

有氧运动对血管性痴呆小鼠学习记忆能力的影响

夏洪涛¹, 马利刚¹, 赵 赞²

(1.河北工程大学体育学院,2.邯郸职业技术学院,河北省邯郸市 056038)

[关键词] 血管性痴呆; 有氧运动; 跑台实验; 学习记忆能力

[摘要] **目的** 探讨有氧运动对血管性痴呆小鼠记忆能力的影响及其作用机制。**方法** 暴露小鼠双侧颈总动脉,重复夹闭动脉3次,尾静脉放血建立血管性痴呆小鼠模型,小鼠随机分为三组:假手术组、模型组和有氧运动组。术后第二天开始进行有氧运动,连续7周。训练结束后进行行为学检测,术后30天收集小鼠脑组织样本(海马、前额叶、全脑和血清)。HE染色观察海马CA1区的病理学变化、TUNEL法检测海马CA1区神经细胞凋亡、Western blot和紫外分光光度计检测Bcl-2、Bax、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、生长相关蛋白(GAP-43)、脑源性神经营养因子(BDNF)、乙酰胆碱合成酶(ACHE)、乙酰胆碱转移酶(CHAT)、突触素(SYP)、神经细胞黏附分子(NCAM)及神经细胞黏附分子受体(NR2B)的变化。**结果** 与假手术组相比,模型组小鼠的僵直时间显著缩短,CA1区神经元细胞病变严重,凋亡细胞增加,MDA和ACHE蛋白的表达明显上升,SYP、NCAM、NR2B、SOD、BDNF、CHAT、GAP-43和Bcl-2蛋白表达降低,Bax蛋白表达没有明显变化。与模型组相比,有氧运动组小鼠的僵直时间显著延长,海马区的组织病变情况改善,且凋亡细胞减少,MDA和ACHE蛋白的表达明显降低,SYP、NCAM、NR2B、SOD、BDNF、CHAT、GAP-43和Bcl-2蛋白的表达升高,Bax蛋白表达没有明显变化。**结论** 有氧训练可能通过上调Bcl-2、SOD、BDNF、CHAT、GAP-43、SYP、NCAM及NR2B蛋白表达,下调MDA和ACHE蛋白表达,减少自由基损伤和海马区神经元细胞凋亡,从而改善血管性痴呆小鼠的学习记忆功能。

[中图分类号] R742

[文献标识码] A

Effects of aerobic exercise on learning and memory ability of vascular dementia mice

XIA Hongtao¹, MA Ligang¹, ZHAO Yun²

(1.College of Physical Education, Hebei University of Engineering, 2.Handan Polytechnic College, Handan, Hebei 056038, China)

[KEY WORDS] vascular dementia; aerobic exercise; treadmill experiment; learning and memory ability

[ABSTRACT] **Aim** To study the effect of aerobic exercise on memory ability of mice with vascular dementia.

Methods To expose the bilateral common carotid arteries of KM mouse, repeatedly occlusion of common carotid artery and blood letting in caudal vein were made to establish a mouse model of vascular dementia. The mice were randomly divided into three groups: sham group, model group, and aerobic exercise group. Aerobic exercise began on the second day after operation for 7 weeks. Behavioral tests were performed after the training. Brain tissue samples (hippocampus, prefrontal lobe, whole brain and serum) were collected 30 days after the operation. The pathological changes of hippocampal CA1 region were observed by HE staining. The apoptosis of hippocampal CA1 region was detected by TUNEL method. Western blot and ultraviolet spectrophotometer were used to detect the expression of Bcl-2, Bax, malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), growth-related protein-43 (GAP-43), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), acetylcholine synthase (ACHE), acetylcholine transferase (CHAT), synaptophysin (SYP), nerve cell adhesion molecule (NCAM) and nerve cell adhesion molecule receptor 2B (NR2B). **Results** Compared with the sham group, the time of fear memory in the model group was significantly shortened. The neuronal cells in the hippocampus of the model group were severely damaged and the number of apoptotic cells was increased, the expression of MDA and ACHE protein was significantly increased, the levels of synaptophysin, NCAM, NR2B, SOD, BDNF, CHAT, GAP-43 and Bcl-2 protein expres-

[收稿日期] 2018-09-14

[修回日期] 2018-11-23

[基金项目] 河北省社会科学发展研究项目(201701908)

[作者简介] 夏洪涛,硕士,讲师,主要从事有氧运动对脑血管病的影响及作用机制研究。通信作者马利刚,博士,讲师,主要从事有氧运动对脑血管病的影响及作用机制研究,E-mail 为 13730089569@163.com。

sion decreased, Bax protein expression did not change significantly. Compared with the model group, the time of fear memory in the aerobic exercise group was significantly prolonged, the histopathological changes in the hippocampus of the brain were improved, the number of apoptotic cells was decreased, the expression of MDA and ACHE protein was significantly decreased, and the levels of synaptophysin, NCAM, NR2B, SOD, BDNF, CHAT, GAP-43 and Bcl-2 protein expression increased, while Bax protein expression did not change significantly. **Conclusion** Aerobic training may improve the learning and memory function of vascular dementia mice by up-regulating the expression of Bcl-2, SOD, BDNF, CHAT, GAP-43, SYP, NCAM and NR2B, down-regulating the expression of MDA and ACHE, reducing the damage of free radicals and apoptosis of hippocampal neurons.

随着人口老年化越来越严重,老年痴呆症的发病率也逐年增加,记忆、思维、理解、定向、情感、人格改变和社会活动能力等方面的退化,给老年人的生活质量造成了严重影响。血管性痴呆(vascular dementia, VD)是继阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)之后导致痴呆发生的第二大常见原因,其发病机制主要是由于脑血管方面的疾病造成脑损伤而导致痴呆症状,在临床上主要表现为记忆和认知功能退化,同时语言、运动、情绪、视空间障碍以及人格障碍等^[1]。近几年,社会大众逐渐关注运动锻炼带来的益处,关于运动提高人的记忆力的研究日益增加。研究证实,长期坚持适宜的体育锻炼有助于人的身心健康。随着运动训练形式的多样性,科学合理的运动负荷,不但能够促进新陈代谢,增强机体活力,改善人的心血管功能,达到延年益寿的效果,而且可以使学习记忆功能得到提升,促进脑局部缺血后患者的学习和记忆能力恢复^[2]。

多项研究表明,有氧运动可以改善老年痴呆患者的记忆及认知情况,但其作用机制尚存在争议^[3]。本研究采用经典的颈总动脉缺血再灌注的方法建立昆明小鼠的血管性脑痴呆模型,采用有氧运动进行干预,观察有氧运动对相关的蛋白及分子表达的影响。

1 材料和方法

1.1 实验动物与分组

取6周龄健康雄性SPF级KM小鼠54只,体重32~35 g,购于河北省实验动物中心,动物许可证号为SCXK 2017-0035。置于河北工程大学医学部实验动物中心适应性饲养一周,温度24~26℃,湿度40%~60%,给予自然光照,自由饮食及饮水。随机分为三组:假手术组、模型组及有氧运动组,每组18只。

1.2 造模方法和运动方案

参考文献^[2],采用颈总动脉结扎反复缺血再灌

注的方法制备血管性痴呆小鼠模型。术前12 h禁食不禁饮,小鼠腹腔注射水合氯醛麻醉后,分离两侧颈总动脉,用血管夹夹闭10 min,松开10 min,重复3次,在第一次松开血管夹期间断尾放血0.3 mL,术中温度维持在 28 ± 2 ℃。手术结束以后缝合皮肤,创口敷适量青霉素,随时关注小鼠生命体征直至活动饮食正常。假手术组暴露双侧颈总动脉,与模型组同等时间缝合皮肤。造模后假手术组和模型组继续常规饲养;有氧运动组小鼠开始进行训练,包括游泳训练和跑台训练:①游泳训练从术后第6天开始,以1周为1单元,每周训练4次(周一、周三、周五、周日),训练时间为上午8~11点。每只小鼠每天训练一次,开始时每天游泳30 min,以后每天增加5 min,直至每天游泳60 min,以后保持不变,持续7周。②术后第2天血管性痴呆小鼠先进行1周的适应性跑台训练,速度为5 m/min,每天训练10 min,训练时间为上午8~11点,连续训练5天,随后每周跑台速度增加2 m/s,跑台时间增加10 min,跑台时间固定到60 min^[3]。

1.3 条件恐惧实验

7周有氧运动训练结束以后进行条件恐惧实验,分为两个阶段:①恐惧训练阶段:小鼠置于恐惧箱中,于20~30 s期间进行声音刺激(75 dB, 2000 Hz),25~30 s期间进行光刺激,28~30 s期间进行电刺激(0.8 mA),此流程每间隔15 s重复一次,循环4次。②恐惧记忆测试阶段:将小鼠依次放入恐惧箱中,环境与受训阶段环境一致,同时提供与训练阶段等强度的声音刺激和等亮度的灯光刺激提示性信号,检测小鼠出现肌肉僵直情况,并通过计算小鼠的僵直持续时间占整个测试时间的比重来反映小鼠对条件恐惧的记忆情况^[4]。

1.4 样本采集

行为学实验结束1 h后,各组随机选取6只小鼠,腹腔注射水合氯醛(3.5%, 10 mL/kg)麻醉,心脏灌注生理盐水和4%多聚甲醛冲洗血管、固定脑组织,灌注工作结束后,取脑组织固定于4%多聚甲醛

溶液中,24 h 后换液,用于 HE 染色和 TUNEL 实验。从剩余小鼠中随机选取 3 只眼球取血,用于血清指标检测。其余小鼠断头处死,迅速摘取大脑,分离海马区和前额叶皮质,液氮储存,用于 Western blot 蛋白检测。

1.5 HE 染色观察小鼠海马 CA1 区病理组织学变化

4%多聚甲醛固定的脑组织经过程序性脱水、包埋、切片和 HE 染色处理,使用光学显微镜观察小鼠海马组织 CA1 区组织结构的变化。

1.6 TUNEL 检测海马 CA1 区细胞凋亡

根据试剂盒说明书并改良:①石蜡组织切片常规脱蜡至水(梯度乙醇 100%、95%、85%、70%、50%各 3 min;PBS 浸洗 5 min×3 次);②蛋白酶 K 溶液(20 mg/L)室温孵育 10 min(PBS 浸洗 5 min×3 次);③封闭:3%BSA 溶液于 37℃湿盒中孵育 25 min;④平衡:平衡缓冲液平衡 10 min(湿盒、室温);⑤TdT 酶反应液孵育 60 min(湿盒、37℃、反应区域用免疫组织化学笔圈定);⑥2×SSC 溶液浸泡 15 min(室温作用,浸泡结束后 PBS 浸洗 5 min×3 次);⑦3% H_2O_2 浸泡 15 min 后 PBS 浸洗 5 min×3;⑧3%BSA(含 0.1%Triton X-100)浸洗 5 min×3 次;⑨抗生物素酶溶液室温孵育 30 min(反应终止后 PBS 浸洗 5 min×3 次);⑩DAB 显色 1~3 min,蒸馏水浸洗 6 min;⑪苏木精细胞核复染 2 min,自来水冲洗 2 min;⑫1%盐酸+70%乙醇分化 2 s,自来水浸洗 5 min;⑬脱水、透明、中性树胶封片及显微镜下观察。

1.7 血清超氧化物歧化酶和丙二醛检测

紫外可见分光光度计检测血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和丙二醛(malondialdehyde, MDA),于波长 550 nm(SOD 检测)或 532 nm(MDA 检测)处,1 cm 光径比色杯,蒸馏水校准,依照公式计算其含量。严格按照试剂盒说明进行。

1.8 Western blot 检测记忆相关蛋白的表达

分离小鼠大脑海马区和前额叶皮质组织, RIPA 裂解液(加蛋白酶抑制剂)提取总蛋白, BCA 试剂盒进行总蛋白定量。取 70 μ g 蛋白样本, 15 μ L 体系,电泳(凝缩胶 80 V、20 min;分离胶 120 V、80 min)、转膜(300 mA、1 h)、封闭(5%BSA 常温摇床封闭 4 h)孵育一抗(4℃过夜)、孵育二抗(37℃、1 h)、ECL 进行发光,用 Image Lab 3.0 软件对 Western blot 成像图进行分析,计算各组蛋白与内参 β -actin 的相对表达值。

1.9 统计学分析

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素

方差分析,方差齐性者使用 LSD 检验,方差不齐者使用 Dunnett's 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 有氧运动对血管性痴呆小鼠条件恐惧记忆的影响

模型组小鼠的僵直时间百分比与假手术组相比显著缩短($P < 0.05$),有氧运动组小鼠的僵直时间百分比与模型组相比显著延长($P < 0.05$;图 1)。

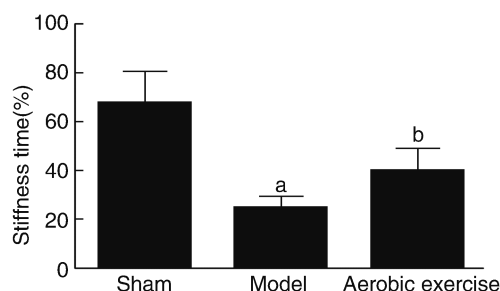


图 1 有氧运动对血管性痴呆小鼠僵直时间百分比的影响

a 为 $P < 0.05$,与假手术组比较;b 为 $P < 0.05$,与模型组比较。

Figure 1. Effect of aerobic exercise on the percentage of stiffness time in vascular dementia mice

2.2 小鼠大脑海马 CA1 区和皮层神经元形态变化

HE 染色显示,假手术组小鼠大脑皮层和海马 CA1 区神经细胞的形态及分布未见明显异常,细胞核形态大小适宜,细胞排列分布整齐有序;模型组小鼠皮层神经元数量明显减少,细胞核固缩、重染、细胞间质水肿,大脑海马 CA1 区的锥体细胞数量缺失、排列失去秩序、细胞形态瘦长、胞核固缩,齿状回颗粒细胞变性成空泡样;有氧运动组小鼠大脑神经元变性、坏死、丢失明显改善,尤其是海马 CA1 区锥体细胞的恶性病变程度明显减轻(图 2)。

2.3 小鼠神经元细胞凋亡情况

TUNEL 法检测显示,假手术组小鼠神经元细胞基本着蓝黑色,偶见棕黄色颗粒;模型组小鼠大脑区域,尤其海马区,几乎呈现棕黄色或黄褐色,细胞紊乱排列,形态学上表现为胞体瘦长,染色质凝聚,核固缩,均为细胞凋亡的特征;有氧运动组小鼠大脑神经元阳性着色明显减少(图 3)。

2.4 小鼠血清 SOD 和 MDA 含量

与假手术组比较,模型组血清 SOD 含量显著降低,MDA 含量显著升高($P < 0.01$)。与模型组比较,有氧运动组血清 SOD 含量显著升高($P < 0.01$),MDA 含量显著降低($P < 0.05$;图 4)。

2.5 小鼠前额叶皮质区记忆相关蛋白 NCAM、NR2B 及 SYP 的表达

与假手术组比较,模型组小鼠 NCAM、NR2B 及 SYP 蛋白表达水平显著降低($P<0.01$);与模型组比较,有氧运动组小鼠 NCAM、NR2B 及 SYP 蛋白表达水平显著升高($P<0.01$;图 5)。

2.6 小鼠海马区记忆相关蛋白 ACHE、CHAT、BDNF、GAP-43、Bcl-2 及 Bax 的表达

与假手术组比较,模型组小鼠海马区 ACHE 蛋白表达显著升高($P<0.01$),CHAT、BDNF、GAP-43 及 Bcl-2 蛋白表达显著降低($P<0.01$),Bax 蛋白表达没有明显变化;与模型组比较,有氧运动组小鼠海马区 ACHE 蛋白的表达显著降低($P<0.01$),BDNF、CHAT、GAP-43 和 Bcl-2 蛋白表达显著升高($P<0.01$),Bax 蛋白表达没有明显变化(图 6)。

3 讨论

有氧运动是指人体在氧气充分供应的情况下进行的体育锻炼。具体来讲就是,任何富有节律的运动,持续时间超过 15 min 或以上,心率保持在 150 次/分钟的运动量,为有氧运动。它的特点是低强度,有韵律,长时间持续。效果较好的排名前三的有氧运动依次是游泳、慢跑、骑自行车,其有益身心的原则是适度、交替、持续。有氧运动能改善神经系统功能,能使大脑获得更多的氧和营养物质,能促进脑内的核糖核酸含量增加^[4-5]。这就意味着脑的记忆能力能否得到改善,有氧运动是很值得关注的一部分。

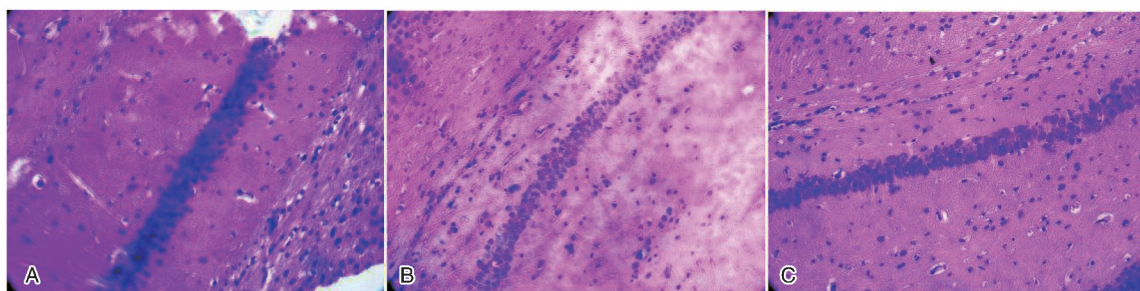


图 2. 海马 CA1 区 HE 染色(10×20) A 为假手术组,B 为模型组,C 为有氧运动组。

Figure 2. HE staining results of hippocampal CA1 area(10×20)

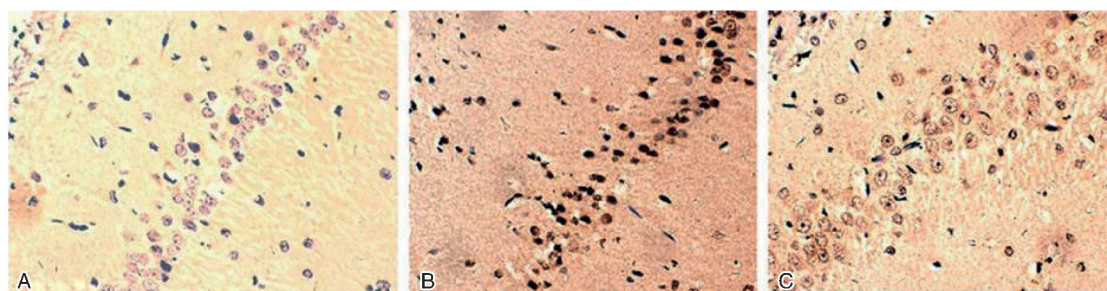


图 3. 海马 CA1 区 TUNELL 法染色(10×20) A 为假手术组,B 为模型组,C 为有氧运动组。

Figure 3. TUNELL staining results of hippocampal CA1 area(10×20)

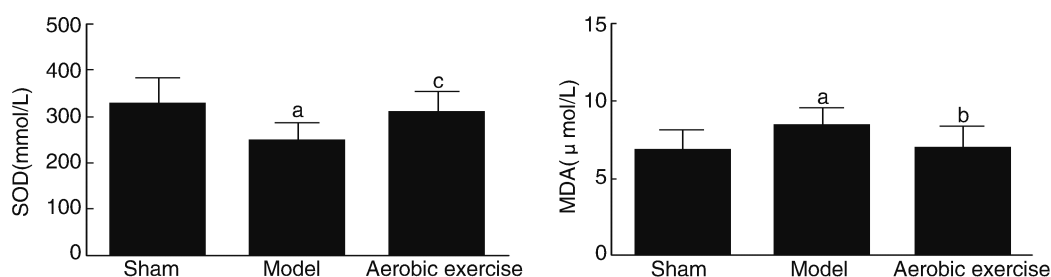


图 4. 小鼠血清 SOD 和 MDA 含量检测($\bar{x}\pm s, n=6$) a 为 $P<0.01$,与假手术比较;b 为 $P<0.05$,c 为 $P<0.01$,与模型组比较。

Figure 4. Detection of serum SOD and MDA contents in mice($\bar{x}\pm s, n=6$)

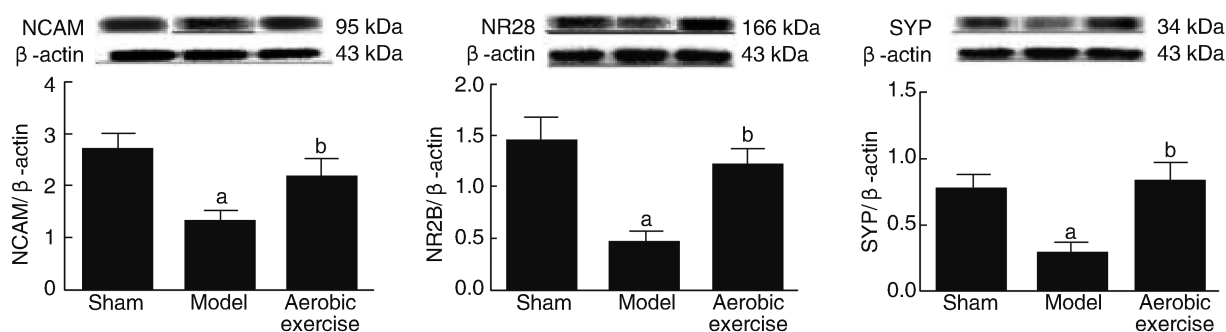


图 5. 小鼠前额叶皮质区记忆相关蛋白 NCAM、NR2B 及 SYP 的表达 ($\bar{x} \pm s, n=6$) a 为 $P<0.05$, 与假手术比较; b 为 $P<0.05$, 与模型组比较。

Figure 5. The expression of memory-related protein NCAM, NR2B and SYP in prefrontal cortex of mice ($\bar{x} \pm s, n=6$)

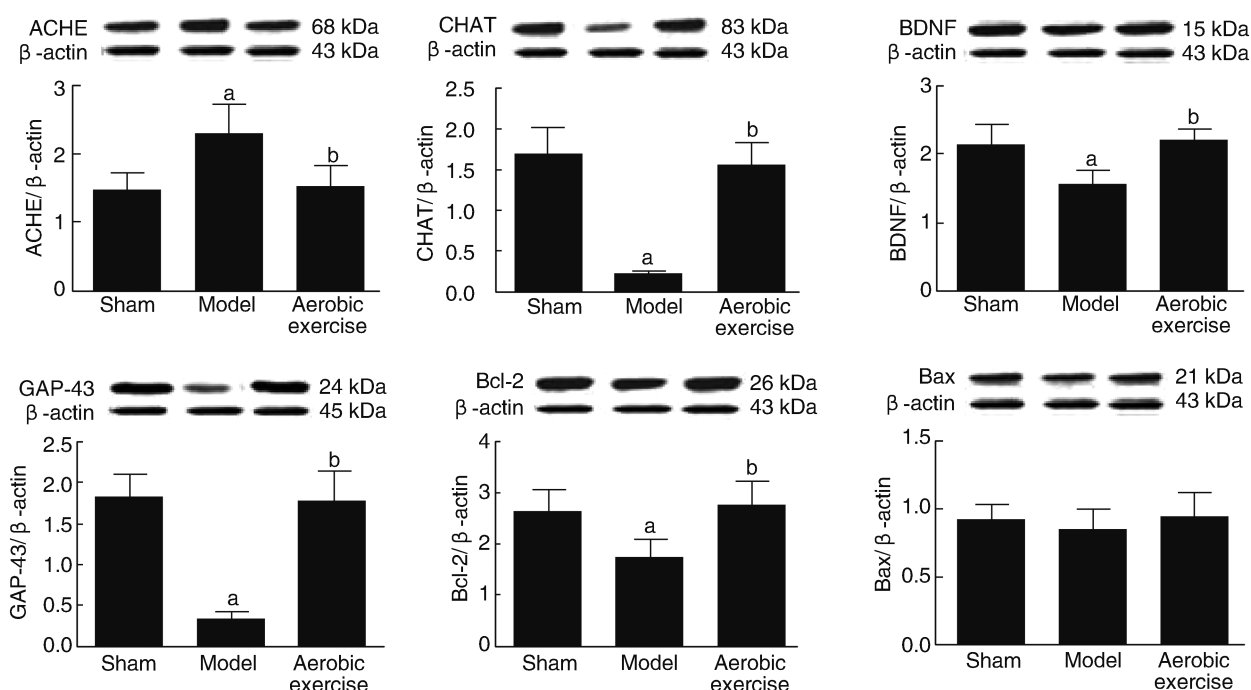


图 6. 小鼠海马区记忆相关蛋白 ACHE、CHAT、BDNF、GAP-43、Bcl-2 及 Bax 的表达 ($\bar{x} \pm s, n=6$) a 为 $P<0.05$, 与假手术比较; b 为 $P<0.05$, 与模型组比较。

Figure 6. The expression of memory-related protein ACHE, CHAT, BDNF, GAP-43, Bcl-2 and Bax in hippocampus of mice ($\bar{x} \pm s, n=6$)

研究表明海马和前额叶皮质与人的行为、认知、决策、记忆等密切相关。其中,前额叶皮质有背外侧、背内侧、腹外侧、腹内侧、眶区五个组分构成,与杏仁核、纹状体、颞叶等多个脑区有着千丝万缕的联系,其中背侧前额叶是参与工作记忆和认知活动的关键脑区^[6-8]。国内外绝大多数的探索研究都集中在行为学指标和海马组织指标,而对前额叶皮质的探索研究较少,本研究将海马与前额叶皮质结合进行研究,希望可以窥探人类认知记忆的秘密。

研究表明,血管性痴呆患者的学习和认知能力减退程度与脑血灌注量降低的程度呈正比。急性

脑缺血损伤导致大量自由基产生,同时抑制自由基清除酶的活性和功能,导致一系列自由基连锁反应,加重脑缺血性损伤^[9]。在对血管性痴呆的基础研究中,通过检测血清 SOD 和 MDA 含量的变化来判定机体清除自由基的能力。本研究结果表明有氧运动可以有效改善“缺血再灌注”手术对小鼠造成的 SOD 含量降低,MDA 含量升高,说明有氧活动可以提高机体清除自由基的能力。

BDNF 是在脑内合成的蛋白质,是中枢神经系统中分布比较广泛的营养因子,在其生长、发育过程中是不可或缺的,更重要的是,BDNF 的存在不仅

能够防止神经元受损或死亡,而且神经元受损后可以促进其再生和分化^[10-11]。GAP-43 是一个轴突膜蛋白,属于神经特异性的蛋白质,与 BDNF 的作用有交叉,不过作为细胞内信号分子,可大大增强与 G 蛋白偶联的受体转运作用^[12]。本研究的结果表明有氧运动对这两者也有正面的影响。

研究发现, NR2B 亚基在锯齿类动物的前额叶皮质有足量的表达,在成年后神经元细胞的突触可塑性过程中发挥及其重要的作用,前额叶皮质 NR2B 亚基被阻断后,大脑的行动和记忆能力受到不可逆损害^[13]。此外, SYP 和神经细胞黏附分子 NCAM 参与海马、额叶等多数脑区神经轴突的生长、细胞间信号传导、神经元细胞迁移、分化、损伤和修复、突触可塑性等一系列神经活动^[12,14-15]。本研究结果表明有氧运动可以有效逆转“缺血再灌注”手术对小鼠造成的突触素、NCAM 和 NR2B 亚基蛋白和基因的含量降低,说明有氧运动可以通过基因和蛋白两个水平调节 NMDA 受体-NO 途径的相关节点,进而提高血管性痴呆小鼠的记忆力。

总所周知,乙酰胆碱在记忆的形成与储存过程中均有参与。研究发现,血管性痴呆小鼠脑组织海马区的 AChE 活性明显升高,反之, CHAT 明显减少^[16]。而本研究也再次证明了这一结果,同时更加证明有氧运动对这两者都有有利的影响。

血管性痴呆的最终病理表现是细胞凋亡,而本研究结果均表明,有氧运动可以改善血管性脑痴呆小鼠细胞凋亡的程度。

本研究从凋亡和氧化应激两个方向对有氧运动对血管性痴呆小鼠学习记忆能力的改善进行研究和解释。尤其是凋亡方面, TUNEL 染色观察到血管性痴呆小鼠神经元细胞凋亡得到改善的情况下,还对凋亡蛋白复合体 Bcl-2/Bax 的表达进行了研究,从病理和蛋白分子两个水平验证实验结果。同时还对在小鼠学习记忆方面起直接作用的蛋白 BDNF、GAP 等进行了检测,证明有氧运动可以通过改善这些蛋白的表达而提高血管性痴呆小鼠的学习记忆能力。比之前的研究更全面,机制方面探索的更深入。但是,本研究仍有很多不足,比如样本量不足,某些指标可能不能代表全部血管性脑痴呆的情况,需要进一步验证。虽然抓住了“NMDA 受体-NO”途径的其中一些节点,但是未进一步深入研究,终端靶点的确立仍有待进一步进行。

总而言之,有氧训练可能通过上调 Bcl-2、SOD、BDNF、CHAT、GAP-43、突触素、NCAM、NR2B 亚基等蛋白表达,下调 MDA 和 AChE 蛋白表达,减少自

由基损伤、减少细胞凋亡,保护神经细胞,从而改善血管性痴呆小鼠的学习记忆功能。

[参考文献]

- [1] Yokota RT, Berger N, Nusselder WJ, et al. Contribution of chronic diseases to the disability burden in a population 15 years and older, Belgium, 1997-2008[J]. BMC Public Health, 2015, 15: 229-238.
- [2] 闫晓宁, 邢燕梅, 余柱立. 毛冬青改善血管性痴呆小鼠学习记忆作用的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(1): 36-40.
- [3] 郑刚. 运动对高血压、认知功能障碍和脑血管病的影响[J]. 世界临床药理, 2018, 39(6): 374-377.
- [4] Li L, Yin GS, Geraghty OC, et al. Oxford vascular study[J]. Lancet Neurol, 2015, 14(9): 903-913.
- [5] 刘爱. 血管性痴呆小鼠模型的建立及其空间学习记忆能力的评价[D]. 河北: 河北医科大学, 2011.
- [6] Baskys A, Hou AC. Vascular dementia: pharmacological treatment approaches and perspectives[J]. Clin Interv Aging, 2007, 2(3): 327-335.
- [7] Zhang X, Qin L, Sato Y. Cat's behavioral sensitivity and cortical spatiotemporal responses to the sweep direction of frequency-modulated tones[J]. Behav Brain Res, 2011, 217(2): 315-325.
- [8] Coelho FG, Vital TM, Stein AM, et al. Acute aerobic exercise increases brain-derived neurotrophic factor levels in elderly with Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2014, 39(2): 401-408.
- [9] Ansari MA, Scheff W. Oxidative stress in the progression of Alzheimer Disease in the frontal cortex[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2010, 69(2): 155-167.
- [10] Ryan SM, Kelly ÁM. Exercise as a pro-cognitive, pro-neurogenic and anti-inflammatory intervention in transgenic mouse models of Alzheimer's disease[J]. Ageing Res Rev, 2016, 27: 77-92.
- [11] Haskins M, Jones TE, Lu Q, et al. Early alterations in blood and brain RANTES and MCP-1 expression and the effect of exercise frequency in the 3xTg-AD mouse model of Alzheimer's disease[J]. Neurosci Lett, 2016, 610(1): 165-170.
- [12] Koo JH, Kang EB, Oh YS, et al. Treadmill exercise decreases amyloid- β burden possibly via activation of SIRT-1 signaling in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Exp Neurol, 2017, 288: 142-152.
- [13] Choi SH, Bylykhashi E, Chatila ZK, et al. Combined adult neurogenesis and BDNF mimic exercise effects on cognition in an Alzheimer's mouse model[J]. Science, 2018, 361(6406): 8821-8838.
- [14] Lin TW, Shih YH, Chen SJ, et al. Running exercise delays neurodegeneration in amygdala and hippocampus of Alzheimer's disease (APP/PS1) transgenic mice[J]. Neurobiol Learn Mem, 2015, 5(118): 189-197.
- [15] Do K, Laing BT, Landry T, et al. The effects of exercise on hypothalamic neurodegeneration of Alzheimer's disease mouse model[J]. PLoS One, 2018, 13(1): 190-205.
- [16] Choi DH, Lee KH, Lee J. Effect of exercise induced neurogenesis on cognitive function deficit in a rat model of vascular dementia[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(4): 2981-2990.

(此文编辑 文玉珊)