

# 耐力训练对帕金森模型小鼠中脑线粒体自噬相关基因表达的影响\*

樊申元<sup>1</sup> 靳二辉<sup>2</sup>

## 摘要

**目的:**探讨耐力训练对帕金森病(PD)模型小鼠中脑线粒体自噬的影响,揭示运动预防帕金森病的分子生物学机制。

**方法:**10周龄雄性C57BL/6小鼠32只,随机分为安静组(C),运动组(E),帕金森模型安静组(P)及帕金森模型运动组(PE),每组8只。E组及PE组小鼠进行为期8周跑台耐力训练,跑台速度15m/min,坡度为0%,每天运动持续50min,每周6次,周日休息。训练结束后,P组和PE组小鼠腹腔注射MPTP(30mg/kg),C组和E组小鼠注射等量生理盐水,持续3d。注射结束1周后,处死各组小鼠,取双侧中脑及纹状体,采用实时PCR及Western blot技术检测线粒体自噬相关基因及TH蛋白表达,HPLC技术检测中脑及纹状体组织内DA含量。

**结果:**与C组比,E组小鼠中脑TH蛋白上调( $P<0.05$ ),中脑及纹状体DA含量均增加( $P<0.05$ ),P组和PE组小鼠TH蛋白及DA含量均显著下降( $P<0.01$ ),而P组较PE组相应指标下降更明显( $P<0.05$ )。与C组比,E组小鼠中脑PINK、PARK2 mRNA及PINK1蛋白表达上调( $P<0.05$ ),LC3 II/I比值增加,P组小鼠PINK1mRNA表达下调( $P<0.05$ ),PE组小鼠PINK1 mRNA、Parkin蛋白含量及LC3 II/I比值较P组增加。

**结论:**为期3d的MPTP处理可导致小鼠中脑及纹状体TH及DA含量下降,诱导帕金森病发生,耐力训练可缓解这一现象;MPTP诱导的帕金森小鼠模型中脑线粒体自噬水平下降,而耐力训练可作用于线粒体自噬相关基因的表达,抑制MPTP的神经毒性作用。

**关键词** 耐力训练;帕金森病;线粒体自噬;1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶

**中图分类号:**R493 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2015)-05-0437-06

**Effects of endurance training on the mitophagy related genes expression of Parkinson's disease model mice/FAN Shenyuan,JIN Erhui//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2015, 30(5): 437—442**

## Abstract

**Objective:** To study the effect of endurance pre-training on the mitophagy related genes expression of Parkinson's disease(PD) model mice and to unveil the molecular mechanism of the benefits of physical activity on prevention of PD biogenesis.

**Method:** Thirty-two SPF male C57BL/6 mice were randomly divided into control group (C group, n=8), endurance training group (E group, n=8), 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine chloride (MPTP) injection group (P group, n=8) and both endurance training and MPTP injection group (PE group, n=8). The mice of group E and PE executed 8 weeks' treadmill running at 15m/min and for 50min each day, 6d a week. After training, MPTP was injected at 30mg/kg for 3d to the mice of group P and PE, while the normal saline was injected equally to the mice in group C and E for 3d, and the interval was 24h. One week after injection, all the mice were sacrificed and the midbrain and corpus striatum were extracted for further detection. The DA contents of midbrain and striatum were detected by HPLC, and the PINK1 and PARK2 mRNA in midbrain

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2015.05.006

\*基金项目:国家自然科学基金资助项目(31402154)

1 安徽科技学院体育部,安徽凤阳,233100; 2 安徽科技学院动物科学学院

作者简介:樊申元,男,讲师; 收稿日期:2014-12-07

were detected by real-time PCR, and the protein expressions of TH, PINK1 and Parkin were detected by Western blotting.

**Result:** Compared to group C, the relative protein content of TH increased in the midbrain of mice ( $P<0.05$ ), while the DA relative contents in both midbrain and striatum elevated ( $P<0.05$ ); in both P and PE group, the TH protein and DA content decreased significantly ( $P<0.01$ ), whereas these two indexes in group P reduced more significantly higher than it in group PE ( $P<0.05$ ). Compared to group C, the PINK1 mRNA, PARK2 mRNA and PINK1 protein contents were upregulated and the ratio of LC3 II/I was higher in midbrain of mice in group E; in group P, the PINK1 mRNA relative content was down regulated ( $P<0.05$ ), and the PINK1 mRNA and Parkin protein contents in midbrain of group PE were higher than that in the mice of group P.

**Conclusion:** The PD mice model can be induced by MPTP treatment for 3 days, and in these PD mice the TH and DA contents in midbrain and corpus striatum drop seriously, whereas pre-training can alleviate these phenomena. The mitophagy level in midbrain decreased fiercely in MPTP induced PD mice model, whereas the pre endurance training can cause the adaptation changes of mitophagy to inhibit the neurotoxicity of MPTP.

**Author's address** Department of Physical Education, Anhui Science and Technology University, Fengyang, China, 233100

**Key word** endurance pre-training, Parkinson's disease, mitophagy, 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine chloride

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是典型的增龄性神经退行性疾病之一,随着我国人口老龄化加剧其发病率逐年攀升,患者中脑黑质内多巴胺(Dopamine, DA)能神经元受损、胞浆蛋白聚集形成路易小体(Lewy body),机体表现出运动迟缓、姿势不稳、静止性震颤及肌肉强直等症状<sup>[1-2]</sup>。尽管国内外对PD进行了广泛研究,但由于其发病机制非常复杂,机制尚不清晰。PD患者中脑黑质中参与线粒体自噬的PTEN依赖的假定激酶1(PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)及(Parkinson protein 2, Parkin, 由PARK2基因编码)基因发生普遍突变,大量异常线粒体过度堆积引发线粒体功能障碍致病<sup>[3-4]</sup>。线粒体自噬是选择性细胞自噬的一种,从单细胞生物到高等动物普遍存在,通过清除胞内受损线粒体参与线粒体质量调控。从事规律性运动的机体罹患PD的风险明显降低,然而,运动防治PD的内在机制尚待进一步研究<sup>[5]</sup>。近期研究表明,预运动训练可有效增加PD小鼠中脑及纹状体细胞自噬水平,从而防治PD发生,然而对线粒体自噬的研究尚无报道<sup>[6-9]</sup>。因此,本文通过构建PD小鼠模型,观察线粒体自噬相关基因表达情况,探讨耐力训练对PD发生过程中的神经保护作用,旨在为线粒体相关的退行性疾病的运动防治提供理论参考及数据支持。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物及分组

清洁级10周龄雄性C57BL/6小鼠32只,随机分为安静组(C组),运动组(E组),帕金森模型安静组(P组)及帕金森模型运动组(PE组),每组8只。E组及PE组小鼠进行为期8周跑台耐力训练,速度15m/min,坡度为0%,每天运动持续50min,每周6次,周日休息。训练结束后,P组和PE组小鼠腹腔注射1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine chloride, MPTP)溶液(30mg/kg),C组和E组小鼠注射等量生理盐水,持续3d。注射后,P组及EP组小鼠行为学出现暂时性躯干震颤、竖毛、尾部僵直及运动减少等症状,提示MPTP诱导的PD模型建立成功。注射结束1周后,处死各组小鼠,取双侧中脑及纹状体,待测。

### 1.2 HPLC检测中脑及纹状体组织内DA含量

取部分左侧中脑及纹状体称重后用10倍的预冷10%磺基水杨酸溶液匀浆10s,14000g 4℃离心20min取上清,采用Aglient Technologies 1200系列液相色谱仪进行高效液相-荧光检测法(high performance liquid chromatography-fluorescence detector, HPLC-FLD)测定小鼠中脑和纹状体组织匀浆液中DA的含量。DA标准品(H8502-5G)购于Sigma公司,色谱柱为Waters C18 150×4.6mm,流动

相A为0.05mmol/L KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>,流动相B为甲醇,荧光检测器激发波长245nm,发射波长338nm,流速为0.7ml/min,温度25℃。

### 1.3 实时PCR检测相应基因mRNA表达

取剩余左侧中脑,采用Invitrogen Trizol法抽提总RNA,TOYOBO FSQ101逆转录试剂盒合成第一链cDNA,ABI Step One型PCR仪器进行实时PCR检测相关基因表达,荧光染料为TOYOBO QPK201 SYBR Green,内参为甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)。实验所用引物序列如下:PINK1(gctgacaggctgagagagaa, ggacacagatgcccttagt); PARK2(tgcatgggatgactctggt, gggctgctctgtaactctgc); GAPDH(ctgcgactcaacagcaact, gagttgggatagggcctctc)。

### 1.4 Western blot技术检测相应基因蛋白表达

取右侧中脑,采用Beyotime Western及IP细胞裂解液裂解组织,每10ml裂解液用前加入1粒蛋白酶及磷酸化酶抑制剂(Pierce, 88668)。BCA法蛋白定量后进行蛋白变性,10%聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白后转膜至0.22μm孔径PVDF膜上,5%脱脂奶粉室温封闭2h,一抗4℃孵育12h,HRP标记二抗室温孵育2h, Beyotime增强型ECL试剂盒显影,FC2型Alpha凝胶成像系统拍照,采用FluorChem FC2软件对图像进行灰度值分析,实验所用抗体PINK1(sc33796)、Parkin(sc30130)、微管相关蛋白轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)(2775s)、酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)(ab137869)分别购置于Santa Cruz、CST及Abcam公司。

### 1.5 统计学分析

实验数据录入Excel 2007, Graph Pad Prism 5.0进行数据分析,组间比较采用双因素方差分析,以P<0.05为差异显著性水平,P<0.01为差异极显著水平。

## 2 结果

### 2.1 TH蛋白表达和DA含量

见表1,与C组比,E组小鼠中脑TH蛋白上调(P<0.05),中脑及纹状体DA含量均增加(P<0.05),P组和PE组小鼠TH蛋白及DA含量均显著下降

(P<0.01),而P组较PE组小鼠相应指标下降更明显(P<0.05)。以上结果提示,TH蛋白表达及DA含量两组指标对运动的干预、MPTP给药以及两者的联合干预敏感且变化趋势一致,其中运动的效应通过上调TH及DA的含量实现,而MPTP给药显著下调两者的表达,两种干预联合使用虽然使得PE组TH及DA的含量较P组有所回升但不能逆转MPTP给药带来的TH及DA含量的下降。

### 2.2 线粒体自噬相关基因表达

见表2,与C组比,E组小鼠中脑PINK、PARK2 mRNA及PINK1蛋白表达上调(P<0.05),LC3 II/I比值增加,P组小鼠PINK1 mRNA表达下调(P<0.05),PE组小鼠PINK1 mRNA、Parkin蛋白含量及LC3 II/I比值较P组增加(P<0.05)。以上结果表明,PINK1 mRNA、PARK2 mRNA、PINK1蛋白表达及LC3 II/LC3I比值受运动直接调控而上调,MPTP给药促使PINK1 mRNA、Parkin蛋白表达下调,两者联合干预不能逆转PINK1 mRNA及LC3 II/LC3I比值运动干预的上调,也不能抑制由MPTP给药引起的PARK2 mRNA及PINK1蛋白表达的下降,但促进了PE组Parkin蛋白含量的上调。

表1 中脑TH蛋白表达及中脑、纹状体组织匀浆DA含量 (x̄±s)

	C组	E组	P组	PE组
中脑DA(μg/g)	0.39±0.06	0.55±0.06 <sup>②</sup>	0.06±0.02 <sup>②</sup>	0.18±0.03 <sup>③⑤</sup>
纹状体DA(μg/g)	1.56±0.22	2.12±0.21 <sup>①</sup>	0.34±0.11 <sup>②</sup>	0.71±0.13 <sup>④⑥</sup>
TH(A.U.)	0.53±0.21	0.97±0.27 <sup>①</sup>	0.08±0.05 <sup>②</sup>	0.19±0.07 <sup>④⑤</sup>

注:与C组比:①P<0.05,②P<0.01;与E组比:③P<0.05,④P<0.01;与P组比:⑤P<0.05;⑥P<0.01。

表2 中脑自噬相关基因表达 (x̄±s)

	C组	E组	P组	PE组
PINK1 mRNA (A.U.)	1.00±0.32	1.91±0.27 <sup>①</sup>	0.43±0.08 <sup>①</sup>	1.06±0.52 <sup>⑤</sup>
PARK2 mRNA (A.U.)	1.00±0.27	2.48±1.14 <sup>①</sup>	0.71±0.21	0.96±0.39 <sup>③</sup>
PINK1蛋白(A.U.)	0.73±0.12	1.43±0.36 <sup>①</sup>	0.38±0.17	0.43±0.13 <sup>③</sup>
Parkin蛋白(A.U.)	1.27±0.39	2.23±0.74	0.29±0.19 <sup>①</sup>	0.67±0.34 <sup>③⑤</sup>
LC3II/LC3I	0.73±0.19	1.37±0.36 <sup>②</sup>	0.29±0.10 <sup>①</sup>	0.66±0.16 <sup>⑥</sup>

注:与C组比:①P<0.05,②P<0.01;与E组比:③P<0.05;与P组比:⑤P<0.05;⑥P<0.01。

## 3 讨论

### 3.1 小鼠PD模型的建立及运动对其影响

MPTP被广泛用以构建PD动物模型,其原理是

MPTP被机体捕获后产生大量的1-甲基-4-苯基-吡啶活性离子(MPP<sup>+</sup>离子),后者作用于线粒体产生大量自由基,线粒体结构及功能蛋白发生氧化损伤、线粒体膜电位丢失,引发线粒体功能障碍<sup>[10-11]</sup>。本研究中,持续3dMPTP腹腔注射后,P组及PE组小鼠行为学出现暂时性躯干震颤、竖毛、尾部僵直及运动减少等症状,而耐力训练对MPTP给药所产生的PD行为学变化影响不大,以上结果提示MPTP诱导的PD小鼠模型建立成功,该造模方法在国内外报道中也非常成熟<sup>[9,11-12]</sup>。

中脑黑质是多巴胺能神经元胞体聚集的核团,正常情况下胞体产生的DA通过轴浆运输释放至纹状体,调控纹状体神经活动,纹状体通过苍白球、底丘脑最终将神经冲动传递至端脑运动皮质,参与机体运动调控。PD发病机制非常复杂,主要是黑质多巴胺能神经元变性导致DA合成下降,纹状体活动减少,最终导致其向运动皮质的兴奋性输入减少致病,机体主要表现为肌肉强直、运动受限、运动减少并出现震颤等<sup>[11]</sup>。本研究中,MPTP给药使P、PE组小鼠中脑及纹状体DA含量均显著下降,提示黑质内多巴胺能神经元胞体合成DA功能下降,导致释放至纹状体DA也显著降低,参与机体运动调控的反馈信号发生障碍,再次佐证了MPTP引发线粒体功能障碍所引起PD发生的动物模型建立成功;值得注意的是,耐力训练不仅可有效增加正常小鼠中脑及纹状体DA含量,而且也一定程度缓解了MPTP给药引起的DA含量下降。早在2006年,Crizzle A等<sup>[13]</sup>就对临床运动干预PD的研究加以总结,提出鼓励并支持PD患者进行规律性运动以有效缓解PD症状,尽管具体机制尚不明确,但亟待研发一整套搭配临床药物干预的PD康复运动计划,而运动干预的介入对PD的康复/缓解也更为有效。后续的研究结果并不一致,有研究认为为期6周自主跑轮或跑台运动对MPTP引起的PD动物模型中脑及纹状体DA的合成与释放并无影响,而另有研究发现,为期30天跑台运动可有效重塑突触连接,提供了运动缓解PD症状的实验证据,造成以上结果不一致的原因可能与造模过程中MPTP剂量及运动方式迥异有关<sup>[14-17]</sup>。国内研究发现,早期运动干预对机体具有神经保护作用,可在一定程度上缓解MPTP的神经

毒性,对退行性疾病的防治发挥重要作用<sup>[9,18]</sup>。

TH是DA合成的关键限速酶,在PD发生过程中TH含量及活性的下降作为继发因素产生,而自由基的产生也对TH的生理功能影响较大。大量研究表明,PD动物模型及PD患者中脑TH含量从转录、蛋白表达及酶活性都出现不同程度的下降<sup>[19-21]</sup>。薛宏斌等<sup>[18]</sup>的免疫组化结果显示,TH分布在MPTP给药组减少并呈非连续散状,而早期运动训练可促进TH的分布较单纯给药组连续。本研究中检测了小鼠中脑TH的蛋白含量发现,P组小鼠TH蛋白含量较C组显著下调,这也再次证实了上述DA含量减少的结果,在正常小鼠及MPTP处理的小鼠中耐力训练均上调了TH蛋白的含量,提示耐力训练可在一定程度上对抗MPTP导致的黑质纹状体DA系统病变,是防治PD的有效策略。

### 3.2 耐力训练对PD小鼠中脑线粒体自噬的影响

线粒体是真核细胞的能量工厂及信号转导中心之一,其数量与功能正常与否直接关乎细胞命运,而线粒体也是活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生的主要场所。当线粒体氧化与抗氧化系统被打破,异常或受损的线粒体必须及时清除,反之受损线粒体堆积则导致线粒体功能障碍,是代谢性及退行性疾病发生的重要病理机制之一<sup>[22-23]</sup>。线粒体自噬是胞内受损或多余线粒体清除的重要机制,属于选择性细胞自噬的一种,从单细胞生物到高等动物普遍存在,其发生过程符合细胞大自噬的一般规律,即自噬体特异性包裹胞内发生去极化损伤的线粒体,将其运输至溶酶体并与后者融合而将受损线粒体降解的过程<sup>[24]</sup>。研究发现,在脑组织中PINK1/Parkin信号参与了胞内线粒体自噬过程,当线粒体发生损伤时,原本经线粒体输入机制被输入到线粒体膜间隙的激酶PINK1定位到线粒体外膜,使外膜融合蛋白2(mitofusin 2, Mfn2)及电压依赖的阴离子通道蛋白(voltage-dependent anion channels, VDACS)等分子磷酸化,不仅抑制该受损线粒体的流动性,还避免其与正常线粒体融合而损坏健康线粒体功能,与此同时游离在胞浆的Parkin分子定位到线粒体外膜并对外膜蛋白进行泛素化修饰介导受损线粒体被自噬体包裹而降解,而PD患者中脑黑质中该信号均发生普遍突变,引起线粒体自噬受阻,大量异常线

粒体过度堆积致病<sup>[3,4,22-23]</sup>。

线粒体自噬首先是细胞自噬的一种,已有报道表明运动可在中枢及外周组织激活细胞自噬从而增加细胞代谢水平促进人类健康<sup>[25-26]</sup>。LC3是自噬体的标记物,前体LC3 I被剪切后形成成熟的LC3 II,因此,LC3 II/I是反映细胞自噬水平的重要指标<sup>[27]</sup>。本研究中,MPTP给药使P组及PE组小鼠中脑LC3 II/I比值较C组显著下降,提示MPTP药物干预阻滞了中脑神经细胞正常的细胞自噬水平;而持续8周耐力训练不仅使E组小鼠中脑LC3 II/I比值显著增加,也在一定程度上对抗了MPTP给药引起细胞自噬水平下调,提示耐力训练引起的中枢神经元细胞自噬的适应性变化参与了运动预防PD发生的内在分子机制,该结果与Beth L<sup>[25]</sup>研究结果一致。研究表明联系运动训练与细胞自噬的内在机制主要表现在两方面,即氧化应激及激酶信号的激活;首先,机体运动训练对能量的需求增加,线粒体氧化磷酸化加快,在此过程中大量ROS及代谢废物作为副产物产生,而细胞自噬是胞内极为有效的清除机制,同时经溶酶体降解产生的生物大分子又可参与合成代谢;其次,激酶信号的激活也非常关键,其中较为经典的信号即腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK),它通过对多种底物的磷酸化修饰并调控参与细胞自噬及线粒体生物发生相关基因的表达,这些分子包括p53、雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-coA carboxylase, ACC)、沉默信息调节因子1(silencing information regulator 1, Sirt1)、过氧化物酶体增殖共激活受体1 $\alpha$ (peroxisome proliferator-coactivated receptor alpha, PGC-1 $\alpha$ )、Unc-51样自噬激活激酶1(unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1)等,促进细胞自噬及线粒体质量的运动适应<sup>[26,28-29]</sup>。

既然,细胞自噬水平在运动后适应性增加,那么线粒体自噬信号在该过程的变化如何?本研究结果显示,与C组比,E组小鼠中脑PINK、PARK2 mRNA及PINK1蛋白表达上调( $P<0.05$ ),P组小鼠PINK1 mRNA表达下调( $P<0.05$ ),PE组小鼠PINK1 mRNA、Parkin蛋白含量较P组增加( $P<0.05$ ),提示MPTP给药造成PINK1介导的线粒体自

噬信号异常,而耐力训练可在一定程度上上调该信号相关基因的表达缓解MPTP造成的线粒体自噬异常。目前,研究运动与退行性疾病的成果日益增多,但对PINK1/Parkin信号介导的线粒体自噬的报道较少。学者认为,线粒体网状结构中,线粒体的融合、分裂(线粒体动态变化)与线粒体自噬密切相关,线粒体自噬的先决条件是线粒体膜电位过度去极化且不能被修复或其他线粒体融合进入到线粒体网状循环中,这时受损的线粒体经线粒体自噬机制被清除<sup>[23]</sup>。姜宁等<sup>[9]</sup>的研究中发现,为期6周的预跑台运动训练可启动中脑和纹状体自噬,调控线粒体分裂,进而改善线粒体功能对抗MPTP的神经毒性,而本研究PINK1 mRNA及Parkin蛋白表达的适应性增加进一步补充了运动缓解MPTP引起线粒体功能障碍的分子机制。目前认为,能够触发线粒体自噬的机制有很多,包括ROS、营养缺乏、衰老等,运动所引起的机体适应的结果不仅包括细胞自噬的适应,也包括线粒体质量的适应<sup>[24,26,30]</sup>。然而,细胞自噬运动适应的结果取决于机体所处生理环境;正常情况下,机体运动所产生的细胞自噬水平增加有助于代谢废物的清除,而在恶病质的运动干预中,细胞自噬水平相应下降以维持胞内蛋白质质量的相对稳定<sup>[31-32]</sup>。由此,细胞自噬似一把双刃剑,在不同的生理环境下参与调控细胞生命活动,那么线粒体自噬的运动适应结果如何尚待进一步研究,但其与线粒体生物发生、融合、分裂参与调控线粒体质量和功能,以适应细胞所处生理环境已被广泛认知。

#### 4 结论

为期3d的MPTP处理可导致小鼠中脑及纹状体TH及DA含量下降,诱导帕金森病发生,耐力训练可在一定程度上缓解这一现象;MPTP诱导的帕金森小鼠模型中脑线粒体自噬水平下降,而耐力训练可作用于线粒体自噬相关基因的表达,抑制MPTP的神经生理毒性作用。

#### 参考文献

- [1] Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1[J]. Science, 2004, 304(5674): 1158-1160.
- [2] 杨辉,左俊,刘雯. Parkin、PINK1、DJ-1和线粒体功能障碍与帕

- 金森病[J]. 生命科学, 2010,22(10): 1009—1012.
- [3] Narendra D, Tanaka A, Suen D F, et al. Parkin-induced mitophagy in the pathogenesis of Parkinson disease[J]. Autophagy, 2009, 5(5): 706—708.
- [4] Gegg ME, Schapira AH. PINK1-parkin-dependent mitophagy involves ubiquitination of mitofusins 1 and 2: Implications for Parkinson disease pathogenesis[J]. Autophagy, 2011, 7(2): 243—245.
- [5] Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA, et al. Physical activity and the risk of Parkinson disease[J]. Neurology, 2005, 64(4): 664—669.
- [6] Ahlskog J E. Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease[J]? Neurology, 2011, 77(3): 288—294.
- [7] Earhart G M, Falvo M J. Parkinson disease and exercise[J]. Compr Physiol, 2013, 3(2): 833—848.
- [8] Uc EY, Doerschug KC, Magnotta V, et al. Phase I/II randomized trial of aerobic exercise in Parkinson disease in a community setting[J]. Neurology, 2014, 83(5): 413—425.
- [9] 姜宁, 曹玮, 宋超, 等. 早期运动训练对帕金森小鼠中脑和纹状体的影响: 自噬与线粒体动力学关系的研究[J]. 中国运动医学杂志, 2012,31(2): 134—139.
- [10] 李玉娟, 王丹巧. 线粒体功能障碍与帕金森病关系的研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013,27(4): 727—730.
- [11] Liberatore GT, Jackson-Lewis V, Vukosavic S, et al. Inducible nitric oxide synthase stimulates dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson disease[J]. Nat Med, 1999, 5(12): 1403—1409.
- [12] Steidinger TU, Slone SR, Ding H, et al. Angiogenin in Parkinson disease models: role of Akt phosphorylation and evaluation of AAV-mediated angiogenin expression in MPTP treated mice[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e56092.
- [13] Crizzle A M, Newhouse I J. Is physical exercise beneficial for persons with Parkinson's disease[J]? Clin J Sport Med, 2006, 16(5): 422—425.
- [14] Aguiar A J, Tristao F S, Amar M, et al. Six weeks of voluntary exercise don't protect C57BL/6 mice against neurotoxicity of MPTP and MPP(+)[J]. Neurotox Res, 2014, 25(2): 147—152.
- [15] Gorton LM, Vuckovic MG, Vertelkina N, et al. Exercise effects on motor and affective behavior and catecholamine neurochemistry in the MPTP-lesioned mouse[J]. Behav Brain Res, 2010, 213(2): 253—262.
- [16] Toy W A, Petzinger G M, Leyshon B J, et al. Treadmill exercise reverses dendritic spine loss in direct and indirect striatal medium spiny neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) mouse model of Parkinson's disease[J]. Neurobiol Dis, 2014, 63: 201—209.
- [17] Archer T, Fredriksson A. Physical exercise attenuates MPTP-induced deficits in mice[J]. Neurotox Res. 2010, 18(3-4): 313—327.
- [18] 薛宏斌, 张勇, 刘洪涛, 等. 早期运动训练通过增强小鼠脑线粒体呼吸功能预防MPTP神经毒性作用[J]. 中国运动医学杂志, 2007,26(4): 402—406.
- [19] 陈锡群, 蔡定芳. 酪氨酸羟化酶与帕金森病[J]. 国外医学·神经病学神经外科学分册. 2001,28(1): 59—62.
- [20] Eisenhofer G, Rundqvist B, Friberg P. Determinants of cardiac tyrosine hydroxylase activity during exercise-induced sympathetic activation in humans[J]. Am J Physiol, 1998, 274(3 Pt 2): R626-R634.
- [21] Haavik J, Toska K. Tyrosine hydroxylase and Parkinson's disease[J]. Mol Neurobiol, 1998, 16(3): 285—309.
- [22] Hirota Y, Kang D, Kanki T. The physiological role of mitophagy: new insights into phosphorylation events[J]. Int J Cell Biol, 2012, 2012: 354914.
- [23] Novak I. Mitophagy: a complex mechanism of mitochondrial removal[J]. Antioxid Redox Signal, 2012, 17(5): 794—802.
- [24] Youle RJ, Narendra DP. Mechanisms of mitophagy[J]. Nat Rev Mol Cell Biol. 2011, 12(1): 9—14.
- [25] He C, Sumpter RJ, Levine B. Exercise induces autophagy in peripheral tissues and in the brain[J]. Autophagy, 2012, 8(10): 1548—1551.
- [26] Garber K. Autophagy. Explaining exercise[J]. Science, 2012, 335(6066): 281.
- [27] Green DR, Levine B. To be or not to be? How selective autophagy and cell death govern cell fate[J]. Cell, 2014, 157(1): 65—75.
- [28] Joseph AM, Pilegaard H, Litvintsev A, et al. Control of gene expression and mitochondrial biogenesis in the muscular adaptation to endurance exercise[J]. Essays Biochem, 2006, 42: 13—29.
- [29] Loverso F, Carnio S, Vainshtein A, et al. Autophagy is not required to sustain exercise and PRKAA1/AMPK activity but is important to prevent mitochondrial damage during physical activity[J]. Autophagy, 2014, 10(11):1883—1894.
- [30] Russell AP, Foletta VC, Snow RJ, et al. Skeletal muscle mitochondria: a major player in exercise, health and disease [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1840(4): 1276—1284.
- [31] Smuder AJ, Kavazis AN, Min K, et al. Exercise protects against doxorubicin-induced markers of autophagy signaling in skeletal muscle[J]. J Appl Physiol (1985), 2011, 111(4): 1190—1198.
- [32] Nair U, Klionsky DJ. Activation of autophagy is required for muscle homeostasis during physical exercise[J]. Autophagy, 2011, 7(12): 1405—1406.