

视网膜光凝术治疗对 Eales 病患者血浆内皮素-1 水平的影响*

王志学¹, 冀向宁², 王文英¹, 李 坤³, 戴冬妹² (河北省沧州市中心医院: 1. 眼科功能检查室; 2. 眼二科; 3. 小儿眼科 061001)

【摘要】 目的 探讨视网膜静脉周围炎(又称 Eales 病)患者视网膜光凝术治疗前后血浆内皮素-1(又称内皮素-1, ET-1)水平的变化。**方法** 对 104 例 Eales 病患者和 66 例健康者进行血浆 ET-1 水平检测。对 53 例 Eales 病患者进行视网膜光凝术治疗, 并分别于激光治疗前及治疗后 1 个月进行血浆内皮素-1 检测。**结果** Eales 病患者血浆 ET-1 水平为(23.10±6.89)pg/mL, 健康者血浆 ET-1 水平为(17.79±5.02)pg/mL, 前者 ET-1 水平高于后者, 比较差异有统计学意义($P<0.05$)。53 例 Eales 病患者光凝术治疗前血浆 ET-1 水平为(22.98±6.88)pg/mL, 术后 1 个月为(20.17±6.48)pg/mL, 治疗后 ET-1 水平显著降低, 治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** Eales 病患者血浆 ET-1 水平增高, 视网膜光凝术治疗后 1 个月 ET-1 水平显著下降。

【关键词】 视网膜静脉周围炎; 内皮素-1; 激光凝固术

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.04.003 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)04-0438-03

Effect of laser photocoagulation on plasma endothelin-1 levels in patients with Eales' disease* WANG Zhi-xue¹, JI Xiang-ning², WANG Wen-ying¹, LI Kun³, DAI Dong-shu² (1. Examination Room of Ophthalmology Function; 2. Second Department of Ophthalmology; 3. Department of Pediatric Ophthalmology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei 061001, China)

【Abstract】 Objective To explore the changes of plasma endothelin-1 (ET-1) level in patients with Eales' disease before and after laser photocoagulation. **Methods** Plasma levels of ET-1 were detected in 104 patients with Eales' disease and 66 cases of healthy subjects. 53 patients with Eales' disease were treated with laser photocoagulation, and detected for plasma levels of ET-1 before and one month after operation. **Results** The plasma level of ET-1 in patients with Eales' disease were (23.10±6.89)pg/mL, which was significantly higher than the (17.79±5.02)pg/mL in healthy subjects ($P<0.05$). The plasma level of ET-1 in patients with Eales' disease, detected before operation was (22.98±6.88)pg/mL, which was significantly higher than the (20.17±6.48)pg/mL, detected one month after operation ($P<0.05$). **Conclusion** The plasma level of ET-1 in patients with Eales' disease might be increased, which could be significantly decreased one month after laser treatment.

【Key words】 retinal periphlebitis; endothelin-1; laser coagulation

视网膜静脉周围炎(又称 Eales 病)的主要临床特征是因血管炎、血管闭塞而导致视网膜组织缺血、缺氧, 新生血管形成和反复发作的玻璃体出血, 最终形成增殖性视网膜病变而造成视力下降, 严重时可导致失明。目前临床尚缺乏可用于 Eales 病治疗的有效药物, 因此, 视网膜激光凝固术(简称光凝术)在 Eales 病临床治疗中较为常用, 且疗效较为理想。有研究显示, 血管内皮细胞释放的内皮素-1(又称内皮素-1, ET-1)参与了视网膜血循环的调节, 并可通过多种途径参与视网膜疾病的发生、发展^[1]。本研究通过分析 Eales 病患者视网膜光凝术治疗前后血浆 ET-1 水平的变化, 探讨了视网膜光凝术对患者视网膜缺血、缺氧状态的影响, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2003 年 9 月至 2012 年 2 月本院收治的经眼底检查和眼底血管荧光造影检查确诊的 Eales 病患者 104 例纳入 Eales 病组, 排除存在以下情况的患者: (1)合并其他原因引起的玻璃体视网膜增殖性病变; (2)合并眼科其他相关疾病;

(3)局部病灶或身体其他部位存在感染病灶而导致眼部病变; (4)合并糖尿病、高血压、镰刀形红细胞贫血症、类肉瘤病等疾病, 以及合并心、脑血管和肝、肾等脏器、系统其他疾病。104 例患者中, 男 82 例、女 22 例, 男、女性患者比例约为 4:1, 年龄 14~55 岁, 平均(28.32±11.63)岁; Eales 病病程 6 d 至 5 年, 平均(11.62±14.12)个月, 85% 的患者病程小于 1 年; 双眼发病 66 例, 单眼发病 38 例, 共 170 眼; 视力或矫正视力小于 0.1 者 41 眼, 0.1~0.5 者 68 眼, 超过 0.5 者 61 眼, 平均视力(0.46±0.38)。健康对照组患者纳入标准: (1)与 Eales 病组患者年龄、性别相匹配; (2)视力或矫正视力均不低于 1.0; (3)裂隙灯显微镜检查及散瞳后直接检眼镜检查无明显异常; (4)眼压正常; (5)无心、脑血管和肝、肾等脏器、系统疾病。共纳入符合上述标准的体检健康者 66 例, 男 54 例、女 12 例, 年龄 18~45 岁, 平均(27.70±5.28)岁。

1.2 方法

1.2.1 眼底荧光血管造影检查 眼底荧光血管造影检查显

* 基金项目: 河北省沧州市科技局科学技术研究与发展指导计划项目(09ZD50)。

作者简介: 王志学, 女, 副主任医师, 硕士研究生, 主要从事眼底病及眼部检查研究。

示,104 例 Eales 病患者的 170 眼中:40 眼仅有血管渗漏荧光和组织染色;54 眼出现明显无灌注区,但未出现新生血管;24 眼出现新生血管及(或)伴有少量玻璃体出血;44 眼合并较严重的玻璃体出血;8 眼合并视网膜脱离。

1.2.2 治疗方法 (1)对于仅有血管渗漏荧光和组织染色的患者,给予口服药物治疗。(2)对于出现明显无灌注区及新生血管的 78 眼(60 例患者,其中双眼病变患者 18 例,单眼病变患者 42 例)进行视网膜光凝术治疗。视网膜光凝术治疗采用美国科医人医疗激光公司 532 nm 眼底激光治疗仪。对眼底荧光血管造影检查显示无灌注区者,行视网膜象限性散点状光凝固;对视网膜出现新生血管、合并增殖性视网膜病变或视乳头出现新生血管者,行全视网膜光凝术。治疗的能级依视网膜的反应而定,一般以 II~III 级反应为佳,光斑大小为 200~500 μm ,200~400 mW,持续时间为 0.1~0.2 s。每周治疗 1 次,每次激光处理 200~400 点。根据病变情况分次完成激光治疗,每只眼光凝术治疗 2~4 次。激光治疗前或治疗过程中出现有临床意义的黄斑水肿时,加行黄斑格栅状光凝术治疗,光凝范围为从中心凹外 2 PD 至中心凹外 1/3 PD,保留黄斑乳光束。光斑直径 50~100 μm ,60~100 mW,持续时间为 0.1~0.2 s,以 I 级光凝反应为宜,光凝 1 次即可完成。78 眼激光治疗过程中及随访过程中有 8 眼(7 例患者,双眼 1 例,单眼 6 例)出现较严重的玻璃体出血或牵拉性视网膜脱离,遂行玻璃体切割手术治疗。除上述出现合并症的 8 眼外,其余 70 眼(53 例患者)纳入激光治疗组。(3)合并玻璃体出血及视网膜脱离的患者中,无法进行视网膜光凝术的患者行玻璃体切割手术治疗。

1.2.3 血浆 ET-1 水平检测 所有受试对象晨起后保持空腹状态,安静休息 15 min 后,于肘正中静脉采集外周血 2 mL,注入含 7.5% 乙二胺四乙酸二钠 30 μL 和抑肽酶 40 μL 的试管中,混合均匀后 3 000 r/min、4 $^{\circ}\text{C}$ 离心 10 min,分离血浆标本用于 ET-1 检测。ET-1 检测采用放射免疫法,试剂盒购自北京科美东雅生物技术有限公司,由专人严格按照试剂盒说明进行操作。激光组 Eales 病患者分别于激光治疗前及激光治疗后 1 个月进行 ET-1 检测。其他患者于入院时或治疗前进行 ET-1 检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行数据处理和统计学分析;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,组内治疗前后比较采用配对 *t* 检验; $P < 0.05$ 为比较差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 Eales 病组与健康对照组 ET-1 水平比较 Eales 病组(104 例患者)入院时或治疗前 ET-1 水平为(23.10 \pm 6.89)pg/mL,健康对照组(66 例)入院时 ET-1 水平为(17.79 \pm 5.02)pg/mL,Eales 病组 ET-1 水平高于健康对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 激光组患者治疗前后 ET-1 水平比较 53 例激光组患者激光治疗前 ET-1 水平为(22.98 \pm 6.88)pg/mL,激光治疗后 1 个月 ET-1 水平为(20.17 \pm 6.48)pg/mL,治疗后 ET-1 水平低于治疗前,比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨 论

Eales 病又称视网膜静脉周围炎、青年性复发性视网膜玻璃体出血,是一种病因不明的视网膜血管炎症性疾病,以血管炎症渗出、玻璃体反复出血为特征。Eales 病患者以男性青年

居多,好发年龄段为 18~40 岁,患者平均年龄小于 30 岁,一般表现为双眼先后发病。Eales 病的治疗多采用对症治疗,往往难以实现彻底治愈。

ET-1 是一种内皮细胞来源的促进血管收缩的因子。ET-1 在眼部各种组织中广泛分布,是重要的自分泌和旁分泌生长因子,在调节神经活性方面具有重要作用。大量研究已证实血浆 ET-1 水平与视网膜疾病,如糖尿病视网膜病变^[2-5]、视网膜静脉阻塞^[6]、非动脉炎性前部缺血性视神经病变^[7]等密切相关。ET-1 具有促血管平滑肌细胞分裂、增殖的作用和强烈的促血管收缩作用,说明视网膜缺血、缺氧有可能与 ET-1 所具有的病理刺激因素有关,也提示 ET-1 水平检测在微血管病变的预防和治疗方面具有指导价值^[8]。本研究结果也显示,Eales 病患者血浆 ET-1 水平明显高于健康者。此外,由于尚未发现具有 ET-1 储备功能的细胞,因此,普遍认为血浆 ET-1 水平的变化与基因转录水平的直接调节作用的结果。

更为重要的是,ET-1 与血管内皮生长因子(VEGF)之间存在一定的交互作用。有研究发现,在动物模型中,ET-1 能够通过促进缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)蛋白的合成和蓄积,进而上调 VEGF 的表达^[9]。Eales 病在发病早期主要表现为周边视网膜静脉的炎症。此类炎症可能是由某种细菌或病毒直接损伤所致,并最终造成了视网膜血管内皮细胞的损伤,导致 ET-1 分泌增多,引起缺血、缺氧和 VEGF 分泌增多^[10]。ET-1 可促进平滑肌细胞的增殖,VEGF 则可促进内皮细胞增殖和血管渗漏,最终导致视网膜局部血流动力学和血流量的异常,以及局部微循环自动调节功能的紊乱。ET-1 和 VEGF 的共同作用促进了 Eales 病的发生及发展。

同时,Eales 病发病过程中出现的静脉炎症浸润或其产生的毒素,可导致内皮细胞损伤及增殖,加之炎症细胞的侵犯,进一步导致血管部分或完全阻塞,造成视网膜处于缺血、缺氧的状态。视网膜血管内皮细胞损伤和缺血、缺氧对视网膜的刺激作用,导致微血管内皮细胞、神经元和胶质细胞大量合成 ET-1^[11],加重了血管管腔狭窄的程度,同时也导致血管舒张性因子的分泌减少,使 ET-1 的缩血管作用无法得到有效控制^[12]。如此所形成的恶性循环导致视网膜损伤有可能不可逆转。ET-1 发挥上述生物学作用的过程均为消耗能量的过程,在某种程度上加速了 Eales 病的发生和发展。

目前,可用于 Eales 病治疗的方法主要包括药物治疗、视网膜光凝术治疗和手术治疗。但在临床实际应用中,由于 Eales 病的发病机制及病因尚未明确,因此,尚无可有效治疗 Eales 病的药物,临床药物治疗多采用维生素、具有活血及止血活性的中成药,以及激素、抗菌药物等,治疗目的在于控制血管炎症的进一步发展,保存患者的视力。Eales 病的手术治疗主要采用针对玻璃体积血的玻璃体切割手术。然而,此类手术的创伤性较大,风险也较高,视网膜光凝术治疗 Eales 病的效果已得到了广泛的认同。视网膜光凝术治疗的目的是减少眼部新生血管合成和释放 VEGF^[13],破坏纤维层富含线粒体的光感受器和视网膜色素上皮细胞,降低新陈代谢水平。光凝术后形成的疤痕可使视网膜变薄,促进氧气的扩散,使原本供给外层视网膜的氧向内层视网膜弥散,从而缓解视网膜的缺氧状态。由于增加了内层视网膜的氧供给量,阻止了新生异常血管的生长,因此,可有效预防玻璃体出血,控制病情的发展。视网膜周边的区域经光凝术处理后,可使有限的血流更多地供应黄斑区,从而有效地保护患者的视功能。有研究证实,视网膜全光

凝术治疗后,糖尿病视网膜病变患者血浆 VEGF、ET-1 水平均有所下降^[14]。本研究结果也显示,光凝术治疗后,Eales 病患者血浆 ET-1 水平显著降低,提示激光治疗前患者视网膜处于严重的缺血、缺氧状态,刺激 ET-1 等细胞因子大量产生,随着光凝术后视网膜缺氧状态的改善,局部微环境也发生了相应变化,刺激 ET-1 分泌增多的因素得以减弱,且与其活性相关的细胞因子,如 VEGF 的水平也呈下降趋势。

综上所述,Eales 病患者血浆 ET-1 的水平增高,光凝术治疗后 ET-1 水平有所下降。随着对 ET-1 在 Eales 病发病机制中的作用研究的深入,ET-1 与相关细胞因子的相互关系将进一步明确,再辅以内皮素拮抗剂等药物研究的进一步进展,必将为 Eales 病患者的治疗带来新的希望。

参考文献

[1] Haefliger IO, Flammer J, Luscher TL. Nitric oxide and endothelin-1 are important regulator of human ophthalmic artery[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1992, 33(7): 2340-2343.

[2] 汪崇文, 张革, 刘浩, 等. 老年糖尿病视网膜病变与血浆内皮素-1 的关系[J]. 临床眼科杂志, 2001, 9(1): 34-35.

[3] 王慧君, 董其涓. 血浆内皮素和一氧化氮与糖尿病视网膜病变的关系[J]. 医药论坛杂志, 2003, 24(13): 66.

[4] 钟白丽, 惠延年. 糖尿病性视网膜病变患者外周血中内皮素和一氧化氮的变化[J]. 中华眼科杂志, 1999, 35(1): 58-59.

[5] 高春华, 郝牡丹. 瘦素、内皮素、一氧化氮与糖尿病视网膜病变的关系[J]. 山西医药杂志, 2003, 32(4): 304-307.

[6] 于澎, 庞利民, 赵娟, 等. 视网膜静脉阻塞血浆内皮素水平研究[J]. 中华眼底病杂志, 1998, 14(2): 118.

[7] 王润生, 王建洲, 李雯, 等. 非动脉炎性前部缺血性视神经病变患者的血浆内皮素-1 浓度的变化[J]. 中华眼底病杂志, 2005, 21(3): 156-158.

[8] 黄敬泽, 张闾珍, 王健. 外周血循环内皮细胞、血浆内皮素与糖尿病视网膜病变的关系[J]. 中华眼底病杂志, 2000, 16(3): 166-168.

[9] Spinella F, Garrafa E. Endothelin-1 stimulates lymphatic endothelial cells and lymphatic vessels to grow and invade [J]. Cancer Res, 2009, 69(6): 2669-2676.

[10] Yasuko N, Mitsuru N, Daisuke T. Retinal periphlebits as zoster sine herpete [J]. Arch Ophthalmol, 2001, 119(10): 1150-1153.

[11] 丛玉隆. 血液学体液学检验与临床释疑 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2004: 119-120.

[12] 王世农, 金冠, 孙晋生, 等. 脑脊液内皮素检测在脑梗死治疗中的临床应用 [J]. 中国医学创新, 2012, 9(26): 63-64.

[13] 汤永强, 李立. 新生血管性青光眼患者眼内白介素-6 和血管内皮生长因子的定量测定及其临床意义 [J]. 眼视光学杂志, 2006, 8(1): 12-14.

[14] Mohamed TA, Mohamed Sel-D. 视网膜全光凝对糖尿病视网膜病变患者血浆 VEGF, ET-1 和 NO 的影响 [J]. 国际眼科杂志, 2009, 9(10): 1843-1846.

(收稿日期: 2013-09-25 修回日期: 2013-11-16)

(上接第 437 页)

综上所述,相比传统的痰、血培养检测技术,尿肺炎链球菌抗原检测在阳性率、诊断灵敏度和特异度方面均表现出一定的优势,是可用于诊断肺炎链球菌肺炎的快速、简便、准确的检测方法,值得临床推广应用。

参考文献

[1] UNICEF/WHO. Pneumonia: The forgotten killer of children 2008 [J]. Weekly Epidemiol Rec, 2007, 82(1): 93-104.

[2] 中华医学会儿科学分会, 中华预防医学会. 儿童肺炎链球菌性疾病防治技术指南 (2009 年版) [J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(2): 104-111.

[3] 王青, 李文杰. 尿肺炎链球菌抗原检测儿童肺炎链球菌性肺炎的研究 [J]. 医学理论与实践, 2012, 25(17): 2087-2088.

[4] 李莉, 于立庚, 苗翠, 等. 尿肺炎链球菌抗原检测对于儿童下呼吸道感染诊断价值 [J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(12): 2246-2248.

[5] 肖詹蓉, 潘殊男, 李世慧, 等. A、C、Y、W135 群脑膜炎球菌多糖疫苗多糖含量测定方法的建立 [J]. 国际生物制品学杂志, 2011, 34(4): 175-179.

[6] 李洁, 陈愉, 孙继梅, 等. 尿抗原测定快速诊断成人社区获得性肺炎的临床研究 [J]. 中国全科医学, 2011, 14(1): 45-

48.

[7] 莫建明. 2 型糖尿病伴社区获得性肺炎血糖控制对疗效的影响 [J]. 临床肺科杂志, 2010, 15(1): 149-152.

[8] 陆权. 儿童肺炎链球菌性疾病的治疗 [J]. 世界临床药物, 2011, 32(12): 705-708.

[9] Yao KH, Yang YH. Streptococcus pneumoniae diseases in Chinese children: past, present and future 2008 [J]. Vaccine, 2008, 26(35): 4425-4433.

[10] Liu Y, Ye X, Zhang H, et al. Antimicrobial susceptibility of Mycoplasma pneumoniae isolates and molecular analysis of macrolide-resistant strains from Shanghai, China [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(5): 2160-2162.

[11] Reade MC, Weissfeld L, Angus DC, et al. The prevalence of anemia and its association with 90-day mortality in hospitalized community-acquired pneumonia [J/OL]. BMC Pulm Med, 2010-03-16 [2013-07-29]. <http://www.biomedcentral.com/1471-2466/10/15>.

[12] Fung HB, Montegudo-Chu MO. Community-acquired pneumonia in the elderly [J]. Am J Geriatr Pharmacother, 2010, 8(1): 47-62.

(收稿日期: 2013-06-16 修回日期: 2013-08-22)