

年龄相关性黄斑变性多焦视网膜电图一阶响应研究结果及分析

陈丽, 曾庆华, 赵牧

作者单位:(617000)中国四川省攀枝花市中西医结合医院眼科
作者简介:陈丽,女,住院医师,博士,研究方向:中西医结合治疗眼底病。

通讯作者:曾庆华,女,教授,博士研究生导师,四川省中西医结合眼科学会主任,中国中西医结合眼科学会副主任,世界中医联合会眼科分会理事,研究方向:中西医结合治疗眼底病. zqhmyw@126.com

收稿日期:2010-04-09 修回日期:2010-05-11

Study on mfERG FOK of age-related macular degeneration

Li Chen, Qing-Hua Zeng, Mu Zhao

Department of Ophthalmology, Panzhihua Traditional Chinese and Western Medicine Hospital of Sichuan Province, Panzhihua 617000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Qing-Hua Zeng. Department of Ophthalmology, Panzhihua Traditional Chinese and Western Medicine Hospital of Sichuan Province, Panzhihua 617000, Sichuan Province, China. zqhmyw@126.com

Received:2010-04-09 Accepted:2010-05-11

Abstract

• **AIM:** To investigate the diagnostic value of multifocal electroretinography (mfERG) in Age-related macular degeneration (AMD).

• **METHOD:** MfERG was recorded in 66 AMD patients and 13 healthy (people) with RETI scan (Version 3.11) system. The P1 and N1 wave components were analyzed.

• **RESULTS:** Response densities of P1 wave in ring 1-3 and N1 wave in ring 1 were decreased and latencies of P1 wave in ring 1, N1 wave in ring 2, 3, 5 were delayed in dry-form group ($P < 0.05$). Response densities decreased and latencies delayed in all rings in wet-form group, meanwhile, compared with dry-form group, response densities of P1 wave in ring 1-4 and N1 wave in ring 2-3 were decreased ($P < 0.05$) and latencies of P1 wave in ring 5 and N1 wave in ring 1-3 were delayed ($P < 0.05$). Response densities in ring 1-2 of the asymptomatic fellow eyes of wet-form group were decreased compared with the control and asymptomatic fellow eyes of dry form groups ($P < 0.05$). No changes were observed between one eye in dry-form with contralateral wet-form group and dry-form group ($P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** Response density in ring 1-3 of P1 wave and ring 1 of N1 wave, latency in ring 1 of P1 wave and ring 2,3,5 of N1 wave may be a sensitive index of dry-form AMD. Response density in ring 1-4 of P1 wave and

ring 2-3 of N1 wave, latency in ring 1-5 of P1 wave and ring 1-3 of N1 wave may reflex functional changes in posterior pole of wet-form AMD. The asymptomatic fellow eyes of wet AMD are vulnerable to become dry AMD, while no influence on dry-form eyes with contralateral wet-form AMD in this study.

• **KEYWORDS:** age-related macular degeneration; multifocal electroretinogram; first order kernel

Chen Li, Zeng QH, Zhao Mu. Study on mfERG FOK of age-related macular degeneration. *Int J Ophthalmol(Guji Yanke Zazhi)* 2010; 10(6):1082-1085

摘要

目的:探讨记录年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)患者和正常人的多焦视网膜电图(multifocal electroretinogram, mfERG)的方法,分析mfER在AMD中的诊断价值。

方法:RETIscan(Version 3.11)设备检测记录66例患者(分为干、湿两型)和13例正常人mfERG 6个环反应特征。

结果:干性组P1波1~3环、N1波1环反应密度下降($P < 0.05$),P1波1环、N1波2,3,5环潜伏期延迟($P < 0.05$);湿性组各波各环反应密度、潜伏期均下降/延迟,与干性组比较,P1波1~4环、N1波2,3环反应密度下降($P < 0.05$),P1波1~5环、N1波1~3环潜伏期延迟($P < 0.05$);湿性对侧健眼组1,2环P1反应密度降低($P < 0.05$)。单眼湿性对侧干性眼组与干性组比较无差异。

结论:P1波1~3环、N1波1环反应密度、P1波1环、N1波2,3,5环潜伏期可考虑做为干性组AMD视网膜功能变化的敏感指标。P1,N1波1~4环、N1波2,3环反应密度、P1波1~5环、N1波1~3环潜伏期可能反应湿性组AMD视网膜后极部变化情况。单眼湿性AMD患者若对侧为健眼则可能发生AMD,若对侧为干性眼,则可能不会加重其病情进展。

关键词:年龄相关性黄斑变性;多焦视网膜电图;一阶响应
DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2010.06.019

陈丽,曾庆华,赵牧.年龄相关性黄斑变性多焦视网膜电图一阶响应研究结果及分析.国际眼科杂志 2010;10(6):1082-1085

0 引言

多焦视网膜电图(multifocal electroretinogram, mfERG)作为一种多刺激野的视网膜电图,能精确、敏感和快速地对黄斑区和后极部视网膜各局部区域进行定量和直观地评价,对黄斑病变,特别对一些早期黄斑病变提供了局部视网膜功能改变的客观依据。利用mfERG测量年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)患者和正常对照组的mfERG的一阶响应(FOK)P1波、N1波的

表 1 P1, N1 波反应密度、潜伏期 6 个环比较

组别	眼	P1 波反应密度 (nv/deg ²)					
		1 环	2 环	3 环	4 环	5 环	6 环
对照组	13	149.24 ± 26.15	102.93 ± 22.93	78.43 ± 18.35	54.13 ± 12.31	40.71 ± 8.81	30.96 ± 7.54
干性组	35	110.84 ± 20.95 ^a	86.10 ± 24.54 ^a	65.11 ± 14.20 ^a	46.16 ± 9.94	36.03 ± 7.20	28.16 ± 6.87
湿性组	46	76.68 ± 24.73 ^{b,d}	56.33 ± 16.16 ^{b,d}	31.54 ± 14.20 ^{b,d}	27.96 ± 10.99 ^{b,c}	27.54 ± 8.91 ^b	21.37 ± 7.01 ^{b,c}
<i>F</i>		33.317	26.543	28.321	4.906	3.826	4.923
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.017	0.037	0.011
		N1 波反应密度 (nv/deg ²)					
对照组	13	40.61 ± 3.57	38.95 ± 2.54	37.89 ± 2.76	38.31 ± 2.85	38.51 ± 1.96	39.90 ± 2.61
干性组	35	41.73 ± 5.60 ^a	40.24 ± 3.11	40.23 ± 2.44	40.92 ± 2.13	41.25 ± 2.40	42.28 ± 2.78
湿性组	46	43.97 ± 6.58 ^b	41.99 ± 6.72 ^{b,c}	41.87 ± 5.67 ^{b,c}	41.81 ± 4.02 ^b	42.12 ± 4.01 ^b	42.40 ± 5.87 ^b
<i>F</i>	8.101	7.757	6.821	4.856	4.897	4.890	
<i>P</i>	0.002	0.003	0.004	0.018	0.014	0.014	
		P1 波潜伏期 (ms)					
对照组	13	69.75 ± 20.54	36.05 ± 7.10	27.16 ± 5.07	16.14 ± 5.84	12.46 ± 3.53	9.98 ± 2.83
干性组	35	39.43 ± 17.25 ^b	29.67 ± 10.81	20.13 ± 5.38	14.26 ± 4.97	10.23 ± 4.03	7.79 ± 3.32
湿性组	46	26.03 ± 12.96 ^{b,d}	18.96 ± 8.99 ^{b,d}	14.87 ± 6.60 ^{b,c}	12.11 ± 5.01 ^{b,c}	8.96 ± 3.11 ^{b,c}	7.10 ± 3.87 ^a
<i>F</i>		25.433	8.213	7.621	7.412	6.187	4.732
<i>P</i>	0.000	0.001	0.003	0.003	0.004	0.020	
		N1 波潜伏期 (ms)					
对照组	13	20.42 ± 3.82	19.69 ± 2.11	19.19 ± 2.43	19.81 ± 1.98	20.03 ± 1.52	20.11 ± 2.03
干性组	35	21.54 ± 4.14	20.99 ± 2.54 ^a	20.67 ± 2.98 ^a	21.12 ± 1.99	21.42 ± 2.10 ^a	21.80 ± 2.14
湿性组	46	23.98 ± 4.11 ^{b,c}	22.00 ± 3.39 ^{b,c}	22.03 ± 3.52 ^{b,c}	21.88 ± 2.87 ^a	23.20 ± 3.01 ^b	22.94 ± 2.14 ^b
<i>F</i>	8.198	12.331	13.212	3.827	8.971	4.813	
<i>P</i>	0.001	0.000	0.000	0.038	0.002	0.019	

^a*P* < 0.05, ^b*P* < 0.01 vs 对照组; ^c*P* < 0.05, ^d*P* < 0.01 vs 干性组。

振幅和潜伏期,分析 AMD 患者与正常老年人 mfERG 表现的差异,探讨 mfERG FOK 与 AMD 的关系,为本病的早期诊断及临床用药的疗效评估提供指标参考依据。

1 对象和方法

1.1 对象 选择成都中医药大学附属医院、四川省人民医院眼科 2007-03/2008-08 门诊及住院患者,对照组为来我院健康体检检查者。对照组 13 例 13 眼,男 5 例 5 眼,女 8 例 8 眼;年龄 65.4 ± 5.9 岁。干性组 25 例 35 眼,男 12 例 16 眼,女 13 例 19 眼;年龄 66.3 ± 7.0 岁;病程(a/眼)1.17 (0.72 ~ 1.86)。湿性组 41 例 46 眼,男 19 例 22 眼,女 22 例 24 眼;年龄 70.7 ± 6.6 岁;病程(a/眼)5.00 (1.92 ~ 7.33)。将 AMD 患者分为干性组和湿性组,干性组只纳入干性早期患者;湿性组包括湿性早中期和瘢痕期患者,纳入各期的 AMD 眼共计 81 眼;再从 AMD 患者中取 28 眼,其中 8 眼为单眼干性 AMD 之对侧正常眼;7 眼为单眼湿性 AMD 之对侧正常眼;13 眼为单眼湿性 AMD 之对侧干性眼。诊断标准参照刘家琦,李凤鸣主编的《实用眼科学》^[1]制定。

1.2 方法 检查及记录:采用 Roland 公司 RETIscan3.15 视觉诱发检查系统,刺激器采用 21 寸黑白监视器,眼距显示器距离为 238mm,刺激野半径约 30°。刺激器刷新频率 60Hz;通频带 5 ~ 100Hz;采样放大频率 1 021Hz,1 : 4 亮暗对比,47s/时段,连续记录 8 个时段。刺激图形为 103 个六边形阵列。显示器平均亮度 120cd/m²,刷新频率 60Hz,刺激间隔 83ms,采样频率 1 021Hz, m 序列长度

511 × 5。放大范围 ± 200μV;双通道波形采集器。检查前 12h 避免强光刺激,患眼充分散瞳,初期暗适应至少 20min,表面麻醉检测眼 1 ~ 2 次,银-氯化银盘状参考电极及地电极分别置入清洁后受检眼颞侧及额部,角膜表面置入 Jet 角膜接触镜电极;启动刺激系统,参照 ISCEV 对临床记录 mfERG 的指南的方法记录视网膜电反应^[2],监测显示器上信号波形的提取情况,剔除因固视不好、眼球转动、瞬目、接触镜脱落所造成的伪迹,记录 FOK1 环(2.11°), 2 环(4.95°), 3 环(8.90°), 4 环(14.18°), 5 环(21.01°), 6 环(30.00°)处波形和数值。实验数据记录与计算机原始数据一致,对不符合眼底表现或数据明显异常者经计算机核查做波标记修正,无法修正者予以剔除,患者重新检测。

统计学分析:本文数据结果应用 SPSS 15.0 软件进行统计学处理。检测数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示;频数资料采用 χ^2 检验;各组 P1, N1 波在各环差异采用单因素方差分析, post hoc 检验;两独立样本间比较用独立样本 *t* 检验;结果以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义, *P* < 0.01 为有显著统计学意义。

2 结果

AMD 组间 6 个环的 P1 波、N1 反应密度、潜伏期的比较结果。与单眼 AMD 之对侧健眼的比较;纳入研究的 25 例干性 AMD 患者中 8 例对侧为正常眼(归为干性对侧健眼组,简称干对健组);41 例湿性 AMD 患者中 7 例对侧为正常眼(归为湿性对侧健眼组,简称湿对健组)(表 1),三组间比较仅湿对健组 P1 波反应密度在 1,2 环与对照组比较有

表2 对照组与干性对侧健眼组、湿性对侧健眼组间6个环结果比较

组别	眼	P1 反应密度 (nv/deg ²)					
		1环	2环	3环	4环	5环	6环
对照组	13	149.24 ± 26.15	102.93 ± 22.93	78.43 ± 18.35	54.13 ± 12.31	40.71 ± 8.81	30.96 ± 7.54
干对健组	8	136.21 ± 28.44	103.54 ± 18.54	70.24 ± 14.39	60.22 ± 9.87	38.86 ± 5.66	35.89 ± 6.02
湿对健组	7	132.54 ± 25.33 ^a	93.24 ± 18.31 ^a	71.24 ± 17.98	58.25 ± 11.20	42.33 ± 9.20	27.55 ± 5.68
<i>F</i>		4.109	4.001	0.994	0.640	1.205	1.712
<i>P</i>		0.044	0.047	0.339	0.545	0.334	0.222

^a*P* < 0.05 vs对照组。

统计学意义 (*P* < 0.05), 余反应密度、潜伏期各环各组间比较均无差异。单眼湿性 AMD 之对侧干性眼与干性眼的比较; 纳入研究的 41 例湿性 AMD 患者中 13 例单眼湿性对侧眼为干性早期眼。与干性组在各环反应密度、潜伏期比较均无统计学意义 (表 2)。

3 讨论

AMD 是一种以黄斑区变性为主的疾病, 通过对活体视功能损害的评价, 对明确其病变程度、评价药物疗效或其他干预效果非常重要。mfERG 因其直观性、敏感性和微创性已成为评价后极部视网膜功能最有效的电生理学方法。FOK 代表对刺激的平均亮度反应。现一般认为, FOK 主要反映视网膜对亮度刺激诱发 (电生理) 反应最佳的线性近似值, 较为敏感的反映出外层视网膜的功能, 与视网膜的光感受器细胞功能直接相关, 从而成为当前眼科临床和科研应用中的主要研究对象。

3.1 反应密度下降与 AMD 的关系 反应密度间接体现了视网膜对光刺激敏感性的强弱。本研究中干性组 FOK 主要表现为 P1 波 1~3 环、N1 波 1 环、P1 波 1 象限反应密度降低 (*P* < 0.05), 其余各环未见差异表现, 与 AMD 初期眼底表现相符。研究显示 AMD 早期患者血脂异常升高, 血液粘稠^[3], 而脉络膜仅供应外层视网膜 (包括部分内核层), 内核层、内丛层又是视网膜血供 (脉络膜毛细血管、视网膜中央动脉) 分界线, 此区更易发生缺血, 血黏度增加, 血流缓慢, 导致脉络膜/视网膜血管易发生动脉硬化, 血流速下降, 此分界区先发生缺血, 使感光细胞代谢功能减退, 对光刺激的反应能力也随之下降。且从 40 岁开始黄斑区玻璃膜上增龄性的脂质样颗粒和其他小颗粒就开始沉积在弹力层及附近, 随后的 20~40a 中逐渐积聚到内胶原层 (ICL), 最终在 ICL 和视网膜色素上皮 (RPE) 基底层间形成“脂质墙”^[4], 旁黄斑区的玻璃膜也有类似变化, 而黄斑区颗粒积聚的速度是旁黄斑区的数倍, “脂质墙”阻碍脉络膜营养物质转运, 导致类维生素 A 族缺乏, 最终致感光细胞功能失常乃至死亡^[5]。所以 AMD 早期不论因脉络膜血供下降还是脂质积聚, 均可使黄斑中心凹附近感光细胞功能受损。P1, N1 波变化的不同步性有可能是两者起源不同的结果。湿性组的 FOK 表现为 P1, N1 波在各环均有下降, 但 P1 波 1~4 环、N1 波 2, 3 环下降明显。说明该组的病变范围包括了中心凹、旁中心凹、凹周区和凹旁区。在 AMD 后期因后极部广泛缺血, 使 RPE 代谢失常, 脂质异常堆积明显, Bruch 膜普遍增厚、钙化和破裂, 诱发 CNV 长入 RPE 下并向旁黄斑区扩展, 引发邻近组织功能受损。合并有 CNV 的患眼多半 CNV 长在中心凹下, 即使数量较少时也会迅速向外围扩展生长^[6], 并且

含有出血和脂质成分的黄斑病变范围明显比仅有经典型 CNV 的病变范围大^[7]。FOK 的改变反映了湿性 AMD 患眼黄斑区病理改变逐渐加重, 病变逐步加深。但因 P1, N1 波起源尚不明确, 若能尽早明确各波起源将对研究黄斑变性类视网膜疾病组织学变化产生重要意义和影响。

3.2 潜伏期延长与 AMD 的关系 潜伏期主要反应神经突触传递的变化。潜伏期延长说明感光细胞传导功能减退, 对于光的刺激反应速度减慢。P1, N1 波潜伏期变化没有反应密度变化迅速、明显, 整体表现为潜伏期延迟。在 6 个环中干性组以 P1 波 1 环、N1 波 2, 3, 5 环延迟有意义 (*P* < 0.05)。现代研究发现, 潜伏期延迟与 drusen 分布不完全一致, 早期 AMD 患眼中心凹锥细胞数目正常, 但旁中心凹杆细胞数目降低了 30%^[8], 可以推测当中心凹出现病变时, 旁中心凹早已发生了改变, 视杆细胞比视锥细胞更易受损。而 N1 波的变化与这种解释相近, 故本研究推测 N1 波可能反应视杆细胞的功能。P1 波仅在 1 环延迟, 再次说明 P1 波可能反应视锥细胞的功能。湿性组 P1, N1 波各环的潜伏期均延迟。P1 波 1~5 环、N1 波 1~3 环较干性组延迟更明显。说明 AMD 后期大量的视锥、视杆细胞丢失/死亡, 黄斑区萎缩、纤维化、色素增殖等, 使感光细胞接受光刺激后的传入信息明显减少, 传导功能极差, 造成潜伏期延迟, 当少数病眼在原来瘢痕边缘又出现新的新生血管、再经历渗出、出血、吸收、结痂过程时, 原来的瘢痕进一步扩大, 黄斑周围有功能的感光细胞残存更少, 潜伏期延迟范围更广, 对视功能损害更重。

3.3 对 AMD 患眼之对侧眼发病的分析 据表 2 推测, 单眼湿性 AMD 患者对侧眼发生 AMD 的可能性较正常人高。有研究证实 AMD 早期眼底血供就可下降^[9], 病理研究也发现, 脉络膜血管的充盈延迟对 AMD 可造成决定性的损害^[10]。黄斑中心凹区无血管, 仅靠脉络膜毛细血管渗透, 故老年人随着血液流变学的改变, 动脉硬化逐渐加重, 脉络膜供血减少必然导致中心凹感光细胞处代谢障碍, 而在视网膜形态学未发生改变时, mfER 已检测出异常信号反应。研究结果证明 mfERG 能够检测出临床诊断为正常眼的视网膜功能潜在异常, 有可能对于 1 眼诊断为湿性 AMD 另 1 眼为正常眼发生 AMD 的可能性进行预测, 对 AMD 的预防起到积极作用。单眼湿性对侧干性眼组与干性组比较均无统计意义, 说明单眼湿性 AMD 眼可能不会加重其对侧干性眼向湿性期发展, 因符合条件的受试者样本有限, 是否单眼湿性 AMD 眼确实与对侧干性眼病情发展无关有待进一步大样本统计后证实。也对此类患者的病情进展提出警示。

4 结论

mERG 在 ADM 中的特征,从功能学角度印证了 AMD 黄斑区视网膜功能的变化。其中 P1, N1 波反应密度下降,潜伏期延长是 AMD 患眼的基本表现;P1 波 1~3 环、N1 波 1 环反应密度、P1 波 1 环、N1 波 2,3,5 环潜伏期可以考虑做为干性组视网膜功能变化的敏感指标。P1, N1 波 1~4 环、N1 波 2,3 环反应密度、P1 波 1~5 环、N1 波 1~3 环潜伏期可能反应湿性组 AMD 眼视网膜后极部变化情况。研究还发现,单眼湿性 AMD 患者若对侧是健眼则可能发生 AMD,若对侧为干性眼,则可能不会加重其干性眼的病情进展。

参考文献

- 1 刘家琦,李凤鸣.实用眼科学.第2版.北京:人民卫生出版社 2002; 509-511
- 2 吴乐正.临床多焦视觉电生理学.北京:北京科学技术出版社 2004; 5:211
- 3 曾庆华,王丽英,张玲.年龄相关性黄斑变性发生机制与中医辨证分型的关系.四川中医 2004;22(2):13-14
- 4 Huang JD, Presley JB, Chimento MF, et al. Age-related changes in human macular Bruch's membrane as seen by quick-freeze/deepetch.

Exp Eye Res 2007;85:202-218

- 5 Jackson GR, Owsley C, Curcio CA. Photoreceptor degeneration and dysfunction in aging and age related maculopathy. *Ageing Res Rev* 2002; 1:381-396
- 6 Maguire MG, Alexander J, Fine SL. Complications of Age-related Macular Degeneration Prevention Trial (CAPT) Research Group. Characteristics of choroidal neovascularization in the complications of age-related macular degeneration prevention trial. *Ophthalmology* 2008; 115(9):1468-1473
- 7 Ali F, Chan WC, Stevenson MR, et al. Morphometric analysis of angiograms of exudative lesions in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004;122(5):710-715
- 8 Dimitrov PN, Guymer RH, Zele AJ, et al. Measuring rod and cone dynamics in age-related maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(1):55-65
- 9 Remky A, Elsner AE. Blue on yellow perimetry with scanning laser ophthalmoscopy in patients with age related macular disease. *Br J Ophthalmol* 2005;89:464-469
- 10 Mori F. Pulsatile ocular blood flow and choroidal blood flow in age-related macular degeneration. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2003; 107(11):644-647