

视网膜电图诊断早期糖尿病视网膜病变

周广明, 严良

作者单位: (200233) 中国上海市, 上海交通大学附属第六人民医院眼科

作者简介: 周广明, 在读硕士研究生, 研究方向: 青光眼、白内障及视觉电生理。

通讯作者: 严良, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 青光眼、白内障及视觉电生理. yliang670126@126.com

收稿日期: 2014-12-15 修回日期: 2015-02-15

Research of using electroretinogram for diagnosing early diabetic retinopathy

Guang-Ming Zhou, Liang Yan

Department of Ophthalmology, the Sixth Affiliated People's Hospital of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

Correspondence to: Liang Yan. Department of Ophthalmology, the Sixth Affiliated People's Hospital of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China. yliang670126@126.com

Received: 2014-12-15 Accepted: 2015-02-15

Abstract

• Electroretinogram (ERG) is an objective examination in evaluating retinal function, which is also suitable to evaluate retinal function of multiple ophthalmic diseases. In recent years, studies have found that ERG can find functional changes prior to morphological changes of fundus examination in early diabetics, which provides a new way for researches of pathological mechanism, early diagnosis and prognosis evaluation for diabetic retinopathy, and then also provides a new therapy for diabetic retinopathy. In this paper, using ERG in the diagnosis of early diabetic retinopathy was reviewed.

• **KEYWORDS:** electroretinogram; diabetic retinopathy; retinal function

Citation: Zhou GM, Yan L. Research of using electroretinogram for diagnosing early diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(3):467-469

摘要

视网膜电图是一项评价视网膜功能的客观检查,适用于评价多种眼科疾病的视网膜功能情况。近年研究发现,在早期糖尿病患者中,视网膜电图能够发现先于眼底视网膜形态学改变的功能变化,这一点为糖尿病视网膜病变的病理机制研究、早期诊断、以及预后评估提供了新思路,进而可能为治疗糖尿病视网膜病变提供新途径。我们就运用视网膜电图诊断早期糖尿病视网膜病变进行综述。

关键词: 视网膜电图; 糖尿病性视网膜病变; 视网膜功能

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.3.23

引用: 周广明, 严良. 视网膜电图诊断早期糖尿病视网膜病变. 国际眼科杂志 2015;15(3):467-469

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)最早可见的典型表现为微血管瘤,这也是目前诊断DR的重要体征。目前针对DR的检查中,主要以眼底形态学检查为主,包括眼底摄片、眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)等^[1,2]。然而,视网膜主要为神经上皮组织,在明显的视网膜血管病变出现前,已经有视功能的改变发生(色觉及对比敏感度)^[3],现有的形态学检查诊断出明确的DR时,往往已伴有明显的不可逆性视功能损害。动物实验也证实^[4],DM早期动物模型中已经出现了视网膜神经节细胞的损害,而此时并未出现显著的DR形态学改变。视网膜神经胶质细胞,在神经元代谢、构成血-视网膜屏障、调节神经递质的过程中发挥着重要作用。研究表明^[5],在DM早期动物模型中,视网膜神经胶质细胞均发生了表达及功能上的异常,从而直接或间接的导致了视网膜神经节的凋亡以及血-视网膜屏障的损害。研究显示^[6],在DM早期并未发生视网膜形态改变时,视网膜电图(electroretinogram, ERG)能够检测到视网膜电信号的改变情况,从而为DR的机制研究及早期诊断提供了新思路。我们对近年来ERG在糖尿病早期视网膜功能改变中的诊断作用作一综述。

1 多种类型的ERG

经过多年的发展,形成了多种类型的ERG,例如局部视网膜电图(focal electroretinogram)、全视野视网膜电图(full field electroretinogram, F-ERG)、多焦视网膜电图(multifocal electroretinogram, mfERG)等。局部视网膜电图是ERG中一种特殊的类型,能够记录局部的视网膜电生理反应,主要应用于黄斑区功能的检测,但DR是影响全视野的疾病,局部视网膜电图只能反应局部视网膜的信息,在DR的检测中耗费时间较多,且获得的信息有限,现已较少在DR诊断中使用^[7],目前较多使用的是F-ERG, mfERG等。作为评价视网膜功能的客观检查手段,ERG已经在诊断多种视网膜疾病中被广泛的应用(黄斑新生血管、黄斑区电离辐射损伤等)^[8,9]。

1.1 F-ERG F-ERG能够记录下全视野的电生理活动情况,并且加以汇总后,反映出整个视网膜的功能情况。典型的F-ERG可以主要分为:a波、b波、c波以及振荡电位(oscillatory potentials, OPs)等。其中a波起源于外层视网膜细胞的活动,b波起源于Müller细胞以及双极细胞,OPs是叠加在b波上的一组规律的小波形,可能起源于内层视网膜的无长突细胞^[10]。总的来说,ERG中的所有成分源于同样的原因-视网膜接受光的刺激。在ERG的众多成分中,OPs最易受到血流、药物以及其他因素的影响,并且OPs较易单独的被分离出来^[11]。此外,有研究者发

现,在b波之后出现的一个负向波^[12],命名为明视负波(photopic negative response, PhNR),该成分容易受到多种眼部疾病的影响,例如外伤、缺血、压迫所导致的视神经损伤^[13]。

在这些研究基础上,Kizawa等^[14]在一项临床试验中,选取了134名志愿者,将其分为糖尿病组(102名)和正常对照组(32名),根据国际临床DR严重程度分级标准,通过FFA检查,将糖尿病组分为未患DR亚组、轻度非增殖期糖尿病性视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)亚组(仅有微血管瘤)、中度NPDR亚组、重度NPDR亚组、以及增殖期糖尿病性视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)亚组。对这些受试对象进行暗适应F-ERG检查和明适应F-ERG检查。检查结果显示,在暗适应ERG检查中,OPs的波幅降低程度与DR的严重一致,与对照组相比,OPs波幅在轻度NPDR亚组中就有明显的降低($P<0.01$),其潜伏期中度NPDR亚组中也有明显延长($P<0.05$),并且在众多OPs中,OPs1甚至在未患DR亚组就出现了潜伏期的显著延长($P<0.05$),在其余亚组中,OPs的波幅及潜伏期也出现了相应的改变($P<0.01$)。在明适应ERG检查中,b波和PhNR的波幅降低程度一致,与对照组相比,其波幅都在轻度NPDR亚组中出现了显著的降低($P<0.05$),并且,其潜伏期也都在中度NPDR亚组中出现了显著的延长($P<0.01$),其余各亚组较对照的而言,波幅及潜伏期也出现了相类似的改变($P<0.05$; $P<0.01$)。试验结果表明,在早期轻度NPDR亚组中,OPs的成分就出现了显著的改变,并且,随着DR的进展,b波以及PhNR都出现了相应的变化,这也说明F-ERG可以用于DR的早期诊断。但是,DR并不是均匀的分布于全视网膜中的,且各个部位的严重程度也不完全一致,F-ERG反应的是整个全视网膜电生理特性的总和,在评估局部视网膜功能时所起的作用就有限^[15]。在糖尿病早期,视网膜最早出现的临床改变往往局限在后极部^[16],因此,评价糖尿病早期的局部视网膜功能改变就显得格外重要,而局部视网膜电图的局限性限制了其在DR诊断中的应用。

1.2 mfERG Sutter等^[17]建立了一种新颖的ERG检查方法,将其命名为mfERG,它用一种伪随机m序列来控制刺激信号,刺激视网膜多个不同部位,将对应部位的电信号以地形图形式直观地显示出来,从而反映各部位的视功能,这种技术可分别分析视网膜的一阶kernel反应(first order kernel, FOK)和二阶kernel反应(second order kernel, SOK),一阶反应以双极细胞的反应为主,二阶反应以视网膜内层细胞的反应为主,因此mfERG可以分别了解内层视网膜和外层视网膜的功能^[18]。FOK是视网膜对应于一个小区域的并在一个完整m-序列两种状态刺激的两个平均反应之差,SOK是前后两次刺激相互作用反应,等于前后两次相同状态刺激相互作用平均反应减去前后两次不同状态刺激相互作用平均反应。mfERG能在数分钟内记录视网膜中数以百计的局部电信号,并以地形图的形式直观的显示出视网膜的功能状态,使其在多种视网膜疾病的诊断中得以广泛的应用^[9,19]。

Abdelkader^[20]根据FFA、眼底镜检查结果等,将糖尿病组患者分为未患DR亚组、早期NPDR亚组、晚期NPDR亚组以及PDR亚组。mfERG结果显示:在一阶kernel反应中,未患DR亚组(17眼)反应的峰值潜伏期较未患糖

尿病正常组明显延长($P<0.01$),其余不同程度DR的几个亚组中,mfERG反应的峰值潜伏期也出现了显著的延长($P<0.01$),并且波幅也出现显著的降低($P<0.01$)。二阶kernel反应中,未患DR亚组(17眼)反应的峰值潜伏期较未患糖尿病正常组显著延长($P<0.01$),且波幅也显著降低($P<0.01$),其余各糖尿病亚组亦是如此。由此可以看出,mfERG不仅能检测出早期DR患者视网膜功能的改变,更可以发现糖尿病早期未患DR时视网膜功能的异常,对于早期诊断DR的出现,扮演着重要的角色。

1.3 MOFO mfERG 虽然有大量的临床数据可以说明SOK会受到内层视网膜疾病的影响^[21],因此可以应用于相应疾病的检查,但其较低的信噪比以及内外层视网膜对SOK反应量的不确定性,都限制了这项技术的进一步应用。为了增强内层视网膜在mfERG反应中的信号,Shimada等^[22]使用了一种交互式的刺激模式,通过在mfERG的周期性连续闪光序列中插入瞬时的全视野闪光,从而增强SOK的反应量,Sutter将这种检测手段命名为全视野闪光多焦视网膜电图(global flash multifocal electroretinogram, MOFO mfERG),MOFO mfERG的闪光刺激为103个六边形图案,这些六边形按照伪随机二进制m序列排列;分为高对比度和低对比度相,刺激图案的中央为固定视标。MOFO mfERG主要包含两部分:直接部分(direct component, DC)和诱发部分(induced component, IC),DC主要来源于外层视网膜中的双极细胞和光感受器,IC主要来源于内层视网膜的神经节细胞^[19]。

为了研究MOFO mfERG在诊断早期DM患者视网膜功能中的作用,Lung等^[23]选取38例DM患者,将其分为未患DR亚组和NPDR亚组,将之与未患糖尿病的对照组进行比较;将3组试验对象进行MOFO mfERG检查(包括高对比度相和低对比度相)。将检测到的刺激反应分为35个区域,并搜集35个区域DC和IC的振幅和潜伏期数值进行分析。结果显示,在低对比度相中,IC潜伏期的平均Z分数与血糖浓度具有显著的统计相关性,血糖浓度越高,IC潜伏期延长越明显($r=0.412$, $P=0.012$)。在高对比度和低对比度相中,DM组(包括非DR亚组和NPDR亚组)DC的振幅均明显低于非DM的对照组($P<0.05$),并且,在低对比度相时,DR亚组DC振幅的下降更为明显。DM组IC振幅的下降仅在高对比度相中表现明显($P<0.01$),并且在DR组中更为突出,在低对比度相中,非DR组和正常对照组之间IC的振幅并没有明显的统计差异。与对照组相比,DM组中DC和IC的潜伏期均仅在高对比度相的条件下明显延长(分别为 $P<0.01$, $P<0.05$),并且在DR亚组中表现得更为明显,在低对比度相,DC的潜伏期并未明显延长,IC的潜伏期也仅在非DR亚组中延长($P=0.0013$)。据此可以得出结论,无论是否患有明显的DR,MOFO mfERG中的DC和IC的振幅和潜伏期均会出现不同程度的变化,并且随着DR病情的进展,变化的程度也会不断增加,说明MOFO mfERG能够检测出在DM视网膜形态变化之前发生的功能异常。

2 ERG与其他检测手段比较

在DR的非侵入性检查中,客观检查OCT和视野检查,也是目前较为常用的手段^[24]。为了探索多种检查手段在早期DR检测中的相关性,Lung等^[23]选取了年龄匹配的42例DR患者及14例健康者,将其分为对照组(组1)、非DR组(组2)、NPDR组(组3),3组试验对象均未患有

影响视力的眼部疾患。使用 OCT 检测试验对象视乳头附近视网膜 RNFL 的厚度。使用自动静态视野检测中心 60° 的视野,定位视野的每一个节点并绘制到小方格内,得到结果后,将方格图与同一受试者的 MOFO mfERG 地形图中的 35 个区域相重叠,每一节点对应相应的视网膜及其电生理反应,记录 MOFO mfERG 中的 DC 和 IC 以及视野的检测结果平均缺损(mean deviation, MD)及总缺损(total deviation, TD),MD 表示全视网膜的平均缺损,TD 表示每个视野节点的缺损^[25]。结果显示,在高对比度条件下,除了组 2 中的 IC 振幅外,余各组 DC 和 IC 的振幅均与相应部位节点视野的 TD 呈明显的负相关性($r=0.24 \sim 0.42$, $P<0.05$),且光敏度较好的局部视网膜 MOFO mfERG 振幅也越大;而 DC 和 IC 的潜伏期与视野的检查结果无明显的相关性。OCT 的结果也显示,RNFL 层厚度也与 MOFO mfERG 的结果没有相关性。MOFO mfERG 的结果显示,与对照组(组 1)相比,组 2 和组 3 在低对比度相的 DC 振幅和高对比度相的 IC 振幅均明显降低($P<0.05$),且随着视网膜病变的加重,DC 和 IC 的振幅下降更加明显($P<0.05$)。综合分析后发现,在与 MOFO mfERG 地形图相对应的视野节点中,只有那些已经明显出现 DR 病变的部位,才会有视敏度的下降($P<0.01$),而三组之间的 OCT 结果并没有显著的统计学差异。据此可知,在 DM 中 MOFO mfERG 与视野检查的相关性要高于 OCT,在这三种检测手段中,也只有 MOFO mfERG 能够发现对照组与 DM 组之间的差异性,因此 MOFO mfERG 可作为检测 DM 患者视网膜早期功能改变的首选方法。

3 小结

综上所述,在早期 DM 患者中,视网膜并未发生形态改变时,多种类型 ERG 都能检测出视网膜反应异常,并且,随着对 ERG 临床应用的深入,特殊类型的 ERG 在诊断早期 DM 视网膜功能变化的过程汇总,敏感度将越来越高。但是,ERG 仍然未能完全解释 DM 患者视网膜早期功能改变的机制,也暂时缺乏在 DR 诊断中的特异性,这都是目前 ERG 在早期诊断 DR 中亟待解决的问题。总之,探讨 ERG 在 DR 早期诊断中的应用,将有助于进一步了解 DR 的发病机制,从而为 DR 的早期诊断和预防提供新的思路。

参考文献

- 1 Aldington SJ, Kohner EM, Meuer S, et al. Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy - the Eurodiab IDDM Complications Study. *Diabetol* 1995;38(4):437-444
- 2 Oshitari T, Hanawa K, Adachi-Usami E. Changes of macular and RNFL thicknesses measured by Stratus OCT in patients with early stage diabetes. *Eye (Lond)* 2009;23(4):884-889
- 3 Lung JC, Swann PG, Wong DS, et al. Global flash multifocal electroretinogram: early detection of local functional changes and its correlations with optical coherence tomography and visual field tests in diabetic eyes. *Doc Ophthalmol* 2012;125(2):123-135
- 4 Yang Y, Mao D, Chen X, et al. Decrease in retinal neuronal cells in streptozotocin-induced diabetic mice. *Mol Vis* 2012;18:1411-1420
- 5 Bringmann A, Reichenbach A. Neuroglia in the Diabetic Retina. *Front Diabetes* 2010;20:79-97

- 6 Tzekov R, Arden GB. The electroretinogram in diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 1999;44(1):53-60
- 7 Dileo MA, Caputo S, Falisin B. Presence and further development of retinal dysfunction after 3 - year follow up in IDDM patients without angiographically documented vasculopathy. *Diabetologia* 1994; 37(9):911-916
- 8 Cellini M, Gattegna R, Toschi PG, et al. Multifocal electroretinogram and optical coherence tomography spectral - domain in arc welding macular injury: a case report. *BMC Ophthalmol* 2011 ;11:40
- 9 Park JY, Kim SH, Park TK, et al. Multifocal electroretinogram findings after intravitreal bevacizumab injection in choroidal neovascularization of age - related macular degeneration. *Korean J Ophthalmol* 2011 ;25(3):161-165
- 10 Granit R. Components of the retinal action potentials in mammals and their relation to the discharge in the optic nerve. *J Physiol* 1933;77(3):207-239
- 11 Hancock HA, Kraft TW. Oscillatory potential analysis and ERGs of normal and diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(3):1002-1008
- 12 Viswanathan S, Frishman LJ, Robson JG, et al. The photopic negative response of the macaque electroretinogram: reduction by experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40(6):1124-1136
- 13 Gotoh Y, Machida S, Tazawa Y. Selective loss of the photopic negative response in patients with optic nerve atrophy. *Arch Ophthalmol* 2004;122(3):341-346
- 14 Kizawa J, Machida S, Kobayashi T, et al. Changes of oscillatory potentials and photopic negative response in patients with early diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2006;50(4):367-373
- 15 Chu PH, Chan HH, Ng YF, et al. Porcine global flash multifocal electroretinogram: possible mechanisms for the glaucomatous changes in contrast response function. *Vision Res* 2008; 48(16):1726-1734
- 16 Lang GE. Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica* 2012;227(suppl 1):21-29
- 17 Sutter EE, Tran D. The field topography of ERG components in man I. The photopic luminance response. *Vision Res* 1992;32(3):433-446
- 18 Sutter E. The interpretation of multifocal binary kernels. *Documenta Ophthalmologica* 2000;100(2-3):49-75
- 19 Vajaranant TS, Szlyk JP, Fishman GA, et al. Localized retinal dysfunction in central serous chorioretinopathy as measured using the multifocal electroretinogram. *Ophthalmology* 2002;109(7):1243-1250
- 20 Abdelkader M. Multifocal electroretinogram in diabetic subjects. *Saudi J Ophthalmol* 2013;27(2):87-96
- 21 Chan HL, Brown B. Pilot study of the multifocal electroretinogram in ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2000;84(10):1147-1153
- 22 Shimada Y, Bearse MA Jr, Sutter EE. Multifocal electroretinograms combined with periodic flashes: direct responses and induced components. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243(2):132-141
- 23 Lung JC, Swann PG, Chan HH. Early local functional changes in the human diabetic retina: a global flash multifocal electroretinogram study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012 ;250(12):1745-1754
- 24 Bengtsson B, Heijl A, Agardh E. Visual fields correlate better than visual acuity to severity of diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2005; 48(12):2494-2500
- 25 Lung JC, Chan HH. Effects of luminance combinations on the characteristics of the global flash multifocal electroretinogram (mfERG). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(8):1117-1125