

# 阿尔茨海默病患者有氧运动前后低频振幅 fMRI 及认知功能的改变\*

王蔚<sup>1</sup> 王彤<sup>2</sup> 沙李菊<sup>1</sup> 张蕊<sup>1</sup> 刘韵<sup>1</sup> 谢怡<sup>1</sup> 祁鸣<sup>3</sup> 朱奕<sup>2</sup> 吴婷<sup>1,4</sup>

## 摘要

**目的:**研究轻中度阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者有氧运动前后低频振幅 fMRI 及认知功能的变化。探讨静息态 fMRI 在有氧运动疗效中的应用价值。

**方法:**本研究为单盲随机对照试验,最终纳入有氧运动组(18例)和对照组(18例)。有氧运动组采用由本研究团队设计的有氧运动操的方式,运动强度设定为中等强度,每次有氧运动35min(包括热身5min,有氧阶段25min,整理运动5min),训练频率为3次/周,持续训练3个月;对照组仅进行日常活动及护理。在干预前及3个月时,分别对两组进行认知功能(包括MMSE、韦氏记忆测验、连线测验A-B)及精神行为量表(NPI)测定,获取静息态 fMRI 数据,进行低频振幅(ALFF)分析。

**结果:**3个月的运动干预后,与基线水平相比,有氧运动组MMSE评分较前提高,而连线测试A和连线测试B、NPI评分较基线水平均明显下降,差异有显著性意义( $P<0.05$ ),提示有氧运动可以改善AD的认知功能和精神状态;但韦氏逻辑记忆和韦氏数字广度测试与基线水平相比,无显著性差异( $P>0.05$ )。3个月后有氧运动组较干预前出现多个脑区ALFF值明显提高,主要集中在右侧顶叶及中央前后回,左侧额叶及前扣带回( $P<0.05$ );而对照组则出现多个脑区ALFF值下降,主要集中在左侧额叶、右额叶及前扣带回和双侧小脑。

**结论:**有氧运动可有效改善AD患者的认知功能,静息态 fMRI 低频振幅分析可作为AD患者有氧运动有效性评估的辅助指标。

**关键词** 有氧运动;阿尔茨海默病;静息态功能磁共振;认知功能

**中图分类号:**R749.1,R493 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2019)-04-0371-07

The event-related potential P300 and cognition changes in patients with Alzheimer's disease before and after specially designed aerobics/WANG Wei, WANG Tong, SHA Liju, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2019, 34(4): 371—377

## Abstract

**Objective:** To evaluate the effect of amplitude of low frequency fluctuation(ALFF) and cognitive function after aerobic exercise in patients with mild and moderate Alzheimer's disease(AD).

**Method:** As a single-blind randomized controlled trial, a total of 36 mild AD patients in clinic were randomized into either aerobics group( $n=18$ ) or control group( $n=18$ ). The aerobics group cycled for 35 min/d, 3d/wk for 3 months. Each patient was examined with amplitude of low frequency fluctuation(ALFF) and scored with mini-mental state examination (MMSE), Wechsler memory scale(WMS) and Digital memory scale, Trail making test(TMT) and neuropsychiatric inventory(NPI) after 3 months training.

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2019.04.002

\*基金项目:国家自然科学基金项目(81472163);江苏省“六大人才高峰”第八批高层次人才资助项目;江苏省高校“青蓝工程”中青年学术带头人培养对象项目(JX2161015003);江苏省科技计划项目(社会发展-临床前沿)(BE2017734)

1 南京医科大学第一附属医院神经内科,南京,210029; 2 南京医科大学第一附属医院康复医学中心; 3 南京医科大学第一附属医院放射科; 4 通讯作者

作者简介:王蔚,女,副主任医师; 收稿日期:2018-12-31

**Result:** Thirty-six subjects completed the whole observation. After 3 months, scores of MMSE increased and WMS, TMT and NPI scores decreased significantly as compared to the baseline in AG ( $P<0.05$ ), while there were no significantly difference against the baseline in CG ( $P>0.05$ ). We found that the EG showed increased ALFF in bilateral frontal lobe, genu of corpus callosum and right parietal lobe after 3 months' training ( $P<0.05$ ), whereas the CG showed decreased ALFF in left cerebellum, right cerebellum posterior lobe, right frontal lobe, right caudate nucleus, right cingulate gyrus and left inferior temporal gyrus( $P<0.05$ ).

**Conclusion:** Aerobic exercise could effectively promote cognitive function of AD patients. The data of resting-state fMRI can be used as a supplementary method to evaluate effectiveness of aerobic exercise.

**Author's address** Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, 210029

**Key word** aerobic exercise; Alzheimer's disease; resting-state fMRI; cognitive function

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)发病率逐年增加<sup>[1-2]</sup>,严重损害患者的生存质量<sup>[3]</sup>。目前尚无确切有效的AD治疗方法<sup>[4]</sup>,虽然药物治疗可以在一定程度上缓解痴呆症状,但尚达不到预期效果<sup>[5]</sup>,药物治疗价格昂贵,许多家庭难以承受,因此,AD患者的治疗现状令人堪忧。研究发现,AD的病理生理过程早于临床症状的出现10—25年<sup>[6]</sup>,早期AD干预可延缓病程进展5年<sup>[7]</sup>。近年的研究表明,有氧运动可以改善痴呆患者的认知功能,降低AD的发病率,改善患者的生活质量。但如何科学地进行有氧训练,如何有效地评估有氧训练,目前没有明确的指导方案。

近年来,功能磁共振成像技术(functional magnetic resonance imaging, fMRI)为脑科学领域提供了重要的研究手段<sup>[8-9]</sup>。静息态功能磁共振成像(RS-fMRI)是指在静息状态下测量血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD)信号,可间接反映脑神经元的自发活动水平,在脑结构发生改变之前,探索早期脑功能的异常。RS-fMRI包括脑局部活动、脑区间功能连接和脑网络分析,其中低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)是研究脑部功能活动BOLD信号相对基线水平的波动幅度,从能量角度反映各脑区在静息状态下自发活动的水平,用于脑局部活动的研究。本研究观察了有氧运动后静息态fMRI ALFF的变化,联合神经心理学量表评估,以期为AD患者提供一个客观的疗效评价方法。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

收集2014年6月—2015年9月从南京医科大学第一附属医院门诊招募的年龄在50—85周岁的阿尔茨海默病患者为受试者。纳入标准:根据NINCDS/ADRDA标准的临床诊断为可能的AD;根据DSM-IV标准(2000)诊断有阿尔茨海默型痴呆;MMSE评分在10—24分(含);本研究已得到南京医科大学第一附属医院伦理审查委员会批准,并获得受试者和照料者的知情同意。病情稳定,愿意配合。本研究中受试者至少受过小学文化程度及以上的教育,可以完成量表评估。

排除标准:根据NINDS-AIREN标准诊断为可能的血管性痴呆;改良Hachinski缺血量表(MHIS) $>4$ 分;伴有严重的心肝肺肾等脏器疾病者;重度抑郁,精神分裂症,其他神经退行性痴呆症;伴有影响中枢神经系统功能的其他内科或神经系统疾病,脑血管病、中枢神经系统感染、酒精性痴呆、难治性癫痫、自身免疫性疾病(如多发性硬化);无法配合认知量表测定者;体重 $<40\text{kg}$ ;血压 $<90/60\text{mmHg}$ 或 $>160/100\text{mmHg}$ ,或入组前两周收缩压(SBP)或舒张压(DBP)波动大于 $30\text{mmHg}$ 。受试者于入组前半年内未进行药物调整且病情稳定,入组后保持用药方案不变,直到随访结束。

分组:将42例符合入组标准的AD患者随机分组:有氧运动组21例和对照组21例。因个人理由退出、无法联系、无法配合磁共振扫描等原因,最终有氧运动组18例、对照组18例完成量表评估和磁共振检测,纳入研究。

### 1.2 干预方式

在南京医科大学第一附属医院进行有氧运动干预训练。有氧运动组:训练强度设定为中等强度,

即最高心率的70%。最大心率表示最大运动能力的储备,这是通常用于确定有氧运动强度的储备。计算公式是 $220 - \text{实际年龄}$ 。每次训练持续35min(热身运动5min,有氧阶段25min,整理运动5min),每周3次。热身运动有4个子动作,主要以伸展肌肉、活动关节为主;有氧阶段包括7个子动作,每个子动作含6个八拍,重复3次完成一个循环,整个有氧阶段包含3个循环;整理运动由3个子动作组成,节奏减慢,逐步调整受试者的心率。这套有氧运动操的动作设计既有重复又变化多样,中间涉及转化动作也较多,因此,在试验开始前受试者将接受为期2周的有氧操培训,掌握这套有氧操的分节动作,并逐步增加运动量。试验开始后,有氧运动组训练频率为每周3次,安排固定场所,团体训练。训练过程由本院康复治疗师监督,为保证有氧运动的强度,要求所有受试者在试验开始后均佩戴心率表监测心率变化。对照组:受试者接受健康教育3个月。我们要求病人以过去的方式生活,不要参加有氧运动。

### 1.3 认知功能和精神行为量表评估

量表评估在两组入组时(基线)及3个月训练结束时分别进行。简易智力状态检查(mini-mental state examination, MMSE)、阿尔茨海默病认知功能评定量表(ADAS-Cog)、神经精神科量表(the neuropsychiatric inventory, NPI)分别对两组进行认知功能(包括MMSE、连线测验A-B)及NPI测定,获取静息态fMRI数据,进行ALFF分析。

MMSE: MMSE量表是目前使用最广泛的认知功能筛查量表。共30个项目,主要包括定向力检测(其中时间定向力5分、空间定向力5分)、计算力和注意力检测(5分)、即刻记忆(3分)、延迟记忆(3分)、命名(2分)、语言复述能力(1分)、语言理解能力(1分)、执行能力(3分)、语言表达能力(1分)、画图能力(1分)。回答或操作正确记分,错误不计分,总分30分。MMSE量表评分按照受教育程度区分痴呆评定的标准:文盲 $\leq 17$ 分,小学教育程度 $\leq 19$ 分,中学及以上教育程度 $\leq 24$ 分,分数越高表示认知功能越好。

韦氏逻辑记忆测验:韦氏记忆量表(Wechsler memory scale, WMS)子项目之一。WMS共7个分测试。目前采用的是中国修订版;包括:①长时记忆测验:计数、经历、定向;②短时记忆测验:触摸测验、

理解、再认、再生、记图、联想;③瞬时记忆测验:字数。短时记忆测试包含25个信息点,每个信息点1分,满分50分,分数越高表示认知功能越好。

韦氏数字广度测试(digital span test, DST)量表:要求受试者顺背和倒背各一组数字,顺背测试患者的瞬时记忆,倒背测试患者的注意力。每组数字含12个子项目,正确计1分,共计24分,分数越高,反映认知功能越好。

TMT连线测试A和B(trail making Test A and B):测试A要求受试者把散乱分布的1—25个数字按从小到大的顺序快速准确地连接起来,记录完成时间。测试B要求受试者将数字1—13,字母A到L,从小到大,按数字和字母交叉的顺序连接起来。25个数字和字母按从小到大交替连接。本研究测试B采用的是修订版连线测试(陆骏超版),数字1—25,1在正方形内,2分别在圆形和正方形内,以此类推,要求受试者按1,2,3...25的顺序把这两种图形交替连接起来,并记录完成时间。连线测试A和B两部分完成时间越短,表示认知功能越好。

NPI:针对AD或其他痴呆患者的精神行为评估量表。包括12种常见的精神行为症状,包括妄想、幻觉、激越、抑郁、焦虑、情绪高涨、脱抑制、易怒、异常行为、睡眠紊乱、饮食紊乱等。每一项根据发生频率、严重程度、心理压力来评分,每一项总分为频率 $\times$ 严重程度。总分180分,得分越高说明精神行为症状越重。

### 1.4 静息态fMRI扫描方法

采用西门子 Trio Tim 3.0T磁共振扫描仪,配置头部8通道线圈。

先常规T2WI扫描,可排除器质性病变,然后行3D梯度回波T1WI序列,作矢状位扫描,层数:176层,厚度1900mm,回波时间2.52ms,反转角 $9^\circ$ ,视野 $250\text{mm} \times 250\text{mm}$ ,矩阵 $256 \times 256$ ,层厚1.0mm。静息态fMRI采用回波平面成像序列,重复时间2000ms,回波时间30ms,层厚4.0mm,反转角 $90^\circ$ ,间隔1.0mm,矩阵 $64 \times 64$ ,视野 $256\text{mm} \times 256\text{mm}$ 。扫描方位与前后联合平行,扫描时间8min,预扫描10帧,正式采集230帧。

### 1.5 图像数据预处理和分析

运用基于DPARSF软件和REST软件对数据进



行预处理,将预扫描10帧的脑功能数据剔除,采集后230帧数据进行时间和头动校正、数据平滑、空间标准化和解剖像配准。用REST软件作线性漂移,纠正受试者数据的基线偏倚,计算每个体素在低频段(0.01—0.08Hz)的信号震荡幅度值,获得ALFF图像。REST 1.5软件分析两组标准化ALFF数据,用Alpha Sim矫正后,组间比较采用双样本 $t$ 检验,组内前后比较采用配对 $t$ 检验。

## 1.6 统计学分析

所有统计分析均使用SPSS 20.0软件进行。所有数据以平均值 $\pm$ 标准差表示;组间分析采用成组 $t$ 检验。组内前后对比分析采用配对样本 $t$ 检验。 $P<0.05$ 认为有显著性差异。教育水平采用多独立样本非参数检验;性别构成比采用校正的 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组AD患者基线(干预前)的比较

共有36例患者完成全部实验,有氧运动组和对照组干预前MMSE分析差异无显著性意义( $P>0.05$ )。表1列出了两组的基线特征。各组人群和临床特征相似( $P>0.05$ ),其中包括年龄,性别和教育背景。见表1。

### 2.2 认知功能量表评估

有氧训练3个月后,与基线水平相比,有氧运动组MMSE评分较前提高,而连线测试A和连线测试B、NPI评分较基线水平均明显下降,差异有显著性意义( $P<0.05$ ),提示有氧运动可以改善AD的认知功能和精神状态;但韦氏逻辑记忆和韦氏数字广度测试与基线水平相比,无显著性差异( $P>0.05$ )。且两组3个月与基线水平的变化值做组间比较,无显著性差异( $P>0.05$ ),见表2—4。对照组3个月与基线相比,MMSE评分、韦氏逻辑记忆评分、韦氏数字广度评分、连线测试A-B试验、NPI评分与自身基线水平相比,均无显著性差异( $P>0.05$ )。

### 2.3 两组静息态fMRI变化

3个月后较干预前出现多个脑区ALFF值明显提高,主要集中在右侧顶叶及中央前后回,左侧额叶及前扣带回,有显著性差异( $P<0.05$ ),见图1;而对照组则出现多个脑区ALFF值下降,主要集中在左侧颞下回、右额叶及前扣带回、右尾状核和双侧小脑,有显著性差异( $P<0.05$ ),见图2。有氧运动组3个月后双侧额叶、胼胝体膝部及右侧顶叶ALFF值较基线明显增高,有显著性差异( $P<0.05$ )。对照组3个月后左侧颞下回、右额叶及前扣带回、右尾状核

表1 两组间训练前基线资料的比较

| 组别    | 例数 | 性别(例) |    | 年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁) | 教育背景( $\bar{x}\pm s$ ,年) | MMSE( $\bar{x}\pm s$ ,分) |
|-------|----|-------|----|------------------------|--------------------------|--------------------------|
|       |    | 男     | 女  |                        |                          |                          |
| 有氧运动组 | 18 | 9     | 9  | 68.74 $\pm$ 9.35       | 12.28 $\pm$ 2.35         | 22.94 $\pm$ 3.00         |
| 对照组   | 18 | 8     | 10 | 71.11 $\pm$ 7.69       | 12.11 $\pm$ 2.47         | 23.00 $\pm$ 1.61         |

注:与对照组相较无显著性差异, $P>0.05$

表2 两组间有氧训练前后MMSE和NPI评分的比较

( $\bar{x}\pm s$ , $n=18$ )

| 组别    | 例数 | MMSE评分           |                               |                              | NPI评分            |                              |                               |
|-------|----|------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------|------------------------------|-------------------------------|
|       |    | 基线               | 3个月                           | 3个月变化差值                      | 基线               | 3个月                          | 3个月变化差值                       |
| 有氧运动组 | 18 | 22.59 $\pm$ 2.93 | 24.61 $\pm$ 3.46 <sup>①</sup> | 1.67 $\pm$ 3.29 <sup>②</sup> | 6.78 $\pm$ 13.75 | 2.06 $\pm$ 4.98 <sup>①</sup> | -4.72 $\pm$ 9.17 <sup>②</sup> |
| 对照组   | 18 | 22.63 $\pm$ 1.90 | 23.67 $\pm$ 1.50              | 0.67 $\pm$ 2.12              | 3.33 $\pm$ 5.61  | 3.89 $\pm$ 5.55              | 0.56 $\pm$ 2.62               |

注:①与组内基线比较 $P<0.05$ ;②与对照组比较 $P<0.05$

表3 两组间有氧训练前后韦氏记忆评分的比较

( $\bar{x}\pm s$ , $n=18$ )

| 组别    | 例数 | 韦氏逻辑记忆评分        |                  |                 | 韦氏数字广度记忆评分       |                  |                  |
|-------|----|-----------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|
|       |    | 基线              | 3个月              | 3个月变化差值         | 基线               | 3个月              | 3个月变化差值          |
| 有氧运动组 | 18 | 9.50 $\pm$ 5.19 | 10.61 $\pm$ 3.68 | 1.11 $\pm$ 3.53 | 16.00 $\pm$ 1.97 | 17.00 $\pm$ 2.03 | 1.00 $\pm$ 2.35  |
| 对照组   | 18 | 9.22 $\pm$ 4.25 | 9.06 $\pm$ 5.17  | 0.17 $\pm$ 2.62 | 16.83 $\pm$ 3.75 | 17.17 $\pm$ 2.98 | 0.33 $\pm$ 2.521 |

注:组间3个月变化值比较 $P>0.05$

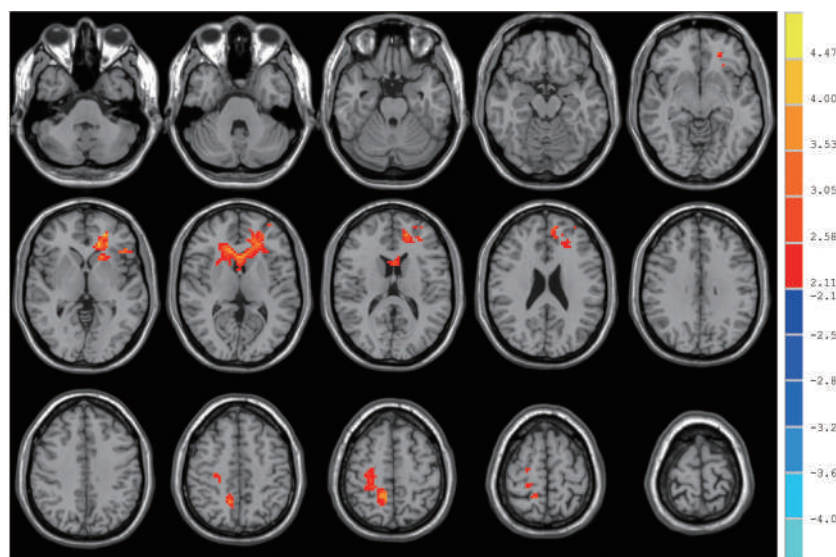
表4 两组间有氧训练前后连线测试的比较

( $\bar{x}\pm s$ , $n=18$ )

| 组别    | 例数 | 连线A部分评分           |                                |                   | 连线B部分评分            |                                  |                                 |
|-------|----|-------------------|--------------------------------|-------------------|--------------------|----------------------------------|---------------------------------|
|       |    | 基线                | 3个月                            | 3个月变化差值           | 基线                 | 3个月                              | 3个月变化差值                         |
| 有氧运动组 | 18 | 96.69 $\pm$ 35.37 | 78.39 $\pm$ 37.00 <sup>①</sup> | 18.31 $\pm$ 28.09 | 288.73 $\pm$ 99.22 | 241.00 $\pm$ 123.27 <sup>①</sup> | -47.73 $\pm$ 74.47 <sup>②</sup> |
| 对照组   | 18 | 82.89 $\pm$ 24.63 | 75.94 $\pm$ 25.21              | 6.94 $\pm$ 21.70  | 204.44 $\pm$ 85.98 | 224.72 $\pm$ 104.12              | 20.28 $\pm$ 105.45              |

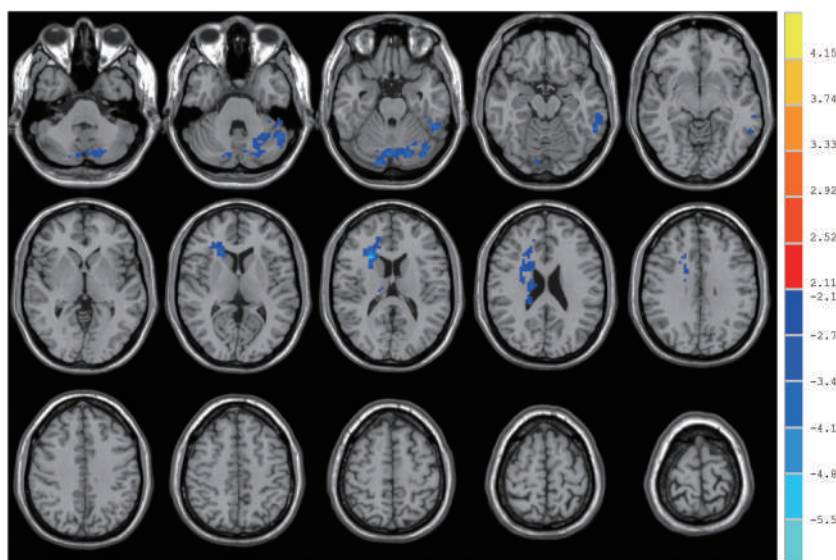
注:①与组内基线比较 $P<0.05$ ;②与对照组比较 $P<0.05$

图1 训练组有氧运动前后组内低频振幅ALFF值的比较(轴位图)



红色区域表示差异脑区

图2 对照组干预前后组内低频振幅(ALFF)值的比较(轴位图)



蓝色区域表示差异脑区

和双侧小脑ALFF值较基线水平减低,差异有显著性意义( $P<0.05$ )。

### 3 讨论

近年研究表明,有氧运动可以改善轻中度AD患者的认知功能<sup>[11-12]</sup>,长期坚持有氧运动可以延缓AD的进展,提高AD患者的生活质量,有氧运动作为一

项可行的非药物治疗手段,越来越受到广泛的关注<sup>[13-14]</sup>。研究表明,体育运动的有效性可能与脑葡萄糖代谢等相关指标有关<sup>[15-16]</sup>,而脑葡萄糖代谢的降低可以预测认知能力正常老年人的认知能力下降趋势,以及转化为AD的风险性<sup>[17-18]</sup>,因此有氧运动可作为AD的一项重要干预措施。我们之前的动物实验也证实,有氧运动可以改善AD小鼠的认知功能,减少海马神经元的凋亡,促进神经元生长,提高神经元的存活率<sup>[19]</sup>。有氧运动可以改善不同程度患者的认知功能和生活质量。有研究提出,有氧运动是AD的保护因子,在AD防治过程中发挥重要的作用<sup>[20]</sup>。

本研究中采用的有氧运动方式是由本研究团队设计的一套带节奏感的有氧运动操。研究结果发现,进行3个月的有氧运动后,有氧运动组简易精神量表、连线试验A和B评分均较基线水平明显增加,神经精神量表评分明显下降;而未进行有氧运动的患者3个月后各项认知功能评定量表评分均未见差异。由本研究团队设计的这种有氧运动操可以提高早期AD患者的认知功能,并改善患者的精神行为状态,与未进行有氧训练的患者相比,可延缓AD病程的进展。本结果与我们之前采用的其它有氧运动方式结果相一致。

目前在对于AD的诊断、疗效的评估仍然主要依靠临床症状和神经心理学量表评估,但是量表评估存在敏感性差,无法做到全面客观,易受到测试者和受试者的主观因素的影响,比如文化水平差异、询问方式的不同、受试者心理素质的干扰和应变能力的不同,从而出现评定误差。因此,我们希望能找到



一种更为客观、直接的评判手段。比如文化水平差异、询问方式的不同、受试者心理素质的干扰和应变能力的不同,从而出现评定误差。因此,我们希望能寻找到一种更为客观、直接的评判手段。随着功能神经影像学的发展,静息态功能磁共振在AD的研究中发挥了重要的作用。静息态功能磁共振包括脑局部功能、脑区间功能连接和脑网络分析,测量BOLD信号间接反映神经元自发活动,在神经结构发生改变之前发现早期相应脑区功能的异常<sup>[21]</sup>,较任务态更加适用于AD高风险人群<sup>[22]</sup>,另外静息态fMRI临床操作性较强,患者顺应性高,有多种分析方法<sup>[23]</sup>,可以有效弥补神经心理学量表评估的不足。Wang等<sup>[24]</sup>发现AD患者脑中存在异常的ALFF信号, Menon等<sup>[25]</sup>研究发现了AD患者脑动态自发活动的异常,并可能存在功能性连接缺陷<sup>[26]</sup>。Zhang等<sup>[27]</sup>发现,AD患者在双侧额颞顶枕叶皮层活动下降,功能连接明显降低,而在双侧后皮质和皮层下区域的功能连接表现出代偿性增加。由此以fMRI-ALFF来评估AD患者有氧运动前后的认知改变可作为一种不错的方法。

本研究使用低频振幅的分析方法来研究有氧运动对轻中度AD患者脑自发活动的影响。结果发现,有氧运动提高了右侧顶叶及中央前后回、左侧额叶及前扣带回的自发活动水平,有氧训练使得多个脑区的自发活动较训练前广泛增高。而对照组3个月后出现多个脑区ALFF值较基线明显减低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),这一结果说明阿尔茨海默病如果未进行有效的干预措施,病程将不断进展,随着时间的推移,脑功能将进一步下降。值得注意的是,在对照组3个月后ALFF分析发现大脑中多脑区自发活动降低时,神经心理学量表评估(简易精神量表、韦氏记忆量表、连线测试A和B以及神经精神量表等)尚无异常改变,这说明静息态fMRI能更早发现脑神经元的活动异常,可以认为静息态fMRI相对于神经心理学量表灵敏度更高。静息态fMRI能够在认知功能量表出现异常前检测到相关脑区神经元活动的变化。

既往的研究表明,额叶与记忆功能的关系密切,影响着智力水平、情感状态,额叶与认知功能之间的关系密切,掌管着人的最高级意识状态,额叶的损害直接影响到人对信息的整合能力。额叶脑区和前扣带回主要负责执行功能和注意力,顶叶参与多种高

级认知活动,承担着对各种信息进行整合的作用。Weiler和Zhao等人研究发现,AD患者扣带回<sup>[28]</sup>、左颞上回、右颞中回、顶下小叶、右中央后回<sup>[29]</sup>较正常ALFF减低,而MCI患者较AD后扣带回<sup>[28]</sup>,左侧额中、上回<sup>[29]</sup>ALFF增加,提示早期AD存在代偿机制,ALFF分析可以提供早期AD阶段脑区活动改变的依据<sup>[30]</sup>。本研究中ALFF值的增高主要发生于额叶、前扣带回皮层、顶叶,这些区域是认知和情感调控的重要脑区,说明有氧运动能促使皮层脑区自发活动增加,从而改善认知功能。ALFF值的变化很有可能是与有氧训练后提高了认知相关脑区的代偿性再定位有关。因此,fMRI-ALFF可从脑功能活动的角度为阿尔茨海默病患者有氧运动的疗效评价提供一种客观、直接、灵敏度高的量化手段,为不断完善有氧干预方案提供更准确的依据。

## 参考文献

- [1] Sosa-Ortiz AL, Acosta-Castillo I, Prince MJ. Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease[J]. Arch Med Res, 2012 43, 600—608.
- [2] Guo JP, Arai T, Miklossy J, et al. Abeta and tau form soluble complexes that may promote self aggregation of both into the insoluble forms observed in Alzheimer's disease[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103:1953—1958.
- [3] Imtiaz B, Tolppanen AM, Kivipelto M, et al. Future directions in Alzheimer's disease from risk factors to prevention [J]. Biochem Pharmacol, 2014, 88:661—670.
- [4] Tanzi RE, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective[J]. Cell, 2005, 120:545—555.
- [5] Bond M, Rogers G, Peters J, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model[J]. Health Technol Assess, 2012, 16: 1—470.
- [6] Perrin RJ, Fagan AM, Holtzman DM. Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease[J]. Nature, 2009, 461:916—922.
- [7] Frodl T, Hampel H, Juckel G, et al. Value of event-related P300 subcomponents in the clinical diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease[J]. Psychophysiology, 2002, 39:175—181.
- [8] Binnewijzend MA, Schoonheim MM, Sanz-Arigita E, et al. Rest-

- ingstate fMRI changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J].Neurobiol Aging,2012,33(9):2018—2028.
- [9] Van Dam NT, Sano M, Mitsis EM, et al.Functional neural correlates of attentional deficits in amnesic mild cognitive impairment[J]. PLoS One,2013,8(1): e54035.
- [10] Zang YF,He Y,Zhu CZ,et al. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI[J].Brain Dev,2007,29(2): 83—91.
- [11] Nouchi R, Taki Y, Takeuchi H, et al. Beneficial effects of short-term combination exercise training on diverse cognitive functions in healthy older people: study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials,2012,13:200.
- [12] Hindin SB, Zelinski EM. Extended practice and aerobic exercise interventions benefit untrained cognitive outcomes in older adults:a meta-analysis[J]. J Am Geriatr Soc,2012,60: 136—141.
- [13] Small GW, Ercoli LM, Silverman DH, et al. Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease[J].Proc Natl Acad SciUSA,2000,97, 6037—6042.
- [14] Dougherty RJ, Schultz SA, Taylor K,et al.Moderate physical activity is associated with cerebral glucose metabolism in adults at risk for alzheimer's disease[J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2017, 17. doi: 10.3233/JAD-161067.
- [15] Smith JC, Nielson KA, Woodard JL, et al.Physical activity reduces hippocampal atrophy in elders at genetic risk for Alzheimer's disease[J].Front Aging Neurosci,2014, 6, 61.
- [16] Matthews DC, Davies M, Murray J, et al. Physical activity, Mediterranean diet and biomarkers-assessed risk of Alzheimer's: A multi-modality brain imaging study[J].Adv J Mol Imaging,2014, 4, 43—57.
- [17] Fang Yu, Ulf G Bronas, Suma Konety, et al.Effects of aerobic exercise on cognition and hippocampal volume in Alzheimer's disease: study protocol of a randomized controlled trial (The FIT-AD trial) [J]. Trials,2014, 15, 394.
- [18] Yu F, Nelson NW, Savik K,et al. Affecting cognition and quality of life via aerobic exercise in Alzheimer's disease [J]. West J Nurs Res,2013, 35, 24—38.
- [19] Wang Q, Xu Z, Tang J, et al. Voluntary exercise counteracts Abeta25-35-induced memory impairment in mice[J]. Behav Brain Res,2013, 256, 618—625.
- [20] Zhang Z,Lu G,Zhong Y,et al. fMRI study of mesial temporal lobe epilepsy using amplitude of low-frequency fluctuation analysis[J].Hum Brain Mapp,2010,31(12): 1851—1861.
- [21] Mueller SG, Weiner MW, Thal LJ, et al. Ways toward an early diagnosis in Alzheimer's disease: the Alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI) [J]. Alzheimers Dement, 2005, 1(1):55—66.
- [22] Fleisher AS, Sherzai A, Taylor C, et al. Resting-state BOLD networks versus task-associated functional MRI for distinguishing Alzheimer's disease risk groups[J]. Neuroimage, 2009, 47(4): 1678—1690.
- [23] Lee MH, Smyser CD, Shimony JS. et al. Resting-state fMRI:a review of methods and clinical applications. AJNR, 2013, 34(10): 1866—1872.
- [24] Wang Z, Yan C, Zhao C, et al. Spatial patterns of intrinsic brain activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a resting-state functional MRI study[J].Hum Brain Mapp, 2011,32(10):1720—1740
- [25] Brier MR1, Thomas JB, Ances BM. Network dysfunction in Alzheimer's disease: refining the disconnection hypothesis. Brain Connect. 2014 Jun;4(5):299- 311. doi: 10.1089/brain.2014.0236.
- [26] Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. Trends Cogn Sci, 2011, 15 (10):483—506.
- [27] Zhang HY, Wang SJ, Liu B, et al. Resting brain connectivity:changes during the progress of Alzheimer disease. Radiology,2010, 256(2): 598—606.
- [28] Weiler M, Teixeira CV, Nogueira MH, et al. Differences and the relationship in default mode network intrinsic activity and functional connectivity in mild Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. Brain Connect, 2014, 4(8): 567—574.
- [29] Zhao Z, Lu J, Jia X, et al. Selective changes of resting-state brain oscillations in aMCI: an fMRI study using ALFF. Biomed Res Int,2014: 920902.
- [30] Ren P, Lo RY, Chapman BP, et al. Longitudinal alteration of intrinsic brain activity in the striatum in mild cognitive impairment. J Alzheimers Dis, 2016, 54(1): 69—78.