



# 运动对老龄脑的神经保护作用研究进展

高晓芳<sup>1</sup>, 陆阿明<sup>1</sup>, 罗丽<sup>1,2,3</sup>

**摘要:** 人口老龄化已在全世界范围内不断扩展,并且在数十年内不可逆转。伴随增龄逐渐出现认知功能,特别是学习、记忆、情绪调节等功能的衰退。运动对老龄脑具有神经保护作用,但其机制仍远未阐明。本文综述近年来国内外在这一领域的研究进展,重点关注运动对老龄脑形态结构、机能代谢的重塑,为促进老年人身心健康、帮助老年人实现健康衰老和成功脑衰老提供理论依据。

**关键词:** 老龄;运动;脑;神经保护

中图分类号: G804.5 文献标志码: A 文章编号: 1006-1207(2016)02-0077-07

## Neuroprotective Effects of Exercise on Aged Brain

GAO XiaoFang<sup>1</sup>, LU A-Ming<sup>1</sup>, LUO Li<sup>1,2,3</sup>

(1.School of Physical Education and Sports Science, Soochow University, Jiangsu Suzhou 215021, China; 2.Department of Pharmacology and Laboratory of Aging and Nervous Diseases, Jiangsu Suzhou 215123, China; 3.Jiangsu Key Laboratory of Translational Research and Therapy for Neuro-Psycho-Diseases, Soochow University School of Pharmaceutical Science, Jiangsu Suzhou 215123, China)

**Abstract:** The aging of population has been expanding all over the world and this trend is irreversible in the following decades. Cognitive function, especially learning, memory and emotion regulation, decreases with age. Exercise has neuroprotective effects on the aged brain, but the underlying mechanism is still far from being elucidated. The article summarizes the research progress in this field in the recent years. It focuses on the remodeling of the morphological structure of aged brain and the functional metabolism by exercise so as to provide theoretical basis for promoting physical and mental health of the aged and help them achieve healthy aging and successful brain aging.

**Key Words:** the aged; exercise; brain; neuroprotection

人口老龄化不仅是发达国家面临的问题,也是全球性社会现象。我国已于1999年进入老龄社会<sup>[1]</sup>,并且这一状况在21世纪不可逆转。随增龄逐渐出现认知功能,特别是学习、记忆、情绪调节等能力的减退<sup>[2-6]</sup>,严重影响老年人及其家庭生活质量,也加重了全社会的经济负担。因此,如何延缓衰老引起的脑功能退化不仅是国内外学者关注的研究热点,也是全社会共同关注的重要问题。

运动对老龄脑具有神经保护作用,能增大衰老脑容积<sup>[7]</sup>,促进神经发生<sup>[8-9]</sup>、增强突触可塑性<sup>[10]</sup>、促进血管再生<sup>[11]</sup>、增加脑血流量<sup>[12-13]</sup>、调控神经营养因子和转录因子表达<sup>[14-15]</sup>,从而延缓衰老引起的学习记忆能力衰退,调节情绪,改善认知功能。动物和人类研究表明,作为一种有益刺激,运动可以延缓随增龄发生的海马功能下降,对防治阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)也有益处<sup>[16]</sup>。作为一种有效的治疗策略,运动还能减轻老年人抑郁症状,其效果优于药物治疗,且不会产生副作用<sup>[17]</sup>。本文综述运动对衰老脑的神经保护作用及其神经生物学机制研究进展,重点关注运

动对老龄脑形态结构、机能代谢的重塑,为老年人科学健身,实现健康衰老和成功脑衰老提供理论依据。

## 1 运动增大老龄脑容积

脑容积指颅骨内腔容量大小,是人类神经系统结构和功能的基础。海马、内嗅皮层、颞叶皮层和额叶白质等脑组织随增龄发生萎缩现象<sup>[18]</sup>,其中海马萎缩与衰老相关的认知功能减退密切相关<sup>[19]</sup>。Pysh和Weiss等的研究表明,运动组老年小鼠小脑脑叶明显增厚,并且浦肯野细胞树突分支更为发达<sup>[20]</sup>。Colcombe报道,有氧运动能增加老年人脑容量,包括白质和灰质的体积,并改善老年认知功能<sup>[21]</sup>。还有研究表明,运动训练可以增大老年人海马体积,这一效应伴随着空间记忆的改善<sup>[22]</sup>。最近的研究发现,持续2年以上的低强度训练可以防止老年人前额叶体积的减少,延缓认知功能下降<sup>[23]</sup>。在另一项研究中,有氧运动训练显著增大了轻度认知障碍老年女性的海马体积<sup>[24]</sup>。这些证据提

收稿日期: 2015-09-05

基金项目: 国家自然科学基金(81301128);中国博士后科学基金面上项目(2012M511313);中国博士后科学基金特别资助(2014T70538)。

第一作者简介: 高晓芳,女,在读硕士生。主要研究方向:运动人体科学。E-mail: 624151230@qq.com。

作者单位: 1.苏州大学体育学院,江苏苏州215021; 2.苏州大学药学院衰老与神经退行性疾病实验室,江苏苏州215123; 3.江苏省重大神经精神疾病诊疗重点实验室,江苏苏州215123。



示,运动能增大老龄脑容积,进而改善学习记忆能力。

## 2 运动促进老龄脑神经发生

成年哺乳动物脑内干细胞聚集的地方能产生新的神经元,这些新生的神经元经过迁移和分化,转化成为完整的、新的细胞,这个过程被称做成年神经发生<sup>[25]</sup>。神经发生与学习记忆具有相关性。任丹等报道,通过药物诱导小鼠神经发生后,其空间学习记忆能力也相应提高,而药物抑制神经发生,则出现相反的结果<sup>[26]</sup>,这提示神经发生与学习记忆密切相关。运动能促进成年动物神经元发生,并且这一效应伴随着学习记忆增强。杨伯宁等人报道,经过水迷宫训练的小鼠学习记忆能力提高与脑内神经干细胞的增殖成正比<sup>[27]</sup>。王泽军等报道,5周主动转轮运动后,小鼠海马区的新生神经元显著增加,同时空间学习记忆能力也显著提高<sup>[28]</sup>。Cao等报道,运动可诱导海马齿状回颗粒细胞下层神经发生<sup>[89]</sup>。

早在1996年Kuhn、HG等人就已证实,12~27月龄老年大鼠海马区颗粒细胞层新生神经元显著减少<sup>[29]</sup>。海马作为认知控制和情绪调节的重要脑区,发挥着举足轻重的作用<sup>[30-32]</sup>。随增龄发生的海马结构与功能改变是导致认知功能衰退和情绪调节障碍的重要原因。海马齿状回的神经发生存在于整个生命过程中,但存在明显的年龄依赖性,随着年龄的增长,海马齿状回神经发生显著下降<sup>[33-34]</sup>。与衰老相关的学习记忆能力减退与海马功能退化关系密切<sup>[35]</sup>。Gibbons等报道,主动转轮运动能促进老龄小鼠海马区神经发生,上调脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)表达,减少海马区小胶质细胞的激活,从而对认知功能产生积极影响<sup>[36]</sup>。相似的,每天跑步可以刺激海马神经发生,从而改善老年大鼠的认知功能<sup>[37]</sup>。Kim等报道,经过6周跑台运动24月龄SD大鼠海马齿状回的神经元数量较同月龄对照组显著增多,跑台运动能够显著促进海马齿状回神经发生,抑制海马齿状回细胞凋亡并改善短期的空间记忆能力<sup>[34]</sup>。运动也能有效促进衰老大鼠大脑皮层神经发生<sup>[38]</sup>。从运动方式上来看,高强度的有氧运动、自愿跑步训练以及转轮、跑台运动都能诱导老年鼠海马神经发生<sup>[34,36,39,40]</sup>。

成年哺乳动物大脑海马区神经发生的减少是导致抑郁症发生的主要因素<sup>[41]</sup>。运动能诱导海马齿状回颗粒细胞下层产生大量的新生神经元<sup>[42]</sup>。适宜范围内的神经元数量增加对大脑是有益的,能有效对抗抑郁<sup>[43]</sup>。Beyer和Krishnan应用立体影像技术发现抑郁症患者的海马体积减小,并且抑郁症患者颞叶的萎缩可能与应激导致的海马神经发生以及神经营养因子表达减少相关<sup>[44]</sup>,这一研究提示了运动可能通过上调神经营养因子表达,促进神经发生,从而改善抑郁。一些研究支持这一观点。例如,跑步可以通过促进脑中神经生长因子(Nerve Growth Factor, NGF)表达,改善不良情绪,降低焦虑水平<sup>[45]</sup>。Laske等的研究表明,运动可提高老年妇女血清BDNF含量,缓解抑郁症<sup>[46]</sup>。

## 3 运动增强老龄脑突触可塑性

突触可塑性包括突触传递可塑性、突触发育可塑性和

突触形态(包括突触丢失和新的突触联系的形成)可塑性<sup>[10]</sup>。细胞的日常活动并不会触发突触发生,只有学习技能的获得或其他相关活动才能诱导突触发生,且突触发生存在于整个大脑中<sup>[47]</sup>。衰老脑、神经退行性疾病如阿尔兹海默症及抑郁症常表现出突触发生减少,且其减少以及突触可塑性的下降与学习记忆能力减退关系密切<sup>[48]</sup>。老龄猕猴额叶皮层突触大量减少,其减少程度与认知功能障碍呈正相关<sup>[49]</sup>。运动能逆转衰老小鼠脑内突触数量的减少,延缓脑功能的退化<sup>[10,50]</sup>。12周转轮运动降低了老龄大鼠(20月龄)海马齿状回、CA3区前突触数量的减少,逆转了老龄大鼠海马区依赖的再记忆损害<sup>[51]</sup>。

## 4 运动促进老龄脑血管再生,增加脑血流量

在衰老过程中脑血管出现明显衰退<sup>[52]</sup>,包括血管壁特性改变,主要表现为动脉壁厚度增加、弹性降低,血管内膜增厚、弹性蛋白断裂、钙化和胶原增加,胶原蛋白沉积等<sup>[53-54]</sup>。长期适宜强度的运动能促进脑内毛细血管生长,增加毛细血管内血液的储备量,并改变脑组织对氧的摄取和利用<sup>[55]</sup>。血管生成是身体活动和神经活动增加自然形成的结果<sup>[56]</sup>。21月龄C57小鼠经过8周有氧运动干预后,海马区血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)基因表达持续增高<sup>[57]</sup>。人体实验也表明,有氧运动训练能上调绝经期妇女血清中VEGF水平,从而诱导血管再生<sup>[58]</sup>。最近的研究进一步证实,有氧运动能有效增强老年人海马区血管可塑性,增强老年人空间学习记忆能力<sup>[59]</sup>。

运动不仅能促进衰老脑血管再生,还能增加衰老脑血流量。在运动期间以及短暂的速度为28 m/h跑台运动后,脑血流量、氧摄取和葡萄糖的利用有短暂增加<sup>[60-61]</sup>,并且运动能够增加小鼠齿状回毛细血管的储血量<sup>[12]</sup>。研究证实了运动引起的血流量增加与认知功能提高之间的关系<sup>[13]</sup>。有氧运动、抗阻力训练都可以引起脑血流量的增加。因此,运动是延缓与衰老相关的认知功能损害的有效措施<sup>[47]</sup>。

## 5 运动降低老龄脑氧化应激水平

衰老机体抗氧化能力降低,导致自由基异常堆积,这一现象参与了衰老相关记忆力减退的发生<sup>[62]</sup>。Devi报道,运动训练和维生素E联合应用具有显著的神经保护作用,能对抗衰老相关的抗氧化酶活性的下降和脂质过氧化水平增高<sup>[63]</sup>。Falone报道,4月跑台运动能双向调节小鼠海马组织中的自由基平衡、能量和丙酮酸相关状态,以及sirt1表达<sup>[64]</sup>。在训练的前两个月,运动与诱导的变化呈现负相关,而后两个月呈现正相关。Marosi等人对12月龄雌性Wistar大鼠进行了12周跑台训练,发现运动能降低活性氧(reactive oxygen radical, ROS)水平,提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD-1)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、磷酸腺苷活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)水平,诱导过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 共激活因子1- $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC-1 $\alpha$ )表达<sup>[65]</sup>,这些变化与运动对海马中



氧化还原平衡的改善相关。另一项研究也证实,规律的有氧运动能引起老龄鼠脑组织中 SOD1、GSH-px 活性升高,丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量降低,表明适宜运动能降低老龄鼠氧化应激水平<sup>[66]</sup>。陆阿明等对衰老雄性 Sprague Dawley 大鼠进行游泳运动训练发现,游泳运动组大鼠海马 SOD、GSH-Px 活性较对照组显著升高,MDA 含量明显下降,游泳运动还降低了衰老大鼠海马神经元中的凋亡水平和形态结构退变,改善了衰老引起的学习记忆能力减退<sup>[67]</sup>。

## 6 运动促进老龄脑神经营养因子表达

BDNF 是在脑内合成的一种蛋白质,对神经元的存活、分化、生长发育起重要作用,能防止神经元死亡,促进受损神经元再生及分化,也是维持神经元生存及其正常生理功能所必需的。Shoshanna Vaynman 认为,BDNF 水平与学习、记忆能力呈正相关,上调 BDNF 的表达能减轻随增龄发生的认知功能退化,同时,也能增强突触可塑性<sup>[50]</sup>。Simmons 通过诱导 BDNF 的产生和分泌,证实了上调 BDNF 水平能挽救亨廷顿基因敲入鼠突触塑型和空间记忆损害<sup>[68]</sup>。BDNF 的含量在海马区较为丰富<sup>[69]</sup>。因 BDNF 中含有 CRE 序列,所以反应元件结合蛋白(cAMP responsive element-binding protein, CREB)与 BDNF 基因中 CRE 序列结合的增加,会促使 BDNF 的基因转录增加,当 CREB 的增加时会引起 BDNF 表达的增加。

运动引起的认知功能改善与 BDNF 表达增加有关<sup>[52]</sup>。徐波等报道,8 周跑台训练能提高大鼠的学习记忆能力,其机制可能与运动诱导的大鼠海马区内 BDNF mRNA 基因表达水平的增加有关<sup>[70]</sup>。运动可以增强大鼠海马区 CREB 磷酸化水平,从而促进了 BDNF 的表达<sup>[71-72]</sup>。转轮运动能促进成年大鼠海马齿状回神经元发生,同时伴随着 BDNF mRNA 的表达增加<sup>[40]</sup>。

人类血清中的 BDNF 水平随增龄呈现下降趋势<sup>[73-74]</sup>。血清中 BDNF 水平与海马体积大小及学习记忆能力密切相关,是老龄海马萎缩和学习记忆能力下降的原因之一<sup>[75]</sup>。运动训练能增加老年人血清中 BDNF 的水平,增大老年人海马体积,改善学习记忆能力<sup>[76]</sup>。Aderbal 报道,短期适宜强度的运动训练能够提高老年 Wistar 大鼠完成水迷宫学习任务的成绩,改善老年鼠空间学习记忆能力,这一效应与运动能激活蛋白激酶,增强 CREB 活性,激活 BDNF 信号通路有关<sup>[77]</sup>。Costa 等人对青年和中老年 Wistar 大鼠进行了 8 周不同运动频率(0 次/周,1 次/周,3 次/周,7 次/周)的跑台运动训练发现,不同的运动频率对青年和老年大鼠海马区 BDNF 的表达影响存在差异<sup>[78]</sup>。

运动除了能促进衰老脑 BDNF 的表达,还能促进衰老脑 NGF 的表达。Chae 等报道,强迫性中等强度跑台运动能增加衰老大鼠海马 NGF 的水平,激活磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3-K)活性,从而抑制由衰老引起的细胞凋亡<sup>[79]</sup>。

## 7 运动对衰老脑细胞因子的调节

细胞因子是由免疫细胞(如单核、巨噬细胞、T 细胞、B

细胞、NK 细胞等)和某些非免疫细胞(内皮细胞、表皮细胞、纤维母细胞等)经刺激而合成、分泌的一类具有广泛生物学活性的小分子蛋白质。细胞因子通过结合相应受体,调节细胞生长、分化和效应,调控免疫应答<sup>[80]</sup>。细胞因子对中枢神经系统的调控目前知之甚少,但研究发现,当免疫系统活化并释放细胞因子,可导致行为改变,包括抑郁、焦虑、疲劳等<sup>[81]</sup>。此外,细胞因子也潜在参与了脑衰老的发生、发展<sup>[82]</sup>。

运动可能通过调节海马神经免疫细胞因子信号转导,改善老年大鼠认知功能<sup>[37]</sup>。Lovatel 等对 20 月龄的 Wistar 大鼠进行了 2 周跑台运动训练,发现运动能够降低肿瘤坏死因子- $\alpha$ (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )表达水平,促进海马区组蛋白 H4 乙酰化,提高 IL-4 水平,逆转与衰老相关的记忆能力衰退<sup>[83]</sup>。Speisman 等人发现,18 月龄的雄性 F344 大鼠经过 12 周跑步运动后,海马区 IL-1 $\beta$  和血清 MCP-1(monocyte chemotactic protein-1)表达降低,IL-18 和 GRO-KC 表达增加<sup>[37]</sup>。曹阳等的研究也得出了相似的结果<sup>[84]</sup>。

## 8 运动促进老龄脑学习记忆相关转录因子表达

C-fos 是一类原癌基因,正常情况下在人体内呈现低水平表达,但一些生理、药理刺激均能诱导神经元 c-fos 表达增加<sup>[85]</sup>。C-fos 与认知功能关系密切,其表达水平与长期记忆的保持高度相关,并且参与神经元信号转导与凋亡过程<sup>[86]</sup>。C-fos, c-jun 及其基因产物的异二聚体调节其他基因的转录,是短暂刺激引起突触连接长期变化的中介,对于编码空间记忆是必需的<sup>[87]</sup>。运动可诱导多个脑区的 c-fos 表达。崔建梅等报道,4 周主动转轮运动可显著提高大鼠在完成八臂迷宫实验中的成绩,伴随基底外侧杏仁核 c-fos 阳性表达细胞显著增加<sup>[88]</sup>。Lee 等报道,随着运动强度的增加,大鼠海马 CA1、CA2、CA3 和 DG 区 c-fos 基因表达也明显增加<sup>[89]</sup>。运动也能诱导老龄动物脑的 c-fos 表达。唐伟等报道,8 周游泳训练后老年大鼠伏隔核 c-fos 表达增加,学习记忆能力增强<sup>[90]</sup>。

## 9 自噬参与运动对老龄脑的神经保护作用

自噬是生物在其发育、老化过程中都存在的一个净化自身多余或受损细胞器的共同机制,生命体借此维持蛋白质代谢平衡和细胞环境稳定,这一过程在细胞清除废物、结构重建、生长发育中都起重要作用。自噬机制参与细胞内组成成分的持续性转运和翻新(尤其是长半衰期蛋白质的分解和再利用)。在自噬过程中,除可溶性胞浆蛋白之外,线粒体、过氧化物酶体等细胞器或细胞器的一部分,如高尔基体和内质网的某些部分都可通过自噬途径降解。生理条件下,细胞基础自噬水平很低。一些体内外因素可诱导自噬激活,如缺血缺氧、生长因子浓度增加、代谢压力、衰老或破损的细胞器、错误折叠或异常蛋白质的聚集等<sup>[91]</sup>。

随增龄发生自噬活性下降<sup>[92-93]</sup>,其中,自噬体的形成速度及其与溶酶体的融合速度都随增龄而显著下降<sup>[91]</sup>。自噬在神经元生存中发挥着关键的作用,神经元丢失自噬相关蛋白 ATG7 会导致神经退行性变<sup>[91]</sup>。衰老时可发生选择性



脑区神经元自噬体的堆积。与衰老相关的自噬效率下降主要与自噬体形成、融合和溶酶体依赖的降解减少有关;衰老小鼠某些脑区的选择性自噬障碍还可能与轴突运输延迟和自噬体降解障碍有关<sup>[92-94]</sup>。自噬功能的异常对聚合倾向蛋白和受损细胞器的更新十分不利,参与了衰老脑记忆功能的下降。海马区自噬体聚积与老龄大鼠脑记忆功能障碍存在相关关系<sup>[95]</sup>。在多种神经退行性疾病中都出现自噬体异常堆积现象,而神经元对自噬功能障碍是特别敏感的<sup>[96]</sup>。总之,研究结果表明,选择性脑区自噬体堆积是老龄脑和多种神经退行性疾病的一个特征,会影响细胞器和蛋白质的更新,干扰神经元功能,参与了衰老相关认知功能障碍的发生、发展<sup>[96-98]</sup>。

2012年,Beth Levine小组在Nature上发表了他们的研究成果,证实自噬是锻炼促进健康的重要生理机制,调控自噬有可能成为糖尿病治疗的一条新途径<sup>[99]</sup>。运动与自噬之间的关联是一个新兴的研究领域,运动类型、强度、持续时间、个体的功能状态、年龄、性别、是否有基础疾病等都会影响运动对自噬的调控。本课题组的研究表明,主动运动、被动运动,有氧运动、抗阻力训练,急性运动、长期运动都可激活成年或老年动物多种组织器官的自噬功能,其中,运动强度是决定运动能否激活自噬的最重要因素(未发表数据)。有氧运动训练能显著改善衰老引起的老龄鼠学习、记忆和协调肌肉活动等行为能力的下降,降低氧化应激水平,改善海马神经元退行性变<sup>[67]</sup>。抗阻力训练能激活老龄鼠骨骼肌自噬活性,抑制凋亡。Akt/mTOR信号通路抑制和FOXO3a信号通路激活可能是运动上调自噬水平的机制。这一结果为老龄肌萎缩的防治提供了新的靶点<sup>[100]</sup>。老龄大鼠在9周游泳运动后海马自噬活性增强,同时学习记忆能力提高,伴随脑源性神经营养因子BDNF和调控学习记忆的转录因子c-fos表达上调(未发表数据)。这些结果表明,自噬激活是运动对老龄脑发挥神经保护作用的重要机制。

## 10 总结和展望

适宜体育锻炼能延缓衰老相关认知功能,特别是学习、记忆以及情绪调节功能减退,改善老年人生活质量。运动对老龄脑的有益效应是通过增强老龄脑形态结构和机能代谢的可塑性发挥作用的。

运动对机体的影响是多器官、多靶向的,同样,运动对老龄脑的神经保护作用也必然不是单一作用于某一靶点或某一信号通路。不同的运动方式、运动强度、频率,运动持续的时间等都可能会影响运动对老龄脑的效应,例如,某一运动方案究竟是起保护还是损伤作用?主要影响的脑区有何不同?在某一特定的运动方案干预下,主要通过调控哪一个或哪几个信号通路发挥神经保护作用?此外,老年人处于生命的特殊阶段,对许多患有基础疾病的老年人,如何采取合适的运动方案,保护和促进脑功能?以上问题都值得深入的理论探讨和实践检验。

## 参考文献:

[1] 于杨,何国平.老年抑郁症状现状及护理干预进展[J].现代护理,

2006,12(1):17-18.

- [2] Flood J F, Farr S A, Kaiser F E, et al. Age-related decrease of plasma testosterone in SAMP8 mice: replacement improves age-related impairment of learning and memory[J]. *Physiology & behavior*, 1995, 57(4): 669-673.
- [3] Geinisman Y, Ganeshina O, Yoshida R, et al. Aging, spatial learning, and total synapse number in the rat CA1 stratum radiatum[J]. *Neurobiology of aging*, 2004, 25(3): 407-416.
- [4] Bhakuni R, Mutha P K. Learning of bimanual motor sequences in normal aging[J]. *Frontiers in aging neuroscience*, 2015, 7:76.
- [5] Yesavage J A, Brink T L, Rose T L, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report[J]. *Journal of psychiatric research*, 1983, 17(1): 37-49.
- [6] Newmann J P. Aging and depression[J]. *Psychology and aging*, 1989, 4(2): 150.
- [7] Raichlen D A, Gordon A D. Relationship between exercise capacity and brain size in mammals[J]. *PloS one*, 2011, 6(6): e20601-e20601.
- [8] Cao, L, Liao, X, Zuzga, D. S, Liu, Y, et al. VEGF links hippocampal activity with neurogenesis learning and memory[J]. *Nat. Genet.* 2004, 36: 827-835.
- [9] van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus [J]. *Nat Neurosci*, 1999, 2(3): 266-270.
- [10] 任姗姗, 贺晓娟, 云少君等. 运动对脑老化小鼠学习记忆能力及突触可塑性的影响[J]. *卫生研究*, 2010, 39(2): 239-241.
- [11] Van der Borght K, Kóbor - Nyakas D, Klauke K, et al. Physical exercise leads to rapid adaptations in hippocampal vasculature: temporal dynamics and relationship to cell proliferation and neurogenesis[J]. *Hippocampus*, 2009, 19(10): 928-936.
- [12] Pereira AC, et al. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus[J]. *Proc Natl Acad Sci US-A*, 2007, 104: 5638-5643.
- [13] Maki PM, Resnick SM. Effects of estrogen on patterns of brain activity at rest and during cognitive activity: a review of neuroimaging studies[J]. *Neuroimage*, 2001, 14(4): 789-801.
- [14] Leckie R L, Oberlin L E, Voss M W, et al. BDNF mediates improvements in executive function following a 1-year exercise intervention[J]. *Frontiers in human neuroscience*, 2014, 8: 985.
- [15] Lee T H, Jang M H, Shin M C, et al. Dependence of rat hippocampal c-Fos expression on intensity and duration of exercise [J]. *Life sciences*, 2003, 72(12): 1421-1436.
- [16] Intlekofer K A, Cotman C W. Exercise counteracts declining hippocampal function in aging and Alzheimer's disease[J]. *Neurobiology of disease*, 2013, 57: 47-55.
- [17] Blumenthal J, Sherwood A, Babyak M, et al. Exercise and pharmacological treatment of depressive symptoms in patients with coronary heart disease: results from the upbeat (understanding the prognostic benefits of exercise and antidepressant therapy) study[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2012, 60 (12): 1053-1063.
- [18] Raz N, et al. Regional brain changes in aging healthy adults: General trends, individual differences and modifiers[J]. *Cereb Cortex*, 2005, 15: 1676-1689.
- [19] Clifford R. Jack, Jr, et al. Brain beta-amyloid measures and



- magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2010, 133: 3336-3348.
- [20] Pysh JJ, Weiss GM. Exercise during development induces an increase in Purkinje cell dendritic tree size [J]. *Science*, 1979, (206): 230-231.
- [21] Colcombe SJ, et al. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006, 61: 1166-1170.
- [22] Kirk I, Erickson, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory [J]. *proceeding of the National Academy of Sciences*, 2011, 18(7): 3017-3022.
- [23] Tamura M, Nemoto K, Kawaguchi A, et al. Long-term mild-intensity exercise regimen preserves prefrontal cortical volume against aging [J]. *International journal of geriatric psychiatry*, 2014: 686-694.
- [24] ten Brinke L F, Bolandzadeh N, Nagamatsu L S, et al. Aerobic exercise increases hippocampal volume in older women with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial [J]. *British journal of sports medicine*, 2014, 49(4): 248-254.
- [25] Frielingsdorf H, Kuhn H G. Adult neurogenesis—a reality check [J]. *Debates in Neuroscience*, 2007, 1(1): 33-41.
- [26] 任丹, 杨伯宁, 葛晓东. 神经发生对小鼠学习记忆能力的影响 [J]. *神经解剖学杂志*, 2009, 25(1): 74-78.
- [27] 杨伯宁, 周三国, 谭国鹤, 等. 学习记忆能力与齿状回神经干细胞增殖的关系研究 [J]. *神经解剖学杂志*, 2006, 22: 404-408.
- [28] 王泽军. 运动与应激对成年小鼠海马可塑性以及焦虑样行为的影响 [D]. 华东师范大学, 2012.
- [29] Kuhn, HG, Dickinson-Anson, H, Gage, FH. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: Age-related decrease of neuronal progenitor proliferation [J]. *JOURNAL OF NEUROSCIENCE*, 1996, 16(6): 2027-2033.
- [30] 王鲁宁. 老年人轻度认知功能障碍的研究进展 [J]. *中华老年医学杂志*, 2005, 24(1): 6-8.
- [31] 温二生, 王凤珍, 胡志莘. 海马与学习记忆的研究进展 [J]. *赣南医学院学报*, 2006, 26(4): 651-652.
- [32] ZHANG H, ZHAO Y, WANG Z, et al. 慢性皮质酮降低海马糖原水平及诱导小鼠抑郁样行为 (英文) [J]. *Journal of Zhejiang University-Science B (Biomedicine & Biotechnology)*, 2015, 1: 008
- [33] Van Praag H, Shubert T, Zhao C, et al. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2005, 25(38): 8680-8685.
- [34] Kim S E, Ko I G, Kim B K, et al. Treadmill exercise prevents aging-induced failure of memory through an increase in neurogenesis and suppression of apoptosis in rat hippocampus [J]. *Experimental gerontology*, 2010, 45(5): 357-365.
- [35] Mattson M.P, Magnus, T. Ageing and neuronal vulnerability [J]. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006, 7: 278-294.
- [36] Gibbons T, Pence B, Bhattacharya T, et al. Diet, exercise, neurogenesis and cognition (1025.4) [J]. *The FASEB Journal*, 2014, 28: 1025.
- [37] Speisman R B, Kumar A, Rani A, et al. Daily exercise improves memory, stimulates hippocampal neurogenesis and modulates immune and neuroimmune cytokines in aging rats [J]. *Brain, behavior, and immunity*, 2013, 28: 25-43.
- [38] Ehninger D, Kempermann G. Regional effects of wheel running and environmental enrichment on cell genesis and microglia proliferation in the adult murine neocortex [J]. *Cereb Cortex*, 2003, 13(8): 845-851.
- [39] Lezi E, Burns J M, Swerdlow R H. Effect of high-intensity exercise on aged mouse brain mitochondria, neurogenesis, and inflammation [J]. *Neurobiology of aging*, 2014, 35(11): 2574-2583.
- [40] Kannangara T S, Lucero M J, Gil-Mohapel J, et al. Running reduces stress and enhances cell genesis in aged mice [J]. *Neurobiology of aging*, 2011, 32(12): 2279-2286.
- [41] Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC, et al. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 2003, 160(8): 1516-1518.
- [42] Van der Borght K, Havekes R, Bos T, et al. Exercise improves memory acquisition and retrieval in the Y-maze task: Relationship with hippocampal neurogenesis. *Behav Neurosci [J]*. 2007, 121(2): 324-334.
- [43] Duman CH, Schlesinger L, Russell DS, et al. Voluntary exercise produces antidepressant and anxiolytic behavioral effects in mice [J]. *Brain Res*, 2008, 11(99): 148-158.
- [44] Beyer J L, Krishnan K R R. Volumetric brain imaging findings in mood disorders [J]. *Bipolar Disorders*, 2002, 4(2): 89-104.
- [45] Draganski B, Gaser C, Busch V, et al. Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training [J]. *Nature*, 2004, 427(6972): 311-312.
- [46] Laske C, Banschbach S, Stransky E, Bosch S, Straten G, Machann J. Exercise-induced normalization of decreased BDNF serum concentration in elderly women with remitted major depression [J]. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010, 13: 595-602.
- [47] James D. Churchill, Roberto Galvez, Stanley Colcombe, et al. Exercise, experience and the aging brain [J]. *Neurobiology of Aging*, 2002, (23): 941-955.
- [48] Koleske, A.J. Molecular mechanisms of dendrite stability [J]. *Nat. Rev. Neurosci.* 2013, 14, 536-550.
- [49] 赵丽, 李岩, 顾博雅. 有氧运动调节 Rho/cofilin 信号改善衰老大鼠皮层突触丢失 [J]. *北京体育大学学报*, 2013, (11): 61-65.
- [50] Shoshanna Vaynman, Zhe Ying and Fernando Gomez-Pinilla. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition [J]. *European Journal of Neuroscience*, Vol. 2004, 20: 2580-2590.
- [51] Siette J, Westbrook R F, Cotman C, et al. Age-specific effects of voluntary exercise on memory and the older brain [J]. *Biological psychiatry*, 2013, 73(5): 435-442.
- [52] Dahle C L, Jacobs B S, Raz N. Aging, vascular risk, and cognition: blood glucose, pulse pressure, and cognitive performance in healthy adults [J]. *Psychology and aging*, 2009, 24(1): 154.
- [53] Simpson IA, Chundu KR, Davies-Hill T, Honer WG, Davies P. Decreased concentrations of GLUT1 and GLUT3 glucose transporters in the brains of patients with Alzheimer's disease [J]. *Ann Neurol*, 1994, 35(5): 546-551.
- [54] 冯亚青, 刘桂芳. 脑血管病 [M]. 石家庄: 河北科学技术出版社, 2006.
- [55] Swain RA, Harris AB, Wiener EC. Prolonged exercise induces



- angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat[J]. *Neurosci*,2003, 117(4):1037-1046.
- [56] Black JE, Zelazny AM, Greenough WT. Capillary and mitochondrial support of neural plasticity in adult rat visual cortex [J]. *Exp Neurol*,1991,111(2):204-209.
- [57] Lezi E, Burns J M, Swerdlow R H. Effect of high-intensity exercise on aged mouse brain mitochondria, neurogenesis, and inflammation[J]. *Neurobiology of aging*, 2014, 35(11): 2574-2583.
- [58] Izzicupo P, Ghinassi B, Bascelli A, et al. Angiogenetic effects of physical exercise in menopausal women[J]. *Italian Journal of Anatomy and Embryology*, 2014, 119(1): 106.
- [59] Maass A, Düzel S, Goerke M, et al. Vascular hippocampal plasticity after aerobic exercise in older adults[J]. *Molecular psychiatry*, 2015,20(5):585-593.
- [60] Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects[J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986, 83:1140-1144.
- [61] Vissing J, Andersen M, Diemer NH. Exercise-induced changes in local cerebral glucose utilization in the rat[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*,1996,16:729-736.
- [62] SASAKI T, UNNOK, TAHARAS, et al. Age-related increase of reactive oxygen generation in the brains of mammals and birds; is reactive oxygen a Signalingmolecule todetermine the aging-process and life span [J]. *Geriatr Gerontol Int*,2010,1:10-24.
- [63] Devi S A, Kiran T R. Regional responses in antioxidant system to exercise training and dietary vitamin E in aging rat brain[J]. *Neurobiology of aging*, 2004, 25(4): 501-508.
- [64] Falone S, D' Alessandro A, Mirabilio A, et al. Late-onset running biphasically improves redox balance, energy-and methylglyoxal-related status, as well as SIRT1 expression in mouse hippocampus[J]. *PloS one*, 2012, 7(10): e48334.
- [65] Marosi K, Bori Z, Hart N, et al. Long-term exercise treatment reduces oxidative stress in the hippocampus of aging rats[J]. *Neuroscience*, 2012, 226: 21-28.
- [66] 金雯, 桑琛, 高炳俊, 等. 有氧运动对衰老大鼠大脑组织中抗氧化酶和过氧化脂质的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2008, 28(9): 862-864.
- [67] 陆阿明, 吴金全. 脑衰老大鼠游泳运动后行为能力及海马结构, 抗氧化能力的观察[J]. *苏州大学学报: 医学版*, 2009, 29(6): 1061-1064.
- [68] Simmons DA, Rex CS, Palmer L, Pandeyarajan V, Fedulov V, et al. Up-regulating BDNF with an ampakine rescues synaptic plasticity and memory in Huntington's disease knock in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009,106:4906-4911.
- [69] Russo-Neustadt A, Beard R C, Cotman C W. Exercise, Antidepressant medications, and enhanced brain-derived neurotrophic factor expression[J]. *Neuropsychopharmacology*, 1999, 1(5): 679-682.
- [70] 徐波, 黄涛, 季浏. 跑台训练增强大鼠的学习记忆能力及其海马 BDNF 基因表达[J]. *北京体育学院学报*, 2011, 34(4): 51-53.
- [71] Croll S D, IpNY, Lindsay RM, et al. Expression of BDNF and trkB as a function of age and cognitive performance[J]. *Brain Res*, 1998, 812(1-2): 200-208.
- [72] Russo-Neustadt A A, Beard R C, Huang Y M, et al. Physical activity and antidepressant treatment potentiate the expression of specific brain-derived neurotrophic factor transcripts in the rat hippocampus[J]. *Neuroscience*, 2000, 101(2): 305-312.
- [73] Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma[J]. *Neurobiol Aging*. 2005, 26:115-123.
- [74] Ziegenhorn AA, Schulte-Herbruggen O, Danker-Hopf H, Malbranc M, Hartung HD, et al. Serum neurotrophins: a study on the time course and influencing factors in a large old age sample[J]. *Neurobiol Aging*. 2007, 28:1436-1445.
- [75] Erickson KI, et al. Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume[J]. *J Neurosci*, 2010, 30:5368-5375.
- [76] Kirk I, Erickson A, Michelle W. Voss, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory[J]. *PNAS* 2011, 108(7):3017-3022.
- [77] Aderbal S, Aguiar Jr, Adalberto A. Castro, Eduardo L. Moreira, et al. Short bouts of mild-intensity physical exercise improve spatial learning and memory in aging rats: Involvement of hippocampal plasticity via AKT, CREB and BDNF signaling[J]. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2011, 132(11-12):560-567.
- [78] M.S. Costa, A.P. Ardais, G.T. Fioreze, et al. The impact of the frequency of moderate exercise on memory and brain-derived neurotrophic factor signaling in young adult and middle-aged rats.[J]. *Neuroscience*, 2012, 222:100-109.
- [79] Chae C H, Kim H T. Forced, moderate-intensity treadmill exercise suppresses apoptosis by increasing the level of NGF and stimulating phosphatidylinositol 3-kinase signaling in the hippocampus of induced aging rats[J]. *Neurochemistry international*, 2009, 55(4): 208-213.
- [80] 邢杰, 王淑芬, 翁福海. 细胞因子与炎症[J]. *天津医科大学学报*, 2001, 7(1):146-148.
- [81] 胡大吉. 舒肝解郁饮对抑郁模型大鼠行为及外周血中细胞因子水平的影响[D]. 吉林大学, 2007.
- [82] 许愿忠. 促炎性细胞因子在老年啮齿类动物脑内诱导免疫应答增强及参与睡眠调节[D]. 中南大学, 2007. DOI:10.7666/d.y1190549.
- [83] Lovatell GA, Elsner VR, Bertoldi K, Vanzella C, Moyses Fdos S, Vizuete A, Spindler C, Cechinel LR, Netto CA, Muotri AR, Siqueira IR, et al. Treadmill exercise induces age-related changes in aversive memory, neuroinflammatory and epigenetic processes in the rat hippocampus[J]. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2013, 101:94-102.
- [84] 曹阳. 有氧游泳运动对衰老模型大鼠学习记忆和海马内 IL-6, IL-10、小胶质细胞的影响[D]. 山西医科大学, 2012. DOI:10.7666/d.y2126421.
- [85] Fordyce D E, Farrar R P. Physical Activity Effects on Hippocampal and Parietal Cortical Cholinergic Function and Spatial Learning in F344 Rats[J]. *Behav Brain Res*, 1991, (43):115-123.
- [86] 王磊. 早期即刻基因与老年痴呆[J]. *国外医学神经病学神经外科学杂志*, 2002, 29(3):277-278.
- [87] He J, Yamada K, Nabeshima T. A role of Fos expression in the CA3 region of the hippocampus in spatial memory formation



- in rats[J]. Neuropsychopharmacology, 2002, 26(2): 259-268.
- [88] 崔建梅, 药宏慧, 李中华等. 自愿转轮运动对抑郁模型大鼠学习记忆及基底外侧杏仁核 c-fos 表达的影响[J]. 体育学刊, 2013, 20(5): 138-143.
- [89] Lee T H, Jang M H, Shin M C, et al. Dependence of rat hippocampal c-Fos expression on intensity and duration of exercise [J]. Life sciences, 2003, 72(12): 1421-1436.
- [90] 唐伟, 任颖慧. 游泳运动对 D-半乳糖致衰老大鼠学习记忆及伏隔核 c-fos 表达的影响[J]. 北京体育大学学报, 2012, 35(11): 66-68.
- [91] 秦正红, 乐卫东. 自噬 - 生物学与疾病[M]. 北京: 科学出版社, 2011: 3.
- [92] Cuervo AM Autophagy and aging: keeping that old broom working[J]. Trends Genet, 2008, 24: 604-612.
- [93] Levine B, Kroemer G Autophagy in the pathogenesis of disease [J]. Cell, 2008, 132: 27-42.
- [94] Martinez-Vicente M, Cuervo AM Autophagy and neurodegeneration: when the cleaning crew goes on strike[J]. Lancet Neurol, 2007, 6: 352-361.
- [95] Virawudh Soontornniyomkij, Victoria B. Risbrough, et al. Increased hippocampal accumulation of autophagosomes predicts short-term recognition memory impairment in aged mice[J]. Age, 2012, 34(2): 305-316.
- [96] Cherra SJ, Dagda RK, Chu CT Review: autophagy and neurodegeneration: survival at a cost?[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2010, 36: 125-132.
- [97] Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease [J]. Cell, 2008, 132: 27-42.
- [98] Moreira P, Santos R, Zhu X, Lee H, Smith M, Casadesus G, Perry G Autophagy in Alzheimer's disease[J]. Expert Rev Neurother, 2010, 10: 1209-1218.
- [99] Rubinsztein D C, Patrice C, Beth L. Autophagy modulation as a potential therapeutic target for diverse diseases. [J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2012, 11(9): 709-730.
- [100] Li Luo, A-Ming Lu, Yan Wang, et al. Chronic resistance training activates autophagy and reduces apoptosis of muscle cells by modulating IGF-1 and its receptors, Akt/mTOR and Akt/FOXO3 a signaling in aged rats[J]. Experimental Gerontology, 2013, 48: 427-436.

(责任编辑: 何聪)