

游泳运动后自发性高血压大鼠主动脉一氧化氮的变化及其对胱硫醚- γ -裂解酶/硫化氢体系的影响

齐洁¹ 马智超¹ 张钧^{2,3}

摘要

目的:观察运动对自发性高血压大鼠(SHR)主动脉一氧化氮合酶(NOS)、一氧化氮(NO)、胱硫醚- γ -裂解酶(CSE)和硫化氢(H₂S)的影响,探讨运动干预后SHR大鼠内源性NO的变化对主动脉CSE/H₂S体系的调节作用。

方法:选用雄性SHR大鼠16只,随机分为高血压对照组(SC组)和高血压运动组(ST组),每组8只。同时选用雄性Wistar大鼠8只,为正常对照组(WC组)。ST组大鼠进行8周、每周6次、每次90min中等强度的无负重游泳运动。

结果:8周90min游泳运动后,SC组大鼠血压较实验前显著升高($P<0.01$),ST组大鼠血压较SC组大鼠血压显著下降($P<0.01$),且与实验前相比无显著性差异($P>0.05$);ST组大鼠较SC组大鼠主动脉NOS、NO、CSE和H₂S水平显著升高($P<0.05$)。

结论:运动可抑制SHR的血压上升,增加SHR主动脉NOS和NO的含量,内源性NO对SHR主动脉CSE/H₂S体系在运动缓解血压上升中呈促进作用,这一过程参与了运动降压的调控机制。

关键词 高血压;运动;一氧化氮;胱硫醚- γ -裂解酶;硫化氢

中图分类号:R544.1 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2013)-10-0899-05

Effects of swimming exercise on nitric oxide and CSE/H₂S in spontaneously hypertensive rats/QI Jie,MA Zhichao,ZHANG Jun//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2013, 28(10): 899—903

Abstract

Objective: To study the effects of exercises on blood pressure and aorta nitric oxide synthase(NOS),nitric oxide(NO), cystathionine- γ -lyase(CSE) and hydrogen sulfide in spontaneously hypertensive rats (SHR), then to explore the regulation effects of exercise on endogenous NO and aorta CSE/H₂S in SHR.

Method: Sixteen male SHR were randomly divided into the SHR control group(SC) and SHR training group (ST); 8 rats in each group. Eight male Wistar rats were the normal matched control group(WC).ST group carries on 90 min moderate swimming, without load, 6 times a week. All rats feed normal feedstuff for 8 weeks. And then the rats' blood pressure(BP) were measured each week during experimental period, the contents of aorta NOS,NO, CSE and H₂S were examined.

Result: After 8-weeks swimming exercise, the BP in SHR training group was little higher than before, but no significant difference. However, in SHR control group it was just opposite ($P<0.01$); the levels of aorta NOS, NO, CSE and H₂S in SHR training group were significantly elevated($P<0.05$).

Conclusion: Swimming exercise can inhibit the elevation of BP, increase the levels of aorta NOS and NO in SHR, and endogenous NO can promote the aorta CSE/H₂S system in the process of exercise depressing the blood pressure elevation.

Author's address College of Physical Education, Yangzhou University,225009

Key word hypertension; exercise; nitric oxide; cystathionine- γ -lyase; H₂S

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2013.10.004

1 扬州大学动物科学与技术学院,225009; 2 扬州大学体育学院; 3 通讯作者

作者简介:齐洁,女,在读博士生; 收稿日期:2012-12-11

近年来,气体信号分子以其独有的可连续产生、传播迅速、快速弥散等特点引起了学者们的广泛关注。20世纪90年代后期,在继一氧化氮和一氧化碳被发现后,硫化氢(hydrogen sulfide, H_2S)也被证实为是存在于体内的第3种新型内源性气体分子。目前关于NO和CO的舒血管作用已有大量研究,虽有研究也报道了 H_2S 具有强烈的舒血管效应^[1-2],但相关机制尚需进一步研究证明。迄今为止,对运动与 H_2S 关系的研究尚未见报道。本研究以一氧化氮为切入点,采用自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)为动物模型,观察适宜运动对SHR主动脉一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)、一氧化氮(nitric oxide, NO)、胱硫醚- γ -裂解酶(cystathionine- γ -lyase, CSE)和硫化氢(hydrogen sulfide, H_2S)的影响,探讨运动干预后内源性NO对SHR主动脉CSE/ H_2S 体系的调节作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组

选用雄性SHR大鼠16只,随机分为两组即高血压安静对照组(SC组),高血压运动组(ST组),每组8只。同时选用雄性Wistar大鼠8只,作为正常对照组(WC组)。所有大鼠均为6周龄,体重180—220g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供(合格证号为SCXK(京)2006-0009)。大鼠分笼饲养,每笼四只,饲养笼选用塑料制品并配不锈钢罩、塑料吸水瓶和不锈钢吸水管,按国家标准规定混合饲料喂养,各组大鼠每天自由进食饮水。室温在22—24℃,湿度为40%—60%,自然光照。

1.2 运动方式

SHR运动组大鼠进行90min中等强度的无负重游泳运动。游泳缸体积为150cm×60cm×70cm,水深60cm,缸壁光滑,水温 $31\pm 1^\circ\text{C}$ 。适应性饲养1周后,适应性游泳1周,第一天游泳时间为15min,以后每日递增15min直至90min。此后每次游泳90min,6次/周,持续8周。

1.3 实验取材及样本制备

为避免急性运动的影响,本实验大鼠于末次游泳结束后,均禁食12h,自由饮水。次日用2%的戊巴比妥钠50mg/kg腹腔注射麻醉,腹主动脉取血后,

分离主动脉,拨除结缔组织,称重后用冻存管保存于液氮中,再移至 -70°C 超低温冰箱保存,然后按各指标试剂盒说明书进行操作,待测。

将制备好的10%匀浆液1/3用于 H_2S 的含量测定^[3],剩余2/3用普通离心机或低温低速离心机3000r/min左右离心10—15min,将离心好的匀浆留下上清弃去下面沉淀。上清放入低温冰箱(-20°C 以下)保存,待测。

1.4 指标的测定

1.4.1 血压测定:实验大鼠在清醒状态下,于每周四(该日不运动)采用无创伤鼠尾尾套加压阻断法测量血压,整个测量过程及注意事项均按照ZH-HX-Z型无创伤血压测定仪及MedLab生物信号采集处理系统使用说明书进行。每只大鼠重复3次,每次间隔1—2min,取其平均值作为血压值。

1.4.2 主动脉NOS和NO含量的测定:用比色法测定主动脉NOS活性,按照NOS测试盒说明书进行;用硝酸还原法测定主动脉NO含量,操作严格按照NO测试盒说明书进行。NOS和NO含量测定试剂盒均由南京建成生物工程研究所提供。

1.4.3 主动脉CSE的测定:应用双抗体夹心法酶联免疫吸附实验(ELISA)测定大鼠主动脉CSE含量。具体操作步骤按照CSE酶联免疫法试剂盒说明书进行。

1.4.4 主动脉 H_2S 的测定:主动脉 H_2S 含量测定采用敏感硫电极法^[3]。

1.5 统计学分析

实验结果均以平均数 $\pm$ 标准差表示,采用SPSS17.0进行统计分析,血压值采用单因素重复测量方差分析,其他指标组经单因素方差分析,采用LSD法进行多重比较,统计学显著性为 $P<0.05$,非常显著性为 $P<0.01$ 。

2 结果

2.1 8周90min游泳运动对大鼠收缩压的影响

表1显示,实验前SC组和ST组大鼠收缩压组间无显著性差异,且均显著高于WC组大鼠;5周90min游泳运动后,SC组与ST组大鼠收缩压仍显著高于WC组,SC组大鼠收缩压持续升高,但ST组大鼠则有所降低,两组之间存在显著性差异($P<0.05$);8周

90min 游泳运动后,SC 组和 ST 组收缩压仍均高于 WC 组,且 SC 组与 ST 组相比,有显著性差异($P<0.05$)。此时 ST 组与第 5 周相比,仍有明显的下降趋势,而 SC 组收缩压仍在升高。此外,ST 组与 SC 组相比,收缩压显著性降低。说明 8 周运动能够显著抑制高血压大鼠收缩压的进一步升高(表 1)。

2.2 8 周 90min 游泳运动对大鼠舒张压的影响

表 2 显示,实验前 SC 组和 ST 组大鼠舒张压组间无显著性差异,且均显著高于 WC 组大鼠;5 周 90min 游泳运动后,SC 组与 ST 组大鼠舒张压仍显著高于 WC 组,SC 组大鼠舒张压持续升高,但 ST 组大鼠则有下降的趋势,两组之间存在显著性差异($P<0.05$);8 周 90min 游泳运动后,SC 组和 ST 组舒张压仍均高于 WC 组,且 SC 组与 ST 组相比,有显著性差异($P<0.05$)。此时 ST 组舒张压与第 5 周相比,仍有明显的下降趋势,而 SC 组舒张压仍在升高。此外,ST 组舒张压显著低于 SC 组。说明 8 周运动能够显著抑制高血压大鼠舒张压的进一步升高(表 2)。

2.3 8 周 90min 游泳运动对大鼠主动脉 NOS 和 NO 的影响

由表 3 可知,SC 组大鼠主动脉 NOS 和 NO 含量均显著低于 WC 组;8 周 90min 游泳运动后,ST 组大鼠主动脉 NOS、NO 含量均显著高于 SC 组,说明 8 周 90min 游泳运动能够使高血压大鼠主动脉 NOS、NO 的含量增加,有效促进血管舒张(表 3)。

2.4 8 周 90min 游泳运动对大鼠主动脉 CSE 和 H₂S 的影响

由表 4 可知,SC 组大鼠主动脉 CSE 和 H₂S 含量均显著低于 WC 组;8 周 90min 游泳运动后,ST 组大鼠主动脉 CSE 和 H₂S 含量均显著高于 SC 组,说明 8 周 90min 游泳运动能够使高血压大鼠主动脉 CSE 和 H₂S 的含量增加,有效促进血管舒张(表 4)。

表 1 运动对大鼠收缩压的影响

指标	正常对照组(n=8)	高血压对照组(n=8)	高血压运动组(n=8)
运动前	116.77 ± 3.28	159.91 ± 6.48 ^①	158.03 ± 3.73 ^①
第 1 周	118.79 ± 7.48	161.76 ± 4.87 ^①	160.19 ± 7.34
第 2 周	119.74 ± 6.61	179.38 ± 5.66 ^①	169.83 ± 9.03 ^②
第 4 周	121.90 ± 3.95	190.59 ± 8.37 ^①	180.76 ± 9.72 ^③
第 5 周	120.88 ± 4.95	192.73 ± 3.86 ^①	178.60 ± 12.00 ^③
第 8 周	123.39 ± 3.77	198.07 ± 7.27 ^④	164.85 ± 3.73 ^③

注:①与正常对照组相比 $P<0.01$;②与高血压对照组相比 $P<0.05$;③与高血压对照组相比 $P<0.01$;④与运动前相比 $P<0.01$

表 2 运动对大鼠舒张压的影响 ($\bar{x}\pm s$, mmHg)

指标	正常对照组(n=8)	高血压对照组(n=8)	高血压运动组(n=8)
运动前	72.00 ± 4.87	103.75 ± 3.69 ^①	102.30 ± 10.28 ^①
第 1 周	77.38 ± 8.18	107.38 ± 7.91 ^①	106.30 ± 3.73
第 2 周	77.25 ± 7.21	111.13 ± 9.43 ^①	105.80 ± 7.71
第 4 周	73.78 ± 5.32	119.75 ± 3.50 ^①	112.90 ± 7.03
第 5 周	76.13 ± 2.80	126.63 ± 8.73 ^①	109.60 ± 6.60 ^②
第 8 周	78.50 ± 6.09	132.75 ± 11.93 ^①	103.20 ± 7.6 ^{②③}

注:①与正常对照组相比 $P<0.01$;②与高血压对照组相比 $P<0.05$;③与运动前相比 $P<0.01$

表 3 各组大鼠主动脉 NOS、NO 含量的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	NOS(U/mg prot)	NO(μ mol/gprot)
正常对照组(WC 组)	8	5.0334 ± 0.4413	6.33 ± 0.64
高血压对照组(SC 组)	8	3.2018 ± 0.2978 ^①	4.93 ± 1.24 ^①
高血压运动组(ST 组)	8	4.9470 ± 0.5522 ^③	6.28 ± 0.71 ^②

注:①与正常对照组相比, $P<0.05$;②与高血压对照组相比, $P<0.01$;③与高血压对照组相比, $P<0.05$

表 4 各组大鼠主动脉 CSE 和 H₂S 含量的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CSE(nmol/mg)	H ₂ S(nmol/mg)
正常对照组(WC 组)	8	359.47 ± 63.94	286.09 ± 48.68
高血压对照组(SC 组)	8	249.13 ± 64.48 ^①	234.29 ± 17.91 ^①
高血压运动组(ST 组)	8	305.07 ± 57.40 ^②	282.54 ± 38.95 ^②

注:①与正常对照组相比, $P<0.01$;②与高血压对照组相比, $P<0.05$

3 讨论

高血压是危害人类健康的常见心血管疾病,其发病率呈逐年上升的趋势^[4],药物治疗存在多种副作用,故非药物疗法对高血压的治疗具有重要意义。研究表明^[5],有规律的中低强度有氧运动可在一定程度上降低轻、中度高血压患者的血压,因而越来越受到人们的重视。大量研究发现,运动可通过调节大脑皮质及皮质下血管运动中枢和自主神经功能降低血压。另一方面,运动可通过调节升降压激素、扩张毛细血管改善外周循环和血管紧张度,使血压下降。但运动锻炼降血压是一个复杂综合的过程,因而有关运动预防和降低高血压发生、发展的机制还尚未完全证实。目前,关于运动对 NO 的影响已有不少资料报导,普遍认为有氧运动可以升高血清及主动脉 NO 的水平。但是有关运动对高血压患者 H₂S 特别是其合成酶 CSE 影响的相关实验尚不多见。本研究以 NO 为切入点,观察 90min 游泳运动对 SHR 主动脉 NOS、NO、CSE 和 H₂S 的影响,探讨运动干预后内源性 NO 对 SHR 主动脉 CSE/H₂S 体系的调

节作用,为运动防治高血压及其并发症提供新的理论依据。本研究结果显示,SHR运动组大鼠收缩压和舒张压较SHR对照组均有显著下降,SHR运动组大鼠收缩压在第2周时与SHR对照组相比,已存在显著性差异($P<0.01$),且SHR运动组大鼠在运动第5周时收缩压开始呈现下降趋势,舒张压也同时开始呈现下降趋势,提示运动对高血压的发展有一定的减缓作用,能有效地抑制血压的进一步增高。经统计学分析,我们发现,8周90min游泳运动后,SHR运动组大鼠收缩压和舒张压较运动5周时均有显著性降低($P<0.01$),说明运动对高血压的作用受运动持续周期的影响,即持续周期越长,降压效果越好。因此认为,高血压患者应坚持长期适宜的运动。

既往研究表明^[6-7],NO是内源性气体,具有至关重要的生物学作用。它是影响血压的重要因素。NO是一种特殊的小自由基分子,易溶于水和脂肪,可透过生物膜,在细胞内外自由弥散,由血管内皮细胞弥散至血管平滑肌细胞。在正常血液循环中,NO从血管内皮细胞释放后,弥散进入血管平滑肌细胞,与鸟苷酸环化酶中的血红素反应形成一种顺磁物质亚硝酰-血红素,从而激活可溶性鸟苷酸环化酶(sGC),升高细胞内环磷酸鸟苷(cGMP)水平,发挥舒张血管和间接抑制平滑肌细胞增殖等生物学效应。研究表明,高血压病患者血管平滑肌细胞的NOS活性和cNOS mRNA表达量均显著低于正常组。本实验以SHR为模型,研究了高血压状态下大鼠主动脉NOS和NO含量的变化以及运动对SHR大鼠主动脉NOS和NO的影响。实验结果表明,自发性高血压大鼠主动脉组织中NOS和NO水平显著低于正常对照组大鼠,这与前人研究结果一致。我们推测可能有3种原因:①血管内皮细胞的cNOS可持续合成NO,对维持正常血管张力和血压起着至关重要的作用。由于cNOS活性降低,内源性NO合成减少,造成血压升高;②由于iNOS基因的结构和功能的异常,导致NOS活性下降;③NOS基因表达水平降低导致NOS活性变化。说明高血压大鼠内源性NOS的减少可诱导NO生成相应减少,提示NO生成受抑可能是高血压发病的原因之一。8周90min游泳运动后,ST组大鼠主动脉NOS和NO含量均高于SC组,说明8周90min游泳运动可以一定程度地增加高

血压大鼠主动脉NOS含量,促进NO的释放。本实验表明,通过8周90min游泳运动,SHR运动组主动脉NOS活性较其对照组有明显的上升趋势,这说明运动确可增加血管剪切力,进而增强NOS活性,尤其可以改善SHR大鼠大动脉内皮舒张功能。

NO是最早发现的气体信号分子,主要由血管内皮细胞分泌,与之相毗邻的血管平滑细胞(VSMC)是最早被发现的NO作用靶细胞,也是血管壁中唯一能产生H₂S的细胞,因此本研究探讨了SHR主动脉CSE/H₂S体系的变化以及运动后SHR主动脉内源性NO的变化对CSE/H₂S体系的影响。本实验结果显示,SHR对照组大鼠主动脉CSE和H₂S的含量显著低于正常对照组大鼠,这与Yan H和Yang G等^[8-9]的实验研究结果一致。提示CSE/H₂S体系异常是高血压发病机制的环节之一。长期运动训练对NO代谢的影响研究较为成熟,多数研究结果显示,持久的运动锻炼可使NOS mRNA表达上调,增加内皮生成NO的能力。

研究发现,CSE表达的量 and 活性可被NO激活^[10],运动可诱导血管内皮、平滑肌等中NOS、CSE表达增多。提示运动促进NOS、CSE的合成,可能是运动改善高血压的另一机制。且已有研究证实^[11-12],NO可促进CSE活性上升,增加H₂S的生成。H₂S可以与NO相互作用^[13],促进内皮细胞中NO的释放,同时H₂S还与NO协同舒张平滑肌。本实验结果表明,8周90min游泳运动后,SHR主动脉NO水平显著上调,并促进了CSE的合成,增加了H₂S的生成。目前的研究已表明^[14-18],H₂S具有强烈的舒血管效应,它可维持机体的基础血压,有降低SHR大鼠血压的作用。因此推测,8周90min游泳运动可通过促进SHR主动脉NO的生成,增加CSE的合成,进而促进H₂S释放,作用于血管平滑肌(vascular smooth muscle, VSM)而起到降低血压的效应。

本实验结果表明,在SHR主动脉NO对CSE/H₂S体系存在着一定的调节作用。NO和H₂S都是气体信号分子,且均具有舒血管作用,提示高血压发病机制中NOS/NO体系异常和CSE/H₂S体系异常不是彼此独立,而是互相联系的两方面,这为揭示气体信号分子之间、气体信号分子与其他高血压发病相关因素之间的相互作用提供了一定的实验基础。

参考文献

- [1] Mancardi D, Penna C, Merlino A, et al. Physiological and pharmacological features of the novel gasotransmitter: hydrogen sulfide[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009,1787(7):864—872.
- [2] 徐冰馨,高平进.硫化氢与高血压[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2011,11(4):248—250.
- [3] 耿彬,杜军保,唐朝枢.敏感硫电极法在测定心血管组织细胞及血浆胱硫醚- γ -裂解酶/硫化氢的应用[J].*北京大学学报(医学版)*, 2005,37(5):545—548.
- [4] 刘力生.中国高血压防治指南[J]. *中华高血压杂志*, 2011,19(8):701—743.
- [5] Ellison GM, Waring CD, Vicinanza C, et al. Physiological cardiac remodelling in response to endurance exercise training: cellular and molecular mechanisms[J]. *Heart*, 2012,98(1):5—10.
- [6] 田心,王蓓.以自发性高血压大鼠为模型对高血压发病机制的研究[J].*中华医学杂志*, 2009,33(2):112—114.
- [7] 杨惠莲,靳国恩,马祁生.硫化氢/CSE体系对高原性肺动脉高压大鼠NO/NOS体系的影响[J].*青海医学院学报*, 2011,32(4):235—242.
- [8] Yan H, Du J, Tang C. The possible role of hydrogen sulfide on the pathogenesis of spontaneous hypertension in rats[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004,313(1):22—27.
- [9] Yang G, Wu L, Bryan S, et al. Cystathionine gamma-lyase deficiency and over-proliferation of smooth muscle cells[J]. *Cardiovasc Res*, 2010,86(3):487—495.
- [10] 李祥,关巍.气体信号分子H₂S体系同NO、CO体系之间的关系[J].*社区医学杂志*, 2012,10(5):16—18.
- [11] 邹晨,匡希武.原发性高血压患者血浆一氧化氮和硫化氢水平变化的临床意义[J].*中华高血压杂志*, 2009,17(12):1113—1116.
- [12] 金红芳,杜军保.一氧化氮对自发性高血压大鼠血管平滑肌细胞胱硫醚- γ -裂解酶的调节作用[J].*实用儿科临床杂志*, 2006,21(3):140—141.
- [13] Liew HC, Khoo HE, Moore PK, et al. Synergism between hydrogen sulfide(H₂S) and nitric oxide(NO) in vasorelaxation induced by stonustoxin(SNTX) , a lethal and hypotensive protein factor isolated from atonefish synanceja horrida venom[J].*Life Sci*, 2007,8(18):1664—1668.
- [14] Ahmad FU, Sattar MA, Rathore HA, et al. Exogenous hydrogen sulfide (H₂S) reduces blood pressure and prevents the progression of diabetic nephropathy in spontaneously hypertensive rats[J]. *Ren Fail*, 2012,34(2):203—210.
- [15] Wu L, Wang R. Carbon monoxide: Endogenous production, physiological functions, and pharmacological applications[J]. *Pharmacol Rev*, 2005,57(4):585—630.
- [16] Yang G, Wu L, Jiang B, et al. H₂S as a physiologic vasorelaxant: hypertension in mice with deletion of cystathionine gamma-lyase[J].*Science*, 2008,322(5901):587—590.
- [17] Mancardi D, Penna C, Merlino A. et al. Physiological and pharmacological features of the novel gasotransmitter: hydrogen sulfide[J]. *Biochem Biophys Acta*, 2009,1787(7):864—872.
- [18] 苏春芳,郭晓曦.硫化氢与心血管系统疾病[J].*心血管病学进展*, 2012,33(2):257—260.
- [19] presses ischemia-induced increment in apoptosis and cell proliferation in hippocampal dentate gyrus of gerbils[J]. *Life Sci*, 2003,73(19):2455—2265.
- [13] 蒲蜀湘,吴培基,聂万峰,等.转笼康复训练对局灶性脑梗死大鼠旷场行为学和梗死灶周围Nogo-A表达的影响[J]. *广东医学*, 2011, 32(12):1512—1514.
- [14] 史蕙青,张博爱,贾延劫.慢性脑缺血大鼠Nogo-A和NgR表达的变化[J]. *江苏医药*, 2008,01:59-61+111.
- [15] Zorner B, Schwab ME. Anti-Nogo on the go: from animal models to a clinical trial[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010,1198: E22—34.
- [16] Dimou L, Schnell L, Montani L, et al. Nogo-A-deficient mice reveal strain-dependent differences in axonal regeneration[J]. *J Neurosci*, 2006,26(21):5591—5603.
- [17] Lee JK, Kim JE, Sivula M, et al. Nogo receptor antagonism promotes stroke recovery by enhancing axonal plasticity[J]. *J Neurosci*, 2004,24:6209—6217.
- [18] Fang PC, Barbay S, Plautz EJ, et al. Combination of NEP 1-40 treatment and motor training enhances behavioral recovery after a focal cortical infarct in rats[J]. *Stroke*, 2010, 41:544—549.

(上接第898页)

达的影响[J]. *医学综述*, 2010,02:179—181.

- [6] Wang CX, Yang Y, Yang T, et al. A focal embolic model of cerebral ischemia in rats; Introduction and evaluation[J]. *Brain Research protocols*, 2001,7: 115—120.
- [7] Zheng YQ, Liu JX, Li XZ, et al. RNA interference-mediated downregulation of Beclin1 attenuates cerebral ischemic injury in rats[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30(7):919—927.
- [8] 胡昔权,郑海清,燕铁斌,等.康复训练对脑梗死大鼠运动功能及GAP-43、SYN表达的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2008,30:217—221.
- [9] Giger RJ, Venkatesh K, Chivatakarn O, et al. Mechanisms of CNS myelin inhibition: evidence for distinct and neuronal cell type specific receptor systems[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2008,26:97—115.
- [10] 翟志永,聂莹雪,赵传胜,等.强制性运动疗法对大鼠脑缺血再灌注后神经修复及Rho激酶表达的影响[J]. *中国医科大学学报*, 2008,03:295—298.
- [11] Arya KN, Pandian S, Verma R. Movement therapy induced neural reorganization and motor recovery in stroke: a review[J]. *J Bodyw Mov Ther*, 2011,15(4):528—537.
- [12] Lee MH, Kim H, Kim SS, et al. Treadmill exercise sup-