

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.12.031

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*

曾春梅 邓斌 白莹 李颖媛 梁光丽

(成都市第六人民医院眼科 四川 成都 610051)

摘要 目的:探讨房水信号素 3A(Sema3A)、克洛索(Klotho)、基质细胞衍生因子-1(SDF-1)与增生型糖尿病视网膜病变(PDR)患者术后新生血管性青光眼(NVG)的关系。**方法:**选取 2021 年 1 月~2022 年 1 月成都市第六人民医院收治的 145 例接受玻璃体切割术 PDR 患者,根据术后 1 年是否发生 NVG 分为 NVG 组和非 NVG 组。酶联免疫吸附法检测房水 Sema3A、Klotho、SDF-1 水平。采用多因素 Logistic 回归分析影响 PDR 患者术后 NVG 的因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析房水 Sema3A、Klotho、SDF-1 对 PDR 患者术后 NVG 的预测价值。**结果:**PDR 患者随访 1 年,术后 NVG 发生率为 17.24%。与非 NVG 组比较,NVG 组房水 Sema3A、SDF-1 水平升高,Klotho 水平降低($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,术前虹膜新生血管和 Sema3A、SDF-1 升高为影响 PDR 患者术后 NVG 的独立危险因素,Klotho 升高为独立保护因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,房水 Sema3A、Klotho、SDF-1 联合预测 PDR 患者术后 NVG 的曲线下面积(AUC)为 0.913,大于房水 Sema3A、Klotho、SDF-1 单独预测的 0.796、0.794、0.800。**结论:**房水 Sema3A、SDF-1 升高和 Klotho 降低与 PDR 患者术后 NVG 发生密切相关,房水 Sema3A、Klotho、SDF-1 联合检测对 PDR 患者术后 NVG 具有较高的预测价值。

关键词:增生型糖尿病视网膜病变;Sema3A;Klotho;SDF-1;新生血管性青光眼

中图分类号:R774.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)12-2356-05

Study on the Relationship between Aqueous Humor Sema3A, Klotho, SDF-1 and Postoperative Neovascular Glaucoma in Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy*

ZENG Chun-mei, DENG Bin, BAI Ying, LI Ying-yuan, LIANG Guang-li

(Department of Ophthalmology, Chengdu Sixth People's Hospital, Chengdu, Sichuan, 610051, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between aqueous humor semaphorin-3A (Sema3A), Klotho, stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) and postoperative neovascular glaucoma (NVG) in patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR). **Methods:** 145 patients admitted to Chengdu Sixth People's Hospital from January 2021 to January 2022 who underwent vitrectomy PDR were selected, and according to whether occurrence of NVG at 1 year after surgery, patients were divided into the NVG group and the non-NVG group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the levels of aqueous humor Sema3A, Klotho and SDF-1. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the factors affecting postoperative NVG in patients with PDR, and the predictive value of aqueous humor Sema3A, Klotho and SDF-1 on postoperative NVG in patients with PDR was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** PDR patients were followed up for 1 year, and the incidence rate of postoperative NVG was 17.24%. Compared with the non-NVG group, the levels of aqueous humor Sema3A and SDF-1 in the NVG group were increased, and the level of Klotho was decreased($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that preoperative iris neovascularization and elevated Sema3A and SDF-1 were independent risk factors affecting postoperative NVG in patients with PDR, and elevated Klotho was an independent protective factor($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under curve (AUC) of aqueous humor Sema3A, Klotho and SDF-1 predicted postoperative NVG in patients with PDR was 0.913, which was greater than the 0.796, 0.794, and 0.800 predicted by aqueous humor Sema3A, Klotho and SDF-1 individually. **Conclusion:** Elevated aqueous humor Sema3A, SDF-1 and reduced Klotho are closely related to the occurrence of postoperative NVG in patients with PDR, and the combined detection of aqueous humor Sema3A, Klotho and SDF-1 has a high predictive value for postoperative NVG in patients with PDR.

Key words: Proliferative diabetic retinopathy; Sema3A; Klotho; SDF-1; Neovascular glaucoma

Chinese Library Classification(CLC): R774.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)12-2356-05

* 基金项目:四川省卫生厅科研基金项目(1931392)

作者简介:曾春梅(1982-),女,本科,主治医师,从事眼科方向的研究,E-mail: 15982223715@163.com

(收稿日期:2023-11-06 接受日期:2023-11-28)

前言

糖尿病最常见的微血管并发症是糖尿病视网膜病变(DR),而增生型糖尿病视网膜病变(PDR)是DR的严重阶段,也是导致糖尿病患者致盲的主要原因,近年来随着我国糖尿病患病人数的增加,PDR发生率也逐年增加^[1,2]。玻璃体切除术是PDR的一线治疗方法,但仍有部分患者术后发生新生血管性青光眼(NVG),导致不可逆性视力丧失甚至失明^[3]。及时预测NVG发生对改善PDR患者视力预后至关重要。研究表明,新生血管形成参与NVG发生发展^[4]。信号素(Sema)3A是一种信号蛋白,能通过调节血管内皮生长因子(VEGF)作用影响新生血管生成^[5]。洛索(Klotho)是一种跨膜蛋白,能通过抗凋亡、抗炎、抗氧化等机制对血管内皮功能起着保护作用^[6]。基质细胞衍生因子-1(SDF-1)是一种趋化因子,能通过结合其受体C-X-C基序趋化因子受体(CXCR)4影响新生血管生成^[7]。临床研究报道显示,DR患者玻璃体液和血清Sema3A、SDF-1水平与DR的发生发展密切相关^[8],血清Klotho水平与DR病情和预后有关^[9]。因房水可直接反映眼内微环境的多种信息,更有利于眼内相关疾病诊断鉴别。本研究拟探讨房水Sema3A、Klotho、SDF-1与PDR患者术后NVG的关系,以期降低PDR患者术后NVG的发生提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月~2022年1月成都市第六人民医院收治的145例(145只眼)接受玻璃体切割术PDR患者,女62例、男83例;年龄范围35~76岁,平均(54.72±7.50)岁;糖尿病病程范围2~383月,中位129.00(73.50,179.50)月;均为2型糖尿病患者。纳入标准:(1)年龄大于等于18岁;(2)患者或家属书面知情同意;(3)2型糖尿病符合《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[10]诊断标准;(4)PDR符合《糖尿病视网膜病变防治专家共识》^[11]诊断标准;(5)初次接受玻璃体切割术。排除标准:(1)既往眼外伤史或葡萄膜炎、青光眼、老年性黄斑变性、白内障等眼病史;(2)妊娠期糖尿病、特殊类型糖尿病等其他类型糖尿病;(3)合并糖尿病神经病变、糖尿病心脑血管病变;(4)交流障碍或精神病史;(5)玻璃体切割术禁忌症(全身或眼内活动性炎症、严重心律失常等);(6)恶性肿瘤患者。本研究经成都市第六人民医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 术前完善眼部检查,评估患者眼底情况。以

患者睫状体平坦部作三通道切口,然后行标准23G玻璃体切割术,术中切除玻璃体并清除玻璃体积血、去除纤维增殖膜、烧灼视网膜新生血管,完成玻璃体切除后脱离。术中均行视网膜光凝治疗,光斑数量和能级大小根据患者眼底情况选择,并根据眼底情况选择灌注液或硅油或六氟乙烷气体填充。术后根据患者眼底状况(如术中大量激光光凝可能加重黄斑水肿、无法彻底清除的视盘或后极部新生血管、术中发现黄斑水肿等)选择是否给予玻璃体腔内抗VEGF治疗。

1.2.2 房水 Sema3A、Klotho、SDF-1 检测 使用无菌注射器在前房角膜缘内1mm处穿刺,收集PDR患者术前1d 0.3mL房水,房水Sema3A、Klotho、SDF-1水平的检测均使用酶联免疫吸附法,试剂盒分别购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司、武汉菲恩生物科技有限公司、深圳海思安生物技术有限公司。

1.2.3 资料收集 收集PDR患者性别、糖尿病病程、术前空腹血糖、血小板计数、中性粒细胞计数、是否注射胰岛素、合并疾病(冠心病、高血压)、糖化血红蛋白、术前眼内压、淋巴细胞计数、术前玻璃体积血、术前最佳矫正视力[转化为最小分辨角的对数(LogMAR)]、白细胞计数、术前虹膜新生血管、术前牵拉性视网膜脱离、术前抗VEGF治疗、术中抗VEGF治疗、术中联合白内障手术和玻璃体腔填充物、年龄资料。

1.3 术后 NVG 诊断和分组

所有患者术后以门诊复查方式随访1年,3个月/次,随访内容为裂隙灯显微镜或房角镜检查,参考《中国新生血管性青光眼诊疗专家共识(2019年)》^[12]将虹膜和/或房角可见新生血管形成诊断为NVG。将术后发生NVG的PDR患者分为NVG组,若未发生NVG分为非NVG组。

1.4 统计学分析

采用SPSS28.0软件处理本研究中相关统计数据。计量资料采用t或U检验,以或M(P_{25}, P_{75})表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数/百分比表示。采用多因素Logistic回归分析影响PDR患者术后NVG的因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析房水Sema3A、Klotho、SDF-1对PDR患者术后NVG的预测价值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组房水 Sema3A、Klotho、SDF-1 水平对比

随访1年,25例(25只眼)术后发生NVG,NVG发生率为17.24%(25/145)。NVG组房水Sema3A、SDF-1水平高于非NVG组,Klotho水平低于非NVG组($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组房水 Sema3A、Klotho、SDF-1 水平对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the levels of aqueous humor Sema3A, Klotho and SDF-1 in the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Sema3A (ng/mL)	Klotho (ng/mL)	SDF-1 (pg/mL)
NVG group	25	2.75± 0.64	42.34± 7.73	674.35± 195.78
Non-NVG group	120	1.97± 0.67	52.07± 8.85	448.84± 160.03
t	-	5.335	-5.104	6.158
P	-	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组临床资料比较

NVG组年龄低于非NVG组,术前虹膜新生血管比例高于

非 NVG 组 ($P < 0.05$), 两组性别、糖尿病病程、合并疾病等其他 资料比较无差异 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组临床资料比较
Table 2 Comparison of clinical data in the two groups

Factors	NVG group(n=25)	Non-NVG group(n=120)	$\chi^2/t/U$	<i>P</i>
Gender[n(%)]				
Male	15(60.00)	68(56.67)	0.094	0.759
Female	10(40.00)	52(43.33)		
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	51.64 \pm 8.23	55.37 \pm 7.21	-2.295	0.023
Diabetes course[months, $M(P_{25}, P_{75})$]	133.00 (111.50, 171.00)	125.00(63.25, 180.00)	-0.940	0.347
Combined disease[n(%)]				
Hypertension	15(60.00)	60(50.00)	0.829	0.363
Coronary heart disease	4(16.00)	13(10.83)	0.534	0.465
Preoperative fasting blood glucose(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	10.40 \pm 2.44	9.54 \pm 1.91	1.947	0.053
Glycosylated hemoglobin[%, $M(P_{25}, P_{75})$]	7.24(6.90, 8.40)	7.04(6.59, 7.81)	-1.651	0.099
White blood cell count($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	6.68 \pm 1.89	6.43 \pm 2.00	0.574	0.567
Platelet count ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	224.70 \pm 81.63	249.33 \pm 71.40	-1.530	0.128
Lymphocyte count($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	1.52 \pm 0.55	1.77 \pm 0.62	-1.868	0.064
Neutrophil count($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	4.10 \pm 1.31	3.80 \pm 1.26	1.076	0.284
Insulin injection[n(%)]	19(76.00)	88(73.33)	0.076	0.783
Preoperative intraocular pressure [mmHg, $M(P_{25}, P_{75})$]	16.00(15.00, 18.00)	16.00(14.00, 17.00)	-1.544	0.123
Preoperative best corrected vision(LogMAR, $\bar{x} \pm s$)	1.66 \pm 0.65	1.53 \pm 0.65	0.910	0.365
Preoperative iris neovascularization[n(%)]	3(12.00)	2(1.67)	-	0.036
Preoperative vitreous hemorrhage[n(%)]	24(96.00)	112(93.33)	0.002	0.962
Preoperative traction retinal detachment [n(%)]	10(40.00)	48(40.00)	0.000	1.000
Preoperative anti-VEGF therapy [n(%)]	13(52.00)	39(32.50)	3.420	0.064
Intraoperative anti-VEGF therapy[n(%)]	3(12.00)	12(10.00)	0.000	1.000
Intraoperative cataract surgery[n(%)]	14(56.00)	46(38.33)	2.662	0.103
Vitreous cavity filling[n(%)]				
Perfusate	3(12.00)	15(12.50)	4.253	0.119
Silicone oil	19(76.00)	67(55.83)		
Hexafluoroethane gas	3(12.00)	38(31.67)		

2.3 影响 PDR 患者术后 NVG 的多因素 Logistic 回归分析

以术后 NVG(赋值:是/否=1/0)为因变量,表 1、表 2 单因素分析有差异项目:术前虹膜新生血管(赋值:有/无=1/0)、年龄、Sema3A、Klotho、SDF-1 为自变量(连续变量均原值录入),建立影响 EHT 患者 LVH 的多因素 Logistic 回归模型。结果显示:术前虹膜新生血管和 Sema3A、SDF-1 升高为 PDR 患者术后 NVG 的独立危险因素, Klotho 升高为独立保护因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 房水 Sema3A、Klotho、SDF-1 对 PDR 患者术后 NVG 的预测价值

绘制房水 Sema3A、Klotho、SDF-1 单独与联合预测 PDR

患者术后 NVG 的 ROC 曲线, 计算各指标的 AUC 并进行比较。结果显示:房水 Sema3A、Klotho、SDF-1 联合预测 PDR 患者术后 NVG 的 AUC 为 0.913, 大于房水 Sema3A、Klotho、SDF-1 单独预测的 0.796、0.794、0.800。见表 4 和图 1。

3 讨论

NVG 是一种难治性、致盲性青光眼, 主要因房角、虹膜表面出现大量新生血管引起小梁网与虹膜粘连、房角关闭和眼压升高导致; 而眼压升高会损害视神经并加剧视网膜缺血, 形成恶性循环, 最终导致视力丧失^[2]。作为治疗 PDR 的有效手段, 玻璃体视网膜手术能清除患眼增生膜和玻璃体积血, 再联合眼

内注药和全视网膜激光光凝等治疗,可挽救大多患者视功能^[13]。虽玻璃体视网膜手术对 PDR 具有较好的疗效,但仍有 6%~23.6%的患者术后发生 NVG^[14]。目前针对 NVG 尚无有效的药

物或手术方法,患者仍需承受眼痛和视力丧失的风险,因此早期准确预测术后 NVG,对预防 NVG 的发生和改善患者预后具有重要意义。

表 3 影响 PDR 患者术后 NVG 的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of postoperative NVG in patients with PDR

Factors	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Age increase	-0.052	0.040	1.648	0.199	0.949	0.877~1.028
Preoperative iris neovascularization	0.068	0.031	4.826	0.028	1.070	1.007~1.137
Elevated Sema3A	0.169	0.056	8.944	0.003	1.184	1.060~1.322
Elevated Klotho	-0.121	0.040	8.895	0.003	0.886	0.819~0.960
Elevated SDF-1	0.007	0.002	11.805	0.001	1.007	1.003~1.011

表 4 房水 Sema3A、Klotho、SDF-1 对 PDR 患者术后 NVG 的预测价值

Table 4 Predictive value of aqueous humor Sema3A, Klotho and SDF-1 in postoperative NVG in patients with PDR

Indexes	AUC	95%CI	Optimal cutoff value	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Maximum Youden index
Sema3A	0.796	0.722~0.859	2.34 ng/mL	80.00	72.50	0.525
Klotho	0.794	0.719~0.857	50.66 ng/mL	92.00	57.50	0.495
SDF-1	0.800	0.726~0.862	661.36 pg/mL	60.00	90.00	0.500
Unite	0.913	0.855~0.954	-	92.00	75.00	0.670

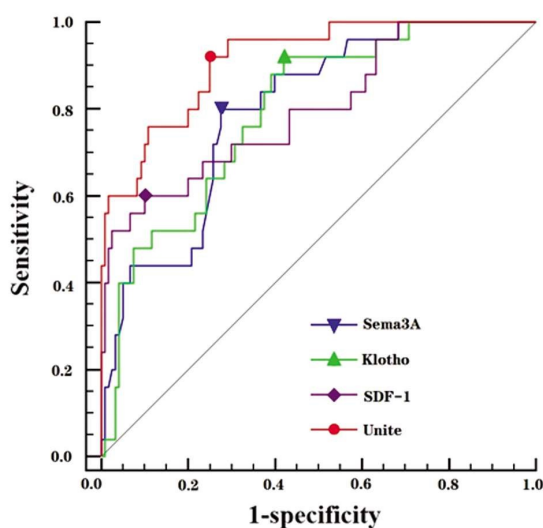


图 1 房水 Sema3A、Klotho、SDF-1 预测 PDR 患者术后 NVG 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of aqueous humor Sema3A, Klotho and SDF-1 in predicting postoperative NVG in patients with PDR

异常新生血管形成是 NVG 发生的重要病理机制,PDR 患眼由于血糖紊乱引起视网膜血管受损和缺氧缺血,可激活炎症反应和氧化应激,促进 VEGF 等促血管生成因子大量释放,刺激异常新生血管形成导致术后 NVG 发生^[9]。Sema3A 是神经轴突发育的关键信号蛋白,能通过结合神经纤毛蛋白和丛蛋白复合物参与神经发育和血管生成等多种病理生理过程^[15]。既往实验证实,Sema3A 在 DR 中高表达,阻断或抑制 Sema3A 表达能改善糖尿病诱导的视网膜血管渗漏^[16];临床研究也显示,Sema3A

在 PDR 患者玻璃体液中升高^[8]。这些研究表明 Sema3A 参与 PDR 发生。本研究结果显示,房水 Sema3A 水平升高是 PDR 患者术后 NVG 的独立危险因素,会增加 PDR 患者术后 NVG 风险。也有研究^[17]发现,在缺血缺氧诱导的视网膜病变中,Sema3A 高表达能形成化学屏障阻止新血管进入玻璃体,沉默 Sema3A 表达可增强缺血视网膜内正常新生血管生成,减少异常新生血管生成。推测原因可能是 Sema3A 虽然具有抑制新生血管形成作用,但在视网膜病变过程中 Sema3A 高表达能抑制正常血管生成,而对异常新生血管的抑制作用较低,加重视网膜缺血缺氧损伤,进而增加 PDR 患者术后 NVG 风险。杨卫国等^[18]研究也指出,Sema3A 高表达虽然能拮抗 VEGF 介导的促血管新生作用,但同时也会破坏血管内皮功能,加重视网膜缺血缺氧。

Klotho 是一种单向跨膜蛋白,研究发现 Klotho 能通过调节多条炎症信号通路和结合抗氧化酶,发挥抗炎、抗氧化等作用^[19]。研究表明,Klotho 是一种对糖尿病相关病变具有保护作用的蛋白,能通过抗炎和抗氧化应激作用改善 DR 患者视网膜病变^[20]。Luo 等^[21]研究显示,敲除 Klotho 基因小鼠肾血管壁明显增厚和新生血管生成增加,外源性给予 Klotho 能抑制血管内皮细胞过度增殖,逆转肾血管异常。重要的是,有研究指出血清 Klotho 水平降低是 DR 发生的独立危险因素^[7]。因此,我们推测 Klotho 可能与 PDR 患者术后 NVG 有关。本研究结果显示,房水 Klotho 水平升高是 PDR 患者术后 NVG 的独立保护因素,可以降低 PDR 患者术后 NVG 风险。分析其机制可能是 Klotho 水平升高能通过抑制 Toll 样受体 4/核因子 κ B 等炎症信号通路和促进抗氧化酶转录、合成,抑制氧化应激和炎症反应对视网膜血管的损伤,并修复血管损伤,进而降低 PDR 患者术后 NVG 风险^[22]。

SDF-1 是一种趋化因子,能特异性结合 CXCR4/7 形成 SDF-1/CXCR4 和 SDF-1/CXCR7 轴,参与炎症反应、血管生成等病理生理过程^[7]。既往研究表明,抑制 SDF-1 信号传导能降低促炎基因表达,改善 DR 小鼠血-视网膜屏障^[23]。有实验表明,SDF-1/CXCR4 和 SDF-1/CXCR7 轴能通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B、细胞外调节蛋白激酶 1/2 等信号通路上调 VEGF 表达,促进肿瘤新生血管生成^[24,25]。且研究指出,SDF-1 参与 PDR 发生发展^[6]。因此,我们推测 SDF-1 可能与 PDR 患者术后 NVG 有关。本研究结果显示,房水 SDF-1 水平升高是 PDR 患者术后 NVG 的独立危险因素,会增加 PDR 患者术后 NVG 风险。分析其机制可能是 SDF-1 水平升高能结合 CXCR4/7 激活其他信号通路上调 VEGF 表达,促进视网膜异常新生血管生成,导致 PDR 患者术后 NVG 风险增加;同时 SDF-1/CXCR4、SDF-1/CXCR7 还能促进大量炎症因子释放,加重视网膜缺血缺氧病变,引起促血管生成因子释放,增加 PDR 患者术后 NVG 风险^[26]。本研究结果还显示,术前虹膜新生血管也会增加 PDR 患者术后 NVG 风险,考虑原因可能是术前虹膜新生血管患者术后会加剧虹膜新生血管形成,因此术后 NVG 风险更高^[14]。

最后本研究通过绘制 ROC 曲线发现,房水 Sema3A、Klotho、SDF-1 联合预测 PDR 患者术后 NVG 的 AUC 为 0.913,大于房水 Sema3A、Klotho、SDF-1 单独预测。说明房水 Sema3A、Klotho、SDF-1 可能成为 PDR 患者术后 NVG 的辅助预测指标,且联合检测房水 Sema3A、Klotho、SDF-1 能提升 PDR 患者术后 NVG 的预测价值。

综上所述,房水 Sema3A、SDF-1 升高和 Klotho 降低与 PDR 患者术后 NVG 发生密切相关,房水 Sema3A、Klotho、SDF-1 可能成为 PDR 患者术后 NVG 的辅助预测指标,且房水 Sema3A、Klotho、SDF-1 联合预测 PDR 患者术后 NVG 的价值较高。

参考文献(References)

[1] 陈丹丹,曹娟,翁洁,等.糖尿病视网膜病变玻璃体切割术患者焦虑状况调查及对血糖控制的影响[J].现代生物医学进展,2022,22(20): 3873-3877.

[2] 万文革,龙洋.糖尿病视网膜病变的流行病学、病因学与发病机制研究现状[J].眼科新进展,2022,42(9): 673-679.

[3] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组.糖尿病相关眼病防治多学科中国专家共识(2021年版)[J].中华糖尿病杂志,2021,13(11): 1026-1042.

[4] Urbonavi č iūt ė D, Buteikien ė D, Janulevi č ien ė I. A review of neovascular glaucoma: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58(12): 1870.

[5] 蒋艳玲,文瑞婷,杨志刚.信号素 3A 在肿瘤及自身免疫性疾病中的研究进展[J].国际输血及血液学杂志,2020,43(5): 447-452.

[6] Prud'homme GJ, Kurt M, Wang Q. Pathobiology of the Klotho antiaging protein and therapeutic considerations [J]. Front Aging, 2022, 7(3): 931331.

[7] Yang Y, Li J, Lei W, et al. CXCL12-CXCR4/CXCR7 axis in cancer: from mechanisms to clinical applications [J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(11): 3341-3359.

[8] 赵铭,马文婷.糖尿病视网膜病变患者玻璃体液和血清中信号素

3A、CXCL12 的表达水平及其临床意义 [J]. 医学临床研究, 2022, 39(8): 1174-1177, 1181.

[9] 万方,孟新丹,彭镜.糖尿病视网膜病变患者血清 Klotho、NEP、Vaspin 水平的改变及临床意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(7): 791-795.

[10] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J].中华内分泌代谢杂志,2021,37(4): 311-398.

[11] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组.糖尿病视网膜病变防治专家共识[J].中华糖尿病杂志,2018,10(4): 241-247.

[12] 许康康,韩波,寒溪,等.雷珠单抗联合 Ahmed 青光眼阀植入术对新生血管性青光眼患者眼动脉血流动力学和血清 VEGF、PDGF 的影响[J].现代生物医学进展,2022,22(12): 2250-2254.

[13] 常虹,齐飞,周佳子,等.雷珠单抗联合复合式小梁切除术及全视网膜光凝术对新生血管性青光眼患者视功能及房水炎症因子的影响[J].现代生物医学进展,2021,21(1): 174-177, 196.

[14] Sun D, Lin Y, Zeng R, et al. The incidence and risk factors of neovascular glaucoma secondary to proliferative diabetic retinopathy after vitrectomy[J]. Eur J Ophthalmol, 2021, 31(6): 3057-3067.

[15] Kiseleva EP, Rutto KV. Semaphorin 3A in the immune system: twenty years of study[J]. Biochemistry (Mosc), 2022, 87(7): 640-657.

[16] 徐家窈,郑海生,陈海燕,等.信号素蛋白 3A 通过 Notch1 信号通路参与糖尿病大鼠视网膜神经节细胞凋亡 [J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(11): 1297-1302.

[17] 陈桦,郑璇. VEGF、Sema3A 在新生血管性青光眼患者血清及房水中的表达水平及其意义 [J]. 医学临床研究, 2021, 38(12): 1900-1902.

[18] 杨卫国,宿梦沧,鲁博文,等.房水中 Sema3A 表达与新生血管性青光眼患者眼压水平、细胞因子生成的相关性[J].临床和实验医学杂志,2020,19(8): 863-866.

[19] 董晓红,浦祥玲,陈洪磊,等. Klotho 与糖尿病肾脏疾病研究进展 [J]. 国际泌尿系统杂志, 2023, 43(4): 764-768.

[20] Tang A, Zhang Y, Wu L, et al. Klotho's impact on diabetic nephropathy and its emerging connection to diabetic retinopathy[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 4(14): 1180169.

[21] Luo L, Guo J, Li Y, et al. Klotho promotes AMPK activity and maintains renal vascular integrity by regulating the YAP signaling pathway[J]. Int J Med Sci, 2023, 20(2): 194-205.

[22] Zhou S, Hum J, Taskintuna K, et al. The anti-aging hormone klotho promotes retinal pigment epithelium cell viability and metabolism by activating the AMPK/PGC-1 α pathway [J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(2): 385.

[23] Omori K, Nagata N, Kurata K, et al. Inhibition of stromal cell-derived factor-1 α /CXCR4 signaling restores the blood-retina barrier in pericyte-deficient mouse retinas[J]. JCI Insight, 2018, 3(23): e120706.

[24] Mousavi A. CXCL12/CXCR4 signal transduction in diseases and its molecular approaches in targeted-therapy [J]. Immunol Lett, 2020, 1(217): 91-115.

[25] Portella L, Bello AM, Scala S. CXCL12 signaling in the tumor microenvironment[J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1(1302): 51-70.

[26] Wu D, Jin L, Xu H. The effects of the CXCR4 antagonist, AMD3465, on human retinal vascular endothelial cells (hRVECs) in a high glucose model of diabetic retinopathy[J]. Med Sci Monit, 2019, 9(25): 6946-6954.