

# 不同分期糖尿病视网膜膜病变患者外周血中 AT-Ⅲ、PAI、t-PA变化的研究

姜璐璐, 于春霞, 热娜古丽·艾则孜, 穆塔里甫

基金项目: 国家自然科学基金项目(No. 81360149)

作者单位: (830000) 中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆医科大学第一附属医院眼科

作者简介: 姜璐璐, 在读硕士研究生, 研究方向: 糖尿病视网膜膜病变。

通讯作者: 穆塔里甫, 毕业于新疆医科大学, 博士研究生, 硕士研究生导师, 副教授, 主任医师, 研究方向: 糖尿病视网膜膜病变。

mutallipo@sohu.com

收稿日期: 2017-05-17 修回日期: 2017-11-27

## Research on AT - Ⅲ, PAI and t - PA in patients with different stages of diabetic retinopathy

Lu-Lu Jiang, Chun-Xia Yu, Reina Gurui, Mutallipo

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 81360149)

Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumchi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Mutallipo. Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumchi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. mutallipo@sohu.com

Received: 2017-05-17 Accepted: 2017-11-27

### Abstract

• AIM: To explore the relationship between the different stages of diabetic retinopathy and the related factors of vascular endothelial function, and to provide a theoretical basis for improving the function of vascular endothelium to find a way to delay or even inhibit the occurrence or progression of DR.

• METHODS: We collected during March 2015 to December 2015 in Department of Ophthalmology and endocrinology in our hospital, 178 cases of type 2 diabetes mellitus patients and 62 cases of blood specimen in health control group. According to the results of fundus fluorescence angiography (FFA), they were divided into four groups, diabetes patients without retinopathy, diabetes patients with non - proliferative diabetic retinopathy (NPDR), diabetes patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR) and healthy control group. We detected blood samples of antithrombin Ⅲ (AT - Ⅲ), fibrinolytic enzyme activation inhibitor (PAI), the original organization type fibrinolytic enzyme activator (t - PA) index and the correlation of diabetic retinopathy in installment.

• RESULTS: This study showed that AT - Ⅲ was significantly different among the four groups ( $F = 5.986$ ,  $P < 0.01$ ); PAI was significantly different among the patients without DR, patients with NPDR and patients with PDR ( $F = 7.434$ ,  $P < 0.01$ ); t - PA was not significantly different among the four groups ( $F = 2.556$ ,  $P > 0.05$ ); there were relations between the different stages of diabetic retinopathy and AT - Ⅲ, PAI.

• CONCLUSION: The degree of diabetic retinopathy has a close relationship with the content of antithrombin Ⅲ and plasminogen activator inhibitor, and it is closely related to the function of vascular endothelium.

• KEYWORDS: diabetic retinopathy; vascular endothelial factor; diabetic retinopathy staging

Citation: Jiang LL, Yu CX, Reina G, et al. Research on AT - Ⅲ, PAI and t - PA in patients with different stages of diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi* 2018;18(1):140-142

### 摘要

目的: 寻找糖尿病视网膜膜病变不同分期与血管内皮功能的相关因子之间的内在联系, 从改善血管内皮功能方面为寻找延缓甚至抑制 DR 的发生或进展的方法提供理论依据。

方法: 收集 2015-03/12 在本院眼科及内分泌科住院的 2 型糖尿病患者 178 例及健康对照组 62 例的血样标本; 根据眼底血管荧光造影 (FFA) 结果糖尿病组患者可分为无视网膜膜病变组、非增殖性视网膜膜病变组、增殖性视网膜膜病变组; 检测血样标本中抗凝血酶 Ⅲ (AT - Ⅲ)、纤溶酶原激活抑制物 (PAI)、组织型纤溶酶原激活剂 (t - PA) 指标与糖尿病视网膜膜病变分期的相关性。

结果: 本研究表明无糖尿病视网膜膜病变组、非增殖期糖尿病视网膜膜病变组、增殖期糖尿病视网膜膜病变组及对照组 AT - Ⅲ 比较, 差异具有统计学意义 ( $F = 5.986$ ,  $P < 0.01$ ); 无糖尿病视网膜膜病变组、非增殖期糖尿病视网膜膜病变组、增殖期糖尿病视网膜膜病变组、对照组 PAI 比较, 差异具有统计学意义 ( $F = 7.434$ ,  $P < 0.01$ ); 无糖尿病视网膜膜病变组、非增殖期糖尿病视网膜膜病变组、增殖期糖尿病视网膜膜病变组及对照组 t - PA 比较, 差异无统计学意义 ( $F = 2.556$ ,  $P > 0.05$ )。糖尿病视网膜膜病变的程度与 AT - Ⅲ、PAI 的含量有着密切的关系。

结论: 糖尿病视网膜膜病变发生程度与抗凝血酶 Ⅲ、纤溶酶原激活抑制物的含量有着密切的关系, 与血管内皮功能也有着密不可分的联系。

关键词: 糖尿病视网膜膜病变; 血管内皮因子; 糖尿病视网膜膜病变分期

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.1.34

引用:姜璐璐,于春霞,热娜古丽·艾则孜,等.不同分期糖尿病视网膜病变患者外周血中AT-III、PAI-1、t-PA变化的研究.国际眼科杂志2018;18(1):140-142

## 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,其基本病理改变是血-视网膜屏障(blood retinal barrier, BRB)破坏,新生血管形成,后期新生血管膜收缩伴随牵拉视网膜,导致视网膜脱离,DR临床表现还体现在视网膜微动脉瘤、硬性渗出以及黄斑水肿<sup>[1]</sup>。所以说DR也是主要致盲性眼病之一。有数据显示,我国20岁以上成人糖尿病和糖尿病前期的患病率分别为9.7%、15.5%,保守估计,糖尿病患者达到9240万,而其中20%~40%患者并发视网膜病变,8%患者视力丧失<sup>[2-3]</sup>。糖尿病视网膜病变需长期治疗,早期对于其的治疗通过单纯控制血糖并不能完全避免或阻止DR的发生发展,且目前的治疗手段对于已经发生的病变不能逆转,视力难以恢复甚至会继续下降,严重影响了患者的生活质量<sup>[4]</sup>。同时大量研究显示糖尿病视网膜病变与血管内皮功能息息相关<sup>[5-7]</sup>,但DR的发生机制尚不完全清楚。因此,探讨血管内皮功能对DR的发生发展具有重要意义,为此,我们通过研究一些血管内皮因子来评估血管内皮功能与DR的相关性。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 收集2015-03/12在我院内分泌科及眼科住院的符合2005年公布的糖尿病诊断标准的糖尿病患者178例356眼,对照组62例124眼,年龄40~78(58.67±9.31)岁。

**1.1.1 诊断标准** 按照美国糖尿病学会(ADA)2005年公布的糖尿病诊断标准,即符合下列任一标准即可诊断为糖尿病:(1)有典型糖尿病症状并且餐后任意时刻血糖水平 $\geq 11.1$ mmol/L;(2)空腹血糖(FBG) $\geq 7.0$ mmol/L;(3)2h口服糖耐量实验(OGTT) $\geq 11.1$ mmol/L;空腹血糖受损(IFG):FPG $\geq 5.6 \sim 6.9$ mmol/L;糖耐量受损(IGT):口服75g葡萄糖后血糖7.8~11.0mmol/L;空腹血糖受损和糖耐量受损被称为“糖尿病前期”<sup>[8]</sup>。按照以上标准对患者进行诊断,并选择符合条件的糖尿病患者178例356眼。

**1.1.2 纳入标准** 患者须符合美国糖尿病学会(ADA)2005年公布的糖尿病诊断标准<sup>[8]</sup>,并且具备以下条件:(1)年龄40~75岁;(2)新疆地区出生或常住;(3)民族不限;(4)性别不限;(5)彼此无血缘关系。另设健康对照组,均符合上述5项,并临床体格检查和生化检查证明无疾病者,根据以上条件收集对照组62例124眼。

**1.1.3 排除标准** (1)符合糖尿病诊断标准的1型糖尿病患者;在妊娠期间诊断的糖尿病;由其他原因引起,如胰岛素作用的缺陷、胰腺外分泌、药物或化学因素诱导等;糖尿病高渗状态或昏迷患者、酮症酸中毒、严重的糖尿病性肾病、肝功能异常、急性心脑血管合并症、急慢性感染和肿瘤等患者;(2)免疫系统疾病、血液系统疾病、外伤,检测前1mo服用阿司匹林、华法林、激素等影响凝血、纤维蛋白溶解的药物患者;(3)经检验证实有甲状腺功能亢进、合并其它内分泌代谢性疾病、结核、肾肝病、造血系统严重原发性疾病及精神病患者;(4)无法判断疗效或资料不全等影响判断者<sup>[9]</sup>。

表1 2型糖尿病各组和健康对照组基线资料的比较  $\bar{x} \pm s$

组别	眼数	年龄(岁)	病程(a)
NDR组	124	55.82±2.15	6.06±1.67
NPDR组	126	59.03±2.45	10.02±1.72
PDR组	106	57.88±2.34	12.96±2.10
对照组	124	61.71±2.43	0
统计值	0.164	6.122	56.87
P	0.725	0.132	<0.01

表2 各组三个实验指标的比较  $\bar{x} \pm s$

组别	AT-III ( $\mu\text{g/mL}$ )	PAI-1 ( $\mu\text{g/mL}$ )	t-PA ( $\mu\text{g/mL}$ )
NDR组	104797.20±4221.96	5.40±0.91	3245.95±290.20
NPDR组	96360.57±3735.56	5.96±1.00	3455.33±313.17
PDR组	108294.16±5110.84	3.04±0.59	2860.65±314.87
对照组	102526.16±3319.92	4.58±0.96	3023.64±308.02
F	5.986	7.434	2.556
P	0.001	<0.01	0.056

**1.2 方法** 按照纳入和排除标准收集病例组与对照组,空腹时外周血液离心并分别装于试管中,试管中含0.105或0.129mol柠檬酸钠抗凝剂0.2、0.3mL——用于抗凝血酶Ⅲ(AT-III)、纤溶酶原激活抑制物(PAI)、组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)的测定。采用发色底物法分别检测标本中AT-III、PAI、t-PA含量。依据眼底血管荧光造影(FFA)结果分为四组,其中无糖尿病视网膜病变(NDR)的2型糖尿病患者124眼,非增殖期糖尿病视网膜病变(NPDR)的2型糖尿病患者126眼,增殖期糖尿病视网膜病变(PDR)的2型糖尿病患者106眼,对照组124眼<sup>[10]</sup>。

统计学分析:采用SPSS21.0软件进行数据分析,采用方差分析进行假设检验,分别分析AT-III、PAI-1、t-PA与不同糖尿病视网膜病变分期及对照组的关系。采用Student-Newman-Keuls(SNK)法对各组之间进行两两比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 四组基线资料的比较** 无糖尿病视网膜病变组、非增殖期糖尿病视网膜病变组、增殖期糖尿病视网膜病变组与对照组年龄、眼数比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),各组病程比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

**2.2 各组三个实验指标的比较** 在糖尿病患者中非增殖期糖尿病视网膜病变AT-III较对照组中的含量明显下降,而增殖期糖尿病视网膜病变则升高,无糖尿病视网膜病变与对照组相差不大,差异具有统计学意义( $F = 5.986, P < 0.01$ )。在糖尿病患者中增殖期糖尿病视网膜病变中PAI-1含量较对照组明显减少,而无糖尿病视网膜病变与非增殖期糖尿病视网膜病变等的PAI-1含量均较对照组有所增加,且差异具有统计学意义( $F = 7.343, P < 0.01$ )。在增殖期糖尿病视网膜病变中t-PA含量较对照组明显减少,而无糖尿病视网膜病变与非增殖期糖尿病视网膜病变t-PA含量均较对照组有所增加,各组间差异无统计学意义( $F = 2.556, P > 0.05$ ),见表2。AT-III在NPDR组中较其他各组有明显统计学意义( $P < 0.05$ ),纤溶酶原激活抑制物在PDR组较其他各组有明显统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

DR是糖尿病微血管病变的主要表现之一,它与糖尿病肾病、糖尿病周围神经病变统称为糖尿病三大微血管并



发症,同时DR属于糖尿病患者特异性的眼底改变<sup>[11]</sup>。患者最能体会到的就是视力下降,对于患者个人而言,视力下降会影响生活的质量,对于社会而言,视力下降或丧失将造成社会资源的占用,这将会使社会的经济负担进一步加重<sup>[12]</sup>。因此,研究DR的发病机制,从发病机制上控制DR的发生发展显得尤为重要。

AT-III是由肝脏及血管内皮细胞产生的单链糖蛋白。AT-III是凝血酶及因子XII $\alpha$ 、XI $\alpha$ 、IX $\alpha$ 、X $\alpha$ 等含丝氨酸的蛋白酶的抑制剂。AT-III是作为血液中活性凝血因子的最重要的阻碍因子,它控制着血液的凝固和纤维蛋白的溶解。其血液中AT-III的水平随着各种疾病、症状的变化而变化,在病理状况下,血浆AT缺乏可导致血栓形成<sup>[13-14]</sup>。本研究表明,PDR组比其他组的检测数据明显增加,NDR组也增加( $P<0.05$ ),但NPDR组抗凝血酶III(AT-III)明显降低,这与穆志静等<sup>[15]</sup>的研究结果较一致,说明凝血酶活性因AT-III的降低而增高,使人体血液存在高凝的风险,从而对视网膜微血管有一定的影响。

PAI-1是内源性纤溶酶原激活物(PA)的主要生理抑制剂,具有抑制纤维蛋白降解、促进纤维蛋白沉积于血管壁和刺激平滑肌细胞增生等作用,是最重要的纤溶和凝血系统平衡调节者。研究显示PAI-1是血液高凝状态的显著性标志<sup>[16]</sup>,有相关研究结果显示,糖尿病患者患有高血糖的同时伴有高血脂症和肥胖及其他因素会影响纤维蛋白溶解系统,本研究结果表明NDR组、NPDR组PAI-1含量显著增加( $P<0.01$ ),提示DR在出现能观察到的病理改变之前纤维溶解系统就已经出现损伤,该结果与以往所得结果较一致<sup>[17]</sup>。糖尿病引起的纤溶功能异常的机制可以从以下几个方面考虑:(1)高血糖状态下内皮细胞被破坏,功能受损,血液中PAI-1数量较生理状态多很多;(2)高血脂症经常伴随DM患者,血脂高造成血小板的活化与聚集<sup>[18]</sup>,使血液有凝固的可能性,令血管有阻塞的风险。

组织型纤溶酶原激活剂,又称组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, t-PA)或纤溶酶原激活因子(tissue plasminogen activator),是体内纤溶系统的生理性激动剂,在人体纤溶和凝血的平衡调节中发挥着关键性的作用。属于糖蛋白,丝氨酸蛋白酶类。本研究得出结果组织型纤溶酶原激活剂与DR的分期没有明显相关性,在目前相关研究中,对于检测t-PA抗原还是检测其成分或是活性结论不一。有相关研究发现,糖尿病患者存在t-PA增高的表象,事实上是总的t-PA抗原浓度升高,实际游离t-PA与t-PA活性没有升高<sup>[19]</sup>,或是t-PA活性呈相反改变<sup>[20]</sup>,该因素对我们进行不同组别之间t-PA的结果可能有所影响,对有意义的改变结果掩盖。

总的来说,DR的发生发展与抗凝血酶III、纤溶酶原激活抑制物的含量有着密切的关系,在糖尿病视网膜病变非增殖期即临床表现不典型时抗凝血酶III就已经出现明显异常,可以为DR的早期治疗提供一个可靠的信号。在糖尿病视网膜病变增殖期纤溶酶原激活抑制物表现出明显异常,可以作为DR诊断依据的一个信号。血管内皮功能相关标志物在视网膜发生可观察到的器质性病变之前

即发生了变化,血管内皮功能损伤会加重糖尿病视网膜病变的形成,因此检测2型糖尿病患者血管内皮功能相关标志物可能有助于早期预测糖尿病视网膜病变的出现。血管内皮功能损伤渗透在糖尿病视网膜病变的发生、发展全过程,对其发病机制的进一步探索,可能有助于糖尿病视网膜病变的综合治疗,这对DR的发病机制有着很大的意义。

#### 参考文献

- 1 Stitt AW, Noemi L, Medina RJ, et al. Advances in our understanding of diabetic retinopathy. *Clin Sci* 2013;125(1):1-17
- 2 Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med* 2010;362(25):2425
- 3 宋旭东. 糖尿病眼病. 北京:人民卫生出版社 2009:98-99
- 4 Vestra MD, Simioni N, Patrassi GM, et al. Hypertension and diabetic retinopathy: a simple association. *Italian J Med* 2009;3(2):660-668
- 5 陈庆中, 江枫, 毛春洁, 等. 血管内皮生长抑制因子在糖尿病视网膜病变大鼠中的表达. *中华眼底病杂志* 2014;30(2):180-186
- 6 吴文一, 唐罗生. 血管内皮尖细胞在糖尿病视网膜病变中作用的研究进展. *中华眼科杂志* 2014;50(12):952-958
- 7 杨丕坚, 李舒敏, 吕以培. 复方丹参滴丸对早期糖尿病视网膜病患者血管内皮功能的影响. *中国实验方剂学杂志* 2013;19(8):340-343
- 8 美国糖尿病学会(ADA). 糖尿病诊疗标准(一). 国外医学内分泌学分册 2005;25(6):436-437
- 9 热娜古丽·艾则孜, 穆塔里甫·吾布利哈斯木, 帕力旦·吾布尔, 等. 2型糖尿病维医分型与血浆DE、NA的改变. *中国中医基础医学杂志* 2011;17(2):191-192
- 10 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年). *中华眼科杂志* 2014;50(11):851-865
- 11 Ruta LM, Magliano DJ, Lemesurier R, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in Type 2 diabetes in developing and developed countries. *Diabet Med* 2013;30(4):387-398
- 12 王静, 柯根杰, 顾永昊. 糖尿病视网膜病变对生活质量的影晌. *安徽医药* 2010;17(9):1031-1034
- 13 刘开琴, 李智山, 张勤, 等. 凝血与抗凝、纤溶功能联合检测的应用及临床意义. *血栓与止血学* 2007;13(4):154-156
- 14 Cooper PC, Coath F, Daly ME, et al. The phenotypic and genetic assessment of antithrombin deficiency. *Int J Lab Hematol* 2011;33(3):227-237
- 15 穆志静, 王立. 2型糖尿病视网膜病变凝血状态研究. *山西医科大学学报* 2016;47(3):270-272
- 16 Briones A, Nauffal D, Villa P, et al. Clinical manifestations and prevalence of hypercoagulable states in patients with venous thromboembolic disease. *Med Clin (Barc)* 2001;116(6):201-205
- 17 公倩. 糖尿病视网膜病变血栓形成相关因子的研究进展. *山东医学高等专科学校学报* 2012;34(4):303-306
- 18 Al - Hamodi Z, Ismail IS, Saif - Ali R, et al. Association of plasminogen activator inhibitor-1 and tissue plasminogen activator with type 2 diabetes and metabolic syndrome in Malaysian subjects. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10:23
- 19 Sobel BE, Tilton L, Neimane D, et al. Increased tissue - type plasminogen activator: a facade in the fibrinolytic system in type 2 diabetes. *Coron Artery Dis* 2005;16(1):31-35
- 20 Al - Hamodi Z, Ismail IS, Saif - Ali R, et al. Association of plasminogen activator inhibitor-1 and tissue plasminogen activator with type 2 diabetes and metabolic syndrome in Malaysian subjects. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10(1):1-9