

丰富环境在缺血性脑损伤康复中的应用研究进展

张琦琪 吴毅

复旦大学附属华山医院康复医学科,上海 200040

通信作者:吴毅,Email:wuyi@fudan.edu.cn

【摘要】 丰富环境是区别于标准环境而言,有更大的活动空间和更多更丰富的玩具等增加身体活动和社交互动与感官刺激的环境。丰富环境可以改善缺血性脑损伤后的运动和认知等神经功能。有关丰富环境与缺血性脑损伤康复的研究已成为缺血性脑损伤康复的研究热点,在此将对丰富环境对缺血性脑损伤康复的作用及其可能存在的机制进行总结。

【关键词】 丰富环境; 缺血性脑损伤; 分子机制; 神经可塑性

基金项目: 国家自然科学基金资助(81672242, 81972141, 82072547);上海市临床重点专科项目(shslczdk02702)

Funding: Natural Science Foundation of China (81672242, 81972141, 82072547), Shanghai Municipal Key Clinical Specialty (shslczdk02702)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.06.018

缺血性脑卒中是最常见的致残、致死性疾病之一,常引起运动和认知功能障碍。丰富环境区别于标准环境,其中有更大的活动空间和(或)更多、更丰富的玩具,以此可增加身体活动、社交互动和感官刺激。多项研究表明,丰富环境可增强缺血性脑损伤后的脑可塑性,并改善患者的运动和认知功能^[1-8]。目前,丰富环境已被证实可产生长期的生理和行为效应,并在局部或整体的缺血性损伤康复中发挥关键作用^[6-7]。本文旨在通过综述丰富环境在缺血性脑损伤康复中的应用及其可能机制的相关研究,以期对缺血性脑损伤的康复提供借鉴和参考。

丰富环境对运动和认知功能的影响

一、丰富环境对运动功能的影响

有研究表明,丰富环境干预后的左侧大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)雄性小鼠的平衡木行走测试评分显著高于标准环境组小鼠,且其运动的协调和平衡能力亦显著改善^[1];而在缺血性大鼠的研究中,也发现了与文献^[1]相同的结果^[2-3]。还有研究发现,丰富环境不仅可以改善右侧大脑中动脉闭塞雄性大鼠倾斜平面试验得分^[4],还可改善缺血后再灌注损伤大鼠的前肢的不对称性(圆筒试验)和改良的神经损伤严重程度评分^[5]。丰富环境和粒-集落刺激因子对新生大鼠缺血缺氧性脑病康复影响的研究则发现,丰富环境中的大鼠在旋转棒测试中花费的时间比标准环境组大鼠更多,运动障碍改善也更为显著^[6]。考虑到性别和年龄的影响,有研究认为,脑缺血雄性大鼠对丰富环境更敏感,其运动能力恢复更好,且年龄越小对缺血越敏感,恢复能力也更强^[7]。以上研究结果表明,丰富环境可改善实验动物的运动能力,但其改善程度与如年龄和性别显著相关,因此在实验设计时应给予综合考虑。

二、丰富环境对认知功能的影响

丰富环境可提高小鼠对新事物的反应性,并改善其认知能力^[8]。有研究表明,水迷宫试验中,丰富环境组脑缺血小鼠

找到平台的时间比标准环境组小鼠更短,在正确象限停留的时间却更长,即丰富环境对脑缺血小鼠空间学习和记忆能力的改善情况优于标准环境组^[1]。另有水迷宫试验发现,丰富环境组脑缺血雄性小鼠的逃逸潜伏期、行走距离、在正确象限停留时间和穿越频率均显著优于标准环境组,该结果提示,小鼠的认知功能明显提高^[9-10]。丰富环境的持续时间对雄性成年小鼠的行为和神经可塑性影响的研究中发现,3周的暴露时间为最佳暴露时间,可明显改善小鼠的厌恶刺激记忆和焦虑样行为,其目标识别记忆在暴露24 h后也明显改善^[11]。研究发现,丰富环境组大鼠在4-放射臂水迷宫测试中准确性和0形迷宫里的焦虑样行为均优于标准环境中的大鼠^[12-13]。上述研究均为动物模型,可以作为基础参考,但针对脑缺血动物模型的丰富环境暴露时间的影响还有待进一步研究。

目前,多数丰富环境对脑缺血动物模型作用的研究都是在缺血处理后再将其暴露于丰富环境,而预处理研究则发现,经丰富环境预处理后,双侧颈动脉闭塞小鼠的短期记忆缺陷(新奇目标物体识别测试进行评估)的改善优于标准环境组^[14],该结果提示,丰富环境具有一定的预防作用,也为丰富环境的应用提供了新的思路。上述研究都倾向于使用迷宫来测试实验动物的认知功能,本课题组认为,虽然迷宫可以很好地测试实验动物对事物的辨别、记忆等认知功能,但迷宫测试容易影响实验动物的情绪,或许会增加其焦虑性行为,从而增加不必要的实验干扰。迷宫测试的结果可能也与实验动物的性格有关,同组外向活泼好动的实验动物和内向胆小不爱动的实验动物的测试结果可能会有明显差别。一项将沉浸式游戏作为丰富环境的人体实验发现,活动的丰富性和参与程度都与记忆的改善程度相关^[15]。所以在设计丰富环境时,应充分考虑实验对象的参与度,促使实验对象尽可能多地参与多种多样的活动。

丰富环境的设置基于新奇性,认知的重塑也是基于外界新奇事物的刺激。实验动物在丰富环境中的探索、社交互动、感官刺激(听觉、视觉、嗅觉等)均对其学习、记忆和事物辨别等认

知功能有较好的促进作用。在进行认知功能的测试时,建议采取两种以上的测试方法,以避免不必要的干扰因素。

丰富环境对缺血性脑损伤后大脑结构的影响

一、丰富环境对缺血性脑损伤后神经再生和胶质细胞增生的影响

磁共振波谱分析显示,MCAO 术后第 14 天,丰富环境组脑缺血大鼠的 NAA/Cr 和 Cho/Cr 高于标准环境组和独立环境组,且脑梗死体积与 NAA/Cr 和 Cho/Cr 呈负相关,TdT 介导的 dUTP 缺口末端标记技术(TdT-mediated dUTP nick-end labeling, TUNEL)染色的阳性神经元(即凋亡神经元)与 NAA/Cr 和 Cho/Cr 呈负相关,正常皮质神经元数量与 NAA/Cr 和 Cho/Cr 呈正相关^[16]。该研究结果提示,丰富环境可减少脑梗死体积,增加正常皮质神经元,减少凋亡神经元。有研究表明,神经再生可能与神经活动相关^[17]。哺乳动物实验已证实,在齿状回的亚颗粒区(subgranular zone,SGZ)可不断产生新的神经元^[18]。神经再生包括神经干细胞祖细胞的增殖和分化,并最终通过整合和成熟进入已有的回路而存活。在 SGZ 中,前体细胞进入邻近的颗粒细胞层并与齿状回存在的颗粒细胞整合^[19]。同时可整合海马新生神经元到功能性脑^[20],还可通过刺激缺血侧海马区的星形细胞增生来改变损伤诱导的祖细胞分化^[21]。星形胶质细胞是脑内最常见的胶质细胞,可为神经元提供营养和保护作用。多项研究证实,星形胶质细胞在中枢神经系统损伤后具有重要的保护作用^[22-25]。有研究表明,丰富环境可促进脑梗死周围皮质中星形胶质细胞的增生^[26],和脑缺血大鼠齿状回神经再生,增强神经元分化,增加齿状回未成熟神经母细胞和缺血半暗带神经元密度(并保留缺血半暗带)^[27]。有研究提出,脑缺血大鼠只有在暴露于丰富环境 4 周和 8 周时才可观察到丰富环境对神经祖细胞增殖的促进作用^[28],该结果提示,丰富环境干预的持续时间可能会对神经再生产生影响。另一项关于小鼠的研究发现,丰富环境不仅可以促进齿状回的神经再生,还可增加其大脑的相对重量(大脑重量/身体重量),且外推法测试结果也显示,高分小鼠的脑结构变化更显著^[8],该结果提示,认知特质可能影响丰富环境的作用。

二、丰富环境对缺血性脑损伤后突触可塑性的影响

有研究发现,丰富环境可增加缺血对侧皮质 II-III 层锥体神经元的树突分支和树突棘密度^[28],同时增加海马区的突触数目^[10]。在丰富环境下的啮齿动物,可表现出海马长时程增强(long-term potentiation,LTP)水平增加,LTP 是一种与学习和记忆有关的突触可塑性的生理模型^[20]。这种功能改善会伴随着解剖学水平的显著变化,随着皮质厚度和重量的增加以及神经元形态的改变,在大脑的几个区域,特别是在枕皮质和海马体中,树突分支、树突棘数量、突触密度和突触后膜增厚等方面都有增加^[29]。空间学习和记忆功能需要大脑多个不同区域相互协调,这些区域与脑灰质和白质的完整性密切相关^[30]。因此,脑白质重组对于脑缺血后的功能恢复也是至关重要的^[31]。一项 MRI 研究发现,丰富环境可保护白质完整性并增强白质重组,促进少突胶质细胞的树突形成^[3]。另有研究发现,丰富环境似乎对特定的大脑区域如前额叶皮质和海马区等有选择性,即丰富环境可增加其神经元的远程连接,减少局部连接,从而导致更高效的大脑连接^[12],该结果提示,丰富环境可选择性地

促进突触重塑以达神经网络的高效性。

三、丰富环境对缺血性脑损伤后血管生成的影响

缺血引起脑损伤最重要的因素是氧气和葡萄糖供应不足,神经元对缺血缺氧极度敏感,因此血管生成或许对缺血后神经功能改善有重要作用。研究表明,脑卒中患者的发病率与血管数量呈负相关,而生存期与血管数量呈正相关^[32-33]。另有研究发现,缺血后神经功能的恢复与梗死周围血管生成呈正相关,同时丰富环境可通过调节缺血后脑血管生成来促进神经功能恢复^[2]。MCAO 术后第 14 天的激光扫描共聚焦显微镜、脑微血管三维定量分析和 IgG 提取实验显示,与标准环境相比,丰富环境干预可增加脑缺血边缘区的血管总表面积和分支点数目,同时明显减轻缺血脑侧血脑屏障渗漏^[34]。还有研究发现,暴露于丰富环境可增加脑梗死周围血管密度和慢性脑缺血后脑血流量,并持续数日^[35]。以上研究结果提示,丰富环境可改善缺血性脑损伤后脑血管生成和血脑屏障的完整性。另有证据表明,脑血管新生可能为脑卒中恢复过程中的神经元重塑提供重要的神经血管基质^[36]。

以上研究表明,丰富环境可通过促进神经再生和胶质细胞增生,以及海马等功能区的突触重塑和脑血管生成来实现缺血后脑结构的重塑,从而改善神经功能。

丰富环境改善缺血性脑损伤的分子机制

一、丰富环境可通过抑制炎症和促进多种神经营养因子来减轻缺血性脑损伤

应急反应生长基因-1(early growth response 1,Egr-1)是缺血应激下炎症基因表达启动的主开关^[37]。最近的一项研究发现,与标准环境相比,丰富环境可通过降低脑缺血大鼠 Egr-1 的表达来抑制脑缺血后炎症的发生^[4],从而为神经细胞和胶质细胞生成提供合适的微环境。神经生长因子(nerve growth factor,NGF)广泛分布于机体各组织器官中,可促进中枢和外周神经元的生长、发育、分化、成熟,维持神经系统的正常功能,加快神经系统损伤后的修复。有研究表明,丰富环境可改善脑缺血大鼠的功能,增加其包括 NGF-IA 和 IB 表达在内的转录因子的表达^[38-39]。

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)是体内含量最多的神经营养因子,通过与酪氨酸激酶 B(tyrosine kinase receptor B,TrkB)的结合而发挥作用。BDNF 与 TrkB 结合后可引起 TrkB 自身磷酸化作用增强,进而激活 Ras-MAPK 通路,最后在 cAMP 反应元件结合蛋白(cyclic-AMP response binding protein,CREB)的丝氨酸位点激活 CREB。CREB 通过增加 BDNF 基因和抗凋亡蛋白基因 BCL-2 的表达来促进神经细胞生存,增强突触的可塑性和神经再生。有研究发现,BDNF 在神经系统中具有增加神经元存活、重塑突触、促进血管生成和神经再生等重要作用^[40-42]。丰富环境可能通过 BDNF 和 NGF 进行皮质重组来促进神经再生^[43]。另有研究发现,丰富环境组的缺血区周围皮质中 BDNF 和纤维连接蛋白 III 型含结构域蛋白 5(fibronectin type III domain-containing protein 5,FDNC5)明显提高,Pearson 相关性分析表明,BDNF 与神经行为功能的改善呈正相关,FDNC5 与 BDNF 呈正相关^[1]。另一项研究则发现,丰富环境组缺血侧皮质中 BDNF 的表达与标准环境组无明显差别^[4]。另一项研究发现,大鼠只有在丰富环境干预

后,其 BDNF 表达水平和神经再生才会显著改变^[44-45],然而,大鼠在任意环境中,其物体识别记忆均会显著改善^[45],该结果表明,丰富环境可能是通过独立于 BDNF 上调和神经再生的途径来影响大鼠的认知功能。还有研究显示,丰富环境还可改善 BDNF 基因敲除小鼠的探索行为^[46]。

胶质细胞源性营养因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF) 可促进多巴胺能神经元和胆碱能运动神经元的存活,在神经元的发育和分化过程中也有重要作用。GDNF 有助于在运动神经元与靶组织建立新的突触联系,促进神经元的生长、维持和存活^[47]。有研究发现,外源性白介素-33 (interleukin-33, IL-33) 可显著改善缺血导的新生小鼠脑损伤,而肿瘤发生抑制蛋白 2 (suppression of tumorigenicity 2, ST2) 基因缺陷可加重脑梗死和行为障碍。进一步的体内外研究表明,IL-33/ST2 信号通路可刺激星形胶质细胞的产生和分泌 GDNF,进而提高脑损伤后神经元的存活率^[48]。

二、丰富环境通过促进突触重塑来减轻缺血性脑损伤

生长相关蛋白 43 (growth-associated protein 43, GAP-43) 是一种神经特异性蛋白质,其参与了神经细胞外生长、突触发育形成和神经细胞再生。突触素 (synaptophysin, SYN) 是一种与突触结构和功能密切相关的囊泡吸附蛋白。SYN 广泛存在于机体所有神经末梢并特异性地分布于突触前囊泡膜上,参与钙离子依赖的神经递质的释放和突触囊泡的循环,被公认是突触重塑的重要标志,它的定位和定量可准确的反映突触的分布和功能状态,从而反映其可塑性。突触后密度蛋白 95 (postsynaptic density protein 95, PSD-95) 是组成兴奋性突触的突触后致密区的一种主要蛋白成分,对改善突触的可塑性、学习记忆和大脑的生理紊乱等具有重要作用。丰富环境对慢性脑缺血小鼠认知功能和突触重构影响的研究发现,丰富环境可促进缺血侧海马区 GAP-43、SYN 和 PSD-95 的表达^[10]。另一项研究则发现,丰富环境可促进双侧海马区 GAP-43 和 SYN 的表达,进一步的相关性分析显示,认知功能与 GAP-43 和 SYN 的表达呈正相关,且对侧脑 GAP-43 和 SYN 的表达与认知功能的相关性高于缺血侧^[27]。值得注意的是,SYN 基因敲除小鼠仅表现出空间学习能力和记忆受损,无运动功能损害^[26]。以上结果提示,GAP-43、SYN 和 PSD-95 这三种与突触重塑密切相关的蛋白存在一定关联。

三、丰富环境通过促进血管生成来减轻缺血性脑损伤

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是最重要的血管生成生长因子,通过与受体 Flt-1 和 Flk-1 结合,对内皮细胞的生长和分化具有关键作用^[49]。有研究提出,VEGF 的表达与缺血半暗带血管密度的增加有关,这表明 VEGF 对脑缺血后的血管生成具有重要作用^[50]。有研究证实,丰富环境可促进缺血再灌注损伤后亚急性期血管内皮细胞的增殖,增加 VEGF 及其受体 Flk-1 的表达^[34]。丰富环境可通过上调成纤维细胞生长因子-2 (fibroblast growth factor-2, FGF-2) 来介导慢性缺血性脑损伤的血管生成和神经行为功能恢复^[51]。还有研究发现,丰富环境可增加 MCAO 术后第 15 天的缺血周围皮质中肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 的表达,同时丰富环境组血清中的 HGF 水平也显著升高,其血浆或血清在体外可促进血管内皮细胞的存活和增殖^[35]。以上研究结果表明,丰富环境可通过增加多种促血管生成的生长因子的

表达来促进缺血性脑损伤后脑血管的生成和神经功能的恢复。在缺血性脑损伤恢复过程中,丰富环境还可增加星形胶质细胞高迁移率组蛋白 B1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1) 的表达,抑制脑卒中后抑郁和焦虑,并通过星形胶质细胞 HMGB1 介导的 PI3K/AKT 信号的转导来参与诱导活化星形胶质细胞产生和分泌白介素-6 (interleukin-6, IL-6),以促进血管生成的方式来改善脑卒中的预后^[52]。

四、其它

缺血性脑损伤可导致大脑能量代谢失衡,因此大脑能量代谢稳态的调节有助于改善脑缺血后的神经损害^[53]。葡萄糖是大脑的主要供能物质,缺血性脑损伤中脑血流量的减少会导致葡萄糖代谢改变和随后的细胞功能障碍。有研究发现,丰富环境可改善全脑的葡萄糖代谢,同时葡萄糖的利用率与磁共振弥散成像指数的强相关性表明,丰富环境诱导的全脑糖代谢增强可有效地恢复白质的完整性^[3]。有报道称,丰富环境可提高大脑皮质葡萄糖转运蛋白的表达,直接增强葡萄糖从血液到大脑的转运效率,这可能是丰富环境干预后,脑葡萄糖代谢增强的重要因素之一^[54]。缺血后脑组织的能量很快耗竭,从而引起损伤的级联反应,改善脑能量代谢或许可成为缺血性脑损伤治疗的突破口。

总结

丰富环境可改善缺血性脑损伤动物的运动和认知功能,同时促进损伤后脑的结构重塑。综上所述,丰富环境作用分子机制为:①上调 NGF、BDNF 和 FDNCS 的表达,并通过 IL-33/ST2 和 GDNF 介导的神经保护作用来促进缺血后神经再生;②通过增加 PSD-95、GAP-43 和 SYN 的表达来促进突触重塑,进而改善神经功能;③促进 VEGF、FGF-2、HGF 的表达,并通过星形胶质细胞 HMGB1 介导的 PI3K/AKT 信号的转导来参与诱导活化星形胶质细胞产生和分泌 IL-6,改善缺血性脑损伤;④降低 Egr-1 水平,减轻脑缺血后炎症,为脑结构重塑提供适宜的微环境;⑤通过改善缺血后脑的能量代谢来减轻缺血性脑损伤。本课题组认为,上述研究所用脑缺血动物模型大多使用线栓法制备,或者直接结扎颈动脉制备,与人类缺血性脑损伤的病理生理过程有所不同,所以其中一些分子机制可能与真实病理情况有差别;丰富环境包含众多刺激因素,其对脑结构和功能的影响还有待进一步的研究来阐明。

参考文献

- [1] Yu KW, Wang CJ, Wu Y, et al. An enriched environment increases the expression of fibronectin type III domain-containing protein 5 and brain-derived neurotrophic factor in the cerebral cortex of the ischemic mouse brain [J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(9): 1671-1677. DOI: 10.4103/1673-5374.276339.
- [2] Yu K, Wu Y, Zhang Q, et al. Enriched environment induces angiogenesis and improves neural function outcomes in rat stroke model [J]. *J Neurol Sci*, 2014, 347(1-2): 275-280. DOI: 10.1016/j.jns.2014.10.022.
- [3] Li M, Zhao Y, Zhan Y, et al. Enhanced white matter reorganization and activated brain glucose metabolism by enriched environment following ischemic stroke: micro PET/CT and MRI study [J]. *Neuropharmacolo-*

- gy, 2020, 176; 108202. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2020.108202.
- [4] Shono Y, Yokota C, Kuge Y, et al. Gene expression associated with an enriched environment after transient focal ischemia [J]. *Brain Res*, 2011, 1376: 60-65. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.12.058.
- [5] Chen X, Zhang X, Liao W, et al. Effect of physical and social components of enriched environment on astrocytes proliferation in rats after cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Neurochem Res*, 2017, 42 (5): 1308-1316. DOI: 10.1007/s11064-016-2172-x.
- [6] Griva M, Lagoudaki R, Touloumi O, et al. Long-term effects of enriched environment following neonatal hypoxia-ischemia on behavior, BDNF and synaptophysin levels in rat hippocampus: effect of combined treatment with G-CSF [J]. *Brain Res*, 2017, 1667: 55-67. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.05.004.
- [7] Saucier DM, Yager JY, Armstrong EA. Housing environment and sex affect behavioral recovery from ischemic brain damage [J]. *Behav Brain Res*, 2010, 214 (1): 48-54. DOI: 10.1016/j.bbr.2010.04.039.
- [8] Tarasova AY, Perepelkina OV, Lil'p IG, et al. Influence of "Enriched Environment" on Behavior and Neurogenesis in Mice Selected by Cognitive Trait [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2018, 164 (5): 583-586. DOI: 10.1007/s10517-018-4036-7.
- [9] Wang C, Zhang Q, Yu K, et al. Enriched environment promoted cognitive function via bilateral synaptic remodeling after cerebral ischemia [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1189. DOI: 10.3389/fneur.2019.01189.
- [10] Wu Y, Wang CJ, Zhang Q, et al. An enriched environment promotes synaptic plasticity and cognitive recovery after permanent middle cerebral artery occlusion in mice [J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14 (3). DOI: 10.4103/1673-5374.245470.
- [11] Leger M, Paizanis E, Dzahini K, et al. Environmental enrichment duration differentially affects behavior and neuroplasticity in adult mice [J]. *Cereb Cortex*, 2015, 25 (11): 4048-4061. DOI: 10.1093/cercor/bhu119.
- [12] Sampedro-Piquero P, Álvarez-Suárez P, Moreno-Fernández RD, et al. Environmental enrichment results in both brain connectivity efficiency and selective improvement in different behavioral tasks [J]. *Neuroscience*, 2018, 388: 374-383. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.07.036.
- [13] McQuaid RJ, Dunn R, Jacobson-Pick S, et al. Post-weaning environmental enrichment in male CD-1 mice: impact on social behaviors, corticosterone levels and prefrontal cytokine expression in adulthood [J]. *Front Behav Neurosci*, 2018, 12: 145. DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00145.
- [14] Goncalves LV, Herlinger AL, Ferreira TAA, et al. Environmental enrichment cognitive neuroprotection in an experimental model of cerebral ischemia: biochemical and molecular aspects [J]. *Behav Brain Res*, 2018, 348: 171-183. DOI: 10.1016/j.bbr.2018.04.023.
- [15] Clemenson GD, Henningfield CM, Stark CEL. Improving hippocampal memory through the experience of a rich minecraft environment [J]. *Front Behav Neurosci*, 2019, 13: 57. DOI: 10.3389/fnbeh.2019.00057.
- [16] Qian H, Zhang H, Yin L, et al. Postischemic housing environment on cerebral metabolism and neuron apoptosis after focal cerebral ischemia in rats [J]. *Curr Med Sci*, 2018, 38 (4): 656-665. DOI: 10.1007/s11596-018-1927-9.
- [17] Deisseroth K, Singla S, Toda H, et al. Excitation-neurogenesis coupling in adult neural stem/progenitor cells [J]. *Neuron*, 2004, 42 (4): 535-552. DOI: 10.1016/s0896-6273(04)00266-1.
- [18] Kempermann G. New neurons for 'survival of the fittest' [J]. *Neuroscience*, 2012, 13 (10): 727-36. DOI: 10.1038/nrn3319.
- [19] Zhao C, Deng W, Gage F. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis [J]. *Cell*, 2008, 132 (4): 645-660. DOI: 10.1016/j.cell.2008.01.033.
- [20] Van Praag H, Kempermann G, Gage F. Neural consequences of environmental enrichment [J]. *Neuroscience*, 2000, 1 (3): 191-198. DOI: 10.1038/35044558.
- [21] Komitova M, Perfilieva E, Mattsson B, et al. Effects of cortical ischemia and postischemic environmental enrichment on hippocampal cell genesis and differentiation in the adult rat [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2002, 22 (7): 852-860. DOI: 10.1097/00004647-200207000-00010.
- [22] Voskuhl R, Peterson R, Song B, et al. Reactive astrocytes form scar-like perivascular barriers to leukocytes during adaptive immune inflammation of the CNS [J]. *J Neurosci*, 2009, 29 (37): 11511-11522. DOI: 10.1523/jneurosci.1514-09.2009.
- [23] Trendelenburg G, Dirnagl U. Neuroprotective role of astrocytes in cerebral ischemia: focus on ischemic preconditioning [J]. *Glia*, 2005, 50 (4): 307-320. DOI: 10.1002/glia.20204.
- [24] Hayakawa K, Nakano T, Irie K, et al. Inhibition of reactive astrocytes with fluorocitrate retards neurovascular remodeling and recovery after focal cerebral ischemia in mice [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30 (4): 871-882. DOI: 10.1038/jcbfm.2009.257.
- [25] Béjot Y, Prigent-Tessier A, Cachia C, et al. Time-dependent contribution of non neuronal cells to BDNF production after ischemic stroke in rats [J]. *Neurochem Int*, 2011, 58 (1): 102-111. DOI: 10.1016/j.neuint.2010.10.019.
- [26] Schmitt U, Tanimoto N, Seeliger M, et al. Detection of behavioral alterations and learning deficits in mice lacking synaptophysin [J]. *Neuroscience*, 2009, 162 (2): 234-243. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2009.04.046.
- [27] Matsumori Y, Hong SM, Fan Y, et al. Enriched environment and spatial learning enhance hippocampal neurogenesis and salvages ischemic penumbra after focal cerebral ischemia [J]. *Neurobiol Dis*, 2006, 22 (1): 187-198. DOI: 10.1016/j.nbd.2005.10.015.
- [28] Dahlqvist P, Rönnbäck A, Bergström S, et al. Environmental enrichment reverses learning impairment in the Morris water maze after focal cerebral ischemia in rats [J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 19 (8): 2288-2298. DOI: 10.1111/j.0953-816X.2004.03248.x.
- [29] Mohammed A, Zhu S, Darmopil S, et al. Environmental enrichment and the brain [J]. *Prog Brain Res*, 2002, 138: 109-133. DOI: 10.1016/s0079-6123(02)38074-9.
- [30] Fields R. White matter in learning, cognition and psychiatric disorders [J]. *Trends Neurosci*, 2008, 31 (7): 361-370. DOI: 10.1016/j.tins.2008.04.001.
- [31] Ueno Y, Chopp M, Zhang L, et al. Axonal outgrowth and dendritic plasticity in the cortical peri-infarct area after experimental stroke [J]. *Stroke*, 2012, 43 (8): 2221-2228. DOI: 10.1161/strokeaha.111.646224.
- [32] Cramer S, Nelles G, Benson R, et al. A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke [J]. *Stroke*, 1997, 28 (12): 2518-2227. DOI: 10.1161/01.str.28.12.2518.
- [33] Slevin M, Krupinski J, Slowik A, et al. Serial measurement of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta1 in serum of patients with acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2000, 31 (8): 1863-

- 1870.DOI: 10.1161/01.str.31.8.1863.
- [34] Zhang X, Chen X, Lin J, et al. Effect of enriched environment on angiogenesis and neurological functions in rats with focal cerebral ischemia [J]. *Brain Res*, 2017, 1655: 176-185. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.11.001.
- [35] Xie H, Yu K, Zhou N, et al. Enriched environment elicits proangiogenic mechanisms after focal cerebral ischemia [J]. *Transl Stroke Res*, 2019, 10(2): 150-159. DOI: 10.1007/s12975-018-0629-8.
- [36] Arai K, Jin G, Navaratna D, et al. Brain angiogenesis in developmental and pathological processes: neurovascular injury and angiogenic recovery after stroke [J]. *Febs j*, 2009, 276(17): 4644-4652. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2009.07176.x.
- [37] Yan S, Fujita T, Lu J, et al. Egr-1, a master switch coordinating up-regulation of divergent gene families underlying ischemic stress [J]. *Nat Med*, 2000, 6(12): 1355-1361. DOI: 10.1038/82168.
- [38] Zhao LR, Risedal A, Wojcik A, et al. Enriched environment influences brain-derived neurotrophic factor levels in rat forebrain after focal stroke [J]. *Neurosci Lett*, 2001, 305(3): 169-172. DOI: 10.1016/s0304-3940(01)01837-7.
- [39] Dahlqvist P, Rönnbäck A, Risedal A, et al. Effects of postischemic environment on transcription factor and serotonin receptor expression after permanent focal cortical ischemia in rats [J]. *Neuroscience*, 2003, 119(3): 643-652. DOI: 10.1016/s0306-4522(03)00195-7.
- [40] Park H, Poo M. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function [J]. *Neuroscience*, 2013, 14(1): 7-23. DOI: 10.1038/nrn3379.
- [41] Schinder A, Poo M. The neurotrophin hypothesis for synaptic plasticity [J]. *Trends Neurosci*, 2000, 23(12): 639-645. DOI: 10.1016/s0166-2236(00)01672-6.
- [42] Rossi C, Angslucci A, Costantin L, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is required for the enhancement of hippocampal neurogenesis following environmental enrichment [J]. *Eur J Neurosci*, 2006, 24(7): 1850-1856. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2006.05059.x.
- [43] Olson A, Eadie B, Ernst C, et al. Environmental enrichment and voluntary exercise massively increase neurogenesis in the adult hippocampus via dissociable pathways [J]. *Hippocampus*, 2006, 16(3): 250-260. DOI: 10.1002/hipo.20157.
- [44] Grégoire CA, Bonenfant D, Le Nguyen A, et al. Untangling the influences of voluntary running, environmental complexity, social housing and stress on adult hippocampal neurogenesis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86237. DOI: 10.1371/journal.pone.0086237.
- [45] Bechara R, Kelly Á. Exercise improves object recognition memory and induces BDNF expression and cell proliferation in cognitively enriched rats [J]. *Behav Brain Res*, 2013, 245: 96-100. DOI: 10.1016/j.bbr.2013.02.018.
- [46] Zhu SW, Codita A, Bogdanovic N, et al. Influence of environmental manipulation on exploratory behaviour in male BDNF knockout mice [J]. *Behav Brain Res*, 2009, 197(2): 339-346. DOI: 10.1016/j.bbr.2008.09.032.
- [47] Jiao M, Li X, Chen L, et al. Neuroprotective effect of astrocyte-derived IL-33 in neonatal hypoxic-ischemic brain injury [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 251. DOI: 10.1186/s12974-020-01932-z.
- [48] Cintrón-Colón A, Almeida-Alves G, Boynton A, et al. GDNF synthesis, signaling, and retrograde transport in motor neurons [J]. *Cell Tissue Res*, 2020, 382(1): 47-56. DOI: 10.1007/s00441-020-03287-6.
- [49] Argandoña EG, Bengoetxea H, Ortuzar N, et al. Vascular endothelial growth factor: adaptive changes in the neuroglialvascular unit [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2012, 9(1): 72-81. DOI: 10.2174/156720212799297119.
- [50] Hermann DM, Zechariah A. Implications of vascular endothelial growth factor for postischemic neurovascular remodeling [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29(10): 1620-1643. DOI: 10.1038/jcbfm.2009.100.
- [51] Seo J, Yu J, Suh H, et al. Fibroblast growth factor-2 induced by enriched environment enhances angiogenesis and motor function in chronic hypoxic-ischemic brain injury [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74405. DOI: 10.1371/journal.pone.0074405.
- [52] Chen J, Yu Y, Yuan Y, et al. Enriched housing promotes post-stroke functional recovery through astrocytic HMGB1-IL-6-mediated angiogenesis [J]. *Cell Death Discov*, 2017, 3: 17054. DOI: 10.1038/cddiscovery.2017.54.
- [53] Jiang X, Zhang T, Sy C, et al. Dynamic metabolic changes after permanent cerebral ischemia in rats with/without post-stroke exercise: a positron emission tomography (PET) study [J]. *Neurol Res*, 2014, 36(5): 475-482. DOI: 10.1179/1743132814y.0000000350.
- [54] He C, Tsipis C, LaManna G, et al. Environmental enrichment induces increased cerebral capillary density and improved cognitive function in mice [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 977: 175-181. DOI: 10.1007/978-3-319-55231-6_24.

(修回日期:2022-04-12)

(本文编辑:阮仕衡)