·综述·

丰富环境对神经发生的影响研究进展

孙冬　姚长江

神经发生(neurogenesis)贯穿于哺乳动物的一生,目前一致认为海马齿状回亚颗粒区(subgranular zone,SGZ)和侧脑室室管膜下区(subventricular zone,SVZ)是成年哺乳动物大脑内神经发生的部位[1]。源于 SGZ 和 SVZ 的神经祖细胞通过增殖、筛选、分化和迁移,最后仅有小部分存活的细胞亚群整合到现存的神经通路(如 Papez 环路等),并通过进一步的树突形成和修饰来发挥新生神经元的作用[2]。成年大鼠的神经发生是受多种生长因子和外界环境所调控的动态过程[3]。大量的研究证实,丰富的生存环境可以促进健康大鼠和阿尔茨海默病模型大鼠海马组织中新生神经元的形成,改善大鼠空间学习能力[2]。那么丰富环境(environmental enrichment)是通过怎样的机制来促进神经元发生的呢? 本文就近年来的研究做如下综述。

丰富环境的概念

丰富环境是一种广泛应用于研究环境因素对脑功能影响的生存环境模式。20 世纪 50 年代,Hebb 首先提出了丰富环境的概念,20 世纪 60 年代,由 Rosenzweig 等建立了沿用至今的丰富环境标准模型。丰富环境是针对标准环境(standard condition)而言,标准环境是指每只笼饲养实验用老鼠 3 ~ 6 只,仅提供食物和水。而丰富环境是指老鼠在笼中饲养,每 8 ~ 12 只 1 笼,笼内放置不同颜色及形状的物体,包括转盘、管道、斜坡和玩具等,并定时更换以造成新异的刺激,这种环境不仅提供了多感官刺激和有利于动物运动的机会,而且促成其社会性情感体验的可能。在后来的研究中,尽管对丰富环境的具体设置各有差异,但总的原则是增加实验动物自愿进行物理运动、相互交往及感官性刺激的机会[4]。

丰富环境促进神经发生的证据

一、丰富的气味刺激促进嗅觉系统神经元发生

嗅球(olfactory bulb)是哺乳动物产生嗅觉的第一级神经元,20 世纪 90 年代,Lois 等[5]的研究证实,在成年哺乳动物的一生中,侧脑室的 SVZ 不断地形成新生神经元,并通过嘴侧迁移流(rostral migratory stream)进入嗅球。进入嗅球的新生神经元分化为成熟的功能细胞,参与嗅觉通路的形成[6]。持续的气味刺激可以显著提高嗅球新生神经元的存活率[7-8]。长期鼻孔阻塞的大鼠嗅球区和 SVZ 新生神经元可显著减少,而重新开放鼻腔后上述变化可以得到改善[9]。近年的研究也证实,当给予丰富的气味刺激后,小鼠嗅球、嘴侧迁移流和 SVZ 的新生神经元均较对照组显著增加[10],这说明丰富的气味刺激对嗅觉系统神经元的发生和存活起着重要的调节作用。

二、丰富环境促进海马神经元发生

阿尔茨海默病(Alzheimer disease,AD)是一种以海马神经元丢失为主要特点的变性疾病。既往尸检和动物研究已经证实,AD 患者或 AD 模型大鼠的海马组织内存在着神经发生现象。AD 患者大脑内的病理损害可能是刺激海马祖细胞增殖的一个重要因素,这种增殖现象被认为是对海马神经元变性坏死的一种代偿。然而 Li 等[11]的研究发现,虽然 AD 患者海马 SGZ 的神经祖细胞表现出活跃的增殖和分化现象,但是这些分化的细胞不能发育为成熟的有功能的神经元,即无法补偿 AD 大脑的神经元丢失。

各种促进海马祖细胞增殖并发育为成熟神经元的手段都可能成为 AD 治疗的潜在措施,并引起了学者的关注,这些可能的措施包括药物干预如应用锂剂、格拉泰咪尔(glatiramer)和神经生长因子,以及非药物干预如丰富环境等。其中,丰富环境已被证实能够促进海马神经元发生。未成熟神经元的存活是神经元发生的一个重要阶段,Epp 等[12]的研究证实丰富环境可以提高健康大鼠海马齿状回新生的未成熟神经元的存活率;Wolf 等[13]对 AD 模型大鼠的研究也发现,长期的丰富环境刺激虽然没有改善 AD 模型大鼠的病理表现,但是提高了其海马齿状回新生的未成熟神经元的存活率。大量的形态学和行为学研究发现,长期暴露于丰富环境可以提高大鼠海马神经元树突的可塑性,延缓老年大鼠记忆力下降速度[14-15]。近年来,AD 转基因模型的建立为丰富环境的研究提供了更大的帮助。Hu 等[16]将包含了家族性 AD 相关基因的转基因小鼠暴露于丰富环境中饲养,结果发现 AD 模型小鼠海马祖细胞显著增殖,并且能发育成新的神经元,反映轴突运输的神经驱动蛋白-1 的表达也显著增加;而海马神经发生的同时,与 AD 病理改变有关的高度磷酸化 tau 蛋白和低聚体 Aβ(Aβ 的前体物)都显著减少。Mirochnic 等[17]的研究发现,丰富环境和运动刺激甚至可以促进 AD 转基因模型大鼠海马组织中成熟的新生神经元增加。因此,有研究者把丰富环境的刺激看作是大脑的一种“神经源性储备”[18]。

丰富环境促进神经发生的分子学机制

一、丰富环境对神经营养因子的影响

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)是在海马组织中高度表达的一种神经营养因子,它对神经元的发生有重要的促进作用。既往的研究已经证实,丰富环境在促进海马组织神经发生的同时,可上调其中BDNF基因的表达[19];但是海马神经发生是一个包括了 SGZ 祖细胞增殖、筛选成活细胞、分化和迁移,并进一步发育为成熟神经元的整体过程,BDNF 在其中的作用靶点一直存在着争议。Chiara等[20]将 BDNF 基因敲除的小鼠饲养于丰富环境中,结果发现其海马祖细胞的增殖水平要明显低于相同生存环境下的野生型小鼠,但是最终发育成成熟神经元的百分比例在两者之间的差异却没有统计学意义,这说明 BDNF 可能是通过促进海马祖细胞的增殖来影响丰富环境介导的神经发生。而 Chan 等[21]的研究却发

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2011.02.025

作者单位:434020　荆州,华中科技大学同济医学院附属荆州医院神经内科

现,BDNF 基因敲除后的小鼠海马神经祖细胞的增殖反而呈现出活跃的现象,但是其终末分化与发育的程度却显著降低。Choi 等[22]的研究也证实,无论是否敲除 BDNF 基因,小鼠海马祖细胞的增殖与早期分化程度都没有显著的差异,但是敲除 BDNF 基因后,小鼠海马祖细胞的存活率和树突发育程度都要显著低于对照组,即使加大环境刺激的强度,这种改变也无法得到改善。Kuzumaki 等[23]的研究也证实,丰富环境可以通过上调海马组织 BDNF mRNA 的表达,对海马新生神经元起到持续的后天修饰作用。这些研究者认为,BDNF 很可能是通过调节新生神经元存活、树突发育等方面来调节丰富环境所介导的神经发生。BDNF 在上述过程中的作用靶点是许多研究争论的焦点,丰富环境所介导的神经发生是由多种生长因子参与调控的过程,除 BDNF 外还有神经营养因子-3、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等。这些混杂因素的存在可能是导致上述争议的原因之一,要阐明 BDNF 在神经发生过程中的具体机制,必须对这些可能的混杂因素加以控制。

二、丰富环境对骨形成蛋白的影响

骨形成蛋白(bone morphogenetic protein)是 SVZ 和 SGZ 内细胞增殖和分化定型的重要调节因子,是神经发生的一个负性调节因子。骨形成蛋白与其受体结合后,将启动 Smad 基因的磷酸化和核转位,继而加快抑制细胞循环和星形细胞分化定型的基因转录[24]。Gobeske 等[25]的研究发现,骨形成蛋白信号传导是联系丰富环境和海马相关行为学之间关系的重要分子机制。丰富环境干预可以下调海马组织中骨形成蛋白的信号表达,并且这种下调作用在时间上明显先于对海马认知功能的影响。通过转基因或者药物干预方式阻断骨形成蛋白信号传导,可以复制出丰富环境对大鼠海马学习记忆功能的影响过程。敲除骨形成蛋白基因后,海马神经前体细胞和少突胶质祖细胞的数量明显增加,同时成年大鼠海马神经祖细胞的增殖和分化程度也显著增强[26]。

三、丰富环境对 VEGF 的影响

VEGF 是一种特异性促进内皮细胞分裂、增殖和新生血管及淋巴管生长的糖蛋白,它在多种病理过程如缺血缺氧、炎症损伤中的表达均增加,从而对损害组织发挥保护作用。海马齿状回的神经发生被认为与血管再生有关,在神经祖细胞聚集的部位有更多的内皮细胞增殖和毛细血管形成[27],即所谓的"血管再生-神经发生模式"。长期的有氧运动可以通过提高海马组织血流量来促进其神经发生[28]。Ekstrand 等[29]的研究发现,长期接受高水平糖皮质激素注射的小鼠,在其海马组织中血管内皮细胞数量显著减少的同时,海马祖细胞的增殖程度也显著降低;而当暴露于丰富环境中后,海马祖细胞的增殖又变得活跃,他们的研究认为丰富环境刺激可以对抗甚至逆转高水平糖皮质激素导致的内皮细胞增殖低下。Le Bras 等[30]的研究表明,VEGF 除了通过促进新生血管形成起到间接作用外,还可以直接作用于神经元及神经胶质细胞上的相应受体,刺激神经发生。VEGF-C 是 VEGF 家族中的一员,并且被证实是特异性调节淋巴管内皮细胞增殖的内皮生长因子,而中枢神经系统缺乏淋巴内皮细胞生成,基于此,研究者们通过基因敲除的方法发现,敲除VEGF-C 基因后,大鼠海马和室管膜区神经祖细胞的增殖水平显著降低,这说明 VEGF-C 可以直接作用于中枢神经从而刺激神经祖细胞增殖。既往的研究已经证实,丰富环境刺激可以提高大鼠海马组织中 VEGF 的表达,因此 VEGF 除了通过血管再生途径外,还可能通过直接作用影响丰富环境介导的神经发生。

四、丰富环境对钙调蛋白的影响

钙调蛋白(calmodulin)是真核细胞内普遍存在的 Ca^{2+} 结合蛋白,作为第二信使的重要环节之一,介导细胞内多种依赖 Ca^{2+} 的生理生化过程,其中与记忆形成有关的是钙调蛋白所介导的 cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP response element-binding protein, CREB)磷酸化。既然丰富环境可以改善动物模型的学习记忆功能,那么,"钙调蛋白-CREB 磷酸化"在其中起到什么样的作用呢? Zhong 等[31]将断乳前的小鼠饲养于丰富环境中,结果发现在小鼠海马神经祖细胞增殖的同时,海马组织中钙调蛋白和磷酸化 CREB 的表达也显著增加,据此推测钙调蛋白表达增加可能在丰富环境介导的神经发生中起到重要的作用。Zhong 等[32]使用三氟拉嗪阻断钙调节蛋白和 CREB 的激活后,丰富环境所介导的神经祖细胞增殖水平显著降低,这说明环境因素可以通过激活钙调蛋白途径来促进神经元的再生。

五、丰富环境对神经递质的影响

早期的研究证实,慢性应激可以抑制海马神经元发生,改变突触间神经递质(乙酰胆碱、谷氨酸、γ 氨基丁酸和多巴胺)水平,从而导致学习记忆力损害和海马神经元的树突萎缩。Segovia等[33]的研究发现,丰富环境可以减缓慢性应激所带来不良影响,其保护作用可能与海马 CA3 区的谷氨酸和 GABA 聚集以及乙酰胆碱和多巴胺释放减少有关,其具体的作用机制仍在研究之中。

结语和展望

丰富环境(包括认知刺激和物理刺激)不仅可促进内源性的神经发生,还促使这些新生神经元分化为成熟的基因型,从而补偿神经元的丢失,改善认知功能。在 AD 早期,刺激神经元发生和促进神经成熟对延缓和阻止这种神经变性疾病的病情进展具有重要的意义。但关于丰富环境是如何启动和促进神经元发生,到目前为止仍然没能得到确切的答案,甚至部分研究者的观点存在争议。本文综述了近年来关于丰富环境促进神经发生的一些分子生物学研究成果,包括生长因子、通道蛋白、神经递质等方面的变化,期望为今后的研究提供帮助。

参 考 文 献

[1] Yamashima T, Tonchev AB, Yukie M, et al. Adult hippocampal neurogenesis in rodents and primates: endogenous, enhanced, and engrafted. Rev Neurosci, 2007, 18: 67-82.

[2] Zhao C, Deng W, Gage FH, et al. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. Cell, 2008, 132: 645-660.

[3] Abrous DN, Koehl M, Le Moal M, et al. Adult neurogenesis: from precursors to network and physiology. Physiol Rev, 2005, 85: 523-569.

[4] Will B, Galani R, Kelche C, et al. Recovery from brain injury in animals: relative efficacy of environmental enrichment, physical exercise or formal training. Prog Neurobiol, 2004, 72: 167-182.

[5] Lois C, Alvarez B. A Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. Science, 1994, 264: 1145-1148.

[6] Belluzzi O, Benedusi M, Ackman J, et al. Electrophysiological differentiation of new neurons in the olfactory bulb. J Neurosci, 2003, 23: 1041-1048.

[7] Mandairon N, Sacquet J, Jourdan F, et al. Long-term fate and distribution of newborn cells in the adult mouse olfactory bulb: influences of olfactory deprivation. Neuroscience, 2006, 141: 443-451.

[8] Woo CC, Hingco EE, Taylor GE, et al. Exposure to a broad range of odorants decreases cell mortality in the olfactory bulb. Neuroreport, 2006, 17: 817-821.

[9] Rochefort C, Gheusi G, Vincent JD, et al. Enriched odor exposure increases the number of newborn neurons in the adult olfactory bulb and improves odor memory. J Neurosci, 2002, 22: 2679-2689.

[10] Martončíková M, Lievajová K, Orendáčová J, et al. Odor enrichment influences neurogenesis in the rostral migratory stream of young rats. Acta Histochem, 2010, 12: 76-85.

[11] Li B, Yamamori H, Tatebayashi Y, et al. Failure of neuronal maturation in Alzheimer disease dentate gyrus. J Neuropathol Exp Neurol, 2008, 67: 78-84.

[12] Epp JR, Spritzer MD, Galea LA. Hippocampus-dependent learning promotes survival of new neurons in the dentate gyrus at a specific time during cell maturation. Neuroscience, 2007, 149: 273-285.

[13] Wolf SA, Kronenberg G, Lehmann K, et al. Cognitive and physical activity differently modulate disease progression in the amyloid precursor protein (APP)-23 model of Alzheimer's disease. Biol Psychiatry, 2006, 60: 1314-1323.

[14] Leal-Galicia P, Castaneda-Bueno M, Quiroz-Baez R, et al. Long-term exposure to environmental enrichment since youth prevents recognition memory decline and increases synaptic plasticity markers in aging. Neurobiol Learn Mem, 2008, 90: 511-518.

[15] Herring A, Ambrée O, Tomm M, et al. Environmental enrichment enhances cellular plasticity in transgenic mice with Alzheimer-like pathology. Exp Neurol, 2009, 216: 184-192.

[16] Hu YS, Xu P, Pigino G, et al. Complex environment experience rescues impaired neurogenesis, enhances synaptic plasticity, and attenuates neuropathology in familial Alzheimer's disease-linked APPswe/PS1 Delta E9 mice. FASEB J, 2010, 23: 741-748.

[17] Mirochnic S, Wolf S, Staufenbiel M, et al. Age effects on the regulation of adult hippocampal neurogenesis by physical activity and environmental enrichment in the APP23 mouse model of Alzheimer disease. Hippocampus, 2009, 19: 1008-1018.

[18] Roskoden T, Otten U, Schwegler H. Early postnatal corticosterone administration regulates neurotrophins and their receptors in septum and hippocampus of the rat. Exp Brain Res, 2004, 154: 183-191.

[19] Sairanen M, Lucas G, Ernfors P, et al. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant drugs have different but coordinated effects on neuronal turnover, proliferation, and survival in the adult dentate gyrus. J Neurosci, 2005, 25: 1089-1094.

[20] Chiara R, Andrea A, Laura C, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is required for the enhancement of hippocampal neurogenesis following environmental enrichment. Eur J Neurosci, 2006, 24: 1850-1856.

[21] Chan JP, Cordeira J, Galderon GA, et, al. Depletion of central BDNF in mice impedes terminal differentiation of new granule neurons in the adult hippocampus. Mol Cell Neurosci, 2008, 39: 372-383.

[22] Choi SH, Li Y, Parada LF, et al. Regulation of hippocampal progenitor cell survival, proliferation and dendritic development by BDNF. Mol Neurodegener, 2009, 4: 52.

[23] Kuzumaki N, Ikegami D, Tamura R, et al. Hippocampal epigenetic modification at the brain-derived neurotrophic factor gene induced by an enriched environment. Hippocampus, 2010, 23: 226-231.

[24] Samanta J, Kessler JA. Interactions between ID and OLIG proteins mediate the inhibitory effects of BMP4 on oligodendroglial differentiation. Development, 2004, 131: 4131-4142.

[25] Gobeske KT, Das S, Bonaguidi MA, et al. BMP signaling mediates effects of exercise on hippocampal neurogenesis and cognition in mice. PLoS One, 2009, 4: e7506.

[26] Bonaguidi MA, Peng CY, McGuire T, et al. Noggin expands neural stem cells in the adult hippocampus. J Neurosci, 28: 9194-9204.

[27] Palmer TD, Willhoite AR, Gage FH. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. J Comp Neurol, 2000, 425: 479-494.

[28] Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, et al. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104: 5638-5643.

[29] Ekstrand J, Hellsten J, Tingstom A, et al. Environmental enrichment exercise and corticosterone affect endothelial cell proliferation in adult rat hippocampus and prefrontal cortex. Neurosci Lett, 2008, 442: 203-207.

[30] Le Bras B, Barallobre MJ, Homman J, et a1. VEGF-C is a trophic factor for neural progenitors in the vertebrate embryonic brain. Nat Neurosci, 2006, 9: 340-348.

[31] Zhong L, Yan CH, Huang H, et al. Preweaning exposure to enriched environment induces hippocampal neurogenesis: experiment with rats. Zonghua Yi Xue Za Zhi, 2007, 87: 1559-1563.

[32] Zhong L, Yan CH, Lu CQ. Calmodulin activation is required for the enhancement of hippocampal neurogenesis following environmental enrichment. Neurol Res, 2009, 31: 707-713.

[33] Segovia G, Yague AG, Garcia-Verdugo JM, et al. Environmental enrichment promotes neurogenesis and changes the extracellular concentrations of glutamate and GABA in the hippocampus of aged rats. Brain Res Bull, 2006, 70: 8-14.

(修回日期:2010-09-15)

(本文编辑:吴 倩)