

功能核磁共振对弱视神经机制及治疗评价的研究进展

李 阳^{1,2}, 燕振国²

作者单位:¹(730000)中国甘肃省兰州市,兰州大学第二临床医学院;²(730050)中国甘肃省兰州市,兰州军区兰州总医院眼科中心

作者简介:李阳,兰州大学第二临床医学院在读硕士研究生,研究方向:斜弱视。

通讯作者:燕振国,硕士研究生导师,教授,主任医师,研究方向:眼屈光学、眼底病. yanzhenguozy@163.com

收稿日期:2015-01-26 修回日期:2015-03-20

Neuroimaging and treatment evaluation of amblyopia by function-MRI

Yang Li^{1,2}, Zhen-Guo Yan²

¹Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; ²Ophthalmic Center, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Region, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

Correspondence to: Zhen-Guo Yan. Ophthalmic Center, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Region, Lanzhou 730050, Gansu Province, China. yanzhenguozy@163.com

Received: 2015-01-26 Accepted: 2015-03-20

Abstract

• In the past, the ways to amblyopia neural mechanism research are given priority to visual electrophysiology and so on, which express the result use two-dimensional form, these ways mainly research the functions of the state before the lateral geniculate body. For the study of optic center, animal models are used to research it. But these kinds of methods are unable to accurately detect amblyopia neural mechanisms of human beings. Vulnerable to a variety of factors, it is difficult to finish the amblyopia treatment effect evaluation. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) can reflect the three-dimensional visual cortex neuron activity noninvasively and accurately, and give rise to amblyopia neural mechanism and therapeutic effect evaluation. Therefore, in this paper, the amblyopia neural mechanisms and visual center after treatment effect evaluation of fMRI research progress are summarized.

• KEYWORDS: amblyopia; neural mechanism; functional magnetic resonance imaging

Citation: Li Y, Yan ZG. Neuroimaging and treatment evaluation of amblyopia by function-MRI. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(4):636-638

摘要

以往弱视神经机制研究主要集中于以视觉电生理为代表的二维表现形式,这些方式主要研究外侧膝状体之前的功能状态,对于视中枢的研究多处于动物模型阶段,无法准确探知人类弱视神经机制。易受多种因素影响,很难完成对弱视治疗效果的评价。功能核磁共振(functional MRI, fMRI)可无创、准确、以三维形式呈现视皮层神经元的功能活动状态,为弱视神经机制及治疗效果评价提供了可靠依据。本文就弱视神经机制及治疗后效果评价的fMRI研究进行综述。

关键词:弱视;视皮质;功能核磁共振

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.4.17

引用:李阳,燕振国. 功能核磁共振对弱视神经机制及治疗评价的研究进展. 国际眼科杂志 2015;15(4):636-638

0 引言

弱视是一种常见儿童眼病,是在视觉发育期内由于异常视觉经验(单眼斜视、屈光参差、高度屈光不正以及形觉剥夺)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。近年来心理物理学研究显示,弱视患者视觉功能损害主要表现为空间视功能缺损,包括视敏度、空间对比敏感度、轮廓整合能力、游标锐度、立体视觉和运动感知能力等^[1-6]下降。目前,对于弱视的发病普遍认为是由于其视皮层长期废用导致的结构和功能改变,最终影响视觉信号处理。fMRI无创直观地反映出视皮层神经元活动,在视觉系统的研究领域中得到迅速的发展。血氧依赖的功能核磁共振(BOLD-fMRI)可以探测到已激活的大脑皮层位置及其范围,对于研究弱视发病机制及后续治疗效果评价有很大优势。

1 弱视视中枢的病理生理概述

在视觉神经发育过程中,有一段时期对外界环境影响特别敏感,此时期内神经可塑性最强,如果在此时间段内发生神经损伤,可以通过神经元突触间环路重新修复,这段时期称为关键期(critical period)^[7]。关键期起始点是由视皮质内表达的小清蛋白中间神经元产生的L-氨基丁酸触发。在此触发过程中,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、胰岛素样生长因子(IGF-1)、同源异性框蛋白-2(OTX2)等在调节方面起重要作用^[8]。但目前的关键期终止方面了解不多,多认为是cAMP反应原件结合蛋白(CREB)介导相关基因转录减少所致^[7]。神经突触的可塑性,包括突触效能的增强和减弱。依照时间长短划分,突触效能在几秒到几分钟内变化的称为短时突触可塑性;持续几小时至几周以上则称为长时程突触可塑性,其又包括长时程增强(LTP)和长时程抑制(LTD)。LTP是突触水平上信息储存的方式,其机制主要是突触后膜N-甲基-D-天冬氨酸

(NMDA)受体通道变化引起 Ca^{2+} 内流,使细胞内 Ca^{2+} 浓度增大, Ca^{2+} 激活钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶(CaMK)、蛋白激酶 C (PKC) 和有丝分裂素激活性蛋白激酶(MAPK)^[9]。LTD 则是在未受过刺激的通路上诱发一个活动电位而出现的持续性电位减弱现象,在形觉剥夺视觉皮层反应中就表现为此现象。

Livingstone 等^[10] 提出视觉信息的不同形式是通过平行且独立的视觉通路传导的,包括 M 通道(背侧通道)和 P 通道(腹侧通道)。M 通道是从初级视觉皮层向视觉皮层背部及顶叶后部投射,对运动、空间位置、对比度等信息敏感,此部位对于立体视觉的形成意义重大;P 通道主要是从 V1 区向腹侧投射到颞枕联合区,主要识别物体颜色及形状等细节问题。随着功能核磁共振新起,一些科学家也应用 fMRI 印证了这一理论。Backus 等^[11] 运用 fMRI 研究表明人在处理立体视觉信息时,M 通道是明显激活的。张权等^[12] 对 11 例屈光参差性弱视患者及 10 例正常对照组运用立体图刺激,同时进行 fMRI 检查,发现弱视组患者双侧顶叶后部激活下降或消失,证明双侧顶叶后部激活下降或消失是屈光参差性弱视患者立体视觉障碍的一种神经机制。Ding 等^[13] 发现弱视患者在静息状态下进行 fMRI 扫描,小脑和顶下小叶初级视觉中枢中出现明显的功能连接改变,这个结果也进一步提示弱视患者的背侧视觉通路受损。总结以上研究结果,在屈光参差性弱视患者中,腹侧和背侧通道均明显受损,且与其相连的功能连接也明显受损。

Majaj 等^[14] 研究发现,弱视形成与背侧纹外信息处理的特殊部位(area MT)功能异常有关,它是一个对动作高度敏感的区域,可以将局部运动信号整合至整体运动信号中,且该研究表明这个区域兴奋性改变与连贯的或模式性的格子图刺激感知有关。按此逻辑推理,由于弱视患者 MT 区功能异常,患者对于连贯一致性的格子图刺激应该较不连贯性的格子图刺激强度减弱。但研究证明^[14] 这两种刺激给予后,弱视眼均表现出正常状态。对于弱视患者在动态格子刺激时可以有正常感知的这个现象被认为是由于弱视眼调集了一些其他可供选择的大脑视觉皮质区去弥补这种缺失。Thompson 等^[15] 通过 fMRI 证明这一推论,结果表明在对弱视眼和非弱视眼进行相同格子图刺激时,神经的网络连接所激活的程度是不一样的,即弱视眼能够通过招募另一些格子知觉神经网络,部分补偿 MT 区的功能缺陷。

弱视脑内损害是广泛的,除纹状区及纹外区,还有一些与之相连的传导通路及神经网络。这些部位的损伤不仅表现为在外界刺激时激活能力下降,而且在静息态下其神经功能就存在异常。甚至在无刺激情况下,其自发活动状态也存在异常,fMRI 在此领域正在进行积极研究。

2 自发性神经功能活动异常的研究

随着 fMRI 等先进影像学设备兴起,任务型神经影像研究对弱视皮质功能异常的成果已很多,但针对弱视自发性神经功能活动研究较少见,在这个区域中仍存在许多未知。在最新的研究中,fMRI 联合功能连接密度图(FCD)的应用可以在第一时间研究在静息状态下弱视患者皮质区功能连接的改变。Wang 等^[16] 在量化和比较了 14 名屈光参差性弱视儿童及 9 名健康儿童大脑中短程和长程功能连接密度后发现与健康儿童相比,弱视儿童的

短程功能连接密度在颞下回/梭回、顶枕叶、后外侧额叶前部的脑皮质都明显减少。同样,长程功能连接密度在运动前区皮质、背侧下部顶叶、额岛部及前额叶背部均明显减少。而且在长程功能连接减少的大部分区域内与枕部及后顶部皮质的功能连接也明显减少。从以上结论中可推出在弱视患者低视力影响下,大脑中视路和额叶皮质短程功能连接受损;颞下回/梭回及顶枕叶是两个独立的视觉路径,颞下回/梭回是腹侧视觉通路的一部分,它是一个周期性的高度相互作用的短时网络结构,并与前下方颞叶皮质相连,其主要功能是对对象的识别和视觉记忆^[17]。视皮质、后顶部和额叶皮质中的长程功能连接与视觉引导的运动、视觉空间调整及视觉突出信息的整合都有密切关系。

3 视皮质功能与视敏度间关系的研究

屈光参差性弱视影响视觉发育,其本质是视觉皮质与视觉通路的长期废用影响视觉信号的传导和处理。这种视皮质的损害程度是否与视敏度的下降程度相关,近年来也有研究涉及。Li 等^[18] 运用 BOLD-fMRI 对 10 例单眼屈光参差性弱视患者和 10 名正常儿童以黑白格棋盘刺激进行扫描,结果显示:弱视儿童与正常儿童相比,其纹状区与纹外区激活程度均明显减小。王健等^[19] 对 10 例单眼屈光参差性弱视患者用圆形黑白棋盘格进行患眼与健眼的刺激,并进行 fMRI 扫描,进一步发现视皮质损害程度与视敏度下降无明显相关性。

4 弱视视中枢分区及功能研究

视皮质位于两侧大脑半球枕叶后部内侧面。有五个视区:V₁(17 区)、V₂(18 区)、V₃(19 区)、V₄ 和 V₅。V₅ 司视像运动信息;V₄ 司静位视像形状和颜色信息;V₃ 司动态视像形态信息;V₁ 司识别物像立体结构,即形状、不同部位的明暗等。纹状区是原始感受区,是双眼视网膜影像融合的生理基础。纹状区接受的视觉信息需更高一级的视觉联合区加工,才能形成有意识的知觉。纹状旁区(18 区)和纹状周围区(19 区)是最主要的视觉联合区。18 区,位于枕叶外侧面和内侧面。19 区,占据枕叶外侧面的大部分且扩展到顶叶和颞叶。视觉联合区的功能是把从 17 区接受的复杂视觉信息整合成有意识的知觉,故称这个区为“视觉心理中枢”。与视觉有关的还有其他皮质区,如额眼区(Brodman 6,8 和 9 区),其司不依赖视刺激的随意性眼快速运动^[20]。

Wang 等^[21] 对年龄在 7~12 岁的 53 名儿童(斜视性弱视 17 例,屈光参差性弱视 20 例,正常眼 16 例)以棋盘格刺激进行研究,用 BOLD-fMRI 扫描发现,屈光参差性弱视患儿 17 区及其他相关的皮质激活范围较正常儿童都明显减小。屈光参差性弱视通过高空间频率刺激后观察到的双侧大脑的 17 区、18 区及 19 区激活范围缩小最明显,且这种减小主要在 17 区。而对于斜视性弱视儿童,皮质的损害区则主要集中在 18 区和 19 区,这种损害较屈光参差性弱视更明显。且在空间频率依赖的观察中显示这种皮质功能损害所致的激活减少只存在于纹外区。张权等^[12] 也表明弱视患者初级视觉皮层功能下降。黄伟等^[22] 对 8 例单眼屈光参差性弱视患者以视网膜脑图刺激和 6cpd 空间频率黑白光点刺激扫描患眼和健眼,显示弱视患者初、高级视觉皮层均明显受损。以上研究结果表明,弱视患者大脑皮层损害广泛,纹状区及纹外区均受损害。

5 弱视治疗效果的评价研究

以往 fMRI 针对弱视研究主要集中在对弱视发病机制的研究,但如今也可以用于对弱视治疗新方法的探索及弱视治疗效果的评估。在很长一段时间内,弱视被认为是一种神经发育紊乱而至视力异常的单眼疾病,从而在治疗过程中也以单眼为主,如给予健眼遮盖等方法来提高弱视眼视力,但这种治疗方式往往只对儿童有效。Zhai 等^[23]对 20 例 11~32 岁的单眼屈光参差性弱视患者给予知觉学习训练 30d,在治疗前、后分别行 fMRI 扫描,并在扫描过程中均用黑白棋盘格刺激,结果显示:(1)在治疗前,弱视眼在 17~19 区的激活面积与强度均明显小于对侧眼;(2)视觉中枢的 17~19 区、双侧颞叶、扣带回在治疗完成后活动激活信号明显增强,且 18、19 区较其他区域改变更明显。但以上变化并不出现在对侧眼。从这个研究中分析可知,由于 18、19 区的复杂性,更易受后天影响,可能对于后天的治疗敏感度更高;双侧颞叶激活强度明显增加,可能是由于治疗后颞叶中神经组织产生了一些再造和修复所致。颞叶对人类的听觉、视觉、记忆及情感方面起重要作用,且已证明中颞区(MT area)对于运动视觉及眼固视功能都有很大作用,这个部位存在一些神经网络对于外界刺激更敏感,易于后天重塑^[14],故在治疗后该区域的激活也较之前有增强。Spiegel 等^[24]对 13 例成年弱视患者在进行经颅阳极直流电刺激或阴极直流电刺激前、中及后分别进行对比敏感度检测。在给予电刺激之前,fMRI 显示对侧眼与弱视眼对应的视觉皮质中,患侧比对侧激活明显减弱,呈不对称性,给予电刺激后重复 fMRI 检测,发现经过阳极直流电刺激后弱视眼与对侧眼在核磁中所显示的不对称性的程度降低。

总之,fMRI 作为一种研究弱视神经机制及评价新的治疗方法的手段,为弱视的发病机制及治疗提供新的证据。新的弱视神经机制也给我们以启发,由原来认为成年期治疗无望到现在认为成人弱视在一定情况下给予特殊治疗手段也有望病情改善,这也给予了很大的空间让我们继续行相应研究。fMRI 是从整体水平描绘不同类型弱视对应视功能区的改变,故弱视机制的下一步研究需对其研究结果反复验证,并与单个神经元电生理、形态学及心理物理学等从局部水平进行研究的方法有机结合起来,并积极寻求更多研究手段相互融合、渗透,以真正对弱视完整发病机制研究带来新的动力。

参考文献

- 1 McKee SP, Levi DM, Movshon JA. The pattern of visual deficits in amblyopia. *J Vis* 2003;3(5):380-405
- 2 Polat U, Manaim T, Belkin M, et al. Improving vision in adult amblyopia by perceptual learning. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;101(17):6692-6697
- 3 Chandna A, Pennefather PM, Kovacs I, et al. Contour integration deficits in anisometropic amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(3):875-878
- 4 LI RW, Levi DM. Characterizing the mechanisms of improvement for position discrimination in adult amblyopia. *J Vis* 2004;4(6):476-487

- 5 Hess RF, Mansouri B, Thompson B. Restoration of binocular vision in amblyopia. *Strabismus* 2011;19(3):110-118
- 6 Hou F, Huang CB, Tao L, et al. Training in contrast detection improves motion perception of sinewave gratings in amblyopia. *J Refract Surg* 1998;14(4):397-407
- 7 李少敏. 弱视的实验研究及临床治疗展望. *中国斜视及小儿眼科杂志* 2014;22(2):41-45
- 8 Levelt CN, Hübener M. Critical-period plasticity in the visual cortex. *Annu Rev Neurosci* 2012;35:309-330
- 9 Ho VM, Lee JA, Martin KC. The cell biology of synaptic plasticity. *Science* 2011;334:623
- 10 Livingstone MS, Hubel DH. Psychophysical evidence for separate channels for the perception of form, color, movement and depth. *J Neurosci* 1987;7(11):3416-3468
- 11 Backus BT, Fleet DJ, Parker AJ, et al. Human cortical activity correlates with stereoscopic depth perception. *J Neurophysiol* 2001;86(4):2054-2068
- 12 张权,张芸亭,郭明霞,等. 屈光参差性弱视患者立体视觉相关皮质的 fMRI 评价. *中国医学影像技术* 2008;24(4):493-495
- 13 Ding K, Liu Y, Yan X, et al. Altered functional connectivity of the primary visual cortex in subjects with amblyopia. *Neural Plast* 2013;2013:612086
- 14 Majaj NJ, Carandini M, Movshon JA, et al. Motion integration by neurons in macaque MT is local, not global. *J Neurosci* 2007;27:366-370
- 15 Thompson B, Villeneuve MY, Casanova C, et al. Abnormal cortical processing of pattern motion in amblyopia: evidence from fMRI. *Neuroimage* 2012;60(2):1307-1315
- 16 Wang T, Li Q, Guo M, et al. Abnormal functional connectivity density in children with anisometropic amblyopia at resting-state. *Brain Res* 2014;1563:41-51
- 17 Kravitz DJ, Saleem KS, Baker CI, et al. The ventral visual pathway: an expanded neural framework for the processing of object quality. *Trends Cogn Sci* 2013;17:26-49
- 18 Li C, Cheng L, Yu Q, et al. Relationship of visual cortex function and visual acuity in anisometropic amblyopic children. *Int J Med Sci* 2012;9(1):115-120
- 19 王健,李传明,余琼武,等. 屈光参差性弱视患者皮层功能损害及其与视力损害关系的功能 MRI 研究. *中华放射学杂志* 2006;40(12):1246-1249
- 20 李凤鸣. *中华眼科学*. 上册. 北京:人民卫生出版社 2011:181-188
- 21 Wang X, Cui D, Zheng L, et al. Combination of blood oxygen level-dependent functional magnetic resonance imaging and visual evoked potential recordings for abnormal visual cortex in two types of amblyopia. *Mol Vis* 2012;18:909-919
- 22 黄伟,卢光明,张志强,等. 屈光参差性弱视视皮层功能损害 fMRI 视网膜脑图研究. *临床放射学杂志* 2008;27(6):721-725
- 23 Zhai J, Chen M, Liu L, et al. Perceptual learning treatment in patients with anisometropic amblyopia: a neuroimaging study. *Br J Ophthalmol* 2013;97(11):1420-1424
- 24 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. *Neurorehabil Neural Repair* 2013;27(8):760-769