

# 糖尿病新生血管性青光眼患者血清 NOX4 和 MMP-2 表达及其临床意义

刘晓敏,班景飞,吕 靖,李雯雯,李景珂,杨顺玲

引用:刘晓敏,班景飞,吕靖,等. 糖尿病新生血管性青光眼患者血清 NOX4 和 MMP-2 表达及其临床意义. 国际眼科杂志, 2026, 26(1): 103-108.

基金项目:邯郸市科学技术局科技项目(No.22422083097ZC)

作者单位:(056000)中国河北省邯郸市眼科医院(邯郸市第三医院)

作者简介:刘晓敏,本科,主治医师,研究方向:白内障。

通讯作者:李景珂,本科,主任医师,研究方向:白内障. chk6tc@163.com

收稿日期:2025-05-27 修回日期:2025-11-26

## 摘要

**目的:**探讨分析糖尿病(DM)新生血管性青光眼(NVG)患者血清烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4(NOX4)、基质金属蛋白酶(MMP)-2表达及其临床意义。

**方法:**选取2020年6月至2023年6月邯郸市眼科医院(邯郸市第三医院)收治的161例DM并发NVG患者纳入研究组进行前瞻性研究;根据研究组患者小梁切除术后1 a 是否出现并发症,将研究组患者分为预后良好组( $n=90$ )和预后不良组( $n=71$ )。同期选择本院虹膜无新生血管的慢性闭角型青光眼患者161例为对照组。ELISA法检测血清 NOX4、MMP-2 表达水平;绘制 ROC 曲线评估 NOX4、MMP-2 对 DM 并发 NVG 的诊断价值及术后并发症预测价值;采用 Pearson 法分析 NOX4、MMP-2 与血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素-6(IL-6)的相关性;采用多因素 Logistic 分析研究组患者出现术后并发症的影响因素。

**结果:**研究组和对照组患者一般资料具有可比性。与对照组相比,研究组患者血清 NOX4、MMP-2、VEGF、IL-6 的表达水平显著性升高( $P<0.001$ )。经 Pearson 法分析,血清 NOX4、MMP-2 水平与 VEGF、IL-6 水平呈显著正相关( $P<0.001$ )。经 ROC 曲线分析,NOX4、MMP-2 二者联合诊断 DM 并发 NVG 患者的 AUC 优于 NOX4( $Z=3.341, P<0.05$ )、MMP-2( $Z=2.788, P<0.05$ ) 分别诊断 DM 并发 NVG 患者的 AUC。预后不良组患者的 DM 病程、眼压 >21 mmHg 人数占比、以及 NOX4、MMP-2、VEGF、IL-6 表达水平均高于预后良好组( $P<0.001$ )。DM 病程、眼压 >21 mmHg、NOX4、MMP-2、VEGF、IL-6 水平均为 DM 并发 NVG 患者预后不良的危险因素( $P<0.001$ )。经 ROC 曲线分析,NOX4、MMP-2 二者联合预测 DM 并发 NVG 患者出现术后并发症的 AUC 优于 NOX4( $Z=3.727, P<0.05$ )、MMP-2( $Z=2.219, P<0.05$ ) 分别预测的 AUC。

**结论:**NOX4、MMP-2 在 DM 并发 NVG 患者血清中上调表达,二者联合检测对 DM 并发 NVG 患者早期诊断及预后具有较大的临床价值。

**关键词:**糖尿病;新生血管性青光眼;烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4(NOX4);基质金属蛋白酶-2(MMP-2);诊断;预后

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.1.18

## Serum nitric oxide synthase 4 and matrix metalloproteinase-2 expression in patients with diabetic neovascular glaucoma and their clinical significance

Liu Xiaomin, Ban Jingfei, Lyu Jing, Li Wenwen, Li Jingke, Yang Shunling

**Foundation item:** Handan Municipal Bureau of Science and Technology Science and Technology Project (No.22422083097ZC) Handan City Eye Hospital; the Third Hospital of Handan, Handan 056000, Hebei Province, China

**Correspondence to:** Li Jingke. Handan City Eye Hospital; the Third Hospital of Handan, Handan 056000, Hebei Province, China. chk6tc@163.com

Received:2025-05-27 Accepted:2025-11-26

## Abstract

**• AIM:** To investigate and analyze serum nitric oxide synthase 4 (NOX4) and matrix metalloproteinase (MMP)-2 expressions in patients with diabetes mellitus (DM) complicated with neovascular glaucoma (NVG) and their clinical significance.

**• METHODS:** A prospective study was conducted on 161 patients with DM complicated with NVG admitted to Handan City Eye Hospital (The Third Hospital of Handan) from June 2020 to June 2023. Based on whether complications occurred 1 a after trabeculectomy in the study group patients, they were divided into a group with good prognosis ( $n=90$ ) and a group with poor prognosis ( $n=71$ ). During the same period, 161 patients with chronic angle - closure glaucoma without iris neovascularization were selected as the control group. ELISA method was applied to detect the expression levels of serum NOX4 and MMP-2. ROC curve was plotted to evaluate the diagnostic value and postoperative complication prediction value of NOX4 and MMP-2 in patients with DM complicated with NVG. Pearson method was applied to analyze the correlation of NOX4 and MMP-2 with vascular endothelial growth factor (VEGF) and interleukin-6 (IL-6). Multivariate Logistic regression was applied to analyze the influencing factors of postoperative

complications in the study group.

• **RESULTS:** The general information of the study group and control group of patients is comparable. Compared with the control group, the expression levels of serum NOX4, MMP-2, VEGF, and IL-6 in the study group were significantly increased ( $P < 0.001$ ). According to Pearson analysis, serum NOX4 and MMP-2 levels significantly positively correlated with VEGF and IL-6 levels, respectively ( $P < 0.001$ ). According to ROC curve, the AUC of NOX4 combined with MMP-2 in the diagnosis of DM complicated with NVG was better than that of individual diagnosis of NOX4 ( $Z = 3.341$ ,  $P < 0.05$ ) and MMP-2 ( $Z = 2.788$ ,  $P < 0.05$ ). The duration of DM, the proportion of people with intraocular pressure  $> 21$  mmHg, and the expression levels of NOX4, MMP-2, VEGF, and IL-6 in the poor prognosis group were all higher than those in the good prognosis group ( $P < 0.001$ ). The duration of DM, intraocular pressure  $> 21$  mmHg, the levels of NOX4, MMP-2, VEGF, and IL-6 were all risk factors for poor prognosis in DM patients with NVG ( $P < 0.001$ ). According to ROC curve, the combined prediction of NOX4 and MMP-2 for postoperative complications in patients with DM complicated by NVG was superior to the AUC predicted by NOX4 ( $Z = 3.727$ ,  $P < 0.05$ ) and MMP-2 ( $Z = 2.219$ ,  $P < 0.05$ ), respectively.

• **CONCLUSION:** NOX4 and MMP-2 are upregulated in the serum of patients with DM complicated by NVG. Combined detection of these two markers holds significant clinical value for the early diagnosis and prognosis of patients with DM complicated by NVG.

• **KEYWORDS:** diabetes mellitus; neovascular glaucoma; nitric oxide synthase 4 (NOX4); matrix metalloproteinase-2 (MMP-2); diagnosis; prognosis

**Citation:** Liu XM, Ban JF, Lyu J, et al. Serum nitric oxide synthase 4 and matrix metalloproteinase-2 expression in patients with diabetic neovascular glaucoma and their clinical significance. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2026, 26(1):103-108.

## 0 引言

新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG) 是一种眼部新生血管导致的继发性青光眼, 主要病因是视网膜缺血, 导致血管生成因子和抗血管生成因子之间的稳态平衡受损<sup>[1-2]</sup>。近年来, 随着全球糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 发病率的增加, 继发于 DM 的 NVG 发病率也在逐年增加, 约占 NVG 患者的 33%。高浓度的血管生成物质, 如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和炎性细胞因子白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 会诱发虹膜新生血管形成 (neovascularization of the iris, NVI) 并伴随眼压 (intraocular pressure, IOP) 升高<sup>[1]</sup>。而多数 NVG 患者早期症状不明显, 由于 DM 并发 NVG 的复杂病理、持续炎症和眼部新血管生成, 导致 NVG 患者通过药物及小梁切除术等方式治疗后预后效果较差, 大大增加 NVG 患者失明风险, 因此, 对 NVG 患者早期诊断及预后评估至关重要<sup>[3]</sup>。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4,

NOX4) 最初从肾脏中发现, 是一种含有 578 个氨基酸的蛋白质, 主要促进活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生, 并在氧化应激和下游信号调节中发挥关键作用, 已有研究表明, DM 微血管并发症如糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 可以通过高血糖上调 VEGF 的表达, 进一步激发 NOX4 上调, 导致 ROS 产生<sup>[4-5]</sup>。基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-2 属于锌依赖性内切蛋白酶家族, 主要参与细胞外基质的降解与重塑, 对于正常的组织发育、血管生成以及病理状态下组织重塑至关重要, 已有研究表明, MMP-2 失衡可导致 DM 非损伤皮肤胶原沉积障碍<sup>[6]</sup>。因此猜测 NOX4、MMP-2 在 DM 并发 NVG 中发挥重要作用。本研究旨在分析 NOX4、MMP-2 在 DM 并发 NVG 患者血清中的表达水平及其临床意义。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 前瞻性研究, 选取 2020 年 6 月至 2023 年 6 月邯郸市眼科医院 (邯郸市第三医院) 收治的 161 例 DM 并发 NVG 患者纳入研究组, 同期选择本院虹膜无新生血管的慢性闭角型青光眼 (均需进行青光眼-白内障联合手术, 短期住院治疗) 患者 161 例为对照组。纳入标准: (1) 研究组符合 T2DM<sup>[7]</sup> 以及 NVG<sup>[8]</sup> 的诊断标准, 且经眼压测量及裂隙灯显微镜检查证实有眼高压及虹膜、视网膜新生血管形成; (2) 研究组均接受小梁切除术治疗及术后随访且病例资料完整; (3) 对照组无糖尿病并且通过 75 g 口服葡萄糖耐量试验进行测试。排除标准: (1) 精神异常及语言障碍无法进行术后随访者; (2) 患有艾滋病等血液传染性疾病者; (3) 合并癌症及脏器功能衰竭者; (4) 有既往眼部疾病及眼部手术史者。本研究已取得邯郸市眼科医院 (邯郸市第三医院) 医学伦理委员会的批准 (批准号: 2020042101)。所有参与者均签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 一般资料收集** 对研究组和对照组患者一般资料进行收集, 主要包括两组患者性别、年龄、吸烟史、高血压、饮酒史、体质指数 (BMI)。

**1.2.2 血清样本采集及 NOX4、MMP-2、VEGF、IL-6 表达水平测定** 两组患者均于入院次日清晨采集空腹外周静脉血血样 8 mL, 经静置、离心后取上层血样分装于 EP 管中, 保存至  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱中用于 NOX4、MMP-2、VEGF、IL-6 表达水平测定及后续实验研究。以上血清因子的检测均采用 ELISA 法。

**1.2.3 预后随访及分组** 对研究组患者的随访均以门诊复查的方式进行, 小梁切除术后随访 1 a, 随访率 100%, 无失访情况。随访开始时间自患者出院第 1 d 起, 随访终止时间为 2024 年 6 月, 随访主要包括眼压、视力指数、DM 病程及是否出现术后并发症 (持续性低眼压、短暂性眼压升高、前房出血)<sup>[9]</sup>, 将出现术后并发症的患者纳入预后不良组 (71 例), 未出现术后并发症的患者纳入预后良好组 (90 例)。

**统计学分析:** 数据处理采用 SPSS 27.0 软件, 本研究计量资料符合正态分布, 表示为  $\bar{x} \pm s$ , 采用独立样本 *t* 检验; 计数资料以  $n$  (%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验; 绘制 ROC 曲线评估 NOX4、MMP-2 对 DM 并发 NVG 患者的诊断价值及术后并发症的预测价值, Delong 检验进行 AUC 比较; 采用 Pearson 法分析 NOX4、MMP-2 与 VEGF、IL-6 的相关性;

采用多因素 Logistic 分析研究组患者出现术后并发症的影响因素。

## 2 结果

**2.1 研究组和对照组一般资料对比分析** 两组患者的一般资料对比分析结果显示,两组患者性别、年龄、吸烟史、高血压、饮酒史、BMI 比较差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),具有可比性,见表 1。

### 2.2 血清 VEGF、IL-6、NOX4、MMP-2 表达水平比较

ELISA 检测结果表明,研究组患者血清 VEGF、IL-6、NOX4、MMP-2 表达水平显著高于对照组(均  $P < 0.001$ ),见表 2。

**2.3 NOX4 和 MMP-2 水平与 VEGF 及 IL-6 的相关性分析** 经 Pearson 法分析,研究组患者血清 NOX4、MMP-2 水平均与 VEGF、IL-6 水平呈显著正相关(均  $P < 0.001$ ),见表 3。

**2.4 NOX4 及 MMP-2 水平对 DM 并发 NVG 患者的诊断价值** 经 ROC 曲线分析,NOX4、MMP-2 诊断 DM 并发 NVG 患者的 AUC 分别为 0.793、0.812,二者联合诊断的 AUC 为 0.894,二者联合诊断 DM 并发 NVG 患者的 AUC 优于 NOX4( $Z = 3.341, P < 0.05$ )、MMP-2( $Z = 2.788, P < 0.05$ )分别诊断 DM 并发 NVG 患者的 AUC,见表 4,图 1。

**2.5 不同预后分组 NOX4 和 MMP-2 水平及相关指标的比较分析** 预后不良组和预后良好组患者视力指数的比较无显著性差异( $P > 0.05$ ),预后不良组患者的 DM 病程、眼压  $> 21$  mmHg 人数占比、以及 NOX4、MMP-2、VEGF、IL-6 表达水平均高于预后良好组(均  $P < 0.001$ ),见表 5。

**2.6 研究组患者出现术后并发症的影响因素分析** 以 DM 并发 NVG 患者预后(预后不良 = 1, 预后良好 = 0)为因变量,眼压( $> 21$  mmHg = 1,  $\leq 21$  mmHg = 0)、DM 病程、NOX4、MMP-2、VEGF、IL-6 水平(连续变量)为自变量。结果显示,DM 病程、眼压  $> 21$  mmHg、NOX4、MMP-2、VEGF、IL-6 水平均为 DM 并发 NVG 患者预后不良的危险因素(均  $P < 0.001$ ),见表 6。

**2.7 NOX4 与 MMP-2 水平对 DM 并发 NVG 患者出现术后并发症的预测价值分析** 经 ROC 曲线分析,NOX4、MMP-2 预测 DM 并发 NVG 患者出现术后并发症的 AUC 分别为 0.794、0.872,二者联合预测的 AUC 为 0.944,联合预测 DM 并发 NVG 患者出现术后并发症的 AUC 优于 NOX4( $Z = 3.727, P < 0.05$ )、MMP-2( $Z = 2.219, P < 0.05$ )单独预测 DM 并发 NVG 患者出现术后并发症的 AUC,见表 7,图 2。

表 1 两组患者一般资料对比分析

指标		研究组( $n=161$ )	对照组( $n=161$ )	$\chi^2/t$	$P$
性别(例,%)	男	90(55.9)	80(49.7)	1.246	0.264
	女	71(44.1)	81(50.3)		
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)		55.52 $\pm$ 8.26	55.37 $\pm$ 7.98	0.166	0.868
吸烟史(例,%)	有	80(49.7)	85(52.8)	0.311	0.577
	无	81(50.3)	76(47.2)		
饮酒史(例,%)	有	87(54.0)	83(51.6)	0.199	0.655
	无	74(46.0)	78(48.4)		
高血压(例,%)	有	89(55.3)	84(52.2)	0.312	0.576
	无	72(44.7)	77(47.8)		
BMI( $\bar{x} \pm s$ , $\text{kg}/\text{m}^2$ )		23.83 $\pm$ 1.54	23.65 $\pm$ 1.42	1.090	0.276

注:研究组为 DM 并发 NVG 患者;对照组为虹膜无新生血管的慢性闭角型青光眼患者。

表 2 两组患者血清 VEGF、IL-6、NOX4、MMP-2 表达水平对比分析

组别	例数	$\bar{x} \pm s$			
		VEGF( pg/mL)	IL-6( pg/mL)	NOX4( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	MMP-2( ng/mL)
研究组	161	172.07 $\pm$ 30.17	34.66 $\pm$ 7.41	31.13 $\pm$ 8.29	7.17 $\pm$ 2.21
对照组	161	142.58 $\pm$ 29.88	26.64 $\pm$ 6.32	24.64 $\pm$ 7.85	5.81 $\pm$ 1.35
$t$		8.812	10.449	7.213	6.663
$P$		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:研究组为 DM 并发 NVG 患者;对照组为虹膜无新生血管的慢性闭角型青光眼患者。

表 3 NOX4 和 MMP-2 水平与 VEGF 及 IL-6 的相关性分析

指标	VEGF		IL-6	
	$r$	$P$	$r$	$P$
NOX4	0.783	<0.001	0.726	<0.001
MMP-2	0.718	<0.001	0.732	<0.001

表 4 NOX4 和 MMP-2 水平对 DM 并发 NVG 患者的诊断价值

变量	AUC	95%CI	敏感度(%)	特异度(%)	截断值	约登指数
NOX4	0.793	0.745–0.842	82.60	65.20	27.51 $\mu\text{g}/\text{mL}$	0.478
MMP-2	0.812	0.766–0.859	77.00	61.50	6.11 ng/mL	0.385
联合检测	0.894	0.861–0.928	91.90	60.90		0.528

表 5 不同预后分组 NOX4 和 MMP-2 水平及相关指标的比较分析

指标	预后不良组 (n=71)	预后良好组 (n=90)	$\chi^2/t$	P
DM 病程 ( $\bar{x} \pm s$ , a)	9.85±2.56	8.23±2.11	4.401	<0.001
眼压(例, %)	>21 mmHg	68(95.8)	4(4.4)	133.916
	≤21 mmHg	3(4.2)	86(95.6)	<0.001
视力指数(例, %)	≥0.02	32(45.1)	48(53.3)	1.084
	<0.02	39(54.9)	42(46.7)	0.298
NOX4 ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	35.80±6.33	27.45±6.12	8.466	<0.001
MMP-2 ( $\bar{x} \pm s$ , $\text{ng}/\text{mL}$ )	8.26±2.33	6.31±1.01	7.139	<0.001
VEGF ( $\bar{x} \pm s$ , $\text{pg}/\text{mL}$ )	181.62±28.34	164.53±26.28	3.957	<0.001
IL-6 ( $\bar{x} \pm s$ , $\text{pg}/\text{mL}$ )	38.55±5.35	31.59±5.62	7.968	<0.001

注: 预后不良组为出现术后并发症的患者; 预后良好组为未出现术后并发症的患者。

表 6 研究组患者出现术后并发症的影响因素分析

影响因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	OR	95% CI	P
DM 病程	1.265	0.356	12.626	3.543	1.763-7.119	<0.001
眼压	0.988	0.267	13.684	2.685	1.591-4.531	<0.001
NOX4	1.415	0.304	21.677	4.118	2.269-7.472	<0.001
MMP-2	1.477	0.253	34.094	4.381	2.668-7.193	<0.001
VEGF	1.181	0.313	14.232	3.257	1.764-6.015	<0.001
IL-6	1.407	0.296	22.597	4.084	2.286-7.295	<0.001

表 7 NOX4 与 MMP-2 水平对 DM 并发 NVG 患者出现术后并发症的预测价值分析

项目	AUC	95% CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	截断值	约登指数
NOX4	0.794	0.723-0.864	81.70	65.60	30.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$	0.473
MMP-2	0.872	0.819-0.925	85.90	70.00	6.87 $\text{ng}/\text{mL}$	0.559
联合检测	0.944	0.893-0.972	90.10	86.70		0.768

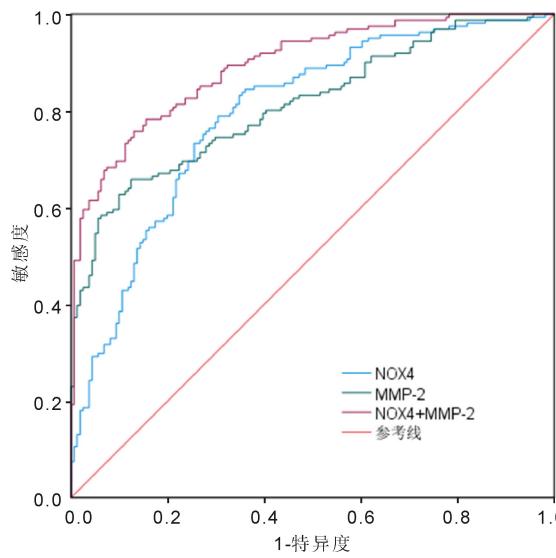


图 1 NOX4 和 MMP-2 水平对 DM 并发 NVG 患者诊断价值的 ROC 曲线。

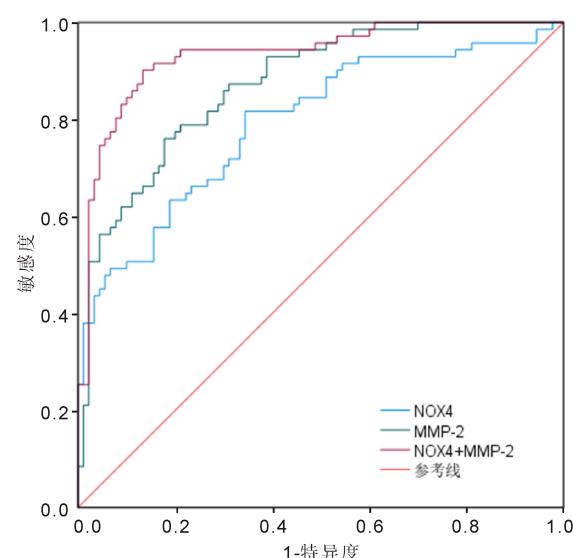


图 2 NOX4 和 MMP-2 水平对出现术后并发症预测价值的 ROC 曲线。

### 3 讨论

DM 并发 NVG 是一种由 DM 引发的严重眼部并发症, DM 患者由于长期的高血糖状态, 眼底血管出现病理性改变, 其特征是视网膜血管和神经元进行性损伤, 导致视网膜功能障碍、血视网膜屏障破裂、视网膜毛细血管丢失, 最终在严重视网膜缺血后出现视网膜新生血管形成, 进而导致眼压升高和视力丧失<sup>[10-11]</sup>。由于 DM 并发 NVG 通常在

DM 进展到较晚阶段时才会出现, 此时患者可能已经伴有严重的视网膜病变, 因此, 早期诊断以及早期手术干预可以有效地控制病情, 对于预防视力丧失和改善预后至关重要<sup>[12]</sup>。

NOX4 是一种重要的氧化还原酶, 属于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 氧化酶家族, 是视网膜内皮细胞中 ROS 的主要来源, 在高血糖和缺氧条件下上调表达, 通

过损害线粒体功能导致糖尿病视网膜血管病变<sup>[13]</sup>。最近研究结果显示,NOX4 衍生的 ROS 可能通过下调 BDNF/SIRT1 表达或激活 Caspase-3 参与 DR 早期神经退行性变或凋亡的发展,而 NADPH 氧化酶抑制剂可以有效逆转 NOX4 诱导的 ROS 产生的有害作用,表明有效阻断 NOX4 可能阻止 DR 的发展<sup>[14]</sup>。此外,Li 等<sup>[15]</sup>研究发现用血管紧张素Ⅱ处理转化的人小梁网细胞可诱导纤维化相关基因 NOX4 的转录和蛋白表达增加,导致细胞内 ROS 浓度升高,通过基因敲低或小分子抑制剂 GLX351322 靶向 NOX4,有助于降低 ROS 水平并减轻血管紧张素Ⅱ诱导的纤维化变化,为青光眼的治疗提供了潜在的可行机会。Tang 等<sup>[16]</sup>研究发现沉默 NOX4 表达可显著抑制 NADPH 氧化酶活性,降低 VEGF 的表达,降低 DM 小鼠的血管通透性,并减轻氧诱导的视网膜病变中视网膜新生血管形成,表明激活 NOX4 在血管损伤中起关键作用。本研究结果显示,与对照组相比,研究组患者血清 NOX4 的表达水平显著升高,与上述研究结果趋势一致。此外,NOX4 与 VEGF、IL-6 水平呈显著正相关,提示 NOX4 参与了 DM 患者发生 NVG 的进程。NOX4 诊断 DM 并发 NVG 患者的 AUC 为 0.793,提示 NOX4 对 DM 并发 NVG 患者具有一定的诊断价值。预后不良组 NOX4 的表达水平高于预后良好组,为 DM 并发 NVG 患者预后不良的危险因素,NOX4 预测 DM 并发 NVG 患者出现术后并发症的 AUC 为 0.794,表明 NOX 的表达水平与 DM 并发 NVG 患者的预后密切相关,NOX4 高表达时作为危险因素增加了 DM 并发 NVG 患者出现术后并发症的风险,具有较好的预后预测价值。综合以上结果,推测 NOX4 表达水平的升高与 DM 引起的慢性高血糖状态导致体内的氧化应激反应有关,促进眼部组织中 ROS 的过量生成,导致眼部血管内皮细胞的损伤及视网膜新生血管形成,促进了 NVG 的发生和发展<sup>[17]</sup>。

MMP-2 又称明胶酶 A,是基质金属蛋白酶家族的重要成员,主要功能是降解细胞外基质中的胶原蛋白,通过重塑细胞外基质,可促进 DM 血管并发症的发生和进展,MMP-2 水平升高有助于激活视网膜新生血管形成<sup>[18]</sup>。Gong 等<sup>[19]</sup>研究发现 VEGFA 和 MMP-2 受 lncRNA PVT1/miR-29a-3p 轴调控,lncRNA PVT1 的敲低通过抑制促血管生成因子 VEGFA 和促纤维化因子 MMP-2 的表达来改善氧化应激下的 HTMC 功能障碍。Liao 等<sup>[20]</sup>研究发现在高糖环境下,白杨素可下调 MMP-2 的磷酸化,降低 VEGF 和 VEGF 受体的表达,进一步抑制高糖诱导的脉络膜视网膜内皮细胞迁移,减少 ROS 的形成,并防止细胞凋亡。Yang 等<sup>[21]</sup>研究发现 MMP-2 在 PDR 患者血清中的表达水平显著升高,MMP-2 的异常表达与糖尿病引发的微血管并发症关系密切。本研究结果显示,与对照组相比,研究组患者血清 MMP-2 的表达水平显著升高,与上述研究结果类似。表明 MMP-2 参与了 DM 并发 NVG 的发展进程。此外 MMP-2 与 VEGF、IL-6 水平呈显著正相关,MMP-2 诊断 DM 并发 NVG 患者的 AUC 为 0.812,提示 MMP-2 高表达促进了 DM 患者 NVG 的发生,对 DM 并发 NVG 有一定诊断价值。预后不良组 MMP-2 的表达水平高于预后良好组,为 DM 并发 NVG 患者预后不良的危险

因素,MMP-2 预测 DM 并发 NVG 患者出现术后并发症的 AUC 为 0.872,表明 MMP-2 对 DM 并发 NVG 患者的诊断及预后预测中具有较好应用价值。综合以上结果,推测 MMP-2 的表达水平升高与 DM 引起的血管重塑和异常新生血管形成及长期高糖环境导致的炎症反应有关<sup>[22]</sup>。

此外,NOX4、MMP-2 联合诊断 DM 并发 NVG 及预测 DM 并发 NVG 患者出现术后并发症的 AUC 优于二者分别评估,其 AUC 高于曾春梅等<sup>[23]</sup>研究中房水 Sema3A, Klotho, SDF-1 联合检测,对增生型糖尿病视网膜病变患者术后 NVG 具有较高的预测价值。提示二者联合对 DM 并发 NVG 诊断价值及预后预测价值较高。研究组患者血清 VEGF、IL-6 的表达水平显著高于对照组,预后不良组患者的 DM 病程、眼压>21 mmHg 人数占比以及 VEGF、IL-6 表达水平均高于预后良好组,DM 病程、眼压>21 mmHg、VEGF、IL-6 水平均为 DM 并发 NVC 患者预后不良的危险因素,提示 DM 患者并发 NVG 也与 VEGF、IL-6 表达水平、病程、眼压等因素密切相关。

综上所述,NOX4、MMP-2 在 DM 并发 NVG 患者血清中上调表达,二者联合检测对 DM 并发 NVG 患者早期诊断及预后具有较大的临床价值。因此未来有望开发针对 NOX4/MMP-2 轴的双重抑制剂,如基于小分子肽的靶向药物设计。开展多中心队列研究,明确 NOX4/MMP-2 基线水平对治疗预后的预测价值。但本研究样本量较小,且未进行多中心验证,可能使结果具有一定局限性。后续将使用大样本量对其进行验证,以便后期对其相关机制进行深入研究。

**利益冲突声明:**本文不存在利益冲突。

**作者贡献声明:**刘晓敏论文选题与修改,初稿撰写;班景飞、吕靖、李雯雯、杨顺玲文献检索,数据分析;李景珂选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

#### 参考文献

- [1] 陈田翼, 陈元芝, 郭登华, 等. 超声睫状体成形术联合抗 VEGF+ 全视网膜光凝术治疗晚期新生血管性青光眼. 国际眼科杂志, 2024, 24(7):1038-1042.
- [2] Tang YZ, Shi Y, Fan ZG. The mechanism and therapeutic strategies for neovascular glaucoma secondary to diabetic retinopathy. Front Endocrinol, 2023, 14:1102361.
- [3] Senthil S, Dada T, Das T, et al. Neovascular glaucoma - A review. Indian J Ophthalmol, 2021, 69(3):525-534.
- [4] Li JM, Wang LY, Wang B, et al. NOX4 is a potential therapeutic target in septic acute kidney injury by inhibiting mitochondrial dysfunction and inflammation. Theranostics, 2023, 13(9):2863-2878.
- [5] Wang DX, Li JY, Luo G, et al. Nox4 as a novel therapeutic target for diabetic vascular complications. Redox Biol, 2023, 64:102781.
- [6] Zhou P, Yang C, Zhang S, et al. The imbalance of MMP-2/TIMP-2 and MMP-9/TIMP-1 contributes to collagen deposition disorder in diabetic non-injured skin. Front Endocrinol, 2021, 12:734485.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 版). 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1):4-67.
- [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). 中华眼科杂志, 2019, 55(11):814-817.

- [9] 张茸, 邹吉新, 赵丽君, 等. 康柏西普联合不同手术治疗新生血管性青光眼的临床观察. 大连医科大学学报, 2019, 41(6):525-529.
- [10] 祖雪, 代光政, 林铁柱. 增生性糖尿病视网膜病变行玻璃体切割术后发生新生血管性青光眼的风险因素. 国际眼科杂志, 2023, 23(5):808-812.
- [11] Tan tien-en, Wong TY. Diabetic retinopathy: looking forward to 2030. Front Endocrinol, 2023, 13:1077669.
- [12] Taylor BE, Lee CA, Zapadka TE, et al. IL-17A enhances retinal neovascularization. Int J Mol Sci, 2023, 24(2):1747.
- [13] Tang XX, Wang JL, Abboud HE, et al. Sustained upregulation of endothelial Nox4 mediates retinal vascular pathology in type 1 diabetes. Diabetes, 2023, 72(1):112-125.
- [14] Ahmad A, Nawaz MI, Siddiquei MM, et al. Apocynin ameliorates NADPH oxidase 4 (NOX4) induced oxidative damage in the hypoxic human retinal Müller cells and diabetic rat retina. Mol Cell Biochem, 2021, 476(5):2099-2109.
- [15] Li HJ, Cui HL, Ren J, et al. Elevated angiotensin-II levels contribute to the pathogenesis of open-angle glaucoma via inducing the expression of fibrosis-related genes in trabecular meshwork cells through a ROS/NOX4/SMAD3 axis. Cell Transplant, 2023, 32: 1-18.
- [16] Tang XX, Wang JJ, Wang JL, et al. Endothelium-specific deletion of Nox4 delays retinal vascular development and mitigates pathological angiogenesis. Angiogenesis, 2021, 24(2):363-377.
- [17] Jiao WZ, Ji JF, Li FJ, et al. Activation of the Notch-Nox4-reactive oxygen species signaling pathway induces cell death in high glucose-treated human retinal endothelial cells. Mol Med Rep, 2019, 19(1):667-677.
- [18] Andjelic JM, Radojkovic D, Nikolic A, et al. Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and -9 (MMP-9) gene variants and microvascular complications in type 2 diabetes patients. Balkan J Med Genet, 2023, 25(1):35-40.
- [19] Gong QY, Zhou DJ, Chen C, et al. Knockdown of lncRNA PVT1 protects human trabecular meshwork cells against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced injury via the regulation of the miR-29a-3p/VEGF/MMP-2 axis. Heliyon, 2023, 10(1):e23607.
- [20] Liao ZY, Liang IC, Li HJ, et al. Chrysin inhibits high glucose-induced migration on chorioretinal endothelial cells via VEGF and VEGFR down-regulation. Int J Mol Sci, 2020, 21(15):5541.
- [21] Yang J, Zhao SZ, Tian F. SP1-mediated lncRNA PVT1 modulates the proliferation and apoptosis of lens epithelial cells in diabetic cataract via miR-214-3p/MMP2 axis. J Cell Mol Med, 2020, 24(1):554-561.
- [22] Ucgun NI, Zeki-Fikret C, Yildirim Z. Inflammation and diabetic retinopathy. Mol Vis, 2020, 26:718-721.
- [23] 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. 现代生物医学进展, 2024, 24(12):2356-2360.