

# 青光眼的视觉通路损伤及损伤后视觉系统的神经可塑性研究进展

史吟雯,唐莉

引用:史吟雯,唐莉.青光眼的视觉通路损伤及损伤后视觉系统的神经可塑性研究进展.国际眼科杂志 2021;21(10):1724-1726

作者单位:(610000)中国四川省成都市,四川大学华西医院眼科  
作者简介:史吟雯,毕业于四川大学,本科,住院医师,研究方向:青光眼。

通讯作者:唐莉,毕业于四川大学,博士,主任医师,眼科医疗组长,研究方向:青光眼. tangli-la@163.com

收稿日期:2020-10-25 修回日期:2021-08-26

## 摘要

青光眼是一组以进行性视神经萎缩和视野缺损为共同特征的疾病。近来研究表明青光眼的病理损伤不仅局限于视网膜及视神经,而是累及整个视觉通路。近年研究发现神经系统损伤并非传统认为的完全不可逆,而是具有一定的可塑性,也有研究表明青光眼的视觉通路的神经元在一定条件刺激下,可能进行修复及重塑,从而恢复一定的视觉功能,这为青光眼的治疗提供了新的思路及方向。

关键词:青光眼;视觉通路;神经可塑性

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.10.12

## Advances in the study of visual pathway injury in glaucoma and the neuroplasticity of the visual system after injury

Yin-Wen Shi, Li Tang

Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Li Tang. Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610000, Sichuan Province, China. tangli-la@163.com

Received: 2020-10-25 Accepted: 2021-08-26

## Abstract

• Glaucoma is a group of diseases characterized by progressive optic nerve atrophy and visual field defects. Some evidence demonstrate that glaucoma's pathological damage affects the retina and optic nerve and involves the entire visual pathway. Recent studies have found that the nerve injury is not completely irreversible but has certain plasticity. Furthermore, studies have shown that neurons in the visual pathway of glaucoma can be repaired and remodeled under certain conditions to restore visual function, which offers a new way to treat glaucoma.

• KEYWORDS: glaucoma; visual pathway; neuroplasticity

Citation: Shi YW, Tang L. Advances in the study of visual pathway injury in glaucoma and the neuroplasticity of the visual system after injury. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(10):1724-1726

## 0 引言

青光眼的病理损伤基础是视网膜神经节细胞进行性死亡和视神经纤维丢失,近年来有研究表明青光眼的病理损伤累及整个视觉通路,认为青光眼是眼部和脑部的神经变性性疾病。既往的观点认为视网膜神经节细胞的损伤是不可以逆转的,而近年的一些研究发现神经系统损伤并非传统认为的完全不可逆,而是具有一定的神经可塑性,说明中枢-周围神经元在某些刺激下,可以进行修复从而达到功能上的重建。研究表明视神经损伤后,对视觉通路进行刺激,可以重新激活和恢复视觉功能。基于此,研究者们对青光眼患者进行视觉训练,结果表明青光眼患者在训练后视功能有所改善,说明青光眼的视觉通路神经元在一定条件刺激下,可能会进行修复和重塑,从而恢复一定的视觉功能。

## 1 青光眼的视觉通路损伤

青光眼是一组以进行性视神经萎缩和视野缺损为共同特征的疾病。青光眼的病理损伤基础是视网膜神经节细胞进行性死亡和视神经纤维丢失,进而导致特征性视野缺损。近来的研究表明,青光眼的病理损伤不仅累及视网膜神经节细胞,而且还累及视觉通路中上级神经元,包括结构、功能及代谢改变。

1.1 青光眼视觉通路的结构改变 Yücel 等<sup>[1]</sup>采用免疫组化方法标记青光眼模型猴外侧膝状体的中继神经元,发现在外侧膝状体的大细胞层和小细胞层中继神经元大量丢失,并且单眼青光眼模型猴患侧的外侧膝状体第1、4、6层中继神经元明显减少,神经元萎缩及丢失程度与视网膜神经节细胞损害程度密切相关<sup>[2]</sup>。Gupta 等<sup>[3]</sup>应用猴的慢性高眼压模型,利用微管相关蛋白-2 (microtubule associated protein-2, MAP2) 标记树突的方法,证明慢性高眼压引起了外侧膝状体树突的明显破坏,其外观变粗变短,外侧膝状体大细胞层和小细胞层树突明显减少。陈志祺等<sup>[4]</sup>对单眼晚期视功能损害的原发性开角型青光眼患者进行头部磁共振成像扫描,发现患者的中枢损伤可累及双侧外侧膝状体,其二维最大高径及三维体积均存在明显萎缩改变。上述研究表明青光眼的损伤可累及外侧膝状体的神经元。Gupta 等<sup>[5]</sup>对人类青光眼患者尸检发现青光眼患者视神经萎缩,外侧膝状体萎缩、视皮质变薄,并且视皮质、外侧膝状体的病理性损害部位及程度与患者的视野缺损、视盘盘沿损害部位及程度对应。Chen 等<sup>[6]</sup>对23例原发性开角型青光眼患者进行杯盘比大小、视网膜神经纤维层厚度测量以及脑部磁共振检查,结果显示外侧膝状体形态和视网膜神经纤维层厚度的变化一致,而外

侧膝状体高度与体积的测量值与杯盘比大小测量值呈负相关。这说明青光眼的损伤不仅累及了整个视觉通路,并且上级神经元损伤的部位及程度与下级神经元损伤相对应。

**1.2 青光眼视觉通路的功能改变** Chen 等<sup>[7]</sup>对晚期青光眼患者进行脑部磁共振检查,发现患者的视神经直径减小、视交叉高度下降,并且存在广泛的大脑灰质体积减小区和体积增大区,提示青光眼晚期可能会出现脑部的功能重塑现象。Qing 等<sup>[8]</sup>对 6 例非对称视野损害且中心视力未受损的原发性开角型青光眼患者进行后段光学相干断层扫描、视野检查和脑部功能磁共振成像,发现青光眼引起的神经病变可导致初级视觉皮层活动减少,且活动减少部位与中央正常视野相对应,这表明在定义为正常视野的视网膜区域对应的上级神经元功能可能下降。李声鸿等<sup>[9]</sup>应用静息态功能磁共振成像分析原发性闭角型青光眼患者初级视觉皮层的功能联系,结果显示原发性闭角型青光眼患者左侧距状皮层、左侧舌回、右侧楔叶、右侧后扣带回、右侧小脑前叶与初级视觉皮层之间的功能连接减低,左侧颞上回、右侧海马、右侧顶下小叶、双侧岛叶、双侧壳核与初级视觉皮层之间的功能连接增强,且初级视觉皮层与左侧颞上回、右侧顶下小叶间增强的功能连接与视力呈正相关,提示初级视觉皮层功能连接异常在原发性闭角型青光眼疾病进展中起重要作用。Jiang 等<sup>[10]</sup>采用格兰杰因果关系分析方法对 37 例原发性闭角型青光眼患者和 36 名健康对照者进行初级视觉皮层的有效连接模式进行探索,结果发现原发性闭角型青光眼患者视皮质纹状区与上视区、运动皮质、体感皮质、额叶之间存在异常的有效连接。Chen 等<sup>[11]</sup>采用静息态功能磁共振成像研究原发性闭角型青光眼患者大脑皮质局部和整体功能连接的变化,结果显示原发性闭角型青光眼患者左额下回、岛叶、海马旁回及右额下回功能连接密度升高,枕叶、楔叶、楔前叶、顶叶、中央后叶功能连接密度下降。上述研究表明青光眼患者大脑存在广泛的功能变化,视觉皮层与不同大脑区域间存在异常的连接。

**1.3 青光眼视觉通路中的代谢变化** 戴毅等<sup>[12]</sup>通过对慢性高血压青光眼模型猴的外侧膝状体进行免疫组化检测,得出青光眼模型猴的外侧膝状体的星形胶质细胞增生和胶质源性神经营养因子表达增加。Crawford 等<sup>[13]</sup>对青光眼模型猴研究发现外侧膝状体及初级视皮质中的细胞色素氧化酶活性明显降低。Yan 等<sup>[14]</sup>采用免疫组织化学、Western blotting 和 ELISA 检测恒河猴慢性青光眼外侧膝状核和初级视觉皮层中的  $\beta$  淀粉样蛋白(A $\beta$ )和磷酸化 Tau 蛋白(p-Tau),结果发现在外侧膝状体中存在 A $\beta$  和 p-Tau,并且 A $\beta$  在初级视觉皮层也有微弱表达;利用银染色和透射电镜观察神经元斑块和神经纤维,发现外侧膝状体核内的神经元斑块和神经纤维缠结,证实了青光眼模型外侧膝状体存在典型的阿尔茨海默病样病变,表明青光眼可能是大脑退行性疾病的眼部表现。

**1.4 青光眼的非成像视觉通路损伤** Wang 等<sup>[15]</sup>采用免疫组化方法观察青光眼模型鼠视网膜上含黑色素的视网膜神经节细胞并标记数量,发现了慢性高血压损伤含黑视蛋白的视网膜神经节细胞,提示青光眼性神经退行性改变涉及非成像的视觉通路。

以上说明青光眼对视功能的损伤累及整个视觉通路,包括了视觉通路的结构、功能改变,以及视觉通路中代谢

变化。多数研究表明青光眼是多因素导致的多层次、多方面损害所形成的综合征群。青光眼病变不仅是存在于眼部,而且会累及整个视觉通路和大脑非视觉皮层区。青光眼不仅是视网膜及视神经的损伤性疾病,而是眼部和脑部的神经变性疾病,这对青光眼的发病机制、诊断及治疗有非常重要的意义。

## 2 青光眼视觉通路损伤后的神经可塑性

既往的观点认为一旦视网膜神经节细胞的胞体或轴突受到损伤是不可以逆转的,故青光眼的视功能损害也是不可逆转的,所以青光眼治疗主要是降低眼压以及视神经保护来最大限度保存现有视力。而目前的研究认为青光眼是眼部和脑部的神经变性疾病,基于此,是否有新的治疗思路及方法?

**2.1 眼部的神经可塑性** 有研究<sup>[16]</sup>表明,脑卒中后大脑缺血区引起周围微环境变化,导致神经元和胶质细胞结构改变,可引起大脑自发性神经修复,通过经颅磁刺激、经颅电刺激,可引起大脑皮质长时间兴奋性改变,从而影响大脑神经重建。Wagner 等<sup>[17]</sup>通过先进的技术将电刺激直接传送到脊髓并和强化的物理治疗相结合,使得脊髓受伤的患者开始重新行走,研究发现即使在关闭刺激时患者仍然存在自主的运动,证明可以通过脊柱刺激和康复训练的创新组合,使得脊髓受伤的患者重新获得控制瘫痪肢体的能力,甚至脱离脊髓刺激后能重新行走,这表明通过刺激结合康复有助于指导损伤的周围神经系统的重塑和愈合。上述研究说明中枢-周围神经元在某些刺激下,可以修复进而达到功能的重建,这种神经元细胞修复的能力即为神经可塑性<sup>[18]</sup>。那视网膜疾病、视神经变性等眼部神经疾病过程中是否也存在神经可塑性?

Korsholm 等<sup>[19]</sup>对 11 例急性视神经炎患者进行视觉刺激,在急性期及损伤发生后的 3、6mo 都具有效果,且健康眼和患眼对刺激的反应差别逐渐减小。有研究<sup>[20]</sup>对 1 例严重颜面部和颅脑损伤患者进行康复训练,包括经角膜交流电刺激治疗、心理疏导、眼部瑜伽等,4mo 后患者左眼的视野指数由 10%恢复至 74%。Gall 等<sup>[21]</sup>应用经眶交流电刺激技术治疗各种视神经损伤患者,视野得到改善,治疗效果至少持续了 2mo,这说明在视神经损伤后,基于视觉通路的刺激,可以重新激活和恢复视觉功能。

**2.2 残余视觉激活理论** Sabel 等<sup>[22]</sup>提出的“残余视觉激活理论”解释了如何重新激活和恢复视觉功能。“残余视觉激活理论”认为视觉结构的损伤通常是不完全的,有些结构能存活下来,与未受损伤的结构一起,提供了支持视力恢复的基础。这些残余结构包括视野受损区边界的“残留视觉区域”、视野受损区内的“残留视觉岛”,损伤后部分处于连通状态的视觉通道。由于日常生活中的视觉刺激集中在“完好”的视野区域,残余结构缺乏足够的注意力资源,因此无法对日常视力做出贡献,且“不使用”会进一步损害残余结构的突触强度。采用视觉体验、视觉训练、非侵入性电流脑刺激等方法,通过加强部分受损结构的突触传递、受损结构和正常结构神经网络的重组,残余结构可以被重新激活、恢复功能,从而提升视觉质量<sup>[23]</sup>。这可能是视觉通路损伤后视觉重塑或修复的基础。

**2.3 青光眼的神经可塑性** 基于残余视觉激活理论,Sabel 等<sup>[24]</sup>对 16 例青光眼患者进行了每日 1h 为期 3mo 的电脑视觉康复训练,对 18 例青光眼患者进行同等时间、频率的视觉安慰训练,研究结果表明,电脑视觉康复训练前后的

视野扩大范围变化比安慰训练更大,这说明通过训练诱导视觉通路神经元的可塑性来激活残余视觉可能实现视野部分恢复。董益<sup>[25]</sup>对2例稳定期开角型青光眼患者分别进行视觉知觉训练和无效训练,结果发现进行视觉知觉训练的患者视力和对比敏感度均有提高,而进行无效训练的患者两个指标均无提高,这一定程度上说明了应用视觉知觉训练提高青光眼患者视功能的可能性。Li等<sup>[26]</sup>对7例青光眼患者进行个体化电脑视觉训练,研究结果表明训练后3mo患者的视力较训练前明显改善,视野平均缺损较训练前明显降低,平均光敏感度也有所提高,表明个体化的视知觉训练可以改善青光眼患者的视功能和视野。袁青等<sup>[27]</sup>对原发性青光眼患者采用基于虚拟现实的双眼视功能推拉模型训练方法进行视觉训练,发现视觉训练1wk后青光眼患者立体视功能有所改善,训练1mo后立体视功能明显改善,表明通过视觉训练,部分青光眼患者的立体视功能可以改善。以上说明虽然青光眼的患者的视觉系统存在广泛的神经变性,在一定程度的刺激下,仍然具有可塑性。

### 3 结论

青光眼是由多种因素导致的视觉通路多层次、多方面损伤的神经变性疾病,基于神经可塑性,青光眼的视觉通路的神经元在一定条件刺激下,可能进行修复及重塑,从而恢复一定的视觉功能,这为青光眼的治疗提供了新的思路及方向。目前相关的研究较少,已有的研究的样本量较小,鲜有大样本的对照研究,具体的结论有待进一步的大样本研究支持、证实。并且目前多数研究随访时间较短,随访时间节点分散、不连续,无法观察长期刺激的效果,所以视功能出现改善所需的刺激时间以及停止刺激后视功能改善维持时间都需要进一步探索。多数研究对刺激效果进行定性描述,若能进一步研究刺激效果随刺激时间改变的定量关系,这对临床应用有极大的意义。对于不同类型以及急慢性损伤的青光眼患者,刺激的有效性和效果是否有差异,也需要更进一步、更深入的研究。

### 参考文献

- 1 Yücel YH, Zhang Q, Gupta N, et al. Loss of neurons in magnocellular and parvocellular layers of the lateral geniculate nucleus in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2000;118(3):378-384
- 2 Yücel YH, Zhang Q, Weinreb RN, et al. Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo-, koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2003;22(4):465-481
- 3 Gupta N, Ly T, Zhang Q, et al. Chronic ocular hypertension induces dendrite pathology in the lateral geniculate nucleus of the brain. *Exp Eye Res* 2007;84(1):176-184
- 4 陈志祺,高晶,陈威,等. 单眼视功能损害的原发性开角型青光眼患者的外侧膝状体损伤. *眼科新进展* 2011;31(8):758-761
- 5 Gupta N, Ang LC, Noël de Tilly L, et al. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol* 2006;90(6):674-678
- 6 Chen ZQ, Wang JM, Lin FC, et al. Correlation between lateral geniculate nucleus atrophy and damage to the optic disc in glaucoma. *J Neuroradiol* 2013;40(4):281-287
- 7 Chen WW, Wang N, Cai S, et al. Structural brain abnormalities in patients with primary open-angle glaucoma: a study with 3T MR

- imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(1):545-554
- 8 Qing GP, Zhang SD, Wang B, et al. Functional MRI signal changes in primary visual cortex corresponding to the central normal visual field of patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(9):4627-4634
- 9 李声鸿,况琪斐,周福庆,等. 原发性闭角型青光眼患者初级视觉皮层功能连接的静息态fMRI研究. *临床放射学杂志* 2017;36(4):454-459
- 10 Jiang F, Fang JW, Ye YQ, et al. Altered effective connectivity of primary visual cortex in primary angle closure glaucoma using Granger causality analysis. *Acta Radiol Stock Swed* 2020;61(4):508-519
- 11 Chen L, Li S, Cai F, et al. Altered functional connectivity density in primary angle-closure glaucoma patients at resting-state. *Quant Imaging Med Surg* 2019;9(4):603-614
- 12 戴毅,孙兴怀,郭文毅,等. 星型胶质细胞和胶质源性神经营养因子在猕猴青光眼模型中外侧膝状体的表达变. *中华医学会第十二届全国眼科学术大会论文集* 2007:313
- 13 Crawford ML, Harwerth RS, Smith EL, et al. Experimental glaucoma in primates: changes in cytochrome oxidase blobs in V1 cortex. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(2):358-364
- 14 Yan ZC, Liao HQ, Chen HR, et al. Elevated intraocular pressure induces amyloid- $\beta$  deposition and tauopathy in the lateral geniculate nucleus in a monkey model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(12):5434-5443
- 15 Wang HZ, Lu QJ, Wang NL, et al. Loss of melanopsin-containing retinal ganglion cells in a rat glaucoma model. *Chin Med J (Engl)* 2008 Jun 5;121(11):1015-1019
- 16 王启征,王丽娟,张雄. 脑缺血后神经可塑性的研究进展. *中华老年心脑血管病杂志* 2017;19(2):217-219
- 17 Wagner FB, Mignardot JB, le Goff-Mignardot CG, et al. Targeted neurotechnology restores walking in humans with spinal cord injury. *Nature* 2018;563(7729):65-71
- 18 Moritz C. A giant step for spinal cord injury research. *Nat Neurosci* 2018;21(12):1647-1648
- 19 Korsholm K, Madsen KH, Frederiksen JL, et al. Recovery from optic neuritis: an ROI-based analysis of LGN and visual cortical areas. *Brain* 2007;130(5):1244-1253
- 20 Sabel BA, Cárdenas-Morales L, Gao Y. Vision restoration in glaucoma by activating residual vision with a holistic, clinical approach: a review. *J Curr Glaucoma Pract* 2018;12(1):1-9
- 21 Gall C, Schmidt S, Schittkowski MP, et al. Alternating current stimulation for vision restoration after optic nerve damage: a randomized clinical trial. *PLoS One* 2016;11(6):e0156134
- 22 Sabel BA, Henrich-Noack P, Fedorov A, et al. Vision restoration after brain and retina damage: the "residual vision activation theory". *Prog Brain Res* 2011;192:199-262
- 23 李晓霞,李白冰,周春媛,等. 视神经损伤后视觉功能重塑的研究进展. *国际眼科杂志* 2019;19(9):1512-1515
- 24 Sabel BA, Gudlin J. Vision restoration training for glaucoma: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(4):381-389
- 25 董益. 青光眼视功能评估和重建的相关研究. *天津医科大学* 2015
- 26 Li B, Chu H, Yan L, et al. Individualized visual reality training improves visual acuity and visual field defects in patients with glaucoma: a preliminary study report. *Cyberpsychol Behav Soc Netw* 2020;23(3):179-184
- 27 袁青,范嘉豪,李白冰,等. 视觉训练对改善青光眼患者立体视功能作用的初步探讨. *中国斜视与小儿眼科杂志* 2020;28(3):5-8