Randomised study found that improved nutritional intake was associated with better sleep patterns in prepubertal children who were both short and lean[J].Acta Paediatr,2018,107(4):666-671.
[15] 张晓琴,李忻,杨雅愉,等.2018年贵州省9~18岁儿童青少年生长发育与营养状况[J].中国健康教育,2021,37(1):18-22.
[16] MEADE C,MARTIN R,MCCRANN A,et al. Dietary intake and growth in children with Prader-Willi syndrome[J]. J Hum Nutr Diet,2021,34(5):784-791.
[17] 徐其忠,黄响高,朱行美.身材矮小儿童25-羟基维生素D、25-羟基维生素D3与骨密度的关系[J].河北医药,2021,43(19):2962-2964,2968.
[18] 刘芳,卫海燕,苏爱芳,等.河南省3~18岁儿童矮小症流行状况及影响因素分析[J].安徽医药,2022,26(2):265-269.
[19] SALAM RA,DAS JK,AHMED W,et al. Effects of preventive nutrition interventions among adolescents on health and nutritional status in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis[J]. Nutrients,2019,12(1):49.
[20] CHU YT,ZHAO QQ,ZHANG M,et al. Association between serum uric acid and triglycerides in Chinese children and adolescents with short stature[J]. Lipids Health Dis,2021,20(1):1.
[21] 张爽,李楠,冷俊宏,等.学龄前儿童血尿酸水平及其与代谢性指标关系[J].中国公共卫生,2018,34(1):25-29.
[22] LU J,SUN W,CUI L,et al. A cross-sectional study on uric acid levels among Chinese adolescents[J]. Pediatr Nephrol,2020,35(3):441-446.

(收稿日期:2022-08-25,修回日期:2022-12-12)

引用本文:万鹏飞,贾俊,刘旭,等.视网膜静脉阻塞病人血清胶质纤维酸性蛋白和水通道蛋白4水平变化及其与预后的关系[J].安徽医药,2024,28(6):1217-1220.**DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2024.06.034.**

◇临床医学◇

视网膜静脉阻塞病人血清胶质纤维酸性蛋白和水通道蛋白4水平变化及其与预后的关系

万鹏飞,贾俊,刘旭,杨维佳
作者单位:西安医学院第二附属医院眼科,陕西 西安710038
通信作者:杨维佳,男,副主任医师,研究方向为玻璃体与视网膜疾病,Email:396186250@qq.com

摘要 目的 检测视网膜静脉阻塞(RVO)病人血清中胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、水通道蛋白4(AQP4)水平,探究二者表达水平与RVO病人预后的关系。**方法** 回顾性选取2019年8月至2021年8月西安医学院第二附属医院收治的94例RVO病人为研究组,另取同期体检健康者85例为对照组。收集病人一般临床资料,对研究组和对照组的血清GFAP、AQP4水平进行检测;根据研究组病人预后情况将其分为预后良好组(39例)和预后不良组(55例);多因素logistic回归分析RVO病人预后的影响因素;绘制血清GFAP、AQP4对RVO病人预后评估的受试者操作特征曲线(ROC曲线)。**结果** 研究组血清GFAP水平(3.56±0.74)μg/L显著高于对照组(1.85±0.41)μg/L,研究组血清AQP4水平(15.97±2.82)μg/L显著高于对照组(10.56±2.54)μg/L(P<0.05)。预后不良组血清GFAP水平(3.91±0.84)μg/L显著高于预后良好组(3.06±0.62)μg/L;预后不良组血清AQP4水平(17.25±3.29)μg/L显著高于预后良好组(14.18±2.18)μg/L(P<0.05)。预后良好组与预后不良组病人高血压史、空腹血糖、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)差异有统计学意义(P<0.05)。logistic回归分析显示,血清GFAP、AQP4、高血压史、空腹血糖、TC、TG、LDL-C和HDL-C均是RVO病人预后不良的影响因素(P<0.05)。血清中GFAP、AQP4、二者联合预测RVO病人预后的AUC分别是0.73、0.79、0.92,灵敏度分别为47.27%、78.85%、77.08%,特异度分别为89.74%、72.97%、97.14%,约登指数分别为0.370、0.518、0.742;二者联合优于GFAP、AQP4各自单独预测(均P<0.05)。**结论** RVO病人血清GFAP、AQP4水平显著升高,对病人的预后状况具有较高的预测效能,可为临床的合理干预和改善病人预后提供依据。

关键词 视网膜静脉阻塞; 胶质纤维酸性蛋白; 水通道蛋白4; 预后; 预测

Changes in serum GFAP and AQP4 levels in patients with retinal vein occlusion and their relationship with prognosis

WAN Pengfei,JIA Jun,LIU Xu,YANG Weijia
Author Affiliation:Ophthalmology Department of The Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710038, *China*

Abstract Objective To detect the serum levels of glial fibrillary acidic protein (GFAP) and aquaporin 4 (AQP4) in patients with retinal vein occlusion (RVO), and to explore the relationship between the expression levels of these two proteins and the prognosis of RVO

patients.**Methods** A total of 94 RVO patients admitted to The Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical College from August 2019 to August 2021 were retrospectively selected as the study group, and another 85 healthy people who underwent physical examination during the same period composed the control group. The general clinical data of the patients were collected, and the serum GFAP and AQP4 levels in the study group and the control group were detected. The patients in the study group were divided into a good prognosis group (39 patients) and a poor prognosis group (55 patients). Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the factors influencing the prognosis of RVO patients. Receiver-operating characteristic (ROC) curves of serum GFAP and AQP4 for the prognosis evaluation of RVO patients were generated.**Results** The serum GFAP concentration in the study group [(3.56 ± 0.74) μg/L] was significantly greater than that in the control group [(1.85 ± 0.41) μg/L], and the serum AQP4 concentration [(15.97 ± 2.82) μg/L] in the study group was significantly greater than that in the control group [(10.56 ± 2.54) μg/L] (P<0.05). The serum GFAP concentration in the poor prognosis group [(3.91 ± 0.84) μg/L] was greatly higher than that in the good prognosis group [(3.06 ± 0.62) μg/L]. Serum AQP4 concentration [(17.25 ± 3.29) μg/L] in the poor prognosis group was greatly higher than that in the good prognosis group [(14.18 ± 2.18) μg/L] (P<0.05). There were significant differences in hypertension history, fasting blood glucose, total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) between patients with a good prognosis and those with poor prognosis (P<0.05). Logistic regression revealed that differences in serum GFAP, AQP4, history of hypertension status, fasting blood glucose, TC , TG, LDL-C and HDL-C were all influential factors for poor prognosis in patients with RVO (P<0.05). The AUCs of serum GFAP, AQP4, and their combination in predicting the prognosis of patients with RVO were 0.73, 0.79, and 0.92, respectively, with sensitivities of 47.27%, 78.85%, and 77.08%, specificities of 89.74%, 72.97%, and 97.14%, and Yoden indices of 0.370, 0.518, and 0.742, respectively; the two combinations were superior to the predictions of each of GFAP and AQP4 alone (all P< 0.05).**Conclusion** The serum GFAP and AQP4 levels in RVO patients were greatly increased, which is highly predictive of patient prognosis of patients, and could provide a basis for rational clinical intervention and improvement of the patient prognosis.

Keywords Retinal vein occlusion; Glial fibrillary acidic protein; Aquaporin 4; Prognosis; Prediction

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion,RVO)是指以视力下降,眼底可见扩张曲折的视网膜静脉,以及沿静脉分布的视网膜出血、水肿为特征的病变[1],是眼科中常见的视网膜血管疾病,也是主要的致盲性眼科疾病。根据阻塞部位,可分为视网膜中央型静脉闭塞和视网膜分支型静脉闭塞。由于静脉血流速度慢,其严重程度不如动脉阻塞严重,但静脉闭塞潜伏期长,发病缓慢,病程长,病情十分顽固[2],主要并发症黄斑水肿造成的视力下降往往无法恢复[3]。据报道,RVO病人患心脑血管疾病风险增加,而冠状动脉疾病和中风的危险因素,包括高龄、高血压、血脂异常和糖尿病,也与RVO有关[4]。我国RVO病人的平均年龄为57.08岁,发病率高达1.9%[5]。随着人们生活水平的提高,饮食结构变化,工作压力增加,生活节奏加快,其发病率越来越高,发病年龄越来越低,但治愈率与预后却没得到改善。因此,探究与RVO预后相关指标对病人的预后评估、及时调整治疗方案有重要意义。胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein,GFAP)是一种丝状蛋白,主要在星形胶质细胞中表达,被看作星形胶质细胞的标志物[6]。水通道蛋白4(aquaporin-4,AQP4)作为脑和视网膜中表达最多的一种水通道蛋白,定位于Müller细胞的特殊膜域[7]。因此,本研究通过检测RVO病人血清GFAP、AQP4水平,探讨二者与预后的关系,为临床的合理干预和改善病人预后提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 根据样本量计算公式:$N=Z^2\times[P\times(1-P)]/E^2$,其中$N$为样本量,$Z$为置信区间,$P$为概率值,$E$为误差值,设定$Z$=1.64、$E$=10%、$P$=0.5,得出本研究样本量至少需要67例。回顾性选取2019年8月至2021年8月西安医学院第二附属医院收治的94例RVO病人为研究组,其中男49例,女45例,年龄(53.24±5.70)岁,范围为33~68岁,眼压(21.49±0.54)mmHg,身体质量指数(BMI)(22.37±3.29)kg/m^2;另取同期体检健康者85例为对照组,其中男43例,女42例,年龄(54.48±4.85)岁,范围为32~69岁,眼压(16.42±0.41)mmHg,BMI(22.04±2.88)kg/m^2。研究组与对照组的性别(χ^2=0.04,P=0.837)、年龄(t=1.56,P=0.121)、BMI(t=0.71,P=0.478)一般资料差异无统计学意义,研究组眼压高于对照组(t=70.18,P<0.001)。研究组纳入标准:(1)经眼底荧光素血管造影检查,符合RVO诊断标准[8];(2)均为单眼发病;(3)年龄≥18周岁;(4)临床病历资料记录完整。排除标准:(1)合并患有其他眼底疾病(如视网膜静脉周围炎);(2)患有心脑血管疾病者;(3)并发心、肝、肾及其他重要器官疾病者;(4)精神、认知存在障碍者。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法

1.2.1 *临床资料收集* 收集并记录所有研究对象的一般资料,包括年龄、性别、BMI等。

1.2.2 血液样本采集 采集所有受试者空腹静脉血样5 mL,以半径8 cm、3 000 r/min离心10 min后取上层血清,转移至干净EP管内,置于-80 ℃冰箱中保存备用。

1.2.3 血清学指标检测 酶联免疫吸附测定检测血清GFAP和AQP4水平,具体操作步骤严格按照试剂盒(武汉云克隆科技有限公司)说明书进行检测。采用贝克曼全自动生化分析仪检测病人总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖水平。

1.3 随访 RVO病人治疗出院后90 d,以复查形式对其进行随访,失访0例,全组随访率100%。根据是否发生低视力(视力=(0.05~0.30))或盲目(视力≤0.05)[8]分为预后良好组(n=39)和预后不良组(n=55)。

1.4 统计学方法 SPSS 22.0用于统计学分析。计数资料以例(%)表示,采用χ^2检验进行组间计数资料比较;符合正态分布的计量资料以$\bar{x} \pm s$表示,采用t检验进行组间计量资料比较;logistic回归分析探索RVO病人的预后影响因素;受试者操作特征曲线(ROC曲线)分析血清GFAP和AQP4水平对RVO病人预后的预测价值,采用Z检验比较曲线下面积(AUC)。P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RVO病人血清中GFAP和AQP4表达水平 研究组血清GFAP水平(3.56±0.74)μg/L高于对照组(1.85±0.41)μg/L(t=18.85,P<0.001),研究组血清AQP4水平(15.97±2.82)μg/L高于对照组(10.56±2.54)μg/L(t=13.43,P<0.001)。

2.2 血清GFAP和AQP4水平与RVO病人预后关系 预后不良组血清GFAP水平(3.91±0.84)μg/L高于预后良好组(3.06±0.62)μg/L(t=4.09,P<0.001);预后不良组血清AQP4水平(17.25±3.29)μg/L高于预后良好组(14.18±2.18)μg/L(t=5.08,P<0.001)。

2.3 RVO不同预后病人临床资料的比较 RVO预后不良与预后良好组病人,组间高血压史、空腹血糖、TC、TG、LDL-C和HDL-C水平,均差异有统计学意义(P<0.05),见表1。

2.4 RVO病人预后不良的影响因素分析 采用逐步向前-LR法进行多因素logistic回归分析,以预后状况为因变量,预后不良赋值"1",预后良好赋值"0",以表2和表3中P<0.1的因素为自变量,赋值方式为:BMI(实测值)、GFAP(实测值)、AQP4(实测值)、高血压史(有=1,无=0)、空腹血糖、TC(实测值)、TG(实测值)、LDL-C(实测值)和HDL-C(实测值)进行多因素logistic回归分析,结果显示血清GFAP、AQP4、高血压史、空腹血糖、TC、TG、LDL-C和HDL-C均是RVO病人预后不良的影响因素(P<0.05)。见表2。

表1 RVO不同预后病人临床资料对比

临床资料	预后良好组(n=39)	预后不良组(n=55)	t(χ^2)值	P值
性别/例(%)			(0.95)	0.329
男	18(46.15)	31(56.36)		
女	21(53.85)	24(43.64)		
年龄/(岁,$\bar{x} \pm s$)	52.24±5.21	53.95±6.05	1.43	0.157
BMI/(kg/m^2,$\bar{x} \pm s$)	21.67±2.64	22.86±3.75	1.70	0.092
高血压史/例(%)	11(28.21)	27(49.09)	(4.13)	0.042
空腹血糖/(mmol/L,$\bar{x} \pm s$)	5.28±0.59	5.65±0.98	2.10	0.038
TC/(mmol/L,$\bar{x} \pm s$)	5.12±0.85	5.79±1.14	3.11	0.003
TG/(mmol/L,$\bar{x} \pm s$)	1.68±0.34	2.26±0.48	6.48	<0.001
LDL-C/(mmol/L,$\bar{x} \pm s$)	2.85±0.53	3.56±0.74	5.13	<0.001
HDL-C/(mmol/L,$\bar{x} \pm s$)	1.27±0.29	1.06±0.21	4.07	<0.001

注:RVO为视网膜静脉阻塞,BMI为身体质量指数,TC为总胆固醇,TG为三酰甘油,LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇,HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇。

表2 RVO病人94例预后不良的影响因素

指标	β值	标准误	$Wald$ χ^2值	P值	OR值	95%CI
BMI	0.07	0.11	0.47	0.492	1.08	(0.87,1.33)
GFAP	0.48	0.18	7.30	<0.001	1.61	(1.14,2.27)
AQP4	0.85	0.34	6.20	0.013	2.34	(1.20,4.56)
TC	1.13	0.31	12.95	<0.001	3.08	(1.67,5.70)
TG	0.57	0.15	14.85	<0.001	1.76	(1.32,2.35)
LDL-C	0.53	0.14	15.21	<0.001	1.69	(1.30,2.20)
HDL-C	-0.20	0.07	7.69	0.006	0.82	(0.71,0.94)
高血压史	1.26	0.24	28.49	<0.001	3.52	(2.22,5.60)
空腹血糖	0.43	0.20	4.45	0.035	1.54	(1.03,2.29)

注:RVO为视网膜静脉阻塞,BMI为身体质量指数,GFAP为胶质纤维酸性蛋白,AQP4为水通道蛋白4,TC为总胆固醇,TG为三酰甘油,LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇,HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇。

2.5 血清GFAP和AQP4水平对RVO病人预后的预测价值 血清中GFAP、AQP4、二者联合预测RVO病人预后的AUC分别是0.73、0.79、0.92,二者联合优于GFAP、AQP4各自单独预测(Z=3.20、1.97,均P<0.001)。见表3,图1。

表3 血清GFAP和AQP4水平对RVO病人94例预后的预测价值

变量	AUC	95%CI	截断值/(μg/L)	灵敏度/%	特异度/%	约登指数
GFAP	0.73	(0.63,0.82)	3.90	47.27	89.74	0.370
AQP4	0.79	(0.69,0.87)	15.22	78.85	72.97	0.518
联合	0.92	(0.84,0.97)		77.08	97.14	0.742

注:GFAP为胶质纤维酸性蛋白,AQP4为水通道蛋白4,RVO为视网膜静脉阻塞,AUC为曲线下面积。

3 讨论

RVO易引起黄斑囊样水肿、视网膜新生血管、青光眼、玻璃体出血等并发症,导致视力严重下降,影响病人生活质量[9]。流行病学调查表明高血压、高脂血症、糖尿病、血栓形成和高凝状态、全身性炎症性疾病等均与RVO发生具有一定相关性,并且RVO具有发病率高、预后差、致盲率高等特点[10]。

GFAP为表达于星形胶质细胞的独特的骨架蛋白,参与调控神经元功能、血脑屏障等,并且是反映视网膜损伤的重要标志物[11]。血清GFAP水平可用于评估神经功能缺损、监测缺血性卒中病人的预后。缺血性卒中病人神经元和神经胶质细胞的损伤越大,血清GFAP水平越高,血清GFAP与神经功能缺损的严重程度之间存在关系,且梗死面积越大,血清GFAP水平和NIHSS评分也越高[12]。张军建等[13]研究发现新生儿缺氧缺血性脑病脑损伤程度与GFAP水平呈正相关,血清GFAP水平能够判断缺氧缺血性脑病患儿的病情程度,并预测预后。本研究发现RVO病人血清GFAP水平显著高于对照组,提示RVO发生可提高血清中DFAP表达水平。视网膜静脉内血栓形成是RVO的主要原因[14]。但目前尚不清楚GFAP参与RVO的具体调控机制,仍需要后续通过细胞实验等深入探究。预后不良组血清GFAP水平显著高于预后良好组,并且logistic回归分析结果显示血清GFAP是RVO病人预后不良的影响因素,提示血清GFAP水平可以用于预测RVO病人的预后情况。

AQP4作为脑和视网膜中表达最多的一种水通道蛋白,使水沿着静水压和渗透压高的一侧跨过细胞膜,向低的一侧流动[15]。高眼压也能够压迫血液回流受阻,造成视网膜静脉的阻塞,而AQP4水平变化与眼压调节有关[16]。本研究发现RVO病人血清AQP4水平显著高于对照组,可能与RVO高眼压引起的病理损伤过程以及眼内水、电解质代谢失衡有关[16-17],提示AQP4参与RVO的发生。预后不良组血清AQP4水平显著高于预后良好组,并且logistic回归分析结果显示血清AQP4是RVO病人预后不良的影响因素,提示血清AQP4水平可以预测RVO病人的预后情况。血清GFAP、AQP4、二者联合预测RVO病人预后的AUC分别是0.73、0.79、0.92,二者联合优于GFAP、AQP4各自单独预测,提示血清GFAP、AQP4联合可提高RVO病人预后的预测效能。

综上所述,血清GFAP、AQP4在RVO病人中高表达,对病人的预后状况具有较高的预测效能,可为临床的合理干预和改善病人预后提供依据。

(本文图1见插图6-4)

参考文献

[1] 李玲娜,董志军.视网膜静脉阻塞的研究进展[J].国际眼科杂志,2020,20(8):1371-1374.

[2] OKONKWO ON, HASSAN AO, AKANBI T, et al. Vitrectomy and manipulation of intraocular and arterial pressures for the treatment of nonarteritic central retinal artery occlusion[J]. Taiwan J Ophthalmol, 2020, 11(3):305-311.

[3] 雍红芳,戚卉,吴瑛洁,等.视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿发病机制及黄斑水肿影响视功能的研究进展[J].国际眼科杂志,2019,19(11):1888-1891.

[4] 孙梅,郝晓凤,谢立科,等.视网膜静脉阻塞的相关危险因素研究进展[J].中国中医眼科杂志,2021,31(6):445-448.

[5] SONG P,XU Y,ZHA M,et al.Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence,and risk factors[J].J Glob Health,2019,9(1):1-10.

[6] 赵敬军,李源莉,张金玲,等.经皮耳迷走神经刺激对大脑中动脉栓塞模型大鼠缺血半暗带胶质纤维酸性蛋白及微管相关蛋白表达的影响[J].针刺研究,2022,47(1):33-38.

[7] 庞午,杨荣,刁科,等.基于AQP4、Kir4.1及Ras/Raf-1/ERK信号通路和F-ERG探讨活血通络方对视网膜静脉阻塞大鼠视网膜功能的影响[J].光明中医,2020,35(20):3190-3194.

[8] 邵毅,张雨晴,周琼.视网膜静脉阻塞诊疗规范-2019年欧洲视网膜专家协会指南解读[J].眼科新进展,2020,40(6):501-504.

[9] 赵芳,裴超,李佳贤,等.单侧视网膜静脉阻塞患者对侧眼视盘周围血管密度变化以及与神经纤维层厚度的相关性[J].海南医学院学报,2021,27(21):1630-1634.

[10] 张芮,庞龙.活血利水法联合抗VEGF治疗对RVO-ME患者血清tPAI-C、FIB和CMT的影响[J].西南民族大学学报(自然科学版),2022,48(2):166-171.

[11] 李赵伟,梁汇珉,李铮,等.罗格列酮对糖尿病视网膜Müller细胞的保护作用以及对Müller细胞胶质纤维酸性蛋白(GFAP)及炎症因子表达的影响[J].眼科新进展,2018,38(9):825-828.

[12] 黄培赞,赵应群,宋永福,等.急性乙醇中毒合并创伤性脑损伤患者血清AQP4、GFAP水平的改变及临床意义[J].临床神经外科杂志,2019,16(6):542-545.

[13] 张军建,张矿召,武振江.血清MBP GFAP水平与新生儿缺氧缺血性脑病脑损伤程度的关系研究[J].中国实用神经疾病杂志,2020,23(22):1986-1991.

[14] LISA GRACIA M,VIEITEZ SANTIAGO M,SALMÓN GONZALEZ Z,et al.Hypertension and Framingham general vascular risk score in retinal vein occlusion[J].Hipertens Riesgo Vasc,2019,36(4):193-198.

[15] 刘佳豪,金英姬,魏琴琴,等.水通道蛋白在眼科疾病中的研究进展[J].国际眼科杂志,2022,22(3):420-424.

[16] GONZÁLEZ-MARRERO I, HERNÁNDEZ-ABAD LG, CARMONA-CALERO EM, et al. Systemic hypertension effects on the ciliary body and iris. An immunofluorescence study with aquaporin 1, aquaporin 4, and Na^+, K^+ ATPase in hypertensive rats[J]. Cells, 2018, 7(11):210.

[17] 赵洁文,严晓腾,李静,等.视网膜中央静脉阻塞继发黄斑水肿患者血清AQP4、SHBG mRNA表达及预测价值分析[J].标记免疫分析与临床,2023,30(7):1132-1137.

(收稿日期:2022-10-14,修回日期:2024-04-16)