

• 综 述 •

TGF- β 与原发性开角型青光眼

徐 琪,刘银萍,柳 林

(第二军医大学长海医院眼科,上海 200433)

[摘要] TGF- β 作为一种多功能细胞因子,具有多种生物学效应。它能调控小梁细胞外基质的合成与分泌及小梁细胞的收缩而影响房水流出阻力,促进青光眼滤过术后结膜瘢痕形成。TGF- β 可能在原发性开角型青光眼(POAG)的发病机制中起重要作用,TGF- β 抑制剂可能成为青光眼滤过术后抗结膜瘢痕化的辅助药物。

[关键词] 转化生长因子 β ;原发性开角型青光眼;滤过外科手术;结膜;瘢痕

[中图分类号] R 775.2 [文献标识码] A [文章编号] 0258-879X(2004)12-1380-03

Transforming growth factor- β and primary open-angle glaucoma

XU Qi, LIU Yin-Ping, LIU Lin (Department of Ophthalmology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[ABSTRACT] As a multifunctional cytokine, transforming growth factor- β (TGF- β) has many biological effects. It controls the extracellular matrix synthesis in trabecular meshwork cells and enhances the contractility of trabecular cells, which may increase the resistance of aqueous outflow. It can also promote the formation of the bleb scarring after filtration surgery. TGF- β is likely to play an important role in the pathogenesis and mechanism of primary open-angle glaucoma (POAG). The inhibitions of TGF- β may be used as an auxiliary agent for inhibiting the formation of the bleb scarring after filtration surgery.

[KEY WORDS] transforming growth factor- β ; primary open-angle glaucoma; filtering surgery; conjunctiva; cicatrix

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2004, 25(12): 1380-1382]

原发性开角型青光眼(primary open-angle glaucoma, POAG)是常见致盲性疾病之一,确切发病机制至今仍不清楚,其滤过手术后滤过泡瘢痕形成又常导致手术失败。近来研究表明,多种细胞因子中,TGF- β 与 POAG 的发病机制及其滤过手术后滤过泡瘢痕形成关系密切,研究日益受到人们的重视。充分了解 TGF- β 与 POAG 之间的关系,对阐明 POAG 的发病机制及预防术后滤过泡瘢痕形成,从而提高手术成功率具有重要意义。现对两者之间的研究现状作一综述。

1 TGF- β 的结构、受体及生物学功能

1.1 TGF- β 的分子结构 TGF- β 是一种具有多种生物学功能的多肽生长因子,由 2 个结构相同或相近的亚单位(每个亚单位含 112 个氨基酸)通过二硫键相连的二聚体分子,相对分子质量为 25 000。目前发现 TGF- β 有 5 个亚型,在哺乳动物至少表达其中 3 种:TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3,三者序列的同源性为 70%~80%,基因分别定位于人体细胞第 19、第 1 和第 14 号染色体,均以未活化的前体形式存在,可被丝氨酸蛋白酶水解激活,或在盐酸胍、尿素、血小板凝血酶原激活物、糖苷酶、pH 值变化等因素影响下活化而发挥生物学功能^[1]。

1.2 TGF- β 的受体 TGF- β 的受体为丝氨酸/苏氨酸激酶受体,由 I 型和 II 型两种受体分子构成。除 I 型和 II 型受体外,在细胞表面还存在另一类 TGF- β 结合蛋白,属于 III 型受体,不具备丝氨酸/苏氨酸活性。I 型和 II 型受体共同参与 TGF- β 介导的信号转导,而 III 型受体只是在配体与 I、II 型

受体结合时起辅助作用,并不直接介导信号转导。

1.3 TGF- β 的一般生物学功能 TGF- β 以自分泌或旁分泌的方式产生后,与受体结合可产生多种生物学活性。TGF- β 能调节细胞增殖,促进多种细胞外基质的合成,刺激间质细胞的增生,如成纤维细胞、平滑肌细胞等表达、合成、分泌胶原蛋白及纤维连接蛋白,促进人成纤维细胞合成透明质酸,同时抑制基质降解酶的产生,促进基质沉积。在组织损伤后的修复过程中 TGF- β 发挥着重要的作用:激活的 TGF- β 对白细胞、单核细胞、T 细胞和成纤维细胞具有很强的趋化作用,通过促进炎症细胞聚集导致组织损伤部位大量炎症介质分泌,引起一系列炎症过程。此外,TGF- β 在个体发育、免疫调节中都有重要作用。

2 POAG 的发病机制

POAG 的眼压升高是小梁途径的房水外流排出系统病变使房水流出阻力增加所致,分子生物学研究表明 POAG 具有多基因或多因素的基因致病倾向性,确切发病机制至今仍未清楚。房水引流阻力增加与小梁细胞的功能活动密切相关,一方面是小梁细胞收缩与运动功能异常,吞噬和清除房水流出道中有形成分及转运房水的能力下降;另一方面是小梁细胞合成和分泌功能异常,引起小梁组织、尤其是邻管组织内细胞外基质异常沉积,造成小梁网孔变窄或阻塞,使房水外流受阻,导致眼压升高,损害眼的正常结构和功能^[2]。

[作者简介] 徐 琪(1950-),女(汉族),副教授、副主任医师。

3 TGF- β 对房水流出阻力的影响

3.1 房水流出通道中存在 TGF- β 及其受体 正常眼的虹膜、睫状体、小梁网和房水中均含有一定水平的 TGF- β 。人眼睫状体上皮细胞能产生潜在活性的 TGF- β ^[3]。小梁细胞上亦发现有 TGF- β 1 受体,并认为正常房水中的 TGF- β 1 至少部分是由小梁网、虹膜和睫状体的细胞所分泌^[4]。Tripathi 等^[5]发现培养的猪小梁细胞存在 TGF- β 2 基因,并分泌该细胞因子,且以潜在的活性形式存在。已有证据显示,POAG 患者房水中 TGF- β 2 的浓度明显高于非 POAG 患者^[6]。

3.2 TGF- β 对房水引流的调节 TGF- β 对房水引流的调节主要是通过调控小梁细胞外基质的合成与分泌及小梁细胞的收缩而发挥作用的。

首先,TGF- β 通过调控小梁细胞合成与分泌细胞外基质蛋白等生理活动和病理活动,影响房水引流阻力。有关资料表明,正常人眼小梁细胞外基质中存在Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ型胶原蛋白,纤维粘连蛋白和层粘连蛋白,透明质酸、硫酸软骨素、硫酸皮肤素、硫酸乙酰肝素和硫酸角质素5种氨基多糖。这些细胞外基质蛋白和降解这些蛋白相应的酶,大多数由小梁细胞合成与分泌,如果小梁细胞合成与分泌的细胞外基质蛋白增多,或降解这些细胞外基质蛋白相应的酶减少等,均可引起细胞外基质蛋白的质量与数量异常及比例失调,导致小梁网细胞外基质堆积,使房水引流阻力增加。已发现在 POAG 患者的小梁细胞外基质中,各型胶原蛋白和各种氨基多糖的含量和比例异常^[2]。体外研究^[7]已发现 TGF- β 2 可以抑制小梁细胞增殖,促进胶原和纤维连接蛋白的合成,抑制透明质酸的合成,并成剂量依赖性。推测 POAG 患者房水中高浓度的 TGF- β 2,可能通过抑制小梁细胞生长,导致小梁细胞数目异常减少及胶原、纤维连接蛋白和透明质酸等细胞外基质发生异常沉积,而使小梁网内,尤其是邻管组织内胶原、纤维连接蛋白堆积及透明质酸减少,导致房水外流阻力显著升高,引发 POAG。

另外,TGF- β 1 亦可引起细胞外基质堆积,引起房水引流阻力增加。例如,TGF- β 1 可诱导培养的人小梁细胞产生弹性蛋白^[8],促进培养的人小梁细胞分泌Ⅳ型胶原^[9],抑制牛眼小梁细胞表达具有降解细胞外基质成分的含锌蛋白酶——基质金属蛋白酶 MMP3 和 MMP9^[10]。此外,还发现人眼小梁细胞表达一种酶——transglutaminase,可使纤维连接蛋白聚合。TGF- β 1 或 TGF- β 2 能诱导培养的小梁细胞产生这种酶,而房水中 TGF- β 2 浓度升高可使这种酶表达增强,使细胞外基质交联蛋白不可逆的增加,这种作用可能与青光眼房水流出阻力增加有关^[11]。

其次,TGF- β 通过调控小梁细胞的收缩影响房水流出阻力。TGF- β 1 对小梁细胞内的微丝肌动蛋白具有正调节作用。Tamm 等^[12]发现,TGF- β 1 对培养的人和猴眼小梁细胞 α -肌动蛋白 mRNA 表达增强,使小梁细胞向肌成纤维细胞方向转化。TGF- β 1 还可使培养的人眼小梁细胞张力纤维束增多,F-肌动蛋白含量增加, β -肌动蛋白 mRNA 增强^[13]。TGF- β 1 参与小梁网房水引流的功能活动,可能是通过增加

小梁细胞外基质堆积等使房水引流阻力增加;也可能是通过加强小梁细胞的收缩与运动功能,使房水引流阻力降低。在一定范围内,TGF- β 1 上调培养的小梁细胞微丝肌动蛋白,使细胞收缩与运动能力适当增强,利于房水引流;如果细胞收缩与运动能力过度增强,使小梁网挛缩,失去弹性,网孔闭锁等,则不利于房水引流,可能使眼压升高,导致 POAG 发生。

4 TGF- β 在 POAG 滤过术后结膜瘢痕形成中的作用

POAG 滤过术后,手术区域局部出现大量的生长因子和各种炎症性细胞因子,血小板、巨噬细胞、T 淋巴细胞合成纤维细胞等释放的多种炎症介质将促进炎症细胞的局部趋化,刺激成纤维细胞移行、增殖,刺激新生血管形成及细胞外基质的合成与收缩。研究表明在机体创伤修复进程中起最关键调控作用的细胞因子是 TGF- β ,在体内能刺激瘢痕生长。与滤过手术关系最为密切的则为 TGF- β 2,是术后修复过程中的启动因子,结膜囊内 TGF- β 2 的 mRNA 水平早期出现高峰^[14]。同时,TGF- β 可以与细胞表面的特异性受体结合而活化成纤维细胞,增加其Ⅰ型胶原和Ⅲ型胶原的 mRNA 表达并促进胶原合成和成熟,影响细胞外基质内其他成分如纤维连接蛋白、弹性蛋白、蛋白多糖和基质金属蛋白酶及其抑制物等的 mRNA 转录^[1]。在小鼠的结膜下分别注射 TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3,发现它们均能引起Ⅲ型胶原沉积,从而使结膜瘢痕产生^[15]。

5 TGF- β 抑制剂对小梁细胞及抗结膜瘢痕形成作用中的研究现状

鉴于 TGF- β 可能参与了 POAG 的发病机制及滤过术后结膜瘢痕的形成,TGF- β 抑制剂已开始应用于 POAG 的实验研究中。曹阳等^[16]观察到含有 Tranilast 制剂的培养液具有显著抑制 TGF- β 2 对体外培养人眼小梁细胞抑制生长的作用及小梁细胞胶原合成的促进作用。谢琳等^[17]发现结膜下注射 TGF- β 抑制剂 Decorin 能显著抑制兔眼滤过泡瘢痕中 TGF- β 1 及其受体的活性。曲尼斯特、苏拉明等药物具有非特异性抗 TGF- β 活性并抑制瘢痕形成的作用,已在青光眼滤过手术的研究中初步显示了抑制结膜瘢痕化的作用^[18,19]。各种载体介导的 TGF- β 单克隆抗体,由于具有明显的抗瘢痕作用及不良反应少等优点,是目前该领域研究的热点。

〔参考文献〕

- [1] Cordeiro MF. Beyond mitomycin: TGF-beta and wound healing [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2002, 21(1): 75-89.
- [2] Knepper PA, Goossens W, Hvizd M, et al. Glycosaminoglycans of the human trabecular meshwork in primary open-angle glaucoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996, 37(7): 1360-1367.
- [3] Pasquale LR, Dorman-Pease ME, Luttly GA, et al. Immunolocalization of TGF-beta 1, TGF-beta 2, and TGF-beta 3 in the anterior segment of the human eye [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1993, 34(1): 23-30.
- [4] Tripathi RC, Li J, Borisuth NS, et al. Trabecular cells of the

- eye express messenger RNA for transforming growth factor-beta 1 and secrete this cytokine[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1993,34(8):2562-2569.
- [5] Tripathi RC, Chan WF, Li J, et al. Trabecular cells express the TGF-beta 2 gene and secrete the cytokine[J]. *Exp Eye Res*, 1994,58(5):523-528.
- [6] Tripathi RC, Li J, Chan WF, et al. Aqueous humor in glaucomatous eyes contains an increased level of TGF-beta 2[J]. *Exp Eye Res*, 1994,59(6):723-727.
- [7] 曹阳,魏厚仁,张纭,等.转化生长因子-β2对牛眼小梁细胞外基质合成的影响[J].中华眼科杂志,2002,38(7):429-432.
Cao Y, Wei RH, Zhang Y, et al. Effect of transforming growth factor-(beta)2 on extracellular matrix synthesis in bovine trabecular meshwork cells[J]. *Zhonghua Yanke Zazhi (Chin J Ophthalmol)*, 2002,38(7):429-432.
- [8] 钟丽春,李美玉.转化生长因子-β1诱导培养的人眼小梁细胞产生弹性蛋白的实验研究[J].中华眼科杂志,1999,35(5):383-385.
Zhong LC, Li MY. Transforming growth factor-(beta)1 induced cultured human trabecular cells to produce elastin[J]. *Zhonghua Yanke Zazhi (Chin J Ophthalmol)*, 1999,35(5):383-385.
- [9] 李梅,李美玉.转化生长因子β1对培养人眼小梁细胞分泌IV型胶原的影响[J].眼科学报,2000,16(4):217-219.
Li M, Li MY. The effect of transforming growth factor β1 on the secretion of collagen type IV in cultured human trabecular cells[J]. *Yanke Xuebao (Eye Sci)*, 2000,16(4):217-219.
- [10] 刘非,张德秀,曹培龙,等.转化生长因子β1对体外培养的牛眼小梁细胞MMP3和MMP9表达的影响[J].眼科研究,2002,20(5):428-430.
Liu F, Zhang DX, Cao PL, et al. Effect of TGF-(beta)1 on MMPs expression in cultured bovine trabecular cells[J]. *Yanke Yanjiu (Chin Ophthal Res)*, 2002,20(5):428-430.
- [11] Welge-Lussen U, May CA, Lutjen-Drecoll E. Induction of tissue transglutaminase in the trabecular meshwork by TGF-beta1 and TGF-beta2[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000,41(8):2229-2238.
- [12] Tamm ER, Siegnier A, Baur A, et al. Transforming growth factor-beta 1 induces alpha-smooth muscle-actin expression in cultured human and monkey trabecular meshwork[J]. *Exp Eye Res*, 1996,62(4):389-397.
- [13] 钟丽春,李美玉.转化生长因子-β1对培养的人眼小梁细胞微丝肌动蛋白的影响[J].中华眼科杂志,1999,35(3):186-189.
Zhong LC, Li MY. Influence of transforming growth factor-beta1 on action in cultured human trabecular cells[J]. *Zhonghua Yanke Zazhi (Chin J Ophthalmol)*, 1999,35(3):186-189.
- [14] Cordeiro MF, Gay JA, Khaw PT. Human anti-transforming growth factor-beta2 antibody: a new glaucoma anti-scarring agent[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999,40(10):2225-2234.
- [15] Westergren-Thorsson G, Antonsson P, Malmstrom A, et al. The synthesis of a family of structurally related proteoglycans in fibroblasts is differently regulated by TGF-beta[J]. *Matrix*, 1991,11(3):177-183.
- [16] 曹阳,魏厚仁,笪邦红. Tranilast抑制TGF-β2对人眼小梁细胞胶原合成的促进作用[J].中国实用眼科杂志,2003,21(7):555-557.
Cao Y, Wei RH, Da BH. The inhibition of tranilast on the promotion induced by TGF-(beta)2 to collagen synthesis in cultured human trabecular meshwork cells[J]. *Zhongguo Shiyong Yanke Zazhi (Chin J Pract Ophthalmol)*, 2003,21(7):555-557.
- [17] 谢琳,贺翔鸽.转化生长因子-β抑制剂Decorin抗眼结膜滤过泡瘢痕形成的实验研究[J].中华创伤杂志,2003,19(2):102-106.
Xie L, He XG. Inhibitory effect of Decorin of transforming growth factor-(beta) on bleb scarring in rabbits[J]. *Zhonghua Chuangshang Zazhi (Chin J Trauma)*, 2003,19(2):102-106.
- [18] Yasukawa T, Kimura H, Dong J, et al. Effect of tranilast on proliferation, collagen gel contraction, and transforming growth factor beta secretion of retinal pigment epithelial cells and fibroblasts[J]. *Ophthalmic Res*, 2002,34(4):206-212.
- [19] Mietz H, Krieglstein GK. Suramin to enhance glaucoma filtering procedures: a clinical comparison with mitomycin[J]. *Ophthalmic Surg Lasers*, 2001,32(5):358-369.
- [收稿日期] 2004-04-29 [修回日期] 2004-07-14
[本文编辑] 曹静

《第三军医大学学报》2005年征订启事

《第三军医大学学报》为国内外公开发行的综合性医药卫生类学术刊物,先后被评定为中国科技论文统计源期刊和中国自然科学类核心期刊;并被俄罗斯《文摘杂志》(AJ)和美国《化学文摘》(CA)及国内所有相关收录机构所收录。2003年荣获第二届国家期刊奖百种重点期刊。

本刊登载国内外广大医疗、教学、科研工作者在医药科研领域及临床工作中取得的新理论、新成果、新经验、新技术、新方法。主要栏目设有:专家论坛、基础医学、临床医学、军事医学、预防医学、综述、技术方法、经验交流与短篇等。

本刊为半月刊,铜版纸彩色印刷,大16开,96页,每期定价10.00元,全年240.00元。国内统一刊号:CN51-1095/R,国际标准刊号:ISSN 1000-5404,国内邮发代号:78-91,国内邮发代号:M6529。请及时向邮局订阅,漏订读者可直接汇款至我刊编辑部。

地址:重庆市高滩岩《第三军医大学学报》编辑部 邮编:400038

联系人:王红,曾颖 电话:023-68752187,68752189

E-mail:aammt@mail.tmmu.com.cn