

# 糖尿病视网膜病变细胞因子及视网膜血流变化的意义

周纯,牛佳媛,蔡洁,张雪荣

作者单位:(321000)中国浙江省金华市人民医院眼科  
作者简介:周纯,本科,副主任医师,研究方向:眼底病、屈光不正。  
通讯作者:周纯. zceye@sohu.com  
收稿日期:2015-01-28 修回日期:2015-05-21

## Study on the change of cytokines and retinal blood flow index for patients with diabetic retinopathy

Chun Zhou, Jia - Yuan Niu, Jie Cai, Xue - Rong Zhang

Department of Ophthalmology, Jinhua People's Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

**Correspondence to:** Chun Zhou. Department of Ophthalmology, Jinhua People's Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. zceye@sohu.com

Received:2015-01-28 Accepted:2015-05-21

### Abstract

• **AIM:** To investigate the relevance of serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), cytokines and retinal blood flow index to patients with diabetic retinopathy (DR).

• **METHODS:** In this study, 174 cases of patients with diabetic were divided into three groups according to the retinal lesions, no DR group (NDR, 41 cases), background DR (NPDR, 68 cases) and proliferative DR group (PDR, 65 cases), and 30 healthy volunteers were included as control group. The serum levels of VEGF, TNF- $\alpha$ , sICAM-1, sVCAM-1, bFGF of all the subjects were detected and compared, and the hemodynamic parameters of the central retinal artery were measured by doppler ultrasonography.

• **RESULTS:** The serum levels of VEGF, TNF- $\alpha$ , sICAM-1, sVCAM-1, bFGF of patients with diabetic were all higher than control group, and these index of PDR were higher than NDR and NPDR, while these index of NPDR were higher than NDR ( $P < 0.05$ ). The  $V_{max}$ ,  $V_{min}$ ,  $V_{mean}$  and PI of patients with diabetic were all lower than control group, RI was higher than control group; and the  $V_{max}$ ,  $V_{min}$ ,  $V_{mean}$  and PI of PDR were lower than NDR and NPDR, RI was higher than NDR and NPDR; while the  $V_{max}$ ,  $V_{min}$ ,  $V_{mean}$  and PI of NPDR were lower than NDR, RI was higher than NDR ( $P < 0.05$ ).

• **CONCLUSION:** The changes of serum levels of VEGF, TNF- $\alpha$ , sICAM-1, sVCAM-1, bFGF and hemodynamics of CRA are closely related to the occurrence and development of DR, and these indexes have a good

reference significance in the diagnosis and treatment of DR.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; vascular endothelial growth factor; cytokines; hemodynamics

**Citation:** Zhou C, Niu JY, Cai J, *et al.* Study on the change of cytokines and retinal blood flow index for patients with diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2015;15(6):1030-1032

### 摘要

**目的:**探讨 VEGF、细胞因子及视网膜血流状态与糖尿病视网膜病变(DR)的相关性。

**方法:**将 174 例糖尿病患者根据视网膜病变情况分为无 DR 组(NDR,41 例)、背景 DR(NPDR,68 例)及增殖期 DR 组(PDR,65 例)三组,纳入健康志愿者 30 例作为对照组。对所有受试者血清 VEGF、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、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)及碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)水平进行测定,并对其进行眼部彩色多普勒超声检查,测量视网膜中央动脉的各项血流动力学参数。

**结果:**糖尿病患者血清 VEGF, TNF- $\alpha$ , sICAM-1, sVCAM-1, bFGF 水平显著高于对照组;PDR 血清 VEGF, TNF- $\alpha$ , sICAM-1, sVCAM-1, bFGF 水平显著高于 NDR 和 NPDR 组, NPDR 组血清 VEGF, TNF- $\alpha$ , sICAM-1, sVCAM-1, bFGF 水平又显著高于 NDR ( $P < 0.05$ )。糖尿病患者  $V_{max}$ ,  $V_{min}$ ,  $V_{mean}$  和 PI 显著低于对照组, RI 显著高于对照组;PDR 组  $V_{max}$ ,  $V_{min}$ ,  $V_{mean}$  和 PI 显著低于 NDR 和 NPDR 组, RI 显著高于 NDR 和 NPDR 组;NPDR 组  $V_{max}$ ,  $V_{min}$ ,  $V_{mean}$  和 PI 又显著低于 NDR, RI 则显著低于 NDR 和 NPDR 组 ( $P < 0.05$ )。

**结论:**VEGF, TNF- $\alpha$ , sICAM-1, sVCAM-1, bFGF 以及 CRA 血流动力学改变与 DR 的发生发展密切相关,在 DR 诊断和治疗中具有参考意义。

**关键词:**糖尿病视网膜病变;血管内皮细胞生长因子;细胞因子;血流动力学

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.6.25

**引用:**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

### 0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病最常见的微血管并发症之一,DR 发病率随着糖尿病病程的增加而升高,在发达国家 DR 已经超过白内障和青光眼成为最主要的致盲新眼病,在我国已经诊断为糖尿病的人群中 DR 的患病率也高达 50%<sup>[1]</sup>。因此 DR 已经成为影响糖尿病患者生活质量的重要因素,DR 的早期诊断和防治是目前医学界关注的重点热点问题。DR 的发生发

表1 糖尿病患者与健康人群间血清 VEGF 及细胞因子水平比较

组别	n	VEGF(μg/L)	TNF-α(μg/L)	sICAM-1(ng/L)	sVCAM-1(μg/L)	bFGF(ng/L)	$\bar{x} \pm s$
糖尿病组	174	281.36±42.65 <sup>a</sup>	14.21±4.96 <sup>a</sup>	421.69±65.97 <sup>a</sup>	1244.52±168.72 <sup>a</sup>	58.91±24.63 <sup>a</sup>	
对照组	30	153.61±12.31	6.32±1.79	206.65±61.35	591.36±52.03	35.62±9.70	
t		5.643	6.315	6.432	8.098	4.129	
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	

<sup>a</sup>P<0.05 vs 对照组。

表2 糖尿病患者间血清 VEGF 及细胞因子水平比较

组别	n	VEGF(μg/L)	TNF-α(μg/L)	sICAM-1(ng/L)	sVCAM-1(μg/L)	bFGF(ng/L)	$\bar{x} \pm s$
NDR	41	168.97±26.97	6.55±2.06	252.35±31.65	625.76±54.62	38.97±11.63	
NPDR	68	252.31±42.67	12.16±2.76	401.65±45.97	1265.97±65.79	55.49±13.75	
PDR	65	373.99±53.76	20.75±3.58	536.49±52.62	1574.08±125.45	73.25±19.86	
F		19.364	17.215	20.365	16.445	17.263	
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	

展与生长因子过度表达、血管内皮细胞损伤及凝血机制异常、炎症反应等多种机制有关<sup>[2-4]</sup>,本文检测了 DR 患者血清 VEGF 及其他相关细胞因子 TNF-α, sICAM-1, sVCAM-1, bFGF 水平,同时还对其视网膜血流进行了检测,旨在探讨这些指标与 DR 的相关性。

### 1 对象和方法

**1.1 对象** 收集 2013-10/2014-09 期间在我院就诊的 2 型糖尿病患者 174 例,所有患者均根据眼底荧光血管造影检查,排除高血压、心脏病患者或肝肾功能异常者,根据检查结果分为无 DR 组(NDR, 41 例)、背景 DR(NPDR, 68 例)及增殖期 DR 组(PDR, 65 例)。其中 NDR 组,男 23 例,女 18 例;平均年龄 56.33±11.03 岁;糖尿病病程 7.12±3.06a;BMI 24.13±2.26kg/m<sup>2</sup>。NPDR 组,男 35 例,女 33 例;平均年龄 54.97±11.42 岁;糖尿病病程 7.45±3.17a;BMI 24.22±2.31kg/m<sup>2</sup>。PDR 组,男 34 例,女 31 例;平均年龄 53.26±11.31 岁;糖尿病病程 7.51±3.22a;BMI 24.54±2.20kg/m<sup>2</sup>。三组间性别、年龄、糖尿病病程及 BMI 等基线资料无显著差异。纳入健康志愿者 30 例,男 16 例,女 14 例;平均年龄 53.61±11.28 岁;BMI 24.01±2.22kg/m<sup>2</sup>。与糖尿病组相比,性别构成、年龄及 BMI 等基线资料亦无显著差异,具有可比性。

糖尿病诊断标准,空腹血糖在 7.0mmol/L 以上,或餐后 2h 血糖在 11.1mmol/L 以上。DR 诊断依据全国眼底病学组制定的糖尿病视网膜病变诊断标准,根据眼底检查和眼底荧光血管造影确诊,分期标准<sup>[1]</sup>: 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,眼底见增生膜和新生血管形成; VI 期,眼底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,VI ~ IV 期为增生期。

**1.2 方法** 所有受试者均取空腹静脉血 5mL,3000rpm 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、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、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)及碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)水平进行测定,比较组间差异。同时对所有受试者进行眼部彩色多普勒超声检查,设置探头频率为

10 ~ 13MHz,要求受试者平卧轻闭双眼,将探头置于眼睑上进行水平扫描,用沿视神经的纵断面在距球壁 1.0cm 处清晰显示视网膜中央动脉(CRA)血流柱,测量 CRA 收缩期峰值血流速度(V<sub>max</sub>)、舒张期末期最低血流速度(V<sub>min</sub>)、平均血流速度(V<sub>mean</sub>)、阻力指数(RI)、搏动指数(PI),比较组间差异。所有检查均由同一名超声医生完成。

统计学分析:采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用 F 检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验,P<0.05 为组间差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 糖尿病患者与健康人群间血清 VEGF 及细胞因子水平比较** 检测结果显示糖尿病患者血清 VEGF, TNF-α, sICAM-1, sVCAM-1, bFGF 水平显著高于对照组(P<0.05,表 1)。

**2.2 糖尿病患者间血清 VEGF 及细胞因子水平比较** F 检验结果表明三组糖尿病患者间血清 VEGF, TNF-α, sICAM-1, sVCAM-1, bFGF 水平存在显著差异,其中以 PDR 组为最高,NDR 组为最低(P<0.05,表 2)。

**2.3 糖尿病患者与健康人群间视网膜中央动脉血流动力学指标比较** 研究结果显示糖尿病患者 V<sub>max</sub>, V<sub>min</sub>, V<sub>mean</sub> 和 PI 显著低于对照组,RI 显著高于对照组(P<0.05,表 3)。

**2.4 糖尿病患者间视网膜中央动脉血流动力学指标比较** F 检验结果表明三组糖尿病患者间 V<sub>max</sub>, V<sub>min</sub>, V<sub>mean</sub>, PI 和 RI 存在显著差异,其中 PDR 组 V<sub>max</sub>, V<sub>min</sub>, V<sub>mean</sub>, PI 最低,RI 最高;而 NDR 组 V<sub>max</sub>, V<sub>min</sub>, V<sub>mean</sub> 和 PI 最高,RI 最低,(P<0.05,表 4)。

### 3 讨论

糖尿病视网膜病变是视网膜在长期缺血状态下诱导视网膜新生血管形成的病变,视网膜新生血管形成是其主要病理特征<sup>[5]</sup>。早期的视网膜病变(I ~ III 期)通过综合治疗是可以逆转的,但目前临床上对增殖期视网膜病变尚无有效的治疗方法,因此防治 DR 唯一有效的手段是早期诊断和早期治疗。DR 的发生发展与生长因子过度表达

表3 糖尿病患者与健康人群间视网膜中央动脉血流动力学指标比较

组别	n	Vmax (cm/s)	Vmin (cm/s)	Vmean (cm/s)	RI	PI
糖尿病组	174	5.74±4.61	2.97±1.15	4.40±1.65	0.68±0.16	0.71±0.22
对照组	30	13.65±1.98 <sup>a</sup>	5.68±1.62 <sup>a</sup>	9.67±1.85 <sup>a</sup>	0.36±0.09	1.36±0.41
t		8.712	3.032	5.241	3.498	3.817
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

<sup>a</sup>P<0.05 vs 对照组。

表4 糖尿病患者间视网膜中央动脉血流动力学指标比较

组别	n	Vmax (cm/s)	Vmin (cm/s)	Vmean (cm/s)	RI	PI
NDR	41	8.21±1.65	3.85±0.95	6.89±1.12	0.46±0.09	1.03±0.16
NPDR	68	5.23±2.02	2.92±0.87	4.25±1.35	0.67±0.11	0.78±0.11
PDR	65	4.54±2.13	2.38±0.86	2.85±1.41	0.81±0.18	0.41±0.13
F		17.241	13.454	19.541	15.241	16.365
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

密切相关,在病理状态下促进血管生成因子与抑制血管生成因子失衡,VEGF, TNF- $\alpha$ , bFGF 等特异性刺激血管内皮细胞增殖及新生血管形成的因子功能增强、分泌增多,导致新生血管生成,另外还能刺激视网膜多种细胞成分增生,引发视网膜通透性增加,引起血浆蛋白、纤维蛋白原外渗,这些外渗物在细胞外基质中形成纤维蛋白凝胶,又支持着新生血管和基质细胞的内向生长,最终 DR 患者因视网膜牵拉脱离而失明<sup>[6,7]</sup>。血管新生、细胞基质生长等过程中又会引起炎症反应,导致白细胞到视网膜微血管的黏附和聚集,炎症反应还会导致视网膜微循环障碍,引发视网膜组织缺血性损伤<sup>[8]</sup>。ICAM-1 由活性内皮细胞分泌,通过与其受体的特异性结合,使白细胞、炎症细胞和肿瘤细胞等与内皮细胞间的黏附作用增强,促进内皮细胞活化,增加内皮细胞的通透性,VCAM-1 则可在 IL-1, TNF- $\alpha$  等细胞因子作用后表达,参与淋巴细胞、单核细胞、嗜碱和嗜酸粒细胞穿出血管壁到达炎症部位的过程<sup>[9]</sup>。我们研究结果显示糖尿病患者血清 VEGF, TNF- $\alpha$ , sICAM-1, sVCAM-1, bFGF 水平显著高于健康人群,而 DR 患者血清 VEGF, TNF- $\alpha$ , sICAM-1, sVCAM-1, bFGF 水平随着病变的加重而上升。

糖尿病患者长期的高血糖状态,造成血液黏度增高、视网膜毛细血管闭塞,外加血管新生、炎症反应等影响引发眼部血流动力学改变,最终导致视网膜缺血缺氧损伤也是 DR 发生发展的重要发病基础<sup>[10-12]</sup>。视网膜中央动脉(CRA)是营养视网膜的终末血管和维持视觉的重要组织,通过对 CRA 血流动力学的检测可反映糖尿病视网膜血供的情况。我们研究发现糖尿病患者 Vmax, Vmin, Vmean 和 PI 显著低于对照组,RI 显著高于对照组(P<0.05)。而 DR 患者随着病情的加重,Vmax, Vmin, Vmean 和 PI 不断下降,RI 则上升(P<0.05)。

本研究结果证实 VEGF、TNF- $\alpha$ 、bFGF 等细胞生长因子及 sICAM-1, sVCAM-1 等细胞黏附因子、视网膜微循环障碍等因素均参与了 DR 的病情进展过程。VEGF, TNF- $\alpha$ , sICAM-1, sVCAM-1, bFGF 以及 CRA 血流动力学改变与 DR 的发生发展密切相关,在 DR 诊断和治疗中具有参考意义。

参考文献

- 1 杨少远, 郑秀云. 糖尿病眼病. 第1版. 山东: 山东大学出版社 2006; 4-6
- 2 Ha WJ, Yan H. The role of inflammation in diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol* 2005;5(4):745-749
- 3 Yamashita H, Yamamoto T. Roles of cytokines and growth factors in diabetic retinopathy. *Nippon Rinsho* 2005;63(6):202-206
- 4 刘秀翠. 血清中 VEGF、TNF- $\alpha$  和 CRP 水平与 2 型糖尿病视网膜病变关系的临床研究. *基层医学论坛* 2010;14(7):588-560
- 5 易茜璐. 糖尿病视网膜病变的发病机制. *复旦学报(医学版)* 2010;37(5):604-607
- 6 孔宇, 袁军, 陈鹏. 血清 VEGF 和 TNF- $\alpha$  水平与糖尿病视网膜病变关系. *医药论坛杂志* 2007;28(18):32-33
- 7 单俊杰, 袁志兰, 曹国平. 血清中 VEGF 和 bFGF 水平与糖尿病视网膜病变关系的临床研究. *国际眼科杂志* 2011;11(12):2097-2099
- 8 Cavusoglu AC, Bilgili S, Alaluf A, et al. Vascular endothelial growth factor level in the serum of diabetic patients with retinopathy. *Ann Ophthalmol Skokie* 2007;39(3):205-208
- 9 刘国丽, 郑晓. 2 型糖尿病视网膜病变患者血清 sICAM-1, sVCAM-1 的变化及临床意义. *中国社区医师* 2012;14(303):259-260
- 10 辛月颖, 袁凤山, 旷劲松. 糖尿病视网膜血流动力学及相关因素分析. *中国现代药物应用* 2013;7(21):24-26
- 11 金光明, 朴莲善, 田莲姬. NADPH 氧化酶 p22phox 亚基基因多态性与糖尿病视网膜病变患者视网膜中央动脉血流动力学变化的关系. *中国现代医学杂志* 2014;24(25):26-29
- 12 鲁平, 鲁豫, 袁建军, 等. 彩色多普勒超声观察糖尿病视网膜病变血流动力学变化. *中国超声医学杂志* 2004;20(9):656-658