

·基础研究·

不同强度跑台运动对脑缺血大鼠学习记忆及细胞周期蛋白表达的影响*

周娜¹ 赵雅宁^{1,2,5} 李佳宁³ 王静⁴ 李建民¹ 刁莉君¹ 陈长香¹

摘要

目的:探讨不同强度跑台运动预处理对脑缺血大鼠学习记忆及细胞周期蛋白表达的影响。

方法:将80只健康雄性SD大鼠随机分为正常组(n=20)、模型组(n=20)、强度I组(n=20)和强度II组(n=20)。造模前2周开始对强度I和强度II组大鼠进行跑台运动训练,其中强度I组设置为20m/min*30min,强度II组使大鼠运动强度递增,在3min内由10m/min的速度提高到预定的19.3m/min的速度,保持速度直到力竭。用四血管阻断法(Pulsinelli 4VO法)制备全脑缺血模型,分别在建模后3h、6h、24h、48h进行HE染色法观察各组大鼠脑组织神经元细胞形态的变化情况,免疫组织化学染色法检测各组大鼠脑组织海马区细胞周期蛋白A(CyclinA)和细胞周期蛋白E(CyclinE)的表达情况。建模后48h大鼠在处死前采用水迷宫检测各组大鼠学习记忆功能。

结果:与正常组比较,其他三组神经元存活数目显著减少,逃避潜伏期明显延长,穿台次数明显减少,差异均有显著性意义($P < 0.05$)。其中,模型组神经元存活数目、穿台次数明显少于强度I组($P < 0.05$),显著高于强度II组($P < 0.05$),逃避潜伏期明显长于强度I组($P < 0.05$),显著短于强度II组($P < 0.05$)。与正常组比较,模型组各时间点CyclinA、CyclinE的表达水平明显增加($P < 0.05$)。这两个因子的表达在模型组中多于强度I组($P < 0.05$),但明显少于强度II组($P < 0.05$)。

结论:中强度的跑台运动可保护脑组织,改善全脑缺血大鼠学习记忆功能,但高强度的运动会产生不良反应,可能与调控全脑缺血再灌注大鼠细胞周期蛋白的表达有关。

关键词 脑缺血;跑台运动;学习记忆;细胞周期蛋白A;细胞周期蛋白E

中图分类号:R743.3, R493 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2017)-06-0654-07

Effects of different intensity of treadmill running precondition on the learning and memory ability and the expression of cell cycle protein in rats after global cerebral ischemia/ZHOU Na, ZHAO Yaning, LI Jianing, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2017, 32(6): 654—660

Abstract

Objective: To investigate the effect of different intensity of treadmill running precondition on learning and memory ability and the expression of cell cycle protein in rats after global cerebral ischemia reperfusion.

Method: Eighty healthy male SD rats were randomly divided into: normal group (n=20), model group (n=20), intensity I group (n=20) and intensity II group (n=20). Two weeks before surgery, the rats of the intensity I group and intensity II group were trained on treadmill. The speed of intensity I group was 20m/min*30 (30%VO₂max).The speed of intensity II group was 10m/min at first, then accelerated to 19.3m/min in 3minutes (70%VO₂max) and hold the speed until the rats get exhausted. Global cerebral ischemia model was formed by improved four-vessel occlusion according to Pulsinelli's method. The morphological changes of neural cells in

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.06.009

*基金项目:河北省卫生厅重点课题(ZD2010106);唐山市科技计划项目(14130220B)

1 华北理工大学护理与康复学院,河北省唐山市建设南路57号,063000; 2 华北理工大学基础医学院; 3 唐山市人民医院; 4 唐山市开滦总医院; 5 通讯作者

作者简介:周娜,女,硕士研究生,现工作单位:秦皇岛市第一医院; 收稿日期:2015-10-22

hippocampus at each time point were observed with HE staining; The expressions of CyclinA and CyclinE at each time point were detected with immunohistochemical staining; Visual-spatial memory of rats was measured with Morris water-maze test at 48h after modeling.

Result: Comparing with normal group, the rates of survival neurons and, the times of crossing the area where the platform had been located on previous trials decreased, the escape latency of rats and , the expression of CyclinE and CyclinA significantly increased in all other groups ($P < 0.05$). Furthermore, the rates of survival neurons, the times of crossing the area where the platform had been located on previous trials were less in model group than in intensity I group ($P < 0.05$), and more than in intensity II group ($P < 0.05$). In model group, the escape latency of rats and the expression of CyclinE and CyclinA were more than in intensity I group ($P < 0.05$), and less than in intensity II group ($P < 0.05$).

Conclusion: The moderate intensity exercise precondition could protect nerve tissue and improve the function of learning and memory after global cerebral ischemia. , while the High intensity exercise may be negative, which may be relate to the regulation of cell cycle protein.

Author's address Institute of Nursing and Rehabilitation of North China University of Science and Technology, Tangshan, 063000

Key word global cerebral ischemia; treadmill running; learning and memory; CyclinE; CyclinA

缺血性脑血管疾病具有发病率高、死亡率高、致残率高的特点,严重危害人类健康^[1],导致运动障碍和学习能力下降^[2]。运动可导致大脑健康的改善,被越来越多的学者认可。研究显示^[3-4],运动促进血管和神经生成的同时,又抑制细胞凋亡及神经炎症,可明显改善大脑神经功能,学习能力得到显著提升。特别是有氧运动已成为脑缺血康复治疗的重要手段^[5]。有研究显示,缺血前有效的运动训练能够减少缺血后脑梗死的体积以及脑水肿的程度,使其对缺血等脑损伤有更好的抵抗力^[6]。然而有学者认为,持久的高强度的运动会增加脂质过氧化,氧化蛋白破坏,凋亡细胞增加^[7]。跑台运动是一种有效的有氧运动。细胞周期指的是连续的分裂细胞从一次有丝分裂结束到下一次分裂结束,分为G₁期、S期、G₂期和M期^[8],CyclinE表达于G₁/S期,CyclinA是S期DNA复制所必需的。神经元在缺血缺氧刺激下会重新进入细胞周期,进行自行的DNA修复^[9]。何种强度运动可以在脑缺血发生时对脑组织有保护作用,以及是否与调控细胞周期有关目前尚未明确。本研究建立全脑缺血再灌注模型,通过不同强度运动训练观察大鼠空间记忆的改变以及细胞周期蛋白的表达,初步探索运动促进空间记忆的分子机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物及用品

健康清洁级SD雄性大鼠80只,体重250—300g,购自北京华阜康生物科技股份有限公司(许可证号:SCXK(京)2009-0004)。随机分为正常组、脑缺血组、强度I组和强度II组,每组又分3h、6h、24h和48h四个亚时间点,各时间点5只大鼠。室温控制在(23±2)℃,自然光照射。CyclinA和CyclinE兔抗鼠抗体由北京博奥森生物技术公司购进,DAB显色试剂盒、PBS缓冲液和枸橼酸盐缓冲液由北京中杉金桥生物技术公司购进。所用仪器有电凝器装置(华北理工大学附属医院神经外科),ZH-PT型动物实验跑台(安徽淮北正华有限公司),Morris水迷宫(安徽淮北正华有限公司),光学显微镜(Olympus,日本),切片机(Leica,德国),恒温孵育箱(Hirasawa公司)。

1.2 方法

1.2.1 全脑缺血模型制备:全脑缺血再灌注动物模型采用改良的Pulsinelli四血管闭塞法制作^[10]。手术前大鼠禁食8h,不禁水。用10%水合氯醛麻醉后,用电凝针分别电凝两侧翼小孔深部的椎动脉,使双侧椎动脉完全闭塞为止。然后将大鼠仰卧在手术板上,充分游离颈总动脉,穿手术线,同法处理对侧颈总动脉。24h后大鼠在清醒状态下夹闭双侧颈总动脉15min。正常组分离暴露血管,但不对椎动脉和颈总动脉进行处理。

1.2.2 跑台运动训练:根据参考文献^[11]大鼠于造模

前每天9:00开始坡度为0°的跑台运动,分别以10m/min、20m/min速度各坚持10min,之后大鼠熟悉了跑台设备,以20m/min速度持续跑30min,这样适应性训练7天。之后按照不同强度组分别进行训练。强度I组:大鼠每天以20m/min的速度,坚持30min(此相当于30%最大耗氧量即 VO_2max)。强度II组:大鼠从10m/min的速度以逐渐递增的方式在3分钟内到达19.5m/min(此相当于70% VO_2max),直到力竭。判断力竭标准^[12]:动物跑动时明显吃力,姿势呈半卧位跑,跑台速度降低时动物体力不能恢复,动物呼吸急促,倦怠,对外界刺激反应明显迟钝。以上两个运动组均持续14天,运动预处理后即将大鼠制备成全脑缺血再灌注的模型。

1.2.3 水迷宫测试:采用Morris水迷宫进行测试^[13],考虑大鼠缺血后恢复和手术伤口愈合情况,每组选择48h进行测试,每个时间点5只大鼠进行平台实验3天,每天2次,分别从4个象限固定位置投放,设定最长游动时限为90s,记录大鼠从入水到找到平台所需要的时间(称作潜伏期)。第4天撤去平台后,记录大鼠穿越平台的次数。

1.2.4 形态学观察:各组各时间点取5只大鼠,4%多聚甲醛灌注固定后取脑,截取视交叉平面至大脑横裂脑组织行HE染色,常规石蜡包埋。Leica石蜡切片机连续冠状切片(片厚4 μ m),组织切片在60℃烤箱烘烤24h后,二甲苯脱蜡,100%、95%、80%酒精脱水,苏木素染色,1%盐酸酒精分化,流水冲洗返蓝,0.5%伊红复染,80%、95%、100%酒精脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。参照文献^[14]在有测微尺的光学显微镜(400 \times)下观察海马CA1区神经元形态变化并计数该视野下的存活神经元数量(有明显细胞膜、细胞核、核仁为存活神经细胞)。具体方法:将CA1区平均分为3个等份,每个等份选取一个相同部位,应用Motic-6.0图像采集及图像分析系统分别计数其中每个视野(400 \times)下存活神经元数量,以每个视野下平均细胞百分率(400 \times 下海马区存活细胞数量与总细胞数量比值%)表示。

1.2.5 免疫组化检测:同HE染色的取材方法,切片脱蜡经水化后,枸橼酸缓冲液进行抗原修复,滴加一抗,4℃冰箱过夜,次日PBS冲洗后滴加二抗放入37℃恒温箱40min,滴加DAB显色剂,显微镜下出现

棕黄色颗粒后,以自来水充分冲洗终止显色,经苏木素复染,盐酸分化,脱水后二甲苯透明,最后中性树胶封片。参照文献^[14]在有测微尺的光学显微镜(400 \times)下观察海马CA1区CyclinA和CyclinE表达变化并计数该视野下的阳性细胞表达量(细胞核染色为棕黄色是阳性细胞)。具体方法:将CA1区平均分为3个等份,每个等份选取一个相同部位,应用Motic-6.0图像采集及图像分析系统分别计数其中每个视野(400 \times)下阳性细胞数量,以个/高倍视野表示。

1.3 统计学分析

用Excel 2003将实验所得数据建立数据库,实验中所有数据均用均数 \pm 标准差表示,用SPSS 17.0统计分析软件进行重复设计的单因素方差分析,两两比较用 t 检验。

2 结果

2.1 各组大鼠神经元形态结构

正常组大鼠海马区的神经元细胞排列规整,胞核完整,核仁清晰。模型组细胞核固缩、深染,有些神经元胞核消失,细胞排列不整齐。强度I组有部分正常神经元,细胞核固缩现象减少。强度II组神经元细胞严重破坏,有较多坏死细胞,细胞核、质界限模糊,核固缩。与正常组比较,其他三组大鼠在各时间点(3h、6h、24h、48h)海马区存活神经元细胞显著减少,差异有显著性意义($P < 0.05$);模型组存活率低于强度I组($P < 0.05$),高于强度II组($P < 0.05$)。见图1,表1。

2.2 各组大鼠空间记忆的变化

与正常组比较,其他三组大鼠的潜伏期时间显著延长,穿台次数显著减少,差异有显著性意义($P < 0.05$);模型组较强度I组大鼠潜伏期时间显著延长,穿台次数显著减少($P < 0.05$),而比强度II组大鼠潜伏期时间缩短,穿台次数增加($P < 0.05$)。见图2,表2。

2.3 各组大鼠海马CyclinA、CyclinE的表达

2.3.1 CyclinA免疫组化结果:免疫组化染色呈棕黄色,定位于细胞胞核中,主要表达在海马神经元细胞。与正常组比较,模型组大鼠在各时间点(3h、6h、24h、48h)CyclinA蛋白的表达逐渐增加,差异显著($P < 0.05$);与模型组比较,强度I组CyclinA在各时

图1 各组大鼠海马区神经元形态结构

(HE染色, ×400)

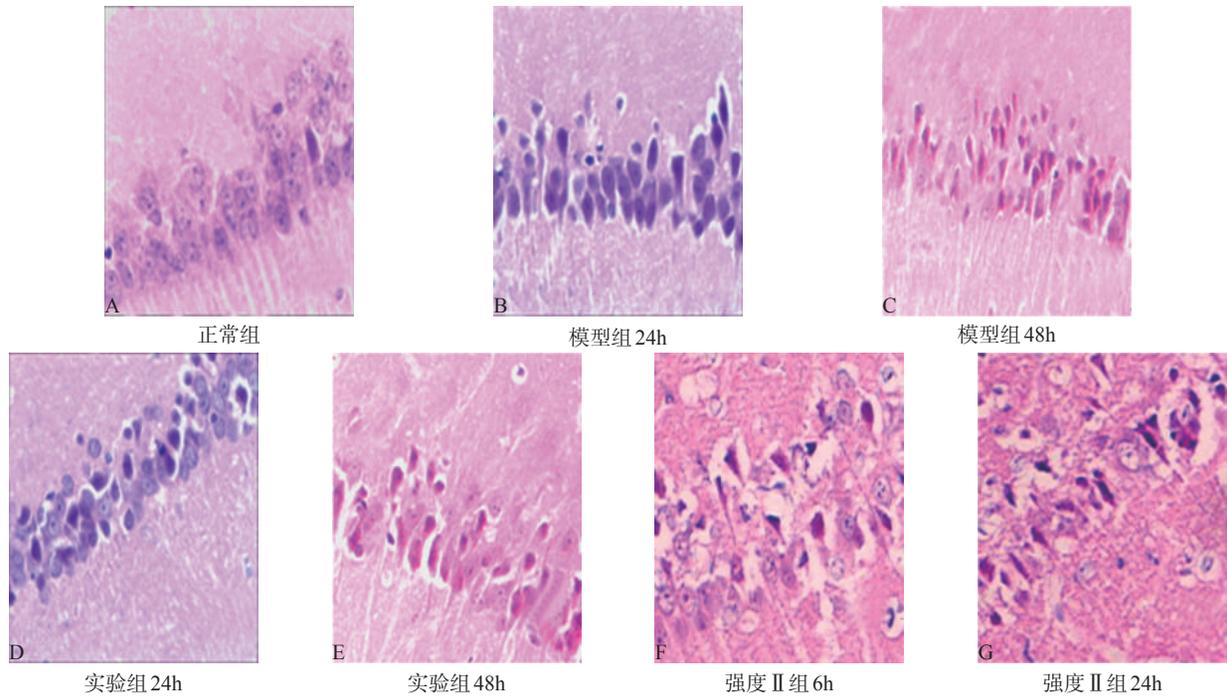


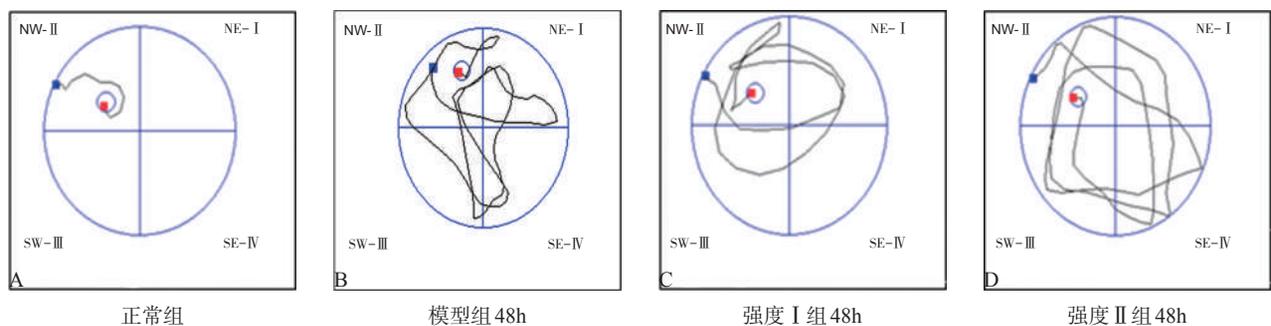
表1 各组大鼠海马区神经元各时间点细胞存活率比较

($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	例数	3h	6h	24h	48h
正常组	5	97.67±1.53	98.33±1.53	97.67±1.52	97.67±1.52
模型组	5	83.67±1.52 ^①	76.33±1.50 ^①	69.00±1.00 ^①	60.22±2.13 ^①
强度 I 组	5	90.33±1.54 ^{①②}	84.67±1.53 ^{①②}	77.65±1.32 ^{①②}	70.23±2.02 ^{①②}
强度 II 组	5	75.53±1.53 ^{①②③}	69.86±1.52 ^{①②③}	61.47±1.22 ^{①②③}	52.36±2.08 ^{①②③}

与正常组比较:① $P < 0.05$;与模型组比较:② $P < 0.05$;与强度 I 组比较:③ $P < 0.05$

图2 各组大鼠水迷宫轨迹图



间点表达降低($P < 0.05$);而强度 II 组 CyclinA 的表达水平显著升高,且幅度大($P < 0.05$)。见图3,表3。

2.3.2 CyclinE 免疫组化结果:免疫组化染色呈棕黄色,定位于细胞核中,主要表达在海马神经元细胞。与正常组比较,模型组大鼠在各时间点(3h、6h、24h、48h)CyclinE 蛋白的表达增加,差异显著($P < 0.05$);

表2 各组大鼠水迷宫结果

($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	例数	潜伏期(s)	穿台次数
正常组	5	9.08±2.64	11.90±1.45
模型组	5	33.08±5.85 ^①	4.00±0.67 ^①
强度 I 组	5	24.20±4.66 ^{①②}	6.30±1.16 ^{①②}
强度 II 组	5	44.12±4.98 ^{①②③}	2.01±1.06 ^{①②③}

与正常组比较:① $P < 0.05$;与模型组比较:② $P < 0.05$;与强度 I 组比较:③ $P < 0.05$

与模型组比较,强度 I 组 CyclinE 在各时间点表达显著升高($P < 0.05$)。见图4,表4。降低($P < 0.05$);而强度 II 组 CyclinE 的表达水平显

表3 各组大鼠海马区 CyclinA 不同时间点免疫阳性细胞数比较 ($\bar{x} \pm s$, 个/高倍镜视野)

组别	例数	3h	6h	24h	48h
正常组	5	6.20±0.42	6.20±0.42	6.40±0.43	6.40±0.43
模型组	5	8.40±0.52 ^①	11.70±1.06 ^①	15.50±0.53 ^①	22.40±0.52 ^①
强度 I 组	5	7.89±0.43 ^{①②}	10.67±1.01 ^{①②}	13.42±0.48 ^{①②}	20.65±0.41 ^{①②}
强度 II 组	5	10.60±0.84 ^{①②③}	16.70±0.68 ^{①②③}	24.50±0.53 ^{①②③}	36.20±1.40 ^{①②③}

与正常组比较:① $P < 0.05$;与模型组比较:② $P < 0.05$;与强度 I 组比较:③ $P < 0.05$

图3 各组大鼠 CyclinA 的表达 (免疫组化染色, ×400)

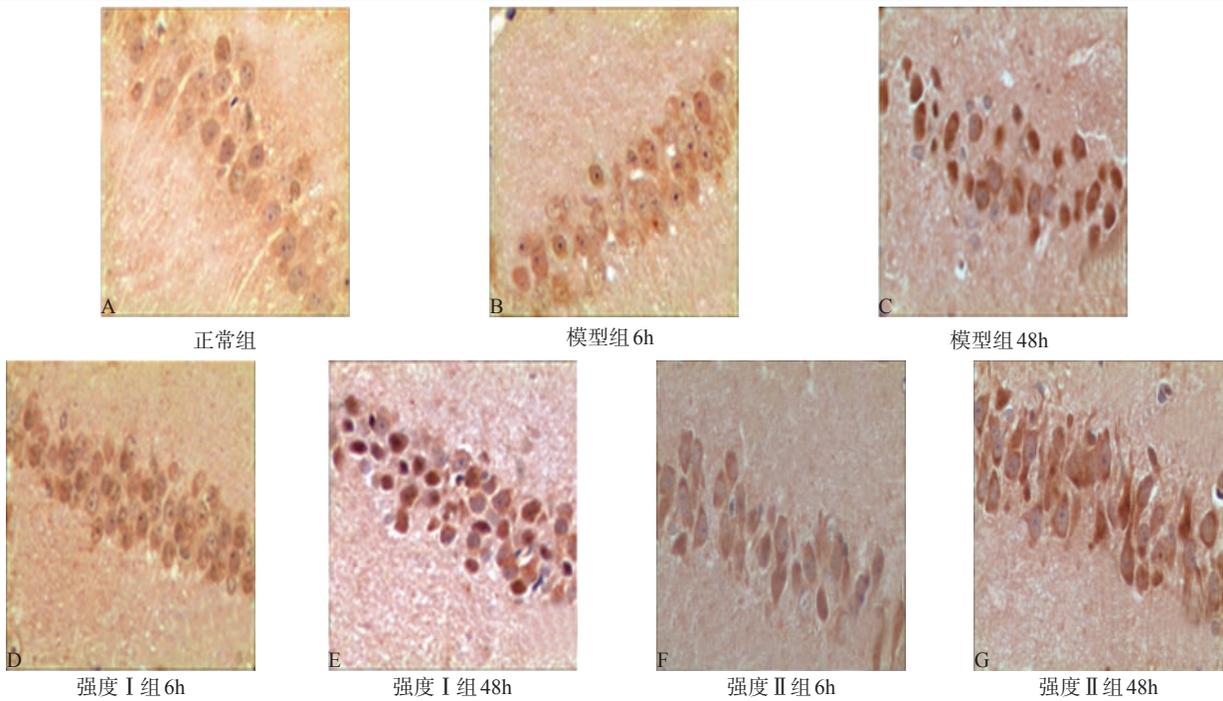


表4 各组大鼠海马区 CyclinE 不同时间点免疫组化阳性细胞数比较 ($\bar{x} \pm s$, 个/高倍镜视野)

组别	例数	3h	6h	24h	48h
正常组	5	7.90±0.74	7.80±1.23	7.50±1.27	7.50±1.27
模型组	5	20.30±0.48 ^①	15.20±0.63 ^①	10.00±0.82 ^①	7.70±0.68 ^①
强度 I 组	5	16.42±0.53 ^{①②}	11.36±0.58 ^{①②}	8.65±0.72 ^{①②}	6.90±0.45 ^{①②}
强度 II 组	5	31.60±0.70 ^{①②③}	24.50±0.70 ^{①②③}	16.80±0.63 ^{①②③}	9.10±0.74 ^{①②③}

与正常组比较:① $P < 0.05$;与模型组比较:② $P < 0.05$;与强度 I 组比较:③ $P < 0.05$

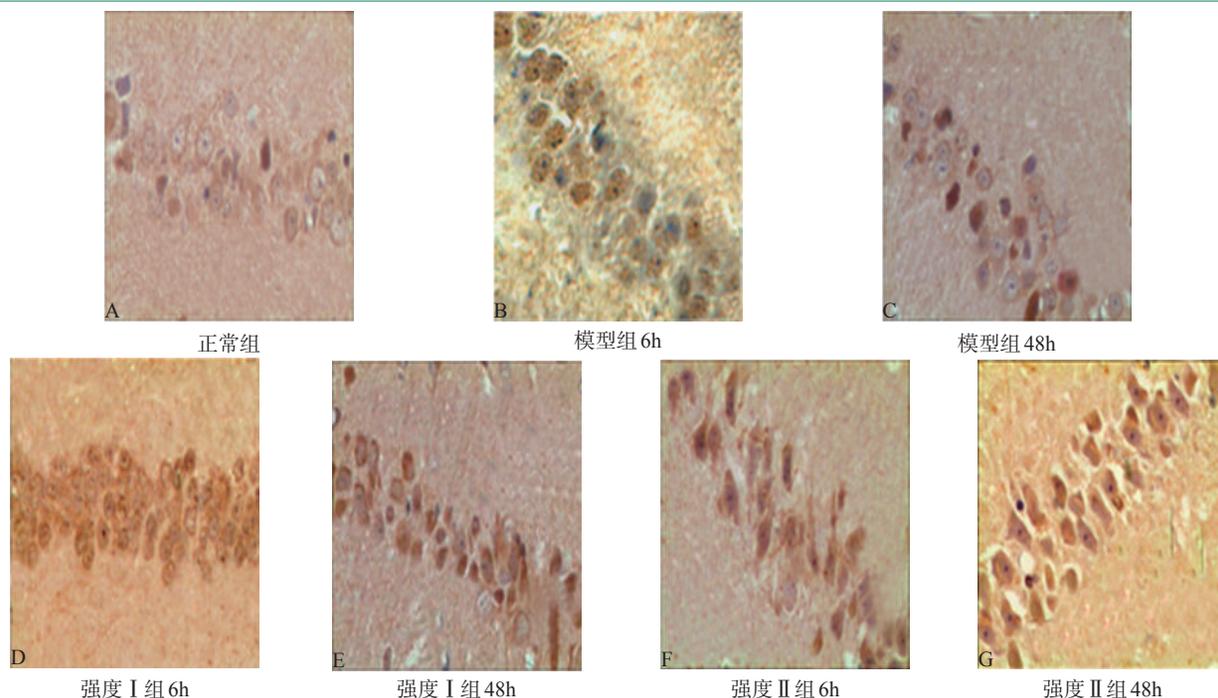
3 讨论

本实验通过水迷宫和HE染色对不同运动强度后的脑缺血大鼠进行行为学和脑组织形态学的观察,结果显示,模型组海马区大量神经元变性坏死,排列紊乱,有神经元脱失现象等病理改变,同时大鼠的平均潜伏期较正常组明显延长,而穿台次数明显减少,说明脑缺血发生后,引起神经元细胞损伤,脑

组织结构破坏,进而引起空间记忆功能障碍。运动强度 I 组与脑缺血组比较,脑组织海马区神经元细胞间质水肿情况以及核固缩及空泡数目明显减少,说明运动强度 I 能改善大鼠脑缺血后的学习记忆能力,减少神经元细胞的损伤和坏死,具有脑保护功能。运动强度 II 组的大鼠在缺血后有大量神经元细胞形态不规则,学习记忆能力显著降低。提示强度

图4 各组大鼠 CyclinE 的表达

(免疫组化染色, ×400)



II 运动加重了脑组织的缺血缺氧程度,诱发神经功能障碍,造成不可逆的损伤,使学习能力进一步丧失。与强度 I 组比较,强度 II 组神经元损伤严重,学习记忆能力检测明显下降。以上说明中强度跑台运动可以改善缺血后的神经元功能,有利于空间记忆能力的保持,而高强度的运动有相反的作用。这与刘慧莉^[15]、孙竹梅^[16]、沈夏锋^[17]研究结果一致。运动对中枢系统的影响毋庸置疑,但是不同强度的运动对神经系统有着不同的影响。Kamiyo K^[18]研究发现,与对照组比较,高强度运动会降低 P300 波幅,中等强度会使其升高,而中强度无明显变化。王英等^[19]对阿尔兹海默病患者进行中高强度有氧训练,结果显示二者均改善 AD 患者认知功能及精神症状。而我们的研究显示中强度对学习记忆的改善优于高强度且高强度有破坏其认知功能的作用,可能是我们所选择强度超出其保护作用范围的原因。由此我们可知,临床或社区中对居民或患者及其家属进行健康教育时,要告知他们在运动训练中要以适度为原则,切勿强度过高。

本研究结果发现,模型组海马区神经元变性坏死,排列紊乱, CyclinE 表达先相对增加然后逐渐降低, CyclinA 表达逐渐增加,这是由于脑细胞受到损

伤应激引起 CyclinE 表达增加,随着损伤神经元由 G₀/G₁ 期进入 S 期, CyclinE 的表达逐渐降低而 CyclinA 的表达增加,然而大鼠水迷宫结果显示学习记忆能力明显下降,推测脑缺血发生后,引起神经元细胞损伤,激活细胞周期,但由于应激引起的保护机制较弱,不能完全修复损伤,脑组织结构破坏,进而引起学习记忆功能障碍。强度 I 组各时间点 CyclinE, CyclinA 的表达趋势与模型组相同,但表达量降低,学习记忆功能改善。强度 II 组 CyclinE, CyclinA 表达量明显高于模型组,学习记忆功能未改善反而变严重。与强度 I 组比较,强度 II 组细胞周期蛋白表达量明显增加,具有显著性意义且学习记忆能力降低。以上说明中强度的运动可以通过调节细胞周期蛋白,促进损伤神经细胞的修复,而高强度的运动则会有适得其反的作用。成熟神经元是停止分化的,不能增殖,长期处于 G₀ 期。在正常神经元中 CyclinA 和 CyclinE 的含量均较少,但近年来有学者发现脑组织缺血缺氧刺激下神经元进入细胞周期进行其保护机制。例如,有研究发现^[20-21],在脑缺血或神经退行性病变时,神经元中细胞周期蛋白表达升高,同时伴随出现学习记忆、感觉运动等功能的缺失。姚柏春等^[22]将 Aβ1-40 注入大鼠海马内造成痴呆模型,

测得大鼠脑内 CyclinA 高于正常组,且其认知能力低于正常组;给予痴呆组大鼠绞股蓝后大鼠认知能力明显改善,同时 CyclinA 有相应变化。而我们的前期研究也说明跑台运动通过对细胞周期蛋白的调控来改善缺血性脑损伤学习记忆的认知功能。本研究选择中高强度的运动,得到了截然相反的结果。这可能与两种强度对影响细胞周期蛋白的神经营养因子的作用效果不同有关。有研究显示^[23-24],以60%最大摄氧量强度运动时血清中脑源性神经营养因子浓度增加,但是随着运动强度增加到高强度时,神经营养因子迅速下降。有研究发现,跑轮运动能增强大鼠神经营养因子基因的表达,促进卒中后运动功能恢复。本研究中高强度运动组的神经营养因子较低强度组下降,进而调控到细胞周期蛋白的表达,影响动物记忆能力和神经元存活。

综上所述,中强度运动对动物神经组织有保护作用,而高强度的适得其反。提示我们脑缺血患者的运动训练要适度,防止高强度训练加重脑损伤。

参考文献

- [1] 荣湘江,周军,张玉芹,等.预运动对脑缺血大鼠前额叶皮质抗坏血酸水平及学习记忆能力恢复的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2013,35(7):519—522.
- [2] Ozkul A, Sair A, Akyol A, et al. Effects of lithium and lamotrigine on oxidative-nitrosative stress and spatial learning deficit after global cerebral ischemia[J]. Neurochem Res, 2014, 39(5):853—861.
- [3] Tahamtan M, Allahtavakoli M, Abbasnejad M, et al. Exercise preconditioning improves behavioral functions following transient cerebral ischemia induced by 4-vessel occlusion (4-VO) in rats[J]. Arch Iran Med, 2013, 16(12):697—704.
- [4] 高晶晶,王玉阳,石浩,等.强化运动训练对脑缺血再灌注大鼠神经功能恢复及 kalirin-7 表达的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2015,37(6):406—410.
- [5] 马尚峰,胡待权,宿窄贵.运动训练对局灶性脑梗死大鼠神经功能、细胞超微结构及突触小泡蛋白表达的影响[J].暨南大学学报,2007,28(6):566—571.
- [6] Austin MW, Ploughman M, Glynn L, et al. Aerobic exercise effects on neuroprotection and brain repair following stroke: a systematic review and perspective[J]. Neurosci Res, 2014, 87:8—15.
- [7] 陆阿明,陆爱云,夏春林.急性力竭运动对中枢神经系统细胞凋亡的影响[J].体育与科学,2007,28(2):62—65.
- [8] 侯菊花,刘圆月,李灿,等.补阳还五汤对卒中后抑郁大鼠海马区 CyclinD1 与 Cdk2 的影响[J].中华行为医学与脑科学杂志,2015,24(8):680—682.
- [9] 王辉辉,马龙先.缺氧诱导因子-1 α 在缺血缺氧性脑损伤中作用的研究进展[J].南昌大学学报(医学版),2014,54(10):98—101.
- [10] 刘海娟,李建民,陈长香,等.参芎化瘀胶囊对全脑缺血再灌注大鼠神经细胞凋亡的影响[J].解剖学杂志,2011,33(6):774—776.
- [11] 姚璐,张纘,张连峰.跑台运动在动物实验研究中的应用[J].中国比较医学杂志,2010,20(6):75—81.
- [12] Carter DR, G.S Beaupre M. Wong, et al. The Mechanobiology of Articular Cartilage Development and Degeneration[J]. Clin Orthop Relat Res, 2004, 427: S69—S77.
- [13] 赵雅宁,刘文倩,曹书华,等.葡萄籽原花青素对睡眠呼吸暂停模式低氧大鼠海马区线粒体损伤及学习记忆的影响[J].中华行为医学与脑科学杂志,2013,22(7):584—586.
- [14] Zhang Q, Zhang G, Meng F, et al. Biphasic activation of apoptosis signal-regulating kinase 1-stress-activated protein kinase 1-c-Jun N-terminal protein kinase pathway is selectively mediated by Ca²⁺-permeable alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate receptors involving oxidative stress following brain ischemia in rat hippocampus[J]. Neurosci Lett, 2003, 337(1):51—55.
- [15] 刘慧莉,赵刚.小强度跑台运动对小鼠空间学习记忆及海马糖原合成酶激酶-3 β 的影响[J].中国康复理论与实践,2013,19(11):1016—1019.
- [16] 孙竹梅,赵雅宁,李建民,等.不同强度运动对脑缺血再灌注大鼠学习能力及氧自由基代谢的影响[J].中国康复理论与实践,2015,21(1):26—30.
- [17] 沈复峰,于惠贤,吴军发,等.早期跑台训练在改善颅脑外伤大鼠认知功能中的应用[J].中国康复医学杂志,2015,30(2):112—116.
- [18] Kamijo K, Nishihira Y, Hatta A, et al. Differential influences of exercise intensity on information processing in the central nervous system[J]. Eur J Appl Physiol, 2004, 92(3):305—311.
- [19] 王英,沈飞,朱奕,等.中高强度有氧运动干预阿尔茨海默病的临床研究[J].中国临床神经科学,2014,22(5):504—509.
- [20] Love S. Neuronal expression of cell cycle-related proteins after brain ischaemia in man[J]. Neurosci Lett, 2003, 353(1):29—32.
- [21] 乔海兵,尚君璟,接近,等.小鼠脑缺血/再灌注后细胞周期相关蛋白在神经元的表达规律[J].山西医科大学学报,2013,44(9):671—674,749—750.
- [22] 姚柏春,袁华,黄翔,等.绞股蓝对海马注射 A β 1-40 大鼠脑内细胞周期蛋白表达和钙稳态变化的影响[J].中国病理生理杂志,2006,22(8):1618—1622.
- [23] 张京红.运动与脑源性神经营养因子的研究进展[J].体育科学研究,2009,13(2):75—77.
- [24] 李婧,季兴,邹东华,等.运动疗法对急性脑梗死患者血中的脑源性神经营养因子的影响[J].中国医药导报,2015,12(15):154—156.
- [25] 丁兆生,周芳.脑源性神经营养因子与缺血性脑卒中康复[J].中国康复医学杂志,2013,28(1):86—89.