

糖尿病视网膜病变患者血浆 ET-1/CGRP 的含量变化及其临床意义

曹文捷, 蒋英华, 陈裔裔

基金项目: 中国上海市嘉定区卫生局科研基金 (No. KYXM-2006-11-04)

作者单位: (201802) 中国上海市嘉定区南翔医院眼科

作者简介: 曹文捷, 男, 毕业于上海交通大学医学院, 硕士, 主治医师, 研究方向: 糖尿病视网膜病变。

通讯作者: 曹文捷. ayss03@163. com

收稿日期: 2008-08-20 修回日期: 2009-01-15

Clinical significance of changes of ET-1/CGRP contents in patients with diabetic retinopathy

Wen-Jie Cao, Ying-Hua Jiang, Yi-Yi Chen

Foundation item: Scientific Research Fund of Jiading District, Shanghai, China (No. KYXM-2006-11-04)

Department of Ophthalmology, Nanxiang Hospital, Jiading District, Shanghai 201802, China

Correspondence to: Wen-Jie Cao. Department of Ophthalmology, Nanxiang Hospital, Jiading District, Shanghai 201802, China. ayss03@163. com

Received: 2008-08-20 Accepted: 2009-01-15

Abstract

• **AIM:** To illustrate the effects of endothelin-1 (ET-1) and calcitonin gene related peptide (CGRP) in patients with diabetic retinopathy (DR) through investigation of the changes of the plasma levels of ET-1 and CGRP.

• **METHODS:** Plasma ET-1 and CGRP concentrations were measured with RIA in 123 patients with DR and 157 controls.

• **RESULTS:** Plasma ET-1 (186.2 ± 44.0 ng/L) and CGRP (46.4 ± 13.3 ng/L) levels in the patients with DR were significantly different from those in the controls (ET-1: 135.3 ± 28.1 ng/L, CGRP: 73.3 ± 19.6 ng/L, $P < 0.01$). Differences between the levels of these non-proliferative diabetic retinopathy and proliferative diabetic retinopathy were also significant ($P < 0.05$). In patients with proliferative diabetic retinopathy, the plasma ET-1 levels were negatively correlated to the plasma CGRP levels ($r = -0.679$, $P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** Plasma ET-1 and CGRP play important role in the whole patho-physiologic process of DR and correlate to the severity of the disease, measurements of their plasma concentrations help to predict the severity of the disease.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; endothelin-1; calcium gene related peptide; radioimmunoassay

Cao WJ, Jiang YH, Chen YY. Clinical significance of changes of ET-1/CGRP contents in patients with diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2009;9(2):309-310

摘要

目的: 探讨糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 患者血浆内皮素 1 (endothelin-1, ET-1)、降钙素基因相关肽 (calcium gene related peptide, CGRP) 的水平变化, 以阐明其在糖尿病并发视网膜病变中的作用。

方法: 应用放射免疫分析 (RIA) 检测 123 例 DR 患者和 157 例对照组 (未并发 DR) 患者血浆 ET-1, CGRP 的浓度。
结果: 病例组的患者的血浆 ET-1 (186.2 ± 44.0 ng/L), CGRP (46.4 ± 13.3 ng/L) 与对照组 (135.3 ± 28.1 ng/L) 和 (73.2 ± 19.6 ng/L) 相比较, 差异均有显著性意义 ($P < 0.01$)。而非增殖型与增殖型患者对照比较亦有显著性差异 ($P < 0.05$)。增殖型患者血浆 ET-1, CGRP 水平呈负相关 ($r = -0.679$, $P < 0.05$)。

结论: ET-1 和 CGRP 在 DR 发病过程中可能有着重要的病理作用, 并且与 DR 病变严重程度有着一定的关联, 血浆含量检测有助于判断病情的程度。

关键词: 糖尿病视网膜病变; 内皮素 1; 降钙素基因相关肽; 放射免疫分析

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2009.02.030

曹文捷, 蒋英华, 陈裔裔. 糖尿病视网膜病变患者血浆 ET-1/CGRP 的含量变化及其临床意义. 国际眼科杂志 2009;9(2):309-310

0 引言

血浆内皮素 1 (endothelins-1, ET-1)、降钙素基因相关肽 (calcium gene related peptide, CGRP) 是体内的重要血管活性多肽, 二者分泌失衡在许多伴有血管内皮细胞损伤的病理过程中起着重要的作用, 诸多学科已经有了较为广泛深入的研究。本文采用放射免疫分析 (RIA) 测定了 160 例糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 患者血浆 ET-1 及 CGRP 的含量, 以期阐述其在 DR 发病中的作用以及对 DR 早期、分型诊治的临床意义。

1 对象和方法

1.1 对象 我院 2006-09/2008-02 内分泌科就诊的 2 型糖尿病患者共 280 例 (1985 年 WHO 糖尿病诊断标准)。以眼底镜检查联合眼底荧光血管造影 (fundus fluorescein-angiography, FFA) 检查为诊断 DR 的金标准, 分为病例组 (并发 DR) 123 例, 对照组 (未并发 DR) 157 例。病例组中非增殖型 86 例, 增殖型 37 例 (2002 年糖尿病视网膜病变国际临床分型标准^[1])。病例组男 69 例, 女 54 例, 平均年龄 (62.0 ± 9.7) 岁, 平均病程 (6.5 ± 3.0) a; 对照组男 85 例, 女 72 例, 平均年龄 (56.8 ± 10.3) 岁, 平均病程 (3.1 ± 2.5) a。年龄、性别分布病例和对照组统计学分析差异无

意义,两者均衡可比。平均病程表现为病例组长于对照组,统计学分析差异有显著性意义($P < 0.01$)。两组人群均无全身严重性并发症。两组均正规内科治疗控制血糖水平,并停用可能影响凝血及血液流变学的药物1wk。

1.2 方法 空腹抽取肘静脉血2mL,注入含75g/L EDTA二钠30 μ L和抑肽酶40 μ L的试管中,混匀,4 $^{\circ}$ C。3000rpm离心10min,分离血浆,放射免疫法(RIA)测定血浆ET-1和CGRP的含量。测定仪器为上海原子核研究所日环仪器厂SN-695B型智能放射免疫 γ 检测仪,试剂为北京东亚免疫生物技术有限公司生产的 125 I-内皮素放射免疫分析试剂盒。

统计学分析:实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS 11.0软件包进行t检验统计分析。

2 结果

病例组血浆ET-1、CGRP含量以及ET-1/CGRP比值分别为186.2 \pm 43.9ng/L,44.0 \pm 13.3ng/L和3.3 \pm 2.0。对照组分别为135.3 \pm 28.1ng/L,73.2 \pm 19.6ng/L和2.3 \pm 1.5。病例组血浆ET-1含量升高,CGRP含量降低,ET-1/CGRP比值增加,与对照组相比差异具有统计学意义($P < 0.01$)。病例组中非增殖型患者血浆ET-1、CGRP含量以及ET-1/CGRP比值分别为173.4 \pm 39.8ng/L,52.4 \pm 12.8ng/L和3.0 \pm 1.8;增殖型患者血浆ET-1、CGRP含量以及ET-1/CGRP比值分别为205.3 \pm 49.4ng/L,34.1 \pm 10.2ng/L和4.6 \pm 2.1。DR程度越严重,血浆ET-1含量升高,CGRP含量降低越明显($P < 0.05$)。增殖型病例血浆ET-1与CGRP呈水平负相关($r = -0.679, P < 0.05$),非增殖型病例ET、CGRP水平无直线关系($r = -0.148, P > 0.05$,表1)。

3 讨论

血液内皮素1(ET-1)^[2]是体内已知的作用力最强、持续时间最长的缩血管肽,CGRP^[3]是体内已知的作用力最强、持续时间最长的舒血管肽。二者对血管有强烈持久的相互拮抗效应,CGRP浓度低时ET-1浓度上升引起血管收缩,而ET-1浓度降低时,CGRP升高导致血管扩张。ET-1/CGRP分泌失衡在许多伴有血管内皮细胞损伤的病理过程中起着重要的作用^[4]。随着社会生活的改变,糖尿病的发病在世界范围呈逐年增多的趋势。糖尿病影响所有眼部组织,DR是最具破坏性的眼部并发症,已成为世界性致盲的主要原因之一^[5],其发病率近年来在国内外均有明显升高。FFA一直是探索视网膜循环临床病理的工具,有助于DR的分类、评价病变严重程度和估计病变进展情况,可以了解血-视网膜屏障是否破坏,显示毛细血管无灌注区的范围。眼底镜下未见DR的患者,在FFA下可出现异常荧光形态,FFA还可发现其他手段不能发现的视网膜内微血管异常(intraretinal microvascular abnormality, IRMA),因此,国内外公认FFA是DR诊断的“金标准”。但是,目前我国大部分地区尚无法将FFA检查作为常规检查,往往导致一大部分患者失去早期诊治的时机;另外,由于经济原因或存在过敏等高风险,在国内糖尿病患者用FFA作为普查和筛选显然还不现实。由于DR预后不良,早期症状隐匿,因此,DR早期诊断,早期治疗有其重要的临床意义。目前对于DR的早期诊断

表1 DR患者血浆ET-1、CGRP含量 (n,ng/L)

分组	例数	ET-1	CGRP	ET-1/CGRP
病例组	123	186.2 \pm 43.9 ^b	46.4 \pm 13.3 ^b	3.3 \pm 2.0 ^b
非增殖型	86	173.4 \pm 39.8 ^a	52.4 \pm 12.8 ^a	3.0 \pm 1.8 ^a
增殖型	37	205.3 \pm 49.4	34.1 \pm 10.2	4.6 \pm 2.1
对照组	157	135.3 \pm 28.1	73.3 \pm 19.6	2.3 \pm 1.5

^a $P < 0.05$ vs 增殖型组,^b $P < 0.01$ vs 对照组

尚无一种有效的方法,寻找有关有效预测和诊断DR的指标是目前临床研究的热点^[6,7]。

本文研究资料表明DR患者血浆ET-1含量升高,CGRP含量降低,ET-1/CGRP比值增加,与对照组相比,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。并且DR程度越严重,血浆ET-1含量升高,CGRP含量降低越明显。增殖型病例血浆ET-1与CGRP呈水平负相关($r = -0.679, P < 0.05$),非增殖型病例ET、CGRP水平无直线关系($r = 0.241, P > 0.05$)。DR为微血管病变,与其他糖尿病血管病变一样,血管内皮细胞损伤被认为是糖尿病微血管病变发生的主要环节,一旦发生或已发生血管内皮损伤,血管内皮细胞产生及分泌ET-1就会增加,分泌CGRP减少,ET-1/CGRP分泌失衡可能导致视网膜血管内皮细胞和外皮细胞间相互作用的紊乱,影响血管张力,改变血流动力学,激活凝血系统和血小板,破坏血-视网膜屏障,增加血浆成分的管壁渗透,致局部微循环功能障碍,造成一系列病理改变:视网膜血管强烈持久收缩,管腔狭窄,可诱发微血栓形成;局部毛细血管脆性和通透性增大,引起视网膜出血和渗出病变;反复的内皮细胞损伤和再生可引起血管基底膜增厚和形成微血管瘤,大片毛细血管闭塞和无灌注,导致视网膜缺血、缺氧,刺激血管生长因子释放,内皮细胞增殖,产生大量的无结构的新生血管,促进DR的发展^[8]。

本研究结果显示ET-1/CGRP分泌失衡在DR发病过程中有着重要的病理作用,并且与DR病变严重程度有着一定的关联。提示将血浆ET-1/CGRP测定可以作为预测DR发生发展的一种简便易行、价廉、低风险的参考指标之一,但其在DR的早期、分型诊断中的确切应用价值尚需进一步研究。

参考文献

- 1 Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110(9):1677
- 2 曹文捷,周英华. ET-1的眼科研究进展. *国际眼科杂志* 2005;5(6):1239-1241
- 3 吴祥声. 降钙素基因相关肽. *国外医学临床生物化学与检验学* 1994;15(5):200
- 4 杨希秀,李玉华,李鲁生,等. 缺血性脑血管病患者血浆ET、CGRP的含量变化及临床意义. *放射免疫学杂志* 2003;16(5):268-270
- 5 Sanchez-Thorin JC. The epidemiology of diabetes mellitus and diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol Clin* 1998;38(2):11-18
- 6 孙文涛,张小玲,高嵩. 糖尿病性视网膜病变发生发展的相关因素. *国际眼科杂志* 2005;5(4):755-759
- 7 朱鸿,施彩虹. 糖尿病视网膜病变的相关诊断技术展望. *国际眼科杂志* 2005;5(5):1016-1019
- 8 张小玲,邱曙东,陈艳炯,等. 糖尿病性视网膜病变发病机制研究进展. *国际眼科杂志* 2005;5(6):1239-1241