

PEDF、IL-6 与 2 型糖尿病视网膜病变的临床研究

彭湾湾 曾姣娥

摘要 **目的** 探讨血清色素上皮衍生因子(pigment epithelium derived-factor, PEDF)、白介素-6(Interleukin-6, IL-6)在 2 型糖尿病视网膜病变中的临床意义。**方法** 选取 118 例 2 型糖尿病患者为实验组,根据免散瞳眼底检查结果,实验组分为无糖尿病视网膜病变(NDR)组 48 例、单纯型糖尿病视网膜病变(BDR)组 40 例、增殖型糖尿病视网膜病变(PDR)组 30 例,对照(NC)组为健康人 30 例。采用酶联免疫吸附法和电化学发光法分别检测各组血清样本 PEDF、IL-6 含量,并整理临床数据,用 SPSS 17.0 软件进行单因素方差分析和直线相关性分析。**结果** NC 组、NDR 组、BDR 组、PDR 组的血清 PEDF 含量分别为 281.23 ± 90.81 、 184.07 ± 10.36 、 79.68 ± 11.04 、 $53.84 \pm 6.28 \mu\text{g/L}$; IL-6 含量分别为 3.33 ± 1.49 、 8.99 ± 0.80 、 15.81 ± 1.49 、 $18.62 \pm 1.04 \text{ pg/ml}$ 。实验组血清中 PEDF、IL-6 含量与 NC 组比较差异均有统计学意义($F = 73.65, P < 0.01$; $F = 177.17, P < 0.01$)。NDR 组、BDR 组、PDR 组血清 PEDF 含量有依次减低的趋势,血清 IL-6 含量有依次增加的趋势。血清 PEDF 含量与 DR 的严重程度呈负相关($r = -0.941, P < 0.01$);血清 IL-6 含量与 DR 的严重程度呈正相关($r = 0.930, P < 0.01$)。**结论** PEDF、IL-6 在 DR 的发生、发展中有重要作用,可为临床有效防治 DR 提供依据。

关键词 2 型糖尿病视网膜病变 色素上皮衍生因子 白介素-6

Correlation between PEDF, IL-6 and Type 2 Diabetic Retinopathy. Peng Wanwan, Zeng Jiaoe. School of Medicine Yangtze University, Hubei Province, Hubei 434020, China

Abstract Objective To investigate the clinical significance of serum pigment epithelium derived-factor(PEDF), interleukin-6(IL-6) in type 2 diabetic retinopathy. **Methods** We selected 118 patients with type 2 diabetes as the experimental group. According to non-mydiatic fundus examination, the experimental group was divided into non-diabetic retinopathy(NDR, 48 cases), background diabetic retinopathy(BDR, 40 cases), proliferative diabetic retinopathy(PDR, 30 cases). Other 30 normal persons were as controls(NC). The levels of PEDF, IL-6 were determined by ELISA and ECLIA. Data were evaluated using analysis of SPSS17.0 software. Statistical comparison was performed by single-factor analysis of variance and Linear correlation analysis. **Results** The level of PEDF in the serum from NC, NDR, BDR and PDR were 281.23 ± 90.81 , 184.07 ± 10.36 , 79.68 ± 11.04 , $53.84 \pm 6.28 \mu\text{g/L}$. The level of IL-6 in the serum from NC, NDR, BDR and PDR were 3.33 ± 1.49 , 8.99 ± 0.80 , 15.81 ± 1.49 , $18.62 \pm 1.04 \text{ pg/ml}$. Compared with the control, the level of PEDF and IL-6 in the serum of experimental groups was different significantly($F = 73.65, P < 0.01$; $F = 177.17, P < 0.01$). The level of PEDF in the serum of the NDR, BDR and PDR reduced significantly, and the level of IL-6 in the serum of the NDR, BDR and PDR increased significantly. The serum PEDF and DR showed a significant negative correlation($r = -0.941, P < 0.01$). The serum IL-6 and DR showed a significant positive correlation($r = 0.930, P < 0.01$). **Conclusion** The PEDF and IL-6 play an important role in the development in DR, which can provide clinical evidence for the prevention and treatment of DR.

Key words Type 2 diabetic retinopathy; Pigment epithelium derived-factor; Interleukin-6

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病最严重和最常见的微血管并发症之一,是目前大部分发达国家成人失明的首要原因。近年来,随着分子与细胞生物学技术的快速发展,细胞因子在 DR 中的作用受到广泛重视,其中色素上皮衍生因子(pigment epithelium derived-factor, PEDF)、白介素-

6(interleukin-6, IL-6)受到越来越多的关注并被深入研究。本研究通过测定 2 型糖尿病患者血清中 PEDF、IL-6 的含量,旨在探讨它们在 DR 中的临床意义。

对象与方法

1. 研究对象:(1)实验组:本组病例选自于 2012 年 8 月~2013 年 3 月华中科技大学同济医学院附属荆州医院内分泌科门诊及住院部收治的 2 型糖尿病患者 118 例,均行免散瞳双侧眼底检查,按照 1987 年中华医学会糖尿病视网膜病变分期标准将实验组分为 3 组:①糖尿病无视网膜病变组(NDR)48 例,其中男性 24 例,女性 24 例,患者年龄 50.58 ± 7.29 岁,病

作者单位:434020 荆州,长江大学医学院(彭湾湾);湖北省荆州市中心医院内分泌科(曾姣娥)

通讯作者:曾姣娥,电子信箱:nfmzeng@163.com

程 2.52 ± 1.54 年;②单纯型糖尿病视网膜病变组(BDR)40例,其中男性21例,女性19例,患者年龄 54.13 ± 8.82 岁,病程 7.23 ± 1.44 年;③增殖型糖尿病视网膜病变(PDR)组30例,其中男性14例,女性16例,患者年龄 50.58 ± 7.29 岁,病程 2.52 ± 1.54 年。纳入标准:①年龄30~70岁,糖尿病病程1~20年,性别不限;②符合2型糖尿病诊断标准(按1999年WHO糖尿病诊断和分型标准)。排除标准:①1型糖尿病,或继发性糖尿病;②糖尿病酮症或酮症酸中毒、糖尿病高渗状态、糖尿病乳酸中毒等急性糖尿病并发症;③肝肾衰竭、原发性高血压、严重冠心病(如急性心肌梗死、严重心力衰竭等);④全身炎症性疾病、结缔组织病、自身免疫性疾病、痛风、各种肿瘤、创伤等。(2)对照组(NC):来自华中科技大学同济医学院附属荆州医院保健科健康体检者30例,年龄 54.67 ± 7.81 岁,其中男性16例,女性14例,无糖尿病、高血压、冠心病等其他慢性病史,血糖、尿糖正常,双侧眼底检查正常。

2. 标本采集:所有研究对象均禁食8~12h,清晨空腹抽取肘静脉非抗凝血5ml,一部分直接送检测IL-6;一部分血放入常规试管3000r/min离心10min后取血清2ml,置于-20℃冰箱保存待查PEDF浓度。

3. 检测方法:①IL-6的测定采用电化学发光法,所用仪器为罗氏电化学发光分析仪cobas e601;②PEDF的测定采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA),试剂盒由美国TSZ公司提供,仪器为日本西门子BEP3全自动酶标仪;③所有入选人员均由同一医师行免散瞳眼底检查,所用仪器为日本佳能公司免散瞳眼底彩色照相机。未并发DR的患者DR数值记为0,并发DR的患者则将病变等级量化为数值,并以该值参与研究。

4. 统计学方法:所有数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,使用SPSS 17.0统计软件对实验结果进行单因素方差分析和直线相关性分析, $P < 0.01$ 为差异有统计学差异。

结 果

1. 血清 PEDF、IL-6 含量测定:由表1可以看出,实验组血清中 PEDF、IL-6 含量与正常对照组比较差异均有统计学意义($F = 73.65, P < 0.01$; $F = 177.17, P < 0.01$)。NDR组、BDR组、PDR组血清 PEDF 含量有依次减低的趋势,血清 IL-6 含量有依次增加的趋势。

表1 血清 PEDF、IL-6 含量测定

组别	n	IL-6 (pg/ml)	PEDF (μg/l)
NC 组	30	3.33 ± 1.49	281.23 ± 90.81
NDR 组	48	$8.99 \pm 0.80^{\#}$	$184.07 \pm 10.36^{\#}$
BDR 组	40	$15.81 \pm 1.49^{**}$	$79.68 \pm 11.04^{**}$
PDR 组	30	$18.62 \pm 1.04^{**\Delta}$	$53.84 \pm 6.28^{**\Delta}$

与 NC 组比较, $^{\#}P < 0.01$;与 NDR 组比较, $^{*}P < 0.01$;与 BDR 组比较, $^{\Delta}P < 0.01$

2. 血清中 PEDF、IL-6 含量与 DR 的关系:血清

PEDF 含量与 DR 的严重程度呈负相关($r = -0.941, P < 0.01$)。血清 IL-6 含量与 DR 的严重程度呈正相关($r = 0.930, P < 0.01$)。

讨 论

DR 形成的病理特点是血视网膜屏障的破坏和视网膜新生血管的形成,其发生、发展与多种细胞因子有密切的关系。近年一些研究认为 DR 是一种慢性低度炎症反应,炎症反应加速了 DR 的发生、发展,在 DR 的早期就开始出现视网膜炎性相关细胞因子的表达。IL-6 是体内炎症反应和一系列病理生理过程的重要介素,主要由单核-吞噬细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、上皮细胞等产生。正常人血清 IL-6 浓度较低,但在一定情况下,IL-6 浓度升高会对机体产生不利影响。Ma 等^[1]发现在增殖性视网膜病变形成过程中血清 IL-6 发挥了重要作用,这可能是 IL-6 参与了 DR 中的炎症反应。Zubair 等^[2]发现糖尿病患者血清中具有高水平的 IL-6。而高水平的 IL-6 又可促进 DR 的形成。Gustavsson 等^[3]的研究显示随着糖尿病视网膜病变程度的加重,IL-6 浓度进行性升高,说明 IL-6 与糖尿病视网膜病变,尤其是增殖性视网膜病变的发生、发展有关。这与本研究结果一致,实验组血清 IL-6 水平均比对照组高,差异具有统计学意义,且 NDR 组、BDR 组、PDR 组血清 IL-6 含量有依次升高的趋势,血清 IL-6 含量与 DR 呈正相关,从而提示血清 IL-6 含量升高促进了 DR 病情的发展。

PEDF 最初由 Tombran-Tink 等^[4]从胎儿视网膜色素上皮细胞体外培养液中分离并纯化出,是一种天然的新生血管抑制因子,能对抗多种促血管生成因子,延缓 DR 的进展,发挥其保护作用。各种因素引起的 PEDF 低表达可能与 DR 发生有关,并最终导致 PDR。从本实验结果可以看出,实验组血清 PEDF 含量均低于正常对照组,差异具有统计学意义。NDR 组、BDR 组、PDR 组血清 PEDF 含量有依次减低的趋势,且血清 PEDF 与 DR 的发展呈显著负相关。这说明 PEDF 含量的下降可能是 DR 病程进展的一个重要原因,有研究发现,随着 DR 患者眼底病变的加重,血清和房水中 PEDF 浓度逐渐降低^[5]。Smith 等^[6]研究也发现,随着 PEDF 水平逐渐下降,PEDF 的保护作用减弱,从而导致了视网膜新生血管形成。随着 DR 发病机制的深入探讨,越来越多的研究证实 PEDF 可对抗 DR 中的氧化应激反应,增强机体的抗氧化能力,保护视网膜毛细血管周细胞免

受 ROS 的损伤,改善一系列病理改变。Yoshida 等在链脲霉素诱导的 1 型糖尿病大鼠实验中发现,用 PEDF 干预 4 周后,可使 DR 中高表达水平的 NADPH 氧化酶及其膜亚基 p22^{phox} 的活性降低,这可能是 PEDF 阻止了 NADPH 氧化酶诱发的氧化应激的产生。Amano 等^[7]认为 AGEs 或 ROS 通过抑制视网膜周细胞内 PEDF mRNA 的表达,导致 PEDF 的水平下降,而 PEDF 水平下降进一步加剧了氧化应激诱导的视网膜周细胞凋亡及功能异常,从而促进 DR 的发展。

综上所述,血清 PEDF、IL-6 在 DR 形成过程中有重要作用,均参与了 DR 的发生、发展,即当糖尿病患者血清 PEDF 含量降低或血清 IL-6 含量升高时促进了 DR 的发生、发展。由于 DR 早期缺乏典型症状,晚期尚无特效药物治疗,通常在患者发现视觉异常时已失去了最佳的治疗时机,而通过检测血清 PEDF、IL-6 水平有助于明确 DR 程度,为临床有效防治 DR 提供依据,具有广阔的应用前景。

参考文献

1 Ma Y, Tao Y, Lu Q, *et al.* Intraocular expression of serum amyloid a

- and interleukin-6 in proliferative diabetic retinopathy[J]. *Am J Ophthalmol*, 2011, 152(4): 678-685
- 2 Zubair M, Malik A, Ahmad J. Plasma adiponectin, IL-6, hsCRP, and TNF- α levels in subject with diabetic foot and their correlation with clinical variables in a North Indian tertiary care hospital[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2012, 16(5): 769-776
- 3 Gustavsson C, Agardh CD, Agardh E. Profile of intraocular tumour necrosis factor- α and interleukin-6 in diabetic subjects with different degrees of diabetic retinopathy[J]. *Acta Ophthalmol*, 2012, 20; Epub ahead of print
- 4 Tombran-Tink J, Johnson LV. Neuronal differentiation of retinoblastoma cells induced by medium conditioned by human RPE cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1989, 30(8): 1700-1707
- 5 陈永生. PEDF、TNF- α 及脂联素与 2 型糖尿病视网膜病变的临床研究[J]. *国际眼科杂志*, 2009, 9(9): 1695-1698
- 6 Smith CP, Steinle JJ. Changes in growth factor expression in normal aging of the rat retina[J]. *Exp Eye Res*, 2007, 85(6): 817-824
- 7 Amano S, Yamagishi S, Inagaki Y, *et al.* Pigment epithelium-derived factor inhibits oxidative stress-induced apoptosis and dysfunction of cultured retinal pericytes[J]. *Microvasc Res*, 2005, 69(1-2): 45-55

(收稿日期:2013-04-18)

(修回日期:2013-05-24)

流产或引产对结核患者的安全性观察

崔小亚 陈永平 苏菲菲 李君桦 朱海燕

摘要 **目的** 观察并分析流产或引产对结核患者的安全性如何。**方法** 对笔者所在科室诊治的在治疗结核期间曾行流产或引产手术的 46 例患者进行回顾性分析。**结果** 46 例患者中终止妊娠一次性成功 41 例,不完全流产 5 例,终止妊娠手术未引起结核的扩散,45 例出院时病情稳定。**结论** 肺结核治疗期间在医院择期行流产或引产手术对结核病情无明显不良影响。

关键词 流产 引产 结核 妊娠

Observation on the Safety of Abortion or Induced Labor for Tuberculosis Patients. Cui Xiaoya, Chen Yongping, Su Feifei, Li Junhua, Zhu Haiyan. Wenzhou Medical College Department of Surgery, Wenzhou Center Hospital, Zhejiang 325000, China

Abstract **Objective** To observe and analyse the safety of abortion or induced labor for tuberculosis patients. **Methods** Forty-six gravid women who got abortion or induced labor operation in the treatment of tuberculosis period were retrospectively analyzed in our department. **Results** All of 46 cases of pregnancy termination, success at one time was achieved in 41 cases, incomplete abortion in 5 patients. Termination of pregnancy surgery did not cause the spread of tuberculosis. 45 patients in stable condition on hospital discharge. **Conclusion** abortion or induced labor operation electively in the hospital have for obvious adverse effect on tuberculosis patients during treatment.

Key words Abortion; Induced labor; Tuberculosis; Pregnancy

作者单位:325000 温州医学院定理临床学院、温州市中心医院(崔小亚、苏菲菲、李君桦、朱海燕);温州医学院附属第一医院(陈永平)

通讯作者:陈永平,电子邮箱:ypchen106@yahoo.com.cn