

房水中多种细胞因子与 2 型糖尿病患者白内障术后黄斑水肿的关系

董宁 汤欣 肖林 徐冰

【摘要】 背景 多种炎性细胞和细胞因子参与 2 型糖尿病患者白内障术后黄斑水肿 (ME) 的发生和发展,一些因子已证实可作为 2 型糖尿病患者白内障术后 ME 的预测指标,对房水中多种相关细胞因子的同时检测具有重要意义。目的 探讨房水中多种细胞因子与 2 型糖尿病患者白内障术后 ME 发生的关系。方法 纳入 2010 年 1 月至 2012 年 4 月于天津市眼科医院行超声乳化白内障摘出术的 2 型糖尿病患者 136 例 136 眼,术中抽取房水 0.1 ml,采用磁性微球的多重免疫检测平板同时对房水中 27 种细胞因子的质量浓度进行测定。所有患者术前和术后 4 周进行黄斑区 OCT 检查,比较和分析房水中多种细胞因子与黄斑区视网膜厚度的关系。结果 纳入的 136 眼中均成功实施了超声乳化白内障摘出术,共 116 眼完成了 4 周的随访,占 85.29%。术后第 4 周,34 眼发生 ME,占 29.31%,为 ME (+) 组,未发生 ME 者 82 眼,占 70.69%,为 ME (-) 组,2 个组间患者的基线资料匹配,差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。ME (+) 组术后黄斑区视网膜厚度值为 $(237.24 \pm 24.16) \mu\text{m}$,明显高于术前的 $(162.41 \pm 21.33) \mu\text{m}$ 和 ME (-) 组术后 4 周的 $(185.53 \pm 18.35) \mu\text{m}$,差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。ME (+) 组患者房水中白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、IL-8、干扰素诱导蛋白-10 (IP-10)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 的质量浓度明显高于 ME (-) 组,差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。术后 4 周黄斑区视网膜厚度值与术前房水中 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IP-10、MCP-1 和 VEGF 质量浓度均呈正相关 ($r = 0.288, P = 0.005; r = 0.345, P = 0.008; r = 0.256, P = 0.016; r = 0.377, P = 0.007; r = 0.423, P = 0.001; r = 0.279, P = 0.012$)。ME (+) 组术后房水中 IL-10 和 IL-12 的质量浓度明显低于 ME (-) 组,差异均有统计学意义 ($P = 0.003, 0.017$)。术后 4 周,黄斑区视网膜厚度与术前房水中 IL-10 和 IL-12 的质量浓度均呈负相关 ($r = -0.327, P = 0.013; r = -0.264, P = 0.036$)。患者糖化血红蛋白水平及上述房水中高表达因子均为糖尿病患者白内障术后 ME 发生的危险因素 ($OR = 1.25, P = 0.026; OR = 1.31, P = 0.006; OR = 3.62, P < 0.001; OR = 1.82, P = 0.007; OR = 1.58, P < 0.001; OR = 4.21, P < 0.001; OR = 5.36, P < 0.001; OR = 0.19, P = 0.011; OR = 0.31, P = 0.013$)。结论 2 型糖尿病患者房水中细胞因子 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IP-10、MCP-1 和 VEGF 质量浓度与白内障术后 ME 的发生密切相关。

【关键词】 糖尿病/并发症; 视网膜病变; 细胞因子; 黄斑水肿; 房水; 危险因素; 人

Association of multiple aqueous cytokines with postoperative macular edema in patients with type 2 diabetes following phacoemulsification cataract surgery Dong Ning, Tang Xin, Xiao Lin, Xu Bing. Tianjin Key Laboratory of Ophthalmology and Vision Science, Tianjin Eye Institute, Tianjin Eye Hospital, Clinical College of Ophthalmology, Tianjin Medical University, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Tang Xin, Email: eye_tangxin@163.com

【Abstract】 **Background** Multiple inflammatory factors in aqueous humor are indicated to be correlated with postoperative macular edema (ME) in type 2 diabetic patients who received phacoemulsification (Phaco) cataract surgery. To analyze the correlation of aqueous inflammatory factors and cytokines with postoperative ME in these patients is significant for the treatment. **Objective** This study was to ascertain whether cytokines in the aqueous humor can predict ME in type 2 diabetic patients following Phaco cataract surgery. **Methods** One hundred and thirty-six eyes of 136 consecutive patients with type 2 diabetes were included from January 2010 to April 2012 in Tianjin Eye Hospital. All the patients received Phaco cataract surgery and 0.1 ml aqueous fluid was collected from each eye during the surgery under the informed consent. Twenty-seven cytokines in aqueous humor samples were simultaneously assayed using multiplex bead immunoassay. Central foveal thickness was measured using OCT before and after surgery, and ME was defined as an 30% increase in foveal thickness after operation. The correlations of 27 aqueous cytokines with ME were analyzed. **Results** Phaco surgery was successfully performed in all the eyes, and

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.04.014

作者单位:300020 天津医科大学眼科临床学院 天津市眼科医院 天津市眼科研究所 天津市眼科学与视觉科学重点实验室 [董宁 (在职研究生,现在首都医科大学附属北京世纪坛医院眼科)、汤欣];100038 北京,首都医科大学附属北京世纪坛医院眼科 (肖林、徐冰)

通信作者:汤欣,Email:eye_tangxin@163.com

116 eyes completed the follow-up with the finishing rate 85.29%. ME occurred in 29.31% eyes (34/116) 4 weeks after surgery and were assigned to the ME (+) group; while 70.69% eyes (82/116) did not appear ME as the ME (-) group. The patients showed the matched demography between the two groups (all at $P > 0.05$). The mean macular thickness value was $(237.24 \pm 24.16) \mu\text{m}$ in the ME (+) group 4 weeks after operation, which was significantly higher than $(162.41 \pm 21.33) \mu\text{m}$ before operation and $(185.53 \pm 18.35) \mu\text{m}$ in the ME (-) group (both at $P < 0.001$). Compared to the ME (-) group, the concentrations of interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, interferon-induced protein-10 (IP-10), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in aqueous of the ME (+) patients were significantly elevated (all at $P < 0.01$). In addition, these factors showed positive correlation with the postoperative central foveal thickness ($r = 0.288, P = 0.005; r = 0.345, P = 0.008; r = 0.256, P = 0.016; r = 0.377, P = 0.007; r = 0.423, P = 0.001; r = 0.279, P = 0.012$). However, the aqueous levels of IL-10 and IL-12 before operation were significantly lower in the ME (+) group compared with the ME (-) group ($P = 0.003, 0.017$), and showed negatively correlated with the postoperative central foveal thickness ($r = -0.327, P = 0.013; r = -0.264, P = 0.036$). Logistic regression analysis showed that higher glycosylated hemoglobin and above mentioned factors were risk factors of ME following Phaco cataract surgery ($OR = 1.25, P = 0.026; OR = 1.31, P = 0.006; OR = 3.62, P < 0.001; OR = 1.82, P = 0.007; OR = 1.58, P < 0.001; OR = 4.21, P < 0.001; OR = 5.36, P < 0.001; OR = 0.19, P = 0.011; OR = 0.31, P = 0.013$). **Conclusions** The increases of aqueous IL-1 β , IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1, VEGF and decreases of IL-10, IL-12 are associated with postoperative ME in type 2 diabetic patients following Phaco cataract surgery.

[Key words] Diabetes/complication; Retinopathy; Cytokine; Macular edema; Aqueous humor; Risk factors; Humans

研究表明,糖尿病患者比非糖尿病患者更早发生白内障,病情进展更快^[1-2]。糖尿病患者白内障术后眼前节炎症反应较重,糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)进展加快,术后黄斑水肿(macular edema, ME)的发生率为20%~50%,是糖尿病患者白内障术后视力下降的主要原因之一^[3-4]。白内障术后ME的形成与炎症因子导致的血-房水屏障和血-视网膜屏障的破坏有关^[5]。先前的研究证明,房水中的白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和IL-10质量浓度可以预测非糖尿病患者白内障术后ME的发生^[6],但目前已发现许多细胞因子与糖尿病患者白内障术后ME的发生均有关联,同时测定房水中多种细胞因子与2型糖尿病患者白内障术后ME发生的关系尚未见报道。本研究同时测定房水中27种细胞因子质量浓度,探讨其与2型糖尿病患者白内障术后ME发生的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入2010年1月至2012年4月于天津市眼科医院行超声乳化白内障摘出术的2型糖尿病患者136例136眼。纳入标准:(1)经内科确诊的2型糖尿病患者。(2)最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)低于0.3,要求行白内障手术者。排除标准:(1)伴有除白内障和DR的其他眼病,如青光眼、葡萄膜炎、视神经疾病等。(2)有内眼手术史。(3)糖尿病

患者已出现ME者(糖尿病引起黄斑中心1个视盘直径内的细胞外液积聚,致视网膜增厚,或硬性渗出)。本研究遵循赫尔辛基宣言,受检者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 房水标本采集 术前常规消毒,开睑,无菌生理盐水反复冲洗结膜囊,吸尽结膜囊的积液,以15°穿刺刀在角膜缘内1mm处行前房穿刺并做辅助切口,以1.0ml注射器接冲洗针头,在瞳孔中央区抽取未稀释的房水约0.1ml,避免触及虹膜、晶状体和角膜内皮。然后将房水标本移至0.5ml Eppendorf管中,立即放入-80℃低温冰箱中备用。所有患者术后用质量分数0.3%妥布霉素+质量分数0.1%地塞米松滴眼液点眼,每天6次,1周后改为每天4次,2周后改为每天2次直到术后4周;同时用质量分数0.1%双氯芬酸钠滴眼液点眼,每天4次,直到术后4周。

1.2.2 术前检查及术后随访 所有受试者术前均由同一组医师进行常规眼科检查,包括:(1)采用LogMAR视力表检测BCVA。(2)行裂隙灯显微镜检查以排除眼前节疾病。(3)扩瞳检查眼底并照相。(4)Stratus OCT(德国Zeiss公司)行黄斑区OCT检查。所有患者术后1d及4周进行随访并进行上述各项检查,于术后4周再次行黄斑区OCT检查,最大黄斑区视网膜厚度超过术前30%定义为ME^[7-8],术后发生ME者为ME(+)组,未发生ME者为ME(-)组。

OCT检查前扩瞳,经黄斑中心凹6条放射状线的扫描,每条扫描线长6mm,扫描线之间的夹角为30°。用黄斑部手工放置测量标尺的方法测量最大黄斑区视网膜厚度,并测量玻璃体-视网膜交界面和视网膜-视

网膜色素上皮交界面之间的距离^[7-8]。

1.2.3 房水中细胞因子质量浓度的测定 参照文献[6,9]的方法,采用人磁性微球的多重免疫检测平板(Bio-Plex Human Cytokine 27-plex panel,美国伯乐公司)同时检测房水中 IL-1 β 、IL-1 α 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、嗜酸细胞活化趋化因子、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage-colony-stimulating factor, GM-CSF)、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、干扰素诱导蛋白-10(interferon-induced protein-10, IP-10)、MCP-1、巨噬细胞炎性蛋白-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α , MIP-1 α)、MIP-1 β 、血小板衍生生长因子-BB(platelet derived growth factor-BB, PDGF-BB)、受激活调节正常 T 细胞表达和分泌因子(regulated upon activation normal T cell expressed and secreted, RANTES)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和 VEGF 的质量浓度。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件(Chicago, Illinois, USA)进行统计分析。本研究计量指标的数据资料经 W 检验呈正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布者以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,计数指标的数据资料以频数和构成比表示。采用均衡分组两水平试验设计,2 个组间术后不同时间点 BCVA 和黄斑区视网膜厚度值的差异比较采用重复测量两因素方差分析,多重比较采用 LSD- t 检验;2 个组间基线特征的计量指标差异比较采用独立样本 t 检验,计数指标的差异比较采用 χ^2 检验;2 个组间房水细胞因子质量浓度的差异比较采用 Mann-Whitney U 检验。糖尿病患者术前房水中细胞因子质量浓度与术后黄斑区视网膜厚度的关系采用 Pearson 直线相关分析;糖尿病患者白内障术后发生 ME 的相关因素分析采用多元 Logistic 回归分析,对相关系数和回归方程进行假设检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

所有患者行超声乳化白内障摘出术后未发现手术并发症,其中 12 眼因术前已存在 ME 被排除,术后 4 周,共 116 眼完成所有检查,占 85.29%,另外 8 眼因 4 周时未按时复查被排除。116 眼中 24 眼不伴 DR,占 20.69%,45 眼伴轻度非增生性 DR,占 38.79%,31 眼伴中度非增生性 DR,占 26.72%,8 眼伴重度非增生性

DR,占 6.90%,8 眼伴增生性 DR,占 6.90%。术后 4 周,34 眼发生 ME,发生率为 29.31%。术后 ME (+) 组和 ME (-) 组患者性别构成比、白内障类型构成比、虹膜不同色泽眼数构成、年龄、血糖、糖化血红蛋白水平以及高血压、高胆固醇血症、高三酰甘油血症患病率的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$) (表 1)。

表 1 ME (+) 组和 ME (-) 组患者基线资料比较

组别	例数	性别 (n/%) ^a		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁) ^b	高血压 (n/%) ^a	高胆固醇血症 (n/%) ^a	高三酰甘油血症 (n/%) ^a
		男	女				
ME (-) 组	82	49/59.7	33/40.3	64.8 \pm 6.3	51/62.2	20/24.4	22/26.8
ME (+) 组	34	16/47.1	18/52.9	67.6 \pm 8.1	19/55.9	13/38.2	11/32.4
<i>P</i>		0.210		0.310	0.527	0.132	0.548

组别	例数	血糖 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L) ^b	糖化血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$, %) ^b	白内障类型 (n/%) ^a			虹膜颜色 (n/%) ^a	
				皮质型	核型	后囊下型	深色	浅色
ME (-) 组	82	7.8 \pm 2.2	7.5 \pm 2.3	28/34.2	38/46.3	16/19.5	60/73.2	22/26.8
ME (+) 组	34	8.6 \pm 2.6	8.0 \pm 1.9	6/17.7	20/58.8	8/23.5	27/79.4	7/20.6
<i>P</i>		0.123	0.225	0.205			0.48	

注:ME:黄斑水肿(a; χ^2 检验;b:独立样本 t 检验)

2.2 2 个组手术前后 BCVA 及黄斑区视网膜厚度比较

ME (+) 组和 ME (-) 组术眼手术前后不同时间点 BCVA 比较差异均有统计学意义 ($F_{\text{分组}} = 9.216, P = 0.001; F_{\text{时间}} = 8.512, P = 0.002$), 2 个组术前的 BCVA 比较差异无统计学意义 ($P = 0.275$), 术后 1 d, 2 个组术眼的 BCVA 较术前提高, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$), 但 2 个组间差异无统计学意义 ($P = 0.341$)。术后 4 周, ME (-) 组的 BCVA 较术后 1 d 稍提高, 而 ME (+) 组术眼 BCVA 较术后 1 d 下降, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$) (表 2)。

表 2 ME (+) 组和 ME (-) 组术眼手术前后不同时间点 BCVA 比较 ($\bar{x} \pm s$, LogMAR)

组别	例数	不同时间点 BCVA		
		术前	术后 1 d	术后 4 周
ME (-) 组	82	0.61 \pm 0.19	0.19 \pm 0.13 ^a	0.14 \pm 0.12 ^a
ME (+) 组	34	0.65 \pm 0.20	0.22 \pm 0.16 ^a	0.29 \pm 0.15 ^{ab}

注: $F_{\text{分组}} = 9.216, P = 0.001; F_{\text{时间}} = 8.512, P = 0.002; F_{\text{交互作用}} = 35.216, P < 0.001$ 。与各自组内的术前值比较, ^a $P < 0.01$; 与术后 4 周 ME (-) 组比较, ^b $P < 0.01$ (重复测量两因素方差分析, LSD- t 检验) ME:黄斑水肿;BCVA:最佳矫正视力

ME (+) 组和 ME (-) 组术眼手术前后不同时间点黄斑区视网膜厚度的总体比较差异均有统计学意义 ($F_{\text{分组}} = 5.621, P = 0.003; F_{\text{时间}} = 6.785, P = 0.001$), 其中 2 个组术前比较差异无统计学意义 ($P = 0.091$), 术后 2 个组间的差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 术后 4 周, ME (+) 组术眼黄斑区视网膜厚度较术前增加

74. 83 μm, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$) (表 3)。

表 3 ME (+) 组和 ME (-) 组术眼手术前后不同时间点黄斑区视网膜厚度比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

组别	例数	不同时间点黄斑区视网膜厚度	
		术前	术后 4 周
ME (-) 组	82	159.93 ± 19.84	185.53 ± 18.35
ME (+) 组	34	162.41 ± 21.33	237.24 ± 24.16 ^{ab}

注: $F_{\text{分组}} = 5.621, P = 0.003; F_{\text{时间}} = 6.785, P = 0.001; F_{\text{交互作用}} = 42.317, P < 0.001$ 。与各自的术前值比较,^a $P < 0.01$;与术后 4 周 ME (-) 组比较,^b $P < 0.01$ (重复测量两因素方差分析, LSD- t 检验) ME: 黄斑水肿

2.3 2 个组术眼前房水中 27 种细胞因子质量浓度比较

2 个组术眼前检测的房水 27 种细胞因子中, 22 种细胞因子的阳性检出率 $\geq 80\%$, 而 TNF- α 、IL-17、G-CSF、IFN- γ 和 MIP-1 α 的阳性检出率分别为 60%、40%、32%、22% 和 20%, 由于阳性检出率较低, 这 5 种细胞因子未进行统计学分析。与 ME (-) 组术眼相比, ME (+) 组术眼房水中 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IP-10、MCP-1 和 VEGF 的质量浓度明显增高, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$); 房水中 IL-10 和 IL-12 的质量浓度明显降低, 差异均有统计学意义 ($P = 0.003, 0.017$) (表 4)。

表 4 术后 ME (+) 组和 ME (-) 组患者房水中细胞因子质量浓度比较 [$M(Q_1, Q_3)$, pg/ml]

组别	例数	IL-1 β	IL-1 α	IL-2	IL-4	IL-5	IL-6	IL-7
ME (-) 组	82	4(2, 5)	13(6, 26)	2(0, 6)	1(0, 3)	1(0, 1)	20(5, 23)	40(1, 7)
ME (+) 组	34	9(6, 13)	18(11, 28)	2(0, 7)	2(0, 4)	1(0, 2)	28(8, 52)	3(1, 6)
P		<0.001	0.445	0.578	0.862	0.653	<0.001	0.203
组别	例数	IL-8	IL-9	IL-10	IL-12	IL-13	IL-15	IL-17
ME (-) 组	82	13(7, 23)	3(1, 5)	8(3, 15)	7(3, 15)	2(1, 4)	2(0, 3)	-
ME (+) 组	34	17(0, 36)	3(0, 6)	6(2, 11)	5(2, 11)	2(1, 3)	2(0, 4)	-
P		<0.001	0.58	0.003	0.017	0.453	0.686	-
组别	例数	b-FGF	Eotaxin	G-CSF	GM-CSF	IFN- γ	IP-10	MCP-1
ME (-) 组	82	12(3, 16)	6(3, 6)	-	9(3, 6)	-	3(2, 5)	190(89, 378)
ME (+) 组	34	11(2, 15)	6(3, 5)	-	10(4, 9)	-	5(3, 7)	326(241, 896)
P		0.56	0.753	-	0.876	-	0.003	<0.001
组别	例数	MIP-1 α	MIP-1 β	PDGF-BB	RANTES	TNF- α	VEGF	
ME (-) 组	82	-	28(3, 38)	3(1, 5)	5(2, 5)	-	535(122, 698)	
ME (+) 组	34	-	26(4, 34)	3(1, 4)	5(2, 6)	-	856(325, 1151)	
P		-	0.539	0.756	0.577	-	<0.001	

注: ME: 黄斑水肿; IL: 白细胞介素; b-FGF: 碱性成纤维细胞生长因子; Eotaxin: 嗜酸细胞活化趋化因子; G-CSF: 粒细胞集落刺激因子; GM-CSF: 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子; IFN- γ : γ 干扰素; IP: 干扰素诱导蛋白; MCP: 单核细胞趋化蛋白; MIP: 巨噬细胞炎症蛋白; PDGF: 血小板衍生生长因子; RANTES: 受激活调节正常 T 细胞表达和分泌因子; TNF: 肿瘤坏死因子; VEGF: 血管内皮生长因子; -: 测不出 (Mann-Whitney U 检验)

2.4 术眼术后 4 周黄斑区视网膜厚度与术前房水中细胞因子质量浓度的相关关系

2 个组术眼术后 4 周黄斑区视网膜厚度与术前房水中 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IP-10、MCP-1 和 VEGF 质量浓度均呈正相关 ($r = 0.288, P = 0.005; r = 0.345, P = 0.008; r = 0.256, P = 0.016; r = 0.377, P = 0.007; r = 0.423, P = 0.001; r = 0.279, P = 0.012$), 与术前房水中 IL-10 和 IL-12 质量浓度均呈负相关 ($r = -0.327, P = 0.013; r = -0.264, P = 0.036$) (图 1)。

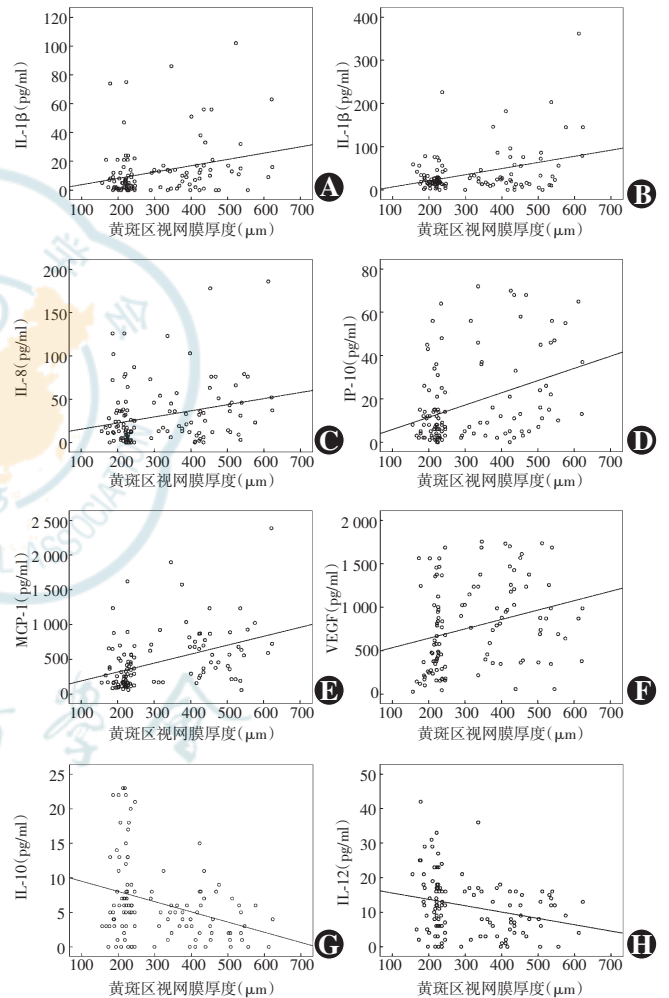


图 1 糖尿病患者白内障术后 4 周的黄斑区视网膜厚度与术前房水中细胞因子质量浓度的相关关系 ($n = 116$, Pearson 直线相关分析)
 A: 黄斑区视网膜厚度与房水 IL-1 β 质量浓度呈正相关 ($r = 0.288, P = 0.005$) B: 黄斑区视网膜厚度与房水 IL-6 质量浓度呈正相关 ($r = 0.345, P = 0.008$) C: 黄斑区视网膜厚度与房水 IL-8 质量浓度呈正相关 ($r = 0.256, P = 0.016$) D: 黄斑区视网膜厚度与房水 IP-10 质量浓度呈正相关 ($r = 0.377, P = 0.007$) E: 黄斑区视网膜厚度与房水 MCP-1 质量浓度呈正相关 ($r = 0.423, P = 0.001$) F: 黄斑区视网膜厚度与房水 VEGF 质量浓度呈正相关 ($r = 0.279, P = 0.012$) G: 黄斑区视网膜厚度与房水 IL-10 质量浓度呈负相关 ($r = -0.327, P = 0.013$) H: 黄斑区视网膜厚度与房水 IL-12 质量浓度呈负相关 ($r = -0.264, P = 0.036$) IL: 白细胞介素; IP: 干扰素诱导蛋白; MCP: 单核细胞趋化蛋白; VEGF: 血管内皮生长因子

2.5 术眼术后 4 周的黄斑区视网膜厚度较术前增加幅度与术前房水中细胞因子质量浓度的相关关系

所有术眼术前房水中 IL-1β、IL-6、IL-8、IP-10、MCP-1 和 VEGF 质量浓度与术后 4 周黄斑区视网膜厚度增加幅度均呈正相关 ($r = 0.236, P = 0.002; r = 0.268, P = 0.006; r = 0.324, P = 0.003; r = 0.318, P = 0.012; r = 0.389, P = 0.011; r = 0.362, P = 0.001$), 而房水中 IL-10 和 IL-12 质量浓度与术后 4 周的黄斑区视网膜厚度增加幅度均呈负相关 ($r = -0.316, P = 0.016; r = -0.213, P = 0.021$)。

2.6 术眼术后发生 ME 的相关因素分析

患者的年龄、血糖、糖尿病病程以及是否伴有高血压、高胆固醇血症、高三酰甘油血症与白内障术后是否发生 ME 无关 ($OR = 0.72, 1.21, 1.33, 1.26, 1.28, 1.18$, 均 $P > 0.05$), 但糖化血红蛋白以及房水中 IL-1β、IL-6、IL-8、IP-10、MCP-1、VEGF、IL-10 和 IL-12 质量浓度均为白内障术后 ME 发生的危险因素 ($OR = 1.25, P = 0.026; OR = 1.31, P = 0.006; OR = 3.62, P < 0.001; OR = 1.82, P = 0.007; OR = 1.58, P < 0.001; OR = 4.21, P < 0.001; OR = 5.36, P < 0.001; OR = 0.19, P = 0.011; OR = 0.31, P = 0.013$) (表 5)。根据多因素分析结果, 后退法筛选出糖化血红蛋白 (X_1)、IL-1β (X_2)、IL-6 (X_3)、IL-8 (X_4)、IP-10 (X_5)、MCP-1 (X_6)、VEGF (X_7)、IL-10 (X_8)、IL-12 (X_9) 9 个主要因素建立回归方程: $LogisticP = 2.103 + 0.223 X_1 + 0.270 X_2 + 1.286 X_3 + 0.599 X_4 + 0.457 X_5 + 1.437 X_6 + 1.679 X_7 - 1.66 X_8 - 2.303 X_9$, 该方程预测正确率为 98.06%。

表 5 2 型糖尿病患者白内障术后发生 ME 的相关因素分析

变量	OR(95% CI)	P
年龄	0.72(0.46- 1.23)	0.113
高血压	1.26(0.86- 1.62)	0.102
高胆固醇血症	1.28(0.75- 1.59)	0.126
高三酰甘油血症	1.18(0.68- 1.73)	0.186
血糖	1.21(0.72- 1.68)	0.098
糖化血红蛋白	1.25(0.83- 1.85)	0.026
糖尿病病程	1.33(0.73- 1.96)	0.121
IL-1β	1.31(1.02- 1.86)	0.006
IL-6	3.62(1.68-11.63)	<0.001
IL-8	1.82(1.07- 2.96)	0.007
IP-10	1.58(1.11- 2.43)	<0.001
MCP-1	4.21(1.38-10.36)	<0.001
VEGF	5.36(2.68-12.36)	<0.001
IL-10	0.19(0.04- 0.58)	0.011
IL-12	0.31(0.03- 0.82)	0.013

注:IL:白细胞介素;IP:干扰素诱导蛋白;MCP:单核细胞趋化蛋白;VEGF:血管内皮生长因子;OR:优势比;CI:可信区间(多元 Logistic 回归分析)

3 讨论

白内障术后 ME 发生的高峰期是术后 4 ~ 6 周^[10]。与以往报道相同,本研究纳入的糖尿病患者白内障术后 4 周时,ME 的发生率为 29.31%,但为什么糖尿病患者术后 ME 的发生率更高,目前机制仍不明确。可能的解释是:术后 ME 主要与炎症因子导致的血-房水屏障、血-视网膜屏障的破坏有关^[5],而我们以前的研究发现糖尿病患者与非糖尿病患者相比,房水中存在大量致炎作用的细胞因子^[9,11],这些细胞因子造成更加严重的血-房水屏障、血-视网膜屏障的破坏,因此分析房水中细胞因子的质量浓度对理解白内障术后 ME 的发生机制具有重要意义。然而,由于单次采集的房水量非常少,限制了传统 ELISA 技术的应用。本研究采用磁性微球的多重免疫检测平板同时对房水中 27 种细胞因子的质量浓度进行测定,较全面地探讨房水中细胞因子与 2 型糖尿病患者白内障术后 ME 发生的相关性,结果显示其中 22 种细胞因子阳性检出率超过 80%,与 ME(-)患者相比,ME(+)患者房水中 IL-1β、IL-6、IL-8、IP-10、MCP-1 和 VEGF 的质量浓度增高,IL-10 和 IL-12 的质量浓度降低,差异均有统计学意义。

IL-1β 是一种促炎性细胞因子,可以上调多种炎症介质,包括 IL-1β 本身、TNF-α、环氧合酶-2、前列腺素、诱导型一氧化氮合酶和趋化因子的表达^[12]。IL-6 是一种多功能细胞因子,具有促炎症作用,还可通过促进 VEGF 的产生,诱导新生血管生成^[13]。趋化因子是一系列结构相似、具有趋化功能的分泌蛋白超家族,通常含 4 个半胱氨酸,根据 NH₂ 在一级结构中 N 端高度保守序列的相对位置分为 4 个亚族,即 C、CC、CXC 和 CX3C^[11,14]。IL-8 和 IP-10 是 CXC 类趋化因子,MCP-1 是 CC 类趋化因子。IL-8 主要趋化嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞,与 DR 患者视网膜血管闭塞程度高度相关^[15]。IP-10 选择性趋化和激活唯一表达趋化因子受体 CXCR3 的 T 淋巴细胞,既往研究已证明糖尿病 ME 患者房水中有高表达的 IP-10^[16]。MCP-1 是单核细胞的重要趋化因子,可由体内单核细胞、巨噬细胞、内皮细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞等产生,其受体为 CCR2。当 MCP-1 与 CCR2 结合后,受体变构与 G 蛋白结合,细胞内 Ca²⁺ 内流增加、激活磷脂酶 C 以及磷脂酰肌醇-3 激酶等多种激酶,从而在其信号转导中发挥作用^[11]。研究表明,MCP-1 不仅是参与炎症反应的重要因子,还参与正常血管的发育和病理性新生血管的形成^[11]。本研究表明,ME(+)患者房水中 IL-1β、

IL-6、IL-8、IP-10、MCP-1 的质量浓度较 ME(-) 患者显著升高,表明炎症在超声乳化白内障术后 ME 的发生和发展中起到重要作用。

VEGF 有 4 个亚 CXC 型: VEGF121、VEGF165、VEGF189 和 VEGF206,其中 VEGF165 是主要亚型。目前认为,VEGF 在视网膜缺血和新生血管生成之间发挥桥梁作用。另外,VEGF,尤其是 VEGF-A 可通过影响内皮细胞紧密结合蛋白的功能增加血管通透性,造成毛细血管渗漏,从而引起 ME。研究表明,房水中的 VEGF 与 DR 患者的视网膜病变程度呈正比^[17]。与以往国外报道一致,本研究也发现术前房水中 VEGF 质量浓度与白内障术后 ME 程度相关,它可能是 2 型糖尿病患者白内障手术后预测 ME 发生的潜在因素^[18]。

IL-10 由单核细胞和巨噬细胞产生,主要通过降低促炎性细胞因子,如 IL-1 和 TNF- α 的合成,同时抑制细胞因子受体的表达和受体的活化发挥抗炎作用^[19],还可通过下调 VEGF 的表达防止新生血管生成^[20]。IL-12 具有促进 Th1 细胞反应,激活自然杀伤细胞活性,并抑制血管生成的作用^[21]。在本研究中,ME(+) 患者房水中 IL-10 和 IL-12 的质量浓度较 ME(-) 患者均显著降低,表明房水中 IL-10 质量浓度高的 2 型糖尿病患者白内障手术后 ME 的发生率较低。

综上所述,2 型糖尿病患者房水中 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IP-10、MCP-1 和 VEGF 的质量浓度与白内障术后 ME 的发生密切相关,这些因子间互相影响,构成复杂的细胞因子调控网络,影响白内障术后的 ME 的发生和发展,对房水中这些细胞因子质量浓度的检测能够预测患者白内障术后 ME 的发生。

参考文献

[1] Morley JE. Diabetes and aging: epidemiologic overview [J]. Clin Geriatr Med, 2008, 24(3): 395-405. doi: 10.1016/j.cger. 2008. 03. 005.

[2] Kleinbek R, Moss SE. Prevalence of cataracts in a population based study of persons with diabetic mellitus [J]. Ophthalmology, 1985, 92(2): 1191-1196.

[3] Mitra RA, Borrillo JL, Dev S, et al. Retinopathy progression and visual outcomes after phacoemulsification in patients with diabetes mellitus [J]. Arch Ophthalmol, 2000, 118(7): 912-917.

[4] Chung J, Kim MY, Kim HS, et al. Effect of cataract surgery on the progression of diabetic retinopathy [J]. J Cataract Refract Surg, 2002, 28(4): 626-630.

[5] Benitah NR, Arroyo JG. Pseudophakic cystoid macular edema [J]. Int Ophthalmol Clin, 2010, 50(1): 139-153. doi: 10.1097/II.O.0b013e3181c551da.

[6] Chu L, Wang B, Xu B, et al. Aqueous cytokines as predictors of macular edema in non-diabetic patients following uncomplicated phacoemulsification cataract surgery [J]. Mol Vis, 2013, 19: 2418-2425.

[7] Dieleman M, Wubbels RJ, van Kooten-Noordzij M, et al. Single perioperative subconjunctival steroid depot versus postoperative steroid eyedrops to prevent intraocular inflammation and macular edema after cataract surgery [J]. J Cataract Refract Surg, 2011, 37(9): 1589-1597. doi: 10.1016/j.jcrs. 2011. 03. 049.

[8] Kim SJ, Equi R, Bressler NM. Analysis of macular edema after cataract surgery in patients with diabetes using optical coherence tomography [J]. Ophthalmology, 2007, 114(5): 881-889.

[9] Dong N, Xu B, Wang B, et al. Study of 27 aqueous humor cytokines in patients with type 2 diabetes with or without retinopathy [J]. Mol Vis, 2013, 19: 1734-1746.

[10] Buyukyildiz HZ, Gulkilik G, Kumcuoglu YZ. Early serous macular detachment after phacoemulsification surgery [J]. J Cataract Refract Surg, 2010, 36(11): 1999-2002. doi: 10.1016/j.jcrs. 2010. 07. 007.

[11] 褚利群,董宁,肖林,等.房水和血清中单核细胞趋化蛋白-1 和巨噬细胞游走抑制因子变化与 2 型糖尿病视网膜病变的关系 [J]. 中华实验眼科杂志, 2012, 30(12): 1122-1126. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.12.018.

[12] Rothwell NJ, Luheshi GN. Interleukin 1 in the brain: biology, pathology and therapeutic target [J]. Trends Neurosci, 2000, 23(12): 618-625.

[13] Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema [J]. Ophthalmology, 2003, 110(9): 1690-1696.

[14] Kakinuma T, Hwang ST. Chemokines, chemokine receptors and cancer metastasis [J]. J Leukoc Biol, 2006, 79(4): 639-651.

[15] Petrovic MG, Korosec P, Kosnik M, et al. Vitreous levels of interleukin-8 in patients with proliferative diabetic retinopathy [J]. Am J Ophthalmol, 2007, 143(1): 175-176.

[16] Sohn HJ, Han DH, Kim IT, et al. Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema [J]. Am J Ophthalmol, 2011, 152(4): 686-694. doi: 10.1016/j.ajo. 2011. 03. 033.

[17] Funatsu H, Yamashita H, Shimizu E, et al. Relationship between vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in diabetic retinopathy [J]. Retina, 2001, 21(5): 469-477.

[18] Funatsu H, Yamashita H, Noma H, et al. Prediction of macular edema exacerbation after phacoemulsification in patients with nonproliferative diabetic retinopathy [J]. J Cataract Refract Surg, 2002, 28(8): 1355-1363.

[19] Rubio-Perez JM, Morillas-Ruiz JM. A review: inflammatory process in Alzheimer's disease, role of cytokines [J/OL]. Scientific World J, 2012, 2012: 756357 [2014-06-14]. http://www.hindawi.com/journals/tswj/2012/756357/. doi: 10.1100/2012/756357.

[20] Silvestre JS, Mallat Z, Duriez M, et al. Antiangiogenic effect of interleukin-10 in ischemia-induced angiogenesis in mice hindlimb [J]. Circ Res, 2000, 87(6): 448-452.

[21] Sgadari C, Angiolillo AL, Tosato G. Inhibition of angiogenesis by interleukin-12 is mediated by the interferon-inducible protein 10 [J]. Blood, 1996, 87(9): 3877-3882.

(收稿日期: 2014-10-30)

(本文编辑: 刘艳)