

·基础研究·

跑台运动对D-半乳糖阿尔茨海默病大鼠 海马 β -淀粉样前体蛋白和Tau蛋白基因表达的影响*

徐 波^{1,2} 余 锋² 张宪亮² 季 浏^{1,2,3}

摘要

目的:探讨8周的有氧跑台运动对D-半乳糖模型阿尔茨海默病(AD)大鼠海马 β -淀粉样前体蛋白(APP)和Tau蛋白及其激酶糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)mRNA表达的影响。

方法:选用健康雄性8周龄SD大鼠16只,随机分为对照组(C组,n=8),运动组(T组,n=8)。两组大鼠连续8周经腹腔按120mg/kg·d的浓度注射D-半乳糖造模AD大鼠,同时对T组大鼠进行连续8周,每周5次的有氧跑台运动。运用实时荧光定量RT-PCR的方法检测两组大鼠海马APP、Tau蛋白和GSK-3 β 的mRNA表达水平。

结果:8周的有氧跑台运动显著下调了T组大鼠海马APP、Tau蛋白和GSK-3 β 的mRNA表达水平;其中,APP的下调幅度为42%($P < 0.05$),Tau蛋白的下调幅度为45%($P < 0.01$),GSK-3 β 的下调幅度为38%($P < 0.05$)。

结论:8周的有氧跑台运动有效抑制了APP和Tau蛋白的基因表达水平,其机制可能是与运动抑制了GSK-3 β 的基因表达水平有关。

关键词 跑台运动;阿尔茨海默病; β -淀粉样前体蛋白;Tau蛋白;糖原合成酶激酶-3 β

中图分类号:R749.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2014)-11-1010-06

Effects of treadmill exercise on β -amyloid precursor protein and Tau protein gene expressions in hippocampus of D-galactose Alzheimer's disease rats/XU Bo, YU Feng, ZHANG Xianliang, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2014, 29(11): 1010—1015

Abstract

Objective: To explore the effects of 8-week aerobic treadmill training on expressions of β -amyloid precursor protein (APP), Tau protein and glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) mRNA in hippocampus of D-galactose (D-gal) Alzheimer's disease (AD) rats.

Method: Sixteen male Sprague-Dawley(SD) rats were randomly divided into control group (C, n=8), exercise group(T,n=8). All rats of two groups were injected D-gal 120mg/(kg·d) in abdominal for 8 weeks to obtain AD model rats. Group T was given aerobic treadmill, 5 times a week for 8 weeks. The expression levels of APP,Tau and GSK-3 β in hippocampus of all rats were inspected by real-time fluorescence quantitative RT-PCR.

Result: After 8-week aerobic treadmill exercise made the expressions of APP mRNA (42%, $P < 0.05$), Tau mRNA (45%, $P < 0.01$) and GSK-3 β (38%, $P < 0.05$) were down-regulated significantly in hippocampus of D-gal AD rats.

Conclusion: Eight-week aerobic treadmill training could made some inhibition effects on the expressions of APP and Tau mRNA in D-gal AD rats. The mechanisms might be related with the lower expression level of GSK-3 β mRNA, which was down-regulated by 8 weeks aerobic treadmill exercise and would made some important regulation effects on the levels of APP and Tau protein expression.

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2014.11.003

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(31371204)

1 华东师范大学“青少年健康评价与运动干预”教育部重点实验室,上海,200241; 2 华东师范大学体育与健康学院;3 通讯作者
作者简介:徐波,男,博士,教授; 收稿日期:2013-11-06

Author's address Key Laboratory of Adolescent Health Assessment and Exercise Intervention, Ministry of Education, Shanghai, 200241

Key word treadmill exercise; Alzheimer's disease; amyloid precursor protein; Tau protein; glycogen synthase kinase-3 β

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种慢性神经退行性疾病,以进行性记忆缺失及认知功能下降为主要病理特征。AD的主要神经病理学标志是神经细胞外由难溶性 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)沉积形成的老年斑(senile plaques, SP)和神经细胞内由过度磷酸化Tau蛋白形成的神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)^[1],A β 是由 β -淀粉样前体蛋白(β -amyloid precursor protein, APP)经过 β -分泌酶和 γ -分泌酶降解产生。人口老龄化的加快使AD成为当前比较重要的公共健康问题。因此,研究的焦点集中于找到预防和缓解AD安全有效的治疗策略上。流行病学研究表明,体育运动可以有效地减少AD的患病风险^[2-6],动物实验研究发现,运动训练是缓解AD病理的有效选择^[7-8]。然而,运动对认知功能和神经病理学的影响仍存在争议,运动的影响可能与运动形式、运动持续时间或运动强度以及运动干预的时间点有关。目前,在啮齿类动物的研究中,跑轮运动和跑台运动是最常选择的运动模式,在这两种运动模式中,跑台运动可能是比较贴近人类身体活动的运动方式。当大量研究将焦点集中在运动对A β 影响的同时^[7-8,16,30-31,34],运动对Tau蛋白影响的研究也日益引起越来越广泛的关注,已有研究证实^[32,35-38],运动能够通过调节Tau蛋白磷酸化相关蛋白激酶而抑制Tau蛋白的异常磷酸化,减少AD的患病风险。

利用D-半乳糖能够成功造模衰老或AD的动物模型,并得到了大量研究的证实。D-半乳糖可诱导学习记忆障碍相关的神经生物学改变^[9-10],长期给予动物D-半乳糖可诱导认知功能损害等衰老相关的特征和神经退行性病变^[11-13],导致细胞代谢紊乱、活性氧增多、细胞膜脂质受损,以致机体多器官、多系统功能的衰退^[14],D-半乳糖还可引起脑组织中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的活性下降、丙二醛(malondialdehyde, MDA)和脂褐素水平升高等^[16]。这些病理现象均与AD病理变化非常相似,说明D-半乳糖能够诱导产生与AD病理相同

的实验动物模型。本实验室前期的研究^[16]表明,D-半乳糖诱导了SD大鼠水迷宫学习记忆能力的显著损害,但跑台运动却促使其学习记忆能力的恢复,并促进了其海马抗氧化能力的提高。

因此,本研究通过8周的有氧跑台运动对D-半乳糖造模AD大鼠进行运动干预,探讨运动对AD模型大鼠海马APP和Tau蛋白以及二者相关的调节激酶——糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)基因表达的影响,为跑台运动干预AD病理的研究提供实验参考和分子生物学依据。

1 材料与方法

1.1 动物模型及运动模式

选购健康雄性8周龄SD大鼠16只,体重(216.02 $\pm$ 11.25)g,动物级别:SPF级。每笼2只,常规分笼饲养。按照国家标准规定的啮齿类动物饲料饲养,自由饮食饮水。饲养环境室温(22 $\pm$ 2) $^{\circ}\text{C}$;动物饲养环境湿度40%—60%;自然昼夜节律变化光照。

将16只SD大鼠随机分为对照组(C组,n=8)和运动组(T组,n=8)。对两组大鼠每天上午10点经腹腔注射D-半乳糖进行AD动物造模,具体方法参考徐波^[17]先前的实验。根据史强^[18]的运动模式,对T组大鼠进行8周,每周5次的有氧跑台运动,运动时间均安排在每周二至周六晚上6点至8点间。运动组大鼠跑台运动时间和强度见表1。

表1 T组大鼠跑台运动时间和强度

饲养时间	第1—2周	第3周	第4周	第5周	第6周	第7—8周
运动时间(min/d)	25	30	40	45	50	50
运动速度(km/h)	0.8	0.8	0.9	0.9	0.9	0.9
跑台坡度($^{\circ}$)	0	0	0	5	5	5

1.2 目的基因mRNA表达测定

样本采集和海马总RNA提取参照文献^[17]进行。从基因库查找所需目的基因序列,用Premier 5.0软件设计引物。三种目的基因引物序列见表2。

1.3 统计学分析

实验结果中数据均用平均值 $\pm$ 标准误表示。采

表2 引物序列表

目的基因	引物序列
APP	sense primer: 5'-AGAGGTCTACCCTGAAGTGC-3' anti-sense primer: 5'-ATCGCTTACAACTCACCAACT-3'
Tau	sense primer: 5'-CCTTATCCCTCCTCACGC-3' anti-sense primer: 5'-TTGGTCTGTCCACGGTCT-3'
GSK-3β	sense primer: 5'-TCCTTATCCCTCCTCACG-3' anti-sense primer: 5'-TTGGTCTGTCCACGGTCT-3'
β-actin	sense primer: 5'-CCTCTATGCCAACACAGTGC-3' anti-sense primer: 5'-ATACTCCTGCTTGCTGATCC-3'

用Office办公软件Excel 2007进行数据统计,采用SPSS 17.0统计软件对目的基因RT-PCR所测实验数据进行独立样本*t*检验。

2 结果

2.1 APP实时荧光定量RT-PCR检测结果

8周跑台运动后,与C组大鼠相比较,T组大鼠海马APP mRNA表达水平得到显著下调(下调幅度为42%,*P*<0.05)。见表3。

2.2 Tau蛋白实时荧光定量RT-PCR检测结果

8周跑台运动后,与C组大鼠相比较,T组大鼠海马Tau蛋白mRNA表达水平得到了极显著下调(下调幅度为45%,*P*<0.01)。见表4。

2.3 GSK-3β实时荧光定量RT-PCR检测结果

8周跑台运动后,与C组大鼠相比较,T组大鼠海马GSK-3β mRNA表达水平被显著下调(下调幅度为38%,*P*<0.05)。见表5。

表3 两组大鼠海马APP mRNA相对表达量 ($\bar{x}\pm\text{SEM}$)

组别	例数	APP mRNA/β-actin
对照组(C)	8	1.23±0.23
运动组(T)	8	0.71±0.12 ^①

与C组比较:①*P*<0.05

表4 两组大鼠海马Tau蛋白mRNA相对表达量 ($\bar{x}\pm\text{SEM}$)

组别	例数	Tau mRNA/β-actin
对照组(C)	8	1.80±0.31
运动组(T)	8	1.07±0.27 ^①

与C组比较:①*P*<0.01

表5 两组大鼠海马GSK-3β mRNA相对表达量 ($\bar{x}\pm\text{SEM}$)

组别	例数	GSK-3β mRNA/β-actin
对照组(C)	8	0.83±0.13
运动组(T)	8	0.51±0.14 ^①

与C组比较:①*P*<0.05

3 讨论

3.1 GSK-3β与APP和Tau蛋白的关系

GSK-3β在脑组织含量极其丰富,是脑组织中最主要的激酶之一,参与对脑细胞的结构、存活及凋亡的调节等多种生理功能^[19]。研究表明^[20],GSK-3β在AD的发病过程中发挥了重要作用,其参与了APP降解生成Aβ和Tau蛋白的过度磷酸化形成NFT的过程。因此,GSK-3β在APP降解和Tau蛋白磷酸化调节,以及在AD发病过程中与AD防治方面均具有重要的研究意义。

APP的水解过程包括淀粉样蛋白途径和非淀粉样蛋白途径两种,APP经α-分泌酶和γ-分泌酶降解是APP的非淀粉样蛋白途径,而APP经β-分泌酶和γ-分泌酶水解产生Aβ是APP的淀粉样蛋白途径,GSK-3β在调节APP的合成以及APP降解生成Aβ的过程中发挥着调节作用。研究证实^[21],在转染GSK-3β的鼠脑中,APP的含量明显增加,说明GSK-3β参与了APP合成的调节。Ryan等^[22]研究证实GSK-3β可以间接增加细胞内成熟的APP,而Sun等^[23]研究发现,GSK-3β的抑制剂锂盐可以减少APP转染细胞中Aβ的生成量。Phiel等^[24]研究发现,GSK-3β可以诱导APP的磷酸化,促进APP转化为成熟的Aβ。此外,Cedazo等^[25]研究发现,Aβ也可反过来对GSK-3β发挥调控作用,Aβ可通过增加细胞中Ca²⁺的瞬间内流而引起GSK-3β去磷酸化,导致GSK-3β激活,进而可能再参与到APP降解生成Aβ的调节过程中。以上研究均说明GSK-3β可促进APP的代谢并导致Aβ生成的增加。

Tau蛋白是脑组织中的一种重要的微管结合蛋白,Tau蛋白的代谢和调节机制的异常是脑功能紊乱以及AD发病的重要诱因之一。Tau蛋白可在一个或多个异常位点被多种蛋白激酶磷酸化,包括GSK-3β、细胞外信号蛋白-1/2、p38激酶、c-JUN等,GSK-3β是最重要的蛋白激酶^[26]。大量研究证实,无论在体还是离体,GSK-3β均可导致Tau蛋白异常磷酸化。Baum等^[27]对COS-1和B103细胞的研究证实,GSK-3β能有效引起Tau蛋白的磷酸化。Sengupta等^[28]研究也证实GSK-3β可磷酸化Tau蛋白Thr231位点,该位点的磷酸化可抑制Tau蛋白结合到微管上。Engel等^[29]证实转基因小鼠中GSK-3β

也可导致 Tau 蛋白异常过度磷酸化和神经纤维元变性。GSK-3 β 与异常过度磷酸化的 Tau 蛋白可共存于退行性病变的神经细胞中, Tau 蛋白异常过度磷酸化后, 不仅使其丧失催化微管装配和稳定微管结构的正常生物功能, 而且获得毒性作用引起微管解聚。微管破坏影响物质在胞体和轴突树突之间的运输, 从而导致始于神经元突起末端的神经元退行性病变, 最终导致神经元死亡和 AD 发生。

3.2 运动对 APP、Tau 蛋白和 GSK-3 β 的影响

近年来一些研究表明运动能够调节 APP、Tau 蛋白和 GSK-3 β 的基因和蛋白表达水平。本实验结果显示, 与 D-半乳糖 AD 模型对照组大鼠相比, 8 周的跑台运动有效下调了运动组大鼠海马 GSK-3 β 、APP 和 Tau 蛋白的基因表达水平。

8 周跑台运动诱导了 APP 表达水平的降低, 一方面, 可能是运动直接促进了 APP 的非淀粉样蛋白途径降解, 因为本实验室先前的研究发现^[16], 8 周的跑台运动促进 D-半乳糖 AD 大鼠海马 APP 非淀粉样蛋白降解途径的 α -分泌酶的表达水平, 抑制了 APP 淀粉样蛋白降解途径的 β -分泌酶的表达水平, 从而促进了 APP 的水平降低。吴冰洁等^[30]研究发现, 跑笼运动显著降低了快速老化 (SAMP8) 小鼠海马 APP mRNA 表达水平和 A β 免疫阳性细胞的表达水平, 表明运动可能是通过抑制 APP 的表达进而抑制了 A β 的产生。Mirochnic 等^[31]研究发现, 运动训练后, APP23 转基因小鼠海马 A β 斑块沉积含量无明显变化, 但 A β 42/A β 40 的含量比值明显下降, 说明运动能够有效地干预 APP 降解生成的 A β 成分的变化。另一方面, 可能由于运动下调了 GSK-3 β 的水平, 进而抑制了 APP 降解生成 A β 的进程。Liu 等^[32]研究发现, 跑台运动虽未能显著性下调 APP/PS1 转基因 AD 小鼠海马 APP 的基因和蛋白水平, 但发现跑台运动抑制了 GSK-3 的水平, 同时运动显著下调了 APP 的磷酸化水平, 这与周昕^[33]的研究 APP 的磷酸化水平的下调可抑制 APP 降解生成 A β 的过程的说法相吻合。此外, 大量研究^[7-8, 16, 32, 34]表明, 运动能够通过抑制转基因 AD 小鼠海马 A β 的表达水平而促进小鼠的认知功能和缓解 AD 的发病。以上研究均表明, 运动能够调节实验小鼠海马 A β 含量的变化, 其机制均可能与运动调节了 APP 降解生成 A β 的过

程有关。目前关于运动直接调节 GSK-3 β 和 APP 水平的研究还鲜有报道, 但据上文可知, GSK-3 β 与 APP 以及 GSK-3 β 与 A β 的研究均表明 GSK-3 β 可能在调节 APP 的产生和 APP 降解生成 A β 的过程中发挥作用, 但其确切机制还不清楚, 还需进一步研究。

8 周跑台运动诱导 Tau 蛋白表达水平的降低, 其机制可能是运动下调了抑制 Tau 蛋白磷酸化的激酶 GSK-3 β 的表达水平, 进而抑制了 Tau 蛋白异常磷酸化形成 NFT 的过程从而有利于 Tau 蛋白水平的下降。Liu 等^[32]研究亦表明跑台运动显著降低了 APP/PS1 转基因 AD 小鼠海马 Tau 蛋白的磷酸化水平和 GSK-3 β 水平。Leem 等^[35-36]研究证实, 跑台运动抑制了 NSE/hTau23 转基因 AD 小鼠海马 GSK-3 β 和其他一些 Tau 磷酸化调节激酶的水平 and 异常过度磷酸化的 Tau 蛋白的水平。Um 等^[37]研究发现, 跑台运动抑制了 NSE/PS2m 转基因 AD 小鼠海马异常磷酸化 Tau 蛋白和 GSK-3 β 的水平。Belarbi 等^[38]研究表明, 跑轮运动也能够抑制 THY-Tau22 转基因 AD 小鼠海马 Ser422 位点的 Tau 蛋白的异常磷酸化水平。这些研究均说明运动训练能够抑制 Tau 蛋白的异常代谢, 促进异常代谢的 Tau 蛋白向正常代谢方向转化。

8 周的有氧跑台运动抑制了 D-半乳糖 AD 大鼠海马 APP、Tau 蛋白和 GSK-3 β 的 mRNA 表达水平, 推测运动可能是通过抑制 GSK-3 β 的表达水平而达到下调海马 APP、Tau 蛋白的表达水平的作用, 从而抑制或缓解了 AD 的发病。

参考文献

- [1] Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics [J]. Science, 2002, 297:353—356.
- [2] Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2003, 290(15):2015—2022.
- [3] Rovio S, K  reholt I, Helkala EL, et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease[J]. Lancet Neurol, 2005, 4(11):705—711.
- [4] Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial[J]. JAMA, 2008, 300(9):1027—1037.

- [5] Akbaraly TN, Portet F, Fustini S, et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly: results from the three-city study[J]. *Neurology*, 2009, 73(11):854—861.
- [6] Scarmeas N, Luchsinger JA, Brickman AM, et al. Physical activity and Alzheimer disease course[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2011, 19(5):471—481.
- [7] Adlard PA, Perreau VM, Pop V, et al. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease[J]. *J Neurosci*, 2005, 25(17):4217—4221.
- [8] 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.
- [9] Sarvarkar PP, Walvekar MV, Bhopale LP. Antioxidative effect of curcumin (*Curcuma longa*) on lipid peroxidation and lipofuscinogenesis in submandibular gland of D-galactose-induced aging male mice[J]. *Journal of Medicinal Plants Research*, 2011, 20(5): 5191—5193.
- [10] Yoo DY, Kim W, Lee CH, et al. Melatonin improves D-galactose-induced aging effects on behavior, neurogenesis, and lipid peroxidation in the mouse dentate gyrus via increasing pCREB expression[J]. *Journal of Pineal Research*, 2012, 52(1):21—28.
- [11] Kumar A, Prakash A, Dogra S. Naringin alleviates cognitive impairment, mitochondrial dysfunction and oxidative stress induced by D-galactose in mice[J]. *Food Chem Toxicol*, 2010, 48(2):626—632.
- [12] 任姗姗,贺晓娟,云少君,等.运动对脑老化小鼠学习记忆能力及突触可塑性的影响[J].*卫生研究*,2010,39(2):239—241.
- [13] Cui X, Zuo P, Zhang Q, et al. Chronic systemic D-galactose exposure induces memory loss, neurodegeneration, and oxidative damage in mice: protective effects of R-alpha-lipoic acid[J]. *J Neurosci Res*, 2006, 84(3):647—654.
- [14] Shang YZ, Gong MY, Zhou XX, et al. Improving effects of SSF on memory deficits and pathological changes of neural and immunological systems in senescent mice[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2001, 22(12):1078—1083.
- [15] Zhang XL, Jiang B, Li ZB, et al. Catalpol ameliorates cognition deficits and attenuates oxidative damage in the brain of senescent mice induced by D-galactose[J]. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2007, 88(1):64—72.
- [16] Yu F, Xu B, Song C, et al. Treadmill exercise slows cognitive deficits in aging rats by antioxidation and inhibition of amyloid production[J]. *Neuroreport*, 2013, 24(6):342—347.
- [17] 徐波,徐静,余锋,等.运动训练对D-半乳糖造阿尔茨海默病模型大鼠海马β位淀粉样蛋白42和裂解酶1的影响[J].*中国康复医学杂志*,2011,27(2):111—114.
- [18] 史强,孟兆辉,徐波,等.跑台训练对大鼠海马 IGF-1mRNA 表达及学习和记忆能力的影响[J].*西安体育学院学报*,2010,27(5): 599—602.
- [19] Bhat RV, Shanley J, Correll MP, et al. Regulation and localization of tyrosine 216 phosphorylation of glycogen synthase kinase-3β in cellular and animal models of neuronal degeneration[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(20): 11074—11079.
- [20] Woodgett JR. Molecular cloning and expression of glycogen synthase kinase-3/factor A[J]. *EMBO J*, 1990, 9(8): 2431—2438.
- [21] Su Y, Ryder J, Li B, et al. Lithium, a common drug for bipolar disorder treatment, regulates amyloid-beta precursor protein processing[J]. *Biochemistry*, 2004, 43(22):6899—6908.
- [22] Ryan KA, Pimplikar SW. Activation of GSK-3 and phosphorylation of CRMP2 in transgenic mice expressing APP intracellular domain[J]. *J Cell Biol*, 2005, 171(2):327—335.
- [23] Sun X, Sato S, Murayama O, et al. Lithium inhibits amyloid secretion in COS7 cells transfected with amyloid precursor protein C 100[J]. *Neurosci Letter*, 2002, 321(1—2): 61—64.
- [24] Phiel CJ, Wilson CA, Lee VM, et al. GSK-3 alpha regulates production of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides[J]. *Nature*, 2003, 423:435—439.
- [25] Cedazo-Minguez A, Popescu BO, Blanco-Millán JM, et al. Apolipoprotein E and beta-amyloid (1-42) regulation of glycogen synthase kinase-3β[J]. *J Neurochem*, 2003, 87(5): 1152—1164.
- [26] Ferrer I, Gomez-Isla T, Puig B, et al. Current advances on different kinases involved in tau phosphorylation, and implications in Alzheimer's disease and tauopathies[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2005, 2(1):3—18.
- [27] Baum L, Seger R, Woodgett JR, et al. Overexpressed tau protein in cultured cells is phosphorylated without formation of PHF: implication of phosphoprotein phosphatase involvement[J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 1995, 34(1):1—17.
- [28] Sengupta A, Novak M, Grundke-Iqbal I, et al. Regulation of phosphorylation of tau by cyclin-dependent kinase 5 and glycogen synthase kinase-3 at substrate level[J]. *FEBS Lett*, 2006, 580(25):5925—5933.
- [29] Engel T, Hernández F, Avila J, et al. Full reversal of Alzheimer's disease-like phenotype in a mouse model with conditional overexpression of glycogen synthase kinase-3[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(19):5083—5090.
- [30] 吴冰洁,姜建勇,孙咏虹,等.运动对快速老化小鼠海马β-淀粉样

- 蛋白及淀粉样蛋白前体蛋白的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2011,33(1):2—5.
- [31] Mirochnic S, Wolf S, Staufenbiel M, et al. Age effects on the regulation of adult hippocampal neurogenesis by physical activity and environmental enrichment in the APP23 mouse model of Alzheimer disease[J]. Hippocampus, 2009, 19(10):1008—1018.
- [32] Liu HL, Zhao G, Zhang H, et al. Long-term treadmill exercise inhibits the progression of Alzheimer's disease-like neuropathology in the hippocampus of APP/PS1 transgenic mice[J]. Behavioural Brain Research, 2013, 256:261—272.
- [33] 周昕.蛋白磷酸酯酶-2A 调节淀粉样前蛋白体磷酸化及A β 生成的机制[D].武汉:华中科技大学,2012.
- [34] Cracchiolo JR, Mori T, Nazian SJ, et al. Enhanced cognitive activity--over and above social or physical activity--is required to protect Alzheimer's mice against cognitive impairment, reduce Abeta deposition, and increase synaptic immunoreactivity[J]. Neurobiology of Learning and Memory, 2007, 88(3):277—294.
- [35] Leem YH, Lim HJ, Shim SB, et al. Repression of tau hyperphosphorylation by chronic endurance exercise in aged transgenic mouse model of tauopathies[J]. Journal of Neuroscience Research, 2009, 87(11):2561—2570.
- [36] Leem YH, Lee YI, Son HJ, et al. Chronic exercise ameliorates the neuroinflammation in mice carrying NSE/htau23 [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2011, 406(3):359—365.
- [37] 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]. Neuroscience Research, 2011, 69(2):161—173.
- [38] Belarbi K, Burnouf S, Fernandez-Gomez FJ, et al. Beneficial effects of exercise in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease-like Tau pathology[J]. Neurobiology of Disease, 2011, 43(2):486—494.

(上接第1009页)

参考文献

- [1] 陈奕雄,刘初容,曾盼坚,等.脑卒中后躯干肌活动能力的研究进展[J].中国康复理论与实践,2013,19(10):942—944.
- [2] Krupinski J, Kaluza J, Kumar P, et al. Role of angiogenesis in patients with cerebral ischemic stroke [J]. Stroke, 1994, 25: 1794—1798.
- [3] Sellke FW, Simons M. Angiogenesis in cardiovascular disease: current status and therapeutic potential [J]. Drugs, 1999, 58(3): 391—396.
- [4] Szpak GM, Lechowicz W, Lewandowska E, et al. Border zone neovascularization in cerebral ischemic infarct[J]. Folia neuropathol, 1999, 37(4): 264—268.
- [5] Sarker SD, Nahar L. Natural medicine: the genus Angelica [J]. Curr Med Chem, 2004,11(11): 1479—1500.
- [6] 廖维靖,杨万同,刘淑红,等.线栓阻断大鼠脑中动脉制作缺血性脑损伤模型的改良[J].中华物理医学与康复杂志, 2002, 24(6): 345—348.
- [7] 相婕,许栋明,王文,等.莫诺昔对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤神经功能的影响[J].中国比较医学杂志,2010,1(20):10—14.
- [8] 邹伟,王凯,湛垚垚.新生大鼠脑发育与早期行为发育关系初探[J].实用儿科临床杂志,2004,19(11):978—979.
- [9] 郭云良.神经病学实验技术[M].西安:第四军医大学出版社, 2005.216—217.
- [10] 王拥军.现代神经病学进展[M].北京:科学技术文献出版社, 2005:35—45.
- [11] 张宏宇.胃癌的超声造影表现及参数与微血管密度的相关性[D].中国医科大学,2011.
- [12] 任志丽,左萍萍.中药有效成分促神经再生与修复的实验研究进展[J].中国康复理论与实践,2013,19(9):843—847.
- [13] 郑婵娟,廖维靖,杨万同,等.当归注射液对大鼠脑缺血再灌注损伤后 VEGF 表达的影响[J].中国康复理论与实践, 2005, 11(12): 973—974.
- [14] 蒙兰青,廖维靖,杨万同,等.当归对大鼠缺血性脑损伤再灌注后血管生成的影响[J].中国康复医学杂志, 2005, 20(2): 84—86.
- [15] 周琴,廖维靖,杨万同.当归与阿魏酸钠对促进局灶性脑缺血再灌注后神经功能恢复作用的比较[J].武汉大学学报, 2007, 28(3): 333—335.
- [16] 胡晓琴,廖维靖,杨万同,等.当归多糖对大鼠缺血性脑损伤后血管生成素表达的影响[J].中国康复医学杂志, 2006, 21(3): 204—206.
- [17] 牛永莉,柳树英,丁海霞.当归多糖促进鸡胚绒毛尿囊膜血管生成的实验研究[J].甘肃中医, 2009, 22(9): 71—72.