

· 述 评 ·

环境丰富化:重塑大脑的交响乐

朱东亚

南京医科大学药学院,江苏 南京 211166

[摘要] 哺乳类大脑是高度可塑的。环境丰富化作为非侵入式手段已被广泛用于增强大脑可塑性。EE能够显著改善各种脑功能,包括脑发育、脑衰老、脑损伤修复和大脑对应激的反应等,从而有益于脑发育疾病、神经退行性疾病、脑卒中和脑创伤、情绪障碍疾病及物质依赖等疾病的治疗。然而,EE的作用还停留在实验室阶段,临床转化仍较困难。发现EE产生效应的关键分子底物是促进其临床转化的重要策略。

[关键词] 环境丰富化;神经发育疾病;神经退行性疾病;脑卒中;情感障碍疾病

[中图分类号] R74

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)10-1411-03

doi:10.7655/NYDXBNS20201001

Environmental enrichment: a symphony facilitating brain remodeling

ZHU Dongya

School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

[Abstract] The mammalian brain is highly plastic. Environmental enrichment(EE) has been widely used as a noninvasive means to enhance brain plasticity. EE extensively improves brain functions, including development, aging, recovery from damages and response to stress stimulations, thereby benefits the treatment of neurodevelopmental disorders, neurodegenerative diseases, stroke and traumatic brain injury, affective disorders and substance addiction. However, EE has largely remained a laboratory phenomenon with little translation to the clinical setting. A critical strategy for the clinical translation of EE is to identify key molecular substrate of effects of EE on brain plasticity.

[Key words] environmental enrichment; neurodevelopmental disorder; neurodegenerative disease; stroke; affective disorder

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(10):1411-1413]

环境丰富化(environmental enrichment, EE)是指给动物提供一种丰富的、刺激的、类似于野外生存环境的饲养条件,由新奇感觉刺激、运动和社交3个元素构成。EE研究的先驱者是加拿大科学家Donald Hebb。1947年,他将实验室的大鼠带回家中饲养,在饲养笼中放置了感觉刺激、运动、社交的各种玩具,惊奇地发现这些大鼠的学习记忆能力显著优于先前实验室标准笼饲养的大鼠^[1]。1949年,他撰写了一本影响深远的专著*Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*,强调环境刺激如何重塑大脑从而改变行为表型。上世纪60—70年代,科学家们主要研究在生理条件下各种体验或经历如何影响大脑结构的可塑性,从而改善学习记忆能

力。而后,研究重点则更关注损伤的大脑,如卒中、脑创伤、神经退行性疾病、脑发育疾病、抑郁症和焦虑症等^[2-7]。如今,EE作为一种非侵入式的物理和社会心理学处置方式,为神经精神疾病的治疗提供了一种经济、安全且高效的全新策略,也为神经精神疾病治疗药物的研究指出了新的探索路径。

1 EE与脑发育

在发育阶段,哺乳动物大脑的神经网络对历练是高度敏感的,表现出极高的可塑性。例如,发育期单眼视力剥夺可导致对应的视觉皮层显著改变。在实验动物,已经可以清晰地阐明EE对大脑发育进程的影响。受伦理学和技术方法的限制,EE

如何影响人类大脑发育的实验研究还很难实施。上世纪80—90年代,很多人炒作EE概念,一些促进儿童大脑发育的产品曾风靡一时,如聪明(爱因斯坦)宝贝DVD、经典音乐CD等,但在科学界则饱受诟病。莫扎特效应,即听莫扎特奏鸣曲10 min比静默或听放松音乐的学生显示出更好的空间推理能力,曾引起科学界极大兴趣,但后来的实验未能重现原先的结果。虽然如此,EE在神经发育疾病(包括自闭症谱系障碍、注意缺陷多动障碍、脆性X染色体综合征等)中的作用得到广泛认可,EE不仅在大量动物模型实验中显示良好的治疗作用,在临床上利用一种模拟EE的感觉整合训练,也发现能明显改善神经发育疾病患儿的症状,包括语言、运动功能缺陷等^[1]。

2 EE与脑老化

随着年龄增长,一定程度的学习记忆能力下降是正常的生理过程,而神经退行性疾病,如阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)等,则导致病理性认知障碍^[2]。组蛋白乙酰化介导的基因转录和蛋白质合成的修饰改变了神经可塑性,对后天的学习记忆能力至关重要。与组蛋白乙酰化作用相似,EE通过增加突触可塑性和促进神经细胞发生,从而显著改善学习记忆能力。AD除神经元丢失外,胞外含有 β 淀粉样蛋白(amyloid β , A β)及其几种多肽寡聚体的斑块沉积和tau蛋白神经纤维缠结是关键病理学特征。早在2005年,Lazarov等即报道EE可以显著降低转基因鼠的脑内A β 水平和淀粉样蛋白沉积,选择性上调与学习记忆相关蛋白的基因转录。虽然后来也有些实验发现EE不是降低而是增加A β 水平,但众多研究均证明EE能够改善AD模型动物的认知障碍,建议将EE作为治疗AD的有效策略。新近,Prado等^[3]将EE中的运动锻炼和社交丰富化两个因素区分开来分别考察其作用,发现EE或单独运动锻炼对AD模型动物的认知缺陷有显著的改善作用,而单独的社交丰富化的作用并不明显,这对如何将EE运用到临床AD中治疗具有启发意义。此外,不仅对AD,EE在其他神经退行性疾病也显示出良好的治疗效果。

3 EE与脑损伤

脑卒中的致死率和致残率在我国各种疾病中位居首位,近年来随着溶栓和介入取栓技术的成熟和推广,卒中急性期的病死率有所下降,治疗时间

窗也有所扩展,但发病率仍在上升。病死率下降和发病率上升使得卒中的临床特征正从“急症”向“慢病”转变,因此如何解决卒中恢复期运动和认知功能康复的问题越来越迫切。卒中后运动障碍是神经网络损毁所致,哺乳动物大脑可通过突触发生、树突重塑、轴突芽生、神经细胞新生、皮质脊髓束代偿性重建等有限地修复神经网络,提示大脑存有自我修复能力^[4-6]。大量模型动物研究证明EE促进卒中后的神经网络重塑,改善认知和感觉运动功能,比其他各种治疗措施的效果都要明确、可靠,并在非人灵长类得到验证,在临床患者也发现有类似效果^[5-6]。EE对脑创伤的作用与脑卒中类似^[7]。

4 EE与脑应激

应激不仅是构成创伤后应激障碍、重症抑郁、焦虑症等的主要病因学,而且与吸毒关系密切。以心理应激为纽带,精神疾病和吸毒的机制互相重叠。国际上众多实验室均证实,暴露于EE的啮齿类和灵长类动物均表现出显著的、可复制的抗抑郁、抗焦虑和减轻物质依赖的表型,为这些疾病的治疗带来希望^[8]。EE何以如此灵验?接种应激(inoculation stress)理论在一定程度上能够对此作出解释^[9]。这一概念原先来自人群研究,是指由幼年或少年时期温和的应激经历产生的对未来强烈应激事件的适应能力。遭遇应激事件或困境教会了个体如何自我保护,就像疫苗接种,通过给个体接种无害剂量的疫苗防止未来发生疾病。接种应激现象在啮齿类和灵长类动物也得到证实。接种疫苗只能防御单一疾病,而接种应激可以防御一系列疾病。需要强调的是,接种应激不是在年幼时暴露于任何形式的应激,而是暴露于正面的、可适应的温和和应激。如果在年幼时暴露于强烈应激会导致成年后对应激事件更敏感。EE可以被看作为能够诱导脑和神经内分泌可塑性的慢性温和应激,对病理性应激产生抵抗力。众所周知,慢性不可预测性温和和应激是制备抑郁焦虑病理模型的经典范式。而EE与之不同,其是可预知的和可适应的,二者有根本区别,所以产生的效应是相反的。

5 EE临床转化

EE虽然在大量动物实验中获得令人信服的治疗效果,但其临床转化却步履维艰。EE的作用主要来源于运动、感觉、认知、情绪和社会刺激的驱动力,从而激发情趣、促进学习、重塑大脑。经典理论

认为,个体表型是由遗传背景和环境交互作用决定的^[8]。环境由共享环境(比如城市交通、城市建筑、工作单位等)和非共享环境(比如家庭住所、家庭背景、身体特征等)两部分构成。在相同的共享环境中,个体表型的差异则取决于遗传背景和非共享环境。如果是住院患者,比较容易尽量增加共享环境,减少非共享环境,比如院内脑卒中后的康复治疗。但对于院外患者,不仅共享环境变化多端,而且非共享环境更是千差万别,是EE转化的难点。此外,还有很多技术层面的限制因素:①动物实验的EE是在标准化的饲养笼中实施,而在人类,标准化的住所意味着生活缺乏特色;②标准化的环境条件在医院之间或医院科室之间都难以实现,更何况院外患者;③在临床上,尚缺乏何种环境整合才能促进人脑可塑性的理论知识;④EE刺激的剂量如何选择^[10]。如何破解EE转化难题?有两条路径可以探索,一是在动物模型上阐明EE作用的分子机制,发现EE产生效应的关键分子底物,针对该分子研发模拟EE作用的药物;二是阐明EE作用的神经机制,基于该机制研发调控相关神经活动的装置。虽然前方道路荆棘丛生,EE临床转化未来依然可期。

[参考文献]

- [1] BALL N J, MERCADO E, ORDUÑA I. Enriched environments as a potential treatment for developmental disorders: a critical assessment [J]. *Front Psychol*, 2019, 10: 466
- [2] SALE A, BERARDI N, MAFFEI L. Environment and brain plasticity: towards an endogenous pharmacotherapy [J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(1): 189-234
- [3] PRADO LIMA M G, SCHIMIDT H L, GARCIA A, et al. Environmental enrichment and exercise are better than social enrichment to reduce memory deficits in amyloid beta neurotoxicity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(10): E2403-E2409
- [4] CARMICHAEL S T. Emergent properties of neural repair: elemental biology to therapeutic concepts [J]. *Ann Neurol*, 2016, 79(6): 895-906
- [5] KEMPERMANN G. Environmental enrichment, new neurons and the neurobiology of individuality [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(4): 235-245
- [6] JONES T A. Motor compensation and its effects on neural reorganization after stroke [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18(5): 267-280
- [7] ALWIS D S, RAJAN R. Environmental enrichment and the sensory brain: the role of enrichment in remediating brain injury [J]. *Front Syst Neurosci*, 2014, 8: 156
- [8] ROGERS J, RENOIR T, HANNAN A J. Gene-environment interactions informing therapeutic approaches to cognitive and affective disorders [J]. *Neuropharmacology*, 2019, 145(Pt A): 37-48
- [9] CROFTON E J, ZHANG Y, GREEN T A. Inoculation stress hypothesis of environmental enrichment [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 49: 19-31
- [10] MCDONALD M W, HAYWARD K S, ROSBERGEN I C M, et al. Is environmental enrichment ready for clinical application in human post-stroke rehabilitation? [J]. *Front Behav Neurosci*, 2018, 12: 135

[收稿日期] 2020-07-31