

缺血性视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿患者基线血清己糖激酶 1 抗体滴度与抗 VEGF 治疗后视力改善的相关性分析

王习哲, 刘大川, 张璐, 王叶楠, 李臻, 方薇

基金项目: 北京市科学技术委员会首都临床特色应用研究与成果推广(编号: Z17110001017029)

作者单位: 首都医科大学宣武医院眼科, 北京 100000

第一作者: 王习哲, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 眼底病诊治。E-mail: wongxizhe@163.com

通信作者: 刘大川, 医学博士, 主任医师, 研究方向: 眼底病诊治。E-mail: ldc99@sina.com

[摘要] **目的** 分析缺血性视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿(RVO-ME)患者基线血清己糖激酶 1 抗体滴度与抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗后视力改善的相关性。**方法** 招募 2017 年 6 月至 2020 年 2 月在北京首都医科大学宣武医院确诊为缺血性 RVO-ME 并接受初始抗 VEGF 治疗的 53 例患者, 其中缺血性视网膜中央静脉阻塞(CRVO)23 例(CRVO 组), 缺血性视网膜分支静脉阻塞(BRVO)30 例(BRVO 组)。另选取该院同期 30 例行超声乳化的白内障患者作为对照组。研究对象行基线血清己糖激酶 1 抗体滴度检测、眼科常规检查和光学相干断层成像(OCT)检查。所有 RVO-ME 患者按照“3 + 按需治疗方案(pro re nata, PRN)”向玻璃体内注射抗 VEGF 药物治疗。随访 12 个月, 采用多元线性回归分析缺血性 RVO-ME 患者抗 VEGF 治疗后视力改善的影响因素。**结果** CRVO 组基线 logMAR BCVA 高于对照组和 BRVO 组, CRVO 组和 BRVO 组基线 CRT、基线血清己糖激酶 1 抗体滴度高于对照组, 且 CRVO 组基线 CRT、基线血清己糖激酶 1 抗体滴度高于 BRVO 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。RVO-ME 患者基线血清己糖激酶 1 抗体滴度与随访 6 个月($r = 0.377, P = 0.005$)、9 个月($r = 0.362, P = 0.008$)和 12 个月($r = 0.465, P < 0.001$)时 BCVA 改善呈正相关, 与随访 12 个月时中断 EZ 横向长度减少值($r = 0.401, P = 0.001$)呈正相关。多元线性回归分析结果显示, 基线 logMAR BCVA、基线血清己糖激酶 1 抗体滴度是缺血性 RVO-ME 患者抗 VEGF 治疗随访 12 个月时 BCVA 改善的影响因素($P < 0.05$)。**结论** 己糖激酶 1 抗体作为一种新的血清生物标志物, 与缺血性 RVO-ME 患者抗 VEGF 治疗后的视力改善相关。

[关键词] 视网膜静脉阻塞; 黄斑水肿; 己糖激酶 1 抗体; 抗血管内皮生长因子药物; 视力改善

[中图分类号] R 774 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2024)04-0394-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2024.04.08

Analysis on the correlation between baseline serum hexokinase 1 antibody titer and vision improvement after anti-VEGF treatment in patients with ischemic macular edema secondary to retinal vein occlusion

WANG Xizhe, LIU Dachuan, ZHANG Lu, WANG Yanan, LI Zhen, FANG Wei. Department of Ophthalmology, Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing 100000, China

[Abstract] **Objective** To analyze the correlation between baseline serum hexokinase 1 antibody titer and vision improvement after anti-vascular endothelial growth factor(VEGF) treatment in patients with ischemic macular edema secondary to retinal vein occlusion(RVO-ME). **Methods** A total of 53 patients who were diagnosed with ischemic RVO-ME and received initial anti-VEGF treatment in Xuanwu Hospital Capital Medical University from June 2017 to February 2020 were recruited, including 23 cases of ischemic central retinal vein occlusion(CRVO)(CRVO group) and 30 cases of ischemic branch retinal vein occlusion(BRVO group). In addition, 30 cataract patients who underwent phacoemulsification in Xuanwu Hospital Capital Medical University during the same period were selected as the control group. All the subjects underwent baseline serum hexokinase 1 antibody titer detection, routine ophthalmic examination and optical

coherence tomography(OCT) examination. All the ROV-ME patients received intravitreal injection of anti-VEGF drugs for treatment according to the “3 + on-demand treatment protocol(pro re nata, PRN)”. After 12 months of follow-up, the influencing factors of vision improvement in patients with ischemic RVO-ME after anti-VEGF treatment was analyzed by using multiple linear regression. **Results** The baseline logarithm of the minimum resolution angle unit for best corrected visual acuity(logMAR BCVA) in the CRVO group was higher than that in the control group and the BRVO group, and the baseline central retinal thickness(CRT) and baseline serum hexokinase 1 antibody titer in the CRVO group and the BRVO group were higher than those in the control group, and the baseline CRT and baseline serum hexokinase 1 antibody titer in the CRVO group were higher than those in the BRVO group, and the differences were statistically significant($P < 0.05$). In the RVO-ME patients, baseline serum hexokinase 1 antibody titer was positively correlated with BCVA improvement 6 months($r = 0.377, P = 0.005$), 9 months($r = 0.362, P = 0.008$) and 12 months($r = 0.465, P < 0.001$) after follow-up, and was positively correlated with the transverse length reduction value of ellipsoid zone(EZ) band interruption 12 months after follow-up($r = 0.401, P = 0.001$). The results of multiple linear regression analysis showed that baseline logMAR BCVA and baseline serum hexokinase 1 antibody titer were influencing factors for BCVA improvement in ischemic RVO-ME patients 12 months after anti-VEGF treatment($P < 0.05$). **Conclusion** Hexokinase 1 antibody is a novel serum biomarker associated with vision improvement after anti-VEGF treatment in patients with ischemic RVO-ME.

[**Key words**] Retinal vein occlusion; Macular edema; Hexokinase 1 antibody; Anti-vascular endothelial growth factor(VEGF) drug; Vision improvement

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion,RVO)是一种以视网膜出血、黄斑水肿(macular edema,ME)以及新生血管为特征的机械性血管阻塞性疾病,包括视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion,CRVO)和视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion,BRVO)^[1]。其发病机制是视网膜缺血时血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)浓度增加,改变了血-视网膜屏障(blood-retinal barrier,BRB)结构^[2-3]。ME易继发于以上病理生理变化,导致永久性视力低下。对于缺血性RVO继发ME(macular edema secondary to retinal vein occlusion,RVO-ME),临床医师建议及时使用眼内抗VEGF治疗^[4],但在使用雷珠单抗或阿柏西普等高效抗VEGF药物时,必须考虑社会经济负担和严重并发症,尤其对于治疗难度较大的缺血性RVO,因此,优化抗VEGF治疗的给药方案具有重要的临床意义。BRB主要由视网膜微血管中的周细胞和内皮细胞组成,可以减少跨细胞运输,是血管高渗的调节器和免疫制剂的通

道^[5-6]。研究表明,先天性和获得性自身免疫参与了脉络膜视网膜疾病的发病机制,例如RVO^[7]。己糖激酶1抗体已被证实为糖尿病性ME的血清生物标志物,参与自身免疫光感受器的损伤机制^[8]。本研究旨在基于RVO的自身免疫光感受器损伤机制,探讨基线血清己糖激酶1抗体滴度与缺血性RVO-ME患者在接受抗VEGF治疗后视力改善的相关性,以期对缺血性RVO-ME患者的治疗提供新的见解。

1 对象与方法

1.1 研究对象 招募2017年6月至2020年2月在首都医科大学宣武医院确诊为缺血性RVO-ME并接受初始抗VEGF治疗的53例患者,根据RVO-ME类型将其分为CRVO组(23例)和BRVO组(30例)。另选取该院同期30例行超声乳化的白内障患者作为对照组。三组基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1,具有可比性。本研究获首都医科大学宣武医院医学伦理委员会批准(批号:医科伦审[2017]061号),研究对象签署知情同意书。

表1 三组基线资料比较[($\bar{x} \pm s$),n(%)]

组别	例数	性别		年龄(岁)	体质指数(kg/m ²)	高血压病史	吸烟史
		男	女				
CRVO组	23	9(39.13)	14(60.87)	60.09 ± 14.35	25.38 ± 3.93	7(30.43)	6(26.09)
BRVO组	30	13(43.33)	17(56.67)	59.07 ± 11.90	24.58 ± 3.13	9(30.00)	5(16.67)
对照组	30	12(40.00)	18(60.00)	66.33 ± 12.34	24.96 ± 2.95	6(20.00)	3(10.00)
F/χ^2		0.113		2.770	0.381	1.022	2.404
P		0.945		0.069	0.684	0.600	0.301

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合《视网膜静脉阻塞首选实践模式指南》^[9]中关于 RVO-ME 的诊断标准。(2)接受完整的眼部检查,包括最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、裂隙灯生物显微镜检查和眼底生物显微镜检查。(3)根据眼底镜检查,有出血、棉絮斑、水肿、局部视网膜区域动静脉交叉引起的静脉扩张和弯曲者被诊断为 BRVO, 4 个视网膜象限出现病理变化并伴有视网膜静脉扩张者被诊断为 CRVO^[10]。(4)根据美国眼科学会指南^[11],使用光学相干断层扫描(德国 Heidelberg Engineering)进行观测,视网膜中央厚度(central retinal thickness, CRT) > 300 μm ,眼底荧光素血管造影证实为缺血性 RVO。(5)首次确诊,入组前未接受影响本研究结果的相关药物、手术治疗等。排除标准:(1)随访期间接受过 RVO 其他治疗者,如激光光凝、眼内类固醇治疗、眼周类固醇治疗。(2)屈光介质混浊,影响眼底检查和光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)者。(3)合并其他眼部疾病者,如青光眼、葡萄膜炎、年龄相关性黄斑变性。(4)入组前 3 个月内有发生急性冠状动脉事件或中风史者。(5)伴有糖尿病、全身炎症性疾病、心血管疾病、肝脏和肾脏疾病、血液障碍、自身免疫性疾病以及恶性肿瘤者。(6)治疗后有玻璃体出血和感染发生情况者。(7)出现终止治疗,改变治疗策略,药物过敏,需要进行其他治疗(如全视网膜光凝术、玻璃体切割术、白内障手术)以及未完成 12 个月随访的患者。若患者双眼均符合纳入与排除标准,则选择黄斑中心区厚度较大的患眼进行分析。

1.3 血清己糖激酶 1 抗体滴度检测 入组后次日晨起时,在无菌条件下采集研究对象空腹肘静脉血 5 mL,置于不含抗凝剂的无菌真空采血管中,静置 20 min 后,以 3 100 r/min 离心 15 min,取血清进行检测。在 96 孔板的单个孔的底面涂上重组人己糖激酶 1(1 $\mu\text{g}/\text{mL}$;美国 RayBiotech 公司),置于 100 mmol/L 碳酸氢盐缓冲液中,4 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育过夜。加入含有 3% BSA 和 0.1% 吐温-20 的 Tris 缓冲盐水的阻断液,再加入稀释后的患者血清(1:1 000),孵育 2 h。加入辣根过氧化物酶标记的抗人 IgG 二级抗体(1:5 000),孵育 1 h。使用四甲基联苯胺进行显色处理,采用 ARVO MX 平板读取器在 450 nm 吸收波长下检测光密度值^[6]。

1.4 眼科常规检查 分别在入组时及每次随访时对研究对象进行标准的眼科检查,采用国际对数视力表测量十进制 BCVA,并将其转换为最佳矫正视力

最小分辨率角单位的对数(logarithm of the minimum resolution angle unit for best corrected visual acuity, logMAR BCVA)。使用非接触式眼压计(日本 Canon)测量眼内压,检眼镜(日本 Nidek)测量等效球镜度。

1.5 OCT 检查 在研究对象入组时及每次随访时,使用光谱域-OCT(德国 Heidelberg Engineering)获取 OCT 图像。采用十字线模式(视场角:30 $^{\circ}$ × 22 $^{\circ}$)获得解剖中央凹的垂直和水平断层图像。进一步使用光栅扫描模式获得三维图像,并自动量化 CRT、脉络膜血管指数和中心凹下脉络膜厚度。在垂直和水平断层图像上定量评估代表中心凹光感受器状态的光感受器椭圆体带(ellipsoid zone, EZ)。应用海德堡 Eye Explorer 软件在垂直和水平断层图像上测量中心 1 mm 范围内中断 EZ 横向长度。

1.6 治疗方法 所有 ROV-ME 患者在入院完成检查后,按照“3 + 按需治疗方案(pro re nata, PRN)”向玻璃体内注射抗 VEGF 药物(雷珠单抗或康柏西普)。3 + PRN 指在核心治疗期(治疗即刻、治疗 1 个月、治疗 2 个月)共注射 3 次 0.5 mg 雷珠单抗或康柏西普,在延长治疗期采用 PRN 按需给药,并根据患者每月复查结果选择继续注射或停止注射。具体操作方法:患者取仰卧位,使用盐酸奥布卡因滴眼液进行眼部麻醉。常规消毒和铺单,使用开睑器揭开眼睑。以 1% 的聚维酮碘溶液冲洗结膜囊约 90 s,然后以 0.9% 的氯化钠溶液冲洗约 15 s。在角膜缘后 3.5 mm 的巩膜面使用 30 G 针头进针,注入 0.5 mL 雷珠单抗或康柏西普至玻璃体腔内。注射后,用无菌棉签压迫穿刺口 30 s,确保无明显出血或其他异常情况。最后,在结膜囊内涂抹妥布霉素地塞米松眼膏。

1.7 随访方法 从患者接受治疗时开始随访,每位患者至少随访 12 个月,前 2 个月为核心治疗期,随后为延长治疗期。每 3 个月随访 1 次,随访内容包括视力、眼内压、裂隙灯生物显微镜检查、眼底生物显微镜检查,记录 logMAR BCVA、CRT、中断 EZ 横向长度、ME 持续时间以及核心治疗期、随访 6 个月和 12 个月内平均注射次数。治疗前基线 logMAR BCVA 减去随访 12 个月时 logMAR BCVA 的差值为评估视力改善(即 BCVA 改善)的指标。

1.8 统计学方法 应用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用成组 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD- t 检验。计数资料以例数(百分率)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关性分析探讨

指标间的相关性。采用多元线性回归分析抗 VEGF 治疗后视力改善的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组临床资料比较 CRVO 组基线 logMAR BCVA 高于对照组和 BRVO 组,CRVO 组和 BRVO 组基线 CRT、基线血清己糖激酶 1 抗体滴度高于对照组,且

CRVO 组基线 CRT、基线血清己糖激酶 1 抗体滴度高于 BRVO 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。53 例缺血性 ROV-ME 患者中,18 例(6 例缺血性 CRVO 和 12 例缺血性 BRVO)ME 持续时间 < 1 个月,19 例(8 例缺血性 CRVO 和 11 例缺血性 BRVO)ME 持续时间为 1~3 个月,16 例(9 例缺血性 CRVO 和 7 例缺血性 BRVO)ME 持续时间 > 3 个月。

表 2 三组临床资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	例数	眼别		ME 持续时间	基线 logMAR BCVA	基线眼内压 (mmHg)	基线等效球镜度	基线 CRT (μm)	基线血清己糖激酶 1 抗体滴度 (AU)
		左	右						
CRVO 组	23	14(60.87)	9(39.13)	3.20 \pm 2.23	1.35 \pm 0.38 ^a	13.57 \pm 3.16	-1.22 \pm 2.93	613.48 \pm 150.33 ^a	0.19 \pm 0.10 ^a
BRVO 组	30	13(43.33)	17(56.67)	2.42 \pm 1.97	0.98 \pm 0.58 ^b	14.43 \pm 3.21	-0.33 \pm 2.44	506.20 \pm 143.98 ^{ab}	0.12 \pm 0.09 ^{ab}
对照组	30	15(50.00)	15(50.00)	—	0.93 \pm 0.52	14.85 \pm 2.96	-0.56 \pm 1.98	317.45 \pm 89.64	0.06 \pm 0.08
$F/t/\chi^2$		1.608		1.326	20.641	1.123	0.907	36.367	13.390
P		0.447		0.191	< 0.001	0.331	0.408	< 0.001	< 0.001

组别	例数	基线脉络膜血管指数	基线中心凹下脉络膜厚度 (μm)	抗 VEGF 药物		核心治疗期内平均注射次数 (次)	随访 6 个月内平均注射次数 (次)	随访 12 个月内平均注射次数 (次)
				雷珠单抗	康柏西普			
CRVO 组	23	61.75 \pm 2.09	243.0 \pm 64.57	15(65.22)	8(34.78)	3	3.70 \pm 1.02	4.83 \pm 1.53
BRVO 组	30	62.93 \pm 3.01	246.53 \pm 84.23	16(53.33)	14(46.67)	3	3.50 \pm 0.90	4.63 \pm 1.30
对照组	30	63.71 \pm 3.34	230.28 \pm 65.37	—	—	—	—	—
$F/t/\chi^2$		2.937	0.409	0.757		—	0.757	0.514
P		0.059	0.666	0.384		—	0.453	0.609

注:与对照组相比,^a $P < 0.05$;与 CRVO 组相比,^b $P < 0.05$

2.2 基线血清己糖激酶 1 抗体滴度与视觉结局的相关性分析结果 基线血清己糖激酶 1 抗体滴度与随访 6 个月、9 个月、12 个月时 logMAR BCVA 无关($P > 0.05$),与随访 6 个月($r = 0.377, P = 0.005$)、9 个月($r = 0.362, P = 0.008$)和 12 个月($r = 0.465, P < 0.001$)时 BCVA 改善呈正相关,与随访 1 个月、3 个月时 BCVA 改善无关($P > 0.05$)。

2.3 基线血清己糖激酶 1 抗体滴度与形态学结局的相关性分析结果 基线血清己糖激酶 1 抗体滴度与随访 12 个月时中断 EZ 横向长度减少值($r = 0.401$,

$P = 0.001$)呈正相关,与随访 12 个月时 CRT 及其减少值无关($P > 0.05$)。

2.4 影响抗 VEGF 治疗后视力改善的线性回归模型分析结果 单元线性回归分析结果显示,基线 logMAR BCVA、ME 持续时间、基线中断 EZ 横向长度、基线血清己糖激酶 1 抗体滴度与随访 12 个月时 BCVA 改善有关($P < 0.10$),多元线性回归分析结果显示,基线 logMAR BCVA、基线血清己糖激酶 1 抗体滴度是缺血性 RVO-ME 患者抗 VEGF 治疗随访 12 个月时 BCVA 改善的影响因素($P < 0.05$),见表 3。

表 3 影响 RVO-ME 患者抗 VEGF 治疗随访 12 个月时 BCVA 改善的线性回归模型分析结果

变量	单元线性回归分析		多元线性回归分析	
	$\beta(95\% CI)$	P	$\beta(95\% CI)$	P
ME 持续时间	0.239(0.078~0.456)	0.088	0.159(0.042~0.432)	0.237
基线 logMAR BCVA	0.483(0.202~0.742)	< 0.001	0.296(0.113~0.476)	0.045
基线眼内压	-0.081(-0.338~-0.014)	0.662	—	—
基线等效球镜度	0.109(0.006~0.369)	0.444	—	—
基线 CRT	0.058(0.003~0.318)	0.682	—	—
基线中断 EZ 横向长度	0.402(0.184~0.638)	0.003	0.126(0.034~0.385)	0.375
基线血清己糖激酶 1 抗体滴度	0.465(0.235~0.748)	< 0.001	0.328(0.165~0.547)	0.017

3 讨论

3.1 抗 VEGF 治疗是 RVO-ME 的首选治疗方法,但在某些情况下,很多患者需联合其他治疗策略(如黄斑光凝和玻璃体切割术)^[12-13],这表明确定预后因素对于个性化治疗的进展至关重要。本研究发现,较高的基线血清己糖激酶 1 抗体滴度与 RVO-ME 患者抗 VEGF 治疗后 BCVA 改善有关。

3.2 RVO 的视力损害主要由视网膜出血、ME 和新生血管引起。抗 VEGF 治疗可减少血管渗漏,缓解 RVO 引起的 ME^[3,7]。本研究中,基线血清己糖激酶 1 抗体滴度与 RVO-ME 患者抗 VEGF 治疗随访 12 个月时 BCVA 改善有关。此外,CRVO 患者基线 CRT 高于 BRVO 患者,这表明 CRVO 患者 ME 更严重,但没有观察到 RVO-ME 患者在抗 VEGF 治疗随访 12 个月时 BCVA 改善和基线 CRT 之间的相关性,表明基线 CRT 与 RVO-ME 的视觉功能改善无关。因此,笔者推测视力损害可能取决于不可逆的神经退行性病变和可逆的视网膜功能障碍,其中一些病变和障碍可能通过抗 VEGF 治疗得到改善。己糖激酶 1 抗体滴度与 BCVA 改善有关,但不能预测某个时间点的 BCVA 具体数值,故笔者认为这种自身抗体与可逆的视网膜功能障碍有关,而与不可逆的视觉损伤无关。一直以来,部分视力低下患者己糖激酶 1 抗体水平较低,并且可能患有独立于自身抗体相关机制的视觉障碍^[14-16]。

3.3 一些研究阐明了脉络膜视网膜血管疾病的免疫学机制^[8,17]。例如,分别由视网膜血管内皮细胞和视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)组成的内侧和外侧 BRB 可隔离视网膜自身抗原以阻止自身免疫性疾病的进展^[8]。在 RVO 中,血管通透性过高或 RPE 屏障特性破坏会导致免疫制剂对自身抗原作出反应^[8],随后,抗视网膜抗原的自身抗体被诱导,先天免疫在 ME 中被激活。除了对脉络膜视网膜血管疾病的发病机制有贡献外,抗视网膜抗原的自身抗体还反映视网膜损伤,作为视网膜相关疾病的生物标志物^[9,18]。临床上,己糖激酶 1 抗体与视觉损伤和光感受器损伤相关,例如,糖尿病性 ME 患者血清己糖激酶 1 抗体可促进啮齿动物模型中光感受器的结构和功能损伤^[19]。此外,研究表明 RVO 患者抗 VEGF 治疗后,代表中心凹光感受器状态的 EZ 逐渐恢复^[20]。鉴于此,本研究也评估了光感受器的变化,发现己糖激酶 1 抗体与 EZ 状态无关,与抗 VEGF 治疗随访 12 个月时中断 EZ 横向长度减少值有关。笔者推测抗 VEGF 药物可以阻止己糖激酶 1 抗体的外渗,进而降低其血清水平,可能是光感

受器损伤后逐渐恢复或逆转其他未知的视觉功能障碍机制。有研究发现,OCT 检查可预测抗 VEGF 治疗 RVO 的疗效^[21-22],但本研究在多元线性回归分析时控制了混杂因素的影响,因此,笔者认为己糖激酶 1 抗体是独立于 OCT 的影响因素。

3.4 RVO 的发生与多种炎症因子^[23]、房水中蛋白质组学^[24]、代谢组学^[25]以及眼部成像^[21]有关。血清和房水中的一些促炎细胞因子水平被证实与 RVO 抗 VEGF 治疗的疗效相关^[26]。在本研究中,观察到己糖激酶 1 抗体与视觉功能改善之间的相关性,这得益于细胞因子和炎症细胞在调节自身免疫反应中的作用。未来的研究应着重探索 RVO 患者在接受抗 VEGF 治疗前后自身抗体与炎症反应之间的分子机制,以更深入理解这一病理过程。

3.5 本研究的局限性主要表现在以下 3 个方面:第一,作为一项探索性研究,本研究只是基于前期调研和初步分析结果推测己糖激酶 1 抗体滴度和视力改善之间可能存在的关联。第二,受到资金和人力资源的限制,本研究所纳入的样本量较少,且均来自同一家医院。第三,关于己糖激酶 1 抗体的分子作用机制尚未明确。今后,本研究团队将扩大样本量,并实施更严格的质量控制标准,以验证这一结论的适用性和可靠性。

综上所述,本研究证实了 RVO-ME 患者较高的基线血清己糖激酶 1 抗体水平与抗 VEGF 治疗后视力改善的相关性,这表明己糖激酶 1 抗体有可能成为评估视力改善的生物标志物。

参考文献

- [1] 刘自强,金明. 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的发病机制研究进展[J]. 中国中医眼科杂志,2021,31(12):897-901.
- [2] 李丽萍,赵洪超,张云珠,等. 抗 VEGF 治疗视网膜静脉阻塞伴黄斑水肿患者疗效及预后影响因素[J]. 昆明医科大学学报,2020,41(8):52-57.
- [3] Zhou J, Xie Z. Endostatin inhibits blood-retinal barrier breakdown in diabetic rats by increasing the expression of ICAM-1 and VCAM-1 and decreasing the expression of VEGF[J]. Comput Math Methods Med, 2022,2022:5105866.
- [4] 谢琦莲,魏菁,尚利晓. 抗血管内皮生长因子玻璃体内注射治疗湿性老年性黄斑变性疗效及对房水炎症因子的影响[J]. 中国临床新医学,2023,16(1):68-72.
- [5] Williamson B, Pilla Reddy V. Blood retinal barrier and ocular pharmacokinetics: considerations for the development of oncology drugs[J]. Biopharm Drug Dispos, 2021,42(4):128-136.
- [6] Adamus G. Are anti-retinal autoantibodies a cause or a consequence of retinal degeneration in autoimmune retinopathies? [J]. Front Immunol, 2018,9:765.

- [7] Ebrahimiadib N, Maleki A, Fadakar K, et al. Vascular abnormalities in uveitis[J]. *Surv Ophthalmol*, 2021,66(4):653-667.
- [8] Yoshitake T, Murakami T, Yoshitake S, et al. Anti-hexokinase I antibody as a novel serum biomarker of a subgroup of diabetic macular edema [J]. *Sci Rep*, 2019,9(1):4806.
- [9] Pulido JS, Flaxel CJ, Adelman RA, et al. Retinal Vein Occlusions Preferred Practice Pattern® guidelines [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(1):P182-P208.
- [10] Romano F, Lamanna F, Gabrielle PH, et al. Update on retinal vein occlusion[J]. *Asia Pac J Ophthalmol(Phila)*, 2023,12(2):196-210.
- [11] Ehlers JP, Kim SJ, Yeh S, et al. Therapies for macular edema associated with branch retinal vein occlusion: a report by the American Academy of Ophthalmology [J]. *Ophthalmology*, 2017,124(9):1412-1423.
- [12] 白小芳,赵芃芃,秦梅,等.雷珠单抗联合 Ozurdex 治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效观察[J]. *眼科新进展*, 2022,42(5):394-398.
- [13] 夏洋,周吉林,黄永健,等.康柏西普联合激光光凝治疗视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿患者远期视力恢复的影响因素研究[J]. *眼科新进展*, 2021,41(2):174-177.
- [14] Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications[J]. *Physiol Rev*, 2013,93(1):137-188.
- [15] Yoshitake T, Murakami T, Yoshitake S, et al. Anti-fumarase antibody as a predictor of functional efficacy of anti-VEGF therapy for diabetic macular edema[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019,60(2):787-794.
- [16] Almonte-Baldonado R, Bravo-Nuevo A, Gerald D, et al. RhoB antibody alters retinal vascularization in models of murine retinopathy[J]. *J Cell Biochem*, 2019,120(6):9381-9391.
- [17] Zuo W, Chen T, Song J, et al. Assessment of systemic inflammation index levels in patients with retinal vein occlusion[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2023,31(3):491-495.
- [18] Baurnal CR, Spaide RF, Vajzovic L, et al. Retinal vasculitis and intraocular inflammation after intravitreal injection of brolicizumab [J]. *Ophthalmology*, 2020,127(10):1345-1359.
- [19] Sullivan LS, Koboldt DC, Bowne SJ, et al. A dominant mutation in hexokinase I (HK1) causes retinitis pigmentosa[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014,55(11):7147-7158.
- [20] Mori Y, Suzuma K, Uji A, et al. Restoration of foveal photoreceptors after intravitreal ranibizumab injections for diabetic macular edema [J]. *Sci Rep*, 2016,6:39161.
- [21] Ben Abdesslem N, Haddar S, Mahjoub A, et al. Retinal vein occlusions: an OCT-angiography analysis[J]. *Tunis Med*, 2021,99(5):538-543.
- [22] 彭金英,赵桂玲.影响视网膜中央静脉阻塞预后的相关因素研究现状[J]. *国际眼科杂志*, 2022,22(7):1127-1132.
- [23] 张荟颖,汤凌云,蒋沁,等.视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿患者房水中不同细胞因子含量与视网膜中央厚度的相关性分析[J]. *眼科新进展*, 2022,42(5):375-377.
- [24] Reich M, Dacheva I, Nobl M, et al. Proteomic analysis of vitreous humor in retinal vein occlusion[J]. *PLoS One*, 2016,11(6):e0158001.
- [25] Wei P, He M, Teng H, et al. Metabolomic analysis of the aqueous humor from patients with central retinal vein occlusion using UHPLC-MS/MS[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020,188:113448.
- [26] Chen S, Zhou M, Wang W, et al. Levels of angiogenesis-related vascular endothelial growth factor family in neovascular glaucoma eyes [J]. *Acta Ophthalmol*, 2015,93(7):e556-e560.
- [收稿日期 2023-11-07][本文编辑 余军 蒋龙艳]

本文引用格式

王习哲,刘大川,张璐,等.缺血性视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿患者基线血清己糖激酶 1 抗体滴度与抗 VEGF 治疗后视力改善的相关性分析[J]. *中国临床新医学*, 2024,17(4):394-399.