

• 论 著 •

PEDF、Aβ、Hcy 和 β-EP 在原发性青光眼诊断中的临床价值*

程 娟¹, 刘 晓^{2△}

(1. 武汉市爱尔眼科医院汉口医院眼科, 湖北武汉 430024; 2. 武昌医院内科, 湖北武汉 430063)

摘 要:目的 探讨原发性青光眼患者血清色素上皮衍生因子(PEDF)、β-淀粉样蛋白(Aβ)、同型半胱氨酸(Hcy)、β内啡肽(β-EP)水平变化和临床价值方法 选取 2011 年 7 月至 2015 年 6 月 93 例原发性青光眼患者和 93 例健康人群分别作为原发性青光眼组和对照组,以超声生物显微镜检查结果为金标准,观察两组血清 PEDF、Aβ、Hcy、β-EP 水平变化,并比较其灵敏度、特异度和准确度。结果 原发性青光眼组血清 PEDF 水平明显低于对照组,而血清 Aβ、Hcy、β-EP 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。以 Richardson 分期对原发性青光眼病情程度进行分期,患者临床分期越高,血清 Aβ、Hcy、β-EP 水平越高,而血清 PEDF 水平越低,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 PEDF、Aβ、Hcy、β-EP 联合检测的灵敏度、特异度、准确度分别为 97.26%、90.00%、95.70%,均明显高于单个指标检测或其他指标组合检测($P<0.05$)。结论 原发性青光眼患者血清 PEDF、Aβ、Hcy、β-EP 水平偏高,联合检测对评估原发性青光眼病情严重程度有重要价值。

关键词:原发性青光眼; PEDF; Aβ; Hcy; β-EP; 临床价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.22.019

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)22-3125-03

Clinical value of PEDF, A beta, Hcy and β-EP in the diagnosis of primary glaucoma*

CHENG Juan¹, LIU Xiao^{2△}

(1. Department of Ophthalmology, Wuhan Municipal Al Eye Hospital, Wuhan, Hubei 430024, China;

2. Department of Internal Medicine, Wuhan, Hubei 430063, China)

Abstract:Objective To investigate the change of serum pigment epithelium derived factor (PEDF), β amyloid (Aβ), homocysteine (Hcy) and β endorphin (β-EP) levels in the patients with primary glaucoma and their clinical value. **Methods** 93 cases of primary glaucoma and 93 healthy people from July 2011 to June 2015 were selected as the primary glaucoma group and control group respectively. The ultrasound biomicroscopic examination results served as the golden standard. The changes of PEDF, Aβ, Hcy and β-EP levels were observed in the two groups. Their sensitivity, specificity and accuracy were compared. **Results** The PEDF level in the primary glaucoma group was significantly lower than that in the control group, while serum Aβ, Hcy and β-EP levels were significantly higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). In the Richardson stage of primary glaucoma severity, the higher the grade, the higher the serum Aβ, Hcy and β-EP levels, while the lower the PEDF level, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The sensitivity, specificity and accuracy of serum PEDF, Aβ, Hcy and β-EP combined detection were 97.26%, 90.00% and 95.70% respectively, which were significantly higher than that of single index detection or other indexes combined detection ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum PEDF, Aβ, Hcy and β-EP are higher in the patients with primary glaucoma and their combined detection has a great value for evaluating the severity of primary glaucoma.

Key words: primary glaucoma; Aβ; Hcy; β-EP; clinical value

青光眼是中老年人常见疾病,以相应视野缺陷和视神经萎缩为临床特征,主要表现为视力下降、视野缺损、视盘凹陷、视盘萎缩、高眼压为主。临床上对原发性青光眼以早发现、早诊断和早治疗为主,治疗方法包括降低眼压、视神经保护性治疗等。常用的青光眼检查方法费用高、检测设备和操作人员影响性大,在临床上难以广泛开展^[1]。有研究指出,血清和房水中色素上皮源性因子(PEDF)、β-淀粉样蛋白(Aβ)、同型半胱氨酸(Hcy)和β-内啡肽(β-EP)与原发性青光眼有相关性,在很大程度上能反映原发性青光眼发病情况^[2]。基于此,本研究探讨原发性青光眼患者血清 PEDF、Aβ、Hcy、β-EP 水平的变化,旨在为临床治疗提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 7 月至 2015 年 6 月原发性青光眼患者 93 例作为原发性青光眼组,均为单眼。原发性青光眼

组:男 59 例,女 34 例;年龄 53~74 岁,平均(60.5±3.6)岁;病程 3~13 个月,平均(7.5±2.2)个月;闭角型 56 例,开角型 37 例。对原发性青光眼组进行 Richardson 临床分期,分为 I 期(31 例)、II 期(24 例)、III 期(20 例)和 IV 期(18 例)。纳入标准:原发性青光眼患者诊断标准符合 2001 年全国青光眼学组关于青光眼诊断标准的修改稿。排除标准:患者眼部有其他疾病,如外伤、白内障内;严重肝肾功能损害影响试验结果者。同时,选取健康者 93 例作为对照组,其中男 60 例,女 33 例,年龄 52~75 岁,平均(60.4±3.5)岁。本研究经本院伦理委员会批准实施,所有患者均知情同意并签署知情同意书。两组性别、年龄差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 检测方法 抽取清晨空腹静脉血,静置 30 min,3 000 r/min 离心 20 min。采用酶联免疫吸附试验检测血清 PEDF、Aβ、β-EP 水平,检测试剂购自上海杏仁生物科技有限公司;采

* 基金项目:湖北省卫计委科研项目(WJ2015hb035)。

作者简介:程娟,女,主治医师,主要从事眼科方面研究。△ 通信作者,E-mail:liuxiao_0410@sina.com。

用免疫比浊法检测血清 Hcy 水平,检测试剂购自四川新健康生物科技有限公司。严格按照说明书进行操作。以超声生物显微镜检查结果为金标准。

1.3 结果判断方法 根据血清 PEDF、Aβ、Hcy、β-EP 检测结果制作受试者工作特征(ROC)曲线,按照曲线最左侧拐点确定原发性青光临界值。按照 ROC 曲线确定的临界值对血清 PEDF、Aβ、Hcy、β-EP 进行预测,以大于临界值为阳性,1 项阳性则组合诊断方案为阳性,计算各单一指标、组合指标的灵敏度、特异度和准确度,灵敏度、特异度、准确度计算公式分别为 $a/(a+c)$ 、 $d/(b+d)$ 、 $(a+d)/(a+d+c+b)$,其中 a 为血清指标检查与超声生物显微镜检查结果均为阳性的例数,b 为血清指标检查结果阴性而超声生物显微镜检查结果阳性的例数,c 为血清指标检查结果阳性而超声生物显微镜检查结果阴性的例数,d 为血清指标检查与超声生物显微镜检查结果均为阴性的例数。

1.4 统计学处理 以 SPSS 19.0 软件进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验、*F* 检验,以 $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 PEDF、Aβ、Hcy、β-EP 水平比较 原发性青光眼组血清 PEDF 水平明显低于对照组,而血清 Aβ、Hcy、β-EP 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同分期患者血清 PEDF、Aβ、Hcy、β-EP 水平比较 患者临床分期越高,血清 Aβ、Hcy、β-EP 水平越高,而血清 PEDF 水平越低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 原发性青光眼诊断效能比较 血清 PEDF、Aβ、Hcy、β-EP 诊断临界值分别为 13.56 pg/mL、110.00 ng/L、10.20 mmol/L、60.60 ng/L。超声生物显微镜检出原发性青光眼 89 例,未明确 4 例。血清 PEDF、Aβ、Hcy、β-EP 联合检测的阳性率最高,检出原发性青光眼 71 例。血清 PEDF、Aβ、Hcy、β-EP 联合检测的灵敏度、特异度、准确度分别为 97.26%、90.00%、95.70%,均明显高于单个指标检测或其他指标组合检测,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组血清 PEDF、Aβ、Hcy、β-EP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	PEDF(pg/mL)	Aβ(ng/L)	Hcy(mmol/L)	β-EP(ng/L)
对照组	15.85±3.74	99.86±8.35	7.56±0.93	50.34±5.24
原发性青光眼组	10.34±1.45	156.76±12.45	13.58±1.14	97.21±8.38
<i>t</i>	8.935	9.357	8.914	9.896
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 不同分期患者血清 PEDF、Aβ、Hcy、β-EP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Richardson 分期	<i>n</i>	PEDF(pg/mL)	Aβ(ng/L)	Hcy(mmol/L)	β-EP(ng/L)
I 期	31	13.98±2.31	104.67±6.74	9.89±0.89	58.46±5.13
II 期	24	11.12±1.78	127.11±7.12	10.24±1.12	69.12±4.14
III 期	20	9.77±1.11	152.46±7.89	12.84±1.77	97.23±4.27
IV 期	18	7.13±1.62	187.74±8.92	15.85±1.82	112.57±5.12
<i>F</i>		9.946	10.579	10.346	9.945
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 原发性青光眼诊断效能比较

检测指标	超声生物显微镜	血清学检查		灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)
		阳性(<i>n</i>)	阴性(<i>n</i>)			
PEDF	阳性	38	35	84.44	27.08	54.84
	阴性	7	13			
Aβ	阳性	36	37	81.82	24.49	51.61
	阴性	8	12			
Hcy	阳性	35	38	79.55	22.45	49.46
	阴性	9	11			
β-EP	阳性	33	40	76.74	25.00	46.24
	阴性	10	10			
PEDF、Aβ	阳性	40	33	78.43	19.51	51.61
	阴性	11	8			
PEDF、Hcy	阳性	40	33	83.33	26.67	55.91
	阴性	8	12			
PEDF、β-EP	阳性	43	30	82.69	26.83	58.06
	阴性	9	11			
Aβ、Hcy	阳性	44	30	81.48	25.00	58.06
	阴性	10	10			

续表 3 原发性青光眼诊断效能比较

检测指标	超声生物显微镜	血清学检查		灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)
		阳性(n)	阴性(n)			
Aβ、β-EP	阳性	48	25	84.21	30.56	63.44
	阴性	9	11			
PEDF、Aβ、Hcy	阳性	59	14	90.77	50.00	78.49
	阴性	6	14			
PEDF、Aβ、Hcy、β-EP	阳性	71	2	97.26	90.00	95.70
	阴性	2	18			

3 讨 论

目前,原发性青光眼在临床上可分成闭角型和开角型两种类型。闭角型青光眼往往症状不明显,发病时有轻度眼胀、头疼等不适感,易出现虹视现象,病情早期发作间隙较长,症状持续时间较短,多次发病后发作间隙逐渐缩短,症状持续时间会上升;开角型青光眼则病情隐匿,病情进展缓解,早期症状不典型,病情晚期会出现夜盲等。临床上根据相关因子检测结果判断患者实际病变状况,为治疗方案提供参考,有助于提升治疗效果^[3]。

PEDF 是常见的血管生成抑制剂之一,主要由神经节细胞、角膜上皮细胞、睫状上皮无色素层合成和分泌,相对分子质量约为 50×10^3 ,主要存在于房水、玻璃体、脑脊液、胎盘中。该指标是原发性青光眼发病的保护因子,对视网膜保护有重要价值,能抑制白细胞介素-8、血小板衍生因子等合成。青光眼患者的 PEDF 水平会明显下降,严重低于健康人群^[4],据此可对青光眼患者做一定判断。Aβ 在临床上可分成 Aβ1-40 和 Aβ1-42 两种,其共同作用是直接引起神经元变性,增敏神经元兴奋性。有研究报道,Aβ 可破坏脂质细胞膜,促使炎症细胞因子增多和诱发炎症反应,促进自由基产生和细胞凋亡^[5-6]。同时,Aβ 能升高细胞内钙离子水平,促进线粒体电位下降,触发凋亡机制,造成钙离子水平紊乱,增加细胞对 Aβ 的敏感性,阻碍眼内细胞转运和剪切,从而形成恶性循环。目前,Hcy 在临床上被认为是血管性疾病独立影响因素。当血管内皮细胞受到损伤后,Hcy 会影响血管自我调节能力,引起血管堵塞,造成脑出血等疾病。有研究报道,Hcy 对原发性青光眼的影响主要体现在 3 个方面:(1)Hcy 能多途径损伤眼部血管内皮细胞,刺激血管平滑肌细胞生长,造成眼部血管损伤,阻塞血流后造成眼底缺血性改变;(2)Hcy 会影响血管自我调节能力,造成血管代谢机制紊乱,加重眼部缺血;(3)Hcy 会造成细胞氧化和基质损伤,诱发神经衰弱和萎缩^[7-8]。β-EP 在人体中广泛分布,具有特异性受体,与 μ 型阿片受体结合能产生吗啡氧,镇痛效果好,在中枢神经和免疫系统中起到体液传递介质作用,能调节机体许多生理功能^[9]。研究指出,β-EP 水平与眼压呈正相关,是原发性青光眼的独立危险因素^[10]。

本研究结果显示,原发性青光眼患者血清 PEDF 水平明显低于对照组($P < 0.05$),而血清 Aβ、Hcy、β-EP 水平则明显高于对照组($P < 0.05$),且患者临床分期越高,血清 PEDF、Aβ、Hcy、β-EP 水平变化越明显($P < 0.05$)。这表明血清 PEDF、Aβ、Hcy、β-EP 对原发性青光眼患者临床病情严重程度的评估具有一定指导价值。而且,血清 PEDF、Aβ、Hcy、β-EP 联合检

测的灵敏度、特异度、准确度分别为 97.26%、90.00%、95.70%,均明显高于单个指标检测或其他指标组合检测($P < 0.05$)。

综上所述,血清 PEDF、Aβ、Hcy、β-EP 可作为原发性青光眼的病情演变和判断预后的重要指标。

参考文献

[1] 陈禾君,沈玺.色素上皮衍生因子(PEDF)——一个具有临床潜力多功能因子[J].中国实用眼科杂志,2016,34(7):653-656.

[2] 孙时磊.新生血管性青光眼患者血清及房水中 PEDF、VEGF 水平及其病因相关性研究[D].大连:大连医科大学,2012:40-43.

[3] 白玉星,李静,田立艳,等.新生血管性青光眼血清及房水 IL-6、PEDF、VEGF 水平变化[J].临床合理用药杂志,2015,5(7):171-172.

[4] 张坤.青光眼患者血流变、Aβ、β-EP、Hcy 及眼部血流动力学指标的变化观察[J].国际眼科杂志,2014,8(5):822-824.

[5] 朱海霞.观察分析青光眼患者血流变、Aβ、β-EP、Hcy 及眼部血流动力学指标的变化情况[J].临床医学,2015,4(11):113-114.

[6] 孙红,袁志兰,王育良,等.青光眼模型家兔血浆 β-内啡肽浓度与眼压关系的研究[J].眼科新进展,2011,31(7):615-617.

[7] Sohn,J,Selvaraj,V,Wakayama,K,et al. PEDF is a novel oligodendrogenic morphogen acting on the adult SVZ and corpus callosum[J].J Neurosci,2013,4(3):87-91.

[8] 李敏,黎云,徐帆,等.原发性开角型青光眼与血浆同型半胱氨酸浓度关系的研究[J].广西医学,2013,5(11):1466-1467.

[9] 陈丽妃,徐帆,黄慧,等.原发性闭角型青光眼血浆同型半胱氨酸水平及其代谢相关指标的检测分析[J].国际眼科杂志,2016,16(6):1092-1095.

[10] 韦斌,张宏,王星瑾,等.维吾尔族正常眼压性青光眼患者血浆 Aβ1-40 及 Aβ1-42 的变化[J].国际眼科杂志,2011,7(4):1031-1033.