

弱视发病的分子生物学机制研究进展

周艳, 刘安国, 马重兵, 曹朝霞, 严兴科

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81860879, 81660816, 81260560); 甘肃中医药大学中青年科研基金项目 (No. ZQ2015-1)

作者单位: (730000) 中国甘肃省兰州市, 甘肃中医药大学针灸推拿学院

作者简介: 周艳, 女, 甘肃中医药大学针灸推拿学 2017 级在读硕士研究生。

通讯作者: 严兴科, 男, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 针灸调节效应的生物学机制. yanxingke@126.com

收稿日期: 2018-06-19 修回日期: 2018-10-26

Research progress in molecular biological mechanism of amblyopia

Yan Zhou, An-Guo Liu, Chong-Bing Ma, Zhao-Xia Cao, Xing-Ke Yan

Foundation items: Natural Science Foundation of China (No. 81860879, 81660816, 81260560); Research Project for Young and Middle-Aged of Gansu University of Traditional Chinese Medicine (No. ZQ2015-1)

Acupuncture and Massage School of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Correspondence to: Xing-Ke Yan. Acupuncture and Massage School of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. yanxingke@126.com

Received: 2018-06-19 Accepted: 2018-10-26

Abstract

• Amblyopia is one of the common ophthalmic diseases in children's visual development, and its pathogenesis is rather complicated. This paper summarizes the current literatures on the pathogenesis of amblyopia, and analyzes the molecular biological mechanism of visual development and amblyopia pathogenesis from the visual neurotransmitters and their receptors, cell factors, related genes and proteins, as well as the expression of regulatory kinase. In order to provide a reference for the study of visual plasticity, amblyopia pathogenesis and treatment.

• KEYWORDS: amblyopia; attack; molecular mechanism

Citation: Zhou Y, Liu AG, Ma CB, et al. Research progress in molecular biological mechanism of amblyopia. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(12):2165-2168

摘要

弱视是儿童视觉发育时期常见的眼科疾病之一,其发病机制较为复杂。本文对当前弱视发病机制的研究文献进行

了总结,从视觉神经递质及其受体、细胞因子、相关基因和蛋白,以及调节激酶表达角度分析了视觉发育以及弱视发病的分子生物学机制。以期为视觉可塑性、弱视发病机制及治疗研究提供参考依据。

关键词: 弱视; 发病; 分子机制

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.12.10

引用: 周艳, 刘安国, 马重兵, 等. 弱视发病的分子生物学机制研究进展. *国际眼科杂志* 2018;18(12):2165-2168

0 引言

弱视是指在视觉发育可塑期内,由异常的视觉经验引起的最佳矫正视力低于正常的视觉障碍性疾病,其主要表现为双眼或单眼的视力下降,一般矫正视力 ≤ 0.8 ,而眼底检查无器质性改变,是儿童视觉发育时期常见的眼科疾病之一^[1]。有统计显示,我国弱视的发病率为1%~3%^[2-4]。弱视严重影响患儿的学习、生活,甚至导致智力受阻。弱视的发病机制非常复杂,其具体发病机制目前还不明确。本文从视觉相关神经递质及其受体、细胞因子、基因及调节激酶表达等因素在弱视发病中的分子机制进行了综述,总结如下。

1 中枢神经递质及其受体的研究

神经递质是由突触前膜释放,跨过突触间隙,特异性地与突触后膜的受体结合,产生突触电位,引起突触后神经兴奋或抑制的一些特定化学物质。脑内的神经递质主要有生物原胺类、氨基酸类、肽类以及其它类^[5]。神经递质的相互作用和传输变化是视皮层神经细胞活动改变的主要机制,诸多神经递质及其受体参与视皮层突触可塑性、视觉系统的发育、突触信息的传递和调控,其异常表达对视觉发育及弱视形成具有重要的作用。

1.1 氨基酸类递质

1.1.1 谷氨酸及其受体 谷氨酸(Glu)是介导突触兴奋的重要神经递质,在中枢神经系统内含量最高。谷氨酸受体(GluRs)分为代谢型谷氨酸受体(mGluRs)和离子型谷氨酸受体(iGluRs)。Medini^[6]研究发现,视皮层兴奋性神经细胞受体表达下调与弱视的发病密切相关。GluRs参与视皮层的发育、视觉系统突触兴奋性传导及视觉发育突触可塑性变化。刘松涛等^[7]对比研究正常大鼠和形觉剥夺性弱视大鼠外侧膝状体mGluR1蛋白的表达情况,发现mGluR1蛋白的表达在剥夺眼对侧外侧膝状体明显减少,而同侧外侧膝状体未见变化。此研究表明,随着mGluR1蛋白表达的减少,突触后膜上该蛋白受体表达降低,可能使其对LTP和LTD的作用减弱,进而突触传递异常,最终影响视觉发育的可塑性变化。(1)N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA):NMDA是位于突触后膜的谷氨酸类受体,对视觉系统中神经元生长、突触传递和视皮层可塑性变化有重要的作用^[8]。Murphy等^[9]研究弱视模型视皮层

NMDAR1 的表达变化,发现 NMDAR1 与弱视的发病关系密切,在视皮层的表达中有重要的作用。李海威等^[10]研究发现屈光参差性弱视猫 NMDA 受体的亚单位 NR2A、NR2B 在视皮质 17 区的表达不同,视觉发育关键期 NR2A 的表达下降,NR2B 表达未见变化,而在视觉发育成熟期 NR2B 表达则上升,推测 NR2A 和 NR2B 在视皮层的不同表达通过改变细胞内钙离子的水平,影响突触的可塑性,参与弱视的发生。同时此研究表明,屈光参差性弱视猫 NR2A/2B 的比值降低,导致视皮质神经元兴奋性突触后电流的复极化时间延长,影响视觉发育可塑性。(2) α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体 (AMPA 受体): AMPA 受体是神经系统中介导快信号突触传递的谷氨酸类受体,参与调节视觉发育可塑性关键期的终止过程,稳定突触结构,最终介导兴奋性突触传递^[11]。Williams 等^[12]对比研究正常和单眼形觉剥夺时间不同的幼猫 AMPA 受体的表达。发现双眼视力的差异越大,AMPA 受体在视皮质 1 区的表达缺失的时限越长,也就是说 AMPA 受体介导弱视的发生。

1.1.2 γ -氨基丁酸 γ -氨基丁酸 (GABA) 是广泛存在于中枢神经系统的一种抑制性神经递质,通过引起神经元的超极化,来促进脑细胞的新陈代谢。GABA 对视网膜中兴奋性神经递质和抑制性神经递质平衡的保持有着至关重要的作用^[13]。王晗敏等^[14]对弱视猫模型进行研究。结果发现,弱视猫视网膜内一氧化氮合酶 (NOS) 和 GABA 的表达明显减少。认为 NO 通过加强谷氨酸的释放,对视觉的发育有重要影响,能够参与视觉冲动的产生、整合和传递^[15],NOS 的降低导致 NO 合成减少,进而影响弱视的形成;同时,异常的视觉刺激使视网膜兴奋性神经元形态和功能改变,GABA 能神经元产生异常的视觉冲动,导致弱视发生。但在目前研究中发现,视网膜水平有关 GABA 的研究相对较少,故其在弱视发病机制中的具体应用有待更深入的研究。

1.2 肽类递质

1.2.1 血管活性肠肽 血管活性肠肽 (VIP) 是中枢神经系统中重要的抑制性神经递质,对视觉发育、视觉刺激信息的传递及调控等方面具有重要的作用。Zou 等^[16]发现,视觉经验对血管活性肠肽信使核糖核酸 (VIP-mRNA) 的表达有影响,血管活性肠肽对视觉系统的发育有重要的作用;视觉功能障碍可能是通过损害视皮质神经元的结构和功能而使 VIP-mRNA 的表达下降,最终导致弱视。

1.2.2 P 物质 P 物质 (SP) 是一种重要的具有神经活性的视觉通路递质,对视觉信息的传递和整合有重要的作用。SP 通过对某些离子通道的抑制作用,兴奋外侧膝状体神经元,进而确保视觉冲动在外侧膝状体-视皮层视觉通路的传递。研究发现,P 物质也与人的学习记忆能力有关。王海燕等^[17]采用 APA 免疫细胞化学法分析单眼剥夺性弱视猫,发现 P 物质在剥夺侧外侧膝状体中明显减少,推测在视觉发育的可塑期内,异常的视觉经验使视皮层视功能受损,视觉冲动的传递发生障碍,导致外侧膝状体中的视觉信息输入减少,进而影响视皮层 P 物质的合成。

2 细胞因子表达研究

视觉发育的可塑性与多种细胞因子间有内在的联系。多种细胞因子维持神经元的生长、分化、发育和成熟,参与调控视觉发育可塑期,由于各细胞因子在视皮层的分布及

其作用的受体不同,故其在视皮层可塑性中的相关作用机制也具有差异性。

2.1 细胞凋亡因子 细胞凋亡,指由一系列基因调控的细胞自主有序的死亡。研究发现^[18],异常的视觉经验使视皮质神经元发生不同程度的退行性改变,与神经元细胞早期类凋亡相类似。而半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (Caspase-3)、B 细胞淋巴瘤-白血病-2 基因 (Bcl-2) 的水平决定细胞是否发生凋亡。Caspase-3 属细胞凋亡因子,其通过作用于各种核糖核酸的蛋白酶来调控基因,激活核酸酶并促进细胞核的浓缩,使细胞发生凋亡。曾亚薇等^[19]通过建立单眼形觉剥夺性弱视大鼠模型来检测 Caspase-3 的动态表达,结果发现 Caspase-3 在单眼剥夺弱视大鼠视皮层和外侧膝状体中的表达明显增加,推测由于 Caspase-3 表达增多,导致视皮层细胞凋亡,参与弱视的发生。

2.2 神经生长营养因子 神经生长营养因子 (NT) 是由靶细胞释放,逆向作用于突触前神经元,对神经元的生长、存活和凋亡起重要作用的一类蛋白质,主要包括神经生长因子、脑源性生长因子、胶质源性神经生长因子、成纤维细胞生长因子、转化生长因子等。视觉发育关键期内,异常的视觉环境使突触后神经元释放的 NT 减少,细胞内钙离子水平改变,导致视皮层神经元的突触联系异常,进而影响视觉发育。

2.2.1 神经生长因子 神经生长因子 (NGF) 作为一种调节神经元生长的生物活性因子,通过特异性地与其受体结合,参与调控视觉系统神经元的生长、分化、凋亡,影响视觉发育及突触可塑性^[20]。张轲等^[21]应用免疫细胞化学 SABC 技术对剥夺性弱视大鼠外侧膝状体 NGF 的表达变化进行检测,发现剥夺眼对侧外侧膝状体 NGF 免疫阳性平均光密度值减少,结果表明在视觉发育关键期内,异常的视觉经验导致外侧膝状体神经生长因子的表达减少,影响神经元细胞变性、分化,导致弱视。

2.2.2 脑源性神经生长因子 脑源性神经生长因子 (BDNF) 是广泛存在于中枢神经系统的神经可塑性介质,通过与其受体特异性结合,参与调节视皮层可塑性,阻止眼优势柱的形成,影响视觉发育。Kimura 等^[22]认为,BDNF 对视网膜神经细胞具有保护作用,对视网膜神经元的存活和发育起关键作用。Liu 等^[23]研究表明 BDNF 可调节视觉系统神经元的发育成熟、视网膜节细胞、突触结构的可塑性,对视觉发育具有重要的作用。

2.2.3 胶质源性神经生长因子 孟云^[24]采用免疫组化法对比研究正常与单眼视觉剥夺大鼠,结果发现胶质源性神经生长因子 (GDNF) 及 GDNF mRNA 在单眼剥夺大鼠视皮层的表达明显下降,而在外侧膝状体没有明显变化。此研究表明推测由于异常的视觉经验使 GDNF 及其 mRNA 的表达下调,影响视觉系统突触可塑性调节,使其对神经元的营养作用、生长存活、轴突的修复异常,导致弱视发生。

2.2.4 成纤维细胞生长因子 成纤维细胞生长因子 (bFGF) 是一种具有广泛生物活性的神经营养因子,可促进多种神经元的发育和突起的再生,调节视网膜的新陈代谢。Prokosch-Willing 等^[25]应用分离培养的方法分析研究视网膜节细胞的碱性成纤维细胞生长因子-2 (FGF-2),结果表明 FGF-2 是引起视网膜神经节细胞分裂、增殖的最有效因子。此研究也发现,视觉经验影响视网膜神经节细胞的发育、分化。

2.3 神经生长抑制因子 神经生长抑制因子(NI)是由髓鞘产生的一种脂蛋白,主要有轴索生长抑制因子(Nogo)、髓鞘相关糖蛋白(MAG)和少突胶质细胞髓鞘糖蛋白(OMgp)三种,它们通过与其受体复合物结合,引起神经细胞内相关调节因子的活性改变,导致神经元受损后的轴突再生受到抑制,最终影响视皮层的发育。轴索生长抑制因子NogoA是位于轴索旁的一种跨膜蛋白,能抑制轴突再生及轴索的延伸,改变突触可塑性,加速视觉发育关键期的结束,导致视觉障碍。郭珍^[26]应用免疫染色法观察高级中枢视皮质21a区轴索生长抑制因子NogoA的表达,发现弱视组视皮质21a区免疫阳性细胞密度较正常组明显增多,结果表明NogoA表达的增加,抑制了轴突生长,使轴突髓鞘的结构和功能发生改变,突触联系减少,视觉发育关键期提前结束,导致弱视。

3 相关基因的研究

3.1 即刻早期基因 c-fos基因是一种重要的即刻早期基因(IEGs),其表达对视皮质神经元的生长、分化及可塑性发育具有重要作用。突触刺激后,c-fos基因能够产生短暂快速的表达,通过其表达产物c-fos蛋白调节细胞内信息传递过程,兴奋视皮质神经元,参与细胞的可塑性发育过程^[27-28]。周广龙等^[29]研究发现形觉剥夺弱视树鼯视皮质17区内c-fos基因及Fos蛋白表达均下调。推测c-fos基因表达的下降通过影响神经元的突触联系,参与了视皮质神经元细胞的损伤,介导弱视发生。此研究也证实了视皮质神经元具有可塑性。

3.2 抗凋亡基因 Bcl-2 Bcl-2是一种凋亡抑制基因,能够拮抗细胞发生凋亡,维护受损细胞的完整性^[30]。周凤等^[31]发现,Bcl-2可调节视皮层神经元的发育和可塑性。王利华等^[32]认为单眼视觉剥夺性大鼠视网膜中Bcl-2表达下降和Bax、Caspase-3表达的上升,促使神经节细胞凋亡,导致弱视发生。

4 相关蛋白和酶的研究

视觉发育可塑性关键期是由多种因素共同调节的。大量研究发现,相关蛋白、调节激酶在弱视的形成中具有重要的作用。

4.1 生长相关蛋白-43 生长相关蛋白-43(GAP-43)是一种具有特异性的轴突膜蛋白,是神经元发育和再生的内在决定因子^[33],对神经元的发育、轴突再生、突触结构的重建有重要作用,对视觉发育关键期的可塑性有重要的调节作用^[34]。化志娟等^[35]研究发现,异常的视觉经验抑制了视皮质17区GAP-43的表达,使视觉发育关键期提前结束。结果表明GAP-43在弱视形成中具有重要作用。

4.2 突触后致密蛋白 有研究认为^[36-37],突触后致密蛋白(PSD-95)是位于谷氨酸能神经元PSD内突触后膜上重要的细胞骨架蛋白,参与调控兴奋性和抑制性突触数目的平衡状态,影响神经细胞突触的形成和成熟,进而调节视觉发育关键期内视皮层神经元的突触可塑性;同时,李靳等^[38]认为由于异常的视觉环境减少了视觉冲动的传递,影响了突触联系,使PSD-95表达下调,参与弱视的发病。该研究也证实了PSD-95在视觉经验依赖性中的作用。

4.3 调节激酶 糖原合成酶激酶3 β (GSK-3 β)是一种重要的调控酶,能够激活凋亡的相关分子,引起细胞凋亡,参与弱视发生。脑衰反应调节蛋白2(CRMP-2)是对神经元轴突的生长发育、神经递质的释放、突触的成熟有重要

作用的一种胞浆蛋白^[39]。袁学双^[40]对比研究形觉剥夺性弱视大鼠和正常大鼠视皮层中GSK-3 β 和CRMP-2的表达,发现随着视觉剥夺时间的延长,GSK-3 β 在视皮层的表达升高,而CRMP-2则下降。结果表明,在视觉发育关键期内,GSK-3 β 和CRMP-2参与弱视的发病。蛋白激酶C- γ (cPKC- γ)是具有神经特异性的蛋白质磷酸化酶。cPKC- γ 调节细胞的生长、分化和凋亡,参与调控突触可塑性的长时程增强效应和长时程抑制效应过程,参与视觉发育突触可塑性^[41-43]。郝平^[44]观察小鼠视皮层cPKC- γ 的动态表达,结果发现单眼视觉剥夺对cPKC- γ 表达没有影响。表明视皮层cPKC- γ 的表达与视觉发育的敏感期有一定的时间一致性。

5 小结

弱视是指在视觉发育可塑性关键期内,由于形觉剥夺、双眼相互作用异常所导致的视觉障碍,主要分为形觉剥夺性、屈光不正性、屈光参差性以及单眼斜视性弱视^[1]。Wiesel等^[45]研究发现,弱视的主要病变部位在视皮层。目前大多数学者认为,弱视是指从视网膜神经节细胞到视觉中枢的视觉传导通路及视皮层的功能及形态异常所导致的临床症候群^[18]。视皮质、外侧膝状体和视网膜中有关神经元的突触可塑性变化,导致弱视发病。视觉发育、皮层可塑性调节、视觉信息的传递和调控是由多种物质共同参与的。近年来,弱视的发病机制在神经元突触分子水平、基因、蛋白等方面取得较显著的进展,通过某些分子或相关因子来调节视觉发育可塑性;神经递质及其受体调节突触可塑性;细胞因子参与神经元的发育、凋亡等;基因、蛋白、调节激酶等多种物质对视皮层可塑性发育也具有重要作用。但总体上,弱视的发病机制和形成过程较为复杂,是多种因素综合导致的结果,具体机制有待进一步研究和揭示。但临床早发现、早预防并采用正确的治疗手法是成功治疗儿童弱视的首要选择。

参考文献

- 1 惠延年. 眼科学. 北京:人民卫生出版社 2012:189-191
- 2 Fu J, Li SM, Li SY, et al. Prevalence, causes and associations of amblyopia in year 1 students in Central China: The Anyang Childhood eye study (ACES). *Graefes Arch Clin Exper Ophthalmol* 2014; 252(1): 137-143
- 3 Pi LH, Chen L, Liu Q, et al. Prevalence of eye diseases and causes of visual impairment in school-aged children in Western China. *J Epidemiol* 2012; 22(1): 37-44
- 4 Wu JF, Bi HS, Wang SM, et al. Refractive error, visual acuity and causes of vision loss in children in Shandong, China. The Shandong Children Eye Study. *PLoS One* 2013; 8(12): e82763
- 5 李陕区, 杨博, 许昌泰. 神经递质5-羟色胺研究现状. *临床医学工程* 2010; 17(5): 145-147
- 6 Medini P. Layer- and cell-type-specific subthreshold and suprathreshold effects of long-term monocular deprivation in rat visual cortex. *J Neurosci* 2011; 31(47): 17134-17148
- 7 刘松涛, 刘向玲. mGluR1在单眼形觉剥夺性弱视大鼠外侧膝状体的表达变化. *中国斜视与小儿眼科杂志* 2017; 25(2): 26-27
- 8 Thomas EB, Neil JB, Valerie JC, et al. Differential roles of N R2A and N R2B-containing N M DA receptors in LTP and LTD in the CA1 region of two-week old rat hippocampus. *Neuropharmacology* 2007; 52(1): 60-70
- 9 Murphy KM, Duffy KR, Jones DG. Experience-dependent changes in NMDAR1 expression in the visual cortex of an animal model for amblyopia. *Vis Neurosci* 2004; 21(4): 653-670
- 10 李海威, 刘陇黔, 刘旭阳. NMDA受体亚单位(NR2A、NR2B)在正常视觉发育与屈光参差性弱视猫模型初级视皮层表达的研究. *生物*

医学工程杂志 2011;28(2):264-267

11 贾佳,赵堪兴. 年龄及单眼形觉剥夺对大鼠视皮层 AMPA 受体 GluR2/3 表达的影响. 山东医药 2015;55(29):31-33

12 Williams K, Balsor JL, Beshara S, et al. Experience-dependent central vision deficits; Neurobiology and visual acuity. *Vision Res* 2015; 57(114):68-78

13 Lunghi C, Emir UE, Morrone MC, et al. Shortterm monocular deprivation alters GABA in the adult human visual cortex. *Curr Biol* 2015;25(11):1496-1501

14 王晗敏,荣翱,莫利娟,等. 两种病因弱视幼猫视网膜中 NOS 和 GABA 的表达. 国际眼科杂志 2016;16(11):2006-2009

15 Yang Y, Ozawa H, Yuri K. Postnatal Development of NADPH - Diaphorase Activity in the Rat. The Role of Nitric Oxide in the Ontogeny of Arginine Vasopression and Oxytocin. *Endocr J* 2000;47(5):601-613

16 Zou YC, Liu LQ, Zhang MX. The expression of vasoactive intestinal polypeptide in visual cortex - 17 in normal visual development and formation of anisometropic amblyopia. *Semin Ophthalmol* 2014;29(2):59-65

17 王海燕,张东果. P 物质在单眼剥夺性弱视猫外侧膝状体中的表达. 眼科新进展 2001;21(5):338

18 邵立功,章应华,张东果. 弱视猫视觉系统三级神经元及其突触的超微结构研究. 中华眼科杂志 1994;30(1):53

19 曾亚薇,何湘珍,王智. Caspase-3 在形觉剥夺性弱视大鼠大脑视觉皮层的表达. 国际眼科杂志 2012;12(11):2069-2071

20 Hannila SS, Kawaja MD. Nerve growth factor - mediated collateral sprouting of central sensory axons into deafferented regions of the dorsal horn is enhanced in the absence of the p75 neurotrophin in receptor. *J Comp Neurol* 2005;486(4):331-343

21 张轲,张佳娟,刘松涛. 神经生长因子在剥夺性弱视大鼠外侧膝状体的表达变化. 医药论坛杂志 2012;33(1):17-19,22

22 Kimura A, Namekata K, Guo X, et al. Neuroprotection growth factors and BDNF-TrkB signalling in retinal degeneration. *Int J Mol Sci* 2016; 17(9):1584

23 Liu X, Grishanin RN, Tolwani RJ, et al. Brain-derived neurotrophic factor and Trk B modulate visual experience-dependent refinement of neuronal pathways in retina. *J Neurosci* 2007;27(27):7256-7267

24 孟云. GDNF 及 GDNF mRNA 在正常和单眼视觉剥夺性弱视大鼠视觉中枢的表达. 安徽医科大学 2008

25 Prokosch-Willing V, Meyer ZHM, Mertsch S, et al. Postnatal Visual Deprivation in Rats Regulates Several Retinal Genes and Proteins, Including Differentiation-Associated Fibroblast Growth Factor-2. *Dev Neurosci* 2015;37(1):14-28

26 郭珍. 斜视性弱视猫视皮层 21a 区 NogoA 的表达. 天津医科大学 2007

27 Kaczmarek L, Chaudhuri A. Sensory regulation of immediate-early gene expression in mammalian visual cortex; implications for functional mapping and neural plasticity. *Brain Res Brain Res Rev* 1997;23(3):237-256

28 Ma Y. Relationship between monocularly deprivation and amblyopia rats and visual system development. *Asian Pac J Trop Med* 2014;7(7):568-571

29 周广龙,杨冬梅,梁佳芮,等. 形觉剥夺树鼯视皮层 17 区的可塑性. 中国实验动物学报 2017;25(2):123-131

30 Caleo M, Cenni MC, Costa M, et al. Expression of BCL-2 via adenoassociated virus vectors rescues thalamic neurons after visual cortex lesion in the adult rat. *Eur J Neurosci* 2002;15(8):1271-1277

31 周凤,邱良秀,刘春民. 单眼剥夺大鼠视觉系统三级神经元 Bcl-2 表达的研究. 眼科研究 2005;23(1):26-29

32 王利华,刘薇,张积华,等. 单眼视觉剥夺性弱视大鼠视网膜组织中 Bcl-2, Bax, Caspase-3 的表达及意义. 山东医药 2009;49(46):32-33

33 Freeman NE, Templeton JP, Orr WE, et al. Genetic networks in the mouse retina: growth associated protein43 and phosphatase tension homolog network. *Mol Vis* 2011;5(25):1355-1372

34 Gomez M, Hernandez ML, Pazos MR, et al. Colocalization of CB 1 receptors with LI and GAP-43 in fore-brain white matter regions during fetal rat brain development; Evidence for a role of these receptors in axonal growth and guidance. *Neurol Sci* 2008;153(3):687-699

35 化志娟,许静,周圆,等. 形觉剥夺性弱视幼猫视皮层 17 区生长相关蛋白-43 的表达. 眼科新进展 2015;35(3):227-230,239

36 柴继侠,王元元,李微微,等. 突触后致密蛋白 95 (PSD95) 和突触小泡蛋白在神经元成熟过程中的分布. 细胞与分子免疫学杂志 2016;32(12):1619-1622

37 Neal AP, Guilarte TR. Molecular neurobiology of lead (Pb²⁺): effects on synaptic function. *Mol Neurobiol* 2010;42(3):151-160

38 李靳,刘向玲,毛永,等. 关键期内反缝合治疗前后单眼形觉剥夺性弱视大鼠模型外侧膝状体 PSD-95 的表达. 中国斜视与小兒眼科杂志 2013;21(3):5-10,25-26

39 Stilli D, Bocchi L, Berni R, et al. Correlation of alpha-skeletal actin expression, ventricular fibrosis and heart function with the degree of pressure overload cardiac hypertrophy in rats. *Exp Physiol* 2006;91(3):571-580

40 袁学双. GSK-3 β , CRMP-2 在形觉剥夺性弱视大鼠视皮层的表达. 南华大学 2016

41 Abeliovich A, Paylor R, Chen C, et al. PKC gamma mutant mice exhibit mild deficits in spatial and contextual learning. *Cell* 1993;75(7):1263-1271

42 Ito M. The molecular organization of cerebellar long-term depression. *Nat Rev Neurosci* 2002;3(11):896-902

43 郗平,王静,李俊发,等. 关于蛋白激酶 C- γ 及其在中枢中的作用的研究进展. 中华眼科医学杂志(电子版) 2016;6(1):40-44

44 郗平. cPKC- γ 在小鼠视皮层发育中表达的动态变化及单眼剥夺对其影响. 北京:首都医科大学 2016

45 Wiesel TN, Hubel DH. Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye on cortical bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. *Neurophysiology* 1965;28(6):1029-1040