论著

文章编号:1000-5404(2007)14-1394-02

MK-801对视觉发育可塑性关键期内大鼠闪光视觉诱发电位的影响

翁传煌,秦 伟 (第三军医大学西南医院全军眼科中心,重庆 400038)

提 要:目的 在视觉发育可塑性关键期内,探讨MK-801对大鼠闪光视觉诱发电位(F-VEP)的影响。**方法** 对出生后14 d和28 d正常和MK-801处理的大鼠进行F-VEP检查。**结果** 正常组大鼠生后28 d和14 d相比较,F-VEP主波的潜伏期缩短、振幅增高($P<0.05$);MK-801处理大鼠与同天龄正常组大鼠相比较,F-VEP主波的潜伏期较长($P<0.05$)。**结论** 在视觉发育可塑性关键期内,MK-801影响了大鼠F-VEP的经验依赖性变化。

关键词:MK-801;视觉诱发电位;视觉发育

中图法分类号:R339.14;R770.43;R777.440.2 **文献标识码**:A

Effects of MK-801 on rat F-VEPs during the critical period of visual development

WENG Chuan-huang, QIN Wei (Department of Ophthalmology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of MK-801 on the rat F-VEPs during the critical period of visual plasticity. Methods We performed the F-VEPs examination in the normal Long Evans rats and the MK-801 treated rats on their postnatal days 14 and 28. Results After eye-opening, the latency of F-VEP main wave became shorter ($P<0.05$) and the amplitude of F-VEP main wave became longer ($P<0.05$) in the normal rats with age. On postnatal day 28, the MK-801 treated rats had the longer latency than the normal rat. Conclusion During the critical period of visual development, MK-801 delays the maturation of rat F-VEPs.

Key words: MK-801; F-VEP; visual development

人类和哺乳动物的视觉系统在生后早期是不成熟的,在解剖和功能上视皮层具有相当大的可塑性,在以后的发育过程中能够根据环境刺激修饰和改变与生俱有的神经联系和突触结构,突触联系逐渐加强,最终形成稳定的神经网络模式,这个过程是经验依赖性的[1,2]。这个时期称为视觉发育可塑性关键期。不同动物的关键期高峰和终止时间不同,大鼠的高峰期为生后2~5 d,终止时间为生后40~45 d[2]。在视觉发育发育可塑性关键期内,大鼠视皮层脑片N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor,NMDAR)和nonNMDAR相互作用参与了视觉发育可塑性关键期终止过程[3]。在这一过程中,大鼠闪光视觉诱发电位(F-VEP)主波的潜伏期随发育逐渐变短、振幅减小[4]。那么,在整体动物上阻断NMDAR的作用后,NMDA和nonNMDAR相互作用的改变是否影响大鼠F-VEP的发育变化?本实验采用5-甲基二氢二苯并环庚烯亚胺马来酸(MK-801)阻断NMDAR,研究视觉发育可塑性关键期内大鼠F-VEP的发育变化,为儿童弱视的康复增添基础研究资料。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

健康Long Evans大鼠20只,从美国Taconicr公司引进,雌雄不拘,分为正常组和MK-801处理组(各10只)。正常组分别于出生后14 d和28 d实验,每个时间点5只鼠(10眼);MK-801处理组,生后1周起,根据Storvik等[5]的方法,每周1次腹腔内注射NMDAR阻断剂MK-801(1 mg/kg),分别于出生后14 d和28 d实验,每个时间点5只鼠(10眼)。

1.2 F-VEP检查

采用改进的AVES8000视觉电生理检查系统,参照姚军平等[4]的方法,用针形电极而不是银-氯化银圆盘状表面电极,引导电极插入枕骨粗隆上约0.5 cm处头皮下,参照电极置鼻部,接地电极置耳后乳突处。引出的生物电信号经放大器和A/D转换进入计算机,在"视觉诱发电位检测软件系统"支持下运行。预先设置的计算机程序为:起始延迟0,采样间隔114 μs,采样点数4 096,平均叠加次数256。闪光刺激参数:空间频率0.5 cpd,时间频率1 Hz,对比度90%。同次实验中大鼠左右眼分别检测。

1.3 数据分析及统计学处理

对F-VEP主波的波幅和潜时做定量分析。主波的潜时是

基金项目:重庆市自然科学基金(2004BB5035)
Supported by the Natural Science Foundation of Chongqing(2004BB5035)

作者简介:翁传煌(1981-),男,四川省宜宾市人,实验员,主要从事弱视发病机制方面的研究。电话:(023)68754403

通讯作者:秦 伟,电话:(023)68754401,E-mail:wqin@mail.tmmu.com.cn

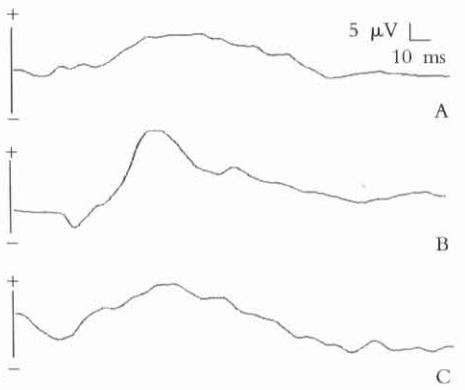
收稿日期:2007-01-24;**修回日期**:2007-03-13

指从刺激开始至 P1 波之间的时间；幅值是指 N1 波谷与 P1 波峰之间差值的绝对值。实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 SPSS 11.0 统计软件进行 t 检验。

2　结果

2.1　F-VEP 波形

正常 Long Evans 大鼠生后 14 d F-VEP 波形，主波的潜时较长，幅值较低（图 1A）。至生后 28 d F-VEP 主波的潜时变短，幅值增高（图 1B）。MK-801 处理组 Long Evans 大鼠生后 28 d F-VEP 波形，主波的潜时较长，幅值轻度增高（图 1C）。



A：正常组生后 14 d；B：正常组生后 28 d；C：MK-801 处理组生后 28 d

图 1　Long Evans 大鼠生后 F-VEP 波形

2.2　两组 Long Evans 大鼠 F-VEP 主波的潜时和幅值比较

从表 1 中看出，正常组大鼠生后 28 d 较 14 d F-VEP 主波的潜时变短，幅值增高（$P<0.05$）；而 MK-801 处理组 Long Evans 大鼠生后 14 d 较同天龄正常组大鼠 F-VEP 主波的潜时和幅值变化不显著（$P>0.05$），至 28 d 较同天龄正常组大鼠 F-VEP 主波的潜时长（$P<0.05$），幅值比较相差不显著（$P>0.05$）。

表 1　两组大鼠 F-VEP 主波的潜时和幅值比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	眼数	潜时（ms）		幅值（μV）	
		14 d	28 d	14 d	28 d
正常组	10	76.31 ± 13.06	58.75 ± 10.91[a]	17.16 ± 7.51	29.28 ± 7.49[a]
MK-801 组	10	74.28 ± 11.49	76.16 ± 14.13[b]	18.85 ± 10.11	24.43 ± 8.37

a：$P<0.05$，与生后 14 d 比较；b：$P<0.05$，与正常组比较

3　讨论

视路系统的视觉功能主要是通过生物电信号的传导来实现的，视物时视网膜、视神经、视皮层上产生的电冲动是极其微弱的，只有微伏级，利用视觉电生理检查系统可以记录到这种电位。如果生理、物理、化学等因素改变，正常视觉电生理指标的形状和特性有很大差异。为此，本实验中通过控制动物麻醉深度、固定电极放置、调节室内温度、环境照度等一系列措施，使实验前后各种客观因素的影响降到最小，使电生理指标最大限度地反映动物神经系统的机能状态。由于大鼠白天和晚上具有生物节律变化，为排除影响，我们在每个观察日的同一时间进行电生理检测。

视觉发育可塑性关键期内，视觉经验可以修饰、调制视皮层神经元的突触联系，至成年以后，不再具有这种作用。在视觉发育早期，视觉输入的增加引起 NMDAR 介导的场电位的时程缩短[1]。在全细胞记录水平上结果显示，大鼠视皮层神经元 NMDAR 介导的 EPSCs 的时程缩短主要体现在下降时间上，上升时间的变化并不显著[3]。本实验结果显示，正常 Long Evans 大鼠 F-VEP 波形主波的潜时随发育变短，幅值增大。视觉系统发育成熟的过程中，视觉电生理反应的特性发生了变化。之前我们采用脑片进行谷氨酸受体成分电流分离，发现 NMDAR 在大鼠生后早期占优，nonNMDAR 在后期占优，NMDAR 和 nonNMDAR 相互作用参与了视觉发育可塑性关键期终止的过程[3]。本实验进一步在整体动物上采用 MK-801 于大鼠生后 1 周起阻断 NMDAR 的作用，生后 28 d 记录的 F-VEP 波形的主波的潜时较长，表明：NMDAR 功能阻断时，视觉生理功能在视觉可塑性关键期后期处于较为幼稚的水平。既往体外研究表明，在视觉发育早期尽管突触后膜上存在有 nonNMDAR，但谷氨酸能的突触主要通过 NMDAR 传递，nonNMDAR 却很少参与突触传递[6]。本实验中，当我们在大鼠生后早期阻断 NMDAR，阻止了 NMDAR 的作用，可能扰乱了谷氨酸受体亚单位成分之间的比率关系，进而使反映视觉生理功能的 F-VEP 的成熟过程延迟了，在整体动物上进一步证明 NMDAR 在视觉生理功能成熟的过程中具有重要作用。

参考文献：

[1] Daw N W, Beaver C J. Developmental changes and ocular dominance plasticity in the visual cortex[J]. Keio J Med, 2001, 50(3): 192 - 197.

[2] 阴正勤. 视觉发育可塑性关键期“终止”机制的研究进展[J]. 第三军医大学学报, 2003, 25(21): 1878 - 1880.

[3] Qin W, Yin Z Q, Wang S, *et al*. Effects of binocular form deprivation on the excitatory post-synaptic currents mediated by N-methyl-D-aspartate receptors in rat visual cortex[J]. Clin Experiment Ophthalmol, 2004, 32(3): 289 - 293.

[4] 姚军平，王仕军，阴正勤，等. 正常 Long Evans 大鼠不同发育阶段闪光视觉诱发电位波形的比较[J]. 第三军医大学学报, 2003, 25(21): 1933 - 1935.

[5] Storvik M, Tiikkainen P, van-Iersel M, *et al*. Distinct gene expression profiles in adult rat brains after acute MK-801 and cocaine treatments [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2006, 16(3): 211 - 219.

[6] Golshani P, Warren R A, Jones E G. Progression of change in NMDA, non-NMDA, and metabotropic glutamate receptor function at the developing corticothalamic synapse[J]. J Neurophysiol, 1998, 80(1): 143 - 154.

（编辑　邓强庭）