

Leber 先天性黑矇患者五种血清离子的异常变化

吴志中, 闫博婧, 吴秋菊, 崇伟华, 李根林

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81271046)

作者单位: (100730) 中国北京市, 首都医科大学附属北京同仁医院眼科 北京同仁眼科中心 北京市眼科学与视觉科学重点实验室

作者简介: 吴志中, 男, 首都医科大学在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病防治。

通讯作者: 李根林, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 眼底病防治研究. ligenglin@263.net

收稿日期: 2016-09-27 修回日期: 2017-02-08

Abnormalities of the five serum ions in patients with Leber congenital amaurosis

Zhi-Zhong Wu, Bo-Jing Yan, Qiu-Ju Wu, Wei-Hua Chong, Gen-Lin Li

Foundation item: National Natural Science Foundation (No. 81271046)

Department of Ophthalmology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Tongren Eye Center, Beijing Ophthalmology & Visual Sciences Key Lab, Beijing 100730, China

Correspondence to: Gen-Lin Li. Department of Ophthalmology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Tongren Eye Center, Beijing Ophthalmology & Visual Sciences Key Lab, Beijing 100730, China. ligenglin@263.net

Received: 2016-09-27 Accepted: 2017-02-08

Abstract

• AIM: To study the concentration changes of the serum magnesium, calcium, potassium, sodium and chloride ions of the patients of Leber congenital amaurosis (LCA).

• METHODS: Based on the retrospective study and the simple size in the statistics, 50 cases of LCA patients and 99 cases of normal people were tested the serum ions by professionals in hospital according to the single blind study. Data were analyzed statistically between LCA and normal groups.

• RESULTS: In the clinical serum ions test of LCA group, the concentration of calcium and potassium were 2.338 ± 0.090 mmol/L and 4.164 ± 0.356 mmol/L respectively, which were significantly higher than those of the normal group (all $P < 0.05$), but the concentration of magnesium was 0.835 ± 0.059 mmol/L, which was significantly lower than the normal group ($P < 0.05$). There were no significant differences in remainder two serum ions concentration of LCA groups, comparing with the normal group (all $P > 0.05$).

• CONCLUSION: In the patients with LCA, abnormal concentration changes of magnesium, calcium and potassium will be needed to concern of the

ophthalmologist, which is probably related with the occurrence of LCA.

• KEYWORDS: Leber congenital amaurosis; serum concentration; potassium; calcium; magnesium; sodium; chloride

Citation: Wu ZZ, Yan BJ, Wu QJ, et al. Abnormalities of the five serum ions in patients with Leber congenital amaurosis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(3):467-469

摘要

目的: 分析 Leber 先天性黑矇 (Leber congenital amaurosis, LCA) 患者血清中镁、钙、钾、钠及氯离子浓度的变化情况。方法: 采用回顾性序列病例研究方法, 纳入临床诊断的 LCA 患者 50 例, 正常对照组 99 例, 按盲法由专业技术人员完成血清离子浓度检查, 并分别行 LCA 组和正常对照组比较。

结果: 在 LCA 患者检测的血清离子浓度中, 钙离子浓度和钾离子浓度分别为 2.338 ± 0.090 mmol/L 和 4.164 ± 0.356 mmol/L, 分别与正常组相比均显著升高 (均 $P < 0.05$); 镁离子浓度为 0.835 ± 0.059 mmol/L, 与正常组相比显著下降 ($P < 0.05$); 其他两种离子血清浓度与正常组相比无统计学差异 (均 $P > 0.05$)。

结论: LCA 患者血清镁、钙和钾离子浓度异常变化应该引起眼科医师的关注, 其可能与 LCA 的发病有关。

关键词: Leber 先天性黑矇; 血清浓度; 钾离子; 钙离子; 镁离子; 钠离子; 氯离子

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2017.3.19

引用: 吴志中, 闫博婧, 吴秋菊, 等. Leber 先天性黑矇患者五种血清离子的异常变化. *国际眼科杂志* 2017;17(3):467-469

0 引言

Leber 先天性黑矇 (Leber congenital amaurosis, LCA) 是一种早发而且严重的遗传性视网膜变性疾病, 患病率为 $1/30\ 000 \sim 1/81\ 000$ ^[1], 其大约占遗传性视网膜变性疾病中的 5%, 是导致儿童先天性双眼盲的主要遗传性眼病之一 (占 10% ~ 20%), 具有明显的临床表现多样性和遗传异质性^[1-2]。目前, 对于 LCA 发病的具体机制尚不清楚, 多重影响因素可能与其发病有关^[2]。研究发现, 眼部血流^[3]和血清离子^[4]等可能参与 LCA 疾病的发生和发展。迄今为止, 鲜有相关文献报道。本研究收集了 2014-06/2016-05 于北京同仁医院眼科就诊的 50 例 LCA 患者的血清, 对其离子浓度进行了分析, 以期对 LCA 的临床治疗提供线索。

1 对象和方法

1.1 对象

1.1.1 一般资料 本研究回顾性收集了 2014-06/2016-05 于

北京同仁医院眼科诊治,经临床确诊为 LCA 的患者 50 例,其中男 26 例,女 24 例,平均年龄 30.16 ± 15.61 岁。同期收集经北京同仁医院体检中心体检后证明健康者 99 例作为正常对照组,其中男 50 例,女 49 例,平均年龄 46.01 ± 16.83 岁。

1.1.2 患者纳入标准 目前 LCA 尚无临床诊断的金标准,国内外文献报道多以权威文献报道作为诊断依据,本研究也照此执行。纳入标准^[5]:(1)患者婴幼儿期(多在出生后 6mo 内)出现双目失明或者视力明显下降;(2)瞳孔对光反射迟钝甚至消失;(3)眼球震颤;(4)视网膜电图(ERG)提示视网膜存在严重的视锥、视杆细胞功能障碍。符合以上表现者即可入选。排除标准:(1)原发性视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP);(2)视锥视杆细胞营养不良;(3)原发性视网膜色素变性合并 Stargardt 病;(4)继发性视网膜色素变性(包括病毒性、药物性、物理性等);(5)无脉络膜症患者。

1.2 方法 所有入选对象均于次日清晨空腹 8~12h 后,以坐位经肘静脉采血 3mL,分离血浆后保存。采用 UniCel Dx C 800 Synchron 全自动生化分析系统,由检验科专业人员测定,检测血清中钾、钠、钙、镁及氯离子的浓度。

统计学分析:采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学处理。本研究检测指标的所有定量数据均符合正态分布,采用均值±标准差表示,组间均数经 Levene 检验方差齐性。LCA 组与正常对照组的各离子浓度进行两独立样本 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LCA 患者的临床特征 纳入研究的 LCA 患者,多数发病年龄属早期婴幼儿发病,其多在出生后 6mo 被发现,但就诊时间距发病时间点长短不一,即患者病程差异很大。就诊时患者的眼底体征改变也表现各异。本研究收集的 50 例 LCA 患者中,部分眼底可呈椒盐样(图 1)或者骨细胞样色素沉着,广泛的视网膜色素上皮和脉络膜萎缩,周边或者赤道部可见不规则多发的黄白色点状渗出灶;但也有部分患者眼底表现较轻。OCT 显示,大部分患者视网膜神经上皮萎缩,无正常层次,椭圆体区消失,RPE 层萎缩不连续(图 2);ERG 显示锥杆细胞同时受损,晚期各种波形呈熄灭型(图 3)。

2.2 LCA 患者五种血清离子浓度情况 两组患者钙、钾、镁、钠和氯五种离子血清浓度均符合正态分布。两组间相同血清离子浓度进行比较后发现,与正常组比较,LCA 患者组血清钙、钾两种血清离子浓度显著增高,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);LCA 患者组血清钠、镁和氯三种血清离子浓度低于正常组,其中镁离子明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),其他两种血清离子虽然低于正常组,差异无统计学意义(均为 $P > 0.05$,表 1)。

3 讨论

LCA 作为一种少见的遗传性眼底病,其一般是呈常染色体隐性遗传,也有常染色体显性遗传的报道^[2-3]。研究发现^[4],LCA 患者血清中锌离子水平较正常人低,差异有统计学意义,提示可能与 LCA 发病有关。本研究也发现,LCA 患者血清中多种离子浓度出现与正常组相比存在异常变化,其与其它文献报道的结果相似^[6]。

3.1 血清镁离子浓度变化对 Leber 先天性黑矇的可能影响 镁离子是维持视网膜组织和细胞结构和功能的重要离子,其参与视网膜组织的蛋白合成和突触传导^[7]。研究发现,镁缺乏时,视网膜的光感受器细胞核会出现核固



图 1 双眼彩色眼底像 A:右眼彩色眼底像示视网膜组织广泛变性,呈椒盐样;B:左眼彩色眼底像示视网膜组织同样广泛变性,呈椒盐样。

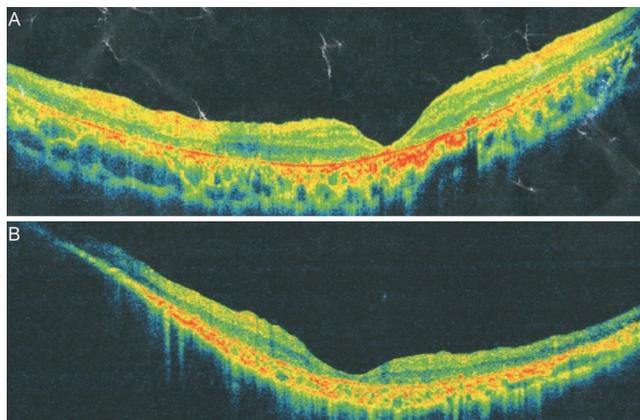


图 2 双眼 OCT 图像 A:OCT 显示右眼视网膜神经上皮萎缩,椭圆体区消失,RPE 层萎缩不连续;B:OCT 显示左眼视网膜神经上皮萎缩,椭圆体区消失,RPE 层萎缩不连续。

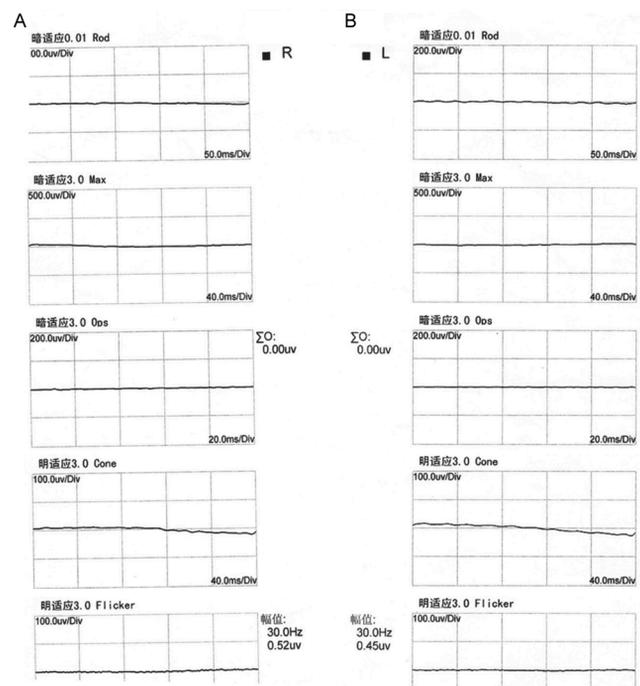


图 3 双眼 ERG 图片 A:ERG 示右眼细胞同时受损,晚期各种波形呈熄灭型;B:ERG 示左眼细胞同时受损,晚期各种波形呈熄灭型。

缩现象,并且大鼠的血清和视网膜组织镁离子与正常组相比明显下降,钙离子浓度明显增加^[8]。本研究中 LCA 患者的血清镁离子较正常组明显降低,差异有统计学意义。LCA 患者 OCT 检查发现的神经上皮萎缩,椭圆体区消失和 RPE 萎缩不连续等,均提示其视网膜色素上皮细胞和感光细胞出现的凋亡萎缩,这种病变过程中的镁离子异常值得关注。

表1 LCA 组患者和正常组五种血清离子浓度比较

 $(\bar{x} \pm s, \text{mmol/L})$

组别	例数	钙离子	钾离子	镁离子	钠离子	氯离子
正常对照组	99	2.255±0.092	3.897±0.310	0.874±0.076	138.531±2.778	104.237±3.376
LCA 组	50	2.338±0.090	4.164±0.356	0.835±0.059	138.134±2.610	103.460±3.051
<i>t</i>		-5.273	-4.716	3.210	0.841	1.370
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	0.402	0.173

镁离子具有直接扩血管作用,通过与 NO 协同作用,改善血管内皮细胞功能,抑制内皮素-1 的血管收缩作用,从而改善视网膜组织的血液供应,改善视野缺损状况^[7,9]。视网膜变性患者常常伴有夜盲和视野缺损,并且其视网膜血管变细^[5],这也提示镁离子的降低可能与 LCA 在内的视网膜变性疾病的发展有关。

3.2 Leber 先天性黑矇的发生发展过程中血清钾离子浓度变化特点 在人体内,钾离子是维持细胞内液渗透压的主要离子,其参与多种新陈代谢过程,与糖原和蛋白质合成有密切关系。视网膜组织细胞凋亡是 LCA 等视网膜变性疾病的基本病理过程。目前,关于细胞内外钾离子浓度与细胞凋亡的影响机制还不是很清楚,有研究发现,细胞内外钾离子稳态异常是细胞凋亡的必备条件^[10],细胞内钾离子浓度降低可以促进细胞凋亡,细胞外钾离子浓度增高可以阻止细胞的凋亡^[11-12]。但是当细胞外钾离子浓度明显增高时,上调 Caspase-3 表达,从而诱导细胞凋亡^[13]。本研究发现,LCA 患者血清钾离子浓度高于正常组,差异有统计学意义,但是仍在正常范围内,故推测细胞凋亡过程中细胞内钾离子外流可能会增加血清钾离子浓度,细胞钾外流是细胞凋亡的必备条件之一^[10]。血清钾离子增高对细胞凋亡过程的影响可能与 LCA 疾病发展过程有关。

3.3 血清钙离子浓度变化在 Leber 先天性黑矇发生和发展进程中的作用 钙离子是细胞内重要的第二信使,当细胞内游离钙离子浓度升高时,游离钙离子可激活凋亡活化因子,通过线粒体钙超载和钙依赖酶作用两种方式参与细胞凋亡的调控。本课题组前期研究发现原发性色素性视网膜炎等遗传性视网膜变性眼底病的眼部各项血流参数较正常人明显下降^[14],LCA 患者随着病情的发展视网膜和脉络膜血管也会变细和萎缩,该病患者眼部血流较正常人可能也会下降,伴随着组织细胞缺血缺氧。组织缺氧时,随着细胞外液钙离子浓度的增加,会加速细胞的钙内流,细胞内游离钙离子增加会加速其凋亡^[15]。视网膜组织缺血缺氧会导致该组织细胞内钙超载,造成视网膜色素上皮细胞和感光细胞的凋亡,加重 LCA 患者病情的发展^[16]。

本研究发现,LCA 患者血清钙离子浓度明显高于正常组,差异有统计学意义。高浓度的血清钙离子可能加速 LCA 的发展,应密切关注其变化。这也可能提示,通过钙通道拮抗剂降低细胞内游离钙离子浓度,可能会延缓 LCA 的病情进展。

综上所述,与正常组相比,LCA 组患者血清离子浓度发生的变化,尤其是钾离子、钙离子和镁离子三种离子变化最为明显,提示其异常变化可能与 LCA 的病情发展有一定的关系。

参考文献

- 1 Koeneke RK. An overview of Leber congenital amaurosis; a model to understand human retinal development. *Surv Ophthalmol* 2004;49(4):379-398
- 2 den Hollander AI, Roepman R, Koeneke RK, et al. Leber congenital amaurosis: genes, proteins and disease mechanisms. *Prog Retin Eye Res* 2008;27(4):391-419
- 3 Chiang PW, Wang J, Chen Y, et al. Exome sequencing identifies NMNAT1 mutations as a cause of Leber congenital amaurosis. *Nat Genet* 2012;44(9):972-974
- 4 曾凌华,马巧云,吴巍英,等. Leber 先天性黑矇的临床观察与微量元素锌、铜分析. *中华眼科杂志* 1990;26(1):26-28
- 5 Fazzi E, Signorini SG, Scelsa B, et al. Leber's congenital amaurosis: an update. *Eur J Paediatr Neurol* 2003;7(1):13-22
- 6 孙晓伟,崔卉,殷晓贝,等. 原发性视网膜色素变性患者五种血清离子浓度的变化. *眼科* 2015;24(3):183-187
- 7 Liang Sy, Lee Lr. Retinitis pigmentosa associated with hypomagnesaemia. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010;38(6):645-647
- 8 Gong H, Amemiya T, Takaya K. Retinal changes in magnesium-deficient rats. *Exp Eye Res* 2001;72(1):23-32
- 9 Agarwal R, Iezhita L, Agarwal P. Pathogenetic role of magnesium deficiency in ophthalmic diseases. *Bio Metals* 2014;27(1):5-18
- 10 Yu SP. Regulation and critical role of potassium homeostasis in apoptosis. *Prog Neurobiol* 2003;70(4):363-386
- 11 Hughes FJ, Bortner CD, Purdy GD, et al. Intracellular K⁺ suppresses the activation of apoptosis in lymphocytes. *J Biol Chem* 1997;272(48):30567-30576
- 12 Bortner CD, Hughes FJ, Cidlowski JA. A primary role for K⁺ and Na⁺ efflux in the activation of apoptosis. *J Biol Chem* 1997;272(51):32436-32442
- 13 Denault Jb, Salvesen Gs. Apoptotic caspase activation and activity. *Methods Mol Biol* 2008;414(414):191-220
- 14 何婷,李孟达,殷晓贝,等. 原发性视网膜色素变性患者脉络膜和视网膜血流的异常变化. *中华眼科杂志* 2014;50(7):518-522
- 15 曾珍,李炜如,陈昌辉. 神经元缺氧坏死与细胞外液中不同钙离子浓度的关系. *新生儿科杂志* 2000;15(6):267-269
- 16 Henaff M, Antoine S, Mercadier J, et al. The voltage-independent B-type Ca²⁺ channel modulates apoptosis of cardiac myocytes. *FASEB J* 2002;16(1):99-101