

· 临床研究 ·

# 新生血管性青光眼患者房水中血小板源性生长因子-C 和血管内皮生长因子水平的测定和分析

李钰洁 侯旭 胡丹

710032 西安,第四军医大学西京医院眼科

通信作者:胡丹,Email:871588441@qq.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.07.010

**【摘要】** **背景** 新生血管性青光眼(NVG)是由不同病因引起的严重致盲眼病,与视网膜组织缺氧后分泌因子有关,如血管内皮生长因子(VEGF)等,但仅用抗 VEGF 疗法并不能完全抑制新生血管的生长。我们之前的研究发现,血小板源性生长因子-C(PDGF-C)参与眼内病理性新生血管的生成,但 PDGF-C 在 NVG 中的作用尚不清楚。**目的** 定量检测 NVG 患者房水中 VEGF 和 PDGF-C 的质量浓度,为 NVG 的治疗提供新的思路。**方法** 采用前瞻性队列研究方法,收集 2014 年 1 月至 2015 年 8 月在第四军医大学西京医院就诊的 NVG 患者 62 例 62 眼,其中 10 眼近 1 年内曾行视网膜光凝和/或冷凝治疗,其他 52 眼中原发病为视网膜中央静脉阻塞(CRVO)者 16 眼,糖尿病视网膜病变(DR)者 20 眼,视网膜脱离(RD)术后者 5 眼,视网膜血管炎(Eales 病)者 4 眼,未知原因者 7 眼;虹膜新生血管Ⅱ级者 13 眼,Ⅲ级者 29 眼,Ⅳ级者 10 眼。同期纳入年龄相关性白内障患者 11 例 11 眼作为对照。分别于手术中采集受检眼房水 0.1~0.2 ml,应用 ELISA 法检测受检眼房水中 VEGF 和 PDGF-C 质量浓度。**结果** NVG 组患眼房水中 VEGF 和 PDGF-C 质量浓度分别为  $(1138.17 \pm 69.31)$  ng/L 和  $(29.80 \pm 1.64)$  ng/L,明显高于对照组的  $(679.54 \pm 49.81)$  ng/L 和  $(18.60 \pm 1.85)$  ng/L,差异均有统计学意义( $t=20.95, 20.49$ , 均  $P<0.01$ )。视网膜光凝和/或冷凝组患眼房水中 VEGF 和 PDGF-C 质量浓度分别为  $(1095.99 \pm 52.71)$  ng/L 和  $(28.55 \pm 0.94)$  ng/L,均低于非光凝和/或冷凝组的  $(1146.28 \pm 69.57)$  ng/L 和  $(30.04 \pm 1.64)$  ng/L,差异均有统计学意义( $t=-2.160, P=0.034; t=-2.760, P=0.008$ )。NVG 患者房水中 VEGF 与 PDGF-C 质量浓度呈正相关( $r=0.346, P=0.006$ )。不同原发病组间及不同虹膜新生血管分级组间患眼房水中 VEGF 和 PDGF-C 质量浓度的总体比较差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ )。**结论** NVG 患者房水中 VEGF 和 PDGF-C 质量浓度明显升高,视网膜光凝和/或冷凝治疗可抑制 VEGF 和 PDGF-C 的产生,靶向抑制 PDGF-C 可为 NVG 的抗新生血管治疗提供新的选择。

**【关键词】** 新生血管性青光眼; 血管疾病/并发症; 细胞因子/代谢; 血管内皮生长因子; 血小板源性生长因子-C; 房水代谢; ELISA; 人

**基金项目:** 陕西省自然科学基金研究项目(2013JM4018)

## Detection and analysis of platelet-derived growth factor-c and vascular endothelial growth factor in ocular aqueous humor with neovascular glaucoma

Li Yujie, Hou Xu, Hu Dan

Department of Ophthalmology, Xijing Hospital of the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Hu Dan, Email: 871588441@qq.com

**【Abstract】** **Background** Neovascular glaucoma (NVG) is a serious eye disease with a variety of causes. It results from the secretion of growth factors by hypoxic retinal tissue, such as vascular endothelial growth factor (VEGF), but anti-VEGF treatment alone does not completely inhibit neovascularization. Our previous study found that platelet-derived growth factor-c (PDGF-C) is also an important factor in pathological angiogenesis. However, the role of PDGF-C in the development of NVG remains unknown. **Objective** This study was to quantitatively detect the levels of VEGF and PDGF-C in the aqueous humor of patients with NVG and provide a basis for the anti-angiogenesis therapy. **Methods** A prospective cohort study was carried out. Sixty-two eyes of 62 patients with advanced NVG and 11 control subjects with age related cataract were included in Xijing Hospital of the Fourth Military Medical University from January 2014 to August 2015. Ten of 62 NVG eyes received retinal photocoagulation and/or cryotherapy, and 16 eyes resulted from central retinal vein occlusion, 20 eyes from diabetic retinopathy, 5 eyes from postoperative retinal detachment, 4 eyes from Eales disease and 7 eyes from unknown cause. Iris neovascularization of grade II was found in 13 eyes, grade III in 29 eyes and grade IV in 10 eyes. Aqueous humor specimen was

collected for 0.1–0.2 ml during the surgery, and the contents of VEGF and PDGF-C in the aqueous humor were detected by ELISA assay. Written informed consent was obtained from each subject prior to any medical procedure.

**Results** The VEGF and PDGF-C concentrations in the aqueous humor were (1 138.17±69.31) ng/L and (29.80±1.64) ng/L in the NVG group, respectively, which were significantly higher than (679.54±49.81) ng/L and (18.60±1.85) ng/L in the control subjects ( $t=20.95, 20.49$ , both at  $P<0.01$ ). The VEGF and PDGF-C concentrations in aqueous humor were (1 095.99±52.71) ng/L and (28.55±0.94) ng/L in the retinal photocoagulation group, showing significantly decreases in comparison with (1 146.28±69.57) ng/L and (30.04±1.64) ng/L in the untreated group ( $t=-2.160, P=0.034; t=-2.760, P=0.008$ ). The VEGF content in aqueous humor was positively correlated with PDGF-C content in the patients with NVG ( $r=0.346, P=0.006$ ). However, the aqueous levels of VEGF and PDGF-C were not significantly different among various primary disease groups and different iris neovascularization gradings (all at  $P>0.05$ ). **Conclusions** Both VEGF and PDGF-C contents in the aqueous humor are considerably elevated in NVG patients. Retinal photocoagulation and/or cryotherapy can inhibit the release of VEGF and PDGF-C in the aqueous humor. PDGF-C may be a target for the treatment of NVG.

**[Key words]** Glaucoma, neovascular; Vascular diseases/complications; Cytokines/metabolism; Vascular endothelial growth factor; Platelet-derived growth factor-c; Aqueous humor/metabolism; ELISA; Human

**Fund program:** Natural Science Foundation Research Project of Shanxi Province (2013JM4018)

新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG) 是由视网膜缺血、炎症、手术、外伤等相关疾病引起的、以虹膜和房角新生血管导致的进行性眼压升高和房角关闭为特征的严重致盲眼病,其中视网膜中央静脉阻塞 (central retinal vein occlusion, CRVO) 和糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 占 NVG 原发疾病的近 70% [1]。目前, NVG 具体的发病机制尚不十分清楚,但普遍认为眼组织中高浓度的血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是 NVG 形成的重要原因之一。已有较多关于 VEGF 拮抗剂治疗 NVG 的临床报道 [2-3], 虽取得了一定疗效,但单独应用 VEGF 拮抗剂仍不能完全抑制新生血管的生长。我们前期的研究发现,血小板源性生长因子-C (platelet-derived growth factor-c, PDGF-C) 也参与眼内病理性新生血管的形成 [4], 但 PDGF-C 在 NVG 新生血管形成中的作用如何? PDGF-C 与 VEGF 之间的关系如何? NVG 不同原发疾病是否对 PDGF-C 有影响? PDGF-C 是否可作为预测 NVG 疾病严重程度的指标? 这一系列问题均有待研究。本研究探讨 PDGF-C 与 VEGF 在 NVG 发展过程中的作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

所有受检者治疗前均签署知情同意书。采用前瞻性队列研究方法,收集 2014 年 1 月至 2015 年 8 月在第四军医大学西京医院治疗的 NVG 患者 62 例 62 眼,所有患者均为汉族,其中男 35 例,女 27 例;年龄 32~78 岁,平均 (58.1±16.7) 岁;病程 2~19 个月,平均 (6.7±3.4) 个月;术前眼压 32~48 mmHg (1 mmHg =

0.133 kPa), 平均 (39.5±6.7) mmHg。其中 10 眼近 1 年内曾行视网膜光凝和/或冷凝治疗,其他 52 眼中原发病为 CRVO 者 16 眼, DR 者 20 眼,视网膜脱离 (retinal detachment, RD) 术后者 5 眼,视网膜血管炎 (Eales 病) 者 4 眼,未知原因者 7 眼。根据文献 [5] 的虹膜新生血管分级标准将纳入的患眼虹膜新生血管为 II~IV 级。

**患者纳入标准:** 经裂隙灯显微镜检查可见虹膜、房角组织表面有新生血管;非接触眼压计测量 3 次以上眼压均 ≥21 mmHg,且常规降眼压药物治疗无效,患者及其家属同意接受手术治疗。**排除标准:** (1) 未控制的高血压患者; (2) 有血管栓塞病史者; (3) 有充血性心力衰竭者; (4) 肾功能异常者; (5) 孕期或哺乳期妇女; (6) 未治疗的眼部感染者; (7) 有全身肿瘤、年龄相关性黄斑变性等与 VEGF 有关的疾病者。

**年龄相关性白内障组纳入标准:** 选择同时期在第四军医大学西京医院诊治的年龄相关性白内障汉族患者 11 例 11 眼作为对照,其中男 7 例,女 4 例;年龄 58~72 岁,平均 (63.4±4.5) 岁;病程 1~16 个月,平均 (6.5±3.8) 个月;术前眼压 13~17 mmHg,平均 (14.8±2.5) mmHg。**排除标准:** 有全身性疾病、恶性肿瘤及眼部其他疾病者。NVG 组与年龄相关性白内障组患者的人口基线特征见表 1。

表 1 2 个组患者人口基线特征

	眼数	性别(男/女) <sup>a</sup>	年龄( $\bar{x}\pm s$ , 岁) <sup>b</sup>	病程( $\bar{x}\pm s$ , 年) <sup>b</sup>
NVG 组	62	35/27	58.1±16.7	6.7±3.4
年龄相关性白内障组	11	7/4	63.4±4.5	6.5±3.8
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05

注: NVG: 新生血管性青光眼; (a): Fisher 精确概率法; (b): 独立样本 *t* 检验

## 1.2 方法

**1.2.1 NVG 患者分组** 按照是否有视网膜光凝和/或冷凝治疗史将 NVG 患者分为光凝和/或冷凝组 10 眼和非光凝和/或冷凝组 52 眼。非光凝和/或冷凝组按原发病细分为 CRVO 组 16 眼、DR 组 20 眼、RD 组 5 眼、Eales 病组 4 眼和原发病不明组 7 眼；非光凝和/或冷凝组虹膜新生血管Ⅱ级者 13 眼，Ⅲ级者 29 眼，Ⅳ级者 10 眼。

**1.2.2 房水标本采集** NVG 组患者接受睫状体冷凝联合小梁切除术，对照组患者接受常规超声乳化白内障摘出联合人工晶状体 (intraocular lens, IOL) 植入术。所有受检眼均于手术开始前经前房穿刺抽取房水 0.1 ~ 0.2 ml, -80 °C 保存。

**1.2.3 ELISA 法测定 VEGF 和 PDGF-C 的质量浓度**  
采用 ELISA 试剂盒 (武汉基因美生物科技有限公司) 和 ClinBio128 型酶标仪 (芬兰雷勃公司) 测定受检眼房水中 VEGF 和 PDGF-C 质量浓度。(1) 标准品的稀释与加样 设标准品孔 10 孔 (每 2 个孔为 1 复孔), 首先 1、2 孔中各加标准品 100  $\mu$ l, 再添加标准品稀释液 50  $\mu$ l, 混匀; 然后从 1、2 孔中各取 100  $\mu$ l 分别加到 3、4 孔, 如此反复倍比稀释至 9、10 孔, 稀释后各孔加样量均为 50  $\mu$ l, 标准物 VEGF/PDGF-C 质量浓度分别为 900/24、600/16、300/8、150/4 和 75/2 ng/L。(2) 加样 待测品孔中先加样品稀释液 40  $\mu$ l, 再加待测样品 10  $\mu$ l, 混匀后置 37 °C 温育 30 min。(3) 洗涤 每孔弃去液体, 甩干, 加满洗涤液, 洗板 5 次, 拍干。(4) 加酶 每孔加入酶标试剂 50  $\mu$ l, 用封板膜封板后置 37 °C 温育 30 min, 空白孔除外。(5) 洗涤 用洗涤液洗板 5 次, 拍干。(6) 显色 每孔分别加入显色剂 A 和显色剂 B 各 50  $\mu$ l, 混匀 37 °C 避光显色 15 min。(7) 终止 每孔加终止液 50  $\mu$ l, 终止反应, 以空白孔调零, 于波长 450 nm 处依序测定各孔的吸光度 (A) 值。(8) 计算 用标准物浓度与 A 值计算出标准曲线的直线回归方程, 计算样品的实际质量浓度。

## 1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 进行统计分析。本研究中测试指标的数据资料经 Shapiro-Wilk 检验呈正态分布, 以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间均数经 Levene 检验方差齐。采用均衡分组单因素干预两水平或多水平试验设计, NVG 组与对照组、视网膜光凝和/或冷凝组与非光凝和/或冷凝组患眼房水中 PDGF-C 和 VEGF 质量浓度的差异比较均采用独立样本 *t* 检验。不同原发疾病间及不同虹膜新生血管分级组间患眼房水中 VEGF 和

PDGF-C 质量浓度的总体差异比较均采用单因素方差分析。NVG 患者房水中 VEGF 与 PDGF-C 质量浓度间及其与术前眼压间的关系均采用 Pearson 直线相关分析。采用双尾检验法,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 NVG 组与对照组间房水中 VEGF 和 PDGF-C 质量浓度的比较

NVG 组房水中 VEGF 和 PDGF-C 质量浓度分别为 1 021.34 ~ 1 298.33 ng/L 和 27.07 ~ 33.75 ng/L, 对照组分别为 594.79 ~ 743.71 ng/L 和 16.14 ~ 22.30 ng/L, NVG 组房水中 VEGF 和 PDGF-C 质量浓度均明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ( $t = 20.95, 20.49$ , 均  $P < 0.01$ ) (表 2)。

表 2 NVG 组与对照组房水中 VEGF 和 PDGF-C 质量浓度比较 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)

组别	眼数	VEGF	PDGF-C
NVG 组	62	1 138.17 ± 69.31	29.80 ± 1.64
对照组	11	679.54 ± 49.81	18.60 ± 1.85
<i>t</i>		20.95	20.49
<i>P</i>		<0.01	<0.01

注: NVG: 新生血管性青光眼; VEGF: 血管内皮生长因子; PDGF: 血小板源性生长因子 (独立样本 *t* 检验)

NVG 患者房水中 VEGF 质量浓度与 PDGF-C 质量浓度呈正相关 ( $r = 0.346, P = 0.006$ ), 而 NVG 组房水中 VEGF 和 PDGF-C 质量浓度与患术前眼压均无明显相关性 ( $r = 0.198, P = 0.123; r = 0.014, P = 0.916$ ) (图 1 ~ 3)。

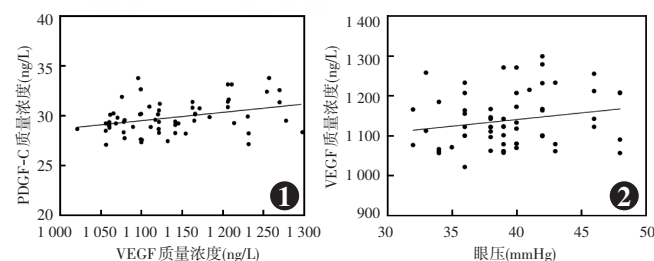


图 1 NVG 患者房水中 PDGF-C 与 VEGF 质量浓度的相关性分析  $r = 0.346, P = 0.006$  (Pearson 直线相关分析,  $n = 62$ ) PDGF: 血小板源性生长因子; VEGF: 血管内皮生长因子

图 2 NVG 患者房水中 VEGF 质量浓度与术前眼压的相关性分析  $r = 0.198, P = 0.123$  (Pearson 直线相关分析,  $n = 62$ ) VEGF: 血管内皮生长因子



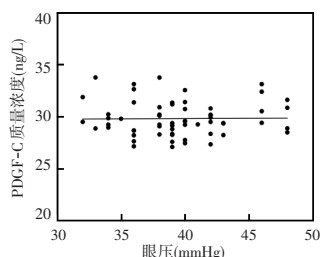


图3 NVG 患者房水中 PDGF-C 质量浓度与术前眼压的相关性分析  $r = 0.014, P = 0.916$  (Pearson 直线相关分析,  $n = 62$ ) PDGF: 血小板源性生长因子

## 2.2 不同原发病 NVG 患者房水中 VEGF 和 PDGF-C 质量浓度比较

不同虹膜新生血管分级组患眼房水中 VEGF 和 PDGF-C 质量浓度的总体比较差异均无统计学意义 ( $F = 0.162, P = 0.851; F = 0.484, P = 0.619$ ) (表 3)。视网膜光凝和/或冷凝组患眼房水中 VEGF 和 PDGF-C 质量浓度均低于非光凝和/或冷凝组, 差异均有统计学意义 ( $t = -2.160, P = 0.034; t = -2.760, P = 0.008$ ) (表 4)。不同原发病组患眼房水中 VEGF 和 PDGF-C 质量浓度总体比较差异均无统计学意义 ( $F = 0.352, P = 0.841; F = 0.213, P = 0.930$ ) (表 5)。

表 3 不同虹膜新生血管分级组房水中 VEGF 和 PDGF-C 质量浓度比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$ )

虹膜新生血管分级	眼数	VEGF	PDGF-C
Ⅱ级	13	1 156.47±85.38	29.97±1.35
Ⅲ级	29	1 143.27±58.45	29.81±1.44
Ⅳ级	10	1 144.22±85.39	30.39±2.26
<i>F</i>		0.162	0.484
<i>P</i>		0.851	0.619

注: VEGF: 血管内皮生长因子; PDGF: 血小板源性生长因子 (单因素方差分析)

表 4 光凝和/或冷凝组与非光凝和/或冷凝组患眼房水中 VEGF 和 PDGF-C 质量浓度的比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$ )

组别	眼数	VEGF	PDGF-C
光凝和/或冷凝组	10	1 095.99±52.71	28.55±0.94
非光凝和/或冷凝组	52	1 146.28±69.57	30.04±1.64
<i>t</i>		-2.160	-2.760
<i>P</i>		0.034	0.008

注: VEGF: 血管内皮生长因子; PDGF: 血小板源性生长因子 (独立样本 *t* 检验)

表 5 不同原发病组房水中 VEGF 和 PDGF-C 质量浓度的比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$ )

组别	眼数	VEGF	PDGF-C
CRVO 组	16	1 147.62±58.39	30.17±1.35
DR 组	20	1 157.42±73.35	29.89±1.70
RD 组	5	1 123.43±56.50	30.32±1.42
Eales 病组	4	1 143.64±82.50	29.53±1.96
原发病不明组	7	1 129.22±93.63	30.24±2.34
<i>F</i>		0.352	0.213
<i>P</i>		0.841	0.930

注: VEGF: 血管内皮生长因子; PDGF: 血小板源性生长因子; CRVO: 视网膜中央静脉阻塞; DR: 糖尿病视网膜病变; RD: 视网膜脱离 (单因素方差分析)

## 3 讨论

NVG 患眼由于虹膜、房角新生血管及纤维血管膜收缩而形成难以控制的高眼压, 严重威胁患者的视力<sup>[6]</sup>, 常见的原发病有 CRVO、DR、Eales 病等, 目前 NVG 的临床治疗尚无统一标准且疗效不佳。因此, 对影响 NVG 发生和发展的相关因素进行研究有利于预防 NVG 的发生、减缓其进展并最大限度地减轻视力损害。

正常状况下, 眼内源性血管形成的促进因子与抑制因子处于平衡状态, 但当这种平衡被破坏时, 便会出现各种病理性新生血管。视网膜缺血缺氧时会促进组织中一系列血管生成因子的释放, 导致 NVG 的形成<sup>[7]</sup>。目前认为, VEGF 是最关键、最直接的促血管形成因子, 其通过激活酪氨酸激酶受体 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3 而启动不同的信号级联反应, 在新生血管的形成中发挥重要作用, 包括促进细胞的有丝分裂, 并参与血管内皮细胞的增生、迁移、生存和趋化行为<sup>[8-10]</sup>。本研究中发现, NVG 患者房水中 VEGF 的质量浓度明显高于对照组, 与其他报道的结果相一致<sup>[11-12]</sup>, 证实 VEGF 在 NVG 的形成过程中发挥重要作用。

本研究中发现, NVG 房水中 PDGF-C 质量浓度明显高于对照组。PDGF 家族包括 PDGF-A、PDGF-B、PDGF-C 和 PDGF-D 4 种<sup>[13]</sup>, 眼内缺氧、炎症等刺激因素可促进病理性新生血管的形成, 但若新生血管不被周细胞所包裹则自发消退, PDGF 与 VEGF 有同源性, 均是强大的有丝分裂原, 可促进周细胞的包裹, 从而增加血管的稳定性, 促进新生血管分支的不断延伸<sup>[14]</sup>。PDGF 在眼内新生血管性疾病中与 VEGF 的作用相近。Simpson 等<sup>[15]</sup>研究发现, PDGF-A 和 PDGF-B 与 VEGF 的作用可能相似, 也在新生血管的形成中发挥重要作用, 且在视网膜缺氧的动物模型中, VEGF、PDGF-A 和 PDGF-B mRNA 的表达水平显著增加。此

外,Jo 等<sup>[16]</sup>在角膜和脉络膜新生血管的动物模型中发现,联合抑制 VEGF-A 和 PDGF-B 的信号通路比单纯抑制 VEGF-A 能更有效地促使眼内新生血管消退。也有研究发现,NVG 患者房水中 VEGF 和 PDGF 质量浓度明显高于对照组,且这 2 种因子的房水水平呈正相关<sup>[17]</sup>。然而,关于 PDGF-C 和 PDGF-D 在眼内新生血管性疾病中的研究却少有报道。我们的前期研究发现,PDGF-C 能够显著抑制病理性新生血管的生成和血管渗漏,且 PDGF-C 能激活 PDGFR- $\alpha$  和 Akt,调控糖原合成激酶 3 $\beta$  (glycogen synthase kinase 3 $\beta$ , GSK3 $\beta$ ) 的表达和磷酸化,应用 GSK3 $\beta$  激动剂或者阻断剂能够调控 PDGF-C 在新生血管生成中所发挥的作用,提示 PDGF-C 参与眼内病理性新生血管的生成<sup>[4]</sup>。本研究中 NVG 患者房水中 PDGF-C 质量浓度显著高于对照组,表明 PDGF-C 可能与 NVG 形成密切相关,靶向抑制 PDGF-C 可能为 NVG 的治疗提供新的治疗选择。

此外,NVG 患者房水中 VEGF 和 PDGF-C 质量浓度与术前眼压均无明显相关性,且经视网膜光凝和/或冷凝的 NVG 患者房水中 VEGF 和 PDGF-C 质量浓度均显著低于非光凝和/或冷凝组。Hamard 等<sup>[18]</sup>认为,NVG 不仅要针对原发病进行治疗,更关键的是改善视网膜缺血病理状态。全视网膜光凝和/或冷凝是早期 NVG 治疗的重要环节,可广泛地破坏视网膜缺血缺氧区,阻止促血管生成因子的释放,从而使房水中的 VEGF 和 PDGF-C 含量减少,延缓病情进展。本研究中还发现,不同原发疾病组和虹膜新生血管分级组房水中 VEGF 和 PDGF-C 含量均无明显差异,提示可能不同原发病因对 2 种血管生成因子的释放并无明显影响,而只是 NVG 的始发因素,且 VEGF 和 PDGF-C 质量浓度累积到一定程度才持续引发 NVG 新生血管形成。本研究中还比较了 NVG 患者房水中 VEGF 和 PDGF-C 水平之间的相关性,发现二者的房水质量浓度呈正相关,推测 VEGF 和 PDGF-C 在 NVG 形成过程中可能具有协同效应,但具体的作用机制仍有待进一步研究。

综上所述,NVG 是由多因素共同作用的结果,其中 VEGF 在其发生和发展中发挥着重要作用,PDGF-C 也参与其病理性新生血管的形成,且两者之间呈正相关。早期视网膜光凝和/或冷凝治疗可能会使 NVG 患眼房水中 VEGF 和 PDGF-C 质量浓度下降,延缓病情进展。因此,PDGF-C 可作为抗新生血管治疗的另一目标基因,靶向抑制 PDGF-C 可为 NVG 提供新的治疗选择。

## 参考文献

[1] Brown GC, Magargal LE, Schachat A, et al. Neovascular glaucoma.

- Etiologic considerations[J]. *Ophthalmology*, 1984, 91(4): 315-320.
- [2] Kodjikian L. Neovascular glaucoma treatment in 2012: role of anti-VEGF agents[J]. *J FR Ophthalmol*, 2013, 36(5): 461-465. DOI: 10.1016/j.jfo.2012.10.012.
- [3] Kotecha A, Spratt A, Ogunbowale L, et al. Intravitreal bevacizumab in refractory neovascular glaucoma: a prospective, observational case series[J]. *Arch Ophthalmol*, 2011, 129(2): 145-150. DOI: 10.1001/archophthol.2010.350.
- [4] Hou X, Kumar A, Lee C, et al. PDGF-CC blockade inhibits pathological angiogenesis by acting on multiple cellular and molecular targets[J]. *Proc Natl Acad*, 2010, 107(27): 12216-12221. DOI: 10.1073/pnas.1004143107.
- [5] Teich SA, Walsh JB. A grading system for iris neovascularization[J]. *Am Acad Ophthalmol*, 1981, 88(11): 1102-1106.
- [6] Preda M, Davidescu L, Damian C, et al. Neovascular glaucoma-prevention[J]. *Oftalmologia*, 2006, 50(2): 108-114.
- [7] Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease[J]. *Retina*, 2005, 25(2): 111-118.
- [8] 赵世红,何守志. 血管内皮生长因子及其受体与眼内新生血管性疾病[J]. *眼科研究*, 2003, 21(1): 103-106.
- Zhao Sh, He SZ. Vascular endothelial growth factor and its receptor in the disease related with intraocular neovascularization [J]. *Chin Ophthalmic Res*, 2003, 21(1): 103-106.
- [9] Ho QT, Kuo CJ. Vascular endothelial growth factor: biology and therapeutic applications[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39(7-8): 1349-1357.
- [10] Bonnie J. Nieves, Patricia A, et al. The function of vascular endothelial growth factor[J]. *Biofactors*, 2009, 35(4): 332-337. DOI: 10.1002/biof.46.
- [11] Chen S, Zhou M, Wang W. Levels of angiogenesis-related vascular endothelial growth factor family in neovascular glaucoma eyes[J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2015, 93(7): e556-560 [2015-11-24]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aos.12624/full>. DOI: 10.1111/aos.12624.
- [12] Ohira S, Inoue T, Shobayashi K. Simultaneous increase in multiple proinflammatory cytokines in the aqueous humor in neovascular glaucoma with and without intravitreal bevacizumab injection[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(6): 3541-3548. DOI: 10.1167/iov.14-15918.
- [13] Najj AJ, Won JJ, Movilla LS. Differential tumorigenic potential and matriptase activation between PDGF B versus PDGF D in prostate cancer[J]. *Mol Cancer Res*, 2012, 10(8): 1087-1097. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-12-0071.
- [14] Betsholtz C, Lindblom P, Gerhardt H. Role of pericytes in vascular morphogenesis[J]. *EXS*, 2005, 94(94): 115-125.
- [15] Simpson DA, Murphy GM, Bhaduri T, et al. Expression of the VEGF gene family during retinal vaso-obliteration and hypoxia[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 262(2): 333-340.
- [16] Jo N, Mailhos C, Ju M, et al. Signaling enhances the efficacy of anti-vascular endothelial growth factor therapy in multiple models of ocular neovascularization[J]. *Am J Pathol*, 2006, 168(6): 2036-2053.
- [17] 郭斌,杨新光,范钦华,等. 新生血管性青光眼血管内皮生长因子和血小板衍生生长因子含量及其相关影响因素[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2011, 13(2): 111-115. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2011.02.008.
- Guo B, Yang XG, Fan QH, et al. Levels of vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor in neovascular glaucoma eyes and their associated diathesis[J]. *Chin J Opt Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 13(2): 111-115. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2011.02.008.
- [18] Hamard P, Baudouin C. Consensus on neovascular glaucoma[J]. *J Fr Ophthalmol*, 2000, 23(3): 289-294.

(收稿日期:2016-02-04)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)