

·综述·

运动疗法对脑功能重塑影响的分子机制研究进展

高真真¹ 郭海英^{1,2} 王 尊¹ 郑 洁¹ 赵依帆¹ 张鹏飞¹

脑的可塑性是指中枢神经系统(central nervous system, CNS)的形态结构和功能活动在适应机体内外环境变化时的可修饰性^[1]。由于CNS在结构上的脆弱性和功能上的复杂性,其损伤往往造成严重的功能障碍,影响患者的生存质量。自1930年Bethe提出脑的可塑性理论以来,脑的可塑性理论作为脑损伤后机体功能恢复机制研究的一个重要方向,一直是人们关注的热点。在长期以来的临床实践中,运动疗法作为一种简单易行的治疗脑损伤的方法,已被普遍应用于临床。适宜的运动训练不但能够提高患者的运动功能,而且对学习、记忆能力也有明显改善,且疗效肯定。但运动疗法对脑功能重塑影响的机制尚不十分清楚,因此探讨运动疗法对脑功能重塑的作用及相关分子机制已经成为当前脑损伤治疗研究中的热点。本文就近年来运动疗法对脑功能重塑的分子机制研究做一简要的综述,以期对临床康复工作有所帮助。

1 运动疗法与分子水平的脑功能重塑

脑的功能可塑性作为脑损伤后机体功能恢复的重要机制,一直是人们关注与研究的焦点与热点。而运动疗法作为脑损伤后促进机体功能恢复的重要康复手段目前已广泛应用于临床,但以往对于两者之间关系的研究却很少。近年来一些研究提示,运动疗法能够通过促进中枢神经系统的神经再生、修复并增强突触的可塑性,从而促进脑功能的重塑以改善脑损伤后机体的功能恢复。因此通过了解相关因子对脑功能重塑的影响及其作用机制,以及运动疗法对脑功能重塑相关因子水平的影响,能够帮助我们从分子水平把握运动疗法与脑功能重塑的关系。

2 运动疗法与脑功能重塑相关的主要因子指标

通过对脑功能重塑相关指标因子水平的监测能够让我们了解突触的更新及重塑情况,从而评价运动疗法对脑功能重塑的影响。

2.1 运动疗法与突触素(Synaptophysin,Syp)

Syp是一种分子量为38KDa的钙结合糖蛋白,定位于各种神经末梢的突触前囊泡上,可作为突触前膜的特异性标志

物。它与突触的形成有关,其含量高低可准确反映突触数目的多少,是检测神经发育和突触密度的一种重要标志物。宿宝贵等^[2]研究发现,通过水迷宫训练获得空间辨别性学习记忆功能的大鼠海马结构内的突触素比对照组大鼠的多,说明学习记忆的提高与突触素引起的突触传递的可塑性有关。运动能够促进机体学习与运动能力的提高。研究表明,适度的强迫运动能够增加正常成年大鼠小脑、纹状体、皮质及网状结构中的Syp和结构蛋白的表达,同时短期、中等强度的跑台运动能够使海马Syp表达上调^[3-4]。此外,Seo等^[5]研究发现早期运动平衡和协调性训练能够使缺血半球皮质下区域,包括海马、齿状回、丘脑的Syp表达升高。这提示早期运动平衡和协调性训练能够促进大脑的可塑性变化,有利于感觉和运动功能的恢复。

2.2 运动疗法与微管相关蛋白-2(Microtubule-associated protein-2, MAP-2)

MAP-2是微管组装的启动因子,在成熟脑中高浓度集中于树突,而轴突缺失。因MAP-2在神经元树突生长中发挥重要作用,因而常作为神经元突起的生长标志物。Mondello等^[6]通过比较重度颅脑损伤患者血清MAP-2含量,以及格拉斯哥结局扩展量表(Glasgow Outcome Scale Extended, GOSE)和认知水平功能量表(Levels of Cognitive Functioning Scale, LCFS)的评分结果发现两者存在着相关性,血清MAP-2含量高的患者表现出了更高水平的认知功能,这表明认知水平的提高与MAP-2参与的神经元重塑有关。运动能够促进正常成年大鼠海马、运动皮质、纹状体及小脑中MAP-2的表达,且与单纯跑台运动相比进行复杂运动的杂技运动大鼠皮质及纹状体的MAP-2升高更显著^[7]。这表明技巧性的运动可能更有利于脑功能的重塑。杨丽霞等^[8]研究发现进行运动训练的脑缺血再灌注大鼠运动功能恢复优于对照组,且与对照组相比梗死灶周围的MAP-2水平更高。这表明运动疗法能够提高脑缺血大鼠MAP-2的水平,且MAP-2的水平与运动功能的恢复存在正相关。

2.3 运动疗法与生长相关蛋白-43(growth associated protein-43, GAP-43)

GAP-43是一种与神经轴突生长相关的磷酸蛋白,其含

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2013.10.024

1 南京中医药大学第二临床医学院,210046; 2 通讯作者
作者简介:高真真,男,硕士研究生; 收稿日期:2012-10-23

量在生长及再生的神经组织中尤其在生长锥内非常高,与神经发育、轴突再生和突触重建密切相关。故常被作为了解神经组织生长和再生情况、衡量其可塑性大小的一个指标。Zhao等^[9]通过对成纤维细胞的细胞模型研究认为GAP-43可能参与神经元再生,并能够调控神经干细胞(neural stem cell, NSCs)的分裂的方向,使其更多地分化为神经元。其可能机制是GAP-43能够连接细胞膜和细胞纺锤体,从而参与控制细胞分裂过程和方向。Burello等^[10]通过对小脑损伤后功能恢复与小脑深部核团GAP-43水平的研究发现GAP-43表现出明显的时间及空间分布。损伤后第1周顶核和中间核的GAP-43水平达到高峰,而齿状核在1个月后达到高峰,且其分布与受损小脑功能恢复存在明显相关性,这表明MAP-2与脑损伤后的功能重塑有关。运动能够促进突触的更新及重塑且任务导向性的训练方式更有利于脑功能的重塑。王艳等^[11]通过监测进行跑台训练、任务导向训练及模型组局灶性脑梗死大鼠前肢运动功能及缺血区Syp和GAP-43的表达发现运动训练能够提高脑内相关区域的Syp和GAP-43水平。此外,主动运动可能更有利于脑损伤后突触的更新与重塑。Mizutani等^[12]通过抗体微阵列分析发现,与无运动组大鼠相比,自主运动大鼠大脑皮质及相邻梗死区中15种蛋白的表达发生显著变化,上调的蛋白质参与蛋白磷酸化、应激反应、构成细胞结构和增强活力以及DNA复制和神经发生(11种蛋白)。与此相反,下调的蛋白质参与细胞凋亡、细胞黏附和蛋白水解(4种蛋白)。而额外的蛋白质表达分析表明,主动运动大鼠GAP-43和磷酸serine41 GAP43(pSer41 GAP43)的表达显著增加。

3 运动疗法与促进脑功能重塑的主要因子

运动疗法能够促进有利于脑功能重塑的相关因子的表达,这被认为是运动疗法促进脑损伤后机体功能恢复的机制之一。

3.1 运动疗法与脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)

BDNF在大脑皮质、海马等中枢神经系统部位含量较丰富,对CNS多种类型神经元的生长、发育、分化、维持和损伤修复都具有重要作用,参与了脑缺血性损伤的保护过程^[13]。Ma等^[14]通过对创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)大鼠NSCs移植的研究发现经过BDNF基因转基因编码的NSCs组(brain-derived neurotrophic factor/neural stem cells, BDNF/NSCs)和单纯的NSCs组相比,BDNF/NSCs组中的BDNF呈现出过度表达,且存活的NSCs数量明显多于单纯NSCs组;此外与单纯NSCs组相比,在移植后尤其是移植后的早期阶段,BDNF/NSCs组再生相关基因以及突触前/后的蛋白质表达显著增加。这表明BDNF不仅能够促进NSCs的

增殖分化,同时还能增强突触的可塑性,可以被认为是脑损伤后早期功能恢复的机制之一。此外这种经过基因修饰的NSCs移植也为脑损伤的治疗提供了一种新的思路。但有研究发现急性TBI大鼠损伤后的运动并不增加BDNF的水平且可能不利于损伤后早期的功能恢复^[15]。而对于缺血性脑损伤的研究发现,早期康复训练能促进急性脑梗死患者血清BDNF表达上调,有利于发挥脑的可塑性及其功能重建,促进神经功能恢复,改善运动功能^[16]。这可能与不同的病理损害及运动对促进BDNF表达的分布不同有关。白蓉等^[17]研究发现,康复运动训练比脑缺血本身更能刺激梗死灶周围的内源性BDNF的表达,发挥对缺血性脑损伤的神经保护作用,有利于脑缺血大鼠肢体功能的恢复。此外,Yarrow等^[18]的研究发现,抗阻运动能够诱导循环BDNF短暂的高水平的表达且渐进式抗阻训练能够逐步增强这一效应。而Seifert等^[19]研究发现耐力训练也能够增强BDNF的释放。这表明不同的运动训练方法对提高BDNF水平有着协同效应,对脑功能的重塑均有着促进作用。同时对阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)大鼠的研究发现,运动也能够提高海马BDNF的表达,促进神经再生和血管生成,增强突触的可塑性,具有潜在的减少与AD相关的病理特征的功能^[20]。

3.2 运动疗法与神经生长因子(nerve growth factor, NGF)及神经营养素-3(neurotrophin-3, NT-3)

NGF是一种遍布于神经元胞体、胞质和突起的经典神经营养因子。相关研究表明NGF含量的改变及脑缺血的病理变化与脑缺血区神经元变性、坏死密切相关,应用NGF治疗脑损伤,具有保护修复效应神经元和恢复脑功能的作用^[21]。此外NGF还能介导血管内皮祖细胞增殖分化,促进新生血管的形成^[22]。这对改善脑部受损区域供血,促进神经功能的保护与恢复具有十分积极的作用。NT-3在神经系统中主要分布于脊髓、脑干、小脑、海马等,是神经生长因子家族的主要成员。作为一种神经营养因子,NT-3通过Akt/MAPK信号通路起到神经营养和促进增殖分化的作用^[23]。研究表明,NT-3与脑缺血再灌注损伤密切相关,能促进缺血后神经功能康复^[24]。袁学谦等^[25]研究发现,早期运动康复训练能够使患者血浆BDNF、NGF含量增加,且其水平与患者运动功能呈正相关。这提示BDNF和NGF水平的提高可能是运动疗法促进机体运动功能恢复的机制之一,但对运动训练与BDNF和NGF水平之间的时间效应还有待进一步研究。研究发现跑台运动能够增加脑缺血大鼠对侧半球TrkA和NGF蛋白的水平,同时提高运动功能^[26]。这从分子水平表明了未损伤半球在脑缺血损伤后机体运动功能恢复过程中有着积极作用。此外还有研究表明小、中、大不同运动负荷均能使NGF的表达增加,并在一定范围内随运动负荷的增加表现出增长的趋势,但中、大运动负荷间并无显著差异^[27],这提示在

进行康复运动训练时可适当选择中等强度训练。同时意向运动对于脑损伤后的功能恢复优于单纯运动。侯德仁等^[28]研究发现,较单纯运动相比,意向运动更能诱导脑缺血再灌注模型大鼠内源性NT-3和GAP-43表达增加,促进轴突再生和修复,从而起到对脑缺血损伤的保护作用。

3.3 运动疗法与胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factors-1,IGF-1)

IGF-1是一类由70个氨基酸多肽,结构与胰岛素类似,是一类对神经细胞的存活、生长及分化不可缺少多肽类物质,对神经再生及损伤后修复具有重要的营养支持作用。有趣的是在神经元突触结构上存在着IGF-1受体,提示IGF-1可能具有参与神经信号传导的功能。Ozdemir等^[29]通过研究发现血清IGF-1水平与幼鼠海马损伤相关联,在损伤的早期和晚期血清IGF-1水平均是下降的。这提示循环IGF-1水平对脑损伤后认知功能障碍有一定的预测作用。而Madathil等^[30]的研究显示,TBI大鼠的大脑皮质在损伤1h内损伤区域周围IGF-1水平有一个瞬时尚上调的过程。可能反映了脑损伤后存在内源性神经保护或修复的尝试。但是通过何种途径及方式介导了IGF-1水平的上升还不太清楚。运动能够促进机体IGF-1表达水平增高,促进脑损伤后机体功能的恢复。相关研究发现跑台训练能够增加脑缺血大鼠运动皮质和纹状体中IGF-1和P-Akt水平并显著减小梗死体积,从而增加神经元的存活,改善运动功能^[31]。同时运动还能够使海马内(IGF-1)mRNA表达增加,并促进IGF-1参与介导的活动^[34]。这有利于增强机体的学习能力,促进功能恢复。此外Bayod等^[32]研究发现,中等强度的长期运动能够诱发大鼠海马内IGF-1水平上升而tau蛋白磷酸化和GSK3 β 激活水平均降低从而达到神经保护作用,这表明运动对于预防神经退行性病变也具有一定作用。

3.4 运动疗法与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)

VEGF是一种高度特异的血管内皮细胞有丝分裂素,能够通过抑制脑缺血后神经细胞凋亡、调节离子通道、促进神经和血管再生、直接营养神经等机制促进神经功能恢复^[33]。Herz等^[34]研究发现,VEGF能够诱导双侧大脑半球炎症性细胞因子和趋化因子的下调,从而起到神经保护的作用,促进脑功能的重塑。Siddiq等^[35]通过使用VEGF-A锌指蛋白基因(VEGF-ZFP)靶向治疗TBI大鼠的研究发现,VEGF-ZFP的表达能够诱导血管生成,减少神经元细胞死亡并增强功能的恢复,这表明VEGF在脑功能的重塑过程中有着重要的作用。运动能够增强脑缺血后微血管的完整性,减轻缺血性脑损伤,达到神经保护作用,这可能是运动康复训练促进脑缺血后功能恢复的机制之一。对大脑中动脉闭塞大鼠的研究发现,运动组与模型组相比,梗死体积显著减小且VEGF水

平和层黏连蛋白显著增加^[36]。马跃文等^[37]研究也发现,在运动训练的刺激下,脑缺血再灌注大鼠缺血脑组织中基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinases-2,MMP-2)及VEGF表达增加,从而促进血管形成和神经再生。此外研究还发现,耐力训练能够增加AD小鼠纹状体中VEGF水平,促进血管生成^[38]。这可部分解释运动对于AD患者的有益作用。

4 运动疗法与不利于脑功能重塑的主要因子

运动疗法能够降低不利于脑功能重塑的相关因子的水平,从而减轻对脑功能重塑的不利影响,促进脑损伤后机体功能的恢复。

4.1 运动疗法与Caspase系蛋白

Caspase系蛋白可作用于几种与细胞骨架调节有关的酶或蛋白,改变细胞结构,还能灭活或下调与DNA修复有关的酶、mRNA剪切蛋白和DNA交联蛋白。DNA的修复会由于Caspase系蛋白介导的阻抗反应而受到抑制。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重要作用^[39]。因此Caspase系蛋白的表达不利于脑损伤后的神经元保护,对脑功能的重塑产生不良影响。运动能够下调Caspase系蛋白的水平,这可能是运动疗法促进脑外伤后机体功能恢复及预防和治疗AD的机制之一。Um等^[40]研究发现,跑台运动可明显降低Caspase-3在大鼠海马结构内的表达量,从而抑制细胞凋亡,促进脑外伤后的认知水平及空间学习能力。同时,Kim等^[41]的研究也发现跑台训练缓解了TBI大鼠短期记忆的衰减,降低了海马中DNA片段和caspase-3的表达,此外跑台训练还能够显著抑制促凋亡因子Bax蛋白的表达并使抗凋亡因子Bcl-2蛋白的表达略有增加,运动可以通过相应的分子机制克服脑外伤引起的神经细胞凋亡,从而促进TBI功能恢复。相关研究还发现,跑台训练AD小鼠海马中A β -42、Cox-2、与caspase-3的表达显著下降。与此同时,JNK、p38MAPK蛋白和tau蛋白的磷酸化水平(Ser404, Ser202, Thr231)的降低,而ERK、PI3K、Akt和GSK-3 α/β 磷酸化水平上升。另外,NGF、BDNF和磷酸-CREB及超氧化物歧化酶(SOD)的表达上调^[42]。这表明运动能够通过多种分子途径抑制海马神经元的死亡,增强突触的更新与重塑从而达到预防或治疗AD的目的。同时Um等^[43]的研究发现运动训练能够抑制细胞凋亡的生化级联反应,包括细胞色素c和caspase-9, caspase-3和Bax蛋白表达,同时运动训练能够诱导葡萄糖转运蛋白1(GLUT-1)、BDNF的表达,从而保护神经元,以此作为AD治疗的一种策略。

4.2 运动疗法与Nogo-A蛋白、Neurocan以及排斥性导向分子A(Repulsive guidance molecule A, RGMa)

Nogo蛋白是在CNS中发现的一种抑制轴突生长的蛋白,目前研究最多的是Nogo-A,其已被证实是CNS内轴突再生的重要抑制分子,对神经轴突的可塑性、生长和修复不利。有研究表明,在脑缺血后,Nogo-A及其受体的表达水平上调,并提示它们有可能参与了脑缺血的病理进展过程^[44]。Neurocan是一种中枢神经系统胞外基质中硫酸软骨素蛋白聚糖(CSPGs),主要表达于脑组织塑型和重构阶段,与胶质瘢痕形成的病理生理过程相关,是神经再生抑制因子之一^[45]。RGMa是一种新发现的与脑可塑性密切相关的分子,是一种轴突生长抑制蛋白,在中枢神经生长发育过程中起多种作用,介导排斥性轴突导向信号和神经管闭合、调控着神经细胞的增殖、分化、存活、诱导生长锥塌陷,从而阻断受损神经再生,影响脑的可塑性^[46]。运动能够下调Nogo-A、Neurocan及RGMa的表达从而保护神经,有利于脑损伤后的神经功能恢复。蒲蜀湘等^[47]通过对脑梗死大鼠进行转笼康复训练发现,这能降低大鼠脑梗死灶周围Nogo-A的表达,减少其对神经轴突的抑制,促进脑梗死后的神经再生,增加中枢神经系统的修复能力。运动训练还能够下调大鼠脑缺血再灌注后Neurocan的表达,同时运动训练后脑缺血再灌注后的大鼠的神经功能亦显著恢复^[48]。这提示在分子水平上,运动训练对缺血性脑损伤大鼠神经功能的改善可能和下调Neurocan有关。同时郭振委等^[49]研究发现,局灶性脑缺血/再灌注后,中等运动量能够降低缺血侧RGMa的表达,更有利于轴突再生从而改善神经功能。

5 小结

运动疗法能够从分子水平的多个方面对脑损伤后的功能重塑发挥积极的作用。它不但能够促进脑损伤后机体运动功能的恢复,增强患者的学习能力与认知水平,从而增强整体的康复效果,而且对康复的一级及二级预防具有重要的指导意义。然而参与脑功能重塑的相关因子远不止上文所述的那些,其分子机制还涉及钙调素(CaM)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)等各种酶、成纤维细胞生长因子(bFGF)、Notch通路等。随着分子生物学及相关学科的发展,人们对这些因子在脑功能重塑的过程中的作用机制研究已日趋完善,但基于运动对相关因子水平的影响的研究还比较缺乏,运动疗法对于脑缺血后脑功能重塑相关因子的影响机制也不十分清楚。在以后的研究过程中,对于探索不同的运动方法、运动时间及运动量对这些因子的影响,以及将运动疗法、脑功能重塑相关因子和功能恢复三者相结合的研究还有待进一步完善。

参考文献

[1] Singer W. Development and plasticity of cortical processing architecture[J]. Science, 1995, 270: 758—764.

- [2] 宿宝贵,许鹿希. 大鼠海马结构在空间辨别性学习记忆时突触素表达的变化[J]. 解剖学杂志, 2003, 26(1): 35—39.
- [3] Ferreira AF, Real CC, Rodrigues AC, et al. Moderate exercise changes synaptic and cytoskeletal proteins in motor regions of the rat brain[J]. Brain Res, 2010, 1361: 31—42.
- [4] Ferreira AF, Real CC, Rodrigues AC, et al. Short-term, moderate exercise is capable of inducing structural, BDNF-independent hippocampal plasticity[J]. Brain Res, 2011, 1425: 111—122.
- [5] Seo HG, Kim DY, Park HW, et al. Early motor balance and coordination training increased synaptophysin in subcortical regions of the ischemic rat brain[J]. J Korean Med Sci, 2010, 25(11): 1638—1645.
- [6] Mondello S, Gabrielli A, Catani S, et al. Increased levels of serum MAP-2 at 6-months correlate with improved outcome in survivors of severe traumatic brain injury[J]. Brain Inj, 2012, 1-7, Early Online.
- [7] Garcia PC, Real CC, Ferreira AF, et al. Different protocols of physical exercise produce different effects on synaptic and structural proteins in motor areas of the rat brain[J]. Brain Res, 2012, 1456: 36—48.
- [8] 杨丽霞,刘芳. 经颅电刺激加康复训练对脑缺血再灌注大鼠功能恢复和微管相关蛋白-2的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2011, 26(8): 750—753.
- [9] Zhao J, Yao Y, Xu C, et al. Expression of GAP-43 in fibroblast cell lines influences the orientation of cell division[J]. Int J Dev Neurosci, 2011, 29(4): 469—474.
- [10] Burello L, De Bartolo P, Gelfo F, et al. Functional recovery after cerebellar damage is related to GAP-43-mediated reactive responses of pre-cerebellar and deep cerebellar nuclei[J]. Exp Neurol, 2012, 233(1): 273—282.
- [11] 王艳,唐强,朱路文,等. 任务导向性训练对局灶性脑梗死大鼠前肢运动功能及缺血区突触素和生长相关蛋白-43表达的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2012, 18(4): 319—323.
- [12] Mizutani K, Sonoda S, Yamada K, et al. Alteration of protein expression profile following voluntary exercise in the perilesional cortex of rats with focal cerebral infarction[J]. Brain Res, 2011, 1416: 61—68.
- [13] Endres M, Fan G, Hirt L, et al. Ischemia brain damage in mice after selectively modifying BDNF or NT4 gene expression[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2000, 20(1): 139—144.
- [14] Ma H, Yu B, Kong L, et al. Neural stem cell over-expressing brain-derived neurotrophic factor (BDNF) stimulate synaptic protein expression and promote functional recovery following transplantation in rat model of traumatic brain injury[J]. Neurochem Res, 2012, 37(1): 69—83.
- [15] Griesbach GS, Tio DL, Vincelli J, et al. Differential effects of voluntary and forced exercise on stress responses after traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma, 2012, 29(7): 1426—1433.
- [16] 甄君,董杰,王雪晴,等. 早期康复训练对急性脑梗死患者血清脑源性神经营养因子表达及运动功能的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2012, 18(5): 409—410.
- [17] 白蓉,梁雪琴,王魁花. 康复训练对脑缺血大鼠行为学及BDNF、CaBP-D28k表达的影响[J]. 山东医药, 2012, 52(21): 33—35.

- [18] Yarrow JF, White LJ, McCoy SC, et al. Training augments resistance exercise induced elevation of circulating brain derived neurotrophic factor (BDNF) [J]. *Neurosci Lett*, 2010, 479(2): 161—165.
- [19] Seifert T, Brassard P, Wissenberg M, et al. Endurance training enhances BDNF release from the human brain [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, 298(2): 372—377.
- [20] Intlekofer KA, Cotman CW. Exercise counteracts declining hippocampal function in aging and Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2012, [Epub ahead of print].
- [21] Ding Y, Li J, Luan X, et al. Exercise pre-conditioning reduces brain damage in ischemic rats that may be associated with regional angiogenesis and cellular overexpression of neurotrophin [J]. *Neuroscience*, 2004, 124(3): 583—591.
- [22] Jadhao CS, Bhatwadekar AD, Jiang Y, et al. Nerve growth factor promotes endothelial progenitor cell-mediated angiogenic responses [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(4): 2030—2037.
- [23] Liu S, Blanchard S, Bigou S, et al. Neurotrophin 3 improves delayed reconstruction of sensory pathways after cervical dorsal root injury [J]. *Neurosurgery*, 2011, 68(2): 450—461.
- [24] Zhang ZH, Wang RZ, Wang RZ, et al. Transplantation of neural stem cells modified by human neurotrophin-3 promotes functional recovery after transient focal cerebral ischemia in rats [J]. *Neurosci Lett*, 2008, 444(3): 227—230.
- [25] 袁学谦, 王艳, 张莉峰, 等. 早期运动训练对急性脑梗死患者 Fugl-Meyer 评分和血清 BDNF、NGF 含量的相关性分析 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2011, 14(5): 40—41.
- [26] 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.
- [27] 刘忠民, 刘敬阳, 赵立君, 等. 不同运动负荷对大鼠海马组织 NGF 和 nNOS 表达的影响及其意义 [J]. *吉林大学学报 (医学版)*, 2011, 37(3): 437—440.
- [28] 侯德仁, 沙地克·沙吾提, 邓锦凤, 等. 意向运动疗法对大鼠脑缺血再灌注损伤后 NT-3 及 GAP-43 表达的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2011, 31(8): 1401—1404.
- [29] Ozdemir D, Baykara B, Aksu I, et al. Relationship between circulating IGF-1 levels and traumatic brain injury-induced hippocampal damage and cognitive dysfunction in immature rats [J]. *Neurosci Lett*, 2012, 507(1): 84—89.
- [30] Madathil SK, Evans HN, Saatman KE. Temporal and regional changes in IGF-1/IGF-1R signaling in the mouse brain after traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2010, 27(1): 95—107.
- [31] Chang HC, Yang YR, Wang PS, et al. Insulin-like growth factor I signaling for brain recovery and exercise ability in brain ischemic rats [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2011, 43(12): 2274—2280.
- [32] Bayod S, Del Valle J, Canudas AM, et al. Long-term treadmill exercise induces neuroprotective molecular changes in rat brain [J]. *J Appl Physiol*, 2011, 111(5): 1380—1390.
- [33] Sun FY, Guo X. Molecular and cellular mechanisms of neuroprotection by vascular endothelial growth factor [J]. *J Neurosci Res*, 2005, 79(1-2): 180—184.
- [34] Herz J, Reitmeir R, Hagen SI, et al. Intracerebroventricularly delivered VEGF promotes contralesional corticorubral plasticity after focal cerebral ischemia via mechanisms involving anti-inflammatory actions [J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 45(3): 1077—1085.
- [35] Siddiq I, Park E, Liu E, et al. Treatment of Traumatic Brain Injury Using Zinc-Finger Protein Gene Therapy Targeting VEGF-A [J]. *J Neurotrauma*, 2012, Online Ahead of Print.
- [36] Kang KA, Seong H, Jin HB, et al. The effect of treadmill exercise on ischemic neuronal injury in the stroke animal model: potentiation of cerebral vascular integrity [J]. *J Korean Acad Nurs*, 2011, 41(2): 197—203.
- [37] 马跃文, 强琳. 跑台训练对大鼠脑缺血再灌注后脑组织基质金属蛋白酶-2 和血管内皮生长因子表达的影响 [J]. *中国康复医学杂志*, 2012, 27(6): 519—523.
- [38] Al-Jarrah M, Jamous M, Al Zailaey K, et al. Endurance exercise training promotes angiogenesis in the brain of chronic/progressive mouse model of Parkinson's Disease [J]. *NeuroRehabilitation*, 2010, 26(4): 369—373.
- [39] 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.
- [40] Um HS, Kang EB, Koo JH, et al. Treadmill exercise represses neuronal cell death in an aged transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci Research*, 2011, 69(2): 161—173.
- [41] Kim DH, Ko IG, Kim BK, et al. Treadmill exercise inhibits traumatic brain injury-induced hippocampal apoptosis [J]. *Physiol Behav*, 2010, 101(5): 660—665.
- [42] Um HS, Kang EB, Koo JH, et al. Treadmill exercise represses neuronal cell death in an aged transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Neurosci Res*, 2011, 69(2): 161—173.
- [43] Um HS, Kang EB, Leem YH, et al. Exercise training acts as a therapeutic strategy for reduction of the pathogenic phenotypes for Alzheimer's disease in an NSE/APPSw-transgenic model [J]. *Int J Mol Med*, 2008, 22(4): 529—539.
- [44] Wang F, Liang Z, Hou Q, et al. Nogo-A is involved in secondary axonal degeneration of thalamus in hypertensive rats with focal cortical infarction [J]. *Neurosci Lett*, 2007, 417(3): 255—260.
- [45] Properzi F, Asher RA, Fawcett JW. Chondroitin sulphate proteoglycans in the central nervous system: changes and synthesis after injury [J]. *Biochem Soc Trans*, 2003, 31(2): 335—336.
- [46] Hata K, Fujitani M, Yasuda Y, et al. RGMa inhibition promotes axonal growth and recovery after spinal cord injury [J]. *J Cell Biol*, 2006, 173(1): 47—58.
- [47] 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.
- [48] 廖杨平, 程道宾, 苏丽, 等. 运动训练对大鼠脑缺血再灌注后神经修复及 GAP-43 和 Neurocan 表达的影响 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2011, 28(4): 303—306.
- [49] 郭振委, 秦新月, 孔渝茵. 运动锻炼对局灶性脑缺血大鼠脑皮质 RGMa 表达的影响 [J]. *重庆医科大学学报*, 2011, 36(5): 578—581.