

·综述·

运动训练对缺血性脑卒中后脑功能修复的研究进展*

张彭跃¹ 胡永善^{1,2}

缺血性脑卒中是一组以脑组织缺血性损伤和体征为主要临床表现的急性脑血管病,具有发病率高、致残率高和死亡率高的特点。据流行病学数据估计,目前我国每年有约800万急性脑卒中患者,每年有超过150万患者死亡,其中大部分为缺血性脑卒中^[1]。即使经临床积极抢救后幸存的患者中,也大多伴有程度不同的卒中后遗症,包括严重偏瘫、瘫痪的运动障碍,言语障碍,学习记忆下降和空间识别、认知能力减低,严重影响患者生存质量,加大经济和社会负担。尽管随着多年的基础和临床研究,我们对脑梗死发生发展机制的理解有了很大的进步,并且在动物实验中已经找到多种神经保护药物,然而这些药物在临床试验阶段均未得到同样效果^[2]。因此寻求有效的缺血性脑卒中治疗方案是当前基础和临床研究共同面临的巨大挑战和难题。运动疗法是一种低成本的、简单易行的康复治疗方法,多年来的临床实践已经发现,运动训练不仅能有效预防缺血性卒中的发生,并且在缺血性脑卒中后进行适宜的运动训练对学习、记忆及空间识别、行为能力的提高均有明显功能性改善^[3]。因此,开展运动训练与缺血性脑卒中之间的机制研究具有较大的临床意义和价值,探讨运动训练对脑功能重塑的作用及相关分子机制已经成为当前缺血性脑卒中治疗研究的热点。本文就近年来运动训练对脑功能重塑的分子机制研究做一简要的综述。

1 运动训练对缺血性脑卒中发生的预防作用及相关机制

随着我国经济发展和人民生活水平的持续提高,以及国民不合理的饮食习惯和较大的工作压力,使得我国每年三高(高血糖、高血脂和高血压)人群日益庞大,缺血性脑卒中入院患者与日俱增。如何预防缺血性脑卒中,减轻国家医疗负担已经成为目前医疗卫生部门面临的重大问题。运动训练是一种低成本,易于实行的康复治疗方法,临床调查研究表明,经常性的运动训练可显著降低缺血性脑卒中的发生几率,减轻缺血性脑卒中带来的神经功能损伤。预运动对缺血性脑卒中的保护作用及其机制研究已经越来越引起人们的重视。

1.1 预运动调控缺血引起的急性期谷氨酸毒性反应

缺血缺氧诱导大量的谷氨酸释放,过度刺激谷氨酸受体

引起突触后去极化和阳离子内流,导致神经元兴奋性毒性,是脑缺血急性期主要的神经损伤机制。人体内对谷氨酸过度释放存在一种内源性抑制机制,其中重要的是通过抑制性神经递质GABA的释放增加,从而超极化神经元细胞膜电位,抑制谷氨酸的兴奋毒性作用^[4]。一些研究也表明,GABA能通过突触前抑制的机制减少全脑缺血引起的谷氨酸和天冬氨酸从海马和皮质释放。贾杰等^[5-6]利用大鼠大脑中动脉栓塞模型,在术前对动物进行1—4周的运动干预,在缺血后采用微透析来收集纹状体的细胞外液,使用高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)的方法动态检测谷氨酸和其内源性抑制剂GABA的变化,结果表明,至少2周的预运动有效减少缺血引起的谷氨酸过度释放,并在多个时间点增加GABA的释放,显著减少动物的脑梗死体积。另外张峰等^[6]在缺血前给动物进行2周的运动干预,在术后80min处死检测脑组织内谷氨酸受体的mRNA表达,结果也显示预运动组动物谷氨酸受体的转录表达明显低于对照组,脑梗死体积也得到显著减少,并减轻神经行为能力障碍。这些结果表明,缺血性脑卒中前一定量的运动训练不仅能直接减轻脑缺血带来的兴奋性谷氨酸释放,而且下调谷氨酸受体表达,同时增加其抑制性神经递质的表达,从而起到神经保护作用。

1.2 预运动诱导缺血耐受与神经保护

缺血耐受现象是指机体在受到一个小于致死剂量的损伤条件时,机体产生一种抵抗脑缺血损伤的作用,低剂量的缺血、缺氧、氧化应激等损伤能诱导缺血耐受现象^[7]。Ding等^[14]研究了运动训练对脑内促神经炎症因子表达变化及对随后的脑缺血再灌注损伤后神经炎症反应的影响,结果发现,连续3周的运动持续增加促神经炎症因子ICAM和TNF- α 的表达,然而这些动物在大脑中动脉栓塞引起的脑缺血再灌注后6—12h,ICAM阳性血管的数量和mRNA表达不仅没有明显上升,而且显著低于不运动的对照组。TNF- α 的表达也在缺血再灌注后不再进一步上升,并且在12h后显著低于不运动的对照组。另外预运动还大大减少缺血脑半球额顶叶皮质和背侧纹状体内浸润的白细胞数目,显著减少梗死灶体积^[8]。这些结果表明预运动可能通过小幅的上调促神经炎症

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2013.01.023

*基金项目: 国家自然科学基金项目(面上项目, 81272169, 30772300)

1 复旦大学附属华山医院康复科,复旦大学运动与康复医学系,医学与神经生物学国家重点实验室,上海,200040; 2 通讯作者
作者简介:张彭跃,男,博士研究生; 收稿日期:2012-03-09

反应分子,诱导缺血耐受机制从而起到脑功能保护作用。对于运动诱导的脑缺血耐受的进一步机制,张峰等^[9]的结果表明,缺血前的预运动训练能够减低脑缺血再灌注后磷酸化ERK1/2的蛋白表达水平,通过减少ERK1/2的过度激活从而起到神经保护作用,而对总ERK1/2的表达没有影响。

2 缺血性脑卒中后运动训练对脑功能重塑和神经功能恢复的作用及其相关机制

2.1 运动训练促进缺血性脑卒中后脑结构重塑和功能改善

行为学功能评价是判断一种缺血性脑卒中治疗方案有效与否最直接,也是最有说服力的工具。动物研究已经证明:卒中后5—7天介入的运动训练能显著促进动物运动、学习、记忆及空间识别、行为能力及技能任务的功能性改善^[9]。利用大鼠大脑中动脉闭塞模型,我们在动物缺血再灌注后24h介入强度逐步增加的运动训练,结果表明早期运动训练组大鼠运动协调能力和学习记忆能力优于自然恢复组大鼠^[10]。这些结果表明缺血性脑卒中后不同时间点介入适宜的运动训练均可以有效地促进动物行为能力恢复。

大脑对机体各器官的控制是通过脑内不同的脑功能区来实现的,在损伤或刺激条件下,大脑可通过改变脑内核团成分布或/和对外反应及控制来实现功能区重组,从而尽可能减轻损伤或刺激对脑功能带来的影响。脑功能重组是缺血性脑卒中后神经功能恢复的重要机制,促进或目的性的刺激脑功能重组是缺血性脑卒中治疗的重要策略。采用颅内微刺激技术对脑内运动代表区的相应位置进行作图分析,Nudo等^[11]研究了运动训练对脑功能结构重塑性的作用,他们制作猕猴M1区小梗死模型,在术后观察运动训练对M1区的手功能区面积的影响,结果发现,在自然恢复的动物中,靠近损伤部位的手功能区持续减少,有趣的是减少部位并非只是损伤的脑组织,而且这部分脑区(手功能区)的功能逐渐被手临近部位(肘部和肩部)侵入。相反,在脑缺血后1周介入运动训练后手功能区在M1区的区域得以维持。同样,在大鼠单侧SMC缺血后,对大鼠进行定量的运动技能训练也可促进损伤前肢功能,实现其损伤侧剩余脑皮质组织的重组^[12],使用阻断胆碱能^[13]投射或蛋白合成抑制剂^[14]破坏运动皮质可塑性和功能整合,可消除运动康复带来的功能恢复。

2.2 缺血性脑卒中后运动训练对脑内神经保护相关因子表达的影响

神经营养因子是一类脑内神经细胞合成并分泌,调节神经细胞增殖和分化,维持神经细胞正常功能的重要分子。脑损伤后脑功能会启动自发性修复过程,在这一过程中多种神经营养因子表达上调,促进脑功能重塑。脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)是一个对运动训练最为敏感的促进神经再生和突触发生的因子,在脑组织

广泛表达,特别是在海马区,对学习和记忆形成有重要作用,同时还参与发育和神经修复过程中的神经细胞增殖,存活和分化^[15]。动物研究表明,运动训练不仅可以上调健康动物的BDNF转录和翻译水平,而且促进缺血后脑内海马、皮质和小脑的BDNF表达水平,促进脑实质功能重组,增加突触发生和树突棘形成和分支,促进卒中后脑功能恢复^[16]。利用中和性抗体或基因突变阻断BDNF可显著减少CREB的表达,消除运动带来的运动能力、学习和记忆能力的恢复^[17]。

神经生长因子(nerve growth factor, NGF)是另一个在神经系统发育和维持过程中起重要作用的分子,在一个全脑缺血的沙土鼠模型中于缺血后施用NGF能阻止延迟性的神经元凋亡^[18]。在一个永久性缺血大鼠模型中,于缺血后介入两周的运动训练可以增加NGF蛋白和其受体trkA的表达,促进大鼠的神经功能表现^[19]。另外,运动训练不仅增加脑内神经营养因子的表达,而且还增加对循环系统中(血液和脑脊液中)胰岛样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)的摄取,从而增加脑实质内IGF水平^[20],这也可能是运动对神经细胞提供保护的有效机制。

2.3 运动训练对脑缺血后神经炎症反应和脑水肿的影响

越来越多的证据表明脑缺血诱导急性期神经炎症因子表达的快速上调,在卒中后几小时内开始并持续几天,恶化脑缺血带来的初级损伤并引发继发性损伤,导致神经细胞死亡。尽管对部分炎症因子的作用也有争议^[21],但是目前的研究还是认为急性期的炎症反应通过活性氧成分恶化神经退行性级联,恶化线粒体呼吸链^[22]。在我们最近的研究中,在大鼠缺血再灌注后24h介入运动训练,通过检测炎症因子的表达发现,卒中后早期介入的运动训练可以减少多种神经炎症因子的表达,同时还显著减少了细胞黏附分子(intercellular adhesion molecule, ICAM)和(vascular cell adhesion molecule, VCAM)的表达^[10],减少血源性白细胞的黏附和浸润,从而减轻血源性炎症细胞进入脑实质。

脑缺血还激活脑内内源性免疫细胞(星形胶质细胞和小胶质细胞),这些细胞一方面可以增加神经递质的摄取,介导钙离子和水的细胞内平衡,合成和分泌多种神经营养因子,另一方面也通过分泌不利于细胞存活的分子,如谷氨酸、活性氧、一氧化氮和多种神经炎症分子,引起神经炎症反应和血脑屏障破坏^[23],在脑缺血继发性损伤中也扮演着重要作用。尤其在脑缺血急性期星形胶质细胞和小胶质细胞被过度激活,不利于脑功能重组。利用多种抗炎性药物能显著促进脑缺血后脑功能的恢复^[24],减少脑梗死体积和促进神经功能恢复。我们近期的研究也发现:在缺血性脑卒中早期介入的运动康复干预抑制了星形胶质细胞和小胶质细胞的过度激活,减少脑梗死体积和促进神经行为能力恢复,其机制可能是通过减少缺血急性期的氧化应激反应,抑制星形胶质细

胞和小胶质细胞的过度激活,减轻神经炎症反应起到神经保护作用。

2.4 运动训练促进线粒体生物发生

线粒体作为细胞的能量工厂,在神经系统发育、轴突和树突生长中扮演着重要作用,尤其在脑缺血缺氧性损伤中。增加线粒体生物发生和改善线粒体功能对缺血性脑损伤后神经元存活、神经和血管发生有着重要的意义^[25]。动物研究表明运动训练可以促进骨骼肌中线粒体的生物发生,运动训练8周后促进小鼠脑内线粒体DNA、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助激活因子1(PGC-1)和柠檬酸合成,促进线粒体生物发生和功能改善。对于运动训练对缺血后动物脑内线粒体生物发生的研究,张琦等^[26-27]在大鼠缺血后24小时介入运动训练,通过RT-PCR的方法检测了线粒体发生相关的几个转录因子,结果发现:运动训练大大增加核呼吸因子1(nuclear respiratory factors-1, NRF-1),线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, TFAM)和热休克蛋白60(heat shock protein-60, HSP-60)的转录表达和mtDNA数量;同时采用Western-blot检测也表明运动增加线粒体细胞色素c氧化酶IV(cytochrome C oxidase IV, COX IV)的表达。这些结果表明,缺血性脑卒中后介入运动训练可以促进线粒体生物发生,这可能是减少缺血性脑损伤,促进脑功能恢复的一个重要机制。

2.5 运动训练对脑缺血后神经再生的影响

成年动物脑内存在一群神经干细胞,特定的条件可以诱导其增殖和分化,如缺血性脑损伤和脑外伤。研究表明,局灶性脑缺血再灌注可激活大鼠的海马齿状回内源性神经祖细胞增殖,增殖的神经干细胞有向梗死皮质迁移的趋势,以补充受损的神经细胞,减轻脑缺血带来的损伤^[28]。然而,缺血再灌注诱导短暂增加的神经再生后速度迅速降低,并在缺血后约3—4周回到基础状态^[29],而且这些新生细胞的存活率也很低,因此脑缺血再灌注诱导的神经再生对于脑保护来说是有限的。如何增加这些新生的细胞并更多的诱导其向功能性神经细胞分化是一个促进缺血性脑损伤治疗的重要策略。

运动训练能增加健康动物海马齿状回神经发生,并增加新生神经元的分支,有助于动物学习记忆能力的提高。脑缺血再灌注损伤后介入运动训练可以促进动物空间识别和学习记忆能力恢复,其涉及的机制也和增加神经发生有关。Luo等^[30]利用小鼠局灶性缺血模型,在缺血后介入自由跑轮运动训练,结果发现运动训练显著促进小鼠损伤侧海马齿状回神经发生,增加新生神经细胞存活,改善空间记忆能力,其机制可能是上调海马齿状回的磷酸化CREB表达。

2.6 运动训练对脑缺血后血管再生的影响

血管发生涉及血管内皮细胞的增殖和发芽,以及随后的

新血管的形成,尽管这一过程主要在正常的胚胎发育中发生,一些损伤如脑外伤和缺血也引发成年动物的血管发生和血管重塑。利用血管投影的方法,Krupinski等^[31]描述了一个成年大鼠脑缺血后血管发芽和血管连接形成的过程。利用免疫组化和实时定量PCR的方法,研究者同样证实了啮齿类动物脑缺血后48h开始的血管发生并持续至几周的时间。临床研究也发现有更多新生微血管形成的卒中患者存活时间更久^[32]。因此,增加脑缺血后脑梗死区血管新生是一个重要的卒中处理策略。

在健康的动物和人的研究中,运动训练能增加血管发生相关因子的表达,如VEGF/VEGF受体和血管生成素受体,增加脑运动皮质区域的毛细血管密度,促进脑血流量^[33]。脑缺血后介入适宜的运动训练可以通过改善脑血流动力学状态及能量供应、增加缺血区的血流灌注量,从而促进血管再生和修复。在一个小鼠大脑中动脉栓塞模型中,Gertz等^[34]证实了脑缺血后自由运动训练以eNOS依赖的机制促进血管发生和增加脑血流,并促进长期功能恢复。与这些结果一致的是,我们近期的研究结果表明,大鼠缺血性脑卒中早期介入的运动训练上调血管生成素Ang1及其受体Tie2的表达,促进血管发生,减少梗死灶体积和促进脑功能恢复^[10,35]。

2.7 不同运动干预方式对缺血性脑损伤的作用

运动训练有多种形式,包括自由的跑轮训练、电动跑台训练、限制正常侧肢体的运动训练、技能运动训练等,这些运动方式尽管在不同的实验中都证明了促进意识功能的恢复和有利于神经功能康复。但是不同的研究者对不同的训练方式有不同的结果。自由运动训练作为动物自主实施的运动训练方式,避免引起肾上腺酮的上调,减少应激性损伤,同时也能增加BDNF的表达^[36],促进海马齿状回的可塑性。相比于自由式的训练方法,强制性训练可能引起应激效应,但是对神经功能恢复的作用可能好于自由运动,如更多地上调脑功能重塑相关蛋白——热休克蛋白的表达,促进更多的神经祖细胞分化^[37]。然而,也有多个研究比较自由运动和强制运动对缺血后脑功能重塑的效果和相关蛋白发现,自由运动能长时间、持续促进BDNF表达,而强制性跑台训练只是在运动后高水平、短暂地增加BDNF的表达^[38]。

缺血性脑卒中后运动训练介入的时间点也是一个争论较大的问题。前期研究表明,缺血性脑卒中早期(24h)介入限制正常侧肢体的运动训练导致脑损伤的加重,不利于脑功能恢复。然而,近年来的研究表明,在卒中后及早介入适宜的运动训练更有益于脑功能重塑和行为恢复。Chang等^[39]在大鼠脑缺血后24h介入连续两周的跑台训练,两周后通过BDNF、轴突素检测和行为学评估,结果表明运动训练增加BDNF、轴突素,促进大鼠神经功能恢复。Yang等^[40]利用缺血1h后再灌注大鼠模型,比较了缺血早期(24h)和延迟期(1

周)发起的运动训练对大鼠神经功能恢复的影响,结果发现早期运动明显减轻缺血梗死灶体积,促进行为功能恢复。

另一种必须考虑的问题是运动强度,尤其在卒中后早期介入的运动康复必须保持在适宜的中等强度,过于强烈的训练强度(大运动速度和较长的运动时间)不仅不利于脑功能修复,反而恶化脑损伤结果,而低到中等强度更有利于缺血后脑功能的恢复。因此,缺血性脑卒中早期实施运动康复训练在临床实践中应该基于患者身体条件小心而谨慎地使用。

3 小结

缺血性脑卒中后的运动训练不仅已被证明有明确的临床治疗效果,而且对脑缺血后多个损伤靶点都有抑制作用,而对脑重塑有利的多种分子有促进作用。缺血性脑卒中后早期是脑内结构和功能重塑、整合的关键时期,也是对外界干预最敏感的时期,在这一时期介入适宜的干预不仅有利于减轻脑组织的损伤,而且对进一步功能恢复有重要意义。然而目前在缺血性脑卒中后早期的应用上却缺少深入的研究,因此深入研究脑缺血后早期运动训练对氧化应激、神经炎症反应、血脑屏障的影响及其分子机制,以及受其作用的下游通路和对脑功能的长期影响有着重要的基础和临床意义。同时缺血性脑卒中后早期运动训练还必须注意不同的运动干预方式可能作用于不同的脑区,进而促进不同的行为功能恢复,因此深入研究多种运动方式对不同脑区产生的影响,有助于针对不同的脑区梗死采用不同的运动干预方式,甚至多种运动形式的结合应用,从而更好地促进脑功能恢复。另外,运动强度和缺血损伤程度的关系也是运动能否促进脑功能重塑的关键要素,一定的损伤强度只有在适宜强度的早期运动训练下才能有更好的治疗效果。

参考文献

- [1] Wang C, Li J, Zhao X, et al. Stroke care development in Mainland China: past, present and future[J]. *Int J Stroke*, 2008, 3(4):288—289.
- [2] Gladstone DJ, Black SE, Hakim AM. Toward wisdom from failure: lessons from neuroprotective stroke trials and new therapeutic directions[J]. *Stroke*, 2002, 33(8):2123—2136.
- [3] Rad ú k Z, Kaneko T, Tahara S, et al. Regular exercise improves cognitive function and decreases oxidative damage in rat brain[J]. *Neurochem Int*, 2001, 38(1):17—23.
- [4] Xu XH, Zheng XX, Zhou Q, et al. Inhibition of excitatory amino acid efflux contributes to protective effects of puerarin against cerebral ischemia in rats[J]. *Biomed Environ Sci*, 2007, 20(4):336—342.
- [5] Jia J, Hu YS, Wu Y, et al. Pre-ischemic treadmill training affects glutamate and gamma aminobutyric acid levels in the striatal dialysate of a rat model of cerebral ischemia[J]. *Life Sci*, 2009, 84(15—16):505—511.
- [6] Zhang F, Jia J, Wu Y, et al. The effect of treadmill training pre-exercise on glutamate receptor expression in rats after cerebral ischemia[J]. *Int J Mol Sci*, 2010, 11(7):2658—2669.
- [7] Tropak MB, Shi H, Li J, et al. Potent neuroprotection induced by remote preconditioning in a rat model of neonatal cerebral hypoxic-ischemic injury[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 142(1):233—235.
- [8] Curry A, Guo M, Patel R, et al. Exercise pre-conditioning reduces brain inflammation in stroke via tumor necrosis factor- α , extracellular signal-regulated kinase 1/2 and matrix metalloproteinase-9 activity[J]. *Neurol Res*, 2010, 32(7):756—762.
- [9] Zhang F, Wu Y, Jia J, et al. Pre-ischemic treadmill training induces tolerance to brain ischemia: involvement of glutamate and ERK1/2[J]. *Molecules*, 2010, 15(8):5246—5257.
- [10] Pengyue Z, Qi Z, Hongjian P, et al. Very early-initiated physical rehabilitation protects against ischemic brain injury[J]. *Front Biosci(Elite Ed)*, 2012, 2476—2489.
- [11] Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, et al. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct[J]. *Science*, 1996, 272(5269):1791—1794.
- [12] Castro-Alamancos MA, Borrel J. Functional recovery of forelimb response capacity after forelimb primary motor cortex damage in the rat is due to the reorganization of adjacent areas of cortex[J]. *Neuroscience*, 1995, 68(3):793—805.
- [13] Conner JM, Chiba AA, Tuszynski MH. The basal forebrain cholinergic system is essential for cortical plasticity and functional recovery following brain injury[J]. *Neuron*, 2005, 46(2):173—179.
- [14] Ramanathan D, Conner JM, Tuszynski MH. A form of motor cortical plasticity that correlates with recovery of function after brain injury[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(30):11370—11375.
- [15] Zhang Q, Liu G, Wu Y, et al. BDNF promotes EGF-induced proliferation and migration of human fetal neural stem/progenitor cells via the PI3K/Akt pathway[J]. *Molecules*, 2011, 16(12):10146—10156.
- [16] Gomez-Pinilla F, Vaynman S, Ying Z. Brain-derived neurotrophic factor functions as a metabotrophin to mediate the effects of exercise on cognition[J]. *Eur J Neurosci*, 2008, 28(11):2278—2287.
- [17] Ploughman M, Windle V, MacLellan CL, et al. Brain-derived neurotrophic factor contributes to recovery of skilled reaching after focal ischemia in rats[J]. *Stroke*, 2009, 40(4):1490—1495.
- [18] Hwang IK, Lee KY, Yoo KY, et al. Tyrosine kinase A but not phosphacan/protein tyrosine phosphatase-zeta/beta immunoreactivity and protein level changes in neurons and astrocytes in the gerbil hippocampus proper after transient forebrain ischemia[J]. *Brain Res*, 2005, 1036(1—2):35—41.
- [19] Chung JY, Kim MW, Bang MS, et al. The effect of exercise on trkA in the contralateral hemisphere of the ischemic rat brain[J]. *Brain Res*, 2010, 1353:187—193.
- [20] Carro E, Nuñez A, Busiguina S, et al. Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain[J]. *J Neurosci*, 2000, 20(8):2926—2933.
- [21] Lucas SM, Rothwell NJ, Gibson RM. The role of inflammation in CNS injury and disease[J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 147(Suppl 1):S232—S240.
- [22] Minami M, Katayama T, Satoh M. Brain cytokines and chemokines: roles in ischemic injury and pain[J]. *J Pharmacol*

- Sci, 2006, 100(5):461—470.
- [23] Takano T, Oberheim N, Cotrina ML, et al. Astrocytes and ischemic injury[J]. Stroke, 2009, 40(3 Suppl):S8—S12.
- [24] Hewlett KA, Corbett D. Delayed minocycline treatment reduces long-term functional deficits and histological injury in a rodent model of focal ischemia[J]. Neuroscience, 2006, 141(1): 27—33.
- [25] Cheng A, Hou Y, Mattson MP. Mitochondria and neuroplasticity[J]. ASN Neuro, 2010, 2(5): e45.
- [26] Zhang Q, Wu Y, Zhang P, et al. Exercise induces mitochondrial biogenesis after brain ischemia in rats[J]. Neuroscience, 2012, 205:10—17.
- [27] Yi Wu, Hongying Sha, Qi Zhang. Early exercise affects mitochondrial transcription factors after cerebral ischemia in rats [M], 2012: 1670—1679.
- [28] Nakagawa S, Kim JE, Lee R, et al. Regulation of neurogenesis in adult mouse hippocampus by cAMP and the cAMP response element-binding protein[J]. J Neurosci, 2002, 22(9): 3673—3682.
- [29] Zhu DY, Liu SH, Sun HS, et al. Expression of inducible nitric oxide synthase after focal cerebral ischemia stimulates neurogenesis in the adult rodent dentate gyrus[J]. J Neurosci, 2003, 23(1):223—229.
- [30] Luo CX, Jiang J, Zhou QG, et al. Voluntary exercise-induced neurogenesis in the postischemic dentate gyrus is associated with spatial memory recovery from stroke[J]. J Neurosci Res, 2007, 85(8):1637—1646.
- [31] Krupinski J, Stroemer P, Slevin M, et al. Three-dimensional structure and survival of newly formed blood vessels after focal cerebral ischemia[J]. Neuroreport, 2003, 14(8):1171—1176.
- [32] Wei L, Erinjeri JP, Rovainen CM, et al. Collateral growth and angiogenesis around cortical stroke[J]. Stroke, 2001, 32(9):2179—2184.
- [33] Cheng XW, Kuzuya M, Kim W, et al. Exercise training stimulates ischemia-induced neovascularization via phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent hypoxia-induced factor-1 α reactivation in mice of advanced age[J]. Circulation, 2010, 122(7):707—716.
- [34] Gertz K, Priller J, Kronenberg G, et al. Physical activity improves long-term stroke outcome via endothelial nitric oxide synthase-dependent augmentation of neovascularization and cerebral blood flow[J]. Circ Res, 2006, 99(10):1132—1140.
- [35] Zheng Q, Zhu D, Bai Y, et al. Exercise improves recovery after ischemic brain injury by inducing the expression of angiopoietin-1 and Tie-2 in rats[J]. Tohoku J Exp Med, 2011, 224(3):221—228.
- [36] Ke Z, Yip SP, Li L, et al. The effects of voluntary, involuntary, and forced exercises on brain-derived neurotrophic factor and motor function recovery: a rat brain ischemia model [J]. PLoS One, 2011, 6(2):e16643.
- [37] Leasure JL, Jones M. Forced and voluntary exercise differentially affect brain and behavior[J]. Neuroscience, 2008, 156(3): 456—465.
- [38] Huang AM, Jen CJ, Chen HF, et al. Compulsive exercise acutely upregulates rat hippocampal brain-derived neurotrophic factor[J]. J Neural Transm, 2006, 113(7):803—811.
- [39] Chang HC, Yang YR, Wang SG, et al. Effects of treadmill training on motor performance and extracellular glutamate level in striatum in rats with or without transient middle cerebral artery occlusion[J]. Behav Brain Res, 2009, 205(2): 450—455.
- [40] Yang YR, Wang RY, Wang PS. Early and late treadmill training after focal brain ischemia in rats[J]. Neurosci Lett, 2003, 339(2):91—94.

(上接第12页)

参考文献

- [1] Li N, Fang CY, Wang ZZ, et al. Expression of calcitonin gene-related peptide type 1 receptor mRNA and their activity-modifying proteins in the rat nucleus accumbens[J]. Neurosci Lett, 2004, 362(2):146—149.
- [2] Prinjha R, Moore SE, Vinson M, et al. Inhibitor of neurite outgrowth in humans[J]. Nature, 2000, 403(6768): 383—384.
- [3] 程希平, 刘慧玲, 宋朝君, 等. Nogo-A在成年大鼠脑内神经元的分布[J]. 解剖学报, 2005, 36(5): 465—470.
- [4] 王燕, 孟蒂, 李宁. 大鼠伏核内注射吗啡及其受体阻断剂对其Nogo-A和CGRP mRNA表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(8): 1131—1135.
- [5] 孟蒂, 刘丹, 房春燕, 等. 大鼠PAG内Nogo-A和CGRP参与痛觉调制研究[J]. 神经解剖学杂志, 2011, 27(1): 67—71.
- [6] 孟蒂, 刘丹, 房春燕, 等. 大鼠PAG内Nogo-A在痛觉调制过程中角色的探索[J]. 中国疼痛医学杂志, 2011, 17(9): 554—557.
- [7] Fu KY, Light AR, Maixner W. Long-lasting inflammation and long-term hyperalgesia after subcutaneous formalin injection into the rat hindpaw[J]. J Pain, 2001, 2(1): 2—11.
- [8] 张秀娟, 徐满英, 吕宁. 谷氨酸及NMDA受体拮抗剂MK-801对大鼠伏核痛兴奋神经元电活动的影响[J]. 生理学报, 2005, 57(1): 66—70.
- [9] Xiong W, Yu LC. Involvements of mu- and kappa-opioid receptors in morphine-induced antinociception in the nucleus accumbens of rats[J]. Neurosci Lett, 2006, 399(1-2): 167—170.
- [10] Li N, Lundberg T, Yu LC. Involvement of CGRP and CGRP1 receptor in nociception in the nucleus accumbens of rats[J]. Brain Res, 2001, 901(1-2): 161—166.
- [11] Yu LC, Hou JF, Fu FH, et al. Roles of calcitonin gene-related peptide and its receptors in pain-related behavioral responses in the central nervous system[J]. Neurosci and Biobehav Rev, 2009, 33(8): 1185—1191.
- [12] Adwanikar H, Ji G, Li W, et al. Spinal CGRP1 receptors contribute to supraspinally organized pain behavior and pain-related sensitization of amygdala neurons[J]. Pain, 2007, 132(1-2): 53—66.
- [13] Yu LC, Weng XH, Wang JW, et al. Involvement of calcitonin gene-related peptide and its receptor in anti-nociception in the periaqueductal grey of rats[J]. Neurosci Lett, 2003, 349(1): 1—4.
- [14] Li L, Wang X, Yu LC. Involvement of opioid receptors in the CGRP-induced antinociception in the nucleus accumbens of rats[J]. Brain Res, 2010, 1353: 53—59.