

- fering from pudendal neuralgia[J]. Dis Colon Rectum, 1999, 42(2):186—192.
- [23] Robert R, Prat-Pradal D, Labat JJ, et al. Anatomic basis of chronic perineal pain: role of the pudendal nerve[J]. Surg Radiol Anat, 1998, 20(2):93—98.
- [24] Robert R, Labat JJ, Bensignor M, et al. Decompression and transposition of the pudendal nerve in pudendal neuralgia: a randomized controlled trial and long-term evaluation [J]. Eur Urol, 2005, 47(3):403—408.
- [25] Robert R, Labat JJ, Riant T, et al. Neurosurgical treatment of perineal neuralgias[J]. Adv Tech Stand Neurosurg, 2007, (32):41—59.
- [26] Benson JT, Griffis K. Pudendal neuralgia, a severe pain syndrome[J]. Am J Obstet Gynecol, 2005, 192(5):1663—1668.
- [27] Carmel M, Lebel M, Tu le M. Pudendal nerve neuromodulation with neurophysiology guidance: a potential treatment option for refractory chronic pelvi-perineal pain[J]. Int Urogynecol J, 2010, 21(5):613—616.
- [28] Eccleston C, Williams AC, Morley S. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009, (2): CD007407.
- [29] Possover M, Forman A. Voiding dysfunction associated with pudendal nerve entrapment[J]. Curr Bladder Dysfunct Rep, 2012, 7(4):281—285.

· 综述 ·

丰富环境对阿尔茨海默病脑功能康复影响的研究进展

赵 燕¹ 毕月斋² 王 珊³ 谷岩梅¹ 李 妍¹ 于 虹¹ 陈海英^{1,4}

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD),即老年性痴呆,以大脑皮质萎缩、神经元丢失、老年斑(senile plaques, SP)、神经纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT)为主要病理改变,其中大脑颞叶海马区受累最严重。临床表现以进行性记忆减退、认知功能障碍、心理精神状态改变等为主。病死率居老年人病死原因的第四位^[1]。随着我国人口老龄化的日趋明显,AD必将成为一个严重的社会问题。据有关文献报道^[2],目前全国患者约600万,已成为影响家庭和社会发展的一个重要制约因素。近年来,基于内源性神经再生理论而不断发展的丰富环境(enriched environment, EE)作为一种新的干预手段,为阿尔茨海默病的防治及康复带来了希望,本文主要回顾丰富环境对脑的可塑性影响及对阿尔茨海默病脑功能的康复作用。

1 丰富环境的基本概念

1947年,Hebb提出“丰富环境”的概念^[3],此后这一模式被广泛用于研究环境因素对脑功能的影响。1978年丰富环境首次被定义为:存在多个干预因子的环境,是复杂的无生命物与社会刺激的复合体。即动物的饲养环境空间增大,内置物体丰富新奇,成员较多,不仅提供了多感官刺激和运动的机会,而且赋予了相互间社交行为的可能^[4]。

丰富环境刺激可分为两大类。第一,社会性刺激,包括:
①交往的社会性刺激:即为实验动物提供相互交往的机会。对有群居习性的动物给予成对喂养或群养,且群体构成和谐稳定,最好为同窝出生,并提供一定数量的藏匿处以减少动物间的攻击行为,保证动物可以主动有效地逃避攻击;
②非交往的社会性刺激:包括与周围物体或其他动物在听觉、视觉和嗅觉方面的交流。对于因实验目的必须进行隔离的动物,如对术后或感染动物的干预中,非交往的社会性刺激非常重要。第二,躯体性丰富刺激:即在复杂多变的环境内设

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2014.07.028

1 河北医科大学护理教研室,河北省石家庄市中山路361号,050017;2 河北省儿童医院;3 石家庄市中医院;4 通讯作者
作者简介:赵燕,女,硕士研究生;收稿日期:2013-06-08

置实验动物能自由活动的装置。研究显示为动物提供自发性运动的机会能够显著增强丰富环境的干预效果,是丰富环境的重要组成部分。也有实验着重于增强环境本身和社交的丰富,而未加入转轮等运动设施来增加自发性的躯体活动。还有学者认为^[5],为动物提供丰富的营养和感官上的刺激也属于躯体性丰富刺激。

2 丰富环境的构建

实验动物的丰富环境需严格进行设置和评价,以利于动物生存活动和实验顺利进行为原则,适合动物神经系统的发育和行为发展为目的,而不是最大程度地进行环境刺激,因而需要在了解动物天性的基础上来设计“丰富环境”,而不是随意运用自认为对动物有吸引力的物体来搭建。而且丰富环境也不等于自然环境,其构建不需要充分模拟自然环境,而应根据具体实验要求进行。笼统地说,丰富环境有生存环境和社会交往两方面因素。丰富环境的设置也因实验者和实验动物而异,通常包括新鲜多变的环境、更大的自由活动空间,以及动物间更密切的交往。

生存环境:动物的笼舍较常规笼舍大,并具有丰富的笼舍环境,如隧洞、梯子、平台、滚轮、秋千、积木、球和小塑像等,同时考虑到环境温度及动物的昼夜习性、摄食习惯等因素;啮齿类动物昼伏夜出、趋暗避光、喜穴居,需设置光照条件,提供小房子和隧道等供动物藏身和探索之用;提供滚轮等运动器械以增加动物自发运动;提供大小形状不一的积木和其他塑料制品等促进动物的精细运动;同时还可以提供不同质地和味道的食物如蔬菜、水果、谷物等以满足动物的个体需求。

社交接触:妥善安排群居环境,使动物能够进行躯体的以及感官上的接触。有的丰富环境干预的实验仅仅设计更大的活动空间和新奇多变的内部环境,并不为动物提供相互交往的机会。

其他形式的丰富刺激:提供白噪音、音乐、砂纸或香味等促进动物的感知觉。啮齿类动物的感光细胞多为视杆细胞,对于颜色刺激不敏感,因此视觉刺激不如嗅觉刺激有效,而对于人类则应当强调环境色彩的重要性。

从丰富环境的发现到现在半个多世纪的时间内,有关丰富环境的研究多是进行的动物实验研究。目前对人类的丰富环境尚缺乏足够和统一的认识。有研究显示,将丰富环境和多种康复训练方法相结合,可以使大脑达到最佳的功能恢复^[6]。针对脑卒中患者的丰富康复环境,有学者认为应包括三个方面:①康复训练内容及其变化、物理环境的设置(如训练场地、设备等);②传递康复训练的方法(如一对一训练、小组训练、两位患者交替训练);③医务人员及其知识、技能和态度。国内有研究把记忆训练,心理和思维训练、色彩、声、

光等动态刺激作为丰富环境^[7]。与丰富环境理论中的多感官刺激相似的是多感觉刺激疗法(sensory stimulation program, SSP),目前主要用于植物人促醒。

3 丰富环境对正常大脑可塑性及认知功能的影响

神经系统的可塑性是哺乳动物为了适应周围环境的变化而进化出的一种固有特性,通常是指大脑细胞结构、细胞间的联系以及功能在大脑适应性训练后修饰性的提高,它能使脑内的活性物质甚至结构随着环境刺激的改变而做出相应的调整。研究表明,大脑能对环境刺激、生理状态的改变,甚至是一些经历和体验做出明显的反应^[8],其成体脑内的一些区域会出现结构上、功能上以及生化上的改变^[9]。

丰富环境可诱导大脑结构产生多种变化^[10]。解剖学上的改变包括大脑重量的增加,大脑皮质的增厚,海马体积的增大等。在细胞水平上,丰富环境可以增加神经母细胞的增殖和新生神经元的产生,增加细胞体积,增加树突分枝及树突棘密度,增加单个神经元的突触数量,这些变化在视皮质及海马中改变最为明显^[11]。丰富环境也可以改变胶质细胞的形态(包括星型胶质细胞和少突胶质细胞),促进大脑和小脑的胶质细胞增生,提示丰富环境具有防治某些疾患(如神经变性疾病)的潜力。

丰富环境还能引起多种神经活性物质含量的变化。比如脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),而这些神经营养因子在神经再生和神经网络的塑造中起着重要作用^[12];帮助神经元的发育、分化和生存;有利于神经和非神经细胞的综合处理和靶向神经元的生存;对多种神经退行性疾病和脑损伤具有神经保护作用。因此,通过增加多种神经营养因子的水平,丰富环境有可能降低大脑遭遇损伤后到达神经退行性疾病的易损性。此外,丰富环境能够调整胆碱能、多巴胺能和谷氨酸能神经的传递。而且,成年大鼠暴露于丰富环境中显示出与学习记忆功能相关蛋白的增多,早期即刻基因的增多,如神经生长因子诱导因子-A(nerve growth factor inducible factor, NGFI), Zif/268 (Zinc finger protein 268)和 Arc(arcuate nucleus)以及环磷酸腺苷 AMP 反应原件结合蛋白 CREB(cAMP-response element binding protein)磷酸化的增多^[13]。Nithianantharajah 等人的研究^[14]显示暴露于丰富环境 1 个月后大脑的一些区域中突触后致密物 PSD-95 蛋白(postsynaptic density protein 95)表达的增多。

丰富环境对于实验动物的智力和行为具有积极影响。暴露于丰富环境中的大鼠空间及非空间记忆能力、对于外来危险的记忆能力提高^[11],长时程增强效应(long-term potentiation, LTP)增加^[15]。Tang^[16]的一项实验研究显示小鼠生活在

丰富环境条件下表现出更好的信号条件反射能力、恐惧消退能力和新奇目标识别能力。这些变化同时也与谷氨酸受体亚基蛋白GLuR1、NR2B(NMDA2B)和NR2A(NMDA2A)的增加有关。相似的是, Tang和Zou^[17]的实验显示,动物体验新奇环境后,LTP峰值电位和兴奋性突触后电位增强。而且,动物生活环境中装备转轮或者强制动物于跑台运动,能够增强神经形成和胶质形成,并且动物表现出更好的运动与认知能力^[18]。此外,研究还表明丰富环境对于年龄相关认知障碍有改善作用,同时可增强海马的信息处理能力^[19]。

4 丰富环境对阿尔茨海默病脑功能康复的实验研究

丰富环境能够预防或者延缓阿尔茨海默病相关的认知功能衰退,并且临床流行病学的观察也证实了这个观点^[20]。

丰富环境减轻认知功能障碍的功效已经在阿尔茨海默病的动物模型中得到证实。研究显示与阿尔茨海默病相似病理改变的小鼠在暴露于丰富环境后其认知功能得到改善^[21]。然而,这种改善伴随着淀粉样蛋白斑形成的增多,提示处于丰富条件下的小鼠比处于标准条件下的对照组小鼠有更大程度的抵抗病理损害的能力。丰富环境刺激也可以增加阿尔茨海默病转基因小鼠TgCRND8的海马新生神经元的数量;同时其脑内各种可塑性相关因子的表达都会增多^[22]。此外,丰富环境还能够改善植入家族性阿尔茨海默病相关突变APPswe/PS1 Delta E9的转基因小鼠的发病症状,促进其大脑结构的重塑;并且对其突触的研究表明,丰富环境明显促进了海马区的长时程增强作用^[23]。

丰富环境也可改善正常老化脑的学习行为,使一些脑区突触素水平维持在幼年脑的水平^[24]。因此,暴露于丰富环境条件下有预防伴随老化过程中的突触丢失和延缓阿尔茨海默病认知功能障碍的潜能。这与“缺少认知方面刺激是阿尔茨海默病发病危险因素”的意见相一致,并且训练、社会交往和先进的专业训练能够减少与年龄相关的痴呆和阿尔茨海默病发病的风险^[25]。观察丰富环境干预对动物认知功能的影响,在探讨AD发病原因的同时,有助于指导人们通过有意识的改善工作、生活环境,缓解压力来预防或延缓AD的发生。

5 丰富环境对其他神经退行性疾病功能恢复的效果

丰富环境对于脑功能康复的效果在其他一些神经变性疾病的动物模型中也得到证实。大量动物实验发现,脑缺血损伤后,丰富环境有助于大鼠运动功能的恢复^[26],能改善其学习和记忆功能^[27]。同时促进梗死侧海马表达血管内皮生长因子和VIII因子,上调血管内皮生长因子受体^[28]。

在亨廷顿病的动物模型中,暴露于丰富环境能够有效预防纹状体神经元的变性,并且间接的提高脑功能的恢复^[29]。

对亨廷顿病的转基因小鼠R6/2和R6/1的研究发现,丰富环境还可以延缓其症状的发生时间^[30],并且其平衡能力和运动能力在行为学评定中都显著优于对照组。与野生型小鼠相比,丰富环境干预可以改善亨廷顿病转基因小鼠R6/1的SVZ区(subventricular zone)和海马的神经再生功能的下降^[31]。

对帕金森病动物模型的研究显示,暴露于丰富环境能够减缓症状的进展和严重程度,并且改善单侧多巴胺功能衰竭大鼠的运动功能。对用6-羟多巴胺(6-OHDA)损伤后的帕金森大鼠模型的研究发现^[32],丰富环境干预能够显著改善大鼠的运动功能,并且这种生理的多样刺激通过改变其黑质的微环境从而促进了胶质和神经元的再生。而在注射6-OHDA前后分别进行的丰富环境干预研究发现,这些复合的物理性刺激不仅能促进神经的再生,还能增强大鼠对6-OHDA损伤的抵抗能力,并且对整个黑质系统都能起到明显的保护作用。

6 小结

随着我国老龄化社会的到来,阿尔茨海默病等神经退行性疾病的治疗及康复需求越来越大。但由于现有治疗及药物效果有限,而且其不良反应和药物耐受的问题也日益严重。因此,开发新的防治手段非常必要。动物实验研究显示,丰富环境对神经退行性疾病有一定的防治作用,而且能增强其他治疗的效果。丰富环境的研究应用,以及药物联合环境干预的治疗理念,可能会为神经康复带来新的希望^[33]。但目前尚缺乏人类丰富环境的相关研究。进一步构建人类不同疾病的丰富环境并开展临床研究尤为重要。

参考文献

- [1] 辛胜利,周卡,尹学,等.群居老人痴呆症状调查分析[J].南方护理学报,2000,7(2):42—43.
- [2] 盛树力.老年性痴呆发病机理研究进展和药物治疗未来战略[J].中国医学科学院学报,2004,26(2):101—103.
- [3] Hebb DO. The effects of early experience on problem solving at maturity[J]. Am Psychologist, 1947, (2):306—307
- [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 (1990-2002) [J]. Prog Neurobiol, 2004, 72(3):167—182.
- [5] Baumans V. Environmental enrichment for laboratory rodents and rabbits: requirements of rodents, rabbits, and research[J]. ILAR J, 2005, 46(2):162—170.
- [6] 孙咏虹.丰富康复训练与神经可塑性[J].中国康复理论与实践, 2010,7(16):635—637.
- [7] 李平均,李化玲.作业疗法改善颅脑损伤患者的记忆功能[J].中国临床康复,2003,7(16):2322—2323.

- [8] Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, et al. The plastic human brain cortex[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2005, (28):377—401.
- [9] Ward NS, Cohen LG. Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke[J]. *Arch Neurol*, 2004, 61(12):1844—1848.
- [10] Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment[J]. *Nature*, 1997, 386(6624):493—495.
- [11] Kempermann G, Gast D, Gage FH. Neuroplasticity in old age: sustained fivefold induction of hippocampal neurogenesis by long-term environmental enrichment[J]. *Ann Neurol*, 2002, 52(2):135—143.
- [12] Zhao Q, Matsumoto K, Hayashida M, et al. Enriched environment improves chronic cerebral hypoperfusion-induced spatial cognitive deficit in mice: Involvement of VEGF and BDNF[J]. *J Pharmacol Sci*, 2009, 109: 251P—251P.
- [13] Young D, Lawlor PA, Leone P, et al. Environmental enrichment inhibits spontaneous apoptosis, prevents seizures and is neuroprotective[J]. *Nat Med*, 1999, 5(4):448—453.
- [14] Nithianantharajah J, Levis H, Murphy M. Environmental enrichment results in cortical and subcortical changes in levels of synaptophysin and PSD-95 proteins[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2004, 81(3):200—210.
- [15] Duffy SN, Craddock KJ, Abel T, et al. Environmental enrichment modifies the PKA-dependence of hippocampal LTP and improves hippocampus-dependent memory[J]. *Learn Mem*, 2001, 8(1):26—34.
- [16] Tang YP, Wang H, Feng R, et al. Differential effects of enrichment on learning and memory function in NR2B transgenic mice[J]. *Neuropharmacology*, 2001, 41(6):779—790.
- [17] Tang AC, Zou B. Neonatal exposure to novelty enhances long-term potentiation in CA1 of the rat hippocampus[J]. *Hippocampus*, 2002, 12(3):398—404.
- [18] van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus[J]. *Nat Neurosci*, 1999, 2(3):266—270.
- [19] Kobayashi S, Ohashi Y, Ando S. Effects of enriched environments with different durations and starting times on learning capacity during aging in rats assessed by a refined procedure of the Hebb-Williams maze task[J]. *J Neurosci Res*, 2002, 70(3):340—346.
- [20] Mayeux R. Epidemiology of neurodegeneration[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2003, (26):81—104.
- [21] Arendash GW, Garcia MF, Costa DA, et al. Environmental enrichment improves cognition in aged Alzheimer's transgenic mice despite stable beta-amyloid deposition[J]. *Neuroreport*, 2004, 15(11):1751—1754.
- [22] Herring A, Ambrée O, Tomm M, et al. Environmental enrichment enhances cellular plasticity in transgenic mice with Alzheimer-like pathology[J]. *Exp Neurol*, 2009, 216(1):184—192.
- [23] Hu YS, Xu P, Pignio G, et al. Complex environment experience rescues impaired neurogenesis, enhances synaptic plasticity, and attenuates neuropathology in familial Alzheimer's disease-linked APP^{swe}/PS1^{DeltaE9} mice[J]. *FASEB J*, 2010, 24(6):1667—1681.
- [24] Saito S, Kobayashi S, Ohashi Y, et al. Decreased synaptic density in aged brains and its prevention by rearing under enriched environment as revealed by synaptophysin contents [J]. *J Neurosci Res*, 1994, 39(1):57—62.
- [25] Terry RD. Alzheimer's disease and the aging brain[J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2006, 19(3):125—128.
- [26] Knieling M, Metz GA, Antonow-Schlorke I, et al. Enriched environment promotes efficiency of compensatory movements after cerebral ischemia in rats[J]. *Neuroscience*, 2009, 163(3):759—769.
- [27] Söderström I, Strand M, Ingridsson AC, et al. 17 beta-estradiol and enriched environment accelerate cognitive recovery after focal brain ischemia[J]. *Eur J Neurosci*, 2009, 29(6):1215—1224.
- [28] 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[J]. *中国康复医学杂志*, 2010, (25):109—113.
- [29] Hockly E, Cordery PM, Woodman B, et al. Environmental enrichment slows disease progression in R6/2 Huntington's disease mice[J]. *Ann Neurol*, 2002, 51(2):235—242.
- [30] van Dellen A, Blakemore C, Deacon R, et al. Delaying the onset of Huntington's in mice[J]. *Nature*, 2000, 404(6779):721—722.
- [31] Lazic SE, Grote H, Armstrong RJ, et al. Decreased hippocampal cell proliferation in R6/1 Huntington's mice[J]. *Neuroreport*, 2004, 15(5):811—813.
- [32] Steiner B, Winter C, Hosman K, et al. Enriched environment induces cellular plasticity in the adult substantia nigra and improves motor behavior function in the 6-OHDA rat model of Parkinson's disease[J]. *Exp Neurol*, 2006, 199(2):291—300.
- [33] 谢鸿宇, 吴毅. 丰富环境在神经退行性疾病中的应用新进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2011, 6(26):2592—2596.