

·特约综述·

## 运动训练促进脑卒中后神经可塑性的机制研究

胡昔权

(中山大学附属第三医院康复科, 广东 广州 510630)



作者简介: 胡昔权, 教授, 主任医师, 中山大学附属第三医院康复科副主任、岭南医院康复科主任, 精神与神经疾病研究中心副主任。入选“广东省医学领军人才”。现任中华医学会物理医学与康复学分会副主委、中国康复医学会脑血管病专业委员会和脑功能检测与调控康复专委会副主委, 广东省医学会物理医学与康复学分会主任委员、广东省医师协会康复科医师分会候任主委、广东省康复医学会副会长兼神经康复分会会长, 国家自然科学基金二审专家等。主研方向为脑损伤后运动、认知等功能障碍的康复及其神经可塑性机制。主持各级科研课题 18 项, 其中国家自然科学基金面上项目 4 项、广东省自然科学基金重点项目 1 项; 已发表论文百余篇, 近 5 年以通讯作者在《Neurorehab Neural Re》《Med Sci Sport Exer》《Cell Death Dis》等杂志发表论文 20 余篇; 获 2018 年中国康复医学会科学技术奖一等奖; 主编副主编《神经康复学》《神经疾患康复治疗技术》《实用瘫痪康复》等 6 部专著 / 教材, 参编专著 10 余部。E-mail: xiquhu@hotmail.com。

**摘要:** 运动训练是脑卒中后康复治疗的主要手段。运动训练可以促进脑卒中后神经功能的恢复, 其作用目前普遍认为与神经可塑性有关, 但具体机制未明。运动训练的神经可塑性机制是当前脑卒中康复研究领域的热点问题。运动训练可以调节脑卒中后脑内血流动力学变化、血管新生、神经炎症反应、营养因子分泌、神经细胞死亡及新生等。本文基于国内外研究, 探讨脑卒中后最适的运动干预方案, 并结合我们团队在运动训练促进脑卒中后神经功能恢复方向所做的系列研究工作, 对运动训练促进脑卒中后神经可塑性的机制研究进行综述。

**关键词:** 脑卒中; 运动训练; 神经可塑性

中图分类号: R493

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2021)04-0481-06

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2021.0401

### Advances in the Mechanism of Physical Exercise Promoting Neuroplasticity after Stroke

HU Xi-quan

(Department of Rehabilitation, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Correspondence to: HU Xi-quan; E-mail: xiquhu@hotmail.com

**Abstract:** Physical exercise is the main method of rehabilitation treatment after stroke. Physical exercise can promote the neurological function recovery, which is generally considered to be related with neuroplasticity after stroke. However, the mechanism remains unclear. The mechanism of neuroplasticity promoted by physical exercise is a research focus in the stroke rehabilitation area. Current studies suggest that physical exercise regulates cerebral hemodynamic changes, angiogenesis, neuroinflammatory response, secretion of nutritional factors, nerve cells death and regeneration after stroke. Based on recent studies, we explore the optimal time and dosage of physical exercise and combine our work in physical exercise promoting neurological function recovery to review the mechanism of physical exercise promoting neuroplasticity after stroke.

**Key words:** stroke; physical exercise; neuroplasticity

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2021, 42(4): 481-486]

收稿日期: 2021-06-07

基金项目: 国家自然科学基金(81871847); 国家重点研发项目(2018YFC2001603); 广州市科技计划项目(201803010119)

中国是全世界脑卒中发病率最高的国家之一。以脑梗死为代表的缺血性卒中占全部卒中的75%~80%。早期静脉溶栓及血管内治疗因受时间窗及救治条件的限制,仅使小部分患者受益。神经保护药物也未能在脑梗死恢复期的治疗中显示出明确疗效。卒中存活患者中70%~80%遗留有不同程度的神经功能障碍,包括运动障碍、言语障碍、认知障碍、吞咽障碍等,严重影响患者的日常生活活动能力,给个人、社会及家庭带来沉重的负担。因此,卒中患者的康复治疗非常重要。

运动训练是脑卒中康复治疗的主要手段。我们及他人的研究均证实,运动训练可以促进脑卒中后神经功能的恢复<sup>[1-9]</sup>,其机制普遍认为与神经可塑性有关,但运动训练促进脑卒中后神经可塑性的具体机制尚未完全明确,运动训练的作用可能与以下因素有关:运动训练减少脑梗死动物的梗死体积,减轻脑水肿<sup>[1]</sup>;引起血流动力学变化,改善脑部血供,促进血管新生,修复血脑屏障<sup>[9-10]</sup>;增加脑内神经营养因子生成,促进突触超微结构的修复,促进神经细胞新生或突触重塑<sup>[2-4, 6, 11]</sup>;抑制神经炎症,改善梗死周围区微环境,减少神经细胞死亡<sup>[1-2]</sup>。本课题组对缺血性脑卒中后运动训练开始的时机及强度进行了研究,并采用最适的运动训练方案,进行了系列机制研究。现结合国内外研究,对运动训练促进脑卒中后神经可塑性的机制进行综述。

## 1 运动训练改善脑卒中后神经功能障碍的干预方案

目前研究显示,运动训练对脑卒中后神经功能的改善作用与其介入的时机和强度有关<sup>[1, 12-17]</sup>。有研究表明,相对于缺血后1周开始运动训练,缺血后24 h开始运动训练的脑梗死大鼠其梗死体积更小,神经功能的改善更明显<sup>[14]</sup>。然而,也有研究发现,大鼠脑梗死后24 h开始的超早期运动训练会扩大梗死体积,可能加重脑损伤,大鼠脑梗死后7 d开始运动训练的效果更好<sup>[15]</sup>。一项国际多中心的超早期康复临床试验(a very early rehabilitation trail, AVERT)结果表明<sup>[18-19]</sup>,卒中后24 h内开始的超早期运动训练的有效性和安全性并未优于标准的康复护理,考虑到超早期康复治疗对于医疗资源的需

求及医疗风险,其在临床推广应用仍存在困难<sup>[18, 20]</sup>。因此,脑卒中后运动训练介入的最佳时机,仍存在争议;另一方面,运动训练的强度也影响脑卒中后功能的恢复<sup>[20]</sup>。

本课题组在动物实验中,建立了大脑中动脉闭塞模型,并设置了4个运动训练组分别在脑梗死后24 h、48 h、72 h及96 h开始训练,运动训练采用中等强度,比较不同介入时间的运动训练对脑梗死后神经功能、梗死体积、神经炎症、神经细胞死亡及新生的影响,发现24 h开始的超早期中等强度运动训练不利于脑梗后神经功能的恢复,其机制可能与增加神经炎症及神经细胞死亡有关<sup>[1]</sup>。脑梗死后48 h、72 h及96 h开始中等强度的运动训练,有利于脑梗死后神经功能的恢复。在确定运动训练介入时机后,我们采用低、中、高三种强度的运动训练方案,在脑梗死后48 h开始介入,比较发现48 h开始的高强度运动训练不利于脑梗死后神经功能的恢复<sup>[1]</sup>。

考虑到临床上,长期卧床对于患者可能存在的损害,如增加坠积性肺炎、下肢深静脉血栓形成、肌萎缩等风险,在卒中患者病情稳定后,尽早开始的运动训练更有利于患者的功能恢复<sup>[21-22]</sup>。因此,脑卒中后应结合患者的临床情况,病情稳定后,早期开始运动训练有利于脑梗死后神经功能的恢复,训练强度及训练持续时间应逐渐增加,并结合患者的临床情况进行调整。

## 2 运动训练促进脑卒中后神经可塑性的机制研究

脑梗死发生后,梗死中心区的脑血流量急剧减少,神经细胞发生不可逆性的坏死<sup>[1]</sup>。脑梗死后,坏死周围的脑组织脑血流量介于电衰竭和膜衰竭阈值之间,称为缺血半暗带(ischemic penumbra, IP)<sup>[23]</sup>。目前,缺血半暗带已成为缺血性卒中急性期治疗的重要靶点,临床上一系列的抢救措施主要针对于缺血半暗带<sup>[24-25]</sup>。我们及他人的研究发现<sup>[1-3, 9, 11]</sup>,运动训练促进脑梗死后神经功能恢复与其调节缺血半暗带区神经细胞营养因子分泌、神经炎症反应,减少神经细胞死亡,促进神经细胞新生等作用有关。

## 2.1 运动训练减少脑卒中后神经细胞死亡

脑缺血引起的神经细胞死亡是导致脑梗死后神经功能障碍主要的病理机制<sup>[2, 26-28]</sup>,坏死和凋亡是脑缺血后神经细胞两种主要的死亡方式<sup>[1, 29]</sup>,近来研究报道,神经细胞自噬、焦亡、铁死亡同样参与脑缺血后神经细胞的死亡<sup>[26-28]</sup>,目前也被广泛关注。

自噬(autophagy)是细胞将细胞内长寿命的蛋白和细胞器运送至溶酶体降解和回收利用的途径<sup>[26]</sup>。自噬的发生经历以下过程,一个双层或多层膜结构非选择性地包裹细胞质内的大量蛋白和细胞器,形成自噬体或自噬囊泡;进而自噬体的外膜与溶酶体膜结合形成自噬溶酶体;最终通过溶酶体水解酶的作用,自噬溶酶体的内膜和包裹的细胞质成分被分解并重新利用<sup>[26]</sup>。自噬在神经系统疾病中的作用尚不明确,目前的研究认为脑缺血导致脑内自噬体聚集,过量的自噬促使细胞发生一系列病理改变进而引起细胞死亡,减少自噬可以减少神经细胞死亡<sup>[26]</sup>。我们的研究发现,运动训练可以通过减少自噬体聚积,减少神经细胞凋亡和坏死,改善脑梗死大鼠的神经功能<sup>[1-2]</sup>。

此外,焦亡(pyroptosis)和铁死亡(ferroptosis)也参与脑缺血后神经细胞的死亡<sup>[27-28]</sup>。焦亡是一种炎症性程序性死亡,细胞焦亡可释放大量的炎症因子,进一步激发炎症级联反应,加重损伤<sup>[28]</sup>。铁死亡则主要表现为线粒体膜密度增加、线粒体嵴减少或消失、细胞内铁离子过多以及脂质过氧化,因这种细胞死亡方式需要铁离子的存在,故称为细胞铁死亡<sup>[27]</sup>。已有研究发现,抑制神经细胞焦亡或铁死亡可以促进脑梗死后神经功能的恢复<sup>[27-28]</sup>,然而,细胞焦亡和铁死亡<sup>[30]</sup>在运动训练改善脑梗死后神经功能中的作用尚缺乏研究,有望成为未来运动训练促进脑梗死后神经可塑性机制研究的新领域。

## 2.2 运动训练抑制脑卒中后的神经炎症

神经炎症是脑卒中脑内重要的病理表现<sup>[30]</sup>,在脑卒中急性期时可加重脑组织损伤,在卒中恢复期则影响脑组织的修复<sup>[30]</sup>。缺血再灌注导致梗死周围区促炎因子IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 等表达增加,导致神经细胞死亡,加重脑损伤<sup>[1, 31-33]</sup>。神经炎症过程包括小胶质细胞和星形胶质细胞的激活<sup>[34]</sup>,炎症介质、细胞毒性物质和活性氧类等(如一氧化氮、细胞因子和趋化因子等)的释放<sup>[35]</sup>,以及包括嗜中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、T细胞等在内的外

周免疫细胞的渗透和浸润<sup>[36]</sup>。其中小胶质细胞和星形胶质细胞是大脑固有免疫系统的主要组分<sup>[37-38]</sup>,在神经炎症的调节中起关键作用<sup>[1]</sup>。

小胶质细胞既有神经毒性作用,又有神经保护作用<sup>[39-40]</sup>。目前研究发现,激活的小胶质细胞可表现出两种不同的功能表型,即经典激活型和选择激活型,又被称为M1型和M2型<sup>[41]</sup>。M1型小胶质细胞可释放神经毒性物质募集外周炎症细胞至损伤区域,进一步增加炎症反应;M2型小胶质细胞则通过释放抗炎因子、神经营养因子等,发挥神经保护作用<sup>[41]</sup>。除小胶质细胞外,星形胶质细胞也参与神经炎症的形成,目前已有报道星形胶质细胞同样存在两种激活表型,即A1型(神经毒性作用)和A2型(神经保护作用)<sup>[42]</sup>。A1型可释放促炎因子、趋化因子和神经毒性物质,募集小胶质细胞及外周炎症细胞,诱导神经细胞死亡;A2型可释放抗炎因子、细胞因子和神经营养因子,并与小胶质细胞协同吞噬髓鞘碎片,促进脑损伤修复<sup>[42-43]</sup>。

我们及他人的研究证实,运动训练可抑制脑损伤后促炎因子表达,增加抗炎因子表达<sup>[1, 39, 44-46]</sup>。运动训练对于脑损伤后炎症因子表达的调节作用与其对小胶质细胞及星形胶质细胞的调控有关<sup>[39, 46]</sup>。运动训练可以参与调控小胶质细胞内的基因转录<sup>[47]</sup>。在急性应激状态下,运动训练可促进BDNF基因的转录<sup>[48]</sup>,通过促进CREB结合蛋白(cyclic adenosine monophosphate-responsive element binding protein CREB-binding protein, CBP)磷酸化而抑制小胶质细胞的激活;运动训练通过Sirtuin-1(SIRT1)增加转录共激活剂过氧化物酶PGC-1 $\alpha$ 的表达从而抑制炎症相关基因的转录,增加LPS刺激条件下小胶质细胞吞噬相关基因的转录,同时上调转录因子Nrf2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2),抑制小胶质细胞炎症反应<sup>[47]</sup>。运动训练可调节AD小鼠脑内星形胶质细胞的形态,促进脑源性生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和PSD-95的表达<sup>[49]</sup>。然而,目前对于运动训练对脑卒中后神经胶质的调控机制尚未完全明确,有待进一步深入研究。

## 2.3 运动训练促进脑卒中后神经新生

神经再生是脑卒中后神经功能恢复的重要机制,神经干细胞的发现为脑损伤后神经再生提供了可靠的依据。神经干细胞(neural stem cells, NSCs)主要具有能够分裂增殖并且保持细胞的干性、能向

神经组织多细胞系分化、损伤或疾病可以刺激其分化等特征<sup>[50]</sup>,这些特征为其应用于脑损伤的修复提供了理论基础。

目前采用NSCs修复脑损伤主要有两种策略:内源性NSCs激活和外源性NSCs移植。脑缺血可促进内源性NSCs的增殖、迁移及分化<sup>[51-52]</sup>。研究发现,全脑缺血再灌注1至2周后,海马齿状回(dentategyrus, DG)区的NSCs较正常时候多了12倍<sup>[51]</sup>。脑梗死大鼠同侧脑室室管膜下区(subventricular zone, SVZ)的NSCs增殖并迁移到梗死灶周围,在大脑皮层缺血灶周围也能检测到新生的NSCs<sup>[52]</sup>。但进一步研究发现,脑梗死后新生的神经元前体细胞总数的80%在6周内死亡,只有0.2%的新生细胞最终分化成为成熟的神经元细胞,至90 d时几乎已观察不到分化而来的新生神经细胞<sup>[53]</sup>。脑缺血激活的内源性NSCs因增殖、迁移受限,且多分化为胶质细胞,仅极少数分化为功能性神经元,其神经修复作用有限。然而,外源性干细胞移植虽可以提供充足的干细胞,但其移植后的分化同样受限。

因此,探究促进内源性NSCs增殖、迁移,并分化为有功能的神经细胞,或促进外源性干细胞分化为有功能的神经元,将是应用于干细胞修复脑损伤未来研究的方向。有研究发现,运动训练可以促进内

源性NSCs的增殖。我们的研究发现,运动训练可以促进脑梗死大鼠侧脑室室管膜下区(subventricular zone, SVZ)内源性NSCs的增殖、迁移和分化,SDF-1 $\alpha$ /CXCR4信号通路参与了运动训练调控脑梗死大鼠SVZ区域内源性NSCs的增殖和迁移,而对分化无明显影响<sup>[6]</sup>。人尿源性iPSC诱导分化的神经干细胞在脑卒中大鼠脑内生存分化并改善大鼠神经功能<sup>[54]</sup>。

### 3 总结与展望

本文通过结合国内外及本课题组的系列研究,阐述了运动训练促进脑卒中后神经功能恢复的作用,探讨了运动训练最适的开始时机及训练强度,并系统综述了运动训练促进脑卒中后神经可塑性机制的研究进展。

目前对于脑卒中后损伤及恢复机制的研究虽较多,然而其机制仍远未明确。运动训练作为卒中后常用的干预手段,其疗效已被认可,但其机制仍有待研究。未来需要更深入、系统地对脑卒中的康复机制及运动训练促进卒中后神经可塑性的机制进行研究,以期为脑卒中康复的机制提供坚实的理论基础。

#### 参考文献

- [1] Zhang L, Yang X, Yin M, et al. An animal trial on the optimal time and intensity of exercise after stroke [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2020, 52 (8): 1699-1709.
- [2] Zhang L, Hu X, Luo J, et al. Physical exercise improves functional recovery through mitigation of autophagy, attenuation of apoptosis and enhancement of neurogenesis after MCAO in rats [J]. *BMC Neurosci*, 2013, 14:46.
- [3] Zheng HQ, Zhang LY, Luo J, et al. Physical exercise promotes recovery of neurological function after ischemic stroke in rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15 (6): 10974-10988.
- [4] Pan X, Jiang T, Zhang L, et al. Physical exercise promotes novel object recognition memory in spontaneously hypertensive rats after ischemic stroke by promoting neural plasticity in the entorhinal cortex [J]. *Front Behav Neurosci*, 2017, 11:185.
- [5] Huang M, Xiao C, Zhang L, et al. Bioinformatic analysis of exosomal micrnas of cerebrospinal fluid in ischemic stroke rats after physical exercise [J]. *Neurochem Res*, 2021, 46 (6): 1540-1553.
- [6] Luo J, Hu X, Zhang L, et al. Physical exercise regulates neural stem cells proliferation and migration via SDF-1 $\alpha$ /CXCR4 pathway in rats after ischemic stroke [J]. *Neurosci Lett*, 2014, 578:203-208.
- [7] Egan KJ, Janssen H, Sena ES, et al. Exercise reduces infarct volume and facilitates neurobehavioral recovery: results from a systematic review and meta-analysis of exercise in experimental models of focal ischemia [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2014, 28 (8): 800-812.
- [8] Austin MW, Ploughman M, Glynn L, et al. Aerobic exercise effects on neuroprotection and brain repair following stroke: a systematic review and perspective [J].

- Neurosci Res, 2014, 87:8-15.
- [9] Zhang P, Yu H, Zhou N, et al. Early exercise improves cerebral blood flow through increased angiogenesis in experimental stroke rat model[J]. J Neuroeng Rehabil, 2013, 10:43.
- [10] Hu X, Zheng H, Yan T, et al. Physical exercise induces expression of CD31 and facilitates neural function recovery in rats with focal cerebral infarction[J]. Neurol Res, 2010, 32 (4): 397-402.
- [11] 郑海清, 胡昔权, 方杰, 等. 运动训练对脑梗死大鼠梗死边缘区突触可塑性的影响[J]. 中华医学杂志, 2012, (9): 628-633.  
Zheng HQ, Hu XQ, Fang J, et al. Effects of exercise training on synaptic plasticity in rats with focal cerebral infarction [J]. Natl Med J China, 2012, (9): 628-633.
- [12] Bland ST, Pillai RN, Aronowski J, et al. Early overuse and disuse of the affected forelimb after moderately severe intraluminal suture occlusion of the middle cerebral artery in rats [J]. Behav Brain Res, 2001, 126 (1-2): 33-41.
- [13] Cooke EV, Mares K, Clark A, et al. The effects of increased dose of exercise-based therapies to enhance motor recovery after stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Med, 2010, 8:60.
- [14] Yang YR, Wang RY, Wang PS. Early and late treadmill training after focal brain ischemia in rats[J]. Neurosci Lett, 2003, 339 (2): 91-94.
- [15] Risedal A, Zeng J, Johansson BB. Early training may exacerbate brain damage after focal brain ischemia in the rat[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1999, 19 (9): 997-1003.
- [16] Morreale M, Marchione P, Pili A, et al. Early versus delayed rehabilitation treatment in hemiplegic patients with ischemic stroke: proprioceptive or cognitive approach?[J]. Eur J Phys Rehabil Med, 2016, 52 (1): 81-89.
- [17] Sundseth A, Thommessen B, Rønning OM. Early mobilization after acute stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23 (3): 496-499.
- [18] AVERT Trial Collaboration group. 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.
- [19] Langhorne P, Wu O, Rodgers H, et al. A Very Early Rehabilitation Trial after stroke (AVERT): a Phase III, multicentre, randomised controlled trial [J]. Health Technol Assess, 2017, 21 (54): 1-120.
- [20] Bernhardt J. Early mobilisation and rehabilitation in intensive care unit-ready for implementation? [J]. Ann Transl Med, 2017, 5 (3): 57.
- [21] Hasan SM, Rancourt SN, Austin MW, et al. Defining optimal aerobic exercise parameters to affect complex motor and cognitive outcomes after stroke: A systematic review and synthesis [J]. Neural Plast, 2016, 2016 :2961573.
- [22] Herisson F, Godard S, Volteau C, et al. Early sitting in ischemic stroke patients (SEVEL): A randomized controlled trial [J]. PLoS One, 2016, 11 (3): e0149466.
- [23] An H, Ford AL, Chen Y, et al. Defining the ischemic penumbra using magnetic resonance oxygen metabolic index[J]. Stroke, 2015, 46 (4): 982-988.
- [24] Liao CH, Liao NC, Chen WH, et al. Penumbra volume predicts unfavorable outcome in patients with acute minor stroke or transient ischemic attack [J]. J Chin Med Assoc, 2020, 83 (6): 551-556.
- [25] Uzdensky AB. Apoptosis regulation in the penumbra after ischemic stroke: expression of pro- and anti-apoptotic proteins[J]. Apoptosis, 2019, 24 (9-10): 687-702.
- [26] Puyal J, Clarke PG. Targeting autophagy to prevent neonatal stroke damage [J]. Autophagy, 2009, 5 (7): 1060-1061.
- [27] Tuo QZ, Lei P, Jackman KA, et al. Tau-mediated iron export prevents ferroptotic damage after ischemic stroke [J]. Mol Psychiatry, 2017, 22 (11): 1520-1530.
- [28] Datta A, Sarmah D, Mounica L, et al. Cell death pathways in ischemic stroke and targeted pharmacotherapy[J]. Transl Stroke Res, 2020, 11 (6): 1185-1202.
- [29] Deng Y, Chen D, Gao F, et al. Silencing of long non-coding RNA GAS5 suppresses neuron cell apoptosis and nerve injury in ischemic stroke through inhibiting DNMT3B-dependent MAP4K4 methylation [J]. Transl Stroke Res, 2020, 11 (5): 950-966.
- [30] Siniscalchi A, Gallelli L, Malferrari G, et al. Cerebral stroke injury: the role of cytokines and brain inflammation [J]. J Basic Clin Physiol Pharmacol, 2014, 25 (2): 131-137.
- [31] Boutin H, LeFeuvre RA, Horai R, et al. Role of IL-1alpha and IL-1beta in ischemic brain damage [J]. J Neurosci, 2001, 21 (15): 5528-5534.

- [32] Clausen BH, Lambertsen KL, Babcock AA, et al. Interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  are expressed by different subsets of microglia and macrophages after ischemic stroke in mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2008, 5:46.
- [33] Arvin B, Neville LF, Barone FC, et al. The role of inflammation and cytokines in brain injury [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 1996, 20 (3): 445-452.
- [34] Xing C, Wang X, Cheng C, et al. Neuronal production of lipocalin-2 as a help-me signal for glial activation [J]. *Stroke*, 2014, 45 (7): 2085-2092.
- [35] Benarroch EE. Oligodendrocytes: Susceptibility to injury and involvement in neurologic disease [J]. *Neurology*, 2009, 72 (20): 1779-1785.
- [36] Liu W, Tang Y, Feng J. Cross talk between activation of microglia and astrocytes in pathological conditions in the central nervous system [J]. *Life Sci*, 2011, 89 (5-6): 141-146.
- [37] Shinozaki Y, Shibata K, Yoshida K, et al. Transformation of astrocytes to a neuroprotective phenotype by microglia via P2Y (1) receptor downregulation [J]. *Cell Rep*, 2017, 19 (6): 1151-1164.
- [38] Huang Z, Liu J, Cheung PY, et al. Long-term cognitive impairment and myelination deficiency in a rat model of perinatal hypoxic-ischemic brain injury [J]. *Brain Res*, 2009, 1301:100-109.
- [39] Jiang T, Zhang L, Pan X, et al. Physical exercise improves cognitive function together with microglia phenotype modulation and remyelination in chronic cerebral hypoperfusion [J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11:404.
- [40] Cser p C, P sfai B, L n rt N, et al. Microglia monitor and protect neuronal function through specialized somatic purinergic junctions [J]. *Science*, 2020, 367 (6477): 528-537.
- [41] Nakagawa Y, Chiba K. Diversity and plasticity of microglial cells in psychiatric and neurological disorders [J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 154:21-35.
- [42] Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia [J]. *Nature*, 2017, 541 (7638): 481-487.
- [43] Li L, Saliba P, Reischl S, et al. Neuronal deficiency of HIF prolyl 4-hydroxylase 2 in mice improves ischemic stroke recovery in an HIF dependent manner [J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 91:221-235.
- [44] Ma Y, He M, Qiang L. Exercise therapy downregulates the overexpression of TLR4, TLR2, MyD88 and NF- $\kappa$ B after cerebral ischemia in rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14 (2): 3718-3733.
- [45] Di Benedetto S, M ller L, Wenger E, et al. Contribution of neuroinflammation and immunity to brain aging and the mitigating effects of physical and cognitive interventions [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 75: 114-128.
- [46] He XF, Liu DX, Zhang Q, et al. Voluntary exercise promotes glymphatic clearance of amyloid beta and reduces the activation of astrocytes and microglia in aged mice [J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10:144.
- [47] Mee-Inta O, Zhao ZW, Kuo YM. Physical exercise inhibits inflammation and microglial activation [J]. *Cells*, 2019, 8 (7):691.
- [48] Ieraci A, Mallei A, Musazzi L, et al. Physical exercise and acute restraint stress differentially modulate hippocampal brain-derived neurotrophic factor transcripts and epigenetic mechanisms in mice [J]. *Hippocampus*, 2015, 25 (11): 1380-1392.
- [49] Belaya I, Ivanova M, Sorvari A, et al. Astrocyte remodeling in the beneficial effects of long-term voluntary exercise in Alzheimer's disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17 (1): 271.
- [50] Huang K, Du J, Ma N, et al. GATA2 (-/-) human ESCs undergo attenuated endothelial to hematopoietic transition and thereafter granulocyte commitment [J]. *Cell Regen*, 2015, 4 (1): 4.
- [51] Liu J, Solway K, Messing RO, et al. Increased neurogenesis in the dentate gyrus after transient global ischemia in gerbils [J]. *J Neurosci*, 1998, 18 (19): 7768-7778.
- [52] Jiang W, Gu W, Br nnstr m T, et al. Cortical neurogenesis in adult rats after transient middle cerebral artery occlusion [J]. *Stroke*, 2001, 32 (5): 1201-1207.
- [53] Saha B, Peron S, Murray K, et al. Cortical lesion stimulates adult subventricular zone neural progenitor cell proliferation and migration to the site of injury [J]. *Stem Cell Res*, 2013, 11 (3): 965-977.
- [54] Wu R, Luo S, Yang H, et al. Transplantation of neural progenitor cells generated from human urine epithelial cell-derived induced pluripotent stem cells improves neurological functions in rats with stroke [J]. *Discov Med*, 2020, 29 (156): 53-64.