doi:10.11659/jjssx.03E023150

·临床研究·

青光眼患者小梁切除术后泪液炎症因子与术后并发症的相关性分析

张 宇[1],赵庆一[1],吴宁玲[2],杨芸芸[1],张新月[1] (1.张家港市中医医院眼科,江苏 张家港 215600;2.中国中医科学院眼科医院眼表科,北京 100040)

[摘 要] **目的** 探讨泪液炎症因子在早期评估青光眼患者小梁切除术后并发症发生的应用价值。**方法** 纳入在张家港市中医医院眼科接受小梁切除术的闭角型青光眼患者150例(共150眼)。收集所有患者临床资料,术前采集患者泪液,检测泪液中的炎症因子(G-CSF、GM-CSF、IFN-γ、MCP-1、TNF-α、IL-12、IL-13、IL-15、IL-1β、IL-4、IL-7、IL-10、IL-17、IL-5)水平。根据术后并发症发生情况将患者分为并发症组和对照组,对比2组患者临床资料,采用*Logistic*回归分析青光眼患者小梁切除术后发生并发症的相关因素;通过*Logistic*回归建立泪液炎症因子预测模型,绘制受试者工作特征(*ROC*)曲线分析该模型在早期评估青光眼患者小梁切除术后并发症发生的价值。**结果** 150例青光眼患者小梁切除术后有35例(23.33%)发生并发症,其中浅前房24例,睫状体或脉络膜脱离5例,虹膜睫状体炎3例,前房积血2例,视网膜脱离1例。并发症组患者IFN-γ、GM-CSF和IL-5水平低于对照组(*P*<0.05);2组患者其余炎症因子比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。多因素*Logistic*回归分析显示,IFN-γ升高(*OR*=0.999)、GM-CSF升高(*OR*=0.988)和IL-5升高(*OR*=0.996)是青光眼患者小梁切除术后并发症发生的独立保护因素(*P*<0.05);*ROC*曲线分析显示,该模型在早期评估青光眼患者小梁切除术后并发症发生的敏感度为94.29%,特异度为83.84%,*AUC*为0.906,高于IFN-γ(*AUC*=0.642)、GM-CSF(*AUC*=0.721)和IL-5(*AUC*=0.666)单独预测。**结论** 术前分析青光眼患者的泪液炎症因子能够早期评估术后并发症的发生情况,特别是IFN-γ、GM-CSF和IL-5水平联合检测对于预测术后并发症的发生具有重要意义。

[关键词] 青光眼;泪液;小梁切除术;并发症;炎症因子
[中图分类号] R779.6 [文献标志码] A [收稿日期] 2023-03-23

Correlation between tear inflammatory factors and postoperative complications in glaucoma patients after trabeculectomy

ZHANG Yu[1], ZHAO Qing-yi[1], WU Ning-ling[2], YANG Yun-yun[1], ZHANG Xin-yue[1] (1. Department of Ophthalmology, Zhangjiagang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhangjiagang Jiangsu 215600, China; 2. Department of Ophthalmology, China Academy of Traditional Chinese Medicine Eye Hospital, Beijing 100040, China)

Abstract: Objective To investigate the application value of tear inflammatory factors in early evaluation of the occurrence of complications after trabeculectomy in glaucoma patients. **Methods** A total of 150 eyes of 150 patients with angle-closure glaucoma who underwent trabeculectomy in Department of Ophthalmology of Zhangjiagang Hospital of Traditional Chinese Medicine were included. The clinical data of all patients were collected, and the levels of inflammatory factors (including G-CSF, GM-CSF, IFN-γ, MCP-1, TNF-α, IL-12, IL-13, IL-15, IL-1β, IL-4, IL-7, IL-10, IL-17, IL-5) in tears were detected before surgery. According to the occurrence of postoperative complications, the patients were divided into the complication group and the control group, and the clinical data of the two groups were compared. *Logistic* regression was used to analyze the related factors of the occurrence of complications after trabeculectomy in glaucoma patients. The predictive model of tear inflammatory factors was established by *Logistic* regression, and the *receiver operating characteristic* (*ROC*) curve was drawn to analyze the value of this model in early evaluation of the occurrence of complications after trabeculectomy in glaucoma patients. **Results** Complications occurred in 35 (23.33%) of 150 glaucoma patients after trabeculectomy, including 24 cases of shallow anterior chamber, 5 cases of ciliary body or choroid detachment, 3 cases of iridocyclitis, 2 cases of hyphema, and 1 case of retinal detachment. IFN-γ, GM-CSF and IL-5 levels of the patients in the complication group were lower than those in the control group (*P*<0.05). There was no significant difference in the levels of other inflammatory factors of patients between the two groups (*P*>0.05). Multivariate *Logistic* regression analysis showed that increased levels of IFN-γ (*OR*=0.999), GM-CSF (*OR*=0.988) and IL-5 (*OR*=0.996) were independent protective factors for complications after trabeculectomy in glaucoma patients (*P*<0.05). *ROC* curve analysis showed that the sensitivity and specificity of the model were 94.29% and 83.84% in early evaluation of the occurrence of complications after trabeculectomy in glaucoma patients, and the *AUC* was 0.906, which was higher than that predicted by IFN-γ (*AUC*=0.642), GM-CSF (*AUC*=0.721) and

[基金项目] 中国中医科学院科技创新工程(CI2021A02612)
[通信作者] 张新月,E-mail:183262012@qq.com

IL-5（*AUC*=0.666）alone. **Conclusion** Preoperative analysis of tear inflammatory factors in glaucoma patients can early evaluate the occurrence of postoperative complications, especially the combined detection of IFN-γ, GM-CSF and IL-5 levels is of great significance for predicting the occurrence of complications.

Keywords: glaucoma; tear fluid; trabeculectomy; complications; inflammatory factors

青光眼作为全球首个不可逆的致盲性眼病，是一种多因素共同导致的神经退行性疾病。调查显示，2020年我国青光眼患者高达2 100万例，且呈不断增长的趋势[1]。小梁切除术是临床上常用的青光眼治疗术式之一，该术式通过在球结膜下形成长期有效的滤过泡，达到降低眼压的目的。随着该术式在临床的广泛应用，其并发症也逐渐引起业内的关注。据统计，青光眼患者小梁切除术后并发症发生率为19.9%~36.7%[2]，一些并发症甚至会导致手术失败。因此，早期评估患者并发症情况对于提高手术成功率，促进术后恢复极为重要。但目前临床上缺乏早期有效评估并发症的方法。有研究证实，青光眼患者房水中炎症因子的水平相对升高，且对于术后并发症具有一定的预测价值[3-4]。但收集房水属于侵入性操作，危险系数相对较高，且该操作可能会导致炎症反应加重，影响患者病情，故临床应用价值有限。泪液为眼部附属器官分泌的液体，已经有研究证实其成分与青光眼病情具有显著相关性，尤其是其中的炎症因子可能与青光眼的进展密切相关[5-6]。本研究就泪液中的炎症因子是否与青光眼患者术后并发症有关展开研究，以分析泪液炎症因子在早期评估青光眼患者小梁切除术后发生并发症的应用价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

纳入2020年9月至2022年9月在张家港市中医医院眼科接受小梁切除术的原发性闭角型青光眼患者150例（共150眼）。其中男80例，女70例；年龄18~65岁，平均（47.81±10.92）岁。

纳入标准：①符合《中国青光眼指南（2020年）》[7]的闭角型青光眼诊断标准；②术前未应用影响滤过的药物；③术前未应用抗炎滴眼液或全身性抗炎药物；④具有完整的入院资料和手术资料。排除标准：①合并其他眼部疾病；②存在全身性炎症反应；③既往其他眼部手术史。本研究经张家港市中医医院伦理委员会审核通过（20200719086），所有患者均对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 方法

入院后收集患者性别、年龄、患眼（左眼、右眼）、术前眼压等临床资料。所有患者均严格按照《我国复合式小梁切除术操作专家共识（2017年）》[8]中的操作规范由同一手术小组实施手术，术后给予抗代谢、抗炎、消肿等对症治疗。于手术当日清晨用毛细玻璃管虹吸方法采集患眼未应用滴眼液的泪液10 μL（采集前嘱患者瞬目数次以方便采集），立即于-20 ℃冷藏；采用ELISA法检测泪液中的G-CSF、GM-CSF、IFN-γ、MCP-1、TNF-α、IL-12、IL-13、IL-15、IL-1β、IL-4、IL-7、IL-10、IL-17、IL-5水平。试剂盒购自上海科瑞生物科技有限公司，严格按照操作说明书进行检测。检测仪器：BECKMAN AU 5800全自动生化分析仪（美国贝克曼库尔特有限公司）。

术后1个月、3个月、6个月进行门诊随访，记录患者发生浅前房、睫状体或脉络膜脱离、虹膜睫状体炎、前房积血、视网膜脱离等并发症情况。浅前房根据Speath分级进行判定，睫状体或脉络膜脱离、前房积血、视网膜脱离及虹膜睫状体炎均可通过裂隙灯或眼部B超发现，前房积血表现为前房新鲜出血或形成液平。浅前房和前房积血通过测定眼压、裂隙灯和眼底镜检查进行评估。据此将发生并发症的患者纳入并发症组，将未发生并发症的患者纳入对照组。

1.3 统计学分析

数据采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用t检验；计数资料以率（%）表示，组间比较采用χ^2检验；多因素分析采用*Logistic*回归方程；通过*Logistic*回归建立泪液炎症因子预测模型，绘制受试者工作特征（*receiver operating characteristic*, *ROC*）曲线，分析模型在早期预测青光眼患者小梁切除术后并发症发生的应用价值。检验水准设为0.05，$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 并发症发生情况

150例青光眼患者小梁切除术后有35例（23.33%）发生并发症，其中浅前房24例，睫状体或脉络膜脱离5例，虹膜睫状体炎3例，前房积血2例，视网膜脱离1例。据此分为并发症组（n=35）和对照组（n=115）。2组患者一般临床资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），见表1。

表1 患者一般临床资料比较

组别	n	性别[例(%)]		年龄(岁)	患眼[例(%)]		术前眼压(mmHg)
		男	女		左眼	右眼	
并发症组	35	20(57.14)	15(42.86)	48.93±10.13	17(48.57)	18(51.43)	19.44±3.72
对照组	115	60(52.17)	55(47.83)	48.46±10.44	55(47.83)	60(52.17)	19.39±3.81
t/χ^2		0.266		0.235	0.006		0.068
P		0.606		0.815	0.938		0.946

2.2 2组患者泪液炎症因子水平比较

泪液炎症因子谱分析显示,并发症组患者IFN-γ、GM-CSF和IL-5水平低于对照组(P<0.05),见表2。

表2 患者泪液炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

相关炎症因子	并发症组(n=35)	对照组(n=115)	t	P
G-CSF	774.47±132.25	775.71±136.92	0.047	0.962
GM-CSF	358.07±73.95	399.46±80.14	2.722	0.007
IFN-γ	3 762.94±680.79	4 104.86±744.81	2.424	0.017
MCP-1	1 004.37±179.07	989.44±182.31	0.426	0.671
TNF-α	1 466.12±243.85	1 459.42±255.71	0.137	0.891
IL-12	451.23±72.98	449.97±71.89	0.090	0.928
IL-13	293.48±52.68	290.75±61.29	0.238	0.812
IL-15	211.72±43.67	214.56±44.65	0.331	0.741
IL-1β	64.17±13.64	62.56±14.32	0.589	0.557
IL-4	63.93±9.92	62.99±10.20	0.480	0.632
IL-7	686.75±109.94	683.48±112.37	0.151	0.879
IL-10	494.44±116.27	492.38±121.59	0.089	0.929
IL-17	1 679.92±388.92	1 678.45±412.46	0.019	0.985
IL-5	553.32±102.38	611.47±114.23	2.699	0.008

2.3 青光眼小梁切除术后并发症的*Logistic*回归分析

将表2中存在差异的指标带入*Logistic*回归方程后分析显示,IFN-γ升高、GM-CSF升高和IL-5升高是青光眼患者小梁切除术后并发症发生的独立保护因素(P<0.05),见表3。

2.4 泪液炎症因子模型在早期评估小梁切除术后并发症发生的价值

对多因素分析得出的有差异的因素通过*Logistic*回归建立预测模型,带入*ROC*曲线分析显示,三者联合在早期评估青光眼患者小梁切除术后并发症的敏感度为94.29%,特异度为83.84%,*AUC*为0.906,高于IFN-γ和IL-5单独预测,见图1、表4。

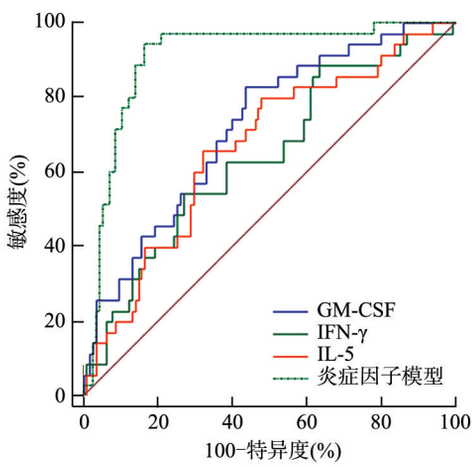


图1 泪液炎症因子模型在早期评估小梁切除术后并发症发生的*ROC*曲线

3 讨论

研究表明,在接受小梁切除术后的青光眼患者中,浅前房、睫状体或脉络膜脱离、虹膜睫状体炎、前房积血、视网膜脱离等并发症较为常见,对于患者术后恢复会产生严重不良影响。本研究中并发症发生率较高的是浅前房、睫状体或脉络膜脱离、虹膜睫状体炎。既往研究指出,眼压控制不佳及炎症反应增强是导致浅前房、脉络膜脱离、虹膜睫状体炎的主要原因[9-10],由此可见,眼内炎症因子水平对于预测青光眼患者术后并发症发生具有较高的价值。泪液能较好地反映眼内环境情况,且其获取为非侵入性操作,安全性较高[11]。本研究通过评价泪液内炎症因子与术后并发症发生的相关性,有助于为泪液炎症因子应用于临床疾病早期评估打下良好基础。

相关研究指出,青光眼患者房水内炎症因子表达较正常人明显升高[12],但在本研究中,术后发生并发症的患者泪液中多项炎症因子均降低,其原因可能有以下几点:①IFN-γ由T辅助细胞、细胞毒性T细胞和自然杀伤细胞分泌,具有抗病毒、免疫调节和抗肿瘤作用[13]。有研究指出,在眼内附属器中,INF-γ表达升高可以促进胶原蛋白合成,同时还可以通过局部炎症反应促进新生血管生成,从而促进青光眼患者因眼压升高导致的脉络膜、虹膜睫状体等附属器损伤恢复,避

表3 青光眼小梁切除术后并发症发生的*Logistic*回归分析

相关指标	单因素分析						多因素分析					
	β	*S.E*	*Wald*	P	*OR*	95%*CI*	β	*S.E*	*Wald*	P	*OR*	95%*CI*
GM-CSF	−0.011	0.003	14.608	0.000	0.989	0.984~0.995	−0.012	0.003	13.832	0.000	0.988	0.982~0.994
IFN-γ	−0.011	0.000	5.873	0.015	0.999	0.999~1.000	−0.001	0.000	7.382	0.007	0.999	0.998~1.000
IL-5	−0.006	0.002	8.307	0.004	0.994	0.991~0.998	−0.004	0.002	4.715	0.030	0.996	0.992~1.000
常量							9.364	2.237	17.526	0.000	1 1661.350	

表4 泪液炎症因子模型在早期评估小梁切除术后并发症发生的诊断效能

相关指标	*AUC*	*S.E*	95%*CI*	敏感度（%）	特异度（%）
GM-CSF	0.721#	0.047	0.642~0.791	82.86	56.52
INF-γ	0.642#	0.054	0.560~0.719	54.29	73.04
IL-5	0.666#	0.052	0.585~0.741	65.71	67.83
炎症因子模型	0.906	0.029	0.848~0.948	94.29	83.84

#:与炎症因子模型比较，$P<0.05$

免并发症发生[14]。②IL-5是参与嗜酸性粒细胞周期中的重要因子，其与细胞上受体结合后可以激活JAK/STAT、MAPK、PI3K和NF-κB等途径，从而促进局部炎症因子分泌[15]。眼内炎症反应及眼压升高均会刺激泪腺分泌增加，从而导致泪液总量增多，IL-5炎症因子表达相对降低。同时，相关研究指出，在过表达IL-5的小鼠模型中观察到，伤口愈合延迟，再上皮化受损[16]。③GM-CSF具有诱导角质形成细胞增殖、促进上皮细胞迁移及促进伤口愈合的作用，其表达量下降可能导致局部损伤愈合变慢，从而导致并发症发生率升高[17]。④还有研究指出，小梁切除术主要是通过建立房水引流道从而显著降低眼压，而局部炎症反应水平升高则能够延迟新建引流道过早纤维化，避免新建引流道因纤维化导致直径过小，从而进一步降低眼压，避免并发症的发生[18]。

本研究*ROC*分析显示，泪液炎症因子模型在早期评估青光眼患者小梁切除术后并发症发生的*AUC*为0.906，敏感度为94.29%，特异度为83.84%。这就给临床上提供了一个更加方便可行的早期预测并发症发生的科学方案。根据文献报道，手术切口愈合过早是手术失败和术后并发症发生的重要因素[19]。但导致术后并发症发生的因素众多，可能还有更多的复杂机制参与了并发症的发生过程，后期还需要进一步研究。

本研究泪液中炎症因子水平对青光眼术后并发症的影响与以往业内研究关于房水中炎症因子对青光眼术后并发症影响的结果相悖，关于房水中炎症因子的水平变化国外有研究指出[20]，在青光眼术后出现并发症的患者中观察到泪液中明显的炎症因子变化，但房水中并未观察到相应的炎症因子变化。同时泪液中的炎症因子和细胞因子是预测眼部疾病发生发展的敏感指标，在疾病早期可检测到其水平变化，具有重要的诊断意义。

综上所述，术前联合检测泪液IFN-γ、GM-CSF和IL-5水平对于预测青光眼患者小梁切除术后并发症发生具有一定的价值。

[参考文献]

[1] 夏沁韵，陈 震，邢怡桥. 新生血管性青光眼治疗进展[J]. 国际眼科杂志，2020，20(6)：987-989. doi：10.3980/j.issn.1672-5123.2020.6.13.

[2] 孟京亚，王 鑫，温 良，等. 青光眼小梁切除术后远期动态泪膜稳定性及其与滤过泡形态的相关研究[J]. 中华眼科杂志，2019，55(3)：214-219. doi：10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.03.011.

[3] Blanco-Vázquez M, Vázquez A, Fernández I, et al. Inflammation-related molecules in tears of patients with chronic ocular pain and dry eye disease[J]. Exp Eye Res，2022，69(219)：109057. doi：10.1016/j.exer.2022.109057.

[4] 李亚文，焦可心，赵 敏，等. 房水细胞因子对小梁切除术预后的影响研究[J]. 临床眼科杂志，2022，30(6)：568-571. doi：10.3969/j.issn.1006-8422.2022.06.026.

[5] King AJ, Hudson J, Fernie G, et al. Primary trabeculectomy for advanced glaucoma：pragmatic multicentre randomised controlled trial (TAGS)[J]. BMJ，2021，373：n1014. doi：10.1136/bmj.n1014.

[6] 龚一波，岳建中. 小梁切除术联合康柏西普或雷珠单抗治疗对NVG患者视力、眼压及血清IP-10、TNF-α、VEGF水平的影响[J]. 临床误诊误治，2019，32(4)：43-47. doi：10.3969/j.issn.1002-3429.2019.04.011.

[7] 中华医学会眼科学分会青光眼学组，中国医师协会眼科医师分会青光眼学组. 中国青光眼指南(2020年)[J]. 中华眼科杂志，2020，56(8)：573-586. doi：10.3760/cma.j.cn112142-20200313-00182.

[8] 中华医学会眼科学分会青光眼学组. 我国复合式小梁切除术操作专家共识(2017年)[J]. 中华眼科杂志，2017，53(4)：249-251. doi：10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.04.004.

[9] 刘兴岚，李 鸿. 多重细胞因子在青光眼中的研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2020，45(11)：1624-1628. doi：10.13406/j.cnki.cyxb.002499.

[10] 谢 瞻，张 娇，杜牧龙，等. 原发性闭角型青光眼行小梁切除术中应用可调整缝线的对照研究[J]. 临床眼科杂志，2020，28(2)：108-112. doi：10.3969/j.issn.1006-8422.2020.02.003.

[11] Khanna RK, Catanese S, Emond P, et al. Metabolomics and lipidomics approaches in human tears：a systematic review[J]. Surv Ophthalmol，2022，67(4)：1229-1243. doi：10.1016/j.survophthal.2022.01.010.

[12] Liu X, Liu X, Wang Y, et al. Proteome characterization of glaucoma aqueous humor[J]. Mol Cell Proteomics，2021，20：100117. doi：10.1016/j.mcpro.2021.100117.

[13] Neil J, Kessal K, Merabet L, et al. IgE ratio in tears：a predictive tool of ocular allergic inflammation[J]. Ocul Immunol Inflamm，2020，28(5)：775-785. doi：10.1080/09273948.2019.1629462.

[14] Kim DW, Seo JH, Lim SH. Evaluation of ocular surface disease in elderly patients with glaucoma：expression of matrix metalloproteinase-9 in tears[J]. Eye (Lond)，2021，35(3)：892-900. doi：10.1038/s41433-020-0993-y.

[15] King AJ, Fernie G, Hudson J, et al. Primary trabeculectomy versus primary glaucoma eye drops for newly diagnosed advanced glaucoma：TAGS RCT[J]. Health Technol Assess，2021，25(72)：1-158. doi：10.3310/hta25720.

[16] Tokumo K, Komatsu K, Yuasa Y, et al. Treatment outcomes in the neovascular glaucoma tube versus trabeculectomy study[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol，2021，259(10)：3067-3076. doi：10.1007/s00417-021-05257-2.