

邱敏,陈柳,霍姝洵,等. 树鼩眼球组织形态学结构特征与比较分析 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(3): 66-74.

Qiu M, Chen L, Huo SR, et al. Comparative analysis of the morphological characteristics of tree shrew eyes [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(3): 66-74.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.03.009

树鼩眼球组织形态学结构特征与比较分析

邱 敏^{1,2}, 陈 柳¹, 霍姝洵^{1,2}, 丁相荣¹, 仝品芬¹, 李 娜¹, 代解杰¹, 郝佩琪¹,
高家红^{1*}, 陆彩霞^{1*}

(1.中国医学科学院/北京协和医学院 医学生物学研究所,昆明 650031;2.昆明医科大学,昆明 650500)

【摘要】 目的 获得树鼩眼球组织形态学结构特征,并比较树鼩、恒河猴和人类眼球组织解剖学的异同点,为利用树鼩建立眼部相关疾病模型提供必要的组织学基础数据。**方法** 制作树鼩和恒河猴眼球常规石蜡切片,HE 染色后进行分析比较。**结果** 树鼩眼球主要由晶状体和眼球壁组成。眼球壁分 3 层,由外向内依次为纤维膜、血管膜和视网膜三层。纤维膜前方 1/6 为角膜,后 5/6 为巩膜,两者交界处有一移行区域为角巩膜缘;血管膜是眼球壁的中间层,由疏松结缔组织、丰富的血管和色素细胞组成,自前向后分为虹膜、睫状体和脉络膜;视网膜是眼球壁的最内层,呈典型 10 层结构。树鼩眼球组织学结构组成与恒河猴眼球及人类眼球组成一致,组织各层占比大致相同,不同之处是树鼩巩膜上皮含有黑色素细胞,视网膜各层组织占比与人类不同。**结论** 树鼩眼球组织结构与非人灵长类或人类类似,组织形态大致相同,具备用于建立人类眼科相关疾病动物模型的潜力,以阐明相应眼科疾病致病机制。

【关键词】 树鼩;恒河猴;眼球;组织学结构

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 03-0066-09

Comparative analysis of the morphological characteristics of tree shrew eyes

QIU Min^{1,2}, CHEN Liu¹, HUO Shurui^{1,2}, DING Xiangrong¹, TONG Pinfen¹, LI Na¹, DAI Jiejie¹, HAO Peiqi¹,
GAO Jiahong^{1*}, LU Caixia^{1*}

(1. Chinese Academy of Medical Sciences/Peking Union Medical College Institute of Medical Biology, Kunming 650031, China.
2. Kunming Medical University, Kunming 650500)

【Abstract】 Objective To examine the morphological characteristics of the eyeballs of tree shrews and to compare the similarities and differences of the anatomical structure of the eye of tree shrews, monkeys, and humans to provide the necessary histological data to establish ocular disease models using tree shrews. **Methods** Paraffin-embedded sections of tree shrew and rhesus monkey eyeballs were prepared and analyzed by HE staining. **Results** The tree shrew eyeball mainly consisted of a lens and eyeball wall. The ocular wall was divided into three layers including the fibrous membrane, vascular membrane, and retina from the outside to inside. The anterior 1/6 of the fibrous membrane was the cornea, and the posterior 5/6 was the sclera. The vascular membrane was the middle layer of the ocular wall. It was composed of loose connective tissue, abundant blood vessels, and pigment cells. It was divided into the iris, ciliary body, and choroid from

[基金项目] 云南省科技人才和平台计划项目 (2017HC019); 云南省重点实验室运行补助专项 (2017DG008); 国家重点研发计划资助 (2021YFF0702404)。

[作者简介] 邱敏 (1998—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 人类疾病动物模型建立及机制研究。E-mail: 1587665321@qq.com

[通信作者] 高家红 (1968—), 男, 副主任技师, 硕士, 研究方向: 实验动物病理学。E-mail: 781229709@qq.com

陆彩霞 (1979—), 女, 副主任技师, 博士, 研究方向: 干细胞及人类疾病动物模型建立研究。E-mail: lcx@imbcams.com.cn

* 共同通信作者

front to back. The retina was the innermost layer of the eyeball wall and had a typical structure of 10 layers. The histological structure of the tree shrew eyeball was consistent with that of rhesus monkey and human eyeballs, and the proportion of each tissue layer was approximately the same. The main differences were that the sclera epithelium of tree shrews contained melanocytes, and the proportion of each retinal layer was different from that of humans. **Conclusions** The eye tissue structure of tree shrews is similar to that of non-human primates and humans, and the tissue morphology is approximately the same. There is potential to establish an animal model of human eye-related diseases to clarify the pathogenesis of eye diseases.

[Keywords] tree shrew; rhesus monkey; eyeball; histological structure

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

树鼩(*Tupaia belangeri chinensis*)是一类小型的攀缘型哺乳动物,与非人灵长类动物比较具有体型小、维护成本低、方便饲养以及繁殖周期短等特点,由于其与灵长类动物密切关系,已成为生物医学研究中越来越重要的实验动物^[1-2]。此外,在生物医学研究中使用非人灵长类动物伦理争议较大,而树鼩在进化上趋近于非人灵长类动物(全基因组约 94.3%),并在研究基本生物学功能和人类疾病方面可取代非人灵长类动物^[3]。迄今为止,树鼩已成功用于创建近视、抑郁症、乳腺癌、代谢性疾病、酒精诱发或非酒精性脂肪性肝病、单纯疱疹病毒 1 型(HSV-1)和真菌性角膜感染等疾病动物模型^[4-5]。树鼩具有相对发达和排列的视觉丘脑,具备敏锐的视觉和颜色辨别能力^[6-7]。在 209 个已知的视觉相关人类基因中,树鼩仅缺乏中波敏感视蛋白 1 (medium-wave-sensitive opsin 1, OPN1MW)和中波敏感视蛋白 2 (medium-wave-sensitive opsin 2, OPN1MW2)基因^[8]。缺乏这两个锥形光感受器基因,以及杆状光感受器视紫红质中的其他独特特征,与树鼩的昼夜行为模式和二色性相容^[9-10]。事实上,树鼩已成为研究角膜^[11-12]、巩膜^[13]、视网膜^[14-15]、脉络膜^[16]的疾病模式动物,但对于树鼩整个眼球组织结构的研究仍有空白。本实验通过观察和分析正常树鼩眼球的组织结构,描述树鼩眼球的解剖组织结构特征,并与恒河猴和人类眼球结构进行比较,以探索树鼩在眼科动物模型研究应用的潜力,为进一步开展树鼩眼科生理学和病理学等相关研究提供形态学基础。

1 材料和方法

1.1 实验动物

普通级成年、健康、无眼疾的中缅树鼩滇西亚种 6 只(雌性 3 只,雄性 3 只,体重 110~130 g,年龄 2~3 岁),由中国医学科学院医学生物学研究所树

鼩种质资源中心提供并饲养[SCXK(滇)K2018-0002]。普通级成年、无眼疾的恒河猴 6 只(雌性 3 只,雄性 3 只,体重 4.5~6.5 kg,年龄 5~10 岁)由中国医学科学院医学生物学研究所实验动物部提供并饲养[SYXK(滇)K2020-0008]。本实验经中国医学科学院医学生物学研究所审批(DWSP202108002)通过,所有实验操作均符合 3R 原则。

1.2 主要试剂与仪器

二甲苯、无水乙醇(国药集团化学试剂有限公司);封片剂、苏木素-伊红染液(Leica);脱水机、病理切片仪、染色机(德国徕卡);全自动组织芯片仪扫描系统(匈牙利 3D HISTECH)。

1.3 实验方法

腹腔注射过量 3% 戊巴比妥钠后,动物安乐处死。用弯镊夹持视神经根部,将眼球向上托起,摘取眼球,放入 Davidson 固定液固定 96 h,固定完成后,按照病理组织实验检测 SOP 程序进行取材、脱水、包埋、切片、HE 染色、封片,最后镜检并使用数字切片扫描仪进行扫描采集图片。

2 结果

树鼩眼球主要由晶状体和眼球壁组成。显微镜下可见树鼩眼球壁分 3 层,由外向内依次为纤维膜、血管膜和视网膜三层(图 1)。最外层为眼球的纤维膜,前方 1/6 为角膜,后 5/6 为巩膜,两者交界处有一移行区域为角巩膜缘;中间层为血管膜,由疏松结缔组织、丰富的血管和色素细胞组成,自前向后分为虹膜、睫状体和脉络膜;最内层为视网膜,视神经节细胞发出的轴突汇集成视神经,经视乳头传出眼球将视觉冲动传入大脑从而产生视觉。

2.1 角膜

角膜(cornea, C)为突出于眼球前方的透明膜,边缘与巩膜相连,光学显微镜下显示,树鼩角膜的

结构与人类角膜的结构非常相似(图 2)。树鼯角膜未见血管分布,与人角膜结构相似,具有 5 层结构,且层次清晰,由外向内可分为角膜上皮 (corneal epithelium, CEp)、前界层 (anterior limiting lamina, ALL)、角膜基质 (corneal stroma, CoS)、后界层 (posterior limiting lamina, PLL)、角膜内皮 (corneal endothelium, CE)。树鼯角膜上皮细胞与人厚度及结构相似,由鳞状细胞、翼状细胞和基底细胞组成,细胞呈嗜酸性,排列紧密整齐,互相嵌合;其角膜基质层占比与人相似,而恒河猴角膜基质层占比更大(图 2)。虽然树鼯角膜的总厚度约为人类角膜的一半,但树鼯角膜和人类角膜组成以及整个角膜各层之间比例接近^[17]。由此可见树鼯将可能是角膜相关疾病及研究其对胶原原纤维和蛋白聚糖影响的良好模型。

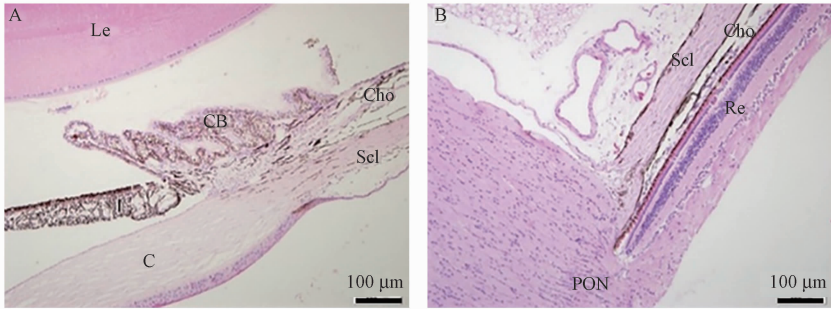
2.2 角巩膜缘

角巩膜缘 (corneal limbus, CL) 是角膜和巩膜的

移行区,呈半透明状,前界起于角膜前界层边缘,后界为后界层边缘(图 3)。在后界层边缘与巩膜距之间的巩膜沟内是小梁网 (trabecular meshwork, TrM) 和巩膜静脉窦 (scleral venous sinus, SVS), SVS 又称施莱姆管 (Schlemm's canal)。光学显微镜下,树鼯小梁网与恒河猴以及人类的小梁网结构相似,均由小梁网状细胞组成,呈疏松结缔组织的网状结构,在细胞外基质 (ECM) 内交错成多层组织,是眼内房水排出的主要途径,已有研究表明树鼯在房水流出设施研究方面也比非人灵长类动物和啮齿动物模型具有显著优势^[18]。树鼯是做角巩膜缘相关研究比较很合适的模型,其角巩膜缘解剖学研究支持树鼯作为青光眼等由眼压改变导致的眼部疾病动物模型。

2.3 巩膜

巩膜 (sclera, Scl) 为纤维膜的后 5/6 部分,由致密且相互交错的结缔组织构成,从角膜周缘向后延

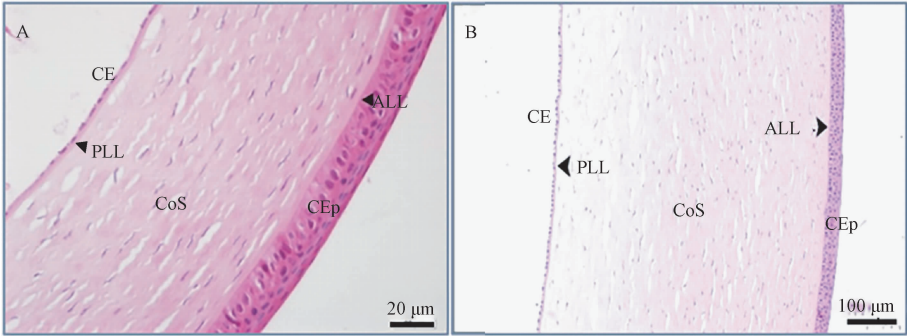


注:A:树鼯眼球前 HE 染色 (C:角膜;Scl:巩膜;Cho:脉络膜;CB:睫状体;I:虹膜;Le:晶状体);B:树鼯眼球后壁 HE 染色 (Scl:巩膜;Cho:脉络膜;Re:视网膜;PON:视神经乳头)。

图 1 树鼯眼球结构 (HE 染色)

Note. A, Eyeball HE staining (C, Cornea. Scl, Sclera. Cho, Choroid. CB, Ciliary body. I, Iris. Le, Lens). B, Posterior wall of eyeball HE staining (Scl, Sclera. Cho, Choroid. Re, Retina. PON, Papilla of optic nerve).

Figure 1 The histological structure of Tree shrews eyeball (HE staining)



注:A:树鼯角膜;B:恒河猴角膜;CEp:角膜上皮;ALL:前界层;CoS:角膜基质;PLL:后界层;CE:角膜内皮。

图 2 角膜 (HE 染色)

Note. A, Tree shrews cornea. B, Rhesus monkeys cornea. CEp, Corneal epithelium. ALL, Anterior limiting lamina. CoS, Corneal stroma. PLL, Posterior limiting lamina. CE, Corneal endothelium.

Figure 2 Cornea (HE staining)

伸到视孔,由视神经穿孔。树鼯胶原纤维束在眼球不同位置排列方式不同,且粗细不均,内含少量成纤维细胞、色素细胞、血管组织等(图4)。HE 结果表明树鼯巩膜结构与人相似,由巩膜上层、皮质层以及巩膜棕黑层构成。树鼯巩膜上层由一层疏松纤细的纤维组织和弹力组织组成,含丰富的血管及黑色素细胞,使得树鼯眼球外壁呈黑色;实质层由胶原纤维束、纤维细胞和基质组成,基本上不含血管,相较于人类及恒河猴,树鼯实质层胶原纤维束排列较为疏松(图4);树鼯巩膜棕黑层由细微的结缔组织与弹性纤维构成,含有色素细胞,使巩膜内面成棕黑色,同时构成脉络膜上腔外侧壁。树鼯巩膜解剖学结构与人和恒河猴比较相似,是研究巩膜的较佳模型。

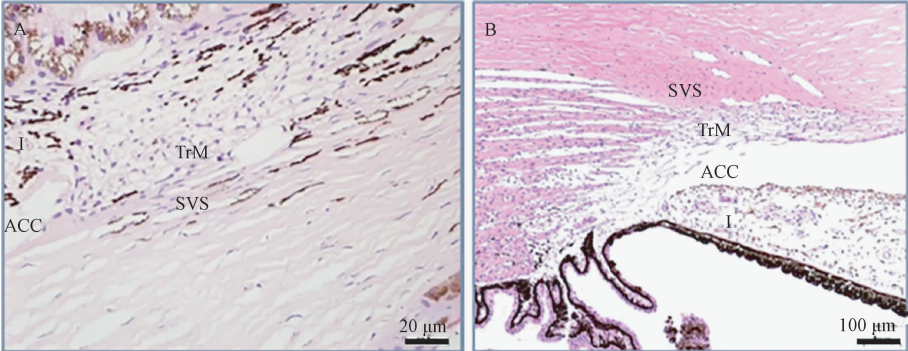
2.4 虹膜

虹膜(iris,Ir)为一环状薄膜,位于血管膜前方,由睫状体前缘伸出,环绕形成圆孔,称瞳孔。树鼯

虹膜与人类虹膜相似,都具有前缘层(anterior border layer,ABL)、虹膜基质层(iris stroma,IS)、平滑肌层和色素上皮层(pigment epithelial layer, PEL)(图5)。树鼯前缘层较不规则,由成纤维细胞、色素细胞和少量胶原纤维组成,为非连续性膜状结构,与人虹膜结构相同,而恒河猴的前缘层相对较平坦;树鼯虹膜基质层较厚,占比最大,由富含血管和黑色素细胞的疏松结缔组织构成,黑色素细胞比较明显,这些结构特点都与人类相近;树鼯平滑肌层含有平滑肌、血管、色素细胞和疏松结缔组织,其色素上皮层,延续于视网膜睫状体部,为立方色素上皮细胞,胞质丰富,内富含黑素颗粒,可见少量脂质空泡。总而言之,树鼯虹膜组成结构与人相似,支持树鼯在此类动物模型研究应用的可能性。

2.5 睫状体

睫状体(ciliary body,CB):是虹膜后外放增厚的环状结构,前与虹膜根部相连,后延续至脉络膜,

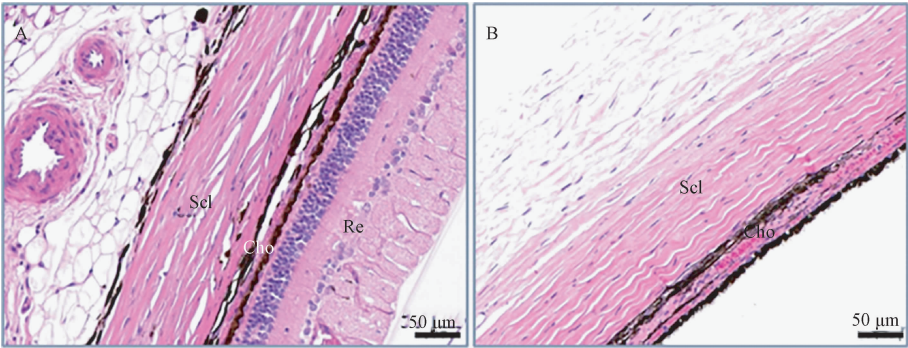


注:A:树鼯角巩膜缘;B:恒河猴角巩膜缘;TrM:小梁网;I:虹膜;SVS:巩膜静脉窦;ACC:前房角。

图3 角巩膜缘(HE染色)

Note. A, Tree shrews corneal limbus. B, Rhesus monkeys corneal limbus. TrM, Trabecular meshwork. I, Iris. SVS, Scleral venous sinus. ACC, Angle of anterior chamber.

Figure 3 Corneal limbus (HE staining)



注:A:树鼯巩膜(Scl:巩膜;Cho:脉络膜;Re:视网膜);B:恒河猴巩膜(Scl:巩膜;Cho:脉络膜)。

图4 巩膜(HE染色)

Note. A, Tree shrews sclera (Scl, Sclera. Cho, Choroid. Re, Retina). B, Rhesus monkeys sclera (Scl, Sclera. Cho, Choroid).

Figure 4 Sclera (HE staining)

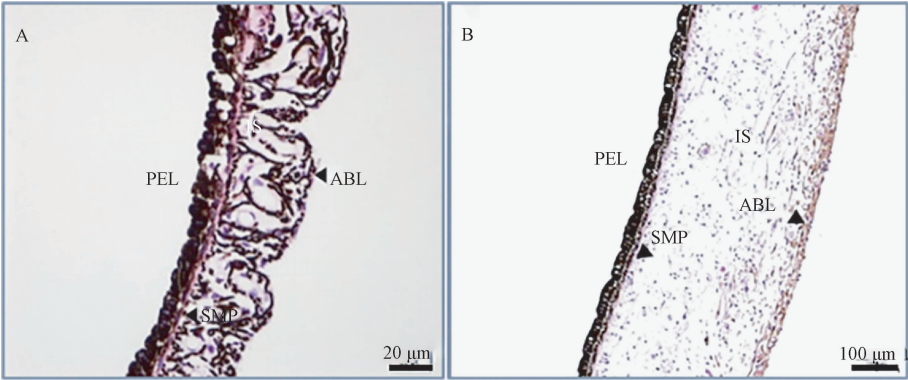
内面环绕晶状体赤道部有许多沿经线方向排列的突起,这些突起为增加表面积与房水分泌起到重要作用。HE 染色显示,树鼯睫状体自外向内可分为睫状肌 (ciliary muscle, CMu)、睫状基质 (ciliary matrix, CMa) 和睫状体上皮 (ciliary epithelium, CE) 三层(图 6)。睫状肌起始于虹膜,为平滑肌纤维且胞核清晰可见,是睫状体最厚的结构;睫状基质又称血管层,富含血管的疏松结缔组织,向后延续至脉络膜的血管层;睫状体上皮与人类相同,均由立方上皮和色素上皮层组成,细胞体积较大,胞质中有粗大的色素颗粒;内层为非色素上皮,细胞靠近玻璃体,胞质粉染,无黑色素颗粒,非色素上皮可分泌房水,如临床上治疗青光眼的药物可作用于非色素上皮以减少房水的产生,非色素上皮还可以合成胶原蛋白形成睫状小带,对晶状体固定起重要作用。

2.6 脉络膜

树鼯脉络膜 (choroid, Cho) 与人及恒河猴脉络膜组成结构相似,主要都是富含血管和色素细胞的疏松结缔组织(图 4),由外向内大致分为脉络膜上腔、血管层和 Bruch 膜三层。树鼯脉络膜上腔与巩膜附着,含色素细胞与胶原纤维;血管层清晰可见,含黑色素细胞与纤维细胞;Bruch 膜位于视网膜色素上皮与脉络膜之间(图 4)。

2.7 晶状体

晶状体 (lens, Le) 是有弹性的双凸透明体,借睫状小带连于睫状体,无血管和神经。HE 结果显示,树鼯晶状体结构与人及恒河猴组成相同,均具有晶状体囊 (lens capsule)、晶状体上皮 (lens epithelium)、晶状体细胞 (lens cells) 和晶状体悬韧带 (lens zonules) (图 7)。

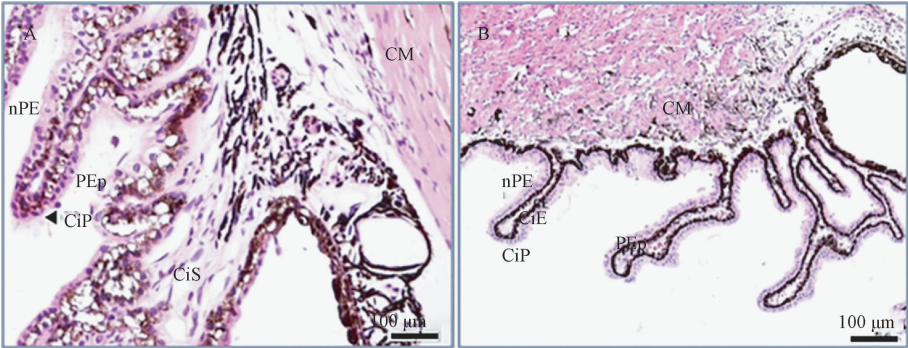


注:A:树鼯虹膜;B:恒河猴虹膜;ABL:前缘层;IS:虹膜基质;PEL:色素上皮层;SMP:瞳孔括约肌。

图 5 虹膜 (HE 染色)

Note. A, Tree shrews iris. B, Rhesus monkeys iris. ABL, Anterior border layer. IS, Iris stroma. PEL, Pigment epithelial layer. SMP, Sphincter muscle of pupil.

Figure 5 Iris (HE staining)



注:A:树鼯睫状体;B:恒河猴睫状体;CiP:睫状突;CM:睫状肌;PEp:色素上皮;nPE:非色素上皮;CiS:睫状基质;CiE:睫状体上皮。

图 6 睫状体 (HE 染色)

Note. A, Tree shrews ciliary body. B, Rhesus monkeys ciliary body. CiP, Ciliary process. CM, Ciliary muscle. PEp, Pigment epithelium. nPE, Non-pigment epithelium. CiS, Ciliary stroma. CiE, Ciliary epithelium.

Figure 6 Ciliary body (HE staining)

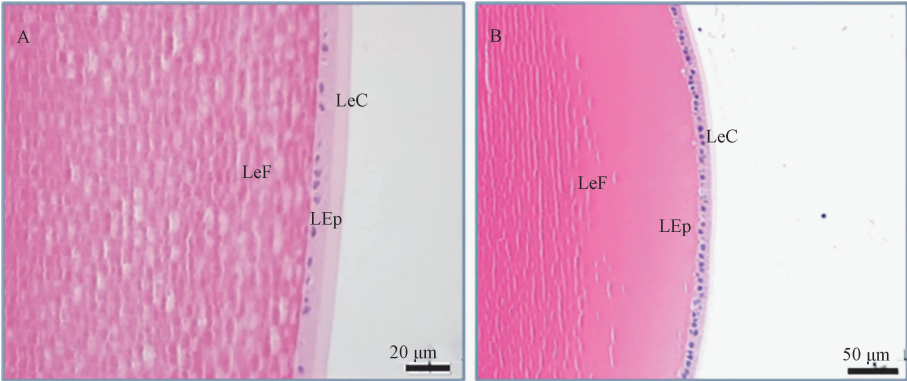
2.8 视网膜

视网膜(retina, Re)是眼球壁的最内层。HE 染色显示树鼯视网膜呈现典型的十层结构,被两层网状层分为了三层细胞,与人类视网膜结构比较相似。光学显微镜下显示树鼯视网膜由外向内依次分为色素上皮层(pigment epithelial layer, PEL)、视杆视锥层(layer of rods and cones, LRC)、外界膜(outer limiting membrane, OLM)、外核层(outer nuclear layer, ONL)、外丛状层(outer plexiform layer, OPL)、内核层(inner nuclear layer, INL)、内丛状层(inner plexiform layer, IPL)、神经节细胞层(layer of ganglion cells, LGC)、视神经纤维层(layer of optic fibers, LOF)、内界膜(inner limiting membrane, ILM)。HE 结果显示,树鼯 ONL 比人与恒河猴的薄,仅有一层细胞排列,而人与恒河猴有 4~10 层细

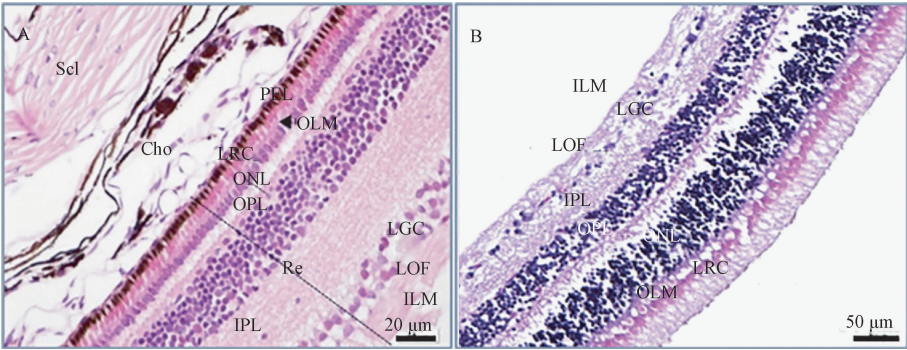
胞排列(图 8),但位于 LGC 的节细胞胞体较大,胞核较大弱嗜碱性,与人神经节细胞相似。总体而言,相较于人和恒河猴视网膜结构不同的是,树鼯内核层与内丛状层占比最大,神经节细胞层和神经纤维层比例适中,外核层和视杆视锥层占比小,但视网膜组成结构与细胞形态大致相似。

2.9 视神经乳头

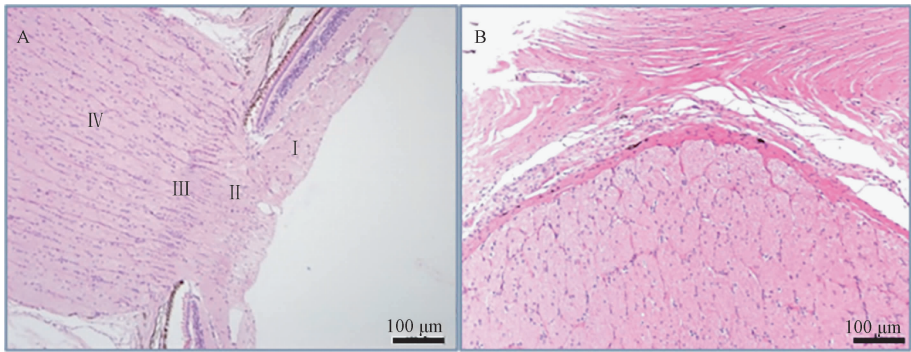
相比于恒河猴,树鼯视神经乳头(papilla of optic nerve, PON)结构与人更为相似,由内到外分为表层神经纤维层、筛板前区、筛板和筛板后区 4 部分(图 9)。有研究表明树鼯与人类视神经乳头的细胞外基质组成和结构具有密切的相关性和许多相似之处^[19]。树鼯有与人相似的视神经乳头结构,这将是研究眼压升高对实验性青光眼视网膜神经节细胞死亡发展影响较为合适的动物模型。



注:A:树鼯晶状体;B:恒河猴晶状体;LeC:晶状体囊 LEp:晶状体上皮 LeF:晶状体纤维。
Figure 7 Lens (HE staining)
Note. A, Tree shrews lens. B, Rhesus monkeys Lens. LeC, Lens capsule. LEp, Lens epithelium. LeF, Lens fiber.



注:A:树鼯视网膜;B:恒河猴视网膜;PEL:色素上皮层;LRC:视杆视锥层;OLM:外界膜;ONL:外核层;OPL:外丛状层;INL:内核层;IPL:内丛状层;LGC:神经节细胞层;LOF:视神经纤维层;ILM:内界膜。
Figure 8 Retina (HE staining)
Note. A, Tree shrews retina. B, Rhesus monkeys retina. PEL, Pigment epithelial layer. LRC, Layer of rods and cones. OLM, Outer limiting membrane. ONL, Outer nuclear layer. OPL, Outer plexiform layer. INL, Inner nuclear layer. IPL, Inner plexiform layer. LGC, Layer of ganglion cell. LOF, Layer of optic fibers. ILM, Inner limiting membrane.



注：A：树鼯视神经乳头；B：恒河猴视神经乳头；I：表层神经纤维层；II：筛板前区；III：筛板；IV：筛板后区。

图 9 视神经乳头 (HE 染色)

Note. A, Tree shrews papilla of optic nerve. B, Rhesus monkeys papilla of optic nerve. I, Surface fibrous layer. II, Frontal area of cribriform plate. III, Cribriform plate. IV, Postal area of cribriform plate.

Figure 9 Papilla of optic nerve (HE staining)

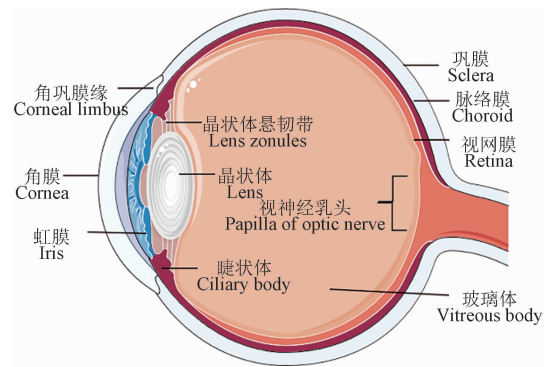


图 10 树鼯眼球结构示意图

Figure 10 Diagram of eyeball structure of tree shrew

3 讨论

树鼯具有较大的双眼视野,主要通过视觉而表现出复杂的社会行为^[20-21]。视觉通路和初级视觉皮层高度发达。这些不同于一般哺乳动物的视觉功能特点,值得我们深入研究。本研究表明,树鼯眼球组织学结构组成与人类眼球组成一致(图 10),组织各层占比大致相同^[22-23],不同之处是树鼯巩膜上皮含有黑色素细胞,视网膜各层组织占比与人不同。

在树鼯角膜炎研究中,Li 等^[11]用 I 型单纯疱疹病毒(HSV-1)感染树鼯角膜,发现单纯疱疹病毒性树鼯角膜炎症状与人类的症状非常相似,在急性感染期间显示出典型的点状和树突状病毒性角膜炎。树鼯角膜在病毒感染等方面具有极高的研究价值,但是以上功能学研究未从角膜的组织形态结构来给予说明。刘祖国等^[22]观察了树鼯角膜内皮细胞的形态结构和大小,与人类角膜内皮细胞相似。本

研究发现,树鼯角膜各层结构与人类角膜结构占比相似,细胞形态学相似。与恒河猴相比,树鼯角膜组成比例与人更为接近,提示树鼯是研究角膜相关疾病较好的实验动物。

在对青光眼的研究中,树鼯也是一种新型模式动物。赵桂秋^[23]在成年树鼯中诱导实验性青光眼,结果显示患有实验性青光眼的树鼯表现出人类疾病的关键病理特征。本实验显示,树鼯的眼前节解剖结构与人类相似,表现为多层小梁网和施莱姆管,以及其具有类似于人类的视神经乳头解剖结构,特别是胶原质的承重层,角巩膜缘解剖学和视神经乳头解剖学均支持树鼯作为青光眼新型动物模型的实用价值。

Phillips 等^[24]在树鼯巩膜中可见肌成纤维细胞的存在,表明树鼯眼轴向长度的减少可能是由涉及巩膜胶原纤维细胞的收缩机制的激活引起的,这种机制可能在调节眼睛大小和屈光发育方面发挥作用。树鼯和人巩膜在微观上主要由 I 型胶原纤维组成^[25]。本实验也从解剖学角度说明树鼯巩膜与人巩膜的相似性。Jia 等^[26]采用激光光凝在照射树鼯眼睛,成功诱导脉络膜新生血管(CNV)生成,有 CNV 相同表型,进一步说明树鼯可作为研究 CNV 合适的动物模型。

树鼯作为灵长类动物和啮齿类动物之间的中间物种,其已被用于产后屈光发育的研究以及视觉系统解剖学和神经生理学的研究^[27]。树鼯眼睛生长对正负晶状体散焦的双向反应在质量上与在其他动物模型(恒河猴)中看到的反应相似^[28]。HE 染色结果显示树鼯晶状体解剖组织结构和恒河猴以及人类相似。树鼯是昼行性的,拥有视锥细胞主

导的视网膜,并表现出有趣的视觉引导行为^[21,29]。这些特性使树鼩成为一种合适的模型,特别是在视觉神经科学领域^[30-31]。树鼩的视觉敏感性高主要是因为视网膜含有约 95% 的视锥体。视锥细胞是感受强光和颜色的细胞,对强光和颜色具有高度的分辨能力。人中央凹只有视锥细胞^[32]。树鼩虽然没有黄斑区,但是具有非人灵长类中央凹样锥体密度的视网膜区域。Dattilo 等^[14]发现自发性视网膜静脉搏动(SRVPs)在树鼩中的发病率与在人类中相似,树鼩 SRVPs 受眼压和颅内压变化的影响,其质量与人类报告的方式相似,鉴于解剖学的相似性,树鼩是进一步研究 SRVPs、眼压和颅内压之间复杂关系的有前途的动物模型。本实验发现,树鼩视网膜内核层和内丛状层占比大,神经节细胞层与神经纤维层占比适中,4 层总厚度所占比例大。内核层与内丛状层构成第二神经元,神经节细胞层和神经纤维层构成第三神经元,因此树鼩的视神经发达程度较高,内核层层数较多,从而增强其视信息接收能力和对视信息的分析能力,具有较高的视觉分辨能力,具备视觉神经科学研究的结构基础。

本实验从解剖学和组织形态学方面观察分析了树鼩眼球的组织结构特征,并与恒河猴和人类的眼球进行了比较,探讨了树鼩眼科临床医学研究价值和高度视觉灵敏性的原因,为树鼩眼睛生物功能学、眼科生理学和病理学等相关研究提供了组织学基础依据。总之,树鼩眼球组织学结构组成与人类眼球组成相似,组织各层占比大致相同,在眼科相关疾病树鼩模型的建立,以及开展视觉、病理生理和神经生理学等机制研究有较大的潜力,为阐明各种眼科疾病的致病机制、治疗药物研发和评价具有重要的科学意义和应用价值。

参考文献:

- [1] Fan Y, Ye MS, Zhang JY, et al. Chromosomal level assembly and population sequencing of the Chinese tree shrew genome [J]. Zool Res, 2019, 40(6): 506-521.
- [2] Chen Q, Ma ZX, Xia LB, et al. A tree shrew model for steroid-associated osteonecrosis [J]. Zool Res, 2020, 41(5): 564-568.
- [3] Pryce CR, Fuchs E. Chronic psychosocial stressors in adulthood: studies in mice, rats and tree shrews [J]. Neurobiol Stress, 2017, 6: 94-103.
- [4] Yao YG. Creating animal models, why not use the Chinese tree shrew (*Tupaia belangeri chinensis*)? [J]. Zool Res, 2017, 38(3): 118-126.
- [5] Xiao J, Liu R, Chen CS. Tree shrew (*Tupaia belangeri*) as a novel laboratory disease animal model [J]. Zool Res, 2017, 38(3): 127-137.
- [6] Petry HM, Bickford ME. The second visual system of the tree shrew [J]. J Comp Neurol, 2019, 527(3): 679-693.
- [7] 周广龙, 朱勤, 李振宇, 等. 树鼩在眼科学的基础研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2015, 23(6): 652-655.
- [8] Norton TT. Experimental myopia in tree shrews [J]. Ciba Found Symp, 1990, 155: 178-194.
- [9] Fan Y, Huang ZY, Cao CC, et al. Genome of the Chinese tree shrew [J]. Nat Commun, 2013, 4: 1426.
- [10] Hunt DM, Dulai KS, Cowing JA, et al. Molecular evolution of trichromacy in Primates [J]. Vision Res, 1998, 38(21): 3299-3306.
- [11] Li L, Li Y, Li X, et al. HSV-1 infection and pathogenesis in the tree shrew eye following corneal inoculation [J]. J Neurovirol, 2020, 26(3): 391-403.
- [12] Jia J, Wang W, Kuang D, et al. mRNA profiling reveals response regulators of decreased fungal keratitis symptoms in a tree shrew model [J]. Gene, 2020, 737: 144450.
- [13] McBrien NA, Cornell LM, Gentle A. Structural and ultrastructural changes to the sclera in a mammalian model of high myopia [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001, 42(10): 2179-2187.
- [14] Dattilo M, Read AT, Samuels BC, et al. Detection and characterization of tree shrew retinal venous pulsations: an animal model to study human retinal venous pulsations [J]. Exp Eye Res, 2019, 185: 107689.
- [15] 王熾炯. 形觉剥夺性弱视树鼩视网膜神经节细胞的可塑性 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2019.
- [16] Guo L, Frost MR, Siegwart JT Jr, et al. Scleral gene expression during recovery from myopia compared with expression during myopia development in tree shrew [J]. Mol Vis, 2014, 20: 1643-1659.
- [17] Almubrad T, Akhtar S. Structure of corneal layers, collagen fibrils, and proteoglycans of tree shrew cornea [J]. Mol Vis, 2011, 17: 2283-2291.
- [18] Jasien JV, Read AT, van Batenburg-Sherwood J, et al. Anterior segment anatomy and conventional outflow physiology of the tree shrew (*Tupaia belangeri*) [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2022, 63(1): 21.
- [19] Albon J, Farrant S, Akhtar S, et al. Connective tissue structure of the tree shrew optic nerve and associated ageing changes [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(5): 2134-2144.
- [20] Kaas JH, Hall WC, Killackey H, et al. Visual cortex of the tree shrew (*Tupaia glis*): architectonic subdivisions and representations of the visual field [J]. Brain Res, 1972, 42(2): 491-496.
- [21] Mustafar F, Harvey MA, Khani A, et al. Divergent solutions to visual problem solving across mammalian species [J]. eNeuro, 2018, 5(4): ENEURO.0167-ENEURO.0118.2018.
- [22] 刘祖国, 颜建华. 眼科临床解剖学 [M]. 山东: 山东科学技术出版社, 2015.

术出版社; 2009.

[23] 赵桂秋. 眼科病理学图谱 [M]. 北京: 人民卫生出版社; 2011.

[24] Phillips JR, McBrien NA. Pressure-induced changes in axial eye length of chick and tree shrew: significance of myofibroblasts in the sclera [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45(3): 758-763.

[25] Grytz R, El Hamdaoui M. Multi-scale modeling of vision-guided remodeling and age-dependent growth of the tree shrew sclera during eye development and lens-induced *Myopia* [J]. J Elast, 2017, 129(1-2): 171-195.

[26] Jia J, Qiu D, Lu C, et al. Transcriptome analysis of choroid and retina from tree shrew with choroidal neovascularization reveals key signaling moieties [J]. Front Genet, 2021, 12: 654955.

[27] Lee KS, Huang X, Fitzpatrick D. Topology of ON and OFF inputs in visual cortex enables an invariant columnar architecture

[J]. Nature, 2016, 533(7601): 90-94.

[28] Hung LF, Crawford ML, Smith EL. Spectacle lenses alter eye growth and the refractive status of young monkeys [J]. Nat Med, 1995, 1(8): 761-765.

[29] Müller B, Peichl L. Topography of cones and rods in the tree shrew retina [J]. J Comp Neurol, 1989, 282(4): 581-594.

[30] Savier E, Sedigh-Sarvestani M, Wimmer R, et al. A bright future for the tree shrew in neuroscience research: summary from the inaugural Tree Shrew Users Meeting [J]. Zool Res, 2021, 42(4): 478-481.

[31] 杨冬梅, 朱勤, 李娜, 等. 树鼯形觉剥夺性近视模型的建立及观察 [J]. 实验动物与比较医学, 2017, 37(3): 171-178.

[32] Tsang SH, Sharma T. Retinal histology and anatomical landmarks [J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1085: 3-5.

[收稿日期] 2022-07-07

(上接第 50 页)

[8] Cora MC, Kooistra L, Travlos G. Vaginal cytology of the laboratory rat and mouse: review and criteria for the staging of the estrous cycle using stained vaginal smears [J]. Toxicol Pathol, 2015, 43(6): 776-793.

[9] 秦弦. 慢性铁过载对雌性 C57BL/6J 小鼠卵巢功能的影响及机制研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2021.

[10] Pantier LK, Li J, Christian CA. Estrous cycle monitoring in mice with rapid data visualization and analysis [J]. Bio Protoc, 2019, 9(17): e3354.

[11] Byers SL, Wiles MV, Dunn SL, et al. Mouse estrous cycle identification tool and images [J]. PLoS One, 2012, 7(4): e35538.

[12] 印丹丹, 封瑞, 任丽菲, 等. 阴道涂片法鉴定大鼠生理周期的应用评价 [J]. 解剖科学进展, 2014, 20(4): 360-363.

[13] 丁玉龙, 孙莉, 李丽亚. 小鼠阴道涂片三种染色方法比较 [J]. 实验动物科学, 2010, 27(1): 67-69.

[14] 肖小芹, 汤婉婷, 成绍武, 等. 小鼠阴道涂片技术及其染色方法的研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(4): 376-378.

[15] Amano T, Anzai M, Matsumoto K. The *Clock* mutation reduces reproductive performance of mice by affecting the implantation capacity: maternal *Clock* mutation is not the only factor affecting implantation [J]. Theriogenology, 2016, 86(7): 1670-1684.

[16] Dolatshad H, Campbell EA, O' Hara L, et al. Developmental and reproductive performance in circadian mutant mice [J]. Hum Reprod, 2006, 21(1): 68-79.

[17] Salama NM, Zaghlol SS, Mohamed HH, et al. Suppression of the inflammation and fibrosis in Asherman syndrome rat model by mesenchymal stem cells: histological and immunohistochemical studies [J]. Folia Histochem Cytobiol, 2020, 58(3): 208-218.

[收稿日期] 2022-07-26