

·循证医学·

有氧运动对阿尔茨海默病患者认知功能干预效果的 meta 分析*

徐 琼¹ 赵津磊² 王 兴^{1,3}

摘要

目的:系统评价有氧运动对阿尔茨海默病患者认知功能的干预效果。

方法:计算机检索PubMed、Web of Science、The Cochrane Library、EMbase、CBM、CNKI、VIP和Wan Fang Data数据库中关于有氧运动干预阿尔茨海默病患者认知功能的随机对照试验(RCT),检索期限均从各个数据库收录起始年限至2018年12月13日。运用Cochrane偏倚风险评估工具对纳入文献进行方法学质量评价,采用Revman5.3软件进行meta分析,采用Stata12.0软件进行异质性分析和发表偏倚检验。

结果:共纳入14个RCT,796例患者。与对照组相比,有氧运动改善了阿尔茨海默病患者的认知功能、日常生活能力、精神行为症状,MMSE量表评分(MD=2.54,95%CI(1.59—3.49), $P<0.001$)、ADAS-cog量表评分(MD=-3.57,95%CI(-4.96—-2.17))、BI指数评分(MD=5.14,95%CI(1.26-9.03), $P=0.01$)以及NPI量表评分(MD=-4.14,95%CI(-5.26—-3.01), $P<0.001$)。

结论:有氧运动可以有效改善阿尔茨海默病患者认知功能,提高日常生活能力,降低精神行为症状,鉴于纳入文献质量不高,仍需高质量大样本临床RCT予以论证。

关键词 阿尔茨海默病;有氧运动;认知功能;meta分析;随机对照试验

中图分类号:R741,R493 **文献标识码:**B **文章编号:**1001-1242(2019)-07-0824-07

随着世界人口老龄化加剧,由于机体退行性病变导致的阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的人数逐年增加。AD是一种以进行性认知功能障碍和记忆能力损伤为主要临床症状的老年神经系统退行性疾病。从病理学上来说,AD的神经炎症斑块和神经原纤维缠结会缓慢破坏神经元从而产生异常,导致整体认知、记忆、执行功能、语言、视空间功能、生理功能受损,并增加患者精神行为异常表现^[1]。因此,认知功能已成为干预AD患者的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究的主要结局指标。有足够的证据表明,积极的生活方式可能与预防痴呆症有关^[2-3]。研究表明,与从事久坐行为的人(清醒时间的活动量 ≤ 1.5 代谢当量)相比^[4],经常运动的人患痴呆症的风险降低28%,发展为AD的风险降低45%^[5]。动物实验表明,有氧运动可以减少AD神经病理 β 淀粉样蛋白斑块、改善小鼠记忆功能^[6],并且降低与AD相关其他病理特征^[6]。鉴于此,本研究旨在进一步探讨有氧运动对AD患者的干预作用,为有氧运动作为改善AD患者认知功能的重要辅助手段提供依据。

1 研究方法

本研究遵循国际meta分析撰写指南(The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration)^[7]的要求进行研究方法的选择和使用。

1.1 纳入及排除标准

1.1.1 研究设计:有氧运动对阿尔茨海默病患者认知功能的干预效果的随机对照试验(RCT)。

1.1.2 纳入标准:①已被诊断为AD或者符合美国精神疾病诊断和统计手册第4版(the fourth edition of diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-IV)的AD诊断标准,或者符合美国神经病学、语言障碍和卒中-老年性痴呆和相关疾病学会工作的AD诊断标准(National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, NINCDS/ADRDA);②基线及干预后报告的简明精神状态量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)或者阿尔茨

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2019.07.014

*基金项目:上海市人类运动能力开发与保障重点实验室(11DZ2261100);运动作业预防矫正与康复学理论体系的构建与实践应用(2017TKS002)

1 上海体育学院,200438; 2 湖南师范大学; 3 通讯作者

作者简介:徐琼,女,硕士研究生;收稿日期:2019-01-15

海默病认知功能评定量表(Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale, ADAS-cog)。

1.1.3 排除标准:①招募非AD以外的神经系统疾病患者的研究;②体育锻炼中仅包含有氧运动,或有氧运动与认知训练、双重任务训练相结合;③非中、英文文献;④重复发表、质量评估差的文献;⑤实验数据描述不清,无法计算。

1.1.4 干预措施:①至少有一个实验组采用有氧运动为干预手段;②对照组不进行有氧运动干预,常规治疗与日常活动包含在对照组内;③同一文献若有多组数据比较算作多项研究。

1.1.5 结局指标:主要结局指标为:①MMSE:该量表评分为0—30分,得分升高表示病情改善;②ADAS-cog:评分为0—70分,得分下降表示病情改善。次要结局指标为:①BI指数:总分为100分,评分越高,提示患者日常生活能力(activities of daily living, ADL)越强;②NPI量表:总分为144分,分数越高则表示患者的精神行为症状越严重。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Web of Science、The Cochrane Library、EMbase、CBM、CNKI、VIP和Wan Fang Data数据库,检索期限均从各个数据库收录起始年限至2018年12月13日。检索策略采用主题词与自由词相结合的方式,且经反复预检后确定,并辅以手工检索,必要时追溯纳入文献的参考文献。中文检索词包括阿尔茨海默病、运动、锻炼、有氧、有氧运动、有氧训练、功率自行车、跑步机、身体活动、步行、认知、注意力、执行功能、记忆、视空间、随机。英文检索词以PubMed为例,检索策略为:

#1 Alzheimer Disease[Mesh] OR Alzheimer[Title/Abstract] OR Alzheimer's disease[Title/Abstract] OR Alzheimer's dementia[Title/Abstract] OR AD[Title/Abstract]

#2 Exercise[Mesh] OR aerobic exercise[Title/Abstract] OR aerobic exercises[Title/Abstract] OR cycling[Title/Abstract] OR treadmill[Title/Abstract] OR walking[Title/Abstract] OR physical activity[Title/Abstract] OR training[Title/Abstract]

#3 Cognition[Mesh] OR executive function[Title/Abstract] OR spatial navigation[Title/Abstract] OR memory[Title/Abstract] OR attention[Title/Abstract]

#4 randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR controlled[Title/Abstract]

OR trial[Title/Abstract]

#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4

1.3 文献筛选、资料提取以及质量评价

1.3.1 文献筛选与资料提取:由2位研究人员分别采用独立双盲的方式按照纳入、排除标准筛选文献、提取资料并互相复核,若有分歧,则由第3位作者共同讨论决定是否纳入。提取资料:①基本信息(作者、发表年限、国家、样本量、年龄、诊断标准、病程);②实验特征(有氧运动形式、运动周期、时间、频次、强度)以及结局指标。

1.3.2 质量评价:采用Cochrane协作网中RCT偏倚风险评价标准对RCT进行6个域方法学质量评价,有两位研究者独立进行并互相复核,若有分歧,则由第3位作者共同讨论决定是否纳入。

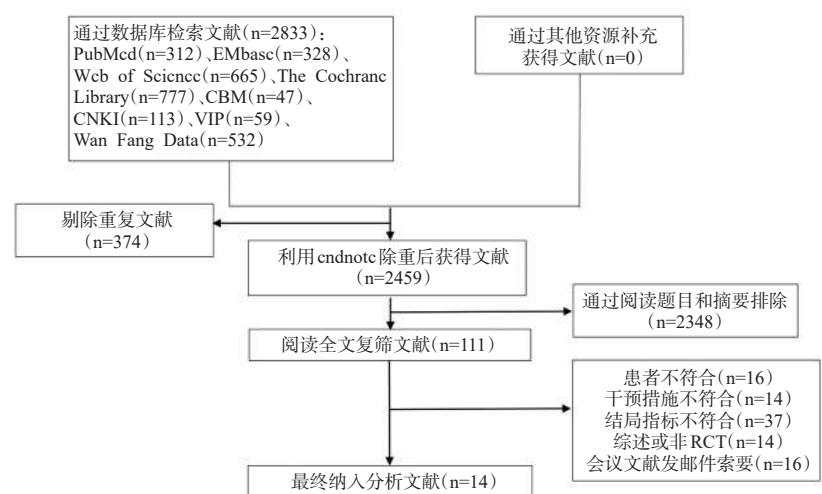
1.4 统计学分析

数据处理软件为ReMan5.3,本meta分析严格遵循PRISMA指南^[7]。采用 P 值及 I^2 进行异质性检验,如各研究结果间有统计学异质性($I^2 \geq 50\%$, $P < 0.10$),选用随机效应模型,反之则用固定效应模型。处理数据为连续型数据,效应量MD=95%的置信区间。采用单个研究逐个排除法进行敏感性分析。应用Revman5.3对所有纳入文献的结局指标进行meta分析。应用Stata12.0进行发表偏倚检验,以研究干预的效应量为因变量,可能影响meta分析异质性因素(发表年限、样本量、年龄)为协变量,采用ReML限制性最大似然法进行meta回归分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

图1 文献筛选流程



本文通过检索PubMed、Web of Science、The Cochrane Library、EMbase、CBM、CNKI、VIP和Wan Fang Data共检索到文献2833篇,其他资源补充获得文献0篇,将所得文献进行除重、阅读题目与摘要、全文复筛、排除不合格文献后,最终14篇文献纳入meta分析。见图1。

2.2 文献纳入基本特征

见表1。本研究纳入14篇RCT文献^[8-21],共16项研究,其中1篇文献为硕士论文^[17],其余均为期刊发表论文。2篇文献使用痴呆评定量表(The Clinical Dementia Rating Scale, CDR)量表报道了病程^[16,19],3篇文章使用认知损害年限提供病程依据^[11-12,18],其余未报道。

2.3 文献质量评价

纳入研究的各偏倚所占情况从图2可知,纳入的14篇文献中,9篇文献描述了随机化的生成^[8-12,16-17,19,21],其余只提及

随机分配^[13-15,18,20];所有文献对随机分配隐藏的方法均未描述或描述不够充分;1篇文献使用参与者盲法^[19],2篇文献使用结果评估盲法^[19,21],其余无盲法的实施;13篇文献数据均报告完整,其中1篇未报告失访分析及统计^[17]。

2.4 meta分析结果

2.4.1 MMSE量表评分结果:13个RCT(796例)共15项研究评估了有氧运动对AD患者认知功能干预的效果。研究间有异质性($I^2=84\%$, $P<0.001$),故采用随机效应模型进行meta分析。结果显示,有氧运动组的干预效果优于对照组MD=2.54,95%CI(1.59—3.49), $P<0.001$ 。见图3。

meta回归分析显示,由图4中可知,发表年限散点分布表现出规律性($P<0.05$),且Tau²由原来的2.6468下降为1.703,表明发表年限可以解释35.66%的异质性来源,进一步根据发表年限的回归图可知,2016年Hoffmann等^[21]与2015

表1 纳入meta分析研究文献基本特征

文献	发表 年限	样本量 ^a T/C	年龄 T/C	诊断标准	运动干预特征					结局 指标
					有氧运动形式	运动周期 (周)	运动时间 (min/次)	运动频次 (次/周)	运动 强度	
王石艳 ^[8]	2014	21/20	70.29/ 71.1	DSM-IV	功率自行车	12	40	3	70%MHR	(1)(2)
王蔚 ^[9]	2014	26/28	71.19/ 70.04	DSM-IV NINCDS/ADRDA	功率自行车	12	40	3	70%MHR	(1)(2)
王英 ^{[10]③}	2014	13/26	70.8/70.6	NINCDS/ADRDA	功率自行车	12	45	3	50%HRR	(1)(2)(3)
④	2014	13/26	71.6/70.6	NINCDS/ADRDA	功率自行车	12	45	3	70%HRR	(1)(2)(3)
燕兰云 ^{[11]①}	2015	18/18	72.1/70.6	DSM-IV NINCDS/ADRDA	功率自行车	24	40	3	70%MHR	(1)(2)(3)(4)
②	2014	18/18	71.5/70.6	DSM-IV NINCDS/ADRDA	功率自行车	24	30	2	70%MHR	(1)(2)(3)(4)
常春红 ^[12]	2015	27/30	70.74/ 70.23	DSM-IV	脚踏车/跑步机	16	60-90	3	50%-70% HRR	(1)
祁鸣 ^[13]	2015	8/7	71.8/76.4	DSM-IV	功率自行车	12	40	3	70%MHR	(1)
吴丹 ^[14]	2015	46/46	74/73.92	NINCDS/ADRDA	步行	24	30-45	5	60%-80% MHR	(2)(4)
王纬 ^[15]	2015	21/21	-	NINCDS/ADRDA	跑步机/脚踏车	12	60-90	3	50%-70% HRR	(1)
母海艳 ^[16]	2016	39/39	72.9/ 73.69	NINCDS/ADRDA	快步行走	16	60	3	-	(1)(3)(4)
杨思雨 ^[17]	2016	25/25	70.74/ 71.41	NINCDS/ADRDA	有氧运动操	12	40	3	70%MHR	(1)(2)
刘银 ^[18]	2017	24/24	70.9/70.3	已被诊断为AD	有氧运动操	12	40	3	70%MHR	(1)(2)
Venturelli ^[19]	2011	11/10	83/85	多学科的诊断评估小组	步行	24	30	4	-	(1)(4)
Yang ^[20]	2015	25/25	72/71.92	符合最新AD诊断标准	功率自行车	12	50	3	70%MHR	(1)(3)
Hoffmann ^[21]	2016	102/88	69.8/71.3	NINCDS/ADRDA	功率自行车、椭圆训练机和跑步机	16	60	3	70%-80% MHR	(1)(3)

注:T表示实验组;C表示对照组;(1)表示MMSE;(2)表示ADAS-Cog;(3)表示NPI;(4)表示BI;a受试者脱落或退出之后的样本量;MHR=Max Heart Rate,最大心率;HRR=Heart Rate Reserve,心率储备;“-”未报道

年燕兰云等^[11]偏倚较大;样本量($P=0.056$)与年龄($P=0.054$)提示不能解释研究间异质性。

按照可能引起异质性差异的研究干预特征进行亚组分析,如表2所示,只有实验周期为3月研究组没有异质性差异, $I^2=0\%$ 且 $P=0.51 > 0.1$,差异来源于另外几篇文献。实验周期为3—6月、运动频率 $\geq 150\text{min}$ 组、无运动强度组以及中-高强度组,MD中的 P 值均 > 0.05 ,差异无显著性变化,其余组别MD中的 P 值均 < 0.05 。

敏感性分析表明,Hoffmann等^[21]和燕兰云①等^[11]具有高度敏感性,将其排除后,剩余RCT合并采用随机效应模型进行meta分析,结果显示异质性降低($I^2=54\%$, $P=0.01$),MD=2.49,95%CI(1.82—3.16),组间仍有显著性差异($P < 0.001$)。

2.4.2 ADAS-Cog量表评分结果:共纳入7个RCT共9项研究(435例)评估了有氧运动对AD患者认知功能干预的效果。研究间有异质性($I^2=86\%$, $P < 0.001$),故采用随机效应模型进行meta分析。结果显示,有氧运动组干预效果优于对照组MD=-3.57,95%CI(-4.96—-2.17), $P < 0.001$ 。见图5。

meta回归分析显示,发表年限($P=0.381$)、样本量($P=0.873$)以及年龄($P=0.344$),提示不能解释研究间的异质性

来源。

如表3所示,只有实验周期为3月亚组存在低异质性, $I^2=9\%$ 且 $P=0.36 > 0.1$,差异来源另外几篇文献。所有组别,MD中的 P 值 < 0.05 。

敏感性分析表明,燕兰云①和燕兰云②^[11]具有高度敏感性,将其排除后,剩余RCT合并后采用固定效应模型进行meta分析,结果显示异质性降低($I^2=34\%$, $P=0.17$),MD=-2.48,95%CI(-2.89—-2.06),组间仍有显著性差异($P < 0.001$)。

2.4.3 BI指数评分结果:共纳入4个RCT共5项研究(263例)评估了有氧运动对AD患者日常生活能力干预的效果。异质性检验显示($I^2=91\%$, $P < 0.001$),故使用随机效应模型进行meta分析。合并效应量为MD=5.14,95%CI(1.26—9.03), $P=0.01$,差异有显著性意义,表明有氧运动可以有效改善AD患者的日常生活能力。见图6。

敏感性分析表明,燕兰云①与②^[11]具有敏感性,将其排除后,剩余的RCT合并后采用随机效应模型进行meta分析,结果显示异质性降低($I^2=78\%$, $P=0.01$),组间仍有显著性差异($P=0.03$)。

2.4.4 NPI量表评分结果:共纳入5个RCT共7项研究(468例)评估了有氧运动对AD患者精神状态的干预效果,异质性检验显示($I^2=12\%$, $P=0.34$),故采用固定效应模型进行meta分析,合并效应量为MD=-4.14,95%CI(-5.26—-3.01), $P < 0.001$,差异有显著性,表明有氧运动可以改善AD患者的精神行为症状。见图7。

2.5 发表偏倚检验

MMSE量表 $P=0.851$,ADAS-Cog量表 $P=0.592$,Egger检验结果均为 $P > 0.05$ 且95%CI包含0,因此,提示无发表偏倚。

图2 各RCT偏倚风险评价

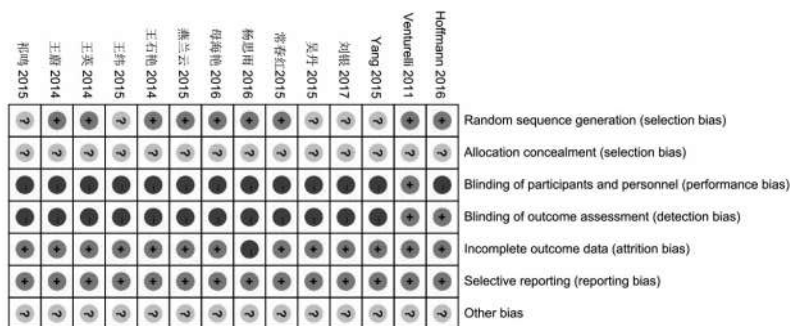
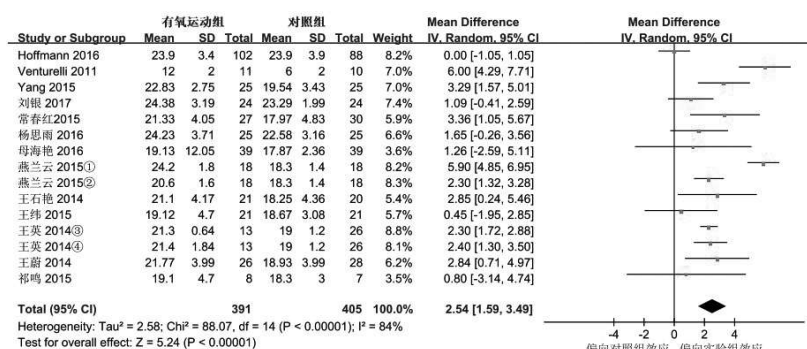


图3 有氧运动对AD患者认知功能影响的森林图



3 讨论

3.1 纳入研究的方法学分析

主要结局指标与次要结局指标进行敏感性分析后剔除了Hoffmann等^[21]和燕兰云等^[11]后,研究间异质性降低,MMSE降低了0.05个均数差,ADAS-Cog降低了1.09个均数差。在Hoffmann实验中,对190例受试者进行了ITT意向性分析,96%的受试者完成随访,其中实验组107例参与者在运动期间以超过70%—80%MHR强度运动,只有66例受试者(62%)符合这两

图4 发表年限与MMSE的meta回归分析图

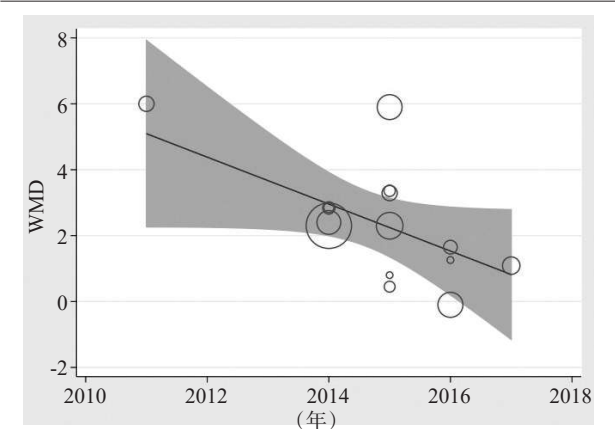


表2 有氧运动对MMSE认知测量量表的亚组分析

研究干预特征	试验数	MD (95%CI)	I ² (%)	P值	MD的 P值
实验周期					
3月	9	2.21(1.78,2.63)	0%	0.51	0.000
3—6月	3	1.4(-0.98,3.79)	71%	0.03	0.25
6月	3	4.69(2.07,7.31)	93%	0.000	0.000
运动频率(周)					
<150min	5	2.94(1.85,4.02)	85%	0.000	0.000
≥150min	10	1.64(-0.07,3.35)	72%	0.006	0.06
运动强度					
无	2	3.96(-0.64,8.56)	79%	0.03	0.09
中	9	2.71(1.6,3.82)	82%	0.000	0.000
中—高	4	1.49(-0.14,3.11)	77%	0.004	0.07

项标准(高运动量受试者)。有氧运动虽然改善了高出勤率、中-高强度训练的66例受试者执行功能和精神神经症状,但大部分患者由于缺乏对锻炼计划的坚持,从而导致了有氧运动干预整体认知功能无显著性差异,这些因素可能是高异质性来源的原因。相反,燕兰云试验组的患者虽接受了完整的运动训练,也达到研究设定的运动强度。但因缺乏分配隐藏、未对受试者、研究人员、结局评价者施盲,还可能在选择性报告结局指标,从而导致选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚以及报告偏倚,影响了研究结果的可靠性。综上所述,受试者的出勤率和方法学质量可能是造成这两篇研究高度异质性的原因。

3.2 纳入研究的结论分析

横断面研究表明,与不运动的人相比,运动的人往往表现出更好的神经认知功能^[22-23]。前瞻性观察研究也报道了类似的发现,与久坐的人相比,经常锻炼的人神经认知功能有所改善^[24-25]。在非痴呆的受试者中,有氧运动已被证明能适度提高注意力和处理速度、执行功能和记忆力,并对整体认知领域产生轻度到中度的认知改善^[26-27]。有研究显示,较高水平的有氧适应性与老年人的海马体积增加有关,这可以

转化为更好的记忆功能^[28]。

值得注意的是,两项独立的meta分析检验了运动对痴呆患者认知能力和相关结果的益处,结果相互矛盾。Heyn等^[29]发现,运动可以提高痴呆及认知障碍患者的健康、身体功能、认知功能(MMSE),并养成积极的行为。相比之下,Forbes等^[30]则表示没有足够的证据支持体育活动改善痴呆患者认知ADL、NPI和抑郁的影响。由于纳入标准的差异、受试对象的选择、运动干预项目类型与持续时间,导致了结果的差异。

另一项荟萃分析显示,体力活动对痴呆患者整体认知功能有改善作用,亚组分析得出,体力活动干预AD患者的整体认知功能有积极的影响^[31]。最近,一项有氧运动对AD患者的系统评价却指出,少量证据表明有氧运动可以改善AD患者的认知能力^[32]。本研究相较于前人的meta分析,纳入标准更加严格,只选取有氧运动、AD患者和整体认知功能,与其他运动相结合以及混合其他类型的痴呆患者都排除,以求更好地了解有氧运动对AD患者整体认知功能退化的影响。

本研究结果得出,有氧干预后对AD患者整体认知功能有积极影响,与对照组相比,BI、NPI量表评分都有显著性差异。对积极结果可能的解释是,纳入的研究中,大部分的文献使用了中等的运动强度^[8-9,11,13,17-18,20],部分文献使用中-高强度^[12,14-15,21]。根据Davey^[33]提出了短期运动-认知功能交互作用理论与Dietrich等^[34]提出迟发型激发-认知交互理论,这两者均认为中等运动强度对认知的改善最明显,从而使我们观察有氧运动对AD患者认知的剂量效应。

短期与长期的有氧锻炼对认知功能可能产生不一样的效益。王英等^[10]发现短期内(8周)高强度有氧运动较中等强度可能获益更多,长期(12周)内中等强度有氧运动与高强度的获益相似。使用MMSE量表评分,短期干预为3个月、中等运动强度,纳入文献Yang等^[20]、王石艳等^[8]、王蔚等^[9],与对照组相比有显著性差异。相反,采用相同周期、强度,杨思雨等^[17]、刘银等^[18]、王伟等^[15]、祁鸣等^[13],与对照组相比无显著性差异。这些研究的干预特征基本一致(3次/周、40min/次),

表3 有氧运动对ADAS-Cog认知测量量表的亚组分析

研究干预特征	试验数	MD (95%CI)	I ² (%)	P值	MD的 P值
实验周期					
3月	6	-2.45(-3.02,-1.87)	9%	0.36	0.000
>3月	3	-5.20(-7.11,-3.29)	79%	0.009	0.000
运动频率(周)					
<150min	8	-3.42(-4.92,-1.91)	87%	0.000	0.000
≥150min	1	-4.71(-7.05,-2.37)	-	-	0.000
运动强度					
无	7	-3.45(-5.39,-1.52)	89%	0.000	0.000
中—高	2	-3.55(-4.97,-2.13)	34%	0.22	0.000

注:“—”由于亚组分析纳入文献较少,无法进行异质性检验

图5 有氧运动对AD患者认知功能影响的森林图(ADAS-Cog)

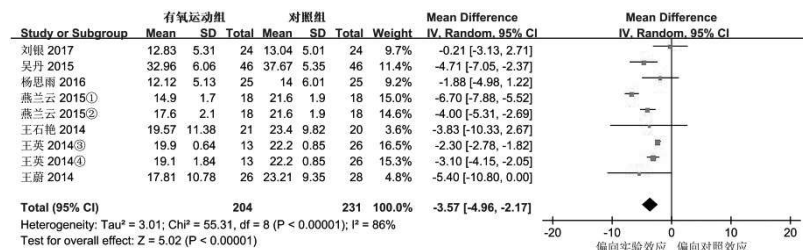


图6 有氧运动对AD患者生活质量影响的森林图

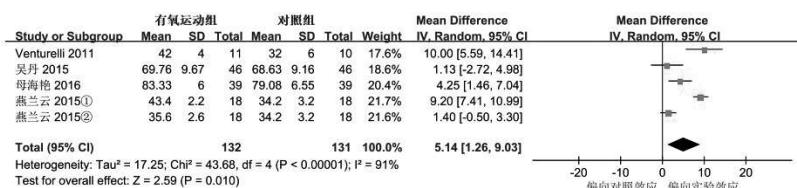
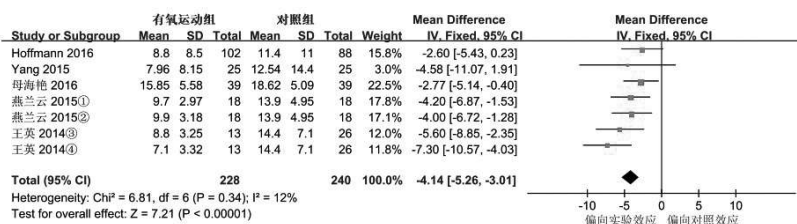


图7 有氧运动对AD患者神经精神状态影响的森林图



前者则全部使用功率自行车,而后者干预方式不一,差异的来源可能是有氧运动干预的方式。值得注意的是,使用MMSE或ADAS-Cog量表评分,长期干预为6个月的所有文献,与对照组相比差异均有统计学意义。Venturelli等^[19]通过特定长期的步行方案,可以稳定晚期AD患者进行性认知功能障碍,提高生活质量。同样的,吴丹等^[14]也得出相似的结论。

因此,有氧运动是切实可行的,并可能为轻度至中度甚至是晚期AD患者及其家庭护理人员提供一种替代或辅助治疗的干预手段。美国运动医学学院(American College of Sport Medicine, ACSM)推荐老年人每周5天进行中强度的有氧运动每次不少于30min、每周3d进行高强度有氧运动每次不少于20min^[35];WHO则推荐老年人应在一周内进行至少150min中等强度的有氧运动,或至少75min高强度有氧运动,或者将中等强度运动和高强度运动相结合^[36]。本研究纳入的大部分文献基本符合指南推荐的有氧运动(频率、强

度),为有氧运动干预提供了可靠且有效的依据。

4 研究局限性

本研究存在一定的局限性与不足,其研究结果的真实性和可靠性受到AD患者的病程、认知评估量表、方法学质量等混杂因素影响。①只有5篇文献对病程进行了报道,其他文献缺乏对病程的报道,无法准确得出有氧运动对不同病程的AD患者的干预效果。②纳入的研究只报道了干预后对AD患者整体认知的影响,缺乏对每个认知领域的准确神经心理学评估。③本研究只有5篇文献随机序列产生只提到随机字样,无明确的产生方法,所有文献均未提及随机分配隐藏的方法,受试者、研究者、结局评价者盲法的实施也不明确,只有少量文献提及。

5 结论

研究证明,有氧运动可以有效改善AD患者的认知功能,提高日常生活能力,降低精神行为症状,可以成为一种替代或者辅助治疗手段,未来还需增加每个认知领域的准确神经心理学评估,对AD病程进行分级,以求获得更加准确的有氧运动干预认知的剂量效应,仍需要高质量大样本临床RCT予以论证。

参考文献

- [1] Fang Y, Kolanowski AM, Strumpf NE, et al. Improving cognition and function through exercise intervention in Alzheimer's disease[J]. Journal of Nursing Scholarship, 2006, 38(4): 358—365.
- [2] Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence[J]. Psychological Medicine, 2009, 39(1): 3—11.
- [3] Deslandes A, Moraes H, Ferreira C, et al. Exercise and mental health: many reasons to move [J]. Neuropsychobiology, 2009, 59(4): 191—198.
- [4] Chau JY, Van Der Ploeg HP, Van Uffelen JGZ, et al. Are workplace interventions to reduce sitting effective? A systematic review[J]. Preventive Medicine, 2010, 51(5): 352—356.
- [5] Adlard PA, Perreau VM, Pop V, et al. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's

- disease[J]. Journal of Neuroscience, 2005, 25(17): 4217—4221.
- [6] Intlekofer KA, Cotman CW. Exercise counteracts declining hippocampal function in aging and Alzheimer's disease[J]. Neurobiology of Disease, 2013, 57(1):47—55.
- [7] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration[J]. Epidemiology Biostatistics & Public Health, 2009, 6(4): e1—e34.
- [8] 王石艳, 朱奕, 张勤, 等. 中等强度有氧运动对阿尔茨海默病患者认知和运动功能的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2014, 36(10): 765—768.
- [9] 王蔚, 朱奕, 杨思雨, 等. 有氧训练对阿尔茨海默病患者认知功能和日常生活活动能力的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2014, 29(12): 1151—1155.
- [10] 王英, 沈飞飞, 朱奕, 等. 中高强度有氧运动干预阿尔茨海默病的临床研究[J]. 中国临床神经科学, 2014, 22(5): 504—509.
- [11] 燕兰云, 王蔚, 沈飞飞, 等. 不同训练时间的有氧运动干预轻度中度阿尔茨海默病的临床研究[J]. 中国康复医学杂志, 2015, 30(8): 771—776.
- [12] 常春红, 王蔚, 朱奕, 等. 有氧训练对阿尔茨海默病的干预作用研究[J]. 中国康复医学杂志, 2015, 30(11): 1131—1134.
- [13] 祁鸣, 张玲. 基于静息态fMRI的有氧训练在阿尔茨海默病患者中的有效性研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2015, 26(11): 761—763.
- [14] 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.
- [15] 王纬, 王蔚, 杨思雨, 等. 静息态脑功能低频振幅对有氧训练后AD患者功能改善评估的研究[J]. 江苏医药, 2015, 41(10): 1156—1159.
- [16] 母海艳, 吕继辉, 郝智慧, 等. 有氧运动对轻度中度阿尔茨海默病患者生活能力、认知功能和精神症状的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(6): 451—454.
- [17] 杨思雨. 有氧运动对早期阿尔茨海默病患者干预作用的临床研究[D]. 南京医科大学, 2016.11—18.
- [18] 刘银, 王彤, 朱奕, 等. 中等强度有氧运动改善阿尔茨海默病患者认知功能的研究[J]. 中国康复, 2017, 32(5): 386—389.
- [19] Venturelli M, Scarsini R, Schena F. Six-month walking program changes cognitive and ADL performance in patients with Alzheimer[J]. American Journal of Alzheimers Disease & Other Dementias, 2011, 26(5): 381—388.
- [20] Yang SY, Shan CL, Qing H, et al. The effects of aerobic exercise on cognitive function of Alzheimer's disease patients[J]. CNS & Neurological Disorders Drug Targets, 2015, 14(10):1292—1297.
- [21] Hoffmann K, Sobol NA, Frederiksen KS, et al. Moderate-to-high intensity physical exercise in patients with Alzheimer's disease: A Randomized Controlled Trial [J]. Journal of Alzheimers Disease, 2016, 50(2):443—453.
- [22] McAuley E, Kramer AF, Colcombe SJ. Cardiovascular fitness and neurocognitive function in older Adults: a brief review[J]. Brain Behavior & Immunity, 2004, 18(3): 214—220.
- [23] Gordon BA, Rykhlevskaia EI, Brumback CR, et al. Neuro-anatomical correlates of aging, cardiopulmonary fitness level, and education [J]. Psychophysiology, 2008, 45(5): 825—838.
- [24] Laurin D, Verreault R, Lindsay J, et al. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons[J]. Archives of Neurology, 2001, 58(3): 498—504.
- [25] Weuve J, Kang JH, Manson JAE, et al. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women [J]. Journal of the American Medical Association, 2004, 292(12): 1454—1461.
- [26] Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials [J]. Psychosomatic medicine, 2010, 72(3): 239—252.
- [27] Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: A meta-Analytic study[J]. Psychological Science, 2003, 14(2): 125—130.
- [28] Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, et al. Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans [J]. Hippocampus, 2009, 19(10): 1030—1039.
- [29] Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2004, 85(10): 1694—1704.
- [30] Forbes DA, Forbes SC, Morgan DG, et al. Physical activity programs for persons with dementia[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2008, 3(1):1—29.
- [31] Groot C, Hooghiemstra AM, Raijmakers P, et al. The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: A meta-analysis of randomized control trials [J]. Ageing Research Reviews, 2016, 25(1):13—23.
- [32] Cammisuli DM, Innocenti A, Fusi J, et al. Aerobic exercise effects upon cognition in Alzheimer's Disease: A systematic review of randomized controlled trials[J]. Archives Italiennes De Biologie, 2018, 156(1—2): 54—63.
- [33] Davey CP. Physical exertion and mental performance[J]. Ergonomics, 1973, 16(5): 595—599.
- [34] Dietrich A, Audiffren M. The reticular-activating hypofrontality (RAH) model of acute exercise[J]. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2011, 35(6): 1305—1325.
- [35] Nelson ME, Rejeski WJ, Blair S N, et al. Physical activity and public health in older adults: Recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association (ACSM/AHA) [J]. Geriatric Nursing, 2007, 39(8): 1435—1445.
- [36] WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee[M]. Global Recommendations on Physical Activity for Health. Geneva: World Health Organization. 2010:27.