

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

刘银^a, 王彤^b, 朱奕^b, 王蔚^a, 殷梦媚^a, 张婉蓉^a, 张桐毓^a, 吴婷^a

【摘要】 目的:评价中等强度有氧运动对阿尔茨海默病(AD)患者认知功能、精神行为症状、生活质量的改善作用,为临床探索更有效的AD治疗手段提供参考。方法:AD患者48例,随机分为2组各24例,运动组给予每周3次,每次40min,持续3个月的中等强度有氧运动操训练。对照组仅要求受试者完成日常活动,如散步等,不接受有氧训练。治疗前、3个月训练结束时,随访3个月后分别对2组患者进行认知评估量表(MMSE、ADAS-cog、韦氏逻辑记忆量表、韦氏数字广度量表、数字连线A、数字连线B、数字符号量表)、神经精神量表(老年抑郁量表)、生活质量量表(阿尔茨海默病生活质量量表、社会功能量表、平衡功能量表)评估。结果:治疗3个月及随访3个月后,运动组患者MMSE评分、韦氏记忆广度和韦氏数字记忆评分及符号数字评分均较治疗前及对照组明显提高($P < 0.05$),ADAS-cog、数字连线A及数字连线B评分均较治疗前及对照组明显降低($P < 0.05$);对照组治疗3个月仅MMSE评分较治疗前有所提高($P < 0.05$),随访3个月后,韦氏逻辑记忆量表评分较治疗前有显著降低($P < 0.05$)。治疗3个月后,2组老年抑郁量表评分治疗前后及组间比较均差异无统计学意义,随访3个月后,运动组老年抑郁量表评分较治疗前、治疗3个月时及对照组均明显下降($P < 0.01$);对照组老年抑郁量表评分治疗前后各时间点比较均差异无统计学意义。治疗3个月及随访3个月后,2组患者生活质量、社会功能及Berg平衡量表评分治疗前后及组间比较均差异无统计学意义。结论:表明有氧运动对AD患者的认知功能,尤其是记忆功能、精神行为症状有改善作用。

【关键词】 阿尔茨海默病, 有氧运动, 认知功能

【中图分类号】 R49;R742 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2017.05.010

Aerobic exercise improves cognitive function in patients with Alzheimer disease Liu Yin, Wang Tong, Zhu Yi, et al. Department of Rehabilitation Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

【Abstract】 Objective: To evaluate the effects of moderate intensity aerobic exercise on cognitive function, mental behavior symptoms and quality of life in patients with Alzheimer disease (AD), and to provide reference for effective AD treatment. **Methods:** Forty-eight participants were randomly divided into aerobic exercise group ($n=24$) and control group ($n=24$). Patients in exercise group were given 40-min moderate intensity aerobic exercise training, 3 times a week for 3 months. Cognition function scale (Minimum Mental State Examination, Alzheimer Disease Assessment Scale-cognitive section, Wechsler Memory Scale, Wechsler digit span scale, Digital connection A, Digital connection B, Digital symbol scale), neuropsychological scale (Geriatric depression scale) and quality of life scale (Quality of Life Alzheimer's Disease, Functional Activities Questionnaire, Berg balance scale) were performed at baseline and after 3 and 6 months. **Results:** The patients were followed up and trained according to the requirements. No significant differences were found in demography characteristics and cognition scores between the exercise group and the control group at baseline ($P > 0.05$). The exercise group scored significantly higher in MMSE, the Wechsler logical memory story and Wechsler digit span test, while lower in ADAS-cog, Digital connection A, Digital connection B than in control group after 3-month aerobic training and 6-month follow-up ($P < 0.05$). No significant difference was observed in FAQ, QoL AD, Berg scores between exercise group and control group after 3-month aerobic training and 6-month follow-up ($P > 0.05$). **Conclusions:** The aerobic exercise can improve the cognitive function, especially memory function and mental behavior symptoms in AD patients.

al connection B than in control group after 3-month aerobic training and 6-month follow-up ($P < 0.05$). No significant difference was observed in FAQ, QoL AD, Berg scores between exercise group and control group after 3-month aerobic training and 6-month follow-up ($P > 0.05$). **Conclusions:** The aerobic exercise can improve the cognitive function, especially memory function and mental behavior symptoms in AD patients.

【Key words】 Alzheimer disease; aerobic exercise; cognitive function

基金项目:国家自然科学基金(30901578;81772454);江苏省“六大人才高峰”第八批高层次人才资助项目;江苏省高校“青蓝工程”中青年学术带头人培养对象项目(JX2161015003);江苏省卫生厅“科教兴卫工程”重点人才项目(RC2011072);江苏省卫生厅“科教兴卫工程”开放课题(XK20200905);苏州市科技局科技发展计划项目(SYSD2011044);江苏省333工程项目(BRA2014337);江苏省科技厅社会发展计划2013(DB13);江苏省科技厅社会发展项目(BE2013724;BE2017734)

收稿日期:2017-05-04

作者单位:南京医科大学第一附属医院 a. 神经内科; b. 康复医学中心, 南京 210029

作者简介:刘银(1981-),女,在读研究生,主治医师,主要从事老年痴呆方面的研究。

通讯作者:吴婷, wuting80000@126.com

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是由于大脑皮层、海马中的神经元形成淀粉样变性,导致的神经退行性疾病,临床上以进行性记忆、认知障碍及行为异常为特征^[1]。随着我国老龄化进程,AD逐渐成为我国最常见的神经退行性疾病。由于患者运动能力保留,而认知功能、社会功能逐渐退化,因此对该类患者的看顾已经成为一个重要的社会负担。目前AD的治疗仍主要以药物治疗为主,目前临床上主要应用的胆碱酯酶抑制剂及N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂(N-Methyl-D-Aspartic Receptor Antagonists, NMDA-RA),能在一定程度上暂时缓解痴呆症状,但尚无法阻止AD的进展,且药物价格昂贵、不良反应较多。许多针对AD病理机制的药物,如抑制“A β ”形成和沉积的药物、tau蛋白磷酸酶抑制剂、免疫治疗药物、胰岛素治疗等多种相关治疗手段均在研究之中,或缺少大样本随机对照证据,未能真正应用于临床^[2-3]。由于药物治疗AD效果不明显,研究者开始关注AD患者综合治疗方案,目前各国的指南均指出:“多元化、全程管理的AD治疗途径”能够在一定程度上改善患者症状,提高生活质量^[4]。综合治疗手段包括认知功能训练、音乐疗法、运动锻炼等。有研究表明,有氧训练能够有效改善包括精神分裂症、轻度认知障碍患者的认知功能^[5-6]。本研究拟探索有氧训练这一非药物干预方式对AD患者的干预作用,为AD患者提供一种行之有效的综合治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年9月~2015年9月在南京医科大学第一附属医院门诊就诊及住院的AD患者48例。纳入标准如下:年龄在50~80岁;所有患者完善头颅MRI检查,由两位神经内科医生进行临床评估;简易神经状态量表(Mini Mentalstateexamination, MMSE)评分 <25 分;受试者能够配合该项研究,能够独立或在家属协助下完成训练项目,能够配合随访;受试者及家属签署知情同意书;受试者入组前6个月内未调整过药物种类或剂量,受试者病情处于稳定状态。入组后,仍保持原用药方案,直到随访结束。排除标准:其他各种原因所致的认知功能障碍;根据改良的Hachinski缺血量表评分 >4 分;据精神疾病诊断和统计手册-IV标准诊断为精神障碍(抑郁症、精神分裂症等);严重的基础疾病,如严重心肺、肝肾脏器功能不全;或合并疾病状态,无法完成或耐受有氧训练者;严重低血压或高血压,血压 $<90/60\text{mmHg}$, $>160/90\text{mmHg}$,或入组前两周收缩压或舒张压波动 $>30\text{mmHg}$ 。符合入排标准的AD病患者被随机分为2

组各24例,①运动组:男10例,女14例;年龄 (70.9 ± 9.2) 岁;病程 (3.2 ± 2.1) 年。②对照组:男11例,女13例;年龄 (70.3 ± 7.7) 岁;病程 (3.1 ± 2.3) 年。2组一般资料比较差异无统计学意义。

1.2 方法 运动组接受3个月的有氧运动训练。每次训练均在南京医科大学第一附属医院康复科集中进行,且训练过程均有康复科治疗师进行指导和监督。最大心率使用年龄公式计算,最大心率 $= (220 - \text{年龄}) \times (60 - 80)\%$ 。运动强度设定为中等强度,即为最大心率的70%;有氧训练方式为南京医科大学第一附属医院康复科编排的有氧运动操,每次训练40min(包括热身运动,靶强度运动,整理运动),具体内容为热身运动5min:踏步呼吸、头部运动、体侧运动、体转运动;靶强度运动30min:屈膝运动、踮脚运动、出拳运动、绕肩拍腿、踢腿运动、方步运动、划桨运动;整理运动5min:肩部运动、踏步呼吸、慢踏步。运动中的心率由心率表监测,以确保运动强度达到中等强度,且训练过程由治疗师监督受试者的依从性、运动量。运动组受试者于康复科集中训练,每周训练3次,为期3个月。对照组则仅要求受试者完成日常活动,如散步等,不接受有氧训练。

1.3 评定标准 ①认知量表评估:包括a. 简易精神状态量表(Minimum Mental State Examination, MMSE)评分标准:文盲 ≤ 17 分,小学 ≤ 20 分,初中以上 ≤ 24 分为痴呆^[7];b. AD病认知功能评估量表(Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognition, ADAS-cog):总分70分,分数越高则认知障碍越严重^[8];c. 韦氏记忆量表:逻辑记忆量表,韦氏数字广度量表,数字符号量表(评价患者注意力和记忆能力^[9]);d. 连线A、B量表:连线A主要测试患者“视空间能力”和“书写运动速度”;连线B主要测试患者“处理速度”和“认知灵活度”,记录完成测试所耗时间(s),耗时越长成绩越差^[10]。②神经精神症状评估:采用老年抑郁量表进行评估,分数越高症状越重^[11]。③生活质量评估:采用AD病生活质量量表(Quality of Life in Alzheimer's Disease, QoL-AD)、社会功能量表(Functional Activities Questionnaire, FAQ)进行评估。④平衡功能测定采用Berg平衡量表进行评估^[12]。

1.4 统计学方法 应用SPSS 19.0软件进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,计量资料组间均数比较采用独立样本 t 检验,治疗前后对比差值符合正态分布采用配对样本 t 检验。计数资料采用校正的 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 示差异有统计意义。

2 结果

治疗3个月及随访3个月后,运动组患者MMSE

评分、韦氏记忆广度和韦氏数字记忆评分及符号数字评分均较治疗前及对对照组明显提高(均 $P < 0.05$), ADAS-cog、数字连线 A 及数字连线 B 评分均较治疗前及对对照组明显降低(均 $P < 0.05$); 对照组治疗 3 个月仅 MMSE 评分较治疗前有所提高($P < 0.05$), 随访 3 个月后, 韦氏逻辑记忆量表评分较治疗前有显著降低($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者认知功能量表评分治疗前后各时间点比较 $\bar{x} \pm s$

组别	项目	治疗前	治疗 3 个月	随访 3 个月	
运动组 ($n=24$)	MMSE(分)	22.83±2.66	24.38±3.19 ^{ab}	24.13±3.01 ^{ab}	
	ADAS-cog(分)	13.46±5.52	12.83±5.31 ^{ab}	12.75±6.48 ^{ab}	
	韦氏记忆量表				
	韦氏逻辑记忆(分)	9.21±5.14	10.08±4.26 ^{ab}	11.00±5.95 ^{ab}	
	韦氏数字广度(分)	16.13±2.09	17.04±2.11 ^{ab}	17.33±2.18 ^{ab}	
	数字、符号(分)	25.70±9.22	26.71±9.53 ^{ab}	27.63±9.47 ^{ab}	
	连线 A(s)	95.83±33.64	87.46±37.06 ^{ab}	86.05±35.34 ^{ab}	
	连线 B(s)	259.88±95.74	255.17±97.47 ^{ab}	252.59±98.57 ^{ab}	
	对照组 ($n=24$)	MMSE(分)	22.63±1.91	23.29±1.99 ^a	22.46±2.21
		ADAS-cog(分)	13.83±4.51	13.04±5.01	13.25±4.57
韦氏记忆量表					
韦氏逻辑记忆(分)		9.29±4.09	8.33±5.05	6.96±5.05 ^a	
韦氏数字广度(分)		16.50±3.38	17.00±2.64	16.75±2.85	
数字、符号(分)		26.96±8.65	26.29±8.51	26.67±9.83	
连线 A(s)		85.50±25.78	87.71±24.43	87.29±32.79	
连线 B(s)		252.42±80.49	252.64±93.69	257.58±90.07	

与治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组比较, ^b $P < 0.05$

治疗 3 个月后, 2 组老年抑郁量表评分治疗前后及组间比较均差异无统计学意义, 随访 3 个月时, 运动组老年抑郁量表评分较治疗前、治疗 3 个月时及对对照组均明显下降(均 $P < 0.01$); 对照组老年抑郁量表评分治疗前后各时间点比较差异均无统计学意义。治疗 3 个月及随访 3 个月后, 2 组患者生活质量、社会功能及 Berg 平衡量表评分治疗前后及组间比较差异均无统计学意义。见表 2。

表 2 2 组神经精神状态、生活质量及平衡评分治疗前后各时间点比较 $\bar{x} \pm s$

组别	项目	治疗前	治疗 3 个月	随访 3 个月	
运动组 ($n=24$)	老年抑郁量表	11.13±7.96	10.01±10.82	8.83±6.18 ^{ab}	
	生活质量评分				
	QoL-AD	110.63±19.98	109.58±24.34	113.92±12.94	
	FAQ	3.58±2.21	3.29±2.93	3.62±3.56	
	Berg 平衡量表	54.17±2.20	54.33±2.10	54.33±2.26	
	对照组 ($n=24$)	老年抑郁量表	11.25±7.67	11.00±5.99	10.95±6.48 ^b
生活质量评分					
QoL-AD		110.04±18.21	112.13±17.16	113.96±14.35	
FAQ		3.41±3.78	3.25±3.95	3.37±4.09	
Berg 平衡量表		53.33±2.33	53.92±2.17	53.75±2.31	

与治疗前及治疗 3 个月后比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组比较, ^b $P < 0.05$

3 讨论

AD 是导致认知功能下降的重要原因。目前 AD

症的治疗, 仍主要以药物为主。近年来, 国内外研究表明, 基于药物治疗基础上的有氧训练手段, 如步行锻炼、脚踏车运动、有氧训练操、跳舞毯肢体训练等, 均可以改善患者的认知功能评分, 减轻照顾者的压力, 且依从性好, 具有较高的可行性^[13]。鉴于有氧训练在改善 AD 患者的认知功能上的潜在作用, 很多研究建议将它作为 AD 的一种治疗性干预方式^[14]。短期有氧训练 3 个月可改善 AD 患者 MMSE 评分, 6 月时训练组 MMSE 仍较基线及对对照组有明显改善, 提示药物联合有氧训练的综合治疗手段较单纯药物治疗, 能够一定程度改善 AD 患者的认知功能, 且在有氧训练停止后, 效应仍有一定的持续性。

既往研究证实, 有氧训练不仅能够改善 AD 患者的 MMSE 评分, 对 ADAS-cog 评分也有显著提高^[15-16], 但在我们的研究中, 未发现有氧训练对 ADAS-cog 的改善。分析原因, 可能是由于本研究入组患者病情相对较轻, 入组基线, MMSE 四分位间距在 22~25 分, ADAS-cog 评分四分位间距为 9.0~18.0。一般研究认为, ADAS-cog 评分大于 15.5 分为区分健康老人和 AD 患者的界限, 分值越高, 认知受损越严重。ADAS-cog 虽然对于 AD 具有良好的效度和信度, 但对于早期 AD、轻度认知功能损害的区分度一般, 缺乏敏感性^[17]。与正常对照相比, 轻度认知功能障碍患者主要表现为记忆功能减退。韦氏记忆量表中的数字广度评价患者注意力和短视记忆能力, 逻辑记忆评估患者记忆力^[18]。上述量表任务的完成有赖于内侧颞叶的功能, 多数学者均证实其可以敏感地反映 AD 患者的认知功能减退, 对于发现中老年患者轻度记忆力损害尤为敏感^[19]。连线测验 A 型和 B 型评价注意力和运动速度。在 MMSE、ADAS-cog 的基础上, 我们进一步研究了有氧训练对于上述量表的改善作用。结果发现, 对照组患者在随访期间, 突出表现为记忆能力的持续下降, 证实记忆力减退是轻中度 AD 患者的突出症状。而有氧训练组患者治疗后韦氏逻辑记忆、韦氏数字广度量表均较基线改善, 且在 6 个月, 上述量表的改善作用较基线有统计学差异, 但连线测验 A、B 型在治疗前后没有明显变化。根据上述结果, 我们认为有氧训练对于轻度 AD 患者的认知改善作用可能主要在于持续改善 AD 患者的记忆能力, 长期有氧训练可能获益更大。

除提高患者认知功能外, 改善生活质量是 AD 患者治疗的重要目标^[20], 生活质量的改善包括自理能力、社会适应能力及神经精神症状的改善。值得一提的是, 对于 AD 患者, 平衡功能不仅是完成日常生活中各种动作、操作的基础, 也是防范患者意外伤害的重要

方面,因此,平衡功能的改善越来越被各研究所重视,成为衡量AD患者生活质量的重要方面^[21]。本研究发现,有氧训练在改善AD患者认识功能的基础上,对于神经精神症状也有一定改善作用,由于抑郁情绪多基于认知功能的下降所致,治疗组MMSE评分在3个月即有所好转,而神经精神症状存在一定滞后性,至6个月后才有明显改善,与既往研究报道一致。但本研究中,随访3个月,患者的社会功能、生活质量量表、平衡量表未见明显改善,可能与随访时间短;入组患者病情相对较轻,在基线即未明显影响患者的社会功能和自理能力,因此在治疗过程中,对社会功能改善不明显。

我们的研究证实,中等强度有氧训练可以改善轻中度AD患者的认知功能,尤其是记忆功能,改善患者的神经精神症状;有氧训练效应持续时间长,长期有氧训练可能获益更大。相较于AD单一药物治疗模式,有氧训练可能为AD的治疗提供了一种新的有效的综合治疗思路。本项目将对老年性痴呆患者进行规律的有氧训练,观察运动对认知功能和行为能力的影响,为有氧训练在老年性痴呆的治疗作用提供科学依据。

【参考文献】

- [1] Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7(3): 137-152.
- [2] Farzampour S, Majidi A, Sadigh-Eteghad S. Intranasal insulin treatment improves memory and learning in a rat amyloid-beta model of Alzheimer's disease[J]. *Physiol Int*, 2016, 103(3): 344-353.
- [3] Laumbacher B, Fellerhoff-Loesch B, Wank R. Improved cognitive and memory abilities in a patient with Alzheimer's disease treated with activated immune cells: Immune cell therapy may benefit more AD patients[J]. *Med Hypotheses*, 2017, 99(1): 19-22.
- [4] Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(10): 1236-1248.
- [5] Falkai P, Malchow B, Schmitt A. Aerobic exercise and its effects on cognition in schizophrenia[J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2017, 30(3): 171-175.
- [6] Young J, Angevaren M, Rusted J, et al. Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 22(4): 5381-5399.
- [7] 方云华, 陈善佳, 周小炫, 等. MoCA、MMSE、NCSE等6个脑卒中认知康复评价工具的使用现状调查[J]. *中国康复*, 2014, 28(1): 40-42.
- [8] Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease[J]. *Am J Psychiatry*, 1984, 141(11): 1356-1364.
- [9] Lemos R, Cunha C, Maroco J, et al. Free and Cued Selective Reminding Test is superior to the Wechsler Memory Scale in discriminating mild cognitive impairment from Alzheimer's disease[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2015, 15(8): 961-968.
- [10] Shindo A, Terada S, Sato S, et al. Trail making test part a and brain perfusion imaging in mild Alzheimer's disease[J]. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2013, 3(1): 202-211.
- [11] Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report[J]. *J Psychiatr Res*, 1982, 17(1): 37-49.
- [12] Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM, et al. Assessing quality of life in older adults with cognitive impairment[J]. *Psychosom Med*, 2002, 64(3): 510-519.
- [13] Frederiksen KS, Sobol N, Beyer N, et al. Moderate-to-high intensity aerobic exercise in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a pilot study[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2014, 29(12): 1242-1248.
- [14] Hoffmann K, Sobol NA, Frederiksen KS, 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.
- [15] 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, 29(8): 771-776.
- [16] Morris JK, Vidoni ED, Johnson DK, et al. Aerobic exercise for Alzheimer's disease: A randomized controlled pilot trial[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): 70547-70552.
- [17] Schrag A, Schott JM. What is the clinically relevant change on the ADAS-Cog[J]? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83(2): 171-173.
- [18] Granholm EL, Panizzon MS, Elman JA, et al. Pupillary Responses as a Biomarker of Early Risk for Alzheimer's Disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 56(4): 1419-1428.
- [19] Pike KE, Kinsella GJ, Ong B, et al. Is the WMS-IV verbal paired associates as effective as other memory tasks in discriminating amnesic mild cognitive impairment from normal aging[J]? *Clin Neuropsychol*, 2013, 27(6): 908-923.
- [20] 贾建平, 邢怡, 武力勇, 等. 阿尔茨海默病诊疗指南[J]. *浙江医学*, 2014, 20(13): 1127-1128.
- [21] Allali G, Launay CP, Blumen HM, et al. Falls, Cognitive Impairment, and Gait Performance: Results From the GOOD Initiative[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2017, 18(4): 335-340.