

视网膜电图在研究高海拔视网膜病变中的应用

吉晓华, 张文芳, 杨 义

作者单位: (730030) 中国甘肃省兰州市, 兰州大学第二医院眼科
作者简介: 吉晓华, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。
通讯作者: 张文芳, 毕业于北京大学, 博士, 教授, 研究方向: 眼底病。zhwenf888@163.com
收稿日期: 2016-09-30 修回日期: 2016-11-24

Application of the electroretinogram in the study of high altitude retinopathy

Xiao-Hua Ji, Wen-Fang Zhang, Yi Yang

Department of Ophthalmology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Correspondence to: Wen - Fang Zhang, Department of Ophthalmology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, Gansu Province, China. zhwenf888@163.com

Received: 2016-09-30 Accepted: 2016-11-24

Abstract

• With the rapid development of the plateau economy and the increasing human activity on plateau, the plateau related diseases turned into a focus of social and medical attention, but it is also the main constraint on the development of plateau. High altitude retinopathy (HAR) as a kind of high altitude disease, showed mainly retinal vascular congestion, tortuosity, retinal hemorrhage and vitreous hemorrhage. The early effect of HAR showed a temporary visual impairment, long-term effect were irreversible visual impairment and eye complications. The prevention is the key point for HAR, so early diagnosis and timely treatment critical for a good prognosis. The technology of visual electrophysiological examination plays an important role in the diagnosis, differential diagnosis, prognosis, evaluation of therapeutic effect and objective assessment of the visual function, with its unique advantage. Electroretinogram (ERG) is an important part of the visual electrophysiology. As an objective examination method of retinal function, not only can ERG find the early changes of retinal function at high altitude, especially those without any clinical symptoms of HAR, but also ERG can dynamically observe the development and therapeutic effects of HAR.

• **KEYWORDS:** electroretinogram; high - altitude retinopathy; retinal function; hypoxia

Citation: Ji XH, Zhang WF, Yang Y. Application of the electroretinogram in the study of high altitude retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(1):76-79

摘要

随着高原经济的发展和高原人群活动的日渐频繁,高原相关疾病成为了社会和医学的关注焦点,亦成为了制约高原发展的重要因素。高海拔视网膜病变 (high altitude retinopathy, HAR) 作为高原相关疾病的一种,主要表现为视网膜血管的充血、迂曲,以及视网膜出血、玻璃体腔出血。HAR 早期效应可表现为短暂的视功能障碍,长期效应则为视力不可逆损伤和眼部并发症。HAR 重在预防,早期诊断并及时治疗,预后较好。视觉电生理学检查技术以其独特的优势在眼科疾病的诊断鉴别、预后判定、疗效评价等方面具有重要作用。视网膜电图 (electroretinogram, ERG) 是视觉电生理检查中的重要组成部分,作为视网膜功能的一种客观的检查方法,应用于高海拔视网膜病变的检查中,不仅可以评估在高海拔下视网膜的功能的变化,早期发现还未出现临床表现的 HAR,还可动态观察 HAR 的发展及治疗效果。

关键词: 视网膜电图; 高海拔视网膜病变; 视网膜功能; 缺氧

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2017.1.19

引用: 吉晓华, 张文芳, 杨义. 视网膜电图在研究高海拔视网膜病变中的应用. 国际眼科杂志 2017;17(1):76-79

0 引言

高原自然环境恶劣,如缺氧、低气压、低温、太阳辐射及电离辐射强等,对人体的氧饱和度、神经功能、呼吸功能、体能及视网膜等多系统产生危害。高原肺水肿 (high-altitude pulmonary edema, HAPE) 和高原脑水肿 (high-altitude cerebral edema, HACE) 是急性暴露于高海拔地区人群中最常见的威胁生命的急性高原病^[1] (acute mountain sickness, AMS), 高海拔视网膜病变 (high altitude retinopathy, HAR) 是发生于高原低氧低压环境下的病理改变,不仅是全身性疾病的一种眼底表现,也是一种独立的疾病,其病因及发病机制尚不明确,缺氧是最重要的发病因素^[2]。1969年 Singh 等^[3]首次描述了 HAR,主要表现为视网膜的火焰状出血和血管迂曲。有研究发现 HAR 中视网膜功能的损伤程度与 AMS 的严重程度相关^[4],因此早期诊断成为预防和治疗 HAR 的关键,同时也给 AMS 的早期诊断及治疗提供依据。以往对 HAR 的研究仅仅停留在眼底检查,很少对暴露在高海拔下人群的视网膜功能进行评估。ERG 检查能够客观、定量、定性的反映出视网膜的功能变化,且具有非创伤性、重复性强的特点,将 ERG 应用于 HAR 的检查中可以早期发现 HAR,并可对 HAR 的治疗效果进行客观评估。

1 高海拔视网膜病变

1.1 HAR 的概念及临床表现 视网膜作为一种脑的延伸,中枢神经系统的重要组成部分,其结构极为精细、复

杂,新陈代谢十分旺盛,是一种高能量需求的组织。氧是视网膜代谢过程中必不可少的物质,因此充足的氧供是维持视网膜功能的重要条件。高原地区,海拔越高,空气越稀薄,大气压越低,氧分压也相应降低。平原人进入高原后,由于低氧、低气压导致机体氧供减少,为了适应高原急性缺氧环境,人体组织器官会发生各种生理功能的变化。当代偿反应不足以维持人体对氧气的需求时,可能发生不同程度的急慢性高原病^[5]。HAPE 和 HACE 是急性暴露于高海拔地区人群中最常见的威胁生命的 AMS, HAR 也是 AMS 的一部分, HAR 主要表现为视网膜出血,偶尔也可能表现为视盘水肿,玻璃体出血,软性渗出(棉绒斑),甚至还可出现视网膜静脉阻塞^[6]及高海拔黄斑水肿^[7],但患者视力损害的程度与病变的位置相关,黄斑区的出血及水肿将严重影响患者视力^[8-9]。1999 年 Wiedman 等^[10]将 HAR 分为四级: I 级: A. 视网膜静脉扩张; B. 视网膜出血,范围 <1PD。 II 级: A. 视网膜静脉中度扩张, V:A = 3.5:2; B. 视网膜出血,范围 <2PD。 III 级: A. 视网膜静脉显著扩张, V:A = 4.5:2; B. 视网膜出血,范围 <3PD; IV 级: A. 视网膜静脉迂曲充血, V:A = 4.5:2, 静脉呈兰紫色; B. 视网膜出血,范围 >3PD, 出血位于黄斑区, 视乳头水肿, 严重时伴有玻璃体出血。自 1969 年 HAR 首次报道以来, 人们对其认识、研究和重视程度也逐渐增加, 以往的研究显示 HAR 的发病率为 3.8% ~ 90.5%, 男女发病率无明显差异^[10-11]。随着海拔高度的增加, HAR 的发病率逐渐增加。

1.2 HAR 的发病机制 HAR 的病因仍然不明确, 不同的研究者发现的风险因素不同, 但普遍认为和快速上升的海拔高度有关。有研究指出在低压缺氧的状态下视网膜的血流会自动调节。与其他高海拔地区相关的疾病如 HAPE, HACE 一样, 高海拔视网膜出血也是由于血管血流的自我调节。基于这个原因, 有些研究认为某些程度的 HAR 可能是 HACE 的一个风险和发展标志^[12]。作为高度分化的神经组织, 视网膜与大脑一样, 对缺氧十分敏感, 视网膜的动脉与脑动脉均属中动脉, 所以缺氧条件下视网膜与脑的病理生理改变十分相似, 视网膜的病理生理改变可在一定程度上反映了脑血管及压力的改变, 而颅内发生的生理病理改变也往往可以通过视网膜表达出来。急性缺氧期, 低氧血症可引起脑血管扩张, 此时脑的血流量增加, 可不同程度缓解脑的缺氧状态, 当机体的自身血流量调节不足以代偿机体对氧的需求时, 则产生一系列的缺氧性临床症状^[5]。高海拔缺氧的条件下视网膜的改变是眼病理生理性改变的一种局部类型, 但与全身各脏器缺氧性改变是密切相关的^[13], 是低氧医学研究中极为关注和重视的内容之一。早期发现并对 HAR 进行诊断并治疗有助于避免严重的威胁生命的 AMS 的发生, 因此在高海拔地区的医务人员应在处理视物模糊的病例时要更加警惕。

1.3 HAR 的预防及治疗研究 目前国内外关于 HAR 的防治研究相对较少, 研究主要集中在中药对 HAR 的预防及治疗作用方面, 主要研究的中药包括红景天^[14]、牛磺酸^[15]、紫河车、人参^[16]等, 研究发现这些中药对 HAR 有一定的防治作用, 但是关于 HAR 的防治仍有待进一步的研究。

2 视网膜电图

2.1 ERG 的概念及功能 视网膜电图 (electroretinogram, ERG) 是视觉电生理检查的重要组成部分。ERG 反映的是在光刺激下视网膜的电位变化^[17]。它可以客观评价视网膜功能, 即使在眼底检查未见明显异常的情况下也可以

检测到功能的异常。ERG 的波形是由所有的视网膜细胞共同反应的结果, 它既可以反应视网膜整体的功能, 也可以通过不同的刺激、闪烁, 或模式更加具体地反映不同视网膜细胞的功能。

2.2 ERG 的分类及应用 闪光视网膜电图 (flash ERG, F-ERG) 是闪光光刺激形成的视网膜电反应, 通过测量各个波的振幅和潜伏时间来评估视网膜的功能^[18], 通过对各个波的分析可以明确视网膜病变的位置^[19]。F-ERG 是临床上诊断和评估各种视网膜和脉络膜疾病的重要辅助工具。如视网膜色素变性、Leber 先天性黑矇^[20]、先天性静止性夜盲症、先天性色觉异常、视锥视杆细胞营养不良、视网膜发育不全、外伤性视网膜病变等, 它也可以作为一个术前评估视网膜功能的客观指标。

振荡电位 (OPs) 是 ERG 的一部分, 研究发现除了感光细胞和 Müller 细胞, 其余所有的视网膜细胞均参与 OPs 的形成^[21]。多项研究发现 OPs 是诊断糖尿病视网膜病变的敏感指标, 因为它可以监测疾病的进展, 发现早期的神经元改变^[22]。同样也有研究表明在青光眼^[23]、血管闭塞性疾病及先天性眼部疾病的诊断中 OPs 也是一个重要的诊断工具。

图形视网膜电图 (pattern ERG, P-ERG) 是一个黑白交替的棋盘格刺激产生的电反应。P-ERG 主要用于视网膜内层功能的评价, 特别是神经节细胞层视网膜的功能。P-ERG 可以用于检测在 F-ERG 上反映不出来的黄斑和视网膜内层的病变。此外, 在视觉诱发电位 (VEP) 异常时, P-ERG 可以用于判断异常是否是由黄斑或视神经功能障碍引起的。在视神经功能障碍, 它可以量化视神经的丢失^[24]。P-ERG 是青光眼的重要的检测方法, 同时也可以用于预测高眼压症是否会进展为青光眼^[25]。此外, P-ERG 用于多种疾病的诊断和评估, 特别是脱髓鞘性视神经病变, Leber 遗传性视神经病变, 多发性硬化症, 非动脉炎性前部缺血性视神经病变等^[24]。除了 F-ERG 和 P-ERG, ERG 还包括多焦视网膜电图 (multifocal ERG, mf-ERG), 它主要用于评价黄斑区的视网膜功能。

电生理检查是一个客观的检查方法, 被广泛应用于临床, 它可以发现亚临床有视网膜功能改变的疾病, 并且它可以排除患者的心理因素对检查结果造成的影响, 结果稳定可靠。除了眼部疾病的诊断, 电生理检查也用于监测疾病的发展以及治疗的效果。

3 ERG 在研究 HAR 中的应用

人们对 HAR 的研究方法主要局限于视网膜形态学方面的改变, 而对高海拔引起的视网膜功能的改变研究却极为少见。视网膜代谢非常活跃, 需氧量大, 因此对缺氧十分敏感, 特别是视网膜视锥、视杆细胞对缺氧异常敏感, 缺氧可导致对比敏感度的下降, 这种情况下眼底可能没有明显的改变, 但视网膜的功能却已经受到了巨大的影响^[26]。ERG 在视网膜功能的检查中是一个重要的工具, 它不仅可以反映整体视网膜的功能, 还可以反映不同视网膜细胞的功能。虽然 ERG 检查对设备和环境要求较高, 但在 HAR 的诊断中, ERG 既可以早期发现高海拔下视网膜功能的改变, 还可以对病变进行定位, 所以 ERG 的应用还可以促进 HAR 的研究。

3.1 ERG 对 HAR 的早期诊断作用 人的色觉感知是由视锥细胞完成的, Schatz 等^[4]研究高海拔对人的视锥细胞的影响中, 结果显示随着海拔的升高, 视锥细胞反应的 b

波波幅明显下降,在高海拔视网膜病变中视锥细胞的功能受到损害;研究中还发现视锥细胞反应的b波潜伏时间的延长与急性高原病的严重程度呈正相关,因此早期发现高海拔下视网膜功能的变化有利于急性高原病的早期诊断和预防。Schatz等^[27]在研究常压缺氧状态下视网膜功能的改变时,研究结果显示缺氧可导致暗适应和明适应ERG波幅均降低,说明缺氧条件下,即使未发现明显的眼底改变,视网膜的功能已发生改变。糖尿病视网膜病变与高海拔视网膜病变相似,也是由于视网膜缺氧而引起的,研究发现在无症状的糖尿病视网膜病变患者中,视锥细胞的功能明显下降,表明视锥细胞的功能损伤是视网膜缺氧性损伤的早期征象和诊断工具^[28]。Pavlidis等^[29]报道的3例高海拔地区黄斑多焦视网膜电图的改变研究中发现,暴露在高海拔地区,眼底未见明显高海拔视网膜病改变,但黄斑多焦视网膜电图幅值下降,且OCT显示视网膜厚度增加,这说明视觉电生理的改变明显早于眼底体征的表现,视网膜电图可以更早期的发现高海拔对眼底的影响。Ops波起源于视网膜内核层反馈性突触环路的活动,是反映视网膜血液循环状况的一个指标。Janáky等^[30]研究发现,在暴露于模拟高海拔缺氧条件下的人群中,Ops1和Ops2的波幅明显下降,缺氧状态下早期即使没有临床病理表现,视网膜功能已经发生变化,ERG检查对早期视网膜功能的改变更加敏感,因此ERG在早期评价视网膜功能中应该得到重视。我国对青藏高原不同海拔和不同年龄视觉电生理调查分析研究结果显示,青藏高原不同海拔地区各相应年龄组正常人群ERG(aT、bT)峰时后延,(aV、bV)振幅下降,Ops振幅下降,且随着海拔的增高,振幅下降程度越大、峰时后延时间越长,而VEP无显著改变^[31],这说明在不同高海拔地区生活的人群中视网膜和脉络膜血液循环会有不同程度的改变,视神经传导无明显的改变,与高原医学研究的结果相吻合。视网膜对缺氧极敏感,Ops主要反映视网膜血液循环的状况,ERG、Ops是否正常取决于视网膜、脉络膜循环是否正常,对早期眼底血液循环疾病的诊断有一定的价值。

3.2 HAR中ERG改变的实验研究 桓莹等^[32]研究模拟高原缺氧环境对大鼠ERG的影响时发现:低压舱模拟的高原缺氧环境下,大鼠视网膜电流图出现改变,随着海拔高度的增高,视网膜电流图的改变越明显,模拟5000m海拔高度组F-ERG a、b、Ops各子波OP1、OP2、OP3波与模拟3000m海拔高度组和650m海拔高度组比较幅值及波峰值潜伏时均下降,说明在高海拔缺氧条件下,大鼠的视网膜功能受到损伤。组织病理学检查显示模拟高原缺氧环境下的大鼠视网膜神经元形态结构发生改变,主要集中在神经节细胞层、内核层及外核层。利用CoCl₂建成视网膜缺氧的小鼠模型,并通过特异性敲除血管内皮生长因子2的小鼠和普通小鼠进行对比,发现在缺氧条件下血管内皮生长因子2对视锥细胞具有保护作用^[33]。实验中缺氧侧眼的暗适应及明适应ERG的a波和b波均较对照侧有明显的下降,但敲除血管内皮生长因子2的小鼠缺氧侧眼明适应ERG的a波和b波波幅下降更大,故缺氧会损伤视网膜的视锥细胞,而血管内皮生长因子2在缺氧条件下对视锥细胞有保护作用。所以ERG检查还可以用于高海拔视网膜病变发病机制的研究。

3.3 视网膜缺氧相关疾病中ERG的应用 高海拔条件下,缺氧是导致HAR发生发展的重要因素,在未出现明显

眼底改变的情况下缺氧可导致视网膜细胞的功能改变,而这种改变可以由ERG检测到,所以ERG在研究其他缺氧所致的视网膜疾病中也有较为广泛的应用。眼科常见疾病如糖尿病视网膜病变、早产儿视网膜病变、视网膜静脉阻塞性疾病的发生发展都跟视网膜缺氧有着密切的关系,而且这些疾病发展较快,致盲率较高,基于这些原因,若能够早期发现因缺氧而引起的视网膜功能的变化并给予积极治疗将有助于疾病的预后和转归。Kim等^[34]在研究非增殖期糖尿病视网膜病变时使用ERG检查对视网膜的功能进行评估,并比较给药前后ERG的变化,以此来评估药物对视网膜的作用。姜正美等^[35]研究发现F-ERG在亚临床期糖尿病视网膜病变时即有改变,且随着糖尿病视网膜病变的发展而发展。所以ERG对视网膜缺氧相关疾病的早期诊断及疗效评价等方面也有重要的作用。

4 展望

ERG应用于HAR的研究,不仅可以反映全视网膜的功能,而且还可以提供各种不同视网膜细胞功能的客观信息,它可以促进人们对HAR的病理生理过程的研究,早期发现还未出现眼底改变的高海拔下视网膜功能的改变,从而为HAR的早期发现和治疗提供可靠的依据。随着高原经济旅游的不断发展,HAR逐渐被人们重视起来,HAR的防治成为高原医学及眼科学的关注焦点和研究热点,但HAR的发病机制目前仍不明确,而且对HAR的防治研究也相对较少,ERG的应用将为HAR的研究开辟新的道路。

参考文献

- 1 Netzer N, Strohl K, Faulhaber M, et al. Hypoxia-related altitude illnesses. *J Travel Med* 2013;20(4):247-255
- 2 Russo A, Agard E, Blein JP, et al. High altitude retinopathy: report of 3 cases. *J Fr Ophthalmol* 2014;37(8):629-634
- 3 Singh I, Khanna PK, Srivastava MC, et al. Acute mountain sickness. *N Engl J Med* 1969;280(4):175-184
- 4 Schatz A, Willmann G, Fischer MD, et al. Electroretinographic assessment of retinal function at high altitude. *J Appl Physiol* 2013;115(3):365-372
- 5 Horiuchi M, Endo J, Dobashi S, et al. Effect of progressive normobaric hypoxia on dynamic cerebral autoregulation. *Exp Physiol* 2016;101(10):1276-1284
- 6 Gupta A, Singh S, Ahluwalia TS, et al. Retinal vein occlusion in high altitude. *High Alt Med Biol* 2011;12(4):393-397
- 7 Mishra A, Luthra S, Baranwal VK, et al. Bilateral cystoid macular oedema due to high altitude exposure: An unusual clinical presentation. *Med J Armed Forces India* 2014;69(4):394-397
- 8 Bhende MP, Karpe AP, Pal BP. High altitude retinopathy. *Indian J Ophthalmol* 2013;61(4):176-177
- 9 Arora R, Jha KN, Sathian B. Retinal changes in various altitude illnesses. *Singapore Med J* 2011;52(9):685-688
- 10 Wiedman M, Tabin GC. High-altitude retinopathy and altitude illness. *Ophthalmology* 1999;106(10):1924-1926
- 11 Clarke C, Duff J. Mountain sickness, retinal haemorrhages, and acclimatisation on Mount Everest in 1975. *Br Med J* 1976;2(6034):495-497
- 12 Foulke GE. Altitude-related illness. *Am J Emerg Med* 1985;3(3):217-226
- 13 Müllner-Eidenböck A, Rainer G, Strenn K, et al. High-altitude retinopathy and retinal vascular dysregulation. *Eye (Lond)* 2000;14 Pt 5:724-729
- 14 黄海香, 张文芳, 杨义, 等. 红景天对模拟高海拔缺氧的大鼠视网膜组织形态以及缺氧诱导因子表达的影响. *中华眼底病杂志* 2014;30(6):599-603

- 15 陈芳,糜漫天,许红霞,等. 牛磺酸对缺氧大鼠视网膜缺氧诱导因子-1 α 表达的影响. 第三军医大学学报 2006;28(7):662-664
- 16 马勇,李彬,哈振德,等. 紫河车、人参复方纯中药制剂对移居高原健康男性青年视网膜的影响. 中国临床康复 2006;10(15):48-49,52
- 17 Brown KT. The electroretinogram: its components and their origins. *UCLA Forum Med Sci* 1968;8(6):633-677
- 18 Favilla I, Barry WR. Ocular electrophysiology: principles and clinical applications. *Aust J Ophthalmol* 1981;9(2):163-167
- 19 Perlman I. Relationship between the amplitudes of the b wave and the a wave as a useful index for evaluating the electroretinogram. *Br J Ophthalmol* 1983;67(7):443-448
- 20 Camuglia JE, Greer RM, Welch L, et al. Use of the electroretinogram in a paediatric hospital. *Clin Exp Ophthalmol* 2011;39(6):506-512
- 21 Wachtmeister L. Oscillatory potentials in the retina: what do they reveal. *Prog Retin Eye Res* 1998;17(4):485-521
- 22 Yoshida A, Kojima M, Ogasawara H, et al. Oscillatory potentials and permeability of the blood-retinal barrier in noninsulin-dependent diabetic patients without retinopathy. *Ophthalmology* 1991;98(8):1266-1271
- 23 Holopigian K, Greenstein VC, Seiple W, et al. Electrophysiologic assessment of photoreceptor function in patients with primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 2000;9(2):163-168
- 24 Hokazono K, Oyamada MK, Monteiro ML. Pattern - reversal electroretinograms for the diagnosis and management of disorders of the anterior visual pathway. *Arq Bras Oftalmol* 2011;74(3):222-226
- 25 Scholl HP, Zrenner E. Electrophysiology in the investigation of acquired retinal disorders. *Surv Ophthalmol* 2000;45(1):29-47
- 26 况友富,王珏,曾宪英. 急性轻、中度缺氧对视觉对比敏感度函数(CSF)的影响. 海军医学 1991;9(3):197-200
- 27 Schatz A, Breithaupt M, Hudemann J, et al. Electroretinographic assessment of retinal function during acute exposure to normobaric hypoxia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;52(1):43-50
- 28 Fulton AB, Akula JD, Mocko JA, et al. Retinal degenerative and hypoxic ischemic disease. *Doc Ophthalmol* 2009;118(1):55-61
- 29 Pavlidis M, Stupp T, Georgalas I, et al. Multifocal electroretinography changes in the macula at high altitude: a report of three cases. *Ophthalmologica* 2005;219(6):404-412
- 30 Janáky M, Grósz A, Tóth E, et al. Hypobaric hypoxia reduces the amplitude of oscillatory potentials in the human ERG. *Doc Ophthalmol* 2007;114(1):45-51
- 31 张春元,李海青. 青海高原不同海拔和不同年龄视觉电生理调查分析. 高原医学杂志 2004;14(2):22-24
- 32 桓莹,孙时英,李晋. 模拟高原缺氧环境对大鼠 ERG 的影响. 国际眼科杂志 2011;11(10):1713-1715
- 33 石珂,张倩,赵璐,等. 缺氧条件下血管内皮生长因子受体 2 对视锥细胞的保护作用. 第二军医大学学报 2014;35(5):482-486
- 34 Kim HD, Lee SH, Kim YK, et al. The effect of cilostazol on electrophysiologic changes in non - proliferative diabetic retinopathy patients. *Doc Ophthalmol* 2016;133(1):49-60
- 35 姜正美,戈伟中,刘卫华,等. 对比敏感度联合视觉电生理在亚临床期糖尿病视网膜病变诊断中的意义. 中国实用眼科杂志 2012;30(9):1057-1060