



有氧运动对阿尔茨海默病认知功能的影响及其机制*

刘志涛^{1,2)} 王钦文¹⁾ 李广宇²⁾ 徐淑君¹⁾ 李丽萍^{1)**}

(¹⁾ 宁波大学医学院, 浙江省病理生理学技术研究重点实验室, 宁波 315211; ²⁾ 宁波大学体育学院, 宁波 315211)

摘要 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种最常见以A β 沉积和Tau蛋白高度磷酸化形成神经原纤维缠结为主要病理特征的神经退行性疾病。现有临床AD治疗药物仅能短暂改善认知水平,无法阻止或逆转病理进程。越来越多研究证实,长期适度的有氧运动作为一种健康可行运动方式,可以通过抑制脑内A β 沉积与高度磷酸化Tau毒性蛋白及改善神经可塑性、炎症反应、氧化应激和能量代谢等多方面影响AD病理进程,因而被视为预防或延缓AD的有效策略。本文从有氧运动改善AD病理机制角度进行综述,以期有氧运动作为治疗手段用于预防和延缓AD提供的新思路。

关键词 有氧运动, 阿尔茨海默病, 突触可塑性, 炎症反应, 氧化应激

中图分类号 R741

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0150

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年痴呆症中最常见一种类型,以细胞外淀粉样蛋白(Amyloid- β , A β)沉积形成老年斑(Senile plaques, SP)和细胞内Tau蛋白过度磷酸化形成神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)为主要病理特征的神经退行性疾病^[1-2],并伴随着突触丢失、神经炎症及氧化应激等临床症状^[3]。针对AD治疗的药物主要有乙酰胆碱酯酶抑制剂和N-甲基d-天门冬氨酸受体拮抗剂,这些药物可在一定程度上减轻临床症状,但无法阻止或逆转病理进程^[4]。目前,尚无治疗AD的有效药物,因此采取非药物预防或延缓AD则显得尤为重要。有氧运动作为一项健康便捷且行之有效的治疗性干预手段,在促进认知功能方面的作用受到越来越多的重视。有氧运动是指采用中等强度、大肌群、节奏性、周期性、持续时间较长(约30 min以上),并提高机体氧化代谢能力和全身耐力的运动方式。通过改善脑组织血液循环和脑血容量,促进血管生成^[5],提高海马可塑性^[6],改善神经炎症等参与调节AD病理进程^[7]。经过有氧运动干预后可改善AD患者认知功能,提高生活自理能力,是一种替代药物干预的有效手段^[8]。据流行病学调查显示中老年人长

期进行合理的有氧运动,可以改善心血管代谢状况,抵御大脑认知损害,并降低老年痴呆的风险^[9-10]。因而,有氧运动被认为是预防和改善AD的有效策略^[11]。有氧运动是如何影响AD的病理进程及怎样改善AD的病理机制?本文将围绕有氧运动对AD病理机制的影响进行综述。

1 AD患者的有氧运动类型和强度选择

可供AD患者选择的有氧运动疗法种类繁多,常见有慢跑、功率自行车、太极拳、广场舞、健身操、健步走、游泳等。鉴于中老年人属于AD高发群体,应根据该群体或患者个体实际情况进行选择最佳的运动类型、运动强度以及持续运动时间。对于没有运动习惯的老年患者来说健步走是比较好的

* 浙江省自然科学基金/青年基金(LQ19H090005)、宁波市自然科学基金(2018A610305)、宁波市科技局/重大项目(2019B10034)、宁波大学校科研基金项目自然科学类(XYL20030)、宁波大学“大学生科研创新计划”(2020)、宁波大学“研究生科研创新基金”(2020)和宁波大学王宽诚幸福基金资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 0574-87609594, E-mail: liliping@nbu.edu.cn

收稿日期: 2020-05-18, 接受日期: 2020-07-16

运动方式, 而轻度患者选择趣味性、互动性的运动方式(如舞蹈类运动), 其对身心健康改善均起到积极作用. 对患者运动训练预先进行系统评价, 可有效避免运动不当造成机体的二次损伤, 达到运动辅助治疗AD的目的. 运动强度衡量标准主要依据最大心率数值, 分为40%~60%心率的低等强度、60%~70%心率的中等强度、71%~85%心率高强度及85%心率以上的极高强度. 保持最大心率在120~150次/min为最佳的有氧运动强度, 此时血氧量为最佳范围, 能为心肌提供足够的氧气交换.

在临床干预实验中, 运动方式及强度的选择是

影响病理特征变化的主要因素之一. 有氧运动干预可改善轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)或AD患者身体活动能力, 进而提高患者生活质量, 也可在改善认知方面发挥一定的作用. 但有些临床实验数据显示, 给予相同运动方式或强度干预后, 患者脑血流量和记忆力方面未发挥显著性改变, 以及未表现出减缓认知障碍, 其原因可能是运动时间长短、运动频率密集度、个体身体素质差异等方面存在较大差异性导致. 本文检索整理了近三年有氧运动干预痴呆患者病理特征改变的临床实验数据(表1).

Table 1 Aerobic exercise affects the pathological characteristics of patients with Alzheimer's disease in clinical trial

表1 临床实验中有氧运动影响阿尔茨海默病患者的病理特征

运动方式	运动强度	样本量 (N=例)	性别	年龄/ 平均年龄	评估方法	病理特征变化	参考文献
步行	低中强度	114	男/女	≥70/84.9	QoL-AD MEC-35	改善认知, 增加肌肉力量且提升身体活动能力	[12]
跑步机 力量训练	中等强度	90	女	≥65/-	MMSE	MCI老年患者的活动能力和执行功能改善, 但AD患者无影响	[13]
踏步	中等强度	120	男/女	≥60/-	MOCA-C QoL-AD	AD患者认知功能及生活质量改善	[14]
自行车 跑步机	中等强度	87	男/女	65-90/-	MMSE ADAS-cog	减轻MCI和AD患者认知能力下降	[15]
自行车	中高强度	55	男	50-90/69	VO ₂ 、SDMT	峰值摄氧量(VO ₂ peak)提高, 认知症状改善	[16]
自行车 跑步机	中高强度	198	男/女	-/69.9	sTREM2、IL-6、 IFN-γ	sTREM2增加, 神经炎症因子含量降低	[17]
跑步机	中高强度	53	女	-/80	CW	能量代谢增强, 改善AD患者运动能力	[18]
自行车	中等强度	115	男	≥60/79.9	MMSE	运动能力增强, 但记忆力未发生改变	[19]
自行车	中高强度	494	男	-/77	ADAS-cog	身体适应性改善, 但未减轻认知障碍	[20]
自行车 跑步机	中高强度	200	女	59-90/68	CBF	轻度至中度AD患者的脑血流量没有变化	[21]

-: 无数据; QoL-AD, quality of life-Alzheimer's disease scale, 阿尔茨海默病生活质量量表; MEC-35: mini examen cognoscitivo-35, 简单认知检查; MMSE: mini-mental state examination, 简单精神状态检查; MOCA-C: montreal cognitive assessment, 蒙特利尔认知评估; ADAS-cog: Alzheimer's disease assessment scale-cognitive section, 阿尔茨海默病评定量表认知部分; VO₂: volume of O₂, 摄氧量; SDMT: symbol digit test, 数字模拟测试; sTREM2: soluble trigger receptor expressed on myeloid cells 2, 髓样细胞; IFN-γ: interferon gamma, 干扰素γ; CW: cost of walking, 行走能量消耗; CBF: cerebral blood flow, 脑血流量; MCI: Mild cognitive impairment, 轻度认知障碍.

不同强度有氧运动对AD患者作用的效果迥异. 低等强度有氧运动在视觉空间感知以及注意力发挥作用, 中等强度有氧运动在改善记忆力和注意力更有效, 而高强度有氧运动没有明显改善认知功能^[22]. 当对AD患者进行75 min/周、并持续26周跑步机步行低等强度训练后, 发现低强度运动组在视觉空间感知能力与安静对照组相比明显改善, 表明低等强度有氧运动可改善患者视觉空间感知能

力^[23]. 成年人进行3 d/周, 并持续12个月的中等强度健美体操运动后, 利用磁共振图像可观察到大脑海马齿状回和CA1区域体积增加, 通过促进机体最大摄氧量(VO₂-max)和血清中BDNF含量, 进而提高海马体积^[24]. 另外, 葡萄糖作为新陈代谢过程的能量主要来源, 通过中强度有氧运动, 可加速机体血流速度和血管壁增厚, 促进血液内葡萄糖循环, 提高脑部葡萄糖新陈代谢. 研究发现, 当

AD患者有规律进行为期3个月的中等强度跑步训练, 机体对酮的吸收量增加, 且大脑内血浆乙酰乙酸盐浓度和血脑乙酰乙酸盐流入速率大大增强, 提示保持长期规律性有氧运动可以增加脑部对葡萄糖的吸收, 并促进脑能量代谢, 改善AD患者认知功能^[25]. 高强度运动对于降低或减缓AD风险的没有显著性效果. 对患者进行12周低和高强度的步行与下肢力量训练后, 发现分别与对照组和低强度组比较, 高强度有氧运动组在耐力、活动性、平衡性和腿部力量以及认知能力上均无显著性变化^[26]. 此外, 对痴呆患者进行为期4个月高强度的有氧运动与注意力训练, 发现运动后患者整体认知或执行力均未表现出显著性改善^[27].

综上所述, 鉴于运动方式的多样性及效果不同, 选择安全有效的最佳有氧运动类型和强度是关键. 根据AD患者运动史、机体耐受能力和病情轻重程度选择适合其运动类型, 并通过运动过程心率快慢评估运动强度, 制定合理运动治疗方案, 并保持长期有规律地低中强度有氧运动干预, 是预防或延缓AD的有效途径之一.

2 有氧运动对A β 和Tau毒性蛋白的影响

A β 沉积和超磷酸化Tau形成神经原纤维缠结是AD典型病理特征. 最近研究表明, A β 与Tau毒性蛋白发生在AD的早期, 是加重AD相关的神经变性、炎症反应及认知功能障碍的主要因素^[28]. 在正常的生理状态下, 淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 经过 β -和 γ -分泌酶剪切形成神经毒性的A β , 释放到细胞外, 形成单体、寡聚体和纤维三种形态^[29], 并在A β 降解酶 (中性内肽酶、纤维蛋白溶酶、胰岛素降解酶等) 作用下分解为小分子肽类而从体内清除^[30]. 目前, 多数学者认为A β 寡聚体和纤维具有生理毒性作用, 是导致AD形成的重要病因^[31]. Tau蛋白全称微管相关蛋白 tau (microtubule-associated protein tau, MAPT), 是一种细胞骨架蛋白, 通过丝氨酸-苏氨酸磷酸化调节轴突微管的形成和形态的稳定, 进而影响轴突转运功能. 在AD病理条件下, A β 产生和清除失衡导致脑内A β 肽 (A β_{40} 和A β_{42}) 形成, A β 肽聚合成淀粉样原纤维, 逐渐发展为老年斑, 引起神经毒性发生^[31-32]. 过度磷酸化的Tau蛋白异常聚集而出现脱微管现象, 导致微管解聚并发生轴突转运功能障碍, 此外神经元轴突中脱微管的Tau蛋白识别错误进入树突, 与树突中的突触相关蛋白

结合而诱发突触毒性, 导致神经元突触损伤, 从而加剧记忆减退^[33].

有氧运动通过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) 介导信号通路影响A β 表达水平^[34]. PGC-1 α 是一种辅助转录因子, 不仅参与调节线粒体生物合成而维持细胞能量稳定, 而且参与炎症反应、细胞凋亡、葡萄糖代谢、脂肪酸氧化等多种代谢过程. PGC-1 α 作为纤维连结蛋白III型域包含蛋白5 (fibronectin type III domain-containing protein 5, FNDC5) 的上游激活剂, 可促进肌肉中FNDC5表达, 而FNDC5升高则可降低APP的C端片段C99表达, 进而抑制A β 的形成^[35-36]. 在AD病理中PGC-1 α /FNDC5/BDNF信号通路受到抑制. 有氧运动使PGC-1 α 表达增加, PGC-1 α /FNDC5/BDNF信号通路上调, 抑制APP裂解和A β 的形成^[34, 37]. 另外, PGC-1 α 和NAD-依赖性去乙酰化酶 Sirtuin-1 (NAD-dependent deacetylase sirtuin-1, SIRT-1) 存在相互作用. SIRT-1是体内一种重要的能量平衡调节因子, 可促进PGC-1 α 表达上调. 有氧运动通过激活SIRT-1, 导致PGC-1 α 水平升高, 进而降低BACE-1 (β -分泌酶, 又名 β -淀粉样前体蛋白裂解酶) 与APP的C端片段C99水平, 抑制A β 生成^[38]. 其次, 在AD病理中过度活化的小胶质细胞 (microglia, MG) 导致抗炎性M2型小胶质细胞减少而促炎性M1型小胶质细胞增多, 促进炎症因子释放和A β 沉积^[39]. 有氧运动可以使M1型小胶质细胞转变为M2型, 有效抑制M1型而增强M2型的表达, 提高小胶质细胞清除A β 能力^[40]. 另外, 有氧运动还可以通过抑制NF- κ B信号通路传导阻止小胶质细胞活化, 降低A β 产生, 延缓AD病理进程^[41]. Tau蛋白通过外泌体、突触释放等方式在神经元间保持连通性^[42]. 在AD病理中, 过度磷酸化导致Tau蛋白与微管结合能力降低, 从神经纤维的轴突微管解离下来, 在细胞内聚积形成神经原纤维缠结^[43]. 糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 过度激活是导致Tau蛋白异常磷酸化的主要原因^[44]. 长期有氧运动可以有效降低GSK-3 β 活化而预防Tau过度磷酸化的发生. 研究发现短期肌肉阻抗有氧运动有效减少GSK-3 β , 并抑制Tau磷酸化和A β 沉积^[45]. 选择性自噬接头蛋白P62/SQSTM1 (sequestosome1) 是一种应力诱导型细胞蛋白, 在细胞内发生氨基酸感应信号和氧化应激反

时应发挥信号枢纽作用^[46]. 研究发现AD患者氧化应激反应中存在P62基因表达降低, 诱导了P62/SQSTM1功能损伤, 破坏Tau蛋白酶转运作用, 造成过度磷酸化Tau蛋白形成远超过清除, 出现大量过度磷酸化Tau蛋白聚集和突触传递功能损伤. 长期有氧运动使P62/SQSTM1表达增多, 自噬功能改善, 抗氧化反应增强, 进而逆转了Tau过度磷酸化聚集和突触功能损伤, 并有助于恢复患者神经肌肉接头处神经递质传递功能^[47-48].

A β 和Tau协同作用引发AD神经变性, 因而减少A β 和Tau产生或增加其从体内清除能力是治疗AD策略之一. 目前针对AD的防治策略研究主要集中在利用 β 和 γ 分泌酶抑制剂减少A β 的产生, 或利用A β 聚集抑制剂阻止A β 的聚集, 或以A β 为靶点的主动免疫和被动免疫治疗增加A β 的清除, 但针对A β 为靶标的药物临床试验失败表明清除A β 并不能很好地改善AD病理, 而预防A β 沉积才具有更大的意义. 适宜的有氧运动干预被视为一种体内预防和降解A β 和Tau异常磷酸化的治疗手段, 通过促进神经信号传导和神经生化功能, 抑制A β 产生和Tau蛋白异常磷酸化, 进而抑制AD的发生和发展.

3 有氧运动对AD突触可塑性的影响

大脑神经元之间的相互联系与信号传递主要是依靠突触. 因此, 突触的生成、数目以及功能对于维持大脑的正常功能至关重要. 正在发育或成熟的大脑中, 突触之间的联系仍具有很高的可塑性, 突触可塑性与认知行为存在密切联系. 在AD病理状态下, 海马神经锥体细胞萎缩、树突棘丢失和神经元凋亡, 并随着疾病恶化而进一步损伤神经可塑性^[49]. 在AD早期出现脑部毛细血管功能障碍, 血管细胞发生病理改变, 并释放神经毒性因子, 造成局部炎症反应, 导致神经元和神经胶质细胞网络的可塑性降低和A β 清除功能受到抑制^[50-51].

持续性有氧运动可提高神经母细胞(neuroblast)的增殖速率, 促进海马神经发生, 改善神经元结构和生理功能整合, 进而达到提高神经可塑性的目的, 是改善AD患者突触可塑性的有效手段^[52-53]. 神经营养因子是神经发生的关键介质, 有氧运动通过调节转录激活因子PGC-1 α 和雌激素相关受体ERR α , 加速脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)和神经生长因子(nerve growth factor, NGF)的分泌^[54], BDNF

和NGF调节神经元存活、生长和分化能力, 影响神经元可塑性^[55-57]. 其次, 持续有氧运动有利于肝脏分泌酮体 β -羟基丁酸酯(β -hydroxybutyrate, DBHB), 释放到血液中诱导BDNF表达, 并抑制组蛋白去乙酰化酶2(histone deacetylase 2, HDAC2)和组蛋白去乙酰化酶3(histone deacetylase 3, HDAC3)表达, 从而介导突触可塑性^[56]. 有氧运动后肌肉释放代谢产物乳酸. 一方面, 乳酸是神经元生长必需的能量来源, 乳酸改变氧化型辅酶I(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)/还原型辅酶I(reduced nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)比值, 调节神经元的氧化还原状态, 激活SIRT1, 最终诱导海马BDNF表达, 维持神经元存活^[58-59]; 另一方面, 乳酸过量生成, 使细胞内环境酸化, 细胞生长受抑制, 必须将乳酸转运出细胞. 运动后形成过剩的乳酸依赖于单羧酸转运蛋白(monocarboxylate transporters, MCTs)作用, 穿过血脑屏障, 激活NMDA和ERK信号通道, 诱导突触可塑性^[59-60]; 再次, 乳酸介导羟基羧酸受体1(HCAR1, 也称HCA1或GPR81)信号, 增强血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)表达, 调节血管生成和促进神经发生^[61-62]. 此外, 运动有助于改善红细胞流动速度和通量, 提升毛细血管中氧气输送效率, 改善氧合血红蛋白浓度(oxy-hemoglobin concentration, HBO), 最终降低毛细血管血流动力学的异质性, 改善神经元生长发育的环境条件^[63]. 有氧运动可维持脑内能量供应稳定, 保证线粒体功能及其结构完整, 改善中枢神经系统内葡萄糖转运蛋白1(glucose transporters1, GLUT1)和葡萄糖转运蛋白3(glucose transporters1, GLUT3)表达水平, 最终使ATP释放量增加和脑能量代谢增强, 有助于大脑的健康和脑功能的维持^[64]. 有氧运动可使大脑髓鞘纤维和轴突体积增加, 降低和阻止神经元脱髓鞘的发生, 对神经元结构起保护作用, 维持神经元正常功能^[65]. 研究发现, 3 \times Tg-AD小鼠大脑中抗衰老激素Klotho蛋白表达水平低于健康野生型小鼠, 而持续进行适度的有氧运动可防止Klotho表达下降, Klotho蛋白调控N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptors, NMDAR)亚基GluN2B亚基磷酸化, 进而参与突触传递和神经可塑性的调控, 对认知功能发挥积极作用^[66-67].

综上所述, 有氧运动是改善大脑内环境的外界动力

源泉. 长期持续适量的有氧运动可以增强神经营养成分分泌, 增加脑部能量代谢, 提升脑血管流量, 进而提高神经发生和突触可塑性, 达到预防和治疗AD的目的. 而且运动过程中乳酸值在整个神经发生期间扮演着重要角色, 检测其含量变化可能是未来衡量有氧运动用于治疗AD效果的指标之一.

4 有氧运动对AD炎症反应的影响

尽管目前有氧运动对炎症因子作用机制还有待探究, 但越来越多数据表明有氧运动具有抗炎功效, 可以减轻大脑内神经炎症反应. 本文整理近些年有氧运动与炎症反应相关文献, 发现有氧运动与炎症因子间存在复杂的作用关系(表2). 若大脑内的促炎症因子与抗炎因子比例失调, 将造成脑组织内环境紊乱, 因此维持促炎与抗炎的平衡显得尤为关键^[68]. 在AD病理条件下, A β 生成速度超过降解速度, 脑组织内出现局部大量A β 聚集沉积, 可诱发炎症反应发生, 促进肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素6 (interleukin-6, IL-6) 等多种炎症细胞因子大量释放, 促炎与抗炎失衡, 导致大脑突触长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 效应中断和海马功能损伤^[69].

有氧运动使肌肉收缩产生IL-6, IL-6作为肌肉因子, 产生于骨骼肌, 具有内分泌作用和抗炎作用, 提示运动通过肌肉因子IL-6直接参与炎症反应^[70]. 潜在机制如下: 运动后骨骼肌释放肌肉因子IL-6, IL-6水平与运动方式、运动强度、运动时

间及运动肌肉参与量相关, 运动后IL-6表达量升高到基础状态的22倍. 持续性有氧运动将促进肌肉分泌肌肉因子IL-6到血液, 并通过血液循环调节免疫系统, 抑制炎症因子(如TNF- α 、IL-1 β)释放, 并诱导抗炎因子(IL-1 α 、IL-10)分泌^[71]. 运动过程中通过分泌肌肉因子IL-6有利于体内抗炎因子上调, 并且抑制炎症因子水平, 从而发挥抗炎效应^[72-73]. 有氧运动可增强机体免疫功能, 缓解AD炎症反应前期的免疫应答, 提示运动通过改善免疫功能间接参与炎症反应. 合适的运动强度还可以改变自身血流速率和血流量, 加速清除脑组织内炎症因子^[74]. 运动虽是一种有效的预防手段, 但并不代表所有运动强度或运动方式均会发挥抗炎作用. 当采用运动强度过大或非自愿性运动时, 炎症反应非但没有降低, 反而增强, 并加重认知障碍. 研究发现采取急性高强度运动干预后, 大鼠脑内炎症因子IL-1 β 、TNF- α 和诱导型一氧化氮合成酶(inducible NO synthases, iNOS)水平升高, 并且海马CA1区也出现过活化的小胶质细胞和星型胶质细胞, 表明急性高强度运动干预通过激活胶质细胞而诱导炎症反应的发生^[75]. 急性的高强度运动干预会引起肌肉损伤和增加炎症反应的风险, 但低中强度的持续性有氧运动可以改善炎症反应, 通过增强抗炎因子IL-6、IL-10释放、诱导免疫调节因子CD200/CD200R分泌、促进代谢基因SIRT1表达、提高抗氧化剂GSH和淋巴系统功能, 从而减少炎症反应^[76]. 这些数据表明, 有氧运动在AD病理中发挥积极作用, 通过调节全身免疫系统和中枢

Table 2 Changes in inflammatory factors related to aerobic exercise regulation in Alzheimer's disease

表2 在阿尔茨海默病内有氧运动调节相关炎症因子的变化

模型	运动类型	频率	实验结果	参考文献
AD Patients	Treadmill, Stationary bike, Cross trainer	3 times/week; 16 weeks	↑ INF- γ ; ↓ TNF- α	[17]
2×Tg-AD	Resistance exercise	5 times/week ; 4 weeks	↓ IL-1 α , IL-4, IL-6	[77]
SD Rats ¹⁾	Swimming	5 days/weeks; 4 weeks	↓ TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18; ↑ IL-10, IL-4	[78]
AD Patients	Treadmill	3 times/week; 8 weeks	↓ TNF- α , IL-6	[79]
SD Rats ¹⁾	Treadmill	7 days	↑ IL-1 β , TNF- α	[75]
SD Rats ¹⁾	Treadmill	5 times/week; 6 weeks	↓ TNF- α , IL-1 α	[80]
3×Tg-AD	Resistance exercise	7 days/week; 4 weeks	↓ TNF- α , IL-1 β ; ↑ IL-10	[45]
2×Tg-AD	Treadmill	5 days/week; 12 weeks	↓ TNF- α , IL-1 β ; ↑ IL-10, TGF- β	[40]
SD Rats ¹⁾	Treadmill	5 days/week; 4 weeks	↓ IL-1 β , TNF- α ; ↑ IL-4, IL-10	[81]
Tg601 ²⁾	Treadmill	5 days/week; 3 weeks	↑ IL-1 β , IL-18, CXCL-1, CXCL-12;	[82]

¹⁾ SD Rats: 注射链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导SD (Sprague-Dawley, SD) 大鼠为AD模型; ²⁾ Tg601: tauopathy小鼠模型.

系统炎症状况保护和提高认知功能。

综上所述,运动强度的大小决定其对炎症反应正面或负面效应,因而在AD病理中扮演着“双刃剑”的作用,高强度运动加剧病理状况,低中强度运动改善AD发病进程.有氧运动改善炎症反应是通过促进肌肉因子IL-6的表达,降低促炎因子对脑的损伤,增强抗炎因子分泌,而阻止炎症反应的发生.同时,有氧运动介导神经胶质细胞状态影响AD病理发生发展.总之,适宜的有氧运动可以起到抗炎效应,及降低与神经炎症相关的疾病风险.

5 有氧运动对AD氧化应激反应的影响

氧化应激(oxidative stress, OS)是指在机体内氧化作用与抗氧化作用比例失衡,产生氧化物超过抗氧化能力,导致过多的自由基堆积,造成组织和细胞发生氧化损伤反应^[83].自由基包括活性氧自由基(ROS)和活性氮自由基(RNS).ROS是指以 O^{2-} 、 H_2O_2 等氧原子为中心的自由基基团,RNS是指以 $ONOO^-$ 、NO等氮原子为中心的基团^[43].抗氧化应激物质包括谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-PX)、过氧化氢酶(CAT)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和非酶系统(如维生素E、醌类物质等),它们能够中和过量的ROS和RNS,阻止细胞免受损伤,对机体起到防御和保护作用^[84].

正常生理状态下,活细胞代谢过程中产生ROS,处于生理浓度时对维持细胞内环境稳态有积极作用,且对机体免疫应答和炎症反应至关重要^[85].AD病理状态下, $A\beta$ 沉积刺激神经胶质细胞产生大量ROS与RNS,ROS与细胞膜上脂质、蛋白质发生脂质过氧化和蛋白质过氧化反应,形成具有毒性的氧化应激标志物:蛋白质羰基化合物、4-羟基壬烯酸(4-hydroxynonenal, 4-HNE)和丙二醛(malonaldehyde, MDA),诱导细胞膜损伤和神经元凋亡^[86].蛋白质羰基化合物形成主要有两条路径:a.蛋白质内氨基酸残基侧链在受到ROS攻击后转变成羰基产物,进而形成蛋白质羰基化合物(即自由基氧化);b.脂质氧化和非酶糖基化反应发生后产生羰基蛋白(即糖基化)^[87],且大多为不饱和醛,比如4-HNE、MDA以及丙烯醛(acrolein, ACR),通过诱导不饱和醛的生成进而影响Tau蛋白磷酸化或异常炎症反应^[88].4-HNE使蛋白激酶及钙调蛋白激酶过度活化,使蛋白激酶与蛋白磷酸酶的比例失衡,从而促进Tau蛋白异常磷酸化.用

脂质过氧化物终末产物MDA的含量来检测过氧化脂质的代谢水平,可以作为评价自由基产量与氧化应激反应程度敏感指标^[89].MDA与4-HNE具有相似作用,通过与真核细胞肽链延伸因子-2(eukaryotic elongation factor 2 kinase, eEF-2K)相互影响,使Th17淋巴细胞活化,引发自身免疫反应进而导致氧化应激反应增强^[90].

有氧运动可使外周胰岛素生长因子1(IGF-1)分泌增加,激活大脑中Nrf2/ARE通路,调节抗氧化剂基因的转录和增加细胞内谷胱甘肽(glutathione, GSH)的水平,而GSH催化分解为氧化型谷胱甘肽后,可有效减轻自由基对细胞膜结构和功能损伤,进而降低氧化应激和抑制神经炎症的发生^[91-92].同时,运动调节抗氧化作用还通过增强抗氧化酶Cu-Zn超氧化物歧化酶(SOD)的活性,提升动物体内清除氧自由基与排除超氧负离子自由基到体外的能力,最终诱导ROS向毒性作用小的化合物转化^[93].此外,在动物模型中研究显示,有氧运动可能通过增加与线粒体动态相关蛋白质表达或增加其复合物的活性,降低ROS产生,改善线粒体呼吸功能,进而有效改善大脑中氧化应激反应^[94-95].但对于有氧运动影响氧化应激作用仍存在较大争议,研究表明适量的有氧运动可以改善氧化应激水平,发挥保护作用;而短时间的高强度运动或长时间的耐力运动会导致人类和其他动物血液和骨骼肌中氧化应激标志物(如MDA、NO、硫酸醇、二硫化物等)增加,并在运动与氧化应激方面表现呈现出倒U型^[96].对动物进行低、中和高等强度运动训练后发现,与对照组相比,中等强度组二硫化物水平显著降低,而低、高等强度的水平没有发生显著性改变,因此中等强度的运动在减少氧化应激方面更为有效^[97].应用电子顺磁共振(electron paramagnetic resonance, EPR)光谱技术研究发现,急性运动后肌肉内的自由基和脂质过氧化水平上升,为运动诱导氧化应激提供了直接性证据^[98].同时,过度运动训练不仅诱导氧化应激标记物水平显著性提高,且降低了海马和皮质组织中过氧化氢酶与超氧化物歧化酶活性,使得学习和记忆障碍加重^[99].

综上所述,氧化剂与抗氧化剂比例失衡是导致氧化应激反应发生的主要因素,氧化应激作用与炎症反应相关联形成恶性循环,加重AD病理进程.现阶段大多数抗氧化剂无法穿越血脑屏障,导致使用抗氧化剂不能清除多余的自由基,进而预防和控制AD

症状仍未表现出良好效果. 采用适度强度的有氧运动代替抗氧化剂, 通过运动改善线粒体功能、减轻自由基产生和增强抗氧化酶作用, 在神经性疾病中发挥神经预防和保护作用, 将是一种可行的策略. 有氧运动也可能成为未来预防和治疗神经系统疾病的一种新的“抗氧化剂”.

6 AD脑内病理环境和有氧运动的作用机制

正常生理状态下, 大脑中存在少量的Aβ/Tau蛋白、炎症因子、氧化自由基和异常神经细胞, 这将有利于机体维持正常的清除功能. 然而, 缺乏运动的早期AD患者和小鼠, 逐渐发生生理机能改变, 异常物质产生与清除失衡, 出现脑部血管代谢减慢、毒性蛋白质含量增加、炎症反应加剧、氧化自由基过度积累以及神经可塑性减弱, 进而导致认知机能障碍. 首先, 大量Aβ/Tau蛋白产生, 难以通过自身免疫系统清除, 诱发免疫机制缺陷和机体的不良反应, 导致大脑内促炎因子(TNF-α、IL-1β、IL-6等)含量极速上升, 抗炎因子分泌能力减少. 另外, Aβ/Tau诱导炎症反应的同时也引发以活

性自由基(ROS、RNS)为主的氧化应激反应发生. 炎症因子刺激胶质细胞产生ROS和RNS自由基, 自由基持续积累又促进炎症因子的分泌, 形成“联级反应”, 使大脑处于促炎因子与抗炎因子、氧化物与抗氧化物失衡的非稳定生理环境. 大脑内环境的紊乱降低神经可塑性和神经营养因子分泌减少, 而炎症反应、氧化应激反应又促进Tau蛋白过度磷酸化和Aβ蛋白沉积增多, 导致大脑环境不断恶化, AD病理进程逐渐加重.

有氧运动通过改善神经可塑性、炎症反应、氧化应激和能量代谢等方面影响AD病理进程, 被认定有效预防、延缓和治疗早期AD病理的非药物干预手段(图1). 有氧运动类型和强度选择是改善病理特征的基础, 长期中等强度有氧运动增加肌肉分泌乳酸能力, 为神经元之间信号交流提供稳定能量来源, 且提高了神经营养因子分泌和神经发生. 另外, 在规律性有氧运动过程中, 骨骼肌反复的进行收缩-舒张运动, 有助于肌肉分泌具有抗炎作用的肌动因子(IL-6), 并在血液循环作用下运输至脑部, 降低病理区促炎因子的分泌和提高抗炎因子

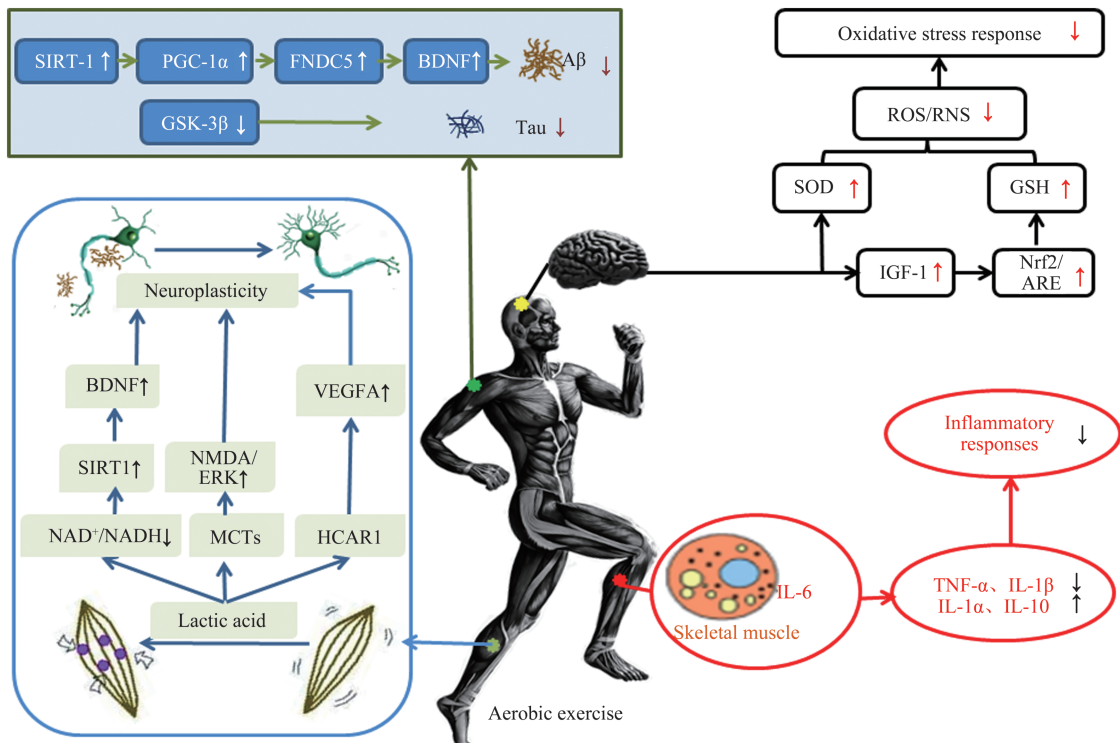


Fig. 1 Long-term moderate aerobic exercise promotes Alzheimer's disease pathology via multiple pathways
图1 长期适度的有氧运动介导多种途径改善阿尔茨海默病的作用机制

长期保持适度强度有氧运动可促进骨骼肌分泌乳酸, 乳酸含量提高, 可在NAD⁺/SIRT1/BDNF、NMDA/ERK信号通路下改变AD患者突触可塑性; 同时, 运动过程中骨骼肌的收缩-舒张, 可释放具有抗炎作用的肌肉因子IL-6. IL-6改变AD病理环境中促炎因子/抗炎因子比例, 进而降低炎症反应的发生. 此外, 有氧运动有利于清除和减少体内Aβ沉积和过度磷酸化的Tau蛋白, 并抑制脑内自由基(ROS/RNS)过度累积.

的释放,进而改善炎症因子与抗炎因子比例失衡,逐渐恢复脑内环境稳态.适度有氧运动提高线粒体呼吸功能,增强自由基与代谢物结合形成复合物并将异常物质排除机体外.既保证机体充分发挥自由基清除能力,又维持抗氧化应激物在较高水平,降低发生氧化自由基过度积累的概率,因而适度、持续的有氧运动被称之为机体的天然“抗氧化剂”.

综上,有氧运动并非通过单一的机制影响AD病理,而是同时介导多种机制(比如炎症反应、氧化应激反应以及神经可塑性等)多方面的改善AD.长期中强度有氧运动可逐进式修复和改善AD脑部环境和脑区功能,提高机体脑能量代谢功能,减少神经毒性蛋白、炎症因子、氧化应激产物的形成,进而为神经细胞可塑性及神经元信号传导创造条件,最终达到有效治疗和延缓AD的目的.

7 展 望

目前药物治疗AD主要通过精神病理药物以控制抑郁、焦虑,并结合调节中枢胆碱能活动、改善记忆力等药物以促进智力水平恢复,进行对症支持治疗.尽管药物可在一定程度上减轻病理症状,但停药后极易复发,且费用较为高昂,严重影响治疗依从性.如何有效改善AD患者智力水平,提高生活自理能力及延缓病情进展已成为目前临床研究的热点和难点.虽然运动改善AD病理机制仍处于探索阶段,但是越来越多证据表明体育锻炼是改善脑功能的天然策略,长期坚持规律性中强度有氧运动可通过增强神经可塑性、降低炎症反应、减弱氧化应激等多种机制共同作用预防或延缓AD发生.与单一药物或单一运动作用相比较,采取有氧运动与药物结合干预是相对较好的一种治疗手段.结合有氧运动进程,并根据训练后机体状态不断调整给药方案,做到用最小的剂量达到最佳的恢复效果.

至今为止,越来越多研究证实了运动干预对大脑功能的益处,而有氧运动能否作为一种低成本和潜在有效的延缓或预防AD的替代疗法,以及其改善AD患者认识功能的作用机制仍处于探索阶段.本文所提出的有氧运动在神经可塑性、炎症反应及氧化应激方面改善病理性特征大多在动物模型上证明,对AD患者的作用效果还有待进一步证实.在临床干预实验中,由于大多数AD患者年龄偏大、运动能力低、认知缺陷等客观原因,以及运动频率高、持续时间长等主观要求,患者对运动干预的依从性不强,不能有效保证运动疗程达到预定目标,

导致结论的不稳定性.因此,大多数临床实验选择研究对象偏向于轻度认知障碍患者,其结论倾向于运动干预对认识障碍的预防作用,这也导致运动改善AD的研究进展相对缓慢.其次,在实际干预过程中因样本量、年龄及性别等因素的差异也会导致实验结果的不一致性.另外,在评估运动改善患者病理症状时,也缺乏有效和统一的衡量标准.针对临床实验数据的局限性,在未来干预实验中可以设计患者-健康家属相互协同的运动方案,家属可以起到监督和引导作用;采用多元化、趣味性的运动方式干预,提高患者参与度;在科学、合理制定运动方案基础上,吸引患者对某一特定运动种类形成渐进性“运动成瘾”,进而使患者养成良好运动习惯,以达到保持长期运动干预的持久性,达到延缓认知障碍的目的.此外,在制定与实施运动方案时,应着力避免选择错误的运动类型、强度以及时间导致负面作用发生,要做到科学化制定、差异化训练、实时化监测.

参 考 文 献

- [1] Shankar G M, Li S, Mehta T H, *et al.* Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med*, 2008, **14**(8): 837-842
- [2] Li H L, Wang H H, Liu S J, *et al.* Phosphorylation of tau antagonizes apoptosis by stabilizing beta-catenin, a mechanism involved in Alzheimer's neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(9): 3591-3596
- [3] Serrano-Pozo A, Frosch M P, Masliah E, *et al.* Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2011, **1**(1): a006189
- [4] Mossello E, Ballini E. Management of patients with Alzheimer's disease: pharmacological treatment and quality of life. *Ther Adv Chronic Dis*, 2012, **3**(4): 183-193
- [5] Guiney H, Lucas S J, Cotter J D, *et al.* Evidence cerebral blood-flow regulation mediates exercise-cognition links in healthy young adults. *Neuropsychology*, 2015, **29**(1): 1-9
- [6] Chao F, Zhang L, Luo Y, *et al.* Running exercise reduces myelinated fiber loss in the dentate gyrus of the hippocampus in APP/PS1 transgenic mice. *Curr Alzheimer Res*, 2015, **12**(4): 377-383
- [7] Cass S P. Alzheimer's disease and exercise: a literature review. *Current Sports Medicine Reports*, 2017, **16**(1): 19-22
- [8] Vidoni E D, Van Sciver A, Johnson D K, *et al.* A community-based approach to trials of aerobic exercise in aging and Alzheimer's disease. *Contemp Clin Trials*, 2012, **33**(6): 1105-1116
- [9] Chang M, Jonsson P V, Snaedal J, *et al.* The effect of midlife physical activity on cognitive function among older adults: AGES — Reykjavik Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2010, **65**(12): 1369-1374

- [10] Zhao C, Noble J M, Marder K, *et al.* Dietary patterns, physical activity, sleep, and risk for dementia and cognitive decline. *Current Nutrition Reports*, 2018, **7**(4): 335-345
- [11] 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. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2016, **50**(2): 443-453
- [12] Arrieta H, Rezola-Pardo C, Echeverria I, *et al.* Physical activity and fitness are associated with verbal memory, quality of life and depression among nursing home residents: preliminary data of a randomized controlled trial. *BMC Geriatrics*, 2018, **18**(1): 80
- [13] De Oliveira Silva F, Ferreira J V, Plácido J, *et al.* Three months of multimodal training contributes to mobility and executive function in elderly individuals with mild cognitive impairment, but not in those with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *Maturitas*, 2019, **126**: 28-33
- [14] Song D, Yu D S F. Effects of a moderate-intensity aerobic exercise programme on the cognitive function and quality of life of community-dwelling elderly people with mild cognitive impairment: a randomised controlled trial. *International Journal of Nursing Studies*, 2019, **93**: 97-105
- [15] Fonte C, Smania N, Pedrinolla A, *et al.* Comparison between physical and cognitive treatment in patients with MCI and Alzheimer's disease. *Aging*, 2019, **11**(10): 3138-3155
- [16] Sobol N A, Dall C H, Høgh P, *et al.* Change in fitness and the relation to change in cognition and neuropsychiatric symptoms after aerobic exercise in patients with mild Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2018, **65**(1): 137-145
- [17] Jensen C S, Bahl J M, Østergaard L B, *et al.* Exercise as a potential modulator of inflammation in patients with Alzheimer's disease measured in cerebrospinal fluid and plasma. *Experimental Gerontology*, 2019, **121**: 91-98
- [18] Pedrinolla A, Venturelli M, Fonte C, *et al.* Exercise training on locomotion in patients with Alzheimer's disease: a feasibility study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2018, **61**(4): 1599-1609
- [19] Karssemeijer E G A, Aaronson J A, Bossers W J R, *et al.* The quest for synergy between physical exercise and cognitive stimulation *via* exergaming in people with dementia: a randomized controlled trial. *Alzheimers Res Ther*, 2019, **11**(1): 3
- [20] Lamb S E, Sheehan B, Atherton N, *et al.* Dementia And Physical Activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)*, 2018, **361**: k1675
- [21] Van Der Kleij L A, Petersen E T, Siebner H R, *et al.* The effect of physical exercise on cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *NeuroImage Clinical*, 2018, **20**: 650-654
- [22] Koščak Tivadar B. Physical activity improves cognition: possible explanations. *Biogerontology*, 2017, **18**(4): 477-483
- [23] Vidoni E D, Johnson D K, Morris J K, *et al.* Dose-Response of aerobic exercise on cognition: a community-based, Pilot Randomized Controlled Trial. *Plos One*, 2015, **10**(7): e0131647
- [24] Erickson K I, Voss M W, Prakash R S, *et al.* Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, **108**(7): 3017-3022
- [25] Castellano C A, Paquet N, Dionne I J, *et al.* A 3-Month aerobic training program improves brain energy metabolism in mild Alzheimer's disease: preliminary results from a neuroimaging study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2017, **56**(4): 1459-1468
- [26] Sanders L M J, Hortobágyi T, Karssemeijer E G A, *et al.* Effects of low- and high-intensity physical exercise on physical and cognitive function in older persons with dementia: a randomized controlled trial. *Alzheimers Res Ther*, 2020, **12**(1): 28
- [27] Toots A, Littbrand H, Boström G, *et al.* Effects of exercise on cognitive function in older people with dementia: a randomized controlled trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2017, **60**(1): 323-332
- [28] Pallo S P, Dimaio J, Cook A, *et al.* Mechanisms of tau and A β -induced excitotoxicity. *Brain Research*, 2016, **1634**: 119-131
- [29] Selkoe D J, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Molecular Medicine*, 2016, **8**(6): 595-608
- [30] Zhang H, Ma Q, Zhang Y W, *et al.* Proteolytic processing of Alzheimer's β -amyloid precursor protein. *J Neurochem*, 2012, **120 Suppl 1**(Suppl 1): 9-21
- [31] Reiss A B, Arain H A, Stecker M M, *et al.* Amyloid toxicity in Alzheimer's disease. *Reviews in the Neurosciences*, 2018, **29**(6): 613-627
- [32] Kametani F, Hasegawa M. Reconsideration of amyloid hypothesis and Tau hypothesis in Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*, 2018, **12**: 25
- [33] Zempel H, Mandelkow E. Lost after translation: missorting of Tau protein and consequences for Alzheimer disease. *Trends in Neurosciences*, 2014, **37**(12): 721-732
- [34] Azimi M, Gharakhanlou R, Naghdi N, *et al.* Moderate treadmill exercise ameliorates amyloid- β -induced learning and memory impairment, possibly *via* increasing AMPK activity and up-regulation of the PGC-1 α /FNDC5/BDNF pathway. *Peptides*, 2018, **102**: 78-88
- [35] Noda Y, Kuzuya A, Tanigawa K, *et al.* Fibronectin type III domain-containing protein 5 interacts with APP and decreases amyloid β production in Alzheimer's disease. *Molecular Brain*, 2018, **11**(1): 61
- [36] Tan Z, Luo X, Xiao L, *et al.* The role of PGC1 α in cancer metabolism and its therapeutic implications. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2016, **15**(5): 774-782
- [37] Jin Y, Sumsuzzman D M, Choi J, *et al.* Molecular and functional interaction of the myokine irisin with physical exercise and Alzheimer's disease. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2018, **23**(12): 3229
- [38] Koo J H, Kang E B, Oh Y S, *et al.* Treadmill exercise decreases amyloid- β burden possibly *via* activation of SIRT-1 signaling in a mouse model of Alzheimer's disease. *Experimental Neurology*, 2017, **288**: 142-152
- [39] Lian H, Litvinchuk A, Chiang A C, *et al.* Astrocyte-Microglia cross talk through complement activation modulates amyloid pathology in mouse models of Alzheimer's disease. *The Journal of*

- Neuroscience, 2016, **36**(2): 577-589
- [40] Zhang X, He Q, Huang T, *et al.* Treadmill exercise decreases A β deposition and counteracts cognitive decline in APP/PS1 mice, possibly *via* hippocampal microglia modifications. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2019, **11**:78
- [41] 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. *The Journal of Biological Chemistry*, 2006, **281**(31): 21745-21754
- [42] Naseri N N, Wang H, Guo J, *et al.* The complexity of tau in Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 2019, 705:183-194
- [43] Tönnies E, Trushina E. Oxidative stress, synaptic dysfunction, and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2017, **57**(4): 1105-1121
- [44] Avila J, Hernández F. GSK-3 inhibitors for Alzheimer's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2007, **7**(11): 1527-1533
- [45] Liu Y, Chu J M T, Yan T, *et al.* Short-term resistance exercise inhibits neuroinflammation and attenuates neuropathological changes in 3xTg Alzheimer's disease mice. *J Neuroinflammation*, 2020, **17**(1): 4
- [46] Katsuragi Y, Ichimura Y, Komatsu M. p62/SQSTM1 functions as a signaling hub and an autophagy adaptor. *The FEBS Journal*, 2015, **282**(24): 4672-4678
- [47] Jain A, Lamark T, Sjøttem E, *et al.* p62/SQSTM1 is a target gene for transcription factor NRF2 and creates a positive feedback loop by inducing antioxidant response element-driven gene transcription. *The Journal of Biological Chemistry*, 2010, **285**(29): 22576-22591
- [48] Ohia-Nwoko O, Montazari S, Lau Y S, *et al.* Long-term treadmill exercise attenuates tau pathology in P301S tau transgenic mice. *Mol Neurodegener*, 2014, **9**:54
- [49] Voss M W, Vivar C, Kramer A F, *et al.* Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. *Trends in Cognitive Sciences*, 2013, **17**(10): 525-544
- [50] Govindpani K, Vinnakota C, Waldvogel H J, *et al.* Vascular dysfunction in Alzheimer's disease: a biomarker of disease progression and a potential therapeutic target. *Neural Regeneration Research*, 2020, **15**(6): 1030-1032
- [51] Nielsen R B, Egefjord L, Angleys H, *et al.* Capillary dysfunction is associated with symptom severity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 2017, **13**(10): 1143-1153
- [52] Meshi D, Drew M R, Saxe M, *et al.* Hippocampal neurogenesis is not required for behavioral effects of environmental enrichment. *Nature Neuroscience*, 2006, **9**(6): 729-731
- [53] Cooper C, Moon H Y, Van Praag H. On the run for hippocampal plasticity. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2018, **8**(4): a029736
- [54] Vecchio L M, Meng Y, Xhima K, *et al.* The neuroprotective effects of exercise: maintaining a healthy brain throughout aging. *Brain Plast*, 2018, **4**(1): 17-52
- [55] Mitre M, Mariga A, Chao M V. Neurotrophin signalling: novel insights into mechanisms and pathophysiology. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 2017, **131**(1): 13-23
- [56] Sleiman S F, Henry J, Al-Haddad R, *et al.* Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body β -hydroxybutyrate. *Elife*, 2016, **5**:e15092
- [57] Wrann C D, White J P, Salogiannis J, *et al.* Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metabolism*, 2013, **18**(5): 649-659
- [58] Koltai E, Szabo Z, Atalay M, *et al.* Exercise alters SIRT1, SIRT6, NAD and NAMPT levels in skeletal muscle of aged rats. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2010, **131**(1): 21-28
- [59] El Hayek L, Khalifeh M, Zibara V, *et al.* Lactate Mediates the effects of exercise on learning and memory through SIRT1-dependent activation of hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). *The Journal of Neuroscience*, 2019, **39**(13): 2369-2382
- [60] Yang J, Ruchti E, Petit J M, *et al.* Lactate promotes plasticity gene expression by potentiating NMDA signaling in neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, **111**(33): 12228-12233
- [61] Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis. *Recent Progress in Hormone Research*, 2000, **55**:15-35
- [62] De Rossi P, Harde E, Dupuis J P, *et al.* A critical role for VEGF and VEGFR2 in NMDA receptor synaptic function and fear-related behavior. *Molecular Psychiatry*, 2016, **21**(12): 1768-1780
- [63] Lu X, Moeini M, Li B, *et al.* A pilot study investigating changes in capillary hemodynamics and its modulation by exercise in the APP-PS1 Alzheimer mouse model. *Frontiers in Neuroscience*, 2019, **13**:1261
- [64] Pang R, Wang X, Pei F, *et al.* Regular exercise enhances cognitive function and intracephalic GLUT expression in Alzheimer's disease model mice. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2019, **72**(1): 83-96
- [65] Zhang L, Chao F L, Luo Y M, *et al.* Exercise prevents cognitive function decline and demyelination in the white matter of APP/PS1 transgenic AD mice. *Curr Alzheimer Res*, 2017, **14**(6): 645-655
- [66] Dubal D B, Yokoyama J S, Zhu L, *et al.* Life extension factor klotho enhances cognition. *Cell Rep*, 2014, **7**(4): 1065-1076
- [67] Massó A, Sánchez A, Gimenez-Llort L, *et al.* Secreted and transmembrane α Klotho isoforms have different spatio-temporal profiles in the brain during aging and Alzheimer's disease progression. *Plos One*, 2015, **10**(11): e0143623
- [68] Viviani B, Boraso M. Cytokines and neuronal channels: a molecular basis for age-related decline of neuronal function?. *Experimental Gerontology*, 2011, **46**(2-3): 199-206
- [69] Samidurai M, Ramasamy V S, Jo J. β -amyloid inhibits hippocampal LTP through TNFR/IKK/NF- κ B pathway. *Neurological Research*, 2018, **40**(4): 268-276
- [70] Febbraio M A, Pedersen B K. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB Journal*, 2002, **16**(11): 1335-1347
- [71] Spielman L J, Little J P, Klegeris A. Physical activity and exercise attenuate neuroinflammation in neurological diseases. *Brain Research Bulletin*, 2016, **125**:19-29

- [72] Pedersen B K, Febbraio M. Muscle-derived interleukin-6 — a possible link between skeletal muscle, adipose tissue, liver, and brain. *Brain Behavior and Immunity*, 2005, **19**(5): 371-376
- [73] Kelly Á M. Exercise-induced modulation of neuroinflammation in models of Alzheimer's disease. *Brain Plast*, 2018, **4**(1): 81-94
- [74] Winkelman C. Inactivity and inflammation: selected cytokines as biologic mediators in muscle dysfunction during critical illness. *AACN Clinical Issues*, 2004, **15**(1): 74-82
- [75] Sun L N, Li X L, Wang F, *et al.* High-intensity treadmill running impairs cognitive behavior and hippocampal synaptic plasticity of rats *via* activation of inflammatory response. *Journal of Neuroscience Research*, 2017, **95**(8): 1611-1620
- [76] Mee-Inta O, Zhao Z W, Kuo Y M. Physical exercise inhibits inflammation and microglial activation. *Cells*, 2019, **8**(7): 691
- [77] Hashiguchi D, Campos H C, Wuo-Silva R, *et al.* Resistance exercise decreases amyloid load and modulates inflammatory responses in the APP/PS1 mouse model for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2020, **73**(4): 1525-1539
- [78] Wu C, Yang L, Tucker D, *et al.* Beneficial effects of exercise pretreatment in a sporadic Alzheimer's rat model. *Med Sci Sports Exerc*, 2018, **50**(5): 945-956
- [79] Abd El-Kader S M, Al-Jiffri O H. Aerobic exercise improves quality of life, psychological well-being and systemic inflammation in subjects with Alzheimer's disease. *African Health Sciences*, 2016, **16**(4): 1045-1055
- [80] Choi D H, Kwon I S, Koo J H, *et al.* The effect of treadmill exercise on inflammatory responses in rat model of streptozotocin-induced experimental dementia of Alzheimer's type. *Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry*, 2014, **18**(2): 225-233
- [81] Lu Y, Dong Y, Tucker D, *et al.* Treadmill exercise exerts neuroprotection and regulates microglial polarization and oxidative stress in a streptozotocin-induced rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2017, **56**(4): 1469-1484
- [82] Elahi M, Motoi Y, Matsumoto S E, *et al.* Short-term treadmill exercise increased tau insolubility and neuroinflammation in tauopathy model mice. *Neuroscience Letters*, 2016, **610**: 207-212
- [83] Chiurchiù V, Orlacchio A, Maccarrone M. Is modulation of oxidative stress an answer? the state of the art of redox therapeutic actions in neurodegenerative diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, **2016**: 7909380
- [84] Nocella C, Cammisotto V, Pigozzi F, *et al.* Impairment between oxidant and antioxidant systems: short- and long-term implications for athletes' health. *Nutrients*, 2019, **11**(6): 1353
- [85] Kishida K T, Klann E. Sources and targets of reactive oxygen species in synaptic plasticity and memory. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2007, **9**(2): 233-244
- [86] Chen Z, Tao S, Li X, *et al.* Anagliptin protects neuronal cells against endogenous amyloid β (A β)-induced cytotoxicity and apoptosis. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, **47**(1): 2213-2220
- [87] 张秋生, 张猛, 刘晓佳, 等. 蛋白质羰基化的研究进展. *中华脑科疾病与康复杂志(电子版)*, 2014, **4**(6): 54-57
- Zhang Q S, Zhang M, Liu X J, *et al.* *Chinese Journal of Brain Diseases and Rehabilitation(Electronic Edition)*, 2014, **4**(6): 54-57
- [88] Koenitzer J R, Freeman B A. Redox signaling in inflammation: interactions of endogenous electrophiles and mitochondria in cardiovascular disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2010, **1203**: 45-52
- [89] Tsikas D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Analytical Biochemistry*, 2017, **524**: 13-30
- [90] Gegotek A, Skrzydlewska E. Biological effect of protein modifications by lipid peroxidation products. *Chemistry and Physics of Lipids*, 2019, **221**: 46-52
- [91] Freeman L R, Keller J N. Oxidative stress and cerebral endothelial cells: regulation of the blood-brain-barrier and antioxidant based interventions. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2012, **1822**(5): 822-829
- [92] Chen X L, Dodd G, Thomas S, *et al.* Activation of Nrf2/ARE pathway protects endothelial cells from oxidant injury and inhibits inflammatory gene expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, **290**(5): H1862-1870
- [93] Tong X K, Nicolakakis N, Kocharyan A, *et al.* Vascular remodeling versus amyloid beta-induced oxidative stress in the cerebrovascular dysfunctions associated with Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience*, 2005, **25**(48): 11165-11174
- [94] Kojda G, Hambrecht R. Molecular mechanisms of vascular adaptations to exercise. Physical activity as an effective antioxidant therapy? *Cardiovascular Research*, 2005, **67**(2): 187-197
- [95] Koo J H, Kang E B. Effects of treadmill exercise on the regulatory mechanisms of mitochondrial dynamics and oxidative stress in the brains of high-fat diet fed rats. *Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry*, 2019, **23**(1): 28-35
- [96] Trigiani L J, Hamel E. An endothelial link between the benefits of physical exercise in dementia. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2017, **37**(8): 2649-2664
- [97] Kayacan Y, Çetinkaya A, Yazar H, *et al.* Oxidative stress response to different exercise intensity with an automated assay: thiol/disulphide homeostasis. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 2019, 1-5
- [98] Bailey D M, Lawrenson L, Mceneny J, *et al.* Electron paramagnetic spectroscopic evidence of exercise-induced free radical accumulation in human skeletal muscle. *Free Radical Research*, 2007, **41**(2): 182-190
- [99] Jahangiri Z, Gholamzad Z, Hosseini M, *et al.* The effects of moderate exercise and overtraining on learning and memory, hippocampal inflammatory cytokine levels, and brain oxidative stress markers in rats. *The Journal of Physiological Sciences*, 2019, **69**(6): 993-1004

Effects of Aerobic Exercise on Cognitive Function in Alzheimer's Disease and Its Mechanism*

LIU Zhi-Tao^{1,2)}, WANG Qin-Wen¹⁾, LI Guang-Yu²⁾, XU Shu-Jun¹⁾, LI Li-Ping¹⁾**

¹⁾Ningbo University School of Medicine, Zhejiang Provincial Key Laboratory of Pathophysiology, Ningbo 315211, China;

²⁾Faculty of Physical Education Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Abstract Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disorder characterized by the accumulation of amyloid- β (A β) plaques and the formation of hyperphosphorylated tau-containing neurofibrillary tangles. Unfortunately, the current clinical drugs for the treatment of AD can only temporarily improve cognition, and cannot prevent and/ or reverse the pathological process. More and more studies have confirmed that long-term moderate aerobic exercise, as a healthy and feasible form of exercise, can eliminate A β deposition and reduce hyperphosphorylated Tau protein as well as alleviate AD symptoms of neural plasticity, inflammatory response, oxidative stress and energy metabolism. Therefore, aerobic exercise is considered as an effective strategy to prevent or delay AD. This article elucidates the pathological mechanism of aerobic exercise ameliorates AD and in the hope of providing a new strategy to prevent and treat AD.

Key words aerobic exercise, Alzheimer's disease, neural plasticity, inflammatory response, oxidative stress

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0150

* This work was supported by grants from the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (LQ19H090005), the Natural Science Foundation of Ningbo (2018A610305), the major fund project of Ningbo Science and Technology Bureau (2019B10034), Scientific Research Fund Project of Ningbo University (XYL20030), the "Student Research, Innovation Program (SRIP)" of Ningbo University (2020), "Graduate Research and Innovation Fund" of Ningbo University (2020) and the K. C. Wong Magna Fund in Ningbo University.

** Corresponding author.

Tel: 86-574-87609594, E-mail: liliping@nbu.edu.cn

Received: May 18, 2020 Accepted: July 16, 2020