

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.07.016

论著 · 临床

血清 SMAD4、NLRP3 对视网膜中央静脉阻塞患者视力预后的预测价值

田静,任婉娜,彭彩霞,黄崧健,孙一岚

基金项目: 甘肃省科技计划项目(22JR1RG308)

作者单位: 730030 兰州,兰州大学第二医院眼科

通信作者: 任婉娜, E-mail: renwanna@126.com



【摘要】目的 探究血清果蝇母系 DPP 同源物 4(SMAD4)、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)对视网膜中央静脉阻塞(CRVO)患者视力预后的预测价值。方法 选取 2021 年 11 月—2023 年 11 月兰州大学第二医院眼科收治的 CRVO 患者 232 例为 CRVO 组,另选取同期医院健康体检者 100 例为健康对照组。CRVO 患者均采用玻璃体腔抗血管内皮生长因子治疗方法,根据随访 12 个月最佳校正视力提高情况分为预后良好亚组 165 例和预后不良亚组 67 例。采用酶联免疫吸附法检测血清 SMAD4、NLRP3 水平;多因素 Logistic 分析 CRVO 患者视力预后不良的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 SMAD4、NLRP3 水平对 CRVO 患者视力预后不良的预测价值。结果 与健康对照组比较,CRVO 组患者血清 SMAD4、NLRP3 水平升高($t/P=23.536/<0.001$ 、 $16.918/<0.001$);预后不良亚组血清 SMAD4、NLRP3 水平高于预后良好亚组($t/P=9.614/<0.001$ 、 $8.864/<0.001$);多因素 Logistic 分析结果表明,初诊时最佳矫正视力数值高、持续性黄斑水肿、疾病类型缺血性、SMAD4 高、NLRP3 高是 CRVO 患者视力预后不良的独立危险因素[$OR(95\%CI)=1.685(1.143\sim2.484)$ 、 $1.772(1.193\sim2.633)$ 、 $2.061(1.241\sim3.424)$ 、 $2.325(1.359\sim3.978)$ 、 $2.149(1.291\sim3.577)$];血清 SMAD4、NLRP3 水平单独及二者联合预测 CRVO 患者视力预后不良的 AUC 分别为 0.853、0.849、0.932,二者联合优于各自单独预测效能($Z/P=2.191/0.028$ 、 $2.470/0.014$)。结论 CRVO 患者血清 SMAD4、NLRP3 表达水平升高,二者联合检测对视力预后预测效能较高。

【关键词】 视网膜中央静脉阻塞;果蝇母系 DPP 同源物 4;NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3;预后

【中图分类号】 R774.1

【文献标识码】 A

The predictive value of serum SMAD4 and NLRP3 for visual prognosis in patients with central retinal vein occlusion

Tian Jing, Ren Wanna, Peng Caixia, Huang Songjian, Sun Yilan. Department of Ophthalmology, The Second Hospital & Clinical Medical School Lanzhou University, Gansu, Lanzhou 730030, China

Funding program: Gansu Province Science and Technology Plan Project (22JR1RG308)

Corresponding author: Ren Wanna, E-mail: renwanna@126.com

【Abstract】 Objective To explore the predictive value of serum SMAD4 and NLRP3 for visual prognosis in CRVO patients. Methods This study included 232 CRVO patients (CRVO group) and 100 healthy subjects (control group) from Lanzhou University Second Hospital Eye Clinic from November 2021 to November 2023. All CRVO patients were treated with anti-VEGF intravitreal injections and followed up for 12 months. Based on their best corrected visual acuity (BCVA) changes, they were divided into good-prognosis (165 cases) and poor-prognosis (67 cases) subgroups. Serum SMAD4 and NLRP3 levels were measured by ELISA. Multivariate Logistic regression analysis was used to identify risk factors for poor visual prognosis. ROC curves assessed the predictive value of SMAD4 and NLRP3 for poor visual prognosis. Results Serum SMAD4 and NLRP3 levels were higher in the CRVO group than in the control group ($t/P=23.536/0.000$, $16.918/<0.001$) and higher in the poor-prognosis subgroup than in the good-prognosis subgroup ($t/P=9.614/<0.001$, $8.864/<0.001$). Multivariate analysis showed high initial BCVA, persistent macular edema, ischemic type, high SMAD4, and high NLRP3 were independent risk factors for poor prognosis [$OR(95\%CI)=1.685(1.143-2.484)$, $1.772(1.193-2.633)$, $2.061(1.241-3.424)$, $2.325(1.359-3.978)$, $2.149(1.291-3.577)$]. The AUCs for predicting poor prognosis were 0.853 for SMAD4, 0.849 for NLRP3, and 0.932 for the combination, which was better than either alone ($Z/P=2.191/0.028$, $2.470/0.014$). Conclusion Serum SMAD4 and NLRP3 levels were elevated in CRVO patients. Their combination showed high predictive efficiency for

visual prognosis.

【Key words】 Central retinal vein occlusion; Mothers against DPP homolog 4; NOD like receptor thermal protein domain associated protein 3; Prognosis

视网膜中央静脉阻塞 (central retinal vein occlusion, CRVO) 是常见视网膜血管疾病, 易致老年人视力损害和失明。全球发病率为 0.86%~1.63%, 随人口老龄化上升, 给个人和社会带来沉重负担^[1-2]。CRVO 病理机制复杂, 其预后受阻塞类型、黄斑水肿以及新生血管等多种因素影响。因此, 探寻预测 CRVO 患者视力预后指标, 对制定治疗方案和改善患者生活质量意义重大。在众多生物标志物中, 果蝇母系 DPP 同源物 4 (SMAD4) 和 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 在炎症反应和血管新生中的关键作用受到关注。SMAD4 是调节细胞增殖、分化和迁移的转录因子^[3], Pao 等^[4]研究发现, 兔增生性玻璃体视网膜病变与 SMAD4 水平增加有关。NLRP3 作为诱发促炎细胞因子成熟和分泌的蛋白复合体, 具有加剧炎症反应的作用^[5]。张志诚等^[6]研究发现, 糖尿病视网膜病变患者血清 NLRP3 水平增加, 与预后不良相关。尽管目前研究已表明 SMAD4 和 NLRP3 可能参与 CRVO 发病过程, 但二者在预测患者视力预后中的作用尚不明确。基于此, 本研究旨在探讨血清 SMAD4、NLRP3 水平与 CRVO 患者视力预后相关性, 以为患者个体化治疗和预后评估提供科学依据, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 11 月—2023 年 11 月兰州大学第二医院眼科收治的 CRVO 患者 232 例为 CRVO 组, 其中男 126 例, 女 106 例, 年龄 42~64 (53.81±8.20) 岁, 病程 1~3 (2.00±0.59) 年。另选取同期医院健康体检者 100 例为健康对照, 男 53 例, 女 47 例, 年龄 44~63 (54.28±7.76) 岁。2 组患者性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (2021KY55), 受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①经眼底镜检查诊断为 CRVO, 并且符合指南相关标准^[7]; ②年龄 ≥ 18 岁; ③首次诊断, 且为单眼病变; ④临床资料完整。(2) 排除标准: ①合并其他眼部疾病如角膜炎、糖尿病视网膜病变、玻璃体积血等, 以及眼部手术史者; ②合并恶性肿瘤、血液疾病、肝肾功能异常、精神异常、严重感染等; ③近 3 个月接受相关治疗或服用可能影响血液指标药物者; ④妊娠及哺乳期妇女。

1.3 治疗方法 采用玻璃体腔注射抗血管内皮生长

因子治疗方法, 患者需术前完成眼部检查并排除手术禁忌证。手术前 1 h 滴用复方托吡卡胺滴眼液 (河北永光制药公司, 规格: 5 ml) 3 次, 注射过程在无菌条件标准层流手术室中进行, 使用 1 ml 注射器抽取 0.05 ml 的 10 mg/ml 康柏西普 (成都康弘生物公司, 规格: 0.2 ml) 或雷珠单抗 (瑞士诺华制药公司, 规格: 0.165 ml) 0.5 mg, 并在距离角巩膜缘 3.5~4.0 mm 处进行垂直穿刺注射。注射后, 患者需覆盖涂抹妥布霉素地塞米松眼膏 (齐鲁制药公司, 规格: 3 g), 监测注射前后 30 min 内眼压变化。患者需在连续 3 个月内每月接受 1 次玻璃体腔药物注射治疗, 根据需要进行药物注射和眼底激光治疗。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 血清 SMAD4、NLRP3 水平检测: 于 CRVO 患者治疗前和健康对照组体检时采集空腹外周静脉血 5 ml, 离心收集上清液于 -80℃ 保存备用。采用酶联免疫吸附法检测血清 SMAD4、NLRP3 水平, 试剂盒购自上海酶联生物公司 (货号: ml105149、ml063259), 检测过程由检验科专业人员完成。

1.4.2 视力预后评估标准: 随访时间为 12 个月, 术后第 3、6、12 个月采用门诊复诊方式, 最后 1 次复诊结果最佳矫正视力 (logMAR) 提高 ≥ 1 判定为预后良好亚组 ($n=165$), 否则为预后不良亚组 ($n=67$)^[8]。

1.5 统计学分析 选用 SPSS 25.0 软件分析试验数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以频数或构成比 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 多因素 Logistic 分析 CRVO 患者视力预后不良的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线评估血清 SMAD4、NLRP3 水平对 CRVO 患者视力预后不良的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组 CRVO 患者血清 SMAD4、NLRP3 水平比较 与健康对照组比较, CRVO 组患者血清 SMAD4、NLRP3 水平升高 ($P<0.01$), 见表 1。

2.2 不同视力预后 CRVO 患者临床资料比较 预后不良亚组初诊时最佳矫正视力、持续性黄斑水肿比例、疾病类型为缺血性比例以及血清 SMAD4、NLRP3 水平均高于预后良好亚组 ($P<0.01$), 2 亚组其他临床资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 2。

表 1 健康对照组与 CRVO 组血清 SMAD4、NLRP3 水平比较
($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of serum SMAD4 and NLRP3 levels between healthy control group and CRVO group

组 别	例数	SMAD4($\mu\text{g/L}$)	NLRP3(ng/L)
健康对照组	100	9.59 $\pm$ 2.40	74.26 $\pm$ 14.39
CRVO 组	232	20.64 $\pm$ 4.42	119.91 $\pm$ 25.26
t 值		23.536	16.918
P 值		<0.001	<0.001

表 2 预后良好亚组与预后不良亚组 CRVO 患者临床资料比较

Tab.2 Comparison of clinical data between CRVO patients in the good prognosis subgroup and the poor prognosis subgroup

项 目	预后良好亚组 ($n=165$)	预后不良亚组 ($n=67$)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]				
男	89(53.94)	37(55.22)	0.032	0.859
女	76(46.06)	30(44.78)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	53.15 $\pm$ 8.46	55.42 $\pm$ 7.68	1.901	0.059
病程($\bar{x}\pm s$, 年)	1.95 $\pm$ 0.61	2.11 $\pm$ 0.57	1.844	0.066
眼压($\bar{x}\pm s$, mmHg)	15.01 $\pm$ 2.12	15.09 $\pm$ 1.95	0.266	0.790
高血压[例(%)]	52(31.52)	28(41.79)	2.227	0.136
糖尿病[例(%)]	54(32.73)	30(44.78)	2.995	0.084
高血脂[例(%)]	37(22.42)	21(31.34)	2.022	0.155
初诊时最佳矫正视力 ($\bar{x}\pm s$, LogMAR)	0.17 $\pm$ 0.05	0.25 $\pm$ 0.05	11.045	<0.001
持续性黄斑水肿 [例(%)]	39(23.64)	31(46.27)	11.585	0.001
青光眼[例(%)]	10(6.06)	8(11.94)	2.302	0.129
疾病类型[例(%)]			22.497	<0.001
缺血性	42(25.45)	39(58.21)		
非缺血性	123(74.55)	28(41.79)		
患病眼别[例(%)]			0.220	0.639
左	77(46.67)	29(43.28)		
右	88(53.33)	38(56.72)		
SMAD4($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)	18.92 $\pm$ 3.88	24.89 $\pm$ 5.16	9.614	<0.001
NLRP3($\bar{x}\pm s$, ng/L)	110.89 $\pm$ 24.10	142.11 $\pm$ 24.83	8.864	<0.001

2.3 多因素 Logistic 分析 CRVO 患者视力预后不良的影响因素 以 CRVO 患者视力预后情况为因变量(不良=1, 良好=0), 以表 2 中 $P<0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: 初诊时最佳矫正视力数值高、持续性黄斑水肿、疾病类型缺血性、SMAD4 高、NLRP3 高是 CRVO 患者视力预后不良的独立危险因素($P<0.01$), 见表 3。

2.4 血清 SMAD4、NLRP3 水平对 CRVO 患者视力预后不良的预测价值 绘制血清 SMAD4、NLRP3 水平单独与联合预测 CRVO 患者视力预后不良的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积(AUC), 结果显示: 血清 SMAD4、NLRP3 水平单独及二者联合预测 CRVO 患者视力预后不良的 AUC 分别为 0.853、0.849、0.932, 二者联合优于各自单独预测效能($Z/P=2.191/0.028$ 、 $2.470/$

0.014), 见表 4 和图 1。

表 3 CRVO 患者视力预后不良影响因素的多因素 Logistic 分析

Tab.3 Multivariate Logistic analysis of factors affecting poor visual prognosis in CRVO patients

自变量	β 值	SE 值	$Wald$ 值	P 值	OR 值	95% CI
初诊时最佳矫正视力高	0.522	0.198	6.944	0.008	1.685	1.143~2.484
持续性黄斑水肿	0.572	0.202	8.021	0.005	1.772	1.193~2.633
疾病类型缺血性	0.723	0.259	7.797	0.005	2.061	1.241~3.424
SMAD4 高	0.844	0.274	9.482	0.002	2.325	1.359~3.978
NLRP3 高	0.765	0.260	8.657	0.003	2.149	1.291~3.577

表 4 血清 SMAD4、NLRP3 水平对 CRVO 患者视力预后不良的预测价值

Tab.4 The predictive value of serum SMAD4 and NLRP3 levels for poor visual prognosis in CRVO patients

指 标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
SMAD4	23.48 $\mu\text{g/L}$	0.853	0.795~0.912	0.701	0.879	0.580
NLRP3	123.06 ng/L	0.849	0.796~0.902	0.821	0.709	0.530
二者联合		0.932	0.894~0.971	0.881	0.903	0.784

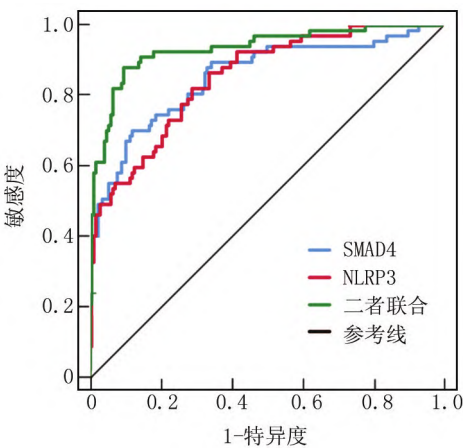


图 1 血清 SMAD4、NLRP3 水平预测 CRVO 患者视力预后的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum SMAD4 and NLRP3 levels predicting visual prognosis in CRVO patients

3 讨 论

视网膜中央静脉血栓形成是 CRVO 疾病发病原因, 患者出现无痛性视力下降, 眼底检查发现视盘充血和水肿等改变, 视网膜水肿并布满大量火焰状出血及渗出, 黄斑区可见出血、囊样水肿, 轻度病例在一段时间内可以自发缓解至接近正常视力^[9]。根据疾病类型分为非缺血性和缺血性, 其中非缺血性患者视网膜

出血和水肿较轻,视野周边正常,无相对暗点;缺血性患者视力下降明显,视网膜大量出血,视网膜和视盘重度水肿,周边视野异常多伴有中心暗点和新生血管形成^[10]。目前与 CRVO 相关血清指标报道不断出现,但由于患者阻塞原因、部位、程度等存在较大差异,影响视力预后因素较多,单一指标预测效能有限,因此,找到更多与 CRVO 视力预后相关的评估指标,对治疗方案制定及改善患者预后具有积极意义。

SMAD4 是 TGF- β 和 BMP 信号通路中心介体,与受体激活 R-SMADs 如 SMAD1、SMAD2、SMAD3 等形成异源复合物并转移到细胞核内,调控靶基因转录,参与信号转导、细胞分化、凋亡以及疾病发生过程^[11]。Han 等^[12]研究发现,SMAD4 促进大鼠青光眼滤过手术后结膜纤维化,这与成纤维细胞增殖率和促纤维化改变以及滤过泡的存活时间缩短有关。在本研究中 CRVO 患者血清 SMAD4 高于健康人群,并且视力预后不良患者血清 SMAD4 表达水平增加,提示 SMAD4 影响疾病预后过程,推测这可能是由于 CRVO 与机体炎症反应和免疫调节失衡有关,多种炎症因子如 IL-6、IL-8 水平升高,可能破坏血—视网膜屏障,导致血管壁水肿、内壁粗糙、管腔变窄、血流受阻进而形成血栓导致血管堵塞,其中 SMAD4 作为 TGF- β 信号通路中关键分子,其表达水平的变化可能与炎症因子调节有关^[13]。此外,氧化应激与 CRVO 病情程度和后续并发症相关,可能通过影响 SMAD4 信号转导途径,进而影响其在血清中的表达水平^[14]。视网膜病变可使得局部眼底血管受损并释放血管内皮生长因子,导致虹膜新生血管、房角新生血管甚至新生血管性青光眼,可能与 SMAD4 参与血管生成和组织修复调控机制有关^[15]。

NLRP3 属于 NOD 样受体家族胞质免疫因子,是组成炎症小体关键部件,参与免疫和炎症反应过程,异常变化与多种炎症反应性疾病直接相关^[16]。Feng 等^[17]研究发现眼部缺血再灌注损伤性疾病青光眼模型小鼠 NLRP3 水平增加,与视觉功能障碍相关。Yan 等^[18]研究发现,在体和离体视网膜神经元缺血/再灌注损伤模型中细胞焦亡、凋亡和坏死性凋亡与 NLRP3 高表达相关。在本研究中血清 NLRP3 高水平与 CRVO 发生有关,并且视力预后不良患者血清 NLRP3 表达水平增加,提示 NLRP3 参与疾病预后过程,推测可能的原因是缺血会导致视网膜组织氧气和营养物质供应不足,造成细胞代谢紊乱,产生大量活性氧并激活 NLRP3 炎症小体释放导致血清水平增加,这可能是缺血性阻塞患者视力预后更差的原因^[19]。黄斑区是视

网膜中对视力至关重要的区域,严重黄斑缺血会导致黄斑区细胞损伤和死亡,并激活 NLRP3 炎症小体,其与患者视力预后不良密切相关^[20]。此外,CRVO 患者常伴有持续炎症反应并释放炎症因子如 IL-1 β 、IL-18 等,损伤视网膜组织并持续刺激 NLRP3 炎症小体活化和表达,而 NLRP3 炎症小体能够激活炎症因子释放,形成恶性循环^[21-24]。同时炎症反应过程吸引免疫细胞如巨噬细胞、单核细胞等浸润到视网膜组织中,吞噬损伤细胞过程中释放 NLRP3,最终引起预后视力不良^[25-27]。

在本研究中多因素 Logistic 分析结果表明,初诊时最佳矫正视力、疾病类型、持续性黄斑水肿、SMAD4 和 NLRP3 水平均为 CRVO 患者视力预后影响因素,提示初诊时的最佳矫正视力是视力预后的直接参考指标,较低的初始视力可能预示着较差的预后,缺血性 CRVO 通常预后更差,持续性黄斑水肿是影响视力恢复的重要病理因素,需及时干预,SMAD4 和 NLRP3 水平可能与炎症反应和疾病进展相关,可作为潜在的生物标志物用于监测和指导治疗,故应综合考虑上述因素,可以更精准地预测患者视力恢复情况,采取相应治疗措施以改善患者视力。依据 ROC 曲线发现,血清 SMAD4、NLRP3 水平联合预测患者视力预后不良 AUC 值为 0.932,远高于单独指标预测 AUC 值,提示二者联合应用显著增强对 CRVO 患者视力预后不良预测准确性,有助于临床医生制定更精确的治疗计划和干预措施。

4 结 论

综上所述,CRVO 患者血清 SMAD4、NLRP3 水平增加,二者联合对视力预后预测效能较高,具有潜在的临床应用价值。但本研究存在一定局限性,例如样本量有限,可能影响结果普遍性和外推性。此外,本研究存在未能涵盖所有潜在影响因素以及随访时间较短等不足。因此,未来研究需要在更大样本量和更广泛患者群体中进行,以进一步验证这些生物标志物预测价值,以期对视网膜中央静脉阻塞视力预后改善提供临床参考。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

田静、黄蕊健:论文构思,试验设计与实施,数据分析及核心内容撰写;任婉娜:提出研究思路,研究指导,方案优化,数据分析建议及论文审核;彭彩霞、孙一岚:数据获取,统计分析

参考文献

- [1] Qu S, Zou Y, Yang L, et al. The progress of assessment methods and treatments of neovascular glaucoma secondary to central retinal vein occlusion [J]. Front Med (Lausanne), 2024, 10 (1):

- 1280776-1280787. DOI: 10.3389/fmed.2023.1280776.
- [2] 李玲娜, 董志军. 视网膜静脉阻塞的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2020, 20(8): 1371-1374. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.8.16.
- [3] Song Y, Wang Y, Yu T, et al. Prognostic value and the immune microenvironment-associated role of SMAD4 in pancreatic adenocarcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2023, 43(12): 5393-5408. DOI: 10.21873/anticancer.16743.
- [4] Pao SI, Lin LT, Chen YH, et al. Repression of Smad4 by MicroRNA-1285 moderates TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition in proliferative vitreoretinopathy[J]. *PLoS One*, 2021, 16(8): e0254873. DOI: 10.1371/journal.pone.0254873.
- [5] Liang R, Qi X, Cai Q, et al. The role of NLRP3 inflammasome in aging and age-related diseases[J]. *Immun Ageing*, 2024, 21(1): 14-30. DOI: 10.1186/s12979-023-00395-z.
- [6] 张志诚, 王斌, 罗征键, 等. 糖尿病视网膜病变患者血清 miR-20b-3p, miR-192 表达与 NLRP3 炎症小体和预后不良的关系[J]. 四川医学, 2024, 45(8): 863-869. DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2024.08.010.
- [7] 陈露璐, 陈有信. 2019 年《EURETINA 视网膜静脉阻塞诊疗指南》解读[J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38(1): 60-63. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.01.012.
- [8] 邓玉梦, 宋艳萍, 黄珍, 等. 年龄和 OCT 特征与抗 VEGF 治疗视网膜中央静脉阻塞性黄斑水肿效果的相关性[J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(6): 1062-1067. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.6.25.
- [9] Zhao XY, Zhao Q, Wang CT, et al. Central and peripheral changes in retinal vein occlusion and fellow eyes in ultra-widefield optical coherence tomography angiography[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024, 65(2): 6-18. DOI: 10.1167/iovs.65.2.6.
- [10] Kurobe R, Hirano Y, Yuguchi T, et al. Severe macular ischemia is associated with a poor visual prognosis and serious complications in eyes with central retinal vein occlusion[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(21): 6710-6728. DOI: 10.3390/jcm12216710.
- [11] Xu H, Huo R, Li H, et al. KRAS mutation-induced EndMT of brain arteriovenous malformation is mediated through the TGF- β /BMP-SMAD4 pathway[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2023, 8(3): 197-206. DOI: 10.1136/svn-2022-001700.
- [12] Han R, Zhong H, Zhang Y, et al. MiR-146a reduces fibrosis after glaucoma filtration surgery in rats[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 440-453. DOI: 10.1186/s12967-024-05170-2.
- [13] Liu L, Wang Y, Yu S, et al. Transforming growth factor beta promotes inflammation and tumorigenesis in Smad4-deficient intestinal epithelium in a YAP-dependent manner[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(23): e2300708. DOI: 10.1002/adv.202300708.
- [14] Li X, Wang Y, Wang X, et al. Downregulation of SMAD4 protects HaCaT cells against UVB-induced damage and oxidative stress through the activation of EMT[J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2024, 23(6): 1051-1065. DOI: 10.1007/s43630-024-00574-x.
- [15] Lebon C, Malaise D, Rimbart N, et al. Role of inflammation in a rat model of radiation retinopathy[J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1): 162-179. DOI: 10.1186/s12974-024-03151-2.
- [16] Coll RC, Schroder K, Pelegrín P. NLRP3 and pyroptosis blockers for treating inflammatory diseases[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43(8): 653-668. DOI: 10.1016/j.tips.2022.04.003.
- [17] Feng J, Ji K, Pan Y, et al. Resveratrol ameliorates retinal ischemia-reperfusion injury by modulating the NLRP3 inflammasome and Keap1/Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(10): 8454-8466. DOI: 10.1007/s12035-024-04105-8.
- [18] Yan WT, Zhao WJ, Hu XM, et al. PANoptosis-like cell death in ischemia/reperfusion injury of retinal neurons[J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(2): 357-363. DOI: 10.4103/1673-5374.346545.
- [19] Wu X, Wei J, Yi Y, et al. Epimedium aqueous extract ameliorates cerebral ischemia/reperfusion injury through inhibiting ROS/NLRP3-mediated pyroptosis[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(5): 999-1014. DOI: 10.3390/antiox12050999.
- [20] Gange WS, Qiao JB, Park PJ, et al. Protection of retinal function by nucleoside reverse transcriptase inhibitors following retinal ischemia/reperfusion injury[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2021, 37(8): 485-491. DOI: 10.1089/jop.2020.0083.
- [21] Lv W, Wu X, Dou Y, et al. Homer1 protects against retinal ganglion cell pyroptosis by inhibiting endoplasmic reticulum stress-associated TXNIP/NLRP3 inflammasome activation after middle cerebral artery occlusion-induced retinal ischemia[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(23): 16811-16828. DOI: 10.3390/ijms242316811.
- [22] 陈雪红, 吴子东, 庄海容, 等. 康柏西普联合 PRP 治疗缺血型 CRVO 引起新生血管性青光眼的效果及对房水 Klotho 和 Endothelin-1 的影响[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(5): 31-34. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2022.05.010.
- [23] 郭清, 张贵森, 张宝东. miR-146a 和 VEGF 在视网膜中央静脉阻塞伴发黄斑水肿患者房水中的表达及意义[J]. 河北医药, 2020, 42(1): 58-61. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2020.01.013.
- [24] 李亚坤, 刘志强, 郭向东, 等. 丹参注射液离子导入治疗视网膜静脉阻塞疗效及对结膜分泌物中乙酰肝素酶、串珠素表达的影响[J]. 河北中医, 2023, 45(7): 1089-1092. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2023.07.008.
- [25] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2024.04.08.
- [26] 李杰, 侯明佳, 赵星星. 组织型纤溶酶原激活剂抑制剂复合物、可溶性血管内皮生长因子受体-1、白细胞介素-1 β 与视网膜静脉阻塞黄斑水肿程度的相关性分析[J]. 中国临床实用医学, 2024, 15(5): 6-11. DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20240730-00414.
- [27] Déchelle-Marquet PA, Guillonnet X, Sennlaub F, et al. P2X7-dependent immune pathways in retinal diseases [J]. *Neuropharmacology*, 2023, 223(1): 109332-109342. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2022.109332.

(收稿日期: 2025-02-26)