

mfERG 分析雷珠单抗眼内注射对 RVO 合并黄斑水肿的疗效

阎静, 徐冲, 吴建华

作者单位: (430060) 中国湖北省武汉市, 武汉爱尔眼科医院
作者简介: 阎静, 毕业于武汉大学医学院, 副主任医师, 研究方向: 眼底病。
通讯作者: 徐冲, 毕业于武汉大学, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼底病。313075392@qq.com
收稿日期: 2014-10-29 修回日期: 2015-03-01

Efficiency analysis by mfERG of intraocular injection with ranibizumab on retinal vein occlusion combined with macular edema

Jing Yan, Chong Xu, Jian-Hua Wu

Wuhan Aier Eye Hospital, Wuhan 430060, Hubei Province, China
Correspondence to: Chong Xu. Wuhan Aier Eye Hospital, Wuhan 430060, Hubei Province, China. 313075392@qq.com
Received: 2014-10-29 Accepted: 2015-03-01

Abstract

• AIM: To measure the retinal function in retinal vein occlusion (RVO) combined with macular edema in patients treated with ranibizumab by using multifocal ERG (mfERG), and to analyze and evaluate the effects of ranibizumab treatment on macular edema.

• METHODS: A retrospective, self-control method was used. Fifteen eyes of 15 patients who were clinically diagnosed as RVO with macular edema were included in this study. All patients were routinely corrected visual acuity, slit lamp microscopes, intraocular pressure, color fundus photography, FFA and OCT, the central 10° vision field, mfERG examination, corrected visual acuity using ETDRS visual acuity table. All patients were treated with intravitreal injection of ranibizumab 0.05mL/0.5mg and follow-up 3~12mo, including the monthly review once. The best corrected visual acuity, intraocular pressure, fundus, central macular thickness, central 10° vision field, the change of mfERG of these patients were observed. According to the referral, the repeated injection treatment was decided. The end of the follow-up was the time point to determine the efficacy, and the changes of vision field and mfERG in patients were recorded and analyzed.

• RESULTS: The central visual field mean defect (MD) was significantly decreased at last follow-up ($t=4.01, P<0.01$). The 1st and 2nd ring N1 wave latency and the former P1 wave latency were significantly reduced ($t=13.65, 16.31, P<0.01$). The density values of P1 wave from treatment response in 1st ring were significantly increased ($t=7.78, P<0.01$).

• CONCLUSION: Intravitreal injection of ranibizumab treatment of macular edema secondary to venous occlusion can give a better prognosis and improve the sensitivity of patients' macular. The method of mfERG can accurately and objectively reflect the retinal function changes in patients with macular edema and could be potentially used in clinical.

• KEYWORDS: multifocal ERG; ranibizumab; retinal vein occlusion; macular edema

Citation: Yan J, Xu C, Wu JH. Efficiency analysis by mfERG of intraocular injection with ranibizumab on retinal vein occlusion combined with macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(3):486-488

摘要

目的: 利用多焦视网膜电流图(multifocal ERG, mfERG)对雷珠单抗(ranibizumab)治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿的患者黄斑区视网膜功能变化进行检测, 分析雷珠单抗治疗黄斑水肿后视网膜功能的变化, 评价雷珠单抗治疗黄斑水肿的效果。

方法: 采用回顾性, 自身对照研究方法, 将临床确诊为视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿的15例患者15眼纳入研究。所有患者均常规矫正视力, 裂隙灯显微镜, 眼压, 彩色眼底照相, FFA及OCT, 中心10°视野, mfERG检查, 矫正视力检查采用ETDRS视力表进行。所有患者玻璃腔注射雷珠单抗注射液0.05mL/0.5mg, 治疗后随访3~12mo, 每月复查一次。观察最佳矫正视力, 眼压, 眼底, 中央黄斑厚度, 中心10°视野, mfERG的变化。根据复诊情况, 确定有无重复注射治疗的需要。以末次随访为疗效判定时间点, 记录并分析治疗前及治疗后患者视野和mfERG的变化。结果: 末次随访时, 治疗前后中心视野平均缺损显著减少($t=4.01, P<0.01$), 1环和2环N1波潜伏期、P1波潜伏期较治疗前显著降低($t=13.65, 16.31, P<0.01$), 1环P1波反应密度值与治疗前相比提高, 差异有统计学意义($t=7.78, P<0.01$)。

结论: 玻璃体腔注射雷珠单抗治疗静脉阻塞继发黄斑水肿预后较好, 有利于改善患者黄斑区视网膜的敏感度。mfERG方法能准确客观的反应黄斑水肿患者视网膜功能变化, 具有较高的临床应用价值。

关键词: 多焦视网膜电图; 雷珠单抗; 视网膜静脉阻塞; 黄斑水肿

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2015.3.28

引用: 阎静, 徐冲, 吴建华. mfERG分析雷珠单抗眼内注射对RVO合并黄斑水肿的疗效. 国际眼科杂志 2015;15(3):486-488

0 引言

视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion, RVO) 是临床上常见的眼底出血性疾病, 而引起的黄斑水肿 (macular edema, ME) 是造成视功能损害的最重要原因, 常常引起视野缺损, 严重影响视力^[1]。以往有关 RVO 继发 ME 的治疗, 多采用格栅样激光光凝疗法 (Grid photocoagulation)。激光光凝虽然能使 ME 消退, 但视力提高不明显^[2], 激光对眼组织的破坏作用可能会引起视物变形、视力下降以及视野损伤, 使其具有一定的局限性^[3]。雷珠单抗 (ranibizumab) 于 2010 年成为第二个美国 FDA 批准用于 RVO-ME 的药物, 玻璃体腔注射雷珠单抗能有效减轻 ME, 提高患者的中心视力^[2,4-6]。雷珠单抗因其显著的疗效已成为国内外治疗黄斑水肿的发展趋势和研究热点, 国内外均有应用雷珠单抗治疗 RVO 引起的 ME 取得良好疗效的报道。由于 ME 引起的视力下降主要体现在中心视力的损害上, 因此研究雷珠单抗对中心视功能的治疗作用显得尤为重要, 而视野检查可以量化地反映黄斑区视网膜的功能及视野缺损情况, 可用于观察病情的进展和疗效。相对于视力和视野这些主观检查指标的评价, 多焦视网膜电图 (mfERG) 是一种能客观准确定量地记录后极部视网膜的功能的手段, 能对视网膜黄斑部的功能进行评价, 在黄斑病变的疗效观察中有重大意义^[7]。为了了解雷珠单抗治疗后中心视功能方面的变化, 本文就此疾病治疗前后的视野和 mfERG 的特点进行观察, 并进行相关分析, 结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2013-01/09 就诊于武汉爱尔眼科医院眼底科, 经临床检查, 荧光素眼底血管造影 (FFA) 及光学相干断层扫描 (OCT) 确诊为 RVO 合并 ME 的患者 15 例 15 眼, 男 8 例, 女 7 例, 年龄 36~69 (平均 45 ± 10.7) 岁, 病程 1wk~3mo, 未接受过特殊治疗。所有患者均常规行综合验光, 以标准对数视力表及糖尿病视网膜病变早期治疗研究 (ETDRS) 视力表分别记录最佳矫正视力 (BCVA), 裂隙灯显微镜, 眼压, 散瞳眼底检查, 彩色眼底照相, FFA 及 OCT。

1.2 方法

1.2.1 视野检查 采用 Zeiss Humphrey 740 HFA-II 视野分析仪在暗室环境下检测。受检患者要求 BCVA > 0.1。所有受检者检查前先进行暗适应 2min, 使用 10-2 程序检查黄斑区 10° 范围内的 81 个点的光敏度, 背景照度 31.5asb, 光标持续时间为 0.2s, 间隔时间 2s, 单眼检测时间在 3min 左右完成, 记录平均视觉敏感度 (MS), 平均缺损 (MD), 缺损变异度 (LV), 视野检查中, 假反应率 (RF) 控制在 15% 以下。

1.2.2 mfERG 检测 采用美国 Diagnosys 公司 Espion 视觉电生理, 以 61 个六边形组成刺激源, 对视网膜后极部约 30° 的测试范围内进行检测, 记录一阶反应。六边形面积随离心度的增加而增大, 检查眼注视固定点, 记录时间为 4min, 分为 8 个节段, 每个节段 30s, 以黄斑中心凹为中心, 测量第一环及其 4 环 (0°, 5.44°, 10.31°, 16.31°, 23.42°) 内上方, 下方, 颞侧, 鼻侧区域第一个负波 N1, 第一个正波 P1 的潜伏期和反应密度。

1.2.3 玻璃体腔注射 所有患者注射前均被告知治疗目的和注射后可能发生的并发症, 并签署知情同意书。所有操作均由同一医生于手术室内进行无菌操作。眼表局部

予以奥布卡因滴眼液表面麻醉, 眼部消毒后, 结膜囊内予以 5% 聚维酮碘冲洗消毒 90s。使用 30G 注射针头由睫状体平坦部进针, 于玻璃体腔内注射雷珠单抗注射液 0.05mL, 注射完毕后针头拔出立即以消毒棉签顶压注射口处片刻, 术后予以抗生素眼膏包眼^[8]。所有患者治疗前 2d 开始给予左氧氟沙星滴眼液点眼, 每天 4 次, 一次一滴, 滴眼 1wk。

1.2.4 注射次数 本研究采用 1+PRN (按需注射) 的治疗方案。注射后每月复诊, 根据复诊情况决定是否重复治疗。如患者诉视力下降, OCT 检查发现黄斑中心厚度 (CRT) 增加超过 100 μ m, 视为黄斑水肿复发, 行雷珠单抗玻璃体腔重复注射。

1.2.5 随访 随访终点为首次治疗后 12mo, 记录并分析治疗前后患者的中心视野平均缺损 (MD) 结果以及 mfERG 的 2 环内的潜伏期和反应密度。

统计学分析: 本研究运用 Stata 12.1 软件进行统计学分析, 对所采集的数据采用配对 *t* 检验, 以 $P < 0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

末次随访时, 患者平均接受雷珠单抗注射 2.1 ± 0.5 次, 所有随访患者均未发生与药物及玻璃体腔注射有关的眼部和全身严重不良反应。末次随访时, 患者的 MD 值为 6.81 ± 1.34 dB, 于治疗前 MD 值 8.5 ± 2.16 dB 相比, 较治疗前减少了 1.69 ± 1.64 dB, 差异有统计学意义 ($t = 4.01, P < 0.01$)。末次随访时, 患者 mfERG 中心凹处 (1 环) N1 波潜伏期、P1 波潜伏期为 $12.03 \pm 1.107, 27.76 \pm 4.15$ ms, 较治疗前中心凹处 (1 环) N1 波潜伏期、P1 波潜伏期 $16.42 \pm 1.105, 32.93 \pm 4.14$ ms 相比, 降低了 $4.39 \pm 1.24, 5.17 \pm 1.23$ ms, 差异有统计学意义 ($t = 13.65, 16.31, P < 0.01$), 治疗后 P1 波反应密度值为 32.64 ± 7.82 nv/deg², 与治疗前 P1 波反应密度值 28.11 ± 8.38 nv/deg² 相比, 提高了 4.53 ± 2.25 nv/deg², 差异有统计学意义 ($t = 7.78, P < 0.01$); 末次随访时, 患者 mfERG 中心凹处 (2 环) N1 波潜伏期、P1 波潜伏期为 $9.89 \pm 1.04, 25.81 \pm 4.08$ ms, 与治疗前中心凹处 (2 环) N1 波潜伏期、P1 波潜伏期 $14.37 \pm 1.18, 30.03 \pm 3.66$ ms 相比, 降低了 $4.48 \pm 1.73, 4.22 \pm 1.98$ ms, 差异有统计学意义 ($t = 10.01, 8.27, P < 0.01$), P1 波反应密度值为 28.24 ± 8.60 nv/deg², 与治疗前 P1 波反应密度值 25.78 ± 8.06 nv/deg² 相比, 提高了 2.47 ± 8.04 nv/deg², 差异无统计学意义 ($t = -1.19, P > 0.05$), 见图 1。

3 讨论

视网膜静脉阻塞导致的黄斑水肿造成对应区域视网膜敏感度下降, 引起中心凹部位的固视不稳定和固视漂移等改变, 其引起的黄斑水肿的发病机制是血视网膜屏障的破坏与缺血状态下多种内源性细胞因子共同参与的病理生理过程, 新生血管生长因子发挥了重要作用, 特别是 VEGF-A 引起的炎症细胞趋化, 增加血管壁的通透性、促进新生血管形成和维持存活的作用在静脉阻塞继发黄斑水肿的发生发展方面影响重大^[9]。

目前, 雷珠单抗作为抗新生血管性药物被广泛应用于国内外视网膜静脉阻塞继发的黄斑水肿的治疗中, 既往研究发现雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞导致的黄斑水肿可以改善视觉功能, Brown 等^[4]、Campochiaro 等^[5]的研究结果显示 0.5mg 雷珠单抗治疗 RVO 引起的黄斑水肿, 6, 12mo 后患者黄斑中心凹厚度 (CFT) 均明显降低, 视觉功

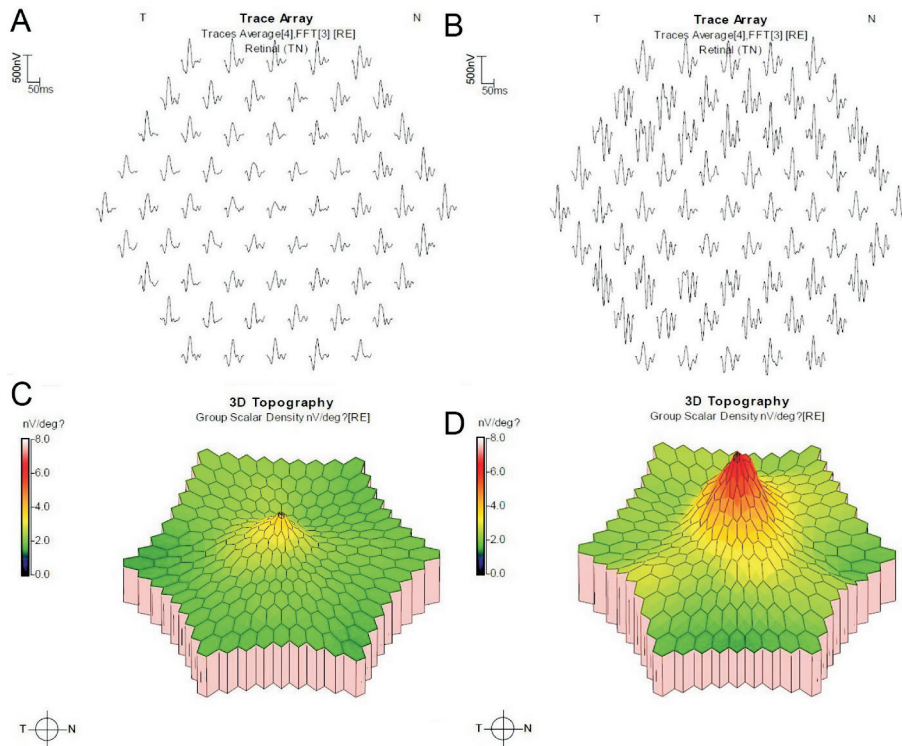


图1 RVO合并ME患者治疗前后mfERG波形及地形图变化 患者右眼发病。A,B:波形图;C,D为地形图。A,C:治疗前;B,D:治疗后。

能改善均较对照组和0.3mg治疗组明显。Heier等^[3]对CRUISE试验后进行了为期1a的追踪观察,评估雷珠单抗治疗RVO引起黄斑水肿的长期安全性及有效性,在3,12mo后观察局部及全身的并发症以及BCVA,CFT的变化,结果显示治疗后有效降低CFT厚度,减轻水肿,提高BCVA字母数,对于1a前未行雷珠单抗注射患者按需接受治疗,仍可以改善视觉功能。本研究采用静态视野分析,观察治疗前后黄斑区10°范围内的视功能改变情况,通过对MD的检测,定量分析中心视网膜功能的恢复和改善情况。在本研究中发现,末次随访时,患者的中心视野平均缺损较治疗前显著减少,提示经过雷珠单抗注射治疗有利于改善RVO患者黄斑区视功能,与既往研究结果一致。mf-ERG是评价黄斑形态和功能的客观方法,了解治疗后黄斑区局部电生理反应恢复情况。Moschos等观察继发于静脉阻塞和糖尿病视网膜病变的黄斑水肿患者给予眼内注射贝伐单抗治疗,发现治疗后黄斑部中央区反应密度平均值显著提高^[10]。本次研究结果也显示玻璃体腔注射雷珠单抗后,1环和2环N1P1波潜伏期较治疗前明显缩短,1环P1波反应密度值较治疗前有显著提高,提示治疗后黄斑区的反应活动有轻微的升高,与Moschos等的研究结果基本一致。在注射方案的选择,多数研究者选择3+PRN方案^[4,5],但是仍有研究选择1+PRN治疗方案^[3],且发现疗效确定,本研究采用1+PRN,结果显示患者黄斑区视功能有一定程度的改善,也支持1+PRN方案的可行性,同时治疗次数少,降低了注射的风险和患者的经济负担,同时也获得了视力提高,但不能排除每月注射的视力预后好于其他注射方案的可能性。

总之,通过以上研究提示雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞可以有效改善中心视野,促进黄斑区局部电活动的恢复。但由于本研究患者样本量有限,随访时间偏短,今后需要扩大样本量,延长随访时间,对复发情况,注射方案的次数等信息进行进一步深入观察和研究。

参考文献

- 1 张惠蓉,夏英杰. 视网膜静脉阻塞患者视力预后相关因素分析. 中华眼科杂志 2002;38(2):98-102
- 2 McIlntosh RL, Rogers SL, Lim L, et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010;117(6):1113-1123
- 3 Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow up in the HORIZON trial. *Ophthalmology* 2012;119(4):802-809
- 4 Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkui RB, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusions: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011;118(8):1594-1602
- 5 Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusions: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011;118(10):2041-2049
- 6 Varma R, Bressler NM, Suner I, et al. BRAVO and CRUISE Study Groups. Improved vision-related function after ranibizumab for macular edema after retinal vein occlusions: results from the BRAVO and CRUISE trials. *Ophthalmology* 2012;119(10):2108-2118
- 7 Kretschmann U, Seeliger M, Ruether K. Spatial cone activity distribution in diseases of the posterior pole determined by multifocal electroretinography. *Vision Res* 1998;38(23):3817-3828
- 8 Silva RMI, Ruiz-Moreno JM, Rosa P, et al. Intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization: 12-month results. *Retina* 2010;30(3):407-412
- 9 Cursiefen C, Chen L, Borges LP, et al. VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment. *J Clin Invest* 2004;113(7):1040-1050
- 10 Shetty R, Pai SA, Vincent A, et al. Electrophysiological and structural assessment of the central retina following intravitreal injection of bevacizumab for treatment of macular edema. *Doc Ophthalmol* 2008;116(2):129-135