

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2018.04.01

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2018.04.01>

不同程度糖尿病视网膜病变的多焦视网膜电图一阶kernel反应的特征

卢彦^{1,2}, 刘晓鹏², 严励³, 何明光¹

(1. 中山大学中山眼科中心, 眼科学国家重点实验室, 广州 510060; 2. 佛山市第二人民医院眼科, 广东 佛山 528000; 3. 中山大学附属孙逸仙纪念医院内分泌科, 广州 510120)

[摘要] 目的: 观察不同程度早期糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)的多焦视网膜电图(multifocal electroretinograms, mf-ERG)一阶kernel反应(first order kernel, FOK)的变化特征, 探讨糖尿病患者的视网膜组织形态学改变与功能学检查的关联, 及早期DR视功能受损的敏感监测指标。方法: 横断面研究, 采用多焦视觉电生理检查系统测量分析16例无DR组、15例轻度非增殖性DR(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)组和15例中度非增殖性DR(中度NPDR组), 正常对照组16例FOK反应, 选右眼测量, 比较不同程度DR的N1, P1波潜伏期、振幅密度差异。结果: 与正常组相比, 无DR组、轻度NPDR组、中度NPDR组的N1, P1波潜伏期延长分别1.42, 1.35, 2.75 ms和0.98, 1.01, 2.71 ms ($P < 0.001$), N1, P1波振幅密度差异无统计学意义($P > 0.05$)。随DR程度加重, N1, P1波潜伏期逐渐延长。no DR组虽尚未出现可见视网膜病变, 但FOK的N1, P1波潜伏期已出现异常。结论: 糖尿病患者早期眼底尚未出现可见视网膜血管病变, mf-ERG的FOK的N1, P1波潜伏期已出现异常。FOK的N1, P1波的潜伏期的延长与DR的血管病变的严重程度呈正相关。FOK的N1, P1波的潜伏期可能是较振幅密度更为敏感视网膜功能异常的观察指标。

[关键词] 糖尿病视网膜病变; 糖尿病视网膜病变诊断; 视网膜电描记术

Characteristics of the first-order kernel of multifocal electroretinogram in different severity grade of early diabetic retinopathy

LU Yan^{1,2}, LIU Xiaopeng², YAN Li³, HE Mingguang¹

(1. State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060; 2. Ophthalmic Center, Foshan Second People's Hospital, Foshan Guangdong 528000; 3. Diabetic Treatment Center, Sun Yat-sen Memory Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

收稿日期 (Date of reception): 2018-02-25

通信作者 (Corresponding author): 何明光, Email: mingguanghe@gmail.com

基金项目 (Foundation item): 2016年广东省中医药局科研立项课题 (20162134); 2016年佛山市自筹经费类科技计划项目 (2016AB001731); 2012年佛山市科技发展专项资金 (2012AA100201)。This work was supported by the Guangdong Traditional Chinese Medicine Bureau Scientific Research Project Foundation (20162134), Foshan Science and Technology Planning Project Foundation (2016AB001731) and Foshan Scientific and Technological Development Special Foundation (2012AA100201), China.

Abstract **Objective:** To investigate the change of the first-order kernel (FOK) in multifocal electroretinogram (mf-ERG) in different severity grade of early diabetic retinopathy. **Methods:** The FOK of mf-ERG were performed in 16 eyes with no diabetic retinopathy (non-DR group), 15 with mild non-proliferative diabetic retinopathy (mild NPDR group) and 15 with moderate NPDR; 15 age-matched healthy subjects were selected in the control group. **Results:** Compared with the control group, N1 and P1 implicit times in the non-DR group, the mild NPDR group and the moderate NPDR group were delayed by 1.42, 1.35, 2.75 ms and 0.98, 1.01, 2.71 ms (all $P < 0.001$). N1 and P1 amplitudes did not significantly change (both $P > 0.05$). **Conclusion:** Implicit times of N1 and P1 of mf-ERG delay before diabetic patients have no visible retinal vascular lesions. There is a significant correlation between retinopathy severity and the magnitude of the delays of N1 and P1 implicit times. Compared with the amplitude, implicit time of FOK yields high sensitivity in predicting the incidence of abnormal retinal function. Sensitivity to abnormal retinal function.

Keywords diabetic retinopathy; diabetic retinopathy diagnosis; electroretinography

研究^[1-2]表明: 糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)尚未出现可见视网膜血管病变之前, 有关视网膜功能学的临床电生理指标已出现异常, 这些指标是成为DR早期诊断的手段之一。早期DR最先好发于后极部, 且在视网膜的分布并非一致, 而是呈散在性、局灶性。上世纪90年代Sutter等^[3]发明的多焦视网膜电图(multifocal electroretinograms, mf-ERG)能客观、快速定量记录后极部多个细小部位视网膜功能, 因此mf-ERG被广泛应用于DR, 尤其是早期DR的研究中。但由于各研究^[4, 4-7]所采用的仪器、分析方法、测量指标的不同, 测量早期DR的mf-ERG敏感指标不尽相同。本文旨在分析不同病变程度早期DR的mf-ERG的一阶反应(first order kernel, FOK)各个指标, 探讨糖尿病患者的可见视网膜血管病变与视网膜电生理功能学检查的关联, 及早期DR敏感的视功能受损的电生理检测指标, 为临床进一步应用提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

连续选取2012年1至5月在中山大学附属孙逸仙纪念医院内分泌科住院治疗的2型糖尿病患者46例(根据2005年美国糖尿病协会糖尿病诊断和分型标准^[8])。排除标准: 1) DR分期属严重非增殖性DR(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)和PDR; 2) 有严重的全身并发症; 3) 屈光间质浑浊影响眼底检查; 4) 有眼

病外伤、手术病史。

参照Wisconsin标准和美国糖尿病视网膜病变早期治疗研究(early treatment diabetic retinopathy study, ETDRS)分级标准^[9], 按DR程度分为以下3组: 1) 无DR组, 16例(16眼), 其中男7例, 女9例, 年龄34~64(51.3 ± 8.6)岁; 2) 轻度NPDR组, 15例(15眼), 其中男6例, 女9例, 年龄39~65(52.9 ± 8.2)岁; 3) 中度NPDR组, 15例(15眼), 其中男8例, 女7例, 年龄38~64(52.9 ± 5.1)岁。正常对照组: 16例16眼(选右眼), 其中男7例, 女9例, 平均年龄 45.8 ± 6.1 (35~60)岁。所有正常对照眼的矫正视力 ≥ 1.0 , 屈光不正小于 ± 3.00 D等效球镜, 中心固视, 无眼底疾病, 无糖尿病和高血压病史。本研究经中山大学附属孙逸仙纪念医院医学伦理委员会审核批准, 患者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 mf-ERG 检查

所有患者选右眼记录, 采用多焦视觉电生理检查系统(RETI scan 3.15 version; 德国罗兰公司)行mf-ERG检查。刺激野设置成103个六边形, 六边形的面积随离心度的增加而增大, 每个六边形受二进制M2序列控制作黑白翻转。白色光亮度为 120 cd/m^2 , 黑色刺激亮度为 3 cd/m^2 , 对比度95%, 背景亮度 5 cd/m^2 。刺激野以黄斑中心凹为中心的后极部约 30° 视野范围(刺激屏水平视角为 $\pm 31^\circ$, 垂直视角为 $\pm 28.9^\circ$)。受检眼与刺激屏间距离25 cm, 检查时以中央十字交叉为注视点。

复方托品酰胺散瞳至瞳孔 ≥ 7 mm, 普通室光适应 15 min, 0.4% 盐酸奥布卡因滴眼液眼表面麻醉, 置 Jet 接触镜电极于角膜, 接触镜与角膜间填充甲基纤维素, 地电极置于前额正中, 参考电极置于同侧外眦处。单眼记录, 对侧眼严密遮盖。放大器放大 10 万倍, 通频带 5~100 Hz, FOK 每一周期刺激时间 47 s, 记录 4 个周期。记录时剔除因眼球运动、接触镜进气泡、眨眼或眼肌颤搐引起的伪迹。

1.2.2 九分法

按图 1 所示划分, 由系统软件得到第 1~8 区域值, 中心 1, 2 环为第 9 区域。FOK 反应波形

的测量第 1 个负向波和第 1 个正向波分别称为 N1 波和 P1 波。N1 波振幅为基线到 N1 波谷的电位差, P1 波振幅为 N1 波谷与 P1 波波峰之间的电位差, 平均振幅密度为单位面积 (平方度) 的振幅 (nV/deg^2), N1 波、P1 波潜伏期分别为刺激开始至 N1 波波谷和 P1 波波峰的时间 (图 2)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析, 数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。组间比较采用混合效应模型分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

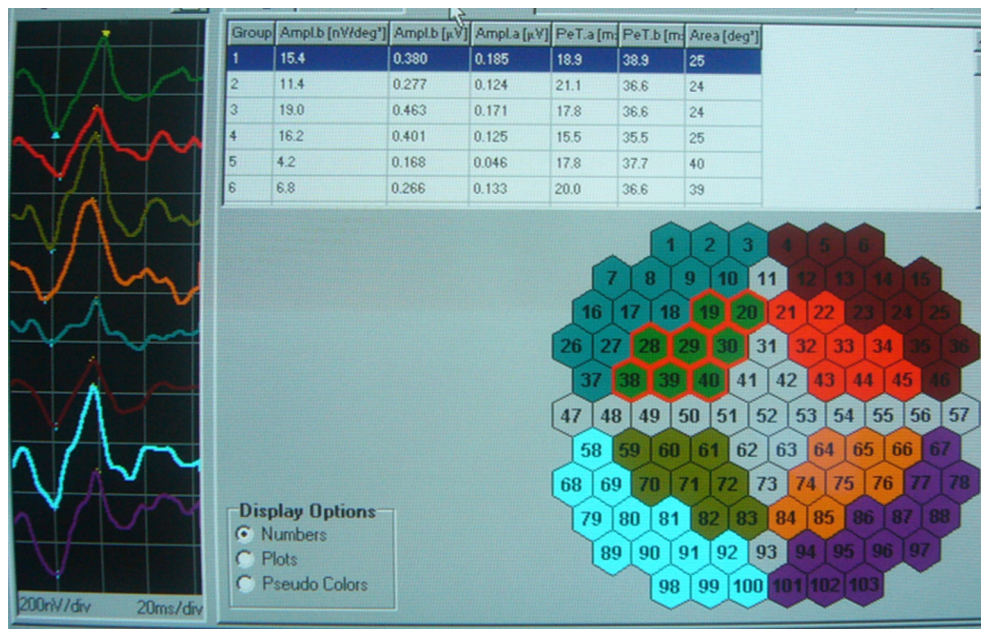


图1 九分法
Figure 1 Rule of nine

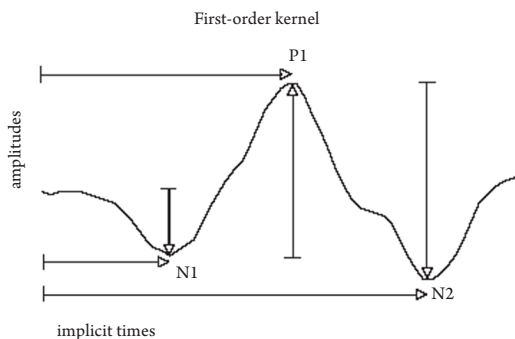


图2 FOK的N1, P1波潜伏期和振幅密度
Figure 2 N1 and P1 amplitude and implicit time of FOK

2 结果

2.1 不同病变程度 DR mf-ERG 的 FOK 特征

3 组年龄、性别相比, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。无论是潜伏期还是振幅密度, 不同病变程度 DR 在后极部刺激视野 30° 范围内的 FOK 特征差异均无统计学意义 (均 P > 0.05, 表 1)。

2.2 九分法

与正常组相比, 无 DR 组、轻度 NPDR 组、中度 NPDR 组的 N1, P1 波潜伏期延长分别 1.42,

1.35, 2.75 ms和0.98, 1.01, 2.71 ms, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。随DR程度加重, N1, P1波潜伏期逐渐延长。N1, P1波振幅密度无显著性差异。无DR组虽尚未出现可见视网膜病变, 但FOK的N1, P1波潜伏期已出现异常, 分别延长1.42, 0.98 ms。无DR组和轻度NPDR组的N1, P1波潜伏期无明显差异。与正常组、无DR组和

轻度NPDR组相比, 中度NPDR组的N1波潜伏期分别延长2.75, 1.33, 1.40 ms, P1波潜伏期延长2.71, 1.72, 1.70 ms。与正常组相比, 中度NPDR组的P1波振幅密度降低(13 nV/deg^2), 无DR组、轻度NPDR组的P1波振幅密度差异无统计学意义($P > 0.05$); 3组间的N1波振幅密度差异无统计学意义($P > 0.05$, 表2)。

表1 不同病变程度DR mf-ERG的FOK特征

Table 1 Characteristics of FOK in mf-ERG in different severity grade of early diabetic retinopathy

组别	N1潜伏期/ms	P1潜伏期/ms	P1振幅/(nV.deg ⁻²)	N1振幅/(nV.deg ⁻²)
无DR组	17.96 ± 0.28	36.51 ± 0.26	28.95 ± 1.53	8.35 ± 0.43
轻度NPDR组	18.84 ± 0.44	37.28 ± 0.40	24.44 ± 2.11	8.97 ± 0.68
中度NPDR组	19.53 ± 0.67	37.70 ± 0.61	25.85 ± 1.87	8.71 ± 1.03
<i>F</i>	3.128	2.437	1.649	1.707
<i>P</i>	0.062	0.109	0.213	0.203

表2 各组的振幅密度和潜伏期差异(九分法)

Table 2 Differences of amplitudes and implicit times in each group (rule of nine)

组别	N1潜伏期/ms		P1潜伏期/ms		N1振幅密度/ (nV.deg ⁻²)		P1振幅/(nV.deg ⁻²)	
	均数差	<i>P</i>	均数差	<i>P</i>	均数差	<i>P</i>	均数差	<i>P</i>
无DR组 vs 正常组	1.42 (0.88~1.96)	<0.001	0.98 (0.50~1.48)	<0.001	-1.3 (-4.2~-1.6)	0.365	-3.4 (-13.0~6.2)	0.480
轻度DR组 vs 正常组	1.35 (0.72~1.98)	<0.001	1.01 (0.48~1.54)	<0.001	-1.5 (-4.5~-1.4)	0.307	-4.6 (-14.4~5.2)	0.349
中度DR组 vs 正常组	2.75 (1.92~3.57)	<0.001	2.71 (0.08~3.34)	<0.001	-2.5 (-5.7~0.6)	0.107	-13.0 (-23.2~-2.78)	0.014
轻度DR组 vs 无DR组	-0.07 (-0.67~0.53)	0.823	0.02 (-0.49~0.54)	0.925	-0.2 (-3.1~2.7)	0.888	-1.2 (-10.9~8.5)	0.803
中度DR组 vs 无DR组	1.33 (0.53~2.13)	0.001	1.72 (1.10~2.34)	<0.001	-1.2 (-4.3~1.9)	0.424	-9.6 (-19.8~0.54)	0.063
中度DR组 vs 轻度DR组	1.40 (0.53~2.27)	0.002	1.70 (1.05~2.35)	<0.001	-1.0 (-4.2~-2.1)	0.513	-8.4 (-18.8~1.9)	0.108

两组均数差=前者-后者。

Mean difference of the 2 groups=the former-the latter.

3 讨论

DR是由糖代谢紊乱引起的微循环结构功能异常,表现为微动脉瘤形成、毛细血管闭塞、血视网膜屏障破坏、通透性增加等。研究^[10-13]报道:在可见视网膜血管病变之前,已出现神经视网膜包括神经元和神经胶质萎缩凋亡等的病理改变^[10-12],神经视网膜病变是DR的早期重要的病变之一^[13]。

ERG检查因大部分患者视网膜功能正常,而较难发现局灶性的异常表现。本研究将后极部刺激视野30°范围视为一个整体,结果显示:不论是潜伏期还是振幅密度,早期DR与正常组间在刺激视野内的FOK特征均无显著性差异。

DR的早期病变具有散在、不均一的特征。mf-ERG可在较短时间分别刺激视网膜后极部30°测试视野内多个不同部位,并记录各部位的视网膜电活动,因此mf-ERG能克服全视网膜电图的缺点,可尽早发现早期DR局部视网膜功能变化。关于mf-ERG多个视网膜区域(61或103个)的电反应的统计方法有以下几种:以离中心凹不同离心度分为6个环,四分法划分鼻上、鼻下、颞上、颞下4个象限;九分法同时考虑到象限和离心度不同的各环之间的差异。本文考虑到早期DR的局灶性特征,尽可能细分并兼顾象限和离心度的影响而选择九分法。

本研究结果显示:无DR组眼底虽未见可见微血管病变,但FOK的N1, P1潜伏期延长,提示其视网膜功能已受到损害,这与Barber等^[11-12]的结论一致,提示视网膜神经细胞的代谢和功能改变可能先于微血管病变的发生。FOK主要来源于外层视网膜感光细胞^[14]。早期DR的FOK指标异常,提示DR已涉及到外层视网膜。轻度NPDR组与无DR组在FOK视功能的检查表现相当, N1, P1潜伏期均较正常组延长,但二者之间无显著性差异,提示两组眼底可见血管病变的差异在电生理上差异无统计学意义。当眼底血管病变进展到中度NPDR组时,与正常组、轻度NPDR组相比, FOK的N1, P1潜伏期延长, P1振幅密度较正常对照组降低。随DR程度加重, N1, P1波潜伏期延长愈长,两者呈正相关,且与非增殖期DR的严重程度有量效关系。而不同病变程度的DR之间N1振幅密度无显著性差异。

本文研究结果提示: N1波和P1波的潜伏期较振幅密度较早出现异常、变化更敏感,不仅是早

期DR视功能敏感的监测指标,并能反映视网膜的进行性损害。这与多数国内外研究^[1,6,15-16]报道一致。有研究^[4-5,17-18]报道:早期DR(未见视网膜病变)较早出现FOK的P1波振幅密度降低。而本研究结果提示:与潜伏期相比,振幅密度改变不敏感, N1波较P1波振幅密度更为不敏感,可能与振幅密度变异系数大(振幅密度是潜伏期的10倍左右)、置信区间大有关。Bears等^[2]从病理机制的基础上对此进行解释:在出现可见眼底DR改变之前,早期DR影响到视网膜包括双极细胞以及神经节细胞、无长突细胞的电传导,导致其功能减弱,即信号的产生、传导减慢而潜伏期延长,但信号并未完全消失,振幅密度变化不大。

综上所述,组织形态学的检查和功能学检查结合起来能更真实全面地进行DR病情评估和治疗效果观察。FOK的N1, P1波的潜伏期可能是较振幅密度更为敏感视网膜功能异常的观察指标。FOK的N1, P1潜伏期作为视觉电生理指标能预测DR的发生,对DR的早期诊断有临床价值。

参考文献

1. Fortune B, Schneck ME, Adams AJ. Multifocal electroretinogram delays reveal local retinal dysfunction in early diabetic retinopathy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1999, 40(11): 2638-2651.
2. Bears MA Jr, Adams AJ, Han Y, et al. A multifocal electroretinogram model predicting the development of diabetic retinopathy[J]. Prog Retin Eye Res, 2006, 25(5): 425-448.
3. Sutter EE, Tran D. The field topography of ERG components in man--I. The photopic luminance response[J]. Vision Res, 1992, 32(3): 433-446.
4. Palmowski AM, Sutter EE, Bears MA Jr, et al. Mapping of retinal function in diabetic retinopathy using the multifocal electroretinogram[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1997, 38(12): 2586-2596.
5. Shimada Y, Li Y, Bears MA Jr, et al. Assessment of early retinal changes in diabetes using a new multifocal ERG protocol[J]. Br J Ophthalmol, 2001, 85(4): 414-419.
6. Schneck ME, Bears MA Jr, Han Y, et al. Comparison of mf-ERG waveform components and implicit time measurement techniques for detecting functional change in early diabetic eye disease[J]. Doc Ophthalmol, 2004, 108(3): 223-230.
7. Han Y, Adams AJ, Bears MA Jr, et al. Multifocal electroretinogram and short-wavelength automated perimetry measures in diabetic

- eyes with little or no retinopathy[J]. Arch Ophthalmol, 2004, 122(12): 1809-1815.
8. 《国际内分泌代谢杂志》编辑部. 糖尿病诊疗标准(一)——美国糖尿病学会(ADA)2005年公布[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2005, 25(6): 436-437.
Editorial Department of International Journal of Endocrinology and Metabolism. The diabetes diagnosis and treatment standard (1)—the American Diabetes Association (ADA) released in 2005[J]. International Journal of Endocrinology and Metabolism, 2005, 25(6): 436-437.
 9. Klein R, Klein BE, Magli YL, et al. An alternative method of grading diabetic retinopathy[J]. Ophthalmology, 1986, 93(9): 1183-1187.
 10. Holopigian K, Seiple W, Lorenzo M, et al. A comparison of photopic and scotopic electroretinographic changes in early diabetic retinopathy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1992, 33(10): 2773-2780.
 11. Barber AJ, Antonetti DA, Gardner TW. Altered expression of retinal occludin and glial fibrillary acidic protein in experimental diabetes. The Penn State Retina Research Group[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000, 41(11): 3561-3568.
 12. Parisi V, Uccioli L. Visual electrophysiological responses in persons with type 1 diabetes[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2001, 17(1): 12-18.
 13. Barber AJ, Nakamura M, Wolpert EB, et al. Insulin rescues retinal neurons from apoptosis by a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-mediated mechanism that reduces the activation of caspase-3[J]. J Biol Chem, 2001, 276(35): 32814-32821.
 14. Horiguchi M, Suzuki S, Kondo M, et al. Effect of glutamate analogues and inhibitory neurotransmitters on the electroretinograms elicited by random sequence stimuli in rabbits[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1998, 39(11): 2171-2176.
 15. Han Y, Bearnse MA Jr, Schneck ME, et al. Multifocal electroretinogram delays predict sites of subsequent diabetic retinopathy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45(3): 948-954.
 16. 严良, 赵婕, 秦洁, 等. 早期糖尿病性视网膜病变mf-ERG一阶kernel反应改变[J]. 眼科新进展, 2006, 26(2): 120-123.
YAN Liang, ZHAO Jie, QIN Jie, et al. Changes of the mf-ERG first order kernel in early diabetic retinopathy[J]. Recent Advances in Ophthalmology, 2006, 26(2): 120-123.
 17. 余敏忠, 张欣, 钟兴武, 等. 不同程度糖尿病视网膜病变的多焦视网膜电图特征及差异[J]. 中华眼底病杂志, 2001, 17(2): 104.
YU Minzhong, ZHANG Xin, ZHONG Xingwu, et al. The features and differences in multifocal electroretinogram (mf-ERG) show in different severity grade of early diabetic retinopathy[J]. Chinese Journal of Ocular Fundus Diseases, 2001, 17(2): 104.
 18. 王梅, 文艳玲, 蓝育青, 等. 多焦视网膜电图及彩色多普勒在糖尿病视网膜病变早期诊断中的应用比较[J]. 中国实用眼科杂志, 2005, 23(9): 898-901.
WANG Mei, WEN Yanling, LAN Yuqing, et al. Multifocal electroretinogram and color Doppler imaging in early diagnosis of diabetic retinopathy[J]. Chinese Journal of Practical Ophthalmology, 2005, 23(9): 898-901.

本文引用: 卢彦, 刘晓鹏, 严励, 何明光. 不同程度糖尿病视网膜病变的多焦视网膜电图一阶kernel反应的特征[J]. 眼科学报, 2018, 33(2): 83-88. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2018.04.01

Cite this article as: LU Yan, LIU Xiaopeng, YAN Li, HE Mingguang. Characteristics of the first-order kernel of multifocal electroretinogram in different severity grade of early diabetic retinopathy[J]. Yan Ke Xue Bao, 2018, 33(2): 83-88. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2018.04.01