

# 视网膜病变早产儿血清细胞间黏附分子-1 血管生成素样蛋白 4 表达及与预后的相关性

高雅,罗慧娟,张李军

(宜都市第一人民医院,湖北 宜昌 443300)

**【摘要】目的** 检测早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity,ROP)血清细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管生成素样蛋白 4(angiopoietin-like protein 4, ANGPTL4)的表达情况,并探究其表达水平与 ROP 预后的相关性。**方法** 对宜都市第一人民医院妇产科出生的 180 例早产儿进行眼底筛查,视网膜病变的 36 例早产儿为 ROP 组,无视网膜病变的 144 例早产儿为对照组。采用酶联免疫吸附法检测各组研究对象血清 ICAM-1、ANGPTL4 的表达水平,通过研究对象工作特征曲线(ROC)评估血清 ICAM-1、ANGPTL4 表达水平对 ROP 的诊断价值,分析 ICAM-1、ANGPTL4 表达水平与患儿预后不良的关系。**结果** ROP 组血清 ICAM-1、ANGPTL4 表达水平显著高于对照组( $P<0.05$ )。血清 ICAM-1、ANGPTL4 诊断 ROP 的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为 0.931、0.731,截断值分别为 542.24 pg/mL、40.77  $\mu$ g/mL;联合诊断 ROP 的 AUC 为 0.946,特异度为 98.6%,高于单项诊断(77.8%、89.6%)。高表达 ICAM-1、ANGPTL4 组患儿预后不良发生率明显高于低 ICAM-1、ANGPTL4 组( $P<0.05$ )。**结论** ROP 患儿血清 ICAM-1 和 ANGPTL4 表达水平升高,与预后密切相关,可作为早期诊断及预后评估的潜在生物学指标。

**【关键词】** 早产儿视网膜病变;细胞间黏附分子-1;血管生成素样蛋白 4

文章编号:1672-1721(2024)05-0095-03

文献标志码:A

中国图书分类号:R774.1

早产儿视网膜病变(ROP)是一种发生于早产儿、低体重儿中的病理性视网膜血管增殖性疾病。患儿多存在视网膜缺血或增生性病变,还可见新生血管形成<sup>[1]</sup>。ROP 可导致患儿近视、弱视、斜视,严重时可导致患儿永久性失明,严重影响患儿的健康<sup>[2]</sup>。当前,临床尚未明确 ROP 发病机制。细胞间黏附分子-1(ICAM-1)属于免疫球蛋白超家族中的重要成员,已有临床表明 ICAM-1 可能影响糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)<sup>[3]</sup>。血管生成素样蛋白 4(ANGPTL4)是机体内一种重要的分泌型糖蛋白,研究显示 ANGPTL4 具有促进 DR 的作用<sup>[4]</sup>。ICAM-1、ANGPTL4 与 ROP 进展关系尚无研究报道。本研究拟通过检测两者在 ROP 患儿血清表达水平,探究与患儿预后相关性,辅助临床诊治。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 9 月—2019 年 12 月在宜都市第一人民医院出生的 180 例早产儿为研究对象,男性 105 例,女性 75 例,出生体质量 860~2 410 g,出生胎龄 28~36 周。根据中华医学会眼科分会眼底病学组制定的《中国早产儿视网膜病变筛查指南(2014)》<sup>[5]</sup>对早产儿进行眼底筛查,视网膜病变的 36 例早产儿为 ROP 组,无视网膜病变的

144 例早产儿为对照组。ROP 组男性 20 例,女性 16 例;出生体质量 867~2 390 g,平均 $(1\,425.41 \pm 259.68)$ g;出生胎龄 28~36 周,平均 $(30.64 \pm 1.71)$ 周;Ⅰ期—Ⅲ期阈值病变 25 例,Ⅳ期—Ⅴ期阈值病变 11 例;输血 9 例,贫血 10 例。对照组男性 85 例,女性 59 例;出生体质量 860~2 410 g,平均 $(1\,396.57 \pm 271.24)$ g;出生胎龄 29~36 周,平均 $(31.05 \pm 1.82)$ 周;输血 21 例,贫血 16 例。2 组基线资料对比,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

ROP 组纳入标准:患儿均接受眼底检查并确诊为 ROP;出生体质量 $\leq 2\,500$  g 或出生胎龄 $\leq 36$  周;患儿临床资料无缺失。

排除标准:先天性畸形;先天性内分泌疾病;合并其他眼科疾病。

### 1.2 主要试剂与仪器

ICAM-1 酶联免疫吸附(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法试剂盒购自厦门仑昌硕公司,ANGPTL4 ELISA 试剂盒购自武汉默沙克公司,其他化学药品均购自上海悦耳化学品有限公司。离心机购自湖南赫西仪器装备有限公司,型号为 H/T12MM。

### 1.3 研究方法

#### 1.3.1 采集样品

确诊后次日晨起抽取静脉血(空腹)2 mL,离心 10 min

作者简介:高雅,女,本科,主治医师。

取血清并置于-80℃冰箱保存。

1.3.2 检测血清 ICAM-1、ANGPTL4 水平

所有受试者用 ELISA 法检测血清 ICAM-1、ANGPTL4 表达水平。酶标板分别设待测样品孔、标准孔、空白孔,分别加血清 100 μL、标准品 100 μL、样品稀释液 100 μL,覆膜后在 36℃环境下孵育 90 min。倒掉孔内液体,甩干后分别加入生物素化抗体 100 μL,覆膜后在 36℃环境下孵育 1 h。倒掉液体,浸泡 30 s 洗板,重复 3 次。然后甩干液体,分别加酶结合物液 100 μL,覆膜后在 36℃环境下孵育 30 min。倒掉液体,甩干,浸泡 30 s 洗板,重复 5 次。每孔分别加显色剂 TMB 90 μL,覆膜后在 36℃环境下孵育 15 min,加终止液 50 μL,终止反应。当蓝色转为黄色时立即使用酶标仪测量 3 个孔的吸光度(450 nm 波长下)。分别以标准品、吸光度为横、纵坐标绘制标准曲线,计算 ICAM-1、ANGPTL4 浓度(即表达水平)。

1.4 随访及预后评估

对本研究中涉及到的 ROP Ⅲ期阈值病变患儿行激光治疗,Ⅳ期—Ⅴ期阈值病变患儿行手术治疗,进行门诊复查。根据治疗效果<sup>[6]</sup>对患儿预后进行评估,若视网膜血管区病变完全消退为预后良好,反之为预后不良。随访 3 个月,2020 年 3 月 31 日停止随访,随访截止期以患儿出现预后不良为准,中位随访时间 1.43 个月且无失访。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据,计数资料以百分比表示,行  $\chi^2$  检验;符合正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较行  $t$  检验;ROC 评估血清 ICAM-1、ANGPTL4 对 ROP 的诊断价值; $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 ICAM-1、ANGPTL4 表达水平

ROP 组血清 ICAM-1、ANGPTL4 表达水平均比对照组高( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 2 组血清 ICAM-1、ANGPTL4 表达水平比较

| 组别    | 例数  | ICAM-1/(pg/mL) | ANGPTL4/(μg/mL) |
|-------|-----|----------------|-----------------|
| 对照组   | 144 | 519.28 ± 37.51 | 34.83 ± 7.64    |
| ROP 组 | 36  | 601.45 ± 40.26 | 43.16 ± 8.79    |
| $t$ 值 |     | 11.584         | 5.673           |
| $P$ 值 |     | <0.001         | <0.001          |

2.2 血清 ICAM-1、ANGPTL4 对眼底视网膜病变早产儿的诊断价值

血清 ICAM-1、ANGPTL4 诊断 ROP 的 AUC 分别为 0.931、0.731,截断值分别为 542.24 pg/mL、40.77 μg/mL,灵敏度分别为 91.7%、55.6%,特异度分别为 77.8%、89.6%。两者联合诊断的 AUC 为 0.946,灵敏度为 77.8%,特异度为 98.6%,见图 1。

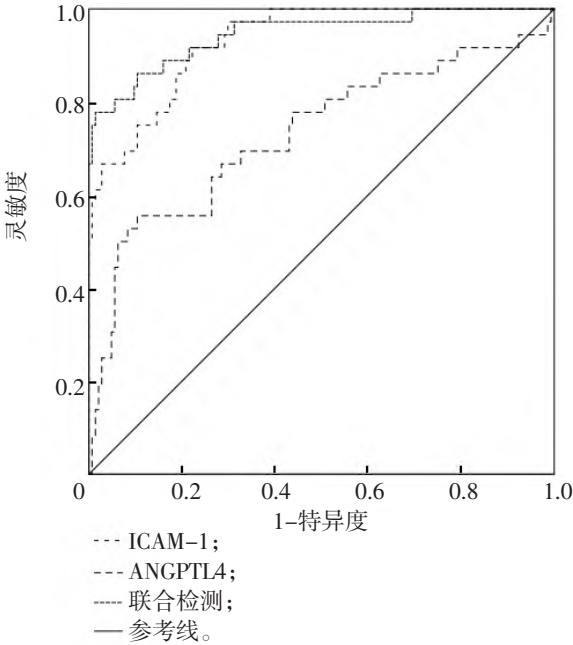


图 1 血清 ICAM-1、ANGPTL4 对 ROP 的诊断价值

2.3 血清 ICAM-1、ANGPTL4 表达与患儿预后的相关性

以血清 ICAM-1、ANGPTL4 的截断值将 ROP 组分为高表达组和低表达组,其中高 ICAM-1 组 20 例、低 ICAM-1 组 16 例,高 ANGPTL4 组 19 例、低 ANGPTL4 组 17 例。高 ICAM-1 组及高 ANGPTL4 组患儿预后不良发生率均明显高于对应的低表达组( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 血清 ICAM-1、ANGPTL4 高低表达组患儿预后比较  
单位:例(%)

| 组别          | 例数 | 预后不良      | 预后良好      | $\chi^2$ 值 | $P$ 值 |
|-------------|----|-----------|-----------|------------|-------|
| 高 ICAM-1 组  | 20 | 12(60.00) | 8(40.00)  | 6.223      | 0.013 |
| 低 ICAM-1 组  | 16 | 3(18.75)  | 13(81.25) |            |       |
| 高 ANGPTL4 组 | 19 | 11(57.89) | 8(42.11)  | 4.359      | 0.037 |
| 低 ANGPTL4 组 | 17 | 4(23.53)  | 13(76.47) |            |       |

3 讨论

ROP 是发生于新生儿中的一种眼底疾病。该疾病以视网膜血管异常增殖为主要临床特征,是损害儿童视力和导致儿童永久性失明的重要原因之一<sup>[7]</sup>。ROP 在全

世界范围内的发病率为10%左右,占致盲因素的6%~18%,影响患儿健康及生长发育。吸氧、输血、低胎龄等均是影响ROP发生的主要危险因素。导致ROP发生的主要机制可能是高氧或缺氧环境影响视网膜毛细血管生长受阻或血管内皮生长因子等血管生成因子水平异常升高,最终导致视网膜无血管区的血管组织生成,患儿视力受损。

细胞黏附因子(cellular adhesion molecules, CAMs)是一种糖蛋白,主要分布于细胞表面,是细胞间、细胞与胞外基质功能连接的载体。CAMs通过与相应受体结合进行细胞间信号传递,进而调控机体功能。ICAM-1主要存在于巨噬细胞、血管内皮细胞、上皮细胞、T细胞等,属于CAMs中免疫球蛋白家族中重要的细胞黏附因子之一。有研究报道,ICAM-1在炎症反应、免疫调节等多种生物学活性中发挥重要作用<sup>[8]</sup>。李开元等<sup>[9]</sup>研究发现,老年DR患者血清ICAM-1水平异常升高,推测与病情进展、微血管损伤关系密切。本研究结果显示,ROP患儿血清ICAM-1表达水平较对照组高,提示ICAM-1可能通过调节白细胞介素-1、肿瘤坏死因子- $\beta$ 等炎症因子水平,促进血管内皮细胞异常增殖,进而诱导患儿视网膜微血管损伤发生,促进ROP发生发展。粒细胞表面 $\beta_2$ 整合素与ICAM-1的相互作用,导致粒细胞与内皮细胞紧密黏附,进而释放氧自由基等细胞毒性因子,最终导致视网膜血管通透性改变和内皮细胞损伤。这可能是ICAM-1水平升高影响ROP发生发展的主要原因和机制之一。王梦斐等<sup>[3]</sup>研究发现,ICAM-1在DR患者中表达水平升高,与DR的发生密切相关,且对DR具有一定的诊断价值。本研究结果中,血清ICAM-1诊断ROP的AUC为0.931,截断值为542.24 pg/mL,灵敏度和特异度分别为91.7%、77.8%,提示ICAM-1对ROP的诊断价值较高,可作为一种临床指标评估ROP。

ANGPTL4属于血管生成素样蛋白家族,是一种近年来新发现的分泌性蛋白。该物质相对分子质量为45 200,定位于染色体19p13.3上,可参与细胞凋亡、血

管生成、糖脂代谢等过程<sup>[10]</sup>。ANGPTL4主要表达于脂肪组织中。近年来研究发现,ANGPTL4在眼底中少量表达,在眼部疾病的发生发展中发挥非常重要的作用。有研究显示,ANGPTL4在DR患者血清中表达水平升高,可能促进DR新生血管形成<sup>[11]</sup>。肝癌组织中ANGPTL4也存在水平异常升高情况,推测与微血管生成相关<sup>[12]</sup>。本研究中,ROP患儿血清ANGPTL4水平明显高于无ROP早产儿,提示ANGPTL4水平升高可能与ROP发生有关。ANGPTL4水平可能通过促进血管内皮生长因子等分泌上调,诱导视网膜新生血管生成,最终促进ROP发展。ANGPTL4还可能与整合素 $\alpha_5\beta_1$ 、缺氧诱导转录因子1 $\alpha$ 相互作用,减弱了视网膜部位的血管内皮细胞屏障功能或增加了视网膜血管病变通透性,进一步加重视网膜病变。本研究通过ROC分析表明,血清ANGPTL4诊断ROP的AUC为0.731,截断值为40.77  $\mu\text{g/mL}$ ,灵敏度及特异度分别为55.6%、89.6%,提示血清ANGPTL4对诊断ROP有一定价值,但诊断灵敏度较低。为提高临床诊断价值,本研究将二者联合诊断,结果显示,联合诊断AUC为0.946,远高于单项诊断,提示血清ICAM-1、ANGPTL4联合检测对ROP诊断效果优于二者单独检测。二者联合检测能有效帮助医师尽早诊断ROP,从而及时采取治疗措施,改善患儿预后。

本研究根据患儿的预后情况进行分组,发现高ICAM-1、ANGPTL4患儿预后不良发生率均显著高于对应的低表达组,提示血清ICAM-1、ANGPTL4水平升高可能与治疗后ROP患儿视网膜无血管区病变未完全消退等预后不良密切相关。血清ICAM-1、ANGPTL4水平上调可能通过影响血管内皮细胞增殖水平影响ROP患儿预后。治疗后密切关注二者水平变化,有助于及时评估ROP患儿恢复情况并给予相应治疗,降低ROP患儿预后不良发生率。

综上所述,ROP患儿血清中ICAM-1和ANGPTL4表达水平明显升高,与患儿预后不良密切相关,可作为潜在生物学指标,对临床诊治、评估有积极意义。

## 参考文献

- [1] QUINN G E, YING G S, BELL E F, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity: secondary analysis of the postnatal growth and retinopathy of prematurity (G-ROP) study[J]. JAMA Ophthalmol, 2018, 136(12): 1383-1389.
- [2] BAS A Y, DEMIREL N, KOC E, et al. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units[J]. Br J Ophthalmol, 2018, 102(12): 1711-1716.
- [3] 王梦斐, 王瑞夫, 刘毅, 等. 四种血管内皮功能指标在糖尿病视网膜病变中的应用[J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(1): 110-112.
- [4] 程四华, 童巧珍, 赵艳, 等. 康柏西普辅助玻璃体切除治疗PDR及对炎症因子及ANGPTL4的影响[J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(12): 2093-2096.

(下转第116页)

蒸,发为疮疡流注,为必需之一。”现代药理学认为,苍术的提取物乙酸乙酯可抑制毛细血管的通透性,增强单核巨噬细胞的吞噬功能,减少前列腺素  $E_2$  的含量,减轻机体的炎症反应,还可调节机体的免疫功能,从而发挥相应的功效。现代药理研究表明,薏苡仁多糖能够有效地提高机体防御功能,具有修复自我免疫的能力;薏苡仁提取物可抑制肥大细胞中组胺的释放,具有抗感染、镇静、止痛的作用;薏苡仁中蛋白质分解酵素可软化角质,

有抗氧化的作用。本研究中联合组复发率低于洗浴组 ( $P<0.05$ ),说明相比较于单一使用中药药浴治疗,联合使用推拿可降低复发率。分析原因为,2种治疗方式联合使用不仅能更快地减轻患儿的临床症状,还能调节机体的免疫功能,提高免疫力,从而降低复发率。

综上所述,对脾虚湿蕴型湿疹患儿予以中药洗浴联合小儿推拿治疗,可更好地减轻临床症状,提高临床疗效,且患儿的复发率更低。

## 参考文献

- [1] 徐景娜,周涛,吕景晶,等.白彦萍教授应用健脾除湿汤联合揸针治疗脾虚湿蕴型湿疹的经验[J].世界中西医结合杂志,2022,17(3):499-502,508.
- [2] 邹文君,李煜俐,解建国,等.运用一和三清小儿推拿手法治疗婴幼儿湿疹 30 例临床观察[J].中国中医药现代远程教育,2022,20(1):113-115.
- [3] 秦生发.壮医药线点灸结合小儿推拿治疗脾虚湿蕴型小儿湿疹 32 例[J].广西中医药,2021,44(3):70-72.
- [4] 马融,韩新民.中医儿科学[M].北京:人民卫生出版社,2012:231-232.
- [5] 赵辨.中国临床皮肤病学[M].2版.南京:江苏科学技术出版社,2010:725-731.
- [6] 何兴辉,郑文振,雷骏轩,等.加味玉屏风敷脐联合推拿治疗婴幼儿湿疹临床疗效观察[J].右江医学,2020,48(7):505-508.
- [7] 中华中医药学会皮肤科分会.湿疹(湿疮)中医诊疗专家共识(2016年)[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2018,17(2):181-183.
- [8] 赵辨.湿疹面积及严重程度指数评分法[J].中华皮肤科杂志,2004,1(37):3-4.
- [9] 杨金昭,李双彤,刘彦岭教授基于调神理论推拿治疗小儿湿疹经验研究[J].河北中医药学报,2021,36(1):50-54.
- [10] 雷鸣,姚斌,刘瑞,等.经方辨证对比抗组胺药治疗湿疹有效性和安全性的 Meta 分析[J].中国药房,2020,31(4):490-495.

(编辑:肖宇琦)

(上接第 97 页)

- [5] 中华医学会眼科分会眼底病学组.中国早产儿视网膜病变筛查指南(2014)[J].中华眼科杂志,2014,50(12):933-935.
- [6] 孙爽.早产儿视网膜病变激光光凝治疗效果及预后影响因素[J].实用中西医结合临床,2017,17(9):98,123.
- [7] DROST F J,KEUNEN K,MOESKOPS P,et al.Severe retinopathy of prematurity is associated with reduced cerebellar and brainstem volumes at term and neurodevelopmental deficits at 2 years[J].Pediatr Res,2018,83(4):818-824.
- [8] 张晓鸣,朱海涛,常明.血管细胞间黏附分子-1 在毛细支气管炎患儿中的表达及意义[J].中国当代儿科杂志,2018,20(1):43-47.
- [9] 李开元,艾明.血清 ICAM-1、VEGF 水平与老年糖尿病视网膜病变患者微血管损伤的相关性研究[J].中华保健医学杂志,2019,21(1):39-41.
- [10] 卜艳龙,刘媛媛,卞文.2 型糖尿病下肢血管病变的血清脂肪因子血管生成素样蛋白 4 水平及其临床意义研究[J].临床和实验医学杂志,2019,18(23):2540-2543.
- [11] 梁迎娟.ANGPTL4 和 HMBG-1 在增殖性糖尿病视网膜病变中的表达及其相关研究[D].郑州:郑州大学,2017.
- [12] 卫银银,吴方雄,闵亚莉,等.ANGPTL4 的表达与肝癌微血管生成的关系[J].山西医科大学学报,2018,49(5):457-460.

(编辑:徐亚丽)