

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.23.031

# 息肉状脉络膜血管病变抗 VEGF 治疗前后细胞因子的变化 及近远期预后影响因素分析\*

刘琪 王晓虹 谢小东<sup>△</sup> 丁琳 蒋晨

(新疆维吾尔自治区人民医院眼科 新疆 乌鲁木齐 830001)

**摘要 目的:**探讨息肉状脉络膜血管病变抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗前后细胞因子的变化及近远期预后影响因素。**方法:**选取 2020.1-2023.1 收治的 86 例息肉状脉络膜血管病变患者,均采取抗 VEGF 治疗,随访 12 个月,对比相关指标。依照随访结果分为近期 BCVA 提高组、近期 BCVA 未提高组及远期 BCVA 提高组、远期 BCVA 未提高组,进行因素分析。**结果:**治疗后 12 个月 VEGF、bFGF、IL-6、IL-8、VCAM 低于治疗前及治疗后 3 个月,IL-10 高于治疗前及治疗后 3 个月 ( $P<0.05$ ); 治疗后 12 个月 BCVA、CRT 均低于治疗前及治疗后 3 个月 ( $P<0.05$ ); 病程、GLD、bFGF、IL-6、IL-8、IL-10、VCAM 为息肉状脉络膜血管病变抗 VEGF 治疗远期预后独立影响因素 ( $P<0.05$ )。**结论:** 针对息肉状脉络膜血管病变患者采取抗 VEGF 治疗可改善其视力水平与 CRT 厚度,治疗前后房水中 VEGF、bFGF、IL-6、IL-8、IL-10、VCAM 相关细胞因子浓度可发生变化,且上述细胞因子可为息肉状脉络膜血管病变近远期预后预测提供重要参考价值。

**关键词:** 息肉状脉络膜血管病变; 细胞因子; 血管内皮生长因子; 近远期预后; 影响因素

中图分类号: R774 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2024)23-4516-03

## Changes in Cytokines before and after anti-VEGF Treatment for Polypoid Choroidal Vascular Disease and Analysis of Factors Affecting Short-term and Long-term Prognosis\*

LIU Qi, WANG Xiao-hong, XIE Xiao-dong<sup>△</sup>, DING Lin, JIANG Chen

(Department of Ophthalmology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang, 830001, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the changes in cytokines before and after treatment with anti vascular endothelial growth factor (VEGF) in polypoid choroidal vascular lesions, as well as the factors affecting short-term and long-term prognosis. **Methods:** 86 patients with polypoid choroidal vascular lesions admitted to 2020.1-2023.1 were selected and treated with anti-VEGF and followed up for 12 months to compare relevant indicators. According to the follow-up results, the factors were divided into groups with recent BCVA, short-term BCVA, long-term BCVA and long-term BCVA. **Results:** VEGF, bFGF, IL-6, IL-8 and VCAM were lower than before and 3 months after treatment, IL-10 was higher than before and 3 months after treatment ( $P<0.05$ ); BCVA and CRT were lower than 12 months after treatment ( $P<0.05$ ); disease duration, GLD, bFGF, IL, IL-6, IL-8, IL-10 and VCAM were independent factors of long-term prognosis of polyp choroidal vasculopathy with anti-variable VEGF treatment ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Anti VEGF treatment for patients with polypoid choroidal vasculopathy can improve their visual acuity and CRT thickness. The concentrations of VEGF, bFGF, IL-6, IL-8, IL-10, and VCAM related cytokines in aqueous humor can undergo significant changes before and after treatment, and these cytokines can provide important reference value for predicting the short - and long-term prognosis of polypoid choroidal vasculopathy.

**Key words:** Polyp like choroidal vascular disease; Cytokines; Vascular endothelial growth factor; Short term and long-term prognosis; Influencing factors

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

Article ID: 1673-6273(2024)23-4516-03

### 前言

PCV 是指以视网膜下异常分支状脉络膜血管网、橘红色结节样病变及末端血管扩张膨大囊袋样改变为特征的眼部疾病之一<sup>[1]</sup>。当前临床上针对 PCV 多以抗 VEGF 治疗为主,通过玻

璃体腔注射雷珠单抗等抗 VEGF 药物促使视网膜下液体吸收,改善视力<sup>[2]</sup>。但临床实践发现,不分 PCV 患者通过抗 VEGF 治疗后对息肉肉灶疗效欠佳,且易出现反复渗漏情况,影响患者视力恢复水平。PCV 发生后通过检测房水中相关细胞因子变化可判断患者病情发展情况<sup>[3]</sup>,但是否可进一步预测其近远期预

\* 基金项目:2021 年新疆维吾尔自治区人民医院院内项目(20210112);2022 年新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2022D01C134)

作者简介:刘琪(1988-),男,硕士研究生,主治医师,研究方向:眼底病、葡萄膜炎,E-mail: 15160979869@163.com

△ 通讯作者:谢小东(1980-),男,硕士研究生,副主任医师,研究方向:白内障、眼表,E-mail: 13999188352thinkpad.xj@foxmail.com

(收稿日期:2024-07-20 接受日期:2024-08-15)

后水平尚无确切定论。因此,本研究探讨息肉状脉络膜血管病变抗 VEGF 治疗前后细胞因子的变化及近远期预后影响因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取我院 2020.1-2023.1 收治的 86 例息肉状脉络膜血管病变患者。纳入标准:符合诊断标准<sup>[9]</sup>;均采取抗 VEGF 治疗;入组前未接受任何治疗;双眼眼前节裂隙灯显微镜检查均未见异常;眼压正常,非接触式眼压计测量眼压 $\leq 21$  mmHg;患者近 6 个月内无心脑血管疾病发生。排除标准:高度近视、眼底血管样条纹、中心性浆液性脉络膜视网膜病变、中心性渗出性脉络膜视网膜病变、多灶性脉络膜炎、糖尿病视网膜病变;免疫系统性疾病;既往有眼部手术史;全身激素用药史。本研究获得医学伦理委员会批准。所有患者知情同意。

### 1.2 方法

在治疗前、治疗后 3 个月、6 个月对患眼进行麻醉后,由操作者进行消毒铺巾,将眼睑打开后应用胰岛素注射器与 30G 针头从角膜缘刺入前方采集 30~100  $\mu$ L 房水,采集后将样本繁殖在无菌塑料管中,保存在零下 80 $^{\circ}$ C 的冰箱中待检。所有样本采集完毕后统一应用 luminex 方法检测 VEGF、bFGF、PIGF、IL-6、IL-8、IL-10、VCAM 浓度。

分别在治疗前、治疗后 3 个月、6 个月对进行 OCT 扫描,范围为 3 mm $\times$ 3 mm,并开启 Tracking 与 Follow up 功能,以黄斑中心凹位置作为扫描中心,采用 Optovue Avanti RTVue XR 系统进行分析,记录 CRT。对患者应用 ETSRS 视力表检测 BCVA,转换为 LogMAR 视力。

分别以患者治疗后 3 个月、12 个月作为近远期预后判定时间,将视力提升 2 行以上判定为视力提高,并将 86 例患者分为近期 BCVA 提高组(n=50)、近期 BCVA 未提高组(n=36)及远期 BCVA 提高组(n=66)、远期 BCVA 未提高组(n=20)。并记录所有患者性别、年龄、病程、治疗前 BCVA、息肉数量、平均病灶的 BVN 面积、GLD 水平。

### 1.3 统计学方法

采取 SPSS 23.0,计数资料行  $\chi^2$  检验;计量资料用 t 检验;采用 logistics 回归模型分析影响因素;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 治疗前后细胞因子对比

治疗后 12 个月 VEGF、bFGF、IL-6、IL-8、VCAM 低于治疗前及治疗后 3 个月,IL-10 高于治疗前及治疗后 3 个月 ( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 治疗前后细胞因子对比( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of Cytokines Before and After Treatment( $\bar{x} \pm s$ )

Time	n	VEGF(pg/mL)	bFGF( $\mu$ g/L)	PIGF(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-8(ng/mL)	IL-10(pg/mL)	VCAM( $\mu$ g/L)
Before treatment	86	912.43 $\pm$ 123.25	42.53 $\pm$ 7.36	132.45 $\pm$ 23.25	213.42 $\pm$ 48.66	41.24 $\pm$ 7.47	14.24 $\pm$ 3.24	524.53 $\pm$ 82.46
3 months after treatment	86	423.53 $\pm$ 67.34	31.24 $\pm$ 5.32	130.35 $\pm$ 13.65	121.53 $\pm$ 24.25	13.24 $\pm$ 2.46	21.42 $\pm$ 5.24	312.54 $\pm$ 48.36
12 months after treatment	86	245.24 $\pm$ 58.36	24.25 $\pm$ 6.36	130.53 $\pm$ 10.64	47.36 $\pm$ 8.79	6.25 $\pm$ 1.25	42.53 $\pm$ 6.35	231.53 $\pm$ 51.25
F	-	58.367	47.246	0.145	42.747	76.490	48.464	34.256
P	-	0.001	0.001	0.885	0.001	0.001	0.001	0.001

### 2.2 治疗前后预后相关指标变化

86 例患者通过抗 VEGF 治疗后 12 个月 BCVA (0.48 $\pm$ 0.10LogMAR)、CRT (204.24 $\pm$ 25.25  $\mu$ m) 均低于治疗前 [(1.31 $\pm$ 0.24LogMAR)、(351.23 $\pm$ 27.35  $\mu$ m)] 及治疗后 3 个月 [(0.74 $\pm$ 0.14LogMAR)、(281.43 $\pm$ 36.35  $\mu$ m)] ( $P < 0.05$ )。

### 2.3 息肉状脉络膜血管病变抗 VEGF 治疗近远期预后单因素分析

近期 BCVA 提高组与近期 BCVA 未提高组患者病程、GLD、VEGF、bFGF、IL-6、IL-8、IL-10、VCAM 水平对比差异显著,远期 BCVA 提高组与远期 BCVA 未提高组患者病程、GLD、VEGF、bFGF、IL-6、IL-8、IL-10、VCAM 水平对比差异显著 ( $P < 0.05$ ),见表 2。

### 2.4 息肉状脉络膜血管病变抗 VEGF 治疗近远期预后多因素分析

将表 3 中具有统计学差异的指标纳入 logistics 回归模型,结果显示,GLD、bFGF、IL-6、IL-8、IL-10、VCAM 为息肉状脉

膜血管病变抗 VEGF 治疗近期预后独立影响因素 ( $P$  均  $< 0.001$ )。病程、GLD、bFGF、IL-6、IL-8、IL-10、VCAM 为息肉状脉络膜血管病变抗 VEGF 治疗远期预后独立影响因素 ( $P$  均  $< 0.001$ )。

## 3 讨论

近年来,抗 VEGF 多以雷珠单抗为主,可与 VEGF-A 异构体结合,阻止 VEGF 发挥促血管形成作用,抑制新生血管形成<sup>[9]</sup>。随着炎症反应在新生血管形成与发展中的重视程度提升,发现 IL-6、IL-8、IL-10 等炎症因子水平与 PCV 的发生与发展具有密切关系<sup>[9]</sup>。因此,本研究分析 PCV 患者抗 VEGF 治疗前后细胞因子变化,并分析对 PCV 近远期预后的预测作用,以期为探寻 PCV 敏感生物学指标提供依据。

本研究表明,治疗后 12 个月 VEGF、bFGF、IL-6、IL-8、VCAM 低于治疗前及治疗后 3 个月,IL-10 高于治疗前及治疗后 3 个月 ( $P < 0.05$ )。这主要是因为,抗 VEGF 的作用就是通过

表 2 单因素分析

Table 2 Univariate analysis

Factor	Recent BCVA improvement group(n=50)	Recently, there has been no improvement in BCVA in the group(n=36)	$\chi^2/t$	<i>P</i>	Long term BCVA improvement group (n=66)	Long term BCVA not improved group (n=20)	$\chi^2/t$	<i>P</i>
Course of illness (months)	7.14±1.34	18.19±3.29	9.063	0.001	8.74±1.12	17.44±3.65	8.356	0.001
GLD( $\mu\text{m}$ )	2524.24±142.65	3052.14±151.25	5.367	0.001	2463.81±163.11	3153.14±156.26	6.367	0.001
Pre treatment related cytokines								
VEGF	743.26±130.42	1014.26±184.33	8.791	0.001	714.26±124.42	1115.26±152.33	9.357	0.001
bFGF	38.51±5.37	45.86±0.45	3.688	0.001	32.51±5.37	48.86±4.45	6.352	0.001
IL-6	167.74±14.15	259.75±10.13	11.245	0.001	142.34±12.27	269.68±36.11	15.257	0.001
IL-8	30.36±4.67	52.95±7.26	7.356	0.001	32.03±7.12	49.65±5.36	6.367	0.001
IL-10	20.55±4.56	11.98±3.11	9.535	0.001	18.61±5.13	13.56±3.65	6.325	0.001
VCAM	424.53±32.11	634.54±67.13	10.257	0.001	457.19±46.13	615.85±58.22	9.463	0.001

降低 VEGF 水平来抑制新生血管,延缓疾病发展,因此 PCV 患者 VEGF 水平可呈现明显下降趋势<sup>[7]</sup>。bFGF 时当前被认为参与组织纤维化关节调节因子之一,其可增强内皮细胞的增殖与迁移、血管生成及分化。因此,我们认为,随着 PCV 的发生与发展,血管逐渐生成与分化,bFGF 水平可呈现明显升高状态,通过控制其血管生成治疗,可进一步降低 bFGF 表达水平。IL-6、IL-10 为白介素家族成员,IL-6 为促炎介质,IL-10 为抑炎因子,研究发现<sup>[8]</sup>,其参与多种眼部疾病的发生与发展过程,但是否与 PCV 相关尚无确切定论。另外,IL-6 通过调控紧密连接蛋白表达与重新排列肌动蛋白肌丝诱导内皮细胞形态学改变,对血-视网膜屏障产生破坏,增加血管通透性,促使 PCV 发生发展<sup>[9]</sup>。IL-8 为一种潜在趋化因子,能够激活 T 细胞与中性粒细胞,对于急性炎症反应和血管生成应答中起到重要作用<sup>[10]</sup>。另外研究发现<sup>[11]</sup>,视网膜黄斑水肿患者房水中 VCAM 水平可呈现明显上升趋势,通过抗 VEGF 治疗后其水平降低,但在 PCV 病情发展中 VCAM 相关报道较少。另外,本研究发现,PCV 患者治疗前后 PIGF 水平对比无明显差异。研究发现<sup>[12]</sup>,PCV 患者治疗后房水 PIGF 水平可呈现下降趋势,与本研究结果具有一定差异,可能是因为本研究数据样本量过少导致,还需日后持续深入研究。本研究结果显示,PCV 患者通过抗 VEGF 治疗 BCVA、CRT 均明显降低,低于治疗前及治疗后 3 个月 ( $P<0.05$ )。本研究进一步分析发现,bFGF、IL-6、IL-8、IL-10、VCAM 等相关细胞因子可能对 PCV 预后水平具有重要预测作用。这主要是因为,随着 PCV 患者病程增加,其患眼组织病理学逐渐扩张,内层脉络膜静脉通透性更高,因此对患者预后产生严重影响<sup>[13]</sup>。而 GLD 水平异常代表患者病情加重,增加脉络膜厚度的同时,可能导致患者渗出增加,通过反复抗 VEGF 治疗依然可能预后较差。最后,对于相关细胞因子来说,虽然以往研究较少,但我们认为,日后可通过监测房水中 bFGF、IL-6、IL-8、IL-10、VCAM 等相关细胞因子水平评

估 PCV 患者预后水平,并为早期预后预测提供重要参考。

综上所述,针对息肉状脉络膜血管病变患者采取抗 VEGF 治疗可改善其视力水平与 CRT 厚度,治疗前后房水中 VEGF、bFGF、IL-6、IL-8、IL-10、VCAM 相关细胞因子浓度可发生显著变化,且上述细胞因子可为息肉状脉络膜血管病变近远期预后预测提供重要参考价值。

参考文献(References)

- [1] 徐青,乔磊,宫朝举,等.影响息肉状脉络膜血管病变抗 VEGF 治疗后 OCTA 指标变化的房水靶细胞因子分析 [J]. 中华实验眼科杂志, 2021, 039(007): 632-639.
- [2] Mihalache A, Hatamnejad A, Patil NS, et al. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy Regimens for Polypoidal Choroidal Vasculopathy: A Systematic Review [J]. Ophthalmologica, 2023, 246(3-4): 245-254.
- [3] Wang Y, Shen M, Cheng J, et al. The Efficacy of Conbercept in Polypoidal Choroidal Vasculopathy: A Systematic Review [J]. J Ophthalmol, 2020, 2020: 4924053.
- [4] 王光璐,张风,卢宁,等.息肉状脉络膜血管病变[J].中华眼底病杂志, 2003, 19(5):277-280.
- [5] 李凤媚,宋艳萍.息肉状脉络膜血管病变抗 VEGF 治疗后病灶活动性相关因素分析[J].临床眼科杂志,2019, 27(3): 226-230.
- [6] Borgersen NJ, Müller-Lorentzen T, Sørensen TL, et al. Association between C-reactive protein and polypoidal choroidal vasculopathy: a systematic review and meta-analysis [J]. Acta Ophthalmol, 2021,99 (5): 470-477.
- [7] Chen ZJ, Lu SY, Rong SS, et al. Genetic associations of central serous chorioretinopathy: a systematic review and meta-analysis [J]. Br J Ophthalmol, 2022, 106(11): 1542-1548.
- [8] Ferreira A, Vieira RJ, Furtado MJ, et al. Detection of subclinical microvascular changes in systemic lupus erythematosus using optical coherence tomography angiography: A systematic review and meta-analysis[J]. Surv Ophthalmol, 2023, 68(6): 1115-1128.

期症状基础上增加记忆力减退相关症状,且性激素、文化程度、绝经年龄、性生活情况为女性记忆力减退发生的影响因素。

#### 参考文献(References)

- [1] Carneiro MS, de Mira TAA, Yela DA, et al. Prolactinoma in postmenopausal women: a systematic review [J]. *Menopause*, 2024, 31(2): 160-167.
- [2] 赵玲娟,孔祥茹,王凯,等.雌激素与围绝经期记忆力减退的相关性研究进展[J].*解放军医药杂志*, 2021, 33(8): 109-112.
- [3] Van der Heijden BIJM, Pak K, Santana M. Menopause and Sustainable Career Outcomes: A Science Mapping Approach[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(23): 12559.
- [4] 中华预防医学会妇女保健分会,更年期保健学组.更年期妇女保健指南(2015年)[J].*实用妇科内分泌杂志(电子版)*, 2016, 3(2): 21-32.
- [5] 陈宁,何俐.蒙特利尔认知评估(MoCA)的研究和应用概况[J].*中国神经精神疾病杂志*, 2009, 35(10): 632-634.
- [6] Nair AR, Pillai AJ, Nair N. Cardiovascular Changes in Menopause[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2021, 17(4): e230421187681.
- [7] 辛喜艳,王威,李东,等.运用郑钦安扶阳思想辨治围绝经期汗证体会[J].*中华中医药杂志*, 2023, 38(1): 208-210.
- [8] 汪丹,张晓静,刘琳.围绝经期激素治疗对内分泌代谢的影响[J].*中国妇幼保健*, 2020, 35(9): 1689-1692.
- [9] 田秦杰,罗敏.围绝经期激素治疗与老年性痴呆的预防研究状况[J].*中国计划生育和妇产科*, 2022, 14(1): 29-32.
- [10] Lara LA, Cartagena-Ramos D, Figueiredo JB, et al. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 8(8): CD009672.
- [11] Heidari M, Ghodusi M, Rezaei P, et al. Sexual Function and Factors Affecting Menopause: A Systematic Review [J]. *J Menopausal Med*, 2019, 25(1): 15-27.
- [12] Keye C, Varley J, Patton D. The impact of menopause education on quality of life among menopausal women: a systematic review with meta-analysis[J]. *Climacteric*, 2023, 26(5): 419-427.
- [13] Costa GPO, Ferreira-Filho ES, Simoes RDS, et al. Impact of hormone therapy on the bone density of women with premature ovarian insufficiency: A systematic review[J]. *Maturitas*, 2023, 167: 105-112.
- [14] 郭霞革,邓卉.不同剂量雌激素水平对围绝经期女性血糖血脂水平及颈内动脉弹性的影响[J].*中国妇幼保健*, 2023, 38(1): 163-167.

(上接第 4518 页)

- [9] Murtaza F, Goud R, Belhouari S, et al. Prognostic Features of Preoperative OCT in Retinal Detachments: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Ophthalmol Retina*, 2023, 7(5): 383-397.
- [10] Ferreira A, Anjos R, José-Vieira R, et al. Application of optical coherence tomography angiography for microvascular changes in patients treated with hydroxychloroquine: a systematic review and meta-analysis [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2023, 261(8): 2221-2233.
- [11] Spaide RF. ANTIVASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR DOSING AND EXPECTED ACUITY OUTCOME AT 1 YEAR[J]. *Retina*, 2021, 41(6): 1153-1163.
- [12] Laiginhas R, Yang J, Rosenfeld PJ, et al. Nonexudative Macular Neovascularization - A Systematic Review of Prevalence, Natural History, and Recent Insights from OCT Angiography [J]. *Ophthalmol Retina*, 2020, 4(7): 651-661.
- [13] Elnahry AG, Abdel-Kader AA, Habib AE, et al. Review on Recent Trials Evaluating the Effect of Intravitreal Injections of Anti-VEGF Agents on the Macular Perfusion of Diabetic Patients with Diabetic Macular Edema[J]. *Rev Recent Clin Trials*, 2020, 15(3): 188-198.