

视觉皮质可塑性及双眼视觉与弱视治疗新理念

敖明昕 综述 布娟 审校

100083 北京大学第三医院眼科 视觉损伤与修复教育部重点实验室

通信作者:布娟,Email:bujuan110@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.06.016

【摘要】 弱视是伴有视觉皮质生理学改变的发育异常性疾病。重启视觉发育敏感期进而有效改善青少年及成人患者的治疗效果成为研究的热点问题。视觉皮质可塑性的研究显示,γ-氨基丁酸(GABA)、去甲肾上腺素(NE)、乙酰胆碱、5-羟色胺(5-HT)及多巴胺等神经递质在视觉发育敏感期的调控中具有重要作用,组织型纤溶酶原激活物(tPA)及交联硫酸软骨素蛋白聚糖(CSPGs)等细胞外基质成分的动态变化是保持视觉皮质可塑性的重要条件。弱视的临床研究则提示,视觉皮质对弱视眼信息的抑制及注意障碍是造成弱视并阻碍视觉发育敏感期重启的重要因素,无创性脑电磁刺激及知觉学习有可能去除压抑,从而有效治疗弱视。本文就视觉皮质可塑性、弱视发病中的抑制与视觉注意障碍研究进展及与之相关的弱视治疗新理念、新方法进行综述,以期为青少年和成人弱视治疗提供帮助。

【关键词】 可塑性; 双眼视觉; 知觉学习; 弱视/治疗

Treatment of amblyopia emerging from plasticity of the visual cortex and binocular vision Ao Mingxin, Bu Juan

Key Laboratory of Vision Loss and Restoration, Ministry of Education, Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital, Beijing 100083, China

Corresponding author: Bu Juan, Email: bujuan110@163.com

【Abstract】 Amblyopia is a developmental visual disorder, which is accompanied by physiological changes in the visual cortex. Many studies that focused on the treatments of amblyopia and improvement of therapeutic effects in teenagers and adults have been paid more and more attention. Recent studies reveal that a threshold level of neurotransmitters, such as γ-aminobutyric acid (GABA), norepinephrine (NE), acetylcholine, 5-hydroxytryptamine (5-HT) and dopamine, is required to open the critical period. Meanwhile, the content of specific extracellular matrix, such as extracellular protease tissue plasminogen activator (tPA) and cross-linked chondroitin sulphate proteoglycans (CSPGs), exhibits dynamic changes over the time course of the critical period, which plays a key role in synaptic modifications. Clinical studies show that suppression and deficits in visual attention towards signal from the amblyopia eye may be important factors in physiological mechanism of amblyopia, which support a basis for non-invasive brain stimulation and perceptual learning as new effective treatments. This paper described the recent advances in plasticity of visual cortex and binocular vision in the field of amblyopia treatment, especially in teenagers and adults.

【Key words】 Plasticity; Binocular vision; Perceptual learning; Amblyopia/therapy

弱视是儿童期常见的伴有视觉皮质生理学改变的发育异常性疾病^[1],其发病机制为在发育过程中受到某些因素的干扰、剥夺与抑制,视觉系统未能得到有效的视觉刺激而形成的发育障碍^[2],主要表现为最佳矫正视力低于相应年龄正常值,或双眼视力相差 2 行或 2 行以上,多伴有色觉、对比敏感度及空间立体觉异常。在儿童期进行及时干预常可得到较满意的临床效果。然而,青少年及成人弱视患者的治疗仍存在很多难点。关于弱视病理生理机制的研究成果使我们对于视觉皮质

可塑性的生理学机制有了更加深入的认识,为重启视觉发育敏感期提供了理论基础。同时,抑制及视觉注意障碍在弱视发病过程中所起作用的研究也推动了弱视治疗理念的革新。减少大脑皮质内抑制其可塑性的因素,进而重启视觉发育敏感期,已成为大龄儿童及成人弱视治疗的核心思路。本文就近年来关于视觉皮质可塑性、弱视发病过程中的抑制、视觉注意障碍及与这些研究进展相关的弱视治疗新方法进行综述,以期为青少年和成人弱视治疗提供帮助。

1 视觉皮质可塑性

弱视的病理本质为视觉皮质功能与结构的发育异常。深入研究视觉皮质可塑性有关的神经生理学机制,探索重启视觉发育敏感期的有效方法,是我们找到弱视治疗新突破的关键。

1.1 视觉皮质可塑性的分子机制

在大脑皮质发育过程中,皮层内兴奋/抑制回路的相互平衡是控制视觉发育关键期开启与关闭的重要因素,这一平衡受到神经系统内多种递质的调控。

γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)及 GABA 能受体是最早发现的与视觉皮质可塑性有关的神经递质。前期研究显示,GABA 合成先天性受限的实验动物具有明显延长的视觉皮质发育敏感期,而增强 GABA 通路功能将使神经系统可塑性提前消失^[3]。后续研究证实,通过皮质内注射 GABA 合成抑制剂或印防己毒素,进而降低皮质内抑制性神经元活动的方法,研究者已成功使成年大鼠获得主导眼可塑性^[4]。这一发现提示,降低 GABA 能神经传导,从而减弱视觉皮质内抑制性神经元活动的方法有可能恢复成年个体视觉系统的可塑性^[5]。

GABA 及 GABA 能受体在视觉皮质可塑性的开启与关闭中具有双向作用。Hensch 等^[6]研究发现,缺乏 GABA 合成酶谷氨酸脱羧酶-65 (glutamic acid decarboxylase-65, GAD65) 的小鼠不具有主导眼可塑性。由此认为,突触间的 GABA 达到一定阈值是生物体进入视觉发育关键期的重要前提。研究者还发现,在视觉皮质内注入 GABA 激动剂后,可使任何年龄的 GAD65 基因敲除小鼠重新表现主导眼可塑性,而当皮质内抑制性递质进一步增加并达到一定阈值后,主导眼可塑性则消失,即视觉发育关键期结束^[7]。Sale 等^[8]进一步研究证实,兴奋性递质与抑制性递质的平衡控制着视觉发育关键期的开启和关闭。抑制性神经递质增多,例如脑源性神经生长因子的过表达或者外源性给予苯二氮卓类药物,可使视觉发育关键期缩短;相反,通过在黑暗环境中饲养或 GAD65 基因敲除的方法则可减少抑制性神经递质生成,进而使生物体重新进入视觉发育关键期。由此可见,视觉皮质内与神经系统可塑性有关的神经递质含量达到一定阈值是生物体表现视觉皮质可塑性的前提,兴奋性神经递质与抑制性神经递质的相对含量关系在一定程度上控制着视觉发育关键期的开启与关闭。

去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、乙酰胆碱、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)及多巴胺也是可通过调节大脑皮质内兴奋/抑制性神经元活动的相互平衡关系而影响视觉系统可塑性的内源性神经递质。动物实验的研究结果显示,给予5-HT再摄取抑制剂氟西汀可使成年动物再度表现出作为视觉可塑性标志的主导眼可塑性,其弱视眼的视功能也随之恢复正常^[9]。此外,Putignano 等^[10]研究显示,视觉发育关键期内,生物体接受视觉刺激后组蛋白 H3 及组蛋白 H4 将发生乙酰化;而在视觉发育关键期的末期,这一乙酰化过程将逐渐减弱。基于这一发现,研究者通过腹腔内给药的方式将组蛋白乙酰化酶抑制剂丙戊酸注入成年大鼠体内,其结果显示该方法可使长期

单眼遮盖状态的大鼠弱视眼恢复视功能^[11]。目前,以药理学方法增强兴奋性神经递质作用或促进皮质可塑性相关酶类活性的思路已被广泛应用于弱视药物治疗的研究中。

1.2 视觉皮质可塑性与突触修剪及细胞外微环境作用

视觉皮质可塑性体现为视觉信号传递及处理过程中多种突触功能变化的累加,这种功能可塑性最终需要通过形态可塑性而得以持久化。视觉皮质内神经元突触形态与数量变化及细胞外微环境作用已成为视觉皮质形态可塑性研究的热点问题。

外界视觉刺激传入后将导致视觉皮质内细胞排列发生重塑,主要包括树突的增加及原有树突的消失,即突触修剪^[12]。近期研究显示,当外界视觉刺激传入视皮质后,组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, tPA)活性有自发升高的倾向,然而在成年小鼠视皮质内 tPA 活性并未出现相应的升高,敲除乙酰胆碱受体 Lynx1 后, tPA 活性升高且主导眼可塑性重现;敲除 tPA 基因后主导眼可塑性消失^[13]。由此推断,细胞外 tPA 在这一突触修剪过程中具有关键作用。此外,细胞外基质在视觉发育关键期后期所发生的成分变化被认为是导致视觉皮质可塑性明显降低的重要原因之一,其中交联硫酸软骨素蛋白聚糖(chondroitin sulphate proteoglycans, CSPGs)含量的增加最受关注,在大脑皮质不断成熟的过程中,该类物质可促进皮质内不溶性基质的逐渐吸收。Carulli 等^[14]的研究对 CSPGs 参与视觉发育敏感期开启与关闭的机制进行了深入探讨,其结果提示在神经元表达的软骨连接蛋白 Crtl1 介导下, CSPGs 含量增加并聚集于小清蛋白阳性的神经元周边,逐渐形成神经元周围网络结构,进而抑制其轴突生长,最终导致视觉发育敏感期关闭。后期的定量研究同样证实, CSPGs 表达量与外界视觉刺激的强度具有正向依赖性^[15]。另一种在突触结构可塑性方面具有重要限制作用的分子是幼动蛋白(neurite outgrowth inhibitor, Nogo)-66 受体[包括 Nogo 受体(nogo receptor, NgR)1、NgR2 和 NgR3 亚型],该受体通路由低亲和力神经营养因子受体 p75 介导,与配体 Nogo 的抑制性多肽 Nogo-66 组成复合体后激活 Rho 通路,进而抑制神经轴突生长^[16]。动物实验的结果进一步证实,在敲除 NgR 3 个亚型等位基因后,小鼠视觉皮质神经元树突将明显增多,其成熟过程受到抑制并将长期保持可塑性^[17]。郭珍等^[18]以斜视性弱视幼猫为研究模型,发现弱视眼视皮层神经元内 Nogo-A 表达含量较对照眼显著增高,由此进一步说明 NgR 及其配体 Nogo-A 在视觉信号的传递、处理及视觉刺激依赖性突触修剪过程中具有重要作用。

以上研究提示我们,视觉皮质不断发育、塑形的过程既包括神经元形态的变化,又包括神经元周围细胞外基质微环境成分的改变,二者共同构成了视觉皮质的结构可塑性。视觉刺激可使细胞外基质微环境成分发生变化,进而对神经元形态变化起到一定程度的诱导作用。模拟视觉发育敏感期视觉皮质细胞外基质微环境的方法有可能成为恢复成年个体视觉皮质可塑性的又一途径。

2 双眼视觉异常与抑制及视觉注意障碍

弱视是一种包含一系列单眼及双眼视功能异常的视觉障碍^[2,19]。大量研究显示,弱视患者处理双眼视觉信息的能力并未受到破坏,其双眼视觉障碍是抑制及视觉皮质对弱视眼信息的注意障碍使双眼视功能受到压抑的功能表现。与此同时,新近的研究成果提示,抑制及视觉注意障碍在弱视发病过程中的作用不容忽视,从视觉皮质水平对其进行干预有可能显著提高弱视的治疗效率。

2.1 弱视与双眼视觉

双眼视物的视敏度优于单眼视物的视敏度,即双眼整合效应,该效应是双眼视觉的重要表现^[20]。Baker 等^[21]设计了增加弱视眼所视物像的对比度从而使之与非弱视眼所视物像对比度相似的实验方法,通过该方法在弱视眼与非弱视眼可同时视物的前提下,证实弱视患者仍存在双眼整合,即弱视患者具备双眼视觉能力,可同时处理来自双眼的视觉信息。另有研究者应用双眼分视的方法使受试者的弱视眼与非弱视眼分别看到对比度或空间频率时相不同的条栅,分析受试者报告的所见图像与双眼分别所视图像间的关系,并以此反映受试者双眼视功能情况,其结果显示弱视患者报告的所见图像是其双眼分别所视物像经过不正常融像后形成的物像,提示弱视患者虽然仍保持双眼视觉功能,但其双眼视觉信号的比例存在异常^[22-23]。在其后的研究中,Baker 等^[24]通过分别调整弱视眼与非弱视眼所视物像对比度使双眼物像清晰度相同的方法进一步测量了弱视眼与非弱视眼视觉信号的相对强度,结果显示为实现融像,弱视眼所视物像对比度调高程度与非弱视眼所视物像对比度下降幅度并不一致。该结果提示,在视觉信号传导过程中,视觉中枢对来自弱视眼的传入信号进行了内源性消减,即存在抑制作用,这种抑制可能是造成弱视患者双眼视觉异常的重要原因。另一关于弱视患者双眼视觉异常成因的学说为信噪比学说。通过人为加载外来干扰信号的方法,研究人员可对原有内在感知通路的信噪比进行定量测算。应用该方法,通过双通道视觉刺激及图像分类法进行的研究显示,视觉信号传导过程中,弱视眼信号的内源性信噪比明显低于非弱视眼信号,弱视眼视觉的传导明显受到来自神经系统内部的干扰^[25]。以上研究提示,弱视患者具有异常的双眼视觉,大脑皮质对弱视眼视觉信号的内源性抑制是造成其双眼视觉异常的重要原因。

2.2 压抑与弱视

为探讨压抑在弱视发病过程中的意义,我们需要定量测量双眼间相互压抑作用的强度。目前其主要测量方法包括:(1)对物像形状、运动的全局分辨力测试;(2)对物像中某一部分时相、对比度的局部分辨力测试。运动相干测试为全局分辨力测试的代表。该方法的基本原理为利用分视法将具有相同相干运动方向的干扰图像和目标图像同时呈现在受试者的双眼前,通过对比受试者恰能观察到图像时干扰图像信号与目标图像信号的相对强度对压抑程度进行定量^[26]。在无弱视的正常受试者中,双眼分别接受干扰图像及目标图像时所得 2 种信号相对强度基本平衡^[27];在弱视患者中,当干扰信号加载于弱视眼

时其强度将明显高于非弱视眼加载该类信号时所需的信号强度^[28-29]。相干正弦波观察试验则为局部分辨力测试的典型研究方法。该方法通过分视原理将具有互补相位的 2 个阈上刺激正弦波图像分别投射至受试者的双眼,根据所见图像的相位推算相对弱视眼受压抑的程度^[23]。应用上述运动相干测试法,Li 等^[30]对恒定性斜视或屈光参差所导致弱视患者的弱视眼压抑程度进行了定量测定,结果显示弱视眼受压抑的程度与其较优势眼视敏度的差异大小有关,与弱视病因并不具有显著的关联性。

在对弱视眼受压抑程度进行定量评估之外,研究者还尝试对压抑作用在弱视眼视野中的分布情况进行评价。Babu 等^[31]设计与视网膜黄斑中心周围 20° 范围相对应的环形图案,利用双眼分视法将该图案互补的 2 个部分分别投射至弱视眼与非弱视眼,计算双眼所视图像恰好融为一体时环形图案各部分对比度的差异,进而推演弱视眼黄斑中心周围 20° 范围内受压抑区域的分布情况及各区域受压抑程度是否一致,结果显示用该方法进行评估时,黄斑中心周围 20° 范围内弱视眼视网膜受到广泛且程度一致的压抑。

证实大脑皮质对弱视眼视觉信号存在压抑作用之后,研究者开始探索可减弱这种压抑作用的方法。Zhou 等^[32]在遮盖弱视眼后 2.5 h,以运动相干法、正弦波相干法及分视对比度法分别对弱视眼受压抑程度进行测量,结果均显示弱视眼压抑程度明显降低,这种变化可持续至遮盖后近 24 h。该结果提示我们,逆向遮盖,即短时间遮盖弱视眼的方法有可能成为弱视治疗的又一途径。

2.3 视觉注意障碍与弱视

在研究弱视发病机制的过程中,研究者提出大脑皮质对来自弱视眼的视觉信号存在一定程度的忽视作用,即视觉注意障碍。Singer^[33]以存在不同程度视觉剥夺的小猫为研究对象,通过脑电监测的观察手段,研究者发现当受试动物对所受视觉刺激的某一组分缺乏皮层注意时,视觉皮质感受野内依赖该刺激组分的功能调制将不能正常进行。由于功能调制在视觉发育过程中具有重要意义,研究者推断,当视觉信号出现异常时,大脑皮质将主导性地忽视来自弱视眼的异常视觉信号,即发生视觉注意的偏离,这种偏离作用导致的注意障碍可能是弱视发病过程中的一个重要环节。后续研究证实,在正常的视觉发育过程中,皮层注意机制将对形成正常视觉具有干扰作用的信号进行压抑,同时对主导眼的视觉信号进行选择性的优先处理,从而降低双眼竞争^[34]。当存在弱视发病因素时,由于这种选择性注意机制的存在,大脑皮层的某些高级功能区域将发出信号主动优先处理来自主导眼的视觉信号,这样就促使对弱视眼压抑作用的形成,进而导致弱视。多项心理物理学研究的结果证实,弱视患者以弱视眼单眼注视或以双眼同时注视时均存在视觉注意异常^[35-36]。同时,这种注意异常也将影响运动视觉等高级视功能。Tripathy 等^[36]通过注视跟踪试验的方法对弱视患者进行观察,结果显示弱视眼与非弱视眼在同一时间内追踪多个物体的能力均低于正常眼。

以上研究成果提示我们,视觉皮质对弱视眼信息的主动忽

视是造成弱视视觉注意障碍的主要原因,视觉注意障碍则进一步加重了大脑对弱视眼的抑制,从而促进弱视的形成。阻断“视觉信号异常-视觉注意障碍-弱视形成”这一连锁反应可能是治疗弱视的又一思路。

3 青少年及成人弱视治疗前景

3.1 药物治疗重启视觉皮质可塑性

以视觉皮质可塑性的研究成果为基础,研究者正在尝试通过药理学的方法改变兴奋性神经递质与抑制性神经递质的比例,使大脑皮质的可塑性提高或者去除大脑皮质可塑性的结构障碍,从而实现弱视的药物治疗^[37]。

5-HT 在维持视觉皮质可塑性中具有正向作用,氟西汀作为选择性 5-HT 再摄取抑制剂被尝试用于成年动物的弱视治疗。有研究显示,在成年大鼠中长期给予氟西汀,不仅可引起脑源性神经生长因子含量增加,还将使细胞外 GABA 水平下降;同时,可观察到成年大鼠主导眼可塑性得以重建,且由于长期遮盖导致单眼剥夺的弱视眼视力也得以恢复^[9]。卡比多巴及左旋多巴是另一类可能用于弱视治疗的药物,该类药物已被尝试用于遮盖疗法的辅助药物治疗。以单眼形觉剥夺弱视大鼠为观察对象的研究显示,通过灌胃法给予左旋多巴可缩短由于形觉剥夺导致弱视眼的闪光视觉诱发电位检查 P₁ 波潜伏期延长,同时可有效减少受累侧视觉皮质内神经元的凋亡^[38]。已有临床研究显示,在使用部分遮盖疗法的同时,通过口服给药的方式外源性补充左旋多巴可更加有效地提高 7~12 岁弱视患儿的视力^[39]。细胞外基质在视觉皮质可塑性中的作用也被作为弱视药物治疗的另一靶点。基于在大鼠体内进行实验并获得成功的成果^[14],Vorobyov 等^[40]尝试通过外源性软骨素酶降解细胞外基质内 CSPGs 的方法重建成年猫主导眼可塑性,但其结果并不令人满意。这一点再次提示我们,由于啮齿类动物具有终身保持视觉可塑性的特点,将在该类实验动物中得到的研究结果外推至高等哺乳动物尚需谨慎。

有关视觉皮质可塑性分子机制的研究成果为我们提供了弱视药物治疗的可能靶点,该类方法的有效性及其安全性尚有待大量药理实验依据的支持。

3.2 以消除压抑为理念的弱视治疗

现有研究显示,弱视眼视觉信号受压抑的程度越重,患者弱视眼视敏度及立体视觉受损的程度越重^[41]。因此,研究者认为压抑在弱视患者单眼及双眼视功能损害的发病过程中具有重要作用,压抑不仅是视功能康复的障碍,也是重建视觉皮质可塑性的重要限速步骤,并由此提出以消除压抑为理念的弱视治疗方法^[42-43]。

3.2.1 无创性脑电磁刺激 无创性脑电磁刺激可有效调节神经系统的兴奋与抑制活动,进而在一定程度上减弱视觉皮质内部对弱视眼视觉信号传导的病理性压抑^[44]。视觉皮质内各细胞群对电磁刺激的吸收情况与细胞神经生物电活动水平密切相关,因此,脑电磁刺激可在一定程度上起到定向治疗的作用^[45],选择性地去除优势眼视觉皮质对弱视眼视觉皮质的抑制,重启皮质可塑性。其中,最常用的方法为经颅磁刺激与经

颅直流电刺激。有研究显示,经颅磁刺激可有效降低视觉皮质内 GABA 的含量,从而减弱视觉皮质内对弱视眼输入信号的抑制^[46]。Thompson 等^[47]在一项观察经颅磁刺激对弱视患者对比敏感度影响的研究中,以强度为 1 Hz 的抑制性经颅磁刺激加载于 9 例成年弱视患者的视觉皮质,于刺激前后分别测定其对比敏感度,结果显示接受刺激后,其中的 7 例受试者对比敏感度得到改善,平均提高幅度为 40%。该项研究中对 1 Hz 抑制性经颅磁刺激无反应的受试者及另外 6 例成年弱视患者接受了仍以视觉皮质为作用目标、强度为 10 Hz 的刺激性经颅磁刺激,其结果显示 6 例受试者均表现出对比敏感度的提高^[47]。由于该项研究中受试者视功能的改善仅能维持至刺激结束后 24 h,Clavagnier 等^[48]又尝试对 5 例成年弱视患者进行每日给予 1 次经颅磁刺激的周期性干预,结果显示 1 个干预周期后,受试者均表现出对比敏感度的改善且其效果可持续至干预结束后 78 d。一项涉及 13 例成人弱视患者的研究则显示,以 2 mA 阳极直流电对视觉皮质区域进行直流电刺激的方法可使其中 8 例受试者的对比敏感度得到提高,其平均提高幅度为 27%^[49]。

目前,该类干预方法已开始被尝试应用于增视训练的辅助治疗,然而其有效性仍有待大规模临床研究的证据支持。

3.2.2 知觉学习 在无创性大脑皮层电磁刺激之外,双眼视觉知觉学习已成为弱视治疗的另一新方法^[50]。

Murphy 等^[51]以猫为实验动物,探索弱视眼与非弱视眼同时进行视觉训练的方法能否使受试动物的视功能得到恢复。通过眼睑缝合的方法制造单眼剥夺性弱视的动物模型,以高对比度、低空间频率的条栅为观察视标,对条栅图案内的每一线条进行不同程度的马赛克化处理,从而得到具有不同信噪比的视标,应用该类视标对处于视觉发育敏感期内及视觉发育敏感期外的受试动物分别进行双眼视觉训练并观察疗效,结果显示双眼同时进行视觉训练的方法不仅可使尚处于视觉发育敏感期内的弱视动物恢复视功能,还可以使视觉发育敏感期以外的动物恢复视功能。这一结果提示我们,双眼同时接受视觉刺激的治疗方法有可能是重新开启视觉系统可塑性、对视觉发育敏感期以外弱视个体进行治疗的重要方式。Hess 等^[52]在以成年弱视患者为观察对象的研究中,根据双眼分视原理对弱视眼受压抑的程度进行测量,然后调整双眼视觉信号的相对强度以创造消除双眼间相互抑制作用的条件,进而对双眼进行知觉学习训练,结果显示在参与研究的 9 例斜视性弱视患者中,视敏度平均提高 0.26 LogMAR,且 6 例受试者恢复了双眼视觉信号的平衡。Hess 等^[53]还尝试将以双眼分视法进行的视觉知觉训练与移动电子多媒体设备结合,设计出可在家庭中使用的训练装置,并应用该设备对 14 例视觉发育敏感期以外的弱视患者(13~50 岁)在双眼同时视状态下进行增视训练,结果显示经过 10~30 h 的训练后,有 13 例患者弱视眼视敏度得到提高(平均提高 0.11 LogMAR),其立体视功能也得到不同程度的恢复。目前,有关该设备弱视治疗效果的多中心临床研究正在进行。通过对弱视患儿进行空间感知觉测量,研究者发现大部分弱视患儿存在不同程度的空间感知觉。在此基础上刘雯等^[54]提出,可根据立体空间感知觉检查的结果对患儿进行有针对性的视知觉训

练,从而提高弱视康复治疗效率。目前,张洁莹等^[55]已观察双眼同时进行以立体视训练为主要手段的视知觉训练对屈光不正性弱视的治疗效果,结果显示训练后患者的视敏度得以巩固且立体视功能得到明显改善。

由于视觉知觉学习训练具有无创及操作相对简便的特点,其在青少年及成人弱视治疗的临床应用中具有较大优势^[56]。目前,探索高效且效果持久的知觉学习训练方案已成为该领域研究的热点。

4 小结

综上所述,重新开启视觉发育敏感期是我们找到弱视治疗新突破的关键。现有的研究已证实,皮层内 GABA、NE、乙酰胆碱、5-HT 及多巴胺等神经递质的含量是保持兴奋/抑制回路的相互平衡并控制视觉发育关键期启闭的重要因素;tPA、CSPGs 等细胞外基质成分的动态变化是保持视觉皮质可塑性的另一重要条件。以此为基础,研究者已开始尝试通过药理学方法重启视觉发育敏感期,其有效性及安全性尚有待进一步验证。临床研究则提示,视觉皮质对弱视眼信息的主动压抑是造成弱视视觉注意障碍及双眼视功能异常的主要原因。通过无创性脑电刺激调节神经系统的兴奋与抑制活动,在一定程度上减弱皮质内部对弱视眼视觉信号传导的病理性压抑的方法已被尝试用于弱视治疗。与此同时,双眼视知觉学习也被应用于弱视治疗,其核心技术理念为调整弱视眼所接受视觉信号的强度,从而对抗皮质内的主动压抑作用,重新开启视觉皮质可塑性,并重建双眼视觉。目前,如何提高无创性脑电刺激及双眼视知觉学习治疗的效率并使其效果得以保持尚需要深入研究。

参考文献

- [1] Wong AM. New concepts concerning the neural mechanisms of amblyopia and their clinical implications[J]. Can J Ophthalmol, 2012, 47(5): 399-409. DOI: 10.1016/j.jcjo.2012.05.002.
- [2] Birch EE. Amblyopia and binocular vision[J]. Prog Retin Eye Res, 2013, 33: 67-84. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2012.11.001.
- [3] Sugiyama S, Di NAA, Aizawa S, et al. Experience-dependent transfer of Otx2 homeoprotein into the visual cortex activates postnatal plasticity[J]. Cell, 2008, 134(3): 508-520. DOI: 10.1016/j.cell.2008.05.054.
- [4] Harauzov A, Spolidoro M, DiCristo G, et al. Reducing intracortical inhibition in the adult visual cortex promotes ocular dominance plasticity[J]. J Neurosci, 2010, 30(1): 361-371. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2233-09.2010.
- [5] Baroncelli L, Maffei L, Sale A. New perspectives in amblyopia therapy on adults; a critical role for the excitatory/inhibitory balance[J/OL]. Front Cell Neurosci, 2011, 5: 25 [2016-03-01]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3223381/. DOI: 10.3389/fncel.2011.00025.
- [6] Hensch TK, Fagiolini M, Mataga N, et al. Local GABA circuit control of experience-dependent plasticity in developing visual cortex[J]. Science, 1998, 282(5393): 1504-1508.
- [7] Fagiolini M, Hensch TK. Inhibitory threshold for critical-period activation in primary visual cortex[J]. Nature, 2000, 404(6774): 183-186.
- [8] Sale A, Berardi N, Spolidoro M, et al. GABAergic inhibition in visual cortical plasticity[J/OL]. Front Cell Neurosci, 2010, 4: 10 [2016-03-05]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2854574/. DOI: 10.3389/fncel.2010.00010.
- [9] Maya VJF, Sale A, Viegi A, et al. The antidepressant fluoxetine restores plasticity in the adult visual cortex[J]. Science, 2008, 320(5874): 385-388. DOI: 10.1126/science.1150516.
- [10] Putignano E, Lonetti G, Cancedda L, et al. Developmental downregulation of histone posttranslational modifications regulates visual cortical plasticity[J]. Neuron, 2007, 53(5): 747-759. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.02.007.
- [11] Silingardi D, Scali M, Belluomini G, et al. Epigenetic treatments of adult rats promote recovery from visual acuity deficits induced by long-term monocular deprivation[J]. Eur J Neurosci, 2010, 31(12): 2185-2192. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07261.x.
- [12] Hofer SB, Mrsic-Flogel TD, Bonhoeffer T, et al. Experience leaves a lasting structural trace in cortical circuits[J]. Nature, 2009, 457(7227): 313-317. DOI: 10.1038/nature07487.
- [13] Bukhari N, Burman PN, Hussein A, et al. Unmasking proteolytic activity for adult visual cortex plasticity by the removal of lynx1[J]. J Neurosci, 2015, 35(37): 12693-12702. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4315-14.2015.
- [14] Carulli D, Pizzorusso T, Kwok JC, et al. Animals lacking link protein have attenuated perineuronal nets and persistent plasticity[J]. Brain, 2010, 133(Pt 8): 2331-2347. DOI: 10.1093/brain/awq145.
- [15] Kind PC, Sengpiel F, Beaver CJ, et al. The development and activity-dependent expression of aggrecan in the cat visual cortex[J]. Cereb Cortex, 2013, 23(2): 349-360. DOI: 10.1093/cercor/bhs015.
- [16] Mironova YA, Giger RJ. Where no synapses go: gatekeepers of circuit remodeling and synaptic strength[J]. Trends Neurosci, 2013, 36(6): 363-373. DOI: 10.1016/j.tins.2013.04.003.
- [17] Wills ZP, Mandel-Brehm C, Mardinly AR, et al. The nogo receptor family restricts synapse number in the developing hippocampus[J]. Neuron, 2012, 73(3): 466-481. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.11.029.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [19] Levi DM, Knill DC, Bavelier D. Stereopsis and amblyopia: a mini-review[J]. Vision Res, 2015, 114: 17-30. DOI: 10.1016/j.visres.2015.01.002.
- [20] Maehara G, Huang PC, Hess RF. The effects of flankers on contrast detection and discrimination in binocular, monocular, and dichoptic presentations[J/OL]. J Vis, 2010, 10(4): 13 [2016-03-07]. http://jov.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2121034. DOI: 10.1167/10.4.13.
- [21] Baker DH, Meese TS, Mansouri B, et al. Binocular summation of contrast remains intact in strabismic amblyopia[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(11): 5332-5338. DOI: 10.1167/iovs.07-0194.
- [22] Ding J, Klein SA, Levi DM. Binocular combination in abnormal binocular vision[J/OL]. J Vis, 2013, 13(2): 14 [2016-03-15]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4521338/. DOI: 10.1167/13.2.14.
- [23] Huang CB, Zhou J, Lu ZL, et al. Deficient binocular combination reveals mechanisms of anisometric amblyopia: signal attenuation and interocular inhibition[J/OL]. J Vis, 2011, 11(6): 4 [2016-03-16]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3324098/. DOI: 10.1167/11.6.4.
- [24] Baker DH, Meese TS, Hess RF. Contrast masking in strabismic amblyopia: attenuation, noise, interocular suppression and binocular summation[J]. Vision Res, 2008, 48(15): 1625-1640. DOI: 10.1016/j.visres.2008.04.017.
- [25] Levi DM, Klein SA. Noise provides some new signals about the spatial vision of amblyopes[J]. J Neurosci, 2003, 23(7): 2522-2526.
- [26] Mansouri B, Thompson B, Hess RF. Measurement of suprathreshold

- binocular interactions in amblyopia [J]. *Vision Res*, 2008, 48 (28) : 2775-2784. DOI:10.1016/j.visres.2008.09.002.
- [27] Li J, Lam CS, Yu M, et al. Quantifying sensory eye dominance in the normal visual system; a new technique and insights into variation across traditional tests [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51 (12) : 6875-6881. DOI:10.1167/iovs.10-5549.
- [28] Black JM, Thompson B, Maehara G, et al. A compact clinical instrument for quantifying suppression [J]. *Optom Vis Sci*, 2011, 88 (2) : E334-343. DOI:10.1097/OPX.0b013e318205a162.
- [29] Li J, Hess RF, Chan LY, et al. How best to assess suppression in patients with high anisometropia [J]. *Optom Vis Sci*, 2013, 90 (2) : e47-52. DOI:10.1097/OPX.0b013e31827d072c.
- [30] Li J, Thompson B, Lam CS, et al. The role of suppression in amblyopia [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (7) : 4169-4176. DOI:10.1167/iovs.11-7233.
- [31] Babu RJ, Clavagnier SR, Bobier W, et al. The regional extent of suppression; strabismic versus nonstrabismic [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54 (10) : 6585-6593. DOI:10.1167/iovs.12-11314.
- [32] Zhou J, Clavagnier S, Hess RF. Short-term monocular deprivation strengthens the patched eye's contribution to binocular combination [J/OL]. *J Vis*, 2013, 13 (5) : pii: 12 [2016-03-10]. <http://jov.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2121439>. DOI:10.1167/13.5.12.
- [33] Singer W. The role of attention in developmental plasticity [J]. *Hum Neurobiol*, 1982, 1 (1) : 41-43.
- [34] Sterzer P, Stein T, Ludwig K, et al. Neural processing of visual information under interocular suppression; a critical review [J/OL]. *Front Psychol*, 2014, 5 : 453 [2016-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4032950/>. DOI: 10.3389/fpsyg.2014.00453.
- [35] Popple AV, Levi DM. The attentional blink in amblyopia [J]. *J Vis*, 2008, 8 (13) : 12.1-9. DOI:10.1167/8.13.12.
- [36] Tripathy SP, Levi DM. On the effective number of tracked trajectories in amblyopic human vision [J]. *J Vis*, 2008, 8 (4) : 8.1-22. DOI:10.1167/8.4.8.
- [37] Pescosolido N, Stefanucci A, Buompriso G, et al. Amblyopia treatment strategies and new drug therapies [J]. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2014, 51 (2) : 78-86. DOI:10.3928/01913913-20130107-01.
- [38] 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质神经细胞的影响 [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.
- [39] Repka MX, Kraker RT, Dean TW, et al. A randomized trial of levodopa as treatment for residual amblyopia in older children [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122 (5) : 874-881. DOI:10.1016/j.ophtha.2015.01.002.
- [40] Vorobyov V, Kwok JC, Fawcett JW, et al. Effects of digesting chondroitin sulfate proteoglycans on plasticity in cat primary visual cortex [J]. *J Neurosci*, 2013, 33 (1) : 234-243. DOI:10.1523/JNEUROSCI.2283-12.2013.
- [41] Li J, Hess RF, Chan LY, et al. Quantitative measurement of interocular suppression in anisometropic amblyopia: a case-control study [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120 (8) : 1672-1680. DOI:10.1016/j.ophtha.2013.01.048.
- [42] Black JM, Hess RF, Cooperstock JR, et al. The measurement and treatment of suppression in amblyopia [J/OL]. *J Vis Exp*, 2012, (70) : e3927 [2016-01-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3575204/>. DOI:10.3791/3927.
- [43] Li J, Thompson B, Deng D, et al. Dichoptic training enables the adult amblyopic brain to learn [J]. *Curr Biol*, 2013, 23 (8) : R308-309. DOI:10.1016/j.cub.2013.01.059.
- [44] Hess RF, Thompson B. New insights into amblyopia; binocular therapy and noninvasive brain stimulation [J]. *J AAPOS*, 2013, 17 (1) : 89-93. DOI:10.1016/j.jaapos.2012.10.018.
- [45] Silvanto J, Muggleton N, Walsh V. State-dependency in brain stimulation studies of perception and cognition [J]. *Trends Cogn Sci*, 2008, 12 (12) : 447-454. DOI:10.1016/j.tics.2008.09.004.
- [46] Spiegel DP, Hansen BC, Byblow WD, et al. Anodal transcranial direct current stimulation reduces psychophysically measured surround suppression in the human visual cortex [J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7 (5) : e36220 [2016-02-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3341359/>. DOI:10.1371/journal.pone.0036220.
- [47] Thompson B, Mansouri B, Koski L, et al. Brain plasticity in the adult; modulation of function in amblyopia with rTMS [J]. *Curr Biol*, 2008, 18 (14) : 1067-1071. DOI:10.1016/j.cub.2008.06.052.
- [48] Clavagnier S, Thompson B, Hess RF. Long lasting effects of daily theta burst rTMS sessions in the human amblyopic cortex [J]. *Brain Stimul*, 2013, 6 (6) : 860-867. DOI:10.1016/j.brs.2013.04.002.
- [49] Spiegel DP, Byblow WD, Hess RF, et al. Anodal transcranial direct current stimulation transiently improves contrast sensitivity and normalizes visual cortex activation in individuals with amblyopia [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2013, 27 (8) : 760-769. DOI:10.1177/1545968313491006.
- [50] Tailor V, Bossi M, Bunce C, et al. Binocular versus standard occlusion or blurring treatment for unilateral amblyopia in children aged three to eight years [DB/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (8) : CD011347 [2016-01-28]. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011347.pub2>. DOI:10.1002/14651858.CD011347.pub2.
- [51] Murphy KM, Roumeliotis G, Williams K, et al. Binocular visual training to promote recovery from monocular deprivation [J/OL]. *J Vis*, 2015, 15 (1) : 15.1.2 [2016-03-03]. <http://jov.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2213212>. DOI:10.1167/15.1.2.
- [52] Hess RF, Mansouri B, Thompson B. A new binocular approach to the treatment of amblyopia in adults well beyond the critical period of visual development [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2010, 28 (6) : 793-802. DOI:10.3233/RNN-2010-0550.
- [53] Hess RF, Babu RJ, Clavagnier S, et al. The iPod binocular home-based treatment for amblyopia in adults; efficacy and compliance [J]. *Clin Exp Optom*, 2014, 97 (5) : 389-398. DOI:10.1111/cxo.12192.
- [54] 刘雯, 于刚, 吴倩, 等. 多维空间感知觉模型对弱视及斜视患儿立体视功能的检测 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2012, 30 (9) : 806-810. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.09.010.
Liu W, Yu G, Wu Q, et al. Clinical examination and evaluation of stereoacuity with multi-dimensional spacial perception model in children with strabismus and amblyopia [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2012, 30 (9) : 806-810. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.09.010.
- [55] 张洁莹, 周园, 郭立云, 等. 双眼同时视训练在屈光不正性弱视治愈后双眼视功能恢复中的疗效分析 [J]. *中国斜视与小儿眼科杂志*, 2015, 23 (4) : 15-17. DOI:10.3969/j.issn.1005-328X.2015.04.004.
Zhang JY, Zhou Y, Guo LY, et al. Efficacy of stereoscopic vision training in refractive amblyopic eye's visual function recovery after amblyopia cure restoration [J]. *Chin J Strab Pediatr Ophthalmol*, 2015, 23 (4) : 15-17. DOI:10.3969/j.issn.1005-328X.2015.04.004.
- [56] Hess RF, Thompson B. Amblyopia and the binocular approach to its therapy [J]. *Vision Res*, 2015, 114 : 4-16. DOI:10.1016/j.visres.2015.02.009.

(收稿日期:2016-10-18)

(本文编辑:刘艳)