

· 实验研究 ·

肌醇对成年小鼠视皮层眼优势可塑性的再激活作用及其机制

李新宇¹ 闫怡静¹ 金燕娇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天津医科大学总医院,天津 300052

通信作者:史学锋,Email:shixf_tmu@163.com

【摘要】 目的 探讨肌醇对成年小鼠视皮层眼优势可塑性的再激活作用及其机制。**方法** 取出生后第 60 天(P60)雄性 SPF 级 C57BL/6J 小鼠 32 只,采用随机数字表法将其随机分为正常对照组、单眼形觉剥夺(MD)组、肌醇组(给予正常小鼠肌醇灌胃)和 MD+肌醇组(给予 MD 小鼠肌醇灌胃),每组 8 只,其中 MD 组和 MD+肌醇组于 P60 行右眼 MD。各组小鼠均饲养至 P64,分别进行双眼图形视觉诱发电位(P-VEP)检查,测量 P100 波振幅和峰时,计算眼优势比值,即对侧同侧比(C/I),评估眼优势转移情况。另取 24 只小鼠,采用随机数字表法将其随机分为 MD 组和 MD+肌醇组,每组 12 只,分别从 2 个组小鼠视皮层中提取 RNA,进行转录组学测序和生物信息学分析,筛选差异表达基因。再取 6 只小鼠,采用随机数字表法将其随机分为 MD 组和 MD+肌醇组,每组 3 只,采用实时荧光定量 PCR 法检测差异表达基因细胞通信网络因子 1(CCN1)、脂肪酸结合蛋白 7(Fabp7)、半乳糖凝集素 3 结合蛋白(Lgals3bp)的表达变化。**结果** P-VEP 结果显示,正常对照组、MD 组、肌醇组和 MD+肌醇组右眼 P100 波振幅分别为(89.04±19.87)、(83.04±9.42)、(88.14±21.75)和(61.75±15.42)μV, P100 波峰时分别为(102.40±5.64)、(101.50±8.26)、(101.33±8.66)和(111.30±7.17)ms, C/I 分别为 2.38±0.17、2.35±0.22、2.41±0.31 和 1.65±0.24, 总体比较差异均有统计学意义($F=5.844, 2.221, 16.634$, 均 $P<0.05$), 其中,与正常对照组、MD 组和肌醇组相比,MD+肌醇组右眼 P100 波振幅显著降低, P100 波峰时显著延长, C/I 显著降低, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。正常对照组、MD 组、肌醇组和 MD+肌醇组左眼 P100 波振幅和峰时总体比较差异均无统计学意义($F=0.249, 1.356$, 均 $P>0.05$)。转录组测序结果显示, MD+肌醇组小鼠与 MD 组相比, 有 93 个基因表达存在显著差异, 其中与视觉可塑性相关的基因 CCN1、Fabp7 和 Lgals3bp 的差异表达尤为显著。实时荧光定量 PCR 检测结果显示, MD+肌醇组 CCN1 表达显著降低, Fabp7 和 Lgals3bp 表达显著升高, 差异均有统计学意义($t=17.561, 9.237, 12.710$, 均 $P<0.001$)。**结论** 肌醇能有效激活成年小鼠视皮层眼优势可塑性, 并可能通过调节 CCN1、Fabp7 和 Lgals3bp 等特定基因的表达介导这一过程。

【关键词】 肌醇; 弱视; 成年; 眼优势可塑性; 单眼形觉剥夺; 初级视皮层; 小鼠; 转录组测序

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.cn115989-20241210-00342

Reactivating effect of myo-inositol on ocular dominance plasticity in the visual cortex of adult mice and its mechanisms

Li Xinyu¹, Yan Yijing¹, Jin Yanjiao², 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; ²Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

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

[Abstract] Objective To investigate the effect of myo-inositol on the reactivation of ocular dominance plasticity in the visual cortex of adult mice and its mechanisms. **Methods** Thirty-two male SPF-grade C57BL/6J

mice at postnatal day 60 (P60) were randomly divided into four groups using a random number table; normal control group, monocular form deprivation (MD) group, myo-inositol group (myo-inositol administered to normal mice), and MD+myo-inositol group (myo-inositol administered to MD mice), with 8 mice in each group. The right eyes of MD group and MD+myo-inositol group received MD on P60. Mice in each group were housed until P64 when pattern visual evoked potential (P-VEP) recordings were performed in both eyes. The amplitude and peak time of P100 wave were measured, and the contralateral/ipsilateral ratio (C/I) was calculated to evaluate the shift of ocular dominance. Twenty-four mice were randomly divided into MD group and MD+myo-inositol group using the random number table method, with 12 mice in each group. RNA was extracted from the visual cortex of the two groups of mice, and transcriptomic sequencing and bioinformatics analysis were performed to screen differentially expressed genes. Six mice were randomly divided into MD group and MD+myo-inositol group using the random number table method, with 3 mice in each group, and the expression changes of differentially expressed genes cell communication network factor 1 (*CCN1*), fatty acid binding protein 7 (*Fabp7*) and galectin-3 binding protein (*Lgals3bp*) were verified by real-time fluorescence quantitative PCR. This study adhered to the Regulations on the Administration of Laboratory Animals (2017 Edition), and the research protocol was approved by the Animal Ethics Committee of Tianjin Medical University (No. TMUaMEC2022004).

Results The P-VEP results showed that the right eye P100 amplitudes in the normal control, MD, myo-inositol and MD+myo-inositol groups were (89.04 ± 19.87), (83.04 ± 9.42), (88.14 ± 21.75) and (61.75 ± 15.42) μV , and the P100 wave peak time were (102.40 ± 5.64), (101.50 ± 8.26), (101.33 ± 8.66) and (111.30 ± 7.17) ms, and C/I were 2.38 ± 0.17 , 2.35 ± 0.22 , 2.41 ± 0.31 , and 1.65 ± 0.24 , respectively, with statistically significant overall differences ($F = 5.844, 2.221, 16.634$; all $P < 0.05$). Compared with the normal control group, MD group and myo-inositol group, the MD+myo-inositol group had a significant decrease in the P100 wave amplitude in the right eye, a significant prolongation of the P100 wave peak time, and a significant decrease in the C/I, with statistically significant differences (all $P < 0.05$). There was no significant difference in P100 wave amplitude or peak time in the left eyes among the normal control, MD, myo-inositol and MD+myo-inositol groups ($F = 0.249, 1.356$; both $P > 0.05$). The transcriptome sequencing results showed that there were significant differences in the expression of 93 genes between the MD+myo-inositol group and the MD group, among which the differential expression of *CCN1*, *Fabp7* and *Lgals3bp* genes related to visual plasticity was particularly significant. The real-time fluorescence quantitative PCR results verified that the expression of *CCN1* in the MD+myo-inositol group was significantly decreased, and the expression of *Fabp7* and *Lgals3bp* was significantly increased, with statistically significant differences ($t = 17.561, 9.237, 12.710$; all $P < 0.001$).

Conclusions Myo-inositol can effectively reactivate ocular dominance plasticity in the visual cortex in adult mice, and may mediate this process by regulating the expression of specific genes *CCN1*, *Fabp7*, and *Lgals3bp*.

[Key words] Myo-inositol; Amblyopia; Adult; Ocular dominance plasticity; Monocular form deprivation; Primary visual cortex; Mice; Transcriptome sequencing

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 (17JCQJC46000); 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.cn115989-20241210-00342

在出生后早期被称为关键期的明确时间窗口中, 视皮层神经回路的发育对视觉经验高度敏感。关键期内视觉神经环路中神经元之间的连接在视觉经验的影响下可产生显著变化, 但这一神经可塑性能力随着发育和年龄增长而逐渐减弱^[1-2]。弱视是在视觉发育可塑性关键期内由于形觉剥夺或双眼异常相互作用造成的单眼或双眼视功能发育障碍^[3]。弱视的发病机制

与视觉系统神经可塑性密切相关, 只有在视觉发育的关键期内及时干预才能取得显著的治疗效果。研究表明, 在视觉发育的关键期内行单眼形觉剥夺 (monocular form deprivation, MD) 可使动物视皮层眼优势发生转移, 而成年后再行 MD 则不会影响视皮层神经元眼优势的分布^[4-7]。因此, 对于已过视觉发育关键期的成年弱视患者, 其治疗仍面临诸多挑战。

既往研究表明,一些实验干预方法能够恢复或延长关键期的神经可塑性,包括通过遗传操作减缓大脑皮层抑制性神经元的成熟^[8-9]、丰富环境饲养^[10]、增加视觉刺激的暴露^[11]以及增强神经调质的作用^[12]等。研究者们提出,这些不同的干预方法可能存在一个共同的机制,即通过提高兴奋性与抑制性神经活动的比例驱动眼优势可塑性^[13-14]。然而,目前仍不清楚在分子水平上,视皮层活动的增强如何促进成年动物视觉可塑性恢复。近期研究表明,母乳中的成分——肌醇能够促进神经元之间的连接^[15]。肌醇作为婴儿大脑发育初期的重要成分,存在于大脑中并以游离形式存在,能够穿过血-脑屏障^[16]。此外,肌醇还作为代谢衍生物参与多种细胞过程,特别是磷脂酰肌醇多磷酸在第二信使信号传导中的作用^[17-19]。研究发现,肌醇在小鼠出生后神经发育过程中发挥了重要的作用,膳食补充肌醇能增强小鼠视皮层中兴奋性突触的强度,肌醇处理的成熟小鼠脑组织切片培养物,其突触的丰度和大小得到显著提高^[15]。这些结果表明,肌醇能够促进神经元之间的连接。然而,肌醇是否能重新激活成年动物视皮层的眼优势可塑性尚不清楚。

本研究旨在通过图形视觉诱发电位(pattern visual evoked potential,P-VEP)技术以及转录组测序等手段,探讨肌醇对成年小鼠初级视皮层眼优势可塑性的作用及其潜在分子机制,以期为弱视的发病机制及治疗策略研究提供新的思路和方向。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 选取出生后第 60 天(P60)雄性 SPF 级 C57BL/6J 小鼠 62 只,购自北京维通利华实验动物技术有限公司[许可证号:SCXK(京)2021-0011],饲养条件符合医学实验动物饲养要求,饲养环境为 SPF 级,温度为(22±1)℃,湿度为(55±5)%,12 h/12 h 昼夜节律,动物自由摄食饮水。本研究遵循《实验动物管理条例》(2017 版)规定,研究方案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 Trizol[®](上海迈跟生物科技有限公司);氯仿、异丙醇(上海国药集团化学试剂有限公司);RNA 6000 Nano 试剂盒(美国 Agilent Technologies 公司);NEBNext[®] UltraTM RNA Library Prep Kit for Illumina[®]、ABclonal mRNA-seq Lib Prep Kit(武汉爱博泰克生物科技有限公司);妥布霉素地塞米松眼膏(西班牙 Siegfried El Masnou S. A 公司);复方利多卡因乳膏(北京同方药业集团有限公司);TB

Green[®] Premix Ex Taq[™](北京宝日医生物技术有限公司);AMPure XP system(美国 Beckman Coulter 公司);10-0 缝线(宁波医用缝线有限公司);DC 温控仪(美国 Omega 公司);RETI-Port 21 罗兰电生理仪(德国 Roland 公司);立体定位仪(深圳瑞沃德生命科技有限公司);Nanodrop ND-2000(美国 Thermo Fisher Scientific 公司);Qubit 4.0(美国 Life Invitrogen 公司);Agilent Bioanalyzer 4150(美国 Agilent Technologies 公司);Illumina Novaseq 6000/MGISEQ-T7(美国 Illumina/BGI 公司);冷冻高速离心机(德国 Eppendorf 公司);PCR 仪(德国 Analytik Jena 公司);凝胶成像系统、核酸电泳仪(上海 Tanon 公司);LightCycler[®] 96(美国罗氏公司)。

1.2 方法

1.2.1 实验动物分组及处理 采用随机数字表法将 32 只小鼠随机分为正常对照组、MD 组、肌醇组和 MD+肌醇组,每组 8 只。各组共排除 2 只屈光间质混浊小鼠,排除后仍补齐为每组 8 只小鼠。MD 组和 MD+肌醇组小鼠于 P60 行右眼上下睑缘缝合制备 MD 模型,于 P64 剪开右眼睑解除形觉剥夺,进行 P-VEP 检查;肌醇组和 MD+肌醇组小鼠均按 0.01 ml/g 体质量给予 5 mg/ml 肌醇溶液每天定量灌胃 1 次至 P64;正常对照组和 MD 组给予同等剂量生理盐水灌胃至 P64。

另取小鼠 24 只,采用随机数字表法将其分为 MD 组和 MD+肌醇组,每组 12 只。各组共排除 4 只屈光间质混浊小鼠,排除后仍补齐为每组 12 只小鼠。MD 组和 MD+肌醇组小鼠于 P60 制备 MD 模型;MD+肌醇组小鼠按 0.01 ml/g 体质量给予 5 mg/ml 肌醇溶液每天定量灌胃至 P64;MD 组给予同等剂量生理盐水灌胃至 P64。依据《小鼠大脑立体定位图谱》并参考文献[20]的方法,将小鼠麻醉后迅速置于冰上断颈取脑,并快速转移至取样台。用刀片分离出包含小鼠左侧初级视皮层双眼区(V1b 区)的 2 mm 厚切片,将切片中线与标尺对齐,分别在距中线约 2.0 mm 和 3.5 mm 处切第 1 刀和第 2 刀。将皮层从底层白质上剥离,轻柔取出 V1b 区皮层,放入预冷的冻存管中。迅速将冻存管放入液氮中速冻,然后转移至-80℃冰箱。将每组中每 4 只小鼠所取视皮层混合为 1 个样本,每组各 3 个样本,对这些样本进行转录组测序。

再取 6 只小鼠,采用随机数字表法将其随机分为 MD 组和 MD+肌醇组,每组 3 只。上述同法取出 V1b 区,采用实时荧光定量 PCR 法检测各组小鼠差异基因表达量。

1.2.2 MD模型的建立 小鼠麻醉后,右眼眼睑使用

碘伏消毒,清洗干净后将其上下睑缘剪除,先后用生理盐水和左氧氟沙星滴眼液冲洗,确保结膜无异物,然后采用 10-0 缝线褥式缝合上下眼睑,术后于缝合处涂妥布霉素地塞米松眼膏,术后 4 d,剪开右眼眼睑,如有屈光间质混浊则排除入组。

1.2.3 电极植入 V1b 区 将麻醉小鼠门齿及两侧耳后分别固定于立体定位仪,保证小鼠头部固定且位置无移动,采用 0.1% 玻璃酸钠滴眼液点眼以预防眼角膜干燥,用黑胶布遮住小鼠双眼以预防角膜及视网膜光损伤。用碘伏棉球消毒头部皮肤后,使用复方利多卡因乳膏涂抹头皮进行表面麻醉,剔除毛发。剪除头皮以暴露前后囟,在双侧视皮质对应区域用 75% 乙醇消毒,用镊子去除表面筋膜,棉签按压止血。后囟向左旁开 3 mm 处用记号笔标记 V1b 区,用电钻钻开直径 1.0~1.5 mm 的圆形颅窗,注意勿损伤硬脑膜,确保植入电极的部位干净整洁后植入记录电极,用强力胶固定透明玻璃片以封闭颅窗,并避免将胶水混入颅窗内。在前额叶靠近前囟处采用同样方法植入参考电极。电极周围可放置橡胶保护套,自凝牙托粉中逐渐加入自凝牙托水,搅拌配至拉丝状后封闭暴露在表面的颅骨并固定电极。电热毯温度控制在 36.5 °C 以保持小鼠体温,待小鼠苏醒后放回笼中饲养^[21]。

1.2.4 P-VEP 记录 将麻醉小鼠置于平台上,确保显示器与小鼠眼部的水平距离为 15 cm。平台高度调整至使小鼠眼球与刺激屏幕中心处于同一水平,从而确保刺激视野的宽广性。使用黑色胶布制作不透光眼罩遮盖记录眼的对侧眼。为了防止角膜干燥对小鼠视力的影响,每 10 min 向眼内滴入 0.1% 玻璃酸钠滴眼液,单次用量为 30 μ l。采用水平移动的正弦光栅刺激,设置空间频率为 0.02 cpd,时间频率为 1 Hz,叠加次数为 50。采用叠加平均后的 P-VEP 波形测量其 P100 波的振幅和峰时,分别计算对侧眼(右眼)和同侧眼(左眼)反应的 P100 波振幅的比值,即对侧/同侧比 (contralateral/ipsilateral ratio, C/I),评估眼优势。

1.2.5 转录组测序差异基因

使用 Trizol[®] 试剂从 V1b 区中提取总 RNA。采用 Nanodrop ND-2000 检测 RNA 样本的 A_{260}/A_{280} , Agilent Bioanalyzer 4150 测定 RNA 的 RIN 值。选取质检合格的 RNA 用于文库构建。按照 ABclonal mRNA-seq Lib Prep Kit 说明书制备 PE 文库。使用 oligo (dT) 磁珠从 1 μ g 总 RNA 中纯化

mRNA,在 ABclonal 第 1 链合成反应缓冲液中进行 mRNA 片段化。以 mRNA 片段作为模板,使用随机引物和逆转录酶(RNase H)合成 cDNA 的第 1 链,使用 DNA 聚合酶 I、RNase H 缓冲液和 dNTPs 合成 cDNA 的第 2 链。将合成的双链 cDNA 片段连接接头序列用于 PCR 扩增。纯化 PCR 产物,并使用 Agilent Bioanalyzer 4150 评估文库质量。用 Illumina Novaseq 6000 测序平台进行测序。从 Illumina 平台生成的数据用于生物信息学分析。fastq 格式的原始数据首先通过 perl 脚本进行处理,去除接头序列,过滤掉低质量(碱基质量值 ≤ 25 的碱基数占整个 reads 60%以上)和 N(无法确定碱基信息)比例大于 5%的 reads,获得可用于后续分析的 clean reads。使用 HISAT2 软件(<http://daehwankimlab.github.io/hisat2/>)将 clean reads 与参考基因组进行比对,获得用于后续分析的 mapped reads。使用 DESeq2(<http://bioconductor.org/packages/release/bioc/html/DESeq2.html>)进行组间基因的差异表达分析,差异表达基因的筛选阈值为 $|\log_2 FC| > 1$ 和 $P_{adj} < 0.05$ 。

1.2.6 实时荧光定量 PCR 检测 各组差异基因表达量 使用 EZBioscience 组织 RNA 提取试剂盒从小鼠 V1b 分离总 RNA。采用 Vazyme cDNA 合成试剂盒进行 cDNA 合成。在 LightCycler[®] 96 实时 PCR 系统上用 TB Green[®] Premix Ex Taq[™] 进行实时 PCR 反应。以甘油醛 3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)作为内参基因,引物序列见表 1。实时荧光定量 PCR 反应程序:95 °C 预变性 180 s;95 °C 变性 15 s,60 °C 退火和延伸 60 s,共 45 个循环。使用 LightCycler[®] 96 软件进行分析,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目的基因 mRNA 相对表达量。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 27.0 统计学软件进行统计分析。定量数据经 Shapiro-Wilk 检验证实呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,经 Levene 检验证实方差齐,正常对照组、MD 组、肌

表 1 各目的基因 PCR 引物序列
Table 1 PCR primer sequences for target genes

基因	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')	扩增片段长度(bp)
<i>CCNI</i>	AAGAGGCTTCCTGTCTTTGGC	AACTCGTGTGGAGATGCCAG	138
<i>Fabp7</i>	GGCAAGATGGTCGTGACTCT	TGGCTAACTCTGGGACTCCA	120
<i>Lgals3bp</i>	TCTCTTGCTCCCAGGGTTGG	CCGTAAACCAAGCGCATGTC	122
<i>GAPDH</i>	GTGGCAAAGTGGAGATTCTTG	CGTTGAATTTGCCGTGACTG	99

注:PCR:聚合酶链式反应;CCNI:细胞通信网络因子 1;Fabp7:脂肪酸结合蛋白 7;Lgals3bp:半乳糖凝集素 3 结合蛋白;GAPDH:甘油醛 3-磷酸脱氢酶

Note: PCR: polymerase chain reaction; CCNI: cell communication network factor 1; Fabp7: fatty acid binding protein 7; Lgals3bp: galectin-3 binding protein; GAPDH: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase

醇组和 MD+肌醇组小鼠双眼 P100 波振幅值和峰时以及 C/I 总体比较采用单因素方差分析,组间比较采用 LSD-*t* 检验;MD+肌醇组与 MD 组小鼠视皮层双眼区 *CCNI*、*Fabp7* 和 *Lgals3bp* 基因 mRNA 相对表达量比较采用独立样本 *t* 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠 P-VEP 测量值和眼优势比较

各组小鼠右眼 P100 波振幅总体比较差异有统计学意义 ($F=5.844, P=0.004$),其中与正常对照组、MD 组和肌醇组相比,MD+肌醇组右眼 P100 波振幅明显降低,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。各组小鼠左眼 P100 波振幅比较差异无统计学意义 ($F=0.249, P=0.903$) (表 2)。

各组小鼠右眼 P100 波峰时总体比较,差异有统计学意义 ($F=2.221, P=0.013$),其中与正常对照组、MD 组和肌醇组相比,MD+肌醇组右眼 P100 波峰时明显延长,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。各组小鼠左眼 P100 波峰时比较差异无统计学意义 ($F=1.356, P=0.279$) (表 2)。

各组小鼠眼优势值 C/I 总体比较差异有统计学意义 ($F=16.634, P<0.001$),其中与正常对照组、MD 组和肌醇组相比,MD+肌醇组 C/I 明显降低,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$) (表 2)。

2.2 MD+肌醇组与 MD 组小鼠 V1b 区差异表达基因分析

MD+肌醇组与 MD 组比较,视皮层双眼区差异表达基因共 93 个,其中上调差异基因 68 个,下调差异基因 25 个(图 1)。与神经可塑性有关的 40 个差异表达基因中,细胞通信网络因子 1 (cell communication network factor 1, *CCNI*)、脂肪酸结合蛋白 7 (fatty acid binding protein 7, *Fabp7*) 和半乳糖凝集素 3 结合蛋白

(galectin-3 binding protein, *Lgals3bp*) 基因表达尤为显著, $|\text{Log}_2\text{FC}|$ 分别为 1.582 1、-1.153 5 和 1.127 5, P_{adj} 分别为 6.25×10^{-29} 、 3.80×10^{-10} 和 6.26×10^{-6} 。

2.3 MD+肌醇组与 MD 组小鼠 V1b 区 *CCNI*、*Fabp7* 和 *Lgals3bp* 表达比较

MD+肌醇组小鼠 V1b 区 *CCNI*、*Fabp7*、*Lgals3bp* 基因相对表达量分别为 0.141 ± 0.085 、 1.489 ± 0.085 和 1.947 ± 0.133 , MD 组分别为 1.019 ± 0.017 、 $0.952\pm$

表 2 各组小鼠双眼 P100 波振幅值、峰时和 C/I 比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of P100 wave amplitude and peak time in both eyes and C/I among different groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	样本量	右眼振幅 (μV)	左眼振幅 (μV)	右眼峰时 (ms)	左眼峰时 (ms)	C/I
正常对照组	8	89.04 $\pm$ 19.87 ^a	37.81 $\pm$ 9.55	102.40 $\pm$ 5.64 ^a	119.70 $\pm$ 14.29	2.38 $\pm$ 0.17 ^a
MD 组	8	83.04 $\pm$ 9.42 ^a	35.69 $\pm$ 7.13	101.50 $\pm$ 8.26 ^a	133.00 $\pm$ 21.63	2.35 $\pm$ 0.22 ^a
肌醇组	8	88.14 $\pm$ 21.75 ^a	36.67 $\pm$ 8.46	101.33 $\pm$ 8.66 ^a	138.00 $\pm$ 28.38	2.41 $\pm$ 0.31 ^a
MD+肌醇组	8	61.75 $\pm$ 15.42	37.96 $\pm$ 9.91	111.30 $\pm$ 7.17	138.88 $\pm$ 29.11	1.65 $\pm$ 0.24
<i>F</i> 值		5.844	0.249	2.221	1.356	16.634
<i>P</i> 值		0.004	0.903	0.013	0.279	<0.001

注:与 MD+肌醇组比较, ^a $P<0.05$ (单因素方差分析, LSD-*t* 检验) C/I:对侧/同侧比; MD:单眼形觉剥夺

Note: Compared with MD + myo-inositol group, ^a $P<0.05$ (One-way ANOVA, LSD-*t* test) C/I: contralateral/ipsilateral; MD: monocular form deprivation

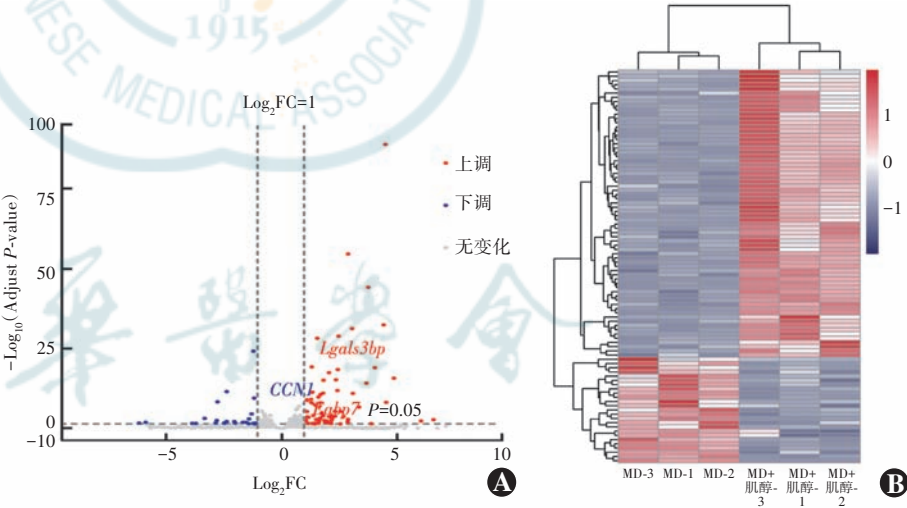


图 1 小鼠 V1b 区差异基因表达分析 A: 差异表达基因火山图 B: 差异表达基因聚类图 每列表示 1 个样本, 每行表示 1 个基因。红色表示相对高表达基因, 蓝色表示相对低表达基因。上方为样本聚类的树状图, 2 个样本分支离的越近, 说明这 2 个样本所有差异基因的表达模式越接近。左侧为基因聚类的树状图, 2 个基因分支离得越近, 说明表达量越接近 FC: 倍数变化; *CCNI*: 细胞通信网络因子 1; *Fabp7*: 脂肪酸结合蛋白 7; *Lgals3bp*: 半乳糖凝集素 3 结合蛋白; MD: 单眼形觉剥夺

Figure 1 Differential gene expression analysis in the V1b area of mice A: Volcano diagram of differentially expressed genes B: Cluster diagram of differentially expressed genes Each column represented a sample and each row represented a gene. Red indicated relatively highly expressed genes, and blue indicated relatively lowly expressed genes. On the top was the dendrogram of sample clustering, the closer the branches of the two samples, the closer the expression patterns of all the differential genes in the two samples. On the left was a dendrogram of gene clustering, the closer the two gene branches, the closer their expression levels FC: fold change; *CCNI*: cell communication network factor 1; *Fabp7*: fatty acid binding protein 7; *Lgals3bp*: galectin-3 binding protein; MD: monocular form deprivation

0.055 和 0.940 ± 0.032 。与 MD 组相比, MD+肌醇组 *CCNI* 基因相对表达量显著下降, *Fabp7* 和 *Lgals3bp* 基因相对表达量显著升高, 差异均有统计学意义 ($t = 17.561, 9.237, 12.710$, 均 $P < 0.001$) (图 2)。

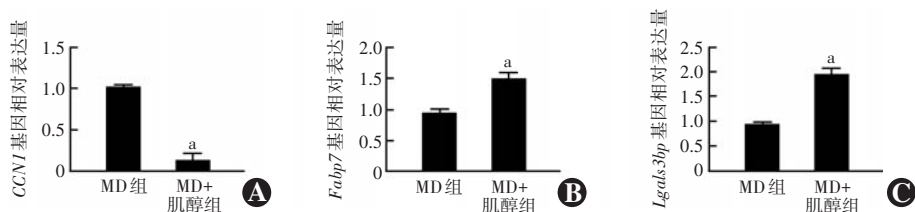


图 2 2 个组 *CCNI*、*Fabp7* 和 *Lgals3bp* 基因相对表达量比较 与 MD 组比较, $^a P < 0.001$
A: *CCNI* B: *Fabp7* C: *Lgals3bp* MD: 单眼形觉剥夺; *CCNI*: 细胞通信网络因子 1; *Fabp7*: 脂肪酸结合蛋白 7; *Lgals3bp*: 半乳糖凝集素 3 结合蛋白
Figure 2 Comparison of the expressions of *CCNI*, *Fabp7* and *Lgals3bp* genes between two groups Compared with MD group, $^a P < 0.001$ A: *CCNI* B: *Fabp7* C: *Lgals3bp* MD: monocular form deprivation; *CCNI*: cell communication network factor 1; *Fabp7*: fatty acid binding protein 7; *Lgals3bp*: galectin-3 binding protein

3 讨论

视觉发育关键期结束后, 视觉神经系统的可塑性会急剧下降, 如何恢复成年期视皮层的可塑性一直备受关注。探讨成年期视皮层眼优势可塑性再激活的方法和途径, 对于成年弱视患者的治疗具有重要意义。

VEP 分为闪光 VEP 和 P-VEP, 由于 P-VEP 的个体间变异较小, 重复性好, 是科学研究中评估动物视觉功能的首选方法^[21-23], 也是测定 C/I 比值以评估眼优势的可靠手段^[23]。本研究发现, 肌醇给药后成年小鼠视皮层对 MD 的敏感性增强, 即右眼 P-VEP 振幅明显降低, 峰时明显延长, 左眼 P-VEP 振幅和峰时基本不变, C/I 比值降低, 说明视皮层双眼区眼优势发生了类似关键期的明显转移。而未给药的成年 MD 小鼠以及单纯给药的成年小鼠不发生视皮层双眼区眼优势的转移。本研究还发现, 在肌醇给药的 MD 小鼠中, 其眼优势转移主要是由于剥夺眼 (右眼) 反应的显著降低, 而未剥夺眼 (左眼) 的反应并不发生明显变化, 这一现象与视觉发育关键期视皮层神经元对 MD 的反应变化相一致。本研究结果表明, 采用肌醇灌胃的方式能够有效恢复成年视觉系统的眼优势可塑性。尽管已有研究表明, 肌醇能促进大脑神经元连接并增强突触传递^[15], 但其是否能促进成年期视皮层可塑性并使其眼优势可塑性得以再激活尚未见报道, 本研究明确了肌醇对成年期视皮层眼优势可塑性具有再激活作用。

本研究进一步采用高通量转录组测序技术探讨肌醇重启视皮层眼优势可塑性的分子机制, 结果发现与 MD 组相比, 肌醇+MD 组 68 个基因表达上调, 25 个基

因表达下调, 这些基因中 *CCNI*、*Fabp7* 和 *Lgals3bp* 基因的差异表达尤为显著, 并进行了 mRNA 表达水平的验证。CCNI 也叫半胱氨酸丰富蛋白 61, 是一个在细胞信号传导和多种生物学过程中发挥重要作用的分子。

CCNI 基因编码的蛋白质是一个多功能的细胞外基质蛋白, 属于 CCN 蛋白家族, 该家族成员在细胞间通信、组织修复、细胞增殖和分化等过程中起着重要作用^[24-25]。*Fabp7* 是一种在中枢神经系统, 特别是大脑发育中发挥重要作用的基因。在神经发育过程中可能通过调节脂肪酸的代谢途径影响神经细胞的功能, 尤其是神经细胞的迁移、增殖以及轴突的生长等^[26-27]。*Lgals3bp* 是一个与多种生物过程相关的基因, 其编码的蛋白在人体中发挥着多种生理功能, 包括免疫反应、细胞增殖以及细胞黏附等^[28]。最新研究表明, 星形胶质细胞通过释放 CCNI 来维持视皮层中突触和回路的稳定性^[25]。在成年小鼠中, 如果敲除星形胶质细胞中的 *CCNI* 基因, 视觉神经回路将丧失稳定性, 进而可重启关键期的可塑性^[25]。本研究发现, MD+肌醇组小鼠中 *CCNI* 基因的表达水平显著低于 MD 组小鼠, 提示肌醇可能通过抑制 *CCNI* 基因的表达, 从而影响神经回路的稳定性以促进可塑性。另一方面, MD+肌醇组小鼠 *Fabp7* 基因的表达显著增加。*Fabp7* 基因在发育期和成熟大脑星形胶质细胞中表达, 参与调节皮层神经元的树突形态和兴奋性突触功能^[27]。与野生型小鼠相比, *Fabp7* 基因敲除小鼠的内侧前额叶皮层中, 树突形态异常, 棘突密度降低, 神经元中的兴奋性突触数量也显著减少^[27]。本研究推测, *Fabp7* 基因表达的增加可能有助于增加皮层神经元树突棘密度及兴奋性突触数量, 从而增强神经回路的可塑性。有趣的是, 差异表达基因 *CCNI* 和 *Fabp7* 均与星形胶质细胞密切相关, 且本研究还发现在 MD+肌醇组小鼠中 *Lgals3bp* 基因的表达水平显著增高。既往研究表明, *Lgals3bp* 作为一个功能枢纽, 介导星形胶质细胞的增殖和神经球的形成, 在调节星形胶质细胞可塑性方面发挥着关键作用^[28]。基于以上结果, 本研究推测肌醇可能通过调节星形胶质细胞功能来增强成年期视皮层眼优势的可塑性。

星形胶质细胞是大脑中的主要胶质细胞类型, 在神经发育及成年期神经元的整合、维持和存活中具有不可或缺的作用^[29]。既往研究表明, 星形胶质细胞在

视觉可塑性关键期的关闭过程中发挥重要调控作用^[30]。此外,有研究认为肌醇是星形胶质细胞活化的标志^[31],并且星形胶质细胞能够主动摄取肌醇,利用其调节细胞内的信号通路^[32]。星形胶质细胞中的肌醇代谢异常可能与多种神经系统疾病,如自闭症、阿尔茨海默病等相关,其功能失调可能引起肌醇水平改变,从而影响神经元的功能^[33-34]。

脑肌醇表达水平随着年龄的增长而逐渐下降。在足月婴儿的丘脑中,肌醇的测量值为 $(6.3 \pm 1.0) \text{ mmol/kg}$,而到了成年期,这一数值降至 3.5 mmol/kg ^[35-36]。这一变化可能与大脑可塑性随年龄变化的特征相一致。在成人脑功能方面,研究发现重度抑郁症和躁郁症患者的大脑肌醇水平明显降低^[37-39],而肌醇转运体的遗传变异与精神分裂症的发生密切相关^[40]。此外,已有研究报道指出,肌醇对抑郁和焦虑表型具有潜在的治疗作用^[41-42]。然而,与此相反,肌醇在唐氏综合征患者及阿尔茨海默病患者的脑内却出现累积现象,这种累积可能与病理变化的发生有关^[43-45]。这些研究提示了肌醇对脑发育与脑功能的重要影响。

P35 被认为是小鼠视觉发育关键期结束的时间点,但 P60 时才被认为进入成年期^[5-7],本研究观察了 P60 行 MD 的小鼠视皮层眼优势的可塑性变化。然而,肌醇对视觉发育关键期内和关键期结束但尚未进入成年期的小鼠视皮层可塑性的影响仍有待研究。MD 后 4 d 是观察小鼠眼优势可塑性的经典造模方法^[46],然而缩短或延长成年期小鼠 MD 时间将有助于进一步揭示肌醇的药效,这尚需在后续实验中予以阐明。此外,肌醇能够调节 *CCN1*、*Fabp7* 和 *Lgals3bp* 等特定基因的表达,干预这些基因的表达,如过表达 *CCN1* 基因、沉默 *Fabp7* 和 *Lgals3bp* 基因等是否干扰肌醇对视皮层可塑性的调节作用,仍需后续实验进一步确认。此外,与这些特定基因有关的上下游通路也有待进一步探索。

综上所述,本研究发现肌醇灌胃给药后成年小鼠视皮层眼优势可塑性发生了显著变化,提示肌醇能够重新激活成年眼优势可塑性。通过转录组学研究,发现 3 个潜在关键基因 *CCN1*、*Fabp7* 和 *Lgals3bp* 可能在肌醇重新激活成年眼优势可塑性的过程中发挥作用,同时这些被调控关键基因的差异性表达也提示星形胶质细胞在肌醇重启成年期可塑性中的重要作用。本研究揭示了肌醇在调节成年期视皮层可塑性中的作用及其相关的分子机制,为成年弱视患者的治疗提供了新的思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 李新宇: 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; 闫怡静: 实施研究、分析/解释数据、统计分析; 金燕娇: 酝酿和设计实验、分析/解释数据; 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] Hensch TK. Critical period regulation [J]. Annu Rev Neurosci, 2004, 27: 549-579. DOI: 10.1146/annurev.neuro.27.070203.144327.
- [2] Hensch TK. Critical period plasticity in local cortical circuits [J]. Nat Rev Neurosci, 2005, 6(11): 877-888. DOI: 10.1038/nrn1787.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Hubel DH, Wiesel TN. Shape and arrangement of columns in cat's striate cortex [J]. J Physiol, 1963, 165(3): 559-568. DOI: 10.1113/jphysiol.1963.sp007079.
- [6] 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 [2024-11-10]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38184852/. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.113667.
- [7] Hao X, Liu Q, Chan J, et al. Binocular visual experience drives the maturation of response variability and reliability in the visual cortex [J/OL]. iScience, 2022, 25(9): 104984 [2024-11-10]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36105593/. DOI: 10.1016/j.isci.2022.104984.
- [8] Li N, Liu Q, Zhang Y, et al. Cortical feedback modulates distinct critical period development in mouse visual thalamus [J/OL]. iScience, 2023, 26(1): 105752 [2024-11-10]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36590174/. DOI: 10.1016/j.isci.2022.105752.
- [9] Hensch TK, Fagioli M, Mataga N, et al. Local GABA circuit control of experience-dependent plasticity in developing visual cortex [J]. Science, 1998, 282(5393): 1504-1508. DOI: 10.1126/science.282.5393.1504.
- [10] Choi SY, Morales B, Lee HK, et al. Absence of long-term depression in the visual cortex of glutamic acid decarboxylase-65 knock-out mice [J]. J Neurosci, 2002, 22(13): 5271-5276. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.22-13-05271.2002.
- [11] Greifzu F, Pielecka-Fortuna J, Kalogeraki E, et al. Environmental enrichment extends ocular dominance plasticity into adulthood and protects from stroke-induced impairments of plasticity [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(3): 1150-1155. DOI: 10.1073/pnas.1313385111.
- [12] Matthies U, Balog J, Lehmann K. Temporally coherent visual stimuli boost ocular dominance plasticity [J]. J Neurosci, 2013, 33(29): 11774-11778. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4262-12.2013.
- [13] Maya Vetencourt JF, Sale A, Viegi A, et al. The antidepressant fluoxetine restores plasticity in the adult visual cortex [J]. Science, 2008, 320(5874): 385-388. DOI: 10.1126/science.1150516.
- [14] Hensch TK, Fagioli M. Excitatory-inhibitory balance and critical period plasticity in developing visual cortex [J]. Prog Brain Res, 2005, 147: 115-124. DOI: 10.1016/S0079-6123(04)47009-5.
- [15] Jiang B, Huang ZJ, Morales B, et al. Maturation of GABAergic transmission and the timing of plasticity in visual cortex [J]. Brain Res Brain Res Rev, 2005, 50(1): 126-133. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2005.05.007.
- [16] Paquette AF, Carbone BE, Vogel S, et al. The human milk component myo-inositol promotes neuronal connectivity [J/OL]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2023, 120(30): e2221413120 [2024-11-11]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37433002/. DOI: 10.1073/pnas.2221413

- 120.
- [16] Spector R. Myo-inositol transport through the blood-brain barrier [J]. *Neurochem Res*, 1988, 13 (8) : 785–787. DOI: 10. 1007/BF00971603.
- [17] Fisher SK, Novak JE, Agranoff BW. Inositol and higher inositol phosphates in neural tissues; homeostasis, metabolism and functional significance [J]. *J Neurochem*, 2002, 82 (4) : 736–754. DOI: 10. 1046/j. 1471-4159. 2002. 01041. x.
- [18] Croze ML, Soulage CO. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases [J]. *Biochimie*, 2013, 95 (10) : 1811–1827. DOI: 10. 1016/j. biochi. 2013. 05. 011.
- [19] Chakraborty A, Kim S, Snyder SH. Inositol pyrophosphates as mammalian cell signals [J/OL]. *Sci Signal*, 2011, 4 (188) : re1 [2024–11–11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21878680/>. DOI: 10. 1126/scisignal. 2001958.
- [20] Cheng S, Butrus S, Tan L, et al. Vision-dependent specification of cell types and function in the developing cortex [J]. *Cell*, 2022, 185 (2) : 311–327. DOI: 10. 1016/j. cell. 2021. 12. 022.
- [21] 王珏, 马博文, 张伟, 等. 不同图形刺激对小鼠图形视觉诱发电位的影响 [J]. *天津医药*, 2021, 49 (5) : 472–476. DOI: 10. 11958/20210291.
- Wang J, Ma BW, Zhang W, et al. Effects of different stimulation patterns on the pattern visual evoked potentials in mice [J]. *Tianjin Med J*, 2021, 49 (5) : 472–476. DOI: 10. 11958/20210291.
- [22] 刘瑶, 余涛, 阴正勤. 图形视觉诱发电位记录双眼前剥夺成年大鼠视觉皮层可塑性的研究 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2011, 29 (12) : 1106–1110. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2011. 12. 012.
- Liu Y, Yu T, Yin ZQ. The visual cortex plasticity of adult rat after binocular form deprivation by pattern visual evoked potential [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2011, 29 (12) : 1106–1110. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2011. 12. 012.
- [23] 解来青, 徐国旭, 倪勇, 等. 采用视觉电生理法研究氟西汀对成年大鼠视觉皮层可塑性的逆转作用及其机制 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34 (11) : 965–970. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2016. 11. 002.
- Xie LQ, Xu GX, Ni Y, et al. The effects of fluoxetine and its mechanism on the restores of visual cortex plasticity in the adult rats by visual electrophysiological research [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2016, 34 (11) : 965–970. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2016. 11. 002.
- [24] Rachfal AW, Brigstock DR. Structural and functional properties of CCN proteins [J]. *Vitam Horm*, 2005, 70 : 69–103. DOI: 10. 1016/S0083-6729(05)70003-0.
- [25] Sancho L, Boisvert MM, Dawoodtabar T, et al. Astrocyte CCN1 stabilizes neural circuits in the adult brain [J/OL]. *bioRxiv*, 2024, 14 : 2024. 03. 14. 585077 [2024–11–12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38559139/>. DOI: 10. 1101/2024. 03. 14. 585077.
- [26] Gerstner JR, Flores CC, Lefton M, et al. FABP7: a glial integrator of sleep, circadian rhythms, plasticity, and metabolic function [J/OL]. *Front Syst Neurosci*, 2023, 17 : 1212213 [2024–11–12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37404868/>. DOI: 10. 3389/fnsys. 2023. 1212213.
- [27] Ebrahimi M, Yamamoto Y, Sharifi K, et al. Astrocyte-expressed FABP7 regulates dendritic morphology and excitatory synaptic function of cortical neurons [J]. *Glia*, 2016, 64 (1) : 48–62. DOI: 10. 1002/glia. 22902.
- [28] Sirko S, Schichor C, Della Vecchia P, et al. Injury-specific factors in the cerebrospinal fluid regulate astrocyte plasticity in the human brain [J]. *Nat Med*, 2023, 29 (12) : 3149–3161. DOI: 10. 1038/s41591-023-02644-6.
- [29] Chalmers N, Masouti E, Beckervordersandforth R. Astrocytes in the adult dentate gyrus-balance between adult and developmental tasks [J]. *Mol Psychiatry*, 2024, 29 (4) : 982–991. DOI: 10. 1038/s41380-023-02386-4.
- [30] Ribot J, Breton R, Calvo CF, et al. Astrocytes close the mouse critical period for visual plasticity [J]. *Science*, 2021, 373 (6550) : 77–81. DOI: 10. 1126/science. abf5273.
- [31] Story L, Damodaram MS, Supramaniam V, et al. Myo-inositol metabolism in appropriately grown and growth-restricted fetuses; a proton magnetic resonance spectroscopy study [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 170 (1) : 77–81. DOI: 10. 1016/j. ejogrb. 2013. 05. 006.
- [32] Fu H, Li B, Hertz L, et al. Contributions in astrocytes of SMIT1/2 and HMIT to myo-inositol uptake at different concentrations and pH [J]. *Neurochem Int*, 2012, 61 (2) : 187–194. DOI: 10. 1016/j. neuroint. 2012. 04. 010.
- [33] Wang Q, Kong Y, Wu DY, et al. Impaired calcium signaling in astrocytes modulates autism spectrum disorder-like behaviors in mice [J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1) : 3321 [2024–11–12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34059669/>. DOI: 10. 1038/s41467-021-23843-0.
- [34] Hirata K, Matsuoka K, Tagai K, et al. Altered brain energy metabolism related to astrocytes in Alzheimer's disease [J/OL]. *Ann Neurol*, 2023 [2024–11–13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37703428/>. DOI: 10. 1002/ana. 26797.
- [35] Kreis R, Ernst T, Ross BD. Development of the human brain; *in vivo* quantification of metabolite and water content with proton magnetic resonance spectroscopy [J]. *Magn Reson Med*, 1993, 30 (4) : 424–437. DOI: 10. 1002/mrm. 1910300405.
- [36] Pouwels PJ, Brockmann K, Kruse B, et al. Regional age dependence of human brain metabolites from infancy to adulthood as detected by quantitative localized proton MRS [J]. *Pediatr Res*, 1999, 46 (4) : 474–485. DOI: 10. 1203/00006450-199910000-00019.
- [37] Shirayama Y, Takahashi M, Ozone F, et al. Myo-inositol, glutamate, and glutamine in the prefrontal cortex, hippocampus, and amygdala in major depression [J]. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2017, 2 (2) : 196–204. DOI: 10. 1016/j. bpsc. 2016. 11. 006.
- [38] Shimon H, Agam G, Belmaker RH, et al. Reduced frontal cortex inositol levels in postmortem brain of suicide victims and patients with bipolar disorder [J]. *Am J Psychiatry*, 1997, 154 (8) : 1148–1150. DOI: 10. 1176/ajp. 154. 8. 1148.
- [39] Coupland NJ, Ogilvie CJ, Hegadoren KM, et al. Decreased prefrontal myo-inositol in major depressive disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 2005, 57 (12) : 1526–1534. DOI: 10. 1016/j. biopsych. 2005. 02. 027.
- [40] Vawter MP, Hamzeh AR, Muradyan E, et al. Association of myo-inositol transporters with schizophrenia and bipolar disorder: evidence from human and animal studies [J]. *Mol Neuropsychiatry*, 2019, 5 (4) : 200–211. DOI: 10. 1159/000501125.
- [41] Gómez-Pinilla F. Brain foods; the effects of nutrients on brain function [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9 (7) : 568–578. DOI: 10. 1038/nrn2421.
- [42] Levine J, Barak Y, Gonzales M, et al. Double-blind, controlled trial of inositol treatment of depression [J]. *Am J Psychiatry*, 1995, 152 (5) : 792–794. DOI: 10. 1176/ajp. 152. 5. 792.
- [43] Miller BL, Moats RA, Shonk T, et al. Alzheimer disease: depiction of increased cerebral myo-inositol with proton MR spectroscopy [J]. *Radiology*, 1993, 187 (2) : 433–437. DOI: 10. 1148/radiology. 187. 2. 8475286.
- [44] Ali F, Manzoor U, Bhattacharya R, et al. Brain metabolite, myo-inositol, inhibits catalase activity; a mechanism of the distortion of the antioxidant defense system in Alzheimer's disease [J]. *ACS Omega*, 2022, 7 (15) : 12690–12700. DOI: 10. 1021/acsomega. 1c06990.
- [45] Beacher F, Simmons A, Daly E, et al. Hippocampal myo-inositol and cognitive ability in adults with Down syndrome: an *in vivo* proton magnetic resonance spectroscopy study [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2005, 62 (12) : 1360–1365. DOI: 10. 1001/archpsyc. 62. 12. 1360.
- [46] Gordon JA, Stryker MP. Experience-dependent plasticity of binocular responses in the primary visual cortex of the mouse [J]. *J Neurosci*, 1996, 16 (10) : 3274–3286. DOI: 10. 1523/JNEUROSCI. 16-10-03274. 1996.

(收稿日期: 2025-02-08 修回日期: 2025-05-10)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)