

· 论 著 ·

原发性开角型青光眼患者血清硝基酪氨酸、褪黑素水平的表达及临床意义*

魏子岳^{1,2}, 闫原野^{1,2}, 张 铭^{1,2}

1. 徐州医科大学附属徐州市立医院/徐州市第一人民医院眼科, 江苏徐州 221100;

2. 徐州市眼病防治研究所, 江苏徐州 221100

摘要:目的 探讨血清硝基酪氨酸(NT)、褪黑素水平与原发性开角型青光眼(POAG)患者视神经损伤和炎症因子的相关性,并探讨其对 POAG 患者视神经损伤程度的评估价值。方法 选取徐州市第一人民医院 2020 年 7 月至 2021 年 7 月收治的 POAG 患者 81 例(121 眼),根据视野平均缺损(MD)值分成轻、中、重度组,纳入同期该院收治的白内障患者 45 例(63 眼)及于该院体检的健康志愿者 40 例(80 眼)分别作为白内障组、对照组,检测并比较 5 组血清 NT、褪黑素水平,比较轻、中、重度组炎症因子水平,采用 Pearson 相关分析 POAG 患者的 NT、褪黑素与视神经损伤及炎症因子的相关性。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 NT、褪黑素对 POAG 患者视神经损伤程度的评估价值。结果 血清 NT 在 5 组间的水平差异表现为:重度组高于中度组,中度组高于轻度组,轻度组高于白内障组,白内障组高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);褪黑素在 5 组间的水平差异表现为:重度组低于中度组,中度组低于轻度组,轻度组低于白内障组,白内障组低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。重度组和中度组的血清白细胞介素(IL)-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-18、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均高于轻度组($P < 0.05$),且重度组上述指标水平高于中度组($P < 0.05$)。血清 NT 水平与 POAG 患者的视神经损伤程度及炎症因子水平均呈正相关($P < 0.05$),而褪黑素水平与 POAG 患者的视神经损伤程度及炎症因子水平均呈负相关($P < 0.05$)。血清 NT、褪黑素评估 POAG 患者视神经损伤程度的 ROC 曲线下面积分别为 0.748、0.729。结论 POAG 患者血清 NT 水平升高,褪黑素水平下降,且与视神经受损程度及炎症情况有关,二者对 POAG 患者的视神经损害程度有一定评估价值。

关键词:原发性开角型青光眼; 硝基酪氨酸; 褪黑素; 视神经损伤; 炎症因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.19.003

中图法分类号:R775.2

文章编号:1673-4130(2022)19-2316-05

文献标志码:A

Expression of serum nitrotyrosine and melatonin in patients with primary open angle glaucoma and its clinical significance*

WEI Ziyue^{1,2}, YAN Yuanye^{1,2}, ZHANG Ming^{1,2}

1. Department of Ophthalmology, the Affiliated Xuzhou Municipal Hospital of Xuzhou Medical University/Xuzhou First People's Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221100, China; 2. Xuzhou Institute of Eye Disease Prevention and Control, Xuzhou, Jiangsu 221100, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum nitrotyrosine(NT), melatonin and optic nerve injury and inflammatory factors in patients with primary open angle glaucoma(POAG), and to explore thier value in evaluating the degree of optic nerve injury in patients with POAG. **Methods** A total of 81 patients(121 eyes) with POAG admitted to Xuzhou First People's Hospital from July 2020 to July 2021 were selected. According to the mean visual field defect(MD) value, they were divided into mild, moderate and severe groups. Meanwhile, 45 patients with cataract(63 eyes) who were admitted to the hospital during the same period and 40 healthy volunteers(80 eyes) who came to the hospital for physical examination were served cataract group and control group. The levels of serum NT and melatonin in the 5 groups were detected and compared. The levels of inflammatory factors in the mild, moderate and severe groups were compared. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between NT, melatonin and optic nerve injury and inflammatory factors in patients with POAG. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to ana-

* 基金项目:江苏省自然科学基金青年科技人才专项(BK20162512)。

作者简介:魏子岳,男,医师,主要从事眼科学白内障青光眼方面的研究。

lyze the evaluation value of NT and melatonin on optic nerve injury in POAG patients. **Results** The differences of serum NT level among the 5 groups were as follows: severe group was higher than moderate group, moderate group was higher than mild group, mild group was higher than cataract group, cataract group was higher than control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The differences of serum melatonin level among the 5 groups were as follows: severe group was lower than moderate group, moderate group was lower than mild group, mild group was lower than cataract group, and cataract group was lower than control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Serum levels of interleukin (IL)- 1β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-18 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in severe group and moderate group were higher than those in mild group, the levels of above indexes in severe group were higher than those in moderate group ($P < 0.05$). The level of serum NT was positively correlated with the degree of optic nerve injury and the level of inflammatory factors in patients with POAG ($P < 0.05$), while melatonin level was negatively correlated with the degree of optic nerve injury and the level of inflammatory factors in patients with POAG ($P < 0.05$). The area under the ROC curve of serum NT and melatonin in evaluating the degree of optic nerve injury in POAG patients were 0.748 and 0.729, respectively. **Conclusion** The level of NT in POAG patients is increased, and the level of melatonin is decreased, which are related to the degree of optic nerve injury and inflammation. Both of them have certain evaluation value for the degree of optic nerve injury in POAG patients.

Key words: primary open angle glaucoma; nitrotyrosine; melatonin; optic nerve injury; inflammatory factor

原发性开角型青光眼 (POAG) 是一种比较常见的青光眼类型, 早期发病隐匿, 无典型症状, 随着病程进展可出现明显的视神经损害, 对患者生活质量影响较大^[1]。POAG 的发病机制较为复杂, 可能与巩膜内管异常、血流动力学改变、小梁网异常、房水流出阻滞等因素有关^[2], 但具体作用机制尚未明确。硝基酪氨酸 (NT) 是一种体内氧化应激标志物, 与多种疾病的发生有关, 比如脑血管病、肝性脑病等^[3-4], 而氧化应激与青光眼的发生密切相关, 活性氧可引起视网膜、小梁网等受损, 诱发眼压增高与氧化应激, 导致视神经功能受损^[5], 但现阶段临床还不明确 NT 是否通过氧化应激参与青光眼进展。另有研究提示, 褪黑素对大鼠的视网膜功能与结构组织有保护作用, 并且能抑制视网膜神经节细胞 (RGCs) 凋亡, 这表明褪黑素水平变化可能对视神经功能有影响^[6]。研究表明, 炎症反应与 POAG 进展密切相关, 炎症因子能通过细胞内相关信号通路参与患者的急性期反应、炎症、免疫应答等病理过程^[7]。基于上述背景, 本次纳入 81 例

(121 眼) POAG 患者为研究对象, 分析血清 NT、褪黑素水平与其视神经损伤、炎症因子的相关性, 并探讨其对 POAG 患者视神经损伤程度的评估价值, 以进一步明确血清 NT、褪黑素水平在 POAG 疾病进展中的作用, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取徐州市第一人民医院 2020 年 7 月至 2021 年 7 月收治的 POAG 患者 81 例 (121 眼), 根据视野平均缺损 (MD) 值评估视神经损伤程度, 并分成轻度组 ($n = 34, 52$ 眼)、中度组 ($n = 25, 39$ 眼)、重度组 ($n = 22, 30$ 眼), 参考相关文献^[8]将 MD 值 < 6 dB、 $6 \sim 12$ dB、 > 12 dB 分别作为轻、中、重度的分级标准。同时纳入同期收治的白内障患者 45 例 (63 眼) 及体检的健康志愿者 40 例 (80 眼) 分别作为白内障组、对照组。5 组基线资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。本研究方案获徐州市第一人民医院伦理委员会批准。所有受试者自愿签署知情同意书。

表 1 5 组基线资料比较 (n 或 $\bar{x} \pm s$)

组别	男	女	年龄(岁)	体质指数(kg/m ²)	吸烟史	饮酒史	舒张压(mm Hg)	收缩压(mm Hg)
对照组	23	17	49.42±9.03	22.37±1.16	8	9	75.93±8.68	125.38±8.99
白内障组	29	16	48.94±8.21	22.41±1.08	10	9	75.21±9.52	126.24±8.46
轻度组	22	12	49.35±9.43	22.41±1.12	9	8	76.43±10.24	124.35±10.57
中度组	15	10	50.13±8.35	22.38±1.47	5	7	75.93±8.35	124.96±9.78
重度组	13	9	49.71±9.30	22.29±1.26	4	4	76.13±8.97	125.93±9.25
χ^2/F	0.660		0.111	0.066	0.730	0.850	0.143	0.481
P	0.956		0.979	0.992	0.947	0.931	0.143	0.481

1.2 纳入与排除标准 纳入标准如下, (1) POAG 患者: 符合《中国青光眼指南(2020 年)》^[9]中关于 POAG 的诊断标准者, 存在视神经受损; 年龄 ≥ 18 岁者; 未见黄斑病变者; 既往无视网膜手术、眼内手术史者。(2) 白内障组: 符合《白内障基础与临床》^[10]中关于白内障的诊断标准者; 年龄 ≥ 18 岁者; 既往无视网膜手术、眼内手术史者。(3) 对照组: 同期体检的健康志愿者; 年龄 ≥ 18 岁者; 裸眼或矫正视力 > 0.6 者; 无青光眼、白内障家族史者; 未见视神经疾病者; 视野检测无异常者; 既往无视网膜手术、眼内手术史者。排除标准: 因外伤因素或糖尿病、高血压等所致眼部病变者; 青光眼视野改变无法满足静态视野检查者; 近期使用过对研究结局有影响的药物者, 如抗菌药物与治疗青光眼、白内障的药物; 恶性肿瘤者; 患其他眼部疾病者, 如结膜炎、脉络膜炎、视网膜坏死等; 肝、肾、心等脏器功能不全者; 患急性感染性疾病、全身慢性炎症性疾病、自身免疫性疾病等疾病者。

1.3 方法 POAG 患者与白内障患者在就诊当日, 体检者在体检当日, 采集 4 mL 空腹肘静脉血, 3 000 r/min 离心 10 min 分离血清, 存放在 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 环境下备用。所有患者的血清 NT、褪黑素水平及 POAG 组患者的炎症因子[白细胞介素(IL)-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-18、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]水平均以酶联免疫吸附法测定, 试剂盒均购自上海恒远生化试剂有限公司, 仪器为酶标分析仪(WX-SY96A 型, 山东万象环境科技有限公司), 在 450 nm 波长检测各指标的吸光度。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理及分析。计数资料以例数或百分率表示, 组间比较行 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较行单因素方差分析, 多重比较行 SNK- q 检验。采用 Pearson 相关分析 POAG 患者 NT、褪黑素水平与视神经损伤及炎症因子的相关性。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 NT、褪黑素对视神经损伤程度的

评估价值。检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 5 组血清 NT、褪黑素水平比较 血清 NT 在 5 组间的水平差异表现为: 重度组高于中度组, 中度组高于轻度组, 轻度组高于白内障组, 白内障组高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 褪黑素在 5 组间的水平差异表现为: 重度组低于中度组, 中度组低于轻度组, 轻度组低于白内障组, 白内障组低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 不同视神经损伤程度 POAG 患者的炎症因子水平比较 重度组和中度组的血清 IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-18、TNF- α 水平均高于轻度组($P < 0.05$), 且重度组上述指标水平高于中度组($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 血清 NT、褪黑素水平与 POAG 患者视神经损伤、炎症因子的相关性分析 Pearson 相关分析结果显示, 血清 NT 水平与 POAG 患者的视神经损伤程度及血清 IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-18、TNF- α 水平均呈正相关($P < 0.05$), 而褪黑素水平与 POAG 患者的视神经损伤程度及血清 IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-18、TNF- α 水平均呈负相关($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 5 组血清 NT、褪黑素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NT(nmol/L)	褪黑素(pg/mL)
对照组	40	58.90 \pm 8.47	38.66 \pm 2.50
白内障组	45	66.95 \pm 6.58 ^a	34.29 \pm 2.13 ^a
轻度组	34	73.02 \pm 7.25 ^{ab}	29.77 \pm 1.88 ^{ab}
中度组	25	76.75 \pm 7.59 ^{abc}	26.50 \pm 1.76 ^{abc}
重度组	22	83.15 \pm 9.37 ^{abcd}	22.57 \pm 2.80 ^{abcd}
F		44.140	245.876
P		<0.001	<0.001

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与白内障组比较, ^b $P < 0.05$; 与轻度组比较, ^c $P < 0.05$; 与中度组比较, ^d $P < 0.05$ 。

表 3 不同视神经损伤程度 POAG 患者的炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-1 β (pg/mL)	IL-2(ng/L)	IL-6(ng/L)	IL-8(pg/mL)	IL-18(pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
轻度组	34	25.54 \pm 5.41	81.47 \pm 8.21	39.34 \pm 4.30	60.70 \pm 9.90	91.16 \pm 6.48	2.87 \pm 0.39
中度组	25	34.67 \pm 6.80 ^a	90.85 \pm 9.70 ^a	46.91 \pm 7.41 ^a	76.02 \pm 10.32 ^a	100.16 \pm 8.37 ^a	3.26 \pm 0.55 ^a
重度组	22	49.72 \pm 6.57 ^{ab}	96.39 \pm 6.32 ^{ab}	52.84 \pm 6.58 ^{ab}	86.81 \pm 9.12 ^{ab}	112.20 \pm 10.37 ^{ab}	4.74 \pm 0.79 ^{ab}
F		102.168	23.352	34.692	49.392	43.334	74.851
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与轻度组比较, ^a $P < 0.05$; 与中度组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.4 血清 NT、褪黑素对 POAG 患者视神经损伤程度的评估价值分析 以中度+重度视神经损伤 POAG 患者为阳性样本($n = 47$), 以轻度视神经损伤

POAG 患者为阴性样本($n = 34$), 建立 ROC 曲线评估模型。结果显示, NT、褪黑素标评估 POAG 患者视神经损伤程度的曲线下面积(AUC)分别为 0.748、

0.729, 评估效能较高。见表 5、图 1。

表 4 血清 NT、褪黑素与 POAG 患者视神经损伤、炎症因子的相关性分析 (n=81)

指标	NT		褪黑素	
	r	P	r	P
MD 值	0.652	<0.001	-0.694	<0.001
IL-1 β	0.537	<0.001	-0.628	<0.001
IL-2	0.591	<0.001	-0.562	<0.001
IL-6	0.511	<0.001	-0.595	<0.001
IL-8	0.602	<0.001	-0.546	<0.001
IL-18	0.574	<0.001	-0.567	<0.001
TNF- α	0.611	<0.001	-0.652	<0.001

表 5 血清 NT、褪黑素对 POAG 患者视神经损伤程度的评估价值分析

指标	AUC(95%CI)	临界值	灵敏度	特异度	约登指数	准确度
NT	0.748(0.620~0.877)	78 nmol/L	0.766	0.647	0.501	0.753
褪黑素	0.729(0.615~0.843)	25 pg/mL	0.638	0.735	0.437	0.716

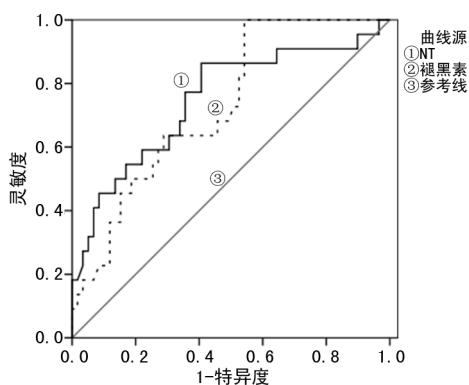


图 1 血清 NT、褪黑素评估 POAG 患者视神经损伤程度的 ROC 曲线

3 讨论

POAG 是因病理性高眼压所致的视野缺损与视神经乳头受损疾病, 早期与中期无明显症状, 随着病情进展, 患者会出现明显的、不可逆的视神经损害, 目前, 临床主要对这类患者进行对症治疗, 虽有一定疗效, 但总体效果仍不理想, 视野改善作用有限^[11]。目前有研究发现, 炎症反应参与了 POAG 患者的视神经功能受损过程, 炎症介质释放可促进 RGCs 凋亡, 引起视神经损害^[12]。而 NT 作为氧化应激标志物, 与炎症之间也存在关联, NT 水平升高能促进氧自由基大量生成, 诱发氧化应激, 引起或加重局部炎症^[13], 但目前尚不明确 NT 所介导的氧化应激是否与 POAG 进展有关。动物实验发现, 褪黑素能抑制视网膜缺血大鼠的视网膜细胞凋亡, 这可能与促进血红素氧合酶-1、核转录因子(NF)-E2 表达等因素有关, 提示褪

黑素能影响视网膜功能^[14]。

NT 能反映抗氧化防护与氧化应激的失衡情况, 在线粒体相关氧化修饰中, NT 能促进 3-NT 的生成, 从而破坏细胞内环境的稳定性, 发挥较强的致病作用, 参与促纤维化、炎症等进展过程^[15]。褪黑素则对泪腺分泌有促进作用, 能减轻因氧化剂与紫外线照射所致的角膜细胞受损程度, 并通过抗氧化反应, 控制细胞的氧化还原反应, 从而预防青光眼患者发生神经变性^[16]。本研究结果显示, POAG 与白内障患者的血清 NT 水平升高, 而褪黑素水平下降, 且以 POAG 患者的 NT、褪黑素水平异常最明显, 随着患者视神经损害越重, 血清 NT 水平越高, 褪黑素水平越低。研究表明, NT 可能通过介导氧化应激与炎症反应增加糖尿病患者的并发症发生风险^[17], 提示 NT 与氧化应激及炎症进展有关。炎症在 POAG 患者中也比较常见, 本次发现 POAG 组血清 NT 水平升高, 表明 NT 所介导的氧化应激和炎症参与了 POAG 进展。NT 在平滑肌微血管细胞、内皮细胞内均存在表达, 它可通过调控 NF- κ B、转化生长因子- β 1 等信号通路作用于机体受损部位, 致炎症反应加重, 它还可通过过氧化氢介导 DNA 损伤, 影响蛋白质转录及合成过程, 导致细胞功能受损^[18]。褪黑素具有抗氧化应激功能, 它对谷氨酸转化有促进作用, 能使其表达下调, 致细胞毒性减轻, 对视网膜神经有保护作用, 它还可对眼色素形成过程进行控制, 调控视网膜光感受器, 使其光亮更满足人的需求, 并促进羟自由基的清除, 保护视神经功能, 缓解损伤^[19]。褪黑素受体 1 对视网膜神经干细胞有保护作用, 能促进其增殖与更新^[20]。本研究结果发现, 白内障患者的 NT、褪黑素水平也出现异常, 提示这类患者也存在视神经损伤, 这可能主要与 NT 升高所介导的氧化应激、炎症反应及褪黑素水平下降削弱了其对视神经的保护作用有关, 但与本次纳入的 POAG 患者相比, 白内障患者的视神经损伤程度相对较轻, 推测 NT、褪黑素水平可能对白内障、POAG 病例的视神经损害程度具有鉴别价值。

炎症是促进 POAG 进展的重要因素, 对患者病情影响非常大^[21]。本次研究结果提示, 随着视神经损伤程度越重, POAG 患者的血清 IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-18、TNF- α 水平越高, 进一步提示炎症与视神经受损程度有关。慢性低度炎症参与了视神经疾病的进展, 该过程主要与免疫异常密切相关, 一旦核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 激活, 则会促进半胱氨酸蛋白酶-1 活化, 致 IL-18、IL-1 β 等炎症因子释放, 引起组织损害^[22]。相关性分析提示 POAG 患者血清 NT、褪黑素水平与视神经损害程度及炎症因子均有相关性, 且二者对视神经损害程度有一定评估价值。国外学者发现 NT 具有促进氧化应激的作用, 它能反

映应激程度,对手术并发症发生风险有预测价值^[23]。NT 可能通过氧化应激促进 POAG 患者的视神经病变,加重机体炎症。研究发现,褪黑素则对机体炎症有抑制作用,它能通过对 NF- κ B 通路进行抑制,从而抑制炎症反应^[24]。高水平的褪黑素能抑制炎症,而低水平的褪黑素无法充分发挥抑制炎症的功能,与 IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-18、TNF- α 水平具有一定相关性。这表明 NT、褪黑素可能通过影响机体炎症进展,继而影响 POAG 患者病情,二者有望对患者的视神经损害严重度进行评价,在临床诊疗中发挥价值。

综上所述,POAG 患者的血清 NT 水平升高、褪黑素水平下降,二者与视神经损害程度及炎症因子密切相关。此外,本研究也存在不足,如受研究时间限制,尚不明确二者与 POAG 预后的关系,日后还将加深对该方面的研究。

参考文献

- [1] 牟琳,李来,李妍. NLRP3 炎症复合体与原发青光性视神经损伤程度相关性[J]. 国际眼科杂志,2019,19(7):44-46.
- [2] THAM Y C, CHENG C Y. Associations between chronic systemic diseases and primary open angle glaucoma: an epidemiological perspective [J]. Clin Exp Ophthalmol, 2017,45(1):24-32.
- [3] 曹玉琴,吕心怡,程昭昭,等. 脑小血管病血清 3-硝基酪氨酸水平及其与认知障碍的相关性[J]. 中国神经精神疾病杂志,2019,45(12):710-714.
- [4] 李洁,赵江明,张丽,等. 3-硝基酪氨酸对轻微型肝性脑病的诊断价值[J]. 临床神经病学杂志,2019,32(1):25-28.
- [5] 向圣锦,张富文,段俊国. 氧化应激在青光眼发病中的作用及天然药物治疗新进展[J]. 中国中医眼科杂志,2020,30(11):60-63.
- [6] 刁慧杰,刘芳,李金颖,等. 褪黑素对大鼠糖尿病视网膜病变的影响[J]. 国际眼科杂志,2019,19(10):1663-1666.
- [7] 于洋,蒋沁,曹国凡. 原发性开角型青光眼患者房水中 IL-37 和 IL-6 的表达及意义[J]. 国际眼科杂志,2021,21(3):497-499.
- [8] 赵灿,袁援生,钟华. 青光眼视野缺损分级方法[J]. 中华实验眼科杂志,2013,31(3):292-297.
- [9] 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.
- [10] 邹玉平. 白内障基础与临床[M]. 北京:人民军医出版社,2014:55.
- [11] DEVIENCE E, MCMILLAN B D, GROSS R L. Screening for primary open-angle glaucoma (POAG) [J]. Int Ophthalmol Clin, 2018,58(3):1-9.
- [12] 陈震,施立红,王卫星. 不同阶段青光眼患者血清炎症因子表达水平变化及临床意义分析[J]. 国际眼科杂志,2017,17(10):1894-1897.
- [13] 余万东,乔振花,戴艳红,等. 酪氨酸硝基化在分泌性中耳炎所致耳蜗损伤作用实验观察[J]. 中华耳科学杂志,2015,13(1):152-157.
- [14] 李光祖,王晓莉,李振,等. 褪黑素对视网膜缺血再灌注损伤大鼠视网膜细胞凋亡的影响及机制探讨[J]. 中华眼底病杂志,2018,34(1):55-59.
- [15] FERNANDEZ-DURANGO R, FERNANDEZ-MARTINEZ A, GARCIA-FEIJOO J, et al. Expression of nitrotyrosine and oxidative consequences in the trabecular meshwork of patients with primary open-angle glaucoma [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008,49(6):2506-2511.
- [16] 杨一涛,唐罗生,董晓光,等. 褪黑素在眼科应用的最新进展[J]. 眼科新进展,2009,29(2):146-151.
- [17] STANKOVA T R, DELCHEVA G T, MANEVA A I, et al. Serum levels of carbamylated LDL, nitrotyrosine and soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in poorly controlled type 2 diabetes mellitus [J]. Folia Med, 2019,61(3):419-425.
- [18] BAEZ M. Nitrotyrosine as a biomarker: recovery of histopathological atherogenic lesions in rats treated with ascorbic acid [J]. Trends Med, 2018,18(4):1-5.
- [19] 张俏,刘文强,左中夫,等. 褪黑素通过 Muller 细胞保护糖尿病视网膜神经节细胞的机制[J]. 眼科新进展,2019,39(7):611-614.
- [20] GAO Y H, MA L, BAI C Y, et al. Melatonin promotes self-renewal and nestin expression in neural stem cells from the retina [J]. Histol Histopathol, 2019,34(6):645-654.
- [21] 余晓伟,赵珍妮,杨雪,等. 青光眼发病机制:从临床复杂表型剖析到基本科学问题探索[J]. 眼科,2020,29(1):9-13.
- [22] 柴广睿,刘妹,陈晓隆. 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症体在眼科疾病中的研究进展[J]. 眼科新进展,2018,38(9):892-897.
- [23] GREBENCHIKOV O A, PHILIPPOVSKAYA Z S, ZABELINA T S, et al. Nitrotyrosine and its role in assessing the severity of oxidative stress and predicting the incidence of early postoperative complications [J]. Patologiya Krovoobrashcheniya I Kardiokirurgiya, 2017, 21 (2): 77-84.
- [24] 冯徐俊,冯丽华,付云杰,等. 褪黑素对肺炎克雷伯菌感染大鼠炎症因子和 NF- κ B 表达的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2020,30(9):16-21.

(收稿日期:2022-01-12 修回日期:2022-05-22)