

# 房水 miR-21 和 miR-29b 水平与 POAG 患者视神经损伤程度及 GMPE 参数的关系

张雅馨<sup>1</sup>, 郑艳瑾<sup>2</sup>, 刘岭昆<sup>3</sup>, 刘豫宁<sup>4</sup>, 穆启睿<sup>5</sup>

引用: 张雅馨, 郑艳瑾, 刘岭昆, 等. 房水 miR-21 和 miR-29b 水平与 POAG 患者视神经损伤程度及 GMPE 参数的关系. 国际眼科杂志, 2026, 26(7): 1133-1140.

基金项目: 河北省医学科学研究课题 (No. 20231822)

作者单位: (063000) 中国河北省唐山市眼科医院<sup>1</sup> 青光眼白内障联合科; <sup>2</sup> 眼肌科; <sup>3</sup> (610213) 中国四川省成都市, 四川天府新区人民医院眼科; <sup>4</sup> (300000) 中国天津市泰达医院眼科; <sup>5</sup> (071800) 中国河北省保定市, 雄安宣武医院眼科

作者简介: 张雅馨, 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 青光眼、白内障。

通讯作者: 张雅馨. zyaxxin@163.com

收稿日期: 2025-12-05 修回日期: 2026-05-29

## 摘要

目的: 探究房水 miR-21、miR-29b 水平与原发开角型青光眼 (POAG) 患者视神经损伤程度、GMPE 参数的关系。

方法: 前瞻性选取 2023 年 5 月至 2025 年 5 月于本院就诊的 POAG 患者为疾病组, 同期白内障患者为对照组, 比较两组基线资料和房水 miR-21、miR-29b 水平。以视野平均缺损 (MD) 值将 POAG 患者分为轻度组和中重度组, 比较两组临床资料和 miR-21、miR-29b 水平; 分析 miR-21/miR-29b 与 RNFL 厚度、视野 MD 值、BMO-MRW 的相关性及非线性检验; 分析影响患者视神经损伤程度加重的因素。以预后结局将 POAG 患者分为预后良好组和预后不良组, 比较两组房水 miR-21、miR-29b 水平; ROC 法分析 GMPE 参数联合 miR-21、miR-29b 对 POAG 患者预后结局的预测价值, 并进行内部验证和 DCA 曲线分析。

结果: 本研究纳入疾病组 151 例 (年龄 56.07±7.59 岁, 男 84 例, 女 67 例), 对照组 138 例 (年龄 56.84±8.25 岁, 男 68 例, 女 70 例)。轻度组 45 例 (年龄 54.63±7.34 岁, 男 27 例, 女 18 例), 中重度组 106 例 (年龄 56.68±8.39 岁, 男 57 例, 女 49 例)。预后良好组 118 例 (年龄 55.83±8.07 岁, 男 67 例, 女 51 例), 预后不良组 33 例 (年龄 56.94±8.23 岁, 男 17 例, 女 16 例)。与对照组比较, 疾病组 miR-21 水平升高, miR-29b 水平降低 (均  $P < 0.001$ )。与轻度组比较, 中重度组眼压和 miR-21 水平升高, RNFL 厚度、视野 MD 值、BMO-MRW 和 miR-29b 水平降低 (均  $P < 0.01$ )。miR-21/miR-29b 比值与 RNFL 厚度、视野 MD 值、BMO-MRW 呈负相关 (均  $P < 0.05$ )。眼压、miR-21、RNFL 厚度、视野 MD 值、BMO-MRW、miR-29b 是 POAG 患者视神经损伤的影响因素 (均  $P < 0.05$ )。与预后良好组比较, 预后不良组 miR-21 水平升高, miR-29b、RNFL 厚度、BMO-MRW 水平降低 (均  $P < 0.001$ )。房水 miR-21、miR-29b、RNFL 厚度、BMO-MRW 水平联合预测 POAG 患者预后结局的 AUC 和特异性明显高于四者单独预测 (均

$P < 0.05$ )。ROC 预测模型一致性较好, 且联合预测模型的临床实用性较高。

结论: POAG 患者房水 miR-21 水平明显升高, miR-29b 水平明显降低, 与视神经损伤程度、GMPE 参数相关。

关键词: 原发性开角型青光眼 (POAG); miR-21; miR-29b; 视神经损伤程度; GMPE 参数

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2026.7.05

## Associations of aqueous humor miR-21 and miR-29b levels with optic nerve damage severity and GMPE parameters in POAG patients

Zhang Yaxin<sup>1</sup>, Zheng Yanjin<sup>2</sup>, Liu Lingkun<sup>3</sup>, Liu Yuning<sup>4</sup>, Mu Qirui<sup>5</sup>

Foundation item: Medical Science Research Project of Hebei Province (No. 20231822)

<sup>1</sup>Department of Glaucoma and Cataract; <sup>2</sup>Department of Ocular Muscle, Tangshan Eye Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China; <sup>3</sup>Department of Ophthalmology, Sichuan Tianfu New Area People's Hospital, Chengdu 610213, Sichuan Province, China; <sup>4</sup>Department of Ophthalmology, Tianjin TEDA Hospital, Tianjin 300000, China; <sup>5</sup>Department of Ophthalmology, Xiongan Xuanwu Hospital, Baoding 071800, Hebei Province, China

Correspondence to: Zhang Yaxin. Department of Glaucoma and Cataract, Tangshan Eye Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China. zyaxxin@163.com

Received: 2025-12-05 Accepted: 2026-05-29

## Abstract

• AIM: To investigate the associations of aqueous humor miR-21 and miR-29b levels with the severity of optic nerve damage and GMPE in patients with primary open angle glaucoma (POAG).

• METHODS: POAG patients who presented to the hospital from May 2023 to May 2025 were prospectively enrolled as the disease group, and patients with cataract treated during the same period were included as the control group. Baseline characteristics and aqueous humor levels of miR-21 and miR-29b were compared between the two groups. POAG patients were categorized into mild and moderate-to-severe groups according to the mean deviation (MD) of visual field. Clinical characteristics and the expression levels of miR-21 and miR-29b in aqueous humor were compared between the two groups. Correlations and nonlinear associations

between miR-21/miR-29b levels and RNFL thickness, visual field MD, and BMO-MRW were evaluated. Furthermore, factors influencing the progression of optic nerve damage were analyzed. Based on prognostic outcomes, patients were divided into good prognosis and poor prognosis groups, and the aqueous humor levels of miR-21 and miR-29b were compared. ROC curve analysis was performed to assess the predictive value of combined GMPE with miR-21 and miR-29b for prognosis in POAG patients. Internal validation and decision curve analysis (DCA) were also conducted.

• **RESULTS:** This study included 151 patients in the disease group (age  $56.07 \pm 7.59$  y, 84 males and 67 females) and 138 patients in the control group (age  $56.84 \pm 8.25$  y, 68 males and 70 females). There were 45 cases in the mild group (age  $54.63 \pm 7.34$  y, 27 males and 18 females) and 106 cases in the moderate-severe group (age  $56.68 \pm 8.39$  y, 57 males and 49 females). There were 118 cases in the good prognosis group (age  $55.83 \pm 8.07$  y, 67 males and 51 females) and 33 cases in the poor prognosis group (age  $56.94 \pm 8.23$  y, 17 males and 16 females). Compared with the control group, the disease group exhibited significantly higher miR-21 levels and lower miR-29b levels (all  $P < 0.001$ ). Compared with the mild group, intraocular pressure and miR-21 levels were significantly higher in the moderate-to-severe group, while RNFL thickness, visual field MD, BMO-MRW, and miR-29b levels were significantly lower (all  $P < 0.01$ ). The miR-21/miR-29b ratio was negatively correlated with RNFL thickness, visual field MD, and BMO-MRW (all  $P < 0.05$ ). Elevated intraocular pressure and miR-21 levels, reduced RNFL thickness, lower visual field MD, and decreased BMO-MRW and miR-29b levels were identified as risk factors for aggravated optic nerve damage in POAG patients (all  $P < 0.05$ ). Compared with the good prognosis group, the poor prognosis group showed significantly higher miR-21 levels and lower miR-29b, RNFL, and BMO-MRW levels (all  $P < 0.001$ ). The combined prediction model incorporating aqueous humor miR-21, miR-29b, RNFL, and BMO-MRW yielded significantly higher AUC and specificity for predicting POAG prognosis than individual parameters alone (both  $P < 0.05$ ). The ROC prediction model demonstrated good consistency, and the combined prediction model exhibited high clinical utility.

• **CONCLUSION:** Aqueous humor levels of miR-21 are significantly elevated while miR-29b levels are significantly decreased in POAG patients, and these alterations are closely correlated with the severity of optic nerve damage and GMPE parameters.

• **KEYWORDS:** primary open angle glaucoma (POAG); miR-21; miR-29b; severity of optic nerve damage; GMPE parameters

**Citation:** Zhang YX, Zheng YJ, Liu LK, et al. Associations of aqueous humor miR-21 and miR-29b levels with optic nerve damage severity and GMPE parameters in POAG patients. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2026,26(7):1133-1140.

## 0 引言

原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)是一种慢性、进行性、神经退行性眼部疾病,主要特征是视野缺损和视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)厚度降低<sup>[1]</sup>。POAG最早症状是RNFL厚度变薄和布鲁赫膜开口-最小视网膜神经纤维层宽度(Brach's membrane opening - minimum rim width, BMO-MRW)降低,从而引发视神经损伤,最后导致视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)及其轴突受损,临床多采用光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)进行评估,此种方法是诊断和检测POAG最广泛的临床方法,有研究指出,基于海德堡高级青光眼软件(glaucoma module premium edition, GMPE)的OCT光学识别,可降低单独使用OCT检测RNFL数值的误差,提高诊断的精确性<sup>[2-3]</sup>。寻找与病情相关的生物标志物,对改善患者视力情况至关重要。微小核糖核酸(microRNA, miRNA)是机体广泛分布的非编码RNA分子,通过调控基因转录后表达,广泛参与眼部发育、视网膜功能维持以及POAG等多种眼病的发生发展<sup>[4-5]</sup>。miR-21可参与调节细胞通透性和炎症反应,影响POAG的发生<sup>[6]</sup>。miR-29b是一种细胞死亡相关的miRNA分子,参与多种眼部疾病中视网膜RGC的变性过程<sup>[7]</sup>。miR-21和miR-29b在POAG和视网膜相关的多种眼部疾病中均有报道,但与视神经损伤程度及预后的相关性研究较少。因此,探究房水miR-21和miR-29b与视神经损伤程度、RNFL厚度的关系,可为临床延缓和改善POAG病况提供一定辅助作用。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 前瞻性选取2023年5月至2025年5月于本院就诊的POAG患者,为疾病组。疾病组纳入标准:(1)患者均符合POAG诊断标准<sup>[8]</sup>;(2)初次就诊,均采用单眼纳入;(3)无青光眼家族史;(4)均采用小梁切除术进行治疗;(5)所有患者均行28 d洗脱期。疾病组排除标准:(1)合并全身性免疫、血液和神经系统疾病;(2)合并角膜疾病、玻璃体视网膜膜病变等疾病;(3)既往有眼内手术史;(4)合并重要脏器功能障碍;(5)无法进行OCT。另选择同期白内障患者为对照组。对照组纳入标准:(1)符合白内障相关诊断标准<sup>[9]</sup>;(2)首次确诊;(3)无青光眼疾病。对照组与疾病组排除标准相同。参与者均签署知情同意书,本研究已通过本院医学伦理委员会审批(批准号:YKYY-LL-2022-11)。

## 1.2 方法

**1.2.1 样本量估算** 利用PASS15软件,双侧检验,设 $\alpha = 0.05$ , power = 90%,计算得总例数为121例,考虑到20%脱落率,共需纳入151例POAG患者。

**1.2.2 临床资料收集** 入组患者均由同一眼科专家进行眼科常规检查,收集患者年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、合并基础疾病、病程、眼压、眼轴长度(axial length, AL)、药物、视野平均偏差(mean deviation, MD)值。并采用Heidelberg Engineering Spectralis® OCT青光眼模块高级版(GMPE)对所有患者进行眼部光学生物识别,轴向分辨率 $5 \mu\text{m}$ ,扫描速率100 000 A-scans/s,检测平均RNFL厚度和平均BMO-MRW。

**1.2.3 样品采集和检测** 本研究所有POAG患者均计划行小梁切除术,对照组为计划行白内障超声乳化及人工晶状

体植入术患者。在常规消毒铺巾后,利用穿刺刀建立透明角膜主/侧切口,在注入黏弹剂前,立即顺行缓慢抽吸房水约 0.1 mL,不会增加额外手术次数及明显手术风险。因此,本研究所检测的房水 miRNA 指标,主要适用于需要行抗青光眼手术或白内障手术的患者群体,并非作为所有 POAG 患者常规筛查指标。检查样品的颜色、透明度、是否存在溶血及污染,显微镜下检查是否有红细胞及碎片,并 3 000 r/min 离心 10 min,去除细胞碎片污染,房水样本 414/541 nm 吸收比为 2.38,溶血率 <5%,将样本进行分装并编号,加入蛋白酶抑制剂后置于 -80 °C 冰箱中待测,检测过程冻融次数 <3 次。参考既往文献 [10] 及前期预实验,U6 在不同样本中 Ct 值一致,在房水中表达稳定,以 U6 为内参,CV <3%、组间差异  $P > 0.05$ 、M 值 <1.5,采用实时荧光定量 PCR 检测 miR-21、miR-29b 表达,Trizol 试剂分离并提取总 mRNA,应用逆转录试剂盒将其逆转录为 cDNA 后,在 LightCycler 480 II 实时 PCR 系统上进行反应。反应条件为 95 °C 10 min,95 °C 5 s,60 °C 20 s,共 40 个循环,扩增效率 95%,总反应体系共 20  $\mu$ L:cDNA 1  $\mu$ L,上下游引物各 1  $\mu$ L,BeyoFast™ SYBR Green One-Step qRT-PCR Kit 10  $\mu$ L,ddH<sub>2</sub>O 7  $\mu$ L。进行 3 次重复实验,miRNA 表达水平根据  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  计算得出。引物序列见表 1。

**1.2.4 视神经损伤程度评估** 根据视野 MD 值评估 POAG 患者的视神经损伤程度,将 MD 值 < -12 dB 为重度,MD 值在 > -12 dB 和 < -6 dB 范围内为中度,MD 值 > -6 dB 为轻度,根据 MD 值将 MD 值 > -6 dB 的 POAG 患者分为轻度组,MD 值  $\leq$  -6 dB 的患者分为中重度组。

**1.2.5 预后评估** POAG 患者行小梁切除术 1 mo 后,评估预后结局,以术后无并发症,包括滤过泡渗漏瘢痕化导致

复发、低眼压等情况,且眼压 < 20 mmHg 定义为预后良好组;将术后出现并发症,且眼压  $\geq$  20 mmHg 定义为预后不良组。

统计学分析:采用 SPSS 26.0 进行统计学分析,计量资料以均值  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,两组间比较行独立样本  $t$  检验;计数资料以  $n(\%)$  表示,组间比较行  $\chi^2$  检验。采用 Pearson 相关系数法分析房水 miR-21/miR-29b 与 RNFL、视野 MD 值、BMO-MRW 的相关性,采用 RCS 曲线进行非线性验证;采用多因素 Logistic 回归分析 POAG 患者视神经损伤程度的影响因素,绘制森林图;采用 ROC 曲线法分析 GMPE 参数联合 miR-21、miR-29b 水平对 POAG 患者预后结局的预测价值,并基于 Bootstrap 法重复 1 000 次抽样交叉验证来进行内部验证,采用 Hosmer-Lemeshow 检验模型拟合程度;采用 DCA 曲线评估 ROC 预测模型的临床实用性。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 一般情况** 疾病组纳入 167 例患者,失访 16 例,最终纳入 151 例。轻度组 45 例,中重度组 106 例。病例筛选流程见图 1。对照组纳入 138 例。预后良好组 118 例,预后不良组 33 例。

**2.2 对照组和疾病组基线资料比较** 疾病组和对照组基线资料比较,差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ,表 2)。

**2.3 对照组和疾病组房水 miR-21 和 miR-29b 水平比较** 疾病组房水 miR-21 水平高于对照组,房水 miR-29b 水平低于对照组,差异有统计学意义(均  $P < 0.001$ ),见表 3。

**2.4 轻度组和中重度组临床资料比较** 与轻度组比较,中重度组眼压升高,RNFL 厚度、视野 MD 值和 BMO-MRW 水平降低,差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),见表 4。

**2.5 轻度组和中重度组房水 miR-21 和 miR-29b 水平比较** 与轻度组比较,中重度组房水 miR-21 水平升高,miR-29b 水平降低,差异有统计学意义(均  $P < 0.001$ ),见表 5。

**2.6 miR-21/miR-29b 比值与 RNFL 厚度和视野 MD 值及 BMO-MRW 的关系** miR-21/miR-29b 比值与 RNFL 厚度、视野 MD 值、BMO-MRW 呈负相关 ( $r = -0.446$ 、 $0.536$ 、 $0.583$ ,均  $P < 0.05$ ),见图 2。miR-21/miR-29b 比值与 RNFL、视野 MD 值、BMO-MRW 非线性关系不显著 ( $P = 0.121$ 、 $0.781$ 、 $0.052$ ),见图 3。

表 1 引物序列

基因	引物序列
miR-21	F:5'-GGGGTAGGATTGACAGGAT-3' R:5'-CTCCAGGAGGGTATTACCA-3'
U6	F:5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3' R:5'-CGCTTCAGAATTTGCGTGTTCAT-3'
miR-29b	F:5'-GCCCTAGCACCATTGAAA-3' R:5'-TGGTATCCTTGAGGGATTGGTTC-3'

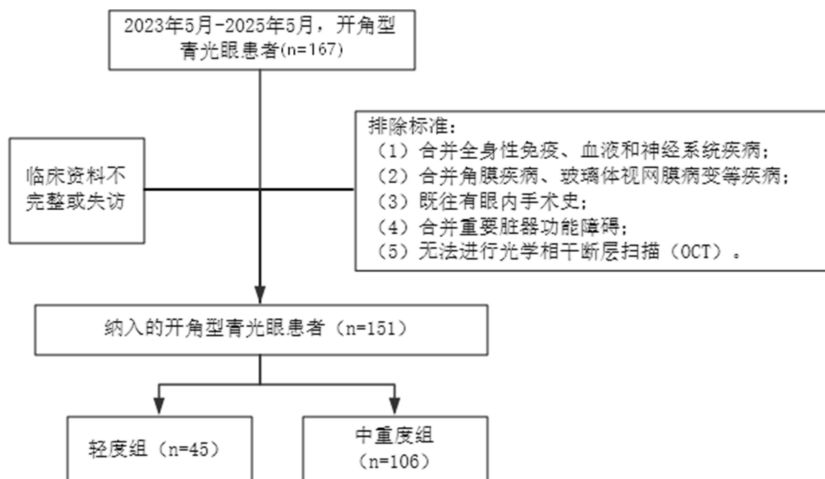


图 1 流程图。

表2 对照组和疾病组基线资料比较

指标	n	对照组 (n=138)	疾病组 (n=151)	$\chi^2/t$	P
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)		56.84±8.25	56.07±7.59	0.826	0.409
性别 (例, %)				1.167	0.280
男	152	68 (49.3)	84 (55.6)		
女	137	70 (50.7)	67 (44.4)		
BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )		22.16±2.23	22.35±2.27	0.717	0.474
饮酒史 (例, %)				1.444	0.229
有	130	57 (41.3)	73 (48.3)		
无	159	81 (58.7)	78 (51.7)		
吸烟史 (例, %)				0.190	0.663
有	119	55 (39.9)	64 (42.4)		
无	170	83 (60.1)	87 (57.6)		
合并基础疾病 (例, %)				0.019	0.891
有	137	66 (47.8)	71 (47.0)		
无	152	72 (52.2)	80 (53.0)		
AL ( $\bar{x} \pm s$ , mm)		25.05±2.38	24.77±2.46	0.982	0.327
药物 (例, %)				1.573	0.210
谷胱甘肽滴眼液	166	74 (53.6)	92 (61.0)		
苄达赖氨酸滴眼液	123	64 (46.4)	59 (39.1)		

注:对照组为同期白内障患者;疾病组为 POAG 患者。

表3 对照组和疾病组房水 miR-21 和 miR-29b 水平比较

组别	n	miR-21	miR-29b	$\bar{x} \pm s$
对照组	138	1.00±0.27	1.02±0.31	
疾病组	151	1.56±0.47	0.75±0.26	
t		12.268	8.045	
P		<0.001	<0.001	

注:对照组为同期白内障患者;疾病组为 POAG 患者。

表4 不同视神经损伤程度 POAG 患者临床资料比较

指标	n	轻度组 (n=45)	中重度组 (n=106)	$\chi^2/t$	P
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)		54.63±7.34	56.68±8.39	1.423	0.157
性别 (例, %)				0.496	0.481
男	84	27 (60.0)	57 (53.8)		
女	67	18 (40.0)	49 (46.2)		
BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )		22.17±2.24	22.42±2.31	0.614	0.540
饮酒史 (例, %)				0.072	0.788
有	73	21 (46.7)	52 (49.1)		
无	78	24 (53.3)	54 (50.9)		
吸烟史 (例, %)				0.557	0.455
有	64	17 (37.8)	47 (44.3)		
无	87	28 (62.2)	59 (55.7)		
合并基础疾病 (例, %)				0.090	0.764
有	71	22 (48.9)	49 (46.2)		
无	80	23 (51.1)	57 (53.8)		
AL ( $\bar{x} \pm s$ , mm)		24.55±2.51	24.86±2.49	0.698	0.486
眼压 ( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)		25.63±4.62	29.49±4.72	4.625	<0.001
视野 MD 值 ( $\bar{x} \pm s$ , dB)		-4.97±1.34	-15.75±4.86	14.620	<0.001
RNFL 厚度 ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ m)		83.65±10.37	74.52±9.58	5.226	<0.001
BMO-MRW ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ m)		297.36±57.36	268.28±61.84	2.699	0.008

注:轻度组为 MD 值>-6 dB 的 POAG 患者;中重度组为 MD 值≤-6 dB 的患者。

### 2.7 影响 POAG 患者视神经损伤程度加重的因素分析

以 POAG 患者视神经损伤程度为因变量(1 = 中重度组, 0 = 轻度组), 以眼压、RNFL 厚度、视野 MD 值、BMO-MRW、miR-21、miR-29b 水平实测值为自变量, 采用 Logistic 回归分析其水平对视神经损伤程度加重的影响。眼压升高、miR-21 水平升高是 POAG 患者视神经损伤加重的危险因素 ( $OR = 1.673, 2.477$ , 均  $P < 0.05$ ); RNFL 厚度较厚、视野 MD 值、BMO-MRW、miR-29b 水平较高是 POAG 患者视神经损伤加重的保护因素 ( $OR = 0.698, 0.657, 0.593, 0.535$ , 均  $P < 0.05$ ), 见表 6, 图 4。

### 2.8 预后良好组与预后不良组房水 miR-21、miR-29b、RNFL、BMO-MRW 水平比较

与预后良好组比较, 预后不良组房水 miR-21 水平升高, miR-29b、RNFL、

BMO-MRW 水平降低, 差异有统计学意义 (均  $P < 0.001$ ), 见表 7。

### 2.9 GMPE 参数联合房水 miR-21 及 miR-29b 水平对 POAG 患者预后结局的预测价值

miR-21 单独预测 POAG 患者预后结局的 AUC 为 0.806, 截断值为 1.52; miR-29b 单独预测的 AUC 为 0.813, 截断值为 0.73; RNFL 单独预测 AUC 为 0.799, 截断值为 75.47  $\mu\text{m}$ ; BMO-MRW 单独预测 AUC 为 0.776, 截断值为 277.01  $\mu\text{m}$ , 四者单独预测均敏感性较高, 特异性较低, 四者联合预测的 AUC 为 0.930, 特异性为 94.92%, 四者联合预测的价值高于单独预测 ( $Z_{\text{四者联合-miR-21}} = 2.707, P = 0.007$ ;  $Z_{\text{四者联合-miR-29b}} = 2.510, P = 0.012$ ;  $Z_{\text{四者联合-RNFL}} = 2.668, P = 0.008$ ;  $Z_{\text{四者联合-BMO-MRW}} = 3.362, P = 0.001$ ), 见表 8, 图 5。

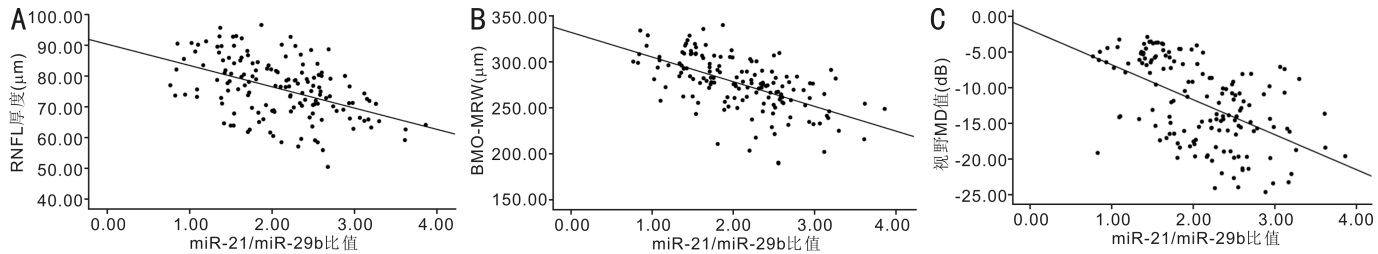


图 2 miR-21/miR-29b 比值与 RNFL 厚度和 BMO-MRW 及视野 MD 值的相关性 A: RNFL 厚度; B: BMO-MRW; C: 视野 MD 值。

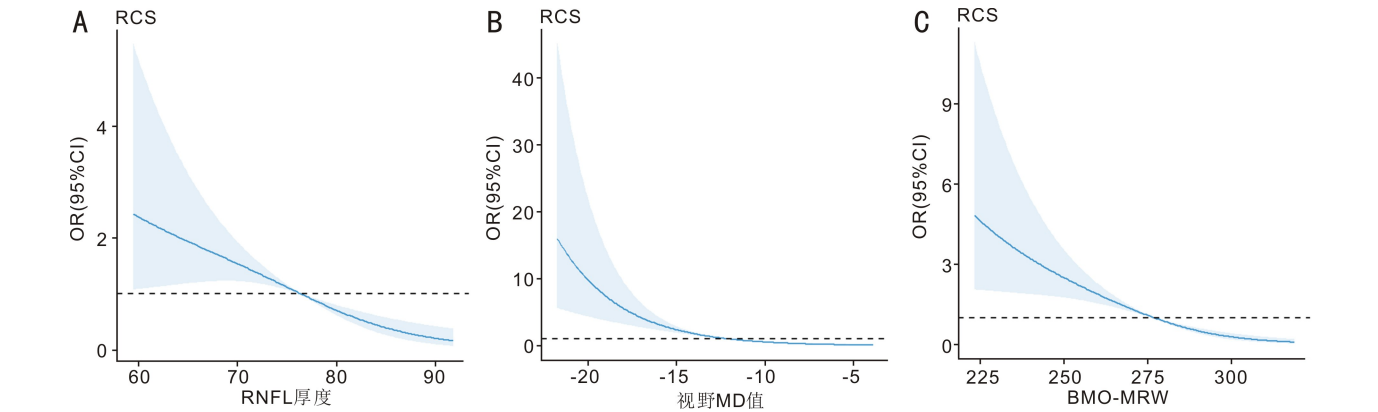


图 3 miR-21/miR-29b 比值与 RNFL 厚度和视野 MD 值及 BMO-MRW 的 RCS 图 A: RNFL 厚度; B: 视野 MD 值; C: BMO-MRW。

表 5 不同视神经损伤程度 POAG 患者 miR-21 和 miR-29b 水平比较

指标	<i>n</i>	miR-21	miR-29b
轻度组	45	1.27±0.32	0.90±0.23
中重度组	106	1.69±0.48	0.69±0.21
<i>t</i>		5.379	5.462
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注: 轻度组为 MD 值 > -6 dB 的 POAG 患者; 中重度组为 MD 值 ≤ -6 dB 的患者。

表 6 POAG 患者视神经损伤程度加重的影响因素分析

指标	VIF	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	<i>P</i>	OR	95% CI
眼压	3.155	0.515	0.185	7.738	0.005	1.673	1.164-2.404
RNFL 厚度	2.184	-0.360	0.139	6.690	0.010	0.698	0.532-0.917
视野 MD 值	2.643	-0.420	0.115	13.343	<0.001	0.657	0.524-0.823
BMO-MRW	3.154	-0.523	0.202	6.692	0.010	0.593	0.399-0.881
miR-21	1.736	0.907	0.285	10.129	0.001	2.477	1.417-4.330
miR-29b	2.027	-0.625	0.191	10.724	0.001	0.535	0.368-0.778

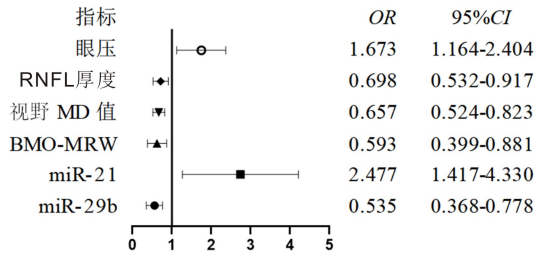


图4 影响 POAG 患者视神经损伤程度加重的森林图。

表7 不同预后 POAG 患者基线资料及房水 miR-21、miR-29b、RNFL 厚度、BMO-MRW 水平比较

指标	n	预后良好组 (n=118)	预后不良组 (n=33)	$\chi^2/t$	P
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)		55.83±8.07	56.94±8.23	0.696	0.488
性别 (例, %)				0.290	0.591
男	84	67 (56.8)	17 (51.5)		
女	67	51 (43.2)	16 (48.5)		
BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )		22.24±2.29	22.75±2.34	1.126	0.262
饮酒史 (例, %)				1.441	0.230
有	73	54 (45.8)	19 (57.6)		
无	78	64 (54.2)	14 (42.4)		
吸烟史 (例, %)				0.163	0.686
有	64	49 (41.5)	15 (45.5)		
无	87	69 (58.5)	18 (54.5)		
合并基础疾病 (例, %)				0.960	0.327
有	71	53 (44.9)	18 (54.5)		
无	80	65 (55.1)	15 (45.5)		
AL ( $\bar{x} \pm s$ , mm)		24.72±2.57	24.93±2.53	0.416	0.678
miR-21 ( $\bar{x} \pm s$ )		1.42±0.46	2.04±0.65	6.212	<0.001
miR-29b ( $\bar{x} \pm s$ )		0.81±0.26	0.55±0.17	5.422	<0.001
RNFL 厚度 ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ m)		79.44±9.14	69.37±8.78	5.642	<0.001
BMO-MRW ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ m)		286.54±46.63	242.66±42.78	4.862	<0.001

注:预后良好组为术后无并发症,且眼压<20 mmHg;预后不良组为术后出现并发症,且眼压≥20 mmHg。

表8 GMPE 参数联合 miR-21 及 miR-29b 水平对 POAG 患者预后结局的预测价值

变量	AUC	截断值	95%CI	敏感性 (%)	特异性 (%)	Youden 指数
miR-21	0.806	1.52	0.733-0.879	81.82	67.80	0.496
miR-29b	0.813	0.73	0.739-0.887	81.82	66.95	0.488
RNFL 厚度	0.799	75.47 $\mu$ m	0.720-0.879	84.85	66.10	0.510
BMO-MRW	0.776	277.01 $\mu$ m	0.687-0.865	84.85	62.71	0.476
两者联合	0.930		0.877-0.983	78.79	94.92	0.737

**2.10 ROC 预测模型的内部验证及临床实用性** 采用 Bootstrap 重抽样 1 000 次内部检验结果显示,校准曲线与理想曲线基本一致, Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果显示  $\chi^2 = 5.279, P = 0.727$ , 表明一致性较好, 见图 6。在高风险阈值 0.11-0.93 时, RNFL 厚度和 BMO-MRW 联合 miR-21、miR-29b 水平预测模型的净获益率明显高于单独预测 ROC 模型, 见图 7。

### 3 讨论

POAG 是全球不可逆失明的重要原因, 其早期通常无症状, 且多数患者在中期或晚期出现明显视野缺损之前未确诊, 患者在确诊时多数已处于视野缺损状态, 给患者造成巨大的生活负担<sup>[11]</sup>。有研究指出选择性激光小梁成形术可显著降低 POAG 患者眼压, 但有效性随时间延长而下

降<sup>[12]</sup>。小梁切除术是治疗 POAG 的标准一线外科手术, 多数患者预后较好, 但部分患者术后仍存在眼压较高的情况<sup>[13]</sup>。因此, 本研究分析 miR-21、miR-29b 与 MD 值和基于 GMPE 的 OCT 检测 RNFL 厚度的相关性, 探究其表达水平与 POAG 病情的关系。

有研究表明 miR-21 定位于 17 号染色体中 q23.1 区域, miR-21 在血管生成的调控中起关键作用, 通过靶向下调血管生成抑制剂, 促进血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达, 支持血管形成<sup>[14]</sup>。Kielbasińska 等<sup>[15]</sup>指出 miR-21 可通过调节转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 信号通路导致眼部视网膜纤维化和炎症性疾病。Zhang 等<sup>[16]</sup>发现 miR-21 表达上调, 促进炎症小体激活, 导致视网膜 RNFL

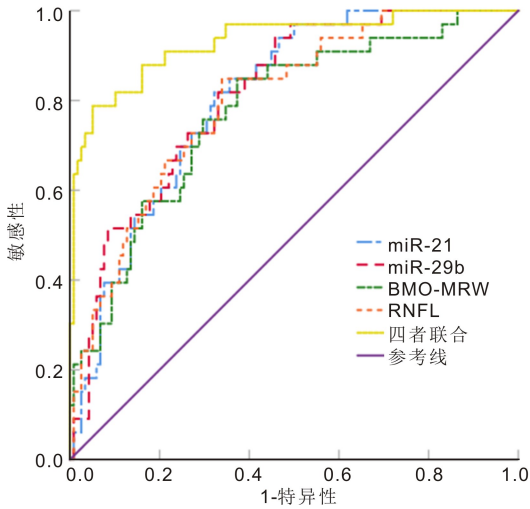


图5 GMPE 参数联合 miR-21 及 miR-29b 水平预测 POAG 患者预后结局的 ROC 曲线。

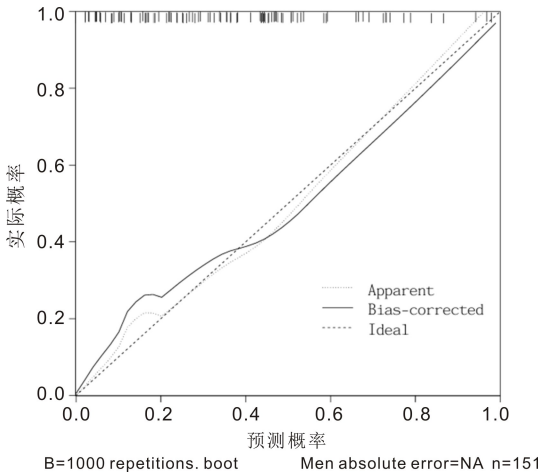


图6 ROC 预测模型的内部验证图。

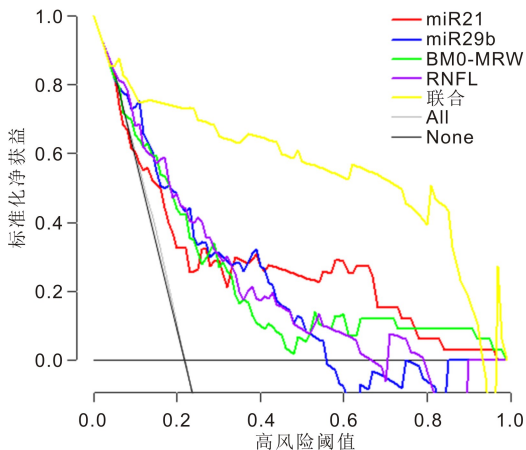


图7 GMPE 参数联合 miR-21 及 miR-29b 预后 ROC 模型的 DCA 曲线。

厚度下降和视网膜 RGC 损伤。杨阳等<sup>[6]</sup>研究发现 miR-21 在 POAG 患者中表达上调,具有对视神经损伤较高的诊断能力。在本研究中,POAG 患者 miR-21 水平明显高于对照组,与既往研究相似<sup>[6,16]</sup>,均提示 miR-21 可能是 POAG 发生的重要介质。且视神经损伤程度越高的患者,其房水 miR-21 表达水平越高,进一步分析结果显示高水平 miR-21 是视神经缺损的危险因素。推测 miR-21 可能过度激活 TGF- $\beta$  信号,引起下游胶原蛋白、纤维蛋白

等细胞外基质合成并在小梁网间隙堆积,导致小梁网结构密度增加,丧失其房水滤过功能,房水无法排出,眼部微循环失调,可能造成病理性高眼压,损伤 RGC 轴突,导致 RNFL 厚度和 BMO-MRW 水平降低,加重视野缺损,从而促进 POAG 进展<sup>[17]</sup>。此外,预后较差的 POAG 患者 miR-21 水平较高,提示高水平 miR-21 可能不利于患者房水流出,可能导致患者治疗后眼压仍处于较高水平。与杨阳等<sup>[6]</sup>研究一致,本研究发现房水 miR-21 水平预测 POAG 患者预后结局的效能较好,提示临床检测房水 miR-21 表达水平,可能对预测 POAG 患者预后有一定辅助作用。

miR-29b 主要参与转录后调节基因表达,有研究表明,miR-29b 通过靶向细胞外基质相关的因子,来预防或抑制多种组织和器官的纤维化<sup>[18]</sup>。Smyth 等<sup>[19]</sup>研究表明 miR-29b 在 POAG 细胞中表达下降,同时上调 miR-29b 表达可逆转 TGF- $\beta$  促进 POAG 中细胞外基质异常沉积和视神经纤维化的作用。Qin 等<sup>[20]</sup>指出 miR-29b-3p 在 POAG 患者房水和血清中均表达降低。Li 等<sup>[21]</sup>发现上调 miR-29b-3p 水平通过激活 AKT/mTOR 通路抑制 RGC 凋亡,改善高血压引起的 RGC 损伤。与 Smyth 等<sup>[19]</sup>和 Qin 等<sup>[20]</sup>研究结果相似,本研究发现,POAG 患者房水 miR-29b 表达水平明显降低,且视神经缺损程度越高的患者,其房水 miR-29b 水平越低。提示 miR-29b 水平降低,可能加速小梁组织硬化和细胞外基质异常重塑,加剧 POAG 进展和视神经节受损。相关性分析结果显示,miR-21/miR-29b 比值与 RNFL 厚度、视野 MD 值、BMO-MRW 均呈负相关,说明在视力缺损越严重,miR-21 水平越高,miR-29b 水平越低。本研究还发现,miR-29b 水平升高是 POAG 患者病情加重的保护因素,说明上调 miR-29b 表达可能延缓 POAG 患者视神经损伤程度。TGF- $\beta$  级联信号介导的小梁网状细胞发生病理变化,导致房水排出受阻,是 POAG 发病的病理基础<sup>[22]</sup>。结合既往研究推测<sup>[19,22]</sup>,高眼压促进炎症小体表达,加剧炎症反应对 RGC 细胞的损伤,miR-29b 可能是 TGF- $\beta$  通路促小梁组织硬化的负调节因子,并激活 AKT/mTOR 通路发挥保护作用,miR-21 可能发挥与 miR-29b 相反的作用;miR-29b 水平降低,眼部组织金属蛋白酶表达增加,可能引起视神经乳头的细胞外基质异常沉积,筛板结构改变,RGC 轴突丢失,最后导致 RNFL 厚度、视野 MD 值、BMO-MRW 水平均下降。miR-21/miR-29b 比值升高可能说明促纤维化和抗纤维化的失衡,二者的表达趋势更加凸显 TGF- $\beta$  通路对改善 POAG 进展的重要性。此外,在本研究中,预后不良的患者 miR-29b 水平明显低于预后较好的患者,说明低水平 miR-29b 可能与患者预后不良风险增加有关。本研究中 miR-29b 单独诊断 POAG 患者预后的能力较高,AUC 为 0.813,可作为临床预测预后的生物标志物,具有一定临床意义。

此外,在本研究中 POAG 患者眼压升高,RNFL 厚度、BMO-MRW 和视野 MD 值下降,其中眼压升高,RNFL 厚度、BMO-MRW 降低是 POAG 患者视野缺损程度增加的危险因素,说明眼压和 RNFL 厚度可能是视神经损伤的重要因素。此外,患者入组前使用前列腺素类似物、 $\beta$  受体阻滞剂等药物可能上调基质金属蛋白酶的表达,破坏小梁网致密结构,减轻房水流出阻力,从而达到降眼压效果。ROC 结果显示,GMPE 参数 RNFL 厚度、BMO-MRW 单独预测模型均显示出其预测的特异性较低。因此,采用联合

预测模型,以提升预测 POAG 患者预后不良的效能和特异性,且内部验证和 DCA 曲线均显示联合预测模型的一致性和临床实用性较好,提示将 GMPE 参数和血清 miR-21、miR-29b水平结合,其评估预后的价值较高,具有一定临床推广意义。

综上,POAG 患者中 miR-21 水平升高,miR-29b 水平降低,二者表达水平与视神经损伤程度、GMPE 参数密切相关。本研究创新性在于首次将 miR 与 GMPE 临床指标相联系,分析二者间关系,并建立 miR-21、miR-29b 联合临床指标的预后预测模型,为临床诊疗提供新的参考。基于本研究结果,建议在小梁切除术前作为检测 miR-21、miR-29b 的临床窗口期,具有重要的临床转化前景。本研究还存在一定不足之处,仅分析 miR-21、miR-29b 与视神经缺损和 GMPE 参数的相关性。二者对 POAG 中视神经细胞的具体作用和调控机制仍未阐明。此外,28 d 的洗脱期可将药物在机体清除,但长期药物刺激可能诱导房水 miRNA 表达谱改变,因此,洗脱期后 miRNA 表达谱可能仍处于异常表达状态,可能对检测房水内 miRNA 表达水平结果产生影响,后续研究将采用更长的洗脱时间,以获取更准确的基线数据。未来需要进一步深入研究,以阐明其在 POAG 发病机制中的作用。关于房水 miR-21、miR-29b 检测临床可行性的问题,本研究认为:(1)房水是眼内液体环境最直接的反映,其 miRNA 水平能够较血清、泪液更敏感地反映局部小梁网及视神经微环境改变;(2)本研究的入组对象均为拟行手术的患者,房水采集依托于既往临床必要的手术操作完成,对患者额外创伤有限;(3)房水 miR-21、miR-29b 更适合作为机制研究及术前风险评估的候选生物标志物,其真正的临床推广需要未来进一步筛选出在血清或泪液中与房水水平高度一致、且取材创伤更小的替代指标。因此,房水 miRNA 的检测短期内难以作为常规筛查项目,但对阐明 POAG 发病机制、筛选下游可替代指标具有重要的转化研究价值。未来将进一步研究血清替代房水进行 miR-21、miR-29b 检测的可行性研究,并开发针对 miR-21、miR-29b 的调控药物,以期在手术和非手术患者中进行推广应用。

**利益冲突声明:**本文不存在利益冲突。

**作者贡献声明:**张雅馨论文选题与修改,初稿撰写,选题指导,论文修改及审阅;郑艳瑾、刘岭昆、刘豫宁、穆启睿文献检索,数据分析。所有作者阅读并同意最终的文本。

#### 参考文献

[1] 刘琪, 买尔哈巴·玉素甫, 丁琳, 等. 原发性开角型青光眼患者房水 EPO、TGF- $\beta$ 1 水平与视盘 RNFL 厚度及视野 MD 程度的关系. 检验医学与临床, 2025,22(5):577-580,586.

[2] Çelik G, Sarıcaoğlu MS. The challenges of diagnosing glaucoma in myopic cases and the important role of Bruch's membrane opening - minimum rim width in the diagnosis of myopic glaucoma. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2025,52(1):104519-104526.

[3] González-Hernández C, Morenas-Aguilar MD, Redondo B, et al. Intraocular pressure responses during maximal and submaximal handgrip strength tasks in primary open - angle glaucoma patients and healthy individuals. PeerJ, 2025,13:19845-19855.

[4] 王立肖, 张恒, 贾育蓉. 房水 miR-184、miR-210 水平与原发开角型青光眼患者视神经损伤程度及预后的关系. 国际检验医学杂志, 2025,46(11):1395-1399.

[5] Wang XZ, Zhang Q, Zhao DD, et al. Identification of regulatory

genes associated with POAG by integrating expression and sequencing data. Ophthalmic Genet, 2025,46(1):56-64.

[6] 杨阳, 万玮, 王雅琪, 等. 原发性开角型青光眼患者血清 miR-21、miR-15b 表达水平与视神经损伤程度和炎症反应的相关性. 疑难病杂志, 2025,24(3):343-348.

[7] Sone K, Mori A, Sakamoto K, et al. The role of microRNAs related to apoptosis for N-methyl-d-aspartic acid-induced neuronal cell death in the murine retina. Int J Mol Sci, 2024,25(2):1106-1121.

[8] 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). 中华眼科杂志, 2020,56(8):573-586.

[9] 《白内障术前眼球生物学参数测量和应用专家共识(2023)》专家组, 中国医药教育协会眼科影像与智能医疗分会, 国际转化医学协会眼科专业委员会. 白内障术前眼球生物学参数测量和应用专家共识(2023). 中华实验眼科杂志, 2023,41(8):713-723.

[10] Kosior-Jarecka E, Czop M, Gasińska K, et al. microRNAs in the aqueous humor of patients with different types of glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2021,259(8):2337-2349.

[11] Shen RY, Zhang YQ, Chen LJ, et al. Ocular and systemic risk factors and biomarkers for primary glaucoma: an umbrella review of systematic reviews with meta-analyses. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2025,66(12):35-46.

[12] 赵庆一, 朱彦婷, 吴宁玲, 等. 选择性激光小梁成形术治疗原发性开角型青光眼的疗效观察. 国际眼科杂志, 2025,25(8):1343-1346.

[13] Panarelli JF, Moster MR, Garcia - Feijoo J, et al. Ab - ExternoMicroShunt versus Trabeculectomy in Primary Open - Angle Glaucoma:5-Year Safety Results from a Randomized, Multicenter Study. Ophthalmol Glaucoma, 2026,9(1):37-47.

[14] Saadh MJ, Jasim NY, Ahmed MH, et al. Critical roles of miR-21 in promotions angiogenesis: friend or foe? Clin Exp Med, 2025,25(1):66-89.

[15] Kielbasińska A, Krysik K, Janiszewska-Bil D, et al. Tacrolimus modulates TGF- $\beta$  signaling - related genes and microRNAs in human retinal pigment epithelial cells activated by lipopolysaccharide. Int J Mol Sci, 2025,26(11):5402-5413.

[16] Zhang Y, Xu XZ. Effects of miR - 21/NLRP3 on blue light - induced retinal neurodegeneration in mice. Curr Eye Res, 2025,50(3):295-303.

[17] Tan C, Song MM, Stamer WD, et al. miR - 21 - 5p: a viable therapeutic strategy for regulating intraocular pressure. Exp Eye Res, 2020,200(1):108197-108206.

[18] Liu JH, Gao J, Lu P, et al. Mesenchymal stem cell - derived exosomes as drug carriers for delivering miRNA - 29b to ameliorate inflammation in corneal injury via activating autophagy. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2024,65(6):16-25.

[19] Smyth A, Callaghan B, Imaten M, et al. microRNA-29b targets ADAM12 and 19 to regulate the extracellular matrix in Lamina cribrosa cells. Cell Tissue Res, 2025,402(2):201-214.

[20] Qin B, Li LP, Xu QD, et al. Identification of a circulating three - miRNA panel for the diagnosis of primary open angle glaucoma. Int Ophthalmol, 2024,44(1):176-185.

[21] Li T, Zhang WM, Wang J, et al. Circulating small extracellular vesicles involved in systemic regulation respond to RGC degeneration in glaucoma. Adv Sci (Weinh), 2024,11(32):e2309307-2309315.

[22] Li HY, Henty-Ridilla JL, Bernstein AM, et al. TGF $\beta$ 2 regulates human trabecular meshwork cell contractility via ERK and ROCK pathways with distinct signaling crosstalk dependent on the culture substrate. Curr Eye Res, 2022,47(8):1165-1178.