

SD-OCT联合 mf-ERG 对康柏西普单次治疗 nAMD 的效果评价

王 星, 刘彦尧, 彭 惠

(重庆医科大学附属第一医院眼科、眼科学重庆市重点实验室、重庆市眼科研究所, 重庆 400016)

【摘要】目的:观察单次玻璃体腔注射康柏西普治疗渗出型年龄相关性黄斑变性(neovascular age-related macular degeneration, nAMD),通过光学相干断层扫描(spectral-domain optical coherence tomography, SD-OCT)及多焦视网膜电图(multifocal electroretinogram, mf-ERG)了解视网膜解剖与视网膜功能的相关性,评价康柏西普治疗 nAMD 的短期疗效,探讨 mf-ERG 作为预测疗效及优化治疗方案的价值。**方法:**回顾性收集 nAMD 患者 36 例 36 只眼,均接受玻璃体腔注射康柏西普 0.05 mL/0.5 mg 一次的治疗,记录治疗前及治疗后 1 个月时的最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、视网膜黄斑中央厚度(central retinal macular thickness, CRT)、以黄斑为中心 1、3、6 mm 圆内 RPE 隆起的容积(1RV、3RV、6RV),mf-ERG 中 R1 环 P1 波振幅密度、潜伏期等数据资料。统计学分析采用 SPSS 22.0 软件,2 组计量资料的差异比较采用两配对样本 *t* 检验,采用 Pearson 相关性分析评价黄斑区功能与结构的相关性,检验水准 $\alpha=0.05$ 。**结果:**36 例 36 只眼经康柏西普治疗后较治疗前,平均 BCVA 提高(0.19 ± 0.16 vs. 0.26 ± 0.17);平均 CRT 下降[(472.14 ± 181.53) μm vs. (389.5 ± 124.79) μm];平均 1RV 下降[(0.36 ± 0.14) mm^3 vs. (0.31 ± 0.11) mm^3];平均 3RV 下降[(3.04 ± 0.98) mm^3 vs. (2.59 ± 0.71) mm^3],平均 6RV 下降[(8.17 ± 2.91) mm^3 vs. (6.66 ± 2.38) mm^3],差异均有统计学意义($P<0.01$)。P1 波振幅密度与治疗前的(36.47 ± 14.25) nv/deg^2 相比,增加至(47.21 ± 13.13) nv/deg^2 ,差异有统计学意义($P<0.01$),P1 波潜伏期相比无明显改变[(38.13 ± 9.75) ms vs. (39.21 ± 9.62) ms],差异无统计学意义($P>0.05$)。术前术后 BCVA 与 CRT、1RV、3RV、6RV 均呈显著负相关,与 P1 波振幅密度、潜伏期均呈显著正相关;术前术后 CRT、3RV、6RV 与 P1 波振幅密度均呈显著负相关,差异有统计学意义($P<0.05$)。3 例 3 只眼在注射后出现结膜下出血,治疗后均恢复正常,所有患者随访期间未见严重眼部及全身并发症。**结论:**康柏西普治疗 nAMD 短期疗效确切,可提高患眼视力,恢复视网膜结构与功能,安全性高;BCVA、SD-OCT 联合 mf-ERG 对于评价 nAMD 治疗效果更客观、更全面,mf-ERG 有望成为 nAMD 治疗过程中评估疗效和判断再治疗的客观功能学指标。

【关键词】多焦视网膜电图;光学相干断层扫描;渗出型年龄相关性黄斑变性;康柏西普;血管内皮生长因子

【中图分类号】R774

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-11-13

Evaluation of the efficacy of conbercept in single treatment of nAMD by SD-OCT in combination with mf-ERG

Wang Xing, Liu Yanyao, Peng Hui

(Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;
Chongqing Key Laboratory of Ophthalmology; Chongqing Eye Institute)

【Abstract】Objective: To observe the effect of a single intravitreal injection of conbercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration(nAMD), to evaluate the short-term efficacy of conbercept in the treatment of nAMD through investigating the correlation between retinal anatomy and retinal function by spectral-domain optical coherence tomography(SD-OCT) and multifocal electroretinogram(mf-ERG), and to explore the value of mf-ERG in predicting therapeutic effect and optimizing therapeutic regimen.

Methods: A retrospective analysis was conducted in 36 patients with nAMD(36 eyes). All patients were treated with a single intravitreal injection of conbercept 0.05 mL/0.5 mg. The best corrected visual acuity(BCVA), the central retinal macular thickness(CRT), the volume of RPE uplift in the 1, 3, and 6 mm circles with the macula lutea as the center(1RV, 3RV, 6RV), and the amplitude density and latency of P1 wave in mf-ERG R1 ring were recorded before and at 1 month after treatment. Statistical analysis was performed using SPSS 22.0 software. Continuous data were compared between two groups using the paired *t*-test, and the correlation between

macular structure and function was evaluated by Pearson correlation analysis, with a test level of 0.05. **Results:** After treatment with conbercept in the 36 eyes of 36 patients, the mean BCVA significantly improved(0.19 ± 0.16 vs. 0.26 ± 0.17), the mean CRT significantly decreased[(472.14 ± 181.53) μm vs. (389.5 ± 124.79) μm], the mean 1RV significantly decreased

作者介绍:王 星, Email: fancy_mm@sina.com,

研究方向:眼底病、眼外伤。

通信作者:彭 惠, Email: peng9@sina.com。

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号:81670881)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20190510.1551.076.html>

(2019-05-13)

$[(0.36 \pm 0.14) \text{ mm}^3 \text{ vs. } (0.31 \pm 0.11) \text{ mm}^3]$, the mean 3RV significantly decreased $[(3.04 \pm 0.98) \text{ mm}^3 \text{ vs. } (2.59 \pm 0.71) \text{ mm}^3]$, and the mean 6RV significantly decreased $[(8.17 \pm 2.91) \text{ mm}^3 \text{ vs. } (6.66 \pm 2.38) \text{ mm}^3]$ (all $P < 0.01$). The amplitude density of P1 wave significantly increased from $(36.47 \pm 14.25) \text{ nv/deg}^2$ before treatment to $(47.21 \pm 13.13) \text{ nv/deg}^2$ after treatment ($P < 0.01$), while the latency of P1 wave showed no significant change after treatment $[(38.13 \pm 9.75) \text{ ms vs. } (39.21 \pm 9.62) \text{ ms}, P > 0.05]$. BCVA had a significant negative correlation with CRT, 1RV, 3RV, and 6RV before and after operation, but a significant positive correlation with the amplitude density and latency of P1 wave; CRT, 3RV and 6RV were significantly negatively correlated with the amplitude density of P1 wave before and after operation ($P < 0.05$). Subconjunctival hemorrhage occurred in 3 eyes of 3 patients after injection, and all recovered after treatment. No serious ocular and systemic complications were noticed in any of the patients during follow-up. **Conclusion:** Conbercept has definite short-term efficacy in the treatment of nAMD, which can improve the visual acuity of the affected eyes, and restore the structure and function of the retina with a high safety. BCVA and SD-OCT combined with mf-ERG are more objective and comprehensive in evaluating the treatment outcome of nAMD, and mf-ERG is expected to be an objective functional indicator for evaluating the efficacy and judging the re-treatment during the treatment of nAMD.

[Key words] multifocal electroretinogram; optical coherence tomography; neovascular age-related macular degeneration; conbercept; vascular endothelial growth factor

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是导致 50 岁及以上人群失明的常见疾病^[1]。近年来,随着对 AMD 的深入研究,光学相干断层扫描(spectral domain optic coherence tomography, SD-OCT)、荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)、吲哚青绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)及多焦视网膜电图(multifocal-electroretinogram, mf-ERG)等一系列影像学检查在眼科临床广泛应用。SD-OCT 具有分辨率高、可三维重建、多层次分析等优势,可显示各个层面的视网膜组织结构形态,测量不同部位视网膜及某细胞层的厚度,并能精确定位视网膜病变的部位,对于视网膜疾病如 AMD、中心性浆液性脉络膜视网膜病变、视网膜前膜、黄斑裂孔、糖尿病视网膜病变等的诊断、病情进展、预后判定具有重要作用^[2]。mf-ERG 由 Sutter 和 Tran^[3]于 20 世纪 90 年代初发明,通过获得同时在黄斑区的多个视网膜电位反应来反映该部位视网膜的功能,从而客观地评价黄斑区视细胞的功能。它作为一种客观的、高特异性及高灵敏性的检查手段,能够及时发现视网膜临床及亚临床功能障碍^[4]。mf-ERG 不仅可以识别病变部位,而且还可以评价病情严重程度^[5]。

国内外对于 nAMD 治疗方案已基本形成共识,抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、药物消退脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)的有效性安全性已得到大量证实,可有效提高视力、降低致盲率、改善生活质量,该治疗方案已成为本病的一线选择^[6]。

目前评估抗 VEGF 治疗疗效及再治疗的判断标准主要依靠 OCT、FFA、ICGA 等形态学检查指标,

唯一的客观学检查指标是视力下降超过 5 个字母。但此为主观性检查,且国内绝大部分医院无 ETDRS 视力表。因此本课题组拟通过联合最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、SD-OCT 及 mf-ERG 的变化综合评价康柏西普治疗 nAMD 的临床疗效,了解视网膜解剖与视网膜功能的相关性,进一步探讨 mf-ERG 在抗 VEGF 治疗中的疗效评估价值,以期 mf-ERG 能成为评估疗效和判断再治疗的客观功能学指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 研究对象 回顾性收集 2017 年 6 月至 2018 年 10 月于重庆医科大学附属第一医院眼科就诊,经同一位经验丰富的医师行眼底检查,结合 SD-OCT、FFA、ICGA 确诊为 nAMD,接受 1 次 10 mg/mL 康柏西普 0.05 mL/0.5 mg 玻璃体腔注射且随访资料完整的 36 例 36 眼作为观察对象。其中,男性 19 例(52.78%),女性 17 例(47.22%);右眼 15 例(41.67%),左眼 21 例(58.33%);平均年龄 (71.28 ± 9.16) 岁。所有患者均行 BCVA、非接触眼压、裂隙灯、眼底、SD-OCT、FFA、ICGA、mf-ERG 等眼科检查。

1.1.2 纳入标准 患者需符合下列所有标准方可入选此项研究:年龄 ≥ 50 岁,最佳矫正视力在 0.05~0.5,符合 nAMD 诊断标准;FFA、ICGA 提示视网膜下新生血管存在;之前未接受过治疗者(如曲安奈德、抗 VEGF、光动力疗法等)。

1.1.3 排除标准 患者如符合下列任意一条标准均不入选此项研究:对局麻药、散瞳眼药、造影剂过敏者;屈光介质混浊明显,影响成像者;研究眼为无晶体眼者;有内眼手术史、外伤病史(脉络膜破裂等)或曾行眼底激光光凝者;青光眼或高血压者;合并病理性近视、糖尿病视网膜病变,视网膜静脉阻塞、增殖性玻璃体视网膜病变、黄斑裂孔、黄斑前膜、特发

性或自身免疫相关性葡萄膜炎等其他眼底疾病者;任意眼有巩膜软化症;任意眼有活动性眼部感染(如睑缘炎、感染性结膜炎、角膜炎、巩膜炎、眼内炎等);肾功能不全及严重心脑血管疾病者;近期有生育准备或处于妊娠及哺乳期的女性。

1.2 手术方法

排除手术禁忌证,术前予左氧氟沙星眼液、妥布霉素眼液各 4 次/d,连续点眼 3 d。手术当天予以 0.5%复方托吡卡胺眼液充分散瞳、盐酸奥布卡因眼液行表面麻醉。玻璃体腔注药操作均由同一医师在手术室无菌条件下完成。常规消毒铺巾,开睑器开睑,聚维酮碘消毒液浸泡冲洗,角巩膜缘后 4.0 mm 处进针,针尖方向对准眼球中心,进针深度 6~8 mm,缓慢推注康柏西普 0.5 mg(0.05 mL),拔出针头,棉签按压注射部位维持 30~60 s,密闭巩膜进针点防止药物反流;术毕,术眼涂妥布霉素地塞米松眼膏,无菌纱布包盖。术后局部点抗生素眼液 5~7 d。

1.3 观察项目

术前及术后 1 个月时行 BCVA、眼压、裂隙灯、眼底、SD-OCT、mf-ERG 检查,记录 BCVA、眼压、视网膜黄斑中央厚度(central retinal thickness, CRT),以黄斑为中心 1、3、6 mm 圆内 RPE 隆起的容积(1 mm/3 mm/6 mm round in circle of RPE uplift volume, 1RV、3RV、6RV),mf-ERG R1 环 P1 波振幅密度、潜伏期的数据资料。同一项检查由同一医师操作。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,所有计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,所有入选 nAMD 患者行玻璃体腔注药 1 d 后眼压与注药前比较;术后 1 个月时 BCVA、SD-OCT 测得的 CRT、1RV、3RV、6RV、mf-ERG R1 环的 P1 波振幅密度、潜伏期与术前比较均采用两配对样本 t 检验;BCVA 分别与 CRT、1RV、3RV、6RV、mf-ERG R1 环 P1 波振幅密度、潜伏期行 Pearson 相关性分析,SD-OCT 测量值(CRT、1RV、3RV、6RV)分别与 mf-ERG R1 环 P1 波振幅密度、潜伏期行 Pearson 相关性分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 BCVA

纳入研究的 36 只眼,术前平均 BCVA 基线为 0.19 ± 0.16 ,经康柏西普治疗,1 个月时平均 BCVA 为 0.26 ± 0.17 ,较术前有所提高,差异具有统计学意义($P<0.01$),详见表 1。

2.2 CRT

术前平均 CRT 为 $(472.14\pm 181.53)\mu\text{m}$,与康柏西普治疗 1 个月后平均 CRT $[(389.5\pm 124.79)\mu\text{m}]$ 比较,较术前明显下降,差异具有统计学意义($P<0.01$),详见表 1。

2.3 1RV、3RV、6RV

术前 36 只眼 1RV 平均为 $(0.36\pm 0.14)\text{mm}^3$,术后 1 个月 1RV 平均为 $(0.31\pm 0.11)\text{mm}^3$,术前 3RV 平均为 $(3.04\pm 0.98)\text{mm}^3$,术后 1 个月 3RV 平均为 $(2.59\pm 0.71)\text{mm}^3$,术前 6RV 平均为 $(8.17\pm 2.91)\text{mm}^3$,术后 1 个月 6RV 平均为 $(6.66\pm 2.38)\text{mm}^3$,均较术前明显下降,差异具有统计学意义($P<0.01$),详见表 1。

表 1 术前术后 BCVA、SD-OCT、mf-ERG 测量值变化($\bar{x}\pm s$)

指标	术前	术后 1 个月	t 值	P 值
BCVA	0.19 ± 0.16	0.26 ± 0.17	-4.991	0.000
CRT(μm)	472.14 ± 181.53	389.50 ± 124.79	5.816	0.000
1RV(mm^3)	0.36 ± 0.14	0.31 ± 0.11	5.772	0.000
3RV(mm^3)	3.04 ± 0.98	2.59 ± 0.71	4.593	0.000
6RV(mm^3)	8.17 ± 2.91	6.66 ± 2.38	5.829	0.000
P1 波振幅密度(nv/deg^2)	36.47 ± 14.25	47.21 ± 13.13	-6.342	0.000
P1 波潜伏期(ms)	38.13 ± 9.75	39.21 ± 9.62	-1.148	0.259

2.4 P1 波振幅密度、潜伏期

术前 mf-ERG R1 环的 P1 波振幅密度平均为 $(36.47\pm 14.25)\text{nv}/\text{deg}^2$,术后 1 个月时平均振幅密度为 $(47.21\pm 13.13)\text{nv}/\text{deg}^2$,较术前明显增加,差异具有统计学意义($P<0.01$)。术前 P1 波峰时平均为 $(38.13\pm 9.75)\text{ms}$,术后 1 个月时平均峰时为 $(39.21\pm 9.62)\text{ms}$,较术前有所增加,但差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 1。

2.5 BCVA 与 SD-OCT、mf-ERG 测量值相关性分析

对 nAMD 36 只眼经玻璃体腔康柏西普注射前及注射后 1 个月时的 BCVA 与 OCT 测量值分别进行 Pearson 相关性分析,显示术前术后 BCVA 与 CRT、1RV、3RV、6RV 均呈显著负相关性($P<0.05$)。术前术后 BCVA 与 R1 环的 P1 波振幅密度、潜伏期均呈显著正相关性($P<0.05$),详见表 2。

2.6 mf-ERG 与 SD-OCT 测量值相关性分析

对 nAMD 36 只眼术前术后的 mf-ERG 与 SD-OCT 测量值分别进行 Pearson 相关性分析,显示术前术后 R1 环的 P1 波振幅密度与 CRT、3RV、6RV 均呈显著负相关($P<0.05$)。术前术后 R1 环的 P1 波振幅密度与 1RV 无明显相关性($P>0.05$)。术前术后 P1 波潜伏期与 SD-OCT 测量值均无明显相关性($P>0.05$),详见表 3、表 4。

2.7 术后并发症

在所有纳入者随访期间,36 只眼治疗前后眼压均在正常范围,变化幅度较小,均无高血压出现,差异不具有统计学意义($P>0.05$)。其中 3 例 3 只眼在注射后出现结膜下出血,经治疗均痊愈。随访期间未见玻璃体积血、视网膜脱离、眼内炎、葡萄膜炎等与治疗相关的重大眼部并发症及全身不良反应。

表 2 BCVA 与 SD-OCT、mf-ERG R1 环测量值相关性分析

测量时间	统计量值	CRT	1RV	3RV	6RV	P1波振幅密度	P1波潜伏期
术前	r 值	-0.425	-0.450	-0.518	-0.446	0.751	0.390
	P 值	0.009	0.006	0.001	0.006	0.000	0.019
术后 1 个月	r 值	-4.111	-0.366	-0.383	-0.495	0.673	0.451
	P 值	0.013	0.028	0.021	0.002	0.000	0.006

表 3 mf-ERG R1 环 P1 波振幅密度与 OCT 测量值相关性分析

测量时间	统计量值	CRT	1RV	3RV	6RV
术前	<i>r</i> 值	-0.353	-0.284	-0.419	-0.496
	<i>P</i> 值	0.035	0.093	0.011	0.002
术后 1 个月	<i>r</i> 值	-0.326	-0.257	-0.334	-0.387
	<i>P</i> 值	0.050	0.131	0.047	0.019

表 4 mf-ERG R1 环 P1 波潜伏期与 OCT 测量值相关性分析

测量时间	统计量值	CRT	1RV	3RV	6RV
术前	<i>r</i> 值	-0.119	-0.049	-0.329	-0.381
	<i>P</i> 值	0.492	0.778	0.051	0.022
术后 1 个月	<i>r</i> 值	0.055	0.125	0.041	-0.299
	<i>P</i> 值	0.749	0.469	0.814	0.077

3 讨 论

nAMD 的发生机制尚不完全清楚,未经正规治疗的患者极易出现中央视物变形、固定黑影遮挡、中心视力损害,其严重程度不一,病程长短与预后息息相关,患病率随年龄增长而逐年增长。CNV 的存在是 nAMD 的特征性体征,其发生发展是由多种因素共同参与的,病因在全身方面主要是指周围自然环境、遗传、慢性光损伤(紫外线等)、吸烟、高血压病、代谢失调、高脂血症、炎症反应等^[7],在眼部方面主要指 CNV 形成由多种细胞因子(如 VEGF、血管生成素、炎症因子、胰岛素样生长因子-1、环氧化酶-2、趋化因子受体-3、碱性成纤维细胞生长因子等)共同参与,任何原因导致的 Bruch 膜损害,继而伴随 VEGF 相对或绝对增多,炎症因子聚集都会导致 CNV 的形成。

研究表明,CNV 的形成主要因 VEGF(VEGF-A、VEGF-B)高表达。VEGF 的本质是一种糖蛋白,属于多肽类生长因子,在低氧环境下通过提高血浆酶原活化因子(PA)和血浆酶原活化因子抑制因子-1(PAI-1)的 mRNA 表达来提高 PA 的活性,使细胞外基质变性;促进血管通透性增加、血管内皮细胞迁移,促进增殖、新生毛细血管形成。因此,以雷珠单抗、贝伐单抗、阿柏西普、康柏西普为代表的新生血管抑制剂,均通过降低 VEGF 活性发挥作用。我国自主研发的康柏西普作为新一代融合蛋白类药物,能够全面结合 VEGF-A 各亚型、VEGF-B 和 PIGF,且亲和力高于阿柏西普和贝伐单抗^[8-10]。康柏西普可有效抵达眼底各层并维持较长时间,注射 15 d 后康柏西普视网膜浓度仍为视网膜 VEGF 暴露量的 1 000 倍,使较长的注射间隔成为现实,从而使减轻患者经济负担成为可能^[11]。多项多中心、大样本、随

机对照临床注册研究(HOPE、AURORA、PHOENIX 等)均证实康柏西普多靶点拮抗疗效优越及安全性^[12-14]。

本研究的 36 只眼在治疗后,BCVA 较治疗前明显改善,验证了康柏西普能有效稳定和提高 nAMD 患者视力。平均 CRT、3RV、6RV 均明显下降,证实康柏西普对于缩小病灶体积、降低视网膜厚度、促进渗出液吸收、恢复组织解剖结构具有一定作用,这从组织结构上为 BCVA 的提高提供了理论支持。mf-ERG 是一种可以客观、敏感地反映视网膜不同部位功能的无创性检查方法,治疗后 R1 环 P1 波平均振幅密度增加。Maturi 等^[15]研究了 9 例 nAMD 患者治疗前及经贝伐单抗治疗后 1 个月后的 mf-ERG 中黄斑功能反应振幅密度,结果显示治疗后黄斑区电生理反应有明显改善,并提出在 nAMD 患者治疗过程中,评估视功能的恢复需要联合 mf-ERG 检测。虽然 mf-ERG 的起源不明确,但根据全视网膜电图 a 波主要反映视网膜感光细胞层功能,b 波反映视网膜内核层功能来看,R1 环 P1 波振幅密度较注射前增加,考虑为视细胞功能部分恢复的结果,这从视细胞功能上为 BCVA 的提高提供了理论支持。综合可见玻璃体腔注射康柏西普治疗 nAMD 短期疗效明显。

本研究中有 2 例在治疗后,各项观察指标均无明显提高或降低,不排除应用此药物的不应答现象,但考虑均合并视网膜色素上皮层脱离(pigment epithelium detachment, PED),因在 nAMD 中 PED 的出现普遍认为是由于 CNV 引起 Bruch 膜脉络膜的渗透系数降低,脉络膜和视网膜色素上皮之间的液体交换减少所致。有研究表明, PED 的存在预示着患者视力预后不佳^[16]。这可能与本研究观察时间较短、疾病的控制仍需进一步维持治疗有关,也可能与患者患病病程太长、对本药应答性不佳等有关。

BCVA 与 OCT 测量值呈明显负相关,与 P1 波振幅密度、潜伏期呈明显正相关。这之前 Wu 等^[17]提出的在视力下降之前, mf-ERG 反应可以客观地预测未来的视力丧失,在玻璃体腔注射抗 VEGF 治疗的评估过程中敏感性很高是一致的。Campa 等^[18]对 18 例 nAMD 患者行雷珠单抗(每月 1 次,连续 3 个月)治疗,末次治疗后与首次治疗前对比发现,平均 BCVA 增加 10 个字母, mf-ERG R1 环的 P1 波振幅密度平均由 35.85 nv/deg² 增加至 51.55 nv/deg² ($P=0.009$),且与 BCVA 呈正相关,与本研究的结论一致。本研究中发现 1 例(未合并 PED)治疗后 BC-

VA、R1 环 P1 波振幅密度无明显提高或降低,但 OCT 测量值均明显下降,考虑因其病程较长,黄斑区部分视细胞功能永久性丧失,即便解剖学组织结构改善,但视细胞功能无法恢复,故视力改善不明显。这提示 SD-OCT 所显示的视网膜形态学解剖改变并不能完全、等效地反映其功能变化情况。同时, OCT 测量值与 R1 环振幅密度在结构和功能上相对应, P1 波振幅密度与 CRT、3RV、6RV 均呈显著负相关,但术前术后 R1 环的 P1 波振幅密度与 1RV 无明显相关性。考虑可能与 CNV 起源于黄斑中心凹下,在抗 VEGF 治疗后,病变的水肿、渗出吸收较明显,而新生血管团的消退仍需较长时间有关,也可能与本研究例数较少有关。

本研究中 36 只眼治疗前后眼压均在正常范围 (10~21 mmHg), 变化幅度较小, 且均未出现继发性青光眼、医源性白内障、玻璃体积血、眼内炎、视网膜裂孔等眼部严重及全身不良反应, 但不排除本研究样本量小且观察时间较短等可能。结合目前治疗研究进展, nAMD 患者仍需反复行玻璃体腔注射抗 VEGF 药物。因此, 对于玻璃体腔注药治疗的眼部、全身的安全性还需进一步探讨。

综上所述, 短期康柏西普治疗 nAMD 能够显著提高和稳定视力, 对患者黄斑区功能与结构的恢复有明显帮助, 安全性较好, 但本研究样本数量仅为 36 例, 且仅观察了治疗 1 次的效果, 对于康柏西普治疗的长期疗效、药物安全性及治疗方案、疗程等的探索仍需更多的多中心、大样本、随机临床对照试验进行深入研究。本观察结果显示, BCVA、SD-OCT 和 mf-ERG 能在形态和功能上结合起来, 尽管 mf-ERG 目前通常不用于患者的常规检查, 且根据 mf-ERG 反应来预测 nAMD 和其他黄斑疾病的预后价值仍需进行长期研究, 但联合评估对于评价康柏西普治疗 nAMD 的临床疗效更加客观、全面, mf-ERG 有望成为 nAMD 治疗过程中评估疗效和判断再治疗的客观功能学指标。

参 考 文 献

- [1] Ambati J, Fowler BJ. Mechanisms of age-related macular degeneration[J]. *Neuron*, 2012, 75(1): 26-39.
- [2] Figurska M, Robaszkiewicz J, Wierzbowska J. Optical coherence tomography in imaging of macular diseases[J]. *Klin Oczna*, 2010, 112(4-6): 138-146.
- [3] Sutter EE, Tran D. The field topography of ERG components in man—I. The photopic luminance response[J]. *Vision Res*, 1992, 32(3): 433-446.

- [4] Renner AB, Kellner U, Tillack H, et al. Recording of both VEP and multifocal ERG for evaluation of unexplained visual loss electrophysiology in unexplained visual loss[J]. *Doc Ophthalmol*, 2005, 111(3): 149-157.
- [5] Moschos MM, Nitoda E. The role of mf-ERG in the diagnosis and treatment of age-related macular degeneration: electrophysiological features of AMD[J]. *Semin Ophthalmol*, 2018, 33(4): 461-469.
- [6] Funk M, Karl D, Georgopoulos M, et al. Neovascular age-related macular degeneration: intraocular cytokines and growth factors and the influence of therapy with ranibizumab[J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(12): 2393-2399.
- [7] Sakurada Y, Yoneyama S, Imasawa M, et al. Systemic risk factors associated with polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration[J]. *Retina*, 2013, 33(4): 841-845.
- [8] Yu DC, Lee JS, Yoo JY, et al. Soluble vascular endothelial growth factor decoy receptor FP3 exerts potent antiangiogenic effects[J]. *Mol Ther*, 2012, 20(5): 938-947.
- [9] Ventrice P, Leporini C, Aloe JF, et al. Anti-vascular endothelial growth factor drugs safety and efficacy in ophthalmic diseases[J]. *J Pharmacol Pharmacother*, 2013, 4(S1): 38-42.
- [10] Cui J, Sun D, Lu H, et al. Comparison of effectiveness and safety between conbercept and ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. A retrospective case-controlled non-inferiority multiple center study[J]. *Eye (Lond)*, 2018, 32(2): 391-399.
- [11] Zhang M, Yu D, Yang C, et al. The pharmacology study of a new recombinant human VEGF receptor-fc fusion protein on experimental choroidal neovascularization[J]. *Pharm Res*, 2009, 26(1): 204-210.
- [12] Zhang M, Zhang J, Yan M, et al. A phase 1 study of KH902, a vascular endothelial growth factor receptor decoy, for exudative age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(4): 672-678.
- [13] 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[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(9): 1740-1747.
- [14] Liu K, Song Y, Xu G, et al. Conbercept for treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of the randomized phase 3 PHOENIX study[J]. *Am J Ophthalmol*, 2019, 197: 156-167.
- [15] Maturi RK, Bleau LA, Wilson DL. Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment[J]. *Retina*, 2006, 26(3): 270-274.
- [16] Cukras C, Agron E, Klein ML, et al. Natural history of drusenoid pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: age-related eye disease study report No. 28[J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(3): 489-499.
- [17] Wu Z, Ayton LN, Guymer RH, et al. Comparison between multifocal electroretinography and microperimetry in age-related macular degeneration[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(10): 6431-6439.
- [18] Campa C, Hagan R, Sahni JN, et al. Early multifocal electroretinogram findings during intravitreal ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(6): 3446-3451.

(责任编辑: 冉明会)