

血清 LRG1 及 FGF-21 水平与新生血管性青光眼的相 关性

罗忠,周鹤,黄怡,董万江

引用:罗忠,周鹤,黄怡,等. 血清 LRG1 及 FGF-21 水平与新生血管性青光眼的相
关性. 国际眼科杂志, 2025, 25(1):118-121.

基金项目:四川省卫生健康委员会科研课题(No.19PJ219)

作者单位:(621000)中国四川省绵阳市,绵阳万江眼科医院

作者简介:罗忠,男,本科,副主任医师,研究方向:白内障、青光眼、眼内屈光。

通讯作者:罗忠. ohfxsk@163.com

收稿日期:2024-05-10 修回日期:2024-11-28

摘要

目的:探讨血清富亮氨酸 α -2糖蛋白1(LRG1)、成纤维细胞生长因子21(FGF-21)水平与新生血管性青光眼(NVG)的相关性。

方法:选取2020-09/2022-09本院眼科收治的110例110眼NVG患者为NVG组(Ⅱ级23例、Ⅲ级44例、Ⅳ级43例),性别、年龄相匹配的白内障患者90例90眼为对照组。ELISA检测血清中LRG1、FGF-21、血管内皮生长因子(VEGF)、色素上皮衍生因子(PEDF)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平;Pearson相关性分析血清LRG1、FGF-21水平与Teich分级、VEGF、PEDF、TNF- α 水平的相关性。

结果:NVG组与对照组相比,血清LRG1、FGF-21、VEGF、PEDF、TNF- α 水平显著升高(均 $P<0.01$)。随着Teich分级的增加,NVG患者血清LRG1、FGF-21、VEGF、PEDF、TNF- α 水平依次显著升高(均 $P<0.05$)。NVG患者血清中LRG1、FGF-21水平与VEGF、PEDF、TNF- α 水平呈正相关(均 $P<0.05$)。

结论:NVG患者血清LRG1、FGF-21水平显著升高,与VEGF、PEDF及TNF- α 水平正相关,二者可能与NVG的发生有关。

关键词:新生血管性青光眼;富亮氨酸 α -2糖蛋白1(LRG1);成纤维细胞生长因子21(FGF-21);Teich分级;相关性

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.1.21

Correlation of serum leucine - rich α - 2 glycoprotein 1 and fibroblast growth factor 21 levels with neovascular glaucoma

Luo Zhong, Zhou He, Huang Yi, Dong Wanjiang

Foundation item:Scientific Research Project of Sichuan Provincial Health Commission (No.19PJ219)

Mianyang Wanjiang Eye Hospital, Mianyang 621000, Sichuan Province, China

Correspondence to:Luo Zhong. Mianyang Wanjiang Eye Hospital, Mianyang 621000, Sichuan Province, China. ohfxsk@163.com

Received:2024-05-10 Accepted:2024-11-28

Abstract

• AIM: To investigate the correlation of serum leucine - rich α - 2 glycoprotein 1 (LRG1) and fibroblast growth factor 21 (FGF - 21) levels with neovascular glaucoma (NVG).

• METHODS: A total of 110 cases (110 eyes) with NVG admitted to the ophthalmology department from September 2020 to September 2022 were selected as NVG group, with 23 cases of grade II, 44 cases of grade III, and 43 cases of grade IV, while 90 sex and age matched cataract patients (90 eyes) were selected as control group. The levels of LRG1, FGF-21, vascular endothelial growth factor (VEGF), pigment epithelium-derived factor (PEDF), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in serum were detected by ELISA; Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation of serum LRG1 and FGF-21 levels with Teich grade, VEGF, PEDF and TNF- α levels.

• RESULTS: The levels of serum LRG1, FGF-21, VEGF, PEDF and TNF - α in the NVG group were significantly higher than those in the control group (all $P<0.01$). With the increase of Teich grading, the levels of serum LRG1, FGF - 21, VEGF, PEDF and TNF - α in NVG patients significantly increased in turn (all $P<0.05$). Correlation analysis showed that the levels of LRG1 and FGF-21 in serum of NVG patients were positively correlated with the levels of VEGF, PEDF and TNF- α (all $P<0.05$).

• CONCLUSION: The levels of LRG1 and FGF-21 in serum of patients with NVG are obviously increased, which are positively correlated with the levels of VEGF, PEDF and TNF- α , both of which may be related to the development of NVG.

• KEYWORDS: neovascular glaucoma; leucine - rich α - 2 glycoprotein 1 (LRG1); fibroblast growth factor 21 (FGF-21); Teich grading; correlation

Citation:Luo Z, Zhou H, Huang Y, et al. Correlation of serum leucine - rich α - 2 glycoprotein 1 and fibroblast growth factor 21 levels with neovascular glaucoma. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(1):118-121.

0 引言

新生血管性青光眼 (NVG) 是一种继发性青光眼, 常无法治愈, 视力预后非常差。NVG 主要是由于眼底视网膜缺血、缺氧, 导致虹膜新生血管增殖、正常房角受损, 引起房水排流障碍、眼压升高, 其特征在于虹膜新生血管形成和前房角纤维血管组织增殖^[1]。富亮氨酸 α -2 糖蛋白 1 (LRG1) 参与突触形成、突触生长、神经过程发育等神经系统生理活动, 还影响眼部疾病等的发展^[2]。近年来研究发现, LRG1 是血管功能障碍和病理性血管生成的启动子之一, 在伴有新生血管病变的人视网膜疾病中发挥着重要作用^[3]。成纤维细胞生长因子 21 (FGF-21) 是一种含有 210 个氨基酸的多肽, 由多个器官合成可以调节能量稳态。在动脉粥样硬化形成、调节糖脂代谢以及胰岛素敏感性方面起重要作用^[4]。研究发现, FGF-21 可减少病理性视网膜血管增殖, 在糖尿病早期视网膜神经功能障碍中发挥保护作用, 此外 FGF-21 表达水平与威胁视力的糖尿病视网膜病变之间关系密切^[5]。本研究通过检测 NVG 患者血清中 LRG1、FGF-21 的水平, 分析它们与 NVG 疾病进展的关系, 以期对 NVG 临床治疗和病情评估提供参考。

1 对象和方法

1.1 对象 选取本院眼科 2020-09/2022-09 收治的 110 例 NVG 患者作为 NVG 组; 其中男 60 例, 女 50 例; 年龄 46-61 (平均 53.25 \pm 4.10) 岁; 左眼 44 眼, 右眼 66 眼; Teich 分级^[6]: II 级 23 眼, III 级 44 眼, IV 级 43 眼; 病因分类: 视网膜中央静脉阻塞 34 眼, 视网膜中央动脉阻塞 25 眼, 恶性黑色素瘤 21 眼, 糖尿病视网膜病变 30 眼。另外选择同期住院治疗性别、年龄相匹配的白内障患者 90 例 90 眼为对照组; 其中男 49 例, 女 41 例; 年龄 46-60 (平均 53.28 \pm 3.80) 岁。纳入标准: (1) 符合 NVG 诊断标准^[7]: 眼压 > 21 mmHg, 大多数伴有畏光、眼疼等症状; (2) 虹膜表面可见新生血管, 虹膜瞳孔放大, 葡萄膜外翻; (3) 意识清醒者; (4) 单只眼患有 NVG 患者。排除标准: (1) 妊娠期

者或精神疾病者; (2) 合并严重肝、肾功能不全者; (3) 急慢性感染、免疫系统疾病或血液系统疾病; (4) 合并恶性肿瘤者; (5) 不能配合研究的患者。本研究已取得医学伦理委员会审查批准, 所有参与者均签署知情同意书。

1.2 方法 ELISA 法检测血清 LRG1、FGF-21、血管内皮生长因子 (VEGF)、色素上皮衍生因子 (PEDF) 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的水平。采集 NVG 患者和对照组患者 5 mL 空腹静脉血, 利用离心机离心, 分离血清后于 -70 °C 冰箱中保存。采用 ELISA 法检测血清 LRG1、FGF-21、VEGF、PEDF 及 TNF- α 水平, 操作按照试剂盒说明书进行。人 LRG1 ELISA 试剂盒 (货号: E-EL-H6067); 人 FGF-21、VEGF、PEDF、TNF- α ELISA 试剂盒 (货号: ab125966、ab100662、ab246535、ab181421)。

统计学分析: 采用 SPSS25.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间行独立样本 *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* 检验法。计数资料用 *n* (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用 Pearson 相关性分析血清 LRG1、FGF-21 水平与 TNF- α 、VEGF、PEDF 水平的关系。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本资料比较 NVG 组、对照组年龄、BMI、性别、病史情况差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 眼压比较具有明显差异 (*P* < 0.01), 见表 1。

2.2 两组患者血清 LRG1、FGF-21、VEGF、PEDF、TNF- α 水平的比较 NVG 组与对照组相比, 血清 LRG1、FGF-21、VEGF、PEDF、TNF- α 水平显著升高, 差异有统计学意义 (均 *P* < 0.01), 见表 2。

2.3 不同 Teich 分级 NVG 患者血清中 LRG1、FGF-21、VEGF、PEDF、TNF- α 水平比较 随着 Teich 分级的增加, 患者血清 LRG1、FGF-21、VEGF、PEDF、TNF- α 水平均依次显著升高, 差异有统计学意义 (均 *P* < 0.05), 见表 3。

表 1 NVG 组和对照组基本资料比较

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	眼压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	性别 (例, %)		病史 (例, %)		
					男	女	高血压	糖尿病	抽烟史
NVG 组	110	53.25 \pm 4.10	44.58 \pm 3.53	23.60 \pm 2.57	60 (54.5)	50 (45.5)	30 (27.3)	25 (22.7)	28 (25.5)
对照组	90	53.28 \pm 3.80	13.74 \pm 1.46	23.58 \pm 2.61	49 (54.4)	41 (45.6)	29 (32.2)	31 (34.4)	27 (30.0)
χ^2/t		0.053	77.602	0.054	0.645		0.583	3.371	0.513
<i>P</i>		0.958	<0.01	0.957	0.422		0.445	0.066	0.474

注: 对照组为同期住院治疗性别、年龄相匹配的白内障患者。

表 2 两组血清 LRG1、FGF-21、VEGF、PEDF、TNF- α 水平比较

组别	例数	LRG1 (pg/mL)	FGF-21 (μ g/L)	VEGF (μ g/L)	PEDF (pg/mL)	TNF- α (ng/mL)
对照组	90	251.32 \pm 55.66	2.75 \pm 0.59	28.22 \pm 9.61	73.20 \pm 8.03	6.23 \pm 2.32
NVG 组	110	313.07 \pm 60.98	3.72 \pm 0.68	43.72 \pm 10.88	87.13 \pm 8.86	8.98 \pm 2.15
<i>t</i>		7.262	10.448	9.921	11.607	8.479
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注: 对照组为同期住院治疗性别、年龄相匹配的白内障患者。

表3 不同 Teich 分级患者血清中 LRG1、FGF-21 水平差异

组别	例数	LRG1 (pg/mL)	FGF-21 (μg/L)	VEGF (μg/L)	PEDF (pg/mL)	TNF-α (ng/mL)	$\bar{x} \pm s$
Ⅱ级	23	295.22±59.16	3.18±1.01	36.20±10.21	81.10±8.68	7.83±2.31	
Ⅲ级	44	303.63±61.01 ^a	3.62±1.09 ^a	42.15±10.70 ^a	87.28±8.15 ^a	8.98±2.19 ^a	
Ⅳ级	43	332.28±60.32 ^{a,c}	4.11±1.33 ^{a,c}	49.36±10.79 ^{a,c}	90.20±9.98 ^{a,c}	9.62±2.36 ^{a,c}	
<i>F</i>		3.721	4.954	10.831	9.735	3.109	
<i>P</i>		0.027	0.009	<0.05	<0.05	0.049	

注:^a*P*<0.05 vs Ⅱ级;^c*P*<0.05 vs Ⅲ级。

2.4 NVG 患者血清中 LRG1、FGF-21 水平与 TNF-α、VEGF、PEDF 水平的相关性分析 Pearson 相关性分析表明,NVG 患者血清中 LRG1、FGF-21 水平与 TNF-α、VEGF、PEDF 水平呈正相关(均 *P*<0.05),见表4。

3 讨论

NVG 是一种继发性青光眼,约 95% 病例伴随视网膜缺血,与虹膜发红、结缔组织生长、眼内压升高有关,并且通常对药物治疗和手术干预都无效。因此,NVG 成为一种威胁视力的疾病,不仅具有较高的严重视力障碍发生率,还有致盲风险,且往往无法治愈^[8]。在 NVG 的早期阶段,患者会出现潜在疾病的症状,例如视力模糊、飞蚊症或由于眼睛后部出血(视网膜或玻璃体出血)而导致的完全视力丧失。随着疾病的进展和眼压的增加,患者可能会出现严重的眼睛疼痛、头痛、红眼、恶心或呕吐等症状,该病严重影响了患者的生活质量,给很多家庭带来了各种各样的问题^[9]。因此探究新的生物标志物对 NVG 的发生发展提供参考价值。

LRG1 是驱动血管功能障碍、炎症和纤维化的关键因子,在眼部相关的血管并发症同样发挥重要作用^[10]。LRG1 通过上调脉络膜新生血管(CNV)小鼠模型中 VEGF 及其受体的表达,在促进眼角膜新生血管形成方面起关键作用^[11]。LRG1 还可通过活化 IL-6/Stat3 信号通路,刺激中性粒细胞浸润,促进角膜纤维化反应,有望作为角膜纤维化患者临床治疗的新分子标志物^[12]。LRG1 还在转化生长因子-β1(TGF-β1)诱导的视网膜色素上皮细胞上皮-间充质转化过程中的表达水平升高^[13]。本研究发现,NVG 组与对照组相比,血清 LRG1 水平显著升高,这与前人研究结果吻合,提示 LRG1 过表达可能促进了 NVG 的发生发展。据报道 FGF-21 是一种糖尿病视网膜病变的保护因子,随着血糖代谢的紊乱,FGF-21 水平代偿性升高,研究发现糖尿病视网膜病变患者血清 FGF-21 水平明显升高^[5]。FGF-21 通过增加紧密连接蛋白-1(Claudin-1)来稳定血管内皮细胞紧密连接,从而有助于防止 VEGF 诱导的血管增加^[14]。本研究发现 NVG 组与对照组相比,血清 FGF-21 表达水平显著升高,这与前人研究结果吻合,提示 FGF-21 可能在 NVG 发生发展中起到代偿作用。

VEGF 是一种炎症性、血管生成性、可渗透的糖蛋白,由血管内皮细胞、视网膜血管细胞、星形胶质细胞和视网膜神经节细胞等多种细胞产生。VEGF 信号传导在眼睛的病理性血管生成中起着关键作用,其可增加血管通透性并促进内皮细胞迁移。研究发现,抗坏血酸可通过抑制视网膜色素上皮细胞中 VEGF 表达、合成和分泌降低,从而

表4 NVG 患者血清中 LRG1、FGF-21 水平与 TNF-α、VEGF、PEDF 水平相关性分析

指标	LRG1		FGF-21	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
VEGF	0.461	0.002	0.472	0.046
PEDF	0.475	0.021	0.455	0.039
TNF-α	0.452	0.018	0.486	0.003

抑制视网膜的病理性血管生成^[15]。糖尿病视网膜病变患者血清 VEGF 表达水平较高,过表达微小 RNA-15b(MicroRNA-15b)可通过靶向下调 VEGF,抑制增殖性糖尿病视网膜病变中的血管内皮细胞生成^[16]。本研究发现,NVG 组与对照组相比,血清 VEGF 水平显著升高,这与前人研究结果吻合,推测 VEGF 可能通过促进血管内皮细胞增殖和迁移,从而促进 NVG 发生发展。且也有研究显示抗 VEGF 药物是治疗 NVG 的有效方法,会消退虹膜和视网膜新生血管^[17]。PEDF 是一种在血液中循环的 50 kDa 细胞外蛋白,在视网膜中具有神经营养和抗血管生成特性,据报道,NVG 患者血清中 PEDF 的表达水平明显高于白内障组患者,参与 NVG 发生发展^[18]。PEDF 被证明可以增加氧化应激下视网膜色素上皮细胞 UCP2 基因表达,从而在氧化损伤期间保护视网膜色素上皮细胞和组织^[19]。陈玲等^[20] 研究报道,PEDF 与多种眼部疾病病情的进展有关,通过结膜注射、基因治疗等方式,提高 PEDF 水平,改善病情,推测 PEDF 水平可作为评估 NVG 患者的预后指标。本研究发现,NVG 组与对照组相比,血清 PEDF 水平显著升高,提示高水平的 PEDF 可能通过促进 NVG 中新生血管的生成,正向推进 NVG 发生发展。TNF-α 是一种多效性细胞因子,主要由巨噬细胞在感染和炎症刺激下产生,研究发现,TNF-α 在眼内炎症中发挥着关键作用,腺相关病毒(AAV)介导的 TNF-α 过表达可导致免疫细胞浸润到玻璃体和血管炎中,诱导视网膜外膜纤维化的发展^[21]。邹华等^[22] 研究报道,葛根素通过抑制视网膜新生血管形成、降低 TNF-α 水平等途径对视网膜进行保护,改善糖尿病视网膜病变患者病情,推测 TNF-α 水平在视网膜新生血管的发生发展中起重要作用,可用于评估 NVG 的发生及严重程度。本研究发现,NVG 组与对照组相比,血清 TNF-α 水平显著升高,提示 TNF-α 过量表达可能促使 NVG 相关炎症的发生和进展。本研究还发现随着 Teich 分级的增加,NVG 患者血清 LRG1、FGF-21、VEGF、PEDF 及 TNF-α 水平依次显著升高,且 NVG 患者血清中 LRG1、FGF-21 水平与 VEGF、PEDF 及 TNF-α 水

平均呈正相关,提示 LRG1、FGF-21 可能与 VEGF、PEDF、TNF- α 协同作用,共同诱导 NVG 新生血管的形成、增殖、迁移过程,促进虹膜瞳孔缘血管新生,参与 NVG 发生发展。

综上所述,NVG 患者血清 LRG1、FGF-21 水平显著升高,与 VEGF、PEDF 及 TNF- α 水平正相关,二者有望作为 NVG 疾病临床诊断和病情进展评估的新的分子标志物。但本研究尚存在不足之处,本研究样本量较少,可能会存在统计误差,且未能深入分析血清 LRG1、FGF-21 水平在 NVG 疾病中的作用机制,后续本研究也将继续扩大样本量验证本研究结果,并进一步探究血清 LRG1、FGF-21 水平与患者预后的关系,以期为 NVG 的临床治疗提供更有价值的参考。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 罗忠论文选题与修改,初稿撰写;周鹤协助选题;黄怡文献检索,数据分析;董万江选题指导,数据分析,论文修改。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Senthil S, Dada T, Das T, et al. Neovascular glaucoma - A review. *Indian J Ophthalmol*, 2021,69(3):525-534.

[2] Zou YH, Xu Y, Chen XF, et al. Research progress on leucine-rich alpha-2 glycoprotein 1:a review. *Front Pharmacol*, 2021,12:809225.

[3] Amer R, Tiosano L, Pe'er J. Leucine-rich α -2-glycoprotein-1 (LRG-1) expression in retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018,59(2):685-692.

[4] BonDurant LD, Potthoff MJ. Fibroblast growth factor 21:a versatile regulator of metabolic homeostasis. *Annu Rev Nutr*, 2018,38:173-196.

[5] Jin S, Xia N, Han LL. Association between serum fibroblast growth factor 21 level and sight-threatening diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2021,9(1):e002126.

[6] 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. *中国中医眼科杂志*, 2022,32(1):12-17.

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

[8] 张敬学, 张诗琦, 原慧萍. 青光眼诊断分子标志物的研究进展. *中华眼科杂志*, 2021,57(9):707-711.

[9] Yang H, Yu X, Sun X. Neovascular glaucoma: handling in the future. *Taiwan J Ophthalmol*, 2018,8(2):60-66.

[10] De Rossi G, Da Vitoria Lobo ME, Greenwood J, et al. LRG1 as a novel therapeutic target in eye disease. *Eye*, 2022,36(2):328-340.

[11] Song S, Cheng J, Yu BJ, et al. LRG1 promotes corneal angiogenesis and lymphangiogenesis in a corneal alkali burn mouse model. *Int J Ophthalmol*, 2020,13(3):365-373.

[12] Yu BJ, Yang LL, Song S, et al. LRG1 facilitates corneal fibrotic response by inducing neutrophil chemotaxis via Stat3 signaling in alkali-burned mouse corneas. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2021,321(3):C415-C428.

[13] Zhou L, Shi DP, Chu WJ, et al. LRG1 promotes epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelium cells by activating NOX4. *Int J Ophthalmol*, 2021,14(3):349-355.

[14] Tomita Y, Fu ZJ, Wang ZX, et al. Long-acting FGF21 inhibits retinal vascular leakage in *in vivo* and *in vitro* models. *Int J Mol Sci*, 2020,21(4):1188.

[15] Sant DW, Camarena V, Mustafi S, et al. Ascorbate suppresses VEGF expression in retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018,59(8):3608-3618.

[16] Yang Y, Liu Y, Li YP, et al. MicroRNA-15b targets VEGF and inhibits angiogenesis in proliferative diabetic retinopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020,105(11):3404-3415.

[17] Palfi Salavat MC, Şeclăman EP, Barac R, et al. The role of Anti-VEGF agents in treatment of neovascular glaucoma. *Rom J Ophthalmol*, 2022,66(3):209-213.

[18] 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. *河北医药*, 2020,42(8):1189-1191,1195.

[19] Wang X, Liu X, Ren Y, et al. PEDF protects human retinal pigment epithelial cells against oxidative stress via upregulation of UCP2 expression. *Mol Med Rep*, 2019,19(1):59-74.

[20] 陈玲, 谭薇. 色素上皮衍生因子在眼部疾病中的研究进展. *国际眼科杂志*, 2023,23(5):763-767.

[21] Weigelt CM, Fuchs H, Schönberger T, et al. AAV-mediated expression of human VEGF, TNF- α , and IL-6 induces retinal pathology in mice. *Transl Vis Sci Technol*, 2021,10(11):15.

[22] 邹华, 游志鹏, 吴晓坚. 葛根素对糖尿病视网膜病变损伤的保护作用及机制研究进展. *国际眼科杂志*, 2023,23(8):1295-1298.