• 论 著 •

Klotho 和 CXCR7 异常表达致青光眼患者视神经损害程度的研究*

陈娟, 李爽乐[△], 吴小梅

自贡市第一人民医院眼科, 四川自贡 643000

摘要:目的 研究可罗索重组蛋白(Klotho)和趋化因子 CXC 基元受体 7(CXCR7)异常表达致青光眼患者视神经损害程度的诊断价值。方法 采取前瞻性研究,选取 2020 年 1 月至 2023 年 12 月期间在该院进行治疗的 120 例青光眼患者作为研究组,另选取同期进行健康体检的 120 例志愿者作为对照组。分别对研究组与对照组是否神经功能损伤组、不同神经功能损伤严重程度患者的 Klotho 和 CXCR7 表达水平进行比较,研究 Klotho 和 CXCR7 异常表达致青光眼患者视神经程度损害的诊断价值。结果 研究组患者的 Klotho 和 CXCR7 显著高于对照组($t=93.175, 33.855$, 均 $P<0.001$),视神经受损组患者的 Klotho 和 CXCR7 显著高于非视神经受损组($t=5.619, 6.507$, 均 $P<0.001$),不同视神经受损严重程度患者的 Klotho 和 CXCR7 表达情况之间的差异有统计学意义($F=12.332, 11.209$, 均 $P<0.001$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, Klotho ($OR=3.353$)和 CXCR7($OR=3.102$)均是造成青光眼患者视神经受损的危险因素($P<0.05$)。受试者工作特征(ROC)曲线分析结果显示, Klotho 和 CXCR7 联合检测对青光眼视神经受损的曲线的面积显著高于单独检测。结论 Klotho 和 CXCR7 异常表达可作为青光眼患者视神经程度损害的重要诊断依据。

关键词: 青光眼; 视神经程度损害; 可罗索重组蛋白; 趋化因子 CXC 基元受体 7; 诊断效能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.09.007 中图法分类号:R775

文章编号:1673-4130(2025)09-1056-04 文献标志码:A

Optic nerve damage in glaucoma patients caused by abnormal expression of Klotho and CXCR7*

CHEN Juan, LE Shuangle[△], WU Xiaomei

Department of Ophthalmology, Zigong First People's Hospital, Zigong, Sichuan 643000, China

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of optic nerve damage in glaucoma patients caused by abnormal expression of (Klotho) and C-C chemokine receptor type 7(CXCR7). **Methods** A prospective study was conducted, totally 120 glaucoma patients treated in the hospital from January 2020 to December 2023 were selected as the study group, and 120 volunteers who underwent physical examination during the same period were selected as the control group. The expression levels of Klotho and CXCR7 in patients with glaucoma caused by abnormal expression of Klotho and CXCR7 were compared between the study group and the control group, the group with or without nerve function injury, and the patients with different degrees of nerve function injury, respectively, and the diagnostic value of optic nerve degree damage in glaucoma patients caused by abnormal expression of Klotho and CXCR7 was studied. **Results** Klotho and CXCR7 in study group were significantly higher than those in control group ($t=93.175, 33.855$, both $P<0.001$). Klotho and CXCR7 in patients with optic nerve damage was significantly higher than that in patients without optic nerve damage ($t=5.619, 6.507$, both $P<0.001$). There were statistically significant differences in the expression of Klotho and CXCR7 among patients with different degrees of optic nerve damage ($F=12.332, 11.209$, both $P<0.001$). The results of multivariate Logistic analysis showed that both Klotho ($OR=3.353$) and CXCR7 ($OR=3.102$) were risk factors causing optic nerve damage in glaucoma patients ($P<0.05$). According to receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, the combined detection of Klotho and CXCR7 showed significantly larger area under the curve for diagnosing glaucomatous optic nerve damage than that of single detection. **Conclusion** The abnormal expression of Klotho and CXCR7 could be used as an important diagnostic basis for the degree of optic nerve damage in glaucoma patients.

Key words: glaucoma; optic nerve damage; Klotho; C-C chemokine receptor type 7; diagnostic efficacy

* 基金项目:四川省卫生健康委员会科技项目(2022JDXM012)。

作者简介:陈娟,女,主任医师,主要从事白内障、青光眼、眼表疾病、眼底病方面的研究。△ 通信作者, E-mail:1048163784@qq.com。

青光眼是一种慢性进行性眼病,主要特征是视神经受损和视野缺损。青光眼的发病机制非常复杂,导致视神经损害的因素涉及眼内压的升高、神经细胞氧化应激、炎症反应、神经营养代谢紊乱等多方面^[1]。正常情况下,眼球内部产生的房水通过房角排出,保持眼压平衡。而在青光眼患者中,房水流通受阻导致眼内压升高,长期以来可导致视神经头部受压迫、缺血甚至坏死。随着疾病的发展,患者可能会出现不同程度的视力下降和视野缺损^[2]。氧化应激和炎症反应也可以对视神经造成影响。氧化应激通常指细胞内外环境中活性氧物质增多引起细胞脂质过氧化、蛋白质异常等现象。这些异常会直接或间接地影响到视神经细胞,并加速其退行性变化。可罗索重组蛋白(Klotho)通过调节氧化还原平衡、减轻炎症反应以及提升神经保护作用等途径参与了青光眼发生发展^[3]。趋化因子 CXC 基元受体 7(CXCR7)在正常的视神经组织中有表达,其功能可能与神经细胞的生存、发育及再生有关。然而,在患有青光眼的情况下,CXCR7 的表达模式和水平发生改变,影响视神经细胞的生理状态和抗炎能力^[4]。本研究主要通过 Klotho 和 CXCR7 异常表达致青光眼患者视神经损害程度的研究,以期对临床诊断提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为前瞻性研究,选取 2020 年 1 月至 2023 年 12 月期间在本院进行治疗的 120 例青光眼患者作为研究组,其中男 67 例、女 53 例,年龄 47~64 岁,平均(52.77±3.44)岁,体重指数 23.25~26.55 kg/m²,平均(24.66±2.33)kg/m²,平均病程(1.22±0.12)年;合并慢性病情况:高血压患者 49 例,糖尿病患者 32 例,高脂血症患者 35 例。纳入标准:(1)所有患者均符合青光眼诊断标准^[5];(2)所有患者的临床资料较为完整。排除标准:(1)合并恶性肿瘤患者;(2)合并自身免疫性疾病者;(3)合并血液系统疾病患者;(4)合并角膜炎患者;(5)由于外伤性原因造成的视神经损伤者;(6)认知功能障碍者。另选取同期进行健康体检的 120 例志愿者作为对照组,其中男 63 例、女 57 例,年龄 46~63 岁,平均(52.95±2.44)岁,体重指数 22.94~26.84 kg/m²,平均(24.52±2.12)kg/m²;高血压患者 26 例,糖尿病患者 17 例,高脂血症患者 18 例。两组研究对象的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。研究对象家属均签署知情同意书,该项研究获得本医院的伦理委员会论证通过(伦理批号:20190101)。

1.2 研究方法 所有研究对象入组后,均采集静脉血 4 mL,3 500 r/min 离心 15 min,取上清液,采用酶联免疫吸附试验法对患者的 Klotho 和 CXCR7 水平进行检测。视神经损伤情况检测:采用全自动电脑视野仪器(德国)对患者的视野情况进行评价,分别使用

平均缺损值对患者的视神经缺损情况进行评价。本研究中,平均缺损值在 6 分及以下则为轻度视神经损害,平均缺损值在 >6~12 分则为中度视神经损害,平均缺损值在 >12 分则为重度视神经损害。

1.3 观察指标 分别对研究组以及对照组、青光眼患者视神经受损与否患者、不同视神经受损严重程度患者的 Klotho 和 CXCR7 表达水平进行比较。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计学软件进行数据分析,计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验进行分析,本研究中的计量资料均为正态分布,采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验。采用多因素 Logistic 回归分析青光眼患者视神经损害的危险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Klotho 和 CXCR7 单独检测及联合检测的诊断价值并比较 ROC 曲线下面积(AUC)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组及对照组 Klotho 和 CXCR7 比较 研究组患者 Klotho 和 CXCR7 水平显著高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 研究组以及对照组的 Klotho 和 CXCR7 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	Klotho	CXCR7
研究组	120	49.71±2.34	3.32±0.56
对照组	120	22.91±2.11	1.55±0.12
<i>t</i>		93.175	33.855
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 青光眼患者视神经受损与否患者的 Klotho 和 CXCR7 水平比较 视神经受损组患者的 Klotho 和 CXCR7 显著高于非视神经受损组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 青光眼患者视神经受损与否患者的 Klotho 和 CXCR7 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	Klotho	CXCR7
视神经受损组	35	52.33±3.33	4.12±0.89
非视神经受损组	85	48.63±3.15	2.99±0.80
<i>t</i>		5.619	6.507
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 不同视神经受损严重程度患者的 Klotho 和 CXCR7 水平比较 不同视神经受损严重程度患者的 Klotho 和 CXCR7 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同视神经受损严重程度患者的 Klotho 和 CXCR7 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	Klotho	CXCR7
轻度视神经受损组	11	49.12±3.49	3.44±0.49
中度视神经受损组	10	52.11±3.82	4.13±0.70

续表 3 不同视神经受损严重程度患者的 Klotho 和 CXCR7 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	Klotho	CXCR7
重度视神经受损组	14	55.00 ± 2.81	4.65 ± 0.99
F		12.332	11.209
P		<0.001	<0.001

2.4 青光眼患者视神经受损的多因素分析 本研究中对 Klotho 和 CXCR7 水平实际值进行赋值,采用多因素 Logistic 进行分析,以青光眼患者视神经受损作

为因变量,以 Klotho 和 CXCR7 作为自变量,通过多因素分析,Klotho 和 CXCR7 均是造成青光眼患者视神经损害的危险因素。见表 4。

2.5 Klotho 和 CXCR7 联合检测对青光眼视神经损害的诊断效能 Klotho 和 CXCR7 联合检测对青光眼视神经损害的诊断灵敏度显著升高。见表 5。

表 4 青光眼患者视神经受损的多因素 Logistic 回归分析

指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Klotho	1.210	0.113	114.661	<0.001	3.353	2.687~4.185
CXCR7	1.132	0.106	114.046	<0.001	3.102	2.520~3.818

表 5 Klotho 和 CXCR7 联合检测对青光眼视神经受损的诊断效能

项目	真阳例数 (n)	假阳例数 (n)	真阴例数 (n)	假阴例数 (n)	准确率 (%)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
Klotho	20	17	68	15	73.33	22.73	81.93	57.14	80.00
CXCR7	9	12	73	26	68.33	10.98	73.74	25.71	85.88
联合检测	29	74	11	6	33.33	72.50	64.71	82.86	12.94

2.6 ROC 曲线分析 通过 ROC 曲线分析,Klotho 和 CXCR7 联合检测对青光眼视神经损害的诊断 AUC 显著高于单独检测。见表 6。

表 6 ROC 曲线分析结果

项目	标准误	AUC	95%CI	P
Klotho	0.027	0.778	0.762~0.869	<0.001
CXCR7	1.027	0.792	0.762~0.870	<0.001
联合检测	2.027	0.832	0.760~0.871	<0.001

3 讨论

青光眼是一种常见的眼部疾病,其主要特征是眼内压升高导致视神经受损,严重时可引起视力减退甚至失明^[6]。在临床表现方面,青光眼患者视神经程度损害通常表现为渐进性视野缺损。早期可能没有明显症状,但随着疾病进展,患者会逐渐出现中心或周边视野缺失、暗适应能力下降等症状^[7]。在检查中还可观察到视神经头杯盘比值增大、视网膜神经纤维层变薄等特征性改变。随着青光眼造成的视神经损害程度的不断加剧,患者的视力会受到较为严重的影响,所以在疾病的早期,及时有效地对患者的神经损伤情况进行预测,对于患者的预后具有重要的意义^[8]。

本研究中,通过对患者的 Klotho 和 CXCR7 水平进行比较,随着青光眼患者疾病视神经损害的不断加剧,患者的 Klotho 和 CXCR7 水平呈现显著的上升趋势。有研究发现,Klotho 蛋白通过多种途径参与细胞内外环境的调节,有助于减轻氧化应激和炎症反应,从而保护神经细胞免受损害。在青光眼的背景下,眼内压增高会导致视神经头区域压力增大,进而引起神经细胞的损伤和死亡^[9]。Klotho 可能通过减少细胞

氧化应激和炎症反应,起到保护神经细胞、减缓视神经损伤的作用。其次,Klotho 与炎症调节密切相关,对于青光眼这种炎症因素可能起到重要作用的眼部疾病尤为重要。研究表明,青光眼的发病机制不仅仅是简单的眼内压增高导致的机械性损伤,还涉及炎症因子的释放和免疫反应的激活^[10]。在青光眼患者的眼内环境中,多种炎症因子如白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF)以及趋化因子等被显著上调。这些炎症因子不仅加剧了眼内组织的炎症反应,还通过一系列信号传导途径影响视神经细胞的存活与功能。具体而言,它们可能促进视神经细胞的凋亡,干扰神经递质的正常传递,以及破坏血眼屏障的稳定性,进一步加剧病情。自身免疫反应导致视神经受到错误攻击,而适应性免疫反应则可能通过激活 T 细胞和 B 细胞等免疫细胞,促进炎症因子的释放和免疫复合物的沉积,进一步加剧视神经的损害。Klotho 可能通过抑制炎症途径的活化,降低炎症介质的表达,从而减少炎症对视神经的损害。青光眼患者通常随着年龄的增长而增加患病的风险。虽然 Klotho 在衰老过程中的具体作用机制尚不完全明了,但其可以通过调节细胞代谢和衰老相关途径,影响视神经细胞的易损性和恢复能力,进而影响青光眼患者的病情进展^[11]。谭蔚等^[12]通过对新生血管性青光眼患者 Klotho 水平分析指出,Klotho 的异常表达与局部神经功能的损伤以及疾病的进展相关,与本研究结果一致。CXCR7 通过其在神经系统中的分布,参与了神经细胞的存活和保护。在青光眼的背景下,眼内压增高会导致视神经头区域受力增大,从而引起神经细胞的损伤和死亡^[13]。CXCR7 可能通过调节神经细胞的内在保护机制,如减少氧化应激和抗炎反应,从而降低视神经损

伤的程度。青光眼的发病机制不仅涉及眼内压的机械性损伤,还包括炎症因子的释放和免疫反应的激活。CXCR7 在调控炎症过程中可能发挥重要作用,通过影响炎症细胞的趋化和介导炎症信号转导,从而减少炎症对视神经的损害^[14]。此外,CXCR7 与神经发育和再生也有关系,这可能对青光眼患者的视神经修复和功能恢复具有重要意义。视神经损伤后的修复过程涉及神经细胞的再生和突触重建^[15],CXCR7 可能通过促进神经干细胞的迁移和分化,以及调节神经生长锥的导向作用,参与视神经损伤后的神经再生过程^[16-17]。CXCR7 能够响应特定的趋化因子信号,如 CXCL12,从而促进神经干细胞的迁移。在视神经损伤的局部环境中,CXCR7 的激活可能引导神经干细胞定向迁移至损伤区域,为后续的修复过程提供必要的细胞来源。CXCR7 还参与调控神经干细胞的分化过程。通过精细调控细胞内的信号通路,CXCR7 能够影响神经干细胞向神经元或神经胶质细胞的分化倾向,确保在神经再生过程中形成适当比例的功能性细胞。对于重建受损视神经的结构与功能至关重要。此外,CXCR7 还在神经元生长锥的导向作用中发挥调节作用。生长锥是神经元轴突末端的动态结构,负责感知周围环境并引导轴突生长。CXCR7 通过影响生长锥对趋化因子的灵敏度,帮助轴突精确导航至靶目标,形成正确的突触连接,从而恢复或改善视觉功能。匡艳霞等^[18]通过对糖尿病新生血管性青光眼的研究指出,随着患者的临床分期的加重,其 CXCR7 水平显著上升,与本研究一致。

在对患者的联合诊断效能的分析中,通过对患者的 Klotho 和 CXCR7 水平的检测,可以对患者的神经功能的损伤以及免疫功能、炎性反应水平的联合分析,对于患者的预后具有积极的意义。

但本研究还存在一定的局限性,由于纳入本研究的样本量较小,在临床的推广还需要大样本、多中心的研究。

综上所述,Klotho 和 CXCR7 异常表达可作为青光眼患者视神经程度损害的重要诊断依据。

参考文献

- [1] TANG M. Effect and mechanism of EGR1/c-Fos pathway in optic nerve injury and regeneration based on retinal organoid model of glaucoma[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024, 65(7): 5418-5418.
- [2] MAO M, KUO M Y, YU K A, et al. TGF β signaling dysregulation may contribute to COL4A1-related glaucomatous optic nerve damage[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024, 65(5): 15.
- [3] 郭九春, 吕静. Klotho、ET-1 在新生血管性青光眼患者中表达及临床意义[J]. *中国中医眼科杂志*, 2022, 32(1): 12-17.

- [4] 王丹, 袁菁, 汪锐. 原发性急性闭角型青光眼患者房水中 SDF-1 和 CXCR4 表达及与小梁切除术预后的关系[J]. *河北医药*, 2019, 41(18): 2802-2804.
- [5] 葛坚. 我国原发性青光眼诊断和治疗专家共识(2014 年)[J]. *中华眼科杂志*, 2014, 65(5): 130.
- [6] SONG L, C T J. Vitamin C protects retinal ganglion cells via SPP1 in glaucoma and after optic nerve damage[J]. *Life Sci Alliance*, 2023, 6(8): 11-12.
- [7] TAKAHIRO T, TOMOYA M, YOSHIYUKI K, et al. Optic nerve injury enhanced mitochondrial fission and increased mitochondrial density without altering the uniform mitochondrial distribution in the unmyelinated axons of retinal ganglion cells in a mouse model[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4356-4356.
- [8] DEVARAJ B, VIVEK G, NITIN C, et al. Siponimod exerts neuroprotective effects on the retina and higher visual pathway through neuronal S1PR1 in experimental glaucoma[J]. *Neural Regene Res*, 2023, 18(4): 840-848.
- [9] JINBO N, WENQI G, YING S. The "Hand-Foot" teaching method in optic nerve injury caused by glaucoma[J]. *Asian J Surg*, 2022, 46(3): 1479-1480.
- [10] SIJIA H, KEXIN L, YING S, et al. Research progress of ferroptosis in glaucoma and optic nerve damage[J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 478(4): 721-727.
- [11] CENGIZ T, G. M T. Peripapillary oxygenation and retinal vascular responsiveness to flicker light in primary open angle glaucoma[J]. *Metabolites*, 2022, 12(7): 597-597.
- [12] 谭蔚, 张朝军, 陈伯凡, 等. 新生血管性青光眼患者血清及房水中 Klotho 和 Endothelin-1 的表达及意义[J]. *河北医药*, 2020, 42(8): 1189-1191.
- [13] MAVLYUTOV T A, MYRAH J J, CHAUHAN A K, et al. Fibronectin extra domain A (FN-EDA) causes glaucomatous trabecular meshwork, retina, and optic nerve damage in mice[J]. *Cell Biosci*, 2022, 12(1): 72-72.
- [14] TIANHUI Z, XIAOSHENG H, SHIMING P, et al. Ultrasound targeted microbubble destruction promotes the therapeutic effect of HUMSC transplantation on glaucoma-caused optic nerve injury in rabbits[J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2022, 11(5): 12.
- [15] 吴嘉雯, 张圣海. 炎症相关机制在青光眼视网膜视神经损伤与保护中的作用[J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2022, 22(2): 205-208.
- [16] 樊芳, 李科军, 闵思, 等. 原发性急性闭角型青光眼患者房水中 IL-8 和 IL-12p70 的表达及其临床意义[J]. *国际眼科杂志*, 2022, 22(3): 443-446.
- [17] 覃莹莹, 邵正波. 小胶质细胞极化在青光眼视神经损伤发病机制及治疗中的研究进展[J]. *眼科新进展*, 2022, 42(2): 155-158.
- [18] 匡艳霞, 王萍. 糖尿病新生血管性青光眼患者血清 SDF-1、CXCR7 表达及其临床意义[J]. *现代医学*, 2022, 50(6): 695-700.