

新生血管性青光眼患者房水 Apelin 和 DLL4 水平与临床分期及疗效的关系

朱 峰,陈年均,蔡 维,李习梅,雷琦峰

引用:朱峰,陈年均,蔡维,等. 新生血管性青光眼患者房水 Apelin 和 DLL4 水平与临床分期及疗效的关系. 国际眼科杂志, 2025, 25(7):1130-1134.

基金项目:湖北省创新发展联合基金项目(No.WJ2022H083)
作者单位:(154005) 中国湖北省十堰市,国药东风总医院眼科中心
作者简介:朱峰,男,硕士研究生,副主任医师,研究方向:青光眼、泪道眼眶病。
通讯作者:朱峰. 13797869057@163.com
收稿日期:2025-01-14 修回日期:2025-05-27

摘要

目的:探讨新生血管性青光眼(NVG)患者房水 Apelin、 δ 样配体 4(DLL4)表达水平与临床分期及疗效的关系。
方法:选取 2022 年 1 月至 2024 年 3 月我院收治的 NVG 患者 96 例 96 眼(NVG 组)和同期在我院接受白内障手术的白内障患者 96 例 96 眼(对照组)。NVG 患者根据临床分期分为 I 期组(22 眼)、II 期组(47 眼)、III 期组(27 眼);根据疗效分为无效组(20 眼)和有效组(76 眼)。采用酶联免疫吸附法检测房水 Apelin、DLL4 水平。通过多因素非条件 Logistic 回归分析 NVG 患者疗效的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析房水 Apelin、DLL4 水平对 NVG 患者疗效的评估效能。
结果:与对照组比较,NVG 组房水 Apelin、DLL4 水平升高(均 $P<0.001$)。I 期组、II 期组、III 期组房水 Apelin、DLL4 水平依次升高(均 $P<0.001$)。96 例 NVG 患者治疗有效率为 79.2%(76/96)。与有效组比较,无效组房水 Apelin、DLL4 水平升高(均 $P<0.001$)。临床分期 III 期、眼压高、Apelin 高、DLL4 高为 NVG 患者治疗无效的危险因素(均 $P<0.05$)。房水 Apelin、DLL4 水平联合评估 NVG 患者疗效的曲线下面积为 0.874,大于房水 Apelin、DLL4 水平单独评估的 0.790、0.786(均 $P<0.05$)。
结论:NVG 患者房水 Apelin、DLL4 水平升高,与临床分期增加和疗效较差有关,房水 Apelin、DLL4 水平联合评估 NVG 患者疗效的效能较高。

关键词:新生血管性青光眼;Apelin; δ 样配体 4(DLL4);临床分期;疗效

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.7.16

Relationship between Apelin and DLL4 levels and clinical stage and efficacy in patient with neovascular glaucoma

Zhu Feng, Chen Nianjun, Cai Wei, Li Ximei, Lei Qifeng

Foundation item: Hubei Province Innovation and Development Joint Fund Project (No.WJ2022H083)
Ophthalmologic Center, Sinopharm Dongfeng General Hospital, Shiyan 154005, Hubei Province, China
Correspondence to: Zhu Feng. Ophthalmologic Center, Sinopharm Dongfeng General Hospital, Shiyan 154005, Hubei Province, China. 13797869057@163.com
Received:2025-01-14 Accepted:2025-05-27

Abstract

• **AIM:** To investigate the relationship between Apelin and δ -like ligand 4 (DLL4) expression levels and clinical stage and efficacy in patients with neovascular glaucoma (NVG).
• **METHODS:** A total of 96 NVG patients (96 eyes) who were admitted to our hospital from January 2022 to March 2024 (NVG group) and 96 cataract patients (96 eyes) who underwent cataract surgery in our hospital during the same period (control group) were selected. NVG patients were divided into stage I group (22 eyes), stage II group (47 eyes) and stage III group (27 eyes) according to the clinical stage; furthermore, patients were divided into ineffective group (20 eyes) and effective group (76 eyes) according to efficacy. Aqueous humor Apelin and DLL4 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The influencing factors of the efficacy in NVG patients were analyzed by multivariate unconditional Logistic regression analysis, the evaluation efficiency of aqueous humor Apelin and DLL4 levels on the efficacy in NVG patients was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve.
• **RESULTS:** Compared with the control group, aqueous humor Apelin and DLL4 levels in the NVG group were increased (all $P<0.001$). Aqueous humor Apelin and DLL4 levels in the stage I, stage II and stage III groups increased in turn (all $P<0.001$). The effective rate of 96 NVG patients was 79.2% (76/96). Compared with the effective group, aqueous humor Apelin and DLL4 levels in

the ineffective group increased (all $P < 0.001$). Clinical stage III, high intraocular pressure, high Apelin and DLL4 were independent risk factors for ineffective treatment in NVG patients (all $P < 0.05$). The area under the curve of the combined evaluation of aqueous humor Apelin and DLL4 levels in evaluating the efficacy of NVG patients was 0.874, which was greater than 0.790 and 0.786 of aqueous Apelin and DLL4 levels alone (all $P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** Aqueous humor Apelin and DLL4 levels in NVG patients increase, which relate to the increase of clinical stage and poor efficacy, and the combination of aqueous humor Apelin and DLL4 levels is more effective in evaluating the efficacy of NVG patients.

• **KEYWORDS:** neovascular glaucoma; Apelin; δ -like ligand 4 (DLL4); clinical stage; efficacy

Citation: Zhu F, Chen NJ, Cai W, et al. Relationship between Apelin and DLL4 levels and clinical stage and efficacy in patient with neovascular glaucoma. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(7):1130-1134.

0 引言

青光眼是全球最常见的不可逆性致盲眼病,2020 年全球约有 361 万人失明,414 万人因青光眼而视力受损,青光眼占有所有失明的 8.39%^[1]。新生血管性青光眼(neovascular glaucoma, NVG)是继发于小梁网表面、前房角、眼部虹膜新生血管生成的一种难治性青光眼,常见于糖尿病视网膜病变、视网膜中央静脉阻塞、眼缺血综合征等患者,是造成眼球胀痛和不可逆性视力丧失的重要原因,尽管抗血管内皮生长因子(vascular endothelial cell growth factor, VEGF)联合手术具有一定疗效,但仍有部分患者因受个体差异和视网膜缺血持续存在等因素影响导致预后较差^[2-3]。故及时评估 NVG 患者临床分期和疗效,对于改善此类患者预后至关重要。新生血管生成是 NVG 发生发展的重要原因^[4]。Apelin 是一种生理调节肽,能通过结合血管生成素受体(angiotensin receptor J, APJ)促进血管生成^[5]。Hubens 等^[6]通过小核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)测序发现,Apelin 是青光眼患者房水中的差异表达基因。 δ 样配体 4(δ -like ligand 4, DLL4)是 Notch 信号通路的关键配体,能激活 Notch 信号通路促进血管生成^[7]。Ren 等^[8]实验报道, DLL4 在新生血管性眼病细胞模型中高表达,并与病理性血管生成有关。但关于 NVG 患者房水 Apelin、DLL4 表达水平与临床分期及疗效的关系尚不清楚,本研究就此展开分析并报道如下,以期改善 NVG 患者疗效提供更多依据。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2022 年 1 月至 2024 年 3 月我院收治的 NVG 患者 96 例 96 眼(NVG 组),年龄 42-71(平均 58.53 $\pm$ 5.24)岁;女 51 例,男 45 例;病程 2-14(平均 8.05 $\pm$ 3.19)mo。根据临床分期^[9]分为 I 期组(青光眼前期,22 眼)、II 期组(开角型青光眼期,47 眼)、III 期组(闭角型青光眼期,27 眼),三组年龄、性别差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。另选取同期在我院接受白内障手术

的白内障患者 96 例 96 眼(对照组),年龄 45-75(平均 59.11 $\pm$ 5.36)岁;女 50 例,男 46 例。两组年龄和性别差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)临床信息完整;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)NVG 符合《中国新生血管性青光眼诊疗专家共识(2019 年)》^[9]诊断标准;(4)白内障符合《临床诊疗指南-眼科学分册》^[10]诊断标准;(5)单眼发病者。排除标准:(1)依从性差不能评估治疗效者;(2)血液系统疾病者;(3)对本研究药物过敏者;(4)合并干眼、白内障等其他眼病的 NVG 患者;(5)急慢性感染患者;(6)近 3 mo 内使用抗炎药物;(7)恶性肿瘤患者;(8)眼部外伤史、手术史或丧失光感、没有可能挽救视功能者;(9)合并严重心肝肾功能损害;(10)妊娠、哺乳期妇女。本研究已取得医学伦理委员会审查批准(批准号:2022-KY-024),所有参与者(及其监护人)均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 房水 Apelin 和 DLL4 水平检测 行前房穿刺术获取患者房水:术前 0.5%左氧氟沙星滴眼液(国药准字:H20020327)滴眼 6 次,每 5 min 1 次。表面麻醉后用开睑器开睑,利用 1 mL 无菌注射器从角膜缘穿刺进入前房,抽取约 0.1 mL 房水,然后退出注射器,并用左氧氟沙星滴眼液冲洗结膜囊,术毕。使用 Apelin 酶联免疫吸附法试剂和 DLL4 酶联免疫吸附法试剂检测房水 Apelin、DLL4 水平。

1.2.2 资料收集 收集 NVG 患者资料,包括性别、年龄、病程、眼别、原发疾病、临床分期、合并症、有无吸烟史、有无饮酒和治疗前眼压。

1.2.3 治疗方法及疗效分组 所有 NVG 患者参考《中国新生血管性青光眼诊疗专家共识(2019 年)》^[9]进行相关治疗:I 期患者首先进行眼球内注射抗 VEGF 药物以促使虹膜新生血管退行,待眼压和屈光间质透明度恢复后,择期或尽快完成全视网膜光凝术。II-III 期患者首先使用降眼压药物、前房穿刺等措施进行眼压控制,如需进一步控制眼压,可选择抗青光眼手术(如小梁切除术、青光眼引流管植入术等)。在眼压稳定后,再向眼球内注射抗 VEGF 药物,促使虹膜新生血管退行,随后根据眼压控制情况,决定是否进行抗青光眼手术、白内障摘除术和/或玻璃体切除术,并择期或尽快完成全视网膜光凝术。NVG 患者治疗后通过住院及门诊随访 3 mo,将眼压 < 21 mmHg 且视野视盘损伤改善定义为治疗有效,反之为无效^[11]。根据疗效将 NVG 患者分为无效组(20 眼)和有效组(76 眼)。

统计学分析:采用统计学软件 SPSS28.0 进行分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较行独立样本 t 检验,三组间比较采用 F 检验,进一步两两比较采用 LSD- t 检验;等级资料采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;多因素非条件 Logistic 回归分析 NVG 患者疗效的影响因素,受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析房水 Apelin、DLL4 水平对 NVG 患者疗效的评估效能, 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 两组房水 Apelin 和 DLL4 水平比较 与对照组比较, NVG 组房水 Apelin、DLL4 水平升高(均 $P < 0.001$,表 1)。

2.2 不同临床分期 NVG 患者房水 Apelin 和 DLL4 水平比较 I 期组、II 期组、III 期组房水 Apelin、DLL4 水平依次升高(均 $P<0.001$,表 2)。

2.3 NVG 患者疗效的单因素 Logistic 回归分析 NVG 患者 96 例治疗有效率为 79.2%(76/96)。单因素 Logistic 回归分析显示,与有效组比较,无效组临床分期 III 期比例、眼压和房水 Apelin、DLL4 水平更高(均 $P<0.05$),两组患者性别、年龄、病程、眼别、原发疾病、合并症、吸烟史、饮酒史比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 3。

2.4 房水 Apelin 和 DLL4 水平与 NVG 患者疗效的多因素非条件 Logistic 回归分析 以 NVG 患者疗效(无效/有效=1/0)为因变量,临床分期(I 期/II 期/III 期=1/2/3)、眼压、Apelin、DLL4 为自变量(原值录入连续型变量)进行多因素非条件 Logistic 回归。临床分期 III 期、眼压高、Apelin 高、DLL4 高为 NVG 患者治疗无效的危险因素(均 $P<0.05$,表 4)。

2.5 房水 Apelin 和 DLL4 水平对 NVG 患者疗效的评估效能 通过 Logistic 回归拟合房水 Apelin、DLL4 水平评估 NVG 患者疗效的概率[$Logit(P)=-10.177+0.003\times Apelin+0.096\times DLL4$],见表 5,图 1。ROC 曲线显示,房水 Apelin、DLL4 水平联合评估 NVG 患者疗效的曲线下面积为 0.874,

大于房水 Apelin、DLL4 水平单独评估的 0.790、0.786($Z=2.189,2.522,P=0.029,0.012$)。

表 1 两组房水 Apelin 和 DLL4 水平比较				$\bar{x}\pm s$
组别	眼数	Apelin(ng/mL)	DLL4(pg/mL)	
NVG 组	96	1290.75±420.96	45.10±14.47	
对照组	96	760.03±292.76	29.52±6.56	
t		10.141	9.419	
P		<0.001	<0.001	

注:对照组为同期接受手术的白内障患者。

表 2 不同临床分期 NVG 患者房水 Apelin 和 DLL4 水平比较				$\bar{x}\pm s$
组别	眼数	Apelin(ng/mL)	DLL4(pg/mL)	
I 期组	22	924.41±299.43	34.06±14.11	
II 期组	47	1182.51±280.03 ^a	43.89±7.98 ^a	
III 期组	27	1777.67±235.37 ^{a,c}	56.22±16.03 ^{a,c}	
$F_{趋势}$		118.435	40.148	
$P_{趋势}$		<0.001	<0.001	

注:^a $P<0.05$ vs I 期组;^c $P<0.05$ vs II 期组。

表 3 NVG 患者疗效的单因素 Logistic 回归分析

因素	无效组(20 眼)	有效组(76 眼)	β	SE	$Wald\chi^2$	P	OR	95% CI
性别(例,%)								
男	11(55.0)	34(44.7)	0.412	0.505	0.665	0.415	1.510	0.561–4.064
女	9(45.0)	42(55.3)						
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	60.35±5.98	58.05±4.96	0.085	0.050	2.973	0.085	1.089	0.988–1.200
病程($\bar{x}\pm s$,mo)	9.20±2.91	7.75±3.21	0.154	0.086	3.190	0.074	1.166	0.985–1.380
眼别(眼,%)								
左	11(55.0)	45(59.2)	−0.172	0.506	0.115	0.734	0.842	0.312–2.272
右	9(45.0)	31(40.8)						
原发疾病(眼,%)								
糖尿病视网膜病变	11(55.0)	43(56.6)	−0.246	0.845	0.085	0.771	0.782	0.149–4.097
视网膜中央静脉阻塞	5(25.0)	17(22.4)	0.140	0.611	0.052	0.819	1.150	0.347–3.806
眼缺血综合征	2(10.0)	10(13.2)	0.265	0.884	0.090	0.765	1.303	0.231–7.364
其他	2(10.0)	6(7.9)			0.264	0.967		
临床分期(眼,%)								
I 期	0	22(28.9)			11.801	0.003		
II 期	5(25.0)	42(55.3)	−0.423	0.721	0.345	0.557	0.655	0.159–2.688
III 期	15(75.0)	12(15.8)	1.618	0.685	5.572	0.018	5.042	1.316–19.317
合并症(例,%)								
高血压	8(40.0)	28(36.8)	0.134	0.515	0.067	0.795	1.143	0.417–3.134
高脂血症	10(50.0)	30(39.5)	0.427	0.505	0.716	0.397	1.533	0.570–4.126
吸烟史(例,%)								
有	13(65.0)	45(59.2)	0.246	0.524	0.221	0.638	1.279	0.458–3.571
无	7(35.0)	31(40.8)						
饮酒史(例,%)								
有	10(50.0)	33(43.4)	0.265	0.504	0.276	0.599	1.303	0.486–3.496
无	10(50.0)	43(56.6)						
眼压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	33.45±3.30	29.88±3.32	0.307	0.088	12.209	<0.001	1.359	1.144–1.614
Apelin($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	1621.21±332.63	1203.79±399.57	0.003	0.001	12.972	<0.001	1.003	1.001–1.004
DLL4($\bar{x}\pm s$,pg/mL)	57.14±13.61	41.93±13.01	0.095	0.026	13.517	<0.001	1.100	1.045–1.157

表 4 房水 Apelin 和 DLL4 水平与 NVG 患者疗效的多因素非条件 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
临床分期(参考: I 期)			9.406	0.009		
II 期	-0.312	0.830	0.101	0.751	0.732	0.107-5.024
III 期	1.987	0.949	4.379	0.036	7.291	1.134-46.863
眼压高	0.495	0.156	9.995	0.002	1.640	1.207-2.228
Apelin 高	0.003	0.001	7.513	0.006	1.003	1.001-1.005
DLL4 高	0.083	0.033	6.262	0.012	1.086	1.018-1.159

表 5 房水 Apelin 和 DLL4 水平对 NVG 患者疗效的评估效能

指标	曲线下面积	95% CI	P	Cut-off	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数
Apelin	0.790	0.695-0.867	<0.001	1241.34 ng/mL	95.00	60.53	0.5553
DLL4	0.786	0.690-0.863	<0.001	44.76 pg/mL	90.00	56.58	0.4658
二者联合	0.874	0.791-0.933	<0.001		90.00	71.05	0.6105

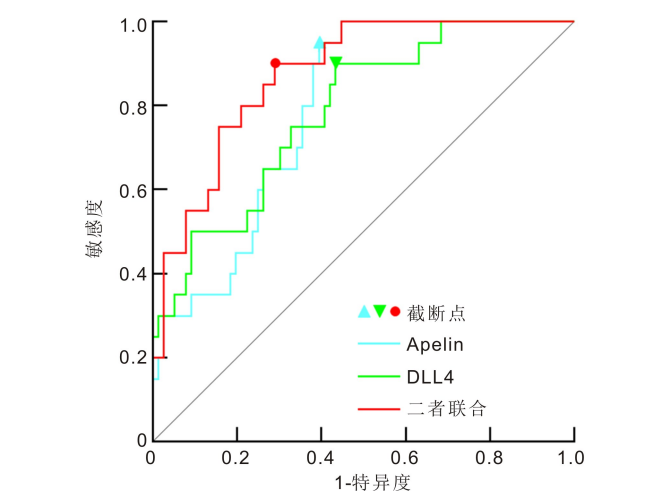


图 1 房水 Apelin 和 DLL4 水平评估 NVG 患者疗效的 ROC 曲线。

3 讨论

NVG 是由视网膜缺血引起新生血管异常增生而导致的一种继发性青光眼,视网膜缺血能使眼内产生大量新生血管因子,促进房角、虹膜、眼底生成新生血管和新生血管膜,阻塞和牵拉房角使小梁网与虹膜黏连,导致房角关闭而增加眼压,眼压升高又会加剧视网膜缺血,从而形成恶性循环,最终导致失明^[12]。抗 VEGF 治疗和手术虽然能减少新生血管形成和改善眼压来最大限度地保留视功能^[13-14]。但部分 NVG 患者疗效不佳,严重影响患者生活质量,因此有必要早期、准确地评估 NVG 患者疗效。

NVG 发生发展过程中新生血管生成发挥重要作用,涉及炎症反应、氧化应激和血管内皮细胞增殖、分化、迁移等机制^[14]。Apelin 是一种主要由血管内皮细胞、心肌细胞、脂肪组织和胃肠道等组织表达和分泌的内源性多肽因子,包含 Apelin-12、-13、-17、-36 四种不同亚型,虽然其长度和活性有所不同,但均可通过 N 末端氨基酸残基与 APJ 受体结合,发挥调节炎症反应、氧化应激、血管生成及血管内皮功能等多种生物学效应,被认为是新生血管性眼病潜在的重要治疗靶点^[5]。已有研究表明,Yang 等^[15]通过转录组芯片数据和人视网膜微血管内皮细胞的生物信息学分析,发现 Apelin 为视网膜新生血管形成的关键差异表达基因;而动物实验亦显示,Apelin-13 在糖尿病性黄

斑水肿小鼠视网膜中上调,促进血管内皮细胞的增殖、迁移及血管通透性增加^[16],并在缺氧性视网膜病变小鼠中促进病理性新生血管形成^[17]。本研究发现,NVG 患者房水 Apelin 水平显著高于对照组,并且随着临床分期(I 期-III 期)逐步升高。此外,房水 Apelin 水平升高是 NVG 治疗无效的危险因素。该结果与 Hubens 等^[6]关于 Apelin 在青光眼患者房水中高表达的发现一致,也与血清 Apelin 水平升高在糖尿病视网膜病变、视网膜中央静脉阻塞患者中提示病情加重和预后不良的报道^[18-19]相吻合。上述一致性提示,Apelin 水平升高可能普遍参与新生血管相关性眼病的进展与治疗反应。其潜在机制可能为: Apelin 通过与 APJ 受体结合,激活 PI3K/AKT、MAPK/ERK 等信号通路,促进血管内皮细胞增殖、迁移,增强血管生成能力,同时促进 VEGF 表达,进一步加剧新生血管生成和眼压升高,导致 NVG 病情进展和治疗效果下降^[20]。此外,Apelin 介导的血管异常重塑及血管屏障破坏,也可能在 NVG 不良预后中发挥重要作用。然而,值得注意的是,现有关于 Apelin 在 NVG 中作用的研究仍较为有限,有关 Apelin 不同亚型(如 Apelin-13、Apelin-36)在不同临床分期中具体表达特征和功能差异的探讨仍需进一步深入。

Notch 信号通路是一条高度保守的细胞间通讯通路,广泛参与细胞的增殖、分化、迁移和凋亡过程,与新生血管形成密切相关^[21]。DLL4 是由血管内皮细胞合成和分泌的重要 Notch 配体,能够通过与 Notch 受体结合激活下游信号通路,在血管生成调控中发挥核心作用^[7]。已有研究表明,DLL4 在氧诱导视网膜病变小鼠模型的视网膜组织中高表达,能够激活 Notch 信号通路,促进病理性新生血管形成^[22]。而在缺氧性视网膜病变模型中,抑制 DLL4/Notch 信号通路可有效抑制血管内皮细胞活性和迁移,从而抑制新生血管生成^[23-24]。这些实验结果提示,DLL4 在新生血管相关眼病中具有重要的促进作用。临床研究亦有报道,郭婧等^[25]发现,血清 DLL4 水平升高与糖尿病视网膜病变患者的疾病分期及微血管损伤程度密切相关,进一步提示 DLL4 异常表达可能与眼部新生血管病变进展有关。本研究结果显示,NVG 患者房水 DLL4 水平显著高于对照组,且随着临床分期(I 期-III 期)逐步升高。多因

素分析进一步表明,房水 DLL4 水平升高是治疗无效的危险因素。这与上述动物实验和临床研究结果高度一致,提示 DLL4 可能通过促进新生血管生成、加重眼压升高,从而导致 NVG 病情进展及治疗反应下降。其可能机制在于,DLL4 作为 Notch 信号通路的关键配体,当表达水平升高时,可持续激活 Notch 信号,促进血管内皮细胞的异常增殖和分化,形成功能异常的新生血管,增加眼内液外渗及房水流出阻力,导致眼压升高和疾病恶化^[26]。此外,异常活跃的 DLL4/Notch 信号还可能影响血管稳定性和内皮细胞命运决定,进一步加重 NVG 患者的治疗难度。

本研究还发现,临床分期Ⅲ期和眼压高为 NVG 患者治疗无效的危险因素。考虑是,疾病分期高反映更严重的眼部病变,从而影响治疗疗效;NVG 患者常因血管新生导致眼内压升高,眼压控制不良不仅会进一步加剧视神经压迫,还会影响药物治疗效果,增加手术操作难度,最终影响患者的视觉功能恢复。本研究 ROC 曲线显示,房水 Apelin、DLL4 水平联合评估 NVG 患者疗效的曲线下面积为 0.874,大于房水 Apelin、DLL4 水平单独评估的 0.790、0.786。这说明房水 Apelin、DLL4 水平有助于评估 NVG 患者疗效,而联合检测房水 Apelin、DLL4 水平可以更准确地评估。

综上所述,房水 Apelin、DLL4 水平升高与 NVG 患者临床分期增加和治疗无效密切相关,房水 Apelin、DLL4 水平联合检测对 NVG 患者疗效具有较高的评估效能。本研究首次在 NVG 患者中系统评估了房水 Apelin、DLL4 水平与临床分期及治疗结局的关系,提出了 Apelin、DLL4 作为联合评估指标的可行性,为探索新生血管相关眼病的干预靶点提供了参考。但本研究也存在一定的局限性:(1)本研究样本量相对较小;(2)随访时间较短;(3)未能纳入所有可能影响 NVG 患者疗效的因素;(4)本次研究仅通过观察性分析,尚缺乏实验验证。基于此,未来还需扩大样本量,延长随访时间,纳入更为完整的临床资料,并增加体外或动物模型实验,以进一步确定房水 Apelin、DLL4 水平对 NVG 患者临床分期及疗效的意义。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:朱峰论文选题与修改,初稿撰写;蔡维、李习梅、雷琦峰文献检索,数据分析;朱峰、陈年均选题指导,论文修改及审阅。

参考文献

[1] Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study, GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators. Global estimates on the number of people blind or visually impaired by glaucoma: a meta-analysis from 2000 to 2020. *Eye (Lond)*, 2024,38 (11):2036-2046.

[2] 中华医学会眼科学分会青光眼学组,中国医师协会眼科医师分会青光眼学组.中国青光眼指南(2020年).中华眼科杂志,2020,56 (8):573-586.

[3] Fan FF, Ge X, Liu DD, et al. Comparison of the efficacy and safety of ultrasonic cycloplasty vs valve implantation and anti-VEGF for the treatment of fundus disease-related neovascular glaucoma. *Int J Ophthalmol*, 2023,16(6):897-903.

[4] 陈尚瑞,赖铭莹,林佩洁.新生血管性青光眼的发病机制及治疗进展.国际眼科杂志,2024,24(10):1605-1609.

[5] 王琦,翟爱华,刘玉林,等. Apelin 在糖尿病和糖尿病微血管病变中作用的研究进展.中国老年学杂志,2023,43(21):5362-5366.

[6] Hubens WHG, Krauskopf J, Beckers HJM, et al. Small RNA sequencing of aqueous humor and plasma in patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021,62(7):24.

[7] 倪少俊,王成,方鸿,等. miR-152-3p 调控 Notch1/DLL4 通路对家兔深Ⅱ度烧伤创面血管生成的影响.现代生物医学进展,2023,23(3):440-447.

[8] Ren JS, Bai W, Ding JJ, et al. Hypoxia-induced AFAP1L1 regulates pathological neovascularization via the YAP-DLL4-NOTCH axis. *J Transl Med*, 2023,21(1):651.

[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).中华眼科杂志,2019,55(11):814-817.

[10] 中华医学会.临床诊疗指南-眼科学分册.北京:人民卫生出版社,2006.

[11] 吴伟林,李光辉,衡欣.新生血管性青光眼患者房水 HGF、ENA78 及 Sema3A 的变化及临床意义.海南医学,2024,35(3):385-389.

[12] 钱钰鑫,安刚.三联疗法和传统方案治疗 NVG 的疗效对比.锦州医科大学学报,2021,42(4):44-47.

[13] 刘新敏,孙慧,林琳.全视网膜激光光凝术联合抗 VEGF 药物治疗糖尿病相关的新生血管性青光眼的临床研究.临床和实验医学杂志,2023,22(15):1656-1660.

[14] 赵小兰,朱洪宇,代燕妮,等.雷珠单抗玻璃体腔注射联合复合式小梁切除术及 PRP 治疗 NVG 有效性的 Meta 分析.国际眼科杂志,2023,23(4):624-629.

[15] Yang N, Zhang NZ, Wang ZY, et al. Galectin-1-dependent CeRNA network in HRMECs revealed its association with retinal neovascularization. *BMC Genomics*, 2023,24(1):327.

[16] Li Y, Bai YJ, Jiang YR, et al. Apelin-13 is an early promoter of cytoskeleton and tight junction in diabetic macular edema via PI-3K/Akt and MAPK/erk signaling pathways. *Biomed Res Int*, 2018,2018:3242574.

[17] Feng J, Chen L, Jiang YR, et al. The role of apelin/APJ in a mouse model of oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020,61(8):47.

[18] 杨智茹,李家婕,刘文龙.血清 nesfatin-1 和 apelin 及 HO-1 水平与糖尿病视网膜病变严重程度的相关性.国际眼科杂志,2023,23 (11):1865-1869.

[19] 包欣,臧涵怡,林菁.血清 Apelin 水平联合 CVI 对视网膜中央静脉阻塞患者雷珠单抗治疗后视力预后的预测价值.山东医药,2023,63(25):49-52.

[20] 陈莉. Apelin/APJ 在视网膜血管性疾病中的作用.中华实验眼科杂志,2017,35(10):936-939.

[21] Passier M, Bentley K, Loerakker S, et al. YAP/TAZ drives Notch and angiogenesis mechanoregulation in silico. *NPJ Syst Biol Appl*, 2024,10(1):116.

[22] 杨静,齐赞.树枝状大分子 N-乙酰半胱氨酸纳米聚合物对视网膜血管重建的作用.眼科新进展,2024,44(7):526-530.

[23] Zhang J, Xiong Q, Yang L, et al. Cytochrome P450 2J2 inhibits the proliferation and angiogenesis of retinal vascular endothelial cells by regulating the Notch signaling pathway in a hypoxia-induced retinopathy model. *Bioengineered*, 2021,12(2):10878-10890.

[24] Duan LJ, Jiang YD, Fong GH. Endothelial HIF2α suppresses retinal angiogenesis in neonatal mice by upregulating NOTCH signaling. *Development*, 2024,151(11):dev202802.

[25] 郭婧,李芸云,刘思思,等.糖尿病视网膜病变不同分期患者血清 δ 样蛋白 4 和环磷酸腺苷效应元件结合蛋白水平对微血管损伤的预测价值.实用临床医药杂志,2023,27(23):68-72,78.

[26] Dumbrăveanu L, Cușnir V, Bobescu D. A review of neovascular glaucoma. Etiopathogenesis and treatment. *Rom J Ophthalmol*, 2021,65(4):315-329.