

妊娠高血压视网膜病变患者产前血管新生因子和血管内皮功能的检测及意义

周星利, 王青, 罗一青

作者单位: (810000) 中国青海省西宁市, 青海大学附属医院眼科
作者简介: 周星利, 硕士, 主治医师, 研究方向: 白内障、青光眼、眼视光。

通讯作者: 周星利. zhouxingli574@163.com

收稿日期: 2018-04-04 修回日期: 2018-07-09

Detection and significance of angiogenic factors and vascular endothelial function in patients with hypertensive retinopathy of pregnancy

Xing-Li Zhou, Qing Wang, Yi-Qing Luo

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810000, Qinghai Province, China

Correspondence to: Xing-Li Zhou. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810000, Qinghai Province, China. zhouxingli574@163.com

Received: 2018-04-04 Accepted: 2018-07-09

Abstract

• **AIM:** To investigate the changes of angiogenic factors and vascular endothelial function in patients with hypertensive retinopathy complicating pregnancy, and to analyze the relationship between the relevant factors and the degree of retinopathy.

• **METHODS:** Totally 82 cases of patients with hypertensive retinopathy in pregnancy were selected as the research subjects. According to the Duker - Elder fundus staging criteria, they were divided into stage I group ($n=42$), patients with stage II group ($n=25$) and stage III group ($n=15$), in addition, pregnancy hypertension patients without retinopathy were selected as control group. We compared the levels of angiogenic factors and vascular endothelial function among groups, and analyzed the relationship between the levels of relevant factors and retinopathy.

• **RESULTS:** The levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), insulin like growth factors (IGF-1) and endothelin (ET) - 1 in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.01$), and the levels were significantly increased with the increase of fundus staging, the difference was statistically significant. The level of NO in the observation group was significantly lower than that of the control group, with the increase of the fundus staging, the level of NO decreased significantly, and the difference was statistically

significant ($P < 0.01$). Spearman correlation analysis showed that the degree of pregnancy induced hypertension retinopathy was positively correlated with VEGF, IGF-1 and ET-1, and negatively correlated with NO ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** There are obvious angiogenic factors disorder and vascular endothelial dysfunction in patients with hypertensive retinopathy of pregnancy, and its level is correlated with the degree of retinopathy.

• **KEYWORDS:** pregnancy induced hypertension; retinopathy; angiogenic factor; vascular endothelial function

Citation: Zhou XL, Wang Q, Luo YQ. Detection and significance of angiogenic factors and vascular endothelial function in patients with hypertensive retinopathy of pregnancy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(8):1518-1520

摘要

目的: 探讨妊娠期高血压视网膜病变患者产前血管新生因子及血管内皮功能变化, 分析其与视网膜病变程度的关系。

方法: 以 82 例妊娠期高血压视网膜病变患者作为研究对象, 设为观察组, 依据 Duker-Elder 眼底分期标准可分为 I 期 ($n=42$)、II 期 ($n=25$) 和 III 期 ($n=15$), 另选取妊娠高血压无视网膜病变者作为对照组, 比较各组患者血管新生因子及血管内皮功能指标水平, 并分析各指标与视网膜病变程度的关系。

结果: 观察组患者 VEGF、IGF-1 和 ET-1 水平显著高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 且随着眼底病变程度的加重, VEGF、IGF-1 和 ET-1 水平均显著升高; 观察组患者 NO 水平显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 且随着眼底病变程度的加重, NO 水平显著降低。Spearman 相关分析结果表明, 妊娠高血压视网膜病变程度与 VEGF、IGF-1 和 ET-1 水平呈显著正相关性, 与 NO 呈负相关性。

结论: 妊娠期高血压视网膜病变患者存在明显血管新生因子水平异常, 血管内皮功能紊乱, 与视网膜病变程度呈一定相关性。

关键词: 妊娠期高血压; 视网膜病变; 血管新生因子; 血管内皮功能

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2018.8.40

引用: 周星利, 王青, 罗一青. 妊娠高血压视网膜病变患者产前血管新生因子和血管内皮功能的检测及意义. 国际眼科杂志 2018;18(8):1518-1520

0 引言

妊娠期高血压是妊娠期孕妇特有的疾病,同时也是孕产妇及围产儿致死的主要原因之一,全身小动脉痉挛是其病理生理基础,临床症状多表现为高血压、蛋白尿、水肿及视网膜病变等,严重时可导致昏迷、抽搐,严重威胁孕产妇及围产儿生命安全^[1-2]。据不完全统计,50%~80%妊娠期高血压患者均伴有眼底改变,视网膜病变不仅损伤患者视力,同时也是评估患者病情严重程度的重要指标,对制定处理方案具有重要价值^[3]。既往研究已证实血管新生是视网膜病变的中心环节,血管新生因子在疾病发生过程中起着重要作用^[4-5]。近年研究指出,血管内皮功能参与糖尿病视网膜病变过程,血管内皮功能损伤及新生血管形成是其主要病理改变^[6]。本研究旨在探讨妊娠高血压视网膜病变患者血管新生因子和血管内皮功能变化及其与眼底分期的关系,具体内容如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2016-10/2017-12 本院收治的妊娠高血压视网膜病变患者 82 例为观察组,年龄 25~37(平均 29.08±1.62)岁;孕周 32~37(平均 34.03±0.85)周;妊娠高血压患者 31 例,轻度子痫前期患者 51 例;初产妇 37 例,经产妇 45 例;均为单胎;依据国际通用 Duker-Elder 眼底分期标准分为 I 期 42 例、II 期 25 例、III 期 15 例。选取同期入院的妊娠高血压无视网膜病变患者 80 例为对照组,年龄 24~38(平均 28.91±1.57)岁;孕周 32~38(平均 34.26±0.73)周;妊娠高血压患者 31 例,轻度子痫前期患者 49 例;初产妇 37 例,经产妇 43 例。两组患者平均年龄、孕周、妊娠高血压病情及产妇类型资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究内容及流程均严格参照我院伦理委员会相关标准,并取得伦理委员会研究许可,患者及家属对研究内容均知情同意并签署知情同意书。

1.1.1 纳入和排除标准 纳入标准:符合《妊娠期高血压疾病诊断及治疗进展》^[7]及《实用眼科学》^[8]中相关诊断及分级标准,且临床资料齐全。排除标准:既往存在高血压疾病史、糖尿病及肾脏疾病史。

1.1.2 Duker-Elder 眼底分期标准 I 期:属于动脉痉挛期,眼底表现为视网膜动脉变细,管径粗细不均;II 期:属于动脉硬化期,视网膜动脉狭窄,反光能力增强,可出现动脉交叉压迫现象;III 期:属于视网膜病变期,视网膜表现为水肿、出血以及渗出症状,严重时甚至会形成渗出性视网膜脱离。

1.2 方法 所有患者于入院后均由临床经验丰富的医师进行眼底镜检查,并抽取清晨空腹外周血,经离心后取血清,采用 ELISA 法检测血管新生因子[血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor, IGF-1)]的水平,采用放射酶联免疫法和硝酸盐还原酶法检测血管内皮功能相关指标[内皮素-1(endothelin-1, ET-1)和一氧化氮(nitric oxide, NO)]。试剂盒均购自上海酶联生物有限公司。

统计学分析:选用 SPSS17.0 统计学软件进行数据处理及分析。计量资料经正态性验证均符合正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间均数比较采用单因素方差分析,组间两

表 1 两组患者 VEGF 和 IGF-1 水平比较

 $\bar{x}\pm s$

组别	例数	VEGF (ng/L)	IGF-1 ($\mu\text{g/L}$)
对照组	80	145.96±30.27	107.52±20.53
观察组	82	195.31±46.09 ^b	152.39±54.07 ^b
I 期	42	169.22±36.51	144.15±28.89
II 期	25	254.98±53.95 ^c	163.19±50.03 ^c
III 期	15	394.27±46.52 ^{c,e}	177.14±43.82 ^{c,e}

注:对照组:妊娠高血压无视网膜病变患者;观察组:妊娠高血压视网膜病变患者。^b $P<0.01$ vs 对照组;^c $P<0.05$ vs I 期;^e $P<0.05$ vs II 期。

表 2 两组患者 ET-1 和 NO 水平比较

 $\bar{x}\pm s$

组别	例数	ET-1 (pg/mL)	NO ($\mu\text{mol/L}$)
对照组	80	54.74±14.69	104.98±10.79
观察组	82	85.29±15.04 ^b	87.42±16.36 ^b
I 期	42	73.40±12.11	102.21±14.27
II 期	25	91.56±18.83 ^d	87.35±15.98 ^d
III 期	15	109.89±23.55 ^{d,f}	65.72±12.15 ^{d,f}

注:对照组:妊娠高血压无视网膜病变患者;观察组:妊娠高血压视网膜病变患者。^b $P<0.01$ vs 对照组;^d $P<0.01$ vs I 期;^f $P<0.01$ vs II 期。

两比较采用 LSD- t 检验,两组间比较采用独立样本 t 检验,相关性分析采用 Spearman 相关分析法。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血管新生因子水平的比较 与对照组相比,观察组患者 VEGF、IGF-1 水平均显著升高,差异有统计学意义($t=8.034, 6.949$, 均 $P<0.01$)。对照组和观察组 I 期、II 期、III 期患者 VEGF、IGF-1 水平比较,差异有统计学意义($F=233.409, 54.833$, 均 $P<0.01$),观察组 II 期和 III 期患者 VEGF、IGF-1 水平均显著高于 I 期,且 III 期患者 VEGF、IGF-1 水平均显著高于 II 期,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组患者血管内皮功能的比较 观察组患者 ET-1 水平显著高于对照组,NO 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($t=12.959, 8.044$, 均 $P<0.01$)。对照组和观察组 I 期、II 期、III 期患者 ET-1、NO 水平比较,差异有统计学意义($F=78.194, 42.461$, 均 $P<0.01$),观察组 II 期和 III 期患者 ET-1 水平较 I 期均显著升高,且 III 期患者 ET-1 水平显著高于 II 期,差异均有统计学意义($P<0.01$);观察组 II 期和 III 期患者 NO 水平均较 I 期均显著降低,且 III 期患者 NO 水平显著低于 II 期,差异均有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

2.3 相关性分析 Spearman 相关分析结果表明,妊娠高血压视网膜病变程度与 VEGF($r_s=0.808, P<0.01$)、IGF-1($r_s=0.332, P=0.002$)和 ET-1($r_s=0.676, P<0.01$)均呈显著正相关,与 NO 呈负相关($r_s=-0.595, P<0.05$)。

3 讨论

在我国,妊娠期高血压的发病率为 9.4%,位居孕产妇致死原因第二位^[9]。全身小动脉痉挛是该病的主要病理基础,长期痉挛可引发动脉硬化,引起视网膜缺氧、缺

血,血管通透性增加,在眼底则表现出不同程度的动脉变细,反光增强,水肿、出血及渗出等症状,严重时可造成视网膜脱离。视网膜病变是妊娠高血压综合征产检合并症之一^[10]。视网膜病变程度可在一定程度上反映全身小血管痉挛状态,研究指出,视网膜病变越严重,发生早产、胎盘早剥、胎儿窘迫及产后出血的风险也越高,对孕产妇及胎儿影响愈严重,预后越差^[11-12]。

视网膜病变是机体微血管受损的表现,微血管形成是视网膜病变的中心环节。VEGF、IGF-1 是重要的血管新生相关因子,是近年来研究的热点内容。VEGF 是血管形成过程中不可或缺的血管生长诱导因子,可促进血管内皮细胞分裂,加速血管形成^[13]。近年研究指出,生长激素-胰岛素样生长因子(IGF)轴与糖尿病视网膜病变发生发展关系密切^[14]。IGF-1 在正常生理状态下具有促进细胞分裂、分化和抑制凋亡等功能。本研究结果表明,妊娠高血压视网膜病变患者血清 VEGF、IGF-1 水平均显著高于无视网膜病变的妊娠高血压患者,且随着眼底病变程度加重,两者水平升高更明显,相关性分析结果表明,妊娠高血压视网膜病变程度与血管新生因子水平呈一定正相关性,这与既往报道相一致^[15],进一步证实,血管新生因子参与了视网膜病变的发生及发展。正常生理状态下,机体内 VEGF 呈低表达,以维持内皮细胞和滋养层细胞的修复过程,过表达可促进血管增殖,可能通过增强血管通透性,促进新生血管形成及血管内皮细胞的迁移过程参与妊娠高血压视网膜病变的发生。IGF-1 参与妊娠高血压视网膜病变发病过程则可能与其激活 VEGF 并通过丝裂酶原活化蛋白激酶途径以促进细胞增生、分化及新生血管生成等有关。

血管内皮功能受损是视网膜病变的中心环节,其发生可导致血管内皮细胞受损、通透性增加及组织缺氧缺血等多种病理改变^[16]。ET-1 是已知缩血管作用最强的标志物,具有维持血管张力等作用。NO 是由内皮细胞产生的舒张因子,是血管紧张度维持的关键因子。本研究结果表明,与无视网膜病变患者相比,妊娠高血压视网膜病变患者 ET-1 水平显著升高,NO 水平显著降低,且随着眼底病变程度的增加,变化幅度愈大,提示血管内皮功能参与妊娠高血压视网膜病变的发生与发展,检测患者血管内皮功能指标对评估病情程度具有一定的临床价值。

综上所述,妊娠高血压视网膜病变患者存在血管新生因子水平及血管内皮功能异常,两者均参与了妊娠高血压视网膜病变的发生及发展,其指标检测对评估妊娠高血压视网膜病变程度具有一定价值。

参考文献

- 1 黄艳红,李红丽. 妊娠期高血压综合征孕妇骨代谢变化的临床意义. 湖南师范大学学报(医学版) 2017;14(5):92-94
- 2 Gordin D, Kaaja R, Forsblom C, et al. Pre-eclampsia and pregnancy-induced hypertension are associated with severe diabetic retinopathy in type 1 diabetes later in life. *Acta Diabetol* 2013;50(5):781-787
- 3 邱晓云,郭建玲,余凤慈,等. Ⅲ期妊娠高血压综合征视网膜病变 105 例临床分析. 国际眼科杂志 2014;14(9):1699-1701
- 4 Babapoor-Farrokhran S, Jee K, Puchner B, et al. Angiopoietin-like 4 is a potent angiogenic factor and a novel therapeutic target for patients with proliferative diabetic retinopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112(23):E3030-E3039
- 5 张铭. 内皮抑素抑制糖尿病视网膜新生血管生成中的研究进展. 中华实验眼科杂志 2017;35(5):474-477
- 6 Sasongko MB, Wong TY, Jenkins AJ, et al. Circulating markers of inflammation and endothelial function, and their relationship to diabetic retinopathy. *Diabet Med* 2015;32(5):686-691
- 7 余秀琼,戴政. 妊娠期高血压疾病诊断及治疗进展. 心血管病学进展 2012;33(6):777-781
- 8 刘家琦,李凤鸣. 实用眼科学. 北京:人民卫生出版社 2010:429-430
- 9 Manipur SR, Acharya P, Venugopal KC, et al. Clinical study of retinal changes in pregnancy induced hypertension. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2017;17(6):1033-1036
- 10 李迎舒,鲁志卿. 中西医结合治疗妊娠高血压综合征视网膜病变临床观察. 中国中医眼科杂志 2013;23(1):42-44
- 11 高新宇. 妊娠高血压综合征视网膜病变相关危险因素分析. 国际眼科杂志 2015;15(5):904-905
- 12 宋莹. 重度妊娠高血压综合征合并视网膜病变的临床护理体会与分析. 中华眼科医学杂志(电子版) 2015;5(3):160-161
- 13 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
- 14 李奕萍,张新. 康柏西普对糖尿病视网膜病变患者血清中 VEGF 与 IGF-1 的影响研究. 标记免疫分析与临床 2017;24(8):870-874
- 15 贾明利,李庆雨. VEGF、bFGF 在糖尿病视网膜病变中的表达及意义. 中国实用医药 2017;12(21):37-39
- 16 Ved N, Hulse RP, Bestall SM, et al. Vascular endothelial growth factor-A165b ameliorates outer-retinal barrier and vascular dysfunction in the diabetic retina. *Clin Sci* 2017;131(12):1225-1243