

原发性开角型青光眼患者的多焦视网膜电图研究现状

莫凤菲, 邝国平

作者单位: (423000) 中国湖南省郴州市, 南华大学附属郴州市第一人民医院眼科

作者简介: 莫凤菲, 女, 南华大学在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 邝国平, 男, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 主任, 研究方向: 青光眼、眼底病。 kgp@163.com

收稿日期: 2013-05-28 修回日期: 2013-08-30

Research advances on multifocal electroretinogram in primary open angle glaucoma

Feng-Fei Mo, Guo-Ping Kuang

Department of Ophthalmology, the First People's Hospital, Affiliated Hospital of Nanhua University, Chenzhou 423000, Hunan Province, China

Correspondence to: Guo-Ping Kuang. Department of Ophthalmology, the First People's Hospital, Affiliated Hospital of Nanhua University, Chenzhou 423000, Hunan Province, China. kgp@163.com

Received: 2013-05-28 Accepted: 2013-08-30

Abstract

• Primary open angle glaucoma is a chronic and progressive optic neuropathy. It can lead to serious damage of visual impairment, and it is an important eye disease of blindness. Multifocal electroretinogram is a new way to measure visual electrophysiology. It can measure electroretinogram of the whole visual field of many small parts in a relatively short period of time, and it can reflect the function of regional retina. It has an extremely important value for early diagnosis of primary open angle glaucoma. The research advances on multifocal electroretinogram in diagnosing primary open angle glaucoma were summarized in this paper.

• **KEYWORDS:** multifocal electroretinogram; primary open angle glaucoma; retinal nerve fiber layer; macular

Citation: Mo FF, Kuang GP. Research advances on multifocal electroretinogram in primary open angle glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(10):2004-2006

摘要

原发性开角型青光眼是一种慢性进行性视神经病变, 可以导致严重的视力损害, 是眼科重要的致盲性眼病。多焦视网膜电图是一种最新的测量整个视野中许多细小部位视网膜电图的检测方法, 能够非常准确、快速地反映某一局

部的视网膜功能, 对于原发性开角型青光眼患者的早期诊断具有极其重要的价值。本文依据相关文献, 对多焦视网膜电图在原发性开角型青光眼诊断中的研究现状进行综述。

关键词: 多焦视网膜电图; 原发性开角型青光眼; 视网膜神经纤维层; 黄斑

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2013.10.16

引用: 莫凤菲, 邝国平. 原发性开角型青光眼患者的多焦视网膜电图研究现状. 国际眼科杂志 2013;13(10):2004-2006

0 引言

青光眼是三大致盲性眼病之一, 也是不可逆致盲眼病之一^[1]。原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma, POAG) 发病形式隐匿, 但进展非常迅速, 有相关研究, 全世界约有超过 50% 的患者并不知道患有青光眼。早期患者感觉无异常, 视力、视野并没有出现明显的改变, 当就诊时, 通常已经发展到了晚期^[2-4]。因此, POAG 早期诊断和早期干预非常重要。多焦视网膜电图 (multifocal electroretinogram, mf-ERG) 检测技术在近年迅速发展起来, 它可以测量整个视野中许多细小部位的视网膜电图 (electroretinogram, ERG), 而且耗时较短, 能够敏锐地检测出眼底极其细微的病变^[5], 目前在青光眼、年龄相关性黄斑变性等领域的应用和研究越来越广泛^[6-8]。本文综述了近年来 mf-ERG 在 POAG 应用方面的最新研究。

1 原发性开角型青光眼的早期病理变化

POAG 是一种发病较缓慢的进行性前部视神经病变, 伴有视神经萎缩、凹陷及视野的缺损, 眼压可有或无升高。早期 POAG 病理改变不明显, 眼底可以表现为正常, 视野的缺损及视乳头在形态学方面的改变是诊断青光眼和评估病情的重要指标。在 POAG 早期, 视网膜神经纤维层的缺损 (retinal nerve fiber layer defect, RNFLD), 盘沿局限性变窄以及视乳头杯凹的切迹是视神经乳头特征性的形态改变。但对于视盘这些微小的病变, 单纯的眼底观察很难发现异常, 有了 mf-ERG 之后, 即使最细微的损伤也可检测出来。

2 多焦视网膜电图的基本原理及各部分所代表的意义

2.1 多焦视网膜电图基本原理 mf-ERG 主要是通过一种序列进行控制, 这种序列叫做 M 序列 (伪随机序列), 它主要通过是在同一个时间点内刺激视网膜后极部的多个不同部位, 以多个六边形模式交替闪光、重叠闪光或图形翻转, 所获得的反应信号被角膜电极片记录下来, 经过放大器放大并输送到计算机, 计算机再快速进行 W-alsh 转换后分离提取各刺激部位的波形, 通过波描记阵列 (trace arrays) 表达及以立体图像直观地显示视网膜各部位的反

应密度,从而定量评价视网膜各区域的功能。mf-ERG 响应信号可分为线性成分的一阶函数核和非线性成分的二阶函数核,这种分类方法是按照信号提取时间的长短和提取模式的不同而确定的。mf-ERG 线性成分的一阶函数核是一个负、正、负的三相波形,通常将反应开始的第一个负向波命名为 N_1 波,紧跟其后的一个正向波命名为 P_1 波,正向波之后的第二个负向波命名为 N_2 波。一阶函数核主要代表对刺激反应的平均亮度,反映单个输入信号的独立脉冲响应,非线性成分的二阶函数核主要反映相互之间作用的脉冲响应。通过 mf-ERG 图形,我们可以直观地对视网膜各部位进行分析,可分别对视网膜感光细胞层和神经节细胞层的功能进行了解。mf-ERG 显示包括:(1)三维标量图(three-dimensionalscalar plots,3-D),主要反映每一个刺激单元总的信号强度,能更加直观的将结果显示出来,但由于包含了正、负波两种成分,容易使一部分信息丢失^[9];(2)波描记阵列,mf-ERG 最基本的结果显示方式,对应于刺激单元的视网膜反应波;(3)组平均(group averages),将选定的波进行总体平均,包括4个象限的反应波及以中心凹为中心的同心排列的反应波等。临床上主要通过分析视网膜不同区域 N_1 波和 P_1 波的潜伏期和反应密度(振幅/区域面积)的变化,对疾病的发生、发展进行相应的预测、诊断和评价。

2.2 mf-ERG 各成分的意义 Azad 等^[10]对正常人眼的研究发现,mf-ERG 的反应密度与振幅在黄斑区最高,偏离中心后密度明显减小。mf-ERG 主要代表视锥细胞的功能。Hood 等^[11]通过比较 mf-ERG 与全视野 ERG,发现当背景光和刺激光发生变化时,二者的波形具有相同的变化趋势,他们研究认为 mf-ERG 一阶反应各波的起源与传统 ERG 的 a 波、b 波存在着相对应关系;但是 Kondo 等^[12]分析了视网膜中央静脉阻塞、视网膜色素变性及特发性黄斑裂孔患者的 mf-ERG、局部 ERG 和全视野 ERG 后,发现病变局部 ERG 的 a 波正常,b 波和震荡电位(oscillatory potentials,OP)出现下降,而 mf-ERG 的双相波均呈现出下降趋势,因此他们认为 mf-ERG 一阶反应负波和正波并不同于传统 ERG 的 a 和 b 波。此外,大多数学者均认为 mf-ERG 一阶反应主要代表视网膜外层细胞的功能,二阶反应主要代表视网膜内层细胞的功能,Horiguchi 等^[13]通过在动物实验中给予不同谷氨酸盐选择性地抑制视网膜某些细胞的反应,在比较了 mf-ERG 与全视野 ERG 的变化后,也认为 mf-ERG 的一阶反应主要是双极细胞的反应,二阶反应主要是视网膜内层细胞的反应。

3 原发性开角型青光眼的多焦视网膜电图特征

3.1 原发性开角型青光眼的多焦视网膜电图改变 根据 mf-ERG 中记录的 P_1 波的反映密度,POAG 患者各期视功能受损伤的程度可被敏锐地检测出来,对临床医生的诊断,尤其是早期诊断具有很重要的临床意义。mf-ERG 能同时刺激视网膜的多个小区,能将对应于各部位的波形进行分离,形成反映视网膜后极部功能的地形图。Chan 等^[14]对青光眼患者 mf-ERG 的一阶和二阶 Kernel 反应进行了分析,他们发现 POAG 患者的任何一种反应振幅都出现降低,这提示了内层与外层视网膜都受到了损害,尤其

在黄斑区振幅的降低幅度大于周边区域。Hood 等^[9]认为二阶 Kernel 反应(SOK)更能准确反映神经节细胞的功能。乔锋等^[15]对36例36眼早期 POAG 患者及40例40眼正常人进行了 mf-ERG 检测,结果发现,早期 POAG 患者组的二阶反应鼻上(SN)、颞下(IT)、颞上(ST) P_1 波的振幅密度值显著降低。俞晓艺等^[16]和丁琦等^[17]先后对 mf-ERG 在 POAG 诊断中的应用做了相关的临床研究,选择 POAG 患者与正常对照眼作为研究对象,记录各环、各象限 SOK 的 P_1 波反映密度和潜伏期,经统计学分析得出,在 POAG 早期1环、2环及4个象限 SOK 的 P_1 波反映密度相比于正常对照组均降低。以上研究均证实了 POAG 患者早期视神经受到了损害。由于这种早期损害是可逆的,临床医生可对其进行干预治疗,使电生理指标恢复正常,但是当患者已经出现视野方面的改变时,即使眼压正常,此时医生再进行干预治疗,视网膜神经节细胞的功能损害也是不可逆的。

3.2 原发性开角型青光眼患者 mf-ERG 振荡电位及明视负波反应的变化 Ferreri 等^[18]应用 mf-ERG 对 POAG 患者早期视网膜进行检测,结果发现所有检测区域 OP 的振幅均明显降低,即使对于一些视力正常患者,中央区域的反应振幅也低于正常值。李明翰等^[19]对67例67眼正常人(年龄21~76岁)、41例62眼开角型青光眼患者(年龄21~77岁)的 mf-ERG 明视负波反应(photopic negative response,PhNR)进行了研究,观察到开角型青光眼患者的 PhNR 的振幅比正常对照组低,PhNR 振幅降低与青光眼病情的严重程度相关,早期 POAG 患者的 PhNR 振幅就已经出现下降,并随视野缺失的增加而下降得更加明显,PhNR 振幅降低对青光眼有较高的敏感性和特异性,PhNR 可以作为开角型青光眼的早期检测及其青光眼损伤进展的一个视功能评价指标。Sustar 等^[6]对42例正常眼、16例 POAG 患者的 mf-ERG 的 PhNR 研究表明,mf-ERG 的 PhNR 能够对视网膜神经节细胞的活动进行很好的评估,对 POAG 患者神经节细胞功能障碍的诊断具有重大意义。Huang 等^[20]对52例正常眼和172例 POAG 患者的研究也发现,青光眼组患者比正常眼组的 a 波、b 波及 PhNR 的振幅显著降低,即使在视野灵敏度缺失比较轻微的情况下,PhNR 的振幅也是降低的,这一研究说明 PhNR 是 POAG 早期诊断的敏感指标。

3.3 原发性开角型青光眼患者 mf-ERG 与黄斑区视网膜厚度及功能变化的关系 POAG 最早期的改变是视网膜神经纤维层(retina nerve fiber layer,RNFL)损害,可发生于视乳头及视野改变之前。唐松等^[21]对24例 POAG 患者 mf-ERG 与黄斑区视网膜厚度做了相关的临床研究,对其早期、进展期和晚期患眼进行 mf-ERG 及光学相干断层扫描(optical coherence tomography,OCT)检查,结果发现 POAG 患者 OCT 所测的黄斑区视网膜厚度与 mf-ERG b 波潜伏期有显著关系,他们认为 POAG 患者黄斑区局部视网膜功能状态的改变是由于黄斑区神经上皮层厚度发生了改变,虽然早期 POAG 的黄斑区视网膜在组织形态学上并无明显改变,但其局部视网膜的功能已经出现了变化,这一研究发现,对 POAG 临床的早期诊断与治疗具有指导性意义。Parisi 等^[22]对24例 POAG 患者及14例年龄相近

的正常眼黄斑区的功能进行研究,青光眼组比正常对照组黄斑区 mf-ERG 的 N_1 波、 P_1 波显著降低,损伤修复后患者的 N_1 波、 P_1 波同正常组无明显差异,黄斑区神经节细胞的损伤是其主要原因。由此可见 mf-ERG 对评估 POAG 患者黄斑区的视功能具有非常重要的作用。

综上所述,在 POAG 患者视野出现损害之前,mf-ERG 就能检测出异常,从而能对 POAG 患者进行早期干预,降低致盲率。mf-ERG 作为一种可重复性、无创的检查方法,能客观地、准确地、快速地、定量地和敏感地记录后极部视网膜许多细小部位的功能,在诊断早期 POAG 疾病方面具有较好的临床应用价值,具有非常广阔的发展应用前景。

参考文献

- 1 郭斌,杨新光,范钦华,等.原发性闭角型青光眼前期预防手术对 HRT-II 参数和视野的影响.国际眼科杂志 2008;8(11):2244-2247
- 2 潘爱珠,王勇,杨新光.早期原发性开角型青光眼的多焦视网膜电图变化.国际眼科杂志 2006;6(4):810-812
- 3 Viswanathan S, Frishman LJ, Robson JG. The uniform field and pattern ERG in macaques with experimental glaucoma: removal of spiking activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(9):2797-2810
- 4 蓝育青,刘嫣芬,葛坚,等.几种视觉电生理对原发性开角型青光眼早期诊断的意义.中国实用眼科杂志 2001;19(1):47-50
- 5 Lai TY, Chan WM, Lai RY, et al. The clinical applications of multifocal electroretinography: a systematic review. *Surv Ophthalmol* 2007;52(1):61-96
- 6 Sustar M, Cvenkel B, Brecej J. The effect of broadband and monochromatic stimuli on the photopic negative response of the electroretinogram in normal subjects and in open-angle glaucoma patients. *Doc Ophthalmol* 2009;118(3):167-177
- 7 Chu PH, Chan HH, Brown B. Glaucoma detection is facilitated by luminance modulation of the global flash multifocal electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(3):929-937
- 8 Maia-Lopes S, Silva ED, Silva MF, et al. Evidence of widespread retinal dysfunction in patients with Stargardt disease and morphologically unaffected carrier relatives. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(3):1191-1199

- 9 Hood DC, Bach M, Brigell M, et al. ISCEV guidelines for clinical multifocal electroretinography. *Doc Ophthalmol* 2008;116(1):1-11
- 10 Azad R, Ghatak U, Sharma YR, et al. Multifocal electroretinogram in normal emmetropic subjects: correlation with optical coherence tomography. *India J Ophthalmol* 2012;60(1):49-52
- 11 Hood DC, Seiple W, Holopigian K, et al. A comparison of the components of the multifocal and full field ERGs. *Vis Neurosci* 1997;14(3):533-544
- 12 Kondo M, Miyake Y, Horiguchi M, et al. Clinical evaluation of multifocal electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36(10):2146-2150
- 13 Horiguchi M, Suzuki S, Kondo M, et al. Effect of glutamate analogues and inhibitory neurotransmitters on the electroretinogram elicited by random sequence stimuli in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39(11):2171-2176
- 14 Chan HL, Brown B. Pilot study of the multifocal electroretinogram in ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2008;84:1147-1153
- 15 乔锋,刘金华,刘湘潭.早期开角型青光眼患者多焦视网膜电图的研究.临床眼科杂志 2013;23(1):37-39
- 16 俞晓艺,林碧娟,朱晓玲,等. mf-ERG 二阶 Kernel 反应对开角型青光眼的诊断价值.眼科研究 2005;23(1):75-78
- 17 丁琦,陆豪,严良,等. mf-ERG 在原发性青光眼诊断中的应用.临床眼科杂志 2007;15(6):551-554
- 18 Ferreri G, Buceti R, Ferreri FM, et al. Postural modifications of the oscillatory potentials of the electroretinogram in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica* 2002;216(1):22-26
- 19 李明翰,吴德正,刘杏,等.视网膜电图明视负波反应在开角型青光眼中的临床应用价值.眼视光学杂志 2006;8(5):273-277
- 20 Huang LN, Shen XL, Fan N, et al. Clinical application of photopic negative response of the flash electroretinogram in primary open-angle glaucoma. *Yan Ke Xue Bao* 2012;27(3):113-118
- 21 唐松,张国明,王林丽,等.原发性开角型青光眼黄斑区视网膜厚度与多焦视网膜电图变化的关系.临床眼科杂志 2008;16(2):99-102
- 22 Parisi V, Ziccardi L, Centofanti M, et al. Macular function in eyes with open-angle glaucoma evaluated by multifocal electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(11):6973-6978