

## 周边视觉信号对幼恒河猴正视化的影响

吴君舒<sup>1</sup>, 郑 华<sup>2</sup>, 刘颖慧<sup>2</sup>, 陈子成<sup>1</sup>, 沙翔垠<sup>1</sup>

(1. 广州医科大学附属第二医院眼科, 广东 广州 510260; 2. 中山大学中山眼科中心//眼科学国家重点实验室, 广东 广州 510060)

**摘要:**【目的】观察周边形觉剥夺和中央形觉剥夺对幼恒河猴正视化的影响。【方法】19只3周龄的健康幼恒河猴随机分为A(n=6)、B(n=6)、C(n=7)三组, A组猴双眼均佩戴周边形觉剥夺镜片, B组猴双眼均佩戴中央形觉剥夺镜片, C组猴双眼均佩戴平光镜片作为对照。戴镜前及戴镜后2周及1.5、2、3个月给所有动物进行屈光度测量、角膜地形图检查、A超测量玻璃体腔长度, 动态观察在不同干预条件下, 幼猴眼球生长和屈光状态的变化情况。【结果】戴镜前后, A、B、C三组猴右左眼玻璃体腔长度、屈光度相比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。戴镜期间, 所有动物玻璃体腔长度均逐渐延长, 屈光度均朝向远视度数减少的方向发展。戴镜3个月后, A组(周边形觉剥夺组)玻璃体腔长度(mm)的增加( $1.25\pm 0.36$ )明显大于C组(对照组,  $0.55\pm 0.19$ ,  $P=0.001$ ), B组(中央形觉剥夺组)的增加( $0.59\pm 0.14$ )与C组差异无统计学意义( $P=0.807$ ); A组远视度数(D)的减少( $-4.44\pm 1.33$ )明显大于C组( $-1.83\pm 0.58$ ,  $P=0.000$ ), 屈光度朝更为近视的方向进展, 而B组远视度数的减少( $-2.25\pm 0.31$ )与C组差异无统计学意义( $P=0.383$ )。戴镜前后, 角膜曲率Sim K值在组内或组间的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。【结论】在幼恒河猴的正视化过程中, 当周边视网膜接受的视觉信号和中央视网膜接受的视觉信号相互冲突时, 周边视网膜接受的视觉信号发挥了主导作用。

**关键词:**周边视网膜; 恒河猴; 正视化; 屈光不正

**中图分类号:** R78      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1672-3554(2018)02-0192-05

## Influence of Peripheral Visual Signals on Emmetropization of Infant Rhesus Monkeys

WU Jun-shu<sup>1</sup>, ZHENG Hua<sup>2</sup>, LIU Ying-hui<sup>2</sup>, CHEN Zi-cheng<sup>1</sup>, SHA Xiang-yin<sup>1</sup>

(1. Department of Ophthalmology, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, China;  
2. State Key Laboratory of Ophthalmology Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China)

Corresponding to: SHA Xiang-yin; E-mail: mahua23@126.com

**Abstract:** 【Objective】 To investigate the effects of peripheral form-deprivation and central form-deprivation on emmetropization of infant rhesus monkeys. 【Methods】 Nineteen healthy infant rhesus monkeys, about 3 weeks of age, were divided into three groups of A(n=6), B(n=6) and C(n=7) by random. The monkeys from group A wore peripheral form-deprivation spectacle lenses over both of their eyes. The monkeys from group B wore central form-deprivation lenses over both of their eyes. The monkeys from group C were 0.00 D lenses over both of their eyes as control. The monkeys' refractive error, corneal topography, vitreous chamber depth were measured at the start of lens wear and at 2 weeks, 1.5 months, 2 months, 3 months post-treatment. By these means, we can observe the changes of eye growth and refractive status dynamically. 【Results】 In group A, B and C, no statistically significant difference was observed between the right and left eyes in vitreous chamber depth and refractive errors pre- and post-treatment ( $P>0.05$ ). During the course of study, the vitreous chamber depth elongated gradually and refractive status became less hyperopic in all animals. After 3 months' lens wear, the axial eyeball elongation amplitude (mm) of group A (peripheral form-deprivation group,  $1.25\pm 0.36$ ) monkeys was more obvious than that of group C (control group,  $0.55\pm 0.19$ ,  $P=0.001$ ), but there was no statistically significant

收稿日期: 2017-11-06

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81500755); 广东省科技计划项目(2014A020212321)

作者简介: 吴君舒, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师; 沙翔垠, 通信作者, 教授, 主任医师, E-mail: mahua23@126.com

difference between group B ( $0.59\pm 0.14$ ) and C ( $P=0.807$ ). The decrease of hyperopic degrees (D) of group A monkeys ( $-4.44\pm 1.33$ ) was more obvious than that of group C ( $-1.83\pm 0.58$ ,  $P=0.000$ ). The eyes of group A monkeys appeared a remarkable myopic shift after treatment. No statistically significant difference was found between group B ( $-2.25\pm 0.31$ ) and C in hyperopic degrees reduction ( $P=0.383$ ). Before and after lens wear, no statistically significant difference was found within or between groups in corneal Sim K values ( $P>0.05$ ). 【Conclusion】 During the emmetropization process of infant rhesus monkeys, if the visual signals from peripheral retina are in conflict with those from central retina, the former will play a dominant role.

**Key words:** peripheral retina; rhesus monkey; emmetropization; refractive error

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2018, 39(2): 192-196]

人类和动物从刚出生时的远视向正视或近视方向的发育进程称为正视化过程, 过快或过慢的正视化导致近视或远视的发生。对多种系动物的研究表明, 正常的视觉反馈对关键期的眼球生长有重要的调节作用, 异常视觉信号(如形觉剥夺、光学离焦)将干扰正视化过程, 使眼球朝近视或远视方向生长<sup>[1-2]</sup>。长久以来对于近视发病机制的研究都主要着眼于中央视网膜, 对于屈光状态的评估也主要是针对中心视力。直到科学家们发现: 某些没有黄斑中心凹结构的鱼类在异常视觉环境中也会发生代偿性的眼轴生长<sup>[3]</sup>; 另外, 小鸡和树鼩同样表现出视觉依赖性眼球生长, 而这两类动物的中心视觉分辨敏锐度相对较低<sup>[4]</sup>。基于以上事实, 人们不禁提出疑问: 清晰的中心视力是正视化过程所必需的吗? 周边视网膜在正视化过程中起作用吗? 本研究以幼年恒河猴为对象, 观察周边形觉剥夺和中央形觉剥夺对其正视化的影响, 进一步明确周边视网膜接收的视觉信号在眼球生长中发挥何种作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物与仪器设备

年龄约3周的健康幼恒河猴19只, 由华南濒危动物研究所提供, 经检疫合格为SPF级, 体质量550~740 g, 性别不限。仪器设备包括A型超声波测厚仪: ECHO SCAN US-800, Japan; 角膜地形图仪: Humphrey System, Zeiss, USA; 电脑自动验光仪: Topcon KP-7100, Topcon, Japan。

### 1.2 幼猴戴镜方法

将动物随机分为3组: A组周边形觉剥夺组6只, 双眼均配戴周边形觉剥夺镜片, 该镜片是将

一层半透明的薄膜粘贴在光滑透明的平光镜片上, 中央保留8 mm不贴膜的圆形透明区域, 这层薄膜只吸收约0.1对数单位的入射光线, 但可成功剥夺物像的形觉输入; B组中央形觉剥夺组6只, 双眼均配戴中央形觉剥夺镜片, 该镜片是用以上薄膜贴于中央10 mm区域, 其余部分无遮盖; C组对照组7只, 双眼均佩戴透明的平光镜片。所有动物均饲养于12 h光照/12 h黑暗的环境中, 每日有专门人员擦拭镜片, 保证镜片的清洁及防止幼猴从镜片外偷看。

### 1.3 观察项目

A、B、C三组猴于戴镜前和戴镜后2周及1.5、2和3个月分别进行散瞳检影验光、电脑验光、角膜地形图检查、A超测量玻璃体腔长度。每次检查前均用50 mg/mL氯胺酮肌内注射进行全身麻醉, 质量浓度5 g/L地卡因滴眼液局部麻醉, 复方托品酰胺滴眼液滴眼3次(间隔10 min), 进行散瞳。为了避免双眼同质性的影响, 所有动物均采用右眼测量数据进行统计分析。

### 1.4 统计学方法

所有数据采用SPSS 17.0软件进行统计学处理。计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示。组内动物右、左眼间差异用配对 $t$ 检验, 三组间差异总体比较采用单因素方差分析(ANOVA), 组间两两比较采用LSD检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 玻璃体腔长度的变化

戴镜前, 周边形觉剥夺组(A组,  $n=6$ )、中央形觉剥夺组(B组,  $n=6$ )、对照组(C组,  $n=7$ )三组猴右左眼玻璃体腔长度相比较差异无统计学意义

(表1,  $P>0.05$ )。在观察期内,所有猴眼玻璃体腔长度均逐渐增加。戴镜3个月后,三组猴右左眼玻璃体腔长度相比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),右左眼玻璃体腔长度的增加量(戴镜3个月后玻璃体腔长度-戴镜前玻璃体腔长度)相比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。戴镜3个月后,以右眼

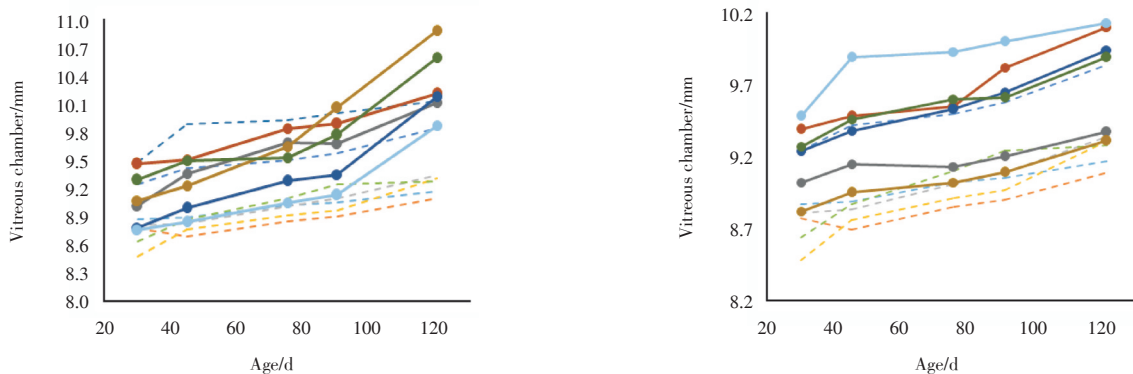
玻璃体腔长度的增加值(mm)为评价指标,三组间比较差异有统计学意义( $F=15.904, P=0.000$ ),其中, A组( $1.25\pm 0.36$ )玻璃体腔长度的增加明显大于C组( $0.55\pm 0.19, P=0.001$ ),而B组( $0.59\pm 0.14$ )的增加与C组无统计学的显著性差异( $P=0.807$ , 图1)。

表1 三组内右左眼及组间玻璃体腔长度、屈光度及sim K变化值的比较

Table 1 Comparison of changes in vitreous chamber depth, refractive error, sim K value between right and left eyes within and among groups ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	Change in VCD/mm		Change in refractive errors/D		Change in Sim K value/D	
	OD	OS	OD	OS	OD	OS
A ( $n=6$ )	$1.25\pm 0.36$	$1.27\pm 0.42$	$-4.44\pm 1.33$	$-4.52\pm 1.52$	$-3.08\pm 1.56$	$-2.45\pm 1.72$
B ( $n=6$ )	$0.59\pm 0.14$	$0.56\pm 0.19$	$-2.25\pm 0.30$	$-2.42\pm 0.89$	$-2.85\pm 1.26$	$-3.04\pm 0.94$
C ( $n=7$ )	$0.55\pm 0.19$	$0.59\pm 0.19$	$-1.83\pm 0.58$	$-1.79\pm 0.44$	$-2.81\pm 0.94$	$-3.03\pm 1.02$
<i>F</i>	15.904		17.356		0.081	
<i>P</i>	<0.001		<0.001		0.922	

VCD: vitreous chamber depth, sim K: simulated K. OD: right eye, OS: left eye.



A: vitreous chamber depth along the pupillary axis plotted as a function of age for the right eyes of individual control animals in group C (dotted lines) and peripheral form-deprived monkeys in group A (symbols). B: vitreous chamber depth along the pupillary axis plotted as a function of age for the right eyes of individual control animals in group C (dotted lines) and central form-deprived monkeys in group A (symbols).

图1 幼猴玻璃体腔长度随年龄的变化趋势

Fig.1 The trend of vitreous chamber depth changing with age

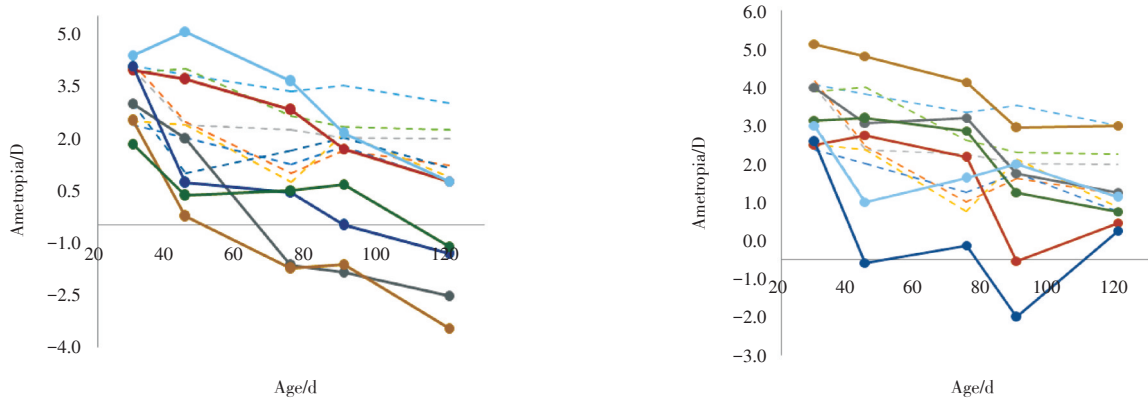
## 2.2 屈光状态的变化

屈光状态以等效球镜度数(D)表示,戴镜前,所有猴双眼均为远视状态(A组:右眼 $3.29\pm 1.01$ ,左眼 $3.26\pm 0.87$ ;B组:右眼 $3.39\pm 1.01$ ,左眼 $3.35\pm 0.86$ ;C组:右眼 $3.43\pm 0.78$ ,左眼 $3.30\pm 0.92$ ,表1)。三组猴右左眼屈光度相比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。在观察期间,所有猴双眼均朝向远视度

数减少的方向发展。戴镜3个月后,三组猴右左眼屈光度相比较无统计学的显著性差异( $P>0.05$ ),右左眼屈光度的变化值(戴镜3个月后屈光度-戴镜前屈光度)相比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。戴镜3个月后,以右眼屈光度数的变化量(戴镜3个月后屈光度-戴镜前屈光度, D)为评价指标,三组间比较差异有统计学意义( $F=17.356, P=0.000$ ),

两两比较结果, A组远视度数的减少( $-4.44 \pm 1.33$ )明显大于C组( $-1.83 \pm 0.58$ ,  $P=0.000$ ), 屈光度朝更

为近视的方向进展, 而B组的减少( $-2.25 \pm 0.31$ )与C组差异无统计学意义( $P=0.383$ , 图2)。



A: refractive errors along the pupillary axis plotted as a function of age for the right eyes of individual control animals in group C (dotted lines) and peripheral form-deprived monkeys in group A (symbols). B: refractive errors along the pupillary axis plotted as a function of age for the right eyes of individual control animals in group C (dotted lines) and central form-deprived monkeys in group A (symbols).

图2 幼猴屈光度随年龄的变化趋势

Fig.2 The trend of refractive errors changing with age

### 2.3 角膜曲率的变化

角膜曲率以角膜中央区模拟角膜屈光力(Sim K值)表示。戴镜前, A、B、C三组猴右左眼Sim K值相比较差异均无统计学意义(表1,  $P>0.05$ ), 在观察期间, 所有猴眼Sim K值均随时间而下降。戴镜3个月后, 三组猴右左眼Sim K值相比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。戴镜3个月后, 以右眼Sim K的变化值(戴镜3个月后Sim K值-戴镜前Sim K值, D)为评价指标, 三组间比较差异无统计学意义(A组 $-3.08 \pm 1.56$ , B组 $-2.86 \pm 1.26$ , C组 $-2.81 \pm 0.94$ ,  $F=0.081$ ,  $P=0.922$ )。

## 3 讨论

黄斑中心凹在精细视觉中的重要地位, 使得人们一直认为眼球的正视化过程和屈光状态的发育理应由中央视网膜调控, 周边视网膜的作用没有得到充分的认识。临床工作中发现, 患有周边视网膜疾病或周边视网膜曾接受激光光凝治疗的婴幼儿以后会发生近视<sup>[5-6]</sup>, 提示周边视网膜在近视发生中可能具有一定的作用。实验研究发现: 黄斑区被破坏的幼猴也可发生形觉剥夺性近视<sup>[7]</sup>; 恒河猴佩戴周边远视性离焦镜片, 结果和佩戴全视网膜离焦镜片一样, 均出现玻璃体腔的加

速延长, 轴性近视发生<sup>[8]</sup>; 某些没有黄斑中心凹结构的鱼类处在光学离焦的视觉环境中, 也会发生代偿性的眼轴生长, 以上实验结果提示中央视网膜接受的视觉信号并非近视发生的必要因素。而Schippert等<sup>[9]</sup>用类似的方法对小鸡进行研究, 结果却发现周边视网膜接收离焦信号并不能改变小鸡的屈光状态。由此可见, 关于周边视网膜在屈光发育中的作用, 前人研究得出的结论不尽相同, 本研究试图探讨周边视网膜接收的视觉信号在幼恒河猴正视化过程中是否发挥作用。为此, 我们设计了两个实验组: A组动物所戴镜片中央8 mm区域是清晰视觉区, 周边为形觉剥夺区, 此为周边形觉剥夺组; B组动物所戴镜片中央10 mm区域为形觉剥夺区, 周边为清晰视觉区, 此为中央形觉剥夺区; C组动物佩戴平光镜片, 作为对照。为了避免双眼间交互作用, 三组每个动物的双眼均戴相同镜片。结果发现周边形觉剥夺组双眼均表现出眼轴过度增长, 屈光度朝更为近视的方向发展, 而角膜曲率与对照组无统计学差异, 因此周边形觉剥夺所致的近视为玻璃体腔延长引起的轴性近视。与之相反, 中央形觉剥夺组与对照组相比, 眼轴和屈光度的变化均无统计学差异, 未出现眼轴异常延长及近视性改变。也就是说, 在A组动物中, 周边的形觉剥夺信号占据了主导地位, 而在B

组动物中,周边的清晰视觉信号占据主导地位。本研究的结果表明:当周边视网膜接受的视觉信号和中央视网膜接受的视觉信号相互冲突时,周边视网膜接受的视觉信号发挥了主导作用。该结果与Smith等<sup>[8]</sup>的结论一致,而与Schippert等<sup>[9]</sup>的结果相反,分析其原因,可能与小鸡和恒河猴的物种差异有关。

在青少年人群中,周边屈光呈远视状态者发生近视的几率明显高于周边屈光呈近视状态者<sup>[10]</sup>,说明人类屈光状态的改变很大程度上由周边视觉反馈所决定。研究周边屈光的另一个重大意义在于使人们意识到传统近视眼镜的不足。为了使黄斑中心凹获得最清晰的视觉,传统的单光镜片只矫正了中央视网膜的离焦,而忽略了对周边屈光

不正的矫正。近年的临床研究已证实,通过光学手段改善周边远视性离焦可明显延缓青少年近视的进展。中山大学中山眼科中心和澳大利亚新南威尔士大学视觉研究所合作研制出一种新型眼镜,通过改善周边视网膜远视性离焦,可延缓近视进展达30%<sup>[11-12]</sup>。这些临床结果与本研究所得出的结论相互印证,互为补充,从临床和基础研究层面上均证实了周边屈光的重要性。周边视网膜接收的异常视觉信号可能是影响灵长类动物正视化过程的主导因素,而周边视网膜通过何种机制参与近视的发生,通过什么途径传递到巩膜,引起巩膜主动塑形,这些是我们感兴趣的问题,将在下一步的研究中进行探讨。

#### 参考文献

- [1] Nickla DL, Jordan K, Yang J, et al. Brief hyperopic defocus or form deprivation have varying effects on eye growth and ocular rhythms depending on the time-of-day of exposure [J]. *Exp Eye Res*, 2017, 161(9): 132-142. doi: 10.1016/j.exer. 2017. 06.003.
- [2] 吴君舒,葛坚,钟兴武,等.近视性光学离焦对幼恒河猴正视化的影响[J].*中山大学学报医学科学版*, 2007, 28(4): 473-475.  
Wu JS, Ge J, Zhong XW, et al. Influence of myopic optical defocus on emmetropization of infant rhesus monkeys [J]. *J Sun Yat-sen Univ (Med Sci)*, 2007, 28(4): 473-475.
- [3] Kroger RH, Wagner HJ. The eye of the blue acara (*Aequidens pulcher*, Cichlidae) grows to compensate for defocus due to chromatic aberration [J]. *J Comp Physiol*, 1996, 179(6): 837-842.
- [4] Wallman J, Turkel J, Trachtman J. Extreme myopia produced by modest change in early visual experience [J]. *Science*, 1978, 201(4362): 1249-1251.
- [5] Connolly BP, Ng EY, McNamara JA, et al. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: Part 2, refractive outcome [J]. *Ophthalmology*, 2002, 109(5): 936-941.
- [6] Sieving PA, Fishman GA. Refractive errors of retinitis pigmentosa patients [J]. *Br J Ophthalmol*, 1978, 62(3): 163-167.
- [7] Smith EL III, Ramamirtham R, Qiao-Grider Y, et al. Effects of foveal ablation on emmetropization and form-deprivation myopia [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(9): 3914-3922.
- [8] Smith EL III, Hung LF, Huang J. Relative peripheral hyperopic defocus alters central refractive development in infant monkeys [J]. *Vision Res*, 2009, 49(19): 2386-2392.
- [9] Schippert R, Schaeffel F. Peripheral defocus does not necessarily affect central refractive development [J]. *Vision Res*, 2006, 46(22): 3935-3940.
- [10] Benavente-Pérez A, Nour A, Troilo D. Axial eye growth and refractive error development can be modified by exposing the peripheral retina to relative myopic or hyperopic defocus [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(10): 6765-6773.
- [11] Hasebe S, Jun J, Varnas SR. Myopia control with positively aspherized progressive addition lenses: A 2-year, multicenter, randomized, controlled trial [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(11): 7177-7188.
- [12] Lin Z, Martinez A, Chen X, et al. Peripheral defocus with single-vision spectacle lenses in myopic children [J]. *Optom Vis Sci*, 2010, 87(1): 4-9.

(编辑 刘清海)