

丰富的环境干预在母婴分离模型中的作用

李继承, 姜敏, 黑明燕

国家儿童医学中心首都医科大学附属北京儿童医院新生儿中心, 北京 100045

摘要: 人类早期生活应激可以影响个体神经网络的正常发育, 最终可能导致该类患儿罹患焦虑症、抑郁症、自闭症等疾病。啮齿类动物母婴分离模型是模拟人类出生早期不良经历的应激模型之一, 研究表明与母鼠分离可以使幼鼠在成年期出现焦虑、抑郁、空间学习和记忆能力受损等表现。而丰富环境干预可以通过一系列的积极影响来改善早期生活应激所带来的不良后果, 本文就丰富环境干预对于母鼠分离模型中小鼠的改善作用进行总结。

关键词: 应激; 母婴分离; 丰富的环境

中图分类号: R72; R-332 文献标识码: A 文章编号: 1008-6579(2024)02-0164-05 doi:10.11852/zgetbjzz2023-0604

Role of enriched environment in the model of maternal separation

LI Jicheng, JIANG Min, HEI Mingyan

Neonatal Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China

Corresponding author: HEI Mingyan, E-mail: heimingyan@bch.com.cn

Abstract: Early life stress in humans can affect the normal development of individual neural networks, ultimately leading to diseases such as anxiety, depression, and autism in such children. The maternal separation model is commonly used to study the effects of early adverse experiences in human infants. Studies have shown that maternal separation in mice can lead to anxiety, depression, and impairments in spatial learning and memory in young mice during adulthood. However, enriched environmental interventions have been found to ameliorate the negative outcomes of early life stress by exerting a range of beneficial effects. This article provides an overview of the positive effects of enriched environmental interventions on mice in the maternal separation model.

Keywords: stress; maternal separation; enriched environment

出生后早期是人类大脑功能发育的关键时期, 任何环境干扰都可能使其偏离正常发育轨迹, 产生消极影响。在新生儿重症监护病室, 患儿不仅缺乏母亲照护, 而且通常要经历一系列有创操作(如足跟采血、气管插管等), 诸如此类的应激性事件可能对其神经生理及个体行为等方面产生长期不利的影响^[1-2]。母婴分离(maternal separation, MS)动物模型则对人类新生儿的应激性事件进行模拟, 主要用来研究早期生活应激是否会导致焦虑、抑郁等表现以及可能涉及的分子机制, 而丰富环境(enriched environment, EE)干预对于 MS 模型中经历过应激性事件的啮齿类动物具有明显改善作用, 并且近年来被广泛应用于精神性疾病的治疗, 本文重点阐述 EE 干预在 MS 模型中的积极作用及相关机制, 以期临床上进一步深入研究 EE 干预对于精神障碍性疾病的改善作用提供理论参考。

1 母婴分离模型与丰富环境干预

为了更好地研究早期生活不良经历所带来的影响及相关机制, 人们建立了诸多模型, 其中母婴分离(maternal separation, MS)是近年来被成功建立且广泛使用的啮齿类动物早期生活应激模型之一。MS 模型构建时, 幼鼠在出生后早期(postnatal day, PND)将会反复经历与母鼠分离, 但在不同实验中, 具体操作可能有所不同, 如分离时间段、持续时间长短等, 这些因素都会影响 MS 的效果, 如夜间进行分离操作的小鼠其外周血糖皮质激素水平高于日间分离组小鼠^[3], 每日进行长时间分离(通常为 180min)可以使小鼠的焦虑测试指数较短期分离组(通常为 15min)明显升高^[4]。长时间的 MS 由于破坏母鼠-幼鼠之间的正常交流, 会影响幼鼠神经元生成、突触形成, 引起应激高反应性^[5], 从而对其大脑正常发育

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82371712)

作者简介: 李继承(1998-), 女, 河南人, 在读硕士研究生, 主要研究方向为新生儿疾病。

通信作者: 黑明燕, E-mail: heimingyan@bch.com.cn

和行为等产生深远影响,导致焦虑、抑郁,损害空间记忆等^[6]。EE 已经在各种动物模型中使用了 70 多年。尽管在不同的实验中,EE 具体方案有所不同,但它主要通过社交活动、物理锻炼、暴露于新鲜事物等来增加环境的复杂性,对实验动物产生内在刺激性,进而影响其大脑发育^[7],如在环境中放置更大的笼子、隧道、跑步轮、各种玩具等。与 MS 等早期生活应激性事件的作用相反,EE 可以发挥神经保护作用^[8-9],促进健康的生理反应,防止精神疾病的发生^[10]。

2 丰富环境干预对母婴分离小鼠认知、行为等方面的影响

2.1 丰富环境对于母婴分离小鼠焦虑、抑郁的影响

在完成分离操作之后,研究人员通常会采取一系列行为学测试,来评估啮齿类动物是否产生焦虑、抑郁,空间学习和记忆能力是否受损等相关问题。如高架十字迷宫(elevated plus maze, EPM)、旷场实验(open field test, OFT)分别通过计算受试小鼠进入测试装置开放臂的次数、在开放区域花费时间等指标来评估其是否产生焦虑及其程度^[11]。将 MS 小鼠分别置于标准环境(standard environment, SE)及丰富环境(即 MS-EE 组小鼠)一段时间后,在 EPM 测试中,MS-EE 组小鼠焦虑水平显著下降,甚至恢复至正常水平,在 OFT 测试中,MS-EE 组小鼠上述测试指标都较 MS-SE 组小鼠明显增加,这说明 EE 可以缓解 MS 导致的小鼠探索性行为减少和焦虑^[10,12-20]。但在 Corredor 等^[21]的研究中 EE 仅改善了雌性小鼠在 EPM 测试中的表现,而各组小鼠在 OFT 中的表现并无差异^[22]。这可能与各研究使用的小鼠物种、MS 方案、EE 干预方式不同相关。糖水偏好实验(sucrose preference test, SPT)和强迫游泳实验(forced swimming test, FST)分别通过测量含糖液体消耗量、在圆筒中静止的时间等来评估 MS 是否导致小鼠产生快感缺乏和绝望等抑郁的表现。在 FST 测试中,MS-EE 组小鼠在圆筒中静止持续的时间较 MS-SE 组显著缩短,且含糖液体消耗量也明显增加^[10,15,18],这说明 EE 在一定程度上可以减轻 MS 小鼠的抑郁行为。

2.2 丰富环境对于母婴分离小鼠认知的作用 莫里斯水迷宫实验(morris water maze, MWM)用来评估啮齿类动物空间学习和记忆能力^[23]。MS-EE 组小鼠在训练过程中寻找隐藏平台的逃跑潜伏期和游泳路径都较 MS-SE 组缩短,并且在目标象限中花费时间较 MS 组小鼠显著延长^[16,22],这表明 EE 可

以改善由 MS 导致的空间学习和记忆能力受损。但在 Corredor 等^[21]和 Cevik 等^[24]的研究中,MS-EE 组小鼠并无上述表现。另外,EE 还可以缓解 MS 小鼠的重复刻板行为^[17],降低其内脏疼痛敏感性^[25]等。

2.3 丰富环境对于母婴分离小鼠社交能力的作用

早期生活应激同样可以影响啮齿类动物的社交能力,而三箱社交实验(three-box social interaction test, TBSIT)通过社交互动任务来评估其社交能力受损程度。Joushi 等^[16]报道尽管 MS 没有影响小鼠在 TBSIT 中的表现,但是 EE 干预却可以显著增加各组小鼠在含有陌生小鼠笼子里停留时间,即提高了小鼠的社交能力,而 Mansouri 等^[17]的研究结果与之相反,因此还需要更多的研究来进一步说明 EE 干预对于 MS 小鼠社交能力的修复作用。

3 丰富环境发挥积极作用可能涉及的机制

3.1 大脑解剖结构改变 海马的结构和功能具有可塑性,在个体的学习和记忆中起着重要作用,因表达高水平糖皮质激素(glucocorticoid, GC)受体^[26],使其成为应激性激素优先作用的靶点,参与情绪和应激调节^[27]。MS 通过引起小鼠应激高反应性,导致海马神经元生成减少,甚至引起海马萎缩^[28],而 EE 干预可以使小鼠海马 CA1 区锥体神经元数目、总树突棘密度、次级神经元成熟树突棘密度显著增加^[29],并使 CA3 区突触可塑性标志物-突触素的表达水平升高^[12]。另外,海马依赖的空间学习和记忆与长时程增强电位(long-term potentiation, LTP)密切相关,因此 LTP 损害往往会导致记忆缺陷^[30]。MS 可以损害海马 LTP、兴奋性突触后电位(excitatory postsynaptic potential, EPSP),并引起背侧海马 CA1 区 LTP 峰值下降,而 EE 干预可以使其恢复至正常水平^[16]。这表明海马在 EE 发挥保护性作用中具有重要作用。

除海马外,应激性激素也可与基底外侧杏仁核(basolateral amygdala, BLA)神经元相互作用,影响其树突结构可塑性^[31],从而使其在应激引起的焦虑中发挥关键作用。MS 可以导致 BLA 区神经元明显肥大,具体表现为总树突长度、分支点个数增加,而 EE 干预之后,这些神经元的变化与空白对照组相比差异无统计学意义,且 MS-EE 组小鼠的焦虑水平较 MS 组显著下降^[15]。

前额叶皮质(prefrontal cortex, PFC)在认知形成过程中具有重要作用,MS 可以干扰幼鼠 PFC 神经元凋亡过程,并通过氧化应激导致其含有小清蛋

白(parvalbumin, PVB)的中间神经元功能失调、数目减少^[32],尽管 EE 干预并无明显改善上述改变,但可使 PFC 容积增加^[33],PFC 可能使 EE 干预作用靶点之一。

3.2 神经内分泌

3.2.1 下丘脑-垂体-肾上腺轴 下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamus-pituitary-adrenal axis, HPA)是参与应激反应的主要靶腺轴之一,GC 作为终末产物,其水平升高是反映 HPA 轴处于高反应状态的可靠依据。在经历急性应激之后,维持 HPA 轴稳态具有重要意义。MS 可引起小鼠外周血中 GC 水平升高,导致 HPA 轴功能紊乱^[12, 14, 22],而 EE 干预可通过改善 MS 小鼠海马核受体亚家族 3,C 组成员 1(Nr3c1,主要编码糖皮质激素受体)基因的低表达,以及降低 GC 水平,维持 HPA 轴正常功能^[15-16, 22]。除 GC 外,EE 干预还可避免 MS 小鼠海马促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)水平的异常升高^[20]。

3.2.2 脑源性生长因子 脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、突触素(synaptophysin, SYN)等也是参与应激引起的神经元可塑性改变的重要调节因子。BDNF 作为啮齿类动物大脑中最丰富的神经营养素,对个体大脑发育过程中神经元的存活、生长、分化及促进突触可塑性至关重要^[34],SYN 是一种突触囊泡蛋白,可作为突触数量的间接指标。EE 可增加 MS 小鼠海马、BLA 区 BDNF 表达水平^[35],为糖皮质激素受体有效信号传递创造有利的分子环境^[15]。磷酸肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B 通路(PI3K)是 BDNF 的主要信号转导通路之一,可以介导细胞存活、迁移、血管生成和神经保护作用^[36]。研究表明丝氨酸/苏氨酸激酶(AKT)缺失可以诱导啮齿类动物产生类似精神分裂症、焦虑和抑郁症状的行为,而激活 PI3K-AKT 通路可以减轻啮齿类动物抑郁行为^[37]。在 MS 小鼠青春期及成年早期进行 EE 干预可以升高其 BDNF 表达水平并且上调 PI3K 信号通路,且 EE 干预时间越早,产生的效果越明显^[15]。在 Joushi 等^[16-17]的研究中也观察到同样结果。除 PI3K-AKT 通路外,BDNF 分子与酪氨酸激酶受体 B(tyrosine kinase receptor, TrkB)具有高度亲和性,二者结合后可以通过激活不同信号通路来介导神经营养因子功能。MS 小鼠暴露于 EE 可升高海马 TrkB 表达水平,而该受体的激活在 EE 发挥神经保护作用中起重要作用^[35]。

3.3 炎症因子 研究表明免疫炎症反应激活在应激相关疾病的病理生理中起着关键作用。MS 小鼠

PFC 环氧酶-2、外周血促炎因子 TNF- α 的水平均较非 MS 组、MS-EE 组小鼠升高,而后面两组之间并无显著差异^[38],这表明 EE 可能通过减轻炎症反应来减缓 MS 的不良影响。IL-6 和 IL-1B 是参与人类在儿童期或青春期起病的应激相关疾病的促炎介质^[39],高迁移率组蛋白 1(high mobility group box 1, HMGB1)也可通过不同机制参与抑郁的病理生理过程,如激活 Toll 样受体 4 信号通路^[40]。MS 可导致小鼠海马、PFC 的 IL-6, IL-1B, HMGB1 表达水平升高,而运动锻炼可以显著降低这些炎症因子的水平^[18],并促进 IL-10 等抗炎因子表达^[10]。

3.4 其他 除上述分子改变外,短期的 MS 可引起小鼠 miRNAs 表达谱改变,如增加下丘脑 miRs-488,-144,以及-542-5p 表达水平,而下调 miRS-421he -376b-5^[41-42],而 EE 干预可减少 MS 对于某些 miRNA 水平的影响,如 miR-29b-1-5p,并降低由 MS 引起的丝裂原活化蛋白激酶 6(mitogen-activated protein kinase 6, MAPK6)和基质金属蛋白酶 19(matrix metalloproteinase 19, MMP19)的升高。而 MAPK6 可以编码人细胞外信号调节激酶 3(human extracellular signal-regulated kinase 3, ERK3),该物质在大脑中广泛表达,在新生儿生长发育中起重要作用^[42]。这些研究表明 EE 可能通过影响 miRNAs 表达、MAPK 信号通路等来发挥作用,尽管相关研究较少,但这为探索 EE 如何改善应激类动物不良结局提供了新的研究方向。

4 丰富环境干预在临床中的应用

近些年来,流行病学及临床研究表明在童年时期经历应激性事件,即早期生活应激,可以影响儿童、青少年、成年时期的精神及心理健康,严重者可以导致精神障碍性疾病的发生。如儿童虐待(child maltreatment, CM)作为早期生活应激的形式之一,可以使个体认知水平下降,甚至罹患精神疾病^[43-45]。在相关临床研究中,已将不同形式的 EE 应用于精神障碍性疾病的治疗中,如体育锻炼、音乐疗法等,并取得了不错的效果。如考虑到绝大多数孤独症患儿存在感觉运动缺陷, Lee 等^[46]开展一项随机对照试验,通过为 3~12 岁孤独症患儿提供长达 6 个月的嗅觉、触觉等感官刺激,最终降低其儿童孤独症量表评分,而推理得分则明显提高,这表明丰富的感官刺激可以改善孤独症患儿认知水平,缓解相关症状。此外,经常进行有氧体育锻炼也可以改善抑郁患者的临床结局^[47]。精神分裂症与行为障碍同样是两种发病率较高的精神障碍性疾病,而

为学龄前期儿童制定针对营养、教育、锻炼等方面的强化方案,可以使他们在青春时期分裂型人格、反社会行为得分较对照组下降^[48]。EE 还可以提高儿童认知水平、执行力及记忆力^[49]。除此之外,在一项长达 44 年的研究中,Najar 等^[50]通过增加受试人群日常认知活动、体育锻炼,可降低其患老年痴呆的风险。上述这些临床研究进一步证实,丰富的、具有内在刺激的环境有利于人类发展健康的心理和行为。但仍需要大量以人群为基础的随机对照试验来评估 EE 干预在不同疾病状态下的有效性、各组成部分的相对有效性(如认知活动、体育锻炼等)及成本效益。

总之,MS 可以导致小鼠在青春期、成年期产生一系列的疾病表型,而 EE 干预可以通过改善大脑结构,神经内分泌的稳态而发挥非药物性保护作用,这也为 EE 干预改善精神心理疾病患儿的临床结局提供了一定的理论参考。但需要大量研究来进一步探讨这一干预的作用,而针对 EE 干预的形式、时间窗、性别差异以及涉及的分子机制等仍然是需要研究的重点问题。

参考文献

- [1] Mooney-Leber SM, Brummelte S. Neonatal pain and reduced maternal care alter adult behavior and hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity in a sex-specific manner[J]. *Dev Psychobiol*, 2020, 62(5):631-643.
- [2] Yates N, Gunn AJ, Bennet L, et al. Preventing brain injury in the preterm infant-current controversies and potential therapies[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4):1671.
- [3] de Souza JA, da Silva MC, de Souza Ferraz Junior JC, et al. Maternal separation in the light or dark phase of the circadian cycle has different effects on the corticosterone levels and anxiety-like behavior in male adult rats[J]. *Physiol Behav*, 2022, 247:113725.
- [4] Zhang XQ, Li HN, Sun HR, et al. Effects of BDNF signaling on anxiety-related behavior and spatial memory of adolescent rats in different length of maternal separation[J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11:709.
- [5] Nishi M. Effects of early-life stress on the brain and behaviors: Implications of early maternal separation in rodents[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19):7212.
- [6] Bachiller S, Paulus A, Vázquez-Reyes S, et al. Maternal separation leads to regional hippocampal microglial activation and alters the behavior in the adolescence in a sex-specific manner[J]. *Brain Behav Immun Health*, 2020, 9:100142.
- [7] Ohline SM, Abraham WC. Environmental enrichment effects on synaptic and cellular physiology of hippocampal neurons[J]. *Neuropharmacology*, 2019, 145(Pt A):3-12.
- [8] Kempermann G. Environmental enrichment, new neurons and the neurobiology of individuality[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(4):235-245.
- [9] Kentner AC, Lambert KG, Hannan AJ, et al. Editorial: Environmental enrichment: Enhancing neural plasticity, resilience, and repair[J]. *Front Behav Neurosci*, 2019, 13:75.
- [10] J NN, Xia M. Enriched environment alleviates adolescent visceral pain, anxiety- and depression-like behaviors induced by neonatal maternal separation[J]. *Transl Pediatr*, 2022, 11(8):1398-1407.
- [11] de Figueiredo Cerqueira MM, Castro MML, Vieira AA, et al. Comparative analysis between open field and elevated plus maze tests as a method for evaluating anxiety-like behavior in mice[J]. *Heliyon*, 2023, 9(4):e14522.
- [12] Doreste-Mendez R, Ríos-Ruiz EJ, Rivera-López LL, et al. Effects of environmental enrichment in maternally separated rats: Age and sex-specific outcomes[J]. *Front Behav Neurosci*, 2019, 13:198.
- [13] Candemir E, Post A, Dischinger US, et al. Limited effects of early life manipulations on sex-specific gene expression and behavior in adulthood[J]. *Behav Brain Res*, 2019, 369:111927.
- [14] Hegde A, Suresh S, Mitra R. Early-life short-term environmental enrichment counteracts the effects of stress on anxiety-like behavior, brain-derived neurotrophic factor and nuclear translocation of glucocorticoid receptors in the basolateral amygdala[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):14053.
- [15] Huang H, Wang Q, Guan X, et al. Effects of enriched environment on depression and anxiety-like behavior induced by early life stress: A comparison between different periods[J]. *Behav Brain Res*, 2021, 411:113389.
- [16] Joushi S, Esmailpour K, Masoumi-Ardakani Y, et al. Effects of short environmental enrichment on early-life adversity induced cognitive alternations in adolescent rats[J]. *J Neurosci Res*, 2021, 99(12):3373-3391.
- [17] Mansouri M, Pourtemad H, Wegener G, et al. Dual profile of environmental enrichment and autistic-like behaviors in the maternal separated model in rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3):1173.
- [18] Zolfaghari FS, Pirri F, Gauvin E, et al. Exercise and fluoxetine treatment during adolescence protect against early life stress-induced behavioral abnormalities in adult rats[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2021, 205:173190.
- [19] Ji NN, Xia M. Enriched environment alleviates adolescent visceral pain, anxiety- and depression-like behaviors induced by neonatal maternal separation[J]. *Transl Pediatr*, 2022, 11(8):1398-1407.
- [20] Wei F, Li W, Ma B, et al. Local CRF and oxytocin receptors correlate with female experience-driven avoidance change and hippocampal neuronal plasticity[J]. *Neurochem Int*, 2023, 163:105485.
- [21] Corredor K, Duran JM, Herrera-Isaza L, et al. Behavioral effects of environmental enrichment on male and female wistar rats with early life stress experiences[J]. *Front Physiol*, 2022, 13:837661.
- [22] Dandi E, Kalamari A, Touloumi O, et al. Beneficial effects of environmental enrichment on behavior, stress reactivity and synaptophysin/BDNF expression in hippocampus following early life stress[J]. *Int J Neurosci*, 2018, 67:19-32.

- [23] Othman MZ, Hassan Z, Has ATC, et al. Morris water maze: A versatile and pertinent tool for assessing spatial learning and memory[J]. *Exp Anim*, 2022, 71(3):264-280.
- [24] Cevik OS, Cevik K, Temel GO, et al. Maternal separation increased memory function and anxiety without effects of environmental enrichment in male rats[J]. *Behav Brain Res*, 2023, 441:114280.
- [25] Mohtashami Borzadara F, Joushi S, Taheri Zadeh Z, et al. Environmental enrichment and pain sensitivity: A study in maternally separated rats[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2020.
- [26] Zhang S, Cheon M, Park H, et al. Interaction between glucocorticoid receptors and FKBP5 in regulating neurotransmission of the hippocampus[J]. *Neuroscience*, 2022, 483: 95-103.
- [27] Bang JY, Zhao J, Rahman M, et al. Hippocampus-anterior hypothalamic circuit modulates stress-induced endocrine and behavioral response [J]. *Front Neural Circuits*, 2022, 16:894722.
- [28] Reshetnikov V, Ryabushkins Y, Kovner A, et al. Repeated and single maternal separation specifically alter microglial morphology in the prefrontal cortex and neurogenesis in the hippocampus of 15-day-old male mice[J]. *Neuroreport*, 2020, 31(18):1256-1264.
- [29] González-Pardo H, Arias JL, Vallejo G, et al. Influence of environmental enrichment on the volume of brain regions sensitive to early life stress by maternal separation in rats [J]. *Psicothema*, 2019, 31(1):46-52.
- [30] Zhang YF, Zhu M, Sun Y, et al. Environmental noise degrades hippocampus-related learning and memory[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(1):e2017841117.
- [31] Pesarico AP, Carceller H, Guirado R, et al. Long term effects of 24-h-restraint stress on the connectivity and structure of interneurons in the basolateral amygdala[J]. *Prog Neuropsychopharmacology Biol Psychiatry*, 2022, 115:110512.
- [32] Gildawie KR, Honeycutt JA, Brenhouse HC. Region-specific effects of maternal separation on perineuronal net and parvalbumin-expressing interneuron formation in male and female rats[J]. *Neuroscience*, 2020, 428:23-37.
- [33] González-Pardo H, Arias JL, Vallejo G, et al. Influence of environmental enrichment on the volume of brain regions sensitive to early life stress by maternal separation in rats [J]. *Psicothema*, 2019, 31(1):46-52.
- [34] Costa RO, Martins L, Tahiri E, et al. Brain-derived neurotrophic factor-induced regulation of RNA metabolism in neuronal development and synaptic plasticity[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2022, 13(5):e1713.
- [35] Cordier JM, Aguggia JP, Danelon V, et al. Postweaning enriched environment enhances cognitive function and brain-derived neurotrophic factor signaling in the hippocampus in maternally separated Rats[J]. *Neuroscience*, 2021, 453:138-147.
- [36] Rai SN, Dilnashin H, Birla H, et al. The role of PI3K/Akt and ERK in neurodegenerative disorders [J]. *Neurotox Res*, 2019, 35(3):775-795.
- [37] Matsuda S, Ikeda Y, Murakami M, et al. Roles of PI3K/AKT/GSK3 pathway involved in psychiatric illnesses[J]. *Diseases*, 2019, 7(1):22.
- [38] do Prado CH, Narahari T, Holland FH, et al. Effects of early adolescent environmental enrichment on cognitive dysfunction, prefrontal cortex development, and inflammatory cytokines after early life stress[J]. *Dev Psychobiol*, 2016, 58(4):482-491.
- [39] Cohen-Woods S, Fisher HL, Ahmetpashic D, et al. Interaction between childhood maltreatment on immunogenetic risk in depression: Discovery and replication in clinical case-control samples [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 67: 203-210.
- [40] Xu X, Piao HN, Aosai F, et al. Arctigenin protects against depression by inhibiting microglial activation and neuroinflammation via HMGB1/TLR4/NF- κ B and TNF- α /TNFRI/NF- κ B pathways[J]. *British Journal of Pharmacology* [J], 2020, 177(22):5224-5245.
- [41] Vogel Ciernia A, Laufer BI, Dunaway KW, et al. Experience-dependent neuroplasticity of the developing hypothalamus: Integrative epigenomic approaches [J]. *Epigenetics*, 2018, 13(3):318-330.
- [42] Chaiyachati BH, Gur RE, Effect of child abuse and neglect on schizophrenia and other psychotic disorders[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2021, 206:173195.
- [43] Iniguez SD, Flores-Ramires FJ, Riggs LM, et al. Vicarious social defeat stress induces depression-related outcomes in female mice[J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 83(1):9-17.
- [44] Ochi S, Dwivedi Y. Dissecting early life stress-induced adolescent depression through epigenomic approach[J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(1):141-153.
- [45] Holz NE, Berhe O, Sacu S, et al. Early social adversity, altered brain functional connectivity, and mental health [J]. *Biol Psychiatry*, 2023, 93(5):430-441.
- [46] Lee B, Park S, Kwon HJ, et al. Integrative treatment program for the treatment of children with autism spectrum disorder: A prospective observational case series[J]. *Front Neurol*, 2022, 13:1017005.
- [47] Morres ID, Hatzigeorgiadis A, Stathi A, et al. Aerobic exercise for adult patients with major depressive disorder in mental health services: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Depress Anxiety*, 2019, 36(1):39-53.
- [48] Wong KKY, Raine A. Nutrition, sleep, and exercise as healthy behaviors in Schizotypy: A scoping review[J]. *Behav Sci (Basel)*, 2022, 12(11):412.
- [49] Meredith WJ, Cardenas-Iniguez C, Berman MG, et al. Effects of the physical and social environment on youth cognitive performance[J]. *Dev Psychobiol*, 2022, 64(4):e22258.
- [50] Najjar J, Östling S, Gudmundsson P, et al. Cognitive and physical activity and dementia: A 44-year longitudinal population study of women [J]. *Neurology*, 2019, 92(12): e1322-e1330.