

运动疗法对阿尔兹海默病影响的研究进展

毕翻

达州中医药职业学院

【摘要】阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种慢性的、认知功能进行性损伤的疾病。目前,治疗方式主要是以药物治疗为主,然而,药物治疗AD的临床效果有限,并非对所有患者都有效。研究发现,运动不仅可降低AD的发病率,还改善AD患者的症状。本文就运动对预防和改善AD的作用及机理做一综述。

【关键词】阿尔茨海默病;运动疗法;作用机制

【DOI】10.12252/j.issn.2096-6288.2020.04.161

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD),俗称老年痴呆症,是一种隐匿起病的系统退行性疾病,其特征是进行性认知功能障碍和行为障碍。研究表明,AD的患病率与年龄密切相关^[1]。近年来,随着人口老龄化的加剧,AD逐渐成为我国卫生领域的严峻问题之一。目前,药物治疗AD的临床效果有限,甚至部分患者可能出现药物不良反应。因此,越来越多的学者开始关注AD的非药物干预,尤其是运动疗法。运动疗法不仅有益于老年人的心肺健康,而且还在一定程度上预防AD的发生^[2]。

一、运动疗法减低AD的发病率

1.1、运动疗法减低AD的风险

由于AD的发病人群主要是老年人,现有的研究资料基本来源于老年人,因此,运动方式、强度和运动量都应符合老年人的状况。研究表明,长期、规律、一定量的运动能使老年人维持较好的认知功能,降低AD的风险。有研究探讨步行运动对痴呆(包括AD性痴呆)的影响,以2000余名可以进行体力活动的老年男性为研究对象,进行6年的纵向随访调查。结果发现步行运动较少者与每天步行较多相比,其发生痴呆的风险为后者的1.8倍。这说明步行运动可降低痴呆的风险,运动量越大,风险越低。另一项前瞻性队列研究用活动记录仪连续10天记录716名未患痴呆的老年人每日运动量和生活活动量,然后进行随访观察,并每年进行包括认知功能在内的常规临床检查。在随访的4年中,71人被诊断出AD。用Cox比例风险模型分析结果,排除了年龄、性别、教育程度等因素后,结果显示每日较高活动量与低AD发生率有关联。分析结果显示,每日总体活动量与总体认知能力呈正相关。体力活动较多者比较少者认知功能损害风险下降20%;与每周步行少于40 min的女性相比,以轻松的速度每周至少步行90 min的女性,其认知功能水平更好。以上研究表明,经常性的、持续一定时间的、中低等强度的有氧运动,能明显降低AD发生的风险。事实上,由于年龄、体力、灵活性等的限制,老年人进行步行运动最可取,也是最为适宜和安全的。步行运动可能是老年人降低AD风险的最简易运动形式。其它适合于老

年人的其他运动方式如太极拳、慢跑、游泳等也可以采用。

1.2、运动疗法可改善AD的症状

研究表明,运动可在一定程度上改善AD的症状。有学者认为,患有AD的老年人认知方面的变化和体力活动能力降低都可能与有氧运动的减少有关。研究发现,受过专门培训的护理人员指导AD患者在家中活动锻炼,3个月后,AD患者的身体健康状况和抑郁症状包括记忆能力得到改善。此外,在家中接受护理人员指导的多种形式锻炼12周后,AD老年人的手部功能和下肢力量得到改善,但认知功能和神经精神症状没有明显改善。这可能与锻炼时间较短有关。许多文献报道的AD患者的有氧运动处方(强度、频率、持续时间)存在很大差异,一般为中低强度,每周2-7次,每次20-60分钟,持续4个月-4年。结果显示,运动量的大小和坚持锻炼时间的长短对运动改善AD患者的症状产生明显影响。有研究对37名AD患者进行量表测定和问卷调查,采用Spearman相关和Mann-Whitney U检验,发现运动量与抑郁症的发病相关。运动量越大的AD患者抑郁症状越少。两项旨在评估规律性运动对AD患者日常生活能力和认知能力影响的实验结果表明:每周2次、每次1小时的活动持续1年,能够减缓AD患者认知和日常活动能力下降的速度;为期更短(12周)、频率略高(每周3次)的运动锻炼,也能显著增强AD患者认知和日常活动的的能力。两项实验均表现出体力活动对AD患者状况改善的量效关系。有研究显示,体育活动及其强度(包括轻微、适中和较强)是重要的预测AD患者死亡率的因素之一。进行体育活动的AD患者有较低的死亡风险,而经常参加体育活动的AD患者其死亡风险更低。这表明,运动可以延缓AD患者死亡的发生。

1.3运动疗法可改善AD患者的生活能力

AD患者生活能力的改善有助于提高患者的生命质量和存活年限。研究发现,运动锻炼可以改善AD患者的生活能力^[3]。发现,每周3次、每次包括抗阻力训练、关节灵活性和协调性锻炼的12周运动能显著增强AD患者日常活动能力。将88例AD患者随机分为运动组和对照组,每组44例,均给予常规康复护理,运动组采取有规律的运动康复锻炼。用功能独立

性评价量表 (FIM) 评价患者机体功能水平。结果显示, 运动干预治疗后, 运动组机体功能FIM评分显著高于对照组 ($P < 0.05$)。一项由82名患者参与的随机单盲实验结果显示, 与对照组相比, 接受运动训练的实验组AD患者, 其平移、转身等运动能力明显改善。研究发现, 全面锻炼能改善AD老年人的肌肉力量和负重力量, 在1-4年的时间里, 所举重物从基线的48.9磅达到65.0磅, 腿部负重从268.4磅达到355.3磅。运动的频率和每次运动的时间也很重要。6 min步行试验是研究老年人心肺功能的首选试验。有研究表明, 每周进行2次、每次20-30 min的有氧运动和每周进行20 min快走运动的AD老年人, 在6 min测试时间内, 其步行距离可从基线的1073英尺达到1346英尺, 运动能力有所提高。进行5-12周、每天35 min步行或原地蹬车运动的23名AD老年人, 其认知功能、行为能力和营养状况等均有所改善, 跌倒的风险下降。规律的有氧运动能改善AD患者各系统的功能, 从而延长患病后的平均寿命。

二、运动疗法预防和改善AD的机理研究

虽然大量流行病学和病例资料研究表明: 规律性的有氧运动可减少AD的发生, 改善AD症状, 延缓AD进展, 但其中的机制还不清楚。大脑皮质中 β 淀粉样蛋白 ($A\beta$ 斑块的主要成分) 的积累被认为是AD发生的主要原因之一^[4]。采用转基因 (TgCRND 8) AD小鼠模型的实验表明, 运动训练可显著减少脑皮质积累的 $A\beta$, 促进 $A\beta$ 的降解, 减少 $A\beta$ 前体 (amyloid- β protein precursor, $A\beta$ PP) 的含量, 改变脑啡肽酶水平。 $A\beta$ 降解酶和胰岛素降解酶测定结果提示, 运动可通过介导 $A\beta$ PP的降解而减少 $A\beta$ 的沉积。反过来, 大脑中 $A\beta$ 的不断沉积可导致机体活动水平的持续下降。动物实验表明, 自主性运动可减少AD模型大脑中 $A\beta$ 斑块沉积和减轻记忆损伤。跑台运动可减少 $A\beta$ 1-40/ $A\beta$ 1-42片段比值, 表明运动改变了 $A\beta$ 的生成过程。AD患者的大脑皮层中, 含有大量神经原纤维缠结 (NFTs), 高磷酸化的tau蛋白是NFTs的主要成分, 而NFTs与AD的发生发展密切相关。动物实验表明, 运动通过减少tau蛋白的磷酸化, 从而减少AD模型动物大脑中高磷酸化tau蛋白的积累。内嗅皮质层神经元细胞受损是导致AD早期短期记忆丢失的重要原因。研究证明, 脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 可预防损伤引起的内嗅区神经元死亡, 改善记忆, 逆转神经元老年性萎缩和改善老年性认知功能障碍, 对预防AD有益处^[5]。不过, BDNF的预防AD发病的机制与抑制 $A\beta$ 生成无关。有研究利用老年转基因AD小鼠模型进行海马神经干细胞的移

植, 结果发现小鼠认知功能得到改善。在该小鼠模型上使用重组BDNF, 也得到同样的结果。但若去除BDNF, 海马神经干细胞移植则对AD小鼠不起作用。BDNF的减少可能是AD发病的因素之一。研究表明, BDNF是受运动影响最大的神经营养因子之一, 运动可促进BDNF的合成, 提升血浆中BDNF的水平。运动可能通过BDNF发挥对AD的预防作用。研究表明, 经常锻炼身体可降低不同器官包括大脑活性氧产生的速率, 使不同脑区抗氧化系统得到增强, 从而加快活性氧和氧自由基的清除, 降低大脑自由基的水平。此外, 脑血流量下降与AD的发病密切相关。运动可以改善脑血管功能, 有助于营养物质的供应和代谢产物的排出, 进而有助于延缓认知能力下降的速度, 改善AD患者的症状。运动还可增加大脑血管内皮生长因子的数量。大脑血管内皮因子随着年龄增长, 表达量逐渐减少^[6]。而血管内皮生长因子的增加, 有助于改善AD患者的脑血流和营养供应。运动还可通过改变免疫反应和炎症反应, 进而影响AD。短期主动性运动可改善AD模型小鼠空间学习能力, 增加趋化因子CXCL1和CXCL12 mRNA的表达水平。CXCL1对中性粒细胞有趋化作用, CXCL12则对淋巴细胞有强烈的趋化作用, 并在细胞再生中起重要作用。

总之, 目前运动疗法干预AD的样本量普遍较小, 研究中运动干预的方式、强度、频率、时间不统一, 故运动对AD患者干预效果及机制的研究仍任重道远。将来需要扩大规模进行严格研究设计的多中心临床试验, 以探索AD患者的合理运动处方。

参考文献

- [1] 谢岚, 艾华. 运动对阿尔兹海默病影响的研究进展[J]. 中国运动医学杂志, 2013, 32 (09): 834-839.
- [2] 傅玉香. 怀旧疗法结合重度有氧运动对阿尔兹海默病患者认知功能、日常生活能力及生活质量的影响[J]. 国际护理学杂志, 2019, 40 (19): 3535-3538.
- [3] 李思琦, 董培海, 朱磊. 运动调控脑葡萄糖代谢改善阿尔兹海默病的研究进展[J]. 湖北体育科技, 2019, 40 (08): 718-722.
- [4] 彭文. 易致女性阿尔茨海默病的新基因被发现[J]. 百科知识, 2018 (25): 23.
- [5] 韩璠, 李陶然. 脑源性外泌体助力精准诊断阿尔茨海默病[J]. 医学研究杂志, 2018, 50 (04): 1-5.
- [6] 王丛笑, 宋军营, 张振强. VEGF在阿尔茨海默病中相关作用机制的研究[J]. 中医学报, 2015, 30 (01): 109-113.