

运动训练对脑出血大鼠脑组织中 IL-10 和 Caspase-3 表达的影响 *

孙 皓¹ 郭富强^{1,3} 王多姿¹ 张红艳¹ 曾宪容¹ 汪瑾宇¹ 代红源¹ 吴文斌¹ 潘福琼²

摘要 目的:研究运动训练与脑出血大鼠脑组织中白细胞介素-10(IL-10)和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)的相互关系,探讨运动训练促进脑出血(ICH)后神经功能恢复的机制。方法:采用自体血注入法将 80 只 SD 大鼠制成右侧纹状体脑出血模型,造模成功后按照随机化的原则将其分为对照组和运动训练组(运动组),每组又分为第 1、3、7、14、21 天 5 个时间点。运动组行网屏训练、平衡木训练、滚笼训练,对照组不作任何干预。分别于不同时间点对大鼠进行神经功能评分。然后将其处死,取右侧脑组织用免疫组化和原位杂交的方法检测 IL-10 和 Caspase3 的蛋白及 mRNA 表达。结果:在脑出血后第 14 天和第 21 天运动组大鼠的神经功能评分优于对照组,运动组大鼠的 IL-10 表达高于对照组;在脑出血后第 7 天运动组大鼠的 Caspase 3 表达低于对照组。结论:运动训练可使脑出血大鼠脑组织内 IL-10 含量增高,而使 Caspase-3 的含量降低,这可能是运动训练促进神经功能的恢复机制之一。

关键词 脑出血;运动训练;白细胞介素-10;半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3;神经功能

中图分类号:R493,R741 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2009)-09-0783-04

Effect of exercises on the expression of caspase-3 and IL-10 in the brain of rats after intracerebral hemorrhage/SUN Hao, GUO Fuqiang, WANG Duozi, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2009, 24(9):783—786

Abstract Objective: To study the interrelation between exercises and interleukin-10 (IL-10) and cysteine aspartate protease-3 (caspase-3) in the brain of rats after intracerebral hemorrhage (ICH), and to explore the mechanism of exercises promoting the neurological function recovery after ICH. **Method:** Eighty SD rats were made to be the models of ICH in right striatum with its autoblood. The successful models were randomly divided into exercises group (Group E) and control group (Group C), each group including 1, 3, 7, 14, 21d sub-groups. Group E exercised with rolling cage training, net curtain training and walking balance beam training, but Group C had no intervention. The neurological function of rats were evaluated at different time points. Then rats were executed and the right brains were taken out for the detection of protein and mRNA expressions of IL-10 and caspase-3 by immunohistochemistry and hybridization in situ. **Result:** At the 14thd and 21std after ICH the neurological function scores in Group E were better than that in Group C, and the expression of IL-10 in Group E were higher than that in Group C. At the 7thd after ICH the expression of caspase-3 in Group E were lower than that in Group C. **Conclusion:** Exercises could elevate the content of IL-10 in the brain of ICH rat and reduce the content of caspase-3 in the brain of ICH rat. Exercises could be one of the mechanisms of promoting neurological function recovery.

Author's address Department of Neurology, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, 610072

Key words intracerebral hemorrhage; exercises; interleukin-10; cysteine aspartate protease-3; neurological function

脑出血是一类致死率和致残率都很高的疾病^[1]。Caspase-3 是引起神经细胞凋亡的关键因素之一^[2], 炎症反应在脑出血病理损伤过程中发挥着重要作用^[3]。IL-10 作为一种多效抗炎因子,具有一定程度的神经保护作用^[4]。运动训练能对脑出血后脑的可塑性和神经功能的恢复产生积极的影响^[5-6],但具体发生的机制并不十分清楚。目前国内外同时研究运动训练对脑组织中 IL-10 和 Caspase-3 表达影响的报道较少,本实验拟通过对脑出血大鼠进行运动训练,动态观察脑出血大鼠神经功能评分和脑组织中 IL-10、Caspase-3 的蛋白及 mRNA 表达,以探讨运动训

练促进脑出血后神经功能恢复的机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康雄性 SD 大鼠 80 只,鼠龄 3—4 个月,体重 250—300g(四川省医学科学院动物中心提供)。饲养

* 基金项目:四川省卫生厅科研基金项目(020019);四川省中医药管理局科研基金项目(200669)

1 四川省人民医院神经内科,成都,610072

2 四川省人民医院康复医学科

3 通讯作者

作者简介:孙皓,男,硕士,主治医师

收稿日期:2008-10-27

1周,使大鼠适应实验室环境。

1.2 主要实验试剂

白细胞介素 10(interleukin 10,IL-10)和半胱氨酸蛋白酶 3(Caspase-3)免疫组化试剂盒及原位杂交试剂盒购于武汉博士德生物工程有限公司。

1.3 实验方法

1.3.1 模型制作及分组:用 10%水合氯醛(0.33ml/100g)腹腔注射麻醉 SD 大鼠,参照包新民等^[7]绘制的大鼠立体定位图谱,定位前囟前 0.2mm,中线右旁开 3 mm,垂自进针 5.5 mm,为大鼠右侧尾壳核区。断尾取自体血 50 μ l 注入脑内,将 80 只 SD 大鼠都制作成右侧纹状体脑出血模型,造模成功后按照随机化的原则将其分为对照组和运动训练组(运动组),每组包括 1、3、7、14、21d 组,每亚组 8 只,术后将大鼠单独饲养,运动组行运动训练,对照组不作任何干预,在术后第 1、3、7、14、21 天分别进行大鼠的神经功能评分,然后处死大鼠,取右侧脑组织用免疫组化和原位杂交的方法检测 IL-10 和 Caspase3 的蛋白及 mRNA 表达。

1.3.2 神经功能评分:大鼠清醒后,采用 Zausinger 法^[8]进行神经功能缺损评分,1—4 分判断为模型成功,0 分和 5 分判定为造模失败。0 分:不能自发行走。1 分:自由走动状态下向病变对侧旋转。2 分:抓住鼠尾,大鼠向病变对侧旋转。3 分:对于施向病变对侧压力抵抗下降者。4 分:不能伸直病变对侧前爪,甚至全身向对侧屈曲。5 分:无神经功能缺损。

1.3.3 运动训练方法:造模成功 24h 后运动训练组大鼠给予滚笼训练、平衡木训练、网屏训练。每周 6 天,休息 1 天。①滚笼训练:自制电动网状滚笼,长度 100cm,直径 60cm,中间分为 4 格,将大鼠放入笼中,滚笼按 5r/min 进行转动,10min/天。②平衡木训练:取 170 cm 长、2 cm 宽的方木棒作为平衡木,平放于距地面 7cm 处,让大鼠在上面爬行,10min/天。③网屏训练:网屏为 50cm $\times$ 50cm 铁丝网,铁丝直径为 2mm,网眼规格为 1cm $\times$ 1cm,网板的左右和上方都有 25cm 高的木板框边,网屏距地面高度为 80cm,下方铺以 12cm 厚的海绵,先将网屏水平放置并将老鼠置于其上,然后缓慢地将网屏一端抬高,在 2s 内将其抬高至垂直位并保持 5s,期间观察大鼠是否会用前爪抓住网屏或从网屏上掉下,10min/天。

运动训练组及对照组在第 1、3、7、14、21 天分别作神经功能评分,评分方法按照参考文献^[9]中介绍的进行。①平衡木行走评测:该项目评分标准共分为 6 个等级。0 分:大鼠能跳上平衡木并在上面移动且不会掉下。1 分:能跳上平衡木并在上面移动,掉下机

会<50%。2 分:能跳上平衡木并在上面移动,掉下机会>50%。3 分:大鼠在建侧肢体帮助下能跳上平衡木,但受累的瘫痪肢体不能帮助其向前移动。4 分:大鼠在平衡木上不能移动,但不会掉下。5 分:将大鼠放在平衡木上即会掉下。②网屏抓握评测:该项目评分标准共分为 4 个等级。0 分:大鼠前爪抓住网屏 5s 之久,期间不会掉下。1 分:大鼠暂时抓住网屏并滑落一段距离,但没有从网屏上掉下。2 分:在 5s 内从网屏上掉下。3 分:网屏转动时,大鼠即刻从网屏上掉下。

1.3.4 脑组织灌注固定:术后相应的时间点用 10%水合氯醛麻醉实验大鼠,开胸钝性分离临近组织暴露心脏,左心室插管至主动脉根部,剪开右心耳,先快速灌注 4 $^{\circ}$ C 0.9%生理盐水 200ml,待肝脏颜色或流出的血水变淡后,随后用 4 $^{\circ}$ C 4%多聚甲醛 200ml 灌注固定。待肝脏及肢体变硬,开颅取出脑组织。将大鼠脑组织以进针处为中心,冠状切片,每片厚约 4—5mm,4%多聚甲醛固定 24h。脱水、浸蜡、石蜡包埋、切片(厚度 3—4 μ m)。

1.3.5 检测指标及方法:脑组织切片脱蜡至水后,严格按照免疫组化和原位杂交试剂盒提供的步骤进行,最后用 DAB 显色,镜下观察 IL-10 和 Caspase-3 蛋白和 mRNA 表达。每只大鼠每个指标随机选一张切片,在 400 倍光镜下随机选择血肿周围的 4 个互不重叠的视野,每个时点共计 32 个视野,计数每个视野的阳性细胞数。IL-10 和 Caspase-3 蛋白表达以胞质染成棕黄色的细胞为阳性细胞。

1.4 统计学分析

实验所得数据以均数 $\pm$ 标准差表示,所有数值均经方差齐性及正态性检验,组内比较选用 AVONA(单向方差分析),组间比较用 *t* 检验。全部统计方法用 SPSS13.0 统计分析软件完成。 $P<0.05$ 表示差异有显著性意义。

2 结果

2.1 神经功能的评测

平衡木行走评测和网屏抓握评测均显示,组内第 1、3、7 天与第 14、21 天的评分比较差异有显著意义($P<0.05$)。运动组大鼠第 1、3、7 天与 14、21 天的评分比较差异有显著性($P<0.05$)。组间比较发现,ICH 后第 14 天、21 天时两组间比较差异有显著性意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 IL-10 和 Caspase-3 的蛋白及 mRNA 表达测定

实验结果显示:对照组 IL-10 的蛋白表达在第 3 天时最高,第 21 天达到最低,第 3 天与第 14 天、

第 21 天相比有显著差异性 ($P<0.05$); 运动组 IL-10 的表达第 1 天时最低, 第 14 天时达到最高, 第 14 天、第 21 天与第 1 天、第 3 天、第 7 天相比有显著差异性 ($P<0.05$)。运动组与对照组在第 14 天、第 21 天时相比有显著差异性 ($P<0.05$) (表 2)。

对照组 IL-10 的 mRNA 表达在第 3 天时最高, 第 21 天最低, 第 3 天、第 7 天与第 21 天相比有显著差异性 ($P<0.05$); 运动组在第 7 天时最高, 第 21 天最低, 第 3 天、第 7 天与第 1 天、第 14 天、第 21 天相比有显著差异性 ($P<0.05$)。运动组与对照组相比, 在第 14 天时有显著差异性 ($P<0.05$)。IL-10 的 mRNA 表达与其蛋白表达趋势基本一致。

实验结果显示, 对照组 Caspase-3 的蛋白表达在第 3 天最高, 第 21 天降到最低, 第 3、7 天与第 1、14、21 天相比有显著差异性 ($P<0.05$); 运动组在第 3 天最高, 第 21 天最低, 第 3 天与第 7、14、21 天相比有显著差异性 ($P<0.05$)。组间比较显示两组在第 7 天的表达与对照组相比有显著差异性 ($P<0.05$) (表 3, 图 2)。

对照组 Caspase-3 的 mRNA 表达在第 3 天时最高, 第 21 天达到最低, 第 3 天与第 14 天、第 21 天差异有显著性 ($P<0.05$); 运动组第 21 天时最低, 第 7 天时达到最高, 第 3、7 天与第 1、14、21 天之间差异有显著性 ($P<0.05$)。运动组与对照组在第 14 天、21 天相比有显著差异性 ($P<0.05$)。Caspase-3 的 mRNA 表达与其蛋白表达趋势大体一致。

3 讨论

脑出血后在血肿周围组织存在着继发性损伤, 包括缺血、炎性反应、凋亡等。其中细胞因子的表达在炎性反应中的作用尤为人们关注, 这些细胞因子中有促炎因子和抗炎因子的同步表达, 孰优孰劣关系到炎性反应的趋势与继发损伤的程度^[10-12]。Frank Zaldivar 等^[13]发现短暂地运动可以促使循环血液中白细胞发生数量上的实质性变化及细胞内细胞因子的表达, 他们还认为细胞既对大部分促炎因子如白细胞介素 1 α (interleukin-1, IL-1 α)、白细胞介素 2 (interleukin-2, IL-2)、 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α), 也对抗炎因子及生长调节因子如白细胞介素 4 (interleukin-4, IL-4)、IL-10、生长激素 (growth hormone, GH) 和类胰岛素生长因子 I (insulin-like growth factor, IGF-I) 有着积极的反应, 这样在短暂剧烈运动之后粒细胞内会出现一系列的调节反应或是相互拮抗作用之间的动态平衡。Petersen 等^[14]认为规

表 1 对照组和运动组不同时间点的神经功能评分比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

时间	平衡木测试评分		网屏抓握测试评分	
	对照组	运动组	对照组	运动组
第 1 天	3.38 $\pm$ 0.92	3.25 $\pm$ 0.71	2.50 $\pm$ 0.54	2.63 $\pm$ 0.52
第 3 天	2.13 $\pm$ 0.84	2.25 $\pm$ 0.46	2.00 $\pm$ 0.76	2.13 $\pm$ 0.35
第 7 天	1.38 $\pm$ 0.52	0.75 $\pm$ 0.46	0.88 $\pm$ 0.83	0.38 $\pm$ 0.52
第 14 天	0.75 $\pm$ 0.46 ^②	0.25 $\pm$ 0.46 ^①	0.63 $\pm$ 0.74 ^②	0.23 $\pm$ 0.35 ^{①②}
第 21 天	0.50 $\pm$ 0.52 ^②	0.13 $\pm$ 0.35 ^①	0.50 $\pm$ 0.54 ^②	0.13 $\pm$ 0.35 ^{①②}

平衡木测试和网屏抓握测试中, ①与对照组比较 $P<0.05$; ②两组组内第 14 天、第 21 天与第 1 天、第 3 天、第 7 天相比 $P<0.05$

表 2 对照组和运动组不同时间点的血肿周围

IL-10 的蛋白及 mRNA 表达 ($n=8$, $\bar{x}\pm s$)

时间	蛋白表达		mRNA 表达	
	对照组	运动组	对照组	运动组
第 1 天	2.38 $\pm$ 1.04	2.15 $\pm$ 0.92	2.00 $\pm$ 0.26	2.25 $\pm$ 1.17 ^②
第 3 天	3.63 $\pm$ 1.41	3.75 $\pm$ 1.28	4.63 $\pm$ 0.74	4.38 $\pm$ 0.74
第 7 天	1.63 $\pm$ 0.74 ^③	2.88 $\pm$ 1.25	2.63 $\pm$ 0.74 ^⑤	4.88 $\pm$ 1.64
第 14 天	1.50 $\pm$ 0.54 ^③	5.63 $\pm$ 1.06 ^{①②}	1.75 $\pm$ 0.71	5.38 $\pm$ 0.92 ^{④⑤}
第 21 天	1.38 $\pm$ 0.52 ^③	5.38 $\pm$ 0.92 ^{①②}	0.88 $\pm$ 0.84 ^⑥	5.00 $\pm$ 0.54 ^⑤

注: IL-10 的蛋白表达, 与对照组比较, ① $P<0.05$; 运动组第 14 天、第 21 天与第 1 天、第 3 天、第 7 天相比, ② $P<0.05$; 对照组第 7 天、第 14 天、第 21 天与第 3 天相比, ③ $P<0.05$ 。IL-10 的 mRNA 表达, 与对照组比较, ④ $P<0.05$; 运动组第 1 天、第 14 天、第 21 天与第 3 天、第 7 天相比, ⑤ $P<0.05$; 对照组第 3 天、第 7 天与第 21 天相比, ⑥ $P<0.05$

表 3 对照组和运动组不同时间点的血肿周围

Caspase-3 的蛋白及 mRNA 表达 ($\bar{x}\pm s$, 阳性细胞数 $n=8$)

项目	蛋白表达		mRNA 表达	
	对照组	运动组	对照组	运动组
第 1 天	2.50 $\pm$ 0.93 ^③	2.25 $\pm$ 0.71 ^②	2.08 $\pm$ 0.64	1.50 $\pm$ 0.54
第 3 天	6.00 $\pm$ 1.31	5.63 $\pm$ 1.19	3.75 $\pm$ 0.89	3.50 $\pm$ 0.93 ^⑤
第 7 天	5.63 $\pm$ 0.92	2.63 $\pm$ 0.74 ^{①②}	3.38 $\pm$ 0.52	3.63 $\pm$ 0.92 ^⑤
第 14 天	3.13 $\pm$ 0.84 ^③	2.13 $\pm$ 0.64 ^②	2.63 $\pm$ 0.74 ^⑥	1.25 $\pm$ 0.71 ^{④⑤}
第 21 天	1.25 $\pm$ 1.17 ^③	1.50 $\pm$ 0.93 ^②	1.63 $\pm$ 0.52 ^⑥	1.00 $\pm$ 0.54 ^{④⑤}

注: Caspase-3 的蛋白表达, 与对照组比较, ① $P<0.05$; 运动组第 1 天、第 7 天、第 14 天、第 21 天与第 3d 相比, ② $P<0.05$; 对照组第 1 天、第 14 天、第 21 天与第 3 天、第 7 天相比, ③ $P<0.05$ 。Caspase-3 的 mRNA 表达, 与对照组比较, ④ $P<0.05$; 运动组第 3 天、第 7 天、第 14 天、第 21 天与第 1 天相比, ⑤ $P<0.05$; 对照组第 3 天与第 14 天、第 21 天相比, ⑥ $P<0.05$

律地运动训练能够诱导抗炎反应: 它可使肌肉纤维产生具有抗炎效应的细胞因子白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6), 而 IL-6 刺激血液循环中其他的抗炎因子如白介素受体-1 拮抗剂 (interleukin-1 receptor antagonist, IL-1 α) 和 IL-10 产生, 而抑制前炎症因子 TNF- α 的产生。

本研究中, 运动组予以网屏训练、平衡木训练、滚笼训练等方法训练脑出血大鼠的抓握、爬行、平衡等能力, 在造模术后第 7 天时, 其神经功能恢复优于对照组, 第 14 天及 21 天这种差异性更加明显, 说明运动训练可改善脑出血后神经功能的评分, 促进脑出血后神经功能的恢复。

IL-10 和 Caspase-3 在脑出血后继发的炎性反应中有着截然不同的作用。IL-10 在血液中是由辅助性 T₂ (helper T₂, Th₂) 淋巴细胞, 单核细胞和 B 细胞产生的, 在脑组织中主要是由小胶质细胞合成, 它是一种多效抗炎性因子, 不但能够抑制几条免疫途径, 而且 IL-10 还是一种有效的辅助性 T₁ 细胞、单核细

胞及肥大细胞衍生因子的抑制剂^[15]。而 Caspase 是一类与细胞凋亡密切相关的蛋白酶,Barinaga^[16]将细胞凋亡描述成为“Caspase 介导的细胞死亡”,而 Caspase-3 在细胞凋亡中的作用尤其重要,它可以直接导致功能蛋白的裂解,引起细胞凋亡的发生。脑损伤或脑缺血后,Caspase-3 在谷氨酸和 N-甲基-D-天冬氨酸介导的细胞凋亡过程的终末期起了重要作用^[2,17]。

本研究显示,在运动组的不同时间点中,我们可以看到 IL-10 的表达随着时间的增加而逐渐升高,在第 14 天、21 天时与对照组相比有显著差异性($P < 0.05$);而随着运动训练时间的延长,两组的 Caspase-3 表达却表现为逐渐下降,但在第 14 天、21 天时运动组比对照组下降更明显。运动组的神经功能恢复与 IL-10 的升高表现相一致,而与 Caspase-3 的下降表现相反,提示运动训练能够促进 IL-10 的表达,减轻了脑出血后的炎症反应,抑制了 Caspase-3 的表达,从而抑制脑出血后神经细胞凋亡的发生,起到神经保护的作用。有研究认为:在多种运动训练中,IL-6 mRNA 水平在收缩的骨骼肌中上调,IL-6 基因的转录率明显提高,而且 IL-6 是呈指数增高的,进入血液循环的 IL-6 刺激脑组织中小胶质细胞生成具有保护作用的 IL-10^[18]。Nieman^[19]等研究运动员蹬脚踏车训练时发现,白细胞中 IL-10 的 mRNA 表达增高是引起血浆中的 IL-10 水平升高的重要原因。

IL-10 发挥作用的机制可能有:①抑制白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和白细胞介素 8 (interleukin-8, IL-8)。IL-1 β 和 IL-8 是脑缺血再灌注损伤中一类重要的炎性细胞因子,IL-10 能直接抑制 IL-1 β 和 IL-8 参与的炎性反应过程,减轻炎症反应造成的神经损伤。②抑制 TNF- α 的表达。TNF- α 介导细胞免疫应答及炎症反应是脑缺血过程中神经细胞损伤、变性、凋亡的重要病理机制,IL-10 能减弱 TNF-受体的表面表达^[20-21]。③抑制核因子-kB (nuclear factor, NF-kB) 的活性。NF-kB 过度激活可导致多种炎性细胞因子的生成,而且 NF-kB 与谷氨酸诱导的细胞死亡密切相关^[22]。IL-10 通过抑制 NF-kB 的活性来减少神经细胞的凋亡,而促进神经功能的恢复。④抑制 Caspase-3 诱导的细胞凋亡。IL-10 是一种有效的 Caspase-3 抑制剂,阻止 Caspase-3 参与由兴奋性氨基酸诱导的细胞凋亡,从而起到神经保护作用^[12]。

综上所述,脑出血后运动训练促进神经功能恢复的机制目前还不完全清楚,本研究初步探讨了运动训练促进神经功能恢复的机制,其结果是运动训

练促进脑组织中 IL-10 的表达增加,而 Caspase-3 的表达下降,故我们认为运动训练能够促进一些抗炎因子的表达,减轻血肿周围的炎性反应,这可能是脑出血后神经功能恢复的机制之一。

参考文献

- [1] Bonita R, Mendis S, Truelsen T, et al. The global stroke initiative[J]. Lancet Neurol, 2004, 3(7): 391—393.
- [2] Tenneti L, Lipton SA. Involvement of activated caspase-3-like proteases in N-methyl-D-aspartate-induced apoptosis in cerebrocortical neurons[J]. J Neurochem, 2000, 74(1): 134—142.
- [3] 张云, 刘斌. 脑出血后继发性脑损伤的细胞凋亡机制研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2007, 22(12): 1130—1133.
- [4] 杜厚伟, 刘楠, 陈荣华, 等. 康复训练对脑出血大鼠神经功能恢复和脑组织中白介素 10 含量变化的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2006, 28(3): 149—152.
- [5] Dobkin BH. Neurobiology of rehabilitation[J]. Ann N Y Acad Sci, 2004, 1038: 148—170.
- [6] 刘罡, 吴毅, 吴军发. 脑卒中后大脑可塑性的研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2008, 23(1): 87—90.
- [7] 包新民, 斯舒云. 大鼠脑立体定位图谱[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991. 26—27.
- [8] Faure S, Chapot R, Tallet D, et al. Cerebroprotective effect of angiotensin IV in experimental ischemic stroke in the rat mediated by AT (4) receptors [J]. J Physiol Pharmacol, 2006, 57(3): 329—342.
- [9] 徐莉, 李玲, 陈景藻, 等. 康复训练对大鼠脑梗死神经功能恢复的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2000, 22(2): 86—88.
- [10] Xue M, Fan Y, Liu S, et al. Contributions of multiple proteases to neurotoxicity in a mouse model of intracerebral haemorrhage[J]. Brain, 2008 Sep 4. [Epub ahead of print].
- [11] Hsieh PC, Awad IA, Getch CC, et al. Current updates in perioperative management of intracerebral hemorrhage [J]. Neurosurg Clin N Am, 2008, 19(3): 401—414.
- [12] Xi G, Keep RF, Hoff JT. Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage[J]. Lancet Neurol, 2006, 5(1): 53—63.
- [13] Frank Zaldivar, Jessica Wang-Rodriguez, Dan Nemet, et al. Constitutive pro- and anti-inflammatory cytokine and growth factor response to exercise in leukocytes [J]. Appl Physiol, 2006, 100(4): 1124—1133.
- [14] Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise: its role in diabetes and cardiovascular disease control [J]. Essays Biochem, 2006, 42: 105—117.
- [15] Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines [J]. Chest, 2000, 117(4): 1162—1172.
- [16] Barinaga M. Stroke-damaged neurons may commit cellular suicide[J]. Science, 1998, 281: 1302.
- [17] 李红玲, 王金星, 赵然, 等. 运动训练对出血性脑损伤细胞凋亡基因 caspase-3 及其蛋白表达的影响 [J]. 中国康复医学杂志, 2008, 23(7): 601—604.
- [18] Petersen AM, Pedersen BK. The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory effects of exercise [J]. Physiol Phsrmasol, 2006, 47 Suppl, 10: 43—51.
- [19] Nieman DC, Henson DC, Davis JM, et al. Blood leukocyte mRNA expression for IL-10, IL-1Ra, and IL-8, but not IL-6, increases after exercise[J]. Interferon Cytokine Res, 2006, 26(9): 668—674.
- [20] Dickensheets HL, Freeman SL, Smith MF, et al. Interleukin-10 upregulates tumor necrosis factor receptor type-II (p75) gene expression in endotoxin-stimulated human monocytes[J]. Blood, 1997, 90(10): 4162—4171.
- [21] Joyce DA, Gibbons DP, Green P, et al. Two inhibitors of pro-inflammatory cytokine release, interleukin-10 and interleukin-4, have contrasting effects on release of soluble p75 tumor necrosis factor receptor by cultured monocytes[J]. Eur J Immunol, 1994, 24(11): 2699—2705.
- [22] Alessia BC, Anna M, Stefano VC, et al. Interleukin-10 prevents glutamate-mediated cerebellar granule cell death by blocking caspase-3-like activity[J]. Neurosci, 2001, 21(9): 3104—3112.