

# 原发性青光眼患者血清 STAT3 和 SMAD4 水平表达在临床早期诊断及分期中的应用价值研究

李亚楠<sup>a</sup>, 贾洪强<sup>b</sup>, 魏素平<sup>c</sup>, 赵 骏<sup>d</sup>

(沧州市眼科医院 a. 眼科; b. 眼底病科; c. 检验科; d. 功能科, 河北沧州 061000)

**摘要:** 目的 探究血清信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3), SMAD4 水平表达在原发性青光眼 (primary glaucoma) 患者早期诊断及临床分期中的应用价值。方法 选取沧州市眼科医院 2021 年 8 月 ~ 2023 年 5 月收治的原发性青光眼患者 86 例作为研究组, 依据研究组临床症状和视力检查结果分为轻度损伤期 ( $n=30$ )、中度损伤期 ( $n=34$ ) 和重度损伤期 ( $n=22$ ); 另选取同期在该院进行体检的健康正常者 86 例作为对照组。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清 STAT3 和 SMAD4 表达水平; 多因素 Logistic 回归分析影响原发性青光眼临床分期的相关因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 STAT3 和 SMAD4 对原发性青光眼中 / 重度损伤期患者的诊断价值。结果 研究组血清 STAT3 ( $13.96 \pm 3.45$  ng/ml) 和 SMAD4 ( $11.23 \pm 2.85$  ng/ml) 表达水平均显著高于对照组 ( $9.83 \pm 1.72$  ng/ml,  $7.78 \pm 1.95$  ng/ml), 差异有统计学意义 ( $t=9.935, 9.265$ , 均  $P < 0.05$ )。轻度损伤期、中度损伤期和重度损伤期组原发性青光眼患者血清 STAT3 ( $11.88 \pm 2.52$  ng/ml,  $13.85 \pm 3.51$  ng/ml,  $16.96 \pm 4.63$  ng/ml) 和 SMAD4 ( $9.15 \pm 1.95$  ng/ml,  $11.23 \pm 2.83$  ng/ml,  $14.08 \pm 4.12$  ng/ml) 表达水平均逐渐升高, 差异具有统计学意义 ( $F=13.085, 17.513$ , 均  $P < 0.05$ )。轻度损伤期、中度损伤期和重度损伤期患者眼压 ( $24.21 \pm 5.03$  mmHg,  $28.16 \pm 6.31$  mmHg,  $32.26 \pm 7.57$  mmHg) 比较, 差异有统计学意义 ( $F=10.577, P < 0.05$ )。血清 STAT3 [OR(95%CI)=2.728(1.409 ~ 5.281)], SMAD4 [OR(95%CI)=2.849(1.507 ~ 5.387)], 眼压 [OR(95%CI)=2.435(1.094 ~ 5.417)] 为影响原发性青光眼临床分期的危险因素 (均  $P < 0.05$ )。血清 STAT3, SMAD4 二者联合诊断原发性青光眼中 / 重度损伤期患者的曲线下面积 (AUC) 为 0.963 (95%CI: 0.899 ~ 0.992), 优于各自单独诊断 ( $Z=2.558, 1.961, P=0.010, 0.049$ ), 其灵敏度和特异度分别为 96.43%, 83.33%。结论 血清 STAT3 和 SMAD4 表达水平越高患者临床症状越严重, 二者联合检测对中 / 重度损伤期患者有较好的诊断价值。

**关键词:** 信号转导和转录激活因子 3; SMAD4; 原发性青光眼

中图分类号: R775.2; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2024) 01-078-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.01.014

## Application Value of Serum STAT3 and SMAD4 Expression Levels in Early Diagnosis and Staging of Primary Glaucoma Patients

LI Ya'nan<sup>a</sup>, JIA Hongqiang<sup>b</sup>, WEI Suping<sup>c</sup>, ZHAO Jun<sup>d</sup>

(a. Department of Ophthalmology; b. Department of Fundus Disease; c. Department of Clinical Laboratory; d. Department of Function, Cangzhou Eye Hospital, Hebei Cangzhou 061000, China)

**Abstract: Objective** To explore the application of serum signal transducers and activators of transduction 3 (STAT3) and SMAD4 expression levels in the early diagnosis and clinical staging of primary glaucoma patients. **Methods** 86 patients with primary glaucoma admitted to Cangzhou Eye Hospital from August 2021 to May 2023 were selected as the study group, according to the clinical symptoms and visual examination results of the research group, they were divided into mild injury stage ( $n=30$ ), moderate injury stage ( $n=34$ ) and severe injury stage ( $n=22$ ). Another 86 healthy individuals who underwent physical examinations in Cangzhou Eye Hospital during the same period were collected as the control group. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to detect the expression levels of serum STAT3 and SMAD4. Multivariate Logistic regression was applied to analyze the relevant factors affecting clinical staging of primary glaucoma, receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the diagnostic value of serum STAT3 and SMAD4 in patients with moderate/severe primary glaucoma injury. **Results** The expression levels of serum STAT3 ( $13.96 \pm 3.45$  ng/ml) and SMAD4 ( $11.23 \pm 2.85$

**基金项目:** 河北省 2022 年度医学科学研究课题计划, 编号 (20220403): 青光眼引流器植入术对复杂型青光眼患者眼表影响。

**作者简介:** 李亚楠 (1981-), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 青光眼, 眼底病, E-mail: q3k8v9@sina.com。

ng/ml) in the study group were obviously higher than those in the control group ( $9.83 \pm 1.72$  ng/ml,  $7.78 \pm 1.95$  ng/ml), the differences were statistically significant ( $F=13.085$ ,  $17.513$ , all  $P<0.05$ ). The expression levels of serum STAT3 ( $11.88 \pm 2.52$  ng/ml,  $13.85 \pm 3.51$  ng/ml,  $16.96 \pm 4.63$  ng/ml) and SMAD4 ( $9.15 \pm 1.95$  ng/ml,  $11.23 \pm 2.83$  ng/ml,  $14.08 \pm 4.12$  ng/ml) in patients with primary glaucoma in mild, moderate and severe injury groups were gradually increased, the differences were statistically significant ( $F=13.085$ ,  $17.513$ , all  $P<0.05$ ). There was a statistically obvious difference in intraocular pressure among patients with mild, moderate ( $24.21 \pm 5.03$  mmHg,  $28.16 \pm 6.31$  mmHg,  $32.26 \pm 7.57$  mmHg), and severe injuries ( $F=10.577$ ,  $P<0.05$ ). serum STAT3[OR(95%CI)= $2.728(1.409 \sim 5.281)$ ], SMAD4[OR(95%CI)= $2.849(1.507 \sim 5.387)$ ], and intraocular pressure[OR(95%CI)= $2.435(1.094 \sim 5.417)$ ] were risk factors affecting clinical staging of primary glaucoma (all  $P<0.05$ ). The area under the curve (AUC) of the combined diagnosis of serum STAT3 and SMAD4 for moderate/severe injury in patients with primary glaucoma was  $0.963(95\%CI:0.899 \sim 0.992)$ , which was superior to their respective individual diagnoses ( $Z=2.558$ ,  $1.961$ ;  $P=0.010$ ,  $0.049$ ), their sensitivity and specificity were 96.43% and 83.33%, respectively. **Conclusion** The higher the expression levels of STAT3 and SMAD4 in serum, the more severe the clinical symptoms in patients. The combined detection of the two has good diagnostic value for patients with moderate/severe injury.

**Keywords:** signal transducers and activators of transduction 3; SMAD4; primary glaucoma

青光眼是以视神经萎缩和视野缺损为共同特征的疾病,可引起不可逆转的视野破损以及视力减退,是世界范围内主要的致盲眼病<sup>[1]</sup>。原发性青光眼(primary glaucoma)是临床上较为多见的慢性疾病,多发于老年人群体,其主要临床症状为视野损伤、视力下降、眼压高等,对患者日常生活造成极大威胁,带来诸多不便<sup>[2]</sup>。目前主要使用眼压测定和视力检测等方法对原发性青光眼进行早期诊断和病情严重程度评判,但易受仪器设备和操作人员技术问题而影响检查结果,由此会导致延误病情诊治<sup>[3]</sup>。因此,需要找寻更加准确、及时有效评判原发性青光眼病情的方法,这对于原发性青光眼的早期诊断有重要价值。信号转导和转录激活因子3(signal transducers and activators of transduction 3, STAT3)是调节抗肿瘤免疫反应的核心,其在肿瘤生态系统内的癌症和非癌细胞中广泛活化,在抑制关键免疫活化调节剂的表达和促进免疫抑制因子产生方面起重要作用<sup>[4]</sup>。人类 STAT3 的突变与免疫缺陷、自身免疫和癌症等疾病有密切关系<sup>[5]</sup>。SMAD4 是 SMAD 蛋白家族中的一种,SMAD4 是转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )信号传导中的关键细胞内介质,在许多组织和器官正常发育中起关键作用,而 TGF- $\beta$  是眼睛前段内细胞外基质形成的关键调节因子<sup>[6-7]</sup>。有研究表明<sup>[8]</sup>,TGF- $\beta$  2 与原发性青光眼的发病机制有关,而 TGF- $\beta$  2 是 TGF- $\beta$  的家族成员,由此可推测,SMAD4 与原发性青光眼也有一定联系。目前血清 STAT3 和 SMAD4 表达水平在原发性青光眼患者中的研究较少,因此,本研究通过测定血清 STAT3 和 SMAD4 表达水平,进一步分析血清 STAT3 和 SMAD4 水平表达在原发性青光眼患者临床早期诊断及分期中的应用价值。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取沧州市眼科医院 2021 年 8

月~2023 年 5 月收治的原发性青光眼患者 86 例作为研究组,纳入标准:①符合《我国原发性青光眼诊断和治疗专家共识》<sup>[9]</sup>中原发性青光眼诊断标准;②无精神异常和认知障碍者;③房角镜检查显示房角开放者;④患者及其家属均知情并签署同意书。排除标准:①并发有其他重症眼部疾病患者;②检查报告单和临床资料不完善者;③近期内有抗青光眼相关治疗史者或伴有内眼手术病史;④年龄 $<18$ 岁;⑤伴随有可能影响视功能障碍的其他疾病者。另选取同期在本院进行体检的健康正常者 86 例作为对照组。研究组男性 44 例,女性 42 例,平均年龄  $54.95 \pm 6.5$  岁,体质指数(BMI)  $23.12 \pm 2.36$  kg/m<sup>2</sup>,舒张压  $85.11 \pm 10.19$  mmHg,收缩压  $133.94 \pm 15.25$  mmHg,血糖  $5.32 \pm 0.70$  mmol/L;对照组男性 45 例,女性 41 例,平均年龄  $54.12 \pm 6.15$  岁,BMI  $23.37 \pm 2.48$  kg/m<sup>2</sup>,舒张压  $85.46 \pm 10.15$  mmHg,收缩压  $133.14 \pm 15.62$  mmHg,血糖  $5.21 \pm 0.63$  mmol/L。研究组和对照组的性别、年龄、BMI,舒张压、收缩压、血糖等一般资料比较差异无统计学意义( $\chi^2/t=0.023, 0.856, 0.677, 0.226, 0.340, 1.083$ , 均  $P>0.05$ ),具有可比性。本研究已经过医院伦理委员会审核并批准。

1.2 仪器与试剂 人血清 STAT3(上海康朗生物有限公司,货号 EH0602),SMAD4 酶联免疫吸附试剂盒(北京安迪华泰生物科技有限公司,货号 ELK2676),HFA(Humphrey Visual Field Analyer)标准自动视野计(德国 Carl Zeiss 公司,型号 750i)。

## 1.3 方法

1.3.1 血清 STAT3, SMAD4 表达水平检测:抽取研究对象空腹静脉血 5 ml,静置 30 min,以 3 000 r/min 离心 10 min 后,收集血清置于  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱保存。采用 ELISA 法检测血清 STAT3 和 SMAD4 表达水平,所有试验相关操作均严格按照试剂盒说明书

进行。

1.3.2 视野检测和视神经损伤程度评估：原发性青光眼患者入院后进行视野检查，所有检查均由同一个资深医师完成。采用 HFA 标准自动视野计 SITA 24-2 程序进行检测，检查结束后统计结果并计算平均缺损值（MD），并依据 HPA 视野分期系统进行分期：MD<-6 dB 表示轻度视神经损伤（轻度损伤期， $n=30$ ）， $-6\text{ dB} \leq \text{MD} < -12\text{ dB}$  表示中度视神经损伤（中度损伤期， $n=34$ ）， $\text{MD} \geq -12\text{ dB}$  表示重度视神经损伤（重度损伤期， $n=22$ ）。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据处理。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，组间比较采用  $t$  检验，多组间比较采用单因素方差分析（进一步两两比较采用 snk- $q$  检验）；计数资料以例或百分率 ( $n, \%$ ) 表示，组间比较采用  $\chi^2$  检验；多因素 Logistic 回归分析影响原发性青光眼临床分期的相关因素；运用 MedCalc 软件绘制 ROC 曲线分析血清 STAT3 和 SMAD4 表达水平

对原发性青光眼中 / 重度损伤期的诊断价值，使用并计算灵敏度、特异度， $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组血清 STAT3 和 SMAD4 表达水平比较 研究组血清 STAT3 ( $13.96 \pm 3.45\text{ ng/ml}$ ) 和 SMAD4 ( $11.23 \pm 2.85\text{ ng/ml}$ ) 表达水平均显著高于对照组 ( $9.83 \pm 1.72\text{ ng/ml}$ ,  $7.78 \pm 1.95\text{ ng/ml}$ )，差异有统计学意义 ( $t=9.935, 9.265$ ，均  $P < 0.05$ )。

2.2 不同临床分期的原发性青光眼患者血清 STAT3 和 SMAD4 表达水平比较 见表 1。轻度损伤期、中度损伤期和重度损伤期组原发性青光眼患者血清 STAT3 和 SMAD4 表达水平均逐渐升高，差异有统计学意义（均  $P < 0.05$ ）；重度损伤期血清 STAT3 和 SMAD4 表达水平均明显高于轻度损伤期和中度损伤期 ( $t=2.826, 3.072; 5.051, 5.749$ ，均  $P < 0.05$ )，且中度损伤期血清 STAT3 和 SMAD4 表达水平均明显高于轻度损伤期 ( $t=2.548, 3.378$ ，均  $P < 0.05$ )。

表 1 原发性青光眼患者血清 STAT3, SMAD4 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/ml)

项 目	轻度损伤期 ( $n=30$ )	中度损伤期 ( $n=34$ )	重度损伤期 ( $n=22$ )	$F$ 值	$P$ 值
STAT3	$11.88 \pm 2.52$	$13.85 \pm 3.51$	$16.96 \pm 4.63$	13.085	0.000
SMAD4	$9.15 \pm 1.95$	$11.23 \pm 2.83$	$14.08 \pm 4.12$	17.513	0.000

2.3 不同临床分期的原发性青光眼患者一般资料比较 见表 2。轻度损伤期、中度损伤期和重度损伤期患者性别、年龄、舒张压、收缩压、血糖相比，

均无明显差异（均  $P > 0.05$ ），原发性青光眼患者眼压随着损伤分期的升高逐渐增加 ( $P < 0.05$ )。

表 2 不同临床分期的原发性青光眼患者一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n(\%)$ )

类 别	轻度损伤期 ( $n=30$ )	中度损伤期 ( $n=34$ )	重度损伤期 ( $n=22$ )	$\chi^2/F$ 值	$P$ 值
性别 男	17 (56.67)	14 (41.18)	13 (59.09)	2.274	0.321
女	13 (43.33)	20 (58.82)	9 (40.91)		
年龄 (岁)	$54.68 \pm 6.12$	$55.12 \pm 7.03$	$55.06 \pm 6.42$	0.040	0.961
收缩压 (mmHg)	$132.56 \pm 15.18$	$134.41 \pm 15.23$	$135.11 \pm 15.36$	0.204	0.816
舒张压 (mmHg)	$84.35 \pm 10.13$	$85.16 \pm 10.19$	$86.05 \pm 10.27$	0.177	0.838
眼压 (mmHg)	$24.21 \pm 5.03$	$28.16 \pm 6.31^a$	$32.26 \pm 7.57^{ab}$	10.577	0.001
血糖 (mmol/L)	$5.28 \pm 0.62$	$5.32 \pm 0.73$	$5.39 \pm 0.76$	0.157	0.855

注：<sup>a</sup> 与轻度损伤期比较， $t=3.563, 6.480, P < 0.05$ ；<sup>b</sup> 与中度损伤期比较， $t=3.386, P < 0.05$ 。

2.4 多因素 Logistic 回归分析影响原发性青光眼临床分期的相关因素 见表 3。以原发性青光眼临床分期为因变量（中 / 重度损伤期 =1，轻度损伤期 =0），以血清 STAT3, SMAD4 和眼压为自变量（均

为连续变量），行 Logistic 回归分析，结果显示，血清 STAT3, SMAD4, 眼压为影响原发性青光眼临床分期的危险因素 ( $P < 0.05$ )。

表 3 多因素 Logistic 回归分析影响原发性青光眼临床分期的相关因素

类 别	$\beta$	SE	Wald	$P$	OR	95%CI
STAT3	1.004	0.337	8.868	0.003	2.728	1.409 ~ 5.281
SMAD4	1.047	0.325	10.378	0.001	2.849	1.507 ~ 5.387
眼压	0.890	0.408	4.758	0.029	2.435	1.094 ~ 5.417

2.5 血清 STAT3 和 SMAD4 表达水平对中 / 重度损

伤期患者的诊断价值 见表 4 和图 1。血清 STAT3



和 SMAD4 以及二者联合诊断中 / 重度损伤期患者的曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.857 (95%CI: 0.765 ~ 0.923), 0.871 (95%CI: 0.782 ~ 0.934), 0.963 (95%CI: 0.899 ~ 0.992), 二者联合

优于血清 STAT3, SMAD4 各自单独诊断 ( $Z=2.558$ ,  $1.961$ ,  $P=0.010$ ,  $0.049$ ), 其灵敏度和特异度分别为 96.43%, 83.33%。

表 4 血清 STAT3 和 SMAD4 表达水平对中 / 重度损伤期患者的诊断价值

项目	AUC	截断值	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	Youden 指数
STAT3	0.857	13.69 ng/ml	0.765 ~ 0.923	75.00	86.67	0.617
SMAD4	0.871	11.64 ng/ml	0.782 ~ 0.934	87.50	80.00	0.675
STAT3+SMAD4	0.963	-	0.899 ~ 0.992	96.43	83.33	0.798

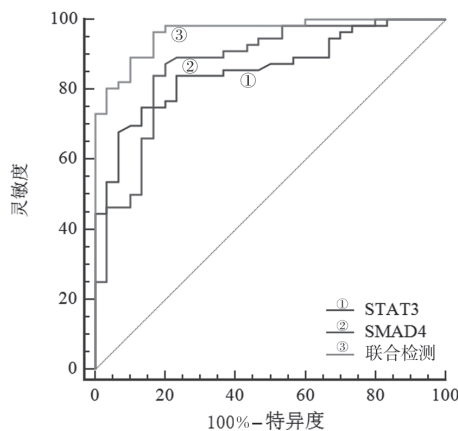


图 1 血清 STAT3 和 SMAD4 表达水平诊断中 / 重度损伤期患者的 ROC 曲线

### 3 讨论

青光眼是世界上导致不可逆转失明的常见病因, 全球约 12% 的病例与青光眼有关。青光眼是一种退行性视神经病变, 其特征是视网膜神经节细胞和视网膜神经纤维层进行性变性, 导致相应视野缺损<sup>[10]</sup>。原发性青光眼是青光眼一个亚型, 分为原发性开角型青光眼和原发性闭角型青光眼两种, 其发病症状不明显, 病发速度快, 当患者感觉眼部肿胀、疼痛、视力下降时, 经检查已到中度损伤期或重度损伤期, 错过了最佳治疗时间, 并且青光眼造成视神经损伤是不可逆转的<sup>[11]</sup>。因此, 为了避免患者错过最佳诊治时间, 深入了解探究原发性青光眼的发病机制, 早期诊断出患者病情变化, 需寻找有效生物学指标辅助评估患者病情发展状况, 从而降低因青光眼造成的致盲率。

信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 是细胞质转录因子家族, 由 770 个氨基酸组成的蛋白质, 其特征是存在 6 个功能保守结构域, STAT3 也参与许多生物过程, 包括细胞增殖、分化和存活以及血管生成等<sup>[4,12]</sup>。胡鹏刚等<sup>[13]</sup>研究发现, 在鼻咽癌组织中 Suv39H1 表达水平显著升高, p-JAK2 和 p-STAT3 蛋白表达均明显升高 ( $P<0.01$ ), 表明下调 Suv39H1/JAK2/STAT3 通路可抑制鼻咽癌 CNE-2 细胞增殖、侵袭, 促进凋亡。由此可推测, STAT3

在原发性青光眼中扮演着重要角色, 可通过下调 STAT3 控制原发性青光眼疾病的发展进程。另外, 许全林等<sup>[14]</sup>研究表明, 胆囊癌患者组血清 p-STAT3 水平显著高于健康对照组, 低分化、临床分期 II 期患者的血清 p-STAT3 水平显著高于中高分化、I 期患者, 表明胆囊癌患者血清 p-STAT3 水平升高, 与临床分期和分化程度有一定关系, 且影响着 STAT3 的水平变化, 这与本研究结果类似。据报道, 长非编码 RNA GAS5 与青光眼有关, GAS5 对人小梁网细胞功能的影响及其与人小梁网细胞中 miR-29b-3p 有相互作用, GAS5 靶向调控 miR-29b-3p, STAT3 与 miR-29b-3p 也存在靶向关系, miR-29b-3p 沉默减轻了 STAT3 抑制, 研究提示 GAS5/miR-29b-3p/STAT3 在人小梁网细胞中发挥着重要作用, 这可能为青光眼提供有效的治疗方法<sup>[15]</sup>。本研究中, 原发性青光眼患者血清 STAT3 表达水平显著高于对照组, 且血清 STAT3 表达水平随着损伤分期的升高, 逐渐升高 ( $P<0.05$ ), 提示血清 STAT3 水平受原发性青光眼疾病的影响, 抑制 STAT3 水平, 可能通过提高小梁网细胞功能, 改善原发性青光眼的损伤分期。陈曦等<sup>[16]</sup>研究发现, STAT3 信号通路参与年龄相关性黄斑病变的防治过程, 调控多种炎症因子的表达, 推测原发性青光眼患者中 STAT3 表达升高, 可能通过调节炎症因子水平促进疾病进展。本研究进一步分析原发性青光眼病情严重程度的影响因素, 结果显示, 血清 STAT3 和眼压升高均是原发性青光眼中 / 重度损伤的危险因素, ROC 曲线显示血清 STAT3 表达水平对中 / 重度损伤期患者诊断的 AUC 为 0.857, 当血清 STAT3 水平高于 13.69 ng/ml 时, 患者病情已到中 / 重度损伤期的几率相对较高, 显示血清 STAT3 对病情程度有较好的评估价值且在临床分期中有一定应用价值。有研究表明<sup>[17]</sup>, 乳腺癌患者血清 STAT3 表达水平明显高于对照组, 血清 STAT3 高表达水平为发生乳腺癌的独立危险因素, 与乳腺癌的发生密切相关, 有利于早期识别高危乳腺癌患者, 而本研究结果表明 STAT3 可能作为原发性青光眼早期诊断的潜在血清标志物, 这

与既往研究相似。

SMAD4 是 TGF- $\beta$  超家族细胞内关键性介质, TGF- $\beta$  是视网膜脉管系统发育所必需的信号通路<sup>[18]</sup>。SMAD4 在内皮细胞上的特异性丢失会导致视网膜动静脉畸形, 血管直径增加和血管生长速度减缓<sup>[19]</sup>。本研究中, 原发性青光眼患者血清 SMAD4 表达水平均显著高于对照组, 提示 SMAD4 可能通过影响视网膜动静脉及血管直径参与原发性青光眼的发生。已有大量研究报道<sup>[20]</sup>, TGF- $\beta$  / Smad4 通路对调节各种疾病纤维化过程中细胞外基质的产生具有本质作用, TGF- $\beta$  / Smad 通路调节细胞外基质关键组成成分, 且会在小梁网细胞中沉积, 从而导致眼压升高。有研究表明<sup>[21]</sup>, 在老年肝癌患者血清 SMAD4 水平明显升高, 死亡肝癌患者血清 SMAD4 水平明显高于存活肝癌患者 ( $P < 0.05$ ), 表明 SMAD4 在老年肝癌的发病过程中及预后评估中具有重要作用。史玲玲等<sup>[22]</sup>研究发现, 肝癌患者组血清 SMAD4 水平均显著高于对照组, 早期、中期及晚期组患者血清 SMAD4 水平随着病情进展持续升高 ( $P < 0.05$ ), 表明血清 SMAD4 水平可作为评估患者预后的血清标志物, 推测 SMAD4 水平变化也可评估原发性青光眼预后情况。本研究发现, SMAD4 表达水平随着原发性青光眼损伤分期升高逐渐升高 ( $P < 0.05$ ), 提示血清 SMAD4 表达水平与原发性青光眼损伤严重程度具有一定相关性, 且血清 SMAD4 表达水平为影响原发性青光眼临床分期的危险因素, 对中 / 重度损伤期患者具有一定的诊断价值, 这与既往研究相一致。王晓庚等<sup>[23]</sup>研究表明, 在口腔癌患者中进展组 SMAD4 蛋白阳性率均明显高于稳定组、部分缓解组和完全缓解组, 临床 III 期、IV 期患者中 SMAD4 表达量显著高于其在临床 I、II 期中的表达, 且血清 SMAD4 是口腔癌患者转移或复发的独立危险因素, 临床分期与 SMAD4 表达水平有着紧密联系, 且临床分期对多种疾病的靶向治疗有较大影响, 这与本研究结果相似。本研究进一步分析显示, 血清 STAT3, SMAD4 联合评估原发性青光眼中 / 重度损伤期患者的 AUC 均高于二者单独检测, 由此表明血清 STAT3, SMAD4 联合可更有效地评估原发性青光眼患者病情进展情况, 能够为原发性青光眼的临床治疗提供可靠的参考价值, 可能作为原发性青光眼治疗的潜在新靶点。

综上所述, 原发性青光眼患者血清 STAT3 和 SMAD4 表达水平均显著升高, 在临床分期中有一定的应用价值, 二者联合检测对中 / 重度损伤期患者有较好的诊断价值, 值得临床上推广和应用。但是, 血清 STAT3 和 SMAD4 参与原发性青光眼的发

病机制, 尚需更深入探讨。

#### 参考文献:

- [1] KHAN M U, ZIA M U Q, TABASSUM W. An insight into primary congenital glaucoma[J]. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 2020, 30(1): 39-43.
- [2] 许丰. 原发性青光眼患者血清 PEDF, A $\beta$ , Hcy,  $\beta$ -EP 水平变化[J]. *内蒙古医学杂志*, 2020 (3): 331-332.  
XU Feng. Changes of serum PEDF, A $\beta$ , Hcy,  $\beta$ -EP levels in patients with primary glaucoma [J]. *Inner Mongolia Medical Journal*, 2020, 52(3):331-332.
- [3] KIM Y W, LEE J, KIM J S, et al. Diagnostic accuracy of wide-field map from swept-source optical coherence tomography for primary open-angle glaucoma in myopic eyes [J]. *American Journal of Ophthalmology*, 2020, 218:182-191.
- [4] ZOU Sailan, TONG Qiyu, LIU Bowen, et al. Targeting STAT3 in cancer immunotherapy [J]. *Molecular Cancer*, 2020, 19(1):145.
- [5] ZHAO Jie, QI Yongfen, YU Yanrong. STAT3: A key regulator in liver fibrosis [J]. *Annals of Hepatology*, 2021, 21: 100224.
- [6] SHIH C C, LEE C Y, WONG F F, et al. Protective effects of one 2,4-Dihydro-3H-pyrazol-3-one derivative against posterior capsular opacification by regulation of TGF- $\beta$  2/SMADs and non-SMAD signaling, collagen I, and fibronectin proteins[J]. *Current Issues in Molecular Biology*, 2022, 44(10):5048-5066.
- [7] TIWARI A, SWAMYNATHAN S, ALEXANDER N, et al. KLF4 regulates corneal epithelial cell cycle progression by suppressing canonical TGF- $\beta$  signaling and upregulating CDK inhibitors P16 and P27 [J]. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2019, 60(2):731-740.
- [8] ASHOK A, CHAUDHARY S, KRITIKOS A E, et al. TGF $\beta$  2-hepcidin feed-forward loop in the trabecular meshwork implicates iron in glaucomatous pathology [J]. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2020, 61(3):24.
- [9] 乔春艳, 张慧, 曹凯, 等. 我国原发性青光眼诊断和治疗专家共识遵循情况的调查 [J]. *中华眼科医学杂志 (电子版)*, 2019, 9(4):199-205  
QIAO Chunyan, ZHANG Hui, CAO Kai, et al. A survey on the compliance of the expert consensus in the diagnosis and treatment of primary glaucoma in China [J]. *Chinese Journal of Ophthalmologic Medicine(Electronic Edition)*, 2019, 9(4):199-205
- [10] ZUKERMAN R, HARRIS A, VERCELLIN A V, et al. Molecular genetics of glaucoma: subtype and ethnicity considerations[J]. *Genes (Basel)*, 2020, 12(1):55.
- [11] 刘欣, 杨琳, 谭凤玲, 等. 角膜生物力学分析仪及微视野计在原发性开角型青光眼患者早期诊断与病情评估中的应用 [J]. *眼科新进展*, 2022, 42(4): 304-309.  
LIU Xin, YANG Lin, TAN Fengling, et al. Application of corneal biomechanics analyzer and microperimeter in early diagnosis and assessment of primary open-angle glaucoma [J]. *Recent Advances in Ophthalmology*, 2022, 42(4):304-309.

(下转第 111 页)

- the IMPROVE study [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 309: 39-46.
- [22] LAHAV R, HAIM Y, BHANDARKAR N S, et al. CTRP6 rapidly responds to acute nutritional changes, regulating adipose tissue expansion and inflammation in mice [J]. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, 2021, 321(5): E702-E713.
- [23] ZHANG Jin, BAI Wenpei. C1q/tumor necrosis factor related protein 6 (CTRP6) regulates the phenotypes of high glucose-induced gestational trophoblast cells via peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR  $\gamma$ ) signaling [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(1): 206-216.
- [24] 杨昭, 蒋佳男, 黄佳琪, 等. 高脂饮食和运动影响妊娠中期大鼠皮下和腹膜脂肪组织中 asprosin 和 CTRP6 的表达 [J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(10): 1406-1414.
- YANG Zhao, JIANG Jianan, HUANG Jiaqi, et al. Effect of high-fat diet and exercise on asprosin and CTRP6 expression in subcutaneous and retroperitoneal adipose tissues in rats during mid-gestation [J]. *Journal of Southern Medical University*, 2020, 40(10): 1406-1414.
- 收稿日期: 2023-03-31  
修回日期: 2023-10-07
- 
- (上接第82页)
- [12] HANLON M M, RAKOVICH T, CUNNINGHAM C C, et al. STAT3 mediates the differential effects of oncostatin M and TNF  $\alpha$  on RA synovial fibroblast and endothelial cell function [J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10:2056.
- [13] 胡鹏刚, 张昌明. 枸杞皂苷通过调控 Suv39H1/JAK2/STAT3 通路对鼻咽癌细胞增殖、侵袭和凋亡的影响 [J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(6): 27-33, 40.
- HU Penggang, ZHANG Changming. Lycium barbarum baily saponins affect proliferation, invasion and apoptosis of nasopharyngeal carcinoma cells by regulating the Suv39H1/JAK2/STAT3 pathway [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(6):27-33, 40.
- [14] 许全林, 代方科. 血清 Cyclin D, p-STAT3 在胆囊癌患者中的表达水平及手术前、后变化情况 [J]. *临床医学研究与实践*, 2020, 5(25): 50-52, 55.
- XU Quanlin, DAI Fangke. Expression levels of serum Cyclin D and p-STAT3 in patients with gallbladder cancer and the changes before and after operation [J]. *Clinical Research and Practice*, 2019, 5(25): 50-52, 55.
- [15] MENG Jia, YANG Xin, HUANG Xuetao, et al. Long non-coding RNA GAS5 knockdown attenuates H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced human trabecular meshwork cell apoptosis and promotes extracellular matrix deposition by suppressing miR-29b-3p and upregulating STAT3 [J]. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2022, 72(3):516-526.
- [16] 陈曦, 刘遵峰. 黄酮类天然化合物对年龄相关性黄斑变性的防治作用研究进展 [J]. *中国药房*, 2021, 32(9): 1131-1137.
- CHEN Xi, LIU Zunfeng. Research progress on the prevention and treatment of age-related macular degeneration by natural flavonoids [J]. *China Pharmacy*, 2021, 32(9):1131-1137.
- [17] 霍斌亮, 田有伏, 祝旭龙, 等. 女性血清 sIL-6R, JAK2, STAT3 水平与乳腺癌发生的关联性 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(6): 576-581.
- HUO Binliang, TIAN Youfu, ZHU Xulong, et al. Correlation between serum sIL-6R, JAK2, STAT3 levels and breast cancer in women [J]. *Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases*, 2022, 21(6):576-581.
- [18] LI Jing, ZHANG Jinsong, ZHAO Jiangyue, et al. Role of Smad4 from ocular surface ectoderm in retinal vasculature development [J]. *International Journal of Ophthalmology*, 2020, 13(2):231-238.
- [19] CRIST A M, ZHOU Xingyan, GARAI J, et al. Angiopoietin-2 inhibition rescues arteriovenous malformation in a Smad4 hereditary hemorrhagic telangiectasia mouse model [J]. *Circulation*, 2019, 139(17):2049-2063.
- [20] PAO S I, LIN L T, CHEN Y H, et al. Repression of Smad4 by microRNA-1285 moderates TGF- $\beta$ -induced epithelial-mesenchymal transition in proliferative vitreoretinopathy [J]. *PLoS One*, 2021, 16(8):e0254873.
- [21] 金向宇, 李晖. 老年肝癌患者血清 TGF- $\beta$  1, Smad4 水平及临床意义 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39 (11): 2655-2657.
- JIN Xiangyu, LI Hui. Serum levels of TGF- $\beta$  1 and Smad4 in elderly patients with liver cancer and their clinical significance [J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2019, 39(11):2655-2657.
- [22] 史玲玲, 董林. 血清 Smad4, TK1, Wnt3a 联合检测对原发性肝癌诊断及预后评估的临床价值分析 [J]. *医学检验与临床*, 2022, 33(1):50-52.
- SHI Lingling, DONG Lin. Clinical value of serum Smad4, TK1 and Wnt3a combined detection in the diagnosis and prognosis of primary liver cancer [J]. *Medical Laboratory Science and Clinics*, 2022, 33(1):50-52.
- [23] 王晓庚, 刘林, 左健, 等. 血清中 IL-8, Smad4 水平与口腔癌患者预后转归的关系 [J]. *实用癌症杂志*, 2019, 34(12): 1941-1943.
- WANG Xiaogeng, LIU Lin, ZUO Jian, et al. Relationship between serum IL-8 and Smad4 levels and prognosis in patients with oral cancer [J]. *Practical Journal of Cancer*, 2019, 34(12):1941-1943
- 收稿日期: 2023-05-30  
修回日期: 2023-08-18