

多焦视网膜电图在视网膜疾病中的应用进展

王俊文, 李 拓

引用: 王俊文, 李拓. 多焦视网膜电图在视网膜疾病中的应用进展. 国际眼科杂志 2020;20(10):1730-1735

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No.81360154)

作者单位: (445000) 中国湖北省恩施市, 湖北民族大学附属恩施州中心医院眼科中心

作者简介: 王俊文, 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病、眼遗传病。

通讯作者: 李拓, 男, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病、眼遗传病、硒与眼部疾病. 13986840088@139.com

收稿日期: 2019-11-01 修回日期: 2020-09-01

摘要

多焦视网膜电图 (mfERG) 是视网膜电图 (ERG) 中的一种常见类型, 它能够客观、准确、定量地检测视网膜各个细小部位的功能, 在临床上被广泛应用, 尤其是在视网膜疾病中, 它不仅在视网膜疾病的诊断与疗效评价中有着重要作用, 而且最近的研究发现它在疾病的随访和预后评估中也具有重要价值, 甚至其应用范围可向基础研究推广。因此本文对 mfERG 在视网膜疾病中的应用进展作一综述。

关键词: 多焦视网膜电图; 电生理学; 视网膜疾病; 综述

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.10.14

Progress in the application of multifocal electroretinogram in retinal diseases

Jun-Wen Wang, Tuo Li

Foundation item: National Natural Science Foundation of China Under Grant (No.81360154)

Department of Ophthalmology, Hubei Minzu University Affiliated the Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous, Enshi 445000, Hubei Province, China

Correspondence to: Tuo Li. Department of Ophthalmology, Hubei Minzu University Affiliated the Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous, Enshi 445000, Hubei Province, China. 13986840088@139.com

Received: 2019-11-01 Accepted: 2020-09-01

Abstract

• Multifocal electroretinogram (mf-ERG) is a common type of electroretinogram. It can objectively, accurately and quantitatively detect the function of each tiny part of the retina, so it is widely used in clinical, especially in retinal diseases. It not only plays an important role in the diagnosis and efficacy evaluation of retinal diseases, but

also has an important value in the follow-up and prevention of diseases, even the scope of its application can be extended to basic research. Therefore, this paper reviews the application of multifocal electroretinogram in retinal diseases.

• KEYWORDS: multifocal electroretinogram; electrophysiological; retinal diseases; review

Citation: Wang JW, Li T. Progress in the application of multifocal electroretinogram in retinal diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(10):1730-1735

0 引言

视网膜电图 (electroretinogram, ERG) 是一项临床常用的客观评估视网膜功能的检查技术, 它通过角膜电极接收并记录视网膜收到光线刺激后而产生的电生理信号, 从而使视网膜疾病性质以及严重程度得到客观表现。早在 1873 年英国物理学家 Dewar 第一次完成了人类 ERG 的测量^[1-2]。ERG 信号通常在明适应或暗适应环境下捕获, 用于评估视锥或视杆细胞的功能^[3]。为了更规范和科学地使用 ERG, 国际临床视觉电生理学学会 (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, ISCEV) 在 1989 年介绍了关于 ERG 使用的指南, 并对该指南进行了多次更新, 最近的一次更新是在 2015 年^[4-5]。ERG 主要包括三种类型: 全域视网膜电图 (full-field electroretinogram)、图形视网膜电图 (pattern electroretinogram) 以及多焦视网膜电图^[6-7] (multifocal electroretinogram, mfERG)。通常情况下 ERG 的表现并非特异性, 存在同病异“影”或同“影”异病的情况, 尤其是前两者, 它们是基于整个视网膜的电活动, 有研究显示当病变累及不超过 20% 视网膜范围其 ERG 都有可能显示正常^[8]。基于这一缺点, mfERG 的优势就得以显现出来。

1992 年美国学者 Sutter 等^[9]报道使用了 mfERG 这项技术, 与其它 ERG 相比能够准确、定量反映视网膜各个部位的功能。mfERG 采用伪随机的二进制 m 序列 (pseudorandom m-sequences), 通过阴极射线 (cathode ray tube, CRT) 显示器或液晶显示器 (liquid crystal display, LCD) 或扫描激光检眼镜 (scanning laser ophthalmoscope, SLO) 来显示由多个六边形组成的刺激区域, 通常是由 61 个、103 个或者 241 个六边形组成, 六边形的个数越多每个六边形所对应的视网膜区域越小, 检查精度就越高, 六边形的大小分布依据视锥和视杆细胞的分布密度而定, 通常而言越靠近黄斑中心凹区域的六边形面积越小, 随着离心程度的增大六边形的面积也就随之增大^[6-7, 9-11]。这些六边形按照一定的规律闪烁, 但每一个六边形都不会同时开始闪烁, 它们之间存在一定时间间隔, 这个规律就是伪随机的二进制 m 序列。然后通过角膜电极接收并传入

计算机通过一定的算法来处理这些视网膜收到刺激后而产生的电生理信号,从而可以客观量化地捕获视网膜各个区域的功能情况^[6-7,9,11]。有研究表明,所发出的刺激只要不低于单个六边形面积的一半,mfERG 均能采集到有效的信号^[12],因此该技术能应用于微小的视网膜病变。mfERG 的一阶反应(first-order kernel, FOK)波形由第一个负向的 N1 波、第二个正向的 P1 波和随后的一个较弱的负向 N2 波组成,一般认为 N1 波主要反映视锥细胞的功能,P1 波主要反映双极细胞的功能^[13]。mfERG 中最常用的指标主要来自 FOK 参数,另外一部分来自二阶反应(second-order kernel, SOK),SOK 主要反映内层视网膜功能^[14]。随着 mfERG 技术的发展,该技术已经广泛地应用于临床,如视网膜血管疾病、黄斑病变以及遗传性视网膜营养不良等,本文就 mfERG 在视网膜疾病中的应用进行综述。

1 视网膜血管疾病

1.1 糖尿病性视网膜病变

糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病的并发症之一,它是美国劳动年龄人群失明的主要原因,每年约有 24000 人因为 DR 导致失明^[15]。最早由 Palmowski 等^[16]将 mfERG 应用于 DR 并于 1997 年发表相关的文章,发现 DR 患者的 FOK 和 SOK 振幅降低,潜伏期延长,而在没有 DR 的糖尿病患者中只有 SOK 振幅降低。由于 SOK 主要反映内层视网膜的功能情况,因此可推测早期糖尿病患者的视网膜功能损害主要在内层视网膜。Fortune 等^[17]在 1999 年的一项研究表明在非增生期糖尿病性视网膜病变(nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR)患者发生病变的视网膜部位潜伏期明显延长,其他未受累部位潜伏期也有所延长,在未发生 DR 的对侧眼中潜伏期也有轻微延长,因此 mfERG 能在糖尿病患者发生 DR 之前就显示视网膜功能障碍,且 mfERG 的潜伏期延迟程度可揭示视网膜病变的严重程度。后来的研究也证实了在成年糖尿病患者未发生 DR 之前有 14%~21% 的患者发生了 mfERG 潜伏期延迟^[18-20]。龚铠等^[21]研究表明与正常对照组相比,DR 组 FOK 和 SOK 中 P1 波振幅均降低。Nagesh 等^[22]的研究显示无论 DR 患者是否发生糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME),mfERG 的 N1 波和 P1 波振幅均降低。最近,Goel 等^[19]的一项前瞻性病例观察研究也有同样的发现,同时他们还发现最佳矫正视力(best-corrected visual acuity, BCVA)与 P1 波和 N1 波振幅正相关,与二者的潜伏期负相关。

一直以来,DR 患者的视神经功能都比没有 DR 的糖尿病患者要差,在与 DR 相关的各种非增生性变化中,DME 患者似乎与 mfERG 潜伏期延长密切相关^[23]。Greenstein 等^[24]的研究显示 DME 患者的 mfERG 不仅有潜伏期延长而且振幅也明显下降。在 Holm 等^[25]的一项研究中发现在 DR 患者中有硬性渗出的部位 mfERG 的潜伏期明显高于无渗出部位,即使在远离中心凹部位的硬性渗出也会对黄斑功能产生不良影响。同时 mfERG 可以用于 DR 患者的早期诊断,糖尿病患者视网膜功能紊乱似乎发生在疾病的早期,在临床诊断 DR 之前 mfERG 已经能够显示相应的功能改变,这些在青少年 1 型和 2 型糖尿病以及新诊断 2 型糖尿病而未发生 DR 的成年人中得以证

实^[26-29]。Laron 等^[30]的一项研究表明 mfERG 潜伏期与未发生 DR 的 1 型糖尿病患者糖化血红蛋白呈正相关。除此之外,mfERG 还可以用于激光治疗或术后视网膜功能的评估以及患者的随访^[31-34]。

1.2 早产儿视网膜病变

早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)是一种以早产儿视网膜血管系统异常为特征的疾病,多见于 32 周胎龄以下、出生体质量不足 1.5kg 和有高浓度吸氧史的早产儿^[35]。Fulton 等^[36]对 11 例曾患有 ROP 的患者进行研究发现与正常对照组相比,ROP 组 mfERG 的振幅降低潜伏期延长,且越靠近黄斑中心凹区域差异越明显。这一研究结果在 2016 年得到 Michalczuk 等^[37]的研究证实。Altschwager 等^[38]的研究表明 mfERG 的 N1 波与 P1 波的振幅随 ROP 的严重程度增加而降低,所有振幅以黄斑中心凹处最大并随到中心凹处的距离增加而降低,同时他们还发现正常组与轻度 ROP 组 P1 波振幅相似,他们认为早产是视锥细胞介导的中心视网膜功能的独立影响因素,且其影响程度随 ROP 严重程度增加而增加。近来也有报道显示轻度 ROP 患者与无 ROP 患者等振幅相似,且都小于足月正常对照组,因此他们认为早产本身可能就与视网膜功能缺陷有关^[39]。目前 mfERG 在 ROP 中的研究还相对较少,且缺乏多中心大样本随机对照试验,这还需今后的研究来弥补这一缺陷。

2 黄斑病变

2.1 中心性浆液性脉络膜视网膜病变

中心性浆液性脉络膜视网膜病变(central serous chorioretinopathy, CSC)是一种以神经上皮层浆液性脱离和/或视网膜色素上皮层脱离为特征的疾病,病变多局限于黄斑部,好发于中青年男性^[40]。Marmor 等^[41]在 1999 年第一次将 mfERG 用于 CSC,他们发现患者不仅受累眼黄斑部 N1 波和 P1 波振幅下降,潜伏期延长,而且在黄斑以外的视网膜区域也同样发现振幅下降,有趣的是在对侧眼检查中也发现了振幅轻微下降,因此他们推测 CSC 会导致广泛的视网膜功能障碍,累计双眼及视网膜局限隆起以外的部位。Lai 等^[42]的一项横断面研究显示 CSC 患者的 mfERG 无论 FOK 还是 SOK 均出现振幅降低,且越靠近黄斑受累部位振幅下降越明显,所以他们认为 CSC 患者视网膜功能障碍主要局限于黄斑中心凹处,但可能存在某种损伤适应机制在黄斑以外的视网膜区域。在国内一些学者的研究中也发现了类似结果^[43-46]。mfERG 不仅可用于 CSC 的诊断,而且可以用于疗效评价与随访。Wu 等^[47]利用 mfERG 评估 CSC 患者经过半定量维替泊芬联合光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)后的视网膜功能,治疗后 12mo 随访发现 mfERG 的 N1 波和 P1 波振幅明显升高但仍然低于正常对照组,同时 mfERG 的改变与 BCVA 和光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)的结果具有相关性,因此他们证实了 mfERG 用于 CSC 疗效评价与随访的有效性。

2.2 年龄相关性黄斑变性

年龄相关性黄斑变性(age related macular degeneration, ARMD)又称老年性黄斑变性(senile macular degeneration, SMD)是导致视力损害和失明的主要原因,在全球造成了严重的社会和经济后果,在 65~75 岁人群中患病率约为 9%~25%,70 岁以上人群中约有 80% 因为该病致盲^[48]。大量的研究发现 ARMD 患者

mfERG的P1波及N1波振幅明显降低,潜伏期延长,尤其是在湿性型ARMD更为明显^[48-51]。Feigl等^[52]的最初的一项研究发现mfERG无法很好的区分早期ARMD和正常对照。然而在之后的一项研究中他们发现在早期ARMD患者中P1波潜伏期明显延迟^[53]。同时mfERG还广泛用于ARMD的疗效评估和治疗后随访。Moschos等^[54]发现ARMD合并脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)患者经过PDT治疗后的视力的改变与mfERG所监测的黄斑区电活动变化相一致,因此他们认为mfERG可客观评价PDT治疗ARMD的疗效。这一结果得到Kojima等^[55]的验证,他们发现PDT治疗后,无论明显CNV患者还是隐匿性CNV患者P1波潜伏期明显缩短,且这与OCT所记录的黄斑区视网膜厚度减少相一致。PDT联合贝伐珠单抗治疗湿性型ARMD,治疗后3mo和6mo发现N1波振幅明显升高,P1波振幅在治疗后6mo明显升高,且P1波具有更好的敏感性^[56],且mfERG反应与视力和黄斑厚度改变一致^[57]。同时,Deoliveiradias等^[58]最近的一项研究发现湿性ARMD患者接受阿柏西普治疗52wk后P1波及N1波振幅明显升高,P1波潜伏期明显缩短。因此在ARMD患者的诊断、疗效评价和随访中mfERG都是一项很好的检查手段。

2.3 黄斑裂孔 黄斑裂孔(macular hole, MH)是指黄斑中心全层神经上皮缺失,目前临床上对于MH的诊断与随访仍然主要依赖于OCT,但其主要是一项基于形态学的检查,无法完成对黄斑部视网膜功能的评估,而mfERG对黄斑区微小的功能变化较为敏感,能够客观、定量地评估黄斑部视网膜的功能^[59]。Apostolopoulos等^[60]的一项研究纳入20例接受手术治疗的MH患者,发现所有患者术后mfERG的平均反应密度均明显提高。Yip等^[61]的一项研究发现在MH患者中mfERG一阶反应平均振幅下降主要集中在黄斑区,二阶反应平均振幅下降主要在黄斑以外的视网膜区域,且mfERG所检测到黄斑区视网膜功能的损害与OCT所检测到的黄斑裂孔的孔径大小密切相关。沈沛阳等^[62]的一项研究发现,MH患者接受25G玻璃体切割联合空气填充治疗后mfERG中心凹及旁中心凹区平均振幅明显升高,而在4~6环区域平均潜伏期明显延长。不仅如此,mfERG还可以用于单眼发生MH患者对侧眼发生MH的风险评估。Tuzson等^[63]研究40例单眼发病的MH患者,利用mfERG评估对侧眼的视网膜功能发现有13眼平均振幅下降,而在之后的随访中OCT证实这13眼确实发生了MH,因此他们建议发生MH的患者应利用mfERG密切随访对侧眼。这一研究结果在最近的几项研究中均得以证实,同时还发现mfERG在一环和二环的平均振幅降低提示发生MH的风险增大,因此他们认为mfERG是对MH预后及疗效评估的一项预测工具^[64-66]。

2.4 黄斑视网膜前膜 黄斑视网膜前膜简称黄斑前膜,是一种较常见的玻璃体视网膜交界面的疾病,轻者可以没有临床表现,但也可能因为前膜覆盖黄斑中心视网膜区域而导致视力减退、视物变形,甚至发生牵拉性视网膜脱离^[67]。目前临床上常用视敏度和OCT来评估黄斑部的功能与解剖结构改变^[68]。Gao等^[69]的一项研究发现黄斑前膜患者相较于正常对照组P1波平均振幅密度明显降低,潜伏期明显延长,而且黄斑部视网膜的厚度与P1波潜伏

期密切相关,因此他们认为P1波的改变是诊断黄斑前膜的一项敏感指标。宋殊琪等^[70]的研究发现黄斑前膜患者术后6mo随访时振幅密度较术前明显提高。然而Lim等^[71]纳入了18例接受黄斑前膜剥除联合内界膜剥除的黄斑前膜患者,经过随访发现,在术后3mo时仅有5例患者P1波振幅轻度升高,而对于所有患者的平均振幅却有所下降,在术后12mo时仅有3例患者P1波振幅稍升高,而平均振幅却下降;同样N1波平均振幅在术后3mo和术后12mo均下降;而且他们还发现P1波与N1波的振幅与最佳矫正视力没有明显的相关性。因此对于黄斑前膜患者术后mfERG的改变存在争议,需要进一步的研究来论证。另外,Lai等^[72]的一项研究发现,在黄斑前膜患者接受手术中使用吲哚菁绿的浓度会对视网膜功能造成影响,他们发现术后3mo 0.5mg/mL组P1波与N1波振幅与术前无明显差异,而1.25mg/mL组P1波与N1波振幅较术前明显降低,而在术后6mo mfERG改变均无明显差异,因此他们认为高浓度吲哚菁绿会造成短暂的视网膜功能损害。

3 遗传性视网膜营养不良

3.1 视网膜色素变性 视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)是一类以进行性感光细胞变性为特征的遗传性视网膜疾病,其通常从视网膜中周部起病并逐渐累计黄斑部,目前发现约有50个基因与RP的发病相关^[73-74]。临床上ERG是RP常用的检查方法,b波消失为其特征性改变。大量的研究发现RP患者mfERG的N1波与P1波平均振幅密度明显降低,且周边视网膜区域潜伏期明显延长,这可能与RP从周边视网膜起病有关^[75-78]。Moon等^[79]的一项研究发现RP患者IS/OS的破坏在mfERG的表现为平均振幅降低,且黄斑部视网膜越薄mfERG平均振幅越低。Nagy等^[80]对23例RP患者长期随访(随访时长3~10a)发现尽管mfERG无法取代常规ERG及视野检查在RP中的应用地位,但当晚期RP患者ERG呈现“熄灭型”时,mfERG仍然能够很好地量化视网膜功能损害程度。最近Todorova等^[78]的一项研究发现视网膜血管血氧饱和度检测与全域ERG、眼电图和mfERG的改变呈现显著相关性,这可能成为除电生理检查外一项新的补充检查手段。

3.2 眼底黄色斑点症 眼底黄色斑点症(fundus flavimaculatus)又称Stargardt病,该病最早于1909年由Stargardt报道,他认为这是一种特殊的黄斑营养不良,其特征是在出生后20a内视力下降,黄斑出现萎缩性病变^[81]。早在1998年Kretschmann等^[82]就发现Stargardt患者的mfERG反应较正常人明显减弱,而潜伏期改变不明显。国内目前关于Stargardt病mfERG应用的研究相对较少。罗光伟等^[83]对7例Stargardt患者研究发现N1波与P1波振幅均明显降低、潜伏期明显延长,且视网膜不同部位振幅降低程度不一致,以黄斑部最为明显。Sisk等^[84]人的研究发现,Stargardt患者的mfERG波形异常区域超过了眼底自发荧光(fundus autofluorescence, FAF)和谱域光学相干断层扫描(spectral domain optical coherence tomography, SD-OCT)所检查的区域,因此他们认为光感受器的功能异常通常先于解剖结构的明显改变。而且当Stargardt患者仅有轻微临床症状或无明显临床症状及眼

底改变时 mfERG 就已经能够发现黄斑部视网膜功能下降^[85]。Praidou 等^[86]报道了 2 例儿童 Stargardt 患者,对他们进行常规的电生理检查如 ERG、眼电图和视觉诱发电位都只发现了很微弱甚至可以忽略的改变,而 mfERG 反应明显减弱,因此他们认为 mfERG 适用于儿童,是早期诊断 Stargardt 的敏感工具。但这一结论仍需要更多的临床试验来支持。除此之外,mfERG 还被广泛用于 Stargardt 疗效评估以及遗传学研究^[87-89]。

4 小结与展望

mfERG 已被引入并广泛应用于临床约 20a,它的优势主要在于能在短时间内客观量化地记录视网膜各个部位的功能。通过对视网膜不同部位 mfERG 振幅及潜伏时间的分析,可以发现后天获得性或者遗传性疾病引起的某一部或整体视网膜功能障碍,而且能很好的评估黄斑部的视网膜功能。同时临床医生能够利用 mfERG 监测由于系统疾病或者治疗而引起的视网膜功能障碍或者毒性视网膜病变,当然其在视网膜疾病手术或非手术治疗后的疗效评估中也起着重要作用。mfERG 不仅能用于临床的诊断、疗效评估、随访以及预后风险预测等方面,同时,随着多焦技术及电生理技术的不断发展,mfERG 甚至还能成为一种可靠的研究评价手段,很好地用于动物实验、细胞实验和遗传学研究等基础研究领域。

参考文献

- Dewar J, Mckendrick JG. On the Physiological Action of Light; No. I. *J Anatomy Physiol* 1873;7(Pt 2): 275-278
- Dewar J, Mckendrick JG. On the Physiological Action of Light; No. II. *J Anatomy Physiol* 1873;7(Pt 2): 278-282
- Gauvin M, Dorfman AL, Lachapelle P. Recording and Analysis of the Human Clinical Electroretinogram. *Methods Mol Biol* 2018; 1715: 313-325
- Marmor MF, Arden GB, Nilsson SEG. Standard for clinical electroretinography. International Standardization Committee. *Arch Ophthalmol* 1989; 107(6): 816-819
- Mcculloch DL, Marmor MF, Brigell MG, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol* 2015;130(1): 1-12
- Tsang SH, Sharma T. Electroretinography. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1085:17-20
- Dettoraki M, Moschos MM. The Role of Multifocal Electroretinography in the Assessment of Drug - Induced Retinopathy: A Review of the Literature. *Ophthalmic Res* 2016;56(4): 169-177
- Creel DJ. Multifocal electroretinograms. *J Vis Exp* 2011; 58: 3176
- Sutter EE, Tran D. The field topography of ERG components in man-I. The photopic luminance response. *Vision Res* 1992;32(3): 433-446
- Creel DJ. Electroretinograms. *Hand Clin Neurol* 2019;160:481-493
- Muller PL, Meigen T. M-sequences in ophthalmic electrophysiology. *J Vis* 2016;16(1): 15
- Marmor MF, Chappelov AV, Luo G. Recognition of small stimulus screen masks using the multifocal ERG. *Doc Ophthalmol* 2002;104(3): 277-286
- Hood DC. Assessing retinal function with the multifocal technique. *Prog Retin Eye Res* 2000;19(5): 607-646
- Sutter E. The interpretation of multifocal binary kernels. *Doc Ophthalmol* 2000; 100(2-3): 49-75
- Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci* 2018;19(6):1816
- Palmowski AM, Sutter EE, Bearse MA, et al. Mapping of retinal

- function in diabetic retinopathy using the multifocal electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38(12): 2586-2596
- Fortune B, Schneck ME, Adams AJ. Multifocal electroretinogram delays reveal local retinal dysfunction in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(11): 2638-2651
- Bearse MA, Adams AJ, Han Y, et al. A multifocal electroretinogram model predicting the development of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2006; 25(5): 425-448
- Goel N, Prakash A, Gupta AK. Multifocal Electroretinography in Diabetic Retinopathy With and Without Macular Edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2018;49(10): 780-786
- Lung JC, Swann PG, Chan HH. The Multifocal On - and Off - Responses in the Human Diabetic Retina. *PLoS One* 2016; 11(5): e0155071
- 龚铨, 刘东伟, 王炜. 多焦视网膜电图在亚临床期糖尿病视网膜病变中的变化. *国际眼科杂志* 2017;17(10):1915-1917
- Nagesh BN, Takkar B, Azad S, et al. Optical Coherence Tomography and Multifocal Electroretinography in Diabetic Macular Edema: A Neurovascular Relation With Vision. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2016;47(7): 626-631
- Khojasteh H, Riazzi-esfahani H, Khalili Pour E, et al. Multifocal electroretinogram in diabetic macular edema and its correlation with different optical coherence tomography features. *Int Ophthalmol* 2020;40(3): 571-581
- Greenstein VC, Holopigian K, Hood DC, et al. The nature and extent of retinal dysfunction associated with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(11): 3643-3654
- Holm K, Ponjavic V, Lovestam - adrian M. Using multifocal electroretinography hard exudates affect macular function in eyes with diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(9): 1241-1247
- Bronson-castain KW, Bearse MA, Neuville J, et al. Early neural and vascular changes in the adolescent type 1 and type 2 diabetic retina. *Retina* 2012;32(1): 92-102
- Santos AR, Ribeiro L, Bandello F, et al. Functional and Structural Findings of Neurodegeneration in Early Stages of Diabetic Retinopathy: Cross-sectional Analyses of Baseline Data of the EUROCONDOR Project. *Diabetes* 2017; 66(9): 2503-2510
- Picconi F, Mataluni G, Ziccardi L, et al. Association between Early Neuroretinal Dysfunction and Peripheral Motor Unit Loss in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res* 2018; 2018:9763507
- Ziccardi L, Parisi V, Picconi F, et al. Early and localized retinal dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus studied by multifocal electroretinogram. *Acta Diabetol* 2018; 55(11): 1191-1200
- Laron M, Bearse MA, Bronson-castain K, et al. Association between local neuroretinal function and control of adolescent type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(11): 7071-7076
- 金昱, 黄国富, 赵雁之. 严重增殖性糖尿病视网膜病变患者术后疗效及影响因素. *国际眼科杂志* 2019; 19(9): 1554-1558
- 时倩倩, 刘华, 付蓉花. 全视网膜光凝术对增生性糖尿病视网膜病变患者黄斑区视网膜功能的影响. *眼科新进展* 2015; 35(4): 362-365
- Mansour SE, Browning DJ, Wong K, et al. The Evolving Treatment of Diabetic Retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2020;14:653-678
- Safi H, Safi S, Hafezi-moghadam A, et al. Early detection of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 2018;63(5): 601-608
- Dogra MR, Katoch D, Dogra M. An Update on Retinopathy of Prematurity (ROP). *Indian J Pediatr* 2017;84(12): 930-936
- Fulton AB, Hansen RM, Moskowitz A, et al. Multifocal ERG in subjects with a history of retinopathy of prematurity. *Doc Ophthalmol* 2005; 111(1): 7-13

37 Michalczuk M, Urban B, Chrzanowska - Grenda B, *et al.* The assessment of multifocal ERG responses in school - age children with history of prematurity. *Doc Ophthalmol* 2016;132(1): 47-55

38 Altschwager P, Moskowitz A, Fulton AB, *et al.* Multifocal ERG Responses in Subjects with a History of Preterm Birth. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(5): 2603-2608

39 Hansen RM, Moskowitz A, Akula JD, *et al.* The neural retina in retinopathy of prematurity. *Prog Retin Eye Res* 2017;56:32-57

40 Manayath GJ, Ranjan R, Shah VS, *et al.* Central serous chorioretinopathy: Current update on pathophysiology and multimodal imaging. *Oman J Ophthalmol* 2018; 11(2): 103-112

41 Marmor MF, Tan F. Central serous chorioretinopathy: bilateral multifocal electroretinographic abnormalities. *Arch Ophthalmol* 1999; 117(2): 184-188

42 Lai TY, Lai RY, Ngai JW, *et al.* First and second - order kernel multifocal electroretinography abnormalities in acute central serous chorioretinopathy. *Doc Ophthalmol* 2008; 116(1): 29-40

43 查文丽, 陈梅珠, 余海跃, 等. OCT 与 mf-ERG 在 CSCR 中的应用进展. *国际眼科杂志* 2015;15(9): 1563-1566

44 王婷婷, 黄时洲, 刘杏, 等. 中心性浆液性脉络膜视网膜病变 OCT 与 mfERG 图像的相关性. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2012; 14(4): 217-220

45 叶琴, 郭健. 多焦视网膜电图在中心性浆液性脉络膜视网膜病变中的临床研究. *国际眼科杂志* 2013; 13(7): 1399-1402

46 叶君, 程武波. 多焦视网膜电图对中心性浆液性脉络膜视网膜病变恢复期病情评估的作用. *保健医学研究与实践* 2015; 12(3): 46-47

47 Wu ZH, Lai RY, Yip YW, *et al.* Improvement in multifocal electroretinography after half - dose verteporfin photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy: a randomized placebo - controlled trial. *Retina* 2011; 31(7): 1378-1386

48 Moschos MM, Nitoda E. The Role of mf-ERG in the Diagnosis and Treatment of Age - Related Macular Degeneration: Electrophysiological Features of AMD. *Semin Ophthalmol* 2018; 33(4): 461-469

49 陈丽, 曾庆华, 赵牧. 年龄相关性黄斑变性多焦视网膜电图一阶响应研究结果及分析. *国际眼科杂志* 2010; 10(6): 1082-1085

50 Yavas GF, Kusbeci T, Inan UU. Multifocal electroretinography in subjects with age - related macular degeneration. *Doc Ophthalmol* 2014; 129(3): 167-175

51 火成栋, 张文芳, 杨义, 等. 眼科辅助检查在年龄相关性黄斑变性中的应用. *国际眼科杂志* 2018; 18(1): 84-88

52 Feigl B, Brown B, Lovie - kitchen J, *et al.* Cone - mediated multifocal electroretinogram in early age - related maculopathy and its relationships with subjective macular function tests. *Curr Eye Res* 2004; 29(4-5): 327-336

53 Feigl B, Brown B, Lovie - kitchen J, *et al.* The rod - mediated multifocal electroretinogram in aging and in early age - related maculopathy. *Curr Eye Res* 2006; 31(7-8): 635-644

54 Moschos MM, Panayotidis D, Theodossiadis G, *et al.* Assessment of macular function by multifocal electroretinogram in age - related macular degeneration before and after photodynamic therapy. *J Fr Ophthalmol* 2004; 27(9 Pt 1): 1001-1006

55 Kojima M, Yukawa E, Shimoyama K, *et al.* Multifocal electroretinograms in age - related macular degeneration before and after photodynamic therapy. *Eur J Ophthalmol* 2012; 22(3): 412-416

56 Liu Y, Wen F, Li J, *et al.* Transitions of multifocal electroretinography in patients with age - related macular degeneration after combination therapy with photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab. *Doc Ophthalmol* 2009; 119(3): 163-169

57 Park JY, Kim SH, Park TK, *et al.* Multifocal electroretinogram findings after intravitreal bevacizumab injection in choroidal

neovascularization of age - related macular degeneration. *Korean J Ophthalmol* 2011; 25(3): 161-165

58 Deoliveiradias JR, Costadeandrade G, Kniggendorf VF, *et al.* Intravitreal ziv - aflibercept for neovascular age - related macular degeneration: 52 - week results. *Retina* 2019; 39(4): 648-655

59 Bikbova G, Oshitari T, Baba T, *et al.* Pathogenesis and Management of Macular Hole: Review of Current Advances. *J Ophthalmol* 2019; 2019:3467381

60 Apostolopoulos MN, Koutsandrea CN, Moschos MN, *et al.* Evaluation of successful macular hole surgery by optical coherence tomography and multifocal electroretinography. *Am J Ophthalmol* 2002; 134(5): 667-674

61 Yip YW, Fok AC, Ngai JW, *et al.* Changes in first - and second - order multifocal electroretinography in idiopathic macular hole and their correlations with macular hole diameter and visual acuity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248(4): 477-484

62 沈沛阳, 洗文光, 刘红山, 等. 25G 玻璃体切除联合空气填充治疗特发性黄斑裂孔. *国际眼科杂志* 2017; 17(7): 1202-1208

63 Tuzson R, Varsanyi B, Vince NB, *et al.* Role of multifocal electroretinography in the diagnosis of idiopathic macular hole. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(3): 1666-1670

64 Chung H, Lee K, Hwang DJ, *et al.* Prediction of morphologic deterioration in patients with lamellar macular holes. *Retina* 2016; 36(9): 1699-1706

65 Dalan D, Jaisankar D, Mani K, *et al.* A multifocal electroretinography study to evaluate risk of developing macular hole in the fellow eye of patients suffering with unilateral macular hole. *Ther Adv Ophthalmol* 2020; 12:2515841420908697

66 Moreto R, Deluccaperches ACB, Almeida F, *et al.* Central mfERG amplitude ratio as a predictor for visual outcome of macular hole surgery. *Doc Ophthalmol* 2020; 140(1): 23-30

67 Miguel AI, Legris A. Prognostic factors of epiretinal membranes: A systematic review. *J Fr Ophthalmol* 2017; 40(1): 61-79

68 Stevenson W, Prosperoponce CM, Agarwal DR, *et al.* Epiretinal membrane: optical coherence tomography - based diagnosis and classification. *Clin Ophthalmol* 2016; 10:527-534

69 Gao M, Wang Y, Liu W, *et al.* Assessment of macular function in patients with idiopathic Epiretinal membrane by multifocal Electroretinography: correlation with visual acuity and optical coherence tomography. *BMC Ophthalmol* 2017; 17(1): 221

70 宋殊琪, 王磊峰, 董玉萍, 等. 特发性黄斑前膜手术前后多焦视网膜电图电流图的对比. *中华眼外伤职业眼病杂志* 2017; 39(7): 506-508

71 Lim JW, Cho JH, Kim HK. Assessment of macular function by multifocal electroretinography following epiretinal membrane surgery with internal limiting membrane peeling. *Clin Ophthalmol* 2010; 4:689-694

72 Lai TY, Kwok AK, Au AW, *et al.* Assessment of macular function by multifocal electroretinography following epiretinal membrane surgery with indocyanine green - assisted internal limiting membrane peeling. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245(1): 148-154

73 Zhang Q. Retinitis Pigmentosa; Progress and Perspective. *Asia Pac J Ophthalmol* 2016; 5(4): 265-271

74 Fahim A. Retinitis pigmentosa; recent advances and future directions in diagnosis and management. *Curr Opin Pediatr* 2018; 30(6): 725-733

75 刘勇, 余延基, 阴正勤. 视网膜色素变性患者视锥和视杆细胞多焦视网膜电图检测. *中华眼底病杂志* 2009; 25(6): 433-436

76 牛超, 李舒茵, 李娜. 视网膜色素变性黄斑区视网膜 FD-OCT 及 mfERG 观察. *眼科新进展* 2014; 34(12): 1161-1163

77 Giambene B, Verdina T, Pennino M, *et al.* Multifocal electroretinographic responses in sector retinitis pigmentosa. *Int Ophthalmol* 2020; 40(3): 703-708

78 Todorova MG, Turksever C, Schotzau A, *et al.* Metabolic and functional changes in retinitis pigmentosa: comparing retinal vessel oximetry to full - field electroretinography, electrooculogram and multifocal electroretinography. *Acta Ophthalmol* 2016; 94 (3): e231-e241

79 Moon CH, Park TK, Ohn YH. Association between multifocal electroretinograms, optical coherence tomography and central visual sensitivity in advanced retinitis pigmentosa. *Doc Ophthalmol* 2012; 125 (2): 113-122

80 Nagy D, Schonfisch B, Zrenner E, *et al.* Long-term follow-up of retinitis pigmentosa patients with multifocal electroretinography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(10): 4664-4671

81 Stargardt K. Über familiäre, progressive Degeneration in der Maculagegend des Auges. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1909; 71 (3):534-550

82 Kretschmann U, Seeliger MW, Ruether K, *et al.* Multifocal electroretinography in patients with Stargardt's macular dystrophy. *Br J Ophthalmol* 1998; 82(3): 267-275

83 罗光伟, 吴德正, 黄时洲, 等. Stargardt 病的多焦视网膜电图. *中华眼底病杂志* 2001; 17(4): 271-273

84 Sisk RA, Leng T. Multimodal imaging and multifocal electroretinography demonstrate autosomal recessive Stargardt disease may present like occult macular dystrophy. *Retina* 2014; 34(8): 1567-1575

85 Vollmer LA, Shechtman DL, Woods AD, *et al.* Use of multifocal ERG and OCT for diagnosing Stargardt's disease. *Clin Exp Optom* 2011; 94(3): 309-313

86 Praidou A, Hagan R, Newman W, *et al.* Early diagnosis of Stargardt disease with multifocal electroretinogram in children. *Int Ophthalmol* 2014; 34(3): 613-621

87 Macdonald IM, Sieving PA. Investigation of the effect of dietary docosahexaenoic acid (DHA) supplementation on macular function in subjects with autosomal recessive Stargardt macular dystrophy. *Ophthalmic Genet* 2018;39(4): 477-486

88 Nassisi M, Mohand-Said S, Dhaenens CM, *et al.* Expanding the Mutation Spectrum in ABCA4: Sixty Novel Disease Causing Variants and Their Associated Phenotype in a Large French Stargardt Cohort. *Int J Mol Sci* 2018; 19(8):2196

89 Schroeder M, Kjellstrom U. Full-field ERG as a predictor of the natural course of ABCA4-associated retinal degenerations. *Mol Vis* 2018; 24:1-16