

综 述

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.002406

人视黄醇结合蛋白-4 与脉络膜脱离型孔源性视网膜脱离相关性的研究进展

杨金波, 谢琳

(南昌大学第二附属医院眼科, 南昌 330006)

【摘 要】脉络膜脱离型孔源性视网膜脱离(rhegmatogenous retinal detachment associated with choroidal detachment,RRDCD)是孔源性视网膜脱离(rhegmatogenous retinal detachment,RRD)的一种特殊类型。本病起病急,发展迅速,预后较差。目前对其发病原因、发病机制尚未有一个明确的定论。近来研究发现,人视黄醇结合蛋白-4(retinol-binding protein 4,RBP4)是一种新型的脂肪细胞因子,可参与 RRDCD 的发生和发展。本文系统总结了国内外相关文献,就 RBP4 与 RRDCD 相关关系作一综述。

【关键词】人视黄醇结合蛋白-4;脉络膜脱离型孔源性视网膜脱离;脂肪细胞因子;发病机制;炎症

【中图分类号】R77

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-09-01

Research progress of correlation between retinol-binding protein 4 and choroidal detachment

Yang Jinbo, Xie Lin

(Department of Ophthalmology, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University)

【Abstract】Rhegmatogenous retinal detachment associated with choroidal detachment(RRDCD) is a special type of rhegmatogenous retinal detachment(RRD), with characteristics of acute onset, rapid development and poor prognosis. At present, there is no definite conclusion about its pathogenesis and mechanism. Recent studies have shown that retinol-binding protein 4(RBP4) is a novel adipocytokine and can participate in the occurrence and development of RRDCD. This paper systematically concluded papers at home and abroad, and reviewed the correlation between RBP4 and RRDCD.

【Key words】retinol-binding protein 4; rhegmatogenous retinal detachment associated with choroidal detachment; adipocytokine; pathogenesis; inflammation

脉络膜脱离型孔源性视网膜脱离(rhegmatogenous retinal detachment associated with choroidal detachment,RRDCD)是孔源性视网膜脱离(rhegmatogenous retinal detachment,RRD)的一种特殊类型,其特点为疾病进展迅速且预后较差。RRDCD 表现为 RRD,常伴有低眼压(low intraocular pressure, IOP)及严重的葡萄膜炎症状^[1]。睫状体功能和形态的改变也是这种视网膜脱离的重要特征^[2]。超声生物显微镜和眼部 B 超可以观察到视网膜脱离、脉络膜和睫状体脱离。RRDCD 的

附着率较低,通常是由于产生严重增生性玻璃体视网膜病(proliferative vitreoretinopathy,PVR)导致的结果^[3]。中国人群原发性 RRD 中 RRDCD 的发生率为 2.5%~19.62%,西方人群为 24.5%。RRDCD 的危险因素包括无晶状体眼、假晶状体眼、黄斑孔、高度近视、老年等。最近的一项研究报道指出,视网膜脱离程度高、高度近视和低眼压是 RRDCD 的独立危险因素。我国是近视高发国家,老年人数量不断增加,这些原因可能是中国 RRDCD 发病率高于西方国家的原因之一^[4]。RRDCD 的确切发病机制仍未阐述清楚,进一步了解 RRDCD 对于治疗和控制不良预后具有重要意义。RBP4 作为一种新型的循环脂肪因子,不仅在代谢综合征中起重要作用,而且在胰岛素抵抗中起重要作用^[5],亦参与 RRDCD 的发生发展^[6]。其可能成为诊断 RRDCD 和判断 RRDCD 严重程度的新型标志物。本篇综述将阐述 RBP4 在 RRDCD 中的表达及相关关系。

作者介绍:杨金波,Email:2857096064@qq.com,

研究方向:玻璃体及视网膜的临床和基础研究。

通信作者:谢琳,Email:amandaxie0510@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81160123,81460088);

江西省青年科学基金资助项目(编号:20152ACB21025);

江西省科技计划资助项目(编号:20141BBG70043)。

优先出版:http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200324.1501.044.html

(2020-03-25)

1 RRDCD 与炎症的关系

RRDCD 与炎症密切相关^[1]。RRDCD 发病机制中最重要的因素是低眼压^[2]。玻璃体液穿过视网膜裂孔集聚于视网膜下,可能会引起低眼压。低眼压通过小动脉扩张和睫状体肿胀脱离引起脉络膜脱离,导致视网膜血屏障破裂,大量血清渗出,其中含有纤维连接蛋白和血小板来源的生长因子。这些因素造成视网膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelium, RPE)向玻璃体腔内迁移,可能引起炎症反应,导致增殖性视网膜病变^[3]。另一种理论认为 RRDCD 的主要发病机制是由 RRD 引起的葡萄膜炎,液化玻璃体通过视网膜裂孔被 RPE 泵吸收,刺激葡萄膜产生炎症介质,如 5-羟色胺、前列腺素和组胺^[4]。由于睫状体水肿引起的小动脉扩张和视网膜血屏障破坏,葡萄膜血管系统通透性增加,血管内液体和蛋白质渗漏到视丘上空间。这些原因最终引起脉络膜脱离,造成的低眼压又反过来加强这一过程^[5]。所有这些假说都与视网膜血屏障的破坏和富含蛋白质的渗出物渗入视网膜下和视丘上间隙有关。RRDCD 患者术前应用类固醇可降低眼部炎症反应,增加视网膜再附着率,获得良好预后^[6]。也有报道指出在 RRDCD 患者玻璃体液发现含有丰富高表达的与炎症相关的蛋白质^[7]。且这些炎症介质可能与 RRDCD 发病相关^[8]。

2 RBP4 与炎症

2.1 RBP4 简介

由于玻璃体与视网膜接触,视网膜的生理和病理条件影响玻璃体中的蛋白组分,有证据表明特定玻璃体蛋白的改变与各种玻璃体视网膜疾病有关^[9]。虽然蛋白质组学技术在眼科研究中的应用越来越普遍,然而迄今为止,关于 RRDCD 患者的玻璃体中蛋白质组学的研究还很少^[10]。RBP4 是一种分泌性视黄醇结合蛋白,由 184 个氨基酸残基和 3 个二硫键组成^[11]。有 1 个位点能特异结合 1 分子全反式视黄醇,分子量为 21 kD^[12]。RBP4 在 1968 年首次被描述为视黄醇(维生素 A)从肝脏到周围组织的特异性转运体^[13]。RBP4 基因位于 10 号染色体(10q23 q24)附近,该区域与欧洲白种人空腹血糖水平升高有关,与墨西哥裔美国人的 T2D 有关^[14]。RBP4 主要在肝细胞粗面内质网合成,15%~30%在脂肪组织合成,广泛分布于血液、尿液等其他体液中,大约 20%储存于脂肪组织,正常人血清中含量为 25~70 mg/L^[15]。研究发现,血清视黄醇浓度可以调节 RBP4 含量。RBP4 可将视黄醇从肝脏储存处运送到周围组织,视黄醇与 RBP4 的结合保证了血浆视黄醇水平的稳态调节。当血清视黄醇浓度降低时,RBP4 释放增加,反之减少。RBP4 也像其他脂肪因子一样,参与代谢综合征、胰岛素抵抗等的发病机制,并与视网膜疾病等有着密切联系^[17,20-21]。

2.2 RBP4 与炎症的关系

目前研究发现血清 RBP4 含量的增加与血管炎症有很大相关性。Xiao Y 等^[22]发现,RBP4 通过不依赖视黄醇、c-Jun N-末端蛋白激酶(C-Jun N-terminal kinase, C-JNK)的信号通路间接诱导大鼠及人体内巨噬细胞血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、白介素-6(interleukin 6, IL-6)、单核趋化蛋白 1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)等促炎基因表达,从而影响脂肪细胞的胰岛素信号通路,介导淋巴细胞迁移和炎症反应产生。另有实验报道 RBP4 诱导的炎症也可通过 Toll 样受体-4 (Toll like receptor 4, TLR4)介导,激活 p38 蛋白和 JNK 信号,从而诱导炎症反应和 IL-6 等因子产生^[23]。IL-6 是早期炎症反应中一个重要的细胞因子,这种细胞因子在许多临床试验中被广泛用作炎症反应严重程度的标志,其生物活性十分广泛,是炎症反应和免疫反应的重要介质^[24]。IL-6 来源于 T 细胞、巨噬细胞/单核细胞、内皮细胞,不仅可以吸引趋化因子,还可通过诱导可溶性肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)和 IL-1 受体拮抗剂(interleukin-1 receptor antagonist, IL-1ra)的释放,在促炎反应中发挥调节作用^[25]。相关性试验结果表明,在糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)后期,玻璃体中 IL-6 含量受 RBP4 浓度变化影响^[26]。相关实验表明,玻璃体内 RBP4 浓度与 IL-6 浓度呈显著正相关。目前,DR 被广泛视作一种慢性持续低度炎症状态的表现^[27]。推测 RBP4 可能通过上述机制而影响 IL-6 表达,进而参与炎症反应进程^[28-29]。

3 RBP4 与 RRDCD

血清 RBP4 水平升高可能会导致视网膜损伤和失明。此外,有研究采用 RBP4 拮抗剂下调小鼠血浆 RBP4 浓度,发现 RPE 中视网膜脂褐素和细胞毒性视黄醇的含量降低,表明 RBP4 可能促进视网膜功能障碍、视网膜变性和神经变性^[30]。研究发现部分蛋白,如载脂蛋白、血清白蛋白、血凝素、RBP4 在 RRDCD 玻璃体中表达上调。这些蛋白质对维持细胞活动和转运功能具有重要作用。随着视网膜脱离的范围增加,RBP4 浓度也不断升高^[31]。有研究发现,RRDCD 患者的炎症反应较正常人及 RRD 患者均十分明显,在 RRDCD 的疾病进程中可能存在与炎症相关的因子^[6]。在对 RRDCD 玻璃体液进行研究时发现了 IL-6 等炎症介质^[32]。这些研究表明,RBP4 是与 RRDCD 炎症高度相关的蛋白。

RBP4 通过激发促炎分子的表达诱导人视网膜血管内皮细胞炎症和功能障碍,进而损害视网膜微血管^[33-34]。此外,RRDCD 玻璃体液中,补体成分也有一定程度富集,且 RRDCD 患者补体成分水平较 RRD 患者更高^[31]。正常情况下,补体处于非活性状态,在受到病理刺激时表现出生物学活性。补体

系统被触发后,在宿主防御、调节和免疫黏附及炎症介质中发挥作用。RRDCD 患者体内补体系统均被激活,间接证明了 RRDCD 患者炎症水平要远高于正常人^[35]。补体 C3 是血清中补体含量最高的成分,在 C3 转化酶的作用下,C3 可裂解为 C3a。研究发现 C3 的表达水平在 RRDCD 患者玻璃体液中明显上调^[36]。最近 1 项对缺乏 H 因子的老年小鼠的研究显示,C3 和 C3a 在视网膜血管系统中沉积,将会导致视网膜血管衰减和血流减少。也有研究表明,C3 的局部外源性表达可以引起小鼠视网膜血管渗漏、内皮细胞迁移和增殖、视网膜脱离和视网膜功能下降,脉络膜也会因其脉管系统的渗漏而受到影响^[37]。补体 C3 的激活可刺激小胶质细胞和巨噬细胞释放肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、IL-6、IL-1。它们的聚集可刺激内皮细胞产生 ICAM-1 和 E-选择素,使中性粒细胞释放蛋白酶和氧化酶,引起组织损伤^[38]。也有证据显示,在对 IgA 肾病的研究中发现 C3a 的高表达和 IL-6、TNF- α 的释放量表现出正相关关系,更加确认了补体 C3a 参与炎症过程^[39]。RBP4 浓度受 IL-6 正相关调节^[27],最终促进 RRDCD 的病理生理过程。目前的研究发现 RBP4 的升高与人类系统炎症标志物 TNF- α 有很强的关联性^[40]。TNF- α 主要是由单核巨噬细胞和血管内皮细胞产生,并且可以直接对内皮细胞产生细胞毒性。TNF- α 还可以诱导炎症反应^[41]。也有研究发现在动物眼玻璃体内注射 TNF- α 可诱导眼内炎症反应及渗出,并可形成纤维增殖膜^[42]。有报道指出在 RRDCD 中,TNF- α 可抑制活化蛋白 C 的形成,影响蛋白 C 的抗凝系统,使凝血级联反应过度,促进炎症反应过程^[43]。

综上所述,炎症可能是 RBP4 与 RRDCD 发病机制之间的关键联系。RBP4 引起的炎症会导致视网膜血管内皮细胞功能受损、毛细血管壁通透性增加和视网膜损伤,进而促进 RRDCD,造成 PVR 及不良的视力预后。这些因素相互联系,互相促进,绝非孤立存在。

4 问题与展望

正常玻璃体中的蛋白质组成对维持人眼功能具有重要意义。疾病的病理过程可能影响蛋白质的组成变化。针对玻璃体液的蛋白质组学研究,有助于加深对 RRDCD 的发病机制及病理生理过程的了解^[29,44]。RBP4 蛋白质浓度含量有可能参与 RRDCD 的发生发展,可能成为诊断 RRDCD 和判断 RRDCD 严重程度的新型标志物。虽然玻璃体水平可能更好地反映眼内的分子变化,但在体液中测量这些生物标志物,如血清或血浆,更容易用于临床诊断与研究,因此,最好的方法是在玻璃体中找到特定的疾病生物标志物,然后尝试测量和关联其在血清或血浆中的水平。

综上所述,RRDCD 患者玻璃体中 RBP4 水平增高为 RRDCD 的早期筛查提供了依据,也为其发病机制提供了新

思路,但 RBP4 在 RRDCD 中的具体作用机制需要更深入的研究。

参 考 文 献

- [1] Ding N, Luo S, Yu J, et al. Vitreous levels of apolipoprotein A1 and retinol binding protein 4 in human rhegmatogenous retinal detachment associated with choroidal detachment[J]. *Mol Vis*, 2018, 24: 252-260.
- [2] Alibet Y, Levytska G, Umanets N, et al. Ciliary body thickness changes after preoperative anti-inflammatory treatment in rhegmatogenous retinal detachment complicated by choroidal detachment[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 255(8): 1503-1508.
- [3] Wei Y, Wang N, Chen F, et al. Vitrectomy combined with periorbital/intravitreal injection of steroids for rhegmatogenous retinal detachment associated with choroidal detachment[J]. *Retina*, 2014, 34(1): 136-141.
- [4] Gu YH, Ke GJ, Wang L, et al. Risk factors of rhegmatogenous retinal detachment associated with choroidal detachment in Chinese patients[J]. *Int J Ophthalmol*, 2016, 9(7): 989-993.
- [5] 郝广华, 汪南平, 黄雅姿, 等. 视黄醇结合蛋白 4 对血管平滑肌细胞迁移和增殖的影响及机制[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(17): 3212-3216.
- [6] Jin J, Min H, Kim SJ, et al. Development of diagnostic biomarkers for detecting diabetic retinopathy at early stages using quantitative proteomics[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 6571976.
- [7] Seelenfreund MH, Kraushar MF, Schepens CL, et al. Choroidal detachment associated with primary retinal detachment[J]. *Arch Ophthalmol*, 1974, 91(4): 254-258.
- [8] Sharma T, Gopal L, Reddy RK, et al. Primary vitrectomy for combined rhegmatogenous retinal detachment and choroidal detachment with or without oral corticosteroids: a pilot study[J]. *Retina*, 2005, 25(2): 152-157.
- [9] Feng L, Fan GL, Zhang J, et al. Retinal and choroidal abnormalities identified by multispectral imaging in patients with uveitis: three case reports[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(20): e15655.
- [10] Dai Y, Wu Z, Sheng H, et al. Identification of inflammatory mediators in patients with rhegmatogenous retinal detachment associated with choroidal detachment[J]. *Mol Vis*, 2015, 21: 417-427.
- [11] Yu M, Wu Z, Zhang Z, et al. Metabolomic analysis of human vitreous in rhegmatogenous retinal detachment associated with choroidal detachment[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(9): 5706-5713.
- [12] Wei Y, Zhou R, Wang X, et al. The effect of single periorbital injection of methylprednisolone and drainage of suprachoroidal fluid in the treatment of rhegmatogenous retinal detachment combined with choroidal detachment[J]. *Eye (Lond)*, 2019, 33(2): 1387-1392.
- [13] Shitama T, Hayashi H, Noge S, et al. Proteome profiling of vitreoretinal diseases by cluster analysis[J]. *Proteomics Clin Appl*, 2008, 2(9): 1265-1280.

- [14] Santos FM, Gaspar LM, Ciordia S, et al. iTRAQ quantitative proteomic analysis of vitreous from patients with retinal detachment[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): E1157.
- [15] 董闪闪, 张力辉. 视黄醇结合蛋白 4 与非酒精性脂肪性肝病关系的研究进展[J]. *临床荟萃*, 2009, 24(6): 547-549.
- [16] Li X, Xu WF. China's efforts to shed its title of "leader in liver disease"[J]. *Drug Discov Ther*, 2007, 1(2): 84-85.
- [17] Li JY, Chen XX, Lu XH, et al. Elevated RBP4 plasma levels were associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(5): BSR20181100.
- [18] Saucedo R, Zarate A, Basurto L, et al. RBP4 gene variants are associated with insulin resistance in women with previous gestational diabetes[J]. *Dis Markers*, 2014, 2014: 269208.
- [19] 杨香玉, 韩爱琴, 周晓庆, 等. 人视黄醇结合蛋白-4 与肝脏疾病的关系[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(9): 2157-2160.
- [20] Christou GA, Tselepis AD, Kiortsis DN. The metabolic role of retinol binding protein 4: an update[J]. *Horm Metab Res*, 2012, 44(1): 6-14.
- [21] 郝广华, 汪南平, 黄雅姿, 等. 高脂饮食对 ApoE^{-/-}小鼠血浆及主动脉视黄醇结合蛋白 4 表达的影响及意义[J]. *山西医科大学学报*, 2017, 48(4): 306-310.
- [22] Xiao Y, Zheng L, Zou X, et al. Extracellular vesicles in type 2 diabetes mellitus; key roles in pathogenesis, complications, and therapy[J]. *J Extracell Vesicles*, 2019, 8(1): 1625677.
- [23] Farjo KM, Farjo RA, Halsey S, et al. Retinol-binding protein 4 induces inflammation in human endothelial cells by an NADPH oxidase- and nuclear factor kappa B-dependent and retinol-independent mechanism[J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(24): 5103-5115.
- [24] 李宏哲, 李才锐, 孙曙光. IL-6 基因启动子区 -572C/G 多态性与大理白族 2 型糖尿病视网膜病变的关系[J]. *国际眼科杂志*, 2017, 17(3): 444-448.
- [25] Takabe P, Karna R, Rauhala L, et al. Melanocyte hyaluronan coat fragmentation enhances the UVB-induced TLR-4 receptor signaling and expression of proinflammatory mediators IL6, IL8, CXCL1, and CXCL10 via NF-κB activation[J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 139(9): 1993-2003.
- [26] Yoshida S, Kubo Y, Kobayashi Y, et al. Increased vitreous concentrations of MCP-1 and IL-6 after vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy: possible association with postoperative macular oedema[J]. *Br J Ophthalmol*, 2015, 99(7): 960-966.
- [27] 曹天玥, 艾明, 杨红霞, 等. RBP4 在增生期糖尿病性视网膜病变患者玻璃体中的表达及临床意义[J]. *国际眼科杂志*, 2018, 18(5): 811-814.
- [28] Zhou J, Wang S, Xia X. Role of intravitreal inflammatory cytokines and angiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy[J]. *Current Eye Research*, 2012, 37(5): 416-420.
- [29] 武志峰. 脉络膜脱离型孔源性视网膜脱离玻璃体分子标志物的筛选及发病机制研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2016.
- [30] Cioffi CL, Racz B, Freeman EE, et al. Bicyclic [3.3.0]-octahydro-cyclopenta[c]pyrrolo antagonists of retinol binding protein 4: potential treatment of atrophic age-related macular degeneration and stargardt disease[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(15): 5863-5888.
- [31] Ding N, Luo S, Yu J, et al. Vitreous levels of apolipoprotein A1 and retinol binding protein 4 in human rhegmatogenous retinal detachment associated with choroidal detachment[J]. *Mol Vis*, 2018, 24: 252-260.
- [32] Dai Y, Wu Z, Sheng H, et al. Identification of inflammatory mediators in patients with rhegmatogenous retinal detachment associated with choroidal detachment[J]. *Mol Vis*, 2015, 21: 417-427.
- [33] Du M, Martin A, Hays F, et al. Serum retinol-binding protein-induced endothelial inflammation is mediated through the activation of toll-like receptor 4[J]. *Mol Vis*, 2017, 23: 185-197.
- [34] 赵丽君, 王薇. 血清视黄醇结合蛋白 4 与 2 型糖尿病视网膜病变的相关性[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2013, 32(3): 12-15.
- [35] Walport MJ. Complement. First of two parts[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(14): 1058-1066.
- [36] Klos A, Tenner AJ, Johswich KO, et al. The role of the anaphylatoxins in health and disease[J]. *Mol Immunol*, 2009, 46(14): 2753-2766.
- [37] Cashman SM, Akshata D, Kasmir R, et al. Expression of complement component 3(C3) from an adenovirus leads to pathology in the murine retina[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(6): 3436-3445.
- [38] 孟庆莲, 牛国忠. 补体 C3、白细胞介素-6 与缺血性脑损伤的关系[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2005, 8(2): 15-16.
- [39] 段喜梅, 张颖, 刘璐, 等. C3a、C5a 及其受体在 IgA 肾病发病中的作用[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2013, 48(3): 22-27.
- [40] Liu Y, Wang D, Li D, et al. Associations of retinol-binding protein 4 with oxidative stress, inflammatory markers, and metabolic syndrome in a middle-aged and elderly Chinese population[J]. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2014, 6(1): 25.
- [41] Kastl L, Sauer SW, Ruppert T, et al. TNF-α mediates mitochondrial uncoupling and enhances ROS-dependent cell migration via NF-κB activation in liver cells[J]. *FEBS Lett*, 2014, 588(1): 175-183.
- [42] Bertazza L, Mocellin S. Tumor necrosis factor(TNF) biology and cell death[J]. *Front Biosci*, 2008, 13: 2736-2743.
- [43] Page MJ, Bester J, Pretorius E. The inflammatory effects of TNF-α and complement component 3 on coagulation[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1812.
- [44] Wu Z, Ding N, Yu M, et al. Identification of potential biomarkers for rhegmatogenous retinal detachment associated with choroidal detachment by vitreous iTRAQ-based proteomic profiling[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(12): E2052.

(责任编辑: 冉明会)