

# 儿童屈光参差性弱视立体视觉中枢区激活的 fMRI 二期研究

杨磊<sup>1</sup>, 燕振国<sup>1</sup>, 曹虹<sup>1</sup>, 韩月东<sup>2</sup>, 马强华<sup>2</sup>, 叶建军<sup>2</sup>

作者单位: (730050) 中国甘肃省兰州市, 兰州军区兰州总医院  
<sup>1</sup>眼科中心; <sup>2</sup>核磁诊断中心

作者简介: 杨磊, 毕业于兰州大学, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 小儿斜弱视、青光眼、白内障。

通讯作者: 燕振国, 硕士研究生导师, 兰州大学眼科学教授, 主任医师, 研究方向: 屈光学、白内障. 13309487333@163.com

收稿日期: 2015-03-23 修回日期: 2015-07-15

## The 2<sup>nd</sup> phase of research for the visual cortical functional mediating stereopsis in children anisometropic amblyopia: evidence from fMRI

Lei Yang<sup>1</sup>, Zhen-Guo Yan<sup>1</sup>, Hong Cao<sup>1</sup>, Yue-Dong Han<sup>2</sup>, Qiang-Hua Ma<sup>2</sup>, Jian-Jun Ye<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology; <sup>2</sup> Department of MR Imaging, General Hospital of Lanzhou Military Command, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

**Correspondence to:** Zhen - Guo Yan. Department of Ophthalmology, General Hospital of Lanzhou Military Command, Lanzhou 730050, Gansu Province, China. 13309487333 @ 163.com

Received: 2015-03-23 Accepted: 2015-07-15

### Abstract

• **AIM:** To evaluate the recovery about the visual cortex function of stereopsis in anisometropic amblyopia after regular amblyopia treatment 6, 12 and 18mo with blood oxygenation level dependent - function magnetic resonance imaging techniques (BOLD-fMRI).

• **METHODS:** In this study, self-controlled study before and after treatment was used, and blocks-designed fMRI was performed on 11 children which was the first phase of research for amblyopic treatment. Functional MRI data were processed by using SPM8 which based on the Matlab 7. 12. 0. 635. Through the hypothesis drive method, the differences range of activated area in each group were compared by before and after amblyopia treatment matched *t*-test.

• **RESULTS:** The functional area that was left occipital lobe (BA18), middle occipital gyrus (BA19), limbic lobe (BA19), lingualis gyrus of the right occipital lobe (BA17) and the bilateral parietal lobe (BA7) expanded after amblyopia treatment 6, 12mo, compared those treatment phase, mean *t* value was 1.5762, 1.6856 respectively ( $P < 0.001$ ). However, the difference of activated intensity

was lower after 18mo, mean *t* value was 1.1473 ( $0.001 < P < 0.01$ ).

• **CONCLUSION:** In children anisometropic amblyopia, the speed of function reconstruction about visual cortical functional mediating stereopsis increase slowly after amblyopia treatment 1a.

• **KEYWORDS:** children; anisometropia; amblyopia; stereopsis; function magnetic resonance imaging

**Citation:** Yang L, Yan ZG, Cao H, et al. The 2<sup>nd</sup> phase of research for the visual cortical functional mediating stereopsis in children anisometropic amblyopia: evidence from fMRI. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(8):1413-1415

### 摘要

**目的:** 利用血氧水平依赖性功能性磁共振成像 (blood oxygen level dependent - function magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI) 技术, 阶段性评价屈光参差性弱视儿童在规范弱视训练 6, 12, 18mo 后, 立体觉映射的视皮层的功能重建情况。

**方法:** 延续一期研究的 11 例屈光参差性弱视患儿, 进行任务态组块式 (Blocks) 设计的 fMRI 试验。基于 Matlab7. 12. 0. 635 的 SPM8 软件包进行图像后处理, 利用假设驱动法对各治疗阶段结果进行前后配对 *t* 检验, 获得各阶段视皮层激活的差异数据。

**结果:** 弱视训练 6, 12mo 时, 左侧枕叶 (BA18)、枕中回 (BA19)、边缘叶 (BA19) 及右侧枕叶舌回 (BA17) 和双侧顶上小叶 (BA7) 激活范围扩大, 较前一治疗阶段的激活强度有显著性差异, 平均 *t* 值分别是 1.5762, 1.6856,  $P < 0.001$ , 至 18mo 时, 激活强度差异降低, 平均 *t* 值 1.1473,  $0.001 < P < 0.01$ 。

**结论:** 儿童屈光参差性弱视治疗 1a 后, 立体觉视中枢功能重建增幅减缓。

**关键词:** 儿童; 屈光参差; 弱视; 立体视觉; 功能磁共振成像

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2015.8.28

**引用:** 杨磊, 燕振国, 曹虹, 等. 儿童屈光参差性弱视立体视觉中枢区激活的 fMRI 二期研究. 国际眼科杂志 2015; 15 (8): 1413-1415

### 0 引言

弱视患儿存在着不同程度的三级视功能损害, 以屈光参差性弱视为重。近年统计结果显示我国约有 700 万弱视患儿<sup>[1]</sup>, 对个人、家庭及社会的影响巨大。以往多集中在主观视功能研究层面, 对于最终形成视觉的视中枢

研究较显不足。此项研究已对初诊屈光参差性弱视患儿进行了第一阶段为期1mo的连续性BOLD-fMRI研究,对规范弱视训练1mo后的屈光参差性弱视立体觉相关脑皮层的功能变化有了初步的认知。本研究作为第一阶段的延续性研究,将持续对弱视训练6,12,18mo后的立体视觉相关的视皮层功能变化做连续性研究,为临床弱视治疗提供更进一步的参考依据。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

屈光参差性弱视患儿11例(男6例,女5例),年龄5.5~11(平均 $8.6\pm 3.35$ )岁。第一阶段研究中5.5~7岁组和8~11岁组无统计学差异<sup>[2]</sup>,将两年龄组合并。所有患儿均符合1985中华眼科学会全国儿童斜视弱视防治学组关于病理性屈光参差的诊断标准。均为远视性弱视,中心凹注视;屈光参差范围3.0~6.0D;均为右利手;所有患儿眼位、眼前节、眼底检查无异常,中心视野无缺损;无其他严重眼部疾病及神经系统疾患;MRI检查时排除由视网膜至外侧膝状体核间的疾病,无全身疾病病史。所有患儿必须在监护人的督促下完成规定的弱视训练计划。根据伦理委员会的规定,患儿监护人均签署了试验书面知情同意书。

## 1.2 方法

### 1.2.1 试验方法

对第一阶段被试患儿继续采用配镜、传统遮盖法、红光照射及3D功能训练及精细视觉训练等综合疗法进行规范化弱视治疗,符合纳入标准者,6,12,18mo时复查,试验前再次进行小瞳、10g/L盐酸环喷托酯滴眼液扩瞳及瞳孔恢复后的验光试镜,充分矫正屈光不正。

### 1.2.2 试验设计

视觉刺激呈现采用脑功能视听觉刺激系统(SAMTEC, SA-9900)。任务设计程序均采用E-Prime 2.0软件编写。MRI扫描启动的射频脉冲触发与刺激系统相连的同步系统,刺激模式采用对比度接近80%的随机点立体图像,图像源于颜少明编著的数字化立体视觉检查图(第2版),采用配戴红蓝眼镜获得患儿双眼立体视觉,右眼为红色镜片,控制状态为固定于刺激屏中央的黑色+注视点。通过控制操作间的视觉刺激仪将图像投射在磁共振检查仪后方的高质乙烯屏幕上形成视觉刺激。试验过程中,患儿平躺于磁共振扫描仪内,头部固定,双眼同时注视位于正前方0.15m的反光镜,接受距反光镜0.55m外投影屏幕上的视觉刺激;屏幕距受试者双眼共0.7m。除了来自显示屏的光线外,所处环境中无其他光源,受试者尽量减少试验过程中眼球眨动的的影响。试验中受试者双眼屈光矫正后接受视觉刺激。采用BLOCKS设计,共扫描218s,组块由激活状态(activation state)和控制状态(control state)组成,每个状态持续21s,此期间共有7次采集,两组块交替进行,每个组块重复5次。先用控制状态预扫描8s,不记录其数据,总有效扫描时间210s,得36幅功能图像。

### 1.2.3 BOLD-fMRI信号采集

采用SIEMENS MAGNETOM Verio 3T磁共振扫描系统,头部线圈为16通道。试验时被试取仰卧位,将头部固定在正交线圈内。首先作三轴位定位像,沿前后联合下缘画线,确定功能成像扫描基线,BOLD-fMRI数据采用回波平面成像(Echoplanar Imaging, EPI)序列轴状位扫描模式采集;全脑解剖像数据采用三维预磁化快速梯度回波(Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo, MPRAGE or

3D MPR)序列矢状位薄层扫描模式采集,扫描基线平行于前后联合线(AC-PC线)并覆盖整个枕叶。功能像扫描参数:层厚3mm,间隔0.75mm,重复时间TR:3000ms,回波时间TE:30ms,观察野FOV:192,矩阵Matrix:64×64,空间分辨率Voxel:3.0mm×3.0mm×3.0mm;解剖像扫描参数:层厚1mm,间隔0.182mm,重复时间TR:1900ms,回波时间TE:2.52ms,观察野FOV:250,矩阵Matrix:256×256,空间分辨率Voxel:1.0mm×1.0mm×1.0mm。

### 1.2.4 耳保护

试验过程中为避免噪音对患儿情绪、头部及全身活动等心理生理方面的影响,可配戴MR专用全覆盖式耳机衰减噪音。

统计学分析:将试验所采集的图像数据导入一台window7 64位操作系统工作站,进行离线处理。采用基于MATLAB7.12.0.635(The MathWorks, Inc.)的SPM8(Statistical Parametric Mapping)软件包,版本号r4290。首先进行头动校正、配准、分割、标准化及高斯空间平滑处理,然后进行个体、组内及组间分析。对于头部运动平移超过1.5mm或三维旋转超过1.5°的数据舍弃;在功能像空间里将配准后的结构像按照东亚人大脑模板分割为白质、灰质及脑脊液三部分;高斯平滑的半高宽度(Full-width at half maximum, FWHM)为6mm。采用WFU\_PickAtlas\_3.0.3软件包将SPM的MNI坐标系统转换为Talairach标准坐标,进行功能区的定位。阈值设定为 $P < 0.001$ ,未多重矫正;对患儿在弱视治疗1,6,12,18mo时相关脑皮层激活范围的差异进行自身前后配对 $t$ 检验。

## 2 结果

数据均在标准范围内,进入下一步统计分析。根据被试在试验中所作出的按键反应及位于磁共振后方的监控设备,证明被试均处于清醒状态。不同治疗阶段自身前后对照 $t$ 检验显示:各治疗阶段较前有明显的激活差异。弱视训练6,12mo时,左侧枕叶(BA18)、枕中回(BA19)、边缘叶(BA19)及右侧枕叶舌回(BA17)和双侧顶上小叶(BA7)激活范围扩大,较前一治疗阶段的激活强度有显著性差异( $t = 1.5762, 1.6856, P < 0.001$ ),至18mo时,激活强度差异降低( $t = 1.1473, 0.001 < P < 0.01$ ,图1,表1~3)。

## 3 讨论

先期研究表明<sup>[2]</sup>,屈光参差性弱视患儿在治疗2wk后双侧枕中回(BA19)、右侧枕叶舌回(BA17)小面积激活。4wk后双侧枕叶(BA17, BA18, BA19)、双侧顶叶(BA7, BA40)激活。顶叶BA7, BA40激活范围小,然而顶上叶(BA7, BA40)是视觉信息背侧通路的输出端,参与构建物体的定位。Nishida等<sup>[3]</sup>研究表明顶叶受损的患者会出现严重地立体视损害。顶叶在立体觉形成中的重要地位是本次研究重点关注的视中枢功能区,是在脑功能水平评价弱视治疗后三级视功能恢复的重要指标。

本次研究对先期屈光参差性弱视患儿进行持续性追踪研究,弱视训练6mo时,双侧枕叶BA18、双侧枕中回BA19区等初级视中枢激活范围继续扩大,顶上叶BA7、BA40无明显扩大,弱视训练进行至12mo时,双侧枕叶BA18激活范围继续增加、左侧枕中回BA19开始向左枕部边缘叶BA19延伸,同时,右侧顶上小叶BA7开始出现小面积激活。弱视训练至18mo时,临床常规弱视治疗已进行过半,视功能增加幅度已不明显,脑功能水平亦显示



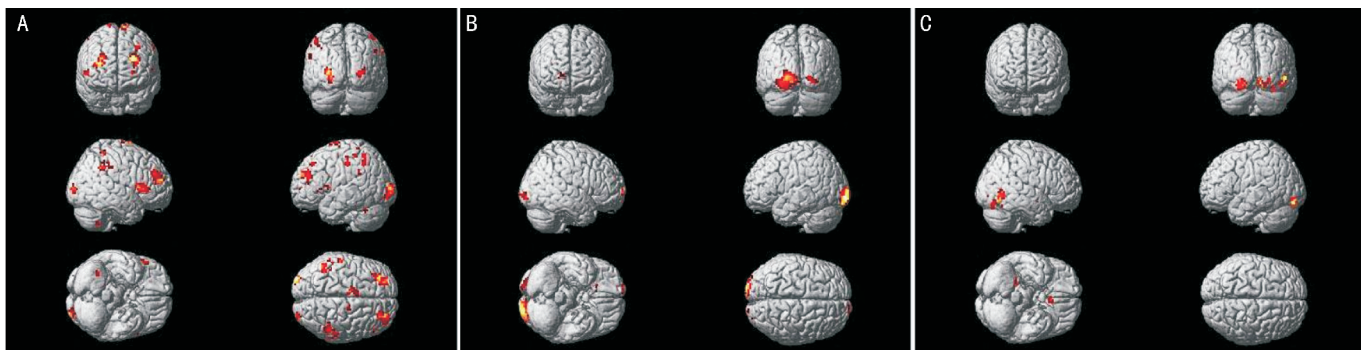


图1 各治疗阶段自身前后  $t$  检验结果在三维标准脑的激活图 A, B, C 分别为患儿在弱视治疗 1, 6, 12 及 18mo 时的自身前后配对  $t$  检验在三维标准脑皮层的激活差异图。

表1 治疗 6mo 与 1mo 的脑部激活差异

定位	Broadmman 分区	Mean T
右枕叶舌回	BA17	1.2455
右侧枕叶	BA18	1.5166
左侧枕叶	BA18	1.6548
右侧枕中回	BA19	1.4967
左侧枕中回	BA19	1.3308

注:  $P < 0.001$ , 未多重矫正, 治疗 6mo > 1mo。Mean T 表示激活区域  $t$  检验的平均  $t$  值, 代表激活强度。

表2 治疗 12mo 与 6mo 的脑部激活差异

定位	Broadmman 分区	Mean T
右顶上小叶	BA7	1.3771
右侧枕叶	BA18	1.4869
左侧枕叶	BA18	1.9801
左枕部边缘叶	BA19	1.1362

注:  $P < 0.001$ , 未多重矫正, 治疗 12mo > 6mo。Mean T 表示激活区域  $t$  检验的平均  $t$  值, 代表激活强度。

表3 治疗 18mo 与 12mo 的脑部激活差异

定位	Broadmman 分区	Mean T
右侧枕叶舌回	BA17	1.0273
左侧枕叶	BA18	1.0504
右侧顶叶	BA40	0.8691
左顶上小叶	BA7	0.9546

注:  $0.001 < P < 0.01$ , 未多重矫正, 治疗 18mo 与治疗 12mo 激活差异显著性明显降低。Mean T 表示激活区域  $t$  检验的平均  $t$  值, 代表激活强度。

出增长缓慢的接近“饱和”的态势, 当  $P$  值定义为 0.001 时, 未见明显激活差异, 当  $P$  值定义为 0.01 时, 初级视中枢右侧枕叶舌回 BA17、左侧枕叶 BA18 有小范围激活差异, 而双侧顶叶 BA7、BA40 激活不显著。

结合一期研究, 说明常规弱视训练虽然引进了三级视功能的训练, 但脑功能水平仅初级视中枢得到了较好的持续性训练, 而更高一级的视中枢仍未得到较为满意的训练。我们分析: (1) 屈光参差性弱视患儿双眼视力较难矫正至接近正常同年龄正常水平, 造成双眼视觉输入信息量

不等, 融合困难, 即使后期强化训练, 也无法逾越传入系统中屈光参差较大的壁垒; (2) 长期废用的高级视中枢可能存在严重的功能性萎缩; (3) 近年有学者利用弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 技术证明视放射微观结构与视觉系统的发育成熟有关<sup>[4]</sup>。这表明弱视患儿除了视皮层功能缺陷外, 还存在着更为复杂的白质纤维束功能障碍。目前我们尚无法使分子生物学与临床视光学、神经眼科学很好地结合并应用于视中枢神经细胞的本质研究。通过我们阶段性的高场强脑功能研究, 可以说明这种废用性功能萎缩的恢复十分困难, 甚至无法恢复, 在脑功能水平可能永久性的停滞于不同程度的原始功能状态。虽然, 陈君平等<sup>[5]</sup>通过平均 2.9a 的长期随访研究得出: 人类的视觉系统可塑性可能终身存在。但这种可塑性的程度很有限。

屈光参差性弱视对患儿立体视觉损害最为严重, 常被家长忽视, 初诊年龄往往较大, 多已错过最佳治疗时间 (人类视觉发育的关键期为出生后 6 周至大约 10 岁左右<sup>[6]</sup>), 遗留不同程度不可逆性三级视功能损害。本研究已进行了长达 18mo 的阶段性研究。根据 1996-04 中华眼科学会全国儿童弱视斜视防治学组工作会议通过的弱视的定义、分类及疗效评价标准, 关于弱视痊愈的标准: 3a 随访, 视力仍保持正常。为明确初级视中枢是否还有进一步的功能提高, 以及高级视中枢是否还有可能发生质的功能改变, 我们将继续开展 24mo 及以后时间节点的第三阶段研究。

#### 参考文献

- 王洪峰, 王恩荣. 儿童弱视愈后防治的对策. 国际眼科杂志 2012; 12 (2): 277-280
- 杨磊, 燕振国, 马强华, 等. 儿童屈光参差性弱视立体视觉中枢区激活的 fMRI 研究. 中华眼视光学与视觉科学杂志 2012; 14 (10): 609-613
- Nishida Y, Hayashi O, Lwomi T, et al. Stereopsis-processing regions in the human parieto-occipital cortex. *Neuroreport* 2001; 12 (10): 2259-2263
- Berman JI, Glass HC, Miller SP, et al. Quantitative fiber tracking analysis of the optic radiation correlated with visual performance in premature newborns. *Am J neuroradiol* 2009; 30 (1): 120-124
- 陈君平, 宋文熹, 吴奇惠. 青年和成人弱视视觉系统可塑性的临床研究. 中华眼科杂志 2003; 39 (12): 710-713
- 李振, 杨智宽. 视觉发育及其关键期. 中国斜视与小兒眼科杂志 2009; 17 (2): 96