

运动介导神经发生延缓阿尔茨海默病的研究进展

李雪娇

(山东外事职业大学教务处, 山东威海 264504)

摘要 ▶ 阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD) 是一种常见的老年慢性神经退行性疾病, 患者表现出记忆力下降和日常生活能力退化; 病理表现为海马萎缩和神经元丢失。研究认为, 运动可介导神经发生, 促进神经元的增殖、存活和功能维持, 改善AD病理和病症。其机制可能与运动调节肌因子和神经营养因子促进神经发生、改善认知功能下降有关, 但确切机制目前尚未完全明晰。此外, 运动类型、时间和干预强度等也在运动介导神经发生中存在差异。通过分析运动调控神经发生的表达, 进而作用于AD相关病理, 探讨神经发生在运动调控AD病理中的作用及机制。

关键词 ▶ 运动; 神经发生; 阿尔茨海默病; 神经营养因子; 鸢尾素

DOI: 10.16730/j.cnki.61-1019/g8.2025.04.043

AD是全球范围内最常见的痴呆类型, 多发于老年人群, 其早期特征为近期记忆受损; 随着病程的发展, AD患者会出现语言和执行功能受损等症状, 从而导致自我护理能力下降。AD的标志性病理为 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 沉积和高磷酸化 Tau 蛋白形成的神经纤维缠结 (Neurofibrillary Tangles, NFTs)。神经发生是神经干细胞 (Neural Stem Cell, NSCs) 在特定条件下增殖分化后不断向功能区迁移并与其他神经元建立联系从而产生神经功能的完整过程, 主要发生于侧脑室下区 (Subventricular Zone, SVZ) 和海马齿状回颗粒下区 (Subgranular Zone of Dentate Gyrus, SGZ)^[1]。神经发生在各种海马依赖性功能 (包括学习记忆和情绪) 中起着至关重要的作用, 对认知功能起保护作用; 已被证实各种神经退行性疾病, 例如帕金森病, AD或亨廷顿氏病中表达失调。研究表明神经发生受神经营养因子、生长因子以及运动因子等细胞外分子的调节。

体育锻炼是神经发生的有效增强剂, 已成为认知能力下降的潜在疗法或辅助疗法, 在预防和缓解AD中发挥积极作用。在啮齿类动物中, 不同强度的跑台运动皆可调节神经发生, 高强度的跑台运动可以显著增加神经发生, 而中低强度的跑台运动可以提高新生神经元的存活和成熟度, 并改善空间记忆。这提示体育锻炼参与了神经发生的调节, 包括增殖、分化、存活、成熟和功能等各个方面。本文对近些年运动介导神经发生调控AD的研究进行归纳, 探讨运动介导神经发生延缓AD的可能调节机制, 以期明晰上述疑问。

1 与神经发生相关的几种因子

脑源性神经营养因子 (Brain-derived Neurotrophic Factor, BDNF) 在神经元的发育、存活和维持中发挥积极作用, 是神经营养因子类中较常见的一种, 在中枢神经系统中大量分布。鸢尾素 (Irisin) 是由肌肉组织释放的肌源性因子, 经FNDC5水解形成, 运动可以促进FNDC5的表达从而增加irisin的释放, 通过调节BDNF的表达改善学习和记忆功能, 在AD脑内起神经保护作用。血管内皮生长因子 (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) 是一种神经保护性细胞因子, 可促进大脑中的神经发生和血管生成。胰岛素样生长因子-1 (Insulin-like Growth Factor-1, IGF-1) 是对中枢神经系统和周围神经系统的神经元再生发挥营养作用的生长因子; 在神经发生过程和神经可塑性中也起着重要作用。

2 有氧运动促进AD中神经发生

神经发生的可塑性受外部事件的调节, 体育锻炼和环境都会对神经发生产生影响。越来越多的动物和人类研究表明, 成人神经发生在认知中起着关键作用。认知能力下降与衰老相关的神经退行性疾病如AD有关。运动干预是诱导神经发生增加的有效途径。

2.1 短期有氧运动促进AD神经发生

Leiter等^[2]对小鼠进行4天跑轮运动后, 收集血清培养海马神经祖细胞 (Neural Progenitor Cell, NPC), 发现相对于久坐小鼠血清培养的NPC, 运动小鼠的血清增加了体外形

作者简介: 李雪娇, 女, 讲师, 研究方向: 运动与健康管理、体育管理。

成的神经球的数量,这表明血液中的急性运动诱导因子可以促进NPC增殖,提示短期运动可以促进NPC增殖进而诱导神经发生。4周跑台运动可以改善PSD(中风后抑郁模型)大鼠缺血性抑郁,神经发生,增加海马BDNF/前体BDNF比值^[3],表明短期运动可以改善神经发生。更进一步的研究发现,4周的跑台运动可减轻AD大鼠的记忆力障碍并增加其神经元树突长度^[4];提示短期运动可增加AD海马内与神经发生有关因子的表达,促进神经发生。综上所述,短期有氧运动可以促进神经元再生,改善神经发生,提高AD患者或动物模型的认知相关能力,延缓AD的发病进程。

2.2 长期有氧运动促进AD神经发生

长期有氧运动可以减少与脑损伤和脑老化相关的认知障碍和精神异常,这可能与促进神经发生的作用有关。研究普遍认为有氧运动介导的神经发生与运动激活神经营养因子有关。有研究^[5]表明8周中等强度有氧跑步训练可以通过增加BDNF水平和降低嗜酸性粒细胞趋化因子-1的水平来诱导肥胖青年男性的神经发生。8周的游泳干预增加了6月龄SD雄性大鼠SVZ区域DCX(双皮质素)阳性细胞数量以及神经生长因子(Nerve Growth Factor, NGF)水平^[6],表明规律性有氧锻炼增强神经元存活和神经元维持能力,增加神经发生。进一步研究表明,认知障碍小鼠进行有氧运动后,BDNF表达增加,突触可塑性增强,记忆缺陷得到改善^[7];Belviranli等^[8]对20月龄的AD大鼠进行为期3个月的游泳干预发现NGF表达水平增加,氧化损伤水平降低,提示长期有氧运动增加AD神经发生,缓解记忆功能缺陷。有氧运动诱导的神经发生可以改善认知功能下降。对雄性Wister大鼠进行为期8周的跑台干预后发现,有氧运动增加了BDNF表达、神经发生以及改善了空间学习和记忆能力^[9]。上述动物研究表明只要进行有氧且持续的运动,就会增加雄性大鼠的神经发生,改善与认知相关的学习记忆能力。另有研究^[10]发现,接受STZ注射的大鼠进行12周的跑台运动后,其神经发生损伤和与AD相关的记忆障碍得到改善,AD症状得到缓解。临床研究表明,26周有氧运动可维持早期AD患者日常生活能力的表现^[11];6个月高强度有氧运动可改善老年轻度AD患者的认知执行功能^[12]。综上所述,长期有氧运动可能通过激活BDNF和NGF等神经营养因子,增加DCX阳性数量促进运动介导的神经发生,改善与AD相关的认知功能障碍,减缓AD。

3 抗阻运动改善AD神经发生

3.1 急性、短期抗阻运动

Rojas等^[13]对健康的成年人进行低强度和高强度的急性抗阻运动干预,观察血清中VEGF、IGF-1、BDNF等神经

营养因子的表达情况。研究认为,单次抗阻运动后,血清IGF-1表达会增加,但VEGF、BDNF表达不会增加;表明急性抗阻运动可以诱导神经发生,因为IGF-1在运动介导神经发生和认知功能改善中发挥神经保护作用,而循环IGF-1也被证明可以介导运动对脑功能的积极影响。一项急性抵抗训练对30名平均年龄57岁社区居民执行功能影响的研究发现,急性抗阻运动对认知有积极影响,有助于提高工作记忆和执行功能^[14]。上述研究表明,急性抗阻运动可以通过改善神经营养因子的表达促进神经发生,发挥神经保护作用,从而对认知功能产生有益影响。

在抗阻训练对AD神经发生影响的研究中,短期抗阻干预方案经常被采用。2周的阻力轮运动增加了小鼠海马体中BDNF和环状AMP反应元件结合蛋白(Cyclic AMP Response Element-Binding Protein; CREB)的表达,增强了认知功能^[15],结果表明短期抗阻运动能够增强海马突触可塑性相关分子。Novaes等^[16]证实4周的抗阻训练后大鼠海马细胞增殖增加,表明短期的抗阻运动干预能促进神经发生。未来需要更多有关短期抗阻运动干预对AD患者或动物模型神经发生的探讨,以确定短期抗阻运动在AD神经发生中的作用及机制。

3.2 长期抗阻运动

先前的研究表明,抗阻运动可改善记忆力并增加海马中与神经元存活和突触可塑性有关的多种蛋白质的表达。有研究证实为期3个月的负重游泳对老年AD大鼠有神经保护作用,会增加NGF的表达^[8];Cassilhas团队^[17]发现8周的垂直爬梯干预会增加成年大鼠外周和海马IGF-1诱导,增加了突触蛋白1和突触素的表达,行为学测试还发现8周抗阻运动改善了学习和空间记忆能力^[17]。与之相悖的是,Nokia等^[18]的研究表明,6~8周的抗阻训练并不影响大鼠海马成年新细胞的增殖,神经元成熟或存活。造成结果差异的原因可能有二:一是Nokia等人运动方案是每周三次爬梯训练,且强度较高,而Cassilhas团队则每周对大鼠进行5次爬梯训练,强度适中,两者运动强度和频率不同;二是抵抗训练的效果可能是暂时的,也许只是在训练的早期才增加细胞的增殖。以上提示抗阻运动能够提高AD鼠的认知能力,增强海马突触可塑性相关分子的表达,改善神经发生。

综上所述,急性、短期和长期的抗阻运动皆会对AD神经发生产生积极影响。目前为止,哪种抗阻运动改善效果最优尚未有定论,且介导神经发生的运动时间、频率和强度的最优组合尚未有统一的标准。

4 结语

AD作为一种常见的老年性神经退行性疾病,患者主要

表现为脑内神经元进行性丢失、海马萎缩以及多种具有神经营养、保护作用的因子表达下降。无论是有氧运动还是抗阻运动,不论是短期运动还是长期运动都能增强BDNF、IGF-1、VEGF和Irisin的表达,在一定程度上促进神经发生,改善与AD有关的认知功能障碍。目前尚不清楚哪种运动模式和强度更适合刺激神经发生,有关急性有氧运动和急性抗阻运动的实验研究相对缺乏。因此,应进一步探索运动介导神经发生的分子机制;探索不同运动之间的差异,加强对运动强度的精确调节,设计更优化的运动干预方案,避免不适当的运动强度影响干预效果。

参考文献:

- [1] 姜春莲,汪艳璐,罗玉萍.成年哺乳动物神经发生的研究进展[J].中国生物工程杂志,2017,37(5):107-112.
- [2] LEITER O, SEIDEMANN S, OVERALL R W, et al. Exercise-Induced Activated Platelets Increase Adult Hippocampal Precursor Proliferation and Promote Neuronal Differentiation[J].Stem Cell Reports, 2019, 12(4): 667-679.
- [3] LUO L, LI C Q, DU X X, et al.Effect of Aerobic Exercise on BDNF/proBDNF Expression in the Ischemic Hippocampus and Depression Recovery of Rats after Stroke[J].Behavioural Brain Research, 2019, 362: 323-331.
- [4] KIM B K, SHIN M S, KIM C J, et al. Treadmill Exercise Improves Short-Term Memory by Enhancing Neurogenesis in Amyloid Beta-Induced Alzheimer Disease Rats[J]. Journal of Exercise Rehabilitation, 2014, 10(1): 2-8.
- [5] CHO S Y, ROH H T.Effects of Aerobic Exercise Training on Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor and Eotaxin-1 Levels in Obese Young Men[J]. Journal of Physical Therapy Science, 2016, 28(4): 1355-1358.
- [6] CHAE C H, JUNG S L, AN S H, et al.Swimming Exercise Stimulates Neuro-Genesis in the Subventricular Zone via Increase in Synapsin I and Nerve Growth Factor Levels[J]. Biology of Sport, 2014, 31(4): 309-314.
- [7] PARRINI M, GHEZZI D, DEIDDA G, et al. Aerobic Exercise and a BDNF-Mimetic Therapy Rescue Learning and Memory in a Mouse Model of down Syndrome[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 16825.
- [8] BELVIRANLI M, OKUDAN N. Voluntary, Involuntary and Forced Exercises almost Equally Reverse Behavioral Impairment by Regulating Hippocampal Neurotrophic Factors and Oxidative Stress in Experimental Alzheimer's Disease Model[J].Behavioural Brain Research, 2019, 364: 245-255.
- [9] LAN Y S, HUANG Z Y, JIANG Y J, et al.Strength Exercise Weakens Aerobic Exercise-Induced Cognitive Improvements in Rats[J].PLoS One, 2018, 13(10): e0205562.
- [10] KIM D Y, JUNG S Y, KIM K, et al. Treadmill Exercise Ameliorates Alzheimer Disease-Associated Memory Loss through the Wnt Signaling Pathway in the Streptozotocin-Induced Diabetic Rats[J]. Journal of Exercise Rehabilitation, 2016, 12(4): 276-283.
- [11] VIDONI E D, PERALES J, ALSHEHRI M, et al. Aerobic Exercise Sustains Performance of Instrumental Activities of Daily Living in Early-Stage Alzheimer Disease[J]. Journal of Geriatric Physical Therapy, 2019, 42(3): E129-E134.
- [12] BAKER L D, FRANK L L, FOSTER-SCHUBERT K, et al. Effects of Aerobic Exercise on Mild Cognitive Impairment: A Controlled Trial[J].Archives of Neurology, 2010, 67(1): 71-79.
- [13] ROJAS VEGA S, KNICKER A, HOLLMANN W, et al. Effect of Resistance Exercise on Serum Levels of Growth Factors in Humans[J]. Hormon- und Stoffwechselforschung, 2010, 42(13): 982-986.
- [14] MARSTON K J, NEWTON M J, BROWN B M, et al. Intense Resistance Exercise Increases Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor[J]. Journal of Science and Medicine in Sport, 2017, 20(10): 899-903.
- [15] SUIJO K, INOUE S, OHYA Y, et al. Resistance Exercise Enhances Cognitive Function in Mouse[J].International Journal of Sports Medicine, 2013, 34(4): 368-375.
- [16] NOVAES GOMES F G, FERNANDES J, VANNUCCI CAMPOS D, et al. The Beneficial Effects of Strength Exercise on Hippocampal Cell Proliferation and Apoptotic Signaling Is Impaired by Anabolic Androgenic Steroids[J]. Psychoneuroendocrinology, 2014, 50: 106-117.
- [17] CASSILHAS R C, LEE K S, FERNANDES J, et al. Spatial Memory Is Improved by Aerobic and Resistance Exercise through Divergent Molecular Mechanisms[J]. Neuroscience, 2012, 202: 309-317.
- [18] NOKIA M S, LENSU S, AHTIAINEN J P, et al. Physical Exercise Increases Adult Hippocampal Neurogenesis in Male Rats Provided It Is Aerobic and Sustained[J]. The Journal of Physiology, 2016, 594(7): 1855-1873.