

视网膜优选位点及其临床应用

李胜男¹ 综述 张静琳² 吴德正² 审校

¹中南大学爱尔眼科学院,长沙 410023;²广州爱尔眼科医院眼底病科,广州 510030

李胜男现在爱尔眼科医院集团四川眼科医院眼底病科,成都 610047

通信作者:张静琳,Email:zhjinglin@126.com

【摘要】 黄斑病变通常导致中心视力丧失,伴随固视稳定性显著降低,导致精细视觉、阅读,甚至人脸识别障碍,严重影响患者生活质量。目前尚无明确及有效的治疗方法能够逆转萎缩性黄斑病变造成的视功能损害,但中心视力丧失患者可自发在功能尚可的旁中心视网膜形成偏心注视以缓解中心暗点的视觉干扰,该位点被称为视网膜优选位点(PRL);然而,自然形成的 PRL 通常不是视功能康复的最佳视网膜位点,部分患者需要偏心注视训练进行 PRL 重定位实现更佳的视觉康复。目前基于生物反馈的偏心注视训练已被证实可稳定自然形成的 PRL 或诱导形成新的 PRL,实现黄斑病变患者的低视力康复;然而关于 PRL 的发生和发展过程、定位特征及偏心注视训练的具体实施方案均存在争议。本文总结了 PRL 的相关概念及特征,包括 PRL 的形成特点、PRL 形成的理论基础、PRL 的定位特点、PRL 重定位的临床效果及相关评估指标;并综述了黄斑病变导致中心视力丧失患者基于偏心注视训练的低视力康复训练方案和疗效,以期为临床上中心视力丧失患者的低视力康复提供指导。

【关键词】 视网膜优选位点;定位;重定位;生物反馈;偏心注视训练

基金项目: 湖南省自然科学基金(2019JJ50001);爱尔眼科医院集团科学研究基金(AF2018002)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210105-00011

Preferred retinal locus and its clinical application

Li Shengnan¹, Zhang Jinglin², Wu Dezheng²

¹Aier School of Ophthalmology, Central South University, Changsha 410023, China; ²Department of Fundus Disease, Guangzhou Aier Eye Hospital, Guangzhou 510030, China

Li Shengnan now works at the Department of Fundus Disease, Aier Eye Hospital, Sichuan Eye Hospital, Chengdu 610047, China

Corresponding author: Zhang Jinglin, Email: zhjinglin@126.com

【Abstract】 Macular diseases usually lead to central vision loss, accompanied by a significant unstable fixation, resulting in disorders of fine vision, reading, and even face recognition, which seriously affect the quality of life of patients. There is no clear and effective treatment to reverse the visual impairment caused by atrophic macular diseases, yet patients with central vision loss secondary to macular diseases commonly adopt a region outside the central macular area as the surrogate fovea for vision, which is named preferred retinal locus (PRL). However, natural PRLs are not optimal in common for low-vision rehabilitation. Therefore, some patients need eccentric fixation training for PRL relocation to achieve better visual rehabilitation. Studies have shown that eccentric fixation training based on biofeedback can stabilize the natural PRL or induce a new PRL to improve low-vision rehabilitation in patients with macular diseases. So far, the development and location characteristics of PRL and the clinical applications and efficacy of training remain controversial. This review concludes the concept and features of PRL, including the characteristics and possible rationale of PRL development, the location and relocation of PRL, and the evaluation indicators of PRL relocation. Furthermore, in order to provide clinical guidance for low-vision rehabilitation of patients with central vision loss, the programs and efficacy of eccentric fixation training for low-vision rehabilitation are also reviewed.

【Key words】 Preferred retinal locus; Location; Re-location; Biofeedback; Eccentric training

Fund program: Natural Science Foundation of Hunan Province (2019JJ50001); Science Research Foundation of Aier Eye Hospital Group (AF2018002)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210105-00011

黄斑疾病通常表现为中心暗点伴固视稳定性降低,严重影响患者的精细视觉,导致阅读、驾驶、人脸识别等日常视觉活动障碍,降低患者生活质量。20 年前,大部分双侧黄斑病变可致盲。近年来,一些新的治疗方法,如光动力治疗和眼内注射抗新生血管药物等逐渐应用于临床,通过延缓或阻止疾病进程,有效改善了新生血管性黄斑病变患者的视力预后。然而,目前尚无治疗方式能够逆转黄斑区萎缩性病患者的视力损失,因此低视力康复研究对于中心暗点患者具有重要意义。

近年来,偏心注视训练为中心视力不可逆性丧失患者的低视力康复提供了新策略。在正常固视过程中,人的眼睛并非完全静止,而是在进行如微扫视、震颤和漂移等小范围的不自运动,通过头部运动补偿和神经适应使我们能够尽可能地将观察目标维持在黄斑中心凹,从而实现精细视觉处理。黄斑病变导致中心视力丧失后,部分患者会自发选取一个中心凹外功能尚可的视网膜区域代替中心凹的功能,形成偏心注视,这个视网膜位点被称为视网膜优选位点(preferred retinal locus, PRL)^[1-6]。然而,PRL 的形成机制和定位规则尚不明确,基于 PRL 训练的低视力康复训练对中心视力丧失患者的临床疗效也存在较大争议,故本文对 PRL 相关研究及基于偏心注视训练的低视力康复训练临床效果进行综述。

1 PRL 的形成

正常人通常使用黄斑中心凹视力实现精细视觉处理。迄今多数研究认为,中心凹解剖结构被破坏后,在不同固视任务的刺激下,患者可能会形成多个 PRL^[2-4]。Ro-Mase 等^[5]测定了背景光亮度对 27 例黄斑病变患者 PRL 的影响,发现不同背景光影响下 PRL 的位置和个数会发生改变。Timberlake 等^[2]对比研究了年龄相关性黄斑病变(age-related macular degeneration, AMD)患者与中心视力正常受试者书写时笔尖在视网膜上的对应位置与暗点及 PRL 的位置关系,发现 PRL 可以代替中心凹指导笔尖在书页上的定位,并且多数患者会形成多个分散的 PRL 以执行不同的视觉任务,这提示日常生活中的不同视觉任务可能会诱导患者形成多个 PRL。Costela 等^[3]对比了固视训练形成的 PRL(固视 PRL)和自发形成的 PRL(功能 PRL)的一致性,结果表明大部分中心视力丧失患者看视频时的功能 PRL 与固视 PRL 并不一致。Sullivan 等^[4]进一步对比了固视 PRL 和功能 PRL 的解剖差异,结果显示功能 PRL 的范围更广,通常会覆盖固视 PRL 的区域,且分布更为分散。这些结果提示,在执行精确且单一的固视任务时,通常会形成单一的 PRL;然而,在日常生活中这样理想化的视觉任务十分少见,导致中心视力受损患者更倾向于形成多个 PRL 以适应各种不同的视觉任务,如阅读、驾驶、行走、家务活动等等。

也有研究者认为,多个 PRL 可能是最终 PRL 的中间不稳定形态。Verdina 等^[6]利用多模影像技术分析了 52 例 I 型 Stargardt 病患者的 PRL 定位及相应视网膜的结构功能特点,结果表明 PRL 定位于距离萎缩灶边界的不同距离,正常视网膜边界和黄斑萎缩灶之间形成一个转化区,该区域的椭圆体带缺失或中断,自发荧光呈高荧光或低荧光,小部分患眼中 PRL 存

在于转化区内,且位置随病程而发生改变,但最终大部分患眼的 PRL 定位于距萎缩灶较远且视网膜椭圆体带和自发荧光无明显异常的正常视网膜区域,因此,推测转化区内的多个 PRL 是初始 PRL 和最终 PRL 的中间不稳定状态,而且多个 PRL 形成会导致固视稳定性降低,不利于视觉任务的执行。基于以上研究,我们推测当病灶范围较小,相对暗点区域不大时,如 AMD 患者,在不同光照条件下、不同视觉任务刺激下或日常生活习惯的影响下,患者通常会形成多个 PRL 实现更全面的暗点适应;当病灶范围较广,相对暗点区域较大,且病情进展快,如 Stargardt 病患者,可在病灶与正常区之间的转化区形成多个中间态 PRL,最终在距离中心凹较远的正常视网膜区域形成稳定的 PRL。

黄斑病变患者对中心暗点的适应方式就是形成 PRL 进行偏心注视,这是中心视力丧失后患者实现低视力康复的主要基础。Crossland 等^[7]总结出 PRL 的共性特征:(1)用于固视的某一个视网膜区域;(2)由视觉任务所驱动;(3)可多个 PRL 同时存在;(4)在视网膜上的定位明确;(5)在重复的视觉测试中位置基本固定。然而,并非所有患者都能迅速且成功地适应中心暗点且自发形成 PRL。当暗点周围的视网膜功能相同时,PRL 的定位应是随机的,但实际上暗点周边的视网膜功能并不可能完全相同,因此 PRL 的定位并非随机,而是众多因素共同作用的结果,这也造成了 PRL 形成的不确定性。

2 视觉皮质重塑

视觉皮质重塑是中心暗点患者 PRL 形成的理论基础。众所周知,视网膜和神经细胞损害是不可逆的,但近年来研究表明即使中心视力受损的成年患者仍有一部分潜在视力可以得到恢复。Sabel 等^[8]提出“残余视觉激活理论”,认为大脑视觉皮层的损伤通常是部分性的,还残余一部分功能,包括受损部位的边界区、受损区域中仍可被激活的“中央岛”、未受损的纹状体通路、及其下游的神经网络。这些功能尚存的结构可以通过日常视觉经历、视觉训练及非侵入性的大脑电刺激(如重复经眶交流电刺激)等重复刺激的方法实现再激活,进而增强突触传递并重塑下游神经网络,并且这种可塑性可以在受损后的任何时间、任何年纪及所有因视网膜或大脑损伤引起的视野损伤类型(中风、神经外伤、青光眼、斜视、AMD 等)持续存在。虽然视力恢复情况受残留的视觉区域范围影响,但被再激活的残余视觉区域可持续产生电活动,且持续时间较所需的重复刺激的时间长,因此重复的视觉皮层刺激有助于实现视功能障碍患者长期的视觉康复和生活质量改善。Turco 等^[9]综述了近 30 年关于“残余视觉激活理论”的研究,认为该理论的研究方法和结论仍存在争议,但其提供了视觉康复领域的新思路,激励更多研究者投身于视觉皮质重塑的研究当中。

Baker 等^[10]分别报道了 2 例因黄斑变性丧失中心视力的患者存在视觉皮质的大范围重塑,2 例中心凹部分损伤的患者中并没有发现视觉皮质重塑,并提出在视觉过程中只有中心凹功能完全丧失才能实现大范围的视觉皮质重塑^[11]。同样,Dilks 等^[12]报道了 6 例双侧完全性中心视力丧失患者均有视觉皮质重塑,而 2 例黄斑区广泛病变,视力严重受损,但有中心凹

功能残留的患者未发现视觉皮质重塑,进一步证实了完全性的中心凹功能丧失是大范围视觉皮质重塑的必要条件。

为了进一步探索视觉皮质重塑发生的潜在机制, Schumacher 等^[13]利用 fMRI 检测黄斑病变患者在执行视觉任务时枕极的大脑皮质信号,发现黄斑病变患者 PRL 区的视觉刺激可以增加正常人中心凹对应的大脑活动区,因此他们认为黄斑病变患者视觉皮质重塑依赖于行为适应。然而 Dilks 等^[14]的研究结果显示刺激 PRL 区域或其他周边视网膜区域可以激活中心凹对应的视觉皮质区域,表明视觉皮质重塑可以发生在任何周边视网膜区域,并非局限在 PRL 区,这也提示中心视力丧失后偏心注视形成的位置在视觉皮质层面是不固定的,换言之 PRL 的位置可以通过偏心注视训练发生改变。Chung^[1]进一步证明了中心视力丧失患者从固视性扫视到 PRL 固视的眼球运动模式的转变,并且 PRL 拥挤带的形态与中心凹的拥挤带相似,提示 PRL 周边的拥挤带发生了重塑;因此他们认为中心视力丧失患者的眼动控制系统和视觉感知系统从中心凹向 PRL 转变,中心视力丧失患者视觉系统在视觉任务的驱动下可实现重塑。以上所有研究均表明黄斑病变中心视力丧失患者仍有视觉皮质重塑的可能,因此 PRL 的功能化很可能依赖于黄斑中心凹完全损伤后的视觉皮质重塑。

3 PRL 的定位

PRL 与黄斑病灶的位置关系尚未完全明确。Walsh 等^[15]研究发现,模拟中心暗点的正常视力受试者自然形成的 PRL 多位于暗点边界 15° 以内且光敏感度较高的视网膜区域,但其固视功能较正常中心凹明显降低,固视稳定性与 PRL 的偏心率无关^[16]。然而,Verdina 等^[6]对 52 例 Stargardt 病患者进行研究,发现仅 32.7% 的 PRL 定位在萎缩灶的边缘,67.3% 的 PRL 定位于距离萎缩灶较远的自发荧光和椭圆体带均正常的视网膜区域。结合以上研究结果,推测 PRL 可能定位于病灶边缘处,或者靠近黄斑中心但结构和功能更好的视网膜区域,即椭圆体带及色素上皮细胞无明显功能障碍的区域。导致这一 PRL 定位差异的原因可能与患者的病变类型及病灶大小不统一有关。此外,精确测定黄斑病变患者 PRL 与中心凹的位置比较困难,中心暗点患者的 PRL 相对于中心凹的位置可以通过描记固视椭圆面积进行估计。Timberlake 等^[17]以正常人中心凹位置为参考,通过确定正常中心凹位置、PRL 与视盘的相对位置,推定 PRL 与中心凹的相对位置,计算了 24 例双侧中心暗点患者的 PRL 和正常中心固视椭圆面积的相对值,结果显示正常中心凹固视椭圆的中心位于视盘颞侧 12.6° 和下方 1.4°, 而 PRL 椭圆距离中心凹越远,其面积越大,呈线性关系。Yow 等^[18]利用眼动追踪系统设计了自动 PRL 定位系统,可以实时监测注视位置,实现了更有效、更客观、更精确的 PRL 定位,为低视力康复提供指导。

目前不同研究关于 PRL 的定位尚未达成一致。多数研究认为中心视力丧失后 PRL 倾向于定位在暗点上方视网膜,以保留暗点下方视野,但其定位于暗点左右两侧的差异还存在较大争议。Farzaneh 等^[19]纳入 35 例 AMD 患者 51 只患眼,发

现 PRL 位于暗点下方、左侧、中心、右侧和上方视野的占比分别为 49.0%、33.3%、7.8%、5.9% 和 3.9%。Erbezci 和 Ozturk^[20]纳入 72 例黄斑变性患者 144 眼,提出 PRL 最常定位于暗点鼻侧视网膜,且更倾向于保留暗点左侧视野。以上研究表明 PRL 倾向于定位在暗点下方和左侧视野。然而,本研究团队前期观察了 72 只黄斑病变患眼的 PRL 定位特征,发现 PRL 更倾向于定位在暗点上方和左侧视网膜以保留暗点下方和右侧视野^[21],这与上述研究结论不一致。造成这一结果的原因可能是研究中未限定患者的暗点形成情况及暗点数量,如果黄斑区没有形成暗点或形成多个暗点,则必然会影响自然 PRL 的定位;而 PRL 定位在暗点左侧或右侧视网膜的差异不明显可能是因为以上研究均未限定眼别,左右眼数量不均衡,且没有测定主导眼;因为患者可能会更倾向于保留主导眼的中线视野,从而导致左右眼的 PRL 定位倾向性不同。综上,PRL 的存在与否取决于黄斑中心是否有致密暗点存在,且可能有多个 PRL 形成;PRL 位于暗点下方视野较位于暗点上方视野更常见,而其位于暗点左右两侧的差异尚无一致结论。

黄斑暗点患者 PRL 定位选择的潜在机制尚未阐明。Cheung 和 Legge^[22]提出了 PRL 定位选择的 3 个假说:功能驱动选择、性能驱动选择和视网膜-视皮层对应驱动选择。功能驱动选择是指 PRL 在执行视觉任务过程中自然形成,已有研究表明 PRL 位于暗点下方视野更有利于执行下方视野的视觉任务,如书写、阅读、行走等^[23]。Walsh 和 Liu^[15]研究发现,模拟中心暗点的正常受试者使用垂直方向的 PRL 可减少暗点对于横向文本阅读时的影响;水平方向的 PRL 在暗点左侧视野会影响阅读时的知觉广度,故更多出现在暗点右侧视野^[24]。然而,也有研究显示,大量中心暗点患者自发形成的 PRL 定位在暗点左侧视野,这与功能驱动假说相悖^[21]。导致这一现象的原因可能是研究未区分眼别和主导眼,而主导眼在视觉任务中起主要作用,功能驱动在主导眼的作用更强,患者可能会更倾向于保留主导眼的中轴视野。性能驱动选择是指当黄斑功能丧失,视觉系统将选择一个视觉性能最大化的周边视网膜位点形成 PRL。例如,视觉系统倾向于将 PRL 定位在视敏度最佳的周边视网膜位点。Barraza-Bernal 等^[24]研究了模拟中心暗点受试者中注意力维持与 PRL 定位之间的关系,发现 70% 受试者 PRL 定位于更高注意力的视野。视网膜-视皮层对应驱动选择是指视皮层重塑时,神经元自发重新映射到靠近暗点的周边视网膜区域^[25]。

4 PRL 的重定位

PRL 重定位是指通过各种训练方法改变自然形成的 PRL 位置或数量,以形成对中心视力丧失患者低视力康复最优的 PRL。对于中心视力丧失的老年患者而言,低视力康复的目标是满足日常生活的需求,而非阅读和书写,但日常生活中的视觉任务繁多,因此单一的 PRL 不可能是所有视觉任务的最优选择。研究表明很多自然形成的 PRL 区并非视敏度最佳区域,且区域内仍然存在微小暗点^[26-28]。理论上,PRL 完全定位在病灶之外的正常视网膜区域会更好,但 PRL 的偏心性与固视稳定性呈负相关^[29],因此可以通过将 PRL 定位在萎缩区外,并

进行固视稳定性训练,以发掘最大的潜在视功能。近年来,通过各种方式训练形成新的 PRL,已经成为了黄斑暗点患者低视力康复的热点,其原理是通过重复的音频或视觉刺激,改变中心暗点患者的眼球运动方式,形成新的偏心固视位置^[30]。Hassan 等^[31]通过图像刺激的方式对 76 例双侧黄斑病变的患者进行偏心注视训练,发现训练后患者的固视能力没有明显改变,然而固视位置发生了改变,平均偏心度数为 7.5°。Barraza-Bernal^[32]等对 15 位模拟中心暗点的正常视力受试者进行 PRL 诱导试验,证明试验诱导的 PRL 可以转化到日常生活视觉任务中,且可以长时间维持。Liu 等^[33]开发了一系列眼动控制和视觉训练模式,以探索 PRL 的自然形成过程及其对视功能的影响,结果表明所有模拟中心暗点的正常视力受试者训练 6~10 小时后,均在诱导区形成了 PRL,且眼动控制和视觉识别能力显著提高,PRL 区的高级视功能也有明显的提高,包括 3 个字母串的识别能力、阅读能力和空间注意能力,但是低水平视功能如视力和对比敏感度没有明显改善。这提示在相对短的时间内,模拟中心暗点的正常视力受试者可以在指定的地方诱导形成 PRL,这种诱导还可以作为中心暗点患者的低视力康复方法。还有研究者认为,高注意力的视网膜区域更易形成 PRL,且可以通过评估注意能力进行 PRL 形成位置的预测^[24]。PRL 形成和发展的影响因素是多样且复杂的,如病程长短、病变类型、病灶大小和形状,甚至日常生活需要等等^[21,34-35]。因此,在制定 PRL 重定位的训练策略时,需要全面考虑各方面影响因素,以保证最终形成最优的 PRL。

此外,对于 PRL 重定位是否成功、PRL 的定位和功能评估都有相应的参数指标(表 1)。目前研究中 PRL 相关的评估指标主要有 3 大类:(1)评估 PRL 形成的指标 ①重关联 PRL 指数(re-referencing indexing),其赋值范围为 0~1,0 表示完全没有形成新的 PRL,1 表示完全形成新的 PRL^[1];②PRL 的拥挤

区(crowding zone),中心凹周围的拥挤带范围最小,且形状近似圆形,而越靠近周边的视网膜拥挤带范围越大,椭圆形的横轴或纵轴越长,形状为椭圆形,故可以通过 PRL 周围拥挤带的形态及面积大小来评估 PRL 的功能^[1,36];③PRL 值(PRL value),将所有固视点映射到同一个笛卡尔坐标系中,绘制成刺激分布图。PRL 值是基于刺激分布图计算出的数值,界定为 0~1,1 表示 PRL 为圆形分布,且完全定位在暗点之外,即完全形成了 PRL^[15]。(2)评估 PRL 质量的指标 ①视网膜光敏感度^[21,37-40];②固视位置和稳定性^[41];③追随能力^[42];④扫视能力^[43]。(3)预测 PRL 形成的指标 研究表明,患者倾向于将 PRL 定位在具有高注意力的视网膜区域,提示注意能力可能成为 PRL 定位的预测指标,从而指导低视力康复训练时最佳 PRL 的选择^[24]。

5 基于偏心注视的低视力康复训练

黄斑病变导致患者发生进行性中心视力丧失,日常生活能力明显下降,无法独立完成阅读、驾驶、观影乃至面部识别等日常视觉活动^[34]。低视力康复措施可以最大化利用患者的残余视力补偿暗点造成的视觉障碍。绝对中心暗点患者可以通过偏心注视和文本放大重新获得阅读能力,并且一些阅读训练可以通过提高固视稳定性进一步提高阅读速度,合适的康复方法可以恢复患者的阅读能力,提高方向感,进而提高患者的生活质量^[19]。如前文所述,中心视力丧失后,患者会自发形成 PRL 进行偏心注视,但自发形成的 PRL 位置并非总是定位在最佳的位置,且不同患者对周边视力的利用也存在较大差异。因此,偏心注视训练成为低视力康复训练的热点。有 meta 分析^[41,44]结果显示,偏心注视训练可以提高低视力患者的阅读速度,改善其生活质量。表 2 总结了不同低视力注视训练方法的训练模式、训练方案及临床效果,以期临床低视力康复训练提供应用参考。

表 1 PRL 相关的评估指标

评估内容	指标名称	意义	计算公式或测定方法
评估 PRL 形成	重关联 PRL 指数	评估 PRL 重定位完整度的指标	$\text{re-referencing indexing} = \frac{1}{2} \left(\left(\frac{\text{saccade error}_{\text{中心凹}} - \text{saccade error}_{\text{PRL}}}{d} \right) + 1 \right)$ (d 为中心凹与 PRL 之间的距离)(图 1)
	PRL 拥挤区	评估 PRL 对应视皮层区的拥挤带形态	测定可识别的两相似目标之间的最小距离,据此绘制拥挤模式图
	PRL 值	评估 PRL 的集中度、分布和定位,可以用于追踪和量化 PRL 的形成过程	$\text{PRL 值} = R \times (\text{SI} + \text{CI}) / 2$, (SI: PRL 分布的对称性, CI: PRL 分布的集中度, R: 落在暗点以外的固视点与总固视点的比率)
评估 PRL 质量	视网膜光敏感度	评估视网膜感光细胞功能	测定视网膜光刺激敏感度阈值
	固视位置和稳定性	评估 PRL 的稳定性	P1、P2: 2°、4° 直径内的固视点百分比;二元等高线椭圆面积
	追随能力	评估 PRL 追踪运动目标的能力	测定患者注视不同运动速度的视标时是否能够保持某个 PRL 进行固视
	扫视能力	评估扫视 2 个视标时 PRL 在 2 个视标所投射的视网膜区域的变动能力	测定患者扫视 2 个视标时 PRL 是否在 2 个视标所投射的视网膜区域之间变动
预测 PRL 形成	注意能力	评估视网膜注意力维持区域和 PRL 定位之间的关系	$\text{Rg} = \text{per}(90) / \text{pre}(270)$ (per(90)和 pre(270): 在 90° 区域和 270° 区域的正确率。Rg < 0.8: 注意力主要维持在下方视网膜; 0.8 ≤ Rg ≤ 1.2: 注意力在上方视网膜和下方视网膜基本等同; Rg > 1.2: 注意力主要维持在上方视网膜)

注: PRL: 优选视网膜位点



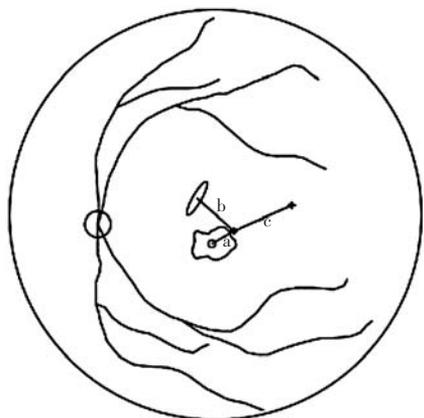


图 1 眼底模式图 根据 Susana^[2] 文章中的描述画出,不规则曲线代表视网膜血管,血管弓之间圆圈代表中心凹,中心凹周边的不规则图形为累及中心凹的病灶,竖椭圆为位于病灶上方的 PRL,2 个十字分别代表固视扫视的起点和终点,靠近中心凹者为终点,远离中心凹者为起点,a 表示中心凹扫视误差,b 表示 PRL 扫视误差,c 表示固视扫视距离

5.1 声-生物反馈微视野训练

声-生物反馈微视野训练通过音频刺激引导受试者保持特定的固视眼位,当受试者用越靠近设定的 PRL 位置进行固视时声音频率会增加,反之,频率降低,由此提示患者改变眼位,调整固视位置。Ratra^[39] 等利用 MP-1 微视野计对 19 例中心暗点患者进行了声-生物反馈训练,包括 10 例 AMD,4 例 Stargardt 病,3 例创伤性黄斑瘢痕,2 例高度近视脉络膜新生血管,1 例近视性黄斑变性,训练后所有患者视力、平均视网膜敏感度和固视稳定性均有明显提高,其中年轻人和暗点较小的患者提高更明显,并且训练效果持续到 6 个月以后。而 Bozkurt 等^[37] 利用 MAIA 微视野计对 18 例双侧黄斑地图样萎缩患者进行了声-生物反馈微视野训练,1 周后患者视力、阅读速度和固视稳定性均有明显提高,而平均视网膜敏感度虽有提高但差异无统计学意义。除黄斑病变外,对于视神经病变患者也可以进行微视野训练,Verboschi 等^[45] 纳入 10 例进展期青光眼患者进行 MP-1 声-生物反馈训练,以评估其对青光眼进展性视神经受损的视觉康复效果,经 10 次训练后,患者的固视稳定性、视网膜敏感度、阅读速度和生活质量均有明显提高,但视力提高差异无统计学意义。同样,Raman 等^[46] 对 1 例双侧高度近视性黄斑病变导致中心暗点的患者进行 MP-1 声-生物反馈训练,最终患者的固视稳定性和眼动速度均有改善,但视力和视网膜敏感度未明显提高。综上,声-生物反馈微视野训练可以用于低视力患者的康复治疗,不仅可以应用于黄斑病变引起的中心视力丧失,也可以应用于视神经受损或萎缩造成的视力低下。然而,关于其能否提高视网膜敏感度和最佳矫正视力还存在较大争议。

5.2 声光联合生物反馈训练

光-生物反馈训练以黑白棋盘为固视目标,将黑白棋盘投射在预设的 PRL 位置,当患者利用预设的 PRL 固视时,固视目标会以一定频率闪烁,越靠近设定目标,闪烁频率越快。Vingolo 等^[47] 在前期研究中纳入了 15 例(27 眼)AMD 患者,进行了声-生物反馈训练,训练后所有患者的视力、固视稳定性、

视网膜敏感度和阅读速度均有提高。随后,为比较声-生物反馈训练和声光联合生物反馈训练临床效果的差异,他们纳入 30 例双侧 AMD 患者并随机分为声刺激组和声光联合刺激组,结果显示 2 个组日常生活能力均有提高,其中声光联合组最佳矫正视力、阅读速度和固视稳定性的改善更明显^[48]。Amore 等^[38] 进行了相似研究,发现 2 种生物反馈训练均可以提高平均阅读速度和固视稳定性,而仅光刺激生物反馈训练组的视网膜敏感度较训练前有明显提高,故认为 2 种训练模式均有助于中心视力丧失患者视功能康复,但光刺激生物反馈训练效果更好。可能的原因是,图形刺激能够传递更多、更准确的刺激信号至大脑皮层,更有利于视皮层重塑。Sborgia 等^[49] 纳入 26 例特发性黄斑裂孔术后裂孔闭合的患者,分为声光联合生物反馈训练组和仅接受常规随访的对照组,随访 12 个月,结果显示训练组 12° 视网膜敏感度和固视稳定性均提高,但视力改善差异无统计学意义。综上,现有的研究普遍认为声光联合刺激生物反馈训练较单独声刺激生物反馈训练效果更佳。图形刺激有助于加快大脑视皮层重塑,显著提升的日常生活视觉能力、固视稳定性和阅读速度,并提高视网膜敏感度。然而,关于其对视力提高的有效性尚存争议。

5.3 其他训练模式

除了基于微视野计的声刺激和光刺激的生物反馈训练,还有其他已报道的低视力康复训练模式,包括:(1)应用其他硬件和软件实施的偏心注视训练。Riss-Jayle 等^[50] 利用棱镜的偏光作用进行偏心注视训练,结果发现中心暗点的低视力患者可以通过棱镜诱导偏心注视,但双侧棱镜对训练结果无明显影响。Seiple 等^[51] 比较视觉意识和偏心注视模式、阅读眼动控制模式和阅读实践训练模式这 3 种偏心注视康复训练对 30 例 AMD 患者阅读能力提高的有效性,结果发现视觉意识和偏心注视模式和阅读实践训练模式训练后阅读速度较训练前减慢,但差异无统计学意义,阅读眼动控制模式训练后阅读速度较训练前提高,差异有统计学意义,提示眼动控制的偏心注视训练有助于提高阅读速度。Hassan 等^[31] 对 76 例双侧中心暗点患者进行偏心注视训练,发现训练前后患者的 PRL 实现了明显的重定位,但 PRL 的固视稳定性并没有明显提高。(2)视觉诱发电位 (visual evoked potentials, VEP) 生物反馈训练。Verdina 等^[52] 对 AMD 患者进行 10 min 一次的系列 VEP 生物反馈训练,发现患者最终视力、阅读能力、对比敏感度、视网膜固视和敏感度及患者生活质量均有改善。(3)PRL 诱导训练。Liu 等^[33] 开发了一种新的训练策略,通过整合眼动控制和图形识别可在视网膜任意位置诱导形成 PRL;该研究在正常视力受试者中模拟中心暗点,周边视网膜区域被模糊,只留下诱导 PRL 的一个圆孔位于暗点周围,训练 6~10 h 后所有受试者在诱导区均形成了 PRL,眼动控制和视觉识别能力显著提高,PRL 区的高级视功能提高,但是低级视功能无明显改善。综上,无论是基于微视野计生物反馈训练还是其他低视力康复训练均有助于提高不同类型的低视力患者的日常生活能力,其中微视野计生物反馈训练对患者视功能的提高更为显著,包括视力、视网膜光敏感度、固视稳定性、对比敏感度等。

表 2 低视力康复训练相关研究总结

文献	发表时间/例数 (病变:分组-例数)	仪器/训练方法	训练方案	训练后改善的指标	未改善的指标
Chung 等 ^[1]	2013/6 (AMD-4, STGD-2)	阅读任务	每次训练大约 1.5 h, 每周训练 1 次, 持续训练 6 周	阅读速度	视力、固视稳定性、可识别的最小字号
Walsh 等 ^[15]	2014/12(正常视力受试者模拟中心暗点: S-CS-6, G-CS-6)	<i>Psychophysics toolbox</i> 和 <i>Eyelink toolbox</i> /暗点搜索训练	162 次搜索试验, 共 11 种不同形状和大小的暗点搜索任务, 每天 1 h	搜索反应时间、固视数量、重复固视次数	固视和扫视时间
Morales 等 ^[23]	2014/APD/74 岁女性	MAIA/AB	训练 12 次, 每次训练 10 min, 每周 1 次, 随访 3 个月	视力、阅读速度、固视稳定性、PRL 重定位于中心凹下方	-
Hassan 等 ^[31]	2019/76(双侧 CVL)	<i>scanning laser ophthalmoscope</i> 偏心注视训练(EVT)	训练 4-6 周, 依据患者的需求, 每周训练 5-10 h	PRL 重定位(平均 7.5°)	固视稳定性
Rong 等 ^[33]	2016/8(正常视力受试者模拟中心暗点)	PRL 诱导训练	周边视网膜区域被模糊, 仅诱导 PRL 的 1 个圆孔位于暗点左侧、右侧、上方或下方, 总共训练 6-10 h	高级视功能(3 个字母串识别能力、阅读能力和空间注意能力)	低级视功能(视力和对比敏感度)
Pacella 等 ^[34]	2012/171 (AMD-122, MMD-49)	MP-1/AB	训练 16 次, 每次训练 9 min, 休息 3 min, 每周 1 次, 随访 12 个月	远视力(76.02%)、视网膜敏感度、固视能力(56.14%)、平均阅读速度(34.71%)	暗点面积和密度
Amore 等 ^[38]	2013/30(CVL: AB 组-15, AB+LB 组-15)	MP-1/AB+LB	训练 10 次, 每次训练 10 min, 每周 2 次, 随访 5 周	平均阅读速度(2 个组)、固视稳定性(2 个组)、视网膜敏感度(AB+LB 组)、最佳矫正视力(AB+LB 组)	视网膜敏感度(AB 组)、最佳矫正视力(AB 组)、对比敏感度(2 个组)
Ratra 等 ^[39]	2019/20(AMD-10, STGD-4, TMS-3, SMCNV-2, MMD-1)	MP-1/AB	训练 10 次, 每次训练 10 min, 隔日 1 次	视力、视网膜敏感度、固视稳定性、日常生活能力	扫视速度($P > 0.99$)
Ueda-Consolvo 等 ^[41]	2015/9(MH)	MP-1/AB	每次训练 10 min, 在 3 个月内至少重复 3 次	最佳矫正视力、阅读速度、固视稳定性	-
Maniglia 等 ^[43]	2020/(MD 组-5, 对照组-4)	17 英寸(美国 Dell 公司) M770 CRT monitor 横向遮蔽训练	训练 24 次, 每次训练显示 2 次, 1 次显示 133 ms, 间隔 500 ms	近视力、对比敏感度、阅读速度、视觉拥挤、固视稳定性(未量化)	-
Verboschi 等 ^[45]	2013/18(进展期青光眼)	MP-1/AB	训练 10 次, 每次训练 10 min, 每周 1 次, 分别在第 4 个月、第 8 个月和 1 年时重复训练, 随访 1 年	固视位置、平均视网膜敏感度、阅读速度、日常生活能力	最佳矫正视力、固视稳定性($P = 0.76$)
Raman 等 ^[46]	2015/MMD-59 岁女性	MP-1/AB	训练 10 次, 每次训练 10 min, 隔日 1 次, 随访 1 年	固视稳定性、眼动速度	最佳矫正视力(维持)、视网膜敏感度
Vingolo 等 ^[48]	2007/27(AMD)	MP-1/AB	训练 10 次, 每次训练 10 min, 每周 1 次	视力、固视能力、视网膜敏感度、阅读速度	-
Sborgia 等 ^[49]	2019/26(MH: AB+LB 组-13, 对照组-13)	MAIA/AB+LB	训练 12 次, 每次训练 10 min, 每周 3 次, 在 6 个月以后再重复训练 4 次, 每周 1 次	视网膜敏感度、固视稳定性	视力
Seiple 等 ^[51]	2011/30(AMD: Module 1-5, Module 2-5, Module 3-5, 对照-5)	Module1: 偏心注视训练; Module2: 眼动控制训练; Module3: 阅读实践训练	每组训练 6 周, 每隔 6 周复查, 随访 18 周	阅读速度(Module2)	阅读速度(Module1 和 Module3)
Verdina 等 ^[52]	2020/24(AMD: Training-15, 对照-9)	VEP 实时检测生物反馈训练	训练 10 次, 每次 10 min, 每周 2 次	视力、阅读能力、对比敏感度、固视能力、视网膜敏感度、生活质量	-
Verdina 等 ^[53]	2013/18(BT 组-12 对照组-6)	MP-1/AB	训练 8 次, 每次训练 10 min, 每周 1 次, 持续 10 周	固视能力、最佳矫正视力、平均阅读速度、对比敏感度	视网膜敏感度($P > 0.05$)

续表 2

文献	发表时间/例数 (病变/分组-例数)	仪器/训练方法	训练方案	训练后改善的指标	未改善的指标
Vingolo 等 ^[54]	2013/34 (PM)	MP-1/AB	训练 10 次,每次训练 10 min,每周 1 次,随访 10 周	最佳矫正视力、视觉诱发电位 P100 振幅、视网膜敏感度、固视稳定性、阅读速度	-
Scuderi 等 ^[55]	2016/STGD-26 岁女性	MP-1/AB	训练 10 次,每次训练 10 min,每周 1 次,在第 3 个月、第 6 个月和 1 年时重复训练,随访 1 年	视网膜敏感度、固视稳定性、阅读速度	最佳矫正视力(维持)
Vingolo 等 ^[56]	2016/52 (RD 术后: BT-25, 对照组-27)	MP-1/AB	训练 10 次,每次训练 10 min,每周 1 次,随访 18 周	视力、视网膜敏感度、固视稳定性	-
Vingolo 等 ^[57]	2013/30 (湿性 AMD: AB 组-15, LB 组-15)	MAIA/AB+LB	训练 12 次,每次训练 10 min,每周 1 次,随访 12 周	日常生活能力(2 个组)、最佳矫正视力(LB 组)、平均视网膜敏感度(AB 组)、阅读速度(LB 组)、固视稳定性(LB 组)	最佳矫正视力(AB 组)、平均视网膜敏感度(LB 组)、阅读速度(AB 组)、固视稳定性(AB 组)
Ramirez 等 ^[58]	2017/18 (干性 AMD)	MAIA/AB	训练 16 次,每次训练 10 min,每周 2 次,随访 8 周	视力、阅读速度、固视稳定性、平均视网膜敏感度($P=0.4$)	-
Barboni 等 ^[59]	2019/11 (AMD: AB 组-6, 对照组-5)	MAIA/AB	训练 12 次,每次训练 10 min,每周 2 次,随访 3 周	近视力、空间对比敏感度、日常生活能力、视网膜敏感度、颜色辨别阈值	阅读速度、颜色识别
Sahli 等 ^[60]	2020/35 (AMD-17, STGD-14, CD-4)	MAIA/AB	训练 10 次,每次训练 10 min,随访 1 月	固视稳定性、阅读能力、日常生活能力	最佳矫正视力
Morales 等 ^[61]	2019/67 (GA-30, AMD-19, BD-9, MMD-6, CSR-3)	MAIA/AB	训练 12 次,每次训练 10 min,每周 3 次,随访 3 个月(A 组:自发形成 PRL 训练;B 组:选择 PRL 训练)	B 组:视力、固视稳定性、阅读速度	A 组:视力、固视稳定性、光敏感度、阅读速度;B 组:光敏感度
Rose 等 ^[62]	2017/8 (正常视力受试者模拟中心)	SR Research Eyelink 1000 infrared eye tracking system 偏心注视训练	训练 2 个阶段,间隔约 1 周,每个阶段包含 200 次试验,分成 4 次训练,每次试验 15 s	固视稳定性、固视精确度	固视稳定性在训练后快速下降
Plank 等 ^[63]	2014/24 (AMD/JMD-13, 对照-12)	Matlab (7.12.0 版本)和 Psychophysics toolbox 文本识别任务	训练 6 次,每次 1 h,持续训练 3 周	偏心注视、PRL 对应的大脑皮层信号	固视稳定性($P>0.05$)
Passamonti 等 ^[64]	2009/24 (偏盲-12, 对照-12)	视觉搜索训练: audio-visual training	随访 1 年	固视-再固视数量减少、扫视速度加快和范围扩大、搜索路径变短	-
Ratra 等 ^[65]	2019/8 (STGD)	电子游戏: Call of Duty 4 Modern Warfare	每天 1 h,每次训练 1 只眼,交替遮盖对侧眼	视力、对比敏感度、固视稳定性、立体式和视觉诱发电位	视网膜敏感度

注:AMD:年龄相关性黄斑病变;STGD:Stargardt 病;S-CS:清晰边界暗点组;G-CS:模糊边界暗点组;APD:成人假卵样营养不良;MAIA:Macular Integrity Assessment 微视野计;AB:声刺激生物反馈;PRL:视网膜优选位点;CVL:中心视力丢失;MMD:高度近视黄斑病变;MP-1:microperimeter-1 微视野计;AB+LB:声刺激生物反馈联合光刺激生物反馈;TMS:外伤性黄斑瘢痕;SMCNV:瘢痕性近视性脉络膜新生血管膜;MH:黄斑裂孔;MD:黄斑变性;VEP:视觉诱发电位;BT:生物反馈训练;PM:高度近视;RD:视网膜脱离;CD:视锥细胞营养不良;GA:地图状萎缩;BD:Best 病;CSR:中心性浆液性视网膜病变;JMD:遗传性黄斑营养不良;-:无数据

6 总结与展望

黄斑病变导致中心暗点的患者通常可以自发利用功能尚存的周边视网膜区域形成偏心注视,该视网膜区域被称为 PRL。然而,自发形成的 PRL 并不总能发挥患者最大的残余视力。低视力康复训练以提高患者的日常生活能力为目的,实现

患者的低视力康复。其中,基于微视野计的生物反馈训练可以形成一个解剖结构最优且敏感度最高的 PRL,从而实现患者最大程度的低视力康复,其理论基础为视觉皮质重塑。训练方法包括声刺激生物反馈训练和声光联合刺激生物反馈训练 2 种模式。然而,目前生物反馈训练的相关研究还较少,缺乏更大样本量的随机对照研究,不同研究中对于训练在高级视功能和

低级视功能改善的有效性还存在争议,仍需要进一步的研究和验证。此外,Tarita-Nistor^[66-67]等在最新研究中发现,当观看条件从单眼变为双眼时,特别在视功能较差眼中,PRL 位置发生移动。原因可能是双眼的 PRL 需要形成视网膜对应,因此 PRL 应该在双眼视觉状态下评估或训练。目前还缺少同时进行双眼 PRL 评估的仪器技术,且偏心注视训练对双眼视觉的影响在很大程度上仍然未知,这可能是未来基于 PRL 低视力康复的研究新方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chung ST. The Glenn A. Fry Award Lecture 2012: plasticity of the visual system following central vision loss [J]. *Optom Vis Sci*, 2013, 90(6): 520-529. DOI: 10.1097/OPX.0b013e318294c2da.
- [2] Timberlake GT, Bothwell RJ, Moyer K. Handwriting with a preferred retinal locus for AMD with scotomas [J]. *Optom Vis Sci*, 2013, 90(5): 455-465. DOI: 10.1097/OPX.0b013e31828e92eb.
- [3] Costela FM, Kajtezovic S, Woods RL. The preferred retinal locus used to watch videos [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(14): 6073-6081. DOI: 10.1167/iov.17-21839.
- [4] Sullivan B, Walker L. Comparing the fixational and functional preferred retinal location in a pointing task [J]. *Vision Res*, 2015, 116(Pt A): 68-79. DOI: 10.1016/j.visres.2015.07.007.
- [5] Ro-Mase T, Ishiko S, Yoshida A. Effect of background brightness on preferred retinal loci in patients with macular disease [J/OL]. *Transl Vis Sci Technol*, 2020, 9(11): 32 [2023-09-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33173611>. DOI: 10.1167/tvst.9.11.32.
- [6] Verdina T, Greenstein VC, Sodi A, et al. Multimodal analysis of the preferred retinal location and the transition zone in patients with stargardt disease [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 255(7): 1307-1317. DOI: 10.1007/s00417-017-3637-6.
- [7] Crossland MD, Engel SA, Legge GE. The preferred retinal locus in macular disease: toward a consensus definition [J]. *Retina*, 2011, 31(10): 2109-2114. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31820d3fba.
- [8] Sabel BA, Henrich-Noack P, Fedorov A, et al. Vision restoration after brain and retina damage: the "residual vision activation theory" [J]. *Prog Brain Res*, 2011, 192: 199-262. DOI: 10.1016/B978-0-444-53355-5.00013-0.
- [9] Turco S, Albamonte E, Ricci D, et al. Bernhard Sabel and 'residual vision activation theory': a history spanning three decades [J]. *Multisens Res*, 2015, 28(3-4): 309-330. DOI: 10.1163/22134808-00002499.
- [10] Baker CI, Peli E, Knouf N, et al. Reorganization of visual processing in macular degeneration [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(3): 614-618. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3476-04.2005.
- [11] Baker CI, Dilks DD, Peli E, et al. Reorganization of visual processing in macular degeneration: replication and clues about the role of foveal loss [J]. *Vision Res*, 2008, 48(18): 1910-1919. DOI: 10.1016/j.visres.2008.05.020.
- [12] Dilks DD, Julian JB, Peli E, et al. Reorganization of visual processing in age-related macular degeneration depends on foveal loss [J/OL]. *Optom Vis Sci*, 2014, 91(8): e199-e206 [2023-09-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24978868>. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000325.
- [13] Schumacher EH, Jacko JA, Primo SA, et al. Reorganization of visual processing is related to eccentric viewing in patients with macular degeneration [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2008, 26(4-5): 391-402.
- [14] Dilks DD, Baker CI, Peli E, et al. Reorganization of visual processing in macular degeneration is not specific to the "preferred retinal locus" [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(9): 2768-2773. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5258-08.2009.
- [15] Walsh DV, Liu L. Adaptation to a simulated central scotoma during visual search training [J]. *Vision Res*, 2014, 96: 75-86. DOI: 10.1016/j.visres.2014.01.005.
- [16] Denniss J, Baggaley HC, Brown GM, et al. Properties of visual field defects around the monocular preferred retinal locus in age-related macular degeneration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(5): 2654-2658. DOI: 10.1167/iov.16-21086.
- [17] Timberlake GT, Sharma MK, Grose SA, et al. Retinal location of the preferred retinal locus relative to the fovea in scanning laser ophthalmoscope images [J]. *Optom Vis Sci*, 2005, 82(3): 177-185. DOI: 10.1097/01.opx.0000156311.49058.c8.
- [18] Yow AP, Wong D, Lim TH, et al. Automatic detection of preferred retinal locus (PRL) for low vision rehabilitation using oclometrics analysis [J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2018, 2018: 3954-3957. DOI: 10.1109/EMBC.2018.8513394.
- [19] Farzaneh A, Riazi A, Khabazkhoob M, et al. Location and stability of the preferred retinal locus in native Persian-speaking patients with age-related macular degeneration [J]. *Clin Exp Optom*, 2021, 104(2): 194-200. DOI: 10.1111/cxo.13132.
- [20] Erbezci M, Ozturk T. Preferred retinal locus locations in age-related macular degeneration [J]. *Retina*, 2018, 38(12): 2372-2378. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001897.
- [21] Li S, Deng X, Chen Q, et al. Characteristics of preferred retinal locus in eyes with central vision loss secondary to different macular lesions [J]. *Semin Ophthalmol*, 2021, 36(8): 734-741. DOI: 10.1080/08820538.2021.1900289.
- [22] Cheung SH, Legge GE. Functional and cortical adaptations to central vision loss [J]. *Vis Neurosci*, 2005, 22(2): 187-201. DOI: 10.1017/S0952523805222071.
- [23] Morales MU, Saker S, Amoaku WM. Bilateral eccentric vision training on pseudovitelliform dystrophy with microperimetry biofeedback [J/OL]. *BMJ Case Rep*, 2015, 2015: bcr2014207969 [2023-09-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25576513>. DOI: 10.1136/bcr-2014-207969.
- [24] Barraza-Bernal MJ, Ivanov IV, Nill S, et al. Can positions in the visual field with high attentional capabilities be good candidates for a new preferred retinal locus? [J]. *Vision Res*, 2017, 140: 1-12. DOI: 10.1016/j.visres.2017.07.009.
- [25] Gilbert CD, Wiesel TN. Receptive field dynamics in adult primary visual cortex [J]. *Nature*, 1992, 356(6365): 150-152. DOI: 10.1038/356150a0.
- [26] Barraza-Bernal MJ, Rifai K, Wahl S. A preferred retinal location of fixation can be induced when systematic stimulus relocations are applied [J/OL]. *J Vis*, 2017, 17(2): 11 [2023-09-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28245492>. DOI: 10.1167/17.2.11.
- [27] Krishnan AK, Bedell HE. Functional changes at the preferred retinal locus in subjects with bilateral central vision loss [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018, 256(1): 29-37. DOI: 10.1007/s00417-017-3818-3.
- [28] Bernard JB, Chung S. Visual acuity is not the best at the preferred retinal locus in people with macular disease [J]. *Optom Vis Sci*, 2018, 95(9): 829-836. DOI: 10.1097/OPX.0000000000001229.
- [29] Chiang WY, Lee JJ, Chen YH, et al. Fixation behavior in macular dystrophy assessed by microperimetry [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018, 256(8): 1403-1410. DOI: 10.1007/s00417-018-4006-9.
- [30] Midena E, Pilotto E, Convento E. Age-related macular degeneration: prevention of blindness and low-vision rehabilitation [M]// *Rehabilitation medicine for elderly patients*. Cham: Springer, 2018: 293-298.
- [31] Hassan SE, Ross NC, Massof RW, et al. Changes in the properties of the preferred retinal locus with eccentric viewing training [J]. *Optom Vis Sci*, 2019, 96(2): 79-86. DOI: 10.1097/OPX.0000000000001324.
- [32] Barraza-Bernal MJ, Rifai K, Wahl S. Transfer of an induced preferred retinal locus of fixation to everyday life visual tasks [J/OL]. *J Vis*, 2017, 17(14): 2 [2023-09-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29196760>. DOI: 10.1167/17.14.2.
- [33] Liu R, Kwon M. Integrating oculomotor and perceptual training to induce a pseudofovea: a model system for studying central vision loss [J/OL]. *J Vis*, 2016, 16(6): 10 [2023-09-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27089065>. DOI: 10.1167/16.6.10.
- [34] Pacella E, Pacella F, Mazzeo F, et al. Effectiveness of vision rehabilitation treatment through MP-1 microperimeter in patients with visual loss due to macular disease [J/OL]. *Clin Ter*, 2012, 163(6): e423-e428 [2023-09-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

- 23306757.
- [35] Morales MU, Saker S, Mehta RL, et al. Preferred retinal locus profile during prolonged fixation attempts[J]. *Can J Ophthalmol*, 2013, 48(5) : 368-374. DOI: 10. 1016/j. jejo. 2013. 05. 022.
- [36] Yashar A, Chen J, Carrasco M. Rapid and long-lasting reduction of crowding through training[J/OL]. *J Vis*, 2015, 15(10) : 15 [2023-09-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26583278>. DOI: 10. 1167/15. 10. 15.
- [37] Bozkurt Oflaz A, Turgut Öztürk B, Gönül Ş, et al. Short-term clinical results of preferred retinal locus training[J]. *Turk J Ophthalmol*, 2022, 52(1) : 14-22. DOI: 10. 4274/tjo. galenos. 2021. 73368.
- [38] Amore FM, Paliotta S, Silvestri V, et al. Biofeedback stimulation in patients with age-related macular degeneration: comparison between 2 different methods[J]. *Can J Ophthalmol*, 2013, 48(5) : 431-437. DOI: 10. 1016/j. jejo. 2013. 07. 013.
- [39] Ratra D, Gopalakrishnan S, Dalan D, et al. Visual rehabilitation using microperimetric acoustic biofeedback training in individuals with central scotoma[J]. *Clin Exp Optom*, 2019, 102(2) : 172-179. DOI: 10. 1111/exo. 12834.
- [40] Hong SP, Park H, Kwon JS, et al. Effectiveness of eccentric viewing training for daily visual activities for individuals with age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis[J]. *NeuroRehabilitation*, 2014, 34(3) : 587-595. DOI: 10. 3233/NRE-141055.
- [41] Ueda-Consolvo T, Otsuka M, Hayashi Y, et al. Microperimetric biofeedback training improved visual acuity after successful macular hole surgery[J/OL]. *J Ophthalmol*, 2015, 2015 : 572942 [2023-09-19]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26783452>. DOI: 10. 1155/2015/572942.
- [42] Dillon L, Gandhi S, Tang D, et al. Perspectives of people with late age-related macular degeneration on mental health and mental wellbeing programmes: a qualitative study[J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2021, 41(2) : 255-265. DOI: 10. 1111/oppo. 12779.
- [43] Maniglia M, Visscher KM, Seitz AR. A method to characterize compensatory oculomotor strategies following simulated central vision loss[J/OL]. *J Vis*, 2020, 20(9) : 15 [2023-09-19]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32965480>. DOI: 10. 1167/jov. 20. 9. 15.
- [44] Hamade N, Hodge WG, Rakibuz-Zaman M, et al. The effects of low-vision rehabilitation on reading speed and depression in age related macular degeneration: a meta-analysis[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(7) : e0159254 [2023-09-19]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27414030>. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0159254.
- [45] Verboschi F, Domanico D, Nebbioso M, et al. New trends in visual rehabilitation with MP-1 microperimeter biofeedback: optic neural dysfunction[J]. *Funct Neurol*, 2013, 28(4) : 285-291.
- [46] Raman R, Damkondwar D, Neriyanuri S, et al. Microperimetry biofeedback training in a patient with bilateral myopic macular degeneration with central scotoma[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2015, 63(6) : 534-536. DOI: 10. 4103/0301-4738. 162609.
- [47] Vingolo EM, Napolitano G, Fragiotta S. Microperimetric biofeedback training: fundamentals, strategies and perspectives[J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2018, 10(1) : 48-64. DOI: 10. 2741/s500.
- [48] Vingolo EM, Cavarretta S, Domanico D, et al. Microperimetric biofeedback in AMD patients[J]. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 2007, 32(3-4) : 185-189. DOI: 10. 1007/s10484-007-9038-6.
- [49] Shorgia G, Niro A, Tritto T, et al. Microperimetric biofeedback training after successful inverted flap technique for large macular hole[J/OL]. *J Clin Med*, 2020, 9(2) : 556 [2023-09-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32085592>. DOI: 10. 3390/jcm9020556.
- [50] Riss-Jayle M, Giorgi R, Barthes A. Setting the preferential retinal locus. Part 2. When, where, and how does it become established? [J]. *J Fr Ophthalmol*, 2008, 31(4) : 379-385. DOI: 10. 1016/s0181-5512(08) 71432-3.
- [51] Seiple W, Grant P, Szyk JP. Reading rehabilitation of individuals with AMD: relative effectiveness of training approaches[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(6) : 2938-2944. DOI: 10. 1167/iiov. 10-6137.
- [52] Verdina T, Piaggi S, Ferraro V, et al. Efficacy of biofeedback rehabilitation based on visual evoked potentials analysis in patients with advanced age-related macular degeneration[J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10(1) : 20886 [2023-09-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33257759>. DOI: 10. 1038/s41598-020-78076-w.
- [53] Verdina T, Giacomelli G, Sodi A, et al. Biofeedback rehabilitation of eccentric fixation in patients with Stargardt disease[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2013, 23(5) : 723-731. DOI: 10. 5301/ejo. 5000291.
- [54] Vingolo EM, Salvatore S, Domanico D, et al. Visual rehabilitation in patients with myopic maculopathy: our experience[J]. *Can J Ophthalmol*, 2013, 48(5) : 438-442. DOI: 10. 1016/j. jejo. 2013. 08. 004.
- [55] Scuderi G, Verboschi F, Domanico D, et al. Fixation improvement through biofeedback rehabilitation in Stargardt disease[J/OL]. *Case Rep Med*, 2016, 2016 : 4264829 [2023-09-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27212950>. DOI: 10. 1155/2016/4264829.
- [56] Vingolo EM, Fragiotta S, Domanico D, et al. Visual recovery after primary retinal detachment surgery: biofeedback rehabilitative strategy[J/OL]. *J Ophthalmol*, 2016, 2016 : 8092396 [2023-09-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26998353>. DOI: 10. 1155/2016/8092396.
- [57] Vingolo EM, Salvatore S, Limoli PG. MP-1 biofeedback: luminous pattern stimulus versus acoustic biofeedback in age related macular degeneration (AMD)[J]. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 2013, 38(1) : 11-16. DOI: 10. 1007/s10484-012-9203-4.
- [58] Ramírez Estudillo JA, León Higuera MI, Rojas Juárez S, et al. Visual rehabilitation via microperimetry in patients with geographic atrophy: a pilot study[J/OL]. *Int J Retina Vitreous*, 2017, 3 : 21 [2023-09-28]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28536656>. DOI: 10. 1186/s40942-017-0071-1.
- [59] Barboni M, Récsán Z, Szepessy Z, et al. Preliminary findings on the optimization of visual performance in patients with age-related macular degeneration using biofeedback training[J]. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 2019, 44(1) : 61-70. DOI: 10. 1007/s10484-018-9423-3.
- [60] Sahli E, Altinbay D, Bingol Kiziltunc P, et al. Effectiveness of low vision rehabilitation using microperimetric acoustic biofeedback training in patients with central scotoma[J]. *Curr Eye Res*, 2021, 46(5) : 731-738. DOI: 10. 1080/02713683. 2020. 1833348.
- [61] Morales MU, Saker S, Wilde C, et al. Biofeedback fixation training method for improving eccentric vision in patients with loss of foveal function secondary to different maculopathies[J]. *Int Ophthalmol*, 2020, 40(2) : 305-312. DOI: 10. 1007/s10792-019-01180-y.
- [62] Rose D, Bex P. Peripheral oculomotor training in individuals with healthy visual systems: effects of training and training transfer[J]. *Vision Res*, 2017, 133 : 95-99. DOI: 10. 1016/j. visres. 2016. 10. 016.
- [63] Plank T, Rosengarth K, Schmalhofer C, et al. Perceptual learning in patients with macular degeneration[J/OL]. *Front Psychol*, 2014, 5 : 1189 [2023-09-28]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25368597>. DOI: 10. 3389/fpsyg. 2014. 01189.
- [64] Passamonti C, Bertini C, Ladavas E. Audio-visual stimulation improves oculomotor patterns in patients with hemianopia[J]. *Neuropsychologia*, 2009, 47(2) : 546-555. DOI: 10. 1016/j. neuropsychologia. 2008. 10. 008.
- [65] Ratra D, Rakshit A, Ratra V. Visual rehabilitation using video game stimulation for Stargardt disease[J/OL]. *Ther Adv Ophthalmol*, 2019, 11 : 2515841419831158 [2023-09-28]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30886944>. DOI: 10. 1177/2515841419831158.
- [66] Tarita-Nistor L, Sverdluchenko I, Mandelcorn MS. What is a preferred retinal locus? [J]. *Annu Rev Vis Sci*, 2023, 9 : 201-220. DOI: 10. 1146/annurev-vision-111022-123909.
- [67] Tarita-Nistor L, Mandelcorn MS. Binocularity principles of PRL development in patients with macular disease[J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022, 63(9) : 19 [2023-09-28]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35976637>. DOI: 10. 1167/iiov. 63. 9. 19.

(收稿日期:2023-11-18 修回日期:2024-06-22)

(本文编辑:张宇 骆世平)