

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.07.010

❖ 临床研究 ❖

# 房水中 IL-17、VEGF、TNF- $\alpha$ 表达水平与先天性白内障摘除术后无晶状体眼青光眼的相关性

唐晓蕾, 张然, 李倩, 韩双羽, 代艳

(绵阳市中心医院眼科, 四川 绵阳 621000)

**【摘要】目的:** 探讨白细胞介素 17 (IL-17)、血管内皮生长因子 (VEGF) 和肿瘤坏死因子 (TNF- $\alpha$ ) 在先天性白内障摘除术后无晶状体眼青光眼 (AG) 患儿房水的表达水平, 并分析其与疾病进程的相关性。**方法:** 150 例先天性白内障摘除手术未植入人工晶状体患儿根据术后随访期内是否发生青光眼分为青光眼组 (AG 组,  $n = 56$  例) 和非青光眼组 (非 AG 组,  $n = 94$  例), 比较两组随访期间房水中 IL-17、VEGF、TNF- $\alpha$  表达水平和眼压情况。**结果:** 术中, AG 组和非 AG 组房水 IL-17、VEGF、TNF- $\alpha$  水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 术后 4 个月、8 个月和 12 个月, AG 组房水 IL-17、VEGF、TNF- $\alpha$  水平与术中比较明显升高, 且高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 术后 4 个月、8 个月和 12 个月, AG 组眼压高于非 AG 组各时间点的眼压, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); Pearson 相关性分析表明, AG 组术后 4 个月、8 个月和 12 个月房水 IL-17、VEGF、TNF- $\alpha$  水平与眼压呈正相关 ( $P < 0.05$ ); 受试者工作曲线 (ROC) 分析术后 4 个月房水 IL-17、VEGF、TNF- $\alpha$  对无晶状体眼青光眼患者的诊断价值发现, IL-17、VEGF、TNF- $\alpha$  的 ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.714, 0.708, 0.724, 三者联合检测的 AUC 值为 0.792。**结论:** 房水 IL-17、VEGF 和 TNF- $\alpha$  可作为无晶状体眼青光眼的潜在的生物标志物。

**【关键词】** 先天性白内障; 儿童; 无晶状体眼青光眼; 房水; 眼压; 白细胞介素 17; 血管内皮生长因子; 肿瘤坏死因子

**【中图分类号】** R776; R779.66 **【文献标志码】** A

## Correlation between the expression of IL-17, VEGF, TNF- $\alpha$ in fluid and glaucoma in aphakous eyes after congenital cataract extraction

TANG Xiao-lei, ZHANG Ran, LI Qian, HAN Shuang-yu, DAI Yan

(Department of Ophthalmology, Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000 Sichuan, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the expression levels of interleukin-17 (IL-17), vascular endothelial growth factor (VEGF) and tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) in patients with aphakia glaucoma (AG) after congenital cataract extraction, and to analyze their correlation. **Methods:** 150 children with congenital cataract extraction without intraocular lens implantation were divided into glaucoma group (AG group,  $n = 56$ ) and non-glaucoma group (non-AG group,  $n = 94$ ) according to the occurrence of glaucoma during the follow-up period. The expression levels of IL-17, VEGF and TNF- $\alpha$  in aqueous humor and intraocular pressure were compared between the two groups during the follow-up period. **Results:** There were no significant differences in the levels of IL-17, VEGF and TNF- $\alpha$  in intraoperative aqueous humor between the two groups ( $P > 0.05$ ). The levels of IL-17, VEGF and TNF- $\alpha$  in aqueous humor of AG group at 4, 8 and 12 months after surgery were significantly increased, and the AG group was higher than the control group ( $P < 0.05$ ). The IOP of AG group at 4, 8 and 12 months after surgery was significantly higher than that of non-AG group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that the levels of IL-17, VEGF and TNF- $\alpha$  in the fluid of the AG group were positively correlated with IOP at 4, 8 and 12 months after surgery ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis of the diagnostic value of IL-17, VEGF and TNF- $\alpha$  in patients with glaucoma 4 months after surgery showed that the AUC value of IL-17, VEGF and TNF- $\alpha$  in the fluid was 0.714, 0.708 and 0.724, respectively, and the AUC value of the combined detection of the three was 0.792. **Conclusion:** Aqueous fluid IL-17, VEGF and TNF- $\alpha$  can be used as potential biomarkers for glaucoma in aphakic eyes.

**【Key words】** Congenital cataract; Children; Aphakia glaucoma; Aqueous humor; Intraocular pressure; Interleukin 17; Vascular endothelial growth factor; Tumor necrosis factor

无晶状体眼青光眼 (aphakic glaucoma, AG) 属于继发性青光眼, 是先天性白内障摘除后常见的并

发病,严重威胁患者视力,发生率高达 15.0%~58.7%<sup>[1]</sup>。AG 类型较多,发病机制复杂,主要包括慢性炎症反应、玻璃体产生毒性物质或房角堵塞导致的白内障合并房角发育不良等<sup>[1]</sup>。目前,关于 AG 的研究主要集中在其发生后的治疗方面,如药物及手术治疗,而在分子层面对 AG 病因防治的研究报道极少<sup>[2]</sup>。虽然国内外研究已经证实包括白细胞介素、血管内皮生长因子等多种因子与某些类型青光眼发病机制关系密切<sup>[3]</sup>,且针对上述因子采取相应防治措施已取得了较理想的效果,但青光眼发生率及对视功能带来的不可逆损害得到有效的降低<sup>[4]</sup>。然而,先天性白内障摘除术后无晶状体眼青光眼患者房水中白细胞介素 17 (interleukin, IL-17)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是否同样存在异常表达,及其与 AG 发病之间是否存在一定的相关性尚不清楚<sup>[5-6]</sup>。本研究拟通过对白内障摘除术后无晶状体眼房水中 IL-17、TNF- $\alpha$ 、VEGF 含量测定,探讨其与 AG 发病之间的关系,望为临床防治青光眼提供新的方法。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用前瞻性随机对照研究的方法将 2019 年 8 月至 2020 年 8 月在绵阳市中心医院诊断为先天性白内障、并接受白内障摘除手术未植入人工晶状体的 150 例患儿纳入研究。本研究取得医院伦理委员会批准及患儿家长知情同意。纳入标准:(1)符合白内障诊断标准,即眼球的轴向长度小于正常年龄眼轴长度的两个标准差,并达到手术指征<sup>[7]</sup>;(2)年龄 $\leq 6$ 岁;(3)先天性白内障、并接受白内障摘除手术未植入人工晶状体;(4)患儿家长知情同意。排除标准:(1)术前存在青光眼、眼前节发育异常者;(2)患有合并玻璃体增生症等眼部疾病者。根据术后随访期内是否发生青光眼将其分为青光眼组 (AG 组) 及非青光眼组 (非 AG 组)。先天性白内障摘除手术后青光眼的定义<sup>[8]</sup>:眼压 $\geq 21$  mmHg 及合并以下至少一项:(1)眼角膜增大;(2)双眼不对称合并角膜增大或眼轴增长;(3)视杯进行性增大,杯盘比值增加 0.2 及以上;(4)必须采用手术控制眼压。青光眼组 (AG 组) 和非青光眼组 (非 AG 组) 性别、年龄等常规临床资料比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 1.2 观察指标

房水采集:所有患儿术中均采集一次房水,手术眼常规眼部消毒、铺巾,开睑器开睑,用带有 25 G 针

头的注射器在角膜缘内 1 mm 处行前房穿刺,抽取房水 0.1~0.2 mL,置入 1.5 mL 灭菌 eppendorf 离心管中,-20  $^{\circ}\text{C}$  保存。术后随访 4 个月、8 个月和 12 个月,均在口服水合氯醛后进行房水采集,方法同上述操作。采用酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测 IL-17、VEGF、TNF- $\alpha$  的水平。所用试剂盒购自 R&D 公司 (货号:D6050, M6000B, DY206-05),并根据产品说明书进行相关操作。将特异性抗体与固相载体连接,形成固相抗体;洗涤除去未结合的抗体及杂质,加受检标本:使之与固相抗体接触反应一段时间,让标本中的抗原与固相载体上的抗体结合,形成固相抗原复合物,洗涤除去其他未结合的物质。加酶标抗体,使固相免疫复合物上的抗原与酶标抗体结合,彻底洗涤未结合的酶标抗体。此时,固相载体上酶的量与标本中受检物质的量呈正相关。加底物,根据颜色反应的程度进行该抗原的定性或定量分析。

表 1 两组一般资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

指标	AG 组 (n=56)	非 AG 组 (n=94)	$\chi^2/t$ 值	P 值
年龄 (岁)	4.25 $\pm$ 1.13	4.56 $\pm$ 1.87	1.123	0.263
体质指数 (kg/m <sup>2</sup> )	13.64 $\pm$ 1.87	13.53 $\pm$ 2.01	0.333	0.739
男/女	33 (58.93) / 23 (41.07)	51 (54.26) / 43 (45.74)	0.311	0.577
孕期营养不良	5 (8.93)	9 (9.57)	0.017	0.895
孕期疾病	13 (23.21)	15 (15.96)	1.217	0.270
维生素 D 缺乏	9 (16.07)	12 (12.77)	0.318	0.573
早产儿	5 (8.93)	7 (7.45)	0.105	0.746
宫内窘迫	2 (3.57)	4 (4.26)	0.043	0.836

眼压及相关指标测定:采用 Goldmann 压平眼压计测量年长可配合患儿的眼压,对于年幼欠配合患儿,可在口服水合氯醛麻醉下,使用 Icare 回弹式眼压计进行测定。角膜直径、眼轴可通过 IOL-MASTER 测定;视杯形态及杯盘比值可通过直接检眼镜、光学相干断层成像检查 (optical coherence tomography, OCT) 测得。

术后随访时间及青光眼处理:术后每隔 4 个月随访一次并采集房水,同时行眼压及其他相关数据测定,持续至术后 1 年。随访过程中若发现 AG 患者,均及时给予降眼压药物治疗,对药物治疗无效者则考虑手术治疗。

### 1.3 统计学分析

使用 SPSS version 21.0 软件进行统计分析。计数资料以 [ $n(\%)$ ] 表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,组间比较采用  $t$  检验,相关性分析采用 Pearson 检验。采用受试者工作特征曲线

(receiver operating characteristic curve, ROC) 评估各项因子对 AG 患者的诊断价值。P < 0.05 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组房水中 IL-17、VEGF、TNF-a 水平比较

表 2 两组房水中 IL-17、VEGF、TNF-a 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别	术中	术后 4 个月	术后 8 个月	术后 12 个月	t 值	P 值
AG 组 (n = 56)						
IL-17	128.13 ± 15.43	189.37 ± 19.24**	190.13 ± 20.22**	191.69 ± 22.15**	18.582/18.241/17.620	<0.001
VEGF	185.22 ± 10.24	774.23 ± 51.22**	779.97 ± 59.62**	812.34 ± 61.43**	85.102/74.192/75.953	<0.001
TNF-a	278.31 ± 21.71	802.56 ± 55.28**	812.53 ± 56.37**	809.33 ± 59.17**	66.057/66.181/63.049	<0.001
非 AG 组 (n = 94)						
IL-17	127.35 ± 16.18	129.19 ± 13.53	130.55 ± 10.51	131.17 ± 13.54	0.845/1.608/1.755	>0.05
VEGF	187.09 ± 12.37	190.75 ± 15.93	189.51 ± 16.32	190.35 ± 18.67	1.759/1.145/1.411	>0.05
TNF-a	276.85 ± 22.66	279.58 ± 29.18	278.86 ± 19.46	273.99 ± 20.55	0.716/0.652/0.906	>0.05

\* P < 0.05, 与非 AG 组比较; # P < 0.05, 与术中比较。

### 2.2 两组不同时间点眼压情况比较

术后 4 个月、8 个月和 12 个月, AG 组患儿眼压高于非 AG 组患儿各时间点的眼压, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表 3。

表 3 两组不同时间点眼压情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	术后 4 个月	术后 8 个月	术后 12 个月
AG 组 (n = 56)	41.65 ± 3.54*	41.73 ± 4.14*	41.69 ± 3.87*
非 AG 组 (n = 94)	15.66 ± 2.31	15.72 ± 2.39	15.69 ± 2.42
t 值	54.400	48.826	50.654
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

\* P < 0.05, 与非 AG 组比较。

### 2.3 房水 IL-17、VEGF、TNF-a 水平与眼压的相关性分析

经 Pearson 相关性分析表明, AG 组患儿术后 4 个月、8 个月和 12 个月房水 IL-17、VEGF、TNF-a 水平与眼压呈正相关 (P < 0.05)。见表 4。

表 4 房水 IL-17、VEGF、TNF-a 水平与眼压的相关性分析

指标	术后 4 个月		术后 8 个月		术后 12 个月	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
IL-17 (pg/mL)	0.725	<0.001	0.801	<0.001	0.793	<0.001
VEGF (pg/mL)	0.733	<0.001	0.792	<0.001	0.754	<0.001
TNF-α (ng/L)	0.764	<0.001	0.744	<0.001	0.762	<0.001

### 2.4 房水 IL-17、VEGF、TNF-a 对无晶状体眼青光眼患者的诊断价值

IL-17、VEGF、TNF-a 的 ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.714, 0.708, 0.724, 均大于 0.7, 具有一定的诊断价值。此外, 三者联合检测的 AUC 值为 0.792, 诊断价值较单个指标高, 见表 5

术中, 两组房水 IL-17、VEGF、TNF-a 水平比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05); 术后 4 个月、8 个月和 12 个月, AG 组患儿房水中 IL-17、VEGF、TNF-a 水平与术中比较明显升高, 且三者均高于对照组 (P < 0.05)。见表 2。

及图 1。

表 5 房水 IL-17、VEGF、TNF-a 对无晶状体眼青光眼患者诊断的 ROC 参数

指标	AUC (95% CI)	Cut-off 值	敏感度 (%)	特异度 (%)
IL-17	0.714 (0.534 ~ 0.861)	190.25	86.54	85.33
VEGF	0.708 (0.521 ~ 0.813)	779.86	87.09	83.17
TNF-α	0.724 (0.562 ~ 0.893)	811.74	89.11	85.64
三者联合	0.792 (0.573 ~ 0.897)	-	96.72	92.59

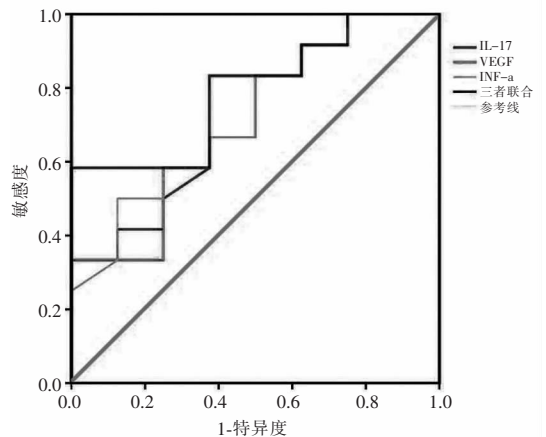


图 1 房水 IL-17、VEGF、TNF-a 的 ROC 曲线图

## 3 讨论

无晶状体青光眼发生后, 常用药物治疗, 其中包括 β 受体阻滞剂、前列腺素类药物、碳酸酐酶抑制剂等。但因患者多为儿童<sup>[9]</sup>, 药物的选择需遵循低浓度、影响小等原则, 治疗效果不尽理想, 因此不少患儿最终需进行手术治疗<sup>[9]</sup>。小梁切开术是较常用的术式, 临床效果较明显, 然而手术有一定的风

险,易对患儿眼球造成不可规避的创伤和术后并发症,术后仍需维持药物治疗,并须终身随访眼压,给患儿家庭带来了一定的经济负担<sup>[10]</sup>。青光眼是由眼压(intraocular pressure,IOP)升高引起一系列的机体应激病症,譬如,IOP升高诱发的视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells,RGCs)进行性损伤可导致视神经退化、视神经轴突受损、视网膜神经节细胞进行性丧失<sup>[11]</sup>;视神经轴突受压,轴浆流被阻断,逆行神经营养因子的运输受干扰,进而引发细胞凋亡<sup>[12]</sup>。因此,青光眼的治疗可通过滴眼液、口服药物、激光治疗或手术等手段以降低眼压。但仅依靠眼压的降低并不能抑制视神经细胞凋亡<sup>[13]</sup>,生长因子和炎症反应在青光眼相关组织维持眼内稳态中也起着重要作用<sup>[14-15]</sup>。

青光眼多由眼房水流出紊乱引起 IOP 升高,降低眼压是减缓或阻止其进行性损害的方法之一,而监测房水中多种细胞因子的表达水平可为青光眼及其他眼部疾病发生发展及防治提供一定的借鉴<sup>[16]</sup>。在青光眼的发病机制中,VEGF 可促进炎症反应,增加血管的通透性,诱导新血管的形成。IL-17 作为 T 细胞诱导的炎症反应的早期启动子,可通过促炎因子 IL-1 和 TNF- $\alpha$  而加重炎症<sup>[17]</sup>。TNF 是一种具有多种生物学作用的细胞因子,与细胞膜上的特定受体结合,诱导凋亡通路、NF-kappaB 通路、JNK 信号通路,实现细胞生长、分化、凋亡和炎症反应。其中,TNF- $\alpha$  作为一种促炎因子,与炎症、凋亡和细胞增殖密切相关,可激活多种下游级联反应,如通过诱导细胞凋亡和炎症等损害小梁细胞的生物功能。本研究发现,AG 患者术后 4 个月、8 个月和 12 个月房水 IL-17、VEGF、TNF-a 水平、眼压与术中比较明显升高,且高于对照组。IL-17、VEGF、TNF-a 水平与眼压呈正相关,表明房水 IL-17、VEGF、TNF-a 在先天性白内障摘除手术后无晶状体眼青光眼发生发展过程中发挥着重要作用。此外,本研究还发现,术后 4 个月房水 IL-17、VEGF、TNF-a 的 ROC 下 AUC 值分别为 0.714,0.708,0.724,均大于 0.7,具有一定的诊断价值,而三者联合检测的 AUC 值为 0.792,诊断价值更高。但本研究所涉及的样本量有限,且仅为单中心研究,具体结果仍需要进行大样本量的多中心研究加以验证。

综上所述,房水 IL-17、VEGF、TNF-a 水平在先天性白内障摘除手术后无晶状体眼青光眼患者中异常表达,且与眼压呈正相关,三者联合检测的诊断价值较高,有望成为无晶状体眼青光眼早期诊断和治

疗的生物检测指标之一。

## 参考文献

- [1] 俞铭蓉,顾骏祥,刘馨,等.不同手术入路先天性白内障术后并发症再手术的临床分析[J].中华眼视光学与视觉科学杂志,2018,20(1):40-45.
- [2] Sun X,Dai Y,Chen Y,et al.Primary angle closure glaucoma:what we know and what we don't know[J].Progress in Retinal and Eye Research,2017,57:26-45.
- [3] Whitman MC,Vanderveen DK.Complications of pediatric cataract surgery[J].Seminars in Ophthalmology,2014,29(5-6):414-420.
- [4] 胡萍,金艳玲,王英,等.炎症因子在青光眼中的作用研究进展[J].国际眼科杂志,2015,15(12):2083-2086.
- [5] Sun Y,Yong L,Peng Z,et al.Anti-VEGF treatment is the key strategy for neovascular glaucoma management in the short term[J].BMC Ophthalmology,2016,16(1):150.
- [6] 张勇,谢琳.青光眼患者房水中细胞因子的研究进展[J].国际眼科杂志,2017,17(10):1864-1866.
- [7] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].第7版.北京:人民卫生出版社,2002:2382-2383.
- [8] 邢小丽,李筱荣,袁佳琴.先天性白内障术后合并青光眼[J].眼科研究,2008,26(8):637-640.
- [9] Zhu XJ,Zhang KK,He WW,et al.Diagnosis of pupillary block glaucoma after removal of congenital cataracts with intraoperative ultrasound biomicroscopy:a case report[J].BMC Ophthalmology,2016,16(1):58.
- [10] Yu CJY,Choy BN,Ng AL,et al.Review on the management of primary congenital glaucoma[J].Journal of Current Glaucoma Practice,2015,9(3):92-99.
- [11] Papadopoulos M,Edmunds B,Fenerty C,et al.Childhood glaucoma surgery in the 21st century[J].Eye (Lond),2014,28(8):931-943.
- [12] Wang HW,Sun P,Chen Y,et al.Research progress on human genes involved in the pathogenesis of glaucoma (Review)[J].Molecular Medicine Reports,2018,18(1):656-674.
- [13] Wang J,Qu D,An J,et al.Integrated microarray analysis provided novel insights to the pathogenesis of glaucoma[J].Molecular Medicine Reports,2017,16(6):8735-8746.
- [14] Kim J,Han SY,Min H.Ginseng for an eye:effects of ginseng on ocular diseases[J].Journal of Ginseng Research,2020,44(1):1-7.
- [15] Kondkar AA,Sultan T,Azad TA,et al.Association analysis of polymorphisms rs12997 in ACVR1 and rs1043784 in BMP6 genes involved in bone morphogenic protein signaling pathway in primary angle-closure and pseudo exfoliation glaucoma patients of Saudi origin[J].BMC Medical Genetics,2020,21(1):145.
- [16] Jung Y,Han K,Na KS,et al.Risk of cancer in patients with glaucoma:A nationwide population-based cohort study[J].Scientific Reports,2020,10(1):8170.
- [17] Gu X,Yu X,Dai H.Intravitreal injection of ranibizumab for treatment of age-related macular degeneration:Effects on serum VEGF concentration[J].Current Eye Research,2014,39:518-521.

(收稿日期:2020-12-21

修回日期:2021-01-19)