

引用本文:尹素芳,张强,王海波,等.颈动脉血管重建术对眼缺血综合征病人血流动力学及血管内皮细胞生长因子、促红细胞生成素水平的影响[J].安徽医药,2021,25(11):2273-2276. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.11.035.



◇临床医学◇

颈动脉血管重建术对眼缺血综合征病人血流动力学及血管内皮细胞生长因子、促红细胞生成素水平的影响

尹素芳,张强,王海波,申向辉,王辉,孟艳枝,侯晓英

作者单位:邯郸市中心医院超声医学科,河北 邯郸 056001

基金项目:河北省卫生和计划生育委员会资助项目(20171136)

摘要: **目的** 研究颈动脉血管重建术对眼缺血综合征病人球后血管血流动力学及血清血管内皮细胞生长因子(VEGF)、促红细胞生成素(EPO)水平的影响。**方法** 选取2017年11月至2018年11月邯郸市中心医院收治的32例眼缺血综合征病人进行研究,采用随机数字表法将其分为对照组与观察组,各16例。对照组采用眼科保守治疗;观察组病人在眼科保守治疗的同时接受颈动脉支架形成术(CAS)治疗,比较治疗前、治疗后1周及治疗后6个月两组病人的眼动脉及视网膜中央动脉的收缩期血流峰值流速(PSV)、舒张末期血流速度(EDV)及阻力指数(RI);比较治疗前及治疗后6个月两组病人的血清VEGF、EPO、白细胞介素-6(IL-6)水平、眼压和最佳矫正视力。**结果** 与治疗前相比,治疗后1周,两组病人的PSV、EDV水平升高,RI水平降低,治疗后6个月两组病人的血清VEGF、IL-6及眼压水平降低、最佳矫正视力升高($P<0.05$);与治疗前1周对照组相比,治疗后1周观察组病人的PSV、EDV水平较高,RI水平较低($P<0.05$);与治疗前6个月对照组[(385.78±105.62)ng/L, (22.31±4.27)ng/L, (23.58±4.12)mmHg]相比,治疗后6个月观察组病人的血清VEGF、IL-6及眼压水平[分别为(272.17±81.51)ng/L, (23.42±4.31)ng/L, (17.77±3.21)mmHg]较低($P<0.05$)。**结论** 颈动脉血管重建术可改善眼缺血综合征病人球后血管血流动力学降低血清中VEGF、而对血清中EPO水平的无影响。

关键词: 颈动脉狭窄; 血管成形术; 颈动脉血管重建术; 眼缺血综合征; 球后血管血流动力学; 血管内皮细胞生长因子; 促红细胞生成素

Effects of carotid artery revascularization on the retrobulbar hemodynamics and serum VEGF and EPO levels in patients with ocular ischemic syndrome

YIN Sufang, ZHANG Qiang, WANG Haibo, SHEN Xianghui, WANG Hui, MENG Yanzhi, HOU Xiaoying

Author Affiliation: Department of Ultrasound Medicine, Handan Central Hospital, Handan, Hebei 056001, China

Abstract: **Objective** To study the effects of carotid artery revascularization on the retrobulbar hemodynamics and the levels of serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and erythropoietin (EPO) in patients with ocular ischemic syndrome. **Methods** A total of 32 patients with ocular ischemic syndrome treated in Handan Central Hospital from November 2017 to November 2018 were enrolled in this study and assigned into control group and observation group, with 16 cases in each group. The control group was treated with ophthalmic conservative therapy, and the observation group was treated with carotid angioplasty and stenting (CAS) in addition to ophthalmic conservative treatment. The peak systolic velocity (PSV), end diastolic velocity (EDV) and resistance index (RI) of the ophthalmic artery and the central retinal artery were compared before treatment, 1 week and 6 months after treatment; the levels of serum vascular endothelial growth factor (VEGF), erythropoietin (EPO), interleukin-6 (IL-6), and the intraocular pressure, the best corrected visual acuity were compared between the two groups before and 6 months after treatment. **Results** Compared with those before treatment, the levels of PSV and EDV in the two groups increased at one week after treatment, and RI level decreased, the levels of VEGF, IL-6 and intraocular pressure in the two groups at 6 months after treatment decreased, and the best corrected visual acuity increased ($P<0.05$). Compared with the control group at one week after treatment, the PSV and EDV levels in the observation group were higher, and RI level was lower ($P<0.05$). Compared with the control group 6 months after treatment [(385.78±105.62)ng/L, (22.31±4.27)ng/L and (23.58±4.12)mmHg, respectively], the levels of serum VEGF, IL-6 and intraocular pressure in the observation group 6 months after treatment [(272.17±81.51)ng/L, (23.42±4.31)ng/L and (17.77±3.21)mmHg, respectively] were lower ($P<0.05$). **Conclusion** Carotid artery revascularization can improve the retrobulbar hemodynamics of patients with ocular ischemia syndrome to decrease VEGF in serum, but has no effect on the level of EPO in serum.

Key words: Carotid stenosis; Angioplasty; Carotid artery revascularization; Ophthalmic ischemic syndrome; Retrobulbar hemodynamics; Vascular endothelial growth factor; Erythropoietin

眼缺血综合征是颈动脉阻塞或狭窄引起眼部血液灌注减少导致的眼缺血综合征,易发于老年人^[1-2]。主要全身危险因素包括动脉性高血压、高血脂、动脉硬化、糖尿病等,主要局部危险因素为颈动脉狭窄^[3]。眼科保守治疗,如局部药物点眼、全身应用改善微循环或抗血栓药物等治疗效果差,且眼科局部治疗无法从根本上改善眼部缺血^[4]。近年来,外科手术治疗逐渐引起人们的广泛关注^[5]。文献研究^[6]发现颈动脉血管重建术适用于眼缺血综合征临床治疗,但对术后各项指标研究内容较少。因此,本研究采用颈动脉支架术(CAS)治疗颈内动脉狭窄 $\geq 70\%$ 的眼缺血综合征病人,并从球后血管血流动力学、血清VEGF水平、血清EPO水平等多角度出发,分析了颈动脉血管重建术应用于治疗眼缺血综合征的效果,以期对相关眼科疾病的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年11月至2018年11月邯郸市中心医院收治的经眼动脉及颈动脉多普勒超声、及眼底荧光素血管造影检查确诊为眼缺血综合征病人32例(32只眼),男性19例,女性13例,年龄范围53~71岁,年龄 (69.31 ± 8.37) 岁,体质量范围47~81 kg,体质量 (62.36 ± 13.92) kg。按随机数字表法将上述病人分为对照组与观察组,各16例。两组病人一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 纳入、排除标准 纳入标准:(1)所有病人均符合单眼一过性黑朦及眼缺血综合征诊断标准;(2)经彩色多普勒超声、颈动脉磁共振血管造影(MRA)及颈动脉X线数字减影血管造影术(DSA)检查确诊为颈动脉狭窄;(3)符合颈动脉支架成形术手术指征,患眼侧颈动脉狭窄程度 $\geq 70\%$;(4)病人同意接受介入手术,且可耐受颈动脉血管成形及支架植入手术。排除标准:(1)合并颅内血管畸形或颅内出血,无合适血管入路者;(2)合并缺血性脑病导致的严重神经功能障碍;(3)合并因其他因素如心脏瓣膜病、急性心肌梗死导致的颈动脉狭窄;(4)合并过敏体质及严重肾脏疾病不能进行MRA及眼底荧光血管造影等检查者;(5)合并接受过其他眼底手术治疗的病人;(6)合并屈光间质混浊影响眼底观察治疗的病人。研究经本院伦理委员会审核通过(批号201711360)。

1.3 手术方法 对照组病人给予眼科保守治疗。对照组中所有病人给予马来酸噻吗洛尔滴眼液(广东宏盈科技有限公司,批号H20133308,批次20170608)、滴眼,一次1滴,一日1~2次,布林佐胺滴眼液(比利时s.a. ALCON-COUVREUR n.v,注册证号H20130806)点眼治疗,滴眼,一次1滴,一日1~2次,眼压高于30 mmHg的病人同时口服醋甲唑胺片

(杭州澳医保灵药业有限公司,批号H20083760,批次20170357),每次25 mg,2次/天;对于黄斑水肿及视网膜无灌注区病人给予全视网膜光凝(PRP)治疗,若药物及PRP治疗后眼压仍高于30 mmHg,则给予睫状体光凝或冷凝治疗;常规口服阿托伐他汀钙(辉瑞制药有限公司,批号J20130129,批次2016000305)每次10 mg,1次/天,晚餐时服用;阿司匹林肠溶片(神威药业集团有限公司,批号H13023716,批次20170133)每次100 mg,1次/天。

观察组病人给予CAS治疗,对穿刺部位(一侧腹股沟区)进行常规消毒铺巾,局部麻醉,采用Seldinger法穿刺,置入血管鞘,导丝引导下使导管进入颈动脉并通过血管鞘,导管头端靠近颈动脉狭窄的近端。为防止狭窄处脱落的血栓流入脑内,将保护伞沿微导丝穿过颈动脉狭窄部位,释放于颈动脉狭窄段最远端。若狭窄严重,应进行狭窄处预扩。沿微导丝将小球囊放置于狭窄处,采用压力泵扩张,退出球囊,沿微导丝将适当尺寸的颈动脉支架置于狭窄处,再次全脑血管造影提示血管狭窄基本纠正(不要求完全打开狭窄处),退出支架输送系统;若狭窄仍较重,沿微导丝将稍大一些的球囊置于支架后的颈动脉狭窄处,重复以上操作,退出保护伞及导管系统。确认病人无不适症状后,拔出血管鞘,加压包扎穿刺点,观察病情。同时,观察组病人均给予眼科保守治疗,方法同对照组。

1.4 观察指标 (1)采用荷兰Philips公司生产的IU22型彩色多普勒仪检测病人眼动脉、视网膜中央动脉血流频谱。病人取平卧位,轻闭双眼,探头频率设为10 MHz,轻置于上眼睑处,探寻眼动脉及视网膜中央动脉,测量调整最佳取样容积大小,夹角最小,测量眼动脉及视网膜中央动脉的收缩期血流峰值流速(PSV)、舒张末期血流速度(EDV)及阻力指数(RI)。(2)分别于治疗前及治疗6个月后抽取病人晨起空腹肘静脉血5 mL,检测两组病人血清VEGF、EPO、白细胞介素-6(IL-6)水平。(3)比较两组病人治疗前及治疗后6个月眼压和最佳矫正视力变化。

1.5 统计学方法 本研所得数据均采用统计软件SPSS 20.0分析。独立数值验证方差齐性后,进行 t 检验,整体分析为两因素重复测量方差分析,资料球形性校正采用HF系数法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前及治疗后6个月两组病人血清VEGF、EPO、IL-6水平比较 与治疗前比较,治疗后6个月两组病人的血清VEGF、IL-6水平均降低($P < 0.05$);与治疗前6个月对照组比较,治疗后6个月观察组

病人的血清 VEGF、IL-6 水平较低 ($P<0.05$); 而治疗前与治疗 6 个月两组病人的 EPO 水平比较, 均差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。

表 1 治疗前及治疗后 6 个月两组眼缺血综合征病人血清 VEGF、EPO、IL-6 水平比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	VEGF/(ng/L)	EPO/(IU/L)	IL-6/(ng/L)
对照组	16			
治疗前		501.82±143.27	23.65±4.46	269.53±27.65
治疗后 6 个月		385.78±105.62 ^①	22.31±4.27	245.57±23.39 ^①
<i>t, P</i> 值		2.608, 0.014	0.868, 0.392	2.646, 0.013
观察组	16			
治疗前		511.91±153.14	23.88±4.51	271.61±26.69
治疗后 6 个月		272.17±81.51 ^{①②}	23.42±4.31	191.24±22.34 ^{①②}
<i>t, P</i> 值		5.528, 0.000	0.295, 0.770	9.236, 0.000
两组比较 <i>t, P</i> 值				
治疗前		0.192, 0.849	0.145, 0.886	0.216, 0.830
治疗后 6 个月		3.406, 0.002	0.732, 0.470	6.719, 0.000

注: 1. VEGF 为血管内皮细胞生长因子, EPO 为促红细胞生成素, IL-6 为白细胞介素-6。

2. 整体分析为两因素重复测量方差分析, 资料球形性校正采用 HF 系数法, 组间精细比较为 LSD-*t* 检验。

①与组内治疗前比较, $P<0.05$ 。②两组同时点相比, $P<0.05$ 。

2.2 两组病人治疗前后血流参数比较 与治疗前比较, 治疗后 1 周及 6 个月, 两组眼动脉及视网膜中央动脉的 PSV、EDV 均高于治疗前, RI 均降低 ($P<0.05$); 与治疗 1 周对照组比较, 治疗后 1 周观察组病人眼动脉及视网膜中央动脉的 PSV、EDV 较高, RI 较低 ($P<0.05$); 治疗后 6 个月, 两组病人的眼动脉及视网膜中央动脉的 PSV、EDV 及 RI 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

2.3 治疗前及治疗后 6 个月两组病人眼压和最佳矫

正视力比较 与治疗前比较, 治疗后 6 个月两组病人的眼压降低、最佳矫正视力水平升高, ($P<0.05$); 与治疗 6 个月对照组比较, 治疗后 6 个月观察组病人的眼压较低, 最佳矫正视力水平较高 ($P<0.05$), 见表 3。

3 讨论

颈动脉狭窄是导致缺血性脑病、缺血性眼病的重要因素, 由颈动脉狭窄导致的眼缺血性眼病^[7], 临床表现复杂, 包括早期一过性黑朦、眼球疼痛、特征性眼眶^[8]等。慢性缺血性眼病晚期会出现视网膜中周部点状出血、静脉扩张、絮状斑等临床症状, 常合并糖尿病视网膜病变、视网膜中央静脉阻塞等其他可导致眼部缺血的疾病, 从而掩盖眼缺血综合征的临床表现, 造成该病诊断困难。大多数病人确诊时已为晚期, 错过最佳治疗时机^[9]。随着我国生活水平的提高, 颈动脉狭窄引起的眼缺血性疾病的发病率也逐渐增加^[10]。CAS 作为治疗颈动脉狭窄的一种成熟的手术方式, 对颈动脉狭窄导致的缺血性眼病的治疗具有重要地位^[11-12]。已有研究证明, CAS 能明显改善病人眼部血流, 促进使功能恢复。Esteban 等^[13]研究了 1 例缺血性眼病病人, 结果发现采用 CAS 治疗后 2 个月, 病人一过性黑朦症状消失, 眼底缺血体征好转。Altinbas 等^[14]研究表明, CAS 可提高颈内动脉狭窄严重的眼缺血综合征病人的眼动脉血流及颅内动脉血供。

本研究采用 CAS 治疗颈动脉狭窄程度 $\geq 70\%$ 的眼缺血综合征病人, 结果显示, 治疗后 1 周, 观察组病人的眼动脉及视网膜中央动脉的血流参数改善效果优于对照组; 而治疗后 6 个月两组病人的血流参数差异无统计学意义。在视功能恢复方面, 治疗后 6 个月两组病人的眼压均得到降低、最佳矫正视力得到改善,

表 2 两组眼缺血综合征病人治疗前后血流参数比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	眼动脉(OA)			视网膜中央动脉(CRA)		
		PSV/(cm/s)	EDV/(cm/s)	RI	PSV/(cm/s)	EDV/(cm/s)	RI
对照组	16						
治疗前		6.12±1.87	3.58±1.62	0.73±0.03	6.07±0.77	5.14±0.62	0.72±0.04
治疗后 1 周		18.12±6.27 ^①	5.78±1.62 ^①	0.70±0.03 ^①	11.61±1.07 ^①	6.14±0.53 ^①	0.69±0.04 ^①
治疗后 6 个月		36.27±7.37 ^①	10.08±3.16 ^①	0.68±0.03 ^①	18.92±1.04 ^①	7.47±0.61 ^①	0.67±0.06 ^①
观察组	16						
治疗前		5.94±1.94	3.47±1.51	0.72±0.02	5.94±0.89	5.24±0.56	0.71±0.03
治疗后 1 周		38.71±7.44 ^{①②}	10.17±2.51 ^{①②}	0.65±0.02 ^{①②}	19.67±0.83 ^{①②}	7.62±0.47 ^{①②}	0.65±0.05 ^{①②}
治疗后 6 个月		38.91±7.39 ^①	10.58±2.37 ^①	0.67±0.02 ^①	19.61±1.22 ^①	7.83±0.68 ^①	0.65±0.05 ^①
整体分析(HF 系数)		0.923 4	0.795 8	0.864 1	0.902 3	0.835 9	0.770 1
组间 <i>F, P</i> 值		240.000, 0.000	77.910, 0.000	41.030, 0.000	1558.000, 0.000	149.400, 0.000	12.980, 0.000
时间 <i>F, P</i> 值		40.320, 0.000	12.420, 0.001	20.100, 0.000	205.400, 0.000	29.600, 0.000	6.173, 0.015
交互 <i>F, P</i> 值		28.890, 0.000	9.719, 0.000	6.564, 0.002	168.700, 0.000	12.690, 0.000	0.882, 0.418

注: 1. OA 为眼动脉, CRA 为视网膜中央动脉, PSV 为收缩期血流峰值流速, EDV 为舒张末期血流速度, RI 为阻力指数。

2. 整体分析为两因素重复测量方差分析, 资料球形性校正采用 HF 系数法, 组间精细比较为 LSD-*t* 检验。

①与组内治疗前比较, $P<0.05$ 。②两组同时点相比, $P<0.05$ 。

表3 治疗前及治疗后6个月两组眼缺血综合征病人眼压和最佳矫正视力比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	眼压/mmHg	最佳矫正视力
对照组	16		
治疗前	16	39.26±7.27	1.32±0.16
治疗后6个月	16	23.58±4.12 ^①	1.79±0.21 ^①
<i>t, P</i> 值		7.506, 0.000	7.121, 0.000
观察组	16		
治疗前	16	38.41±7.54	1.28±0.17
治疗后6个月	16	17.77±3.21 ^②	2.02±0.23 ^②
<i>t, P</i> 值		10.075, 0.000	10.349, 0.000
两组比较 <i>t, P</i> 值			
治疗前		0.325, 0.748	0.685, 0.498
治疗后6个月		4.450, 0.000	7.550, 0.000

注:整体分析为两因素重复测量方差分析,资料球形校正采用HF系数法,组间精细比较为LSD-*t*检验。

①与组内治疗前比较, $P<0.05$ 。②两组同时点相比, $P<0.05$ 。

但观察组改善效果过由于对照组。提示CAS较眼科保守治疗更能快速改善颈内动脉狭窄症状,改善眼部血液循环,降低病人眼压,提高视力。原因在于采用CAS治疗颈内动脉狭窄的眼缺血综合征病人可直接改善病人颈动脉狭窄情况,从根本上消除病因,为眼部血液循环障碍导致的视功能损害的恢复赢得时机,对促进病人视功能的快速恢复具有重要意义。

VEGF是刺激血管形成一种的血管增殖性因子,具有增加血管渗透性,维持血管内皮细胞活性,促进新生血管形成等重要作用,在眼缺血综合征的发生和发展中发挥重要作用^[15];EPO可促进新生血管形成,在红细胞的生成中具有重要作用^[16];IL-6主要由血管内皮细胞和T淋巴细胞分泌,具有促进血管再生和炎症作用^[17]。本研究结果显示,治疗后6个月,两组病人的血清VEGF、IL-6水平均降低,且观察组效果显著,治疗前后两组病人EPO水平无明显变化。提示CAS能有效改善病人血清VEGF、IL-6水平。而上述观察组病人眼压降低,视力提高均较对照组显著可能与CAS可使血清中VEGF及IL-6水平有效降低有关。

综上所述,颈动脉血管重建术可改善眼缺血综合征病人球后血管血流动力,降低血清中VEGF,而对血清中EPO水平无影响。本研究尚存在一些不足之处:样本量少,尚需要大样本的临床研究进一步证实;本研究对收集病例的随访时间为6个月,只观察了短期眼缺血综合征病人经CAS治疗后的临床效果,术后长期疗效及相关指标尚需进一步观察。

参考文献

- [1] 王作芬,王少鹏,祝林,等.颈动脉重度狭窄致眼缺血综合征一例[J].中华眼底病杂志,2018,34(3):289-290.
- [2] 金兰,赵蒙蒙,宋艳敏,等.血栓通注射液对缺血性眼底病疗效及血流动力学的影响[J].检验医学与临床,2017,14(20):3059-3060,3063.
- [3] TERELAK-BORYS B, SKONIECZNA K, GRABSKA-LIBEREK I. Ocular ischemic syndrome — a systematic review[J]. Med Sci Monit, 2012, 18(8):RA138-144.
- [4] 李对红,朱媛媛,侯秀昆,等.高频彩超对老年缺血性眼病患者球后血流动力学研究[J].中华老年医学杂志,2018,37(11):1248-1250.
- [5] 李肖春,高颖,鲍翔,等.颈动脉支架成形术对缺血性眼病患者眼部血流动力学改变的临床观察[J].中华眼底病杂志,2018,34(3):258-262.
- [6] 夏禹,张伟,朱小群,等.ABCD2评分预测轻型缺血性脑卒中患者中重度脑动脉狭窄的价值[J].安徽医科大学学报,2019,54(5):766-770.
- [7] TSAI CL, LEE JT, CHENG CA, et al. Reversal of ophthalmic artery flow as a predictor of intracranial hemodynamic compromise: implication for prognosis of severe carotid stenosis[J]. Eur J Neurol, 2013, 20(3):564-570.
- [8] 赵晓金,丁相奇,钱立峰.白内障超声乳化吸出术后缺血性眼病的临床研究[J].眼科新进展,2017,37(2):172-174.
- [9] 孙维.颈部血管超声对短暂性脑缺血发作患者颅外段颈动脉狭窄的诊断价值[J/CD].中国医学前沿杂志(电子版),2017,9(5):79-82. DOI: 10.12037/YXQY.2017.05-15.
- [10] 肖明言,魏文斌,王亚星,等.非动脉炎性前部缺血性视神经病变患者的血流流变学改变[J].眼科,2018,27(2):154-156.
- [11] O'BRIEN M, CHANDRA A. Carotid revascularization: risks and benefits[J]. Vasc Health Risk Manag, 2014, 7(10):403-416.
- [12] SZCZERBO-TROJANOWSKA M, JARGIEŁŁO T, DRELICH-ZBROJA A. Management of carotid stenosis. History and today[J]. J Ultrason, 2013, 13(52):6-20.
- [13] ESTEBAN O, NUÑEZ E, ASCASO J, et al. Reversal of ischemic retinopathy in ocular ischemic syndrome following carotid artery stenting[J]. Acta Ophthalmologica, 2015, 93(10):452.
- [14] ALTINBAS NK, USTUNER E, OZCAN H, et al. Effect of carotid artery stenting on ophthalmic artery flow patterns[J]. J Ultrasound Med, 2014, 33(4):629-638.
- [15] 谢静,曾祥云. VEGF、EPO与新生血管性青光眼[J]. 赣南医学院学报, 2015, 35(2):321-324.
- [16] 谢静,王辉,袁思奇,等.新生血管性青光眼患者血清及房水血管内皮生长因子与促红细胞生成素的表达研究[J].中国全科医学,2016,19(33):4073-4078.
- [17] 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,(7):171-172.

(收稿日期:2019-10-29,修回日期:2020-01-21)