

# 左旋多巴对单眼形觉剥夺大鼠视皮质 NMDAR1 表达的影响

孙晓楠<sup>1,2</sup>, 陶 军<sup>1</sup>, 张劲松<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(110031)中国辽宁省沈阳市,沈阳市第四人民医院眼科;<sup>2</sup>(110005)中国辽宁省沈阳市,中国医科大学附属第四医院眼科

作者简介:孙晓楠,博士,副主任医师,研究方向:斜弱视、白内障。

通讯作者:张劲松,博士研究生导师,教授,研究方向:白内障。

cmu4h-zjs@126.com

收稿日期:2012-12-27 修回日期:2013-12-12

## Influences of levodopa on expression of N - methyl - D - aspartate receptor - 1 - subunit in the visual cortex of monocular deprivation rats

Xiao-Nan Sun<sup>1,2</sup>, Jun Tao<sup>1</sup>, Jin-Song Zhang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Shenyang the Fourth Hospital of People, Shenyang 110031, Liaoning Province, China;<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, the Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110005, Liaoning Province, China

**Correspondence to:** Jin - Song Zhang. Department of Ophthalmology, the Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110005, Liaoning Province, China. cmu4h-zjs@126.com

Received:2012-12-27 Accepted:2013-12-12

### Abstract

• **AIM:** To detect expression of N-methyl-D-aspartate receptor - 1 - subunit (NMDAR1) in visual cortex of monocular deprivation rats during sensitive period and compare with that of normal group, to explore the site of NMDAR1 action in improving visual acuity and its molecular mechanism.

• **METHODS:** Sixty 14 - day - old healthy SD rats were randomly divided into 4 groups including normal group, monocular deprivation (MD) group, normal saline (NS) group, levodopa (LD) group, 15 rats for each. All the rats except those in the normal group were performed monocular deprivation surgery to establish monocular deprivation animal models and were raised in normal sunlight to 45 - day - old. Rats in the MD group and normal group were killed and then marked by immunohistochemical and immune protein printing, respectively. The expression of NMDAR1 in visual cortex of these two groups were measured by quantitative real time PCR method. LD and NS groups were administered with levodopa (40mg/kg) and normal saline for 28d. The expression of NMDAR1 was examined with the same

method.

• **RESULTS:** NMDAR1 expression in visual cortex of MD group was lower than that in normal group. NMDAR1 expression in visual cortex of LD group was higher than that in NS group.

• **CONCLUSION:** NMDAR1 is associated with the plasticity of visual development. Levodopa may revert the reduction of expression of NMDAR1 caused by monocular deprivation. This mechanism may be related with NMDAR1 capacity of improving visual function whose site of action may lie in the parts of the visual cortex.

• **KEYWORDS:** levodopa; N - methyl - D - aspartate receptor; monocular deprivation

**Citation:** Sun XN, Tao J, Zhang JS. Influences of levodopa on expression of N-methyl-D-aspartate receptor-1-subunit in the visual cortex of monocular deprivation rats. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(11):1939-1942

### 摘要

**目的:**检测敏感期内单眼形觉剥夺大鼠应用左旋多巴后视皮质中NMDAR1的表达情况并与对照组对比,探讨左旋多巴改善视功能的作用部位及其分子机制。

**方法:**选取60只2周龄健康SD大鼠随机分为4组,正常组15只,另外45只行单侧眼睑缝合制作单眼形觉剥夺动物模型,制模成功后随机分为单眼形觉剥夺组(MD组),生理盐水组(NS组),左旋多巴组(LD组),每组各15只。各组大鼠均在正常日光照射条件下饲养至45日龄。处死MD组及正常组大鼠,分别用免疫组化,蛋白免疫印记,实时荧光定量PCR的方法检测这两组大鼠视皮质中NMDAR1的表达情况。LD组和NS组在46日龄时分别给予左旋多巴(40mg/kg)和生理盐水灌胃,连续28d,分别用前述方法检测视皮质中NMDAR1的表达。

**结果:**MD组大鼠视皮质中NMDAR1的蛋白及mRNA表达均低于对照组;LD组大鼠视皮质中NMDAR1的蛋白及mRNA表达均高于NS组。

**结论:**NMDAR1与视觉发育的可塑性有关,左旋多巴能够逆转因形觉剥夺引起的NMDAR1表达下降。这一机制可能与其能够改善视功能的作用有关,其作用部位可能在于视皮质。

**关键词:**左旋多巴;NMDA受体;单眼形觉剥夺

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.11.06

**引用:**孙晓楠,陶军,张劲松.左旋多巴对单眼形觉剥夺大鼠视皮质NMDAR1表达的影响.国际眼科杂志2014;14(11):1939-1942

## 0 引言

弱视是视觉发育期内由于异常视觉经验引起的单眼或双眼最佳矫正视力下降,眼部检查无器质性病变<sup>[1]</sup>。据统计,我国目前约有1千万弱视患者<sup>[2]</sup>。弱视的发病与敏感期内视觉发育的可塑性密切相关。大量研究表明,弱视的发病机制中谷氨酸及其受体扮演着重要的角色,尤其是NMDAR1起着重要作用<sup>[3]</sup>。

左旋多巴是多巴胺的一种前体,它在通过血-脑屏障后转化为多巴胺发挥作用。多巴胺参与了敏感期视皮质的发育,多巴胺及儿茶酚胺代谢可以解除弱视眼的皮质抑制,从而改善视功能。Gottlob等<sup>[4]</sup>经实验发现弱视患者口服左旋多巴后,视力、对比敏感度和注视暗点均有所好转。目前,左旋多巴已经广泛应用于临床并取得了初步成效,但其具体作用机制尚不清楚。本研究拟通过对单眼形觉剥夺大鼠左旋多巴灌胃后视皮质中NMDAR1变化的研究,为左旋多巴治疗弱视的分子机制提供一些有意义的实验数据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 健康2周龄SD大鼠60只,由中国医科大学动物部提供并饲养。一抗:Rabbit anti-NMDAR1抗体(1:50, Abcam),二抗:生物素化山羊抗兔IgG(1:200,中杉金桥)。

### 1.2 方法

**1.2.1 实验分组与单眼形觉剥夺动物模型的制备** 实验大鼠随机分为4组:正常组15只,单眼形觉剥夺组(MD组)15只,生理盐水组(NS组)15只,左旋多巴组(LD组)15只。MD组、NS组、LD组大鼠分别于生后14d睁眼时,用50g/L水合氯醛(3mL/kg)腹腔注射麻醉,剪去睑缘周围毛发,碘伏消毒,距上下睑缘各1.0mm处,剪去皮肤和睑板组织,用6-0丝线间断缝合封闭右眼睑约2~3针,制作单眼形觉剥夺动物模型。创口愈合后,上下睑粘连。正常组不做任何处理。各组大鼠分别在同等自然光照环境下饲养至45日龄。

**1.2.2 动物的干预处理和检测指标及方法** 正常组和MD组大鼠于45日龄时断头处死,分别用免疫组织化学、实时荧光定量PCR、蛋白免疫印记技术检测左侧视皮质中NMDAR1的蛋白及mRNA表达。LD组和NS组大鼠自46日龄起,分别给予左旋多巴40mg/kg和等体积生理盐水灌胃,1次/d,连续28d。断头处死所有大鼠,分别用免疫组织化学、实时荧光定量PCR、蛋白免疫印记技术检测左侧视皮质中NMDAR1的蛋白及mRNA表达。

**1.2.3 免疫组织化学检测各组大鼠NMDAR1阳性细胞形态和数目变化** 正常组和MD组大鼠45日龄处死后取左侧(剥夺眼对侧)视皮质40g/L多聚甲醛溶液固定,石蜡包埋切片,二甲苯脱蜡,梯度酒精水化,0.01mol/L PBS液冲洗3次,5min/次;切片组织上滴加5g/L胰蛋白酶,至完全覆盖组织为止,37℃孵育30min;0.01mol/L PBS液冲洗3次,5min/次;30mL/L H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>室温孵育15min,以消除内源性过氧化物酶的活性,0.01mol/L PBS液冲洗3次,5min/次;滴加正常山羊血清,室温孵育15min,倾去血清,勿洗;一抗均用PBS 1:50稀释,滴加完全覆盖组织,湿盒内4℃过夜,0.01mol/L PBS液冲洗3次,5min/次;二抗用PBS稀释200倍,滴加完全覆盖组织,湿盒内37℃ 30min,0.01mol/L PBS液冲洗3次,5min/次;滴加HRP标记亲和素,37℃孵育30min,0.01mol/L PBS液冲洗

3次,5min/次;DAB显色;苏木素复染,分化,蓝化;梯度酒精脱水,二甲苯透明,中性树胶封固后×400镜检。观察NMDAR1的表达情况。

LD组和NS组大鼠75日龄完成灌胃后处死,使用上述方法进行免疫组化检测,观察NMDAR1蛋白的表达情况。

**1.2.4 蛋白免疫印迹技术检测各组大鼠NMDAR1蛋白的表达** 正常组和MD组大鼠45日龄处死后取左侧(剥夺眼对侧)视皮质加入膜蛋白抽提试剂A置于冰上,并用手持式匀浆机将组织粉碎成单细胞悬液,置于冰上静置5min。低温冷冻离心机,700r/min,4℃,离心5min,取上清。14000r/min,4℃,离心30min,尽量吸去上清。加入适当体积的含1% PMSF的膜蛋白抽提试剂B,冰上裂解,每10min涡旋震荡一次,保证裂解充分,重复3次,14000r/min,4℃,离心30min,取上清为抽提细胞膜蛋白。二喹啉甲酸(bicinchoninic acid,BCA)法测定蛋白浓度。每组样本各取30μg于十二烷基硫酸钠/聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulphate polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE),蛋白充分分离后,于4℃,70V电压条件下通过湿转法将蛋白转移到聚二氟乙烯(polyvinylidene difluoride, PVDF)膜,转膜过夜,于含50g/L脱脂奶粉的封闭液中37℃封闭4h,加NMDAR1(1:1000)一抗4℃过夜孵育,加HRP标记的二抗(1:10000)室温孵育2h,ECL发光试剂对PVDF膜进行显色反应,暗室中曝光,显影,定影。以β肌动蛋白作为内参照。采用Gelpro32凝胶图像分析软件进行吸光光度值分析。以各组NMDAR1与自身β肌动蛋白吸光光度值的比作为各样本中蛋白的相对含量(M),记录并进行统计分析。

LD组和NS组大鼠75日龄完成灌胃后处死,使用上述方法进行蛋白免疫印迹技术(Western Blot)检测NMDAR1蛋白的表达,记录M值用于统计分析。

**1.2.5 实时荧光定量PCR检测各组大鼠NMDAR1 mRNA的表达** 正常组和MD组大鼠45日龄处死后取左侧(剥夺眼对侧)视皮质加入RZ裂解液,充分混匀,在室温下放置5min,利用总RNA提取试剂盒(天根)提取样本总RNA。利用TIANScript RT Kit(TIANScript cDNA第一链合成试剂盒)对上步实验所得的RNA样本进行反转录以得到对应的cDNA,置于-20℃保存。逆转录反应体系 oligo(dT) 151μL, dNTP(2.5mmol/L each) 2μL, 5× First-Strand Buffer 4μL, RNasin 0.5μL, TIANScript M-MLV 1μL(200U),等质量的mRNA样本,加ddH<sub>2</sub>O至总反应体系为20μL。最后得到20μL cDNA样本,可置于-20℃保存。建立PCR反应体系,引物NMDAR1-F: CGGTATCAGGAATGCGACTC, NMDAR1-R: AGGAAAATCCCAGTACGAT,扩增片段长度110bp;β-actin F: ACGT TGACATCCGTAAAGAC, β-actin R: GAAGG TGGACAGT GAGGC,扩增片段长度200bp。PCR反应体系20μL,内含cDNA模板2μL,上下游引物各1μL, 2×Taq PCR Master-mix 10μL, ddH<sub>2</sub>O补足至20μL。扩增条件:95℃预变性5min后,95℃变性10s,60℃退火20s,72℃延伸30s,共35个循环,最后72℃延伸5min。取5μL产物15g/L琼脂糖凝胶电泳,电泳过后利用凝胶成像系统对得到的凝胶进行拍照。实时荧光定量PCR,根据PCR摸索的条件并结合实验仪器,最终优化得到的荧光定量反应体系

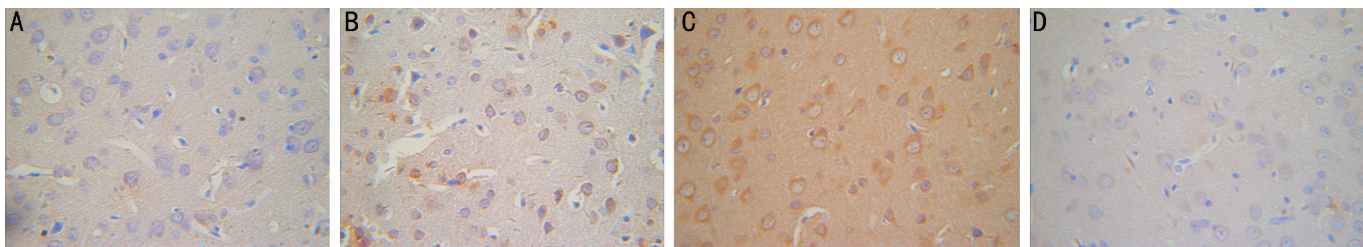


图1 各组大鼠视皮质中 NMDAR1 阳性细胞的变化 (SABC,  $\times 400$ ) A:单眼形觉剥夺引起鼠视皮质 NMDAR1 阳性细胞数目减少; B:正常组鼠视皮质 NMDAR1 阳性细胞; C:LD 处理引起鼠视皮质 NMDAR1 阳性细胞增多; D:NS 处理后视皮质 NMDAR1 阳性细胞无明显变化。

及反应条件如下:反应体系 cDNA 模板  $1\mu\text{L}$ ,上下游引物 ( $10\mu\text{mol/L}$ ) 各  $0.5\mu\text{L}$ , SYBR GREEN mastermix  $10\mu\text{L}$ ,  $\text{ddH}_2\text{O}$  补足至  $20\mu\text{L}$ ;反应条件:  $95^\circ\text{C}$  预变性 10min 后,  $95^\circ\text{C}$  变性 10s,  $60^\circ\text{C}$  退火 20s,  $72^\circ\text{C}$  延伸 30s, 共 40 个循环, 最后  $4^\circ\text{C}$  延伸 5min。使用韩国 BIONEER 公司生产的 ExicyclerTM 96 荧光定量仪进行荧光定量分析。

LD 组和 NS 组大鼠 75 日龄完成灌胃后处死,使用上述方法进行实时荧光定量 PCR 检测,记录数据用于统计分析。

统计学分析:使用 SPSS 19.0 统计学版本, Western Blot 检测结果 M 值以  $\bar{x}\pm s$  表示,使用独立  $t$  检验的方法分别分析正常组和 MD 组, LD 组和 NS 组剥夺眼对侧视皮质中 NMDAR1 的表达情况。实时荧光定量检测结果利用  $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$  方法分析。其原理及推导过程如下:PCR 指数扩增的公式是:  $X_n = X_0 \times (1 + E_x)^n$ ,  $X_n$  是第  $n$  个循环后目标分子数,  $X_0$  是初始目标分子数,  $E_x$  是目标分子扩增效率,  $n$  是循环数,  $C_T$  代表目标扩增产物达到设定阈值所经历的循环数。因此,  $X_T = X_0 \times (1 + E_x)^{C_{T_x}} = K_x$ ,  $X_T$  是目标分子达到设定的阈值时的分子数,  $C_T$  和  $X$  是目标分子扩增达到阈值时的循环数,  $K_x$  是一个常数。对于内参反应而言,也有同样的公式。用  $X_T$  除以  $R_T$  得到:  $R_T = R_0 \times (1 + E_R)^{C_{T_R}} = K_R$ 。对于使用 Taqman 探针的实时扩增而言,  $X_T$  和  $R_T$  的值由一系列因素决定:包括探针所带的荧光报导基团、探针序列对探针荧光特性的影响、探针的水解效率和纯度以及荧光阈值的设定。因此常数  $K$  并不一定等于 1。假设目标序列与内参序列扩增效率相同,整理得到  $X_N = K \times (1 + E)^{-\Delta\text{CT}}$ 。最后用任一样本  $q$  的  $X_N$  除以参照因子 (calibrator, cb) 的  $X_N$  得到:  $X_{N,q} / X_{N,cb} = (1 + E)^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 。这里  $-\Delta\Delta\text{CT} = -(\Delta C_{T,q} - \Delta C_{T,cb})$ 。对于一个少于 150bp 的扩增片断而言,如果  $\text{Mg}^{2+}$  浓度、引物都进行了适当的优化,扩增效率接近于 1。因此目标序列的量通过内均一化处理之后相对于参照因子而言就是: amount of target =  $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 。使用  $t$  检验的方法分别分析正常组和 MD 组, LD 组和 NS 组剥夺眼对侧视皮质中 NMDAR1 的表达情况。

## 2 结果

**2.1 各组大鼠 NMDAR1 阳性细胞形态和数目变化** 单眼形觉剥夺组大鼠及正常组大鼠视皮质 NMDAR1 阳性细胞膜呈棕黄色,细胞多呈圆形或椭圆形,胞膜浓染,胞质、胞核淡染。单眼形觉剥夺组鼠视皮质中 NMDAR1 阳性细胞数目减少,正常组视野内均可见 NMDAR1 染色阳性细胞。左旋多巴处理组后形觉剥夺鼠视皮质中 NMDAR1 阳性细胞数目增多,而生理盐水处理后 NMDAR1 阳性细胞无明显变化(图 1)。这提示左旋多巴可以逆转因形觉剥夺引起的 NMDAR1 表达降低。

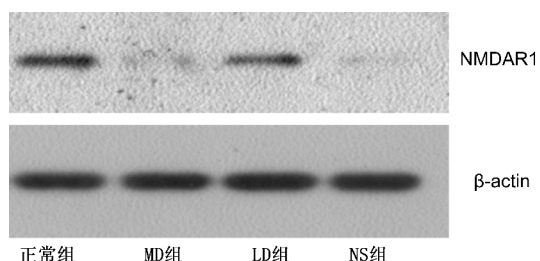


图2 Western Blot 检测四组 NMDAR1 蛋白表达的水平。

**2.2 各组大鼠 NMDAR1 蛋白表达的变化** 对单眼形觉剥夺组大鼠及正常组大鼠视皮质中 NMDAR1 的蛋白表达进行 Western Blot 检测。结果显示,MD 组视皮质中 NMDAR1 表达的 M 值为  $0.18 \pm 0.02$ ,正常组 NMDAR1 表达的 M 值为  $0.58 \pm 0.05$ ,两组比较差异有统计学意义 ( $t = 16.611, P < 0.05$ )。对左旋多巴和生理盐水处理后的单眼形觉剥夺大鼠视皮质进行 Western Blot 检测。结果显示,LD 组视皮质中 NMDAR1 表达的 M 值为  $0.44 \pm 0.04$ ,NS 组 NMDAR1 表达的 M 值为  $0.21 \pm 0.03$ ,两组比较差异有统计学意义 ( $t = 10.286, P < 0.05$ )。统计分析的结果与免疫组织化学观察到的蛋白表达趋势一致(图 2)。

**2.3 各组大鼠 NMDAR1 mRNA 表达的变化** 我们进一步对单眼形觉剥夺组大鼠及正常组大鼠视皮质中 NMDAR1 的 mRNA 表达进行 Real Time PCR 检测。结果显示,MD 组视皮质中 NMDAR1 表达的  $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$  值为  $0.39 \pm 0.02$ ,正常组 NMDAR1 表达的  $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$  值为  $0.98 \pm 0.09$ ,两组比较差异有统计学意义 ( $t = 14.310, P < 0.05$ )。对左旋多巴和生理盐水处理后的单眼形觉剥夺大鼠视皮质进行 Real Time PCR 检测。结果显示,LD 组视皮质中 NMDAR1 表达的  $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$  值为  $6.12 \pm 0.12$ ,NS 组 NMDAR1 表达的  $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$  值为  $1.00 \pm 0.08$ ,两组比较差异有统计学意义 ( $t = 79.382, P < 0.05$ )。这一结果提示,NMDAR1 的 mRNA 表达变化趋势与蛋白表达变化趋势一致。

## 3 讨论

视觉发育的研究表明,人类出生时视觉系统尚未发育成熟,视觉系统的发育是一个不断适应外界环境刺激、不断建立神经联系、不断完善的过程。视觉经验能够根据环境的刺激调整和改变与生俱有的神经突触联系,这种能力即为视觉发育的可塑性。在诱导单眼剥夺的解剖、生理和生化效应方面,双跟视路传输视信息之间的有效驱动竞争,似乎更应是剥夺效应的关键因素。Carmignoto 等<sup>[5]</sup>基于双眼竞争最先提出视觉可塑性的“NTs”学说,即:发育敏感期内,双眼外侧膝状体发出的神经纤维共同竞争视皮质第 IV 区神经元分泌的少量 NTs,并在 NTs 介导下与初级

视皮质神经元发生轴突联系,最终形成眼优势柱。正常大鼠视皮质的可塑期为出生后第15~45d,其中生后第14~15d为鼠类视觉发育的关键期,在此期间进行眼睑缝合(binocular suture,BS),会产生形觉剥夺性弱视<sup>[6]</sup>。单眼形觉剥夺使传入视皮质的视信号不对称,传入剥夺眼对侧视皮质的信号减少,进而引起视皮质神经元一系列的形态功能的改变。在这些变化中,谷氨酸及其受体扮演着重要的角色,尤其是NMDAR1起着重要作用<sup>[3]</sup>。

NMDAR1是谷氨酸受体的一种主要亚型,为特异性离子通道,与配体结合后可以使神经细胞膜对Ca<sup>2+</sup>的通透性增加,Ca<sup>2+</sup>大量进入细胞内,作为第二信使激活Ca<sup>2+</sup>依赖酶,引起细胞内生理效应的变化。NMDAR1与长时程增强和长时程抑制、学习、记忆、突触可塑性有关。NMDAR1在视皮质发育过程中可塑性的调控、成年后视皮层神经元突触联系的可塑性的调节、诱导c-fos基因的表达、以及与蛋白激酶C的相互作用中都起重要作用<sup>[7]</sup>。阴正勤等<sup>[8]</sup>对猫视皮质发育过程中神经元NMDAR1的表达研究发现,斜视性弱视性猫视皮层神经元NMDAR1表达较正常猫减少。邵立功等<sup>[9]</sup>研究发现,敏感期内单眼斜视和剥夺猫视皮质17区神经元NMDAR1表达的浓度减弱和数量减少。本研究对敏感期内单眼形觉剥夺大鼠视皮质中的NMDAR1进行了检测,结果显示,单眼形觉剥夺大鼠视皮质中的NMDAR1的蛋白表达及mRNA表达均较正常组降低,这表明单眼形觉剥夺对视皮质NMDAR1表达的影响发生在转录或者转录上游的水平。

多巴胺是中枢神经系统重要的神经递质。人视网膜的无长突细胞和网间细胞中多巴胺含量很多。研究表明:视觉敏感度、色觉、视力、空间信号等很多视功能受到多巴胺的影响。左旋多巴是多巴胺的前体,能通过血脑屏障后再转化为多巴胺。Leguire等<sup>[10]</sup>对弱视患者进行口服左旋多巴与口服安慰剂的对比研究发现,实验组患者视力和对比敏感度的提高情况均好于对照组。Gottlob等<sup>[11]</sup>研究中发现,单次剂量(200mg/50kg)和连续1wk服用左旋多巴(2mg/kg,3次/d)均能提高成年弱视患者的视功能。但是,目前对于多巴胺作用的具体机制尚不完全清楚。本研究中,对LD组和NS组大鼠视皮质中NMDAR1的表达进行了检测对比。结果发现,LD组大鼠视皮质中NMDAR1

的蛋白表达及mRNA表达均高于NS组。这在一定程度上提示了多巴胺提高视觉作用的部位很可能在于视皮质,左旋多巴能够在转录或转录以上的水平逆转因形觉剥夺引起的NMDAR1表达下降。至于多巴胺能使NMDAR1表达上调的具体分子机制仍有待于进一步的深入研究。

综上所述,本研究发现敏感期内行单眼形觉剥夺,可导致大鼠视皮质中NMDAR1的表达下降,给予形觉剥夺大鼠口服左旋多巴后,视皮质中NMDAR1的表达上调。这一研究结果提示,NMDAR1与视觉发育的可塑性有关,左旋多巴能够逆转因形觉剥夺引起的NMDAR1表达下降。这一机制可能与其能够改善视功能的作用有关,其作用部位可能在于视皮质。

#### 参考文献

- 1 葛坚. 眼科学. 北京:人民卫生出版社 2011:417
- 2 李凤鸣. 中华眼科学(下册). 北京:人民卫生出版社 2004:2811-2835
- 3 赵堪兴,史学峰. 新世纪我国斜视弱视研究进展. 中华眼科杂志 2005;41(8):729-735
- 4 Gottlob I, Stangler-Zuschrott E. Effect of levodopa on contrast sensitivity and scotomas in human amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31(4):776-780
- 5 Carmignoto G, Canella R, Candeo P. Effects of nerve growth factor on neuronal plasticity of the kitten visual cortex. *J Physiol* 1993;464(2):343-360
- 6 Rothblat LA, Schwartz ML. The effect of monocular deprivation on dendritic spines in visual cortex of young and adult albino rats: evidence for a sensitive period. *Brain Res* 1979;161(1):156-161
- 7 杨永峰,孙汉军,胡义德. NMDA受体在视觉发育过程中的作用. 眼科新进展 2005;25(4):378-380
- 8 阴正勤,余涛,陈莉. 斜视性弱视猫发育过程中视皮层神经元NMDAR1表达的免疫组织化学电镜观察. 中华眼科杂志 2002;38(8):472-475
- 9 邵立功,郭静秋,李婷玉. 单眼斜视和剥夺猫视皮质17区N-甲基-D-天门冬氨酸受体1亚单位的表达. 眼视光学杂志 2002;4(4):211-214
- 10 Leguire LE, Walson PD, Rogers GL, et al. Longitudinal study of levodopa/carbidopa for childhood amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1993;30(6):354-360
- 11 Gottlob I, Wizow SS, Reinecke RD. Visual acuities and scotomas after 3 weeks' levodopa administration in adult amblyopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;233(7):407-413