

## 细胞因子在糖尿病视网膜病变发病中的作用研究进展

李承泽, 宿星杰\*

佳木斯大学附属第一医院 黑龙江佳木斯

**【摘要】**糖尿病,作为一种代谢性疾病,其主要症状为高血糖。糖尿病视网膜病变(DR),即糖尿病所引发的眼部慢性微血管炎症病变,其生成根源在于眼内血管长时间处于高血糖状态,导致氧化还原平衡失调、氧化应激以及慢性轻度炎症反应等问题,DR被视为糖尿病较为严重的并发症之一。目前,糖尿病(DM)在中国的患病比例持续增长,同时DR的发病比例也在持续攀升,已经成为中国最高的失明眼病。DR的形成过程极为复杂,是一种由多种因素引起的逐渐恶化的疾病,尽管目前对于DR具体形成原理尚不明确,但有相关研究指出,细胞因子和DR的形成和演变存在某种程度的相互影响。为深化细胞因子对DR影响的理解,本文将对炎症指数、血管增殖相关因子以及趋化因子等与DR之间的关联进行深入探讨,以为糖尿病视网膜病变的研究提供理论依据。

**【关键词】**细胞因子; 糖尿病; 视网膜病变; 研究进展

**【收稿日期】**2023 年 12 月 17 日

**【出刊日期】**2024 年 1 月 19 日

**【DOI】**10.12208/j.ijcr.20240022

### Research progress on the role of cytokines in the pathogenesis of diabetes retinopathy

Chengze Li, Xingjie Su\*

Jiamusi University Affiliated First Hospital, Jiamusi, Heilongjiang

**【Abstract】** Diabetes, as a metabolic disease, its main symptom is hyperglycemia. Diabetic retinopathy (DR) is the chronic ocular microvascular inflammation caused by diabetes. The root cause of DR is that the blood vessels in the eye are in a state of hyperglycemia for a long time, leading to REDOX imbalance, oxidative stress and chronic mild inflammatory reaction, etc. Dr is regarded as one of the more serious complications of diabetes. At present, the prevalence of diabetes mellitus (DM) in China continues to increase, while the incidence of DR continues to rise, and has become the highest blind eye disease in China. The formation process of DR is extremely complex, which is a gradually worsening disease caused by a variety of factors. Although the specific formation principle of DR is not clear at present, relevant studies have pointed out that there is a certain degree of interaction between cytokines and the formation and evolution of DR. In order to deepen the understanding of the influence of cytokines on DR, the correlation between inflammatory index, vascular proliferation-related factors and chemokines and DR will be deeply discussed in this paper, in order to provide a theoretical basis for the study of diabetic retinopathy.

**【Keywords】** Cytokines; Diabetes; Retinopathy; Research progress

糖尿病,这一隐匿的健康杀手,正逐渐成为现代社会的巨大威胁。随着国家经济的飞速发展,生活质量的显著提高,以及饮食习惯的巨大转变,糖尿病的患病率正以前所未有的速度上升。而最令人担忧的是,它所带来的各种并发症,尤其是糖尿病视网膜病变(DR),这种病变在初期可能仅表现为微动脉瘤的出现,但如果不及时治疗,将有可能发展为增殖性DR,引发眼底硬性和软性渗出、新生血管和出血等严重症状。糖尿病

视网膜病变(DR)的风险因素繁多,包括血糖、血压和血脂异常,以及血管系统异常导致的血-视网膜屏障损伤、血管通透性增加和持续的血管内皮细胞损伤与细胞丢失。在DR的形成过程中,炎症因素和血管形态等发挥了关键作用。近年来,针对DR形成机制的研究不断增多。为了深入探讨炎症细胞因子、血管生长相关元素及趋向性元素在DR发生、发展过程中的功能,本研究将收集并整理相关学术资料,总结过去的研究成

\*通讯作者: 宿星杰

果,分析这些细胞因子与 DR 的关系,为临床研究 DR 形成机制、新药开发等提供理论依据。以下为简要概述。

### 1 糖尿病视网膜病变发病机制

DR 的形成原理较为复杂,目前尚无法彻底阐述,其主要的发病机制推测包括糖基化末端产物的影响、多元醇途径的激活、蛋白激酶 C 的激活以及氧化压力和炎症反应等。刘雪立<sup>[1]</sup>在研究中表明,当人体的血糖持续保持在一个较高的水平时,会触发缺血和缺氧的情况,会引起大量的细胞因子的释放以及生长因子的表现出现异常,各种细胞因子会展现出各自的生物功能,并且彼此之间会有所调控,从而造成微循环的问题,最终导致微血管的堵塞以及血-视网膜屏障的破坏。由于出现了血液渗漏、神经衰退、微小血管缺乏供应以及新的血管形成,这些因素最终导致了频繁的玻璃体出血以及牵拉性的视网膜脱落等多种并发症。据焦晨旭、蔺晓慧<sup>[2]</sup>研究显示,DR 是由炎症介质所驱动的缓慢且轻度的免疫炎症反应。DR 的炎症改变主要涉及到白细胞的渗透、视网膜的微血管粘连,从而触发 DR 的复杂的病理和生物学过程。DR 的患者身体中的促炎细胞因子和抗炎细胞因子的产生存在异常的情况,会导致视网膜的相关功能受损,从而使得疾病加重。

### 2 细胞因子与糖尿病视网膜病变的关系

#### 2.1 白介素-6 (IL-6)

IL,一种淋巴因子,起初被视为一种传达免疫信息的物质,并且可以在白细胞和免疫细胞之间进行交互。IL 的核心职责包括刺激免疫系统,以及调控身体的炎症反应。目前,临床中已经根据其化学组成对 38 种 IL 进行了命名,包括白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-17 (IL-17)、白细胞介素-18 (IL-18)、白细胞介素-23 (IL-23) 以及白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ),以上因子都参与到 DR 的炎症过程中。IL-6 在 DR 中的功能目前受到了大量的探讨。IL-6,是由人类 IL-6 基因编码的糖蛋白,其生物学功能非常强大。IL-6 的存在已经被证实,由人类 T 细胞中提取。孙玮遥、赵洋<sup>[3]</sup>研究指出,许多细胞如单核-巨噬细胞、淋巴细胞、神经胶质细胞、成纤维细胞、成骨细胞等,都有可能产生 IL-6。IL-6 具备多种分泌途径的炎症因子,能够通过自我分泌、旁向分泌及内向分泌对身体的各个部位产生影响。其中,人体的血清中存在大量的可溶性 IL-6 受体,构成了 IL-6 生物学功能的物理基础。任娅丽<sup>[4]</sup>在相关研究中表明,IL-6 仅能够与目标细胞膜上的特殊受体进

行特异性的结合,进一步达到生物学效果。IL-6 在免疫炎症因素中占据着核心地位,其主要作用包括调节免疫反应、激活急性期蛋白、影响肿瘤的增殖、影响神经内分泌和修复受损的细胞。此外,IL-6 也在身体的造血、骨质新陈代谢和神经、心脏和血液系统的成熟过程中起到了重要的作用。一般来说,IL-6 的生成主要由睫状体、虹膜、角膜上皮细胞及视网膜色素上皮细胞的少量产生。IL-6 的数量适宜,对人体健康无害,但如果超出此数量,可能引发一系列的炎症反应。当处于疾病阶段时,眼睛的色素上皮细胞会产生强烈的炎症应激反应,会导致 IL-6 的表达水平增加,并且可能会促进 DR 的形成和进一步。蒋孟洋、吴泓樾、袁晓辉<sup>[5]</sup>的研究证明,IL-6 对于炎症血管泄露具有重要的影响,无论是直接还是间接,都能对血管内皮细胞在 DR 的形成过程中产生效应。IL-6 的主要危害包括:1.会形成多种炎性物质,进入到内皮细胞的炎症过程中;2.会释放过氧化物和氧自由基,从而氧化伤害内皮细胞;3.可以阻止血管内皮细胞的扩大、发育,同时也会促进其死亡;4.会干扰内皮细胞的分泌,导致血管无法正常运行。所以,IL-6 的信号传导途径对于内皮细胞的破坏以及血管的炎症反应起着关键作用,这是 DR 疾病形成的主要原因。

#### 2.2 血清淀粉样蛋白 A (SAA)

SAA 是血清淀粉样蛋白 SAA,属于一种脂质细胞因子。能够刺激多种炎性细胞因子如白介素 6 (IL-6)、白介素 8 (IL-8) 以及单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 的产出,从而触发脂质细胞的炎症反应,进一步推动整个体系的慢性、轻度炎症的形成。根据边云、田凤胜<sup>[6]</sup>研究显示,可以推测出 SAA 存在于玻璃体腔中,可能会导致糖尿病和一些副作用。据研究,SAA 的形成,可能来自于视网膜血管内皮细胞、纤维原细胞等组织的自我分泌功能,从而导致了血液视网膜屏障的损害。研究表明,SAA 在 TOR 的进程中发挥关键作用。根据张春会、查旭、张远平<sup>[7]</sup>研究资料显示,SAA 的生成主要是通过哺乳动物的肝脏进行的。在李丽萍、徐玉霜、汪懿<sup>[8]</sup>进行的研究里,观察到了 mRNAs 的存在,例如 ECV304,这是脐带内皮细胞细胞系的一种,而 MRC-5 则是胎儿肺部的一种细胞。胡可可、惠延年、杜红俊在相关研究指出<sup>[9]</sup>,确认 SAA 在肝脏中的表现,同时也是第一个提出 SAA 有可能是由视网膜的血管内皮细胞以及眼部的纤维组织所形成的。

#### 2.3 血管生长相关因子

视网膜缺血的主要原因是血管内皮的功能失常,

同时,长期的高血糖、活性氧的产生和炎症的发展都有助于 VEGF 的表现增强,这种增强的 VEGF 在与受体相互作用之后,有助于血管的形成。对于 DR 患者来说,VEGF 的含量是一个评价的参考,同时,对 VEGF 的有效抵制是临床治疗的一个新的策略。VEGF,成纤维生长因子,能够推动血管的生长并助力伤口的恢复。根据昌路艳、杜瑞琴<sup>[10]</sup>研究表明,FGF 与构建增殖膜息息相关,能够通过阻止蛋白酶的生成来引发炎症,从而推动肌肉中的成纤维细胞的分化。MMP,能够分解细胞外基质的酶。据田涛、刘茹、彭婧利<sup>[11]</sup>研究显示,MMPs 在生物学环境中有助于改变视网膜细胞的运行模式。当其处于疾病状况时,会引发视网膜细胞的死亡,并进入由某些蛋白质结构区域所主导的信息传递过程中的局部蛋白质分解,这个过程中,能够与细胞的表面接收器产生交互。

#### 2.4 趋化因子

趋化因子与众多的生物化学、生理过程有着深厚的联系,在保障免疫体的成长并保持其平衡状态上起到了主要的作用,并且能够涉足到免疫反应和炎症反应。这些趋化因子的组成部分属于一个具有共享基础的细胞因子群体,根据其是否被激活的表现,被区分为炎症趋化因子和平衡趋化因子。MCP-1,单核细胞趋化蛋白,是首批受到大规模探讨的趋化因子家族的一部分。据解靖、李新章、索南措<sup>[12]</sup>等人相关研究表明,DR 的患者通常会有较高的血清和视网膜内 MCP-1 含量,并且该数值和 DR 的严重性有着紧密的联系。另一方面,MCP-1 可以通过提高胶原蛋白的数量来调整 MMPs,从而刺激成纤维细胞的形态并参与到组织的纤维化过程。

### 3 对糖尿病视网膜病变的治疗

高钰寒、董志军<sup>[13]</sup>在研究中指出,患者一旦被诊断出患有糖尿病,就应该按照规律定期做眼部的检查。如若患者的裸眼或是经过矫正的视力还保持在正常范围内,那么最好每半年做一次眼部检查。如若患者察觉到有任何视觉问题,应该立即在医生的引领下进行相关的检测和治疗。(1) 首步是调整身体的血糖浓度,以降低血糖的波动,并且应该在医生的引领下适度地运用降糖的药品;(2) 如若患者没有视觉问题,或者只是有轻度的视力衰退,那么可以在眼科专家的帮助下,立即实施有助于改良视网膜血流状况的药品治疗;(3) 如若患者眼部出现了新的视网膜血管和缺乏灌注的区域,就必须实施眼部的激光手术。激光疗法的核心目标不在于增强视觉功能,反而在于阻止 DR 的进一步恶

化,从而实现保持患者现有视觉状况、降低 DR 引发的失明率的情况。(4) 在发现患者玻璃体有出血现象时,首先应用药物来控制流血,等待流血情况稳定之后,再对其进行循环性治疗,以帮助其吸收;如果积聚的血液长期不能被排除,就必须执行玻璃体切除手术,并配合使用全视网膜激光冷冻治疗。(5) 对于伴有黄斑水肿和新生血管形成的患者,首选眼部注射 VEGF 药品。同步进行眼睛激光光凝手术。

#### 4 小结

糖尿病的主要并发症之一是糖尿病视网膜病变(DR),它可能导致视觉障碍,甚至失明,对患者的生活质量产生重大影响,同时也给社会带来了沉重的经济负担。DR 的发病机制错综复杂,尚未完全揭示,涉及多种细胞因子的共同作用。作为一种缓慢进展的轻度炎症性疾病,DR 还伴有微小血管异常。在血糖浓度升高的情况下,患者体内的炎症介质含量增加,局部及全身炎症环境加剧,从而促进 DR 的发生与发展。DR 的形成主要受多种细胞因子影响,既包括常见的炎症细胞因子,也包括其他类型的细胞因子。虽然部分研究已证实某些细胞因子与 DR 的发病及进展有关,但仍有更多相关因子尚在深入研究之中。这些研究结果在实际应用和诊断准确性方面尚需进一步广泛验证。

#### 参考文献

- [1] 刘雪立.全球糖尿病视网膜病变患病率和 2045 年负担预测——美国眼科学会报告要点摘编[J].眼科新进展,2024,44(01):80-81.
- [2] 焦晨旭,蔺晓慧.促代谢因子、白介素 1 $\beta$  及血管内皮生长因子与糖尿病视网膜病变的相关性研究[J].包头医学院学报,2023,39(12):20-25.
- [3] 孙祎遥,赵洋.糖尿病视网膜病变的发病机制及中医治疗进展[J/OL].实用中医内科杂志,1-8[2024-01-11]
- [4] 任娅丽.糖尿病视网膜病变患者血清因子水平变化及意义[J].中国卫生工程学,2023,22(05):686-688.
- [5] 蒋孟洋,吴泓樾,袁晓辉.糖尿病视网膜病变早期疗法的研究进展[J].糖尿病新世界,2023,26(20):194-198.
- [6] 边云,田风胜.贞莲明目胶囊对非增殖期糖尿病视网膜病变白细胞介素-6、白细胞介素-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$  等炎症因子的影响[J].中医临床研究,2023,15(28):37-41.
- [7] 张春会,查旭,张远平.糖尿病视网膜病变相关标志物的

- 研究进展[J].眼科新进展,2023,43(09):742-746.
- [8] 李丽萍,徐玉霜,汪懿等.增殖性糖尿病性视网膜病变患者玻璃体切割术前应用抗 VEGF 药物 29 例疗效观察[J].药品评价,2023,20(08):976-979.
- [9] 胡可可,惠延年,杜红俊.抗 VEGF 时代激光光凝治疗糖尿病视网膜病变的应用进展[J].国际眼科杂志,2023,23(08): 1285-1289.
- [10] 昌路艳,杜瑞琴.全身免疫-炎症指数与糖尿病视网膜病变相关性分析[J].联勤军事医学,2023,37(07):581-584.
- [11] 田涛,刘茹,彭婧利等.糖尿病视网膜病变患者血清 circFTO 和 miR-141-3p 表达情况及其与病变分期的关系[J].国际眼科杂志,2023,23(07):1163-1167.
- [12] 解靖,李新章,索南措等.糖尿病视网膜病变患者血清肌肉生长抑制素表达及临床意义[J].中国医药,2023,18(07): 1022-1025.
- [13] 高钰寒,董志军.糖尿病视网膜病变炎症相关因子的研究进展[J].承德医学院学报,2023,40(03):241-244.
- 版权声明:** ©2024 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。  
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**OPEN ACCESS**