

姚泰康,程天,徐博轩,等. 啮齿类动物视觉电生理检测方法[J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(2): 240-244.

Yao TK, Cheng T, Xu BX, et al. Electrophysiological detection methods for rodent vision [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(2): 240-244.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.02.013

啮齿类动物视觉电生理检测方法

姚泰康¹,程天¹,徐博轩¹,索玲格²,张颀²,张纯^{2*}

(1. 北京大学医学部,北京 100191;2. 北京大学第三医院眼科 眼部神经损伤的重建保护与康复北京市重点实验室,北京 100191)

【摘要】 作为合适的分子遗传操作哺乳动物模型,啮齿类动物凭借其多方面的优点,已被广泛应用于眼病的实验模型中。近年来在先前定性评估视觉方法的基础上,学者又提出了多种量化动物视觉的新方法。本文将探讨动物视觉电生理检测方法及其在啮齿类实验动物模型中的应用。

【关键词】 啮齿类动物;电生理;视觉检测

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 02-0240-05

Electrophysiological detection methods for rodent vision

YAO Taikang¹, CHENG Tian¹, XU Boxuan¹, SUO Lingge², ZHANG Di², ZHANG Chun^{2*}

(1. Peking University Health Science Center, Peking University, Beijing 100191, China. 2. Department of Ophthalmology, Beijing Key Laboratory of Restoration of Damaged Ocular Nerve, Peking University Third Hospital, Beijing 100191)

Corresponding author: ZHANG Chun. E-mail: zhangc1@yahoo.com

【Abstract】 Because of their multiple advantages as mammalian models for molecular genetic manipulation, rodents have been widely used for experimental models of eye diseases. In recent years, scholars have proposed a variety of new method to quantify animal vision based on previous qualitative method. In this paper, we discuss the detection method used in animal visual electrophysiology and their application in rodent models.

【Keywords】 rodents; electrophysiology; visual testing

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

与人类相同,啮齿类动物属于哺乳纲中的一目,但后者种类更多、分布范围更广,包含大鼠、小鼠、豚鼠等常见的实验动物。以鼠为例,每只鼠的视网膜上约有640万个视杆细胞和18万个视锥细胞,视杆细胞大约是视锥细胞的35倍^[1]。虽然视杆细胞和视锥细胞外节堆叠的盘状膜上均充满视觉色素,但视杆细胞主要参与暗视觉以及黑白视觉的

形成,视锥细胞主要参与明视觉以及彩色视觉的形成^[2]。鼠视网膜以视杆细胞为主,决定了其夜间活动的习惯,虽然空间分辨能力差,但有较高的光敏感度。此外,鼠视网膜因具有明确的神经元亚型和独特的回路,易于实现针对神经元回路功能的电生理测量^[3]。

因与人类视觉系统的明显差异,即视锥细胞低

【基金项目】国家自然科学基金面上项目(81970798),国家自然科学基金青年科学基金项目(82201180),首都医学发展科研基金(CFH-2020-2-40911),北大医学青年科技创新培育基金(BMU2022PYB018)。

Funded by National Natural Science Foundation of China(81970798), Young Scientists Fund of the National Natural Science Foundation of China(82201180), Capital's Funds for Health Improvement and Research of China(CFH-2020-2-40911), Peking University Medicine Fund of Fostering Young Scholars' Scientific & Technological Innovation(BMU2022PYB018).

【作者简介】姚泰康(2002—),男,研究方向:视功能与视觉疾病。Email:yaotaikang@163.com

【通信作者】张纯,男,博士,教授,博士生导师,研究方向:青光眼、干细胞及视网膜神经保护。Email:zhangc1@yahoo.com

丰度和黄斑缺失的特征,啮齿类动物并不适用于多数人类视网膜疾病模型,如以进行性视锥细胞光感受器丧失为特征的黄斑退化性变^[4]。因此,啮齿类动物曾被长期排斥在主流的视觉研究实验动物之外。然而,随着视觉系统研究逐渐向微观领域进展,啮齿类动物作为合适的分子遗传操作哺乳动物模型逐渐得以广泛应用^[5]。同时,凭借对啮齿类动物正常视觉行为的逐步认知及其在价格、繁殖、伦理上的优点,如今的啮齿类动物已被广泛应用于眼病的实验模型中^[6-7]。因此,了解啮齿类动物的视觉检测方法很有必要。

在相当长一段时间内,由于缺少对于啮齿类动物视觉的定量测试手段,视觉测量一直未能在相关研究中获得广泛应用。近来随着啮齿类动物在视觉研究领域热度的升高,视觉定量检测技术已经取得了显著的进展,现在已有多种方法能够量化动物的视觉^[8-9]。其中一种方法便是电生理视觉测试,在刺激动物视觉时通过记录电信号以评估视觉。这种方式不易受到外界无关因素干扰,具有较高的准确性^[10]。本文将从电生理学的角度探讨动物视觉测试方法及其在啮齿类实验动物模型中的应用,以期帮助研究人员能够更加有效地进行此类实验动物的视觉测量。

1 视网膜电图

视网膜电图(electroretinogram, ERG)是来自视网膜的大量电响应,由短暂的闪光引起。通常使用有源电极(与球结膜接触)和参考电极(在外眦处)进行 ERG 记录;有源电极也可以是金箔电极或 HK-loop 电极^[11]。Dewar 等^[12]于 1873 年首次报道了人类 ERG 的测量,该方法将电极放置于球结膜或下眼睑上,从角膜表面记录视网膜电图。在一般的 ERG 实验中,仅分析 a 波和 b 波的振幅与周期。在径向取向的视网膜细胞中形成的电流容易被远端角膜电极记录;相反,在水平取向的视网膜细胞中形成的电流互相抵消后可忽略不计。

1.1 传统视网膜电图

传统视网膜电图可分为图形视网膜电图(pattern electroretinogram, PERG)^[13]、闪光视网膜电图(flash electroretinogram, FERG)^[14]与全域视网膜电图(full-field electroretinogram, fFERG)^[14]等多种方式。PERG 起源于 Riggs 等^[15]提出的条纹交替思想,这种方法是记录受试者在恒定亮度下对图案的

对比度变化产生的一种 ERG,采用的图形视觉刺激通常是光栅或棋盘格。该方法可用于评估小鼠特别是患视神经疾病小鼠的视觉表型,其非侵入性的特点有利于记录视网膜神经节细胞活性的连续变化^[16]。Riggs 等^[17]指出散射在视网膜大周边区域的光变化的可能性很小以及倍频的必要性是在使用 PERG 时容易忽视的点。

FERG 则采用闪光刺激,通过视网膜振荡电位等指标,客观反映视网膜的形态、功能、内层血液循环等的变化^[18]。Cheng 等^[19]使用 BTBR 小鼠作为特发性孤独症谱系障碍动物模型,通过 fFERG 评估视网膜刺激,发现主要在视锥通路中的光感受器功能受损和基于视网膜的改变。

1.2 多焦视网膜电图

多焦视网膜电图(multifocal electroretinogram, mfERG)则是在明适应的情况下,同时在不同部位用黑白对比度变化的图形刺激视网膜,并同步开展检测,以直观地显示视网膜各环形部位的电生理反应^[20]。Sutter 等^[21]较早报道了 mfERG 技术,与其他 ERG 相比,该方法可用于同时准确、定量检测不同视网膜区域受到刺激后产生的电反应,已被广泛用于研究视网膜的各种病理或功能变化。Chan^[22]认为 mfERG 可能可以用于评估青光眼损伤,波形变化中的 N/P 比可能助于解释视网膜功能的不同,因为 mfERG 中的负谷(N)和正峰(P)与双极细胞和非双极细胞的关闭有关,但具体机制有待研究。基于此假设,Chan 等^[23]利用 mfERG 来记录 Sprague-Dawley 大鼠的 N1 幅值与 P1 幅值的比值变化(N/P 值)的变化来反映视网膜功能,以检验不同频率下电针刺激的治疗效果。

mfERG 中的响应分析是评估视觉系统非线性功能的重要方法,分析一阶和二阶响应可以反映出视觉系统非线性的不同响应。Hood 等^[24]研究发现正常猴子的一阶响应中存在振荡小波,如果在动物模型中神经节细胞层被河豚毒素损伤,则这些小波减少,故提出低对比度刺激下的一阶响应可能是记录神经节细胞反应的更好方法。

2 视觉诱发电位

视觉诱发电位(visual evoked potential, VEP)是在以一定形式刺激视网膜的前提下,从大脑枕叶皮层中提取的电生理信号。Adrian 等^[25]1934 年首次从枕部头皮记录到的背景脑电图中的 VEP 波形。

VEP 方法可以对啮齿类动物的视觉通路功能进行评估,可采用侵入性或是非侵入性的测量。在啮齿类动物中,VEP 可以从位于初级视觉皮层(皮下电极)上方的颅骨表面,皮层表面(如螺旋电极)或是皮层内部(局部场电位电极)进行记录,目前已经采用皮下插入针电极或颅骨植入螺钉测量小鼠的视觉诱发电位^[26]。但是,这些方法会受电极数量的限制,无法同时测量整个颅骨的 VEP 分布。另外,在重复实验中针电极的位置难以保持一致,并且植入的螺钉需要侵入性操作。新的薄膜电极阵列方法可以部分克服以上的局限性,全面测量啮齿类动物的脑电图活动和绘制颅骨 VEP 分布图^[27]。同时啮齿类动物的 VEP 记录通常是在全身麻醉的情况下进行,而常用麻醉剂会改变 VEP 反应。Chang 等^[28]研究出新的平台,通过在视觉皮层硬膜外植入电极测量 VEP,实现了手术后 4 周内的稳定可重复不受麻醉混淆,以评估实验室和临床环境中视网膜和视觉通路的完整性。

2.1 图形视觉诱发电位

图形视觉诱发电位(pattern visual evoked potential, PVEP)是一种经典的视觉诱发电位方法,常见的刺激手段有棋盘方格图形与光栅刺激,已被广泛用于测量野生型和突变型小鼠的视敏度和对比度阈值^[29]。Braha 等^[30]研究中,将 PVEP 用于评估 BALB/c 和 B6 小鼠视网膜和皮质水平的视力,采用的策略是从峰到谷测量 PVEP 和噪声振幅,随后将所有小鼠的 PVEP 振幅绘制为空间频率的函数,用于评估小鼠的视觉水平。尽管 PVEP 结果具有较好的有效性和客观性,但由于实验操作的复杂度,迄今为止在啮齿类动物的视觉研究实验中很少使用 PVEP 记录。

2.2 闪光视觉诱发电位

闪光视觉诱发电位(flash visual evoked potential, FVEP)作为另外一种视觉诱发电位的方法,采用闪光来刺激,虽然也可用于评估啮齿类动物的视觉^[31],但相较于 PVEP,其在不同个体间的差异度较大,故用于视觉通路评估的情况较为局限,包括注视不良或介质透明度低下^[32]。因此 Alamusi 等^[33]根据普遍接受的方案^[34],对 64 次响应闪光的重复记录进行汇总,沿着连续时间点多点分析,避免了因大鼠个体差异而带来的影响。Alamusi 等^[33]证明了用标准玻璃体手术植入遗传性视网膜色素变性大鼠视网膜下腔的光电染料偶联

聚乙烯薄膜 OUREPTM 可诱导 FVEP,即 OUREPTM 可以起到视网膜假体的作用。Chen 等^[35]利用 FVEP 观察小鼠慢性高眼压术后的视神经功能。其使用闪光刺激器,采用单刺激模式,将记录电极置于小鼠的枕骨结节头皮下,并将参比电极放置在鼻子下方,将接地电极放置在乳突下,使用双通道记录方法进行 FVEP 检查,以此评估视神经功能。

3 视觉反应

电生理学是视觉通路的客观功能测试,与成像方法相比,它显示了神经细胞对视觉过程的贡献,可以检测视觉功能障碍的位置。在考虑电生理学之前,应使用狭窄隔膜排除视力丧失的简单视觉原因,摆动手电筒测试或视野检查也应进行^[36]。视觉反应检查常见的方法有以下 3 种。

3.1 暗视阈值反应

暗视阈值反应(scotopic threshold response, STR)是眼睛在完全适应黑暗环境后,通过低于 a 波和 b 波阈值的弱光刺激产生的潜伏期长、振幅小的 ERG 波形,主要反映三阶神经元的功能^[37],已广泛用于高眼压的研究中^[38-39]。STR 最早由 Sieving 等^[37]于猫近端视网膜实验中报道。Saszik 等^[40]将 DTL 纤维电极放在 C57/BL6 小鼠的双眼上记录 ERG,为测试闪光和适应背景比双极细胞成分更敏感的近端视网膜起源的 ERG 成分提供了小鼠暗适应 ERG 的“阈值”负和正(b 波)响应。这些数据支持在近端视网膜功能研究中使用小鼠 ERG。Pérez 等^[41]利用 STR 与视网膜神经节细胞丢失等形态变化的相关性,以此评估 DBA/2J 小鼠视网膜内部的功能变化。步骤是分析小鼠对低强度光刺激的 STR。测量从基线到正偏转峰值之间的正暗视阈值响应(pSTR),并测量从基线到 pSTR 后的负偏转峰值之间的负暗视阈值响应(nSTR)。其中,pSTR 指标对眼压早期变化具有较高的灵敏度^[42]。

3.2 暗视负向反应

暗视负向反应(scotopic negative response, scotopic NR)是在-2.0 ~ 0.4 LU 的闪光强度下,大约在 200 ms 出现在 b 波之后的负波形。Li 等^[43]利用视网膜电图记录与视网膜神经节细胞损失的数量等变化的相关性,以此来评估 Sprague-Dawley 大鼠视网膜内部功能的变化。步骤是用激光光凝术诱发单侧高眼压后,在 8 周的时间内监测眼压并计算视网膜神经节细胞损失的数量。在大鼠暗适应

之后,在激光处理前和处理后第 5 周和第 8 周测量 PERG。分析 STR, scotopic NR, a 波和 b 波的变化。其中 scotopic NR 降低,由此 Li 等^[43]认为 scotopic NR 可能与代表视网膜内部活动的一部分明视负向反应相似。期望在对暗视负向反应的起源进行更多研究之后,scotopic NR 能够成为研究视网膜内部变化的另一个有用参数。

3.3 明视负向反应

明视负向反应 (photopic negative response, PhNR) 是由 Viswanathan 等^[44]首次发现的 b 波之后独立的角膜负电位。PhNR 信号直接来源于视网膜神经节细胞的峰值活性或通过无长突细胞或神经胶质细胞的介导。

在啮齿类动物等的研究表明,视神经横断^[45]、视网膜内信号传导的药物阻断^[46]以及与视网膜神经节细胞丢失相关的因素诱发的高眼压,与 PhNR 振幅降低相关。此外,当视觉敏感性损失很小时 PhNR 仍然会降低,因此其有望成为早期发现眼部病变的手段^[47]。Niyadurupola 等^[48]发现降低眼压可以改善青光眼和高眼压症患者的 PhNR 振幅,这表明 PhNR 可以作为视网膜功能的可逆测量手段。Chrysostomou 等^[49]利用小鼠模型研究 PhNR,通过测试正常小鼠视网膜对急性眼内压升高等内部视网膜特异性损伤的敏感性,比较了由压力引起的 PhNR 变化与由源自视网膜的其他 ERG 反应引起的 PhNR 变化,以期在人类和小鼠研究中建立视网膜内部情况的评价标准。

4 总结

作为一种大多数情况下为非侵入性的方法,视觉电生理学测量可以多次、重复、连续定量测量啮齿类动物的视觉,实现对视功能进行长期动态监测,且该方法较为精细,能间接观测到实验动物细微的视神经变化。但是,从脑电图信号获取 VEP 等信息需要受过专业训练,且需要谨慎认真地辨别从而排除无关信号对实验结果的干扰。尽管如此,实验动物的大多数视觉变化是由光感受器水平的损害引起的,采用常规 ERG 即可测量。因此,视觉电生理检测同样适用于啮齿类动物常规的视觉检测。展望未来,电生理学测量手段还有待进一步发展。在条件允许的情况下,依照实验需求,可以将多种测量方法结合起来对啮齿类动物的视觉进行全面、细致的评估。

参 考 文 献 (References)

- [1] Jeon CJ, Strettoi E, Masland RH. The major cell populations of the mouse retina [J]. *J Neurosci*, 1998, 18(21): 8936-8946.
- [2] Tsukamoto Y. Morphological survey from neurons to circuits of the mouse retina [J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1753: 3-25.
- [3] Graham HK, Duan X. Molecular mechanisms regulating synaptic specificity and retinal circuit formation [J]. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 2021, 10(1): e379.
- [4] Mustafi D, Engel AH, Palczewski K. Structure of cone photoreceptors [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2009, 28(4): 289-302.
- [5] Kasamatsu T, Imamura K. Ocular dominance plasticity: molecular mechanisms revisited [J]. *J Comp Neurol*, 2020, 528(17): 3039-3074.
- [6] Smith RS, Zabaleta A, Savinova OV, et al. The mouse anterior chamber angle and trabecular meshwork develop without cell death [J]. *BMC Dev Biol*, 2001, 1: 3.
- [7] Pang IH, Clark AF. Inducible rodent models of glaucoma [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2020, 75: 100799.
- [8] LeFauve MK, Rowe CJ, Crowley-Perry M, et al. Using a variant of the optomotor response as a visual defect detection assay in zebrafish [J]. *J Biol Methods*, 2021, 8(1): e144.
- [9] Alam NM, Douglas RM, Prusky GT. Treatment of age-related visual impairment with a peptide acting on mitochondria [J]. *Dis Model Mech*, 2022, 15(3): dmm048256.
- [10] D'Isa R, Castoldi V, Marenga S, et al. A new electrophysiological non-invasive method to assess retinocortical conduction time in the Dark Agouti rat through the simultaneous recording of electroretinogram and visual evoked potential [J]. *Doc Ophthalmol*, 2020, 140(3): 245-255.
- [11] Tsang SH, Sharma T. Electroretinography [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1085: 17-20.
- [12] Dewar J, McKendrick JG. On the physiological action of light: No. I [J]. *J Anat Physiol*, 1873, 7: 275-278.
- [13] Lim XH, Nongpiur ME, Najjar RP, et al. Steady-state pattern electroretinography in eyes with Glaucoma and high Myopia [J]. *Clin Ophthalmol*, 2021, 15: 4455-4465.
- [14] Blum MC, Solf B, Hunold A, et al. Effects of ocular direct current stimulation on full field electroretinogram [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 606557.
- [15] Riggs LA, Johnson EP, Schick AM. Electrical responses of the human eye to moving stimulus patterns [J]. *Science*, 1964, 144(3618): 567.
- [16] Porciatti V. The mouse pattern electroretinogram [J]. *Doc Ophthalmol*, 2007, 115(3): 145-153.
- [17] Riggs LA. Electroretinography [J]. *Vision Res*, 1986, 26(9): 1443-1459.
- [18] Tan B, MacLellan B, Mason E, et al. Structural, functional and blood perfusion changes in the rat retina associated with elevated intraocular pressure, measured simultaneously with a combined OCT+ERG system [J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0193592.
- [19] Cheng N, Pagtalunan E, Abushaibah A, et al. Atypical visual processing in a mouse model of autism [J]. *Sci Rep*, 2020, 10

- (1): 12390.
- [20] Asanad S, Karanjia R. Multifocal Electroretinogram [M]. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022; 1-23.
- [21] 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.
- [22] Chan HHL. Detection of glaucomatous damage using multifocal ERG [J]. *Clin Exp Optom*, 2005, 88(6): 410-414.
- [23] Chan HHL, Leung MCP, So KF. Electroacupuncture provides a new approach to neuroprotection in rats with induced glaucoma [J]. *J Altern Complement Med*, 2005, 11(2): 315-322.
- [24] Hood DC, Greenstein VC, Holopigian K, et al. An attempt to detect glaucomatous damage to the inner retina with the multifocal ERG [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41(6): 1570-1579.
- [25] Adrian ED, Matthews BH. The interpretation of potential waves in the cortex [J]. *J Physiol*, 1934, 81(4): 440-471.
- [26] O'Reilly JA. Event-related potential arithmetic to analyze offset potentials from conscious mice [J]. *J Neurosci Methods*, 2019, 318: 78-83.
- [27] Land R, Kapche A, Ebbers L, et al. 32-channel mouse EEG: visual evoked potentials [J]. *J Neurosci Methods*, 2019, 325: 108316.
- [28] Charng J, He Z, Bui B, et al. Implantation and recording of wireless electroretinogram and visual evoked potential in conscious rats [J]. *J Vis Exp*, 2016, 112: 54160.
- [29] Gianfranceschi L, Siciliano R, Walls J, et al. Visual cortex is rescued from the effects of dark rearing by overexpression of BDNF [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(21): 12486-12491.
- [30] Braha M, Porciatti V, Chou TH. Retinal and cortical visual acuity in a common inbred albino mouse [J]. *PLoS One*, 2021, 16(5): e0242394.
- [31] Dai X, Ye S, Chen X, et al. Rodent retinal microcirculation and visual electrophysiology following simulated microgravity [J]. *Exp Eye Res*, 2020, 194: 108023.
- [32] Odom JV, Bach M, Brigell M, et al. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials: (2016 update) [J]. *Doc Ophthalmol*, 2016, 133(1): 1-9.
- [33] Alamusi, Matsuo T, Hosoya O, et al. Visual evoked potential in RCS rats with Okayama University-type retinal prosthesis (OUReP™) implantation [J]. *J Artif Organs*, 2017, 20(2): 158-165.
- [34] Odom JV, Bach M, Brigell M, et al. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update) [J]. *Doc Ophthalmol*, 2010, 120(1): 111-119.
- [35] Chen J, Sun J, Yu H, et al. Evaluation of the effectiveness of a chronic ocular hypertension mouse model induced by intracameral injection of cross-linking hydrogel [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 643402.
- [36] Meigen T. Electrophysiology in ophthalmology [J]. *Ophthalmologe*, 2015, 112(6): 533-544.
- [37] Sieving PA, Frishman LJ, Steinberg RH. Scotopic threshold response of proximal retina in cat [J]. *J Neurophysiol*, 1986, 56(4): 1049-1061.
- [38] Bui BV, Edmunds B, Cioffi GA, et al. The gradient of retinal functional changes during acute intraocular pressure elevation [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46(1): 202-213.
- [39] Claes M, Santos JRF, Masin L, et al. A fair assessment of evaluation tools for the murine microbead occlusion model of Glaucoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5633.
- [40] Saszik SM, Robson JG, Frishman LJ. The scotopic threshold response of the dark-adapted electroretinogram of the mouse [J]. *J Physiol*, 2002, 543: 899-916.
- [41] Pérez de Lara MJ, Santano C, Guzmán-Aránguez A, et al. Assessment of inner retina dysfunction and progressive ganglion cell loss in a mouse model of glaucoma [J]. *Exp Eye Res*, 2014, 122: 40-49.
- [42] Holcombe DJ, Lengefeld N, Gole GA, et al. Selective inner retinal dysfunction precedes ganglion cell loss in a mouse glaucoma model [J]. *Br J Ophthalmol*, 2008, 92(5): 683-688.
- [43] Li RS, Tay DK, Chan HHL, et al. Changes of retinal functions following the induction of ocular hypertension in rats using argon laser photocoagulation [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2006, 34(6): 575-583.
- [44] Viswanathan S, Frishman LJ, Robson JG, et al. The photopic negative response of the macaque electroretinogram: reduction by experimental glaucoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999, 40(6): 1124-1136.
- [45] Li B, Barnes GE, Holt WF. The decline of the photopic negative response (PhNR) in the rat after optic nerve transection [J]. *Doc Ophthalmol*, 2005, 111(1): 23-31.
- [46] Rangaswamy NV, Frishman LJ, Dorotheo EU, et al. Photopic ERGs in patients with optic neuropathies: comparison with primate ERGs after pharmacologic blockade of inner retina [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(10): 3827-3837.
- [47] Viswanathan S, Frishman LJ, Robson JG, et al. The photopic negative response of the flash electroretinogram in primary open angle glaucoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42(2): 514-522.
- [48] Niyadurupola N, Luu CD, Nguyen DQ, et al. Intraocular pressure lowering is associated with an increase in the photopic negative response (PhNR) amplitude in glaucoma and ocular hypertensive eyes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(3): 1913-1919.
- [49] Chrysostomou V, Crowston JG. The photopic negative response of the mouse electroretinogram: reduction by acute elevation of intraocular pressure [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(7): 4691-4697.