

POAG 患者血管内皮功能和血液流变学指标变化及其危险因素分析

傅方¹, 杨娟², 周荣乐³, 沈建通⁴, 姚华¹

作者单位:¹(610202)中国四川省成都市,成都民用航空医学中心眼科;²(610000)中国四川省成都市第三人民医院眼科;³(710004)中国陕西省西安市第四医院眼科;⁴(313000)中国浙江省湖州市,湖州师范学院医学院循证医学中心

作者简介:傅方,女,硕士,主治医师,研究方向:眼科疾病。

通讯作者:傅方. ff82928@163.com

收稿日期:2018-03-22 修回日期:2018-07-30

Vascular endothelial function and hemorheological indexes in patients with POAG and its risk factors

Fang Fu¹, Juan Yang², Rong-Le Zhou³, Jian-Tong Shen⁴, Hua Yao¹

¹Department of Ophthalmology, Civil Aviation Medical Centre Chengdu, Chengdu 610202, Sichuan Province, China;

²Department of Ophthalmology, the Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610000, Sichuan Province, China;

³Department of Ophthalmology, Xi'an No. 4 Hospital, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China; ⁴Evidence-based Medicine Center, Medical School of Huzhou University, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Fang Fu. Department of Ophthalmology, Civil Aviation Medical Centre Chengdu, Chengdu 610202, Sichuan Province, China. ff82928@163.com

Received:2018-03-22 Accepted:2018-07-30

Abstract

• **AIM:** To investigate the changes of vascular endothelial function and hemorheological indexes in patients with primary open angle glaucoma (POAG) and to analyze the risk factors of POAG.

• **METHODS:** A total of 86 cases of POAG patients were selected as the research object (observation group), and they were divided into mild group ($n=27$), moderate group ($n=29$) and severe group ($n=30$) according to the visual field defect, another 30 cases normal healthy volunteers were selected as the control group. The levels of vascular endothelial function and blood hemorheology between the groups were compared, and to analysis the risk factors of the disease.

• **RESULTS:** The results of single factor analysis showed that there was no significant difference in the sex ratio, average age, history of alcoholism and cardiovascular disease between the control group and the observation

group ($P>0.05$); the smoking history, hypertension history, diabetes history, and family history were statistically significant ($P<0.05$). The level of NO in the observation group was significantly lower than that in the control group, and the level of the severe group was significantly lower than that in the moderate group, which was significantly lower than that of the mild group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared with the control group, the levels of endothelin-1 (ET-1), plasma viscosity (PV), hematocrit (HCT) and fibrinogen (FIB) in the observation group were significantly increased, and the ET-1 and HCT levels in the severe group were significantly higher than those in the moderate group, which were significantly higher than those in the mild group ($P<0.05$); and the levels of PV and FIB in the severe group were significantly higher than those in the mild group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that smoking history, hypertension history, diabetes history, family history, ET-1, PV, HCT and FIB were risk factors for primary glaucoma, and NO was a protective factor ($P<0.05$).

• **CONCLUSION:** There are endothelial dysfunction and hemorrheology abnormality in patients with POAG. Smoking history, hypertension history, diabetes history, family history are related to the occurrence of POAG.

• **KEYWORDS:** primary open angle glaucoma; vascular endothelial function; hemorheology; influencing factors

Citation: Fu F, Yang J, Zhou RL, *et al.* Vascular endothelial function and hemorheological indexes in patients with POAG and its risk factors. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2018;18(9):1656-1659

摘要

目的: 探讨原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)患者血管内皮功能及血液流变学指标变化及危险因素分析。

方法: POAG患者86例作为研究对象(观察组),依据视野缺损程度分为轻度组($n=27$)、中度组($n=29$)和重度组($n=30$),另选取正常健康体检者30例作为对照组,分析POAG的危险因素及各组间血管内皮功能及血液流变学水平。

结果: 单因素分析结果指出,对照组与观察组间患者性别比例、平均年龄、酗酒史及心血管病史比较,差异无统计学意义($P>0.05$),吸烟史、高血压史、糖尿病史及家族史

比较,差异均具有统计学意义($P<0.05$);观察组一氧化氮(nitric oxide, NO)水平显著低于对照组,且重度组水平显著低于中度组,重度组及中度组 NO 水平均显著低于轻度组,差异均有统计学意义($P<0.05$);与对照组水平相比,观察组内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、血浆粘度(plasma viscosity, PV)、红细胞压积(hematocrit, HCT)及纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)水平均显著升高,且重度组 ET-1、HCT 水平显著高于中度组,重度组及中度组 ET-1、HCT 水平均显著高于轻度组,重度组 PV 及 FIB 水平显著高于轻度组,差异均有统计学意义($P<0.05$);Logistic 回归分析结果表明,吸烟史、高血压史、糖尿病史、家族史、ET-1、PV、HCT 及 FIB 是原发性青光眼的危险因素,NO 是保护因素($P<0.05$)。

结论:POAG 患者存在血管内皮功能损伤及血液流变学异常,吸烟史、高血压史、糖尿病史、家族史均与 POAG 的发生有关。

关键词:原发性开角型青光眼;血管内皮功能;血液流变学;影响因素

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.9.22

引用:傅方,杨娟,周荣乐,等. POAG 患者血管内皮功能和血液流变学指标变化及其危险因素分析. 国际眼科杂志 2018;18(9):1656-1659

0 引言

原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)是青光眼的一大类型,占世界范围内青光眼患者的 90%^[1](中国国内发病率闭角型青光眼仍占多数)。POAG 病因尚不完全明了,可能与遗传有关。其特点是房角始终开放^[2]。POAG 最主要的危险因素仍是眼压升高。相关研究指出糖尿病、血液流变学异常等也可导致视神经损伤^[3-4]。近年来有学者发现内皮素-1(endothelin-1, ET-1)具有多种眼部效应,并推测青光眼视神经损伤与血管内皮功能有关^[5]。本研究旨在探讨 POAG 患者血管内皮功能和血液流变学指标水平及疾病发生的危险因素。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2015-10/2017-10 本院收治的 86 例 POAG 患者作为研究对象,所有对象均符合《我国原发性青光眼诊断和治疗专家共识》中相关诊断标准^[6],视野检查眼底或视野有青光眼特征性损害,房角开放,均为双眼受损,非对称性,同时排除引起眼压升高的其他因素。排除拒绝接受原发性青光眼体质特征调查者。所有患者临床资料齐全,对研究知情同意并签署知情同意书。本研究符合医院伦理委员会标准,获得伦理委员会许可后进行。依据患者视野检查中平均缺损值(mean defect, MD),86 例 POAG 患者可分为轻度视野受损组(轻度组, $MD \geq -6\text{dB}$)、中度视野受损组(中度组, $-12\text{dB} < MD < -6\text{dB}$)和重度视野受损组(重度组, $MD \leq -12\text{dB}$)三组,其中轻度组患者 27 例,年龄 32~76(平均 58.86 ± 5.17)岁,男 15 例,女 12 例。中度组患者 29 例,年龄 33~76(平均 58.35 ± 4.92)岁,男 16 例,女 13 例。重度组患者 30 例,年龄 32~77(平均 59.11 ± 5.60)岁,男 17 例,女 13

例。同时另选取同期来院体检者 30 例作为对照组,均满足无青光眼及其他眼部疾病史,无自身免疫性疾病及急慢性感染性疾病,年龄 33~76(平均 57.96 ± 5.25)岁,男 17 例,女 13 例。四组受试者平均年龄、男女比例等资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 记录并统计所有受试者吸烟史、酗酒史、高血压病史、糖尿病史、心血管病史和家族史等资料。所有受试者于清晨抽取空腹肘前静脉血 5mL 分装两管,一管经离心 3000r/min,10min 后分离血清,直接检测或置于 -70°C 冰箱待测,检测指标为血管内皮功能[一氧化氮(nitric oxide, NO)、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)],其中 NO 测定方法为硝酸盐还原酶法,ET-1 检测为放射酶联免疫法,检测试剂盒分别购自上海酶联生物科技有限公司和上海哈灵生物科技有限公司。另一管直接采用 MEN-C 100 全自动血液分析仪及其相应配套试剂盒检测血液流变学指标[血浆粘度(plasma viscosity, PV)、红细胞压积(hematocrit, HCT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)]水平,操作流程严格按照操作说明书进行,各指标检测结果均由我院检验科提供。

统计学分析:采用统计学软件 SPSS17.0 对研究数据进行处理,计数资料以例数(%)表示,采用卡方检验;经正态性验证,血管内皮功能、血液流变学等生化指标水平均符合正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间指标水平对比采用单因素方差分析,组间两两比较采用 HSD- q 检验;两组比较采用独立样本 t 检验,对有差异因素及指标再进行 Logistic 回归分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析 由表 1 可知,对照组与观察组间男女比例、平均年龄、酗酒史及心血管病史比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组存在吸烟史、高血压史、糖尿病史及家族史的患者比例显著多于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 各组间血管内皮功能比较 各组间血管内皮功能指标检测结果见表 2。与对照组水平相比,观察组 NO 水平显著降低,ET-1 水平显著升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组内各亚组间水平比较:与轻度组相比,中度组和重度组 NO 水平均显著降低,且重度组水平 $32.51 \pm 7.59 \mu\text{mol/L}$ 显著低于中度组 $44.46 \pm 9.13 \mu\text{mol/L}$,差异均有统计学意义($P<0.05$);中度组和重度组 ET-1 水平均显著高于轻度组,且重度组水平 $94.11 \pm 8.76 \text{pg/mL}$ 显著高于中度组 $83.48 \pm 10.59 \text{pg/mL}$,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 各组间血液流变学指标 各组间血液流变学指标水平检测结果见表 2。组间水平比较,观察组 PV、HCT 及 FIB 水平均较对照组水平显著升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组内亚组间水平比较:与轻度组 PV 水平相比,中度组和重度组水平均不同程度的升高,其中重度组水平升高更为显著,差异均有统计学意义($P<0.05$);中度组和重度组 HCT 水平均显著高于轻度组,且重度组水平 $(59.33 \pm 5.65)\%$ 显著高于中度组 $(53.34 \pm 4.52)\%$,差异均有统计学意义($P<0.05$);FIB 水平比较,重度组水平显著高于轻度组和中度组,差异均有统计学意义($P<0.05$),但中度组与轻度组间水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 POAG单因素分析

影响因素	对照组(n=30)	观察组(n=86)	χ^2/t	P
男/女(例)	17/13	48/38	0.007	0.935
平均年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	57.96 \pm 5.25	58.71 \pm 5.13	0.685	0.495
吸烟史(例,%)	12(40)	57(66)	6.373	0.012
酗酒史(例,%)	9(30)	38(44)	1.857	0.173
高血压史(例,%)	13(43)	62(72)	8.050	0.005
糖尿病史(例,%)	8(27)	55(64)	12.462	<0.01
心血管病史(例,%)	11(37)	44(51)	1.875	0.171
家族史(例,%)	4(13)	30(35)	4.985	0.026

注:对照组:正常健康体检者;观察组:POAG患者。

表2 组间血管内皮功能及血液流变学指标比较

组别	例数	NO(μ mol/L)	ET-1(pg/mL)	PV(mPa/s)	HCT(%)	FIB(g/L)
对照组	30	64.16 \pm 9.89	54.08 \pm 9.97	1.34 \pm 0.51	40.64 \pm 3.18	3.07 \pm 0.89
观察组	86	44.97 \pm 8.96 ^a	72.98 \pm 9.53 ^a	1.76 \pm 0.52 ^a	52.16 \pm 4.82 ^a	4.18 \pm 1.03 ^a
轻度组	27	53.28 \pm 7.94	65.72 \pm 8.04	1.58 \pm 0.69	45.29 \pm 2.98	3.59 \pm 0.62
中度组	29	44.46 \pm 9.13 ^c	83.48 \pm 10.59 ^c	1.74 \pm 0.50	53.34 \pm 4.52 ^c	3.92 \pm 0.87
重度组	30	32.51 \pm 7.59 ^{c,e}	94.11 \pm 8.76 ^{c,e}	1.93 \pm 0.62 ^c	59.33 \pm 5.65 ^{c,e}	4.88 \pm 1.06 ^{c,e}
F		52.867	92.836	7.651	84.956	22.065
P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:对照组:正常健康体检者;观察组:POAG患者;轻度组:MD \geq -6dB;中度组:-12dB<MD<-6dB;重度组:MD \leq -12dB。^aP<0.05 vs 对照组;^cP<0.05 vs 轻度组;^eP<0.05 vs 中度组。

表3 Logistic回归分析

影响因素	B	SE	Wald	OR(95%CI)	P
吸烟史	1.081	0.437	6.123	2.948(1.252,6.942)	0.013
高血压史	1.217	0.440	7.657	3.378(1.426,8.001)	0.006
糖尿病史	1.585	0.470	11.372	4.897(1.942,12.257)	0.001
家族史	1.248	0.583	4.583	3.482(1.111,10.912)	0.032
NO	-2.915	0.696	17.544	0.054(0.014,0.212)	<0.01
ET-1	3.367	1.040	10.489	29.000(3.779,222.536)	0.001
PV	2.197	0.646	11.581	9.000(2.539,31.903)	0.001
HCT	1.386	0.505	7.541	4.000(1.487,10.759)	0.006
FIB	1.749	0.535	10.671	5.750(2.013,16.424)	0.001

2.4 Logistic回归分析 将吸烟史、高血压史、糖尿病史、家族史、NO、ET-1、PV、HCT及FIB等上述有统计学意义的因素纳入Logistic回归分析,使用逐步引入法进行回归分析,结果表明,吸烟史、高血压史、糖尿病史、家族史、NO、ET-1、PV、HCT及FIB与POAG均有关(P<0.05);其中吸烟史、高血压史、糖尿病史、家族史、ET-1、PV、HCT及FIB是POAG的危险因素,NO是保护因素,见表3。

3 讨论

POAG是眼科临床中的一种慢性进行性视神经病变,病理性眼压升高是视神经损伤的主要因素,局部降压药物使用可延缓眼压升高患者视神经损伤。POAG发生率呈升高趋势,预计2020年世界范围内青光眼患者数目将增至7960万,其中POAG患者所占百分比为74%。且随着年龄的增加,发病率升高,严重影响患者健康及生活质量^[7]。病理性高眼压是视功能损伤的重要因素但不是POAG的唯一因素,其发生与种族、青光眼家族史、血管痉挛及周围血管病等因素也有关^[8-9]。相关研究指出,青光眼患者血液流变学异常,血浆黏度增加可导致眼动脉低灌注发生,进而加重患者视神经损伤^[10]。

本研究对POAG患者的年龄、性别比例、吸烟史、酗酒史、高血压史、糖尿病史、心血管病史、家族史等资料进行了统计分析,结果指出,POAG的发生与吸烟史、高血压史、糖尿病史、家族史等因素有关。既往研究对POAG危险因素报道不一,但普遍认为糖尿病和高血压与该病关系密切^[11-12]。本研究结果也证实了这一内容,糖尿病的发生可增加视神经纤维对眼压的易感性,而血压则直接关系到眼部的血液供应,高血压可加重视神经低灌注,使得眼压升高。近年来研究指出原发性青光眼属于一种多因子遗传性疾病,家族史在该病发生中起着重要作用^[13],本研究结果也发现,POAG患者中存在家族史者显著高于对照组体检者。此外本研究还发现,吸烟史也与疾病发生有关,其原因可能与存在吸烟史患者可增加糖尿病及高血压发生风险有关,然而具体原因仍有待于进一步探究。Logistic回归分析结果指出,吸烟史、高血压史、糖尿病史、家族史是POAG发生的危险因素。

近年来,青光眼患者除神水淤积病理改变外,血液淤滞也尤为重要,两者相互影响进而加重病情,血管内皮及血液流变学指标作为可反映机体血瘀证的客观指标在临

床研究中被广泛应用。众多研究指出 ET-1 与眼部多种病理生理改变有关,如眼压调节、视网膜及脉络膜血管调节过程,认为血管内皮功能可能参与了原发性青光眼发生发展过程^[14-15]。本研究结果指出,与对照体检群体相比,POAG 患者的 NO 水平显著降低,而 ET-1 水平显著升高,且随着视神经损伤程度的增加指标改变愈明显,Logistic 回归分析指出,ET-1 是 POAG 的危险因素,而 NO 是保护因素。研究结果揭示,血管内皮功能在 POAG 发病及视神经损伤中具有重要作用。

血液流变学异常可引发全身及局部循环障碍,出现缺氧、缺血,最终导致组织及器官坏死、炎症及水肿等系列病理改变^[16]。高血液粘滞性在 POAG 发生过程中具有一定作用,在正常生理状态下,血管管径及灌注压是微循环的主要影响因素,血液粘度作用很小,血液流量与血管管径呈正比,与血液粘度呈反比,当视网膜炎切变率减少、血液粘度增加,导致视网膜血流低灌注,引发局部缺血,加重视神经萎缩。本研究结果指出,POAG 患者的 PV、HCT 及 FIB 水平均显著升高,且随着视神经损伤程度的增加,其指标水平也呈升高趋势,Logistic 回归分析显示患者血液流变学异常是 POAG 的危险因素。研究结果揭示,监测原发性青光眼患者血液流变指标,对评估病情、调整治疗方案等均具有重要意义。

综上所述,POAG 发生是由多因素共同作用所致,患者存在明显的血管内皮功能及血液流变异常,指标水平与视神经损伤呈一定的相关性,除血管内皮功能、血液流变外,吸烟史、高血压史、糖尿病史、家族史也与疾病的发生有关。指标监测及影响因素调查对原发性青光眼的预防和制定合理治疗方案均具有重要价值。

参考文献

- 1 Lam PM. Glaucoma pharmacotherapy: implications for flying fitness. *Aviat Space Environ Med* 2005;76(8):786-793
- 2 赵堪兴,杨培增. 眼科学. 北京:人民卫生出版社 2013:187-188

- 3 Lavaju P, Shah S, Sharma S, *et al.* Diabetes Mellitus and the risk of Primary open angle glaucoma. *Nepal J Ophthalmol* 2017;9(1):17-23
- 4 姚小磊,彭俊,李建超,等. 原发性开角型青光眼患者眼底荧光血管造影及血液流变学改变与中医证型关系的研究. *湖南中医药大学学报* 2016;36(11):41-45
- 5 徐剑,彭俊,姚小磊,等. 原发性开角型青光眼患者血管内皮、血小板功能改变及与中医证型关系的研究. *湖南中医药大学学报* 2016;36(11):37-40
- 6 中华医学会眼科学分会青光眼学组. 我国原发性青光眼诊断和治疗专家共识(2014 年). *中华眼科杂志* 2014;50(5):382-383
- 7 Strom AR, Hässig M, Iburg TM, *et al.* Epidemiology of canine glaucoma presented to University of Zurich from 1995 to 2009. Part 1: Congenital and primary glaucoma (4 and 123 cases). *Vet Ophthalmol* 2015;14(2):121-126
- 8 Modrzejewska M, Grzesiak W, Zaborski D, *et al.* The role of lipid dysregulation and vascular risk factors in glaucomatous retrobulbar circulation. *Bosn J Basic Med Sci* 2015;15(2):50-56
- 9 罗晓阳,张良,孟倩丽,等. 恶性青光眼的临床特征和危险因素分析. *眼科新进展* 2016;36(9):835-838
- 10 Sekeroglu MA, Irkec M, Mocan MC, *et al.* The association of ocular blood flow with haemorheological parameters in primary open-angle and exfoliative glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2011;89(5):429-434
- 11 Shen L, Walter S, Melles RB, *et al.* Diabetes Pathology and Risk of Primary Open-Angle Glaucoma: Evaluating Causal Mechanisms by Using Genetic Information. *Am J Epidemiol* 2016;183(2):147-155
- 12 李志红. 原发性开角型青光眼与高血压相关性分析. *医学信息* 2015;28(38):207
- 13 边红霞. 蒙古族、汉族正常人以及汉族有青光眼家族史正常人视盘参数测量分析. *中华眼底病杂志* 2013;29(5):483-486
- 14 熊帅,曹霞,马林昆,等. 内皮素-1 与眼科主要致盲性疾病的关系. *国际眼科杂志* 2016;16(1):77-79
- 15 López-Riquelme N, Villalba C, Tormo C, *et al.* Endothelin-1 levels and biomarkers of oxidative stress in glaucoma patients. *Int Ophthalmol* 2015;35(4):527-532
- 16 张坤. 青光眼患者血流变、AB₂-β-EP、Hcy 及眼部血流动力学指标的变化观察. *国际眼科杂志* 2014;14(5):822-824