

渗出性年龄相关性黄斑变性患者玻璃体液中 VEGF 的改变及与炎症的关系

王 昞, 曲晓瑜, 陆慧琴

作者单位: (710002) 中国陕西省西安市第一医院眼科 陕西省眼科研究所 陕西省眼科学重点实验室 陕西省眼科疾病临床医学研究中心 西北大学附属第一医院眼科

作者简介: 王昞, 毕业于同济大学, 硕士, 主治医师, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病。

通讯作者: 王昞. wbshelly@163.com

收稿日期: 2018-04-16 修回日期: 2018-06-29

Expression of VEGF in vitreous humor of patients with age - related macular degeneration and its relationship with inflammation

Bing Wang, Xiao-Yu Qu, Hui-Qin Lu

Department of Ophthalmology, Xi'an No. 1 Hospital; Shaanxi Institute of Ophthalmology; Shaanxi Key Laboratory of Ophthalmology; Clinical Research Center for Ophthalmology Diseases of Shaanxi Province; Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Northwestern University, Xi'an 710002, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Bing Wang. Department of Ophthalmology, Xi'an No. 1 Hospital; Shaanxi Institute of Ophthalmology; Shaanxi Key Laboratory of Ophthalmology; Clinical Research Center for Ophthalmology Diseases of Shaanxi Province; First Affiliated Hospital of Northwestern University, Xi'an 710002, Shaanxi Province, China. wbshelly@163.com

Received: 2018-04-16 Accepted: 2018-06-29

Abstract

• **AIM:** To analyze the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in vitreous humor of patients with age - related macular degeneration (ARMD) and its relationship with inflammation.

• **METHODS:** Clinical data of 61 patients with ARMD (61 eyes) received treatment at our hospital from September 2016 to September 2017 were analyzed as Group A. And 25 idiopathic macular hole (IMH) patients (25 eyes) were enrolled as Group B. VEGF, IL - 6 and IL - 10 levels in vitreous humor were tested and compared between the two group.

• **RESULTS:** Group A patients had higher levels of VEGF and IL - 6 in vitreous humor than these of Group B patients, the difference were statistically significant ($t =$

32.530, 8.443; $P < 0.01$). The level of IL - 10 between the two groups was not significantly different ($P > 0.05$). ROC analysis showed that the VEGF cut - off point value of 460.6pg/mL, as used for the differential diagnosis between ARMD and IMH, provided a sensitivity of 84.00%, a specificity of 93.44%, area under the curve (AUC) was 0.879, better than these of IL - 6. Correlation analysis showed that, for Group A patients, the levels of VEGF had significant positive correlation with IL - 6 ($r = 0.787$, $P < 0.01$).

• **CONCLUSION:** The level of VEGF increased significantly in patients with ARMD and had positive correlation with inflammation, which can be used as an auxiliary diagnosis marker for ARMD from IMH.

• **KEYWORDS:** age - related macular degeneration; vascular endothelial growth factor; inflammation; vitreous humor; idiopathic macular hole

Citation: Wang B, Qu XY, Lu HQ. Expression of VEGF in vitreous humor of patients with age-related macular degeneration and its relationship with inflammation. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(8):1530-1533

摘要

目的: 研究血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在渗出性年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)患者玻璃体液中的改变及与炎症的关系。

方法: 纳入2016-09/2017-09于我院就诊的渗出性ARMD患者61例61眼作为观察组,另纳入特发性黄斑裂孔(idiopathic macular hole, IMH)患者25例25眼作为对照组。抽取两组患者玻璃体液0.5mL,检测VEGF、白介素-10(IL-10)及白介素-6(IL-6)的水平,并分析VEGF与炎症介质的关系。

结果: 观察组患者玻璃体内VEGF及IL-6水平均显著高于对照组患者($t = 32.530、8.443$,均 $P < 0.01$)。两组患者玻璃体液IL-10水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。ROC曲线分析显示,以460.6pg/mL为截点值,VEGF鉴别ARMD和IMH的敏感性为84.00%,特异性为93.44%,曲线下面积为0.879,优于IL-6。观察组患者玻璃体液VEGF水平与IL-6呈显著正相关关系($r = 0.787$, $P < 0.01$)。

结论: 渗出性ARMD患者玻璃体内VEGF水平显著升高,并与炎症呈正相关,且VEGF水平对于鉴别IMH有一定价值。

关键词:年龄相关性黄斑变性;血管内皮生长因子;炎症;玻璃体;特发性黄斑裂孔

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.8.43

引用:王炳,曲晓瑜,陆慧琴. 渗出性年龄相关性黄斑变性患者玻璃体液中 VEGF 的改变及与炎症的关系. 国际眼科杂志 2018; 18(8):1530-1533

0 引言

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 是临床常见的疾病,可以引起不可逆的视力丧失,分为干性 ARMD 和渗出性 ARMD,干性 ARMD 的疾病进展缓慢,渗出性 ARMD 的病程则呈现渐进性发展。目前 ARMD 的具体发病机制尚未完全明确,但渗出性 ARMD 的主要病理改变为黄斑下脉络膜血管新生并呈现病理性渗出改变,由此演进形成的纤维瘢痕导致不可逆性视力受损^[1]。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是诱发血管新生的关键细胞因子,其在渗出性 ARMD 患者眼部的水平改变极大影响疾病进展^[2],随着抗 VEGF 药物的应用,渗出性 ARMD 的治疗取得了一定的进展。但也有研究提示局部慢性炎症状态可能是眼底纤维化形成的机制之一^[3]。本研究尝试分析渗出性 ARMD 患者玻璃体内 VEGF 及炎症介质水平的改变,并纳入特发性黄斑裂孔 (idiopathic macular hole, IMH) 患者作为对照组^[4],以期明确渗出性 ARMD 患者眼内 VEGF 的表达及与炎症的关系。

1 对象和方法

1.1 对象 纳入 2016-09/2017-09 于我院就诊的渗出性 ARMD 患者作为观察组。所有参与研究的患者均签定知情同意书。所有患者均经临床及影像学检查明确诊断为渗出性 ARMD,排除标准:(1)合并活动性感染;(2)合并严重代谢性疾病;(3)合并恶性肿瘤等终末期疾病;(4)合并眼部其他器质性病变;(5)既往抗 VEGF 治疗;(6)既往眼部手术史;(7)既往玻璃体腔及球后、球周注射激素史。另纳入同期的 IMH 患者作为对照组。观察组共 61 例 61 眼,对照组 25 例 25 眼。两组患者一般临床资料比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$,表 1),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 依据临床诊断需要并争取患者同意的情况下,采用三通道玻璃体切割术采集玻璃体液 0.5mL,离心去除杂质和细胞,留取上清液冻存 (-80°C)。检查指标为 VEGF、白介素-10 (interleukin-10, IL-10) 及白介素-6 (interleukin-6, IL-6)。应用 ELISA 法,采用伯比特试剂公司进口分装人 VEGF、IL-10、IL-6 试剂盒 (灵敏度 $<0.05\text{ng/L}$),用酶标仪在波长 450nm 条件下读取各孔的光密度值 (optical density, OD),由于人玻璃体内 VEGF、IL-10、IL-6 的浓度与 OD 呈正比,根据不同浓度标准品所测的 OD 值绘制标准曲线,在标准曲线内分别查出对应的浓度。

1.2.2 观察指标 对比两组患者玻璃体液指标,包括:VEGF、IL-6 及 IL-10;分析玻璃体液指标对渗出性 ARMD 和 IMH 的鉴别诊断价值;分析观察组玻璃体液 VEGF 与炎症指标间的相关性。

统计学分析:研究数据使用 SPSS22.0 软件进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用独立样本 t 检验。百分比的比较使用 χ^2 检验。鉴别诊断价值采用 ROC 曲线分析。相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者玻璃体液指标比较 观察组患者玻璃体内 VEGF 和 IL-6 水平均显著高于对照组,差异有统计学意义 ($t=32.530, 8.443, P<0.01$)。两组患者玻璃体液 IL-10 水平比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$,表 2)。

2.2 玻璃体液指标对 ARMD 和 IMH 的鉴别诊断价值分析 如表 3 及图 1,ROC 曲线分析显示,以 460.6pg/mL 为截点值,VEGF 鉴别 ARMD 和 IMH 的敏感性为 84.00%,特异性为 93.44%,曲线面积为 0.879,优于 IL-6。

2.3 观察组玻璃体液 VEGF 与炎症指标间的相关性分析 观察组患者玻璃体液 VEGF 水平与 IL-6 呈显著正相关关系 ($r=0.787, P<0.01$,图 2)。

3 讨论

ARMD 是临床眼科的常见病,是导致中老年人失明的主要疾病之一^[5]。黄斑下脉络膜血管新生,且新生血管的结构和功能均存在异常,这种病理性新生血管表现出渗出性改变^[6]。局部渗出物可包括炎症细胞,并由局部炎症细胞产生炎症介质。眼部的慢性炎症是 ARMD 发生发展的促进因素,且可导致局部纤维化的产生,最终形成不可逆性视力障碍^[7-8]。在 ARMD 的病理生理过程中,新生血管是启动因素,而炎症扮演着加剧疾病发展和直接破坏作用。此外,慢性炎症状态可反作用于新生血管,使其通透性增大,渗出增加,进一步刺激炎症发展,从而形成恶性循环^[9-10]。IMH 的发生与屈光不正、外伤等因素相关,与血管新生的关系并不密切,本文将其列为对照组^[11]。我们尝试分析渗出性 ARMD 患者玻璃体内的 VEGF 水平,并深入分析其与炎症介质水平之间的关系,以及 VEGF 是否对临床鉴别诊断具有价值。

我们的研究数据显示,观察组患者玻璃体内 VEGF 和 IL-6 水平均显著高于对照组患者。VEGF 是迄今为止发现的促进血管新生作用最强的细胞因子之一,其可以诱导血管内皮细胞增殖并以出芽的方式形成新的血管^[12]。但仅有 VEGF 的作用,新生血管未必能够形成结构和功能健全的血管,尚需多种信号通路和血管周围微环境的调节^[13]。ARMD 病理过程中的血管新生属于异常血管新生,新生血管的结构和功能均存在异常^[14]。IL-6 是一种主要由粒细胞、单核巨噬细胞系统分泌的促炎介质,具有诱导炎症慢性化及白细胞诱导驱化等多种炎症放大作用^[3,15]。Seddon 等^[16]对 251 例年龄大于 60 岁的 ARMD 患者进行观察,发现 ARMD 进展的高危险性与 IL-6 的高水平相关。Yildirim 等^[17]通过将 22 例 ARMD 患者与 30 例健康人群对比,发现 ARMD 患者血清中 IL-6 水平明显升高。Chalam 等^[18]将 30 例行玻璃体腔注射治疗的渗出性 ARMD 患者与 30 例行白内障手术的患者比较,发现渗出性 ARMD 患者前房中 IL-6 明显升高。以上均证明在 ARMD 的进展过程中,同 VEGF 类似,IL-6 也发挥了重要的作用。我们对 ARMD 和 IMH 患者进行研究,鉴于两

表1 两组患者一般资料比较

组别	男/女(眼)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	空腹血糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	吸烟史(例)	
					是	否
观察组	31/30	63.7±5.1	22.6±1.4	4.9±0.9	22	39
对照组	15/10	62.9±6.5	22.4±1.5	4.7±1.1	11	14
ν/χ^2	0.601	0.703	0.697	1.017	0.472	
P	0.438	0.484	0.488	0.311	0.492	

注:观察组:渗出性 ARMD 患者;对照组:特发性黄斑裂孔患者。

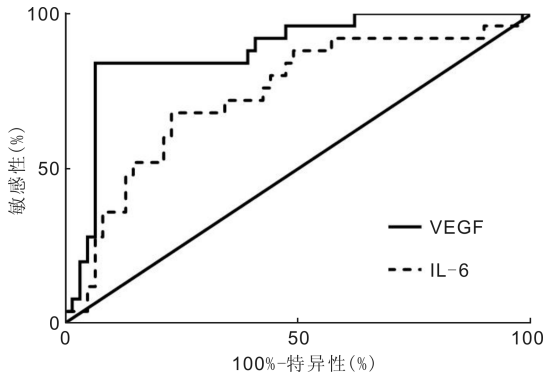


图1 玻璃体液指标对 ARMD 和 IMH 的鉴别诊断价值分析。

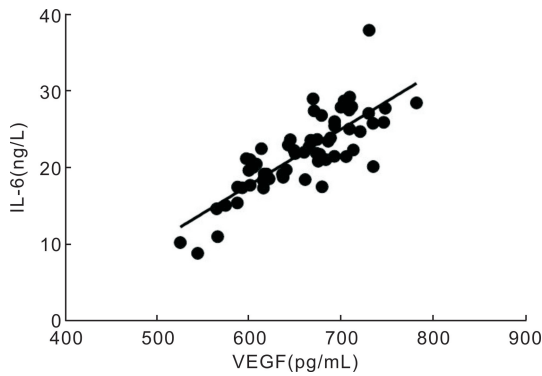


图2 观察组玻璃体液 VEGF 与炎症指标间的相关性分析。

表2 两组患者玻璃体液指标比较

组别	VEGF(pg/mL)	IL-6(ng/L)	IL-10(ng/L)
观察组	659.6±55.2	22.5±4.9	13.9±2.5
对照组	316.8±49.5	15.3±3.2	14.5±3.1
t	32.530	8.443	1.091
P	<0.01	<0.01	0.278

注:观察组:渗出性 ARMD 患者;对照组:特发性黄斑裂孔患者。

表3 玻璃体液指标对 ARMD 和 IMH 的鉴别诊断价值分析

指标	诊断分界点	曲线下面积	敏感性(%)	特异性(%)
VEGF	460.6pg/mL	0.879	84.00	93.44
IL-6	19.5ng/L	0.736	72.00	65.57

组患者玻璃体内 VEGF 及 IL-6 水平的差异,我们猜想这两项指标是否对鉴别 ARMD 和 IMH 具有一定价值。因此,我们采用 ROC 曲线进行分析,结果显示以 460.6pg/mL 为截点值,VEGF 鉴别 ARMD 和 IMH 的敏感性和特异性均超过 80%,优于 IL-6。进一步采用相关性分析发现观察组患者玻璃体液 VEGF 水平与 IL-6 呈显著正相关关系。ARMD 患者中 IL-6 水平升高支持了 ARMD 的

发病部分由炎症机制介导的假说,同时一些针对炎症靶向治疗或者补体激活的临床试验也正在试验中,希望能为渗出性 ARMD 的治疗提供一个新的方向。这一组数据更加说明血管新生与炎症之间的内在联系,但具体机制尚需进一步探索以明确。此外,由于纳入的患者数量有限,本研究所得结果尚需更大规模的研究以验证。

综上所述,渗出性 ARMD 患者玻璃体内 VEGF 水平显著升高并与炎症呈正相关,且 VEGF 水平对于鉴别 IMH 有一定价值。

参考文献

- 1 Wu M, Xiong H, Xu Y, et al. Association between VEGF-A and VEGFR-2 polymorphisms and response to treatment of neovascular AMD with anti-VEGF agents: a meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2017;101(7):976-984
- 2 Wen JC, Reina-Torres E, Sherwood JM, et al. Intravitreal anti-VEGF injections reduce aqueous outflow facility in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(3):1893-1898
- 3 Zahir-Jouzani F, Atyabi F, Mojtavani N. Interleukin-6 participation in pathology of ocular diseases. *Pathophysiology* 2017;24(3):123-131
- 4 Pierro L, Rabiolo A, Iuliano L, et al. Vascular density of retinal capillary plexuses in different subtypes of macular hole. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2017;48(8):648-654
- 5 Borrelli E, Uji A, Sarraf D, et al. Alterations in the choriocapillaris in intermediate age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(11):4792-4798
- 6 Dysli C, Fink R, Wolf S, et al. Fluorescence lifetimes of drusen in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(11):4856-4862
- 7 Khneizer G, Al-Tae A, Bastani B. Self-limited membranous nephropathy after intravitreal bevacizumab therapy for age-related macular degeneration. *J Nephropathol* 2017;6(3):134-137
- 8 Qiu F, Matlock G, Chen Q, et al. Therapeutic effects of PPAR α agonist on ocular neovascularization in models recapitulating neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(12):5065-5075
- 9 Zheng F, Zhang Q, Motulsky EH, et al. Comparison of neovascular lesion area measurements from different swept-source OCT angiographic scan patterns in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(12):5098-5104
- 10 Bogunovic H, Waldstein SM, Schlegl T, et al. Prediction of anti-VEGF treatment requirements in neovascular AMD using a machine learning approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(7):3240-3248
- 11 Geng XY, Wu HQ, Jiang JH, et al. Area and volume ratios for prediction of visual outcome in idiopathic macular hole. *Int J Ophthalmol* 2017;10(8):1255-1260
- 12 Falcão MS, Freitas-Costa P, Beato JN, et al. Safety and effectiveness

of cataract surgery with simultaneous intravitreal anti-VEGF in patients with previously treated exudative age-related macular degeneration. *Acta Med Port* 2017;30(2):127-133

13 Merrigan SL, Kennedy BN. Vitamin D receptor agonists regulate ocular developmental angiogenesis and modulate expression of dre-miR-21 and VEGF. *Br J Pharmacol* 2017;174(16):2636-2651

14 Gemenetzi M, Patel PJ. A systematic review of the treat and extend treatment regimen with anti-VEGF agents for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Ther* 2017;6(1):79-92

15 Hirasawa M, Takubo K, Osada H, et al. Angiopoietin-like protein 2 is a multistep regulator of inflammatory neovascularization in a murine model of age-related macular degeneration. *J BiolChem* 2016;291(14):

7373-7385

16 Seddon JM, George S, Rosner B, et al. Progression of age-related macular degeneration; prospective assessment of C-reactive protein, interleukin 6, and other cardiovascular biomarkers. *Arch Ophthalmol* 2005;123(6):774-782

17 Yildirim Z, Ucgun NI, Yildirim F, et al. Choroidal neovascular membrane in age-related macular degeneration is associated with increased interleukin-6. *Int J Gerontology* 2012;6(2):101-104

18 Chalam KV, Grover S, Balaiya S, et al. Aqueous interleukin-6 (IL-6) level is a marker for treatment resistance to bevacizumab in age-related macular degeneration-aqueous cytokines after bevacizumab. *Open J Ophthalmol* 2014;4(1):24-30

CNKI 推出《中国高被引图书年报》

日前,中国知网(CNKI)中国科学文献计量评价研究中心推出了一套《中国高被引图书年报》,该报告基于中国大陆建国以来出版的422万余本图书被近3年国内期刊、博硕、会议论文的引用频次,分学科、分时段遴选高被引优秀学术图书予以发布。据研制方介绍,他们统计并分析了2013-2015年中国学术期刊813万余篇、中国博硕士学位论文101万余篇、中国重要会议论文39万余篇,累计引文达1451万条。根据统计数据,422万本图书至少被引1次的图书达72万本。研制方根据中国图书馆分类法,将72万本图书划分为105个学科,分1949-2009年和2010-2014年两个时间段,分别遴选被引最高的TOP10%图书,共计选出70911本优秀图书收入《中国高被引图书年报》。统计数据显示,这7万本高被引优秀图书虽然只占全部图书的1.68%,却获得67.4%的总被引频次,可见这些图书质量上乘,在同类图书中发挥了更加重要的作用。该报告还首次发布各学科“学科h指数”排名前20的出版单位的评价指标,对客观评价出版社的社会效益——特别是学术出版物的社会效益具有重要的参考价值。

该报告从图书被引用的角度出发,评价图书的学术影响力,弥补了以销量和借阅等指标无法准确评价学术图书的遗憾,科学、客观地评价了图书、图书作者以及出版单位对各学科发展的贡献。

《中国高被引图书年报》把建国以来出版图书全部纳入评价范围属国内首创,是全面、客观评价图书学术影响力的工具,填补了目前图书学术水平定量评价的空白,在帮助图书馆建设特色馆藏和提高服务水平、帮助出版管理部门了解我国学术出版物现状、帮助科研机构科研管理、帮助读者购买和阅读图书等方面,均具有较强的参考价值,也为出版社评估出版业绩、决策再版图书、策划学科选题提供有用的信息。

《中国高被引图书年报》由《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司出版。该产品的形式为光盘电子出版物,分为理学、工学、农学、医学、人文科学和社会科学6个分卷,随盘赠送图书,欢迎您咨询、订购。

咨询电话:010-82710850 82895056 转 8599, email:aspt@cnki.net