

白细胞介素-6 对视网膜神经节细胞保护作用的研究进展

吕红丽 综述 吴瑜瑜 审校

【摘要】 目前,青光眼的发病机制仍未明确,眼压升高、缺血、神经营养因子的剥夺、胶质细胞的激活、谷氨酸兴奋性反应等多种机制均可以促进青光眼性视网膜神经节细胞(RGCs)凋亡。通过干预神经细胞的凋亡途径从而防止 RGCs 损伤已经成为青光眼视神经保护治疗的重点。近年来研究表明,胶质细胞分泌的白细胞介素-6(IL-6)和睫状神经营养因子(CNTF)具有同样的作用,即在视神经损伤和眼内炎症刺激后,可促进轴突生长,提高 RGCs 的存活率。视网膜在视神经损伤或眼内炎症刺激后可表达 IL-6,IL-6 与 RGCs 上的 IL-6 受体结合后,通过 JAK/STAT3 和 PI3K/Akt/mTOR 2 种途径,增加热休克蛋白(HSPs)的表达,解除抑制性髓磷脂基质对受损神经轴突再生的抑制作用,抵抗凋亡因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 NO 的作用,并刺激再生相关基因 *Spr1a* 和 *Gap43* 的表达,从而发挥其对 RGCs 的保护作用。本文就 IL-6 对 RGCs 保护作用的相关研究进展进行综述。

【关键词】 白细胞介素-6; 视网膜神经节细胞; 青光眼

Research progress of interleukin-6 playing neuroprotective effects on retinal ganglion cells Lyu Hongli, Wu Yuyu. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China

Corresponding author: Wu Yuyu, Email: wuyy62@tom.com

【Abstract】 Recently, the risk factors for glaucoma is not very clear, a variety of mechanisms, such as increased intraocular pressure, ischemia, deprivation of neurotrophic factors, glial cells activation, glutamate excitatory reactions can promote glaucomatous retinal ganglion cells (RGCs) apoptosis. Through the intervention of nerve cells apoptosis pathway to prevent RGCs damage has become the focus of treatment of glaucoma optic protection. In recent years, studies have shown that interleukin-6 (IL-6) secreted by astrocytes and microglia has the same effect with ciliary neurotrophic factor (CNTF), which can stimulate axon growth and improve the survival rate of RGCs after optic nerve injury and intraocular inflammation. Optic nerve injury and inflammation can induce the expression of IL-6 in retina. IL-6 binds to its receptor expressed in RGCs, activates the Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription(STAT) pathway that up-regulates expression of heat shock proteins, reduces myelin disinhibition of axon regeneration in the optic nerve, resists apoptosis factors, such as tumor necrosis factor- α (TNF- α) and NO, induces regeneration-associated genes expression such as *Spr1a*, *Gap43*, and promotes axon growth. This paper took the relevant researches of IL-6 playing neuroprotective effects on RGCs for a review.

【Key words】 Interleukin-6; Retinal ganglion cells; Glaucoma

目前,青光眼的发病机制尚不明确,眼压升高、缺血、神经营养因子的剥夺、胶质细胞的激活、谷氨酸兴奋性反应等多种机制均可促进青光眼性视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)的凋亡,其中病理性眼压升高是 RGCs 凋亡的主要因素^[1]。无论是哪种类型的青光眼,其最终的病理损伤过程都引起 RGCs 的凋亡。目前有很多动物模型,包括急性和慢性眼压升高、视神经干切断和视神经损伤模型等已用于视神经保护

的相关研究中。通过干预神经细胞的凋亡途径来防止 RGCs 损伤已经成为青光眼视神经保护治疗的重点。识别青光眼中 RGCs 存活的细胞外信号并确定信号中起特定作用的蛋白质,探讨这些蛋白质的特定功能,深入阐明蛋白质发挥效应的分子机制及相关的信号网络对青光眼治疗新靶点的机制研究有重大意义。星形胶质细胞和小胶质细胞是表达这些信号的来源。近年来研究显示,星形胶质细胞和小胶质细胞在 RGCs 的存活中发挥着重要作用。白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)是一种多功能细胞因子,与睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)和白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)等均属于 GP130 细胞因子家族。由星形胶质细胞分泌的 CNTF

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.10.020

基金项目:泉州市技术与开发项目(Z[2014]0017)

作者单位:362000 泉州,福建医科大学附属第二医院眼科

通信作者:吴瑜瑜, Email: wuyy62@tom.com

和 LIF 已被证实对视神经起保护作用,是促进轴突生长的重要调节介质^[2]。近年来研究表明,胶质细胞分泌的 IL-6 和 CNTF 具有同样的作用,即在视神经损伤和眼内炎症刺激后,可促进轴突生长,提高 RGCs 的存活率^[3]。就 IL-6 对 RGCs 的保护作用及其机制的相关研究进行综述。

1 IL-6 及其受体

IL-6 是迄今为止发现的功能最为广泛的细胞因子之一,广泛参与免疫反应调节、血细胞的生成及多种细胞的增生和分化等。IL-6 受体 (IL-6 receptor, IL-6R) 由 2 种不同的膜蛋白,即高亲和力的特异性配基结合链 IL-6R α 和信号转导链 IL-6R β 组成。IL-6R α 与 IL-6R β 均以膜型和可溶性受体的形式存在。IL-6 通过与表达于多种细胞表面的 IL-6R 结合发挥多种生物学效应^[4]。IL-6 与 IL-6R 相互作用后可通过 JAK-STAT、PI3K/Akt 和 Ras-MAPK 3 种细胞内信号转导途径调节靶细胞基因的表达,从而导致相应的生物学反应。RGCs 损伤后,IL-6 可与表达于视网膜的 IL-6R 结合,激活 JAK-STAT 和 PI3K/Akt 通路,从而发挥保护作用。

2 IL-6 在眼内的表达

IL-6 表达于大脑的神经元、小胶质细胞和大脑动脉闭塞或纹状体内注射喹啉酸后的胶质细胞中,是已知的在发育过程中和中枢神经系统疾病中具有调节神经元存活和神经胶质细胞功能的因子^[5]。正常情况下,细胞不合成和分泌 IL-6,仅在受到其他细胞因子或一些生理活动的刺激后才分泌 IL-6。研究表明,在许多眼部组织,如体外培养的角膜上皮细胞、角膜内皮细胞、虹膜、睫状体、炎症刺激的人色素上皮细胞以及缺血性视网膜等中均可产生 IL-6^[6]。

3 IL-6 对 RGCs 的作用

成人中枢神经系统的轴突损伤往往不可逆,并失去部分神经修复功能。损伤的轴突再生失败与中枢神经系统髓鞘(髓磷脂)或神经胶质瘢痕的抑制性蛋白以及成熟的中枢神经缺乏再生修复能力有关^[7]。在视神经损伤后,RGCs 轴突再生失败并发生凋亡,然而 RGCs 在眼内炎症刺激下可转化成活性再生状态。Sun 等^[8]指出 RGCs 在受损后能够存活,并能在抑制性环境中再生。因此,推测炎症反应可发挥神经保护作用,促进轴突生长。星形胶质细胞分泌的 CNTF 和 LIF 已被确定为炎症刺激下起神经保护作用 and 促进轴突生长必不可少的介质^[9-10]。Leibinger 等^[11]研究认为,IL-6 是 CNTF、LIF 之外的另一个眼内炎症刺激下介导神经保护作用的因子,并诱导视神经轴突再生。Sappington 等^[12]在体外设置液体静水压力装置以模仿青光眼的眼压升高作用,施压于培养的 RGCs,观察 RGCs 的凋亡情况,结果显示 10 pg/ml 重组 IL-6 可使暴露于特定压力下 48 h 的 RGCs 细胞浓度增加 92%,TUNEL 阳性 RGCs 数降低 52%;120 pg/ml 重组 IL-6 可使暴露于特定压力下 48 h 的 RGCs 浓度增加 84%,TUNEL 阳性 RGCs 数降低 50%,因此,10 ~ 120 pg/ml IL-6 可以抑制压力诱导的 RGCs 凋亡。IL-6 可保护由缺血和体

内 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 诱导的兴奋性毒性作用引起的神经损伤,提高 RGCs 和背根神经节细胞的体外存活率,并保护由 NMDA 受体诱发兴奋性毒性培养的皮层细胞^[13]。

另有研究表明,IL-6 对神经元有损伤作用。Sugiyama 等^[14]指出在急性眼压升高早期,视网膜中由小胶质细胞/巨噬细胞分泌的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 和 IL-6 水平升高,并在眼压升高后 2 d 达高峰,推测这些因子的上调参与了 RGCs 的凋亡。Fisher 等^[15]报道 IL-6 基因敲除 (-/-) 小鼠在视神经挤压伤或谷氨酸诱导的兴奋性毒性损伤后,RGCs 数量增加。IL-6 对神经元损伤的作用机制尚未阐明,但 Liu 等^[16]和 Sappington 等^[17]的研究表明,体外压力诱导星形胶质细胞和小胶质细胞释放的 IL-6 可以抑制压力引起的 RGCs 凋亡,然而由星形胶质细胞释放 IL-6 的保护作用可被同时释放的促凋亡因子,如 TNF- α 和 NO 所抵抗。推断 IL-6 是一种有效的神经保护剂,其损伤作用可能来源于存在的其他抵抗作用因素的影响。

4 IL-6 对 RGCs 的保护机制

关于 IL-6 在视网膜的神经保护机制仍不清楚,普遍认为 IL-6 通过 IL-6R 和相关糖蛋白 GPI30 来发挥活性^[18]。在生理状态下,中枢神经系统中 IL-6 的表达非常低,但在缺血、外伤或周围神经系统受损后其表达水平明显升高^[19]。视网膜在视神经损伤或眼内炎症刺激后显著表达 IL-6,成熟的 RGCs 表达 IL-6R,IL-6R 通过活化 RGCs 内一系列信号蛋白分子实现 IL-6 反应基因的活化表达。

IL-6R 下游的 JAK/STAT3 和 PI3K/Akt/mTOR 信号途径对轴突再生起重要作用^[20]。Yamauchi 等^[21]研究指出,用 IL-6 或特定的 IL-6 受体激动剂作用于体外培养的 RGCs 可显著增加 JAK/STAT3 和 PI3K/Akt 信号的活性,阻断此信号途径即可抑制 IL-6 介导的促轴突再生作用。作为一种抗凋亡因子,IL-6 激活 JAK/STAT3 途径引发了许多与压力相关的因子,包括热休克蛋白 70 (heat shock protein 70, HSP70) 和 HSP90 的表达^[22]。HSPs 作为应激活化蛋白家族的代表,参与了蛋白的折叠、修复和变性,参与对神经的保护作用。因此,IL-6 在青光眼中可作为神经保护剂减少 RGCs 的凋亡,提高青光眼视网膜上 RGCs 的存活率。

大量研究显示,髓磷脂抑制分子的存在是成熟哺乳动物中枢神经系统损伤早期(胶质瘢痕形成以前)轴突再生失败的主要原因。Sengottuvel 等^[23]在体外培养的 RGCs 中加入 ROCK 抑制剂 Y27632 或紫杉醇,可抑制髓磷脂的神经突生长抑制作用。Yang 等^[24]研究表明,在体外培养的 RGCs 中,IL-6 能够通过依赖 mTOR 的活性和抑制 RhoA/ROCK 来克服髓磷脂介导的轴突生长抑制作用,并发现 IL-6 的质量浓度低于 30 ng/ml 就足以达到最大限度地解除髓磷脂基质的抑制作用,促进轴突再生。IL-6 不能完全阻止神经聚糖诱导的轴突生长抑制作用,这种抑制解除的具体机制仍未明确。与 IL-6 不同,CNTF 不影响髓磷脂诱导的神经轴突再生抑制作用^[25]。

- signalling in neurons following spinal cord injury in mice [J]. *J Neurochem*, 2006, 96 (4) : 1060-1070. doi: 10. 1111/j. 1471-4159. 2005. 03559. x.
- [22] Yamashita T, Sawamoto K, Suzuki S, et al. Blockade of interleukin-6 signaling aggravates ischemic cerebral damage in mice; possible involvement of Stat3 activation in the protection of neurons [J]. *J Neurochem*, 2005, 94 (2) : 459-468. doi: 10. 1111/j. 1471-4159. 2005. 03227. x.
- [23] Sengottuvel V, Fischer D. Facilitating axon regeneration in the injured CNS by microtubules stabilization [J]. *Commun Integr Biol*, 2011, 4(4) : 391-393. doi: 10. 4161/cib. 4. 4. 15552.
- [24] Yang P, Wen H, Ou S, et al. IL-6 promotes regeneration and functional recovery after cortical spinal tract injury by reactivating intrinsic growth program of neurons and enhancing synapse formation [J]. *Exp Neurol*, 2012, 236 (1) : 19-27. doi: 10. 1016/j. expneurol. 2012. 03. 019.
- [25] Sengottuvel V, Leibinger M, Pfeimer M, et al. Taxol facilitates axon regeneration in the mature CNS [J]. *J Neurosci*, 2011, 31 (7) : 2688-2699. doi: 10. 1523/JNEUROSCI. 4885-10. 2011.
- [26] Holtmaat AJ, Hermens WT, Sonnemans MA, et al. Adenoviral vector-mediated expression of B-50/GAP-43 induces alterations in the membrane organization of olfactory axon terminals in vivo [J]. *J Neurosci*, 1997, 17 (17) : 6575-6586.
- [27] Miljkovic-Lolic M, Silbergleit R, Fiskum G, et al. Neuroprotective effects of hyperbaric oxygen treatment in experimental focal cerebral ischemia are associated with reduced brain leukocyte myeloperoxidase activity [J]. *Brain Res*, 2003, 971 (1) : 90-94. doi: 10. 1016/S0006-8993 (03) 02364-3.
- [28] Qiu J, Cafferty WB, McMahon SB, et al. Conditioning injury-induced spinal axon regeneration requires signal transducer and activator of transcription 3 activation [J]. *J Neurosci*, 2005, 25 (7) : 1645-1653. doi: 10. 1523/JNEUROSCI. 3269-04. 2005.
- [29] Cafferty WB, Gardiner NJ, Das P, et al. Conditioning injury-induced spinal axon regeneration fails in interleukin-6 knock-out mice [J]. *J Neurosci*, 2004, 24 (18) : 4432-4443. doi: 10. 1523/JNEUROSCI. 2245-02. 2004.
- [30] Fischer D, Petkova V, Thanos S, et al. Switching mature retinal ganglion cells to a robust growth state in vivo: gene expression and synergy with RhoA inactivation [J]. *J Neurosci*, 2004, 24 (40) : 8726-8740. doi: 10. 1523/JNEUROSCI. 2774-04. 2004.

(收稿日期: 2015-04-28)

(本文编辑: 刘艳 张宇)

读者 · 作者 · 编者

本刊对作者来稿中参考文献著录格式的要求

参考文献著录格式基本执行 GB/T 7714-2005《文后参考文献著录规则》。采用顺序编码制著录,以文献出现的先后顺序用阿拉伯数字标出并列于文后,序号以方括号标注。参考文献应选用亲自阅读的近期文献,不宜引用摘要作为参考文献。未公开发表的资料(不包括已被接收的待发表资料)、内部刊物、个人通信等请不要列入参考文献。文献作者为 1~3 位者姓名全部列出,3 位以上者,列出前 3 位作者姓名,再加“等”(et al)。英文作者姓名的著录方式为姓在前用全称,首字母大写,名在后用缩写,均大写,但不加缩写点;参考文献的责任者间以“,”间隔,不用“和”、“and”等连词。人名为复姓者请用英文半横线连接。外文期刊名称用缩写,可以采用国际医学期刊编辑委员会推荐的 NLM's Citing Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256>) 中的格式;中文期刊用全名;日文汉字请按日文规定书写,勿与中国汉字及简化字混淆;其他国家文字来源的参考文献请以各国的习惯书写。每条参考文献的文题后须根据 GB 3469-1983《文献类型与文献载体代码》标注文献类型和电子文献载体标志代码,并均著录起止页。每年连续编码的期刊可以不著录期号。各条参考文献在正文引用处用角标标出序号并用方括号标示(如:USH3 综合征较少见^[1-3]),正文引用的参考文献作者姓名(中文参考文献)或姓(英文参考文献)应与文后著录的作者相一致。参考文献著录格式如下:

[期刊] 主要责任者. 题名[文献类型标志]. 连续出版物题名;其他题名信息,年,卷: 起页-止页.

例: [1] 杨培增, 漆剑. 提升中国眼科学基础研究的质量和水平 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2011, 29: 673-675.

[2] Zhang X, Chen LJ, Law JP, et al. Differential pattern of RPI mutations in retinitis pigmentosa [J]. *Mol Vis*, 2010, 16: 1353-1360.

[书籍] 析出文献主要责任者. 析出文献题名[文献类型标志]//专著主要责任者. 专著题名;其他题名信息. 版本项(第 1 版可省略). 出版地: 出版者, 出版年: 析出文献起止页码.

例: [1] 周文炳. 临床青光眼 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 311-313.

[2] Hollyfield JG, Anderson RE, Lavail MM. Retinal degenerations [M]. Florida: CRC Press Inc., 1991: 39-41.

[3] 徐锦堂. 眼化学伤的药物治疗 [M]//陈祖基. 眼科临床药理学. 北京: 化学工业出版社, 2002: 463-468.

[4] Grabow HB. The clear-corneal incision [M]//Fine IH, Fichman RA. Clear-corneal cataract surgery and topical anesthesia. Thorofare: Slack, 1993: 29-62.

[专利] 专利申请者或所有者. 专利题名: 专利国别, 专利号[文献类型标志]. 公告日期或公开日期.

例: 姜锡洲. 一种温热外敷药制备方案: 中国, 88105607.3 [P]. [1989-07-26].

[电子文献] 主要责任者. 题名;其他题名信息[文献类型标志/文献载体标志]. 出版地: 出版者, 出版年(更新或修改日期)[引用日期]. 获取和访问路径.

例: [1] 王明亮. 关于中国学术期刊标准化数据库系统工程的进展 [EB/OL] [1998-08-16]. <http://www.cajed.edu.cn/pub/wrnl.txt/980110-2.html>.

[2] Prokisch H, Scharfe C, Camp DG 2nd, et al. Integrative analysis of the mitochondrial proteome in yeast [J/OL]. *PLoS Biol*, 2004, 2: e160 [2010-10-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC423137/>.

(本刊编辑部)