

DOI: 10.13376/j.cbls/2014083

文章编号: 1004-0374(2014)06-0583-10



毕国强, 中国科学技术大学新创讲席教授, 神经生物学与生物物理学系主任, 合肥微尺度物质科学国家实验室集成影像中心联合主任。中国科学院百人计划, 教育部长江学者, 国家杰出青年科学基金获得者。主要学术成绩: 发现了细胞膜修复的生物物理机理, 神经突触可塑性对精确放电时间的依赖性 (STDP), 以及离体神经网络回响活动。在国际期刊发表论文 30 余篇, 被引用 4 000 余次。其中关于 STDP 的系列论文 (*J Neurosci*, 1998 等), 单篇最高引用 1 000 余次 (该工作被称为神经生理学最重要发现之一)。毕国强研究组主要综合电生理、光子学、分子生物学以及计算模拟等多学科手段, 在细胞、网络以及整体层次上深入探索大脑学习、记忆、思维等高级功能的物质基础的神经活动及其可塑性的基本原理与规则。同时, 发展和应用以光子学、微机电系统、纳米材料等技术为基础的神经理物理学研究新方法。近期研究组工作主要致力于发展和应用前沿影像技术解析神经突触与网络的结构与功能。

突触可塑性与脑疾病的神经发育基础

陈伟恒^{1,2}, 陶长路^{1,3}, 时美玉^{1,2}, 张继川⁴, 徐程^{1,3}, 刘北明^{1,2}, 毕国强^{1,2,3*}

(1 中国科学技术大学生命科学学院, 合肥 230027; 2 中科院脑功能与脑疾病重点实验室, 合肥 230027;
3 合肥微尺度物质科学国家实验室集成影像中心, 合肥 230027; 4 昆明理工大学生命科学与技术学院, 昆明 650500)

摘要: 大脑神经回路高度有序的神经元活动是高级脑功能的基础, 神经元之间的突触联结是神经回路的关键功能节点。神经突触根据神经元活动调整其传递效能的能力, 亦即突触可塑性, 被认为是神经回路发育和学习与记忆功能的基础。其异常则可能导致如抑郁症和阿尔茨海默病等精神、神经疾病。将介绍这两种疾病与突触可塑性的关系, 聚焦于相关分子和细胞机制以及新的研究、治疗手段等进展。

关键词: 神经突触; 可塑性; 抑郁症; 阿尔茨海默病

中图分类号: Q421; R745.1 **文献标志码:** A

Synaptic plasticity and brain disease

CHEN Wei-Heng^{1,2}, TAO Chang-Lu^{1,3}, SHI Mei-Yu^{1,2}, ZHANG Ji-Chuan⁴, XU Cheng^{1,3},
LAU Pak-Ming^{1,2}, BI Guo-Qiang^{1,2,3*}

(1 School of Life Sciences, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China;
2 CAS Key Laboratory of Brain Function and Disease, Hefei 230027, China; 3 Center for Integrative Imaging, Hefei
National Laboratory for Physical Sciences at the Microscale, Hefei 230027, China; 4 School of Life Sciences and
Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China)

Abstract: Myriad synapses are functional nodes in brain's neuronal circuits, within which highly ordered neuronal activity forms the basis of higher brain functions. Synaptic plasticity, the ability of synapses to change their efficacy

收稿日期: 2014-03-29

基金项目: 国家重大科学研究计划项目(2009CB941300)

*通信作者: E-mail: gqbi@ustc.edu.cn

in response to neuronal activity, is believed to underlie the development of functional brain circuits as well as learning and memory functions. Abnormality in synaptic plasticity could result in psychiatric disorders such as depression and neural degeneration such as Alzheimer's disease. Here we review recent studies that link synaptic plasticity to the two devastating brain diseases, focusing on underlying molecular and cellular mechanisms, which in turn lead to new therapeutic strategies.

Key words: neuronal synapse; plasticity; depression; Alzheimer's disease

突触联结是神经环路中不同神经元之间信息传递的关键节点, 突触效能随神经活动而增强或减弱的功能, 即突触可塑性, 是神经系统最重要的特性之一。正是由于这种可塑性, 神经系统可以通过持续终生的发育过程, 形成复杂度远超过基因组信息含量的精密的环路结构^[1-3]。在发育初期, 神经元按照基因组蓝图, 经过细胞迁移、轴突生长和突触形成, 构建出基本的网络框架^[2, 4]。此后, 外界环境刺激引起的或网络内部自发产生的神经活动触发各种分子信号机制, 导致突触效能的变化乃至新突触联结的形成和旧突触联结的消退等可塑性事件, 从而改变网络的结构, 而网络结构的改变反过来又影响神经活动及其可塑性^[3, 5-6]。这一动态的自组织过程使各种精细的功能性神经环路得以发展、优化、维持, 也是学习、记忆、情绪等脑高级功能的物质基础^[1]。

一般而言, 突触可塑性过程遵循如 Hebb 可塑性等基本原理和定量规则^[7-8]。但这一过程涉及数百种相互作用的突触蛋白分子以及复杂的细胞内和细胞间信号与调节机制^[9-10], 因此突触可塑性规则在不同体系或状态下呈现出微妙的多样性, 从而使神经环路得以适应于不断变化的环境。另一方面, 众多的信号通路和调节因子与环境因素的复杂相互作用也同时意味着许多出现“故障”的可能性, 从而为多种疾病的发生提供了潜在的机会。例如, 大家通常认为与发育相关的精神类疾病抑郁症 (Depression) 以及与衰老相关的神经退行性疾病阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 等, 都与生活环境中的应激刺激有一定关系^[11-14]。如下所述, 这两种发病人数日益增多的脑疾病正成为严重的社会问题和生物医学研究的重大挑战^[15]。而从神经突触功能和可塑性的角度切入, 有望为发现它们的发病机理以及新的治疗手段提供有价值的线索。

1 神经突触可塑性及其调控

1877 年 Bois-Reymond 首次发现神经元间存在连接点 (突触联结), 1906 年 Charles Sherrington 正

式命名其为突触^[16]。粗略地估计成年人脑拥有多于 10^{14} 个突触, 即每立方毫米大脑皮层空间约容纳 10 亿个突触。完整的突触在结构上通常包括突触前、突触后和突触间隙^[17], 另外包裹突触的胶质细胞组份也被认为是突触的重要组成部分^[18]。突触按其释放神经递质在突触后产生的效果可粗略分为兴奋性、抑制性和调节性突触等不同类型的, 不同类型突触在形态、分子组成和电生理属性方面各具特色。而一个重要的特点是: 许多突触的传导效能都可以随突触前后神经元的活动而改变。这种可塑性是神经网络系统在终生发育中不断改变其信息处理方式, 从而使生命体得以适应不断变化的外部环境的物质基础^[7, 19]。

20 世纪 40 年代, 加拿大神经心理学家 Donald Hebb 提出其著名的突触可塑性假说: 如果神经元 A 的活动能持续或反复地引起与其相连的神经元 B 的兴奋, 那么从 A 到 B 的突触联结将得到增强^[8]。这一假说, 通常也被称为 Hebb 可塑性规则, 是 Hebb 用于阐释思维过程机理的“细胞集群”理论的基础^[20]。事实上, 我国生理学家冯德培先生在 20 世纪 30~40 年代即发现, 在神经-肌肉接头这种胆碱能化学突触中, 高频刺激可以提高突触的传导效能短时程增强^[21]。这一“强直后增强”现象是最早观察到的突触可塑性的实验证据。1973 年, Bliss 和 Lomo^[22] 发现在麻醉兔中高频电刺激内嗅前通纤维, 可引起“内嗅皮层-齿状回”突触反应长时程增强现象 (long-term potentiation, LTP), 开启了长时程突触可塑性研究的先河。此后, 科学家们又发现持续低频率突触活动可引起突触功能长时程减弱 (long-term depression, LTD)^[23-24], 并对 LTP 和 LTD 的分子细胞机制进行了大量的深入研究^[25-29], 并发现涉及 NMDA 受体、钙离子、蛋白激酶和磷酸酶等许多重要的分子信号通路^[30]。20 世纪 90 年代末, 进一步研究发现, 突触前后神经元以与生理活动相当的较低频率进行相关性放电活动可以诱发突触传递效能的长时程修饰^[31-32], 在数十毫秒的时间窗内, 突触前放电先于突触后放电可导致 LTP, 反之则诱

导 LTD^[33], 这种“峰时依赖的可塑性”(spike timing-dependent plasticity, STDP) 是对 Hebb 可塑性规则的一种新的定量诠释, 并被许多实验室在不同脑区和实验条件下的兴奋性突触中获得反复证实^[7, 19, 34-35]。

突触可塑性的规则并不是一成不变的。事实上, 在不同种类的兴奋性神经元之间, 甚至在同一神经元的不同树突位置上, STDP 的定量规则也有不同的表现方式^[19, 34, 36-37]。即使是同一突触, 其可塑性也会在神经调质的作用下发生显著的变化。例如, 在前额皮层, 尼古丁通过激活抑制性中间神经元控制兴奋性突触 STDP 诱导的阈值^[38]。在皮层-纹状体通路, STDP 受多巴胺信号的调控^[39]。在海马椎体神经元中, 多巴胺的存在使 STDP 对神经元活动的反应更为敏感, 将有效诱导时间依赖性突触增强 (t-LTP) 的时间窗口由原来的小于 20 ms 扩展到至少 45 ms; 同时, 原本无法诱导 t-LTP 的弱刺激在多巴胺的作用下也能有效地诱导出 LTP, 而原本诱导时间依赖性突触减弱 (t-LTD) 的刺激 (突触后先于突触前放电) 在多巴胺的作用下反而诱导出 LTP^[40]。考虑到多巴胺在奖励相关行为中的作用, 这一结果提示了一种新的三元学习规则, 使得与多巴胺信号相关的信息被更有效地存储, 这可能是强化学习的基础。此外, 成瘾药物对突触可塑性及学习记忆也有着强烈影响: 在这些药物分子作用下, 多个脑区的突触可塑性出现改变, 既损伤正常的学习记忆功能, 也可能在大脑内形成异常牢固的回路, 从而很难戒断^[41-45]。

另一可以改变突触传递与可塑性的因素是行为应激。应激事件可激活生物体内的下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA), 通过一系列脑内-体内的激素反应最终增高体内的皮质酮 (灵长类: 皮质醇)。皮质酮在低浓度时激活高亲和力的盐皮质激素受体, 而在高浓度下则进一步激活糖皮质激素受体^[46]。温和的急性应激因此可能通过激活盐皮质激素受体, 易化 LTP 的诱导, 增强学习和记忆; 而强烈的应激则可能通过激活糖皮质激素受体改变突触传递功能与可塑性的诱导, 从而损伤学习和记忆^[47-48]。应激也造成区域特异性的脑区形态和结构上的改变, 例如, 慢性束缚应激会使海马神经元萎缩, 神经突起 (neurite) 变短, 突触减少; 而在杏仁核中则相反, 神经突起变长和变多^[49]。这些实验结果与人脑中神经环路突触密度在强烈应激事件 (例如战争、恐怖事件) 后显著下降的发现有着相当的一致性^[50]。

虽然具体机制尚不完全清楚, 但突触可塑性受

生理病理因素的调控必然基于细胞内复杂的分子信号通路的改变。近二十年的分子生物学研究揭示许多神经和精神疾病几乎都涉及突触相关蛋白及其相互作用的细微紊乱^[51-55]。可以想见, 这些细微的变化很可能通过对可塑性的影响而改变神经环路与外界环境的相互作用, 从而在更长的时间尺度下, 导致神经网络的功能异常。因此, 本课题组的假说是: 由环境与基因因素共同作用导致的许多脑疾病, 包括当前最受关注的抑郁症和阿尔茨海默病, 其发病均起源于突触可塑性及其调控的异常。

2 抑郁症和阿尔茨海默病

抑郁症是临床上常见的、周期性发作的、病因复杂的精神疾病, 主要临床症状为情绪长期低落和快感缺失。世界卫生组织 (World Health Organization) 用 Disability-Adjusted Life Year (DALY) 来衡量疾病负担, 显示抑郁症已经成为世界第三大疾病负担, 并预测 2030 年将成为世界第一大疾病负担^[15]。抑郁症在全球范围内影响大约 1.2 亿人 (美国: 3 000 多万人; 中国: 3 000 多万人), 抑郁症的终身发病率为 11% (美国: 17%; 中国: 6%)。此外, 抑郁症本身也是心血管疾病的一个重要风险因素^[56-58]。临床上, 对抑郁症患者进行多种不同手段抗抑郁治疗后, 仍有大约 35% 的患者无法康复^[59-60]。应激因素是抑郁症的主要风险因素^[61-62], 而另一方面, 同卵双胞胎研究显示抑郁症存在显著的遗传度^[63], 提示环境和相关重要基因相互作用决定抑郁症的发生。

阿尔茨海默病是一种神经退行性疾病, 其核心症状就是认知功能障碍^[64-65]。随着社会经济的快速发展, 人类正进入老龄化社会, 而衰老是阿尔茨海默病一个最主要的风险因素。目前全球超过 3 500 万阿尔茨海默病患者 (保守估计中国有 600 多万), 为全球带来年度 6 000 多亿美元的经济负担, 远超癌症或者心血管疾病带来的经济负担^[66]。我国已进入人口老龄化快速发展阶段, 老龄人口 (超过 60 岁) 2012 年底已达 1.94 亿, 2025 年将突破 3 亿^[67]。因此, 阿尔茨海默病也将给我国的医疗卫生领域带来前所未有的巨大负担。阿尔茨海默病早期症状通常为温和的记忆损伤, 继而出现执行、语言和情绪功能紊乱, 乃至晚期的运动和感觉功能障碍, 整个病程通常持续 10~20 年^[64, 68]。

抑郁症和阿尔茨海默病的发生、发展都是遗传因素和外界环境共同作用的结果。抑郁症的遗传度

约为40%，其发生机理仍不清楚，但越来越多的证据表明其与神经突触的发育异常有着密切关系，其中早期应激事件与成年后抑郁症的发生存在显著关联^[63]。而阿尔茨海默病发病有家族性和散发性两种类型，与许多基因的突变有一定程度的关系。但是，即使是有家族病史的人群也只有10%~50%的概率患病，其发生也与慢性应激增强A β 释放的突触损伤机制存在密切关系，提示遗传因素和外界环境交互作用导致的神经突触发育异常可能也是阿尔茨海默病发生的重要基础^[69-70]。

3 抑郁症和阿尔茨海默病中的神经突触异常

磁共振成像研究发现，抑郁症患者的海马和前额皮层等若干重要脑区存在不同程度的萎缩^[71-74]。早期的推测是这些脑区神经元数量减少或者是成年神经元新生被抑制，但后来并没有发现神经元数量改变的证据，进一步的研究指向神经元树突棘和树突分支的减少是相关脑区萎缩的主要原因^[47, 75]，而树突棘正是兴奋性谷氨酸能突触存在的主要位点。同时，在抑郁症患者和动物模型中也发现重要突触相关蛋白减少，且有效的抗抑郁治疗可以反转神经元树突棘和树突分支损伤、相关突触蛋白减少以及脑区萎缩^[55, 76-78]。这些研究暗示相关脑区谷氨酸能突触结构与功能异常与抑郁症密切相关。

长期以来，单胺能神经系统紊乱一直是关于抑郁症的发病机理的重要假说，且传统的抗抑郁药物（如选择性5-羟色胺转运体抑制剂Fluoxetine等）大多作用于单胺能系统^[79-82]。然而，传统的靶向单胺能神经系统抗抑郁药需要数周以上治疗才能对部分患者有疗效^[83]。而临床数据结果显示亚麻醉剂量的NMDA(*N*-methyl-D-aspartate)受体拮抗剂氯胺酮可以有快速抗抑郁作用（施药后数小时内即可产生抗抑郁效应）^[84-85]，而这一作用可能部分起源于mTOR (mammalian target of rapamycin) 信号通路介导的突触生成^[55, 77-78]。这些证据进一步显示谷氨酸能突触紊乱可能是抑郁症发病更直接的病理学基础。事实上，电生理数据也表明，在抑郁症模型或者急性应激动物的海马等关键脑区，谷氨酸能突触表现出LTP诱导损伤和LTD易化的现象^[86-87]，而经过抗抑郁治疗后，相应的突触可塑性损伤会得到一定的恢复^[88-89]。近年来中国科学院昆明动物研究所徐林研究员团队和中国科学院昆明植物研究所陈纪军研究员团队合作研究，从中草药中提取了一种抗抑郁活性药物成分CXZ-123，并对该药物成分进

行了系统性研究，发现该药物成分抗抑郁功效实际上是通过调控谷氨酸能突触而实现的^[90]。

阿尔茨海默病的特征性病理学标志为细胞外 β -淀粉样蛋白(A β)沉积而成的淀粉样斑块和细胞内过磷酸化Tau蛋白纤维缠结，同时伴随小胶质细胞和星形胶质细胞过度激活和炎症反应等^[68, 91-92]。退行性病变包括神经元突触的减少、分支萎缩，乃至涉及胆碱能、谷氨酸能、去甲肾上腺能和抑制性神经元等不同种类的细胞死亡。在分子机理方面，迄今研究最为深入的是淀粉样蛋白及其分泌酶等相关通路，而基于淀粉样前体蛋白(APP)过度表达等转基因操作的啮齿类动物模型也确实表现出多种类似阿尔茨海默病的病理特征^[93-95]。在临床患者或动物模型中，神经元数量减少等结构上的退行性病变一般要到中晚期才出现^[64, 68]，而疾病早期的认知功能损伤更可能是源于特定脑区（前额皮层、海马）的突触功能异常^[96]。事实上，大量研究也表明寡聚A β 蛋白具有强烈的神经突触毒性，能特异地降低突触密度，损伤长时程突触增强，易化长时程突触减弱，并损伤大脑学习记忆功能^[97-102]。

另一方面，虽然转基因动物模型为阿尔茨海默病研究提供了重要手段，并促进了对A β 相关信号通路等分子机理的深入理解，然而基于这些分子机制的多种药物虽然在动物模型中有明显治疗效果，但均未能通过临床检验的检验^[103]。相关性分析发现，与神经纤维缠结的数量以及A β 沉积数量相比，脑内神经突触密度下降水平同痴呆的严重性水平有最高的相关性^[104-105]。因此，突触功能紊乱与结构损伤或许是阿尔茨海默病更为根本的推动力，这一点也与对转基因动物模型中病理变化发展过程的分析相吻合^[106]。最近，清华大学刘国松团队关于镁离子的研究发现，补充镁离子可以通过提高突触密度改善老年动物的认知功能^[107]。在阿尔茨海默病转基因动物模型上补充镁离子可以反转阿尔茨海默病症，细胞水平上的观察则发现海马体等学习记忆相关的关键脑区中突触密度和可塑性均获改善^[108]。该研究组目前正在开展补充镁离子治疗阿尔茨海默病临床试验，初步结果显示有很好的疗效。

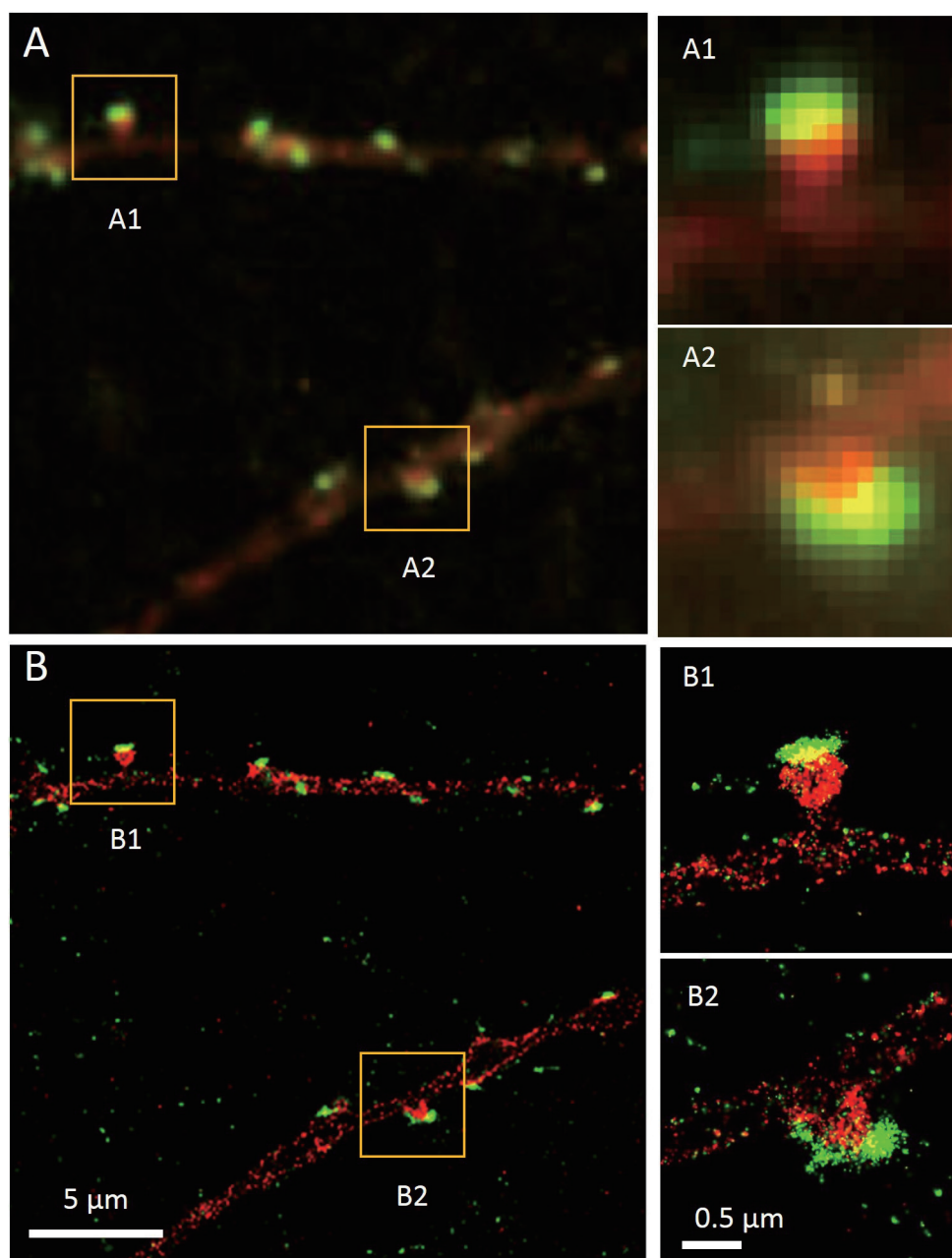
综上所述，基因和环境相互作用所影响的神经突触功能失调与结构损伤可能是导致抑郁症和阿尔茨海默病共同的病理基础，这在一定程度上可以解释为什么抑郁症和阿尔茨海默病患者有许多类似的症状，特别是认知、记忆、情绪等方面的功能障碍，而且两者具有很强的共病特性——至少有20%的

阿尔茨海默病患者同时还患有抑郁症^[109-110]。

4 解析神经突触的前沿技术方法

对抑郁症和阿尔茨海默病等与神经突触紊乱相关的脑疾病机理研究最终需要对神经突触的分子机器及其组织结构进行精细解析。显微成像技术在突触的结构与功能研究中一直起到至关重要的作用。在现代生物显微技术中, 光学显微提供了观察细胞

和组织整体结构的有效手段, 特别是荧光光学显微方法具有极高的灵敏度和特异性, 从而可用于确定组织中与细胞内特定的分子组成的分布与定位。但一般情况下, 光学显微受衍射极限的限制, 只能达到亚微米级(数百纳米)的分辨率, 然而神经突触的尺寸也在亚微米量级, 常规的光学显微方法受衍射限制不能分辨其细微结构及其病理变化。最新发展的超微光学成像方法如随机光学显微重构技术(stochastic



A: 常规荧光成像, A1和A2为A图中相应部分的放大图; B: 超高分辨率光学成像, B1和B2为B图中相应部分的放大图。绿色指示突触前定位蛋白Bassoon, 红色指示突触后定位蛋白GluA1。

图1 神经突触的超高分辨率光学成像与常规荧光成像比较

optical reconstruction microscopy, STORM) 等达到了数十纳米的分辨率, 使人们能更清楚地看到细胞内的微观世界^[111-113]。因此, 本课题组搭建了超微光学成像系统, 解析了离体培养大鼠海马神经元中数种重要突触蛋白在突触中的超微定位(图1)及在突触可塑性中的变化(未发表结果), 并利用该套成像系统开展亚细胞结构与功能研究, 实现了亚细胞区室与细胞器的活细胞动态超微成像^[114]。

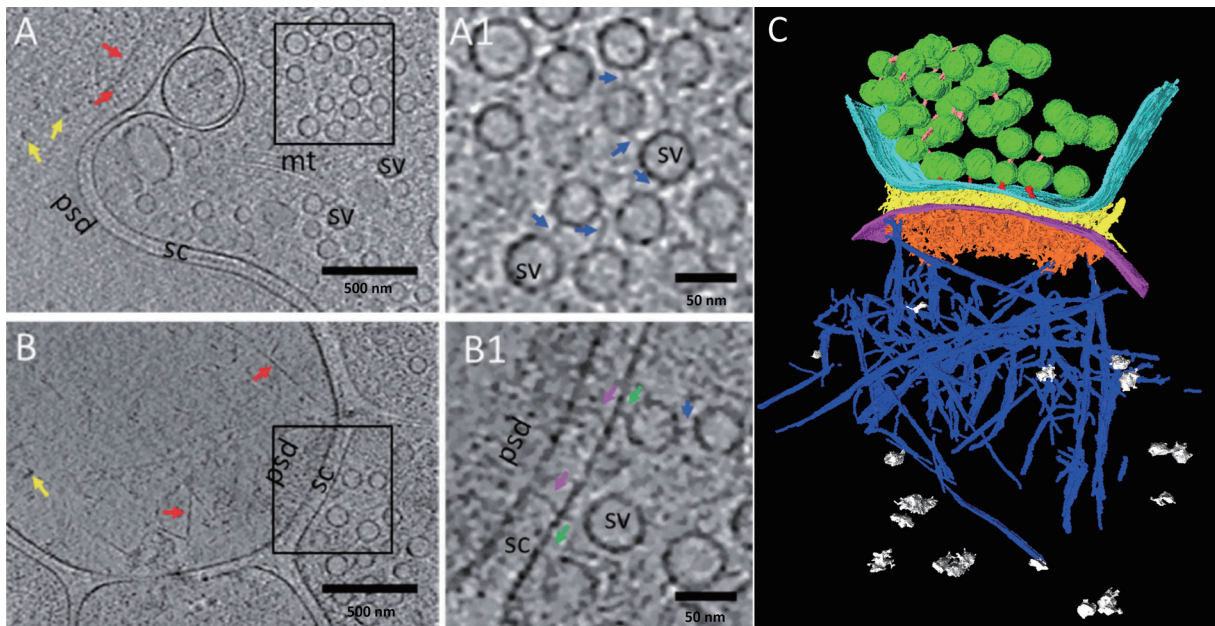
更高的空间分辨率可以通过电子显微技术实现。通过获得样品电子密度的全部信息, 电子显微成像不需特别标记, 是观察细胞内精细结构的金标准。特别是冷冻电镜三维断层扫描重构(cryo-electron tomography, cryo-ET)及单颗粒三维重构技术(cryo-electron microscopy, cryo-EM)以其纳米乃至原子级的极高分辨率, 使得亚细胞乃至蛋白质大分子复合物的超微结构在近似生理状态下得以解析, 非常适合于研究突触超微结构和分子架构^[113, 115]。利用cryo-ET技术, 可以解析离体培养大鼠海马神经突触在接近生理状态下的三维结构, 观察到突触中处于不同状态下的突触囊泡、突触间隙和突触后区域的分子复合物的精细组织(图2)^[113], 并建立起一套较为完善和成熟的定性与定量描述突触超微结构的

指标和方法。

荧光显微成像方法只局限于对特异标记的大分子进行三维观察, 无法观测到样品中完整的结构信息。同时, 目前超高分辨荧光显微所能达到的十纳米级分辨率仍无法解析突触内部精细的分子组织架构。而电子显微成像方法, 特别是高保真、高分辨的冷冻电镜方法, 则缺乏如荧光标记方法的高特异性和高标记率, 同时也存在从较大尺度样品出发搜寻特定精细结构时效率较低的问题。因此, 结合光学显微和电子显微技术实现对同一个样品进行多尺度关联显微成像, 可以发挥两者的优势, 弥补两者的缺点, 将对神经突触研究乃至生命科学领域产生重大影响^[113, 116]。目前, 本课题组已初步建立了光电关联显微成像技术平台, 并实现了精度在单个突触水平的冷冻光电关联显微成像。这一技术平台可望为突触结构及其可塑性机制研究提供新的前沿技术手段。

5 展望

随着社会经济的快速发展, 生活和基本医疗条件的改善将使人类寿命不断延长, 预期的阿尔茨海默病将给社会带来更大的疾病负担; 另一方面, 社



A、B: 为神经突触cryo-ET三维重构图像的二维截面图(选自参考文献[113]); 红色箭头指示微丝, 黄色箭头指示核糖体。A1和B1分别为A图和B图方格包围部分的放大图, 蓝色箭头指示突触囊泡间的连接子, 绿色箭头指示突触前膜和突触囊泡间的连接子, 紫色箭头指示跨突触间隙的连接子复合物。C: cryo-ET解析突触三维结构的三维渲染图。图中缩写: 微管(mt), 突触囊泡(SV), 突触间隙(SC)和突触后致密体(psd)。

图2 利用cryo-ET技术解析离体培养大鼠海马神经突触的超微结构

会经济的快速发展伴随社会竞争的加剧, 由此产生的应激因素也可能增加抑郁症的发病率。这两种影响广泛的严重脑疾病不仅将对病患人群带来长期的痛苦, 也将为社会带来沉重的经济负担。当前国际和国内组织先后启动的多种脑研究计划均以深入理解脑环路及其功能连接为核心基础, 并以发现抑郁症和阿尔茨海默病等脑疾病的病理机制和治疗手段为重要目标。最新的纳米成像技术特别是超高分辨率光学成像和冷冻电子显微成像技术为深入解析神经突触及其结构功能紊乱提供了前所未有的机遇。这些前沿技术的进一步发展、融合和应用, 将可能带来对抑郁症和阿尔茨海默病等脑疾病的突触病理机制的全新理解, 发展出更有效的诊断治疗方法, 惠及病患人群和整个社会。

[参 考 文 献]

- [1] Albright TD, Jessell TM, Kandel ER, et al. Neural science: a century of progress and the mysteries that remain. *Cell*, 2000, 100 Suppl: S1-55
- [2] Cowan WM, Jessell TM, Zipursky SL. Molecular and cellular approaches to neural development [M]. New York: Oxford University Press, 1997
- [3] Sur M, Leamey CA. Development and plasticity of cortical areas and networks. *Nat Rev Neurosci*, 2001, 2(4): 251-62
- [4] Grove EA, Fukuchi-Shimogori T. Generating the cerebral cortical area map. *Annu Rev Neurosci*, 2003, 26: 355-80
- [5] Katz LC, Shatz CJ. Synaptic activity and the construction of cortical circuits. *Science*, 1996, 274(5290): 1133-8
- [6] Zhang LI, Poo MM. Electrical activity and development of neural circuits. *Nat Neurosci*, 2001, 4: 1207-14
- [7] Bi GQ, Poo MM. Synaptic modification by correlated activity: Hebb's postulate revisited. *Annu Rev Neurosci*, 2001, 24: 139-66
- [8] Hebb DO. The organization of behavior [M]. New York: Wiley, 1949
- [9] Sheng M, Hoogenraad CC. The postsynaptic architecture of excitatory synapses: a more quantitative view. *Annu Rev Biochem*, 2007, 76: 823-47
- [10] Bi GQ, Rubin J. Timing in synaptic plasticity: from detection to integration. *Trends Neurosci*, 2005, 28(5): 222-8
- [11] Aznar S, Knudsen GM. Depression and Alzheimer's disease: is stress the initiating factor in a common neuro-pathological cascade? *J Alzheimers Dis*, 2011, 23(2): 177-93
- [12] Kessler RC. The effects of stressful life events on depression. *Annu Rev Psychol*, 1997, 48: 191-214
- [13] Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry*, 1999, 156(6): 837-41
- [14] Wilson RS, Evans DA, Bienias JL, et al. Proneness to psychological distress is associated with risk of Alzheimer's disease. *Neurology*, 2003, 61(11): 1479-85
- [15] Mathers C, Boerma T, Fat DM. The global burden of disease: 2004 update. World Health Organization, 2008: 160
- [16] Molnar Z, Brown RE. Insights into the life and work of Sir Charles Sherrington. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11(6): 429-36
- [17] Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, et al. Principles of neural science[M]. New York: McGraw-Hill Medical, 2012: 1760
- [18] Perea G, Navarrete M, Araque A. Tripartite synapses: astrocytes process and control synaptic information. *Trends Neurosci*, 2009, 32(8): 421-31
- [19] Dan Y, Poo MM. Spike timing-dependent plasticity of neural circuits. *Neuron*, 2004, 44(1): 23-30
- [20] Lau PM, Bi GQ. Reverberatory activity in neuronal networks *in vitro*. *Chinese Sci Bull*, 2009, 54: 1828-35
- [21] Feng TP. Studies on the neuromuscular junction: XXVI. The changes of the end-plate potential during and after prolonged stimulation. *Chin J Physiol*, 1941, 3: 341-72
- [22] Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*, 1973, 232(2): 331-56
- [23] Dudek SM, Bear MF. Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89(10): 4363-7
- [24] Ito M, Kano M. Long-lasting depression of parallel fiber-Purkinje cell transmission induced by conjunctive stimulation of parallel fibers and climbing fibers in the cerebellar cortex. *Neurosci Lett*, 1982, 33(3): 253-8
- [25] Ganguly K, Poo MM. Activity-dependent neural plasticity from bench to bedside. *Neuron*, 2013, 80(3): 729-41
- [26] Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron*, 2004, 44(1): 5-21
- [27] Huganir RL, Nicoll RA. AMPARs and synaptic plasticity: the last 25 years. *Neuron*, 2013, 80(3): 704-17
- [28] Lisman J, Yasuda R, Raghavachari S. Mechanisms of CaMKII action in long-term potentiation. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13(3): 169-82
- [29] Citri A, Malenka RC. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(1): 18-41
- [30] Luscher C, Malenka RC. NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD). *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 4(6): a005710
- [31] Markram H, Lubke J, Frotscher M, et al. Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science*, 1997, 275(5297): 213-5
- [32] Magee JC, Johnston D. A synaptically controlled, associative signal for Hebbian plasticity in hippocampal neurons. *Science*, 1997, 275(5297): 209-13
- [33] Bi GQ, Poo MM. Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *J Neurosci*, 1998, 18(24): 10464-72
- [34] Caporale N, Dan Y. Spike timing-dependent plasticity: a

- Hebbian learning rule. *Annu Rev Neurosci*, 2008, 31: 25-46
- [35] Markram H, Gerstner W, Sjöström PJ. Spike-timing-dependent plasticity: a comprehensive overview. *Front Synaptic Neurosci*, 2012, 4: 2
- [36] Koester HJ, Sakmann B. Calcium dynamics in single spines during coincident pre- and postsynaptic activity depend on relative timing of back-propagating action potentials and subthreshold excitatory postsynaptic potentials. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(16): 9596-601
- [37] Froemke RC, Poo MM, Dan Y. Spike-timing-dependent synaptic plasticity depends on dendritic location. *Nature*, 2005, 434(7030): 221-5
- [38] Couey JJ, Meredith RM, Spijker S, et al. Distributed network actions by nicotine increase the threshold for spike-timing-dependent plasticity in prefrontal cortex. *Neuron*, 2007, 54(1): 73-87
- [39] Pawlak V, Kerr JN. Dopamine receptor activation is required for corticostriatal spike-timing-dependent plasticity. *J Neurosci*, 2008, 28(10): 2435-46
- [40] Zhang JC, Lau PM, Bi GQ. Gain in sensitivity and loss in temporal contrast of STDP by dopaminergic modulation at hippocampal synapses. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(31): 13028-33
- [41] Kauer JA, Malenka RC. Synaptic plasticity and addiction. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(11): 844-58
- [42] Yang Y, Zheng X, Wang Y, et al. Stress enables synaptic depression in CA1 synapses by acute and chronic morphine: possible mechanisms for corticosterone on opiate addiction. *J Neurosci*, 2004, 24(10): 2412-20
- [43] Han J, Kesner P, Metna-Laurent M, et al. Acute cannabinoids impair working memory through astroglial CB1 receptor modulation of hippocampal LTD. *Cell*, 2012, 148(5): 1039-50
- [44] Liu Y, Zhou QX, Hou YY, et al. Actin polymerization-dependent increase in synaptic Arc/Arg3.1 expression in the amygdala is crucial for the expression of aversive memory associated with drug withdrawal. *J Neurosci*, 2012, 32(35): 12005-17
- [45] Duan TT, Tan JW, Yuan Q, et al. Acute ketamine induces hippocampal synaptic depression and spatial memory impairment through dopamine D1/D5 receptors. *Psychopharmacology (Berl)*, 2013, 228(3): 451-61
- [46] De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, et al. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev*, 1998, 19(3): 269-301
- [47] Kim JJ, Diamond DM. The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nat Rev Neurosci*, 2002, 3(6): 453-62
- [48] Popoli M, Yan Z, McEwen BS, et al. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13(1): 22-37
- [49] Vyas A, Mitra R, Shankaranarayana Rao BS, et al. Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *J Neurosci*, 2002, 22(15): 6810-8
- [50] McEwen BS, Gianaros PJ. Stress- and allostasis-induced brain plasticity. *Annu Rev Med*, 2011, 62: 431-45
- [51] Gai X, Xie HM, Perin JC, et al. Rare structural variation of synapse and neurotransmission genes in autism. *Mol Psychiatry*, 2011, 17(4): 402-11
- [52] Gilman SR, Iossifov I, Levy D, et al. Rare *de novo* variants associated with autism implicate a large functional network of genes involved in formation and function of synapses. *Neuron*, 2011, 70(5): 898-907
- [53] Sudhof TC. Neuroligins and neurexins link synaptic function to cognitive disease. *Nature*, 2008, 455(7215): 903-11
- [54] Peca J, Ting J, Feng G. SnapShot: Autism and the synapse. *Cell*, 2011, 147(3): 706, 706 e1
- [55] Kang HJ, Voleti B, Hajsan T, et al. Decreased expression of synapse-related genes and loss of synapses in major depressive disorder. *Nat Med*, 2012, 18(9): 1413-7
- [56] Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Jama*, 2003, 289(23): 3095-105
- [57] Kessler RC, Chiu WT, Demler O, et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 2005, 62(6): 617-27
- [58] Wang PS, Simon G, Kessler RC. The economic burden of depression and the cost-effectiveness of treatment. *Int J Methods Psychiatr Res*, 2003, 12(1): 22-33
- [59] Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*, 2003, 53(8): 649-59
- [60] Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, et al. Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 1992, 49(10): 809-16
- [61] Paykel ES. Life stress, depression and attempted suicide. *J Human Stress*, 1976, 2(3): 3-12
- [62] Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(1): 88-109
- [63] Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 2000, 157(10): 1552-62
- [64] Huang Y, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. *Cell*, 2012, 148(6): 1204-22
- [65] Selkoe DJ. Alzheimer's disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3(7): a004457
- [66] Prince M, Prina M, Guerchet M. World Alzheimer Report 2013: Journey of Caring: An analysis of long-term care for dementia. Alzheimer's Disease International, 2013: 92
- [67] 中国政府国务院. 国务院关于加快发展养老服务业的若干意见. 国发〔2013〕35号, 2013
- [68] Walsh DM, Selkoe DJ. Deciphering the molecular basis of memory failure in Alzheimer's disease. *Neuron*, 2004, 44(1): 181-93
- [69] Jiang T, Yu JT, Tian Y, et al. Epidemiology and etiology of Alzheimer's disease: from genetic to non-genetic factors. *Curr Alzheimer Res*, 2013, 10(8): 852-67
- [70] Dartigues JF, Letenneur L. Genetic epidemiology of Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol*, 2000, 13(4): 385-9

- [71] Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, et al. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am J Psychiatry*, 2002, 159(7): 1112-8
- [72] Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, et al. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci*, 1999, 19(12): 5034-43
- [73] Nolan CL, Moore GJ, Madden R, et al. Prefrontal cortical volume in childhood-onset major depression: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*, 2002, 59(2): 173-9
- [74] Hastings RS, Parsey RV, Oquendo MA, et al. Volumetric analysis of the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29(5): 952-9
- [75] Hajszan T, Dow A, Warner-Schmidt JL, et al. Remodeling of hippocampal spine synapses in the rat learned helplessness model of depression. *Biol Psychiatry*, 2009, 65(5): 392-400
- [76] Golden SA, Christoffel DJ, Heshmati M, et al. Epigenetic regulation of RAC1 induces synaptic remodeling in stress disorders and depression. *Nat Med*, 2013, 19(3): 337-44
- [77] Li N, Liu RJ, Dwyer JM, et al. Glutamate *N*-methyl-D-aspartate receptor antagonists rapidly reverse behavioral and synaptic deficits caused by chronic stress exposure. *Biol Psychiatry*, 2011, 69(8): 754-61
- [78] Li N, Lee B, Liu RJ, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*, 2010, 329(5994): 959-64
- [79] Bunney WE Jr, Davis JM. Norepinephrine in depressive reactions. A review. *Arch Gen Psychiatry*, 1965, 13(6): 483-94
- [80] Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*, 1965, 122(5): 509-22
- [81] Checkley S. Monoamines, depression and antidepressant drugs. *Pharmacopsychiatry*, 1988, 21(1): 6-8
- [82] Elhwuegi AS. Central monoamines and their role in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2004, 28(3): 435-51
- [83] Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(1): 28-40
- [84] Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, et al. A randomized trial of an *N*-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63(8): 856-64
- [85] Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 2000, 47(4): 351-4
- [86] Shors TJ, Seib TB, Levine S, et al. Inescapable versus escapable shock modulates long-term potentiation in the rat hippocampus. *Science*, 1989, 244(4901): 224-6
- [87] Xu L, Anwyl R, Rowan MJ. Behavioural stress facilitates the induction of long-term depression in the hippocampus. *Nature*, 1997, 387(6632): 497-500
- [88] Shakesby AC, Anwyl R, Rowan MJ. Overcoming the effects of stress on synaptic plasticity in the intact hippocampus: rapid actions of serotonergic and antidepressant agents. *J Neurosci*, 2002, 22(9): 3638-44
- [89] Von Frijtag JC, Kamal A, Reijmers LG, et al. Chronic imipramine treatment partially reverses the long-term changes of hippocampal synaptic plasticity in socially stressed rats. *Neurosci Lett*, 2001, 309(3): 153-6
- [90] 陈纪军, 徐林, 周俊, 等. 5-甲基-1,3苯二酚或其衍生物用于制备或预防抑郁症的药物或功能食品中的用途[P]. 中国: PCT/CN2008/071752. 2008-07-25
- [91] Selkoe DJ. SnapShot: pathobiology of Alzheimer's disease. *Cell*, 2013, 154(2): 468-468 e1
- [92] Rogers J, Shen Y. A perspective on inflammation in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 924: 132-5
- [93] Sturchler-Pierrat C, Abramowski D, Duke M, et al. Two amyloid precursor protein transgenic mouse models with Alzheimer disease-like pathology. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(24): 13287-92
- [94] Ghosal K, Vogt DL, Liang M, et al. Alzheimer's disease-like pathological features in transgenic mice expressing the APP intracellular domain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(43): 18367-72
- [95] Elder GA, Gama Sosa MA, De Gasperi R. Transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med*, 2010, 77(1): 69-81
- [96] Selkoe DJ. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science*, 2002, 298(5594): 789-91
- [97] Talantova M, Sanz-Blasco S, Zhang X, et al. A β induces astrocytic glutamate release, extrasynaptic NMDA receptor activation, and synaptic loss. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(27): E2518-27
- [98] Palop JJ, Mucke L. Amyloid- β -induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks. *Nat Neurosci*, 2010, 13(7): 812-8
- [99] Li S, Hong S, Shepardson NE, et al. Soluble oligomers of amyloid β protein facilitate hippocampal long-term depression by disrupting neuronal glutamate uptake. *Neuron*, 2009, 62(6): 788-801
- [100] Shankar GM, Li S, Mehta TH, et al. Amyloid- β protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med*, 2008, 14(8): 837-42
- [101] Rowan MJ, Klyubin I, Cullen WK, et al. Synaptic plasticity in animal models of early Alzheimer's disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2003, 358(1432): 821-8
- [102] Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV, et al. Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature*, 2002, 416(6880): 535-9
- [103] Sabbagh MN. Drug development for Alzheimer's disease: where are we now and where are we headed? *Am J Geriatr Pharmacother*, 2009, 7(3): 167-85
- [104] Terry RD, Masliah E, Salmon DP, et al. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol*, 1991, 30(4): 572-80
- [105] DeKosky ST, Scheff SW. Synapse loss in frontal cortex

- biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Ann Neurol*, 1990, 27(5): 457-64
- [106] Jacobsen JS, Wu CC, Redwine JM, et al. Early-onset behavioral and synaptic deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(13): 5161-6
- [107] Slutsky I, Abumaria N, Wu LJ, et al. Enhancement of learning and memory by elevating brain magnesium. *Neuron*, 2010, 65(2): 165-77
- [108] Li W, Yu J, Liu Y, et al. Elevation of brain magnesium prevents and reverses cognitive deficits and synaptic loss in Alzheimer's disease mouse model. *J Neurosci*, 2013, 33(19): 8423-41
- [109] Lopez OL, Boller F, Becker JT, et al. Alzheimer's disease and depression: neuropsychological impairment and progression of the illness. *Am J Psychiatry*, 1990, 147(7): 855-60
- [110] Newman SC. The prevalence of depression in Alzheimer's disease and vascular dementia in a population sample. *J Affect Disord*, 1999, 52(1-3): 169-76
- [111] Huang B, Babcock H, Zhuang X. Breaking the diffraction barrier: super-resolution imaging of cells. *Cell*, 2010, 143(7): 1047-58
- [112] Rust MJ, Bates M, Zhuang X. Sub-diffraction-limit imaging by stochastic optical reconstruction microscopy (STORM). *Nat Methods*, 2006, 3(10): 793-5
- [113] Tao C, Xia C, Chen X, et al. Ultrastructural analysis of neuronal synapses using state-of-the-art nano-imaging techniques. *Neurosci Bull*, 2012, 28(4): 321-32
- [114] Shim SH, Xia C, Zhong G, et al. Super-resolution fluorescence imaging of organelles in live cells with photoswitchable membrane probes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(35): 13978-83
- [115] Lucic V, Forster F, Baumeister W. Structural studies by electron tomography: from cells to molecules. *Annu Rev Biochem*, 2005, 74: 833-65
- [116] Briegel A, Chen S, Koster AJ, et al. Correlated light and electron cryo-microscopy. *Methods Enzymol*, 2010, 481: 317-41