

玻璃体腔注射康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性的早期 mfERG 变化

黄定国, 郑建龙, 林国乔, 陈伟奇

基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目(No. A2016550)
作者单位:(515041)中国广东省汕头市,汕头大学·香港中文大学联合汕头国际眼科中心
作者简介:黄定国,硕士研究生,主治医师,研究方向:玻璃体视网膜疾病。
通讯作者:陈伟奇,毕业于中山大学医学院,主任医师,硕士生导师,研究方向:玻璃体视网膜。cwq@jsiec.org
收稿日期:2018-02-02 **修回日期:**2018-07-23

Early multifocal electroretinography findings after intravitreal Conbercept in the treatment of wet age - related macular degeneration

Ding-Guo Huang, Jian-Long Zheng, Guo-Qiao Lin, Wei-Qi Chen

Foundation item: Medical Scientific Research Foundation of Guangdong Province (No. A2016550)
Joint Shantou International Eye Center of Shantou University and the Chinese University of Hong Kong, Shantou 515041, Guangdong Province, China

Correspondence to: Wei-Qi Chen. Joint Shantou International Eye Center of Shantou University and the Chinese University of Hong Kong, Shantou 515041, Guangdong Province, China. cwq@jsiec.org

Received:2018-02-02 Accepted:2018-07-23

Abstract

• **AIM:** To evaluate the early changes of retinal function in patients with wet age - related macular degeneration (ARMD) after intravitreal Conbercept treatment by multifocal electroretinography (mfERG).

• **METHODS:** Wet ARMD patients diagnosed by fundus fluorescein angiography and received intravitreal injection of Conbercept (0.05mL/0.5mg) were included. Best corrected visual acuity (BCVA), incubation of N1, P1 and amplitude of P1 in mfERG test were recorded before and 1mo after treatment.

• **RESULTS:** Twenty patients (20 eyes) were enrolled in total. The mean BCVA was 0.80±0.48 LogMAR at baseline and improved to 0.65±0.50 LogMAR after treatment ($P < 0.001$). Mean P1 amplitude density of the mfERG Ring 1 increased from 39.59±16.60nV/deg² to 53.81±20.41nV/deg² ($P = 0.006$). The change in visual acuity was

positively correlated with the change in P1 amplitude density of Ring 1 ($r = -0.776$, $P < 0.001$).

• **CONCLUSION:** Intravitreal conbercept injection can improve the central retinal function of wet ARMD patients in the short term.

• **KEYWORDS:** multifocal electroretinography; conbercept; wet age-related macular degeneration

Citation: Huang DG, Zheng JL, Lin GQ, et al. Early multifocal electroretinography findings after intravitreal Conbercept in the treatment of wet age - related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2018;18(9):1692-1695

摘要

目的:利用多焦视网膜电图(mfERG)评价玻璃体腔注射康柏西普的湿性年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)患者视网膜功能的早期变化。

方法:经眼底荧光血管造影确诊为湿性 ARMD 患者接受玻璃体腔注射康柏西普眼用注射液(0.05mL/0.5mg),记录注射前及注射后 1mo 的最佳矫正视力及 mfERG 各环 N1、P1 波潜伏期及 P1 波振幅密度。

结果:共 20 例 20 眼患者纳入研究,平均 LogMAR 视力从注射前 0.80±0.48 提高到注射后 0.65±0.50 ($P < 0.001$),环 1 平均振幅密度从注射前 39.59±16.60nV/deg² 提高到注射后的 53.81±20.41nV/deg² ($P = 0.006$),振幅密度的改变与视力的改变呈正相关($r = -0.776$, $P < 0.001$)。

结论:对于湿性 ARMD 患者玻璃体腔注射康柏西普短期内能改善黄斑中心凹的功能。

关键词:多焦视网膜电图;康柏西普眼用注射液;湿性年龄相关性黄斑变性

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.9.31

引用:黄定国,郑建龙,林国乔,等. 玻璃体腔注射康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性的早期 mfERG 变化. 国际眼科杂志 2018;18(9):1692-1695

0 引言

湿性年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)多指 50 岁以上患者黄斑区出现脉络膜新生血管及伴发的视网膜下或视网膜色素上皮层下出血、脂质渗出、视网膜下积液,最终形成盘状瘢痕的一种视网膜变性疾病^[1]。脉络膜新生血管是湿性 ARMD 最具特征性的表现,血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是眼新生血管形成的主要刺激因子,

表1 注射前后各环 mfERG P1 波振幅密度比较

 $(\bar{x} \pm s, nV/\text{deg}^2)$

时间	环1	环2	环3	环4	环5
注射前	39.59±16.60	24.96±9.04	19.60±7.20	17.16±5.02	13.85±4.37
注射后 1mo	53.81±20.41	27.93±12.43	22.47±8.90	19.14±5.36	15.06±4.56
<i>t</i>	-3.089	-0.920	-1.175	-1.373	-1.159
<i>P</i>	0.006	0.369	0.254	0.186	0.261

VEGF 能增加血管通透性并能促进内皮细胞有丝分裂,对血管生成和诱导血管通透性起着决定性的调节作用^[2],阻断 VEGF 已成为治疗湿性 ARMD 的重要策略。康柏西普是我国自主研发的新型抗 VEGF 药物,能结合多种 VEGF 亚型,包括 VEGF-A, VEGF-B, 竞争性抑制 VEGF 与受体结合并能阻止 VEGF 家族受体的激活,从而发挥抑制新生血管的作用。一项多中心、随机、双盲临床试验(AURORA)发现玻璃体腔注射康柏西普能显著提高湿性 ARMD 患者的视力且无严重的并发症发生^[3],在我国已广泛应用于湿性 ARMD 的治疗。目前大部分对于抗 VEGF 药物治疗湿性 ARMD 的研究是利用视力来评价治疗效果,但是视力检查是一种主观的方法,不能客观反映视网膜功能的改变。多焦视网膜电图(multifocal electroretinography, mfERG)通过刺激视网膜多个不同部分并将对应于各部位的波形分离提取并使视网膜各部位的反应振幅构成三维立体地形图直观地显示视网膜不同部位的振幅密度,作为反映视网膜健康的重要功能指标,是一种客观、无创、可重复性的检测手段^[4-5]。本研究是通过分析治疗前后 mfERG 的改变,客观评价康柏西普注射液对视网膜功能的影响。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性分析 2016-06/2017-07 在我院经眼底荧光血管造影确诊为湿性 ARMD 且接受玻璃体腔注射康柏西普眼用注射液的患者,共有 33 例 33 眼患者接受筛查,只有 20 例 20 眼患者符合入选标准,其中男 15 例,女 5 例,年龄 51~90(67.45±10.20)岁。入选标准:(1)眼底血管造影证实有活动性脉络膜新生血管;(2)良好的固视。排除标准:(1)因湿性 ARMD 接受过手术治疗;(2)屈光度 $\geq -6.00\text{D}$;(3)大于 75% 病变区有纤维化表现;(4)不稳定的内科疾病(尤其是心血管疾病);(5)伴有任何可能影响黄斑功能的疾病;(6)严重的屈光介质混浊;(7)对荧光素钠过敏者。

1.2 方法

1.2.1 玻璃体腔注射康柏西普注射液

患者入院后告知治疗可能出现的副作用并取得其知情同意后,于手术室无菌条件下行玻璃体腔注射康柏西普治疗。患者取平卧位,常规消毒铺巾,5g/L 盐酸丙美卡因滴眼局部浸润麻醉,于颞下方距角膜缘 3.5mm 处经睫状体平坦部垂直进针注入康柏西普眼用注射液 0.05mL/0.5mg(康弘药业),抗生素眼膏涂眼包盖。

1.2.2 眼部检查

1.2.2.1 常规检查

所有患者在注射前及注射后 1mo 接受详细的眼科检查,包括最佳矫正视力、裂隙灯显微镜、眼

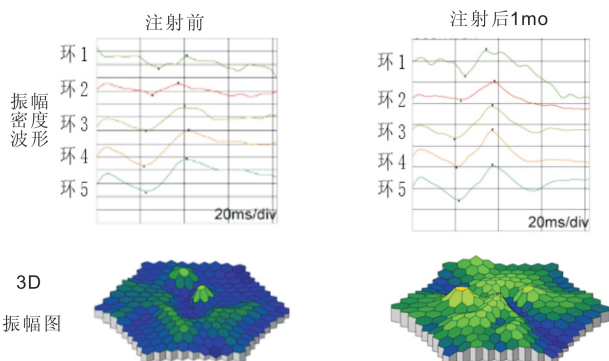


图1 同一例湿性年龄相关性黄斑变性患者接受康柏西普注射前后 mfERG 振幅密度波形、3D 振幅图的变化。

底前置镜。最佳矫正视力采用国际标准对数视力表测量,为了方便统计分析,视力转化为最小分辨角对数(Logarithm of minimum angle of resolution, LogMAR)视力。

1.2.2.2 mfERG 检查

采用 RETIscan 3.2 系统,检查前受检眼充分散瞳,放置金箔接触镜电极(记录电极)于角膜,地电极置于耳垂处,参考电极置于同侧外眦皮肤处,检查时在室内自然光线下。刺激器为 21 英寸 CRT 刺激器,光亮度 2~100(平均 55) cd/m^2 。刺激图形采用 103 个六边形单元格在二进制 m 序列控制下黑白翻转刺激 1Hz 频率变换,刺激密度 50%,对比度 96%,放大器放大倍数为 10 万倍。通频带为 5~100Hz,刺激时间为每节 47s,共 8 节。记录相应 mfERG 一阶核反应(first order kernel, FOK)中 N1、P1 潜伏期, P1 波振幅密度,记录区域以黄斑中心凹为中心呈同心圆排列的 5 个环区,剔除因眼球运动、接触镜进气泡、眨眼等引起的伪迹。

统计学分析:采用 SPSS21.0 软件进行数据分析。注射前后的多焦视网膜电图各波反应值的比较采用配对样本 *t* 检验。采用 Pearson 相关性检验分析注射前后 mfERG 的波形与视力的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 注射前后最佳矫正视力比较

注射后 1mo, LogMAR 视力从注射前 0.80 ± 0.48 提高到 0.65 ± 0.50 ,差异有统计学意义($P < 0.001$)。

2.2 注射前后各环的 mfERG P1 波振幅密度比较

注射后 1mo, 5 个环的 P1 波振幅密度较注射前均提高,但只有环 1 的提高差异有统计学意义($P < 0.05$, 表 1);图 1 显示 1 例患者注射前后振幅密度波形及 3D 振幅图的变化。

2.3 注射前后各环的 mfERG P1 波及 N1 波潜伏期比较

注射前后 mfERG P1 波、N1 波潜伏期变化差异均无统计学意义($P > 0.05$, 表 2、3)。

表2 注射前后 mfERG P1 波潜伏期比较

时间	环1	环2	环3	环4	环5
注射前	36.63±5.44	36.39±4.06	35.18±2.92	34.73±2.41	35.16±2.09
注射后	38.10±4.94	35.475±4.14	34.93±2.61	34.97±2.33	35.42±2.08
<i>t</i>	-0.996	1.083	0.359	-0.400	-0.628
<i>P</i>	0.332	0.292	0.724	0.694	0.538

($\bar{x} \pm s, ms$)

表3 注射前后 mfERG N1 波潜伏期比较

时间	环1	环2	环3	环4	环5
注射前	21.20±5.25	17.43±4.77	18.72±4.72	17.88±2.03	18.25±2.28
注射后	19.81±5.31	17.62±4.34	17.46±3.45	18.11±2.39	18.79±1.72
<i>t</i>	0.954	-0.129	1.174	-0.523	-1.149
<i>P</i>	0.352	0.899	0.255	0.607	0.265

($\bar{x} \pm s, ms$)

2.4 注射前后 mfERG 的波形与视力的相关性 注射后的视力与注射前环1的振幅密度无相关性($r = -0.90, P = 0.706$),注射前后环1的P1波振幅密度改变与视力的改变有明显的相关性($r = -0.776, P < 0.001$)。

2.5 并发症 术中及术后没有出现眼部或全身并发症。

3 讨论

湿性 ARMD 主要表现为脉络膜新生血管的出现,由于脉络膜新生血管具有高渗透性及脆性,通过 Bruch 膜进入视网膜色素上皮及视网膜神经上皮,从而引起出血、渗出、脂质沉着、视网膜色素上皮脱离、瘢痕的形成导致视力的下降^[6]。而抗 VEGF 药物使脉络膜新生血管消退,减轻视网膜水肿,提高视力^[7]。本研究结果显示经过玻璃体腔注射康柏西普 1mo 后 mfERG 改善明显,5 个环的振幅密度都有不同程度的提高,结果与其他类型的抗 VEGF 药物相似^[8-10],研究发现 mfERG 主要反映双极细胞的活动,少部分来源于光感受器细胞以及视网膜内层细胞,例如无长突细胞以及神经节细胞^[11]。因此我们的研究证实,对于湿性 ARMD 患者,玻璃体腔注射康柏西普注射能改善双极细胞以及光感受器细胞的功能。另外本研究 20 例患者中,有 4 例振幅密度没有改善,推测可能与无应答或者延迟应答有关,这需要通过继续注射治疗来进一步观察。

Parisi 等^[12]研究发现 ARMD 患者 mfERG 振幅在中心凹 5° 范围内明显下降,而其 5° ~ 20° 变化不明显,而本研究中虽然 5 环的振幅密度较注射前均有提高,但只有环 1 的振幅密度提高明显,结果与其他的 research 相似^[13],推测与该区域的视锥细胞及双极细胞密度最大有关,因为振幅的下降反映了视锥细胞及双极细胞的丢失^[14]。

多项研究利用雷珠单抗治疗湿性 ARMD,结果显示治疗前后 mfERG 的 N1 波和 P1 波潜伏期差异没有显著性^[13,15-16],而本研究利用康柏西普治疗湿性 ARMD,治疗前后 5 个环的 N1 波和 P1 波潜伏期差异同样没有显著性,莒瑞红等^[16]推测与神经细胞之间的传导方式和病变对细胞生物学特性的影响等有关,mfERG N1 和 P1 波潜伏期反映视网膜内层功能变化,晚期的 ARMD 才出现潜伏期的延长^[17]。

mfERG 不仅能预测疾病的发展,还能反映视网膜对于治疗的恢复潜能,2007 年 Lipski 等^[18]首次应用 mfERG 评价接受哌加他尼纳治疗的湿性 ARMD 患者注射前及注射后中心视网膜功能的变化,研究发现视力的改变与 mfERG 波形成分的改变具有良好的相关性,mfERG 可用于预测治疗期间视力的改变。Karanjia 等^[10]分析 mfERG 在评价接受贝伐单抗治疗的湿性 ARMD 患者黄斑视网膜功能变化的敏感性,结果显示 P1 波振幅的提高与视力的改善具有明显的相关性;对雷珠单抗的研究同样显示玻璃体腔注射雷珠单抗能提高 mfERG 波形振幅且与视力的改变具有良好的相关性^[9]。而本研究结果显示注射前后环 1 的 P1 波振幅密度改变与视力的改变有明显的相关性($r = -0.776, P < 0.001$),因此即使是不同的抗 VEGF 药物,mfERG 也能很好地反映视网膜功能的变化。

本研究通过对接受康柏西普治疗的湿性 ARMD 患者注射前后 mfERG 的变化来分析康柏西普对视网膜功能早期的影响。结果显示注射后 mfERG 改善,玻璃体腔注射康柏西普在短期内并没有损害视网膜细胞功能,另外注射后环 1 的 P1 波振幅密度较注射前明显提高,而且视力的提高与 mfERG 环 1 振幅密度的变化具有良好的相关性。mfERG 或许可以作为一种重要的因素去预测抗 VEGF 药物的疗效,甚至可以作为一种优化给药方案的依据。由于本研究只采取单次注射的结果分析,缺乏一个动态的视网膜功能变化的观察,需要进一步针对不同的给药方案以及更长时间的观察来进一步分析康柏西普对视网膜功能的影响。

参考文献

- De Jong PT. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355(14):1474-1485
- Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, et al. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2003; 22(1):1-29
- Li X, Xu G, Wang Y, et al. Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration; results from a 12-month randomized phase 2 study; AURORA study. *Ophthalmology* 2014; 121(9):1740-1747
- Lai TY, Chan WM, Lai RY, et al. The clinical applications of multifocal electroretinography: a systematic review. *Surv Ophthalmol* 2007; 52(1): 61-96

- 5 Sutter EE, Tran D. The field topography of ERG components in man-I. The photopic luminance response. *Vision Res* 1992;32(3):433-446
- 6 Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004;122(4):598-614
- 7 Ozkiris A. Anti-VEGF agents for age-related macular degeneration. *Expert Opin Ther Pat* 2010;20(1):103-118
- 8 Pedersen KB, Moller F, Sjolie AK, et al. Electrophysiological assessment of retinal function during 6 months of bevacizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2010;30(7):1025-1033
- 9 Campa C, Hagan R, Sahni JN, et al. Early multifocal electroretinogram findings during intravitreal ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(6):3446-3451
- 10 Karanjia R, Eng KT, Gale J, et al. Electrophysiological effects of intravitreal Avastin (bevacizumab) in the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2008;92(9):1248-1252
- 11 Hood DC, Frishman LJ, Saszik S, et al. Retinal origins of the primate multifocal ERG: implications for the human response. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(5):1673-1685
- 12 Parisi V, Perillo L, Tedeschi M, et al. Macular function in eyes with early age-related macular degeneration with or without contralateral late age-related macular degeneration. *Retina* 2007;27(7):879-890
- 13 Moschos MM, Brouzas D, Chatziralli IP, et al. Ranibizumab in the treatment of choroidal neovascularisation due to age-related macular degeneration; an optical coherence tomography and multifocal electroretinography study. *Clin Exp Optom* 2011;94(3):268-275
- 14 Hood DC, Bach M, Brigell M, et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Doc Ophthalmol* 2012;124(1):1-13
- 15 Almeida IN, Almeida LN, Almeida Sobrinho EF, et al. Optical coherence tomography and multifocal electroretinography of patients with advanced neovascular age-related macular degeneration before, during, and after treatment with ranibizumab. *Arq Bras Oftalmol* 2015;78(2):105-109
- 16 葛瑞红, 何曼莎, 侯金佟, 等. 多焦视网膜电图对玻璃体腔注射雷珠单抗治疗湿性老年性黄斑变性的疗效评价. *南方医科大学学报* 2017;7(37):933-937
- 17 Yavas GF, Kusbeci T, Inan UU. Multifocal electroretinography in subjects with age-related macular degeneration. *Doc Ophthalmol* 2014;129(3):167-175
- 18 Lipski A, Bornfeld N, Jurklies B. Multifocal electroretinography in patients with exudative amd and intravitreal treatment with pegaptanib sodium. *Retina* 2007;27(7):864-872