

有氧运动干预慢性脑缺血学习记忆能力研究进展

王海军¹⁾, 邱良武²⁾, 习杨彦彬³⁾, 庞俊娣²⁾

(1)连云港师范高等专科学校体育学院, 江苏 连云港 222006; 2)昆明医科大学体育部, 云南 昆明 650500; 3)基础医学院, 云南 昆明 650500)

[摘要] 积极的身体锻炼可以有效缓解慢性脑缺血(CCH)的病理进程, 改善学习记忆能力。已有研究发现, 有氧运动可通过改善海马组织上下通路活性, 增强海马突触可塑性, 提高神经保护作用和学习记忆能力。但是, 有氧运动对慢性脑缺血的干预效果应充分考虑干预时机。对氧运动延缓慢性脑缺血病理进程、改善学习记忆可能的生物学机制进行综述。

[关键词] 慢性脑缺血; 有氧运动; 学习记忆能力; 运动干预; 神经保护

[中图分类号] R743.1 [文献标志码] A [文章编号] 2095-610X(2024)03-0186-06

Research Progress on Aerobic Exercise Intervention for Learning and Memory Ability in Chronic Cerebral Ischemia

WANG Haijun¹⁾, QIU Liangwu²⁾, XIYANG Yanbin³⁾, PANG Jundi²⁾

(1) School of Physical Education, Lianyungang Normal College, Lianyungang Jiangsu 222006;
2) Dept. of Physical Education; 3) Basic College, Kunming Medical University,
Kunming Yunnan 650500, China)

[Abstract] Active physical exercise can effectively alleviate the pathological process of chronic cerebral ischemia(CCH) and improve learning and memory ability. This paper reviews the possible biological mechanisms of aerobic exercise to delay the pathological process of chronic cerebral ischemia and improve learning and memory. Previous studies have found that aerobic exercise can improve the neuroprotective effect, enhance the plasticity of hippocampal synapses, improve the activity of the upper and lower pathways of hippocampal tissue, and improve learning and memory ability. However, the intervention effect of aerobic exercise on chronic cerebral ischemia should be fully considered at the intervention time, and the intervention effect is also different.

[Key words] Chronic cerebral ischemia; Aerobic exercise; Learning and memory ability; Exercise intervention; Neuroprotection

慢性脑缺血(chronic cerebral hypoperfusion, CCH)又称慢性脑供血不足、慢性脑低灌注, 是1种普遍存在于中枢神经系统的疾病, 与动脉硬化、脑梗、血管性痴呆、阿尔茨海默病等多种脑血管疾病伴发。脑组织需要大量的氧气和葡萄糖供应能量, 当脑组织出现缺血缺氧后导致神经细胞出现了坏死、异常凋亡和过度自噬等病理性状

态, 降低神经保护作用, 最终诱发认知功能障碍。

CCH造成认知功能障碍的程度依赖于缺血的程度和时间, 其特征是记忆力以及其他认知功能受损^[1]。运动干预对轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者的语言能力恢复效果最为显著, 其次为记忆、执行功能、视觉、空间能力^[2]。其机制为体育锻炼产生各种细胞因子, 通过血脑

[收稿日期] 2023-08-29

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81960210)

[作者简介] 王海军(1978~), 男, 江苏东海人, 教育学硕士, 讲师, 主要从事运动生理、身体机能评定的研究工作。

[通信作者] 习杨彦彬, E-mail: xiyangyanbin@kmmu.edu.cn; 庞俊娣, E-mail: 2421301170@qq.com

屏障进入脑部神经部位, 改善突触的可塑性^[3]。人体和动物实验发现, 运动对 CCH 症导致的学习记忆能力下降起到明显的改善作用^[4-6]。基于不同强度和时间的有氧运动在 CCH 症的研究较多, 但是运动干预 CCH 症的时机非常重要, 目前这方面的研究鲜有报道, 本文综述有氧运动干预 CCH 学习记忆能力可能的分子机制, 为有氧运动干预 CCH 学习记忆能力提供的新路径。

1 CCH 造成学习记忆损伤

CCH 一般伴发阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、动脉硬化、血管性痴呆等多种脑血管疾病的病理进程。CCH 发生的早期主要表现为认知功能出现障碍, 导致缺血症状出现加重, 从而导致神经功能损伤与认知的持久性、进展性密切相关, 突触功能障碍出现, 诱导氧化应激、A β 沉积、Tau 蛋白过度磷酸化、白质病变^[7]。CCH 多发于中老年人, 60 岁以上的老年人中三分之二存在 CCH 的症状, 80 岁以上老年人 80% 有 CCH。颈椎错位或者颈椎外突会导致椎动脉受压, 造成大脑供血不足。此外, 糖尿病、高血压、高血脂、大脑动脉粥样硬化等慢性疾病, 均会导致脑血流的改变, 引起大脑供血不足引发 CCH。还有患有慢性心衰的人群, 心脏的泵血功能降低, 心射血量降低, 导致大脑的缺血。年龄的增加, 肥胖、吸烟、生活不规律都会诱发或者加重动脉粥样硬化, 久坐和不良坐姿会导致颈椎病, 均会诱发长期的脑供血不足。长期 CCH 的大脑会出现能量代谢障碍、脑白质损害、神经递质紊乱和受体缺失、蛋白质合成异常、神经元紊乱和缺失等问题, 这些危险因素能够导致其学习记忆能力出现损害, 认知功能发生障碍, 空间记忆和执行能力受损^[8]。人类的空间记忆是定义明确的记忆系统之一, 空间记忆是学习周围环境和方向的能力。当海马体和周围皮层发生病变, 空间记忆能力也会随之受损^[9-10]。对 CCH 大鼠和正常大鼠海马蛋白表达对比发现, 蛋白质的功能可涉及突触囊泡循环、细胞凋亡、细胞能量代谢、激素代谢、蛋白质降解多个病理生理过程^[11], CCH 会导致大鼠空间记忆障碍, 可能与大脑缺血后脑部和海马体萎缩有关^[12]。执行功能是一组控制和调节思想、执行任务和做出决定能力的神经过程。人类和动物执行功能所需的一种明确定义的记忆类型是工作记忆; 能够记住(在短时间内)与先前学到的信

息有区别的项目或事实^[13]。工作记忆最终取决于背外侧前额叶皮层^[14]。在双侧颈总动脉狭窄 (bilateral common carotid artery stenosis, BCAS) 30d 后, 虽然海马没有发现明显的缺血性病变, 但是包括胼胝体在内的白质处于稀薄的状态。在使用 8 臂径向迷宫测试的工作记忆任务中, BCAS 小鼠的错误率明显高于对照小鼠, 表明 BCAS 给小鼠造成了严重的工作记忆缺陷^[15]。

大脑神经元不断变化和重组以满足内部和外部环境的动态需求的能力称为神经元可塑性。Phillips 研究证明^[16], CCH 会导致额叶皮层中突触能量稳态和蛋白周转代谢的紊乱, 突触细胞骨架的改变伴随着枕叶皮层的能量代谢受损。CCH 导致谷氨酸大量释放, 刺激大脑神经元。神经元会将释放的谷氨酸信号作为突触传递的长时程增强 (long-term potentiation, LTP), 并通过增加棘突的生长、突触蛋白表达和受体做出反应。同时, 谷氨酸过度释放也会导致神经元细胞死亡增多, 加剧缺血性神经元损伤, 从而使海马 CA1 区神经元和突触数目减少^[17]。突触伴随其自身活动的加强与减弱会使其功能和形态得到相应变化^[18]。

2 有氧运动改善 CCH 记忆能力的可能机制

2.1 有氧运动提高 CCH 脑内神经保护

BDNF 脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 是 1 种在大脑中合成的蛋白, 在中枢神经系统中广泛存在。在神经元的存活、分化、生长和发育中发挥着关键的功能。BDNF 既可以预防神经元损伤死亡, 改善神经元的病理状态, 又能促进神经元的再生与分化, 提高神经元的存活与正常的生理功能同时, 还可以提高突触末梢的密度, 对树突与轴突的发育起到一定的调控作用, 对海马的结构与功能都有很大的影响^[19]。

研究表明, 体育锻炼可使脑缺血大鼠模型中 BDNF 和神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 含量增加, 从而减轻大鼠因脑缺血引起的神经损伤, BDNF 表达增加会提高神经细胞抵抗脑缺血的能力^[20]。并且同样发现了长期的运动会使 CA1 区域和 DG 中 BDNF 表达的增加, 改善缺血引起的髓鞘和微血管损伤^[21]。付燕等^[22]研究发现, 6 周有氧运动干预组大鼠 BDNF 表达水平显著高于衰老组, 表明有氧运动可上调衰老过程中大鼠海马 BDNF 的表达, 这可能是有氧运动延缓脑衰老、

改善学习记忆能力的分子机制之一。汪君民等^[23]研究发现进行有规律的有氧运动明显改善脑缺血大鼠的血流灌注和脑部微血管循环障碍,降低其脑组织的梗死面积,抑制炎性的级联放大,这可能与激活 BDNF/GAP43 通路有关。脑内 BDNF 表达下降可能是衰老及神经疾病条件下学习记忆功能下降的其中原因。近年来,有关有氧运动对 CCH 脑内 BDNF 通路及相关蛋白表达的影响研究,结果不统一,未来为了探究通过有氧运动干预 CCH 脑内 BDNF 通路,进而改善学习记忆功能的内在机制仍需要建立在大量的临床试验及动物实验基础研究之上。

2.2 有氧运动改善 CCH 脑内突触可塑性

突触可塑性包括突触形态结构、功能的可塑性。几十种机制共同参与指导突触可塑性,其中可能包括突触神经递质传递与释放的改变、突触后抑制对神经递质敏感性的改变,以及突触结构和数量的改变。突触的可塑性是学习中和记忆里的最基础的机制,已经成为认知神经学研究的热点概念细分领域。长期规律性运动可以调节大脑中常见的神经可塑性底物(如 BDNF、突触数量和功能、端粒长度),因此,运动是神经可塑性的有效干预手段^[24]。同时有氧运动后可以发现突触可塑性标志物及生长因子的表达水平增加,例如突触后致密蛋白 95 (postsynaptic density 95, PSD-95)和海马体中突触素 (synaptophysin, SYP),使认知功能得到改善^[25]。突触能够显示突触连接强度或 LTP 的持续增加,或突触强度的持续长时程抑制 (long-term depression, LTD)。有氧运动可以有效地增强 LTP,突触的形态和功能的改变受外源或内源性刺激发生可塑性变化,并且与运动效果呈现正相关^[26]。研究发现,进行 5 个月有氧运动阿尔茨海默症小鼠,阿尔茨海默症小鼠海马各区尤其是齿状回区与 CA3 区的尼氏体颜色较淡且较为模糊,胞核与核仁也相对较难分辨,特别是模型对照组小鼠的神经细胞结构相对模糊且部分神经元结构受损明显,神经细胞之间的距离较大且排列疏松;相对于模型对照组来说,模型运动组小鼠海马各区尼氏体颜色较深,胞核与核仁也相对较容易分辨^[27]。这说明阿尔茨海默症小鼠海马神经细胞合成蛋白质的功能可能相对比较弱,其神经元出现了一定程度的受损,而运动可以在一定程度上改善阿尔茨海默症小鼠海马神经细胞结构。海马齿状回区的神经元突触总数增大,突触突触小泡内 par-2 分布区域极为密集性均匀,

突触后致密带高密度大幅高于正常。

环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 是脑细胞内的第二信使,扮演着学习记忆过程中调控的信号通路的重要作用。CREB 经磷酸化后,长时程记忆的形成得到了有效的抑制,增强了海马长时程突触效果,在中枢神经元的形成及神经突触再生等各方面起到不可或缺的调节作用。有研究发现,4 周有氧运动疗法改善 CCH 大鼠海马组织内磷酸化 CREB 的表达及上调谷氨酸受体 2 (glutamate receptor 2, Glu R2) 含量,下调蛋白激酶 C 相互作用蛋白 1 (protein interacting with C kinase, PICK1) 的表达,可能机制是促进 CREB 的磷酸化,这可能增强了海马的突触可塑性,从而对认知功能中学习记忆起到良好的改善效果^[28]。也有研究指出,长期有氧运动可以提高小鼠的空间学习记忆能力,抑制海马体 Cdc42 及 DDR 相关因子的表达,保护小鼠海马体神经元细胞免受 DNA 损伤^[29]。

2.3 有氧运动改善 CCH 脑内海马 Notch 通路及蛋白表达

目前,慢性脑缺血损伤与通路之间的关系与机制已成为研究热点。Notch 通路是 1 条影响神经传导信息信号的重要通路^[30]。Notch 信号通路还是 1 条在进化上高度保守,通过相邻细胞之间的相互作用调节细胞、组织、器官的增殖、分化、发育和凋亡的信号转导通路。Notch 信号转导通路参与缺血脑损伤机制的研究正日益受到研究人员的重视。探明慢性脑缺血损伤中的可能分子机制与 Notch 信号通路及其关联的因子密切相关,为慢性脑缺血的预防干预治疗提供更加有力的支撑。

有研究发现,6 周的有氧运动对小鼠慢性脑缺血引发的脑损伤有明显缓解作用,能不同程度促进神经元修复,其作用可能是通过调节 Notch 通路中相关神经修复因子的表达,达到对脑组织损伤的保护^[31]。研究还发现,长期有氧运动可以显著降低其 Notch1 阳性细胞数量及表达,这可能表明 AD 小鼠海马成年海马神经发生过程的损害与 Notch 信号增强有关。AD 小鼠半胱天冬酶 3 (Caspase-3) 阳性细胞数量显著高于野生型小鼠,表明 AD 小鼠海马神经元凋亡增加,而运动可以显著降低野生型及 AD 小鼠 Caspase-3 阳性细胞数量,表明有氧运动可以有效阻止神经元凋亡的发生^[32-33]。4 周的跑台运动可以减少脑缺血小鼠 Caspase3 阳性细胞的数量,抑制了脑缺血诱导的

神经元细胞凋亡, 减轻了由缺血带来的脑损伤的影响, 有利于促进短期记忆的恢复^[34]。

2.4 有氧运动提高 CCH 脑内抗氧化应激能力

在细胞衰老过程中, 细胞衰老的损害来自有氧代谢, 脑内氧化应激反应增多是大脑衰老的主要诱因。机体内抗氧化能力的减弱是因为脑内活性氧(reactive oxygen species, ROS)自由基的升高导致, 结构瞬间的不可逆改变损伤也是细胞毒性不同程度增加所致^[35]。

CCH 后会刺激活性氧的过度生成, 损害细胞的抗氧化能力^[36]。而运动诱导的 ROS 产生对脑缺血具有调节作用, 可能取决于运动期间 ROS 产生的水平与细胞抗氧化系统保护细胞免受氧化损害能力之间的平衡。经常锻炼的人可以加强自身的氧化还原能力和自身的抗氧化能力。推测, 运动可能通过提高身体的抗氧化能力和氧化还原水平来减少慢性缺血带来的氧化应激反应, 从而减少对学习记忆能力的损伤^[37]。研究发现, 8 周跑台运动大鼠海马组织中 SOD 活性增加、MDA 含量明显降低, 表明运动有效的降低海马组织氧化应激水平, 缓解和降低海马组织的缺血性损害^[38]。

2.5 有氧运动促进 A β 的清除

大脑中 A β 蛋白数量是其产生与清除/降解之间的平衡决定的, CCH 后这种平衡被打破, A β 沉积增多, 形成 A β 斑块在神经元和神经胶质周围积聚形成老年斑, 神经原纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT)数量增多。在 AD 转基因小鼠模型中, 自愿和强迫运动运动干预后发现了学习和记忆的改善, 并伴随 A β 斑块和 NFT 减少^[39]。临床研究发现, 体力活动水平与认知障碍的老年人的血浆和大脑 A β 负荷负相关, 长期的体力活动会减少 A β 的生成。对患有 MCI 的个体进行 6 个月的有氧运动干预后, 血浆 A β 42 水平降低了 24%^[40]。

在对 APP/PS 转基因小鼠研究发现, 10 周的自愿运动降低了 A β 的斑块的负荷和大小^[41], A β 寡聚体的面积降低^[42]。APP/PS1 转基因小鼠是嵌合小鼠/人淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)和突变早老素 1-dE9(presenilin1-dE9, PS1-dE9)的双转基因小鼠, 针对的主要是中枢神经系统。小鼠跑台运动后能够抑制 A β 的生成和调节其成分变化, 可调节 A β 转运出脑的相关转运系统的功能而清除脑内 A β 或促进已生成的 A β 降解^[43]。同时, 有研究表明长期的有氧运动小鼠带来学习任务和记忆力的改善, 但是 A β 含量和 tau 磷酸化水平并没有降低^[44]。在早

期病理状态开始可以有效地清除 A β , 如果在斑块出现后进行干预, 则有氧运动不能有效地清除 A β 带来的认知能力下降。因此, 有氧运动干预的效果可能受到干预时机的影响, 越早的干预效果越好。CCH 作为 AD 发病的成因之一, 伴随着 A β 的生成增多, 及时的有氧运动干预会促进 A β 的清除, 维持 A β 生成和清除的平衡。这些结果都表明了运动在调节和促进清除 A β 方面的潜在作用, 提高学习记忆能力。

3 小结

运动对 CCH 症状的轻重程度的影响起到预防和延缓作用。大量研究一致认为, 有氧运动对学习记忆和认知功能的改善起到积极的促进作用, 有氧运动改善 CCH 患者认知功能的机制, 可能与有氧运动降低脑内氧化应激水平, 调节海马突触可塑性及发挥神经保护作用, 改善脑内 Notch 通路活性, 有效促进脑内 A β 的清除有关。上述机制可能是未来有氧运动改善 CCH 患者认知功能的重要研究方向。有氧运动的方式、强度、时间、时机等对 CCH 学习记忆能力的影响仍是当前研究争论的热点。此外, CCH 致病因素复杂性、产生的分子机制也各不相同。未来的研究应充分考虑上述因素, 进而针对不同患者设计更加科学合理的有氧运动方案。

[参考文献]

- [1] Shibata M, Yamasaki N, Miyakawa T, et al. Selective impairment of working memory in a mouse model of chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Stroke*, 2007, 38(10): 2826-2832.
- [2] Flak M M, Hernes S S, Chang L, et al. The memory aid study: Protocol for a randomized controlled clinical trial evaluating the effect of computer-based working memory training in elderly patients with mild cognitive impairment[J]. *Trials*, 2014, 15(1): 156.
- [3] Wrann C D, White J P, Salogiannis J, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway[J]. *Cell Metabolism*, 2013, 18(5): 649-659.
- [4] Berchtold N C, Castello N, Cotman C W. Exercise and time-dependent benefits to learning and memory[J]. *Neuroscience*, 2010, 167(3): 588-597.

- [5] Hoveida R, Alaei H, Oryan S, et al. Treadmill running improves spatial memory in an animal model of Alzheimer's disease[J]. *Behavioural Brain Research*, 2011, 216(1): 270–274.
- [6] Cassilhas R C, Tufik S, De Mellom T. Physical exercise, neuroplasticity, spatial learning and memory[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2016, 73(5): 975–983.
- [7] Robakis N K. Mechanisms of AD neurodegeneration may be independent of A β and its derivatives[J]. *Neurobiology of Aging*, 2011, 32(3): 372–379.
- [8] Sopala M, Danysz W. Chronic cerebral hypoperfusion in the rat enhances age-related deficits in spatial memory[J]. *Journal of Neural Transmission*, 2001, 108(12): 1445–1456.
- [9] He J, Huang Y, Du G, et al. Lasting spatial learning and memory deficits following chronic cerebral hypoperfusion are associated with hippocampal mitochondrial aging in rats[J]. *Neuroscience*, 2019, 44(4): 215–229.
- [10] Gálvez-Márquez D K, Salgado-Méñez M, Moreno-Castilla P, et al. Spatial contextual recognition memory updating is modulated by dopamine release in the dorsal hippocampus from the locus coeruleus[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2022, 119(49): 1–17.
- [11] Broadbent N J, Squire L R, Clark R E. Spatial memory, recognition memory, and the hippocampus[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101(40): 14515–14520.
- [12] Zhang G, Wang F, Geng M, et al. Comparative proteomic analysis of hippocampus between chronic cerebral ischemia rats and normal controls[J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2011, 36(10): 992–998.
- [13] Yonemort F, Yamada H, Yamaguchi T, et al. Spatial memory disturbance after focal cerebral ischemia in rats[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 1996, 16(5): 973–980.
- [14] Bizon J L, Lasarge C L, Montgomery K S, et al. Spatial reference and working memory across the lifespan of male Fischer 344 rats[J]. *Neurobiology of Aging*, 2009, 30(4): 646–655.
- [15] Funahashi S, Kubota K. Working memory and prefrontal cortex[J]. *Neuroscience Research*, 1994, 21(1): 1–11.
- [16] Phillips C. Physical activity modulates common neuroplasticity substrates in major depressive and bipolar disorder[J]. *Neural Plasticity*, 2017, 26(4): 1–37.
- [17] Tukacs V, Mittli D, Györfy B A, et al. Chronic stepwise cerebral hypoperfusion differentially induces synaptic proteome changes in the frontal cortex, occipital cortex, and hippocampus in rats[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 1–10.
- [18] Neumann J T, Cohan C H, Dave K R, et al. Global cerebral ischemia: Synaptic and cognitive dysfunction[J]. *Current Drug Targets*, 2013, 14(1): 20–35.
- [19] 吴莎, 华清泉, 杨琨, 等. 脑源性神经营养因子研究进展[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(9): 88–90.
- [20] Shamsaei N, Khaksari M, Erfani S, et al. Exercise preconditioning exhibits neuroprotective effects on hippocampal CA1 neuronal damage after cerebral ischemia[J]. *Neural Regeneration Research*, 2015, 10(8): 1245–1250.
- [21] Ahn J H, Choi J H, Park J H, et al. Long-term exercise improves memory deficits via restoration of myelin and microvessel damage, and enhancement of neurogenesis in the aged gerbil hippocampus after ischemic stroke[J]. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2016, 30(9): 894–905.
- [22] 付燕, 谢攀, 李雪, 等. 长期有氧运动对大鼠脑衰老过程中学习记忆与海马BDNF表达的影响[J]. *中国运动医学杂志*, 2015, 34(8): 750–756.
- [23] 汪君民, 陆海林, 龚腾云. 规律性有氧运动对脑缺血大鼠的脑保护作用及机制探讨[J]. *中国实验动物学报*, 2021, 29(5): 618–625.
- [24] Leardini-Tristão M, Andrade G, Garcia C, et al. Physical exercise promotes astrocyte coverage of microvessels in a model of chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 1–14.
- [25] Bae S, Masaki H. Effects of acute aerobic exercise on cognitive flexibility required during task-switching paradigm[J]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2019, 13(7): 1–9.
- [26] Serra F T, Carvalho A D, Araujo B H S, et al. Early exercise induces long-lasting morphological changes in cortical and hippocampal neurons throughout of a sedentary period of rats[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 1–12.
- [27] 张业廷, 付燕, 李雪, 等. 有氧运动对阿尔茨海默症小鼠

- 学习记忆及海马神经形态结构的影响[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(20): 3188–3194.
- [28] 张泓, 黄桂兰, 谭洁, 等. 有氧运动对慢性缺血性认知障碍模型大鼠海马组织pCREB、PICK1及GluR2蛋白表达的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2018, 33(7): 777–782, 799.
- [29] 骆远, 宋诗语, 赵格, 等. 有氧运动对青年期小鼠海马体Cdc42及DNA损伤反应相关因子的短期和长期影响[J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(11): 1956–1963.
- [30] Zhang H P, Sun Y Y, Chen X M, et al. The neuroprotective effects of isoflurane preconditioning in a murine transient global cerebral ischemia–reperfusion model: The role of the Notch signaling pathway[J]. *Neuromolecular Medicine*, 2014, 16(1): 191–204.
- [31] 陈伟, 陈嘉勤, 毛海峰, 等. 有氧运动和黑果枸杞多糖对慢性脑缺血小鼠的干预及Notch通路相关因子的组织差异表达[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(8): 783–790.
- [32] 杨力源, 张业廷, 李垂坤, 等. 有氧运动训练影响阿尔茨海默症小鼠海马Notch1、Caspase-3的表达[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(26): 13–20.
- [33] 邱良武, 何建辉, 习杨彦彬, 等. 音乐运动疗法对老年小鼠海马细胞凋亡的影响[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(10): 5247–5250.
- [34] Sim Y J, Kim H, Kim J Y, et al. Long-term treadmill exercise overcomes ischemia-induced apoptotic neuronal cell death in gerbils[J]. *Physiology & Behavior*, 2005, 84(5): 733–738.
- [35] Aksu I, Topcu A, Camsari U M, et al. Effect of acute and chronic exercise on oxidant–antioxidant equilibrium in rat hippocampus, prefrontal cortex and striatum[J]. *Neuroscience Letters*, 2009, 452(3): 281–285.
- [36] Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, et al. Oxidative stress: Harms and benefits for human health[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 2017: 1–13.
- [37] Rosa T S, Neves R V P, Deus L A, et al. Sprint and endurance training in relation to redox balance, inflammatory status and biomarkers of aging in master athletes[J]. *Nitric Oxide:biology and Chemistry*, 2020, 102(1): 42–51.
- [38] 于芳, 杨鑫, 张星芝, 等. 跑台运动通过拮抗海马氧化应激水平改善VD大鼠认知功能[C]. 第十一届全国体育科学大会论文集, 2019: 7461–7463.
- [39] Adlard P A, Perreau V M, Pop V, et al. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease[J]. *The Journal of Neuroscience:the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2005, 25(17): 4217–4221.
- [40] Stillman C M, Lopez O L, Becker J T, et al. Physical activity predicts reduced plasma β amyloid in the Cardiovascular Health Study[J]. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2017, 4(5): 284–291.
- [41] Um H S, Kang E B, Koo J H, 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.
- [42] Tapiá-Rojas C, Aranguiz F, Varela-Nallar L, et al. Voluntary running attenuates memory loss, decreases neuropathological changes and induces neurogenesis in a mouse model of alzheimer's disease[J]. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*, 2016, 26(1): 62–74.
- [43] 余锋, 徐波, 季浏, 等. 跑轮和跑台运动干预模式对AD动物模型脑内 β -淀粉样蛋白的影响[J]. 上海体育学院学报, 2014, 38(5): 50–55, 69.
- [44] Yuade C M, Zimmerman S D, Dong H, et al. Effects of voluntary and forced exercise on plaque deposition, hippocampal volume, and behavior in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiology of Disease*, 2009, 35(3): 26–32.