

• 论 著 •

血清及房水 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 检测对新生血管性青光眼患者病情及复发的评估价值*

秦建民¹, 张来香², 李宇航¹, 刘新敏^{1△}

1. 青岛市第八人民医院眼科, 山东青岛 266000; 2. 康复大学青岛中心医院外科, 山东青岛 266000

摘要:目的 探讨血清及房水中基质细胞衍生因子-1(SDF-1)、血管生成素样蛋白 4(ANGPTL4)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)检测对新生血管性青光眼(NVG)患者病情及复发的评估价值。方法 选择 2019 年 2 月至 2024 年 6 月青岛市第八人民医院收治的 211 例(211 眼)NVG 患者作为 NVG 组,根据 NVG 临床分期将 NVG 患者分为 I 期组(45 例)、II 期组(110 例)、III 期组(56 例);根据复发情况将 NVG 患者分为未复发组(171 例)、复发组(40 例)。另选择同期于青岛市第八人民医院治疗的年龄相关性白内障患者 130 例(130 眼)为白内障组。采用酶联免疫吸附试验检测血清及房水中 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 水平;采用多因素 Logistic 回归分析影响 NVG 患者复发的相关因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清及房水中 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 单独及联合对 NVG 患者复发的预测价值。结果 NVG 组血清及房水中 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 水平均高于白内障组($P < 0.05$);III 期组血清及房水中 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 水平较高于 I 期组、II 期组,且 II 期组上述指标均高于 I 期组($P < 0.05$);复发组血清及房水中 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 水平及临床分期 III 期患者占比高于未复发组($P < 0.05$);临床分期 III 期、血清及房水中 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 水平是 NVG 患者复发的影响因素($P < 0.05$);血清中 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 三者联合预测 NVG 患者复发的曲线下面积(AUC)为 0.948,大于二者单独预测($Z = 3.802, 3.189, 3.360$, 均 $P < 0.05$);房水中 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 三者联合预测 NVG 患者复发的 AUC 为 0.924,大于二者单独预测($Z = 2.977, 2.260, 3.978$, 均 $P < 0.05$)。结论 NVG 患者血清及房水中 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 水平均升高,且与病情进展、复发有关,三者有望作为临床评估 NVG 患者复发的分子标志物。

关键词:新生血管性青光眼; 基质细胞衍生因子-1; 血管生成素样蛋白 4; 基质金属蛋白酶-9

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.09.010 中图分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2026)09-1079-06 文献标志码:A

Evaluation value of serum and aqueous humor SDF-1, ANGPTL4, MMP-9 detection for the condition and recurrence of neovascular glaucoma patients*

QIN Jianmin¹, ZHANG Laixiang², LI Yuhang¹, LIU Xinmin^{1△}

1. Department of Ophthalmology, Qingdao Eighth People's Hospital, Qingdao, Shandong 266000, China; 2. Department of Surgery, Qingdao Central Hospital, Rehabilitation University, Qingdao, Shandong 266000, China

Abstract: Objective To explore the evaluation value of serum and aqueous humor stromal cell-derived factor-1 (SDF-1), angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4), and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) detection for the condition and recurrence of neovascular glaucoma (NVG) patients. **Methods** From February 2019 to June 2024, a total of 211 patients (211 eyes) with NVG in Qingdao Eighth People's Hospital were included as the NVG group. The patients were classified into stage I group (45 cases), stage II group (110 cases), and stage III group (56 cases) according to the clinical staging of NVG. According to the recurrence situation, they were classified into a non recurrence group (171 cases) and a recurrence group (40 cases). Another 130 age-related cataract patients (130 eyes) were included as the cataract group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the SDF-1, ANGPTL4, and MMP-9 levels in serum and aqueous humor. Multivariate Logistic regression was performed to explore the relevant factors affecting the recurrence of NVG patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was performed to evaluate the predictive value of serum and aqueous humor SDF-1, ANGPTL4, MMP-9 levels alone and their combination for recurrence in NVG patients.

* 基金项目:青岛市卫生健康委员会医药科研指导计划项目(2019-WJZD110)。

作者简介:秦建民,男,主治医师,主要从事青光眼、眼表专业、白内障、眼眶病方向的研究。△ 通信作者, E-mail:liuxinmdc@126.com。

Results The NVG group had higher SDF-1, ANGPTL4, and MMP-9 levels in serum and aqueous humor than the cataract group ($P < 0.05$). The stage III group had higher serum and aqueous humor SDF-1, ANGPTL4, and MMP-9 levels than the stage I group and stage II group, and the levels of above indicators in the stage II group were higher than those in the stage I group ($P < 0.05$). The recurrence group had higher SDF-1, ANGPTL4, MMP-9 levels in serum and aqueous humor, and a higher proportion of clinical stage III than the non recurrence group ($P < 0.05$). The clinical stage III, levels of SDF-1, ANGPTL4, and MMP-9 in serum and aqueous humor were influencing factors for recurrence in patients with NVG ($P < 0.05$). The combination of SDF-1, ANGPTL4, and MMP-9 in serum had an area under the curve (AUC) of 0.948 for predicting recurrence in NVG patients, which was larger than those of the individual prediction ($Z = 3.802, 3.189, 3.360$, all $P < 0.05$). The combination of SDF-1, ANGPTL4, and MMP-9 in aqueous humor had an AUC of 0.924 for predicting recurrence in NVG patients, which was larger than those of the individual prediction ($Z = 2.977, 2.260, 3.978$, all $P < 0.05$). **Conclusion** The SDF-1, ANGPTL4, and MMP-9 levels in serum and aqueous humor of NVG patients are elevated and are associated with disease progression and recurrence. The three are expected to serve as molecular markers for clinical evaluation of recurrence in NVG patients.

Key words: neovascular glaucoma; stromal cell-derived factor-1; angiopoietin-like protein 4; matrix metalloproteinase-9

新生血管性青光眼(NVG)是一种继发性眼病,通常由视网膜缺血引起。NVG与虹膜角膜水肿、结缔组织增生、眼压升高有关,临床治疗难度大,预后视力差^[1]。有研究显示,NVG发病迅速,若不及时治疗,会从继发性开角型青光眼发展为闭角型青光眼,进而导致不可逆转的视力丧失^[2]。因此,及时预测NVG病情进展、预后情况对改善NVG患者视力至关重要。基质细胞衍生因子-1(SDF-1)是一种趋化因子,在肝脏、大脑、肺等多个器官中表达,可通过靶向趋化因子受体C-X-C基序趋化因子受体4(CXCR4)介导血管生成^[3]。血管生成素样蛋白4(ANGPTL4)是一种分泌型糖蛋白,在巨噬细胞、胎盘组织、血管内皮中表达,可调节血管生成、血管通透性,在糖尿病及其并发症、外周动脉疾病中具有重要作用^[4]。基质金属蛋白酶-9(MMP-9)是一种炎症因子,可被核因子(NF)- κ B激活并参与血管生成、细胞凋亡等过程,在糖尿病视网膜病变中发挥重要作用^[5]。临床研究显示,2型糖尿病白内障术后并发黄斑水肿患者房水中SDF-1、ANGPTL4呈高表达,且可作为预测2型糖尿病白内障患者术后并发黄斑水肿的生物标志物^[6]。既往研究发现,MMP-9高表达与青光眼有关,可作为眼部病变疾病的炎症标志物^[7]。目前,尚不明确SDF-1、ANGPTL4、MMP-9与NVG患者病情进展及复发关系。鉴于此,本研究旨在探讨血清及房水中SDF-1、ANGPTL4、MMP-9水平对NVG患者病情及复发的评估价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2019年2月至2024年6月青岛市第八人民医院(下称本院)收治的211例(211眼)NVG患者作为NVG组。其中男110例,女101例;年龄41~75岁,平均(57.18 \pm 8.58)岁。根据NVG临床分期^[8]将NVG患者分为I期组(45例)、II期组

(110例)、III期组(56例)。纳入标准:(1)符合NVG诊断标准^[8];(2)经裂隙灯、前房角镜等检查确诊;(3)单眼患NVG;(4)临床资料完整。排除标准:(1)眼部先天异常;(2)既往有眼部手术史;(3)合并免疫系统疾病、感染性疾病;(4)存在晶状体出血、前房出血等疾病;(5)合并恶性肿瘤;(6)心、肝、肾存在功能障碍;(7)妊娠期女性;(8)合并精神疾病。另选择同期于本院治疗的年龄相仿的白内障患者130例(130眼)为白内障组,排除标准同NVG组。其中男71例,女59例;年龄41~76岁,平均(56.43 \pm 7.64)岁。两组年龄、性别比例差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。患者及家属同意并签署知情同意书。本研究已通过本院伦理委员会审批(伦理编号:2019-01-001)。

1.2 方法

1.2.1 血清及房水中SDF-1、ANGPTL4、MMP-9水平检测 血清样本收集:采集所有入组人员空腹8h肘静脉血5mL,经离心(离心半径10cm,3000r/min,10min)处理后,收集血清于无菌且不含核酸酶的EP管内,存至-80℃待测。房水样本收集:于患者术前1d采集房水,取仰卧位,置开睑器,冲洗并消毒结膜囊,采用无菌胰岛素注射管经角膜边缘穿刺入前房,抽取0.1mL房水,移至无菌管,1500r/min离心15min,收集上清液,存至-80℃待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清及房水中SDF-1(货号:CSB-EQ027490HU,武汉华美生物工程有限公司)、ANGPTL4[货号:D711097,生工生物工程(上海)股份有限公司]、MMP-9(货号:PM738,上海碧云天生物技术有限公司)水平,均严格按照说明书操作。

1.2.2 随访 NVG患者经手术治疗后,采用手机微信、门诊等方式随访6个月,统计患者复发情况。复发标准^[9]:虹膜上可见新生血管,同时眼压 > 21 mmHg(1mmHg=0.133kPa)。根据复发情况分为未复

发组(171 例)及复发组(40 例)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 软件分析数据。经 Kruskal-Wallis 检验,符合正态分布的计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验,行 Bonferroni 校正。计数资料以 *n*(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析影响 NVG 患者复发的相关因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清、房水中 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 水平对 NVG 患者复发的预测价值,曲线下面积(AUC)比较采用 DeLong 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清及房水中 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 水平比较 与白内障组相比,NVG 组血清及房水中

SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 水平均升高(*P* < 0.05)。见表 1。

2.2 不同临床分期 NVG 患者血清及房水中 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 水平比较 与 I 期组、II 期组相比,III 期组血清及房水中 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 水平均升高(*P* < 0.05),且 II 期组血清及房水中 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 水平均高于 I 期组(*P* < 0.05)。见表 2。

2.3 未复发组与复发组血清及房水中 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 水平比较 与未复发组相比,复发组血清及房水中 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 水平均升高(*P* < 0.05)。见表 3。

2.4 影响 NVG 患者复发的单因素分析 与未复发组相比,复发组临床分期 III 期患者占比升高(*P* < 0.05)。见表 4。

表 1 两组血清及房水中 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	SDF-1(ng/mL)		ANGPTL4(ng/mL)		MMP-9(μ g/L)	
		血清	房水	血清	房水	血清	房水
白内障组	130	2.74 ± 0.38	2.23 ± 0.29	28.16 ± 4.13	33.19 ± 4.36	160.85 ± 21.67	129.54 ± 18.27
NVG 组	211	4.08 ± 0.62	3.55 ± 0.50	39.98 ± 6.04	57.83 ± 8.72	235.46 ± 33.78	205.93 ± 31.06
<i>t</i>		22.200	27.387	19.655	29.980	22.487	25.451
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不同临床分期 NVG 患者血清及房水中 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	SDF-1(ng/mL)		ANGPTL4(ng/mL)		MMP-9(μ g/L)	
		血清	房水	血清	房水	血清	房水
I 期组	45	3.65 ± 0.61	3.09 ± 0.39	34.10 ± 5.26	51.09 ± 6.64	188.13 ± 23.53	173.41 ± 23.97
II 期组	110	3.97 ± 0.62 ^a	3.48 ± 0.52 ^a	39.52 ± 6.12 ^a	56.51 ± 9.20 ^a	236.05 ± 35.96 ^a	204.31 ± 31.89 ^a
III 期组	56	4.64 ± 0.63 ^{ab}	4.06 ± 0.55 ^{ab}	45.61 ± 6.51 ^{ab}	65.84 ± 9.45 ^{ab}	272.33 ± 37.74 ^{ab}	235.26 ± 35.12 ^{ab}
<i>F</i>		35.332	48.503	45.714	37.705	75.539	48.975
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 I 期组相比,^a*P* < 0.05;与 II 期组相比,^b*P* < 0.05。

表 3 未复发组与复发组血清及房水中 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	SDF-1(ng/mL)		ANGPTL4(ng/mL)		MMP-9(μ g/L)	
		血清	房水	血清	房水	血清	房水
未复发组	171	3.93 ± 0.61	3.42 ± 0.49	38.49 ± 6.01	55.49 ± 8.57	226.24 ± 32.98	198.47 ± 30.94
复发组	40	4.75 ± 0.64	4.11 ± 0.56	46.37 ± 6.15	67.85 ± 9.35	274.86 ± 37.21	237.82 ± 31.56
<i>t</i>		7.538	7.798	7.443	8.070	8.188	7.214
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 影响 NVG 患者复发的多因素 Logistic 回归分析 以 NVG 患者复发情况(复发 = 1,未复发 = 0)为因变量,以表 3、4 中 *P* < 0.05 的量作为自变量,多重共线性结果显示,各自变量间不存在共线性问题(方差膨胀因子 < 10)。根据多因素 Logistic 回归分析(逐步后退法)结果可知,临床分期 III 期、血清及房水

中 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 水平是 NVG 患者复发的影响因素(*P* < 0.05)。见表 5。

2.6 血清 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 水平对 NVG 患者复发的预测价值 以 NVG 患者复发情况(复发 = 1,未复发 = 0)为状态变量,以血清 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 水平变化为检验变量,采用多因素

Logistic 回归分析构建血清 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 对 NVG 患者复发的预测模型方程： $\text{Logit}(P) = 0.947 \times \text{SDF-1} + 0.900 \times \text{ANGPTL4} + 1.071 \times \text{MMP-9} + 5.991$ 。血清 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 三者联合预测 NVG 患者复发的 AUC 为 0.948，大于 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 单独预测的 AUC ($Z = 3.802, 3.189, 3.360$ ，均 $P < 0.05$)。见表 6。

2.7 房水中 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 水平对 NVG 患者复发的预测价值 以 NVG 患者复发情况(复发=1,未复发=0)为状态变量,以房水中 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 水平变化为检验变量,采用 Logistic 回归分析构建房水 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 对 NVG 患者复发的预测模型方程： $\text{Logit}(P) = 0.969 \times \text{SDF-1} + 1.036 \times \text{ANGPTL4} + 0.921 \times \text{MMP-9} + 5.991$ 。房水 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 三者联合预测 NVG 患者复发的 AUC 为 0.924，大于 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 单独预测的 AUC ($Z = 2.977, 2.260, 3.978$ ，均 $P < 0.05$)。见表 7。

表 4 影响 NVG 患者复发的单因素分析[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	未复发组 (n=171)	复发组 (n=40)	t/χ ²	P
年龄(岁)	57.11±8.54	57.48±8.76	0.245	0.806
性别			0.570	0.450
男	87(50.88)	23(57.50)		
女	84(49.12)	17(42.50)		
体重指数(kg/m ²)	22.06±2.92	22.53±2.84	0.921	0.358
高血压史	31(18.13)	8(20.00)	0.075	0.784
糖尿病史	33(19.30)	9(22.50)	0.208	0.648
视力指数			1.597	0.206
≥0.02	56(32.75)	9(22.50)		
<0.02	115(67.25)	31(77.50)		
临床分期			43.940	<0.001
I 期	44(25.73)	7(17.50)		
II 期	127(74.27)	22(55.00)		
III 期	0(0.00)	11(27.50)		

表 5 影响 NVG 患者复发的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	赋值	β	SE	Wald χ ²	OR	95%CI	P
临床分期	I 期、II 期=0, III 期=1	0.719	0.335	4.604	2.052	1.064~3.957	0.032
血清 SDF-1	实测值	0.942	0.358	6.917	2.564	1.271~5.172	0.009
房水 SDF-1	实测值	0.969	0.374	6.711	2.635	1.266~5.484	0.010
血清 ANGPTL4	实测值	0.900	0.362	6.178	2.459	1.210~4.999	0.013
房水 ANGPTL4	实测值	1.036	0.406	6.507	2.817	1.271~6.243	0.011
血清 MMP-9	实测值	1.071	0.397	7.281	2.919	1.341~6.356	0.007
房水 MMP-9	实测值	0.921	0.376	6.001	2.512	1.202~5.249	0.014
常量	—	5.991	1.869	10.277	—	—	0.001

注：—表示无数据。

表 6 血清 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 水平对 NVG 患者复发的预测价值

项目	AUC	95%CI	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
SDF-1	0.822	0.764~0.871	4.60 ng/mL	70.00	87.72
ANGPTL4	0.841	0.784~0.887	42.92 ng/mL	87.50	74.85
MMP-9	0.837	0.780~0.884	255.12 μg/L	75.00	83.63
三者联合	0.948	0.909~0.974	—	85.00	92.40

注：—表示无数据。

表 7 房水中 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 水平对 NVG 患者复发的预测价值

项目	AUC	95%CI	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
SDF-1	0.820	0.761~0.869	3.88 ng/mL	75.00	81.87
ANGPTL4	0.844	0.788~0.890	62.01 ng/mL	85.00	76.02
MMP-9	0.801	0.741~0.853	213.28 μg/L	80.00	68.42
三者联合	0.924	0.880~0.956	—	82.50	91.81

注：—表示无数据。

3 讨 论

NVG 是一种继发性眼病,其特点是虹膜及前房表面病理性新生血管形成,可引起眼压升高,病情严重时可能会压迫视神经,加剧视网膜缺血症状,导致视功能完全丧失^[10]。NVG 发病机制复杂,目前尚无有效的药物或手术方法治愈 NVG,导致治疗后患者仍承受眼痛、头痛与视功能丧失风险,严重影响患者生活质量。因此,探究新的分子标志物预测 NVG 病情进展与预后情况,对改善眼内压、预防术后复发具有临床意义。本研究探究 NVG 病情进展及复发相关的生物标志物,旨在为临床疾病警示和预后评估提供参考。

SDF-1 又称为 C-X-C 基序趋化因子配体 12(CXCL12),是趋化因子家族成员之一,可吸引中性粒细胞迁移、浸润,可刺激内皮细胞增殖、血管内皮生长因子(VEGF)分泌、内皮祖细胞趋化和迁移,在间充质干细胞迁移、控制骨生成和软骨生成、血管生成中发挥重要作用^[11-12]。有研究发现,细胞外基质中蛋白双聚糖可激活 CXCL12 表达上调,进而促进视网膜病理性血管生成^[13]。本研究结果显示,NVG 组血清及房水中 SDF-1 水平均高于白内障组,且在Ⅲ期组、Ⅱ期组、Ⅰ期组中呈下降趋势,提示 SDF-1 高表达与 NVG 发生、发展相关,与上述研究结果相符。由此推测降低 SDF-1 水平可能会延缓 NVG 患者病情进展。因此,临床可将血清 SDF-1 水平作为监测指标,有助于及时评估 NVG 患者病情严重程度,为制订针对性治疗方案提供参考。有报道指出,CXCL12 可通过靶向 CXCR4 通路抑制生长并刺激轴突延伸至远端神经,从而导致再生轴突困于损伤部位,引起视网膜神经节细胞死亡,进而导致视神经再生失败^[14]。本研究结果显示,复发组血清及房水中 SDF-1 水平进一步升高,提示 SDF-1 高表达可能增加 NVG 患者复发风险,分析其机制可能是 SDF-1 表达上调可促进血管内皮生长因子表达、细胞增殖及角膜新生血管形成,进而促进病情进展;同时 SDF-1 还可诱导视网膜神经节细胞凋亡,导致患者预后较差,增加视力丧失风险^[15]。

ANGPTL4 是一种相对分子质量约为 50×10^3 的血管生成因子,属于血管生成素样蛋白家族。ANGPTL4 可通过增强血管生成、血管通透性、炎症反应等过程,介导眼病的生理病理过程^[16]。有研究显示,ANGPTL4 水平升高可促进内皮间质转化,导致脉络膜新生血管小鼠视网膜下纤维化^[17]。LU 等^[18]研究发现,早产儿视网膜病变患儿房水、晶状体液中 ANGPTL4 水平升高,且与病理性新生血管形成有关,并可作为早产儿视网膜病变的治疗靶点。本研究结果显示,NVG 组血清及房水中 ANGPTL4 水平均高于白内障组,且在Ⅲ期组、Ⅱ期组、Ⅰ期组中呈下降趋势,提示 ANGPTL4 高表达可能参与 NVG 患者病情进展。因此,在治疗 NVG 时,可通过实时监控血清

ANGPTL4 水平来判断患者的疾病严重程度,有助于临床制订个性化的治疗方案。有研究表明,视网膜静脉阻塞患者房水 ANGPTL4 水平随黄斑水肿程度增加而升高,药物治疗后 ANGPTL4 水平降低,明显降低血管通透性,改善患者视力和黄斑水肿程度^[19]。本研究还发现,复发组血清及房水中 ANGPTL4 水平均高于未复发组,提示 SDF-1 高表达可能与 NVG 患者复发有关,推测 ANGPTL4 水平升高可能导致视网膜血管内皮细胞增殖、迁移能力增强,促进视网膜病变新生血管生成增多,增加血管通透性,导致复发风险升高^[20]。

MMP-9 是一种相对分子质量约为 92×10^3 的Ⅳ型明胶酶,由中性粒细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞分泌,参与炎症、氧化应激过程,在青光眼治疗中担任重要角色^[21]。有研究发现,中性粒细胞细胞外陷阱可促进人脉络膜内皮细胞(HCECs)大量释放 MMP-9,加剧 HCECs 增殖、迁移及血管形成相关的炎症反应,而引起脉络膜新生血管形成^[22]。付馨余等^[23]研究显示,高表达 MMP-9 通过参与视网膜新生血管增殖发生机制,增加外周血血管内皮祖细胞数量,从而导致增生型糖尿病视网膜病变发生。本研究结果显示,NVG 组血清及房水中 MMP-9 水平均高于白内障组,且在Ⅲ期组、Ⅱ期组、Ⅰ期组中呈下降趋势,提示 MMP-9 水平异常升高与 NVG 患者病情恶化有关,临床可通过实时监测血清 MMP-9 表达来判断 NVG 患者病情进展情况,从而进行精准化治疗。此外,MMP-9 可激活转化生长因子- β 1,破坏细胞外基质合成和降解的平衡,进一步降低小梁网对房水流出的阻力,最终导致房水流出受阻并增加眼压^[24]。本研究结果显示,复发组血清及房水中 MMP-9 水平均进一步升高,提示 MMP-9 高表达可能导致 NVG 患者复发风险增加,究其原因,高表达 MMP-9 促进血管重塑、晶状体上皮细胞的细胞外基质分解,进而促进视网膜微血管内皮细胞迁移,降低视网膜内屏障完整性,加剧视网膜缺血和缺氧,导致视力丧失风险进一步增加^[25]。

本研究结果显示,血清及房水中 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 水平是 NVG 患者复发的影响因素,且血清及房水中 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 联合预测 NVG 患者复发效能均优于单一指标预测,进一步揭示通过检测血清 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 水平变化可判断 NVG 患者复发,有助于临床更快地给予患者治疗,以降低 NVG 患者复发风险。本研究存在不足之处:样本量较小,且是单中心研究,可能造成样本选择偏倚,后续将扩大样本量、联合多中心,纳入更多的临床指标,以验证本研究的可靠性。此外,SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 是如何影响 NVG 的具体分子机制有待今后进行基础实验探究。

综上所述,NVG 患者血清及房水中 SDF-1、ANGPTL4、MMP-9 水平均升高,且与病情进展、复发有

关,三者有望作为临床评估 NVG 患者复发的分子标志物。

参考文献

- [1] DUMBRAVEANU L, CUSNIR V, BOBESCU D. A review of neovascular glaucoma. Etiopathogenesis and treatment[J]. Rom J Ophthalmol, 2021, 65(4): 315-329.
- [2] URBONAVIČIŪTĖ D, BUTEIKIENĖ D, JANULEVIČIENĖ I. A review of neovascular glaucoma: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Medicina, 2022, 58(12): 1870.
- [3] ZHANG Y, QIU S, PANG Y, et al. Enriched environment enhances angiogenesis in ischemic stroke through SDF-1/CXCR4/AKT/mTOR pathway [J]. Cell Signal, 2024, 124: 111464.
- [4] FERNÁNDEZ-HERNANDO C, SUÁREZ Y. ANGPTL4: a multifunctional protein involved in metabolism and vascular homeostasis [J]. Curr Opin Hematol, 2020, 27(3): 206-213.
- [5] RITU, GOYAL R K, NARWAL S, et al. Role of MMP-9 and NF- κ B in diabetic retinopathy: progression and potential role of bioflavonoids in the mitigation of diabetic retinopathy [J]. Curr Med Chem, 2025, 32(24): 4992-5007.
- [6] 陈琛, 李燕, 申婷婷, 等. 2 型糖尿病白内障患者房水 SDF-1、ANGPTL4、GRP78 与术后黄斑水肿的关系及其预测效能分析 [J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(18): 3539-3543.
- [7] DE LA FUENTE M, RODRÍGUEZ-AGIRRETXE I, VE-CINO E, et al. Elevation of tear MMP-9 concentration as a biomarker of inflammation in ocular pathology by antibody microarray immunodetection assays [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(10): 5639.
- [8] 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.
- [9] 曾广川, 廖许琳, 李萍萍, 等. 玻璃体腔联合前房注射康柏西普对新生血管性青光眼的辅助治疗作用 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16(22): 3266-3268.
- [10] KALOGEROPOULOS D, MOUSSA G, SUNG V C, et al. Neovascular glaucoma: an update [J]. Klin Monbl Augenheilkd, 2023, 240(3): 305-315.
- [11] BIYANI S, PATIL A, SWAMI V. The influence of SDF-1 (CXCL12) gene in health and disease: a review of literature [J]. Biophys Rev, 2024, 17(1): 127-138.
- [12] MAUSE S F, RITZEL E, DECK A, et al. Engagement of the CXCL12-CXCR4 axis in the interaction of endothelial progenitor cell and smooth muscle cell to promote phenotype control and guard vascular homeostasis [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(2): 867.
- [13] LIU M, ZHAO P, FENG H, et al. Biglycan stimulates retinal pathological angiogenesis via up-regulation of CX-CL12 expression in pericytes [J]. FASEB J, 2025, 39: e70262.
- [14] HILLA A M, BAEHR A, LEIBINGER M, et al. CXCR4/CXCL12-mediated entrapment of axons at the injury site compromises optic nerve regeneration [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2021, 118(21): e2016409118.
- [15] SHEN T, WU Y, CAI W, et al. LncRNA Meg3 knock-down reduces corneal neovascularization and VEGF-induced vascular endothelial angiogenesis via SDF-1/CXCR4 and Smad2/3 pathway [J]. Exp Eye Res, 2022, 222: 109166.
- [16] XU Q, GONG C, QIAO L, et al. Aqueous level of ANGPTL4 correlates with the OCTA metrics of diabetic macular edema in NPDR [J]. J Diabetes Res, 2022, 2022: 8435603.
- [17] CHEN J, YANG Y, SU S, et al. ANGPTL4 promotes choroidal neovascularization and subretinal fibrosis through the endothelial-mesenchymal transition [J]. Int Ophthalmol, 2024, 44(1): 441.
- [18] LU X, FAN Z, YANG S, et al. Role of angiopoietin-like 4 in neovascularization associated with retinopathy of prematurity [J]. Exp Eye Res, 2024, 249: 110145.
- [19] 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.
- [20] 杨宇航, 祁慧, 董利军, 等. 二十烷二酸通过结合 PPAR δ 介导 ANGPTL4 表达增多对人视网膜血管内皮细胞增殖和迁移的影响 [J]. 眼科新进展, 2024, 44(9): 679-685.
- [21] DAMMAK A, SANCHEZ NAVES J, HUETE-TORAL F, et al. New biomarker combination related to oxidative stress and inflammation in primary open-angle glaucoma [J]. Life, 2023, 13(7): 1455.
- [22] ZENG J, WANG Y, ZHU M, et al. Neutrophil extracellular traps boost laser-induced mouse choroidal neovascularization through the activation of the choroidal endothelial cell TLR4/HIF-1 α pathway [J]. FEBS J, 2023, 290(22): 5395-5410.
- [23] 付馨余, 梅希, 李君艾, 等. 不同时期糖尿病视网膜病变患者血管内皮祖细胞及玻璃体内 MMP-9、VEGF 的变化及意义 [J]. 眼科新进展, 2023, 43(5): 375-378.
- [24] CERBULESCU T, ANGHEL A, BRIE D A, et al. The impact of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in patients with chronic glaucoma: a literature review [J]. Rom J Morphol Embryol, 2024, 65(4): 557-565.
- [25] ABU EL-ASRAR A M, NAWAZ M I, AHMAD A, et al. ADAMTS13 improves endothelial function and reduces inflammation in diabetic retinopathy [J]. Cells, 2025, 14(2): 85.