

跑台训练对大鼠脑缺血再灌注后脑组织 toll 样受体 2、toll 样受体 4 信号转导通路活性的影响*

马跃文¹ 何曼¹ 强琳¹

摘要

目的:探讨跑台训练对大鼠脑缺血再灌注神经功能恢复和脑组织 toll 样受体 2(TLR2)、toll 样受体 4(TLR4)、核转录因子- κ B(NF- κ B)与髓样分化因子(MyD88)信号转导通路活性的影响。

方法:用线栓法制作 Wistar 大鼠大脑中动脉缺血再灌注模型,35 只大鼠随机分为假手术组(SH 组)、跑台训练组(O+TR 组)和手术对照组(OC 组)。O+TR 和 OC 组又分为跑 3d、跑 7d、跑 14d 3 个亚组,各亚组及 SH 组每组 5 只大鼠。O+TR 组于术后第 3 天开始给予跑台训练,SH 组及 OC 组不予跑台训练。于跑 3d、跑 7d、跑 14d 3 个时间点进行神经功能评估后处死大鼠。采用 RT-PCR 和 Western-blot 技术测定大鼠梗死组织 TLR2、TLR4 及下游因子 MyD88、NF- κ B 的转录活性及蛋白表达的水平。

结果:O+TR 组在跑 3d、7d、14d 神经功能评分明显优于 OC 组($P < 0.05$)。TLR2、TLR4、MyD88 及 NF- κ B 表达 O+TR 组与 OC 组均较 SH 组高,3d 组表达最多,之后呈逐渐下降的趋势,但 O+TR 组表达均较 OC 低($P < 0.05$)。

结论:跑台训练通过降低大鼠脑组织缺血再灌注后上调的 TLR2、TLR4 及下游因子 MyD88、NF- κ B 的表达,抑制脑组织炎症反应,从而有利于脑缺血后神经功能的恢复。

关键词 跑台训练;脑梗死;toll 样受体

中图分类号:R743.3,R493 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2013)-04-0305-06

Effects of treadmill training on toll-like receptor 2 and toll-like receptor 4 signaling pathway in brain ischemia-reperfusion area of rats after cerebral infarction/MA Yuewen, He Man, Qiang Lin//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2013, 28(4):305-310

Abstract

Objective: To study the effects of treadmill training on the recovery of neurological function and expressions of toll-like receptor 2(TLR2), toll-like receptor 4(TLR4), nuclear factor- κ B(NF- κ B) and myeloid differentiation factor 88(MyD88) in brain ischemia-reperfusion area of rats after cerebral ischemia-reperfusion.

Method: The brain ischemia-reperfusion rats model was made by middle cerebral artery occlusion(MCAO) with ZeaLonga thread embolism method. A total of 35 male Wistar rats were randomly divided into sham operation group (SH group), operation+treadmill running group(O+TR group) and the operation control group(OC group) randomly. O+TR group and OC group were divided into three sub-groups respectively by different observation time points: 3rdd, 7thd and 14thd 5 rats in each subgroup. O+TR group was given treadmill training after the 3rd d post-operation, Neurological function was measured before the operation, at the 3rdd, 7thd and 14thd after the beginning of exercise respectively. After measurement the rats were sacrificed, RT-PCR and Western-blot techniques were used to detect the expressions of TLR2, TLR4, NF- κ B and MyD88 in the ischemic brain at the 3rdd, 7thd and 14thd.

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2013.04.006

*基金项目:2010 年辽宁省教育厅科研项目计划(L2010646);2010 年辽宁省高等学校科学技术计划项目(2010225034)

1 中国医科大学附属第一医院康复医学科,沈阳,110001

作者简介:马跃文,女,主任医师,教授;收稿日期:2012-06-24

Result: Compared with those in OC groups, the behavioral outcome in O+TR group was much better at the 3rd, 7thd and 14thd ($P < 0.05$). O+TR group and OC group had obvious higher expression level of TLR2, TLR4, MyD88 and NF- κ B as compared to SH group, especially in 3d subgroup ($P < 0.05$). However, after 3d, 7d and 14d of treadmill training, expression attenuation of messenger RNA of TLR2, TLR4, MyD88 and NF- κ B took place significantly in O+TR group compared to OC group ($P < 0.05$).

Conclusion: The over-expressions of TLR2, TLR4, NF- κ B, MyD88 in brain ischemic area can be lessened through treadmill training. Movement therapy promotes recovery of neurological function maybe by reducing TLR2 and TLR4 related inflammatory reaction after cerebral ischemia injury.

Author's address Department of Rehabilitation Medicine, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, 110001

Key word treadmill training; cerebral infarction; toll-like receptor

脑梗死是全社会面临的一种高发病、高致残的疾病,其遗留的运动功能障碍严重影响患者的生存质量,合理的运动疗法是目前公认的促进脑梗死功能恢复最有效的手段^[1],其具体作用机制目前尚无定论。研究证明TLR2(toll-like receptors 2)、TLR4(toll-like receptors 4)信号转导通路参与介导了脑缺血再灌注损伤的长时程炎症反应,影响神经功能的恢复^[2-5]。最新研究发现运动预处理过的脑缺血大鼠,其脑梗死面积明显减小,并与脑组织中降低的TLR4表达相关。本实验通过大脑中动脉缺血再灌注模型,观察运动训练能否对TLR2、TLR4及下游髓样分化因子(myeloid differentiation factor 88, MyD88)、核转录因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)的表达产生影响,从而探讨其部分机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

由中国医科大学动物部提供健康雄性Wistar大鼠35只,体重250—350g,清洁级。随机将大鼠分为假手术组(SH组)5只,跑台训练组(O+TR组)和手术对照组(OC组)各15只。O+TR组和OC组又根据观察时间点不同分为跑3d、跑7d、跑14d 3个亚组,每个亚组5只大鼠。

1.2 动物模型制备及入组标准

参考改良的Zea Longa^[6]线栓法建立右侧大脑中动脉梗死(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型,缺血2h后再灌注。SH组的处理措施参照手术组,但线栓不入颅。模型建立后3d内给予庆大霉素2万U腹腔注射。造模大鼠入组标准:①右侧出

现Horner征;②提尾悬拉出现右上肢蜷缩屈曲或被动性过度伸展;③行走时出现向左侧转圈或左侧倾倒。④Longa评分为1—3分。按照随机抽样原则补齐实验动物数量,并重新造模。

1.3 神经行为学评分

1.3.1 Longa评分: MCAO术后24h依照Longa法对大鼠进行神经行为学评分。Longa评分分为6个等级:0分:正常,无神经功能缺损;1分:左侧前爪不能完全伸展,轻度神经功能缺损;2分:行走时,大鼠向左侧(瘫痪侧)转圈,中度神经功能缺损;3分:行走时,大鼠身体向左侧(瘫痪侧)倾倒。重度神经功能缺损;4分:不能自发行走,有意识丧失;5分:死亡。

1.3.2 梯形平衡木行走实验:本研究选用的梯形平衡木行走试验对检测长时程的感觉运动功能缺失很敏感^[7]。它的构造为上面是一个梯形木条,下边两侧是平台。当大鼠在上面梯形木条上行走时,前爪或后爪落在下面平台上,为一个错误脚步,搭在了梯形木条的边缘上,为半个错误脚步,脚步无滑落,为一个正确脚步。计数大鼠通过平衡木所需的脚步总数,计算错误脚步的百分率。在术前、跑台3d、7d及14d 4个时间点对相应组别大鼠依此进行神经功能评定,观察其感觉运动功能的恢复情况。

1.4 跑台运动训练

运动组大鼠在手术前进行适应性跑步训练3d,速度为12m/min, 30min/d。在大鼠缺血再灌注术后第3d,运动组予以跑台训练, 30min/d,每周5d,速度为术后跑台第1d: 5m/min; 术后跑台第2d: 8m/min; 第3d及以后: 12m/min。OC组每天进行和运动组同样的抓取,但不予跑台训练。

1.5 RT-PCR 半定量检测 TLR2、TLR4、MyD88、NF-κ B mRNA 表达

SH组于假手术后第3天处死,余各组大鼠分别于相应时间点处死,取前凶前2mm至前凶后3mm右侧的脑组织,平均分为前后两部分冻存。前部脑组织用于提取总RNA,后部分脑组织留待West-ern-blot检测。从基因文库中检索大鼠TLR2、TLR4、MyD88和NF-κ B基因序列,应用Primers 5.0软件设计引物,由TAKALA公司合成。

- TLR4上游引物5'-GCCGGAAAGTTATTGTGGTGGT-3'
- 下游引物5'-ATGGGTTTTAGGCGCAGAGTTT-3';
- TLR上游引物5'-TATCAGTCCCAAAGTCTAAAGTCG-3',
- 下游引物5'-CTACCTCCGACAGTTCCAAGATG-3';
- NF-κB上游引物5'-GCGCATCCAGACCAACAATAA-3',
- 下游引物5'-GCCGAAGCTGCATGGACACT-3';
- Myd88上游引物5'-CAACCAGCAGAAACAGGAGTCT-3',
- 下游引物5'-ATTGGGGCAGTAGCAGATGAAG-3';
- β-actin上游引物5'-GCCATGTACGTAGCCATCCA-3',
- 下游引物5'-GAACCGCTCATTGCCGATAG-3'。

大鼠脑组织匀浆,按照Trizol试剂说明抽提脑组织总RNA。所得RNA进行定量和纯度分析,逆转录成cDNA模板,用于RT-PCR检测。反应程式:TLR4、MyD88及β-actin, 94℃ 30s, 58℃ 30s, 72℃ 30s, TLR2和NF-κ B: 95℃ 30s, 56℃ 30s, 72℃ 30s。均35个循环。PCR产物于2%琼脂糖凝胶上电泳,紫外灯下拍照,行成像分析,以ImageJ软件(NIH)对产物条带吸光度值进行计算。结果以“目的基因灰度值/β-actin灰度值”比值表示。

1.6 免疫印迹法检测TLR4蛋白的表达

取出冰冻标本按1:9加入混匀后的蛋白裂解液(蛋白裂解液:PMSF=100:1),眼科剪剪碎,冰上超声匀浆,裂解30min, 4℃, 10000r/min离心10min,取上清,以BCA法测定样品蛋白浓度,调整至相同浓度,等量蛋白样品经10%的SDS-PAGE分离后,电转移至PVDF膜上,5%脱脂奶粉封闭常温摇床孵育2h, TBST洗涤10min × 3遍,加一抗(1:2000), 4℃孵育过夜, TBST洗涤10min × 3遍,加辣根过氧化物酶标记的二抗(1:5000),水平摇床室温摇晃2h, TBST洗涤10min × 3次。ECL发光液发光、凝胶图像采集与分析软件进行定量分析得到光密度值。

1.7 统计学分析

采用SPSS 13.0统计软件进行统计学分析,结果用均数 ± 标准误表示,组间数据比较用方差分析及LSD检验。当P<0.05时表示有显著性意义。

2 结果

2.1 行为学评分

与术前相比,脑缺血会损害大鼠的肢体运动功能。与缺血对照组相比,运动疗法明显地减少了大鼠通过梯形平衡木的错误百分率(表1)。

2.2 TLR2、TLR4、MyD88及NF-κ B mRNA 表达

跑台组与缺血对照组表达均显著较假手术组高(P<0.05)。与缺血对照组相比,跑台运动疗法明显降低脑组织TLR2、TLR4、MyD88及NF-κ B mRNA的转录活性(P<0.05)见图1,表2。

2.3 TLR2和TLR4蛋白表达

跑台组与手术对照组TLR2和TLR4表达均显著较假手术组高(P<0.05)。与缺血对照组相比,跑台运动明显降低脑组织TLR2和TLR4蛋白的表达(P<0.05),见图2,表3。

表1 各组大鼠通过梯形平衡木的错误百分率 ($\bar{x} \pm s$)

组别	术前	跑台3d	跑台7d	跑台14d
O+TR组	15.9 ± 1.02	44.9 ± 1.70 ^①	41.8 ± 1.64 ^①	32.7 ± 1.98 ^①
OC组	16.2 ± 1.31	54.4 ± 1.92	48.5 ± 1.01	44.0 ± 2.04

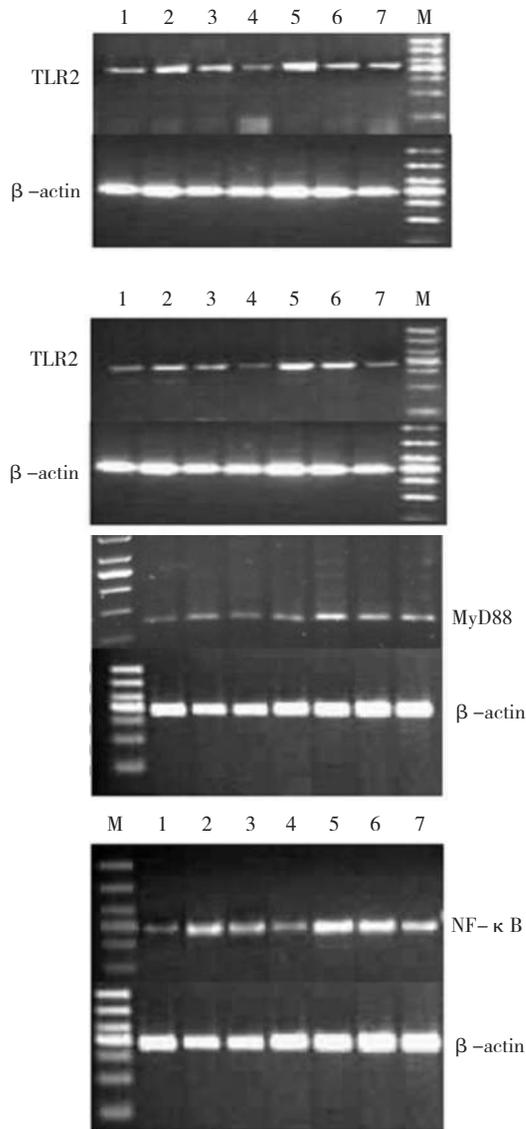
①与OC组比较P<0.05

表2 各组大鼠各时间点TLR2、TLR4、MyD88和NF-κB mRNA的表达 ($\bar{x} \pm s$)

组别	第3天	第7天	第14天
TLR2 mRNA			
SH组	0.18 ± 0.023		
O+TR组	0.41 ± 0.040 ^{①②}	0.33 ± 0.031 ^{①②}	0.25 ± 0.015 ^{①②}
OC组	0.57 ± 0.023 ^①	0.40 ± 0.014 ^①	0.32 ± 0.023 ^①
TLR4 mRNA			
SH组	0.16 ± 0.019		
O+TR组	0.32 ± 0.031 ^{①②}	0.27 ± 0.019 ^{①②}	0.23 ± 0.019 ^{①②}
OC组	0.47 ± 0.035 ^①	0.39 ± 0.027 ^①	0.32 ± 0.023 ^①
MyD88 mRNA			
SH组	0.6 ± 0.014		
O+TR组	0.15 ± 0.019 ^{①②}	0.11 ± 0.014 ^②	0.10 ± 0.019 ^②
OC组	0.27 ± 0.031 ^①	0.20 ± 0.023 ^①	0.18 ± 0.023 ^①
NF-Kb mRNA			
SH组	0.11 ± 0.019		
O+TR组	0.26 ± 0.023 ^{①②}	0.18 ± 0.023 ^{①②}	0.14 ± 0.014 ^②
OC组	0.34 ± 0.024 ^①	0.27 ± 0.019 ^①	0.22 ± 0.021 ^①

①与SH组比较P<0.05;②与OC组比较P<0.05

图1 TLR2、TLR4、MyD88和NF-κB mRNA的RT-PCR结果



注:M:DNA Maker带,1:假手术组,2,3,4:分别为跑3天、跑7天、跑14天跑台训练组,5,6,7:分别为跑3天组、跑7天组、跑14天组的对照组。

2.4 Pearson相关性

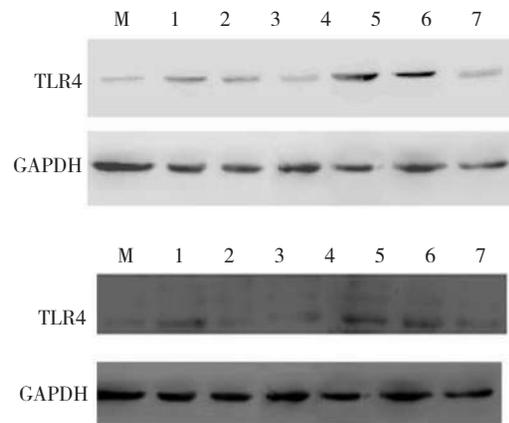
缺血对照组和跑台训练组的梯形平衡木行走实验的结果与TLR2和TLR4信号通路基因及蛋白表达有明显相关性($P < 0.01$)。由此我们推断TLR2和TLR4信号通路是神经功能恢复的决定因素之一。见表4。

表3 各组大鼠各时间点TLR2和TLR4蛋白的表达($\bar{x} \pm s$)

组别	第3天	第7天	第14天
TLR2 蛋白			
SH组	0.11 ± 0.023		
O+TR组	0.45 ± 0.045 ^{①②}	0.33 ± 0.071 ^{①②}	0.26 ± 0.043 ^{①②}
OC组	1.02 ± 0.080 ^①	0.67 ± 0.059 ^①	0.38 ± 0.029 ^①
TLR4 蛋白			
SH组	0.09 ± 0.01		
O+TR组	0.33 ± 0.027 ^①	0.16 ± 0.014 ^{①②}	0.12 ± 0.019 ^{①②}
OC组	0.42 ± 0.027 ^①	0.30 ± 0.023 ^①	0.22 ± 0.027 ^①

①与SH组比较 $P < 0.05$;②与OC组比较 $P < 0.05$ 。

图2 TLR2和TLR4蛋白表达Western-blot结果



注:1:假手术组,2,3,4:分别为跑3天、跑7天、跑14天跑台训练组,5,6,7:分别为跑3天组、跑7天组、跑14天组的对照组。

表4 在OC组和O+TR组行为学评分与基因及蛋白表达的Pearson相关性

	TLR2 mRNA	TLR4 mRNA	MyD88 mRNA	NF-κB mRNA	TLR2 protein	TLR4 protein
5d	0.976 ^①	0.995 ^①	0.987 ^①	0.975 ^①	0.966 ^①	0.970 ^①
9d	0.957 ^①	0.964 ^①	0.970 ^①	0.989 ^①	0.991 ^①	0.949 ^①
16d	0.961 ^①	0.986 ^①	0.976 ^①	0.839 ^①	0.949 ^①	0.987 ^①

① $P < 0.01$

3 讨论

越来越多的证据证明TLRs家族成员,尤其是TLR2和TLR4,与脑卒中、心肌梗死、创伤、器官移植后等缺血再灌注损伤有关。TLRs是在宿主免疫防御过程中重要的信号转导分子家族,古老且进化保守,其最突出的生物学功能是促进细胞因子的合成与释放,引发炎症反应^[8],另一项功能是促进抗原提

呈细胞的成熟,从而诱导机体的获得性免疫反应,因此可以说TLRs是机体介导天然免疫转向获得性免疫的桥梁^[9]。尽管造成组织缺血再灌注损伤的原因众多,最近有证据表明:自身免疫系统在激发组织缺血再灌注的破坏性炎症反应中起重要作用。在病理层面,再灌注损伤炎症反应以免疫复合物沉积、黏附分子上调、炎性细胞聚集和细胞因子大量释放为特征^[10]。

近几年研究发现TLR2、TLR4在脑缺血后的神经损伤过程中均起重要作用,Ziegler等^[11]通过观察和比较脑缺血后的野生型小鼠、TLR2基因敲除鼠和TLR4基因敲除鼠,认为TLR2和TLR4在脑缺血再灌注后表达均明显增加,对脑损伤有促进作用,而Hua等^[12]研究发现TLR4基因敲除鼠脑梗死后梗死面积更小、神经功能保留更多,TLR2基因敲除鼠则表现为脑梗死范围更大,神经损伤更严重。在本研究中,通过对TLR2和TLR4正常表达的wister大鼠进行脑缺血再灌注处理,观察发现再灌注24h后的大鼠梗死脑组织TLR2、TLR4的转录活性及蛋白表达均较假手术组显著增加,与前人报道一致,但TLR2和TLR4的具体作用尚需进一步研究。

合理的运动康复治疗能有效促进脑梗死患者受损功能恢复,相关作用机制国内外虽均有大量研究,但目前尚无定论。在本研究中经过对脑缺血再灌注大鼠进行梯形平衡木行走试验评分发现:跑台训练组大鼠滑落脚步数的比例明显低于手术对照组,说明运动能有效促进脑梗死大鼠运动功能恢复。

研究发现运动能抑制TLR2、TLR4信号通路的活性。McFarlin B, Flynn M等^[13-15]研究发现运动能导致志愿者外周血单核细胞表面TLR2、TLR4表达的减少,并且经过长期观察发现TLR4表达减少可以改善全身的慢性炎症状态,另一临床实验发现TLR4在运动训练受试者的外周血表达较非运动受试者低,且同一受试者在运动后TLR2、TLR4的表达较运动前低,说明运动能抑制TLR2、TLR4的表达。最新研究发现预跑台运动3周的大鼠建立脑梗死模型后,TLR4的表达减少,保留更多神经功能^[16]。在本研究中,通过对MCAO/R大鼠进行不同时长跑台运动干预发现:O+TR组大鼠在各时期(跑台3天,7天,14天)脑组织的TLR2和TLR4 mRNA和蛋白的

表达均较OC组的MCAO大鼠低,且差异具有显著性,说明运动能有效抑制脑梗死大鼠梗死脑组织TLR2及TLR4信号转导通路的活性。但是这一抑制作用是如何引发的以及能持续多长时间,本实验并不能回答,仍需进行更加深入的探讨和研究。

MyD88是TLR2、TLR4信号转导通路中共同的关键衔接蛋白,是信号向下游转导的关键靶分子。静息状态下,MyD88调节蛋白-toll相关蛋白(toll-interacting protein, tollip)与MyD88下游激酶-IL-IR相关激酶(IL-IR-associated kinase, IRAK)结合在一起,一旦toll受体与配体结合,招募接头分子,再招募IRAK时,tollip就从二聚体上脱落下来,使IRAK完成自动磷酸化,完成信号向下游的传递。MyD88与IRAK结合后可使NF- κ B的核易位,NF- κ B是一种具有多向转录调节作用的蛋白质,核易位后的NF- κ B可使TNF- α , IL-1等炎性细胞因子的转录水平增强,同时这二者又是NF- κ B的激活剂,通过这种正反馈机制,加重机体炎症反应,使本应该在经受缺血再灌注打击后存活并改善预后的神经细胞,再次遭受炎症损伤。脑缺血再灌注损伤的机制可能包含由TLR4介导MyD88依赖途径,使NF- κ B表达上调^[17]。NF- κ B参与和神经凋亡相关的疾病,如缺血性脑损伤,神经退行性变以及炎症状态^[18]。本研究中通过对TLR2和TLR4正常表达的Wistar大鼠进行脑缺血再灌注处理,观察发现再灌注24h后的大鼠脑组织MyD88及NF- κ B的转录活性较假手术组显著增加,跑台运动后O+TR组大鼠MyD88及NF- κ B转录活性的表达明显较OC组低,但仍高于正常水平,可能与运动对TLR2、TLR4激活的抑制作用有关,即运动通过抑制TLR2、TLR4的活性间接降低NF- κ B的激活程度,影响其下游炎性因子的表达,减轻缺血再灌注后的炎症反应所致脑损伤。我们的研究显示跑台训练组较手术对照组降低的TLR2、TLR4、MyD88和NF- κ B与改善的神经学评分具有明显相关性。

综上所述,跑台运动能促进大鼠功能恢复,降低脑梗死大鼠脑组织TLR2、TLR4信号转导通路的活性,进而减轻缺血再灌注后继发的炎症反应,这可能是脑梗死后运动康复机制之一,为进一步研究脑梗死后运动康复的机制及抗炎治疗提供依据。

参考文献

- [1] Dimyan MA, Cohen LG. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke[J]. Nat Rev Neurol, 2011, 7(2):76—85.
- [2] Caso JR, Pradillo JM, Hurtado O, et al. Toll-like receptor 4 is involved in brain damage and inflammation after experimental stroke[J]. Circulation, 2007, 115(12): 1599—1608.
- [3] Cao CX, Yang QW, Lv FL, et al. Reduced cerebral ischemia-reperfusion injury in Toll-like receptor 4 deficient mice [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 353(2):509—514.
- [4] Hua F, Ma J, Ha T, et al. Activation of Toll-like receptor 4 signaling contributes to hippocampal neuronal death following global cerebral ischemia / reperfusion[J]. J Neuroimmunol, 2007, 190(122):101—111.
- [5] Lalancette-Hébert M, Phaneuf D, Soucy G, et al. Live imaging of Toll-like receptor 2 response in cerebral ischemia reveals a role of olfactory bulb microglia as modulators of inflammation[J]. Brain, 2009, 132:940—954.
- [6] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. Stroke, 1989, 20(1): 84—91.
- [7] Zhao C, Wang J, Zhao S, et al. Constraint-Induced Movement Therapy Enhanced Neurogenesis and Behavioral Recovery after Stroke in Adult Rats[J]. Tohoku J Exp Med, 2009, 218(4):301—308.
- [8] Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity[J]. Cell, 2006, 124(4):783—801.
- [9] MacLeod H, Wetzler LM. T cell activation by TLRs: a role for TLRs in the adaptive immune response[J]. Sci STKE, 2007, 402:48.
- [10] Baldwin WM, Larsen CP, Fairchild RL. Innate immune responses to transplants: a significant variable with cadaver donors[J]. Immunity, 2001, 14(4):369—376.
- [11] Ziegler G, Harhausen D, Schepers C, et al. TLR2 has a detrimental role in mouse transient focal cerebral ischemia[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 359(3):574—579.
- [12] Hua F, Ma J, Ha H, et al. Differential roles of TLR2 and TLR4 in acute focal cerebral ischemia/reperfusion injury in mice[J]. Brain Research, 2009, 1262:100—108.
- [13] Gleeson M, McFarlin B, Flynn M. Exercise and Toll-like receptors[J]. Exerc Immunol Rev, 2006, 12:34—53.
- [14] Flynn MG, McFarlin BK. Toll-like receptor 4: link to the anti-inflammatory effects of exercise[J]? Exerc Sport Sci Rev, 2006, 34(4):176—181.
- [15] McFarlin BK, Flynn MG, Campbell WW, et al. Physical activity status, but not age, influences inflammatory biomarkers and toll-like receptor 4[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2006, 61(4):388—393.
- [16] Zwagerman N, Plumlee C, Guthikonda M. Toll-like receptor-4 and cytokine cascade in stroke after exercise[J]. Neurol Res, 2010, 32(2):123—126.
- [17] Gao Y, Fang XB, Tong Y, et al. TLR4-mediated MyD88-dependent signaling pathway is activated by cerebral ischemia/reperfusion in cortex in mice[J]. Biomed & Pharmacother, 2009, 63(6):442—450.
- [18] Małek R, Borowicz KK, Jargiełło M, et al. Role of nuclear factor kappa B in the central nervous system[J]. Pharmacol Rep, 2007, 59(1):25—33.



北京大学运动医学研究所
Institute of Sports Medicine of Peking University

2013运动创伤、关节镜手术康复及护理培训班

尊敬的各位同道:由北京大学第三医院运动医学研究所主办,北京护理学会骨科专业委员会协办,“2013运动创伤、关节镜手术康复及护理培训班”将于2013年6月21日—24日(6月20日报到)在北京大学医学部—逸夫教学楼举办。届时将邀请国内著名临床、康复及护理专家授课培训,结合临床着重介绍特色的运动康复、护理服务模式及创新方法及技术。此项目为国家级继续教育项目,按国家规定授予相应I类继续教育学分。因会场有限,计划招收学员80名,请大家提早报名。

报名详情请登录:<http://www.win-conference.net/message/p1.html> 查询。提前注册(在6月15日前确认注册并汇款):¥800元;现场注册¥1000元;参加培训学员食宿统一安排,费用自理。提前注册汇款银行/帐号:(汇款请注明姓名,单位等信息)。

公司名称:北京至诚中盈会议服务有限公司;开户行:中国建设银行北京新源支行;帐号:1100 1022 1000 5300 6333;银行地址:北京市朝阳区亮马桥路32号,建行新源支行;邮编:100016。

联系人:陈秀云(研究所);电话:15611908840,13811651217,刘艳平(会议服务);电话:13810203066,18611945845。

北京大学第三医院运动医学研究所