

李玲玉,李金玲,廖小雨,等. 丰富环境对母婴分离认知功能障碍影响的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(7): 963-968.

Li LY, Li JL, Liao XY, et al. Research progress on the effects of enriched environment on maternal separation cognitive dysfunction [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(7): 963-968.

Doi:10. 3969/j.issn.1005-4847. 2023. 07. 016

丰富环境对母婴分离认知功能障碍影响的研究进展

李玲玉¹, 李金玲¹, 廖小雨¹, 罗雯¹, 孙鸿燕^{1,2*}

(1. 西南医科大学护理学院, 四川 泸州 646000; 2. 西南医科大学附属医院护理部, 四川 泸州 646000)

【摘要】 随着三孩政策的出台实施,我国高龄产妇生产率逐年增加。高龄产妇妊娠期和分娩期容易出现各种疑难和高危情况,高危新生儿出生率随之增加。高危新生儿出生后在新生儿重症监护室接受治疗与护理,与母亲分离。母婴分离会损伤认知功能,但在临床护理中尚未发现有效护理措施。大量动物实验表明,丰富环境能够改善阿尔兹海默症、抑郁症、缺血性脑卒中等疾病引起的认知功能障碍,但目前关于丰富环境在母婴分离模型中的作用和机制报道还较少且存在分歧。为此,本文就丰富环境对母婴分离大(小)鼠模型认知功能障碍的影响及氧化应激、表观遗传、突触可塑性、下丘脑-垂体-肾上腺轴等相关作用机制研究进展进行综述,为高危新生儿认知功能的改善及护理提供新的思路。

【关键词】 丰富环境;母婴分离;高危新生儿;认知功能

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 07-0963-06

Research progress on the effects of enriched environment on
maternal separation cognitive dysfunction

LI Lingyu¹, LI Jinling¹, LIAO Xiaoyu¹, LUO Wen¹, SUN Hongyan^{1,2*}

(1. School of Nursing, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China. 2. Department of Nursing,
Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000)
Corresponding author: SUN Hongyan. E-mail: shy2002@swmu.edu.cn

【Abstract】 With the introduction and implementation of China's three-child policy, the productivity of elderly mothers in China has increased yearly. Advanced elderly mothers is prone to a variety of difficult and high-risk conditions during pregnancy and delivery, with a subsequent increase in the birth rate of high-risk neonates. High-risk neonates are treated and cared for in the neonatal intensive care unit after birth and separated from their mothers. Maternal separation impairs cognitive functions, but no effective care has been found in clinical care. Numerous animal experiments have shown that enriched environment can improve cognitive dysfunction caused by diseases such as alzheimer's disease, depression, and ischemic stroke, but there are few reports and disagreements about the role and mechanism of the enriched environment in the model of maternal separation. Therefore, we reviewed the research progress on the effects of an enriched environment on cognitive functions in rodent models of maternal separation and the mechanisms of action with oxidative stress, epigenetics, synaptic plasticity, and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to provide new ideas for the improvement and care of cognitive functions in high-risk neonates.

【Keywords】 enriched environment; maternal separation; high-risk neonates; cognitive function

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】 泸州市社会科学界联合会 (LZXL-202213), 四川省科技厅重大科技专项项目 (2020YSFY0032)。
Funded by Luzhou Federation of Social Sciences (LZXL-202213), Major Science and Technology Special Project of Sichuan Provincial Science and Technology Department (2020YSFY0032).

【作者简介】 李玲玉 (1998—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 临床护理基础与护理伦理。Email: llyuuu0409@163.com

【通信作者】 孙鸿燕 (1976—), 女, 硕士, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 临床护理基础与护理伦理。Email: shy2002@swmu.edu.cn

母婴分离(maternal separation, MS)是指婴幼儿时期母亲与年幼甚至是刚出生不久的子代分开,母婴依恋关系的形成与发展被迫中断或者终止而产生的忽视行为,可导致子代出现认知功能障碍^[1-2]。以主题词“maternal separation”AND“cognitive”检索 Web of Science 核心数据库,类型选择“Article OR Review”,剔除与主题不相关文献后发现以大(小)鼠为研究对象的研究论文较多,共 347 篇,占总文献量 70.24%。丰富环境是一种可以改善认知损伤,促进健康的物理环境^[3]。作为一种非药物干预手段,丰富环境的益处已在健康动物和神经退行性疾病、精神疾病和衰老模型中得到证实,可以对认知行为产生积极影响^[4]。但丰富环境在母婴分离啮齿动物模型中的作用还存在分歧,作用机制仍未清楚。现就丰富环境对母婴分离认知功能障碍的影响及其潜在机制进行综述,为母婴分离认知障碍的基础与临床研究提供新的思路。

1 丰富环境

1.1 丰富环境的起源与发展

二十世纪四十年代后期,Hebb^[5]第一次将“丰富环境”作为实验概念,发现与实验室环境下饲养的大鼠相比,家里饲养的大鼠能更好的解决测试问题,但未具体设置标准和丰富的实验环境。直到二十世纪六十年代,丰富环境才开始被认为是一种科学范式,Krech 等^[6]发现在带有玩具、梯子、隧道等物品的鼠笼里长大的大鼠胆碱酯酶更高。二十世纪七十年代,Rosenzweig 等^[7]证实丰富环境不仅可以促进大鼠的认知功能还能使神经树突增长,并对神经突触形成、血管和胶质细胞生成有促进作用。当前丰富环境已逐步应用于母婴分离大(小)鼠模型。

1.2 丰富环境具体实施

丰富环境由扩大空间、认知刺激和社会互动 3 个要素组成,具体设置通常由较大的鼠笼,更多的大(小)鼠和经常更换的不同形状的物体和跑轮构成^[8]。运动、感官、认知和社会刺激是驱动丰富环境功能的 4 种经典机制^[9]。丰富环境产生的影响是各种机制之间的相互作用,不是单一方面的结果,完整的丰富环境才能对神经发育和修复产生最好的效果,不能轻易孤立^[10-11]。

1.2.1 运动

运动是丰富环境不可或缺的关键环节^[12]。丰

富环境鼠笼暂未设置统一标准,但每只大(小)鼠平均拥有的空间大于饲养在标准鼠笼内大(小)鼠,扩大的空间可为大(小)鼠提供足够的活动和社交场所,并加大了大(小)鼠、大(小)鼠与食物及水之间的距离,从而使其产生一定的运动^[13]。除此之外,大(小)鼠天生具备探索的能力,在拥有丰富而新颖的玩具环境中,可能会通过玩耍或攀爬进行更多自发的躯体运动,如追逐、跑步和跳跃等^[14]。鼠笼里安装的专用跑轮,也可提供自愿运动^[15]。

1.2.2 感官和认知刺激

各种各样,色彩缤纷的玩具(通常指各种形状和颜色的无生命物体),可以增加大(小)鼠的感官刺激^[16]。有的玩具可以播放音乐,散发独特的气味,为大(小)鼠提供全方位的多感官刺激,包括视觉、本体感觉、听觉和嗅觉^[17]。具体可以选择拼接迷宫、木梯、平台、跑轮、跳棋和乒乓球等物品^[18]。另外,丰富环境鼠笼中的玩具在形状、大小、质地、气味、功能、颜色和位置在时间和空间上应当不断变化以创造复杂性和新颖性^[11,18-19]。

1.2.3 社会刺激

与标准鼠笼相比,丰富环境鼠笼有更多的大(小)鼠数量和更大空间为大(小)鼠之间的信息传递和情感交流提供更多的机会,以实现接受社会刺激^[20]。在大(小)鼠数量选择方面,目前暂无标准定义,吴永芳^[21]建议每个笼子纳入 8 ~ 12 只。Fuss 等^[22]选择使用镜子来模拟社会刺激。在进行社会刺激时,应同时给予更大的生活和活动空间,保证同伴数量增加但又不造成应激,彼此间的社交互动更加复杂和频繁。

1.3 丰富环境干预时机与周期

丰富环境已应用于整个生命周期,包括怀孕前、产前、新生儿期、青春期、成年期和老年期,并显示可以增强神经发生、神经可塑性、改善认知功能和减轻各种精神疾病的症状,包括焦虑和抑郁^[23]。新生儿早期丰富环境主要集中在哺乳期,但有学者认为断奶前的幼崽很大程度上无法从事自愿运动,断奶后大(小)鼠与环境互动性更强,且研究证实青春期接受丰富环境的大(小)鼠大脑可塑性和行为影响更为显著^[10]。

在干预周期方面,大部分选择较长时间干预,持续几天或 1 周的干预时长选择较少^[24]。虽然有研究指出 24 h 的丰富环境暴露足以改善目标识别记忆,但维持这种记忆也需要更长的丰富环境暴露

时间^[10]。Koe 等^[25]认为短周期(2 周)的丰富环境干预足以挽救 MS 的行为后果和潜在的神经元变化,在青春期进行长时间的环境干预是足够的,但不是必需的。另有研究指出,10 d 的丰富环境可以改善雄性大(小)鼠焦虑样行为和习惯记忆,但 20 或 40 d 的丰富环境后雌性才表现出改善作用,说明丰富环境对女性的影响较晚^[26]。Simpson 等^[24]对 361 篇关于丰富环境对大鼠影响的文章中的丰富环境持续时间进行统计发现,干预周期 < 1 周占比为 2%,1 ~ 4 周为 28%,4 ~ 8 周为 40%,9 ~ 13 周为 14%,4 ~ 6 个月为 4%,1 年为 9%,超过 1 年仅为 2%,将近超过一半的学者选择 1 ~ 2 个月的干预周期。

2 丰富环境对母婴分离啮齿动物认知功能障碍的影响及相关机制

2.1 氧化应激

氧化应激是指机体或细胞内氧自由基的产生与清除失衡,导致活性氧、活性氮以及其他活性物质在体内或细胞内蓄积而引起的氧化损伤过程^[27]。人体有多种抗氧化剂,可以抵消氧化剂的影响,有非酶促抗氧化剂(例如:抗坏血酸、 α -生育酚、谷胱甘肽、硫醇基/巯基)和酶促抗氧化剂,如超氧化物歧化酶和过氧化氢酶^[28]。研究发现,母婴分离雄性大鼠硫代巴比妥酸反应产物水平升高,蛋白质羰基增加,亚硝酸盐/硝酸盐比率也较高,巯基含量和过氧化氢酶活性降低,母婴分离雌性大鼠氧化应激反应较弱,丰富环境虽然能够降低雄性和雌性大鼠大脑中的氧化应激标志物,改善认知功能障碍,但与特定性别与干预周期相关^[29]。Do Prado 等^[30]也指出雄性大鼠经历母婴分离会导致青春期含有小白蛋白的前额叶皮层中间神经元丢失,降低工作记忆能力,发生认知功能障碍,可能通过氧化应激机制发生,丰富环境可以改善工作记忆能力但不能抗氧化应激防止小白蛋白丢失。

2.2 表观遗传

表观遗传是指 DNA 序列不变,但基因功能发生遗传变异,并改变生物表型的一种现象,与 DNA、RNA 和组蛋白的异常共价修饰以及染色体结构变化有关^[31]。Wang 等^[32]指出丰富环境可逆转母婴分离大鼠表观遗传上调,降低海马组蛋白 H3 乙酰化,降低促肾上腺皮质激素释放激素启动区域的胞嘧啶甲基化,从而改善记忆缺陷。Borba 等^[33]研究

认为丰富环境可逆转母婴分离后组蛋白去乙酰化酶和 DNA 甲基转移酶活性增加等表观遗传变化,改善抑郁样行为,并指出雌性大鼠改善情况更佳。邸桐^[34]给予母婴分离小鼠丰富环境后,改善了焦虑抑郁样行为、认知功能障碍及体重变化,可能通过 DNA 甲基化和 DNA 去甲基化动态平衡来发挥作用。

2.3 突触可塑性

突触是神经元与神经元之间、神经元与另一细胞间冲动传导相互接触的结构,是神经元信息传递的关键部位。突触可塑性是指突触功能调整、形态、数目改变的能力,具体表现为形态结构和传递效能的变化,前者主要包括突触活性区数量与面积、突触间隙和各种亚细胞结构的改变,在学习和记忆方面发挥着重要作用^[35-36]。脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)与突触可塑性相关蛋白是调控这一过程的重要神经递质。Joushi 等^[37]认为短期丰富环境改善母婴分离大鼠空间学习和记忆能力与 BDNF 水平增高有关。但 Mansouri 等^[38]研究发现,母婴分离大鼠接受丰富环境后,血浆 BDNF 水平提高,但焦虑样行为反而增加,推测可能与断奶后突然进入丰富环境可能会引发应激压力有关。在腹侧 CA3 中,接受晚期丰富环境的雄性大鼠表现出焦虑样行为减少,以及更高的突触相关蛋白突触素表达,雄性表现出比雌性更高的表达^[39]。突触传递功能的可塑性是指突触的反复活动引起的传递效率的升高和降低,包括长时程增强和长时程抑制,但目前暂无丰富环境对突触传递功能的相关研究。

2.4 下丘脑-垂体-肾上腺轴

下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)是哺乳动物中比较重要的神经内分泌系统,其分泌的糖皮质激素保持在最佳生理范围内,可参与代谢、情绪、免疫、生殖的调节。当 HPA 轴激活时,肾上腺会大量合成和释放糖皮质激素(人类是皮质醇,鼠类是皮质酮),从而引起认知障碍^[40]。研究发现,丰富环境改善母婴分离 BALB/c 小鼠受损的回避记忆,降低海马 CA1 区的促肾上腺皮质激素释放激素水平^[41]。Francis 等^[42]研究结果显示,丰富环境能够改善母婴分离所致的焦虑与抑郁样行为,显著降低血浆皮质酮水平。但 Doreste-Mendez 等^[39]指出,丰富环境并没有降低母婴分离大鼠成年后皮质酮水平。

3 丰富环境对临床高危儿母婴分离群体的干预研究

随着三孩政策的实施,妊娠合并症的高危孕产妇比例较之前明显上升,高危新生儿的比例随之上升^[43]。对高危新生儿而言,因疾病治疗需要,刚出生就会立即转入新生儿重症监护病房(neonatal intensive care unit, NICU)治疗,但国内 NICU 目前多实行封闭式管理,母亲探视基本没有实现,无法及时给予新生儿充分的照顾与陪伴,造成母婴分离^[43-44]。毕荣华等^[45]发现对缺氧缺血性脑病患儿进行丰富环境联合水疗护理后,其适应性、社交、语言、精细动作、大运动等各项智能发育指标情况在 3 个月、6 个月后均较对照组患儿有所改善。黎秀银等^[46]通过鸟巢式护理、抚触刺激、轻声交流、音乐刺激、遮光暗环境维持实施丰富环境干预有效改善了患儿体格发育状况、神经发育状况、胃肠功能,并提高患儿家属满意度,临床效果良好。Letzkus 等^[47]专注于丰富环境和情感联系的干预措施改善早产儿运动障碍,制定了可在 NICU 环境中实施的极低出生体重儿康复计划,该计划除了常规护理外,父母还会为极低出生体重儿提供积极的感官体验(声音舒缓、气味交换、舒适触感、皮肤到皮肤护理)以及运动训练(按摩和物理治疗)。该计划深受到父母的欢迎和接受,97% 的父母能够每周至少 3 次的按时执行计划。

4 小结

丰富环境已广泛应用到实验室大(小)鼠中,但针对母婴分离认知领域的相关研究还较少,且干预效果和具体机制作用在不同文献有不同报道,可能与母婴分离模型建立不同,丰富环境标准不一,干预时机与干预周期不尽相同以及行为学测试有关。建议学者提高对该领域的关注度,在符合动物实验伦理规范情况下,进行多样本量的基础研究,不断规范丰富环境实验流程,提高可重复性。关于丰富环境改善母婴分离认知功能障碍潜在机制比较复杂,但目前相关机制研究还较为浅显,建议学者可从多个信号通路入手,多个机制相互联系进行全方面的科学研究。另外,丰富环境在高危儿群体的临床干预转化研究较少,可能与人类所处环境较大(小)鼠饲养环境更为复杂有关,虽然已有学者将丰富环境作为护理手段应用于母婴分离高危儿,但尚

处于起步阶段,多为经验式实施,仍相对局限,无统一标准和流程。循证护理将详实的科学方法作为最佳的临床指导方案,为患者实施科学且优质的护理,目前循证护理已引起护理研究者的广泛关注,也是护理研究未来的发展方向^[48]。建议研究人员将动物实验结果作为参考和指导,树立循证思维,利用持续质量改进模式,总结最佳证据,为临床母婴分离高危患儿认知功能康复提供科学的指导方案。

参 考 文 献(References)

- [1] 张宇翔, 刘建鹏, 陈佳欣, 等. 母婴分离动物研究及其进展[J]. 海南医学, 2017, 28(6): 943-946.
Zhang YX, Liu JP, Chen JX, et al. Research progress on the animal model of maternal separation [J]. Hainan Med J, 2017, 28(6): 943-946.
- [2] Hall FS. Social deprivation of neonatal, adolescent, and adult rats has distinct neurochemical and behavioral consequences [J]. Crit Rev Neurobiol, 1998, 12(1-2): 129-162.
- [3] Gubert C, Hannan AJ. Environmental enrichment as an experience-dependent modulator of social plasticity and cognition [J]. Brain Res, 2019, 1717: 1-14.
- [4] Silva BA, Miglietta EA, Ferrari CC. Training the brain: could it improve multiple sclerosis treatment? [J]. Rev Neurosci, 2020, 31(7): 779-792.
- [5] Hebb DO. The effects of early experience on problem solving at maturity [J]. Am Psychol, 1947, 2: 306-307.
- [6] Krech D, Rosenzweig MR, Bennett EL. Effects of environmental complexity and training on brain chemistry [J]. J Comp Physiol Psychol, 1960, 53(6): 509-519.
- [7] Rosenzweig MR, Bennett EL, Hebert M, et al. Social grouping cannot account for cerebral effects of enriched environments [J]. Brain Res, 1978, 153(3): 563-576.
- [8] Nithianantharajah J, Hannan AJ. Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system [J]. Nat Rev Neurosci, 2006, 7(9): 697-709.
- [9] Baroncelli L, Braschi C, Spolidoro M, et al. Nurturing brain plasticity: impact of environmental enrichment [J]. Cell Death Differ, 2010, 17(7): 1092-1103.
- [10] Han Y, Yuan M, Guo YS, et al. The role of enriched environment in neural development and repair [J]. Front Cell Neurosci, 2022, 16: 890666.
- [11] 李荣慧. 丰富环境相关脑激活及可塑性的磁共振成像(MRI)研究[D]. 武汉: 华中科技大学; 2020.
Li RH. Whole-brain activations and plasticity associated with environmental enrichment: an MRI study [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology; 2020.
- [12] 张欣. 丰富环境通过激活素 A/NMDAR-Wnt 信号转导改善血管性认知功能障碍的机制研究[D]. 长春: 吉林大学; 2021.
Zhang X. Enriched environment regulates act A/NMDAR-Wnt

- signal transduction and improves vascular cognitive impairment cognitive dysfunction [D]. Changchun: Jilin University; 2021.
- [13] 刘敦. 丰富环境条件对大肠癌大鼠肠黏膜屏障及脑肠轴相关神经肽的影响研究 [D]. 福州: 福建医科大学; 2018.
- Liu D. Effects of enriched environment on intestinal mucosa barrier and brain gut axis related neuropeptides of rats with colorectal cancer [D]. Fuzhou: Fujian Medical University; 2018.
- [14] Clarke J, Langdon KD, Corbett D. Early poststroke experience differentially alters periinfarct layer II and III cortex [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2014, 34(4): 630–637.
- [15] Xiao R, Ali S, Caligiuri MA, et al. Enhancing effects of environmental enrichment on the functions of natural killer cells in mice [J]. Front Immunol, 2021, 12: 695859.
- [16] Gao ZK, Shen XY, Han Y, et al. Enriched environment effects on myelination of the central nervous system: role of glial cells [J]. Neural Plast, 2022, 2022: 5766993.
- [17] Li J, Li X, Liu H, et al. Effects of music stimulus on behavior response, cortisol level, and horizontal immunity of growing pigs [J]. J Anim Sci, 2021, 99(5): skab043.
- [18] Arranz L, de Castro NM, Baeza I, et al. Environmental enrichment improves age-related immune system impairment: long-term exposure since adulthood increases life span in mice [J]. Rejuvenation Res, 2010, 13(4): 415–428.
- [19] Rodríguez-Ortega E, Alcaraz-Iborra M, de la Fuente L, et al. Protective and therapeutic benefits of environmental enrichment on binge-like sucrose intake in C57BL/6J mice [J]. Appetite, 2019, 138: 184–189.
- [20] Thiel KJ, Pentkowski NS, Peartree NA, et al. Environmental living conditions introduced during forced abstinence alter cocaine-seeking behavior and Fos protein expression [J]. Neuroscience, 2010, 171(4): 1187–1196.
- [21] 吴永芳. 丰富环境对小鼠生命早期应激加速的衰老相关认知损害和 Akt/GSK-3 β 信号通路影响的研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学; 2022.
- Wu YF. Effects of rich environment on aging-related cognitive impairment and Akt/GSK-3 β signaling pathway in mice with accelerated stress in early life [D]. Hefei: Anhui Medical University; 2022.
- [22] Fuss J, Richter SH, Steinle J, et al. Are You real? Visual simulation of social housing by mirror image stimulation in single housed mice [J]. Behav Brain Res, 2013, 243: 191–198.
- [23] Sale A, Berardi N, Maffei L. Environment and brain plasticity: towards an endogenous pharmacotherapy [J]. Physiol Rev, 2014, 94(1): 189–234.
- [24] Simpson J, Kelly JP. The impact of environmental enrichment in laboratory rats-behavioural and neurochemical aspects [J]. Behav Brain Res, 2011, 222(1): 246–264.
- [25] Koe AS, Ashokan A, Mitra R. Short environmental enrichment in adulthood reverses anxiety and basolateral amygdala hypertrophy induced by maternal separation [J]. Transl Psychiatry, 2016, 6(2): e729.
- [26] Réus GZ, Abitante MS, Manosso LM, et al. Environmental enrichment rescues oxidative stress and behavioral impairments induced by maternal care deprivation: sex- and developmental-dependent differences [J]. Mol Neurobiol, 2021, 1: 1–17.
- [27] 乔莞宁, 陈虹印, 张杨. 氧化应激与动脉粥样硬化 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(4): 312–321.
- Qiao GN, Chen HY, Zhang Y. Oxidative stress and atherosclerosis [J]. Chin J Arterioscler, 2023, 31(4): 312–321.
- [28] Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, et al. Oxidative stress and antioxidant defense [J]. World Allergy Organ J, 2012, 5(1): 9–19.
- [29] Florescu Gune IE, Georgescu SE, Dudu A, et al. Oxidative stress and antioxidant defense mechanisms in response to starvation and refeeding in the intestine of stellate sturgeon (*Acipenser stellatus*) juveniles from aquaculture [J]. Animals, 2021, 11(1): 76.
- [30] 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.
- [31] 金圣杰, 陈祥和, 房纹萱. 运动抗抑郁表观遗传机制 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(9): 2296–2303.
- Jin SJ, Chen XH, Fang WX. Epigenetic mechanism of exercise-induced depression [J]. Chin J Gerontol, 2023, 43(9): 2296–2303.
- [32] Wang A, Nie W, Li H, et al. Epigenetic upregulation of corticotrophin-releasing hormone mediates postnatal maternal separation-induced memory deficiency [J]. PLoS One, 2014, 9(4): e94394.
- [33] Borba LA, Broseghini LDR, Manosso LM, et al. Environmental enrichment improves lifelong persistent behavioral and epigenetic changes induced by early-life stress [J]. J Psychiatr Res, 2021, 138: 107–116.
- [34] 邸桐. 研究丰富环境和叶酸对母婴分离小鼠行为学影响及机制 [D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学; 2019.
- Di T. To study the effect and mechanism of enriched environment and folic acid on behavior of mother-infant separated mice [D]. Hohhot: Inner Mongolia Medical University; 2019.
- [35] 张倩如. 早期母婴分离对仔鼠齿状回神经发生及突触可塑性的影响 [D]. 咸阳: 西北农林科技大学; 2020.
- Zhang QR. Effects of maternal separation on neurogenesis and synaptic plasticity of dentate gyrus in offspring mice [D]. Xianyang: Northwest Agriculture and Forestry University; 2020.
- [36] 尹广明. 丰富环境改善重金属混合暴露所致的大鼠认知损伤及其相关分子机制 [D]. 南昌: 南昌大学; 2018.
- Yin GM. Enrichment of environment to improve cognitive impairment and its related molecular mechanisms in rats exposed to mixed heavy metals [D]. Nanchang: Nanchang University, 2018.
- [37] 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.
- [38] Mansouri M, Pouretmad 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.
- [39] 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.
- [40] 楚玉玺, 王晓丹, 崔璨, 等. 防风对动物抑郁行为影响的实验研究 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(6): 96–102.
- Chu YX, Wang XD, Cui C, et al. Effect of SAPOSHNIKOVIAE RADIX on depressive behavior of animals [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2022, 38(6): 96–102.
- [41] Wei F, Deng X, Ma B, et al. Experiences shape hippocampal neuron morphology and the local levels of CRHR1 and OTR [J]. Cell Mol Neurobiol, 2022, 1: 1–19.
- [42] Francis DD, Diorio J, Plotsky PM, et al. Environmental enrichment reverses the effects of maternal separation on stress reactivity [J]. J Neurosci, 2002, 22(18): 7840–7843.
- [43] 陈文敏. 新生儿重症监护室患儿母亲需求现状调查和影响因素分析 [J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(16): 3782–3784.
- Chen WM. Investigation on the current situation of mothers' needs of children in neonatal intensive care unit and analysis of influencing factors [J]. Matern Child Health Care Chin, 2021, 36(16): 3782–3784.
- [44] 黄晓丽, 金靓, 张浩. 叙事护理对母婴分离产妇心理影响的应用研究 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2019, 11(8): 49–52.
- Huang XL, Jin L, Zhang H. Application of narrative nursing on psychological effects of maternal separation [J]. Chin J Fam Plan Gynecotokol, 2019, 11(8): 49–52.
- [45] 毕荣华, 于明, 周洁玉, 等. 丰富环境刺激联合水疗对新生儿缺氧缺血性脑病的干预效果 [J]. 中国临床护理, 2014, 6(2): 136–138.
- Bi RH, Yu M, Zhou JY, et al. Effects of enriched environment stimulation combined with hydrotherapy on neonates with hypoxic ischemic encephalopathy [J]. Chin Clin Nurs, 2014, 6(2): 136–138.
- [46] 黎秀银, 张素芬, 黎亦和. 丰富环境刺激配合腹部按摩对高危极低出生体重儿体格和神经发育的影响 [J]. 齐鲁护理杂志, 2018, 24(19): 42–44.
- Li XY, Zhang SF, Li YH. Effects of rich environmental stimulation combined with abdominal massage on physical and neurological development of high-risk very low birth weight infants [J]. J Qilu Nurs, 2018, 24(19): 42–44.
- [47] Letzkus L, Conaway M, Miller-Davis C, et al. A feasibility randomized controlled trial of a NICU rehabilitation program for very low birth weight infants [J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 1729.
- [48] 李苑, 李峥. 中国内地实验性护理研究发展的研究分析 [J]. 中华护理杂志, 2005, 40(5): 324–328.
- Li W, Li Z. Analysis of the historical development of experimental nursing studies in Chinese Mainland [J]. Chin J Nurs, 2005, 40(5): 324–328.

[收稿日期] 2023-01-10