

# 脑衰反应调节蛋白 2 在单眼形觉剥夺性弱视大鼠视皮层的表达

王智 袁学双 费志刚 肖启国 夏世刚

南华大学附属第二医院眼科, 湖南省衡阳市 421001

通信作者: 费志刚, Email: 22324611@qq.com

**【摘要】** 目的 研究脑衰反应调节蛋白 2 (CRMP-2) 在单眼形觉剥夺性弱视大鼠视皮层的表达。方法 出生后 14 d 的 SD 健康大鼠 64 只, 采用随机数字表法分为单眼形觉剥夺性弱视组和正常对照组。单眼形觉剥夺性弱视组于出生后 14 d 行右眼睑缘缝合术, 单眼形觉剥夺性弱视组和正常对照组分别于出生后 14、21、45 和 120 d 各取 8 只大鼠进行观察。在出生后 21 d (单眼剥夺 7 d) 对大鼠行闪光视觉诱发电位 (F-VEP) 检测, 记录  $P_1$  波的潜伏期和波幅值。利用免疫组织化学检测法观察 2 个组大鼠视皮层中 CRMP-2 免疫阳性神经元的表达变化, 通过图像分析系统测定平均吸光度 (A) 值。结果 F-VEP 检查结果显示, 与正常对照组相比, 形觉剥夺性弱视组  $P_1$  波潜伏期延长, 波幅降低, 差异均有统计学意义 ( $t = 16.760, P = 0.000; t = -22.919, P = 0.000$ )。免疫组织化学检测显示, 单眼形觉剥夺性弱视组和正常对照组大鼠出生后不同时间点视皮层中 CRMP-2 的表达量比较, 差异均有统计学意义 ( $F_{\text{分组}} = 8.855, P = 0.010; F_{\text{时间}} = 63.091, P = 0.000$ ), 其中出生后 21、45 和 120 d 单眼形觉剥夺性弱视组 CRMP-2 的表达量较正常对照组明显降低, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。结论 CRMP-2 可能参与单眼形觉剥夺性弱视的发生和发展过程, 但其具体作用机制还有待进一步研究。

**【关键词】** 脑衰反应调节蛋白 2; 形觉剥夺性弱视; 大鼠; 视皮层

**基金项目:** 湖南省卫生健康委员会医药卫生科研计划项目 (B2012-053); 衡阳市科技局社会发展科技支撑计划项目 (2012KS4)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.02.003

## Expression of collapsin response mediator protein 2 in visual cortex of form deprivation amblyopic rats

Wang Zhi, Yuan Xueshuang, Fei Zhigang, Xiao Qiguo, Xia Shigang

Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421001, China

Corresponding author: Fei Zhigang, Email: 22324611@qq.com

**【Abstract】 Objective** To study the expression of collapsin response mediator protein 2 (CRMP-2) in the visual cortex of monocular form deprivation amblyopia rats. **Methods** Sixty-four 14-day-old rats were randomly divided into monocular deprivation amblyopia group and normal control group by random number table method. Right eyelid margin suture was performed at 14 days after birth in the monocular deprivation amblyopia group. Eight rats in the monocular deprivation amblyopia group and the normal control group were observed at 14, 21, 45 and 120 days after birth, respectively. Flash visual evoked potential (F-VEP) was used to detect the latency and amplitude of  $P_1$  wave. The expression of CRMP-2 in visual cortex was observed by immunohistochemical method. The use and care of the animals complied with Regulations for the Administration of Affair Concerning Experimental Animals by State Science and Technology Commission. This study protocol was approved by Ethic Committee of the University of South China (No. 20140228). **Results** F-VEP results showed that the amplitudes of  $P_1$  were decreased and latent periods of  $P_1$  were prolonged in the monocular deprivation amblyopia group compared with the normal control group ( $t = 16.760, P = 0.000; t = -22.919, P = 0.000$ ). CRMP-2 expression levels in the visual cortex of monocular deprivation amblyopia groups and normal control groups were compared at different time points after birth, and the differences were statistically significant ( $F_{\text{group}} = 8.855, P = 0.010; F_{\text{time}} = 63.091, P = 0.000$ ). Compared with normal control groups, the expressions of CRMP-2 at the postnatal 21, 45 and 120 days were obviously decreased in the monocular deprivation amblyopia groups, the differences were statistically significant (all at  $P < 0.05$ ). **Conclusions** CRMP-2 may be involved in the occurrence and development of amblyopia.

**【Key words】** Collapsin response mediator protein 2; Form deprivation amblyopia; Rat; Visual cortex

**Fund program:** Medical Research Projects of Health Commission of Hunan Province (B2012-053); Social

Development of Science and Technology Support Projects of Hengyang Science and Technology Board (2012KS4)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.02.003

弱视是指在视觉发育期内由于形觉剥夺和双眼异常作用造成的单眼或双眼视觉发育障碍,是导致儿童视力下降的常见原因<sup>[1]</sup>。形成弱视的主要原因有视觉剥夺、双眼非正常的相互作用、大脑视皮层主动抑制、神经元突触可塑性改变等。视觉发育期内神经元突触的可塑性是当前的研究热点。形觉剥夺可以导致剥夺眼与未剥夺眼之间的神经环路在突触水平出现特征性的细胞分子改变,使剥夺眼的神经元突触对于视觉刺激的反应减弱,未剥夺眼的神经元突触反应则增强。这种突触功能长时间的改变可能造成包括突触消失与再生的视觉神经环路出现重构,从而导致弱视的发生<sup>[2]</sup>。已有研究证实,脑衰反应调节蛋白 2 (collapsin response mediator protein 2, CRMP-2) 作为轴突生长和生长锥塌陷中的重要因子,可以调节轴突生长和分化<sup>[3]</sup>,调节视皮层神经发育的生长和分化<sup>[4]</sup>。然而,关于视觉发育期内 CRMP-2 与弱视形成之间的关系目前研究尚少。因此本研究通过建立单眼形觉剥夺弱视大鼠模型,观察 CRMP-2 在单眼形觉剥夺性弱视大鼠视皮层的表达,以期对弱视的机制及治疗的研究提供新的方向。

## 1 材料与方 法

### 1.1 材 料

**1.1.1 实验动物及分组** 选择出生后 14 d 的 SD 健康大鼠 64 只,采用随机数字表法分为单眼形觉剥夺性弱视组和正常对照组,每组 32 只。依据大鼠视皮层发育的关键期为 14~45 d,单眼形觉剥夺性弱视组和正常对照组分别于出生后 14、21、45 和 120 d 各取 8 只大鼠进行观察。所有实验大鼠在相同条件下饲养,室温下自由喂养和饮水,每日光照时间约为 12 h。实验动物的使用和喂养遵循《实验动物管理条例》。本研究方案经南华大学医学伦理委员会审批(批文号:20140228)。

**1.1.2 主要试剂及仪器** 兔抗大鼠 CRMP-2 多克隆抗体、免疫组织化学 SP 超敏试剂盒、苏木素、枸橼酸盐缓冲液、PBS 缓冲液(武汉三鹰生物技术有限公司);DAB 显色试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司);眼电生理视觉诱发电位仪(德国 RETI-Roland 公司);眼科手术器械包(苏州医疗机械厂);ASP200S 型组织石蜡脱水机、EG1160 型组织石蜡包埋机(德国 Leica 公司);BA210T 型正置生物显微镜(厦门麦克奥迪公司)。

### 1.2 方 法

**1.2.1 单眼形觉剥夺性弱视大鼠模型的建立** 单眼形觉剥夺性弱视组所有大鼠于出生后 14 d 称质量后,用质量分数 10% 水合氯醛溶液以 150 mg/kg 剂量行腹腔内注射麻醉,采用碘伏消毒右眼睑 3 次,剪除右眼上下睑缘各 0.5 mm,对齐后连续缝合上下睑缘,术毕以红霉素眼膏涂右眼,每天早、晚检查缝合眼有无眼睑开裂。正常对照组不做任何处理。

**1.2.2 闪光视觉诱发电位检查** 参照吴小影等<sup>[5]</sup>的方法在出生后 21 d(单眼剥夺 7 d)对各组大鼠行闪光视觉诱发电位(flash visual evoked potential, F-VEP)检查。剪开单眼形觉剥夺性弱视组大鼠缝合的睑缘,将其置于暗室内适应 30 min,同时保持相对恒定的室温。10% 水合氯醛溶液以 150 mg/kg 剂量行腹腔内注射麻醉,双眼结膜囊内点复方托吡卡胺滴眼液充分扩瞳。采用全自动视觉电生理检查系统分别在大鼠枕骨粗隆、两耳连线与正中中线交点及同侧耳处放置银针电极。用闪烁光作为刺激光,刺激频率为 1.0 Hz,通频带宽为 0.5~85.0 Hz,分析时间为 250 ms,叠加 60 次。分别检测双眼的 F-VEP,检查一眼时,用不透光眼罩完全遮盖另一眼。记录每次 P<sub>1</sub> 波潜伏期和振幅,连续测量 3 次,取其平均值。

**1.2.3 视皮层标本的获取与制作** 所有实验大鼠分别饲养至所需要的天数,称质量后用 10% 水合氯醛溶液 150 mg/kg 腹腔内注射麻醉,随后固定于实验手术台,迅速打开胸腔,暴露心脏,经左心室-主动脉穿刺,在右心房剪一出口,迅速灌注生理盐水约 500 ml,接着快速灌注 4 ℃ 含质量分数 4% 多聚甲醛的 PBS 溶液(pH 7.2~7.4) 30 min,之后缓慢灌注 2 h,处死大鼠,开颅取脑,依据《大鼠脑立体定位图谱》分别切取单眼形觉剥夺性弱视组和正常对照组大鼠对侧视皮层的脑组织,随后在 4% 多聚甲醛 PBS 溶液中固定 24~48 h,石蜡包埋。

**1.2.4 免疫组织化学染色检测 CRMP-2 的表达** 4 μm 厚连续切片,常规脱蜡至水,将切片浸入枸橼酸盐缓冲液(pH 6.0),电炉或微波炉加热至沸腾后断电进行热修复抗原,加入体积分数 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 灭活内源性酶,滴加适当稀释的兔抗大鼠 CRMP-2 多克隆抗体(1:50),4 ℃ 过夜,37 ℃ 复温,滴加 HRP 标记的兔抗兔 IgG 多克隆抗体,37 ℃ 孵育 30 min,滴加预制好的 DAB 工作液显色,室温下孵育 1~5 min,显微镜下控制



反应时间,蒸馏水洗涤;苏木素复染 5~10 min,蒸馏水冲洗,PBS 返蓝;梯度乙醇脱水。二甲苯透明,中性树脂胶封片,光学显微镜下观察。

**1.2.5 计算机图像分析 CRMP-2 免疫蛋白的平均吸光度值** 每只大鼠选取 2 张切片,显微摄像系统采集图像,从外至内依次随机选取 10 个高倍视野(400 倍),经 Image Plus Pro 6.0 软件分析采集的图片,计算每个视野中 CRMP-2 免疫蛋白的平均吸光度(A)值,计算平均值。

**1.3 统计学方法**

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行统计分析。本研究测定指标的计量资料数据经 Shapiro-Wilk 检验证实呈正态分布,经 Levene 检验证实方差齐性,以 mean±SD 表示,单眼形觉剥夺性弱视组和正常对照组 P<sub>1</sub>波潜伏期、振幅的比较采用独立样本 t 检验,单眼形觉剥夺性弱视组和正常对照组出生后不同时间点大鼠视皮层中 CRMP-2 的表达量比较采用两因素方差分析,两两比较采用 LSD-t 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 F-VEP 检测形觉剥夺性弱视大鼠模型的建立**

出生后 21 d(单眼剥夺 7 d),形觉剥夺性弱视组大鼠 P<sub>1</sub>波的潜伏期较正常对照组明显延长,振幅明显降低,差异均有统计学意义(t=16.760, P=0.000; t=-22.919, P=0.000)(表 1),说明行单侧眼睑缝合术后 7 d,形觉剥夺性弱视大鼠模型成功建立。

**2.2 免疫组织化学染色观察 CRMP-2 在大鼠视皮层中的表达**

**表 1 单眼形觉剥夺性弱视组与正常对照组大鼠 F-VEP 结果比较 (mean±SD)**

组别	眼数	P <sub>1</sub> 波潜伏期(ms)	P <sub>1</sub> 波振幅(μV)
正常对照组	8	79.000±7.874	23.167±2.408
单眼形觉剥夺性弱视组	8	138.208±14.879	7.083±1.558
t 值		16.760	-22.919
P 值		0.000	0.000

注:F-VEP:闪光视觉诱发电位(独立样本 t 检验)

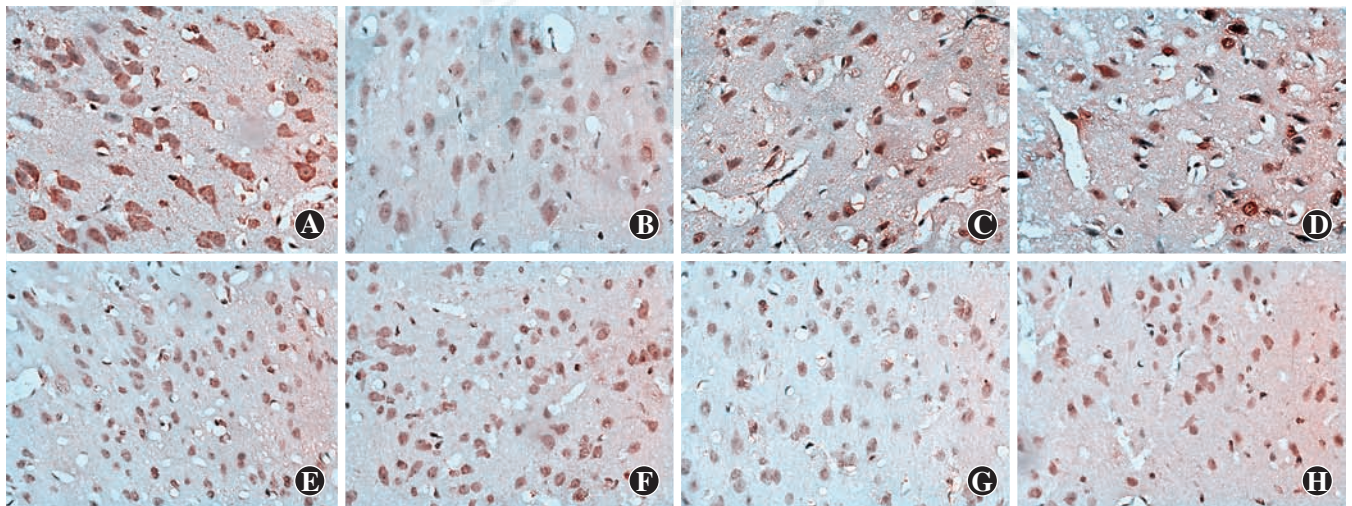
光学显微镜下可见,CRMP-2 在单眼形觉剥夺性弱视组和正常对照组大鼠视皮层均有表达,且在出生后早期,CRMP-2 的表达量最多,而随着出生后天数的延长,CRMP-2 的表达量逐步下降。CRMP-2 免疫阳性神经元染色后呈褐色或棕褐色,主要集中在视皮层神经元的细胞质和树突中(图 1)。

与正常对照组大鼠相比,单眼形觉剥夺性弱视组和正常对照组大鼠出生后不同时间点视皮层中 CRMP-2 的表达量比较,差异均有统计学意义(F<sub>分组</sub>=8.855, P=0.010; F<sub>时间</sub>=63.091, P=0.000),其中出生后 21、45 和 120 d 单眼形觉剥夺性弱视组 CRMP-2 的表达量较正常对照组明显降低,差异均有统计学意义(均 P<0.05)(表 2)。

**表 2 单眼形觉剥夺性弱视组与正常对照组大鼠出生后不同时间点视皮层中 CRMP-2 的表达量比较 (mean±SD)**

组别	眼数	出生后不同时间点 CRMP-2 的表达量			
		14 d	21 d	45 d	120 d
正常对照组	8	0.429±0.099	0.299±0.038	0.236±0.040	0.229±0.099
单眼形觉剥夺性弱视组	8	0.404±0.057	0.238±0.028*	0.177±0.030*	0.168±0.028*

注:F<sub>分组</sub>=8.855, P=0.010; F<sub>时间</sub>=63.091, P=0.000. 与各自时间点正常对照组比较,\*P<0.05(两因素方差分析,LSD-t 检验) CRMP:脑衰反应调节蛋白



**图 1 单眼形觉剥夺性弱视组和正常对照组大鼠出生后不同时间点视皮层中 CRMP-2 表达的形态学比较 (DAB ×400)** 2 个组大鼠视皮层均 CRMP-2 表达阳性,主要表达在细胞质中,随着出生后时间的延长,CRMP-2 的表达量逐渐降低 A:正常对照组出生后 14 d B:正常对照组出生后 21 d C:正常对照组出生后 45 d D:正常对照组出生后 120 d E:单眼形觉剥夺性弱视组出生后 14 d F:单眼形觉剥夺性弱视组出生后 21 d G:单眼形觉剥夺性弱视组出生后 45 d H:单眼形觉剥夺性弱视组出生后 120 d

### 3 讨论

视觉发育的可塑性与多种细胞功能调节因子间存在内在的联系,包括 NMDA 受体<sup>[6]</sup>、 $\gamma$ -氨基丁酸、一氧化氮、神经生长因子<sup>[7]</sup>等,但目前尚未发现一种可以涵盖所有递质的信息分子<sup>[8]</sup>。CRMP-2 是一种神经系统内高度表达的胞质磷酸化蛋白,属于 CRMP 家族成员之一。CRMP-2 主要表达在大脑的高度可塑性区域,如海马、嗅球和小脑等<sup>[9]</sup>。Cnops 等<sup>[10]</sup>研究发现,在小猫大脑视皮层 17 区也有不同程度的 CRMP-2 表达。CRMP-2 的表达贯穿整个中枢神经系统发育过程,尤其在脑组织发育的早期表达最多<sup>[11]</sup>。本研究中发现,在单眼形觉剥夺性弱视组和正常对照组大鼠视皮层中均有 CRMP-2 表达,且在出生后早期,CRMP-2 的表达量最多,随着出生后时间的延长,CRMP-2 的表达量逐渐降低。

CRMP-2 是 Semaphorin3A 信号转导通路中一种中介成分,参与神经生长发育、轴突和树突的分化过程<sup>[12]</sup>,在神经元的轴突生长过程中起着重要作用<sup>[3,13]</sup>。CRMP-2 参与神经元轴突生长和分化的主要机制可能与 CRMP-2 的磷酸化状态改变有关<sup>[14-15]</sup>。非磷酸化的 CRMP-2 具有活性,可以促进在生长锥微管蛋白装配,促进轴突的生长和分化<sup>[16-17]</sup>;而磷酸化的 CRMP-2 降低了与微管蛋白相互作用的能力,从而抑制轴突延伸<sup>[18]</sup>。陈小璠等<sup>[19]</sup>研究发现,视神经损伤后组织中 CDK5 表达上调,诱导 CRMP-2 发生磷酸化修饰,从而抑制成年哺乳动物视神经损伤后结构和功能的修复。已有研究发现,CRMP-2 的磷酸化修饰可发生在 Thr509、Thr514、Thr555、Ser518 和 Ser522 位点<sup>[20-21]</sup>。朱天瑞等<sup>[22]</sup>研究发现, $\beta$  淀粉样蛋白 1-42 可促进成神经瘤细胞内 CRMP-2 Thr514 位点磷酸化,进而损害微管的结构,抑制轴突生长。Ser522 位点磷酸化的 CRMP-2 集中在皮质神经元的树突中,通过在 Ser522 位点将 CRMP-2 敲入基因突变的小鼠,显示皮层神经元在体内树突数量的增加<sup>[23]</sup>。

本研究结果显示,单眼形觉剥夺性弱视大鼠视皮层在出生后 21、45 和 120 d 时 CRMP-2 的表达较正常对照组明显降低,差异均有统计学意义,推测在单眼形觉剥夺后,上游信号可能激活 CRMP-2 的磷酸化,抑制轴突的生长和分化,影响视皮层神经元的发育,从而导致单眼形觉剥夺性弱视的形成。但是本研究亦存在一定的不足,一方面研究结果显示正常对照组和单眼形觉剥夺性弱视组大鼠视皮层中 CRMP-2 的表达量均逐步下降,不能完全排除大鼠生长发育这一因素对视皮层

CRMP-2 表达的影响;另一方面,本研究中 CRMP-2 在大鼠视皮层中的表达仅采用免疫组织化学和计算机图像分析半定量的检测方法,而未采用 PCR 法和 Western blot 法等定量检测方法,对研究结果可能存在一定的影响。因此,CRMP-2 参与单眼形觉剥夺性弱视发生和发展过程的具体作用机制还有待进一步研究。

### 参考文献

- [1] 汤玮玮,王潇潇,陶黎明.基于云服务技术的视知觉训练与传统综合训练对改善弱视患儿视力和立体视功能的疗效比较[J].中华实验眼科杂志,2016,34(5):426-431. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.05.009.  
Tang WW, Wang XX, Tao LM. A comparative study on visual acuity and stereopsis outcomes between perceptual learning based on cloud services and conventional therapy for amblyopia [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2016, 34(5): 426-431. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.05.009.
- [2] 解来青,赵堪兴.弱视发病的神经突触机制的研究进展[J].中华眼科杂志,2008,44(11):1045-1049.  
Xie LQ, Zhao KX. Synapse remodelling from functional to structural: neural mechanisms underlying amblyopia [J]. Chin J Ophthalmol, 2008, 44(11): 1045-1049.
- [3] Tan M, Cha C, Ye Y, et al. CRMP4 and CRMP2 interact to coordinate cytoskeleton dynamics, regulating growth cone development and axon elongation [J/OL]. Neural Plast, 2015, 2015: 947423 [2017-07-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4442009/>. DOI: 10.1155/2015/947423.
- [4] Cnops L, Hu TT, Burnat K, et al. Age-dependent alterations in CRMP2 and CRMP4 protein expression profiles in cat visual cortex [J]. Brain Res, 2006, 1088(1): 109-119. DOI: 10.1016/j.brainres.2006.03.028.
- [5] 吴小影,罗瑜琳,刘德林,等.左旋多巴对单眼形觉剥夺弱视大鼠视觉诱发电位及视皮层神经细胞的影响[J].中华实验眼科杂志,2011,29(3):220-225. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.03.008.  
Wu XY, Luo YL, Liu DL, et al. Effects of levodopa on visual evoked potential and visual cortex neuron in monocular deprivation rat [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2011, 29(3): 220-225. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2011.03.008.
- [6] 张锐,刘向玲,路承彪,等. I 组代谢性谷氨酸受体在单眼形觉剥夺大鼠视皮层神经突触传递效能中的作用[J].中华实验眼科杂志,2016,34(4):293-297. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.04.002.  
Zhang R, Liu XL, Lu CB, et al. Effects of group I metabotropic glutamate receptor on the synaptic transmission efficiency of the neurons in primary visual cortex of monocular form deprived rats [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2016, 34(4): 293-297. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.04.002.
- [7] 王智,何湘珍,肖启国,等.睫状神经营养因子在形觉剥夺性弱视猫大脑视皮层的表达及其作用[J].中华实验眼科杂志,2012,30(9):800-804. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.09.008.  
Wang Z, He XZ, Xiao QG, et al. Expression of ciliary neurotrophic factor in visual cortex of form deprivation amblyopia cat and its effect [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2012, 30(9): 800-804. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.09.008.
- [8] 郭珍,刘冰,林锦镛,等. NogoA 在视觉发育期正常猫和斜视性弱视猫视皮层 21a 区的表达 [J]. 中华实验眼科杂志, 2012, 30(3): 228-232. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.03.010.  
Guo Z, Liu B, Lin JY, et al. Expression of NogoA in 21a area of visual cortex in visual developing normal cat and strabismic amblyopia cat



- [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2012, 30 (3) : 228-232. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2012. 03. 010.
- [9] 代丽丽, 刘华月, 霍秀娥, 等. 脑衰反应调节蛋白 2 的生理作用及其与阿尔茨海默病的关系[J]. 山东医药, 2014, 54(1) : 96-98. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2014. 01. 043.
- [10] Cnops L, Hu TT, Eysel UT, et al. Effect of binocular retinal lesions on CRMP2 and CRMP4 but not Dyn I and Syt I expression in adult cat area 17[J]. Eur J Neurosci, 2007, 25(5) : 1395-1401. DOI: 10. 1111/j. 1460-9568. 2007. 05395. x.
- [11] 郑红云, 李艳, 童永清. 脑衰反应调节蛋白-2 (CRMP-2) 促进海马神经元轴突生长[J]. 卒中与神经疾病, 2011, 18(3) : 145-147, 150. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-0478. 2011. 03. 005.
- Zheng HY, Li Y, Tong YQ. Collapsin response mediator protein (CRMP-2) promotes outgrowth of the hippocampal neurons[J]. Stroke Nervous Dis, 2011, 18(3) : 145-147, 150. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-0478. 2011. 03. 005.
- [12] Tan F, Thiele CJ, Li Z. Collapsin response mediator proteins; potential diagnostic and prognostic biomarkers in cancers (Review) [J]. Oncol Lett, 2014, 7(5) : 1333-1340. DOI: 10. 3892/ol. 2014. 1909.
- [13] Wang T, Wu X, Yin C, et al. CRMP-2 is involved in axon growth inhibition induced by RGMa *in vitro* and *in vivo* [J]. Mol Neurobiol, 2013, 47(3) : 903-913. DOI: 10. 1007/s12035-012-8385-3.
- [14] Ip JP, Fu AK, Ip NY. CRMP2: functional roles in neural development and therapeutic potential in neurological diseases [J]. Neuroscientist, 2014, 20(6) : 589-598. DOI: 10. 1177/1073858413514278.
- [15] 范莉, 陈淑琴. 脑衰反应调节蛋白-2 在细胞迁移和非神经系统相关疾病中的研究[J]. 新医学, 2015, 46(3) : 140-143. DOI: 10. 3969/j. issn. 0253-9802. 2015. 03. 002.
- Fan L, Chen SQ. Study of CRMP-2 in cell migration and non-nervous system-related diseases [J]. New Med, 2015, 46(3) : 140-143. DOI: 10. 3969/j. issn. 0253-9802. 2015. 03. 002.
- [16] Oliemuller E, Peláez R, Garasa S, et al. Phosphorylated tubulin adaptor protein CRMP-2 as prognostic marker and candidate therapeutic target for NSCLC [J]. Int J Cancer, 2013, 132(9) : 1986-1995. DOI: 10. 1002/ijc. 27881.
- [17] Chae YC, Lee S, Heo K, et al. Collapsin response mediator protein-2 regulates neurite formation by modulating tubulin GTPase activity [J]. Cell Signal, 2009, 21(12) : 1818-1826. DOI: 10. 1016/j. cellsig. 2009. 07. 017.
- [18] Xiong T, Tang J, Zhao J, et al. Involvement of the Akt/GSK-3 $\beta$ /CRMP-2 pathway in axonal injury after hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rat [J]. Neuroscience, 2012, 216 : 123-132. DOI: 10. 1016/j. neuroscience. 2012. 04. 052.
- [19] 陈小璠, 袁容娣, 叶剑, 等. 视神经损伤后脑衰反应调节蛋白-2 表达及其磷酸化修饰的变化及意义[J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(10) : 874-877. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2016. 10. 002.
- Chen XF, Yuan RD, Ye J, et al. Changes of collapsin response mediator protein-2 and its phosphorylated protein levels following optic nerve injury [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2016, 34(10) : 874-877. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2016. 10. 002.
- [20] Kadoyama K, Matsuura K, Nakamura-Hirota T, et al. Changes in the expression of collapsin response mediator protein-2 during synaptic plasticity in the mouse hippocampus [J]. J Neurosci Res, 2015, 93(11) : 1684-1692. DOI: 10. 1002/jnr. 23626.
- [21] Rozés SV, Heredia F, Berardo A, et al. Anti-glycan antibodies halt axon regeneration in a model of Guillain Barré Syndrome axonal neuropathy by inducing microtubule disorganization via RhoA-ROCK-dependent inactivation of CRMP-2 [J]. Exp Neurol, 2016, 278 : 42-53. DOI: 10. 1016/j. expneurol. 2016. 01. 016.
- [22] 朱天瑞, 李晓红, 王敏, 等. A $\beta$ 1-42 对 SH-SY5Y 细胞 T514 位点磷酸化 CRMP2 表达的影响 [J]. 基础医学与临床, 2011, 31(6) : 688-693.
- Zhu TR, Li XH, Wang M, et al. Effect of A $\beta$ 1-42 on expression of T514 phosphorylated CRMP2 in SH-SY5Y cells [J]. Basic Clin Med, 2011, 31(6) : 688-693.
- [23] Yamashita N, Ohshima T, Nakamura F, et al. Phosphorylation of CRMP2 (collapsin response mediator protein 2) is involved in proper dendritic field organization [J]. J Neurosci, 2012, 32(4) : 1360-1365. DOI: 10. 1523/JNEUROSCI. 5563-11. 2012.

(收稿日期: 2018-04-24 修回日期: 2018-12-19)

(本文编辑: 刘艳)

## · 病例报告 ·

## 单眼双视盘一例

袁琳慧 冯雪梅

中国医科大学附属盛京医院眼科, 沈阳 110004

袁琳慧现在大连市第三人民医院眼科 116000

通信作者: 冯雪梅, Email: fengxm@sj.com

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2019. 02. 004

患者, 男, 12 岁, 自觉双眼眼前漂浮物于 2016 年 7 月至中国医科大学附属盛京医院眼科门诊就诊。眼科检查: 视力右眼 1.0, 左眼 1.0; 眼压右眼 12 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 左眼 13 mmHg; 双眼角膜光滑透明, 前房深度正常, 房水清, 虹膜完整, 瞳孔等大正圆, 对光反射存在, 晶状体透明, 玻璃体透明。检眼镜及彩色眼底照相检查可见, 右眼视网膜在位, 视盘色可, 边界清晰, C/D 约为 1/3, 视网膜血管走行良好, 动静脉比约为 2/3, 黄斑中心凹反射存在; 左眼视网膜平伏在位, 可见上下分布 2 个视盘, 上方主视盘约 1.5 个对侧视盘大小, 椭圆形, 色可, 边界清晰, 可见鼻上、颞上视网膜动静脉以及鼻下、颞下视

网膜动脉穿出, C/D 约为 4/5, 视杯大且深, 动静脉比正常, 下方副视盘位于前者下方 1 PD 处, 约 2/3 对侧视盘大小, 形状不规则, 边界不清, 可见独立的颞下视网膜静脉血管穿出, 走行伴随主视盘颞下视网膜动脉, 且颞下动静脉比约为 2/3, 副视盘周围可见脉络膜缺损以及色素沉着, 黄斑中心凹反射存在 (图 1)。患者家族史、既往史均无异常。左眼光相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 检查可见, 双视盘均出现凹陷, 主视盘凹陷较正常视盘深, 副视盘凹陷明显浅于正常视盘 (图 2)。双眼视野检查, 右眼未见明显异常, 左眼可见与正常生理盲点相连的上方视野缺损 (图 3)。双眼三维彩色超声以