

# 弱视患者大脑结构与功能的影像学研究

罗可 综述 赵莲萍 审核

**【摘要】** 弱视是一种视觉发育期常见的眼科疾病,但其神经病理生理机制尚未完全阐明。近年来许多研究应用神经影像技术对弱视的神经病理生理机制进行探索,可望为弱视的早期诊断及治疗提供影像学依据。因此,本文就当前神经影像学技术在弱视中的研究现状予以综述。

**【关键词】** 弱视; 磁共振成像; 结构影像学; 功能影像学

**【中图分类号】** R777.44; R445.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2022)10-1309-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2022.10.021

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



弱视是指在视觉发育期内,由于单眼斜视、未矫正的屈光参差、高度屈光不正及形觉剥夺引起的单眼或双眼最佳矫正视力低于相应年龄的视力;或双眼视力相差 2 行及以上,视力较低眼为弱视眼<sup>[1]</sup>。弱视分为斜视性、屈光参差性、形觉剥夺性、屈光不正性 4 种类型。据统计,2019 年全球弱视患者人数已经超过 9000 万,全球患病率约为 1.44%,估计到 2040 年将超过 2 亿<sup>[2]</sup>,弱视将成为全球严重的公共健康问题之一。弱视的发病机制复杂,目前尚未完全阐明,因此,探明其发病机制,制定有效治疗方案,是当前亟待解决的问题之一。近年来,随着神经影像技术的快速发展,研究者从神经影像学角度对弱视的发病机制进行了深入的研究。本文从脑结构和功能的角度对弱视的神经影像学研究进展进行综述,以期提高对弱视的认识,促进弱视早期诊断和治疗。

## 弱视的结构神经影像学研究进展

2017 年美国眼科学会发布的弱视临床指南认为弱视是一种中枢神经系统的发育障碍,弱视的发生与视觉通路的结构异常有关<sup>[3]</sup>。双侧视网膜、视神经、视束、外侧膝状体、视辐射和视觉皮层组成了视觉传导通路,其解剖结构复杂<sup>[4]</sup>。近年来,研究者采用基于形态与结构的神经影像学技术发现弱视患者的大脑存在不同程度的结构和形态学改变。

基于体素的形态学测量(voxel-based morphometry, VBM)技术对脑结构的研究显示成人弱视患者外侧膝状体灰质密度减低<sup>[5]</sup>,儿童弱视患者额中回、海马旁回、梭状回、颞下回、距状皮层、顶枕叶交界及腹侧颞

叶皮层灰质密度及体积减低<sup>[6-7]</sup>,提示视觉通路的结构发生改变。另外,研究基于表面的形态学测量(surface-based morphometry, SBM)方法发现屈光参差性弱视患者双侧初级视觉皮层(V1)、左侧第二视觉皮层区(V2)、第三视觉皮层区(V3)、第四视觉皮层区(V4)和中颞区(V5/MT+)皮层厚度均明显变薄<sup>[8]</sup>,证明了弱视患者在初、高级视觉区域均存在结构异常,为高级视觉皮层功能缺陷参与弱视的神经病理生理机制提供了影像解剖学证据。目前以 FreeSurfer 自动分割技术对弱视的研究尚不多见。Lu 等<sup>[9]</sup>研究发现弱视成人左侧枕叶皮质体积减小,双侧颞下回和左侧中央前回皮质厚度减小,进一步说明弱视患者视觉皮层存在结构异常。

弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)可无创性地观察脑白质结构的完整性。学者将 DTI 技术应用于屈光参差性弱视患者的脑结构研究中,发现弱视患者右视辐射、左下纵束/下额枕束和右上纵束的各向异性分数(fractional anisotropy, FA)明显降低,且其 FA 值与视力呈正相关<sup>[10]</sup>。研究发现斜视性弱视患者视辐射<sup>[11-12]</sup>、右垂直枕束、左下纵束的平均弥散率明显增加<sup>[11]</sup>,提示弱视患者上述视觉通路存在白质微观结构的异常。下纵束连接颞叶和枕叶,上纵束起自前额区,终止于颞叶,连接额叶、顶叶、枕叶和颞叶,垂直枕束连接背侧和腹外侧视皮层,其白质微观结构受损可能是弱视的重要神经病理生理机制之一。然而,DTI 技术由于算法和空间分辨率的不足,未考虑多种纤维或纤维交叉可能性,导致不能精确追踪白质内的纤维交叉信息。

近年来,扩散光谱成像(diffusion spectrum imaging, DSI)作为新衍生的磁共振成像技术,其优势是可以解决纤维束走向不均匀的问题,能精确显示复杂交叉走行的纤维和精细的人脑三维白质结构,有效弥补了 DTI 的不足。Tsai 等<sup>[13]</sup>运用 DSI 研究弱视成人患

**作者单位:** 730030 兰州,甘肃中医药大学第一临床医学院(罗可);730030 兰州,甘肃省人民医院放射科(罗可、赵莲萍)

**作者简介:** 罗可(1995—),女,福建尤溪人,硕士研究生,住院医师,主要从事神经影像学研究工作。

**通讯作者:** 赵莲萍, E-mail: lianping\_zhao007@163.com

**基金项目:** 甘肃省中医药科研课题基金资助项目(GZKP-2020-36)

者脑白质微观结构的变化,发现左弓状束、左额斜束、左穹隆、左下额枕束、左侧听辐射、双侧视辐射、胼胝体膝部和颞中回的广义各向异性分数降低,进一步证实弱视患者参与视觉处理的纤维束存在白质微观结构受损。

研究联合应用 DTI 技术与 VBM 技术研究儿童单眼弱视灰白质的体积变化,结果显示双侧海马旁回、左侧缘上回和中央后回灰质体积减少<sup>[14]</sup>。缘上回、中央后回位于背侧视觉通路,而海马旁回位于枕叶和颞叶下方的内侧,与背侧视觉通路的脑区相连,可将外部视觉信息转换为明确的空间特征,提示与空间视觉相关的皮层即背侧视觉通路区域的体积减少与弱视患儿视觉缺陷相关。Qi 等<sup>[15]</sup>运用 DTI 与 SBM 研究发现屈光参差性弱视患儿视辐射的 FA 值降低,颞叶、楔叶、枕叶、顶下小叶皮层变薄,且视辐射的 FA 值减低与皮质厚度降低显著相关,表明视辐射的发育不良与视皮层的结构异常有关。

尽管以上研究结果不尽相同,但均表明弱视患者的脑结构和形态的异常改变主要集中在视觉通路相关脑区。结果的差异可能是由于样本量的不同或弱视入组的亚型不同所致,需多中心、大样本研究得出更可靠的结果。检索 PubMed 数据库 2000 年 1 月 1 日—2021 年 7 月 1 日发表的文献,未见扩散峰度成像(dif-fusion kurtosis imaging,DKI)技术应用于弱视的研究报道。DKI 相较于 DTI,优势在于不依赖于组织结构的空间方向,对灰质等各向同性组织的敏感性更高,能够对灰、白质的完整性做定量评价。在未来研究中可尝试将 DKI 技术应用于弱视的脑结构改变的研究中,再结合功能影像学,对弱视的神经病理机制行更深入全面的探讨。

## 弱视的功能神经影像学研究

功能神经影像技术主要包括正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography,PET)、任务态功能磁共振成像、静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging,rs-fMRI)、磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy,MRS)、磁共振灌注加权成像(magnetic resonance perfusion weighted imaging,MR-PWI)等。检索 PubMed 数据库 2000 年 1 月 1 日—2021 年 7 月 1 日发表的文献,未发现 MR-PWI 技术运用于弱视的研究报道。

### 1. PET 研究

PET 通过将正电子核素示踪剂引入体内,可了解组织的代谢与功能状态,根据示踪剂在脑内的浓度变化可用来计算脑血流量。但因其有辐射且价格昂贵,

极少应用于弱视的研究。Mizoguchi 等<sup>[16]</sup>应用该技术研究弱视患者 V1 对低频和高频刺激的脑血流变化,发现低频刺激下 V1 血流量减少,提示弱视患者 V1 功能受损。

### 2. 任务态功能磁共振研究

早期多采用基于任务态的功能磁共振研究弱视患者的脑功能改变,任务形式以正弦光栅刺激或棋盘任务为主。采用棋盘任务时研究者发现弱视患者 Brodmann17 区、18 区、19 区<sup>[17]</sup>、枕叶<sup>[18]</sup>和外侧膝状体<sup>[19-20]</sup>激活减弱,弱视患者在正弦光栅刺激下枕叶<sup>[21]</sup>、内侧颞叶皮层<sup>[22]</sup>的激活减弱,可能提示弱视患者视觉通路的功能障碍。然而近年来少有学者运用任务态功能磁共振对弱视患者的脑功能变化进行研究,可能是由于任务态功能磁共振研究设计复杂且高度依赖于患者的配合度。

### 3. 静息态功能磁共振研究

相较于任务态研究,静息态功能磁共振对被试者要求低、具有简便、易实施的优点,近年来越来越多的研究者将其应用于弱视的研究中。基于种子点的功能连接(functional connectivity,FC)分析技术可通过选取感兴趣的种子脑区,分析该脑区与其他脑区的功能连接改变。学者以初级视皮层为种子点行全脑功能连接分析发现,弱视者的初级视皮层与小脑<sup>[23]</sup>、顶下小叶<sup>[23]</sup>、额叶<sup>[24]</sup>和角回<sup>[24]</sup>的功能连接减低。顶下小叶属于背侧视觉通路,而小脑在功能上与额叶眼动区相互作用,也参与眼球运动的控制,提示背侧视觉通路功能受损与弱视的视觉损害相关。Mendola 等<sup>[25]</sup>运用静息态功能磁共振技术研究发现弱视患者 V1、V2 之间与 V2、V3 之间的功能连接均减低。基于体素的镜像同伦连接(voxel-mirrored homotopic connectivity,VMHC)分析可以反映两侧大脑半球间的协同性,研究者<sup>[26]</sup>以该技术对屈光参差性和斜视性弱视患者进行研究,发现两组患者在舌回的 VMHC 值均增高,且舌回的 VMHC 值与立体视呈正相关。

度中心度(degree centrality,DC)是度量网络节点的指标,反映脑区与整个大脑间的信息传递能力。研究发现成人斜视性弱视患者主要表现为左侧额中回和双侧角回的 DC 值降低<sup>[27]</sup>,提示斜视性弱视患者部分脑区在全脑网络节点中的中心程度减低。研究通过计算功能连接密度(functional connectivity density,FCD)发现颞叶和顶枕叶的短程 FCD 显著降低<sup>[28]</sup>,表明弱视患者腹侧和背侧视觉通路区域内功能连接性受损。

低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuation,ALFF)是反映脑自发神经活动的一种 rs-fMRI 分析方法。基于计算全脑静息态 ALFF 分析方法的

研究<sup>[29]</sup>发现成年斜视性弱视患者右侧楔前叶、左侧楔前叶和双侧中央前回的 ALFF 值升高。楔前叶位于视觉皮层所在的枕叶,中央前回是运动皮层的一部分,结果提示弱视患者在视觉和运动相关区域的内在脑活动存在异常。研究者<sup>[30]</sup>进一步将弱视患者分为儿童组和成人组,发现成人组双侧楔前叶的 ALFF 值降低,而儿童组楔前叶 ALFF 值未见升高或降低。楔前叶属于 Brodmann7 区,该区作为体感联合皮层,在视觉运动协调中起着重要作用。成人组中楔前叶 ALFF 值降低表明成人弱视的视觉运动协调能力受损,儿童与成人楔前叶 ALFF 值的差异可能提示随着疾病的发展,视觉运动协调处理能力将从正常转变为功能障碍。

局部一致性(regional homogeneity, ReHo)是反应局部脑区神经元活动同步性的参数。研究者运用该技术<sup>[31]</sup>研究发现屈光参差性弱视患者右侧楔前叶、左侧额下回的 ReHo 值降低,中央后回和中央前回的两侧交界区和右枕中回交界区的 ReHo 值增加。而斜视性弱视患者楔前叶、额上回和额中回的 ReHo 值增加,舌回、楔叶和枕上回的 ReHo 值减低<sup>[32]</sup>。另有学者采用同样的方法对斜视性弱视患者研究<sup>[33]</sup>的结果又与前述不同,研究发现患者舌回 ReHo 值增加。推测弱视的类型及样本量的不同均可能影响研究结果。

### 弱视的多模态神经影像学研究进展

采用单一的功能影像学或结构影像学得到的结果可能具有片面性,因此,有研究者尝试联合结构和功能磁共振对弱视进行研究,进一步了解弱视的神经病理生理机制。联合运用 VBM 和 ReHo 技术的研究<sup>[34]</sup>发现屈光参差性弱视儿童右侧颞上回和右侧额中回的 ReHo 值降低,右侧小脑Ⅳ、Ⅴ小叶的灰质体积明显增加,且右侧小脑Ⅳ、Ⅴ小叶的灰质体积与右侧额中回的 ReHo 值呈负相关,提示小脑灰质体积的增加可能是右侧额中回脑活动时间同步性降低的补偿机制。利用多模态影像技术可以更全面地阐明弱视的神经病理生理机制,但目前此类研究尚不多见,这可能可作为今后研究弱视的重要手段。

### 总结与展望

综上所述,大量的神经影像学研究显示弱视患者视觉通路相关脑区的结构和功能存在异常。结构和功能神经影像学技术能够无创地发现大脑的异常改变,有利于揭示弱视的神经病理生理机制。由于当前的研究样本量较小、技术手段较单一、研究对象入组标准不完全相同,缺乏同质性,可能导致结果不完全一致,且当前研究多为横断面研究,因此今后应搜集大样本同质的多模态神经影像数据,采取纵向设计,在关注大脑

结构和功能影像学改变的同时,探索影像改变与临床症状及预后的关系,获得更趋于稳定和可靠的结果,或将有助于进一步探明弱视的神经病理生理机制及康复机制,为弱视早期诊治提供客观的影像依据。

### 参考文献:

- [1] 中华医学会眼科学分会斜视与小儿眼科学组.弱视诊断专家共识(2011年)[J].中华眼科杂志,2011,47(8):768.
- [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]. Br J Ophthalmol, 2020, 104(8): 1164-1170.
- [3] Wallace DK, Repka MX, Lee KA, et al. Amblyopia preferred practice pattern®[J]. Ophthalmology, 2018, 125(1): 105-142.
- [4] 李玉敏, 周红梅, 徐向阳. 糖尿病视网膜病变视觉传导通路多模态 MRI 研究进展[J]. 放射学实践, 2018, 33(9): 974-978.
- [5] Barnes GR, Li X, Thompson B, et al. Decreased gray matter concentration in the lateral geniculate nuclei in human amblyopes[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(3): 1432-1438.
- [6] Xiao JX, Xie S, Ye JT, et al. Detection of abnormal visual cortex in children with amblyopia by voxel-based morphometry[J]. Am J Ophthalmol, 2007, 143(3): 489-493.
- [7] Mendola JD, Conner IP, Roy A, et al. Voxel-based analysis of MRI detects abnormal visual cortex in children and adults with amblyopia[J]. Hum Brain Mapp, 2005, 25(2): 222-236.
- [8] Liang M, Xiao H, Xie B, et al. Morphologic changes in the visual cortex of patients with anisometropic amblyopia: a surface-based morphometry study[J]. BMC Neurosci, 2019, 20(1): 39.
- [9] Lu L, Li Q, Zhang L, et al. Altered cortical morphology of visual cortex in adults with monocular amblyopia[J]. J Magn Reson Imaging, 2019, 50(5): 1405-1412.
- [10] Li Q, Zhai L, Jiang Q, et al. Tract-based spatial statistics analysis of white matter changes in children with anisometropic amblyopia[J/OL]. Neurosci Lett, 2015, 597: e7-12. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.04.027.
- [11] Duan Y, Norcia AM, Yeatman JD, et al. The structural properties of major white matter tracts in strabismic amblyopia[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(9): 5152-5160.
- [12] Allen B, Schmitt MA, Kushner BJ, et al. Retinohthalamic white matter abnormalities in amblyopia[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(2): 921-929.
- [13] Tsai TH, Su HT, Hsu YC, et al. White matter microstructural alterations in amblyopic adults revealed by diffusion spectrum imaging with systematic tract-based automatic analysis[J]. Br J Ophthalmol, 2019, 103(4): 511-516.
- [14] Li Q, Jiang Q, Guo M, et al. Grey and white matter changes in children with monocular amblyopia: voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study[J]. Br J Ophthalmol, 2013, 97(4): 524-529.
- [15] Qi S, Mu YF, Cui LB, et al. Association of optic radiation integrity with cortical thickness in children with anisometropic amblyopia[J]. Neurosci Bull, 2016, 32(1): 51-60.
- [16] Mizoguchi S, Suzuki Y, Kiyosawa M, et al. Differential activation of cerebral blood flow by stimulating amblyopic and fellow eye[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2005, 243(6): 576-582.



- [17] 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[J/OL]. *Mol Vis*, 2012, 18: e909-919.
- [18] Gupta S, Kumaran SS, Saxena R, et al. BOLD fMRI and DTI in strabismic amblyopes following occlusion therapy[J]. *Int Ophthalmol*, 2016, 36(4): 557-568.
- [19] Miki A, Liu GT, Goldsmith ZG, et al. Decreased activation of the lateral geniculate nucleus in a patient with anisometropic amblyopia demonstrated by functional magnetic resonance imaging[J]. *Ophthalmologica*, 2003, 217(5): 365-369.
- [20] Hess RF, Thompson B, Gole G, et al. Deficient responses from the lateral geniculate nucleus in humans with amblyopia[J]. *Eur J Neurosci*, 2009, 29(5): 1064-1070.
- [21] Algaze A, Roberts C, Leguire L, et al. Functional magnetic resonance imaging as a tool for investigating amblyopia in the human visual cortex: a pilot study[J]. *J Aapos*, 2002, 6(5): 300-308.
- [22] Thompson B, Villeneuve MY, Casanova C, et al. Abnormal cortical processing of pattern motion in amblyopia: evidence from fMRI[J]. *Neuroimage*, 2012, 60(2): 1307-1315.
- [23] Ding K, Liu Y, Yan X, et al. Altered functional connectivity of the primary visual cortex in subjects with amblyopia[J/OL]. *Neural Plast*, 2013, 2013: e612086. DOI: 10.1155/2013/612086.
- [24] Dai P, Zhang J, Wu J, et al. Altered spontaneous brain activity of children with unilateral amblyopia: a resting state fMRI study[J/OL]. *Neural Plast*, 2019, 2019: e3681430. DOI: 10.1155/2019/3681430.
- [25] Mendola JD, Lam J, Rosenstein M, et al. Partial correlation analysis reveals abnormal retinotopically organized functional connectivity of visual areas in amblyopia[J/OL]. *Neuroimage Clin*, 2018, 18: e192-201. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.01.022.
- [26] Liang M, Xie B, Yang H, et al. Altered interhemispheric functional connectivity in patients with anisometropic and strabismic amblyopia: a resting-state fMRI study[J]. *Neuroradiology*, 2017, 59(5): 517-524.
- [27] Wu KR, Yu YJ, Tang LY, et al. Altered brain network centrality in patients with adult strabismus with amblyopia: a resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI) study[J/OL]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e925856. DOI: 10.12659/MSM.925856.
- [28] Wang T, Li Q, Guo M, et al. Abnormal functional connectivity density in children with anisometropic amblyopia at resting-state[J/OL]. *Brain Res*, 2014, 1563: e41-51. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.03.015.
- [29] Min YL, Su T, Shu YQ, et al. Altered spontaneous brain activity patterns in strabismus with amblyopia patients using amplitude of low-frequency fluctuation: a resting-state fMRI study[J/OL]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, 14: e2351-2359. DOI: 10.2147/NDT.S171462.
- [30] Liang M, Xie B, Yang H, et al. Distinct patterns of spontaneous brain activity between children and adults with anisometropic amblyopia: a resting-state fMRI study[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2016, 254(3): 569-576.
- [31] Lin X, Ding K, Liu Y, et al. Altered spontaneous activity in anisometropic amblyopia subjects: revealed by resting-state fMRI[J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e43373. DOI: 10.1371/journal.pone.0043373.
- [32] Yang X, Lu L, Li Q, et al. Altered spontaneous brain activity in patients with strabismic amblyopia: a resting-state fMRI study using regional homogeneity analysis[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(5): 3877-3884.
- [33] Shao Y, Li QH, Li B, et al. Altered brain activity in patients with strabismus and amblyopia detected by analysis of regional homogeneity: a resting-state functional magnetic resonance imaging study[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(6): 4832-4840.
- [34] Lu W, Yu X, Zhao L, et al. Enhanced gray matter volume compensates for decreased brain activity in the ocular motor area in children with anisometropic amblyopia[J/OL]. *Neural Plast*, 2020: e8060869. DOI: 10.1155/2020/8060869.

(收稿日期: 2021-08-09 修回日期: 2021-12-06)