



运动对阿尔茨海默病患者的影响及其作用机制的研究进展

沙李菊¹, 王彤², 王蔚¹, 吴婷¹

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)是一种神经退行性疾病,是痴呆的最常见原因,给家庭和社会带来了沉重的经济负担。越来越多的证据表明,运动干预可以改善老年人认知障碍的进展。运动作为AD患者的一个治疗手段,其作用越来越引起人们的兴趣。本文主要综述了不同形式运动对AD患者的影响及其作用机制,以期为AD患者制定运动处方提供依据。

【关键词】 阿尔茨海默病;运动疗法;作用机制;综述

【中图分类号】 R 745.7 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.06.019

沙李菊,王彤,王蔚,等.运动对阿尔茨海默病患者的影响及其作用机制的研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2020,28(6):100-104.[www.syxnf.net]

SHA LJ, WANG T, WANG W, et al. Research progress on the effects and action mechanism of exercise on patients with Alzheimer's disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (6) : 100-104.

Research Progress on the Effects and Action Mechanism of Exercise on Patients with Alzheimer's Disease SHA Liju¹, WANG Tong², WANG Wei¹, WU Ting¹

1. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

2. Rehabilitation Medical Center, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: WU Ting, E-mail: wuting80000@126.com

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder, and is the most common cause of dementia. AD confers a heavy economic burden on families and society. Accumulating evidence suggests that, exercise intervention may ameliorate the progression of cognitive impairment in the elderly. There was increasing interest in the role of exercise as a therapeutic strategy for individuals with AD. This paper mainly reviewed effects of different kinds of exercise and action mechanism of exercise in patients with AD, in order to provide evidence for making an exercise prescription for patients with AD.

【Key words】 Alzheimer's disease; Exercise therapy; Mechanism of action; Review

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年时期痴呆的首要原因^[1],其主要特征是进行性认知功能障碍^[2]并伴随行为损伤^[3]。研究表明,AD患病率与年龄密切相关^[4]。近年来,随着医学发展,我国老年人的预期寿命延长,AD逐渐成为我国健康领域的严峻难题,高龄人群将成为未来AD的主要患病人群^[5]。目前临床上药物治疗AD的效果有限,主要以改善症状为目的,且药物治疗并不是对所有患者有效,部分患者可能会出现药物不良反应^[6]。因此,越来越多学者关注AD的非药物干预,其中运动对AD的干预作用引起研究者广泛兴趣。既往研究表明,运动对老年人心肺健康有益外,还在预防和治疗AD方面显示出了希望^[7]。本文就运动对AD患者的干预作用及可能机制进行综述。

1 不同形式运动对AD患者的影响

1.1 步行 步行是人类的基本活动方式之一,是能终身坚持的最安全、最方便的运动形式,不受时间、空间限制。FRIEDMAN等^[8]使中重度AD患者进行步行,持续10周,3次/周,30min/次,结果显示,与对照组相比,步行可改善中重度AD患者的沟通能力。VENTURELLI等^[9]让疗养院AD晚期患者步行运动24周,每周至少进行4次,30min/次,结果显示,与对照组相比,步行能改善AD晚期患者6min步行测试评分和日常生活能力,延缓简易精神状态量表(Minimum Mental State Examination, MMSE)评分的下降。ARCOVERDE等^[10]让8例AD患者接受4周的跑步机适应期,递增强度和持续时间直至达到40%最大摄氧量(初始速度2km/h,初始持续时间20min);适应期结束后,让患者进行跑步机步行,2次/周,30min/次,为期3个月,发现AD患者在跑步机上行走后认知功能得到改善,并建议将在跑步机上行走作为AD患者的增强疗法。此外,AD患者常有睡眠障碍^[11],研究发现社区AD患者在每天连续30min步行后可提高睡眠效率,改善睡眠^[12]。

1.2 踩车运动 踩车运动是非负重的有氧训练,跌倒风险小。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81772454);江苏省科技厅社会发展项目(BE2017734)

1.210029 江苏省南京市,南京医科大学第一附属医院神经内科

2.210029 江苏省南京市,南京医科大学第一附属医院康复医学中心

通信作者:吴婷, E-mail: wuting80000@126.com

YANG 等^[13]将轻度 AD 患者随机分为踩车运动组和对照组,踩车运动强度为中等强度,3次/周,40 min/次,持续3个月,研究显示,中等强度的踩车运动可以改善轻度 AD 患者的认知功能。燕兰云等^[14]将 AD 患者随机分为两组,其中一组运动2 h/周,一组运动1 h/周,进行6个月强度为最大心率70%的骑功率自行车运动后,结果显示,与每周1 h运动相比,每周2 h的运动更能改善 AD 患者的认知功能、生活能力、神经精神症状。王英等^[15]通过让 AD 患者以不同运动强度踩车训练,2 h/周,结果显示,8周运动强度达最大心率70%的踩车训练改善 AD 患者精神神经症状和认知功能的作用优于强度达最大心率50%的踩车训练,但12周以不同运动强度踩车训练的 AD 患者在获益方面无明显差异。

1.3 有氧舞蹈 有氧舞蹈自20世纪70年代初期开始推广以来,越来越受欢迎。有氧舞蹈整合了手臂摆动、位置移动、脚步变换、踢腿等动作,配合轻快紧凑的音乐节奏,通过技巧性地编排使全身大肌群参与。有氧舞蹈吸引人的原因在于跳起来很有趣,趣味常是人们坚持该项运动的原因。南京医科大学第一附属医院康复医学中心编排了一套有氧运动操,整套有氧舞蹈时长40 min,分为5 min准备阶段、30 min有氧阶段和5 min放松阶段,运动强度为最大心率70%。让 AD 患者进行3次/周,40 min/次,持续3个月的可氧舞蹈,结果显示,中等强度有氧舞蹈可以改善 AD 患者的认知功能和精神行为症状^[16]。此后该课题组发现,中等强度有氧舞蹈对女性 AD 患者认知改善较明显^[17]。

1.4 其他形式运动 其他形式运动包括太极拳、水上运动和乒乓球运动等。太极拳是中国传统武术,其由缓慢的动作组成。HUANG 等^[18]通过观察 AD 患者进行10个月的太极拳运动,3次/周,20 min/次,发现太极拳可能有助于改善轻度 AD 患者的认知功能和心理健康。水上运动是一项令人愉悦的运动,NEVILLE 等^[19]观察中重度痴呆患者进行为期12周的水上运动,发现针对痴呆患者的水上运动干预措施可减少患者的行为和心理症状,并改善了患者心理健康。乒乓球运动具有一定趣味性,胡启凯等^[20]发现乒乓球运动联合叶酸、维生素 B₁₂能有效改善 AD 患者认知功能和日常生活能力。

1.5 多种形式运动结合 不少学者探索多种形式运动结合对 AD 患者的干预作用。ROLLAND 等^[21]进行了一项为期12个月的多中心随机对照单盲研究,将疗养院 AD 患者分为运动组和常规护理组,让运动组患者进行多种形式运动结合训练,包括有氧训练、力量训练、柔韧性练习和平衡训练,2次/周,1 h/次,研究发现运动组患者日常生活能力量表(Activities of Daily Living, ADL)评分的下降幅度约为常规护理组患者的1/3,说明运动可明显减缓 AD 患者日常生活能力的进行性恶化。HOFFMANN 等^[22]研究了中等强度至高强度有氧运动计划对社区居住的轻度 AD 患者的影响,该有氧运动计划在功率自行车、交叉训练器和跑步机上进行,3次/周,1 h/次,持续16周,发现运动可减轻轻度 AD 患者的神经精神症状。

2 运动对 AD 的作用机制

2.1 运动减少脑内 β 淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 的过度沉积 根据 A β 级联假说,AD 是 A β 聚集触发致病的级

联反应^[23]。A β 衍生自较大分子淀粉样蛋白前体 (amyloid precursor protein, APP), APP 有两条水解途径:(1)非淀粉样蛋白途径,APP 被 α 分泌酶水解成可溶性 α -APP 和 C83 肽,过程中不产生 A β ; (2)淀粉样蛋白途径,APP 被 β 分泌酶 (β -site APP cleaving enzyme, BACE-1) 水解为可溶性 β -APP 和 C99 肽,C99 肽在跨膜结构域中被 γ 分泌酶进一步处理产生 A β ^[24]。

Sirtuin 蛋白家族是组蛋白去乙酰化酶,Sirtuin-1 (SIRT-1) 是 Sirtuin 家族的成员之一。研究指出,SIRT-1 的降低与 AD 患者大脑皮质中 A β 的聚集密切相关^[25]。整合素样金属蛋白酶 10 (a disintegrin and metalloproteinase 10, ADAM-10) 是 α 分泌酶^[26],SIRT-1 激活的视黄酸受体 β (retinoic acid receptor- β , RAR- β) 表达增加介导 ADAM-10 表达增加^[27],而 SIRT-1 可通过下调 Rho 相关激酶 1 (Rho-associated kinase 1, ROCK-1) 来激活 ADAM-10,从而增加非淀粉样蛋白途径^[28]。SIRT-1 通过促进过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α , PGC-1 α) 活性,降低 BACE-1 活性,从而抑制 A β 产生^[29]。研究发现,AD 转基因小鼠模型进行跑台运动后,增加了 SIRT-1 水平,随后通过下调 ROCK-1 和上调 RAR- β 导致 ADAM-10,表达升高,最终促进了非淀粉样蛋白途径;SIRT-1 表达升高也提高了 PGC-1 α 的水平,降低了 BACE-1 和 C99 肽的水平,从而抑制了淀粉样蛋白的生成途径^[30]。

热休克蛋白 (heat shock protein, HSP) 是一类分子伴侣,负责协助蛋白质折叠,维持蛋白质正常,HSP 70 是 HSP 中的一员^[31]。研究表明,运动可以增加 HSP 70 表达,从而防止包括 A β 在内的蛋白质错误折叠和聚集^[32]。

A β 从血-脑脊液屏障 (blood-brain barrier, BBB) 转运入血液需借助低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (the low density lipoprotein receptor related protein 1, LRP1)^[33],而运动训练诱导 LRP1 增加,进而使 A β 从 BBB 外排增加,降低了大脑 A β 水平^[34]。

2.2 运动对海马神经发生的影响 研究表明,海马神经发生是维持认知储备稳定的关键因素,与突触发生和学习能力(空间记忆)的改善有关^[35]。研究发现在 AD 患者海马中可检测到神经前体细胞和神经母细胞,但早在认知衰退的早期阶段神经母细胞数量明显下降,表明在 AD 早期就会出现海马神经发生减少,进而促进或加剧 AD 的认知缺陷^[36]。CHOI 等^[37]发现,运动可以诱导 AD 小鼠模型海马神经发生,从而改善 AD 模型小鼠的认知功能。

2.3 运动对生长因子的影响 运动会增加脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 水平。

BDNF 作为具有神经营养作用的生长因子,在具有高度可塑性的大脑区域高表达。对 AD 患者进行尸检发现,海马中 BDNF mRNA 表达降低,而 BDNF 表达不足可能是导致基底前脑胆碱能神经功能障碍的原因之一^[38]。BDNF 介导突触可塑性^[39]与其高亲和力受体酪氨酸蛋白激酶受体 B (tyrosine

kinase receptor B, TrkB) 结合会促进细胞增殖、分化和存活。NIGAM 等^[40]研究发现,运动增强 BDNF 信号传导,增强 α 分泌酶活性,从而降低 $A\beta$ 水平。刘忆等^[41]通过对早期 AD 患者进行为期 1 年的运动干预,结果显示,与对照组相比,运动可以升高早期 AD 患者血清中 BDNF 水平,延缓患者认知功能下降。

VEGF 是血管生成必需的生长因子,可影响神经发生,抑制 VEGF 信号转导,会损伤患者记忆功能^[42-43]。CLARK 等^[44]研究结果表明,成年小鼠经过 50 d 运动后会刺激血管生成,增加海马齿状回血管密度,进而增加海马神经发生,改善小鼠认识功能。

IGF-1 在神经发生和神经发育中起重要作用,而在 AD 患者中 IGF-1 水平发生改变。研究发现,通过外周给 IGF-1 可诱导海马神经发生^[45]。TREJO 等^[46]发现运动会刺激 IGF-1 进入特定的大脑区域,包括海马,进而引起海马新生神经元数量增加。

2.4 运动对神经递质的影响 AD 患者脑内谷氨酸、 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA)、5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 水平降低^[47]。

谷氨酸是中枢神经系统中最重要的一种兴奋性神经递质,谷氨酸能系统是长时程增强作用的基础,而长时程增强作用是一个涉及学习和记忆的过程^[48]。研究表明,通过 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 进行的谷氨酸能神经传递对于神经元的突触可塑性和存活至关重要,NMDAR 的激活启动突触可塑性,刺激细胞存活^[49]。研究证明,运动可以增加 NMDAR 的亚型 NMDAR-2B (NR2B) 表达^[50],这对 AD 相关的 NMDAR 表达降低可能是有益的。谷氨酸脱羧酶 (glutamic acid decarboxylase, GAD) 催化谷氨酸脱羧合成 GABA, GABA 是大脑内一种主要的抑制性神经递质。AD 患者的尸检表明,AD 患者 GAD 活性降低,大脑皮质区域的 GABA 表达降低,导致 GABA 能系统紊乱^[51]。HILL 等^[52]通过大鼠跑轮运动 4 周后 GABA 能系统的变化发现,与对照组相比,持续跑轮运动 4 周的健康大鼠 GAD 增加, GABA 合成增强。

5-HT 又名血清素,除了在抑郁症中的作用外,还与认知功能有关^[53]。多项研究表明,运动可增加 5-HT 水平^[54],进而改善认知功能^[55]。

3 AD 患者运动的安全性

运动是低风险的干预措施,已被证明对 AD 患者是安全的^[56]。但任何形式的运动或训练均会存在一定风险,最常见的不良反应为肌肉酸痛(通常为轻度,仅持续几天);少见的不良反应包括头晕、昏厥、疲劳或跌倒。尽管很罕见,但运动有时也会导致严重的不良反应,如呼吸急促、胸痛或心律不齐。而防范这些风险的方法包括运动前仔细健康检查,了解病史并做全面的运动风险评估,在运动中进行适当的监督以及指导患者在运动中感到不适应时立即停止运动。

4 小结与展望

目前 AD 治疗需要安全有效且可在全球范围内使用的非药物干预措施,运动干预具有很大的经济及社会效益,可减

轻医疗负担,或将成为 AD 治疗策略中不可或缺的一部分,且运动能够改善 AD 患者的认知功能、日常生活能力、生活质量和精神行为症状,延缓与 AD 相关的认知衰退。

运动为 AD 干预带来新思路的同时,也存在着一些争议和亟待解决的临床问题,包括 AD 患者开始运动干预的时机。除此之外,不同的运动训练方式、训练强度、训练频率、训练时间对 AD 患者影响的程度可能不同。另外,少数研究结果显示,AD 患者经过运动干预后,认知功能、日常生活能力和生活质量无明显改善,抑郁等精神行为症状无改善^[57],因此尚不能对运动干预 AD 的作用简单做出结论。目前研究运动干预 AD 作用的样本量普遍较小,研究中运动干预的方式、强度、频率、时间不统一,故运动对 AD 患者干预效果及机制的研究仍任重道远,相关高质量研究相对缺乏,将来需要扩大规模进行严格研究设计的多中心临床试验,以探索 AD 患者的合理运动处方。随着医学对 AD 的发病机制和神经调控的研究越来越深入,希望能早日找到治愈 AD 的新方法或制定延缓疾病发作或进展的策略。

作者贡献:吴婷进行文章的构思与设计,对文章整体负责,监督管理;沙李菊进行资料收集、整理,撰写论文;王蔚进行论文的修订;王彤负责文章的质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimer's Dement*, 2016, 12 (4): 459-509. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.03.001.
- [2] WILSON R S, SEGAWA E, BOYLE P A, et al. The natural history of cognitive decline in Alzheimer's disease [J]. *Psychol Aging*, 2012, 27 (4): 1008-1017. DOI: 10.1037/a0029857.
- [3] ATRI A. The Alzheimer's disease clinical spectrum: diagnosis and management [J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103 (2): 263-293. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.10.009.
- [4] BROOKMEYER R, JOHNSON E, ZIEGLER-GRAHAM K, et al. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease [J]. *Alzheimer's Dement*, 2007, 3 (3): 186-191. DOI: 10.1016/j.jalz.2007.04.381.
- [5] 王英全, 梁景宏, 贾瑞霞, 等. 2020—2050 年中国阿尔茨海默病患病情况预测研究 [J]. *阿尔茨海默病及相关病*, 2019, 2 (1): 289-298.
- [6] KOBAYASHI H, OHNISHI T, NAKAGAWA R, et al. The comparative efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a Bayesian network meta-analysis [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2016, 31 (8): 892-904. DOI: 10.1002/gps.4405.
- [7] DAVIGLUS M L, BELL C C, BERRETTINI W, et al. National Institutes of Health State-of-the-science Conference statement: preventing Alzheimer disease and cognitive decline [J]. *Ann Intern Med*, 2010, 153 (3): 176-181. DOI: 10.7326/0003-4819-153-3-201008030-00260.
- [8] FRIEDMAN R, TAPPEN R M. The effect of planned walking on

- communication in Alzheimer's disease [J]. *J Am Geriatr Soc*, 1991, 39 (7): 650-654. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1991.tb03617.x.
- [9] VENTURELLI M, SCARSINI R, SCHEINA F. Six-month walking program changes cognitive and ADL performance in patients with Alzheimer [J]. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2011, 26 (5): 381-388. DOI: 10.1177/1533317511418956.
- [10] ARCOVERDE C, DESLANDES A, MORAES H, et al. Treadmill training as an augmentation treatment for Alzheimer's disease: a pilot randomized controlled study [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2014, 72 (3): 190-196. DOI: 10.1590/0004-282X20130231.
- [11] WINSKY-SOMMERER R, DE OLIVEIRA P, LOOMIS S, et al. Disturbances of sleep quality, timing and structure and their relationship with other neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and schizophrenia: insights from studies in patient populations and animal models [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 97: 112-137. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.09.027.
- [12] MCCURRY S M, PIKE K C, VITIELLO M V, et al. Increasing walking and bright light exposure to improve sleep in community-dwelling persons with Alzheimer's disease: results of a randomized, controlled trial [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2011, 59 (8): 1393-1402. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03519.x.
- [13] YANG S Y, SHAN C L, QING H, et al. The effects of aerobic exercise on cognitive function of Alzheimer's disease patients [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2015, 14 (10): 1292-1297. DOI: 10.2174/187152731566615111123319.
- [14] 燕兰云, 王蔚, 沈飞飞, 等. 不同训练时间的有氧运动干预轻中度阿尔茨海默病的临床研究 [J]. *中国康复医学杂志*, 2015, 30 (8): 771-776. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2015.08.004.
- [15] 王英, 沈飞飞, 朱奕, 等. 中高强度有氧运动干预阿尔茨海默病的临床研究 [J]. *中国临床神经科学*, 2014, 22 (5): 504-509.
- [16] 刘银, 王彤, 朱奕, 等. 中等强度有氧运动改善阿尔茨海默病患者认知功能的研究 [J]. *中国康复*, 2017, 32 (5): 386-389. DOI: 10.3870/zgkf.2017.05.010.
- [17] 谢怡, 王彤, 沙李菊, 等. 中等强度有氧运动对阿尔茨海默病患者的干预效果及性别差异研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27 (10): 73-78. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.10.014.
- [18] HUANG N, LI W, RONG X, et al. Effects of a modified tai chi program on older people with mild dementia: a randomized controlled trial [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 72 (3): 947-956. DOI: 10.3233/JAD-190487.
- [19] NEVILLE C, HENWOOD T, BEATTIE E, et al. Exploring the effect of aquatic exercise on behaviour and psychological well-being in people with moderate to severe dementia: a pilot study of the Watermemories Swimming Club [J]. *Australas J Ageing*, 2014, 33 (2): 124-127. DOI: 10.1111/ajag.12076.
- [20] 胡启凯, 王春芳. 乒乓球运动结合叶酸、VitB₁₂ 干预对阿尔茨海默病患者功能改善的研究 [J]. *武汉体育学院学报*, 2014, 48 (8): 86-90. DOI: 10.15930/j.cnki.wtxb.2014.08.016.
- [21] ROLLAND Y, PILLARD F, KLAPOUSZCZAK A, et al. Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: a 1-year randomized, controlled trial [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2007, 55 (2): 158-165. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01035.x.
- [22] HOFFMANN K, SOBOL N A, FREDERIKSEN K S, et al. Moderate-to-high intensity physical exercise in patients with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 50 (2): 443-453. DOI: 10.3233/JAD-150817.
- [23] SELKOE D J, HARDY J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years [J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8 (6): 595-608. DOI: 10.15252/emmm.201606210.
- [24] 陈紫哈, 孙琳琳, 张艺璇, 等. β -淀粉样蛋白清除障碍在阿尔兹海默症发病中的作用 [J]. *生理科学进展*, 2019, 50 (2): 149-152. DOI: 10.3969/j.issn.0559-7765.2019.02.016.
- [25] JULIEN C, TREMBLAY C, EMOND V, et al. Sirtuin 1 reduction parallels the accumulation of tau in Alzheimer disease [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2009, 68 (1): 48-58. DOI: 10.1097/NEN.0b013e3181922348.
- [26] KUHN P H, WANG H, DISLICH B, et al. ADAM10 is the physiologically relevant, constitutive α -secretase of the amyloid precursor protein in primary neurons [J]. *EMBO J*, 2010, 29 (17): 3020-3032. DOI: 10.1038/emboj.2010.167.
- [27] LEE H R, SHIN H K, PARK S Y, et al. Cilostazol suppresses β -amyloid production by activating a disintegrin and metalloproteinase 10 via the upregulation of SIRT1-coupled retinoic acid receptor- β [J]. *J Neurosci Res*, 2014, 92 (11): 1581-1590. DOI: 10.1002/jnr.23421.
- [28] QIN W, YANG T, HO L, et al. Neuronal SIRT1 activation as a novel mechanism underlying the prevention of Alzheimer disease amyloid neuropathology by calorie restriction [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281 (31): 21745-21754. DOI: 10.1074/jbc.M602909200.
- [29] WANG R, LI J J, DIAO S, et al. Metabolic stress modulates Alzheimer's β -secretase gene transcription via SIRT1-PPAR γ -PGC-1 in neurons [J]. *Cell Metab*, 2013, 17 (5): 685-694. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.03.016.
- [30] KOO J H, KANG E B, OH Y S, et al. Treadmill exercise decreases amyloid- β burden possibly via activation of SIRT1 signaling in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Exp Neurol*, 2017, 288: 142-152. DOI: 10.1016/j.expneurol.2016.11.014.
- [31] CAMPANELLA C, PACE A, CARUSO BAVISOTTO C, et al. Heat shock proteins in Alzheimer's disease: role and targeting [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (9): E2603. DOI: 10.3390/ijms19092603.
- [32] MOORE K M, GIRENS R E, LARSON S K, et al. A spectrum of exercise training reduces soluble A β in a dose-dependent manner in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 85: 218-224. DOI: 10.1016/j.nbd.2015.11.004.

- [33] SAGARE A P, DEANE R, ZLOKOVIC B V. Low-density lipoprotein receptor-related protein 1: a physiological A β homeostatic mechanism with multiple therapeutic opportunities [J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 136 (1): 94-105. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.07.008.
- [34] KHODADADI D, GHARAKHANLOU R, NAGHDI N, et al. Treadmill exercise ameliorates spatial learning and memory deficits through improving the clearance of peripheral and central amyloid-beta levels [J]. *Neurochem Res*, 2018, 43 (8): 1561-1574. DOI: 10.1007/s11064-018-2571-2.
- [35] LLORENS-MARTÍN M. Exercising new neurons to vanquish Alzheimer disease [J]. *Brain Plast*, 2018, 4 (1): 111-126. DOI: 10.3233/BPL-180065.
- [36] TOBIN M K, MUSARACA K, DISOUKY A, et al. Human hippocampal neurogenesis persists in aged adults and Alzheimer's disease patients [J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 24 (6): 974-982. e3. DOI: 10.1016/j.stem.2019.05.003.
- [37] CHOI S H, BYLYKBASHI E, CHATILA Z K, et al. Combined adult neurogenesis and BDNF mimic exercise effects on cognition in an Alzheimer's mouse model [J]. *Science*, 2018, 361 (6406): pii: eaan8821. DOI: 10.1126/science.aan8821.
- [38] PHILLIPS H S, HAINS J M, ARMANINI M, et al. BDNF mRNA is decreased in the Hippocampus of individuals with Alzheimer's disease [J]. *Neuron*, 1991, 7 (5): 695-702. DOI: 10.1016/0896-6273(91)90273-3.
- [39] LU B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation [J]. *Learn Mem*, 2003, 10 (2): 86-98. DOI: 10.1101/lm.54603.
- [40] NIGAM S M, XU S, KRITIKOU J S, et al. Exercise and BDNF reduce A β production by enhancing α -secretase processing of APP [J]. *J Neurochem*, 2017, 142 (2): 286-296. DOI: 10.1111/jnc.14034.
- [41] 刘忆, 张利丽, 董靖德. 运动锻炼对早期阿尔茨海默病患者认知功能以及血清神经营养因子的影响 [J]. *实用老年医学*, 2019, 33 (11): 1077-1080. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2019.11.010.
- [42] LIGHT T, GOSHEN I, AVITAL A, et al. Reversible modulations of neuronal plasticity by VEGF [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108 (12): 5081-5086. DOI: 10.1073/pnas.1007640108.
- [43] 于建平, 党小军, 汪建军, 等. 阿尔茨海默病患者血清中血管内皮生长因子和同型半胱氨酸的水平及其临床意义 [J]. *广西医科大学学报*, 2017, 34 (8): 1164-1167. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2017.08.012.
- [44] CLARK P J, BRZEZINSKA W J, PUCHALSKI E K, et al. Functional analysis of neurovascular adaptations to exercise in the dentate gyrus of young adult mice associated with cognitive gain [J]. *Hippocampus*, 2009, 19 (10): 937-950. DOI: 10.1002/hipo.20543.
- [45] ABERG M A, ABERG N D, HEDBÄCKER H, et al. Peripheral infusion of IGF-I selectively induces neurogenesis in the adult rat Hippocampus [J]. *J Neurosci*, 2000, 20 (8): 2896-2903.
- [46] TREJO J L, CARRO E, TORRES-ALEMAN I. Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult Hippocampus [J]. *J Neurosci*, 2001, 21 (5): 1628-1634.
- [47] 孙正海, 朱家进, 孟静文, 等. 阿尔茨海默病患者脑神经递质变化及分布特点研究 [J]. *中国医学创新*, 2017, 14 (14): 9-12.
- [48] BLISS T V, COLLINGRIDGE G L A. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the Hippocampus [J]. *Nature*, 1993, 361 (6407): 31-39. DOI: 10.1038/361031a0.
- [49] WANG R, REDDY P H. Role of glutamate and NMDA receptors in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 57 (4): 1041-1048. DOI: 10.3233/JAD-160763.
- [50] FARMER J, ZHAO X, VAN PRAAG H, et al. Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague-dawley rats in vivo [J]. *Neuroscience*, 2004, 124 (1): 71-79. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2003.09.029.
- [51] LANCTÔT K L, HERRMANN N, MAZZOTTA P, et al. GABAergic function in Alzheimer's disease: evidence for dysfunction and potential as a therapeutic target for the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia [J]. *Can J Psychiatry*, 2004, 49 (7): 439-453. DOI: 10.1177/070674370404900705.
- [52] HILL L E, DROSTE S K, NUTT D J, et al. Voluntary exercise alters GABA (A) receptor subunit and glutamic acid decarboxylase-67 gene expression in the rat forebrain [J]. *J Psychopharmacol*, 2010, 24 (5): 745-756. DOI: 10.1177/0269881108096983.
- [53] SVOB STRAC D, PIVAC N, MUCK-SELER D. The serotonergic system and cognitive function [J]. *Transl Neurosci*, 2016, 7 (1): 35-49. DOI: 10.1515/tnsci-2016-0007.
- [54] D'ASCOLA A, BRUSCHETTA G, ZANGHI G, et al. Changes in plasma 5-HT levels and equine leukocyte SERT expression in response to treadmill exercise [J]. *Res Vet Sci*, 2018, 118: 184-190. DOI: 10.1016/j.rvsc.2018.02.012.
- [55] PIETRELLI A, MATKOVIC L, VACOTTO M, et al. Aerobic exercise upregulates the BDNF-Serotonin systems and improves the cognitive function in rats [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2018, 155: 528-542. DOI: 10.1016/j.nlm.2018.05.007.
- [56] SUTTANON P, HILL KD, SAID C M, et al. Feasibility, safety and preliminary evidence of the effectiveness of a home-based exercise programme for older people with Alzheimer's disease: a pilot randomized controlled trial [J]. *Clin Rehabil*, 2013, 27 (5): 427-438. DOI: 10.1177/0269215512460877.
- [57] LAMB S E, MISTRY D, ALLEYNE S, et al. Aerobic and strength training exercise programme for cognitive impairment in people with mild to moderate dementia: the DAPA RCT [J]. *Health Technol Assess*, 2018, 22 (28): 1-202. DOI: 10.3310/hta22280.

(收稿日期: 2020-03-03; 修回日期: 2020-05-30)

(本文编辑: 刘新蒙)