

论著·临床研究

甲状腺相关眼病血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平变化及与病情关系分析

庄伟¹, 车敬斌^{2△}, 王建民², 高鹏², 张加宾²

(济南市人民医院:1. 检验科;2. 眼科, 山东济南 271100)

摘要:目的 观察甲状腺相关眼病(TAO)患者血清可溶性细胞间黏附分子 1(sICAM-1)及可溶性血管细胞黏附分子 1(sVCAM-1)表达情况,并与病情进行相关性分析。**方法** 将该院 2016 年 8 月至 2018 年 3 月收治的 150 例 TAO 患者纳入研究,依据临床活动性评分(CAS)分为活动期组、非活动期组,按病情严重程度分为轻度组、中重度组、极重度组,并选取同期 80 例健康体检者作为对照组,比较各组一般资料及血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平;分析 sICAM-1、sVCAM-1 水平与 TAO 病情严重程度的相关性。**结果** 活动期组血清 sICAM-1 与 sVCAM-1 显著高于非活动期组及对照组,对照组与非活动期组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。不同病情严重程度组的活动期患者血清 sICAM-1 与 sVCAM-1 显著高于组内活动期患者与对照组($P<0.05$),极重度组、中重度组、轻度组的水平依次降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。非活动期患者病情程度与血清 sICAM-1、sVCAM-1 无显著相关性($P>0.05$);活动期患者病情程度与血清 sICAM-1、sVCAM-1 呈正相关($P<0.05$)。**结论** 活动期患者病情越严重,血清 sICAM-1、sVCAM-1 表达水平越高,而非活动期患者无此特点,可指导 TAO 临床诊治。

关键词:可溶性细胞间黏附分子 1; 可溶性血管细胞黏附分子 1; 甲状腺相关眼病; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.18.021 **中图法分类号:**R446.62

文章编号:1673-4130(2019)18-2260-04 **文献标识码:**A

**Changes in serum sICAM-1 and sVCAM-1 concentrations and their relationship
with the severity of thyroid-associated ophthalmopathy**

ZHUANG Wei¹, CHE Jingbin^{2△}, WANG Jianmin², GAO Peng², ZHANG Jiabin²

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Ophthalmology, People's
Hospital of Jinan City, Jinan, Shandong 271100, China)

Abstract: **Objective** To observe the expression of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) in serum of patients with thyroid associated ophthalmopathy (TAO), and analyze the correlation with the condition. **Methods** A total of 150 patients with TAO admitted to the hospital from August 2016 to March 2018 were enrolled in the study. According to the clinical activity score (CAS), they were divided into active group and inactive group. According to the severity, they were divided into mild group, moderate group and severe group. Meanwhile, 80 healthy persons were selected as the control group. The general data, serum concentrations of sICAM-1 and sVCAM-1 were compared among the groups and the correlation of sICAM-1 and sVCAM-1 concentrations with the severity of TAO was analyzed. **Results** Serum concentrations of sICAM-1 and sVCAM-1 in the active group were significantly higher than those in the inactive group and the control group ($P<0.05$). However, there was no significant difference between the control group and the inactive group ($P>0.05$). Concentrations of sICAM-1 and sVCAM-1 in patients in active stage were significantly higher than those in inactive stage in all groups of different severity degrees and control group ($P<0.05$). The concentrations decreased in the order of extremely severe group, moderate to severe group, mild group ($P<0.05$). There was no significant correlation between serum sICAM-1 and sVCAM-1 concentrations and the severity of disease in inactive patients ($P>0.05$), while the concentrations were positively correlated with the degree of disease severity in active patients ($P<0.05$). **Conclusion** The more serious the condition, the higher expression levels of serum sICAM-1 and sVCAM-1 in active stage. However, there is no such characteristic in inactive stage, which can be used

作者简介:庄伟,女,主管技师,主要从事临床医学检验的相关研究。△ **通信作者,** E-mail:309604085@qq.com。

本文引用格式:庄伟,车敬斌,王建民,等. 甲状腺相关眼病血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平变化及与病情关系分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(18): 2260-2263.

to guide clinical diagnosis and treatment of TAO.

Key words: soluble intercellular adhesion molecule 1; soluble vascular cell adhesion molecule 1; thyroid-associated ophthalmopathy; correlation

甲状腺相关眼病(TAO)临床发病率较高,可对患者视觉功能及正常生活造成严重影响。自身免疫性甲状腺病患者为 TAO 高发群体,尤其是 Graves 病,有调查显示,Graves 病患者中,高达 25%~50%可产生 TAO^[1]。当前普遍认为,人体内分泌功能障碍与 TAO 有关。以往报道称,可溶性黏附分子参与 TAO 的发病^[2]。亦有报道指出,TAO 影响因素包括眼眶内皮细胞受到损伤、存在炎性细胞浸润现象等,内皮细胞受损主要变化为黏附分子表达异常增加^[3-4]。为进一步明确可溶性细胞间黏附分子 1(sICAM-1)以及可溶性血管细胞黏附分子 1(sVCAM-1)在 TAO 发展中表达情况,本研究纳入 TAO 病例 150 例,分析血清 sICAM-1、sVCAM-1 表达水平及其与 TAO 病情关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将本院 2016 年 8 月至 2018 年 3 月期间收治的 150 例 TAO 患者纳入研究,入选标准:(1)与欧洲 GO 研究组(EUGOGO)提出的诊断标准^[5]相符;(2)有确切甲亢病史或合并甲状腺功能性疾病;(3)首次发病,近 6 个月未接受免疫抑制剂、抗甲状腺素药物或者糖皮质激素治疗;(4)年龄≥18 岁。排除标准:(1)伴随造血系统疾病或者肝肾功能异常;(2)合并肿瘤、自身免疫性疾病或者感染性疾病。包括男 68 例、女 82 例,患者年龄 19~67 岁,平均(50.79±6.47)岁,病程 0.08~0.33 年,平均(0.21±0.03)年。并将同期 80 例接受健康体检者纳入并作为对照组,包括男 34 例、女 46 例,年龄 20~66 岁,平均(50.23±6.40)岁。全部纳入研究者知情且自愿参与研究。

1.2 方法 将 TAO 患者依据临床活动度评分(CAS)差异进行分组,CAS 评分达到 4 分即为活动

期,否则为非活动期,其中活动期组 83 例,非活动期组 67 例。同时按 TAO 病情严重程度进行分组,可以分为轻度组(*n*=48)、中重度组(*n*=55)、极重度组(*n*=47)。记录所有纳入研究者的一般资料[包括性别、年龄、病程、体质量指数(BMI)等],采集纳入研究者空腹静脉血 3 mL,经过 10 min 离心处理后,获得上层血清,将其置于 EP 冷冻管之中,且存储于温度为-80℃冰箱内,然后酶联免疫吸附(ELISA)双抗体夹心法完成 sICAM-1、sVCAM-1 浓度测定,采取美国 R&D 公司生产的检测试剂盒。选择 Multiskan MS 全自动酶标仪(购自美国 Thermo Scientific 公司),调节波长 450 nm,进行吸光度(*A*)值测定,以绘制标准曲线方式获得 sICAM-1 以及 sVCAM-1 水平计算结果。

1.3 观察指标 比较活动期组、非活动期组与对照组、不同病情程度亚组的一般资料、血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平,并进行相关性分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件完成数据处理过程,计数资料表示为百分率(%),组间比较采用 χ^2 检验;以 $\bar{x} \pm s$ 表示正态分布的计量资料,多组比较以 *F* 检验,组间比较进行独立样本 *t* 检验;应用 Pearson 检验法予以相关性分析。*P*<0.05 为比较有统计学意义。

2 结果

2.1 CAS 分组及对照组间的比较 活动期组血清 sICAM-1、sVCAM-1 显著高于其余两组(*P*<0.05),且非活动期组与对照组比较差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

2.2 不同病情程度组及对照组间的比较 不同病情程度组与对照组性别、年龄、BMI 比较差异无统计学意义(*P*>0.05);不同病情程度亚组间病程比较差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 2。

表 1 CAS 分组及对照组间的比较

指标	活动期组(<i>n</i> =83)	非活动期组(<i>n</i> =67)	对照组(<i>n</i> =80)	χ^2/F	<i>P</i>
性别[<i>n</i> (%)]				0.213	0.899
男	37(44.58)	31(46.27)	34(42.50)		
女	46(55.42)	36(53.73)	46(57.50)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	50.24±5.61	51.34±5.68	50.23±6.40	0.828	0.438
病程(年, $\bar{x} \pm s$)	0.21±0.03	0.22±0.04	-	1.749	0.082
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.08±2.42	22.97±2.40	22.85±2.39	0.187	0.830
sICAM-1(μg/L, $\bar{x} \pm s$)	264.35±29.72 ^{* *}	166.58±18.74	166.15±17.96	477.584	0.000
sVCAM-1(μg/L, $\bar{x} \pm s$)	449.54±47.80 ^{* *}	230.48±24.69	230.35±24.57	1050.252	0.000

注:与对照组比较, ^{*} *P*<0.05;与非活动期比较, ^{*} *P*<0.05;-表示该项无数据

表 2 不同病情程度组及对照组间一般资料的比较

指标	轻度组(<i>n</i> = 48)	中重度组(<i>n</i> = 55)	极重度组(<i>n</i> = 47)	对照组(<i>n</i> = 80)	χ^2 /F	<i>P</i>
性别[<i>n</i> (%)]					0.260	0.967
男	21(43.75)	25(45.45)	22(46.81)	34(42.50)		
女	27(56.25)	30(54.55)	25(53.19)	46(57.50)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	50.36 ± 6.35	51.15 ± 6.43	51.20 ± 6.45	50.23 ± 5.40	0.415	0.742
病程(年, $\bar{x} \pm s$)	0.21 ± 0.03	0.22 ± 0.04	0.22 ± 0.03	-	1.410	0.247
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.05 ± 2.41	23.02 ± 2.40	22.98 ± 2.38	22.85 ± 2.39	0.092	0.965

注: - 表示该项无数据

2.3 不同病情程度和 CAS 分期的患者及对照组 sICAM-1、sVCAM-1 水平比较 不同病情程度组中, 活动期患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平显著高于同组内非活动期患者及对照组 ($P < 0.05$), 并且在极重度组、中重度组以及轻度组中水平的依次降低, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同病情程度亚组 CAS 分期患者与对照组 sICAM-1、sVCAM-1 比较 (μg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	sICAM-1	sVCAM-1
对照组	80	166.15 ± 17.96	230.35 ± 24.57
轻度组			
活动期	28	231.75 ± 25.38 ^{#▲}	398.76 ± 43.65 ^{#▲}
非活动期	20	166.14 ± 18.50	230.15 ± 24.50
中重度组			
活动期	30	270.36 ± 29.14 ^{#▲*}	460.74 ± 48.35 ^{#▲*}
非活动期	25	166.74 ± 18.83	230.98 ± 24.73
极重度组			
活动期	25	306.47 ± 32.85 ^{#▲*△}	491.73 ± 49.98 ^{#▲*△}
非活动期	22	166.37 ± 18.62	231.15 ± 24.80

注: 与对照组比较, [▲] $P < 0.05$; 与同组内非活动期比较, [#] $P < 0.05$; 与轻度组活动期比较, ^{*} $P < 0.05$; 与中重度组活动期比较, [△] $P < 0.05$

2.4 相关性分析 非活动期患者病情程度与血清 sICAM-1、sVCAM-1 无显著相关性 ($P > 0.05$); 活动期患者病情程度与血清 sICAM-1、sVCAM-1 呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 相关性分析

项目	sICAM-1		sVCAM-1	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
非活动期患者病情严重程度	0.102	0.135	0.095	0.167
活动期患者病情严重程度	0.695	0.005	0.824	0.002

3 讨 论

当前, 医学界尚未阐明 TAO 具体发病机制, 考虑到眼眶属于无淋巴器官部位, 故临床对其研究通常将免疫细胞与免疫分子作为重点^[6-8]。免疫球蛋白超家

族包括 sVCAM-1 与 sICAM-1, 这两种物质常见于多种细胞膜以及细胞外基质, 生理与病理机制中, sVCAM-1 与 sICAM-1 分子主要由配体-受体结合途径发挥自身作用。以往报道称, sVCAM-1 与 sICAM-1 对于白细胞识别、有效转导以及黏附起着介导作用, 而白细胞与相应血管内皮细胞均通过黏附方式形成级联反应, 从而对机体免疫系统起到调节功效^[9-10]。血清 sICAM-1 的来源普遍认为有两种学说: 其中一种是认为细胞膜表面合成并分泌细胞间黏附分子 1 (ICAM-1), 同时于细胞膜结合部位产生蛋白水解反应, 膜外部分主要脱落进入血液系统, 并以 sICAM-1 形式存在; 另一种则认为人体内编码 ICAM-1 的相应 mRNA 可以经剪切作用将编码跨膜区域以及胞内区碱基有效去除, 然后翻译形成 sICAM-1。有报道指出, 病变组织处合成与分泌的 ICAM-1 存在一定独特性, 能够进入血液系统转变为 sICAM-1 分子, 同时结合体内淋巴功能相关抗原 1 (LFA-1) 配体, 作用于淋巴细胞, 使得静息状态、未激活状态相应免疫活性细胞大量黏附于病变处, 从而发挥定靶功能^[11-12]。在体内血液循环带动下, 淋巴细胞可以移动至靶器官, sICAM-1 分子会结合淋巴细胞表面 LFA-1, 从而对淋巴细胞有效释放膜信号, 最终跨膜游出^[13-14]。

本研究通过观察发现, 对照组血清样本内有 sICAM-1、sVCAM-1 检出, 提示健康人体血清里面存在一定水平的 sICAM-1、sVCAM-1。由于自身免疫性疾病的发生可导致黏附分子表达水平提高及脱落增加, 造成血清中检测出的可溶性黏附分子呈现异常升高趋势, 因此 TAO 评估指证可能包括可溶性黏附分子变化。本研究中, 活动期组血清样本 sICAM-1、sVCAM-1 表达明显高于对照组及非活动期组, 同时对对照组与非活动期组表达无显著差异, 与赵勇^[15]研究观点相符。说明 TAO 活动期患者眼睑部位、甲状腺局部存在炎症, 可加快黏附分子生成速率, 但是 TAO 非活动期患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 表达正常, 可能因为该时期炎症细胞浸润已经开始消退。本研究中, 不同病情程度组中活动期患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 表达水平较对照组显著增高, 而且在极重度

组、中重度组以及轻度组中呈依次降低,表明活动期 TAO 病情越严重,血清 sICAM-1、sVCAM-1 表达水平越高,对于 TAO 活动期患者而言,病情程度能影响 sICAM-1、sVCAM-1 表达。本文相关性分析显示,活动期患者病情程度与血清 sICAM-1、sVCAM-1 表达呈显著正相关,而非活动期患者则无此相关性,与张晓斌等^[16]观点一致。说明 TAO 活动期,随着病情加重,将导致 sICAM-1、sVCAM-1 水平随之升高。

4 结 论

TAO 活动期病情越严重,血清 sICAM-1、sVCAM-1 表达水平越高,对其进行检测能为 TAO 诊治提供参考。

参考文献

[1] 欧阳明,刘桂琴,樊宁,等.小蘗碱对甲状腺相关眼病眼眶前脂肪细胞分化的影响[J].眼科新进展,2016,36(1):12-14.

[2] 张赞,余相均,余心洁,等.甲状腺相关眼病患者角膜生物力学研究[J].中华眼科杂志,2016,52(4):263-267.

[3] 刘芳,胡源,徐飞鸿,等.甲状腺相关眼病眼表损害研究进展[J].中华内分泌代谢杂志,2016,32(2):161-164.

[4] 许诺,崔乙,郑宓,等.甲状腺相关眼病眼眶炎症与眼表功能关系探讨[J].福建医科大学学报,2017,51(2):113-116.

[5] Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A J, et al. Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy[J]. Eur J Endocrinol, 2008, 18(3): 333-346.

[6] 夏晓玲,汤玮,孙亮亮,等.甲状腺相关性眼病患者外周血 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞百分比及细胞表面程序性死亡

蛋白 1 表达的改变及其意义[J].第二军医大学学报, 2016, 37(6): 704-710.

[7] 杨于力,罗清礼,吕红彬.甲状腺相关眼病与 Th1/Th2 免疫平衡[J].中华实验眼科杂志,2016,34(11):971-977.

[8] 屠晓芳,张洪梅.甲状腺相关性眼病的评估方法及激素治疗进展[J].中国全科医学,2017,20(18):2294-2298.

[9] 俞丹洋,刘凤权,曹芳,等.胰岛素样生长因子 1 受体在甲状腺相关性眼病眼眶脂肪细胞增殖和分化中的作用[J].第二军医大学学报,2016,37(12):1488-1494.

[10] 沈玲,竺慧,李萧萧,等.甲状腺相关眼病患者生存质量的影响因素研究[J].中华眼科杂志,2017,53(8):575-582.

[11] 王蕾,马建民.甲状腺相关眼病发病机制的研究进展[J].中华眼科杂志,2017,53(6):474-480.

[12] 代佳灵,何为民,罗梦绮.胰岛素样生长因子-1 对甲状腺相关眼病眼眶成纤维细胞的促生长作用[J].中华实验眼科杂志,2017,35(9):805-810.

[13] 何小寒,刘桂琴,蒋丽琼,等.甲状腺相关眼病患者和正常人眼眶脂肪组织中脂肪特异性磷脂酶 A2 的表达[J].眼科新进展,2016,36(9):841-843.

[14] 王秋红,曾程程,牟旆,等.香烟烟雾提取物及尼古丁诱导甲状腺相关眼病患者眼眶成纤维细胞氧化应激反应并上调 NF- κ B 表达[J].第二军医大学学报,2016,37(10):1239-1244.

[15] 赵勇.甲状腺相关眼病患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 及微小 RNA-146 a 的表达[J].国际眼科杂志,2017,17(3):580-582.

[16] 张晓斌,李青春,操盛春.血清脂联素、抵抗素、瘦素及炎症因子在甲状腺相关眼病患者中的表达和意义[J].广东医学,2017,38(11):1728-1730.

(收稿日期:2019-02-10 修回日期:2019-06-17)

(上接第 2259 页)

助化疗对局限期小细胞肺癌预后的影响研究[J].中国全科医学,2016,19(14):1653-1658.

[13] MARKOVINA S, YOUSSEF F, ROY A, et al. Improved metastasis-and disease-free survival with preoperative sequential short-course radiation therapy and FOLFOX chemotherapy for rectal cancer compared with neoadjuvant long-course chemoradiotherapy: results of a matched pair analysis[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017, 99(2): 417-442.

[14] SUN Z, ADAM M, KIM J, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiation improves survival in patients with locally advanced rectal cancer[J]. Dis Colon Rectum, 2017, 60(10): 1050-1056.

[15] JUHNKE M, HEUMANN A, CHIRICO V, et al. Apurinic/aprimidinic endonuclease 1 (APE1/Ref1) overexpression is an independent prognostic marker in

prostate cancer without TMPRSS2:ERG fusion[J]. Mol Carcinog, 2017, 56(9): 2135-2145.

[16] 何乐,杨宇馨,张诗珩,等.血清 APE1 自身抗体在结直肠癌诊断中的价值[J].第三军医大学学报,2016,38(11):1297-1301.

[17] 林萍,邓涛,叶彦,等.人结直肠癌组织中 mTOR、HIF-1 α 、PKM2 的表达及临床意义[J].疑难病杂志,2015,14(4):380-383,441.

[18] LIU Q, SUN Y, LV Y F, et al. TERT alleviates irradiation-induced late rectal injury by reducing hypoxia-induced ROS levels through the activation of NF- κ B and autophagy[J]. Int J Mol Med, 2016, 38(3): 785-793.

[19] 谢兆弟,武强,黄键,等.结肠癌根治术后血清 VEGF、HIF-1 α 含量与肿瘤复发及复发病灶中癌细胞恶性程度的关系[J].海南医学院学报,2016,22(23):2841-2843.

(收稿日期:2019-02-11 修回日期:2019-05-02)