

丰富环境对神经免疫的影响

范荣 综述 江滢 审校

中山大学附属第三医院神经病学科,广东省广州市 510630

摘要:神经免疫对神经系统的结构和功能及某些神经系统疾病的发生发展等起到重要作用。丰富环境是通过改变生存条件和社会交往对实验动物造成影响的环境和社会因素,它能从调控细胞免疫和体液免疫应答、细胞因子的合成与分泌等调节神经免疫,对中枢神经系统起到保护作用,对于神经免疫系统疾病如多发性硬化的发展也具有一定影响。

关键词:丰富环境;神经免疫;细胞因子;神经炎症;多发性硬化

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.01.022

神经免疫在神经发生、神经系统正常结构和功能的维持保护中起到重要作用,其在许多神经系统疾病,如神经系统感染和多发性硬化等的发病机制中也起到复杂的调节作用。丰富环境作为环境和社会因素方面的刺激,其对神经免疫的影响日益受到关注。本文将就近年来丰富环境对神经免疫影响进行综述。

1 丰富环境的定义

丰富环境(environmental enrichment, EE)指的是非生物刺激与社会刺激的联合,自1947年由Hebb^[1]首先提出以来,分为生存环境与社会交往两方面因素,具体可包括感觉、食物、躯体运动、社会交往等方面的刺激。以大鼠为例,实验室中,通过给予其较常规更大的笼舍,每个笼舍内生活更多大鼠(8~12只),内置丰富多样的物体如盒子、木块、梯子等,提供不同味道、质地的食物,予以声音、光线、气味等的刺激,设立滚轮等运动装置,并不定时更换以保持新颖多变,从而达到环境的“丰富”(enrichment)。与之相对的是“孤立环境”或“贫瘠环境”的概念^[2],即生活空间比常规情况更为狭小,每个笼舍内生活单只大鼠,且不设任何物体。

2 丰富环境对神经免疫的影响

丰富环境对于神经系统的发生^[3,4]、正常脑功能的维持和发展^[5]都有正向影响,其对正常神经免疫也同样起到有益的作用。近年来研究表明,丰富

环境可引起细胞因子、细胞免疫组成成分如T淋巴细胞、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)细胞以及神经胶质细胞的改变,从而带来神经生物学和行为学方面的变化。

2.1 细胞免疫

有研究发现小鼠暴露于丰富环境下两周,其体内T细胞的基因表达谱及效应分子功能会发生显著改变,通过减少干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)和提高白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、IL-17的表达而将其从经典Th1表型转换为更特殊的中间状态。这表明在一段短暂的时间里,改变外部环境可以显著改变T细胞的免疫特征,使其更易获得保护性炎症表型,从而起到免疫调节作用^[6]。而长期暴露于丰富环境中,淋巴细胞趋化和增殖改变,Toll样受体2和4在CD4⁺和CD8⁺细胞的表达增加^[7]。将小鼠分别置于丰富环境和贫瘠环境中饲养,再使用Piry病毒感染诱导其患病毒性脑炎,丰富环境能减少神经侵袭,显著提高感染区域的浸润性T细胞的出现以及与T细胞相关的更快的病毒清除,减轻的神经元损伤,从而起到神经保护的作用^[8]。作为丰富环境的重要组成部分之一,物理锻炼能显著影响实验动物神经免疫调节。将小鼠分为锻炼组和非锻炼组分别饲养,之后诱导使其患实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE),发现锻炼组小鼠脊髓样品中CD4⁺和CD8⁺T细胞数量显著减少^[9],与对

基金项目:广东省自然科学基金面上项目(2016A030313228);国家自然科学基金面上项目(81671182)

收稿日期:2017-08-22;修回日期:2017-11-16

作者简介:范荣(1994-),女,硕士研究生,主要从事神经免疫性疾病方面研究。

通信作者:江滢(1979-),男,副主任医师,硕士研究生导师,硕士研究生,主要从事神经免疫性疾病和中枢神经系统感染性疾病方面研究。

Email:jiangying722@163.com。

对照组相比,进行力量训练(strength training, ST)和耐力训练(endurance training, ET)能抑制EAE小鼠中枢神经系统内IFN- γ 、IL-17和IL-1 β 的上调,在EAE的高峰期和晚期,ST组CD4⁺CD25⁺T淋巴细胞数量显著上升,表明丰富环境能影响T细胞的数量和功能,起到保护作用^[10]。

2.2 体液免疫

丰富环境对于机体内体液免疫应答具有调节作用。外源感染后小鼠体内特异性IgM和IgG滴度水平明显提高^[11]。流感疫苗注射后丰富环境下的小鼠脾内CD19⁺B淋巴细胞数量增高,丰富环境组与对照组相比,从初次注射到增强注射IgG滴度增高更多,证明丰富环境对于初次与再次注射疫苗后IgG反应存在影响^[12]。但向其体内注射自身抗原物质如大鼠肌肉组织提取物,丰富环境下实验动物体内天然抗体IgM和IgG则减少^[11]。这说明丰富环境不仅能提高机体对于外来抗原的免疫应答,还能调节自身免疫反应,从而起到保护作用。B细胞在神经系统自身免疫性疾病中起到重要的调节作用^[13]。调节性B细胞通过产生IL-10,参与并调节免疫过程^[14],对机体免疫起到抑制作用^[15]。在Bernardes等^[9,16]的实验中,相较于对照组,锻炼组小鼠脑和脊髓中IL-10的含量明显增加^[16],脊髓中B细胞数量显著减少^[9],EAE发病时间延迟,临床症状更轻。Souza等^[10]也发现,相较于对照组,给予物理锻炼的EAE小鼠在急性期体内IL-10含量明显增加,表明丰富环境能显著降低EAE小鼠中枢神经系统白细胞浸润,调节体液免疫及降低炎症的发生,起到神经保护作用。

2.3 细胞因子

丰富环境能引起多种与炎症相关的细胞因子表达水平的变化^[17-20],包括白细胞介素、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和干扰素等。为确定长期连续暴露于丰富环境下对感染后神经系统的影响,Hedd等^[19]将小鼠在富集或标准条件下饲养4个月,并使其在流感感染期间继续生活在各自的环境中。结果发现丰富环境大大减少了海马区神经炎症的发展,流感感染后丰富环境组IL-1 β 和TNF- α 表达较标准组明显减弱,并且进一步发现与对照组相比,流感引起的标准组海马区OX2(CD200)明显减少,而丰富环境组表达维持对照组水平^[19],表明丰富环境能减弱神经炎症反应,从而起到神经保护作用。而通过向实验动物注射脂

多糖(lipopolysaccharide, LPS)以模拟神经感染,Williamson等^[20]发现LPS注射后,丰富环境组中IL-1 β 及在白细胞和单核细胞募集过程中起作用的3种趋化因子[核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein, MCP-1\Ccl2)、巨噬细胞炎症蛋白1 α (macrophage inflammatory protein, MIP-1 α \Ccl3)和巨噬细胞炎症蛋白2 α (macrophage inflammatory protein, MIP-2 α \Cxcl2)]在海马区的表达较标准组减少,丰富环境组中LPS注射过的大鼠体内促炎症因子Ccl2、Ccl3和Cxcl2,以及TNF家族的某些成员(TNF α 、TNF β 和受体基因TNF受体超级家族1a、1b),促炎症反应细胞因子IL-1 β 的表达都较对照组有明显下降。这些改变提示更少的促炎症反应和更少的外周免疫细胞渗入,从而减低或延缓某些神经免疫性疾病的发生,起到神经系统保护作用。

3 丰富环境在多发硬化中的神经免疫调节作用

丰富环境对多发硬化(multiple sclerosis, MS)这一常见免疫介导的中枢神经系统脱髓鞘疾病的发生、发展和预后的影响也得到证实。有研究指出,将老年动物暴露于丰富环境中能促进髓鞘再生^[21,22]。Pusic等^[23]将小鼠置于丰富环境和标准环境下饲养一段时间后,分别提取其血清中外泌体加入提前制备好的鼠大脑海马组织切片中培养,发现丰富环境小鼠血清外泌体能促进少突胶质细胞前体细胞(oligodendrocyte precursor, OPC)成熟及增殖,并能促进髓鞘的形成和脱髓鞘损伤的恢复,这一现象与外泌体中miR-219通过减少具有抑制分化作用的调节因子表达有密切关系。随后,进一步研究发现^[24],丰富环境组小鼠外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)、脾细胞、T细胞、B细胞和树突状细胞(dendritic cell, DC)来源的外泌体均能增加组织切片培养中髓磷脂碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)含量,且PBMCs中miR-219含量较标准组小鼠有明显增高,此外丰富环境小鼠PBMCs、T细胞、B细胞和DC来源外泌体也能减少星形胶质细胞增生。以上研究表明丰富环境通过影响循环中免疫细胞从而对神经脱髓鞘和髓鞘再生起到促进作用,提示丰富环境能影响神经系统免疫反应,且可能延缓多发硬化的进展。Karine等^[25]通过将EAE小鼠模型及局灶性脱髓鞘模型(注射LPS制备)分组在丰富环境和标准环境下饲养,发现丰富环境能使室管膜下层(subventric-

ular zone, SVZ) 细胞有丝分裂活性增强,且脱髓鞘区域 SVZ 前体细胞动员增加,且生存周期延长,并观察到丰富环境下小鼠大脑皮质中由 BrdU + /plp + 标记的少突胶质细胞数量增加,提示丰富环境能影响脱髓鞘区域 SVZ 细胞的分化,且更倾向于分化为少突胶质细胞。Zheng 等^[26]也发现与标准环境相比,丰富环境能使脱髓鞘小鼠模型大脑皮质中 MBP 和髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG) 表达水平明显提高,而少突胶质细胞前体细胞 (oligodendrocyte precursor, OPC) 和成熟少突胶质细胞数量也显著增加。在恢复期间给小鼠提供丰富环境,同样发现这些小鼠皮质中新产生的少突胶质细胞明显增加。这些表现都证明了丰富环境能有效减缓髓鞘损伤带来的功能障碍,使 EAE 临床症状发作延迟^[25],并能促进功能恢复^[25, 26]。

4 小结与展望

对于丰富环境的研究已长达五十余年,其对神经免疫的影响也逐渐受到广泛关注。丰富环境通过影响细胞免疫和体液免疫以及多种与炎症相关的细胞因子的表达等途径,对神经免疫产生调节作用,减轻或延缓神经系统内炎症的发生发展,从而起到神经保护作用。其对于多发性硬化这一常见的神经免疫性疾病的发展和预后,尤其是对髓鞘形成和脱髓鞘再生起到明显的促进作用。未来,对于丰富环境和神经系统免疫性疾病的发病机制之间的关联,将其与临床结合作为新型治疗手段改善预后,可以成为研究的方向之一。

参 考 文 献

- [1] Hebb DO. The effects of early experience on problem solving at maturity [J]. *Am Psychologist*, 1947, 2: 306-307
- [2] 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.
- [3] Komitova M, Perfilieva E, Mattsson B, et al. Enriched environment after focal cortical ischemia enhances the generation of astroglia and NG2 positive polydendrocytes in adult rat neocortex [J]. *Exp Neurol*, 2006, 199(1): 113-121.
- [4] 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.
- [5] Boehm GW, Sherman GF, Hoplight BN, et al. Learning and memory in the autoimmune BXSB mouse: effects of neocortical ectopias and environmental enrichment [J]. *Brain Res*, 1996, 726(1-2): 11-22.
- [6] Rattazzi L, Piras G, Brod S, et al. Impact of enriched environment on murine T cell differentiation and gene expression profile [J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 381.
- [7] Arranz L, De Castro NM, Baeza I, et al. Environmental enrichment improves age-related immune system impairment: long-term exposure since adulthood increases life span in mice [J]. *Rejuvenat Res*, 2010, 13(4): 415-428.
- [8] de Sousa AA, Reis R, Bento-Torres J, et al. Influence of enriched environment on viral encephalitis outcomes: behavioral and neuropathological changes in albino Swiss mice [J]. *PLoS One*, 2011, 6(1): e15597.
- [9] Bernardes D, Brambilla R, Bracchi-Ricard V, et al. Prior regular exercise improves clinical outcome and reduces demyelination and axonal injury in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Neurochem*, 2016, 136(Suppl 1): 63-73.
- [10] Souza PS, Goncalves ED, Pedroso GS, et al. Physical exercise attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting peripheral immune response and blood-brain barrier disruption [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(6): 4723-4737.
- [11] Pi C, Allott EH, Ren D, et al. Increased biodiversity in the environment improves the humoral response of rats [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e120255.
- [12] Gurfein BT, Davidenko O, Premenko-Lanier M, et al. Environmental enrichment alters splenic immune cell composition and enhances secondary influenza vaccine responses in mice [J]. *Mol Med*, 2014, 20: 179-190.
- [13] Wolf SD, Dittel BN, Hardardottir F, et al. Experimental autoimmune encephalomyelitis induction in genetically B cell-deficient mice [J]. *J Exp Med*, 1996, 184(6): 2271-2278.
- [14] Candando KM, Lykken JM, Tedder TF. B10 cell regulation of health and disease [J]. *Immunol Rev*, 2014, 259(1): 259-272.
- [15] Pestka S, Krause CD, Sarkar D, et al. Interleukin-10 and related cytokines and receptors [J]. *Annu Rev Immunol*, 2004, 22: 929-979.
- [16] Bernardes D, Oliveira-Lima OC, Silva TV, et al. Differential brain and spinal cord cytokine and BDNF levels in experimental autoimmune encephalomyelitis are modulated by prior and regular exercise [J]. *J Neuroimmunol*, 2013, 264(1-2): 24-34.
- [17] Singhal G, Jaehne EJ, Corrigan F, et al. Cellular and molecular mechanisms of immunomodulation in the brain through

- environmental enrichment [J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 97.
- [18] Do PC, Narahari T, Holland FH, et al. Effects of early adolescent environmental enrichment on cognitive dysfunction, prefrontal cortex development, and inflammatory cytokines after early life stress [J]. *Dev Psychobiol*, 2016, 58(4): 482-491.
- [19] Jurgens HA, Johnson RW. Environmental enrichment attenuates hippocampal neuroinflammation and improves cognitive function during influenza infection [J]. *Brain Behav Immun*, 2012, 26(6): 1006-1016.
- [20] Williamson LL, Chao A, Bilbo SD. Environmental enrichment alters glial antigen expression and neuroimmune function in the adult rat hippocampus [J]. *Brain Behav Immun*, 2012, 26(3): 500-510.
- [21] Yang S, Li C, Qiu X, et al. Effects of an enriched environment on myelin sheaths in the white matter of rats during normal aging: A stereological study [J]. *Neuroscience*, 2013, 234: 13-21.
- [22] Zhao YY, Shi XY, Qiu X, et al. Enriched environment increases the myelinated nerve fibers of aged rat corpus callosum [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2012, 295(6): 999-1005.
- [23] Pusic AD, Kraig RP. Youth and environmental enrichment generate serum exosomes containing miR-219 that promote CNS myelination [J]. *Glia*, 2014, 62(2): 284-299.
- [24] Pusic KM, Pusic AD, Kraig RP. Environmental enrichment stimulates immune cell secretion of exosomes that promote CNS myelination and may regulate inflammation [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(3): 313-325.
- [25] Magalon K, Cantarella C, Monti G, et al. Enriched environment promotes adult neural progenitor cell mobilization in mouse demyelination models [J]. *Eur J Neurosci*, 2007, 25(3): 761-771.
- [26] Zheng J, Ding W, Li B, et al. Enriched environment promotes remyelination and motor function recovery through modulation of HDAC1/2 in mice [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 655: 121-130.

神经监测技术在意识障碍领域的研究进展

章洁纯^{1,2} 综述 谢秋幼², 虞容豪² 审校

1. 广州医科大学, 广东省广州市 510000

2. 广州军区广州总医院神经康复一科昏迷研究组, 广东省广州市 510000

摘要:近年来基础学科及信息技术的飞速进步,出现了许多脑功能监测技术,如脑血流动力学、脑氧代谢检测技术,以及许多基于脑电的分析技术,部分技术也被运用到意识障碍领域的研究。本文概要介绍了各种神经监测技术,及其在意识障碍领域的研究进展。

关键词:神经监测;意识障碍;评估方法

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.01.023

严重颅脑损伤所致的意识障碍 (disorders of consciousness, DOC),包括脑死亡、昏迷、植物状态 (vegetative state, VS) 和微意识状态 (minimally conscious state, MCS)。目前对 DOC 患者意识状态的评估方法仍然是以临床行为量表为主,未经专业培

训的临床医生应用临床行为量表,评分会造成高达 37%~43% 的误诊率^[1]。并且临床行为量表主观性强,易受多种因素影响,如气管切开、人工通气、严重残疾、觉醒水平的波动、注意力下降、失语、失用以及精神心理障碍等,使得辨别自主活动十分困

基金项目:国家自然科学基金(81371535);广东省自然科学基金项目(2015A030313609);广州市科技计划项目健康医疗协同创新重大专项(201508020253)

收稿日期:2017-10-24; **修回日期:**2018-01-15

作者简介:章洁纯(1992-),女,硕士研究生,主要从事意识障碍的诊断和评估的研究。

通信作者:虞容豪(1962-),男,教授,硕士研究生导师,主要从事意识障碍的诊断、评估与治疗的研究。E-mail:gesund@21cn.com。