

• 专题研究:抑郁 •

成体海马神经发生与抑郁症:假说与证据

朱淋淋,张 晶,周其冈*

南京医科大学药学院,江苏 南京 211166

[摘要] 抑郁症是一种发病率高、隐匿性强且复发率高的神经精神疾病,严重威胁人类身心健康。海马作为调节情绪和认知功能的关键脑区,其齿状回区在成年期持续存在神经发生。近年来,大量证据表明成体海马神经发生过程与抑郁症的发生发展密切相关。然而,成体海马神经发生异常与抑郁症病理的因果关系尚没有得到系统的总结和论证。文章通过系统梳理文献得出支持抑郁症“成体海马神经发生假说”4个方面的逻辑关系:减少成体海马神经发生诱发抑郁表型及相关病理;抑郁模型减少成体海马神经发生;增加成体海马神经发生具有抗抑郁效果;现有抗抑郁药物增加成体海马神经发生。文章首次全面系统地进行抑郁症“成体海马神经发生假说”的因果逻辑论证和证据总结,将为抑郁症的病理机制和抗抑郁药物研究提供新的视角。

[关键词] 成体海马神经发生;新生神经元;抑郁症

[中图分类号] R749.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2025)06-745-11

doi: 10.7655/NYDXBNSN250176

Adult hippocampal neurogenesis and depression: hypothesis and evidence

ZHU Linlin, ZHANG Jing, ZHOU Qigang*

School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

[Abstract] Depression, as a neuropsychiatric disorder with high prevalence, strong concealment and high relapse rate, is a serious threat to human physical and mental health. The hippocampus, a key brain region for regulating emotional and cognitive functions, has been found to have persistent neurogenesis in its dentate gyrus during adulthood. In recent years, a large amount of evidence suggests that adult hippocampal neurogenesis processes are closely related to the pathophysiology of depression. However, the causal association between adult hippocampal neurogenesis and the pathology of depression has not been systematically summarized. In this review, we summarized four aspects of evidence supporting the ‘adult hippocampal neurogenesis hypothesis’ of depression: the reduction of adult hippocampal neurogenesis induces depressive phenotypes and related pathologies; depression models reduce adult hippocampal neurogenesis; the increased adult hippocampal neurogenesis exerts antidepressant effect; and current antidepressant treatment increases adult hippocampal neurogenesis. This review is the first to comprehensively and systematically summarize the causal role of adult hippocampal neurogenesis in depression, providing new perspectives on the mechanisms of depression and antidepressants.

[Key words] adult hippocampal neurogenesis; newborn neurons; depression

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(06): 745-755]

抑郁症是一种临床常见且严重危及人类身心健康的精神疾病,其核心症状表现为持续的情绪低落和快感缺失,该疾病的发生是外界环境因素与个

[基金项目] 科技部科技创新2030重大项目(2022ZD0211700)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: qigangzhou@njmu.edu.cn(ORCID: 0000-0003-3870-3070)

体遗传易感性相互作用的结果。根据世界卫生组织2023年的统计数据,抑郁症在普通人群中的患病率约为5%,其中女性患病率显著高于男性,重度抑郁症患者几乎每日都会经历症状发作,部分患者甚至可能出现强烈的自杀倾向^[1-3]。尽管抑郁症的病理生理机制尚未完全阐明,但目前主要存在以下几种假说:单胺假说、下丘脑-垂体-肾上腺(hypotha-

lamic-pituitary-adrenal, HPA)轴假说、成体海马神经发生(adult hippocampal neurogenesis, AHN)假说、神经可塑性假说以及免疫炎症假说等^[4]。

经典的“单胺假说”认为,抑郁症患者的神经突触间隙中单胺类神经递质(如5-羟色胺、去甲肾上腺素和多巴胺)的有效浓度显著降低;而提高这些递质的浓度可发挥抗抑郁作用。然而,基于该假说开发的抗抑郁药物存在起效延迟的局限性,这对重度抑郁患者急性期的治疗尤为不利。此外,该类药物的有效率较低,仅对部分患者有效,且疗效不稳定,甚至可能加重症状并诱发自杀风险^[5]。

临床研究还发现,抑郁症患者常伴随皮质醇水平升高、地塞米松抑制试验异常以及糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)功能下调等HPA轴过度激活的特征^[6]。然而,针对“HPA轴假说”的治疗策略(如使用GR拮抗剂)存在明显的局限性。部分患者可能对这类药物反应良好,而另一些患者则无明显改善。此外,长期使用GR拮抗剂可能导致患者体重增加、免疫系统抑制等不良反应,影响患者的耐受性和治疗依从性。

相比传统的“单胺假说”和“HPA轴假说”,“AHN假说”认为抑郁症患者中神经发生的减少或功能障碍是抑郁症发生的重要生物学基础。早在2000年, Jacobs等^[7]和 Duman等^[8]就提出了AHN速率下降可能是导致抑郁症的最终途径。随后发表的两篇文章表明, AHN可能在抑郁症中起着微妙的作用,但由于当时认知和技术发展的限制,认为AHN改变并不是导致抑郁症的主要因素^[9-10]。基于此,后续展开了许多抑郁症病理生理学方面的研究,发现成人神经发生能力的缺乏或下降会导致抑郁症^[11]。相反,与抑郁症引起的海马结构和功能变化一致^[12],神经发生对海马结构和功能的恢复至关重要,其本身可能伴随着抑郁症症状的改善^[13]。值得注意的是,许多抗抑郁疗法已被证明可以促进AHN,从而改善抑郁症状^[14]。这些研究进一步证实了“AHN假说”在抑郁症中的重要性。

1 AHN

1.1 AHN的概念

AHN是指海马在个体整个生命周期中持续生成新生神经元的过程。这一过程为海马的结构和功能可塑性提供了重要的物质基础。海马作为颞叶内侧的异质结构,呈弓形分布,其后缘止于胼胝体亚部,广泛参与学习和记忆的形成^[15]。从解剖学

上看,海马主要由两个复杂的亚结构组成:齿状回(dentate gyrus, DG)和CA(cornu ammonis)区^[16]。其中, DG根据其功能和组织学特征可以进一步细分为颗粒细胞层(granule cell layer, GCL)、分子层(molecular layer, ML)、多形层(polymorphic layer, PML)以及颗粒细胞下层(sub granular zone, SGZ)^[17]。SGZ位于GCL的内侧,是成年神经干细胞(neural stem cell, NSC)的主要栖息地,同时也是新生神经元持续生成的关键区域。这一区域的AHN在维持海马功能可塑性、调节情绪和认知功能中发挥着重要作用。

1.2 AHN的过程

海马中的NSC是存在于发育期和成年期中枢神经系统(central nervous system, CNS)中的未成熟细胞。NSC通常有3个基本特征:自我更新潜力、神经三性(即能够产生神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞这3种主要神经谱系细胞)以及体内再生能力^[18]。这些细胞不仅在发育过程中生成大脑神经元和神经胶质细胞,还解释了成人有限的大脑再生潜力。在海马DG中, NSC根据其形态、增殖动力学和表达不同标志物可分为多个亚群,这些亚群在功能和行为上表现出显著的异质性^[19-23]。

其中,1型NSC通常具有星形胶质细胞的分子特征和放射状胶质样细胞的形态,其基突与血管相连,并延伸出多个分支突起至内ML。1型NSC在形态和功能上类似于胚胎神经祖细胞,具备自我更新和多向分化的能力^[24-25]。这类细胞通常表达多种标志物,包括胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、SRY盒转录因子-2(SRY-box transcription factor, Sox2)和巢蛋白(Nestin),这些标志物为1型NSC的鉴定和研究提供了重要依据^[26]。1型NSC可处于静止状态或活跃状态^[27]。在特定条件下,静止的1型NSC可被激活并进入细胞周期进行增殖,通过不对称分裂产生中间神经组细胞或非放射状胶质样细胞(2型NSC)。

相比之下,2型NSC的分裂频率更高,增殖周期较短,通常处于活跃状态^[28]。其形态较1型NSC更为简单,具有水平取向的短突起^[29]。2型NSC表达Sox2和Nestin,但不表达GFAP,且Nestin的表达水平低于1型NSC。根据其表达特征,2型NSC可进一步分为2a型和2b型两个亚群。2a型NSC表达神经胶质标志物,随后分化为2b型NSC,后者表达神经元谱系标志物,如双皮质素(doublecortin, DCX)和多唾液酸化神经细胞黏附分子(polysialylated-neural cell adhesion molecule, PSA-NCAM),同时不再表达

Nestin和GFAP^[30-31]。

2b型NSC主要通过对称分裂产生3型NSC,也可能通过不对称分裂生成。3型NSC表现出神经元谱系特征,增殖活性较低,具有切向或放射状的突起^[32]。这些细胞从SGZ迁移到GCL,这一迁移过程通常需要几周甚至数月。在此过程中,3型NSC逐渐分化为海马DG颗粒细胞^[33]。在早期分化阶段,3型NSC开始表达DCX,表现出典型的迁移特征。随着DCX的持续表达,细胞在GCL中进一步成熟,形成树突和轴突。当细胞开始表达神经元核蛋白(neuronal nuclear protein, NeuN)时,标志着其进入晚期分化阶段,成为成熟的神经元。此时,细胞展现出丰富的树突和轴突结构,并完全整合到海马神经环路中。

综上所述,AHN可分为5个阶段:①静止态NSC(1型NSC)的激活;②非放射状NSC和中间神经祖细胞(2型NSC)的增殖;③谱系选择产生神经前体细胞(2b型NSC);④未成熟神经元(早期3型NSC)的迁移;⑤新生DG颗粒细胞(晚期3型NSC)的整合与成熟(图1)。这一动态过程为海马的结构和功能可塑性提供了重要基础,并在情绪调节和认知功能中发挥关键作用。

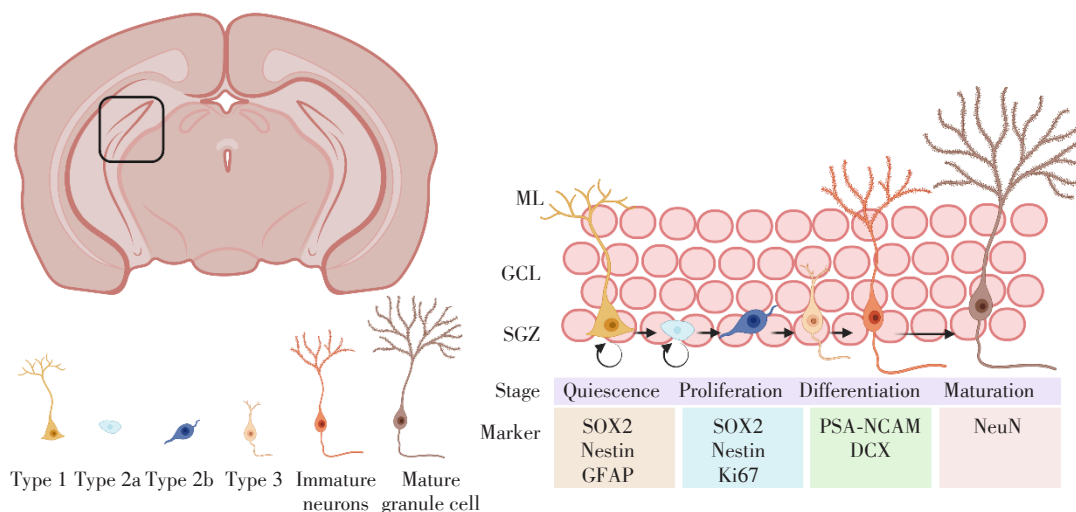


图1 成体海马神经发生过程

Figure 1 The process of adult hippocampus neurogenesis

和功能。长期或过度的炎症反应通过激活小胶质细胞、释放炎症介质等机制,直接或间接地干扰AHN的正常进程^[36]。表观遗传修饰(如DNA甲基化、组蛋白修饰)通过调控基因表达影响AHN。研究发现,抑郁症患者的海马区存在表观遗传修饰异常,导致相关基因沉默或过度表达,进而影响AHN^[37]。乳酸衍生的组蛋白赖氨酸乳酸化作为一种新型表

1.3 调控AHN的相关因素

AHN受多种因素调控,这些因素共同作用于NSC的增殖、分化和成熟过程,进而影响海马的结构和功能可塑性。AHN的调控机制复杂,涉及分子信号通路、代谢调控、炎症反应、表观遗传修饰以及肠-脑轴的交互作用等多个层面,这些机制在神经精神疾病(如抑郁症)中扮演重要角色。

在分子信号通路的调控方面,神经营养因子如脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、胶质细胞源性神经营养因子(glial cell-derived neurotrophic factor, GDNF)等通过激活细胞内信号通路(如Ras/MAPK、PI3K/Akt、mTOR、Wnt等)促进NSC的增殖、分化和新生神经元的成熟^[34]。研究表明,线粒体丙酮酸转运蛋白在调节NSC的激活中起着关键作用,通过调控细胞代谢,影响NSC的活性。例如,抑制线粒体丙酮酸转运蛋白的活性可激活休眠的NSC,从而促进AHN^[35]。炎症因子,如白介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 水平升高可抑制NSC的增殖和分化,减少新生神经元数量,进而影响海马结构

观遗传修饰,可直接刺激染色质的基因转录,进一步调控AHN^[38]。此外,表观遗传修饰还可能通过影响炎症反应和免疫调节,与炎症途径相互作用,共同调控AHN^[39]。肠-脑轴在AHN的调控中也发挥重要作用。肠道菌群及其代谢产物(如短链脂肪酸)可通过影响神经递质产生、调节免疫系统、穿透血脑屏障等途径作用于海马,促进AHN^[40]。某些益生菌(如

乳杆菌和双歧杆菌)可增加血清 BDNF 水平,而 BDNF 对 AHN 有促进作用。同时, AHN 也可能通过调节 CNS 的活动,反过来影响肠道功能和菌群组成,形成双向调节回路^[41]。这些因素相互交织,共同构成了一个复杂的调控网络,影响着 AHN 的进程及其在精神疾病中的作用。

1.4 抑郁症主要与海马腹侧(ventral DG, vDG)部位的 AHN 相关

在小鼠大脑的海马 DG 区域,成年期新生的颗粒细胞由神经祖细胞生成,并整合到已有的神经网络。从解剖和功能上看, DG 可分为 vDG 和背侧(dorsal DG, dDG)两部分,这两部分在结构、功能和神经连接上存在显著差异。dDG 位于海马的背侧,靠近大脑顶部,主要参与空间认知和记忆相关功能;而 vDG 位于海马的腹侧,靠近大脑底部,主要与情绪调节和压力反应相关^[42]。研究表明, vDG 中的兴奋性神经元在铅诱导的小鼠焦虑和抑郁样行为中起关键作用^[43]。此外,通过 5-HTR1A 模拟氟西汀介导的 NSC 增殖时,也表现出区域特异性^[44]。在临床和转化研究中, dDG 主要用于神经退行性疾病(如痴呆)的研究,而 vDG 则与应激反应、抑郁症及其他精神障碍密切相关^[45]。

抑郁症可能对 AHN 的各个阶段(包括 NSC 的增殖、分化、成熟和整合)产生广泛影响,从而贯穿在整个过程中。这种影响可能通过改变 NSC 的行为和功能,进一步导致海马结构和功能的异常,最终参与抑郁症的病理生理机制。

2 AHN 参与抑郁症发生发展的相关证据

2.1 抑郁状态下 AHN 减少

2.1.1 抑郁症患者 AHN 减少

近年来,随着医学影像技术的快速发展,如磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、正电子发射断层扫描(positron emission computed tomography, PET)和单光子发射计算机断层扫描(single-photon emission computed tomography, SPECT)等的广泛应用,研究人员能够更加精确地观察抑郁症患者海马结构和功能的异常变化。一项纳入 146 例未接受过药物治疗的抑郁症患者和 81 例健康对照的研究显示,抑郁症患者的特定海马亚区体积较健康对照组显著缩小^[46]。Meta 分析进一步表明,海马体积的差异主要见于病程超过 2 年或多次发作的重度抑郁症患者^[47]。此外,抑郁症患者的海马尾部较对照组明显变短、变细;而海马头部则表

现为变窄、变长^[48]。

Eriksson 等^[49]通过研究注射 5-溴-2'-脱氧尿嘧啶(5-bromo-2-deoxy uridine, BrdU)至患者死后组织,首次提供了 AHN 存在的直接证据。后续研究利用 DCX 和 PSA-NCAM 等标志物,进一步证实了成人海马中存在持续的神经发生过程^[30,50]。对抑郁症患者死后海马组织的免疫组化分析显示,其海马中 NeuN⁺神经元数量减少了约 30%,同时 Nestin⁺细胞和 Ki67⁺或 DCX⁺细胞数量也显著降低,表明抑郁症患者的神经发生过程明显受损^[51-52]。结合单细胞 RNA 测序技术,研究者进一步发现,抑郁症患者 DG 区的 NSC 分化轨迹存在异常,主要表现为中间神经祖细胞向神经元细胞分化的阻滞^[11]。

抑郁症患者同样表现出调控 AHN 相关信号通路的异常^[53]。临床尸检证实,抑郁症患者的海马组织中, Wnt7a 蛋白水平显著降低,且这种降低与 DCX⁺细胞减少呈正相关^[54]。此外,抑郁症患者血液和脑内的 BDNF 水平显著降低^[55],并且 BDNF 通过下调 mTOR 水平可能抑制氯胺酮的抗抑郁作用^[56]。

2.1.2 不同抑郁症亚型中的 AHN

抑郁症有多种亚型,其中与 AHN 相关的亚型主要包括难治性抑郁症、产后抑郁症、首发抑郁症、复发性抑郁症以及隐匿性抑郁症。其中难治性抑郁症患者的海马体积明显减小,且海马区域的脑功能活动在任务态 MRI 研究中表现出过度活跃^[57]。长期的抑郁症状和应激可能抑制 NSC 的增殖和分化,减少新生神经元的数量,从而影响海马的结构和功能^[58]。产后抑郁症患者海马体积的变化可能与难治性抑郁症有所不同,推测其海马体积可能也会受到一定影响,但可能不如难治性抑郁症患者那样显著^[59]。产后抑郁症的发生与性激素水平的急剧变化、心理社会因素等密切相关。这些因素可能通过影响海马的微环境,干扰 AHN 的正常过程。

2.1.3 抑郁模型小鼠 AHN 减少

尽管临床研究因检测技术和检测部位的特殊性难以直接证明抑郁症与 AHN 之间的关联,但啮齿类动物抑郁模型的研究为此提供了有力佐证^[52]。

慢性不可预见性温和应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)模型是一种广泛使用的抑郁模型,通过在一段时间内对动物施加一系列不可预测的温和刺激,成功诱导出长期有效的抑郁样行为^[60]。研究发现,随着应激时间的延长,大鼠海马 DG 区的神经元数量逐渐减少,且在应激第 2 周结束时,神经元形态变得不规则,细胞排列紊乱^[61]。进一步观察

DG区DCX⁺细胞、DCX⁺/BrdU⁺双标细胞及NeuN⁺细胞的变化发现,模型组在造模第2~6周时DG区神经元数量未见显著下降,但在第7~8周,DG区出现神经增殖分化障碍和神经元数量减少^[62]。此外,使用BrdU标记CUMS模型小鼠海马DG区Ki67⁺细胞发现,其数量减少了60%~70%,DCX⁺细胞数量下降约50%,新生神经元生存率降低40%,这表明CUMS模型主要影响新生神经元的增殖和分化阶段^[63]。社交挫败应激(social defeat stress, SDS)模型则模拟了人类因为社交压力过大或长期遭受欺凌而导致的抑郁样表型^[64]。与CUMS模型类似,SDS模型也导致新生神经元数量减少和形态异常^[61]。然而,SDS模型主要损伤海马vDG的神经发生,vDG的DCX⁺细胞减少70%,而dDG仅减少20%^[65]。此外,皮质酮模型小鼠也有相似的AHN减少现象。

除了啮齿类动物模型,非人灵长类动物经过SDS诱导后也表现出AHN受损现象^[66-67]。

2.2 减少AHN诱发抑郁

AHN在机体应对应激和对抗抑郁中发挥了重要作用,因此研究者推测抑制AHN可能导致抑郁易感性或直接诱发抑郁行为。慢性应激可导致海马结构和功能的改变,主要通过持续激活HPA轴,促进糖皮质激素(glucocorticoid, GC)的分泌。高浓度的GC可抑制大鼠内源性神经前体细胞的增殖^[68],

而适量的GC则可能促进AHN。研究发现,抑制小鼠AHN后,轻度应激即可导致小鼠血浆皮质酮峰值升高,表明抑制AHN对HPA轴有直接调节作用^[69]。同时,抑制AHN虽未影响抑郁症基线水平,但与未受损的对照组相比,受损组在轻度急性应激条件下更容易出现糖水偏好降低、强迫游泳时间缩短等抑郁样表型^[69]。这些结果表明,抑制AHN可能通过损害HPA轴的负反馈调节,调控机体的激素水平和应激行为,从而诱发抑郁样表型。

利用Nestin-Cre小鼠在NSC中表达抑制性DREADD(hM4Di),注射氯氮平N-氧化物(clozapine N-oxide, CNO)后DCX⁺细胞减少70%,并诱发快感缺失和抑郁样表型^[70]。类似地,使用更昔洛韦杀灭在GFAP启动子控制下表达的单纯疱疹病毒胸苷激酶小鼠的DG区未成熟神经元,发现小鼠强迫游泳不动时间增加,表现出显著抑郁样行为,并对应激的反应性增加^[69]。此外,特异性敲除小鼠的IL-10基因导致DCX⁺细胞数量减少50%,小鼠出现抑郁样表型,并且使用氟西汀治疗后未能恢复^[71]。另一项研究通过X线消融NSC抑制AHN,发现氟西汀对啮齿动物情绪相关行为的影响显著减弱^[72]。

上述研究均表明,抑制AHN会导致机体应激反应增强或出现抑郁样表型(图2)。AHN可能是机体应对外界应激的必要条件,但关于是否仅有新生神

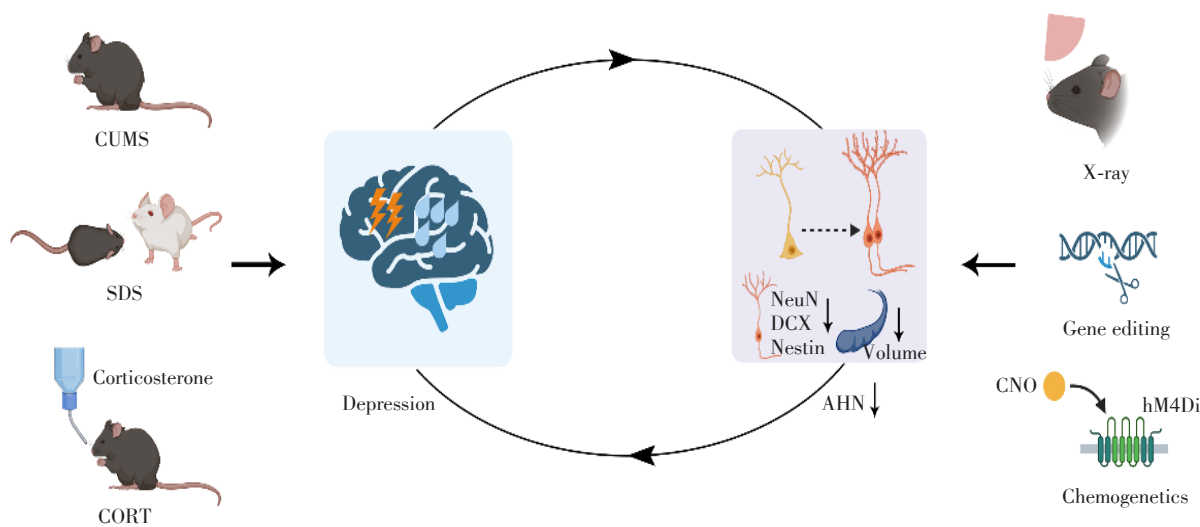


图2 抑郁症与AHN减少

Figure 2 Depression and AHN reduction

神经元参与这一过程仍需进一步探索。

2.3 抗抑郁治疗增加AHN

2.3.1 抗抑郁药物治疗增加AHN

抗抑郁药物在促进啮齿类动物颗粒细胞增殖

和刺激AHN方面表现出显著效果^[73]。研究表明,选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)能够逆转皮质酮诱导的行为功能障碍和AHN的抑制^[12]。临床研究证实,接受

SSRI 治疗的患者 DG 区体积和 NeuN⁺神经元数量显著恢复,且这种恢复与抑郁症状的改善程度密切相关^[11]。三环类抗抑郁药物(tricyclic antidepressant, TCA)对 Ki67⁺分裂细胞数量的影响比 SSRI 更强^[74]。先前一项研究并没有发现抗抑郁药对人类海马 Ki67⁺细胞数量产生影响^[75]。值得注意的是,尽管慢性氟西汀治疗促进了细胞增殖,增加了表达成熟标志的细胞数量,但并未显著改变 DCX⁺细胞的数量,这表明氟西汀可能加速了祖细胞向神经元的成熟过程^[76]。David 等^[77]的研究进一步支持了这一观点,他们通过 Sholl 分析发现,氟西汀的慢性治疗增加了具有三级树突的 DCX⁺细胞比例,提示抗抑郁药物可能通过加速神经元的成熟和整合来发挥其效应。

锂盐通过刺激抗凋亡蛋白的表达促进神经元存活^[78],并通过增加 BDNF 和血管内皮生长因子等神经营养因子的合成,促进 AHN^[79-80]。连续锂治疗可显著增加 GCL 中 Ki67⁺细胞的数量,促进 NSC 初始阶段的增殖,并提高了 NSC/前体细胞的周转率^[81]。

NSI-189 是一种新型化学实体,能够在体外刺激人海马来源的 NSC 的神经发生^[82]。研究表明,NSI-189 磷酸盐具有区域特异性作用,主要在海马的脑室下区域促进神经发生,这进一步验证了神经发生作为抑郁症治疗靶点的潜力。

2.3.2 电刺激疗法增加 AHN

电休克疗法(electroconvulsive therapy, ECT)能够显著促进 AHN,缓解抑郁症状,但可能对延迟记忆产生一定损害^[83-84]。ECT 治疗后,患者海马中 DCX⁺细胞数量显著增加,尤其在难治性抑郁症患者中^[85]。此外,ECT 还可改善海马的神经可塑性,包括突触生成、血管生成和轴突重塑等,这可能与其导致的海马体积增大有关。脑深部电极刺激术(deep

brain electrode stimulation, DBS)作为一种治疗脑部疾病的方法,通过靶向海马 vDG 区,可增加 DCX⁺细胞数量并改善难治性抑郁症状^[86]。

2.4 增加 AHN 产生抗抑郁效果

环境丰富化(environmental enrichment, EE)^[87]能够显著促进海马 DG 区新生神经元的生成,并与神经电活动频率有显著相关性^[88]。研究表明,EE 能够挽救经历早期应激后的神经元的存活和功能^[89],并预防和抵消老年动物在突触可塑性、AHN 和认知能力上的功能障碍^[90]。例如,长期脑室内注射 ER272 可促进 DG 中的 AHN,进而影响 NSC 的分化和神经元成熟,同时在水迷宫实验中观察到小鼠的认知能力显著改善^[91]。神经发生通过促进新的不同记忆痕迹的形成,增强认知的灵活性^[42]。

近年来,研究人员通过计算机筛选发现化合物 P7C3 能够促进成年小鼠 DG 的 AHN,并减少神经元死亡^[92]。进一步研究发现,P7C3 通过神经保护特性和增强 AHN 的作用发挥抗抑郁效果^[93]。光遗传学技术在 DCX⁺细胞中表达光敏感通道 ChR2,蓝光刺激可增强其突触传递效率,从而改善 CUMS 小鼠的社交回避行为^[70]。类似地,通过基因编辑和化学遗传的技术激活 DG 区的新生神经元,也验证了其抗抑郁作用^[94]。在抑郁症模型小鼠中,GC 水平显著高于对照组,GC 通过 GR 抑制 NeuroD1 和 Prox1 的表达,从而阻断神经元分化。敲除 GR 基因可逆转 CUMS 模型中的 AHN 抑制,并使海马体积恢复至正常水平的 85%左右^[58]。

尽管目前通过选择性增加 AHN 来研究其抗抑郁作用的报道仍然较少,但随着神经科学技术和基因编辑技术的进步,这方面的研究得到了有力支持。现有证据表明,增强 AHN 确实可以改善小鼠认知,并发挥抗抑郁效果(图3)。

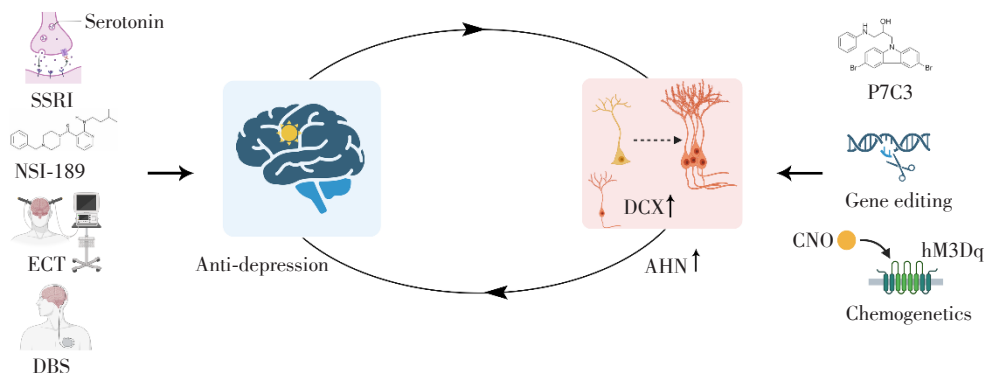


图3 抗抑郁与 AHN 增加

Figure 3 Anti-depression and AHN increase

3 抑郁症“AHN假说”证据逻辑总结

随着神经科学的进一步发展,越来越多的研究表明,AHN在抑郁症的发生和发展中起着重要作用。根据现有研究,“AHN假说”在抑郁症中的重要性可以从以下4个维度进行总结。①病理检查证据:在抑郁症患者和抑郁症模型小鼠的病理检查中,海马体积减小,并伴随着细胞数量减少,提示AHN受损与抑郁症密切相关;②机制研究证据:实验表明,减少AHN会导致小鼠产生抑郁样行为,进一步支持AHN在抑郁症发病机制中的关键作用;③治疗干预证据:抗抑郁药物(如SSRI、TCA)和电刺激疗法(如ECT、DBS)在人体和小鼠上均能增加AHN,且这种增加与抑郁症状的改善相关;④特异性干预证据:通过神经科学技术(如光遗传学、化学遗传学)特异性增加AHN,能够改善抑郁样行为,表明AHN具有直接的抗抑郁作用。基于以上证据,绘制了简化示意图(图4),以直观展示AHN在抑郁症中的核心作用及其潜在的治疗靶点。

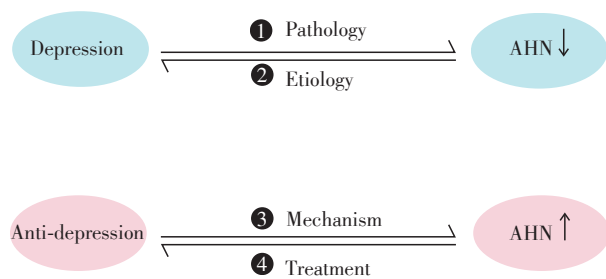


图4 抑郁症“AHN假说”的逻辑证明

Figure 4 Logical proof of the 'hypothesis of AHN' in depression

4 基于抑郁症“AHN假说”开发药物的未来方向

尽管AHN与抑郁症关系研究已取得显著进展,但仍面临一些关键挑战,限制了决定性突破。首先,目前关于AHN的研究主要依赖于死后免疫组织化学检测,缺乏能够在体内实时监测AHN动态过程的工具,这阻碍深入理解AHN在抑郁症中的作用。其次,抑郁症与AHN之间的因果关系尚未完全阐明,尚不清楚是AHN减少导致抑郁症,还是抑郁症引起AHN减少。最后,抑郁症包含多种亚型(如难治性抑郁症、产后抑郁症等),目前对不同亚型的差异化治疗方案研究仍显不足。

为克服这些不足,未来研究需要融合分子生物学、影像学和神经工程学等多学科手段,开发能够实时监测AHN的技术(如高分辨率活体成像技术),

针对AHN调控网络中的关键分子(如BDNF、Wnt信号通路、代谢调节蛋白等),开发多靶点药物,以更全面地促进AHN。利用基因编辑、光遗传学和化学遗传学等技术,特异性调控AHN,探索其在抑郁症治疗中的潜力。根据抑郁症的不同亚型和患者个体差异,制定精准化治疗方案,提高治疗效果。开发多靶点药物、精准调控技术及个体化干预策略,如 β -分泌酶抑制剂通过调节神经发生相关信号通路,促进AHN,可能成为新型抗抑郁药物的研发方向;迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS)作为一种非侵入性神经调控技术,可能通过调节神经可塑性和AHN发挥抗抑郁作用。未来抑郁症治疗有望从“症状缓解”迈向“神经重塑”,通过促进AHN和神经可塑性实现长期疗效。

总之,基于“AHN假说”的药物开发策略为抑郁症治疗提供了新的方向。通过技术创新和多学科协作,未来有望实现更精准、更有效的抑郁症干预手段,为患者带来更好的疗效。

利益冲突声明:

本文不存在利益冲突。

Conflict of Interests:

There is no conflict of interests in this article.

作者贡献声明:

朱淋淋提出主要的概念,负责整理大纲及撰写手稿;张晶参与手稿的审批和修订;周其冈负责指导、审阅并批准最终版本。

Author's Contributions:

ZHU Linlin proposed the main concepts and was responsible for organizing the outline and writing the manuscript. ZHANG Jing participated in the approval and revision of the manuscript, and ZHOU Qigang was responsible for guiding, reviewing and approving the final version.

[参考文献]

- [1] BROMET E, ANDRADE L H, HWANG I, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode [J]. BMC Med, 2011, 9: 90
- [2] JANUAR V, SAFFERY R, RYAN J. Epigenetics and depressive disorders: a review of current progress and future directions [J]. Int J Epidemiol, 2015, 44(4): 1364-1387
- [3] BAI Y, CAI Y, CHANG D, et al. Immunotherapy for depression: recent insights and future targets [J]. Pharmacol Ther, 2024, 257: 108624
- [4] FRIES G R, SALDANA V A, FINNSTEIN J, et al. Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse [J]. Mol Psychiatry, 2023, 28(1): 284-297
- [5] JOHN R A, TRIVEDI M H, WISNIEWSKI S R, et al.

- Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report[J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(11): 1905–1917
- [6] GORMLEY G J, LOWY M T, REDER A T, et al. Glucocorticoid receptors in depression: relationship to the dexamethasone suppression test[J]. *Am J Psychiatry*, 1985, 142(11): 1278–1284
- [7] JACOBS B L, VAN-PRAAG H, GAGE F H. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression[J]. *Mol Psychiatry*, 2000, 5(3): 262–269
- [8] DUMAN R S, MALBERG J, NAKAGAWA S, et al. Neuronal plasticity and survival in mood disorders[J]. *Biol Psychiatry*, 2000, 48(8): 732–739
- [9] HENN F, VOLLMAYR B. Neurogenesis and depression: etiology or epiphenomenon?[J]. *Biol Psychiatry*, 2004, 56(3): 146–150
- [10] HENN F, VOLLMAYR B, SARTORIUS A. Mechanisms of depression: the role of neurogenesis[J]. *Drug Discov Today Dis Mech*, 2004, 1(4): 407–411
- [11] ZHANG S Q, DENG Q, ZHU Q, et al. Cell type-specific NRBF2 orchestrates autophagic flux and adult hippocampal neurogenesis in chronic stress-induced depression[J]. *Cell Discov*, 2023, 9(1): 90
- [12] DAVID D J, SAMUELS B A, RAINER Q, et al. Neurogenesis-dependent and-independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression[J]. *Neuron*, 2009, 62(4): 479–493
- [13] HANSON N D, OWENS M J, NEMEROFF C B. Depression, antidepressants, and neurogenesis: a critical reappraisal[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36(13): 2589–2602
- [14] BJØRNEBEKK A, MATHÉ A A, BRENNÉ S. The antidepressant effects of running and escitalopram are associated with levels of hippocampal NPY and Y1 receptor but not cell proliferation in a rat model of depression[J]. *Hippocampus*, 2010, 20(7): 820–828
- [15] 孙丽丽, 任鹏, 李志鹏, 等. 人类海马亚区的连接结构及功能机制的MRI研究进展[J]. *科学通报*, 2021, 66(35): 4510–4523
- SUN L L, REN P, LI Z P, et al. Advances in MRI research on the connective structure and functional mechanism of human hippocampal subregion[J]. *Science Bulletin*, 2021, 66(35): 4510–4523
- [16] HAINMUELLER T, BARTOS M. Dentate gyrus circuits for encoding, retrieval and discrimination of episodic memories[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2020, 21(3): 153–168
- [17] AMARAL D G, SCHARFMAN H E, LAVENEX P. The dentate gyrus: fundamental neuroanatomical organization (dentate gyrus for dummies)[J]. *Prog Brain Res*, 2007, 163: 3–22
- [18] CONTI L, CATTANEO E. Neural stem cell systems: Physiological players or *in vitro* entities?[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11(3): 176–187
- [19] ENCINAS J M, VAAHTOKARI A, ENIKOLOPOV G. Fluoxetine targets early progenitor cells in the adult brain[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(21): 8233–8238
- [20] SUH H, CONSIGLIO A, RAY J, et al. *In vivo* fate analysis reveals the multipotent and self-renewal capacities of Sox2⁺ neural stem cells in the adult hippocampus[J]. *Cell Stem Cell*, 2007, 1(5): 515–528
- [21] FILIPPOV V, KRONENBERG G, PIVNEVA T, et al. Subpopulation of nestin-expressing progenitor cells in the adult murine hippocampus shows electrophysiological and morphological characteristics of astrocytes[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2003, 23(3): 373–382
- [22] YANG J L, FAN H, FU F F, et al. Transient neurogenesis in ischemic cortex from Sox2⁺ astrocytes[J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(7): 1521–1526
- [23] ZHONG S J, DING W Y, SUN L, et al. Decoding the development of the human hippocampus[J]. *Nature*, 2020, 577(7791): 531–536
- [24] BOTTES S, JAEGER B N, PILZ G A, et al. Long-term self-renewing stem cells in the adult mouse hippocampus identified by intravital imaging[J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24(2): 225–233
- [25] BONAGUIDI M A, WHEELER M A, SHAPIRO J S, et al. *In vivo* clonal analysis reveals self-renewing and multipotent adult neural stem cell characteristics[J]. *Cell*, 2011, 145(7): 1142–1155
- [26] MA D K, BONAGUIDI M A, MING G L, et al. Adult neural stem cells in the mammalian central nervous system[J]. *Cell Res*, 2009, 19(6): 672–682
- [27] LUGERT S, BASAK O, KNUCKLES P, et al. Quiescent and active hippocampal neural stem cells with distinct morphologies respond selectively to physiological and pathological stimuli and aging[J]. *Cell Stem Cell*, 2010, 6(5): 445–456
- [28] 高海霞, 金华君, 钱其军. 神经干细胞的干性维持机制[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(19): 3593–3597
- GAO H X, JIN H J, QIAN Q J. Dry maintenance mechanism of neural stem cells[J]. *Chinese Tissue Engineering Research*, 2012, 16(19): 3593–3597
- [29] FUKUDA S, KATO F, TOZUKA Y, et al. Two distinct subpopulations of nestin-positive cells in adult mouse dentate gyrus[J]. *J Neurosci*, 2003, 23(28): 9357–9366
- [30] MORENO-JIMÉNEZ E P, FLOR-GARCÍA M, TERRE-ROS-RONCAL J, et al. Adult hippocampal neurogenesis

- is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease [J]. *Nat Med*, 2019, 25(4): 554-560
- [31] STEINER B, KLEMPIN F, WANG L P, et al. Type-2 cells as link between glial and neuronal lineage in adult hippocampal neurogenesis[J]. *Glia*, 2006, 54(8): 805-814
- [32] PILZ G A, BOTTES S, BETIZEAU M, et al. Live imaging of neurogenesis in the adult mouse hippocampus[J]. *Science*, 2018, 359(6376): 658-662
- [33] HAO P, YANG Z Y, SO K F, et al. A core scientific problem in the treatment of central nervous system diseases: newborn neurons[J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(12): 2588-2601
- [34] LI H H, LIU Y, CHEN H S, et al. PDGF-BB-dependent neurogenesis buffers depressive-like behaviors by inhibition of GABAergic projection from medial septum to dentate gyrus[J]. *Adv Sci(Weinh)*, 2023, 10(22): e2301110
- [35] PETRELLI F, SCANELLA V, MONTESSUIT S, et al. Mitochondrial pyruvate metabolism regulates the activation of quiescent adult neural stem cells [J]. *Sci Adv*, 2023, 9(9): eadd5220
- [36] ALONSO M, PETIT A C, LLEDO P M. The impact of adult neurogenesis on affective functions: of mice and men [J]. *Mol Psychiatry*, 2024, 29(8): 2527-2542
- [37] KREMER L P M, CERRIZUELA S, EL-SAMMAK H, et al. DNA methylation controls stemness of astrocytes in health and ischaemia[J]. *Nature*, 2024, 634(8033): 415-423
- [38] LI L K, CHEN R, ZHANG H, et al. The epigenetic modification of DNA methylation in neurological diseases [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1401962
- [39] ZHANG Q, CAO X T. Epigenetic remodeling in innate immunity and inflammation[J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39: 279-311
- [40] AGIRMAN G, YU K B, HSIAO E Y. Signaling inflammation across the gut-brain axis [J]. *Science*, 2021, 374(6571): 1087-1092
- [41] LOH J S, MAK W Q, TAN L K S, et al. Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 37
- [42] ANACKER C, HEN R. Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility - linking memory and mood [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18(6): 335-346
- [43] ZHOU R Q, HUANG C Q, BI N X, et al. Chronic Pb exposure induces anxiety and depression-like behaviors in mice *via* excitatory neuronal hyperexcitability in ventral hippocampal dentate gyrus [J]. *Environ Sci Technol*, 2023, 57(33): 12222-12233
- [44] ZHOU Q G, LEE D, RO E J, et al. Regional-specific effect of fluoxetine on rapidly dividing progenitors along the dorsoventral axis of the hippocampus [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35572
- [45] NUNINGA J O, MANDL R C W, SOMMER I E C. The dentate gyrus in depression: directions for future research [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(6): 1720-1722
- [46] CHU Z S, YUAN L J, LIAN K, et al. Reduced gray matter volume of the hippocampal tail in melancholic depression: evidence from an MRI study [J]. *BMC Psychiatry*, 2024, 24(1): 183
- [47] MCKINNON M C, YUCEL K, NAZAROV A, et al. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder [J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2009, 34(1): 41-54
- [48] 赵指亮, 范大庆, 唐玉峰, 等. 海马体体积、形态的MRI检测在抑郁症中的价值[J]. *国际精神病学杂志*, 2017, 44(5): 822-825
- ZHAO Z L, FAN D Q, TANG Y F, et al. The value of MRI detection of hippocampus volume and shape in depression [J]. *International Journal of Psychiatry*, 2017, 44(5): 822-825
- [49] ERIKSSON P S, PERFILEVA E, BJÖK-ERIKSSON T, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus [J]. *Nat Med*, 1998, 4(11): 1313-1317
- [50] TOBIN M K, MUSARACA K, DISOUKY A, et al. Human hippocampal neurogenesis persists in aged adults and Alzheimer's disease patients [J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 24(6): 974-982
- [51] BOLDRINI M, GALFALVY H, DWORK A J, et al. Resilience is associated with larger dentate gyrus, while suicide decedents with major depressive disorder have fewer granule neurons [J]. *Biol Psychiatry*, 2019, 85(10): 850-862
- [52] BOLDRINI M, SANTIAGO A N, HEN R, et al. Hippocampal granule neuron number and dentate gyrus volume in antidepressant-treated and untreated major depression [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(6): 1068-1077
- [53] LIE D C, COLAMARINO S A, SONG H J, et al. Wnt signalling regulates adult hippocampal neurogenesis [J]. *Nature*, 2005, 437(7063): 1370-1375
- [54] 王婷婷, 李 萍, 郭海鹏, 等. 成体海马神经发生障碍在抑郁症中的作用及其信号通路[J]. *中国现代应用药学*, 2024, 41(22): 3210-3218
- WANG T T, LI P, GUO H P, et al. The role and signaling pathway of adult hippocampal neurogenetic disorders in depression [J]. *Chinese Modern Applied Pharmacy*, 2024, 41(22): 3210-3218
- [55] CASTRÉN E, MONTEGGIA L M. Brain-derived neuro-

- trophic factor signaling in depression and antidepressant action[J]. *Biol Psychiatry*, 2021, 90(2): 128–136
- [56] HAN M, ZENG D Y, TAN W, et al. Brain region-specific roles of brain-derived neurotrophic factor in social stress-induced depressive-like behavior[J]. *Neural Regen Res*, 2025, 20(1): 159–173
- [57] 彭 薇, 贾志云, 龚启勇. 难治性抑郁症神经影像研究进展[J]. *生物医学工程学杂志*, 2018, 35(5): 794–798
PENG W, JIA Z Y, GONG Q Y. Advances in neuroimaging research of treatment-resistant depression[J]. *Journal of Biomedical Engineering*, 2018, 35(5): 794–798
- [58] 李 敏, 毕洪生, 翟 亮, 等. 海马及其神经环路在抑郁症发生机制中的研究进展[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2024, 24(12): 890–895
LI M, BI H S, ZHAI L, et al. Research progress of hippocampus and its neural circuits in the pathogenesis of depression[J]. *Neurological Disorders And Mental Health*, 2024, 24(12): 890–895
- [59] 靳宇倡, 丁美月. 产后抑郁的预测因素及神经生理机制[J]. *心理科学进展*, 2017, 25(7): 1145–1161
JIN Y C, DING M Y. Predictors and neurophysiological mechanisms of postpartum depression [J]. *Advances in Psychological Science*, 2017, 25(7): 1145–1161
- [60] ANTONIUK S, BIJATA M, PONIMASKIN E, et al. Chronic unpredictable mild stress for modeling depression in rodents: meta - analysis of model reliability [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 99: 101–116
- [61] 孙美芳. 抑郁模型大鼠海马糖皮质激素受体及海马形态的动态研究[D]. 镇江: 江苏大学, 2016
SUN M F. Dynamic study of hippocampal glucocorticoid receptor and hippocampal morphology in depressed rats [D]. Zhenjiang: Jiangsu University, 2016
- [62] HUANG Y L, ZENG N X, CHEN J, et al. Dynamic changes of behaviors, dentate gyrus neurogenesis and hippocampal miR-124 expression in rats with depression induced by chronic unpredictable mild stress [J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(6): 1150–1159
- [63] SURGET A, TANTI A, LEONARDO E D, et al. Antidepressants recruit new neurons to improve stress response regulation[J]. *Mol Psychiatry*, 2011, 16(12): 1177–1188
- [64] GOLDEN S A, COVINGTON H E, BERTON O, et al. A standardized protocol for repeated social defeat stress in mice[J]. *Nat Protoc*, 2011, 6(8): 1183–1191
- [65] REVEST J M, DUPRET D, KOEHL M, et al. Adult hippocampal neurogenesis is involved in anxiety-related behaviors[J]. *Mol Psychiatry*, 2009, 14(10): 959–967
- [66] PERERA T D, DWORK A J, KEEGAN K A, et al. Necessity of hippocampal neurogenesis for the therapeutic action of antidepressants in adult nonhuman primates [J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e17600
- [67] WU M V, SHAMY J L, BEDI G, et al. Impact of social status and antidepressant treatment on neurogenesis in the baboon hippocampus [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2014, 39(8): 1861–1871
- [68] 于秀军, 李 奕, 台立稳, 等. 糖皮质激素对成体海马神经祖细胞的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2013, 17(19): 3521–3526
YU X J, LI Y, TAI L W, et al. Effects of glucocorticoids on neural progenitor cells in adult hippocampus [J]. *Journal of China Tissue Engineering*, 2013, 17(19): 3521–3526
- [69] SNYDER J S, SOUMIER A, BREWER M, et al. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour[J]. *Nature*, 2011, 476(7361): 458–461
- [70] SCHLOESSER R J, MANJI H K, MARTINOWICH K. Suppression of adult neurogenesis leads to an increased hypothalamo-pituitary-adrenal axis response[J]. *Neuroreport*, 2009, 20(6): 553–557
- [71] CHEN H S, WANG F, CHEN J G. Epigenetic mechanisms in depression: implications for pathogenesis and treatment[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2024, 85: 102854
- [72] SANTARELLI L, SAXE M, GROSS C, et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants[J]. *Science*, 2003, 301(5634): 805–809
- [73] 鄂 晓, 张英鸽. 成年海马中神经发生及影响因素[J]. *生物技术通讯*, 2010, 21(3): 443–448
E X, ZHANG Y G. Neurogenesis and its influencing factors in adult hippocampus [J]. *Biotechnology Bulletin*, 2010, 21(3): 443–448
- [74] BOLDRINI M, UNDERWOOD M D, HEN R, et al. Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2009, 34(11): 2376–2389
- [75] REIF A, FRITZEN S, FINGER M, et al. Neural stem cell proliferation is decreased in schizophrenia, but not in depression[J]. *Mol Psychiatry*, 2006, 11(5): 514–522
- [76] WANG J W, DAVID D J, MONCKTON J E, et al. Chronic fluoxetine stimulates maturation and synaptic plasticity of adult-born hippocampal granule cells [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(6): 1374–1384
- [77] DAVID D J, WANG J W, SAMUELS B A, et al. Implications of the functional integration of adult-born hippocampal neurons in anxiety-depression disorders[J]. *Neuroscientist*, 2010, 16(5): 578–591
- [78] CHEN R W, CHUANG D M. Long term lithium treatment suppresses p53 and Bax expression but increases Bcl-2 expression. A prominent role in neuroprotection against excitotoxicity [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(10): 6039–6042

- [79] DINIZ B S, TEIXEIRA A L. Brain-derived neurotrophic factor and Alzheimer's disease: physiopathology and beyond[J]. *Neuromolecular Med*, 2011, 13(4): 217-222
- [80] PALMOS A B, DUARTE R R R, SMEETH D M, et al. Lithium treatment and human hippocampal neurogenesis[J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 555
- [81] ZANNI G, MICHNO W, DI-MARTINO E, et al. Lithium accumulates in neurogenic brain regions as revealed by high resolution ion imaging[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40726
- [82] MCINTYRE R S, JOHE K, RONG C, et al. The neurogenic compound, NSI-189 phosphate: a novel multi-domain treatment capable of pro-cognitive and antidepressant effects[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2017, 26(6): 767-770
- [83] XU J P, WANG J J, BAI T J, et al. Electroconvulsive therapy induces cortical morphological alterations in major depressive disorder revealed with surface-based morphometry analysis[J]. *Int J Neural Syst*, 2019, 29(7): 1950005
- [84] OLTEDAL L, NARR K L, ABBOTT C, et al. Volume of the human hippocampus and clinical response following electroconvulsive therapy[J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 84(8): 574-581
- [85] BERGER T, LEE H, YOUNG A H, et al. Adult hippocampal neurogenesis in major depressive disorder and Alzheimer's disease[J]. *Trends Mol Med*, 2020, 26(9): 803-818
- [86] LOZANO A M, LIPSMAN N, BERGMAN H, et al. Deep brain stimulation: current challenges and future directions[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(3): 148-160
- [87] 朱东亚. 环境丰富化: 重塑大脑的交响乐[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(10): 1411-1413
- ZHU D Y. Environmental enrichment: symphony reshaping the brain[J]. *Journal of Nanjing Medical University (Natural Science)*, 2020, 40(10): 1411-1413
- [88] WANG X X, LIU H X, MORSTEIN J, et al. Metabolic tuning of inhibition regulates hippocampal neurogenesis in the adult brain[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(41): 25818-25829
- [89] RULE L, YANG J, WATKIN H, et al. Environmental enrichment rescues survival and function of adult-born neurons following early life stress[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(6): 1898-1908
- [90] ZOCHER S, OVERALL R W, LESCHE M, et al. Environmental enrichment preserves a young DNA methylation landscape in the aged mouse hippocampus[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3892
- [91] DOMÍNGUEZ-GARCÍA S, GÓMEZ-OLIVA R, GERIBALDI-DOLDÁN N, et al. Effects of classical PKC activation on hippocampal neurogenesis and cognitive performance: mechanism of action [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2021, 46(6): 1207-1219
- [92] PIEPER A A, XIE S H, CAPOTA E, et al. Discovery of a proneurogenic, neuroprotective chemical[J]. *Cell*, 2010, 142(1): 39-51
- [93] WALKER A K, RIVERA P D, WANG Q, et al. The P7C3 class of neuroprotective compounds exerts antidepressant efficacy in mice by increasing hippocampal neurogenesis[J]. *Mol Psychiatry*, 2015, 20(4): 500-508
- [94] TUNC-OZCAN E, PENG C Y, ZHU Y W, et al. Activating newborn neurons suppresses depression and anxiety-like behaviors[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3768

[收稿日期] 2025-02-20

(本文编辑: 陈汐敏)



欢迎关注本刊微博、微信公众号!