

论著·基础研究

运动训练对 SHR/SP 大鼠 VD 模型认知功能及海马 ChAT、AChE 活性的影响*

曾贵刚¹, 张 申¹, 顾坚忠², 陈国强³, 魏品康^{1△}

(1. 第二军医大学附属上海长征医院中医理疗科, 上海 200003; 2. 中国科学院上海实验动物中心, 上海 201615; 3. 上海西普尔-必凯实验动物有限公司, 上海 201203)

摘要:目的 观察运动训练对自发性高血压脑卒中倾向大鼠(SHR/SP)血管性痴呆(VD)模型认知能力及 ChAT、AChE 活性的影响。方法 将雄性 SHR/SP 大鼠 30 只,分为假手术组、模型组、运动组,每组各 10 只,采用分次结扎 2-VO 法制作 VD 模型,假手术组、模型组术后正常饲养不做干预;运动组术后采用跑台训练(DSPT-1)8 周,训练完成后采用 Morris 水迷宫检测各组大鼠认知功能,最后处死大鼠取材检测海马胆碱乙酰转移酶(ChAT)及乙酰胆碱酯酶(AChE)活性。结果 在定位航行训练中,假手术组大鼠潜伏期明显少于运动组和模型组大鼠,但运动组大鼠潜伏期明显短于模型组大鼠($P<0.05$);在空间探索实验中,假手术组大鼠跨越原平台次数明显多于其他两组大鼠,运动组大鼠跨越原平台次数明显多于模型组($P<0.05$);运动训练可增加海马 ChAT 活性及降低 AChE 活性。结论 运动训练可改善 SHR/SP 大鼠 VD 模型海马胆碱能系统的功能,进而提高认知能力。

关键词:痴呆;血管性;卒中;大鼠;近交 SHR;运动;胆碱乙酰转移酶;乙酰胆碱酯酶

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.11.019

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)11-1335-03

Effects of exercise training on cognitive function, ChAT and AChE activity in SHR/SP rat vascular dementia model*

Zeng Guigang¹, Zhang Shen¹, Gu Jianzhong², Chen Guoqiang³, Wei Pinkang^{1△}

(1. Department of Traditional Chinese Medicine Physiotherapy, Affiliated Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China; 2 Shanghai Laboratory Animal Center, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201615, China; 3. Shanghai Xipuier-Bikai Laboratory Animal Co., Ltd., Shanghai 201203, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of the exercise training on the cognitive function, choline acetyltransferase (ChAT) activity and acetylcholinesterase (AChE) activity in stroke prone spontaneously hypertensive rat (SHR/SP) vascular dementia model. **Methods** 30 male SHR/SP rats were randomly divided into sham operation group, model group and exercise group ($n=10$). The VD model was established by the fractional ligation of bilateral carotid artery (2-VO). The sham operation group and the model group were given the normal feeding without intervention after operation; the exercise group adopted the treadmill exercise (DSPT-1) for 8 weeks. After the exercise, the Morris maze test was conducted for evaluating the cognitive function in each group. The rats were finally killed for detecting the ChAT activity and AChE activity of hippocampus. **Results** In the positioning navigation training, the latency period of the sham operation group was significantly short than that of the exercise group and the model group, but the latency period of the exercise group was obviously short than that of rats in the model group ($P<0.05$); in the spatial exploration test, the rats in the sham operation group had more frequency of crossing platform than the other two groups, the exercise group had more frequency of crossing platform in platform quadrant than the model group ($P<0.05$); the exercise training could increase the ChAT activity and lower the AChE activity of hippocampus. **Conclusion** The exercise training can improve the function of hippocampal cholinergic system in SHR/SP and then increase the cognitive ability.

Key words: dementia; vascular; stroke; rats; inbred SHR; exercise; choline acetyltransferase; acetylcholinesterase

血管性痴呆(vascular dementia, VD)是指由脑血管病引起的认知功能障碍,尤其是学习记忆功能的减退,不仅影响患者的生活质量,而且造成巨大的社会和家庭负担。相关流行病学报道指出,VD的危险因素主要有高血压、糖尿病、高脂血症等^[1-2]。因此,采用一种理想的、接近临床 VD 病因、病理的动物模型进行相关研究,将更加真实地模拟 VD 发病过程。本课题组前期采用自发性高血压脑卒中倾向大鼠(stroke prone spontaneously hypertensive rat, SHR/SP)制作 VD 模型,较好地反映了持续高血压基础上产生的 VD 的特征^[3],本研究拟采用运动训练干预前期制作的 SHR/SP 大鼠 VD 模型,观察其

对认知功能、海马胆碱乙酰转移酶(choline acetyltransferase, ChAT)及乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)的影响,并探讨相关可能的机制。

1 材料与方法

1.1 材料 选用清洁级 SHR/SP 大鼠 30 只,鼠龄 4 个月,体质量 350~400 g,由上海中科院实验动物中心提供[SCXK(沪)2007-0005],采用尾套法测量备选剔除血压低于 180 mm Hg 的 SHR/SP 大鼠。

1.2 方法

1.2.1 实验动物分组及手术方法 实验动物共分为 3 组,分

表 1 各组大鼠平均逃避潜伏期比较($\bar{x}\pm s,n=10,s$)					
组别	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天
假手术组	69.40±15.88	26.47±11.32	20.10±6.89	17.51±5.69	17.47±3.56
运动组	66.80±14.17	39.44±9.73 ^a	29.39±6.31 ^a	24.06±4.49 ^a	22.40±4.38 ^a
模型组	67.19±17.39	52.24±16.34 ^{bc}	46.90±16.04 ^{bc}	35.99±15.03 ^{bc}	31.41±12.73 ^{bc}

^a: $P<0.05$,^b: $P<0.01$,与假手术组比较;^c: $P<0.05$,与运动组相比。

别为假手术组、模型组和运动组,采用分次结扎 2-VO 法制作 VD 模型^[4],具体操作如下:(1)模型组和运动组,1%戊巴比妥钠(3 mL/kg)腹腔注射麻醉后将大鼠仰卧位固定于手术台,颈部皮肤剪毛备皮,聚维酮碘及乙醇常规消毒。切口位于颈正中线右侧旁开 0.5 cm 处,长约 1 cm。钝性分离皮下组织后,于切口正下方的斜方肌与气管夹角处可见右侧颈总动脉搏动。分离出右侧颈总动脉后,以 4 号丝线双重结扎。术中动作轻柔,避免钳夹和过分牵拉迷走神经,注意无菌原则,结扎后分层缝合。术后 1 周,于颈正中线左侧旁开 0.5 cm 处切开,分离并双重结扎左侧颈总动脉,其余操作同前。(2)假手术组,双侧颈总动脉不结扎,其余同上。造模后选取存活大鼠,每组各 10 只。
1.2.2 术后处理 假手术组、模型组术后正常饲养不做干预。运动组大鼠采用多通道电动跑台训练(DSPT-1),大鼠在手术前均经过适应性训练 3 d,每次 10 min,在术后 24 h 开始予以正式训练,每天 30 min,每周 5 d,连续 8 周。跑台参数设置如下:平板斜度为 0 度;履带传输速度术后第 1~2 天 5 m/min,术后第 3~5 天 8 m/min,第 5 天后 12 m/min,连续训练 8 周。所有运动训练均在动物暗周期 18:00~22:00 完成。

1.2.3 行为学检测方法 8 周后采用 Morris 水迷宫(上海吉量软件科技有限公司提供,Morris 水迷宫视频分析系统)对 3 组大鼠进行检测,实验过程中保持水温 25 ℃,保持环境安静及光线恒定,并于水迷宫 4 个象限设置不同参照物,实验者应避免经常变换位置。Morris 水迷宫检测分为两部分进行:(1)定位航行实验。实验前 1 d 让大鼠于迷宫内进行自由适应性游泳 2 min,从第 1 天起,每天分上、下午各训练 2 次。训练时随机选择一个非平台所在象限入水点,将大鼠面向池壁放入水中,系统自动记录大鼠寻找并爬上平台时所需时间(逃避潜伏期)及运动轨迹,每次训练间隔为 120 s。如果大鼠在 120 s 内未找到平台,须将其引至平台站立 10 s,潜伏期计为 120 s,每天 4 次潜伏期的算术平均值作为这一时间段的学习成绩。每次训练后用毛巾擦干大鼠,单独置于鼠笼内 5 min 后再移入同组鼠笼。(2)空间搜索实验。于第 5 天最后 1 次训练后撤除水下平台,在同一入水点将大鼠面向池壁放入水中,系统自动记录其在 120 s 内跨过原平台相应位置的次数及运动轨迹,计算大鼠在水池目标象限区游泳时间占游泳总时间的百分比,并将其作为评价大鼠学习记忆成绩的指标。

1.2.4 ChAT 和 AChE 活性测定 Morris 水迷宫检测结束后将 3 组大鼠快速断头,取出全脑置于冰盒上迅速分离海马并称重,按照质量 1:9 的比例加入 4 ℃生理盐水制备 10%匀浆,将匀浆液置于离心机 3 000 r/min 离心 20 min,取上清液,按 ChAT 检测试剂盒、AChE 检测试剂盒(南京建成生物工程研究所提供)说明书上具体步骤测定 ChAT 和 AChE 活性。

1.3 统计学处理 所有数据采用 SAS8.0 统计软件进行分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

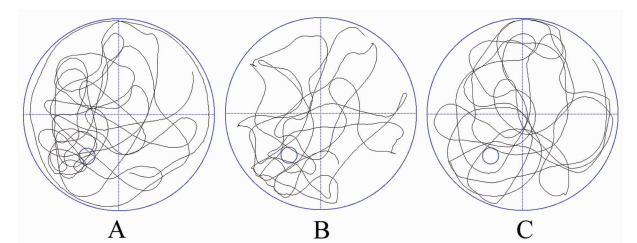
2 结 果

2.1 各组大鼠定位航行实验结果比较 各组大鼠在水迷宫定位航行训练中,寻找平台的平均逃避潜伏期均有显著改善,一般随着训练次数的增加,其潜伏期均有不同程度的缩短。假手术组大鼠在训练后第 3 天趋于平稳,运动组、模型组大鼠在训练后第 4 天起趋于平稳。假手术组大鼠潜伏期明显少于运动组和模型组($P<0.05$),运动组大鼠潜伏期明显短于模型组($P<0.05$),见表 1。

2.2 各组大鼠空间探索实验结果比较 定位航行训练完成后移除平台,各组大鼠依记忆寻找原平台,假手术组大鼠 120 s 跨越原平台次数明显多于其他两组大鼠($P<0.05$),运动组大鼠 120 s 跨越原平台次数明显多于模型组大鼠($P<0.05$)。各组大鼠在目标平台象限探索时间百分比和跨越原平台次数,见表 2。各组大鼠在空间探索实验中的游泳轨迹,见图 1。

表 2 各组大鼠空间探索实验结果比较($\bar{x}\pm s,n=10$)		
组别	时间百分比(%)	穿越次数(次)
假手术组	37.05±4.63	3.18±1.94
运动组	34.38±7.50 ^a	2.63±0.73 ^a
模型组	25.17±6.18 ^{bc}	1.11±0.76 ^{bc}

^a: $P<0.05$,^b: $P<0.01$,与假手术组比较;^c: $P<0.05$,与运动组比较。



A:假手术组;B:运动组;C:模型组。
图 1 各组大鼠在空间探索实验中的游泳轨迹

2.3 各组大鼠 ChAT 和 AChE 水平比较 模型组大鼠海马 ChAT 活性较假手术组大鼠低,而 AChE 活性较假手术组大鼠高($P<0.01$),运动组大鼠较模型组海马中 ChAT 活性升高、AChE 活性降低($P<0.05$),见表 3。

表 3 各组大鼠 ChAT 和 AChE 水平比较($\bar{x}\pm s,n=10$)		
组别	ChAT(U/g)	AChE(U/mg)
假手术组	148.84±7.33	0.55±0.05
运动组	104.96±9.75 ^a	0.70±0.04 ^a
模型组	94.90±7.60 ^{ab}	0.81±0.05 ^{ac}

^a: $P<0.01$,与假手术组比较;^b: $P<0.05$,^c: $P<0.01$,与运动组比较。

3 讨 论

SHR/SP 大鼠作为研究原发性高血压的重要动物模型,在

出生后几个月内能够自行发展成为稳定的高血压,同时伴有脑组织等高血压相关靶器官的损伤^[5]。脑组织损伤涉及不同层次的多个脑区,如脑血管、血脑屏障、海马 CA1 区、纹状体、齿状回等均可出现多种病理改变,且随高血压程度的不断加深而加重,最终表现为认知功能损伤。脑血管因素与长期高血压常常合并产生 VD,共同导致认知功能缺损。以往研究多以正常大鼠为基础制作 VD 模型,反映了持续低灌流对大脑的损害,但不能模拟在长期高血压基础上大脑持续低灌流所产生的 VD,SHR/SP 大鼠可以很好地模拟长期高血压与持续低灌流两种因素共同导致的 VD,与临床长期高血压后卒中导致的 VD 病例有很高的相似度^[6]。

海马是学习、记忆的高级神经活动中枢,海马胆碱能神经元损伤是认知功能受损的形态学基础,海马乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)的水平与记忆功能密切相关^[7-8]。海马组织中的 Ach 存在于胆碱能神经元囊泡中, Ach 由胆碱在 ChAT 的催化下合成,由囊泡释放后立刻被 AchE 水解。ChAT 与 AchE 共同维持着 Ach 的动态平衡。海马组织对缺血极为敏感,缺血会损坏海马组织中的胆碱能神经元,释放 Ach 并被 AchE 分解,脑内 Ach 水平降低,大鼠的学习记忆能力随之下降。由于 Ach 性质不稳定容易水解,直接准确测定其水平比较困难,而 ChAT 与 AchE 便于检测,且与 Ach 代谢密切相关。因此,通过检测 ChAT 与 AchE 即可判断脑内 Ach 水平的变化^[9]。

在本研究中,模型组大鼠较假手术组大鼠海马 AchE 活性升高,而 ChAT 活性降低,提示胆碱能神经元损伤,这与以往研究证实 SHR/SP 大鼠 VD 模型大脑皮质、海马和脑脊液中的 Ach 水平明显下降一致^[10]。运动训练与中枢神经系统内胆碱能系统密切相关,踏板跑能使大鼠海马 Ach 释放增加;长期适量运动能提高海马与皮质内胆碱能纤维密度^[11];运动训练可促使大鼠海马 ChAT mRNA 表达的上调和 AchE mRNA 表达的下调^[12]。本实验结果也证实通过运动训练可以抑制 SHR/SP 大鼠 VD 模型海马 AchE 活性,提高 ChAT 活性,改善胆碱能系统的功能,进而增加海马 Ach 水平,从而改善 SHR/SP 大鼠 VD 模型的认知能力。

目前尚无治疗和预防 VD 的特效药物,临床用药也以减缓认知功能减退的进程,提高患者生存质量等对症治疗为主。胆碱酯酶抑制剂近年来成为 VD 治疗的主要用药之一^[13],但患者需长期服药,容易出现恶心、食欲下降等胃肠道反应,导致耐受性较差^[14],药物治疗 VD 仅能在一定程度上延缓认知功能的减退,不能改变痴呆的进程,因而对 VD 血管性危险因素的预防,仍然是 VD 根本的防治措施^[15]。

运动训练可对抗 VD 认知功能缺损,增加大脑的“认知功能储备”^[16],且作为一种积极主动的治疗方法,几乎无不良反应,因而成为近年来 VD 治疗的热点。适宜的运动训练能够协助改善海马胆碱能系统的功能,调节 Ach 的生理代谢,进而提高 VD 认知能力,与相应的药物协同治疗 VD,可减少药物用量及相关不良反应。同时,运动训练可通过改变 SHR 大鼠的血流动力学、血管的弹性、降低交感神经的活性、改善内皮功能、改善血管顺应性等机制降低血压^[17-20],不仅能降低高血压危险因素,而且能直接降低血压,尤其适宜作为长期高血压基础上所产生 VD 的非药物治疗手段。

综上所述,运动训练可通过改善 SHR/SP 大鼠 VD 模型胆碱能系统的功能,提高海马 Ach 水平,促进认知能力恢复,

为高血压基础上产生的 VD 治疗提供了一种新的思路,但由于高血压基础上产生 VD 是一个长期复杂的过程,运动训练的最佳强度、最佳方式及其对海马 ChAT、AchE 活性的影响规律还有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Wang JG, Staessen JA, Gong L, et al. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group [J]. Arch Intern Med, 2000, 160(2): 211-220.
- [2] 余绍祖. 血管性痴呆[J]. 内科危急重症杂志, 1999, 3(2): 74-76.
- [3] 曾贵刚, 张申, 顾坚忠, 等. SHR/SP 与 Wistar 大鼠血管性痴呆模型的比较研究[J]. 实验动物与比较医学, 2012, 32(6): 461-466.
- [4] 黄文革, 郭芬芬, 刘慰华, 等. 血管性痴呆动物模型制作方法的改良[J]. 中国比较医学杂志, 2011, 21(5): 49-52, 84.
- [5] Mignini F, Vitaioli L, Sabbatini M, et al. The cerebral cortex of Spontaneously hypertensive rats: a quantitative microanatomical study [J]. Clin Exp Hypertens, 2004, 26(4): 287-303.
- [6] 乔松, 冯加纯, 杨晶, 等. 自发性高血压和持续低灌流模型大鼠记忆能力与脑组织病理学对比研究[J]. 解放军医学杂志, 2008, 33(6): 725-729.
- [7] Nyakas C, Granic I, Halmy LG, et al. The basal forebrain cholinergic system in aging and dementia. Rescuing cholinergic neurons from neurotoxic amyloid- β 42 with memantine [J]. Behav Brain Res, 2011, 221(2): 594-603.
- [8] Tomimoto H, Ohtani R, Shibata M, et al. Loss of cholinergic pathways in vascular dementia of the Binswanger type [J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2005, 19(5/6): 282-288.
- [9] 张泰鹏, 莫雪安, 刘金萍, 等. 甘露醇对骨髓间充质干细胞治疗血管性痴呆大鼠行为学及海马胆碱能系统的影响 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2011, 28(4): 317-320.
- [10] Kimura S, Saito H, Minami M, et al. Pathogenesis of vascular dementia in stroke-prone spontaneously hypertensive rats [J]. Toxicology, 2000, 153(1/2/3): 167-178.
- [11] 许敬, 钟卫权, 杨波, 等. 运动后大鼠小脑乙酰胆碱酯酶的动态变化及其对运动调节的作用 [J]. 中国临床康复, 2004, 8(9): 1736-1737.
- [12] 余锋, 徐波, 孙立岩, 等. 跑台运动缓解 D-半乳糖 AD 大鼠学习记忆能力下降及其与海马 ChAT、AchE 的关系 [J]. 北京体育大学学报, 2013(3): 62-66.
- [13] Zhang HY, Zheng CY, Yan H, et al. Potential therapeutic targets of huperzine A for Alzheimer's disease and vascular dementia [J]. Chem Biol Interact, 2008, 175(1/2/3): 396-402.
- [14] Raina P, Santaguida P, Ismaila A, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence renew for a clinical practice guideline [J]. Ann Intern Med, 2008, 148(5): 379-397. (下转第 1340 页)

3 讨 论

建立 BPH 模型必须具备睾丸存在和年龄增长两个重要条件^[4]。花生根乙醇提取物高、中剂量治疗组的前列腺指数较模型组减少,显示花生根乙醇提取物能抑制 TP 所致大鼠前列腺增生;但花生根乙醇提取物低剂量治疗组其前列腺指数与模型组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),未见有抑制前列腺增生作用。花生根乙醇提取物抑制前列腺增生作用具有量效关系。花生根乙醇提取物各剂量治疗组、模型组和对照组大鼠的精囊腺、睾丸湿质量和指数比较,差异无统计学意义($P>0.05$),说明花生根乙醇提取物和 TP 对大鼠精囊腺、睾丸生长无明显影响。花生根乙醇提取物各剂量治疗组大鼠体质量增长正常,与模型组、对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),说明花生根乙醇提取物对大鼠体质量无明显影响。

Bcl-2 及 Bax 基因在 Bcl-2 基因家族中是极重要的成员。通过转基因动物和基因转染实验研究发现,Bcl-2 基因对细胞凋亡具有明显的抑制作用^[5]。张学军等^[6]运用转基因技术培育出 Bcl-2 前列腺组织特异性转基因小鼠,该小鼠前列腺组织过量表达 Bcl-2 蛋白,并伴有前列腺增生的病理学改变。Bcl-2 蛋白在转基因鼠的前列腺体内的过量表达,能够引发前列腺良性增生^[6]。Kyprianou 等^[7]也发现 Bcl-2 蛋白在前列腺增生组织中表达较前列腺正常组织中明显升高。Bcl-2 是程序性细胞凋亡的抑制基因,有研究表明,人 BPH 的组织标本中 Bcl-2 蛋白的表达明显增加^[8]。

细胞的增殖和死亡保持动态平衡是保证器官细胞总数目衡定的前提。正常前列腺的大小得以保持恒定也是由增殖的细胞数目和凋亡的细胞数目相当所决定。BPH 时各种因子的表达水平发生改变,使这一平衡被打破,表现为细胞的复制增加或细胞的凋亡数目减少,从而引起总的细胞数目增加,导致前列腺体积的增大^[9]。

Bax 和 Bcl-2 蛋白的作用完全相反,Bax 蛋白具有对抗 Bcl-2 蛋白抑制凋亡的作用。有研究发现,Bcl-2/Bax 蛋白之间比例是决定对细胞凋亡抑制作用强弱的关键因素,因此 Bax 是极重要的促细胞凋亡基因^[9]。细胞凋亡(apoptosis)亦称为细胞程序死亡(programmed cell death)是一种选择性的生理死亡,在正常组织中,细胞增殖速率和细胞死亡速率间存在着平衡,一旦不平衡发生,无论是通过细胞复制速率的增加还是细胞死亡速率的减少,其结果都是前列腺细胞的大量堆积及与之相应的前列腺的生长^[10]。细胞的增殖与凋亡在前列腺的发生、发展中均有重要的地位,抑制细胞凋亡因子 Bcl-2 是内源性抑制剂,能防止细胞凋亡,该因子的过量表达可促使前列腺增生组织中细胞凋亡减少。增殖速率增加与凋亡速率减缓最终的结果都是造成前列腺内细胞绝对数目的增加,从而形成

BPH。因此,BPH 的产生与 Bax 和 Bcl-2 蛋白有很重要的关系。

综上所述,花生根乙醇提取物对前列腺增生有明显的治疗作用,治疗组睾丸、精囊及体质量与对照组相比无明显影响。免疫组织化学结果检测显示,模型组 Bcl-2 表达率显著高于对照组,Bax 表达率显著低于对照组,表明前列腺增生是由前列腺组织中 Bcl-2 和 Bax 调控失衡所致,灌服花生根乙醇提取物后,Bcl-2 和 Bax 恢复到正常水平,使 Bcl-2/Bax 比值恢复至平衡状态,说明花生根乙醇提取物可通过调节凋亡基因的平衡而抑制前列腺的增生。

参考文献:

- [1] 吴阶平. 吴阶平泌尿外科学[M]. 济南:山东科技出版社, 2004:112-113.
- [2] 蔡文清,秦同文,黎玮,等. Bcl-2、Bax 和 c-myc 基因在前列腺增生症中表达的意义[J]. 中华实验外科杂志,2000, 17(5):433-434.
- [3] 康宁世. 花生根中药单方治愈男人前列腺肥大[M/CD]. (2012-06-07)[2013-01-20]. [http:// www. 360doc. com/ content/12/0607/20/156649_216694136. shtml](http://www.360doc.com/content/12/0607/20/156649_216694136.shtml).
- [4] 盛树东. 治疗良性前列腺增生症的植物药研究进展[J]. 山东医药,2011,51(39):112-114.
- [5] Marx J. Cell death studies yield cancer clues[J]. Science, 1993,259(5096):760-761.
- [6] 张学军,马腾骧. bcl-2 基因在良性前列腺增生中的作用[J]. 中华泌尿外科杂志,1997,18(2):97-99.
- [7] Kyprianou N, Tu H, Jacobs SC. Apoptotic versus proliferative activities in human benign prostatic hyperplasia[J]. Hum Pathol, 1996,27(7):668-675.
- [8] Sensibar JA. Analysis of cell death and cell proliferation in embryonic stages, normal adult, and aging prostates in human and animals[J]. Microsc Res Tech, 1995,30(4):342-350.
- [9] Krajewski S, Krajewska M, Shabaik A, et al. Immunohistochemical determination of in vivo distribution of Bax, a dominant inhibitor of Bcl-2[J]. Am J Pathol, 1994,145 (6):1323-1336.
- [10] 李祥光. 前列舒通对丙酸睾酮诱导的去势大鼠前列腺增生的作用机制[D]. 北京:中国中医科学院,2008.

(收稿日期:2013-10-23 修回日期:2013-12-10)

(上接第 1337 页)

- [15] 张冬梅,张艳. 胆碱酯酶抑制剂治疗血管性痴呆的临床评价[J]. 脑与神经疾病杂志,2013,21(1):75-78.
- [16] 叶青,王红卫,游咏,等. 运动训练对血管性痴呆大鼠海马 β 淀粉样蛋白及 β 分泌酶的影响[J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2012,21(10):887-889.
- [17] 黄秀珍. 运动训练对 SHR 血压的影响及其机制[J]. 中外医学研究,2012,10(18):141-143.
- [18] 郭琪,牛燕媚,上月正博. 运动联合培哚普利对自发性高血压大鼠大动脉顺应性的影响[J]. 中国康复医学杂志,

2013,28(2):129-133.

- [19] 冯红,武晶琼,周春明,等. 6 周无负重游泳运动降低 SHR 大鼠血压的血浆蛋白质组学研究[J]. 天津体育学院学报,2010(5):400-403.
- [20] Mueller PJ. Exercise training and sympathetic nervous system activity:evidence for physical activity dependent-neural plasticity[J]. J Clin Exp Pharmacol Physiol,2007, 34(4):377-384.

(收稿日期:2013-09-14 修回日期:2014-01-02)