

· 实验研究 ·

前关键期单眼形觉剥夺对 V1 区神经元树突棘密度和形态学的影响

闫怡静¹ 陈宇欣¹ 黄梦琦² 孟欣¹ 潘萌¹ 顾宇² 史学锋¹¹天津医科大学眼科临床学院 天津市眼科医院 天津市眼科研究所 天津市眼科学与视觉科学重点实验室, 天津 300020; ²复旦大学脑科学研究院 脑功能与脑疾病全国重点实验室 教育部脑科学前沿科学中心, 上海 200032

通信作者: 史学锋, Email: shixf_tmu@163.com

【摘要】 目的 探讨视觉发育前关键期单眼形觉剥夺(MD)对小鼠初级视皮层 V1 区神经元树突棘密度和形态学的影响。**方法** 选择出生后第 14 天(P14)已睁眼的 SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠 20 只,采用随机数字表法将其随机分为 MD 组和对照组,每组 10 只。MD 组于 P14 行右眼 MD 4 d 后饲养至 P18,对照组同等条件下饲养至 P18。所有小鼠均经心脏灌注后断颈取脑,切片进行细胞膜荧光探针 1,1'-二十八烷基-3,3',3'-四甲基吡啶羧花青高氯酸盐染色标记,采用激光扫描共聚焦显微镜进行成像,观察并比较对照组与 MD 组小鼠两侧 V1 区神经元树突棘密度和形态学的差异。**结果** 对照组左侧、对照组右侧、MD 组左侧和 MD 组右侧 V1 区神经元树突棘总密度分别为(7.57±0.25)、(7.42±0.25)、(6.54±0.18)、(7.51±0.29)个/10 μm,总体比较差异有统计学意义($F=3.818, P<0.05$),其中 MD 组小鼠左侧 V1 区树突棘总密度显著低于对照组左侧和 MD 组右侧,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。2 个组小鼠两侧 V1 区神经元 4 种类型树突棘分布比例比较,差异有统计学意义($\chi^2=26.295, P=0.002$),其中 MD 组左侧 V1 区 4 种类型树突棘的分布比例与对照组左侧、对照组右侧比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.0083$)。2 个组小鼠两侧 V1 区神经元丝状伪足型树突棘密度总体比较,差异有统计学意义($F=3.253, P<0.05$),其中与对照组左侧 V1 区相比,MD 组左侧 V1 区丝状伪足型树突棘密度显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。2 个组两侧 V1 区神经元细长型、蘑菇型和短粗型树突棘密度总体比较,差异均无统计学意义($F=1.760, 2.618, 1.749$, 均 $P>0.05$)。**结论** 视觉发育前关键期行 MD 可引起剥夺眼对侧 V1 区树突棘总密度下降及构成比例显著改变,主要表现为丝状伪足型树突棘数量减少,提示异常视觉经验可引起视觉发育前关键期视皮层突触数量和结构的可塑性改变。

【关键词】 视觉; 初级视皮层; 树突棘; 前关键期; 单眼形觉剥夺; 结构可塑性

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81770956、81371049); 天津市 131 创新型人才团队项目(201936); 天津市杰出青年科学基金(17JCJQJC46000); 天津市卫生健康科技重点项目(TJWJ2023ZD008); 天津市自然科学基金(21JCYBJC00780); 天津市医学重点学科(专科)建设项目(TJYXZDXK-016A)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20241210-00341

Effect of monocular form deprivation during the pre-critical period on dendritic spine density and morphology in V1 neurons

Yan Yijing¹, Chen Yuxin¹, Huang Mengqi², Meng Xin¹, Pan Meng¹, Gu Yu², Shi Xuefeng¹¹Clinical College of Ophthalmology of Tianjin Medical University, Tianjin Eye Hospital, Tianjin Eye Institute, Tianjin Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Tianjin 300020, China; ²Institutes of Brain Science of Fudan University, State Key Laboratory of Brain Function and Disorders and MOE Frontiers Center for Brain Science, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Shi Xuefeng, Email: shixf_tmu@163.com

[Abstract] Objective To investigate the effect of monocular form deprivation (MD) during the pre-critical period of visual development on the density and morphology of dendritic spines in mouse primary visual cortex (V1) neurons. **Methods** Twenty SPF male C57BL/6J mice with eyes opened on postnatal day 14 (P14) were selected and divided into MD and control groups using a random number table, with 10 mice in each group. The MD group was fed to P18 after 4 days of MD in the right eye, and the control group was raised to P18 under the same feeding



conditions. All mice were decapitated after cardiac perfusion, and the sections were stained with the cell membrane fluorescent probe 1, 1'-diiododecyl-3, 3', 3'-tetramethylindocarbocyanine perchlorate, and imaged by laser scanning confocal microscopy to observe and compare the differences in density and morphology of dendritic spines in bilateral V1 neurons between the control group and the MD group. This study was approved by the Animal Ethics Committee of Tianjin Medical University (No. TMUaMEC2022004). **Results** The total density of dendritic spines in the V1 area on the left side of the control group, the right side of the control group, the left side of the MD group, and the right side of the MD group were (7.57 ± 0.25) , (7.42 ± 0.25) , (6.54 ± 0.18) , and (7.51 ± 0.29) spines/ $10 \mu\text{m}$, respectively, with a statistically significant overall difference ($F = 3.818, P < 0.05$). The total density of dendritic spines in the left V1 area of mice in the MD group was significantly lower than that in the left side of the control group and the right side of the MD group, and the differences were statistically significant (both $P < 0.05$). There was a significant difference in the proportion of the four types of dendritic spines in V1 neurons on both sides between the two groups ($\chi^2 = 26.295, P = 0.002$). There was a significant difference in the proportion of the four types of dendritic spines between the left V1 of the MD group and the left and right V1 of the control group (both $P < 0.0083$). There was a significant difference in the filopodia-type dendritic spine density in bilateral V1 neurons between the two groups ($F = 3.253, P < 0.05$). Compared with the left V1 area of the control group, the density of filopodia-type dendritic spines in the left V1 area of the MD group decreased significantly, with a statistical significance ($P < 0.05$). There was no significant difference in the density of thin-type, mushroom-type, and stubby-type dendritic spines in bilateral V1 area neurons between the two groups ($F = 1.760, 2.618, 1.749$; all $P > 0.05$). **Conclusions** MD during the pre-critical period of visual development can cause a decrease in the total density of dendritic spines and significant changes in the compositional proportions in the V1 contralateral to the deprived eye, and is mainly manifested by a decrease in the number of filopodia, suggesting that abnormal visual experience can cause plastic changes in the number and structure of synapses in the visual cortex during the pre-critical period of visual development.

[**Key words**] Vision; ocular; Primary visual cortex; Dendritic spines; Pre-critical period; Monocular form deprivation; Structural plasticity

Fund program: General Program of the National Natural Science Foundation of China (81770956, 81371049); Project of Tianjin 131 Innovative Talent Team (201936); Tianjin Science Foundation for Distinguished Young Scholars (17JCJC46000); Health Science Foundation of Tianjin (TJWJ2023ZD008); Natural Science Foundation of Tianjin (21JCYBJC00780); Tianjin Key Medical Discipline (Specialty) Construction Project (TJYXZDXK-016A)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20241210-00341

在视觉系统发育过程中,皮层神经元反应特性的成熟和稳定依赖于视觉经验^[1]。关键期内异常视觉经验会对视皮层神经元结构和功能产生可塑性调控作用。既往观点认为,视觉经验只有在关键期开启后,才能作用于双眼神经元的神经回路,调控其功能成熟^[2]。也有研究表明,早在睁眼时,视觉经验就已经参与了视皮层双眼神经元的形成及其调谐特性的发育。因此,经验依赖的可塑性并非在关键期开启后才发生,双眼神经回路的建立可能始于关键期开始之前,即前关键期^[3-4]。

皮层神经元结构的改变是其经验依赖的可塑性变化的基础^[5]。在视觉系统发育过程中,视觉经验依赖的功能改变同时伴随着突触结构的重塑^[6]。树突棘作为中枢神经系统中形成突触传递的主要部位,其数量和形态反映了突触传递效率和神经活动水平的变化^[7]。研究表明,关键期内单眼视觉剥夺(monocular

form deprivation, MD)会导致 V1 区神经元树突棘的数目和形态发生显著变化^[4]。但视觉发育前关键期内异常视觉经验对 V1 区神经元树突棘密度和形态学的影响尚不清楚。

本研究通过 1, 1'-二十八烷基-3, 3, 3', 3'-四甲基吲哚花青高氯酸盐(1, 1'-diiododecyl-3, 3, 3', 3'-tetramethylindocarbocyanine perchlorate, DiI)染色标记法,观察 MD 小鼠在视觉发育前关键期 V1 区神经元树突棘的密度和形态学的变化,探究异常视觉经验对前关键期视觉神经系统结构发育的影响,以期增进对视觉系统早期发育过程中结构可塑性调控特征的理解。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 选取 20 只出生后第 14 天(P14)

已睁眼的 SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠,购自北京维通利华实验动物技术有限公司。所有小鼠均饲养于天津市眼科医院动物实验中心,饲养条件符合医学实验动物饲养要求。本研究经天津医科大学动物伦理委员会批准(批文号:TMUaMEC2022004)。

1.1.2 主要试剂及仪器 DiI(C1036,上海碧云天生物技术有限公司);4%多聚甲醛固定液(北京博奥拓达科技有限公司)。10-0 缝线(宁波医用缝针有限公司);VT1000S 型振动切片机、DMi8 型激光扫描共聚焦显微镜(德国 Leica 公司)。

1.2 方法

1.2.1 实验小鼠分组及处理 采用随机数字表法将 20 只小鼠随机分为 MD 组和对照组,每组 10 只。MD 组于 P14 行右眼 MD,P18 时进行 DiI 染色;对照组无任何干预措施,同等环境下饲养至 P18 时进行 DiI 染色。

1.2.2 MD 模型的建立 参考文献[8]中的方法,小鼠麻醉后给予睑缘清洁消毒,剪去其右眼上下睑缘,联合生理盐水和左氧氟沙星滴眼液冲洗角结膜无异物后,选用 10-0 缝线褥式缝合上下眼睑,术后于缝合处涂抹抗生素眼膏以预防感染。如遇造模期间眼睑开裂,或造模完成后发现屈光间质混浊等异常情况,则不予入组并以新鼠重新造模进行补齐。

1.2.3 DiI 染色标记神经元树突棘 采用亲脂性荧光染料 DiI 进行 V1 区神经元树突棘的可视化标记^[9-11]。小鼠麻醉后给予心脏灌注 0.9%生理盐水和 0.1 mol/L 磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline,PBS)稀释的 1.5%多聚甲醛溶液。迅速断颈取脑后置于 1.5%多聚甲醛溶液中室温下固定 1 h。使用振动切片机进行脑组织冠状面视皮层切片,切片厚度 100 μm ,贴附于载玻片上。在体式显微镜下,将 DiI 粉末经超声处理后用针灸针轻放于视皮层双眼区,滴取少量 PBS 保持脑片始终湿润,室温下避光保存 15 h 进行染色。吸去 PBS,加入 4%多聚甲醛再次固定脑切片 30 min。使用 PBS 洗涤脑切片,每次 5 min,共 3 次。封片后于 4 $^{\circ}\text{C}$ 避光湿盒中保存。

1.2.4 图像采集与分析 使用激光扫描共聚焦显微镜在 63 倍视野下拍摄神经元树突棘形态,Z 轴步阶设置为 0.5 μm ,确保能够清晰显示所有树突棘。根据树突棘的不同形态学特征,可将其分为丝状伪足型、细长型、蘑菇型、短粗型和少量其他类型^[7,9,12](图 1)。采用 ImageJ 软件对 V1 区神经元树突棘进行分类并计数。每只小鼠选取 3 张包含 V1 区的脑切片,每张脑切片取 V1 区双眼区超过 3 个视野,以确保覆盖视皮层的各层,每个视野内随机选取 1~2 根神经元树突进

行分析。所选取的树突长度至少为 30 μm 。每 10 μm 树突长度上所含的树突棘个数定义为树突棘密度^[9]。取 3 张切片测量的平均值记为该小鼠的树突棘密度。由 2 位研究者独立分析并相互验证,分析并比较对照组与 MD 组两侧 V1 区神经元树突棘总密度的变化。根据同样方法计数不同形态的树突棘密度及分布情况,比较 2 个组间的差异。

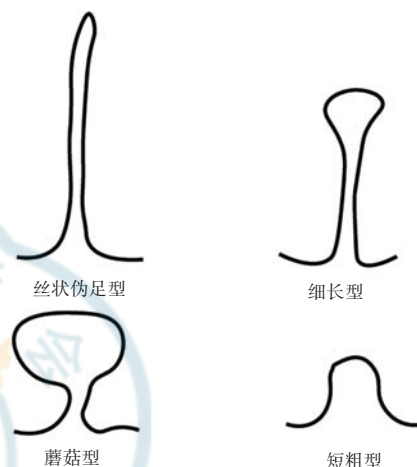


图 1 4 种树突棘形态示意图

Figure 1 Schematic diagram of four dendritic spine morphological types

1.3 统计学方法

采用 Graphpad Prism 9.5 统计学软件进行统计分析。计量资料数据经 Shapiro-Wilk 检验证实呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。MD 组和对照组小鼠两侧 V1 区树突棘总密度及不同类型树突棘密度的总体比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。计数资料数据以百分比表示,2 个组间不同形态类型树突棘分布比例比较采用 χ^2 检验,多样本间的两两比较采用 Bonferroni 法,以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准,计算调整检验水准 $\alpha' = \alpha / [k(k-1)/2]$, k 代表组别数, $P < 0.0083$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MD 组与对照组小鼠 V1 区神经元树突棘总密度比较

2 个组小鼠两侧 V1 区神经元树突棘总密度比较差异有统计学意义($F = 3.818, P < 0.05$),其中 MD 组小鼠左侧 V1 区树突棘总密度显著低于对照组左侧和 MD 组右侧,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。对照组左侧、对照组右侧和 MD 组右侧比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)(图 2,表 1)。

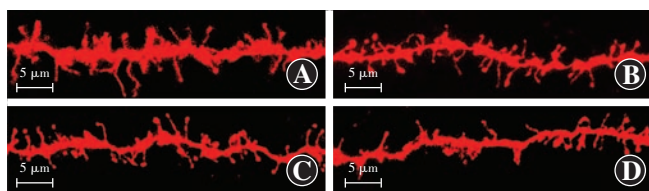


图2 对照组和MD组小鼠两侧V1区神经元树突棘荧光成像图(DiI×63,标尺=5 μm) A:对照组右侧 B:对照组左侧 C:MD组右侧(剥夺眼同侧) D:MD组左侧(剥夺眼对侧)

Figure 2 Fluorescence imaging of neuronal dendritic spines in the mice V1 area of both sides in control group and MD group (DiI×63, scale bar=5 μm) A: Right side of control group B: Left side of control group C: Right side (ipsilateral side of deprived eye) of MD group D: Left side (contralateral side of deprived eye) of MD group

2.2 MD组与对照组不同形态类型树突棘密度比较

MD组与对照组小鼠两侧V1区神经元4种类型树突棘分布比例比较,差异有统计学意义($\chi^2=26.295, P=0.002$),其中MD组左侧V1区4种类型树突棘的分布比例与对照组左侧、对照组右侧比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.0083$);对照组左侧、对照组右侧与MD组右侧V1区神经元4种类型树突棘分布比例比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.0083$)(图3)。

2个组小鼠两侧V1区神经元丝状伪足型树突棘密度总体比较,差异有统计学意义($F=3.253, P<0.05$),其中与对照组左侧V1区相比,MD组左侧V1区丝状伪足型树突棘密度显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。2个组两侧V1区神经元细长型、蘑菇型和短粗型树突棘密度总体比较,差异均无统计学意义($F=1.760, 2.618, 1.749$, 均 $P>0.05$)(图4,表1)。

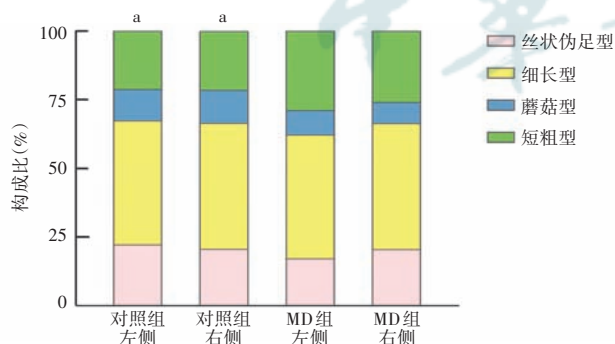


图3 MD组与对照组小鼠两侧V1区神经元4种树突棘形态类型分布比例比较 $\chi^2=26.295, P=0.002$. 与MD组左侧比较, $^aP<0.0083$ (χ^2 检验, Bonferroni法; $n=10$) MD:单眼形觉剥夺

Figure 3 Comparison of the proportion of four dendritic spine morphology types in the mice V1 area of both sides between MD group and control group $\chi^2=26.295, P=0.002$. Compared with the left-side V1 area of the MD group, $^aP<0.0083$ (χ^2 test, Bonferroni method; $n=10$) MD: monocular form deprivation

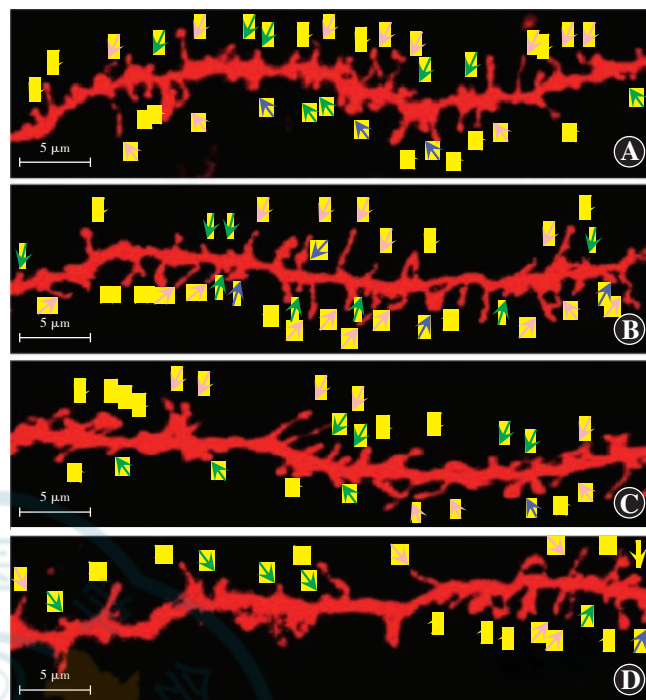


图4 MD组与对照组小鼠V1区4种树突棘类型荧光成像图(DiI×63,标尺=5 μm) A:对照组右侧 B:对照组左侧 C:MD组右侧 D:MD组左侧 粉色箭头示丝状伪足型,黄色箭头示细长型,蓝色箭头示蘑菇型,绿色箭头示短粗型

Figure 4 Fluorescence imaging of four types of neuronal dendritic spines in V1 area of mice in MD group and control group (DiI×63, scale bar=5 μm) A: Right side of control group B: Left side of control group C: Right side of MD group D: Left side of MD group Pink, yellow, blue, and green arrows indicated filopodia, thin, mushroom, and stubby spine types, respectively

3 讨论

哺乳动物视觉发育具有显著的视觉经验依赖性。Hubel等^[13]对幼年猫和猴进行MD后发现其视皮层层优势的显著变化,提出了视觉发育关键期的概念。小鼠视皮层发育关键期为P21~P35,在此期间视觉可塑性最强^[14]。然而,关键期的开始并非视觉经验影响视觉发育的起点^[15]。研究表明,在视觉发育的前关键期,睁眼后的视觉经验即参与了视觉系统的发育^[3,16]。

视觉系统的发育高度依赖于功能性突触的形成。树突棘是突触活动的基本单位,其形态转变可能为突触可塑性提供了结构基础^[7,17-18]。研究树突棘的这一微观水平神经结构可塑性变化是理解异常视觉经验如何影响前关键期V1区神经元突触连接发育的重要基础。本研究发现在视觉发育前关键期行MD后,剥夺眼对侧V1区树突棘密度显著下降,且不同形态的树突棘分布存在变化,主要表现为丝状伪足型树突棘数量减少,这从形态学角度进一步证实了视觉发育关键期开始前视觉经验对视皮层神经回路发育的影响。

表 1 MD 组与对照组小鼠两侧 V1 区神经元树突棘总密度及 4 种类型树突棘密度比较($\bar{x}\pm s$, 个/10 μm)

Table 1 Comparison of the total dendritic spine density and the densities of four types of dendritic spines in bilateral V1 area between MD and control groups ($\bar{x}\pm s$, spines/10 μm)						
组别	样本量	总密度	丝状伪足型	细长型	蘑菇型	短粗型
对照组左侧	10	7.57 $\pm$ 0.25	1.69 $\pm$ 0.19	3.41 $\pm$ 0.24	0.86 $\pm$ 0.10	1.60 $\pm$ 0.14
对照组右侧	10	7.42 $\pm$ 0.25	1.54 $\pm$ 0.11	3.40 $\pm$ 0.13	0.89 $\pm$ 0.15	1.59 $\pm$ 0.15
MD 组左侧	10	6.54 $\pm$ 0.18 ^a	1.13 $\pm$ 0.11 ^a	2.95 $\pm$ 0.15	0.58 $\pm$ 0.09	1.88 $\pm$ 0.13
MD 组右侧	10	7.51 $\pm$ 0.29 ^b	1.55 $\pm$ 0.11	3.44 $\pm$ 0.17	0.57 $\pm$ 0.07	1.94 $\pm$ 0.13
F 值		3.818	3.253	1.760	2.618	1.749
P 值		<0.05	<0.05	0.172	0.066	0.174

注:与对照组左侧比较,^a $P<0.05$;与 MD 组左侧比较,^b $P<0.05$ (单因素方差分析,LSD- t 检验) MD:单眼形觉剥夺

Note:Compared with the left-side V1 area in the control group,^a $P<0.05$;compared with the left-side V1 area in the MD group,^b $P<0.05$ (One-way ANOVA,LSD- t test) MD:monocular form deprivation

树突棘是神经元树突上的微小突起,其形成或消除反映了神经元突触连接的变化,其形态学特征也与突触强度显著相关^[19]。根据形态学特征的不同可将树突棘分为丝状伪足型、细长型、蘑菇型和短粗型,不同形态的树突棘功能不同^[20]。其中,蘑菇型头大颈细,最为稳定^[21]。丝状伪足因其较高的活动度和较短的寿命,常被视为树突棘的前体结构,可能具有与其他类型树突棘不同的功能^[22]。此外,丝状伪足与沉默突触间也存在一定的联系^[23]。在成年小鼠中,丝状伪足尖端的沉默突触表现出不同于关键期的可塑性阈值;树突上的成熟树突棘参与信息的稳定编码,而丝状伪足上的沉默突触则介导新信息的快速获取。

树突棘的发育受到遗传因素、环境因素以及多种分子机制的调控。外界视觉信息的输入对树突棘的形成和稳定至关重要,在视觉发育关键期,视觉输入可以显著促进树突棘的发育^[24],然而异常的视觉输入,如形觉剥夺、暗饲养等可能导致树突棘的发育异常,进而影响神经回路的正常发育。Mataga 等^[25]发现在小鼠关键期内行 MD 后,剥夺眼对侧 V1 区单眼区树突棘基本不变,但双眼区树突棘显著减少,并进一步证实了这一减少源自关键期内双眼视觉输入间的竞争,提示 MD 后双眼区内剥夺眼视觉输入的减弱。Zhou 等^[4]研究表明,在关键期内行 MD 后小鼠剥夺眼对侧 V1 区双眼区第 V 层锥体神经元的树突棘减少,并且这种减少在打开剥夺眼后 2~4 d 仍持续存在,提示 MD 对关键期内 V1 区突触连接存在持久影响。

本研究观察到,在视觉发育的前关键期,对睁眼后的小鼠进行 4 d 的 MD,同样会导致剥夺眼对侧 V1 区树突棘密度下降,与上述关键期的表现一致。这表明,在视觉发育的前关键期,视觉经验也能通过调节突触输入的强度和树突棘的形成影响视皮层神经回路的发展

育^[26]。同时,本研究还发现,前关键期树突棘的减少主要表现为丝状伪足型树突棘数量减少,可能反映了 MD 导致新突触形成的减少和已有突触的退化。此外,本研究中 MD 后细长型和蘑菇型等树突棘的密度也出现下降趋势,这也进一步提示了异常视觉经验导致的前关键期突触结构的重组和功能的改变。

既往对小鼠 MD 性弱视模型的研究表明,关键期内 MD 主要发生剥夺眼输入反应的下降,在不延长剥夺时间的条件下对侧眼输入反应的变化并不显著^[27]。由于小鼠视网膜的投射存在对侧优势,即左侧视皮层接收来自右眼的输入强于来自左眼的输入,右侧视皮层接收来自左眼的输入强于来自右眼的输入,因此,在关键期 MD 弱视模型的研究中,剥夺眼对侧视皮层由于以接收剥夺眼的输入为主,相应地更容易观察到功能和形态学的明显改变,而同侧视皮层由于以接收非剥夺眼的输入为主,其变化通常并不明显。本研究发现,前关键期 MD 剥夺眼对侧视皮层发生树突棘密度及形态学构成比例的明显改变,而同侧视皮层无明显改变,提示前关键期 MD 可能具有与关键期 MD 类似的视觉可塑性机制。

树突棘的动态变化是神经回路中经验依赖的可塑性变化的基础^[28]。这些变化不仅在发育中的树突棘形成和修剪中发挥作用,与神经系统疾病的发生也有着密切的联系。树突棘的结构畸变已被证明与多种神经退行性疾病相关,如在自闭症、癫痫和阿尔茨海默症等相关研究中,均观察到树突棘的形态和密度出现异常^[29]。深入理解树突棘的结构特征及其背后的分子机制对于揭示相关疾病的病因和发病机制至关重要。

综上所述,本研究观察到在视觉发育前关键期行 MD 后,MD 组小鼠剥夺眼对侧 V1 区的树突棘总密度显著下降,树突棘类型构成比例变化,其中以丝状伪足型树突棘数量减少最为显著。这一发现表明,异常视觉经验能够调控前关键期小鼠睁眼后 V1 区神经元的突触结构,进而影响视觉系统的发育和可塑性,这为深入理解视觉发育前关键期 V1 区神经元的结构可塑性提供了重要基础,为视觉发育障碍性疾病的早期预防和干预提供了理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 闫怡静: 酝酿和设计实验、实施研究、采集数据、分析/解释数据、统计分析、起草及修改文章; 陈宇欣: 实施研究、采集数据、分析/解释数据; 黄梦琦: 分析/解释数据、起草文章; 孟欣、潘萌: 实施研究、统计分析; 顾宇: 指导研究、对文章的知识性内容作批评性审阅及定稿; 史学锋: 酝酿和设计实验、分析/解释数据、指导研究、对文章的知识性内容作批评性审阅及定稿

参考文献

- [1] Wallace W, Bear MF. A morphological correlate of synaptic scaling in visual cortex [J]. *J Neurosci*, 2004, 24 (31): 6928–6938. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1110-04.2004.
- [2] La Chioma A, Hübener M. Visual cortex: binocular matchmaking [J]. *Curr Biol*, 2021, 31 (4): R197–R199. DOI: 10.1016/j.cub.2020.12.011.
- [3] Tan L, Ringach DL, Zipursky SL, et al. Vision is required for the formation of binocular neurons prior to the classical critical period [J]. *Curr Biol*, 2021, 31 (19): 4305–4313. DOI: 10.1016/j.cub.2021.07.053.
- [4] Zhou Y, Lai B, Gan WB. Monocular deprivation induces dendritic spine elimination in the developing mouse visual cortex [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 4977 [2024–11–20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28694464/>. DOI: 10.1038/s41598-017-05337-6.
- [5] 王珏, 张伟, 史学锋. 视觉皮层神经元结构可塑性研究进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2022, 40 (6): 582–587. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200415-00263.
Wang J, Zhang W, Shi XF. Research progress on the structural plasticity of neurons in the visual cortex [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2022, 40 (6): 582–587. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200415-00263.
- [6] Maya-Vetencourt JF, Origlia N. Visual cortex plasticity: a complex interplay of genetic and environmental influences [J/OL]. *Neural Plast*, 2012, 2012: 631965 [2024–11–20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22852098/>. DOI: 10.1155/2012/631965.
- [7] Hering H, Sheng M. Dendritic spines: structure, dynamics and regulation [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2001, 2 (12): 880–888. DOI: 10.1038/35104061.
- [8] Chan J, Hao X, Liu Q, et al. Closing the critical period is required for the maturation of binocular integration in mouse primary visual cortex [J/OL]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 749265 [2024–11–20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34899187/>. DOI: 10.3389/fncel.2021.749265.
- [9] Hu G, Chen A, Ye J, et al. A developmental critical period for ocular dominance plasticity of binocular neurons in mouse superior colliculus [J/OL]. *Cell Rep*, 2024, 43 (1): 113667 [2024–11–21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38184852/>. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.113667.
- [10] Haber M, Zhou L, Murai KK. Cooperative astrocyte and dendritic spine dynamics at hippocampal excitatory synapses [J]. *J Neurosci*, 2006, 26 (35): 8881–8891. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1302-06.2006.
- [11] Cheng C, Trzcinski O, Doering LC. Fluorescent labeling of dendritic spines in cell cultures with the carbocyanine dye "DiI" [J/OL]. *Front Neuroanat*, 2014, 8: 30 [2024–11–21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24847216/>. DOI: 10.3389/fnana.2014.00030.
- [12] Peters A, Kaiserman-Abramof IR. The small pyramidal neuron of the rat cerebral cortex. The perikaryon, dendrites and spines [J]. *Am J Anat*, 1970, 127 (4): 321–355. DOI: 10.1002/aja.1001270402.
- [13] Hubel DH, Wiesel TN. The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens [J]. *J Physiol*, 1970, 206 (2): 419–436. DOI: 10.1113/jphysiol.1970.sp009022.
- [14] Espinosa JS, Stryker MP. Development and plasticity of the primary visual cortex [J]. *Neuron*, 2012, 75 (2): 230–249. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.06.009.
- [15] 史学锋, 赵堪兴. 小鼠视觉发育前关键期视皮层神经元反应特性与突触可塑性 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34 (4): 298–304. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.04.003.
Shi XF, Zhao KX. Response properties of neurons and synaptic plasticity during pre-critical period of visual development in mouse visual cortex [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2016, 34 (4): 298–304. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.04.003.
- [16] Feller MB, Scanziani M. A precritical period for plasticity in visual cortex [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2005, 15 (1): 94–100. DOI: 10.1016/j.conb.2005.01.012.
- [17] Ebrahimi S, Okabe S. Structural dynamics of dendritic spines: molecular composition, geometry and functional regulation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1838 (10): 2391–2398. DOI: 10.1016/j.bbame.2014.06.002.
- [18] Yuste R, Bonhoeffer T. Morphological changes in dendritic spines associated with long-term synaptic plasticity [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2001, 24: 1071–1089. DOI: 10.1146/annurev.neuro.24.1.1071.
- [19] Alvarez VA, Sabatini BL. Anatomical and physiological plasticity of dendritic spines [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2007, 30: 79–97. DOI: 10.1146/annurev.neuro.30.051606.094222.
- [20] Rochefort NL, Konnerth A. Dendritic spines: from structure to *in vivo* function [J]. *EMBO Rep*, 2012, 13 (8): 699–708. DOI: 10.1038/embor.2012.102.
- [21] Chidambaram SB, Rathipriya AG, Bolla SR, et al. Dendritic spines: revisiting the physiological role [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, 92: 161–193. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2019.01.005.
- [22] Holtmaat A, Svoboda K. Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10 (9): 647–658. DOI: 10.1038/nrn2699.
- [23] Vardalaki D, Chung K, Harnett MT. Filopodia are a structural substrate for silent synapses in adult neocortex [J]. *Nature*, 2022, 612 (7939): 323–327. DOI: 10.1038/s41586-022-05483-6.
- [24] Hensch TK. Critical period plasticity in local cortical circuits [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6 (11): 877–888. DOI: 10.1038/nrn1787.
- [25] Mataga N, Mizuguchi Y, Hensch TK. Experience-dependent pruning of dendritic spines in visual cortex by tissue plasminogen activator [J]. *Neuron*, 2004, 44 (6): 1031–1041. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.11.028.
- [26] Desai NS, Cudmore RH, Nelson SB, et al. Critical periods for experience-dependent synaptic scaling in visual cortex [J]. *Nat Neurosci*, 2002, 5 (8): 783–789. DOI: 10.1038/nn878.
- [27] Frenkel MY, Bear MF. How monocular deprivation shifts ocular dominance in visual cortex of young mice [J]. *Neuron*, 2004, 44 (6): 917–923. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.12.003.
- [28] Hill TC, Zito K. LTP-induced long-term stabilization of individual nascent dendritic spines [J]. *J Neurosci*, 2013, 33 (2): 678–686. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1404-12.2013.
- [29] Zhao L, Ma QL, Calon F, et al. Role of p21-activated kinase pathway defects in the cognitive deficits of Alzheimer disease [J]. *Nat Neurosci*, 2006, 9 (2): 234–242. DOI: 10.1038/nn1630.

(收稿日期: 2025-01-20 修回日期: 2025-05-10)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

