

## • 综 述 •

## 运动疗法对脑出血神经保护作用机制的研究进展\*

李明暇<sup>1</sup>, 曹建洋<sup>1</sup>, 汤鲁滨<sup>2</sup>综述, 陈贵全<sup>3△</sup>, 杨国强<sup>3</sup>审校(1. 西南医科大学体育学院, 四川 泸州 646000; 2. 四川科技职业学院, 四川 成都 611745;  
3. 西南医科大学附属中医医院针灸推拿康复科, 四川 泸州 646000)

**[摘要]** 脑出血(ICH)是一种严重危害人类健康的疾病, ICH 后的功能障碍带来较高的致残率, 已成为一个严重的公共卫生问题。因此, 探索有效预防和治疗 ICH 的康复方法至关重要。运动疗法改善 ICH 后功能障碍的有效性显而易见, 可促进血管生成、神经再生和突触可塑性, 减轻 ICH 后的炎症反应、氧化应激和细胞凋亡发挥神经保护作用。然而, 运动疗法在 ICH 中发挥神经保护作用的分子机制仍然未知。因此, 该文通过回顾运动疗法防治 ICH 的临床和动物实验证据, 以期揭示运动疗法潜在的神经保护机制, 为运动疗法在 ICH 功能康复领域提供一定的理论依据。

**[关键词]** 脑出血; 运动疗法; 神经保护; 康复; 机制; 综述

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.13.025

**中图法分类号:** R743.34; S854.5+4

**文章编号:** 1009-5519(2024)13-2282-05

**文献标识码:** A

## Research progress on the neuroprotective mechanism of exercise therapy on cerebral hemorrhage\*

LI Mingxia<sup>1</sup>, CAO Jianyang<sup>1</sup>, TANG Lubin<sup>2</sup>, CHEN Guiquan<sup>3△</sup>, YANG Guoqiang<sup>3</sup>(1. College of Physical Education, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China;  
2. Sichuan University of Science and Technology, Chengdu, Sichuan 611745, China;  
3. Department of Acupuncture and Massage Rehabilitation, the Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

**[Abstract]** Intracerebral hemorrhage(ICH) is a serious disease that endangers human health. Dysfunction after ICH brings a high disability rate and has become a serious public health problem. Therefore, it is very important to explore effective rehabilitation methods for the prevention and treatment of ICH. The effectiveness of exercise therapy in improving dysfunction after ICH is obvious. It can promote angiogenesis, nerve regeneration and synaptic plasticity, and reduce inflammatory response, oxidative stress and apoptosis after ICH to play a neuroprotective role. However, the molecular mechanism by which exercise therapy plays a neuroprotective role in ICH remains unknown. Therefore, this article reviewed the clinical and animal experimental evidence of exercise therapy in the prevention and treatment of ICH, in order to reveal the potential neuroprotective mechanism of exercise therapy, and provide a theoretical basis for exercise therapy in the field of ICH functional rehabilitation.

**[Key words]** Cerebral hemorrhage; Exercise therapy; Neuroprotection; Rehabilitation; Mechanism; Review

脑出血(ICH)是一种常见的脑卒中亚型, 有较高的致死率和致残率, 占有脑卒中的 10%~20%<sup>[1]</sup>。在 ICH 发生 1 年内, 仅 50% 的患者幸存, 且幸存者中 50% 仍存在严重的残疾, 这无疑给全球医疗卫生系统带来了巨大负担<sup>[2]</sup>。运动疗法是指以运动学、生物力学和神经发育学为基础, 以改善身体、生理、心理和神经的功能障碍为主要目标, 以作用力和反作用力为主要因素, 通过主动和被动性躯体活动, 利用器械、徒手或患者自身力量提高患者运动功能的一种训练方法<sup>[3-4]</sup>。更好地了解运动疗法如何改善 ICH 后的功能

障碍对提高康复治疗效果、降低残疾率至关重要。本文从 ICH 的病理机制着手, 通过探讨运动康复对 ICH 可能的神经保护机制, 为运动疗法防治 ICH 提供新思路。

## 1 ICH 的病理机制

ICH 病理进展主要包括原发性脑损伤(PBI)和继发性脑损伤(SBI)。PBI 是血管破裂形成颅内血肿, 随后血肿扩张机械压迫周围脑组织形成占位效应, 导致颅内压升高, 使局部脑组织发生缺血性改变。外渗的血液成分直接激活小胶质细胞引发急性炎症、细胞

\* 基金项目: 四川省科技计划联合创新专项项目(2022YFS0613-B3); 泸州市科技计划项目(2022-JY1-149); 西南医科大学校级科研项目(2021ZKQN125)。

△ 通信作者, E-mail: chenguiquan1973@126.com。

毒性、氧化损伤,最终导致神经元死亡、血脑屏障(BBB)破坏甚至脑水肿,严重者可发生脑疝<sup>[5]</sup>。SBI是在PBI的基础上,出血后血液成分渗入脑组织诱发一系列病理反应,其病理过程通常包括凝血酶释放、小胶质细胞激活、红细胞裂解、损伤相关分子模式(DAMP),主要涉及炎症反应、氧化应激(OS)、兴奋性毒性、细胞毒性、细胞死亡,甚至更多的病理机制,这些被认为是ICH的潜在治疗靶点<sup>[6]</sup>。脑损伤后,小胶质细胞立即作出反应并参与脑损伤,小胶质细胞/巨噬细胞释放各种细胞因子、趋化因子、自由基和其他有毒物质,导致脑水肿和大量神经元死亡,多种细胞因子进一步刺激小胶质细胞,加重炎症反应并进一步诱发细胞死亡<sup>[7]</sup>。受损细胞释放DAMP,其通过与细胞表面的特定受体结合,激活核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路和小胶质细胞,诱发炎症反应—细胞死亡—DAMP释放—炎症反应的恶性循环,进一步加重SBI<sup>[8]</sup>。总之,ICH后的病理变化极其复杂,阐明出血后的损伤机制对于控制脑损伤及开发新的疗法至关重要。

## 2 运动疗法在ICH中的作用机制

### 2.1 调节血管生成

血管生成是指通过血管内皮细胞的增殖,在现有血管基础上形成新的血管。血管内皮生长因子(VEGF)是一种重要的血管生成刺激因子,能促进血管内皮细胞的增殖。在大脑中,VEGF负责调节血管生成、神经保护、神经生成和新神经元向局部受损区域迁移,VEGF与其受体VEGF1和VEGF2结合,促进血管再生和BBB的修复,重新建立受损组织的代谢和营养供应<sup>[9]</sup>。ICH后继发性损伤导致大脑不同程度的局灶性缺血、缺氧、局部神经元细胞死亡,而血肿周围组织的血管生成有利于促进局部脑组织的血液供应,维持神经系统功能并改善缺血缺氧,促进ICH神经元存活和功能恢复。ICH后受损脑组织的血管生成增加,使脑血管网络代偿性重塑,从而减轻脑损伤<sup>[10]</sup>。有研究显示,ICH后VEGF、Flt-1和Flk-1上调,而用VEGF受体和造血生长因子(HGF)受体处理的ICH动物中观察到VEGF和HGF的表达水平降低。这提示通过改变VEGF及其受体的表达来调控血管生成,可能是促进ICH后神经修复的一种有希望的治疗方法<sup>[11]</sup>。

有研究发现,运动可以促进骨骼肌血液中乳酸的积累,然后乳酸穿过BBB,激活乳酸受体羧基酸受体1(HCAR1),刺激大脑中VEGF和血管生成的水平,对大脑产生积极作用<sup>[12]</sup>。此外,向ICH大鼠注射外源性乳酸可能通过激活NF- $\kappa$ B通路诱导血管生成和神经发生,从而对ICH大鼠产生神经保护作用<sup>[13]</sup>。在ICH动物模型中,有学者推测运动的神经保护作用与乳酸诱导的血管生成和其他运动因子有关,如鸢尾素、胰岛素样生长因子1(IGF1)和组织蛋白酶B等<sup>[14]</sup>,ICH后血管生成的神经保护作用为运动介导的ICH保护机制提供了新的视角。但是,另外有证据表明,VEGF在脑卒中中具有双重作用,VEGF不仅

能促进血管新生,保护缺血区域的神经元存活,还能增强血管通透性、诱发神经炎症并增加颅内压<sup>[9]</sup>。HGF和VEGF的表达增加会促进内皮细胞增殖,加剧ICH患者的病理状况<sup>[15]</sup>。

综上,运动疗法可通过调节血管生成对ICH产生有益作用,而急性期的运动干预所诱导的血管生成可能对ICH康复产生不利影响,何时进行运动干预以发挥血管生成的保护作用值得进一步研究。

### 2.2 调节炎症反应

神经炎症被认为是ICH诱导的SBI的重要组成部分,随着ICH的进展,血液成分进入脑实质后立即产生炎症反应,随后激活小胶质细胞,各类免疫细胞浸润释放各种细胞因子、趋化因子、自由基和其他细胞毒性物质,导致组织损伤和BBB破坏及脑细胞死亡。小胶质细胞在ICH后神经炎症中扮演着重要角色并表现出双向影响。活化的小胶质细胞通常被分为M1型和M2型,M1型小胶质细胞具有促炎特性,产生促炎性细胞因子白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、IL-6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、CXCL8、CCL2和CCL5加重炎症反应,而M2型小胶质细胞具有抗炎作用,分泌抗炎细胞因子IL-4、IL-10、IL-13、IL-1Ra和转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )减轻ICH周围的炎症级联<sup>[5,16]</sup>。因此,平衡小胶质细胞极化可能是改善ICH诱导的SBI有前景的治疗靶点。

在对抗神经炎症方面,运动疗法已显示出其独特的有益性,运动通过调节小胶质细胞激活和神经炎症来维持大脑的平衡,保护大脑免受病理损伤。运动通过调节TLR和MAPK信号通路,增强抗炎细胞因子的表达,抑制促炎性细胞因子的产生,从而抑制小胶质细胞的活化起到抗神经炎症的作用<sup>[17]</sup>。与晚期运动相比,ICH后早期运动(从术后第2天开始)降低了促炎性细胞因子IL-1 $\beta$ 的表达、下调TLR的表达并增加了生长因子的表达,这可能与早期运动诱导M2型小胶质细胞极化有关<sup>[18]</sup>。LIU等<sup>[19]</sup>通过对ICH大鼠进行为期14d、每天30min的跑步机训练发现,运动训练增加了ICH大鼠抗炎细胞因子TNFAIP3和SLC2A1的mRNA表达。另一项研究发现,非常早期的跑步机运动(手术后24h内)增加了ICH大鼠纹状体中促炎性细胞因子IL-1 $\beta$ 的表达,这可能是通过激活M1型小胶质细胞,刺激炎症小体诱导的热化发生,导致IL-1 $\beta$ 水平升高<sup>[20]</sup>。临床试验进一步证实了这一发现,在ICH急性期(24h内)进行运动非常不利于损伤的修复<sup>[21]</sup>。因此,明确运动疗法介入ICH康复时期的最佳节点将有助于确保患者最大限度的功能恢复。

运动可能通过抑制ICH后小胶质细胞的M1极化和一些炎症信号通路发挥神经保护作用。在ICH模型中,进一步探索运动康复介导的小胶质细胞极化机制将有助于新疗法的开发。此外,确定ICH后运动干预的最佳时间、强度和频率也是亟须关注的关键问题。

### 2.3 缓解OS

OS是机体对各种有害刺激作出反应

并产生过量活性氧自由基(ROS)和活性氮自由基(RNS),导致 ROS 失衡和(或)抗氧化系统缺乏,引起细胞毒性并最终导致组织损伤<sup>[22]</sup>。OS 已被证明在 ICH 后的病理进展中起着重要作用,包括 OS 引起的神经炎症、神经毒性或细胞死亡、BBB 破坏、血肿周围水肿和神经元丢失。铁离子、血红素和凝血酶等血细胞分解产物可诱导过量 ROS 的产生,导致 BBB 破坏和致命的脑水肿,并伴大量脑细胞死亡。ICH 后,外周血中性粒细胞渗入脑组织中释放大促炎性细胞因子并产生 ROS,进而破坏 BBB。此外,小胶质细胞释放促炎性细胞因子,从而诱导 OS 引起炎症反应,两者形成恶性循环<sup>[23]</sup>。

近年来,运动诱导的神经功能恢复和 OS 之间的联系受到研究者广泛关注。就 ICH 模型而言,运动疗法对 OS 的影响目前知之甚少,仅有少量的证据显示运动介导的氧化损伤的神经保护作用。LIU 等<sup>[19]</sup>通过生物信息分析确定了与 TNF 信号通路显著相关的靶基因 IL-6、MAPK8、TNFAIP3、MAPK1、PTGS2、CXCL2 和 ATF4,并在动物模型中进行验证。该研究对胶原酶诱导的 ICH 大鼠进行 14 d 跑步机训练(每天 30 min)发现,与未运动的 ICH 大鼠相比,运动组大鼠显示出低水平的 ATF4、MAPK1 和 MAPK8 表达,这提示运动通过抗氧化作用改善 ICH 后的神经损伤。WILLIAMSON 等<sup>[24]</sup>研究发现,ICH 后血肿周边铁和血红蛋白增多,导致持续性的氧化损伤。对 ICH 大鼠进行了 4 周运动技能训练后血红蛋白和铁清除增强,减少了血肿周区的慢性 OS。该研究推测运动训练可能通过上调抗氧化通路(如 Nrf2)促进血肿清除和减轻 ICH 诱导的 SBI。

这些证据表明,在动物模型中,ICH 后运动疗法可保护大脑免受氧化损伤,改善 ICH 后的神经损伤。不同运动模式和时间的选择可能对 ICH 后的 OS 产生不同的影响,运动对 ICH 后 OS 的影响需要进一步的临床前机制研究以确定最佳的干预方案。

**2.4 抑制细胞凋亡** ICH 后的细胞死亡包括细胞凋亡、自噬、焦亡和铁死亡等,其中细胞凋亡是研究较多的类型。细胞凋亡是一种由基因控制来维持内环境稳态的细胞程序性死亡形式,其主要特征为 DNA 降解成片段、染色质浓缩凝聚和细胞质的压缩<sup>[25]</sup>。Caspases 家族在细胞凋亡过程中起着关键作用,包括凋亡过程的启动和执行。Caspases 能够激活其他蛋白酶启动蛋白酶级联反应,执行多种细胞死亡过程。众多成员中,Caspase-3 被认为是神经元凋亡级联的关键执行者<sup>[25]</sup>。有研究报道,ICH 后 Bax 和 Caspase-3 的表达被纹状体的兴奋毒性激活,运动技能训练增加了 ICH 大鼠受损半球抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达和降低了促凋亡蛋白 Bax 和 Caspase-3 的表达,这种有效的机制可能与 PI3K/Akt 途径的激活有关<sup>[26-27]</sup>。最近的一项研究表明,对 ICH 小鼠进行 7 d 或 14 d(每天 30 min)的游泳训练可改善神经功能缺损,7 d 的游泳训练可明显改善改良神经系统严重程

度评分(mNSS),接受游泳训练的 ICH 小鼠体内 p-Akt/Akt、p-GSK3b/GSK3b 和 Bax/Bcl-2 的表达均低于 ICH 组。而 Akt 抑制剂组的 Bax/Bcl-2 表达增加,逆转了游泳训练的保护作用,游泳训练可通过 Akt/GSK3b 信号通路调节细胞凋亡,并在 ICH 后发挥神经保护作用<sup>[28]</sup>。

细胞凋亡是 ICH 后血肿周围神经元继发死亡的一个重要原因。ICH 后,由于颅内高压、缺血缺氧和微循环障碍,病灶及其周围组织会出现细胞坏死和凋亡。在动物模型中,虽然已经证明运动疗法可改善 ICH 后病灶和周围组织神经细胞死亡,但证据相对较少,未来需要更多大样本的证据来证明其有效性并揭示其中机制。

**2.5 增加神经营养因子** 神经营养因子是诱导神经元存活、发育和功能的蛋白质家族,可促进神经系统中神经元的分化、生长、发育、存活和功能可塑性,在各类衰老相关疾病和神经损伤疾病中发挥着重要的神经保护作用。神经营养因子在 ICH 后神经修复和再生方面也起到巨大的作用。目前在哺乳动物体内发现 4 种神经营养因子:神经生长因子(NGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)、神经营养因子-3(NT-3)和 NT-4。这些神经营养因子可以激活其特异性受体 Trk 家族酪氨酸激酶受体(TrkA、TrkB、TrkC)对神经起保护作用<sup>[29]</sup>。

相关研究表明,运动可通过增加 BDNF 表达来影响神经元生长和存活,促进神经发生和突触可塑性,并减少 OS 和炎症,BDNF 水平与出血性脑卒中患者的相关性更为显著<sup>[30]</sup>。就 ICH 而言,运动促进 BDNF 表达以发挥神经保护作用的功效是显而易见的,但其潜在的分子机制仍不清楚。有研究显示,跑步机运动可通过调节 BDNF-TrkB 信号传导和增加内源性神经营养因子 BDNF 的表达,从而改善 ICH 后的运动修复和神经保护<sup>[31]</sup>。ICH 后的运动治疗不仅增加了 BDNF 的水平,还增加了 NT-4 的水平,使神经营养因子受体 TrkB 上调以抑制运动皮层树突消退<sup>[32]</sup>。运动还可以诱导微管相关蛋白 2(MAP2)mRNA 表达,从而增强 BDNF mRNA 表达促进树突生长,发挥修复脑神经的作用<sup>[33]</sup>。一项临床试验研究报告,接受本体感觉神经肌肉促进疗法的所有脑卒中受试者(包括出血性脑卒中和缺血性脑卒中)都观察到 BDNF 水平升高,这种改善急性脑卒中的有效作用机制可能是运动通过诱导 BDNF 下游的 AMPA 受体,增强谷氨酸信号传导来改变神经元兴奋性,从而增强了神经可塑性<sup>[30]</sup>。PI3K/Akt 通路在控制神经元的存活方面发挥重要作用,运动能够诱导 NGF 增加通过对 PI3K/Akt 途径的激活阻止 caspase-3,从而减少细胞凋亡,促进神经再生<sup>[26]</sup>。

总之,运动疗法能够通过增加生长因子发挥神经保护作用,针对生长因子相关治疗策略的开发将为 ICH 康复提供了一个新的方向。

**2.6 改善突触可塑性** 突触是大脑消耗能量的主要

场所,也是神经元之间传递信息的关键部位和神经系统中化学神经传递所涉及的主要结构。以往针对出血性脑卒中的治疗通常侧重于缓解运动障碍,而突触功能紊乱导致的认知障碍在 ICH 后也很常见。脑卒中可导致不同程度的突触功能障碍,表现为突触信号传导障碍和结构损伤,其病理过程包括 BBI、脑水肿、神经细胞死亡和脑内突触的丧失<sup>[34]</sup>。ICH 后大脑血流发生急性紊乱,急剧的能量消耗使神经递质过度释放,随后产生兴奋性毒性、OS 和突触代谢紊乱,最终导致神经元死亡。组织损伤区域及其周围显示出明显的突触降解、突触数量和密度减少、异常突触的形成及突触中线粒体的肿胀<sup>[35]</sup>。

运动对大脑认知功能的有益作用众所周知,其通过调节能量代谢和突触可塑性来促进大脑健康,运动诱导 ICH 后突触可塑性,从而改善认知功能所涉及的分子机制仍在探索。以往对缺血性脑卒中的研究表明,这种机制涉及一些神经营养因子、信号转导蛋白、转录因子和突触蛋白的参与。就大脑中动脉闭塞(MCAO)动物模型而言,运动治疗可以引起突触数量、突触形态和突触传递强度的适应性变化<sup>[34]</sup>。MAP2 是一种神经元特异性细胞骨架蛋白,是树突结构中的重要调节蛋白,可调节神经元轴突和树突中的微管网络及微管的成核和稳定化,其对于信号转导也至关重要<sup>[34]</sup>。ICH 后运动技能训练使 MAP2 mRNA 和 BDNF mRNA 表达水平上调,促进了树突生长,有效改善了感觉运动功能和神经可塑性<sup>[33]</sup>。PSD-95 (也称为 SAP90)是一种突触支架蛋白,在维持突触稳定性和调节突触数量方面至关重要,是参与突触功能调节和突触信号转导的重要调节因子<sup>[34]</sup>。运动疗法促进 ICH 后突触可塑性并发挥脑保护作用的潜在机制可能是运动直接促进 PSD-95 的表达或间接激活 NMDARBDNF-PI3K 通路,使 PSD-95 被转运到树突<sup>[36]</sup>。

越来越多的证据表明,运动治疗能够通过调节突触可塑性改善 ICH 后的功能恢复,包括对突触前和突触后支架分子组织、突触可塑性调节蛋白的调节,其机制是否涉及更丰富的分子物质有待进一步确认,例如突触后膜受体成分分子组织、长时程增强等。

### 3 小结与展望

多项动物实验证实运动处理对 ICH 的功能改善作用<sup>[18,24,27-28,31-33,37]</sup>。本文讨论了运动疗法改善 ICH 脑损伤的作用,并概述了其潜在的分子影响。运动通过多种机制诱导 ICH 后的神经系统获益,包括调节脑血管生成、炎症细胞因子水平、氧化损伤、神经元死亡、突触可塑性和其他保护机制,这些复杂的机制相互关联,在运动调节下保护大脑的神经功能。此外,运动疗法的神经保护机制可以解释为什么神经康复能够使 ICH 患者受益。然而,本文缺乏运动与 ICH 生理机制的探讨,因此在临床中的转化,以及对临床工作的指导还有一定距离。虽然多项动物研究已经表明了运动疗法对 ICH 的有益作用及机制,但临床试

验数据的样本量仍然较少,未来还需要大样本量的临床试验进行研究。

近期有研究提出了 ICH 预防性运动的治疗潜力<sup>[38]</sup>,这为 ICH 的临床治疗提供了新的预防和治疗策略。研究 ICH 后运动诱导的神经保护机制有助于以此为靶点研发出更多的神经保护药物。最近新的研究发现,肌细胞因子鸢尾素治疗改善了 ICH 小鼠的神经炎症、细胞凋亡和脑水肿<sup>[39]</sup>,肌因子治疗可能为 ICH 的早期管理提供了一种有希望的治疗方法。运动诱导的肌因子在 ICH 中的作用在很大程度上是未知的,未来也需要更多的研究来探索运动因子在 ICH 后的神经保护作用,这将有助于开发出更多 ICH 有效的治疗靶点。此外,就运动干预策略而言,未来确定 ICH 后运动的相关参数(如运动时间、频率和强度)对于优化临床结局至关重要。

### 参考文献

- [1] GARG R, BILLER J. Recent advances in spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *F1000Res*, 2019, 8; F1000 Faculty Rev-302.
- [2] SADAF H, DESAI V R, MISRA V, et al. A contemporary review of therapeutic and regenerative management of intracerebral hemorrhage[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2021, 8(11):2211-2221.
- [3] 励建安. 运动疗法的历史与未来[J]. *中国康复医学杂志*, 2003, 18(2):68.
- [4] 张丽, 巩晓英, 王纪恒. 运动疗法对卒中患者脑源性神经营养因子及神经功能缺损程度的影响[J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15(8):471-472.
- [5] ZHU H M, WANG Z Q, YU J X, et al. Role and mechanisms of cytokines in the secondary brain injury after intracerebral hemorrhage[J]. *Prog Neurobiol*(1956), 2019, 178:101610.
- [6] WILKINSON D A, PANDEY A S, THOMPSON B G, et al. Injury mechanisms in acute intracerebral hemorrhage[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 134(Pt B):240-248.
- [7] WASSERMAN J K, SCHLICHTER L C. Neuron death and inflammation in a rat model of intracerebral hemorrhage: Effects of delayed minocycline treatment [J]. *Brain Res*, 2007, 1136(1):208-218.
- [8] MURAO A, AZIZ M, WANG H C, et al. Release mechanisms of major DAMPs[J]. *Apoptosis*, 2021, 26(3/4):152-162.
- [9] GEISELER S J, MORLAND C. The Janus face of VEGF in stroke[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5):1362.
- [10] WANG S H, ZHOU Y, YANG B, et al. C1q/tumor necrosis factor-related protein-3 attenuates brain injury after intracerebral hemorrhage

- via AMPK-Dependent pathway in rat[J]. *Front Cell Neurosci*, 2016, 10:237.
- [11] TANG T, LIU X J, ZHANG Z Q, et al. Cerebral angiogenesis after collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rats[J]. *Brain Res*, 2007, 1175:134-142.
- [12] MORLAND C, ANDERSSON K A, HAUGEN Ø P, et al. Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCAR1[J]. *Nat Commun*, 2017, 8:15557.
- [13] ZHOU J, LIU T, GUO H, et al. Lactate potentiates angiogenesis and neurogenesis in experimental intracerebral hemorrhage[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(7):1-12.
- [14] STEPHAN J S, SLEIMAN S F. Exercise factors released by the liver, muscle, and bones have promising therapeutic potential for stroke[J]. *Front Neurol*, 2021, 12:600365.
- [15] LI X Q, CAO R Q, LU H H, et al. Cerebral hemorrhage therapy by targeting VEGF and HGF in a preclinical trial in rats[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(5):3093-3098.
- [16] YANG G Q, FAN X H, MAZHAR M, et al. Neuroinflammation of microglia polarization in intracerebral hemorrhage and its potential targets for intervention[J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15:1013706.
- [17] MEE-INTA O, ZHAO Z W, KUO Y M. Physical exercise inhibits inflammation and microglial activation[J]. *Cells*, 2019, 8(7):691.
- [18] TAMAKOSHI K, HAYAO K, TAKAHASHI H. Early exercise after intracerebral hemorrhage inhibits inflammation and promotes neuroprotection in the sensorimotor cortex in rats[J]. *Neuroscience*, 2020, 438:86-99.
- [19] LIU T Y, LI X H, CUI Y T, et al. Bioinformatics analysis identifies potential ferroptosis key genes in the pathogenesis of intracerebral hemorrhage[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15:661663.
- [20] TAMAKOSHI K, MAEDA M, NAKAMURA S, et al. Very early exercise rehabilitation after intracerebral hemorrhage promotes inflammation in the brain[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2021, 35(6):501-512.
- [21] BERNHARDT J, LANGHORNE P, LINDLEY R I, et al. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset(AVERT): A randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(9988):46-55.
- [22] ZHANG Y, KHAN S, LIU Y, et al. Oxidative stress following intracerebral hemorrhage: From molecular mechanisms to therapeutic targets[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:847246.
- [23] HU X, TAO C A, GAN Q, et al. Oxidative stress in intracerebral hemorrhage: Sources, mechanisms, and therapeutic targets[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016:3215391.
- [24] WILLIAMSON M R, DIETRICH K, HACKETT M J, et al. Rehabilitation augments hematoma clearance and attenuates oxidative injury and ion dyshomeostasis after brain hemorrhage[J]. *Stroke*, 2017, 48(1):195-203.
- [25] OBENG E. Apoptosis(programmed cell death) and its signals; A review[J]. *Braz J Biol*, 2021, 81(4):1133-1143.
- [26] CHAE C H, KIM H T. Forced, moderate-intensity treadmill exercise suppresses apoptosis by increasing the level of NGF and stimulating phosphatidylinositol 3-kinase signaling in the hippocampus of induced aging rats[J]. *Neurochem Int*, 2009, 55(4):208-213.
- [27] KIM M H, LEE S M, KOO H M. Ipsilateral and contralateral skilled reach training contributes to the motor function and brain recovery after left haemorrhagic stroke of rats[J]. *Brain Inj*, 2012, 26(9):1127-1135.
- [28] LI Y X, LU T T, WEI W, et al. Swimming training mitigates neurological impairment of intracerebral haemorrhage in mice via the serine-threonine kinase/glycogen synthase kinase 3 $\beta$  signalling pathway[J]. *Neuroscience*, 2022, 501:72-84.
- [29] ALLEN S J, WATSON J J, SHOEMARK D K, et al. GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration[J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 138(2):155-175.
- [30] CHATURVEDI P, SINGH A K, TIWARI V, et al. Post-stroke BDNF concentration changes following proprioceptive neuromuscular facilitation(PNF) exercises[J]. *J Family Med Prim Care*, 2020, 9(7):3361-3369.
- [31] CHEN J, QIN J, SU Q, et al. Treadmill rehabilitation treatment enhanced BDNF-TrkB but not NGF-TrkA signaling in a mouse intracerebral hemorrhage model[J]. *Neurosci Lett*, 2012, 529(1):28-32.
- [32] TAKAMATSU Y, TAMAKOSHI K, WASEDA Y Y, et al. Running exercise enhances motor functional recovery with inhibition of dendritic regression in the motor cortex after collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rats[J]. *Behav Brain Res*, 2016, 300:56-64. (下转第 2292 页)

- [21] SOLTANI L, KHEIROURI S, ENAMZADEH E. Elevated serum levels of S100A1 and Zinc  $\alpha$ 2-glycoprotein in patients with heart failure [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2021, 31(1): 162-168.
- [22] YANG W K, TU H J, TANG K, et al. Reynoutrin improves ischemic heart failure in rats via targeting S100A1 [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:703962.
- [23] GONZALEZ L L, GARRIE K, TURNER M D. Role of S100 proteins in health and disease [J]. *Cell Res*, 2020, 1867(6):118677.
- [24] WANG Y, SHI Q, LI M, et al. Intracellular  $\beta$  (1)-Adrenergic receptors and organic cation transporter 3 mediate phospholamban phosphorylation to enhance cardiac contractility [J]. *Circ Res*, 2021, 128(2):246-261.
- [25] LIU Y N, CHEN J R, FONTES S K, et al. Physiological and pathological roles of protein kinase A in the heart [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(2):386-398.
- [26] MARROCCO V, BOGOMOLOVAS J, EHLER E, et al. PKC and PKN in heart disease [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 128:212-226.
- [27] WATANABE S, ISHIKAWA K, PLATAKI M, et al. Safety and long-term efficacy of AAV1. SERCA2a using nebulizer delivery in a pig model of pulmonary hypertension [J]. *Pulm Circ*, 2018, 8(4):2045894018799738.
- [28] JASKI B E, JESSUP M L, MANCINI D M, et al. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in cardiac disease (CUPID Trial), a first-in-human phase 1/2 clinical trial [J]. *J Card Fail*, 2009, 15(3):171-181.
- [29] GREENBERG B, BUTLER J, FELKER G M, et al. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in patients with cardiac disease (CUPID 2): A randomised, multinational, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10024):1178-1186.
- [30] KATZ M G, GUBARA S M, HADAS Y, et al. Effects of genetic transfection on calcium cycling pathways mediated by double-stranded adenovirus in postinfarction remodeling [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 159(5):1809-1819. e3.

(收稿日期:2023-10-27 修回日期:2024-03-18)

(上接第 2286 页)

- [33] TAMAKOSHI K, KAWANAKA K, ONISHI H, et al. Motor skills training improves sensorimotor dysfunction and increases microtubule-associated protein 2 mRNA expression in rats with intracerebral hemorrhage [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(8):2071-2077.
- [34] NIE J J, YANG X S. Modulation of synaptic plasticity by exercise training as a basis for ischemic stroke rehabilitation [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(1):5-16.
- [35] LI Q, WEILAND A, CHEN X M, et al. Ultrastructural characteristics of neuronal death and white matter injury in mouse brain tissues after intracerebral hemorrhage: Coexistence of ferroptosis, autophagy, and necrosis [J]. *Front Neurol*, 2018, 9:581.
- [36] TAMAKOSHI K, ISHIDA A, TAKAMATSU Y, et al. Motor skills training promotes motor functional recovery and induces synaptogenesis in the motor cortex and striatum after intracerebral hemorrhage in rats [J]. *Behav Brain Res*, 2014, 260:34-43.
- [37] SATO C, TANJI K N K, SHIMOYAMA S J, et al. Effects of voluntary and forced exercises on motor function recovery in intracerebral hemorrhage rats [J]. *Neuroreport*, 2020, 31(2):189-196.
- [38] KINOSHITA K, CHUNG K K, KATSUKI H, et al. Therapeutic potential of prophylactic exercise for intracerebral hemorrhage [J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(7):1484-1485.
- [39] WANG Y, TIAN M, TAN J Y, et al. Irisin ameliorates neuroinflammation and neuronal apoptosis through integrin  $\alpha$ V $\beta$ 5/AMPK signaling pathway after intracerebral hemorrhage in mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1):82.

(收稿日期:2023-09-22 修回日期:2024-03-21)