

闭角型青光眼患者红细胞免疫功能与 EPO 和 ET-1 的相关性

张郎芳, 郭蕊, 刘永丽, 潘桂萍

引用:张郎芳,郭蕊,刘永丽,等. 闭角型青光眼患者红细胞免疫功能与 EPO 和 ET-1 的相关性.国际眼科杂志 2019;19(3):422-425

作者单位:(442000)中国湖北省十堰市太和医院眼科
作者简介:张郎芳,本科,主管护师,研究方向:眼部疾病的诊断与治疗。

通讯作者:潘桂萍,硕士研究生,主治医师,研究方向:青光眼.
409455912@qq.com

收稿日期:2018-09-05 修回日期:2019-01-24

摘要

目的:探讨闭角型青光眼患者红细胞免疫功能与血清促红细胞生成素(EPO)和血浆内皮素-1(ET-1)的相关性。

方法:选取2017-06/10期间我院收治的闭角型青光眼患者30例(病例组)与眼部正常者30例(对照组)为研究对象。测定并比较两组受试者红细胞免疫功能、血清EPO和血浆ET-1浓度,分析之间的相关性。

结果:病例组受试者红细胞C3b受体花环率明显低于对照组($10.81\% \pm 2.01\%$ vs $18.06\% \pm 3.44\%$),红细胞免疫复合物花环率明显高于对照组($17.21 \pm 3.49\%$ vs $11.74 \pm 2.14\%$),血清EPO浓度明显高于对照组(26.10 ± 5.22 mU/mL vs 22.68 ± 4.06 mU/mL),血浆ET-1浓度明显高于对照组(70.85 ± 7.16 ng/L vs 58.43 ± 5.09 ng/L)。闭角型青光眼患者红细胞C3b受体花环率与血清EPO浓度呈显著正相关($r=0.271, P<0.05$),与血浆ET-1浓度无明显相关性。

结论:闭角型青光眼患者红细胞免疫功能与血清EPO浓度呈正相关。

关键词:闭角型青光眼;免疫功能;促红细胞生成素;内皮素-1

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.3.17

Correlation between erythrocyte immune function and erythropoietin and plasma endothelin-1 in patients with angle-closure glaucoma

Yun-Fang Zhang, Rui Guo, Yong-Li Liu, Gui-Ping Pan

Department of Ophthalmology, Taihe Hospital, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Correspondence to: Gui-Ping Pan. Department of Ophthalmology, Taihe Hospital, Shiyan 442000, Hubei Province, China. 409455912@qq.com

Received:2018-09-05 Accepted:2019-01-24

Abstract

• **AIM:** To investigate the correlation between erythrocyte immune function and serum erythropoietin (EPO) and plasma endothelin-1 (ET-1) in patients with angle-closure glaucoma.

• **METHODS:** Totally 30 patients with angle-closure glaucoma (case group) and 30 normal eyes (control group) were selected from our hospital from June 2017 to October 2017. The erythrocyte immune function, serum EPO and plasma ET-1 levels were measured and compared between the two groups.

• **RESULTS:** The rosette rate of erythrocyte C3b receptor in the case group was significantly lower than that in the control group ($10.81\% \pm 2.01\%$ vs $18.06\% \pm 3.44\%$), the rosette rate of erythrocyte immune complex was significantly higher than that in the control group ($17.21\% \pm 3.49\%$ vs $11.74\% \pm 2.14\%$), the serum EPO concentration was significantly higher than that in the control group ($26.10\% \pm 5.22$ mU/mL vs $22.68\% \pm 4.06$ mU/mL), and the plasma ET-1 concentration was significantly higher than that in the control group ($70.85\% \pm 7.16$ ng/L vs 58.43 ± 5.09 ng/L). The rosette rate of erythrocyte C3b receptor in patients with angle-closure glaucoma was positively correlated with serum EPO concentration ($r=0.271, P<0.05$), but not with plasma ET-1 concentration.

• **CONCLUSION:** There is a positive correlation between erythrocyte immune function and serum EPO concentration in patients with angle-closure glaucoma.

• **KEYWORDS:** angle-closure glaucoma; immune function; erythropoietin; endothelin-1

Citation: Zhang YF, Guo R, Liu YL, et al. Correlation between erythrocyte immune function and erythropoietin and plasma endothelin-1 in patients with angle-closure glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(3):422-425

0 引言

青光眼的临床病理特征主要包括视神经凹陷性萎缩以及视野缺损,引发青光眼视神经病变的危险因素有病理性眼压增高以及眼内微循环失调引起的视乳头血流灌注不足造成的局部缺血^[1-3]。闭角型青光眼是青光眼中较为常见的类型之一,主要由于前房角关闭阻止了眼内房水的排出导致^[4-5]。早年间有学者提出,闭角型青光眼的急性发作能够引发机体急性应激反应,从而影响机体的免疫功能。随着研究的不断深入,眼科医师发现青光眼的发生发展与细胞免疫密切相关,且进一步研究发现青光眼患者红细胞免疫功能明显低于眼部健康人群。对红细胞功能

表 1 两组受试者血流变指标比较

组别	例数	全血粘度 (mPa·s)		全血浆粘度 (mPa·s)	纤维蛋白原 (g/L)	红细胞压积 (L/L)
		低切	高切			
对照组	30	12.84±2.10	5.18±1.08	1.43±0.28	3.15±0.58	0.37±0.06
病例组	30	14.49±2.23	6.04±1.15	1.74±0.31	4.05±0.64	0.44±0.08
<i>t</i>		2.950	2.986	4.065	5.707	3.834
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:对照组:眼部正常者;病例组:闭角型青光眼患者。

的研究发现,红细胞除了可粘附并识别抗原,还能够向淋巴细胞递呈抗原,以促进 T 细胞的依赖性反应增强。故而对红细胞免疫功能进行研究可能有利于提高青光眼的疗效并改善预后。促红细胞生成素 (EPO) 是一种糖蛋白,主要分泌于肾脏,可通过对骨髓红细胞系统产生作用进而对红细胞的产生与成熟起到促进作用^[6]。近年来,研究人员提出,内皮素-1 (ET-1) 也与眼部生理调节密切相关,其通过调节眼血管张力影响眼压及眼血流量,还能够调控视网膜内皮细胞及其周边细胞的增殖以及视觉传递等生理过程^[7]。本研究以闭角型青光眼患者为研究对象,旨在探讨红细胞免疫功能与 EPO、ET-1 浓度之间的相关性。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2017-06/10 期间我院收治的闭角型青光眼患者 30 例 30 眼为作为病例组,其中男 17 例,女 13 例,年龄 42~68 (平均 53.5±4.7) 岁。纳入标准:(1)具有青光眼视乳头改变者;(2)房角狭窄至关闭,或者在高眼压状态下关闭者;(3)影响血流及血管的药物停用超过 2wk 者;(4)具有典型的中、晚期青光眼性视野缺损者;(5)临床资料完整者。排除标准:(1)患有其它眼部疾病者;(2)心血管、肝、肾功能严重受损者;(3)绝对期青光眼患者;(4)合并恶性肿瘤者;(5)哺乳期、妊娠期女性患者;(6)临床资料不全者。选取同期入院进行体检的眼部正常者 30 例 30 眼作为对照组,其中男 19 例,女 11 例,年龄 41~69 (平均 53.6±4.5) 岁。两组研究对象性别构成比、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究经我院伦理委员会批准同意,告知研究对象本研究的意义及主要方法,征得同意。

1.2 方法

1.2.1 红细胞免疫功能测定 通过测定两组受试者红细胞 C3b 受体花环率、红细胞免疫复合物花环率评估其红细胞免疫功能。采集受试者静脉血 2mL (病例组受试者于给药前采集),经肝素抗凝加入等体积的生理盐水,以 Ficoll 为分离液进行水平离心,使红细胞沉淀稀释成红细胞密度为 1.25×10^7 /mL 的红细胞悬液,保存待测。采用郭氏法进行红细胞 C3b 受体花环试验和红细胞免疫复合物花环试验,操作步骤:将红细胞悬液以生理盐水洗涤 3 次, C3b 受体花环试验和红细胞免疫复合物花环试验分别加入 5 滴致敏酵母液、5 滴非致敏酵母液,在试管中混匀,37℃ 条件下水浴 30min,采用 0.25% 戊二醛固定,涂片,行瑞氏染色;于高倍镜下计数 200 个红细胞内 2 个以上酵母菌的红细胞花环数,计算百分率。

1.2.2 血清 EPO 和血浆 ET-1 浓度测定 于清晨静息状态下,采集受试者静脉血 2mL,置入含抑肽酶的试管中,充分混合;4℃、3000r/min 离心 10min,取血浆保存于 -70℃

冰箱中待测。将血浆样本置于常温条件下复融,4℃、3000r/min 离心 5min,取上清液,采用酶联免疫吸附试验 (ELISA 法) 测定血清 EPO 浓度,采用 GC-1200γ 放射免疫计数仪测定血浆 ET-1 浓度。

1.2.3 眼动脉血流指标测定 采用彩色多普勒超声仪 (GE-LOGIQ9, 美国) 测定受试者眼动脉血流指标,高频探头 10MHz,取样容积 2mm。测定当日确保受试者眼压不超过 3.25kPa (24mmHg),测定前休息 15~30min,当心脏功能处于较大限度稳定条件下开始测量。受检者取仰卧位,轻轻闭目,将少许藕合剂涂抹于眼睑表面,眼睑上纺织探头,确保其不对眼球产生加压,对声束及眼动脉进行调整,确保睫状后短动脉与视网膜中央动脉血流方向保持一致。测定收缩期峰值流速 (PSV)、舒张末期流速 (EDV),并计算阻力指数 (RI), $RI = (PSV - EDV) / PSV$ 。

1.2.4 血流变指标测定 取晨间血 2mL,放置试管中混匀离心,取血浆,采用全自动血液流变仪 (ZL9000PLUS 型) 测定全血粘度、全血浆粘度、血浆纤维蛋白原、红细胞压积等指标。

统计学分析:本研究数据采用 SPSS 20.0 统计分析软件进行处理。计量资料采用均数±标准差表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料采用百分率 (%) 表示,组间比较采用卡方检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析法。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受试者红细胞免疫功能比较 病例组受试者红细胞 C3b 受体花环率明显低于对照组 ($10.81\% \pm 2.01\%$ vs $18.06\% \pm 3.44\%$),红细胞免疫复合物花环率明显高于对照组 ($17.21 \pm 3.49\%$ vs $11.74 \pm 2.14\%$),差异具有统计学意义 ($t = 9.967, 7.318$, 均 $P < 0.05$)。

2.2 两组受试者血清 EPO 和血浆 ET-1 浓度比较 病例组受试者血清 EPO 浓度明显高于对照组 (26.10 ± 5.22 mU/mL vs 22.68 ± 4.06 mU/mL),血浆 ET-1 浓度明显高于对照组 (70.85 ± 7.16 ng/L vs 58.43 ± 5.09 ng/L),差异具有统计学意义 ($t = 2.833, 7.744$, 均 $P < 0.05$)。

2.3 两组受试者眼动脉血流指标比较 病例组受试者 EDV 明显低于对照组 (8.66 ± 1.59 cm/s vs 10.68 ± 2.12 cm/s),RI 明显高于对照组 (0.73 ± 0.04 vs 0.64 ± 0.05),差异具有统计学意义 ($t = 4.175, 7.699$, 均 $P < 0.05$);两组受试者 PSV (31.65 ± 1.38 cm/s vs 31.02 ± 1.20 cm/s) 差异无统计学意义 ($t = 1.887, P > 0.05$)。

2.4 两组受试者血流变指标比较 病例组受试者低切和高切全血粘度、全血浆粘度、纤维蛋白原、红细胞压积均明显高于对照组,差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.5 红细胞 C3b 受体表达与血清 EPO 和血浆 ET-1 浓度的相关性 闭角型青光眼患者红细胞 C3b 受体花环率与血清 EPO 浓度呈显著正相关($r=0.271, P<0.05$),而与血浆 ET-1 浓度无相关性($r=0.508, P>0.05$)。

3 讨论

青光眼是由于眼内压力升高而出现的不可逆性眼部疾病,眼压升高后视神经、视网膜无法承受高压的压迫从而导致视功能损害^[7]。青光眼对于视神经功能危害性极大,一般分为先天性、原发性和继发性三种青光眼类型,其中原发性青光眼根据房角形态不同又分为闭角型和开角型。原发性闭角型青光眼是指由于前房角被周边虹膜组织机械性阻塞导致房水流出受阻,造成眼压升高、视神经损害的一类青光眼。青光眼是我国主要的致盲原因之一,而且青光眼引起的视功能损伤是不可逆的,后果极为严重。理论上讲青光眼是不能预防的,但早期发现、合理治疗,绝大多数患者可终生保持一定的视功能。因此,青光眼的防治必须强调早期发现、早期诊断和早期治疗。

红细胞能够对有害的免疫复合物起到转运功能,可通过红细胞膜上的 C3b 受体对抗原-抗体-补体复合物进行识别,从而发挥保护性的免疫缓冲功能,此功能在加快清除有害免疫复合物的同时,还有效降低了免疫复合物在组织内滞积所造成的免疫病理损伤。通过对慢性肾功能衰竭患者红细胞免疫功能的研究发现,慢性肾功能衰竭患者 C3b 受体花环试验阳性率明显低于正常人,红细胞免疫复合物花环率明显高于正常人。本研究中,闭角型青光眼患者眼动脉血流指标(EDV、RI)及血流变指标异常,红细胞 C3b 受体花环率降低,红细胞免疫复合物花环率升高,且与眼部正常者之间差异具有统计学意义($P<0.05$),说明闭角型青光眼患者红细胞免疫功能显著下降,分析原因可能是由于闭角型青光眼患者眼血管血流动力学指标发生变化,导致视神经发生了严重的缺血缺氧损伤,从而对红细胞代谢产生影响,降低了红细胞 C3b 受体的粘附功能,无法对有害免疫复合物进行及时、有效地清除,使得有害免疫复合物沉积量增加,进一步造成视神经局部的病理性损伤。

EPO 是一种十分重要的神经营养因子,在中枢神经系统缺氧/缺血性脑损伤以及培养的神经元中具有抗自由基、抗细胞凋亡及抗氧化等作用^[8-10]。目前临床中已采用 EPO 对慢性肾功能衰竭进行治疗,以提高患者血红蛋白含量,改善其贫血状况^[11]。Aktas 等^[12]学者研究发现,慢性肾功能衰竭患者 EPO 治疗 8wk 后,其红细胞 C3b 受体花环率明显提升,且提升效果随着治疗时间的延长而增加,而红细胞免疫复合物花环率明显降低,推测 EPO 可能通过降低氧自由基含量、对红细胞膜起到稳定作用以增加红细胞寿命,避免其它因子损伤 C3b 受体,增强红细胞免疫功能^[13-14]。目前关于 EPO 的研究主要针对慢性肾功能衰竭患者,在青光眼患者中较为少见。本研究中,病例组受试者血清中 EPO 浓度明显高于对照组($P<0.05$),且进一步研究发现,闭角型青光眼患者红细胞 C3b 受体花环率与血清 EPO 浓度呈显著正相关($r=0.271, P<0.05$)。

近年研究指出,内皮素在眼部生理病理调节过程中扮演重要角色,与部分眼部疾病的发生发展具有一定的关联性^[15-17]。本研究中,闭角型青光眼的患者血浆 ET-1 水平明显高于眼部健康人群($P<0.05$),与其它同类型研究结论相一致,提示血浆 ET-1 可能参与闭角型青光眼造成的视神经损害,具体机制包括以下几个方面^[18-20]:(1)血浆 ET-1 可通过收缩微血管引发局部组织缺血、缺氧,上调天冬氨酸与谷氨酸等兴奋性氨基酸含量,产生视网膜神经节细胞毒性,最终对视网膜神经节细胞凋亡起到促进作用;(2)血浆 ET-1 可通过对视神经的逆向轴浆运输过程产生抑制,影响脑源性神经营养因子从脑部向视网膜的运输,最终引起视网膜神经节细胞凋亡;(3)血浆 ET-1 浓度过高可能通过活化星形胶质细胞参与青光眼视神经的病理性损伤。

综上所述,闭角型青光眼患者红细胞免疫功能下降,血清 EPO 和血浆 ET-1 浓度升高,且闭角型青光眼患者红细胞免疫功能与 EPO 浓度呈正相关,与血浆 ET-1 浓度无相关性。

参考文献

- 1 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
- 2 Ho H, Ozaki M, Mizoguchi T, et al. Angle-closure glaucoma in Asians: comparison of biometric and anterior segment parameters between Japanese and Chinese subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253(4):601-608
- 3 黄翠玲,李华,吕莎,等.原发性急性闭角型青光眼患者外周血 IL-2 和 IL-6 水平与视神经损伤相关性分析.国际眼科杂志 2015;15(9):1583-1586
- 4 杜非凡,吴志鸿.高度近视合并原发性开角型青光眼的临床特点研究进展.眼科新进展 2017; 37(7): 697-700
- 5 Rieck J. The pathogenesis of glaucoma in the interplay with the immune system. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(3):2393-2409
- 6 谢静,王辉,袁思奇,等.新生血管性青光眼患者血清及房水管内皮生长因子与促红细胞生成素的表达研究.中国全科医学 2016;19(33):4073-4078
- 7 温积权,曹永葆,汪铎,等.曲伏前列腺素滴眼液对原发性开角型青光眼患者眼压及血浆内皮素-1 的影响.中国临床药理学杂志 2016;32(22):2056-2058, 2062
- 8 徐丽华.原发性青光眼患者血清多种元素及一氧化氮、促红细胞生成素及外周血 T 细胞亚群变化研究.临床合理用药杂志 2012;5(13):61-62
- 9 饶毅峰,朱平,何川鄂,等.重组人促红细胞生成素对血液透析患者营养状况和免疫功能的影响.现代生物医学进展 2017;17(15):2888-2891
- 10 Zhou M, Chen S, Wang W, et al. Levels of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in surgery-required advanced neovascular glaucoma eyes before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(6):3874-3879
- 11 陈丽平. EPO 治疗慢性肾衰患者对铁调素、FDP 及红细胞免疫的影响.基因组学与应用生物学 2017;36(11):4516-4522
- 12 Aktas Z, Unlu M, Uludag K, et al. The effect of systemic erythropoietin treatment on retinal nerve fiber layer parameters in patients with chronic renal failure undergoing peritoneal dialysis. *J Glaucoma* 2015;24(3):214-218

13 周小芳, 郭春荣, 张伟妃, 等. 慢性肾功能衰竭(CRF)中医辨证与实验室指标相关性的研究进展. 中华中医药学刊 2016; 34(8): 1907-1910

14 宋书朋. 促红素联合左卡尼汀纠正慢性肾功能衰竭患者肾性贫血的临床疗效分析. 中国医药指南 2016; 14(31): 68

15 Kuehn MH. Immune phenomena in glaucoma and conformational disorders: why is the second eye not involved? *J Glaucoma* 2014; 23(Suppl 1): S59-S61

16 Chen HY, Chang YC, Chen WC, et al. Association between plasma endothelin-1 and severity of different types of glaucoma. *J Glaucoma* 2013; 22(2): 117-122

17 Wróbel-Dudzińska D, Kosior-Jarecka E, Łukasik U, et al. Risk

Factors in Normal-Tension Glaucoma and High-Tension Glaucoma in relation to Polymorphisms of Endothelin-1 Gene and Endothelin-1 Receptor Type A Gene. *J Ophthalmol* 2015; 2015: 368792

18 闫庆慧, 张爽, 谢志, 等. 原发性闭角型青光眼人工晶状体植入术后血液流变学和血浆中内皮素-1的研究. 齐齐哈尔医学院学报 2016; 37(16): 2031-2033

19 Yoshida K, Ohguro I, Ohguro H. Black currant anthocyanins normalized abnormal levels of serum concentrations of endothelin-1 in patients with glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013; 29(5): 480-487

20 Pavlenko TA, Chesnokova NB, Davydova HG, et al. Level of tear endothelin-1 and plasminogen in patients with glaucoma and proliferative diabetic retinopathy. *Vestn Oftalmol* 2013; 29(4): 20-23

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缺憾,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