

四种血管内皮功能指标在糖尿病视网膜病变中的应用

王梦斐, 王瑞夫, 刘毅, 李霞

基金项目: 兰州科研课题任务书(No. 2015474260)

作者单位: (830054) 中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆解放军 474 医院眼科

作者简介: 王梦斐, 本科, 主治医师, 研究方向: 白内障、青光眼。

通讯作者: 王梦斐. 55286081@qq.com

收稿日期: 2016-09-18 修回日期: 2016-12-07

Clinical application of four endothelial function indicators in diabetic retinopathy

Meng-Fei Wang, Rui-Fu Wang, Yi Liu, Xia Li

Foundation item: Lanzhou Scientific Research Program (No. 2015474260)

Department of Ophthalmology, Xinjiang People's Liberation Army 474 Hospital, Urumchi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Meng - Fei Wang. Department of Ophthalmology, Xinjiang People's Liberation Army 474 Hospital, Urumchi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. 55286081@qq.com

Received: 2016-09-18 Accepted: 2016-12-07

Abstract

• **AIM:** To analysis clinical significance of the nitric oxide (NO), endothelin - 1 (ET - 1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM - 1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in diabetic retinopathy (DR).

• **METHODS:** Totally 150 patients with diabetic retinopathy from April 2014 to April 2016 were selected, divided into non-retinopathy group (50 cases) and non-proliferative retinopathy group (50 cases) and the proliferative retinopathy group (50 cases), according to the fluorescein fundus angiography, and 50 healthy volunteers as control group. Four kinds of endothelial function indicators, NO, ET-1, ICAM - 1 and VEGF levels, were compared among the four groups.

• **RESULTS:** In PDR group, the levels of the four indicators were highest, then in NDR group, NPDR group, those in the control group was the lowest (all $P < 0.01$). Sensitivity and specificity of VEGF were the best (0.97 and 0.80), the positive/negative predictive value were 0.89/0.94, positive likelihood ratio and negative likelihood ratio were 4.83/0.04, Youden index was 0.76, the ROC curve area was 0.83 ($P < 0.01$), the threshold was 237.82 pg/mL. Sensitivity and specificity of ET-1 were the second (0.93 and 0.80), the positive/negative predictive value were 0.93/0.80, positive likelihood ratio and negative likelihood ratio were 4.65/0.09 respectively, Youden index was 0.73, the ROC curve area was 0.74 ($P <$

0.01), the threshold was 13.45ng/L. Sensitivity and specificity of NO were 0.86 and 0.40, the positive/negative predictive value were 0.81/0.50, positive likelihood ratio and negative likelihood ratio were 1.45/0.33 respectively, Youden index was 0.27, the ROC curve area was 0.68 ($P < 0.01$), the threshold was 59.42 μ mol/L. Sensitivity and specific of ICAM-1 were 0.87 and 0.36, the positive/negative predictive value were 0.80/0.47, positive likelihood ratio and negative likelihood ratio were 1.35/0.23 respectively, Youden index was 0.23, the ROC curve area was 0.64 ($P < 0.01$), the threshold was 250.23 μ g/L.

• **CONCLUSION:** At early stages of DR, vascular endothelial function has begun to change, in which VEGF and ET-1 has an important reference value for the early diagnosis of DR.

• **KEYWORDS:** type 2 diabetes; retinopathy; vascular endothelial function; correlation

Citation: Wang MF, Wang RU, Liu Y, *et al.* Clinical application of four endothelial function indicators in diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(1):110-112

摘要

目的: 分析一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和血管内皮生长因子(VEGF)在糖尿病视网膜病变(DR)中的临床意义。

方法: 选取2014-04/2016-04收治的糖尿病视网膜病变患者150眼,根据荧光素眼底血管造影分为无视网膜病变组(50眼),非增殖期视网膜病变(NPDR)组(50眼)和增殖期视网膜病变(PDR)组(50眼),同时选取健康志愿者50眼作为对照组。分析对比四组之间NO、ET-1、ICAM-1和VEGF指标水平情况。

结果: ET-1、NO、VEGF、ICAM-1在PDR组数值最高,其次是NDR组、NPDR组,最后为对照组,经统计学分析,有显著性统计学差异(均 $P < 0.01$);VEGF灵敏度和特异度均最高(0.97和0.80),阳性/阴性预测值分别为0.89/0.94,阳性似然比/阴性似然比分别为4.83/0.04,Youden指数为0.76,ROC曲线面积0.83($P < 0.01$),阈值237.82pg/mL;其次是ET-1灵敏度和特异度(0.93和0.80),阳性/阴性预测值分别为0.93/0.80,阳性似然比/阴性似然比分别为4.65/0.09,Youden指数为0.73,ROC曲线面积0.74($P < 0.01$),阈值13.45ng/L;NO灵敏度和特异度(0.86和0.40),阳性/阴性预测值分别为0.81/0.50,阳性似然比/阴性似然比分别为1.45/0.33,Youden指数为0.27,ROC曲线面积0.68($P < 0.01$),阈值59.42 μ mol/L;ICAM-1灵敏度和特异度(0.87和0.36),阳性/阴性预测值分别为0.80/0.47,阳性似然比/阴性似然比分别为1.35/0.23,Youden指数为0.23,ROC曲线面积0.64($P < 0.01$),阈值250.23 μ g/L。

结论: DR 早期阶段血管内皮功能已经开始变化,其中 VEGF 和 ET-1 对 DR 早期诊断具有重要的参考价值。

关键词: 2 型糖尿病;视网膜病变;血管内皮功能;相关性

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.1.29

引用:王梦斐,王瑞夫,刘毅,等.四种血管内皮功能指标在糖尿病视网膜病变中的应用.国际眼科杂志 2017;17(1):110-112

0 引言

据国际糖尿病联盟统计,2011 年全球糖尿病患者人数已达 3.7 亿,其中 80% 在发展中国家,预计到 2030 年全球将有近 5.5 亿糖尿病患者^[1]。糖尿病并发症主要分为大血管和微血管,在我国糖尿病并发症中微血管比例最高^[2]。在微血管并发症中糖尿病视网膜病变常常引起患者失明,严重影响患者心理以及生活质量。有研究发现 15~20a 糖尿病病史的患者中有 62.5% 会发生糖尿病视网膜病变^[3]。临床上根据是否出现视网膜新生血管,将糖尿病视网膜病变分为非增殖期视网膜病变(NPDR)和增殖期视网膜病变(PDR)。临床上一旦诊断为糖尿病视网膜病变,患者大部分处于中晚期,给治疗带来巨大的困难。并且患者血糖波动持续引起血管内皮损伤,导致糖尿病视网膜病变进一步加重。能够早期发现糖尿病视网膜病变进展情况,对患者的预后具有重要的临床意义。本研究分析 NO、ET-1、ICAM-1 和 VEGF 指标水平在糖尿病视网膜病变以及健康志愿者之间的变化情况,为早期发现本病提供科学的依据,具体研究细节如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2014-04/2016-04 收治的糖尿病视网膜病变患者 150 例 150 眼,根据荧光素眼底血管造影分为无视网膜病变组 50 眼,男 24 眼,女 26 眼,平均年龄 56.44±12.32 岁,糖尿病病程平均 6.93±1.34a,糖化血红蛋白平均(6.98±2.12)%;非增殖性视网膜病变组 50 眼,男 23 眼,女 27 眼,平均年龄 55.98±13.23 岁,糖尿病病程平均 6.73±1.82a,糖化血红蛋白平均(7.01±2.11)%;增殖性视网膜病变组 50 眼,男 24 眼,女 26 眼,平均年龄 56.02±13.98 岁,糖尿病病程平均 7.13±3.12a,糖化血红蛋白平均(7.12±3.34)%;同时选取健康志愿者 50 眼作为对照组,男 25 眼,女 25 眼,平均年龄 55.67±12.92 岁。四组患者的基本资料差异无统计学意义($P>0.05$,表 1),具有可比性。纳入标准:(1)有糖尿病病史;(2)视力不同程度降低;(3)眼底检查可见不同程度视网膜病变^[4]。排除标准:(1)急慢性感染者;(2)服用糖皮质激素类药物者;(3)严重脏器功能不全者;(4)其他原因引起的 DR 及合并严重慢性疾病的患者。

1.2 方法 所有纳入者均在早晨抽取肘静脉血 2mL,置于添加 EDTA 抗凝剂的真空管中,室温下静置 30min,4℃ 恒温离心机中 3 000r/min 离心 10min,取上清液于 EP 管中,-80℃ 冰箱中保存备用。血浆内皮素-1(ET-1)水平:通过放射免疫法检测,试剂盒购买自天津新诺生物科技有限公司;一氧化氮(NO)测定采用硝酸还原酶比色法测定,试剂盒购买自上海沪峰生物科技有限公司;ICAM-1 和 VEGF 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测,试剂盒购买自迈瑞生物科技有限公司。

统计学分析:应用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用方差分析,组间两两比较采用

SNK- q 检验;计数资料及率采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血管内皮功能指标 四组血管内皮功能指标比较,ET-1、NO、VEGF、ICAM-1 在 PDR 组数值最高,其次是 NDR 组、NPDR 组,最后为对照组,经统计学分析,有显著性统计学差异($P<0.01$),见表 2。

2.2 检验效能 四组血管内皮功能指标的检验效能分析,结果提示 VEGF 指标灵敏度和特异度最高,ROC 曲线下面积最大,其次是 ET-1、NO 和 ICAM-1,经统计学分析,差异有显著性统计学意义($P<0.01$),见表 3。

3 讨论

DR 临床病情的发展主要是微循环障碍和微血管内皮基底膜增厚,长期的糖代谢紊乱会损伤视网膜的微循环导致 PDR。国内学者研究发现早期的病理改变是微血管内皮细胞增生,基底膜增厚,微血管细胞的选择性丧失;微血管扩张导致微血管瘤,同时结构改变,血-视网膜屏障遭受损害;毛细血管管腔逐渐狭窄最后闭塞,血流发生改变,引起视网膜缺血缺氧,最后新生血管形成,产生增殖性改变^[5]。国外学者观点是 DR 进展到增殖性糖尿病视网膜病变的阶段时,视网膜血流的改变使无灌注区形成,导致视网膜缺血,当血管损害持续进展,缺血范围逐渐加大,即出现视网膜新生血管,或视乳头新生血管^[6-7]。目前对于 DR 的早期诊治临床上没有统一标准、没有共识,能够诊断患者为 DR,基本病情处于中晚期,对患者的预后有很大的影响。主要由于 DR 患者初期症状为微血管瘤或者小出血点,出现硬性渗出,棉絮状软性渗出,患者并没有感觉不适,也与糖尿病患者早期神经病变有一定的关系。

本次研究中 ET-1 对糖尿病视网膜病变诊断灵敏度和特异度(0.93 和 0.80),阳性/阴性预测值分别为 0.93/0.80,阳性似然比/阴性似然比分别为 4.65/0.09,Youden 指数为 0.73,ROC 曲线面积 0.74 ($P<0.01$) 阈值 13.45ng/L,并且 ET-1 在 PDR 组数值最高,其次是 NDR 组、NPDR 组,最后为对照组,说明了可能与视网膜、脉络膜血管床或者色素上皮层产生 ET-1 并弥漫入玻璃体有关^[8],或者可能是患者局部渗透压升高后血清中 ET-1 顺浓度梯度进入眼内组织有关。也有学者认为在糖尿病视网膜病变早期 ET-1 就存在异常改变,结合本研究结果 ET-1 对本病的诊断具有较高的临床参考价值。VEGF 对心血管形成具有较高的表达,在 DR 中其表达上调,导致虹膜上异常血管生成,如果房角未见虹膜红变,只在虹膜表面出现新生血管,则为虹膜新生血管^[9-10]。目前国内外已经研究证实糖尿病早期 VEGF 在血液细胞因子作用下视网膜血管诱导血管细胞生长因子的表达,促使视网膜前体和玻璃体中各种成分及组织增生,形成的视网膜前膜牵引患者视网膜脱离而导致视力丧失^[11]。糖尿病视网膜病变患者早期在病理常常引起缺血和缺氧,血液中高糖基化终末产物,血管紧张素 2 升高等都会刺激 VEGF 的分泌^[12-14]。而本研究结果 VEGF 诊断本病的灵敏度和特异度均最高(0.97 和 0.80),阳性/阴性预测值分别为 0.89/0.94,阳性似然比/阴性似然比分别为 4.83/0.04,Youden 指数为 0.76,ROC 曲线面积 0.83 ($P<0.01$),阈值 237.82pg/mL;进一步证实了 VEGF 对早期糖尿病视网膜病变的诊断具有参考意义。NO 是一对内皮依赖性舒血

表1 四组基本情况比较

基本情况	NPDR组	NDR组	PDR组	对照组	统计值	P
年龄(岁)	56.44±12.32	55.98±13.23	56.02±13.98	55.67±12.92	0.03	0.99
性别(男/女)	24/26	23/27	24/26	25/25	0.16	0.98
体重指数(kg/m ²)	25.67±10.21	26.01±11.21	25.89±11.02	25.57±12.12	0.02	0.99
高血压(例,%)	5(10.0)	6(12.0)	6(12.0)	5(10.0)	0.20	0.97
冠心病(例,%)	4(8.0)	4(8.0)	5(10.0)	4(8.0)	0.18	0.98
高血脂(例,%)	5(10.0)	4(8.0)	5(10.0)	4(8.0)	0.24	0.95
吸烟(例,%)	10(20.0)	12(24.0)	11(22.0)	10(20.0)	0.33	0.96

表2 四组血管内皮功能指标比较

组别	ET-1 (ng/L)	NO (μmol/L)	VEGF (pg/mL)	ICAM-1 (μg/L)	$\bar{x} \pm s$
NPDR组	5.67±0.89 ^b	43.45±8.34 ^b	179.34±23.44 ^b	204.56±23.45 ^b	
NDR组	12.12±2.13 ^{b,d}	56.45±10.21 ^{b,d}	259.99±20.34 ^{b,d}	242.34±33.45 ^{b,d}	
PDR组	25.67±5.67 ^{b,d,f}	73.45±11.21 ^{b,d,f}	399.34±30.21 ^{b,d,f}	322.45±45.23 ^{b,d,f}	
对照组	2.34±0.12	37.67±5.67	145.32±23.21	133.45±23.45	
F	567.33	152.00	1057.19	290.69	
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	

^bP<0.01 vs 对照组, ^dP<0.01 vs NPDR组, ^fP<0.01 vs NDR组。

表3 四种血管内皮功能指标对DR检验效能比较

指标	阈值	ROC曲线下面积	P	敏感度(%)	特异度(%)	阴性预测值(%)	阳性预测值(%)	Youden指数	阳性似然比	阴性似然比
ET-1	13.45ng/L	0.74	0.01	93.0	80.0	80.0	93.0	0.73	4.65	0.09
NO	59.42μmol/L	0.68	0.04	86.7	40.0	50.0	81.2	0.27	1.45	0.33
VEGF	237.82pg/mL	0.83	0.002	96.7	80.0	88.9	93.6	0.76	4.83	0.04
ICAM-1	250.23μg/L	0.64	0.03	86.7	36.0	47.4	80.2	0.23	1.35	0.37

管因子和缩血管因子,它们的平衡在血管损伤性疾病中的地位越来越引起关注。有专家研究认识到非特异性一氧化氮合酶(NOS)抑制剂可保护视网膜免受缺血损伤,提示NO在糖尿病视网膜病的发病机制中起重要作用^[15-16]。ICAM-1近年来在糖尿病视网膜病变中也具有一定的临床参考价值,并且已有学者证实了ICAM-1在糖尿病中晚期指标明显异常,而糖尿病视网膜病变在糖尿病病程15a以上的发生率非常高,说明了ICAM-1与视网膜病变存在一定的相关性,但该指标改变可能与肝脏、子宫等其他病变有很大的相关性,因此仅仅作为参考。

总结,DR引起的视物模糊、甚至失明对患者损伤极大,早期通过筛查能够了解患者的病情发展动态,给予提早干预,对患者的预后生活质量具有重要意义,血管内皮功能指标中VEGF和ET-1在发现早期DR具有较高的敏感度和特异度。希望能够进行多中心的大型临床试验进一步证实本研究的结果,为早期发现DR提供参考依据。

参考文献

- 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版). 中国糖尿病杂志 2014;22(8):2-42
- Rosberger DF. Diabetic retinopathy: current concepts and emerging therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42(4):721-745
- 王芳,王春芳,闫建林. 45岁以上糖尿病患者中糖尿病视网膜病变的患病率调查及相关危险因素分析. *中华实验眼科杂志* 2013;31(8):783-787
- 葛均波,徐永健. 内科学. 第8版. 北京:人民卫生出版社 2013:733-752
- 段俊国. 中西医结合眼科学. 北京:中国中医药出版社 2012:261
- Giuliani GP. Diabetic retinopathy; current and new treatment options. *Curr Diabetes Rev* 2012;8(1):32-41

- Sugiura Y, Okamoto F, Okamoto Y, et al. Ophthalmodynamometric pressure in eyes with proliferative diabetic retinopathy measured during pars plana vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2011;151(4):624-629
- 陈娟,吕红彬,周琦,等. ET-1在增生性糖尿病性视网膜病变患者血和玻璃体中的表达研究. *泸州医学院学报* 2016;39(3):223-225
- Lüke J, Nassar K, Lüke M, et al. Ranibizumab as adjuvant in the treatment of rubeosis iridis and neovascular glaucoma results from a prospective interventional case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(10):2403-2413
- Ishibashi S, Tawara A, Sphma R, et al. Angiographic changes intravitreal bevacizumab injection. *Arch Ophthalmol* 2010;128(12):1539-1545
- 王兴木,尤巧英. Ang-2/Tie、VEGF与2型糖尿病视网膜病变关系的研究. *中华全科医学* 2014;12(9):1391-1393
- El - Asrar AM, Missotten L, Geboes K. Expression of high-mobility groups box-1 / receptor for advanced glycation end products/osteopontin/early growth response-1 pathway in proliferative vitreoretinal epiretinal membranes. *Mol Vis* 2011;17(a58):508-518
- Perrone L, Devi TS, Hosoya K, et al. Thioredoxin interacting protein(TXNIP) induces inflammation through chromatin modification in retinal capillary endothelial cells under diabetic conditions. *J Cell Physiol* 2009;221(1):262-272
- Zhu CH, Zhang SS, Kong Y, et al. Effects of intensive control of blood glucose and blood pressure on micro-vascular complications in patients with type II diabetes mellitus. *Int J Ophthalmol* 2013;6(2):141-145
- Arden GB, Sivaprasad S. The pathogenesis of early retinal changes of diabetic retinopathy. *Doc Ophthalmol* 2012;124(1):15-26
- 余重阳,杨秀芬,顾虹,等. 内皮型一氧化氮合酶基因内含子的数目可变串联重复多态性与糖尿病视网膜病变的相关性研究. *中华眼科杂志* 2015;51(5):338-343