

新生血管性青光眼患者眼内液中细胞因子表达的 meta 分析

朱树青¹ 陈瑾媛² 周孟田¹ 杜婕¹ 许淑霞¹ 李昊宇¹ 梁远波¹

¹温州医科大学附属眼视光医院 温州医科大学青光眼研究所 国家眼部疾病临床医学研究中心,温州 325027;²福建医科大学附属第一医院眼科 福建省眼科研究所,福州 350004

通信作者:梁远波,Email:yuanboliang@wmu.edu.cn

【摘要】 **目的** 系统评价新生血管性青光眼(NVG)患者眼内液中细胞因子的特征。**方法** 检索 PubMed、Embase、Web of Science、中国知网、万方数据和维普数据库中 2022 年 6 月以前发表的 NVG 细胞因子水平检测文献,2 名研究者独立遵循纳入和排除标准完成文献检索、纳入和数据提取。采用 Stata 16.0 软件进行定量分析,使用 I^2 检验评估研究异质性,并使用相应的效应模型进行效应合并,完成 meta 分析。**结果** 共筛选出 24 篇文献,包括 NVG 组 771 例患者和年龄相关性白内障组(对照组)727 例患者。房水中血管内皮生长因子(VEGF)质量浓度在 2 个组间合并效应值标准均数差(SMD)为 8.79,95%可信区间(CI):6.43~11.14;白细胞介素(IL)-6 在 2 个组间 SMD 为 12.50,95%CI:9.41~15.58。NVG 组患者房水和玻璃体液中 VEGF、IL-6 质量浓度显著高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。NVG 组房水中色素上皮衍生因子(PEDF)质量浓度较对照组下降(SMD:-3.03,95%CI:-5.50~-0.55),差异有统计学意义($P < 0.05$)。NVG 组房水中 IL-8(SMD:3.99,95%CI:1.14~6.85)、红细胞生成素(EPO)(SMD:9.62,95%CI:0.44~18.79)、胎盘生长因子(PIGF)(SMD:2.62,95%CI:1.38~3.86)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)(SMD:3.37,95%CI:1.87~4.87)质量浓度均显著高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);2 个组间房水中 IL-1 β 质量浓度比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** NVG 患者房水中 VEGF、IL-6、IL-8、EPO、PIGF、TNF- α 质量浓度明显升高, PEDF 质量浓度明显降低,这些生物标志物可以作为 NVG 潜在的治疗靶点或诊断指标。

【关键词】 新生血管性青光眼;房水;玻璃体液;细胞因子;meta 分析

基金项目:浙江省“尖兵”“领雁”研发攻关计划(2022C03112)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20230321-00092

Cytokines expression in intraocular fluid in neovascular glaucoma: a meta-analysis

Zhu Shuqing¹, Chen Jinyuan², Zhou Mengtian¹, Du Jie¹, Xu Shuxia¹, Li Haoyu¹, Liang Yuanbo¹

¹The Eye Hospital, School of Ophthalmology and Optometry, Glaucoma Research Institute, Wenzhou Medical University, National Clinical Research Center for Ocular Diseases, Wenzhou 325027, China; ²Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fujian Institute of Ophthalmology, Fuzhou 350004, China
Corresponding author: Liang Yuanbo, Email: yuanboliang@wmu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To systemically evaluate the characteristics of cytokine levels in intraocular fluid of neovascular glaucoma (NVG). **Methods** Literature on the detection of cytokine levels in NVG published before June 2022 was searched in PubMed, Embase, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang databases, and China Science and Technology Journal Database (VIP). Two investigators independently completed the literature search, inclusion, and data extraction following the inclusion and exclusion criteria. Quantitative analyses were performed using Stata 16.0 software. Study heterogeneity was assessed using the I^2 test, and effects were combined using the appropriate effect model to complete the meta-analysis. **Results** A total of 24 studies were screened, including 771 NVG cases and 727 age-related cataract cases (control group). The standardized mean difference (SMD) of the combined effect value of vascular endothelial growth factor (VEGF) mass concentration in the aqueous humor between the two groups was 8.79, with a 95% confidence interval (CI) of 6.43 to 11.14. The SMD of interleukin-6 (IL-6) between the two groups was 12.50, with a 95% CI of 9.41 to 15.58. The VEGF and

IL-6 levels in aqueous humor and vitreous humor were significantly higher in NVG group than in control group (all at $P < 0.05$). The pigment epithelium-derived factor (PEDF) level in aqueous humor was lower in NVG group than in control group (SMD: -3.03, 95% CI: -5.50 - -0.55, $P < 0.05$). The levels of IL-8 (SMD: 3.99, 95% CI: 1.14 - 6.85), erythropoietin (EPO) (SMD: 9.62, 95% CI: 0.44 - 18.79), placental growth factor (PIGF) (SMD: 2.62, 95% CI: 1.38 - 3.86), tumor necrosis factor- α (TNF- α) (SMD: 3.37, 95% CI: 1.87 - 4.87) were all significantly higher in NVG group than in control group (all at $P < 0.05$). There was no significant difference in IL-1 β level in aqueous humor between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** In NVG patients, VEGF, IL-6, IL-8, EPO, PIGF, TNF- α levels are obviously increased and PEDF level is obviously decreased. These biomarkers can be used as potential predictors or therapeutic targets for NVG.

[Key words] Glaucoma, neovascular; Aqueous humor; Vitreous humor; Cytokine; Meta-analysis

Fund program: Key Research and Development Projects of Zhejiang Province (2022C03112)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20230321-00092

新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG) 是一种难治性青光眼,以虹膜新生血管 (neovascularization of the iris, NVI) 和房角新生血管 (neovascularization angle, NVA) 为主要特征表现,其常见的三大病因为糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR)、视网膜中央静脉阻塞 (central retinal vein occlusion, CRVO) 和眼部缺血综合征^[1-3]。随着糖尿病发病率的升高, NVG 作为其常见并发症之一,发病率也在逐步升高。研究发现, NVG 是继发性青光眼中占比较高的一类,多见于老年患者,且男性多于女性^[3-7]。NVG 发病机制复杂,多继发于眼后段缺血缺氧,导致眼内各种抗血管和促血管生成因子、抗炎和促炎因子之间失去平衡,如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、白细胞介素 (interleukin, IL) 质量浓度升高和色素上皮衍生因子 (pigment epithelium-derived factor, PEDF) 质量浓度降低等^[8-9]。眼内环境发生紊乱,各细胞因子的异常分泌会进一步促进 NVG 的进展,如 Müller 细胞、色素上皮细胞、神经节细胞、睫状体无色素上皮细胞分泌 VEGF 增多,引起血管通透性增加,血管内物质渗漏;也可引起内皮细胞不断进行有丝分裂,新生血管不断生成;同时还引起白细胞黏附于内皮细胞表面,导致血-视网膜屏障受损。以上因素共同作用导致 NVI 和 NVA 逐渐增多,纤维血管膜逐渐形成,最终纤维血管膜收缩牵拉,虹膜前粘连形成,累及房角功能,导致不可逆的视力损害^[8,10-11]。目前已有关于 NVG 细胞因子检测相关的研究,但对于各类因子特征及其与 NVG 关系的系统性总结较少。本研究检索国内外发表的有关 NVG 患者房水、玻璃体液中细胞因子水平检测的文献,采用 meta 分析方法对各细胞因子与 NVG 的关系进行综合评价,以确定相关细胞因子与 NVG 发病的关系,发现潜在的治疗靶点。

1 资料与方法

1.1 检索策略

通过 PubMed、Embase、Web of Science、中国知网、万方数据和维普数据库检索自建库起至 2022 年 6 月发表的关于 NVG 病例房水、玻璃体液中细胞因子表达的相关文献,发表语言设定为中、英文,同时通过文献追溯的方式进一步手动查询。使用以下检索策略检索英文文献: (“inflammatory markers” OR “inflammatory mediators” OR “cytokines” OR “anti-fibrotic” OR “anti-angiogenic”) OR (“vascular endothelial growth factor” OR “tumor necrosis factor” OR “interleukin” OR “monocyte chemoattractant protein” OR “erythropoietin” OR “placental growth factor” OR “insulin growth factor” OR “fibroblast growth factor” OR “platelet-derived growth factor” OR “nitrogen monoxide”) AND (“neovascular glaucoma” OR “iris rubeosis” OR “angle neovascularization”) AND (“aqueous humor” OR “vitreous”)。使用以下检索策略检索中文文献: (“炎症标志物” OR “炎症介质” OR “细胞因子” OR “抗纤维化” OR “抗血管生成”) OR (“血管内皮生成因子” OR “肿瘤坏死因子” OR “白介素” OR “单核细胞趋化蛋白” OR “促红细胞生成素” OR “胎盘生成因子” OR “胰岛素生成因子” OR “纤维母细胞生成因子” OR “血小板衍生生长因子” OR “一氧化氮”) AND (“新生血管性青光眼” OR “虹膜新生血管” OR “房角新生血管”) AND (“房水” OR “玻璃体液”)。

1.2 文献纳入和排除标准

纳入标准: (1) 研究的病例组和对照组为不相关的独立患者,以年龄相关性白内障患者为对照组; (2) 研究对象为无年龄、性别、地区、种族限制的 NVG 病例; (3) 研究无语种、地区限制。排除标准: (1) 文献

类型为综述、病例报告、学位论文、述评、论文文摘、会议记录的研究；(2) 细胞系或动物研究；(3) 病例组诊断为 POAG、PACG 等非 NVG 病例的研究；(4) 无对照组、对照组不明确以及对对照组不是年龄相关性白内障患者的研究；(5) 无法提供明确房水、玻璃体液细胞因子质量浓度量化数据的研究；(6) 重复报告、检测方法或数据不明确的研究。

1.3 资料提取和文献质量评价

由 2 名检索者按照制定好的纳入和排除标准, 根据检索策略独立完成文章检索, 并进行文献质量评估, 若意见不统一, 则邀请第 3 名研究者进行讨论。从所纳入的研究中提取以下信息: 作者姓名、年份、研究国家、病例组和对照组的眼数、患者年龄和性别、样本来源、检测方法、检测因子及检测结果的平均值和标准差。病例对照研究按纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa Scale, NOS) 依据以下 3 个方面进行评价: (1) 研究人群的选择 病例确定是否恰当、病例是否具有代表性、对照的选择是否为同一人群、对照的确定有无目标疾病史; (2) 组间可比性 设计和统计分析时是否考虑病例和对照的可比性; (3) 暴露因素的测量 暴露因素的确定方式、是否采用相同的方法确定病例和对照组暴露因素、无应答率的情况。文献质量评分标准: 6~9 分为高质量研究, 3~5 分为中等质量研究, <3 分为低质量研究。

1.4 统计学方法

采用 Stata 16.0 统计学软件进行统计分析。采用 I^2 检验评估研究异质性, 当 $P < 0.05$, $I^2 \geq 50\%$ 时为有统计学异质性, 采用随机效应模型进行效应合并; 当 $P \geq 0.05$, $I^2 < 50\%$ 时为无统计学异质性, 则采用固定效应模型。细胞因子质量浓度主要提取各组资料的均数和标准差进行综合, 合并效应量用标准均数差 (standard mean difference, SMD) 表示。当 $P < 0.05$ 时, 表示 2 个组患者细胞因子质量浓度差异有统计学意义。同时采用逐一剔除法进行敏感性分析, 评估单个研究对最终结果的影响, 采用 Egger 检验评估潜在的发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入文献的基本情况

按照检索策略初步检索得到相关文献 2 450 篇, 排除重复发表的文献 585 篇, 阅读标题、摘要、全文后排除 1 841 篇, 最终纳入 24 篇 (图 1), 包括 NVG 组 771 例患者和对照组 727 例患者, 纳入文献基本情况见表 1, 纳入分析的研究中 23 项研究采用酶联免疫吸附试验

(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测细胞因子质量浓度, 1 项研究采用 Multiplex 微珠免疫分析系统进行检测。除 Tripathi 等^[12] 研究未说明年龄、性别分析外, 各项研究中 NVG 组与对照组间研究对象的年龄、性别构成比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

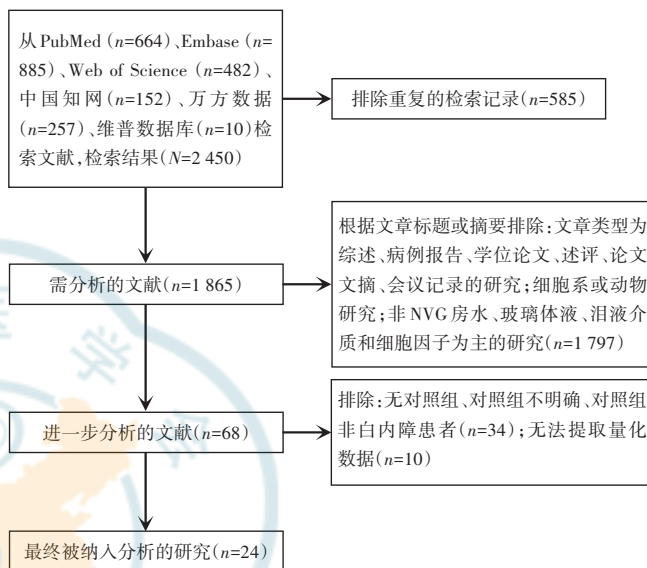


图 1 文献筛选流程 NVG: 新生血管性青光眼

Figure 1 Flow diagram of study selection for the meta-analysis

NVG: neovascular glaucoma

2.2 纳入文献的质量评价

共纳入病例对照研究文献 24 篇, 其中 16 篇质量评分 ≥ 6 分, 另外 8 篇为 4~5 分 (表 2)。

2.3 NVG 细胞因子表达的 meta 分析

2.3.1 NVG 房水、玻璃体液中 VEGF 的表达 共有 12 篇文献提供了房水 VEGF 质量浓度在 NVG 和年龄相关性白内障患者中的比较结果, 采用随机效应模型进行分析 ($I^2 = 97.45\%$), 结果显示 2 个组房水 VEGF 质量浓度合并效应值 SMD 为 8.79, 95% 可信区间 (confidence interval, CI): 6.43~11.14 (图 2), 2 个组间 VEGF 质量浓度比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 同时对其进行 Egger 检验, 提示存在发表偏倚或者小样本偏倚 ($P < 0.05$), 故对其进行敏感性分析, 结果提示排除任一研究, 剩余研究的合并结果差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 结果稳健 (图 3)。

汤永强等^[13] 还对 NVG 组和对照组各 18 例患者进行了玻璃体液 VEGF 质量浓度检测, 结果显示 NVG 组为 (1.59 ± 0.23) ng/ml, 明显高于对照组的 (0.31 ± 0.11) ng/ml, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

针对 VEGF 家族中的 VEGF-A 和 VEGF-C, 有 3 项研究^[17-18, 32] 对房水 VEGF-A 质量浓度进行检测, 采用

表 1 纳入文献的基本情况
Table 1 Characteristics of included studies

Table with 7 columns: Author, Time (Year), Country, Number of Eyes (NVG/Control), Sample Source, Detection Cytokines, and Detection Method. It lists 27 studies including authors like Tripathi, Tang Yongqiang, Chen Bing, Li Lili, Yang Jiaqian, Wang, Chen, Hou Yanhong, Zhou, Xie Guojun, Xie Jing, Xu Chang, Ling Jijiao, Nada, Ni Jie, Aynur, Liu Guoli, Sun, Liu Xueyan, Sun, Li Yujie, Tan Shao, Hase, and Guo Jiuchun.

注:NVG: 新生血管性青光眼; VEGF: 血管内皮生长因子; IL: 白细胞介素; ENA: 上皮中性粒细胞激活肽; RBP: 视黄醇结合蛋白; PEDF: 色素上皮衍生因子; PIGF: 胎盘生长因子; TGF: 转化生长因子; EPO: 红细胞生成素; MCP: 单核细胞趋化蛋白; TSP: 血小板反应蛋白; Sema3A: 信号素 3A; ET: 内皮素; ELISA: 酶联免疫吸附试验

Note: NVG: neovascular glaucoma; VEGF: vascular endothelial growth factor; IL: interleukin; ENA: epithelial neutrophil activating peptide; RBP: retinol binding protein; PEDF: pigment epithelium-derived factor; PIGF: placental growth factor; TGF: transforming growth factor; EPO: erythropoietin; MCP: monocyte chemotactic protein; TSP: thrombospondin; Sema3A: semaphorin 3A; ET: endothelin; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay

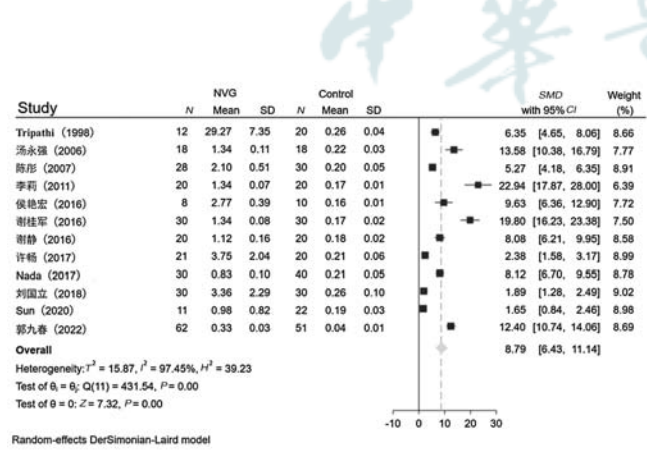


图 2 NVG 组与对照组房水 VEGF 质量浓度比较森林图 (ng/ml)
NVG: 新生血管性青光眼; SMD: 标准均数差; CI: 可信区间
Figure 2 Forest plot of comparison of VEGF levels in aqueous humor between NVG group and control group (ng/ml) NVG: neovascular glaucoma; SMD: standardized mean difference; CI: confidence interval

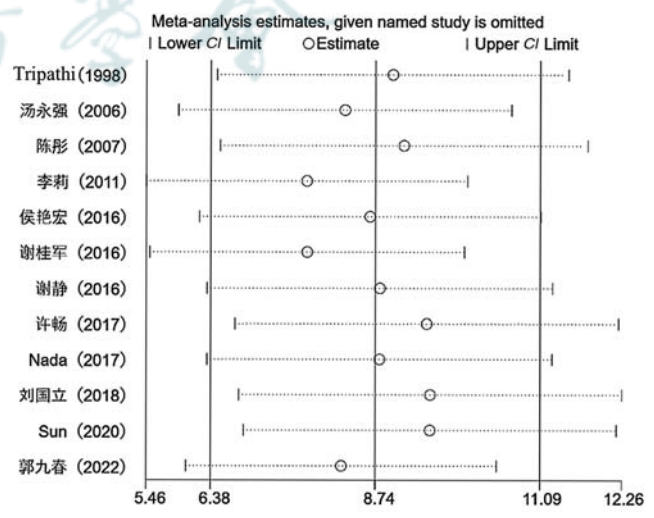


图 3 NVG 组与对照组房水 VEGF 质量浓度敏感性分析 CI: 可信区间
Figure 3 Sensitivity analysis of VEGF levels in aqueous humor between NVG group and control group CI: confidence interval

表 2 纳入研究的 NOS 评分
Table 2 NOS score of included studies

作者	病例组和对照组的选择				可比性	暴露		无应答率	得分(分)
	病例的定义	病例的代表性	对照的选择	对照的定义		病例和对照的可比性	暴露的调查和评估方法		
Tripathi 等 ^[12]	0	0	1	1	1	1	1	0	5
汤永强等 ^[13]	1	0	1	1	2	0	1	0	6
陈彤等 ^[14]	1	1	1	1	1	0	1	0	6
李莉等 ^[15]	1	1	1	1	2	1	1	0	8
杨家干等 ^[16]	1	1	1	1	2	1	1	0	8
Wang 等 ^[17]	1	0	1	1	1	1	1	0	6
Chen 等 ^[18]	1	1	1	1	0	0	1	0	5
侯艳宏等 ^[19]	1	0	1	1	2	0	1	0	6
Zhou 等 ^[20]	1	0	1	1	1	1	1	0	6
谢桂军等 ^[21]	0	0	1	1	1	0	1	0	4
谢静等 ^[22]	1	0	1	1	2	0	1	0	6
许畅等 ^[23]	1	1	1	1	1	0	1	0	6
凌佼佼等 ^[24]	0	0	1	1	2	0	1	0	5
Nada 等 ^[25]	1	1	1	1	0	1	1	0	5
牛洁 ^[26]	1	0	1	1	2	0	1	0	6
阿依努尔·艾买尔等 ^[27]	1	0	1	1	2	0	1	0	6
刘国立等 ^[28]	1	1	1	1	1	0	1	0	6
Sun 等 ^[29]	1	0	1	1	2	0	1	0	6
刘雪莲等 ^[30]	1	0	1	1	1	1	1	0	6
Sun 等 ^[31]	1	0	1	1	1	1	1	0	6
李钰洁等 ^[32]	1	0	1	1	1	0	1	0	5
谭蔚等 ^[33]	0	0	1	1	2	0	1	0	5
Hase 等 ^[34]	0	0	1	1	1	0	1	0	4
郭九春等 ^[35]	1	0	1	1	2	0	1	0	6

注: NOS: 纽卡斯尔-渥太华量表
Note: NOS: Newcastle-Ottawa Scale

随机效应模型($I^2 = 78.43%$)进行分析, SMD 为 2.37, $95\%CI: 1.39 \sim 3.34$, 2 个组之间 VEGF-A 质量浓度差异有统计学意义($P < 0.05$)。Hase 等^[34]对房水 VEGF-C 质量浓度进行检测, 结果显示 NVG 组为 $(0.35 \pm 0.03) \text{ ng/ml}$, 低于对照组的 $(0.75 \pm 0.15) \text{ ng/ml}$, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。上述结果提示, NVG 组房水中的 VEGF-A 质量浓度高于对照组, 但 VEGF-C 质量浓度低于对照组。

2.3.2 NVG 房水、玻璃体液中 IL-6 的表达 共有 8 篇文献提供了房水 IL-6 质量浓度在 NVG 和年龄相关性白内障患者中的比较结果, 采用随机效用模型进行分析($I^2 = 95.32%$), 结果显示 2 个组房水中 IL-6 质量浓度合并效应值 SMD 为 12.50, $95\%CI: 9.41 \sim 15.58$ (图 4), 2 个组间 IL-6 质量浓度比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 同时对其进行 Egger 检验, 提示存在发表偏倚或小样本偏倚($P < 0.05$), 故对其进行敏感性分

析, 结果提示排除任一研究, 剩余研究的合并结果差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 结果稳健(图 5)。

汤永强等^[13]研究中针对 NVG 组和对照组各 18 例患者玻璃体液中 IL-6 质量浓度进行检测分析, 结

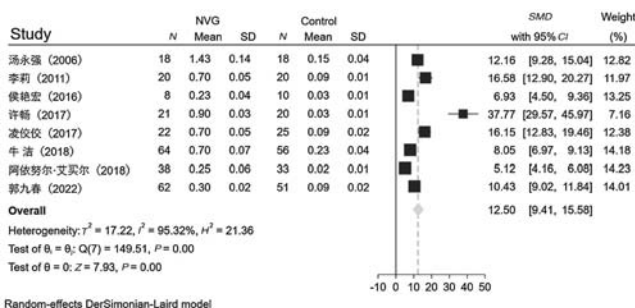


图 4 NVG 组与对照组房水 IL-6 质量浓度比较森林图 (ng/ml)

NVG: 新生血管性青光眼; SMD: 标准均数差; CI: 可信区间

Figure 4 Forest plot of comparison of IL-6 levels in aqueous humor between NVG group and control group (ng/ml) NVG: neovascular glaucoma; SMD: standardized mean difference; CI: confidence interval

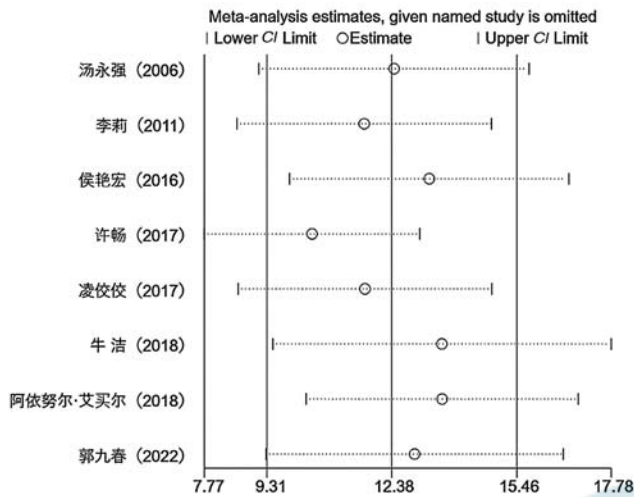


图 5 NVG 组与对照组房水 IL-6 质量浓度敏感性分析 CI: 可信区间
Figure 5 Sensitivity analysis of IL-6 levels in aqueous humor between NVG group and control group CI: confidence interval

果显示 NVG 组患者玻璃体液中 IL-6 质量浓度为 $(1\ 523.90 \pm 152.10)$ pg/ml, 明显高于对照组的 (158.70 ± 40.60) pg/ml, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

2.3.3 NVG 房水中 PEDF 的表达 共有 4 篇文献提供了房水 PEDF 质量浓度在 NVG 和年龄相关性白内障患者中的比较结果, 采用随机效应模型进行分析 ($I^2 = 95.32\%$), 2 个组房水中 PEDF 质量浓度合并效应值 SMD 为 -3.03 , $95\% CI: -5.50 \sim -0.55$ (图 6), 2 个组间 PEDF 质量浓度比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 对其进行 Egger 检验, 提示不存在发表偏倚 ($P > 0.05$)。同时对其进行敏感性分析, 排除任一研究, 剩余研究的合并结果差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 结果稳健 (图 7)。结果提示, NVG 组房水中 PEDF 质量浓度显著低于对照组。

2.3.4 NVG 房水中其他细胞因子的表达 针对 IL-8、IL-1 等因子, 有 4 项研究^[23,27,31,35] 检测了房水中 IL-8 的质量浓度, 采用随机效应模型进行分析, 合并效应值 SMD 为 3.99 , $95\% CI: 1.14 \sim 6.85$, 2 个组间 IL-8 质量浓度比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。有 2 项研究^[23,30] 对 IL-1 β 房水质量浓度进行了检测, SMD 为 3.22 , $95\% CI: 2.71 \sim 3.73$, 2 个组间 IL-1 β 质量浓度比较差异无统计学意义 ($P = 0.51$)。以上结果表明, NVG 患者房水中 IL-8 质量浓度高于对照组, 2 个组间 IL-1 β 质量浓度无明显差异。

3 项研究^[22,29,31] 检测了房水红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 质量浓度, 分析后结果显示合并效应值 SMD 为 9.62 , $95\% CI: 0.44 \sim 18.79$, 2 个组间 EPO 质量浓度比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。另

有 3 项研究^[18,20,30] 检测了房水胎盘生长因子 (placental growth factor, PIGF) 质量浓度 (SMD 为 2.62 , $95\% CI: 1.38 \sim 3.86$) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 质量浓度 (SMD 为 3.37 , $95\% CI: 1.87 \sim 4.87$), 结果提示 NVG 患者房水 PIGF、TNF- α 质量浓度显著高于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

在纳入的文献中, 检测 RBP4^[16]、PDGF^[32]、TGF- $\beta 1$ ^[19]、TGF- $\beta 2$ ^[30]、ENA-78^[16] 质量浓度的文献均仅有 1 篇, 故未对这些细胞因子进行分析。

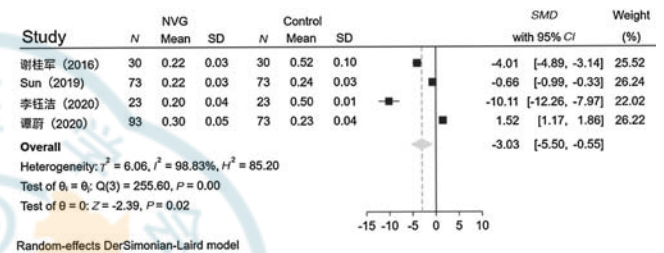


图 6 NVG 组与对照组房水 PEDF 质量浓度比较森林图 (ng/ml) NVG: 新生血管性青光眼; SMD: 标准均数差; CI: 可信区间
Figure 6 Forest plot of comparison of PEDF levels in aqueous humor between NVG group and control group (ng/ml) NVG: neovascular glaucoma; SMD: standardized mean difference; CI: confidence interval

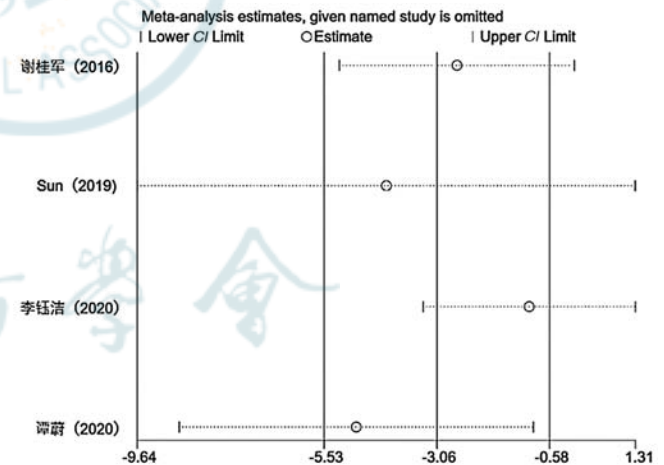


图 7 NVG 组与对照组房水 PEDF 质量浓度敏感性分析 CI: 可信区间
Figure 7 Sensitivity analysis of PEDF levels in aqueous humor between NVG group and control group CI: confidence interval

3 讨论

NVG 以新生血管和纤维膜形成为主要临床特征, 缺血缺氧刺激细胞因子产生, 导致新生血管形成、眼部内环境变化。VEGF 可促进动静脉以及淋巴管来源的内皮细胞生长, 以组胺 50 000 倍的效应增加毛细血管后静脉和小静脉的通透性, 作用于视网膜色素上皮细

胞,促进其有丝分裂^[10-11],而视网膜色素上皮细胞作为眼内 VEGF 形成的主要部位之一,VEGF 会进一步增多,形成恶性循环^[36]。IL 与疾病的发生和发展密切相关,患者体液中 IL 质量浓度可反映其病情变化,其在炎症性疾病中有抵抗病原体入侵和损伤的先天免疫作用^[37];可调节免疫应答、急性期反应、造血、抗感染功能^[38-39];也有促进炎症反应、刺激血管形成的作用^[37,40]。DR 作为一种眼部慢性炎症病变,患者眼内 IL 质量浓度升高,刺激新生血管形成。PEDF 是一种多能糖蛋白,可以减少 VEGF、TNF- α 和细胞间黏附分子 1 在视网膜血管内皮中的表达,有效防止氧化应激,从而达到抗炎的作用;PEDF 也有强效抑制血管增生的作用,降低 VEGF/PEDF 比值是治疗新生血管不断生成的重要途径之一,目前 PEDF 用于治疗血管增生性眼病已经进入 I 期临床试验^[41-42]。牛洁^[26]纳入 NVG 患者平均随访时间为(14.52 \pm 12.12)个月,IL-6 质量浓度为 670.15 pg/ml,阿依努尔·艾买尔等^[27]纳入 NVG 患者平均随访时间为(9.32 \pm 5.86)个月,IL-6 质量浓度为 249.39 pg/ml,显著低于前者,提示在 NVG 病程的延长中,房水 IL-6 质量浓度可能处于增高趋势。谢桂军等^[21]纳入 NVG 患者平均病程为(3.6 \pm 1.1)个月,房水中 PEDF 质量浓度为 215.00 pg/ml;李钰洁等^[32]纳入 NVG 患者平均病程为(6.5 \pm 2.8)个月,房水中 PEDF 质量浓度为 195.69 ng/L,低于谢桂军等^[21]的研究,提示在病程延长过程中,房水中 PEDF 的质量浓度可能有逐渐下降趋势。

NVG 患者眼内处于恶性循环状态,房水中氧气代偿性向眼后段扩散,导致眼前段缺血缺氧,NVI 形成,继发 NVG,而 NVG 引起的高眼压又会加剧视网膜缺血、房角功能受损,导致其治疗困难,预后极差^[2,43-46]。根据中国新生血管性青光眼诊疗专家共识(2019 年)^[2],NVG 主要分为 3 个时期,I 期仅有 NVI 或 NVA 形成,尚未影响房角功能;II 期为开角型青光眼期;III 期为闭角型青光眼期。如果在 NVI 或 NVA 发展到 NVG 的过程中能及时发现眼压正常的高危患者,则会明显改善预后。对于此类高危患者,并非都能通过房角镜检查发现早期的 NVI 或 NVA,故需要早期进行全面的辅助检查,如无创眼前节光学相干断层扫描血管成像(anterior segment optical coherence tomography angiography, AS-OCTA)^[1,47-48],但房角镜和 AS-OCTA 检查均建立在患者眼前节已出现新生血管表现的情况下才能被检测到,如果能够运用灵敏度高的房水细胞因子质量浓度检测来明确眼部体征尚未出现的早期干预治疗界值,细化 NVG 分期,则可对患者进行早期抗

新生血管治疗,从而避免房角功能受损。但房水细胞因子检测为有创检查,对于无需眼部手术的患者很难获取房水。目前有研究表明,NVG 患者血液中也存在相关细胞因子的高质量浓度表达^[15-16,19,21-22,24,27,30,32],但其敏感性和特异性还有待分析。

目前,NVG 的治疗以挽救患者视功能和缓解症状为目的,以抗 VEGF、全视网膜光凝(panretinal photocoagulation, PRP)、抗青光眼三联序贯治疗为主^[49-50]。PRP 联合抗 VEGF 药物玻璃体腔注射,可以减少单纯 PRP 引起的视网膜组织增生和渗漏,同时可以改善视网膜缺血缺氧状态、抑制炎症细胞的表达^[51]。在进行抗青光眼手术前 1 周,常需要进行抗 VEGF 药物玻璃体腔注射使新生血管消退,同时提高抗青光眼手术的成功率^[52-54]。本研究发现,NVG 患者房水中 PEDF 质量浓度降低,除了抗 VEGF 外,玻璃体腔,甚至前房注射具有抗炎、抗血管因子生成作用的 PEDF 也是未来新的治疗途径之一^[32,42]。研究发现,睫状体无色素上皮不仅是房水生成的部位,也是合成血管生长因子的主要部位之一,所以各血管生长因子以及睫状体无色素上皮也就成为了 NVG 治疗新的研究靶点^[1]。此外,有研究发现 NVG 患者玻璃体腔注射抗 VEGF 药物后其他炎症因子和血管生成因子浓度并不会降低,仍继续作用于眼内组织^[9],对于细胞因子的整体控制或许是治疗本疾病的一大探索方向,本研究探索的这些细胞因子及其产生部位也许可以成为未来诊治 NVG 的新靶点。

本研究仅纳入以眼内环境相对稳定的年龄相关性白内障患者作为对照组,可能导致文献纳入不全;大部分纳入的研究未对入组患者进行分组分析,故本研究未能对 DR、CRVO 等病因亚组以及临床分期进行分析;本研究未检索 Cochrane Library,可能导致部分研究未被纳入,最终纳入的研究中 21 篇为中国研究结果,仅有 3 篇为国际研究结果,对于结果的普遍适用性可能存在一定的局限性。本研究发现 NVG 患者房水、玻璃体液中血管生成因子、炎症因子质量浓度明显升高,但是其与原发性青光眼是否存在差异还有待进一步分析。

综上,NVG 患者房水中 VEGF、IL-6、IL-8、EPO、PIGF、TNF- α 质量浓度明显升高,PEDF 质量浓度明显降低,玻璃体液中 VEGF 和 IL-6 质量浓度明显升高。IL-6 质量浓度在病程的进展中可能处于升高趋势,而 PEDF 质量浓度可能处于下降趋势。本研究结果为 NVG 的诊断和治疗提供了新的潜在靶点选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 朱树青:参与选题、酝酿和设计试验、实施研究、采集分

析数据、起草文章;陈瑾媛:实施研究、采集分析数据、对文章知识性内容的审阅;周孟田、杜婕:实施研究、采集数据;许淑霞:对文章知识性内容的审阅;李昊宇:酝酿和设计试验;梁远波:酝酿和设计试验、对文章知识性内容的审阅和智力性内容的修改及定稿

参考文献

- [1] Dumbrăveanu L, Cușnir V, Bobescu D. A review of neovascular glaucoma. Etiopathogenesis and treatment [J]. Rom J Ophthalmol, 2021, 65(4): 315-329. DOI:10.22336/rjo.2021.66.
- [2] 中华医学会眼科学分会青光眼学组. 中国新生血管性青光眼诊疗专家共识(2019年)[J]. 中华眼科杂志, 2019, 55(11): 814-817. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.11.005.
- [3] Liao N, Li C, Jiang H, et al. Neovascular glaucoma: a retrospective review from a tertiary center in China[J/OL]. BMC Ophthalmol, 2016, 16: 14 [2023-11-10]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26818828/. DOI:10.1186/s12886-016-0190-8.
- [4] Dubey S, Jain K, Mukherjee S, et al. Current profile of secondary glaucoma in a Northern India tertiary eye care hospital[J]. Ophthalmic Epidemiol, 2019, 26(3): 200-207. DOI:10.1080/09286586.2019.1574840.
- [5] Ellong A, Mvogo CE, Bella-Hiag AL, et al. Prevalence of glaucomas in a Black Cameroonian population [J]. Sante, 2006, 16(2): 83-88. DOI:10.1080/09286586.2019.1574840.
- [6] Al-Bahlal A, Khandekar R, Al Rubaie K, et al. Changing epidemiology of neovascular glaucoma from 2002 to 2012 at King Khaled Eye Specialist Hospital, Saudi Arabia [J]. Indian J Ophthalmol, 2017, 65(10): 969-973. DOI:10.4103/ijo.IJO_33_17.
- [7] Ma RCW. Epidemiology of diabetes and diabetic complications in China [J]. Diabetologia, 2018, 61(6): 1249-1260. DOI:10.1007/s00125-018-4557-7.
- [8] Senthil S, Dada T, Das T, et al. Neovascular glaucoma - a review [J]. Indian J Ophthalmol, 2021, 69(3): 525-534. DOI:10.4103/ijo.IJO_1591_20.
- [9] Ohira S, Inoue T, Shobayashi K, et al. Simultaneous increase in multiple proinflammatory cytokines in the aqueous humor in neovascular glaucoma with and without intravitreal bevacizumab injection[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(6): 3541-3548. DOI:10.1167/iovs.14-15918.
- [10] 葛坚, 王宁利. 眼科学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 287-288.
- [11] Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors [J]. Nat Med, 2003, 9(6): 669-676. DOI:10.1038/nm0603-669.
- [12] Tripathi RC, Li J, Tripathi BJ, et al. Increased level of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma [J]. Ophthalmology, 1998, 105(2): 232-237. DOI:10.1016/s0161-6420(98)92782-8.
- [13] 汤永强, 李立. 新生血管性青光眼患者眼内白介素-6 和血管内皮生长因子的定量测定 [J]. 眼视光学杂志, 2006, 8(1): 12-14. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2006.01.004.
- [14] Tang YQ, Li L. The quantitative measurement and clinical significance of VEGF and IL-6 in the aqueous humor and the vitreous of patients with neovascular glaucoma [J]. Chin J Optom Ophthalmol, 2006, 8(1): 12-14. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2006.01.004.
- [15] 陈彤, 曾水清, 卢颖毅, 等. 前部视网膜冷凝术对新生血管性青光眼患者房水中血管内皮生长因子含量的影响 [J]. 中华眼科杂志, 2007, 43(7): 622-625. DOI:10.3760/j.issn.0412-4081.2007.07.010.
- [16] Chen T, Zeng SQ, Lu YY, et al. The change of the level of the vascular endothelial growth factor in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma before and after anterior retinal cryotherapy [J]. Chin J Ophthalmol, 2007, 43(7): 622-625. DOI:10.3760/j.issn.0412-4081.2007.07.010.
- [17] 李莉, 刘升强, 王帅, 等. 血清及房水中 VEGF、IL-6 水平与新生血管性青光眼的相关性研究 [J]. 临床眼科杂志, 2011, 19(6): 490-493. DOI:10.3969/j.issn.1006-8422.2011.06.004.
- [18] Li L, Liu SQ, Wang S, et al. Study of the correlation between serum, aqueous humor VEGF, IL-6 levels and the neovascular glaucoma [J]. J Clin Ophthalmol, 2011, 19(6): 490-493. DOI:10.3969/j.issn.1006-8422.2011.06.004.
- [19] 杨家干, 黄友敏, 周永勤. 新生血管性青光眼患者视黄醇结合蛋白 4 与中性粒细胞激活肽-78 水平变化的意义 [J]. 中国实用医刊, 2013, 40(5): 50-52. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2013.05.020.
- [20] Yang JG, Huang YM, Zhou YQ. Significance of the level changes of RBP4 and ENA-78 in neovascular glaucoma [J]. China J Pract Med, 2013, 40(5): 50-52. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2013.05.020.
- [21] Wang JW, Zhou MW, Zhang X, et al. Short-term effect of intravitreal ranibizumab on intraocular concentrations of vascular endothelial growth factor-A and pigment epithelium-derived factor in neovascular glaucoma [J]. Clin Exp Ophthalmol, 2015, 43(5): 415-421. DOI:10.1111/ceo.12477.
- [22] Chen S, Zhou M, Wang W, et al. Levels of angiogenesis-related vascular endothelial growth factor family in neovascular glaucoma eyes [J/OL]. Acta Ophthalmol, 2015, 93(7): e556-560 [2023-11-11]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25783445/. DOI:10.1111/aos.12624.
- [23] 侯艳宏, 崔红平. 新生血管性青光眼患者房水和血浆中 VEGF、TGF-β1 和 IL-6 的测定及意义 [J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(7): 624-629. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.07.011.
- [24] Hou YH, Cui HP. Levels of aqueous and serum VEGF, TGF-β1, IL-6 in neovascular glaucoma eyes [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2016, 34(7): 624-629. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.07.011.
- [25] Zhou M, Wang J, Wang W, et al. Placenta growth factor in eyes with neovascular glaucoma is decreased after intravitreal ranibizumab injection [J/OL]. PLoS One, 2016, 11(1): e0146993 [2023-11-11]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26785251/. DOI:10.1371/journal.pone.0146993.
- [26] 谢桂军, 张建峰, 李曼, 等. 新生血管性青光眼患者血清及房水中血管内皮因子和色素上皮衍生因子水平的研究 [J]. 山西医药杂志, 2016, 45(4): 441-443. DOI:10.3969/j.issn.0253-9926.2016.04.025.
- [27] 谢静, 王辉, 袁思奇, 等. 新生血管性青光眼患者血清及房水管内皮生长因子与促红细胞生成素的表达研究 [J]. 中国全科医学, 2016, 19(33): 4073-4078. DOI:10.3969/j.issn.1007-9572.2016.33.010.
- [28] Xie J, Wang H, Yuan SQ, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and erythropoietin in serum and aqueous humor of neovascular glaucoma patients [J]. Chin Gen Pract, 2016, 19(33): 4073-4078. DOI:10.3969/j.issn.1007-9572.2016.33.010.
- [29] 许畅, 毛晓春. 雷珠单抗对房水中炎症相关细胞因子含量的影响 [J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(4): 643-647. DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.4.13.
- [30] Xu C, Mao XC. Effect of ranibizumab for intraocular inflammation-related cytokines levels in patients with neovascular glaucoma [J]. Int Eye Sci, 2017, 17(4): 643-647. DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.4.13.
- [31] 凌佼佼, 杨芳, 洪斌, 等. 血清及房水中 VEGF、IL-6 与新生血管性青光眼的相关性 [J]. 海南医学, 2017, 28(23): 3869-3871. DOI:10.3969/j.issn.1003-6350.2017.23.027.
- [32] Ling JJ, Yang F, Hong B, et al. Relationship between serum and aqueous humor VEGF, IL-6 and neovascular glaucoma [J]. Hainan Med J, 2017, 28(23): 3869-3871. DOI:10.3969/j.issn.1003-6350.2017.23.027.
- [33] Nada WM, Abdel-Moety DA. Evaluation of serum and aqueous humor vascular endothelial growth factor in neovascular glaucoma [J/OL]. Open J Ophthalmol, 2017, 7(2) [2023-11-12]. https://www.scirp.org/journal/paperinformation?paperid=76222. DOI:10.1111/aos.12624.
- [34] 牛洁. TNF-α 和 IL-6 在新生血管性青光眼发病过程中的作用 [J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(9): 1684-1686. DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.9.29.
- [35] Niu J. Relation of serum and aqueous humor TNF-α and IL-6 with the process of neovascular glaucoma [J]. Int Eye Sci, 2018, 18(9): 1684-1686. DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.9.29.
- [36] 阿依努尔·艾买尔, 克力木江·阿不拉. 新生血管性青光眼患者血清和房水中 IL-6、IL-8、TNF-α 的表达水平及意义 [J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(8): 1393-1396. DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.8.08.
- [37] Aimaier A, Abula K. IL-6, IL-8 and TNF-α expression levels in serum and aqueous humor in patients with neovascular glaucoma and their



- significance [J]. *Int Eye Sci*, 2018, 18 (8) : 1393–1396. DOI: 10.3980/j. issn. 1672-5123. 2018. 8. 08.
- [28] 刘国立, 王宁利. 新生血管性青光眼患者房水中血小板反应蛋白-1 的表达及其与血管内皮生长因子相关关系的临床研究[J]. *中华眼科医学杂志*, 2018, 8(4) : 163–169. DOI:10.3877/cma. j. issn. 2095-2007. 2018. 04. 004.
- Liu GL, Wang NL. Correlation between the levels of TSP-1 and VEGF in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma [J]. *Chin J Ophthalmol Med*, 2018, 8 (4) : 163–169. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 2095-2007. 2018. 04. 004.
- [29] Sun Y, Zhao H, Shen Y, et al. Comparison of erythropoietin, semaphorins 3A and pigment epithelium derived factor levels in serum and aqueous humor of patients with neovascular glaucoma and cataract [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2019, 29 (9) : 900–901. DOI: 10. 29271/jcsp. 2019. 09. 900.
- [30] 刘雪莲, 吴桂花, 张燕. 新生血管性青光眼患者房水和血浆中 PIGF IL-1 β 和 TGF- β 2 的测定及意义 [J]. *河北医学*, 2019, 25 (9) : 1512–1515. DOI:10.3969/j. issn. 1006-6233. 2019. 09. 027.
- Liu XL, Wu GH, Zhang Y. Determinations and significances of PIGF, IL-1 β and TGF- β 2 in aqueous humor and plasma of patients with neovascular glaucoma [J]. *Hebei Med*, 2019, 25 (9) : 1512–1515. DOI:10.3969/j. issn. 1006-6233. 2019. 09. 027.
- [31] Sun C, Zhang H, Tang Y, et al. Aqueous inflammation and ischemia-related biomarkers in neovascular glaucoma with stable iris neovascularization [J]. *Curr Eye Res*, 2020, 45 (12) : 1504–1513. DOI:10.1080/02713683.2020.1762226.
- [32] 李钰洁, 侯旭, 张茜. NVG 患者房水和血清中 VEGF-A 和 PDGF 及 PEDF 的临床意义 [J]. *国际眼科杂志*, 2020, 20(12) : 2151–2154. DOI:10.3980/j. issn. 1672-5123. 2020. 12. 27.
- Li YJ, Hou X, Zhang Q. Comparison of VEGF-A, PDGF and PEDF levels in aqueous humor and serum of patients with neovascular glaucoma [J]. *Int Eye Sci*, 2020, 20(12) : 2151–2154. DOI:10.3980/j. issn. 1672-5123. 2020. 12. 27.
- [33] 谭蔚, 张朝军, 陈伯凡, 等. 新生血管性青光眼患者血清及房水中 Klotho 和 Endothelin-1 的表达及意义 [J]. *河北医药*, 2020, 42 (8) : 1189–1191, 1195. DOI:10.3969/j. issn. 1002-7386. 2020. 08. 016.
- Tan W, Zhang CJ, Chen BF, et al. Expression and significance of Klotho and Endothelin-1 in serum and aqueous humor of patients with neovascular glaucoma [J]. *Hebei Med*, 2020, 42 (8) : 1189–1191, 1195. DOI:10.3969/j. issn. 1002-7386. 2020. 08. 016.
- [34] Hase K, Kase S, Kanda A, et al. Expression of vascular endothelial growth factor-C in the trabecular meshwork of patients with neovascular glaucoma and primary open-angle glaucoma [J/OL]. *J Clin Med*, 2021, 10(13) : 2977 [2023–11–12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34279462/>. DOI:10.3390/jcm10132977.
- [35] 郭九春, 吕静. Klotho, ET-1 在新生血管性青光眼患者中表达及临床意义 [J]. *中国中医眼科杂志*, 2022, 32 (1) : 12–17. DOI:10.13444/j. cnki. zgzykz. 2022. 01. 003.
- Guo JC, Lyu J. Expression and clinical significance of Klotho and ET-1 in patients with neovascular glaucoma [J]. *Chin J Chin Ophthalmol*, 2022, 32 (1) : 12–17. DOI:10.13444/j. cnki. zgzykz. 2022. 01. 003.
- [36] Barac IR, Pop MD, Gheorghe AI, et al. Neovascular secondary glaucoma, etiology and pathogenesis [J]. *Rom J Ophthalmol*, 2015, 59(1) : 24–28.
- [37] Boraschi D. What is IL-1 for? The functions of interleukin-1 across evolution [J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13 : 872155 [2023–11–13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35464444/>. DOI:10.3389/fimmu.2022.872155.
- [38] Jordan SC, Choi J, Kim I, et al. Interleukin-6, a cytokine critical to mediation of inflammation, autoimmunity and allograft rejection: therapeutic implications of IL-6 receptor blockade [J]. *Transplantation*, 2017, 101(1) : 32–44. DOI:10.1097/TP.0000000000001452.
- [39] Rose-John S. Local and systemic effects of interleukin-6 (IL-6) in inflammation and cancer [J]. *FEBS Lett*, 2022, 596 (5) : 557–566. DOI:10.1002/1873-3468.14220.
- [40] Matsushima K, Yang D, Oppenheim JJ. Interleukin-8: an evolving chemokine [J/OL]. *Cytokine*, 2022, 153 : 155828 [2023–11–13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35247648/>. DOI:10.1016/j. cyto. 2022. 155828.
- [41] Elahy M, Baidur-Hudson S, Cruzat VF, et al. Mechanisms of PEDF-mediated protection against reactive oxygen species damage in diabetic retinopathy and neuropathy [J]. *J Endocrinol*, 2014, 222 (3) : R129–139. DOI:10.1530/JOE-14-0065.
- [42] Karpilova MA, Durzhinskaya MH. Anti-VEGF drugs in the treatment of neovascular glaucoma [J]. *Vestn Oftalmol*, 2019, 135 (5. Vyp. 2) : 299–304. DOI:10.17116/oftalma.2019135052299.
- [43] Shazly TA, Latina MA. Neovascular glaucoma: etiology, diagnosis and prognosis [J]. *Semin Ophthalmol*, 2009, 24 (2) : 113–121. DOI:10.1080/08820530902800801.
- [44] 覃柳. 新生血管性青光眼发病机制及治疗策略进展 [J]. *吉林医学*, 2022, 43 (1) : 245–247. DOI:10.3969/j. issn. 1004-0412. 2022. 01. 097.
- [45] 何之城, 姜波, 王勇, 等. 新生血管性青光眼治疗的研究进展 [J]. *国际眼科杂志*, 2019, 19 (10) : 1685–1687. DOI:10.3980/j. issn. 1672-5123. 2019. 10. 11.
- He ZC, Jiang B, Wang Y, et al. Progress in the treatment of neovascular glaucoma [J]. *Int Eye Sci*, 2019, 19 (10) : 1685–1687. DOI:10.3980/j. issn. 1672-5123. 2019. 10. 11.
- [46] 欧玉仑, 邝国平. 新生血管性青光眼发病机制现状 [J]. *国际眼科杂志*, 2012, 12 (8) : 1504–1506. DOI:10.3969/j. issn. 1672-5123. 2012. 08. 22.
- Ou YL, Kuang GP. The status in pathogenesis of neovascular glaucoma [J]. *Int Eye Sci*, 2012, 12 (8) : 1504–1506. DOI:10.3969/j. issn. 1672-5123. 2012. 08. 22.
- [47] Roberts PK, Goldstein DA, Fawzi AA. Anterior segment optical coherence tomography angiography for identification of iris vasculature and staging of iris neovascularization: a pilot study [J]. *Curr Eye Res*, 2017, 42 (8) : 1136–1142. DOI:10.1080/02713683.2017.1293113.
- [48] Ang M, Devarajan K, Tan AC, et al. Anterior segment optical coherence tomography angiography for iris vasculature in pigmented eyes [J]. *Br J Ophthalmol*, 2021, 105 (7) : 929–934. DOI:10.1136/bjophthalmol-2020-316930.
- [49] 洪颖, 胡运韬, 张纯, 等. 新生血管性青光眼三联序贯治疗效果观察 [J]. *眼科新进展*, 2017, 37 (4) : 372–375. DOI:10.13389/j. cnki. rao. 2017. 0095.
- Hong Y, Hu YT, Zhang C, et al. Innovative sequential treatment of neovascular glaucoma [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2017, 37 (4) : 372–375. DOI:10.13389/j. cnki. rao. 2017. 0095.
- [50] 梁勇, 赵明威, 潘中婷, 等. 新生血管性青光眼治疗策略的初步探讨 [J]. *中国实用眼科杂志*, 2011, 29 (3) : 231–235. DOI:10.3760/cma. j. issn. 1006-4443. 2011. 03. 010.
- Liang Y, Zhao MW, Pan ZT, et al. Initial observation on treatment strategies for neovascular glaucoma [J]. *Chin J Pract Ophthalmol*, 2011, 29 (3) : 231–235. DOI:10.3760/cma. j. issn. 1006-4443. 2011. 03. 010.
- [51] Huang C, Ji H, Han X. The Effectiveness of conbercept combined with panretinal photocoagulation vs. panretinal photocoagulation in the treatment of diabetic retinopathy: a meta-analysis [J/OL]. *J Ophthalmol*, 2021, 2021 : 5591719 [2023–11–13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34046229/>. DOI:10.1155/2021/5591719.
- [52] 陈帅征, 穆雅林. 雷珠单抗联合 Ahmed 青光眼引流阀植入治疗 NVG 的 Meta 分析 [J]. *国际眼科杂志*, 2020, 20 (11) : 1931–1936. DOI:10.3980/j. issn. 1672-5123. 2020. 11. 20.
- Chen SZ, Mu YL. Meta-analysis of intravitreal ranibizumab injection combined with glaucoma drainage valve implantation in the treatment of neovascular glaucoma [J]. *Int Eye Sci*, 2020, 20 (11) : 1931–1936. DOI:10.3980/j. issn. 1672-5123. 2020. 11. 20.
- [53] Hasanreisoglu M, Weinberger D, Mimouni K, et al. Intravitreal bevacizumab as an adjunct treatment for neovascular glaucoma [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2009, 19 (4) : 607–612. DOI:10.1177/112067210901900414.
- [54] 吴艳萍. 新生血管性青光眼的手术治疗效果分析 [J]. *中国实用医药*, 2022, 17 (4) : 44–46. DOI:10.14163/j. cnki. 11-5547/r. 2022. 04. 015.
- Wu YP. Analysis of surgical effect of neovascular glaucoma [J]. *China Prac Med*, 2022, 17 (4) : 44–46. DOI:10.14163/j. cnki. 11-5547/r. 2022. 04. 015.

(收稿日期:2023-11-15 修回日期:2024-03-25)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

