

血清 PEDF 和 FGF19 及 β -EP 诊断原发性青光眼及评估严重程度的应用价值

李忠庆, 张风禄

引用:李忠庆,张风禄. 血清 PEDF 和 FGF19 及 β -EP 诊断原发性青光眼及评估严重程度的应用价值. 国际眼科杂志 2021; 21(9):1593-1596

作者单位:(252000)中国山东省聊城市,聊城爱尔眼科医院综合眼科

作者简介:李忠庆,硕士,副主任医师,研究方向:眼底病、青光眼。

通讯作者:李忠庆. li-00004@163.com

收稿日期:2021-02-12 修回日期:2021-08-04

摘要

目的:探讨血清色素上皮衍生因子(PEDF)、成纤维细胞生长因子19(FGF19)、内啡肽(β -EP)在原发性青光眼患者诊断及严重程度评估中的应用价值。

方法:回顾性分析。选取2018-02/2020-02本院收治的原发性青光眼患者102例为研究组,选取同期体检健康者102名为对照组,比较两组受试者血清PEDF、FGF19、 β -EP水平,分析其对原发性青光眼的诊断价值;根据重度原发性青光眼诊断标准将研究组分为重度组与非重度组,比较两组患者血清PEDF、FGF19、 β -EP水平,分析其对病情严重程度的评估价值;采用多元Logistic回归分析影响原发性青光眼患者病情严重程度的危险因素。

结果:研究组血清PEDF水平明显低于对照组,FGF19、 β -EP水平明显高于对照组($P < 0.001$);PEDF、FGF19、 β -EP水平诊断原发性青光眼的AUC分别为0.695、0.754、0.768;重度组血清PEDF水平明显低于非重度组($P < 0.001$),FGF19、 β -EP水平明显高于非重度组($P < 0.001$);PEDF、FGF19、 β -EP水平评估原发性青光眼严重程度的AUC分别为0.731、0.709、0.685;PEDF $< 9.66\text{pg/mL}$ 、FGF19 $> 143.75\text{ng/L}$ 、 β -EP $> 106.27\text{ng/L}$ 是原发性青光眼病情呈重度的独立影响因素($OR = 2.280, 1.570, 1.413$, 均 $P < 0.05$)。

结论:FGF19、 β -EP水平对原发性青光眼具有辅助诊断价值,PEDF、FGF19水平对病情严重程度具有评估价值,且PEDF $< 9.66\text{pg/mL}$ 、FGF19 $> 143.75\text{ng/L}$ 、 β -EP $> 106.27\text{ng/L}$ 是原发性青光眼病情呈重度的独立影响因素。

关键词:原发性青光眼;色素上皮衍生因子;成纤维细胞生长因子19;内啡肽;诊断价值

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.9.20

Application value of serum PEDF, FGF19 and β -EP in the diagnosis and severity assessment of primary glaucoma

Zhong-Qing Li, Feng-Lu Zhang

Department of Ophthalmology, Aier Eye Hospital (Liao Cheng), Liaocheng 252000, Shandong Province, China

Correspondence to: Zhong-Qing Li. Department of Ophthalmology, Aier Eye Hospital (Liao Cheng), Liaocheng 252000, Shandong

Province, China. li-00004@163.com

Received:2021-02-12 Accepted:2021-08-04

Abstract

• **AIM:** To explore the application value of serum pigment epithelial derived factors (PEDF), fibroblast growth factor 19 (FGF19) and β -endorphin (β -EP) in the diagnosis and severity assessment of primary glaucoma.

• **METHODS:** A total of 102 patients with primary glaucoma in the hospital were enrolled as study group between February 2018 and February 2020, while other 102 healthy controls during the same period were enrolled as control group. The levels of peripheral serum PEDF, FGF19 and β -EP were compared between the two groups. And their diagnostic value for primary glaucoma was analyzed. The study group was divided into severe and non-severe groups according to the diagnostic criteria for severe primary glaucoma. The levels of peripheral serum PEDF, FGF19 and β -EP were compared between severe group and non-severe group. And their evaluation value for disease severity was analyzed. The risk factors of disease severity were analyzed by multivariate Logistic regression analysis.

• **RESULTS:** The level of serum PEDF in study group was significantly lower than that in control group, while levels of FGF19 and β -EP were significantly higher than those in control group ($P < 0.001$). AUC values of PEDF, FGF19 and β -EP levels in the diagnosis of primary glaucoma were 0.695, 0.754 and 0.768, respectively. The level of serum PEDF in severe group was significantly lower than that in non-severe group ($P < 0.001$), while levels of FGF19 and β -EP were significantly higher than those in non-severe group ($P < 0.001$). AUC values of PEDF, FGF19 and β -EP levels in assessing the severity of primary glaucoma were 0.731, 0.709 and 0.685, respectively. PEDF lower than 9.66pg/mL , FGF19 higher than 143.75ng/L and β -EP higher than 106.27ng/L were independent influencing factors of severe primary glaucoma ($OR = 2.280, 1.570, 1.413$, all $P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** FGF19 and β -EP are of auxiliary diagnostic value in primary glaucoma, while PEDF and FGF19 are of evaluation value in disease severity. PEDF lower than 9.66pg/mL , FGF19 higher than 143.75ng/L and β -EP higher than 106.27ng/L are independent influencing factors of severe primary glaucoma.

• **KEYWORDS:** primary glaucoma; pigment epithelium derived factor; fibroblast growth factor 19; endorphin; diagnostic value

Citation: Li ZQ, Zhang FL. Application value of serum PEDF, FGF19 and β -EP in the diagnosis and severity assessment of primary glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021; 21(9): 1593-1596

0 引言

原发性青光眼是一种临床常见的慢性眼科疾病,病情发展严重者可导致不可逆视功能损伤,是我国致盲的主要原因之一。目前临床上多采用视野检查、眼压测量等方法进行原发性青光眼诊断及病情评估,但检查结果易受设备及操作人员的影响,而影响疾病的治疗^[1]。故而寻求更简单、有效的判断原发性青光眼病情严重程度的方法对于原发性青光眼的早期诊治及病情监测至关重要^[2]。研究表明,色素上皮衍生因子(pigment epithelium derived factors, PEDF)、成纤维细胞生长因子19(fibroblast growth factor-19, FGF19)、内啡肽(β -Endorphin, β -EP)均与原发性青光眼的发生发展密切相关, PEDF、FGF19与眼内新生血管的生成有关; β -EP分泌与原发性青光眼患者眼内压升高有关^[3],但目前有关其在原发性青光眼诊断及病情评估尚处于探索阶段。故本研究探讨了血清 PEDF、FGF19、 β -EP水平在原发性青光眼辅助诊断及严重程度评估价值,为临床防治该病提供参考依据,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性分析。选取2018-02/2020-02本院收治的原发性青光眼患者102例的临床资料,纳入标准:均符合原发性青光眼的相关诊断标准^[4]。排除标准:(1)继发性青光眼患者;(2)合并除原发性青光眼外其他眼科疾病者;(3)合并血管性疾病者;(4)合并肿瘤、骨折、外伤者;(5)临床病例资料不全者。选取同期体检健康者102名为对照组。纳入标准:(1)C/D<0.5;(2)眼压 \leq 21mmHg;(3)房角镜检查显示前房角开放者。排除标准:(1)合并他眼科疾病者;(2)合并血管性疾病者;(3)既往有眼内手术史者;(4)视野检查存在明显异常者。本研究经本院医学伦理委员会会议表决通过,所有患者均对研究知情同意。

1.2 方法 于确诊第1d用酶联免疫吸附实验试剂法检测两组受试者外周血清 PEDF、FGF19、 β -EP水平,相关试剂盒均购自厦门仑昌硕生物科技有限公司。操作流程均严格参照相关试剂和仪器说明书。参照相关文献^[5]标准将研究组患者分为重度组与非重度组,重度原发性青光眼诊断标准:存在青光眼性视神经损害,在上方和下方视野内均存在白-白视野检查异常,或损害达到中央5度半径范围内。

统计学分析:采用SPSS20.0软件进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料组间比较采用卡方检验。诊断和评估价值采用ROC曲线分析,AUC>0.7表示该指标对原发性青光眼具有诊断价值或与病情严重程度具有评估价值;危险因素分析采用Logistic回归模型。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学的意义。

2 结果

2.1 两组受试者一般资料比较 研究组102例中男54例,女48例;年龄42~73(平均 53.40 ± 4.73)岁;原发性开角型青光眼42例,原发性闭角型青光眼60例。对照组102例中男52例,女50例;年龄41~72(平均 53.58 ± 4.68)岁。两组受试者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 两组受试者血清 PEDF 和 FGF19 及 β -EP 水平比较 研究组血清 PEDF 水平明显低于对照组, FGF19、 β -EP 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.001$),见表1。

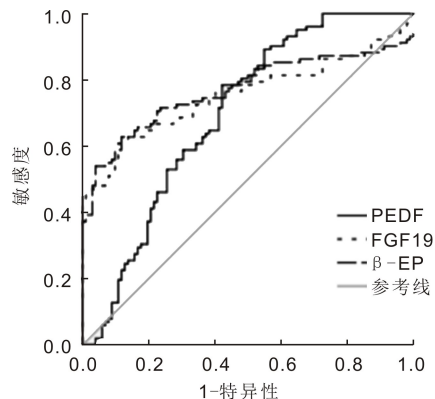


图1 血清 PEDF 和 FGF19 及 β -EP 水平对原发性青光眼的 ROC 曲线。

表1 两组受试者血清 PEDF 和 FGF19 及 β -EP 水平比较

组别	例数	PEDF(pg/mL)	FGF19(ng/L)	β -EP(ng/L)
研究组	102	9.61 \pm 1.53	146.38 \pm 9.36	108.48 \pm 10.33
对照组	102	16.36 \pm 2.67	84.33 \pm 5.45	42.32 \pm 4.51
t		22.153	57.859	59.280
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:研究组:原发性青光眼患者;对照组:体检正常者。

表2 血清 PEDF 和 FGF19 及 β -EP 水平对原发性青光眼的诊断价值

指标	截点值	AUC	SE	95%CI
PEDF	12.87pg/mL	0.695	0.037	0.689~0.812
FGF19	124.84ng/L	0.754	0.036	0.689~0.812
β -EP	95.57ng/L	0.768	0.035	0.704~0.824

表3 重度组和非重度组患者血清 PEDF 和 FGF19 及 β -EP 水平比较

组别	例数	PEDF(pg/mL)	FGF19(ng/L)	β -EP(ng/L)
重度组	45	8.13 \pm 1.36	152.05 \pm 15.62	112.36 \pm 8.59
非重度组	57	10.78 \pm 2.09	141.90 \pm 13.29	105.42 \pm 9.13
t		7.360	3.544	3.912
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 血清 PEDF 和 FGF19 及 β -EP 水平对原发性青光眼的诊断价值 血清 PEDF、FGF19、 β -EP 水平诊断原发性青光眼的 AUC 分别为 0.695、0.754、0.768,见图1、表2。

2.4 研究组不同程度患者血清 PEDF 和 FGF19 及 β -EP 水平比较 重度组血清 PEDF 水平明显低于非重度组,差异有统计学意义($P<0.001$), FGF19、 β -EP 水平明显高于非重度组,差异有统计学意义($P<0.001$),见表3。

2.5 血清 PEDF 和 FGF19 及 β -EP 水平对原发性青光眼病情严重程度的诊断价值 血清 PEDF 和 FGF19 及 β -EP 水平评估原发性青光眼严重程度的 AUC 分别为 0.731、0.709、0.685,见表4、图2。

2.6 影响原发性青光眼严重程度的单因素分析 糖尿病患者、PEDF<9.66pg/mL、FGF19>143.75ng/L、 β -EP>106.27ng/L是影响原发性青光眼病情严重程度的影响因素($P<0.05$),见表5。

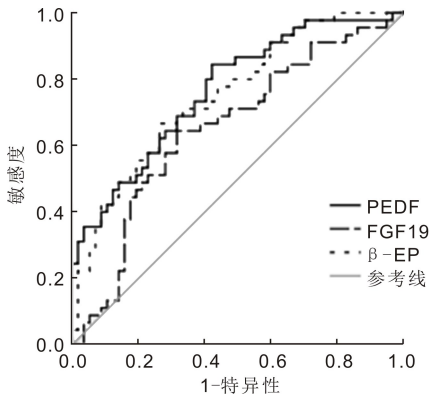


图2 血清 PEDF 和 FGF19 及 β -EP 水平对原发性青光眼病情严重程度的 ROC 曲线。

表4 血清 PEDF 和 FGF19 及 β -EP 水平对原发性青光眼病情严重程度的诊断价值

指标	截点值	AUC	SE	95%CI
PEDF	9.66pg/mL	0.731	0.049	0.634~0.795
FGF19	143.75ng/L	0.709	0.051	0.611~0.795
β -EP	106.27ng/L	0.685	0.053	0.586~0.773

表5 影响原发性青光眼严重程度的单因素分析

指标	重度组 (n=45)	非重度组 (n=57)	t/ χ^2	P	
年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	53.56 \pm 4.43	53.27 \pm 4.57	0.323	0.748	
性别(例)			0.108	0.742	
	男	23	31		
	女	22	26		
青光眼	有	8	11	0.038	0.745
家族史(例)	无	37	46		
糖尿病(例)	有	19	10	7.527	0.006
	无	26	47		
房角结构(例)	开角型	16	26	1.050	0.305
	闭角型	29	31		
近视(例)	是	23	19	3.281	0.070
	否	22	38		
PEDF(例)	<9.66pg/mL	28	15	13.296	<0.001
	\geq 9.66pg/mL	17	42		
FGF19(例)	\leq 143.75ng/L	10	39	21.502	<0.001
	>143.75ng/L	35	18		
β -EP(例)	\leq 106.27ng/L	12	38	16.100	<0.001
	>106.27ng/L	33	19		

表6 影响原发性青光眼病情严重程度的多因素分析

变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
糖尿病	0.609	0.316	3.714	0.055	1.839	0.990~3.416
PEDF	0.824	0.392	4.419	0.036	2.280	1.057~4.915
FGF19	0.451	0.162	7.750	0.006	1.570	1.143~2.157
β -EP	0.346	0.155	4.983	0.026	1.413	1.043~1.915

注:赋值:糖尿病(是为1,否为0);PEDF(<9.66pg/mL为1, \geq 9.66为0);FGF19(>143.75ng/L为1, \leq 143.75ng/L为0); β -EP(>106.27ng/L为1, \leq 106.27ng/L为0)。

2.7 影响原发性青光眼病情严重程度的多因素分析 将单因素分析中两组间有显著差异的因素纳入多因素分析,

结果显示,PEDF<9.66pg/mL、FGF19>143.75ng/L、 β -EP>106.27ng/L 是原发性青光眼病情呈重度的独立影响因素(OR=2.280、1.570、1.413,均 $P<0.05$),见表6。

3 讨论

原发性青光眼是一种发病迅速,危害性大,极易导致患者失明的常见疑难眼病,多为双侧发病,可分为开角型青光眼和闭角型青光眼两种,我国以闭角型青光眼居多,其病因多与遗传、近视、过敏性体质等因素有关,主要临床表现为头痛、眼痛、畏光、眼球充血、视力骤降等,严重威胁患者眼部健康与生活质量^[6-8]。对该疾病进行早期诊断,并根据病情严重程度制定个体化治疗方案有助于患者视力恢复,但是长期以来缺乏该病的早期诊断及评估病情严重程度的前瞻性指标给临床治疗带来了诸多不便。研究表明,PEDF、FGF19、 β -EP 可能参与了原发性青光眼的致病过程,并发挥着各自不同的调控作用^[9-10]。现为探讨血清 PEDF、FGF19、 β -EP 水平对原发性青光眼的诊断及病情评估价值,特做此研究。

本研究结果显示,研究组患者血清 PEDF 水平明显低于对照组,FGF19、 β -EP 水平明显高于对照组,提示原发性青光眼患者血清 PEDF 水平明显下降,FGF19、 β -EP 水平明显升高。究其原因,PEDF 作为血管抑制因子的典型代表,其合成分泌可受血管内皮生长因子的反馈性调节,两者共同发挥着平衡眼内新生血管生成的作用^[11-12]。研究表明,原发性青光眼患者眼内压持续升高,视网膜长期处于缺血缺氧状态,可导致 VEGF 过度生成,从而反馈性抑制 PEDF 合成分泌,虹膜内新生血管大量生成,此类血管出血后堵塞小梁网导致房水堆积,进一步升高眼内压,破坏视网膜正常结构与功能。此外,FGF19 是由垂体和下丘脑合成分泌的多肽,具有促进成纤维细胞有丝分裂、中胚层细胞增殖、刺激血管新生的作用,原发性青光眼患者眼内压急剧升高,VEGF 大量合成的同时,可促进 FGF19 的合成分泌,两者发挥协同效应,共同促进眼内新生血管生成^[13-14]。 β -EP 是一种由垂体分泌的内源性生物化学合成激素,可与吗啡受体相结合,具有天然的镇痛作用,原发性青光眼患者眼内压长期处于高水平,可导致眼球组织受压过重而致疼痛,从而可能反射性地促进机体 β -EP 合成分泌以缓解疼痛^[15-16]。另外,本研究结果显示,FGF19、 β -EP 水平对原发性青光眼具有辅助诊断价值,故可通过检测 FGF19、 β -EP 水平对该病进行辅助诊断。

本研究的 Logistic 回归分析结果显示,PEDF<9.66pg/mL、FGF19>143.75ng/L、 β -EP>106.27ng/L 是原发性青光眼病情呈重度的独立影响因素。血清 PEDF 水平越高,预示着原发性青光眼患者病情越轻,而 FGF19、 β -EP 水平越高,则预示着病情越重。本研究进一步分析发现,PEDF、FGF19 水平对原发性青光眼严重程度具有评估价值。探究其机制,可能是 PEDF 是一种存在于眼部神经组织的可溶性糖蛋白,具有营养和保护视神经的作用,对急慢性病变引起的视神经损伤也具有很好的保护作用,其浓度下降可导致原发性青光眼患者眼部组织失去保护作用,从而加重病情^[17-19]。此外,PEDF 作为一类血管抑制因子,可抑制眼内新生血管的生成,降低眼内压,其浓度降低可导致原发性青光眼患者眼内新生血管生长失去控制,进一步增高眼内压,加重患者病情^[20-21]。FGF19 与 VEGF 类似,具有促进眼内血管新生的作用,其浓度升高往往预示着眼内

血管新生活跃,病情较重^[22]。此外, β -EP 具有镇痛作用,可受原发性青光眼患者眼部疼痛的反射性调节作用,其浓度升高往往预示着该病患者眼部疼痛剧烈,眼内压水平较高,病情较重^[23]。Hoang 等^[24]研究表明原发性青光眼患者病情进展越严重,PEDF 水平下降越明显,其结论与本研究结果相一致。

综上所述,血清 FGF19、 β -EP 水平对原发性青光眼具有辅助诊断价值,且 PEDF < 9.66pg/mL、FGF19 > 143.75ng/L、 β -EP > 106.27ng/L 是原发性青光眼病情呈重度的独立影响因素,故可通过降低 FGF19、 β -EP 水平来抑制疾病进一步进展。

参考文献

- 1 Kim YW, Lee J, Kim JS, et al. Diagnostic accuracy of wide-field map from swept-source optical coherence tomography for primary open-angle Glaucoma in myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 2020;218:182-191
- 2 Sihota R, Angmo D, Ramaswamy D, et al. Simplifying "target" intraocular pressure for different stages of primary open-angle Glaucoma and primary angle-closure glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 2018;66(4):495-505
- 3 Midena E, Bini S, Frizziero L, et al. Aqueous humour concentrations of PEDF and Erythropoietin are not influenced by subthreshold micropulse laser treatment of diabetic macular edema. *Biosci Rep* 2019;39(6):1045-1047
- 4 中华医学会眼科学分会青光眼学组,中华医学会中华眼科杂志编辑委员会.我国原发性青光眼诊断和治疗专家共识.中华眼科杂志 2008;44(9):862-863
- 5 Real JP, Lafuente MC, Palma SD, et al. Direct costs of glaucoma: Relationship between cost and severity of the disease. *Chronic Illn* 2020;16(4):266-274
- 6 Zhang D, Fan Z, Gao X, et al. Illness uncertainty, anxiety and depression in Chinese patients with glaucoma or cataract. *Sci Rep* 2018;8(1):11671
- 7 马奕,曹文俊,孙兴怀.原发性青光眼病变机制临床实验研究进展.检验医学 2019;34(1):71-75
- 8 王维宏,胡玮,赵岩松,等.原发性青光视网膜神经纤维层厚度和视盘周围血管密度分析.眼科新进展 2020;40(2):153-156
- 9 程娟,刘骁.原发性青光眼 PEDF、 $\text{A}\beta$ -40、Hcy 和 β -EP 水平变化及临床意义.中国老年学杂志 2018;38(23):5756-5757
- 10 周凌丽.白内障超声乳化术治疗原发性青光眼对患者眼压水平和视神经功能的影响.中国药物与临床 2019;19(4):637-639

- 11 Kiss A, Podesser BK. Cardioprotection by PEDF: a novel form of GLUT4 membrane translocation to reduce myocardial ischemic injury. *Int J Cardiol* 2019;288:119-120
- 12 Zheng M, Zheng YL, Gao MM, et al. Expression and clinical value of lncRNA MALAT1 and lncRNA ANRIL in glaucoma patients. *Exp Ther Med* 2020;19(2):1329-1335
- 13 王为,袁晓岚.血清 FGF19、IL-17 及 LP(a) 对预测 1 型糖尿病患者微血管病变的价值.中南医学科学杂志 2019;47(1):47-51
- 14 Babaknejad N, Nayeri H, Hemmati R, et al. An overview of FGF19 and FGF21: the therapeutic role in the treatment of the metabolic disorders and obesity. *Horm Metab Res* 2018;50(6):441-452
- 15 Chong D, Shao L, Yang Y, et al. Correlations of cancer pain degree with levels of β -EP, CGRP and PGE2 and the effects of oxycontin on them. *J Buon* 2018;23(5):1552-1557
- 16 孙大宇,单德红,刘旭东,等.附子理中丸灌胃后脾阳虚证大鼠海马组织 β -EP、cAMP、PKA、神经元细胞 μ 受体表达观察.山东医药 2018;58(43):6-9
- 17 Araújo RS, Silva GA. PIGF silencing combined with PEDF overexpression: Modeling RPE secretion as potential therapy for retinal neovascularization. *Mol Biol Rep* 2020;47(6):4413-4425
- 18 Miao H, Hou X, Hwang DK, et al. Vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, and pigment epithelium-derived factor expression in the neovascular Iris in retinal diseases. *J Ophthalmol* 2018;2018:8025951
- 19 Rivera-Pérez J, Monter-Vera MDR, Barrientos-Alvarado C, et al. Evaluation of VEGF and PEDF in prostate cancer: a preliminary study in serum and biopsies. *Oncol Lett* 2018;15(1):1072-1078
- 20 Yan BX, Zheng YX, Li W, et al. Comparative expression of PEDF and VEGF in human epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts: from normal skin to psoriasis. *Discov Med* 2018;25(136):47-56
- 21 Li R, Du JH, Yao GM, et al. Autophagy: a new mechanism for regulating VEGF and PEDF expression in retinal pigment epithelium cells. *Int J Ophthalmol* 2019;12(4):557-562
- 22 Gao L, Lang L, Zhao X, et al. FGF19 amplification reveals an oncogenic dependency upon autocrine FGF19/FGFR4 signaling in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncogene* 2019;38(13):2394-2404
- 23 顾静,吴红彦,李海龙,等.头痛安对偏头痛模型大鼠 β -EP、CGRP、ET 的影响.中药新药与临床药理 2019;30(1):14-19
- 24 Hoang TT, Van Bui A, Nguyen V, et al. Comparison of perimetric Glaucoma Staging Systems in Asians with primary glaucoma. *Eye (Lond)* 2021;35(3):973-997