

血清 sICAM-1 和 sVCAM-1 水平与甲状腺相关眼病的相关性分析

彭细峰, 颜 坚, 蔡玉莲, 邓江涛, 黄 薇, 姜文浩

作者单位: (518116) 中国广东省深圳市龙岗中心医院眼科
作者简介: 彭细峰, 毕业于中南大学湘雅医学院, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 眼眶病、眼肿瘤。
通讯作者: 姜文浩, 主任医师, 研究方向: 眼科临床. jwhxxy@aliyun.com
收稿日期: 2018-07-12 修回日期: 2018-11-30

Correlation of serum sICAM - 1 and sVCAM-1 levels with severity of and prognosis of thyroid - associated ophthalmopathy

Xi-Feng Peng, Jian Yan, Yu-Lian Cai, Jiang-Tao Deng, Wei Huang, Wen-Hao Jiang

Department of Ophthalmology, Longgang District Central Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518116, Guangdong Province, China.

Correspondence to: Wen - Hao Jiang. Department of Ophthalmology, Longgang District Central Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518116, Guangdong Province, China. jwhxxy@aliyun.com
Received: 2018-07-12 Accepted: 2018-11-30

Abstract

• **AIM:** To analyze the correlation between levels of serum soluble intercellular adhesion molecule - 1 (sICAM - 1), soluble vascular cell adhesion molecule - 1 (sVCAM - 1) and the severity of thyroid - associated ophthalmopathy (TAO).

• **METHODS:** A total of 120 patients with TAO admitted to the hospital from August 2016 to March 2018 were selected and included in the study. According to the clinical activity score (CAS), the patients were divided into active stage group and inactive stage group. According to the severity, they were divided into mild group, moderate group and severe group. There were 90 healthy persons were selected as the control group at the same time. The general data, serum sICAM-1 and sVCAM-1 levels were compared among groups and the correlation of sICAM-1 and sVCAM - 1 levels with the severity of TAO was analyzed.

• **RESULTS:** There were no significant differences in the clinical basic data of patients in between the different clinical active stage groups and the control group, and between the different severity groups and the control group ($P > 0.05$). The levels of serum sICAM - 1 and sVCAM - 1 in the active stage group were significantly higher than those in the inactive stage group and the

control group ($P < 0.01$). The levels of serum sICAM-1 and sVCAM - 1 in active stage patients of different severity groups were significantly higher than those in inactive stage patients and of control groups ($P < 0.01$). There were no significant differences in levels of serum sICAM-1 and sVCAM - 1 in inactive stage patients of different severity groups. The levels of serum sICAM - 1 and sVCAM - 1 in active stage patients of different severity groups increased gradually with the severity of the disease. There was no significant correlation between levels of serum sICAM - 1 and sVCAM - 1 in inactive stage patients and the severity of disease ($r = 0.102, 0.095, P = 0.135, 0.167$). Levels of serum sICAM - 1 and sVCAM - 1 in active stage patients were positively correlated to severity of disease ($r = 0.695, 0.824, P = 0.005, 0.002$).

• **CONCLUSION:** The levels of serum sICAM - 1 and sVCAM - 1 in inactive patients will not increase with the severity of the disease. However, the levels in patients with active disease will increase with the severity of the disease, which can be used for clinical diagnosis and staging of TAO and monitoring of the prognosis.

• **KEYWORDS:** soluble intercellular adhesion molecule 1; soluble vascular cell adhesion molecule 1; thyroid - associated ophthalmopathy; correlation

Citation: Peng XF, Yan J, Cai YL, *et al.* Correlation of serum sICAM-1 and sVCAM-1 levels with severity of and prognosis of thyroid-associated ophthalmopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(1):42-45

摘要

目的: 分析血清可溶性细胞间黏附分子 1 (sICAM-1)、可溶性血管细胞黏附分子 1 (sVCAM-1) 水平与甲状腺相关眼病 (TAO) 病情严重程度的相关性。

方法: 选取我院 2016-08/2018-03 收治的 TAO 患者 120 例, 依据临床活动性评分 (CAS) 标准 (活动期组、非活动期组) 和病情严重程度 (轻度组、中重度组、极重度组) 分组, 并取同期健康体检者 90 例纳入对照组, 比较各组受检者临床基本资料及血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平, 并分析血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平与 TAO 病情严重程度的相关性。

结果: 不同临床活性分期组与对照组受检者, 不同病情严重程度组与对照组受检者临床基本资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。活动期组患者血清 sICAM - 1、sVCAM - 1 水平明显高于非活动期组和对照组受检者, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。不同病情严重程度组活动期患者血清 sICAM - 1、sVCAM - 1 水平明显高于非活动期和对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。不同病情

严重程度组非活动期患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平无明显差异,不同病情严重程度组活动期患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平随病情加重逐渐升高。非活动期患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平与其病情严重程度无明显相关性($r=0.102, 0.095, P=0.135, 0.167$);活动期患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平与其病情严重程度呈正相关($r=0.695, 0.824, P=0.005, 0.002$)。

结论:非活动期患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平不会随病情加重而升高,活动期患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平随病情加重明显升高,可用于 TAO 的临床诊断、分期分级及预后监测。

关键词:可溶性细胞间黏附分子 1;可溶性血管细胞黏附分子 1;甲状腺相关眼病;相关性

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.1.08

引用:彭雪峰,颜坚,蔡玉莲,等.血清 sICAM-1 和 sVCAM-1 水平与甲状腺相关眼病的相关性分析.国际眼科杂志 2019;19(1):42-45

0 引言

临床普遍认为,甲状腺相关眼病(TAO)是一种自身免疫性疾病或器官免疫性疾病,其与内分泌系统功能存在紧密联系。目前,TAO 确切发病机制尚未明确。多项研究表明,黏附分子及可溶性黏附分子水平变化和多种自身免疫性疾病的发生有关^[1-2]。随着相关研究的逐渐深入,有学者认为黏附分子在 TAO 发病过程中发挥重要作用,眼眶部位血管内皮细胞损伤及炎性细胞浸润属于 TAO 产生的重要因素,而血清黏附分子浓度升高则被认为是人体白细胞及内皮细胞损伤或被激活的标志^[3-4]。本研究以 120 例 TAO 患者和 90 例健康体检者作为研究对象,探讨血清可溶性细胞间黏附分子 1(sICAM-1)、可溶性血管细胞黏附分子 1(sVCAM-1)水平与 TAO 病情严重程度及预后的相关性。

1 对象和方法

1.1 对象 选取我院 2016-08/2018-03 收治的 TAO 患者 120 例,其中男 53 例,女 67 例,年龄 18~68(平均 51.38±5.26)岁,病程 0.23±0.04a。参照临床活动性评分(CAS)标准分为活动期组(CAS 评分≥4 分,68 例)和非活动期组(CAS 评分<4 分,52 例)。参照 TAO 病情严重程度判定标准分为轻度组(38 例)、中重度组(45 例)和极重度组(37 例)。纳入标准:(1)影像学检查显示双眼多条眼外肌表现为肌腹肥厚^[5];(2)有眼睑回缩及眼球突出症状^[6];(3)甲状腺功能障碍或有甲状腺功能亢进病史;(4)首次发病,病程≤0.5a。排除标准:(1)合并其它眼科疾病;(2)恶性肿瘤患者;(3)伴随感染性疾病或严重脏器功能障碍;(4)拒绝参与本研究。另选取同期健康体检者 90 例作为对照,其中男 39 例,女 51 例,年龄 18~65(平均 50.94±5.37)岁。本研究经本院伦理委员会审批通过,所有入组对象均对本研究知情同意,并且签署知情同意书。

1.2 方法 采集所有受检者性别、年龄、体质指数(BMI)等临床基本资料,并抽取空腹静脉血 3mL,离心 10min 后,取上层血清,采用 EP 冷冻管分装,并放入-80℃冰箱中储存备检。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清样本中 sICAM-1、sVCAM-1 水平,具体操作步骤严格

按照试剂盒(美国 R&D 公司)说明书进行,采用全自动酶标仪(Multiskan MS,美国 Thermo Scientific 公司)于 450nm 波长处检测各孔吸光度 OD 值,通过标准曲线计算 sICAM-1、sVCAM-1 水平。

统计学分析:采取 SPSS19.0 软件分析并处理各项数据。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;两组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料采用率表示,组间比较采用卡方检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析法。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同临床活动性分期组与对照组受检者相关资料的比较 活动期组、非活动期组和对照组受检者性别构成比、年龄、BMI 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),且活动期组和非活动期组患者病程比较,差异无统计学意义($P>0.05$);活动期组患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平均明显高于非活动期组和对照组受检者,差异均有统计学意义(sICAM-1: $t=23.895, 29.781$,均 $P<0.01$;sVCAM-1: $t=31.063, 38.625$,均 $P<0.01$),但非活动期组和对照组受检者血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平比较,差异均无统计学意义($t=0.391, 0.123, P=0.696, 0.902$),见表 1。

2.2 不同病情严重程度组与对照组受检者相关资料的比较 轻度组、中重度组、极重度组、对照组受检者性别构成比、年龄、BMI 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),且不同病情严重程度组患者病程比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 不同病情严重程度和临床活动性分期患者血清 sICAM-1 和 sVCAM-1 水平的比较 参照临床活动性评分(CAS)标准将不同病情严重程度组的患者分别分为活动期和非活动期。不同病情严重程度组非活动期患者分别与对照组受检者血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平比较,差异均无统计学意义(sICAM-1: $t=0.150, 0.220, 0.197$,均 $P>0.05$;sVCAM-1: $t=0.122, 0.148, 0.178$,均 $P>0.05$);不同病情严重程度组活动期患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平明显高于非活动期(sICAM-1: $t=9.225, 14.752, 16.684$,均 $P<0.01$;sVCAM-1: $t=13.604, 19.418, 19.628$,均 $P<0.01$)和对照组(sICAM-1: $t=14.979, 22.813, 27.825$,均 $P<0.01$;sVCAM-1: $t=24.032, 32.570, 34.755$,均 $P<0.01$)。不同病情严重程度组非活动期患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平无明显差异,不同病情严重程度组活动期患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平随病情加重逐渐升高,见表 3。

2.4 血清 sICAM-1 和 sVCAM-1 水平与不同临床活动性分期患者病情严重程度的相关性分析 非活动期患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平与其病情严重程度无明显相关性($r=0.102, 0.095, P=0.135, 0.167$);活动期患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平与其病情严重程度呈正相关($r=0.695, 0.824, P=0.005, 0.002$)。

3 讨论

目前,TAO 发病机制尚不十分清楚,因为眼眶之中无淋巴器官,故相关研究主要分析免疫细胞以及免疫分子在 TAO 发病中的作用^[7-8]。sVCAM-1 和 sICAM-1 均为人体免疫球蛋白超家族成员,多种细胞膜表面或细胞外基质中含有 sICAM-1 和 sVCAM-1,其通过配体-受体结合模

表1 不同临床活动性分期组与对照组受检者相关资料的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	病程 ($\bar{x}\pm s$,a)	BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	sICAM-1 ($\bar{x}\pm s$, μ g/L)	sVCAM-1 ($\bar{x}\pm s$, μ g/L)
活动期组	68	30/38	50.96 \pm 0.58	0.23 \pm 0.03	22.15 \pm 2.34	275.12 \pm 28.36	451.76 \pm 46.53
非活动期组	52	23/29	51.73 \pm 5.24	0.24 \pm 0.04	22.50 \pm 2.38	167.24 \pm 18.25	230.65 \pm 24.70
对照组	90	39/51	50.94 \pm 5.37	-	22.74 \pm 2.41	166.03 \pm 17.48	230.12 \pm 24.61
$F/t/\chi^2$		0.015	0.620	1.565	1.191	572.883	1014.344
P		0.993	0.539	0.120	0.306	<0.01	<0.01

注:对照组:健康体检者。

表2 不同病情严重程度组与对照组受检者相关资料的比较

组别	例数	男/女(例)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	病程($\bar{x}\pm s$,a)	BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)
轻度组	38	16/22	50.28 \pm 0.36	0.23 \pm 0.04	22.23 \pm 2.37
中重度组	45	20/25	51.80 \pm 5.29	0.24 \pm 0.04	22.48 \pm 2.40
极重度组	37	17/20	51.74 \pm 5.04	0.24 \pm 0.05	22.35 \pm 2.34
对照组	90	39/51	50.94 \pm 5.37	-	22.74 \pm 2.41
F/χ^2		0.991	0.941	0.692	0.508
P		0.129	0.422	0.503	0.677

注:对照组:健康体检者。

表3 不同病情严重程度和临床活动性分期患者血清 sICAM-1 和 sVCAM-1 水平的比较

组别	分期	例数	sICAM-1 ($\bar{x}\pm s$, μ g/L)	sVCAM-1 ($\bar{x}\pm s$, μ g/L)
对照组		90	166.03 \pm 17.48	230.12 \pm 24.61
轻度组	活动期	23	232.86 \pm 24.57	390.12 \pm 40.58
	非活动期	15	165.30 \pm 17.42	230.96 \pm 24.65
中重度组	活动期	25	269.12 \pm 27.35 ^b	456.38 \pm 46.90 ^b
	非活动期	20	165.08 \pm 17.49	231.02 \pm 24.67
极重度组	活动期	20	307.58 \pm 31.24 ^b	493.68 \pm 50.12 ^b
	非活动期	17	165.12 \pm 17.51	231.28 \pm 24.69
F			309.545	544.232
P			<0.001	<0.001

注:对照组:健康体检者。^b P <0.01 vs 轻度组活动期。

式在人体生理病理过程中产生重要作用。sVCAM-1 和 sICAM-1 主要介导人体白细胞识别、转导、黏附过程,白细胞及血管内皮细胞可以黏附方式引发相应级联反应,从而参与免疫系统调节^[9-10]。关于血清 sICAM-1 的产生方式有两种学说:(1)人体细胞膜表面产生成熟细胞间黏附分子 1,然后在细胞膜结合处经蛋白水解,膜外部分脱落进入血液,最终形成 sICAM-1;(2)人体内编码的细胞间黏附分子 1 mRNA 通过剪切方式消除编码跨膜区域与胞内区碱基后,直接翻译释放出 sICAM-1。研究发现,人体病变组织部位产生的细胞间黏附分子 1 有其独特类型,其进入血液成为 sICAM-1,并与淋巴功能相关抗原 1 配体结合,从而刺激淋巴细胞,促进静息与未激活状态免疫活性细胞快速黏附于病变部位,起到定靶作用^[11-12]。如果淋巴细胞随着血液循环到达相应靶器官,则该部位 sICAM-1 会以与淋巴细胞表面淋巴功能相关抗原 1 结合方式,对淋巴细胞释放膜信号,实现跨膜游出^[13-14]。

本研究发现,对照组受检者血清中可检测到

sICAM-1、sVCAM-1,表明正常人血清中含有 sICAM-1、sVCAM-1。自身免疫性疾病可促进黏附分子表达增加,明显提高血清可溶性黏附分子含量,故可溶性黏附分子表达的检测结果可作为 TAO 病情评估的指标。本研究结果显示,活动期组患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平显著高于非活动期组和对照组,且非活动期组和对照组受检者血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平无明显差异,这与张晓斌等^[15]研究结论一致。表明活动期患者眼部及甲状腺局部组织产生了明显炎症反应,诱发黏附分子大量生成,而非活动期患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平趋于正常,可能是由于非活动期患者炎症细胞浸润逐渐消退。此外,我们发现不同病情严重程度组活动期患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平明显高于对照组,且极重度组>中重度组>轻度组,组间比较差异显著,提示对于活动期 TAO 患者而言,随着病情程度增加,血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平显著升高,表明活动期患者免疫病变活动可对血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平产生影响。相关性分析发现,非活动期患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平与病情严重程

度无明显相关性,活动期患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平与病情严重程度呈正相关,这与赵勇^[16]研究结论相符。表明非活动期 TAO 患者病变程度对血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平无显著影响,而活动期病变程度加剧,会引起血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平明显升高。

综上,随着活动期 TAO 病情严重程度增加,患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平亦显著升高,临床可通过检测血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平辅助 TAO 的诊断、分期分级及疗效评估。

参考文献

- 1 欧阳明,刘桂琴,樊宁,等. 小檗碱对甲状腺相关眼病眼眶脂肪细胞分化的影响. 眼科新进展 2016;36(1):12-14
- 2 张贇,余相均,余心洁,等. 甲状腺相关眼病患者角膜生物力学研究. 中华眼科杂志 2016;52(4):263-267
- 3 刘芳,胡源,徐飞鸿,等. 甲状腺相关眼病眼表损害研究进展. 中华内分泌代谢杂志 2016;32(2):161-164
- 4 许诺,崔乙,郑宓,等. 甲状腺相关眼病眼眶炎症与眼表功能关系探讨. 福建医科大学学报 2017;51(2):113-116
- 5 左国进,王琦. 甲状腺相关性眼病患者血清 IL-6 和 IL-15 水平及其与病情活动度的相关性研究. 解放军医药杂志 2017;29(3):102-104
- 6 夏晓玲,汤玮,孙亮亮,等. 甲状腺相关性眼病患者外周血 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞百分比及细胞表面程序性死亡蛋白 1 表达的改变及其意义. 第二军医大学学报 2016;37(6):704-710

- 7 杨于力,罗清礼,吕红彬. 甲状腺相关眼病与 Th1/Th2 免疫平衡. 中华实验眼科杂志 2016;34(11):971-977
- 8 屠晓芳,张洪梅. 甲状腺相关性眼病的评估方法及激素治疗进展. 中国全科医学 2017;20(18):2294-2298
- 9 俞丹洋,刘凤权,曹芳,等. 胰岛素样生长因子 1 受体在甲状腺相关性眼病眼眶脂肪细胞增殖和分化中的作用. 第二军医大学学报 2016;37(12):1488-1494
- 10 沈玲,竺慧,李萧萧,等. 甲状腺相关眼病患者生存质量的影响因素研究. 中华眼科杂志 2017;53(8):575-582
- 11 王蕾,马建民. 甲状腺相关眼病发病机制的研究进展. 中华眼科杂志 2017;53(6):474-480
- 12 代佳灵,何为民,罗梦绮. 胰岛素样生长因子-1 对甲状腺相关眼病眼眶成纤维细胞的促生长作用. 中华实验眼科杂志 2017;35(9):805-810
- 13 何小寒,刘桂琴,蒋丽琼,等. 甲状腺相关眼病患者和正常人眼眶脂肪组织中脂肪特异性磷脂酶 A2 的表达. 眼科新进展 2016;36(9):841-843
- 14 王秋红,曾程程,牟旆,等. 香烟烟雾提取物及尼古丁诱导甲状腺相关眼病患者眼眶成纤维细胞氧化应激反应并上调 NF- κ B 表达. 第二军医大学学报 2016;37(10):1239-1244
- 15 张晓斌,李青春,操盛春. 血清脂联素、抵抗素、瘦素及炎症因子在甲状腺相关眼病患者中的表达和意义. 广东医学 2017;38(11):1728-1730
- 16 赵勇. 甲状腺相关眼病患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 及微小 RNA-146a 的表达. 国际眼科杂志 2017;17(3):580-582