

OCT 及 mfERG 在 DR 早期及非增殖期中的应用

裴存文^{1,2}, 冯雪梅¹, 史少阳¹, 胡娜¹, 王丽美¹, 王洪宇², 段运动²

作者单位:¹(110004)中国辽宁省沈阳市,中国医科大学附属盛京医院眼科;²(067000)中国河北省承德市中心医院眼科

作者简介:裴存文,男,硕士,研究方向:眼底病。

通讯作者:冯雪梅,女,教授,硕士研究生导师,研究方向:眼底病。fengxm_06@sina.com

收稿日期:2012-03-15 修回日期:2012-04-13

Application of OCT and mfERG at early and non-proliferative stages of diabetic retinopathy

Cun-Wen Pei^{1,2}, Xue-Mei Feng¹, Shao-Yang Shi¹, Na Hu¹, Li-Mei Wang¹, Hong-Yu Wang², Yun-Dong Duan²

¹Department of Ophthalmology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China;

²Department of Ophthalmology, Chengde Central Hospital, Chengde 067000, Hebei Province, China

Correspondence to: Xue-Mei Feng, Department of Ophthalmology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. fengxm_06@sina.com

Received:2012-03-15 Accepted:2012-04-13

Abstract

• **AIM:** To evaluate the severity of different stages of diabetic retinopathy (DR) with optical coherence tomography (OCT) for the determination of retinal morphological changes of non-diabetic retinopathy (NDR) and non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) and with multifocal electroretinogram (mfERG) for the determination of changes in retinal electrical activity.

• **METHODS:** Totally 30 elderly people of 50-70 years (30 eyes) were taken as normal group, 50 patients (50 eyes) with confirmed type 2 diabetes as experimental group. They were conducted OCT and mfERG examination in standard state, and the results were statistically analyzed.

• **RESULTS:** For patients with NPDR, retinal morphological changes showed that most of the neural epithelium of the macular area thickened, indicating that the retinal function was in continuous decline as for the risk factors of diabetes. Neural epithelium of the macular area didn't change obviously at NDR stage but obviously thickened at NPDR stage, indicating that the morphological changes of the macular area were not large in the early diabete, and with the exacerbations of diabetes, the morphology had great changes. Electrophysiological

changes showed that the response density of mfERG P1 wave gradually decreased as the disease worsened, which significantly reduced at NDR stage, while at NPDR stage, declined more obviously, indicating that the electrical activity at the macular area had been weakened before retina morphological changes, which declined more obviously after morphological changes.

• **CONCLUSION:** Determinating the morphological and electrical activity changes of the macular area with OCT joint mfERG, both means had a high application value in the early observation, follow-up and further treatment options of the disease.

• **KEYWORDS:** multifocal electroretinogram; optical coherence tomography; diabetic retinopathy

Pei CW, Feng XM, Shi SY, *et al.* Application of OCT and mfERG at early and non-proliferative stages of diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012;12(6):1059-1062

摘要

目的: 用光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 测定糖尿病视网膜病变早期 (non-diabetes retinopathy, NDR) 及非增殖期 (non-proliferative diabetes retinopathy, NPDR) 的视网膜形态学改变及用多焦视网膜电图 (multifocal electroretinogram, mfERG) 测定其视网膜电活动的改变, 评价不同分期糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 的严重程度。

方法: 选取 50 ~ 70 岁的老年人 30 例 30 眼作为正常组, 已确诊为 2 型糖尿病患者 50 例 50 眼做为实验组。分别在标准状态下行 OCT 及 mfERG 检查, 并对结果进行统计学分析。

结果: 对于 NPDR 的患者, 视网膜形态的变化: 视网膜黄斑区大部分神经上皮层变厚, 说明对于糖尿病这个危险因素, 视网膜的功能在不断的下降, 视网膜黄斑区神经上皮层在 NDR 中变化并不明显而在 NPDR 明显变厚, 说明黄斑区形态在糖尿病早期变化并不大, 随着糖尿病病情加重, 形态发生了很大变化。电生理学改变: mfERG 的 P1 波随着病情的加重, 其反应密度逐渐下降, 在 NDR 就明显减低, 而在 NPDR, 下降更为明显, 说明在黄斑区, 视网膜形态改变前, 电活动已经减弱, 在形态发生变化后, 电活动的下降更为明显。

结论: OCT 联合 mfERG 测定黄斑区域的形态改变及电活动改变, 两种检查手段在疾病的早期观察、随访和进一步治疗的选择上具有很高的应用价值。

关键词: 多焦视网膜电图; 光学相干断层扫描; 糖尿病视网膜病变

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2012.06.14

裴存文,冯雪梅,史少阳,等. OCT及mfERG在DR早期及非增殖期中的应用. 国际眼科杂志 2012;12(6):1059-1062

0 引言

随着社会经济水平的提高和人民生活膳食结构的改变,糖尿病的发病率日趋增加,由糖尿病所致的各系统并发症也呈明显上升趋势^[1],现已引起越来越多医学工作者的重视。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病并发症之一^[2],其严重程度与糖尿病的病程长短及血糖控制情况有直接关系,当患者进入DR的增殖期,无论是激光治疗,还是玻璃体切割术,其预后不良,视力下降很难扭转,所以对DR的早期视网膜功能评价显得极为重要。光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)可以通过测量视网膜神经感觉层的厚度来反映视网膜功能变化^[3]。多焦视网膜电图(multifocal electroretinogram, mfERG)作为一项新的视觉电生理检查技术,能够反映视网膜内层和外层的功能状态^[4]。本文目的是利用OCT及mfERG对DR早期及非增殖期患者的视网膜功能做以评价。

1 对象和方法

1.1 对象

1.1.1 实验组 收集2010-10/2011-06就诊于中国医科大学附属盛京医院眼科确诊为2型糖尿病患者50例50眼,行视力、验光、眼压、裂隙灯、眼底检查,并行眼底血管荧光造影后,确诊为DR的患者,并根据眼底及照影情况分为糖尿病视网膜病变早期(non-diabetic retinopathy, NDR),非增殖期糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)。NDR组:25例25眼,男12例12眼,女13例13眼,年龄48~69(56±5.33)岁。NPDR组:25例25眼,男11例11眼,女14例14眼,年龄50~72(57±6.62)岁。各组平均年龄的差别无统计学意义^[5],病程3mo~19a,平均12±6.56a,入选标准:糖尿病早期及非增殖期患者:(1)排除屈光间质混浊(如角膜瘢痕、严重白内障、玻璃体积血等);(2)患眼视力≥0.1,屈光度<±3.00DS,中心固视;(3)血糖水平控制稳定;(4)除DR外,没有影响视网膜和脉络膜的其他眼底病变;(5)所有患者均无青光眼、高度近视及任何内眼手术史和外伤史。

1.1.2 正常对照组 选取50~70(平均61±6.25)岁的老年人30例30眼,其中男14例14眼,女16例16眼,入选标准:(1)患者无不良主诉;(2)眼科常规检查未见异常(眼压、裂隙灯、眼底);(3)检查眼矫正视力≥1.0,屈光度<±3.00DS,中心固视;(4)除外糖尿病、高血压等可能导致眼底改变的全身疾病;(5)所有患者均无青光眼、高度近视及任何内眼手术史和外伤史。

1.2 方法

1.2.1 OCT检查 采用ZEISS公司生产的STRATUS OCT 3000扫描仪做放射状扫描方式^[6],检查时患者将头部置于摄像头前,采用内注视即被检眼注视摄像头内的注视点,将注视点设于中心凹最薄处,以注视点为中心,间隔30°行一组(6次)放射状扫描,摄取清晰连续的视网膜图像并保存(图1A),采用视网膜测厚及视网膜地形图^[7]功能处理图像、分析图像,读取数据并记录如下结果(图1B),黄斑区视网膜内界面与视网膜色素上皮间的距离为黄斑区视网膜厚度。(1)黄斑中心凹厚度:黄斑中心1mm直径区域的神经上皮层平均厚度。(2)黄斑中心注视点厚度:6条扫描线交点的平均神经上皮层厚度。

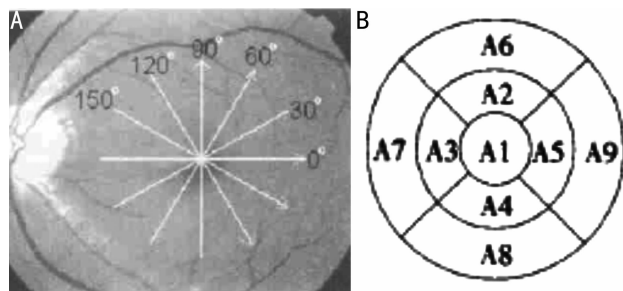


图1 A:左眼以黄斑中心凹为中心,放射状扫描,间隔30°一组扫描,共6组;B:以黄斑中心凹为中心,直径为6mm区域分为9个区:A1直径1000μm中心区;A2-A5直径3000μm上方、鼻侧、下方、颞侧环状区;A6-A9直径6000μm上方、鼻侧、下方、颞侧环状区;黄斑中心凹中心为6条扫描线交点^[8,9]。

表1 NPDR组和NDR组与正常对照组mfERG中P1波反应密度的对比 ($\bar{x} \pm s, Nv/\text{deg}^2$)

区域	正常对照组 (n=30)	NDR组 (n=25)	NPDR组 (n=25)
环1	91.48±9.52	76.92±7.9	64.48±6.02
环2	63.80±5.77	55.11±5.03	47.14±4.57
环3	44.73±5.53	42.16±6.21	35.14±3.44
环4	33.25±4.17	28.22±5.87	25.64±2.65
环5	22.71±3.63	21.02±4.32	20.27±2.29
象限1	29.65±3.70	28.23±3.34	23.19±2.78
象限2	33.33±6.22	26.12±5.23	25.43±1.91
象限3	32.35±5.82	30.82±6.42	28.66±2.39
象限4	23.12±3.67	24.17±6.57	22.24±2.17

1.2.2 mfERG检查 应用德国ROLAND的RETI-Port/Scan视觉电生理检查系统,对所有实验组及对照组进行mfERG检查^[10-12]。应用伪随机二元m-序列环(m-sequence cycle)控制,对刺激野各区域交替、重叠进行闪光或图形翻转刺激,即在几乎同时刺激各六边形,通过用单通道角膜电极记录混合反应信号,信号经放大器放大后输入计算机,再经过快速转换,得到m序列与角膜电极记录到的信号间的相关函数,从而分离提取各刺激部位的波形,这些波形客观地反映视网膜各个部位的功能。为了获取不同小区域的视网膜电反应,主要有3个环节:(1)刺激信号;(2)信号采集;(3)信号处理。检查方法:按照标准检查方法,包括散瞳、表面麻醉、安装电极等,输入患者相关资料并核实选定参数,应用CRT刺激器,刺激野直径为30°,采用随离心度增加而增大的六边形刺激模式,共61个刺激单元,并对61个局部反应按照不同离心度从中央到周边分成5个环状区域,离心度平均分配;按四个象限分成鼻上、鼻下、颞上、颞下组,并得到各组的一阶反应平均波,选取与临床关系最为密切的P1波的反应密度进行统计学分析^[13]。

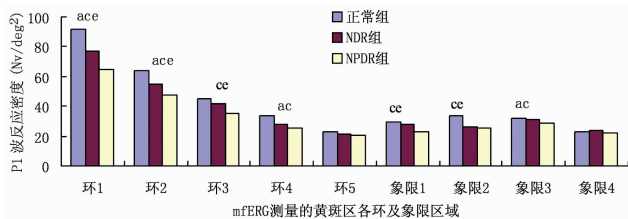
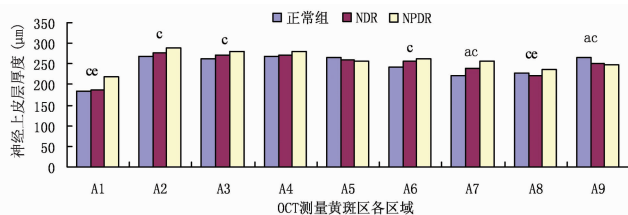
统计学分析:采用SASS 17统计软件进行数据统计学分析,变量间采用独立样本t检验,随机区组设计的方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 正常组与NDR组比较 mfERG:P1波反应密度在环1,环2,环4,象限3的比较中(表1、图2),显著下降,具有统计学意义($P < 0.05$),环3、环5、象限1、象限2、象限4的比较中,无显著差异($P > 0.05$)。OCT:黄斑区视网膜

表2 NPDR组和NDR组与正常对照组各区域神经上皮层厚度的对比 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{m}$)

区域	正常组 (n=30)	NDR组 (n=25)	NPDR组 (n=25)
A1	184.11±22.67	187.43±20.19	217.95±14.63
A2	268.32±22.43	278.27±19.52	289.23±15.75
A3	263.12±14.45	270.58±16.23	281.20±16.45
A4	269.76±12.12	271.34±21.65	280.23±13.54
A5	264.87±11.61	260.12±15.74	257.48±14.34
A6	243.12±15.67	255.23±22.35	263.33±17.54
A7	220.23±17.65	239.65±16.25	256.12±13.43
A8	226.53±12.25	220.76±10.36	236.32±11.25
A9	265.23±16.54	251.75±11.34	249.25±10.65

图2 NPDR组和NDR组与正常对照组mfERG中P1波反应密度的对比 正常组与NDR组比较,正常组与NPDR组比较,NDR组与NPDR组比较 $P<0.05$,分别用a,c,e表示。图3 NPDR组和NDR组与正常对照组各区域神经上皮层厚度的对比 正常组与NDR组比较,正常组与NPDR组比较,NDR组与NPDR组比较 $P<0.05$,分别用a,c,e表示。

神经上皮层的厚度在A7,A9区的变化(表2,图3)具有显著意义($P<0.05$),A1-A6,A8区变化并无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 正常组与NPDR组比较 mfERG:P1波反应密度在环1、环2、环3、环4、象限1、象限2、象限3的比较中(表1、图2),有显著变化($P<0.05$),环5、象限4的比较中,无明显差别($P>0.05$)。OCT:黄斑区视网膜神经上皮层的厚度在A1-A3,A6-A9区(表2,图3)有明显差异($P<0.05$),A4,A5区无明显差异($P>0.05$)。

2.3 NDR组与NPDR组的比较 mfERG:P1波反应密度在环1、环2、环3、象限1、象限2的比较中(表1,图2),有显著变化($P<0.05$),环4、环5、象限3、象限4的比较中,无明显差别($P>0.05$)。OCT:黄斑区视网膜神经上皮层的厚度在A1,A8区(表2,图3)有明显差异($P<0.05$),A2-A7,A9无明显差异($P>0.05$)。

3 讨论

mfERG测试时受检眼的固视是十分重要的,测试时眼球轻微转动,及注视不良会引起mfERG基线的波动及结果的偏差,所以遇到这种情况要重新测量,多焦视网膜电图在不同分期的DR中的改变已有很多报道,报道认为DR的亚临床期及早期就可以发生电生理的改变,认

为振幅密度较潜伏期更敏感。OCT的测量要求患者注视良好,反复测量求平均值可以减小误差^[14],为黄斑疾病的形态学检查提供了活体检测的方法,能够观察视网膜各层并进行定量测量。眼底血管荧光造影是诊断DR的金标准^[15],可发现较早期的DR,而且可以了解DR的严重程度。但由于它为有创性检查,需要静脉注入造影剂,不适合大样本筛查,尤其不容易被早期及病情较轻的DR患者所接受,所以,作为无创检查的OCT,mfERG,对于衡量DR病情的严重程度就显得尤为重要。

在本研究中:与正常对照组比较,NDR组的P1波反应密度在环1、环2、环4、象限3的比较中,显著下降,具有统计学意义($P<0.05$)。与NDR比较,NPDR患者mfERG中的P1波反应密度在环1、环2、环3、象限1、象限2的比较中,有显著变化($P<0.05$),在环1、环2比较中,NPDR组进一步下降,说明随着DR的加重,距离中心凹越近,视网膜功能下降越明显,这也符合DR后极部病变最为明显的理论,而环4、环5及某些象限并无明显变化,说明DR的早期、非增殖期的视网膜功能还未发生明显损害,此时如若及时治疗,还可以保留视网膜的功能,避免发生严重并发症。与正常组比较,NDR组黄斑区视网膜神经上皮层的厚度在A7区的明显变厚,具有显著意义($P<0.05$),这是视网膜功能减低,局部血管通透性增加导致视网膜神经上皮层变厚,说明OCT可以发现DR的早期病变,评价视网膜功能,而A9区的视网膜神经上皮层厚度在DR的早期阶段较正常组变薄,差异显著($P<0.05$),这种差异并不能用血管通透性来解释,还有待于进一步研究,但随着DR的加重,NPDR组A9区视网膜神经上皮层厚度则较NDR组变厚,与病情加重,局部毛细血管通透性增强,视网膜变厚有关。在NPDR组与正常组比较中,视网膜神经上皮层的厚度在A1-A3,A6-A9区有明显差异($P<0.05$),在DR早期,视网膜的形态发生局部较小的变化,随着DR的加重,形态发生了进一步的变化,较前明显变厚,但与mfERG的变化并不完全一致,并无线性关联。随着糖尿病病程的进展,其视网膜功能逐渐减低,待发展到DR增殖期,视网膜功能急剧下降,可出现玻璃体积血,视网膜脱离等严重并发症,即使行玻璃体手术也很难逆转视网膜功能,因此评价视网膜功能,及早发现视网膜功能减低,避免发生严重并发症显得尤为重要,mfERG和OCT两种检查方法在检测DR的严重程度较为敏感,可以为评价DR的严重程度提供依据和方法。全自动视野计以及彩色多普勒血流显像虽能评价糖尿病视网膜功能,但主观性太强,个体差异太大,影响因素也很多,不适合较准确的评价视网膜功能,眼底血管造影虽能准确评价视网膜功能,是诊断DR的金标准,可发现较早期的DR,而且可以了解DR的严重程度。但由于它为有创性检查,需要静脉注入造影剂,而且检查程序多,繁琐,较轻的DR患者难以接受,因此不适合大批量筛查及评价NDR的患者。OCT,mfERG两种检查设备恰好具备了检查容易、无创、客观评价视网膜功能的优点,完全可以对DR的严重程度加以评价。

参考文献

- 1 卢艳. 糖尿病早期视网膜神经退行性病变. 眼科新进展 2007;27(6):460-462
- 2 Park SH, Park JW, Park SJ, et al. Apoptotic death of photoreceptors in the streptozotocin-induced diabetic rat retina. *Diabetologia* 2003;46

(9):1260-1268

3 Browning DJ, McOwen MD, Bowen RM, *et al.* Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2004;111(4):712-715

4 Browning DJ, Fraser C, Propst BW. The variation in optical coherence tomography-measured macular thickness in diabetic eyes without clinical macular edema. *Am J Ophthalmol* 2008;145(5):889-893

5 Browning DJ. Interobserver variation in optical coherence tomography for macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004;137(6):1116-1117

6 Krzystolik MG, Strauber SF, Aiello LP, *et al.* Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Reproducibility of macular thickness and volume using Zeiss optical coherence tomography in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114(8):1520-1525

7 吴德正,刘研. 罗兰视觉电生理仪测试方法和临床应用图谱学. 北京:北京科学技术出版社 2006:75-77

8 Hasegawa S, Takagi M, Usui T, *et al.* Waveform changes of the first order multifocal electroretinogram in patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(6):1597-1603

9 Schneck ME, Bearnse MA Jr, Han Y, *et al.* Comparison of mfERG

waveform components and implicit time measurement techniques for detecting functional change in early diabetic eye disease. *Doc Ophthalmol* 2004;108(3):223-230

10 Bearnse MA Jr, Adams AJ, Han Y, *et al.* A multifocal electroretinogram model predicting the development of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2006;25(5):425-448

11 Harrison WW, Bearnse MA Jr, Ng JS, *et al.* Multifocal electroretinograms predict onset of diabetic retinopathy in adult patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(2):772-777

12 Xu J, Hu G, Huang T, *et al.* Using multifocal ERG responses to discriminate diabetic retinopathy. *Doc Ophthalmol* 2006;112(3):201-207

13 Harrison WW, Bearnse MA Jr, Ng JS, *et al.* Reproducibility of the mfERG between instruments. *Doc Ophthalmol* 2009;119(1):67-78

14 Polito A, Del Borrello M, Isola M, *et al.* Repeatability and reproducibility of fast macular thickness mapping with stratus optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2005;123(10):1330-1337

15 张蕾,许维强,谭荣强. 糖尿病视网膜病变筛查方式探讨. 国际眼科杂志 2010;10(3):482-484

好消息—《国际眼科杂志》英文版被 PubMed 和 PubMed Central 收录

本刊讯:《国际眼科杂志》英文版 International Journal of Ophthalmology 于 2011-01 申请 PMC, 经过极为严格的科学评审和技术评审, 于 2011-12-02 通过评审并于 2012-05-03 被 PubMed 和 PMC 正式收录。这是《国际眼科杂志》英文版继 2010-09 被 SCI Expanded 收录后又被另一国际权威数据库收录, 这对本刊英文版的发展具有重大意义。

PubMed 和 PubMed Central (PMC) 是美国国立医学图书馆 (NLM) 国家生物技术信息中心 (NCBI) 开发和维护的生物医学与生命科学期刊文献免费数据库。PubMed 是一种免费的搜寻引擎, 提供生物医学方面的论文搜寻及摘要, 但不包括期刊论文的全文, 其数据库来源为 Medline。PMC 是由 NLM 下属的 NCBI 创立的开放存取 (OA) 的生物医学和生命科学全文数据库, 并在全球范围内免费提供使用。PubMed 和 PMC 的关系: 两者都是 NLM 建立的数据库, 其中 PubMed 是一个基于互联网的文献检索系统, 它收录了几千种生物医学和生命科学期刊的目次和文摘, 该数据库提供与 PMC 全文的链接以及与数千种期刊网站的链接。而 PMC 是免费生物医学和生命科学电子期刊全文数据库, 目前收录 400 余种期刊, 数量还在不断增加。PMC 所有论文在 PubMed 中都有相应的记录。

IJO 编辑部