

· 综述 ·

丰富环境对脑损伤后神经再生影响的研究进展

谢鸿宇 吴毅

广义上讲,脑损伤是指各种原因引起的脑的损伤和组织结构的异常。从病因上讲,主要包括脑卒中和颅脑外伤。由于脑卒中和颅脑外伤有较高的致死致残率,已成为威胁人类健康的主要疾病。随着医疗水平的发展,虽然在一定程度上提高了患者的存活率,但由于脑损伤后所遗留的运动、感觉、认知等方面的功能障碍,以及随之而来的社会生活方面的一系列问题,给患者的身心造成了极大的痛苦,也给其家庭和社会带来了极大的不便和经济负担。因此,对脑损伤后功能重建一直是神经康复领域的一个主攻方向,也是康复工作者所面临的一大难题。

由于中枢神经系统中内源性神经再生的发现,为中枢神经系统损伤的研究带来了新的突破,也促进了相关药物和治疗方法的发展。而基于内源性神经再生理论而不断完善的丰富环境的干预手段,也对神经康复的发展产生了积极的影响。本文主要阐述丰富环境对内源性神经再生的影响,以及其在脑损伤后的功能重建中的作用。

丰富环境与神经再生

以往的观念认为,中枢神经系统的解剖结构是固定不变的,因而对损伤没有抵抗能力。半个世纪前,Hebb^[1]首次描述了一个有趣的发现,相对于生活在一般实验笼里的大鼠,生活在丰富环境中的大鼠有着更好的记忆和学习能力。在这以后的很多研究逐渐改变了人们的观念,学者们陆续发现,中枢神经系统的结构是动态的,是可以对损伤做出反应并进行一定修复的。这便是中枢神经系统的可塑性,也是神经康复的理论基础。而研究发现,丰富环境可以影响到中枢神经系统的解剖结构和生化等方面,进而对动物的行为产生影响^[2,3],并且这种影响是多途径的。

神经细胞无法单独发挥自己的功能,而有序的神经-胶质网络才是神经系统发挥正常作用的基本功能单位,因此基于神经元和神经胶质细胞再生的神经网络的构建,才是神经再生的核心内容。而丰富环境对神经再生过程中的多个环节都有着其独特的促进作用。

一、丰富环境促进神经元再生作用

神经元的再生和存活是神经再生的中心环节,而丰富环境对其有着积极的作用。有研究表明,运动和丰富环境都能促进小鼠在水迷宫中的表现,而丰富环境还能更好地提高其识别记忆能力^[4]。这是因为,丰富环境可以促进海马 SGZ 区的神经再生,并能通过对激素和神经营养因子水平的影响,以及对神经网络的塑造等方面的作用,实现其对海马相关的记忆和学习能力的影响^[5]。除此之外,丰富环境可以促进 SVZ 区和 SGZ 区的细

胞增殖分化,而这种作用与其促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达相关^[6]。并且,丰富环境还可以促进发育 1~3 周尚未成熟的神经元的存活^[7,8],而这个作用在神经再生过程中也是相当重要的。

二、丰富环境促进神经胶质细胞再生作用

胶质细胞的再生是神经再生的又一个重要组成部分,而丰富环境对星形胶质细胞也有重要的影响。很早就有人注意到,丰富环境可以使星形胶质细胞的形态发生改变,而这种改变取决于丰富环境的作用时间,并且位于大脑皮质不同层面的星形胶质细胞的形态改变也不相同^[9-11]。在相同的时间内,丰富环境的干预对星形胶质细胞的形态及网络塑造方面的影响与其对神经元的影响相似^[12]。丰富环境造成的星形胶质细胞的形态改变与其造成的突触形成有着密切的关联^[12,13],这也应证了星形胶质细胞和神经元在突触形成上的协同作用。星形胶质细胞可以调控突触的传递已被证实,而丰富环境可以促进星形胶质细胞与突触之间的相互作用^[14,15]。

除了对神经元的增殖分化,新生神经元存活、胶质细胞再生以及神经网络塑造等多个方面具有重要影响,研究发现,丰富环境还可以改变神经可塑性相关基因的表达,也可以影响不同脑区神经信号的传递^[16]。因此可以认为,丰富环境可能是通过对神经再生相关基因的调控,影响神经营养因子、神经递质以及体内激素等相关信号物质的产生和表达,实现其对神经再生过程的促进作用。

丰富环境与脑损伤后的神经康复

一、丰富环境在脑缺血后神经康复中的作用

脑卒中是一种由于脑血流的循环障碍所引起的急性缺血或出血性脑病,是人类三大致死性疾病之一,也是最常见的致残原因。但无论是缺血或出血,对神经元而言,引起神经元直接损伤的起因是缺血性损伤^[17]。因此,下文从神经康复的研究角度,探讨丰富环境对缺血性损伤后的脑保护作用以及其在脑缺血后的功能重建中所发挥的影响。

已经有不少的研究表明,在脑缺血发生后,侧脑室下区的神经前体细胞会分裂增殖,并迁移到损伤部位,分化为成熟的神经元^[17]。由此可见,成年脑内神经元可以再生,而缺血损伤可以诱导这种再生能力。但是,必须指出的是,成年脑内神经元再生的数量很有限,并且新生的神经元在脑内存活的时间很短,其中绝大部分新生后很快死亡^[17]。因此,如何有效地刺激这种较弱的神经再生作用,如何提高新生细胞的存活率,便成了神经康复的一个研究方向。

在大量动物实验中发现,丰富环境对大脑中动脉阻断(middle cerebral artery occluded, MCAO)模型大鼠在行为学等功能恢复上的作用非常明显。在脑缺血损伤后,丰富环境有助于大鼠运动功能的恢复^[18],还能够改善其学习和记忆功能^[19]。

目前已经确认了丰富环境对脑卒中后大鼠行为的良性影

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2011.03.019

基金项目:国家高新技术计划(863计划)资助项目(2007AA02Z482)

作者单位:200040 上海,复旦大学附属华山医院康复医学科

通信作者:吴毅,Email:wuyi3000@yahoo.com.cn

响,然而功能改善背后的确切机制却没有一个系统完整的解释。但丰富环境对脑卒中后大鼠脑内神经再生的影响是可以明确的,除了已经证实的对新生神经元存活的促进作用以外,还发现对脑缺血模型大鼠进行丰富环境干预后,其某些神经元在形态学上会产生相应变化。树突作为成体脑内兴奋性谷氨酸的主要突触后靶点,也被认为是突触塑造过程中的重要位点,因此观察树突的变化是推断神经突触塑造情况的一个重要的形态学指标。在对脑缺血模型大鼠的研究中发现,相对于标准环境中饲养的大鼠,丰富环境下饲养的大鼠在脑缺血 3 周后,其大脑皮质的树突长出了更多的分支,并且树突突起的数量也明显增加^[20]。

除了对神经元的积极作用,丰富环境对缺血性损伤后神经胶质细胞的影响也成了目前的一个研究热点。研究发现,在对大鼠进行 MCAO 手术后,对其进行为期 5 周的标准饲养笼和丰富环境饲养笼的对比干预,发现经过标准饲养笼饲养的大鼠其海马齿状回的星形胶质细胞几乎没有再生,导致该区域的神经元与星形胶质细胞的比例增大,而丰富环境下的大鼠脑内的神经元与星形胶质细胞的比例却趋于正常^[21]。这个观察结果的临床意义还不清楚,损伤诱导的海马神经元再生与胶质细胞再生与其脑梗死后的功能恢复是否相关也还不清楚。然而无论如何,由于神经元与神经胶质必须保持在一定比例(即作为一个整体的神经-胶质网络)才能发挥其正常的信息传递功能。在缺乏丰富环境的情况下,胶质细胞再生的相对不足,不能对新生神经元给予足够的支持,这也可能是其功能恢复上出现差异的一个潜在原因。现在,已有越来越多的证据证明星形胶质细胞在神经信号的正常传递和突触的塑造中扮演着积极的作用^[11,12],而观察发现,丰富环境可以增加星形胶质细胞的数量^[11,12]。

并且,丰富环境还显示出对缺血性脑损伤的多途径的综合治疗作用。除了对神经再生的影响,研究发现,丰富环境还可以促进脑梗死后的微血管新生^[22],其机制与多种血管生长活性因子的调控相关,丰富环境不仅能促进梗死侧海马表达血管内皮生长因子和 VIII 因子^[23],还能上调血管内皮生长因子受体^[24]。此外,丰富环境也可以影响缺血后动物脑内相关基因的表达。对脑缺血模型大鼠的研究发现,给予其丰富环境的干预后,这些大鼠海马区域内的神经可塑性相关基因的表达发生了明显的变化^[25]。

二、丰富环境对颅脑外伤康复的作用

颅脑外伤是外界暴力直接或间接作用于头部所造成的损伤。颅脑外伤病情复杂、变化快,重型颅脑损伤甚至可导致脑疝等严重后果。除了威胁伤者生命,颅脑外伤的另一个危害在于其产生的后遗症明显,轻则包括头痛、神经过敏、易怒、注意力集中障碍、记忆力障碍、头晕、失眠、疲劳等,重则包括外伤性癫痫,持续性植物状态等。

丰富环境在颅脑外伤中的研究相对较少,但是随着丰富环境的脑保护作用不断被证实和应用,近年来,一些国外学者开始逐渐将这种干预手段引入到颅脑外伤的研究中。因为与缺血性损伤一样,颅脑外伤本身就可以刺激成体脑内的内源性神经再生^[26],这也就为丰富环境放大这种刺激再生的作用奠定了理论基础。因此,人们开始发现在外伤后的脑功能恢复阶段,丰富环境同样可以起到积极的作用。并且,动物研究也证实,丰富环境不仅可以减小脑损伤面积^[27],还可以明显改善颅脑外伤大鼠的

运动和认知功能^[27,28]。丰富环境对中枢神经系统的作用在其形态学和生化层面上也有着紧密的相关性。实验证明,丰富环境在降低大鼠颅脑外伤后脑损伤面积的同时,也促进了神经突起的生长和神经营养因子的合成^[29,30]。有趣的是,性别因素可能在丰富环境对颅脑外伤的恢复治疗中起着某种作用,对不同性别颅脑外伤后的大鼠进行丰富环境干预后发现,雄性大鼠的空间记忆能力有了明显提高,而雌性大鼠的记忆功能恢复不明显^[31]。

总而言之,脑损伤后,大脑会自行启动一系列保护机制来减轻这种损伤带来的功能障碍,神经再生便是其中重要的一种,而这也被认为是脑损伤后功能恢复和重建的重要前提。但是这种自发的代偿作用相对微弱,并且这种有限的功能恢复也不能满足患者以及社会的需求。而丰富环境可以协助机体增加这种代偿性的神经再生作用,因而更大程度地促进患者的功能恢复,这也可能是丰富环境在脑损伤康复中的一种治疗机制。由于丰富环境可以促进脑损伤后 SVZ 区的成体神经干细胞的增殖分化,神经前体细胞的迁移,新生神经元的存活,神经网络的形成,突触的塑造,并能对神经再生过程中的神经活性因子的表达,甚至相关基因的调控产生影响。因此,丰富环境在脑损伤的康复治疗中有着极为广阔的应用前景。

问题和展望

在对丰富环境研究的几十年中,人们开始注意到脑的可塑性以及丰富环境对内源性神经再生的促进作用。因此,丰富环境被广泛地应用于中枢神经系统损伤的保护和治疗的研究中。而丰富环境在国内的发展才刚刚起步,目前还仅限于针对脑梗死后神经血管恢复机制的相关研究,而在脑损伤等其他方面的研究还相对不足,与国外的神经康复研究还有一定差距,但也具有很大的发展空间。

随着中枢神经系统再生潜能的发现,神经康复进入了一个新纪元。从转化医学的角度出发,丰富环境在神经康复领域中的一个重要研究方向,便是对脑损伤后功能重建的相关研究。然而丰富环境的确切治疗机制还没有完全明确,并且将这种实验手段转化为临床治疗也还有很长的路要走。但是丰富环境以其对内源性神经再生独特的诱导作用,以及其更为生态的康复理念和无毒副作用的优势,一定会成为脑损伤后康复治疗的一种新趋势,为广大患者提供一种新的、有效的治疗手段。

参 考 文 献

- [1] Hebb DO. The effects of early experience on problem-solving at maturity. *Am Psychol*, 1947, 2: 737 - 745.
- [2] Xu ZW, Hou B, Zhang YZ, et al. Antidepressive behaviors induced by enriched environment might be modulated by glucocorticoid levels. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2009, 19: 868 - 875.
- [3] Sifonios L, Trincherio M, Cereseto M, et al. An enriched environment restores normal behavior while providing cytoskeletal restoration and synaptic changes in the hippocampus of rats exposed to an experimental model of depression. *Neuroscience*, 2009, 164: 929 - 940.
- [4] Bruel-Jungerman E, Laroche S, Rampon C. New neurons in the dentate gyrus are involved in the expression of enhanced long-term memory following environmental enrichment. *Eur J Neurosci*, 2005, 21: 513 -

- 521.
- [5] Olson AK, Eadie BD, Ernst C, et al. Environmental enrichment and voluntary exercise massively increase neurogenesis in the adult hippocampus via dissociable pathways. *Hippocampus*, 2006, 16: 250 – 260.
 - [6] Zhao CM, Deng W, Gage FH. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell*, 2008, 132: 645 – 660.
 - [7] Kee N, Teixeira CM, Wang AH, et al. Preferential incorporation of adult-generated granule cells into spatial memory networks in the dentate gyrus. *Nat Neurosci*, 2007, 10: 355 – 362.
 - [8] Tashiro A, Makino H, Gage FH. Experience-specific functional modification of the dentate gyrus through adult neurogenesis: a critical period during an immature stage. *J Neurosci*, 2007, 27: 3252 – 3259.
 - [9] Markham JA, Greenough WT. Experience-driven brain plasticity: beyond the synapse. *Neuron Glia Biol*, 2004, 1: 351 – 363.
 - [10] Sirevaag AM, Greenough WT. Differential rearing effects on rat visual cortex synapses. III. Neuronal and glial nuclei, boutons, dendrites, and capillaries. *Brain Res*, 1987, 424: 320 – 332.
 - [11] Sirevaag AM, Greenough WT. Plasticity of GFAP-immunoreactive astrocyte size and number in visual cortex of rats reared in complex environments. *Brain Res*, 1991, 540: 273 – 278.
 - [12] Jones TA, Greenough WT. Ultrastructural evidence for increased contact between astrocytes and synapses in rats reared in a complex environment. *Neurobiol Learn Mem*, 1996, 65: 48 – 56.
 - [13] Ullian EM, Sapperstein SK, Christopherson KS, et al. Control of synapse number by glia. *Science*, 2001, 291: 657 – 661.
 - [14] Halassa MM, Fellin T, Haydon PG. The tripartite synapse: roles for gliotransmission in health and disease. *Trends Mol Med*, 2007, 13: 54 – 63.
 - [15] Haydon PG. GLIA: listening and talking to the synapse. *Nat Rev Neurosci*, 2001, 2: 185 – 193.
 - [16] Li CX, Niu WZ, Jiang CH, et al. Effects of enriched environment on gene expression and signal pathways in cortex of hippocampal CA1 specific NMDAR1 knockout mice. *Brain Res Bull*, 2007, 71: 568 – 577.
 - [17] 孙凤艳. 医学神经生物学. 上海: 上海科学技术出版社, 2008: 332 – 349.
 - [18] Knieling M, Metz GA, Antonow-Schlorke I, et al. Enriched environment promotes efficiency of compensatory movements after cerebral ischemia in rats. *Neuroscience*, 2009, 163: 759 – 769.
 - [19] Soderstrom I, Strand M, Ingridsson AC, et al. 17 beta-estradiol and enriched environment accelerate cognitive recovery after focal brain ischemia. *Eur J Neurosci*, 2009, 29: 1215 – 1224.
 - [20] Johansson BB, Belichenko PV. Neuronal plasticity and dendritic spines: effect of environmental enrichment on intact and postischemic rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2002, 22: 89 – 96.
 - [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 Cereb Blood Flow Metab*, 2002, 22: 852 – 860.
 - [22] 马向阳, 贾子善, 槐雅萍, 等. 丰富环境对大鼠局灶性脑梗死后微血管新生的影响. *国际内科学杂志*, 2008, 35: 629 – 631.
 - [23] 马向阳, 穆剑玲, 牟兆新, 等. 丰富环境对大鼠局灶性脑梗死后海马区微血管新生的影响. *中国微循环*, 2009, 13: 491 – 493.
 - [24] 马向阳, 牟兆新, 陈俊荣, 等. 丰富环境对脑梗死大鼠梗死灶周围血管内皮生长因子受体的影响. *中国康复医学杂志*, 2010, 25: 109 – 113.
 - [25] Michael N, Milos P. Enriched environment and astrocytes in central nervous system regeneration. *J Rehabil Med*, 2007, 39: 345 – 352.
 - [26] Zhao WM, Huan LC, Zhao Y, et al. Endogenous adult neurogenesis and cognitive function recovery following traumatic brain injury in the rat hippocampus. *Neural Regen Res*, 2010, 5: 645 – 650.
 - [27] Lippert-Gruener M, Maegele M, Garbe J, et al. Late effects of enriched environment (EE) plus multimodal early onset stimulation (MEOS) after traumatic brain injury in rats: Ongoing improvement of neuromotor function despite sustained volume of the CNS lesion. *Exp Neurol*, 2007, 203: 82 – 94.
 - [28] Maegele M, Lippert-Gruener M, Ester-Bode T, et al. Reversal of neuromotor and cognitive dysfunction in an enriched environment combined with multimodal early onset stimulation after traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma*, 2007, 24: 1889 – 1889.
 - [29] Young D, Lawlor PA, Leone P, et al. Environmental enrichment inhibits spontaneous apoptosis, prevents seizures and is neuroprotective. *Nat Med*, 1999, 5: 448 – 453.
 - [30] Maegele M, Lippert-Gruener M, Ester-Bode T, et al. Multimodal early onset stimulation combined with enriched environment is associated with reduced CNS lesion volume and enhanced reversal of neuromotor dysfunction after traumatic brain injury in rats. *Eur J Neurosci*, 2005, 21: 2406 – 2418.
 - [31] Wagner AK, Kline AE, Sokoloski J, et al. Intervention with environmental enrichment after experimental brain trauma enhances cognitive recovery in male but not female rats. *Neurosci Lett*, 2002, 334: 165 – 168.

(修回日期: 2011-01-18)

(本文编辑: 松 明)