

·综述·

有氧运动对轻度认知障碍患者脑结构重塑的研究进展

叶柄照¹,夏锐¹,邱娉婷¹,熊振宇¹,郑玉惠¹,郑国华²

作者单位
1. 福建中医药大学
康复医学院
福州 350122
2. 上海健康医学院
护理与健康管理学院
上海 201318
基金项目
国家自然科学基金
面上项目(No.81574
045)
收稿日期
2018-05-05
通讯作者
郑国华
zhgh_1969@aliyun.
com

摘要 轻度认知障碍是介于正常脑老化和痴呆之间的一种过渡状态。既往结构影像学研究表明,轻度认知障碍患者不仅可见大脑灰质的明显萎缩,而且还伴有白质异常,集中体现为白质的萎缩和白质神经纤维通路完整性被破坏。大量的试验结果表明,有氧运动可以对轻度认知障碍患者的大脑结构发生不同程度的改变,能延缓或逆转大脑灰质以及白质的萎缩,从而维持认知功能的稳定性。现有的结构影像学研究主要基于结构磁共振成像、弥散加权成像或弥散张量成像技术,分别从大脑形态学及大脑白质结构等方面,致力于有氧运动对轻度认知障碍患者脑结构重塑的影响及其与认知功能之间的关系进行研究。本文综述现有的有氧运动对轻度认知障碍患者的脑结构重塑影响的研究进展。

关键词 轻度认知障碍;有氧运动;结构;影像学
中图分类号 R741;R741.05 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.01.010
叶柄照,夏锐,邱娉婷,等. 有氧运动对轻度认知障碍患者脑结构重塑的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(1): 36-39.

轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是一种介于正常老龄化和老年痴呆发病早期之间的一种认知功能损害状态^[1],临床多表现为出现与年龄不相称的记忆功能下降,亦可或伴有其他认知领域功能性轻度损害,但是患者日常生活能力尚未受到明显的影响^[2,3]。21世纪以来全球人口老龄化趋势日渐加重,我国也已经成为世界上老龄人口数量最多、增长速度最快的国家之一^[4],相应也促使MCI人群整体数量的日益增加,不可避免地增加了社会和家庭的负担,影响到患者及其家属的生活质量。以往的流行病学研究结果表明,如今我国MCI的患病率大体约为9.6%~14.7%^[5,6],并且呈逐年上升的趋势。MCI是处于正常脑老化与痴呆之间的一个过渡阶段,被认为是痴呆早期诊断中最活跃的部分。最新的综述指出MCI患者每年约以8%~25%的比例进展为痴呆,较正常人群痴呆发病率高10倍^[7,8]。与痴呆病理损害不可逆不同的是,早期干预可使其中22%的MCI患者认知下降趋势减缓^[9],一定程度上延缓或阻止病情发展为痴呆,甚至能出现好转。目前在MCI的临床治疗过程中,药物治疗的效果并不理想,且在治疗过程中易导致头痛、呕吐、厌食的现象出现,严重时甚至可能会出现心动过缓、晕厥等一系列不良反应^[10-12]。近年来,大量临床研究表明,运动训练可改善正常老年人或不同程度认知障碍患者的认知功能^[13],在脑结构上表现为能有效地延缓额叶、颞叶、顶叶皮质、海马和前扣带皮质等脑区萎缩,增加上述相关脑区体积^[14-18]。本文对近年来有关有氧运动干预MCI患者的结构影像学研究进行综述。

1 MCI患者的脑结构影像学

随着影像学技术的不断进步与发展,多模态的

神经影像学技术已经在认知障碍相关领域的临床研究中大量应用^[19]。结构磁共振成像(structure MRI, sMRI)、弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)和弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)为目前临床研究中常用的结构影像学技术。sMRI是一种基于T₁加权像,能精确提取目标皮质处于的大脑区域,并可检测其厚度和体积的技术手段,因其可以清晰地显示相关脑区的萎缩及脑室扩大等大体结构的变化,目前已被广泛地运用于探测大脑皮质结构可塑性的研究中^[20]。DTI则是一种基于DWI基础上发展起来的用于探测大脑白质微观结构的无创性功能成像方法,在对脑白质微观结构的观测中有较明显的优势,主要用于对脑部白质束的检测、追踪,以及对脑发育和认知功能及脑部相关疾病的病理变化等的研究^[21]。DTI不但能详尽地反映MCI患者脑白质纤维素的排列、走行、髓鞘完整性、紧密度等信息,且可以通过利用各向异性分数(fractional anisotropy, FA)、表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)和平均扩散率(mean diffusivity, MD)等分析方法对研究结果进行定量分析^[22]。

2 MCI患者脑结构的改变

2.1 MCI患者灰质结构变化

元分析结果表明,MCI患者伴有严重的脑结构萎缩,观测其脑结构改变的研究将会为今后MCI病理生理学的研究提供理论基础^[23]。既往结构影像学研究结果分析可见,MCI患者在额叶、颞叶等区域存在结构的异常改变及网络效能的变化,且主要集中在体现在内侧颞叶^[24, 25]。

海马是目前认知障碍相关领域脑影像学研究中涉及最多的区域之一,MRI发现MCI患者的海马

体积减少处于阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)和正常老化之间,并且减少的速度在MCI中要高于正常老化,这种体积减少可提示患者正由MCI向AD转变^[26]。与健康老年人进行比较分析发现,遗忘型轻度认知障碍(amnestic mild cognitive impairment, aMCI)患者颞上回、颞中回、双侧岛叶、舌回、海马旁回和左侧海马等脑区的灰质体积均可见不同程度的萎缩,且有显著性差异($P<0.01$)^[27]。

2.2 MCI患者白质结构变化

既往相关DTI研究结果表明,MCI患者与认知正常老年人相比,在颞叶、海马、后扣带回、胼胝体膝部及胼胝体压部等相关脑区可见FA值明显下降,ADC显著升高^[28-30],提示MCI患者在上述大脑区域有超微结构的改变,且脑后部较前部受损更严重^[31]。Dimitra等^[32]共招募正常老年人25例、单领域遗忘型MCI患者40例和多领域遗忘型MCI患者19例纳入研究,将认知训练测试及DTI结果分析可知,aMCI患者左前扣带回、后扣带回及右上纵束区域ADC均升高,FA值未见明显差异。其中视觉记忆和词语记忆功能均与后扣带回、右前扣带回及上纵束区域相关,且视觉记忆与右后扣带回呈明显相关。也有研究发现MCI患者延迟词语记忆与内侧颞叶完整性受到破坏密切相关,视觉即时记忆则与左侧颞叶区域的完整性受到破坏相关^[33]。

3 有氧运动概述

体育运动干预已经成为提高大脑功能及结构的主要非药物干预手段之一,并得到广泛关注。美国医学院和美国运动医学学院曾对体育运动进行了明确的定义,认为体育运动是体力活动的一个子类目,是指有计划的、结构化的以提高特定的身体机能或身体素质为目标的运动形式^[34]。主要包括有氧运动、抗阻运动以及屈伸和平衡运动三类^[35]。而其中有氧运动由于其自身独特的优势被老年人广泛接受,也受到社会各界和研究者的积极关注。有氧运动是指人体在氧含量充分的情况下进行有节奏的运动,运动持续时间一般较长,运动强度在中等或中上的程度,具体形式包括散步、跑步、骑自行车等^[36]。

4 有氧运动对MCI脑灰质的影响

Shimada等^[37]对308例MCI患者进行40周的试验观察,其中154例给予有氧运动和认知联合训练,154例进行健康教育,干预结束后,运动联合认知训练组MCI老年人简易智力状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)和韦氏记忆评分明显提高,左侧内侧颞叶皮质萎缩减缓。Köbe等^[38]将纳入研究的22例MCI患者随机分为 ω -3脂肪酸与有氧运动联合干预组及 ω -3脂肪酸与拉伸运动结合对照组,6月的干预结束后,基于体素的形态学测量(voxel-based morphometry, VBM)方法分析发现对照组的额叶、顶叶以及扣带皮质等区域灰质体积下降,而有氧运动联合干预组,这些区域的灰质体积保留较好甚至有增加的趋势。有研究分别给予MCI患者12周的记忆强化训练和瑜伽训练,干预结束后可见记忆强化训练组受试者背侧前扣带皮质灰质体积增加,或许是以以为仅12周的瑜伽运动尚不能很

好地体现其对大脑结构的可塑性,瑜伽运动组并未见灰质体积的改变^[39]。散步、舞蹈也被证明可有效增加双侧额下回、脑岛、左内侧颞叶、后扣带回、右内侧额上回及楔前叶等脑区的灰质皮质厚度^[40, 41],且认为心肺功能的改善与大脑灰质皮质厚度呈正相关。

目前,有氧运动对MCI患者海马影响的相关研究较多,虽然部分结果可能存在异质性,但大部分研究都表明不同的有氧运动均能有效地延缓或逆转MCI患者海马体积的萎缩。Brinke等^[42]将招募的66例老年女性MCI患者随机分为有氧运动组、抗阻运动组和平平衡训练组,6月的干预结束后,有氧运动组较其他组可见明显左侧海马体积增加。在一项横断面研究中,Makizako等^[43]招募310例MCI患者进行为期2周的中等强度有氧运动干预,结果可见海马体积萎缩的延缓,且认为海马体积的萎缩与记忆力的下降密切相关。通过6 min步行测试对91例MCI受试者的运动能力进行评估,结果表明,受试者的运动能力与海马、左侧中颞回和中枕回区域的灰质体积相关^[44]。

5 有氧运动对MCI脑白质的影响

目前国内外开展的针对有氧运动对MCI患者进行干预的DTI研究数量较少。Takehiko等^[45]纳入323例MCI老年人进行试验,受试者分别进行低、中强度的运动训练,结果分析发现中等强度的运动训练与白质病变呈负相关,且未见到低强度的运动训练对白质萎缩的影响。Ding等^[46]共招募26例认知正常老年人和55例aMCI患者,研究发现,最大耗氧量与白质纤维素的完整性呈正相关,且白质纤维素的完整性与执行功能呈正相关。Teixeira等^[47]也发现,有氧运动与额叶、颞叶、顶叶和枕叶区域(纵束、枕叶和胼胝体)的FA值呈正相关,与MD及径向弥散率(radial diffusivity, RD)呈负相关。

6 有氧运动对MCI患者脑结构影响的可能机制

有氧运动减缓MCI患者认知相关脑区萎缩的作用已被大量研究证实,但其具体机制并不明确。在脑老化过程中主要表现为突触、基因表达及神经递质的改变,故运动对MCI患者脑结构改变的机制也多基于这三个方面进行探讨。

6.1 突触可塑性

突触是神经元之间或神经元与靶细胞之间相互接触、传递信息的部位,是神经系统执行各种功能的基本结构,突触形态结构的变化是MCI神经病理改变的特征之一^[48]。而有氧运动被认为可以改善突触长时程增强(long-term potentiation, LTP)现象减弱所导致的认知能力下降,还可以调节突触数量的减少以及突触体膜流动性的下降^[49-51],从而在一定程度上对脑结构产生影响,减缓甚至逆转大脑结构的萎缩。

6.2 基因表达

C-Fos基因失活和脑源性神经营养因子(Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF)表达的减少也是脑老化的重要因素。Jee等^[52]研究发现,AD大鼠可见长期记忆功能的损害和特定脑区c-Fos阳性表达细胞数量的减少,而长时间的跑步机锻炼

不仅可缓解长期记忆障碍,还能增强大鼠的 c-Fos 蛋白表达。此外还有研究表明,有氧运动可显著增强 MCI 患者 BDNF 阳性表达^[53,54],且 BDNF 阳性表达的增强具有明显的时间效应^[55]。进一步说明,有规律的有氧运动可增加 c-Fos 基因和 BDNF 的表达,从而防止或者延缓 MCI 患者脑区的萎缩,改善认知功能障碍。

6.3 神经递质

神经递质对人的认知和运动能力都有重要的调节作用,而运动对神经递质同样产生重要影响^[56]。徐波等^[57]也证实 7 周的游泳训练能使 SD 大鼠的学习记忆能力显著提高,并发现相关脑区神经递质的含量显著增加,表明有氧运动可能调控着神经递质从而减缓大脑相关脑区结构的萎缩,保留甚至恢复 MCI 患者的认知功能。

7 小结

在目前国内外的临床治疗过程中,尚无明确有效的、公认的治疗痴呆的手段,现有的共识也多认为,早期诊断、干预将是改善痴呆预后的关键手段之一,因而寻求一种真实有效的手段对 MCI 进行早期干预,已成为目前认知障碍领域的关注热点之一。规律性的有氧运动已被证明是有效且无明显副作用的干预措施之一。基于结构影像学技术的相关研究也取得较大进展,证实有氧运动确实可以有效延缓 MCI 患者灰质和白质的萎缩,甚至增加相关脑区的体积。但在既往研究中,仍存在许多不足。首先,目前国内外对有氧运动的定义尚不够明确,在干预过程中,具体运动形式、运动周期及运动强度都存在较大的争议,这必将会在不同程度上导致有氧运动的干预结果的差异;第二, MCI 具有多种亚型,不同亚型之间在临床表现及病理变化等方面都有差异,但在以往的大部分研究中并未对此进行明确区分,大部分都是较笼统的归纳为 MCI 患者,这势必会在一定程度上提高试验结果的异质性;其次,在之前的研究中,并不都是严格规范的随机对照试验,试验设计及实施过程中也存在很多不合理之处。综上所述,既往研究由于自身的一些不足,存在较大的异质性,其结果也存在一定争议,而且目前对于有氧运动对脑结构影响的机制也并不明确。此外,目前有氧运动干预 MCI 患者认知功能的研究多为功能磁共振成像研究,结构磁共振成像的相关研究较少,尤其 DTI 的研究更少。因此在今后的研究中,还需要更多大样本、多中心、设计合理、操作可行的随机双盲对照试验,来与现有的研究结果进行比较,从而能更好地指导痴呆及 MCI 的临床康复。

参考文献

[1] Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, et al. Mild cognitive impairment [J]. Arch Neurol, 2009, 66: 1447-1455.
[2] Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment [J]. J Intern Med, 2004, 256: 240-246.
[3] Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review [J]. JAMA, 2014, 312: 2551.

[4] 周亚同. 如何直面人口老龄化挑战[J]. 人民论坛, 2018, 27: 94-95.
[5] Nie H, Xu Y, Liu B, et al. The prevalence of mild cognitive impairment about elderly population in China: a meta-analysis [J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2011, 26: 558-563.
[6] Fei M, Qu YC, Wang T, et al. Prevalence and Distribution of Cognitive Impairment no Dementia (CIND) Among the Aged Population and the Analysis of Socio-demographic Characteristics The Community-based Cross-sectional Study [J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2009, 23: 130-138.
[7] 刘晋, 赵敬堃, 段淑荣, 等. 轻度认知障碍的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17: 2170-2173.
[8] 王金芳, 张玉梅. 基于体素的形态学分析在认知障碍领域的应用[J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11: 56-59.
[9] Ganguli M, Dodge HH, Shen C, et al. Mild cognitive impairment, amnesic type An epidemiologic study [J]. Neurology, 2004, 63: 115-121.
[10] Mohammad D, Chan P, Bradley J, et al. Acetylcholinesterase inhibitors for treating dementia symptoms - a safety evaluation [J]. Expert Opin on Drug Saf, 2017, 16: 1009-1019.
[11] Tricco AC, Soobiah C, Berliner S, et al. Efficacy and safety of cognitive enhancers for patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis[J]. CMAJ, 2013, 185: 1393-1401.
[12] Cooper C, Li R, Lyketsos C, et al. Treatment for mild cognitive impairment: systematic review [J]. Br J Psychiatry, 2013, 203: 255-264.
[13] 夏锐, 周文姬, 郑国华. 运动疗法对轻度认知障碍患者注意力影响的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12: 55-57.
[14] Öhman H, Savikko N, Strandberg TE, et al. Effect of physical exercise on cognitive performance in older adults with mild cognitive impairment or dementia: a systematic review [J]. Dement Geriatric Cogn Disord, 2014, 38: 347-365.
[15] Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials [J]. Psychosom Med, 2010, 72: 239-252.
[16] Zheng G, Xia R, Zhou W, et al. Aerobic exercise ameliorates cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. Br J Sports Med, 2016, 50: 1443-1450.
[17] Varma VR, Tang X, Carlson MC. Hippocampal sub-regional shape and physical activity in older adults [J]. Hippocampus, 2016, 26: 1051-1060.
[18] Brown BM, Peiffer JJ, Martins RN. Multiple effects of physical activity on molecular and cognitive signs of brain aging: can exercise slow neurodegeneration and delay Alzheimer's disease?[J]. Mol Psychiatry, 2013, 18: 864-874.
[19] 贺永. 阿尔茨海默病的神经影像学研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2012, 39: 811-815.
[20] 赵维纳, 于洋, 孙丽, 等. 血管性认知障碍的结构影像学研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2017, 12: 51-54.
[21] 廖金敏, 王希林, 刘晓鲁. 高血压共病抑郁的脑结构磁共振研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15: 442-444.
[22] 李旺, 牛朝诗. 磁共振成像在帕金森病诊断中的研究进展[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2017, 30: 180-184.
[23] Tabatabaei-Jafari H, Shaw ME, Cherbuin N. Cerebral atrophy in mild cognitive impairment: A systematic review with meta-analysis [J]. Alzheimers Dement, 2015, 1: 487-504.
[24] Whitwell JL, Jr JC. Comparisons between Alzheimer disease, frontotemporal lobar degeneration, and normal aging with brain mapping [J]. Top Magn Reson Imaging, 2005, 16: 409-425.
[25] 于洋, 尹昌浩. 轻度认知障碍患者脑结构与功能网络变化的研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2015, 21: 653-656.
[26] Apostolova LG, Dutton RA, Dinov ID, et al. Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps [J]. Arch Neurol, 2006, 63: 693-699.
[27] 李亚迪, 何慧瑾, 冯晓源, 等. 基于体素的 MRI 形态学测量对遗忘型轻度认知障碍和轻度阿尔茨海默病脑灰质萎缩的研究[J]. 中国临床神经科学, 2010, 18: 236-242.
[28] Yasmin H, Nakata Y, Aoki S, et al. Diffusion abnormalities of the uncinate fasciculus in Alzheimer's disease: diffusion tensor tract-specific analysis using a new method to measure the core of the tract [J].

Neuroradiology, 2008, 50: 293-299.

[29] Sexton CE, Kalu UG, Filippini N, et al. A meta-analysis of diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2011, 32: 2322-2325.

[30] Bozzali M, Giulietti G, Basile B, et al. Damage to the cingulum contributes to alzheimer's disease pathophysiology by deafferentation mechanism[J]. Hum Brain Mapp, 2012, 33: 1295-1308.

[31] 杨延辉, 梁佩鹏, 秦文, 等. 轻度认知障碍患者背外侧前额叶白质的DTI研究[J]. 临床放射学杂志, 2010, 29: 432-435.

[32] Dimitra S, Verganelakis DA, Gotsis E, et al. Diffusion tensor imaging (DTI) in the detection of white matter lesions in patients with mild cognitive impairment (MCI) [J]. Acta Neurologica Belgica, 2013, 113: 441-451.

[33] Goldstein FC, Mao H, Wang L, et al. White Matter Integrity and Episodic Memory Performance in Mild Cognitive Impairment: A Diffusion Tensor Imaging Study [J]. Brain Imaging Behav, 2009, 3: 132-141.

[34] Bherer L, Erickson KI, Liu-Ambrose T. A Review of the Effects of Physical Activity and Exercise on Cognitive and Brain Functions in Older Adults [J]. J Aging Res, 2013, 2013: 1-8.

[35] Cespon J, Miniussi C, Pellicciari MC. Interventional programmes to improve cognition during healthy and pathological ageing: Cortical modulations and evidence for brain plasticity [J]. Ageing Res Rev, 2018, 43: 81-98.

[36] 宁秋芬, 张晓莉, 周刚柱. 抗抑郁药联合有氧运动对抑郁症的早期治疗阶段的临床疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2018, 47: 675-677.

[37] Shimada H, Makizako H, Doi T, et al. Effects of Combined Physical and Cognitive Exercises on Cognition and Mobility in Patients With Mild Cognitive Impairment: A Randomized Clinical Trial[J]. J Am Med Dir Assoc, 2018, 19: 584-591.

[38] Köbe T, Witte AV, Schnelle A, et al. Combined omega-3 fatty acids, aerobic exercise and cognitive stimulation prevents decline in gray matter volume of the frontal, parietal and cingulate cortex in patients with mild cognitive impairment [J]. Neuroimage, 2016, 131: 226-238.

[39] Yang H, Leaver AM, Siddarth P, et al. Neurochemical and Neuroanatomical Plasticity Following Memory Training and Yoga Interventions in Older Adults with Mild Cognitive Impairment [J]. Front Aging Neurosci, 2016, 8: 277.

[40] Porat S, Goukasian N, Hwang KS, et al. Dance Experience and Associations with Cortical Gray Matter Thickness in the Aging Population [J]. Dement Geriatr Cogn Dis Extra, 2017, 6: 508-517.

[41] Reiter K, Nielson KA, Smith TJ, et al. Improved Cardiorespiratory Fitness Is Associated with Increased Cortical Thickness in Mild Cognitive Impairment[J]. J Int Neuropsychol Soc, 2015, 21:757-767.

[42] Ten Brinke LF, Bolandzadeh N, Nagamatsu LS, et al. Aerobic exercise increases hippocampal volume in older women with probable

mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial [J]. Br J Sports Med, 2015, 49: 248-254.

[43] Makizako H, Liu-Ambrose T, Shimada H, et al. Moderate-Intensity Physical Activity, Hippocampal Volume, and Memory in Older Adults With Mild Cognitive Impairment [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2015, 70: 480-486.

[44] Makizako H, Shimada H, Doi T, et al. Six-Minute Walking Distance Correlated with Memory and Brain Volume in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Voxel-Based Morphometry Study [J]. Dement Geriatr Cogn Dis Extra, 2013, 3: 223-232.

[45] Doi T, Makizako H, Shimada H, et al. Objectively measured physical activity, brain atrophy, and white matter lesions in older adults with mild cognitive impairment [J]. Exp Gerontol, 2015, 62: 1-6.

[46] Ding K, Tarumi T, Zhu DC, et al. Cardiorespiratory Fitness and White Matter Neuronal Fiber Integrity in Mild Cognitive Impairment [J]. J Alzheimers Dis, 2017, 61: 729-739.

[47] Teixeira CVL, Rezende TJ, Weiler M, et al. Relation between aerobic fitness and brain structures in amnesic mild cognitive impairment elderly [J]. Age, 2016, 38: 1-9.

[48] 王芳芳, 张冰. 轻度认知障碍病人miRNA与脑DTI的相关性研究[J]. 国际医学放射学杂志, 2016, 39: 361-365.

[49] Cooper CI, Moon HY, van Praag H. On the Run for Hippocampal Plasticity[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018, 8: a29736.

[50] 郑妍, 刘忠民, 陈桂秋, 等. 运动对脑老化时海马神经结构和功能的影响[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17: 1537-1539.

[51] 马春莲, 丁海超, 梅志强, 等. 中等强度游泳运动对海马突触可塑性的调节[J]. 体育科学, 2018, 38: 34-39.

[52] Jee Y, Ko I, Sung Y, et al. Effects of treadmill exercise on memory and c-Fos expression in the hippocampus of the rats with intracerebroventricular injection of streptozotocin[J]. Neurosci Lett, 2008, 443: 188-192.

[53] Suzuki T, Shimada H, Makizako H, et al. A Randomized Controlled Trial of Multicomponent Exercise in Older Adults with Mild Cognitive Impairment[J]. PLoS One, 2013, 8: e61483.

[54] Nascimento CMC, Pereira JR, Pires De Andrade L, et al. Physical Exercise Improves Peripheral BDNF Levels and Cognitive Functions in Mild Cognitive Impairment Elderly with Different BDNF Val66Met Genotypes [J]. J Alzheimers Dis, 2014, 43: 81-91.

[55] Jensen CS, Hasselbalch SG, Waldemar G, et al. Biochemical Markers of Physical Exercise on Mild Cognitive Impairment and Dementia: Systematic Review and Perspectives [J]. Front Neurol, 2015, 6: 187.

[56] 王启荣, 周钰杰. 运动与单胺类神经递质之间关系的研究进展[J]. 体育科研, 2012, 33: 70-73.

[57] 徐波, 季浏, 林龙年, 等. 游泳训练对大鼠学习记忆和脑内神经递质的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2004, 23: 261-265.

(本文编辑:王晶)