

视网膜光凝治疗 Eales 病前后一氧化氮与一氧化氮合酶的检测分析*

王志学¹, 冀向宁², 王文英¹, 梁 勇¹ (河北省沧州市中心医院: 1. 眼科功能检查室; 2. 眼二科 061001)

【摘要】 目的 观察 Eales 病患者视网膜光凝治疗前后血浆一氧化氮(NO)水平及一氧化氮合酶(NOS)的活性。**方法** 选择沧州市中心医院眼科 2006 年 5 月至 2013 年 7 月经临床确诊的 Eales 病患者 104 例(170 眼)为观察组,按照眼底荧光血管造影结果,将观察组分为激光治疗患者 60 例(78 眼),非激光治疗患者 44 例(92 眼)。选择同期健康人群 66 例为健康对照组。对所有研究对象术前术后分别检测 NO、NOS。**结果** 观察组 NO、总 NOS 及结构型 NOS(cNOS)活性平均值低于健康对照组($P < 0.05$)。激光治疗和非激光治疗患者各指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。激光治疗患者术前及术后 NO、NOS 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。激光治疗患者中视力保持稳定或提高者共 70 眼(89.74%)。**结论** NO 与 NOS 可能参与 Eales 病的发生发展,视网膜光凝治疗能有效控制 Eales 病的发展,但视网膜光凝治疗未能从根本上治疗 Eales 病。

【关键词】 Eales 病; 一氧化氮; 一氧化氮合酶; 发病机制; 激光光凝

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.06.011 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)06-0747-02

Analysis of nitrogen monoxidum and nitric oxide synthase in patients with Eales disease before and after laser photocoagulation* WANG Zhi-xue¹, JI Xiang-ning², WANG Wen-Ying¹, LIANG Yong¹ (1. Ophthalmology Function Examination Room; 2. Second Department of Ophthalmology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Heibei 061001, China)

【Abstract】 Objective To observe plasma level of nitrogen monoxidum (NO) and activity of nitrogen monoxidum synthase (NOS) in patients with Eales disease before and after laser photocoagulation. **Methods** A total of 104 patients (170 eyes) with Eales disease were enrolled as observation group, and divided into laser therapy group (60 cases, 78 eyes) and non-laser therapy group (44 cases, 92 eyes). And 66 healthy subjects were enrolled as control group. NO and NOS were detected in healthy subjects and patients before and after therapy. **Results** Plasma levels of NO and activity of total NOS and constitutive NOS (cNOS) in observation group were lower than control group ($P < 0.05$), but there was no statistical difference between laser therapy group and non-laser therapy group ($P < 0.05$). There was also no statistical difference of NO and NOS levels before and after laser therapy ($P < 0.05$). In laser therapy group, visual acuity of 70 eyes remained stable or improved after laser therapy, accounting for 89.74%. **Conclusion** NO and NOS might be associated with the occurrence and development of Eales disease. Laser treatment could effectively control the development of Eales disease, but could not achieve complete cure.

【Key words】 Eales disease; nitrogen monoxidum; nitrogen monoxidum synthase; pathogenesis; laser photocoagulation

Eales 病是一种常见的视网膜血管炎症性眼部疾病,由于 Eales 病病因不明确,目前尚无有效的药物治疗方法,视网膜光凝治疗 Eales 病被认为是目前所有治疗中最有效的一种。近年来有研究发现一氧化氮(NO)与一氧化氮合酶(NOS)在眼部疾病的发病机制中有着重要的意义^[1-2]。NOS 又分为 3 种不同的亚型:内皮细胞型(eNOS)、神经型(nNOS)、诱导型(iNOS)^[3], nNOS 和 eNOS 合称结构型 NOS(cNOS)。本文对 Eales 病患者视网膜光凝治疗前后 NO、NOS 水平进行检测,以期找到一个有效的观察指标,更好地为临床服务,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院眼科 2006 年 5 月至 2013 年 5 月经临床确诊的 Eales 病患者 104 例(170 眼)为观察组,其中男 82

例,女 22 例;年龄 14~55 岁,平均(28.32±11.63)岁;Eales 病病程 6 d 至 5 年,平均(11.62±14.12)月,85%患者病程小于 1 年;双眼发病 66 例,单眼发病 38 例,共 170 只眼;视力或矫正视力小于 0.1 者 41 眼, >0.1~0.5 者 68 眼, ≥0.5 者 61 眼,平均视力(0.46±0.38)。Eales 病患者 104 例(170 眼)眼底荧光血管造影(FFA)显示:40 眼仅有血管渗漏荧光和组织染色,54 眼出现无灌注区还未有新生血管,24 眼刚出现新生血管及(或)伴有少量玻璃体出血,44 眼已合并较严重玻璃体出血,8 眼合并视网膜脱离。遂对出现无灌注区还未有新生血管及新生血管的 60 例患者 78 眼(其中双眼视网膜光凝 18 例,单眼视网膜光凝 42 例)进行视网膜光凝治疗,其余 44 例(92 眼)为非激光治疗患者。选择同期检查的健康人群 66 例为健康对照组,其中男 54 例,女 12 例;年龄 18~45 岁,平均(27.70±

* 基金项目:河北省沧州市科学技术研究与发展指导计划(09ZD50)。

作者简介:王志学,女,副主任医师,硕士,主要从事眼底病及眼部检查研究。

5.28)岁。两组间一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),组间具有可比性。

1.2 纳入标准 观察组:经眼底检查和眼底血管荧光造影检查确诊为 Eales 病,排除其他原因引起的玻璃体视网膜增殖性病变及合并眼科其他相关疾病者,排除系统性疾病如糖尿病,高血压,类肉瘤病等其他炎症性疾病及心、脑血管、肾等全身严重系统性疾病。健康对照组:选择与观察组年龄性别较相配,视力或矫正视力均能达到 1.0,裂隙灯显微镜检查及散瞳后直接检眼镜检查均未发现明显异常,眼压正常,全身情况检查排除心、脑血管、肾等全身系统性疾病。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 使用美国科以人公司 WLTIMA2000 型氩离子激光治疗仪为患者行视网膜光凝治疗。对 FFA 显示为无灌注的视网膜作象限性散点状光凝治疗;对视网膜新生血管,有增殖性视网膜病变或视乳头出现新生血管的作全视网膜光凝。3 个月后再做 1 次 FFA 检查,对有活动病变处补充激光光凝。随访 6~12 个月,平均随访 8 个月。非激光治疗患者给予口服改善微循环、营养神经药物治疗观察,玻璃体出血及视网膜脱离的,无法进行视网膜光凝的部分患者行玻璃体切割手术治疗,术后给予改善微循环、营养神经药物治疗。

1.3.2 检测方法 采用硝酸还原酶法测定 NO;采用分光光度法测定 NOS,试剂盒由南京建成生物工程研究所提供,专人严格按照试剂盒操作说明进行。

1.4 疗效评价 视网膜光凝治疗术后视网膜无灌注区减少或消失,新生血管减少或消退,玻璃体出血部分或全部吸收,未发现新的病灶为有效;发现新生血管或玻璃体出血,甚至出现牵拉视网膜脱离为无效。以国际标准视力表检查,视力上升两行及两行以上为提高,下降两行及两行以上为减退,两行之间为稳定。

1.5 统计学处理 使用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行统计学分析,组间各指标比较采用 t 检验,视网膜光凝治疗前后各指标各时间段比较采用方差分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示;以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组检查指标比较 观察组 NO、总 NOS 及 cNOS 活性平均值低于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组检查指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NO ($\mu\text{mol/L}$)	总 NOS (U/mL)	iNOS (U/mL)	cNOS (U/mL)
观察组	104	38.99 \pm 26.21 ^a	29.21 \pm 3.42 ^a	22.85 \pm 4.21	6.35 \pm 4.18 ^a
健康对照组	66	50.42 \pm 10.02	32.08 \pm 3.33	23.42 \pm 4.32	8.69 \pm 2.35

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$ 。

2.2 不同治疗方法间指标比较 激光治疗和非激光治疗患者间 NOS、总 NOS、iNOS、cNOS 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 视网膜光凝治疗前后各指标各时间段比较 激光术前与术后 1、3、6 个月各指标对比,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.4 治疗效果 视网膜光凝治疗后,78 眼中视力提高 32 眼(41.03%),稳定 38 眼(48.71%),减退 8 眼(10.25%),视力保持稳定或提高者共 70 眼(89.74%)。眼底改变:随访中,78 眼

经视网膜光凝治疗后,70 眼底病变得得到有效控制;8 眼因再次发生难以吸收的玻璃体出血行玻璃体切割术,术后再次光凝治疗,病情得以控制。

表 2 激光治疗和非激光治疗患者各指标比较($\bar{x} \pm s$)

治疗方法	n	NO ($\mu\text{mol/L}$)	总 NOS (U/mL)	iNOS (U/mL)	cNOS (U/mL)
激光治疗	60	37.98 \pm 27.69	30.02 \pm 3.84	23.42 \pm 3.89	6.59 \pm 4.32
非激光治疗	44	38.42 \pm 25.41	31.14 \pm 4.25	23.56 \pm 3.92	7.01 \pm 3.48

表 3 视网膜光凝治疗前后各指标比较($\bar{x} \pm s$)

时间	NO($\mu\text{mol/L}$)	总 NOS(U/mL)	iNOS(U/mL)	cNOS(U/mL)
激光术前	37.98 \pm 27.69	30.02 \pm 3.84	23.42 \pm 3.89	6.59 \pm 4.32
术后 1 个月	39.42 \pm 23.53	29.42 \pm 2.56	22.35 \pm 3.38	5.69 \pm 3.42
术后 3 个月	38.99 \pm 20.41	29.87 \pm 3.21	22.89 \pm 3.42	6.42 \pm 3.38
术后 6 个月	39.99 \pm 21.23	31.02 \pm 2.42	23.02 \pm 2.89	6.08 \pm 2.99

3 讨 论

Eales 病又称视网膜静脉周围炎、特发性视网膜血管炎等,因其反复发生玻璃体出血治疗非常棘手,最终可导致患者视力丧失。目前对 Eales 病主要的治疗方法有药物治疗、视网膜光凝治疗和玻璃体切割手术,但实际治疗中无针对性的有效药物,手术也主要是针对玻璃体积血而行玻璃体切割术,手术创伤大,风险高。视网膜光凝治疗已得到广泛的认同,视网膜光凝可破坏高耗氧视网膜色素上皮组织,改善视网膜缺血状态,降低血管内皮生长因子(VEGF)的合成和释放,阻止新生血管的生成,可有效控制病情的发展。本研究结果显示,绝大部分患者经视网膜光凝治疗后视力得以维持或有所提高,眼底造影显示血管渗漏、无灌注、新生血管等现象均有改善,表明视网膜光凝可有效控制 Eales 病的发展。

NO 在机体内环境中作为一种小分子生理介质,主要存在于血管内壁细胞膜、巨噬细胞及中枢神经系统中。NO 是经过 cNOS 催化而生成,对保持血管张力的恒定与调节血压稳定起着重要作用;而 iNOS 催化产生大量 NO,参与病理生理中的细胞毒作用^[4-5],有研究显示糖尿病大鼠中视网膜损伤、缺血性视网膜病变中视网膜内核层的细胞凋亡都同 iNOS 的表达及其产生的 NO 有关^[6-7]。cNOS 合成的 NO 寿命极短,而 iNOS 在细胞受到刺激被激活后才表达,生成的 NO 能持续相对较长时间^[8]。短暂合成和持续产生的 NO 在病理生理学上的意义完全不同^[9]。有研究证实了在糖尿病大鼠模型中,视网膜损伤与 NO 的升高有关,而 NO 水平升高是 iNOS 表达升高和 cNOS 表达下降的结果,说明疾病早期 cNOS 产生的 NO 可保护视网膜神经细胞,晚期 cNOS 的活性降低,同时 iNOS 生成过量的 NO,参与视网膜损伤^[10]。本研究中 Eales 病患者 NO、总 NOS 与 cNOS 水平均低于健康对照组,这可能是在 Eales 病早期,损伤的血管内皮细胞发生功能障碍,导致 cNOS 活性下降;同时可能伴有底物不足,NO 生成减少;另外氧自由基等对 NOS 的灭活等,使其活性降低,使得视网膜出现缺血缺氧,循环障碍,加速了 Eales 病的发展。而 Eales 病较晚期 iNOS 刺激合成 NO 的增加,加重了对细胞的损伤,视网膜光凝能有效控制 Eales 病,一旦病情得到控制,NO、NOS 水平应该有所恢复,但本文结果显示,6 个月后的 NO、NOS 水平变(下转第 751 页)

效率为 89.4%，对卵巢癌诊断阳性检出率最高。适用于门诊患者检查或卵巢癌的筛查。当 HE4、CA125 联合串联检测时，特异性为 98.6%，适用于卵巢癌患者的诊断。因此，HE4 和 CA125 联合检测，有较大临床价值。

文献报道 CA125 对 I 期卵巢癌诊断敏感性较低^[9]，主要原因可能是 HE4 和 CA125 均为分泌性蛋白，但 HE4 分子量比 CA125 小，很容易快速分泌到血中。因此，I 期卵巢癌患者，血中 HE4 很快升高，CA125 升高不明显，本研究结果也证实如此。本研究结果还显示，卵巢良性肿瘤组 CA125 假阳性率为 18.8%，明显高于 HE4 ($P < 0.05$)，符合文献报道结果^[10-11]。Rosen 等^[2]认为，CA125 在良性妇科肿瘤如卵巢囊肿也异常表达。Moore 等^[12]发现 HE4 是鉴别卵巢癌和卵巢良性疾病最佳标志物，本研究结果也证实如此。

综上所述，与 CA125 相比，HE4 为最佳单项卵巢癌肿瘤标志物，联合检测并联试验可提高诊断的敏感性，联合检测串联试验可提高诊断特异性，值得临床借鉴使用。

参考文献

[1] Anastasi E, Granato T, Coppa A, et al. HE4 in the differential diagnosis of a pelvic mass: a case report[J]. Int J Mol Sci, 2011, 12(1): 627-632.
 [2] Rosen DG, Wang L, Atkinson JN, et al. Potential markers that complement expression of CA125 in epithelial ovarian Cancer[J]. Gynecol Oncol, 2005, 99(2): 267-277.
 [3] Li J, Dowdy S, Tipton T, et al. HE4 as a biomarker for ovarian and endometrial Cancer management [J]. Expert Rev Mol Diagn, 2009, 9(6): 555-566.
 [4] 武建国. 卵巢癌的生物标志物[J]. 临床检验杂志, 2012, 30(2): 84-88.
 [5] 罗兆芹, 赵冰冰, 张玮, 等. 血清 HE4 浓度测定对卵巢恶

性肿瘤的诊断价值[J]. 肿瘤防治研究, 2012, 39(3): 312-317.

[6] Escudero JM, Auge JM, Filella X, et al. Comparison of serum human epididymis protein 4 with Cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases[J]. Clin Chem, 2011, 57(11): 1534-1544.
 [7] Kirchhoff C. Molecular characterization of epididymal proteins[J]. Rev Reprod, 1998, 93(2): 86-95.
 [8] Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues[J]. Mod Pathol, 2006, 19(6): 847-853.
 [9] Montagnana M, Lippi G, Ruzzenente O, et al. The utility of serum human epididymis protein 4 (HE4) in patients with a pelvic mass[J]. J Clin Lab Anal, 2009, 23(5): 331-335.
 [10] Kobel M, Kalloger SE, Boyd N, et al. Ovarian a subtypes are different disease in placation for biomarker studies [J]. PLoS Med, 2008, 5(12): 232-236.
 [11] Buys SS, Partridge E, Greene MH, et al. Ovarian Cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer screening trial: findings from the initial screen of a randomized trial[J]. Am J Obstet Gynecol, 2005, 193(5): 1630-1639.
 [12] Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass[J]. Gynecol Oncol, 2008, 108(2): 402-408.

(收稿日期: 2013-08-16 修回日期: 2013-11-06)

(上接第 748 页)

化与治疗前比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，考虑视网膜光凝只是对症治疗，控制疾病发展，没有从根本上治疗 Eales 病，另外，也可能观察 6 个月时间较短，NO/NOS 水平恢复需要更长时间。

总之，视网膜光凝治疗能有效控制 Eales 病的发展，NO、NOS 的变化参与了 Eales 病的发生和发展，但视网膜光凝治疗前后 NO、NOS 水平及其在 Eales 病发生机制中的具体作用及相互关系还有待进一步研究。

参考文献

[1] 邝立鹏. 在骨关节炎发病中凋亡因子 PD-1 的试验研究 [J]. 中外医学研究, 2013, 11(14): 43-44.
 [2] 王智明. 内皮源性心血管活性物质与心血管病分析 [J]. 中外医学研究, 2013, 11(6): 149-151.
 [3] 路璐, 王林洪, 邓淑娟. 视网膜缺血再灌注损伤的药物治疗进展 [J]. 中国医学创新, 2013, 10(24): 156-158.
 [4] Becquet F, Courtois Y, Goureau O. Nitric oxide in the eye: multifaceted roles and diverse outcomes [J]. Surv Ophthalmol, 1997, 42(1): 71-82.
 [5] Liu RH, Hotchkiss JH. Potential genotoxicity of chroni-

cally elevated nitric oxide: a review [J]. Mutat Res, 1995, 339(2): 73-89.

[6] Takeda M, Mori F, Yoshida A, et al. Constitutive nitric oxide synthase is associated with retinal vascular permeability in early diabetic rats [J]. Diabetologia, 2001, 44(8): 1043-1050.
 [7] Sennlaub F, Courtois Y, Goureau O. Inducible nitric oxide synthase mediates retinal apoptosis in ischemic proliferative retinopathy [J]. J Neurosci, 2002, 22(10): 3987-3993.
 [8] Marsden PA, Heng HH, Duff CL, et al. Localization of the human gene for inducible nitric oxide synthase (NOS2) to chromosome 17q11. 2-q12 [J]. Genomics, 1994, 19(1): 183-185.
 [9] Kröncke KD, Fehsel K, Kolb-Bachofen V. Nitric oxide: cytotoxicity versus cytoprotection—how, why, when, and where [J]. Nitric Oxide, 1997, 1(2): 107-120.
 [10] 刘庆淮, 谢平, 戈应滨, 等. 一氧化氮及其合酶在糖尿病视网膜损伤中的作用 [J]. 中华眼科杂志, 2005, 41(9): 74-78.

(收稿日期: 2013-09-22 修回日期: 2013-12-12)