·临床研究·

# NVU 联合 Nrf2 和 HO-1 对 ARMD 易感人群发生视网膜损伤的风险预测分析

楚江静,王亚辉,阳光一方,胡海娟,司世中,张 瑜,赵 辉

**引用**:楚江静,王亚辉,阳光一方,等. NVU 联合 Nrf2 和 HO-1 对 ARMD 易感人群发生视网膜损伤的风险预测分析. 国际眼科杂志, 2026,26(12):2186-2191.

**基金项目**:河北省中医药管理局 2022 年度中医药类科研计划课题(No.2022593)

**作者单位**:(061000)中国河北省沧州市,河北省沧州中西医结合医院治未病科
**作者简介**:楚江静,毕业于天津中医药大学,硕士研究生,主治医师,研究方向:针药并用治疗眼病、脾胃病等内科杂病。
**通讯作者**:胡海娟,毕业于天津中医药大学,硕士研究生,主治医师,研究方向:针灸治疗眼科疾病. 346276639@qq.com

收稿日期: 2026-07-01 修回日期: 2026-10-22

**摘要**

**目的**:探究神经血管单元(NVU)功能指标联合核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)、血红素氧合酶-1(HO-1)对年龄相关性黄斑变性(ARMD)易感人群发生视网膜损伤的预测效能,为高危个体筛查与分层管理提供实验室参考依据。

**方法**:前瞻性收集 2023 年 4 月至 2025 年 3 月就诊的 ARMD 易感人群,均接受中医治未病干预并随访 12 mo。依据随访期间是否发生视网膜损伤分为损伤组与无损伤组。收集基线资料,随访行光学相干断层扫描(OCT)及荧光血管造影评估视网膜结构;随访末采集外周血,酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血管内皮生长因子(VEGF)、内皮素-1(ET-1)、紧密连接蛋白-1(ZO-1)、闭合蛋白(Occludin)及 Nrf2、HO-1 蛋白水平。采用 Spearman 相关分析、多因素 Logistic 回归及受试者工作特征(ROC)曲线评估各指标与视网膜损伤的关联及预测价值。

**结果**:本研究最终纳入 185 例 185 眼 ARMD 易感人群,损伤组 65 例 65 眼,无损伤组 120 例 120 眼。损伤组年龄 68(65,73)岁,男 34 例,女 31 例。无损伤组年龄 66(60,68)岁,男 61 例,女 59 例。随访 12 mo,视网膜损伤发生率为 35.1%(65/185)。损伤组黄斑中心凹视网膜厚度(CRT)、视网膜神经纤维层厚度(RNFL)、脉络膜厚度均显著低于无损伤组,视网膜损伤评分显著高于无损伤组(均 $P<0.001$);与无损伤组比较,损伤组 VEGF、ET-1 水平显著升高,ZO-1、Occludin、Nrf2、HO-1 水平显著降低(均 $P<0.001$)。Spearman 分析显示,Nrf2、HO-1 与视网膜结构指标及 ZO-1、Occludin 正相关($r_s=0.692-0.776$),与 VEGF、ET-1 及视网膜损伤评分负相关($r_s=-0.802--0.741$,均 $P<0.001$)。多因素 Logistic 回归显示,高龄、低 Nrf2、低 HO-1、高 VEGF、低 ZO-1 为视网膜损伤的危险因素(均 $P<0.05$)。ROC 曲线分析显示 Nrf2、HO-1、VEGF、ZO-1 联合预测的曲线下面积(AUC)为 0.921(95%*CI*:0.872-0.955),灵敏度 98.38%,特异度 83.33%,显著优于各单项指标(均 $P<0.001$)。

**结论**:NVU 功能指标联合 Nrf2、HO-1 对 ARMD 易感人群发生视网膜损伤具有较高预测价值,可为风险分层管理提供客观实验室依据;上述结论为单中心初步结果,后续还需做多中心外部队列验证。

**关键词**:年龄相关性黄斑变性(ARMD);易感人群;视网膜损伤;神经血管单元(NVU);血管内皮生长因子;核因子 E2 相关因子 2(Nrf2);血红素氧合酶-1(HO-1)
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.12.19

## Predictive analysis of NVU combined with Nrf2 and HO-1 for retinal injury risk in susceptible populations with ARMD

**Chu Jiangjing, Wang Yahui, Yang Guangyifang, Hu Haijuan, Si Shizhong, Zhang Yu, Zhao Hui**

**Foundation item**: 2022 Traditional Chinese Medicine Research Program of Hebei Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (No.2022593)

Department of Preventive Treatment of Disease, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cangzhou 061000, Hebei Province, China
**Correspondence to**: Hu Haijuan. Department of Preventive Treatment of Disease, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cangzhou 061000, Hebei Province, China. 346276639@qq.com

Received:2026-07-01 Accepted:2026-10-22

## Abstract

• AIM: To evaluate the predictive value of neurovascular unit (NVU) functional markers combined with nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) and heme oxygenase-1 (HO-1) for retinal injury in susceptible populations with age-related macular degeneration (ARMD), and to provide laboratory reference indicators for screening and stratified management of high-risk individuals.

• METHODS: In this prospective study, ARMD-susceptible individuals were enrolled from April 2023 to March 2025 and followed up for 12 mo under standardized traditional Chinese medicine (TCM) preventive treatment of disease intervention. Participants were divided into an injury group and a non-injury group based on whether retinal injury occurred during follow-up. Retinal structure was assessed by optical coherence tomography (OCT) and fundus fluorescein angiography (FFA) during follow-

up. Peripheral blood was collected at month 12, and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure vascular endothelial growth factor (VEGF), endothelin-1 (ET-1), tight junction protein-1 (ZO-1), occludin, Nrf2, and HO-1 protein levels. Spearman correlation analysis, multivariate logistic regression, and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis were performed to assess the associations of these markers with retinal injury and their predictive performance.

• RESULTS: A total of 185 (185 eyes) ARMD-susceptible individuals were finally enrolled, including 65 (65 eyes) in the injury group and 120 in the non-injury group. The age of the injury group was 68 (65, 73) y, with 34 males and 31 females; the age of the non-injury group was 66 (60, 68) y, with 61 males and 59 females. The 12-month incidence of retinal injury was 35.1% (65/185). The injury group showed significantly lower central retinal thickness (CRT), retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness, and choroidal thickness, along with higher retinal injury scores compared with the non-injury group (all $P<0.001$). VEGF and ET-1 levels were significantly elevated, while ZO-1, occludin, Nrf2, and HO-1 levels were significantly reduced in the injury group compared with the non-injury group (all $P<0.001$). Spearman analysis demonstrated that Nrf2 and HO-1 were positively correlated with retinal structural indices, ZO-1, and occludin ($r_s=0.692$-$0.776$), and negatively correlated with VEGF, ET-1, and retinal injury scores ($r_s=-0.802$ to $-0.741$; all $P<0.001$). Multivariate logistic regression identified advanced age, low Nrf2, low HO-1, high VEGF, and low ZO-1 as risk factors for retinal injury (all $P<0.05$). ROC curve analysis showed that the combined prediction using Nrf2, HO-1, VEGF, and ZO-1 yielded an area under the curve (AUC) of 0.921 (95% *CI*: 0.872-0.955), with a sensitivity of 98.38% and a specificity of 83.33%, significantly outperforming any single marker (all $P<0.001$).

• CONCLUSION: The combination of NVU functional markers, Nrf2 and HO-1 shows high predictive value for retinal injury in ARMD-susceptible populations and can provide objective laboratory evidence for risk-stratified management. These findings are preliminary results from a single center, and further validation in multicenter external cohorts is needed.

• KEYWORDS: age-related macular degeneration (ARMD); susceptible populations; retinal injury; neurovascular unit (NVU); vascular endothelial growth factor; nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2); heme oxygenase-1 (HO-1)

**Citation**: Chu JJ, Wang YH, Yang GYF, et al. Predictive analysis of NVU combined with Nrf2 and HO-1 for retinal injury risk in susceptible populations with ARMD. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(12): 2186-2191.

## 0 引言

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)是全球中老年人不可逆视力损伤的首要眼底病,以黄斑区视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)变性、玻璃膜疣沉积及神经视网膜损伤为特征[1]。ARMD易感人群虽尚无典型病变,但高龄、吸烟、慢病、家族史等危险因素使其发生视网膜损伤风险显著升高,是早期干预的关键窗口期[2]。神经血管单元(neurovascular unit, NVU)稳态失衡与核因子E2相关因子2(Nrf2)/血红素氧合酶-1(HO-1)抗氧化通路下调是ARMD病理进展的核心分子机制[3],二者协同加速RPE及微血管损伤。现代医学针对易感人群多以危险因素管控为主,缺乏靶向分子通路的个体化早期预警指标。中医"治未病"理念在ARMD防控中具有理论适配优势,既往研究证实中药在ARMD防治中具有抗氧化应激的理论与实验依据[4-5],但在统一中医健康管理的ARMD易感人群中,围绕NVU功能及Nrf2/HO-1通路开展的长期前瞻性数据仍属空白。本研究以接受中医治未病干预的ARMD易感人群为对象,随访12 mo,探讨NVU功能指标联合Nrf2、HO-1对视网膜损伤的预测价值,旨在为该人群风险分层管理提供客观实验室依据。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 本研究为单中心前瞻性研究。收集2023年4月至2025年3月就诊的ARMD易感人群,随访周期12 mo,随访截止时间2026年3月。本研究眼部结构指标均取单眼进行分析:以基线眼底检查及OCT检查中病变程度较重眼为研究眼(判定依据:玻璃膜疣数量较多或CRT相对较薄);若双眼病变程度相当,则取右眼,并在整个随访周期内保持研究眼不变。西医诊断标准:ARMD易感人群判定标准参照文献[6],符合下述任意1项及以上者即纳入易感人群:年龄≥65岁、ARMD家族史、高血压病史≥5 a、2型糖尿病病史≥3 a、长期吸烟(≥10支/日,持续≥10 a)、高脂血症、肥胖(BMI ≥28.00 kg/m$^2$)。中医诊断标准[7]:(视瞻昏渺·易感期)眼部主症:眼外观端好,无红肿、疼痛、翳障等肉眼可见异常。自觉视物微昏、不耐久视、用眼易疲劳,或偶有眼前黑影飘动、视物轻微发暗、对比敏感度下降。无明显视力骤降,无视物严重变形、中心固定暗点等典型ARMD表现。眼底特征:黄斑区未见明显出血、渗出、新生血管、盘状瘢痕及大面积色素上皮脱离。可伴少量、散在玻璃膜疣,或黄斑区色素轻度紊乱、脉络膜色泽略暗淡。纳入标准:(1)符合ARMD易感人群判定标准者;(2)基线眼底检查未见典型ARMD改变,无黄斑区出血、渗出、新生血管及明显视网膜色素上皮脱离;(3)能够完成12 mo随访及各项检查,临床资料完整;(4)无眼部手术史、外伤史及其他眼底病变。排除标准:(1)确诊干性或湿性ARMD患者;(2)合并青光眼、视网膜静脉阻塞、糖尿病视网膜病变、葡萄膜炎等其他眼病;(3)近3 mo使用抗氧化剂、糖皮质激素、抗VEGF药物等影响研究指标的药物;(4)严重心、肝、肾、造血系统疾病及恶性肿瘤;(5)认知障碍、精神疾病无法配合研究;(6)妊娠及哺乳期女性;(7)随访脱落或资料不全者。本研究经河北省沧州中西医结合医院医学伦理委员会审核批准(批号:CZX2022-KY039-02),所有参与者均签署知情同意书,研究流程符合《赫尔辛基宣言》伦理原则。

**1.2 方法**

**1.2.1 样本量估算** 本研究以视网膜损伤发生率为主要计算依据,结合既往同类数据[8]与预试验结果,设定ARMD易感人群12 mo视网膜损伤发生率约35%,检验水准$\alpha$=

0.05,检验效能 $1-\beta=0.80$,容许误差 $\delta=0.08$。采用 PASS15.0 软件按两独立样本率比较公式估算,同时考虑 10%随访脱落率,最终计算得最小样本量为 185 例,与本研究实际纳入例数一致,样本量可满足统计学分析与结果可靠性要求。

**1.2.2 分组方法** 以随访期间是否发生视网膜损伤为终点事件,将参与者分为损伤组与无损伤组,视网膜损伤判定标准[9]:OCT 检查显示黄斑中心凹视网膜厚度变薄≥20.00%、视网膜神经纤维层缺损、色素上皮层不规则脱离、玻璃膜疣体积增大≥50.00%,或眼底荧光血管造影显示黄斑区微血管渗漏、晚期荧光素积存。上述标准用于确定随访期间是否发生视网膜损伤(二分类终点,作为分组依据);在此基础上,采用半定量评分系统[10](0-3 分)进一步量化损伤严重程度:0 分=无损伤;1 分=轻度损伤,CRT 变薄<10.00%,轻微玻璃膜疣增大;2 分=中度损伤,CRT 变薄 10.00%-20.00%,RPE 不规则;3 分=重度损伤,CRT 变薄≥20.00%,RPE 脱离或微血管渗漏。

**1.2.3 中医治未病方法** 本研究中所有参与者统一接受中医治未病干预,该干预作为研究背景,本研究不评价中医药干预疗效。干预方案遵循"滋补肝肾、益气活血、通络明目"治则,主要包括三个方面:(1)中药干预:基础方为杞菊地黄丸合补阳还五汤加减,并据证辨证加减,水煎服,每日 1 剂,连服 12 mo;(2)中医外治:穴位按摩取睛明、攒竹、太阳等穴,配合耳穴压豆(取眼、肝、肾穴),双耳交替,每周更换;(3)中医养生指导:起居规律,避免久视,饮食清淡,调畅情志,每日练习八段锦明目式 15-20 min。

**1.2.4 研究方式**

**1.2.4.1 基线资料收集** 收集所有患者基线资料:(1)一般资料:年龄、性别、身高、体质量、体质量指数(body mass index,BMI)、吸烟史、饮酒史、饮食习惯;(2)病史资料:高血压、糖尿病、高脂血症、心脑血管疾病、ARMD 家族史;(3)眼部资料:最佳矫正视力(best corrected visual acuity,BCVA)、眼压、基线眼底检查结果、黄斑区 OCT 基础指标。

**1.2.4.2 眼部检查指标** 随访第 3、6、9、12 mo 行标准化眼部检查:(1)最佳矫正视力(BCVA):采用国际标准视力表检测,记录最小分辨角对数(logarithm of the minimum angle of resolution,LogMAR)视力;(2)非接触式眼压测量:重复 3 次取平均值;(3)眼底光学相干断层扫描(optical coherence tomography,OCT,Cirrus HD-OCT 5000):测量黄斑中心凹视网膜厚度(central retinal thickness,CRT)、视网膜神经纤维层厚度(retinal nerve fiber layer thickness,RNFL)、脉络膜厚度、RPE 形态,评估玻璃膜疣大小、数量及视网膜层间水肿、脱离情况;(4)眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography,FFA):观察黄斑区微血管灌注、渗漏、无灌注区及新生血管情况。视网膜损伤程度采用半定量评分[10],具体评分标准见方法中的 1.2.2 部分。

**1.2.4.3 实验室检测指标** 考虑到本研究重点在于探索随访终点时视网膜损伤发生与否与外周血分子指标之间的关联,以明确损伤发生状态下的分子表达特征,同时结合研究启动阶段参与者依从性与采血操作可行性,外周血标本统一于随访第 12 mo 末采集。于随访第 12 mo 采集参与者空腹外周静脉血 5 mL,室温静置 30 min,3 000 r/min 离心 15 min,分离上层血清,-80 ℃保存备用。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测以下指标,严格按照试剂盒说明书操作:(1)NVU 相关指标:血管内皮生长因子(VEGF)、内皮素-1(ET-1)、紧密连接蛋白-1(ZO-1)、闭合蛋白(Occludin);(2)氧化应激通路指标:Nrf2、HO-1 蛋白表达水平。

统计学分析:采用统计软件 SPSS26.0 进行数据分析。计量资料在统计分析前采用 Shapiro-Wilk 检验进行正态性检验,符合正态分布者以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验;不符合正态分布者以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney $U$ 检验。计数资料以 $n$(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,眼底形态学异常各项指标(RPE 脱离、玻璃膜疣增大、微血管渗漏)均为预先设定的独立观察结局,采用各自独立的 $\chi^2$ 检验。眼部 OCT 指标于随访第 3、6、9、12 mo 重复测量,以第 12 mo 末数值作为主要终点分析指标,与实验室检测时间点保持统一;各时点重复测量数据主要用于临床监测与损伤事件判定,未纳入组间统计比较。采用 Spearman 相关分析 Nrf2、HO-1 与视网膜损伤、NVU 指标的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析视网膜损伤的危险因素;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线评估指标预测价值,计算曲线下面积(area under the curve,AUC)、灵敏度、特异度。AUC 比较采用 Delong 检验。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般情况** 本研究初始筛选 197 例 197 眼 ARMD 易感人群,12 例 12 眼因联系方式变更、主动退出等原因失访/脱落,最终 185 例 185 眼完成全程随访,随访完成率为 93.9%。本研究最终纳入 185 例 ARMD 易感人群,损伤组 65 例,无损伤组 120 例。随访12 mo,185 例参与者中65 例发生视网膜损伤,发生率为 35.1%。随访期间,损伤组中药服用依从率为 83.1%,无损伤组为 86.7%,两组差异无统计学意义($P>0.05$),提示两组干预背景具有可比性。

**2.2 两组基线资料比较** 两组性别、BMI、眼压比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$);损伤组年龄、高血压比例、糖尿病比例、吸烟比例、ARMD 家族史比例均显著高于无损伤组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 1。

**2.3 两组眼部结构指标比较** 损伤组 CRT、RNFL、脉络膜厚度均显著低于无损伤组,视网膜损伤程度评分显著高于无损伤组,差异有统计学意义(均 $P<0.001$),见表 2。

**2.4 两组眼底形态学异常发生情况** 损伤组 RPE 脱离、玻璃膜疣增大、黄斑区微血管渗漏发生率均显著高于无损伤组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 3。

**2.5 两组 NVU 功能指标比较** 损伤组 VEGF、ET-1 水平显著高于无损伤组,ZO-1、Occludin 水平显著低于无损伤组,差异有统计学意义(均 $P<0.001$),提示损伤组存在明显 NVU 功能失衡,见表 4。

**2.6 两组 Nrf2 和 HO-1 蛋白水平比较** 损伤组 Nrf2、HO-1蛋白均显著低于无损伤组,差异有统计学意义(均 $P<0.001$),提示损伤组存在 Nrf2/HO-1 通路蛋白表达下调,见表 5。

表 1 两组一般资料分析

| 组别 | 例数 | 年龄[$M(P_{25},P_{75})$,岁] | 男性(例,%) | BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m$^2$) | 高血压(例,%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 损伤组 | 65 | 68(65,73) | 34(52.3) | 26.74±2.15 | 31(47.7) |
| 无损伤组 | 120 | 66(60,68) | 61(50.8) | 26.18±2.03 | 35(29.2) |
| $t/\chi^2/Z$ | | 4.337 | 0.041 | 1.754 | 6.237 |
| $P$ | | <0.001 | 0.84 | 0.081 | 0.013 |
| 组别 | 例数 | 糖尿病(例,%) | 吸烟(例,%) | ARMD 家族史(例,%) | 眼压($\bar{x}\pm s$,mmHg) |
| 损伤组 | 65 | 24(36.9) | 28(43.1) | 19(29.2) | 15.26±2.13 |
| 无损伤组 | 120 | 27(22.5) | 33(27.5) | 18(15.0) | 15.07±2.08 |
| $t/\chi^2/Z$ | | 4.325 | 4.682 | 5.41 | 0.588 |
| $P$ | | 0.038 | 0.031 | 0.02 | 0.557 |

注:损伤组发生视网膜损伤;无损伤组未发生视网膜损伤。

表 2 两组眼部结构指标比较

| 组别 | 眼数 | CRT($\bar{x}\pm s$,μm) | RNFL($\bar{x}\pm s$,μm) | 脉络膜厚度($\bar{x}\pm s$,μm) | 视网膜损伤评分[$M(P_{25},P_{75})$,分] |
|---|---|---|---|---|---|
| 损伤组 | 65 | 216.35±22.41 | 89.24±9.15 | 225.18±21.36 | 2(0,3) |
| 无损伤组 | 120 | 258.76±24.33 | 105.63±10.22 | 263.45±23.71 | 1(0,2) |
| $t/Z$ | | 11.631 | 10.795 | 10.844 | 19.262 |
| $P$ | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注:损伤组发生视网膜损伤;无损伤组未发生视网膜损伤。

表 3 两组眼底形态学异常发生率比较 眼(%)

| 组别 | 眼数 | RPE 脱离 | 玻璃膜疣增大 | 微血管渗漏 |
|---|---|---|---|---|
| 损伤组 | 65 | 18(27.7) | 27(41.5) | 22(33.8) |
| 无损伤组 | 120 | 12(10.0) | 21(17.5) | 15(12.5) |
| $\chi^2$ | | 9.714 | 12.680 | 12.007 |
| $P$ | | 0.002 | <0.001 | 0.001 |

注:损伤组发生视网膜损伤;无损伤组未发生视网膜损伤。

表 4 两组 NVU 功能指标比较 $\bar{x}\pm s$

| 组别 | 例数 | VEGF(pg/mL) | ET-1(pg/mL) | ZO-1(ng/mL) | Occludin(ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 损伤组 | 65 | 166.42±21.35 | 68.56±8.21 | 3.25±1.41 | 2.86±1.33 |
| 无损伤组 | 120 | 134.73±28.62 | 51.34±10.75 | 5.16±1.93 | 4.27±1.46 |
| $t$ | | 7.822 | 11.254 | 7.024 | 6.466 |
| $P$ | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注:损伤组发生视网膜损伤;无损伤组未发生视网膜损伤。

表 5 两组 Nrf2 和 HO-1 蛋白水平比较 $\bar{x}\pm s$

| 组别 | 例数 | Nrf2 蛋白 | HO-1 蛋白 |
|---|---|---|---|
| 损伤组 | 65 | 1.26±0.18 | 1.25±0.26 |
| 无损伤组 | 120 | 1.61±0.34 | 1.43±0.22 |
| $t$ | | 7.727 | 4.979 |
| $P$ | | <0.001 | <0.001 |

注:损伤组发生视网膜损伤;无损伤组未发生视网膜损伤。

**2.7 Nrf2 和 HO-1 与各指标的相关性分析** Spearman 相关性分析显示:Nrf2、HO-1 蛋白表达与 CRT、RNFL、脉络膜厚度、ZO-1、Occludin 呈正相关(均 $P<0.001$),与 VEGF、ET-1、视网膜损伤评分呈负相关(均 $P<0.001$),见表 6。

**2.8 视网膜损伤的多因素 Logistic 回归分析** 以是否发生视网膜损伤为因变量,以单因素分析中 $P<0.05$ 的指标为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。为避免自变量间多重共线性对回归结果的干扰,5 项指标进行方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF)检验,结果显示,年龄(VIF=1.37)、Nrf2 蛋白(VIF=1.41)、HO-1 蛋白(VIF=1.18)、VEGF(VIF=1.35)、ZO-1(VIF=1.89)均<5。结果显示:年龄($OR=2.064$, 95% $CI$: 1.352-3.157)、VEGF($OR=2.282$, 95% $CI$: 1.354-3.843)是视网膜损伤的正向危险因素,$OR>1$ 提示上述指标水平升高与损伤风险增加相关;Nrf2 蛋白($OR=0.288$, 95% $CI$: 0.155-0.536)、HO-1 蛋白($OR=0.305$, 95% $CI$: 0.168-0.553)、ZO-1($OR=0.384$, 95% $CI$: 0.219-0.674)的 $OR<1$,提示三者蛋白水平升高对视网膜损伤具有保护效应,即低 Nrf2、低 HO-1、低 ZO-1 表达与损伤风险升高密切相关。上述 5 项指标均为视网膜损伤的危险因素(均 $P<0.05$),见表 7。

**2.9 各指标预测视网膜损伤的 ROC 曲线分析** 回归方程:Logit(P)=-2.214-1.243×Nrf2 蛋白-1.186×HO-1 蛋白+0.825×VEGF-0.957×ZO-1。ROC 曲线结果显示:联合检测 AUC 为 0.921,高于 Nrf2 蛋白 AUC 0.782、HO-1 蛋白 AUC 0.741、VEGF AUC 0.794、ZO-1 AUC 0.810。联合预测灵敏度98.38%,特异度83.33%,约登指数0.787,最佳

表 6　Nrf2 和 HO1 与各指标相关性分析　$r_s$

| 蛋白 | CRT | RNFL | 脉络膜厚度 | VEGF | ET-1 | ZO-1 | Occludin | 视网膜损伤评分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nrf2 | 0.762** | 0.731** | 0.705** | −0.783** | −0.754** | 0.776** | 0.759** | −0.802** |
| HO-1 | 0.745** | 0.718** | 0.692** | −0.769** | −0.741** | 0.763** | 0.746** | −0.788** |

注:**表示 $P$ 值均<0.001。

表 7　视网膜损伤多因素 Logistic 回归分析

| 因素 | $\beta$ | $SE$ | Wald $\chi^2$ | $OR$ | 95%$CI$ | $P$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 年龄 | 0.725 | 0.214 | 11.342 | 2.064 | 1.352-3.157 | 0.001 |
| Nrf2 蛋白 | −1.243 | 0.316 | 15.327 | 0.288 | 0.155-0.536 | <0.001 |
| HO-1 蛋白 | −1.186 | 0.304 | 14.953 | 0.305 | 0.168-0.553 | <0.001 |
| VEGF | 0.825 | 0.267 | 9.426 | 2.282 | 1.354-3.843 | 0.002 |
| ZO-1 | −0.957 | 0.285 | 11.247 | 0.384 | 0.219-0.674 | 0.001 |
| 常数项 | −2.214 | 0.250 | 17.492 | | | <0.001 |

表 8　各指标预测视网膜损伤的 ROC 曲线参数

| 指标 | AUC(95%$CI$) | 最佳临界值 | 灵敏度(%) | 特异度(%) | 约登指数 |
|---|---|---|---|---|---|
| Nrf2 蛋白 | 0.782(0.715-0.849) | 1.43 | 92.31 | 67.50 | 0.598 |
| HO-1 蛋白 | 0.741(0.671-0.802) | 1.34 | 60.00 | 80.83 | 0.408 |
| VEGF | 0.794(0.728-0.849) | 148.65 pg/mL | 73.85 | 75.00 | 0.489 |
| ZO-1 | 0.810(0.746-0.864) | 4.12 ng/mL | 92.31 | 61.67 | 0.540 |
| 联合预测 | 0.921(0.872-0.955) | | 98.38 | 83.33 | 0.787 |

注:单项指标最佳临界值均取约登指数最大时对应浓度值;联合预测最佳截断值为 Logistic 回归方程[Logit(P)=−2.214−1.243×Nrf2 蛋白−1.186×HO-1 蛋白+0.825×VEGF−0.957×ZO-1]所得个体预测概率 P,取约登指数最大时对应值(P=0.362);当个体预测概率≥0.362时,判定为视网膜损伤高风险。

截断概率 P=0.362,即当个体 Logistic 回归预测概率≥0.362时,提示视网膜损伤高风险。联合预测与 Nrf2 蛋白相比:$Z$=3.542,$P$<0.001;联合预测与 HO-1 蛋白相比:$Z$=3.967,$P$<0.001;联合预测与 VEGF 相比:$Z$=4.586,$P$<0.001;联合预测与 ZO-1 相比:$Z$=3.174,$P$<0.001;预测价值显著高于单一指标,见表 8,图 1。

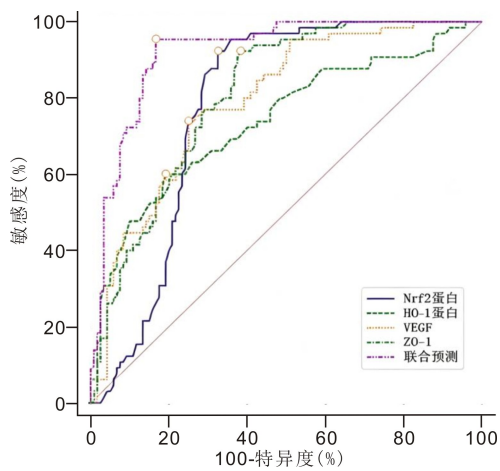



图 1　各指标预测视网膜损伤的 ROC 分析图。

## 3 讨论

本研究对 185 例 ARMD 易感人群开展为期 12 mo 的前瞻性随访,视网膜损伤发生率为 35.1%,提示该群体在尚未出现典型病变时已处于结构与功能受损的高风险阶段。损伤组 CRT、RNFL 及脉络膜厚度均显著低于无损伤组,RPE 脱离、玻璃膜疣增大、微血管渗漏发生率亦显著升高,印证了 ARMD 易感人群视网膜损伤的隐匿性与渐进性特征。既往研究指出,危险因素长期积累可在临床症状出现前即引发视网膜微循环与氧化应激失衡[3],本研究以前瞻性数据加以验证,支持在易感阶段开展针对性分层管理。

本研究发现,损伤组 VEGF、ET-1 水平显著升高,ZO-1、Occludin 水平显著降低(均 $P$<0.001),提示 NVU 完整性受损与血-视网膜屏障破坏在 ARMD 易感阶段即已启动。Shi 等[11]在确诊新生血管性 ARMD 患者中证实了 VEGF 靶向干预对屏障功能的修复作用,而本研究将观察窗口前移,在无典型病变的易感人群中同样检测到上述分子特征,提示血-视网膜屏障破坏是 ARMD 病理进展的早期事件而非终末期表现[12-15]。对 ARMD 易感人群开展 NVU 相关指标的动态监测,有助于在不可逆结构损伤发生前识别高风险个体。

与此同时,损伤组 Nrf2、HO-1 蛋白水平显著低于无损伤组(均$P$<0.001),且二者与视网膜各层厚度、ZO-1、Occludin 呈显著正相关,与 VEGF、ET-1 及视网膜损伤评分呈显著负相关(均 $P$<0.001),提示 Nrf2/HO-1 通路下调所致抗氧化防御减弱与 NVU 功能紊乱相互促进,协同加速视网膜损伤进展[16-19]。邢爽等[20]在糖尿病视网膜病变患者玻璃体及血清中同样发现 Nrf2、HO-1 表达下调并与视网膜损伤程度相关,本研究在 ARMD 易感人群外周血中获得了一致结论,提示 Nrf2/HO-1 通路下调可能是多种视网膜病变共同的早期分子事件。两项研究涉及不同疾病类型与标本来源,结论的一致性支持将该通路作为视网膜损伤的跨病种早期预警靶点;差异之处在于,ARMD 易感人群的通路下调可能更多源于增龄相关的氧化应激累积,而糖尿病视网膜病变则以高糖代谢毒性为主要始动因素,具体机制有待深入探讨。

多因素 Logistic 回归进一步证实,年龄($OR$=2.064)、

高 VEGF(*OR*=2.282)是视网膜损伤的正向危险因素;Nrf2(*OR*=0.288)、HO-1(*OR*=0.305)、ZO-1(*OR*=0.384)的 *OR* 均<1,提示三者蛋白水平升高对视网膜损伤具有保护效应,即低表达状态与损伤风险升高相关(均 $P<0.05$)。其中 Nrf2(Wald $\chi^2=15.327$)与 HO-1(Wald $\chi^2=14.953$)的危险贡献度在所有指标中相对最高,提示 Nrf2/HO-1 通路是 ARMD 易感人群风险预警中最具权重的分子靶点。值得关注的是,年龄与 Nrf2/HO-1 通路之间可能存在中介效应,增龄所致 Nrf2 表达下调或是年龄影响视网膜损伤风险的部分作用途径,有待未来引入中介分析框架加以验证。

ROC 曲线分析显示,四项指标联合检测 AUC 为 0.921(95%*CI*:0.872-0.955),灵敏度 98.38%,特异度 83.33%,均显著优于各单项指标(均 $P<0.001$)。联合模型同步涵盖 NVU 屏障功能与机体抗氧化状态两大病理维度,有效弥补了单项指标的预测局限性[21]。当个体预测概率≥0.362时可判定为高风险,临床上可据此缩短 OCT 及 FFA 复查周期,实现早期预警与分层干预[22]。

本研究主要创新在于:将风险评估窗口前移至 ARMD 易感阶段,首次在该人群中构建并验证了外周血多指标联合预测模型;将 NVU 功能指标与 Nrf2/HO-1 通路指标整合于同一模型,实现两大核心病理机制的同步评估;并在中医治未病干预背景下提供了客观分子生物学证据。上述检测方案仅需采集外周静脉血,操作简便,适宜在基层眼科门诊推广应用。

本研究存在以下局限性:(1)单中心设计,样本量有限,结论有待多中心外部队列验证;(2)所有参与者统一接受中医治未病干预,未设无干预对照组,分子指标差异是否受干预影响无法评估;(3)外周血标本仅于随访末单时点采集,缺乏基线血清学数据,现有 ROC 曲线本质上属于同期指标鉴别分析,严格意义的前瞻性预测效能有赖于纵向队列研究验证;(4)统计分析仅采用第 12 mo 末单时点 OCT 数值,多时点纵向分析有待完善;(5)随访周期仅 12 mo,远期结局未知;(6)联合预测模型未经外部队列验证,过拟合风险尚不能完全排除。

综上所述,ARMD 易感人群视网膜损伤与 NVU 功能失衡及 Nrf2/HO-1 通路低表达密切相关,四项指标联合检测预测效能优异,可为风险分层管理提供客观实验室依据。上述结论为单中心初步结果,后续还需做多中心外部队列验证。

**利益冲突声明**:本文不存在利益冲突。
**作者贡献声明**:楚江静论文选题与修改,初稿撰写;王亚辉、阳光一方、司世中、张瑜文献检索与数据分析;胡海娟、赵辉选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

**参考文献**

[1] 惠延年. 年龄相关性黄斑变性的新概念:定义与发病机制. 中华眼底病杂志, 2024,40(3):171-174.
[2] 周派, 李丹阳, 黄雨, 等. 基于"阳化气,阴成形"论治干性年龄相关性黄斑变性. 中华中医药杂志, 2023,38(12):6065-6068.
[3] 袁沈景, 潘霞飞, 纪猛, 等. 铁死亡在视网膜疾病中的作用机制及治疗策略. 生命科学, 2025,37(9):1136-1149.
[4] 李妍, 牟琳, 陈廷. 健脾补肾益视方对小鼠干性年龄相关性黄斑变性的保护作用及其机制. 国际眼科杂志, 2024,24(7):1032-1037.
[5] 刘旭, 万鹏飞, 杨维佳, 等. MEF2C 在湿性年龄相关性黄斑变性中的表达及其对脉络膜新生血管和巨噬细胞极化的影响. 现代生物医学进展, 2023,23(3):433-439.
[6] 邵毅, 温佳怡, 令倩. 年龄相关性黄斑变性诊断与治疗规范:2022 年英国皇家眼科医学会指南解读. 眼科新进展, 2023,43(2):85-88.
[7] Li YM, Liang LN, Gao Y, et al. Traditional Chinese medicine for age-related macular degeneration: a clinical evidence map between 2000 and 2022. Sci Tradit Chin Med, 2023,1(2):107-114.
[8] 高飞, Pazo EE, 苗小霞, 等. 糖尿病患者年龄相关性黄斑变性与糖尿病视网膜病变共病及进展关联性研究:北辰眼病研究. 中华眼底病杂志, 2026,42(1):26-34.
[9] 邓如芝. 温州医科大学附属眼视光医院低视力与视觉损伤康复病例精解. 北京:科学技术文献出版社, 2023.
[10] 刘春, 刘梅, 段俊国. 基于 CNKI 的中医药治疗年龄相关性黄斑变性研究的可视化分析. 中药与临床, 2023,14(2):92-97.
[11] Shi YM, Xie X, Wang WQ, et al. Quantitative characterization of types 1 and 2 macular neovascularization in neovascular age-related macular degeneration with intravitreal conbercept: an analysis utilizing optical coherence tomography angiography. Int J Ophthalmol, 2025,18(8):1490-1497.
[12] 张卓颖, 王艳玲. 线粒体活性氧在视网膜退行性疾病中的多维度调控机制与靶向治疗. 中国医药导报, 2025,22(36):190-196.
[13] 何琛, 李炜, 窦晓燕, 等. 小胶质细胞在年龄相关性黄斑变性中的功能转化及靶向治疗进展. 国际眼科杂志, 2025,25(9):1455-1459.
[14] 梁从碧, 陈长征. 新生血管性年龄相关性黄斑变性中视网膜下高反射物质的研究进展. 中华实验眼科杂志, 2024,42(5):487-490.
[15] 张亦政, 朱琦, 柏文, 等. 脂质运载蛋白 2 在眼科疾病中的研究进展. 眼科学报, 2026,41(3):253-263.
[16] 李晓宇, 梁丽娜, 高云, 等. 明睛颗粒联合雷珠单抗对湿性年龄相关性黄斑变性纤维血管膜纤维化相关蛋白表达的影响. 天津中医药大学学报, 2024,43(2):130-137.
[17] Palakkan AA, Shankar G, Vignesh TP, et al. A tunable, biofabricated light-delivery platform for *in vitro* modeling of age-related macular degeneration using iPSC-derived RPE Cells. Biomed Mater, 2026,21(3).
[18] 陈海杰. Chk2 通过促进自噬保护氧化应激条件下视网膜色素上皮细胞的研究. 中国医科大学, 2023.
[19] Vujosevic S, Zanzottera E, Brotto L, et al. Spectrally resolved fundus autofluorescence as a biomarker of retinal metabolic integrity in intermediate and atrophic AMD. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2026,67(5):31.
[20] 邢爽, 赵伟, 刘丽, 等. Nrf2、HO-1、Notch1、Hes-1 在糖尿病视网膜病变病人玻璃体和血清中的表达及意义. 蚌埠医科大学学报, 2025,50(11):1545-1549.
[21] 李铭麟, 李敏锋, 曾三龙, 等. 老年视力障碍药物靶点的研究进展. 实用老年医学, 2026,40(3):234-240.
[22] Kawashima H, Mizobuchi K, Hayashi T, et al. Initial site of macular involvement in central retinal dystrophies revealed by fundus autofluorescence and optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2026,67(5):46.