

核因子抑制剂对眼表碱烧伤后白内障形成的影响

李之喆 鲁建华 张文芳

Influence of nuclear factor- κ B inhibitor on cataract formation after alkali burn

Li Zhizhe, Lu Jianhua, Zhang Wenfang. Department of Ophthalmology, Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

Abstract Objective Previous researches demonstrated that pyroledithiocarbamate (PDTC), an inhibitor of nuclear factor, results in specific inhibition on nuclear factor- κ B and therefore suppress cataract formation. The aim of this study was to explore the effect of nuclear factor- κ B inhibitor on cataract formation after alkali burn in rats. **Methods** Ocular surface alkali burn models were established in the right eyes of 40 SPF Wistar rats by putting the 7 mm filter paper with 1 mol/L NaOH in the central cornea for 60 seconds. PDTC (2 mg/mL, 0.1 mL) was subconjunctivally injected everyday in 20 model eyes and the equivalent amount of normal saline solution was used in the same way in other 20 model eyes. The rats were killed in the first, third, fifth and seventh day after alkali burn and lenses were obtained for the histopathological examination, and immunochemistry and polymerase chain reaction were used to detect the expression of nuclear factor- κ B in lens epithelial cells. The experiment and use of animal followed the Standard of Association for Research in Vision and Ophthalmology. **Results** After alkali burn, lens epithelial cells namely fell off in control group but those of experimental group were complete in the first day. In the third day, the lens cortex was obviously condensed in both two groups. In the fifth and seventh day, the lens epithelial cells fell off and lens cortex was obviously briquetted. Lots of vacuole and fragments could be seen in both groups. The gray scale value of nuclear factor- κ B in lens epithelial cells were significantly higher in 1 day and 3 days after alkali burn in PDTC group compared with control group ($t = 2.836, P = 0.036; t = 4.932, P = 0.004$). The nuclear factor- κ B/ β -actin values were considerably lowered in 1 day and 3 days after alkali burn in PDTC group compared with control group ($t = 31.563, P = 0.000; t = 17.837, P = 0.000$). No statistically significant difference were found in gray scale values of nuclear factor- κ B and nuclear factor- κ B/ β -actin values in 5 days and 7 days after alkali burn between PDTC group and control group ($P > 0.05$). **Conclusion** Early usage of inhibitor of nuclear factor plays a suppressive role in cataract formation after ocular surface alkali burn of rat model.

Key words inhibitor of nuclear factor; cataract; alkali burn; immunohistochemistry; reverse transcription polymerase chain reaction

摘要 目的 探讨大鼠眼表碱烧伤后应用核因子抑制剂对晶状体上皮细胞(LECs)核转录因子- κ B(NF- κ B)mRNA表达的影响。**方法** 制造大鼠眼表碱烧伤模型。实验组每天给予PDTC球结膜下注射,对照组每天给予生理盐水球结膜下注射,分别于烧伤后1、3、5、7 d处死大鼠,取晶状体行免疫组织化学染色及RT-PCR检测。**结果** 碱烧伤后1 d,对照组大鼠晶状体上皮脱落,但实验组大鼠LECs完整。碱烧伤后5~7 d,2个组的晶状体上皮和皮质变得致密浓缩。碱烧伤后1~3 d,对照组LECs中NF- κ B表达的灰度值明显低于核因子抑制剂组($t = 2.836, P = 0.036; t = 4.932, P = 0.004$),但对对照组NF- κ B mRNA的表达(NF- κ B/ β -actin)明显高于核因子抑制剂组($t = 31.563, P = 0.000; t = 17.837, P = 0.000$)。碱烧伤5 d后,2组间NF- κ B及其mRNA表达量的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 眼表碱烧伤可以导致白内障的发生,在碱烧伤后早期使用核因子抑制剂对白内障的形成有一定的抑制作用。

关键词 核因子抑制剂; 白内障; 碱烧伤; 免疫组织化学; 逆转录聚合酶链式反应

分类号 R 776.1 **文献标识码** A **文章编号** 1003-0808(2009)11-0960-05

化应激有关^[2]。研究表明核因子抑制剂 PDTC 为特异性抑制核转录因子- κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 的抗氧化剂,可抑制白内障的形成。本实验用氢氧化钠制造大鼠眼表烧伤模型,利用 PDTC 干预,对 NF- κ B 在晶状体上皮细胞 (lens epithelial cells, LECs) 中的活化表达进行检测,探讨对眼表碱烧伤后 LECs 中 NF- κ B 表达的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物及分组 SPF 级健康 Wistar 大鼠 40 只,雌雄各半,体重 180 ~ 200 g (甘肃省中医学院实验中心提供)。实验前裂隙灯检查无眼前节疾病。将动物编号,采用随机数字表法将大鼠随机分为实验组与对照组,各 20 只。实验过程中动物的使用遵循美国 ARVO 声明。

1.1.2 主要试剂 Pyrroledithiocarbamate (PDTC) (美国 Sigma 公司); Trizol 试剂 (上海生工生物工程有限公司); PCR 试剂盒 (日本东洋纺公司); Marker 条带、Loading Buffer (上海生工生物工程有限公司); NF- κ B 引物 (上海生工生物工程有限公司合成); 兔抗鼠 NF- κ B P65 抗体 (1:175)、即用型生物素羊抗兔为二抗 (北京博奥森公司)。

1.2 方法

1.2.1 碱烧伤动物模型的建立 将 10% 水合氯醛以 3 mL/kg 对大鼠进行腹腔注射,再行 0.5% 丁卡因滴眼液表面麻醉。将直径 7 mm 的滤纸放入 1 mol/L 的氢氧化钠中 20 s 达到饱和,用滤纸吸除多余的碱性溶液,迅速将滤纸贴敷于大鼠眼表面 (所有动物均烧伤右眼),约 60 s 后取下滤纸,用 10 mL 灭菌生理盐水冲洗结膜囊,托品酰胺滴眼液扩瞳,结膜囊内涂 0.5% 红霉素眼膏。每日实验组大鼠球结膜下注射 2 mg/mL PDTC 0.1 mL 1 次,对照组球结膜下注射生理盐水 0.1 mL 1 次。注射后结膜囊内涂 0.5% 红霉素眼膏。分别于烧伤后第 1、3、5、7 天处死实验组与对照组各 5 只大鼠,取晶状体,部分晶状体置于 EP 管中,置于 -80 °C 冰箱冷藏以备提取 RNA,部分晶状体置于中性甲醛中固定,用以免疫组织化学染色。

1.2.2 免疫组织化学法检测核因子的表达 标本离体后在 10% 的中性甲醛中固定 24 h,脱水、浸蜡、石蜡包埋,连续 3 μ m 切片。贴在涂有多聚赖氨酸的载玻片上,捞片后置 58 ~ 60 °C 烤箱中 30 ~ 60 min,使切片紧密黏附。每例取切片 3 张,苏木精-伊红染色,梯度乙醇脱水,二甲苯透明,中性树胶封片后在生物显微镜

下观察。采用 SP 免疫组织化学染色试剂盒,依照说明进行检测。一抗为兔抗鼠 NF- κ B P65 抗体,二抗为即用型生物素羊抗兔。镜下观察表达结果以细胞内出现黄色、棕黄色、棕褐色颗粒着染为阳性。400 倍镜下每张切片选择 3 ~ 5 个高倍视野,用 Image-proplus 5.0 软件进行灰度值扫描。

1.2.3 RT-PCR 检测 NF- κ B mRNA 的表达

1.2.3.1 RNA 的提取 将晶状体从 -80 °C 冰箱中取出逐渐复温,置于 1 mL Trizol 试剂中,用组织匀浆棒将组织捣碎,直至看不到明显的块状物,然后根据说明书获取总 RNA。

1.2.3.2 RT-PCR 检测 首先经反转录酶的作用从 RNA 合成 cDNA,再以 cDNA 为模板,扩增合成目的片段。在 Genbank 中查找大鼠 NF- κ B P65 序列,根据序列设计引物。上游引物:5'-ACCAAAGACCCACCTCAC-3',下游引物:5'-ACCGCATTC AAGTCATAGTC-3',片段长度 239 bp。 β -actin 作为内参基因 260 bp,扩增程序为 94 °C 预变性 1 min,然后 94 °C 变性 10 s,54 °C 退火 2 s,74 °C 延伸 6 s,共 32 个循环。

1.2.3.3 电泳检测 PCR 反应结束后,向每个管中加入 3 μ L 缓冲液,取出每管中所有样品点样于 2% 琼脂糖凝胶上,在 150 V 条件下电泳,指示剂约超过 2/3 时取出凝胶,结果用 Gel-ProAnalyzer 凝胶成像系统分析并照相。以各组的 NF- κ B 的 PCR 产物条带与其相应 β -actin 条带的光密度比值作为其表达的相对量。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 11.5 统计学软件进行统计学处理。NF- κ B 的灰度值 (NF- κ B 蛋白表达) 和 NF- κ B/ β -actin 相对值 (NF- κ B mRNA 表达) 均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。PDTC 组和对照组在不同时间点 NF- κ B 在模型眼 LECs 中表达的比较采用独立样本的 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床观察

大鼠眼表碱烧伤后结膜混合充血,角膜随烧伤时间的延长而逐渐出现由轻度至中度到重度混浊,第 3 天开始出现晶状体混浊,且对照组较实验组重,随着角膜混浊程度的加重,晶状体逐渐模糊不见。

2.2 组织病理学检查

烧伤后第 1 天对照组 LECs 即有脱落,实验组上皮细胞较完整,第 3 天 2 组皮质内可见团块凝聚,第 5 天和第 7 天 2 组均可见 LECs 脱落,皮质内可见团块凝聚,多处可见空泡样及碎片样结构。

2.3 免疫组织化学结果

在大鼠眼表烧伤后第 1 天,对照组 LECs 中 NF-κB 即开始表达,到第 3 天达到高峰,细胞内棕黄色颗粒为阳性表达(图 1)。随着时间的推移逐渐降低。实验组在烧伤前后 3 d 使用核因子抑制剂对核因子的表达有明显抑制作用($P < 0.05$),随着核因子表达的降低,使用核因子抑制剂对其影响并无显著差异(图 2,表 1)。

表 1 大鼠眼表烧伤后晶状体中 NF-κB 的表达($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Expression of nuclear factor-κB in LECs after alkali burn in rat by immunohistochemistry($\bar{x} \pm s$)

| Group | Gray scale of nuclear factor-κB expression in different time | | | |
|----------|--|----------------|----------------|----------------|
| | 1 d | 3 d | 5 d | 7 d |
| Control | 103.81 ± 12.22 | 88.98 ± 15.62 | 117.86 ± 24.10 | 134.45 ± 17.59 |
| PDTC | 119.30 ± 15.91 | 115.95 ± 15.52 | 123.20 ± 15.08 | 137.67 ± 31.52 |
| <i>t</i> | 2.836 | 4.932 | 0.511 | 0.369 |
| <i>P</i> | 0.036 | 0.004 | 0.631 | 0.728 |

(Student's *t* test)

2.4 RT-PCR 结果

烧伤后第 1 天与第 3 天,实验组与对照组 NF-κB 表达差异有统计学意义,扩增条带亮度清晰。随着核因子表达的下降,第 5 天和第 7 天的实验组与对照组比较差异无统计学意义(图 3,6,表 2)。

表 2 大鼠眼表烧伤后晶状体中 NF-κB 表达的 PCR 检测结果($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Expression of nuclear factor-κB in LECs after alkali burn in rat by reverse transcription-PCT($\bar{x} \pm s$)

| Group | Nuclear factor-κB /β-actin value in different time | | | |
|----------|--|-------------------|-------------------|-------------------|
| | 1 d | 3 d | 5 d | 7 d |
| Control | 0.829 0 ± 0.221 5 | 1.009 8 ± 0.047 9 | 0.499 5 ± 0.007 8 | 0.385 1 ± 0.024 0 |
| PDTC | 0.512 0 ± 0.181 8 | 0.602 5 ± 0.017 0 | 0.492 6 ± 0.024 8 | 0.378 6 ± 0.019 2 |
| <i>t</i> | 31.563 | 17.837 | 0.804 | 0.533 |
| <i>P</i> | 0.000 | 0.000 | 0.458 | 0.617 |

(Student's *t* test)



图 1 对照组烧伤后第 3 天,晶状体上皮细胞内 NF-κB 为强阳性表达(SP × 400) 图 2 实验组烧伤后第 3 天,晶状体上皮细胞内 NF-κB 为弱阳性表达,仅部分细胞被染成棕色(SP × 400) 图 3 核因子的表达 M:分子相对标记质量 1:对照组碱烧伤后 1 d 2:实验组碱烧伤后 1 d Fig. 1 Nuclear factor-κB was positively expressed in LECs 3 days after alkali burn in control group(SP × 400) Fig. 2 Nuclear factor-κB was weakly expressed in LECs 3 days after alkali burn in control group(SP × 400) Fig. 3 The expression of nuclear factor-κB M;marker 1:1 day after alkali burn in control group 2:1 day after alkali burn in experimental group

图 4 核因子的表达 M:相对分子质量标记

1:对照组碱烧伤后 5 d 2:对照组碱烧伤后 3 d 3:对照组碱烧伤后 7 d 4:实验组碱烧伤后 3 d 5:实验组碱烧伤后 5 d 6:实验组碱烧伤后 7 d 图 5 β-actin 的表达 M:相对分子质量标记 1:实验组碱烧伤后 1 d 3:对照组碱烧伤后 1 d 5:实验组碱烧伤后 3 d 图 6 β-actin 的表达 M:相对分子质量标记 1:对照组碱烧伤后 3 d 2:实验组碱烧伤后 5 d 3:对照组碱烧伤后 5 d 4:实验组碱烧伤后 7 d 5:对照组碱烧伤后 7 d

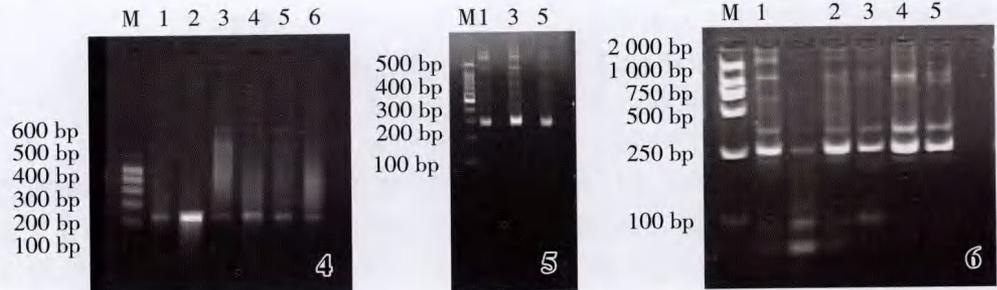


Fig. 4 The expression of nuclear factor-κB M; marker 1: 5 days after alkali burn in control group 2: 3 days after alkali burn in control group 3: 7 days after alkali burn in control group 4: 3 days after alkali burn in experimental group 5: 5 days after alkali burn in experimental group 6: 7 days after alkali burn in experimental group Fig. 5 The expression of β-actin M; marker 1: 1 day after alkali burn in experimental group 3: 1 day after alkali burn in control group 5: 3 days after alkali burn in experimental group Fig. 6 The expression of β-actin M; marker 1: 3 day after alkali burn in control group 2: 5 day after alkali burn in experimental group 3: 5 days after alkali burn in control group 4: 7 day after alkali burn in experimental group 5: 7 day after alkali burn in control group

3 讨论

NF- κ B 是由 Sen 等^[3]首先从 B 淋巴细胞核抽提物中检测到一种能与免疫球蛋白 κ 链基因增强子 κ B 序列(5'-GGGATTCC-3')特异结合,并能促进 κ 链基因表达的核蛋白因子,称之为核因子- κ B。此后,NF- κ B 在许多领域备受关注。近来发现,NF- κ B 能与调控免疫应答、炎症反应、细胞分化和生长、细胞黏附和细胞凋亡所必需的许多细胞因子、黏附因子等基因启动子或增强子部位的 κ B 位点发生特异性结合,启动和调节这些基因的转录,在机体的免疫应答、炎症反应和细胞的生长发育等方面发挥着重要的作用^[4]。

众多研究表明,白内障与多种半胱天冬酶(caspases)和细胞因子密切相关。多种长期慢性损伤如紫外线、氧化应激反应、外伤或内眼手术可致房水中炎症因子显著增加,激活 NF- κ B 介导炎症反应而造成晶状体上皮损伤,其累积效应直接导致白内障^[5]。Boileau 等^[6]研究发现,长期照射紫外线可导致 I- κ B 磷酸化失去抑制作用而激活 NF- κ B,且这种活化作用呈剂量依赖性。活化的 NF- κ B 介导多种细胞因子而损伤 LECs 造成白内障。Dudek 等^[7]研究眼内氧化应激反应对晶状体上皮损伤,发现应激反应中房水中的 H_2O_2 显著升高,可致 I- κ B 降解,激活 NF- κ B,介导晶状体上皮损伤。

核因子抑制剂 PDTC 是 NF- κ B 的抑制剂,NF- κ B 主要是由一个 50×10 (P50) 和一个 65×10 的蛋白(P65)组成的二聚体,其活性受到其抑制蛋白 I- κ B 的限制^[8]。静息时,NF- κ B 与 I- κ B α 形成三聚体,以非活性的形式定位于胞质中,当各种刺激信号刺激胞质中的 I- κ B α 激酶,使 I- κ B α 磷酸化,NF- κ B 的定位信号得以暴露,成为激活形式,并进入胞核中,与靶 DNA 的启动序列 κ B 位点结合,启动基因转录。PDTC 主要作用于 I- κ B 降解的上游环节,即抑制 I- κ B α 的磷酸化而阻断 I- κ B 蛋白的降解,抑制 NF- κ B 的活化^[9]。

PDTC 是一种抗氧化剂,也是 NF- κ B 的特异性抑制剂。近年来的研究表明,PDTC 在低质量浓度时就可以对胃癌细胞等具有明显的抑制作用^[10],而具有相对高的安全质量浓度。实验表明,PDTC 可以有效抑制氧化损伤所致的 NF- κ B 的活化表达及晶状体的混浊^[11],是治疗白内障较理想的药物。

PDTC 作为核因子抑制剂在眼科方面有着较广泛的应用,在抑制角膜新生血管^[12]的形成、翼状胬肉^[13]及绿脓杆菌性角膜溃疡^[14]等方面均有报道。

目前,已有研究证实眼表碱烧伤后引起白内障形

成的机制可能与烧伤后的炎症反应以及由此产生的氧化损伤有着密切的关系。实验证实,眼表碱烧伤后晶状体中超氧化物歧化酶的活力均较正常眼低。同期的晶状体丙二醛含量均较正常眼中丙二醛含量增高^[2],由此可见碱烧伤后白内障的形成与自由基反应及脂质过氧化反应有关,而氧化应激又是激活核因子的重要因素。根据这一思路,有理由相信 NF- κ B 在碱烧伤后晶状体内有一定的表达,在形成白内障的发病过程中起着重要的作用。以此为出发点,本实验采用 RT-PCR 和免疫组织化学法,在大鼠眼表碱烧伤后检测核因子抑制剂在 LECs 中对核因子表达的影响。本研究发现,在碱烧伤后第 1 天,晶状体中的核因子即开始表达,至第 3 天达到高峰,之后开始下降。在应用了核因子抑制剂后,结果提示在碱烧伤后前 3 d 使用核因子抑制剂对核因子表达有较明显的抑制作用。PDTC 既是 NF- κ B 特异性的抑制剂,又是抗氧化剂,因此,对干预抑制核因子有一定的作用。但碱烧伤后引起白内障可能是多方面因素共同作用的,核因子途径只是其中一个重要环节,仅通过核因子途径并不能完全阻止白内障的形成,对于其他参与机制尚有待进一步研究。

本实验一方面证实了眼表碱烧伤后 NF- κ B 在 LECs 中的表达,另一方面证实了核因子抑制剂对其表达的影响。但本实验使用的 PDTC 剂量为参考 Yosbida 等^[15]抑制视网膜新生血管的质量浓度,并没有设计质量浓度梯度和不同的给药方式,是否存在更合适的质量浓度和给药途径,还值得继续探究。

总之,NF- κ B 在氧化应激状态下参与调控白内障的形成中起着重要的作用,阐明核因子及其抑制剂的作用机制,为在分子水平治疗白内障提供了新的思路。

参考文献

- 1 谢敏,赵敏,陈向晖,等.大鼠角膜碱烧伤后视网膜细胞凋亡的研究[J].眼科新进展,2006,26(04):268-271
- 2 陈剑,徐锦堂,李辰.眼前节碱烧伤后晶状体超氧化物歧化酶、丙二醛含量变化与组织病理学改变[J].眼科研究,1996,14(3):160-161
- 3 Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences[J]. Cell,1986,46:705-716
- 4 Siebenlist U, Franzoso G, Brown K, et al. Structure, regulation and function of NF- κ B [J]. Annu Rev Cell Biol,1994,10:405-455
- 5 Alexander G, Carlsen H, Blomhoff R. Strong in vivo activation of NF- κ B in mouse lenses by classic stressors [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003,44:2683-2688
- 6 Boileau TW, Bray TM, Bomser JA. Ultraviolet radiation modulates nuclear factor kappa B activation in human lens epithelial cells [J]. J Biochem Mol Toxicol,2003,17:108-113
- 7 Dudek EJ, Shang F, Tayler A. H_2O_2 -mediated oxidative stress activates NF- κ B in lens epithelial cells [J]. Free Radic Biol Med, 2001,31:651-658
- 8 Li Q, Verma IM. NF- κ B regulation in the immune system [J]. Nature Immunol,2002,2:725-735

9 Ohta K, Nakayama K, Kurokawa T, et al. Inhibitory effects of pyrrolidine dithiocarbamate on endotoxin-induced uveitis in Le Wisrats [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002, 43: 744 - 750

10 李琦, 于颖彦, 朱正纲, 等. 核转录因子 κ B 抑制剂 PDTC 对胃癌细胞株增殖和凋亡相关蛋白 caspase-3 表达影响的实验研究 [J]. 中国癌症杂志, 2005, 15(01): 7 - 10

11 赵宏伟, 唐罗生, 游志鹏, 等. PDTC 对过氧化氢诱导鼠晶状体上皮细胞 NF- κ B 活化表达的影响 [J]. 眼科新进展, 2004, 24(1): 26 - 29

12 王勇, 张明昌, 胡义珍, 等. 核转录因子抑制剂对大鼠角膜新生血管的抑制作用 [J]. 中华眼科杂志, 2005, 41(12): 1124 - 1128

13 蒋丽, 张明昌. NF- κ B 抑制剂吡咯烷二硫氨基甲酸对人翼状胬肉成

纤维细胞增殖的影响 [J]. 国际眼科杂志, 2007, 7(1): 86 - 89

14 陈国玲, 吴欣怡. 二硫代氨基甲酸吡咯烷对绿脓杆菌性角膜炎的抗炎作用 [J]. 山东大学学报(医学版), 2005, 43(8): 682 - 689

15 Yoshida A, Yoshida S, Isbibasbi T, et al. Suppression of retinal neovascularization by the NF- κ B inhibitor pyrrolidine dithiocarbamate in mice [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1999, 40: 1624 - 1629

(收稿: 2008-12-08 修回: 2009-09-16)

(本文编辑: 尹卫靖)

· 病例报告 ·

重叠综合征并发视网膜中央动静脉阻塞一例

刘鹤南 陈晓隆 朱颖 聂庆珠 赵芳 盖春柳 郑昆 李迅

患者, 男, 25 岁, 以“左眼无痛性视力骤降 6 h”为主诉来诊。患者 6 h 前自觉左眼视力明显下降, 既往无任何眼部疾患, 否认眼部外伤及手术史。眼科检查: 视力右眼 1.0, 左眼 0.01 (矫正无助), 右眼检查未见异常, 左眼前节正常, 左眼眼底: 视网膜水肿, 呈灰白色, 黄斑部可见“樱桃红斑”, 视盘水肿, 边界不清, 视盘处视网膜血管迂曲扩张, 视网膜散在微血管瘤及点状、线状、片状出血 (图 1)。荧光素眼底血管造影 (FFA) 显示: 左眼动脉期视网膜动脉充盈迟缓 (图 2); 动静脉期动静脉过渡时间延长, 视盘处动脉出现造影剂至视盘处静脉出现层流时间

延长 (图 3); 静脉期, 视网膜静脉充盈迟缓 (图 4); 静脉后期可见血管壁渗漏, 毛细血管扩张迂曲, 毛细血管出现无灌注区。既往患系统性红斑狼疮 (SLE) 3 个月, 表现为关节炎、面部盘红斑和溶血性贫血, 免疫抑制剂治疗病情控制良好。实验室检查阳性结果: 红细胞沉降率为 78 mm/h, 抗核抗体 (+), 抗 dsDNA 抗体 (+), 抗 Sm 抗体 (+), 抗磷脂抗体 (aPL) (+), 补体 C3 为 0.55 g/L, 补体 C4 为 0.39 g/L。诊断: (1) 重叠综合征 [SLE 合并继发性抗磷脂综合征 (APS)]; (2) 视网膜中央动静脉阻塞。

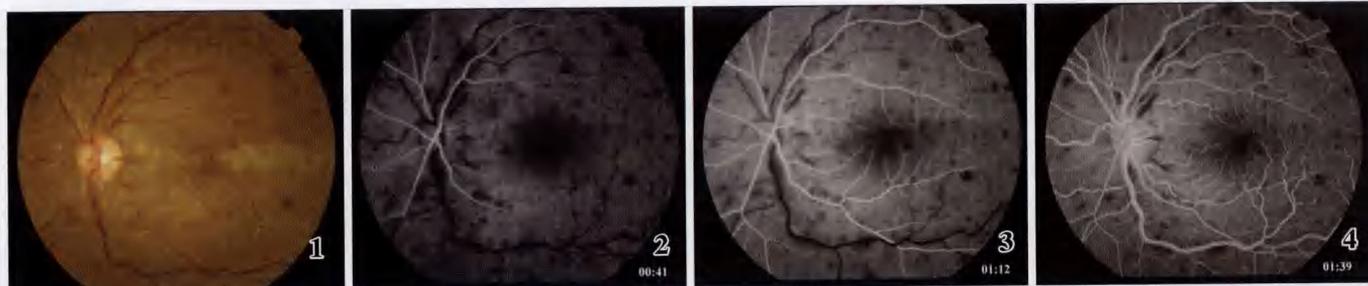


图 1 眼底彩色照相 图 2 FFA 动脉前期 图 3 FFA 动脉期 图 4 FFA 动静脉期

讨论: APS 是一种以 aPL 升高为特征的自身免疫性疾病, 表现为血栓形成、反复性自然流产和血小板减少^[1]。APS 可为原发性, 也可继发于系统性自身免疫性疾病, 如 SLE、肿瘤等。SLE 继发 APS 是重叠综合征中较常见的一种类型, 由重叠综合征 (SLE 合并继发性 APS) 导致视网膜中央动静脉阻塞国内尚未见报道。

aPL 升高是 SLE 患者发生视网膜血管阻塞性疾病的危险因素之一。研究表明, aPL 导致血栓形成的机制可能是 aPL 作用于血小板膜和血管内皮细胞的磷脂成分, 同时活化血栓形成因子: 前列环素、抗凝血酶 III 以及蛋白酶 C 等^[1]。因此, SLE 继发 APS 的视网膜血管阻塞性疾病的病理基础是由于视网膜血管壁纤维蛋白样变性及其坏死, 而非血管炎症所致^[1]。

视网膜中央动静脉阻塞病因复杂, 且预后不佳, 因此明确病因、及时治疗至关重要。若是炎症原因导致, 则应给予免疫抑制剂治疗; 若为血栓形成导致, 则应立即给予抗凝治疗。本例患者由于长期给予免疫抑制剂治疗 SLE, 且病情控制良好, 因此发生视网膜中央动静脉阻塞的主要原因是 aPL 升高导致血栓形成。所以, 在免疫抑制剂治疗原发病的同时应及时给予抗凝治疗。重叠综合征导致视网膜中央动静脉阻塞的病例较为罕见, 建议对此类患者进行有依据的、多学科综合性检查, 从而进行早期诊断, 及时治疗, 避免不可逆的器官损害。

参考文献

1 Au A, O' Day J. Review of severe vaso-occlusive retinopathy in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome: associations, visual outcomes, complications and treatment [J]. Clin Exp Ophthalmol, 2004, 32: 87 - 100

(收稿: 2009-05-17)

(本文编辑: 尹卫靖)

作者单位: 110004 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院眼科 (刘鹤南、陈晓隆、聂庆珠、赵芳、盖春柳、郑昆、李迅); 110001 沈阳, 中国医科大学附属第一医院神经内科 (朱颖)

通讯作者: 陈晓隆 (Email: chexl@sj-hospital.org)