

# 正常猕猴与人的视网膜电图比较

夏峰, 安晶, 张磊, 刘锐, 张作明

(第四军医大学航空航天医学系航临教研室, 西安 710032)

**【摘要】** **目的** 比较正常猕猴与人视网膜电图异同,为进一步利用猕猴建立动物模型研究视网膜疾病打下基础。**方法** 健康成年猕猴7只(14只眼)与8例(16只眼)正常人进行视网膜电图检测,对两者 Rod-ERG 中的 b 波,Max-ERG 的 a、b 波,Cone-ERG 的 b 波峰值及波幅和 OPs 的 O<sub>2</sub>值,Flicker-ERG 的 P 值进行统计学检验。**结果** 猕猴与人的视网膜电图波形结果较为相似,各指标与人的结果相比,潜伏期短,幅值低,但 Cone-ERG 和 Flicker-ERG 两者幅值差异不具有统计学意义。**结论** 视网膜电图检测从功能上证明猕猴较其他常用实验动物更接近人,尤其表现在视锥细胞及黄斑区功能,可用作人类视网膜疾病尤其是黄斑区病变的良好动物模型。

**【关键词】** 猕猴; 视网膜电图; 眼底功能

**【中图分类号】** R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2012)07-0032-04

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2012.007.009

## The Comparison of the Electroretinogram (ERG) between Normal Rhesus Monkeys and Humans

XIA Feng, AN Jing, ZHANG Lei, LIU Rui, ZHANG Zuo-ming

(Department of Clinical Aerospace Medicine, Faculty of Aerospace Medicine,  
Fourth Military Medicine University, Xi'an 710032, China)

**【Abstract】** **Objective** To compare the difference between the electroretinogram (ERG) normal rhesus monkeys and humans, and provide a base for further study on the application of rhesus monkey retinal disease as an experiment model. **Methods** The electroretinogram (ERG) was recorded in 7 normal rhesus monkey (14 eyes) and 8 human (16 eyes). The recording items of ERG included rod response b wave, cone response, max response a and b waves, oscillatory potential O<sub>2</sub>, 30Hz flicker ERG  $\Sigma$ P. The results were statistically tested. **Results** The ERG waveform results in rhesus monkey are similar to those in humans, but the amplitudes were decreased and the implicit times were prolonged compared with the humans, and the differences in the amplitude of the Cone ERG and the flicker ERG were not statistically significant. **Conclusions** The retinal function in rhesus monkey is quite similar to those in humans in the ERG recording. Rhesus monkey is a good animal model for the study on human retinal disease especially the macular.

**【Key words】** Rhesus monkeys; ERG; Fundus function

视网膜电图 (electroretinogram, ERG) 是临床视觉电生理主要检查项目之一,被广泛用于眼科、神经内科等疾病的辅助诊断,术前功能预测,药物毒性监测,司法鉴定等。猕猴作为灵长类动物,与人类在进化上关系较近,成为最理想的人类疾病模型

动物。在眼科,因两者视网膜结构有着良好的相似性,较常用于药物对视网膜影响的药效学观察<sup>[1-3]</sup>,也有研究将猕猴作为青光眼、糖尿病等疾病的模型动物<sup>[4]</sup>。但由于来源稀少,对于猕猴视网膜功能与人的比较国内外研究较少,国内更无关于猕

猴视网膜电图检测的报道。本研究旨在比较猕猴与人的视网膜电图检测结果,以评价猕猴和人视网膜功能的异同,为进一步以猕猴作为视网膜疾病模型动物提供理论依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物和人

健康成年猕猴 7 只(14 眼),雌雄不限,来源于四川农业大学实验动物工程技术中心猕猴养殖基地[SCXK(川)2006-022;SYXK(川)2006-106],均为正常猕猴,眼科检查眼前段及眼底无明显病变。另有 1 例糖尿病猕猴。正常人选取 2001 年 3~9 月科室检查资料中的正常眼 8 例(16 眼),其中男 5 例,女 3 例,年龄 6~46 岁,视力均在 1.0 以上,眼前段及眼底无明显病变,无心血管疾病,无糖尿病史等。

### 1.2 方法

1.2.1 实验仪器 根据国际临床电生理检查标准,使用仪器型号为 RETI-port 视觉电生理记录系统(Roland Consult,德国)按常规方法记录常规 ERG 五项暗视 0.01 ERG(Rod-ERG)、暗视 3.0 ERG(Max-ERG)、暗视 3.0 振荡电位(OPs)、明视 3.0 ERG(Cone-ERG)和明视 30 Hz 闪烁光反应(Flicker-ERG)。皮肤电极均采用银盘状电极。各皮肤电极阻抗 < 5 kΩ,记录电极使用 jet 角膜接触镜电极为记录电极。

1.2.2 检测参数 闪光强度除视杆 ERG 为  $9.5 \times 10^{-3} \text{ cd} \cdot \text{s}/\text{m}^2$ ,其它刺激光强均为  $3.0 \text{ cd} \cdot \text{s}/\text{m}^2$ (标

准闪光强度);明适应 ERG 背景光强度为  $25 \text{ cd}/\text{m}^2$ ;通频带除 Ops 为 100~300 Hz,其余的都是 1~100 Hz。

1.2.3 检测方法 用皮肤清洁剂清洁被检者双眼外眦、耳垂皮肤,使局部皮肤电阻 < 5 KΩ。采用盘状皮肤电极,电极表面涂上导电膏后固定在清洁的皮肤上。地电极置于右侧耳垂,常规散瞳(复方托吡卡胺,北京白鹤制药),暗适应 30 min,且瞳孔散大后,将参考电极置于双侧外眦。检查眼点丁卡因(1%)1~2 滴,安放角膜接触镜电极(jet 电极)后进行记录。在暗室中记录暗适应 ERG,然后在亮度为  $25 \text{ cd}/\text{m}^2$  的背景光下明适应 10 min,记录明适应 ERG。所有过程猕猴与人的检查方法一致。

1.2.4 观察指标 包括 Rod-ERG 中的 b 波,Max-ERG 的 a、b 波, Cone-ERG 的 b 波峰时值及波幅和 OPs 的 O<sub>2</sub> 值, Flicker-ERG 的 P 值。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 12.0 统计学软件进行统计学分析。各指标以  $\bar{x} \pm s$  表示。猕猴与人各指标比较采用两独立样本的 t 检验。

## 2 结果

### 2.1 猕猴与人 ERG 指标结果

总体上,猕猴 ERG 各指标与人的结果相比,潜伏期短,幅值低,但 Cone-ERG 和 Flicker-ERG 两者幅值差异不具有统计学意义,说明猕猴与人在视锥功能上相似性较高,其余指标视网膜功能猕猴要低于人。

表 1 猕猴与人 ERG 指标结果  
Tab. 1 Result of rhesus monkey and human ERG

	Rod		Max		OPs		Cone		30 Hz	
	b/ms	b/μv	a/ms	a/μv	b/ms	b/μv	0	b/ms	b/μv	P <sup>a</sup>
猕猴 rhesus monkey	78 ± 7.55	109.8 ± 53.24	20.4 ± 1.34	147.5 ± 53.68	43.3 ± 2.92	322.4 ± 61.19	32.4 ± 11.01	31.9 ± 1.0	103.6 ± 28.44	75.6 ± 16.47
人 human	86.6 ± 5.06	212.8 ± 49.28	24.7 ± 0.48	235.9 ± 49.69	47.2 ± 1.38	567.8 ± 42.25	117.1 ± 21.45	34.8 ± 0.91	106.4 ± 27.32	77.6 ± 24.15
t	3.717	5.503	11.881	4.683	4.780	12.917	13.313	8.279	0.280	0.267
P	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.782	0.791

### 2.2 猕猴与人 ERG 波形比较

#### 2.3 1 例糖尿病猕猴 ERG 检测波形。

## 3 讨论

在对人类视网膜的功能或疾病进行研究时,经

常要借助于实验动物,而实验动物中,只有灵长类的黄斑区是存在中心凹的,且位于视盘颞侧。本实验结果中猕猴与人的 ERG 在反应视锥细胞功能指标上差异不显著,更体现了猕猴与人在黄斑中心凹部位功能的相似性,这与国外研究报道一致<sup>[5]</sup>,因

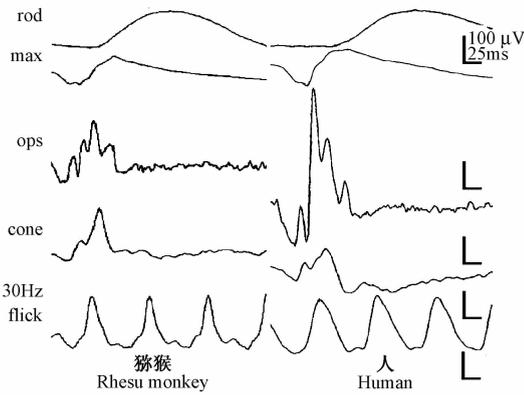


图 1 猕猴和人的正常 ERG 波形  
**Fig. 1** The ERG waveform of normal rhesus monkey and human

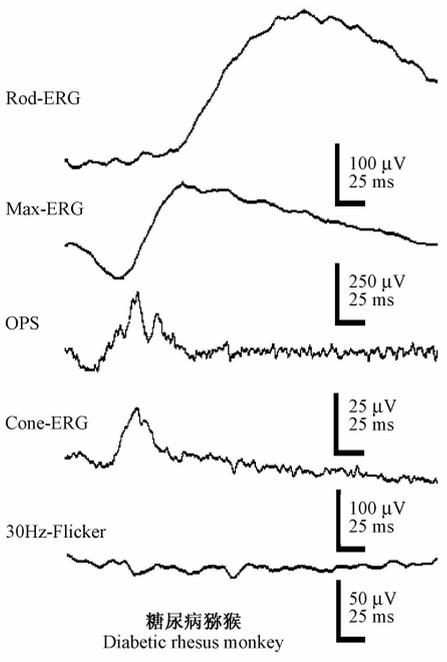


图 2 糖尿病猕猴 ERG 波形  
**Fig. 2** The ERG waveform of diabetes rhesus monkey

此,在研究人类视网膜黄斑病变时,最理想的实验动物为灵长类。以往对猕猴与人的视网膜血管研究中<sup>[4,6]</sup>,两者视网膜血管分布上有着良好的相似性尤其是黄斑区视网膜血管,而从功能上对猕猴与人视网膜血管机能比较的研究较少,本研究从 ERG 指标中 Ops 幅值猕猴低于人,而传统上认为 Ops 起源于视网膜无长突细胞,因其位于视网膜内层,所以该项目在临床上作为观察视网膜血管病症的评价指标,因此,本研究结果表明即使猕猴与人的视网膜血管分布类似,但从功能上猕猴的视网膜内层血管功能要低于人,考虑可能与物种体型、血供差异有关。成年猕猴由于身材较人小,眼球也较人略

小,文献中报道猕猴视网膜全铺片展开后直径均小于人<sup>[4,6]</sup>,因此,ERG 检测指标中反应全视网膜功能的 Max-ERG 以及分布较周边的视杆细胞功能均低于人可能与视网膜面积大小有关。

随着计算机技术的飞速发展和视网膜电图国际化的深入推广,视网膜电图已经不仅是眼科的辅助检查之一,还能为其他检查提供相关信息。大鼠、小鼠、豚鼠、家猫、家兔等是最常用的实验动物模型,我们实验室曾做过大鼠、小鼠、豚鼠等视网膜电图的记录研究<sup>[7]</sup>,并提出了小动物视觉电生理检查标准化方案<sup>[8]</sup>在全国推广。与以往的结果<sup>[7,9]</sup>比较发现豚鼠较猕猴 ERG 各指标幅值明显降低,Max-ERG 潜伏期延长,但因其视网膜的视锥细胞与视杆细胞比例和人类相似,在眼科实验中应用越来越多;大鼠较猕猴相比,视杆反应高于猕猴但低于人,但视锥反应低于猕猴,与大鼠为夜间活动有关。总体从数值上来说,猕猴视网膜电图各指标较其他动物更接近于人类,尤其表现在视锥细胞,即黄斑区功能。

从图像上,猕猴与人的视网膜电图波形结果较为相似,表现为 Rod-ERG 均表现为一个缓慢上升的正向波 b 波;Max-ERG 由向下的负向波 a 波和紧随其后的正向波 b 波构成,但猕猴 b 波上升支上节律性振荡波形没有人明显;Ops 均为 4~5 个一组节律性波形,其中 O<sub>2</sub> 最明显;Cone-ERG 均为 a 波、b 波组成,Flicker-ERG 两者均为一系列类似于正弦波的周期性电位变化,需要说明的是猕猴和人采用的刺激频率均为 30Hz,而大鼠、小鼠需采用 15~20 Hz 的刺激频率记录的波形才最稳定。1 例糖尿病猕猴 ERG 图形中各指标幅值降低,潜伏期延长,尤其是 Ops 图像不正常,幅值下降明显,这与人糖尿病在 Ops 上的表现一致,体现糖尿病病症对视网膜血管功能的损伤。此外,有研究指出灵长类视网膜功能存在性别和种属的差异<sup>[10]</sup>,由于目前猕猴样本来源稀少,本研究没有区分性别,在下一阶段课题研究中,我们会加大样本量细化分析。

综上,猕猴的视网膜结构及血管分布与人有着良好的相似性,本研究 ERG 检测从功能上证明猕猴较其他常用实验动物更接近人,尤其表现在视锥细胞及黄斑区功能,因此,可用作人类视网膜疾病尤其是黄斑区病变的良好动物模型。

参考文献:

[ 1 ] Daniel W. Drolet, Joyce Nelson, Christopher E. Tucker, et al.

- Pharmacokinetics and safety of anti-vascular endothelial growth factor aptamer ( NX1838 ) following injection into the vitreous humor of rhesus monkeys. *Pharmaceutical research*, 2000; 17 (12):1503 - 11.
- [ 2 ] Brett G. Jeffrey, Drake C. Mitchell, Joseph R. Hibbeln, et al. Visual acuity and retinal function in infant monkeys fed long-chain PUFA. *Lipids*, 2002; 37(9):839 - 48.
- [ 3 ] William A. Hare, Hau Ton. Effects of APB, PDA, and TTX on ERG responses recorded using both multifocal and conventional methods in monkey. *Documenta Ophthalmologica*, 2002; 105: 189 - 222.
- [ 4 ] 孔祥梅, 孙兴怀, 余道义, 等. 正常猕猴与人视网膜血管的比较. *中国实验动物学报*, 2008; 16(1):27 - 33.
- [ 5 ] Lei Bo. The ERG of guinea pig( *Cavis porcellus* ): comparison with I-type monkey and E-type rat. *Documenta Ophthalmologica*, 2003; 106:243 - 49.
- [ 6 ] 孔祥梅, 孙兴怀, 余道义, 等. 眼科常用实验动物视网膜血管的比较. *中国实验动物学报*, 2007; 15(6):416 - 20.
- [ 7 ] 余继锋, 马飞, 龙潭, 等. 正常豚鼠视网膜电图的特点及记录方法. *眼科新进展*, 2005; 25(6):535 - 38.
- [ 8 ] 张作明, 顾永昊, 郭群, 等. 小鼠与大鼠视网膜电图和闪光视觉诱发电位记录标准化方案建议. *眼科新进展*, 2004; 24(2):81 - 84.
- [ 9 ] 余继锋, 张作明, 龙潭, 等. 正常 SD 大鼠视网膜电图随生长发育变化的特点. *眼科研究*, 2005; 23(2):177 - 80.
- [ 10 ] Charlene B. Y. Kim, James N. Ver Hoeve, Paul L. Kaufman, et al. Interspecies and gender differences in multifocal electroretinograms of cynomolgus and rhesus macaques. *Documenta Ophthalmologica*, 2004; 109:73 - 86.

[ 修回日期 ] 2012-07-06