

# 阿柏西普治疗糖尿病性黄斑水肿患者多焦视网膜电图明视负反应变化

徐冲,冯超,吴建华

引用:徐冲,冯超,吴建华.阿柏西普治疗糖尿病性黄斑水肿患者多焦视网膜电图明视负反应变化.国际眼科杂志 2023; 23(11):1911-1914

基金项目:武汉市卫生健康科研基金资助项目(No.WX19Q39)

作者单位:(430064)中国湖北省武汉市,武汉大学附属爱尔眼科医院 武汉爱尔眼科医院

作者简介:徐冲,硕士,副主任医师,研究方向:玻璃体视网膜疾病。

通讯作者:冯超,博士,副主任医师,副教授,眼底病科副主任,研究方向:玻璃体视网膜疾病. gordo800@163.com

收稿日期:2023-05-04 修回日期:2023-10-09

## 摘要

**目的:**观察糖尿病性黄斑水肿(DME)患者接受阿柏西普治疗前后多焦视网膜电图(mf-ERG)明视负反应(PhNR)的变化。

**方法:**回顾性队列研究。收集2019-05/2022-06在武汉大学附属爱尔眼科医院(武汉爱尔眼科医院)就诊的DME患者37例37眼,每月注射阿柏西普0.05mL,连续注射3mo。并选取排除相关眼部疾病的体检正常者20例20眼作为对照组。比较两组参与研究者治疗前后mf-ERG的PhNR振幅,最佳矫正视力(BCVA)(LogMAR)、中央视网膜厚度(CRT)、黄斑区毛细血管丛血管密度(CPVD)。

**结果:**治疗前DME患者mf-ERG PhNR振幅( $201.69 \pm 80.92\text{nV}$ )明显低于正常对照组( $398.87 \pm 77.92\text{nV}$ )( $P < 0.01$ )。治疗后6mo DME患者mf-ERG的PhNR平均振幅与治疗前明显升高( $P = 0.036$ ),但在治疗后6mo时仍明显低于正常对照组( $P = 0.031$ )。治疗后6mo DME患者BCVA(LogMAR)从 $0.64 \pm 1.33$ 提高到 $0.37 \pm 1.39$ ( $P = 0.021$ ),CPVD较治疗前明显增加( $P = 0.029$ )。治疗后6mo DME患者mf-ERG PhNR振幅与治疗后6mo的CPVD正相关性( $r = 0.448, P = 0.043$ )、与BCVA(LogMAR)和CRT负相关( $r = -0.647, P = 0.011; r = -0.337, P = 0.032$ )。

**结论:**DME患者的mf-ERG PhNR平均振幅在接受阿柏西普治疗后可以出现明显升高,mf-ERG PhNR振幅可以用来观察及评估DME患者视网膜神经节细胞的功能变化。

**关键词:**明视负波反应;多焦视网膜电图;糖尿病性黄斑水肿

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.11.28

## Changes of photopic negative response of multifocal electroretinogram after treatment with Aflibercept in patients with diabetic macular edema

Chong Xu, Chao Feng, Jian-Hua Wu

**Foundation item:** Wuhan Health Research Fund Project (No. WX19Q39)

Aier Eye Hospital of Wuhan University; Wuhan Aier Eye Hospital, Wuhan 430064, Hubei Province, China

**Correspondence to:** Chao Feng. Aier Eye Hospital of Wuhan University; Wuhan Aier Eye Hospital, Wuhan 430064, Hubei Province, China. gordo800@163.com

Received:2023-05-04 Accepted:2023-10-09

## Abstract

• **AIM:** To observe the changes of photopic negative response (PhNR) of multifocal electroretinogram (mf-ERG) in patients with diabetic macular edema (DME) before and after treatment with Aflibercept.

• **METHODS:** A total of 37 patients (37 eyes) with DME who visited the Aier Eye Hospital of Wuhan University (Wuhan Aier Eye Hospital) from May 2019 to June 2022, and 0.05 mL of aflibercept was injected per month for consecutive 3mo were included in this retrospective cohort study. Another 20 cases (20 eyes) with normal physical examination to exclude related eye diseases were selected as the control group. The PhNR amplitude of mf-ERG, best-corrected visual acuity (BCVA; LogMAR), central retinal thickness (CRT), capillary plexus in macular area and vessel density (CPVD) of the participants between the two groups were compared before and after treatment.

• **RESULTS:** The PhNR amplitude of mf-ERG in DME patients before treatment ( $201.69 \pm 80.92\text{nV}$ ) was significantly lower than that in the normal control group ( $398.87 \pm 77.92\text{nV}; P < 0.01$ ), and the average PhNR amplitude of mf-ERG in DME patients at 6mo after treatment was significantly higher than that before treatment ( $P = 0.036$ ), but it was still significantly lower than the normal control group at 6mo after treatment ( $P = 0.031$ ). In addition, the BCVA (LogMAR) of DME patients increased from  $0.64 \pm 1.33$  to  $0.37 \pm 1.39$  ( $P = 0.021$ ) at 6mo

after treatment, and CPVD significantly increased compared to that before treatment ( $P = 0.029$ ). Meanwhile, the PhNR amplitude of mf-ERG in DME patients at 6mo after treatment was positively correlated with CPVD at 6mo after treatment ( $r = 0.448, P = 0.043$ ), and negatively correlated with BCVA (LogMAR) and CRT ( $r = -0.647, P = 0.011; r = -0.337, P = 0.032$ ).

• **CONCLUSION:** The PhNR amplitude of mf-ERG in DME patients increased significantly after receiving aflibercept, and it can be used to observe and evaluate the functional changes of retinal ganglion cells in DME patients.

• **KEYWORDS:** photopic negative response; multifocal electroretinogram; diabetic macular edema

**Citation:** Xu C, Feng C, Wu JH. Changes of photopic negative response of multifocal electroretinogram after treatment with Aflibercept in patients with diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(11):1911-1914

## 0 引言

糖尿病视网膜病变患者通常同时存在糖尿病性黄斑缺血(diabetic macular ischemia, DMI)和糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)<sup>[1]</sup>。DMI的特点是黄斑毛细血管网闭塞、丢失或毛细血管脱落<sup>[2]</sup>,而DME则与血-视网膜屏障破裂和小动脉瘤渗漏有关<sup>[3]</sup>。糖尿病视网膜病变患者由于视网膜血供异常而产生的缺血缺氧,常伴有视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)的丧失和不可逆的神经纤维损伤,导致严重的视功能异常<sup>[4-5]</sup>。RGCs存在于视网膜的内层结构中,包括神经节细胞层(ganglion cell layer, GCL)、视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)和内丛状层(inner plexiform layer, IPL),这三者共同构成神经节细胞复合体(ganglion cell complex, GCC)。黄斑区域神经节细胞复合体(mGCC)的RGCs非常集中,尤其在中心凹周围的4.5mm半径范围(16°)内的RGCs含量约占整个视网膜的50%,而且为视网膜中唯一存在多层RGCs胞体的部位,观察黄斑区RGCs的功能活动变化有助于观察各阶段病程中全视网膜RGCs功能变化<sup>[6-8]</sup>。

低频刺激下的多焦视网膜电图(multifocal electroretinogram, mf-ERG)波形与全视网膜电图相似,紧跟在正向波(P1)之后的第2个负向波(N2)与全视野ERG中的明视负向反应(photopic negative response, PhNR)类似并可记录为mf-ERG的PhNR,既往研究提示mf-ERG的PhNR起源于RGCs<sup>[9]</sup>。目前关于mf-ERG PhNR的研究较少且多集中于青光眼方面,对于糖尿病视网膜病变患者、特别是对于接受过眼内注药治疗的DME患者,此类患者视网膜的mf-ERG PhNR变化情况尚有待研究。本研究观察阿柏西普治疗前后DME患者mf-ERG PhNR的临床变化特征并评估其临床意义。

## 1 对象和方法

1.1 对象 回顾性队列研究。通过电子病例系统,分析既

往就诊患者的相关数据。收集2019-05/2022-06在武汉大学附属爱尔眼科医院(武汉爱尔眼科医院)就诊的DME患者37例37眼。纳入标准:(1)根据ETDRS诊断为有临床意义的黄斑水肿;(2)黄斑中心凹无血管区(foveal avascular zone, FAZ)直径大于500 $\mu\text{m}$ ;(3)黄斑中心凹视网膜厚度(central retinal thickness, CRT)大于250 $\mu\text{m}$ ;排除标准:(1)糖化血红蛋白(HbA1c)高于10%;(2)既往6mo内曾接受眼科手术;(3)既往3mo内曾接受抗VEGF或激光治疗;(4)青光眼、高眼压或其他影响视网膜、视盘和视神经功能的系统性、神经性和眼部疾病(如:脱髓鞘疾病、视神经炎等);(5)3次眼内注药后病情稳定。并选取体检正常者20例20眼作为对照组,纳入标准:(1)屈光间质状态不影响眼底检查;(2)无相关眼部疾病及全身疾病。本研究符合《赫尔辛基宣言》,并经过医院医学伦理委员会的批准,所有患者均已知情同意。

1.2 方法 所有参与研究者均接受全面的眼科检查,包括病史、眼压、裂隙灯检查、眼底镜检查。DME患者在治疗开始后3mo内接受每月一次的玻璃体腔注射阿柏西普(0.05mL, 40mg/mL),连续治疗3mo。完成3次注射治疗后1、3、6mo,观察最佳矫正视力(best-corrected visual acuity, BCVA),采用视觉电生理系统行mf-ERG检查,刺激图形为7个六边形组成的阵列,背景亮度100cd/m<sup>2</sup>,滤波带宽3~100Hz、刺激频率6.25Hz、采用黑帧(4cd/m<sup>2</sup>)白帧(200cd/m<sup>2</sup>)交替的闪光刺激,刺激阵列内环半径为6.8°、外环半径为20°,并通过伪随机m-序列控制刺激图形变化。N1振幅为基线到负向波波谷的最短距离,P1振幅为波峰到基线的最短距离,PhNR振幅为基线到波谷的最短距离<sup>[10]</sup>。

OCT测量CRT:采用黄斑模式,以黄斑为中心,扫描范围7mm $\times$ 7mm,扫描分辨率512 $\times$ 128,重复测量3次取平均值。OCTA测量黄斑毛细血管丛(capillary plexus, CP)血管密度(vessel density, VD),应用6mm $\times$ 6mm模式扫描黄斑区区域进行OCTA成像,使用内置软件自动识别测量黄斑区直径4mm区域内黄斑血流密度。

统计学分析:采用STATA 17.0统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,重复测量数据采用重复测量方差分析,进一步的两两比较采用LSD- $t$ 检验,组间比较采用独立样本 $t$ 检验;计数资料采用例数表示,行 $\chi^2$ 检验;采用Pearson检验进行相关性分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组参与研究者一般资料比较 本研究纳入DME患者37例37眼,其中男19例19眼、女18例18眼,年龄51~67(平均57.44 $\pm$ 4.44)岁,糖尿病病程16~23(平均20.66 $\pm$ 14.37)mo。正常对照组20例20眼,其中男10例10眼、女10例10眼,年龄41~68(平均57.11 $\pm$ 8.24)岁。两组参与研究者一般资料比较差异无统计学意义(性别: $\chi^2 = 0.01, P = 0.922$ ,年龄: $t = 0.14, P = 0.789$ )。

2.2 两组参与研究者各指标比较 治疗前,治疗后1、3mo DME患者mf-ERG PhNR振幅均明显低于正常对照组(398.87 $\pm$ 77.92nV),差异均有统计学意义( $P < 0.01, P =$

0.022、0.014)。DME 患者治疗前后 mf-ERG 的 PhNR 振幅、BCVA(LogMAR)、CRT、CPVD 比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后 1、3mo mf-ERG PhNR 振幅持续高于治疗前,治疗后 6mo mf-ERG PhNR 振幅虽然略有降低,但仍高于治疗前,差异均有统计学意义( $P=0.023、0.019、0.048$ ),治疗后 6mo 与治疗前 1、3mo 比较差异均无统计学意义( $P=0.062、0.087$ ),治疗后 3mo 的 mf-ERG PhNR 振幅高于治疗后 1mo,差异有统计学意义( $P=0.044$ )。治疗后 1、3、6mo BCVA 均优于治疗前,差异均有统计学意义( $P=0.035、0.022、0.034$ )。治疗后 6mo 与治疗前 3mo 比较差异无统计学意义( $P=0.052$ )。治疗后 3、6mo 与治疗前 1mo 比较 BCVA 均有提高,差异有统计学意义( $P=0.044、0.031$ )。治疗后 1、3、6mo CRT 均低于治疗前,差异均有统计学意义( $P=0.019、0.017、0.004$ ),治疗后 6mo 与治疗前 1、3mo 比较差异有统计学意义( $P=0.037、0.024$ )。治疗后 3mo 与治疗前 1mo 比较差异有统计学意义( $P=0.026$ )。治疗后 1、3、6mo CPVD 均高于治疗前( $P=0.047、0.031、0.046$ ),治疗后 6mo 与治疗前 3mo 比较差异无统计学意义( $P=0.059$ ),治疗后 3、6mo 与治疗前 1mo 比较差异有统计学意义( $P=0.047、0.029$ ),见表 1。

**2.3 DME 患者治疗后 6mo mf-ERG PhNR 振幅与各指标的相关性** DME 患者治疗后 6mo mf-ERG PhNR 振幅与治疗前 6mo 的 CPVD 呈正相关( $r=0.448, P=0.043$ )、与 BCVA(LogMAR)和 CRT 呈负相关( $r=-0.647, P=0.011$ ;  $r=-0.337, P=0.032$ )。

### 3 讨论

本研究主要观察 DME 患者 mf-ERG PhNR 的振幅在接受玻璃体腔注射阿柏西普治疗前后的变化情况,观察发现 DME 患者的 mf-ERG PhNR 振幅明显低于正常人群。DME 患者接受眼内注药治疗后, mf-ERG PhNR 振幅可以出现明显升高,升高的趋势在治疗后 1、3mo 时较为明显、治疗后 6mo 时略有下降,但在治疗后的随访过程中 DME 患者的 mf-ERG PhNR 振幅均明显高于治疗前。同时,相关性分析显示治疗后 6mo 时 mf-ERG 的 PhNR 振幅与 CPVD 呈正相关,而与 BCVA(LogMAR)和 CRT 呈负相关,提示 mf-ERG PhNR 振幅受 DME 病情影响明显。

对于 DME 的患者临床上通常主要观察的是黄斑水肿以及黄斑血流状态的的变化情况,而对 RGCs 的相关情况则关注较少。虽然应用 OCT 技术测量视盘缘的视网膜神经纤维层厚度可以评估患者 RGCs 的相关情况,但是糖尿病视网膜病变患者常同时合并存在视乳头的缺血水肿导致影像检查中出现成像相对困难、测量精度下降等问题。由于黄斑区 RGCs 数量在视神经病变患者 RGCs 的功能评估中同样占有重要作用<sup>[8]</sup>,因此 mf-ERG 可以相对较为精

准的检测黄斑区视网膜的功能情况。mf-ERG 检查与视野检查相比较也存在一定的优势,主要表现在作为一项客观检查,检查过程中对患者固视的要求相对较低、患者配合度相对较好。因此本组研究选择应用 mf-ERG 观察 DME 患者 PhNR 的变化情况从而评估 RGCs 的相关情况。既往关于 PhNR 的相关研究多集中于视神经病变,相关观察显示青光眼和视神经萎缩患者的 PhNR 振幅可以出现选择性降低,当视网膜神经纤维严重变薄后 PhNR 波形可消失<sup>[11-13]</sup>;对于非动脉炎性前部缺血性视神经病变患者,黄斑区神经节细胞没有出现明显萎缩之前 mf-ERG 的 PhNR 就可以出现振幅的降低<sup>[14]</sup>。本组研究结果也显示出 DME 患者的 mf-ERG PhNR 振幅明显低于正常人群、接受抗 VEGF 治疗后会相应的振幅升高,提示黄斑区 RGCs 的功能有所恢复和改善,表明 mf-ERG PhNR 可能是评估 DME RGCs 功能的一个重要指标。

OCTA 因其便利性和实用性已经成为被广泛使用的检查设备并用于观察眼底视网膜组织的血流变化情况。既往的研究也已证实其可能在观察 DME 的病情变化、评估治疗效果中起相应的作用<sup>[15-16]</sup>。有研究观察到阿柏西普治疗 DME 后,患者中心凹旁毛细血管密度出现显著增加<sup>[17]</sup>,本组研究应用 OCTA 观察到 DME 患者经玻璃体腔注射阿柏西普治疗后黄斑区毛细血管的血管密度明显增加。我们推测阿柏西普治疗 DME 后 OCTA 观察出现黄斑区血流状态改善的可能原因存在于两个方面:(1)因为阿柏西普的治疗作用。药物降低了视网膜微血管的通透性,从而改善了视网膜血管的血供状态,因此 CPVD 出现增加。(2)可能是 OCTA 检测过程中黄斑图片质量的改善。DME 患者治疗前黄斑水肿较为明显从而干扰了 OCTA 的成像,这种干扰在深层视网膜的检测成像过程中可能更为明显。经过治疗后,黄斑水肿状态得到明显改善、视网膜厚度明显降低,OCTA 检测过程中的成像质量也得到明显提高,更多之前未被发现的深层视网膜细小血管也可被检测到并顺利成像,因此 CPVD 出现增加。本组研究中,DME 患者 mf-ERG PhNR 振幅在接受眼内注药治疗后出现相应变化的原因,我们分析认为可能是黄斑区视网膜血流的增加促进了黄斑区 RGCs 的功能恢复和改善,从而表现为 mf-ERG 波形中 PhNR 振幅的升高。在治疗后 3mo 内由于患者规律接受每月一次的眼内注药治疗,与按需眼内注药阶段相比较,此时的黄斑区视网膜血流改善较为稳定且持续,所以观察到 mf-ERG PhNR 振幅也出现持续的升高。由于技术特点的限制,OCTA 技术对于微血管的细微血流变化可能成像较为困难,因此当黄斑区微血管的血流变化不足以在 OCTA 图像中显示成像时,可能影响对于患者病情分析的精准性和及时性。如果在形态学指标的

表 1 DME 患者治疗前后各指标比较

指标	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 3mo	治疗后 6mo	F	P
mf-ERG PhNR 振幅(nV)	201.69±80.92	225.66±68.16	234.39±74.38	221.09±72.56	4.07	0.036
BCVA(LogMAR)	0.64±1.33	0.48±2.04	0.29±1.57	0.37±1.39	4.51	0.021
CRT(μm)	477.44±69.54	368.52±45.65	289.75±21.32	236.78±47.22	4.34	0.029
CPVD(%)	38.27±6.38	40.11±10.28	46.34±7.55	42.48±9.63	3.12	0.041



基础上同时增加功能学指标的分析,那么对于DME患者病情的判断以及治疗疗效的评估将更为精准。DME患者接受眼内注药治疗后出现mf-ERG PhNR振幅较为特征性的变化表明mf-ERG PhNR可能是评估视网膜功能的一个重要指标,特别是对于评估黄斑区RGCs的功能变化更为明显。mf-ERG PhNR与视网膜其他功能学指标、形态学指标之间更为深入的相关性探索需要更为精准的分层研究来阐明,这也是后期可供研究的主要方向。

本组研究不可避免的存在不足之处:(1)本组研究系回顾性病例队列研究,存在抽样误差的可能;(2)样本量偏小、随访观察时间较短,存在未反映出总体情况的可能性;(3)记录mf-ERG PhNR的最优检测参数需要进一步的持续研究探索。

综上所述,低频刺激可以记录DME患者mf-ERG PhNR波形,DME患者mf-ERG的PhNR振幅在接受抗VEGF治疗后出现明显升高,mf-ERG PhNR的振幅可以用来观察及评估DME患者黄斑区RGCs的功能变化。

#### 参考文献

- 1 Moein HR, Novais EA, Rebhun CB, et al. Optical coherence tomography angiography to detect macular capillary ischemia in patients with inner retinal changes after resolved diabetic macular edema. *Retina* 2018;38(12):2277-2284
- 2 Tombolini B, Borrelli E, Sacconi R, et al. Diabetic macular ischemia. *Acta Diabetol* 2022;59(6):751-759
- 3 Chatziralli I, Touhami S, Cicinelli MV, et al. Disentangling the association between retinal non-perfusion and anti-VEGF agents in diabetic retinopathy. *Eye* 2022;36(4):692-703
- 4 Chen M, Obasanmi G, Armstrong D, et al. STAT3 activation in circulating myeloid-derived cells contributes to retinal microvascular dysfunction in diabetes. *J Neuroinflammation* 2019;16(1):1-10
- 5 Mesquida M, Drawnel F, Fauser S. The role of inflammation in diabetic eye disease. *Semin Immunopathol* 2019;41(4):427-445
- 6 Potilinski MC, Lorenc V, Perisset S, et al. Mechanisms behind retinal ganglion cell loss in diabetes and therapeutic approach. *Int J Mol Sci* 2020;21(7):2351

- 7 Zeimer R, Asrani S, Zou S, et al. Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness mapping. *Ophthalmology* 1998;105(2):224-231
- 8 Xu XY. Comparisons of ganglion cell-inner plexiform layer loss patterns and its diagnostic performance between normal tension glaucoma and primary open angle glaucoma: a detailed, severity-based study. *Int J Ophthalmol* 2020;13(1):71-78
- 9 Kaneko M, Machida S, Hoshi Y, et al. Alterations of photopic negative response of multifocal electroretinogram in patients with glaucoma. *Curr Eye Res* 2015;40(1):77-86
- 10 Kondo M, Miyake Y, Horiguchi M, et al. Recording multifocal electroretinogram on and off responses in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39(3):574-580
- 11 Marmoy OR, Viswanathan S. Clinical electrophysiology of the optic nerve and retinal ganglion cells. *Eye (Lond)* 2021;35(9):2386-2405
- 12 Machida S, Gotoh Y, Toba Y, et al. Correlation between photopic negative response and retinal nerve fiber layer thickness and optic disc topography in glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(5):2201-2207
- 13 Rangaswamy NV, Frishman LJ, Dorotheo EU, et al. Photopic ERGs in patients with optic neuropathies: comparison with primate ERGs after pharmacologic blockade of inner retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(10):3827-3837
- 14 毛胜如,冯超,徐冲,等.非动脉炎性前部缺血性视神经病变患者多焦视网膜电图明视负波反应变化观察. *中国实用眼科杂志* 2016;34(3):220-226
- 15 Qu S, Niu YL, Liu X, et al. Reproducibility of macular perfusion parameters in non-proliferative diabetic retinopathy patients by two different OCTA sweep modes. *Int J Ophthalmol* 2022;15(9):1483-1487
- 16 Takase N, Nozaki M, Kato A, et al. Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eyes evaluated by en face optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35(11):2377-2383
- 17 Mastropasqua R, D'Aloisio R, Di Nicola M, et al. Relationship between aqueous humor cytokine level changes and retinal vascular changes after intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Sci Rep* 2018;8:16548