

运动改善心力衰竭所致认知障碍的潜在机制 Potential Mechanisms by Which Exercise Improves Cognitive Impairment Caused by Heart Failure

赖雨^{1,2}, 王世强^{1,2*}, 罗丹^{1,2}, 杨鄂^{1,2}, 马仁涛^{1,2}, 郑华涛^{1,2}
LAI Yu^{1,2}, WANG Shiqiang^{1,2*}, LUO Dan^{1,2}, YANG E^{1,2},
MA Rentao^{1,2}, ZHENG Huatao^{1,2}

摘要:心力衰竭已成为世界范围内重要的公共卫生问题。认知障碍作为心力衰竭的重要并发症,严重影响心力衰竭患者的身心健康和生活质量。近年来,国内外研究探讨了心力衰竭导致认知障碍的机制,以及运动改善心力衰竭所致认知障碍的潜在机制。综述发现,脑灌注不足及其引起的神经炎症、线粒体功能障碍、脑源性神经营养因子减少,以及心脏内分泌功能改变、肠道菌群紊乱可能是心力衰竭导致认知障碍的生物学机制。运动可能通过增加脑灌注、改善外周炎症和神经炎症、改善大脑线粒体功能、提高脑源性神经营养因子水平以及改善肠道菌群失调等多个方面,进而改善心力衰竭所致的认知障碍。

关键词:运动;心力衰竭;认知障碍;脑灌注;炎症

Abstract: Heart failure has become a significant public health problem worldwide. and cognitive impairment, as a critical complication, severely affects the physical and mental health as well as the quality of life of patients with heart failure. In recent years, researches at home and abroad have explored the mechanism of cognitive impairment caused by heart failure and the potential mechanism of exercise in improving cognitive impairment caused by heart failure. The review found that insufficient cerebral perfusion and its caused neuroinflammation, mitochondrial dysfunction, reduction of brain-derived neurotrophic factor, as well as changes in cardiac endocrine function and disorders of gut microbiome may be the biological mechanisms of heart failure-induced cognitive impairment. Exercise may improve cognitive impairment caused by heart failure through multiple mechanisms, including increasing brain perfusion, improving peripheral inflammation and neuroinflammation, improving mitochondrial function in the brain, increasing the level of brain-derived neurotrophic factor, and improving gut microbiome dysbiosis.

Keywords: exercise; heart failure; cognitive impairment; cerebral perfusion; inflammation

中图分类号:G804.7 **文献标识码:**A

基金项目:

中国博士后科学基金特别资助项目(2020T130489)

第一作者简介:

赖雨(1995-),女,在读硕士研究生,主要研究方向为慢性病的运动干预,E-mail:yesllyyy@163.com。

*通信作者简介:

王世强(1987-),男,副教授,博士,硕士研究生导师,主要研究方向为运动健康促进,E-mail:suswsq@163.com。

作者单位:

1.湖南工业大学,湖南 株洲,412007;
2.体质健康和运动健身湖南省重点实验室,湖南 株洲,412007

1.Hunan University of Technology, Zhuzhou 412007, China;

2.Hunan Key Laboratory of Physical Health and Sports Fitness, Zhuzhou 412007, China.

心力衰竭(heart failure, HF)是指由心脏结构和功能受损导致心室充盈或射血障碍的临床综合征(Heidenreich et al., 2022)。随着疾病进展,心力衰竭可能导致多种并发症,其中认知障碍是一种主要存在、但常常被低估的并发症。认知障碍是指注意力、记忆力、语言、执行、计算和视觉空间敏锐度中的一项或多项异常(Sachdev et al., 2009)。心力衰竭患者中出现认知障碍和痴呆的比例为41.42%和19.79%,并且患病风险随着年龄的增长而增加(Yap et al., 2022)。由于心力衰竭对全身各系统和组织具有广泛的负面影响,心力衰竭患者认知障碍的机制可能涉及多种因素,包括脑灌注不足、炎症、肠道菌群紊乱等,这些因素相互作用造成神经细胞损伤或凋亡,突触可塑性下降,最终损害认知功能。

由于运动在增加脑血流量、提高大脑可塑性、减少炎症反应、促进神经营养因子表达等方面的积极作用,其被视为一种有潜力的认知功能干预策略,近年来已被运用于心力衰竭相关认知障碍的治疗中。尽管现有研究普遍支持运动改善认知障碍的积极效果,但鲜有研究系统探讨其潜在作用机制。鉴于此,本研究从心力衰竭诱导认知障碍的发病

机制着手,结合既往运动改善认知功能的多重机制,对运动改善心力衰竭所致认知障碍的潜在机制进行梳理和总结。

1 心力衰竭导致认知障碍的机制

1.1 脑灌注不足

影像学研究显示,心力衰竭患者脑灌注随时间推移而下降,并与认知功能衰退有关(Alosco et al., 2014)。心力衰竭患者颞叶、顶叶等多个脑区血流量减少,可能损害该区负责的自主神经、情绪和认知调节功能(Roy et al., 2017)。特别是代谢活动较高的脑区,如楔前叶、海马等,其血流量减少与认知障碍程度密切相关(Alves et al., 2005; Suzuki et al., 2016)。此外,心力衰竭患者大脑中血流量减少的区域也存在组织萎缩和体积减小(Vogels et al., 2007; Woo et al., 2015),可能进一步导致认知功能下降。脑灌注不足还可通过激活缺氧因子-1 α /缺氧因子-2 α 信号通路,上调血管内皮生长因子A的表达,增加血脑屏障的通透性,破坏血脑屏障完整性(Manukjan et al., 2023),进而影响脑健康。提示,心力衰竭后脑灌注不足诱导的缺血缺氧可能导致脑组织萎缩和血脑屏障损伤,进而导致认知障碍。

随着脑血流量减少,持续缺血缺氧可激活炎症反应导致或加重认知障碍。小胶质细胞作为中枢神经系统的免疫效应细胞,在其中发挥重要作用。活化的小胶质细胞可释放肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin1 β , IL-1 β)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等多种细胞因子参与炎症反应,直接或间接损害血脑屏障,导致下游血管周围损伤、白细胞浸润和白质损伤,引发认知障碍(Rajeev et al., 2022)。小胶质细胞还可释放 TNF- α 、白细胞介素-1 α (interleukin-1 α , IL-1 α)、补体成分1q(complement 1q, C1q)激活A1型星形胶质细胞,产生神经毒性,导致邻近神经元凋亡(Liddelow et al., 2017)。研究发现,心力衰竭伴认知障碍的小鼠海马脑区炎性小胶质细胞、星形胶质细胞和促炎因子均增多,通过药物干预减轻神经炎症和神经元凋亡后,认知障碍也得到改善(Jinawong et al., 2024; Wu et al., 2023)。可见,持续的神经炎症是心力衰竭后认知功能下降的重要机制。

大脑血流量减少使线粒体直接受到缺血缺氧、兴奋性毒性等因素影响,导致线粒体功能障碍(Zhang et al., 2024)。研究发现,海马线粒体动力学失衡可引起海马活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平升高、能量生成下降,导致心力衰竭小鼠恐惧记忆和空间记忆受损(Wu et al., 2023)。血清和大脑线粒体中较高的氧化应激水平还可能引起细胞凋亡、树突棘丢失,进而损害认知功能(Jinawong et al., 2022)。此外,使用细胞凋亡抑制剂的大鼠全身氧化应激、大脑线粒体功能障碍及细胞凋亡情况均减轻,树突棘密度和线粒体自噬得到改善,认知障碍减轻

(Jinawong et al., 2023)。由此可见,线粒体功能障碍及引发的高氧化应激水平会导致能量代谢受损、细胞凋亡及树突棘丢失,进而导致认知障碍。

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)在调控神经元再生、突触可塑性、促进学习和记忆中发挥重要作用。研究证明,心力衰竭患者脑内BDNF水平减少,且可能与大脑缺血缺氧和炎症有关(Bratek-Gerej et al., 2022; Calabrese et al., 2014)。Wang等(2024)报道,敲除心力衰竭大鼠皮层和海马神经元中的BDNF基因可降低原肌球蛋白受体激酶B(tropomyosin-related kinase B, TrkB)、突触后密度蛋白95(postsynaptic density protein 95, PSD95)和囊泡谷氨酸转运体1(vesicular glutamate transporter 1, VGLUT1)的表达,造成突触分叉数量、脑内氨基酸类神经递质减少。BDNF-TrkB减少还可上调大脑中促炎因子表达,导致神经炎症,影响神经元存活和突触可塑性(Wang et al., 2019)。因此,BDNF-TrkB信号通路表达减少可能导致神经元损伤、突触可塑性下降,进而引发认知障碍。

综上所述,脑灌注不足及其引发的神经炎症、大脑线粒体功能障碍和BDNF减少可能造成神经细胞损伤或凋亡、突触可塑性下降,导致认知障碍。

1.2 心脏内分泌功能改变

B型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)主要由心室合成,可响应心肌牵张和应激。一项纳入951名心力衰竭患者的大型横断面研究显示,心力衰竭患者的BNP水平越高,认知功能越差(Sui et al., 2020)。研究发现,脑内BNP水平增加可抑制细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)-cAMP反应元件结合蛋白(cyclic AMP response element binding protein, CREB)信号转导,降低胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF),从而导致突触蛋白减少和炎症反应,引起认知障碍(Wang et al., 2023)。BNP还能通过与其在神经组织中的受体结合,调节突触传递、神经递质的摄取和释放,这可能导致神经元组织(如灰质)损失,进而引起认知障碍(Cao et al., 2008; Ferguson et al., 2018)。在心力衰竭中,BNP与左心室收缩和舒张功能有关,并且BNP的分泌可拮抗在心力衰竭情况下肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)过度激活的不良通路。因此,BNP水平可能反映了上述过程对认知功能的综合影响。

1.3 肠道菌群失调

近年来,肠-脑轴的概念被提出,肠道菌群与大脑中枢神经系统之间存在双向调节。心力衰竭后,心排量减少,可能引起肠道灌注减少、黏膜缺血,破坏肠黏膜,造成肠道菌群比例失调;肠道菌群失调会减少短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)的产生,增加肠道通透性,

导致肠道毒素脂多糖或其他代谢产物进入血液循环(Madan et al., 2020; Morrison et al., 2016),促进 TNF- α 、IL-6 等促炎因子的表达,导致 ROS 增加和血脑屏障损伤,从而引发或加重中枢神经系统炎症,引起神经退行性病变,导致认知障碍(Rochfort et al., 2014; Yang et al., 2022)。有证据表明,心力衰竭后血脑屏障的通透性增加,失调的肠道菌群可能加重与神经炎症相关的认知障碍,益生菌治疗可改善神经炎症和认知障碍(Yu et al., 2020),提示,肠道菌群失调在心力衰竭所致认知障碍的进展中起着潜在作

用。肠道菌群变化还会影响神经递质及其前体的合成,使脑中神经递质浓度下降,最终影响认知功能(Chen et al., 2021)。因此,心力衰竭时,肠道菌群失调可能通过引起或加重神经炎症、影响神经递质及前体的表达,从而导致认知障碍。

综上所述,心力衰竭后脑灌注不足与其引起的神经炎症、线粒体功能障碍和 BDNF 减少,以及心脏内分泌功能改变和肠道菌群失调,这些因素相互作用、相互影响,最终导致认知障碍(图 1)。

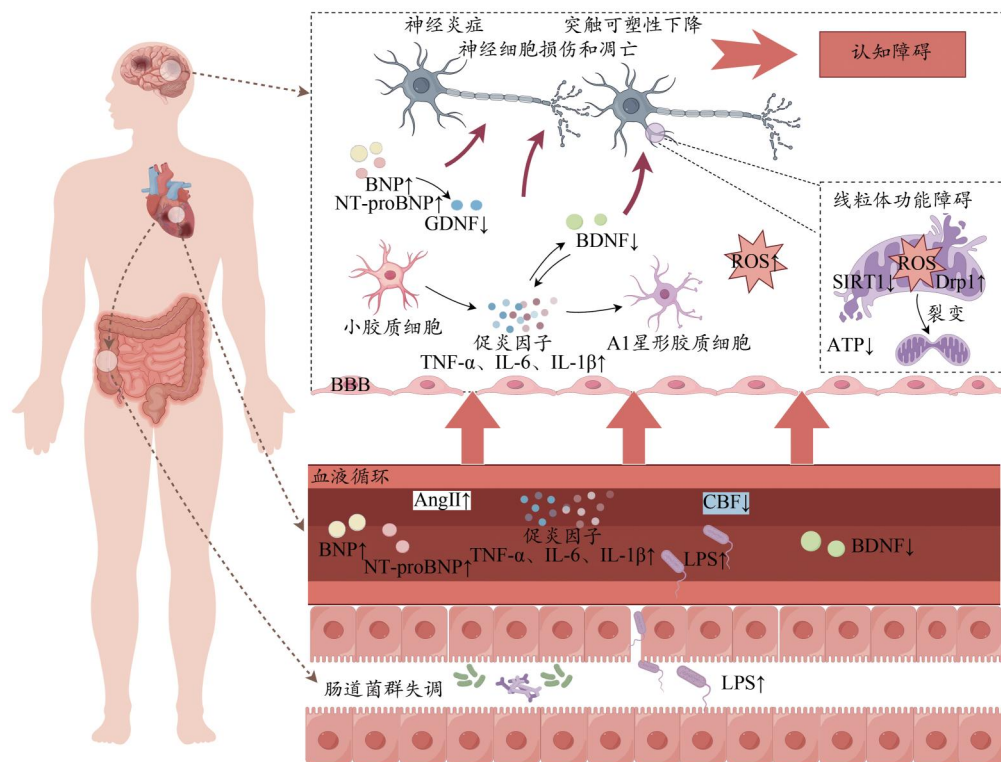


图 1 心力衰竭导致认知障碍的机制

Figure 1. Mechanism of Cognitive Impairment Caused by Heart Failure

注:本图由 Figdraw 绘制。NT-proBNP, N 末端 B 型利钠肽原;SIRT1, 沉默信息调节因子 1;Drp1, 线粒体动力相关蛋白 1;BBB, 血脑屏障;AngII, 血管紧张素 II;CBF, 脑血流量;LPS, 脂多糖。

2 运动改善心力衰竭所致认知障碍的潜在机制

2.1 运动改善脑灌注

既往研究证明,运动能够改善心脏舒张功能(Alves et al., 2012)、减少静息时循环中血管紧张素 II 等神经激素的水平(Braith et al., 1999),这可能增加脑血流量、减少大脑缺血缺氧,间接改善认知功能。也有直接证据表明,运动可增加脑灌注,有氧运动能够增加前扣带皮层和前额叶皮层的血流量,降低后扣带皮层的血流量,改善心肺功能和记忆功能(Thomas et al., 2020),这表明运动对认知的促进作用可能是通过对脑区血流的重新分布介导的。运动还能持续增加脑血流量,减少胼胝体区域的白质损伤和海马神经元损伤,改善认知功能(Khan et al., 2024)。在心力衰竭临床试验中,有氧间歇训练(aerobic interval

training, AIT)能够增强心力衰竭患者心脏舒张功能和泵血能力,还能提高其在运动期间的心输出量、峰值摄氧量以及大脑额叶的灌注与氧合血红蛋白的水平(Fu et al., 2013, 2016)。可见,运动改善脑血流量在减轻心力衰竭认知功能下降中的潜力。

重要的是,单次中等强度运动即可选择性地增加海马的血流量,并且在此过程中海马的血管反应性保持稳定(Steventon et al., 2020),说明单次运动对血流量的改善不是由于血管剪切应力,更可能是一种适应性代谢变化。长远来看,这对心力衰竭患者脑血流量和认知功能具有积极影响。在运动方式和运动强度上,AIT 和高强度间歇训练(high-intensity interval training, HIIT)对心力衰竭患者的锻炼效果均优于中等强度连续训练。心输出量增加、BNP

减少等改变仅在 AIT 中发生 (Fu et al., 2013)。HIIT 效果较好, 是由于 HIIT 期间脑血流量和血流剪切应力的积累较为显著, 更大程度地增强了血管适应性 (Donelli da Silveira et al., 2020; Taylor et al., 2022)。因此, 对于改善心力衰竭患者的脑血流量, 更加推荐 AIT 和 HIIT。

综上所述, 运动通过降低神经激素水平、增强心脏泵血能力, 改善大脑的血液供应, 为大脑尤其是认知功能相关脑区提供更多氧气和营养供应, 从而对认知功能产生积极效应。

2.2 运动改善外周炎症和神经炎症

运动在改善脑灌注的同时, 还可以通过抑制慢性外周炎症和神经炎症改善心力衰竭所致的认知障碍。研究发现, 运动训练可以降低心力衰竭患者外周血液循环中 TNF- α 、IL-6、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 及可溶性细胞凋亡介质 Fas (sFas) 和 Fas 配体 (sFasL) 的水平 (Adamopoulos et al., 2002)。高强度有氧训练同样可以降低心力衰竭患者血清中 CRP、TNF- α 、细胞黏附分子的水平 (Papathanasiou et al., 2022)。瑜伽作为一种综合性的健身方法, 能够减少血清 IL-6、CRP 等促炎因子, 并提高细胞外超氧化物歧化酶的活性 (Pullen et al., 2008)。规律的运动还可以诱导骨骼肌释放白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) 等抗炎介质, 有利于机体形成抗炎状态 (Della Gatta et al., 2014)。上述研究表明, 运动能够有效降低外周促炎因子水平, 增加抗炎因子和抗氧化酶表达, 改善慢性炎症状态, 这可能会减少促炎因子对血脑屏障的损害, 进而降低心力衰竭后认知障碍的风险。

运动对神经炎症也有抑制作用。神经炎症的特点是神经胶质细胞的不良刺激和非特异性激活, 可能导致邻近神经元损伤。运动可有效改善神经免疫反应, 从而对认知功能产生有益影响。研究发现, 运动能够改善大脑皮层和海马中星形胶质细胞的覆盖率, 减少海马小胶质细胞的活化, 同时促进突触蛋白的恢复, 改善认知功能 (Leardini-Tristão et al., 2020)。运动还可减少脑内促炎因子 IL-1 α 、C1q、TNF, 增加转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 的表达, 促进神经毒性 A1 型星形胶质细胞向神经保护性 A2 型转变, 从而增强神经髓鞘碎片清除和髓鞘再生, 改善认知障碍 (Jiang et al., 2021)。

综上所述, 运动对外周炎症和神经炎症的抑制作用可能是改善心力衰竭所致认知障碍的重要机制, 主要与减少 TNF- α 、IL-6 等外周促炎因子、降低小胶质细胞活化和促进星形胶质细胞表型保护性转变有关。

2.3 运动改善大脑线粒体功能障碍

运动能够调节线粒体质量控制过程, 维持细胞稳态, 这对于良好的认知功能至关重要。钙离子调节是线粒体质量控制的重要环节。低强度运动可以增强大鼠线粒体的钙储存能力, 减少小脑浦肯野细胞的丢失, 改善空间记忆能力 (Lee et al., 2021)。输注年轻运动小鼠的血浆有助于

维持小鼠海马线粒体的钙稳态、降低 ROS 水平, 并改善空间记忆能力和长期记忆 (Kim et al., 2020)。在线粒体生物发生方面, 沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 是控制线粒体合成的重要转录因子。运动可通过激活 SIRT1 的表达来调节过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α)、核呼吸因子 1/2 (nuclear respiratory factor 1/2, NRF1/2) 和线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM) 促进新的线粒体产生及促进能量代谢, 延缓认知功能下降 (陈珂等, 2022; Viña et al., 2009)。去除受损的线粒体有助于维持正常的神经元功能和突触传递, 运动主要通过激活 PTEN 诱导激酶 1 (PTEN-induced kinase 1, PINK1)/帕金森蛋白 (Parkin) 通路促进线粒体自噬, 从而影响认知功能。张金梅等 (2023) 研究发现, 间歇有氧运动能够激活大鼠前额叶皮层线粒体 PINK1、Parkin 和 LC3-II 的表达, 降低皮层氧化应激水平, 改善空间学习记忆能力。运动还可以增加线粒体融合蛋白 1/2 (mitochondrial fusion 1/2, Mfn1/2) 和视神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy 1, Opa1) 的表达, 降低线粒体分裂蛋白 1 (dynamic-related protein 1, Drp1) 的表达, 从而抑制线粒体分裂并促进其融合 (林建健等, 2024)。研究发现, 线粒体动力学的改善可减少全身氧化应激和大脑线粒体功能障碍, 增加线粒体代谢, 从而改善认知功能 (Jinawong et al., 2024)。综上所述, 运动能够通过调节线粒体质量控制的多个过程, 包括钙稳态、生物发生、自噬及动力学等, 改善线粒体功能, 减少大脑中的氧化应激水平, 增加能量供应, 进而改善神经元结构和功能, 最终改善认知障碍。

目前, 已有研究探索运动对心力衰竭诱导的心肌和骨骼肌线粒体功能障碍的改善作用, 这可能会改善心力衰竭症状, 从而间接减少认知损害。基于运动对线粒体质量控制过程的有益作用, 可以推测, 线粒体功能的改善可能成为治疗心力衰竭所致认知障碍的有效靶点。

2.4 运动提高脑内 BDNF 水平

成熟的 BDNF 与 TrkB 结合可激活一系列信号通路, 包括磷脂酶 C- γ (phospholipase C- γ , PLC- γ)、磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)/细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 等, 促进神经元存活和突触可塑性, 在改善认知、学习和记忆能力中发挥重要作用 (Wang et al., 2022)。因此, 提高脑内 BDNF 水平对改善及维持认知功能有益。运动是提高 BDNF 水平的有效方式之一。动物实验表明, 运动可增加大脑不同区域的 BDNF 表达。单次急性运动即可增加小鼠海马的 BDNF 水平 (Venezia et al., 2017)。运动可增加大鼠脑室旁核内成熟的 BDNF (Lee et al., 2020)。长期运动能够提高小鼠大脑皮层和海马中 BDNF 阳性细

胞数量,并改善空间记忆(Xiong et al., 2015)。短期运动可提高大鼠海马中AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)、广泛型线粒体肌酸激酶(ubiquitous mitochondrial creatine kinase, uMtCK)、BDNF、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)的表达,阻断BDNF不仅会破坏学习速度与AMPK、uMtCK、IGF-1 mRNA水平之间的联系,还导致运动引起的认知改善效果消失(Gomez-Pinilla et al., 2008)。在临床试验中,耐力训练可以显著增加健康男性大脑内BDNF水平,而久坐则没有这种变化(Seifert et al., 2010)。多模式运动计划可有效减少认知障碍患者外周促炎因子TNF- α 和IL-6水平,并提高BDNF浓度,改善认知功能(Nascimento et al., 2014)。由此可见,运动可有效提高脑内BDNF水平,且BDNF可能是介导运动提高认知功能的关键因子。

运动不仅能够直接提高大脑中BDNF水平,还可通过外周调控脑内BDNF的表达来改善认知功能。例如,耐力运动可以通过上调PGC-1 α /Err α 转录复合物,刺激FNDC5表达增加,促进鸢尾素的产生和分泌,从而诱导海马BDNF

水平提高(Wrann et al., 2013)。运动过程中产生的骨骼肌因子如组织蛋白酶B(cathepsin B, CTSB)、IGF-1与外周能量代谢物如 β -羟丁酸、乳酸、 α -酮戊二酸均可以通过血液进入大脑,调控脑内BDNF的表达,改善认知功能(于涛, 2020)。但需要注意的是,运动过程中一些骨骼肌因子的表达水平与心力衰竭患者有氧运动能力相关(Lecker et al., 2012)。因此,通过外周途径提高脑内BDNF水平在心力衰竭患者中可能存在个体差异。

综上所述,运动可直接提高脑内的BDNF,也可以从外周调控脑内BDNF的表达,从而促进神经发生、改善突触可塑性(图2)。由此推测,运动通过提高BDNF水平可能对心力衰竭导致的认知障碍具有积极影响。另外,其他神经营养因子如GDNF、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、神经营养因子-4/5(neurotrophin-4/5, NT-4/5)等也在神经元存活和功能维持中扮演关键角色,运动可能通过上调这些因子的表达或生物活性,改善心力衰竭所致的认知障碍。未来可对此进行深入探索,为认知障碍提供新的预防和治疗策略。

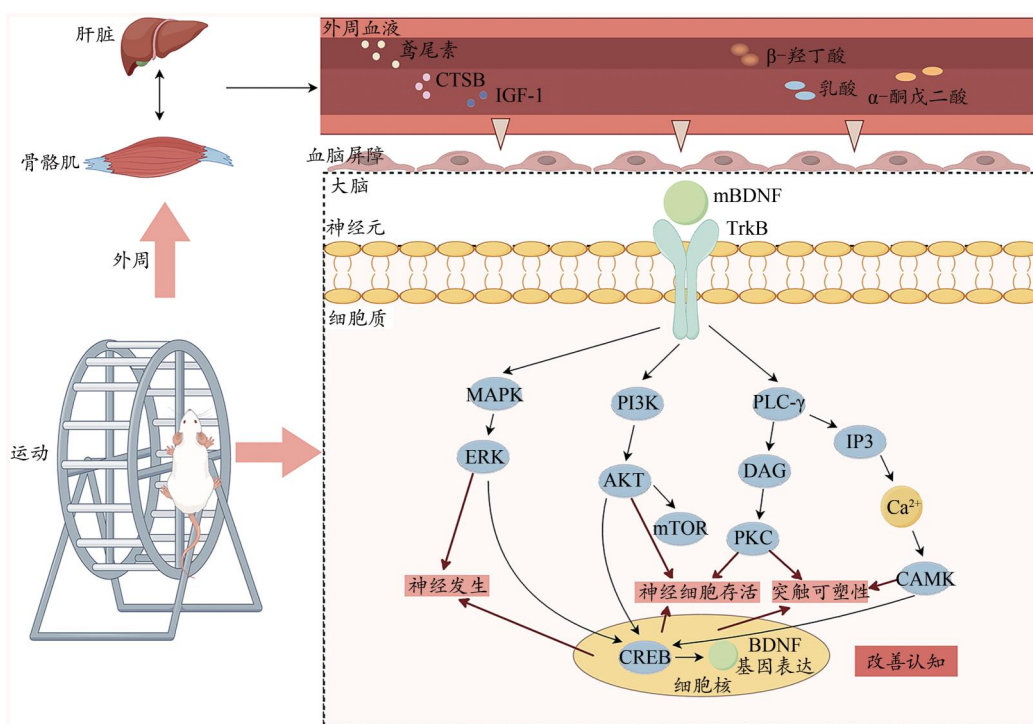


图2 运动通过提高BDNF表达改善认知功能的机制

Figure 2. Mechanism by Which Exercise Improves Cognitive Function by Increasing BDNF Expression

注:mBDNF.成熟的BDNF;DAG.二酰基甘油;PKC.蛋白激酶C;IP3.三磷酸肌醇;CAMK.钙调蛋白依赖的蛋白激酶。

2.5 运动改善肠道菌群失调

心力衰竭动物模型及患者的肠道菌群 α 多样性均降低,而在益生菌治疗后,心力衰竭大鼠神经炎症水平降低,认知障碍得到改善(Huang et al., 2024; Yu et al., 2020),表明肠道菌群的变化可通过肠-脑轴调节认知功能。规律的体育活动被证明可以调节肠道微生物群,保护肠道屏

障。一项Meta分析显示,运动干预可提高成人肠道微生物群的香农指数,提示运动有助于维持肠道微生物群平衡(Min et al., 2024)。运动还可以增加某些有益菌群的菌群丰度,改善肠道屏障功能,减少肠道通透性,从而降低炎症反应和患认知障碍的风险。嗜粘蛋白阿克曼氏菌(Akkermansia muciniphila, AKK)能够增强肠道屏障功能、

调节免疫反应,近年来在神经退行性疾病相关研究中显示出潜在的积极作用。运动可以增加肠道内 AKK 的菌群丰度,减少肠道外拟杆菌,增加结肠闭塞蛋白、紧密连接蛋白 zo-1 表达及血脑屏障紧密连接,延缓认知障碍进展 (Jin et al., 2023; Yuan et al., 2022)。

运动还可通过改善肠道微生物群的组成来调节肠道微生物代谢产物脂多糖和 SCFAs 的水平,这对认知功能至关重要。运动能增加肠道有益菌、减少致病菌,从而减少血清和大脑中的脂多糖水平,缓解神经炎症,改善空间记忆能力 (Yuan et al., 2022)。阻力运动可以减少脂多糖诱导的神经促炎因子表达和反应性星形胶质细胞重塑,并激活齿状回中的 IGF-1 信号传导,改善认知障碍 (Kelty et al., 2019, 2022)。心力衰竭患者肠道中产生 SCFAs 的共生细菌减少,运动能够增加肠道中 SCFAs 水平 (Li et al., 2023), SCFAs 可促进谷氨酸在星形胶质细胞与神经元之间的循环,减少对神经元的氧化损伤,促进认知功能 (Sun et al., 2023)。近年来,研究发现,心力衰竭引起的肠道微生物群组成的变化可能通过调节肠道内氧化三甲胺

(trimethylamine N-oxide, TMAO) 前体的合成来改变循环中 TMAO 水平, TMAO 水平升高会破坏血脑屏障完整性、诱发神经炎症及突触功能紊乱,进而造成认知障碍 (Praveenraj et al., 2022), 而运动则可以通过降低循环 TMAO 及其前体水平逆转 TMAO 引起的认知障碍 (Zhang et al., 2023)。可见,运动能够有效调节肠道菌群丰度、多样性及肠道屏障通透性,减少脂多糖、TMAO,增加 SCFAs,减轻神经炎症、血脑屏障损伤及神经氧化损伤,对认知功能产生有益影响。目前,尽管缺乏支持运动调节心力衰竭患者肠道菌群改善认知障碍的直接证据,但考虑到肠道菌群与心血管健康、大脑认知之间的联系,运动诱导的肠道菌群的有益变化可能对心力衰竭所致的认知障碍具有积极作用。

综上所述,运动可以通过改善心力衰竭导致的脑灌注不足、外周炎症和神经炎症、线粒体功能障碍、BDNF 减少及肠道菌群失调,从而改善缺血缺氧、减少神经细胞损伤和凋亡、改善能量代谢和氧化应激、促进神经发生以及提高突触可塑性,进而改善认知障碍 (图 3)。

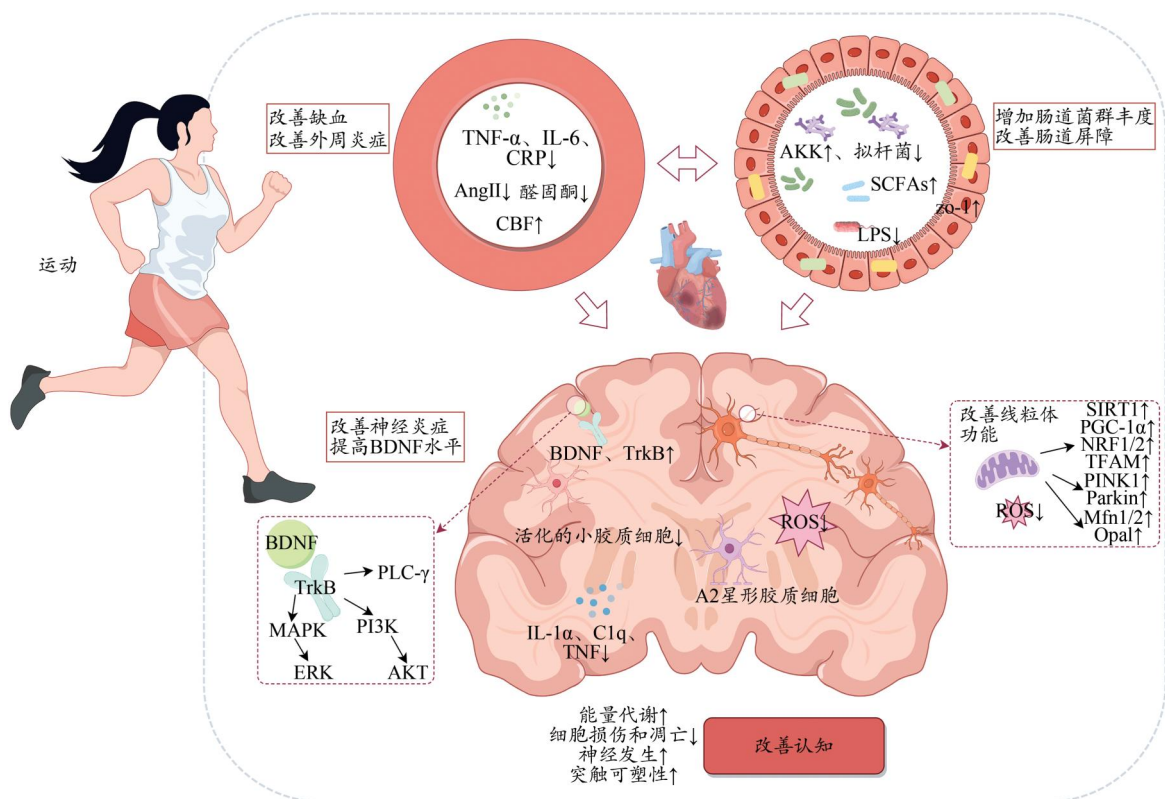


图3 运动改善心力衰竭所致认知障碍的潜在机制

Figure 3. Potential Mechanisms by Which Exercise Improves Cognitive Impairment Caused by Heart Failure

3 总结与展望

3.1 总结

认知障碍在心力衰竭患者中表现为记忆力减退、执行功能受损等,影响患者的日常生活,并降低自我管理能

力,从而增加治疗的复杂性。运动作为一种经济、便捷的

非药物干预手段,在认知障碍疾病治疗中具有积极作用,因此也逐渐被用于心力衰竭后认知障碍的治疗中。本文通过对运动改善心力衰竭相关认知障碍的潜在机制进行系统梳理和总结发现:1)运动可通过降低神经激素水平,改善心脏泵血能力,直接或间接增加脑灌注,尤其是认知功

能相关脑区,为大脑提供更多氧气和营养供应,从而改善认知障碍。2)运动可通过降低TNF- α 、IL-6等促炎因子水平,降低小胶质细胞活化和促进星形胶质细胞表型保护性转变,减少外周炎症和神经炎症,从而改善认知障碍。3)运动可调节大脑线粒体生物发生、自噬和动力学,改善线粒体功能,从而改善大脑的能量代谢、氧化应激,对认知功能产生有益作用。4)运动可直接提高或分泌肌因子等间接提高脑内BDNF水平,从而促进神经发生,改善突触可塑性,改善认知障碍。5)运动可通过调节肠道菌群多样性,保护肠道屏障,减少肠道毒素或其他代谢物进入大脑,从而减轻神经炎症,进而改善认知障碍。

3.2 展望

1)从整合生理学视角系统研究心力衰竭所致认知障碍的发生机制及运动干预的作用机制。心力衰竭后认知障碍与多种因素有关,不仅关联到上述提及的生理病理机制,还可能涉及其他机制,例如,运动过程中骨骼肌分泌的部分肌因子可以直接进入血液循环穿过血脑屏障对大脑产生保护作用(王少堃等,2023)。因此,应综合考虑这些因素以选择治疗手段。鉴于心力衰竭患者普遍存在骨骼肌疾病,运动改善骨骼肌健康调节肌因子分泌可能成为治疗心力衰竭后认知障碍的有效靶点。因此,未来研究应从整合生理学的视角出发,以深入探究运动改善心力衰竭所致认知障碍的机制,为全面治疗认知障碍提供新的方向。

2)深入探讨运动改善心力衰竭所致认知障碍的干预策略。在心力衰竭患者管理中,对其认知功能的评估是重要的组成部分。由于心力衰竭患者可能存在多种非典型症状,导致认知障碍的早期识别较为困难。因此,首先需要开发和验证新的筛查工具,最大程度保证心力衰竭患者的认知障碍能够被早期发现、早期干预。另一方面,心力衰竭作为心血管疾病,其患者群体存在无法适应高强度运动及运动不耐受现象,这在一定程度上限制了运动干预在该人群中的广泛应用。特别是心力衰竭患者认知障碍的干预效果可能需要长期跟踪和评估,这对研究设计和患者依从性提出了更高的要求。此外,心力衰竭患者普遍存在多种并发症,如高血压、糖尿病等,其治疗往往需要多学科团队合作,这为运动干预的实施增加了额外的难度。未来应综合考虑心力衰竭患者特点、疾病情况、社会心理等因素,以制定安全、有效的个性化运动处方。考虑到不同运动类型、方式、强度对认知障碍的影响及其机制尚未被充分研究,未来需要进行更深入探讨,为心力衰竭患者提供科学的运动指导,促进其认知功能改善,并为临床中治疗心力衰竭所致认知障碍提供指导依据。

参考文献:

陈珂,张宪亮,杜黎涛,2022.运动提高沉默信息调节因子2相关酶1改善阿尔兹海默症[J].中国生物化学与分子生物学报,38(5):

563-569.

林建健,宋洁,2024.运动调控线粒体动力学变化的研究进展[J].中国组织工程研究,28(11):1767-1771.

王少堃,王世强,王一杰,等,2023.骨骼肌介导的运动神经保护效应:作用途径和分子机制[J].中国体育科技,59(4):58-66.

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.

张金梅,伍怡,刘仁凡,等,2023.间歇有氧运动通过激活前额叶皮质线粒体自噬改善衰老模型大鼠学习记忆能力[J].中国病理生理杂志,39(3):400-408.

ADAMOPOULOS S, PARISSIS J, KARATZAS D, et al., 2002. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fasligand system in patients with chronic heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 39(4): 653-663.

ALOSCO M L, SPITZNAGEL M B, COHEN R, et al., 2014. Reduced cerebral perfusion predicts greater depressive symptoms and cognitive dysfunction at a 1-year follow-up in patients with heart failure[J]. Int J Geriatr Psychiatr, 29(4): 428-436.

ALVES A J, RIBEIRO F, GOLDHAMMER E, et al., 2012. Exercise training improves diastolic function in heart failure patients[J]. Med Sci Sports Exerc, 2012, 44(5): 776-785.

ALVES T C T F, RAYS J, FRÁGUAS R JR, et al., 2005. Localized cerebral blood flow reductions in patients with heart failure: A study using ^{99m}Tc -HMPAO SPECT[J]. J Neuroimaging, 15(2): 150-156.

BRAITH R W, WELSCH M A, FEIGENBAUM M S, et al., 1999. Neuroendocrine activation in heart failure is modified by endurance exercise training[J]. J Am Coll Cardiol, 34(4): 1170-1175.

BRATEK-GEREJ E, ZIEMBOWICZ A, SALINSKA E, 2022. Group II metabotropic glutamate receptors reduce apoptosis and regulate BDNF and GDNF levels in hypoxic-ischemic injury in neonatal rats[J/OL]. Int J Mol Sci, 23(13): 7000[2024-04-22]. <https://doi.org/10.3390/ijms23137000>.

CALABRESE F, ROSSETTI A C, RACAGNI G, et al., 2014. Brain-derived neurotrophic factor: A bridge between inflammation and neuroplasticity[J/OL]. Front Cell Neurosci, 8: 430[2024-04-22]. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00430>.

CAO L H, YANG X L, 2008. Natriuretic peptides and their receptors in the central nervous system[J]. Prog Neurobiol, 84(3): 234-248.

CHEN Y J, XU J Y, CHEN Y, 2021. Regulation of neurotransmitters by the gut microbiota and effects on cognition in neurological disorders[J/OL]. Nutrients, 13(6): 2099[2024-04-22]. <https://doi.org/10.3390/nu13062099>.

DELLA GATTA P A, GARNHAM A P, PEAKE J M, et al., 2014. Effect of exercise training on skeletal muscle cytokine expression in the elderly[J]. Brain Behav Immun, 39:80-86.

DONELLI DA SILVEIRA A, BEUST DE LIMA J, DA SILVA PIAR-DI D, et al., 2020. High-intensity interval training is effective and superior to moderate continuous training in patients with heart failure with preserved ejection fraction: A randomized clinical trial[J]. Eur J Prev Cardiol, 27(16): 1733-1743.

FERGUSON I T, ELBEJJANI M, SABAYAN B, et al., 2018. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and associations with brain magnetic resonance imaging (MRI) features in middle age: The CARDIA brain MRI study[J/OL]. Front Neurol, 9: 307[2024-04-22].

- <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00307>.
- FU T C, WANG C H, LIN P S, et al., 2013. Aerobic interval training improves oxygen uptake efficiency by enhancing cerebral and muscular hemodynamics in patients with heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 167(1): 41-50.
- FU T C, YANG N I, WANG C H, et al., 2016. Aerobic interval training elicits different hemodynamic adaptations between heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 95(1): 15-27.
- GOMEZ-PINILLA F, VAYNMAN S, YING Z, 2008. Brain-derived neurotrophic factor functions as a metabotrophin to mediate the effects of exercise on cognition[J]. *Eur J Neurosci*, 28(11): 2278-2287.
- HEIDENREICH P A, BOZKURT B, AGUILAR D, et al., 2022. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 79(17): e263-e421.
- HUANG J Y, LIN Y P, DING X W, et al., 2024. Alteration of the gut microbiome in patients with heart failure: A systematic review and Meta-analysis[J/OL]. *Microb Pathog*, 192: 106647 [2024-04-22]. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2024.106647>.
- JIANG T, LUO J, PAN X N, et al., 2021. Physical exercise modulates the astrocytes polarization, promotes myelin debris clearance and remyelination in chronic cerebral hypoperfusion rats[J/OL]. *Life Sci*, 278: 119526 [2024-04-22]. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119526>.
- JIN Y, KIM T, KANG H, 2023. Forced treadmill running modifies gut microbiota with alleviations of cognitive impairment and Alzheimer's disease pathology in 3xTg-AD mice[J/OL]. *Physio Behav*, 264: 114145 [2024-04-22]. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2023.114145>.
- JINAWONG K, APAIJAI N, PIAMSIRI C, et al., 2022. Mild cognitive impairment occurs in rats during the early remodeling phase of myocardial infarction[J]. *Neuroscience*, 493: 31-40.
- JINAWONG K, PIAMSIRI C, APAIJAI N, et al., 2023. Treatment with apoptosis inhibitor restores cognitive impairment in rats with myocardial infarction [J/OL]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 1869(7): 166809 [2024-04-22]. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2023.166809>.
- JINAWONG K, PIAMSIRI C, APAIJAI N, et al., 2024. Modulating mitochondrial dynamics mitigates cognitive impairment in rats with myocardial infarction[J]. *Curr Neuropharmacol*, 22(10): 1749-1760.
- KELTY T J, SCHACHTMAN T R, MAO X, et al., 2019. Resistance-exercise training ameliorates LPS-induced cognitive impairment concurrent with molecular signaling changes in the rat dentate gyrus[J]. *J Appl Physiol*, 127(1): 254-263.
- KELTY T J, MAO X, KERR N R, et al., 2022. Resistance-exercise training attenuates LPS-induced astrocyte remodeling and neuroinflammatory cytokine expression in female Wistar rats[J]. *J Appl Physiol*, 132(2): 317-326.
- KHAN M B, ALAM H, SIDDIQUI S, et al., 2024. Exercise improves cerebral blood flow and functional outcomes in an experimental mouse model of vascular cognitive impairment and dementia (VCID)[J]. *Transl Stroke Res*, 15(2): 446-461.
- KIM T W, PARK S S, PARK J Y, et al., 2020. Infusion of plasma from exercised mice ameliorates cognitive dysfunction by increasing hippocampal neuroplasticity and mitochondrial functions in 3xTg-AD mice[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 21(9): 3291 [2024-04-22]. <https://doi.org/10.3390/ijms21093291>.
- LEARDINI-TRISTÃO M, ANDRADE G, GARCIA C, et al., 2020. Physical exercise promotes astrocyte coverage of microvessels in a model of chronic cerebral hypoperfusion[J/OL]. *J Neuroinflamm*, 17(1): 117 [2023-11-07]. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01771-y>.
- LECKER S H, ZAVIN A, CAO P, et al., 2012. Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 5(6): 812-818.
- LEE H W, AHMAD M, WANG H W, et al., 2020. Effects of exercise on BDNF-TrkB signaling in the paraventricular nucleus and rostral ventrolateral medulla in rats post myocardial infarction[J/OL]. *Neuropeptides*, 82: 102058 [2024-04-22]. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2020.102058>.
- LEE J M, PARK J, LEE J H, et al., 2021. Low-intensity treadmill exercise protects cognitive impairment by enhancing cerebellar mitochondrial calcium retention capacity in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion[J]. *J Exerc Rehabil*, 17(5): 324-330.
- LI R, LIU R T, CHEN L, et al., 2023. Microbiota from exercise mice counteracts high-fat high-cholesterol diet-induced cognitive impairment in C57BL/6 mice[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2023(1): 2766250 [2024-04-22]. <https://doi.org/10.1155/2023/2766250>.
- LIDDELOW S A, GUTTENPLAN K A, CLARKE L E, et al., 2017. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia[J]. *Nature*, 541(7638): 481-487.
- MADAN S, MEHRA M R, 2020. Gut dysbiosis and heart failure: Navigating the universe within[J]. *Eur J Heart Fail*, 22(4): 629-637.
- MANUKJAN N, MAJCHER D, LEENDERS P, et al., 2023. Hypoxic oligodendrocyte precursor cell-derived VEGFA is associated with blood-brain barrier impairment[J/OL]. *Acta Neuropathol Commun*, 11(1): 128 [2024-04-22]. <https://doi.org/10.1186/s40478-023-01627-5>.
- MIN L Z, ABLITIP A, WANG R, et al., 2024. Effects of exercise on gut microbiota of adults: A systematic review and Meta-analysis[J/OL]. *Nutrients*, 16(7): 1070 [2024-04-22]. <https://doi.org/10.3390/nu16071070>.
- MORRISON D J, PRESTON T, 2016. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism[J]. *Gut Microbes*, 7(3): 189-200.
- NASCIMENTO C M C, PEREIRA J R, DE ANDRADE L P, et al., 2014. Physical exercise in MCI elderly promotes reduction of pro-inflammatory cytokines and improvements on cognition and BDNF peripheral levels[J]. *Curr Alzheimer Res*, 11(8): 799-805.
- PAPATHANASIOU J V, PETROV I, TSEKOURA D, et al., 2022. Does group-based high-intensity aerobic interval training improve the inflammatory status in patients with chronic heart failure?[J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 58(2): 242-250.
- PRAVEENRAJ S S, SONALI S, ANAND N, et al., 2022. The role of a gut microbial-derived metabolite, trimethylamine N-oxide (TMAO), in neurological disorders[J]. *Mol Neurobiol*, 59(11): 6684-6700.
- PULLEN P R, NAGAMIA S H, MEHTA P K, et al., 2008. Effects of yoga on inflammation and exercise capacity in patients with chronic

- heart failure[J]. *J Card Fail*, 14(5): 407-413.
- RAJEEV V, FANN D Y, DINH Q N, et al., 2022. Pathophysiology of blood brain barrier dysfunction during chronic cerebral hypoperfusion in vascular cognitive impairment[J]. *Theranostics*, 12(4): 1639-1658.
- ROCHFORT K D, COLLINS L E, MURPHY R P, et al., 2014. Downregulation of blood-brain barrier phenotype by proinflammatory cytokines involves NADPH oxidase-dependent ROS generation: Consequences for interendothelial adherens and tight junctions[J/OL]. *PLoS One*, 9(7): e101815[2024-04-22]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101815>.
- ROY B, WOO M A, WANG D J J, et al., 2017. Reduced regional cerebral blood flow in patients with heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 19(10): 1294-1302.
- SACHDEV P, ANDREWS G, HOBBS M J, et al., 2009. Neurocognitive disorders: Cluster 1 of the proposed meta-structure for DSM-V and ICD-11: Paper 2 of 7 of the thematic section: 'A proposal for a meta-structure for DSM-V and ICD-11'[J]. *Psychol Med*, 39(12): 2001-2012.
- 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): R372-R377.
- STEVENTON J J, FOSTER C, FURBY H, et al., 2020. Hippocampal blood flow is increased after 20 min of moderate-intensity exercise[J]. *Cereb Cortex*, 30(2): 525-533.
- SUI S X, WILLIAMS L J, HOLLOWAY-KEW K L, et al., 2020. Skeletal muscle health and cognitive function: A narrative review[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 22(1): 255[2024-04-22]. <https://doi.org/10.3390/ijms22010255>.
- SUN Y, ZHANG H W, ZHANG X, et al., 2023. Promotion of astrocyte-neuron glutamate-glutamine shuttle by SCFA contributes to the alleviation of Alzheimer's disease[J/OL]. *Redox Biol*, 62: 102690 [2024-04-22]. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102690>.
- SUZUKI H, MATSUMOTO Y, OTA H, et al., 2016. Hippocampal blood flow abnormality associated with depressive symptoms and cognitive impairment in patients with chronic heart failure[J]. *Circ J*, 80(8): 1773-1780.
- TAYLOR J L, BARNES J N, JOHNSON B D, 2022. The utility of high intensity interval training to improve cognitive aging in heart disease patients[J/OL]. *Int J Environ Res Public Health*, 19(24): 16926[2023-11-07]. <https://doi.org/10.3390/ijerph192416926>.
- THOMAS B P, TARUMI T, SHENG M, et al., 2020. Brain perfusion change in patients with mild cognitive impairment after 12 months of aerobic exercise training[J]. *J Alzheimer Dis*, 75(2): 617-631.
- VENEZIA A C, QUINLAN E, ROTH S M, 2017. A single bout of exercise increases hippocampal *Bdnf*: Influence of chronic exercise and noradrenaline[J]. *Genes Brain Behav*, 16(8): 800-811.
- VIÑA J, GOMEZ-CABRERA M C, BORRAS C, et al., 2009. Mitochondrial biogenesis in exercise and in ageing[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 61(14): 1369-1374.
- VOGELS R L C, OOSTERMAN J M, VAN HARTEN B, et al., 2007. Neuroimaging and correlates of cognitive function among patients with heart failure[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 24(6): 418-423.
- WANG C S, KAVALALI E T, MONTEGGIA L M, 2022. BDNF signaling in context: From synaptic regulation to psychiatric disorders[J]. *Cell*, 185(1): 62-76.
- WANG H, MA G, MIN J, et al., 2023. Inhibition of ERK/CREB signaling contributes to postoperative learning and memory dysfunction in neonatal rats[J]. *J Mol Med*, 101(3): 265-278.
- WANG L, LU Z W, TENG Y, et al., 2024. Cognitive impairment is associated with BDNF-TrkB signaling mediating synaptic damage and reduction of amino acid neurotransmitters in heart failure[J/OL]. *FASEB J*, 38(1): e23351 [2024-04-22]. <https://doi.org/10.1096/fj.202301699RR>.
- WANG Z H, XIANG J, LIU X, et al., 2019. Deficiency in BDNF/TrkB neurotrophic activity stimulates δ -secretase by upregulating C/EBP β in Alzheimer's disease[J]. *Cell Rep*, 28(3): 655-669.
- WOO M A, OGREN J A, ABOUZEID C M, et al., 2015. Regional hippocampal damage in heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 17(5): 494-500.
- WRANN C D, WHITE J P, SALOGIANNIS J, et al., 2013. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway[J]. *Cell Metabol*, 18(5): 649-659.
- WU Y N, ZHOU K Y, LIU B Y, et al., 2023. Glial activation, mitochondrial imbalance, and Akt/mTOR signaling may be potential mechanisms of cognitive impairment in heart failure mice[J]. *Neurotox Res*, 41(6): 589-603.
- XIONG J Y, LI S C, SUN Y X, et al., 2015. Long-term treadmill exercise improves spatial memory of male APP^{swe}/PS1^{dE9} mice by regulation of BDNF expression and microglia activation[J]. *Biol Sport*, 32(4): 295-300.
- YANG J, RAN M Z, LI H Y, et al., 2022. New insight into neurological degeneration: Inflammatory cytokines and blood-brain barrier[J/OL]. *Front Mol Neurosci*, 15: 1013933 [2024-04-22]. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.1013933>.
- YAP N L X, KOR Q, TEO Y N, et al., 2022. Prevalence and incidence of cognitive impairment and dementia in heart failure: A systematic review, Meta-analysis and Meta-regression[J]. *Hellenic J Cardiol*, 67:48-58.
- YU W, GAO D P, JIN W, et al., 2020. Intestinal flora dysbiosis aggravates cognitive dysfunction associated with neuroinflammation in heart failure[J]. *J Card Fail*, 26(10): 885-894.
- YUAN S L, YANG J L, JIAN Y, et al., 2022. Treadmill exercise modulates intestinal microbes and suppresses LPS displacement to alleviate neuroinflammation in the brains of APP/PS1 mice[J/OL]. *Nutrients*, 14(19): 4134 [2024-04-22]. <https://doi.org/10.3390/nu14194134>.
- ZHANG J T, ZHU Q, WANG J, et al., 2024. Mitochondrial dysfunction and quality control lie at the heart of subarachnoid hemorrhage[J]. *Neural Regen Res*, 19(4): 825-832
- ZHANG Y, WANG G P, LI R, et al., 2023. Trimethylamine N-oxide aggravated cognitive impairment from APP/PS1 mice and protective roles of voluntary exercise[J/OL]. *Neurochem Int*, 162: 105459 [2024-04-22]. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2022.105459>.

(收稿日期:2024-02-25; 修订日期:2024-05-11; 编辑:马婧)