

细胞凋亡在干眼症发病中的作用及相关机制的研究进展

李娟 金龙山 沈贞女 李英俊(通讯作者)

133000 延边大学附属医院眼科

doi:10.3969/j.issn.1007-614x.2017.28.4

基金项目 国家自然科学基金资助项目(N0.81460091)

摘要 干眼症是由多种因素相互作用所致的一种泪液和眼表疾病,发病率较高,发病原因有多种,而细胞凋亡在干眼症的发病机制中占有非常重要的地位。细胞凋亡是由多蛋白严格控制的主动过程,涉及一系列相关蛋白的激活、表达及蛋白调控等,文章将对细胞凋亡的机制及其在干眼症发病中的作用进行综述。

关键词 干眼症;细胞凋亡;凋亡蛋白

Research progress of the role of apoptosis in the pathogenesis of dry eye and its related mechanisms

Li Juan, Jin Longshan, Shen Zhennv, Li Yingjun (Corresponding author)

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Yanbian University 133000

Fund project Supported by the National Natural Science Foundation of China(N0.81460091)

Abstract Dry eye is a kind of tear and ocular surface disease caused by many factors, and the incidence is high. There are many causes of the disease, and apoptosis plays a very important role in the pathogenesis of dry eye. Apoptosis is an active process controlled by many proteins, which involves the activation, expression and protein regulation of a series of related proteins. This article reviews the mechanism of apoptosis and its role in the pathogenesis of dry eye.

Key words Dry eye; Apoptosis; Apoptosis protein

干眼症是由多种因素引起的泪液和眼表疾病,包括视力下降、泪膜不稳定和潜在的眼表损伤等眼部症状,并伴随着渗透压改变和眼表炎症性反应的增加。故干眼症患者常由于泪液反射的刺激而导致泪液的分泌量增加,严重者甚至出现角膜水肿、角膜上皮剥脱等角膜的损伤^[1]。近年来,由于社会环境的变化及用眼习惯的错误,从而使干眼症的发病率呈现逐渐升高的趋势。同时,细胞凋亡在干眼症发病机制中的作用也逐年被发现。本文主要通过研究细胞凋亡机制对于干眼症发病的影响进行相关的概述。

干眼症的发病机制

最近的研究表明,干眼症的发生发展与炎症、细胞凋亡、性激素水平等因素密切相关^[2]。干眼症的发病过程具有多样性,在不同类型、不同个体的发病机制和发病过程是不相同的。

干眼症是一种非感染性的免疫相关疾病。干眼症患者的眼睛可能是由于炎症因子的刺激,一些T淋巴细胞在眼内增加,眼内组织同时又进一步表达了炎症因子和细胞黏附分子,进而使炎症细胞增多,患者局部炎症反应放大^[3]。

对于缺乏维生素A的兔眼模型中发

现,角膜组织上皮细胞的 Fas、FasL 及 Bax 表达增加可以导致凋亡率明显较正常眼增高, Bcl-2 表达减少也可以同样导致细胞凋亡率提高。在以免作为研究对象的干眼症模型中,相对于正常眼来说,结膜上皮细胞中的 Fas、FasL 的表达明显增强,同时,泪腺上皮细胞中的 Fas、FasL 的表达也明显增强,二者相互促进,相互影响。另有相关研究证实,干眼症患者结膜组织上皮细胞的 TGF- β 表达增高可以导致细胞凋亡指数同时上升,且促凋亡因子与致炎因子表达的增加则可激活凋亡通路,干眼症患者眼球表面的改变是二者共同作用的结果^[4]。相关文献表明,泪腺细胞凋亡以及眼表上皮细胞的凋亡增加均可以导致眼部相关组织的损伤以及破坏,同时,淋巴细胞的凋亡抑制则造成了眼部相关组织存活时间的延长及炎症的持续激活状态,两种作用相互影响,从而使干眼症患者更容易产生眼干、眼涩等不适症状^[5]。

正常的眼球表面存在着极其丰富的神经组织,泪腺组织也存在着能够进行支配功能的相关神经,同时眼球的泪液分泌功能则需要这些神经反射回路保存完整,以保证相关眼部功能的完成,任意反馈回路的异常均可以阻碍泪液的分

泌。一些研究表明,干眼症患者的角膜知觉能力有所减退,并可以导致泪腺对眼球表面刺激的反应能力有所下降,从而引起反射性的泪液减少,并进一步加重眼球表面损害,使干眼症的泪液分泌过程陷入恶性循环^[6]。

目前研究发现,单纯的雄激素缺乏可能并不引起干眼症,但是干眼症的起始因素之一很可能是由于雄激素水平的降低,甚至雄激素的缺乏导致干眼症患者眼部病情进一步的恶化^[7]。遗传和环境对于干眼症的发病也具有一定的影响^[8]。水通道蛋白 AQP5 是 SS 发病机制研究的另一进展^[9]。

虽然干眼病的发病机制很多,但越来越多的研究表明,细胞凋亡在干眼病的发病中占有重要作用,所以细胞凋亡的进一步研究具有重大的临床意义。

细胞凋亡的相关概述

细胞凋亡,也称程序性细胞死亡,是指生理或病理条件下,细胞通过一系列主动相关的程序,结束自己生命的死亡。相关研究人员发现,在干眼症的发病过程中,细胞凋亡起着关键性的作用。眼表干眼症可以导致眼角膜中心细胞及周边上皮细胞普遍性凋亡,与此同

时,大量凋亡过程也存在于眼球的结膜上皮细胞,结膜基质也存在这些凋亡细胞的相关改变^[10]。总体而言,细胞凋亡是维持机体组织正常生理的一种有益机制。但是,在干眼症的致病原因中,眼表细胞的凋亡失衡却占有不可忽视的地位^[11]。在细胞凋亡的信号转导过程中,其中,caspase 家族蛋白,p53 蛋白和 Bcl-2 家族蛋白等均占有着重要的角色。

caspase 蛋白酶:在哺乳动物细胞中,存在着某些含有半胱氨酸-门冬氨酸,同时在凋亡相关过程有着关键作用的特异性蛋白酶,被统称为 caspase 蛋白酶^[12]。无活性的 caspase 蛋白酶原,经过活化后可以发挥其作用。caspase 蛋白酶可以多种形式被激活,并逐步蛋白水解和促进细胞凋亡。在机体凋亡过程中,至少存在着 3 种与 caspase 蛋白酶密切相关的凋亡通路,即线粒体/cyt C 通路、内质网通路和死亡受体通路^[13]。

当存在高浓度 caspase-8 的时候,Apaf-1 及 caspase-9 可以与线粒体释放的细胞色素 C 形成一个复合体。当 dATP、ATP 存在的情况下,该复合体可以活化 caspase-3、caspase-6、caspase-7 等下游的蛋白酶原^[14]。当线粒体存在的情况下,依赖细胞色素 C 的 caspase 蛋白酶可以将 caspase-8 的作用进一步放大,并促进凋亡过程的加速进行;在无线粒体提取物的体外实验中,一些依赖细胞色素 C 的 caspase 蛋白酶原能被 caspase-8 活化并放大,从而促进相关 DNA 的降解过程以及凋亡过程的加速进行,但细胞核膜仍然可以保持完整性。在机体组织内可能存在一个 caspase 蛋白酶和线粒体自身反馈的环,当存在凋亡的相关过程刺激时,便可释放线粒体细胞色素 C、caspase 蛋白酶、AIF 等。这一释放过程又可以通过 caspase 蛋白酶的活化来促进诱发,这种相互作用对于线粒体间的传递和凋亡信号的加速是具有意义的^[15]。

Bcl-2 家族蛋白:Bcl-2 家族蛋白是新的癌基因,也是抑制细胞凋亡过程中相当重要的基因,被认为是细胞调控家族中最重要的凋亡调控蛋白,Bcl-2 对凋亡的影响最重要的特征是细胞凋亡^[16]。Bcl-2 家族蛋白对凋亡细胞的线粒体进行多方面的调控,它能够对完整的细胞和无核的细胞发挥作用^[17]。凋亡蛋白通道之间相互存在着不同的内在特点,对细胞色素 C 释放的调控作用相反,抗凋亡

蛋白形成的是阳离子选择性通道,而促凋亡蛋白形成的通道是阴离子选择性^[18]。随着人们对 Bcl-2 蛋白研究的不断深入,在线粒体外膜、核膜和内质网膜上均可见到其相关蛋白的分布,线粒体上 Bcl-2 蛋白成片分布于线粒体内外膜接触处,其家族成员蛋白亦逐渐被发现,其中包括抑凋亡蛋白 Al、Bcl-2、Bcl-xL、Bfl-1、Mcl-1 等和促凋亡蛋白 Bad、Bak、Bax、Bcl-xS、Bik 等^[19]。

正常泪腺组织和结膜上皮细胞很少发生细胞凋亡,但狗的干眼模型中发现凋亡相关标志物 p53、Fas 和 FasL 表达能力增强,Bcl-2 蛋白的表达下降,淋巴细胞的凋亡率却显著下降(与正常狗相比)。凋亡抑制因子 Bcl-2 蛋白和凋亡诱导因子 Bax 蛋白之间的平衡调节对凋亡率存在着一定影响,诱导因子 Fas 和 FasL 的相互作用也对细胞的凋亡率存在着一定的影响^[20]。虽然诱导因子 Fas 可以通过浸润淋巴细胞进行表达,但其凋亡率仍然在下降,这可能与 Bcl-2 蛋白的作用时间延长,从而导致淋巴细胞持续释放致炎因子和自身抗体,进一步抑制凋亡率有关^[21]。

p53 肿瘤抑制蛋白:p53 基因能促进细胞凋亡,抑制肿瘤细胞并维持蛋白质的完整性^[22]。Pokroy 等人发现 p53 肿瘤抑制蛋白在 C57BL/6 小鼠全眼组织均有一定程度的表达,提示 p53 可能参与了眼表细胞的凋亡,其中在角膜、结膜及晶状体中 p53 肿瘤抑制蛋白表达率相对较高。p53 蛋白在细胞凋亡的介导机制上可能存在以下几点:抗凋亡蛋白 Bcl-2 可调节细胞色素 C 的释放^[23],促凋亡蛋白 Bax 也可以对细胞色素 C 的释放进行调节,二者相互作用;某些 p53 肿瘤抑制蛋白结合位点存在于促凋亡蛋白 Bax 的促进因子内,可以对 DNA 损伤的上调反应进行调节。在凋亡过程中,线粒体膜失去完整性,细胞色素释放入胞浆,引起 caspase 蛋白断裂而被激活^[24]。

总结与展望

随着人们生活环境的改善和生活方式的改变,干眼症的发病率越来越高,干眼症治疗不当或延迟治疗可以改变患者的角膜和结膜上皮细胞结构,造成严重后果。细胞凋亡是干眼症的一个极其重要的原因,眼表各类细胞凋亡失去平衡是其中的关键因素。所以在治疗过程中抑制或减少细胞凋亡,控制细胞凋亡

的失衡是重要的措施之一。同时,在针对干眼症发生发展的细胞凋亡机制研究之外,我们应该注意多因素综合评估干眼症的发病机制,为临床治疗提供理论依据。

参考文献

- [1] 丛晨阳,毕宏生,温莹.干眼症发病机制和治疗方法的研究进展[J].国际眼科杂志,2012,5(3):464-467.
- [2] 李倩文,郝晓琳,张仲臣.航天科技人员干眼相关因素的调查分析及健康指导[J].国际眼科杂志,2014,3(12):2240-2243.
- [3] 叶芬,吴艳,施宇华.干眼患者使用表面麻醉剂后泪河形态的改变[J].国际眼科杂志,2015,12(8):1464-1465.
- [4] Imam S,Elagin RB,Jaume JC,et al.Diabetes-associated dry eye syndrome in a new humanized transgenic model of type 1 diabetes[J].Mol Vis,2013,8(19):1259-1267.
- [5] 王金华.2型糖尿病干眼症患者发病机制的研究进展[J].江西医药,2015,7(2):185-187.
- [6] Jeroudi A,Yeh S.Diagnostic vitrectomy for infectious uveitis[J].Int Ophthalmol Clin,2014,54(7):173-197.
- [7] 喻建锋,宋愈,朱妍.2型糖尿病患者干眼与糖尿病视网膜病变的相关分析[J].国际眼科杂志,2016,31(6):1187-1189.
- [8] 姚荣彦,韩永卿,缪时英.TRIM69 可抑制紫外线和依托泊苷刺激时 HeLa 和 HEK293T 细胞系内活化型 caspase7 和剪切型 PARP 的表达[J].基础医学与临床,2016,3(7):956-961.
- [9] 陈君明,李爽,苏伟隆.青少年干眼症发病机制和治疗方法的研究进展[J].中国实用医药,2016,12(33):61-63.
- [10] 白芳,陶海,王朋.药源性干眼症的发病机制致病药物及防控[A].中国中西医结合学会眼科专业委员会.中国中西医结合学会眼科专业委员会第十四届学术年会暨海峡两岸眼科学术交流会论文集汇编[C].中国中西医结合学会眼科专业委员会,2015.
- [11] 孙毓蔓.2型糖尿病并发干眼症患者结膜上皮细胞凋亡指数和转化生长因子-β1 的表达及其临床意义[J].南方医科大学学报,2010,10:2417-2418.
- [12] Noh JY, Kim WJ. Influenza Vaccines: Unmet Needs and Recent Developments[J]. Infect Chemother, 2013, 45(15): 375-386.
- [13] Nakamura K, Bossy-wetzl E, Burns K, et al. Changes in endoplasmic reticulum luminal environment affect cell sensitivity to apoptosis[J]. J Cell Biol, 2000, 150(4): 731-740.

(下转第 19 页)

血同源”之说。精血是脏腑功能活动的物质基础,精血不足容易造成肝肾阴虚证,患者临床症状主要表现为头晕耳鸣、筋脉挛急等,在对患者进行中医内科治疗时,应该注意滋肾养阴,使肾之精血充足,平衡阴阳。另外,肝体阴而用阳,在对患者进行内科治疗时,应该注意养血,濡养筋脉。在临床用药方面,必须坚持阴阳调和,不可过用泻火平肝之品,以免苦寒凝滞血脉。

围绝经期不寐:围绝经期女性不寐属中医“绝经前后诸证”范畴。妇女一生经历经、孕、产、乳,耗血伤精,七七正值肾气渐亏、天癸将竭、脏腑向虚之时,肝肾精血亏虚是此期发病之本,肾精不充,肝血不足,相火上燔,水不涵木,肝失柔养,疏泄失利,母病及子,心神受扰,五脏之气相搏,七窍失灵,脏腑失滋,神魂欠安,致昼不精,夜不眠^[1]。现代医学认为,围绝经期的本质是卵巢功能衰退,导致雌激素波动或减少,引起一系列躯体及精神心理症状。围绝经期女性不寐总因肝肾精血不足、心阳失藏所致。肝藏血、肾藏精,因此对于围绝经期不寐需通过滋养肝

肾,补益精血,方能使虚阳得潜,心神得安,并需要根据临床表现的多样性而灵活配伍化裁,个体化调理,配以心理疏导和日常饮食起居调护。

阳痿:传统观点认为阳痿发病责之于肾阳虚,治疗以温补肾阳为主。近年来,流行病学及临床证候群研究表明,肾阳亏虚、肝郁气滞、湿热瘀阻等证型所占比例相当。“房劳所伤”已不是阳痿的主要病因,肝郁气滞、湿热瘀阻等在阳痿发病中起到重要作用。现代人们生活节奏快,生活不规律,阳痿的症候群以实证多见,虚证少见,所愿不遂,情致不畅,肝气郁滞,久病入肾,导致肾精亏虚。阴茎勃起的物质基础是气血,肝郁、肾虚、湿热均可影响到气血运行,导致血瘀证候,从而宗筋弛缓。阴茎勃起不能,所以阳痿的基本病机为肝郁肾虚血瘀,肝郁是病机特点,肾虚是病机的后期阶段,血瘀是最终结果,治疗以补肾疏肝,活血通络,兼气血亏虚,湿热下注,寒凝血脉,痰浊,分别采用益气养血,清利湿热,温经散寒,利湿化痰等方法。另外不同年龄阶段证型分布不同,中青年以肝郁血瘀湿热为

主,老年患者多以肾虚血瘀为主^[2]。故而在阳痿的治疗上,要注意气血关系,从疏肝解郁、理气活血入手可以增加临床疗效,在辨证论治时,做到辨病与辨证相结合,谨守病机。

“治血先治肝”是我国中医学重要的诊治思想,肝脏能够贮存血液、调节血量,为“气血生化之所”,一旦肝出现功能损伤,则会出现其他病理变化。在中医内科治疗中,应该明确意识到人体正气的强弱等都与息息相关,合理应用“肝主疏泄”“肝主藏血”“肝主冲脉”“冲主血海”“冲为十二经之海”等思想^[3],处理好气血关系,将极大地提高临床疗效。由此可见,“治血先治肝”在中医临床治疗中至关重要。

参考文献

- [1] 彭坤明,罗鹏.针灸治疗功能性消化不良伴情绪障碍疗效观察[J].针灸临床杂志,2016,32(6):1-4.
- [2] 王呈祥,宋立群.中医治疗阳痿研究进展[J].实用中医药杂志,2014,30(3):249-250.
- [3] 李果,左冠超,齐鸣,等.中医血瘀证研究进展[J].亚太传统医药,2016,12(5):71-73.

(上接第13页)

- [14] 钟明,魏玲玲,杨显富,等.外源性及内源性细胞凋亡机制研究进展[J].实用医院临床杂志,2014,2(2):170-174.
- [15] 阎潇.Caspase-3在应力介导的成肌细胞凋亡中的作用及其机制[D].青岛:青岛大学,2012.
- [16] 施炜,张传伟,王育良.鬼针草提取物对泪液分泌影响及对泪腺细胞凋亡相关基因表达的实验研究[J].临床眼科杂志,2013,8(4):80-83.
- [17] 肖荣华,高博,许黎力.视频相关于眼症的发

- 病率及发病机制探讨[J].中国医药指南,2013,11(21):581-582.
- [18] Fuerst V,Langelier V,Massaro-Giordano M, et al.Tear osmolarity and dry eye symptoms in diabetics[J].Clin Ophthalmol,2014,8(10):507-515.
- [19] Vanathi M,Kashyap S,Khan R,et al.Ocular surface evaluation in allogenic hematopoietic stem cell transplantation patients[J].Eur J Ophthalmol,2014,7(11):530-535.
- [20] 张正,李银花,丁亚丽,等.干眼症的发病机制及治疗现状[J].中华眼科医学杂志(电子

- 版),2014,4(2):44-46.
- [21] 漆文萍.浅谈儿童干眼的病因与相关发病机制[J].中国保健营养,2013,5(2):178.
- [22] 蒋兴明.广西眼镜蛇毒Natrin的分离纯化及抗人肿瘤细胞生物活性研究[D].南宁:广西医科大学,2012.
- [23] 金龙山,卢迪.细胞凋亡及其与干眼症相关关系研究进展[J].延边大学医学学报,2009,2(3):228-231.
- [24] 王月霞,陈敏.自噬性细胞死亡及其与细胞凋亡、坏死关系研究进展[J].中国公共卫生,2016,12(10):1433-1436.

(上接第15页)

- [9] 曾遥.论小柴胡汤治疗两种不同原因便秘的机理[J].北方药学,2012,9(7):91.
- [10] 袁晓琳,马健.小柴胡汤加减治疗妇女习惯性便秘[J].时珍国医国药,2007,18(3):675.
- [11] 王斌.加味小柴胡汤治疗妇女习惯性便秘临床观察[J].医学信息,2011,24(3):1286-1287.

- [12] 王晶.张任城应用小柴胡汤加减治疗习惯性便秘的经验[J].河北中医,2005,27(4):247.
- [13] 周永茂,王信芳.小柴胡汤辨证加减治疗小儿功能性便秘疗效观察[J].山西中医,2016,32(3):34-35.
- [14] 任闪闪,牛晨媛.小柴胡汤在小儿便秘治疗中的应用[J].光明中医,2007,22(9):30-31.

- [15] 杨晓芸.老年功能性便秘辨治经验[J].上海中医药杂志,2014,48(8):67-68.
- [16] 常立杰,胡珂.浅析从三焦论治便秘[J].江西中医药,2013,44(4):12-13.
- [17] 秦凯龙.小柴胡汤加减治疗慢传输型便秘的临床疗效观察与评价[D].沈阳:辽宁中医药大学,2012.

(上接第17页)

- 并发症的防治[J].实用医技杂志,2008,15(14):1881-1882.
- [9] 李亚英.高血压病家族遗传因素与易患危险因素聚集性的关联[J].铁道医学,1998,26

- (4):233-235.
- [10] 芦波,周训杰,桂明泰.中医“治未病”思想在肥胖高血压防治中的应用[J].世界中西医结合杂志,2015,10(7):1027-1029.
- [11] 韩学杰,朱妍,陈捷,等.原发性高血压病痰

- 瘀互结、毒损心络中医证类的临床流行病学调查研究[J].中国中医基础医学杂志,2008,14(6):455.
- [12] 沈绍功.沈绍功中医方略论[M].北京:科学出版社,2004:236-238.