

无黄斑水肿的 NPDR 患者中心凹区 mfERG 与视网膜厚度的研究

原喆, 柳力敏, 刘磊, 华瑞, 陈蕾

作者单位: (110001) 中国辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属第一医院眼科

作者简介: 原喆, 男, 毕业于中国医科大学本硕连读, 现为助教, 住院医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 陈蕾, 女, 毕业于中国医科大学, 博士研究生导师, 教授, 主任医师, 主任, 任中华医学会激光医学分会常委, 眼科激光学组副组长; 中国神经眼科学组成员; 辽宁省医学会激光医学分会主任委员; 辽宁省医学会眼科学分会副主任委员; 《中国激光医学杂志》、《中国眼底病杂志》编委, 国务院政府特殊津贴专家。Leichen51@hotmail.com

收稿日期: 2013-10-23 修回日期: 2013-12-12

Investigation of mfERG and retinal thickness in fovea of NPDR without macular edema

Zhe Yuan, Li-Min Liu, Lei Liu, Rui Hua, Lei Chen

Department of Ophthalmology, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Correspondence to: Lei Chen. Department of Ophthalmology, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. Leichen51@hotmail.com

Received: 2013-10-23 Accepted: 2013-12-12

Abstract

• **AIM:** To analyze the relationship between retinal function and retinal thickness in fovea in the patients of nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR) without macular edema.

• **METHODS:** Multifocal electronic retinography (mfERG) and Spectralis optical coherence tomography (Spectralis OCT) examination were performed in 35 eyes of 20 NPDR patients without macular edema. Twenty eyes of 19 normal subjects underwent the mfERG and 15 eyes of 10 normal subjects underwent Spectralis OCT.

• **RESULTS:** Compared with normal group, the response densities P1 wave in Ring1 decreased and the change of latency of P1 wave and N1 wave had no statistical significance ($P < 0.05$). The retinal and neurosensory retinal thickness in fovea were thicker than normal.

• **CONCLUSION:** The application of mfERG can detect the abnormal changes in retina without obvious structural changes, Spectralis OCT can measure the thickness of retinal layers, reflect the changes of retinal fine structure, and identify the abnormal changes of retinal structure. The associated examination of these two instruments offered available evidences in detecting visual function

change in early DR, and offer information for therapy in time.

• **KEYWORDS:** nonproliferative diabetic retinopathy; macular edema; fovea; electroretinography; Spectralis OCT

Citation: Yuan Z, Liu LM, Liu L, et al. Investigation of mfERG and retinal thickness in fovea of NPDR without macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(1):109-111

摘要

目的: 分析非增生性糖尿病视网膜病变 (nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR) 无黄斑水肿的患者黄斑中心凹区视网膜功能及厚度间的关系。

方法: 选取 NPDR 患者 20 例 35 眼患眼为糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 组, 行多焦视网膜电图 (multifocal electronic retinography, mfERG) 及 Spectralis 相干断层扫描 (Spectralis optical coherence tomography, Spectralis OCT) 检查。以 15 例 20 眼正常眼为 OCT 对照组, 以 19 例 20 眼正常眼为 mfERG 对照组, OCT 对照组做 Spectralis OCT 检查, mfERG 对照组做 mfERG 检查。

结果: 与对照组相比, DR 组黄斑中心凹 mfERG1 环的 P1 波反应密度减小, P1 波及 N1 波隐含期改变无统计学意义; DR 组无水肿的黄斑中心凹视网膜厚度、神经上皮层厚度仍有显著增加。

结论: 应用 mfERG 可以在视网膜无可见明显结构改变之前发现视网膜功能上的异常变化; Spectralis OCT 可以测量视网膜各层厚度, 反映视网膜精细结构变化, 验证视网膜功能上的异常改变, 二者联合应用为极早期发现糖尿病视网膜病变视功能改变提供有效的证据, 并为及时治疗提供资料。

关键词: 非增生性糖尿病视网膜病变; 黄斑水肿; 黄斑中心凹; 多焦视网膜电图; Spectralis 相干断层扫描

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.01.33

引用: 原喆, 柳力敏, 刘磊, 等. 无黄斑水肿的 NPDR 患者中心凹区 mfERG 与视网膜厚度的研究. 国际眼科杂志 2014; 14(1):109-111

0 引言

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是以微小血管受损为主要特征的视网膜血管性疾病, 是糖尿病发展到一定阶段的最常见的并发症, 是主要的致盲性眼病之一。非增生性糖尿病视网膜病变 (nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR) 是 DR 发病的早期, 也是采取相应干预措施的关键时期, 因此评价 NPDR 黄斑的功能变化及结构变化可以了解疾病严重程度, 为采取适宜的治疗方式提供

良好的参考依据。我们采用多焦视网膜电图(multifocal electronic retinography, mfERG)对视网膜功能进行检查,与传统的全视野视网膜电图(electroretinogram, ERG)相比,它可以短时间内获得局部区域的ERG反应,避免了难以判别视网膜局部病变的缺点^[1],并能够监测视网膜细小部位的电生理反应,利于对DR导致的黄斑区功能改变进行研究^[2]。同时应用Spectralis OCT(Spectralis HRA2+OCT,德国海德堡公司)对患者黄斑区进行无创检查,探讨NPDR患者黄斑中心凹区视网膜厚度的改变、视网膜功能的变化及二者的相互关系。

1 对象和方法

1.1 对象 按2002年拟定的DR国际分期标准^[3]确诊的不伴黄斑水肿的NPDR患者20例35眼作为DR组(均属于轻度或中度NPDR),其中男8例,女12例;年龄33~68(平均53.25±9.23)岁;所有患眼均未合并其它眼底病,无明显屈光间质混浊,屈光不正小于±2.50DS和±1.00DC,中心固视,矫正视力0.8~1.0,无眼部激光治疗史和眼部手术史,经眼底荧光血管造影(fundus fluorescence angiography, FFA)及光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查均未发现黄斑区水肿。电生理检查的对照组为我院2008/2010年之间到我院检查正常人19例20眼,年龄17~60(平均43.79±11.79)岁,眼前段及眼底无异常,屈光不正不在-1.50DS以下,矫正视力1.0,无全身其他系统疾病;视网膜全层厚度检查采用的对照组为我院2010年内到我院检查的正常人15例20眼,年龄25~50(平均39.40±10.11)岁,眼前段及眼底无异常,屈光不正不在-1.50DS以下,矫正视力1.0,无全身其他系统疾病。

1.2 方法

1.2.1 mfERG检查 采用德国Roland公司生产的RETI-Port/Scan 21多焦视觉电生理检查系统,刺激器为高亮度刷新率的21寸黑白监视器,刺激由61个黑白交替六边形组成,刺激面积随离心度增大而增大,帧频为60.02Hz,平均亮度为100cd/m²,屏幕中央红色十字作为固视点,放大器放大倍数为100000倍,通频带为10~100Hz,反应采样频率为1020Hz,两次反应间隔为0.98ms。检查前患眼应用复方托吡卡胺滴眼液点眼充分散瞳,角膜表面麻醉后置入Jet角膜接触镜电极,坐于刺激器前,被检眼距刺激器260mm,记录ERG反应波形,获得1环的P波反应密度值及P1波、N1波的隐含期值。

1.2.2 OCT检查 采用德国海德堡公司第四代谱域OCT(Spectrum-domain optical coherence tomography, SD-OCT)即Spectralis OCT(Spectralis HRA2+OCT,德国海德堡公司)进行通过中心凹的水平扫描,扫描范围30°(512pixels)。中心小凹视网膜厚度的范围为从Bruch膜到内界膜(纵行白线部分,图1),神经上皮层厚度为视网膜色素上皮层到内界膜(纵行白线部分,图2),光感受器细胞层全层厚度,即外界膜到视网膜色素上皮层(纵行白线部分,图3)。

统计学分析:将研究组、对照组的原始数据输入SPSS 11.0软件,分别进行t检验,对mfERG检查的1环P1波反应密度、P1波隐含期、N1波隐含期和Spectralis OCT检查的视网膜厚度、视网膜神经上皮层厚度及光感受器细胞层厚度之间的联系应用直线回归分析。以P<0.05为差异有统计学意义。

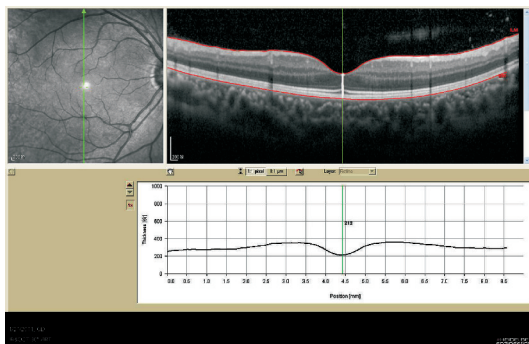


图1 中心小凹视网膜厚度。

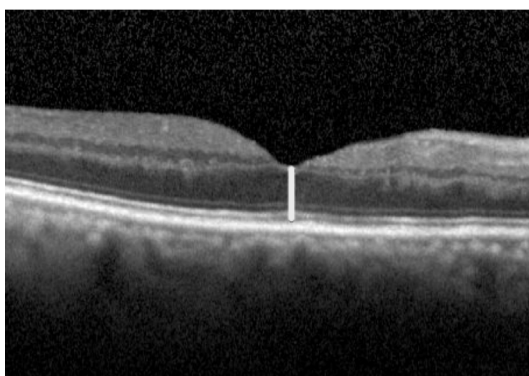


图2 神经上皮层厚度。

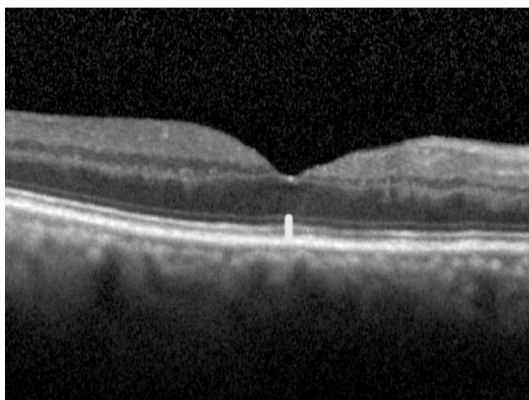


图3 光感受器细胞层全层厚度。

2 结果

2.1 mfERG1环P1波的反应密度和隐含期的变化及N1波隐含期变化 DR组P1波反应密度平均值为71.074±27.186nV/deg²,明显低于对照组148.035±18.749nV/deg²,两者差异存在统计学意义($t=-16.748, P<0.001$);DR组P1波隐含期平均值为36.514±4.095ms,与对照组36.745±2.280ms间无统计学意义($t=-0.333, P=0.741>0.05$);DR组N1波隐含期为17.863±3.069ms,与对照组18.670±2.116ms间无统计学意义($t=-1.556, P=-1.556>0.05$)。

2.2 Spectralis OCT测得中心凹视网膜厚度和视网膜神经上皮层厚度及光感受器细胞层厚度的变化 DR组中心凹视网膜厚度平均值为236.686±20.838µm,高于对照组214.400±16.165µm,两者差异存在统计学意义($t=6.327, P<0.001$);DR组视网膜神经上皮层厚度平均值为195.029±19.872µm,明显高于对照组171.000±16.969µm,两者差异存在统计学意义($t=7.153, P<0.001$);DR组光感受器细胞层厚度平均值为65.800±13.860µm,与对照组66.267±3.620µm相比,两者差异无统计学意义($P=0.843>0.05$)。

3 讨论

mfERG是一项可以测量细小部位的视觉电生理检

查,是通过计算机控制的刺激器,应用伪随机二元 m 序列环控制,使刺激野各小区交替、重叠进行闪光或图形反转刺激,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的信号,信号经差分放大器放大后输入计算机,再经过快速 m 序列与角膜电极信号的刺激反应互相关函数,从而分离提取各刺激部位的波形,这些波形客观的反应视网膜各部位功能^[1,4]。有相关研究认为 mfERG 的反应密度与视网膜视锥细胞的分布相一致^[4,5],从而推断 mfERG 的反应密度代表视锥细胞功能,黄斑中心凹区域是视锥细胞分布密度最高的区域,而且无视杆细胞^[6],所以本组应用黄斑区的功能及结构作为研究内容,可以有较高的针对性,且减少了干扰。视力、视功能与黄斑区结构变化关系密切,本组选用无明显视力损害且临床眼底检查无黄斑水肿的 NPDR 患者,意在研究黄斑区尚无形态学改变患者的电生理改变情况,结果显示,在无黄斑区形态学改变的患者中 mfERG 的反应密度已经出现变化。而 Spectralis OCT 作为最新的眼科影像检查设备有敏锐的图像显示功能,能够在无创的情况下发现视网膜细小的形态变化。目前研究表明 OCT 是活体测量视网膜厚度的金标准^[7],所以联合应用 mfERG 和 OCT 来总体评价视网膜的功能和结构的关系,有望成为今后诊断和评估糖尿病视网膜病变的新方式。

NPDR 患者 mfERG 检查结果的分析,在本组观察到,中心视力无明显下降,应用 OCT 以及 FFA 检查后都未见黄斑区水肿的 NPDR 患眼,代表其黄斑中心凹反应的 1 环的 P 波的振幅密度仍然明显下降,提示视网膜功能上的变化早于形态学的变化,这与目前的研究显示糖尿病视网膜病变 1 环变化更加显著相吻合^[8],P1 波的隐含期无明显变化,也说明反应密度比隐含期敏感,这与 Seeliger 等^[9]所研究结果吻合。而 1 环的 N1 波隐含时缩短,但无统计学意义,与杜蓓等^[10]研究的结果一致;可能是由于此相关报道的实验对象未排除黄斑水肿情况所致,亦可能是 NPDR 时期,被破坏的视网膜微血管致视网膜缺血时,黄斑中心凹可由来自脉络膜血供缓解缺血状态,使 N1 波的隐含时缩短。本组未对电生理 2~5 环进行对比及研究,也未对 mfERG 的 4 个象限进行测量研究,是因为本组检测 mfERG 结果的同时还应用 OCT 测量视网膜厚度,所以为了使 Roland mfERG 及 Spectralis OCT 测量所得结果有较大的相关性,只应用 mfERG1 环的及视网膜中心凹的视网膜厚度值。

不同型号 OCT 对于视网膜厚度测量结果是不同的,在做相关研究时不可通用,本组所采用的 Spectralis HRA+OCT 得到的测量结果高于其他 OCT,是由于不同型号的 OCT 所应用的测量方法不同^[11]。本组研究中 OCT 对照组中心凹视网膜厚度比国外 Grover 等^[12]报道的正常组平均值要小,这可能与本组对照组的样本量较小有关。视网膜厚度与性别、年龄无关^[13],所以在本组研究中,各组之间年龄、性别的差异未予考虑。

无黄斑水肿的 NPDR 患者光感受器细胞层厚度未发生改变,即从形态学来看,光感受器细胞层在无黄斑水肿的情况下没有明显改变,但并不表示 mfERG 的变化不包括光感受器细胞层的参与。

由于本组意在说明视网膜厚度、神经上皮层厚度以及光感受器细胞层厚度与 mfERG 的关系,未对视网膜色素上皮层的厚度进行测量,但国内研究人员发现糖尿病视网膜病变患者黄斑区各波的潜伏期与黄斑区视网膜神经上皮的厚度无关,而与黄斑中心凹视网膜色素上皮的厚度呈

负相关^[10],Nalini 等^[13]的研究中把视锥细胞外节与视网膜色素上皮层/Bruch 膜之间的厚度作为研究对象,本组研究与其不同之处在于单纯把光感受器细胞层(外节与内节厚度之和)作为研究对象,所以视网膜色素上皮层厚度不在本研究之列。

DR 的诊断、确诊方法是随着眼病检查方法的改进和检查仪器的更新而改变的,最早单纯依靠患者的病史及患者视力,依靠医生的临床经验为患者诊断,之后应用检眼镜、裂隙灯等观察眼底情况来判别 DR 的状态,随着眼底照相技术的开展,使对 DR 及其他眼底疾病的检查结果的敏感性得到提高。FFA 检查可以发现眼底镜不能发现的更早期的病变,特别是毛细血管荧光渗漏^[14]。吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)可以检查 FFA 检查不到的视网膜深层及脉络膜的病变,所以 FFA 联合 ICGA 可以较好的反映视网膜病变程度。加之本文主要探讨的 OCT 和 ERG 电生理检查,DR 的诊断方式已有了飞速的进步,而现今以 Spectralis OCT 为代表的第四代谱域 OCT 和 mfERG 临床应用对 DR 的诊断、及时反映视网膜精细结构变化、准确验证视网膜功能上的异常改变又有了新的意义。Spectralis OCT 和 mfERG 联合应用为极早期发现糖尿病视网膜病变视功能改变提供有效的证据,并为及时治疗提供资料。

应用 mfERG 可以在视网膜无可见明显结构改变之前发现视网膜功能上的异常变化,最早出现功能改变的是 1 环 P1 波;Spectralis OCT 可以测量视网膜各层厚度,反映视网膜精细结构变化,验证视网膜功能上的异常改变;二者联合应用为极早期发现糖尿病视网膜病变视功能改变与形态学改变相关性提供有效证据,并为及时治疗提供资料。

参考文献

- Sutter EE, Tran D. The field topography of ERG components in man - I. The photopic luminance response. *Visi Res* 1992;32(3): 433-446
- Han Y, Bearnse MA, Schneck ME, et al. Multifocal electroretinogram delays predict sites of subsequent diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sic* 2004;45(3):949-954
- Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scale. *Ophthalmology* 2003; 110(9): 1677-1682
- 吴乐正. 临床多焦视觉电生理学. 北京:北京科学技术出版社 2004:6-42
- Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, et al. Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol* 1990;292(4):497-523
- 李凤鸣. 中华眼科学. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社 2004:109
- 刘杏. 努力提高光学相干断层扫描检查结果的认知水平提升检查的临床应用价值. *中华眼底病杂志* 2005;21(2):67-68
- Yu MZ, Zhang X, Zhong XW, et al. Variation of multifocal electroretinograms in different stages of diabetic retinopathy. *Chin J Optom Ophthalmol* 2001;3(2):81-85
- Seeliger M, Kretschmann U, Apfelstedt-sylla E, et al. Multifocal electroretinography in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 1998;125(5):214-226
- 杜蓓,徐延山,张红. 重度非增生型糖尿病视网膜病变 mfERG 的定量分析. *眼科研究* 2010;28(4):368-370
- Wolf-Schnurrbusch UK, Ceklic L, Brinkmann C K, et al. Macular thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. *Invest Ophthalmol Vis Sic* 2009; 50(7):3436
- Grover S, Murthy RK, Brar VS, et al. Normative data for macular thickness by high-definition spectral-domain optical coherence tomography (Spectralis). *Am J Ophthalmol* 2009;148(2):266-271
- Nalini VR, Hemaxi MP, Kirsten GL, et al. A comparison of visual field sensitivity to photoreceptor thickness in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sic* 2010;51(8):4213
- Banerjee S, Ghosh US, Biswas G, et al. Comparative evaluation of ophthalmoscopy and angiography for the assessment of retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *J Indian Med Assoc* 2007;105(1):33-36