

糖尿病视网膜病变患者血清 VEGF、ES、TKLK、TSP、sICAM-1 水平的变化及意义

胡利梅¹, 闫武超², 任卫东¹, 刘慧颖¹, 邓文娟¹, 许峥嵘¹, 左丽娟¹, 谷君¹, 史丽¹

作者单位:¹(075000)中国河北省张家口市,河北北方学院附属第一医院内分泌科;²(075000)中国河北省张家口市眼科医院功能科

作者简介:胡利梅,女,硕士研究生,住院医师,研究方向:糖尿病血管并发症。

通讯作者:胡利梅. zou_yy82@sina.com

收稿日期:2017-07-10 修回日期:2017-11-08

Changes and significance of serum levels of VEGF, ES, TKLK, TSP and sICAM-1 in patients with diabetic retinopathy

Li-Mei Hu¹, Wu-Chao Yan², Wei-Dong Ren¹, Hui-Ying Liu¹, Wen-Juan Deng¹, Zheng-Rong Xu¹, Li-Juan Zuo¹, Jun Gu¹, Li Shi¹

¹Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China; ²Department of Function, Zhangjiakou Eye Hospital, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China

Correspondence to: Li-Mei Hu. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China. zou_yy82@sina.com

Received:2017-07-10 Accepted:2017-11-08

Abstract

• **AIM:** To investigate the changes of serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), Endostatin (ES), thrombospondin (TSP), tissue kallikrein (TKLK) and soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in patients with diabetic retinopathy (DR) and its clinical significance.

• **METHODS:** Selected 60 patients with non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR group), 60 patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR group) were enrolled in this study. Sixty diabetic patients without diabetic retinopathy (DM group) and 60 healthy people (control group) were also enrolled. Collection time was from January 2014 to December 2016. Serum levels of VEGF, ES, TSP, TKLK and sICAM-1 were measured and compared.

• **RESULTS:** The levels of serum VEGF, TKLK and sICAM-1 in PDR group were significantly higher than those in NPDR group, DM group and control group ($P < 0.05$). The ES of PDR group was significantly lower than

that of NPDR group, DM group and control group ($P < 0.05$). The levels of VEGF, TKLK and ES in the NPDR group were significantly higher than those in the DM group and the control group ($P < 0.05$). The serum VEGF in the NPDR group was positively correlated with the levels of ES, TKLK and sICAM-1 ($P < 0.05$). The serum VEGF of PDR group was positively related to the levels of TKLK and sICAM-1 ($P < 0.05$). There was no significant relationship between serum VEGF with ES and TSP in PDR group ($P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** The levels of serum ES, TSP, TKLK and sICAM-1 in patients with DR have changed significantly, and the process of retinopathy has been affected by regulating the level of VEGF.

• **KEYWORDS:** vascular endothelial growth factor; endostatin; platelet reactive protein; tissue kallikrein; soluble intercellular adhesion molecule-1; diabetic retinopathy

Citation: Hu LM, Yan WC, Ren WD, *et al.* Changes and significance of serum levels of VEGF, ES, TKLK, TSP and sICAM-1 in patients with diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(12):2304-2307

摘要

目的:探讨血清血管内皮细胞生长因子(VEGF)、内皮抑素(ES)、血小板反应蛋白(TSP)、组织激肽释放酶(TKLK)及可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)水平在糖尿病视网膜病变(DR)患者血清中的变化及其临床意义。

方法:选取我院2014-01/2016-12收集的无眼底病变的糖尿病患者60例(DM组)、非增殖性糖尿病视网膜病变患者60例(NPDR组)、增殖性糖尿病视网膜病变患者60例(PDR组)和同期健康体检对象60例(对照组),检测四组患者血清VEGF、ES、TSP、TKLK、sICAM-1水平并进行比较分析。

结果:PDR组患者的血清VEGF、TKLK、sICAM-1水平均显著高于NPDR组、DM组、对照组($P < 0.05$);PDR组患者的血清ES水平均显著低于NPDR组、DM组、对照组($P < 0.05$)。NPDR组患者的血清VEGF、TKLK、ES水平均显著高于DM组和对对照组($P < 0.05$)。NPDR组患者的血清VEGF与ES、TKLK、sICAM-1水平均呈显著的正相关关系($P < 0.05$)。PDR组患者的血清VEGF与TKLK、sICAM-1水平均呈显著的正相关关系($P < 0.05$),PDR组患者的血清VEGF与ES、TSP相关性不显著($P > 0.05$)。

结论:DR 患者血清 ES、TSP、TKLK、sICAM-1 水平均发生显著改变,通过调节 VEGF 水平影响 DR 进程。

关键词:血管内皮细胞生长因子;内皮抑素;血小板反应蛋白;组织激肽释放酶;可溶性细胞间黏附分子-1;糖尿病视网膜病变

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.12.28

引用:胡利梅,闫武超,任卫东,等. 糖尿病视网膜病变患者血清 VEGF、ES、TKLK、TSP、sICAM-1 水平的变化及意义. 国际眼科杂志 2017;17(12):2304-2307

0 引言

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是由于胰岛素分泌不足或功能缺陷导致的糖、脂肪和蛋白质代谢紊乱引起的慢性高血糖症。糖尿病患病率呈逐年上升趋势,但其病因尚不完全清楚,多认为是多因素参与的综合征,可并发多器官功能障碍,其中以糖尿病合并视网膜病变者居多^[1]。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)属微血管病变,主要累及视网膜的毛细血管前动脉、毛细血管和小静脉,偶见累及大血管,引起微血管闭塞、渗出、出血,最终导致视网膜脱落,严重影响患者的生活质量^[2-3]。根据 DR 的发展阶段和严重程度,临床分为增殖性糖尿病视网膜病变(PDR)和非增殖性糖尿病视网膜病变(NPDR)。糖尿病患者除血糖高外,还常伴有高血脂、高血压、高尿酸等代谢异常,这些综合因素导致眼底视网膜微血管功能异常,而微血管中含有大量血清相关因子,包括血管生成因子和抑制因子。当发生 DR 时,血糖浓度升高,这些血清因子的含量会发生显著变化,PDR 患者的情况更为显著^[4]。本研究旨在探讨 DR 患者血清中血管内皮细胞生长因子(VEGF)、内皮抑素(ES)、血小板反应蛋白(TSP)、组织激肽释放酶(TKLG)及可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)水平的变化及其临床意义,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究为回顾性研究。选取 2014-01/2016-12 我院收集的无眼底病变的 DM 患者(DM 组)、NPDR 患者(NPDR 组)、PDR 患者(PDR 组)和同期我院体检中心的健康体检对象(对照组)各 60 例。DM 组:男 32 例,女 28 例;年龄 44~77(平均 66.2±9.8)岁;体质指数(BMI)23.9±1.7kg/m²。NPDR 组:男 30 例,女 30 例;年龄 46~79(平均 67.0±10.5)岁;BMI 24.0±1.5kg/m²。PDR 组:男 34 例,女 26 例;年龄 49~77(平均 67.4±8.5)岁;BMI 23.5±1.6kg/m²。对照组:男 31 例,女 29 例;年龄 40~79(平均 65.7±10.6)岁;BMI 23.5±2.0kg/m²。各组研究对象的年龄、性别比例、BMI 比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医学伦理委员会审批通过,患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.1 纳入标准和排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)DM 的诊断依据 1999 年世界卫生组织(WHO)糖尿病专业委员会制定的诊断标准:空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L;随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L;口服葡萄糖耐量试验(OGTT)2h 血糖值 ≥ 11.1 mmol/L;上述 3 点任何

一点满足即可确诊;(2)DR 的诊断及分期标准参考 2002 年悉尼国际眼科协会推荐的 DR 分期及诊断标准;(3)年龄 ≤ 79 岁。

1.2.2 排除标准 (1)合并肿瘤、高血压、脑血管疾病;(2)眼外伤、葡萄膜炎、青光眼、眼底病等;(3)合并其它类型结缔组织疾病;(4)伴有精神、认知功能障碍者。

1.2 方法 清晨分别抽取四组患者空腹静脉血,4000r/min 离心 45min,取血清,置于-80℃ 冰箱保存待测。采用免疫组化 SP 法检测 TSP 的表达。采用 ELISA 法检测 TKLG、VEGF、sICAM-1 的含量。

统计学分析:采用 SPSS16.0 软件进行统计分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)进行描述,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验。相关性分析采用 Pearson 线性相关分析法。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者的一般资料比较 PDR 组患者的病程显著长于 DM 组,空腹血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、肌酐均显著高于 DM 组和对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。PDR 组患者的病程长于 NPDR 组,空腹血糖、肌酐均显著高于 NPDR 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。NPDR 组患者的病程显著长于 DM 组,HbA1c、肌酐水平均显著高于 DM 组和对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 各组患者的血清 VEGF、ES、TSP、TKLG、sICAM-1 水平比较 PDR 组患者的血清 VEGF、TKLG、sICAM-1 水平均显著高于 NPDR 组、DM 组、对照组,ES 水平均显著低于 NPDR 组、DM 组、对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。NPDR 组患者的血清 VEGF、TKLG、ES 水平均显著高于 DM 组和对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),NPDR 组患者的血清 sICAM-1 显著的低于 PDR 组($P<0.05$),见表 2。

2.3 DR 患者血清 VEGF 与 ES、TSP、TKLG、sICAM-1 水平的相关性 NPDR 组患者的血清 VEGF 与 ES、TKLG、sICAM-1 水平均呈显著的正相关关系($r=0.514$ 、 0.427 、 0.449 , $P<0.05$)。PDR 组患者的血清 VEGF 与 TKLG、sICAM-1 水平均呈显著的正相关关系($r=0.629$ 、 0.517 , $P<0.05$),与 ES、TSP 相关性不显著($r=0.164$, $P>0.05$)。

3 讨论

DR 是多种病理因素联合作用的结果^[5],这些因素直接或间接促进多种血清因子水平升高,并诱导血管生成因子和抑制因子的双向调节,促使新旧血管交错混乱排列,导致视网膜微血管中毛细血管基底膜增厚及其它病变的形成,诱使视网膜微循环异常,最终导致 DR 的发生^[6]。

VEGF 又称为血管通透因子(VPF),是 DR 发生发展过程中重要的调控因子。VEGF 是特异性作用于视网膜的糖基化细胞分裂素,糖尿病患者血糖浓度增高,视网膜微血管血液循环发生障碍,进而发生毛细血管扩张,VEGF 可增强视网膜毛细血管的通透性,影响患者视力^[7]。ES 是在 DR 患者中含量明显改变的一种糖黏连接

表1 各组患者的一般资料比较

组别	例数	病程(a)	空腹血糖 (mmol/L)	HbA1c (%)	血肌酐(μmol/L)
对照组	60	-	4.9±0.7	5.3±0.5	66.2±14.9
DM组	60	7.6±3.2	9.4±1.9 ^a	8.6±1.3 ^a	68.1±15.7
NPDR组	60	9.8±2.4 ^c	9.8±2.3 ^a	10.3±2.0 ^{a,c}	80.2±20.9 ^{a,c}
PDR组	60	12.5±3.0 ^{c,e}	11.3±2.0 ^{a,c,e}	10.6±2.2 ^{a,c}	155.8±61.0 ^{a,c,e}
<i>F</i>		46.039	62.187	57.441	66.395
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:^a*P*<0.05 vs 对照组;^c*P*<0.05 vs DM组;^e*P*<0.05 vs NPDR组。

表2 各组患者血清 VEGF、ES、TSP、TKLK、sICAM-1 水平比较

组别	例数	VEGF (pg/mL)	ES (ng/mL)	TSP (μg/mL)	TKLK (ng/mL)	sICAM-1 (ng/mL)
对照组	60	135.2±24.9	30.6±5.9	29.6±8.3	7.33±1.62	371.6±85.6
DM组	60	140.0±27.5	31.7±7.3	30.5±6.0	7.89±1.85	380.2±94.1
NPDR组	60	233.1±48.6 ^{a,c}	63.5±13.0 ^{a,c}	32.8±9.0	10.33±2.65 ^{a,c}	400.1±105.6 ^{a,c}
PDR组	60	506.9±77.4 ^{a,c,e}	16.9±4.0 ^{a,c,e}	29.7±8.1	16.59±3.81 ^{a,c,e}	533.9±154.2 ^{a,c,e}
<i>F</i>		76.524	81.309	3.164	57.815	63.008
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.295	<0.001	<0.001

注:^a*P*<0.05 vs 对照组;^c*P*<0.05 vs DM组;^e*P*<0.05 vs NPDR组。

合性蛋白质,其在正常视网膜微血管中存在但表达并不高,主要出现在 NPDR 患者的血清中^[8]。ES 作为最强的抑制血管生长因子之一,对多种起源的血管内皮细胞增生具有抑制作用。TSP 是一种血管抑制因子,主要通过刺激炎症因子和 DR 相关基因的表达诱导环氧化酶 2、磷脂酶 A2、一氧化氮合酶(NOS)、干扰素 γ 、黏附蛋白等效应蛋白的表达发挥作用,其能抑制纤维生长因子或 VEGF 诱导的血管生成反应,通过多种途径抑制内皮细胞的黏附,阻碍其迁移^[9]。TKLK 是一种基因多肽调节因子^[13],主要由活化的单核细胞产生,是一种促血管生长因子,促进新生血管的形成和分化,诱导 DR 急性期相关蛋白的合成,促进血管增生、细胞增殖和分化,可参与某些自身免疫性疾病的病理损伤修复过程。有研究发现,TKLK 可以通过抑制低氧条件下视网膜内皮细胞增殖及 VEGF 和 sICAM-1 表达而影响 DR 的进展^[10]。sICAM-1 是一种血管生成抑制因子,具有抑制血管新生能力。sICAM-1 具有复杂的生理功能,对血管紧张性、内源性血液凝固、电解质平衡、炎症反应等具有重要作用。DR 发生时,同时存在多种血管生成因子和抑制因子含量的变化,使血管排列紊乱,在 PDR 患者中可导致视力丧失^[11]。

生理状态下,促血管生成因子和抑制因子处于动态平衡。目前认为糖尿病患者眼组织中血管的状态与局部促血管生成因子 VEGF 和血管生成抑制因子 ES 的平衡有关^[12]。血管生成调控系统失衡会直接引起不正常或过度的新血管生成,导致 DR 的发生。本研究结果显示,PDR 组患者的血清 VEGF 水平显著高于 NPDR 组、DM 组、对照组,ES 水平显著低于 NPDR 组、DM 组、对照组,表明 VEGF、ES 与 DR 密切相关,并且其水平与疾病严重程度相关。在 PDR 患者中,随病程延长,患眼血清 VEGF 水平增高,而 ES 显著降低,两者的动态平衡状态被打破,此时 VEGF、ES 含量不具有相关性^[13]。本组研究中,PDR 组患者的血清 TCLK 水平随 VEGF 升高而升高,表明 TCLK、

VEGF 共同参与着 PDR 的病理改变。有研究认为,DR 患者体内 TCLK 水平升高可能具有促进 VEGF 下降而使其恢复平衡状态的作用,但在病理条件下,TKLK 水平升高并不能完全逆转多种因素引起的 VEGF 升高和血管新生状态^[14],这可能是本组研究中 PDR 组患者的血清 VEGF 与 TCLK 呈正相关的重要原因。本组研究还发现,PDR 组患者的血清 VEGF 与 sICAM-1 水平均呈显著的正相关关系,其原因可能为:(1)PDR 组患者的血清 sICAM-1 过表达,可引起白细胞聚集,导致血-视网膜屏障破坏、血液灌注丧失及血管新生,刺激 VEGF 表达;(2)VEGF 可通过 PKC/NO 路径上调 sICAM-1 的表达,参与 PDR 的发生发展^[15]。随后的研究显示,PDR 组患者的血清 VEGF 与 ES、TSP 相关性不显著,表明 VEGF 并不通过影响 ES、TSP 来参与 PDR。本研究的创新点在于,应用多种血清因子对糖尿病合并视网膜病变患者进行相关性分析,能及时判断患者病情的发展,以对患者进行及时治疗。

综上所述,DR 患者血清 ES、TSP、TKLK、sICAM-1 水平发生显著改变,可能通过调节 VEGF 水平影响视网膜病变进程。

参考文献

- 李淑华,刘月芬. 格列美脲对胰岛素控制不佳的 2 型糖尿病患者胰岛素敏感性的影响. 实用临床医药杂志 2016;20(3):146-147
- Dimitrova G, Kato S. 心血管状况与糖尿病视网膜血管内皮细胞的相关性. 国际眼科杂志 2017;17(1):21-25
- 李士清,王志立,李萍,等. 虹膜荧光血管造影联合眼底荧光血管造影在全视网膜激光凝术后糖尿病视网膜病变患者中的应用研究. 眼科新进展 2016;36(2):133-135
- 杨立勇. 关注糖尿病微血管并发症研究进展. 中国糖尿病杂志 2016;8(8):449-451
- 姚昱欧,梁建宏,黎晓新. 微切口玻璃体视网膜手术治疗增生型糖尿病视网膜病变合并牵拉性视网膜脱离的疗效观察. 中华眼底病杂志 2016;32(5):495-499
- 方琼蕾,成兴波. 血清三叶因子 3 与 2 型糖尿病性视网膜病变的相关性. 江苏医药 2016;42(3):287-289

7 陈晶,王华,李强翔. 糖尿病角膜上皮细胞病变的研究进展. 中国老年学 2015;35(24):7245-7247

8 Gonçalves FT, Cezario SM, Calastri MC, *et al.* Influence of VEGF-C936T genetic variant on age-related macular degeneration. *Arq Bras Ophthalmol* 2015;78(5):290-294

9 Lee D, Kim D, Choi YB, *et al.* Simultaneous blockade of VEGF and DLL4 by HD105, a bispecific antibody, inhibits tumor progression and angiogenesis. *MAbs* 2016;8(5):892-904

10 Islam MS, Ahmed MK, Raknuzzaman M, *et al.* Heavy metal pollution in surface water and sediment: A preliminary assessment of an urban river in a developing country. *Ecol Indic* 2015;48(48):282-291

11 Ernens I, Bousquenaud M, Lenoir B, *et al.* Adenosine stimulates angiogenesis by up-regulating production of thrombospondin-1 by macrophages. *J Leukoc Biol* 2015;97(1):9-18

12 Kjaergaard AG, Dige A, Nielsen JS, *et al.* The use of the soluble adhesion molecules sE-selectin, sICAM-1, sVCAM-1, sPECAM-1 and their ligands CD11a and CD49d as diagnostic and prognostic biomarkers in septic and critically ill non-septic ICU patients. *APMIS* 2016;124(10):846-855

13 Ozderya A, Aydin K, Temizkan S, *et al.* High circulating levels of sICAM-1 and sVCAM-1 in the patients with Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Res* 2017;42(2):110-116

14 陈乔, 聂尚武, 王晓琴. 玻璃体切除术联合不同晶状体摘除术在增殖型糖尿病视网膜病变中的疗效比较. 实用医学杂志 2016;32(8):1311-1314

15 朱岩, 汪军, 孟忻, 等. 非增殖期糖尿病视网膜病变黄斑水肿对脉络膜横断面面积的影响. 眼科新进展 2015;35(7):683-685

CNKI 推出《中国高被引图书年报》

日前,中国知网(CNKI)中国科学文献计量评价研究中心推出了一套《中国高被引图书年报》,该报告基于中国大陆建国以来出版的422万余本图书被近3年国内期刊、博硕、会议论文的引用频次,分学科、分时段遴选高被引优秀学术图书予以发布。据研制方介绍,他们统计并分析了2013-2015年中国学术期刊813万余篇、中国博硕士学位论文101万余篇、中国重要会议论文39万余篇,累计引文达1451万条。根据统计数据,422万本图书至少被引1次的图书达72万本。研制方根据中国图书馆分类法,将72万本图书划分为105个学科,分1949-2009年和2010-2014年两个时间段,分别遴选被引最高的TOP10%图书,共计选出70911本优秀图书收入《中国高被引图书年报》。统计数据显示,这7万本高被引优秀图书虽然只占全部图书的1.68%,却获得67.4%的总被引频次,可见这些图书质量上乘,在同类图书中发挥了更加重要的作用。该报告还首次发布各学科“学科h指数”排名前20的出版单位的评价指标,对客观评价出版社的社会效益——特别是学术出版物的社会效益具有重要的参考价值。

该报告从图书被引用的角度出发,评价图书的学术影响力,弥补了以销量和借阅等指标无法准确评价学术图书的缺憾,科学、客观地评价了图书、图书作者以及出版单位对各学科发展的贡献。

《中国高被引图书年报》把建国以来出版图书全部纳入评价范围属国内首创,是全面、客观评价图书学术影响力的工具,填补了目前图书学术水平定量评价的空白,在帮助图书馆建设特色馆藏和提高服务水平、帮助出版管理部门了解我国学术出版物现状、帮助科研机构科研管理、帮助读者购买和阅读图书等方面,均具有较强的参考价值,也为出版社评估出版业绩、决策再版图书、策划学科选题提供有用的信息。

《中国高被引图书年报》由《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司出版。该产品的形式为光盘电子出版物,分为理学、工学、农学、医学、人文科学和社会科学6个分卷,随盘赠送图书,欢迎您咨询、订购。

咨询电话:010-82710850 82895056 转 8599, email: aspt@cnki.net