

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2018.01.01

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2018.01.01>

## IL-6在角膜损伤修复中作用的研究进展

曾卫娟, 罗红 综述 陈中山 审校

(武汉大学中南医院眼科, 武汉 430071)

**[摘要]** 角膜损伤是眼科临床常见疾病, 角膜愈合过程对视力恢复至关重要。角膜损伤后的愈合过程是多种细胞及细胞因子的共同作用, IL-6在介导炎症反应及组织修复及角膜损伤修复过程中均发挥重要作用。

**[关键词]** 角膜损伤; 白介素-6; 创面愈合

## Research progress on the role of IL-6 in corneal wound repair

ZENG Weijuan, LUO Hong, CHEN Zhongshan

*(Department of Ophthalmology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China)*

**Abstract** Corneal injuries are common in ophthalmology clinic, and corneal healing is critical for visual recovery. The healing process after corneal injury is the combined effect of various cells and cytokines. IL-6 plays an important role in mediating inflammatory response and tissue repair. In recent years, studies have shown that IL-6 plays an important role in the process of corneal healing.

**Keywords** corneal injury; interleukin-6; wound healing

角膜损伤在临床较为常见, 角膜损伤修复过程受阻可导致视力受损甚至失明。多种细胞及细胞因子参与角膜损伤修复过程。IL-6在免疫调节、促进血管新生及促进损伤修复过程中发挥重要作用。近年来, IL-6参与角膜损伤修复的相关研究已取得进展, 本文就IL-6在角膜损伤修复中的作用及其机制作一综述。

### 1 角膜的结构

角膜是一层透明且有弹性的无血管组织, 其中心部位厚约0.5 mm, 由前向后分为5层, 依次为上皮细胞层、前弹力层、基质层、后弹力层和内皮细胞层。角膜上皮细胞层由5~6层细胞及基底膜组

成。基质层由角膜基质细胞、I, IV, VI型胶原纤维、黏蛋白和糖蛋白等组成。内皮细胞由单层内皮细胞组成。正常角膜组织封闭且完整, 被泪膜及房水包裹, 其营养主要由房水与角巩膜缘毛细血管渗透供给。因此, 角膜损伤后, 角膜上皮细胞、间质细胞、内皮细胞及角膜基质在其损伤修复过程中至关重要; 同时, 泪膜、房水及角巩膜缘内营养物质、生长因子及细胞因子在角膜损伤修复过程中也发挥重要作用。

### 2 角膜损伤修复过程

角膜组织损伤可由外伤、肿瘤、炎症、感染

收稿日期 (Date of reception): 2017-11-26

通信作者 (Corresponding author): 曾卫娟, Email: weijuanz@163.com

等多种原因导致。组织损伤后机体启动修复过程。组织修复与伤口愈合大致经历3个基本阶段: 炎症反应、组织增生与肉芽形成、伤口收缩与瘢痕形成。也有文献[1]将其分为凝血期(有血管组织)、炎症期、上皮化、血管新生、纤维增生、细胞外基质沉积及重塑期。角膜损伤后修复机制与其它组织如皮肤、肺等大同小异, 但角膜也有其独特的解剖、细胞、分子及功能特征。角膜损伤后损伤修复与其他组织相比, 最重要的不同是无血管特征<sup>[2]</sup>, 因角膜内无血管及淋巴管分布, 故部分过程并不发生。角膜损伤后上皮细胞再上皮化过程较皮肤创面快, 通常1~2 d可完成<sup>[3]</sup>。损伤后数小时, 创缘角膜基质细胞开始片段化并死亡, 邻近的角膜基质细胞被激活。损伤后6 h左右尤为明显, 表现为细胞增大、细胞器增多; 24 h内, 这些细胞向损伤部位迁移, 并开始由角膜基质细胞向成纤维细胞转化, 迁移至创缘后呈现出成纤维细胞的形态<sup>[2]</sup>。

角膜损伤修复常导致一系列程序化的、可控的炎症反应, 其目的是清除有害物质、修复损伤组织, 最终恢复视力。而过度的炎症反应可使其转变为病理过程, 使角膜愈合过程受损, 导致眼科手术失败, 最终损伤视力<sup>[4]</sup>。在角膜损伤愈合过程中, 角膜伤口快速闭合可促进角膜无瘢痕愈合过程, 修复过程越快, 形成的角膜基质成分越少, 角膜透明度越高, 视力保存越好<sup>[5]</sup>。因此在眼表, 一个快速愈合的过程与及时完成上皮缺损的修复至关重要, 可避免进一步的炎症反应和角膜基质增生, 进而避免导致角膜混浊和失明。

目前角膜伤口愈合的机制尚未阐明。研究<sup>[6]</sup>报道: 多种生长因子如表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)、角质细胞生长因子(keratinocyte growth factor, KGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)在角膜损伤愈合中起关键作用。有证据<sup>[6]</sup>表明: 这些生长因子在角膜上皮细胞、基质细胞和内皮细胞中均有表达, 其受体则在角膜细胞中表达。此外, 这些生长因子促进角膜细胞增殖并诱导角膜细胞迁移。除生长因子外, 炎症因子如IL-1, IL-6和TNF- $\alpha$ 也参与角膜创伤愈合。这些细胞因子在正常角膜、碱烧伤或感染后的炎症性角膜中皆有表达, 并参与控制角膜细胞生长及诱

导角膜细胞迁移。总而言之, 许多生长因子和细胞因子在调节角膜细胞增殖与维持角膜透明度等方面都发挥作用。

### 3 IL-6与角膜损伤修复

#### 3.1 IL-6与眼部疾病关系

IL-6可由单核细胞、巨噬细胞、Th2细胞、内皮细胞、成纤维细胞等多种细胞合成并分泌, 其主要功能为刺激T、B细胞的生长与分化, 诱导细胞毒性T淋巴细胞产生急性期反应蛋白, 促进炎症反应过程。IL-6也与多种眼部疾病病理生理过程相关。IL-6及SIL-6R在调节炎症及免疫反应方面具有多重功能。研究<sup>[7-9]</sup>表明: IL-6及SIL-6R在Sjogren综合征及青少年结膜炎泪液中均有高表达。在葡萄膜炎患者的房水及玻璃体液中检测到IL-6及SIL-6R表达增加<sup>[10]</sup>。IL-6在干眼症患者泪液中表达水平升高, 这与干眼症患者的患眼疼痛及泪膜形成等有关<sup>[9]</sup>。另外, IL-6表达水平升高已被证实与白内障术后晶状体后囊乳浊状改变有关<sup>[11]</sup>。以上研究均表明IL-6与SIL-6R可能在眼球炎症性疾病中起重要作用。

#### 3.2 IL-6参与角膜损伤修复

近年来, 人们逐渐发现, IL-6与各种原因导致的角膜损伤有关, 并参与角膜损伤后的修复过程。有研究<sup>[12]</sup>表明: IL-6是参与角膜无菌性炎症及角膜创面愈合过程中的关键因子。Sotozono等<sup>[13]</sup>研究显示: 在碱烧伤鼠角膜上皮再生早期, IL-1 $\alpha$ 及IL-6显著增加。Biswas等<sup>[14]</sup>研究显示: 鼠角膜单纯疱疹病毒感染可诱导IL-1 $\alpha$ 及IL-6表达, 以IL-1R拮抗剂处理角膜成纤维细胞, IL-6及SIL-6R的生成几乎完全被抑制, 表明坏死角膜上皮细胞来源的IL-1诱导角膜成纤维细胞产生IL-6及SIL-6R。以上研究表明角膜上皮伤口形成后, 化学损伤或病毒感染可导致损伤的角膜上皮细胞释放IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ 促进角膜成纤维细胞产生IL-6, 进一步促进角膜基质中炎症细胞的浸润。

研究<sup>[15]</sup>表明: IL-6也参与角膜损伤后的修复过程。体外实验<sup>[16]</sup>表明: 在角膜细胞培养基中加入间充质干细胞, 可显著促进角膜细胞迁移、抑制角膜细胞凋亡, 并促进角膜细胞基质成分表达, 进而使角膜加速损伤修复, 这种促进作用与间充质干细胞分泌的IL-6有关。角膜组织损伤后, 角膜组织中可检测到IL-6的表达。Sotozono等<sup>[13]</sup>检测了10种细胞因子, 其中在碱烧伤角膜中仅有

IL-1b, IL-6, IL-10及TNF- $\alpha$ 等的mRNA表达;且ELISA实验证实IL-1 $\beta$ , IL-6主要在碱烧伤早期产生, IL-6在第7天达到最高浓度(23.6 pg/角膜)。免疫组织化学结果显示: IL-6主要位于再生的上皮基底细胞, 提示IL-6可能在碱烧伤角膜损伤修复过程中发挥作用。Resan等<sup>[17]</sup>认为IL-6在准分子激光消融后的角膜愈合过程中发挥重要作用。通过LASIK及PRK两种不同方法治疗68例近视眼, 收集其泪液标本并检测IL-6含量, 结果表明: 治疗后1, 24 h, 泪液中IL-6水平明显增加。这种现象在PRK治疗后24 h更为明显<sup>[17]</sup>。准分子激光消融治疗后IL-6水平的变化表明其在角膜愈合过程中发挥重要作用。

### 3.3 IL-6 直接或间接参与角膜损伤修复

角膜损伤后, IL-6可直接促进角膜上皮细胞迁移促进角膜再上皮化<sup>[18]</sup>。IL-6对角膜修复过程的促进作用最为明显。经IL-6处理后的角膜伤口愈合明显加快。IL-6可能通过刺激上皮细胞的迁移来参与角膜再上皮化过程。尽管IL-6不在细胞生长与分化中起作用, 但在干细胞微环境特征中发挥作用。因此, IL-6促进角膜伤口愈合可能是通过促进角膜上皮细胞迁移而不是通过促进增殖实现的<sup>[12]</sup>。另外, 缺乏IL-6的大鼠皮肤伤口愈合延迟, IL-6在皮肤伤口愈合过程中也发挥类似作用<sup>[19]</sup>。

角膜损伤后, IL-6也可通过介导其它分子参与角膜损伤修复过程。一般情况下, IL-6被认为是促炎因子, 而IL-10是抗炎因子。但IL-6与IL-10均对再上皮化过程起促进作用, 并参与角膜损伤后的修复过程, 这种作用通过促进角膜细胞的增殖与迁移来实现。IL-10也可促进角膜损伤愈合, 但其作用较IL-6弱, 其促愈合作用可能是通过增加IL-6信号通路相关分子表达实现的<sup>[5]</sup>。

此外, IL-6还可通过间接促进角膜上皮细胞迁移来促进角膜上皮化过程。纤维连接蛋白在组织损伤修复过程中发挥重要作用, 可诱导上皮细胞迁移, 而IL-1 $\alpha$ , IL-6, TNF- $\alpha$ 及EGF对角膜上皮细胞迁移均无直接诱导作用。然而, 这些细胞因子即使在极低浓度下, 也可增强纤维连接蛋白促进角膜上皮细胞迁移的作用<sup>[20]</sup>。尽管这些细胞因子都不具有化学促进作用或趋化性, 但IL-1 $\alpha$ , IL-6, TNF- $\alpha$ 可通过增加纤维连接蛋白对角膜上皮细胞的趋化性来间接发挥其促迁移作用<sup>[6,21]</sup>。

### 3.4 IL-6 参与角膜损伤修复的分子机制

IL-6可介导2种不同的信号通路<sup>[22]</sup>, 2种信号

通路均在角膜损伤后修复过程中发挥作用。一种为经典信号通路, IL-6与膜连接IL-6受体(mIL-6R)结合, 引起信号转导蛋白gp130的二聚化及激活;另一种为反式信号通路, IL-6与SIL-6R结合形成IL-6/SIL-6R复合物, 该复合物进一步激活gp130。这种反式信号通路有重要的生物学作用, 譬如有些细胞并不表达IL-6R膜受体, IL-6可通过形成IL-6/SIL-6R复合物来发挥作用。通过经典及反式信号通路, IL-6可通过磷酸化作用激活信号转导激活转录因子3(STAT3)<sup>[12]</sup>。一方面, IL-6能通过激活STAT3信号通路促进正常及糖尿病小鼠角膜缘干细胞的活化与增生, 从而促进角膜上皮组织修复过程, 而封闭内源性IL-6会导致小鼠角膜上皮修复过程延迟<sup>[23]</sup>;另一方面, 激活的STAT3直接调控VEGF基因表达, 使VEGF表达量显著增加, 从而促进血管新生<sup>[24]</sup>。

IL-6具有多重生物学作用, 除促进角膜损伤上皮化过程, 也可促进巨噬细胞迁移至创面, 参与调节免疫反应<sup>[25]</sup>;另外IL-6作为一种促炎因子, 可促进局部炎症因子释放<sup>[26]</sup>, 促进VEGF表达、血管及淋巴管新生<sup>[27-29]</sup>, 进而参与角膜损伤修复。因此, 可通过对IL-6的调控, 实现角膜快速少/无瘢痕愈合, 为临床上角膜损伤患者的治疗提供更好选择。

## 4 结语

角膜因其结构的特殊性, 损伤后损伤修复过程较其他组织有所不同。IL-6在角膜损伤修复过程中通过多种方式发挥其促进作用。近年来, IL-6被认为在角膜新生血管形成过程中发挥重要作用, 可诱导角膜新生血管形成, 最终影响角膜透明度及视力。因此, IL-6在角膜损伤修复过程中的作用可能是多方面的, 未来仍需更为深入的研究来阐明其具体作用及机制, 以期为角膜损伤后修复提供理论基础支持。

## 参考文献

1. Dayhaw-Barker P. Corneal wound healing: I. the players[J]. *Int Contact Lens Clin*, 1995, 22(5/6): 105-109.
2. Fini ME, Stramer BM. How the cornea heals: cornea-specific repair mechanisms affecting surgical outcomes[J]. *Cornea*, 2005, 24(8 Suppl): S2-S11.
3. Joko T, Shiraishi A, Kobayashi T, et al. Mechanism of proliferation of

- cultured human corneal endothelial cells[J]. *Cornea*, 2017, 36 (Suppl 1): S41-S45.
4. Tong AY, Gupta PK, Kim T. Wound closure and tissue adhesives in clear corneal incision cataract surgery[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2018, 29(1): 14-18.
  5. Arranz-Valsero I, Soriano-Romaní L, García-Posadas L, et al. IL-6 as a corneal wound healing mediator in an in vitro scratch assay[J]. *Exp Eye Res*, 2014, 125: 183-192.
  6. Imanishi J, Kamiyama K, Iguchi I, et al. Growth factors: importance in wound healing and maintenance of transparency of the cornea[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2000, 19(1): 113-129.
  7. Yoon KC, Jeong IY, Park YG, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in tears of patients with dry eye syndrome[J]. *Cornea*, 2007, 26(4): 431-437.
  8. Shoji J, Kawaguchi A, Gotoh A, et al. Concentration of soluble interleukin-6 receptors in tears of allergic conjunctival disease patients[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2007, 51(5): 332-337.
  9. Massingale ML, Li X, Vallabhajosyula M, et al. Analysis of inflammatory cytokines in the tears of dry eye patients[J]. *Cornea*, 2009, 28(9): 1023-1027.
  10. Simon D, Denniston AK, Tomlins PJ, et al. Soluble gp130, an antagonist of IL-6 transsignaling, is elevated in uveitis aqueous humor[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(9): 3988-3991.
  11. Lewis AC. Interleukin-6 in the pathogenesis of posterior capsule opacification and the potential role for interleukin-6 inhibition in the future of cataract surgery[J]. *Med Hypotheses*, 2013, 80(4): 466-474.
  12. Ebihara N, Matsuda A, Nakamura S, et al. Role of the IL-6 classic- and trans-signaling pathways in corneal sterile inflammation and wound healing[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(12): 8549-8557.
  13. Sotozono C, He J, Matsumoto Y, et al. Cytokine expression in the alkali-burned cornea[J]. *Curr Eye Res*, 1997, 16(7): 670-676.
  14. Biswas PS, Banerjee K, Kim B, et al. Mice transgenic for IL-1 receptor antagonist protein are resistant to herpetic stromal keratitis: possible role for IL-1 in herpetic stromal keratitis pathogenesis[J]. *J Immunol*, 2004, 172(6): 3736-3744.
  15. Ljubimov AV, Saghizadeh M. Progress in corneal wound healing[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2015, 49: 17-45.
  16. Jiang Z, Liu G, Meng F, et al. Paracrine effects of mesenchymal stem cells on the activation of keratocytes[J]. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101(11): 1583-1590.
  17. Resan M, Stanojević I, Petković A, et al. Levels of interleukin-6 in tears before and after excimer laser treatment[J]. *Vojnosanit Pregl*, 2015, 72(4): 350-355.
  18. Nakamura M, Nishida T. Differential effects of epidermal growth factor and interleukin 6 on corneal epithelial cells and vascular endothelial cells[J]. *Cornea*, 1999, 18(4): 452-458.
  19. McFarland-Mancini MM, Funk HM, Paluch AM, et al. Differences in wound healing in mice with deficiency of IL-6 versus IL-6 receptor[J]. *J Immunol*, 2010, 184(12): 7219-7228.
  20. Józwiak J, Skopiński P, Malejczyk J. Production of interleukin-1 beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha by a rat corneal epithelial cell line[J]. *Int J Tissue React*, 2000, 22(4): 105-110.
  21. Er H, Uzmez E. Effects of transforming growth factor-beta 2, interleukin 6 and fibronectin on corneal epithelial wound healing[J]. *Eur J Ophthalmol*, 1998, 8(4): 224-229.
  22. Mesquida M, Leszczynska A, Llorenç V, et al. Interleukin-6 blockade in ocular inflammatory diseases[J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 176(3): 301-309.
  23. 董亚慧, 陈鹏, 张真真, 等. 白细胞介素-6对糖尿病小鼠角膜缘干细胞活化的促进作用和角膜上皮愈合的加速作用[J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(5): 423-431.  
DONG Yahui, CHEN Peng, ZHANG Zhenzhen, et al. Effects of interleukin-6 in promoting corneal epithelial stem/progenitor cell regeneration and accelerating corneal epithelial wound healing in diabetic mouse[J]. *Chinese Journal of Experimental Ophthalmology*, 2017, 35(5): 423-431.
  24. Sakimoto T, Sugaya S, Ishimori A, et al. Anti-inflammatory effect of IL-6 receptor blockade in corneal alkali burn[J]. *Exp Eye Res*, 2012, 97(1): 98-104.
  25. Bischoff M, Stachon T, Seitz B, et al. Growth factor and interleukin concentrations in amniotic membrane-conditioned medium[J]. *Curr Eye Res*, 2017, 42(2): 174-180.
  26. Ghasemi H. Roles of IL-6 in ocular inflammation: a review[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2017: 1-14.
  27. Mirabelli P, Peebo BB, Xeroudaki M, et al. Early effects of dexamethasone and anti-VEGF therapy in an inflammatory corneal neovascularization model[J]. *Exp Eye Res*, 2014, 125: 118-127.
  28. Bryant-Hudson KM, Gurung HR, Zheng M, et al. Tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 facilitate corneal lymphangiogenesis in response to herpes simplex virus 1 infection[J]. *J Virol*, 2014, 88(24): 14451-14457.
  29. Hafezi F, Gatzoufas Z, Angunawela R, et al. Absence of IL-6 prevents corneal wound healing after deep excimer laser ablation in vivo[J]. *Eye (Lond)*. 2018, 32(1): 156-157.

本文引用：曾卫娟, 罗红, 陈中山. IL-6在角膜损伤修复中作用的研究进展[J]. *眼科学报*, 2018, 33(1): 50-53. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2018.01.01

Cite this article as: ZENG Weijuan, LUO Hong, CHEN Zhongshan. Research progress on the role of IL-6 in corneal wound repair[J]. *Yan Ke Xue Bao*, 2018, 33(1): 50-53. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2018.01.01