

视网膜电图 PhNR 和 OPs 在非增生型 DR 中的变化特点

张姗姗 陈长征 杨安怀 周芸芸 易莲芳 邢怡桥

Changes of PhNR and OPs in patients with nonproliferative diabetic retinopathy

Zhang Shanshan, Chen Changzheng, Yang Anhuai, Zhou Yunyun, Yi Lianfang, Xing Yiqiao. Department of Ophthalmology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Abstract Objective The functional changes of neuron and glial cells have been reported to occur before morphological changes in some patients with diabetic retinopathy. It has been shown that OPs can reflect the early alterations of retina in diabetic patients. PhNR, which originates from the inner retina, can reflect the neural activity of retinal ganglion cells. The goal of this study was to explore the characteristics of PhNR and OPs of ERG in patients with nonproliferation diabetic retinopathy (NPDR) and compare the capability and specificity of PhNR to OPs in diagnosis and assessment of retina function in diabetic retinopathy.

Methods Thirty patients with NPDR determined by indirect ophthalmoscopy, fundus fluorescence angiography (FFA) and 25 vision normal and age-matched subjects were involved in this study. Visual acuity, flash electroretinogram (F-ERG) and FFA examination were performed in all subjects. The amplitudes of PhNR and OPs were analysed to explore the relationship between PhNR, OPs and different stages of diabetic retinopathy. Diabetic retinopathy of patients was graded based on Proposed International Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Disease Severity Scales. The recording procedure of F-ERG followed the International Standard Protocol of ERG. The specificity and sensitivity of PhNR and OPs in diagnosis of NPDR were evaluated using the area under receiver operating characteristics curve (AUC). Written informed consent was obtained from all the subjects before initiation of study. **Results** The OPs amplitudes were significantly attenuated even from stage I through IV of diabetic retinopathy in comparison with normal eyes ($P < 0.05$). The PhNR amplitudes were significantly declined at stage II to IV of diabetic retinopathy in comparison with normal eyes ($P < 0.01$). AUC of OPs and PhNR were respectively 0.866, 0.754. The sensitivity and specificity of OPs were 63.6%, 80% and those of PhNR were 54.5%, 73.3%. Compared with other parameters, OPs had the best sensitivity and specificity. **Conclusion** The amplitude of OPs is a better indicator than PhNR in detecting retinal function in patients with NPDR.

Key words electroretinogram; photopic negative response; oscillatory potentials; diabetic retinopathy

摘要 目的 观察非增生型糖尿病视网膜病变 (DR) 中视网膜电图 PhNR 和 OPs 的变化特点, 比较 OPs、PhNR 指标在早期诊断及评估视网膜功能的敏感性和特异性。**方法** 选取经间接检眼镜、荧光素眼底血管造影 (FFA) 确诊的 DR 患者 30 例 (30 眼), 同时选取与其性别、年龄相匹配的正常对照 25 例 (25 眼) 作为对照组。2 组均进行视力、闪光视网膜电图 (F-ERG)、FFA 检查。比较 2 组 PhNR 振幅、OPs 振幅及 ERG 其他参数指标, 并探讨不同 DR 分级与 PhNR 振幅、OPs 振幅的变化关系。**结果** 在 OPs 指标中, DR I ~ IV 级 OPs 振幅与正常值比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), PhNR 指标显示, DR I 级 PhNR 振幅与正常值比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), DR II ~ IV 级与正常组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。在比较各参数 ROC 下面积 (AUC) 中, OPs 指标的 AUC 最高, 为 0.866; 其次是 PhNR 指标, AUC 为 0.754。OPs 诊断 NPDR 的敏感性和特异性分别为 63.6% 和 80%, 而 PhNR 的敏感性和特异性分别为 54.5% 和 73.3%。**结论** DR 在病变初期即出现血液循环性改变、神经细胞功能障碍, 表现为 PhNR 振幅和 OPs 振幅均明显降低。OPs 指标在 DR 的早期诊断及评估视网膜功能方面敏感性和特异性更高。

关键词 视网膜电图; 明视负向反应; 振荡电位; 糖尿病视网膜病变

分类号 R 774.1 R 770.43 **文献标识码** A **文章编号** 1003-0808(2009)10-0898-04

生形态改变之前,神经元和神经胶质细胞功能已发生了改变,视网膜电图(electroretinogram, ERG)改变显著,其中视网膜振荡电位(oscillatory potentials, OPs)变化最明显,可作为诊断早期 DR 较敏感的指标^[1]。ERG 明视负向反应(photopic negative response, PhNR)是紧接 b 波后的一个负向波,起源于内层视网膜,研究表明 PhNR 可能反映视网膜神经节细胞轴突的功能^[2]。研究显示在视网膜静脉阻塞患者出现 PhNR 振幅降低^[3],但目前国内尚未见到有关 DR 患者 PhNR 变化的报道。本实验研究 DR 中 ERG 的变化,尤其是 OPs、PhNR 指标的变化特点,比较 OPs、PhNR 指标在早期诊断及评估视网膜功能的敏感性和特异性。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 一般资料 选择 2007 年 1 月—2008 年 1 月在我院就诊的非增生型 DR 患者 30 例,其中男 14 例,女 16 例;年龄 43~76 岁,平均(55.2±1.3)岁,所有患者均进行视力、视野、眼压、裂隙灯检查、检眼镜检查、荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)检查(TRC-50IX 型,日本 Topcon 公司)和闪光视网膜电图(flash-ERG, F-ERG)检查(RETiscan3.15 系统,德国 Roland 公司)。排除有激光光凝史者。同时选取 25 例年龄匹配的正常人作为对照组,其中男 20 例,女 5 例;年龄 42~62 岁,平均(52.2±3.2)岁。所有受检者均签署知情同意书。

1.1.2 分级标准 依据国际临床 DR 分级标准^[4],将所有 DR 患者分为 5 级。I 级(7 例):无明显视网膜病变;II 级(9 例):轻度非增生型 DR,仅有微动脉瘤;III 级(8 例):中度非增生型 DR,除微动脉瘤外,还存在轻于重度非增生型 DR 的改变;IV 级(6 例):重度非增生型 DR,出现下列任一改变,但无增生型 DR 的体征:(1)在 4 个象限的任一象限中 >20 处的视网膜内出血。(2)在 2 个以上象限有明确的静脉串珠样改变。(3) >1 个象限有显著的视网膜内微血管异常。V 级(0 例):增生型 DR,出现新生血管形成、玻璃体出血或视网膜前出血的 1 种或 1 种以上改变。

1.2 方法

1.2.1 PhNR 和 OPs 的记录 ERG 检查前 12 h 避免眼底检查、眼底照相等强光刺激。检查前受检眼用美多丽滴眼液散瞳,瞳孔直径 ≥7 mm 后,进行至少 30 min 的暗适应,在弱红光下放置角膜接触镜电极。参比电极和地电极分别放置在受检眼同侧外眦和前额

正中处。严密遮盖对侧眼,嘱患者固视中心视标。刺激器为 Ganzfeld 全视野刺激器,采用临床电生理国际标准分别记录 ERG 的暗视反应、最大反应、OPs、明视反应以及 30 Hz 闪光反应。明视反应的记录条件为白色背景光,亮度 25 cd/m²,白色刺激光,强度 3.0 cd/(m²·s),刺激时间 5 ms,3 次叠加平均。弃去前 3 次反应,从第 4 次起录入试验结果。其中 PhNR 是明视 ERG 中紧接着视锥细胞 b 波出现的 1 个负相波。PhNR 的振幅是从波谷测到基线,其潜伏时是从闪光刺激开始到波谷的时间。

1.2.2 受试者工作特征曲线下面积(area under receiver operating characteristics curve, AUC)的计算 AUC 是现代临床流行病学评价标准之一。本研究采用该方法评价 ERG 参数指标在区分正常眼与 DR 眼中的灵敏性和特异性。每个参数指标的灵敏度和特异度由标准公式计算^[5]。AUC 代表每个参数指标区分 DR 与正常眼的能力。若 AUC 为 1,表明该参数具有最佳区分度^[6]。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计学软件进行数据分析。各组的数据资料进行 Levene 检验,正常组和各 DR 分级组 ERG 各波振幅的总体比较采用单因素方差分析,DR 各级间及与正常组的两两比较采用 Dunnett *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 正常组与 DR 组 PhNR 和 OPs 波形的比较

在 OPs 波形变化中,随着 DR 的加重,OPs 的振幅显著降低。在 PhNR 指标中,PhNR 振幅也随 DR 的发展而降低(图 1)。

2.2 正常组和 DR 组 OPs、PhNR 振幅平均值

在 OPs 指标中,DR I 级 OPs 振幅与正常组比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05);DR II~IV 级 OPs 振幅与正常组比较,差异均有统计学意义(*P* < 0.01);而在 PhNR 指标中,DR I 级 PhNR 振幅与正常组比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05);DR II~IV 级 PhNR 振幅与正常组比较,差异均有统计学意义(*P* < 0.01)(表 1)。

2.3 ERG 不同参数的 AUC 及其敏感度和特异性

OPs 指标的 AUC 最高为 0.866,其敏感度为 63.6%,特异性为 80%,其次为 PhNR 指标,AUC 指标为 0.754,其敏感度为 54.5%,特异性为 73.3%(表 2)。

表 1 非增生型 DR 和正常组标准 ERG 各波的振幅平均值 ($\bar{x} \pm s, \mu V$)

Table 1 Mean amplitude of standard ERG component in nonproliferative diabetic retinopathy and normal group ($\bar{x} \pm s, \mu V$)

Group	n	OPs	PhNR	Cone-a	Cone-b	Max-a	Max-b	Rod-b
I	7	104.29 ± 41.28 ^b	58.61 ± 9.28	44.05 ± 5.16	108.85 ± 32.40	196.50 ± 23.80	270.13 ± 99.44	210.45 ± 64.21
II	9	63.69 ± 7.96 ^b	27.00 ± 6.93 ^b	37.81 ± 12.00	105.50 ± 6.36	138.00 ± 1.41	242.50 ± 26.16	194.70 ± 51.41
III	8	58.60 ± 16.70 ^b	16.50 ± 2.69 ^b	29.55 ± 6.58	89.45 ± 30.48	86.65 ± 50.00 ^b	216.00 ± 45.25	178.50 ± 71.42
IV	6	51.35 ± 25.25 ^b	6.34 ± 4.62 ^b	14.67 ± 8.72 ^b	57.94 ± 30.57 ^b	65.26 ± 48.03 ^b	128.30 ± 85.83 ^b	94.67 ± 31.54 ^b
Normal	25	154.32 ± 17.48	59.33 ± 16.92	59.13 ± 10.44	124.48 ± 7.47	200.96 ± 32.37	297.44 ± 37.64	216.60 ± 45.83
F		10.69	28.52	5.30	4.11	9.69	8.11	9.96
P		0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00

^bP < 0.05 vs respective normal group I, II, III, IV; DR grade I - IV

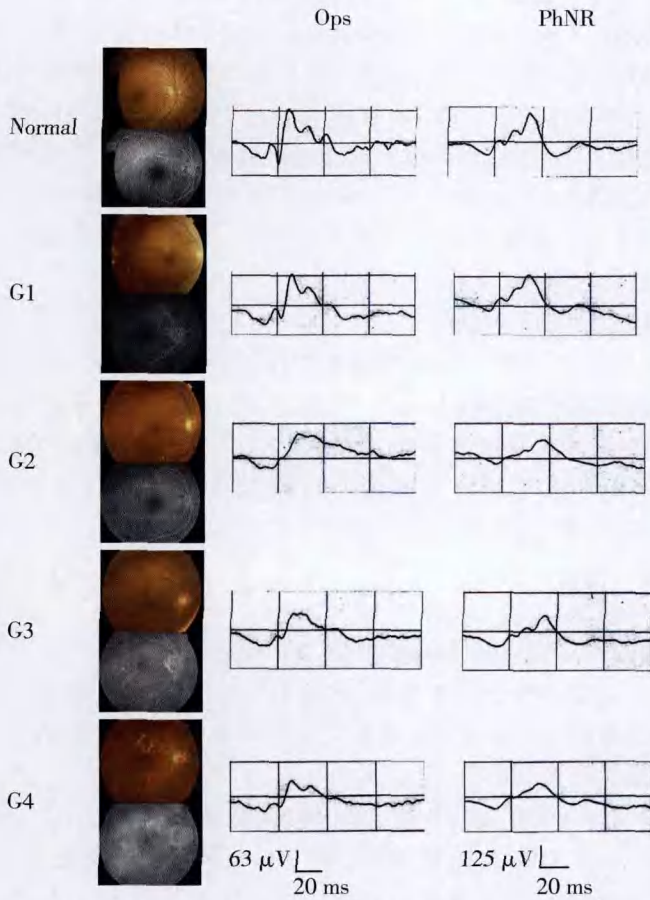


图 1 各组 OPs 和 PhNR 波形变化的比较 normal ~ G4: 正常组 ~ I、II、III、IV 级非增生型 DR 组

Fig. 1 Comparison of the traces of OPs and PhNR among normal, NPDR at stage I to IV (G1 - G4)

表 2 各参数的 AUC、敏感度和特异性

Table 2 The AUC, sensitivity and specificity for each ERG component

	OPs	PhNR	Cone-a	Cone-b	Max-a	Max-b	Rod-b
AUC	0.866	0.754	0.617	0.628	0.724	0.618	0.645
Sensitivity (%)	63.6	54.5	45.5	45.5	52.7	45.5	53.7
Specificity (%)	80.0	73.3	60.0	53.3	70.0	66.7	56.7

3 讨论

Wachtmeister^[7]认为 OPs 主要起源于无长突细胞和神经节细胞,可能代表从无长突细胞到两极间的抑制性反馈回路,主要反映视网膜血液循环的状况,目前广泛应用于 DR 等视网膜血管性疾病的诊断和治疗评估。PhNR 被认为主要起源于内层视网膜,反映神经节细胞及其轴突的功能^[2]。PhNR 是视觉电生理近年来的一个研究热点。

本研究结果显示,DR 早期 PhNR 和 OPs 振幅即出现显著降低;DR I ~ IV 级 OPs 振幅与正常组比较,差异均有统计学意义;PhNR 振幅在 DR II ~ IV 级与正常组比较,差异均有统计学意义。从各参数的 AUC、灵敏度和特异性比较中可以看出,OPs 均较 PhNR 的灵敏度和特异性高。

神经节细胞对视网膜缺氧中起重要作用的谷氨酸兴奋性中毒敏感^[8]。在视网膜血管阻塞性疾病,如视网膜中央动脉阻塞^[9]、视网膜中央静脉阻塞^[3]中,视网膜内层缺血、缺氧,尤以神经节细胞更易受损,表现为 PhNR 振幅显著降低。DR 的基本病理改变在于视网膜微循环结构及功能紊乱,较早出现血 - 视网膜屏障破坏,导致视网膜缺血、缺氧等,因此表现出 PhNR 振幅的显著降低。研究表明,糖尿病鼠 8 d^[10]或 2 周^[11]后,视网膜迅速出现血 - 视网膜屏障障碍,这与早期即出现 OPs 潜伏期显著延长、振幅显著降低相一致^[12]。而这些异常可因胰岛素的应用而恢复,表明早期 OPs 异常是由于神经细胞功能的改变而非形态学的改变^[13]。在 10 周或 12 周后呈现神经细胞及无长突细胞的凋亡和坏死^[14-15],推测早期 DR 迅速出现血 - 视网膜屏障障碍,引起内层神经细胞的代谢性功能损坏,首先出现 OPs 异常,随病程加重,最终出现神经细胞的形态学改变,表现为 OPs 持续异常和 PhNR 异常。

Kizawa 等^[16]的研究结果显示, DR II ~ IV 级 OPs 振幅与正常组比较, 差异均有统计学意义, 与本研究结果基本一致。不同的是, 本研究显示 DR I ~ IV 级 OPs 振幅与正常组比较差异均有统计学意义, 分析其原因可能与研究对象组成不同、本研究中 DR 各级的例数相对较少有关。

总之, 本研究显示非增生型 DR 的 PhNR 和 OPs 振幅均显著降低, 而 OPs 指标在 DR 早期诊断及评估视网膜功能上的敏感性和特异性更高。

参考文献

- 1 Kawasaki K. Preretinopathic changes in the oscillatory potential in diabetic retina; interpretation and significance[J]. Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 1998, 102: 813 - 836
- 2 左成果, 陈长征, 邢怡桥, 等. 视网膜电图 PhNR 及临床应用研究[J]. 中国实用眼科杂志, 2005, 23(6): 570 - 572
- 3 Chen HL, Wu DL, Huang S, et al. The photopic negative response of the flash electroretinogram in retinal vein occlusion[J]. Doc Ophthalmol, 2006, 113: 53 - 59
- 4 Wilkinson CP, Ferris FL, 3rd, Klein RE, et al. Proposed international diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales[J]. Ophthalmology, 2003, 110: 1677 - 1682
- 5 韩云峰. ROC 曲线下面积的计算方法[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2007, 28: 697 - 698
- 6 林果为. 现代临床流行病学[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 2000: 42 - 46
- 7 Wachtmeister L. Oscillatory potentials in the retina; what do they reveal[J]. Prog Retin Eye Res, 1998, 17: 485 - 521
- 8 Yamamoto H, Schmit-Kastner R, Hamasaki D, et al. Complex neurodegeneration in retina following chronic moderate ischemia induced by bilateral common carotid artery occlusion in Wistar rats[J]. Exp Eye Res, 2006, 82: 767 - 779
- 9 Machida S, Gotoh Y, Tanaka M, et al. Predominant loss of the photopic negative response in central retinal artery occlusion[J]. Am J Ophthalmol, 2004, 137(5): 938 - 940
- 10 Docarmo A, Ramos P, Reis A, et al. Breakdown of the inner and outer blood retinal barrier in streptozotocin-induced diabetes[J]. Exp Eye Res, 1998, 67: 569 - 575
- 11 Barber AJ, Antonetti DA. Mapping the blood vessels with paracellular permeability in the retinas of diabetic rats[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44: 5410 - 5416
- 12 Hancock HA, Kraft TW. Oscillatory potential analysis and ERGs of normal and diabetic rats[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45: 1002 - 1008
- 13 Li Q, Zemel E, Miller B, et al. Early retinal damage in experimental diabetes: electroretinographical and morphological observations[J]. Exp Eye Res, 2002, 74: 615 - 625
- 14 Park SH, Park JW, Park SJ, et al. Apoptotic death of photoreceptors in the streptozotocin-induced diabetic rat retina[J]. Diabetologia, 2003, 46: 1260 - 1268
- 15 Martin PM, Roon P, van Ells TK, et al. Death of retinal neurons in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45: 3330 - 3336
- 16 Kizawa J, Machida S, Kobavashi T, et al. Changes of oscillatory potentials and photopic negative response in patients with early diabetic retinopathy[J]. Jpn J Ophthalmol, 2006, 50: 367 - 373

(收稿: 2008-12-11 修回: 2009-07-25)

(本文编辑: 尹卫靖)

· 临床经验 ·

光动力疗法治疗特发性视网膜下新生血管的临床观察

朱丽 宋艳萍 陈晓 周和政 丁琴 赵霞

特发性视网膜下新生血管(ISRNV)是常发生于中青年, 无明确病因及促血管发生因素, 不伴有其他眼底病变的黄斑区视网膜下新生血管(SRNV), 常伴有视网膜下出血、渗出、水肿, 病程持久可形成黄斑区纤维瘢痕, 导致中心视力永久损害, 单眼发病居多, 以往治疗比较困难。近些年光动力疗法(PDT)已成为治疗黄斑部 SRNV 的最佳选择, 对典型性为主的 SRNV、隐匿性 SRNV 及微小典型性 SRNV 均有效, 从而为 ISRNV 提供了新的治疗手段。现将应用 PDT 治疗的 37 例 ISRNV 的临床疗效, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2006 年 3 月—2008 年 3 月在我院眼科就诊的 ISRNV 患者 37 例(37 眼)。均经间接检眼镜、彩色眼底照相、荧光素眼底血管造影(FFA)、吲哚青绿血管造影(ICGA)、光学相干断层扫描(OCT)检查明确 SRNV, 并根据患者屈光状态、年

龄 < 50 岁, 无外伤、系统性疾病、眼底其他异常改变及明确的各种感染因素的诊断为 ISRNV。其中男 15 例, 女 22 例; 均为单眼发病; 年龄 20 ~ 45 岁, 平均为 34.3 岁; 病程 3 d ~ 2 年。主诉为视力下降合并有视物变形或中心暗点。就诊时最佳矫正视力: 数指/20 cm ~ 1.0。眼底检查见灰白色浸润病灶, 伴有视网膜出血(31 眼), 伴有灰黄色或黄白色视网膜纤维化膜(11 眼)。造影见边界清晰的强荧光及荧光渗漏, 其中典型性 SRNV 30 眼, 混合性 SRNV 4 眼, 隐匿性 SRNV 3 眼。SRNV 位于黄斑中心凹下 25 眼, 黄斑中心凹旁 12 眼。37 眼中 29 眼(78.4%) 伴有出血性和/或浆液性神经上皮和/或色素上皮脱离。SRNV 病灶最长直径线性距离为 0.5 ~ 2.5 mm, 平均 1.0 mm。

1.2 治疗方法 明确诊断并获患者知情同意后行 PDT 治疗。治疗按维速达尔 PDT 治疗研究组的方法进行: 在暗室内按 6 mg/m² 体表面积静脉注射光敏剂, 10 min 注射完毕, 开始注药后 15 min 对瘤体行激光照射。所用激光为半导体激光(法国光太公司 ACTIVIS), 激光波长 68 nm, 功率密度 600 mW/cm², 能量强度 50 J/cm², 照射时间 83 s, 照射光斑为 SRNV 最长直径