

## · 综 述 ·

## 神经元周围网调控视皮层可塑性研究进展

栗梅<sup>1</sup> 综述 史学锋<sup>2</sup> 审校<sup>1</sup>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;<sup>2</sup>天津市眼科医院 天津医科大学眼科临床学院 南开大学附属天津市眼科医院 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

栗梅为山东中医药大学眼科与视光医学院研究生,济南 250014

通信作者:史学锋,Email:shixf\_tmu@163.com

**【摘要】** 弱视是一种在视觉发育关键期由于异常视觉经验所引起的神经发育障碍性疾病。在发育关键期内,视皮层具有高度可塑性,能够根据视觉输入进行神经回路的重塑。然而随着年龄增长,这种可塑性会显著降低,导致成年弱视患者的治疗效果十分有限。目前,弱视治疗面临的核心挑战之一是如何重新激活成年视皮层的可塑性。近年研究发现,神经元周围网(PNN)在调节视皮层可塑性方面起着关键性作用。PNN是包绕在神经元周围的特殊细胞外基质结构,通过其特有的分子组成影响突触可塑性。大量研究表明,改变PNN的完整性或组成成分可以调控成年视皮层的可塑性。然而,关于PNN调控视皮层可塑性的具体分子机制及其信号通路目前尚未完全清楚。本文就PNN调节视皮层可塑性的最新研究进展,包括可能的分子作用机制以及相关信号通路进行综述,旨在为成年弱视治疗策略的研究提供理论参考。

**【关键词】** 弱视; 视皮层; 可塑性; 神经元周围网; 小清蛋白阳性抑制性中间神经元

**基金项目:** 国家自然科学基金面上项目(81770956); 天津市131创新型人才团队项目(201936); 天津市卫生健康科技重点项目(TJWJ2023ZD008); 天津市医学重点学科(专科)建设项目(TJYXZDXK-3-004A-3)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20250527-00173

## Research progress of perineuronal net in regulating visual cortical plasticity

Li Mei<sup>1</sup>, Shi Xuefeng<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tianjin Eye Hospital, Tianjin Eye Institute, Tianjin Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Tianjin 300020, China; <sup>2</sup>Tianjin Eye Hospital, Clinical College of Ophthalmology of Tianjin Medical University, Nankai University Affiliated Tianjin Eye Hospital, Tianjin Eye Institute, Tianjin Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Tianjin 300020, China

Li Mei is a postgraduate student of Medical College of Optometry and Ophthalmology, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

Corresponding author: Shi Xuefeng, Email: shixf\_tmu@163.com

**【Abstract】** Amblyopia is a neurodevelopmental disorder caused by abnormal visual experience during the critical period of visual development. During this critical period, the visual cortex exhibits high plasticity, enabling it to remodel neural circuits in response to visual input. However, this plasticity significantly declines with age, resulting in limited therapeutic efficacy in adult amblyopia patients. A core challenge in amblyopia treatment is reactivating plasticity in the adult visual cortex. Recent studies have identified perineuronal net (PNN) as key regulators of visual cortical plasticity. PNN are specialized extracellular matrix structures that envelop neurons and modulate synaptic plasticity through their unique molecular composition. Multiple studies suggest that manipulating the integrity or composition of PNN can alter cortical plasticity in adults. However, the precise molecular mechanisms and signaling pathways by which PNN regulate plasticity remain incompletely understood. This review summarizes recent advances in understanding how PNN modulate visual cortical plasticity, including potential molecular mechanisms and related signaling pathways, with the aim of providing theoretical insights for the development of novel amblyopia treatment strategies in adults.

**【Key words】** Amblyopia; Visual cortex; Plasticity; Perineuronal net; Parvalbumin positive interneurons

**Fund program:** General Program of the National Natural Science Foundation of China (81770956); Project of Tianjin 131 Innovative Talent Team (201936); Health Science Foundation of Tianjin (TJWJ2023ZD008); Tianjin Key Medical Discipline (Specialty) Construction Project (TJYXZDXK-3-004A-3)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20250527-00173

弱视本质上是一种视觉中枢发育障碍,其病理机制的核心是视觉神经环路的可塑性异常改变<sup>[1]</sup>。神经元周围网(perineuronal net, PNN)是调控视皮层可塑性的关键分子<sup>[2]</sup>。细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是中枢神经系统(central nervous system, CNS)中的细胞外网架结构<sup>[3]</sup>,是大脑中不可或缺的一部分。PNN 是一种特殊类型的 ECM<sup>[2,4]</sup>,以经验依赖的方式优先包绕小清蛋白(parvalbumin, PV)阳性抑制性中间神经元<sup>[5]</sup>,而 PV 神经元是调控关键期初级视皮层发育的主要细胞类型<sup>[6]</sup>。关键期是视觉系统发育过程中的特定阶段,此时视皮层发育对视觉经验特别敏感,具有较高的可塑性<sup>[7]</sup>。关键期过后可塑性大幅降低,视觉系统的结构及功能趋于稳定,并且关键期结束的同时伴随着 PNN 的成熟。PNN 是视觉系统中限制突触重塑的结构性“刹车”之一,通过限制突触的可塑性促使视觉发育关键期结束<sup>[8]</sup>。早在 2002 年,神经生物学家 Pizzorusso 等<sup>[9]</sup>就提出成年期视皮层可塑性的降低与 PNN 的成熟密切相关,通过酶解或药物干预等方法去除 PNN 可重新激活视皮层可塑性。此外,通过降低成年大鼠视皮层中的  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)能抑制作用,可以重新激活视皮层对单眼剥夺(monocular deprivation, MD)的反应,从而诱导眼优势向非剥夺眼偏移,这种 MD 诱导的眼优势可塑性增强与视皮层中 PNN 的主要成分硫酸软骨素蛋白聚糖(chondroitin sulfate proteoglycans, CSPGs)表达的减少相关<sup>[10]</sup>。因此,探究 PNN 的作用机制对于深入了解弱视的病理机制并挖掘新的治疗靶点具有重要意义。本文就 PNN 调控视皮层可塑性的研究进展进行综述。

## 1 PNN 的成分及其在视皮层的分布

PNN 最早由 Camillo Golgi 在 19 世纪末提出<sup>[11]</sup>,其主要组成成分包括 CSPGs、透明质酸(hyaluronan, HA)、连接蛋白(link protein1, Crtl 1)以及腱蛋白(tenascin-R, Tn-R)等<sup>[5,12]</sup>。CSPGs 与 Tn-R 和 Crtl 1 相互连接以稳定彼此的结构,并共同附着在 HA 骨架上以增强 PNN 的稳定性<sup>[13-14]</sup>。通过 HA 合酶的作用,HA 骨架与神经元表面受体 CD44 结合,将 PNN 成分锚定在神经元表面<sup>[15-16]</sup>。CSPGs 由多糖糖胺聚糖链(glucosaminoglycan, GAG)共价连接到核心蛋白上组成<sup>[17]</sup>。CSPGs 家族主要成员包括聚集蛋白聚糖、神经蛋白聚糖(neurocan, NCAM)、短蛋白聚糖(brevican, BCAM)等。多糖化修饰的 NCAM (PSA-NCAM)有利于促进成年小鼠视觉系统的视觉恢复。在长期 MD 后,通过重新打开剥夺眼并切断对侧正常眼的视神经,视皮层中 PSA-NCAM 和脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的表达显著增加,表明视皮层的可塑性被重新激活,而向脑内注射内切神经氨酸酶 N 去除 PSA-NCAM 后, BDNF 和 PSA-NCAM 表达被抑制, PNN 降解减少,视皮层可塑性受到

抑制<sup>[18]</sup>。硫酸软骨素(chondroitin sulfate, CS)链的硫酸化模式会影响其功能,4-硫酸化(4S)的 CS 对神经可塑性有抑制作用,而 6S 的 CS 则支持神经可塑性和轴突生长<sup>[19-20]</sup>。关键期内 CS 链的硫酸化模式会发生显著变化,表现为 4S 增加和 6S 减少,这种变化促进 PNN 成熟。硫酸转移酶(chondroitin 6-sulfotransferase-1, C6ST-1)能够催化 CS 链 6S。过表达 C6ST-1 的小鼠视皮层, CSPGs 硫酸化模式改变, 6S 比例增加, 4S/6S 比率发生变化, PNN 形成减少,使小鼠保留幼年时期的眼优势可塑性<sup>[20]</sup>。应用软骨素酶 ABC(chondroitinase ABC, ChABC)和 HA 酶均会降解神经元表面的 PNN 成分并重新激活神经可塑性,为神经再生提供便利条件<sup>[21-23]</sup>。

PNN 的分布模式在不同的哺乳动物物种和不同脑区内均有所不同,在人类视皮层中, PNN 主要存在于 17 区的第 IV 层和第 VI 层,且在 PV 神经元的亚群中<sup>[15,23]</sup>。PNN 围绕在 PV 神经元的胞体、近端树突以及轴突始段<sup>[24-26]</sup>,这种独特的分布方式不仅有利于保护神经元功能,还为附着于 PNN 上的调节因子发挥作用提供了有利条件。

## 2 PNN 的形成

PNN 的形成过程及成熟后的完整性与视皮层可塑性密切相关。在小鼠视皮层中, PNN 从出生后第 10 天开始形成,第 14 天时有少量神经元被 PNN 包裹,第 24 天 PNN 阳性神经元密度显著增加,并在第 42 天左右达到稳定水平, PNN 的形成和稳定与关键期的结束在时间上相互吻合<sup>[5,26]</sup>。PNN 的形成首先由 Crtl 1 触发<sup>[27]</sup>。实验表明,敲除 *Crtl 1* 基因的小鼠,其皮层 PNN 显著紊乱, CSPGs 分布出现异常,具体表现为 Aggrecan 仅局限于神经元的胞体周围,而树突附近的 Aggrecan 几乎消失, Neurocan 表达也显著减少<sup>[28]</sup>, PNN 的形成受损,削弱了对突触可塑性的抑制作用。并且敲除 *Crtl 1* 基因后,结合在 PNN 上的调节因子也几乎消失<sup>[29]</sup>。视皮层 PNN 的形成在很大程度上依赖于视觉经验。自出生起一直黑暗饲养的小鼠, PNN 成熟延迟并且眼优势可塑性的关键期也延长<sup>[9]</sup>。但将黑暗饲养的小鼠重新转入光亮环境下饲养时,将触发 PNN 降解,并重新激活成年视皮层的结构和功能可塑性<sup>[30]</sup>。Aronitz 等<sup>[31]</sup>的研究也支持这一观点,出生 30 d 的幼猫接受 10 d 的暗暴露, PNN 密度减少约 30%,并且 PV 神经元的细胞体积减小了约 19%,这也提示 PNN 可能为 PV 神经元的生长提供营养。而丰富环境可逆转黑暗饲养的影响<sup>[32]</sup>。经丰富环境饲养的啮齿类动物,其视皮层神经元的反应幅度提高,其机制涉及降低 GABA 能抑制、增加 BDNF 表达以及减少 PNN 密度,最终重启皮层可塑性,进而恢复眼优势并提升视觉敏锐度<sup>[33-34]</sup>。上述研究表明,不同视觉经验对 PNN 及视觉发育均具有明显影响。PNN 的形成与神经元活动密切相关,神经元接收视觉刺激的信号后,通过神

经冲动的传导以及突触后受体的激活,促进 PNN 的发育和成熟。通过代谢型或离子型化学遗传学工具短暂抑制 PV 中间神经元则能够诱导 PNN 发生退化<sup>[35]</sup>。此外,AMPA 受体拮抗剂(IEM-1460)、L 型钙通道阻断剂(地尔硫卓)等药物,通过阻断体外培养海马神经元的动作电位、阻止神经递质传递,均显著减少 PNN 成分在细胞外的积累<sup>[36]</sup>。

### 3 PNN 对视皮层突触可塑性的影响

在视觉发育过程中,可塑性对于视觉功能的正常发育至关重要。突触是神经可塑性的结构基础<sup>[37]</sup>,突触通过改变自身的数量和形态响应可塑性变化,突触后受体的数量和稳定性与可塑性密切相关。PNN 对神经可塑性的抑制作用有助于稳定神经网络结构,防止突触活动过度激活,从而维持神经系统的稳定性和功能。PNN 抑制可塑性的一种机制是限制突触后受体的活动。突触后膜的 AMPA 受体在神经元质膜上具有高度动态性<sup>[38]</sup>,AMPA 受体从内质网运输到神经元表面,并通过横向扩散到达突触区域发挥作用<sup>[39]</sup>。钙依赖性凝集素(neuronal pentraxin 2, Nptx2)是一种 AMPA 受体流动性调节因子。PNN 的 CSPGs 侧链 4,6-二硫化 CS(CS-E)和 HA 成分与 Nptx2 结合,在神经元表面形成微小孔洞,限制 AMPA 受体的横向扩散,以此调节关键期的开始和关闭<sup>[40]</sup>。当去除成年小鼠的 PNN 后,AMPA 受体可以自由扩散,表现为成对脉冲比率增加,这是短期突触可塑性的一个重要指标,会导致突触可塑性增强<sup>[41-42]</sup>,说明 PNN 在维持突触的正常活动方面有重要作用。低频重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)能够恢复弱视大鼠视觉诱发电位的振幅, rTMS 显著降低了 PNN 密度,尤其是在视皮层的第 IV 层,表明 rTMS 通过减少 PNN 来促进视觉皮层的可塑性。此外,接受 rTMS 的弱视大鼠视皮层的突触可塑性基因表达和树突棘数量均明显增多<sup>[43]</sup>。未来关于 rTMS 对 PNN 具体成分的影响还有待进一步研究。

### 4 PNN 介导视皮层的兴奋-抑制平衡

兴奋-抑制平衡的变化受抑制性中间神经元的调控<sup>[44]</sup>。抑制性神经元开始发育时,视皮层可塑性随之逐渐增强,当抑制性神经元发育至与兴奋性神经元达到平衡时关键期也结束。PV 神经元通过形成密集的抑制性突触连接,对兴奋性神经元的活动产生同步抑制作用,在维持神经网络的兴奋-抑制平衡中发挥重要作用<sup>[44-45]</sup>。成熟的 PNN 能够调节 PV 神经元的兴奋性,间接调节兴奋-抑制平衡。丰富环境可以通过减少视皮层中 PNN 密度和 GABA 能抑制来恢复弱视动物的视觉敏锐度<sup>[46]</sup>。PNN 成分的降解会降低 PV 神经元的抑制活性,使兴奋-抑制失衡,导致成年皮层的可塑性状态更接近幼年期。例如, Mueller-Buehl 等<sup>[47]</sup>发现,在敲除 PNN 的 CSPGs 家族成员 BCAM 和 NCAM,以及 Tn-R 的小鼠中,采用超分辨率结构照明显微镜观察发现,视皮层中 PNN 结构受损, PV 神经元数量减少,而未被 PNN 包裹的其他类型神经元数量不变,抑制性突触数量减少,而兴奋性突触数量增加。为了解 PNN 调节 PV 神经

元的具体机制,研究人员展开了更深入的研究,发现当 PV 神经元周围的 PNN 完整性遭到破坏时, PV 神经元的放电频率下降,动作电位半宽增加,静息膜电位去极化,输入阻抗降低,无法有效抑制兴奋性神经元活动,继而引发皮层兴奋-抑制失衡<sup>[48]</sup>。成熟的 PNN 在维持整个神经回路的兴奋-抑制平衡中至关重要。

### 5 PNN 调控视皮层可塑性的分子机制

#### 5.1 PNN 与信号素 3A 的互作

PNN 不仅是限制视皮层可塑性的分子制动器,还充当某些调节因子的“受体”,如信号素 3A(semaphorin3A, Sema3A)、同源蛋白转录因子 2(orthodenticle homeobox2, Otx2)等<sup>[49-50]</sup>。Sema3A 是限制成年视皮层可塑性的关键效应分子,在 PNN 中的积累与视皮层关键期的关闭同步,并且这种积累呈经验依赖性<sup>[51]</sup>。黑暗饲养的动物视皮层中, PNN 形成减少, Sema3A 阳性 PNN 从 3.6%降至 1.6%,而且关键期的关闭时间也相应延长,维持了视皮层的高可塑性状态,但具体分子机制尚不清楚<sup>[52]</sup>。Sema3A 的受体复合物(Neuropilin-1 和 Plexin-A1/A4)在 PV 神经元上选择性表达<sup>[29]</sup>。Sema3A 通过结合受体复合物,调节小 GTP 酶 RhoA 活性以及下游激酶 ROCK2,促进树突的生长和分支形成<sup>[53-54]</sup>。Sema3A 和 PNN 中 GAG 的组合对轴突生长具有抑制作用,在体外实验中,应用 Sema3A 和 PNN 协同抑制背根神经节的轴突延伸,使轴突长度减少 80%<sup>[55]</sup>,这种结合可以被 ChABC 酶解破坏,从而使 Sema3A 的释放量增加,但使用 HA 酶和肝素酶却无法有效释放 Sema3A<sup>[55]</sup>,这提示 Sema3A 与 PNN 的结合部位局限在 CSPGs 上。之后通过应用 CS-E 阻断抗体 GD3G7,发现 Sema3A 与 CS-E 的结合显著减少<sup>[53,55]</sup>,进一步研究发现 Sema3A 是与 CS-E 结合。CS-E 的 E 单元由 N-乙酰半乳糖胺-4-硫酸盐 6-O-磺基转移酶(N-acetylgalactosamine 4 sulfate 6-O-sulfotransferase, GalNAc4S-6ST)合成,后续研究发现,在缺乏 GalNAc4S-6ST 的小鼠中, Sema3A 在 PNN 中的积累不受影响<sup>[56]</sup>,提示 Sema3A 与 CS 链的结合可能并不依赖于 E 单元。经过不断探究, Sema3A 与 PNN 的结合位点已经越来越清晰。Sema3A 与 PNN 共同抑制神经元的可塑性<sup>[54]</sup>。阳离子肽模拟物(semaphorin-induced chemorepulsion inhibitor, SICHI)是一种 Sema3A 抑制剂, SICHI 通过部分置换与 GAG 结合的 Sema3A 肽来阻断 Sema3A 与 PNN 之间的相互作用<sup>[57]</sup>。后续研究可探讨此类药物能否应用于恢复成年视皮层的可塑性。总之, Sema3A 与 PNN 的关系错综复杂,两者共同维持神经系统的稳定性,这种特性为成年弱视的治疗带来了难度。

#### 5.2 Otx2 调控与 PNN 的成熟

在视皮层中, Otx2 对调控关键期的可塑性具有重要影响,尤其是在视皮层的发育和功能成熟过程中。Otx2 由脉络丛分泌到脑脊液中,与 CS 特异性结合后被 PV 神经元内化<sup>[58]</sup>,阻断 Otx2 的转移可以重新打开成年大脑的可塑性窗口。PNN 促进 Otx2 被 PV 神经元特异性捕获,并维持 PV 细胞内的高浓度 Otx2, Otx2 在神经元中的累积也促进 PNN 的组装<sup>[49]</sup>,巩固 PV 神经元的成熟状态,二者形成正反馈共同终止关键期的可塑

性。Otx2 蛋白含量减少将导致 PV 神经元无法成熟,向视皮层注入外源 Otx2 可以促进 PV 细胞的成熟,此时即使在黑暗饲养情况下也能促进 PV 神经元的发育和关键期的开始<sup>[59]</sup>。Otx2 的 N 端区域包含 15 个氨基酸的 RK 肽序列,该序列对 Otx2 与 PNN 的结合至关重要。向成年小鼠视皮层注射 RK 肽与 CS-E 和 CS-D 竞争性结合,从而阻止 Otx2 与 PNN 的结合,破坏 Otx2 在 PV 神经元中的定位,并减少 PV 和 PNN 的表达,重新激活成年小鼠视皮层可塑性,但 RK 肽的效果是可逆的<sup>[60]</sup>。Otx2 与 PNN 存在相互促进作用,进一步探索二者的具体结合位点有利于更精细地调节视皮层可塑性。

### 5.3 PNN 调节 PTP $\sigma$ -TrkB 通路

蛋白质酪氨酸磷酸酶  $\sigma$  (protein tyrosine phosphatase, PTP $\sigma$ ) 是一种跨膜蛋白酪氨酸磷酸酶,与 PNN 中的 CSPGs 结合而被激活<sup>[61-62]</sup>,在发育后期参与稳定神经网络,抑制神经再生和可塑性<sup>[61,63]</sup>。Long Evans 大鼠 CNS 中 PTP $\sigma$  的 mRNA 和蛋白在出生 1 周后表达最高,随后在视皮层发育的关键期,即第 3~5 周显著下降,并在成年期恢复到与关键期初始时期相似的水平<sup>[64]</sup>。PTP $\sigma$  在关键期内保持低水平表达可能会减弱 CSPGs 的抑制作用进而促进突触连接的形成,有利于神经可塑性窗口的开放。PTP $\sigma$  本身能够促进神经营养因子受体酪氨酸激酶 B (tropomyosin-related kinase B, TrkB) 的磷酸化。在生物体内,PTP $\sigma$  的胞外结构域与 CSPGs 的 GAG 链结合后,对 TrkB 的磷酸化产生负调控,抑制 TrkB 的信号传导<sup>[61]</sup>,将神经元的可塑性维持在较低水平。敲除 PTP $\sigma$  会中断 CSPGs 引发的 TrkB 去磷酸化水平,PTP $\sigma^{+/-}$  小鼠 CNS 中 TrkB 磷酸化水平升高约 50%,但总 TrkB 蛋白表达无变化<sup>[61]</sup>。TrkB 也是 BDNF 的受体,BDNF 激活 TrkB 促进神经元的分化并提高突触可塑性<sup>[65]</sup>。rTMS 通过增强 BDNF-TrkB 信号通路促进突触可塑性和神经可塑性<sup>[66]</sup>,PNN 在此过程中是否发生改变有待进一步研究。抗抑郁药物氟西汀能够增加抑郁症大鼠 Aggrecan、Brevican 的表达;此外,氟西汀通过直接与 TrkB 的跨膜结构域结合,从而减少 PTP $\sigma$  对 TrkB 的去磷酸化作用,增强 TrkB 活性,促进 BDNF 信号传导<sup>[67-69]</sup>,阻断 CSPGs 效应。氟西汀是直接破坏 TrkB 与 PTP $\sigma$  之间的相互作用以达到治疗目的,而 ChABC 通过降解 CSPGs 来抑制 PTP $\sigma$  活性<sup>[70]</sup>。PNN-PTP $\sigma$ -TrkB 轴在调节神经可塑性中起到关键作用。

### 5.4 基质金属蛋白酶对 PNN 的调节

成年后的视皮层仍保留一定水平的可塑性,这在生物体内主要通过基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 切割 PNN 核心组分实现。MMP-9 在神经系统中常见<sup>[71]</sup>,可降解 PNN 成分,如 BCAM 和 Tn-R,降低 PNN 稳定性<sup>[72]</sup>,在突触形成和神经可塑性方面有重要作用。Kelly 等<sup>[73]</sup>发现,在 MD 期间,CSPGs 显著降解,而 HA 变化不明显;将敲除 MMP-9 基因的小鼠进行 MD 处理后发现,CSPGs 降解并不明显,且视皮层中不对称突触和树突棘密度均降低,提示 MMP-9 参与了 MD 期间的 PNN 重塑。此外,黑暗饲养后重新引入光照能显著降解小鼠视皮层的 PNN,这一过程也依赖 MMP-9 的活性<sup>[30-31]</sup>。MMP-9 在生物体调节自身 PNN 和可塑性中起着重要作用。

## 6 展望

近期研究揭示了 PNN 在神经可塑性中的重要性,这些新的进展为重新激活成年视皮层可塑性提供了新的思路和理论支持。后续研究需要进一步深入探讨 PNN 在生理及病理条件下的成分特征,应用超分辨率成像<sup>[70]</sup>等手段,不仅有助于更深入揭示 PNN 的超微结构,还可进一步解析 PNN 成分与特定信号通路的交互机制。此外,目前多数研究采用水解蛋白和敲除基因等方法进行,这些方法缺乏特异性,虽然能够充分证明 PNN 可以调控神经可塑性,但距离临床转化与应用仍面临诸多挑战。随着对 PNN 组分及其作用机制的深入研究,PNN 将为成年视皮层可塑性的精准调控提供新的作用靶点和研究思路。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 张伟,史学锋,李晓彤.进一步提升我国弱视防治水平[J].中华眼科杂志,2025,61(1):1-6. DOI:10.3760/cma.j.cn112142-20241014-00451.
- [2] Zhang W, Shi XF, Li XT. Further raising prevention and treatment for amblyopia in China[J]. Chin J Ophthalmol, 2025, 61(1):1-6. DOI:10.3760/cma.j.cn112142-20241014-00451.
- [3] Qin Y, Wang W, Gu Y, et al. Recent advances in the molecular mechanisms of ocular dominance plasticity in the visual cortex[J]. Neurosci Bull, 2025, 41(9):1645-1655. DOI:10.1007/s12264-025-01448-7.
- [4] Paveliev M, Egorchev AA, Musin F, et al. Perineuronal net microscopy: from brain pathology to artificial intelligence[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(8):4227. DOI:10.3390/ijms25084227.
- [5] 王珏,张伟,史学锋.视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.
- [6] Wang Y, 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.
- [7] Ye Q, Miao QL. Experience-dependent development of perineuronal nets and chondroitin sulfate proteoglycan receptors in mouse visual cortex[J]. Matrix Biol, 2013, 32(6):352-363. DOI:10.1016/j.matbio.2013.04.001.
- [8] 叶京京,李新宇,凌颖,等.关键期单眼形觉剥夺对小鼠初级视皮层 NRG1<sup>+</sup> 和 NRG1<sup>-</sup> 的 PV 神经元分布密度的影响[J].中华实验眼科杂志,2025,43(2):115-120. DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20231010-00123.
- [9] Ye JJ, Li XY, Ling Y, et al. Effect of monocular form deprivation during critical period on the density of NRG1<sup>+</sup> and NRG1<sup>-</sup> PV neurons in the mouse primary visual cortex[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2025, 43(2):115-120. DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20231010-00123.
- [10] 李新宇,闫怡静,金燕娇,等.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[J].中华实验眼科杂志,2025,43(6):499-506. DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20241210-00342.
- [11] Li XY, Yan YJ, Jin YJ, et al. Reactivating effect of myo-inositol on ocular dominance plasticity in the visual cortex of adult mice and its mechanisms[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2025, 43(6):499-506. DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20241210-00342.
- [12] Thompson B, Concetta Morrone M, Bex P, et al. Harnessing brain plasticity to improve binocular vision in amblyopia: an evidence-based update[J]. Eur J Ophthalmol, 2024, 34(4):901-912. DOI:10.1177/11206721231187426.
- [13] Pizzorusso T, Medini P, Berardi N, et al. Reactivation of ocular

- dominance plasticity in the adult visual cortex [J]. *Science*, 2002, 298(5596): 1248–1251. DOI: 10.1126/science.1072699.
- [10] Harauzov A, Spolidoro M, DiCristo G, et al. Reducing intracortical inhibition in the adult visual cortex promotes ocular dominance plasticity [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(1): 361–371. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2233-09.2010.
- [11] Celio MR, Spreafico R, De Biasi S, et al. Perineuronal nets: past and present [J]. *Trends Neurosci*, 1998, 21(12): 510–515. DOI: 10.1016/S0166-2236(98)01298-3.
- [12] Iwakura Y, Kobayashi Y, Namba H, et al. Epidermal growth factor suppresses the development of GABAergic neurons via the modulation of perineuronal net formation in the neocortex of developing rodent brains [J]. *Neurochem Res*, 2024, 49(5): 1347–1358. DOI: 10.1007/s11064-024-04122-y.
- [13] Oohashi T, Edamatsu M, Bekku Y, et al. The hyaluronan and proteoglycan link proteins: organizers of the brain extracellular matrix and key molecules for neuronal function and plasticity [J]. *Exp Neurol*, 2015, 274(Pt B): 134–144. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.09.010.
- [14] van't Spijker HM, Kwok J. A sweet talk: the molecular systems of perineuronal nets in controlling neuronal communication [J]. *Front Integr Neurosci*, 2017, 11: 33. DOI: 10.3389/fnint.2017.00033.
- [15] Auer S, Schicht M, Hoffmann L, et al. The role of perineuronal nets in physiology and disease: insights from recent studies [J]. *Cells*, 2025, 14(5): 321. DOI: 10.3390/cells14050321.
- [16] Liu K, McCue WM, Yang CW, et al. Combinatorial synthesis of a hyaluronan based polysaccharide library for enhanced CD44 binding [J]. *Carbohydr Polym*, 2023, 300: 120255. DOI: 10.1016/j.carbpol.2022.120255.
- [17] Reichelt AC, Hare DJ, Bussey TJ, et al. Perineuronal nets: plasticity, protection, and therapeutic potential [J]. *Trends Neurosci*, 2019, 42(7): 458–470. DOI: 10.1016/j.tins.2019.04.003.
- [18] Luke MP, Brown RE, Clarke DB. Polysialylated - neural cell adhesion molecule (PSA-NCAM) promotes recovery of vision after the critical period [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2020, 107: 103527. DOI: 10.1016/j.mcn.2020.103527.
- [19] Huang H, Joffrin AM, Zhao Y, et al. Chondroitin 4-O-sulfation regulates hippocampal perineuronal nets and social memory [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(24): e2301312120 [2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37279269/>. DOI: 10.1073/pnas.2301312120.
- [20] Miyata S, Komatsu Y, Yoshimura Y, et al. Persistent cortical plasticity by upregulation of chondroitin 6-sulfation [J]. *Nat Neurosci*, 2012, 15(3): 414–422, S1–2. DOI: 10.1038/nn.3023.
- [21] Lin R, Kwok JC, Crespo D, et al. Chondroitinase ABC has a long-lasting effect on chondroitin sulphate glycosaminoglycan content in the injured rat brain [J]. *J Neurochem*, 2008, 104(2): 400–408. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2007.05066.x.
- [22] Wei Y, Andrews MR. Advances in chondroitinase delivery for spinal cord repair [J]. *J Integr Neurosci*, 2022, 21(4): 118. DOI: 10.31083/j.jin2104118.
- [23] Budhu K, Gomes H, Borukhov Y, et al. Distribution of perineuronal nets in the adult rat neocortex [J]. *Somatosens Mot Res*, 2025, 42(2): 91–106. DOI: 10.1080/08990220.2025.2476945.
- [24] Burket JA, Webb JD, Deutsch SI. Perineuronal nets and metal cation concentrations in the microenvironments of fast-spiking, parvalbumin-expressing GABAergic interneurons: relevance to neurodevelopment and neurodevelopmental disorders [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(8): 1235. DOI: 10.3390/biom11081235.
- [25] Carceller H, Guirado R, Ripolles-Campos E, et al. Perineuronal nets regulate the inhibitory perisomatic input onto parvalbumin interneurons and  $\gamma$  activity in the prefrontal cortex [J]. *J Neurosci*, 2020, 40(26): 5008–5018. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0291-20.2020.
- [26] Gibel-Russo R, Benacom D, Di Nardo AA. Non-cell-autonomous factors implicated in parvalbumin interneuron maturation and critical periods [J]. *Front Neural Circuits*, 2022, 16: 875873. DOI: 10.3389/fncir.2022.875873.
- [27] Carulli D, Pizzorusso T, Kwok JC, et al. Animals lacking link protein have attenuated perineuronal nets and persistent plasticity [J]. *Brain*, 2010, 133(Pt 8): 2331–2347. DOI: 10.1093/brain/awq145.
- [28] Sánchez-Ventura J, Canal C, Hidalgo J, et al. Aberrant perineuronal nets alter spinal circuits, impair motor function, and increase plasticity [J]. *Exp Neurol*, 2022, 358: 114220. DOI: 10.1016/j.expneurol.2022.114220.
- [29] de Winter F, Kwok JC, Fawcett JW, et al. The chemorepulsive protein semaphorin 3A and perineuronal net-mediated plasticity [J]. *Neural Plast*, 2016, 2016: 3679545. DOI: 10.1155/2016/3679545.
- [30] Murase S, Lantz CL, Quinlan EM. Light reintroduction after dark exposure reactivates plasticity in adults via perisynaptic activation of MMP-9 [J/OL]. *Elife*, 2017, 6: e27345 [2025-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28875930/>. DOI: 10.7554/eLife.27345.
- [31] Aronitz EM, Kamermans BA, Duffy KR. Development of parvalbumin neurons and perineuronal nets in the visual cortex of normal and dark-exposed cats [J]. *J Comp Neurol*, 2021, 529(11): 2827–2841. DOI: 10.1002/cne.25127.
- [32] Baroncelli L, Scali M, Sansevero G, et al. Experience affects critical period plasticity in the visual cortex through an epigenetic regulation of histone post-translational modifications [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(12): 3430–3440. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1787-15.2016.
- [33] Levine JN, Chen H, Gu Y, et al. Environmental enrichment rescues binocular matching of orientation preference in the mouse visual cortex [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(24): 5822–5833. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3534-16.2017.
- [34] Sale A, Maya Vetencourt JF, Medini P, et al. Environmental enrichment in adulthood promotes amblyopia recovery through a reduction of intracortical inhibition [J]. *Nat Neurosci*, 2007, 10(6): 679–681. DOI: 10.1038/nn1899.
- [35] Devienne G, Picaud S, Cohen I, et al. Regulation of perineuronal nets in the adult cortex by the activity of the cortical network [J]. *J Neurosci*, 2021, 41(27): 5779–5790. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0434-21.2021.
- [36] Dityatev A, Brückner G, Dityateva G, et al. Activity-dependent formation and functions of chondroitin sulfate-rich extracellular matrix of perineuronal nets [J]. *Dev Neurobiol*, 2007, 67(5): 570–588. DOI: 10.1002/dneu.20361.
- [37] 闫怡静, 陈宇欣, 黄梦琦, 等. 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 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2025, 43(6): 507–512. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20241210-00341. Yan YJ, Chen YX, Huang MQ, et al. Effect of monocular form deprivation during the pre-critical period on dendritic spine density and morphology in V1 neurons [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2025, 43(6): 507–512. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20241210-00341.
- [38] Thomas P, Mortensen M, Hosie AM, et al. Dynamic mobility of functional GABAA receptors at inhibitory synapses [J]. *Nat Neurosci*, 2005, 8(7): 889–897. DOI: 10.1038/nn1483.
- [39] Park M. AMPA receptor trafficking for postsynaptic potentiation [J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 361. DOI: 10.3389/fncel.2018.00361.
- [40] Van't Spijker HM, Rowlands D, Rossier J, et al. Neuronal pentraxin 2 binds PNNs and enhances PNN formation [J]. *Neural Plast*, 2019, 2019: 6804575. DOI: 10.1155/2019/6804575.
- [41] Duncan JA, Foster R, Kwok J. The potential of memory enhancement through modulation of perineuronal nets [J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(18): 3611–3621. DOI: 10.1111/bph.14672.
- [42] Grødem S, Thompson EH, Røe MB, et al. Differential impacts of germline and adult aggrecan knockout in PV<sup>+</sup> neurons on perineuronal nets and PV<sup>+</sup> neuronal function [J]. *Mol Psychiatry*, 2025, 30(7): 2907–2921. DOI: 10.1038/s41380-025-02894-5.
- [43] Zheng J, Zhang W, Liu L, et al. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation promotes plasticity of the visual cortex in adult amblyopic rats [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1109735. DOI: 10.3389/



- fnins. 2023. 1109735.
- [44] Sasuclark AR, Watanabe M, Roshto K, et al. Selenium deficiency impedes maturation of parvalbumin interneurons, perineuronal nets, and neural network activity [J]. Redox Biol, 2025, 81 : 103548. DOI: 10. 1016/j. redox. 2025. 103548.
- [45] Dzyubenko E, Fleischer M, Manrique-Castano D, et al. Inhibitory control in neuronal networks relies on the extracellular matrix integrity [J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78 ( 14 ) : 5647–5663. DOI: 10. 1007/s00018-021-03861-3.
- [46] Soleman S, Filippov MA, Dityatev A, et al. Targeting the neural extracellular matrix in neurological disorders [J]. Neuroscience, 2013, 253 : 194–213. DOI: 10. 1016/j. neuroscience. 2013. 08. 050.
- [47] Mueller-Buehl C, Reinhard J, Roll L, et al. Brevican, neurocan, tenascin-C, and tenascin-R act as important regulators of the interplay between perineuronal nets, synaptic integrity, inhibitory interneurons, and Otx2 [J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10 : 886527. DOI: 10. 3389/fcell. 2022. 886527.
- [48] Wingert JC, Sorg BA. Impact of perineuronal nets on electrophysiology of parvalbumin interneurons, principal neurons, and brain oscillations: a review [J]. Front Synaptic Neurosci, 2021, 13 : 673210. DOI: 10. 3389/fnsyn. 2021. 673210.
- [49] Bernard C, Prochiantz A. Otx2-PNN interaction to regulate cortical plasticity [J]. Neural Plast, 2016, 2016 : 7931693. DOI: 10. 1155/2016/7931693.
- [50] Nabel EM, Morishita H. Regulating critical period plasticity: insight from the visual system to fear circuitry for therapeutic interventions [J]. Front Psychiatry, 2013, 4 : 146. DOI: 10. 3389/fpsyt. 2013. 00146.
- [51] Limoni G. Modelling and refining neuronal circuits with guidance cues: involvement of semaphorins [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 ( 11 ) : 6111. DOI: 10. 3390/ijms22116111.
- [52] Boggio EM, Ehlert EM, Lupori L, et al. Inhibition of semaphorin3A promotes ocular dominance plasticity in the adult rat visual cortex [J]. Mol Neurobiol, 2019, 56 ( 9 ) : 5987–5997. DOI: 10. 1007/s12035-019-1499-0.
- [53] Abushalbak O, Baek J, Yaron A, et al. Balancing act of small GTPases downstream of plexin-A4 signaling motifs promotes dendrite elaboration in mammalian cortical neurons [J]. Sci Signal, 2024, 17 ( 819 ) : eadh7673. DOI: 10. 1126/scisignal. adh7673.
- [54] Zhang J, Liu W, Zhang X, et al. Sema3A inhibits axonal regeneration of retinal ganglion cells via ROCK2 [J]. Brain Res, 2020, 1727 : 146555. DOI: 10. 1016/j. brainres. 2019. 146555.
- [55] Dick G, Tan CL, Alves JN, et al. Semaphorin 3A binds to the perineuronal nets via chondroitin sulfate type E motifs in rodent brains [J]. J Biol Chem, 2013, 288 ( 38 ) : 27384–27395. DOI: 10. 1074/jbc. M111. 310029.
- [56] Nadanaka S, Miyata S, Yaqiang B, et al. Reconsideration of the semaphorin-3A binding motif found in chondroitin sulfate using galnac4s-6st-knockout mice [J]. Biomolecules, 2020, 10 ( 11 ) : 1499. DOI: 10. 3390/biom10111499.
- [57] Corredor M, Bonet R, Moure A, et al. Cationic peptides and peptidomimetics bind glycosaminoglycans as potential sema3A pathway inhibitors [J]. Biophys J, 2016, 110 ( 6 ) : 1291–1303. DOI: 10. 1016/j. bpj. 2016. 01. 033.
- [58] Planques A, Oliveira Moreira V, Benacom D, et al. OTX2 homeoprotein functions in adult choroid plexus [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 ( 16 ) : 8951. DOI: 10. 3390/ijms22168951.
- [59] Sugiyama S, Di Nardo AA, Aizawa S, et al. Experience-dependent transfer of Otx2 homeoprotein into the visual cortex activates postnatal plasticity [J]. Cell, 2008, 134 ( 3 ) : 508–520. DOI: 10. 1016/j. cell. 2008. 05. 054.
- [60] Beurdeley M, Spatazza J, Lee HH, et al. Otx2 binding to perineuronal nets persistently regulates plasticity in the mature visual cortex [J]. J Neurosci, 2012, 32 ( 27 ) : 9429–9437. DOI: 10. 1523/JNEUROSCI. 0394-12. 2012.
- [61] Lesnikova A, Casarotto P, Moliner R, et al. Perineuronal net receptor PTP $\sigma$  regulates retention of memories [J]. Front Synaptic Neurosci, 2021, 13 : 672475. DOI: 10. 3389/fnsyn. 2021. 672475.
- [62] Sinha A, Nickerson G, Bouyain S, et al. Contactin-1 is a critical neuronal cell surface receptor for perineuronal net structure [J]. J Biol Chem, 2025, 301 ( 5 ) : 108504. DOI: 10. 1016/j. jbc. 2025. 108504.
- [63] Tran AP, Warren PM, Silver J. Regulation of autophagy by inhibitory CSPG interactions with receptor PTP $\sigma$  and its impact on plasticity and regeneration after spinal cord injury [J]. Exp Neurol, 2020, 328 : 113276. DOI: 10. 1016/j. expneurol. 2020. 113276.
- [64] Liu H, Xu H, Yu T, et al. Expression of perineuronal nets, parvalbumin and protein tyrosine phosphatase  $\sigma$  in the rat visual cortex during development and after BFD [J]. Curr Eye Res, 2013, 38 ( 10 ) : 1083–1094. DOI: 10. 3109/02713683. 2013. 803287.
- [65] Gupta AK, Gupta S, Mehan S, et al. Exploring the connection between BDNF/TrkB and AC/cAMP/PKA/CREB signaling pathways: potential for neuroprotection and therapeutic targets for neurological disorders [J]. Mol Neurobiol, 2025, 62 ( 11 ) : 14627–14659. DOI: 10. 1007/s12035-025-05001-5.
- [66] Wang HY, Crupi D, Liu J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation enhances BDNF-TrkB signaling in both brain and lymphocyte [J]. J Neurosci, 2011, 31 ( 30 ) : 11044–11054. DOI: 10. 1523/JNEUROSCI. 2125-11. 2011.
- [67] 解来青, 徐国旭, 张积, 等. 神经元周围网和 Nogo 受体在大鼠视皮层的发育及氟西汀对其的影响 [J]. 中华眼科杂志, 2019, 55 ( 1 ) : 37–45. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2019. 01. 008. Xie LQ, Xu GX, Zhang J, et al. The postnatal development of perineuronal net, Nogo receptor and the effect of fluoxetine on remodeling it in the visual cortex of rats [J]. Chin J Ophthalmol, 2019, 55 ( 1 ) : 37–45. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2019. 01. 008.
- [68] Zhang Y, Guo Z, Yang L, et al. Possible involvement of perineuronal nets in anti-depressant effects of electroacupuncture in chronic-stress-induced depression in rats [J]. Neurochem Res, 2023, 48 ( 10 ) : 3146–3159. DOI: 10. 1007/s11064-023-03970-4.
- [69] Casarotto PC, Giryeh M, Fred SM, et al. Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors [J]. Cell, 2021, 184 ( 5 ) : 1299–1313. DOI: 10. 1016/j. cell. 2021. 01. 034.
- [70] Lesnikova A, Casarotto PC, Fred SM, et al. Chondroitinase and antidepressants promote plasticity by releasing TRKB from dephosphorylating control of PTP $\sigma$  in parvalbumin neurons [J]. J Neurosci, 2021, 41 ( 5 ) : 972–980. DOI: 10. 1523/JNEUROSCI. 2228-20. 2020.
- [71] Blanco I, Deasy S, Amontree M, et al. MMP-2/9 inhibition modulates sharp wave abundance, inhibitory proteoglycan sulfation, and fear memory in juvenile zebrafish; relevance to affective disorders [J]. Mol Psychiatry, 2025, 30 ( 9 ) : 4258–4273. DOI: 10. 1038/s41380-025-03007-y.
- [72] Ethell IM, Ethell DW. Matrix metalloproteinases in brain development and remodeling: synaptic functions and targets [J]. J Neurosci Res, 2007, 85 ( 13 ) : 2813–2823. DOI: 10. 1002/jnr. 21273.
- [73] Kelly EA, Russo AS, Jackson CD, et al. Proteolytic regulation of synaptic plasticity in the mouse primary visual cortex: analysis of matrix metalloproteinase 9 deficient mice [J]. Front Cell Neurosci, 2015, 9 : 369. DOI: 10. 3389/fncel. 2015. 00369.
- [74] Sigal YM, Bae H, Bogart LJ, et al. Structural maturation of cortical perineuronal nets and their perforating synapses revealed by superresolution imaging [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116 ( 14 ) : 7071–7076. DOI: 10. 1073/pnas. 1817222116.

(收稿日期:2025-08-10 修回日期:2025-11-10)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

