

EGF、MMP-2、IL-6 在白内障患者中的表达和意义

王存波¹, 柳旭丽², 杨学秋¹, 吴爽¹

(昌邑市人民医院眼科¹, 特检科², 山东 昌邑 261300)

摘要:目的 探讨白内障患者血清中 EGF、MMP-2、IL-6 的表达变化及意义。方法 选取 2018 年 2 月-2023 年 2 月在昌邑市人民医院治疗的白内障患者 60 例作为试验组, 同时选取同期来院体检的健康人群 60 例作为对照组。采用 ELISA 试验检测两组人群血清 EGF、MMP-2、IL-6 表达水平; 探讨 EGF、MMP-2、IL-6 与白内障患者临床指标的关系, 分析 EGF 与 MMP-2、IL-6 的相关性。结果 试验组血清 EGF、MMP-2、IL-6 水平高于对照组 ($P<0.05$); EGF、MMP-2、IL-6 的表达与裂隙灯下核混浊强度(NO)、核颜色(NC)、皮质的不透明区域(C)以及后囊区域的混浊(P)分级有关, 与性别、年龄及白内障确诊时间无关 ($P>0.05$); EGF 与 MMP-2 ($r=0.345$, $P=0.004$)、IL-6 ($r=0.306$, $P=0.009$) 的表达呈正相关。结论 白内障患者血清 EGF、MMP-2、IL-6 表达存在异常, 其中 EGF 的表达与 MMP-2、IL-6 的表达呈正相关, 说明 EGF、MMP-2、IL-6 的表达异常参与了白内障的发生发展。

关键词: EGF; MMP-2; IL-6; 白内障

中图分类号: R776.1

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2024.23.013

文章编号: 1006-1959(2024)23-0058-04

Expression and Significance of EGF, MMP-2 and IL-6 in Cataract Patients

WANG Cunbo¹, LIU Xuli², YANG Xueqiu¹, WU Shuang¹

(Department of Ophthalmology¹, Department of Special Inspection², Changyi People's Hospital, Changyi 261300, Shandong, China)

Abstract: Objective To investigate the expression and significance of EGF, MMP-2 and IL-6 in serum of cataract patients. Methods A total of 60 patients with cataract treated in Changyi People's Hospital from February 2018 to February 2023 were selected as the experimental group, and 60 healthy people who came to the hospital for physical examination during the same period were selected as the control group. The expression levels of serum EGF, MMP-2 and IL-6 in the two groups were detected by ELISA. And the relationship between EGF, MMP-2, IL-6 and clinical indexes of cataract patients was investigated, and the correlation between EGF and MMP-2, IL-6 was analyzed. Results The serum levels of EGF, MMP-2 and IL-6 in the experimental group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The expression of EGF, MMP-2 and IL-6 was related to the nuclear opacity intensity (NO), nuclear color (NC), opaque area of cortex (C) and opacity (P) grade of posterior capsule area under slit lamp, but not related to gender and age ($P>0.05$). The expression of EGF was positively correlated with that of MMP-2 ($r=0.345$, $P=0.004$) and IL-6 ($r=0.306$, $P=0.009$). Conclusion The expression of serum EGF, MMP-2 and IL-6 in patients with cataract is abnormal, and the expression of EGF is positively correlated with the expression of MMP-2 and IL-6, indicating that the abnormal expression of EGF, MMP-2 and IL-6 is involved in the occurrence and development of cataract.

Key words: EGF; MMP-2; IL-6; Cataract

白内障是临床最常见的眼科疾病之一, 主要表现为晶状体浑浊, 是导致中老年人低视力、致盲的主要原因, 严重影响患者的生存质量。白内障由多种因素引起, 包括血管稳定性、炎症、纤维化、代谢障碍、局部营养等^[1,2]。血清中 EGF 能够参与调节细胞的生长、代谢、凋亡, 与血管内皮细胞的生长有关^[3]。基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 是一类蛋白酶, 主要参与降解细胞外基质, MMP-2 是基质金属蛋白酶的一种^[4]。IL-6 是趋化因子家族的一种细胞因子, 是一种重要的促炎因子, 可以参与

调节机体免疫与炎症反应^[5]。本研究通过观察白内障患者 EGF、MMP-2、IL-6 表达水平的变化及与常用临床参数的关系, 探讨 EGF 与 MMP-2、IL-6 表达之间的关系, 以期进一步揭示 EGF、MMP-2、IL-6 在白内障疾病的形成及发生、发展过程中所起的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取 2018 年 2 月-2023 年 2 月在昌邑市人民医院入院治疗的白内障患者 60 例作为试验组, 同时选取同期来院体检的健康人群 60 例作为对照组。试验组男 26 例, 女 34 例; 年龄 53~79 岁, 平均年龄 (67.62 ± 5.96) 岁。对照组男 32 例, 女 28 例; 年龄 52~78 岁, 平均年龄 (64.65 ± 6.73) 岁。两组性别、年龄比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 有可比性。本研究经昌邑市人民医院科教科批准通过, 所有

基金项目: 潍坊市卫生健康委科研项目 (编号: WFWSJK-2023-176)

作者简介: 王存波 (1975.3-), 男, 山东昌邑人, 专科, 副主任医师, 主要从事白内障的发病机制研究

纳入对象均知情同意并签署相关的文件。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①裂隙灯、超声等检查诊断为白内障;②未接受手术、药物治疗。排除标准:①眼外伤、青光眼等;②合并糖尿病、高血压等慢性炎;③合并免疫系统疾病、感染及肿瘤等疾病。

1.3 方法 所有病例均采用复方托品酰胺滴眼液散瞳,行裂隙灯检查:包括核、皮质及后囊下情况。于裂隙灯下分别采集皮质、核、后囊的清晰图像,使用 LOCSⅢ 进行评分采取 8.5 英寸、11 英寸彩色图片,主要包含 3 组照片上显示的 4 个特征,依据其进行照片间的比对,制定从弱到强的核混浊强度(NO,1~6 级)、核颜色(NC,1~6 级)、皮质的不透明区域(C,1~5 级)以及后囊区域的混浊(P,1~5 级)分级。将获得的图片与 LOCSⅢ 系统的标准分级照片进行比对,提取其特征确定其分级。血清中 EGF、MMP-2、IL-6 表达水平的测定:所有研究对象抽取清晨空腹血 5 ml,4 ℃ 静置 30 min 后,3000 r/min 离心 10 min,取血清放入 EP 管中,置入-80 ℃ 冰箱备用。检测血清中 EGF、MMP-2、IL-6 的表达水平时,自冰箱内取出血清,冰上解冻,然后 2000 r/min,离心 15 min,留取上清液,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测,ELISA 试剂盒购买自武汉戴安生物科技有限公司,按照试剂盒说明书严格进行操作。结果使用酶标仪检测分析,根据标准曲线读取数值。

1.4 观察指标 比较两组血清 EGF、MMP-2、IL-6 表达水平;探讨 EGF、MMP-2、IL-6 与白内障患者临床指标的关系,分析 EGF 与 MMP-2、IL-6 的相关性。

按照患者的晶状体混浊发生、发展过程可分为初发期、未成熟期、成熟期、过熟期 4 个时期。按照 EGF、MMP-2、IL-6 表达情况可以分为 EGF 低表达组(≤ 35 ng/L),EGF 高表达组(>35 ng/L);MMP-2 低表达组(≤ 30.00 ng/L),MMP-2 高表达组(>30 ng/L);IL-6 低表达组(≤ 65 pg/ml),IL-6 高表达组(>65 pg/ml)。
1.5 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件分析数据。计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用[n (%)]表示,行 χ^2 检验,采用 Pearson 相关性分析分析各参数之间的相关性, $P<0.05$ 说明差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 EGF、MMP-2、IL-6 水平比较 试验组 EGF、MMP-2、IL-6 表达水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组 EGF、MMP-2、IL-6 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	EGF(ng/L)	MMP-2(ng/L)	IL-6(pg/ml)
对照组	60	10.97±8.93	11.88±7.73	45.73±13.11
试验组	60	31.08±17.27	33.12±18.76	66.23±16.19
<i>t</i>		8.133	8.004	7.436
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

2.2 白内障患者血清 EGF、MMP-2、IL-6 表达与临床指标的关系 EGF、MMP-2、IL-6 的表达与裂隙灯下核混浊强度(NO)、核颜色(NC)、皮质的不透明区域(C)以及后囊区域的混浊(P)分级有关,与性别、年龄及白内障确诊时间无关($P>0.05$),见表 2。

表 2 白内障患者血清 EGF、MMP-2、IL-6 表达与临床指标的关系(*n*)

临床指标	<i>n</i>	EGF 高表达组 (<i>n</i> =33)	χ^2	<i>P</i>	MMP-2 高表达组 (<i>n</i> =29)	χ^2	<i>P</i>	IL-6 高表达组 (<i>n</i> =35)	χ^2	<i>P</i>
NO			7.703	0.006		5.668	0.017		7.454	0.006
NO<4 级	26	9			8			10		
NO≥4 级	34	24			21			25		
NC			5.238	0.022		5.511	0.019		5.173	0.023
NC<4 级	28	11			9			12		
NC≥4 级	32	22			20			23		
C			6.251	0.012		7.096	0.008		5.927	0.015
C<3 级	25	9			7			10		
C≥3 级	35	24			22			25		
P			4.411	0.036		5.380	0.019		7.882	0.005
P<3 级	38	17			14			17		
P≥3 级	22	16			15			18		

表 2 (续)

临床指标	<i>n</i>	EGF 高表达组 (<i>n</i> =33)	χ^2	<i>P</i>	MMP-2 高表达组 (<i>n</i> =29)	χ^2	<i>P</i>	IL-6 高表达组 (<i>n</i> =35)	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)			0.530	0.466		0.630	0.427		0.490	0.484
≥65	32	19			17			20		
<65	28	14			12			15		
性别			0.134	0.714		0.051	0.821		0.380	0.538
男性	26	15			13			14		
女性	34	18			16			21		
确诊时间			0.410	0.522		0.100	0.752		0.286	0.593
<1 年	36	19			18			22		
≥1 年	24	14			11			13		

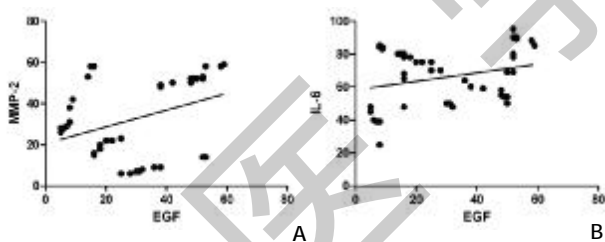
2.3 不同分期白内障患者 EGF、MMP-2、IL-6 水平比较 白内障不同分期患者 EGF、MMP-2、IL-6 表达比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 EGF 与 MMP-2、IL-6 表达之间的关系 相关性分析显示,EGF 的表达分别与 MMP-2($r=0.345$, $P=0.004$)、IL-6($r=0.306$, $P=0.009$)的表达呈正相关,见图 1。

表 3 不同分期白内障患者 EGF、MMP-2、IL-6 水平比较($\bar{x}\pm s$)

分期	<i>n</i>	EGF (ng/L)	MMP-2 (ng/L)	IL-6 (pg/ml)
初发期	18	14.56±10.71	17.00±11.17	52.17±12.41
未成熟期	21	28.71±13.32 ^{b1}	32.14±18.70 ^{b2}	61.95±11.07 ^{b3}
成熟期	12	43.75±8.47 ^{c1}	42.17±11.10 ^{c2}	80.18±6.19 ^{c3}
过熟期	9	52.78±3.77 ^{d1}	55.56±3.17 ^{d2}	86.00±5.94 ^{d3}

注: b1: 与初发期相比, $t=3.373$, $P=0.000$; c1: 与未成熟期相比, $t=3.417$, $P=0.006$; d1: 与成熟期相比, $t=2.932$, $P=0.019$; b2: 与初发期相比, $t=3.076$, $P=0.007$; c2: 与未成熟期相比, $t=5.501$, $P=0.000$; d2: 与成熟期相比, $t=3.873$, $P=0.005$; b3: 与初发期相比, $t=2.508$, $P=0.026$; c3: 与未成熟期相比, $t=4.513$, $P=0.000$; d3: 与成熟期相比, $t=3.498$, $P=0.008$ 。



注: A: EGF 与 MMP-2 的相关性; B: EGF 与 IL-6 的相关性。

图 1 EGF 与 MMP-2、IL-6 表达的相关性

3 讨论

白内障是临床常见的一种晶状体疾病,也是最常见的致盲性疾病之一,主要以晶状体浑浊为表现,常见于老年人。随着我国老龄化的加剧,白内障在我国的发病率不断上升,其早期症状不明显,但到中后期,会导致失明,严重影响患者的生活质量^[6-8]。白内障的发生发展是多种因素共同参与的,其防治已经成为广大临床医生研究的重要课题。近年来,多项研究表明,细胞外基质的变化、机体炎性状态、血

管的变化与白内障发生发展存在关系^[9]。

EGF 是一种由 53 个氨基酸组成的多肽类生长因子,广泛分布于机体,参与细胞的增殖、分化等过程,可以作用于血管内皮细胞的生长,参与血管的发育和稳定性^[10]。以往研究报道 EGF 在慢性萎缩性胃炎、食管癌、多囊卵巢综合征等疾病中出现异常表达^[11-13]。基质金属蛋白酶是一类锌离子依赖性内源性蛋白水解酶,主要参与降解细胞外基质和基底膜,在细胞外基质降解中发挥重要的作用,在正常机体中参与组织重建、瘢痕愈合、血管形成等方面的生理过程^[14]。基质金属蛋白酶参与玻璃体视网膜疾病的病理过程, MMP-2 是基质金属蛋白酶中的明胶酶类,可以使晶状体上皮细胞发生纤维化。以往研究表明, MMP-2 在乳腺癌、糖尿病、胃癌等疾病中出现异常表达^[15-17]。IL-6 由巨噬细胞产生,是一种重要的炎性因子,参与调节体内免疫和炎症反应, IL-6 水平升高时能促进炎症反应的发展,从而加重疾病的发展^[18]。IL-6 在卵巢癌、胃癌、心力衰竭等疾病中出现异常增高^[19-21]。

本研究发现,在白内障患者血清中 EGF、MMP-2、IL-6 升高,且 EGF、MMP-2、IL-6 的升高与裂隙灯下核混浊强度、核颜色、皮质的不透明区域以及后囊区域的混浊不同分级及白内障分期有关,但与患者的年龄、性别、白内障的确诊时间无关,这与前述研究结果相符。EGF、MMP-2、IL-6 的异常表达说明血管形成、基质金属蛋白酶的代谢、炎症因子参与了白内障疾病的形成,并且 EGF、MMP-2、IL-6 的异常表达水平随着核混浊强度、核颜色、皮质的不透明区域以及后囊区域的混浊分级程度及白内障病情严重程度升高,说明 EGF、MMP-2、IL-6 的异常表达参与了白内障的发展过程。

进一步分析发现,在白内障患者血清中,EGF 的表达分别与 MMP-2、IL-6 的表达呈正相关,说明在白内障患者中 EGF 的异常表达与 MMP-2、IL-6 起到互相协同的作用,血管形成的障碍与基质金属蛋白酶代谢、炎症介质有关。但由于本研究样本量较少、研究的指标及实验条件存在局限性,它们之间是如何相互作用的,哪些因素是主要因素等问题还需要进一步的研究证实。

综上所述,在白内障患者血清中 EGF、MMP-2、IL-6 的表达增高,且 EGF 的表达分别与 MMP-2、IL-6 呈正相关。EGF、MMP-2、IL-6 是导致白内障发生发展的潜在致病因素,随着医学技术和研究的发展,针对细胞外基质、炎症介质阻断剂的研究使用,将来可能会应用于白内障的早期诊断、预防和治疗,提供新的治疗靶点。

参考文献:

- [1]唐静,阳帆,周丽,等. CHIP 介导的 OGG1 在老年性白内障发展过程中作用[J]. 中国老年学杂志,2023,43(17):4234-4237.
- [2]罗番,杨宇,陈凯,等. 血清 C3、C4 及 IL-6 检测在年龄相关性白内障临床诊断中的作用分析[J]. 中国实验诊断学,2023,27(8):888-891.
- [3]Boch T,Köhler J,Janning M,et al.Targeting the EGF receptor family in non-small cell lung cancer--increased complexity and future perspectives [J].Cancer Biology & Medicine,2022,19(11):1543-1564.
- [4]Hałucha KJ,Banaszkiewicz M,Rak-Pasikowska A,et al.MMP-2 inhibition prevents platelet activation in ischemia/re-oxygenation conditions [J].Adv Clin Exp Med,2022,31(12):1375-1384.
- [5]朱元姬,胡军,陈晓.腹腔镜胆囊切除后 IL-6、CRP、TNF- α 与患者并发症发生的关系分析[J].浙江创伤外科,2023,28(3):418-421.
- [6]陈海金,关大权,吴子东.屯昌县老年人群白内障患病现状及

影响因素分析[J].华南预防医学,2023,49(1):5-9.

- [7]王美菊.老年性白内障患者术后角膜内皮细胞丢失率及其相关影响因素[J].中国老年学杂志,2023,43(16):3942-3945.
- [8]周容仲,张斌,王辉,等.血清 SAA、PCT 及 IL-1 β 联合检测在白内障术后眼内炎临床诊断中的应用[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(8):1449-1452,1457.
- [9]雷新平,唐艳,李曼.超声乳化术治疗葡萄膜炎继发性青光眼伴发白内障的疗效观察[J].贵州医药,2023,47(6):956-957.
- [10]Takei N,Yokomaku D,Yamada T,et al.EGF Downregulates Presynaptic Maturation and Suppresses Synapse Formation In Vitro and In Vivo[J].Neurochem Res,2022,47(9):2632-2644.
- [11]宋阳阳,高洁凡,黄晓,等.PDGF、EGF、sFlt-1 预测多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗价值[J].中国计划生育学杂志,2023,31(4):922-926.
- [12]张翠芬,王永峰,张红鹤. TRAP1、EGF 在食管癌中的表达水平及其与临床病理的关系研究[J].哈尔滨医药,2022,42(6):46-48.
- [13]王海燕,赵润根,朱壹澎.血清 EGF 联合 VCAM-1 对慢性萎缩性胃炎的诊断价值[J].河南医学高等专科学校学报,2023,35(1):29-33.
- [14]Wu W,Su Y,Hu C,et al.Hypoxia-Induced Scleral HIF-2 α Upregulation Contributes to Rises in MMP-2 Expression and Myopia Development in Mice [J].Invest Ophthalmol Vis Sci,2022,63(8):2.
- [15]范克锋,郭娜,于涛德,等.糖尿病周围神经病变患者血清 TGF- β 、MMP-2、IL-17A、ACTA、CRP 在 VSD 治疗前后变化及其意义[J].临床和实验医学杂志,2022,21(21):2330-2334.
- [16]欧小波,吴民华,周密,等. ADAM15 与 MMP-2、MMP-9 mRNA 在乳腺癌组织中的表达及意义[J].现代肿瘤医学,2023,31(6):1056-1060.
- [17]周明,尹成亮,何飞.术前血清外泌体 miR-29b 与根治性胃切除术后复发及组织 MMP-2 表达的关系[J].广西医科大学学报,2022,39(11):1793-1799.
- [18]Zhang X,Xiao X,Liu Q,et al.Peripheral IL-6/STAT3 signaling promotes beiging of white fat [J].Biochim Biophys Acta Mol Cell Res,2021,1868(10):119080.
- [19]韦伊尔,洗乐武,田艳,等. lncRNA SNHG1 调控 miR-5195-3p 抑制 IL-6 诱导的胃癌细胞增殖和转移[J].中国免疫学杂志,2023,39(3):550-554,559.
- [20]谢娅,张嘉琳,李亚南,等.二甲双胍通过抑制 IL-6/NF- κ B/P-gp 改善卵巢癌 PARP 抑制剂耐药[J].郑州大学学报(医学版),2023,58(2):175-182.
- [21]唐锡龙,王海燕,徐从凤,等. IL-6 和 IL-1 β 与 AMI 心力衰竭病人中心功能相关性[J].青岛大学学报(医学版),2023,59(1):93-96.

收稿日期:2023-09-18;修回日期:2023-10-20

编辑/成森