

# 息肉样脉络膜视网膜膜病变患者血清细胞因子检测及危险因素分析

卜倩, 阿依努·努拉厚

引用: 卜倩, 阿依努·努拉厚. 息肉样脉络膜视网膜膜病变患者血清细胞因子检测及危险因素分析. 国际眼科杂志 2020; 20(2): 354-357

基金项目: 新疆医科大学附属中医医院院级课题 (No. ZYY201801)

作者单位: (830000) 中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆维吾尔自治区中医医院眼科

作者简介: 卜倩, 女, 毕业于新疆医科大学, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 角膜病、白内障、视网膜病。

通讯作者: 卜倩. buqian3569@163.com

收稿日期: 2019-08-05 修回日期: 2020-01-03

## 摘要

**目的:** 探讨息肉样脉络膜视网膜膜病变(PCV)患者血清细胞因子水平变化, 并对其危险因素进行分析。

**方法:** 选取 2018-12/2019-05 我院 50 例 PCV 患者作为观察组, 50 例预防白内障手术的年龄相关性白内障患者作为对照组, 比较两组患者血清中炎症因子与新生血管因子水平, 并对其一般临床资料进行单因素及多因素 Logistic 分析。

**结果:** 观察组患者血清中白细胞介素-8(IL-8)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、血管内皮生长因子(VEGF)及色素上皮衍生因子(PEDF)水平均显著高于对照组( $P < 0.01$ ); 两组患者吸烟史与高血压有差异( $P < 0.05$ ); Logistic 分析结果表明, 血清中 IL-8、MCP-1、VEGF、PEDF 水平升高、吸烟史与高血压是 PCV 的独立危险因素。

**结论:** PCV 患者血清中 IL-8、MCP-1、VEGF 和 PEDF 水平均异常升高, 其发生与吸烟史和高血压关系密切。

**关键词:** 息肉样脉络膜视网膜膜病变; 炎症因子; 新生血管因子; 危险因素

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.2.39

## Detection of serum cytokines and analysis of risk factors in patients with polypoid choroidal vasculopathy

Qian Bu, Aiyinu · Nulahou

**Foundation item:** Hospital Level Project of Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Xinjiang Medical University (No. ZYY201801)

Department of Ophthalmology, Xinjiang Uygur Autonomous Region

TCM Hospital, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

**Correspondence to:** Qian Bu. Department of Ophthalmology, Xinjiang Uygur Autonomous Region TCM Hospital, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. buqian3569@163.com  
Received: 2019-08-05 Accepted: 2020-01-03

## Abstract

• **AIM:** To investigate the changes of serum cytokines in patients with polypoid chorioretinopathy and analyze its risk factors.

• **METHODS:** Select 50 cases of PCV patients in our hospital from December 2018 to May 2019 served as observation group, 50 cases of senile cataract patients who want to undergo cataract surgery served as control group. The levels of inflammatory factors and angiogenic factors were compared between the two groups, and the general clinical data were analyzed by single factor and logistic regression.

• **RESULTS:** The levels of IL-8, MCP-1, VEGF and PEDF in the observation group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.01$ ). The results of ANOVA showed that there was significant difference between smoking history and hypertension between the two groups ( $P < 0.05$ ); Logistic regression analysis showed that the increased levels of IL-8, MCP-1, VEGF, PEDF, smoking history and hypertension were independent risk factors for PCV.

• **CONCLUSION:** The serum levels of IL-8, MCP-1, VEGF and PEDF in PCV patients were all increased abnormally, which was closely related to smoking history and hypertension.

• **KEYWORDS:** polypoid chorioretinopathy; inflammatory factors; angiogenesis factors; risk factors

**Citation:** Bu Q, Nulahou A. Detection of serum cytokines and analysis of risk factors in patients with polypoid choroidal vasculopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020; 20(2): 354-357

## 0 引言

息肉样脉络膜视网膜膜病变(polypoid chorioretinopathy, PCV)被认为是一种以脉络膜分支状血管网以及末端息肉状病灶为特征的危害视功能的眼底疾病<sup>[1]</sup>。流行病学研究发现, 亚洲人具有较高的发病率, 该病可发生于任何年龄段, 50~65岁人群是高发群体, 且白种人发病较晚, 患者

中以男性居多<sup>[2]</sup>。该病主要累及单眼,主要病变部位为黄斑区,严重威胁患者视力。到目前为止 PCV 的发生机制仍尚未明确,研究发现病理性近视、中心性浆液性视网膜病变以及全身炎症等是该病常见危险因素<sup>[3-4]</sup>。既往研究发现,PCV 发生过程中眼局部一些细胞因子会产生变化<sup>[5]</sup>,而相关血清内因子是否改变,国内仍鲜有报道,为此本研究旨在探讨 PCV 患者血清内炎症因子与新生血管因子变化,同时进行危险因素分析,以期探寻该病机制及预防治疗提供支持。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选取 2018-12/2019-05 在新疆医科大学附属医院就诊的 PCV 患者 50 例 50 眼作为观察组,其中男 31 例,女 19 例,年龄 51~68(平均 60.4±6.7)岁。所有观察对象经吲哚菁绿血管造影(ICGA)检查确诊为 PCV,诊断标准<sup>[6]</sup>:ICGA 前 6min 之内,可见单个或多灶的结节样强荧光(POLYPS),伴或不伴异常分支血管网(abnormal branch vascular network, BVN)。同时另选取来院欲行白内障手术的年龄相关性白内障患者 50 例 50 眼作为对照组,其中男 29 例,女 21 例,年龄 51~68(平均 60.5±5.9)岁。入组标准:(1)观察组确诊为 PCV 患者,对照组确诊为年龄相关性白内障患者;(2)均为单眼患病;(3)入组前 3mo 未使用过眼部及全身抗 VEGF 治疗。排除标准:(1)合并严重的系统性疾病,对 PCV 常规治疗方案存在禁忌证的患者,例如对常规治疗药物过敏,或者手术不耐受等情况;(2)伴有不能控制的高血压、糖尿病患者;(3)患有艾滋病等传染性疾病患者;(4)存在严重的精神心理疾病患者;(5)恶性肿瘤、活动性肝炎、肾功能衰竭等疾病患者;(6)筛选前 6mo 内曾出现脑卒中、短暂性脑缺血发作、心肌梗塞或急性充血性心力衰竭等心血管事件;(7)伴有高度近视、视网膜血管炎、青光眼、糖尿病视网膜病变、葡萄膜炎等其他眼部疾病者;(8)不愿签署知情同意书者。本研究符合医院伦理委员会标准,获得研究许可后进行,两组患者对研究均知情,自愿加入研究并签署知情同意书。两组患者男女比例及平均年龄资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 方法** 两组患者均于入组后治疗前抽取空腹肘前臂静脉血,采集置于非抗凝采集血管内,经 3000r/min 离心 5min 后,提取上清置于-80℃冰箱保存待用。检测指标为炎症因子和新生血管因子,前者包括白介素-8(IL-8)和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1),采用 ELISA 检测试剂盒检测,购自 eBioscience 公司;后者包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及色素上皮衍生因子(PEDF);VEGF 与 PEDF 检测方法采用酶联免疫吸附法,其相应的 ELISA 试剂盒均购自美国 CHEMICON 公司。同时收集所有患者的性别、年龄、吸烟史、酗酒史及疾病史(高血压、高血脂、心血管疾病)信息。吸烟史:截止入院前,有连续或累积吸烟≥6mo,则表示有吸烟史。酗酒史:患者长期、大量饮酒,且女性饮酒量超过 4 标准饮酒单位(SD),男性超过 5SD,且均在 2h 内喝完,即可判断为酗酒。SD 数量=饮用量(mL)×酒精浓度(%)×0.789/SD(g)。高血压:患者主诉高血压病史;或者

表 1 两组患者血清中炎症因子比较 ( $\bar{x}\pm s$ , ng/L)

组别	例数	IL-8	MCP-1
对照组	50	0.61±0.17	63.36±12.65
观察组	50	1.49±0.28	72.39±15.57
<i>t</i>		18.996	3.183
<i>P</i>		<0.01	<0.01

注:观察组:PCV 患者;对照组:年龄相关性白内障患者。

表 2 两组患者血清中新生血管因子比较  $\bar{x}\pm s$

组别	例数	VEGF(pg/mL)	PEDF(ng/mL)
对照组	50	242.86±71.15	2.13±0.71
观察组	50	455.62±162.55	13.72±4.74
<i>t</i>		8.749	17.099
<i>P</i>		<0.01	<0.01

注:观察组:PCV 患者;对照组:年龄相关性白内障患者。

表 3 两组患者一般资料单因素分析比较 (例,%)

因素	对照组( <i>n</i> =50)	观察组( <i>n</i> =50)	$\chi^2$	<i>P</i>
性别(男)	29(58)	31(62)	0.167	0.683
吸烟史	18(36)	32(64)	7.540	0.005
酗酒史	29(58)	32(64)	0.378	0.539
高血压	15(30)	28(56)	6.895	0.009
高血脂	11(22)	13(26)	0.219	0.640
心血管疾病	8(16)	5(10)	0.796	0.372

注:观察组:PCV 患者;对照组:年龄相关性白内障患者。

患者连续 3 次以上,并且非同一天以坐位测量的血压,收缩压≥140mmHg,舒张压≥90mmHg。高血脂:患者主诉高血脂病史;或者入院时进行血脂检测,空腹血浆总胆固醇浓度>5.17mmol/L(200mg/dL)可定为高胆固醇血症,血浆三酰甘油浓度>2.3mmol/L(200mg/dL)为高三酰甘油血症。心血管疾病:患者主诉心血管疾病病史,或在入院当天经各种心血管疾病的临床表现及相关辅助检查诊断。

统计学分析:经 SPSS17.0 统计软件对研究原始数据进行处理及分析,经正态性验证各指标水平符合正态分布,表示形式为  $\bar{x}\pm s$ ,两组间指标水平比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料表示形式为例数(%),以卡方检验进行组间比较,对单因素分析有意义的因素进行多因素 Logistic 分析,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者血清中炎症因子比较** 观察组 IL-8 和 MCP-1 水平均显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 1。

**2.2 两组患者血清中新生血管因子比较** 两组患者血清中 VEGF 和 PEDF 检测水平观察组均显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 2。

**2.3 两组患者一般资料单因素分析比较** 将两组患者的性别(男性例数)、吸烟史、酗酒史、高血压、高血脂以及心血管疾病史等一般资料进行单因素分析,结果表明两组患者性别、酗酒史、高血脂以及心血管疾病史比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),而吸烟史与高血压史比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

表4 两组患者一般资料多因素分析比较

因素	B	SE	Wald	OR(95%CI)	P
IL-8	5.375	0.862	38.881	212.427(39.418~1144.775)	<0.01
MCP-1	1.186	0.425	7.787	3.262(1.422~7.485)	0.005
VEGF	4.938	1.061	21.702	137.404(17.316~1090.283)	<0.01
PEDF	4.949	0.759	42.516	138.920(31.526~612.164)	<0.01
吸烟史	1.151	0.417	7.619	3.150(1.395~7.116)	0.028
高血压	1.088	0.420	6.711	2.958(1.302~6.722)	0.010

2.4 两组患者一般资料多因素分析比较 将上述单因素分析中有显著性差异的因素进行 Logistic 分析,结果表明,血清中 IL-8、MCP-1、VEGF、PEDF 水平升高、吸烟史与高血压史是 PCV 的独立危险因素,见表 4。

### 3 讨论

PCV 作为临床较为常见的眼底疾病,由于其可引发黄斑区视网膜反复持续性渗出及出血,严重者致盲,曾被诊断为血管性年龄相关性黄斑病变<sup>[7]</sup>。这两种疾病在临床及危险因素等方面存在众多相似之处,但 PCV 的临床特征更为凶险,且两者在流行病学、病程以及治疗中均存在显著不同,为此认为 PCV 是一种有别于血管性年龄相关性黄斑病变的独立眼底病<sup>[8-9]</sup>。PCV 的流行病学与临床表现以不同地域不同种族而存在显著差异,在中国的发病率要远高于其他国家,其发生具有逐年上升趋势。激光光凝、光动力疗法、玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因子药物及曲安奈德等是其主要治疗方法,研究发现,治疗后短时间内可有效改善患者视力,缓解临床症状,但随着时间延长,治疗效果显著降低,且复发率较高,并发症较多<sup>[10]</sup>。因此探寻 PCV 敏感生物学指标,深入危险因素研究,对该病的早期诊断及预防具有重要意义。

近年来研究发现,PCV 发生与炎症有关,在发病过程中相关因子如 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子等显著升高<sup>[11]</sup>。脉络膜新生血管及其相关渗出、出血等系列病理改变可导致不可逆性视功能损伤,是老年人致盲的主要原因之一<sup>[12]</sup>。脉络膜新生血管与多因素有关,如缺氧缺血及机体炎症等,其中以新生血管因子的调控为主。VEGF 是当前报道的最强促血管生长因子,而 PEDF 是最有效的血管生成抑制因子,具有促进内皮细胞凋亡,抑制内皮细胞增殖,抑制血管形成功能<sup>[13-14]</sup>。眼底新生血管可能由血管诱导因子与血管生成抑制因子失衡导致。在糖尿病视网膜病变相关研究中发现,患者玻璃体内 PEDF 显著低表达,而与 PCV 相关研究中发现,在患者房水中 VEGF 与 PEDF 具有共表达、正相关以及增高性<sup>[15-16]</sup>。IL-8 是趋化因子中的重要成员,除与血管炎症关系密切外,还可以直接诱导血管形成<sup>[17]</sup>。本研究结果发现,与对照组患者相比,PCV 患者血清内 IL-8、MCP-1、VEGF 和 PEDF 水平均显著升高。结果揭示 PCV 与机体炎症反应、新生血管因子水平异常有关。且危险因素分析结果也表明,血清中 IL-8、MCP-1、VEGF 和 PEDF 水平升高是 PCV 的独立危险因素,以往研究已证实新生血管是 PCV 发生的关键,而机体炎症与 PCV 的关系,是炎症因子参与了新生血管还是其他机制仍尚未明确,仍需进一步探究。但本研究中

PCV 患者 IL-8、MCP-1 水平与张亚芳等<sup>[17]</sup>的结果不一致,可能是因为 PCV 在不同地域不同种族会表现出不完全抑制的临床表现有关。

另外,由于 PCV 不是临床常见疾病,为了危险因素分析结果具有较高的特异性,避免得到一些相对比较宽泛的危险因素(如高血压、糖尿病等),本研究选择眼科临床比较常见的年龄相关性白内障患者作为危险因素分析的对照组,以求得出与常见的白内障相比,哪些更特异性的危险因素会影响 PCV 的发生。除 PCV 患者血清炎症因子与新生血管因子水平研究外,本研究还对患者的一般临床资料如性别比例、吸烟史、酗酒史、高血压、高血脂以及心血管疾病史等进行危险因素分析,结果表明,众多因素中吸烟史与高血压是 PCV 的危险因素。吸烟史是当前国内外公认的 PCV 危险因素之一,有报道指出,吸烟患者发生 PCV 风险是不吸烟人群的 4 倍<sup>[11]</sup>。本研究发现高血压与 PCV 发生关系密切,其原因可能与血管升高导致脉络膜血流量降低、血管缺氧缺血等有关,然而具体原因有待考究。

综上所述,PCV 患者血清中 IL-8、MCP-1、VEGF 和 PEDF 水平异常升高,其发生与机体炎症、新生血管因子有关,IL-8、MCP-1、VEGF、PEDF 水平升高、吸烟史与高血压是其独立危险因素。IL-8、MCP-1、VEGF、PEDF 有望成为 PCV 早期诊断的潜在靶点,其指标水平研究对 PCV 的诊断及预后判断具有重要临床意义。

### 参考文献

- 任晴,崔蕾,高磊. 息肉样脉络膜血管病变的临床特征与手术治疗进展. 国际眼科杂志 2018;18(10):1810-1814
- Hui JQ, En ZJ, Ming WZ. One-year outcomes of intravitreal conbercept combined rescue therapy for polypoidal choroidal vasculopathy in a Chinese population; a real-life clinical data. *Int J Ophthalmol* 2019; 12(1):51-57
- Fujiwara K, Yasuda M, Hata J, et al. Prevalence and Risk Factors for Polypoidal Choroidal Vasculopathy in a General Japanese Population; The Hisayama Study. *Semin Ophthalmol* 2018; 33(6):813-819
- Chen XL, Hu QR, Bai YJ, et al. A comparison of risk factors for age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Chinese patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018; 256(8):1449-1457
- Balne PK, Agrawal R, Veonice Bijin AU, et al. Dataset of plasma and aqueous humor cytokine profiles in patients with exudative age related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Data Brief* 2018;19(1):1570-1573
- Koh AHC, Chen LJ, Chen SJ, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: Evidence-Based Guidelines for Clinical Diagnosis and Treatment. *Retina* 2013;33(4):686-716

- 7 Fan Q, Cheung CMG, Chen LJ, *et al.* Shared genetic variants for polypoidal choroidal vasculopathy and typical neovascular age-related macular degeneration in East Asians. *J Hum Genet* 2017; 62 ( 12 ): 1049-1055
- 8 徐新荣. 息肉样脉络膜血管病变和湿性年龄相关性黄斑病变的区别. *实用老年医学* 2014; 28( 10 ): 804-807
- 9 Baek J, Lee JH, Jung BJ, *et al.* Morphologic features of large choroidal vessel layer: age-related macular degeneration, polypoidal choroidal vasculopathy, and central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018; 256( 12 ): 2309-2317
- 10 张霜, 张杰, 徐鑫彦, 等. 息肉状脉络膜血管病变导致黄斑下出血的治疗进展. *国际眼科杂志* 2019; 19( 6 ): 950-955
- 11 刘子扬, 陈有信. 息肉状脉络膜血管病变的危险因素分析. *眼科新进展* 2018; 38( 6 ): 538-541
- 12 邓宝娣, 李嘉, 王庭槐. 脉络膜新生血管相关信号通路研究进展. *国际眼科杂志* 2019; 19( 5 ): 762-765
- 13 王秀英, 刘庆淮, 帅源露, 等. 息肉样脉络膜血管病变单纯抗血管内皮生长因子疗效分析. *实用老年医学* 2017; 31( 12 ): 1174-1175
- 14 李伟, 苏锐锋, 付笑笑, 等. 重组人血管内皮抑制素对大鼠脉络膜新生血管的影响. *中国老年学杂志* 2018; 38( 20 ): 5038-5040
- 15 孙磊, 陶勇. 玻璃体腔注射 Bevacizumab 对 PDR 患者增殖膜中 CTGF 及 PEDF 的影响. *国际眼科杂志* 2017; 17( 6 ): 1051-1054
- 16 王云鹏, 陈小红, 陈梅珠. 增生性 DR 玻璃体腔注射 ranibizumab 前后房水中 VEGF 和 PEDF 水平的变化. *中华实验眼科杂志* 2016; 34( 1 ): 60-64
- 17 张亚芳, 操盛春, 张晓斌, 等. 息肉状脉络膜血管病变患者血清中常见趋化因子的变化. *湖北科技学院学报(医学版)* 2017; 31( 3 ): 200-202