

运动预防和改善阿尔茨海默病的研究进展

卢怡睿 梁婧 柳溪语 燕宇飞 张天颖*

西安医学院基础与转化医学研究所 陕西西安 710021

摘要: 本文对运动防治阿尔茨海默病 (Alzheimer's Diseases; AD) 的作用进行综述。一方面, 运动能够通过影响AD的危险因素降低AD的发生和发展, 改善健康老年人、轻度认知障碍乃至AD患者的认知功能; 另一方面, 运动强度和方式的不同也会带来不同的效果。鉴于此, 制定合理的个性化运动干预措施, 才有望获得预期的AD防治效果。

关键词: 阿尔茨海默病; 运动; 心肺健康; 血管健康

引言:

阿尔茨海默病 (AD) 是一种神经退行性疾病, 主要表现为不可逆的脑功能障碍和认知功能损害。AD的核心病理特征是 β -淀粉样蛋白 (Amyloid β -protein; $A\beta$) 过度沉积形成老年斑 (Senile plaques; SP) 及Tau蛋白过度磷酸化导致的神经纤维缠结 (Neurofibrillary Tangles; NFTs), 伴随脑萎缩、神经元突触缺失等, 在个体上表现为记忆、思维和语言技能的逐渐丧失及行为方式的改变。据统计, 全世界超过5000万人患有痴呆症, 预计到2050年, 这一数字将达到1.5亿, 而AD的药物治疗效果并不显著。研究表明, 运动能够通过影响AD的危险因素降低AD发病的风险; 同时有益于AD患者认知功能的改善。因此, 本文从运动对AD危险因素的改善、运动在不同人群中防治AD的效果及运动强度与运动方式对AD的影响这三部分内容论证运动对AD防治的作用及进展。

1 运动对AD危险因素的改善

1.1 遗传因素

遗传因素是AD的重要危险因素, 目前已确定超过40个AD相关的易感基因, 主要与炎症和免疫反应、脂质代谢和细胞内分泌相关。其中载脂蛋白E (Apolipoprotein E; APOE) 等位基因的多态性与AD的发病最为密切。Smith JC等研究表明, 运动可以降低APOE4纯合子携带者的因海马萎缩导致的认知能力下降

基金项目: 陕西省教育厅青年创新团队建设科研计划项目 (21JP110); 2020年国家级大学生创新创业训练计划项目 (202011840015)、陕西省大学生创新创业训练计划项目 (S202011840015)、西安医学院大学生创新创业训练计划项目 (121520015)。

作者简介: 卢怡睿, 女, 内蒙古兴安盟人, 就读于西安医学院, 专业: 检验

的风险。

1.2. 衰老与年龄因素

年龄是AD最强的危险因素, 大脑的重量会随着年龄的增加而减少, 主要表现为神经元数量的减少和白质的减少。而大脑萎缩也是AD显著特征之一。此外, 在衰老的过程中, 血管病变会逐渐突出。在重度颈动脉和股动脉硬化的人群中, AD的发病率将会是正常人的三倍; 脑动脉粥样硬化以及冠脉的钙化, 都与AD的发病密切相关。运动一方面可以改善神经退行性变, 也可以改善血管的健康状况, 从而预防AD的发生, 减缓AD的病理进程。

1.3 健康因素

1.3.1 心肺功能

心肺功能与一些脑部指标具有相关性。核磁共振的结果显示, 最大摄氧量 (VO_2 Max) 与记忆性能和双侧海马体积相关。与正常衰老的老年人相比, AD患者有更低的 VO_2 值, 并且心肺健康状况越差的AD患者痴呆越严重。有氧运动可以提高AD患者的 VO_2 值从而减少海马体积缩小。鉴于此, 心肺健康在AD的早期可能就出现了改变, 因此提高心肺健康有可能作为预防和治疗的AD的潜在手段。

1.3.2 血流灌注

在衰老的过程中, 血管病变与认知损害具有密切的联系, 衰老是血管病变的危险因素, 而血管的病变也会造成认知的损伤。脑部供血的减少、脑血管反应障碍是AD的早期表现, 甚至在认知障碍发展之前。影像资料显示, 早发型与晚发性AD均表现脑血流灌注不足, 早发型AD主要表现在后皮质相关区, 晚发型AD则是内侧颞叶和海马区。因此改善脑部供血, 可能对于缓解AD的发展具有一定作用。

1.3.3 胰岛素

除了血管因素的影响,以胰岛素抵抗为主的2型糖尿病与AD也有密切的联系。胰岛素既可以参与神经元发生与神经元的保护,也参与能量平衡和新陈代谢。此外胰岛素与A β 的沉积、Tau蛋白过度磷酸化、线粒体功能、脑与神经血流、代谢紊乱等因素相关。运动可以增强胰岛素的敏感性,改善葡萄糖耐受等,进而降低AD的风险。

2 运动在不同人群中防治AD的效果

2.1 健康老年人

运动可以降低血压和血脂,提高糖耐量,减少心血管疾病和2型糖尿病、老年认知障碍的发病率,改善这些AD危险因素。流行病学研究认为体育运动与患痴呆的风险呈负相关。一项长达12年的随访表明,健康人规律的运动可以降低患轻度认知障碍和AD的风险。

2.2 轻度认知障碍者

轻度认知障碍(Mild Cognitive Impairment; MCI)是正常衰老和痴呆的过渡阶段,MCI的患者患AD的风险更高。在中年或者晚年进行适度频率的运动与MCI的发病率成反比。此外,规律的运动同时降低MCI和AD的患病风险。对已经患有MCI的患者进行早期的干预治疗,也可以有效改善认知,减少患AD的风险。

2.3 不同程度认知障碍患者的比较研究

在运动治疗各个阶段认知障碍的研究方面,不同的研究结果有很大的差异。一方面,这种差异产生的原因可能是运动训练时间、运动方式与运动剂量不同;另一方面,多数研究是对一个群体制定相同的运动计划,没有针对不同的患者的特定运动方案。如果在研究中对每一位患者提供定制方案,并在每月根据患者情况调整方案,可能有助于患者的认知状况的改善。

3 运动强度与运动方式对AD的影响

3.1. 运动强度

运动对于预防和缓解AD的发病有益,但还不清楚效果是否与运动强度成正比。Ogoh S等研究表明,高强度运动时尽管大脑代谢进一步增加,但是脑血流灌注会出现增加后再下降的趋势。另一方面,运动时间的长短对AD有截然不同的影响。长期的运动可以减少Tau蛋白过度磷酸化,减少A β 沉积,缓解AD的发展,而也有研究指出短期跑步机运动会增加氧化应激进而增加Tau蛋白的过度磷酸化,导致神经炎的发生。

3.2 运动方式

Smith PJ等通过Meta分析证实,有氧运动和力量训

练联合比单独有氧运动改善神经认知的效果更好,尤其是对于轻度认知障碍患者的效果更为显著。相对于短期的运动,高频率、长期、有规律的运动对改善认知和记忆功能更加有益。

4 总结与展望

运动有助于健康老年人降低患各种痴呆和AD的风险,降低轻度认知障碍患者AD的发病率,减慢AD患者脑萎缩速度。老年人较早的开展体育锻炼,对于认知功能的保护更有益。相对药物治疗,运动治疗的成本更低,可以减少家庭医疗支出,降低患者长期服药的心理负担。运动对不同个体的预防与治疗效果存在一定差异,在未来的研究中,可以针对个体不同的健康状况进行阶梯式强度的运动,平衡运动带来的不良反应的同时,探究针对相同健康状况的群体的一个合适的运动强度范围,以达到对于预防以及治疗AD的最佳效果,也更便于一些老年人在自主锻炼的过程中,指导其进行定量运动。

随着科技的发展,虚拟现实技术也可应用在老年人体育锻炼的领域,与户外运动相比不受天气等因素的影响,也更便于对老人运动的监护,尤其是对于那些行动不便的老年人,进行合适的体育锻炼时要加强护理,避免摔倒对老人产生新的损伤。在运动前,对老年人进行心肺功能的评估,对骨骼、肌肉、关节以及平衡能力进行测试,判断是否适合进行体育锻炼。在运动中,可以通过对老年人进行心率、血压的监护,控制运动量在相对合适范围内。运动预防与治疗认知障碍和AD,对不同健康状况的个体应该有不同治疗方案,但无论运动的强度方式如何,坚持合理的运动方案才能获得预期的效果。

参考文献:

- [1]Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Ch \acute{e} telat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. The Lancet. 2021;397(10284):1577-90.
- [2]Valenzuela PL, Castillo-Garcia A, Morales JS, de la Villa P, Hampel H, Emanuele E, et al. Exercise benefits on Alzheimer's disease: State-of-the-science. Ageing Res Rev. 2020;62:101108.
- [3]Smith JC, Nielson KA, Woodard JL, Seidenberg M, Durgerian S, Hazlett KE, et al. Physical activity reduces hippocampal atrophy in elders at genetic risk for Alzheimer's disease. Front Aging Neurosci. 2014;6:61.
- [4]Sobol NA, Dall CH, Hogh P, Hoffmann K, Frederiksen KS, Vogel A, Siersma V, Waldemar G, Hasselbalch SG, Beyer

N: Change in Fitness and the Relation to Change in Cognition and Neuropsychiatric Symptoms After Aerobic Exercise in Patients with Mild Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2018, 65(1):137-145.

[5]Okamoto Y, Yamamoto T, Kalaria RN, Senzaki H, Maki T, Hase Y, Kitamura A, Washida K, Yamada M, Ito H et al: Cerebral hypoperfusion accelerates cerebral amyloid angiopathy and promotes cortical microinfarcts. *Acta Neuropathol* 2012, 123(3):381-394.

[6]Sattler C, Erickson KI, Toro P, Schroder J: Physical fitness as a protective factor for cognitive impairment in a prospective population-based study in Germany. *J Alzheimers Dis* 2011, 26(4):709-718.

[7]Kurz A, Pohl C, Ramsenthaler M, Sorg C: Cognitive

rehabilitation in patients with mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009, 24(2):163-168.

[8]Etgen T, Sander D, Huntgeburth U, Poppert H, Forstl H, Bickel H: Physical activity and incident cognitive impairment in elderly persons: the INVADE study. *Arch Intern Med* 2010, 170(2):186-193.

[9]Ogoh S, Ainslie PN: Cerebral blood flow during exercise: mechanisms of regulation. *J Appl Physiol* (1985) 2009, 107(5):1370-1380.

[10]Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, Cooper H, Strauman TA, Welsh-Bohmer K, Browndyke JN, Sherwood A: Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom Med* 2010, 72(3):239-252.