

· 临床研究 ·

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

王石艳 朱奕 张勤 范亚蓓 孙建国 吴婷 王彤

【摘要】 目的 探讨中等强度的有氧运动对于阿尔茨海默病(AD)患者功能改善的干预作用。**方法** 将 AD 患者 48 例按随机数字表法分为有氧运动组和对照组,每组 24 例。有氧运动组采用功率车运动;对照组只接受宣传教育,未参与有氧运动。有氧运动组于治疗前和治疗 3 个月后(治疗后)进行运动能力和认知功能的评估,对照组在上述时间点仅进行认知功能的评估。**结果** 治疗前,2 组患者间的简易精神状态评分(MMSE)和阿尔茨海默病评定量表认知部分(ADAS-Cog)总分组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,有氧运动组患者 MMSE 和 ADAS-Cog 总分分别为(21.10 ± 4.17)分、(19.57 ± 11.38)分,分别与组内治疗前和对照组治疗后比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 中等强度的有氧运动可以改善 AD 患者认知和运动功能。

【关键词】 有氧运动; 阿尔茨海默病; 认知功能

The effect of aerobic exercise of middle intensity on cognitive and motor functions of patients with Alzheimer's disease Wang Shiyan*, Zhu Yi, Zhang Qing, Fan Yabei, Sun Jianguo, Wu Ting, Wang Tong. * Department of Rehabilitation Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Wang Tong, Email: wangtong60621@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effects of aerobic exercise of middle intensity on cognitive and motor functions of elderly people with Alzheimer's disease (AD). **Methods** Forty-eight patients with AD were studied. The subjects were randomly divided into a treatment group and a control group. The subjects in treatment group were treated with cycle ergometer exercise for 3 months. The control group accepted dementia education. All the patients performed the mini-mental state examination (MMSE) and Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale (ADAS-Cog) at the beginning and after 3 months of treatment. **Results** Forty-one participants completed the whole treatment and observation program. After treatment, the scores of MMSE and ADAS-Cog improved significantly more in treatment group than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Middle intensity of aerobic exercise can improve cognitive and motor function in patients with AD.

【Key words】 Aerobic exercise; Alzheimer's disease; Cognitive function

全世界约有 240 万人患有痴呆,其多数为阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD),因此痴呆已经成为了公众最关心的健康问题之一^[1]。AD 最早的临床表现为近期记忆障碍,随之出现精神行为方面的改变,最终导致日常生活活动能力受限,发展为全面性痴呆^[2]。2011 年 4 月颁布的美国 AD 最新诊断标准指出,AD 是一个包括轻度认知损害(mild cognitive impairment, MCI)在内的连续的疾病过程^[3]。有氧运动可以降低老年人认知功能下降和 AD 的发生风险^[4]。Meta 分析显示,有氧运动可以提高认知功能中的记忆

和执行功能^[5]。动物实验证实,有氧运动可阻止 AD 的病理产物对大鼠神经细胞的损害^[6],但在体研究国内尚鲜见报道。美国运动医学会和国家老龄化研究所建议老年人应该每天做 > 30 min 的中等强度有氧运动^[7],但对于有认知障碍的老年人该如何进行有氧运动目前还缺乏具体方案。本研究旨在观察中等强度有氧运动是否可以改善 AD 患者的认知功能,为有氧运动广泛干预 AD 提供临床依据。

资料与方法

一、一般资料

纳入标准:①受试者年龄 50 ~ 80 岁;疾病状况稳定且符合 2011 年美国 AD 最新诊断标准^[3];②经 CT 或 MRI 证实;③简易精神状态评分^[8](mini-mental state examination, MMSE) 10 ~ 24 分;④可配合完成所

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2014.010.007

基金项目:江苏省科技支撑计划——社会发展基金(BE2013724)

作者单位:210029 南京,南京医科大学第一附属医院康复医学中心(王石艳、朱奕、张勤、范亚蓓、王彤),神经内科(孙建国、吴婷)

通信作者:王彤,Email: wangtong60621@163.com

有研究项目,并有能力独自或在护理员的帮助下完成研究任务;⑤患者或其家属签署知情同意书。

排除标准:①符合美国国立神经病与脑卒中研究所/瑞士神经科学研究国际协会制订的血管性痴呆症诊断标准^[9];②改良的 Hachinski 缺血量表^[10] (Hachinski ischemic scale, HIS) 评分 > 4 分及不能配合认知功能检查者(包括失明、失聪、重度语言障碍等)。

2012 年 10 月至 2013 年 5 月,南京医科大学第一附属医院康复医学中心采用报纸、医院宣传栏等方式,招募南京市有认知功能损伤且经 MMSE 量表筛查符合上述标准的老年人 48 例。按随机数字表法将 48 例患者随机分为对照组(24 例)和有氧运动组(24 例)。有氧运动组因膝盖受伤未能完成试验 1 例,因家事提前结束试验 2 例;对照组因无兴趣而拒绝继续参加试验 4 例。最终有氧运动组和对照组分别有 21 例(87.5%)和 20 例(83.3%)患者完成本研究。2 组患者在年龄、性别、受教育程度(采用定性资料描述方法,1 分为文盲;2 分为小学;3 分为初中或技校;4 分为高中或中专;5 分为大专;6 分为本科及以上)以及 MMSE 评分等方面,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 2 组患者一般资料

组别	例数 (例)	性别(例)		平均年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	受教育 程度(分)	MMSE 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
		男	女			
有氧运动组	21	11	10	70.29 $\pm$ 7.247	22.29	19.81 $\pm$ 3.855
对照组	20	6	14	71.10 $\pm$ 8.162	21.65	18.80 $\pm$ 4.287

二、研究方法

1. 有氧运动组:患者训练前先休息 5 min,并由治疗师测量安静血压和安静心率,训练方式为踩功率车,运动强度(即靶心率)为运动试验中最大心率的 70%,遵循循序渐进原则,初始运动时间 25 ~ 30 min(5 min 热身,15 ~ 20 min 靶强度运动,5 min 整理运动),根据患者主观疲劳感觉将运动负荷设为 4.9 N · m,经 3 ~ 4 d 适应性训练后将运动时间增加到 40 min(5 min 热身,30 min 靶强度运动,5 min 整理运动),运动负荷增至 9.8 N · m(以达到靶心率为准),每次训练持续 40 min,每周 3 次,共 3 个月。当天训练结束后即刻由同一治疗师测量血压,并记录每日运动量和主观疲劳程度评分(rating of perceived exertion, RPE)。

2. 对照组:入组后向患者发放宣传资料,要求患者按以往生活习惯作息,不参加上述有氧运动。

三、评估方法

有氧运动组于治疗前和治疗 3 个月后(治疗后)进行运动能力和认知功能的评估,对照组在上述时间

点仅进行认知功能的评估。

(一)运动能力的评估

运动能力评估采用心电运动试验,使用改良的 Bruce 症状控制心电运动平板试验方案^[11]。主要指标包括心率-血压两项乘积(rate-pressure product, RPP)、最大代谢当量(metabolic equivalent, METs)和最大心率。

1. 心率-血压两项乘积(rate-pressure product, RPP):即心率和收缩压的乘积,代表心肌耗氧相对水平。运动中 RPP 越高,说明冠状血管储备越好,而 RPP 越低提示病情越严重。

2. 最大代谢当量(metabolic equivalent, METs):1MET 相当于安静时人体每公斤体重每分钟耗氧 3.5 ml,是运动强度的常用指标。

3. 最大心率:表示机体最大运动能力的储备,是用于确定有氧运动强度的常用指标。

(二)认知能力的评估

采用 MMSE 量表和阿尔茨海默病评定量表认知部分^[12](Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale, ADAS-Cog)进行认知功能评估,所有评估均由同一个神经内科医师完成。

1. MMSE 评分:总分为 30 分,分数越高表示认知功能更好。

2. ADAS-Cog 量表^[12]:该量表用于测量轻度至中度 AD 患者临床认知功能,包括 2 项评价记忆力(单词回忆和单词辨认),1 项评价定向力,5 项评价语言(命名物体或手指、指令、口头语言能力、找词困难和口头语言理解能力),2 项评价实践能力(结构性练习和意向性练习)和 1 项评价注意力和注意力集中(回忆测验指令)。总分为 70 分,分数越高即认知损害越高。用于评价记忆能力的单词回忆和单词辨认条目的测验顺序为,先进行单词回忆测试,然后进行单词辨认测验,其它认知条目穿插于两项测试之间,最大限度地减小患者混淆两项任务中的单词的机会。单词回忆项目为依次向患者出示 10 张词卡后,计未回忆单词数,取 3 次平均数,最高分 10 分。单词辨认项目为先依次向患者出示 12 张词卡,再让其依次从 24 张词卡中辨认出刚刚出示过的词语,计回答错误的数目,取 3 次平均数,最高分 12 分。

四、统计学分析

采用 SPSS 19.0 版统计学软件完进行分析,所得数据以($\bar{x} \pm s$)表示。性别构成比采用校正的 χ^2 检验;受教育程度采用多独立样本的非参数检验(K Independent Samples);计量资料治疗前、后对比采用配对 t 检验,组间比较采用成组 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、有氧运动组治疗前、后运动能力比较

治疗后,有氧运动组的最大心率、METs、RPP3 项指标中,仅 METs 与组内治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 有氧运动组治疗前、后运动能力比较

项目	最大心率 (次/min)	METs	RPP
治疗前	138.14 ± 17.10	8.20 ± 1.78	232.86 ± 51.05
治疗后	136.90 ± 20.13	9.18 ± 2.21 ^a	232.38 ± 71.9

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.05$

二、2 组患者治疗前、后认知功能的变化

治疗前,2 组患者间的 MMSE 评分和 ADAS-Cog 总分组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,有氧运动组患者的 MMSE 评分和 ADAS-Cog 总分分别为(21.10 ± 4.17)分、(19.57 ± 11.38)分,与组内治疗前和对照组治疗后比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);且有氧运动组患者的 ADAS-Cog 单词回忆和辨认评分与组内治疗前和对照组治疗后比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 3。

表 3 2 组患者治疗前、后认知功能变化比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MMSE 评分	ADAS-cog 总分	ADAS-cog 单词回忆评分	ADAS-cog 单词辨认评分
有氧运动组	21				
治疗前		19.81 ± 3.86	22.00 ± 10.58	6.51 ± 1.63	5.62 ± 3.83
治疗后		21.10 ± 4.17 ^{ab}	19.57 ± 11.38 ^{ab}	5.57 ± 1.96 ^{ab}	4.95 ± 4.25 ^{ab}
对照组	20				
治疗前		18.80 ± 4.29	23.00 ± 9.67	6.07 ± 1.33	5.95 ± 3.95
治疗后		18.25 ± 4.36	23.40 ± 9.82	6.40 ± 1.54	5.80 ± 3.72

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$

三、有氧运动组运动能力提高与认知功能改善的相关关系分析

采用 Pearson 相关关系分析有氧运动组 METs 值的提高与 ADAS-cog 分数的改变($P = 0.507$)及单词回忆个数的改变($P = 0.883$)之间的相关关系,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见图 1、2。

讨 论

本研究结果显示,有氧运动组患者的 MMSE 和 ADAS-Cog 评分与组内治疗前和对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。即与经常运动的老年人相比,不经常运动的老年人的认知功能下降得更快^[13],而且有认知功能损害的老年人运动能力也会相应下降^[14],但目前尚不能认为运动能力的提高与认知功能的改善有线性相关关系。

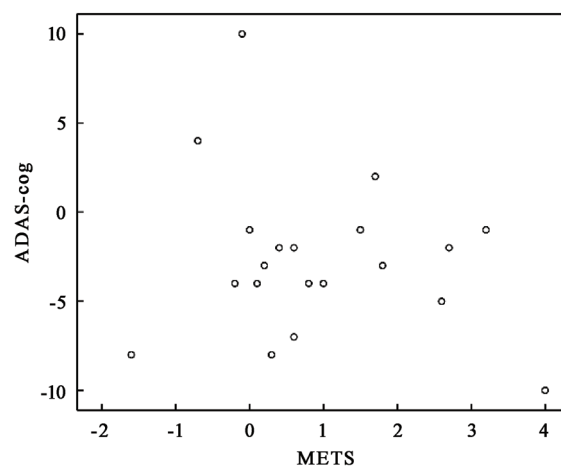


图 1 有氧运动组 METs 值变化与 ADAS-cog 分数变化的相关分析

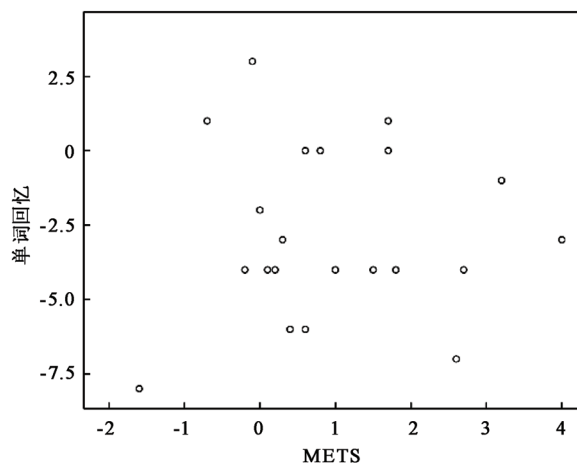


图 2 有氧运动组 METs 值变化与单词回忆个数改变的相关分析

AD 是常见的神经变性疾病,发病率随增龄升高,其主要病理变化为大脑皮质弥漫性萎缩,以 β -淀粉样蛋白(A β)为主要成分的老年斑和以过度磷酸化的 tau 蛋白为主要成分的神经元纤维缠结^[15]。动物实验证明,有氧运动可以改善 AD 模型大鼠的认知功能,且能促进 A β 25-35 损害的大鼠新生神经元突起生长和新生神经元的存活^[16-17]。临床研究也发现,有氧运动可增加老年人海马区容积^[18]、海马区域脑血流量和细胞间连接^[19]。这可能是有氧运动改善认知功能的潜在机制。

课题组认为,本研究尚存在如下缺陷:①对照组未行运动能力的评估,这是由于有氧运动组制定有氧运动强度时需测试患者的运动能力,而对照组没有要求其做有氧运动,故没有对其做运动能力的测试;②MMSE 和 ADAS-Cog 量表主观性太强,不能完全排除评定者的主观因素对研究结果的影响,因此本研究量表均由同一个神经内科医师进行评定,尽量避免误差;③样本量较小。本研究还存在一定的局限性,如没

有对患者症状严重程度进行细分,以及未考虑其他因素引起的认知障碍等。以上缺陷及局限性课题组将在以后的研究中重视,为后续研究提供指导。

综上所述,中等强度的有氧运动(靶心率为运动试验中最大心率的 70%)可以改善 AD 患者的认知功能。

参 考 文 献

- [1] Ballard C, Gauthier S, Corbett A, et al. Alzheimer's disease[J]. Lancet, 2011, 377(9770):1019-1031.
- [2] 牛轶瑄,谭纪平,管锦群,等. 认知训练治疗阿尔茨海默病的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2011, 33(1):52-55.
- [3] Jack CR, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2011, 7(3):257-262.
- [4] Yu F, Kolanowski A. Facilitating aerobic exercise training in older adults with Alzheimer's disease[J]. Geriatr Nurs, 2009, 30(4):250-259.
- [5] Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials[J]. Psychosom Med, 2010, 72(3):239-252.
- [6] 史兆春,吴婷,乔莉,等. 有氧训练对阿尔茨海默病模型大鼠海马齿状回神经发生的影响[J]. 中国临床神经科学, 2011(03):255-259.
- [7] Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association[J]. Med Sci Sports Exerc, 2007, 39(8):1435-1445.
- [8] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. J Psychiatr Res, 1975, 12(3):189-198.
- [9] Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop[J]. Neurology, 1993, 43(2):250-260.
- [10] 韩恩吉. 实用痴呆学[M]. 济南:山东科学技术出版社, 2011:279.
- [11] Gholamrezaezhad A, Mirpour S, Hajimohammadi H, et al. Submaximal target heart rate and the detection of myocardial ischemia by stress myocardial perfusion imaging using the treadmill exercise Bruce protocol[J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2008, 8(3):192-196.
- [12] 王华丽,舒良,司天梅,等. 阿尔茨海默病评定量表中文译本的效度和信度[J]. 中国临床心理学杂志, 2000(02):89-93.
- [13] 许冠恩. 运动对老年痴呆症的影响[J]. 中国误诊学杂志, 2011(01):91.
- [14] Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study[J]. Psychol Sci, 2003, 14(2):125-130.
- [15] 贾功伟,殷樱,贾朗,等. 中文版蒙特利尔认知评估量表在阿尔茨海默病与血管性痴呆中的应用研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2013, 35(8):618-620.
- [16] 金华锋,万琪,吴婷,等. 有氧训练对阿尔茨海默病模型大鼠海马区细胞凋亡的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2010(15):1-4.
- [17] 史兆春,单春雷,李敏,等. 有氧训练对阿尔茨海默病模型大鼠海马神经细胞凋亡及再生的影响[J]. 中国临床神经科学, 2012(05):515-520.
- [18] Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(7):3017-3022.
- [19] Burdette JH, Laurienti PJ, Espeland MA, et al. Using network science to evaluate exercise-associated brain changes in older adults[J]. Front Aging Neurosci, 2010, 2:23.
- [20] 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 Dement, 2011, 26(5):381-388.

(修回日期:2014-08-18)

(本文编辑:阮仕衡)

· 外刊摘英 ·

Return to work after mild brain injury

BACKGROUND AND OBJECTIVE Return to work is an important outcome measure for patients with traumatic brain injury (TBI). This study examined factors related to return to work following mild TBI.

METHODS Subjects were consecutive patients admitted to a university hospital emergency department with mild TBI. All participants underwent brain CT evaluation in the emergency department, followed by MRI conducted three weeks after the injury. The patients also completed self-report measures and neurocognitive testing approximately three to four weeks post-injury. Those measures included the Barrow Neurologic Institute Fatigue Scale, Rivermead Postconcussion Questionnaire, Beck Depression Inventory-Second Edition, the Hamilton Rating Scale for Depression and the EuroQol Five Dimension Visual Analogue Scale to evaluate health related quality of life. General intelligence was assessed with the Wechsler Adult Intelligence scale-Third Edition. Duration of time off work for illness following injury was also identified.

RESULTS The cumulative post-injury return to work rates were 46.8% at one week, 59.6% at two weeks, 67% at three weeks, 70.6% at four weeks, 91.7% at two months and 97.2% at 12 months. Logistic regression analysis revealed that age, multiple bodily injuries, intracranial abnormality on day of injury CT, and fatigue ratings were significant predictors of return to work at seven, 14, 21 and 30 days post-injury ($P < 0.001$ for all comparisons).

CONCLUSION This study of patients with mild traumatic brain injury found predictors of slower return to work included age, multiple bodily injuries, intracranial abnormalities on CT and fatigue.

【摘自:Waljas M, Iverson GL, Lange RT, et al. Return to work following mild traumatic brain injury. J Head Trauma Rehabil, 2014, 29(5):443-450.】