专家述评

DOI: 10.16016/j.1000-5404.201412110

重视临床视觉电生理检查的规范应用



李世迎,王 刚 (第三军医大学西南医院全军眼科中心,视觉损伤与再生修复重庆市重点实验室)

[关键词] 电生理;视网膜;视皮层
[中图法分类号] R770.4 [文献标志码] A

Standard application of clinical vision electrophysiology test

Li Shiying, Wang Gang (Center of Ophthalmology, Key Laboratory of Visual Damage and Regeneration and Restoration, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] Vision electrophysiology test is a method for functional evaluation of vision pathway from the retina to the cortex. It is a unique non-traumatic, objective, and quantitative examination to investigate the whole and localized function of the visual passway. It is important in clinical differential diagnosis, follow-up and prognosis evaluation. How to achieve accurate and reliable results rely on a standard examination and evaluation flow chart. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) suggested standard and updated procedure for basic vision electrophysiology test in clinical practise, including flash visual evoked potentials (FVEP), pattern visual evoked potentials (PVEP), pattern electroretinography (PERG), flash electroretinography (FERG), electro-oculography (EOG) and multifocal electroretinography (mfERG). According to the practical usage in Chinese population, we summarized the details of standard application of clinical vision electrophysiology test.

[**Key words**] electrophysiology; retina; cortex

Supported by the National Natural Science Foundation for Young Scholars of China (81200710) and the Clinical Young Talents of Southwest Hospital, Third Military Medical University (SWH2013QN08). Corresponding author: Li Shiying, E-mail: shiying_li@126.com

人眼的视网膜受光或图形刺激后,在视觉感受器内引起光化学和光电反应,产生电位改变,形成神经冲动,传给双极细胞,神经节细胞,经视神经、视交叉、视束、外侧膝状体、视放射终止于大脑皮质的距状裂视中枢。视觉电生理是对视网膜至视中枢功能的系统检查法,具有无创伤、客观、定量的独特优势,是视觉功能性检查中重要组成部分,对临床的诊断、鉴别诊断、治疗随访和预后评估均有重要的价值。

一个有价值的视觉电生理检查结果,有赖于规范化的操作和解读。因为视觉电生理项目多且复杂、仪器品牌多样,受检者的配合和检查人员的经验均会影响检查结果的稳定性和准确性。有鉴于此,国际临床视觉电生理协会(International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, ISCEV)规范了视觉电生理检查的6项基本项目,包括闪光视觉诱发电位(flash visual evoked potentials)、图形视觉诱发电位(pattern visual evoked potentials)、图形视网膜电图(pattern electroretinography, PERG)、闪光视网膜电图(flash electroretinography)、眼电图(electro-oculography, EOG)和多焦视网膜电图(multifocal electroretinography, mfERG),这6个项目均制定了国际统一的标准[1-5]。标准中对检查系统的电路需求、贴电极位置、刺激光亮度、对比度等参数都进行了详细规定,这些规定对检查结果准确性起到了基础保证作用。但是,视觉电生理检查过程

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金(81200710);第三军医大学西南医院临床医学青年人才基金(SWH2013QN08)
[通信作者] 李世迎,男,博士,副主任医师、副教授,担任中华医学会眼科学分会视觉生理学组副组长兼秘书、国际临床视觉电生理学会(ISCEV)会员。2010年获第48届国际临床视觉电生理年会优秀论文奖(Eberhard Dodt Memorial Award)。以第一作者或通信作者发表论文10余篇,其中SCI 4篇。副主编《眼科电生理与瞳孔反射检查技术》(2014年),参编《视觉神经生理学》(普通高等教育"十二五"国家级规划教材,全国高等学校教材,2011年),参译国际经典专著《视网膜》(第4版,2011年)。主要从事视觉电生理以及视网膜变性疾病发病机制和治疗方面的研究。E-mail:shiying_li@126.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150505.1423.010.html(2015-05-05)

中尚有诸多因素影响对结果产生影响,ISCEV 标准并没有面面俱到,因此对视觉电生理检查中的操作进一步规范化具有重要意义。

1 规范操作

操作过程中除严格按照 ISCEV 标准外,还应注意以下几点:①眼别顺序:一般先检查视力较好眼,如此可消除患者紧张情绪,使其注意力集中,少眨眼,方可采集到平稳波形。所有检查都应尽量进行双眼检查以进行左右眼对照。②受检者的准备:保证受检者的屈光系统不受遮挡,特别应记录瞳孔的直径。检查前避免进行强光刺激。所有以图形为刺激源的检查都应进行屈光矫正。斜视者行电生理检查时应保证受检眼正对刺激屏幕或者刺激光源。斜视眼及眼球震颤者不建议行 EOG 检查[5]。③电极:使用角膜接触镜时应保证角膜接触镜透光性良好。受检者角膜状况不佳(角膜穿孔、角膜外伤后初愈等)时不建议戴角膜接触镜。④导电介质:硅油导电性较差,在对硅油眼进行 ERG 检查时其结果应考虑硅油影响。⑤检查房间的准备:安装好仪器,检查地线,排除 50 Hz 干扰。放大器应远离电源。手机等电磁干扰源应避免带入检查室。尽量少进行软件滤波。⑥结果的实时监测:采集过程中注意观察波形是否有大幅度的抖动,该次抖动是否被机器自动排除,否则应再次检查。每次检查应至少采集 2 次结果且 2 次结果重合性应较好,如果 2 次结果重合性不好则应再做 1 次,取重合性较好的 2 次为可信结果。如果结果噪声较大则应重新清洁皮肤,检查阻抗及线路连接紧密性。在报告描述中应描述患者配合状况、眼位及瞳孔直径。

2 规范应用

2.1 视网膜电图(electroretinogram, ERG)

2.1.1 全视野视网膜电图(full filed electroretinogram, FERG) 是应用一个弧形球(或称 Ganzfield 刺激球)发出闪光,通过散大的瞳孔进入眼内,诱发整个视网膜的总和反应。反应起源于由光刺激诱发的离子在细胞外空间产生的跨视网膜活动。ISCEV 标准规定 5 项基本反应,分别反应视网膜节细胞前各种视细胞功能。

FERG 用于各种先天性、遗传性视网膜病变及其它后天获得视网膜病变的诊断、视网膜脱离的手术预后评估等,并为疾病的分型提供了客观和定量的依据。例如视网膜色素变性和 Stargardt's 病的分型。

视网膜色素变性的一种类型为视杆视锥型:表现为视杆细胞反应显著降低,随着病程发展,视锥细胞反应亦随之降低。另外一种类型为视锥视杆型:表现为视锥细胞反应首先降低,其次波及视杆细胞[6]。FERG 的表现是鉴别这两种类型视网膜色素变性的重要依据。

Stargardt's 病又称为少年型黄斑营养不良,或者视网膜黄色斑点沉着(fundus flavimaculatus with macular dystrophy)。如果规范的进行了 FERG 和 PERG 检查,就可从功能学上分为 3 种类型:1 型仅为黄斑区功能下降,视杆和视锥反应均正常;2 型为黄斑及视锥系统广泛的功能下降,视杆反应正常;3 型为黄斑、视锥、视杆系统均功能下降[7]。视锥营养不良与 Stargardt's 病 2 型在 FERG 上具有相似表现,也表现为视锥细胞反应降低,此时需注意结合其他临床检查(眼底彩照和自发荧光、黄斑区光学相干断层扫描)加以鉴别[8]。从 FERG 上看,有研究表明 Stargardt's 病 2 型与视锥营养不良在视杆最大混合反应中 a 波反应不同[9],Stargardt's 的 a1 波反应会随刺激光强度增大而显著增大,而视锥营养不良 a1 波则不会增大或增大有限。这提示规范的使用刺激光强度梯度具有重要的临床意义。

糖尿病视网膜病变及视网膜中央动脉或静脉阻塞,因为视网膜循环功能受损,表现为 FERG 中的 OPS 反应显著降低[10]。

视网膜白点综合征的 FERG 反应会因暗适应时间不同而具有典型变化,当按照 ISCEV 标准规定暗适应 20 min 后检查,视杆反应成熄灭型,当延长暗适应时间至 2 h 后,视杆反应会增大[11]。

儿科 ERG 记录:视网膜疾病的早期阶段或者在幼儿时期,眼底看起来通常是正常的,或者难以发现有用的线索。FERG 可以在任何年龄进行检查,只需要滴表麻药即可。它是唯一一种可以诊断不到 3 岁的孩子视网膜变性的检查方法,可以使用带开睑器的角膜电极或皮肤电极,进行暗适应和明适应检查。对于幼儿,ISCEV 允许使用和成人标准不完全一样的检查程序,但注意前后检查时条件一致。婴儿年龄越小,其正常值与成人正常值的差异越大,每个实验室应对不同年龄段建立自己的参考标准值。多数婴幼儿在使用镇静剂的条件检查,镇静或者轻度麻醉对 ERG 的振幅或波形影响较小,全麻对 FERG 影响较大。总之,对新生儿及婴幼儿的 FERG 结果,可以帮助对视网膜功能做出定性的判断。

2.1.2 图形视网膜电图(pattern electroretinogram, PERG) 图形视网膜电流图记录的是图形刺激(棋盘格或光栅)所诱发的视网膜电位,常用的刺激图形为黑白翻转的棋盘格图案。

PERG 一般用于黄斑区视网膜病变和神经节细胞病变。当病变仅限于黄斑区视网膜而未波及神经节细胞时,P50 和 N95 幅值表现为同步降低,典型病例如 Stargardt's 病 1 型[7,12]。当病变仅限于神经节细胞时,P50 幅值正常而 N95 幅值异常降低,典型病例如青光眼[13]。

有研究表面,当通过缩短刺图形与受检眼距离并

调整刺激图形空间频率来扩大黄斑的受刺激范围后，P50及N95反应会按比例增大。如果黄斑区视网膜功能由中心和周边区域不一致，那么P50波幅值及N95/P50比值及N95/P50比值将呈异常比例变化。此方法可用于散瞳受限而临床需要评估黄斑及后极部功能受损范围和程度的病例[14]。

2.1.3 多焦视网膜电图(multi focal ERG, mfERG)

mfERG主要反映黄斑局部区域视网膜电活动，较PERG更容易反映出黄斑区视网膜局部病变，主要应用于各种黄斑病变的功能检查：Stargardt's病主要表现为中心病变区域的局部振幅密度降低，其降低范围与病变范围有较好的对应关系[15]。视网膜分支动脉或静脉阻塞主要表现为局部振幅密度降低[16]。结核病患者在长期服用氯喹和羟氯喹药物后可能导致的视网膜毒性病变，mfERG的各环比率会出现特征性的下降，是目前最为敏感的检查[17-18]。急性区域性隐匿性外层视网膜病变(acute zonal occult outer retinopathy, AZOOR)，是原发于视网膜视细胞的急性视功能障碍，其早期的眼底检查和荧光造影结果均无明显异常，比较敏感的检查只有光学相干断层扫描(OCT)、视野和mfERG。mfERG是客观的功能检查，可以很好定位视网膜具体受损位置及受损分布，有助于诊断和功能评估，对早期诊断更有意义[19-20]。

2.2 视觉诱发电位(visual evoked potential, VEP)

VEP包括图形视觉诱发电位(pattern VEP, PVEP)和闪光视觉诱发电位(flash VEP, FVEP)。PVEP记录的是图形刺激(棋盘格或光栅)所诱发的从神经节细胞至视皮层的生理电位，常用的刺激图形为黑白翻转的棋盘格图案，主要观察P100波。FVEP记录的是闪光刺激(常用白色闪光)所诱发的从神经节细胞至视皮层的生理电位，主要观察P2波。VEP报告应描述波形、幅值与峰时。

以视神经脱髓鞘为主要病理特征的疾病，由于髓鞘的脱失，神经传导减慢，导致P100波或者P2波峰时延迟。典型病例如视神经炎，多发性硬化，视神经脊髓炎等。在鉴别球后视神经炎与弱视时，球后视神经炎P100峰时往往延迟15 ms及以上，而弱视P100峰时延迟15 ms以内[21]。以轴索变性坏死为主要病理特征的疾病，由于轴索数目减少，反应降低，导致P100波或者P2波振幅降低。典型病例如缺血性视神经病变，Leber遗传性视神经病变等[22]。而外伤性视神经病变，视神经萎缩等疾病往往同时具有幅值降低与峰时延迟两个特点[23]。

2.3 眼电图(electro-oculography, EOG)

EOG是记录眼的静息电位的一种客观定量检查法，该反应起源于视网膜色素上皮和光感受器的外节部分，能反映视网膜色素上皮感受器复合体的功能。

在视网膜色素变性中，早期患者表现为Arden比值下降，中后期时表现为静息电位波形平坦。卵黄样黄斑病变表现为EOG的Arden比值降低而FERG正常[24]。

3 视觉电生理检查的联合应用策略

视觉电生理的一系列检查并非单一存在，在临床应用中应将各种影像学和功能学检查有机结合，灵活运用。在视觉电生理检查中，参考以下策略，可对视觉系统的功能进行定位和定性的判断，有助于在临床工作中快速分析病情[25-26]。如图1，对于视力<0.1患者，可先行FVEP检查，若正常则说明视觉系统功能基本正常；若异常则行FERG检查。如果FERG正常，说明病变在视神经及以上部位；如果FERG异常，说明原发病变可能在视网膜。

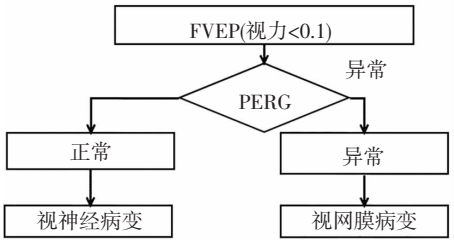


图1 视力<0.1患者的视觉电生理检查流程和判读

如图2，对于视力>0.1患者，可先行PVEP检查，若正常则说明视觉系统功能基本正常；若异常则行PERG检查。如果PERG正常，说明病变在视神经及以上部位，例如在鞍区占位、球后视神经炎等节细胞以后的视神经病变中，P50、N95幅值正常而P100幅值降低，峰时延迟[27]；如果PERG异常，则再行FERG检查。如果FERG正常，说明病变在黄斑局部，可以考虑再行mfERG检查；如果FERG异常，说明原发病变在广泛的视网膜[28-29]。

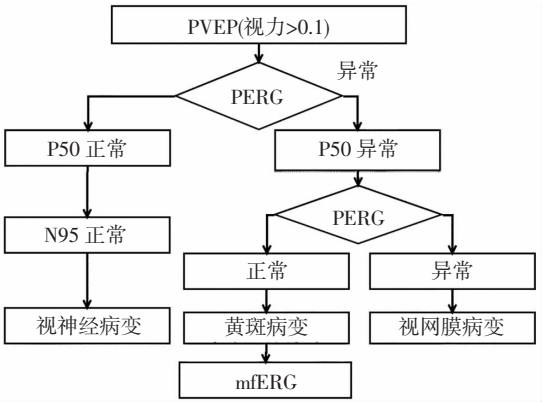


图2 视力>0.1患者的视觉电生理检查流程和判读

注意PERG和FERG均可采用金箔电极完成，mfERG需用角膜接触电极，故采用此策略，可在最短时间内对病变进行定位和定性，同时增加患者的眼部

舒适度和检查的依从性。

视觉电生理检查由于其无创、客观、定量的独特优势,必将在临床诊断、治疗随访和科研量化中发挥越来越重要的作用。按照国际临床视觉电生理协会(ISCEV)的标准,规范的应用视觉电生理技术、并且结合其他眼科影像检查手段,将为视觉领域的基础和临床研究打开新的篇章。

参考文献:

[1] Odom J V, Bach M, Brigell M, *et al*. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update)[J]. Doc Ophthalmol, 2010, 120(1): 111-119.
[2] Bach M, Brigell M G, Hawlina M, *et al*. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. [J]. Doc Ophthalmol, 2013, 126(1): 1-7.
[3] Marmor M F, Fulton A B , Holder G E, *et al*. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2008 update) [J]. Doc Ophthalmol, 2009, 118(1): 69-77.
[4] Hood D C, Bach M, Brigell M, *et al*. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition)[J]. Doc Ophthalmol, 2012, 124(1): 1-13.
[5] Marmor M F, Brigell M G, McCulloch D L, *et al*. ISCEV standard for clinical electro-oculography (2010 update)[J]. Doc Ophthalmol, 2011, 122(1): 1-7.
[6] Wang D Y, Chan W M, Tam P O, *et al*. Gene mutations in retinitis pigmentosa and their clinical implications[J]. Clin Chim Acta, 2005, 351(1/2): 5-16.
[7] Fujinami K, Lois N, Davidson A E, *et al*. A longitudinal study of stargardt disease: clinical and electrophysiologic assessment, progression, and genotype correlations[J]. Am J Ophthalmol, 2013, 155(6): 1075-1088. e13.
[8] Pojda-Wilczek D. Electroretinogram and electrooculogram in retinal degeneration[J]. Klin Oczna, 1999, 101(6): 481-485.
[9] 王刚, 李世迎, 王敏, 等. 视锥细胞营养不良的闪光视网膜电图暗适应混合反应a波特征分析1例[J]. 中华眼科杂志, 2013, 49(12): 1124-1125.
[10] Bresnick G H, Palta M. Oscillatory potential amplitudes. Relation to severity of diabetic retinopathy[J]. Arch Ophthalmol, 1987, 105(7): 929-933.
[11] Abu-Yaghi N E, Hartono S P, Hodge D O, *et al*. White dot syndromes: a 20-year study of incidence, clinical features, and outcomes[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2011, 19(6): 426-430.
[12] Stavrou P, Good P A, Misson G P, *et al*. Electrophysiological findings in Stargardt's-fundus flavimaculatus disease [J]. Eye (Lond), 1998, 12(Pt 6): 953-958.
[13] La-Mancusa A, Horn F K, Kremers J, *et al*. Pattern electroretinograms during the cold pressor test in normals and glaucoma patients[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(4): 2173-2179.
[14] Lenassi E, Robson A G, Hawlina M, *et al*. The value of two-field pattern electroretinogram in routine clinical electrophysiologic practice[J]. Retina, 2012, 32(3): 588-599.
[15] Zaninetti M, Safran A B. The value of multifocal ERG in diagnosis of discrete macular dystrophies[J]. Klin Monbl Augenheilkd, 2004 , 221(5): 379-382.
[16] Yotsukura J, Adachi-Usami E. Correlation of electroretinographic changes with visual prognosis in central retinal artery occlusion[J]. Ophthalmologica, 1993, 207(1): 13-18.
[17] Marmor M F, Kellner U, Lai T Y, *et al*. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy[J]. Ophthalmology, 2011, 118(2): 415-422.
[18] Missner S, Kellner U. Comparison of different screening methods for chloroquine/hydroxychloroquine retinopathy: multifocal electroretinography, color vision, perimetry, ophthalmoscopy, and fluorescein angiography[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2012, 250(3): 319-325.
[19] Maia-Lopes S, Silva E D, Silva M F, *et al*. Evidence of widespread retinal dysfunction in patients with stargardt disease and morphologically unaffected carrier relatives[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(3): 1191-1199.
[20] 阴正勤. 重视多焦视网膜电图在黄斑疾病诊断中的应用[J]. 中华眼科杂志, 2013, 49(12): 1057-1060.
[21] Rutstein R P, Corliss D A. Long-term changes in visual acuity and refractive error in amblyopes[J]. Optom Vis Sci, 2004, 81(7): 510-515.
[22] Tong Y, Sun Y H, Zhou X T, *et al*. Very low penetrance of Leber's hereditary optic neuropathy in five Han Chinese families carrying the ND1 G3460A mutation[J]. Mol Genet Metab, 2010, 99(4): 417-424.
[23] Khan A O, Al-Mesfer S, Al-Turkmani S, *et al*. Genetic analysis of strictly defined Leber congenital amaurosis with (and without) neurodevelopmental delay[J]. Br J Ophthalmol, 2014, 98(12): 1724-1728.
[24] Atilla H, Tekeli O, Ornek K, *et al*. Pattern electroretinography and visual evoked potentials in optic nerve diseases [J]. J Clin Neurosci, 2006, 13(1): 55-59.
[25] Querques G, Zerbib J, Santacroce R, *et al*. The spectrum of subclinical Best vitelliform macular dystrophy in subjects with mutations in BEST1 gene[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(7): 4678-4684.
[26] Holder G E. The pattern electroretinogram in anterior visual pathway dysfunction and its relationship to the pattern visual evoked potential: a personal clinical review of 743 eyes[J]. Eye (Lond), 1997, 11(Pt 6): 924-934.
[27] Holder G E. Pattern electroretinogram (PERG) and an integrated approach to visual pathway diagnosis[J]. Prog Retin Eye Res, 2001, 20(4): 531-561.
[28] Holder G E, Gale R P, Acheson J F, *et al*. Electrodiagnostic assessment in optic nerve disease[J]. Curr Opin Neurol, 2009, 22(1): 3-10.
[29] Miyake Y. Electrodiagnosis of Retinal Disease[M]. Spinger, 2010.

(收稿:2014-12-10;修回:2014-12-31)
(编辑 张 维)