



多模式运动对轻度认知功能障碍老年人认知功能、神经营养因子及全脑体积的影响

Effects of Multimodal Exercise on Cognitive Function, Neurotrophic Factors, and Whole Brain Volume in MCI Elderly

尹丽琴^{1,2}, 汤长发^{2*}, 罗伟强³, 陶霞², 李范玲⁴

YIN Liqin^{1,2}, TANG Changfa^{2*}, LUO Weiqiang³, TAO Xia², LI Fanling⁴

摘要:目的:探索多模式运动对轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)老年人认知功能、神经营养因子(neurotrophic factors, NFs)及全脑体积的影响。方法:26名MCI老年人参与实验,随机分为对照组[n=14,年龄(74.77±6.04)岁]与运动组[n=12,年龄(73.83±7.51)岁],运动组进行20周多模式运动干预(60 min/次,3次/周)。评估干预前后认知功能、全脑体积及外周血清NFs水平。配对比较干预前后各类数据变化,并对认知功能变化与NFs、全脑体积变化关系进行相关分析。结果:运动干预后MCI老年人整体认知功能、注意力、言语流畅性显著提高($P<0.05$),逻辑记忆与执行功能无明显变化($P>0.05$);外周血清NFs水平升高、脑灰质体积增大、脑脊液体积缩小、脑组织分数占比提高($P<0.05$);注意力与言语流畅性变化与脑灰质体积、脑组织分数,外周血清NFs水平的变化相关。结论:多模式运动干预可改善MCI老年人整体认知功能、注意力与言语流畅性,提高血清NFs水平,引起脑灰质体积增大,脑脊液体积缩小,脑组织分数占比提高;NFs在运动引起MCI老年人认知功能与脑结构改善上可能发挥中介作用。

关键词:多模式运动;轻度认知功能障碍;神经营养因子;全脑体积

Abstract: Objective: To explore the effects of multimodal exercise on cognitive function, neurotrophic factors (NFs), and whole brain volume in the elderly with mild cognitive impairment (MCI). Methods: Twenty-six MCI elderly people participate in the experiment and are randomized to the control group [n=14, age (74.77±6.04)] and the exercise group [n=12, age (73.83±7.51)]. The exercise group receive a 20-week multimodal exercise intervention (60 min/time, 3 times/week). Cognitive function, whole brain volume, and peripheral serum NFs level are evaluated before and after the intervention. All kinds of data changes before and after the intervention are compared in pairs, and the correlation between the changes in cognitive function and the changes in NFs and whole brain volume is analyzed. Results: After exercise intervention, the overall cognitive function, attention, and verbal fluency of the MCI elderly are significantly improved ($P<0.05$), while logical memory and executive function have no significant change ($P>0.05$); the level of peripheral serum NFs increases, the volume of gray matter increases, the volume of cerebrospinal fluid decreases, and the proportion of brain tissue fraction increases ($P<0.05$); changes of attention and verbal fluency are related to changes of gray matter volume, brain tissue fraction, and peripheral serum NFs level. Conclusions: Multimodal exercise intervention improves the overall cognitive function, attention, and verbal fluency in the MCI elderly, increases the serum NFs level, increases the volume of gray matter, decreases the volume of cerebrospinal fluid, and increases the proportion of brain tissue fraction; NFs may play a mediating role in the improvement of cognitive function and brain structure in the MCI elderly induced by exercise.

Keywords: multimodal exercise; mild cognitive impairment; neurotrophic factor; whole brain volume

中图分类号:G804.5 文献标识码:A

基金项目:

教育部人文社会科学研究青年基金项目(20YJC890038);湖南省自然科学基金青年项目(2018JJ3119);湖南省社会科学基金青年项目(18YBQ045);湖南省教育厅优秀青年项目(20B171)

第一作者简介:

尹丽琴(1986-),女,讲师,博士,主要研究方向为运动与脑健康, E-mail: yinliqin@sus.edu.cn。

*通信作者简介:

汤长发(1962-),男,教授,博士,主要研究方向为运动与健康促进, E-mail: changfatang@hunnu.edu.cn。

作者单位:

1. 上海体育学院,上海 200438;
 2. 湖南师范大学,湖南长沙 410081;
 3. 湖南省株洲市中心医院,湖南株洲 412007;
 4. 湖南省人民医院,湖南长沙 410005
1. Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China;
 2. Hunan Normal University, Changsha 410081, China;
 3. Zhuzhou Central Hospital, Zhuzhou 412007, China;
 4. Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410005, China.

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的中枢神经系统退行性病变,是老年痴呆中最常见的类型(Chan et al., 2013)。流行病学研究指出30%~40%的AD归因于可改变的危险因素,如身体与认知活动不足(Kuehn et al., 2015; Livingston et al., 2017)。轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)是处于正常老龄化和AD之间的过渡状态(Petersen et al., 1999, 2004),年均有15%~30%的MCI转化为AD(Rao et al., 2018)。与AD病理损害不可逆相比,MCI老年人通过早期干预治疗可延缓或阻止病情发展为AD(Ngandu et al., 2015; Yassine et al., 2017)。

运动干预对健康老年人认知功能可产生广泛效益,但对MCI老年人的影响目前仍存在争议(房国梁等, 2020; 徐琼等, 2021; Valenzuela et al., 2020)。有研究显示,运动干预不仅可以减缓MCI老年人的进一步恶化,还可能具有潜在的治疗作用(Tarumi et al., 2019)。但也有研究表明,12个月(Van et al., 2007)或24个月(Sink et al., 2015)的运动干预对MCI老年人认知功能并无改善作用。多模式运动(Suzuki et al., 2012)指2种或2种以上类型混合的运动方式(如有氧运动、力量/抗阻训练、平衡/协调性训练、柔韧性训练等),其运动环境丰富和类型多样可诱导更多的新神经元(Kuehn et al., 2015)。循证医学发现,多模式运动(效应值=0.59)对健康老年人认知能力的改善程度大于有氧运动(效应值=0.41)(Park et al., 2019),在MCI和AD老年人中也有类似发现(效应值=0.57)(Song et al., 2018)。

运动能延缓脑结构增龄性萎缩,增加神经发生和神经可塑性,使大脑结构保持完整(侯莉娟等, 2020; 张育恺等, 2017)。运动通过诱导一系列分子和细胞过程,支持大脑的可塑性(Chirles et al., 2017; Kennedy et al., 2017)。神经营养因子(neurotrophic factors, NFs)是一类在中枢和外周均发挥生物学功能的蛋白分子,在成年神经再生中起着至关重要的作用,也是脑结构和功能可塑性的中介因素(于涛, 2020; Kennedy et al., 2017)。体力活动水平与脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)和胰岛

素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)等神经营养因子水平密切相关(Kennedy et al., 2017; Valenzuela et al., 2020; Wang et al., 2018)。

多模式运动干预能否改善MCI个体的认知功能及其潜在的神经变性过程,还需深入探讨。为此,本研究对MCI老年人进行为期20周的多模式运动干预,评估对比干预前后MCI老年人认知功能的变化情况,采用结构核磁共振成像测量脑白质、脑灰质及脑脊液体积等,酶联免疫吸附法检测外周血清BDNF、NGF、IGF-1水平,并对认知功能变化与NFs、脑体积指标变化进行相关分析,探索运动对MCI老年人认知功能的影响及其神经机制。

1 研究对象与方法

本研究经湖南省株洲市中心医院医学伦理委员会批准(编号:201908065),参与研究计划前所有受试者签署知情同意书,在实验过程中没有服用认知功能及精神疾病药物的情况。

1.1 实验设计与实验对象

采用2(运动:多模式运动,不运动)×2(时间:干预前、干预后)双因素混合实验设计。MCI纳入参照Petersen诊断标准(Petersen et al., 1999, 2004):1)主诉记忆下降,有认知功能障碍,但未达痴呆诊断标准,蒙特利尔认知评估(montreal cognitive assessment, MoCA)得分<26,简易精神状态检查(mini-mental status examination, MMSE)≥24;2)年龄≥65岁,无规律性运动锻炼,日常生活力量表(activity of daily living scale, ADL)评估<26,身体基本健康,无器质性疾病;3)核磁共振成像T1加权序列临床诊断海马体积萎缩。排除标准:各类运动禁忌症(心血管疾病、运动性疾病等),认知障碍药物服用,严重认知障碍、精神疾病或其他确认的神经退行性疾病,核磁共振成像检查禁忌症等。

某社区326名老年人参与筛选,经纳入标准评估48人符合本研究要求,排除各类运动禁忌症后有26人加入随机对照实验。随机分为MCI对照组(CMCI组)与MCI运动组(EMCI组,表1)。

表1 受试者基本情况

Table 1 Basic Information of Subjects

n=26

组别	n	年龄/岁	受教育年限/年	女性 χ /%	BMI/(kg·m ⁻²)	ADL
CMCI组	14	74.77±6.04	10.84±4.66	68	22.44±1.96	14.53±3.07
EMCI组	12	73.83±7.51	10.52±3.94	67	22.36±2.76	14.25±3.04

注: χ 分类数据采用卡方检验比较两组差异性。

1.2 干预方案与实施

EMCI组:采用多模式运动方案(Kuehn et al., 2015; Suzuki et al., 2012),150 min/周中等强度有氧运动(慢跑、快走等),2~3次抗阻力量练习(包括全身、上肢、躯干及下

肢肌肉力量等)(侯志涛,2015),2~3次柔韧性练习(关节伸展操与柔韧放松性练习),2~3次平衡协调练习(陈氏24式太极拳、双上肢交替、象限跳、弓步转身及单脚站立等)。运动干预60 min/次,3次/周,共20周。

运动强度控制:采用储备心率百分比法 $[THR=(HR_{max}-HR_{rest})\times\text{预期强度}(45\%\sim 75\%),HR_{max}=207-0.7\times\text{年龄}]$ 确定靶心率范围。Zephyr 运动系统(美国 Zephyr, PSM Training 3.0)实时监测,运动过程中的平均心率为 (104.08 ± 36.45) 次/min。运动后主观感觉用力度(rating of perceived exertion, RPE)为 11.05 ± 2.03 ,主观疲劳感受处于“轻松”与“有些吃力”间。干预过程 CMCI 流失 1 名(住址搬迁)、EMCI 无流失,流失率 $<10\%$ 。20 周平均参与训练课 54 次(44~60 次)。

CMCI 组:要求受试者保持原有的日常活动状态。采用国际体力活动量表(IPAQ 长卷)评估 1 个周期期间的体力活动水平,2 周评估 1 次,其日常体力活动状态低于 600 MET min/周(Kuehn et al., 2015; Park et al., 2019; Suzuki et al., 2012)。

1.3 观察指标

1.3.1 认知功能评估

整体认知功能(彭丹涛等, 2015; Tarumi et al., 2019):
1) MoCA 中文版,主要反映受试者的整体认知功能;
2) MMSE 中文版,对记忆与定向功能障碍较为敏感。

特定领域认知功能(彭丹涛等, 2015; Suzuki et al., 2012; Tarumi et al., 2019;)包括:1) 数字广度测验-顺背/倒背(digit span test-forward/backward, DST-F/B),评估注意力和即刻记忆。受试者按照顺序或者倒序复述数字,分别记录正确的数目。2) 符号数字转换测验(symbol digit modalities test, SDMT),评估注意力,受试者按照图解 90 s 内以最快速度填入与符号匹配的数字,正确个数即为得分。3) 言语流畅性测验(verbal fluence test, VFT),评估受试者的语言能力和语义记忆。在规定时间内(1 min)内尽可能地说出某一类词语。4) 连线测试(trail making test, TMT),评估注意力、视空间能力和执行功能,按顺序以最快速度连接随机排列的 25 个数字,记录连接错误次数。5) 逻辑记忆(logical memory test, LMT),评估逻辑记忆与即刻记忆,听取故事短文后即刻回忆复述,不限时间根据关键回忆线索进行提取计分。

1.3.2 外周血神经营养因子

干预前后于清晨空腹抽取老年人肱静脉血 5 mL,室温放置 2 h 离心 15 min,取上清置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 超低温冰箱保存。采用酶联免疫吸附法检测外周血清 BDNF、NGF、IGF-1 水平,试剂盒严格按照说明书进行检测,试剂盒购自南京建成生物工程研究所[货号 BDNF(CSB-E04501h)、NGF(CSB-E04683h)、IGF-1(CSB-E04580h)]。

1.3.3 全脑结构 MRI 数据采集与分析

MRI 图像采用西门子 3.0 MRI 扫描仪采集,使用 3D MPRAGE T1 加权序列。扫描参数:重复时间(TR)为 2 300 ms,回波时间(TE)为 2.98 ms,反转时间(TI)为 9 009 ms,矢状层面为 170 层,视野(FOV)为 356 mm \times 240 mm,体素大小为 1.1 mm \times 1.1 mm \times 1.1 mm,翻转角度为

9° ,带宽为 240 Hz/pix。

图像处理及分析步骤:基于 Matlab 2012b 操作平台,以统计参数图(statistical parametric mapping, SPM12; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/>)及其 CAT12 子工具包中的 SBM 插件进行自动化预处理(Hemond et al., 2018)。主要处理步骤:1) 分割。使用 ICBM 空间模板,将 3D-T1WI 图像分割为灰质、白质和脑脊液(图 1)。2) 配准和标准化。采用 DARTEL 对图像进行非线性配准,再配准到蒙特利尔神经病学研究所标准解模板(MNI152),保证所有被试的图像在同一空间。3) 空间平滑。半高全宽为 15 mm 的高斯平滑。4) 图像质量检查。对图像分辨率、信噪比及加权平均值质量评定 C 级($<70\%$)以下的进行剔除。5) 指标提取与计算:脑灰质体积(gray matter volume, GMV)、脑白质体积(white matter volume, WMV)、脑脊液体积(cerebrospinal fluid volume, CSFV)、总颅内体积(total intracranial volume, TIV)、脑皮层厚度(thickness)及脑组织分数(brain tissue fraction, BTF)。TIV=WMV+GMV+GSFV; BTF=(GMV+WMV)/TIV(Iglesias et al., 2015)。

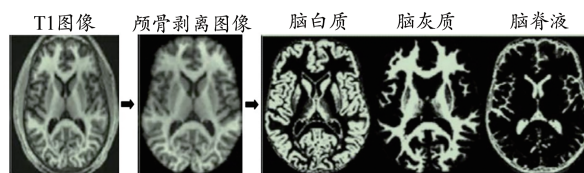


图 1 全脑结构分割与提取过程

Figure 1. Whole Brain Structure Segmentation and Extraction Process

1.4 统计分析

所有数据均用 SPSS 23.0 统计学软件进行分析,使用 Graph Pad Prism 8.0 软件进行图形绘制。干预前后数据采用配对样本 t 检验,运动组和对照组间的数据采用独立样本 t 检验。控制年龄、性别、受教育年限变量,对认知功能变化、神经营养因子及全脑体积变化进行 Pearson 相关分析,显著性水平为 $P=0.05$ 。

2 结果

2.1 多模式运动对 MCI 老年人认知功能的影响

在整体认知功能方面,与干预前相比 EMCI 组老年人 MoCA ($t=2.65, P=0.02$) 与 MMSE ($t=4.83, P=0.001$) 得分有所提高。干预后 MoCA ($t=2.34, P=0.03$; 图 2a) 与 MMSE ($t=2.88, P=0.04$; 图 2b) 得分 EMCI 组高于 CMCI 组(表 2)。

在特定领域认知功能方面,EMCI 组老年人注意力 SDMT ($t=4.45, P=0.001$)、言语流畅性 VFT ($t=5.01, P=0.000$)、逻辑记忆 LMT ($t=2.08, P=0.04$) 得分提高。CMCI 组老年人言语流畅性 VFT 得分下降 ($t=-5.47, P=0.001$),逻辑记忆 LMT 得分提高 ($t=-2.54, P=0.03$)。干预后注意力 SDMT

($t=2.53, P=0.019$; 图 2c), 即刻记忆 DST-F($t=2.09, P=0.047$; 图 2d)、DST-B($t=1.88, P=0.049$; 图 2e) 及言语流畅性 VFT($t=5.15, P<0.001$; 图 2f) 得分 EMCI 组高于 CMCI 组(表 2)。

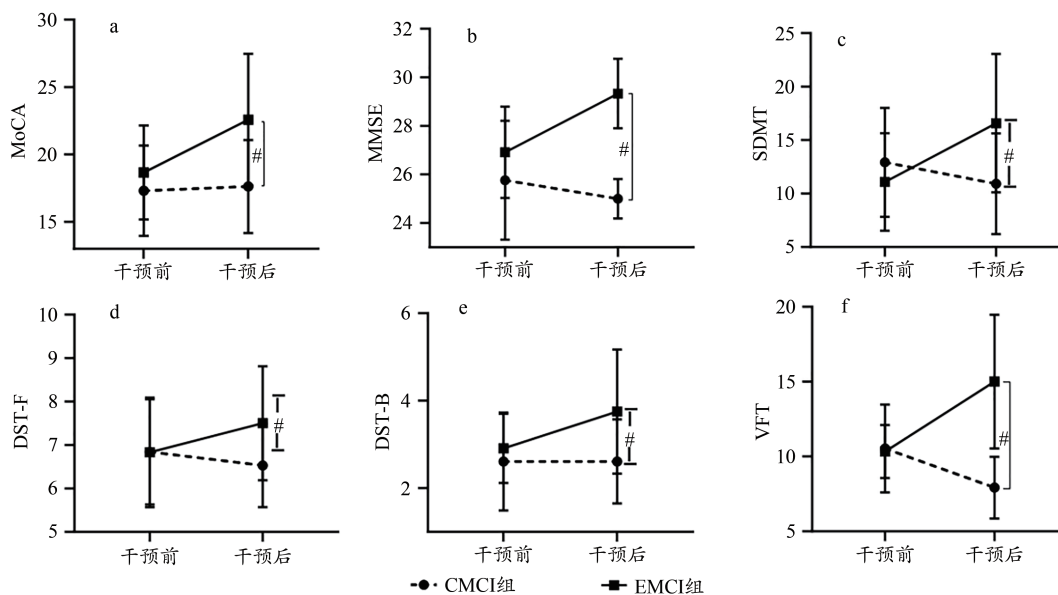


图 2 认知功能运动干预前后交互作用

Figure 2. Interaction of Cognitive Function before and after Exercise Intervention

注:同时期EMCI组与CMCI组比较,#表示 $P<0.05$,下同。

表 2 多模式运动对整体认知功能的干预效果

Table 2 Intervention Effect of Multimodal Exercise on Overall Cognitive Function $n=25$

变量	CMCI 组		EMCI 组	
	干预前	干预后	干预前	干预后
MoCA	17.30 ± 3.35	17.62 ± 3.45	18.66 ± 3.49	22.58 ± 4.88*
MMSE	25.76 ± 2.45	25.00 ± 0.81	26.91 ± 1.88	29.33 ± 1.43**
SDMT	12.92 ± 5.09	10.92 ± 4.71	11.08 ± 4.56	16.58 ± 6.47**
DST-F	6.84 ± 1.21	6.53 ± 0.96	6.83 ± 1.26	7.50 ± 1.31
DST-B	3.61 ± 1.12	3.61 ± 0.96	2.91 ± 0.79	3.75 ± 1.42
VFT	10.53 ± 2.93	7.92 ± 2.06**	10.33 ± 1.77	15.00 ± 4.47**
LMT	4.38 ± 2.83	6.23 ± 2.18*	4.04 ± 4.33	6.04 ± 3.76*
TMT	2.69 ± 2.56	3.46 ± 5.62	2.33 ± 1.66	0.75 ± 0.96

注:与干预前相比,*表示 $P<0.05$,**表示 $P<0.01$;下同。

2.2 多模式运动对MCI老年人外周血神经营养因子的影响

干预前后配对比较CMCI组IGF-1($t=-2.76, P=0.017$)表达水平下降;EMCI组BDNF($t=5.71, P<0.001$)、NGF($t=4.14, P<0.01$)、IGF-1($t=6.36, P<0.001$)表达水平上升。干预后EMCI组BDNF($t=5.32, P<0.001$)、NGF($t=6.04, P<0.001$)、IGF-1($t=8.25, P<0.001$)表达水平高于CMCI组(表3)。

2.3 多模式运动干预对MCI老年人全脑指标的影响

干预前后配对比较CMCI组老年人全脑体积指标未见差异,EMCI组老年人WMV($t=3.25, P=0.008$)、GMV($t=2.97, P=0.013$)及BTF($t=3.76, P=0.003$)高于干预前。将

年龄标准化,并与性别相乘,产生性别与年龄的交互项。以全脑指标为因变量,将性别、年龄和交互项纳入回归方程;分析结果表明,性别、年龄和交互项对全脑指标的回归系数均不显著($P<0.05$)。干预后EMCI组老年人WMV($t=2.66, P=0.014$)、GMV($t=2.22, P=0.037$)及BTF($t=3.41, P=0.002$)高于CMCI组。EMCI组老年人WMV($t=3.25, P=0.008$)、GMV($t=2.97, P=0.013$)及BTF($t=3.76, P=0.003$)均呈升高趋势(图3,表3)。

2.4 多模式运动干预前后认知功能变化与神经营养因子、全脑体积变化的相关性

2.4.1 认知功能变化与神经营养因子变化相关性

Δ SDMT^①与 Δ BDNF($r=0.535, P<0.01$)、IGF-1($r=0.705, P<0.001$)呈正相关(图4a),具有统计学意义; Δ VFT与 Δ BDNF($r=0.524, P<0.01$)、NGF($r=0.818, P<0.001$)、IGF-1($r=0.602, P<0.01$)呈正相关(图4b)。

2.4.2 认知功能变化与全脑体积变化相关性

Δ GMV与 Δ SDMT($r=0.428, P<0.05$)、 Δ VFT($r=0.485, P<0.05$)呈正相关(图4c), Δ Thickness与 Δ SDMT($r=0.432, P<0.05$)、 Δ TMT($r=0.443, P<0.05$)呈正相关(图4d), Δ BTF与 Δ SDMT($r=0.434, P<0.05$)、 Δ VFT($r=0.553, P<0.01$)呈正相关(图4e)。 Δ VFT与 Δ GFSV($r=-0.494, P<0.05$)呈负相关(图4f)。

2.4.3 神经营养因子变化与全脑体积变化相关性

Δ BDNF与 Δ GMV($r=0.514, P<0.05$)、 Δ BTF($r=$

① Δ 表示干预前后变化。

0.534, $P < 0.05$) 呈正相关 (图 5a), 与 Δ GSFV ($r = -0.592$, $P < 0.05$) 呈负相关。 Δ IGF-1 与 Δ GMV ($r = 0.486$, $P < 0.01$) 呈负相关。 Δ NGF 与 Δ GMV ($r = 0.427$, $P < 0.05$)、 Δ BTF ($r = 0.492$, $P < 0.05$) 呈正相关, 与 Δ GSFV ($r = -0.441$, $P < 0.05$) 呈负相关 (图 5c)。

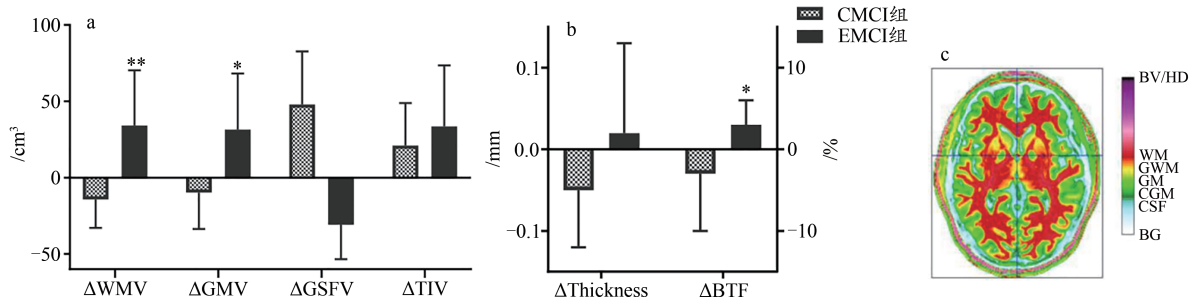


图 3 运动干预后全脑体积变化情况

Figure 3. Changes in Whole Brain Volume after Exercise Intervention

表 3 多模式运动对外周血神经营养因子与全脑结构的影响

Table 3 Effects of Multimodal Exercise on Peripheral Blood NFs and Whole Brain Structure

$n = 25$

指标	CMCI 组		EMCI 组	
	干预前	干预后	干预前	干预后
BDNF/(ng·mL ⁻¹)	7.61 ± 3.56	5.11 ± 4.70	5.17 ± 2.29	14.46 ± 4.01 ^{###}
NGF/(pg·mL ⁻¹)	210.90 ± 44.70	189.10 ± 39.60	237.20 ± 22.70	305.40 ± 55.80 ^{###}
IGF-1/(ng·mL ⁻¹)	21.71 ± 5.96	15.44 ± 5.79 [*]	19.41 ± 4.60	38.76 ± 8.20 ^{###}
WMV/cm ³	492.61 ± 44.05	478.31 ± 41.07	488.30 ± 36.60	522.30 ± 41.30 ^{**}
GWV/cm ³	418.10 ± 48.70	388.2 ± 54.84	400.70 ± 47.10	409.70 ± 47.70 ^{**}
GSFV/cm ³	421.84 ± 93.87	469.76 ± 74.46	455.90 ± 78.30	425.00 ± 79.30
TIV/cm ³	1 333.07 ± 139.52	1 354.23 ± 96.50	1 347.80 ± 118.4	1 381.40 ± 129.30
Thickness/mm	2.63 ± 0.05	2.77 ± 0.29	2.52 ± 0.09	2.54 ± 0.11
BTF(0~1)	0.67 ± 0.06	0.63 ± 0.03	0.65 ± 0.04	0.69 ± 0.03 ^{###}

注: 同时期 EMCI 组与 CMCI 组比较, ## 表示 $P < 0.01$, 下同。

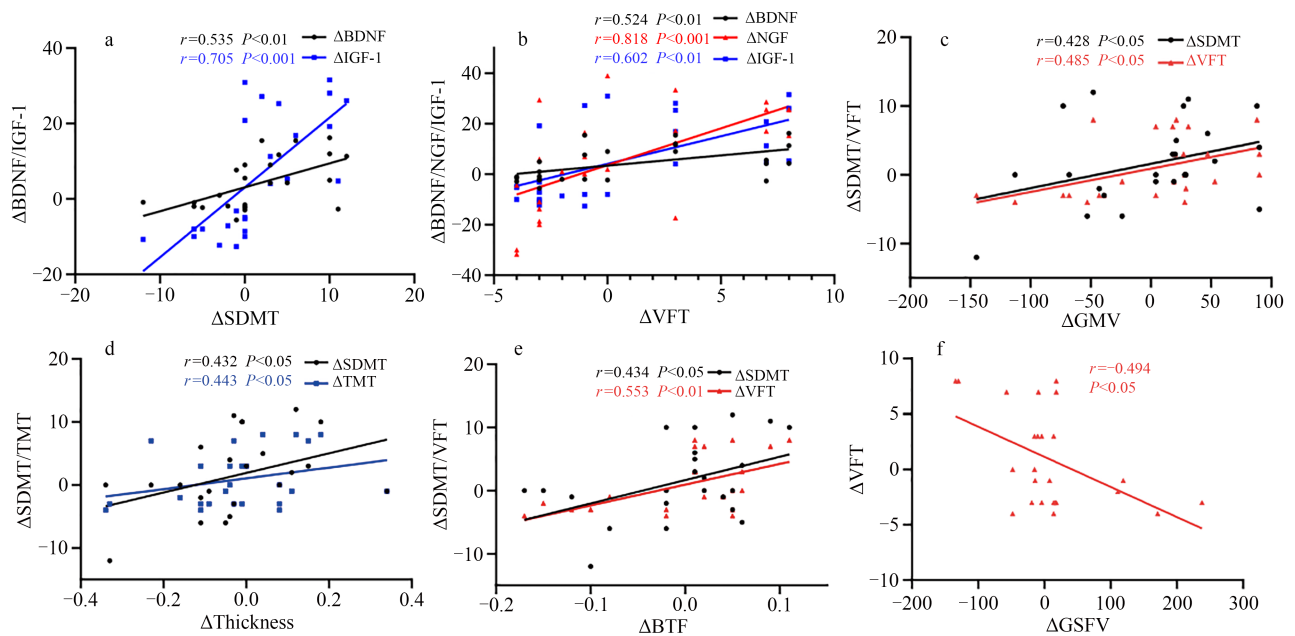


图 4 认知功能变化与神经营养因子 (a~b) 及全脑体积 (c~f) 变化相关性

Figure 4. Correlation between Changes in Cognitive Function and in NFs (a~b) and Whole Brain Volume (c~f)

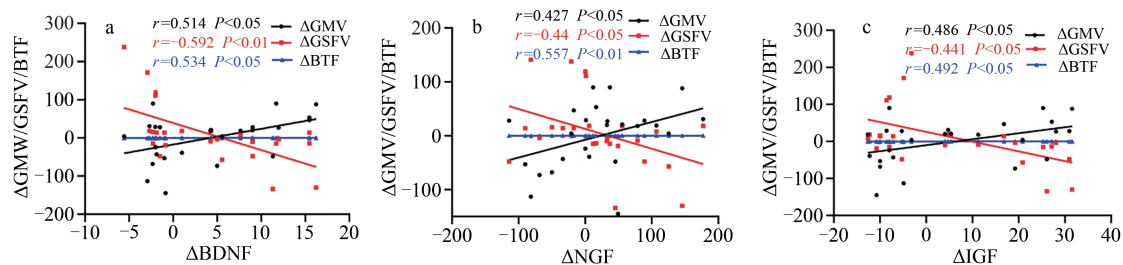


图5 神经营养因子变化与全脑体积变化相关性

Figure 5. Correlation between Changes in NFs and in Whole Brain Volume

3 分析讨论

3.1 多模式运动对MCI老年人认知功能的影响

MCI的神经心理学改变主要表现为记忆力、语言功能、注意力、执行功能、视空间结构功能或计算力的减退(Kuehn et al., 2015; Petersen et al., 1999, 2004)。本研究结果显示,多模式运动对MCI老年人整体认知功能产生了积极影响。大样本、高质量的运动干预随机对照实验发现,有氧运动干预可显著改善老年人整体认知功能,对MCI老年人的整体认知功能具有显著健康效应(Smith et al., 2010; Song et al., 2018)。元分析发现,体力活动(Park et al., 2019; Valenzuela et al., 2020)与运动干预(Kennedy et al., 2017; Song et al., 2018)对整体认知功能衰退具有缓解与改善效应,但对特定领域认知功能的作用还有待进一步研究。

但也有研究表明,运动干预对MCI老年人的认知功能并无显著改善作用,中等强度运动锻炼对老年人的认知功能并无显著改善作用,对MCI或AD发病率也无显著影响(Sink et al., 2015)。12个月中等强度有氧运动对所有MCI受试者认知功能没有显著改善作用(Van et al., 2007)。出现阴性结果的原因可能与运动干预的强度有关,这2项研究中强度控制为40%~50% $\dot{V}O_{2max}$ 属于中等偏低的负荷强度,本研究中负荷强度为50%~70%周期递增负荷。流行病学调查也发现,运动对认知功能的影响主要与运动强度有关,较大强度的体力活动对预防和延缓AD的效果更好(Geda et al., 2010; Valenzuela et al., 2020)。但运动强度与认知改善的剂量效应具体如何,MCI老年人应该通过怎样的运动强度保持最佳的认知状态,还需要更多的研究进一步证实。

本研究结果发现,运动对逻辑记忆与执行功能改善效果不明显。运动干预对MCI老年人记忆的影响可能与干预时间的长短有关,干预时长可能要达12个月甚至更长。Baker等(2010)通过单词列表回忆测试探究6个月高强度有氧训练对MCI老年人记忆的影响,发现并没有出现显著改善。12个月多模式运动干预后MCI老年人逻辑记忆能力显著改善(Suzuki et al., 2012)。Tarumi等(2019)对MCI老年人进行12个月中等强度有氧运动,发现单词列表记忆显著提高。24个月的运动和认知联合干预改善了老年MCI患者的工作记忆(Ngandu et al., 2015)。运动

对老年人执行功能的影响存在较大争议,可能受执行功能测试方法及运动强度、运动方案的影响。Song等(2018)的元分析发现,不同研究分别使用了不同的神经心理学测试,包括VFT、TMT和色词测验(stroop color word test, SCT)或者是多种测试;其中有5项研究结果表明VFT没有显著改善,另外3项研究结果表明运动对MCI老年人SCT的改善作用不显著。Park等(2019)采用TMT评估执行功能,发现运动和认知联合干预对MCI老年人执行功能有显著影响。6个月中等强度有氧运动干预后MCI老年人执行功能无显著变化(Lautenschlager et al., 2008)。由此可见,运动对MCI老年人执行功能的影响需要更多的研究加以证实。

3.2 多模式运动对MCI老年人NFs及全脑体积的影响

NFs缺失是导致脑功能衰退及神经退行性疾病的重要因素,NFs是AD病理干预中的重要靶点,可参与神经突触发生和脑血管增生等过程(Valenzuela et al., 2020; Wang et al., 2018),对脑可塑性和记忆功能的调节至关重要(于涛, 2020)。AD患者的血液和脑NFs水平较低,NFs水平与认知功能呈正相关(Kuehn et al., 2015; Livingston et al., 2017; Petersen et al., 1999)。本研究结果显示,多模式运动可有效提高MCI老年人血清BDNF、NGF、IGF-1水平,对照组神经营养因子水平显著下降。研究发现,急性与长期运动、不同类型运动可以提高循环BDNF、IGF-1及NGF水平(Choi et al., 2018)。6个月大强度有氧/抗阻运动可有效提高女性MCI老年人血清BDNF、IGF水平(Baker et al., 2010)。运动对NFs的影响可能与运动方式有关,环境和类型丰富的中等强度运动会诱导更多的新神经元,单一的训练方式对血清NFs的影响并不明显。长期有氧运动锻炼后,老年人血清BDNF水平并没有提高,甚至有降低的效果(Zoladz et al., 2008)。还有研究显示,单一抗阻训练并没有增加血清BDNF、IGF-1水平(Hötting et al., 2013; Park et al., 2019; Wang et al., 2018)。同时,NFs的变化还与测量部位、运动强度有关。3个月的耐力训练使老年人脑内BDNF水平增长了1倍,但对外周循环血清BDNF、NGF没有显著影响(Seifert et al., 2010)。也有研究发现,外周BDNF、IGF-1上调的幅度与运动强度成正比,但血清BDNF与认知功能之间无明显相关性(Ferris

et al., 2007)。运动刺激作用的直接载体是骨骼肌,对外周血及脑内 NFs 变化的可能解释是肌肉组织和其他几个器官之间存在交叉对话,肌肉收缩产生细胞因子或其他小肽释放到血液中,可以到达包括大脑在内的几个组织,并在多系统水平上产生有益的影响(Wang et al., 2018)。

大脑结构和功能衰退是认知功能下降的主要原因,老年人的大脑仍然保持了一定的可塑性(陈承宇等, 2020),运动能否影响 MCI 的疾病进程更重要的在于对其潜在的神经变性过程是否产生作用。本研究结果显示,多模式运动干预后 MCI 老年人脑灰质体积增大,脑脊液体积缩小,脑组织分数占比提高。这与众多研究结果类似,在脑结构研究中发现,身体活动可增加健康老年人大脑体积,增加区域主要集中在前额叶皮层的灰质、白质和海马体积(Valenzuela et al., 2020)。但本研究仅初步对全脑体积进行了分析,未来还需要进一步关注 AD 颅内结构变化关键部位海马在运动干预中是否发生了改善。

3.3 认知功能变化与 NFs、全脑体积变化的相关性分析

本研究结果发现,运动干预引起的注意力、言语流畅性变化与脑灰质体积、脑组织分数的变化密切相关。Valenzuela 等(2020)的横断面研究表明,较高水平的有氧能力与大脑皮质、海马和全脑体积密切相关。有氧运动训练增加了前海马的体积,从而引起空间记忆改善(Firth et al., 2018)。本研究结果显示,注意力、言语流畅性变化与外周 NFs 水平的变化密切相关,外周 NFs 水平与脑灰质体积、脑脊液体积、脑组织分数变化密切相关。NFs 与能量代谢和稳态的中枢和外周分子过程密切相关,在这些诱导机制中起着至关重要的作用(Knaepen et al., 2010)。体力活动可上调 NFs 进而影响神经元的发育、分化和维持,NFs 是体力活动对认知有益影响的中介因素(Kennedy et al., 2017; Park et al., 2019; Wang et al., 2018)。运动引起的海马体积增加与血清 BDNF 浓度较高有关(Firth et al., 2018)。有氧运动引起的 BDNF 水平升高与人类海马体积和认知功能呈正相关(Broadhouse et al., 2020)。老年女性进行 16 周水上运动训练,结果发现规律水上运动通过增加 NFs 的表达,进而维持和改善认知功能(Kang et al., 2020)。运动产生的机械刺激,引发血液循环通过血脑屏障与脑内信号分子的变化,激活脑内 NFs 相关信号通路,从而促进 NFs 调节 AD 脑内的相关信号分子,改善或缓解 AD(Valenzuela et al., 2020)。NFs、运动和认知之间的联系可能对预防和改善 AD 的记忆丧失和认知障碍具有重要的治疗意义,NFs 在运动引起 MCI 老年人认知功能与脑结构改善上可能发挥中介作用。

4 研究不足与展望

本研究存在一定的局限性,如样本量偏小、运动方案较单一、干预效果缺乏对疾病的纵向追踪等。运动锻炼

能在 MCI 的防治中起到一定作用,但这种作用能发挥到什么程度,是阻遏、延缓或恢复? 未来还需要更多的研究同时纳入健康、MCI 及 AD 老年人,从疾病发展进程中对改善效应,揭示运动干预在延缓与改善疾病效应上的具体作用及其程度。在 MCI 患者的防治过程中,如何将运动类型、运动强度、运动频率及运动周期调整至最佳方案? 运动可通过哪些细胞事件/理化物质来实现改善效应,运动刺激的 NFs 产生在外周循环血、肌肉组织及脑中的差异,认知功能的改善与 3 个部位 NFs 之间的联系等都值得深入研究。

5 结论

多模式运动可改善 MCI 老年人整体认知功能、注意力与言语流畅性,可提高外周血 BDNF、NGF 及 IGF-1 水平,引起脑灰质体积增大,脑脊液体积缩小,脑组织分数占比提高。NFs 在运动引起 MCI 老年人认知功能与脑结构改善上可能发挥中介作用。

参考文献:

- 陈承宇,吴嘉敏,严进洪,2020. 体育运动训练增强肌肉可塑性和大脑可塑性[J]. 生理科学进展, 51(4):311-315.
- 房国梁,张漓,韩天雨,等,2020. 高强度间歇训练对老年人认知功能的影响[J]. 中国体育科技, 56(11):32-37.
- 侯莉娟,李炬,刘冉,等,2020. 运动对老年人认知功能的影响及其脑结构基础[J]. 中国体育科技, 56(9):14-19,65.
- 侯志涛,2015. 老年人抗阻训练健身方案制定和效果研究[D]. 北京:北京体育大学:51-52.
- 彭丹涛,张占军,2015. 神经心理认知量表操作指南[M]. 北京:人民卫生出版社:5-11,64-82.
- 徐琼,王兴,2021. 体力活动对痴呆患者认知功能干预效果的 Meta 分析[J]. 中国体育科技, 57(4):64-79.
- 于涛,2020. 运动从外周调控脑内 BDNF 表达促进认知的研究进展[J]. 中国体育科技, 56(11):71-77.
- 张育恺,周成林,陈爱国,等,2017. 慢性锻炼与认知功能关系的回顾与展望:国际历史发展的视角[J]. 体育科学, 37(5):68-79.
- BAKER L D, FRANK L L, FOSTER-SCHUBERT K, et al., 2010. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: A controlled trial[J]. Archives Neurol, 67(1):71-79.
- BROADHOUSE K M, SINGH M F, SUO C, et al., 2020. Hippocampal plasticity underpins long-term cognitive gains from resistance exercise in MCI[J]. Neuroimage Clinical, 25:102182.
- CHAN K Y, WANG W, WU J J, et al., 2013. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990—2010: A systematic review and analysis[J]. Lancet, 381(9882):2016-2023.
- CHIRLES T J, REITER K, WEISS L R, et al., 2017. Exercise training and functional connectivity changer in mild cognitive impairment and healthy elders[J]. J Alzheimer's Dis, 57(3):846-856.
- CHOI S H, BYLYKBASHI E, CHATILA Z K, et al., 2018. Combined adult neurogenesis and BDNF mimic exercise effects on cognition in an Alzheimer's mouse model[J]. Science, 361(6406):eaan8821.
- FERRIS L T, WILLIAMS J S, SHEN C L, 2007. The effect of acute exercise on serum brain derived neurotrophic factor levels and cog-

- nitive function[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 39(4):728-734.
- FIRTH J, STUBBS B, VANCAMPFORT D, et al., 2018. Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: A systematic review and meta-analysis [J]. *Neuroimage*, 166:230-238.
- GEDA Y E, ROBERTS R O, KNOPMAN D S, et al., 2010. Physical exercise, aging, and mild cognitive impairment: A population based study[J]. *Arch Neurol*, 67(1):80-86.
- HEMOND C C, CHU R, TUMMALA S, et al., 2018. Whole-brain atrophy assessed by proportional versus registration based pipelines from 3T MRI in multiple sclerosis[J]. *Brain Behav*, 8(8):e01068.
- HÖTTING K, RÖDER B, 2013. Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition[J]. *Neur Biobehav Rev*, 37(9): 2243-2257.
- IGLESIAS J E, AUGUSTINACK J C, NGUYEN K, et al., 2015. A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI[J]. *Neuroimage*, 115:117-137.
- KANG D W, BRESSEL E, KIM D Y, 2020. Effects of aquatic exercise on insulin like growth factor-1, brain derived neurotrophic factor, vascular endothelial growth factor, and cognitive function in elderly women[J]. *Exp Gerontol*, 132:110842.
- KENNEDY G, HARDMAN R J, MACPHERSON H, et al., 2017. How does exercise reduce the rate of age-associated cognitive decline? A review of potential mechanisms[J]. *J Alzheimer's Dis*, 55(1):1-18.
- KNAEPEN K, GOEKINT M, HEYMAN E M, et al., 2010. Neuroplasticity exercise induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: A systematic review of experimental studies in human subjects[J]. *Sports Med*, 40(9):765-801.
- KUEHN B M., 2015. The brain fights back: New approaches to mitigating cognitive decline[J]. *JAMA*, 314(23):2492-2494.
- LAUTENSCHLAGER N T, COX K L, FLICKER L, et al., 2008. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: A randomized trial[J]. *JAMA*, 300(9): 1027-1037.
- LIVINGSTON G, SOMMERLAD A, ORGETA V, et al., 2017. Dementia prevention, intervention, and care[J]. *Lancet*, 390(10113): 2673-2734.
- NGANDU T, LEHTISALO J, SOLOMON A, et al., 2015. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): A randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 385(9984):2255-2263.
- PARK H, PARK J H, NA H R, et al., 2019. Combined intervention of physical activity, aerobic exercise, and cognitive exercise intervention to prevent cognitive decline for patients with mild cognitive impairment: A randomized controlled clinical study[J]. *J Clin Med*, 8(7):940.
- PETERSEN R C, SMITH G E, WARING S C, et al., 1999. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome [J]. *Arch Neurol*, 56(3):303-308.
- PETERSEN R C, 2004. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity[J]. *J Intern Med*, 256(3):183-194.
- RAO D, LUO X, TANG M, et al., 2018. Prevalence of mild cognitive impairment and its subtypes in community dwelling residents aged 65 years or older in Guangzhou, China[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 75:70-75.
- SEIFERT T, BRASSARD P, WISSENBERG M, et al., 2010. Endurance training enhances BDNF release from the human brain[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 298(2): 372-377.
- SINK K M, ESPELAND M A, CASTRO C M, et al., 2015. Effect of a 24-month physical activity intervention vs health education on cognitive outcomes in sedentary older adults: The life randomized trial[J]. *JAMA*, 314(8):781-790.
- SMITH P J, BLUMENTHAL J A, HOFFMAN B M, et al., 2010. Aerobic exercise and neurocognitive performance: A Meta-analytic review of randomized controlled trials[J]. *Psychosom Med*, (72):239-252.
- SONG D, YU D S F, LI P W C, et al., 2018. The effectiveness of physical exercise on cognitive and psychological outcomes in individuals with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Nurs Stud*, 79:155-164.
- SUZUKI T, SHIMADA H, MAKIZAKO H, et al., 2012. Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: A randomized controlled trial[J]. *BMC Neurol*, 12:128.
- TARUMI T, ROSSETTI H, THOMAS B P, et al., 2019. Exercise training in amnesic mild cognitive impairment: A one year randomized controlled trial[J]. *J Alzheimer's Dis*, 71(2):421-433.
- VAN UFFELEN J G, CHIN A PAW M J, HOPMANROCK M, et al., 2007. The effect of walking and vitamin B supplementation on quality of life in community-dwelling adults with mild cognitive impairment: A randomized, controlled trial [J]. *Qual Life Res*, 16(7):1137-1146.
- VALENZUELA P L, CASTILLO-GARCIA A, MORALES J S, et al., 2020. Exercise benefits on Alzheimer's disease: State of the science[J]. *Ageing Res Rev*, (62):101108.
- WANG R, HOLSINGER R M D, 2018. Exercise induced brain derived neurotrophic factor expression: Therapeutic implications for Alzheimer's dementia[J]. *Ageing Res Rev*, 48:109-121.
- YASSINE H N, SCHNEIDER L S, 2017. Lessons from the multidomain Alzheimer preventive trial [J]. *Lancet Neurol*, 16(8): 585-586.
- ZOLADZ J A, PILC A, MAJERCZAK J, et al., 2008. Endurance training increases plasma brain derived neurotrophic factor concentration in young healthy men[J]. *J Physiol Pharmacol*, 59(7):119-132.

(收稿日期:2021-06-11; 修订日期:2023-01-13; 编辑:丁合)