

新生血管性青光眼的发病机制及治疗进展

陈尚瑞¹, 赖铭莹², 林佩洁²

引用: 陈尚瑞, 赖铭莹, 林佩洁. 新生血管性青光眼的发病机制及治疗进展. 国际眼科杂志, 2024, 24(10): 1605-1609.

基金项目: 深圳市科技计划项目 (No. JCYJ20160428144848002)

作者单位: ¹(518020) 中国广东省深圳市, 暨南大学第二临床医学院; ²(518040) 中国广东省深圳市, 暨南大学附属深圳眼科医院

作者简介: 陈尚瑞, 在读硕士研究生, 研究方向: 青光眼。

通讯作者: 赖铭莹, 博士, 副教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 青光眼、白内障、眼底病. laimydoc@163.com

收稿日期: 2024-03-09 修回日期: 2024-08-23

摘要

新生血管性青光眼属于难治性青光眼, 病理表现为虹膜及房角新生血管形成、新生血管膜收缩牵拉, 使虹膜和房角黏连关闭, 阻碍房水外流导致眼压升高, 产生剧烈眼痛或头痛, 进而损害视神经, 造成视力急剧下降, 严重者可导致失明。目前, 治疗新生血管性青光眼主要有全视网膜激光凝术、注射抗血管内皮生长因子、局部或全身应用降眼压药物以及抗青光眼手术等多种方法, 从而尽可能地减少新生血管形成、保留视功能和改善症状。但由于新生血管性青光眼复杂的发病机制和病理改变, 在临床上其治疗较原发性青光眼更为困难, 预后也更差。因此, 通过了解其发病机制和治疗方法, 可以更好地在不同病情下选择最科学的治疗策略。故文章将对新生血管性青光眼的发病机制和治疗进行归纳和总结, 并作一综述。

关键词: 新生血管性青光眼; 发病机制; 治疗

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.10.15

Pathogenesis and treatment of neovascular glaucoma

Chen Shangrui¹, Lai Mingying², Lin Peijie²

Foundation item: Science and Technology Project of Shenzhen (No. JCYJ20160428144848002)

¹The Second Clinical Medical College of Jinan University, Shenzhen 518020, Guangdong Province, China; ²Shenzhen Eye Hospital Affiliated to Jinan University, Shenzhen 518040, Guangdong Province, China

Correspondence to: Lai Mingying. Shenzhen Eye Hospital Affiliated to Jinan University, Shenzhen 518040, Guangdong Province, China. laimydoc@163.com

Received: 2024-03-09 Accepted: 2024-08-23

Abstract

• Neovascular glaucoma is classified as a type of refractory glaucoma. Its pathological manifestation is the

formation of neovascularization of iris and chamber angle, and then the formation of neovascularization membrane. The contraction and traction of neovascularization membrane make the iris and chamber angle adhesion close, which leads to the obstruction of aqueous humor outflow and the sharp increase of intraocular pressure. Excessive intraocular pressure not only causes severe headache and eye pain, but also damages the optic nerve and affects the patient's vision, which can lead to blindness. At present, there are many methods for the treatment of neovascular glaucoma, such as panretinal photocoagulation, anti-vascular endothelial growth factor, local or systemic administration of intraocular pressure lowering drugs and anti-glaucoma surgery. The aim is to reduce neovascularization, preserve visual function and improve symptoms as much as feasible. However, due to the complex pathogenesis and pathological changes of neovascular glaucoma, the treatment of neovascular glaucoma is more difficult than primary glaucoma, and the prognosis is worse. Understanding its pathogenesis and treatment methods can aid in selecting the most appropriate treatment strategy based on individual circumstances. Therefore, this review will summarize the pathogenesis and treatment of neovascular glaucoma.

• KEYWORDS: neovascular glaucoma; pathogenesis; treatment

Citation: Chen SR, Lai MY, Lin PJ. Pathogenesis and treatment of neovascular glaucoma. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(10): 1605-1609.

0 引言

新生血管性青光眼 (neovascular glaucoma, NVG) 是一种难治性青光眼, 其病因多样, 发病机制复杂, 预后极差。临床表现为剧烈头痛或眼痛、视力急剧下降和眼压持续升高, 不但给患者造成极大的痛苦, 而且严重威胁患者的视功能。根据其发病机制及症状, 单纯一种治疗手段通常难以取得最佳疗效, 因此往往需要采用联合疗法的策略进行综合治疗。随着眼科诊疗技术的发展, 其治疗手段也在不断丰富, 并衍生出多种联合治疗方法, 且疗效不尽相同, 为治疗新生血管性青光眼提供了新的思路。

1 NVG 的病因及发病机制

NVG 最早文献记载于 1871 年, 曾被称为血栓性青光眼、充血性青光眼、糖尿病出血性青光眼、红斑性青光眼, 1906 年 Coats 首次描述了视网膜中央静脉阻塞 (central retinal vein occlusion, CRVO) 眼的虹膜新生血管组织病理学特征, 1928 年 Salus 在糖尿病患者的虹膜中发现存在类似的新生血管^[1-2]。1963 年 Weiss 等^[3]首次提出了“新生

血管性青光眼”这一术语,描述了其具有虹膜新生血管、前房角纤维血管膜等特征,同时报道了1例因外伤引起的新生血管性青光眼。目前,已发现有40多种可导致新生血管性青光眼的危险因素,如:眼血管疾病、眼内炎症、眼内肿瘤、创伤、糖尿病、全身性血管疾病等^[4]。甚至有病例报告报道颈动脉支架植入术后并发了严重的NVG^[5]。

NVG是一种具有侵袭性和致盲性的继发性青光眼,多继发于可引起视网膜缺血缺氧的疾病,其中发生率最高的分别是:糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)发生率为33%、视网膜中央静脉阻塞发生率为33%和眼缺血综合征(ocular ischemic syndrome, OIS)发生率为13%^[6]。NVG的主要病理过程是新生血管形成,是由于血管生成物质和其他抗血管生成因子之间的动态平衡受损所导致^[7]。其中关键触发因素是局部组织缺氧,多见于眼后段,缺氧组织的局部细胞被激活产生大量的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),尤其是其中的血管内皮生长因子-A(VEGF-A),使静止的血管内皮细胞被激活^[8]。位于血管末端的特殊运动的内皮细胞,即尖端细胞(TIP细胞),从现有的血管中被引导到低氧区域,并成为萌芽血管的主导细胞,其他内皮细胞随着TIP细胞迁入缺氧组织,TIP细胞以分层的信号通路控制相邻的内皮细胞,使其分化形成萌发血管的茎细胞,茎细胞进而产生血管腔。同时,TIP细胞通过招募的周细胞包裹萌发的血管,并产生基膜,是血管生成的关键步骤^[9-10]。此外,闭角期NVG在发病时房水中VEGF会显著升高,可能会加剧疾病进展^[11]。

根据NVG的病理改变,临床上将其分为三期:(1)青光眼前期(I期):又称虹膜红变期,前房角或虹膜形成新生血管,眼压还在正常范围,可没有症状;(2)开角型青光眼期(II期):房角尚未关闭,但新生血管膜覆盖在小梁网上,房水外流受阻,眼压开始升高;(3)闭角型青光眼期(III期):新生血管膜收缩牵拉,周边虹膜黏连、房角关闭,房水外流受阻严重,导致眼压急剧升高,出现剧烈眼痛、头痛^[12]。持续的高眼压,可压迫损害视神经,最终达到无法挽救的临床晚期时可造成失明。因此,针对其病理改变和症状,临床上主要从抑制新生血管形成和控制眼压这两个方面进行干预。

2 NVG的治疗

NVG是一种具有潜在破坏性的疾病,处理不当可能导致完全失明^[13]。因此,治疗NVG的核心目标是保留患者的视功能,同时尽可能地缓解症状。NVG的主要治疗原则是预防新生血管形成、消除新生血管、抗青光眼治疗和治疗原发病。目前主要采用综合治疗的方法,主要有视网膜缺血治疗和抗青光眼治疗,前者包括全视网膜激光光凝术(panretinal photocoagulation, PRP)和抗VEGF治疗,后者包括降眼压药物治疗和抗青光眼手术治疗,同时针对病因进行局部或全身的治疗,且后期随访也尤为重要^[12, 14]。临床上,治疗NVG需根据其不同时期来采取合适的一种或多种治疗方法。特别是在复杂性NVG患者中,联合多种治疗方法可以更好地控制眼压^[15-17]。

2.1 PRP PRP是一种公认的、有效的治疗视网膜缺血性疾病的方法,它可以减少继发于视网膜缺血的眼前段新生血管的形成。其原理是利用激光的热能,对视网膜组织有规划地烧灼凝固,使高代谢活性的组织被破坏,改变组织缺血状态,降低视网膜对氧气的需求,进而降低VEGF的

产生,达到减少新生血管形成的目的。临床上,应该尽可能地创造条件以完成PRP。可先在眼内注射抗VEGF药物,待虹膜和前房角新生血管消退后再进行PRP治疗。若患者屈光间质混浊(如白内障或玻璃体混浊),可在白内障摘除手术后再行PRP或玻璃体切除手术联合PRP^[18]。虽然PRP是治疗NVG的重要手段,但它也存在着一些副作用和并发症,常见的有视野缺损、视力下降、夜视缺陷、脉络膜渗出、脉络膜新生血管和黄斑水肿等^[19]。其中视野缺损最令患者担忧,因为PRP仅保留中心视野,损伤周边视网膜,造成周边视网膜光感受器被破坏,从而导致周边视野缺损,出现管状视野。但研究发现,对于20/200视力或更差视力的NVG患者,PRP治疗可能对视力有保护作用^[20]。

2.2 抗VEGF药物 抗VEGF药物可以通过抑制血管内皮生长因子,从而减少虹膜及前房角新生血管的形成。临床上可通过结膜下、房内或玻璃体内等多种途径给药,其中玻璃体腔穿刺术注药最为常用。临床上,抗VEGF药物多在PRP或抗青光眼手术前进行,因为它可使虹膜和前房角新生血管消退,为PRP或抗青光眼手术创造手术条件、提高手术成功率、减少术后并发症、稳定眼压^[21]。Mahdy等^[22]对40眼NVG进行的前瞻性随机研究显示,18 mo的随访期内,实验组20眼在玻璃体腔注射抗VEGF药物后行PRP和Ahmed青光眼引流阀(ahmed glaucoma valve, AGV)植入术,手术成功率达95%,而对照组20眼行PRP和AGV植入术,手术成功率为50%。需要注意的是,抗VEGF药物并不能消除纤维血管膜,也不能直接解决缺血、缺氧的驱动因素,且其抑制虹膜和房角新生血管的作用较为短暂,一般仅持续约4-6 wk,可通过周期性地反复多次给药使虹膜和前房角新生血管迅速和持续消退^[6]。越来越多研究支持抗VEGF药物作为NVG手术的辅助性用药,但大规模高质量的长期研究数据并不多^[13]。

抗VEGF药物包括贝伐单抗、雷珠单抗、阿柏西普和康柏西普等多种药物。

贝伐单抗是一种重组人源化抗血管内皮细胞生长因子亚型的单克隆抗体,具有较大的母体分子^[23]。它最初来自于小鼠,主要通过VEGF-A结合,使其失去生物活性,从而减少新生血管形成。目前贝伐单抗因在眼科应用的安全性问题,现多用于治疗消化道肿瘤相关的疾病^[24]。

雷珠单抗是为眼科而设计的一款药,本质是贝伐单抗的Fab片段,比母体分子小很多,抗原性较低,具有更好的组织穿透性和疗效,且能更紧密结合并抑制VEGF-A^[25]。研究报道,雷珠单抗与VEGF-A结合的能力是全长贝伐单抗的5-20倍^[24]。

阿柏西普是首个完全人源化的融合蛋白,由VEGFR-1的第二Ig结构域和VEGFR-2的第三Ig结构域与人免疫球蛋白 $\gamma 1$ (IgG1)恒定区(Fc部分)融合而成,因其完全由人类序列组成,可将患者的免疫抗原性降至更低^[26]。因此,阿柏西普可以结合更多的血管内皮生长因子亚型和胎盘生长因子(PlGF),其中与VEGF-A结合的亲和力约是雷珠单抗的100倍^[2]。

康柏西普是一种类似于阿柏西普的重组融合蛋白,由VEGFR-1的第二Ig结构域和VEGFR-2的第三、四Ig结构域以及人免疫球蛋白 $\gamma 1$ (IgG1)恒定区(Fc部分)组成,具有较低的VEGF解离速率和等电点,对VEGF的亲和力较高,是贝伐单抗的50倍、雷珠单抗的30倍,同时由于第

四个 Ig 结构域的存在可减少分子的正电荷,降低与细胞外基质的黏附性,因此康柏西普的清除时间较长,即在更长的时间内仍具有治疗浓度,延长了给药间隔时间^[27-28]。研究表明,康柏西普在 NVG 的综合治疗中发挥了良好的作用^[29]。但目前康柏西普仅在中国上市,在临床上尚未有充分证据证实其与阿柏西普之间的优劣。

2.3 降眼压药物 治疗 NVG 首先考虑的是控制眼压,避免持续过高的眼压损害视网膜神经节细胞,同时改善患者的症状。而降眼压药物因其使用简便,通常作为治疗青光眼高眼压的首选措施,但对于大多数 III 期 NVG 患者,降眼压药物治疗通常已难以控制其眼压。目前,治疗 NVG 的局部降眼压药物主要有减少房水产生的药物,如碳酸酐酶抑制剂、 α 肾上腺素受体激动剂(α_2 受体激动剂)、 β 肾上腺素受体阻滞剂以及这些药物的复方固定制剂^[30]。若局部用药降眼压效果不足以降低眼压,可补充全身应用降眼压药物,如口服碳酸酐酶抑制剂或快速静脉滴注高渗脱水剂。需要注意的是:(1)拟胆碱作用药物主要通过增加小梁途径引流,对 NVG 作用不大;(2)一般应避免使用前列腺素衍生物,因为其药理机制是增加经葡萄膜巩膜途径房水的引流,而这个途径已经被新生血管膜覆盖,相反还可能破坏血-房水屏障,加重炎症反应,但临床中经常将其作为常规用药^[2,31]。

2.4 抗青光眼手术 治疗 NVG 的抗青光眼手术常见的有小梁切除术、青光眼引流装置植入术、睫状体破坏性手术等。相对于原发性青光眼而言,NVG 因其复杂的病理改变,单纯抗青光眼手术的成功率较低、预后较差。可通过应用降眼压药物降低眼压、使用皮质类固醇类药物减轻炎症、行 PRP 或注射抗 VEGF 药物抑制新生血管等方法来提升手术效果,进而提高手术成功率。

2.4.1 小梁切除术 小梁切除术(trabeculectomy, Trab)是一种滤过性手术,通过切除小部分小梁组织,在角膜缘形成一条新的房水引流通道,将房水引流至球结膜下间隙,从而达到降眼压的目的,是治疗青光眼最经典的手术方式。但由于 NVG 患者的术后炎症反应较重,术区容易出现纤维组织增生和瘢痕化堵塞滤过道,导致手术失败,因此传统的小梁切除术治疗 NVG 的远期失败率较高^[32]。在手术时,一般常规辅助使用抗代谢药物丝裂霉素 C 或 5-氟尿嘧啶(5-FU)来抗瘢痕化,从而提高小梁切除术的手术成功率,但随着时间延长其手术成功率会逐渐降低。研究报道,辅助应用抗代谢药物丝裂霉素 C 时,小梁切除术治疗 NVG 术后 1 a 成功率为 62.6%~81.2%,术后 5 a 成功率逐渐下降到 53.3%^[6]。

因此,为了提高手术成功率,很多研究者探索出了各种改良小梁切除术,其中一些改良小梁切除术的疗效不亚于甚至优于 AGV 植入术^[33]。周孟田团队报道了一种可拦截复发的纤维血管膜、防止纤维血管膜收缩堵塞滤过出口的新技术:前房增殖膜拦截(AC-PMI),其联合小梁切除术治疗 NVG 术后 12 mo 完全成功率和条件成功率分别为 72.6%和 87.3%^[34-35]。但是,目前临床上一般不将小梁切除术作为治疗 NVG 的首选手术方式。一个重要的原因可能是小梁切除术的角巩膜缘滤过通道切口较大,建议在其他创口更小的青光眼手术失败后再行小梁切除术。此外,小梁切除术的并发症比较多,常见的并发症有前房积血、滤过泡渗漏等^[36]。当然,目前小梁切除术依然是治疗

青光眼的金标准,治疗 NVG 时改良小梁切除术是未来研究的一个趋势。

2.4.2 青光眼引流装置植入术 青光眼引流装置(glaucoma drainage device, GDD)植入术是治疗难治性青光眼的重要手段,在临床上已得到广泛的应用。GDD 植入术可用于其他滤过性手术失败时或直接作为 NVG 的首选手术方式。GDD 包括有阀门的植入物和无阀门的植入物,前者包括 AGV、Krupin 房水引流阀盘等,后者包括 Baerveldt、Molteno 房水引流植入物等。其中,AGV 因其具有更好的眼压控制机制和更低的瘢痕化几率,而被推荐作为治疗 NVG 的首选植入物^[6]。AGV 是一种单向压力调节阀瓣的青光眼引流装置,可将眼压保持在一定水平,从而降低低眼压的风险,且可将房水引流到赤道部巩膜下间隙疏松的结缔组织,该处引流面积较大,且远离前部易瘢痕化的巩膜^[37]。因此,相对于小梁切除术,AGV 植入术可以降低术区组织纤维瘢痕化的风险,进而增加手术成功率,但远期仍可能会出现纤维血管膜包裹引流管或引流盘导致手术失败的情况,目前远期疗效相关的研究仍比较少。Shen 等^[38]对 39 例 40 眼 NVG 患者分别采用 AGV 植入术(20 眼)和丝裂霉素 C 辅助小梁切除术(20 眼)进行对比研究,AGV 组术后 3 mo 和 6 mo 的平均降眼压药物用量明显低于小梁切除术组,两组术后 1 a 成功率分别为 70%、65%,术后 2 a 成功率分别 60%、55%,但 Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,两组治疗成功率差异无统计学意义($P=0.815$)。目前,对于 NVG 尚未有大规模的临床试验结果来作为 AGV 植入术和小梁切除术之间选择的依据,在临床上,其手术方式主要依靠主刀医生对患者病情的判断来进行选择。当然,AGV 植入术同样存在着一些并发症,常见的有前房积血、浅前房、角膜内皮失代偿、引流管暴露或闭塞等^[39]。

此外,EX-PRESS 微型引流器(引流钉)植入术作为小梁切除术的一种替代术式,也可用于治疗部分 NVG。EX-PRESS 引流钉植入术的原理是通过在结膜下或巩膜瓣下经角巩膜缘穿刺植入引流钉,将房水从前房引到 Tenon 囊下间隙,术中可辅助应用抗代谢药物,以降低术区组织纤维瘢痕化的几率。EX-PRESS 引流钉植入术主要用于治疗原发性开角型青光眼,是一种安全、简便的术式,手术创伤小,几乎没有副作用^[40]。当用于治疗 NVG 时,其手术成功率较小梁切除术低,但由于 EX-PRESS 引流钉植入术无需切除虹膜组织,因此其前房积血和滤过泡渗漏等并发症发生率比小梁切除术低^[36]。此外,由于引流钉本身比较短,加上 NVG 的病理改变比较复杂等缘故,EX-PRESS 引流钉植入术多用于治疗 I 期 NVG,一般不适宜用于治疗已经出现房角关闭的 NVG。

2.4.3 睫状体破坏性手术 睫状体破坏性手术是一种不可逆的破坏性手术,通过破坏部分睫状突上皮细胞来减少房水的生成,可显著降低眼压,改善患者疼痛症状,但术中破坏睫状体的程度一般较难把握,需要术者根据患者病情结合经验进行判断。对于视力不佳、眼压反复升高的眼,睫状体破坏性手术可以作为其初始手术或其他手术方案失败时的选择^[41]。睫状体破坏性手术包括睫状体冷凝术、睫状体光凝术、睫状体光动力疗法等。传统的经巩膜睫状体冷凝术因其疗效不确切、对眼部组织损伤较严重、术后炎症反应重、视力丧失以及眼球萎缩等问题,近年来已较少使用。相对于睫状体冷凝术,睫状体光凝术则更为安全

有效,且并发症更少,所以目前睫状体光凝术应用更为广泛,主要包括经巩膜睫状体光凝术(TCP)和内窥镜下睫状体光凝术(ECP)^[42]。但是,睫状体光凝术远期同样也存在着眼球萎缩的可能。张伟等^[43]报道了一种新颖的810 nm激光睫状体平坦部内引流术,利用810 nm的激光对睫状体平坦部进行光凝治疗,从而形成微滤过孔渗漏引流房水至脉络膜上腔,可避免睫状体光凝术远期导致的眼球萎缩以及小梁切除术和引流物装置植入出现的纤维瘢痕化问题。睫状体光动力疗法是一种既有光动力效应,又有光凝效应的治疗手段。但目前睫状体光动力疗法相关的研究与应用较少,一般用于NVG房角未关闭期,而睫状体冷凝术和睫状体光凝术则多用于NVG房角关闭期。

此外,近年来超声睫状体成形术(UCP)也被常用于治疗各种类型的青光眼,但在治疗NVG时,成功率较低(40%)^[44]。UCP是一种无切口的治疗方式,避免了眼内感染的风险。它不但能够重塑睫状体的结构,减少房水产生,而且还可开放局部葡萄膜巩膜途径引流通道,增加房水外流。UCP可明显缓解眼痛、有效降低眼压,且相对于传统的睫状体破坏性手术,UCP具有治疗温和、侵入性小、安全性高、耐受性好、并发症少等优点^[45-47]。临床中可在身体条件不适合进行其他抗青光眼手术时应用或者直接作为初始的抗青光眼手术,从而在降低眼压和缓解患者痛苦的同时减少降眼压药物的使用量。UCP主要的不足是降低眼压的效果较为短暂。王宇豪等^[48]对15例NVG行UCP联合雷珠单抗注射治疗,在术后10 mo仍有40%的成功率,但此研究存在一定局限性:样本较少、随访时间较短。

3 预防

除了治疗,NVG的预防也同样重要。日常生活时,可根据NVG的风险因素进行规避。对于有NVG相关风险者,尤其是DR、CRVO、OIS患者,进行健康宣教,积极对原发病进行控制和治疗,因为社会经济因素可能会阻碍患者采取最佳的疾病管理措施,进而延误病情^[4]。避免诱发因素,如:情绪激动、黑暗环境中用眼、过度疲劳等。早期NVG通常是无症状,高风险者需定期检查眼压、视野、房角镜、眼前段照相等。一项回顾性研究发现,出现前房角新生血管或虹膜新生血管且眼压正常者,到6 mo时有25%进展为NVG^[49]。一旦房角、虹膜或视网膜新生血管形成,即使没有出现眼压升高,也可予抗VEGF药物治疗。若发现有PRP指征时,争取早期进行PRP,但会有周边视野缺失的风险^[19]。Laatikainen等^[50]对23只CRVO眼研究发现,未治疗眼在1 a内有36%进展到眼前段新生血管、18%进展到NVG,而进行了PRP的眼,1 a内进展到眼前段新生血管的为25%,进展到NVG的为0%。此外,对于CRVO患者,进行抗VEGF治疗,不但能预防新生血管形成,还可使黄斑水肿消退。

4 小结与展望

NVG在当今依然是一种严重威胁视力的难治性疾病。既往已有学者总结了其病因、发病机制及诊断,但对于治疗上的选择尚未达成充分的共识,故本文加强阐述了NVG的发病机制与治疗原理之间的联系^[51]。以便临床上根据其病因、发病机制及病理分期来选择合适的治疗方案,尽可能地减缓NVG发病进程,挽救视功能,同时缓解症状。对于NVG最好能够早期诊断和治疗,根据其病理发展进程,对有进展为NVG风险的患者进行全面细致的

检查,定期随诊,早期识别NVG,以便进行早期干预,减缓视功能损害,并积极对原发病进行控制和治疗。

参考文献

- [1] Albert DM, Miller JW, Azar DT, et al. *Albert and Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology*. Cham: Springer International Publishing, 2022; 1769-1806.
- [2] Urbonavičiūtė D, Buteikienė D, Janulevičienė I. A review of neovascular glaucoma: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Medicina*, 2022,58(12):1870.
- [3] Weiss DI, Shaffer RN, Nehrenberg TR. Neovascular glaucoma complicating carotid - cavernous fistula. *Arch Ophthalmol*, 1963, 69: 304-307.
- [4] Lidder AK, Paranjpe V, Lauter AJ. Management of Neovascular Glaucoma. *Int Ophthalmol Clin*, 2023,63(4):167-183.
- [5] Mannava S, Torres LF, DeSousa KG, et al. Severe neovascular glaucoma exacerbation as a complication of carotid artery stenting: a case report. *Neurohospitalist*, 2020,10(4):301-304.
- [6] Dumbrăveanu L, Cușnir V, Bobescu D. A review of neovascular glaucoma. Etiopathogenesis and treatment. *Rom J Ophthalmol*, 2021, 65(4):315-329.
- [7] Wang JW, Zhou MW, Zhang XL, 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. *Clin Exp Ophthalmol*, 2015,43(5):415-421.
- [8] Blanco R, Gerhardt H. VEGF and Notch in tip and stalk cell selection. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2013,3(1):a006569.
- [9] Siemerink MJ, Klaassen I, Van Noorden CJ, et al. Endothelial tip cells in ocular angiogenesis: potential target for anti-angiogenesis therapy. *J Histochem Cytochem*, 2013,61(2):101-115.
- [10] Gerhardt H, Golding M, Fruttiger M, et al. VEGF guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia. *J Cell Biol*, 2003,161(6):1163-1177.
- [11] 洪颖, 陈旭豪, 吴倩如, 等. 新生血管性青光眼闭角期患者房水内细胞因子的变化. *中华眼科杂志*, 2022,58(1):14-21.
- [12] 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). *中华眼科杂志*, 2019,55(11):814-817.
- [13] Simha A, Aziz K, Braganza A, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020,2(2):CD007920.
- [14] European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. *Br J Ophthalmol*, 2021,105(Suppl 1):1-169.
- [15] Doganay D, Doganay S, Cankaya C. Pars Plana vitrectomy combined with pan-retinal photocoagulation, Ahmed glaucoma valve implantation, and/or phacoemulsification for complicated neovascular glaucoma treatment. *Arq Bras Oftalmol*, 2022,87(1):0187.
- [16] Li JL, Zhang S, Hou BK. Outcomes of vitrectomy, complete pan-retinal photocoagulation, and endoscopic cyclophotocoagulation surgery after anti-VEGF treatment in neovascular glaucoma. *Adv Ophthalmol Pract Res*, 2023,3(3):112-118.
- [17] Bernal-Morales C, Dotti-Boada M, Olate-Perez A, et al. Simultaneous pars Plana vitrectomy, panretinal photocoagulation, cryotherapy, and Ahmed valve implantation for neovascular glaucoma. *Int J Ophthalmol*, 2021,14(9):1396-1401.
- [18] Tang YZ, Shi Y, Fan ZG. The mechanism and therapeutic strategies for neovascular glaucoma secondary to diabetic retinopathy. *Front Endocrinol*, 2023,14:1102361.
- [19] Reddy SV, Husain D. Panretinal photocoagulation: a review of complications. *Semin Ophthalmol*, 2018,33(1):83-88.

- [20] Sastry A, Ryu C, Jiang XJ, et al. Visual outcomes in eyes with neovascular glaucoma and anterior segment neovascularization without glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 2022,236:1-11.
- [21] Kaushik J, Parihar JK, Shetty R, et al. A long-term clinical study to evaluate agv with concurrent intravitreal ranibizumab vs primary agv implantation in cases of refractory neovascular glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract*, 2022,16(1):41-46.
- [22] Mahdy RA, Nada WM, Fawzy KM, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab with panretinal photocoagulation followed by Ahmed valve implantation in neovascular glaucoma. *J Glaucoma*, 2013,22(9):768-772.
- [23] Chen Y, Wiesmann C, Fuh G, et al. Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: crystal structure of an affinity-matured Fab in complex with antigen. *J Mol Biol*, 1999,293(4):865-881.
- [24] Meyer CH, Holz FG. Preclinical aspects of anti-VEGF agents for the treatment of wet AMD: ranibizumab and bevacizumab. *Eye*, 2011,25(6):661-672.
- [25] Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and age-related macular degeneration: from basic science to therapy. *Nat Med*, 2010,16(10):1107-1111.
- [26] Holash J, Davis S, Papadopoulos N, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002,99(17):11393-11398.
- [27] Shinkai A, Ito M, Anazawa H, et al. Mapping of the sites involved in ligand association and dissociation at the extracellular domain of the kinase insert domain-containing receptor for vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem*, 1998,273(47):31283-31288.
- [28] Nguyen TT, Guymer R. Conbercept (KH-902) for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2015,8(5):541-548.
- [29] 陈晓冬, 陆慧琴, 王彤. 康柏西普在眼部新生血管性疾病中的应用进展. *国际眼科杂志*, 2022,22(8):1361-1364.
- [30] Widder RA, Lemmen KD, Dietlein TS. Neovascular glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2010,227(2):R15-R27;quizR28.
- [31] Hayreh SS. Neovascular glaucoma. *Prog Retin Eye Res*, 2007,26(5):470-485.
- [32] Olmos LC, Lee RK. Medical and surgical treatment of neovascular glaucoma. *Int Ophthalmol Clin*, 2011,51(3):27-36.
- [33] Bhadra TR, Ghosh RP, Mitra A, et al. Comparative study of the outcomes of newly developed polypropylene-based modified trabeculectomy and glaucoma shunt surgery in neovascular glaucoma. *Indian J Ophthalmol*, 2024,72(3):352-356.
- [34] 周孟田, 朱树青, 李昊宇, 等. 小梁切除术联合前房增殖膜拦截技术治疗新生血管性青光眼的有效性和安全性. *眼科*, 2023,32(1):21-26.
- [35] Zhu SQ, Zhou MT, Li HY, et al. Anterior chamber proliferative membrane interception (AC-PMI)-enhanced trabeculectomy versus trabeculectomy for treating neovascular glaucoma: protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2024,25(1):287.
- [36] Kawabata K, Shobayashi K, Iwao K, et al. Efficacy and safety of Ex-PRESS® mini shunt surgery versus trabeculectomy for neovascular glaucoma: a retrospective comparative study. *BMC Ophthalmol*, 2019,19(1):75.
- [37] 张秀兰, 王家伟. 难治性青光眼的治疗策略. *眼科*, 2015,24(3):214-216.
- [38] Shen CC, Salim S, Du HM, et al. Trabeculectomy versus Ahmed Glaucoma Valve implantation in neovascular glaucoma. *Clin Ophthalmol*, 2011,5:281-286.
- [39] Xie Z, Liu H, Du M, et al. Efficacy of Ahmed glaucoma valve implantation on neovascular glaucoma. *Int J Med Sci*, 2019,16(10):1371-1376.
- [40] Li P, Liu Q, Liu XM, et al. Clinical research of EX-PRESS drainage device and modified trabeculectomy combined with intravitreal conbercept treatment for neovascular glaucoma. *Int J Ophthalmol*, 2022,15(2):242-247.
- [41] Havens SJ, Gulati V. Neovascular glaucoma. *Dev Ophthalmol*, 2016,55:196-204.
- [42] Kumar H, Mansoori T, Warjri GB, et al. Lasers in glaucoma. *Indian J Ophthalmol*, 2018,66(11):1539-1553.
- [43] 张伟, 毕大光. 一种新颖的新生血管性青光眼810nm激光睫状体内引流术疗效观察. *中华医学杂志*, 2019,99(28):2230-2232.
- [44] Torky MA, Al Zafiri YA, Hagraas SM, et al. Safety and efficacy of ultrasound ciliary plasty as a primary intervention in glaucoma patients. *Int J Ophthalmol*, 2019,12(4):597-602.
- [45] Wu TH, Yin X, Li JQ, et al. Efficacy and safety of ultrasound cycloplasty for the treatment of glaucoma: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol*, 2023,16(8):1317-1325.
- [46] Ruixue W, Tao W, Ning L. A Comparative Study between Ultrasound Cycloplasty and Cyclocryotherapy for the Treatment of Neovascular Glaucoma. *J Ophthalmol*, 2020,2020:4016536.
- [47] Fan FF, Ge X, Liu DD, et al. Comparison of the efficacy and safety of ultrasonic cycloplasty vs valve implantation and anti-VEGF for the treatment of fundus disease-related neovascular glaucoma. *Int J Ophthalmol*, 2023,16(6):897-903.
- [48] 王宇豪, 仇蕊倩, 强甜甜, 等. 抗VEGF联合超声睫状体成形术治疗新生血管性青光眼. *国际眼科杂志*, 2023,23(4):668-671.
- [49] Qiu M, Shukla AG, Sun CQ. Improving outcomes in neovascular glaucoma. *Ophthalmol Glaucoma*, 2022,5(2):125-127.
- [50] Laatikainen L, Kohner EM, Khoury D, et al. Panretinal photocoagulation in central retinal vein occlusion: A randomised controlled clinical study. *Br J Ophthalmol*, 1977,61(12):741-753.
- [51] Călugăru D, Călugăru M. Etiology, pathogenesis, and diagnosis of neovascular glaucoma. *Int J Ophthalmol*, 2022,15(6):1005-1010.