

糖尿病视网膜病变与血清 VEGF 含量的相关性

康前雁¹, 杨玉¹, 王玉琴¹, 谢安明¹, 秦莉¹, 李小珩², 朱香芹¹

(1. 西安交通大学第一医院眼科, 陕西西安 710061; 2. 陕西省博爱医院眼科, 陕西西安 710061)

摘要:目的 探讨糖尿病(DM)视网膜病变(DR)程度与血清血管内皮生长因子(VEGF)含量之间的关系。方法 86例糖尿病患者按是否伴有DR及DR的严重程度分3组:糖尿病不伴DR(NDR)组,糖尿病伴单纯型DR(NPDR)组,糖尿病伴增殖型DR(PDR)组。采用定量双抗体夹心ELISA法检测血清VEGF含量,记录糖尿病病程。结果 3组糖尿病患者血清VEGF水平逐组升高,NDR组为(513.71 ± 168.92) ng · L⁻¹;NPDR组为(738.42 ± 337.42) ng · L⁻¹;PDR组为(954.81 ± 261.20) ng · L⁻¹,具有显著性差异(P < 0.05),且血清VEGF含量与糖尿病病程显著正相关(P < 0.0001)。结论 糖尿病视网膜病变程度与血清VEGF含量直接正相关,血清VEGF含量测定可作为判定DR病变程度的参考指标。

关键词:糖尿病;视网膜病变;血管内皮生长因子

中图分类号:R587.1 文献标识码:A 文章编号:1671-8259(2003)04-0392-02

The correlation between diabetic retinopathy and vascular endothelial growth factor levels in the serum of patients with diabetes mellitus

Kang Qianyan, Yang Yu, Wang Yuqin, Xie Anming, Qin Li, Li Xiaoheng, Zhu Xiangqin

(Department of Ophthalmology, First Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

ABSTRACT: Objective To explore the relationship between diabetic retinopathy (DR) and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in the serum of patients with diabetes mellitus (DM). Methods Eighty-six patients with DM were divided into three groups: DM without DR (NDR), non proliferative DR (NPDR) and proliferative DR (PDR). VEGF levels in the serum were detected by using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for quantitative analysis. Results The serum VEGF levels of the three groups increased one by one as follows. NDR: (513.71 ± 168.92) ng · L⁻¹, NPDR: (738.42 ± 337.42) ng · L⁻¹, PDR (954.81 ± 261.20) ng · mL⁻¹. There was a significant difference (P < 0.05) and a significant positive correlation between the levels of VEGF in serum and the course of DM (P < 0.0001). Conclusion There is a direct correlation between DR and VEGF level in the serum of patients with diabetes mellitus, and the VEGF level in serum can be used as an important index of reference to determine the seriousness of diabetic retinopathy.

KEY WORDS: diabetes mellitus (DM); diabetic retinopathy (DR); vascular endothelial growth factor (VEGF)

增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)是糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)的晚期阶段,已成为糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者致盲的首位原因¹。新生血管形成是PDR的主要标志。引起DR血管病变的原因很多,其中20世纪80年代以来已证实,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)参与DR病理变化并在视网膜新生血管的发生发展中具有重要作用。本研究测定了糖尿病患者血清VEGF含量并与糖尿病视网膜病变的程度、糖尿病病程、空腹血糖(FBS)、餐后2h血糖(P₂BS)等进行比较,以期

发现糖尿病患者血清VEGF含量变化和糖尿病视网膜病变程度的关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象 选自2000年3月至2002年1月在本院眼科和内分泌科住院的糖尿病患者。糖尿病的诊断依据1999年WHO所公布的诊断标准进行,糖尿病视网膜病变的诊断及分期依据1984年第一届全国眼底病学术会议制定的标准进行。患者散瞳后行眼底镜检查并行眼底荧光血管造影检查,由同一眼科医师作出诊断并分期。选取病例86人,按糖尿病是否伴有DR,及DR的严重程度分3组。第一组:糖尿病不伴DR(NDR)组30例,男17例,女13例,平均年

龄 58 岁; 第二组: 糖尿病伴单纯型 DR (NPDR) 组 30 例, 男 14 例, 女 16 例, 平均年龄 62 岁; 第三组: 糖尿病伴增殖型 DR (PDR) 组 26 例, 男 14 例, 女 12 例, 平均年龄 68 岁。健康对照组为健康志愿者 30 例, 男 18 例, 女 12 例, 平均年龄 50 岁。所有患者及健康对照均为非吸烟者, 至少 6 个月代谢稳定, 临床无感染和其他与糖尿病有关疾病的证据, 在进入研究前至少 4 周内未使用过抗生素类药物。无贫血、肝脏疾病、明显的肾脏疾病, 无糖尿病大血管病变的证据 (即静息心电图的异常、心绞痛史、间歇性跛行、心或脑梗塞)。

1.2 检测方法 所有研究对象均在清晨空腹条件下, 上臂肘前静脉取血 3 mL, 用 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ EDTA 抗凝; 立即离心 ($4 \times 3500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$) 15 min, 取血清, 置于塑料试管中, 封存于 -20°C , 备用。同时收集空腹血糖 (FBS)、餐后 2 h 血糖 (P_2BS)、病程作为研究指标。血清 VEGF 含量测定, 利用人 VEGF ELISA 试剂盒 (晶美生物工程有限公司提供) 采用双抗体夹心 ELISA 法检测。BS 取末梢指血检测。

1.3 统计学分析 所得资料以均数 \pm 标准差表示, 在 SPSS 10.0 软件上进行分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料采用 t 检验, 单因素方差分析, Student-Newman-Keuls 分析, Pearson 相关分析。以 $\alpha = 0.05$ 为显著性水平, 双侧检验。

2 结 果

2.1 三组糖尿病患者检测结果 见表 1。

表 1 三组糖尿病患者血清 VEGF、FBS、 P_2BS 检测结果及病程
Table 1 Results of the serum VEGF, FBS, P_2BS , and the course of disease in three groups of diabetics

Parameters	Group 1	Group 2	Group 3
VEGF/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	513.71 \pm 168.92	738.42 \pm 337.42	954.81 \pm 261.20
FBS/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	10.27 \pm 3.09	8.90 \pm 2.65	11.66 \pm 4.34
P_2BS / $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	18.60 \pm 4.27	18.34 \pm 5.18	20.23 \pm 6.87
Course/year	4.35 \pm 4.24	7.47 \pm 5.41	9.63 \pm 4.57

经单因素方差分析 3 组间糖尿病患者 P_2BS ($F = 0.837$, $P = 0.241$), 差异无显著性意义。单因素方差分析 3 组间 FBS 差异具有显著性意义 ($F = 3.795$, $P < 0.05$)。用 SNK 法进一步进行组间的两两比较, 第 3 组与第 1、2 组间差异具有显著性 ($P < 0.05$), 第 1、2 组间差异无显著性。因病程不符合正态分布, 将其转化后行单因素方差分析组间差异具有显著性意义 ($F = 11.030$, $P < 0.05$), 用 SNK 法进一步进行组间的两两比较, 第 1 组与第 2、3 组间差异具有显著性 ($P < 0.05$), 但第 2、3 组间差异无显著性。血清

VEGF 含量健康对照组为 $298.00 \pm 87.32 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, 单因素方差分析, 健康对照组及 3 组间糖尿病患者 VEGF 水平差异具有显著性 ($F = 43.973$, $P < 0.0001$), 进一步在组间进行 SNK 分析, 各组 VEGF 水平呈升高趋势, 且具有显著性 ($P < 0.05$)。

2.2 血清 VEGF 含量与各指标的相关性 见表 2。

表 2 血清 VEGF 含量与 FBS、 P_2BS 及病程相关性分析

Table 2 Correlative analysis of VEGF concentration with FBS, P_2BS in the serum and the course of disease

	FBS	P_2BS	Course
Pearson Correlation	0.121	-0.057	0.477
P	0.366	0.673	<0.001

血清 VEGF 含量与病程显示正相关性, 差异非常显著 ($P < 0.001$)。

3 讨 论

VEGF 是新近确定的一种特异性刺激血管内皮细胞增殖及新生血管形成的生长因子。1989 年由 Ferrara² 等从牛脑垂体滤泡星状细胞体外培养液中分离提纯。由于其对血管内皮细胞具有强有力的促分裂作用, 被认为是一种血管内皮细胞特异性分裂原。在眼部正常情况下, 视网膜的周细胞, 视网膜色素上皮细胞和内皮细胞均可产生低水平 VEGF。免疫组织化学方法³ 证实: 在不伴有眼内新生血管的糖尿病患者眼内, 视网膜和视神经的节细胞, 视网膜色素上皮细胞及一些视网膜血管内皮细胞中有 VEGF 的表达。它的表达受局部氧浓度的调节, 缺氧可上调其基因表达⁴。DR 基本病理过程是视网膜微血管异常。早期病理改变为毛细血管内皮细胞的基底膜增厚, 周细胞丧失, 微血管瘤形成, 血-视网膜屏障破坏, 毛细血管闭塞。晚期由于广泛的视网膜缺血、缺氧, 引起视网膜水肿, 新生血管形成和纤维增生。临床研究中, PDR 患者 VEGF 在玻璃体和房水中含量升高。人眼标本的组织学检查表明糖尿病患者视网膜 VEGF 水平升高。PDR 患者视网膜前膜中胶质细胞, 血管内皮细胞, 视网膜色素上皮细胞的 VEGF 免疫组化染色呈强阳性, 而非缺血性 PDR 前膜中未见 VEGF 染色⁵⁻⁸。VEGF 产生后主要通过旁分泌及自分泌途径作用于血管内皮细胞。推测 VEGF 一方面促使视网膜微血管内皮细胞增殖及移行, 另一方面使微血管内皮细胞通透性增强, 大分子物质如纤维蛋白原等进入细胞外基质中形成蛋白凝胶, 允许和支持新生血管和基质细胞的内向生长, 导致视网膜新生血管的形成。由此可见 VEGF 在 DR 特别是 PDR 发生发展中起重要作用。

(下转第 402 页)

3 讨论

分析结果显示,尽管绝大多数妇女有过产前检查的经历,多数妇女第一次产前检查时间滞后,多在怀孕3个月后开始检查。大部分妇女能认识到产前检查的必要性⁶。项目地区的产前检查率、住院分娩率逐年在提高。住院分娩率已由1999年的28.2%⁷提高到2001年的48.5%。这也显示了本项目所采取“母亲安全”的综合策略的实施取得的成效。在住院分娩中,乡卫生院承担着相当数量的任务,故加强乡级医生保健知识水平相当重要和必要的。值得注意的是,仍有近乎一半的妇女在家分娩是通过村接生员接生的,还有未经培训的家人、亲属和邻居。因此,为保证产妇安全分娩,必须加强乡卫生院的产科建设,改善服务,以减少在家分娩的人数。从未住院分娩的原因来看,费用和路途是两个主要原因。所以,为了我国妇女儿童平安,还需要与其它部门的合作,改善人民的生活水平,进一步深入开展以妇女卫生、孕产期保健和儿童合理喂养等为主题的妇幼保健以及妇幼卫生宣传教育的综合项目。

(上接第393页)

我们的研究结果显示,PDR组血清VEGF含量均高于NPDR组、NDR组和健康对照组,且组间差异具有显著性意义,即糖尿病视网膜病变程度越重,增殖性改变越明显,则血清VEGF含量越高。我们的研究结果还显示,血清VEGF含量与糖尿病病程具有显著正相关性。糖尿病病程越长,血清VEGF含量越高。与已有报道的糖尿病病程超过10年者,DR的发病率可达50%相一致。血清VEGF含量测定方法简便、可靠。鉴于此,我们特提出血清VEGF含量测定可作为判定DR病变程度的参考指标。

参考文献:

- [1] Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence and incidence of diabetes mellitus in United States, 1980 - 1987 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1990, 39(45): 809 - 812.
- [2] Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1989, 161(2): 851 -

参考文献:

- [1] 颜虹, 郑全庆, Ray Yip, 等. 西部40个贫困县基层卫生与妇幼保健基础调查概要 [J]. 西安医科大学学报, 2000, 21(4): 360 - 362.
- [2] 党少农, 颜虹, 王学良, 等. 五岁以下儿童营养状况横断面调查时的群体评价 [J]. 国外医学妇幼保健分册, 2001, 12(1): 22 - 25.
- [3] 党少农, 颜虹, 王学良, 等. 西藏地区3岁以下儿童营养状况分析 [J]. 中国公共卫生杂志, 2002, 18(7): 824 - 827.
- [4] 刘润幸. Spss 10.0 for windows. 的医学统计方法与应用 [M]. 广州: 广东人民出版社, 2000. 74 - 102.
- [5] 乐杰. 妇科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社出版, 1996. 55 - 65.
- [6] 曾令霞, 颜虹, 郭雄, 等. 中国西部40县农村3岁以下儿童营养状况及影响因素分析 [J]. 西安交通大学学报医学版, 2002, 23(6): 600 - 604.
- [7] 康轶君, 颜虹, 党少农, 等. 新疆四县农村3岁以下儿童营养状况分析 [J]. 西安交通大学学报医学版, 2003, 24(1): 73 - 75.

(编辑 韩维栋)

858.

- [3] Amin RH, Frank RN, Kennedy A, et al. Vascular endothelial growth factor is present in glial cells of the retina and optic nerve of human subjects with nonproliferative diabetic retinopathy [J]. Invest Ophthalmol Vis sci, 1997, 38(1): 36 - 47.
- [4] Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, et al. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells [J]. Arch Ophthalmol, 1995, 113(12): 1538 - 1544.
- [5] Aiello LP, Avery RL, Arvigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders [J]. New Engl J Med, 1994, 331(22): 1480 - 1487.
- [6] Pe'er J, Fovverg R, Itin A, et al. Up regulated expression of vascular endothelial growth factor in proliferative diabetic retinopathy [J]. Br J Ophthalmol, 1996, 80(3): 241 - 245.
- [7] Boulton M, Foreman D, Williams G, et al. VEGF localization in diabetic retinopathy [J]. Br J Ophthalmol, 1998, 82(5): 561 - 568.
- [8] 彭晓燕, 陈大年. 血管内皮生长因子和眼内新生血管 [J]. 中华眼底病杂志, 1999, 15(1): 62 - 64.

(编辑 韩维栋)

欢迎投稿