

· 实验研究 ·

白细胞共同抗原相关磷酸酶受体在大鼠视觉可塑性调控中的作用

解来青¹ 徐国旭¹ 倪勇¹ 张积¹ 季晓燕¹ 姜慧¹ 宋鄂²

¹苏州大学附属第二医院眼科 215004; ²苏州大学附属理想眼科医院 215021

通信作者:宋鄂, Email: songe23@163.com

【摘要】 目的 探讨白细胞共同抗原相关磷酸酶受体(LAR)在大鼠视觉可塑性调控中的作用。**方法** 选取初生 Wistar 大鼠 40 只,按照随机数字表法分为 5 个组,每组 8 只,分别于出生后 1、3、5、7 和 9 周各处死一组幼鼠。另选取 32 只 10 周龄健康清洁级成年 Wistar 大鼠 32 只,按照随机数字表法分为正常对照组、双眼形觉剥夺(BFD)组、氟西汀组和 BFD+氟西汀组,每组 8 只。正常对照组大鼠不做任何干预,其余各组根据分组分别进行双眼眼睑缝合 2 周和/或 0.2 mg/ml 氟西汀无菌水溶液喂养 4 周。采用免疫荧光法观察各组大鼠视皮层 LAR 和硫酸软骨素多糖(CSPGs)的表达分布,采用 Western blot 法检测各组大鼠视皮层 LAR 表达量。**结果** 大鼠视皮层 LAR 表达分布于细胞膜、细胞质及轴突,CSPGs 表达分布于细胞间质;大鼠视皮层 LAR 和 CSPGs 荧光强度随周龄的增大出现增强的趋势。出生后 1、3、5、7、9 周大鼠视皮层 LAR 蛋白相对表达量分别为(100.00±3.20)%、(108.37±2.26)%、(113.69±2.33)%、(131.83±3.78)%和(140.11±4.02)%,总体比较差异有统计学意义($F=31.70, P=0.001$)。大鼠视皮层 LAR 蛋白的相对表达量随视觉发育周龄的增大而逐渐增加(标准化 $\beta=0.961, P=0.007$)。正常对照组成年大鼠视皮层 LAR 荧光强度最强,氟西汀组、BFD 组和 BFD+氟西汀组视皮层 LAR 荧光强度显著下降。正常对照组、氟西汀组、BFD 组和 BFD+氟西汀组大鼠视皮层 LAR 蛋白相对表达量分别为(100.00±2.96)%、(81.02±2.77)%、(71.99±3.09)%和(52.90±2.01)%,总体比较差异有统计学意义($F=18.16, P=0.015$),其中氟西汀组、BFD 组及 BFD+氟西汀组 LAR 蛋白相对表达量均较正常对照明显下降,差异均有统计学意义($t=31.30, 36.10, 41.72$, 均 $P<0.01$)。**结论** 视皮层 LAR 可能作为 CSPGs 特异性受体参与视觉可塑性的调控。

【关键词】 视皮质; 神经元可塑性; 白细胞共同抗原相关性磷酸酶受体; 氟西汀; 硫酸软骨素多糖

基金项目: 江苏省自然科学基金项目(BK20191177); 苏州市民生科技项目(sys2018060)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190617-00265

Effect of leukocyte common antigen-related phosphatase receptors on the regulation of visual plasticity in rats

Xie Laiqing¹, Xu Guoxu¹, Ni Yong¹, Zhang Ji¹, Ji Xiaoyan¹, Lou Hui¹, Song E²

¹Department of Ophthalmology, The Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, China; ²Lixiang Eye Hospital of Soochow University, Suzhou 215021, China

Corresponding author: Song E, Email: songe23@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of leukocyte common antigen-related phosphatase receptor (LAR) on the regulation of visual plasticity in rats. **Methods** Fourty newborn Wistar rats were randomly divided into 5 groups, with 8 rats in each group, and were executed at 1 week, 3, 5, 7 and 9 weeks postnatal, respectively. Thirty-two healthy and 10-week-old Wistar rats were randomly divided into a normal control group, a fluoxetine group, a binocular form deprivation (BFD) group and a BFD+fluoxetine group, with 8 rats in each group. Rats in the fluoxetine group dranked water with the dosage of 0.2 mg/ml fluoxetine for 4 weeks. The rats in the BFD group received eyelids suture for 2 weeks to form BFD model. And the combination of fluoxetine administration and BFD was performed in the BFD+Fluoxetine group. No intervention was conducted in the normal control group. The expressions of LAR and chondroitin sulfate proteoglycans (CSPGs) were detected by immunofluorescence. The expression of LAR in the visual cortex of rats was detected by Western blot. **Results** LAR was distributed in the cell membrane,

plasma and axon. CSPGs were distributed in the intercellular substance in visual cortex of rats. The fluorescence intensities of LAR and CSPGs increased with the postnatal development. The relative expression of LAR was $(100.00 \pm 3.20)\%$, $(108.37 \pm 2.26)\%$, $(113.69 \pm 2.33)\%$, $(131.83 \pm 3.78)\%$ and $(140.11 \pm 4.02)\%$ at 1 week, 3, 5, 7 and 9 weeks postnatal, respectively, the difference was statistically significant ($F = 31.70, P = 0.001$). The relative expression of LAR was increased according to the growth of age ($\beta = 0.961, P = 0.007$). The relative expression of LAR was $(100.00 \pm 2.96)\%$, $(81.02 \pm 2.77)\%$, $(71.99 \pm 3.09)\%$ and $(52.90 \pm 2.01)\%$ in the normal control group, fluoxetine group, BFD group and fluoxetine+BFD group, respectively, with a significantly difference among the groups ($F = 18.16, P = 0.015$), the relative expressions of LAR protein in the fluoxetine group, BFD group and BFD+fluoxetine group were significantly lower than that in the normal control group ($t = 31.30, 36.10, 41.72$; all at $P < 0.01$).

Conclusions LAR may be involved in the regulation of visual plasticity as a specific receptor of CSPGs.

[Key words] Visual cortex; Neuronal plasticity; Leukocyte common antigen-related phosphatase receptors; Fluoxetine; Chondroitin sulfate proteoglycans

Fund program: Jiangsu Provincial Natural Science Foundation (BK20191177); Suzhou Science and Technology Bureau (sys2018060)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190617-00265

神经元周围网(perineuronal nets, PNN)是中枢神经系统内围绕在某些特定类型神经元及其突触周围的网络状结构,在视觉可塑性调控过程中发挥关键作用^[1]。在成熟的中枢神经系统中,PNN大量聚集并包绕于 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能神经元周围,当PNN被降解后,视皮层GABA能神经元对其靶细胞的抑制功能降低,进而重新恢复成年期已终止的视皮层可塑性^[2]。PNN由硫酸软骨素多糖(chondroitin sulfate proteoglycans, CSPGs)、透明质酸、连接蛋白以及腱糖蛋白-R组成,其中CSPGs由一个蛋白核心和众多糖胺聚糖链组成,是PNN的核心成分。CSPGs可特异性与白细胞共同抗原相关性磷酸酶受体(leukocyte common antigen-related phosphatase receptor, LAR)结合而发挥突触抑制效应^[3],但LAR是否参与视觉发育可塑性的调控及其机制是否与CSPGs有关尚不十分清楚。本研究观察新生大鼠在视觉发育过程中视皮层LAR及CSPGs伴随视皮层可塑性的变化特征,并采用氟西汀和双眼形觉剥夺(binocular form deprivation, BFD)逆转成年大鼠视皮层可塑性后观察LAR及CSPGs的变化,探索LAR是否参与视觉可塑性的调控及其与CSPGs的关系。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 健康清洁级新生Wistar大鼠40只,10周龄健康清洁级成年Wistar大鼠32只实验动物均由苏州大学药学院实验动物中心提供[许可证号:SCXK(苏)2013-0003]。动物饲养环境通风良好,温度为 $18 \sim 25^\circ\text{C}$,相对湿度为 $40\% \sim$

70% ,12 h光照昼夜循环。实验动物的使用和喂养遵循ARVO声明。

1.1.2 主要试剂及仪器 小鼠抗大鼠 β -actin一抗(A5441)、紫藤凝集素(lectin from Wisteria floribunda, WFA)(L8258)(美国sigma公司);兔抗大鼠LAR(H-70)抗体、Cy3标记山羊抗兔二抗(sc-25434)、碱性磷酸酶标记山羊抗兔二抗(美国Santa Cruz公司);streptavidin-Fluorein(4800-30-14,美国R&D公司);聚偏二氟乙烯膜(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜(德国Roche公司)。垂直平板式电泳槽(美国Bio-Rad公司);化学发光成像系统(上海天能科技有限公司);激光扫描共焦显微镜(德国Leica公司)。

1.2 方法

1.2.1 实验分组 采用随机数字表法将新生大鼠分为5个组,每组8只,分别于出生后1周、3周、5周、7周和9周各取一组大鼠进行检测。另采用随机数字表法将成年大鼠分为正常对照组、氟西汀组、BFD组和BFD+氟西汀组,每组8只。正常对照组不做任何干预;氟西汀组大鼠用 0.2 mg/ml 氟西汀无菌水溶液喂养4周,BFD组大鼠制作BFD模型;BFD+氟西汀组大鼠用 0.2 mg/ml 氟西汀溶液喂养2周时制作BFD模型,然后用氟西汀溶液继续喂养2周。

1.2.2 BFD模型的建立 取成年大鼠按 $0.3 \text{ ml}/100 \text{ g}$ 的剂量腹腔内注射质量分数10%水合氯醛行全身麻醉,剪除双睑缘周围毛发,碘伏消毒局部皮肤。于距上下睑缘各 1.0 mm 处剪去皮肤和睑板组织,用5-0丝线间断缝合6~8针,涂金霉素眼膏预防感染。待大鼠苏醒后置于正常环境中继续饲养。

1.2.3 免疫荧光法检测鼠视皮层LAR和CSPGs表达

各组任意选取 4 只大鼠,10%水合氯醛全身麻醉,用手术剪剪开胸腔的皮肤和肋骨,暴露心脏,将注射针头插入大鼠左心室,使用 0.01 mol/L PBS 灌注,同时右心耳开一小口使血液流出,灌注速度为 5.8 r/min,待大鼠四肢发白后改用质量分数 4%多聚甲醛灌注固定。取出脑组织,分离枕叶,置于 4%多聚甲醛中 4℃固定过夜,移至质量分数 30%蔗糖溶液中 4℃脱水 24~48 h,用 OTC 包埋剂包埋。根据大鼠脑立体定位图谱选取视皮层组织,沿冠状面行 20 μm 厚连续冰冻切片。体积分数 10%山羊血清室温下封闭 1 h,滴加 LAR 一抗(1:100)与 WFA(1:200)混合液,湿盒中 4℃过夜;PBS 漂洗 3 次,每次 5 min,滴加 Cy3 标记山羊抗兔二抗(1:500)与 streptavidin-Fluorein(1:200)混合液,25℃孵育 2 h;PBS 漂洗 3 次,每次 5 min,抗荧光淬灭封片液封片,激光扫描共焦显微镜下观察并拍照。应用 Image-Pro plus 4.5 软件在视皮层 IV 上各采集 2 个区域(250 μm×250 μm),计算单位面积荧光强度。

1.2.4 Western blot 法检测大鼠视皮层中 LAR 蛋白表达

各组任意选取 4 只大鼠,注射过量水合氯醛处死后迅速取出脑组织,-70℃保存。低温下将脑组织从枕极往前 1.5~3.0 mm 的视皮层组织行 200 μm 厚连续冰冻切片,参照大鼠脑立体定位图谱手工切下灰质,迅速放入裂解液中,冰上匀浆,4℃条件下 12 000×g 离心 5 min,BCA 法计算蛋白浓度,取上清分装保存于-20℃备用。取 100 μg 视皮层总蛋白与等体积的变性缓冲液混匀,100℃变性 10 min,进行常规聚丙烯酰胺凝胶电泳,湿法转印至 PVDF 膜,置含体积分数 5%牛血清白蛋白的 TBST 缓冲液中封闭 2 h,LAR 一抗(1:500)和 β-actin 一抗(1:5 000)4℃孵育过夜,碱性磷酸酶标记的山羊抗兔、抗小鼠二抗(1:200)37℃孵育 1 h,BCIP/NBT 显色。用 Tanon 5200 化学发光成像系统对转印膜行薄层密度扫描,采用 Quantity One Version 4.4 软件分析各条带灰度值,β-actin 为内参照,计算 LAR 蛋白相对表达量。实验重复 3 次,取平均值。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计学软件进行

统计分析。计量资料经 W 检验符合正态分布,以 mean±SD 表示。采用随机分组单因素干预多水平研究设计。各组间 CSPGs 和 LAR 单位面积荧光强度、LAR 蛋白相对表达量总体差异比较采用单因素方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义,组间两两比较采用 Bonferroni 法,检验水准为 0.017。CSPGs 及 LAR 单位面积荧光强度和 LAR 蛋白表达量随视觉经验变化的趋势采用线性回归分析。

2 结果

2.1 不同时间点新生大鼠视皮层 LAR 及 CSPGs 表达

免疫荧光结果显示,大鼠视皮层 LAR 表达于细胞膜、细胞质及轴突,CSPGs 分布于细胞间质,均符合受、配体空间位置特征。随大鼠周龄增大,视皮层 CSPGs 单位面积荧光强度逐渐增强(标准化回归系数 $\beta=0.905$, $P=0.001$),LAR 单位面积荧光强度逐渐增加(标准化回归系数 $\beta=0.878$, $P=0.010$)(图 1)。Western blot 结果显示,出生后 1、3、5、

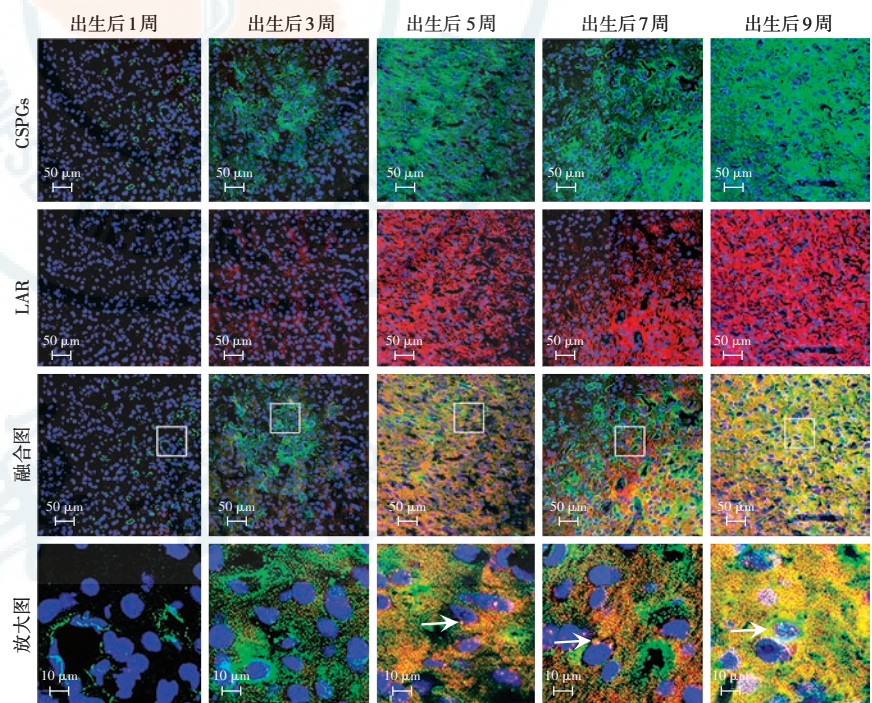


图 1 免疫荧光染色观察出生后不同时间点大鼠视皮层 CSPGs 及 LAR 的表达变化 CSPGs 呈绿色荧光表达(streptavidin),LAR 呈红色荧光表达(Cy3),细胞核为蓝色荧光染色(DAPI)(×200,标尺=50 μm);放大图为融合图中方框区域放大图(×1 000,标尺=10 μm),白色箭头显示 LAR 阳性表达区域 LAR:白细胞共同抗原相关性磷酸酶受体 CSPGs:硫酸软骨素多糖

Figure 1 The expression changes of CSPGs and LAR in the visual cortex at different time after birth by immunofluorescence CSPGs was expressed with green fluorescence (streptavidin),LAR was expressed with red fluorescence(Cy3),the nucleus was stained with blue fluorescence (DAPI)(×200,scale=50 μm). The enlarged image is the enlarged view of the white box(×1 000,scale=10 μm). The white arrows showed the region with LAR positive cells CSPGs: chondroitin sulfate proteoglycans;LAR:leukocyte common antigen-related phosphatase receptor

7,9周LAR蛋白相对表达量分别为(100.00±3.20)%、(108.37±2.26)%、(113.69±2.33)%、(131.83±3.78)%和(140.11±4.02)%,总体比较差异有统计学意义($F=31.70, P=0.001$)。随视觉发育LAR蛋白相对表达量逐渐增加(标准化回归系数 $\beta=0.961, P=0.007$)(图2)。

2.2 不同方式干预后成年大鼠视皮层LAR及CSPGs的表达变化

免疫荧光染色结果显示,CSPGs和LAR在正常对照组视皮层均呈高表达;各组大鼠视皮层的CSPGs单位面积荧光强度比较,差异有统计学意义($F=29.40, P=0.001$),其中氟西汀组、BFD组及BFD+氟西汀组CSPGs单位面积荧光强度均较正常对照组明显下降,差异均有统计学意义($t=23.13, 16.01, 19.62$, 均 $P<0.01$)(图3,表1)。Western blot结果显示,正常对照组、氟西汀组、BFD组及BFD+氟西汀组LAR蛋白相对表达量分别为(100.00±2.96)%、(81.02±2.77)%、(71.99±3.09)%和(52.90±2.01)%,总体比较差异有统计

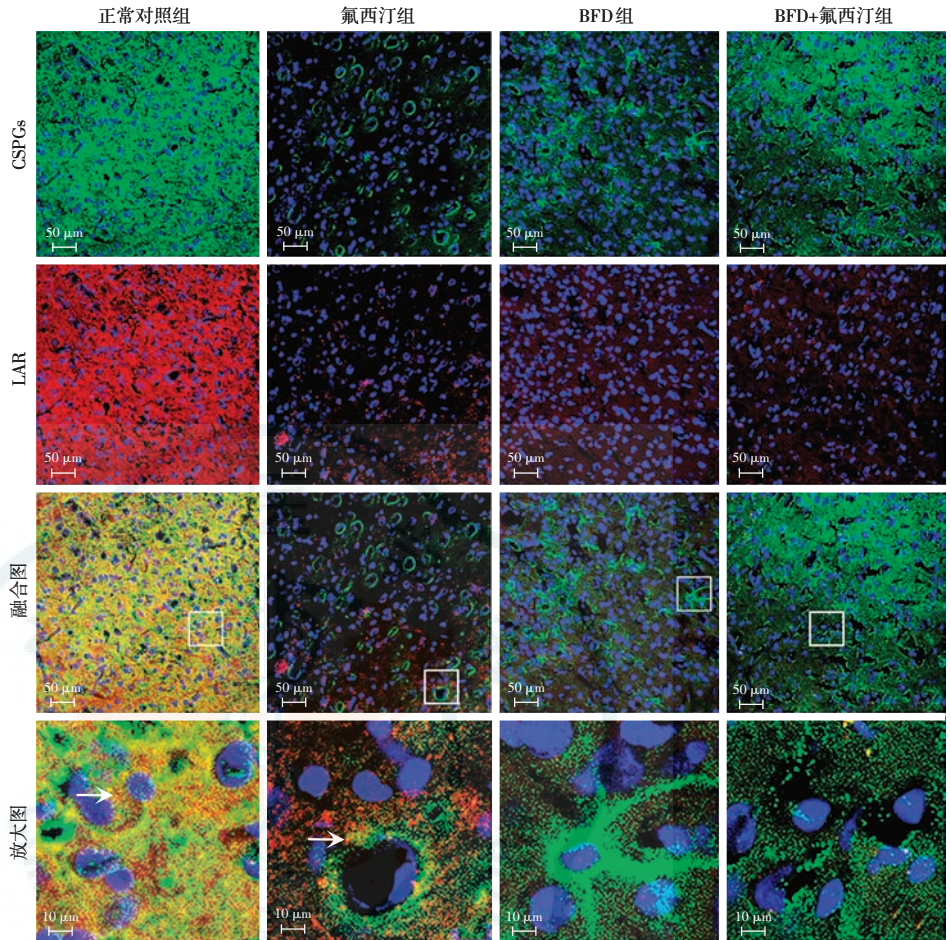


图3 免疫荧光染色观察各组成年大鼠视皮层CSPGs及LAR的表达变化 CSPGs呈绿色荧光表达(streptavidin),LAR呈红色荧光表达(Cy3),细胞核呈蓝色荧光(DAPI)(×200,标尺=50 μm);放大图为融合图中方框放大图(×1000,标尺=10 μm);白色箭头显示LAR阳性区域 LAR:白细胞共同抗原相关性磷酸酶受体;CSPGs:硫酸软骨素多糖;BFD:双眼视觉剥夺

Figure 3 The expression changes of CSPGs and LAR in the visual cortex of adult rats among different groups by immunofluorescence CSPGs was expressed with green fluorescence (streptavidin), LAR was expressed with red fluorescence (Cy3), the nucleus was stained with blue fluorescence (DAPI) (×200, scale = 50 μm). The enlarged image is the enlarged view of the white box (×1000, scale = 10 μm). The white arrow showed the LAR positive cells LAR: leukocyte common antigen-related phosphatase receptor; CSPGs: chondroitin sulfate proteoglycans; BFD: binocular form deprivation

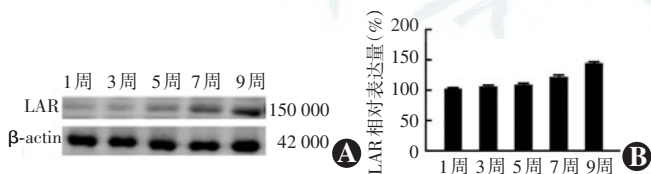


图2 Western blot法检测出生后不同时间点大鼠视皮层LAR蛋白的表达 A:出生后不同时间点大鼠视皮层LAR表达电泳图 B:出生后不同时间点LAR蛋白相对表达量量化比较 $F=31.70, P=0.001$ (单因素方差分析, $n=4$) LAR:白细胞共同抗原相关性磷酸酶受体

Figure 2 The relative expression of LAR protein in the visual cortex by Western blot A: The electrophoretogram of LAR expression in visual cortex of rats at different time points after birth B: Comparison of the relative expression of LAR in visual cortex of rats at different time points after birth $F=31.70, P=0.001$ (one-way ANOVA, $n=4$) LAR: leukocyte common antigen-related phosphatase receptor

表1 各组成年大鼠视皮层CSPGs单位面积荧光强度值比较 (mean±SD, /μm²)

Table 1 Comparison of fluorescence intensity per unit area of CSPGs in the visual cortex among different groups (mean±SD, /μm²)

组别	样本量	CSPGs 单位面积荧光强度值
正常对照组	4	127.40±4.83
氟西汀组	4	31.35±2.21 ^a
BFD组	4	52.52±5.83 ^a
BFD+氟西汀组	4	35.50±3.83 ^a
F值		29.40
P值		0.001

注:与正常对照组比较,^a $P<0.01$. CSPGs:硫酸软骨素多糖;BFD:双眼视觉剥夺(单因素方差分析, Bonferroni法)

Note: Compared with the normal control group, ^a $P<0.01$. CSPGs: chondroitin sulfate proteoglycans; BFD: binocular form deprivation (one-way ANOVA, Bonferroni test)

学意义 ($F=18.16, P=0.015$), 其中氟西汀组、BFD 组及 BFD+氟西汀组 LAR 蛋白水平均较正常对照组明显下降, 差异均有统计学意义 ($t=31.30、36.10、41.72$, 均 $P<0.01$) (图 4)。

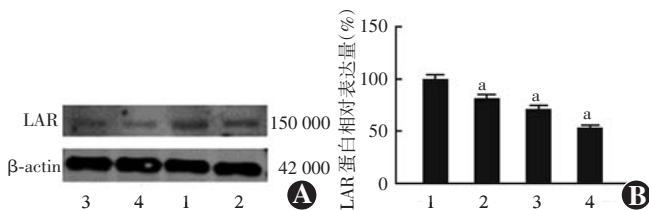


图 4 Western blot 法检测不同干预条件下成年大鼠视皮层 LAR 蛋白的表达 A: 各组 LAR 蛋白表达电泳图 B: 各组 LAR 蛋白相对表达量比较 $F=18.16, P=0.015$ 。与正常对照组比较, $^aP<0.017$ (单因素方差分析, Bonferroni 法, $n=4$) 1: 正常对照组; 2: 氟西汀组; 3: BFD 组; 4: BFD+氟西汀组 LAR: 白细胞共同抗原相关性磷酸酶受体

Figure 4 The expression of LAR protein in the visual cortex of adult rats under different interventions A: The electrophoretogram of LAR expression in visual cortex of rats under different interventions B: Comparison of the relative expression of LAR protein under different interventions $F=18.16, P=0.015$. Compared with the normal control group, $^aP<0.017$ (ANOVA, Bonferroni test, $n=4$) 1: the normal control group; 2: the fluoxetine group; 3: the BFD group; 4: the BFD+fluoxetine group LAR: leukocyte common antigen-related phosphatase receptor

3 讨论

PNN 对神经系统突触可塑性的“机械闸”作用在不同物种已经得到了充分验证, 但其分子机制尚不十分明确。作为 PNN 的核心成分, CSPGs 是突触可塑性的重要抑制成分^[4]。采用硫酸软骨素酶 ABC (chondroitinase sulphate ABC, ChABC) 清除 CSPGs 可促进中枢神经系统损伤后的神经修复、脊髓横断伤的神经再生以及成年大鼠视皮层视觉的神经可塑性再激活^[5-6]。CSPGs 调节神经可塑性的机制包括: 改变糖胺聚糖链 (glycosaminoglycan chain, GAG) 的硫酸化形式、结合和阻断细胞外基质分子, 如层黏连蛋白和腱生蛋白, 以及通过 GAG 链结合凝血酶敏感蛋白结构域等^[7-8]。在视觉系统, CSPGs 可促进转录因子 Otx2 (orthodenticle homeobox) 由视网膜向视皮层的转运, 从而促进视皮层神经元的成熟和可塑性关键期的关闭^[9-11]。由于中枢神经系统中的大多数轴突生长抑制剂均是通过结合神经元膜上的受体蛋白来限制轴突延伸^[12], 推测 CSPGs 可能主要通过结合和激活细胞膜上的功能性受体来抑制视觉可塑性。

已有研究相继报道了 CSPGs 的 3 种特异性受体: 酪氨酸磷酸酯酶 σ (protein tyrosine phosphatase sigma, PTP σ) 受体、Nogo 受体和 LAR^[13-15]。BFD 可通过

PTP σ 途径激活成年大鼠视皮层可塑性^[16]。氟西汀通过使 Nogo 受体恢复到幼年时的状态来激活成年大鼠视皮层可塑性^[17-19]。最新研究已证实 LAR 与 PTP σ 同属白细胞共同抗原相关性磷酸酶家族, 可与 CSPGs 高亲和力结合并介导其抑制轴突的延伸^[15]。药理学研究也表明, 采用小肽阻断 LAR 可以诱导 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 能神经元轴突的再生^[20]。Xu 等^[21] 研究发现, 敲除 LAR 基因的成年鼠在脊髓横断损伤后脊髓中 5-HT 能神经元和皮质脊髓束的轴突再生, 且运动功能在损伤后几周获得恢复。上述研究均表明, LAR 参与中枢神经系统突触可塑性的抑制, 但其是否也参与视觉可塑性的抑制目前尚未见报道。本研究结果显示, 随着大鼠视觉发育周龄增加, 视觉可塑性下降, 视皮层 LAR 的表达逐渐增多; 通过氟西汀给药、BFD 以及 2 者联合的方式逆转成年大鼠视皮层可塑性后, 大鼠视皮层 LAR 的表达显著下调; 大鼠视皮层 LAR 阳性表达信号定位于细胞膜、细胞质及轴突, CSPGs 阳性信号定位于细胞间质, 2 者在视皮层的分布符合受体配体空间位置特性, 推测视皮层 LAR 可能参与视皮层可塑性的调控, 且可能与 CSPGs 有关。CSPGs 作为 PNN 的重要成分, 其在细胞外的含量可客观反映 PNN 的含量, 而视皮层的 PNN 含量被认为是衡量视觉可塑性是否结束的重要指标。目前对 CSPGs 的研究大多通过 WFA 凝集反应使其显色^[22]。

弱视是由于视觉发育关键期内因形觉剥夺和/或异常双眼相互作用引起的视力减退。目前所有的弱视治疗手段均限制在视觉发育的关键期内, 而对成年弱视患者无明显疗效, 其根本原因在于中枢神经系统发育成熟后失去可塑性。所以, 如何安全的逆转成年视皮层可塑性是成年弱视治疗的基础, 有效消除 CSPGs 对视皮层可塑性的抑制可能是一种可行的方法。目前克服 CSPGs 介导的可塑性抑制的主要方法是局部应用 ChABC 消化 CSPGs^[23-24]。但由于存在体温下活性时间短、较难穿透血-脑屏障以及进入颅内可能引起不可预测的不良反应等缺点, ChABC 应用于成年弱视的治疗尚难普遍开展^[25]。鉴于 ChABC 的诸多缺点, 对 LAR 及其拮抗肽在成年弱视治疗的研究必将是一项有前景的工作。

综上所述, 本研究发现 LAR 可能参与视皮层可塑性调控, 但视皮层 LAR 密度的变化与视觉可塑性调控之间的因果关系尚不明确。未来需进一步探索 LAR 参与视皮层可塑性调控的具体机制以及 LAR 拮抗肽在成年弱视的治疗效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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. DOI: 10.3321/j.issn.0412-4081.2008.11.021.
Xie LQ, Zhao KX. Synapse remodelling from functional to structural: neural mechanisms underlying amblyopia [J]. Chin J Ophthalmol, 2008, 44(11): 1045-1049. DOI: 10.3321/j.issn.0412-4081.2008.11.021.
- [2] Erchova I, Vasalaukaite A, Longo V, et al. Enhancement of visual cortex plasticity by dark exposure[J/OL]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2017, 372(1715): pii: 20160159 [2020-01-15]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28093553. DOI: 10.1098/rstb.2016.0159.
- [3] Fisher D, Xing B, Dill J, et al. Leukocyte common antigen-related phosphatase is a functional receptor for chondroitin sulfate proteoglycan axon growth inhibitors[J]. J Neurosci, 2011, 31(40): 14051-14066. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1737-11.2011.
- [4] Ye Q, Miao QL. Experience-dependent development of perineuronal nets and chondroitin sulfate proteoglycan receptors in mouse visual cortex [J]. Matrix Biol, 2013, 32(6): 352-363. DOI: 10.1016/j.matbio.2013.04.001.
- [5] Tester NJ, Howland DR. Chondroitinase ABC improves basic and skilled locomotion in spinal cord injured cats[J]. Exp Neurol, 2008, 209(2): 483-496. DOI: 10.1016/j.expneurol.2007.07.019.
- [6] Jefferson SC, Tester NJ, Howland DR. Chondroitinase ABC promotes recovery of adaptive limb movements and enhances axonal growth caudal to a spinal hemisection [J]. J Neurosci, 2011, 31(15): 5710-5720. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4459-10.2011.
- [7] Sherman LS, Back SA. A 'GAG' reflex prevents repair of the damaged CNS[J]. Trends Neurosci, 2008, 31(1): 44-52. DOI: 10.1016/j.tins.2007.11.001.
- [8] Kantor DB, Chivatakarn O, Peer KL, et al. Semaphorin 5A is a bifunctional axon guidance cue regulated by heparan and chondroitin sulfate proteoglycans [J]. Neuron, 2004, 44(6): 961-975. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.12.002.
- [9] Sugiyama S, Di Nardo AA, 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.
- [10] Beurdeley M, Spatazza J, Lee HH, et al. Otx2 binding to perineuronal nets persistently regulates plasticity in the mature visual cortex[J]. J Neurosci, 2012, 32(27): 9429-9437. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0394-12.2012.
- [11] Begum MR, Sng JCG. Molecular mechanisms of experience-dependent maturation in cortical GABAergic inhibition[J]. J Neurochem, 2017, 142(5): 649-661. DOI: 10.1111/jnc.14103.
- [12] Liu BP, Cafferty WB, Budel SO, et al. Extracellular regulators of axonal growth in the adult central nervous system[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2006, 361(1473): 1593-1610. DOI: 10.1098/rstb.2006.1891.
- [13] Shen Y, Tenney AP, Busch SA, et al. PTPsigma is a receptor for chondroitin sulfate proteoglycan, an inhibitor of neural regeneration[J]. Science, 2009, 326(5952): 592-596. DOI: 10.1126/science.1178310.
- [14] Dickendesher TL, Baldwin KT, Mironova YA, et al. NgR1 and NgR3 are receptors for chondroitin sulfate proteoglycans[J]. Nat Neurosci, 2012, 15(5): 703-712. DOI: 10.1038/nn.3070.
- [15] Fisher D, Xing B, Dill J, et al. Leukocyte common antigen-related phosphatase is a functional receptor for chondroitin sulfate proteoglycan axon growth inhibitors[J]. J Neurosci, 2011, 31(40): 14051-14066. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1737-11.2011.
- [16] Liu H, Xu H, Yu T, et al. Expression of perineuronal nets, parvalbumin and protein tyrosine phosphatase σ in the rat visual cortex during development and after BFD [J]. Curr Eye Res, 2013, 38(10): 1083-1094. DOI: 10.3109/02713683.2013.803287.
- [17] Maya-Vetencourt JF, Tiraboschi E, Greco D, et al. Experience-dependent expression of NPAS4 regulates plasticity in adult visual cortex[J]. J Physiol, 2012, 590(Pt 19): 4777-4787. DOI: 10.1113/jphysiol.2012.234237.
- [18] 解来青,徐国旭,倪勇,等. 采用视觉电生理法研究 Fluoxetine 对成年大鼠视觉皮层眼优势可塑性的逆转作用及其机制[J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 37(10): 965-971. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.11.002.
Xie LQ, Xu GX, Ni Y, et al. The effects of fluoxetine and its mechanism on the restores of visual cortex plasticity in the adult rats by visual electrophysiological research [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2016, 37(10): 965-971. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.11.002.
- [19] 解来青,徐国旭,魏晓红等. 氟西汀联合对侧眼遮盖对成年大鼠弱视的治疗作用[J]. 眼科, 2017, 26(1): 8-12. DOI: 10.1328/j.cnki.issn.1004-4469.2017.01.016.
- [20] Um JW, Ko J. LAR-RPTPs: synaptic adhesion molecules that shape synapse development[J]. Trends Cell Biol, 2013, 23(10): 465-475. DOI: 10.1016/j.tcb.2013.07.004.
- [21] Xu B, Park D, Ohtake Y, et al. Role of CSPG receptor LAR phosphatase in restricting axon regeneration after CNS injury [J]. Neurobiol Dis, 2015, 73: 36-48. DOI: 10.1016/j.nbd.2014.08.030.
- [22] Ajmo JM, Eakin AK, Hamel MG, et al. Discordant localization of WFA reactivity and brevican/ADAMTS-derived fragment in rodent brain [J/OL]. BMC Neurosci, 2008, 9: 14 [2019-12-09]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18221525. DOI: 10.1186/1471-2202-9-14.
- [23] Busch SA, Silver J. The role of extracellular matrix in CNS regeneration [J]. Curr Opin Neurobiol, 2007, 17(1): 120-127. DOI: 10.1016/j.conb.2006.09.004.
- [24] Carulli D, Kwok JC, Pizzorusso T. Perineuronal Nets and CNS plasticity and repair [J/OL]. Neural Plast, 2016, 2016: 4327082 [2019-12-13]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26989516. DOI: 10.1155/2016/4327082.
- [25] Sharma K, Selzer ME, Li S. Scar-mediated inhibition and CSPG receptors in the CNS [J]. Exp Neurol, 2012, 237(2): 370-378. DOI: 10.1016/j.expneurol.2012.07.009.

(收稿日期:2020-02-10 修回日期:2020-05-04)

(本文编辑:张宇)

读者·作者·编者

本刊对实验研究中动物使用方面的要求

为了提高实验研究论文中实验动物这个基础环节在国际上的认可度,本刊要求作者投稿时提供以下相应信息:(1)实验动物的种属、来源、一般信息及饲养条件;(2)实验动物的等级;(3)实验所遵循的相关实验动物保护条例或法规的具体名称以及颁布的机构名称。

(本刊编辑部)