

丰富环境对中枢神经系统突触重塑影响的研究进展

俞萍¹ 王传杰¹ 吴毅²

¹复旦大学附属金山医院康复科,上海 201508; ²复旦大学附属华山医院康复科,上海 200040

通信作者:吴毅,Email:wuyi@fudan.edu.cn

【摘要】 多种中枢神经系统的疾病与大脑的突触退化性改变有关,如何减轻甚至逆转中枢神经系统的突触重塑,对治疗该类疾病具有重要作用。丰富环境作为一种无创的外部刺激方式,通过为实验动物提供更多的物理和社会性刺激,提高其多种自主运动和社交活动,在脑功能研究方面得到广泛应用,其内在机制也进行了深入的研究。近年来,有大量研究显示丰富环境可以促进中枢神经系统多种疾病的突触重塑,本文就其可能的内在作用机制及研究进展做一综述。

【关键词】 中枢神经系统; 丰富环境; 突触重塑

基金项目: 复旦大学附属金山医院青年科研启动基金(JYQN-JC-202003)

Funding: Youth Research Initiation Fund of Jinshan Hospital Affiliated to Fudan University (JYQN-JC-202003)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.09.018

自从美国学者 Hebb 于 1947 年首次提出了丰富环境这一概念以来^[1],丰富环境即被广泛用来研究外界环境对脑功能的影响。研究表明,丰富环境可以增强中枢神经系统突触可塑性,促进神经再生,改善多种中枢神经系统疾病的神经功能障碍^[2-3]。神经重塑是现代康复的理论基础,如何促进神经重塑一直是神经康复领域的主攻方向,而突触重塑是神经重塑的重要环节,基于神经重塑理论而不断完善的丰富环境干预方法为神经重塑内在机制的研究提供了一种简便有效的方法。本文就丰富环境对中枢神经系统突触重塑的影响进行综述。

丰富环境与突触重塑

有研究发现,单纯的康复训练虽然可以促进脑卒中后各种功能障碍的恢复,但限制条件较多,大多依赖治疗师一对一的康复训练,耗费大量的人力资源^[4]。丰富环境作为一种无创性的外部刺激方式,是促进脑卒中后神经重塑的经典干预手段,与标准环境相比,丰富环境可为动物提供更多的物理和社会性刺激,从而对动物产生良性的影响^[5]。有实验研究将 8~12 只小鼠饲养于同一笼舍,笼舍较常规尺寸偏大,放置丰富多样的物体,如盒子、链条、玻璃杯、植物等,这些物品均按一定频率随机更换,以保持新鲜感,小鼠可在笼内进行各种自主运动,并配合声音、光亮和色彩的刺激,提供舒适的、可相互交往的环境(丰富环境),该环境可对小鼠的各项功能产生良性的影响^[6]。目前,丰富环境被广泛用于研究环境对脑功能的影响,包括对正常动物以及各种中枢神经系统损伤模型的研究。动物实验表明,丰富环境可促进脑卒中小鼠肢体功能和认知功能的恢复^[7-8],而其作用机制可能与丰富环境可促进中枢神经系统微观结构的改变有关^[9-10]。丰富环境促进神经功能恢复的机制是多方面的,而突触重塑是其促进神经重塑的重要环节^[11-14],其在突触重塑方面的机制研究中具有重要的意义。

一、神经突触具有高度可塑性

中枢神经系统的可塑性是指中枢神经系统的结构是动态变化的,包括神经网络的建立和突触链接的再形成,它是现代

神经康复的理论基础^[15]。突触重塑是神经重塑的重要一环,包括突触相关蛋白的产生和轴突的再生^[16]。突触是神经细胞相互接触的特殊部位,是参与神经系统信息传递的主要结构^[17]。突触由三个主要组成部分构成,分别为突触前成分、突触后成分和周围星形胶质细胞。突触是神经系统的基本功能单位,其数量和功能在生命不同阶段,始终处于动态变化之中,而突触数量和功能的变化会导致不同的神经系统的功能变化,反之,外部条件的变化也可能引起突触结构和数量的变化^[18],因此突触具有高度的可塑性。既往的研究表明,突触在数量、分子组成和功能特异性方面是高度动态变化的^[19]。在正常情况下,突触的这种动态变化发生的时间跨度可为纳秒至数年,既有短期变化,又有长期变化。突触作为神经系统信息传递的基本装置,其本质上是一种以钙离子通道依赖的微结构,构成中枢神经系统的基本功能单元^[20]。总之,突触的结构和功能都具有很强的可塑性,这为神经重塑指明了一个很重要的方向。

二、中枢神经突触重塑的意义

突触传递的效率会随着输入活动的变化而发生可塑性改变,这种现象通常被称为“突触可塑性”,突触强度变化的两个典型例子是长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD),这两种现象是在不同的大脑区域通过不同的刺激方案来诱导,可为测试突触可塑性机制提供细胞模型^[21]。目前,LTP 在海马神经元中已被广泛研究,包括突触兴奋性的持续增强,伴随着突触前和突触后末端发生的结构重排,而 LTP 诱导与树突棘的重塑有关,包括增加棘突体积、信号传导稳定性和树突棘聚集性^[22]。LTP 具有两个比较明显的特性,首先,LTP 依赖于 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)的激活,突触可塑性的一些关键特性与这种 NMDA 受体的功能特性直接相关;其次,LTP 是多个神经元的综合作用,而多个突触的同时激活则有利于诱导 LTP 的形成^[23]。该研究还指出,LTD 可能与突触兴奋性的持续降低有关,虽然 LTP 和 LTD 的作用相反,但它们相互作用,在发育过程中完善神经联系^[23]。

多种神经疾病,如脑卒中、抑郁症、帕金森病、阿尔茨海默病等,都可能与突触信号的传递和结构的损伤有关,被称之为突触功能障碍。研究表明,大脑网络结构的一些关键特征可能来自不同形式的突触可塑性之间的微调^[24]。这一观点可能有助于理解神经网络如何适应大脑损伤,并解释阿尔茨海默病和精神分裂症等神经精神疾病中神经网络被破坏的机制。在脑损伤(如局灶性脑缺血)的动物模型中,症状的改善依赖于存活神经元增强其兴奋性的能力,以及突触功能的改善^[25]。有研究发现,采用经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)非侵入性地探索了人类的突触可塑性,结果发现,脑损伤后不同的 TMS 方案均可诱导的 LTP 样可塑性的改善,且与其临床恢复程度呈正相关^[25]。以上结果表明,突触的重塑是脑损伤后神经网络重建的基本必要条件。

总之,“突触可塑性”是一个重要的神经生理学过程,涉及损伤后大脑网络的发育和重组^[26],它涵盖了突触修饰的许多不同方面,通常用于描述突触信号传递的各个方面,以及与突触信号事件相关的突触分子组成的结构变化。

三、丰富环境促进中枢神经系统突触重塑

体育锻炼对大脑的健康和认知有促进或改善作用,其可利用能量代谢和突触可塑性过程促进大脑健康,上调与线粒体功能相关的蛋白质表达^[27-28]。因此,物理康复治疗仍然是减轻感觉和运动功能慢性损害的一线干预策略^[29]。许多关于人类和动物模型的研究表明,无论主动运动或者是被动运动,对保护大脑的功能均有好处,均有利于提高大脑对神经退行性疾病的耐受性^[30]。丰富和复杂的运动活动的本质,是在多个大脑结构中整合各种输入和可塑性变化,以产生行为改变^[31]。运动对突触可塑性的影响是由突触结构分子水平的增减来指示的,而突触可塑性的触发机制需要大量大脑功能维持和调节的分子参与其中,包括神经营养因子、信号转导蛋白、转录因子和突触蛋白^[32]。

丰富环境可以在多个方面促进突触重塑^[33]。首先,丰富环境可以促进与神经可塑性相关的蛋白表达,包括突触前膜和突触后膜的支架蛋白增殖,以及谷氨酸受体和粘附分子的转运、锚定和聚集^[34];其次,丰富环境可以上调神经营养因子和大量的突触相关蛋白的表达,在脑卒中后的功能恢复中具有重要作用^[35]。另外,丰富环境干预还可提高 NMDA 受体通道的开放传导速度,加速对侧海马 CA3 区学习依赖性 LTP 的形成^[36]。总之,丰富环境对突触可塑性会产生多种影响,可以引起突触数量、突触形态和突触传递强度的适应性变化^[37]。本课题组认为,突触重塑的内在机制是及其复杂多变的,丰富环境对突触结构变化或传导强度的确切关联机制尚需进一步研究。

丰富环境与中枢神经系统疾病的突触重塑

一、丰富环境促进脑缺血后突触重塑

脑卒中患者中缺血性脑卒中约占 80%,且通常伴有严重的残疾^[38]。脑缺血会导致包括脑水肿在内的多种病理生理变化,包括神经元丢失和突触功能障碍,从而导致多种神经功能障碍^[39]。

研究表明,脑缺血可以抑制作为突触标志物的突触蛋白 SYN(synaptophysin)、突触后致密物 95(postsynaptic density-95, PSD-95)和在调节突触发生中起重要作用的微管相关蛋白 2(microtubule association protein-2, MAP2)的表达,从而影响突触的结构和功能^[40]。脑缺血再灌注损伤可引起自由基的形成,并

伴有海马的损伤和突触传递的长期功能丧失,进一步产生学习记忆障碍。大脑皮质、海马和纹状体是脑缺血引起的氧化应激和缺氧损伤的最敏感的区域,这些区域的突触变化比较明显,目前的大多数研究集中在这些脑区。

神经元的树突和棘突作为脑内各种神经递质的主要突触后靶点,是突触重塑的主要位点,是观察突触重塑的一个重要形态指标,脑缺血动物模型的研究中发现,丰富环境可以促进多个脑区的树突长出更多额分支,且棘突的数量也明显增加^[41]。另外,突触相关蛋白,例如 SYN、PSD-95、生长相关蛋白-43(growth-associated protein-43, GAP-43)等,也是观察突触重塑的一个关键指标,有研究发现,缺血性脑卒中后,认知功能障碍大鼠常伴有不同程度的海马突触和树突棘丢失、树突状结构的破坏以及 GAP-43、SYN 和 PSD-95 水平的下降^[42],而丰富环境可以明显增加梗死侧海马 CA1 区突触数量,提高双侧海马 CA3 区突触相关蛋白 GAP-43、SYN 的表达,从而改善缺血性脑卒中后认知功能障碍^[43]。

二、丰富环境促进精神类疾病的突触重塑

严重的抑郁症可以损害大脑的结构和功能完整性,造成学习和记忆受损、突触可塑性失调以及海马和杏仁核的退行性改变,从而导致认知功能障碍^[44]。抑郁症患者认知功能障碍的确切机制仍不清楚,有研究表明,可能与抑郁状态损害海马突触可塑性,导致海马 LTP 显著降低有关^[45-46]。研究表明,丰富环境可以改善抑郁诱导的认知缺陷,并恢复异常的海马突触可塑性,从而改善抑郁症模型动物的认知功能^[47]。

前额叶前内侧皮质和边缘下皮质是腹内侧前额叶皮质的一部分,它们是大脑中对环境变化产生灵活行为反应的关键脑区。成年后,内侧前额叶皮质神经元的树突结构保留了显著的结构可塑性,而慢性应激可以导致海马和内侧前额叶皮质神经元树突萎缩,主要表现为慢性应激引起的树突萎缩和树突棘丢失,从而导致大鼠海马到内侧前额叶皮质通路的长时程增强作用减弱^[48],且海马和内侧前额叶皮质之间的连接被认为是一些精神疾病中经常受损的一种基本特点^[49]。研究表明,丰富环境可以促进前额叶前内侧皮质和边缘下皮质神经元树突结构的复杂性和棘突密度的增加,从而逆转认知相关脑区的突触退变,改善认知功能^[50-51]。

三、丰富环境促进阿尔兹海默病的突触重塑

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的神经退行性疾病之一,在老年人中产生一种进行性认知和行为下降的综合征。近几十年来,该疾病已被深入研究,其发病与突触功能退变有密切关系,淀粉样 β -蛋白($\text{amyloid } \beta\text{-protein, A}\beta$)和 tau 蛋白积累的相关作用在发病的过程中起关键作用,但其深层突触功能障碍的机制尚不清楚,目前仍缺乏安全、有效的治疗方法。丰富环境可以减缓认知能力的下降,减少与各种神经退行性疾病相关的病理变化。研究表明,将野生型小鼠暴露于丰富的环境中,有助于其海马中促进 LTP 的信号传导,内在作用机制可能是,丰富环境可以通过上调 miRNA-132 和降低组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)信号通路来增强海马突触的可塑性,从而抵消 $\text{A}\beta$ 低聚物的突触毒性^[52]。这一发现为长期暴露于新奇环境以减轻人脑老化过程中 $\text{A}\beta$ 积累的渐进效应提供了理论基础。

最新的研究表明^[53],利用中年(5~6 月龄)衰老加速小鼠

易感 8(senescence-accelerated mouse prone 8, SAMP8) 小鼠作为轻度认知损伤(mild cognitive impairment, MCI)的动物模型,评估 SAMP8 小鼠在 MCI 阶段(5 月龄)的学习记忆能力,并在小鼠暴露于丰富环境 60 d 后检查海马的神经病理学变化。结果发现,与对照组相比,丰富环境组小鼠的神经元凋亡减少,存活神经元数量增加;高尔基染色、透射电镜和免疫组化染色显示,丰富环境组小鼠在二级和三级顶端树突之间表现出树突棘密度增加,突触数量密度、突触表面密度和突触素表达增加;其海马 CA1 区淀粉样 β -蛋白的沉积和淀粉样前体蛋白的表达显著减少。该研究结果表明,丰富环境可通过减少海马 CA1 区淀粉样前体蛋白的表达和淀粉样 β -蛋白的沉积,从而有效地减少神经元的丢失,调节神经元的突触可塑性,减轻 SAMP8 小鼠在 MCI 期的认知下降,延缓从 MCI 到阿尔茨海默病的进展。

总而言之,各类大脑中枢神经疾病发生之后,在神经功能遭到破坏的同时,可同时激活大脑内源性神经修复机制,从而促进神经功能的自发恢复^[15]。但是,这种自发恢复远远不能满足神经功能完全恢复的需求,最终可能导致残疾的发生。本课题组认为,如何激活和促进大脑内源性修复机制是目前各类中枢神经损伤康复研究的热点和难点问题,而丰富环境作为一种无创的外部刺激方式,可以促进多种神经退行性疾病的突触重塑,日益成为研究外部环境和脑功能变化的一种重要干预手段,具有广阔的应用前景。

结语

多个维度、多个方向的研究表明,丰富环境干预可以改善多种中枢神经疾病所造成的功能障碍。从突触重塑方面来看,丰富环境在促进认知功能恢复方面具有较大优势,究其原因,与丰富环境对大脑各个脑区都具有良性刺激作用有关,因为认知功能同样需要大脑各个脑区的协同活动才能有效运转。该领域的局限性和存在的问题主要是,丰富环境促进轴突及突触再生的基础科学如何转化为临床应用,促进突触重塑的关键神经通路仍需要进一步明确。此外,如何根据不同类型的疾病,实施适当类型的运动训练、介入的时间、运动强度和维持时间的个性化康复治疗,将是未来研究的重点。但是,丰富环境对突触重塑的整体效应和无毒副作用的独特优势,必将会进一步得到深入的研究和广泛的应用。

参考文献

- [1] van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Neural consequences of environmental enrichment[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2000, 1(3): 191-198. DOI: 10.1038/35044558.
- [2] Ohline SM, Abraham WC. Environmental enrichment effects on synaptic and cellular physiology of hippocampal neurons[J]. *Neuropharmacology*, 2019, 145: 3-12. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.04.007.
- [3] Zhang TY, Keown CL, Wen X, et al. Environmental enrichment increases transcriptional and epigenetic differentiation between mouse dorsal and ventral dentate gyrus[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 298. DOI: 10.1038/s41467-017-02748-x.
- [4] Cumming TB, Tyedin K, Churilov L, et al. The effect of physical activity on cognitive function after stroke: a systematic review[J]. *Int Psychogeriatr*, 2012, 24(4): 557-567. DOI: 10.1017/S1041610211001980.
- [5] Moore SA, Hallsworth K, Jakovljevic DG, et al. Effects of community

- exercise therapy on metabolic, brain, physical, and cognitive function following stroke: a randomized controlled pilot trial[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2015, 29(7): 623-635. DOI: 10.1177/1545968314562116.
- [6] Xie H, Wu Y, Jia J, et al. Enrichment-induced exercise to quantify the effect of different housing conditions: a tool to standardize enriched environment protocols[J]. *Behavioural brainresearch*, 2013, 249: 81-89. DOI: 10.1016/j.bbr.2013.04.032.
- [7] Wu X, Liu S, Hu Z, et al. Enriched housing promotes post-stroke neurogenesis through calpain 1-STAT3/HIF-1 α /VEGF signaling[J]. *Brain Res Bull*, 2018, 139: 133-143. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.02.018.
- [8] Xiao R, Bergin SM, Huang W, et al. Enriched environment regulates thymocyte development and alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis in mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 75: 137-148. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.09.028.
- [9] Chen JY, Yu Y, Yuan Y, et al. Enriched housing promotes post-stroke functional recovery through astrocytic HMGB1-IL-6-mediated angiogenesis[J]. *Cell Death Discov*, 2017, 3: 17054. DOI: 10.1038/cddiscovery.2017.54.
- [10] Bayat M, Sharifi MD, Haghani M, et al. Enriched environment improves synaptic plasticity and cognitive deficiency in chronic cerebral hypoperfused rats[J]. *Brain Res Bull*, 2015, 119: 34-40. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2015.10.001.
- [11] Yu K, Wu Y, Hu Y, et al. Prior exposure to enriched environment reduces nitric oxide synthase after transient MCAO in rats[J]. *Neurotoxicology*, 2013, 39: 146-152. DOI: 10.1016/j.neuro.2013.09.002.
- [12] Cechetti F, Worm PV, Lovatelli G, et al. Environmental enrichment prevents behavioral deficits and oxidative stress caused by chronic cerebral hypoperfusion in the rat[J]. *Life Sci*, 2012, 91(1-2): 29-36. DOI: 10.1016/j.lfs.2012.05.013.
- [13] Ihara M, Okamoto Y, Hase Y, et al. Association of physical activity with the visuospatial/executive functions of the montreal cognitive assessment in patients with vascular cognitive impairment[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(7): 146-151. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.10.007.
- [14] Hase Y, Craggs L, Hase M, et al. Effects of environmental enrichment on white matter glial responses in a mouse model of chronic cerebral hypoperfusion[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 81. DOI: 10.1186/s12974-017-0850-5.
- [15] Hogan MK, Hamilton GF, Horner PJ. Neural stimulation and molecular mechanisms of plasticity and regeneration: a review[J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 271. DOI: 10.3389/fncel.2020.00271.
- [16] Pereira PDC, Henrique EP, Porfírio DM, et al. Environmental enrichment improved learning and memory, increased telencephalic cell proliferation, and induced differential gene expression in colossoma macropomum[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 840. DOI: 10.3389/fphar.
- [17] Johansson BB, Belichenko PV. Belichenko, Neuronal plasticity and dendritic spines: effect of environmental enrichment on intact and postischemic rat brain[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2002, 22(1): 89-96. DOI: 10.1097/00004647-200201000-00011.
- [18] Djurisic M, Brott BK, Saw NL, et al. Activity-dependent modulation of hippocampal synaptic plasticity via PirB and endocannabinoids[J]. *Mol Psychiatry*, 2019, 24(8): 1206-1219. DOI: 10.1038/s41380-018-0034-4.
- [19] Nie J, Yang X. Modulation of synaptic plasticity by exercise training as a basis for ischemic stroke rehabilitation[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(1): 5-16. DOI: 10.1007/s10571-016-0348-1.
- [20] Mansilla A, Jordán-Álvarez S, Santana E, et al. Molecular mechanisms that change synapse number[J]. *J Neurogenet*, 2018, 32(3):

- 155-170. DOI: 10.1080/01677063.2018.1506781.
- [21] Körber C, Künér T. Molecular machines regulating the release probability of synaptic vesicles at the active zone[J]. *Front Synaptic Neurosci*, 2016, 8: 5. DOI: 10.3389/fnsyn.2016.00005.
- [22] Turrigiano GG, Nelson SB. Homeostatic plasticity in the developing nervous system[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2004, 5: 97-107. DOI: 10.1038/nrn1327.
- [23] Padamsey Z, Emptage N. Two sides to long-term potentiation: a view towards reconciliation[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2013, 369(1633): 20130154. DOI: 10.1098/rstb.2013.0154.
- [24] Medaglia JD, Lynall ME, Bassett DS. Cognitive network neuroscience[J]. *J Cogn Neurosci*, 2015, 27(8): 1471-1491. DOI: 10.1162/jocn_a_00810.
- [25] Uzair M, Abualait T, Arshad M, et al. Transcranial magnetic stimulation in animal models of neurodegeneration[J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(2): 251-265. DOI: 10.4103/1673-5374.317962.
- [26] Magee JC, Grienberger C. Synaptic plasticity forms and functions[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2020, 43: 95-117. DOI: 10.1146/annurev-neuro-090919-022842.
- [27] Xu AL, Zheng GY, Wang ZJ, et al. Neuroprotective effects of Ilexonin A following transient focal cerebral ischemia in rats[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(4): 2957-2966. DOI: 10.3892/mmr.2016.4921.
- [28] Ramos-Miguel A, Honer WG, Boyda HN, et al. Exercise prevents downregulation of hippocampal presynaptic proteins following olanzapine-elicited metabolic dysregulation in rats: Distinct roles of inhibitory and excitatory terminals[J]. *Neuroscience*, 2015, 301: 298-311. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.022.
- [29] Kirchner L, Chen WQ, Afjehi-Sadat L, et al. Hippocampal metabolic proteins are modulated in voluntary and treadmill exercise rats[J]. *Exp Neurol*, 2008, 212(1): 145-151. DOI: 10.1016/j.expneurol.2008.03.014.
- [30] Shimada H, Hamakawa M, Ishida A, et al. Low-speed treadmill running exercise improves memory function after transient middle cerebral artery occlusion in rats[J]. *Behav Brain Res*, 2013, 243: 21-27. DOI: 10.1016/j.bbr.2012.12.018.
- [31] Tajiri N, Yasuhara T, Shingo T, et al. Exercise exerts neuroprotective effects on Parkinson's disease model of rats[J]. *Brain Res*, 2010, 1310: 200-207. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.10.075.
- [32] Lista I, Sorrentino G. Biological mechanisms of physical activity in preventing cognitive decline[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2010, 30(4): 493-503. DOI: 10.1007/s10571-009-9488-x.
- [33] Venkat P, Chen J, Chopp M. Exosome-mediated amplification of endogenous brain repair mechanisms and brain and systemic organ interaction in modulating neurological outcome after stroke[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38(12): 2165-2178. DOI: 10.1177/0271678X18782789.
- [34] Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation[J]. *Trends Neurosci*, 2007, 30(9): 464-472. DOI: 10.1016/j.tins.2007.06.011.
- [35] Tsai NP, Wilkerson JR, Guo W, et al. Multiple autism-linked genes mediate synapse elimination via proteasomal degradation of a synaptic scaffold PSD-95[J]. *Cell*, 2012, 151(7): 1581-1594. DOI: 10.1016/j.cell.2012.11.040.
- [36] Meireles AL, Marques MR, Segabinazi E, et al. Association of environmental enrichment and locomotor stimulation in a rodent model of cerebral palsy: Insights of biological mechanisms[J]. *Brain Res Bull*, 2017, 128: 58-67. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2016.12.001.
- [37] Jiang C, Yu K, Wu Y, et al. Enriched environment enhances poststroke neurological function recovery on rat: involvement of p-ERK1/2[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(7): 1590-1598. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.004.
- [38] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in china: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025250.
- [39] Barthels D, Das H. Current advances in ischemic stroke research and therapies[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(4): 165260. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.09.012.
- [40] Neumann JT, Cohan CH, Dave KR, et al. Global cerebral ischemia: synaptic and cognitive dysfunction[J]. *Curr Drug Targets*, 2013, 14(1): 20-35. DOI: 10.2174/138945013804806514.
- [41] Wang H, Xu X, Xu X, et al. Enriched environment and social isolation affect cognition ability via altering excitatory and inhibitory synaptic density in mice hippocampus[J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(10): 2417-2432. DOI: 10.1007/s11064-020-03102-2.
- [42] Zhang B, Chen X, Lv Y, et al. Cdh1 overexpression improves emotion and cognitive-related behaviors via regulating hippocampal neuroplasticity in global cerebral ischemia rats[J]. *Neurochem Int*, 2019, 124: 225-237. DOI: 10.1016/j.neuint.2019.01.015.
- [43] Wang CJ, Zhang Q, Yu KW, et al. Enriched environment promoted cognitive function via bilateral synaptic remodeling after cerebral ischemia[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1189. DOI: 10.3389/fneur.2019.01189.
- [44] Qiao H, Li MX, Xu C, et al. Dendritic spines in depression: what we learned from animal models[J]. *Neural Plast*, 2016, 2016: 8056370. DOI: 10.1155/2016/8056370.
- [45] Bayat M, Sharifi MD, Haghani M, et al. Enriched environment improves synaptic plasticity and cognitive deficiency in chronic cerebral hypoperfused rats[J]. *Brain Res Bull*, 2015, 119: 34-40. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2015.10.001.
- [46] Hill TC, Zito K. LTP-induced long-term stabilization of individual nascent dendritic spines[J]. *J Neurosci*, 2013, 33: 678-686. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1404-12.2013.
- [47] Mahati K, Bhagya V, Christofer T, et al. Enriched environment ameliorates depression-induced cognitive deficits and restores abnormal hippocampal synaptic plasticity[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2016, 134: 379-391. DOI: 10.1016/j.nlm.2016.08.017.
- [48] Wu Y, Mitra R. Prefrontal-hippocampus plasticity reinstated by an enriched environment during stress[J]. *Neurosci Res*, 2021, 170: 360-363. DOI: 10.1016/j.neures.2020.07.004.
- [49] Hansel C. Deregulation of synaptic plasticity in autism[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 688: 58-61. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.02.003.
- [50] Smail MA, Smith BL, Nawreen N, et al. Differential impact of stress and environmental enrichment on corticolimbic circuits[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2020, 197: 172993. DOI: 10.1016/j.pbb.2020.172993.
- [51] Ashokan A, Lim JWH, Hang N, et al. Complex housing causes a robust increase in dendritic complexity and spine density of medial prefrontal cortical neurons[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 7308. DOI: 10.1038/s41598-018-25399-4.
- [52] Wei Z, Meng X, El Fatimy R, et al. Environmental enrichment prevents A β oligomer-induced synaptic dysfunction through mirna-132 and hdac3 signaling pathways[J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 134: 104617. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104617.
- [53] Li JZ, Hao XH, Wu HP, et al. An enriched environment delays the progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in senescence-accelerated mouse prone 8 mice[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(5): 1320. DOI: 10.3892/etm.2021.

(修回日期:2023-08-17)

(本文编辑:阮仕衡)