

沉默突触及其在神经系统疾病中的研究进展

胡健 白玉龙

复旦大学附属华山医院康复医学科,上海 200040

通信作者:白玉龙,Email:dr-baiyl@fudan.edu.cn

【摘要】 突触可塑性是大脑可塑性的重要组成,也是脑卒中后功能恢复机制研究的重要方向,而沉默突触作为没有传递功能的突触,存在于大脑的各个时期和各个部位,其与功能性突触的转化是突触可塑性的重要表现,对进一步研究脑卒中后功能恢复的机制以及其他各种神经系统疾病的发生、发展机制具有重要意义。本文综述表明,沉默突触存在于大脑的任何阶段(发育期、成年期或老年期),且发挥着不同的作用,而沉默突触的形成、激活和消除机制对于研究和干预神经系统疾病具有重要意义。

【关键词】 沉默突触; 功能性突触; 突触可塑性; 神经系统疾病

基金项目:国家自然科学基金(81572225)

Funding: National Natural Science Foundation of China(81572225)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.09.020

大脑可塑性是指大脑能够依赖环境和经验的修饰,塑造大脑的结构和功能,分为结构可塑性和功能可塑性,可使神经系统保持动态变化。研究证明,大脑可塑性在发育期高度活跃,可促进形成较为完整的神经环路,而脑卒中等脑损伤疾病会导致神经系统再次产生高度动态变化,改变神经环路的特性,展现出大脑的内在可塑性,这种可塑性可导致脑卒中后很大程度的自发性恢复,且康复训练可以改善和增强这种可塑性过程^[1]。突触可塑性是大脑可塑性的重要组成,也是脑卒中后功能恢复机制研究的重要方向。沉默突触作为没有传递功能的突触,存在于大脑的各个时期各个部位,其与功能性突触的转化是突触可塑性的重要表现,对进一步研究脑卒中后功能恢复的机制以及其他各种神经系统疾病的发生、发展机制具有重要意义。本文将对沉默突触及其在神经系统疾病中研究进展作一综述。

沉默突触的定义和分类

突触是神经元之间在功能上发生联系的部位,也是信息传递的关键位点。一个典型的锥体细胞的树突可以形成 30000 个形态突触,其中 90% 是谷氨酸能突触,其余为 GABA 能突触^[2]。谷氨酸是大脑中主要的兴奋性神经递质,其受体分为离子型(intropic glutamate receptors, iGluRs)和代谢型(metabotropic glutamate receptors, mGluRs)。离子型受体又包括 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDA)、 α -氨基羟甲基恶唑丙酸受体(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPA)和红藻氨酸受体(kainic acid receptor, KA)。沉默突触是指具有突触结构,在生理情况下没有传递功能的突触^[3]。沉默突触的概念最早在 1970 年提出来,是由于大脑中具有突触形态的突触与具有传递功能的突触数量不一致^[4]。新生发育期的大脑中存在大量沉默突触,一般是新生的、不成熟的、高度不稳定的突触,成年后沉默突触数量明显下降^[5]。有研究发现,成年小脑的颗粒细胞和浦肯野细胞之间的 100000 个突触中有 95% 是沉默突触^[6],且成年大鼠大脑中的沉

默突触占突触总量的 20%^[4]。近期的研究表明,成年大脑中异常的沉默突触生成与脑外伤、药物成瘾和神经退行性疾病相关^[7],越来越凸显沉默突触在脑疾病中的重要性和研究意义。沉默突触主要有两种形式,突触前沉默突触和突触后沉默突触。突触前沉默突触是指动作电位传至前膜末端时,不能诱导前膜释放神经递质;突触后沉默突触是指突触后膜缺乏谷氨酸的受体,通常是指突触后膜只表达 NMDA 受体而不表达 AMPA 受体,也可以称为 AMPA-沉默突触,较为常见^[7]。

AMPA-沉默突触

一、NMDA 受体和 AMPA 受体的生理作用、亚基和分布

NMDA 受体和 AMPA 受体是兴奋性递质谷氨酸的两种离子型受体,AMPA 受体发挥主要的兴奋性传递作用^[8]。由于 NMDA 受体是电压-门控通道受体,而 AMPA 受体是化学门控通道受体,静息状态下 NMDA 受体被电压依赖的 Mg^{2+} 阻断,使得 AMPA 受体首先被释放的谷氨酸激活,产生去极化后移除 Mg^{2+} 而后激活 NMDA 受体。因此,AMPA 受体介导兴奋性突触后电流(excitatory postsynaptic current, EPSC)的快成分,而 NMDA 受体介导 EPSC 的慢成分。

NMDA 受体有两种亚基,NR1 和 NR2,NR2 又有 NR2A-D 四种次亚基,NMDA 受体是由必需的同源二聚体 NR1 和 NR2A-D 组成的异源四聚体^[9];AMPA 受体是由 GluR1-4 组成的同源或异源四聚体。发育早期的兴奋性突触中,NMDA 受体富含 NR2B 亚基,随着大脑的发育,NR2B 亚基逐渐被 NR2A 取代,反应了兴奋性突触的成熟^[8]。与 NR1/NR2A 受体相比,NR1/NR2B 受体具有较慢的动力学和衰减时间,可增加突触内流动的 Ca^{2+} ,易产生自发性的兴奋性突触后电流(NMDA-spontaneous excitatory postsynaptic currents, NMDA-sEPSCs)。这种电流抑制了 Mg^{2+} 从 NMDA 受体的移除,使 NMDA 受体被阻断^[3,9]。另外,NR2B 亚基虽然可以诱导突触前膜释放谷氨酸从而诱导 NMDA 受体和 AMPA 受体数目的增加^[3],但也限制了 AMPA 受体在突触后膜的表达^[8]。

根据 AMPA 受体是否含有 GluA2 亚基,将 AMPA 受体分为钙渗透性 AMPA 受体 (calcium-permeable AMPA receptors, CP-AMPA) 和钙非渗透性 (nonCP-AMPA)。nonCP-AMPA 包含 GluA2 亚基,与 nonCP-AMPA 相比,CP-AMPA 是高度单通道传导,并且树突棘内 Ca^{2+} 的浓度一直相对较高,因此可卡因诱导生成的沉默突触往往募集 CP-AMPA 使得沉默突触成熟诱成,尽管这样的突触数量少,却起主要作用。还有研究证明,在发育阶段,海马中的沉默突触也倾向于募集 GluA1 同源的 CP-AMPA^[10]。

突触后致密区 (postsynaptic density, PSD) 是电镜下位于突触后膜下的高电子密度区域,与突触前突触囊泡释放的位置相对^[11]。PSD 在突触后膜聚集了神经递质受体和信号分子,传递和处理突触信号,并且可以经过结构变化编码和储存信息^[12]。NMDA 受体和 AMPA 受体位于兴奋性突触的 PSD 区域,介导了大脑中几乎所有的突触传递。AMPA 受体和 NMDA 受体都是跨膜结构,它们胞质部分的大小和形状有很大差别。NMDA 受体的胞质区域大概是 AMPA 受体的两倍^[12],且免疫电镜标记表明, GluA2/GluA3 的胞质部分距离后膜 2.9 nm,而 GluN1 的胞质部分距离后膜 5.1 nm。此外, NMDA 受体以直径大概 100~200 nm 成簇位于突触后致密区的中心位置,而 AMPA 受体排列早 NMDA 受体的外围。因此, AMPAR 的数量与 PSD 区域的直径成线性正相关,截距为 176 nm,直径小于 176 nm 时 PSD 区域不含 AMPA 受体结构,但是 NMDA 受体结构不受 PSD 区域直径变化的影响^[11]。

二、发育阶段的 AMPA-沉默突触

1. 发育关键期 (critical periods, CPs): AMPA-沉默突触最早在发育期的海马中被发现^[13]。新生大脑中存在大量的沉默突触,新生 10~12 d 的小鼠大脑中沉默突触的数量占总的突触数量的 55%^[14]。出生第二周的大鼠,海马 CA1 区的谷氨酸能突触约一半是 AMPA-沉默突触^[15]。之后沉默突触逐渐减少,出生 25~30 d 的小鼠沉默突触下降至总的突触的 25%,出生后 60~70 d 下降至 5%^[14],在这期间,沉默突触可能转化成功能性突触,也可能被清除。发育关键期 (critical periods, CPs) 是神经系统存在显著的可塑性变化的时期,也是突触重组的重要时期,对形成完整的神经环路十分重要^[7]。关键期是一段有限的时间段,神经系统依赖外界的感觉体验输入进行优化和调节^[14,16]。因为新生的神经系统是基因调控形成的不成熟的状态,需要外界感觉经验的优化和塑造,这是大脑所有功能性皮质区域需要经历的过程,关键期尤为重要^[14]。在关键期,突触可塑性的主要表现之一是 AMPA-沉默突触的清除和稳定化。最近的研究表明,沉默突触的存在和关键期的结束有关,黑暗环境下延长了视觉皮质的关键期,并且一直伴随着 AMPA-沉默突触的存在^[17];胡须感觉剥夺延长了体感皮质的关键期也一直伴随 AMPA-沉默突触的存在^[18]。因此,关键期后 AMPA-沉默突触的再生被认为是重新打开突触重组的窗口^[7]。

2. AMPA-沉默突触的稳定和清除:促进关键期 AMPA-沉默突触稳定化的因素有很多,除了突触连接的活性、新生树突棘的稳定形态, AMPA 去沉默化以及包含 GluA2 亚基的 AMPA 受体的募集、NMDA 受体 GluN2A 亚基取代 GluN2B 亚基、以及 PSD 支架蛋白膜相关鸟苷酸样激酶 (PSD MAGUKs) 的改变都能促进 AMPA-沉默突触的稳定^[7]。PSD MAGUKs 是突触后致

密区的支架蛋白,对 AMPA 受体和 NMDA 受体转运和锚定至突触后膜十分重要,包括 SAP102、PSD9、PSD-93、SAP97^[19]。出生后早期, SAP102 表达量很高,之后显著下降,而另外三种在出生后发育期逐渐增加,因为 SAP102 与 GluN2B-NMDA 受体密切相关^[20]。最近的研究表明, AMPA 受体和 NMDA 受体全部丢失注定了突触的清除^[7]。持续的长时程抑制 (long-time depression, LTD) 会使突触被清除,不能去沉默获得稳定的 AMPA-沉默突触会被清除^[21]。与突触新生相似,突触清除在发育中的大脑中也可高度激活,这两种相反的过程在发育阶段互相协调、合作建立并修饰新的神经环路^[22]。

3. AMPA-沉默突触相关的神经发育性疾病:发育过程中, AMPA-沉默突触过度和不加选择地去沉默化、或者缺乏去沉默化是导致神经发育性疾病的原因之一。X 染色体易损综合征是最常见的遗传性智力残疾疾病,在动物模型中,发育期体感皮质的 AMPA-沉默突触比正常组存在时间更长,证明了关键期突触选择的延迟和不足^[23];相反的,在自闭症的动物模型中,发育期的海马中的 AMPA-沉默突触比正常组少,并且功能性突触增加,证明了 AMPA-沉默突触过早去沉默化^[24]。另外,低氧诱导的新生儿癫痫发作也会导致海马中 AMPA-沉默突触过早去沉默化而减少,使突触可塑性受损而导致长期的认知缺陷^[25-26]。大脑发育期间突触可塑性和突触形成过程异常是精神分裂和自闭症公认的病因学特征^[26]。防止兴奋性突触的过早成熟与一些分子机制相关。ARHGAP12 是大脑中的一种 Rho GTP 酶活化蛋白,只表达于海马 CA1 区兴奋性突触的突触后部分,在发育过程中调节兴奋性突触结构和功能^[27]。研究表明,敲除 ARHGAP12 导致兴奋性突触的过早成熟,沉默突触减少。内源性的 ARHGAP12 可以限制沉默突触的去沉默,大量表达于出生后早期的海马 (1~2 周),之后逐渐下降^[27]。MET 受体酪氨酸激酶与患自闭症谱系障碍的风险和人类神经环路结构和功能的完整性相关,研究表明,敲除小鼠的 met 基因,会致使兴奋性突触的过早成熟,沉默突触数量减少,加快 GluN2A 亚基的转变,增强突触后 AMPA 受体的获取。因此, MET 信号通路与神经系统的生长和功能成熟的时间点控制有关,也说明了自闭症与发育期异常的沉默突触变化有关^[28]。轴突蛋白 (Neurexins) 和神经连接蛋白 (neuroligins) 是中枢神经系统突触形成所需的细胞粘附因子复合物之一,它们分别位于突触前后膜,相互作用促进突触的形成和特殊化。研究表明,改变小鼠脑中神经连接蛋白的表达,导致学习缺陷和社交障碍。人类轴突蛋白和神经连接蛋白基因的改变也与自闭症和智力迟钝有关^[29]。

三、成年大脑的 AMPA-沉默突触

1. 成年大脑中 AMPA-沉默突触的生成和清除:关于沉默突触的研究大多在发育期,发育关键期后沉默突触的数量明显下降,但最近的研究发现成年甚至年老的大鼠海马 CA1 区仍然存在 AMPA-沉默突触^[4],并且成年大鼠大脑沉默突触的数量占到 20%^[4]。成年大脑中 AMPA-沉默突触形成的方式有两种,一种是重新合成装配形成的 AMPA-沉默突触,可能导致异常的突触重塑,与药物成瘾和脑损伤疾病发病机制有关;一种是由功能性突触转化而来,继而可能被清除,与神经退行性疾病突触丢失的机制有关。

2. 成年大脑中 AMPA-沉默突触相关的疾病:可卡因和吗啡等药物的使用可使伏隔核部位 AMPA-沉默突触数量的增加,但

是机制却有不同。可卡因诱导生成的 AMPA-沉默突触是新生的突触,在伏隔核中的 D1 型神经元,新生的突触表达含 GluN2B 亚基的 NMDA 受体并且伴随树突棘的密度增加,都证明了这一点;吗啡诱导生成的 AMPA-沉默突触是已存在的兴奋性突触将后膜 AMPA 受体转运至膜内从而沉默化形成,伴随树突棘的密度减小^[5,22]。虽然机制不同,可卡因和吗啡都增加了 D1 型神经元兴奋性输入。可卡因诱导产生的沉默突触募集 AMPA 受体会活化并增强 D1 型神经元的兴奋性传入,吗啡诱导产生的沉默突触可能被消除并减弱 D2 型神经元的兴奋性传入,相对会增强 D1 型神经元的兴奋性输入,导致相同的伏隔核功能变化和共同的行为反应^[5]。另有研究证明,可卡因诱导产生的沉默突触活化时募集的是 CP-AMPA 受体而诱发生成性,而丰富环境作为药物成瘾的行为学治疗方法,能促进 nonCP-AMPA 受体的转运至突触,这可能是丰富环境的作用机制,但也可能是通过兴奋小胶质细胞促进突触的清除^[10]。

慢性脑缺血导致海马 AMPA-沉默突触明显增加,比对照组增加 29.81%~55.08%,导致学习和记忆功能下降,出现持续的认知缺陷。在缺血损伤的早期,后膜 GluA2 亚基的表达水平明显下降,但是总的 GluA2 蛋白水平没有改变,证明 GluA2 亚基转移至膜内^[4,30]。另外,海马 CA1 区的树突棘的密度明显降低^[4]。因此 AMPA-沉默突触可能是由功能性突触转化而来,并且逐渐被清除。突触后膜 GluA2 亚基的表达需要 PI3K 的活化和 PI3K-GluA2 复合物的形成,脑缺血会抑制 PI3K 的活化并减少 PI3K-GluA2 复合物的形成,所以使 GluA2 亚基从突触后膜转移至膜内^[31]。最近研究表明,脊髓损伤可以使大鼠海马 CA1 区神经元的沉默突触减少^[26]。BDNF 是促进突触可塑性的重要因子,通过与 NMDA 受体作用,对海马的突触可塑性和记忆功能具有重要作用,脊髓损伤导致大鼠海马 BDNF 的表达量下降进而影响海马学习和记忆功能^[26]。神经退行性疾病,比如阿尔兹海默症,特征是突触的丢失。阿尔兹海默症突触功能受损的早期特征是包括长时程增强(long-term potentiation, LTP)的减弱、长时程抑(long-term depression, LTD)的增强、突触 AMPA 受体的丢失(生成 AMPA-沉默突触)以及 NMDA 受体的丢失^[32],与发育期一样,AMPA 受体和 NMDA 受体的去除先于突触的清除。

此外,沉默突触也与一些情绪记忆的发生机制有关。杏仁体是与恐惧记忆形成有关的脑区,痛苦或恐惧的经历可以激活小鼠背内侧前额叶和基底外侧杏仁核的神经元,改变这两个脑区之间的突触传递,增强 NMDA 受体电流并减慢其衰退,生成沉默突触^[33]。长期慢性的身体受限的压力可刺激并增强大鼠外侧杏仁体部位突触的长时程增强和 NMDA 受体突触反应,形成 AMPA-沉默突触,增加树突棘密度,这些变化为杏仁体部位的神经元进一步依赖感觉体验的优化创造了可塑性条件,从而导致更加强烈的恐惧记忆。这种压力刺激在杏仁体产生的可塑性完全不同于其在海马产生的影响,各种动物模型证明,压力刺激可导致海马部位的树突萎缩、抑制 NMDA 受体介导的长时程增强,使海马的学习和记忆功能受损^[34]。

大脑几乎任何部位都存在沉默突触,前扣带回(anterior cingulate cortex, ACC)是与认知功能相关的脑区,包括决策、记忆存储、注意力以及疼痛等,而瘙痒和疼痛机制相同,研究表明,大鼠慢性瘙痒模型使前扣带回的突触传递增强,沉默突触

去沉默化,AMPA 受体数量增加^[35]。

AMPA 沉默突触与突触可塑性

突触可塑性是指突触的结构和功能的可变性,主要表现在两个方面,LTP 和 LTD。突触可塑性对神经系统的发育、损伤后的修复以及学习记忆功能十分重要。LTP 一直被认为是学习和记忆的形式,最初在海马被发现,兴奋性突触传递的长时程增强是脊椎动物大脑学习和记忆的主要机制^[36-37]。

AMPA-沉默突触通过募集 AMPA 受体至突触后膜,钙离子内流激活 Ca^{2+} /CaMKII 信号通路从而转化为功能性突触,与 LTP 的发生机制类似,因此,认为 AMPA-沉默突触转化为功能性突触是 LTP 发生的重要机制^[3]。还有研究表明,通过 AMPA 受体转运至突触后膜包括囊泡融合是沉默突触产生 LTP 的主要机制,但是转化为功能性突触后,突触前膜囊泡释放几率是这些突触产生 LTP 的主要机制^[36]。总之,不论在发育期,还是损伤后修复期,大脑中 AMPA-沉默突触的存在一定程度上反映了突触可塑性的能力。在海马 CA1 区,AMPA-沉默突触产生 LTP 时,最初是内向整流的 AMPA 受体转运至突触后膜,接着被非内向整流的 AMPA 受体代替,证明了在长时程增强过程中,沉默突触最初接纳的是缺乏 GluA2 亚基的 CP-AMPA 受体,然后被包含 GluA2 亚基的 nonCP-AMPA 受体取代。因为海马 CA1 区的 LTP 早期阶段需要增加细胞内钙浓度来维持稳定,一发生 LTP,CP-AMPA 会暂时表达约 15 min,而内流的钙离子又诱导了 nonCP-AMPA 的募集从而增强 LTP^[37]。

树突棘是树突上富含小的丝状激动蛋白(F-actin)的突起,大部分兴奋性突触位于树突棘上^[27]。树突棘颈部的直径、头部的直径和总长度对树突棘的功能很关键^[38]。根据树突棘形态可以判断它的功能状态,蘑菇状的树突棘即头部较大是较成熟的树突棘,通常富含 AMPA 受体和 NMDA 受体;瘦长或丝状的树突棘即头颈部直径相差不大或没有明显的头部是不成熟、生存期较短的树突棘,通常不包含 AMPA 受体^[5]。与沉默突触一致,树突棘没有或有少量 AMPA 受体是沉默或不成熟的树突棘,通常被称为“具有学习能力树突棘”,通过 AMPA 受体的快速转入产生长时程增强,成为新记忆储存的位置;相反的,具有高水平 AMPA 受体的成熟的树突棘,或称为“记忆力树突棘”,不能产生长时程增强,被认为是维持储存已有记忆的位置^[39]。研究证明,发育过程中树突棘结构受损以及异常的树突棘形成或消除会导致大量的神经性疾病,包括智力残疾、自闭症、精神分裂症等^[26]。精神分裂症患者树突棘数量减少,而自闭症患者树突棘数量增加^[9]。

小结和展望

综上所述,沉默突触存在于大脑的任何阶段(发育期、成年期或老年期),且发挥着不同的作用。沉默突触与功能性突触的相互转化,一方面体现了突触可塑性,另一方面也揭示了一些疾病的发生机制。本课题组认为,脑卒中损伤急性期,是否有功能性突触沉默化,继而被清除,导致神经功能缺损;脑卒中慢性恢复期,是否有沉默突触或新生突触转化为功能性突触,促进神经功能恢复;改善脑卒中后功能障碍的各种康复治疗手段,其作用机制是否与沉默突触可塑性相关,都是可能存在并

值得进一步研究探索的。总之,沉默突触的形成、激活和消除机制对于研究和干预神经系统疾病具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Hara Y. Brain plasticity and rehabilitation in stroke patients[J]. J Nippon Med Sch, 2015, 82(1): 4-13. DOI:10.1272/jnms.82.4.
- [2] Megias M, Emri Z, Freund TF, et al. Total number and distribution of inhibitory and excitatory synapses on hippocampal CA1 pyramidal cells[J]. Neuroscience, 2001, 102: 527-540. DOI:10.1016/S0306-4522(00)00496-6.
- [3] 蔡靛, 苏朝芬, 罗焕敏. 沉默突触的激活机制及其功能意义[J]. 神经药理学报, 2012, 2(5): 51-56.
- [4] Wang ZQ, Fan J, Wang J, et al. Chronic cerebral hypoperfusion induces long-lasting cognitive deficits accompanied by long-term hippocampal silent synapses increase in rats[J]. Behav Brain Res, 2016, 301: 243-252. DOI:10.1016/j.bbr.2015.12.047.
- [5] Graziane NM, Sun S, Wright WJ, et al. Opposing mechanisms mediate morphine- and cocaine-induced generation of silent synapses[J]. Nat Neurosci, 2016, 19(7): 915-925. DOI:10.1038/nn.4313.
- [6] Dean P, Porrill J, Ekerot CF, et al. The cerebellar microcircuit as an adaptive filter; experimental and computational evidence[J]. Nat Rev Neurosci, 2010, 11(1): 30-43. DOI:10.1038/nrn2756.
- [7] Hanse E, Seth H, Riebe L. AMPA silent synapses in brain development and pathology[J]. Nat Rev Neurosci, 2013, 14(12): 839-847. DOI:10.1038/nrn3642.
- [8] Dong Y, Nestler EJ. The neural rejuvenation hypothesis of cocaine addiction[J]. Trends Pharmacol Sci, 2014, 35(8): 374-383. DOI:10.1016/j.tips.2014.05.005.
- [9] Coley AA, Gao WJ. PSD95: a synaptic protein implicated in schizophrenia or autism? [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2017, 82: 187-194. DOI:10.1016/j.pnpbp.2017.11.016.
- [10] Ma YY, Wang XS, Huang YH, et al. Re-silencing of silent synapses unmasks anti-relapse effects of environmental enrichment[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(18): 5089-5094. DOI:10.1073/pnas.1524739113.
- [11] Chen XB, Levy JM, Hou A, et al. PSD-95 family MAGUKs are essential for anchoring AMPA and NMDA receptor complexes at the post-synaptic density[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(50): E6983-E6992. DOI:10.1073/pnas.1517045112.
- [12] Chen X, Winters C, Azzam R, et al. Organization of the core structure of the postsynaptic density[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(11): 4453-4458. DOI:10.1073/pnas.0800897105.
- [13] Durand GM, Kovalchuk Y, Konnerth A. Long-term potentiation and functional synapse induction in developing hippocampus[J]. Nature, 1996, 381(6557): 71-75.
- [14] Huang X, Stodieck SK, Goetze B, et al. Progressive maturation of silent synapses governs the duration of a critical period[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(24): E3131-3140. DOI:10.1073/pnas.1506488112.
- [15] Abrahamsson T, Gustafsson B, Hanse E. AMPA silencing is a prerequisite for developmental long-term potentiation in the hippocampal CA1 region[J]. J Neurophysiol, 2008, 100(5): 2605-2614. DOI:10.1152/jn.90476.2008.
- [16] Han KS, Cooke SF, Xu W. Experience-dependent equilibration of AMPAR-mediated synaptic transmission during the critical period[J]. Cell Rep, 2017, 18(4): 892-904. DOI:10.1016/j.celrep.2016.12.084.
- [17] Funahashi R, Maruyama T, Yoshimura Y, et al. Silent synapses persist into adulthood in layer 2/3 pyramidal neurons of visual cortex in dark-reared mice[J]. J Neurophysiol, 2013, 109(8): 2064-2076. DOI:10.1152/jn.00912.2012.
- [18] Ashby MC, Isaac JT. Maturation of a recurrent excitatory neocortical circuit by experience-dependent unsilencing of newly formed dendritic spines[J]. Neuron, 2011, 70(3): 510-521. DOI:10.1016/j.neuron.2011.02.057.
- [19] Zheng CY, Seabold GK, Horak M, et al. MAGUKs, synaptic development, and synaptic plasticity[J]. Neuroscientist, 2011, 17(5): 493-512. DOI:10.1177/1073858410386384.
- [20] Chen BS, Gray JA, Roche KW, et al. SAP102 mediates synaptic clearance of NMDA receptors[J]. Cell Rep, 2012, 2(5): 1120-1128. DOI:10.1016/j.celrep.2012.09.024.
- [21] Bastrikova N, Gardner GA, Reece JM, et al. Synapse elimination accompanies functional plasticity in hippocampal neurons[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(8): 3123-3127. DOI:10.1073/pnas.0800027105.
- [22] Dong Y. Silent synapse-based circuitry remodeling in drug addiction[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2016, 19(5): 1-4. DOI:10.1093/ijnp/pyv136.
- [23] Harlow EG, Till SM, Russell TA. Critical period plasticity is disrupted in the barrel cortex of FMR1 knockout mice[J]. Neuron, 2010, 65(3): 385-398. DOI:10.1016/j.neuron.2010.01.024.
- [24] Ran I, Gkogkas CG, Vasuta C, et al. Selective regulation of GluA subunit synthesis and AMPA receptor-mediated synaptic function and plasticity by the translation repressor 4E-BP2 in hippocampal pyramidal cells[J]. J Neurosci, 2013, 33(5): 1872-1886. DOI:10.1523/JNEUROSCI.3264-12.2013.
- [25] Zhou C, Lippman JJ, Sun H, et al. Hypoxia-induced neonatal seizures diminish silent synapses and long-term potentiation in hippocampal CA1 neurons[J]. J Neurosci, 2011, 31(50): 18211-18222. DOI:10.1523/JNEUROSCI.483811.2011.
- [26] Jing Y, Bai F, Chen H, et al. Acute spinal cord injury diminishes silent synapses in the rat hippocampus[J]. Neuroreport, 2017, 28(17): 1139-1143. DOI:10.1097/WNR.0000000000000885.
- [27] Ba W, Selten MM, van der Raadt J, et al. ARHGAP12 functions as a developmental brake on excitatory synapse function[J]. Cell Rep, 2016, 14(6): 1355-1368. DOI:10.1016/j.celrep.2016.01.037.
- [28] Qiu S, Lu Z, Levitt P. MET receptor tyrosine kinase controls dendritic complexity, spine morphogenesis, and glutamatergic synapse maturation in the hippocampus[J]. J Neurosci, 2014, 34(49): 16166-16179. DOI:10.1523/JNEUROSCI.2580-14.2014.
- [29] Xu J, Kam C, Luo JH, et al. PICK1 mediates synaptic recruitment of AMPA receptors at neurexin-induced postsynaptic sites[J]. J Neurosci, 2014, 34(46): 15415-15424. DOI:10.1523/JNEUROSCI.0296-14.2014.
- [30] Liu B, Liao M, Mielke JG, et al. Ischemic insults direct glutamate receptor subunit 2-lacking AMPA receptors to synaptic sites[J]. J Neurosci, 2006, 26(20): 5309-5319. DOI:10.1523/JNEUROSCI.0567-06.2006.
- [31] Wang H, Wang G, Wang C, et al. The early stage formation of PI3K-AMPA GluR2 subunit complex facilitates the long term neuroprotec-

- tion induced by propofol post-conditioning in rats [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e65187. DOI:10.1371/journal.pone.0196886.
- [32] Hsieh H, Boehm J, Sato C, et al. AMPAR removal underlies A β -induced synaptic depression and dendritic spine loss [J]. *Neuron*, 2006, 52(5): 831-843. DOI:10.1016/j.neuron.2006.10.035.
- [33] Ito W, Erisir A, Morozov A. Observation of distressed conspecific as a model of emotional trauma generates silent synapses in the prefrontal-amygdala pathway and enhances fear learning, but ketamine abolishes those effects[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40(11): 2536-2545. DOI:10.1038/npp.2015.100.
- [34] Suvrathan A, Bennur S, Ghosh S, et al. Stress enhances fear by forming new synapses with greater capacity for long-term potentiation in the amygdala[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2013, 369(1633): 20130151. DOI:10.1098/rstb.2013.0151.
- [35] Zhang TT, Shen FY, Ma LQ, et al. Potentiation of synaptic transmission in Rat anterior cingulate cortex by chronic itch[J]. *Mol Brain*, 2016, 9(1): 73. DOI:10.1186/s13041-016-0251-1.
- [36] MacDougall MJ, Fine A. The expression of long-term potentiation: reconciling the preists and the postivists[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2013, 369(1633): 20130135. DOI: 10.1098/rstb.2013.0135.
- [37] Morita D, Rah JC, Isaac JT. Incorporation of inwardly rectifying AMPA receptors at silent synapses during hippocampal long-term potentiation[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2013, 369(1633): 20130156. DOI:10.1098/rstb.2013.0156.
- [38] Watson DJ, Ostroff L, Cao G, et al. LTP Enhances Synaptogenesis in the Developing Hippocampus[J]. *Hippocampus*, 2016, 26(5): 560-576. DOI:10.1002/hipo.22536.
- [39] Phan A, Suschkov S, Molinaro L, et al. Rapid increases in immature synapses parallel estrogen-induced hippocampal learning enhancements [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(52): 16018-16023. DOI:10.1073/pnas.1522150112.

(修回日期:2019-08-02)

(本文编辑:阮仕衡)

· 外刊撷英 ·

Evaluation of the effect of an antenatal pelvic floor muscle exercise programme on female sexual function during pregnancy and the first 3 months following birth: study protocol for a pragmatic randomised controlled trial

BACKGROUND Sexual dysfunction can have a negative impact on women's quality of life and relationships. There is limited information about female sexual function and treatment, particularly during pregnancy and the postpartum period. The effect of pelvic floor muscle exercise (PFME) on sexual function (SF) has not been studied adequately. The purpose of this study is to investigate the effect of antenatal PFME on female SF during pregnancy and the first 3 months following birth.

METHODS/DESIGN This is a pragmatic, randomised controlled trial which will compare a structured antenatal PFME programme combined with standard antenatal care to standard antenatal care alone. Eligible women who are less than 22 weeks' gestation will be recruited from the antenatal clinics of one hospital located in Western Sydney, Australia. A sample of 200 primiparous pregnant women who meet the inclusion criteria will be randomised to either control or intervention groups. This sample size will allow for detecting a minimum difference of 9% in the female SF score between the two groups. The duration of the PFME programme is from approximately 20 weeks' gestation until birth. Female SF will be measured via questionnaires at <22 weeks' gestation, at 36 weeks' gestation and at 3 months following birth. Baseline characteristics, such as partner relationship and mental health, will be collected using surveys and questionnaires. Data collected for secondary outcomes include the effect of PFME on childbirth outcomes, urinary and faecal incontinence symptoms and quality of life.

DISCUSSION The findings of this study will provide more information on whether a hospital-based antenatal PFME has any effect on female SF, urinary and faecal incontinence during pregnancy and the first 3 months following birth. The study will also provide information on the effectiveness of antenatal PFME on childbirth outcomes.

【摘自:Sobhghol SS, Priddis H, Smith CA, et al. Evaluation of the effect of an antenatal pelvic floor muscle exercise programme on female sexual function during pregnancy and the first 3 months following birth: study protocol for a pragmatic randomised controlled trial. *Trials*, 2019, 20(1):144.】