

VEGF 和 bFGF 在蒙古族糖尿病视网膜病变中的表达

张 军, 刘森玉

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金 (No. 2011BS1110)
作者单位: (010017) 中国内蒙古自治区呼和浩特市, 内蒙古自治区人民医院眼科
作者简介: 张军, 毕业于郑州大学医学院, 博士, 主任医师, 研究方向: 眼表疾病、角膜病、白内障、视网膜病。
通讯作者: 张军. zhangjun0471@163.com
收稿日期: 2015-12-22 **修回日期:** 2016-06-12

Concentrations of serum VEGF and bFGF in Mongolia patients with diabetic retinopathy

Jun Zhang, Sen-Yu Liu

Foundation item: Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region (No. 2011BS1110)
Department of Ophthalmology, Inner Mongolian People's Hospital, Hhhot 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China
Correspondence to: Jun Zhang, Department of Ophthalmology, Inner Mongolian People's Hospital, Hhhot 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China. zhangjun0417@163.com
Received: 2015-12-22 **Accepted:** 2016-06-12

Abstract

• **AIM:** To investigate the changes of serum angiogenic factors including vascular endothelial growth factor (VEGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF) in Mongolia patients with diabetic retinopathy (DR) and to explore their roles in the progress of DR.

• **METHODS:** Eighty-three patients with diabetes were divided into three groups according to the retinopathy, no DR group (NDR, 25 cases), background DR (NPDR, 31 cases) and proliferative DR group (PDR, 27 cases), and 36 age-matched healthy people (control group) were selected. Serum concentrations of VEGF and bFGF were measured using ELISA method.

• **RESULTS:** In Mongolia patients with diabetes, the serum concentrations of VEGF and bFGF were higher than those in control group; the serum concentrations of VEGF and bFGF in PDR group was higher than those of NDR and NPDR group ($P < 0.05$); the concentrations of VEGF and bFGF in NPDR group was higher than that of NDR group ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** High level of VEGF and bFGF may be the important pathogenic factors for DR in Mongolia patients.

• **KEYWORDS:** Mongolia; diabetes; vascular endothelial growth factor; basic fibroblast growth factor

Citation: Zhang J, Liu SY. Concentrations of serum VEGF and bFGF in Mongolia patients with diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(7):1313-1315

摘要

目的: 研究血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 在蒙古族糖尿病患者视网膜病变中的表达, 探讨其中在糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 发生过程中的作用。

方法: 对 2013-02/2015-02 在内蒙古自治区人民医院眼科 83 例蒙古族糖尿病患者根据视网膜病变情况分为: 无糖尿病视网膜病变患者 (NDR 组) 25 例、背景型糖尿病视网膜病变患者 (NPDR 组) 31 例、增殖型糖尿病视网膜病变患者 (PDR 组) 27 例。36 例年龄匹配健康志愿者作为对照组。分别采集患者外周静脉血, 采用 ELISA 法分别对血清中 VEGF 和 bFGF 的表达情况进行测定。

结果: 蒙古族糖尿病患者血清中 VEGF 和 bFGF 的水平显著高于对照组; 三组蒙古族糖尿病患者中, PDR 患者血清 VEGF 和 bFGF 水平高于 NDR 和 NPDR 组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), NPDR 患者血清 VEGF 和 bFGF 水平又显著高于 NDR ($P < 0.05$)。

结论: 高表达的 VEGF 和 bFGF 可能是蒙古族 DR 发生、发展的重要致病因素。

关键词: 蒙古族; 糖尿病; 血管内皮生长因子; 碱性成纤维细胞生长因子

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.7.27

引用: 张军, 刘森玉. VEGF 和 bFGF 在蒙古族糖尿病视网膜病变中的表达. 国际眼科杂志 2016;16(7):1313-1315

0 引言

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病常见的微血管并发症, 是糖尿病患者致盲的主要原因^[1]。全球目前糖尿病患者已达 1 亿 3 千万人, 是目前发达国家影响国民身体健康指标的主要疾病^[2]。随着我国经济、生活水平的逐步提高, 糖尿病也逐渐成为我国疾病谱中前三位的慢性病^[3]。DR 在眼科门诊诊疗患者中的比重明显增高, 内蒙古自治区是以蒙古族为主体民族的、我国唯一的蒙古族少数民族自治区。研究显示, 内蒙古部分地区蒙古族牧民糖尿病检出率为 13.8%^[4], 远远高于我国其他民族。为了探索蒙古族 DR 发生的危险因素, 对 2013-02/2015-02 在内蒙古自治区人民医院眼科就诊的 83 例蒙古族 DR 患者及 36 例健康志愿者外周静脉血中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)

及碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)的表达进行研究,以期为阻止及治疗蒙古族 DR 的发生、发展提供必要的理论依据。

1 对象和方法

1.1 对象 收集 2013-02/2015-02 由内蒙古自治区人民医院眼科确诊并治疗的 83 例 166 眼糖尿病患者临床资料进行回顾性分析,同时以 36 例 62 眼非糖尿病白内障手术患者临床资料作为对照。糖尿病患者 83 例,平均年龄 65±4.56 岁,其中男 35 例,女 48 例。对照组 36 例中,男 18 例,女 18 例,年龄 56~83(平均 69±7.30)岁。本研究遵循赫尔辛基宣言,以口头和书面形式告知研究对象本研究目的及可能结果,研究对象均知情同意并签字。

1.1.1 纳入与排除标准 纳入和排除标准:(1)糖尿病患者:纳入由本院内分泌科医师确诊为 2 型糖尿病且病程 ≥ 10a 的蒙古族患者;排除具有 DR 以外的其他糖尿病并发症患者,如大血管炎并发症、糖尿病神经病变或糖尿病肾病等;以往有眼部外伤、眼部手术、葡萄膜炎、高眼压病史及妊娠期患者均除外。(2)对照组:纳入无糖尿病病史且术前空腹血糖 < 7.0mmol/L 蒙古族患者;排除白内障术前有其他眼部手术史者。

1.1.2 糖尿病患者分组标准 依据国家临床 DR 严重程度分级标准,根据眼底检查和眼底荧光血管造影确诊分期标准^[5]: I 期,微血管瘤或合并小出血点; II 期,微血管瘤及黄白色硬性渗出或出血斑; III 期,微血管瘤及白色软性渗出或出血; IV 期,眼底可见新生血管形成; V 期,眼底可见增生膜和新生血管形成; VI 期,眼底可见增生膜和新生血管形成,同时合并视网膜脱离。I~III 期为背景期,IV~VI 期为增生期。

1.2 方法 取各组空腹静脉血 5mL,3 000r/min 离心分离血清,-70℃ 冰箱保存待测。收集完所有标本后,统一采用 ELISA 试剂盒对血清 VEGF 和 bFGF 水平进行测定。

统计学分析:采用 SPSS 12.0 统计学软件进行数据分析。分析前对所有计量资料进行正态性检验,服从正态分布的数据以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析;以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 糖尿病患者与健康人群间血清 VEGF 和 bFGF 因子水平比较 检测结果显示,糖尿病患者血清 VEGF 和 bFGF 水平差异有统计学意义(*P* < 0.05,表 1)。

2.2 糖尿病患者血清 VEGF 和 bFGF 水平比较 无 DR 组、背景期 DR 组、增殖期 DR 组间血清 VEGF 和 bFGF 水平存在差异,其中以 PDR 组为最高,NDR 组最低(*P* < 0.05,表 2)。

3 讨论

DR 是糖尿病最严重的微血管并发症,也是导致糖尿病患者低视力或永久性视力丧失的主要原因,其发病机制至今依然不明确。

准确把握致病因子在 DR 发生、发展过程中的作用机制及其表达差异性,对其早期诊断、防治 DR 的发生发展及开展新的诊疗手段具有重要意义。DR 是一种与血糖水平、病程长短、甘油三脂、尿蛋白排泄率、遗传和环境因

表 1 糖尿病患者与健康人群间血清 VEGF 和 bFGF 水平比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	VEGF(μg/L)	bFGF(ng/L)
糖尿病组	83	239.24±25.80	45.81±14.60
对照组	36	171.92±26.63	28.05±10.09
<i>t</i>		5.13	4.41
<i>P</i>		<0.05	<0.05

表 2 糖尿病患者间血清 VEGF 及 bFGF 水平比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	VEGF(μg/L)	bFGF(ng/L)
NDR 组	25	178.07±21.65	40.16±12.45
NPDR 组	31	261.11±39.23	54.38±12.66
PDR 组	27	377.19±49.48	78.12±18.77
<i>F</i>		18.435	16.438
<i>P</i>		<0.05	<0.05

素有关的复杂病变,研究显示在 2 型糖尿病患者中 DR 发病率从病程 5a 的 29% 到病程 > 15a 的 78%^[6]。近年来,眼科研究者们对糖尿病患者的生物因子与 DR 的相关性进行了广泛的研究,认为视网膜病理性血管的形成是 DR 的主要特点,表现为毛细血管周细胞减少、内皮细胞增生及基底膜增厚导致了视网膜血管腔狭窄,加上高血糖所导致的血流动力学改变,使得毛细血管阻塞,并最终导致毛细血管闭塞,视网膜组织失去灌注,造成局部视网膜组织的缺血、缺氧,导致视网膜血管损伤、大量新生血管形成^[7]。

糖尿病是由遗传和环境因素共同作用引起的、以长期、慢性高血糖为作用特点的一组临床综合征,而蒙古族少数民族由于自身高盐、高脂质及相对高糖的饮食习惯叠加,导致了蒙古族 2 型糖尿病的高发病率。研究显示蒙古族糖尿病的发病率高达 9%^[8],而 VEGF 和 bFGF 两种典型促血管增生因子在我国糖尿病患者视网膜病变发生、发展中起到重要作用^[9]。因此本研究选取 VEGF 和 bFGF 因子作为研究对象。

VEGF 是一种内皮细胞特异性促有丝分裂素,广泛分布于人及其他动物的脑、肾、肝、眼等组织。正常情况下,人视网膜多种细胞均可合成并分泌 VEGF,如视网膜色素上皮细胞、周细胞和内皮细胞,这些细胞分泌 VEGF 始终保持在较低的水平,用以维持视网膜血管的正常生物学特性。高血糖状态时,过度表达的 VEGF 将激活一系列信号传导途径,破坏血-视网膜屏障,诱导细胞增殖,增加血管通透性、促进新生血管形成^[10]。研究证实,DR 患者血浆 VEGF 水平明显升高,且增殖型 DR 患者的 VEGF 水平高于非增殖型 DR 患者。bFGF 是一种极强的促血管生成因子,广泛分布于眼肌、角膜、虹膜、晶状体及视网膜等眼部组织,正常情况下 bFGF 始终保持在较低的水平来维持视网膜的生理功能。在慢性高血糖状态下,视网膜组织处于缺血缺氧状态,缺氧导致视网膜细胞合成分泌 bFGF,RPE 及内皮细胞增殖,造成血管腔狭窄和闭塞,加重血流动力学障碍,加速向增殖型 DR 的进展。Gui 等^[11]研究表明,糖尿病患者血清中 bFGF 等促血管生成因子水平明显

升高,且与微血管病变程度呈正相关。

本研究结果表明,VEGF和bFGF细胞因子与蒙古族DR存在明显相关性,这与周纯等^[9]的研究结果相似。提示VEGF和bFGF可作为PDR发生发展检测的细胞因子指标之一,特别是发生DR并进一步进展至威胁视力的PDR的2型糖尿病患者中尤为突出,而在生理情况下,VEGF在视网膜的神经纤维层和内核层中有序表达,其表达呈瞬时性,即当血管处于形成时期,VEGF表达量最高,而血管一旦形成,其表达量迅即下降^[12]。我们认为造成VEGF持续升高的原因是在病理状态下高血糖的刺激所导致。通过以上研究,我们认为在蒙古族DR发生发展期给予针对性阻断VEGF和bFGF受体或许有效阻止DR向PDR的进一步发展,将为治疗和预防蒙古族DR提供新的治疗靶点。DR以视网膜微血管病变为典型特征,但部分患者黄斑水肿为DR的显著特征,本次研究中未给予单独考虑,导致研究内容有所缺陷,以后将针对DR黄斑水肿相关性进行下一步的研究。

参考文献

- 1 沈露,王倩,潘士勇.老年糖尿病患者的相关知识掌握情况调查.医学研究生学报 2012;25(3):286-288
- 2 Shaya FT, Aljawadi M. Diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2007;1(3):259-265
- 3 许樟荣.我国糖尿病流行病学研究概况.总装备部医学学报 2007;9(1):46-49

- 4 乌云高娃,黄月香,吴和平,等.内蒙古某地蒙古族牧民和农民主要慢性病流行病学调查.中国慢性病预防与控制 2011;19(5):448-451
- 5 Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110(7):1667-1682
- 6 Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984;102(4):527-532
- 7 Ejaz S, Chekarova I, Ejaz A, et al. Importance of pericytes and mechanisms of pericyte loss during diabetes retionopathy. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(1):53-63
- 8 Otgontuya D, Oum S, Palam E, et al. Individual-based primary prevention of cardiovascular disease in Cambodia and Mongolia: early identification and management of hypertension and diabetes mellitus. *BMC Publ Health* 2012;12(3):254
- 9 周纯,牛佳媛,蔡洁,等.糖尿病视网膜病变细胞因子及视网膜血流变化的意义.国际眼科杂志 2015;15(6):1030-1032
- 10 Bai Y, M Jx, Guo J, et al. Müller cell-derived VEGF is a significant contributor to retinal neovascularization. *J Pathol* 2009;219(4):446-454
- 11 Gui C, Li SK, Nong QL, et al. Changes of serum angiogenic factors concentraions in patients with diabetes and unstable angina pectoris. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12(1):34
- 12 Stone J, Chan-Ling T, Peer J, et al. Roles of vascular endothelial growth factor and astrocyte degeneration in the genesis of retionopathy of permaturity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37(2):290-299