

# 视杆细胞视觉传导的慢快通道及临床应用研究进展

冯 超 综述 杨安怀 陈长征 审校

## Clinical application of rod slow and fast pathway

Feng Chao, Yang Anhuai, Chen Changzheng. Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

**Abstract** Retinal rod cells play an important role in human vision function, especially dark vision. The substantial pathway and process of visual transmission between retinal rod cells and retinal ganglion cells is still uncertain. Some researchers had found that not only one pathway exist between retinal rod cells and retinal ganglion cells during the visual transmission since 20 years ago. Recently, the study progress in retinal rod multipathway during the visual transmission is concerned by more and more researchers. The separately responses of the rod slow and fast pathway can be seen with 15 Hz flash ERG after dark adaptation. There are some characteristics in 15 Hz flash ERG responses of patients with retinitis pigmentosa, stargardt's macular dystrophy, complete stationary night blindness. The studing process, visual transmission and clinical application of rod multipathway were introduced in this paper.

**Key words** retinal rod cell; slow pathway; fast pathway; retinal ganglion cells

**摘要** 视杆细胞对视觉,特别是暗视觉的形成具有重要的作用。视杆细胞与神经节细胞之间视觉传导的具体通道和过程目前尚不清楚。20年前,国外学者认识到在视网膜视杆细胞与神经节细胞之间的视觉传导可能并非只存在一条通道。在15 Hz频率下,利用暗适应闪烁光视网膜电图(ERG)可将视杆细胞慢快通道的各自反应分离出来。某些疾病,如视网膜色素变性(RP)、Stargardt黄斑营养不良、完全性静止性夜盲的暗适应15 Hz闪烁光ERG反应则表现出某些特性。就视杆细胞多条视觉传导通道的发现、传导途径及临床应用进行综述。

**关键词** 视杆细胞;慢通道;快通道;视网膜神经节细胞

分类号 R 774 文献标识码 A 文章编号 1003-0808(2009)06-0540-04

人眼视网膜对视觉信息的处理和传递是由三级神经元完成的,即光感受器细胞—双极细胞—神经节细胞;神经节细胞轴突将视觉信息沿视路传递到中枢形成视觉。光感受器细胞分为视杆细胞和视锥细胞,视网膜中大多数是视杆细胞,视杆细胞/视锥细胞为16~20/1。视杆细胞对视觉,特别是暗视觉的形成具有重要作用。视杆细胞与神经节细胞之间视觉传导的具体通道和过程目前尚不清楚。Sharpe等<sup>[1]</sup>发现在视网膜视杆细胞与神经节细胞之间的视觉传导可能并非只存在一条通道。本文就视杆细胞多条视觉传导通道的发现、传导途径及临床应用研究进展进行综述。

### 1 视杆细胞多条视觉传导通道的发现

Hecht等<sup>[2]</sup>1938年曾报道,在暗视环境下对1例单色视患者进行时间分辨率测试时发现,测试曲线在

背景强度为0 log scot td sec时出现明显异常而呈现为两个阶段<sup>[2-3]</sup>。Sharpe等<sup>[1]</sup>研究发现,15 Hz频率下随着闪烁光强度的不断增加闪烁光会一度消失,而当光强继续增加时闪烁光又会重新出现。在相同的闪烁光强度情况下,对人进行电生理记录同样可以看到这种闪烁光消失的现象。Sharpe等<sup>[1]</sup>对这一现象进行研究后首次提出,视网膜视杆细胞的视觉传导通道存在双重性,即视觉信号在视杆细胞中的传导存在慢快两条传导通道。相比较而言,“慢通道”为敏感性较高的传导通道,而“快通道”则是相对不敏感的传导通道。在15 Hz频率下,闪烁光信号在视杆细胞慢快视觉传导通道中的传递时间是不同的,信号在慢通道中的传递时间相对于其在快通道中的传递时间延迟半个周期(约33 ms)。因此,当经过两条不同的视杆细胞视觉传导通道传递的闪烁光信号在传导阶段中进行重组时,由于相消性干扰而不被人所感知。

Soucy等<sup>[4]</sup>在对转基因鼠实验中发现,在使鼠视

作者单位:430060 武汉大学人民医院眼科  
通讯作者:陈长征 (Email: whuchenchz@163.com)

杆细胞的慢通道均失效后,实验鼠的 OFF 反应依然存在。他们所使用的转基因鼠视锥细胞已经丧失了对所有长波光和 95% 短波光的敏感性。实验过程中,使用 2-氨基丁酸阻断 ON 视杆双极细胞的代谢性谷氨酸受体,同时使用土的宁使无长突 A II 细胞的甘氨酸突触失活。通过这种方法阻断了转基因鼠视杆细胞视觉传导的慢通道。这一结果显示,在视杆细胞与 OFF 双极细胞间可能存在某种方式的连接,从而构成了视杆细胞视觉传导的第 3 条通道(图 1)。但目前还没有更多的证据可以充分证明这一通道。

## 2 视杆细胞视觉传导慢通道的传导途径

慢通道是第 1 条被发现的视杆细胞视觉传导通道,主要特征是 ON 视杆双极细胞与无长突 A II 细胞相连。在这一通道中,1 个视杆细胞突触的带状结构与 2 个以上的 ON 视杆双极细胞产生相互作用,ON 视杆双极细胞又与无长突 A II 细胞通过谷氨酸信号保留突触相连,视觉信号从无长突 A II 细胞渗入到视锥细胞的主要线路中,这一过程中 ON 视锥双极细胞受到兴奋的同时 OFF 视锥双极细胞受到抑制。在随后的信号传导中,ON 双极细胞和 OFF 双极细胞分别兴奋 ON 神经节细胞和 OFF 神经节细胞(图 1)。

快通道中视杆细胞的内孢囊通过微隙连接与邻近的视锥细胞直接相连。视觉信号在快通道中传导的早期阶段就渗入到了 ON 视锥双极细胞和 OFF 视锥双极细胞线路(图 1)。Nelson<sup>[5]</sup>在猫的实验明确了视杆细胞与视锥细胞间隙连接在视杆细胞信号传导中的可行性;Schneeweis 等<sup>[6]</sup>对恒河猴实验中提出在视锥细

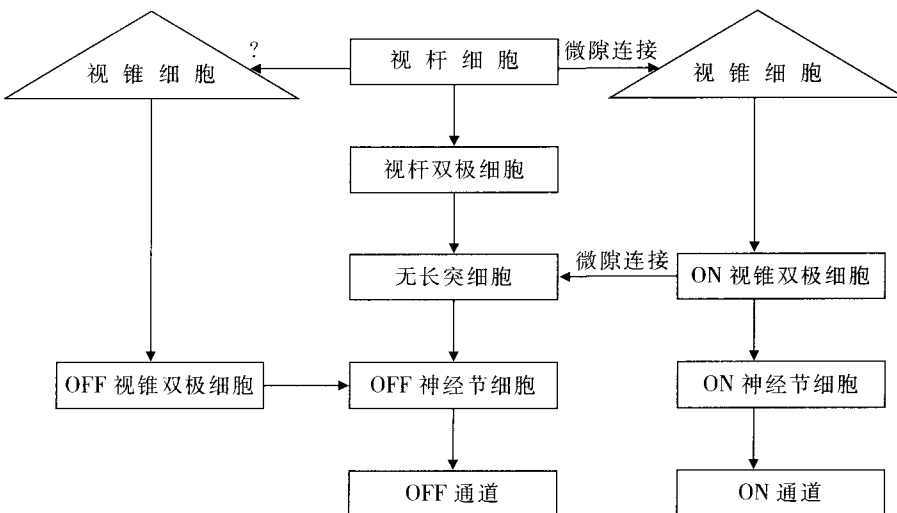


图 1 视网膜视杆细胞视觉传导通道示意图  
Fig. 1 Scheme of transducing pathway of retinal rod cell

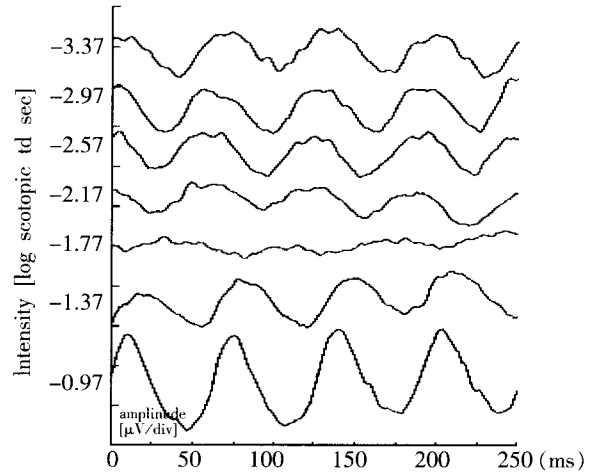


图 2 正常人暗适应 15 Hz 闪烁光 ERG 结果<sup>[8]</sup>  
Fig. 2 ERG stimulated by 15 Hz flicker in normal subject<sup>[8]</sup>

胞中存在着视杆细胞信号。此外,Verweij 等<sup>[7]</sup>还认为,在灵长类动物中 H<sub>1</sub> 水平细胞也可以接收视杆细胞的信号输入。

## 3 视杆细胞视觉传导慢通道的临床研究与应用

Sharpe 等<sup>[1]</sup>对正常人在暗视环境下的闪烁光临界点与强度曲线的测量证明了闪烁光的感受性在 0 log scot td sec 背景强度下时间分辨率 15 Hz 附近出现明显的中断现象。综合 Hecht 等<sup>[2-3]</sup>的发现,我们可以认识到在 15 Hz 频率下,利用暗适应闪烁光 ERG 可以将视杆细胞慢通道的各自反应分离出来,通过改变刺激强度分别研究慢通道和快通道。

### 3.1 正常人暗适应 15 Hz 闪烁光 ERG 反应

Scholl 等<sup>[8]</sup>对 22 例(22 眼)正常人进行了暗适应 15 Hz 闪烁光 ERG 测试。测试前均扩瞳并进行暗适应 30 min,测试中使用全视野刺激器,白光闪烁频率为 15 Hz,持续时间为 10 μs,刺激强度为 1.43 ~ -0.57 log scot td sec。ERG 波幅在 -3.37 ~ -2.97 log scot td sec 范围内轻度增加,随后逐渐降低,在 -2.17 ~ -1.77 log scot td sec 范围内波幅迅速降低,当刺激强度达到 -1.37 log scot td sec 时波幅会再次迅速增加(图 2);同时,所测得的慢通道数据在个体间分别存在 41.4% ~ 63.9% 和 47.4% ~ 66.6% 的变异。Scholl 等<sup>[8]</sup>分析认为,视网膜中视杆细胞密度或视杆细胞总数

在不同个体间的变异性、视杆细胞间以及视杆细胞与视锥细胞间的偶联等可能是数据变异的原因;此外,测得不同个体出现最小 ERG 反应时的闪烁光强度也是不同的,其原因可能是视网膜中视杆细胞与视锥细胞的比值不同。Scholl 等<sup>[8]</sup>推测,视杆细胞与视锥细胞的比值、视杆细胞与视锥细胞缝隙连接的数量和视网膜二级神经元的功能作用等因素影响了视杆细胞慢通道与快通道间的相互平衡。

### 3.2 视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP) 患者暗适应 15 Hz 闪烁光 ERG 反应

Scholl 等<sup>[8]</sup>在上述同一试验中测试了 1 例 (2 眼) RP 患者的暗适应 15 Hz 闪烁光 ERG 反应。暗适应 15 Hz 闪烁光 ERG 显示,与正常受试者实验数据相比较,RP 患者视杆细胞慢快通道振幅均降低,慢通道尤为明显,而反应时间异常仅在慢通道中出现,原因尚不明确。

### 3.3 Stargardt 黄斑营养不良 (Stargardt's macular dystrophy, SMD) 患者暗适应 15 Hz 闪烁光的 ERG 反应

Scholl 等<sup>[8]</sup>测试了 2 例 (4 眼) SMD 患者的暗适应 15 Hz 闪烁光 ERG 反应,发现早期 SMD 患者的暗适应 15 Hz 闪烁光 ERG 反应仅为振幅的降低,快通道振幅降低的幅度尤为明显;进展期 SMD 患者,慢快通道反应振幅降低幅度相当,较早期患者更为明显,而快通道反应时间延长、慢通道反应时间缩短。认为暗适应 15 Hz 闪烁光 ERG 可能较标准 ERG 更能揭示视杆细胞的功能紊乱。

### 3.4 完全性静止性夜盲 (complete stationary night blindness, CSNB) 患者暗适应 15 Hz 闪烁光 ERG 反应

Scholl 等<sup>[9]</sup>使用暗适应 15 Hz 闪烁光 ERG 和标准 ERG 对 11 例 (22 眼) X 连锁 CSNB 患者的视杆细胞慢快通道进行了研究,CSNB 患者标准 ERG 结果显示,所有患者均无法探测到视杆细胞 b 波,视杆细胞 a 波、最大反应 b 波振幅均低于正常人,潜时不延长;暗适应 15 Hz 闪烁光 ERG 结果显示,在噪音中无法识别视杆细胞慢通道的 ERG 信号 (闪烁光强度为  $-3.37 \sim -1.97 \log \text{scot td sec}$ )。而视杆细胞快通道的 ERG 信号易于识别,但与对照组相比较振幅显著降低、潜时明显延长。将实验潜时和经对数转换的振幅与对照组比较,差异均有统计学意义。

Scholl 等<sup>[9]</sup>认为暗适应 15 Hz 闪烁光 ERG 主要反映视杆双极细胞、视锥双极细胞的电活动,在其产生过程中明适应起着较重要的作用。在患者 ON 双极视锥细胞丧失信号传导功能后视杆细胞的快通道保证了视觉信号的持续传导,但这种信号保障机制是以降低信号强度为代价的。多条传导通道的存在可能加快了视

杆细胞的反应速度,提高了光子的利用率。在该实验中存在 2 例特殊情况,2 例患者暗适应 15 Hz 闪烁光 ERG 没有探测到快通道反应信号。这一发现,直接挑战了快通道的构成为视杆细胞与视锥细胞相偶联的模式<sup>[1,10-13]</sup>。

## 4 研究展望

对视杆细胞慢快通道的研究有助于我们认识视觉形成的具体机制和过程,同时可以更深入地了解某些遗传性眼部疾病的临床特点和发病机制。利用客观检查手段,如暗适应 15 Hz 闪烁光 ERG 等研究视杆细胞慢快通道,为光感受器疾病的早期准确诊断提供了可能。

目前,对于视杆细胞视觉传导通道的研究主要集中在细胞突触离子通道方面<sup>[14-19]</sup>。而有研究则利用视觉诱发电位来研究视杆细胞的视觉传导通道及相关领域<sup>[20-23]</sup>。将来可进一步研究人类视杆细胞慢快通道的确切解剖结构。寻找到最能反映视杆细胞慢快通道功能的 ERG 记录条件及其与视网膜病变的关系,揭示其变化规律。例如,在 RP 患者中,视杆细胞慢快通道受影响的机制是否相同或类似;在 SMD 患者中,暗适应 15 Hz 闪烁光 ERG 是否可以反映视杆细胞的功能紊乱<sup>[8]</sup>。另外,动物研究已证实,暗适应 15 Hz 闪烁光 ERG 存在种属间的差异<sup>[24]</sup>。今后应在大规模的人群中进行视杆细胞慢快通道的功能测试,进行深入研究,并更多地应用于临床实践。

总之,对视杆细胞慢快通道的深入认识将有助于弄清一些遗传性视网膜疾病的发病机制,并为其提供可能的治疗方法。

## 参考文献

- 1 Sharpe LT, Stockman A, Macleod DI. Rod flicker perception: scotopic duality, phase lags and destructive interference [J]. *Vision Res*, 1989, 29(11): 1539-1559
- 2 Hecht S, Schlaer S, Smith EL, et al. The visual functions of a completely color blind person [J]. *Am J Psychol*, 1938, 123: 94-95
- 3 Hecht S, Schlaer S, Smith EL, et al. The visual functions of the complete color-blind [J]. *J Gen Physiol*, 1948, 31(6): 459-472
- 4 Soucy E, Wang Y, Nirenberg S, et al. A novel signaling pathway from rod photoreceptors to ganglion cells in mammalian retina [J]. *Neuron*, 1998, 21(3): 481-493
- 5 Nelson R. Cat cones have rod input: a comparison of the response properties of cones and horizontal cell bodies in the retina of the cat [J]. *J Comp Neurol*, 1977, 172(1): 109-135
- 6 Schneeweis DM, Schnapf JL. Photovoltage of rods and cones in the macaque retina [J]. *Science*, 1995, 268(5213): 1053-1056
- 7 Verweij J, Dacey DM, Peterson BB, et al. Sensitivity and dynamics of rod signals in H<sub>1</sub> horizontal cells of the macaque monkey retina [J]. *Vision Res*, 1999, 39(22): 3662-3672
- 8 Scholl HP, Langrova H, Pusch CM, et al. Clinical electrophysiology of two rod pathways: normative values and clinical application [J]. *Graefes's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2001, 239(2): 71-80
- 9 Scholl HP, Langrova H, Pusch CM, et al. Slow and fast rod ERG pathway

- in patients with X-linked complete stationary night blindness carrying mutations in the NYX gene [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001, 42(11): 2728 - 2736
- 10 Stockman A, Sharpe LT, Zrenner E, et al. Slow and fast pathways in the human rod visual system: electrophysiology and psychophysics [J]. J Opt Soc Am A, 1991, 8(10): 1657 - 1665
- 11 Stockman A, Sharpe LT, Ruther K, et al. Two signals in the human rod visual system: a model based on electrophysiological data [J]. Vis Neurosci, 1995, 12(5): 951 - 970
- 12 Sharpe LT, Stockman A. Rod pathways: the importance of seeing nothing [J]. Trends Neurosci, 1999, 22(11): 497 - 504
- 13 Sharpe LT, Fach CC, Stockman A. The spectral properties of the two rod pathways [J]. Vision Res, 1993, 33(18): 2705 - 2720
- 14 Singer JH, Diamond JS. Vesicle depletion and synaptic depression at a mammalian ribbon synapse [J]. J Neurophysiol, 2006, 95(5): 3191 - 3198
- 15 Garcia-Perez E, Lo DC, Wesseling JF. Kinetic isolation of a slowly recovering component of short-term depression during exhaustive use at excitatory hippocampal synapses [J]. J Neurophysiol, 2008, 100(2): 781 - 795
- 16 Rabl K, Cadetti L, Thoreson WB. Paired-pulse depression at photoreceptor synapses [J]. J Neurosci, 2006, 26(9): 2555 - 2563
- 17 Rabl K, Cadetti L, Thoreson WB. Kinetics of exocytosis is faster in cones than in rods [J]. J Neurosci, 2005, 25(18): 4633 - 4640
- 18 Cadetti L, Tranchina D, Thoreson WB. A comparison of release kinetics and glutamate receptor properties in shaping rod-cone differences in EPSC kinetics in the salamander retina [J]. J Physiol, 2005, 569(3): 773 - 788
- 19 Kavalali ET. Multiple vesicle recycling pathways in central synapses and their impact on neurotransmission [J]. J Physiol, 2007, 585(3): 669 - 679
- 20 Rudvin I, Valberg A. Flicker VEPs reflecting multiple rod and cone pathways [J]. Vision Res, 2006, 46(5): 699 - 717
- 21 Valberg A, Rudvin I. Possible contributions of magnocellular- and parvocellular-pathway cells to transient VEPs [J]. Vis Neurosci, 1997, 14(1): 1 - 11
- 22 Ridder WH, 3rd, Nusinowitz S. The visual evoked potential in the mouse-origins and response characteristics [J]. Vision Res, 2006, 46(6-7): 902 - 913
- 23 Cao D, Pokorny J, Smith VC, et al. Rod contributions to color perception: linear with rod contrast [J]. Vision Res, 2008, 48(26): 2586 - 2592
- 24 Nusinowitz S, Ridder WH, Ramirez J. Temporal response properties of the primary and second rod-signaling pathways in normal and Gnatmutant mice [J]. Exp Eye Res, 2007, 84(2): 1104 - 1114

(收稿:2008-06-07 修回:2009-02-22)

(本文编辑:刘艳)

## · 临床经验 ·

## ReSTOR 多焦点人工晶状体植入术后远期视觉质量评价

李军花 赵云娥 朱俊 郑景伟

ReSTOR 多焦点人工晶状体 (multifocal intraocular lens, MIOL) 能改善远近视力, 其短期 (3 ~ 6 个月) 效果已被证实<sup>[1-3]</sup>, 但是评价其远期效果报道少见。本研究对 ReSTOR MIOL 植入术后 1 年以上的患者进行回顾性研究, 报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2005 年 9 月—2007 年 7 月在我院行超声乳化白内障摘除术并植入 ReSTOR SA60D3 MIOL 且可随访问的患者 36 例 (50 眼), 其中男 18 例 (28 眼), 女 18 例 (22 眼); 年龄 50 ~ 75 岁, 平均 (62 ± 8) 岁。术后随访 13 ~ 31 个月, 平均 (20.01 ± 7.44) 个月。纳入标准为术前诊断为年龄相关性白内障, 无其他眼部疾病; 无眼部手术史; 术前角膜散光度数 < 1.50 D 者。

**1.2 人工晶状体 (IOL) 性能** ReSTOR SA60D3 MIOL 应用阶梯渐进衍射技术, 合理适量地分配光能至远近焦点, 以清晰分离不同距离物体的成像, 同时该晶状体利用天文望远镜使用的“切趾技术”, 减少杂光现象, 使成像锐度提高, 物像更清晰。

**1.3 手术方法** 用 IOL Master 测量眼轴, 人工晶状体计算公式为 SRK-T, 术后预留屈光度数为 0 ~ +0.50 D。所有手术均由同一位资深医师完成。全部患者手术顺利, 术中无并发症发生。

## 1.4 研究方法

**1.4.1 远近视力及近视力最佳的距离** 分别测量裸眼及最佳远矫正状态下的远近视力及近视力最佳的距离。远视力检查采用 EDTRS 视力表, 距离为 4 m; 近视力检查采用综合验光仪

(IS-400 型, 日本 Topcon 公司) 上的近视力表, 从 40 cm 处开始, 由远移近测量近视力, 分别记录 40、33、31 cm 近视力及能看到最小一行字的最佳距离, 记录此距离和相应的视力。因为近视力测量是采用标准检查距离为 40 cm 的近视力表, 记录时需要根据不同的测量距离进行换算, 才能确定其真实的视力, 换算公式: 记录的视力 (VA) =  $-\log[\text{观测距离}/(0.4 \times 10^{\text{观测的VA}})]$ 。然后, 在综合验光仪上由同一位医师采用“最佳矫正之最正原则”进行主观验光, 记录远矫正屈光不正度数。远近视力均采用最小分辨角的对数 (logMAR) 表达。

**1.4.2 对比敏感度和眩光对比敏感度** 采用 CSV-1000E 对比敏感度测试仪 (美国 Vector Vision 公司), 由同一位医师进行检测。CSV-1000E 正常值参考 50 ~ 75 岁组的正常值。

**1.4.3 裂隙灯显微镜检查** 裂隙灯下散瞳检查连续环形撕囊口是否完全覆盖 IOL, IOL 是否居中, 观察后囊膜混浊情况, 行前置镜下眼底检查。后囊膜混浊程度采用 Tetz 分级标准<sup>[4]</sup>: 0 级为无混浊; 1 级为极轻度混浊, 囊膜轻度皱褶或单层晶状体上皮细胞 (lens epithelium cells, LECs); 2 级为轻度混浊, 呈蜂窝状, 多层 LECs 或较致密的纤维组织; 3 级为中度混浊, 裂隙灯下可见典型的珍珠小体, 致密的 LECs; 4 级为极度混浊, 裂隙灯下可见致密的珍珠小体。

## 1.5 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计学软件进行分析, 无眩光状态下 MIOL 术后的对比敏感度采用单样本 *t* 检验, 无眩光与有眩光状态下对比敏感度以及手术前后对比敏感度的比较采用配对 *t* 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。