

# 运动诱导海马内 IGF-1 的变化与学习记忆能力的关系

孟兆辉<sup>1</sup>, 徐波<sup>1</sup>, 李世昌<sup>1</sup>, 黄涛<sup>2</sup>, 于海珍<sup>1</sup>

[摘要] 近年来的研究显示,胰岛素样生长因子-1(IGF-1)与学习记忆密切相关,运动可以使海马内的 IGF-1 水平升高;IGF-1 可能介导运动促进学习记忆的过程,其机制之一可能是 IGF-1 和脑源性神经营养因子(BDNF)信号通路对  $\text{Ca}^{2+}$ /钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II(CAMK II)、丝裂原活化蛋白激酶 II(MAPK II)和突触素-1 起调节作用,它们共同调节突触的可塑性,进而提高学习记忆能力。

[关键词] 运动;胰岛素样生长因子-1;学习记忆;海马;综述

**Relationship between Changes of Exercise Induced Insulin like Growth Factor 1 in Hippocampus and Ability of Learning Memory (review)** MENG Zhao-hui, XU Bo, LI Shi-chang, et al. School of Physical Education and Health, East China Normal University, Shanghai 200241, China

**Abstract:** Recent study demonstrated that insulin-like growth factor-1 (IGF-1) could have benefits to improve the learning memory. Exercise can increase IGF-1 level in hippocampus. IGF-1 may mediate exercise inducing learning memory; one of the possible mechanism is that the IGF-1 and brain derived neurotrophic factor (BDNF) has a common regulatory capacity over calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CAMK II), mitogen-activated protein kinase II (MAPK II) and synapsin-1, and the convergence of multiple signaling pathways mediate synaptic plasticity and improve learning memory.

**Key words:** exercise; insulin-like growth factor-1; learning memory; hippocampus; review

[中图分类号] R338.64 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2008)10-0912-04

[本文著录格式] 孟兆辉,徐波,李世昌,等.运动诱导海马内 IGF-1 的变化与学习记忆能力的关系[J].中国康复理论与实践,2008,14(10):912-915.

实验证明,运动能促进学习记忆能力<sup>[1,2]</sup>,而且人和动物实验也证明,胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)与学习记忆有关<sup>[3-13]</sup>。运动、IGF-1 和学习记忆三者之间有无必然联系?为此,笔者对 IGF-1 在运动促进学习记忆能力过程中的作用进行综述,并探讨其可能的机制。

## 1 IGF-1 及其受体与学习记忆

**1.1 IGF-1 的神经生物学特征** IGF-1 是 Salmon 和 Daughaday 于 1957 年首先报道的<sup>[14]</sup>,是由 70 个氨基酸构成的单链多肽,基因编码在人类定位于 12 号染色体上,在大鼠定位于 10 号染色体上,分子量为 7 649。IGF-1 和胰岛素原有 50% 的序列相同,含有 A、B、C、D 4 个区域,其中包括 3 个链内二硫键。全身大部分细胞可以产生 IGF-1,生长激素(growth hormone, GH)具有很强的促进 IGF-1 分泌作用,血液循环中的 IGF-1 主要由肝脏合成,并可以通过血脑屏障<sup>[15]</sup>。IGF-1 及其受体广泛存在于啮齿类动物和人类脑中,特别是海马组织<sup>[16]</sup>。IGF-1 对脑组织有很多重要影响,能促进培养的神经元存活、繁殖和成熟<sup>[17]</sup>,减少局部缺氧缺血造成的成年鼠脑的神经元损伤<sup>[18]</sup>,刺激胶质细胞分化<sup>[19]</sup>,刺激 DNA 合成<sup>[20]</sup>和轴突生长<sup>[21]</sup>,调节海马乙酰胆碱的释放<sup>[22]</sup>,调节海马突触的可塑性<sup>[23]</sup>,并有促增殖和抗凋亡作用<sup>[24]</sup>。在发生脑外伤造成功能异常<sup>[25]</sup>、糖尿病<sup>[10]</sup>和老龄<sup>[9,26]</sup>时,IGF-1 对神经细胞的生长和分化、神经递质的合成和

释放起着重要作用<sup>[27]</sup>。另外,IGF-1 与年龄相关的神经退行性疾病的发病机制有关,如阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)。

## 1.2 IGF-1 在学习记忆中的作用

**1.2.1 人体试验** 大量研究显示,血清 IGF-1 水平与人的认知功能关系密切。Miranda 等对 1 318 名受试者(65~88 岁)进行为期 3 年的纵向研究,发现血清 IGF-1 浓度与信息处理速度相关<sup>[3]</sup>。Aleman 等对 25 名受试者(65~76 岁)进行的研究显示,血清 IGF-1 浓度与知觉运动测验成绩和信息处理速度高度相关<sup>[4]</sup>。在这些受试者也发现,IGF-1 浓度与智力水平呈正相关<sup>[5]</sup>。Kalmijn 等对 186 名受试者(50~80 岁)进行为期 2 年的研究,发现血清 IGF-1 浓度和 IGF-1/IGF 结合蛋白-3(IGF-binding protein-3, IGFBP-3)比值(反映 IGF-1 有效浓度)与简易智能状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)评分呈正相关<sup>[6]</sup>。Landi 等对社区老年人(共 353 人,80 岁以上)进行研究,排除各种干扰因素后发现,老年受试者的低血清自由 IGF-1 水平和 IGFBP-3 水平与认知功能障碍有关<sup>[7]</sup>。Morley 等报道,IGF-1/GH 比率与男性(20~84 岁)视听学习能力也高度相关<sup>[8]</sup>。

然而,也有少数研究显示,血清 IGF-1 浓度与认知功能没有联系。Papadakis 等对 104 名健康男性研究后发现,血清 IGF-1 浓度与认知功能无关<sup>[28]</sup>。

大部分实验显示 IGF-1 与学习记忆有关,少数实验显示两者之间没有关联,这可能与血清 IGF-1 浓度水平有关<sup>[3]</sup>,也可能与实验中其他因素的干扰有关,因为人的认知功能容易受多种因素影响。下面的动物实验可帮助进一步解决此争议。

作者单位:1. 华东师范大学体育与健康学院,上海市 200241;2. 井冈山大学体育学院,江西吉安市 343009。作者简介:孟兆辉(1981-),男,黑龙江绥化人,硕士研究生,主要研究方向:体育运动与身心健康。通讯作者:徐波。

**1.2.2 动物实验** Markowska 等在老年鼠脑室内连续注射 IGF-1 28 d,在注射前和注射后第 2 周、第 4 周分别进行水迷宫测试,发现老年鼠的学习记忆能力比给药前明显改善<sup>[9]</sup>。Lupien 等对链脲霉素造模的糖尿病成年鼠皮下注射 IGF-1,并进行水迷宫测试,结果发现比被动回避潜伏期未注射 IGF-1 的对照组缩短,表明 IGF-1 能穿过血脑屏障改善学习记忆能力;而把抗 IGF-1 抗体注入无糖尿病鼠的脑室后再测试被动回避学习能力,发现学习记忆能力严重受损<sup>[10]</sup>,表明 IGF-1 对学习记忆能力有促进作用。Svensson 等用 IGF-1<sup>-/-</sup>老年鼠进行实验,这种鼠的肝脏不能分泌 IGF-1,血液中 IGF-1 浓度大约降低 80%~85%,水迷宫测试发现这些老年鼠的空间学习记忆能力显著低于对照组<sup>[11]</sup>,亦提示 IGF-1 对学习记忆能力有促进作用。

**1.3 IGF-1 促进学习记忆能力的可能机制** 以上研究结果显示,IGF-1 可以促进学习记忆,其机制可能与海马的神经发生、突触素表达量、突触后密度(postsynaptic density, PSD)长度、突触数量、胆碱乙酰转移酶(choline acetyltransferase, ChAT)的活性、 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -amino butyric acid, GABA)含量、谷氨酸(glutamic acid, Glu)含量、葡萄糖利用率、N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体表达等有关。

Lichtenwalner 等发现,IGF-1 能促进与衰老相关的海马神经发生<sup>[29]</sup>。Shi 等研究发现,向老年鼠脑室内注射 IGF-1 能增加海马 CA1 PSD 长度和突触数量<sup>[27]</sup>,提示 IGF-1 可能通过改变突触形态提高突触效能,从而改善老年大鼠的学习记忆能力。石广滨等采用切断成年大鼠双侧穹窿海马伞(fimbria of hippocampus, FF)的隔-海马胆碱能系统损害的痴呆模型,并进行侧脑室 IGF-1 给药,然后应用水迷宫对大鼠学习记忆能力进行测试,观察其潜伏期和跨越平台次数;用 Y 迷宫观察其行为学改变,以尝试次数和再显次数为分析指标,用免疫组化及图像分析测定大鼠脑内突触素的表达。结果发现,痴呆模型大鼠的学习记忆迷宫测试指标得到改善,IGF-1 能改善其学习记忆;IGF-1 增加了大鼠额叶及海马区突触素的表达量和突触数量<sup>[12]</sup>,表明其改善痴呆大鼠学习记忆的机制可能是通过促进胆碱能纤维系统的恢复实现的。进一步用原位杂交和显微图像分析发现,侧脑室注射 IGF-1 后海马、额叶 ChAT 含量明显高于痴呆对照组<sup>[13]</sup>,表明 IGF-1 改善痴呆大鼠认知功能障碍和学习记忆下降的机制可能与增强 ChAT 的活性、恢复胆碱能神经的功能有关。

Lynch 等的实验显示,随年龄增加大鼠海马的葡萄糖利用明显减少,侧脑室注射 IGF-1 可以提高 Glu 活性和增加老年鼠海马葡萄糖利用率<sup>[30]</sup>,表明 IGF-1 提高大鼠学习记忆能力的机制可能依赖于学习记忆相关的脑区(如海马)特定的神经通路增加 Glu 活性。Sonntag 等的实验显示,GH/IGF-1 缺陷青年鼠的循环血中 GH/IGF-1 不足可导致脑老化,降低海马的葡萄糖利用、能量代谢水平和学习记忆能力,其过程可能通过  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase 实现<sup>[26]</sup>,即通过电摄取系统增加细胞内  $\text{Na}^+$  浓度,同时伴随 Glu 同向转运,促进神经细胞兴奋性,刺激葡萄糖利用<sup>[31]</sup>。Xing 等用全细胞膜片钳技术记录方法研究发现,IGF-1 能提高大鼠海马神经元突触兴奋性,对兴奋性突触传递有潜在的作用;IGF-1 提高突触前兴奋的神经元细胞亚型在突触处释放神经递质(Glu),或者能增加海马兴奋性神经元数量<sup>[32]</sup>。尹

艳玲等用全细胞膜片钳技术记录方法研究发现,IGF-1 能够在促进兴奋性突触传递的同时抑制抑制性突触传递,导致 GABA/Glu 比值下降,从而易化长时程增强(long-term potentiation, LTP)的产生,IGF-1 可能通过此途径增强海马神经元的学习记忆功能,同时采用细胞免疫化学方法发现,IGF-1 对抑制性突触传递的调节可能通过选择性减少 GABA 阳性细胞而实现<sup>[33]</sup>。

谷氨酸受体中的 NMDA 受体和  $\alpha$ -氨基羟甲基恶唑丙酸( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA)受体在学习记忆过程中起重要作用,NMDA 受体由 NR1 和 NR2 两个亚单位组成,而 NR2 又可以分为 NR2A、NR2B、NR2C 和 NR2D 4 种亚型。Sonntag 等研究发现,在老年鼠脑室内注射 IGF-1 能增加海马结构中 NR2A 和 NR2B 蛋白表达<sup>[34]</sup>。

## 2 运动对学习记忆的促进作用与 IGF-1 的关系

**2.1 运动提高海马内 IGF-1 水平** Trejo 等将成年雄性 Wistar 大鼠随机分成两组,即运动给药组和运动组,运动给药组皮下注射抗 IGF-1 抗体阻断血液中的 IGF-1 进入脑,而运动组注射无免疫性的正常兔血清,两组都用 5-溴脱氧尿嘧啶核苷(5-bromodeoxyuridine, BrdU)标记增殖的细胞,都进行跑台运动(跑速 17 m/min, 60 min/d, 共 14 d),结果发现,运动组海马新生神经元的数量增加,而运动给药组海马新生神经元数量增加受到抑制<sup>[35]</sup>。该结果提示,阻断外周的 IGF-1 进入脑内能抑制运动诱导海马神经发生;运动促使脑吸收血液中的 IGF-1,从而介导运动对海马神经元的刺激作用。

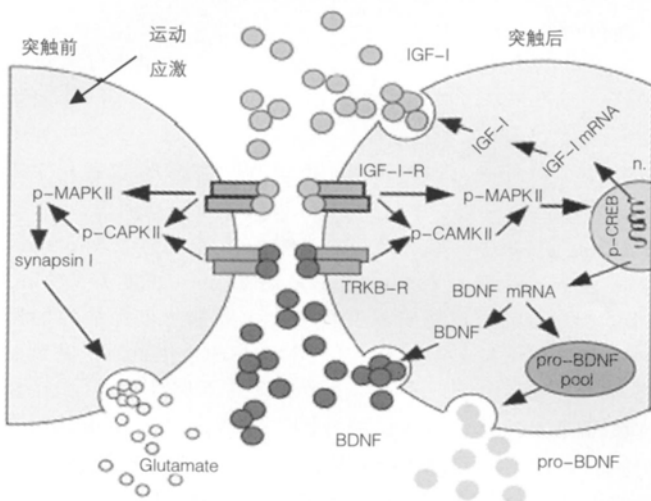
Carro 等报道,颈动脉注射 IGF-1 或跑台运动(跑速 17 m/min, 60 min/d, 共 14 d)可诱导成年雄性 Wistar 大鼠海马神经元吸收 IGF-1,并能增加 c-Fos 和脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)表达,阻断海马吸收 IGF-1 则抑制运动诱导 c-Fos 表达<sup>[25]</sup>,提示血液中的 IGF-1 介导运动对脑功能的促进作用。

**2.2 IGF-1 在运动促进学习记忆中的作用** 陈琳用红藻氨酸(kainic acid, KA)毁损成年雄性 SD 大鼠海马,用 BrdU 标记增殖的细胞,以 BrdU 免疫反应阳性细胞数评价海马齿状回神经发生水平,以 Y 迷宫训练成绩评价学习记忆能力,以跑轮方式进行运动(在海马毁损术后第 2~8 天内进行运动训练,每日上下午各运动 30 min,每次运动的前 10 min 速度为 4.8 m/min,中间 10 min 速度为 6.0 m/min,最后 10 min 速度为 7.2 m/min),观察运动对海马齿状回神经发生和学习记忆能力的影响,并注射抗 IGF-1 抗体探讨运动对海马的作用机制。结果发现,海马毁损后适度运动能明显增加海马齿状回 BrdU 阳性细胞数,并明显改善学习记忆能力;皮下注射抗 IGF-1 抗体明显削弱运动增加海马齿状回 BrdU 阳性细胞数和改善学习记忆能力的作用<sup>[36]</sup>,这提示运动可能通过增加海马内 IGF-1 表达促进神经发生,从而增强学习记忆能力。

Ding 等将成年雄性 SD 大鼠随机分成四组,即运动组、运动给药组、安静组和安静给药组,在安静组和运动组脑内注射细胞色素 C,运动给药组和安静给药组脑内注射 IGF-1 受体结合抗体 alphaIR3,运动组和运动给药组都进行 5 d 的跑轮运动训练,四组都用水迷宫检测空间学习记忆能力,结果发现与其他三组相比,运动组大鼠海马内的 IGF-1、pro-BDNF(BDNF 的前体)、BDNF、丝裂原活化蛋白激酶 II(phosphorylated mitogen

activated protein kinase II,  $p$  MAPK II)、磷酸化  $Ca^{2+}$ /钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (phosphorylated calcium/calmodulin-dependent protein kinase II,  $p$  CAMK II) 和突触素-1 的蛋白水平增加,并且 IGF-1、BDNF 和突触素-1 的 mRNA 表达增加,学习记忆能力提高<sup>[2]</sup>。有趣的是,同时也发现运动给药组比安静给药组和安静组的 IGF-1 mRNA 表达降低,而学习记忆能力却无显著性差异;另外,安静给药组与安静组之间的 IGF-1 mRNA 表达和学习记忆能力亦无显著性差异,提示 IGF-1 对运动具有选择性(其机制可能与 BDNF 信号通路有关),IGF-1 能介导运动对学习记忆的促进作用。

**2.3 IGF-1 介导运动促进学习记忆的可能机制** IGF-1 对神经细胞的生长和分化、神经递质的合成和释放,以及认知功能有重要作用。IGF-1 的作用主要是由 IGF-1 受体介导的,后者是生长因子酪氨酸激酶受体家族成员,通过 Ras-MAPK 信号级联起作用<sup>[37]</sup>;MAPK 可以促使长时程增强和学习记忆形成<sup>[38]</sup>。同样,CAMK II 在多种神经适应过程中起重要作用<sup>[39]</sup>,IGF-1 受体通路可能通过 PLC-IP<sub>3</sub> 通路增加细胞溶质的自由  $Ca^{2+}$  刺激 CAMK II<sup>[40]</sup>;CAMK II 具有分子记忆开关功能<sup>[41]</sup>,对学习记忆有重要作用<sup>[42]</sup>。 $p$  MAPK II 可直接促使突触素-1 磷酸化<sup>[43]</sup>,而  $p$  CAMK II 则依赖  $p$  MAPK II 促使突触素-1 磷酸化,突触素-1 磷酸化后能促进释放 Glu。运动可以增加海马 IGF-1、CAMK II、MAPK II 和突触素-1 蛋白表达。因此,IGF-1 介导运动增强学习记忆的可能机制是:在突触前,IGF-1 通过其受体激活  $p$  CAMK II 和  $p$  MAPK II 信号级联,进而增加突触素-1 mRNA 和蛋白表达,突触素-1 又可以促进 Glu 释放,增强突触间信息传递,以形成长时程记忆;在突触后膜,IGF-1 通过其受体激活  $p$  CAMK II 和  $p$  MAPK II 信号级联,并在  $p$  CREB 调控下合成新的 IGF-1 和 BDNF,调节运动介导海马突触可塑性



作用途径示意图

在发育和成年期,BDNF 可调节多方面突触可塑性,包括轴突和树突的支化和重新塑造<sup>[44]</sup>、增强突触传递能力<sup>[45]</sup>和促进学习记忆<sup>[46]</sup>。外周的 IGF-1 可以增加海马 BDNF mRNA 和蛋白表达,并部分逆转损伤导致的 BDNF 减少<sup>[47]</sup>,其机制可能是(如图 1 所示):通过外周补充 IGF-1 给脑,调节运动对海马神经

可塑性的作用<sup>[25]</sup>,IGF-1 可能介导运动通过海马内的 BDNF 信号通路影响学习记忆功能;在突触前,IGF-1 或 BDNF 通过其受体激活  $p$  CAMK II,经由  $p$  MAPK II 信号级联,进而增加突触素-1 mRNA 和蛋白表达;在突触后膜,IGF-1 或 BDNF 通过其受体激活  $p$  CAMK II,经由  $p$  MAPK II 信号级联,并在  $p$  CREB 调控下合成  $pro$  BDNF, $pro$  BDNF 又通过激素原转化酶促进 BDNF 合成,参与到海马突触可塑性过程<sup>[48]</sup>。

综上所述,IGF-1 可以促进学习记忆能力,运动对学习记忆有促进作用,其机制可能是:在运动诱导下,海马内 IGF-1 水平升高,海马内的 IGF-1 和 BDNF 通过其受体激活  $p$  CAMK II 和  $p$  MAPK II 信号级联,进而增加突触素-1,突触素-1 又可以促进 Glu 释放,增强突触间的信息传递,使成长时程记忆增强,故运动促进 IGF-1 的表达可能是运动促进学习记忆的机制之一。

#### [参考文献]

- [1] Taeko H, Satoru O, Kisou K. Jogging improved performance of a behavioral branching task implications for prefrontal activation[J]. *Neurosci Res*, 2004, 49(3): 325—337.
- [2] Ding Q, Vaynman S, Akhavan M, et al. Insulin-like growth factor-1 interfaces with brain-derived neurotrophic factor mediated synaptic plasticity to modulate aspects of exercise-induced cognitive function[J]. *Neuroscience*, 2006, 140(3): 823—833.
- [3] Miranda GD, Pluijm SMF, Jonker C, et al. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and cognitive decline in older persons[J]. *Neurobiol Aging*, 2003, 24: 573—581.
- [4] Aleman A, Verhaar HJ, Haan EH, et al. Insulin-like growth factor-1 and cognitive function in healthy older men[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84: 471—475.
- [5] Aleman A, Vries WR, Koppeschaar HP, et al. Relationship between circulating levels of sex hormones and insulin-like growth factor-1 and fluid intelligence in older men[J]. *Exp Aging Res*, 2001, 27(3): 283—291.
- [6] Kalmijn S, Janssen JA, Pols HA, et al. A prospective study on circulating insulin-like growth factor-1 (IGF-1), IGF-binding proteins, and cognitive function in the elderly[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85: 4551—4555.
- [7] Landi F, Capoluongo E, Russo A, et al. Free insulin-like growth factor-1 and cognitive function in older persons living in community[J]. *Growth Horm IGF Res*, 2007, 17(1): 58—66.
- [8] Morley JE, Kaiser F, Raum WJ, et al. Potentially predictive and manipulable blood serum correlates of aging in the healthy human male: progressive decreases in bioavailable testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and the ratio of insulin-like growth factor-1 to growth hormone[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1997, 94: 7537—7542.
- [9] Markowska AL, Mooney M, Sonntag WE. Insulin-like growth factor-1 ameliorates age-related behavioral deficits[J]. *Neuroscience*, 1998, 87(3): 559—569.
- [10] Lupien SB, Bluhm EJ, Ishii DN. Systemic insulin-like growth factor-1 administration prevents cognitive impairment in diabetic rats, and brain IGF regulates learning/memory in normal adult rats[J]. *J Neurosci Res*, 2003, 74: 512—523.
- [11] Svensson J, Diez M, Engel J, et al. Endocrine Liver-derived IGF-1 is of importance for spatial learning and memory in old mice[J]. *J Endocrinol*, 2006, 189: 617—627.
- [12] 石广滨, 张昱, 于明. 胰岛素样生长因子 1 对痴呆模型大鼠学习记忆能力及突触素表达的影响[J]. *中国临床康复*, 2006, 10(2): 79—81.

- [13] 石广滨, 张昱, 贾晓静. 胰岛素样生长因子-1 对痴呆大鼠行为学及胆碱乙酸转移酶表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2006, 26(1): 63—65.
- [14] Salmon WDJ, Daughaday WH. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro[J]. J Lab Clin Med, 1957, 49(6): 825—836.
- [15] Pulford BE, Ishii DN. Uptake of circulating insulin-like growth factors (IGFs) into cerebrospinal fluid appears to be independent of the IGF receptors as well as IGF-binding proteins[J]. Endocrinology, 2001, 142(1): 213—220.
- [16] Schulingkamp RJ, Pagano TC, Hung D, et al. Insulin receptors and insulin action in the brain: review and clinical implications[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2000, 24: 855—872.
- [17] DiCicco-Bloom E, Black IB. Insulin growth factors regulate the mitotic cycle in cultured rat sympathetic neuron blasts[J]. Proc Natl Acad Sci, 1988, 85: 4066—4070.
- [18] Guan J, Williams C, Gunning M, et al. The effects of IGF-1 treatment after hypoxic-ischemic brain injury in adult rats[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1993, 13: 609—616.
- [19] McMorris FA, Mozell RL, Carson MJ, et al. Regulation of oligodendrocyte development and central nervous system myelination by insulin-like growth factors[J]. Ann NY Acad Sci, 1993, 692: 321—334.
- [20] Lenoir D, Honegger P. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) stimulates DNA synthesis in fetal rat brain cell cultures[J]. Brain Res, 1983, 283: 205—213.
- [21] Ruiz P, Pulido JA, Martinez C, et al. Effect of aging on the kinetic characteristics of the insulin receptor autophosphorylation in rat adipocytes[J]. Arch Biochem Biophys, 1992, 296: 231—238.
- [22] Seto D, Zheng WH, McNicoll A, et al. Insulin-like growth factor-1 inhibits endogenous acetylcholine release from the rat hippocampal formation: possible involvement of GABA in mediating the effects[J]. Neuroscience, 2002, 115: 603—612.
- [23] Ramsey MM, Adams MM, Ariwodola OJ, et al. Functional characterization of des-IGF-1 action at excitatory synapses in the CA1 region of rat hippocampus[J]. J Neurophysiol, 2005, 94: 247—254.
- [24] Aberg ND, Brywe KG, Isgaard J. Aspects of growth hormone and insulin-like growth factor-1 related to neuron protection, regeneration, and functional plasticity in the adult brain[J]. Sci World J, 2006, 18(6): 53—80.
- [25] Carro E, Nunez A, Busiguina S, et al. Circulating insulin-like growth factor-1 mediates effects of exercise on the brain[J]. J Neurosci, 2000, 20(8): 2926—2933.
- [26] Sonntag WE, Lynch C, Thornton P, et al. The effects of growth hormone and IGF-1 deficiency on cerebrovascular and brain ageing[J]. J Anat, 2000, 197(4): 575—585.
- [27] Shi L, Linville MC, Tucker EW, et al. Differential effects of aging and insulin-like growth factor-1 on synapses in CA1 of rat hippocampus[J]. Cereb Cortex, 2005, 15(5): 571—577.
- [28] Papadakis MA, Grady D, Tierney MJ, et al. Insulin-like growth factor-1 and functional status in healthy older men[J]. J Am Geriatr Soc, 1995, 43: 1350—1355.
- [29] Lichtenwalner RJ, Forbes ME, Bennett SA, et al. Intracerebroventricular infusion of insulin-like growth factor-1 ameliorates the age-related decline in hippocampal neurogenesis[J]. Neuroscience, 2001, 107: 603—613.
- [30] Lynch CD, Lyons D, Khan A, et al. Insulin-like growth factor-1 selectively increases glucose utilization in brains of aged animals[J]. Endocrinology, 2001, 142(1): 506—509.
- [31] Pellerin L, Magistretti PJ. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization[J]. Proc Natl Acad Sci, 1994, 91: 10625—10629.
- [32] Xing CH, Yin YL, Chang R, et al. Effects of insulin-like growth factor-1 on synaptic excitability in cultured rat hippocampal neurons[J]. Exp Neurol, 2007, 205: 222—229.
- [33] 尹艳玲, 李峰, 邢长虹, 等. IGF-1 对海马神经元抑制性突触传递的影响[J]. 首都医科大学学报, 2007, 28(5): 596—599.
- [34] Sonntag WE, Bennett SA, Khan AS, et al. Age and insulin-like growth factor-1 modulate N-methyl-D-aspartate receptor subtype expression in rats[J]. Brain Res Bull, 2000, 51(4): 331—338.
- [35] Trejo JL, Carro E, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor-1 mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus[J]. J Neurosci, 2001, 21: 1628—1634.
- [36] 陈琳. 体格锻炼对毁损大鼠海马后齿状回神经发生和学习记忆的影响及其机制[D]. 苏州: 苏州大学, 2005.
- [37] Cardona-Gomez GP, Mendez P, DonCarlos LL, et al. Interactions of estrogens and insulin-like growth factor-1 in the brain: implications for neuron protection[J]. Brain Res Brain Res Rev, 2001, 37: 320—334.
- [38] Bozon B, Kelly A, Josselyn SA, et al. MAPK, CREB and zif268 are all required for the consolidation of recognition memory[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2003, 358(1432): 805—814.
- [39] Hamdy MM, Noda Y, Miyazaki M, et al. Molecular mechanisms in dizocilpine-induced attenuation of development of morphine dependence: an association with cortical  $Ca^{2+}$ /calmodulin-dependent signal cascade[J]. Behav Brain Res, 2004, 152: 263—270.
- [40] Blair LA, Bence-Hanulec KK, Mehta S, et al. Akt-dependent potentiation of L channels by insulin-like growth factor-1 is required for neuronal survival[J]. J Neurosci, 1999, 19: 1940—1951.
- [41] Lisman J, Schulman H, Cline H. The molecular basis of CAMK II function in synaptic and behavioral memory[J]. Nat Rev Neurosci, 2002, 3: 175—190.
- [42] Giese KP, Fedorov NB, Filipkowski RK, et al. Autophosphorylation at Thr286 of the alpha calcium-calmodulin kinase II in LTP and learning[J]. Science, 1998, 279: 870—873.
- [43] Jovanovic JN, Benfenati F, Siow YL, et al. Neurotrophins stimulate phosphorylation of synapsin I by MAP kinase and regulate synapsin I-actin interactions[J]. Proc Natl Acad Sci, 1996, 93: 3679—3683.
- [44] McAllister AK, Katz LC, Lo DC. Neurotrophins and synaptic plasticity[J]. Annu Rev Neurosci, 1999, 22: 295—318.
- [45] Kafitz KW, Rose CR, Thoenen H, et al. Neurotrophin evoked rapid excitation through TrkB receptors[J]. Nature, 1999, 401: 918—921.
- [46] Mu J, Li W, Yao Z, et al. Deprivation of endogenous brain derived neurotrophic factor results in impairment of spatial learning and memory in adult rats[J]. Brain Res, 1999, 835: 259—265.
- [47] Kazanis I, Giannakopoulou M, Philippidis H, et al. Alterations in IGF-1, BDNF and NT-3 levels following experimental brain trauma and the effect of IGF-1 administration[J]. Exp Neurol, 2004, 186: 221—234.
- [48] Pang PT, Teng HK, Zaitsev E. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity[J]. Science, 2004, 306(5695): 487—491.