

# 视神经损伤后视觉功能重塑的研究进展

李晓霞, 李白冰, 周春媛, 卢 艳

引用: 李晓霞, 李白冰, 周春媛, 等. 视神经损伤后视觉功能重塑的研究进展. 国际眼科杂志 2019; 19(9): 1512-1515

基金项目: 北京市医院管理局临床技术创新项目 (No. XMLX201808)

作者单位: (100038) 中国北京市, 首都医科大学附属北京世纪坛医院眼科

作者简介: 李晓霞, 博士, 主治医师, 研究方向: 视神经病变、青光眼。

通讯作者: 卢艳, 博士, 主任医师, 眼科主任, 研究方向: 青光眼和视神经疾病. louiselu@163.com

收稿日期: 2018-10-15 修回日期: 2019-08-08

## 摘要

青光眼或其他原因导致的视神经损伤, 以及颅脑损伤导致的视觉损伤通常被认为是不可逆的。然而, 近年来的研究发现, 神经系统具有明显的神经可塑性 (neuroplasticity)。人们尝试对神经的可塑性作用机制进行阐明, 并通过视觉经验、电流刺激、代偿性眼球运动训练及压力疏导等方法来激活或活化“休眠”细胞及视觉传递, 并构建自组织映射模型对视觉重塑效果进行预估。

关键词: 神经可塑性; 视神经修复; 视神经损伤

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.9.15

## Research progress of visual function remodeling after optic nerve injury

Xiao - Xia Li, Bai - Bing Li, Chun - Yuan Zhou, Yan Lu

Foundation item: Clinical Technology Innovation Program of Beijing Municipal Administration of Hospitals (No. XMLX201808)

Department of Ophthalmology, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

Correspondence to: Yan Lu, Department of Ophthalmology, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China. louiselu@163.com

Received: 2018-10-15 Accepted: 2019-08-08

## Abstract

• Optic neuron injury caused by glaucoma and other factors commonly considered as irreversible. However, some evidences demonstrate considerable neuroplasticity in the nervous system. In this review, we try to illuminate the mechanism of neuroplasticity, and reactivate the “silent” cell and neural transmission visual experience, alternating current stimulation, eye yoga, and anti-stress

program, and so on. Predict visual change after intervention using self-organizing maps.

• KEYWORDS: neuroplasticity; visual rehabilitation; optic neuropathy

Citation: Li XX, Li BB, Zhou CY, et al. Research progress of visual function remodeling after optic nerve injury. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(9): 1512-1515

## 0 引言

青光眼、视神经炎、糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑变性等导致的视觉神经损伤, 以及颅脑外伤导致的神经损伤, 通常被认为是不可逆的。然而, 近 30a 来对神经认知科学等的研究发现, 神经系统对各种损伤表现出惊人的适应性, 被称为“神经可塑性 (neuroplasticity)”或“神经修复” (neurological rehabilitation)<sup>[1]</sup>。

神经可塑性指神经系统通过重组神经元结构、功能以及相互连接, 对内源和外源刺激进行反应的能力<sup>[2]</sup>。例如, 在青光眼患者视野暗点对应的视网膜区域, 仍可见存活的视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs), 虽然这些 RGCs 发生了明显的形态学改变, 胞体变得不规则或肿胀, 树突突起变小变短, 轴突的串珠样结构变得紊乱<sup>[3]</sup>, 但是保留其树突可塑性 (dendritic plasticity)<sup>[4]</sup>。视神经挫伤大鼠模型, 在损伤最初的 1~2wk, 70%~90% 的 RGCs 发生退行性改变, 只有少量细胞残存, 依靠其自身的修复, 大概 80%~90% 的视觉在 2~3wk 内得以恢复<sup>[5]</sup>, 这些存活的细胞胞体中等程度增大, 提示其可能发生了神经重塑<sup>[5-6]</sup>。

## 1 神经重塑/修复可能的理论基础

在颅脑损伤后为什么会出现视觉重塑/修复呢? 动物模型中得到验证, 在病理损伤的视网膜中, 除正常健康和死亡的细胞外, 还有一些中间态的病态低代谢细胞, 被认为是处于“休眠”状态的细胞, 即无功能的活细胞。Sabel 等<sup>[7]</sup>认为: (1) 视觉通路损伤为不完全损伤; (2) 视野绝对暗点对应的视觉通路中, 残留部分未损伤区域; (3) 视放射不完全损伤或上/下游的周围神经网络不完全损伤, 这些均可能是进行视觉重塑或修复的基础。

人们用各种方法尝试对残留的视觉进行重塑/修复。其中包括: (1) 视觉体验 (visual experience); (2) 视觉训练 (visual training); (3) 无创性的交流电刺激 (alternating current stimulation, ACS) 等。如同正常人群通过训练可以提高视觉认知一样, 在损伤后的任何阶段都可以尝试通过以上的方法加强神经元之间的突触传递, 以及神经网络的连接。然而, 视觉重塑/修复仍面临诸多问题, 如: (1) 残留的神经元少; (2) 在偏盲患者中, 神经系统的刺激-抑制失衡, 可能造成患者视野缺损区视物注意力缺失; (3) 在进行视觉信息处理过程中更容易被干扰<sup>[7]</sup>。另外, 长时间

视觉系统的“废用”将进一步造成神经传递之间的障碍,因此,要达到期望的持续性视觉功能修复,则需要持续的训练或刺激<sup>[7]</sup>。

基于此,通常认为的视觉重塑/修复,实际上都是重新激活或重塑残存组织的活性和功能。人们尝试对神经可塑性的理论基础进行诸多研究,并提出可能的假说,目前为止,神经可塑性的确切机制尚不明确。人们尝试进行各种视觉重塑/修复的治疗策略,均是基于以上可能的理论基础上进行的。

## 2 视觉重塑/修复策略

### 2.1 视觉体验

视觉体验对视觉重塑具有重要的作用。为证明视觉体验对视觉重塑的重要性,对视神经挫伤4wk大鼠给予不同的视觉体验:(1)常规12h:12h的昼夜交替;(2)每天2h强烈的视觉刺激,包括闪光灯,频闪的光源,以及移动的物体,22h夜环境;(3)24h持续的夜环境。研究结果显示,只有每天强化刺激2h的小鼠发生了视觉重塑的现象,甚至超过了正常生活周期大鼠的视觉反应,且这种改变环境刺激的视觉体验在损伤早期作用更明显<sup>[8]</sup>。

### 2.2 视觉训练

视觉训练包括视觉恢复训练/治疗(visual restoration training/therapy, VRT)<sup>[9-10]</sup>,不同定位模式(patterns of different orientations)<sup>[11]</sup>,移动螺旋视标<sup>[12]</sup>,闪烁视标<sup>[13]</sup>,伽柏贴片<sup>[14]</sup>等,目前为止,视觉训练是应用最广泛的视觉重塑方法。视觉训练主要是基于两种途径实现的:(1)对视觉不完全损伤区域(area of residual vision, ARV)的活化,而这些不完全损伤区域通常位于绝对视野缺损区与正常视野区交叉地带,或位于完全损失视野区域中;(2)对残留视觉通路的训练。

### 2.3“眼-脑-血管”三联治疗策略

“眼-脑-血管”三联治疗策略(eye-brain-vascular, EVB),是由德国马格德堡大学Sabel及其团队经过多年的临床实践提出的,其主要是通过改善眼、脑和血管三者之间的平衡来提高视力。神经和血管的关系密切,被称为神经-血管耦合。当神经元传递信号时,释放 $\text{Na}^+$ ,影响渗透压,进而神经元附近微循环血管反应性扩张,增加能量供应。但是,如果血管的调节能力失衡,那么神经元仍然得不到充足的能量,将持续处于“休眠”状态。研究者认为在视觉信息处理过程中,脑、眼、血管中任何一个环节平衡被打破,均能影响视觉体验。正因为如此,干预任何一个环节均可能达到提高视觉体验的目的。

#### 2.3.1 无创性交流电刺激

无创性交流电刺激是一种快速发展的治疗工具,通过调节大脑的兴奋用于大脑功能障碍治疗。其用于治疗各种创伤后神经恢复,包括两种,一种是经眼眶交流电刺激,另一种是经角膜交流电刺激(transcorneal alternating current stimulation, tACS)或称为经角膜电刺激(transcorneal electrical stimulation, TES)。交流电刺激是一种非侵入性的、无痛的治疗方法,是EVB治疗策略的核心。

目前,经角膜的交流电刺激主要是用于动物实验研究<sup>[15-16]</sup>。经眼眶的交流电刺激是在前额放置一个脑“起搏器”,刺激视网膜所有神经细胞及脑神经,使其产生类似“共振”的神经传递,唤醒处于“休眠期的细胞”(图1)。然而,也有研究证明,只要将电极放置在眼眶周边,均可刺激视网膜,经由完整视觉通路到达视皮质<sup>[17]</sup>。

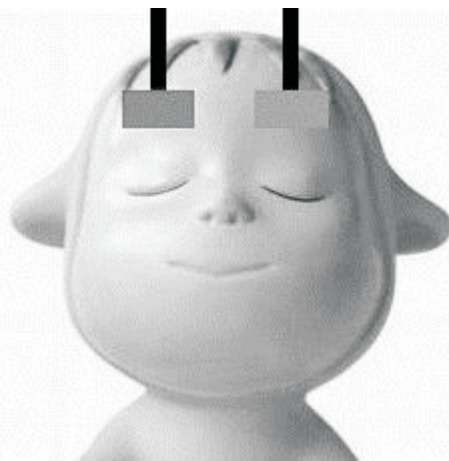


图1 经眼眶交流电刺激模型。

#### 2.3.2 眼部瑜伽

患者放松面部和肩膀的肌肉进行眼部瑜伽训练,眼球绕圆圈,绕“8”字,或辐辏看鼻尖等进行上下左右运动眼球。眼部瑜伽训练眼外肌,增加肌肉的灵活性,同时增加双眼的协同能力,也使得眼周组织放松,并促进眼周组织的血液循环。研究报道,眼部瑜伽训练对近视、远视以及动眼神经问题都能有积极的治疗效果。那么,为什么眼部瑜伽会对视觉产生影响呢?推测认为其通过加强眼部肌肉运动,眼协同肌或拮抗肌作用更协调、耗能更少<sup>[18]</sup>。

#### 2.3.3 血管调节功能障碍

不完全损伤的细胞,如果能得到充足的能量供应,其被重新激活的可能性将大大增加,而细胞被重新激活最大的障碍可能是由于血管调节功能障碍。血管调节功能障碍可能的原因包括:(1)眼内压增高导致眼灌注压下降;(2)血压下降,导致眼灌注压下降;(3)脑或眼部血流动力学因脑卒中而发生而改变;(4)动静脉压差变小;(5)肺储备功能不足或海拔原因导致血氧饱和度下降;(6)持续的应激反应,导致体内激素水平异常,进而造成血管异常收缩痉挛,血管调节功能障碍<sup>[19]</sup>。

## 3 视觉重塑在各种视觉损伤疾病中的研究

### 3.1 青光眼造成的视觉损伤

Gudlin等<sup>[20]</sup>对5例原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)进行了视觉重塑/修复训练6mo。随后采用HRP及传统的白色标准自动视野计(standard automated perimetry, SAP)对患者进行视野检查,或采用蓝黄视野计(Oculus Twinfield)检查30°范围内视野,研究发现,患者感知视觉刺激的能力明显提高。Sabel及其团队应用经眼眶交流电刺激技术治疗各种视神经损伤或青光眼患者,其将两个电极贴在额头,每天治疗30~50min,持续10d,70%患者经治疗后视觉功能得到提高,视野指数(visual field index, VFI)提高24%,治疗效果能持续6~12mo<sup>[21]</sup>,且该治疗安全,患者在治疗过程中能感受到微弱的脉冲光,少数患者可能会有轻微刺痛感,极少数患者会稍感头痛。

### 3.2 视神经炎症性损伤

由视神经炎症性疾病导致的视觉损伤,视觉重塑/修复训练同样也发挥作用。Korsholm等<sup>[22]</sup>对11例急性视神经炎患者进行视觉刺激,在急性期及损伤发生后的3mo和6mo都具有效果,且健眼和患眼对刺激的反应差别逐渐减小。功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)进一步验证,在脑皮质区及皮质周围区域均发生了脑重塑<sup>[23]</sup>。

### 3.3 视交叉后视觉损伤

有研究对视交叉后损伤的16例



患者进行了6mo的视觉恢复训练,采用高分辨率视野计(high resolution perimetry, HRP)和Tuebingen自动视野计(Tuebingen automated perimetry, TAP)比较治疗前/后视野以及对视标反应,同时采用扫描激光检眼镜(scanning laser ophthalmoscope, SLO)记录诊疗前/后固视,并采用主观日常生活活动评分表(subjective testimonials of activities of daily living, ADL)评价视觉对生活影响。经训练后患者视觉提高明显,对视标反应时间明显缩短<sup>[24]</sup>。Romano等<sup>[25]</sup>对视交叉后损伤患者的VRT训练结果也进一步证明了以上的结论。

另外,Sabel等<sup>[19]</sup>报道1例严重颜面部和颅脑损伤患者,男,27岁,损伤后1a,其右眼VFI为80%,左眼为10%。根据EBV治疗策略,包括:ACS治疗、心理疏导、眼部瑜伽以及身心放松技巧,2wk后其左眼VFI恢复至15%,继续坚持治疗4mo后,其左眼VFI恢复至74%。虽然像这样显著治疗效果患者少,研究者仍然认为患者年轻、乐观、坚持持续治疗等均与治疗效果有关。

**3.4 先天性或婴幼儿盲的视神经损伤** 先天性或婴幼儿盲,与成人盲是非常不同的。主要是由于先天性或婴幼儿盲发生在脑重塑非常活跃的时期,在这个阶段,因视觉缺陷其他感觉神经认知会明显强化,这种代偿机制被称为“模态间可塑性(intermodal plasticity)”<sup>[26-27]</sup>。采用弥散张量功能成像(diffusion tensor functional imaging, DTI)比较分析早期盲患儿与正常儿童原始视皮层发现,其各项异质性减少,弥散张量增加<sup>[28]</sup>,除视觉中枢发生了神经重塑外,视皮层外其他脑区也发生了功能性改变,而这种改变被视为代偿认知功能<sup>[29]</sup>。

**4 自组织映射模型预估视觉重塑疗效** 视觉重塑的治疗效果,受患者损伤程度、视野特点、患者年龄、心理状态等多种因素影响,那么如何对患者治疗效果进行预估呢?研究者设计效果预估模型(treatment outcome prediction model, TOPM),评估视觉恢复训练VRT和ACS的治疗效果,针对视觉恢复的诸多特点进行干预,优化和预估视觉恢复效果<sup>[30]</sup>。Gall等<sup>[31]</sup>采用VRT治疗视觉损伤患者,采用自组织映射模(self-organizing maps, SOM)模型对视觉重塑进行预测,研究发现,SOM模式预测的准确率达到60%,但是,很难对逐个视野测试点预后进行评估,主要用于判断是否需要视觉临床干预进行评估。

另外,SOM模式功能强大,能同时处理大量数据,即使存在噪音数据时仍然可用,且可以提供药物治疗策略<sup>[32]</sup>。另外,该计算模型在保留数据分布拓扑特征同时,同时保留了映射(mapping)和学习部分<sup>[33]</sup>。与视觉预估相关的因素包括以下几部分。

**4.1 残留视觉范围** 残留视觉(area of residual vision, ARV)是指具有训练或者治疗价值,能达到扩大VFI治疗效果的区域。进行HRP视野检测,记录阈值上光标刺激反应。残留的视觉通常位于正常视野与绝对视野缺损交界区,通常是指“不确定视觉(uncertain vision)”或“模糊视觉(shadowy vision)”。在标准化自动阈值视野计中,相对暗点被认为是残余视觉,也可被理解为其阈值超过在相对应年龄人群中阈值<sup>[31]</sup>。

**4.2 视觉缺损区域** 视觉缺损区域(defect area, DA)与残留视觉范围不同,DA更集中更连续,例如:半盲或象限盲。在这些半盲和象限盲区域内的绝对暗点区域内,视觉功能恢复预后较ARV差。

**4.3 整个视野平均反应时间** 整个视野平均反应时间描述的是整个眼球对视标反应快慢的一个整体性指标,其意义是视觉系统损伤影响了认知处理的过程。然而在SAP和HRP,其不能测量平均反应时间,除非患者的反应时间超过了需要反应的时间。

**4.4 与象限盲和偏盲的相似程度** 视野缺损与象限盲/偏盲的相似程度与视觉损伤修复预后密切相关。当与现象盲和偏盲相似程度高,视野缺损边界清晰,那么预后偏差;当与现象盲和偏盲相似程度低时,则预后视力较好。

**4.5 边界弥散张量** 边界弥散张量(border diffuseness)是描述不完全损伤区域边界特征的指标。当其比例低时,说明边界清晰,意味着视觉损伤修复的可能性偏小,当视野边界呈弥散样,视觉恢复可能性大。

## 5 小结

综上所述,由于神经元完全损伤的不可逆性,依靠不完全损伤神经元或残存的健康神经元及其神经网络的可塑性,可能是恢复或重建神经功能的重要途径。然而,截至目前为止,针对神经可塑性的研究尚比较少,尤其是视神经可塑性研究。因此,尚缺乏有效的、大样本的研究支持;另外,由于神经损伤患者病程、严重程度、心理因素等个性化差异大,因此,对患者神经可塑性治疗结果的预估仍然存在不足。

## 参考文献

- 1 Zihl J, von Cramon D. Restitution of visual function in patients with cerebral blindness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979;42(4):312-322
- 2 Moritz C. A giant step for spinal cord injury research. *Nature Neuroscience* 2018;21(12):1647-1648
- 3 Pavlidis M, Stupp T, Naskar R, et al. Retinal ganglion cells resistant to advanced glaucoma: A postmortem study of human retinas with the carbocyanine dye dii. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(12):5196-5205
- 4 Hodges TE, Louth EL, Bailey CDC, et al. Adolescent social instability stress alters markers of synaptic plasticity and dendritic structure in the medial amygdala and lateral septum in male rats. *Brain Struct Funct* 2019;224(2):643-659
- 5 Rousseau V, Sabel BA. Restoration of vision iv: Role of compensatory soma swelling of surviving retinal ganglion cells in recovery of vision after optic nerve crush. *Restor Neurol Neurosci* 2001;18(4):177-189
- 6 Sabel BA, Kasten E, Kreutz MR. Recovery of vision after partial visual system injury as a model of postlesion neuroplasticity. *Adv Neurol* 1997;73:251-276
- 7 Sabel BA, Henrich-Noack P, Fedorov A, et al. Vision restoration after brain and retina damage: The "residual vision activation theory". *Prog Brain Res* 2011;192:199-262
- 8 Prilloff S, Henrich-Noack P, Kropf S, et al. Experience-dependent plasticity and vision restoration in rats after optic nerve crush. *J Neurotrauma* 2010;27(12):2295-2307
- 9 Kasten E, Sabel BA. Visual field enlargement after computer training in brain-damaged patients with homonymous deficits: An open pilot trial. *Restor Neurol Neurosci* 1995;8(3):113-127
- 10 Kasten E, Wust S, Behrens-Baumann W, et al. Computer-based training for the treatment of partial blindness. *Nat Med* 1998;4(9):1083-1087
- 11 Sahraie A, Treveltham CT, MacLeod MJ, et al. Increased sensitivity after repeated stimulation of residual spatial channels in blindsight. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(40):14971-14976
- 12 Jobke S, Kasten E, Sabel BA. Vision restoration through extrastriate stimulation in patients with visual field defects: A double-blind and randomized experimental study. *Neurorehabil Neural Repair* 2009;23(3):246-255

- 13 Henriksson L, Raninen A, Nasanen R, *et al.* Training – induced cortical representation of a hemianopic hemifield. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(1):74–81
- 14 Wenliang LK, Seitz AR. Deep neural networks for modeling visual perceptual learning. *J Neurosci* 2018;38(27):6028–6044
- 15 Strube W, Bunse T, Nitsche MA, *et al.* Differential response to anodal tdc and pas is indicative of impaired focal ltp-like plasticity in schizophrenia. *Behav Brain Res* 2016;311:46–53
- 16 Kaminski E, Steele CJ, Hoff M, *et al.* Transcranial direct current stimulation (tdcs) over primary motor cortex leg area promotes dynamic balance task performance. *Clin Neurophysiol* 2016;127(6):2455–2462
- 17 Foik AT, Kublik E, Sergeeva EG, *et al.* Retinal origin of electrically evoked potentials in response to transcorneal alternating current stimulation in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(3):1711–1718
- 18 Moreno – Montanes J, Anton – Lopez A, Duch – Tuesta S, *et al.* Lifestyles guide and glaucoma (i). Sports and activities. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2018;93(2):69–75
- 19 Sabel BA, Cardenas – Morales L, Gao Y. Vision restoration in glaucoma by activating residual vision with a holistic, clinical approach; A review. *J Curr Glaucoma Pract* 2018;12(1):1–9
- 20 Gudlin J, Mueller I, Thanos S, *et al.* Computer based vision restoration therapy in glaucoma patients; A small open pilot study. *Restor Neurol Neurosci* 2008;26(4–5):403–412
- 21 Gall C, Schmidt S, Schittkowski MP, *et al.* Alternating current stimulation for vision restoration after optic nerve damage; A randomized clinical trial. *PLoS One* 2016;11(6):e0156134
- 22 Korsholm K, Madsen KH, Frederiksen JL, *et al.* Recovery from optic neuritis: An roi-based analysis of lgn and visual cortical areas. *Brain* 2007;130(Pt 5):1244–1253
- 23 Huang J, Duan Y, Liu, S, *et al.* Altered Brain Structure and Functional Connectivity of Primary Visual Cortex in Optic Neuritis. *Front Hum Neurosci* 2018;12:473
- 24 Sabel BA, Kenkel S, Kasten E. Vision restoration therapy (vrt) efficacy as assessed by comparative perimetric analysis and subjective questionnaires. *Restor Neurol Neurosci* 2004;22(6):399–420
- 25 Romano JG, Schulz P, Kenkel S, *et al.* Visual field changes after a rehabilitation intervention: Vision restoration therapy. *J Neurol Sci* 2008;273(1–2):70–74
- 26 Pfitz M, Kupers R. Cross-modal plasticity in early blindness. *J Integr Neurosci* 2005;4(4):479–488
- 27 Noppeney U. The effects of visual deprivation on functional and structural organization of the human brain. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31(8):1169–1180
- 28 Park HJ, Jeong SO, Kim EY, *et al.* Reorganization of neural circuits in the blind on diffusion direction analysis. *Neuroreport* 2007;18(17):1757–1760
- 29 Pfitz M, Fumal A, de Noordhout AM, *et al.* Tms of the occipital cortex induces tactile sensations in the fingers of blind braille readers. *Exp Brain Res* 2008;184(2):193–200
- 30 Guenther T, Mueller I, Preuss M, *et al.* A treatment outcome prediction model of visual field recovery using self-organizing maps. *IEEE Trans Biomed Eng* 2009;56(3):572–581
- 31 Gall C, Steger B, Koehler J, *et al.* Evaluation of two treatment outcome prediction models for restoration of visual fields in patients with postchiasmatic visual pathway lesions. *Neuropsychologia* 2013;51(11):2271–2280
- 32 Xiao X, Dow ER, Eberhart R, *et al.* Gene clustering using self-organizing maps and particle swarm optimization. Parallel and Distributed Processing Symposium, 2003 Proceedings International 2003;10
- 33 Tasdemir K, Merenyi E. Exploiting data topology in visualization and clustering of self-organizing maps. *IEEE Trans Neural Netw* 2009;20(4):549–562