

· 论 著 ·

血清 MLT、Klotho 蛋白与原发性闭角型青光眼患者促炎症因子和疗效的关系*

丁月¹, 林介¹, 刘洋¹, 吴春容¹, 易美超¹, 冯蕊^{2△}

1. 自贡市第四人民医院眼科, 四川自贡 643000; 2. 西安医学院第三附属医院眼科, 陕西西安 710068

摘要:目的 探讨血清褪黑素(MLT)、Klotho 蛋白与原发性闭角型青光眼(PACG)患者促炎症因子和手术治疗效果的关系。**方法** 选取 2018 年 6 月至 2021 年 6 月自贡市第四人民医院收治的 PACG 患者 149 例为病例组,另选取同期在该院体检的健康者 149 例为对照组,比较两组血清 MLT、Klotho 蛋白及促炎症因子白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,采用 Pearson 相关分析血清 MLT、Klotho 蛋白与促炎症因子水平的相关性,采用单因素和多因素 Logistic 回归模型分析手术治疗效果的影响因素。**结果** 与对照组比较,病例组血清 MLT、Klotho 蛋白水平降低($P < 0.05$),IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平升高($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,血清 MLT、Klotho 蛋白均与促炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平呈负相关($P < 0.05$)。149 例患者手术治疗 12 个月后,手术治疗效果无效患者 30 例(无效组),占 20.13%;手术治疗效果有效患者 119 例(有效组),占 79.87%。单因素分析结果显示,与有效组比较,无效组术前眼压(IOP)、慢性 PACG 比例、术前最佳矫正视力、术前房角粘连 $>160^\circ$ 比例升高($P < 0.05$),术前前房深度、MLT、Klotho 蛋白水平降低($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归模型结果显示,术前 IOP 升高、慢性 PACG、MLT 水平降低、Klotho 水平降低是手术治疗效果无效的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** 血清 MLT、Klotho 蛋白在 PACG 患者中水平降低,与促炎症因子关系密切,是影响手术治疗效果的相关因素。

关键词:褪黑素; Klotho 蛋白; 原发性闭角型青光眼; 促炎症因子; 手术治疗效果

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.24.017

中图分类号:R775.2

文章编号:1673-4130(2023)24-3032-05

文献标志码:A

Relationship between serum MLT and Klotho protein and pro-inflammatory factors and efficacy in patients with primary angle-closure glaucoma*

DING Yue¹, LIN Jie¹, LIU Yang¹, WU Chunrong¹, YI Meichao¹, FENG Rui^{2△}

1. Department of Ophthalmology, Zigong Fourth People's Hospital, Zigong, Sichuan 643000, China;

2. Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an, Shaanxi 710068, China

Abstract: Objective To investigate the relationship of serum melatonin (MLT) and Klotho protein with pro-inflammatory factors and the effect of surgical treatment in patients with primary angle-closure glaucoma (PACG). **Methods** A total of 149 PACG patients admitted to the Zigong Fourth People's Hospital from June 2018 to June 2021 were selected as the case group, and 149 healthy people who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. The levels of MLT, Klotho protein, interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were compared between the two groups. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between MLT, Klotho protein and pro-inflammatory factors. Univariate and multivariate Logistic regression models were used to analyze the influencing factors of surgical treatment. **Results** Compared with the control group, the levels of MLT and Klotho protein in the case group were decreased ($P < 0.05$), and the levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α were increased ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum MLT and Klotho protein were negatively correlated with the levels of pro-inflammatory factors IL-1 β , IL-6, and TNF- α ($P < 0.05$). After 12 months of surgical treatment, 30 patients (20.13%) had no effect of surgical treatment (ineffective group). 119 patients (79.87%) had effective surgical treatment (effective group). The univariate analysis showed that compared with the effective group, the preoperative intraocular pressure (IOP), proportion of chronic PACG,

* 基金项目:2018 年四川省医学科研课题计划(Q2018032)。

作者简介:丁月,女,主治医师,主要从事临床眼科相关研究。△ 通信作者,E-mail:44286667@qq.com。

preoperative best corrected visual acuity, proportion of preoperative Angle adhesion $> 160^\circ$ were significantly increased ($P < 0.05$), and the preoperative anterior chamber depth, MLT, and Klotho protein levels were decreased in the ineffective group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that elevated preoperative IOP, chronic PACG, decreased MLT and Klotho levels were independent risk factors for ineffective surgical treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** serum MLT, Klotho protein levels in patients with PACG, closely associated with proinflammatory factor, is the related factors influencing the effect of surgical treatment.

Key words: melatonin; Klotho protein; primary angle-closure glaucoma; pro-inflammatory cytokines; surgical treatment effect

原发性青光眼是一种常见的不可逆致盲性眼部疾病,据统计,我国青光眼发病率在 4%~7%^[1]。青光眼有闭角与开角之分(比例为 3.7:1.0),原发性闭角型青光眼(PACG)在临床上最为常见^[2]。药物和手术为目前治疗 PACG 的常用方案,但多数患者在就诊时已处于疾病中晚期,药物治疗效果有限,通常无法达到“靶眼压”要求,故手术成为主要的治疗方式^[3]。多数 PACG 患者术后在降低眼压(IOP)、提高视功能方面得到改善,但手术疗效存在个体化差异,仍有某些 PACG 患者手术治疗效果不佳^[3],故尽早明确 PACG 发病及疗效相关的影响因素,对于临床早期防治有重要意义。PACG 发病机制较多,炎症反应为其中之一,近年有研究表明炎症反应参与了青光眼发病过程^[4],白细胞介素-1 β (IL-1 β)是白细胞介素家族中重要的炎症细胞因子,由单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等分泌,可诱导炎症细胞活化,促进炎症级联反应^[5]。白细胞介素-6(IL-6)也为白细胞介素家族中的重要成员,在炎症过程中起重要作用^[6]。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)为一种具有诱导炎症反应功能的生物活性物质,由巨噬细胞、单核细胞产生,可促进中性粒细胞黏附,视网膜损伤时其水平升高^[6]。褪黑素(MLT)是一种由脊椎动物脑中松果体分泌的具有抗氧化功能的吲哚类激素,能够参与调控视网膜功能,抑制炎症反应^[7]。Klotho 蛋白是一种单向跨膜蛋白,除了具有抗氧化、调节钙磷代谢、抗细胞凋亡作用外,还能拮抗促炎症因子分泌^[8]。基于上述背景,本研究拟分析血清 MLT、Klotho 蛋白水平与 PACG 患者促炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平及手术治疗效果的关系,以明确二者与 PACG 发病和手术治疗效果的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 6 月至 2021 年 6 月自贡市第四人民医院收治的 PACG 患者 149 例为病例组(149 眼),另选取同期在该院体检的健康者 149 例为对照组。病例组:男 84 例,女 65 例;平均年龄(48.77 \pm 3.32)岁;平均体重指数(22.56 \pm 1.78) kg/m²;有吸烟史 30 例,饮酒史 32 例;平均舒张压(75.51 \pm 8.80) mmHg,平均收缩压(125.11 \pm 9.02) mmHg;平均病程(5.13 \pm 0.81)个月。对照组:男 89 例,女 60 例;平均年龄(49.06 \pm 3.00)岁;平均体重指

数(22.63 \pm 1.57) kg/m²;有吸烟史 28 例,饮酒史 35 例;平均舒张压(75.42 \pm 8.71) mmHg,平均收缩压(125.46 \pm 9.30) mmHg。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1) PAGG 诊断符合《我国原发性青光眼诊断和治疗专家共识(2014 年)》^[9]中的相关标准;(2)拟行白内障超声乳化+人工晶体植入术,无手术禁忌证;(3)精神正常;(4)临床资料完整;(5)签署知情同意书;(6)病程 < 6 个月。排除标准:(1)继发性青光眼;(2)合并恶性肿瘤、肝功能异常、肾功能不全、急性感染性疾病、自身免疫性疾病;(3)合并其他眼部疾病;(4)有眼部手术史或眼部外伤史;(5)中途退出研究;(6)凝血功能异常;(7)妊娠及哺乳期女性。本研究经医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 包括年龄、性别(男/女)、病程、术前最佳矫正视力(BCVA)、术前 IOP、术前前房深度(ACD)、晶状体核硬度分级(Ⅱ级/Ⅲ级)、PACG 类型(急性/慢性)、术前房角粘连($< 150^\circ/150^\circ \sim 160^\circ/> 160^\circ$)、术前晶状体厚度(4~5 mm/6~10 mm/ > 10 mm)。

1.2.2 血清指标检测 就诊当日采集受试者外周静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 行离心处理 30 min(离心半径 8 cm),上层清液分离完毕后放置于 -20°C 冰箱下保存。应用酶联免疫吸附试验(ELISA)、美国伯腾 Synergy H1MFDG 多功能酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度(A 值),通过标准曲线计算血清 MLT、Klotho 蛋白、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平,试剂盒购自深圳市科润达生物工程有限公司。

1.2.3 手术方法 所有患者均行术前检查,包括视力、IOP、裂隙灯等,IOP 大于 25 mmHg 者应用降 IOP 药物。手术前 1 天冲洗泪道(生理盐水),采用左氧氟沙星滴眼液(珠海亿胜生物制药有限公司,国药准字:H20173405,规格:5 mL)滴术眼。手术前 1 h 应用卓比安散瞳(沈阳兴齐眼药股份有限公司,国药准字:H20055546,规格:5 mL),每次间隔 10 min,盐酸奥布卡因滴眼液(山东博士伦福瑞达制药有限公司,国药准字:J20100128,规格:20 mL,每支 80 mg)行术眼表面麻醉,冲洗结膜囊(生理盐水)。常规铺消毒巾,开睑(开睑器),在角膜缘 3 点处作 1.5 mm 透

明角膜辅助切口,将弥散型黏弹剂注入前房内,角膜缘 12 点处作宽透明角膜 3 mm 切口,聚合型黏弹剂注入前房,而后虹膜拉钩分离粘连,牵拉瞳孔直至患者瞳孔直径大于 5 mm,而后作连续环形撕囊,水分离,注入聚合型黏弹剂,囊袋内分裂晶状体,超声乳化吸除,注入聚合型黏弹剂,抛光,将黏弹剂注入囊膜、囊膜袋内,将折叠式人工晶状体置入囊袋内,吸出前房和囊袋内黏弹剂。手术结束后将开睑器取出,在结膜囊内涂抹地塞米松眼膏(齐鲁制药有限公司,国药准字 H20020496,规格 3 g),包扎患者术眼。手术后给予地塞米松眼膏、复方托吡卡胺滴眼液等,而后定期复查。

1.2.4 手术治疗效果评估 术后随访 12 个月,到自贡市第四人民医院复查,评估手术治疗效果。判定标准^[10]:完全成功,未应用抗青光眼药物,IOP 值在 6~21 mmHg;部分成功:局部应用 1~3 种抗青光眼药

物,IOP 值在 6~21 mmHg;失败:长期低 IOP(<6 mmHg)引起眼球萎缩,或抗青光眼药物应用后 IOP 值依旧>21 mmHg,或出现睫状环阻塞性青光眼经保守治疗无效而进行手术干预。部分成功与完全成功纳入有效组,失败纳入无效组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件分析数据,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归模型分析手术治疗效果的影响因素;采用 Pearson 相关分析各指标的关联性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 MLT、Klotho 蛋白及促炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平比较 与对照组比较,病例组血清 MLT、Klotho 蛋白水平降低($P < 0.05$),IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平升高($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组血清 MLT、Klotho 蛋白及促炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	<i>n</i>	MLT	Klotho 蛋白	IL-1 β	IL-6	TNF- α
对照组	149	37.41 \pm 2.13	767.00 \pm 109.13	2.02 \pm 0.38	1.47 \pm 0.42	3.36 \pm 0.71
病例组	149	33.19 \pm 1.32	699.46 \pm 43.22	35.56 \pm 5.24	28.36 \pm 2.46	27.30 \pm 4.16
<i>t</i>		20.557	7.024	77.927	131.525	69.245
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 血清 MLT、Klotho 蛋白与患者促炎症因子水平的相关性 Pearson 相关分析结果显示,血清 MLT、Klotho 蛋白均与促炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平呈负相关($P < 0.05$),见表 2。

表 2 血清 MLT、Klotho 蛋白与患者促炎症因子水平的相关性

指标	MLT		Klotho 蛋白	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
IL-1 β	-0.395	<0.001	-0.374	<0.001
IL-6	-0.413	<0.001	-0.382	<0.001
TNF- α	-0.366	<0.001	-0.437	<0.001

2.3 手术治疗效果单因素分析 149 例患者手术治疗 12 个月后,手术治疗效果无效患者 30 例纳入无效组,占 20.13%,手术治疗效果有效患者 119 例,占 79.87%,将其纳入有效组。与有效组比较,无效组术前 IOP、慢性 PACG 比例、术前 BCVA、术前房角粘连>160°比例明显升高($P < 0.05$),术前 ACD、MLT、Klotho 蛋白水平降低($P < 0.05$),术前晶状体厚度、晶状体核硬度分级、年龄、病程、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 手术治疗效果的多因素分析 建立非条件 Logistic 回归模型,以手术治疗效果为因变量,赋值:无效=1,有效=0。以上述单因素分析中 $P < 0.10$ 的因素为自变量,共 7 个,哑变量赋值设计见下表,回归过

程采用逐步后退法,以进行自变量的选择和剔除,设定 $\alpha_{\text{剔除}} = 0.10, \alpha_{\text{入选}} = 0.05$ 。

表 3 手术治疗效果单因素分析($\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$)

项目	有效组 (<i>n</i> =119)	无效组 (<i>n</i> =30)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	48.73 \pm 3.28	48.91 \pm 3.40	0.266	0.790
病程(月)	5.11 \pm 0.85	5.23 \pm 0.77	0.704	0.483
性别[<i>n</i> (%)]			0.201	0.654
男	66(55.46)	18(60.00)		
女	53(44.54)	12(40.00)		
术前 BCVA(Log MAR)	0.73 \pm 0.15	0.92 \pm 0.22	4.475	<0.001
术前 IOP(mmHg)	23.30 \pm 0.88	26.36 \pm 1.24	12.732	<0.001
术前 ACD(mm)	1.87 \pm 0.46	1.63 \pm 0.25	3.862	<0.001
晶状体核硬度分级[<i>n</i> (%)]			0.138	0.711
Ⅱ级	64(53.78)	15(50.00)		
Ⅲ级	55(46.22)	15(50.00)		
PACG 类型[<i>n</i> (%)]			45.496	<0.001
急性	101(84.87)	7(23.33)		
慢性	18(15.13)	23(76.67)		
术前房角粘连[<i>n</i> (%)]			25.052	<0.001
<150°	47(39.50)	11(36.67)		
150°~160°	66(55.46)	8(26.66)		
>160°	6(5.04)	11(36.67)		
术前晶状体厚度[<i>n</i> (%)]			0.303	0.859
4~5 mm	70(58.82)	16(53.33)		
6~10 mm	38(31.93)	11(36.67)		
>10 mm	11(9.24)	3(10.00)		
MLT(pg/mL)	35.96 \pm 2.02	22.20 \pm 1.11	50.125	<0.001
Klotho 蛋白(pg/mL)	754.23 \pm 105.57	482.21 \pm 39.90	22.457	<0.001

回归结果显示:共有术前 IOP、PACG 类型、MLT 水平、Klotho 蛋白水平等 4 个变量被保留入回归方程 ($P < 0.05$)。结果表明,术前 IOP 升高、慢性 PACG、

MLT 水平降低、Klotho 蛋白水平降低是手术治疗效果无效的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 多因素分析结果

变量	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
术前 IOP	连续数值原型输入	0.097	0.036	7.261	0.007	1.102	1.027~1.182
PACG 类型	慢性=1,急性=0	1.145	0.281	16.631	<0.001	3.143	1.812~5.448
MLT	连续数值原型输入	-0.102	0.027	14.143	<0.001	0.903	0.856~0.952
Klotho 蛋白	连续数值原型输入	-0.022	0.006	13.963	<0.001	0.978	0.967~0.990

3 讨 论

PACG 患者因房水排出受阻或产生过多使 IOP 增大,视网膜血管被压迫,而致视网膜缺血,视神经萎缩造成患者视力受损,甚至失明^[11]。已有研究表明,炎症反应与 PACG 发病和进展有关,炎症介质释放可促使大量视网膜神经节细胞凋亡,加快视神经损伤,促进青光眼疾病发展,甚至影响患者预后^[4]。IL-1 β 、IL-6、TNF- α 为常见促炎症因子,研究显示,IOP 升高可使体内 TNF- α 水平异常升高,敲除 TNF- α 基因可预防高 IOP 所致的少突胶质细胞变性及视网膜神经节细胞(RGCs)损伤^[12]。另有研究发现,IL-1 β 、IL-6 与青光眼的 RGCs 损伤相关^[13]。本研究显示,病例组血清中促炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平较对照组升高,究其原因可能是:(1)PACG 患者眼内缺血缺氧,而缺血缺氧的发生会引起体内促炎症因子水平升高;(2)视神经或者视网膜发生神经炎症,促炎症因子大量分泌所致^[14]。

MLT 由色氨酸转化而成,表达于视网膜、唾液腺、淋巴细胞、骨髓细胞、上皮毛囊、胃肠道等器官组织中,为重要的生物节律调节因子及抗氧化因子,能够维持正常的生物节律,并参与维持视网膜功能,调节眼部多巴胺合成,还能控制 IOP,在眼部组织氧化损伤中发挥一定保护作用^[15]。窦新雨等^[16]的研究提到,MLT 具有抗炎作用,MLT 可通过激活内源性抗氧化剂与清除自由基而对抗体内炎症过程。本研究显示,病例组血清 MLT 水平较对照组降低,提示 MLT 在 PACG 患者中水平降低,其水平与 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平呈负相关,这可能与 MLT 的抗炎作用有关,高水平的 MLT 对炎症反应具有一定抑制作用,而其低水平则不能充分发挥其抗炎作用。萧文泽等^[17]的研究提到 MLT 的抗炎功能与抑制炎症小体 Nod 样受体蛋白 3(NLRP3)活化有关,而 NLRP3 异常激活,可使下游 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎症因子水平升高,炎症反应增强,而炎症反应与青光眼发病和进展关系密切,佐证本研究所得结论。

Klotho 蛋白广泛表达于血管、肾、脑、神经、视网膜等组织中,可调节钙磷代谢、保护心血管系统、抑制

炎症和氧化应激反应,抗细胞凋亡^[18]。万方等^[19]报道,糖尿病视网膜病变患者血清 Klotho 蛋白水平降低,并与病情进展及预后不良相关。此外,Klotho 蛋白还在炎症反应中起负调控作用^[20]。本研究结果提示,Klotho 蛋白在 PACG 患者血清中水平降低,且与促炎症因子水平呈负相关,说明 Klotho 蛋白与 PACG 发病有关。炎症可增加核因子- κ B(NF- κ B)水平,而 Klotho 蛋白能够阻止 NF- κ B 磷酸化,下调 IL-6、TNF- α 等促炎症因子表达,这可能是 Klotho 蛋白在 PACG 中低表达的原因^[21]。

手术为临床治疗 PACG 的有效方式,本研究探寻影响 PACG 手术治疗效果的相关因素发现,术前 IOP 升高、慢性 PACG、MLT 水平降低、Klotho 蛋白水平降低是手术治疗效果无效的独立危险因素,因此,临床对该类患者术前应积极控制 IOP,并严格把握好手术时机。进一步分析原因^[1]:(1)术前 IOP 升高可使患者晶状体、睫状体受到持续性压迫,引起严重的视力功能受损,而手术治疗无法修复不可逆性损伤,手术过程中多选择清除,导致术后恢复不良,手术治疗效果差;(2)慢性 PACG 患者在疾病早、中期时没有特异性症状,大部分患者就诊时已处于疾病晚期,加之某些患者不能准确描述病程,影响临床预判,故预后较差;(3)MLT 和 Klotho 蛋白水平可能通过影响 PACG 患者炎症进展,进而影响其治疗效果。

综上所述,血清 MLT、Klotho 蛋白在 PACG 患者中水平较低,与促炎症因子关系密切,MLT、Klotho 蛋白是影响 PACG 手术治疗效果的相关因素。

参考文献

[1] 朱洁,郑洁,汪永. 影响原发性闭角型青光眼手术疗效危险因素分析[J]. 中华疾病控制杂志,2018,22(8):837-839.
 [2] GEORGE R,PANDA S,VIJAYA L. Blindness in glaucoma: primary open-angle glaucoma versus primary angle-closure glaucoma meta-analysis[J]. Eye, 2021, 36(11): 2099-2105.
 [3] 唐莉,原慧萍,唐广贤,等. Schlemm 管手术是否适用于原发性闭角型青光眼的治疗[J]. 中华实验眼科杂志,2022,

- 40(4):340-344.
- [4] 吴嘉雯,张圣海.炎症相关机制在青光视网膜视神经损伤与保护中的作用[J].中国眼耳鼻喉科杂志,2022,22(2):205-208.
- [5] RASOULINEJAD S A, KARKHAH A, PANIRI A, et al. Contribution of inflammasome complex in inflammatory-related eye disorders and its implications for anti-inflammasome therapy[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2020, 42(5):400-407.
- [6] 曾朝霞,陈王灵,陈海波,等. TNF- α 、IL-6 对青光眼大鼠视网膜的影响[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2022, 51(5):651-656.
- [7] 徐志平,闻纯,王丽.慢性肾衰患者褪黑素水平,氧化应激,炎症水平与骨密度相关性研究[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(4):485-489.
- [8] 段海霞,王翀鹤,王庆辉,等. Klotho 蛋白抑制 POCD 老年大鼠脑组织及小胶质细胞中 FGF23/NF-KB p65 的表达[J]. 中国临床解剖学杂志, 2022, 40(5):548-554.
- [9] 中华医学会眼科学分会青光眼学组.我国原发性青光眼诊断和治疗专家共识(2014 年)[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(5):382-383.
- [10] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京:科学技术文献出版社, 2010:1099.
- [11] 陈君毅,孙兴怀,陈雪莉.合理应用晶体摘除手术治疗原发性闭角型青光眼[J]. 中华眼科杂志, 2020, 56(1):9-10.
- [12] 胡萍,金艳玲,王英,等.炎症因子在青光眼中的作用研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2015, 15(12):2083-2086.
- [13] 朱晓博,潘雪,李冰晴,等.原发性开角型青光眼患者血清白细胞介素水平与视神经损伤的关系研究[J]. 中国医药, 2020, 15(12):1943-1946.
- [14] 张勇,杨钦媚,郭凤,等.慢性闭角型青光眼患者房水中炎症因子浓度升高[J]. 眼科, 2017, 26(4):229-233.
- [15] 李响,马芙蓉,李嘉伦,等.褪黑素和褪黑素受体对下丘脑-垂体-肾上腺轴作用的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(1):197-200.
- [16] 窦新雨,马云龙,刘晓光.褪黑素介导抗炎,抗氧化,抗骨质疏松作用在椎间盘退变修复中的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(6):881-885.
- [17] 萧文泽,张佳敏.褪黑素抑制炎症小体 NLRP3 的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(1):33-35.
- [18] BLANCH R, PUIG M, BOSCH A, et al. Klotho gene therapy as a treatment for Alzheimer's disease[J]. Human gene therapy, 2019, 6(11):30-32.
- [19] 万方,孟新丹,彭镜.糖尿病视网膜病变患者血清 Klotho, NEP, Vaspin 水平的改变及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(7):791-795.
- [20] 冯模强,刘天虎,余朝萍,等.冠心病病人血浆 Klotho 蛋白与炎症因子的相关性分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(18):3052-3054.
- [21] 楼红,李志坚. NF- κ B 在眼科领域的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(2):266-269.

(收稿日期:2023-06-12 修回日期:2023-10-11)

(上接第 3031 页)

- [9] 张建梅,温慧欣,陈泽辉,等.厦门市 139 株沙门氏菌血清型分布及分子分型分析[J]. 现代预防医学, 2019, 46(7):102-108.
- [10] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会,国家食品药品监督管理总局.食品安全国家标准、食品微生物学检验、沙门氏菌检验:GB 4789. 4-2016[S]. 北京:中国标准出版社, 2016.
- [11] HUMPHRIES R, BOBENCHIK A M, HINDLER J A, et al. Overview of changes to the Clinical and Laboratory Standards Institute Performance Standards for Antimicrobial susceptibility testing, M100, 31st Edition [J]. J Clin Microbiol, 2021, 59(12):e0021321.
- [12] Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution and antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: M07-A9 [S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2020.
- [13] 郑光辉,赵剑北,李斯文,等. MALDI-TOF MS 在泛耐药肺炎克雷伯菌中的药敏试验的应用评价[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(24):2949-2953.
- [14] 张俊英,商丽红,邓林,等.成都市某医院腹泻儿童非伤寒沙门菌感染状况及耐药分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(11):1325-1329.
- [15] RODRIGUES C, PASSET V, RAKOTONDRA SOA A, et al. Identification of Klebsiella pneumoniae, Klebsiella quasipneumoniae, Klebsiella variicola and related phylogroups by MALDI-TOF mass spectrometry [J]. Front Microbiol, 2018, 7:9:3000.
- [16] WANG H Y, CHUNG C R, WANG Z, et al. A large-scale investigation and identification of methicillin-resistant Staphylococcus aureus based on peaks binning of matrix assisted laser desorption ionization-time of flight MS spectra [J]. Brief Bioinform, 2021, 22(3):bbaa138.
- [17] 陆文香,张媛,王莹超,等.基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱技术快速鉴定耐万古霉素屎肠球菌[J]. 江苏大学学报(医学版), 2017, 27(5):474-477
- [18] 苗丽,陈静,徐耀,等.利用 MOLDI-TOF MS 方法对沙门氏菌野毒株的鉴定与分析[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2017, 60(15):173-176.
- [19] 汤英贤,陈凌娟,钟国权,等.沙门菌基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱与血清学分型比较及药敏结果[J]. 中国热带医学, 2020, 20(6):495-499.
- [20] 郑秋月,战晓微,肖珊珊,等.沙门氏菌 MALDI-TOF MS 分型方法建立[J]. 中国公共卫生, 2014, 30(10):1344-1347.
- [21] 陈光炼,刘海英,高坎坎,等. B 族链球菌基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱蛋白指纹特征肽峰验证研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2021, 15(3):209-215.

(收稿日期:2023-06-10 修回日期:2023-10-15)