

# 经鼻给予神经生长因子联合运动训练对 APP/PS1 转基因小鼠神经保护作用及学习记忆的影响

李学 马建军 张俊红 李六一 祁亚伟 吴少璞 李东升 杨红旗 王文霞

**【摘要】 目的** 探讨经鼻给予神经生长因子(NGF)联合运动训练对 APP/PS1 转基因小鼠神经保护作用及其对学习记忆功能的影响。**方法** 采用随机数字表法将 24 只 6 月龄 APP/PS1 转基因小鼠分为对照组、NGF 组、运动组及 NGF 联合运动训练组(简称联合组)。对照组小鼠每日给予 50  $\mu$ l 生理盐水滴鼻;NGF 组小鼠每日经鼻滴入 50  $\mu$ l 含 NGF(0.1 mg/ml)生理盐水溶液;运动组小鼠每日给予 50  $\mu$ l 生理盐水滴鼻,同时辅以小强度跑台运动,每次持续训练 30 min;联合组小鼠每日 8:00 经鼻滴入 50  $\mu$ l 含 NGF(0.1 mg/ml)生理盐水溶液,下午 14:00 辅以小强度跑台运动,持续训练 30 min。采用 Morris 水迷宫检测各组小鼠学习记忆能力变化;于实验进行 21 d 时取各组小鼠脑标本进行免疫组化染色,观察大脑皮质 APP、Ki-67 及海马区 NeuN 阳性细胞表达情况。**结果** Morris 水迷宫定向航行实验中 4 组小鼠找到平台的潜伏期组间差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),其中 NGF 组、运动组及联合组潜伏期分别为(21.8 $\pm$ 5.9)s、(20.2 $\pm$ 5.6)s、(12.3 $\pm$ 4.2)s,均明显短于对照组水平[(30.7 $\pm$ 9.6)s],并且联合组潜伏期亦显著短于 NGF 组及运动组( $P < 0.05$ );空间探索实验中各组小鼠目标象限时间百分比组间差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),其中联合组目标象限时间百分比[(36.3 $\pm$ 6.6)%]明显大于 NGF 组[(27.1 $\pm$ 11.9)%]及运动组[(26.7 $\pm$ 8.5)%],组间差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。免疫组化检查结果显示,联合组与其他 3 组比较,其神经元排列整齐、细胞致密,APP 蛋白表达明显减弱,Ki-67 及 NeuN 阳性细胞表达均显著增强。**结论** NGF 滴鼻联合运动训练能显著提高 APP/PS1 转基因小鼠空间学习及记忆能力,其治疗机制可能与抑制 APP 表达、减少神经元损伤、促进内源性神经细胞增殖及存活有关。

**【关键词】** 阿尔茨海默病; APP/PS1 转基因小鼠; 神经生长因子; 运动; 认知能力

**Nerve growth factor injections administered intranasally combined with exercise can improve learning and memory** Li Xue, Ma Jianjun, Zhang Junhong, Li Liuyi, Qi Yawei, Wu Shaopu, Li Dongsheng, Yang Hongqi, Wang Wenxia. Department of Neurology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Li Xue, Email: xueli371@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of nerve growth factor (NGF) combined with exercise training on nerve protection, learning and memory. **Methods** Twenty-four six-month-old APP/PS1 mice were randomly divided into a control group, an NGF group, an exercise group and an NGF combined with exercise training group (the combined group), each of 6. The control group mice were given 50  $\mu$ L of saline intra-nasally every day, while the NGF group were given 50  $\mu$ L of NGF solution (0.1 mg/ml) intranasally. The exercise group was given 50  $\mu$ L of saline intra-nasally plus 30 minutes of treadmill exercise daily, while the combined group was given 50  $\mu$ L of the NGF solution and 30 minutes of exercise. The intervention lasted 21 days. Then Morris water maze test was conducted to evaluate the memory of all groups, and all of the mice were sacrificed and immunohistochemical staining was used to check the levels of APP, Ki-67 expression in cortex and NeuN expression in hippocampus. **Results** In the place navigation test, significant differences in escape latency were observed among the 4 groups, with the NGF, exercise and combined groups showing average latencies significantly shorter than that of the control group. The average latency of the combined group was also significantly shorter than that of the NGF and exercise groups. In the spatial probe, there were significant differences among the 4 groups in the percentage of time spent in the target quadrant. The combined group's average was significantly larger than those of the NGF and exercises groups. The immunohistochemistry showed that the combined group had better-arranged neurons and more cells compared with the 3 other groups. The average APP protein expression of the combined group was significantly lower than that of the other groups, but their

Ki-67-positive and NeuN-positive cells were found to be significantly more numerous. **Conclusion** NGF combined with exercise can improve learning and memory, at least in APP/PS1 mice. This might be associated with its reducing the expression of APP and promoting the expression of Ki-67 and NeuN.

**【Key words】** Alzheimer's disease; Nerve growth factors; Exercise; Learning ability; Memory

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种主要损害认知功能的神经退行性病变, 严重威胁人类身心健康, 而临床针对 AD 患者缺乏有效干预手段。有越来越多研究发现, 单一措施治疗 AD 的效果并不理想, 因此针对 AD 的联合治疗逐渐引起临床重视<sup>[1]</sup>。神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 是目前研究最早、也是研究较深入的神经营养因子之一, 相关研究发现 NGF 能促进神经元增殖及分化, 调节中枢及周围神经元存活、轴突生长, 对神经元损伤修复具有促进作用<sup>[2]</sup>; 同时 NGF 还可通过增强神经元活动及能量代谢改善 AD 患者认知功能<sup>[3]</sup>。另外有研究证实运动训练对改善机体认知功能具有积极作用, 流行病学调查显示运动训练可延缓老年人群认知衰退, 降低痴呆发生风险<sup>[4]</sup>; 相关动物实验也发现运动训练能改善 AD 大鼠空间学习与记忆能力, 缓解海马齿状回区神经病理改变<sup>[5-6]</sup>。淀粉样蛋白前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP)/早老素 1 (presenilin 1, PS1) 转基因小鼠是目前研究 AD 的常用动物模型, 该小鼠在生长 6~7 个月后能模拟出 AD 异常行为学及神经病理学改变, 如  $\beta$  淀粉样蛋白 (amyloid  $\beta$  protein, A $\beta$ ) 沉积等。基于上述背景, 本研究联合采用经鼻滴入 NGF 及运动训练对 APP/PS1 双转基因小鼠进行干预, 并观察对小鼠神经组织的保护作用及对学习记忆功能的影响, 同时探讨其可能作用机制。

## 材料与方法

### 一、实验材料

本研究实验动物选取 6 月龄雌性 APP/PS1 转基因小鼠 (由河南省实验动物中心提供), 常规分笼饲养, 每笼 4 只, 实验期间自由进食、饮水, 每日光照 12 h, 饲养室内温度控制在 22~24 °C, 相对湿度为 40%~60%。本研究主要实验试剂包括 10% 水合氯醛 (中国医药集团上海化学试剂公司出品)、多聚甲醛 (天津光复精细化工研究所)、兔抗鼠 APP 抗体 (北京博奥森生物技术公司)、神经元核抗体 (neuronal nuclei, NeuN) (北京博奥森生物技术公司)、小鼠 Ki-67 单克隆抗体 (北京博奥森生物技术公司)、二氨基联苯胺 (diaminobenzidine, DAB) 染色试剂盒 (中杉金桥) 等; 主要实验设备包括小动物跑台、Leica 石蜡切片机 (德国产) 等。

### 二、分组及处理

采用随机数字表法将上述 24 只 APP/PS1 转基

因小鼠分为对照组、NGF 组、运动组及联合组, 每组 6 只小鼠。对照组小鼠每日给予 50  $\mu$ l 生理盐水滴鼻; NGF 组小鼠于每日 8:00 经鼻滴入 NGF, 具体操作如下: 将小鼠麻醉后置于固定器内, 使头部处于直立位, 用生理盐水溶解 NGF, 调整浓度为 0.1 mg/ml, 取 50  $\mu$ l NGF 溶液分 10 次滴入小鼠鼻腔内 (每次滴 5  $\mu$ l), 双侧鼻孔交替滴入, 整个滴药过程保持鼻腔通畅, 连续滴药 21 d。运动组小鼠先给予 2 d 适应性跑台训练<sup>[2]</sup>, 第 1 天以 5 m/min 的速度运动 10 min, 第 2 天以 8 m/min 的速度运动 10 min; 正式训练开始后, 运动组小鼠于每天下午 14:00 进行跑台训练 30 min, 首先以 5 m/min 的速度运动 5 min, 随后以 8 m/min 的速度运动 5 min, 最后以 11 m/min 的速度运动 20 min, 连续训练 21 d。联合组小鼠同时给予 NGF 滴鼻及跑台训练, NGF 给药方式同 NGF 组, 运动训练方法同运动组。

### 三、Morris 水迷宫检测

本研究采用 Morris 水迷宫检测各组小鼠空间学习记忆能力, 所用 Morris 水迷宫由直径 120 cm、高 47 cm 圆形水池及直径 9 cm 站台构成, 水池四面有鲜明图标, 室内所有标识在实验期间均保持不变; 水温维持在 (22.0 $\pm$ 0.5) °C。整个 Morris 水迷宫实验历时 6 d, 分为定向航行实验及空间探索实验。第 15~19 天进行定向航行实验, 此时液面高于平台 0.5 cm, 参照杨红旗等<sup>[7]</sup>介绍的方法, 通过摄像跟踪系统记录实验过程中小鼠运动行为情况, 记录小鼠 60 s 内找到平台的时间 (即逃避潜伏期), 当小鼠爬上隐蔽平台或时间到达 60 s 时均停止实验; 如小鼠在 60 s 内未找到平台, 则由实验者用棍子引导其返回平台上并停留 10 s, 每天训练 4 次, 每次间隔 30 min; 第 20 天进行空间探索实验, 将平台撤出, 以每一象限相同位置作为入水点将小鼠面朝池壁放入水中, 让小鼠在池内搜索平台持续 60 s, 记录小鼠在平台象限区域探索时间并计算所占时间百分比。

### 四、标本采集

于实验进行 21 d 且跑台训练结束后, 各组小鼠采用 0.67% 戊巴比妥钠按每千克体重 10 ml 经腹腔注射麻醉后开胸, 从左心室插管至升主动脉, 先以 30 ml 生理盐水灌流冲洗, 再用 4% 多聚甲醛固定液灌注固定。灌注完毕后立即取脑, 投入 4% 多聚甲醛固定液中固定并置于 4 °C 冰箱中过夜; 次日将脑组织置于 70%、

表 1 各组小鼠定位航行实验潜伏期及空间探索实验目标象限时间百分比比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	只数	平均潜伏期(s)					目标象限百分比 (%)
		第 15 天	第 16 天	第 17 天	第 18 天	第 19 天	
对照组	6	54.6±15.2	45.9±10.1	37.6±9.5	34.0±11.9	30.7±9.6	14.7±8.7
NGF 组	6	59.7±18.2	51.2±16.8	32.0±10.2	25.9±7.6	21.8±5.9 <sup>a</sup>	27.1±11.9 <sup>a</sup>
运动组	6	57.6±12.8	49.8±12.6	36.2±6.3	25.4±10.0 <sup>a</sup>	20.2±5.6 <sup>a</sup>	26.7±8.5 <sup>a</sup>
联合组	6	55.4±11.0	48.2±9.0	23.4±8.4 <sup>a</sup>	18.0±6.2 <sup>ab</sup>	12.3±4.2 <sup>ab</sup>	36.3±6.6 <sup>ab</sup>

注:与对照组相同时间点比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 NGF 组及运动组相同时间点比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

80%、90%、95%及 100%酒精中梯度脱水、透明、浸蜡、石蜡包埋。

### 五、免疫组化检查

将处理好的石蜡标本进行连续冠状切片,片厚 5  $\mu\text{m}$ ,隔五取一。标本经二甲苯脱蜡 30 min 后,梯度酒精水化,磷酸盐缓冲液(phosphate buffered solution, PBS)冲洗 5 min $\times$ 3 次;再置于枸橼酸缓冲液中高压抗原修复,自然冷却至室温,PBS 冲洗 3 min;经 3%过氧化氢室温孵育 10 min 后,PBS 冲洗 5 min $\times$ 3 次。山羊血清封闭,37  $^{\circ}\text{C}$ 孵育 60 min,倾去血清后滴加一抗(分别为兔抗鼠 APP 单克隆抗体,兔抗鼠 NeuN 多克隆抗体,兔抗鼠 Ki-67 单克隆抗体),4  $^{\circ}\text{C}$ 过夜。经 PBS 冲洗 5 min,滴加二抗(生物素标记羊抗鼠 IgG 工作液),室温下孵育 30 min。PBS 冲洗 5 min $\times$ 3 次,滴加三抗(辣根酶标记链霉卵白素过氧化物酶溶液),37  $^{\circ}\text{C}$ 孵育 30 min;PBS 冲洗 5 min $\times$ 3 次,再滴加新鲜配制的 DAB 溶液,于显微镜下观察显色过程。采用 Image-pro plus 6.0 版软件进行数据分析,每组小鼠各取 3 张切片,计算大脑皮质 APP 阳性细胞平均光密度值、Ki-67 阳性细胞及海马区 NeuN 阳性细胞平均密度。

### 七、统计学分析

本研究所得计量数据以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 SPSS 17.0 版统计学软件包进行数据分析,经方差齐性及正态性检验后,多组间计量数据比较采用双因素方差分析,两两比较采用  $t$  检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、NGF 联合运动训练对 APP/PS1 小鼠学习记忆能力的影响

当实验进行 17 d 后,各组小鼠定向航行实验平均潜伏期组间差异均具有统计学意义( $P<0.05$ );进一步分析发现,实验进行 19 d 时联合组平均潜伏期明显短于 NGF 组、运动组及对照组( $P<0.05$ );NGF 组及运动组平均潜伏期明显短于对照组( $P<0.05$ );NGF 组与运动组平均潜伏期组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。实验进行 20 d 时各组小鼠空间探索实验目标象限时间百分比组间差异均具有统计学意义( $P<0.05$ );进一步分析发现,联合组目标象限时间百分比明显高于 NGF

组、运动组及对照组( $P<0.05$ );NGF 组及运动组目标象限时间百分比明显高于对照组( $P<0.05$ );NGF 组及运动组目标象限时间百分比组间差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具体数据见表 1。

### 二、NGF 联合运动训练对 APP 蛋白表达的影响

免疫组化染色显示对照组大脑皮质 APP 阳性细胞较多,胞浆着色强,高倍镜下呈深棕色,各干预组小鼠大脑皮质 APP 阳性细胞减少,表达减弱,胞浆着色明显变淡;其中联合组 APP 阳性细胞表达最弱,胞浆着色最浅(图 1a-d)。各组小鼠脑皮质 APP 阳性细胞平均光密度值详见表 2,表中数据显示,NGF 组、运动组及联合组 APP 阳性细胞光密度值均显著低于对照组( $P<0.05$ ),并且联合组 APP 阳性细胞光密度值亦显著低于 NGF 组及运动组(均 $P<0.05$ ),具体数据见表 2。

表 2 各组小鼠 APP 阳性细胞光密度值、Ki-67 及 NeuN 阳性细胞计数比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	只数	APP 阳性细胞光密度值	Ki-67 阳性细胞计数 (个/高倍视野)	NeuN 阳性细胞计数 (个/高倍视野)
对照组	6	0.53±0.02	15.2±3.5	134.3±12.5
NGF 组	6	0.29±0.07 <sup>a</sup>	32.5±4.0 <sup>a</sup>	176.4±20.5 <sup>a</sup>
运动组	6	0.31±0.05 <sup>a</sup>	25.5±3.4 <sup>a</sup>	164.5±9.0 <sup>a</sup>
联合组	6	0.21±0.04 <sup>ab</sup>	44.6±5.5 <sup>ab</sup>	198.2±14.0 <sup>ab</sup>

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 NGF 组及运动组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

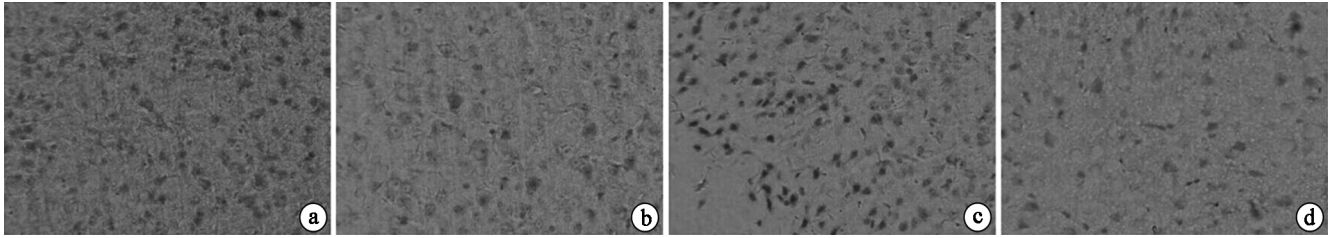
### 三、NGF 联合运动训练对 Ki-67 阳性细胞表达的影响

Ki-67 阳性细胞在对照组中很少表达,NGF 组、运动组及联合组 Ki-67 阳性细胞表达均较对照组明显增强( $P<0.05$ ),并且联合组 Ki-67 阳性细胞表达亦显著强于 NGF 组及运动组( $P<0.05$ ),具体情况详见图 2a-d 及表 2。

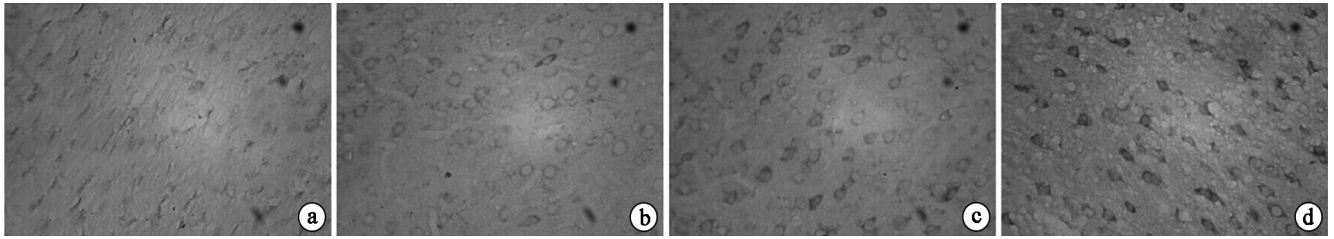
### 四、NGF 联合运动训练对海马区神经元增殖及存活的影响

对照组海马区 NeuN 阳性细胞排列不齐、稀疏、细胞形态不规整、紊乱无序;NGF 组及运动组 NeuN 阳性细胞排列稍规则,数量较对照组增加;联合组 NeuN 阳性细胞数量明显增多,细胞密度分布均匀,细胞排列整齐、形态完整(图 3a-d),联合组 NeuN 阳性细胞计数与其他各组比较,差异均具有统计学意义( $P<0.01$ ),具体数据见表 2。

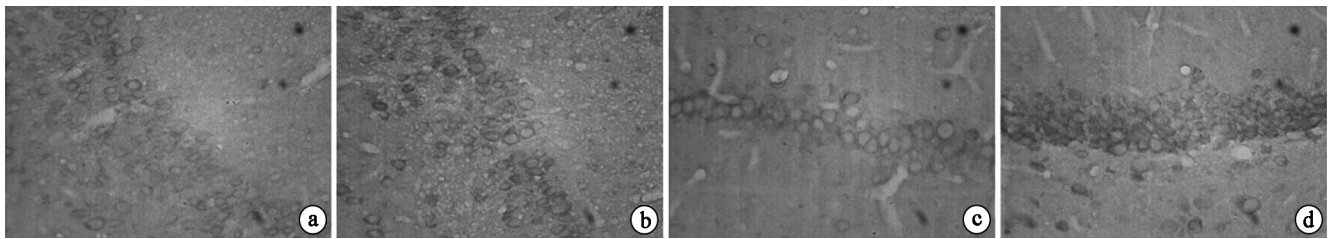




注:a 为对照组,b 为 NGF 组,c 为运动组,d 为联合组  
**图 1** 各组小鼠大脑皮质 APP 阳性细胞表达比较(免疫组化染色,×200)



注:a 为对照组,b 为 NGF 组,c 为运动组,d 为联合组  
**图 2** 各组小鼠大脑皮质 Ki-67 阳性细胞表达比较(免疫组化染色,×200)



注:a 为对照组,b 为 NGF 组,c 为运动组,d 为联合组  
**图 3** 各组小鼠海马区 NeuN 阳性细胞表达及神经元存活情况比较(免疫组化染色,×200)

## 讨 论

AD 又称老年性痴呆,是与年龄相关的中枢神经系统变性疾病,以不可逆的学习和记忆功能损害、渐进性认知障碍及行为能力失调为主要临床特征。目前关于 AD 的发病机制尚未明确,多数学者认为与脑组织内 Aβ 沉积及神经元纤维缠结有关<sup>[8]</sup>,如 APP 经 β 分泌酶(β secretase)作用,生成 β-APPs 和含有 Aβ 结构的羧基端片段,该片段再经过 γ 分泌酶(γ secretase)水解作用生成 Aβ。Aβ 在细胞基质沉淀聚集,形成具有很强神经毒性的 β 褶薄片结构的细纤维,是导致 AD 患者脑内神经元变性死亡的主要原因<sup>[9]</sup>。

随着对 AD 治疗研究的不断深入,目前发现有多种治疗手段对 AD 具有改善作用,如神经营养因子、疫苗以及物理干预等<sup>[10-11]</sup>。有研究证实,NGF 能改善 AD 患者认知功能,促进其海马区突触素分泌及能量代谢<sup>[5]</sup>;Matrone 等<sup>[9]</sup>认为,NGF 与机体学习、记忆功能密切相关,能够减少 APP/PS1 转基因小鼠脑内 Aβ 沉积,并降低其对神经元细胞的毒性作用;但 NGF 是大分子物质,经静脉或皮下注射给药不易透过血脑屏障;而经

鼻给予 NGF 能通过嗅觉通路运输到脑内是已被证实且行之有效的给药途径之一。Yang 等<sup>[3]</sup>向 APP/PS1 双转基因小鼠鼻内连续滴注 NGF 持续 14 周,发现 NGF 能促进 APP 蛋白裂解并减少老年斑生成。本研究也得到类似结果,如入选 APP/PS1 小鼠经鼻腔滴入 NGF 后,其 APP 蛋白表达较对照组明显减弱,空间学习及记忆能力较对照组明显增强。

运动训练作为一种有效刺激方式可促进神经发生,加速神经细胞分化,提高学习及记忆能力<sup>[12]</sup>。长期小强度跑台运动可增强 APP/PS1 转基因小鼠空间学习与记忆能力,还能减缓转基因小鼠海马齿状回区 AD 样神经病理改变<sup>[5]</sup>。van Praag 等<sup>[13]</sup>将小鼠饲养于有跑轮装置笼具中,发现主动运动训练能促进小鼠海马齿状回神经发生,改善小鼠水迷宫学习能力,并促进新生神经元环路形成。Kim 等<sup>[14]</sup>研究表明,规律运动不仅能提高大脑认知能力,而且对脑可塑性也具有积极作用;本研究也发现运动训练能改善 APP/PS1 小鼠学习记忆能力,降低小鼠大脑皮质 APP 阳性细胞表达。

为进一步提高疗效,本研究联合采用 NGF 鼻内滴

注及运动训练干预 APP/PS1 转基因小鼠,发现与 NGF 组或运动组比较,联合组小鼠空间学习及记忆能力均进一步改善,提示联合干预较单一应用 NGF 或运动训练在改善认知功能方面具有更显著优势。Ki-67 是一种内源性细胞增殖标记物,通常表达于除 G0 和 G1 早期大多数细胞有丝分裂过程中,通过检测该标记物水平可了解细胞增殖情况<sup>[15]</sup>; NeuN 为神经元核抗原可溶性核蛋白,是成熟神经元的标志。本研究免疫组化检查结果显示,联合组小鼠大脑皮质神经元 APP 阳性蛋白表达明显减少, Ki-67 阳性表达细胞增多,海马区 NeuN 阳性细胞增殖显著。上述结果均提示 NGF 联合运动训练改善认知功能的机制可能与降低 APP 蛋白异常聚集、减少皮质神经元损伤、提高内源性神经细胞增殖能力、促进神经元存活有关,其确切分子作用机制还有待进一步探讨。

### 参 考 文 献

- [1] Joshi YB, Praticò D. The 5-lipoxygenase pathway: oxidative and inflammatory contributions to the Alzheimer's disease phenotype [J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 8(1): 436. DOI: 10.3389/fncel.2014.00436.
- [2] Allen SJ, Watson JJ, Shoemark DK, et al. GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration [J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 138(2): 155-175. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.01.004.
- [3] Yang C, Liu Y, Ni X, et al. Enhancement of the nonamyloidogenic pathway by exogenous NGF in an Alzheimer transgenic mouse model [J]. *Neuropeptides*, 2014, 48(4): 233-238. DOI: 10.1016/j.npep.2014.04.005.
- [4] Satoh M, Ogawa J, Tokita T, et al. The effects of physical exercise with music on cognitive function of elderly people: Mihama-Kiho project [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e95230. DOI: 10.1371/journal.pone.0095230.
- [5] Liu HL, Zhao G, Cai K, et al. Treadmill exercise prevents decline in spatial learning and memory in APP/PS1 transgenic mice through im-

- provement of hippocampal long-term potentiation [J]. *Behav Brain Res*, 2011, 218(2): 308-314. DOI: 10.1016/j.bbr.2010.12.030.
- [6] 骆庆和, 赵文娟, 殷明. 阿尔茨海默病动物模型研究 [J]. *动物实验与比较医学*, 2012, 32(1): 80-88. DOI: 10.39690.issn.1674-5817.2012.01.020.
- [7] 杨红旗, 李学, 蒋秋焕, 等. 运动训练对痴呆小鼠记忆功能的影响及其可能机制 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2012, 34(1): 17-20. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2012.01.004.
- [8] Tan T, Xie J, Liu T, et al. Low-frequency (1 Hz) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) reverses A $\beta$  (1-42)-mediated memory deficits in rats [J]. *Exp Gerontol*, 2013, 48(8): 786-794. DOI: 10.1016/j.exger.2013.05.001.
- [9] Matrone C, Barbagallo AP, La Rosa LR, et al. APP is phosphorylated by TrkA and regulates NGF/TrkA signaling [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(33): 11756-11761. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1960-11.2011.
- [10] Hou Y, Wang Y, Zhao J, et al. Smart Soup, a traditional Chinese medicine formula, ameliorates amyloid pathology and related cognitive deficits [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e111215. DOI: 10.1371/journal.pone.0111215.
- [11] Chen XQ, Fawcett JR, Rahman YE, et al. Delivery of nerve growth factor to the brain via the olfactory pathway [J]. *J Alzheimers Dis*, 1998, 1(1): 35-44.
- [12] 赵燕燕, 刘新霞, 陈春生, 等. 运动训练对老年痴呆小鼠的改善作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(7): 931-934.
- [13] van Praag H, Fleshner M, Schwartz MW, et al. Exercise, energy intake, glucose homeostasis, and the brain [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(46): 15139-15149. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2814-14.2014.
- [14] Kim SE, Ko IG, Kim BK, et al. Treadmill exercise prevents aging-induced failure of memory through an increase in neurogenesis and suppression of apoptosis in rat hippocampus [J]. *Exp Gerontol*, 2010, 45(5): 357-365. DOI: 10.1016/j.exger.2010.02.005.
- [15] Kee N, Sivalingam S, Boonstra R, et al. The utility of Ki-67 and BrdU as proliferative markers of adult neurogenesis [J]. *J Neurosci Methods*, 2002, 115(1): 97-105.

(修回日期: 2016-04-13)

(本文编辑: 易 浩)

## 《中华物理医学与康复杂志》第七届编辑委员会通讯编委名单

(按姓氏笔画排序)

马 超 尹 勇 王俊华 王楚怀 王蓓蓓 白玉龙 刘雅丽 孙乐蓉 毕 胜  
 许 涛 许光旭 余 茜 张载福 李 丽 李铁山 李雪萍 杨卫新 汪 萍  
 汪 琴 汪军民 陆 敏 陈 刚 陈 翔 范晓华 姜志梅 胡昔权 胥方元  
 商晓英 舒 彬 谢 明 虞乐华