

• 综 述 •

# 糖尿病视网膜病变与相关炎症指标的临床实验检测<sup>\*</sup>

张雪琳 综述, 黄 芳 审校

(广西壮族自治区桂林市人民医院检验科 541000)

**关键词:**糖尿病视网膜病变; 炎症反应; 炎症指标

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2016.24.026

**文献标识码:**A

**文章编号:**1673-4130(2016)24-3454-02

糖尿病视网膜病变(DR)是主要致盲性眼病之一,是糖尿病患者由于视觉损伤而引起的最常见并发症。其发病机制目前的理论和研究尚未阐明。近年,DR 炎症反应发病机制成为研究的热点,本文就近年来对 DR 的辅助诊断或预测诊断相关性炎症指标的临床实验检测分别加以阐述,为在临床糖尿病视网膜病变的常规诊疗中选择相应的临床实验检测指标提供参考。

## 1 近年关于糖尿病视网膜病变与炎症改变的相关理论

近年大量的基础及临床研究认为,DR 的发展过程与炎症反应紧密相关,如大量白细胞(WBC)聚集于视网膜中;白细胞介素(IL)、转化生长因子(TGF)、肿瘤坏死因子(TNF)等大量炎症性介质的表达等<sup>[1-2]</sup>;部分学者提出视网膜受氧化应激的影响,引发多种因子的参与,导致炎症的进展和视网膜更加严重的损害<sup>[3]</sup>。目前,在 DR 的诊疗过程中,与炎症反应相关的实验室检查指标在临床实验检测中有很大进展。

## 2 临床实验室常选用与 DR 炎症反应相关的各种实验室检查

临床实验室中,与 DR 发生、发展相关的炎症反应指标主要有细胞分析;C 反应蛋白(CRP)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等生化指标;细胞黏附分子和细胞因子等检查项目。

**2.1 细胞分析** 包括外周血细胞分析和视网膜组织中 WBC、中性粒细胞的分析测定。在临床常规诊疗中,推测 DR 患者外周血细胞分析中的中性/淋巴细胞比值(NLR)可以作为 DR 发生、发展的诊断预测标记物,但还有待进一步探索。近年的研究显示,持续高血糖状态可造成血管内皮细胞损伤,此为 DR 发生的关键,损伤过程同时是一个炎症反应的过程。炎症反应中重要的参与者 WBC,能产生有毒的过氧化物、蛋白水解酶,并黏附和异常聚集于血管内皮,继而损伤内皮细胞<sup>[3]</sup>。Miyamoto 等<sup>[4]</sup>论述了糖尿病患者的尸体解剖中,中性粒细胞在视网膜的浸润明显增多。在临床的常规诊疗中,要确定局部组织的 WBC 或中性粒细胞是否有异常聚集很难做到,而反映全身 WBC 或中性粒细胞的血细胞分析在普通基层卫生院都能做。血细胞分析结果获得的指标 NLR 目前已成为一个有价值的慢性炎症指标,其在肿瘤的预后和在心血管疾病的预后已经被广泛地证实,提示 NLR 作为 DR 发生、发展的诊断预测标记物有重要的临床诊断价值及发展前景<sup>[6-11]</sup>。土耳其学者 Ulu 率先提出了将 NLR 作为感染标记物评估 DR 和感染的关系,其调查研究中选择了 58 例 2 型糖尿病患者,其中仅有 24 例 DR 患者作为研究对象。然而探索 NLR 作为 DR 发生、发展的诊断预测标记物国内外文献报道的不多,因此拟寻求在临床常规诊疗 NLR 作为简单、快速、可靠的 DR 发生、发展的诊断预测

标记物,有待临床大标本量的验证和进一步探索。

**2.2 常用生化指标 hs-CRP、CRP 的测定** 生化指标 hs-CRP 是机体低水平炎症反应的标志物。CRP 是血管炎症反应的敏感指标之一,是一种非糖基化聚合蛋白质,由肝脏合成。Van Heck 等<sup>[12]</sup>在关于 DR 与 CRP 关系的研究中,提出了 DR 的发展与血清 CRP 水平高低显著相关。文献<sup>[13-15]</sup>提出较一致的结论:认为 hs-CRP、CRP 是 DR 发生、发展的危险因素,在预测 DR 的风险及严重程度上有重要的价值。故 hs-CRP、CRP 可以认为是 DR 发生、发展的一个经典的炎症生化预测指标。hs-CRP、CRP 可在全自动生化分析仪上测定,多采用免疫透射比浊法。也可使用专门的测量仪,采用免疫散射比浊法测定。

**2.3 细胞黏附分子的测定** 细胞黏附分子是指由细胞产生,存在细胞与细胞间或细胞与基质间,介导着彼此的识别,黏着及信号传递的一类分子。WBC 的激活和紧密黏附、附壁滚动、移行,是引起炎症损伤的主要机制,黏附分子[如细胞间黏附分子-1(ICAM-1)]是发生这一过程的必要条件之一。文献<sup>[16-17]</sup>通过测定 DR 患者和无 DR 患者的血浆中 ICAM-1,发现两组观察对象的结果有显著性差异,提出 ICAM-1 可能参与 DR 发生、发展的生理病理过程,与病变程度相关,可作为病情变化的监测指标。ICAM-1 通过酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测,采用酶标仪测定。

**2.4 细胞因子的测定** 包括血管内皮生长因子(VEGF)、IL 和 TNF 的测定。

**2.4.1 VEGF 的测定** 大量研究表明,增生性糖尿病视网膜病变(PDR)发生在新生血管的整个病理过程,都有许多血管生成促进因子,如 VEGF 等参与。目前研究发现在 DR 新生血管生成过程中,VEGF 是功能最强的血管生成促进因子。其生物学效应表现在:对于内皮细胞的增生、迁移和体内新生血管的生成均起到刺激作用<sup>[18]</sup>;对于视网膜毛细血管通透性增强也起到推动作用。文献<sup>[19-20]</sup>通过测定 DR 患者和健康对照组血浆中 VEGF 水平,证实了 VEGF 是 DR 发生的重要因素,VEGF 与 DR 的发生、发展密切相关。目前在临床实验室中 VEGF 通常采用 ELISA 测定。

**2.4.2 IL 和 TNF 的测定** 国内外的研究表明 IL(IL-1、IL-6、IL-8)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF)- $\alpha$  均参与 PDR 的炎症反应过程。IL-1 在炎症反应机制中所起的作用,一方面促使中性粒细胞透过血-视网膜屏障进入视网膜引起炎症反应;另一方面促使视网膜色素上皮细胞合成胶原并促其沉积,参与 PDR 的病理过程。IL-6 在炎症反应机制中一方面可促进巨噬细胞、粒细

<sup>\*</sup> 基金项目:广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题(Z2014279)。

胞等增生;另一方面可通过上调 VEGF 表达,使血管通透性增加和促进新生血管形成。IL-8 在炎症反应机制中有趋化中性粒细胞、淋巴细胞和促进血管生成功能。TNF- $\alpha$  作为在 DR 的发病机制中起重要作用的一种细胞因子,可直接导致视网膜毛细血管结构和功能破坏,促进视网膜病变的发生和发展。土耳其学者 Rifat 等<sup>[21]</sup>通过测量行玻璃体切割术的 DR 患者玻璃体标本中 TNF- $\alpha$ 、IL-8 水平,证实了 TNF- $\alpha$ 、IL-8 水平在 DR 患者玻璃体标本中明显升高。国内学者苏宪等<sup>[22]</sup>通过测量有 DR 和无 DR 的两组 2 型糖尿病患者的血浆 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平,发现 DR 患者血浆中 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  显著升高。闫晓光等<sup>[23]</sup>选取 DR 患者和健康人群作为研究对象,测量研究对象血浆中的 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平,发现随着 DR 程度的加重, TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平逐渐升高,提示其与 DR,特别是与 PDR 的发生、发展相关。目前,在临床实验室中测定 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平采用 ELISA 或放射免疫的分析方法。

综上所述,与 DR 炎症反应相关的各种临床实验室检查如 NLR、CRP、hs-CRP、ICAM-1、细胞因子等的测定,对 DR 发生、发展均有辅助诊断或预测诊断价值。总之,在临床的常规诊疗中,应根据本实验室的条件,选择合适的实验室检查指标,可为临床诊断 DR 的发生、发展,预防 DR 造成患者不可逆的视力丧失提供可靠的实验室依据。

## 参考文献

- [1] Derevanik NL, Vineros SA, Xiao WH, et al. Quantitative assessment of the integrity of the blood-retinal barrier in mice[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002, 43(7): 2462-2467.
- [2] 黄敬泽,王健,张闽珍,等. 血管内皮细胞损伤在 2 型糖尿病血管病变中的意义[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2000, 16(3): 169-170.
- [3] Kimura M, Ishizawa M, Miura A, et al. Platelet protein kinase C isoform content in type 2 diabetes complicated with retinopathy and nephropathy [J]. Platelets, 2001, 12(3): 138-143.
- [4] Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96(19): 10836-10841.
- [5] Mcleod DS, Lefer DJ, Merges C, et al. Enhanced expression of intra cellular adhesion molecule-1 and P-selectin in the diabetic human retina and choroids[J]. Am J Pathol, 1995, 147(3): 642-653.
- [6] 李坚,潘海燕,蔡潮农,等. 术前外周血中性淋巴细胞比值对肝癌患者预后的影响[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2012, 33(3): 394-397.
- [7] 王智,马晋平,林建伟,等. 术前中性粒细胞与淋巴细胞比值与结直肠癌患者预后的关系[J]. 消化肿瘤杂志, 2011, 3(4): 246-250.
- [8] 詹妍,王文博,周福祥,等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值在

- 乳腺癌预后评估中的应用[J]. 武汉大学学报(医学版), 2013, 34(3): 391-394.
- [9] 赵海双,李娟,李勋,等. 急性冠状动脉综合征患者的中性粒细胞与淋巴细胞比值分析[J]. 临床荟萃, 2014, 29(1): 10-12.
- [10] 李阳,季汉华. 中性粒细胞与淋巴细胞比值与非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征及其严重程度关系研究[J]. 中华临床医师杂志, 2013, 7(2): 508-512.
- [11] 沈絮华,李虹伟,陈晖. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对心肌梗死患者心肌灌注及预后的评估[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2013, 5(1): 32-34.
- [12] Van Hecke MV, Dekker JM, Nijpels G, et al. Inflammation and Endothelial dysfunction are associated with retinopathy: the Hoorn Study[J]. Diabetologia, 2005, 48(7): 1300-1306.
- [13] 张娜,周克华,王霞,等. 2 型糖尿病患者胱抑素 C 及高敏 C 反应蛋白与视网膜病变的相关性[J]. 山东大学学报(医学版), 2011, 49(8): 1-4.
- [14] 刘亚,蒋廷旺,许国华. 2 型糖尿病视网膜病变与血超敏 C 反应蛋白和高同型半胱氨酸的关系[J]. 临床荟萃, 2012, 27(1): 967-968.
- [15] 王友强,周慧超,孙兰芳,等. 2 型糖尿病视网膜病变与血清超敏 C 反应蛋白的相关性研究[J]. 中国医药科学, 2012, 2(5): 25-26.
- [16] 徐丽. 2 型糖尿病视网膜病变患者细胞间黏附分子 1 与血浆内皮素 1 的变化及临床意义[J]. 中国医药指南, 2010, 8(9): 5-6.
- [17] 周有利,付萍,符湘云. 2 型糖尿病视网膜病变患者细胞间黏附分子-1 基因多态性研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2010, 24(1): 29-31.
- [18] Beranek M, Kolar P, Tschoplova S, et al. Genetic variation and plasma level of the basic fibroblast growth factor in proliferative diabetic retinopathy [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2008, 79(2): 362-367.
- [19] 葛倩,严国明,季飞. 2 型糖尿病视网膜病变与血管内皮生长因子的关系[J]. 江苏医药, 2013, 39(21): 2592-2593.
- [20] 罗君华. 同型半胱氨酸、血管内皮生长因子及超敏 C 反应蛋白在 2 型糖尿病并视网膜病变患者中的表达及意义[J]. 海南医学院学报, 2013, 19(11): 1539-1541.
- [21] Rifat R, Ozgur A, Uzay G, 等. 糖尿病视网膜病变患者玻璃体样本中白细胞介素-8 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  水平[J]. 国际眼科杂志, 2013, 13(12): 2365-2369.
- [22] 苏宪,刘俊茹,张志红,等. 白介素-1 $\beta$  和肿瘤坏死因子- $\alpha$  在糖尿病视网膜病变患者血清中的表达及意义[J]. 河北医药, 2012, 34(13): 2009-2010.
- [23] 闫晓光,孙予倩,赵芮,等. 糖尿病性视网膜病变与血清肿瘤坏死因子  $\alpha$  和白细胞介素 6 水平的关系[J]. 中国临床康复, 2005, 9(47): 43-45.