

毒物兴奋效应与神经保护

张超, 陈圣慧, 何承伟, 王一涛

澳门大学中华医药研究院, 中药质量研究国家重点实验室, 中国澳门特别行政区 999078

摘要 毒物兴奋效应(hormesis)指有毒物质或处理因素在低剂量或低水平时对生物体表现为有利作用,但在高剂量或高水平时表现出其相反作用的双相剂量效应,可视为细胞或机体在不利环境中的一种适应机制。最近,研究人员将hormesis理论应用到神经保护中,增强神经细胞自适应能力,这将为神经疾病预防治疗提供新思路和新方法。一些低剂量的有利刺激能够明显增强神经细胞对于更剧烈刺激的抵抗能力,这种现象被称为神经毒物兴奋作用(neurohormesis)。综述了hormesis的研究现状、低剂量化学物质、辐射与热量限制等通过引起神经细胞适应性反应而起神经保护作用及机制。

关键词 毒物兴奋效应;神经保护;剂量效应

中图分类号 Q423

文献标志码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2015.03.019

Hormesis and neuroprotection

ZHANG Chao, CHEN Shenghui, HE Chengwei, WANG Yitao

State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicine, Institute of Chinese Medical Sciences, University of Macau, Macau 999078, China.

Abstract Hormesis refers to a dose-response relationship that is generally characterized as a biphasic dose response, and it induces an adaptive beneficial effect on a cell or organism at low doses but inhibits this effect at high doses. Recently, the hormesis concept attracts increasingly more attention in the field of the neural research, indicating that improving cellular adaptive ability provides a new idea and method for the prevention and treatment of neurological diseases. A class of useful stressors could markedly increase the neuronal resistance to more drastic stresses, which is defined as neurohormesis. This paper reviews the progress in hormesis research, neuroprotective effects and mechanisms of low doses of chemicals, radiation and calories restriction through inducing neurohormesis.

Keywords hormesis; neuroprotection; dose response

Southam 和 Ehrlich 在 1934 年发现高剂量橡树皮萃取物能抑制菌类的生长,但是在低剂量时却能促进菌类的生长,首次使用“hormesis”一词描述有毒物质在低浓度时的有利效应^[1,2]。目前 hormesis 的中文译名有毒物兴奋效应、兴奋性效应等。Stebbing 指出在适当的实验条件下,任何种类的有毒物质都可以引起 hormesis 现象。其中,植物提取物更易发生 hormesis 效应。由于低剂量时的效应与研究预期的结果相反,这一现象常常被研究人员忽视。20 世纪 80 年代,以 hormesis 为主题的文献在 web of science 数据库中每年被引用的数量仅为 10~15 次,但是 2010 年被引用次数已经超过 3000

次,说明 hormesis 的研究已逐渐被重视,尤其是在抗衰老及抗神经疾病的研究领域^[3]。研究证明,一些高剂量可导致损伤(甚至致死)的有毒物质在低剂量对神经细胞的适度刺激是有利的,这种适度的刺激会激活神经细胞的适应性反应通路,从而提高神经细胞的自适应能力。本文综述 hormesis 在神经保护领域的研究现状。

1 Hormesis 的研究现状

1.1 Hormesis 的定义与特征

物理或化学因子在高剂量时表现为对生物体的毒性作

收稿日期:2014-10-22;修回日期:2014-11-26

基金项目:澳门特别行政区科学技术发展基金项目(074/2013/A);澳门大学研究基金项目(MYRG107(Y1-L3)-ICMS13-HCW, MRG013/HCW/2014/IC-MS)

作者简介:张超,博士研究生,研究方向为肿瘤分子药理,电子信箱:zhangchao_0213@126.com;陈圣慧(共同第一作者),硕士研究生,研究方向为神经分子药理,电子信箱:chenshenghui615@hotmail.com;何承伟(通信作者),助理教授,研究方向为肿瘤及神经分子药理,电子信箱:chengwei-he@umac.mo

引用格式:张超,陈圣慧,何承伟,等.毒物兴奋效应与神经保护[J].科技导报,2015,33(3):110-113.

用,但在低剂量时诱导生物体的应激保护机制,从而增强其在不利环境中的适应和生存能力,这种双向剂量效应称为 hormesis(毒物兴奋效应)。Hormesis 效应的剂量反应曲线表现为倒U(或 β)、J形曲线,且具有定量特征,刺激幅度一般比对照组高30%~60%,少数可达到2倍,剂量通常比无影响浓度(no observed adverse effect level, NOAEL)低1/20~1/10(图1)^[3]。

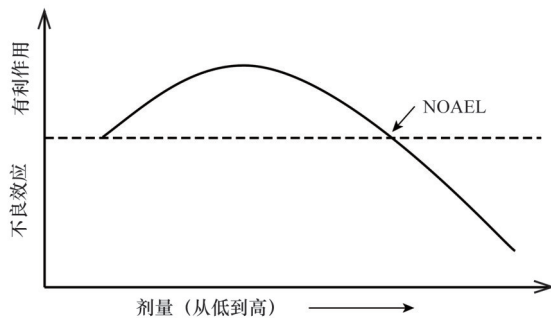


图1 hormesis 剂量效应曲线

Fig. 1 Dose response curve depicting the quantitative features of hormesis

1.2 Hormesis 的意义与应用

Hormesis 量效关系模型在药理学和毒理学上是对传统的低剂量线性模型和阈值量效模型的修正和补充。起初, hormesis 的主要意义体现在药物的风险评估中,例如在实验设计时,应选择一定数量的低浓度组,以考察 hormesis 的存在及其特征,使药物风险评估更加全面^[4,5]。目前, hormesis 的应用更加广泛,国内报道较多的主要为环境和放射领域^[5]。低剂量农药促进害虫产卵并延长害虫寿命,因其可诱导细胞色素P450的产生;少量除草剂可作为“催熟剂”,使用适量的除草剂可提高蔗糖的积累从而提高甘蔗的产量等是典型的应用实例^[6,7]。低剂量电离辐射诱导的 hormesis 效应已在大量的体内外实验中得到证实,75 mGy 低剂量辐射照射小鼠全身,可增强免疫功能,降低细胞凋亡,显著提高机体抗肿瘤能力和提高红细胞携带氧气的能力^[8,9]。另外, hormesis 使研究人员重新审视抗癌药物线性有效性,为药物副作用的评估提供了新的思路和方法^[10]。一些药物在低剂量有刺激细胞生长的作用,如白藜芦醇及阿霉素在低剂量对肺癌细胞有促增殖的作用^[11~14]。如果未能准确预测药物的有效剂量,可导致临床治疗的失败,而传统的剂量-效应模型不能显示低剂量区的药物作用, hormesis 剂量效应模型则可以达到这个目的,从而指导临床用药。

2 Hormesis 理论在神经保护中的应用

近年来,研究人员逐渐将 hormesis 理论应用到神经保护中,通过低剂量药物刺激使神经细胞产生神经营养因子和抗氧化酶从而提高神经细胞抵抗外界损伤的能力,此种能力亦即适应性反应(adaptive cellular stress-response)或神经兴奋

效应(neurohormesis)^[15]。低剂量化学物质和辐射,热量限制等都可激活多种适应性反应机制,包括非折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)、热休克反应和细胞自噬等,从而起到神经保护作用^[16]。

2.1 化学物质

Mattson 指出,白藜芦醇、姜黄素等天然化学物质在低剂量时可通过诱导神经细胞轻度应激反应起到保护作用,且神经保护活性的浓度远低于作为抗氧化剂清除自由基的有效浓度。研究表明白藜芦醇在低浓度时通过诱导 hormesis 效应,在脑缺血损伤及神经退行性疾病模型中保护神经细胞免受损伤,其保护作用的分子机制为激活 Nrf2/ARE 通路,提高组蛋白去乙酰化酶 SIRT1 活性,诱导内质网应激,非蛋白折叠反应和自噬效应等^[17,18]。

体外实验也证明,白藜芦醇通过激活 PC12(大鼠肾上腺嗜铬瘤细胞株)的 Nrf2/ARE 通路,从而增加血红素加氧酶(HO-1)的表达,帮助细胞抵御氧化应激^[19]。HO-1 是 neurohormesis 中的重要蛋白,可提高细胞抵御多种损伤的能力。姜黄素也可通过 p38/Nrf2 通路上调 HO-1 的表达,起到神经保护作用^[20]。小白菊的倍半萜内酯提取物预处理不仅可以激活 Nrf2/ARE 通路,还可以激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路来提高对氧化应激的耐受^[21]。MAPK 是生物体内重要的信号通路,参与介导细胞生长、增殖、分化等多种细胞过程。激活 MAPK 信号通路可刺激细胞增殖,有类似生长因子的作用。

Sirt2 基因家族是一种 NAD⁺ 依赖的组蛋白/非组蛋白去乙酰化酶,在基因沉默、基因组稳定性、细胞寿命以及代谢调节上起着不可缺少的作用,其中 SIRT1 在 DNA 损伤修复、细胞周期调节、抑制细胞凋亡和抵抗氧化应激方面起着重要作用,其靶点包括肿瘤抑制因子 p53、FOXO3/FOXO4、DNA 修复蛋白 Ku70 等。实验表明, SIRT1 能延缓神经细胞轴突降解,除白藜芦醇外,雷帕霉素及漆树黄酮也是其激活剂^[22]。

白藜芦醇预处理通过激活 PI3K/AKT/mTOR 通路引起的自噬可以显著减轻脑缺血再灌注损伤^[23,24]。研究表明,自噬是抗衰老,神经退行性疾病及肿瘤的自适应机制。轻度自噬对细胞起保护作用,而严重自噬则造成细胞严重损伤而促进凋亡,与 hormesis 效应类似。某些突变的蛋白能够引起神经退行性疾病,自噬可以降解已经存在和易形成聚集倾向的突变蛋白,从而降低其神经毒性。此外,通过螯合细胞色素 C,自噬也可延迟或防止细胞凋亡,从而提供给细胞更多自我修复的时间。Matus 等^[25]提出自噬是 hormesis 效应中神经系统对抗退行性疾病的一种重要保护机制。

低剂量槲皮素、儿茶素及莱菔硫烷等也可激活神经细胞自适应反应途径,促进神经细胞的存活,抵抗神经细胞损伤,符合双向剂量效应^[26]。近期的研究表明,转录因子 NF- κ B 在神经元氧化应激反应中被激活,对保护神经元免受更严重的氧化损伤起着关键的作用。NF- κ B 诱导 Bcl-2 和超氧化物歧化酶的表达,保护线粒体免受氧化应激损伤,并抑制细胞凋

亡^[27]。总之,越来越多的实验证实低浓度天然化合物可通过激活神经细胞的自适应机制来保护神经细胞免受损伤。

小剂量抗肿瘤药物,神经毒素等也能刺激机体产生 hormesis 现象,如三氧化二砷,β淀粉样蛋白^[28]。体内外实验研究表明,β淀粉样蛋白(Aβ)具有神经毒性作用,它可诱导活性氧自由基损伤,诱发细胞凋亡,并刺激中枢神经系统发生炎症反应^[29]。而低剂量β淀粉样蛋白可以促进突触的生长并增加突触可塑性^[30]。

与此类似,在研究中发现拓扑异构酶I抑制剂喜树碱在PC12细胞中显示出了很明显的 hormesis 效应和神经保护作用。拓扑异构酶II抑制剂盐酸阿霉素和依托泊苷在低浓度下同样可以在PC12细胞中诱导 hormesis 效应。这些结果说明细胞毒类抗肿瘤药拓扑异构酶抑制剂能够诱导典型的毒物兴奋反应。这些实验结果为神经保护药物的发现和作用机制的研究提供了新的思路。

2.2 辐射

众所周知高剂量辐射是有害的,可以造成DNA损伤并诱发癌症等疾病,但是低剂量的辐射可刺激机体增强免疫功能,增强细胞DNA修复能力,表现为典型的 hormesis 效应^[31]。多种类型辐射均具有神经保护作用,低剂量全身γ射线照射对1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导的多巴胺能神经毒性有保护作用,同样低剂量紫外线辐射可促进DNA碱基切除修复酶的产生,从而增强神经细胞的DNA损伤修复^[32,33]。另外,低剂量的离子照射可通过上调过氧化氢酶降低线粒体活性氧自由基(ROS)水平促进小鼠海马神经再生^[34]。

2.3 热量限制

热量限制(caloric restriction, CR)是一种在保证机体营养充足的条件下将摄入热量减少30%~50%的进食方式。CR对延缓机体衰老、预防衰老相关疾病的作用日益受到人们的关注。CR提高神经系统的功能已在多种动物模型上得到证实^[35]。最近的研究质疑了线粒体自由基对细胞只存在损伤作用的理论,实验证实低浓度的ROS可以触发细胞适应机制,增加细胞的抵抗力。例如白藜芦醇产生少量的ROS,引起细胞产生适度氧化应激,对细胞产生保护作用,而高浓度亚砷酸钠产生大量的ROS,引起细胞产生过度氧化应激,导致细胞产生氧化损伤。CR诱导的 hormesis 效应也正是通过产生低浓度ROS来增强细胞的抗氧化能力^[36]。ROS水平适当增加可激活氧化还原反应的转录因子Msn2/Msn4,从而促进抗氧化相关蛋白的表达,如线粒体超氧化物歧化酶和热休克蛋白HSP70等^[37]。CR在整体水平上并没有降低机体的代谢水平,而是通过上调SIRT1去乙酰化酶活性促进了线粒体增生,解偶联蛋白的表达,从而增加了呼吸链数量。间歇性禁食还可使脑部产生更多的神经营养因子与热休克蛋白,从而增强抗神经退行性疾病的能力^[38]。

2.4 运动

运动启动机体应答的规律也符合 hormesis 量效曲线的特征。一些职业运动员由于过量的运动使身体特别是心血管

系统受损,而适当的运动可增强体质降低老年痴呆症及心脑血管病的发生。总的来说,运动的效果取决于运动的强度和持续时间。有规律的运动可通过促进神经冲动在突触的传导并增加脑源性神经营养因子(BDNF),从而对认知功能产生积极的影响^[39,40]。BDNF介导神经可塑性,神经可塑性是学习记忆的基础,也是神经功能恢复的基础^[41]。作为神经营养因子家族的另一代表,神经生长因子(NGF)可以促进神经细胞的生长、增殖和分化,在脑损伤的修复治疗中发挥重要作用。研究表明体育锻炼可通过提高NGF水平的调节而改善脑功能,如抵抗消极情绪和缓解焦虑等^[42]。

2.5 缺血预处理

缺血性心脑血管病治疗中重建血流是损伤修复的必需环节。组织在恢复血液灌注后,损伤进一步加重称为缺血再灌注损伤,包括酸中毒、自由基、线粒体功能障碍等。缺血预处理(ischemic preconditioning, IPC)是通过短暂缺血缺氧应激诱导适应性反应。研究表明,IPC能启动缺血再灌注的内源性保护机制。早在1990年Kitagawa等^[43]发现短暂脑缺血可以保护大脑随后的长时间缺血,自此越来越多的研究报导了相关的分子机制,包括激活参与细胞生长的信号通路,如ERK, MAPK等^[44,45]。2010年Abete等提出IPC的剂量效应符合 hormesis 特征^[46]。

自由基升高和线粒体损伤与神经退行性疾病密切相关,大脑是人体耗氧量最多的一个器官,代谢过程中容易产生大量的自由基^[47]。在慢性间歇性缺氧情况下,线粒体产生过氧化物造成神经损伤,当神经细胞短暂暴露于低水平的超氧阴离子时,生成的过氧化氢可以保护神经元免受高浓度的氧化损伤,这一机制与IPC相似。

3 结论

近年, hormesis 的理论和方法引入抗衰老和抗老龄化相关疾病,特别是神经系统疾病的研究中。随着社会老龄化的到来,老年病的治疗成为人们日益关注的问题。神经系统疾病的常规治疗只能暂时缓解临床症状,治标不治本导致该类疾病致死、致残率仍然居高不下。低剂量刺激引起的细胞适应性反应为治疗神经系统疾病提供了一种很有前景的新思路,且具体作用机制也愈加明确,包括激活多种促进细胞存活的通路与自噬等细胞防御的途径等。Hormesis与再生医学结合用于预防治疗神经疾病具有良好的前景。干细胞移植和增强内源性神经干细胞的增殖分化是很有前途的治疗方案。但是成人大脑中的少量神经干细胞不足以显著修复由退行性疾病引起的神经功能受损,低水平的化学和物理刺激引起的 hormesis 效应已被证实可促进干细胞在神经退行性大脑中更好地生存。因此,结合 hormesis 理论和方法与干细胞移植可以改善治疗效果。通过诱导 hormesis 效应能够增强机体抵抗体内有害刺激的能力、增强免疫能力、增强防病抗病能力、及延长寿命等。但 hormesis 效应对健康的长远影响及刺激物剂量和作用时间的选择仍有待大量的研究证实。

参考文献 (References)

- [1] Calabrese E J, Baldwin L A. Chemical hormesis: Its historical foundations as a biological hypothesis[J]. *Human & Experimental Toxicology*, 2000, 19(1): 2-31.
- [2] Doss M. Low dose radiation adaptive protection to control neurodegenerative diseases[J]. *Dose-Response*, 2014, 1(1): 1-11.
- [3] Calabrese E J, Iavicoli I, Calabrese V. Hormesis: Why it is important to biogerontologists[J]. *Biogerontology*, 2012, 13(3): 215-235.
- [4] Sielken R L, Stevenson D E. Some implications for quantitative risk assessment if hormesis exists[J]. *Human & Experimental Toxicology*, 1998, 17(5): 259-262.
- [5] Wiegant F A C, Prins H A B, Van Wijk R. Postconditioning hormesis put in perspective: An overview of experimental and clinical studies[J]. *Dose-Response*, 2011, 9(2): 209-224.
- [6] Guo L, Zhang X, Yang G, et al. Hormesis and its application in medicinal plant growing[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2011, 36(5): 525-529.
- [7] Belz R G, Duke S O. Herbicides and plant hormesis[J]. *Pest Management Science*, 2014, 70(5): 698-707.
- [8] Rithidech K N, Scott B R. Evidence for radiation hormesis after in vitro exposure of human lymphocytes to low doses of ionizing radiation[J]. *Dose-Response*, 2008, 6(3): 252-271.
- [9] Vaiserman A M. Radiation hormesis: Historical perspective and implications for low-dose cancer risk assessment[J]. *Dose-Response*, 2010, 8(2): 172-191.
- [10] Borak J, Sirianni G. Hormesis: Implications for cancer risk assessment [J]. *Dose-Response*, 2005, 3(3): 443-451.
- [11] Sagan L A. On radiation, paradigms, and hormesis[J]. *Science*, 1989, 245(4918): 574, 621.
- [12] Pandey K B, Rizvi S I. Anti-oxidative action of resveratrol: Implications for human health[J]. *Arabian Journal of Chemistry*, 2011, 4(3): 293-298.
- [13] Calabrese E J, Mattson M P, Calabrese V. Resveratrol commonly displays hormesis: Occurrence and biomedical significance[J]. *Human & Experimental Toxicology*, 2010, 29(12): 980-1015.
- [14] Vichi P, Tritton T R. Stimulation of growth in human and murine cells by adriamycin[J]. *Cancer Research*, 1989, 49(10): 2679-2682.
- [15] Mattson M P, Cheng A. Neurohormetic phytochemicals: Low-dose toxins that induce adaptive neuronal stress responses[J]. *Trends in Neurosciences*, 2006, 29(11): 632-639.
- [16] Mao L, Franke J. Hormesis in aging and neurodegeneration—A prodigy awaiting dissection[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2013, 14(7): 13109-13128.
- [17] Kroemer G, Mariño G, Levine B. Autophagy and the integrated stress response[J]. *Molecular Cell*, 2010, 40(2): 280-293.
- [18] Kozłowski L, Garvis S, Bedet C, et al. The Caenorhabditis elegans HPI family protein HPL-2 maintains ER homeostasis through the UPR and hormesis[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2014, 111(16): 5956-5961.
- [19] Chen C Y, Jang J H, Li M H, et al. Resveratrol upregulates heme oxygenase-1 expression via activation of NF-E2-related factor 2 in PC12 cells[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2005, 331(4): 993-1000.
- [20] Balogun E, Hoque M, Gong P, et al. Curcumin activates the haem oxygenase-1 gene via regulation of Nrf2 and the antioxidant-responsive element[J]. *Biochemical Journal*, 2003, 371: 887-895.
- [21] Umemura K, Itoh T, Hamada N, et al. Preconditioning by sesquiterpene lactone enhances H2O2-induced Nrf2/ARE activation [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2008, 368(4): 948-954.
- [22] van der Veer E, Nong Z, O'Neil C, et al. Pre-B-Cell Colony-Enhancing Factor regulates NAD+-dependent protein deacetylase activity and promotes vascular smooth muscle cell maturation[J]. *Circulation Research*, 2005, 97(1): 25-34.
- [23] Wang L M, Wang Y J, Cui M, et al. A dietary polyphenol resveratrol acts to provide neuroprotection in recurrent stroke models by regulating AMPK and SIRT1 signaling, thereby reducing energy requirements during ischemia[J]. *European Journal of Neuroscience*, 2013, 37(10): 1669-1681.
- [24] Lipinski M M, Zheng B, Lu T, et al. Genome-wide analysis reveals mechanisms modulating autophagy in normal brain aging and in Alzheimer's disease[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, 107(32): 14164-14169.
- [25] Matus S, Castillo K, Hetz C, et al. Hormesis: Protecting neurons against cellular stress in Parkinson disease[J]. *Autophagy*, 2012, 8(6): 997-1001.
- [26] Chirumbolo S. The role of quercetin, flavonols and flavones in modulating inflammatory cell function[J]. *Inflammation & Allergy-Drug Targets*, 2010, 9(4): 263-285.
- [27] Mattson M P, Meffert M K. Roles for NF- κ B in nerve cell survival, plasticity, and disease[J]. *Cell Death & Differentiation*, 2006, 13(5): 852-860.
- [28] Raja W K, Satti J, Liu G, et al. Dose response of MTLn3 cells to serial dilutions of arsenic trioxide and ionizing radiation[J]. *Dose-Response*, 2013, 11(1): 29-40.
- [29] Selkoe D J. Alzheimer disease: Mechanistic understanding predicts novel therapies[J]. *Annals of Internal Medicine*, 2004, 140(8): 627-638.
- [30] Morley J E, Farr S A. Hormesis and amyloid- β Protein: physiology or pathology?[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2012, 29(3): 487-492.
- [31] Otani A, Kojima H, Guo C, et al. Low-dose-rate, low-dose irradiation delays neurodegeneration in a model of retinitis pigmentosa[J]. *The American Journal of Pathology*, 2012, 180(1): 328-336.
- [32] Pollycove M, Feinendegen L E. Radiation-induced versus endogenous DNA damage: Possible effect of inducible protective responses in mitigating endogenous damage[J]. *Human & Experimental Toxicology*, 2003, 22(6): 290-306.
- [33] Yang J L, Sykora P, Wilson III D M, et al. The excitatory neurotransmitter glutamate stimulates DNA repair to increase neuronal resiliency[J]. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2011, 132(8): 405-411.
- [34] Liao A C, Craver B M, Tseng B P, et al. Mitochondrial-targeted human catalase affords neuroprotection from proton irradiation[J]. *Radiation Research*, 2013, 180(1): 1-6.
- [35] Schroeder J E, Richardson J C, Virley D J. Dietary manipulation and caloric restriction in the development of mouse models relevant to neurological diseases[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 2010, 1802(10): 840-846.
- [36] Ludovico P, Burhans W C. Reactive oxygen species, ageing and the hormesis police[J]. *FEMS Yeast Research*, 2014, 14(1): 33-39.
- [37] Kenyon C J. The genetics of ageing[J]. *Nature*, 2010, 464(7288): 504-512.
- [38] Mattson M P. Energy Intake, meal frequency, and Health: A neurobiological perspective[J]. *Annual Review of Nutrition*, 2005, 25: 237-260.
- [39] Baker J, Meisner B A, Logan A J, et al. Physical activity and successful aging in Canadian older adults[J]. *Journal of Aging and Physical Activity*, 2009, 17(2): 223-235.
- [40] Penedo F J, Dahn J R. Exercise and well-being: A review of mental and physical health benefits associated with physical activity[J]. *Current Opinion in Psychiatry*, 2005, 18(2): 189-193.
- [41] Meeusen R. Exercise, nutrition & the brain[J]. *Sports Science*, 2013, 26(112): 1-6.
- [42] Draganski B, Gaser C, Busch V, et al. Neuroplasticity: Changes in grey matter induced by training - Newly honed juggling skills show up as a transient feature on a brain-imaging scan[J]. *Nature*, 2004, 427(6972): 311-312.
- [43] Dirnagl U, Meisel A. Endogenous neuroprotection: Mitochondria as gateways to cerebral preconditioning[J]. *Neuropharmacology*, 2008, 55(3): 334-344.
- [44] Kitagawa K, Matsumoto M, Tagaya M, et al. Ischemic tolerance phenomenon found in the brain[J]. *Brain Research*, 1990, 1(528): 21-24.
- [45] Hanley P J, Daut J. K-ATP channels and preconditioning: A re-examination of the role of mitochondrial KATp channels and an overview of alternative mechanisms[J]. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2005, 1(39): 17-50.
- [46] Abete P, Cacciatore F, Testa G, et al. Clinical application of ischemic preconditioning in the elderly[J]. *Dose-Response*, 2010, 1(8): 34-40.
- [47] Ugidos A, Nystrom T, Caballero A, et al. Perspectives on the mitochondrial etiology of replicative aging in yeast[J]. *Experimental Gerontology*, 2010, 7-8(45): 512-515.

(编辑 田恬)