

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.23.049

# 增生型糖尿病性视网膜病变患者房水 TNC、Sema3A、MCP-1 与术后新生血管性青光眼的关系分析\*

汤翠翠 陈京霞 彭亮红<sup>△</sup> 李征亚 陈刚 吴任萍

(中国人民解放军南部战区总医院眼科 广东 广州 510010)

**摘要目的:**分析增生型糖尿病性视网膜病变(PDR)患者房水腱生蛋白 C(TNC)、信号素 3A(Sema3A)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)与术后新生血管性青光眼(NVG)的关系。**方法:**选取 240 例(300 眼)PDR 患者,均行玻璃体切割术治疗。患者术后随访 1 年,根据是否发生 NVG 将其分为并发 NVG 组与非并发 NVG 组。检测房水 TNC、Sema3A、MCP-1 水平,采用多因素 logistic 回归分析 PDR 患者术后 NVG 的影响因素。**结果:**240 例(300 眼)PDR 患者术后 1 年发生 NVG 共 55 例(79 眼),占比 26.33%。并发 NVG 组房水 TNC、Sema3A、MCP-1 水平高于非并发 NVG 组 ( $P<0.05$ )。视网膜无灌注区残留,同侧颈动脉狭窄  $>25%$ , TNC、Sema3A、MCP-1 水平升高是 PDR 患者术后 NVG 发生的独立危险因素 ( $P<0.05$ )。**结论:**房水 TNC、Sema3A、MCP-1 高表达为 PDR 患者术后 NVG 发生的独立危险因素。

**关键词:**增生型糖尿病性视网膜病变;腱生蛋白 C;信号素 3A;单核细胞趋化蛋白-1;新生血管性青光眼

中图分类号:R774 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)23-4574-04

## Analysis of the Relationship between Aqueous Humor TNC, Sema3A, MCP-1 and Postoperative Neovascular Glaucoma in Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy\*

TANG Cui-cui, CHEN Jing-xia, PENG Liang-hong<sup>△</sup>, LI Zheng-ya, CHEN Gang, WU Ren-ping

(Department of Ophthalmology, General Hospital of the Southern Theatre Command of Chinese People's Liberation Army,

Guangzhou, Guangdong, 510010, China)

**ABSTRACT Objective:** To analyze the relationship between aqueous humor tenascin C (TNC), semaphorins 3A (Sema3A), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and postoperative neovascular glaucoma (NVG) in patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR). **Methods:** 240 (300 eyes) patients with PDR were selected, all patients underwent vitrectomy. Patients were followed up for 1 year after operation, and they were divided into concurrent NVG group and non-concurrent NVG group according to whether NVG occurred or not. The levels of TNC, Sema3A and MCP-1 in aqueous humor were detected, the influencing factors of postoperative NVG in PDR patients were analyzed by multivariate logistic regression. **Results:** 240 (300 eyes) of PDR patients had NVG in 55 cases (79 eyes) at 1 year after operation, accounting for 26.33%. The levels of aqueous humor TNC, Sema3A and MCP-1 in concurrent NVG group were higher than those in non-concurrent NVG group ( $P<0.05$ ). Residual retinal perfusion zone, ipsilateral carotid artery stenosis  $>25%$ , and elevated TNC, Sema3A, and MCP-1 levels were independent risk factors for postoperative NVG in patients with PDR ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The high expression of TNC, Sema3A and MCP-1 in aqueous humor are independent risk factor for postoperative NVG in PDR patients.

**Key words:** Proliferative diabetic retinopathy; Tenascin C; Semaphorins 3A; Monocyte chemoattractant protein-1; Neovascular glaucoma

**Chinese Library Classification(CLC):** R774 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)23-4574-04

### 前言

增生型糖尿病性视网膜病变(PDR)是临床常见的糖尿病慢性并发症之一,玻璃体切割术是临床用于 PDR 患者治疗的首选方式,具有创伤小、预后快等优点,但玻璃体切割术后易并

发新生血管性青光眼(NVG),不仅影响患者预后,同时易降低临床手术治疗效果<sup>[1]</sup>,NVG 发病机制复杂,研究证实,新生血管生成在 NVG 发病中具有关键性作用<sup>[2]</sup>。腱生蛋白 C(TNC)是反映纤维化发展的重要标志物,也是临床用于反映基质重组的生物标记物,可通过通节骨桥蛋白及相关的炎症因子诱导虹膜与

\* 基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目(20221118203122660);广州市科技计划(2024A03J0694)

作者简介:汤翠翠(1984-),女,硕士,主治医师,研究方向:白内障与青光眼,E-mail: tangshuran@126.com

<sup>△</sup> 通讯作者:彭亮红(1977-),男,博士,副主任医师,研究方向:角膜病与白内障,E-mail: pzhocan@163.com

(收稿日期:2024-05-16 接受日期:2024-06-12)

前房角处新生血管的形成<sup>[3]</sup>。信号素 3A(Sema3A)在视网膜发育中起到调控作用,且已被证实房水中 Sema3A 与血管内皮功能密切相关,可通过影响病理性血管生成及炎症反应参与糖尿病及血管并发症<sup>[4]</sup>。单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)是一种重要趋化因子,在促进炎症反应发生的同时能加速血管的形成,引起血管重构<sup>[5]</sup>。为此本探究 PDR 患者房水 TNC、Sema3A、MCP-1 与术后 NVG 之间的关系,具体内容如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

将 2021 年 1 月-2023 年 1 月中国人民解放军南部战区总医院收治的 240 例(300 眼)PDR 患者为对象,诊断标准:符合 PDR 诊断标准<sup>[6]</sup>,为原发性糖尿病,结合眼底荧光血管造影(FFA)及光学相干断层成像(OCT)等检查确诊。纳入标准:(1)均行玻璃体切割术治疗,符合手术治疗适应证;(2)具有独立认知、语言表达与阅读能力;(3)临床病历资料完整。排除标准:(1)合并视网膜血管炎;(2)恶性肿瘤;(3)既往青光眼病史、玻璃体切割术治疗史;(4)合并全身性严重感染。PDR 患者中男性 131 例(151 眼),女性 109 例(149 眼),年龄 33 岁-77 岁,平均(61.11±11.07)岁;糖尿病病程 3~23 年,平均(12.92±3.06)年;体质指数(BMI)20.67~28.93 kg/m<sup>2</sup>,平均(25.16±2.07 kg/m<sup>2</sup>)。本研究已获得中国人民解放军南部战区总医院伦理委员会审批同意。

### 1.2 方法

1.2.1 房水 TNC、Sema3A、MCP-1 水平检测 术前使用无菌胰岛素注射器经角膜缘前房穿刺引流采集患者房水 0.2 mL,采

集完成后,统一采用酶联免疫吸附法及相关配套试剂盒检测 TNC、Sema3A、MCP-1 水平。

1.2.2 临床资料收集 收集患者年龄、性别、糖尿病病程、BMI、吸烟史、饮酒史。空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、血压[收缩压(SBP)、舒张压(DBP)]水平;视网膜无灌注区残留情况(是、否)、同侧颈动脉狭窄情况( $\leq 25\%$ 、 $26\% \sim 50\%$ 、 $>50\%$ )、术中抗 VEGF 治疗、术前玻璃体积血资料。

1.2.3 预后随访 术后指导患者每月返院复查 1 次,连续随访 1 年,统计 240 例患者术后 NVG 发生率并予以患者针对性治疗。NVG 判定<sup>[7]</sup>:经房角镜或裂隙灯显微镜检查,发现房角和(或)虹膜存在新生血管;眼压大于 21 mmHg。术后并发 NVG 的患者划分为并发 NVG 组,反之则为未并发 NVG 组。

### 1.3 统计学方法

SPSS 25.0 处理数据,计数资料以[例(%)]表示,行  $\chi^2$  检验,计量数据均符合正态分布以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 t 检验。采用多因素 Logistic 回归分析 PDR 患者术后 NVG 发生的影响因素。以  $P < 0.05$  有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组房水 TNC、Sema3A、MCP-1 水平比较

240 例(300 眼)PDR 患者均行玻璃体切割术治疗,术后 1 年发生 NVG 共 55 例(79 眼),占比 26.33%。并发 NVG 组房水 TNC、Sema3A、MCP-1 水平高于未并发 NVG 组( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组房水 TNC、Sema3A、MCP-1 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of TNC, Sema3A, MCP-1 levels in aqueous humor in two groups( $\bar{x} \pm s$ )

Groups	n	TNC(pg/mL)	Sema3A(ng/mL)	MCP-1(ng/mL)
Concurrent NVG group	55	22.02±3.27	132.05±19.63	206.32±20.37
Non-concurrent NVG group	185	16.93±2.26	86.59±17.14	174.29±16.08
t		13.126	16.690	12.162
P		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 单因素和多因素 Logistic 回归分析 PDR 患者术后 NVG 发生的影响因素

并发 NVG 组与未并发 NVG 组组间年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、糖尿病病程、SBP、DBP、FBG、TC、TG 等比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),组间视网膜无灌注区残留、同侧颈动脉狭窄差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。将患者术后 NVG 发生作为因变量(否=0,是=1),以视网膜无灌注区残留("0"=否,"1"=是)、同侧颈动脉狭窄("0"= $\leq 25\%$ ,"1"= $>25\%$ )、TNC、Sema3A、MCP-1(均原值输入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示:视网膜无灌注区残留(OR=3.142,95% CI=1.256~5.385),同侧颈动脉狭窄  $>25\%$ (OR=2.952,95% CI=1.367~5.240),TNC (OR=2.676,95% CI=1.169~4.963),Sema3A (OR=3.839,95% CI=1.096~3.961),MCP-1 (OR=2.764,95% CI=1.298~5.316) 水平升高是 PDR 患者玻璃体切割术后 NVG

发生的独立危险因素( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

PDR 是糖尿病视网膜病变中常见的疾病类型,也是临床患者视力下降的主要眼科疾病之一,玻璃体切割术是现阶段临床用于 PDR 患者治疗的主要手段,但术中易发生玻璃体积血、NVG 等并发症,且 NVG 等并发症的发生也是临床导致 PDR 患者术后不良预后的主要原因<sup>[8]</sup>。

本研究结果发现,240 例(300 眼)PDR 患者行玻璃体切割术后 NVG 发生率为 26.33%,提示术后 NVG 发病率较高。此外,并发 NVG 组 TNC、Sema3A、MCP-1 指标水平显著高于未并发 NVG 组,且多因素 Logistic 回归分析证实:视网膜无灌注区残留,同侧颈动脉狭窄  $>25\%$ ,TNC、Sema3A、MCP-1 水平升高是 PDR 玻璃体切割术后 NVG 发生的独立危险因素。分析原

表 2 两组临床资料比较[ $\bar{x}\pm s, n(\%)$ ]  
Table 2 Comparison of clinical Data in two groups[ $\bar{x}\pm s, n(\%)$ ]

Factors	Classification	Concurrent NVG group (55 case, 79 eyes)	Non-concurrent NVG group (185 case, 221 eyes)	$\chi^2/t$	P
	Age(years)	60.96±6.31	61.15±6.09	1.069	0.104
Gender(n, %)	Male(n=131)	31(56.36)	100(54.05)	0.091	0.763
	Female(n=109)	24(43.64)	85(45.95)		
	Course of diabetes(years)	13.36±3.33	12.79±3.15	0.634	0.347
	BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x}\pm s$ )	24.93±2.34	24.87±2.41	0.102	0.876
	Smoking history	36(65.45)	97(52.43)	2.910	0.088
	Drinking history	31(56.36)	89(48.11)	1.683	0.195
	FBG(mmol/L)	10.61±1.26	9.93±1.60	0.407	0.614
	TC(mmol/L)	3.62±0.25	3.47±0.37	0.107	0.883
	TG(mmol/L)	2.11±0.30	2.41±0.29	0.263	0.793
	SBP(mmHg)	136.65±6.69	136.65±6.26	0.193	0.831
	DBP(nmol/L)	79.39±5.39	78.58±5.83	1.071	0.093
Residual retinal perfusion zone	Yes	39(70.91)	21(11.35)	80.204	<0.001
	No	16(29.09)	164(88.65)		
Ipsilateral carotid artery stenosis	≤ 25%	9(16.36)	103(55.68)	6.301	0.001
	>25% and ≤ 50%	26(47.27)	60(32.43)		
	>50%	20(36.36)	22(11.89)		
Intraoperative anti VEGF therapy	Lucentis	4(5.06)	11(4.98)	0.0009	0.976
	Conbercept	2(2.53)	6(2.71)	0.008	0.931
	Preoperative vitreous hemorrhage	71(89.87)	204(92.31)	0.451	0.502

因:(1) 视网膜无灌注区残留为 PDR 术后 NVG 发生独立危险因素这主要与残留的无灌注区仍不断释放血管内皮生长因子(VEGF)有关,VEGF 的不断释放促进了新生血管的生成与生长<sup>[9]</sup>,导致术后 NVG 的发生。(2)同侧颈动脉狭窄 >25%是临床导致 PDR 患者术后 NVG 发生的独立危险因素,说明狭窄程度越深 NVG 发生风险越高,这主要与同侧颈动脉狭窄可引起视网膜中央动脉及视网膜血流流速下降有关<sup>[10]</sup>。(3)TNC 是视网膜细胞外基质重建的生物学标志物,通过与细胞表面受体及基质蛋白相结合发挥生物学效应,具有调节炎性细胞转移等作用<sup>[11]</sup>。以往研究表明<sup>[12]</sup>,TNC 参与增殖性玻璃体视网膜病变,且 TNC 可参与糖尿病视网膜病变相关纤维血管的生成,进而可影响 NVG 发生与发展。(4)临床研究表明<sup>[13]</sup>,Sema3A 与糖尿病微血管病变有关,Sema3A 高表达作用于 NVG 病情发展,其与 Sema3A 拮抗 VEGF 介导的促血管新生作用,阻碍视网膜血管重建并加重缺氧等因素有关。此外,Sema3A 高表达破坏内皮细胞的紧密连接,加重视网膜微血管闭塞程度;同时在缺氧状态下刺激 VEGF 表达,促进新生血管的生成,增加新生血管的数量,进而增加 NVG 发生风险<sup>[14]</sup>。(5)MCP-1 为 PDR 术后 NVG 发生独立危险因素,这主要因为眼内炎症反应在玻璃体切割术

下易诱发,因而导致机体可进一步释放 MCP-1,而血-眼屏障的破坏能促进 MCP-1 达到前房,刺激 VEGF 的分泌,同时 MCP-1 可直接作用于血管内皮细胞,诱导 NVG 的发生<sup>[15]</sup>。

综上所述,房水 TNC、Sema3A、MCP-1 高表达为 PDR 患者术后 NVG 发生独立危险因素。

#### 参考文献(References)

- [1] Sun D, Lin Y, Zeng R, et al. The incidence and risk factors of neovascular glaucoma secondary to proliferative diabetic retinopathy after vitrectomy[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2021, 31(6): 3057-67.
- [2] 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.
- [3] Ishikawa K, Kohno RI, Mori K, et al. Increased expression of periostin and tenascin-C in eyes with neovascular glaucoma secondary to PDR [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2020, 258(3): 621-628.
- [4] 杨卫国, 宿梦沧, 鲁博文, 等. 房水中 Sema3A 表达与新生血管性青光眼患者眼压水平、细胞因子生成的相关性[J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(8): 863-866.
- [5] 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): e0248235.
- [6] 中华医学会眼科学会眼底病学组.我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年)[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(11): 851-865.
- [7] 李平余. 青光眼防治[M]. 金盾出版社, 2015: 316-323.
- [8] Kumar K, Baliga G, Babu N, et al. Clinical features and surgical outcomes of complications of proliferative diabetic retinopathy in young adults with type 1 diabetes mellitus versus type 2 diabetes mellitus - A comparative observational study[J]. Indian J Ophthalmol, 2021, 69(11): 3289-3295.
- [9] 张劲, 明媚. 增生性糖尿病视网膜病变患者玻璃体、房水和血浆中 VEGF 表达与 IL-6, IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(4): 55-59.
- [10] 范小娥, 柯屹峰, 任新军, 等. 增生型糖尿病视网膜病变微创玻璃体切割手术后新生血管性青光眼的危险因素分析[J]. 中华眼底病杂志, 2021, 37(1): 15-20.
- [11] Kubo Y, Ishikawa K, Mori K, et al. Periostin and tenascin-C interaction promotes angiogenesis in ischemic proliferative retinopathy[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 9299.
- [12] Mitamura Y, Takeuchi S, Ohtsuka K, et al. Tenascin-C Levels in the Vitreous of Patients with Proliferative Vitreoretinopathy [J]. Ophthalmologica, 2019, 217(6): 422-425.
- [13] 曾春梅, 邓斌, 白莹, 等. 房水 Sema3A、Klotho、SDF-1 与增生型糖尿病视网膜病变患者术后新生血管性青光眼的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(12): 2356-2360.
- [14] Yang Y, Li C, Wang R, et al. Roles of Sema3A and VEGF165 in cortical neurons and vascular endothelial cells during oxygen glucose deprivation stimulation[J]. Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France), 2019, 65(4): 63-68.
- [15] 范志华, 高雪霞, 孔晓路, 等. 玻璃体切除术联合抗 VEGF 药物及视网膜光凝治疗增生型糖尿病视网膜病变的远期效果研究[J]. 中华眼外伤职业眼病杂志, 2024, 46(1): 63-67.

---

(上接第 4573 页)

- [11] Povoleri GAM, Durham LE, Gray EH, et al. Psoriatic and rheumatoid arthritis joints differ in the composition of CD8<sup>+</sup> tissue-resident memory T cell subsets[J]. Cell Rep, 2023, 42(5): 112514.
- [12] Walrabenstein W, Wagenaar CA, van der Leeden M, et al. A multidisciplinary lifestyle program for rheumatoid arthritis: the 'Plants for Joints' randomized controlled trial [J]. Rheumatology (Oxford), 2023, 62(8): 2683-2691.
- [13] Raine C, Ciurtin C, Jury EC, et al. DAS28 (3)CRP is a reliable measure of disease activity in pregnant women with rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2023, 41(11): 2224-2229.
- [14] Dupont A, Constantin A, Soubrier M, et al. DAS28- $\gamma$ GT for the prediction of major cardiovascular events in rheumatoid arthritis: results from the ESPOIR cohort[J]. Rheumatology (Oxford), 2024, 63(3): 665-671.