

汪君民, 陆海林, 龚腾云. 规律性有氧运动对脑缺血大鼠的脑保护作用及机制探讨 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(5): 618-625.

Wang JM, Lu HL, Gong TY. Protective effect and mechanism of regular aerobic exercise on cerebral ischemia in rats [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(5): 618-625.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2021.05.008

规律性有氧运动对脑缺血大鼠的脑保护作用及机制探讨

汪君民¹, 陆海林^{2*}, 龚腾云³

(1. 淮安市淮阴师范学院体育学院理论教研室, 江苏 淮安 223300; 2. 南通大学体育科学学院体操教研室, 江苏 南通 226019; 3. 江苏省淮安市淮阴师范学院科研部, 江苏 淮安 223300)

【摘要】 目的 研究规律性的有氧运动对脑缺血大鼠的脑组织的保护机制。**方法** 按照随机数字表法将 40 只 SPF 级 SD 雄性大鼠随机分为假手术组、模型组、实验组、对照组, 模型组、实验组、对照组大鼠采用线栓法制备大鼠脑中动脉脑缺血(middle cerebral artery occlusion, MCAO)动物模型, 假手术组大鼠只进行穿线, 不结扎; 实验组大鼠每日进行有规律的有氧运动(跑台跑步); 运动强度为 20 m/min, 每日 3 次, 每次 20 min, 每次间隔 2 h, 对照组大鼠每日给以 1.08 mg/mL 的尼莫地平灌胃给药。激光散斑成像观察大鼠大脑皮层血流变化; 脑电图检测大鼠大脑皮层总功率的变化; 2,3,5-三苯基氯化四氮唑(2,3,5-triphenyltetrazolium chloride, TTC)染色检测大鼠的脑梗死面积; 蛋白免疫印迹检测各组大鼠脑组织中脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、生长相关蛋白(growth-associated protein 43, GAP43)的表达。**结果** 与假手术组相比, 模型组、实验组、对照组大鼠大脑皮层血流灌注量、大脑皮层总功率、BDNF、GAP43 的表达明显下降($P < 0.05$), 梗死面积明显升高($P < 0.05$), 与模型组相比, 实验组、对照组大鼠大脑皮层血流灌注量、大脑皮层总功率、BDNF、GAP43 的表达明显升高($P < 0.05$), 梗死面积明显下降($P < 0.05$)。**结论** 规律性的有氧运动明显改善脑缺血大鼠的血流灌注和脑部微血管循环障碍, 降低其脑组织的梗死面积, 抑制炎性的级联放大, 可能与激活 BDNF/GAP43 通路有关。

【关键词】 有氧运动; 脑缺血; 保护机制

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2021) 05-0618-08

Protective effect and mechanism of regular aerobic exercise on cerebral ischemia in rats

WANG Junmin¹, LU Hailin^{2*}, GONG Tengyun³

(1. Department of Physical Education Theory, Huaiyin Normal University, Huai'an 223300, China.
2. Gymnastics Teaching and Research Department, School of Sports Science, Nantong University, Nantong 226019.
3. Department of Scientific Research, Huaiyin Normal University, Huai'an 223300)

Corresponding author: LU Hailin. E-mail: 47819997@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the protective effect and mechanism of regular aerobic exercise on cerebral ischemia in rats. **Methods** According to the random number table method, 40 specific pathogen-free male SD rats were randomly divided into sham operation, model, experimental, and control groups. The middle cerebral artery occlusion

[基金项目] 江苏省社会科学基金(19TYB006)。

Funded by Jiangsu Social Science Foundation(19TYB006)。

[作者简介] 汪君民(1975—), 男, 副教授, 博士, 研究方向: 身体活动与健康促进、减肥与体重控制。Email: tiger817w@163.com

[通信作者] 陆海林(1982—), 男, 讲师, 博士, 研究方向: 身体活动与健康促进。Email: 47819997@qq.com

(MCAO) rat model was constructed by the thread plug method. Rats in the sham operation group were threaded without ligation. Rats in the experimental group performed regular aerobic exercise (running on a treadmill) every day with an exercise intensity of 20 m/min, three times a day, 20 min each time, and 2 h apart each time. Rats in the control group were given 1.08 mg/mL nimodipine by gavage daily. Laser speckle imaging was used to observe changes in blood flow in the cerebral cortex. Electroencephalograms were used to detect changes in total power in the cerebral cortex. 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride staining was used to detect cerebral infarct areas. Western Blot was used to detect the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and growth-associated protein 43 (GAP43) in brain tissue.

Results Compared with the sham group, the cerebral cortex blood perfusion, total cerebral cortex power, and expression of BDNF and GAP43 in the model, experimental, and control groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and infarct area was significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the cerebral cortex blood perfusion, total cerebral cortex power, and expression of BDNF and GAP43 in the experimental and control groups were significantly increased ($P < 0.05$), and the infarct area was significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusions** Regular aerobic exercise can significantly improve blood perfusion and cerebral microvascular circulatory disorders in cerebral ischemic rats, reduce infarct size in brain tissue, and inhibit the inflammatory cascade, which may be related to activation of the BDNF/GAP43 pathway.

【Keywords】 aerobic exercise; cerebral ischemia; protective mechanism

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

缺血性脑血管疾病严重威胁人类的健康,该病具有发病率高、致残率高及死亡率高特点,给患者的家庭带来沉重的精神和经济负担。作为新陈代谢最为旺盛的器官,人体的大脑的最为关键的能量来源即是血糖中的葡萄糖进行有氧分解,因而脑组织对缺血、缺氧最为敏感。研究显示^[1]脑缺血发生后,脑部神经元细胞处于缺血、缺氧的病理状态,会诱导一系列的神经炎症、氧化应激反应、细胞凋亡、离子泵功能失衡、神经生物电信号传导受阻等相关病理过程的发生,致使患者出现脑部灌注不足,缺血区域微血管以及大血管在神经变性过程中随之发生改变,脑组织结构损伤进一步恶化,使患者出现相应的神经功能障碍。因此在脑缺血发生后,尽快恢复脑部血灌注,增强神经生物电信号传导,有助于改善患者对肢体协调控制、语言感知等的自主性。大量的临床事实显示^[2]康复性的运动有助于改善患者的肢体运动和神经功能障碍。研究显示^[3]有氧运动可明显增强缺血性动物模型大脑皮质、脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、生长相关蛋白 (growth-associated protein 43, GAP43) 和纹状体的表达,改善动物的运动功能。国内外的研究大多集中在有氧运动作为一种辅助方式,对脑栓塞患者的运动功能的探讨上,而有关运动对神经功能和脑血流、脑微血管的影响的报道较少^[4]。本研究将规律性的有氧运动作为一种治疗干预方式,从 BDNF/GAP43 信号角度入手,探讨有氧运动对脑中动脉脑缺血

(middle cerebral artery occlusion, MCAO) 动物模型脑组织的保护作用,希望为疾病的临床治疗提供新的角度。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

40 只 6 ~ 9 周雄性 SD 大鼠 SPF 级, 250 ~ 320 g, 采购自中国医学科学院医学实验动物研究所【SCXK(京)2019-0013】, 在南通大学的基础动物实验室完成实验【SYXK(苏)2020-0029】。本研究已获得医院实验动物伦理委员会的批准(伦理审批号: IACUC-202012035), 并在实验过程中遵循相关规定, 尽最大努力减少动物的疼痛与伤亡。所有大鼠在本院 SPF 级动物房中 (22 ± 3) °C, 湿度 (45 ± 5) %, 12 h 光暗交替, 自由摄食与饮水等条件下进行适应性喂养 7 d 后开始实验。

1.1.2 主要试剂与仪器

尼莫地平 (20 mg × 50 片, 广东华南药业集团有限公司, 国药准字: H44025019)。戊巴比妥钠 (2019-5V40)、组织裂解液 (2020-72B3)、化学增强显色剂 (2020-90M1) (南京建成生物科技有限公司), 蛋白浓度检测试剂 (HJ4F73)、Western Blot 试剂盒 (HJ6VD3)、2,3,5-三苯基氯化四氮唑 (2,3,5-triphenyltetrazolium chloride, TTC, HJ43NR) 染色试剂盒、髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO, HJ2C4L) 免疫试剂盒、尼式染色试剂盒 (HJ3C5G) 购自上海

碧云天生物科技有限公司, 兔抗 GAPDH 抗体 (ab8245) 购自美国 abcam 公司。

光学显微镜 (型号: X71, 日本 Olympus 公司), 凝胶成像处理系统 (型号: Universal Hood II, 美国 Bio-rad 公司), 激光散斑成像仪 (型号: PeriScan PSI System, 瑞典 PERIMED 公司)。

1.2 方法

1.2.1 MCAO 模型的构建和分组处理

(1) MCAO 大鼠模型的构建: 参照 Franke 等^[5]介绍的方法, 将大鼠诱导麻醉后, 消毒, 备皮, 切开颈部皮肤, 充分暴露大鼠的左侧颈总动脉、颈外动脉, 使用动脉夹夹闭颈内动脉远心端, 采用 6 号尼龙线结扎大鼠的颈内动脉的近心端, 形成脑缺血状态, 2 h 后, 拔出线栓, 实现脑部血流再灌注。术中需要维持大鼠肛温在 37℃, 为减少操作的误差, 所有动物手术均有同一研究人员完成。术后 2 h, 进行神经功能评价: 无神经功能缺失症状, 能够正常活动记为 0 分; 大鼠出现左侧前爪不能完全伸展的情况记为 1 分; 大鼠爬行时出现转圈走的现象记为 2 分; 大鼠行走时身体向一侧侧倾倒的现象记为 3 分; 大鼠出现意识丧失, 不能自主行走的现象记为 4 分, 其中获得 1 ~ 3 分的大鼠表示造模成功。

(2) 实验的分组处理: 实验中同批次造模成功 30 只大鼠, 按照随机数字表法分为模型组, 实验组, 对照组, 每组 10 只, 另取 10 只大鼠作为假手术组, 假手术组大鼠在造模术中只进行穿线, 不结扎。造模成功后, 实验组大鼠每日进行有规律的有氧运动 (跑台跑步): 运动强度为 20 m/min, 每日 3 次, 每次 20 min, 每次间隔 2 h; 对照组大鼠每日给以 1.08 mg/mL 的尼莫地平灌胃给药, 模型组和假手术组大鼠以等剂量的生理盐水进行灌胃处理, 所有大鼠均以单笼, 基础饲料喂养。

1.2.2 激光散斑成像观察各组大鼠大脑皮层血流变化

连续处理 14 d 后, 再次对动物进行神经功能评价后, 以 35 mg/kg 的巴比妥钠将大鼠麻醉, 背卧位固定在手术台上, 头顶纵切, 分离鼓膜, 以暴露大鼠的大脑皮层, 激光散斑成像仪检测各组大鼠大脑皮层的血流变化情况。

1.2.3 脑电图检测各组大鼠大脑皮层总功率的变化

激光散斑成像检测后, 按照脑立体定位仪仪器要求进行操作, 植入记录电极、参比电极, 连接引导

线, 开启 LQWY-N 脑电生物信号系统检测各组大鼠大脑皮层生物电信号的变化, 同时 LQWY-N 脑电信号系统分析各组大鼠大脑皮层的总功率。

1.2.4 各组大鼠脑梗死面积的比较

大鼠处死后, 取出各组大鼠的脑组织, 注意保持动物脑组织的完整性, 取大鼠的脑组织标本, 制成厚度约为 2 mm 的冠状切片, TTC 工作液避光染色, 正常脑组织中因含与 TTC 发生特异性反应的酶而呈红色, 缺血区域因酶活下降不能与 TTC 发生特异性的结合而呈现苍白色^[6], 图像分析测量系统统计分析大鼠脑组织的脑梗死面积比例大小。

1.2.5 各组大鼠脑组织内微血管形态的比较

取大鼠的脑组织, 按要求制成药 150 μm 的冠状切片, 激光扫描共聚焦显微镜进行检测, 并将所得图像进行三维重建, 观察大鼠脑组织中血管直径 < 8 μm 的血管的形态。

1.2.6 尼式染色

取大鼠的脑组织, 按照尼式染色试剂盒要求进行脱蜡, 水化, 切片, 染色, 脱水, 透明, 封片后, 上镜检测, 观察各组大鼠脑组织中的尼式小体的变化情况。

1.2.7 各组大鼠脑组织中 MPO 的表达情况

取大鼠的脑组织, 石蜡切片, 抗原修复后, 加入一抗 (1:100), 维持 4℃ 避光过夜, 次日加入二抗, 孵育后, 显色, 苏木素复染, 脱水, 透明, 封片, 显微镜下观察, 以胞质或胞浆中出现棕黄色颗粒为阳性染色^[7], Image-Pro Plus 6.0 图像处理软件统计分析阳性细胞率。

1.2.8 蛋白免疫印迹检测各组大鼠脑组织中 BDNF、GAP43 蛋白的表达

取各组大鼠的脑组织, 在 4℃ 裂解液中放置 30 min, 离心, 并将上清液稀释, 常规方法提取样本中的总蛋白, 以 50 μg 样品进行上样, 电泳后, 转膜, 封闭, 加入一抗 (BDNF、GAP43、GAPDH) (1:1 500), 孕育 1 h, 以 (1:10 000) 的二抗稀释, 二氨基联苯胺 (diaminobenzidine, DAB) 显色, 以 GAPDH 作为内参分析各条带的灰度值。

1.3 统计学分析

数据分析采用软件 SPSS 16.0, 脑梗死面积、MPO 阳性表达情况等符合正态分布的计量资料采用平均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 进行表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两间比较采用独立 *t* 检验, *P* < 0.05 表示具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠的一般状态以及神经功能评分的比较

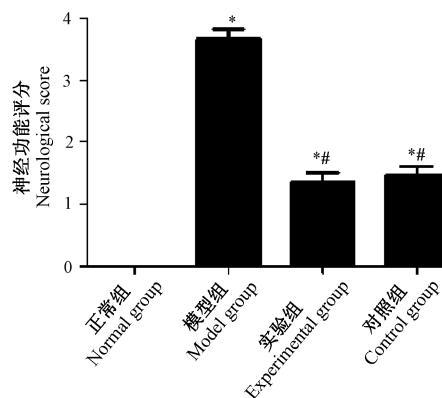
假手术组大鼠的反应敏捷,活泼好动,皮毛光亮,饮食与进水未见明显异常,体重增加较为明显;模型组大鼠皮毛杂乱,暗淡无光,活动量明显减少,反应迟钝,大鼠经常以鼠尾为中心转圈,四肢协调性不高,弓背明显,食欲不良,体重增加不明显;与模型组相比,实验组以及对照组大鼠的症状明显改善,大鼠的四肢协调趋于正常,饮水与进食量明显增加,体重较模型组增加较为明显。大鼠的神经功能评价结果显示,与假手术组相比,模型组、实验组、对照组大鼠的神经功能评分明显升高 ($P < 0.05$),与模型组相比,实验组、对照组大鼠的神经功能评分明显下降 ($P < 0.05$),对照组和实验组大鼠的神经功能差异不明显,不具有统计意义 ($P > 0.05$) (见图 1)。

2.2 激光散斑成像检测各组大鼠大脑皮层血流变化

激光散斑成像结果显示,与假手术组相比,模型组、实验组、对照组大鼠大脑皮层血流灌注量明显减少 ($P < 0.05$),与模型组相比,实验组、对照组大鼠大脑皮层血流灌注量明显减少 ($P < 0.05$),对照组和实验组大鼠的神经功能差异不明显,不具有统计意义 ($P > 0.05$) (见图 2)。

2.3 脑电图检测各组大鼠大脑皮层总功率的变化

脑电图检测结果显示,与假手术组相比,模型组、实验组、对照组大鼠大脑皮层总功率明显下降 ($P < 0.05$),与模型组相比,实验组、对照组大鼠大



注:与正常组相比, * $P < 0.05$;与模型组相比, # $P < 0.05$ 。

图 1 各组大鼠的神经功能

Note. Compared with the normal group, * $P < 0.05$. Compared with the model group, # $P < 0.05$.

Figure 1 Neural function of rats in each group

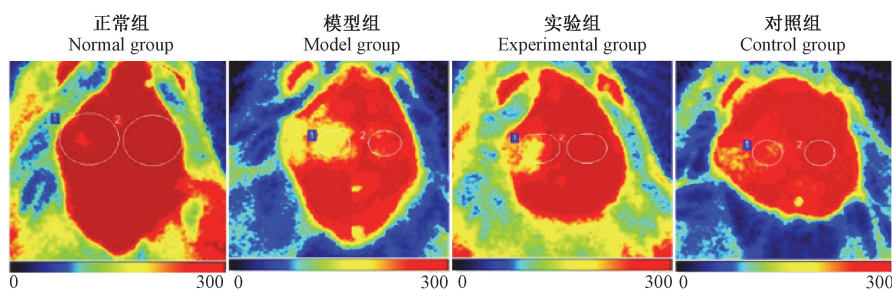
脑皮层总功率明显增强 ($P < 0.05$)。对照组和实验组大鼠的大脑皮层总功率相差无明显,无统计学意义 ($P > 0.05$) (见图 3)。

2.4 TTC 检测各组大鼠脑梗死体积

TTC 染色结果显示,假手术组大鼠基本无脑梗死现象,与假手术组相比,模型组、实验组、对照组大鼠脑梗死面积明显增大 ($P < 0.05$),与模型组相比,实验组、对照组大鼠脑梗死面积明显减小 ($P < 0.05$),对照组和实验组大鼠的脑梗死体积相差无明显,无统计学意义 ($P > 0.05$) (见图 4)。

2.5 各组大鼠脑组织内微血管的形态

激光扫描共聚焦显微镜下,假手术组大鼠的大脑皮层的微血管排列规则,血流灌注量正常,与假手术组相比,模型组动物的大脑皮层微血管排列紊乱,走形不规则,微血管之间彼此相连的较少;与模型组相比,实验组和对照组大鼠的大脑皮层的微血

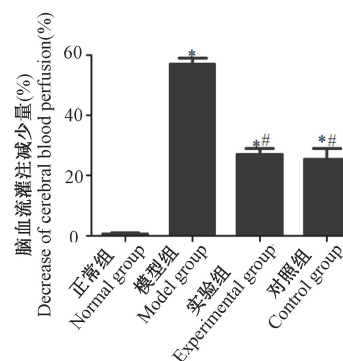


注:与正常组相比, * $P < 0.05$;与模型组相比, # $P < 0.05$ 。

图 2 各组大鼠大脑皮层血流灌注量

Note. Compared with the normal group, * $P < 0.05$. Compared with the model group, # $P < 0.05$.

Figure 2 Cerebral cortex blood flow perfusion of rats in each group

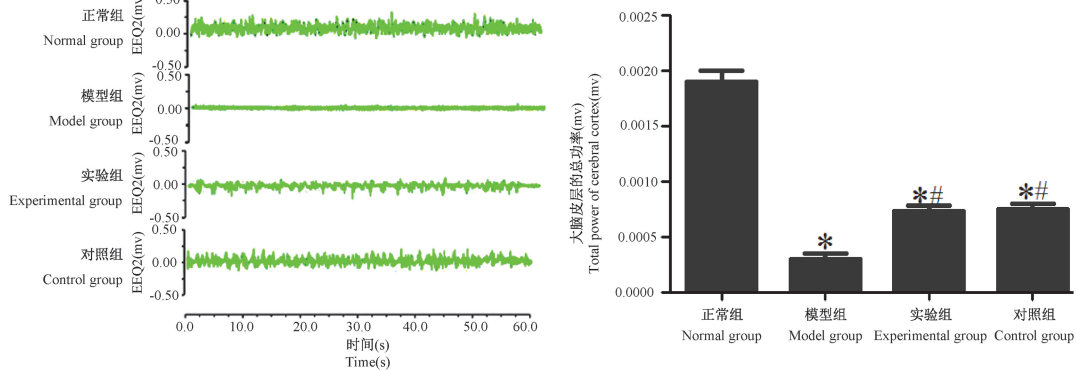


管分支数量明显增多,微血管虽然排列迂曲,但血管之间靠拢趋势明显,形成连接(见图5)。

2.6 尼式染色

尼式染色结果显示,假手术组大鼠的神经元细

胞结构清晰、完整,胞体以及突起结构未见异常,尼式小体数量丰富,呈现深蓝色,胞核染色均匀,呈现淡蓝色;模型组大鼠的大脑皮层中神经元细胞胞体皱缩严重,细胞排列失去规则,胞浆中空泡样变性

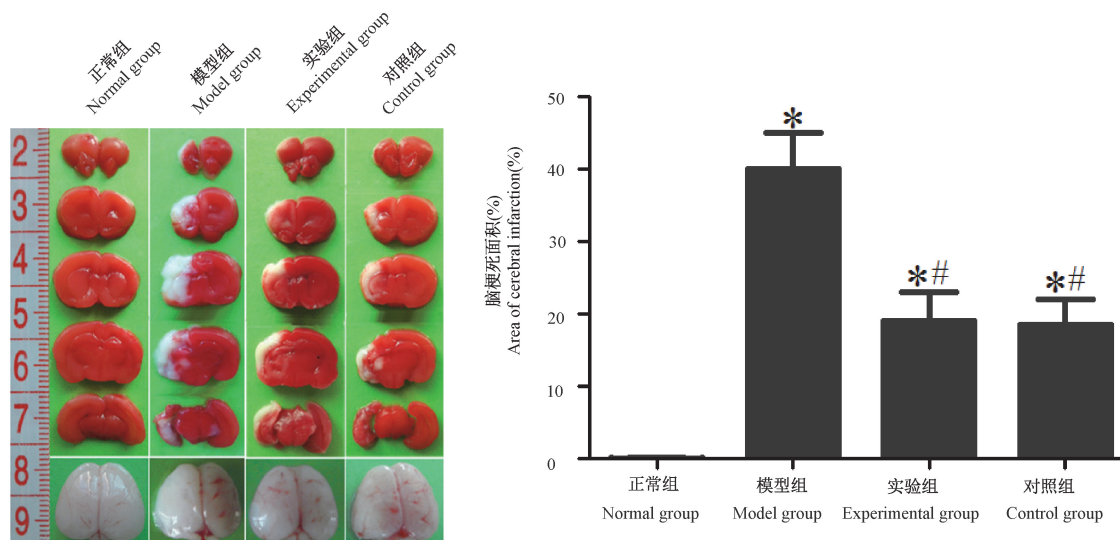


注:与正常组相比,* $P < 0.05$;与模型组相比,# $P < 0.05$ 。

图3 各组大鼠的大脑皮层生物电

Note. Compared with the normal group, * $P < 0.05$. Compared with the model group, # $P < 0.05$.

Figure 3 Bioelectricity of cerebral cortex of rats in each group



注:与正常组相比,* $P < 0.05$;与模型组相比,# $P < 0.05$ 。

图4 TTC 染色

Note. Compared with the normal group, * $P < 0.05$. Compared with the model group, # $P < 0.05$.

Figure 4 TTC staining

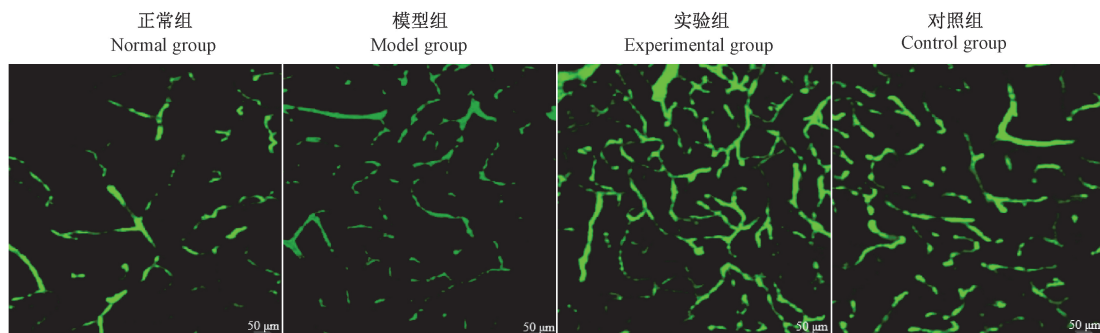


图5 大鼠的大脑皮层的微血管形态

Figure 5 Microvascular morphology of cerebral cortex in rats

明显,尼式小体数量锐减,着色变浅;实验组和对照组大鼠的大脑皮层中神经元细胞尼式小体数量明显回升,染色较重(见图6)。

2.7 各组大鼠脑组织中 MPO 的表达情况

免疫组化结果显所示,与假手术组相比,模型组、实验组、对照组大鼠脑组织中 MPO 阳性细胞的比例明显增大($P < 0.05$),与模型组相比,实验组、对照组大鼠脑组织中 MPO 阳性细胞的比例明显降低($P < 0.05$),对照组和实验组大鼠的脑组织中 MPO 阳性细胞的比例相差明显,不具有统计意义

($P > 0.05$)(见图7)。

2.8 各组大鼠脑组织中 BDNF、GAP43 蛋白的表达

Western Blot 结果显示,与假手术组相比,模型组、实验组、对照组大鼠脑组织中 BDNF、GAP43 的表达明显下降($P < 0.05$),与模型组相比,实验组、对照组大鼠脑组织中 BDNF、GAP43 的表达明显增强($P < 0.05$),对照组和实验组大鼠的脑组织中 BDNF、GAP43 的表达相差明显,不具有统计意义($P > 0.05$)(见图8)。

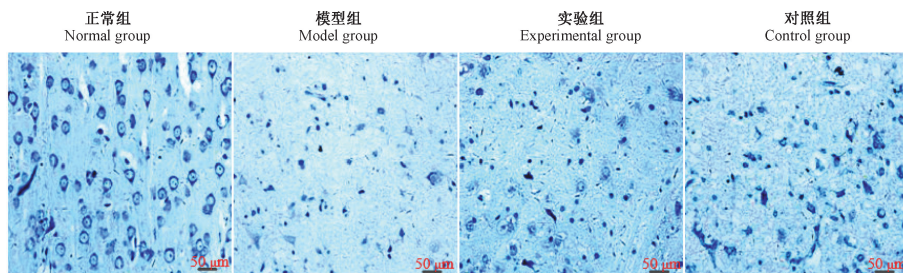
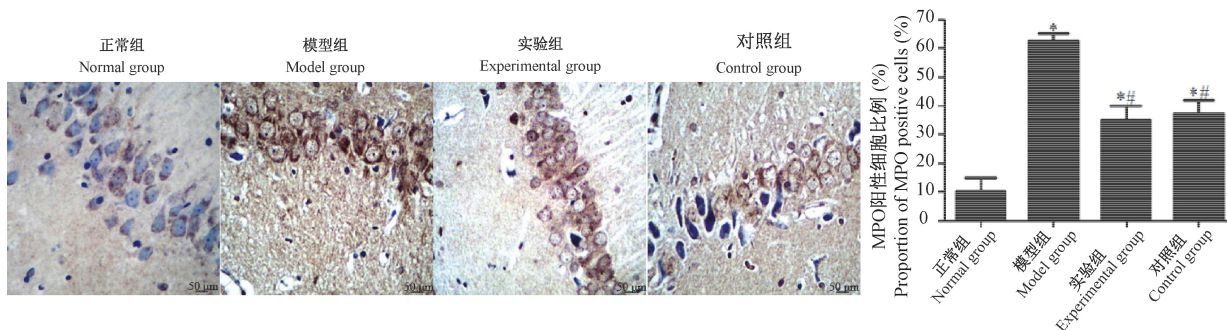


图6 尼式染色

Figure 6 Nissl staining

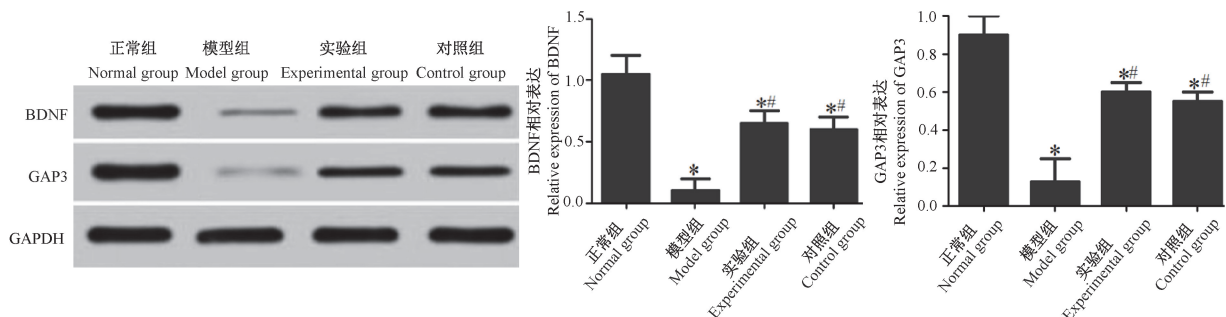


注:与正常组相比,* $P < 0.05$;与模型组相比,# $P < 0.05$ 。

图7 大鼠脑组织中 MPO 的表达

Note. Compared with the normal group, * $P < 0.05$. Compared with the model group, # $P < 0.05$.

Figure 7 Expression of MPO in rat brain



注:与正常组相比,* $P < 0.05$;与模型组相比,# $P < 0.05$ 。

图8 脑组织中 BDNF、GAP43 的表达

Note. Compared with the normal group, * $P < 0.05$. Compared with the model group, # $P < 0.05$.

Figure 8 Expression of BDNF and GAP43 in brain tissue

3 讨论

缺血性脑血管疾病或缺血性中风是世界范围内中老年人致残的主要原因之一,该病是一种脑部血管闭塞导致的血液循环障碍引发的患者脑部组织呈现局灶性坏死的现象进而导致患者的神经功能缺失的危重病。患者出现脑缺血后会出现不同程度的心理、感知、言语、运动以及吞咽等日常生活障碍,给患者的家庭以及社会带来沉重的负担。目前该病的病理机制尚在实验研究阶段,临床上主要采用早期溶栓,辅以神经保护和康复训练来帮助患者改善生活质量,尚无根治性的治疗方案使所有脑缺血患者摆脱疾病困扰^[8]。因此,减轻患者脑缺血后的血液循环障碍,减小患者的脑梗死比例,缓解患者的脑损伤程度,有助于改善患者预后,提高患者的生命质量,这些成为脑卒中治疗领域的研究热点和急需解决的问题。

国内外的大量临床数据显示^[9]有氧运动在脑卒中的康复治疗中能明显改善患者的机能,提高患者的运动功能、认知能力和自主性的生活质量,但是其分子机制尚未完全阐明。咎兴淳等^[10]研究显示有氧运动能明显增强血管内皮生长因子的表达,促进急性脑缺血大鼠脑组织的血管新生,从而降低实验动物的脑梗死的比例,改善其四肢机能。Jing 等^[11]研究显示有氧运动能明显增强神经突触素等相关蛋白的表达,缓解脑缺血大鼠脑组织的神经损伤。Wang 等^[12]研究报道规律性的有氧运动能明显减轻短暂性大脑中动脉闭塞大鼠的脑水肿状态,将造模对实验动物血脑屏障的损伤降低,下调实验动物脑组织的神经元的异常凋亡,改善动物的神经功能障碍。本研究中,结果显示与模型组相比,实验组大鼠的神经功能评分明显升高,动物脑血流的灌注量明显回升,神经元传导生物电的功率明显升高,脑部微血管形态明显转好,脑组织梗死面积明显下降,脑组织神经元细胞中的尼式小体损伤明显缓解,这些结果均证实了规律性的有氧运动,作为治疗手段对疾病的有效干预。

BDNF 是机体脑组织神经营养素家族的重要成员之一。GAP43 是神经特异性的轴突蛋白。研究显示^[13]BDNF 能增强神经突触的可塑性,参与调控中枢神经系统中神经元细胞的生长、发育、再生、分化、凋亡等生理过程;GAP43 可抑制脑损伤后炎症的级联放大,增强脑缺血后神经元相关受体的转

运,阻止损伤加剧。Hu 等^[14]研究表明为期两周的日常跑台训练,能明显增强脑中风大鼠脑组织的 BDNF/GAP43 通路的表达,改善缺血区域的神经突触传递,促进实验动物运动功能的恢复。本研究中结果显示,实验组大鼠脑组织中炎性代表因子 MPO 的表达明显降低,BDNF、GAP43 的表达明显升高,证实了干预措施对信号通路的激活作用。

综上所述,规律性的有氧运动能明显改善脑缺血大鼠的血流灌注和脑部微血管循环障碍,降低其脑组织的梗死面积,抑制炎性的级联放大,这可能与激活 BDNF/GAP43 通路有关。但是就能否将该治疗方式在脑缺血的临床治疗进行全面的推广,仍需结合患者的疾病的进展以及体质的特异性进行综合判断。

参 考 文 献 (References)

- [1] 齐磊, 欧阳欣, 于明帅, 等. 丙泊酚对大鼠局灶性脑缺血再灌注模型神经功能改善及 PKA-CREB 通路的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(2): 30-36.
Qi L, Ouyang X, Yu MS, et al. Effects of propofol on the PKA-CREB pathway and improvement of neurological function in focal cerebral ischemia-reperfusion model rats [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(2): 30-36.
- [2] Shu Y, He Q, Xie Y, et al. Cognitive gains of aerobic exercise in patients with ischemic cerebrovascular disorder: a systematic review and meta-analysis [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8(12): 582380.
- [3] 焦健华, 高珊珊. 跑台运动对脑卒中后抑郁大鼠抑郁样行为、海马氧化应激及海马 CA1 区 BDNF 表达的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(3): 61-66.
Jiao JH, Gao SS. Effects of treadmill exercise on depressive behavior, and hippocampal oxidative stress and CA1 BDNF expression, in post-stroke depression rats [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(3): 61-66.
- [4] Wang Q, Wills M, Han Z, et al. Mini review (part I): an experimental concept on exercise and ischemic conditioning in stroke rehabilitation [J]. Brain Circ, 2020, 6(4): 242-247.
- [5] Franke M, Bieber M, Kraft P, et al. The NLRP3 inflammasome drives inflammation in ischemia/reperfusion injury after transient middle cerebral artery occlusion in mice [J]. Brain Behav Immun, 2021, 92: 223-233.
- [6] Fu K, Chen M, Zheng H, et al. Pelargonidin ameliorates MCAO-induced cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by the action on the Nrf2/HO-1 pathway [J]. Transl Neurosci, 2021, 12(1): 20-31.
- [7] Liang J, Cui R, Wang J, et al. Intracarotid transplantation of skin-derived precursor schwann cells promotes functional recovery after acute ischemic stroke in rats [J]. Front Neurol, 2021, 12(2): 613547.

- [8] 邓莉, 赵延礼, 何宗钊, 等. 基于 Rho/Rho-kinase 信号通路探讨丙泊酚减轻大鼠脑缺血再灌注损伤的效果 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(1): 73-78.
- Deng L, Zhao YL, He ZZ, et al. Effect of propofol on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats through the Rho/Rho kinase signaling pathway [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(1): 73-78.
- [9] Cheng J, Shen W, Jin L, et al. Treadmill exercise promotes neurogenesis and myelin repair via upregulating Wnt/ β -catenin signaling pathways in the juvenile brain following focal cerebral ischemia/reperfusion [J]. Int J Mol Med, 2020, 45(5): 1447-1463.
- [10] 笄兴淳, 唐巍, 李斯亮, 等. 电针联合康复训练对脑缺血大鼠血管新生相关因子的影响 [J]. 针刺研究, 2019, 44(8): 547-553.
- Zan XC, Tang W, Li SL, et al. Electroacupuncture combined with rehabilitation training improves regional cerebral blood flow and reduces infarct volume by promoting expression of angiogenesis-related factors in acute cerebral ischemia rats [J]. Acupunct Res, 2019, 44(8): 547-553.
- [11] Jing M, Yi Y, Zhang N, et al. Rehabilitation training improves nerve injuries by affecting Notch1 and SYN [J]. Open Med (Wars), 2020, 5(1): 387-395.
- [12] Wang YL, Lin CH, Chen CC, et al. Exercise preconditioning attenuates neurological injury by preserving old and newly formed HSP72-containing neurons in focal brain ischemia rats [J]. Int J Med Sci, 2019, 16(5): 675-685.
- [13] 李又佳, 韩小妍, 黄燕, 等. 血清 MMP-9 和 BDNF 在急性脑梗死患者中的表达水平变化及预后临床研究 [J]. 中国医药导报, 2021, 18(5): 69-72.
- Li YJ, Han XY, Huang Y, et al. Clinical study on the changes of serum MMP-9 and BDNF expression levels and prognosis in patients with acute cerebral infarction [J]. Chin Med Herald, 2021, 18(5): 69-72.
- [14] Hu J, Liu PL, Hua Y, et al. Constraint-induced movement therapy enhances AMPA receptor-dependent synaptic plasticity in the ipsilateral hemisphere following ischemic stroke [J]. Neural Regen Res, 2021, 16(2): 319-324.

[收稿日期] 2021-04-12