

徐明胜,孙开宏. 运动对阿尔茨海默病的改善作用及机制 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(4): 169–176.

Xu MS, Sun KH. Ameliorative effect of exercise on Alzheimer's disease and related mechanisms [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(4): 169–176.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.04.017

运动对阿尔茨海默病的改善作用及机制

徐明胜¹, 孙开宏^{2*}

(1.扬州工业职业技术学院体育部,江苏 扬州 225127;2.常州纺织服装职业技术学院体育部,江苏 常州 213164)

【摘要】 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的发病机制是当前生命医学领域的研究焦点之一。运动可作为改善神经退行性疾病的重要手段,研究证实,有氧运动、抗阻运动和多模式运动组合均可显著改善 AD。分析发现,其发病机制与运动抑制炎症反应、优化星形胶质细胞和小胶质细胞激活状态、促进海马神经发生以及改善血脑屏障功能密切相关。本文通过对不同运动方式在改善 AD 中的作用及其机制进行综述,并做出展望,以期为 AD 的运动防治提供理论和实验依据。

【关键词】 运动;阿尔茨海默病;神经炎症;神经发生;血脑屏障

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2025) 04-0169-08

Ameliorative effect of exercise on Alzheimer's disease and related mechanisms

XU Mingsheng¹, SUN Kaihong^{2*}

(1. Department of Physical Education, Yangzhou Polytechnic Institute, Yangzhou 225127, China.

2. Department of Physical Education, Changzhou Vocational Institute of Textile and Garment, Changzhou 213164)

【Abstract】 The pathogenesis of Alzheimer's disease (AD) is a key research focus in the field of life sciences. Exercise serves as an important intervention for ameliorating neurodegenerative diseases, and aerobic exercise, resistance training, and multimodal exercise combinations have been shown to significantly improve AD. Studies have shown that the pathogenesis of AD is closely associated with the regulatory effects of exercise in suppressing inflammatory responses, optimizing the activation of astrocytes and microglia, promoting hippocampal neurogenesis, and improving blood-brain barrier function. This article reviews the effects and mechanisms of different exercise method in improving AD and discusses future prospects, with the aim of providing a theoretical and experimental basis for the role of exercise in the prevention and treatment of AD.

【Keywords】 exercise; Alzheimer's disease; neuroinflammation; neurogenesis; blood-brain barrier

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种常见的神经退行性疾病。研究发现,神经炎症、胶质细胞、神经发生和血脑屏障功能等被认为是其发病机制中的关键环节^[1]。近年来,运动

[作者简介] 徐明胜 (1985—), 男, 硕士, 副教授, 研究方向: 体育锻炼与身心健康。E-mail: 454690870@qq.com

[通信作者] 孙开宏 (1976—), 男, 博士, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 运动改善神经系统疾病的机制。

E-mail: yztyskh@163.com

在神经炎症调控及 AD 预防中的潜在作用受到了广泛关注。研究显示,适宜的运动能够显著降低神经炎症水平,通过减少促炎因子的释放、促进抗炎因子的产生,以及调节免疫细胞的活性,达到保护神经系统健康的效果^[2]。此外,运动还能通过改善脑部血液循环、增强神经元的代谢活性等,来协助预防 AD 的发生^[3]。

小胶质细胞作为固有的免疫调节细胞,具有清除神经毒性蛋白质聚集体的功能^[4]。然而,小胶质细胞清除 β -淀粉样蛋白($\text{amyloid } \beta\text{-protein, A}\beta$)斑块的过程、损伤相关分子模式($\text{damage-associated molecular patterns, DAMPs}$)的激活、免疫衰老及其与星形胶质细胞的相互作用将导致神经炎症^[5-10]。研究小胶质细胞相关的信号传导机制对于理解 AD 发病机制具有重要意义。运动对神经炎症和 AD 具有积极的影响,通过影响骨骼肌产生的肌细胞因子、调节外周免疫系统、改变脂肪组织中的巨噬细胞类型,以及在大脑中上调抗炎细胞因子的表达来发挥抗炎作用^[11-14],并且通过减弱年龄相关的大脑促炎细胞因子的表达,激活小胶质细胞和星形胶质细胞,对海马神经发生产生有益的影响^[15]。运动还通过减少炎症反应和氧化应激来增强免疫功能,并改变 AD 大脑中的炎症模式和神经病理学特性^[16-17]。另外,减少外周炎症因子进入中枢神经系统还有助于恢复血脑屏障的完整性,增强认知功能,改善 AD^[18]。综上所述,通过调节免疫系统抗炎机制、对大脑神经炎症的影响以及对海马神经发生和血脑屏障功能的调节,运动可发挥积极的 AD 病理改善作用。

当前,有关运动改善 AD 的机制尚缺少系统性综述。鉴于此,本研究旨在全面梳理不同运动在改善 AD 中的作用,明确神经炎症、神经发生、血脑屏障等在 AD 发病中的关键作用,并深入探讨运动如何通过调控神经炎症等来防治 AD,以期为老年人制定个性化运动计划及非药物干预策略的开发提供理论支撑和研究方向。

1 运动对 AD 的改善作用

1.1 有氧运动对 AD 的改善作用

步行锻炼是一种被中老年人广泛接受和喜爱的体育活动。有研究通过对居住在疗养院中

的晚期 AD 患者进行为期 24 周,每周 4 次,每次 30 min 的步行锻炼干预^[8]。研究结果显示,患者的 6 min 步行测试分数和日常生活活动能力有所提高,同时在最低精神状态检查($\text{mini-mental state examination, MMSE}$)上的得分下降速度也得到减缓。此外,另一项研究为 8 名 AD 患者实施了为期 4 周的适应性跑步机训练,逐步增加运动强度和持续时间,直至达到最大摄氧量的 40%(初始速度为 2 km/h,初始持续时间为 20 min)^[9]。适应期后,患者每周进行两次跑步机步行,每次 30 min,持续 3 个月,可显著改善他们的认知功能。进一步的研究也表明,进行为期 6 个月,每周 5 次,每次 30~45 min 的步行锻炼,能有效地延缓 AD 患者日常生活能力和认知功能的下降,并降低他们跌倒的风险^[10]。这些研究结果都充分证明了步行锻炼对于改善和维持 AD 患者的生活品质具有重要的作用。

固定自行车运动是一种低冲击、非负重的有氧锻炼方式,其跌倒风险极低,特别适合 AD 患者。一项研究中,轻度 AD 患者被分为两组,一组进行每周 3 次,每次 40 min 的中等强度自行车运动,持续 3 个月,对照组则不进行此运动,结果表明,参与自行车运动的 AD 患者在认知功能上有显著改善^[11]。对于轻度 AD 患者,一项为期 16 周的运动计划,包括在跑步机和固定自行车上进行中高强度有氧运动,每周 3 次,每次 1 h,同样能够改善认知功能^[12]。还有研究发现,经过 6 个月的中等强度自行车运动和拉伸运动的结合干预,患有轻度至中度 AD 的老年人每周进行 3 次,每次 20~50 min 的锻炼,其认知能力下降的速度有所放缓,但结合运动的效果与单纯拉伸运动相比,并未显示出额外的认知效益^[13]。

鉴于老年人患 AD 的风险较高,选择适宜的有氧运动形式显得尤为重要。对于未曾有规律运动习惯的老年患者而言,步行锻炼是一个较为理想的选择。而对于轻度 AD 患者来说,选择具有吸引力且能够提供互动性的中等强度有氧运动,可对他们的整体身心健康带来更积极的影响。

1.2 抗阻运动对 AD 的改善作用

针对 24 项有关 AD 患者认知功能的运动干预研究进行了深入的荟萃分析,结果表明,不同形式运动干预均对整体认知功能产生积极影响,

其中,抗阻运动是改善 AD 患者认知功能的最有效运动方式(成为最佳干预方案的累积概率达 72.4%)^[14]。在一项研究中,对 23 名轻度 AD 患者进行了弹力带抗阻训练,每周进行 3 次上肢和下肢运动,为期 5 个月^[15]。在运动干预前后,采用一系列评估身体健康的方法,包括椅腿深蹲、单腿站立、定时出发测试、2 min 步行测试和步态能力评估。结果发现,抗阻运动后 AD 患者的肌肉力量、耐力和心血管功能均有显著改善。此外,长期抗阻运动可降低氧化应激,增加血清脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)和胰岛素样生长因子 I(insulin like growth factor-1, IGF-1)的分泌,并提高认知能力^[15]。研究表明,抗阻运动改善 AD 的机制与神经发生和神经可塑性增加有关,从而有助于抵抗大脑衰老的影响。进一步的研究对 9 月龄具有认知障碍的小鼠进行了阻力阶梯训练,结果显示,与未进行训练的小鼠相比,经过阻力训练小鼠的额叶皮层和海马的认知能力有所改善^[16]。此外,研究还发现,阻力训练对抑制神经炎症、A β 蛋白和 tau 蛋白的病理作用发挥以及改善突触可塑性有积极影响。另有研究也发现,55 名轻度认知障碍患者进行 16 周的抗阻运动后,其循环神经保护生长因子 IGF-1 水平显著升高,白细胞介素-15 水平则有所下降^[17]。抗阻运动对 AD 的认知功能、肌肉力量、耐力、心血管功能、神经发生和神经可塑性具有显著的改善效果,还能够通过降低氧化应激和神经炎症,有效抵抗大脑衰老的影响。

研究发现,每周进行 2 次的抗阻运动能够促进大脑可塑性,并与改善执行功能的表现存在正相关^[18]。抗阻运动能够提升肌肉力量、控制能力和协调性,且这些身体功能的提高对于执行功能亦产生正面效应^[19]。在各项认知功能中,记忆能力对运动干预的反应较为有限^[20],可能与抗阻运动促进脑部与记忆相关区域血流量增加有关^[21]。鉴于此,抗阻运动在临床康复方案中应得到更多的重视,因为其能显著提升 AD 患者的整体认知和记忆水平,有助于延缓患者的认知衰退。

1.3 多模式运动组合对 AD 的改善作用

多模式运动(multi component exercise)指通过 2 种或 2 种以上类型的运动进行干预,如有氧运动、力量/抗阻训练、平衡/协调性训练、柔韧性

训练等运动方式的组合^[22]。研究显示,对 AD 患者进行多种类型运动的联合干预越来越受到关注^[23]。AD 患者认知能力下降是由多种因素导致的,单一运动或认知干预对患者认知功能的影响相对较小。相比之下,运动和认知干预相结合更有效,因为它们可以相互作用。在轻度认知障碍患者中,与单一干预措施相比,运动与认知训练相结合可以在更短的时间内改善他们的认知功能和日常生活能力。基于运动游戏,作为一种融合了身体活动与认知挑战的复合训练方式,通过整合体育运动和交互式虚拟现实技术,构成了一种多元化的干预手段。例如,交互式身体-认知训练将固定自行车与虚拟现实旅游相结合,为患者提供自行车锻炼和认知刺激。有助于改善运动控制,增强额叶认知功能和神经可塑性,并显著改善整体认知(工作记忆、情景记忆和执行功能)^[24]。类似的新兴运动组合还需要进一步探究其功效。

最近的一项荟萃分析深入探讨了有氧运动、抗阻运动和多模式联合运动对 AD 患者认知功能的影响,结果显示多模式联合运动是增强执行功能的最有效方法(成为最佳选择的累积概率达 30.4%),相较于单纯的有氧运动或抗阻运动,多模式联合运动表现出更为显著的优势^[14]。另一研究表明,50 岁及以上人群应结合有氧和抗阻运动来改善大脑健康^[25]。在一项涉及中度 AD 患者(65~78 岁)的研究中,短期中等强度有氧运动(以最大心率的 60%骑自行车 20 min)与认知游戏相结合,可改善认知功能,增加功能活动时间^[26]。而另一项进行 6 个月训练的研究显示,AD 患者(84 岁)经过包括有氧、耐力、柔韧性和姿势训练的综合锻炼后,其身体和认知功能均显著增强^[27]。每次运动持续时间为 45~55 min,每周 2 次。提示,多模式运动引起的执行功能改善可能与感知-运动适应、神经纤维协调等运动任务有关。未来研究需深入探讨不同运动方式增强执行功能的神经生理学机制,以及对大脑结构和功能可塑性的影响。

2 运动改善 AD 的作用机制

2.1 运动通过减轻炎症反应改善 AD

运动具有普遍的抗炎作用且与骨骼肌局部

免疫适应的直接作用有关^[28]。骨骼肌生成并释放的肌因子(如 IL-6)在运动诱发的代谢变化中扮演着关键角色^[29]。运动时,IL-6 被大量释放来促进抗炎因子(如 IL-10)生成和降低促炎因子(如 TNF- α 和 IL-1 β)水平,从而缓解炎症反应^[30-31]。研究发现,定期运动可通过下调促炎因子(如 TNF- α 和 IL-1 β)和上调抗炎因子(如 IL-10)表达来调节外周免疫系统,降低细胞炎症水平^[32-33]。同时,运动亦可通过抑制海马中的补体信号通路来减轻细胞炎症反应,进而维持 AD 患者和小鼠模型中脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)中髓系细胞表达的触发受体 2(triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2)的水平,缓解 AD^[34-35]。研究发现,运动可能通过下调脂肪细胞、单核细胞和肝细胞等细胞上的 Toll 样受体 4(toll like receptor 4, TLR4)的表达,间接改变脂肪组织中的巨噬细胞的类型(从促炎(M1)型转变为抗炎(M2)型),进而减轻细胞炎症反应,降低患慢性病的风险^[36]。

此外,相对于 AD 患者,运动亦可通过减少促炎产物和增强抗炎标志物减轻其细胞炎症反应,进而缓解 AD^[33,37]。研究发现,运动通过上调抗炎因子(如 IL-10)和下调与年龄相关的大脑促炎细胞因子(如 IL-6、TNF- α)的表达及降低脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的炎症反应,从而改善老年小鼠的认知能力^[29,38]。表明运动可改变 AD 大脑中的炎症模式,并改变疾病的神经病理学特性。此外,运动亦可通过氧化应激来调节免疫系统,并增强神经可塑性(如增加老年人或 AD 患者的大脑体积和连接性)来改善 AD 患者的认知能力^[39-40]。表明运动通过影响骨骼肌局部免疫适应、调节外周免疫系统、改变脂肪组织巨噬细胞类型来减轻细胞炎症反应和氧化应激,进而增强免疫系统及神经可塑性,从而缓解 AD。然而,关于运动如何通过调节免疫系统和炎症反应来改善 AD 的具体发病机制尚待研究。

2.2 运动通过调节胶质细胞改善 AD

星形胶质细胞和小胶质细胞是大脑中主要的免疫调节细胞。而星形胶质细胞和小胶质细胞的激活会导致 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)分泌上调,GABA 过度释放,造成 A β 沉积增加,进而引发 AD^[41-42]。

运动已被证明可通过减少海马和皮层中电离钙结合适配分子 1(ionized calcium binding adapter molecule-1, Iba-1)和胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)阳性细胞的数量来激活小胶质细胞和星形胶质细胞,进而增强空间记忆^[43]。同时,运动可改善氯化铝(aluminum chloride, AlCl₃)/D-半乳糖(D-galactose, D-gal)处理的小鼠大脑中的小胶质细胞的过度激活,促进小胶质细胞的抗炎/修复表型,进而改善认知能力^[44]。小胶质细胞在免疫损伤时会因刺激从而释放促炎产物,而其持续激活可在 AD 神经炎症中起关键作用^[45]。研究表明,短期(10 d)的跑台训练能增强啮齿动物小胶质细胞的吞噬能力,改善其神经元损失和记忆障碍;长期(5 周)的跑台运动则能减轻转基因小鼠中海马小胶质细胞的激活状态,进而改善 AD^[46-47]。此外,对啮齿动物进行为期 12 周跑步计划后,发现其能促进海马的小胶质细胞从 M1 期向 M2 期转变,从而改善神经炎症、氧化应激和认知能力^[48]。这些作用部分由细胞膜上的模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)TLRs 和核苷酸寡聚结构域样受体(nucleotide binding oligomerization domain like receptors, NLRs)所介导。研究显示,6 周的跑台运动通过下调 AD 大鼠大脑中 TLR4、NF- κ B、TNF- α 和 IL-1 α 表达来降低其炎症反应,从而改善其记忆能力,缓解 AD^[41]。此外,另一项动物实验研究发现,阻断 NLRP3 介导的小胶质细胞激活可能是预防 AD 的潜在靶点,而运动可降低 AD 小鼠海马中 NLRP3 和 Caspase-1 的表达^[42,49]。表明运动或能通过靶向小胶质细胞 PRRs 来减轻神经炎症、增强认知功能,从而改善 AD。但现有研究多为动物实验,对人类长期效果及运动调节细胞因子机制、对大脑功能的影响路径尚待研究探索。

2.3 运动通过促进成年海马神经发生改善 AD

成年海马神经发生对学习和记忆至关重要,其失调与衰老相关的认知障碍及 AD 等神经退行性疾病的认知缺陷紧密相关。神经炎症是这些疾病的病理特征,会损害海马神经发生和认知能力。神经炎症会对成年海马神经发生以及认知能力产生负面影响,而运动作为一种有效的抗炎手段可以在一定程度上抵消这种负面效应^[50-51]。

运动被证明能显著促进海马神经发生^[52]。研究显示,成年海马神经发生(adult hippocampal neurogenesis, AHN)障碍往往先于 AD 症状出现,且 A β 聚集会进一步削弱成年海马中神经干细胞(neural stem cells, NSCs)的功能^[53-54],而运动能够改善神经炎症,进而促进 AHN 并增强记忆功能,从而改善 AD^[55]。此外,运动还能加速成年海马区新生神经元的生成与成熟,并通过提升 BDNF 水平来改善 AD 患者的认知功能^[56]。因此,运动不仅能够减轻神经炎症,还能增加神经元和神经胶质细胞数量,为 AD 患者的大脑功能提供有益支持^[37]。提示运动可通过减少神经炎症、促进海马神经的发生来增强认知功能,进而缓解 AD。但其具体机制尚存盲点,如运动如何调节神经炎症与海马神经发生的相互作用、最佳运动方案及其长期效应的研究。

2.4 运动通过保护血脑屏障改善 AD

血脑屏障功能障碍是 AD 病理学的一个关键特征^[57],其影响大脑 A β 的清除率、内皮细胞和周细胞功能、紧密连接完整性和小胶质细胞激活^[58-59]。当血脑屏障受损时,外周免疫细胞和炎症细胞因子可以进入中枢神经系统并引起神经炎症^[58,60],而运动可通过恢复血脑屏障中的紧密连接蛋白,逆转血脑屏障的渗漏^[61]。研究显示,体育锻炼可通过减少循环炎症(如降低 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 浓度)来保护 T2DM 患者的血脑屏障^[62]。对老年小鼠进行跑步运动干预后,发现其可限制炎症产物流入中枢神经系统,并增强小鼠大脑的突触可塑性和整体行为表现,进而预防与年龄相关的神经血管功能障碍^[63]。值得注意的是,不同强度的运动对 AD 小鼠神经炎症的改善效果相似^[64]。同时,不同类型的中等强度运动(每周 3~5 次,每次 1 h)亦有助于延迟 AD 的发作和治疗^[65]。综上,运动可通过改善神经炎症和增强海马神经发生来保护认知功能及恢复血脑屏障功能,从而缓解 AD。但关于最佳运动强度的研究,未来需更多研究来明确不同类型运动的具体效果及机制,以提供更为准确的理论支持。

3 总结与展望

研究证实,运动可显著改善 AD,运动能够抑制炎症因子的表达,缓解神经炎症,调控星形胶

质细胞和小胶质细胞的激活状态,减轻神经炎症并增强神经可塑性,促进海马区神经新生,改善认知功能,以及通过保护血脑屏障的完整性,从而延缓 AD 的病理进展。

本研究仍存在一定不足之处:①本研究虽表明运动在改善神经炎症、胶质细胞功能、海马神经发生以及血脑屏障保护等机制中的作用,但具体的分子信号通路仍不够深入。②不同的病程阶段、遗传背景及基础身体素质的个体干预效果缺乏深入探索。③本研究已探讨了有氧运动、抗阻运动及多模式运动的不同效果,但针对运动类型、强度、频率和持续时间的最优组合尚缺乏系统性研究,具体的“量效关系”仍有待进一步揭示。基于上述不足,提出以下展望:①分子机制研究:进一步聚焦运动干预在神经炎症、神经营养因子调控、A β 清除、自噬激活及血脑屏障保护中的分子机制,揭示其改善 AD 病理的作用路径,以及利用先进技术(如分子生物学技术)解析神经炎症的信号通路,明确其对脑功能的影响,为开发基于运动的精准干预策略和针对炎症靶点的创新治疗提供理论支持。②个性化运动干预:研究不同运动参数(如模式、强度、频率和持续时间)对 AD 分子调控的作用,结合患者特征(如年龄、性别、疾病阶段等),制定个性化运动方案。同时,重点探索抗阻运动在改善认知功能和肌肉力量中的作用,优化运动类型、强度和时间等参数的组合,以提高干预效果。③综合治疗策略:探索运动与药物、认知训练等疗法的协同增效机制,通过综合干预延缓 AD 进程。还可通过结合数字化健康技术(如可穿戴设备和人工智能),动态监测患者的运动状况及其对认知健康的影响,提供精准的干预和疗效评估支持。

参考文献:

- [1] 李少创,韩诚,秦亚莉,等. 阿尔茨海默病实验动物模型评述[J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(1): 131-145.
LI S C, HAN C, QIN Y L, et al. A review of experimental animal models of Alzheimer's disease [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(1): 131-145.
- [2] 王威丽,宋沧桑. 阿尔兹海默病发病机制的研究进展及临床用药[J]. 中国药物评价, 2019, 36(3): 204-209.
WANG W L, SONG C S. Recent advances in the pathogenesis of Alzheimer's disease and clinical medication

- [J]. Chin J Drug Eval, 2019, 36(3): 204-209.
- [3] 陈祥和, 仇啸, 刘驰, 等. 自噬: 运动改善神经退行性疾病的关键机制 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(10): 132-139.
- CHEN X H, QIU X, LIU C, et al. Autophagy: the critical mechanism of exercise in improving neurodegenerative diseases [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(10): 132-139.
- [4] CHAN K Y, WANG W, WU J J, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis [J]. Lancet, 2013, 381(9882): 2016-2023.
- [5] QASEEM A, SNOW V, THOMAS CROSS J Jr, et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American college of physicians and the American academy of family physicians [J]. Ann Intern Med, 2008, 148(5): 370-378.
- [6] SCHNEIDER L S, TARIOT P N, DAGERMAN K S, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease [J]. N Engl J Med, 2006, 355(15): 1525-1538.
- [7] MAHALAKSHMI B, MAURYA N, LEE S D, et al. Possible neuroprotective mechanisms of physical exercise in neurodegeneration [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(16): 5895.
- [8] VENTURELLI M, SCARSINI R, SCHENA F. Six-month walking program changes cognitive and ADL performance in patients with Alzheimer [J]. Am J Alzheimers Dis Other Demen, 2011, 26(5): 381-388.
- [9] ARCOVERDE C, DESLANDES A, MORAES H, et al. Treadmill training as an augmentation treatment for Alzheimer's disease: a pilot randomized controlled study [J]. Arq Neuropsiquiatr, 2014, 72(3): 190-196.
- [10] 吴丹, 黄葵. 步行对阿尔茨海默病患者认知功能和生活质量的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(26): 94-97.
- WU D, HUANG K. Effects of walking on cognitive function and quality of life in patients with Alzheimer's disease [J]. Chin J Mod Med, 2015, 25(26): 94-97.
- [11] YANG S Y, SHAN C L, QING H, et al. The effects of aerobic exercise on cognitive function of Alzheimer's disease patients [J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2015, 14(10): 1292-1297.
- [12] JENSEN C S, SIMONSEN A H, SIERSMA V, et al. Patients with Alzheimer's disease who carry the *APOE* ϵ 4 allele benefit more from physical exercise [J]. Alzheimers Dement (N Y), 2019, 5: 99-106.
- [13] YU F, VOCK D M, ZHANG L, et al. Cognitive effects of aerobic exercise in Alzheimer's disease: a pilot randomized controlled trial [J]. J Alzheimers Dis, 2021, 80(1): 233-244.
- [14] LV S, WANG Q, LIU W, et al. Comparison of various exercise interventions on cognitive function in Alzheimer's patients: a network meta-analysis [J]. Arch Gerontol Geriatr, 2023, 115: 105113.
- [15] AHN N, KIM K. Effects of an elastic band resistance exercise program on lower extremity muscle strength and gait ability in patients with Alzheimer's disease [J]. J Phys Ther Sci, 2015, 27(6): 1953-1955.
- [16] PORTUGAL E M M, VASCONCELOS P G T, SOUZA R, et al. Aging process, cognitive decline and Alzheimer's disease: can strength training modulate these responses? [J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2015, 14(9): 1209-1213.
- [17] LIU Y, CHU J M T, YAN T, et al. Short-term resistance exercise inhibits neuroinflammation and attenuates neuropathological changes in 3xTg Alzheimer's disease mice [J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 4.
- [18] TSAI C L, PAI M C, UKROPEC J, et al. Distinctive effects of aerobic and resistance exercise modes on neurocognitive and biochemical changes in individuals with mild cognitive impairment [J]. Curr Alzheimer Res, 2019, 16(4): 316-332.
- [19] TSAI C L, WANG C H, PAN C Y, et al. Executive function and endocrinological responses to acute resistance exercise [J]. Front Behav Neurosci, 2014, 8: 262.
- [20] FORTE R, BOREHAM C A G, LEITE J C, et al. Enhancing cognitive functioning in the elderly: multicomponent vs resistance training [J]. Clin Interv Aging, 2013, 8: 19-27.
- [21] SANDERS L M J, HORTOBÁGYI T, LA BASTIDE-VAN GEMERT S, et al. Dose-response relationship between exercise and cognitive function in older adults with and without cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2019, 14(1): e0210036.
- [22] SUZUKI T, SHIMADA H, MAKIZAKO H, et al. Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial [J]. BMC Neurol, 2012, 12(1): 128.
- [23] 尹丽琴, 汤长发, 罗伟强, 等. 多模式运动对轻度认知功能障碍老年人认知功能和神经可塑性的影响 [J]. 体育科学, 2022, 42(1): 78-87, 97.
- YIN L Q, TANG C F, LUO W Q, et al. Effect of multi-mode exercise on cognitive function and neuroplasticity in the elderly with MCI [J]. China Sport Sci, 2022, 42(1): 78-87, 97.
- [24] NAGAMATSU L S, HANDY T C, LIANG HSU C, et al. Resistance training promotes cognitive and functional brain

- plasticity in seniors with probable mild cognitive impairment [J]. Arch Intern Med, 2012, 172(8): 666–668.
- [25] MAILLOT P, PERROT A, HARTLEY A. Effects of interactive physical-activity video-game training on physical and cognitive function in older adults [J]. Psychol Aging, 2012, 27(3): 589–600.
- [26] ROGERS N T, STEPTOE A, CADAR D. Frailty is an independent predictor of incident dementia; Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 15746.
- [27] SAMPAIO A, MARQUES E A, MOTA J, et al. Effects of a multicomponent exercise program in institutionalized Elders with Alzheimer's disease [J]. Dementia (London), 2019, 18(2): 417–431.
- [28] METSIOS G S, MOE R H, KITAS G D. Exercise and inflammation [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2020, 34(2): 101504.
- [29] GOMES DA SILVA S, SIMÕES P S, MORTARA R A, et al. Exercise-induced hippocampal anti-inflammatory response in aged rats [J]. J Neuroinflammation, 2013, 10: 61.
- [30] OSTROWSKI K, HERMANN C, BANGASH A, et al. A trauma-like elevation of plasma cytokines in humans in response to treadmill running [J]. J Physiol, 1998, 513(Pt 3): 889–894.
- [31] WILSON L D, ZALDIVAR F P, SCHWINDT C D, et al. The pro-and anti-inflammatory cytokine response to exercise in adolescent swimmers [J]. Pediatr Asthma Allergy Immunol, 2009, 22(3): 95–100.
- [32] SPIELMAN L J, LITTLE J P, KLEGERIS A. Physical activity and exercise attenuate neuroinflammation in neurological diseases [J]. Brain Res Bull, 2016, 125: 19–29.
- [33] DE MIGUEL Z, KHOURY N, BETLEY M J, et al. Exercise plasma boosts memory and dampens brain inflammation *via* clusterin [J]. Nature, 2021, 600(7889): 494–499.
- [34] ZHANG S S, ZHU L, PENG Y, et al. Long-term running exercise improves cognitive function and promotes microglial glucose metabolism and morphological plasticity in the hippocampus of APP/PS1 mice [J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 34.
- [35] JENSEN C S, BAHL J M, ØSTERGAARD L B, et al. Exercise as a potential modulator of inflammation in patients with Alzheimer's disease measured in cerebrospinal fluid and plasma [J]. Exp Gerontol, 2019, 121: 91–98.
- [36] MCFARLIN B K, FLYNN M G, CAMPBELL W W, et al. Physical activity status, but not age, influences inflammatory biomarkers and toll-like receptor 4 [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2006, 61(4): 388–393.
- [37] WANG M, ZHANG H, LIANG J, et al. Exercise suppresses neuroinflammation for alleviating Alzheimer's disease [J]. J Neuroinflammation, 2023, 20(1): 76.
- [38] LITTLEFIELD A M, SETTI S E, PRIESTER C, et al. Voluntary exercise attenuates LPS-induced reductions in neurogenesis and increases microglia expression of a proneurogenic phenotype in aged mice [J]. J Neuroinflammation, 2015, 12: 138.
- [39] INGOLD M, TULLIANI N, CHAN C C H, et al. Cognitive function of older adults engaging in physical activity [J]. BMC Geriatr, 2020, 20(1): 229.
- [40] SELLAMI M, GASMI M, DENHAM J, et al. Effects of acute and chronic exercise on immunological parameters in the elderly aged; can physical activity counteract the effects of aging? [J]. Front Immunol, 2018, 9: 2187.
- [41] CHOI D H, KWON I S, KOO J H, et al. The effect of treadmill exercise on inflammatory responses in rat model of streptozotocin-induced experimental dementia of Alzheimer's type [J]. J Exerc Nutrition Biochem, 2014, 18(2): 225–233.
- [42] LONNEMANN N, HOSSEINI S, MARCHETTI C, et al. The NLRP3 inflammasome inhibitor OLT1177 rescues cognitive impairment in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(50): 32145–32154.
- [43] HE X F, LIU D X, ZHANG Q, et al. Voluntary exercise promotes glymphatic clearance of amyloid beta and reduces the activation of astrocytes and microglia in aged mice [J]. Front Mol Neurosci, 2017, 10: 144.
- [44] HAN H, ZHAO Y, DU J, et al. Exercise improves cognitive dysfunction and neuroinflammation in mice through Histone H3 lactylation in microglia [J]. Immun Ageing, 2023, 20(1): 63.
- [45] LENG F, EDISON P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? [J]. Nat Rev Neurol, 2021, 17(3): 157–172.
- [46] MELA V, MOTA B C, MILNER M, et al. Exercise-induced re-programming of age-related metabolic changes in microglia is accompanied by a reduction in senescent cells [J]. Brain Behav Immun, 2020, 87: 413–428.
- [47] KE H C, HUANG H J, LIANG K C, et al. Selective improvement of cognitive function in adult and aged APP/PS1 transgenic mice by continuous non-shock treadmill exercise [J]. Brain Res, 2011, 1403: 1–11.
- [48] ZHANG X, HE Q, HUANG T, et al. Treadmill exercise decreases A β deposition and counteracts cognitive decline in APP/PS1 mice, possibly *via* hippocampal microglia modifications [J]. Front Aging Neurosci, 2019, 11: 78.
- [49] ROSA J M, CAMARGO A, WOLIN I A V, et al. Physical

- exercise prevents amyloid β_{1-40} -induced disturbances in NLRP3 inflammasome pathway in the hippocampus of mice [J]. *Metab Brain Dis*, 2021, 36(2): 351–359.
- [50] MA C L, MA X T, WANG J J, et al. Physical exercise induces hippocampal neurogenesis and prevents cognitive decline [J]. *Behav Brain Res*, 2017, 317: 332–339.
- [51] RYAN S M, NOLAN Y M. Neuroinflammation negatively affects adult hippocampal neurogenesis and cognition: can exercise compensate? [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 61: 121–131.
- [52] GERBERDING A L, ZAMPAR S, STAZI M, et al. Physical activity ameliorates impaired hippocampal neurogenesis in the Tg4-42 mouse model of Alzheimer's disease [J]. *ASN Neuro*, 2019, 11: 1759091419892692.
- [53] KIM T A, SYTY M D, WU K, et al. Adult hippocampal neurogenesis and its impairment in Alzheimer's disease [J]. *Zool Res*, 2022, 43(3): 481–496.
- [54] SUNG P S, LIN P Y, LIU C H, et al. Neuroinflammation and neurogenesis in Alzheimer's disease and potential therapeutic approaches [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 701.
- [55] SUN L N, QI J S, GAO R. Physical exercise reserved amyloid-beta induced brain dysfunctions by regulating hippocampal neurogenesis and inflammatory response *via* MAPK signaling [J]. *Brain Res*, 2018, 1697: 1–9.
- [56] ABSHENAS R, ARTIMANI T, SHAHIDI S, et al. Treadmill exercise enhances the promoting effects of preconditioned stem cells on memory and neurogenesis in A β -induced neurotoxicity in the rats [J]. *Life Sci*, 2020, 249: 117482.
- [57] MONTAGNE A, ZHAO Z, ZLOKOVIC B V. Alzheimer's disease: a matter of blood-brain barrier dysfunction? [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(11): 3151–3169.
- [58] PROFACI C P, MUNJI R N, PULIDO R S, et al. The blood-brain barrier in health and disease: Important unanswered questions [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(4): e20190062.
- [59] WANG D, CHEN F, HAN Z, et al. Relationship between amyloid- β deposition and blood-brain barrier dysfunction in Alzheimer's disease [J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 695479.
- [60] TAKATA F, NAKAGAWA S, MATSUMOTO J, et al. Blood-brain barrier dysfunction amplifies the development of neuroinflammation: understanding of cellular events in brain microvascular endothelial cells for prevention and treatment of BBB dysfunction [J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 661838.
- [61] MAŁKIEWICZ M A, SZARMACH A, SABISZ A, et al. Blood-brain barrier permeability and physical exercise [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 15.
- [62] BERTRAM S, BRIXIUS K, BRINKMANN C. Exercise for the diabetic brain: how physical training may help prevent dementia and Alzheimer's disease in T2DM patients [J]. *Endocrine*, 2016, 53(2): 350–363.
- [63] SOTO I, GRAHAM L C, RICHTER H J, et al. APOE stabilization by exercise prevents aging neurovascular dysfunction and complement induction [J]. *PLoS Biol*, 2015, 13(10): e1002279.
- [64] ROBISON L S, POPESCU D L, ANDERSON M E, et al. Long-term voluntary wheel running does not alter vascular amyloid burden but reduces neuroinflammation in the Tg-SwDI mouse model of cerebral amyloid angiopathy [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 144.
- [65] PAHLAVANI H A. Exercise therapy to prevent and treat Alzheimer's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1243869.

[收稿日期]2024-04-18