

• 论 著 •

# 房水 PDGF、MCP-1、ANGPTL4 水平对新生血管性青光眼抗 VEGF 治疗疗效的评估价值\*

杨红兰, 姚东平

监利市人民医院眼科, 湖北监利 433300

**摘要:**目的 探究房水血小板源性生长因子(PDGF)、单核细胞趋化因子-1(MCP-1)、血管生成素样蛋白 4(ANGPTL4)水平对新生血管性青光眼(NVG)抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗疗效及病情进展的评估价值。方法 选取 2020 年 1 月至 2024 年 1 月该院收治的 220 例(220 眼)NVG 患者作为 NVG 组, 248 例(248 眼)行白内障手术患者作为对照组。根据虹膜新生血管 Teich 分级标准将 NVG 组患者分为Ⅱ级( $n=102$ )、Ⅲ级( $n=73$ )和Ⅳ级( $n=45$ ), 根据疗效将其分为有效组( $n=186$ )和无效组( $n=34$ )。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 PDGF、MCP-1、ANGPTL4 水平, 多因素 Logistic 回归分析抗 VEGF 治疗效果的影响因素; 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 PDGF、MCP-1、ANGPTL4 对抗 VEGF 治疗效果的预测价值。结果 NVG 组 PDGF、MCP-1、ANGPTL4 水平高于对照组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); Ⅲ级患者 PDGF、MCP-1、ANGPTL4 水平高于Ⅱ级, Ⅳ级患者高于Ⅲ级和Ⅱ级, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); 抗 VEGF 治疗后, 有效组 PDGF、MCP-1、ANGPTL4 水平较无效组下降更明显( $P<0.05$ )。PDGF、MCP-1、ANGPTL4 升高是抗 VEGF 治疗效果的独立危险因素( $P<0.05$ ); 房水 PDGF、MCP-1、ANGPTL4 单独预测抗 VEGF 治疗效果的曲线下面积(AUC)分别为 0.812、0.790、0.802, 联合预测的 AUC 为 0.948, 优于各自单独预测( $P<0.05$ )。结论 NVG 患者房水 PDGF、MCP-1、ANGPTL4 水平随着病情进展逐渐升高, 三者水平升高可能对抗 VEGF 治疗具有抵抗作用。

**关键词:**新生血管性青光眼; 血小板源性生长因子; 单核细胞趋化因子-1; 血管生成素样蛋白 4; 抗血管内皮生长因子治疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.12.009

中图法分类号:R775.3;R446.1

文章编号:1673-4130(2025)12-1455-06

文献标志码:A

## Evaluation value of PDGF, MCP-1 and ANGPTL4 levels in aqueous humor for anti-VEGF therapeutic efficacy of neovascular glaucoma\*

YANG Honglan, YAO Dongping

Department of Ophthalmology, Jianli People's Hospital, Jianli, Hubei 433300, China

**Abstract: Objective** To explore the evaluation value of platelet-derived growth factor (PDGF), monocyte chemoattractant-1 (MCP-1) and angiopoietin-like protein-4 (ANGPTL4) in aqueous humor for therapeutic efficacy and disease progression of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) treatment in neovascular glaucoma (NVG). **Methods** A total of 220 patients (220 eyes) with NVG in this hospital from January 2020 to January 2024 were selected as the NVG group, and 248 (248 eyes) patients who underwent cataract surgery were selected as the control group. According to the Teich classification criteria for iris neovascularization, patients were divided into grade II ( $n=102$ ), grade III ( $n=73$ ), and grade IV ( $n=45$ ). According to the therapeutic effect, they were further divided into the effective group ( $n=186$ ) and the ineffective group ( $n=34$ ). The levels of PDGF, MCP-1 and ANGPTL4 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the influencing factors of ineffective anti-VEGF treatment were analyzed by multivariate Logistic regression. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of PDGF, MCP-1 and ANGPTL4 for the effectiveness of anti-VEGF treatment. **Results** The levels of PDGF, MCP-1 and ANGPTL4 in the NVG group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The levels of PDGF, MCP-1 and ANGPTL4 in grade III patients were higher than those in grade II patients, and those in grade IV patients were higher than those in grade III and grade II patients, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). After anti-VEGF treatment, the levels of

\* 基金项目:湖北省卫生健康科研项目(WJ2021M087)。

作者简介:杨红兰,女,副主任医师,主要从事青光眼、白内障、小儿斜弱视方向研究。△ 通信作者, E-mail: r791wi@163.com。

PDGF, MCP-1 and ANGPTL4 in the effective group decreased more significantly than those in the ineffective group ( $P<0.05$ ). Elevated PDGF, MCP-1 and ANGPTL4 were independent risk factors for ineffective anti-VEGF treatment ( $P<0.05$ ). The area under the curve (AUC) of aqueous humor PDGF, MCP-1, and ANGPTL4 alone in predicting the effectiveness of anti-VEGF treatment were 0.812, 0.790, and 0.802 respectively. The AUC of the combined prediction was 0.948, which was superior to the individual predictions of each ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The levels of PDGF, MCP-1 and ANGPTL4 in the aqueous humor of NVG patients gradually increase with the progression of the disease, and the higher levels of these three factors may have resistance effect to anti-VEGF therapy.

**Key words:** neovascular glaucoma; platelet-derived growth factor; monocyte chemotactic protein-1; angiopoietin-like protein 4; anti-vascular endothelial growth factor therapy

新生血管性青光眼(NVG)是一种罕见、侵袭性致盲的继发性青光眼,高水平的血管生成物质如血管内皮生长因子(VEGF)会诱导虹膜和房角新生血管形成,从而限制房水从前房流出并升高眼压,不及时治疗会从继发性开角型青光眼发展为闭角型青光眼,导致不可逆的失明<sup>[1]</sup>。抗 VEGF 治疗能够改善视网膜缺血导致血管生成和抗 VEGF 之间的不平衡,抑制 NVG 发生发展,但并不是所有患者治疗效果都令人满意<sup>[2]</sup>。因此,评估抗 VEGF 治疗疗效对保留患者视觉功能,提高患者的生活质量均具有重要意义。血小板源性生长因子(PDGF)是一种多肽生长因子,参与促进血管生成、调节血管张力、维持组织稳态等多种生理过程<sup>[3]</sup>。研究发现,PDGF 与 VEGF 参与调节中枢神经系统血管的形成、成熟和稳定,糖尿病视网膜病等病理条件下该作用受到干扰,导致血管形成的平衡被破坏<sup>[4]</sup>。单核细胞趋化因子-1(MCP-1)是 CC 趋化因子家族成员,能够进一步刺激单核细胞和巨噬细胞的聚集和活化,引起视网膜炎症。还能够诱导纤维化和血管生成,促进 VEGF 生成<sup>[5]</sup>。血管生成素样蛋白 4(ANGPTL4)是一种多功能蛋白,能够参与多种生理过程,并与多种疾病的其他因子发生干扰。据报道,ANGPTL4 与 VEGF 具有协同作用,能够促进新生血管病变及生长,靶向二者的治疗是防治致盲性疾病的有效方法<sup>[6]</sup>。因此,本研究通过检测与 VEGF 相关的因子 PDGF、MCP-1、ANGPTL4 水平,探究其与 NVG 病情进展及抗 VEGF 治疗疗效的相关性。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2020 年 1 月至 2024 年 1 月在本院就诊的 220 例(220 眼)NVG 患者作为 NVG 组,248 例(248 眼)在本院行白内障手术的白内障患者作为对照组。NVG 患者纳入标准:(1)符合 NVG 诊断标准<sup>[9]</sup>;(2)为单眼首次发病;(3)合并糖尿病和代谢性白内障。排除标准:(1)合并眼部感染等其他眼部疾病;(2)有眼部手术史;(3)重要脏器功能不全;(4)颅脑手术史者。根据虹膜新生血管 Teich 分级标准<sup>[7]</sup>将 NVG 组患者分为Ⅱ级( $n=102$ )、Ⅲ级( $n=73$ )和Ⅳ级( $n=45$ );Ⅱ级中男 57 例,女 45 例;年龄( $52.83\pm11.21$ )岁;病变部位:左眼 54 例、右眼 48

例,病程( $5.24\pm1.51$ )个月;Ⅲ级中男 38 例,女 35 例;年龄( $53.47\pm12.38$ )岁;病变部位:左眼 36 例、右眼 37 例,病程( $5.32\pm1.73$ )个月;Ⅳ级中男 24 例,女 21 例;年龄( $53.84\pm12.87$ )岁;病变部位:左眼 28 例、右眼 17 例,病程( $5.46\pm1.78$ )个月。根据治疗后疗效<sup>[8]</sup>将患者分为有效组(眼压 $\leq 21$  mmHg,视杯/视盘 $<0.6$ , $n=186$ )和无效组(眼压 $>21$  mmHg,视杯/视盘 $\geq 0.6$ , $n=34$ )。有效组男 102 例,女 84 例;年龄( $53.14\pm11.75$ )岁;病变部位:左眼 98 例、右眼 88 例,病程( $5.24\pm1.62$ )个月;无效组男 17 例,女 17 例;年龄( $53.86\pm12.26$ )岁;病变部位:左眼 20 例、右眼 14 例,病程( $5.67\pm1.74$ )个月。比较 NVG 组和对照组,以及不同 Teich 分级、不同疗效患者一般资料。本研究经医院伦理委员会批准(审批号:IRB-2019-11-02R)。所有参与者本人及家属同意参与本研究。

**1.2 治疗方法** NVG 患者给予雷珠单抗注射液(规格:10 g/mL)进行抗 VEGF 治疗,每次 0.5 mL,每月 1 次,治疗 3 个月。

**1.3 房水 PDGF、MCP-1、ANGPTL4 水平检测** 治疗前取受试者房水 0.1 mL,酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 PDGF(Abcam, ab184860)、MCP-1(伊莱瑞特, E-EL-H6005)、ANGPTL4(华美生物, CSB-EL001712MO)水平。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS25.0 软件对研究数据进行分析。计量资料(眼压、病程、视力及 PDGF、MCP-1、ANGPTL4 水平等)以  $\bar{x}\pm s$  表示,多组间比较行方差分析及 SNK- $q$  检验,两组间比较行独立样本  $t$  检验或配对  $t$  检验;计数资料(病变部位、血管新生分级等)以  $n(\%)$  表示,组间比较行  $\chi^2$  检验;采用多因素 Logistic 回归分析抗 VEGF 治疗效果的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 PDGF、MCP-1、ANGPTL4 对抗 VEGF 治疗的预测价值,曲线下面积(AUC)的差异比较行  $Z$  检验。 $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 NVG 组和对照组临床资料比较** NVG 组和对照组在居住地、饮酒、合并基础疾病等一般资料上差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但 NVG 组 PDGF、

MCP-1、ANGPTL4 水平高于对照组( $P<0.05$ )。见表 1。

**2.2 不同 Teich 分级 NVG 患者临床资料比较** 不同 Teich 分级 NVG 患者在合并基础疾病、病变部位、

眼压等一般资料上差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但Ⅳ级患者 PDGF、MCP-1、ANGPTL4 水平高于Ⅲ级,Ⅲ级高于Ⅱ级,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

表 1 NVG 组和对照组一般资料比较[ $n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ ]

| 项目                      | 对照组( $n=248$ ) | NVG 组( $n=220$ ) | $\chi^2/t$ | $P$    |
|-------------------------|----------------|------------------|------------|--------|
| 性别(男)                   | 126(50.81)     | 119(54.09)       | 0.504      | 0.478  |
| 年龄(岁)                   | 53.87±13.08    | 53.25±12.47      | 0.523      | 0.601  |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 22.57±2.31     | 22.39±2.28       | 0.846      | 0.398  |
| 居住地                     |                |                  | 0.333      | 0.564  |
| 城市                      | 114(45.97)     | 107(48.64)       |            |        |
| 农村                      | 134(54.03)     | 113(51.36)       |            |        |
| 抽烟                      | 118(47.58)     | 115(52.27)       | 1.027      | 0.311  |
| 饮酒                      | 96(38.71)      | 89(40.45)        | 0.148      | 0.700  |
| 合并基础疾病                  |                |                  |            |        |
| 高血压                     | 85(34.27)      | 89(40.45)        | 1.907      | 0.167  |
| 高血脂                     | 53(21.37)      | 59(26.82)        | 1.900      | 0.168  |
| PDGF(ng/L)              | 92.24±27.79    | 128.09±41.38     | 11.109     | <0.001 |
| MCP-1(pg/mL)            | 102.74±33.57   | 150.55±48.62     | 12.490     | <0.001 |
| ANGPTL4(pg/mL)          | 2.53±0.78      | 3.46±1.06        | 10.888     | <0.001 |

表 2 不同 Teich 分级 NVG 患者一般资料比较[ $n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ ]

| 项目                      | Ⅱ级( $n=102$ ) | Ⅲ级( $n=73$ )              | Ⅳ级( $n=45$ )               | $\chi^2/t$ | $P$    |
|-------------------------|---------------|---------------------------|----------------------------|------------|--------|
| 性别(男)                   | 57(55.88)     | 38(52.05)                 | 24(53.33)                  | 0.264      | 0.876  |
| 年龄(岁)                   | 52.83±11.21   | 53.47±12.38               | 53.84±12.87                | 0.130      | 0.878  |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 22.28±2.23    | 22.46±2.26                | 22.54±2.31                 | 0.256      | 0.775  |
| 居住地                     |               |                           |                            | 0.892      | 0.640  |
| 城市                      | 53(51.96)     | 34(46.58)                 | 20(44.44)                  |            |        |
| 农村                      | 49(48.04)     | 39(53.42)                 | 25(55.56)                  |            |        |
| 抽烟                      | 48(47.06)     | 41(56.16)                 | 26(57.78)                  | 2.101      | 0.350  |
| 饮酒                      | 36(35.29)     | 32(43.84)                 | 21(46.67)                  | 2.195      | 0.334  |
| 合并基础疾病                  |               |                           |                            |            |        |
| 高血压                     | 37(36.27)     | 30(41.10)                 | 22(48.89)                  | 2.081      | 0.353  |
| 高血脂                     | 25(24.51)     | 21(28.77)                 | 13(28.89)                  | 0.517      | 0.772  |
| 眼压(mmHg)                | 39.42±5.13    | 39.75±5.47                | 41.27±6.06                 | 1.850      | 0.160  |
| 病变部位                    |               |                           |                            | 1.902      | 0.386  |
| 左眼                      | 54(52.94)     | 36(49.32)                 | 28(62.22)                  |            |        |
| 右眼                      | 48(47.06)     | 37(50.68)                 | 17(37.78)                  |            |        |
| 血管新生分级                  |               |                           |                            | 0.493      | 0.782  |
| Ⅱ级                      | 71(69.61)     | 48(65.75)                 | 29(64.44)                  |            |        |
| Ⅲ级                      | 31(30.39)     | 25(34.25)                 | 16(35.56)                  |            |        |
| 病程(月)                   | 5.24±1.51     | 5.32±1.73                 | 5.46±1.78                  | 0.282      | 0.755  |
| 视力水平                    | 0.42±0.14     | 0.40±0.11                 | 0.38±0.09                  | 1.789      | 0.170  |
| PDGF(ng/L)              | 99.05±31.85   | 137.57±43.62 <sup>a</sup> | 178.52±54.76 <sup>ab</sup> | 60.480     | <0.001 |
| MCP-1(pg/mL)            | 115.33±36.47  | 161.51±51.68 <sup>a</sup> | 212.62±68.24 <sup>ab</sup> | 63.007     | <0.001 |
| ANGPTL4(pg/mL)          | 2.68±0.82     | 3.53±1.03 <sup>a</sup>    | 5.12±1.65 <sup>ab</sup>    | 76.589     | <0.001 |

注:与Ⅱ级相比,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与Ⅲ级相比,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

**2.3 不同疗效患者临床资料比较** 220 例 NVG 患者经抗 VEGF 治疗后,有效 186 例,有效率为 84.55%(186/220),无效 34 例,无效率为 15.45%(34/220)。两组眼压、病变部位、血管分级等比较,差

异无统计学意义( $P>0.05$ ),但无效组 PDGF、MCP-1、ANGPTL4 水平高于有效组( $P<0.05$ ),差异有统计学意义。见表 3。

**2.4 治疗前后房水 PDGF、MCP-1、ANGPTL4 水平**

比较 治疗前, 无效组房水 PDGF、MCP-1、ANGPTL4 水平高于有效组, 治疗后三者水平均下降, 但有效组下降幅度更大, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 4。

表 3 不同疗效患者一般资料比较[ $n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ ]

| 项目                      | 有效组( $n=186$ )     | 无效组( $n=34$ )      | $\chi^2/t$ | $P$    |
|-------------------------|--------------------|--------------------|------------|--------|
| 性别(男)                   | 102(54.84)         | 17(50.00)          | 0.271      | 0.603  |
| 年龄(岁)                   | 53.14 $\pm$ 11.75  | 53.86 $\pm$ 12.26  | 0.326      | 0.744  |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 22.36 $\pm$ 2.25   | 22.58 $\pm$ 2.28   | 0.523      | 0.601  |
| 居住地                     |                    |                    | 1.671      | 0.196  |
| 城市                      | 87(46.77)          | 20(58.82)          |            |        |
| 农村                      | 99(53.23)          | 14(41.18)          |            |        |
| 抽烟                      | 94(50.54)          | 21(61.67)          | 1.452      | 0.228  |
| 饮酒                      | 74(39.78)          | 15(44.12)          | 0.224      | 0.636  |
| 合并基础疾病                  |                    |                    |            |        |
| 高血压                     | 67(36.02)          | 16(47.06)          | 1.491      | 0.222  |
| 高血脂                     | 48(25.81)          | 11(32.35)          | 0.628      | 0.428  |
| 眼压(mmHg)                | 39.67 $\pm$ 5.32   | 41.24 $\pm$ 4.83   | 1.559      | 0.121  |
| 病变部位                    |                    |                    | 0.435      | 0.509  |
| 左眼                      | 98(52.69)          | 20(58.82)          |            |        |
| 右眼                      | 88(47.31)          | 14(41.18)          |            |        |
| 血管新生分级                  |                    |                    | 0.120      | 0.729  |
| Ⅱ级                      | 126(57.74)         | 22(64.71)          |            |        |
| Ⅲ级                      | 60(32.26)          | 12(35.29)          |            |        |
| 病程(月)                   | 5.24 $\pm$ 1.62    | 5.67 $\pm$ 1.74    | 1.417      | 0.158  |
| 视力水平                    | 0.42 $\pm$ 0.12    | 0.38 $\pm$ 0.11    | 1.809      | 0.072  |
| PDGF(ng/L)              | 121.47 $\pm$ 34.28 | 164.32 $\pm$ 52.37 | 6.113      | <0.001 |
| MCP-1(pg/mL)            | 142.72 $\pm$ 45.75 | 193.36 $\pm$ 58.23 | 5.674      | <0.001 |
| ANGPTL4(pg/mL)          | 3.24 $\pm$ 0.96    | 4.65 $\pm$ 1.32    | 7.392      | <0.001 |

表 4 治疗前后房水 PDGF、MCP-1、ANGPTL4 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 指标             | 有效组( $n=186$ )     |                   |        |        | 无效组( $n=34$ )                   |                                  |       |       |
|----------------|--------------------|-------------------|--------|--------|---------------------------------|----------------------------------|-------|-------|
|                | 治疗前                | 治疗后               | $t$    | $P$    | 治疗前                             | 治疗后                              | $t$   | $P$   |
| PDGF(ng/L)     | 121.47 $\pm$ 34.28 | 75.24 $\pm$ 34.28 | 15.145 | <0.001 | 164.32 $\pm$ 52.37 <sup>a</sup> | 131.67 $\pm$ 41.76 <sup>ab</sup> | 2.842 | 0.006 |
| MCP-1(pg/mL)   | 142.72 $\pm$ 45.75 | 97.68 $\pm$ 30.83 | 11.134 | <0.001 | 193.36 $\pm$ 58.23 <sup>a</sup> | 157.42 $\pm$ 50.75 <sup>ab</sup> | 2.713 | 0.008 |
| ANGPTL4(pg/mL) | 3.24 $\pm$ 0.96    | 2.21 $\pm$ 0.68   | 11.941 | <0.001 | 4.65 $\pm$ 1.32 <sup>a</sup>    | 3.76 $\pm$ 1.14 <sup>ab</sup>    | 2.975 | 0.004 |

注:与有效组治疗前相比,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与有效组治疗后相比,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

**2.5 多因素 Logistic 回归分析结果** 以 NVG 患者抗 VEGF 治疗效果(0=有效,1=无效)为因变量, PDGF、MCP-1、ANGPTL4 水平(实测值)为自变量行多因素 Logistic 回归分析,结果显示 PDGF、MCP-1、ANGPTL4 升高均是抗 VEGF 治疗效果的独立危险因素( $P<0.05$ )。见表 5。

**2.6 PDGF、MCP-1、ANGPTL4 水平对抗 VEGF 治疗无效的预测价值** 房水 PDGF、MCP-1、ANGPTL4 单独预测抗 VEGF 治疗无效的 AUC 分别为 0.812(95%CI:0.754~0.861)、0.790(95%CI:0.731~

0.842)、0.802(95%CI:0.743~0.853)。三者联合预测的 AUC 为 0.948(95%CI:0.910~0.974),优于各自单独预测( $Z=3.595、2.983、3.618$ ,均  $P<0.05$ )。见表 6、图 1。

表 5 多因素 Logistic 回归分析结果

| 自变量     | $\beta$ | SE    | Wald $\chi^2$ | $P$   | OR    | 95%CI       |
|---------|---------|-------|---------------|-------|-------|-------------|
| PDGF    | 0.519   | 0.214 | 5.891         | 0.015 | 1.681 | 1.105~2.557 |
| MCP-1   | 0.539   | 0.234 | 5.302         | 0.021 | 1.714 | 1.083~2.711 |
| ANGPTL4 | 0.515   | 0.228 | 5.094         | 0.024 | 1.673 | 1.070~2.616 |

表 6 房水 PDGF、MCP-1、ANGPTL4 水平对抗 VEGF 治疗效果的预测价值

| 项目      | AUC   | 95%CI       | P      | 截断值          | 灵敏度(%) | 特异度(%) | 约登指数  |
|---------|-------|-------------|--------|--------------|--------|--------|-------|
| PDGF    | 0.812 | 0.754~0.861 | <0.001 | 145.10 ng/L  | 58.82  | 90.86  | 0.497 |
| MCP-1   | 0.790 | 0.731~0.842 | <0.001 | 168.48 pg/mL | 61.76  | 92.47  | 0.542 |
| ANGPTL4 | 0.802 | 0.743~0.853 | <0.001 | 3.90 pg/mL   | 55.88  | 93.01  | 0.489 |
| 联合预测    | 0.948 | 0.910~0.974 | <0.001 | —            | 88.24  | 89.25  | 0.775 |

注：—表示无数据。

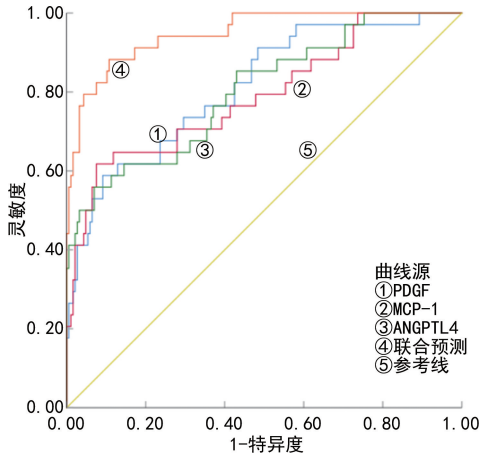


图 1 房水 PDGF、MCP-1、ANGPTL4 水平预测抗 VEGF 治疗无效的 ROC 曲线

3 讨 论

NVG 是一种严重的眼部疾病,由虹膜和前房角的新生血管引起,这些新生血管是视网膜缺血引起的,会导致眼压不受控制的升高。缺血性视网膜会产生血管生成物质,刺激新血管的生长<sup>[10]</sup>。血管生成的病理过程是由于血管生成因子之间的稳态平衡受损所致,如 VEGF。VEGF 是主要的血管通透性因子之一,各种视网膜细胞都会释放 VEGF,包括周细胞、视网膜色素上皮和神经节细胞等<sup>[11]</sup>。过量的 VEGF 会引起白细胞对内皮细胞的黏附增加,导致 NVG 患者血视网膜屏障的破坏,从而导致 NVG 发展为继发性开角期,治疗不及时或效果不理想会导致纤维血管膜收缩,进入闭角期,甚至青光眼性视神经病变,造成不可逆的失明<sup>[12]</sup>。因此,NVG 抗 VEGF 治疗及疗效评估具有重要意义。

PDGF 是一种刺激细胞生长的肽调节剂,在生理条件下存在于血小板 α 颗粒中,在血液凝固过程中被血小板崩解激活和释放,具有刺激特定细胞趋化和生长的生物活性,PDGF 活性和功能失调被认为是人类疾病的重要决定因素<sup>[13]</sup>。有研究表明,PDGF 是促视网膜细胞凋亡的重要因子,眼内组织缺氧、炎症刺激下,PDGF 水平增加,与血管内皮细胞表面的受体结合,激活下游信号通路,可导致视网膜前膜和牵拉性视网膜脱离的形成,这是视网膜病变的重要特征,同时,PDGF 水平与 VEGF 具有显著相关性,可作为疾病严重程度的预测指标<sup>[14]</sup>。本研究中,NVG 患者房水中具有较高水平的 PDGF,并且 PDGF 随着疾病进

展而升高,其水平升高是抗 VEGF 治疗无效的独立危险因素。NVG 患者眼部环境变化后可能刺激 PDGF 增加,激活下游信号通路后导致 VEGF 生成,较高的 PDGF 水平导致治疗效果不佳。贺丹等<sup>[15]</sup>研究发现,年龄相关性白内障患者血清及房水中 PDGF 水平的升高与疾病进展相关,并对患者预后具有预测价值。本研究中,PDGF 对抗 VEGF 治疗无效具有一定的预测价值,但敏感度较低,可与其他因子联合检测提高敏感度。MCP-1 是单核细胞的重要趋化因子,可由体内单核细胞和巨噬细胞产生,能够趋化单核细胞和 T 淋巴细胞聚集,并激活单核细胞和巨噬细胞。MCP-1 不仅能参与机体的炎症过程,还能影响病理性新生血管的形成<sup>[16]</sup>。MCP-1 与多种视网膜病变相关,如视网膜静脉阻塞患者房水中 MCP-1 水平增加,并与中央视网膜厚度及严重程度呈正相关。MCP-1 可直接作用于血管内皮细胞和周细胞,促进其活化和迁移,抑制 MCP-1 表达或功能,减少新生血管的生成<sup>[17]</sup>。本研究中,NVG 组 MCP-1 水平高于对照组,并随着疾病严重程度增加而增加,表明 MCP-1 可能通过参与新生血管的形成调节 NVG 进展,其水平越高往往提示病情越严重。糖尿病视网膜病变也是不可逆失明的主要原因,晶状体切除术是有效的治疗策略,但预后较差患者视力会受到影响,MCP-1 可作为术后视力不良结果的预测指标<sup>[18]</sup>。本研究中,无效组 MCP-1 水平高于有效组,MCP-1 水平升高是抗 VEGF 治疗效果的独立危险因素,MCP-1 水平对治疗效果具有一定的预测价值,提示 MCP-1 可作为抗 VEGF 治疗疗效的潜在预测因子。

ANGPTL4 是一种分泌性糖蛋白,能够通过抑制脂蛋白脂肪酶参与脂质代谢、糖尿病等。另外,由于其结构与血管生成素相似,ANGPTL4 在血管生成和血管通透性中具有多方面功能,如抗细胞凋亡、调节氧化还原、血管生成和血管通透性<sup>[19]</sup>。ANGPTL4 与多种疾病相关,在视网膜病变患者血清和晶状体中的 ANGPTL4 水平明显升高,这可能是由于 ANGPTL4 通过激活 profilin-1 调控糖尿病视网膜血管生成和炎症,同时,ANGPTL4 还能影响内皮细胞的通透性,为新生血管的形成提供有利条件。这表明 ANGPTL4 可作为治疗视网膜病变的潜在治疗靶点<sup>[20]</sup>。本研究中,ANGPTL4 水平 NVG 高于对照组,并随着疾病进展逐渐升高。原因可能是,ANGPTL4 可能通过激活

profilin-1 通路增加了病理学新生血管的生成。李雪梅等<sup>[21]</sup>研究发现,视网膜静脉阻塞患者房水 ANGPTL4 水平较高,经过抗 VEGF 治疗后明显下降,表明 ANGPTL4 水平与治疗疗效具有相关性。本研究中,无效组 ANGPTL4 水平高于有效组,其水平升高是抗 VEGF 治疗效果的独立危险因素,对疗效预测有一定的价值。本研究将 PDGF、MCP-1、ANGPTL4 联合预测抗 VEGF 治疗疗效,与单独预测相比,三者联合预测 AUC 和灵敏度明显升高。

综上所述,PDGF、MCP-1、ANGPTL4 在 NVG 患者房水中水平较高,并随着病情进展升高,三者联合预测抗 VEGF 治疗无效的准确性较高,可为临床预测和治疗提供了有力的依据。本研究不足之处在于,糖尿病是 NVG 发生的重要影响因素,本研究纳入病患均合并糖尿病,后期应将糖尿病未引起视网膜病变患者纳入研究,探究糖尿病对病情严重程度及抗 VEGF 治疗疗效的影响。

参考文献

[1] TANG Y,SHI Y,FAN Z. The mechanism and therapeutic strategies for neovascular glaucoma secondary to diabetic retinopathy[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*,2023,14(37):112361-112368.

[2] ALTINTAS A G,ARIFOGLU H B,TUTAR E, et al. Effect on anterior chamber bevacizumab injection combined with seton implantation in treatment of rubeosis iridis in neovascular glaucoma [J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2012,31(2):124-137.

[3] 毛宝杰,王明,万曙. 血小板衍生生长因子及其受体在脑出血中的作用[J]. *浙江大学学报(医学版)*,2022,51(5):634-639.

[4] HUANG H. Pericyte-endothelial interactions in the retinal microvasculature [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (19): 7413-7425.

[5] TAGHAVI Y,HASSANSHAHI G,KOUNIS N G, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) in diabetic retinopathy: latest evidence and clinical considerations[J]. *J Cell Commun Signal*,2019,13(4):451-462.

[6] QIN Y,DINABANDHU A,CAO X, et al. ANGPTL4 influences the therapeutic response of patients with neovascular age-related macular degeneration by promoting choroidal neovascularization [J]. *JCI Insight*, 2022, 7 (13): e157896.

[7] ALTINTAS A G,ARIFOGLU H B,TUTAR E, et al. Effect on anterior chamber bevacizumab injection combined with seton implantation in treatment of rubeosis iridis in neovascular glaucoma [J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2012,31(2):124-137.

[8] 杨华,张超. 房水 TSP-1 及血浆 Sema3A、ET-1 与糖尿病新生血管性青光眼患者抗 VEGF 治疗效果的关系及其联合预测效能[J]. *临床医学研究与实践*,2022,7(33):1-4.

[9] 中华医学会眼科学分会青光眼学组. 中国新生血管性青光眼诊疗专家共识(2019 年)[J]. *中华眼科杂志*,2019,55(11):814-817.

[10] CĂLUGĂRU D,CĂLUGĂRU M. Etiology, pathogenesis, and diagnosis of neovascular glaucoma[J]. *Int J Ophthalmol*,2022,15(6):1005-1010.

[11] RITTIPHAIROJ T,ROBERTI G,MICHELESSI M. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular glaucoma[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2023,14(8):7920-7934.

[12] URBONAVIČIŪTĖ D,BUTEIKIENĖ D,JANULEVIČIENĖ I. A review of neovascular glaucoma: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. *Medicina (Kaunas)*,2022,58(12):1870-1874.

[13] GRISMALDO A,SOBREVIA L,MORALES L. Role of platelet-derived growth factor c on endothelial dysfunction in cardiovascular diseases[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*,2022,1866(10):130188-130194.

[14] CAO Z,LIU Y,WANG Y, et al. Research progress on the role of PDGF/PDGFR in type 2 diabetes [J]. *Biomed Pharmacother*,2023,16(4):114983-114992.

[15] 贺丹,陈亮,罗平. 年龄相关性白内障患者血清及房水中 PDGF、MMP-9 表达水平及意义[J]. *川北医学院学报*, 2023,38(1):88-91.

[16] WANG X,ZHANG Z,GE Y Q, et al. The effect of calcium dobesilate combined with hypoglycemic drugs in the treatment of cataract NPDR and its effect on fundus microcirculation and blood ICAM-1, MCP-1 and MIF levels [J]. *J Med Biochem*,2023,42(4):591-599.

[17] 杜长虹,张鹏飞,刘银萍. RVO 患者房水 MCP-1、IL-8 表达与黄斑水肿相关分析[J]. *牡丹江医学院学报*,2023,44(4):35-39.

[18] LEI J,DING G,XIE A, et al. Aqueous humor monocyte chemoattractant protein-1 predicted long-term visual outcome of proliferative diabetic retinopathy undergone intravitreal injection of bevacizumab and vitrectomy [J]. *PLoS One*,2021,16(3):e248235.

[19] FERNÁNDEZ-HERNANDO C,SUÁREZ Y. ANGPTL4: a multifunctional protein involved in metabolism and vascular homeostasis[J]. *Curr Opin Hematol*,2020,27(3):206-213.

[20] YANG X,CAO J,DU Y, et al. Angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4) Induces retinal pigment epithelial barrier breakdown by activating signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3): evidence from ARPE-19 cells under hypoxic condition and diabetic rats[J]. *Med Sci Monit*,2019,25(8):6742-6754.

[21] 李雪梅,古扎丽努尔·吐拉克. 视网膜静脉阻塞患者房水 sICAM-1、sVEGFR-1、ANGPTL4 水平与黄斑水肿程度及雷珠单抗治疗效果的关 系[J]. *山东医药*,2024,64(1):64-67.