

重视运动在痴呆防治中的作用

陈先文

【关键词】 痴呆； 身体锻炼； 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2010.03.004

痴呆是老年人群中的常见疾病综合征,据估计仅阿尔茨海默病(AD)在全球 65 岁以上人口中的患病率即达 2%~6%,我国有近 500 万例老年性痴呆患者,而且发病率和患病率伴随人口的老齡化均呈上升趋势,痴呆的防治已成为重大的公共卫生课题。虽然,目前正在开发研究中的痴呆治疗药物种类很多,但其中大多数并未被证实有确切的疗效,临床实际使用的治疗药物的作用十分有限,痴呆尚无法通过药物预防或治愈。越来越多的研究证据显示,非药物干预措施,例如:健康饮食,运动,社会活动,脑力活动,戒烟,控制高血压、糖尿病、肥胖等脑血管病危险因素,不仅能够改善体质,而且还可改善脑功能和认知功能,在痴呆防治中的作用正逐渐受到重视^[1-3]。在上述非药物性防治措施中,运动因其多方面收益和方便、经济、安全等原因尤其引人注目。目前在国内的痴呆防治工作中,普遍存在重药物治疗、轻非药物治疗的倾向,在痴呆防治临床和基础研究中运动锻炼的作用重视不够。本文拟对这方面的研究进展作一简介,希望对推动国内运动与痴呆防治工作有所帮助。

一、运动与痴呆的流行病学研究

有多项流行病学调查对运动与认知功能及痴呆之间的关系进行了研究,其中大多数研究设计为纵向队列研究,研究目的是观察运动锻炼对老年人群认知功能障碍和痴呆是否具有保护作用^[4-16]。从基线评价至随访观察的时间大多为 2~8 年,少数长达 30 年。运动评估的方法采用问卷调查,由受试者自己报告,被评估的运动形式和强度标准各不相同。研究对象多为中老年人,但具体年龄段和性别随研究方法不同而各异。主要观察指标包括不同

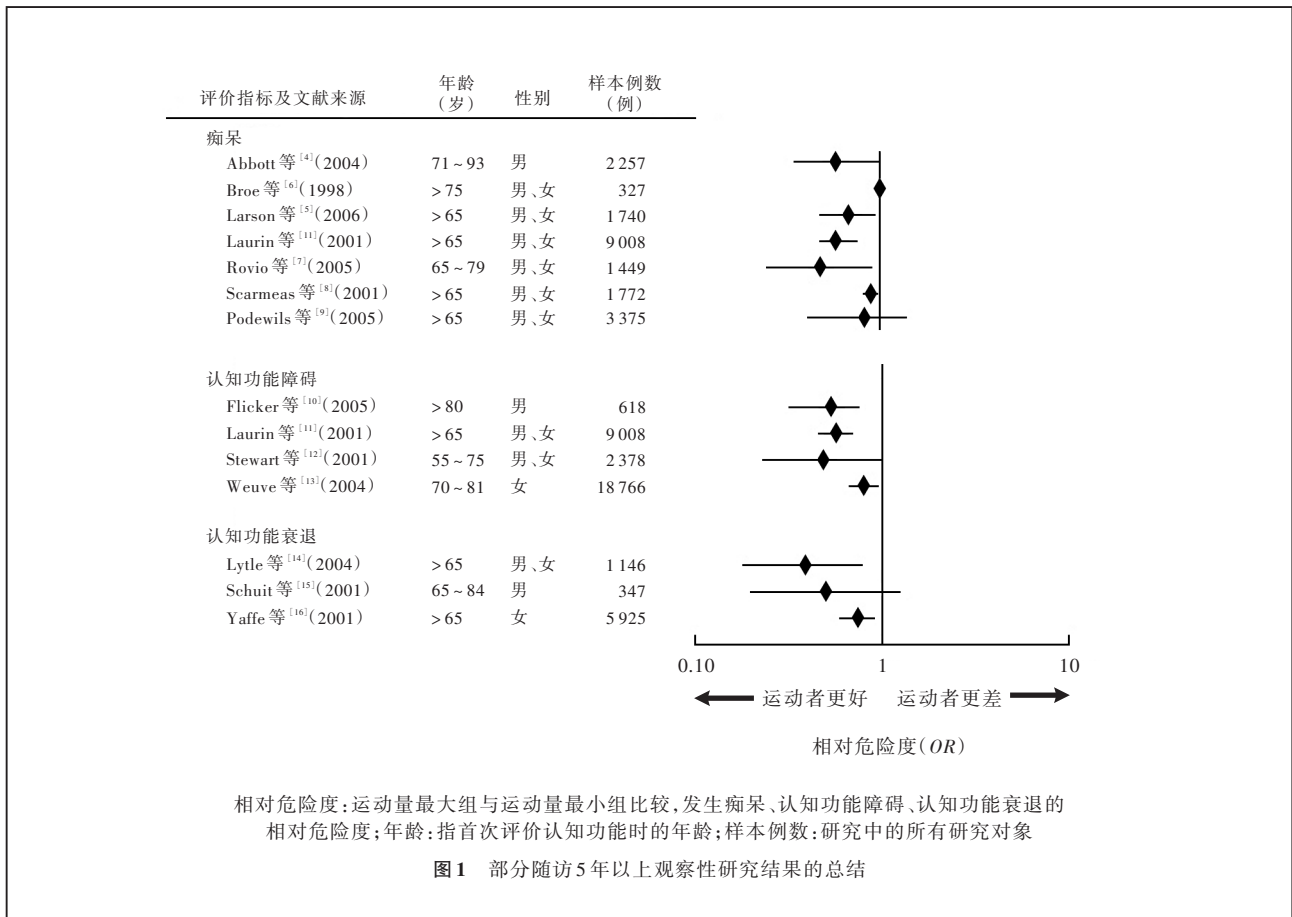
运动量中老年人衰老相关的认知功能下降程度,总体痴呆、阿尔茨海默病或血管性痴呆(VaD)、轻度认知损害(MCI)发生率,以及不同运动量对衰老相关认知功能减退和痴呆发病危险度的影响。部分随访 5 年以上的纵向研究总结于图 1^[1,4-16]。

Larson 等^[5]进行的一项纵向队列研究最具代表性。此项研究主要观察老年人群运动活动与阿尔茨海默病发生率之间的关系。受试者为 1740 例认知功能正常的 65 岁以上老年人,在研究初始阶段要求受试者报告过去一年中每周参加各项体育运动的次数,如行走、远足、骑自行车、健美操、游泳、力量训练等,每次运动时间至少 15 min 以上,同时还对一些可能的影响因素进行登记,例如,自我估计的健康状况、所患疾病、生活方式(如吸烟、饮酒)、遗传性危险因素(如 ApoEε4 等位基因型)。经过平均 6.20 年的随访观察,其中 158 例被诊断为阿尔茨海默病,在调整相关变量后,每周运动 3 次以上的受试者阿尔茨海默病发生率(13/1000 人年)显著低于每周运动次数少于 3 次者(19.70/1000 人年)。运动降低发病风险最明显的是那些初始体能测试[10 英尺(3.05 m)行走时间]较差的老年人。

其他研究的设计与 Larson 等^[5]相似。综合各项研究结果,除个别研究外^[8],绝大多数研究均显示中至高强度的运动锻炼组受试者认知功能减退和痴呆发生率低于低强度或无运动锻炼组,运动锻炼可以降低痴呆发病的相对危险度。提示:运动对中老年人群认知功能障碍和痴呆具有保护作用。

虽然有许多证据显示运动能够降低总体痴呆发生的相对危险度,但运动对不同类型痴呆的保护作用强度是否一致,尚无定论。运动对阿尔茨海默病的保护作用已获得较多研究证据的支持,目前多项大型流行病学调查研究均显示运动可以显著降低阿尔茨海默病发病的相对危险度^[4,5,7,11,17]。至于

作者单位:230022 合肥,安徽医科大学第一附属医院神经内科,Email:chxwmail@yahoo.com.cn



运动对血管性痴呆的保护作用文献报道相对较少, 而且不同研究结果之间存在较大差异, 有些研究虽然发现运动组受试者发生血管性痴呆的相对危险度降低, 但未达到统计学意义^[4,11,17]。不过, 最近意大利的一项流行病学调查研究报道了运动可以降低血管性痴呆的发生风险, 但对阿尔茨海默病无作用^[18]。加拿大的一项研究显示, 运动对老年女性未达痴呆标准的血管性认知损害(VCI)患者具有保护作用, 但对作为阿尔茨海默病前期表现的轻度认知损害无作用^[19]。这些研究结果提示: 运动对阿尔茨海默病和血管性痴呆的保护效应是否存在差异, 仍需进一步研究结果加以证实。

运动对痴呆的保护效应受到许多因素的调节, 例如运动持续时间与强度、年龄、性别、痴呆有关等位基因型等因素均可能影响运动锻炼的效果。有学者对不同运动强度的痴呆保护效应进行探讨, 总体看结果不一, 有些认为运动的保护效应有显著的量效关系, 有些则认为无量效关系。加拿大开展的护士健康研究(NHS)中的一项试验, 根据运动量大小将参与研究的 18766 例 60 岁以上女性受试者分

为 5 组, 10 年后随访发现, 运动量较大者认知功能测验成绩良好, 经校正其他干扰因素后运动量最大组受试者多项认知功能测验成绩显著高于运动量最小组^[13]。两年后再次随访, 仍然显示运动量最大组受试者认知功能衰退速度最慢。在 Lytle 等^[14]进行的一项流行病学调查研究中, 根据运动量将 1146 例 65 岁以上的老年人分为无运动、中等运动量、大运动量 3 组, 大运动量组指每周至少进行 3 次有氧运动, 每次超过 30 min, 随访发现大运动量组受试者认知功能衰退风险显著降低。美国的一项病例-对照研究显示, 中等强度运动可显著降低中老年人群发生轻度认知损害的风险且无性别差异, 而低强度或高强度运动活动则无此效应^[20]。虽然有不少研究结果提示运动水平与保护效应之间存在一定的量效关系, 但不同研究设计的有效运动的持续时间和强度并无统一标准, 因此很难确定最佳运动量。值得欣慰的是, 已有许多研究发现那些几乎不进行运动锻炼的老年人只要进行低水平运动即可从中获得显著效益^[5-7]。因此, 对所有人都应该推荐低至中等强度的运动, 例如: 每周步行 3 次, 每次 30 min。

不同年龄人群运动锻炼对预防或推迟老年期认知功能障碍或痴呆是否都有益? 已发表的大多数研究是研究老年期运动对认知功能的保护作用, 也有几项研究对青年或中年期运动活动与老年期认知功能之间的关系作了观察, 随访时间均长达 20~30 年。芬兰的一项研究利用其他队列研究登记的中年期运动锻炼资料, 对 1449 例 65~79 岁老年人的认知功能进行分析, 平均随访 21 年, 在调整众多干扰因素后, 发现中年期每周至少 2 次休闲运动能够显著降低老年期发生痴呆的风险, 其相对危险度降低幅度与老年期运动锻炼效应相当^[7]。因此, 中年期的运动锻炼与老年期的运动锻炼一样, 均有可能对防止老年性痴呆的发生有益。Andel 等^[21]根据瑞典双生子数据库中登记的运动活动资料, 对中年期运动活动与老年性痴呆之间的相关性进行分析, 亦发现中年期经常性运动活动可降低老年性痴呆的发生风险。另外, 还有一项研究亦显示, 更早年龄段(15~25 岁)体育锻炼有助于保持或改善老年期认知功能, 不过这种效应仅见于男性, 在女性受试者中未发现这种相关性^[22]。

性别因素也可能影响运动对痴呆或认知功能障碍的保护效应, 但研究结果不尽一致。Dik 等^[22]报告, 年轻时经常运动锻炼的男性受试者老年期解决问题的速度更快, 女性受试者则未发现这种相关性。Middleton 等^[19]则报告, 运动能够降低女性血管性认知功能障碍(VCD)的发病风险, 而男性无此效应。Geda 等^[20]的一项病例-对照研究显示, 运动降低轻度认知损害的风险无性别差异性。

ApoE 基因多态性是阿尔茨海默病发病的重要危险因素, *ApoEε4* 等位基因增加阿尔茨海默病的发病风险, *ApoEε2* 等位基因可降低阿尔茨海默病发病风险。*ApoE* 基因多态性是否与其他危险因素或保护因素存在直接相互作用, 是很多研究关注的问题。一项研究对 *ApoE* 基因多态性与运动保护效应进行了专门分析, 研究结果显示, 无论何种 *ApoE* 基因型, 运动组罹患痴呆或阿尔茨海默病的风险均显著低于非运动组, 但运动因素的保护效应以 *ApoEε4* 等位基因型受试者最为显著, 提示运动锻炼有助于抵消 *ApoEε4* 等位基因带来的不利影响^[7]。但是, 该研究结果并未得到其他研究的证实, 例如, Podewils 等^[9]的一项研究发现, 运动活动较多者痴呆发生率较低, 但这种差异仅在不携带 *ApoEε4* 等位基因的老

年人群中才有显著性意义。显然, *ApoEε4* 等位基因对运动性痴呆保护效应的影响尚有待研究。

上述研究结果提示: 经常运动的老年人其认知功能优于不运动或极少运动的老年人, 前者发生痴呆的相对危险度显著低于后者; 而且, 经常运动者中年龄相关性痴呆(阿尔茨海默病或血管性痴呆)发生率较低。有些问题的研究结果尚未达到一致性, 需要进一步研究, 例如: 运动对不同类型痴呆的保护效应是否存在差异, 运动效应是否受到性别、痴呆相关基因型的影响等。

二、运动干预对认知功能影响的随机对照临床研究

虽然上述流行病学调查研究提示运动对中老年人认知功能减退可能具有一定的保护作用, 但这些研究均属观察性研究, 并不能确定二者之间的因果关系。近年来, 不断有随机对照试验(RCT)见诸文献报道, 虽然结果各异, 但为深入认识运动与认知功能之间的关系提供了更多、更具说服力的资料。

Colcombe 和 Kramer^[23]对 1966-2001 年发表的 18 项随机对照临床试验结果进行 Meta 分析, 以评价有氧运动对非痴呆老年人群认知功能的改善作用, 结果显示, 有氧运动对非痴呆老年人认知功能改善有中等效应。进一步分析发现, 虽然运动锻炼对认知功能改善的领域十分广泛, 但以执行控制能力提高最为显著, 包括计划、工作记忆、多任务协调、抑制等心理加工过程, 这些认知功能通常随年龄的增加逐渐衰退。有氧锻炼若与力量、灵活性训练相结合, 其运动程序效果优于单一运动程序, 其原因可能是多种运动训练方法有助于激发更广泛的脑功能改善, 从而减少年龄相关性心脑血管疾病和运动系统疾病。还有一个有趣的现象, 是受试者中女性所占比例较多的临床试验其运动干预收益优于女性比例较少的研究项目。

Heyn 等^[24]进行的一项 Meta 分析主要评价运动对痴呆和其他认知功能障碍老年人是否有益, 评价参数包括生理学、行为学、认知功能等项指标, 其中有 12 项临床试验的主要研究终点是认知功能改善程度; 运动干预时间为 2~28 周, 运动方式包括步行、力量训练、阻力训练等, 分析结果显示, 运动对已有认知功能障碍老年人的认知功能亦有中等程度的改善效应。研究者未对具体影响因素进行分

析。最近发表的两项临床对照试验结果均支持 Heyn 等^[24]的 Meta 分析结论。澳大利亚开展的一项随机对照临床试验结果显示,通过 6 个月的运动锻炼可改善痴呆易感老年人群的认知功能^[25]。Baker 等^[26]进行的一项研究旨在观察 6 个月的高强度有氧运动和低强度牵拉运动对遗忘型轻度认知损害(aMCI)的影响,结果显示,高强度有氧运动能够改善轻度认知损害患者的执行能力,但存在性别差异,女性患者显著优于男性,推测可能与糖代谢、下丘脑-垂体-肾上腺轴功能变化有关。不过也有学者提出不同意见,Forbes 等^[27]进行的一项 Meta 分析认为目前的研究证据还不足以证明运动锻炼能改善痴呆患者的认知功能、行为、抑郁情绪和病死率。

已知衰老过程中的认知功能减退与脑结构和功能变化有关,因此运动干预与认知功能、脑代谢及脑结构之间的相关性受到关注。Colcombe 等^[28]利用 fMRI 对接受不同运动锻炼的老年人在执行注意任务过程中的脑代谢活动进行观察分析,发现有氧运动(步行锻炼 6 个月,3 次/周,45 min/次)者注意任务完成情况明显优于无氧运动(牵拉运动及张力运动)者,且其额叶和顶叶与注意力有关的脑区活动亦较对照组活跃,而前扣带回背侧与行为冲突有关的脑区兴奋程度较低。Colcombe 等^[29]采用高分辨力 MRI 数据半自动化图像分割技术对老年人参加运动锻炼前后的脑结构变化进行纵向研究,结果表明,有氧运动后额叶及颞叶上部灰质体积增大,而非有氧运动者运动前后额叶及颞叶上部灰质体积无明显变化,提示短期运动干预治疗也可促进老龄化相关的脑萎缩恢复。Rogers 等^[30]报告,运动除了有助于维持认知功能外,对保持脑血流量也有促进作用。

总之,多项随机对照临床试验均显示运动干预能够改善认知功能,延缓痴呆发展,并且可以促进认知相关的脑代谢和功能活动。但有些问题需要进一步研究,如不同运动方式、运动时间及运动强度对认知功能的改善程度,运动对何种认知功能改善效应最佳,以及运动对脑代谢及功能活动影响的评价方法等。

三、运动与认知的动物实验研究和相关的神经生物学机制

人类运动与认知的观察性研究和临床对照试验易受多种因素的干扰,且难以完全排除或控制这

些干扰因素,这可能亦是前述研究结果存在较大差异的重要原因。相对人类研究,动物实验的条件易于控制,虽然存在种属差异,但动物实验结果对了解运动与认知功能之间的关系仍有重要提示意义。更重要的是,动物实验研究可为了解运动促进认知活动的神经生物学机制提供线索和理论依据。

运动改善认知活动的神经生物学机制是痴呆防治研究的热点之一。近年的研究显示,运动促进认知功能改善涉及多方面的神经生物学机制,包括促进学习记忆相关的神经再生和突触可塑性,减少 β -淀粉样蛋白(A β)沉积,调节炎症反应,提高外周和中枢神经营养因子表达水平等。

1. 运动改善动物认知功能

运动与认知方面的动物实验通常采用自愿转轮运动(voluntary wheel running)装置作为运动刺激和运动量控制手段,其原理是利用啮齿类动物好奇的天性,在饲养笼中放置一个可以推动滑行的转轮,动物由于经常推动转轮运动使运动量增加。也有研究采用跑台运动(treadmill running)和环境富集(environmental enrichment)来控制或提升动物运动量。认知评价多采用 Morris 水迷宫测验空间记忆。据 Fordyce 和 Wehner^[31]报告,与常规饲养小鼠比较,运动锻炼使小鼠在游泳速度基本相同的情况下其 Morris 水迷宫平台搜寻时间减少 200%~1200%。Albeck 等^[32]和 van Praag 等^[33]的研究显示,接受运动锻炼的老鼠或小鼠识别 Morris 水迷宫平台的时间和平台记忆力优于未接受运动锻炼者。

2. 运动促进海马神经再生、突触可塑性和神经递质分泌

神经元变性缺失和突触传递可塑性改变被认为是脑衰老的重要机制,一些研究发现运动可以促进海马神经元再生,增强与学习记忆有关的突触可塑性。van Praag 等^[34]和 Kim 等^[35]报告,经运动锻炼的小鼠海马齿状回神经再生增加。Farmer 等^[36]发现,接受运动锻炼的大鼠海马长时程易化(LTP)增强,谷氨酸 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体 NR2B 亚单位 mRNA 和脑源性神经营养因子(BDNF)mRNA 表达水平升高。运动锻炼还可使 ApoE ϵ 4 转基因小鼠认知功能提高,同时上调海马突触素(Syn)和脑源性神经营养因子表达水平^[37]。部分神经递质亦受运动刺激的调节,使某些脑区 5-羟色胺、乙酰胆碱、多巴胺水平升高^[38-40],这些神经递质表达水平的改变可能影响突触传递功能及神经

营养因子的表达,从而促进认知功能的改善。

3. 运动降低转基因痴呆模型动物脑组织 β -淀粉样蛋白水平 不少研究者利用痴呆动物模型对运动延缓痴呆发生、发展的神经机制进行探讨。结果表明,运动对转基因阿尔茨海默病模型小鼠的认知功能有显著的促进作用,并且与认知相关的脑区形态和细胞、分子机制改变有关。Lazarov等^[41]利用环境富集刺激转基因阿尔茨海默病模型小鼠的认知活动和运动活动,发现与常规环境下饲养的阿尔茨海默病小鼠相比较,在环境富集下饲养的阿尔茨海默病小鼠海马 $A\beta$ 水平和淀粉样斑块沉积显著减少, $A\beta$ 降解酶脑啡肽酶(neprilysin)水平升高;经DNA芯片技术检测显示,在环境富集下饲养的阿尔茨海默病小鼠其海马与学习记忆、血管再生、神经再生、细胞生存有关的基因表达水平上调。其他几位学者也报道,运动可降低转基因阿尔茨海默病模型小鼠海马 $A\beta$ 水平^[42,43]。

4. 运动调节脑组织炎症反应 炎症反应被认为在阿尔茨海默病发生机制中起重要作用。虽然运动本身作为一种较弱的应激因素激发免疫反应,但这种适应性免疫反应可调节内在的病理免疫反应,减轻免疫相关的病理损害。有研究发现,运动可调节Tg2576转基因阿尔茨海默病小鼠海马炎症因子的表达水平,并且降低 $A\beta$ 水平^[44]。

5. 运动促进中枢和外周神经营养因子表达 神经营养因子对神经再生、神经递质释放、突触传递调节等与学习记忆有关的神经活动具有重要调节作用。有学者认为,外周和中枢神经营养因子表达上调可能是运动促进认知相关的脑结构和功能改变的关键分子机制^[45]。多项研究显示,运动可使动物海马组织中的脑源性神经营养因子表达水平升高,不同年龄小鼠或大鼠运动依赖的脑源性神经营养因子表达时间和部位有所不同^[36,45-47]。除脑源性神经营养因子外,胰岛素样生长因子-1(IGF-1)在运动相关认知功能改善的机制中可能也扮演着重要的角色。运动锻炼可提高外周循环中的胰岛素样生长因子-1水平和脑组织对胰岛素样生长因子-1的摄取^[48,49]。Carro等^[48]报告,运动可诱发神经元活动标志物c-Fos在脑组织内的广泛表达,当阻断胰岛素样生长因子-1摄取后,运动所激发的脑内c-Fos表达效应亦被阻断,若给予常规饲养的大鼠注射胰岛素样生长因子-1,则可观察到与运动大鼠类似的c-Fos

和脑源性神经营养因子的表达。Trejo等^[49]认为,阻断外周血中的胰岛素样生长因子-1进入脑组织可抑制运动激发的齿状回神经再生。此外,运动可增加海马纤维母细胞生长因子(FGF)的表达^[50]。

四、运动与痴呆研究中存在的问题和发展方向

目前,运动与痴呆的防治研究工作中仍存在许多有待深入探讨的问题:(1)运动治疗程序的优化和运动治疗具体操作指南的制订。目前尚不清楚哪种运动方式对老年期认知功能减退和痴呆防治效应最佳,也不清楚有效的运动时间应当多长、运动强度应当多大;对年龄、健康状况、所患疾病不同的老年人应当如何制订个性化的运动方案也缺乏研究;医生和家庭护理人员在指导或协助患者进行运动锻炼时缺乏具体的操作指南。这些问题影响了痴呆及其他认知功能障碍防治工作的开展,亟需解决。(2)运动防治痴呆的影响因素。运动锻炼对不同类型的痴呆或认知功能障碍是否均有效?不同类型的痴呆患者从运动锻炼中的获益是否存在差异?遗传性因素(如ApoE基因型)对运动治疗的效果有何影响?除ApoE基因型,与学习记忆有关的神经递质、神经营养因子及其受体基因多态性对运动治疗的效果有无影响?运动治疗效果有无性别效应?这些问题目前尚无一致结论,均需进一步研究。(3)运动锻炼与其他非药物治疗措施之间的相互作用。除运动外,有研究提示,健康饮食、益智性娱乐活动、控制脑血管病危险因素均有助于老年人维持认知功能,延缓痴呆发生,运动与这些措施之间有无协同效应?目前这方面的研究报道较少,需进一步加强。(4)运动防治痴呆研究的质量控制。运动与痴呆的流行病学调查研究和随机对照临床试验结果受许多因素的影响,特别是运动干预方式及运动活动的评价方法。由于大样本流行病学调查研究对运动活动的估计需依靠受试者的主观报告,而且不同研究对运动类型、运动强度、运动时间的评价标准亦不相同,可能导致研究结果产生误差。大样本随机对照临床试验的运动干预常由受试者在院外自行实施,不同受试者由于各种原因其运动质量可能存在较大差异,故而影响了研究结果的可靠性。此外,痴呆的其他危险因素或保护因素、入组时漏诊早期痴呆患者、认知功能评价及痴呆诊断标准存在的差异亦可影响研究结果。在今后的研究中,需要建立更加客观的运动评价标准,

对受试者进行更加严格的筛查,控制干扰因素。运动干预治疗也需有专人监督指导,不能完全依赖受试者自行实施。(5)运动防治痴呆的生物学机制。人体研究着重于利用结构和功能神经影像学探讨运动对认知相关脑结构和功能的影响。动物实验研究需要寻找运动调节认知和防治痴呆的关键分子及其信号转导通路。

五、结束语

大量流行病学调查研究、随机对照临床试验和动物实验结果均提示:有氧运动有助于增加脑和认知功能储备,延缓衰老相关的认知功能减退,延缓痴呆的发生与发展。运动锻炼的益处不仅表现在脑功能方面,运动还可以提高老年人体质,促进脑血管病、糖尿病等伴发疾病的康复,亦有利于延缓衰老过程,提高老年人的生活质量。运动治疗除了多方面的益处,还具有简单、易行,几乎无经济消耗和不良反应等优点,是一种值得提倡、推广的、有效的痴呆防治措施。

参 考 文 献

- [1] Rockwood K, Middleton L. Physical activity and the maintenance of cognitive function. *Alzheimers Dement*, 2007, 3 (2 Suppl):38-44.
- [2] Andrade C, Radhakrishnan R. The prevention and treatment of cognitive decline and dementia: an overview of recent research on experimental treatments. *Indian J Psychiatry*, 2009, 51:12-25.
- [3] Nithianantharajah J, Hannan AJ. The neurobiology of brain and cognitive reserve: mental and physical activity as modulators of brain disorders. *Prog Neurobiol*, 2009, 89:369-382.
- [4] Abbott RD, White LR, Ross GW, et al. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA*, 2004, 292:1447-1453.
- [5] Larson EB, Wang L, Bowen JD, et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med*, 2006, 144:73-81.
- [6] Broe GA, Creasey H, Jorm AF, et al. Health habits and risk of cognitive impairment and dementia in old age: a prospective study on the effects of exercise, smoking and alcohol consumption. *Aust NZJ Public Health*, 1998, 22:621-623.
- [7] Rovio S, K areholt I, Helkala EL, et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 2005, 4:705-711.
- [8] Scarmeas N, Levy G, Tang MX, et al. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology*, 2001, 57:2236-2242.
- [9] Podewils LJ, Guallar E, Kuller LH, et al. Physical activity, ApoE genotype, and dementia risk: findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. *Am J Epidemiol*, 2005, 161:639-651.
- [10] Flicker L, Almeida OP, Acres J, et al. Predictors of impaired cognitive function in men over the age of 80 years: results from the Health in Men Study. *Age Ageing*, 2005, 34:77-80.
- [11] Laurin D, Verreault R, Lindsay J, et al. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol*, 2001, 58:498-504.
- [12] Stewart R, Richards M, Brayne C, et al. Vascular risk and cognitive impairment in an older, British, African - Caribbean population. *J Am Geriatr Soc*, 2001, 49:263-269.
- [13] Weuve J, Kang JH, Manson JE, et al. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA*, 2004, 292:1454-1461.
- [14] Lytle ME, Vander Bitt J, Pandav RS, et al. Exercise level and cognitive decline: the MoVIES project. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2004, 18:57-64.
- [15] Schuit AJ, Feskens EJ, Launer LJ, et al. Physical activity and cognitive decline, the role of the apolipoprotein e4 allele. *Med Sci Sports Exerc*, 2001, 33:772-777.
- [16] Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, et al. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. *Arch Intern Med*, 2001, 161:1703-1708.
- [17] Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology*, 1995, 45:1161-1168.
- [18] Ravaglia G, Forti P, Lucicesare A, et al. Physical activity and dementia risk in the elderly: findings from a prospective Italian study. *Neurology*, 2008, 70(19 Pt 2):1786-1794.
- [19] Middleton L, Kirkland S, Rockwood K. Prevention of CIND by physical activity: different impact on VCI-ND compared with MCI. *J Neurol Sci*, 2008, 269(1/2):80-84.
- [20] Geda YE, Roberts RO, Knopman DS, et al. Physical exercise, aging, and mild cognitive impairment: a population-based study. *Arch Neurol*, 2010, 67:80-86.
- [21] Andel R, Crowe M, Pedersen NL, et al. Physical exercise at midlife and risk of dementia three decades later: a population-based study of Swedish twins. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2008, 63:62-66.
- [22] Dik M, Deeg DJ, Visser M, et al. Early life physical activity and cognition in old age. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2003, 25:643-653.
- [23] Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci*, 2003, 14:125-130.
- [24] Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*, 2004, 85: 1694-1704.
- [25] Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA*, 2008, 300:1027-1037.
- [26] Baker LD, Frank LL, Foster - Schubert K, et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Arch Neurol*, 2010, 67:71-79.
- [27] Forbes D, Forbes S, Morgan DG, et al. Physical activity programs for persons with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, (3):CD006489.
- [28] Colcombe SJ, Kramer AF, Erickson KI, et al. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101:3316-3321.
- [29] Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, et al. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006, 61:1166-1170.
- [30] Rogers RL, Meyer JS, Mortel KF. After reaching retirement age physical activity sustains cerebral perfusion and cognition. *J Am Geriatr Soc*, 1990, 38:123-128.
- [31] Fordyce DE, Wehner JM. Physical activity enhances spatial learning performance with an associated alteration in

- hippocampal protein kinase C activity in C57BL/6 and DBA/2 mice. *Brain Res*, 1993, 619(1/2):111-119.
- [32] Albeck DS, Sano K, Prewitt GE, et al. Mild forced treadmill exercise enhances spatial learning in the aged rat. *Behav Brain Res*, 2006, 168:345-348.
- [33] van Praag H, Shubert T, Zhao C, et al. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J Neurosci*, 2005, 25:8680-8685.
- [34] van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci*, 1999, 2:266-270.
- [35] Kim YP, Kim H, Shin MS, et al. Age-dependence of the effect of treadmill exercise on cell proliferation in the dentate gyrus of rats. *Neurosci Lett*, 2004, 355(1/2):152-154.
- [36] Farmer J, Zhao X, van Praag H, et al. Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague - Dawley rats in vivo. *Neuroscience*, 2004, 124:71-79.
- [37] Nichol K, Deeny SP, Seif J, et al. Exercise improves cognition and hippocampal plasticity in ApoE epsilon 4 mice. *Alzheimers Dement*, 2009, 5:287-294.
- [38] Poulton NP, Muir GD. Treadmill training ameliorates dopamine loss but not behavioral deficits in hemi-parkinsonian rats. *Exp Neurol*, 2005, 193:181-197.
- [39] Blomstrand E, Perret D, Parry - Billings M, et al. Effect of sustained exercise on plasma amino acid concentrations on 5-hydroxytryptamine metabolism in six different brain regions in the rat. *Acta Physiol Scand*, 1989, 136:473-481.
- [40] Fordyce DE, Farrar RP. Enhancement of spatial learning in F344 rats by physical activity and related learning-associated alterations in hippocampal and cortical cholinergic functioning. *Behav Brain Res*, 1991, 46:123-133.
- [41] Lazarov O, Robinson J, Tang YP, et al. Environmental enrichment reduces A beta levels and amyloid deposition in transgenic mice. *Cell*, 2005, 120:701-713.
- [42] Yuede CM, Zimmerman SD, Dong H, et al. Effects of voluntary and forced exercise on plaque deposition, hippocampal volume, and behavior in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*, 2009, 35:426-432.
- [43] Adlard PA, Perreau VM, Pop V, et al. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2005, 25:4217-4221.
- [44] Parachikova A, Nichol KE, Cotman CW. Short-term exercise in aged Tg2576 mice alters neuroinflammation and improves cognition. *Neurobiol Dis*, 2008, 30:121-129.
- [45] Cotman CW, Berchtold NC. Physical activity and the maintenance of cognition: learning from animal models. *Alzheimers Dement*, 2007, 3(2 Suppl):30-37.
- [46] Garza AA, Ha TG, Garcia C, et al. Exercise, antidepressant treatment, and BDNF mRNA expression in the aging brain. *Pharmacol Biochem Behav*, 2004, 77:209-220.
- [47] Adlard PA, Perreau VM, Cotman CW. The exercise - induced expression of BDNF within the hippocampus varies across life-span. *Neurobiol Aging*, 2005, 26:511-520.
- [48] Carro E, Trejo JL, Busiguina S, et al. Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. *J Neurosci*, 2001, 21:5678-5684.
- [49] Trejo JL, Carro E, Torres - Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise - induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *J Neurosci*, 2001, 21:1628-1634.
- [50] Gómez - Pinilla F, So V, Kesslak JP. Spatial learning and physical activity contribute to the induction of fibroblast growth factor: neural substrates for increased cognition associated with exercise. *Neuroscience*, 1998, 85:53-61.

(收稿日期:2010-05-07)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

实验室技术

- 高效抗逆转录病毒疗法
highly active antiretroviral therapy(HAART)
- 甲苯胺红不加热血清试验
toluidine red unheated serum test(TRUST)
- 抗逆转录病毒疗法 antiretroviral therapy(ART)
- 梅毒快速血浆反应素试验 rapid plasma reagin(RPR)
- 梅毒螺旋体明胶凝集试验
treponema pallidum particle agglutination assay(TPPA)
- 梅毒螺旋体血凝试验
treponema pallidum hemagglutination assay(TPHA)
- 酶联免疫电转移印迹术
enzyme-linked immunoelectrotransfer blot(EITB)
- 酶联免疫吸附试验
enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)
- 荧光共振能量转移
fluorescence resonance energy transfer(FRET)
- 荧光原位杂交 fluorescence in situ hybridization(FISH)

解剖学名词

- 背外侧前额叶环路 dorsolateral prefrontal circuit(DLPC)
- 大脑后动脉 posterior cerebral artery(PCA)
- 大脑前动脉 anterior cerebral artery(ACA)
- 大脑中动脉 middle cerebral artery(MCA)
- 腹内侧前额叶皮质
ventromedial prefrontal cortex(vmPFC)
- 基底动脉 basilar artery(BA)
- 颈内动脉虹吸部
siphon of the internal carotid artery(SCA)
- 眶额叶环路 orbital frontal circuit(OFC)
- 内嗅区皮质 entorhinal cortex(EC)
- 内中膜厚度 intima-media thickness(IMT)
- 前扣带环路 anterior cingulate circuit(ACC)
- 椎动脉 vertebral artery(VA)