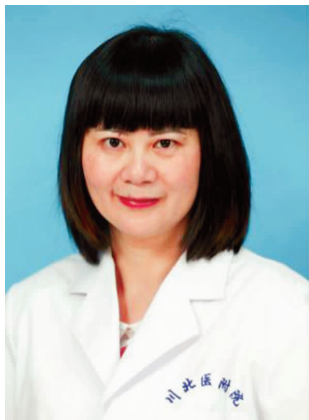


doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.09.029

◆ 校庆约稿 ◆



邹云春

专家简介

邹云春(1976-),女,博士,教授,硕士研究生导师,川北医学院眼视光学系副主任。四川省海外高层次留学人才,第十四批四川省卫生健康委学术和技术带头人,四川省第十一批学术和技术带头人后备人才,四川省医学会眼科专业委员会第五届视光学组副组长,四川省国际医学交流促进会眼视觉保健专业委员会副主任委员。主要从事眼视光学教学、近视防控、斜视弱视发病机制与临床研究,主持国家自然科学基金等科研项目7项,开发儿童青少年近视在线预警监测系统,获南充市科技创新成果奖三等奖,四川省医学科技奖(成果推广类)二等奖,四川省医学科学技术奖(青年奖)二等奖。

Egr-1 在单眼形觉剥夺性弱视幼猫视皮质中的表达及其意义

范浩博,唐秀平,杨丽源,宋唯琦,王英,陈思宇,邹云春

(川北医学院眼视光学系,四川南充 637000)

【摘要】目的:探讨 Egr-1 在单眼形觉剥夺性弱视幼猫视皮质中的表达及其意义。**方法:**将 30 只 3 周龄健康幼猫随机分成形觉剥夺组与对照组,每组 15 只。饲养于自然光照下,将剥夺组幼猫通过黑色不透明遮盖布遮盖右眼。于遮盖前和遮盖后的第 1、3、5 周对所有幼猫行图形视觉诱发电位(PVEP)检查;遮盖后第 5 周 PVEP 检测完成后,处死幼猫,根据《猫解剖彩色图谱》,取视皮质,行 HE 染色和免疫组织化学检测,利用 Image-Pro Plus 统计并分析其阳性细胞数与平均光密度值。**结果:**PVEP 检测显示,遮盖后第 3 周和第 5 周,剥夺组右眼 P100 波潜伏期高于剥夺组左眼($P < 0.05$)和对照组右眼($P < 0.05$),振幅下降($P < 0.05$)。免疫组化显示,Egr-1 在两组幼猫视皮质中均有阳性表达;遮盖 5 周后剥夺组视皮质中 Egr-1 阳性细胞数与平均光密度值均低于对照组($P < 0.05$)。**结论:**单眼形觉剥夺性弱视会导致视皮质内的 Egr-1 蛋白表达量下降,促进弱视的发生发展。

【关键词】早期生长反应因子-1;弱视;形觉剥夺;视皮质;幼猫

【中图分类号】 R778.2;R193;R778.1 **【文献标志码】** A

Expression and significance of Egr-1 in the visual cortex of kitten with monocular deprivation amblyopia

FAN Hao-bo, TANG Xiu-ping, YANG Li-yuan, SONG Wei-qi, WANG Ying, CHEN Si-yu, ZOU Yun-chun

(Department of Optometry, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective: To explore the expression and significance of Egr-1 in the visual cortex of kitten with monocular deprivation amblyopia. **Methods:** A total of 30 healthy kittens aged 3 weeks were selected, and they were randomly divided into deprivation group and control group, with 15 kittens in each group. Raised in natural light, and cover the right eye of the deprived kittens with a black opaque covering cloth. Pattern visual evoked potentials (PVEP) were measured before and at the 1, 3 and 5 w after covering in all kittens. PVEP test was completed at 5 w after covering, and kittens were killed. According to Atlas of Feline Anatomy For Veterinarians, the visual cortex was taken and detected by HE staining and immunohistochemistry. The number of positive cells and the average optical density were analyzed by Image-Pro Plus. **Results:** PVEP detection showed that at the 3 and 5 w after covering, the P100 wave latency in the right eye of deprivation group was higher than that in the left eye of deprivation group ($P < 0.05$) and the right eye of control group

基金项目:四川省科技厅计划项目(2015JY0263);四川省医学科研课题(S18034);南充市科技项目市校合作战略合作专项(18SH20386)

作者简介:范浩博(1993-),男,硕士研究生。E-mail:460721774@qq.com

通讯作者:邹云春,博士。E-mail:zychun03@163.com

($P < 0.05$), while the amplitude decreased ($P < 0.05$). Immunohistochemistry showed that Egr-1 was positive in the visual cortex of both groups. And the number of Egr-1 positive cells and average optical density in visual cortex of deprivation group were lower than those of normal group after 5 w of covering ($P < 0.05$). **Conclusion:** Monocular form deprivation amblyopia can lead to the decrease of Egr-1 protein expression in visual cortex, and promote the occurrence and development of amblyopia.

[Key words] Early growth responsive gene-1 (Egr-1); Amblyopia; Form deprivation; Visual cortex; Kitten

弱视是造成当今世界上儿童视力下降的重要疾病之一^[1], 亚洲地区的发病率约 1.09%^[2]。近年来, 随着分子生物学、神经生物学等多学科在弱视致病机制方面的研究深入, 目前研究^[3-4]证实, 弱视治疗的基本依据在于视觉发育敏感期内视觉可塑性的存在, 而视觉发育可塑性机制与多种神经递质相关, 但具体发病机制尚未完全阐明, 还不能在分子水平上详细解释弱视关键期及可塑性发生的变化。突触目前被认为是弱视的最关键环节, 其可塑性按时间上可分为长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD)。而早期生长反应因子-1(early growth responsive gene-1, Egr-1)作为即刻早期基因(Immediate-early genes, IEGs)中 Egr 家族内的一员, 具有编码锌指结构的转录因子的作用。在突触可塑性和记忆的巩固以及 LTP 的诱导和学习过程中都伴随着 Egr-1 表达的增加^[5]; 同时, Egr-1 也具有将短时程信号与长时程改变进行偶联的效应, 但目前尚未有研究表明 Egr-1 的表达与弱视的关联。本研究通过观察形觉剥夺性弱视幼猫视皮质 Egr-1 的表达, 探讨 Egr-1 对视觉发育的作用及机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 选取 3 周龄幼猫 30 只, 性别、毛色不限, 体重 240 ~ 350 g, 眼底镜检查排除屈光介质混浊及眼底异常; 检影验光显示幼猫屈光度为 +1.25 ~ +3.25 D。由于幼猫在年龄较小阶段尚无法自主摄取固态食物, 故采取人工定时喂养猫奶粉与饮水的方式进行饲养, 每日喂食 4 ~ 5 次, 保证其健康成长。待其能够自主摄食后, 每日早中晚共计 3 次, 检查猫粮与饮水的供应, 以保证食物的充沛。饲养房间内温度设定为 (24 ± 1) °C, 相对湿度保持在 50%, 房间内各处均能够接受自然光线照射。本研究动物均由川北医学院实验动物中心提供, 通过川北医学院实验动物伦理委员会批准并全程接受监督。

1.1.2 实验试剂与仪器 主要试剂: PBS (PH 7.2 ~ 7.6) 缓冲液 (武汉 Boster 公司, 货号: AR0030)、枸橼酸盐 (PH 6.0) 缓冲液 (武汉 Boster 公司, 货号: AR0024)、Egr-1 抗体 (Bioss 公司, 货号 BS-1076R)、

SABC 免疫组化染色试剂盒 (武汉 Boster 公司, 货号: SA1022)、DAB 显色试剂盒 (武汉 Boster 公司, 货号: AR1022)、Mayer 苏木素染液 (Solarbio 公司, 货号: G1080)、伊红染色液 (Solarbio 公司, 货号: G1100)。主要仪器: 动物电极针 (法国罗兰, 型号: RL-1223000030-RC-D)、视觉电生理仪 (法国罗兰, 型号: RETI port/scan 21)、带状检影镜 (苏州六六, 型号: YZ24B)、病理切片机 (Leica, 型号: RM2235)、显微成像系统 (尼康, 型号: DS-Fi2)

1.2 方法

1.2.1 动物模型的建立 随机数字表法将幼猫分为形觉剥夺组与对照组, 每组 15 只。采用 1% 戊巴比妥钠 (35 mg/kg) 腹腔注射麻醉两组幼猫。对照组仅做麻醉处理; 剥夺组在麻醉后采用“套环遮盖法”^[6]进行弱视造模: 将 3-0 线在其右眼眼眶四周对称做四个小套环, 用缝线穿过套环连接黑色不透明遮盖布, 并于中央制作了一个高约 0.7 cm, 直径为 3 cm 的环形遮盖圈, 防止光线从侧面透过 (图 1A)。剥夺组遮盖前与遮盖后的第 1、3、5 周, 对剥夺组幼猫右眼、左眼与对照组右眼行图形视觉诱发电位 (pattern visual evoked potential, PVEP) 检测。PVEP 检测需矫正幼猫屈光不正, 检测前将幼猫遮盖布套环上的连接线剪断, 取下遮盖布, 采用带状检影镜进行检影验光以确定幼猫双眼屈光度 (图 1B)。PVEP 检测时, 将三根动物电极针分别依次插入: 参考电极 (蓝色) 置于前额正中皮下, 作用电极 (红色) 置于双耳连线枕部皮肤正中皮下, 接地电极 (黑色) 置于耳尖皮下。调整幼猫头位使其被检测眼视轴与屏幕中央处于同一水平线上 (图 1C)。PVEP 采用棋盘翻转模式进行刺激, 距离为 50 cm, 刺激模式设定为 0.3 cpd, 视角 16.7°, 时间频率为 1 Hz, 对比度 97%, 采样时间 300 ms, 叠加 64 次。并根据此前检影验光结果, 选取相应镜片对其屈光不正进行足矫, 于暗室条件下进行检测, 每只眼重复三次取平均值。检测过程中随时观察并调整幼猫头位使其检测眼视轴与屏幕中央处于同一水平线上。检测后记录剥夺组幼猫右眼、左眼与对照组幼猫右眼的 P100 波振幅与潜伏期。动物弱视模型建立的成功标准以剥夺组右眼与剥夺组左眼、剥夺组右眼与对照组右眼之间 P100 波振幅与潜伏期存在统计学时即认为弱视造模成功^[7-8]。

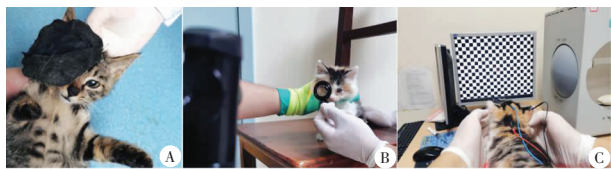


图 1 动物模型建立及检查

A. 利用遮盖布遮盖幼猫右眼; B. 带状检影镜检查幼猫屈光度; C. PVEP 检测示意图。

1.2.2 取材与切片制作 遮盖后第 5 周 PVEP 检查完成后, 根据《猫解剖彩色图谱》将所有幼猫进行视皮质与外侧膝状体取材: 使用解剖刀从枕外隆突处向前额骨处划开皮肤, 剥离颅骨外软组织, 使颅骨面暴露(图 2A)。使用直剪从枕骨处剪开颅骨, 并向前端继续分离两侧颅骨, 直至脑组织完全暴露。用组织剪剪断脑部组织与脊髓处的连接, 用镊子轻轻提起整个脑组织, 从脑组织下方可见视交叉, 剪断视交叉后, 即可使整个脑部组织脱离。由背视视角即可见端脑枕回(图 2B); 由腹视视角可见端脑梨状叶, 分离梨状叶, 暴露外侧膝状体(图 2C)。随后快速切下端脑枕回与间脑外侧膝状体部, 并立即将其放入 4% 多聚甲醛固定液(含 DEPC)中固定, 随后脱水包埋。采用石蜡切片机进行切片, 切片厚度设定为 4 μm。

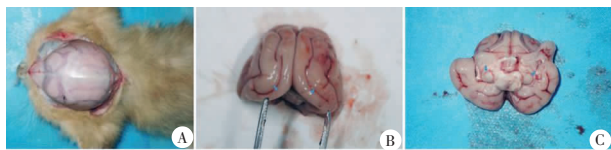


图 2 解剖取材

A. 剥离软组织后使颅骨暴露; B. 背视图可见端脑枕回(蓝色箭头处); C. 分离梨状叶后可见外侧膝状体(蓝色箭头处)。

1.2.3 HE 染色及免疫组化 HE 染色: 石蜡切片常规脱蜡至水, 滴加苏木素染液, 1% 盐酸酒精分化后, 滴加伊红染液, 脱水封片。显微镜下观察细胞形态。免疫组化: 石蜡切片常规脱蜡至水, 3% H₂O₂ 消除内源性过氧化物酶活性, 微波热修复抗原, 5% BSA 封闭液封闭, 滴加一抗, 滴加生物素标记山羊抗兔 IgG, 滴加 SABC, DAB 显色, 苏木素复染细胞核, 脱水封片, 显微成像系统下进行图像采集分析阳性细胞数与阳性细胞平均光密度。

1.3 统计学分析

采用 STATA 16 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用单因素方差分析或 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PVEP 检测

PVEP 检测显示, 幼猫 PVEP 主波图像表现为 N75-P100-N135 复合波, 该波具有两个正向波与一个负向波共同构成, 呈“M”状(图 2.1)。遮盖前, 剥夺组右眼、左眼与对照组右眼在 P100 波潜伏期差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 遮盖 3 周后, 三组 P100 波潜伏期与振幅差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 剥夺组右眼 P100 波潜伏期高于剥夺组左眼与对照组右眼 ($P < 0.05$); 剥夺组右眼振幅低于剥夺组左眼与对照组右眼 ($P < 0.05$); 遮盖 5 周后, 剥夺组右眼 P100 波潜伏期高于剥夺组左眼与对照组右眼 ($P < 0.05$); 剥夺组右眼振幅低于剥夺组左眼与对照组右眼 ($P < 0.05$)。提示遮盖 3 周后, 剥夺组幼猫右眼已形成单眼形觉剥夺性弱视。见图 3、图 4、表 1 及表 2。

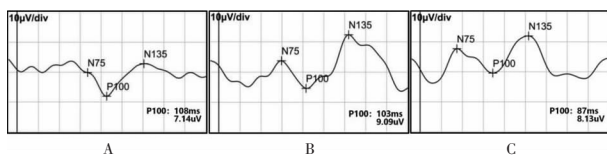


图 3 遮盖 5 周后各组幼猫 PVEP 波形图

A. 剥夺组右眼; B. 剥夺组左眼; C. 对照组右眼。

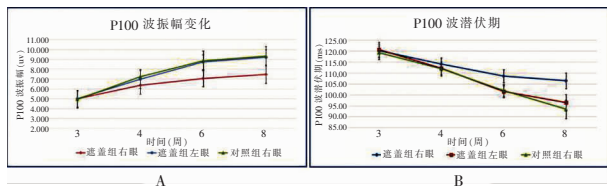


图 4 各组遮盖前后 P100 波振幅(A)与潜伏期(B)变化

表 1 各组遮盖前后 P100 波振幅变化 ($\bar{x} \pm s, \mu V$)

时间	遮盖组右眼	遮盖组左眼	对照组右眼	F 值	P 值
遮盖前	4.985 ± 0.875	4.988 ± 0.818	4.919 ± 0.871	0.029	0.972
遮盖 1 周	6.351 ± 0.89	6.964 ± 0.927	7.219 ± 0.766 *	3.737	0.032
遮盖 3 周	7.036 ± 0.834	8.712 ± 0.748 *	8.834 ± 0.995 *	12.142	<0.001
遮盖 5 周	7.452 ± 0.877	9.196 ± 0.775 *	9.308 ± 0.989 *	5.535	0.020
F 值	14.922	49.416	49.180		
P 值	<0.001	<0.001	<0.001		

* $P < 0.05$, 与剥夺组右眼比较。

表 2 各组遮盖前后 P100 波潜伏期变化 ($\bar{x} \pm s, ms$)

时间	遮盖组右眼	遮盖组左眼	对照组右眼	F 值	P 值
遮盖前	120.13 ± 3.181	120.60 ± 3.362	119.20 ± 3.081	0.69	0.507
遮盖 1 周	114.05 ± 2.898	112.07 ± 2.954	111.87 ± 3.180	2.14	0.130
遮盖 3 周	108.50 ± 3.041	101.50 ± 2.729 #	101.90 ± 2.773 #	17.107	<0.001
遮盖 5 周	106.40 ± 3.499	96.40 ± 3.720 *	93.40 ± 4.224 *	12.659	<0.001
F 值	36.605 *	103.564	99.647		
P 值	<0.001	<0.001	<0.001		

* $P < 0.05$, # $P < 0.001$, 与剥夺组右眼比较。

2.2 HE 染色

HE 染色显示,遮盖 5 周后,对照组幼猫视皮层神经元细胞形态以多角形、不规则型居多,细胞间结构紧密;形觉剥夺组视皮层神经元细胞形态多为圆形,少数呈不规则状;局部胶质细胞增生,海绵状变性,部分神经元水肿、变性。见图 5。

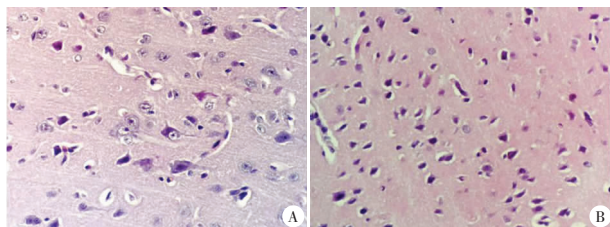


图 5 遮盖 5 周后形觉剥夺组(A)和对照组(B)视皮质部位 HE 染色(400 \times)

2.3 免疫组织化学检测

免疫组化检测结果表明,遮盖 5 周后两组幼猫大脑视皮质中均有 Egr-1 的阳性信号,即存在 Egr-1 表达,表达位于细胞胞浆之中,呈棕黄色,细胞核呈蓝色。剥夺组中大部分呈现阳性或弱阳性,阳性细胞数较少;对照组表达强阳性信号较强;剥夺组阳性细胞数与平均光密度均低于对照组($P < 0.05$)。见表 3 及图 6。

表 3 免疫组织化学检测($\bar{x} \pm s$)

组别	免疫组化阳性细胞平均光密度	免疫组化阳性细胞数
对照组($n=15$)	0.014 365 \pm 0.005 558	51.275 \pm 15.994
剥夺组($n=15$)	0.0064 \pm 0.002 859	31.850 \pm 14.143
t 值	-8.057	-5.754
P 值	<0.001	<0.001

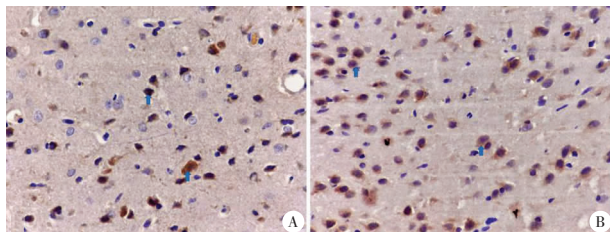


图 6 遮盖 5 周后形觉剥夺组(A)和对照组(B)视皮质神经元免疫组化染色照片(400 \times)

图中蓝色箭头所指为 Egr-1 阳性表达部位。

3 讨论

形觉剥夺性弱视是由于婴幼儿时期,因先天性白内障、上睑下垂、角膜白斑等原因,使光线不能或不正常进入眼内,剥夺了黄斑接受正常光线刺激的机会。其生理性刺激的减少,使处于发育期内的黄斑产生发育不良或停滞^[1]。对于幼猫而言,形觉剥夺对其视力的影响一般在出生后至 4 周龄时达到顶

峰,在 12 周龄后,遮盖产生的形觉剥夺几乎不能够对其视力发育进行干扰^[9]。因此,选用 3 周龄的幼猫通过单眼形觉剥夺的方式建立弱视模型。目前,形觉剥夺性弱视造模的经典方法为上睑缝合法,本小组既往曾采用“套环遮盖法”^[10],即利用黑色遮盖布替代眼睑缝合进行弱视造模。在避免眼睑缝合对眼前节产生损伤的同时,利用剪断连接线实现了对实验动物 PVEP 变化的连续观察。该方法可以有效阻挡动物遮盖眼各方向的光线进入眼内,并顺利建立弱视动物模型。但造模期间内仍出现个别幼猫头部运动导致遮盖布侧方有光线透过。为改进这一情况,本实验在原遮盖方法上加大了遮盖布的直径,并在遮盖布中央制成具有一定高度的黑色不透明遮盖环,以进一步提升遮盖效能。

本实验 PVEP 检测采用棋盘翻转刺激,记录到幼猫 PVEP 主波图像由两个正向波与一个负向波构成,呈“M 型”。通过比对同时间不同眼与同眼不同时间 P100 波振幅与潜伏期,提示改良后的遮盖方法是可行有效的。通过“套环遮盖法”能够成功建立单眼形觉剥夺性弱视动物模型,并能实现对实验动物的眼部生理参数动态检测。

随着近年来弱视研究深入开展,多种参与视觉发育可塑性机制的神经递质,如 AMPA 受体及其 GluR2 亚基、NEP1-40、突触素、胆碱能神经元、生长相关蛋白-43、GABA、cPKC-r、NMDAR、NGR-1 等^[11]都被认为与弱视相关,但仍然不能完全从分子水平上解释弱视关键期与其可塑性变化的关系^[3-4]。即刻早期基因作为一类可编码转录因子的原癌基因^[12],具有偶联短时程信号与长时程改变的效应,主要包括 C-fos、Egr 家族以及 Arc 等,其中有不少转录因子都受到视觉活动的调节。其中,已有充分证据显示 C-fos 与弱视疾病的关联性。即刻早期基因中 Egr 家族内的 Egr-1^[13],其转录因子在视皮层可塑性变化中是必需的。Egr-1 是一种编码锌指结构的转录因子,在突触可塑性和记忆巩固及 LTP 的诱导和学习过程中,都伴随着 Egr-1 表达增加^[5]。而细胞骨架相关基因 Arc 作为 Egr-1 的靶基因之一,是一个突触活性诱导的效应分子,在晚期 LTP 中具有重要作用。有研究^[13]表明,一定条件下,Egr-1 可以调控海马 CA1 区晚期活性依赖性 Arc 基因转录,即刻早期基因 Arc 因其具有多能、精细调谐系统,能够连接神经活动的变化模式和突触可塑性,从而优化神经系统信息存储。本实验利用 HE 染色与免疫组化分别对遮盖 5 周后的弱视幼猫视皮质与对照组视皮层的组织形态学差异和 Egr-1 蛋白表达进行了对比与分析。提示在弱视幼猫模型中,视皮层神经

元细胞组织形态发生变化,并且伴随局部胶质细胞增生。既往弱视动物模型的研究^[14-15]发现弱视动物的神经节细胞、外侧膝状体、视皮质都存在结构方面的变化,并伴随着突触密度下降,这些结构上的变化,又会导致其功能方面进一步改变。本实验研究结果提示在视觉发育关键期内,由于双眼视觉不对等输入,可能会导致视皮质细胞数目及形态发生变化,从而 Egr-1 蛋白表达下降,而 Egr-1 蛋白表达下降又进一步对视皮质的正常生理功能产生异常影响,影响视觉发育,从而促进了弱视的发生发展。

视皮层轴突水平的兴奋与抑制的平衡是维持视皮层正常发育和功能的条件,也是影响视觉系统可塑性的重要因素^[16]。视神经冲动在脑的第一个突触接替发生在外侧膝状体(LGN),每侧的 LGN 接收来自同侧视网膜颞侧半视纤维和来自对侧视网膜鼻侧半视纤维的投射,这种投射具有严格的局部区域对应关系。神经的可塑性主要表现于突触结构和功能的可塑性。弱视发生与突触可塑性改变有关,弱视产生过程中会产生长时程改变,Egr-1 和 Arc 基因与突触长时程改变密切相关。目前多数研究也表明知觉学习可以提高弱视患者的视觉功能^[17],知觉学习是通过反复的视觉刺激,以及具有监督和反馈作用的视觉体验,使视功能得到有效的恢复^[18]。研究者发现其机制可能与可塑性相关的兴奋和抑制平衡有关联,而 Egr-1 和 Arc 又在人与动物的学习记忆中发挥重要作用^[19]。本实验研究进一步证实了在弱视发病过程中,视皮质的 Egr-1 蛋白表达会产生下降,进一步验证了知觉学习在弱视治疗中的作用。

综上所述,采用套环遮盖法可以实现弱视动物模型的建立和眼球参数的动态测量。基于这一方法所制作的弱视动物模型,发现 Egr-1 在视皮质的表达明显下降。本实验推测 Egr-1 在视觉发育过程中起到了重要作用。本研究为进一步探索单眼形觉剥夺是如何调控视皮层神经元,为治疗弱视与深入了解其发病机制提供了新的思路与方向。

参考文献

[1] 中华医学会眼科学分会斜视与小儿眼科学组,中国医师协会眼科医师分会斜视与小儿眼科学组. 中国儿童弱视防治专家共识(2021年)[J]. 中华眼科杂志,2021,57(5):336-340.
[2] Fu Z, Hong H, Su Z, et al. Global prevalence of amblyopia and disease burden projections through 2040: A systematic review and meta-analysis[J]. Brit J Ophthalmol,2020,104(8):1164-1170.
[3] Castaldi E, Lunghi C, Morrone MC. Neuroplasticity in adult human

visual cortex[J]. Neurosci Biobehav R,2020,112:542-552.
[4] Eleni P, Ioannis A, Gail M, et al. The treatment of amblyopia; Current practice and emerging trends[J]. Graefes's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology,2019,257(6):1061-1078.
[5] Alberini Cristina M. Transcription factors in long-term memory and synaptic plasticity[J]. Physiol Rev,2009,89(1):121-145.
[6] Li B, Zou Y, Li L, et al. Therapeutic effect of vasoactive intestinal peptide on form-deprived amblyopic kittens[J]. Bmc Ophthalmol, 2019,19(1):190.
[7] Burns BD, Pritchard R. Cortical conditions for fused binocular vision[J]. The Journal of physiology,1968,197(1):149-171.
[8] Regina HFD, Stefania A, Bruna B, et al. Visual evoked potential importance in the complex mechanism of amblyopia[J]. Int Ophthalmol,2013,33(5):515-519.
[9] Duffy KR, Lingley AJ, Holman KD, et al. Susceptibility to monocular deprivation following immersion in darkness either late into or beyond the critical period[J]. The Journal of comparative neurology,2016,524(13):2643-2653.
[10] Li B, Zou Y, Yin X, et al. Expression of brain-derived neurotrophic factor in the lateral geniculate body of monocular form deprivation amblyopic kittens [J]. Eur J Ophthalmol, 2020, Doi: 10.1177/1120672120953341.
[11] 李谦,毕爱玲,张秀艳,等. 单眼形觉剥夺性弱视大鼠视皮层突触密度及功能的研究[J]. 国际眼科杂志,2021,21(6):958-962.
[12] 邓欢欢,王新惠,余晓东. 即刻早期基因 Arc/Arg3.1 的表达及其与学习记忆关系概述[J]. 成都大学学报(自然科学版),2011,30(3):204-208.
[13] Zsuzsa P, Carine C, Serge L. Contribution of egr1/zif268 to Activity-Dependent Arc/Arg3.1 transcription in the dentate gyrus and area CA1 of the hippocampus [J]. Front Behav Neurosci,2011, Doi:10.3389/FNBEH.2011.00048.
[14] Mitchell DE, Sengpiel F. Neural Mechanisms of Recovery following Early Visual Deprivation[J]. Philosophical Transactions: Biological Sciences,2009,364(1515):383-398.
[15] Lynne K. Understanding the development of amblyopia using macaque monkey models[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences,2019,116(52):26217-26223.
[16] Bavelier D, Levi Dennis M, Li Roger W, et al. Removing brakes on adult brain plasticity: from molecular to behavioral interventions [J]. The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience,2010,30(45):14964-14971.
[17] Levi DM, Li RW. Improving the performance of the amblyopic visual system [J]. Philosophical Transactions: Biological Sciences, 2009,364(1515):399-407.
[18] Astle AT, McGraw PV, Webb BS. Can human amblyopia be treated in adulthood?[J]. Strabismus,2011,19(3):99-109.
[19] Renaudineau S, Poucet B, Laroche S, et al. Impaired Long-Term stability of CA1 place cell representation in mice lacking the transcription factor zif268/egr1 [J]. P Natl Acad Sci Usa,2009,106(28):11771-11775.