

视觉可塑性相关因子和环境对弱视治疗影响的研究进展

李 博^{1*}, 李 龙^{2*}, 邹云春¹

基金项目:四川省科技计划项目(No. 2015JY0263);四川省教育厅基金资助(No. 13ZA0215)

作者单位:¹(637000)中国四川省南充市,川北医学院眼视光学系;²(637000)中国四川省南充市,博视眼耳鼻喉医院

*:李博和李龙对本文贡献一致。

作者简介:李博,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:斜弱视、屈光不正;李龙,主治医师,研究方向:白内障、斜弱视、屈光不正。

通讯作者:邹云春,毕业于四川大学,眼视光学博士,主任医师,教授,副主任,研究方向:斜弱视、屈光不正. zychun03@163.com

收稿日期:2018-06-14 修回日期:2018-08-21

Research progress of visual plasticity related factors and environment effecting amblyopia treatment

Bo Li^{1*}, Long Li^{2*}, Yun-Chun Zou¹

Foundation items: Sichuan Science and Technology Plan Project (No. 2015JY0263); Sichuan Provincial Department of Education Foundation (No. 13ZA0215)

¹Department of Optometry, Northern Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China; ²Boshi Eye and E. N. T. Hospital, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

* **Co-first authors:** Bo Li and Long Li.

Correspondence to: Yun-Chun Zou. Department of Optometry, Northern Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China. zychun03@163.com

Received:2018-06-14 Accepted:2018-08-21

Abstract

• Amblyopia is the most common cause of poor monocular vision in children. The prevalence of world population is 1%–5% and in China is about 2%–4% with yearly growth trend. Amblyopia mainly occurs in the sensitive period of children's visual development, because the visual development during this period has plasticity that susceptible to a variety of factors, which can lead to different developmental trajectories of visual system. As the age increases, visual plasticity disappears, so the therapeutic effect of amblyopia is insignificant at this moment. Therefore, it's a golden period for amblyopia treatment when the visual system remains plasticity. In recent years, there has been a large number of studies on visual plasticity with the expectation of making full use of this feature to reverse the development of amblyopia. It is known that visual plasticity is affected by many factors such as nerve factors and living environment. This article will start with

excitatory neurological factors, brain-derived growth factors, inhibitory neurological factors and environmental influences to summarize current research progress in visual plasticity.

• **KEYWORDS:** amblyopia; vision; plasticity; related factors; environment

Citation: Li B, Li L, Zou YC. Research progress of visual plasticity related factors and environment effecting amblyopia treatment. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018; 18(10): 1822–1825

摘要

弱视是引起儿童单眼视力低下最常见的原因,世界人口患病率为1%~5%,我国儿童弱视患病率约为2%~4%,且有逐年上升的趋势。弱视主要发生在儿童视觉发育的敏感期内,因为该时期视觉发育具有可塑性,而这种可塑性易受到多种因素的影响而导致视觉系统不同的发育轨迹。随着年龄的增长,视觉可塑性即消失,此时弱视的治疗效果甚微,故当视觉系统仍保持可塑性时是弱视治疗的黄金时期。近些年有大量针对视觉可塑性的研究,希望充分利用这一特性来逆转弱视的发生发展。目前已知视觉可塑性受到神经因子、生活环境等多方面的影响。本文将从兴奋性神经因子、脑源性生长因子、抑制性神经因子、环境影响方面入手,对目前针对视觉可塑性的研究进展做一综述。

关键词:弱视;视觉;可塑性;相关因子;环境

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.10.15

引用:李博,李龙,邹云春. 视觉可塑性相关因子和环境对弱视治疗影响的研究进展. 国际眼科杂志 2018;18(10):1822–1825

0 引言

视觉发育敏感期这一概念最早由 Hubel 和 Wiesel 提出,他们指出在哺乳动物出生后,视觉系统要经过一个漫长的阶段才能发育成熟,该阶段即为视觉发育敏感期,此时视觉系统的神经联系受到众多因素影响而具有可塑性。它能够根据视觉环境调整和改变与生俱有的神经联系和突触结构,而弱视的发生发展始终与视觉发育的可塑性过程密切相关^[1]。多年来,科学家们致力于阐述可塑性的细胞、分子机制,但收获甚微。近些年随着医学影像学、分子生物学、神经电生理学等多学科技术在弱视研究上的应用,视觉可塑性的相关机制进一步得到揭示。本文对近些年的研究成果做一综述,以期对视觉可塑性的进一步研究提供参考。

1 视觉可塑性与其研究模型

人类在出生后至12岁左右,视觉系统具有可塑性。该可塑性主要是指视皮层的可塑性,目前常将视皮层中

眼优势柱的可塑性作为研究视皮层可塑性的模型。Choi 等^[2]发现黄斑区的神经节细胞层-内丛状层(GCIPL)的厚度与眼优势柱存在对应关系,优势眼的黄斑区 GCIPL 明显较厚,该信息表明 GCIPL 厚度可以作为研究眼优势柱的一个指标。Jaepel 等^[3]通过双光子 Ca^{2+} 成像技术显示,在小鼠单眼剥夺后,相应的外侧膝状体背核(dLGN)细胞向未剥夺眼移位,说明单眼剥夺后眼优势柱的转移已经发生在 dLGN 水平,这与往常的眼优势柱转移只发生在视皮层中这一理论相反,提出眼优势可塑性的纯皮层解释可能忽略了重要的上游(即 dLGN)组分。这两项研究成果对我们研究眼优势柱提供了新的线索。

2 兴奋性神经因子

谷氨酸是中枢神经系统内最为重要的兴奋性神经递质,包括 N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)、 α -氨基-3-羧基-5-甲基噁唑-4-丙酸(AMPA)和海藻酸(KA),主要作用是与对应的受体结合,产生兴奋性突触后电位。Wijtenburg 等^[4]首次采用多模式的神经影像学方法,验证了适宜的谷氨酸能水平对于视觉可塑性的维持是必需的,同时提高谷氨酸能水平会增强视觉可塑性。

2.1 N-甲基-D-天门冬氨酸受体 N-甲基-D-天门冬氨酸受体(NMDAR)作为中枢神经系统内谷氨酸的主要受体,其介导的突触长时程增强(LTP)作用是神经元可塑性的基本模式,在突触可塑性中起着核心作用。研究表明,D-丝氨酸是 NMDAR 介导的 LTP 作用的内源性激动剂^[5]。刘含笑等通过给成年小鼠补充镁离子后,发现其视觉可塑性得以恢复,后续研究表明这与 NMDAR 的 NR2B 亚基增加密切相关^[6-7]。Xiang 等^[8]研究证明,NMDAR 介导的微兴奋性突触后电流(mEPSCs)可以通过外用 5-羟色胺(5-HT)来增强,而这种电流的增强主要由 5-HT 的亚型受体 5-HT₇ 介导。

2.2 α -氨基-3-羧基-5-甲基噁唑-4-丙酸受体 α -氨基-3-羧基-5-甲基噁唑-4-丙酸受体(AMPA)是由 4 个亚基(GluR1-4)组合而成的四聚体,它与突触后膜的动态表达和长时程增强(LTP)、长时程抑制(LTD)的诱发和维持有关。但目前 AMPAR 各亚基与 LTP、LTD 间的具体分子机制还不清楚。Williams 等^[9]发现仅仅几个小时的单眼剥夺就会导致视皮层中 AMPAR 的含量减少,但在几天之后,整个视皮层周边区域的 AMPAR 含量逐渐恢复,仅在初级视皮层的中心区域丢失 AMPAR,由此推断单眼剥夺性弱视的中心视力差与初级视皮层中心区长期丧失 AMPAR 有关。已知单眼剥夺会造成眼优势柱向未剥夺眼转移,但具体机制还有待进一步研究。Ranson 等^[10]研究揭示了 AMPAR 中的 GluA1 亚基对眼优势柱在单眼剥夺中的转移起着重要影响。而在 GluA1 基因敲除(GluA1^{-/-})小鼠中则未发生眼优势柱的转移,这一证据有助于使单眼剥夺的眼优势柱转移机制变得更加清晰。研究人员通过基因敲除技术敲除小鼠的信号转导和转录激活因子(STAT),小鼠表现出 AMPAR 的亚基 GluA1 含量增多和其介导的 mEPSCs 增强,从而推断出 STAT 对 AMPAR 的亚基 GluA1 和其介导的 mEPSCs 具有负性调节作用^[11]。这些新近研究成果进一步解释了 AMPAR 在视觉可塑性中的作用,对后续的研究提供了参考。

3 脑源性生长因子

脑源性生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是一种具有神经营养作用的蛋白质,能促进神经

元的发育和维护其稳定性,是体内含量最多的神经营养因子。已有研究证明,外源性提供 BDNF 可引起幼年期的视皮层可塑性发生改变,但在成年动物中的效果如何还不确切,目前还没有较好的药物方法可用于挽救成年弱视患者的视觉功能。Sansevero 等^[12]通过非侵入性的方法对成年大鼠输注 BDNF,从而增加了初级视皮层中 BDNF 的含量水平,并诱导成年弱视大鼠视力、眼优势柱、立体视觉的恢复,而且这种效果是持久的。该研究结果提示可以用一种安全的方法替代侵入性 BDNF 给药以治疗成年弱视的可能性。

4 抑制性神经因子

随着年龄增加,视皮层的抑制系统逐渐诱导视觉可塑性的关闭。其中起主要作用的有 γ -氨基丁酸(GABA)和 5-羟色胺(5-HT)。目前有许多针对视皮层抑制系统的研究,希望通过主观地调控抑制反应,再次恢复视觉可塑性。

4.1 γ -氨基丁酸 GABA 是哺乳动物中枢神经系统中最重要抑制性神经递质,视皮层内 GABA 的水平高低与视觉可塑性呈负相关,当 GABA 浓度达到一定水平时,则会介导视觉可塑性的关闭。早前已有研究证明内源性大麻素是 GABA 发挥抑制作用的关键环节。而有研究进一步证明,内源性大麻素介导的 GABA 能的成熟存在层间特异性,即使得 GABA 能在 V1、V2 和 V5 发育成熟,而不在 V4 发育成熟^[13]。但目前对 GABA 能与视觉可塑性的具体分子联系研究还不够透彻。Deidda 等^[14]表明,GABA 能的成熟减弱了 BDNF 的信号表达,在出生后早期对 GABA 能的干扰增强了 BDNF 的作用,从而延长了视觉可塑性的时间。Lunghi 等^[15]则进一步通过对成年人进行单眼剥夺,发现被剥夺眼的 V1 中 GABA 浓度降低,这个研究结果对开发新的治疗策略可能有用,希望能充分利用成人视皮层的残余可塑性来治疗弱视。EN-2(engrailed-2)蛋白是同源盒蛋白转录因子 EN(engrailed)在脊椎动物中的一个亚型,EN-2 敲除小鼠表现出视皮层 GABA 能中间神经元的部分丧失,从而延长视觉可塑性的时间^[16]。GABAB 受体是 GABA 受体的一个亚型,广泛存在于中枢和外周神经系统。Cai 等^[17]将 GABAB 受体拮抗剂 SCH50911 注射到单眼剥夺性弱视猫的初级视皮层中,发现眼优势柱向未剥夺眼的转移受到了拮抗剂 SCH50911 的阻碍,说明 GABAB 受体也参与了视觉可塑性的调节。

4.2 5-羟色胺 5-HT 广泛存在于哺乳动物的组织内,特别在大脑皮层和神经突触内含量很高。而氟西汀是一种 5-HT 再吸收抑制剂,目前已作为治疗弱视的新型方案得到广泛关注。Ruiz-Perera 等^[18]实验肯定了氟西汀治疗弱视的疗效,用氟西汀进行长期治疗可以恢复成年大鼠初级视皮层的可塑性,促进弱视动物的视力恢复。Beshara 等^[19]则进一步探明了氟西汀在治疗弱视中的分子机制,表明氟西汀主要是通过促进相关亚基 GluN2A 和 GABAA1 的相互平衡来产生作用,同时可以增强谷氨酸能的效果来产生类似于神经保护的作用。

4.3 抑制性神经元 虽然在幼年期对抑制系统采取相应的调控方式可以延长视觉可塑性的时程,但目前还没有方法能在成年时期再次激活视觉可塑性。Davis 等^[20]就开发了一种移植方法来重新激活成年小鼠视皮层的可塑性,通过移植来自内侧神经节隆起的胚胎抑制神经元恢

复了成年小鼠的眼优势可塑性,而且在视觉发育关键时期被单眼剥夺的成年小鼠,通过移植上述神经元也恢复了视觉可塑性,这些结果显示,通过相应神经元的移植,成年小鼠的视觉可塑性可以得到恢复,这对成年弱视的治疗提供了新的线索。后续研究进一步证明不仅是来自内侧神经节隆起的胚胎抑制神经元可以恢复成年小鼠视觉可塑性,而且内侧神经节隆起的衍生细胞也可以恢复成年小鼠的视觉可塑性^[21]。

5 环境影响

5.1 富集环境 研究外界环境对视觉可塑性的影响有利于对弱视的治疗提供更丰富的方案。富集环境是指在单一的环境中加入某些仪器,使动物得到必要的生理刺激,促使它们表达其种属内某种典型的行为和心理活动,从而使该动物的心理和生理都达到健康状态,如在小鼠饲养环境中加入跑步轮,使小鼠更多地参与运动,有利于小鼠更全面的生长。有研究就证明了在饲养环境中加入跑步轮可以使成年小鼠再次出现眼优势柱的转移^[22]。Greifzu等^[23]提出富集环境相比于单一的环境,能将小鼠视觉发育敏感期延长到成年,其机制可能是富集环境将视皮层的低抑制水平一直维持到成年期。随后的研究也再次证明了富集环境可以将视觉可塑性延长到成年,提醒我们在研究视觉可塑性时需注意实验动物的生活环境带来的影响^[24-25]。将饲养在正常光照环境中的小鼠转移到黑暗环境中进行饲养,同样可以使成年小鼠的视觉系统重新获得可塑性^[26-27]。Murase等^[28]研究表明经过黑暗环境饲养后,需再次置入光线充足的环境中,才是可塑性重新激活的关键,原因是再次引入光线而诱导的基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的增加消除了细胞外基质对视皮层的结构和功能可塑性的抑制。

5.2 细胞环境 视皮层中的细胞外环境同样影响着视觉可塑性。血管内皮生长因子B(VEGF-B)作为VEGF的一个成员,研究发现,在单眼剥夺的大鼠中,VEGF-B的输入抵消了眼优势柱向非剥夺眼的转移,表明VEGF-B具有维持视皮层可塑性的作用^[29]。邹云春等^[30]通过对屈光参差性弱视猫进行观察,显示异常视觉经验可导致视皮层中血管活性肠肽(VIP)的含量下降,同时使神经元的超微结构发生改变,说明VIP可能与弱视的发生有关。DNA甲基化能引起染色质结构、DNA构象、DNA稳定性及DNA与蛋白质相互作用方式的改变,从而控制基因表达。Tognini等^[31]表明,抑制DNA甲基化可以阻断单眼剥夺造成的分子和功能效应,部分逆转单眼剥夺带来的眼优势柱转移。组蛋白H3是组蛋白的一种亚型,饲养在富集环境中的成年大鼠被观察到视皮层中组蛋白H3的含量升高,且伴随着视觉可塑性的再次出现^[32]。组蛋白去乙酰化酶2(HDAC2)的缺失,减弱了成年小鼠视皮层抑制系统的功能,从而引起视觉可塑性时间窗口的延迟关闭^[33]。硫酸软骨素(CS)是神经元周围基质网络(PNNs)的重要组成成分。Hou等^[34]提出在PNNs中,CS和同源型盒蛋白2(Otx2)的结合对视觉可塑性的发生和关闭起到了双向调节作用。

6 小结

综上所述,视觉可塑性在弱视的发生和逆转中扮演着重要角色,从现有的研究成果可知,影响外侧膝状体和视皮层的众多因素都可以调节视觉可塑性。众多影响视觉可塑性的神经因子在近些年得到进一步的深

入研究,其中部分研究已定位到基因水平,同时外界环境在可塑性中起到的作用也受到广泛关注,这些成果对弱视的发病机制和临床治疗提供了不少理论依据和新思路。未来仍需进一步的大量研究,以期更详尽地阐明弱视的发生与转归,且重点在于神经调节的分子机制方面。

参考文献

- 1 严宏. 弱视. 北京:科学出版社 2007:9
- 2 Choi JA, Kim J, Jeong HJ, et al. Ocular dominance is associated with the ganglion cell-inner plexiform layer thickness profile in the macula. *PLoS One* 2016;11(2):e150035
- 3 Jaepel J, Hübener M, Bonhoeffer T, et al. Lateral geniculate neurons projecting to primary visual cortex show ocular dominance plasticity in adult mice. *Nat Neurosci* 2017; 20(12): 1708-1714
- 4 Wijtenburg SA, West J, Korenic SA, et al. Glutamatergic metabolites are associated with visual plasticity in humans. *Neurosci Lett* 2017;644: 30-36
- 5 Meunier CNJ, Dallérac G, Le Roux N, et al. D-serine and glycine differentially control neurotransmission during visual cortex critical period. *PLoS One* 2016;11(3):e151233
- 6 Liu HX, Li Y, Wang Y, et al. The distinct role of NR2B subunit in the enhancement of visual plasticity in adulthood. *Mol Brain* 2015;8:49
- 7 刘含笑. 长期镁补充恢复成年小鼠的视觉可塑性. 中国科学技术大学 2015
- 8 Xiang KJ, Zhao XF, Li YJ, et al. Selective 5-h7 receptor activation may enhance synaptic plasticity through N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor activity in the visual cortex. *Curr Neurovasc Res* 2016;13(4):321-328
- 9 Williams K, Balsora JL, Beshara S, et al. Experience-dependent central vision deficits: Neurobiology and visual acuity. *Vision Res* 2015; 114: 68-78
- 10 Ranson A, Sengpiel F, Fox K. The role of GluA1 in ocular dominance plasticity in the mouse visual cortex. *J Neurosci* 2013;33(38):15220-15225
- 11 Nagakura I, Van Wart A, Petravic J, et al. Stat1 regulates the homeostatic component of visual cortical plasticity via an ampa receptor-mediated mechanism. *J Neurosci* 2014;34(31):10256-10263
- 12 Sansevero G, Baroncelli L, Scali M, et al. Intranasal BDNF administration promotes visual function recovery in adult amblyopic rats. *Neuropharmacology* 2018[Epub ahead of print]
- 13 Sun WJ, Wang LJ, Li S, et al. Layer-specific endocannabinoid-mediated long-term depression of GABAergic neurotransmission onto principal neurons in mouse visual cortex. *Eur J Neurosci* 2015;42(3): 1952-1965
- 14 Deidda G, Allegra M, Cerri C, et al. Early depolarizing GABA controls critical-period plasticity in the rat visual cortex. *Nat Neurosci* 2015;18(1):87-96
- 15 Lunghi C, Emir UE, Morrone MC, et al. Short-term monocular deprivation alters gaba in the adult human visual cortex. *Curr Biol* 2015;25(11):1496-1501
- 16 Allegra M, Genovesi S, Maggia M, et al. Altered GABAergic markers, increased binocularity and reduced plasticity in the visual cortex of Engrailed-2 knockout mice. *Front Cell Neurosci* 2014;8:163
- 17 Cai SS, Fischer QS, He Y, et al. GABAB receptor-dependent bidirectional regulation of critical period ocular dominance plasticity in cats. *PLoS One* 2017;12(6):e180162
- 18 Ruiz-Perera L, Muniz M, Vierci G, et al. Fluoxetine increases plasticity and modulates the proteomic profile in the adult mouse visual cortex. *Sci Rep* 2015; 5:12517
- 19 Beshara S, Beston BR, Pinto JGA, et al. Effects of fluoxetine and visual experience on glutamatergic and gabaergic synaptic proteins in

adult rat visual cortex. *eNeuro* 2015;2(6):1-13

20 Davis MF, Figueroa Velez DX, Guevarra RP, *et al.* Inhibitory neuron transplantation into adult visual cortex creates a new critical period that rescues impaired vision. *Neuron* 2015;86(4):1055-1066

21 Isstas M, Teichert M, Bolz J, *et al.* Embryonic interneurons from the medial, but not the caudal ganglionic eminence trigger ocular dominance plasticity in adult mice. *Brain Struct Funct* 2017;222(1):539-547

22 Kalogeraki E, Greifzu F, Haack F, *et al.* Voluntary physical exercise promotes ocular dominance plasticity in adult mouse primary visual cortex. *J Neurosci* 2014;34(46):15476-15481

23 Greifzu F, Pielecka-Fortuna J, Kalogeraki E, *et al.* Environmental enrichment extends ocular dominance plasticity into adulthood and protects from stroke-induced impairments of plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111(3):1150-1155

24 Greifzu F, Kalogeraki E, Löwel S. Environmental enrichment preserved lifelong ocular dominance plasticity, but did not improve visual abilities. *Neurobiol Aging* 2016;41:130-137

25 Kalogeraki E, Pielecka - Fortuna J, Löwel S. Environmental enrichment accelerates ocular dominance plasticity in mouse visual cortex whereas transfer to standard cages resulted in a rapid loss of increased plasticity. *PLoS One* 2017;12(10):e186999

26 Stodieck SK, Greifzu F, Goetze B, *et al.* Brief dark exposure restored ocular dominance plasticity in aging mice and after a cortical stroke. *Exp Gerontol* 2014;60:1-11

27 Erchova I, Vasalauskaite A, Longo V, *et al.* Enhancement of visual cortex plasticity by dark exposure. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2017;372(1715):20160159

28 Murase S, Lantz CL, Quinlan EM. Light reintroduction after dark exposure reactivates plasticity in adults via perisynaptic activation of MMP-9. *eLife* 2017;6:e27345

29 Shan L, Yong H, Song Q, *et al.* Vascular endothelial growth factor B prevents the shift in the ocular dominance distribution of visual cortical neurons in monocularly deprived rats. *Exp Eye Res* 2013;109:17-21

30 邹云春,刘陇黔,张美霞,等. 血管活性肠肽在屈光参差性弱视猫视皮层中的表达研究. *中国实用眼科杂志* 2014;32(1):82-87

31 Tognini P, Napoli D, Tola J, *et al.* Experience-dependent DNA methylation regulates plasticity in the developing visual cortex. *Nat Neurosci* 2015;18(7):956-958

32 Baroncelli L, Scali M, Sansevero G, *et al.* Experience affects critical period plasticity in the visual cortex through an epigenetic regulation of histone post-translational modifications. *J Neurosci* 2016;36(12):3430-3440

33 Nott A, Cho S, Seo J, *et al.* HDAC2 expression in parvalbumin interneurons regulates synaptic plasticity in the mouse visual cortex. *Neuroepigenetics* 2015;1:34-40

34 Hou X, Yoshioka N, Tsukano H, *et al.* Chondroitin sulfate is required for onset and offset of critical period plasticity in visual cortex. *Sci Rep* 2017;7(1):12646