

丰富环境改善阿尔茨海默病的基础研究进展

闫佩云^{1,2}, 何丹妮^{1,2}, 张俊芳^{1,2*}

(1. 宁波大学 医学院, 浙江 宁波 315211; 2. 浙江省病理生理技术重点实验室, 浙江 宁波 315211)

摘要: 阿尔茨海默病(AD)是一种以进行性认知障碍和记忆能力损害为主的神经退行性疾病。虽然针对 AD 发病机制和治疗的研究众多, 但目前仍缺乏十分有效的治疗手段。一些研究显示, 通过改变生活环境和方式, 进行各种体育活动, 在预防及改善 AD 方面发挥重要作用。丰富环境是指相对于标准实验室饲养条件而言可以增强动物感觉、认知和运动等各方面刺激的实验室饲养条件, 丰富环境可增加海马神经发生, 增强突触可塑性及提高认知行为等。从最初发现丰富环境对神经退行性病变神经元丢失有改善作用之后, 关于丰富环境与 AD 的研究层出不穷, 从多角度如 β 淀粉样蛋白及 Tau 蛋白磷酸化等方面阐释丰富环境对 AD 的改善作用及相关机制。本文就丰富环境对 AD 的改善作用及相关调节机制做一综述。

关键词: 阿尔茨海默病; 丰富环境; 神经可塑性; β -淀粉样蛋白; Tau 蛋白

中图分类号: R338.64

文献标志码: A

文章编号: 1001-5132 (2017) 06-0098-06

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease)是一种起病隐匿的进行性发展的神经系统退行性疾病, 临床以认知功能障碍、记忆力损害、人格和行为改变等全面性痴呆表现为特征。其主要的病理学特征为神经元胞外 β 淀粉样蛋白(Amyloid β protein, A β)沉积形成的老年斑(Senile Plaques, SPs)、细胞内 Tau 蛋白过度磷酸化聚集形成的神经原纤维缠结(Neurofibrillary Tangles, NFTs)、皮质和海马神经元及突触丢失等^[1]。目前各国对 AD 投入了大量研究, 仍未研发出能够有效治愈 AD 的药物, 针对 A β 和 Tau 蛋白的被动免疫和主动免疫治疗策略, 目前均未能成功地进入临床应用。另一角度研究主要针对丰富生活方式, 包括体育锻炼、健康饮食、社会交往和心理刺激活动等, 发现其对 AD 具有改善作用并进行了深入探讨。

Geiger 等^[2]于 1947 年首次提出丰富环境的概念(Environmental Enrichment, EE), 丰富环境是指将实验动物暴露于比其在标准饲养条件下受到更大身体或者(和)社会刺激的环境中。相对于标准饲养环境, 丰富环境训练的动物饲养空间增大, 成员

增多, 内置物体丰富而新奇。丰富环境不仅提供了多感官刺激和多项运动的机会, 而且赋予了相互间社交及性行为的可能。丰富环境是使实验动物可选择性地进行探索、社交、认知和身体运动等, 而并非单纯放置于近似野生环境的环境中。丰富环境对神经退行性疾病的改善作用首先在亨廷顿病(Huntington's Disease, HD)中被发现, 该研究表明丰富环境可减缓 R6/1 HD 转基因小鼠活动缺陷的发生, 改善神经元退行性丢失, 减缓了大脑皮层的退化^[3]。随着研究深入, 发现丰富环境对压力应激、老化及神经系统疾病(如 AD、中风、癫痫和各种脑损伤等)可产生有益的影响^[4-5]。在动物实验中, 针对丰富环境对 AD 改善作用的研究愈来愈广泛, 已有一些综述涉及到丰富环境与 AD 的研究进展, 并侧重康复研究, 同时涵盖了丰富环境与神经可塑性间的关系, 及丰富环境对正常大脑及多种神经退行性疾病如抑郁症、帕金森病、HD 等作用^[6-7]。本文将集中在丰富环境与 AD 的研究, 将国内外最新的研究成果涵盖在内, 从行为学、神经可塑性、细胞及分子水平系统等方面地综述丰富环境对 AD

收稿日期: 2017-03-10.

宁波大学学报(理工版)网址: <http://journalg.nbu.edu.cn/>

基金项目: 国家自然科学基金(81371224); 宁波大学王宽诚幸福基金.

第一作者: 闫佩云(1990—), 女, 山西忻州人, 在读硕士研究生, 主要研究方向: 神经生物学. E-mail: m18268534126@163.com

*通信作者: 张俊芳(1978—), 女, 山西大同人, 教授, 主要研究方向: 神经生物学. E-mail: zhangjunfang@nbu.edu.cn

的影响及相关细胞分子机制。

1 丰富环境引起的AD行为学变化

一些生活方式,如健康的饮食、规律的体育活动、维持正常的血压和胆固醇水平以及积极参与社会活动均可减少人群AD的患病风险。把这些生活方式在动物模型中模拟,发现丰富环境可改善AD动物模型的学习记忆能力、情绪行为等。Nicoletta Berardi等通过新物体识别实验和水迷宫实验分别测试了2月龄、7月龄及12月龄的AD11小鼠和野生型小鼠,发现丰富环境训练可显著改善AD11小鼠的学习记忆行为,与相同环境中的野生型小鼠表现相当^[8]。重庆医科大学唐勇课题组对6月龄家族性AD突变模型APP/PS1小鼠给予4个月的跑步锻炼,水迷宫实验发现跑步锻炼组学习记忆行为显著提高,且白质总体积、白质内有髓纤维总体积和轴突的总体积明显增加,可能是其改善学习记忆损害的结构基础^[9]。并且丰富环境显著提高了APP-23转基因小鼠的空间记忆能力,在水迷宫实验测试中发现丰富环境可以缩短APP-23小鼠的逃避潜伏期、加快游泳速度、缩短寻找平台的路线、增加穿越靶象限的次数;新物体识别实验显示,丰富环境训练显著提高了APP-23小鼠对新物体识别指数,与野生型小鼠没有显著差异^[10]。丰富环境对12月龄3×TgAD小鼠表现出轻度的改善作用,主要体现在提升了此AD模型小鼠空间学习和工作记忆的初始获得^[11]。丰富环境可改善快速老化小鼠(SAMP8)的学习记忆能力^[12]。王小姍课题组发现美金刚和丰富环境可发挥协同作用,显著提高SAMP8小鼠的学习记忆能力及缓解其焦虑抑郁情绪^[13]。然而通过巴恩斯迷宫实验得出在丰富环境条件下,TgCRND8转基因小鼠和野生型小鼠均表现为较高水平的自发探索和自主活动,丰富环境未表现出显著改善TgCRND8小鼠空间记忆损害的作用;高架十字迷宫实验显示丰富环境训练可显著减少TgCRND8小鼠的焦虑相关行为^[14]。另一项研究也表明,标准环境中饲养的3×TgAD小鼠在高架十字迷宫和旷场实验中表现出高水平的焦虑行为,而丰富环境显著降低了3×TgAD小鼠的焦虑行为,使3×TgAD小鼠与野生型小鼠的焦虑行为表现差异显著减小^[15]。

2 丰富环境引起的AD神经可塑性变化

神经系统为了主动适应和反应外界环境各种变化,会发生结构和功能的改变,并维持一定时间,这种变化被称为神经可塑性。在AD发病过程中,神经结构可塑性和功能可塑性均被损害,表现为海马神经发生受阻、皮层和海马神经元及突触丢失、突触可塑性如长时程增强(Long-term Potentiation, LTP)损害等。丰富环境可促进野生型大鼠的突触发生及神经可塑性相关基因的表达,对AD发病过程中海马神经发生及突触可塑性等也具有改善作用,但报道略有不一。

丰富环境可使表达钙网膜蛋白(Calretinin, CR)的细胞数量增加,对APP-23小鼠成年海马神经发生后期有促进作用。在标准环境下,TgCRND8小鼠与野生型小鼠相比,表现为较低的海马神经元增殖能力,新成熟神经元数量较少;而在丰富环境下,TgCRND8小鼠的新生神经元数量达到了野生型小鼠的水平,即丰富环境可以提高AD的神经再生能力。同时,相关基因的表达也发生变化,如抑制神经发生相关的5个基因在丰富环境训练中被下调:Artn、Bax、Il6ra、Tgfb1和Tro;用于编码促进轴突和树突分支及延伸的蛋白编码基因Nf1被显著上调。与结构可塑性相关的主要蛋白,如突触素(Synaptophysin)和细胞骨架相关蛋白(Activity Regulated Cytoskeletal-associated Protein, ARC)被显著上调。同时还增加了新生海马神经元数量、星形胶质细胞数量^[16]。与早发家族性AD发病密切相关的2种早老素1(Presenilin 1, PS1)突变型转基因小鼠(PS1ΔE9和PS1M146L),与野生型小鼠相比,丰富环境训练均未展现出诱导海马神经元增殖、神经前体细胞定向分化等作用,表明PS1影响了丰富环境诱导的神经前体细胞增殖和神经发生^[17]。

近年来的miRNA分析技术提示3×TgAD小鼠海马约26%和17%的miRNAs分别被显著地上调和下调,而丰富环境恰恰相反地调节了3×TgAD小鼠这些miRNAs水平的变化,比如与突触传递、长时记忆等调节相关的miR-147在3×TgAD小鼠中被显著上调,而丰富环境训练后被显著下调。另外还有miR-148a、miR-129-3p、miR-325等,涉及到神经元生长和分化、突触可塑性、Aβ降解等多方

面^[18]。丰富环境干预 APP/PS1 小鼠后, 顺行马达驱动蛋白(Anterograde Motor Kinesin-1, AMK-1)表达显著增加, 表明丰富环境使海马和皮层轴突运输能力增强; 且基础突触传递没有被显著影响的情况下, 丰富环境显著改善了海马的 LTP 损害^[19]。清华大学李雪等发现短期丰富环境刺激可稍微提高 APP/PS1 小鼠海马钙离子/钙调素依赖性蛋白激酶 II (Ca^{2+} /Calmodulin Dependent Protein Kinase II, CAMKII)磷酸化水平, CAMKII 蛋白的磷酸化对学习记忆, 尤其是 LTP 具有一定的作用^[20]。2013 年 Neuron 杂志报道丰富环境可阻止来自 AD 患者大脑皮层中寡聚体 A β 对小鼠海马 LTP 的损害, 减轻人源寡聚体 A β 所致的突触毒性, 这可能是通过激活 β 2 肾上腺素受体和下游的 cAMP/PKA 信号通路实现的^[21]。也有报道认为, 持续 4 个月的丰富环境训练对 APP/PS1 小鼠工作记忆、SPs 及神经元丢失没有显著改善作用, 海马神经发生也没有显著性变化, 并且发现丰富环境使得轴突表型恶化加剧, 出现过早死亡倾向^[22]。

3 丰富环境引起的 AD 胶质细胞变化

在 AD 发病过程中, 胶质细胞的改变可能早于神经元的改变及行为学的损伤^[23]。通过对 PDAPP-J20 转基因小鼠与 SPs 相关的星形胶质细胞检测, 发现 PDAPP-J20 组较野生型组中 SPs 相关星形胶质细胞体积增大并促进分枝的产生, 而与 SPs 无关的星形胶质细胞体积减小。成年 PDAPP-J20 转基因小鼠 3 个月丰富环境训练后发现, 丰富环境可阻止上述 SPs 相关星形胶质细胞的形态学改变^[24]。美国 Harvard 大学 Selkoe 课题组最新研究将幼年野生型小鼠长期暴露于丰富环境中, 发现丰富环境训练显著增加了小胶质细胞的密度和海马齿状回神经元分支的复杂性。对此丰富环境训练后的野生型小鼠脑室注射可溶性 A β 寡聚体后, 从细胞形态学、炎症基因的 mRNA 水平等方面均发现丰富环境可明显阻止 A β 寡聚体对小胶质细胞引起的炎症改变^[25]。

4 丰富环境对 A β 代谢的影响

可溶性 A β 寡聚体、不溶性纤维化 A β 及最终形成的 SPs 在 AD 发病过程中发挥着重要的神经毒

性作用已被广泛报道^[1]。丰富环境可通过干扰 A β 形成的不同阶段而达到使 A β 表达降低的结果。丰富环境可通过提高 A β 肽链内切酶活性从而降低大脑 A β 水平及 A β 沉积, 逆转 A β 沉积引起的神经毒性作用, 且选择性地提高与学习记忆、血管发生、神经元再生、细胞存活、前列腺素合成相关编码基因的转录水平^[26]。有研究针对雌性 TgCRND8 小鼠设计 2 种不同时期丰富环境训练, 观察其对 AD 发病的影响。预防性丰富环境训练, 即在 AD 发生前, 出生后 30~90 d 之间, 将 TgCRND8 小鼠置于丰富环境中; 治疗性丰富环境训练, 即疾病开始发生后, 出生后 90~150 d 之间, 将 TgCRND8 小鼠置于丰富环境中。与野生型小鼠相比, 观察到 2 种丰富环境训练模式均减轻了 A β 的聚集, 尽管 SPs 和脑淀粉样血管病(Cerebral Amyloid Angiopathy, CAA)表现略有不同。预防性丰富环境组通过上调 ApoE、A2m 等基因表达水平促进 A β 清除和降解, 表现出 A β 42/40 比例减小, SPs 缩小, 数量减少, 但对 CAA 无显著影响。治疗性丰富环境组, SPs 体积显著缩小, CAA 显著减轻, 并发现有抗氧化应激机制参与, 抗氧化蛋白 SOD1 水平增高, 氧化代谢产物硝基酪氨酸水平显著降低^[27]。

将雌性 TgCRND8 小鼠置于连续 4 个月的丰富环境中, 发现 A β 沉积显著减少, CAA 显著减轻; 而 ELISA、WB 及 RT-PCR 检测均发现淀粉样前体蛋白(Amyloid Precursor Protein, APP)、A β 40、A β 42 水平没有显著变化。同时基因芯片结果提示抗炎相关基因, 如 CD22、Ptpn2、Ptpn13、H2-Q1 等上调; 促炎相关基因, 如 Ikbbk、Ccl2、Ltbp1 等下调。故推测 A β 沉积显著减少的原因不是由于减少 APP 表达或者影响 APP 剪切过程, 而是这些抗炎因子表达上调、促炎因子表达下调、蛋白酶体降解, 以及小胶质增生从而吞噬作用增强, 减轻了 A β 聚集和增强 A β 清除^[28]。丰富环境可影响 TgCRND8 小鼠神经血管单元, 通过增加血管再生和调节 A β 受体或者转运体, 比如, 上调低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(Low-density Lipoprotein Receptor-related Protein1, LRP1)、载脂蛋白 E(Apolipoprotein E, ApoE)和 α 2-巨球蛋白(α 2-macroglobulin, A2M), 下调晚期糖基化终末产物受体(Receptor for Advanced Glycation End Products, RAGE)等, 促进大脑中 A β

进入血液,促进A β 的清除^[29]。AD和II型糖尿病在发病机制、病理生理过程及治疗等方面关系密切,给予APP转基因小鼠高脂饮食会显著恶化APP小鼠记忆障碍,增加寡聚体A β 及A β 沉积,如果给予上述AD伴有糖尿病模型小鼠持续10周的丰富环境训练,记忆障碍、寡聚体A β 及A β 沉积等状况会有明显改善^[30]。

虽然多数研究通过采用不同AD动物模型,提示丰富环境训练对于改善AD的病理及认知障碍是一种有效的方式,但实验结果不甚统一。十多年前即有报道,与同窝出生处于标准环境饲养的APP/PS1小鼠相比,丰富环境中的APP/PS1小鼠表现为聚集形式的A β 及A β 总量均显著增加^[31]。丰富环境对APP/PS1小鼠工作记忆、SPs、神经元丢失以及海马神经元再生等没有显著改善作用^[22]。最近Huttenrauch M课题组对5 $\times$ FAD小鼠进行终身的丰富环境训练,发现持续11个月的丰富环境训练可提高此AD模型小鼠的存活率、改善部分运动能力,但对焦虑行为、工作记忆、SPs、A β 42水平、内源性APP的加工及炎症反应等均没有展现出有益效应,同时淀粉样前体蛋白 β 位分解酶1(β -site APP-cleaving Enzyme 1, BACE1)及A β 降解酶如脑啡肽酶(neprilysin)、胰岛素降解酶(insulin degrading enzyme)等表达水平没有显著变化^[32]。

5 丰富环境对Tau蛋白磷酸化的影响

Tau蛋白是构成神经细胞微管骨架系统中含量最高的微管相关蛋白。在AD中,Tau蛋白过度磷酸化导致其与微管蛋白的结合力下降,影响微管的形成,且细胞内过度磷酸化的Tau蛋白聚集形成NFTs。将E257K/P301S-Tau转基因小鼠分别置于丰富环境和标准环境中饲养,发现与标准环境组相比,丰富环境降低了Tau转基因小鼠NFTs的形成,且丰富环境组的脑源性神经营养因子(Brain-derived Neurotrophic Factor, BDNF)表达上调可能参与了Tau蛋白磷酸化水平的降低^[33]。丰富环境可显著减少APP/PS1小鼠的磷酸化Tau蛋白水平,并促进海马神经元增殖,减少A β 寡聚体的形成^[19]。有研究表明,慢性耐力训练在显著降低Tg-NSE/htau23转基因小鼠Tau蛋白磷酸化水平的同时,Gu/Zn超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(catalase)

表达上调、酶活性增加;磷酸化蛋白激酶Ca(Phosphorylated Protein Kinase Ca, p-PKCa)、磷酸化丝氨酸苏氨酸蛋白激酶(Phosphorylated Serine/Threonine Kinase, p-AKT)、磷脂酰肌醇-3-激酶(Phosphorylated Phosphoinositide 3-kinases, p-PI3K)水平升高;磷酸化蛋白激酶A(Phosphorylated Protein Kinase A, p-PKA)、磷酸化丝裂原活化蛋白激酶p38(Phosphorylated P38 Mitogen-activated Protein Kinases, p-p38)、磷酸化c-氨基末端蛋白激酶(Phosphorylated c-jun N-terminal Kinases, p-JNK)、磷酸化细胞外信号调节激酶(Phosphorylated Extracellular Signal-regulated Kinase, p-ERK)水平降低;胞质和胞核的 β -连环蛋白(β -catenin)、T细胞因子4(T-cell factor-4, Tcf-4)、细胞周期素D1(cyclin D1)水平上调等^[34]。但也有报道丰富环境训练可减少A β 的聚集,但对磷酸化Tau蛋白没有显著作用^[8]。

6 结语

丰富环境训练是一种古老、简易而有效的方式,通过外围环境的影响从而改善大脑功能或促其康复。无论从人群或者动物研究发现,丰富环境对AD具有一定的预防和改善作用,并从神经可塑性、胶质细胞的改变、A β 及Tau蛋白磷酸化等角度去解析丰富环境保护AD的细胞分子机制,取得了一定成果,但仍存在很多未知需要我们继续研究。尤其,丰富环境训练对AD动物模型的效果报道不一,可能是由于不同的AD转基因动物模型表现出的AD样病理改变程度不同、进程不同,或丰富环境训练的起始时间点和持续时间都不同,所以会展现出不同的影响。开展大规模人群研究,探寻最有效的丰富环境训练方式及丰富环境干预的时间窗,应是将来研究的重点方向。从动物研究角度,深入挖掘与丰富环境改善AD相关的信号分子网络,明确参与丰富环境对AD产生有益影响的相关分子,为发现治疗AD的新靶点提供思路。

参考文献:

- [1] SELKOE D J, HARDY J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years[J]. EMBO Molecular Medicine, 2016, 8(6):595-608.
- [2] GEIGER A M, WASSERMAN B H. Relationship of occlusion and periodontal disease: Part IX-incisor

- inclination and periodontal status[J]. *Angle Orthodontist*, 1976, 46(2):99-110.
- [3] VAN DELLEN A, BLAKEMORE C, DEACON R, et al. Delaying the onset of Huntington's in mice[J]. *Nature*, 2000, 404(6779):721-722.
- [4] DEZSI G, OZTURK E, SALZBERG M R, et al. Environmental enrichment imparts disease-modifying and trans-generational effects on genetically-determined epilepsy and anxiety[J]. *Neurobiology of Disease*, 2016, 93:129-136.
- [5] THOMAS J L, NELSON P, KARTHIKEYAN S, et al. Exercise and environmental enrichment as enablers of task-specific neuroplasticity and stroke recovery[J]. *Neurotherapeutics*, 2016, 13(2):395-402.
- [6] 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, 26(6):592-596.
- [7] 赵燕, 毕月斋, 王珊, 等. 丰富环境对阿尔茨海默病脑功能康复影响的研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2014, 29(7):693-696.
- [8] BERARDI N, BRASCHI C, CAPSONI S, et al. Environmental enrichment delays the onset of memory deficits and reduces neuropathological hallmarks in a mouse model of Alzheimer-like neurodegeneration[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2007, 11(11):359-370.
- [9] 周春妮, 蒋林, 张毅, 等. 跑步锻炼对 APP/PS1 双转基因 AD 模型小鼠大脑白质及白质内有髓神经纤维的作用[J]. *重庆医科大学学报*, 2015(1):1-7.
- [10] POLITO L, CHERCHIA A, TUNESI M, et al. Environmental enrichment lessens cognitive decline in APP23 mice without affecting brain sirtuin expression[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2014, 42(3):851-864.
- [11] BLÁZQUEZ G, CAÑETE T, TOBENA A, et al. Cognitive and emotional profiles of aged Alzheimer's disease (3×TgAD) mice: effects of environmental enrichment and sexual dimorphism[J]. *Behavioural Brain Research*, 2014, 268(4):185-201.
- [12] 吴晓强, 王琰萍, 余波, 等. 丰富环境对快速衰老小鼠行为及一氧化氮合成酶表达的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015(24):4-6.
- [13] DONG J, ZHOU M, WU X, et al. Memantine combined with environmental enrichment improves spatial memory and alleviates Alzheimer's disease-like pathology in senescence-accelerated prone-8 (SAMP8) mice[J]. *The Journal of Biomedical Research*, 2012, 26(6):439-447.
- [14] GORTZ N, LEWEJOHANN L, TOMM M, et al. Effects of environmental enrichment on exploration, anxiety, and memory in female TgCRND8 Alzheimer mice[J]. *Behavioural Brain Research*, 2008, 191(1):43-48.
- [15] PIETROPAOLO S, FELDON J, YEE B K. Environmental enrichment eliminates the anxiety phenotypes in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 2014, 14(3):996-1008.
- [16] HERRING A, AMBRÉE O, TOMM M, et al. Environmental enrichment enhances cellular plasticity in transgenic mice with Alzheimer-like pathology[J]. *Experimental Neurology*, 2009, 216(1):184-192.
- [17] CHOI S H, VEERARAGHAVALU K, LAZAROV O, et al. Non-cell-autonomous effects of presenilin 1 variants on enrichment-mediated hippocampal progenitor cell proliferation and differentiation[J]. *Neuron*, 2008, 59(4):568-580.
- [18] BARAK B, SHVARTS-SEREBRO I, MODAI S, et al. Opposing actions of environmental enrichment and Alzheimer's disease on the expression of hippocampal microRNAs in mouse models[J]. *Translational Psychiatry*, 2013(3):304-316.
- [19] HU Y S, XU P, PIGINO G, et al. Complex environment experience rescues impaired neurogenesis, enhances synaptic plasticity, and attenuates neuropathology in familial Alzheimer's disease-linked APP^{swe}/PS1^{E9} mice[J]. *The FASEB Journal*, 2010, 24(6):1667-1681.
- [20] 黄娴, 张凌, 李雪. 老年痴呆症模型小鼠蛋白磷酸化与短期丰富环境刺激的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(2):269-272.
- [21] LI S, JIN M, ZHANG D, et al. Environmental novelty activates beta2-adrenergic signaling to prevent the impairment of hippocampal LTP by Aβ oligomers[J]. *Neuron*, 2013, 77(5):929-941.
- [22] COTEL M C, JAWHAR S, CHRISTENSEN D Z, et al. Environmental enrichment fails to rescue working memory deficits, neuron loss, and neurogenesis in APP/PS1KI mice[J]. *Neurobiology of Aging*, 2012, 33(1):96-107.
- [23] HENEKA M T, RODRÍGUEZ J J, VERKHRATSKY A. Neuroglia in neurodegeneration[J]. *Brain Research Reviews*, 2010, 63(1/2):189-211.
- [24] BEAUQUIS J, PAVÍA P, POMILIO C, et al. Environmental enrichment prevents astroglial pathological changes in the hippocampus of APP transgenic mice, model of Alzheimer's disease[J]. *Experimental Neurology*, 2013, 239(1):28-37.
- [25] XU H, GELYANA E, RAJSOMBATH M, et al. Environmental enrichment potentially prevents microglia-

- mediated neuroinflammation by human amyloid β -protein oligomers[J]. *Journal of Neuroscience*, 2016, 36(35): 9041-9056.
- [26] LAZAROV O, ROBINSON J, TANG Y P, et al. Environmental enrichment reduces Abeta levels and amyloid deposition in transgenic mice[J]. *Cell*, 2005, 120(5):701-713.
- [27] HERRING A, LEWEJOHANN L, PANZER A L, et al. Preventive and therapeutic types of environmental enrichment counteract beta amyloid pathology by different molecular mechanisms[J]. *Neurobiology of Disease*, 2011, 42(3):530-538.
- [28] AMBR E O, LEIMER U, HERRING A, et al. Reduction of amyloid angiopathy and A β plaque burden after enriched housing in TgCRND8 mice[J]. *The American Journal of Pathology*, 2006, 169(2):544-552.
- [29] HERRING A, YASIN H, AMBRÉE O, et al. Environmental enrichment counteracts Alzheimer's neurovascular dysfunction in TgCRND8 mice[J]. *Brain Pathol*, 2008, 18(1):32-39.
- [30] MAESAKO M, UEMURA K, KUBOTA M, et al. Environmental enrichment ameliorated high-fat diet-induced A β deposition and memory deficit in APP transgenic mice[J]. *Neurobiology of Aging*, 2012, 33(5): 1011 e11-e23.
- [31] JANKOWSKY J L, XU G L, FROMHOLT D, et al. Environmental enrichment exacerbates amyloid plaque formation in a transgenic mouse model of Alzheimer disease[J]. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 2003, 62(12):1220-1227.
- [32] HÜTTENRAUCH M, WALTER S, KAUFMANN M, et al. Limited effects of prolonged environmental enrichment on the pathology of 5XFAD mice[J]. *Molecular Neurobiology*, 2016(10):1-14.
- [33] COHEN L I, LOURBOPOULOS A, HABER E, et al. Moderate environmental enrichment mitigates tauopathy in a neurofibrillary tangle mouse model[J]. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 2011, 70(7): 610-621.
- [34] LEEM Y H, LIM H J, SHIM S B, et al. Repression of tau hyperphosphorylation by chronic endurance exercise in aged transgenic mouse model of tauopathies[J]. *Journal of Neuroscience Research*, 2009, 87(11):2561-2570.

Research process of the role of environmental enrichment in improving Alzheimer's disease

YAN Pei-yun^{1,2}, HE Dan-ni^{1,2}, ZHANG Jun-fang^{1,2*}

(1.Medical School, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

2.Zhejiang Provincial Key Laboratory of Pathophysiology, Ningbo 315211, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease with progressive cognitive and memory impairment. Despite intensive study about its mechanism and treatment, there is still no effective treatment at present. Studies find that changing the living environment and way, strengthening physical exercise can prevent and relieve AD. One broad definition of environmental enrichment (EE) is a housing condition that facilitates enhanced sensory, cognitive and motor stimulation relative to standard housing conditions. EE has been shown to confer benefits to hippocampal neurogenesis, synaptic plasticity, cognitive performance and so on. Since ameliorating neuron loss by EE was initially found in the neurodegenerative disorders, the research on EE and AD has been widely reported such as ameliorating related mechanisms on Amyloid β protein (A β) and Tau protein from different views. The authors review the latest progress in the beneficial effects of EE on AD and the underlying mechanisms.

Key words: Alzheimer's disease (AD); environmental enrichment; neural plasticity; Amyloid β protein (A β); Tau protein

(责任编辑 章踐立)