

· 综 述 ·

神经血管单元对视觉可塑性的作用研究进展

陈亚敏 综述 郝瑞 审校

天津市眼科医院 天津市眼科学与视觉科学重点实验室 南开大学附属天津市眼科医院

天津医科大学眼科临床学院 天津市眼科研究所, 天津 300020

通信作者: 郝瑞, Email: haorui0311@126.com

【摘要】 神经血管单元(NVU)通过多种细胞类型的协同作用,将神经元活动与血管功能紧密耦合,在视觉皮层的功能维持与可塑性调控中发挥重要作用。神经元的突触活动可驱动星形胶质细胞对谷氨酸的摄取,并触发其钙信号释放,进而调控局部血流的动态变化,以满足视觉皮层在高神经活动状态下的代谢需求。同时,神经元通过长时程增强和长时程抑制机制参与突触可塑性调控,进而决定视觉信息的处理效率与网络重塑过程。星形胶质细胞的钙信号在该过程中起到重要的桥梁作用,不仅满足神经元的代谢需求,还通过调控突触间动态以塑造视觉网络的精细结构。在关键期,NVU 星形胶质细胞的活动促进突触成熟并决定视觉皮层的可塑性时间窗;而在成年阶段,正常的 NVU 功能为视觉功能的再塑提供了基础。NVU 功能异常或紊乱可能导致视觉可塑性下降,为弱视、脑损伤及神经退行性疾病的治疗提供了新靶点。理解 NVU 中神经元与其他细胞类型的协作机制将为视觉功能恢复和神经疾病的干预提供新的理论依据和实践方向。本文从 NVU 的概念、NVU 中神经元的作用和星形胶质细胞的功能,以及 NVU 在突触可塑性、关键期视觉可塑性、可塑性重塑中的作用等方面,就 NVU 在视觉可塑性中的作用研究进展进行综述。

【关键词】 星形胶质细胞; 神经元; 神经血管单元; 视觉可塑性

基金项目: 天津市卫生健康科技项目高层次人才专项 (TJWJ2025RC015); 南开大学视光科学研究院开放基金 (NKSGY202309); 河北省中医药管理局科研计划 (T2026030)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20240812-00230

Research progress on the role of neurovascular units on visual plasticity

Chen Yamin, Hao Rui

Tianjin Eye Hospital, Tianjin Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Nankai University Affiliated Tianjin Eye Hospital, Clinical College of Ophthalmology of Tianjin Medical University, Tianjin Eye Institute, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Hao Rui, Email: haorui0311@126.com

【Abstract】 The neurovascular unit (NVU) plays a crucial role in the functionality and plasticity of the visual cortex by tightly coupling neuronal activity with vascular function through the coordinated action of multiple cell types. Synaptic activity in neurons drives glutamate uptake by astrocytes, triggering calcium signaling, which further modulates local blood flow dynamics to meet the metabolic demands of the visual cortex during periods of high neural activity. Neurons also contribute to synaptic plasticity through mechanisms such as long-term potentiation and long-term depression, determining the efficiency of visual information processing and network remodeling. Astrocytic calcium signaling serves as a vital intermediary in this process, not only supporting the metabolic needs of neurons but also shaping the fine structure of visual networks by regulating synaptic dynamics. During critical periods, astrocytic activity within the NVU promotes synaptic maturation and establishes the temporal window for plasticity in the visual cortex. In adulthood, the proper functioning of NVU provides a foundation for the reorganization of visual function. Dysfunctional NVU activity can impair visual plasticity, highlighting its relevance as a therapeutic target for conditions such as amblyopia, brain injuries, and neurodegenerative diseases. Understanding the collaborative mechanisms between neurons and other NVU components offers novel theoretical insights and practical approaches for restoring visual function and intervening in neurological disorders. This article reviews the research progress of NVU in visual plasticity, focusing on the concept of NVU, the roles of neurons and the functions of astrocytes within NVU, as well as the roles of NVU in synaptic plasticity, critical period visual plasticity, and plastic remodeling.

【Key words】 Astrocytes; Neurons; Neurovascular unit; Visual plasticity



Fund program: Tianjin Health Research Project (TJWJ2025RC015); Nankai University Institute of Optometry and Vision Science Open Fund Project (NKSGY202309); Research Program of Hebei Administration of Traditional Chinese Medicine (T2026030)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20240812-00230

视觉可塑性是神经系统功能可塑性的重要组成部分,早在 20 世纪中期,Hubel 等^[1]通过猫的视觉皮层实验揭示了视觉系统在发育关键期的可塑性,明确了外界环境刺激对视觉突触连接塑造的决定性作用。随着研究的深入,发现视觉可塑性不仅存在于发育阶段,也在成年时期通过特定条件或干预实现重塑^[2],这一特性使得视觉可塑性成为治疗视力障碍如成年弱视的关键机制之一。与此同时,神经血管单元(neurovascular unit, NVU)的概念于 21 世纪初被提出,作为描述神经元、胶质细胞和血管在神经功能调控中的协作系统,这一概念的提出,促使研究者开始探索脑血流调节、能量代谢与神经活动之间的耦联机制^[3]。研究表明, NVU 的功能完整性是脑功能维持的基础,其核心机制为神经血管耦联,通过神经元活动与局部血流之间的匹配保障脑组织的能量供应和代谢需求^[4]。近年来, NVU 对视觉可塑性的调控作用逐渐成为研究热点。星形胶质细胞通过谷氨酸摄取和钙信号调节脑血流,为视觉突触可塑性提供代谢支持^[5]。本文就 NVU 与视觉可塑性相互作用的研究进展进行综述,探讨其关键机制及潜在的临床应用方向。通过理解 NVU 在视觉系统中的角色,进一步阐明视觉功能调控的基本机制,并为相关疾病的干预提供新的理论依据和治疗思路。

1 NVU

NVU 是指中枢神经系统(central nervous system, CNS)内由神经元、血管和其他相关细胞组成的功能性单元,其主要作用是维持血-脑屏障(blood-brain barrier, BBB)稳定和调节脑血流量(cerebral blood flow, CBF)^[6]。NVU 强调了脑部神经细胞和微血管系统之间在发育、结构和功能上的紧密联系,以及二者对损伤的协调应答^[7]。神经元和血管之间的双向耦合机制,包括神经元向血管传递的血管舒缩信号,以及血管向神经元逆行输送的能量底物,这些过程促进了神经元的电活动、生长和其他生理功能。神经网络和血管网络之间的相互依赖关系始于胚胎期,并持续至后续发育阶段^[8]。

NVU 的主要组成部分包括血管细胞(内皮细胞、周细胞和血管平滑肌细胞等)、神经胶质细胞(星形胶质细胞、小胶质细胞和少突胶质细胞等),以及细胞外基质和神经元^[9],其组成及机制详见图 1。脑内毛细血管内皮细胞外侧被周细胞、星形胶质细胞尾足以及细胞外基质共同包围。周细胞通过调控毛细血管直径来控制 CBF。而星形胶质细胞通过尾足将神经元活动与脑血管耦联,通过调节 CBF 响应特定神经元刺激^[6,10],该机制可确保 CBF 快速增加,并将氧气输送到激活的脑区,对于神经元和整个大脑的正常代谢功能至关重要,神经元、星形胶质细胞活动与局部脑血流之间的这种实时耦联机制称为神经血管耦联^[11]。

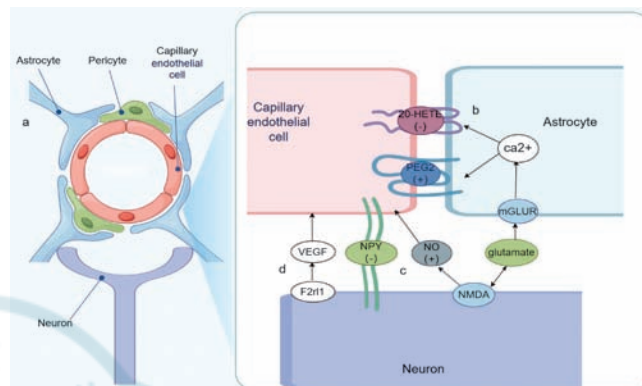


图 1 NVU 组成及机制示意图(Figdraw 软件绘制) a: NVU 由神经元、星形胶质细胞、周细胞、血管内皮细胞组成; b: 星形胶质细胞通过促使钙离子释放的机制,诱导花生四烯酸向 20-HETE 和 PGE2 转化,分别导致血管的收缩和舒张; c: 神经元通过释放 NO 和 NPY,对血管的张力状态进行调控,进而导致血管收缩或舒张; d: 神经元通过释放 VEGF,在血管生成过程中发挥关键作用 NVU: 神经血管单元; 20-HETE: 20-羟基二十碳五烯酸; PGE2: 前列腺素 E2; mGluR: 代谢型谷氨酸受体; NO: 一氧化氮; NMDA: N-甲基-D-天冬氨酸受体; NPY: 神经肽 Y; VEGF: 血管内皮生长因子

NVU 对大脑功能的作用不仅限于维持脑部的代谢需求和血流调节,还在多种脑功能和发育过程中发挥重要作用。其中,视觉系统是大脑非常复杂和精细的系统之一。在视觉系统的发育过程中, NVU 同样扮演了重要角色。Hrvatin 等^[12]通过观察小鼠 7 d 暗饲养过渡到光照环境,视觉皮层兴奋性神经元和抑制性神经元等 30 多种细胞在不同刺激下转录程序的异质性,发现在血管细胞中诱导的转录组学变化比神经元更多,感觉刺激依赖的血管结构改变特异性地发生在被感觉刺激激活的视皮层中,此外,在神经胶质细胞、免疫细胞和血管细胞类型中诱导了一个独特而多变的基因网络。这些发现表明, NVU 在视觉皮层的发育和功能中具有重要作用,强调了血管细胞在感觉刺激响应中的关键地位,以及其在维持大脑功能和适应环境变化方面的复杂角色。

神经成像技术为研究活体大脑提供了一种非侵入性、可视化的方法,可以测量神经血管耦联和 NVU 的结构变化,从而辅助疾病的诊断,并有助于深入了解大脑的生理和病理功能。目前,功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)已成为研究人类和啮齿类动物大脑功能的首选技术^[13]。fMRI 中常用的检测方法是血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD)对比度。BOLD 技术利用氧合血红蛋白与脱氧血红蛋白之间的磁性差异,正的 BOLD 信号通常反映神经激活增加,而负的 BOLD 信号可能反映神经活动减少^[14]。该技术可揭示 NVU 和神经活动信息,推测神经元活动与血流调节之间的关系,并有助于理解 NVU 在早期发育中的作用。目前,尚无研究直接评估视皮层在视觉发育过程中的 BOLD 信号。

2 NVU 中神经元的作用

神经元被认为是 NVU 的重要组成部分,其活动直接或间接参与神经血管耦联^[15]。神经激活会导致非活跃神经元能量储备下降,并投射到大脑皮层,使得神经元突触末梢,特别是中间神经元,释放多种神经递质,如乙酰胆碱、去甲肾上腺素、5-羟色胺和谷氨酸^[16]等。其中,谷氨酸介导的信号在调节 CBF 中具有重要作用。

谷氨酸与神经元上的 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptors, NMDARs)或代谢型谷氨酸受体结合,启动一氧化氮(nitric oxide, NO)的合成。NO 可通过刺激血管内皮细胞内的 cGMP,直接引起血管内皮舒张^[17],从而增加血流量,提高葡萄糖和氧气供应,恢复非活跃神经元的能量储备^[18]。Hoiland 等^[19]通过静脉输注 NO 合酶抑制剂,观察其对神经血管耦联反应的影响,结果发现静脉输注 NO 合酶抑制剂可以使神经血管耦联反应降低约 30%,从而强有力地证明了 NO 在调控人类神经血管耦联中的基础性作用。

近来研究发现,兴奋性和抑制性神经元都可以发出小动脉扩张的信号,而释放神经肽的抑制性神经元能够引起小动脉收缩^[20]。此外,神经元通过分泌多种生长因子,如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),促进视网膜和视觉皮层的血管生成^[21]。这些新生血管为即将进入高活性状态的神经元提供必要的氧气和营养。Joyal 等^[22]以出生后小鼠视网膜为模型系统,发现了一种调控 CNS 血管生成的新型神经元信号通路。视网膜神经元中的一个亚群表达一种 G 蛋白耦联受体 F2r11,可促进 VEGF 的表达,从而促进新生血管的形成。VEGF 除了促血管作用外,还具有重要的神经保护特性^[23]。在阻断 VEGF 所有亚型后,大鼠神经节细胞出现剂量依赖性减少,进一步证明了 VEGF 在神经保护中的重要作用^[24]。

3 NVU 中星形胶质细胞的功能

星形胶质细胞是 NVU 中的关键成分,在神经元与血管之间起到桥梁作用。星形胶质细胞被认为是神经胶质血管信号传导重要的参与者^[15]。星形胶质细胞参与调节神经退行性疾病中的神经环路形成、突触形成、突触可塑性和记忆功能等^[25-26]。在啮齿类动物中,星形胶质细胞的发育和增殖主要发生在出生前和出生后第 1 周,并在接下来的几周内分化和成熟^[27]。脑血管系统的尾足形成始于出生后第 1 个周期,同时伴随星形胶质细胞的生成^[28]。几乎所有星形胶质细胞都与血管接触^[29],有助于 BBB 的完整性,并促进神经血管耦联。研究表明,在胚胎发育过程中减少放射状胶质或星形胶质祖细胞的增殖,可导致围生期和出生后 CNS 的血管密度和分支数量严重减少^[30]。

神经元活动增加时,动作电位在突触间传递,引起神经递质,如谷氨酸和 GABA 的释放,从而与星形胶质细胞上的受体结合,导致星形胶质细胞内的 Ca^{2+} 浓度升高。星形胶质细胞内的钙信号可以通过缝隙连接在相邻的星形胶质细胞之间传播,但其介导血管调节的机制尚不明确。谷氨酸也可通过星形胶

质细胞的 Ca^{2+} 依赖性机制来介导神经血管耦联^[31-32]。谷氨酸与星形胶质细胞的代谢性谷氨酸受体结合,导致星形胶质细胞 Ca^{2+} 浓度变化^[33],释放花生四烯酸,进而通过环氧合酶产生前列腺素类物质,最终引起血管扩张^[34]。

研究发现,通过抑制代谢型谷氨酸受体可引起 CBF 显著减少^[35]。通过抑制谷氨酸转运蛋白,从而减少星形胶质细胞对谷氨酸的摄取也得到了相同的结果^[36]。Gsell 等^[37]发现谷氨酸与星形胶质细胞受体的相互作用对于脑血流和 BOLD 反应的产生是必需的。另一方面,Poplawsky 等^[38]比较了抑制性神经元的突触前和突触后抑制对于神经血管耦联的影响,发现与突触后谷氨酸受体拮抗剂相比,使用突触前 GABA 受体激动剂抑制 GABA 释放导致神经元和血流反应的减少较少。

长期以来,研究者们一直认为神经元和星形胶质细胞产生调节 CBF 局部变化的血管活性介质,而脑血管内皮细胞不能直接感知神经元活动。然而, Negri 等^[39]研究发现脑血管内皮细胞同样可以表达 NMDARs,使其能够感知突触活动并将其转化为血管舒缩反应。NMDARs 是神经血管耦联的关键信号节点,其核心作用是通过增加脑血液灌注,满足局部神经元活动增强时的代谢需求^[40]。

此外,还有研究报道星形胶质细胞诱导的血管收缩现象,花生四烯酸通过血管平滑肌中的 ω -羟基化作用转化为 20-羟基二十碳四烯酸,引起血管收缩^[41]。这些发现提示星形胶质细胞对血管的作用可能与 Ca^{2+} 释放后的下游信号有关(图 1)。

4 NVU 在视觉可塑性中的作用

4.1 突触可塑性

在新生动物的发育神经系统中,最初会形成过量的神经投射,使其与靶器官产生冗余的突触联系,并短暂存在;在关键期,不必要的和弱的突触被消除,而剩余的突触信号输入被进一步增强,形成成熟的神经回路^[42]。此时,突触后神经元仅接受来自有限数量突触前轴突的兴奋性突触输入,每个轴突的激活产生较大且可辨别的突触后反应。在出生后的发育过程中,支配每个神经元的大多数突触前轴突被修剪,而一个或几个轴突保留下来,并将其支配区域扩展到突触后神经元^[43],这是塑造成熟神经回路所必需的。在这一过程中,较为典型的是视网膜到视觉丘脑背外侧膝状核(dorsal lateral geniculate, dLGN)中的突触发育重塑模型^[44]。在发育中的哺乳动物视觉系统中,来自双眼的视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)向其 dLGN 中的主要靶神经元发出轴突投射并形成突触连接,从 RGCs 到 dLGN 神经元,最初有 20 多个轴突连接,随后在出生后 3 周内大量消除,每个神经元只剩下 1 或 2 个轴突连接,完成视觉系统突触回路的细化^[45]。这种突触会聚的发育转变代表了视网膜内不当新生突触的消除以及适当突触连接的维持和加强。星形胶质细胞是 CNS 中含量非常丰富的胶质细胞类型^[46],在神经系统发育过程和成人脑中积极调节突触的形成、功能和维持^[47]。星形胶质细胞与突触的联系十分紧密,1 个星形胶质细胞的突起接触达 14 万个突触^[48]。星形胶质细胞通过表达多种吞噬受体如表皮生长因子样结构域蛋白 10

(epidermal growth factor-like domain protein 10, EGFLD10)、MER 酪氨酸蛋白激酶、LRP1 和调理性素(如 MEGF8、蛋白 S、GAS6)触发吞噬途径,从而促进突触消除介导神经回路的完善,吞噬视网膜系统输入的不必要突触^[49]。

4.2 关键期视觉可塑性

视觉可塑性是指视觉系统在发育过程中对外界环境和视觉经验的适应和变化能力^[50]。小鼠和大鼠视觉皮层的关键发育期开始于出生后第 3 周,并持续至出生后第 5 周。在这一发展阶段中,出生后第 28~32 天表现出最高的敏感性,此关键期通常在出生后第 45 天左右结束,这一时期内的神经可塑性尤为显著,对外界视觉刺激响应特别敏感。这一时期是视觉系统功能成熟和视觉信息处理能力发展的重要阶段^[51-52]。在 CNS 中,星形胶质细胞参与修剪丘脑 dLGN 中多余或不必要的视网膜丘脑输入,帮助塑造发育中视觉系统的成熟连接和回路^[53]。视觉皮层 V1 区的第 2~3 层星形胶质细胞的数量在出生后第 14 天时达高峰,并在出生后第 21 天时趋于稳定。星形胶质细胞数量变化的高峰期与睁眼后的时间节点相吻合,并且在关键期进行短暂的黑暗饲养会导致反应性星形胶质细胞数量减少^[54],这表明星形胶质细胞通过响应视觉输入的变化参与视觉可塑性调控。

Sipe 等^[55]研究证实,谷氨酸的摄取是星形胶质细胞在突触发育和视觉皮层可塑性中的关键功能。星形胶质细胞通过表达兴奋性氨基酸转运蛋白,有效清除突触间隙中的谷氨酸,防止其过度积累,从而维持突触传递的精确性和突触可塑性。研究发现,在出生后第 28~32 天,兴奋性谷氨酸转运蛋白杂合子小鼠中,星形胶质细胞对谷氨酸的摄取减少,导致双眼匹配中断,从而影响视觉经验依赖性时期的特异性细化^[55]。谷氨酸作为视觉系统主要的兴奋性神经递质^[56],通过激活 NMDA 受体和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体 (AMPA 受体),调控突触的长时程增强和抑制^[57-58],从而促进突触的结构和功能重塑。

4.3 可塑性重塑

Spence 等^[59]在一系列视觉任务实验中发现,随着任务复杂性的增加,视觉处理路径中较高级神经环路的选择性下降,即后循环活动减少。视觉皮层的调节不仅受到来自多个区域的兴奋性投射影响,还可能受到抑制性投射的调节。这种调节并非仅由特定的视觉皮层充血,而是由更广泛的脑区激活引起的。此外,在视觉刺激较弱的情况下,初级视觉皮层的血流量会减少,在形觉剥夺性弱视患者中,这种减少会更加显著^[60]。

显而易见,血管系统在视觉系统中发挥着关键作用,血管的舒缩功能能够满足神经元的代谢需求,从而支持突触可塑性和功能重塑的实现。在常见的视网膜血管疾病,如糖尿病视网膜病变中,已有研究证实,转录因子 EB(transcription factor EB, TFEB)通过介导自噬激活,进而恢复自噬流,减少内皮细胞的氧化应激,增加 NO 合酶二聚化,改善因血流受损导致的视网膜疾病^[61]。此外,TFEB 能够通过驱动转录依赖性自噬来调节突触放大过程中钙调依赖性激酶和突触后致密蛋白 95 的活动。这一机制对优化大脑中的突触传递以及促进突触可塑性

重塑具有重要意义^[62]。

视觉发育可塑性通常随年龄增长而受限,其关闭标志通常与视觉发育关键期的结束相关。在这一过程中,大脑的视觉系统失去了部分对外部环境变化的高度敏感性。视觉发育可塑性关闭的典型标志为抑制性神经元(如 GABA 能神经元)的活动增强^[63],抑制了过度的突触可塑性。在视觉刺激条件下,较高的 GABA 水平与较低的 BOLD 信号有关^[64]。理解这些机制对于开发延长或再开放视觉可塑性的策略具有重要意义。

5 总结与展望

神经元活动的增强通过突触释放谷氨酸,激活 2 条主要的信号通路,即神经元依赖性通路和星形胶质细胞依赖性通路实现。这些通路通过局部神经元、胶质细胞和血管内皮细胞的协作调控 CBF^[10,65]。谷氨酸不仅通过突触后神经元传递信号,还通过星形胶质细胞触发钙信号释放,激活血管内皮细胞和平滑肌细胞,导致局部血管扩张,确保代谢需求较高区域获得充足的氧气和葡萄糖供应。此外,这一神经血管耦联机制与视觉突触的可塑性密切相关。在视觉皮层,谷氨酸释放和钙信号调节不仅影响局部 CBF,还通过调控长时程增强和抑制,促进突触前后功能的协调与重塑。这种局部能量供给与突触活动的同步,特别是在视觉发育关键期内,可支持视觉皮层突触的成熟和视觉功能的适应性变化,从而为视觉系统的学习能力形成和神经重塑奠定基础^[5]。

近年来,NVU 与视觉可塑性研究领域取得了重要进展,尤其是在上丘的功能和发育调控方面。上丘作为视觉信号传递和整合的关键中枢,是接受视束及枕叶皮质纤维的重要区域,对视觉发育具有重要意义,并逐渐成为研究热点。Chan 等^[66]首次利用 fMRI 评估了大鼠上丘在视觉发育过程中的神经血管耦联,通过分析出生后 14、21、28、60 日龄大鼠上丘的 BOLD 信号,发现在出生后第 14 天(即睁眼时)上丘中已存在神经血管耦联现象。出生后第 14~21 天,尽管 BOLD 信号有所增加,但差异无统计学意义,这一阶段突触形成和血流动力学的变化较为有限^[67]。出生后第 21~60 天,BOLD 信号幅度随年龄的增长逐渐增加,表明此阶段神经血管活动和脑血流动力学的显著可塑性。这项研究提供了探索神经元、血管、星形胶质细胞和代谢变化之间关系的重要依据,进一步推动了对血流动力学可塑性与视觉系统发育相互作用的认识,这为理解视皮层功能性血流动力学机制提供了新的视角。此外,恢复血-脑屏障的完整性或修复 NVU 的动态耦联功能已被证明可以减轻某些视觉皮层疾病的损害。通过靶向 NVU 的药物干预,如减少炎症和氧化应激,可以有效保护视觉系统,延缓疾病进展并改善视觉功能^[61]。对这一领域的深入研究将为开发针对视觉系统疾病的新型治疗策略提供理论支持。

神经血管耦联机制在多种疾病研究中展现出重要的参考价值,尤其是在与血管系统和突触功能相关的神经发育学领域,为治疗和干预神经系统疾病提供了新的潜在靶点。在最新的研究中,通过磁共振成像和透射电子显微镜观察到,延龄草根茎皂苷能够促进缺血模型大鼠的神经血管内源性修复,这一

修复过程包括了轴突的再生与功能性神经网络重建,同时显著改善了脑卒中所致空间记忆障碍的状况^[68]。这一结果验证了通过调控神经血管耦联相关分子通路,可以实现神经系统功能的恢复和代谢的重新平衡。

通过深入理解神经血管耦联机制,可以全面揭示 NVU 在 CBF 调控、突触可塑性及神经系统健康中的重要作用。在视觉系统中,视觉可塑性重塑仍是一个亟待解决的难题。寻找与血管相关的细胞或分子作为增强视觉可塑性的药物靶点,被认为是极具前景的研究方向。未来,开展结合基因编辑技术、再生医学和神经调控技术的多学科交叉研究,或将为视觉系统疾病的修复开辟新的治疗路径。这些研究进展标志着 NVU 的临床转化研究正进入快速发展阶段,为许多视觉和脑部疾病的治疗提供了新的机制视角和干预手段。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hubel DH, Wiesel TN. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex[J]. J Physiol, 1962, 160(1): 106-154. DOI: 10.1113/jphysiol.1962.sp006837.
- [2] Bavelier D, Levi DM, Li RW, et al. Removing brakes on adult brain plasticity: from molecular to behavioral interventions[J]. J Neurosci, 2010, 30(45): 14964-14971. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4812-10.2010.
- [3] Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease[J]. Nat Rev Neurosci, 2004, 5(5): 347-360. DOI: 10.1038/nrn1387.
- [4] Attwell D, Buchan AM, Charpak S, et al. Glial and neuronal control of brain blood flow[J]. Nature, 2010, 468(7321): 232-243. DOI: 10.1038/nature09613.
- [5] Tran C, Perinod G, Gordon GR. Astrocytes integrate behavioral state and vascular signals during functional hyperemia[J]. Neuron, 2018, 100(5): 1133-1148. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.09.045.
- [6] Sweeney MD, Kisler K, Montagne A, et al. The role of brain vasculature in neurodegenerative disorders[J]. Nat Neurosci, 2018, 21(10): 1318-1331. DOI: 10.1038/s41593-018-0234-x.
- [7] Dong T, Li M, Gao F, et al. Construction and imaging of a neurovascular unit model[J]. Neural Regen Res, 2022, 17(8): 1685-1694. DOI: 10.4103/1673-5374.332131.
- [8] Kumar BS, Menon SC, Gayathri SR, et al. The influence of neural activity and neural cytoarchitecture on cerebrovascular arborization: a computational model[J]. Front Neurosci, 2022, 16: 917196. DOI: 10.3389/fnins.2022.917196.
- [9] Naranjo O, Osborne O, Torices S, et al. *In vivo* targeting of the neurovascular unit: challenges and advancements[J]. Cell Mol Neurobiol, 2022, 42(7): 2131-2146. DOI: 10.1007/s10571-021-01113-3.
- [10] Takahashi S. Metabolic contribution and cerebral blood flow regulation by astrocytes in the neurovascular unit[J]. Cells, 2022, 11(5): 813. DOI: 10.3390/cells11050813.
- [11] Kaplan L, Chow BW, Gu C. Neuronal regulation of the blood-brain barrier and neurovascular coupling[J]. Nat Rev Neurosci, 2020, 21(8): 416-432. DOI: 10.1038/s41583-020-0322-2.
- [12] Hrvatin S, Hochbaum DR, Nagy MA, et al. Single-cell analysis of experience-dependent transcriptomic states in the mouse visual cortex[J]. Nat Neurosci, 2018, 21(1): 120-129. DOI: 10.1038/s41593-017-0029-5.
- [13] Glover GH. Overview of functional magnetic resonance imaging[J]. Neurosurg Clin N Am, 2011, 22(2): 133-139. DOI: 10.1016/j.neu.2010.11.001.
- [14] Boorman L, Kennerley AJ, Johnston D, et al. Negative blood oxygen level dependence in the rat: a model for investigating the role of suppression in neurovascular coupling[J]. J Neurosci, 2010, 30(12): 4285-4294. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6063-09.2010.
- [15] Shabir O, Berwick J, Francis SE. Neurovascular dysfunction in vascular dementia, Alzheimer's and atherosclerosis[J]. BMC Neurosci, 2018, 19(1): 62. DOI: 10.1186/s12868-018-0465-5.
- [16] Kozanoglu I, Pepedil-Tanrikulu F. Functions of the endothelium and its role in hematopoietic cell transplantation[J]. Transfus Apher Sci, 2022, 61(1): 103368. DOI: 10.1016/j.transci.2022.103368.
- [17] Cauli B, Tong XK, Rancillac A, et al. Cortical GABA interneurons in neurovascular coupling: relays for subcortical vasoactive pathways[J]. J Neurosci, 2004, 24(41): 8940-8949. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3065-04.2004.
- [18] Mirzahassemi G, Adam JM, Nasoohi S, et al. Lost in translation: neurotrophins biology and function in the neurovascular unit[J]. Neuroscientist, 2023, 29(6): 694-714. DOI: 10.1177/10738584211104982.
- [19] Hoiland RL, Caldwell HG, Howe CA, et al. Nitric oxide is fundamental to neurovascular coupling in humans[J]. J Physiol, 2020, 598(21): 4927-4939. DOI: 10.1113/JP280162.
- [20] Lin J, Scullion L, Garland CJ, et al. G $\beta\gamma$ subunit signalling underlies neuroepithelial Y-stimulated vasoconstriction in rat mesenteric and coronary arteries[J]. Br J Pharmacol, 2023, 180(23): 3045-3058. DOI: 10.1111/bph.16192.
- [21] Uemura A, Fruttiger M, D'Amore PA, et al. VEGFR1 signaling in retinal angiogenesis and microinflammation[J]. Prog Retin Eye Res, 2021, 84: 100954. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2021.100954.
- [22] Joyal JS, Nim S, Zhu T, et al. Subcellular localization of coagulation factor II receptor-like 1 in neurons governs angiogenesis[J]. Nat Med, 2014, 20(10): 1165-1173. DOI: 10.1038/nm.3669.
- [23] Jin KL, Mao XO, Greenberg DA. Vascular endothelial growth factor: direct neuroprotective effect in *in vitro* ischemia[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97(18): 10242-10247. DOI: 10.1073/pnas.97.18.10242.
- [24] Yadav M, Grezenko H, Kanukollu V, et al. A systematic review of the neuroprotective effects of vascular endothelial growth factor (VEGF) in diabetic retinopathy and diabetic macular edema: unraveling the molecular mechanisms and clinical implications[J/OL]. Cureus, 2023, 15(12): e51351 [2025-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38288195/>. DOI: 10.7759/cureus.51351.
- [25] Khakh BS, Sofroniew MV. Diversity of astrocyte functions and phenotypes in neural circuits[J]. Nat Neurosci, 2015, 18(7): 942-952. DOI: 10.1038/nn.4043.
- [26] Xiong Y, Chen J, Li Y. Microglia and astrocytes underlie neuroinflammation and synaptic susceptibility in autism spectrum disorder[J]. Front Neurosci, 2023, 17: 1125428. DOI: 10.3389/fnins.2023.1125428.
- [27] Tien AC, Tsai HH, Molofsky AV, et al. Regulated temporal-spatial astrocyte precursor cell proliferation involves BRAF signalling in mammalian spinal cord[J]. Development, 2012, 139(14): 2477-2487. DOI: 10.1242/dev.077214.
- [28] de Majo M, Koontz M, Rowitch D, et al. An update on human astrocytes and their role in development and disease[J]. Glia, 2020, 68(4): 685-704. DOI: 10.1002/glia.23771.
- [29] McCaslin AF, Chen BR, Radosevich AJ, et al. *In vivo* 3D morphology of astrocyte-vasculature interactions in the somatosensory cortex: implications for neurovascular coupling[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2011, 31(3): 795-806. DOI: 10.1038/jcbfm.2010.204.
- [30] Ma S, Kwon HJ, Huang Z. A functional requirement for astroglia in promoting blood vessel development in the early postnatal brain[J/OL]. PLoS One, 2012, 7(10): e48001 [2025-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23110156/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0048001.
- [31] Mishra A. Binaural blood flow control by astrocytes: listening to synapses and the vasculature[J]. J Physiol, 2017, 595(6): 1885-1902. DOI: 10.1113/JP270979.
- [32] Biesecker KR, Srien AI, Shimoda AM, et al. Glial cell calcium signaling mediates capillary regulation of blood flow in the retina[J]. J Neurosci, 2016, 36(36): 9435-9445. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1782-16.2016.
- [33] Zonta M, Sebelin A, Gobbo S, et al. Glutamate-mediated cytosolic calcium oscillations regulate a pulsatile prostaglandin release from cultured rat astrocytes[J]. J Physiol, 2003, 553(Pt 2): 407-414. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.046706.



- [34] Petzold GC, Albeanu DF, Sato TF, et al. Coupling of neural activity to blood flow in olfactory glomeruli is mediated by astrocytic pathways [J]. *Neuron*, 2008, 58(6): 897–910. DOI: 10.1016/j.neuron.2008.04.029.
- [35] Wang HB, Wang WQ, Wu QJ, et al. Negative allosteric modulator of mGluR1 improves long-term neurologic deficits after experimental subarachnoid hemorrhage [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(18): 2869–2880. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00485.
- [36] Jackson JG, Krizman E, Takano H, et al. Activation of glutamate transport increases arteriole diameter *in vivo*; implications for neurovascular coupling [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 831061. DOI: 10.3389/fncel.2022.831061.
- [37] Gsell W, Burke M, Wiedermann D, et al. Differential effects of NMDA and AMPA glutamate receptors on functional magnetic resonance imaging signals and evoked neuronal activity during forepaw stimulation of the rat [J]. *J Neurosci*, 2006, 26(33): 8409–8416. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4615-05.2006.
- [38] Poplawsky AJ, Iordanova B, Vazquez AL, et al. Postsynaptic activity of inhibitory neurons evokes hemodynamic fMRI responses [J]. *Neuroimage*, 2021, 225: 117457. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2020.117457.
- [39] Negri S, Faris P, Soda T, et al. Endothelial signaling at the core of neurovascular coupling: The emerging role of endothelial inward-rectifier K^+ ($K_{ir}2.1$) channels and N-methyl-D-aspartate receptors in the regulation of cerebral blood flow [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2021, 135: 105983. DOI: 10.1016/j.biocel.2021.105983.
- [40] Guo Y, Lv X, Wei Q, et al. Impaired neurovascular coupling and cognitive deficits in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis [J]. *Brain Imaging Behav*, 2022, 16(3): 1065–1076. DOI: 10.1007/s11682-021-00588-4.
- [41] Mulligan SJ, MacVicar BA. Calcium transients in astrocyte endfeet cause cerebrovascular constrictions [J]. *Nature*, 2004, 431(7005): 195–199. DOI: 10.1038/nature02827.
- [42] Kano M, Watanabe T, Uesaka N, et al. Multiple phases of climbing fiber synapse elimination in the developing cerebellum [J]. *Cerebellum*, 2018, 17(6): 722–734. DOI: 10.1007/s12311-018-0964-z.
- [43] Kano M, Watanabe T. Developmental synapse remodeling in the cerebellum and visual thalamus [J]. *F1000Res*, 2019, 8: F1000 Faculty Rev-1191. DOI: 10.12688/f1000research.18903.1.
- [44] Hong YK, Chen C. Wiring and rewiring of the retinogeniculate synapse [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2011, 21(2): 228–237. DOI: 10.1016/j.conb.2011.02.007.
- [45] Chen C, Regehr WG. Developmental remodeling of the retinogeniculate synapse [J]. *Neuron*, 2000, 28(3): 955–966. DOI: 10.1016/s0896-6273(00)00166-5.
- [46] Eroglu C, Barres BA. Regulation of synaptic connectivity by glia [J]. *Nature*, 2010, 468(7321): 223–231. DOI: 10.1038/nature09612.
- [47] Fossati G, Matteoli M, Menna E. Astrocytic factors controlling synaptogenesis: a team play [J]. *Cells*, 2020, 9(10): 2173. DOI: 10.3390/cells9102173.
- [48] Bushong EA, Martone ME, Jones YZ, et al. Protoplasmic astrocytes in CA1 stratum radiatum occupy separate anatomical domains [J]. *J Neurosci*, 2002, 22(1): 183–192. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.22-01-00183.2002.
- [49] Cahoy JD, Emery B, Kaushal A, et al. A transcriptome database for astrocytes, neurons, and oligodendrocytes: a new resource for understanding brain development and function [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(1): 264–278. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4178-07.2008.
- [50] Starkey J, Horstick EJ, Ackerman SD. Glial regulation of critical period plasticity [J]. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17: 1247335. DOI: 10.3389/fncel.2023.1247335.
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] Wilton DK, Dissing-Olesen L, Stevens B. Neuron-glia signaling in synapse elimination [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2019, 42: 107–127. DOI: 10.1146/annurev-neuro-070918-050306.
- [54] Wang LL, Xu D, Luo Y, et al. Homeostatic regulation of astrocytes by visual experience in the developing primary visual cortex [J]. *Cereb Cortex*, 2022, 32(5): 970–986. DOI: 10.1093/cercor/bhab259.
- [55] Sipe GO, Petravic J, Rikhye RV, et al. Astrocyte glutamate uptake coordinates experience-dependent, eye-specific refinement in developing visual cortex [J]. *Glia*, 2021, 69(7): 1723–1735. DOI: 10.1002/glia.23987.
- [56] Lim JO, Yoon YD, Shin DE. A study on the role of N-methyl-D-aspartate receptors in the rat visual cortex [J]. *Korean J Ophthalmol*, 1991, 5(2): 76–82. DOI: 10.3341/kjo.1991.5.2.76.
- [57] 郝瑞, 赵堪兴. 谷氨酸能沉默突触在视觉发育神经元可塑性中的作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2010, 28(5): 471–475. DOI: 10.3969/j.issn.1003-0808.2010.05.025.
- Hao R, Zhao KX. Role of glutamate-mediated silent synapses in visual plasticity [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2010, 28(5): 471–475. DOI: 10.3969/j.issn.1003-0808.2010.05.025.
- [58] Gholipour P, Ebrahimi Z, Mohammadkhani R, et al. Effects of (S)-3,4-DCPG, an mGlu8 receptor agonist, on hippocampal long-term potentiation at perforant pathway-dentate gyrus synapses in prenatal valproic acid-induced rat model of autism [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 13168. DOI: 10.1038/s41598-024-63728-y.
- [59] Spence E, Hodge S, Rosentreter R, et al. Visual task complexity and eye movement patterns influence measures of human neurovascular coupling [J]. *Physiol Behav*, 2021, 229: 113198. DOI: 10.1016/j.physbeh.2020.113198.
- [60] Demer JL, von Noorden GK, Volkow ND, et al. Imaging of cerebral blood flow and metabolism in amblyopia by positron emission tomography [J]. *Am J Ophthalmol*, 1988, 105(4): 337–347. DOI: 10.1016/0002-9394(88)90294-2.
- [61] Zhao L, Zhang CL, He L, et al. Restoration of autophagic flux improves endothelial function in diabetes through lowering mitochondrial ROS-mediated eNOS monomerization [J]. *Diabetes*, 2022, 71(5): 1099–1114. DOI: 10.2337/db21-0660.
- [62] Wang Y, Lin J, Li J, et al. Chronic neuronal inactivity utilizes the mTOR-TFEB pathway to drive transcription-dependent autophagy for homeostatic up-scaling [J]. *J Neurosci*, 2023, 43(15): 2631–2652. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0146-23.2023.
- [63] Tropea D, Van Wart A, Sur M. Molecular mechanisms of experience-dependent plasticity in visual cortex [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2009, 364(1515): 341–355. DOI: 10.1098/rstb.2008.0269.
- [64] Muthukumaraswamy SD, Edden RA, Jones DK, et al. Resting GABA concentration predicts peak gamma frequency and fMRI amplitude in response to visual stimulation in humans [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(20): 8356–8361. DOI: 10.1073/pnas.0900728106.
- [65] 雷林旂, 曹原, 姚进. 小胶质细胞参与的细胞间通讯在视网膜神经血管单元中的作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2024, 42(11): 1060–1064. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230627-00025.
- Lei LY, Cao Y, Yao J. Role of intercellular communication involving microglia in retinal neurovascular unit [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2024, 42(11): 1060–1064. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230627-00025.
- [66] Chan KC, Xing KK, Cheung MM, et al. Functional MRI of postnatal visual development in normal and hypoxic-ischemic-injured superior colliculi [J]. *Neuroimage*, 2010, 49(3): 2013–2020. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.069.
- [67] Lee WC, Nedivi E. Extended plasticity of visual cortex in dark-reared animals may result from prolonged expression of cpg15-like genes [J]. *J Neurosci*, 2002, 22(5): 1807–1815. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.22-05-01807.2002.
- [68] Wang HY, Lin ZY, Lei JF, et al. Trillium tschonoskii rhizome saponin improves spatial learning and memory by enhancing neurovascular restorative in ischemic rats [J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156096. DOI: 10.1016/j.phymed.2024.156096.

(收稿日期: 2025-06-10 修回日期: 2025-11-05)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

