

# 糖尿病性白内障患者房水中 ANGPTL4 及 HIF-1 $\alpha$ 水平对术后发生黄斑水肿的预测效能

李明, 郝艳洁, 刘文文

引用: 李明, 郝艳洁, 刘文文. 糖尿病性白内障患者房水中 ANGPTL4 及 HIF-1 $\alpha$  水平对术后发生黄斑水肿的预测效能. 国际眼科杂志, 2024, 24(12): 1895-1899.

作者单位: (266300) 中国山东省青岛市胶州中心医院眼科

作者简介: 李明, 男, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 李明. kdtmu5f@163.com

收稿日期: 2024-05-16 修回日期: 2024-10-25

## 摘要

**目的:** 探究糖尿病性白内障患者房水中血管生成素样蛋白 4 (ANGPTL4)、低氧诱导因子 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 水平对术后发生黄斑水肿的预测效能。

**方法:** 选取 2021-01/2023-12 在青岛市胶州中心医院进行手术治疗并出现黄斑水肿的糖尿病性白内障患者 61 例作为研究组, 并收集未出现黄斑水肿的糖尿病性白内障患者 42 例作为对照组。按照黄斑水肿分级不同分为黄斑水肿 I 级 39 例、黄斑水肿 II 级 18 例, 黄斑水肿 III 级 4 例。采用酶联免疫吸附法测定房水中 ANGPTL4、HIF-1 $\alpha$  和炎症因子血管内皮生长因子 (VEGF)、白细胞介素-8 (IL-8)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 的水平; 根据光学相干断层扫描仪测定黄斑中心凹厚度。采用 Pearson 相关分析糖尿病性白内障患者术后房水中 ANGPTL4 和 HIF-1 $\alpha$  与炎症因子、黄斑中心凹厚度的相关性; 采用 Logistic 回归分析影响糖尿病性白内障术后发生黄斑水肿的因素; 采用受试者工作曲线 (ROC) 分析房水中 ANGPTL4 和 HIF-1 $\alpha$  水平对术后发生黄斑水肿的预测效能。

**结果:** 研究组房水中 ANGPTL4、HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、IL-8、MCP-1 水平及黄斑中心凹厚度显著高于对照组 (均  $P < 0.01$ )。随着黄斑水肿严重程度的增加, 房水中 ANGPTL4、HIF-1 $\alpha$  水平明显升高 (均  $P < 0.01$ )。房水中 ANGPTL4、HIF-1 $\alpha$  水平分别与 VEGF、IL-8、MCP-1 和黄斑中心凹厚度呈正相关 (均  $P < 0.05$ )。ANGPTL4、HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、MCP-1 是影响糖尿病性白内障术后发生黄斑水肿的危险因素 (均  $P < 0.05$ )。房水中 ANGPTL4、HIF-1 $\alpha$  及二者联合预测术后发生黄斑水肿的 AUC 分别为 0.883、0.844、0.945, 二者联合预测明显高于 ANGPTL4、HIF-1 $\alpha$  水平单独预测。

**结论:** 糖尿病性白内障患者房水中 ANGPTL4 和 HIF-1 $\alpha$  水平显著升高, 二者联合可有效预测术后发生黄斑水肿, 临床治疗可通过干扰二者水平, 降低术后黄斑水肿发生的概率。

**关键词:** 糖尿病性白内障; 房水; 血管生成素样蛋白 4 (ANGPTL4); 低氧诱导因子 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ); 黄斑水肿

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.12.06

## Performance of angiopoietin like protein 4 and hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ levels in aqueous humor in predicting postoperative macular edema of patients with diabetic cataract

Li Ming, Hao Yanjie, Liu Wenwen

Department of Ophthalmology, Jiaozhou Central Hospital of Qingdao, Qingdao 266300, Shandong Province, China

**Correspondence to:** Li Ming. Department of Ophthalmology, Jiaozhou Central Hospital of Qingdao, Qingdao 266300, Shandong Province, China. kdtmu5f@163.com

Received: 2024-05-16 Accepted: 2024-10-25

## Abstract

• **AIM:** To investigate the performance of angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4) and hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) levels in the aqueous humor in predicting the occurrence of postoperative macular edema of patients with diabetic cataract.

• **METHODS:** A total of 61 cases of diabetic cataract patients who underwent surgical treatment and developed macular edema in Jiaozhou Central Hospital of Qingdao from January 2021 to December 2023 were selected as study group, and 42 cases of patients who did not develop macular edema were collected as control group. According to the grading of macular edema, they were separated into 39 cases of grade I macular edema, 18 cases of grade II macular edema, and 4 cases of grade III macular edema. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to determine the levels of ANGPTL4, HIF-1 $\alpha$ , inflammatory factors such as vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin-8 (IL-8), and monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) in aqueous humor. Optical coherence tomography was applied to measure the thickness of the macular fovea. Pearson method was applied to analyze the correlation of ANGPTL4 and HIF-1 $\alpha$  in aqueous humor with inflammatory factors and foveal thickness in patients with diabetic cataract. Logistic regression was applied to analyze factors affecting the prediction of macular edema after surgery in diabetic cataract. Receiver operating curve (ROC) was applied to analyze the performance of ANGPTL4 and HIF-1 $\alpha$  levels in aqueous humor on predicting postoperative macular edema.

• **RESULTS:** The levels of ANGPTL4, HIF-1 $\alpha$ , VEGF,

IL-8, MCP-1 in the aqueous humor of the study group and the macular foveal thickness were obviously higher than those of the control group (all  $P < 0.01$ ). With the exacerbation of macular edema, the levels of ANGPTL4 and HIF-1 $\alpha$  in aqueous humor obviously increased (all  $P < 0.01$ ). The levels of ANGPTL4 and HIF-1 $\alpha$  in aqueous humor were positively correlated with VEGF, IL-8, MCP-1, and macular foveal thickness, respectively (all  $P < 0.05$ ). ANGPTL4, HIF-1 $\alpha$ , VEGF and MCP-1 were risk factors for predicting macular edema after cataract surgery in diabetic cataract (all  $P < 0.05$ ). The AUC for predicting postoperative macular edema of ANGPTL4, HIF-1 $\alpha$ , and their combination in aqueous humor was 0.883, 0.844, and 0.945, respectively, and the combined prediction was obviously higher than the levels of ANGPTL4 and HIF-1 $\alpha$  predicted separately.

• **CONCLUSION:** The levels of ANGPTL4 and HIF-1 $\alpha$  in aqueous humor of diabetic cataract patients are obviously increased, the combination of the two can effectively predict the occurrence of postoperative macular edema, and clinical treatment can reduce the probability of postoperative macular edema by interfering with the levels of the two.

• **KEYWORDS:** diabetic cataract; aqueous humor; angiopoietin like protein 4 (ANGPTL4); hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ); macular edema

**Citation:** Li M, Hao YJ, Liu WW. Performance of angiopoietin like protein 4 and hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  levels in aqueous humor in predicting postoperative macular edema of patients with diabetic cataract. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2024, 24 (12): 1895-1899.

## 0 引言

白内障患者在发生病变时若血糖水平持续升高,组织内盐份随糖大量排出,渗透压降低,水分子经晶状体囊过度转移到晶状体内,使得多数眼组织会破损,加快眼部病理结构改变,有研究发现,糖尿病是造成白内障患者视力降低的最重要原因<sup>[1]</sup>。手术是目前临床治疗糖尿病性白内障较常用方法,多数患者术后视力在短时间内可得到明显的提高,但是随着时间的推移,视网膜黄斑区发生炎症反应形成水肿,少数患者会出现视力再次降低的现象,进而导致黄斑水肿<sup>[2-3]</sup>。若及时采取措施治疗黄斑水肿,可保存视力;若未及时接受正规的治疗,可致视力不可逆的损伤,严重可致失明<sup>[4]</sup>。因此,寻找新的生物标志物探究糖尿病患者术后黄斑水肿的发病机制已成为眼科界的热点之一<sup>[5]</sup>。房水中血管生成素样蛋白4(angiotensin like protein 4, ANGPTL4)是一种新发现与血管生成素结构类似的糖蛋白,在增强血管通透性和血管生成具有重要作用<sup>[6]</sup>。有研究发现在眼内缺氧状态可刺激视网膜细胞产生 ANGPTL4,其高表达与糖尿病性黄斑水肿有关<sup>[7]</sup>。低氧诱导因子1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )是细胞氧气信号传导通路的核心介质,在低氧条件下高表达,参与细胞糖代谢、血管生成等重要过程<sup>[8]</sup>。据报道,在视网膜静脉阻塞术后发生黄斑水肿患者中 HIF-1 $\alpha$  表达水平上调,黄斑水肿越严重,其水平越高<sup>[9]</sup>。已知,房水中 ANGPTL4、HIF-1 $\alpha$  水平变化与黄斑水肿有关,但二者与

糖尿病性白内障术后发生黄斑水肿的研究较少。本文通过探究糖尿病性白内障患者房水中 ANGPTL4、HIF-1 $\alpha$  水平与术后发生黄斑水肿的关系,发现二者联合对糖尿病性白内障术后发生黄斑水肿有较好的预测效能,现报道如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选取 2021-01/2023-12 在青岛市胶州中心医院进行手术治疗并出现黄斑水肿的糖尿病性白内障患者 61 例作为研究组,男 42 例,女 19 例,年龄 38-64(平均 54.50 $\pm$ 6.71)岁,糖尿病病程 12.64 $\pm$ 2.37 a。并收集未出现黄斑水肿的糖尿病性白内障患者 42 例作为对照组,男 25 例,女 17 例,年龄 36-62(平均 52.75 $\pm$ 6.31)岁,糖尿病病程 11.82 $\pm$ 2.19 a。研究组和对照组年龄、性别、糖尿病病程差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),具有可比性。按照黄斑水肿分级<sup>[10]</sup>不同分为黄斑水肿 I 级(荧光素渗漏出现在黄斑区呈簇状或单个微动脉瘤,渗漏面积较小的局部黄斑水肿)39 例,黄斑水肿 II 级(荧光素渗漏出现在脉络膜毛细血管或视网膜,渗漏占据整个黄斑区,面积较大)18 例,黄斑水肿 III 级(荧光素渗漏广泛,黄斑呈弥漫、囊样水肿,荧光素渗漏呈蜂房样或花瓣样)4 例。纳入标准:(1)符合糖尿病性白内障诊断标准;(2)进行手术治疗且过程顺利,术后未出现严重影响患者视力的并发症;(3)术前经眼底检查未表现糖尿病视网膜病变;(4)个人资料比较完善;(5)患者神志清醒,且依从性较好。排除标准:(1)伴有其他眼科疾病;(2)近期进行眼科相关手术;(3)伴有其他免疫性疾病或代谢紊乱疾病;(4)伴有弱视或高度近视。本研究患者均知情同意,并自愿签署知情同意书,且本研究经我院医学伦理委员会批准进行。

## 1.2 方法

**1.2.1 样品采集** 所有手术操作均由一组医师完成,术前 30 min 眼表面行盐酸奥布卡因凝胶进行麻醉,散瞳后侧切鼻翼上方角膜缘,隧道切颞上角膜,注入黏弹剂,行环形撕囊,水分离。抽取房水 0.8 mL,注意避免接触晶状体、角膜、虹膜,离心,吸取上清液,置于 EP 管内,放在 -80  $^{\circ}$ C 冰箱内,待检。术后患者均行 0.3% 妥布霉素滴眼液+0.1% 地塞米松点眼,第 1 wk 每天 6 次,1 wk 后每天 4 次;2 wk 后每天 2 次,持续滴眼 4 wk。

**1.2.2 酶联免疫吸附法测定房水中 ANGPTL4 及 HIF-1 $\alpha$  和炎症因子的水平** 取出待检样品,解冻。严格按照酶联免疫吸附法试剂盒的使用方法测定 ANGPTL4、HIF-1 $\alpha$ 、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)的水平。首先按照各试剂盒的说明方法配制所需要各种溶液,而后加入各个步骤所需要的溶液,用酶标仪在 500 nm 处测定各溶液的 OD 值,根据标准曲线计算各指标的水平。

**1.2.3 黄斑中心凹厚度测定** 用光学相干断层扫描仪对患者黄斑中心进行扫描,并把黄斑区域平稳放置,测定黄斑中心凹厚度,每个患者检测 3 次,取平均值。本研究黄斑中心凹厚度测定均由同一组 2 名医生进行,两名医师检测结果一致性较高,Kappa 系数=0.661。

统计学分析:数据用 SPSS25 软件进行统计学分析。所有数据均符合正态分布,两组间指标比较采用独立样本  $t$  检验;三组间指标比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK- $q$  检验;采用 Pearson 相关分析糖尿病性

白内障患者术后房水中 ANGPTL4 和 HIF-1 $\alpha$  与炎症因子、黄斑中心凹厚度的相关性;采用 Logistic 回归分析影响预测术后发生黄斑水肿的因素;采用受试者工作曲线 (receiver operating characteristic, ROC) 分析房水中 ANGPTL4 和 HIF-1 $\alpha$  水平预测术后发生黄斑水肿的临床价值。P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组房水中 ANGPTL4、HIF-1 $\alpha$ 、炎症因子及黄斑中心凹厚度水平比较** 研究组房水中 ANGPTL4、HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、IL-8、MCP-1 水平及黄斑中心凹厚度显著高于对照组,差异有统计学意义(均 P<0.01),见表 1。

**2.2 术后不同严重程度黄斑水肿患者房水中 ANGPTL4 及 HIF-1 $\alpha$  水平比较** 随着黄斑水肿严重程度的增加,房水中 ANGPTL4、HIF-1 $\alpha$  水平明显升高(均 P<0.01)。与黄斑水肿 I 级患者比较,黄斑水肿 II 级、III 级患者房水中 ANGPTL4、HIF-1 $\alpha$  水平明显升高(均 P<0.05);与黄斑水肿 II 级比较,黄斑水肿 III 级房水中 ANGPTL4、HIF-1 $\alpha$  水平明显升高(均 P<0.01),见表 2。

**2.3 房水中 ANGPTL4 及 HIF-1 $\alpha$  水平与炎症因子和黄斑中心凹厚度的相关性分析** 房水中 ANGPTL4、HIF-1 $\alpha$  水平分别与 VEGF、IL-8、MCP-1 和黄斑中心凹厚度呈正相关(均 P<0.05),见表 3。

**2.4 术后发生黄斑水肿影响因素的多因素分析** 以术后是否发生黄斑水肿为因变量(发生=0,否=1),房水中 ANGPTL4、HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、IL-8、MCP-1、黄斑中心凹厚度为自变量,自变量均为实测值,进行 Logistic 回归分析。结果显示,ANGPTL4、HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、MCP-1 是糖尿病性白内障术后发生黄斑水肿的危险因素(均 P<0.05,表 4)。

**2.5 房水中 ANGPTL4 及 HIF-1 $\alpha$  水平对术后发生黄斑水肿的预测效能** 房水中 ANGPTL4、HIF-1 $\alpha$  及二者联合预测术后发生黄斑水肿的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为 0.883、0.844、0.945,二者联合预测明显高于 ANGPTL4、HIF-1 $\alpha$  水平单独预测,且二者联合诊断特异性 96.9%,高于单独诊断特异性 92.9%、82.7%,见表 5,图 1。

表 1 两组房水中 ANGPTL4、HIF-1 $\alpha$  炎症因子及黄斑中心凹厚度水平比较

组别	ANGPTL4(ng/mL)	HIF-1 $\alpha$ (ng/mL)	VEGF(ng/L)	IL-8(ng/mL)	MCP-1(ng/L)	黄斑中心凹厚度( $\mu$ m)
研究组	58.27 $\pm$ 17.39	36.67 $\pm$ 12.04	95.95 $\pm$ 24.37	20.04 $\pm$ 5.65	3.46 $\pm$ 0.94	302.62 $\pm$ 48.41
对照组	32.19 $\pm$ 9.81	20.13 $\pm$ 5.83	82.48 $\pm$ 23.60	14.39 $\pm$ 3.82	2.37 $\pm$ 0.65	150.37 $\pm$ 20.52
t	8.795	8.253	2.792	5.648	6.514	19.206
P	<0.01	<0.01	0.006	<0.01	<0.01	<0.01

注:研究组为进行手术治疗后发生黄斑水肿的糖尿病性白内障患者;对照组为进行手术治疗后未发生黄斑水肿的糖尿病性白内障患者。

表 2 术后不同严重程度黄斑水肿患者房水中 ANGPTL4 及 HIF-1 $\alpha$  水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ , ng/mL)

黄斑水肿分级	例数	ANGPTL4	HIF-1 $\alpha$
I 级	39	50.32 $\pm$ 16.74	30.46 $\pm$ 9.28
II 级	18	68.93 $\pm$ 17.31 <sup>a</sup>	44.97 $\pm$ 14.25 <sup>a</sup>
III 级	4	87.87 $\pm$ 17.85 <sup>a,c</sup>	59.84 $\pm$ 15.31 <sup>a,c</sup>
F		13.920	19.097
P		<0.01	<0.01

注:<sup>a</sup>P<0.05 vs 黄斑水肿 I 级;<sup>c</sup>P<0.05 vs 黄斑水肿 II 级。

表 3 房水中 ANGPTL4、HIF-1 $\alpha$  水平与炎症因子和黄斑中心凹厚度的相关性

指标	VEGF	IL-8	MCP-1	黄斑中心凹厚度
ANGPTL4	r 0.398	0.417	0.509	0.374
	P 0.002	<0.01	<0.01	0.009
HIF-1 $\alpha$	r 0.576	0.362	0.345	0.763
	P <0.01	0.014	0.019	<0.01

表 4 术后发生黄斑水肿影响因素的 Logistic 回归分析

指标	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
ANGPTL4	0.606	0.215	7.958	0.005	1.834	1.203-2.795
HIF-1 $\alpha$	0.583	0.237	6.046	0.014	1.791	1.126-2.850
VEGF	0.681	0.304	5.012	0.025	1.975	1.088-3.584
IL-8	0.275	0.291	0.890	0.345	1.316	0.744-2.328
MCP-1	0.487	0.226	4.650	0.031	1.628	1.045-2.535
黄斑中心凹厚度	0.468	0.318	2.167	0.141	1.597	0.856-2.978

表 5 房水中 ANGPTL4、HIF-1 $\alpha$  水平对预测术后发生黄斑水肿的诊断价值

变量	截断值(ng/mL)	AUC	95%CI	敏感性(%)	特异性(%)	Youden 指数
ANGPTL4	43.036	0.883	0.812-0.953	80.3	92.9	0.732
HIF-1 $\alpha$	26.199	0.844	0.767-0.920	81.7	82.7	0.644
二者联合	0.632	0.945	0.905-0.985	79.8	96.9	0.767

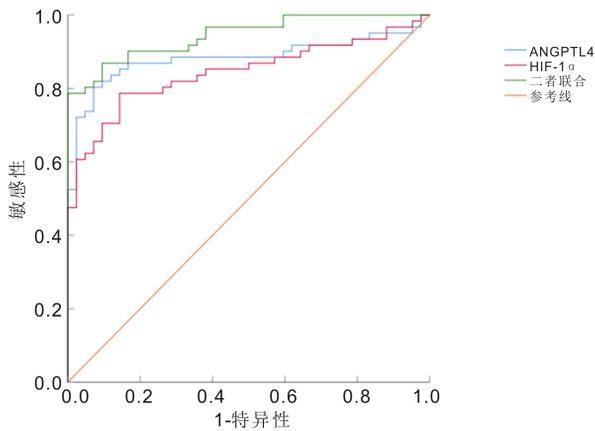


图1 房水中 ANGPTL4 及 HIF-1 $\alpha$  水平预测术后发生黄斑水肿的 ROC 曲线。

### 3 讨论

白内障是眼部晶状体蛋白质分子的空间结构发生改变,表现为视功能障碍的一种疾病,在眼科疾病中较为常见<sup>[11]</sup>。现阶段,糖尿病性白内障患者逐渐增加,白内障人工晶状体植入技术是治疗最常用的方法,虽然手术技术不断提高,仍有患者术后发生黄斑水肿<sup>[12]</sup>。黄斑水肿是绝大多数患者视力丧失的主要因素,若不及时治疗,视力会逐渐恶化,最终导致失明<sup>[13]</sup>。临床治疗中多根据房水标本检测糖尿病性白内障术后发生黄斑水肿的情况<sup>[14]</sup>。本文则探究房水中 ANGPTL4、HIF-1 $\alpha$  水平对糖尿病性白内障术后发生黄斑水肿的预测效能。

ANGPTL4 是一种由脂肪细胞、心肌细胞、内皮细胞等分泌形成的细胞因子,也是调节血管通透性、血管生成和炎症的多功能细胞因子<sup>[15]</sup>。据报道,湿性年龄相关性黄斑变性患者房水中炎症因子高表达,包括 ANGPTL4、VEGF、IL-8、MCP-1 水平,各指标与黄斑变性有关<sup>[16-17]</sup>。在视网膜中央静脉阻塞的黄斑水肿患者 ANGPTL4 水平显著高于未发生黄斑水肿患者<sup>[18]</sup>。本研究中,研究组房水中 ANGPTL4、VEGF、IL-8、MCP-1 水平显著高于对照组,ANGPTL4 与 VEGF、IL-8、MCP-1 呈正相关,提示房水中 ANGPTL4 参与糖尿病性白内障术后发生黄斑水肿的过程。在缺氧状态下,可刺激视网膜 Müller 细胞产生较多的 ANGPTL4,高表达 ANGPTL4 与血管通透性和内皮细胞受损有关,其会促进黄斑水肿发展和病变<sup>[18]</sup>。本文研究中,随着黄斑水肿严重程度的增加,ANGPTL4 水平呈显著升高趋势,提示 ANGPTL4 水平参与黄斑水肿的发展,且本研究还发现 ANGPTL4 水平是术后发生黄斑水肿的危险因素,提示 ANGPTL4 对糖尿病性白内障术后发生黄斑水肿具有一定的预测价值。进一步研究发现,房水中 ANGPTL4 单独预测术后发生黄斑水肿的 AUC 为 0.883,当 ANGPTL4 水平大于 43.036 ng/mL 时,临床治疗应密切关注其变化,降低糖尿病性白内障患者术后发生黄斑水肿的可能性。

VEGF 是一种促血管生长因子,可促进血管内皮细胞的分化和代谢,若处于缺氧和炎症状态时大量分泌<sup>[19]</sup>。VEGF 高表达会加速患者术后视网膜病变和黄斑水肿的形成<sup>[20-21]</sup>。HIF-1 $\alpha$  是转录因子中的一类,能对细胞环境中氧化反应做出感应,尤其是对氧气减少或缺氧<sup>[22]</sup>。低氧条件下,HIF-1 $\alpha$  是 VEGF 的重要调控因子,能诱导 VEGF 活化,从而稳定存在。当 HIF-1 $\alpha$  表达水平上调时,

VEGF 表达也上调,通过转录作用调节炎症变化<sup>[23]</sup>。本文研究中,研究组房水中 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、IL-8、MCP-1 水平显著上调,HIF-1 $\alpha$  与 VEGF、IL-8、MCP-1 呈正相关,其是术后发生黄斑水肿的危险因素,推测 HIF-1 $\alpha$  可调控 VEGF 的表达,引发炎症反应,进而参与黄斑水肿的发生。视网膜静脉阻塞伴黄斑水肿患者 VEGF 浓度越高,HIF-1 $\alpha$  表达水平越高,使得黄斑水肿严重程度增加<sup>[24]</sup>。本研究中,随着黄斑水肿严重程度的增加,HIF-1 $\alpha$  水平显著升高,提示 HIF-1 $\alpha$  与黄斑水肿严重程度密切相关,高水平 HIF-1 $\alpha$  可使黄斑水肿加剧。另外,本文房水中 HIF-1 $\alpha$  单独预测术后发生黄斑水肿的 AUC 为 0.844,当 HIF-1 $\alpha$  水平高于 26.199 ng/mL 时,是术后发生黄斑水肿的关键点。另外,本文研究中房水中 ANGPTL4、HIF-1 $\alpha$  联合预测术后发生黄斑水肿的 AUC 为 0.945 ng/mL,明显高于单独预测术后发生黄斑水肿的 AUC 为 0.883、0.844,提示二者联合可较好地预测糖尿病性白内障术后发生黄斑水肿。结合以上研究推测,糖尿病性白内障患者中高水平 HIF-1 $\alpha$  能调控 VEGF 表达,引发炎症反应,从而刺激视网膜细胞产生较多的 ANGPTL4,进而参与到术后黄斑水肿的形成。

综上所述,房水中 ANGPTL4、HIF-1 $\alpha$  水平呈高表达,可作为评估糖尿病性白内障术后发生黄斑水肿的生物学标志物,二者联合可较好地预测糖尿病性白内障术后发生黄斑水肿,为临床治疗提供一定的理论依据。但本研究尚存在不足之处,本研究纳入样本量较少可能存在统计误差,且本研究未能深入分析二者参与糖尿病性白内障患者术后发生黄斑水肿的作用机制,后续本研究将继续扩大样本量进一步验证本研究结果,并分析二者作用机制。

### 参考文献

- [1] Tripathi P, Akhter Y, Khurshid M, et al. MTCD: Cataract detection via near infrared eye images. *Comput Vis Image Underst*, 2022,214:564-568.
- [2] 江学锋. 囊袋张力环植入联合超声乳化白内障摘出治疗超高度近视并发白内障的疗效及对主观视觉质量的影响. *黑龙江医药科学*, 2023,46(2):56-60.
- [3] 宋建斌, 景永锋. 影响糖尿病视网膜病变合并白内障患者手术后瞳孔改变相关因素分析. *贵州医药*, 2023,47(7):1061-1062.
- [4] Torjani A, Mahmoudzadeh R, Salabati M, et al. Factors associated with fluctuations in central subfield thickness in patients with diabetic macular edema using diabetic retinopathy clinical research protocols T and V. *Ophthalmol Sci*, 2023,3(1):100226.
- [5] 李金海. 抗 VEGF 药物联合白内障超声乳化术治疗糖尿病性黄斑水肿的临床疗效. *慢性病学杂志*, 2021,22(7):1077-1078,1081.
- [6] Wang J, Zhang Y, Li W, et al. Changes in the lipid profile of aqueous humor from diabetic cataract patients. *Transl Vis Sci Technol*, 2022,11(11):5.
- [7] 王茹, 钟桂兰, 王小花, 等. 血管生成素样蛋白 4 在子痫前期患者中的表达及其对低氧条件下血管内皮细胞功能的影响. *中国性科学*, 2023,32(6):61-65.
- [8] 李国迎, 孟宪月, 邹雪飞, 等. 高血压脑出血患者血清热休克蛋白 47 和血管生成素样蛋白 4 水平及其预后价值. *中华老年心脑血管病杂志*, 2023,25(5):504-507.
- [9] 赵芳, 赵青, 游爱萍. 血清低氧诱导因子 1 $\alpha$  和促红细胞生成素水平与老年慢性肾脏病患者发生贫血的关系. *广西医学*, 2023,45(5):523-526.
- [10] 李建军. 糖尿病性视网膜病变及糖尿病性黄斑水肿临床分级新标准. *国际眼科纵览*, 2004,1:71-72.

- [11] Park MK, Ji J, Haam K, et al. Licochalcone A inhibits hypoxia-inducible factor - 1 $\alpha$  accumulation by suppressing mitochondrial respiration in hypoxic cancer cells. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133:111082.
- [12] Mishra D, Kashyap A, Srivastav T, et al. Enzymatic and biochemical properties of lens in age-related cataract versus diabetic cataract: a narrative review. *Indian J Ophthalmol*, 2023, 71 ( 6 ): 2379-2384.
- [13] Cai L, Han XY, Li D, et al. Analysis of N6-methyladenosine-modified mRNAs in diabetic cataract. *World J Diabetes*, 2023, 14 ( 7 ): 1077-1090.
- [14] Yin X, Chen L, Shen JC, et al. MicroRNA-22-3p regulates the apoptosis of lens epithelial cells through targeting KLF6 in diabetic cataracts. *Transl Vis Sci Technol*, 2023, 12(5):9.
- [15] Luo D, Li J, Hu ML, et al. Angiopoietin-like 4 (ANGPTL4) suppression ameliorates lupus nephritis in MRL/lpr mice by inactivating NLRP3 inflammasome and inhibiting inflammatory response. *Iran J Immunol*, 2023, 20(3):316-326.
- [16] 黄玉婷, 李晓洁, 郑香悦, 等. 湿性年龄相关性黄斑变性患者抗血管内皮生长因子治疗敏感性的影响因素:基于房水细胞因子分析. *眼科新进展*, 2021, 41(3):240-243.
- [17] Yan J, Li WJ, Qin YZ, et al. Aqueous angiopoietin-like levels correlate with optical coherence tomography angiography metrics in diabetic macular edema. *Int J Ophthalmol*, 2021, 14(12):1888-1894.
- [18] Qi X, Bie M, Jiang R, et al. HIF-1 $\alpha$  regulates osteoclastogenesis and alveolar bone resorption in periodontitis via ANGPTL4. *Arch Oral Biol*, 2023, 153:105736.
- [19] Liang YL, Yan B, Meng ZS, et al. Comparison of inflammatory and angiogenic factors in the aqueous humor of vitrectomized and non-vitrectomized eyes in diabetic macular edema patients. *Front Med*, 2021, 8:699254.
- [20] 金琪, 郝晓凤, 谢立科, 等. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿与炎症的关系及其抗炎治疗研究进展. *山东医药*, 2020, 60 ( 35 ): 105-108.
- [21] 田涛, 姚晓喜, 彭婧利, 等. 不同抗 VEGF 药物治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效及其与 OCT 分型的关系. *国际眼科杂志*, 2023, 23 ( 6 ):991-995.
- [22] Cai Q, Wang ZQ, Wang SH, et al. Long non-coding RNA LINC00152 promotes gallbladder cancer metastasis and epithelial-mesenchymal transition by regulating HIF-1 $\alpha$  via miR-138. *Open Biol*, 2017, 7(1):160247.
- [23] 张园园, 李俊, 付艳芹. 血清 Apelin、HIF-1 $\alpha$  水平与 2 型糖尿病合并下肢血管病变的关系. *东南大学学报(医学版)*, 2023, 42 ( 3 ):356-361.
- [24] 闫理想. TIMP-1、TGF- $\beta$ 1、HIF-1 $\alpha$  在膝关节骨性关节炎中的表达及相关性分析. *中国疗养医学*, 2023, 32(7):768-772.