312±0.003	0.319±0.007
1×10 ⁻⁶	6	0.283±0.006	0.273±0.008 ^a	0.264±0.004 ^b
1×10 ⁻⁵	6	0.259±0.004 ^c	0.248±0.007 ^{ac}	0.235±0.003 ^{bc}
1×10 ⁻⁴	6	0.218±0.009 ^{cd}	0.204±0.005 ^{acd}	0.188±0.004 ^{bcd}
1×10 ⁻³	6	0.176±0.003 ^{cde}	0.155±0.008 ^{acde}	0.133±0.005 ^{bcde}

注: $F_{\text{浓度}} = 75.17, P = 0.00; F_{\text{时间}} = 3.11, P = 0.00$. 与各自组内 24 h 测定值比较, ^a $P < 0.05$; 与各自组内 48 h 测定值比较, ^b $P < 0.05$; 与各自时间点 1×10⁻⁶ mol/L 地塞米松组比较, ^c $P < 0.05$; 与各自时间点 1×10⁻⁵ mol/L 地塞米松组比较, ^d $P < 0.05$; 与各自时间点 1×10⁻⁴ mol/L 地塞米松组比较, ^e $P < 0.05$ (两因素方差分析, Bonferroni 检验) ICAM: 细胞间黏附分子

3 讨论

目前认为 IOIP 与免疫系统异常有关^[3], 国内外尚无公认的较为理想的 IOIP 动物模型, 因此, 体外培养 IOIP 成纤维细胞对于研究其在 IOIP 发病中的作用以及探讨 IOIP 的病因和发病机制具有重要意义。目前, 眼眶成纤维细胞的培养技术已较为成熟, 培养是否成功的关键在于接种的组织块是否能牢固贴壁。Bahn 等^[5]于 1987 年建立了人眼眶成纤维细胞体外培养的方法, 为眼眶疾病的体外研究提供了实验基础, 但迄今鲜见 IOIP 成纤维细胞培养的报道。本研究中采用传统的组织块培养法成功培养了眼眶成纤维细胞。

IOIP 患者和正常人眼眶成纤维细胞在体外培养均较易生长, 二者培养过程中细胞从组织块游出、传代的时间及培养的细胞形态无明显差异。免疫组织化学方法鉴定显示, 眼眶成纤维细胞表达 vimentin 但不表达 CK, 可与上皮细胞相区别; 不表达 S-100 可与黑色素细胞相区别; 不表达 desmin 可与肌细胞相区别; 说明眼眶成纤维细胞为间叶来源细胞, 证实培养的细胞为成纤维细胞。

本研究中通过 WST-8 法观察成纤维细胞的增殖情况并绘制生长曲线, 结果发现 IOIP 成纤维细胞增殖速度较快, 认为与病变组织成纤维细胞功能的激活有关, 具体机制还有待进一步研究。成纤维细胞是疏松结缔组织的主要细胞成分, 根据其功能状态可分为功

能不活跃的纤维细胞和功能相对活跃的成纤维细胞。成纤维细胞的形态和功能有一定的可塑性,眼部成纤维细胞异常增生在多种眼科疾病中起到重要作用,包括青光眼、翼状胬肉和视网膜增生性疾病等。研究表明,眼眶成纤维细胞是甲状腺相关眼病的靶细胞和效应细胞^[6-7],但眼眶成纤维细胞在 IOIP 发病中是否发挥作用以及发挥怎样的作用等尚未解决。

对 IOIP 的组织病理学研究以及免疫组织化学检测法显示,IOIP 的基本病理改变为慢性炎性细胞浸润和不同程度的纤维结缔组织增生。临床上 IOIP 反复发作,并造成眼部多种严重并发症,部分患者由于眶内纤维组织的过度增生导致眼眶铸型,引起眼疼、眼球突出、眼球活动受限、视力丧失,最终需手术摘除眼球。IOIP 的治疗主要是对症治疗,包括药物治疗、放射治疗和手术治疗等,糖皮质激素是目前公认的首选方法,包括口服、静脉滴注和眶内注射 3 种方式,而静脉滴注主要为地塞米松和甲强龙,眶内注射主要为短效制剂地塞米松磷酸钠注射液以及长效制剂曲安奈德注射液。糖皮质激素对于以炎性细胞浸润为主的病变治疗效果较好,而对于以纤维增生为主的硬化性病疗效很差^[8]。研究表明,糖皮质激素以剂量和时间依赖的方式抑制成纤维细胞的增生^[9],本实验结果进一步验证了上述结论,但也有文献报道 $1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$ 地塞米松对肾间质成纤维细胞的增生无明显影响,而可抑制细胞的胶原生成^[10],与本研究结果不同,可能与不同部位成纤维细胞功能的异质性有关。

ICAM-1 是免疫球蛋白基因超家族成员之一,是体内重要的免疫活性分子,通过介导细胞之间或细胞与细胞外基质间的黏附作用,在组织分化、免疫识别、炎症反应、损伤修复及肿瘤转移等方面发挥重要作用。ICAM-1 分布广泛,主要分布于各种组织细胞,如上皮细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞、淋巴细胞和造血细胞等表面,正常情况下,其在细胞中呈低水平的基础表达,而在炎症等病理情况下表达量增高^[11]。目前研究显示,ICAM-1 在多种眼病,如甲状腺相关眼病、角膜病、翼状胬肉、葡萄膜炎、白内障、年龄相关性黄斑变性等的发病机制中起重要作用,但国内外尚未有关于 IOIP 细胞培养方面的报道^[12-17]。

既往研究发现,地塞米松可下调甲状腺相关眼病眶内成纤维细胞中 ICAM-1 的表达,而本研究中证实地塞米松也可以下调 IOIP 眶内成纤维细胞中 ICAM-1 的表达,但地塞米松下调 ICAM-1 表达的具体机制尚有待进一步研究。

综上所述,地塞米松可以剂量和时间依赖的方式

抑制成纤维细胞的增生活性和 ICAM-1 的表达,从而发挥其对 IOIP 的治疗作用。

参考文献

- [1] Henderson JW. Orbital tumors[M]. 3rd ed. New York: Raven press, 1994: 317-322.
- [2] Swamy BN, McCluskey P, Nemet A, et al. Idiopathic orbital inflammatory syndrome: Clinical features and treatment outcomes[J]. Br J Ophthalmol, 2007, 91(12): 1667-1670.
- [3] 李静, 马建民. 特发性眼眶炎性假瘤病因及发病机制的研究进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2012, 30(5): 471-475. doi: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2012. 05. 020.
- [4] 李静, 马建民. 特发性眼眶炎性假瘤的治疗进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2012, 30(6): 571-576. doi: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2012. 06. 022.
- [5] Bahn RS, Gorman CA, Woloschak GE, et al. Human retroocular fibroblasts in vitro: a model for the study of Graves' ophthalmopathy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1987, 65(4): 665-670.
- [6] Douglas RS, Afifyan NF, Hwang CJ, et al. Increased generation of fibrocytes in thyroid-associated ophthalmopathy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(1): 430-438. doi: 10. 1210/jc. 2009-1614.
- [7] 何为民, 罗清礼, 曾继红. 地塞米松对甲状腺相关眼病眼眶成纤维细胞 ICAM-1 表达的影响[J]. 四川大学学报: 医学版, 2007, 38(1): 113-115.
- [8] Avni-Zauberman N, Tripathy D, Rosen N, et al. Relapsing migratory idiopathic orbital inflammation: six new cases and review of the literature[J]. Br J Ophthalmol, 2012, 96(2): 276-280. doi: 10. 1136/bjo. 2010. 191866.
- [9] Shukla A, Meisler N, Cutroneo KR. Perspective article: transforming growth factor-beta: crossroad of glucocorticoid and bleomycin regulation of collagen synthesis in lung fibroblasts[J]. Wound Repair Regen, 1999, 7(3): 133-140. doi: 10. 1046/j. 1524-475X. 1999. 00133. x.
- [10] 王伟铭, 姚建, 石蓉, 等. 地塞米松对肾间质成纤维细胞增殖及胶原合成的影响[J]. 上海第二医科大学学报, 2000, 20(3): 224-226. doi: 10. 3969/j. issn. 1674-8115. 2000. 03. 010.
- [11] Ramos TN, Bullard DC, Barnum SR. ICAM-1: Isoforms and phenotypes[J]. J Immunol, 2014, 192(10): 4469-4474. doi: 10. 4049/jimmunol. 1400135.
- [12] Zhu SN, Nölle B, Duncker G. Adhesion molecule expression in bullous keratopathy[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1996, 234 Suppl 1: S159-S166.
- [13] Cimino L, Boiardi L, Aldigeri R, et al. G/R 241 polymorphism of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) is associated with Fuchs uveitis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(9): 4447-4450. doi: 10. 1167/iovs. 09-4669.
- [14] Fan H, Suzuki T, Ogata M, et al. Expression of PCNA, ICAM-1, and vimentin in lens epithelial cells of cataract patients with and without type 2 diabetes[J]. Tokai J Exp Clin Med, 2012, 37(2): 51-56.
- [15] Jonas JB, Tao Y, Neumaier M, et al. Monocyte chemoattractant protein 1, intercellular adhesion molecule 1, and vascular cell adhesion molecule 1 in exudative age-related macular degeneration[J]. Arch Ophthalmol, 2010, 128(10): 1281-1286. doi: 10. 1001/archophthalmol. 2010. 227.
- [16] Dewispelaere R, Lipski D, Foucart V, et al. ICAM-1 and VCAM-1 are differentially expressed on blood-retinal barrier cells during experimental autoimmune uveitis[J]. Exp Eye Res, 2015, 137: 94-102. doi: 10. 1016/j. exer. 2015. 06. 017.
- [17] Lee IT, Liu SW, Chi PL, et al. TNF- α mediates PKC δ /JNK1/2/c-Jun-dependent monocyte adhesion via ICAM-1 induction in human retinal pigment epithelial cells[J/OL]. PLoS One, 2015, 10(2): e0117911 [2015-08-11]. http://dx. plos. org/10. 1371/journal. pone. 0117911. doi: 10. 1371/journal. pone. 0117911.

(收稿日期: 2015-09-22)

(本文编辑: 尹卫靖 杜娟)