

运动干预对认知功能改善机制的研究进展

郑美凤^{1a,b}, 郎士娟^{1a,b}, 赵碧仪^{1a,c}, 林强^{1a,c,2}, 梁俊杰^{1a,c}, 郑煜欣^{1a,c}, 欧海宁^{1a,c,2}

【关键词】 运动;神经退行性疾病;缺血性脑卒中;认知;神经保护

【中图分类号】 R49;R493 【DOI】 10.3870/zgkf.2021.03.013

随着人口老龄化,认知功能障碍相关疾病的发病率持续增加,老年人中认知功能障碍的常见原因包括脑卒中、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、血管性痴呆(vascular dementia, VD)、帕金森(Parkinson's disease, PD)等。据2015年全球痴呆报告,年龄>60岁的老年患者约4850万,平均每3s即新诊断一例痴呆^[1]。认知功能障碍和痴呆是导致老年人失能和死亡的主要原因之一。因此,改善认知功能对提高这些患者的生活质量尤为重要。运动作为一种新兴的治疗方案,已越来越多地应用到临床中,尤其是在骨科、神经科相关疾病的康复治疗中,同时也越来越多地应用于改善患者的认知功能。有研究表明运动干预对AD患者的认知功能有积极的影响^[2]。

多项人类和动物实验研究表明,运动对改善认知是有好处的^[3-6]。运动可以改善人们日常活动能力,对认知障碍人群的神经精神障碍、抑郁症状、心血管和心肺功能等也有一定的改善作用^[7-9]。运动可以通过多种途径改善认知,包括调控神经营养因子的表达、促进血管生成、提高突触可塑性、促进神经发生、抑制自噬和促进凋亡基因表达、炎症反应等^[10-12]。本文针对国内外研究现状,主要介绍了神经营养因子表达、血管生成、突触可塑性、自噬、胆碱能系统等途径对运动改善认知的研究。

1 脑源性神经营养因子的作用

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic

factor, BDNF)是体内含量最多的神经营养因子,它通过与酪氨酸激酶受体B(tyrosine kinase receptor B, TrkB)的结合而发挥作用,对脑及中枢神经系统的损伤起着重要的神经保护作用。TrkB的胞内区域具有内在的酪氨酸激酶活性,BDNF与TrkB结合后激活胞内区域,引起TrkB自身磷酸化作用增强,进而激活Ras-MAPK通路,促进受体大量开放,参与认知功能的介导^[13-14]。

BDNF对哺乳动物的大脑发育和海马功能是必不可少的,包括神经细胞存活、突触可塑性、神经发生、神经元存活和分化以及线粒体的生物发生。而运动被证明是可以通过介导BDNF的表达来改善认知^[15]。进一步研究表明,运动可以通过诱导成人海马神经发生(adult hippocampal neurogenesis, AHN)和提高BDNF的水平,为5xFAD小鼠(AD的小鼠模型)提供认知益处^[16]。Belvirani等^[17]就通过对青年和老年的大鼠进行了90d自主的跑轮运动训练,发现运动训练是可以通过激活BDNF基因和纤连蛋白域蛋白5(fibronectin domain containing 5, FNDC5)以及海马中的蛋白质表达来改善认知功能。由于BDNF浓度变化最常见的脑区是海马,因此,还可以通过抑制海马区神经细胞凋亡,调节BDNF和凋亡相关蛋白mRNA的表达改善学习和记忆^[18-20]。相反,通过阻断大鼠的BDNF结合受体TrkB,发现在大鼠运动期间抑制了其BDNF的表达,从而抑制了运动对空间学习任务中认知功能的益处,甚至包括大鼠维持平衡的能力^[21]。令人惊讶的是,运动还可以防止海马中与年龄相关活性氧水平和脂质过氧化的增加,使BDNF、神经营养因子3(neurotrophins-3, NT-3)和胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factors-1, IGF-1)的表达增加,这些都可能与其对衰老大鼠记忆力的影响有关^[22]。

BDNF是在脑多个区域中表达的重要神经营养因子,研究发现运动后同侧或对侧的BDNF浓度都发生了变化,最常见的脑区是海马、纹状体和运动皮

基金项目:2019年广东省高等学校特色专业建设项目(康复治疗学);广州市卫生健康科技项目(20191A011091);国家自然科学基金青年科学基金项目(81902281);广州市科技和创新委员会产业技术重大攻关项目(201902020001);广州市科技计划项目(01905010004)

收稿日期:2020-10-11

作者单位:1. 广州医科大学 a. 附属第五医院康复医学科,广州 510700; b. 研究生院,广州 510700; c. 第五临床医学院康复医学系,广州 510700; 2. 广州市加速康复腹部外科重点实验室,广州 510700

作者简介:郑美凤(1994-),女,硕士研究生,主要从事神经康复基础研究。

通讯作者:欧海宁,ouhaining@gzhmu.edu.cn

质^[18-19]。在脑缺血动物模型中,中到高等强度的强迫运动可以使多个脑区的 BDNF 表达增加^[23]。尽管脑缺血再灌注后海马 CA1 区锥体层和齿状回多形层神经元受损,但运动仍能促进记忆恢复。长期运动改善脑缺血引起的髓鞘和微血管损伤,这与 CA1 区和齿状回区 BDNF 表达增加有关^[24]。Nilsson 等^[25]研究发现,体育锻炼后人类血清中 BDNF 水平升高明显者表现出更多的认知训练收益。BDNF、运动和认知之间的联系对于预防和改善阿尔茨海默病和相关痴呆的记忆丧失和认知损害可能具有重要的治疗意义^[26]。总而言之,BDNF 作为一种神经营养因子,维持着神经元的生长,而运动可以改变海马结构和功能,导致 BDNF 水平升高,诱导其表达,促进记忆和认知功能。

2 血管生成因子的作用

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是主要的促血管生成因子,其具有广泛的生物学功能,包括调节血管生成、血管再生、血管通透性、血管重构等。VEGF 有着血管存活因子的作用,在缺血性脑损伤中具有神经保护作用^[27]。

VEGF 在血管性痴呆^[28]、脑梗死^[29]等多种疾病的血管中具有保护作用。脑损伤后 VEGF 及其受体表达的上调可能作为损伤后一种重要的内源性细胞保护机制,促进新生血管生长,改善缺血脑组织的血液供应。有研究表明,跑步机训练可提高碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、微囊蛋白 1(caveolin-1)和 VEGF 的蛋白表达水平,减轻神经功能缺损评分并减少梗塞面积,即跑步机运动可通过调节缺血区的 Caveolin-1/VEGF 途径来帮助中风患者功能恢复^[30]。运动通过 Caveolin-1/VEGF 通路促进缺血损伤后的运动和认知功能的恢复,是通过促进血管生成、神经再生和突触可塑性来实现的^[11]。中等强度的持续性游泳运动增加海马组织中 BDNF 和 VEGF 的表达,促进神经发生和血管生成,改善脑梗死大鼠模型的神经认知功能^[27]。Koester-Hegmann 等^[31]的研究发现,将大鼠暴露于包括自主运动训练的丰富环境中有利于恢复其在高海拔地区受损的认知功能,进一步提出丰富环境介导的 VEGF 信号传导对于神经元和心血管的形成具有保护作用,以及高海拔暴露过程中维持脑认知和神经生成至关重要。即运动可以通过调节 VEGF 相关途径改善存在多种认知障碍者的认知功能。

3 运动增强脑突触可塑性

突触是神经细胞之间特殊的细胞间接触的场所以

是神经系统中信息传递的主要结构^[23]。突触可塑性是指突触连接强度可调节的特性。突触可塑性是学习和记忆的神经基础,通过运动训练增强海马突触结构的可塑性,可能是影响学习记忆能力的重要机制^[32]。Ploughman 等^[23]的研究表明,中等强度到高等强度的强迫运动会增加多个大脑区域的突触形成,改善认知功能。有氧运动对突触可塑性的调节可以防止神经退化,并在衰老过程中增强学习和记忆能力^[29]。此外,不同形式的运动,如自主运动、强迫运动和功能性电刺激诱导的运动,均可促进血管性痴呆大鼠学习记忆能力的恢复,其可能原因是运动训练促进海马区突触素表达,改善海马区突触可塑性而引起的^[34]。而对于脑缺血性损伤者,适当的运动训练可以引起突触可塑性地适应性改变,从而改善认知^[35]。这些证据为运动介导突触可塑性的改变改善认知功能提供了定量支持。运动对空间学习和记忆的积极影响的潜在机制,海马的可塑性是关键之一,但这仍需要进一步的研究。

4 自噬参与运动对脑的神经保护作用

自噬是一种通过自噬相关蛋白调节的溶酶体分解代谢途径,是代谢状态的一种感应,可以使细胞适应生长条件差的需求,被认为是至关重要的生存机制^[36-38]。在正常条件下,自噬可通过清除和再利用细胞内成分帮助细胞存活。衰老往往伴随自噬活性不足,许多老年病受累组织也存在自噬功能的异常。细胞自噬与细胞凋亡、细胞衰老一样,是十分重要的生物学现象,参与生物的发育、生长等多种过程。

Pan 等^[39]对脑缺血再灌注模型大鼠进行跑台运动训练,发现运动可以抑制自噬和高迁移率族蛋白 B1 与自噬效应蛋白 Beclin1 的结合,从而减少自噬和细胞凋亡,缩小梗死体积,改善缺血半暗带的程序性细胞死亡功能,而起到增强神经保护的作用。抑制 Beclin1 依赖性自噬可减轻脑缺血性中风的神经元细胞死亡并启动肥大性生长^[40]。自噬过度激活,无论是药理上的激活,还是通过自愿运动的生理激活,都能保护 AD 小鼠免受淀粉样蛋白沉积和记忆丧失的影响^[36]。研究表明,运动可以对自噬途径进行调节,起到神经保护和利于细胞存活的作用,而自噬激活可以起到改善记忆丧失的影响。即运动可能通过对自噬途径进行调节,从而改善认知功能。然而,运动训练所诱发的保护机制,特别是那些涉及脑缺血模型大鼠脑缺血再灌注后自噬的保护机制仍不清楚^[39]。这些研究表明,通过运动抑制自噬可能是卒中治疗的一种新策略,挽救缺血半暗带中变性的中枢神经系统细胞,改善卒中预后。

5 胆碱能系统的变化

运动已被证明可以改善或挽救人类和啮齿动物的认知功能,可能是通过增加海马区和相关区域内的神经营养素而起作用。胆碱能系统是体内主要的神经递质系统,阿尔茨海默病、血管性痴呆等神经系统疾病所致认知功能障碍与该系统损害关系密切,而该系统是由能够合成乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)的神经元组成。

Hall 等^[41]揭示了运动相关的空间记忆改善与海马胆碱能系统改善之间的关联,表明运动改变海马回路,依赖 Ach 外流增强空间工作记忆能力。在目前的研究中,发现运动能改善海马乙酰胆碱的外流,并增加胆碱乙酰基转移酶(Choline acetyl transferase, ChAT)和巢蛋白表型共同表达的神经元数量。这些发现证明了一种新的机制,运动可以调节成熟的胆碱能/巢蛋白神经元的表型,从而改善神经递质功能,并增强学习和记忆功能^[42]。此外,阿尔茨海默病神经元的凋亡也主要发生在胆碱能神经元,从而导致患者记忆功能减退。有氧运动和阻力运动可以改善大鼠的记忆识别能力并降低 AD 中淀粉样蛋白诱导乙酰胆碱酯酶(Acetyl cholinesterase, AChE)的活性,AChE 活性的下降可能是运动改善 AD 认知和记忆的机制之一^[43]。还有运动训练可增加海马 ChAT 活性及降低 AChE 活性,改善 VD 模型大鼠海马胆碱能系统的功能,进而提高认知能力^[44]。游泳训练可减少内侧前额叶皮层和海马中的 AChE 活性,改善获取和工作记忆^[45]。这显示了胆碱能系统的调节是锻炼改变认知结果的一个重要途径之一。总之,胆碱能系统在调节学习和记忆的恢复过程中起着至关重要的作用。

6 总结和展望

无论是神经退行性疾病,还是高发生率、高死亡率、高致残率的缺血性脑卒中,均是引起认知障碍,危害中老年人健康和生命的常见病。对于此类疾病我们要做好早期治疗、后续康复及减少并发症等,尽可能提高此类患者的生活质量。运动已被证明是促进认知功能恢复的一种有效的康复策略。而运动作为一种低成本、有效率的治疗方法,对于改善此类疾病的认知功能尤为重要。但是对于运动是如何改善认知障碍相关疾病的认知功能,是通过哪种机制改善认知功能的相关研究仍存在争议。运动是如何改善认知功能的呢?运动可以通过哪些途径改善认知功能呢?运动联合认知任务训练是不是可以更好地改善认知功能呢?缺血性脑卒中时运动对认知的影响是否也是一样呢?这些问题都值得深入的理论探讨和实践检验。

【参考文献】

- [1] 贾建军. 老年认知功能障碍的筛查与诊断[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(4): 337-338.
- [2] 赵兰, 王彤. 运动对阿尔兹海默症患者认知功能影响的系统回顾和荟萃分析[J]. 中国康复, 2018, 33(4): 333-337.
- [3] Morgan J A, Singhal G, Corrigan F, et al. The effects of aerobic exercise on depression-like, anxiety-like, and cognition-like behaviours over the healthy adult lifespan of C57BL/6 mice[J]. Behav Brain Res, 2018, 337: 193-203.
- [4] Guadagni V, Drogos LL, Tyndall AV, et al. Aerobic exercise improves cognition and cerebrovascular regulation in older adults[J]. Neurology, 2020, 94(21): e2245-e2257.
- [5] Kim JH, Liu QF, Urnuhsaikhan E, et al. Moderate-Intensity Exercise Induces Neurogenesis and Improves Cognition in Old Mice by Upregulating Hippocampal Hippocalcin, Otub1, and Spectrin- α [J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(5): 3069-3078.
- [6] 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.
- [7] Quist M, Adamsen L, Røth M, et al. The Impact of a Multidimensional Exercise Intervention on Physical and Functional Capacity, Anxiety, and Depression in Patients With Advanced-Stage Lung Cancer Undergoing Chemotherapy[J]. Integr Cancer Ther, 2015, 14(4): 341-349.
- [8] Chang YK, Chu CH, Wang CC, et al. Dose-response relation between exercise duration and cognition[J]. Med Sci Sports Exerc, 2015, 47(1): 159-165.
- [9] 丁远台, 赵一平, 沈静宇, 等. 不同运动形式对参与人群认知功能改善效果的研究综述[J]. 西昌学院学报(自然科学版), 2020, 34(1): 84-87.
- [10] Chou W, Liu YF, Lin CH, et al. Exercise Rehabilitation Attenuates Cognitive Deficits in Rats with Traumatic Brain Injury by Stimulating the Cerebral HSP20/BDNF/TrkB Signalling Axis [J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(11): 8602-8611.
- [11] Chen Z, Hu Q, Xie Q, et al. Effects of Treadmill Exercise on Motor and Cognitive Function Recovery of MCAO Mice Through the Caveolin-1/VEGF Signaling Pathway in Ischemic Penumbra[J]. Neurochem Res, 2019, 44(4): 930-946.
- [12] Pan G, Jin L, Shen W, et al. Treadmill exercise improves neurological function by inhibiting autophagy and the binding of HMGB1 to Beclin1 in MCAO juvenile rats[J]. Life Sci, 2020, 243: 117279.
- [13] 余锋, 徐波, 何标, 等. 运动缓解阿尔兹海默症与改善认知功能的生物学机制[J]. 上海体育学院学报, 2017, 41(1): 25-31.
- [14] 郭晓征, 王兴. 运动与认知功能改善的研究进展[J]. 神经解剖学杂志, 2019, 35(3): 343-346.
- [15] Liu PZ, Nusslock R. Exercise-Mediated Neurogenesis in the Hippocampus via BDNF[J]. Front Neurosci, 2018, 12(7): 52-58.
- [16] Choi SH, Bylykhashi E, Chatila ZK, et al. Combined adult neurogenesis and BDNF mimic exercise effects on cognition in an Alzheimer's mouse model[J]. Science, 2018, 361(6406): 991-991.
- [17] Belviranlı M, Okudan N. Exercise Training Protects Against Aging-Induced Cognitive Dysfunction via Activation of the Hippocampal PGC-1 α /FNDC5/BDNF Pathway [J]. Neuromolecular

- Med, 2018, 20(3):386-400.
- [18] Alcantara CC, García-Salazar LF, Silva-Couto MA, et al. Post-stroke BDNF Concentration Changes Following Physical Exercise: A Systematic Review[J]. *Front Neurol*, 2018, 9:637-637.
- [19] Leal G, Bramham CR, Duarte CB. BDNF and Hippocampal Synaptic Plasticity[J]. *Vitam Horm*, 2017, 104(8):153-195.
- [20] Shafia S, Vafaei AA, Samaei SA, et al. Effects of moderate treadmill exercise and fluoxetine on behavioural and cognitive deficits, hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction and alternations in hippocampal BDNF and mRNA expression of apoptosis-related proteins in a rat model of post-traumatic stress disorder [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2017, 139:165-178.
- [21] Tari AR, Norevik CS, Scrimgeour NR, et al. Are the neuroprotective effects of exercise training systemically mediated? [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2019, 62(2):94-101.
- [22] Vanzella C, Neves JD, Vizuete AF, et al. Treadmill running prevents age-related memory deficit and alters neurotrophic factors and oxidative damage in the hippocampus of Wistar rats[J]. *Behav Brain Res*, 2017, 334:78-85.
- [23] Ploughman M, Austin MW, Glynn L, et al. The effects of post-stroke aerobic exercise on neuroplasticity: a systematic review of animal and clinical studies[J]. *Transl Stroke Res*, 2015, 6(1):13-28.
- [24] Ahn JH, Choi JH, Park JH, et al. Long-Term Exercise Improves Memory Deficits via Restoration of Myelin and Microvessel Damage, and Enhancement of Neurogenesis in the Aged Gerbil Hippocampus After Ischemic Stroke[J]. *NEUROREHABILITATION AND NEURAL REPAIR*, 2016, 30(9):894-905.
- [25] Nilsson J, Ekblom Ö, Ekblom M, et al. Acute increases in brain-derived neurotrophic factor in plasma following physical exercise relates to subsequent learning in older adults[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):1-15.
- [26] Wang R, Holsinger R. Exercise-induced brain-derived neurotrophic factor expression; Therapeutic implications for Alzheimer's dementia[J]. *Ageing Res Rev*, 2018, 48:109-121.
- [27] Song MK, Kim EJ, Kim JK, et al. Effect of regular swimming exercise to duration-intensity on neurocognitive function in cerebral infarction rat model[J]. *Neurol Res*, 2019, 41(1):37-44.
- [28] Park JM, Seong HH, Jin HB, et al. The Effect of Long-Term Environmental Enrichment in Chronic Cerebral Hypoperfusion-Induced Memory Impairment in Rats[J]. *Biol Res Nurs*, 2017, 19(3):278-286.
- [29] Zong X, Wu S, Li F, et al. Transplantation of VEGF-mediated bone marrow mesenchymal stem cells promotes functional improvement in a rat acute cerebral infarction model[J]. *Brain Res*, 2017, 1676(1):9-18.
- [30] Pang Q, Zhang H, Chen Z, et al. Role of caveolin-1/vascular endothelial growth factor pathway in basic fibroblast growth factor-induced angiogenesis and neurogenesis after treadmill training following focal cerebral ischemia in rats[J]. *Brain Res*, 2017, 1663(15):9-19.
- [31] Koester-Hegmann C, Bengoetxea H, Kosenkov D, et al. High-Altitude Cognitive Impairment Is Prevented by Enriched Environment Including Exercise via VEGF Signaling[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12:1-16.
- [32] 金其贯, 吴尚琳, 王云峰, 等. 低氧和运动训练对大鼠学习记忆能力的影响及其与海马突触可塑性的关系[J]. *体育科学*, 2015, 35(1):54-59.
- [33] Fattoretti P, Malatesta M, Cisterna B, et al. Modulatory Effect of Aerobic Physical Activity on Synaptic Ultrastructure in the Old Mouse Hippocampus[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10:1-9.
- [34] 董军涛, 林阳阳, 燕铁斌, 等. 不同形式的运动训练对血管性痴呆大鼠学习记忆及海马区突触可塑性的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2016, 31(7):716-722.
- [35] Nie J, Yang X. Modulation of Synaptic Plasticity by Exercise Training as a Basis for Ischemic Stroke Rehabilitation[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(1):5-16.
- [36] Rocchi A, Yamamoto S, Ting T, et al. A *Becn1* mutation mediates hyperactive autophagic sequestration of amyloid oligomers and improved cognition in Alzheimer's disease[J]. *PLoS Genet*, 2017, 13(8):e1006962.
- [37] Moreau K, Luo S, Rubinsztein DC. Cytoprotective roles for autophagy[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2010, 22(2):206-211.
- [38] Bosc C, Broin N, Fanjul M, et al. Autophagy regulates fatty acid availability for oxidative phosphorylation through mitochondria-endoplasmic reticulum contact sites[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):1-14.
- [39] Pan G, Jin L, Shen W, et al. Treadmill exercise improves neurological function by inhibiting autophagy and the binding of HMGB1 to Beclin1 in MCAO juvenile rats[J]. *Life Sci*, 2020, 243:1-12.
- [40] Guo D, Ma J, Yan L, et al. Down-Regulation of Lncrna MAL-AT1 Attenuates Neuronal Cell Death Through Suppressing Beclin1-Dependent Autophagy by Regulating Mir-30a in Cerebral Ischemic Stroke[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(1):182-194.
- [41] Hall J M, Gomez-Pinilla F, Savage LM. Nerve Growth Factor Is Responsible for Exercise-Induced Recovery of Septohippocampal Cholinergic Structure and Function[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12:1-16.
- [42] Hall JM, Savage LM. Exercise leads to the re-emergence of the cholinergic/nestin neuronal phenotype within the medial septum/diagonal band and subsequent rescue of both hippocampal ACh eflux and spatial behavior[J]. *Exp Neurol*, 2016, 278:62-75.
- [43] Farzi MA, Sadigh-Eteghad S, Ebrahimi K, et al. Exercise Improves Recognition Memory and Acetylcholinesterase Activity in the Beta Amyloid-Induced Rat Model of Alzheimer's Disease[J]. *Ann Neurosci*, 2019, 25(3):121-125.
- [44] 曾贵刚, 张申, 顾坚忠, 等. 运动训练对 SHR/SP 大鼠 VD 模型认知功能及海马 ChAT、AChE 活性的影响[J]. *重庆医学*, 2014, 43(11):1335-1337.
- [45] Abhijit S, Subramanyam M, Devi SA. Grape Seed Proanthocyanidin and Swimming Exercise Protects Against Cognitive Decline: A Study on M1 Acetylcholine Receptors in Aging Male Rat Brain [J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(12):3573-3586.