

跑台训练对阿尔茨海默病模型大鼠记忆能力和突触可塑性的影响*

刘涛¹ 白石¹ 黄悦¹

摘要

目的:观察8周跑台运动对阿尔茨海默病模型大鼠记忆能力和突触可塑性的影响及内在机制。

方法:60只雄性SD大鼠随机分为正常对照组(NC组)、AD模型对照组(AC组)、AD模型训练组(AE组)。通过向大鼠两侧海马区注射A β 25-35制造AD模型, Morris水迷宫实验检测各组大鼠记忆能力, Golgi法检测海马神经元树突密度; Western blot法检测海马组织中BDNF、SYP、PSD-95、P-Akt、P-CREB的表达。

结果:与AC组比较, AE组大鼠逃避潜伏期明显减少, 穿越平台区域次数明显增加($P < 0.01$); Golgi染色结果表明, AE组海马神经元侧树突密度明显增加($P < 0.01$); Western blot检测结果表明, 与AC组相比, AE组BDNF、SYP、PSD-95、P-Akt表达都明显增强($P < 0.01$), 但P-CREB表达无显著性变化($P > 0.05$)。

结论:8周跑台训练可增加AD模型大鼠海马组织BDNF、SYP、PSD-95、P-Akt的蛋白表达, 可能与海马神经元树突密度增加有关, 或许是AD模型大鼠的记忆能力改善和突触可塑性变化的基础。

关键词 阿尔茨海默病; 运动; 脑源性神经营养因子; 突触可塑性

中图分类号: R749.1, R493 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-1242(2016)-12-1301-006

Effects of treadmill training on the ability of memory and synaptic plasticity in rat model with Alzheimer's disease/LIU Tao, BAI Shi, HUANG Yue//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2016, 31(12): 1301—1306

Abstract

Objective: To observe the effect of treadmill exercise for 8 weeks on memory and synaptic plasticity in rat model with Alzheimer's disease(AD) and internal mechanism.

Method: Sixty male SD rats were randomly divided into normal control group (NC), Alzheimer Control Group (AC), Alzheimer Exercise Group (AE). AD model was made by bilateral hippocampal injection of A beta 25-35. Morris water maze was used to detect the learning and memory ability of rats in each group. Golgi method was used to detect the density of dendritic in hippocampal neurons. Western blot method was used to detect the expression of BDNF, SYP, PSD-95, P-Akt and P-CREB in hippocampus.

Result: Compared with AC group, AE group showed obviously decreased escape latency with a significant increase in the number of crossing the platform area ($P < 0.01$). Golgi staining results showed that the dendritic density in hippocampal neuron of AE group increased significantly ($P < 0.01$). Western blot testing results showed that the expression of BDNF, SYP, PSD-95 and P-Akt in AE group were significantly enhanced, when compared with AC group, ($P < 0.01$). However, the expression of P-CREB had no significant change ($P > 0.05$).

Conclusion: Eight weeks of treadmill exercise can increase the expression of BDNF, SYP, PSD-95 and P-Akt protein in the hippocampus of AD model rats, which cause an increase in dendritic density, thereby improving

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2016.12.002

*基金项目:陕西省自然科学基金项目(2014JM2-3027); 陕西省教育厅专项科研项目(2013JK0777)

1 西安体育学院健康科学系, 西安, 710068

作者简介:刘涛,男,副教授; 收稿日期:2015-09-27

the memory and synaptic plasticity in rat model with AD.

Author's address Department of Sports Healthy Science, Xi'an Physical Education University, Xi'an, 710068

Key word Alzheimer's disease; exercise; brain derived neurotrophic factor; synaptic plasticity

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种常见的神经退行性疾病,主要临床表现为渐进性的记忆功能障碍,由于其致死、致残率高,目前是神经科学研究的热点。神经元突触数量的减少是AD患者记忆功能下降的病理学基础,已有研究表明,AD患者脑内突触数量与形成突触的树突明显减少,与突触可塑性密切相关的蛋白如:突触素(synaptophysin, SYP)和突触后致密物95(postsynaptic density protein, PSD-95)表达也显著减少^[1-2]。脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)是脑内合成的一种蛋白质,它广泛分布于中枢神经系统内,对神经元的发育、分化、存活及突触的形成均起重要作用,并能改善受损神经元的病理状态。目前对运动改善突触可塑性的研究还较少,尤其关于运动对AD脑组织内源性BDNF的调节及对突触可塑性的影响机制还不甚清楚。因此,本研究选取大鼠海马区注射 β -淀粉样蛋白致AD模型大鼠,对AD模型大鼠进行8周的跑台训练,观察运动训练对AD大鼠脑内BDNF的表达情况、神经元树突密度及突触可塑性蛋白表达的影响。初步探讨运动训练影响AD神经元可塑性变化的可能机制,旨在为运动防治老年性痴呆的机制提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验对象与分组

选用纯种健康雄性2月龄SD大鼠60只,SPF级,体重(245±11)g,西安交通大学医学院动物实验中心提供。标准啮齿类动物饲料喂养,自由饮水进食。大鼠饲养环境温度(25±1)℃,湿度50%—70%,自然光照。实验前,将大鼠随机分为3组,即正常对照组(normal control group, NC组)20只;AD模型组(Alzheimer control group, AC组)20只;AD模型训练组(Alzheimer exercise group, AE组)20只。

1.2 实验造模

NC组大鼠不做任何处理,自然喂养。AC组大鼠麻醉后按大鼠脑图谱找到海马所在位置,在左右两侧用微量注射器将5 μ l凝聚态A β 25-35缓慢注入,

术后用青霉素肌注5天消炎^[3]。AE组大鼠先按AC组大鼠处理方法造模,造模结束后,进行跑台训练。以Bedford方案为标准^[4],大鼠跑台训练方案如表1,造模及训练过程中AC组死亡4只,AE组死亡6只。

表1 大鼠跑台训练方案

周数	跑速 (m/min)	每天运动时间 (min)	每周训练时间 (d)
第1周	10	30	6
第2周—第4周	15	45	6
第5周—第8周	15	60	6

1.3 大鼠行为学测试

实验前一天将大鼠放入温水中自由游泳5min,使其熟悉水迷宫环境。在实验第9周采用Morris水迷宫对各组大鼠进行行为学测试,测试分两步,第一步进行定位航行实验,共5天,将受试大鼠面向迷宫池壁的4个标记点依次轻放入水,如大鼠在120s内找到平台,则记录其时间,即逃避潜伏期,如超过120s未找到,则逃避潜伏期为120s。第二步是空间探索实验,将平台拿走,放大鼠于水池中,记录大鼠120s内在平台所在象限停留的时间和穿越平台所在象限的次数。

1.4 大鼠海马区Golgi染色

在行为学检测实验结束后24h,每组各取6只大鼠进行Golgi染色。具体方法如下:①取材及固定:大鼠麻醉后经主动脉灌注肝素化的生理盐水,接着用500ml 4%多聚甲醛进行灌注固定,取左侧大脑半球置4%多聚甲醛溶液中后固定24h。②流动水冲洗24h,入3.5%重铬酸钾溶液浸泡6d,每天换液1次,蒸馏水冲洗后,取出吸干。③用1.5%硝酸银水溶液室温浸泡2d,经蒸馏水快速冲洗,依次在70%、90%和无水酒精中脱水4h,放入5%火棉胶中8h包埋。④行厚40 μ m做连续切片,放切片于80%酒精中洗2次,将切片置于混合液中变成灰黑色,用70%酒精冲洗15min,于25%亚硫酸钠水溶液固定10min。⑤蒸馏水冲洗、95%酒精脱水,二甲苯透明,每只大鼠随机取5张脑片,中性树脂封片观察。每张脑片选择2个细胞于海马CA1区进行观察,测量

距胞体 150—200 μm 扇形范围内的侧树突密度,并计数^[5]。

1.5 Western blot检测

NC组取14只大鼠,AC组取10只大鼠,AE组取8只大鼠。大鼠麻醉后迅速取海马组织100mg,加入1000 μl 预冷的胞浆裂解液,电动匀浆后冰上静置30min;放入4 $^{\circ}\text{C}$ 离心机以12000g离心30min;留上清液分装,置-80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱待测。Bradford法测定蛋白含量,取等量蛋白于100 $^{\circ}\text{C}$ 加热变性,经SDS-PAGE电泳分离转移至PVDF膜上。经5%脱脂奶粉室温封闭1h后加入一抗,分别用兔多抗SYP(1:2000)、PSD-95(1:2000)、BDNF(1:1000)、p-AKT(1:2000)、P-CREB(1:2000)、兔单抗 β -action(1:1000)室温孵育1h后,4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜;TBST洗膜10min \times 3次,分别加入相应的HRP结合的羊抗兔IgG(1:2000)室温孵育1h;TBST洗10min \times 3次,在暗室内加入ECL发光液进行曝光、显影、定影。实验重复3次, β -action作为内参照。Western blot蛋白定量分析应用Quantity one软件进行光密度检测,以目标蛋白OD值与所用内参OD值的比值来表示。

1.6 统计学分析

采用SPSS 13.0统计软件分析,数据用均数 \pm 标准差表示,组间比较采用双因素方差分析,并用Tukey法检验组间差异显著性。

2 结果

2.1 大鼠行为学测试结果

2.1.1 各组大鼠定位航行实验结果:与NC组比较,AC组和AE组大鼠逃避潜伏期在第3天明显增加($P < 0.05$, $P < 0.01$),表明这两组大鼠在第3天空间记忆能力出现显著下降。在实验第4天,第5天,AE

组大鼠逃避潜伏期与AC组比较,明显降低($P < 0.01$),表明8周跑台训练能有效缩短AD模型大鼠寻找平台的时间,可以改善AD模型大鼠的空间记忆能力。见表2。

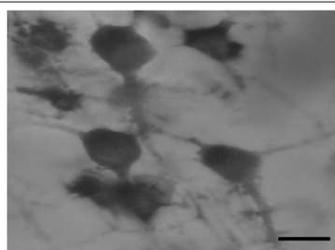
2.1.2 各组大鼠空间探索成绩比较:在第5天撤除平台后,与NC组相比,AC组在目标象限停留的时间明显降低($P < 0.01$),穿越原平台位置次数也显著减少($P < 0.01$),表明AC组大鼠的空间探索能力与NC组相比明显减弱。与AC组比较,AE组在目标象限停留的时间明显变长($P < 0.05$),穿越原平台位置的次数也显著增加($P < 0.01$),表明AE组大鼠的空间探索能力与AC组比较有显著提高。见表3。

2.2 大鼠海马区神经元Golgi染色结果

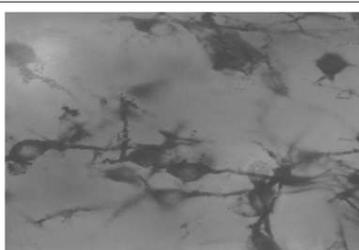
我们在做Golgi染色过程中发现,NC组5只大鼠的海马神经元Golgi染色表现为正常神经元,1只大鼠神经元出现病理情况。AC组6只大鼠海马神经元均出现病理情况。AE组6只大鼠的海马神经元组织染色情况均出现不同程度的好转,主要表现为神经元胞体比较完整,树突数量增加较多,甚至AE组大鼠海马神经元的平均树突数量超过了NC组。Golgi染色结果如图1所示,NC组神经元胞体饱满,边界清晰,神经元树突明显,侧枝长且密集、排列规整;AC组神经元胞体边界模糊,数量稀少,神经元树突短小、稀疏;AE组神经元胞体边界也不太清晰,数量较多,神经元树突侧枝明显,树突排列也较规整、密集。通过对三组大鼠神经元侧树突密度计数发现(见表4),AC组海马神经元侧树突数目较NC组显著减少($P < 0.01$),但AE组大鼠神经元侧树突数目较AC组和NC组显著增加($P < 0.01$, $P < 0.05$),此结果表明,AC组大鼠神经元树突受到明显损伤,而8周的跑台运动可以增加AD大鼠海马神经

图1 各组大鼠海马Golgi染色图

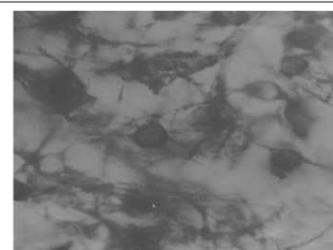
($\times 400$)



正常对照组



AD模型组



AD模型训练组

注:bar=100 μm

元侧树突的密度。

2.3 Western blot检测结果

Western blot检测结果显示,与NC组比较,AC组BDNF、SYP、PSD-95蛋白表达均显著降低($P < 0.01$),而AE组BDNF、SYP、PSD-95蛋白表达较AC组均显著增强($P < 0.01$)(见图2,图3,表5,表6)。与NC组比较,AC组P-Akt和P-CREB蛋白表达均显著降低($P < 0.01$),而AE组P-Akt蛋白表达较AC组显著增强($P < 0.01$),但AE组P-CREB蛋白表达与AC组比较无显著差异($P > 0.05$)(见图4,表7)。

以上结果表明,8周的跑台运动可以增加AD模型大鼠海马内源性BDNF的产生,对突触可塑性相关蛋白有促进表达功能。

3 讨论

AD发病原因复杂,目前得到公认的理论是 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)在神经元外的沉积引起一系列级联反应导致神经元发生病变。AD的主要病理学改变包括患者脑组织出现大量神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)、老年斑(senile

表2 各组大鼠Morris水迷宫逃避潜伏期

组别	例数	第1天	第2天	第3天	第4天	第5天
正常对照组(NC)	20	49.62±6.84	26.73±4.28	16.46±5.21	6.31±2.54	2.58±1.27
AD模型对照组(AC)	16	58.83±7.59	34.42±6.65	27.41±5.32 ^①	20.75±4.62 ^②	17.23±5.19 ^②
AD模型训练组(AE)	14	52.47±8.42	32.48±7.81	20.69±5.27 ^①	10.53±5.19 ^②	5.49±2.24 ^{②③}

与NC组相比:① $P < 0.05$;② $P < 0.01$;与AC组相比:③ $P < 0.05$

表3 各组大鼠Morris水迷宫空间探索实验成绩 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	目标象限停留时间(s)	穿越原平台位置次数(次)
正常对照组(NC)	20	47.52±9.76	9.83±1.78
AD模型对照组(AC)	16	29.88±5.48 ^①	3.19±1.21 ^①
AD模型训练组(AE)	14	39.65±8.28 ^②	6.51±1.32 ^③

与NC组相比:① $P < 0.01$;与AC组相比:② $P < 0.05$;③ $P < 0.01$

表4 各组大鼠海马CA1区锥体细胞侧树突密度

组别	神经元数量	侧树突
正常对照组(NC)	60	38.67±1.54
AD模型对照组(AC)	60	27.52±0.98 ^②
AD模型训练组(AE)	60	43.35±1.78 ^{①③}

与NC组相比:① $P < 0.05$;② $P < 0.01$;与AC组相比:③ $P < 0.01$

表5 不同组别海马组织中BDNF的Western blot表达值 ($\bar{x} \pm s, OD$)

组别	例数	BDNF
正常对照组(NC)	14	0.185±0.003
AD模型对照组(AC)	10	0.121±0.002 ^①
AD模型训练组(AE)	8	0.179±0.003 ^②

与NC组相比:① $P < 0.01$;与AC组相比:② $P < 0.01$

表6 不同组别海马组织中SYP和PSD-95的Western blot表达值 ($\bar{x} \pm s, OD$)

组别	例数	SYP	PSD-95
正常对照组(NC)	14	0.327±0.004	0.167±0.003
AD模型对照组(AC)	10	0.174±0.002 ^②	0.118±0.002 ^②
AD模型训练组(AE)	8	0.242±0.003 ^{②③}	0.152±0.004 ^{①③}

与NC组相比:① $P < 0.05$;② $P < 0.01$;与AC组相比:③ $P < 0.01$

表7 不同组别海马组织中P-Akt和P-CREB的Western blot表达值 ($\bar{x} \pm s, OD$)

组别	例数	P-Akt	P-CREB
正常对照组(NC)	14	0.415±0.003	0.188±0.002
AD模型对照组(AC)	10	0.186±0.002 ^②	0.113±0.001 ^②
AD模型训练组(AE)	8	0.357±0.003 ^{①③}	0.115±0.001 ^②

与NC组相比:① $P < 0.05$;② $P < 0.01$;与AC组相比:③ $P < 0.01$

图3 各组大鼠海马SYP和PSD-95蛋白表达

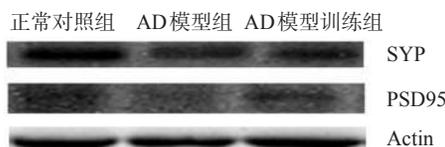


图2 各组大鼠海马BDNF蛋白表达

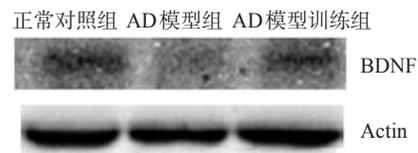
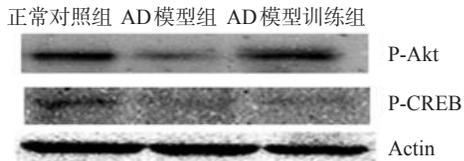


图4 各组大鼠海马P-Akt和P-CREB蛋白表达



plaque)以及突触和神经元丢失^[6]。海马区被认为是与记忆、认知能力最为密切的脑功能区,海马神经元丢失引起的突触减少是记忆功能下降的病理基础。因此,本实验以大鼠海马区注射凝聚态 A β 25-35 作为 AD 动物模型,可以较好的建立大鼠的 AD 记忆障碍模型。Morris 水迷宫是英国心理学家 Morris 于 20 世纪 80 年代初设计并应用于脑学习记忆机制研究的一种实验手段,主要包括定位航行试验和空间探索试验两个部分。Morris 水迷宫实验结果表明,AD 大鼠的逃避潜伏期与正常大鼠相比明显变长,目标象限的停留时间和穿越平台次数与正常大鼠比较也明显变短和变少,这些结果都表明 AD 大鼠的近期记忆能力下降明显,这也与我们前面的研究结果类似^[7]。

适宜的体育运动可改善 AD 患者认知功能已得到共识,一些有氧运动如:慢跑、游泳、太极拳、自行车等都可明显改善 AD 患者的记忆功能^[8-9],动物实验也证明,对 AD 模型动物给予游泳、跑台、转笼或丰富环境刺激均可明显提高其学习记忆能力^[10-11]。我们的实验结果也证明,8 周的跑台训练可以明显降低 AD 大鼠的逃避潜伏期,增加其穿越平台次数,其记忆功能得到明显改善。目前研究表明,神经元突触的可塑性在学习记忆的形成中起着主导作用,AD 患者海马区神经元突触可塑性的损害会导致认知功能障碍进行性加重。所谓突触可塑性就是由神经活动引起的神经元之间信息传递效能的增强或减弱,它被认为是学习和记忆能力重要的细胞基础。所以本研究选取与突触可塑性密切相关的神经元树突密度及突触可塑性相关蛋白的表达来探讨运动改善 AD 大鼠认知功能的机制。

神经元突触中较为常见的是胞-树突触和树-树突触,神经元树突的多少决定了形成突触数量的多少。神经元突触可塑性主要表现为突触的活化和再生,这就为中枢神经系统损伤后机能的代偿提供了可能^[12]。突触的活化和再生是指在一定条件下,由神经元的胞体、树突和轴突之间形成新的突触现象,可表现为树突密度的增加,如学习和记忆的过程就是新的突触形成的过程。在本研究中,我们选择 8 周的跑台运动作为一种外源性的刺激因素,我们观察到经过 8 周的跑台训练后,AD 大鼠海马神经元的

侧树突密度明显增加,这就为形成新的突触提供了可能,这也是本实验中 AD 大鼠记忆功能改善的生理学基础。我们分析其原因主要是长期的运动刺激对 AD 大鼠海马区邻近存活神经元树突的代偿性增生。有研究表明,在成年动物,长期的传入冲动、学习行为和环境刺激均可导致神经元树突增长,树突结构发生适应性改变。在我们的实验中,8 周的跑台训练刺激可加速 AD 大鼠海马区存活神经元对邻近死亡神经元的代偿,因而存留细胞通过树突的增生来补偿死亡细胞,进而发生神经元的纤维发芽和突触重建来改善 AD 神经元。

我们的实验还发现,一些突触可塑性相关蛋白如: SYP 和 PSD-95 等在运动后表达都显著增高,这表明 8 周的跑台运动刺激了突触相关蛋白的合成。SYP 是突触前神经元的一种标记蛋白,可以调节突触囊泡的转运和释放,增强神经递质与突触后膜受体的结合,对突触的可塑性改变起着重要的作用。已有研究发现,AD 患者的大脑皮质、海马中 SYP 基因和蛋白表达较正常人都明显降低^[13]。PSD-95 是位于突触后膜电子密度高的区域的一种重要蛋白,在突触前、后膜的信息传递中起着调节作用,研究发现,PSD-95 的表达水平在 AD 患者大脑皮质和海马区均明显减低,表明 PSD-95 的表达减少与 AD 的记忆功能障碍密切相关^[13]。赵丽等^[14-15]证明,8 周有氧运动可增加成年大鼠海马的突触密度,减少皮质神经元突触丢失,延缓衰老。刘恩芝^[16],白石^[17]等也证明,中等强度负荷运动能促使大鼠大脑或海马锥体细胞树突棘数目明显增多,这说明长期适宜的体育运动能通过增加神经细胞之间的联系而提高学习与记忆能力。

BDNF 作为脑内含量最为丰富的一种神经生长因子,它对神经元的存活和改善神经元的病理状态起着重要作用^[18]。在 AD 脑中,神经元的丢失是一个重要的病理特征,而神经元丢失最重要的表现是突触数目减少,所以,激活细胞的存活通路和增加神经元突触的数量是改善 AD 脑功能的有效途径。BDNF 可以激活磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3K/Akt)家族成员,PI3K/Akt 是生物体内一条重要的促细胞存活通路,它可以促神经细胞再生、分化,调节递质释放、刺激树突生长、增强突

触的可塑性等作用。PI3K/Akt下游的重要信号分子环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)是Akt发挥效应的重要蛋白,对神经元的可塑性也起着重要的作用。我们的实验结果证明,8周的跑台运动可以刺激AD大鼠模型脑组织内源性BDNF的产生,从而激活磷酸化Akt的表达,这可能是运动改变神经元可塑性的原因之一,但本实验中磷酸化CREB的表达增加并不明显,我们推测这可能与Akt下游的信号通路有多种有关。尽管BDNF/Akt信号通路在突触可塑性及AD发病的确切机制目前尚不完全清楚,但是通过提高BDNF的表达进而激活其下游信号通路而改善AD患者学习记忆能力将成为治疗AD新的思路。本研究发现,8周跑台训练可增加AD模型大鼠海马组织BDNF、SYP、PSD-95、P-Akt的蛋白表达,可能与海马神经元树突密度增加有关,或许是AD模型大鼠的记忆能力改善和突触可塑性变化的基础。

参考文献

- [1] Lee SH, Sharma M, Südhof TC, et al. Synaptic function of nicastrin in hippocampal neurons[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(24):8973—8978.
- [2] Klyubin I, Ondrejcek T, Hayes J, et al. Neurotransmitter receptor and time dependence of the synaptic plasticity disrupting actions of Alzheimer's disease A β in vivo[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2013, 369(1633):20130147.
- [3] 徐海伟,黎海蒂,范晓棠,等.AD大鼠模型的制备及行为学和超微结构研究[J].中国行为医学科学,2003,12(02):123—124,127.
- [4] Bedford TG, Tipton CM, Wilson NC, et al. Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures[J]. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol, 1979, 47(6):1278—1283.
- [5] 张辉,宫瑾,隋鸿锦.急性癫痫发作海马齿状回颗粒细胞的树突改变[J].解剖学杂志,2004,27(1):66—69.
- [6] LaFerla FM, Green KN, Oddo S. Intracellular amyloid-beta in Alzheimer's disease[J]. Nat Rev Neurosci, 2007, 8(7): 499—509.
- [7] 刘涛.运动对内质网应激诱导阿尔茨海默病模型大鼠海马细胞凋亡的影响[J].体育科学,2012,32(4):72—76.
- [8] de Andrade LP, Gobbi LT, Coelho FG, et al. Benefits of multimodal exercise intervention for postural control and frontal cognitive functions in individuals with Alzheimer's disease: a controlled trial[J]. J Am Geriatr Soc, 2013, 61(11):1919—1926.
- [9] La Rue A, Felten K, Duschene K, et al. Language-enriched exercise plus socialization for older adults with dementia: translation to rural communities[J]. Semin Speech Lang, 2013, 34(3):170—184.
- [10] Souza LC, Filho CB, Goes AT, et al. Neuroprotective effect of physical exercise in a mouse model of Alzheimer's disease induced by β -amyloid(1-)(-)(4)(0) peptide[J]. Neurotox Res, 2013, 24(2):148—163.
- [11] Zieschang T, Hauer K, Schwenk M. Physical exercise in patients with dementia[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2012, 137(31—32):1552—1555.
- [12] Fabel K, Kempermann G. Physical activity and the regulation of neurogenesis in the adult and aging brain[J]. Neuro-molecular Med, 2008, 10(2):59—66.
- [13] Babu H, Ramirez-Rodriguez G, Fabel K, et al. Synaptic network activity induces neuronal differentiation of adult hippocampal precursor cells through BDNF signaling[J]. Front Neurosci, 2009, (3):49.
- [14] 赵丽,李岩,顾博雅.有氧运动调节Rho/cofilin信号改善衰老大鼠皮层突触丢失[J].北京体育大学学报,2013,36(11):61—65,69.
- [15] 李岩,赵丽,龚丽景,等.有氧运动对成年大鼠海马Rho GTPases的调节作用[J].北京体育大学学报,2013,36(4):44—48.
- [16] 王芳媛,刘恩芝,郭层城.中等强度运动对大鼠海马CA3区椎体细胞树突棘数量的影响[J].中国体育科技,2009,45(2):103—106.
- [17] 白石,刘涛,赵晓慧.不同负荷游泳训练对大鼠大脑皮质形态学影响的实验研究[J].中国运动医学杂志,2003,22(5):474—478.
- [18] Nagahara AH, Mateling M, Kovacs I, et al. Early BDNF treatment ameliorates cell loss in the entorhinal cortex of APP transgenic mice[J]. J Neurosci, 2013, 33(39):15596—15602.