

# 运动改善阿尔茨海默症模型小鼠病程的剂量效应关系

<https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-4344.3197>

张象, 张业廷

2095-4344.3197

投稿日期: 2020-04-27

送审日期: 2020-04-28

采用日期: 2020-05-22

在线日期: 2020-11-20

中图分类号:

R455; R318; R741

文章编号:

2095-4344(2021)17-02761-06

文献标识码: A

## 文章快速阅读:

通过文献数据库检索文献:

- (1) 英文检索词: exercise, running, Alzheimer's disease, AD, mice;
- (2) 中文检索词: 运动, 阿尔茨海默, 小鼠, 老年痴呆;
- (3) 最终纳入文献 39 篇。



### 文章特点一

△该综述通过评估在强迫和自愿运动情况下, 运动与改善阿尔茨海默症小鼠病程之间的剂量效应关系, 得出了较为明确的运动剂量阈值。

## 文题释义:

**运动剂量效应:** 运动方案必须有足够的强度(体力消耗)、一定的持续时间(进行运动的时间长度)和频率(进行的运动次数), 从而使身体在适应运动负荷的过程中逐步提高功能水平。运动的强度及时间、频率可以类比为药物的每次用量、每日用药次数, 从而将运动当作一味“药剂”, 因此, 运动可能会像药物一样对病症具有一定的剂量效应。

**阿尔茨海默症:** 是一种慢性神经退行性疾病, 其主要特征表现为认知功能的逐渐衰退, 其发病机制尚不完全清楚, 包括多种病理性变化, 如与患病风险相关基因的相互作用, 以及行为或环境的影响等, 使得人们难以找到成功的治疗方法。

## 摘要

**背景:** 大量研究认为, 运动可以起到改善阿尔茨海默症小鼠病程的作用, 但是也有部分研究持不同观点, 而运动是否与改善阿尔茨海默症小鼠病程之间存在一定的剂量关系, 目前还没有明确的结论。

**目的:** 评估运动与改善阿尔茨海默症小鼠病程之间的剂量效应, 并得出较为明确的运动剂量阈值。

**方法:** 以英文检索词“exercise, running, Alzheimer's disease, AD, mice”及中文检索词“运动, 阿尔茨海默, 小鼠, 老年痴呆”分别检索Web of Science(核心合集)、PubMed、CNKI等数据库, 获取相关研究文献, 并对其进行研究, 然后按照一定逻辑进行分析和综述。

**结果与结论:** 运动与改善阿尔茨海默症小鼠病程之间存在一定的剂量效应。自主转轮运动的运动剂量可能为平均速度大于2.5 m/min, 频率为7 d/周, 持续时间每天不低于12 h, 总持续时间不低于3周时, 阿尔茨海默症小鼠的病程才有可能得到改善; 跑台运动的运动剂量可能为速度大于10 m/min, 频率不低于5 d/周, 持续时间不低于9周时, 阿尔茨海默症小鼠的病程才有可能得到改善。但是, 想要更好地确定运动的剂量效应及其阈值, 仍然还有很多的工作要做。

**关键词:** 运动; 阿尔茨海默症; 老年痴呆; 运动剂量; 剂量效应; 小鼠; 实验; 综述

## Exercise improves progression of Alzheimer's disease in mice: a dose-effect relationship

Zhang Xiang, Zhang Yeting

School of Physical Education, Chengdu University, Chengdu 610106, Sichuan Province, China

Zhang Xiang, Master, Associate professor, School of Physical Education, Chengdu University, Chengdu 610106, Sichuan Province, China

**Corresponding author:** Zhang Yeting, PhD, Assistant, School of Physical Education, Chengdu University, Chengdu 610106, Sichuan Province, China

## Abstract

**BACKGROUND:** A large number of studies believe that exercise can ameliorate the disease course of Alzheimer's disease mice, but some studies hold different views. It is unclear whether there is a certain dose relationship between exercise and the improvement of the disease course in Alzheimer's disease mice.

**OBJECTIVE:** To evaluate the dose-effect relationship between exercise and improvement of the disease course in Alzheimer's disease mice, and to obtain a relatively definite exercise dose threshold.

**METHODS:** Web of Science Core Collection, PubMed, and CNKI were searched for relevant literature using the keywords of “exercise; running; Alzheimer's diseases; AD; mice” in English and Chinese, respectively. Then the included literature were logically analyzed and reviewed.

成都大学体育学院, 四川省成都市 610106

**第一作者:** 张象, 男, 1978年生, 汉族, 四川省射洪市人, 2006年四川师范大学体育学院毕业, 硕士, 副教授, 教学院长, 主要从事体育社会学、课程与教学论、运动与健康方面的研究。

**通讯作者:** 张业廷, 博士, 助教, 成都大学体育学院, 四川省成都市 610106

<https://orcid.org/0000-0002-5327-6014> (张业廷)

**基金资助:** 四川省科技计划项目(2020YFH0184), 项目负责人: 张业廷

**引用本文:** 张象, 张业廷. 运动改善阿尔茨海默症模型小鼠病程的剂量效应关系 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(17):2761-2766.



**RESULTS AND CONCLUSION:** There was a certain dose-effect relationship between exercise and improvement of disease course in Alzheimer's disease mice. The disease course of Alzheimer's disease mice could be improved only when the average speed of voluntary wheel running was greater than 2.5 m/min, no less than 12 hours a day, 7 days per week, for no less than 3 continuous weeks in total as well as when the speed of treadmill running was more than 10 m/min, no less than 5 days per week, for no less than 9 weeks. However, there is still a lot of work to be done to better determine the dose effect of exercise and its threshold.

**Key words:** exercise; Alzheimer's disease; senile dementia; exercise dose; dose effect; mouse; experiment; review

**Funding:** Sichuan Provincial Science and Technology Project, No. 2020YFH0184 (to ZYT)

**How to cite this article:** ZHANG X, ZHANG YT. Exercise improves progression of Alzheimer's disease in mice: a dose-effect relationship. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2021;25(17):2761-2766.

## 0 引言 Introduction

阿尔茨海默症是一种慢性神经退行性疾病，其主要特征表现为认知功能的逐渐衰退。预计到2050年，被阿尔茨海默症困扰的人数将达到1.31亿人次。如今，全世界每年用于治疗阿尔茨海默症的花费超过8180亿美元，对家庭和社会都造成了巨大的经济负担<sup>[1-2]</sup>。随着大多数国家人口老龄化加剧，预计受影响的患者人数还将持续增长<sup>[3]</sup>。阿尔茨海默症是一种复杂的异质性疾病，发病机制尚不完全清楚，其中包括多种病理性变化，如与患病风险相关基因的相互作用，以及行为或环境的影响等，因此，目前还没有能够治愈这种疾病的方法。

人们普遍认为，运动可以降低患阿尔茨海默症和许多其他与年龄相关疾病的风险，改善阿尔茨海默病症状<sup>[4]</sup>。在认知正常的老年人中，较高的运动频率与改善阿尔茨海默症生物标志物密切相关<sup>[5]</sup>。然而，也有研究发现运动并没有改善阿尔茨海默症的生物标志物及其症状<sup>[6]</sup>。众所周知，运动方案必须有足够的强度（体力消耗）、一定的持续时间（进行运动的时间长度）和频率（进行的运动次数），以使身体在适应运动负荷的过程中逐步提高功能水平。有学者将运动的强度及时间、频率类比为药物的每次用量、每日用药次数，将运动当作一味“药剂”，提出了“运动处方”的概念<sup>[7]</sup>。因此，运动可能会像药物一样对病症具有一定的剂量效应。有研究指出，运动与心血管风险之间存在明显的剂量关系，运动不足会导致心血管风险增加，而随着运动量的增加患病风险也会逐渐降低<sup>[8]</sup>。那么，运动与改善阿尔茨海默病症状之间是否存在一定的剂量关系？而怎样的运动强度、运动时间、运动频率和运动模式（自愿运动或强迫运动）能够对改善阿尔茨海默病症状起到最大化的效益？运动的参数，如强度、时间或频率，是否存在一个阈值，达到或超过这个阈值就可以改善阿尔茨海默病症状，而低于这个阈值则不能改善阿尔茨海默病症状？该综述的目的是评估在强迫和自愿运动的情况下，运动与改善阿尔茨海默症小鼠病程之间的剂量效应关系，并得出较为明确的运动剂量阈值。

## 1 资料和方法 Data and methods

**1.1 资料来源** 以英文检索词“exercise, running, Alzheimer's disease, AD, mice”及中文检索词“运动, 阿尔茨海默, 小鼠, 老年痴呆”分别检索 Web of Science(核心合集)、PubMed、CNKI 等数据库，文献检索时间截止至2020-04-10，初步获取相关研究文献。

### 1.2 纳入和排除标准

**纳入标准：**①所研究内容为运动对阿尔茨海默症小鼠病程影响的相关研究；②运动干预措施为自主转轮运动或跑台运动；③详细描述了运动剂量的研究；④记录了阿尔茨海默症小鼠生物标志物及其认知等临床症状变化的研究；⑤同一领域选择近期或在权威杂志上发表的文章。

**排除标准：**①重复性发表的研究；②研究对象非阿尔茨海默症小鼠；③运动干预措施非自主转轮运动或跑台运动；④综述类研究。

**1.3 数据的提取** 共检索到文献714篇，其中中文文献121篇，英文文献593篇，排除与研究目的相关性差及内容陈旧、质量不高、重复文献、综述类文献等675篇，纳入39篇符合标准的文献进行综述。文献检索流程见图1。

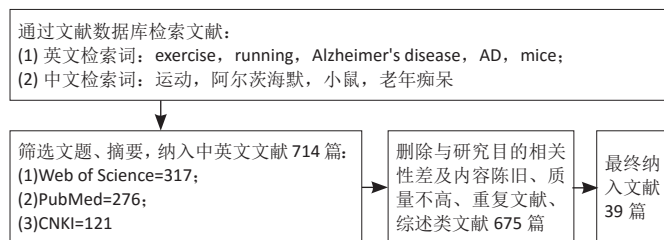


图1 | 文献检索流程图

## 2 结果 Results

**2.1 运动模式对阿尔茨海默症小鼠模型的影响** 运动对阿尔茨海默症动物模型影响的研究主要采用2种运动模式：自主转轮运动（自主运动）与跑台运动（强迫运动）。跑台运动被认为是典型的强迫运动，而这种运动形式被证明会增加啮齿类动物应激反应的生物标志物<sup>[9]</sup>。在跑台运动中，应激压力可能是由于跑台后面的电击刺激引起的，或者是由于必须以预定的速度跑步引起的，也可能两者兼有。有学者研究发现，应激压力可能会加重小鼠模型的阿尔茨海默症病理过程，因此确定应激压力对强迫运动研究的影响非常重要<sup>[10]</sup>。通过跑台运动进行干预能够较为精确地控制运动强度和持续时间，这是自主转轮运动干预所不能实现的；然而，跑台运动所产生的应激压力可能会抵消一些运动所带来的益处。作者推测，与跑台运动相比，自主转轮运动属于自主运动，可能会对模型鼠产生更小的应激压力，而通过跑台运动和自主转轮运动的比较则能够较为深入了解不同运动模式及运动量对阿尔茨海默症生物标志物的剂量关系。有学者通过对阿尔茨海默症模型小鼠分别进行为期16周的跑台运动与自主转轮运动干预发现，运动小鼠的海马体积都大于不运动小鼠，而自主转轮运动干预小鼠

具有更好的行为表现及更少的淀粉样蛋白沉积<sup>[11]</sup>。跑台运动组的小鼠没有获得与自主转轮运动组小鼠相同的益处, 这表明运动模式之间存在一定的差异, 这可能是跑台运动产生的应激压力导致了差异的存在, 特别是在认知方面, 自主转轮运动似乎更有优势。另外, 在搜集的研究中, 也有很少部分研究对阿尔茨海默症小鼠采用游泳的运动方式进行干预, 但由于游泳的运动强度较难把握, 且很难与跑步的运动强度做对比, 因此这部分研究未纳入该综述中。

**2.2 运动改善阿尔茨海默症病程的剂量效应** 运动干预阿尔茨海默症模型鼠的研究结果大多为阳性, 但是也有研究报道称, 运动干预对阿尔茨海默症模型鼠的病理特征或认知改善等方面几乎没有影响<sup>[6, 12-13]</sup>。在这些研究中, 很难判断阿尔茨海默症模型鼠接受了多少运动刺激。迄今为止, 只有很少的研究评估了运动对阿尔茨海默症模型鼠的剂量效应<sup>[14-15]</sup>。可以想象, 在动物模型中, 如果运动强度、持续时间和频率低于一个临界阈值, 那么跑台运动所带来的应激压力很可能会抵消运动所带来的有益影响。表 1 中展示的是自主转轮运动与阿尔茨海默症小鼠模型相关症状的运动剂量效应情况<sup>[11, 16-31]</sup>, 表 2 中展示的是跑台运动与阿尔茨海默症小鼠模型相关症状的运动剂量效应情况<sup>[11, 13-15, 32-50]</sup>。

**2.2.1 自主转轮运动与阿尔茨海默病症状的剂量效应** 自主转轮运动是由动物本身自发运动来推动跑轮转动, 在这种运

动中, 笼内动物长期活动的信息能够被记录下来, 如跑轮转动方向、转数、累计总行程等, 但是很难准确地确定运动强度。因此作者试图根据表 1 所示的阿尔茨海默症动物模型中自主转轮运动研究的参数来估计运动强度。根据研究中所报道的跑动距离及跑动时间, 可以估算出动物跑动的速度(跑动速度 = 跑动距离 / 跑动时间)。根据估算, 所纳入的研究中模型鼠运动的速度范围较大, 在 0.55-13.75 m/min 之间, 然而这很可能低估了模型鼠的速度。比如, 如果让模型鼠在含有自主转轮的笼子中自由活动 12 h, 而模型鼠只在自主转轮上运动了 4 h, 那么模型鼠的跑动速度将高于估算结果。有研究发现, 在对 Tg2576 小鼠进行为期 4 个月, 每天 1 h 的自主转轮运动干预过程中, 小鼠的跑动速度平均为 10.9 m/min<sup>[11]</sup>。综合而言, 运动速度超过 2.5 m/min 的研究显示其动物模型的阿尔茨海默症病理学指标如  $\beta$  淀粉样蛋白或 Tau 蛋白得到了改善, 认知行为学测试有所好转<sup>[11, 16-21]</sup>, 并且其改善效果随运动速度的增加而增加。当然, 由于可能存在对运动速度的低估, 模型鼠实际的自主转轮运动速度会大于 2.5 m/min, 为了能够更好地确定其运动速度, 这就需要在研究过程中更加详细记录模型鼠各时段的数据。除了跑动速度, 持续时间也是影响运动剂量的关键, 有研究分别对 TgCRND8 阿尔茨海默症小鼠进行为期 1 个月和为期 2 个月的自主转轮运动干预, 发现持续 2 个月的运动干预能够更好地改善阿尔茨海默症小

表 1 | 自主转轮运动与阿尔茨海默症小鼠模型相关症状的运动剂量效应

作者 (发表时间)	模型鼠特征	运动剂量	阿尔茨海默症指标
ADLARD 等 <sup>[16]</sup> , 2005 NICHOL 等 <sup>[24]</sup> , 2007	TgCRND8, 雌性 Tg2576, 雌性与雄性	3.7-6.0 m/min, 12 h/d, 7 d/周, 持续 5 个月 (1-6 月龄) 12 h/d, 跑动距离未报道, 持续 3 周 (干预年龄范围为 16-18 月龄)	$A\beta$ ↓, MWM↑ RAWM↑
NICHOL 等 <sup>[25]</sup> , 2008	Tg2576, 性别不明	2.5 m/min, 12 h/d, 7 d/周, 持续 3 周 (干预年龄范围为 16-18 月龄)	$A\beta$ 1-40↓, $A\beta$ 1-42 (N), TNF- $\alpha$ ↓, IL-1 $\beta$ ↓
PARACHIKOVA 等 <sup>[26]</sup> , 2008	Tg2576, 性别不明	12 h/d, 跑动距离未报道, 7 d/周, 持续 3 周 (干预年龄范围为 15-19 月龄)	$A\beta$ 1-40(N), $A\beta$ 1-42 (N), RAWM↑
RICHTER 等 <sup>[27]</sup> , 2008	TgCRND8, 雄性	2.0 m/min, 12 h/d, 7 d/周, 持续 10 周 (干预年龄范围为 80-150 d)	NOR(N), Barnes maze(N), 自发行为 (N), 皮质脂酮 (N), 淀粉样斑块 (N)
YUEDE 等 <sup>[11]</sup> , 2009	Tg2576, 雌性与雄性	10.9 m/min, 60 min/d, 5 d/周, 持续 10 周 (干预年龄范围为 5-9 月龄)	淀粉样斑块 ↓, $A\beta$ (N), NOR↑, 海马体积 ↑
MIROCHNIC 等 <sup>[23]</sup> , 2009	APP23, 雌性	跑动距离未报道, 12 h/d, 7 d/周, 两组: 持续运动 10 d, 一组从 6 月龄开始, 一组从 18 月龄开始	6 月龄组: 无淀粉样斑块, AHN(N); 18 月龄组: 淀粉样斑块 (N), AHN↑
BELARBI 等 <sup>[27]</sup> , 2011	THY-Tau22, 雌性	12 h/d, 未报道跑动距离, 7 d/周, 持续 9 个月 (3-12 月龄)	Y-Maze↑, 病理 Tau 蛋白 ↓, 星形胶质细胞增生 (N), 炎症 (N), 胆碱能神经元 (N), BDNF (N)
GARCÍA-MESA 等 <sup>[22]</sup> , 2011	3xTg-AD, 雌性与雄性	12 h/d, 未报道跑动距离, 7 d/周, 两组: 3 月龄持续运动 1 个月; 1 月龄持续运动 6 个月	1 月龄组: MWM↑, 旷场实验 (N), 黑盒测试 (N), $A\beta$ (N), 淀粉样斑块 (N) 6 月龄组: MWM↑, 旷场实验 (N), 黑盒测试 (N), $A\beta$ (N), 淀粉样斑块 (N), 氧化应激 ↓
GARCÍA-MESA 等 <sup>[18]</sup> , 2012	3xTg-AD, 雄性	4.0 m/min, 12 h/d, 7 d/周, 持续 6 个月 (6-12 月龄)	MWM↑, 感觉运动 ↑, 黑盒测试 ↑, 氧化应激 ↓, 淀粉样斑块 ↓, 病理 Tau 蛋白 ↓
COSÍN-TOMÁS 等 <sup>[28]</sup> , 2014 REVILLA 等 <sup>[29]</sup> , 2014 余锋等 <sup>[19]</sup> , 2016 GARCÍA-MESA 等 <sup>[20]</sup> , 2016	SAMP8, 雌性 3xTg-AD, 性别不明 APP/PS1, 雄性 3xTg-AD, 雌性	0.55 m/min, 12 h/d, 7 d/周, 持续 8 周, 6-8 月龄 12 h/d, 未报道跑动距离, 7 d/周, 持续 6 个月 (1-7 月龄) 3.47 m/min, 24 h/d, 7 d/周, 持续 16 周 (从 3 月龄开始) 3.3 m/min, 12 h/d, 7 d/周, 持续 3 个月 (12-15 月龄)	血浆和皮质中的生长因子 ↑, 血浆甘油三酯 (N) 神经保护因子 ↑, 突触蛋白 ↑, APP(N), Tau(N) APP↓, $A\beta$ 1-42↓, $\alpha$ -分泌酶基因 ↑ MWM↑, 黑盒测试 ↑, 氧化应激 ↓, 淀粉样斑块 ↓, 病理 Tau 蛋白 ↓
TAPIA-ROJAS 等 <sup>[30]</sup> , 2016	APPswe/PS1 $\Delta$ E9, 性别不明	12 h/d, 未报道跑动距离, 7 d/周, 持续 10 周 (从 5 月龄开始)	MWM↑, $A\beta$ ↓, 淀粉样斑块 ↓, 病理 Tau 蛋白 ↓ 炎症 ↓, 神经元丢失 ↓, 神经发生 ↑
MALISZEWSKA-CYNA 等 <sup>[21]</sup> , 2016	TgCRND8, 性别不明	13.75 m/min, 12 h/d, 7 d/周, 两组: 持续 1 个月 (3-4 月龄; 持续 2 个月 (3-5 月龄))	1 个月组: 旷场实验 (N), Y-迷宫 ↑, 神经发生 ↑, 淀粉样斑块 (N) 2 个月组: Y-迷宫 ↑, 神经发生 ↑, 淀粉样斑块 ↓
张楠等 <sup>[31]</sup> , 2017	昆明小鼠 (侧脑室注射 $A\beta$ 1-42 造模), 雄性	未报道跑动距离, 7 d/周, 持续 6 周 (从 3 月龄开始)	Y-迷宫 ↑, 高架十字迷宫 ↑, 强迫游泳实验 ↑, 促炎因子 ↓, 抗炎因子 ↑

表注: MWM: Morris 水迷宫; NOR: 新事物识别; RAWM: 绕臂水迷宫; BDNF: 脑源性神经营养因子; APP: 淀粉样蛋白前体蛋白;  $A\beta$ :  $\beta$  淀粉样蛋白; TNF- $\alpha$ : 肿瘤坏死因子  $\alpha$ ; IL-1 $\beta$ : 白细胞介素 1 $\beta$ ; Barnes maze: 巴恩斯迷宫; AHN: 成年海马神经发生; Y-maze: Y 迷宫; APP: 淀粉样前体蛋白; N: 无显著变化; ↑: 显著提高; ↓: 显著下降

## 综述

表 2 | 跑台运动与阿尔茨海默症小鼠模型相关症状的运动剂量效应情况

作者 (发表时间)	模型鼠特征	运动剂量	阿尔茨海默症指标
UM 等 <sup>[32]</sup> , 2008	NSE/APPSw, 性别不明	13.2 m/min, 0% 坡度, 1 h/d, 5 d/周, 持续 16 周, 从 13 月龄开始干预	MWM↑, Aβ1-42↓, BDNF↑, GLUT-1↑, HSP70↑, SOD↑, 凋亡蛋白↓
YUEDE 等 <sup>[41]</sup> , 2009	Tg2576, 雄性与雌性	10.9 m/min, 0% 坡度, 1 h/d, 5 d/周, 持续 16 周 (5-9 月龄)	淀粉样斑块↓, Aβ(N), NOR(N), 海马体积↑
CHO 等 <sup>[33]</sup> , 2010	NSE/APPSw, 性别不明	13.2 m/min, 0% 坡度, 1 h/d, 5 d/周, 持续 16 周, 从 13 月龄开始干预	MWM↑, Aβ1-42↓, BDNF↑, GLUT-1↑, HSP70↑, SOD↑, 脑总胆固醇、葡萄糖和胰岛素↓
GIMÉNEZ-LLORT 等 <sup>[43]</sup> , 2010	3xTg-AD, 雄性与雌性	4.2 m/min, 0% 坡度, 0.5 h/d, 5 d/周, 持续 5 周, 从 6 月龄开始干预	黑盒测试(N), MWM(N), T-迷宫(N), Aβ1-40/Aβ1-42[雌性(N), 雄性↑], Tau(N)
LIU 等 <sup>[34]</sup> , 2011	APP/PS1, 性别不明	5-11 m/min, 0% 坡度, 0.5 h/d, 5 d/周, 持续 5 个月 (3-8 月龄)	MWM↑, 突触可塑性↑, LTP↑, BDNF mRNA↓
UM 等 <sup>[35]</sup> , 2011	NSE/hPS2m, 性别不明	12 m/min, 0% 坡度, 1 h/d, 5 d/周, 持续 3 个月, 从 24 月龄开始干预	MWM↑, Aβ1-42↓, 毒性 Tau 蛋白↓, BDNF↑, NGF↑, CREB↑, HSP70↑, MAPK↑, 神经细胞凋亡↓
KE 等 <sup>[44]</sup> , 2011	APP/PS1, 雄性	第 1 周: 5 m/min, 0% 坡度, 10 min/d; 第 2 周: 10 m/min, 0% 坡度, 时间每天增加 10 min; 第 3-5 周: 10 m/min, 0% 坡度, 60 min/d, 5/周; 持续 5 周, 两组: 一组从 7 月龄开始, 另一组从 24 月龄开始	成年组: 被动回避(N), 焦虑↓, MWM(N), Aβ1-40↓, Aβ1-42↓, BDNF(N) 老年组: 被动回避(N), 焦虑(N), MWM↑, Aβ1-40↓, Aβ1-42↓, 淀粉样斑块↓
KANG 等 <sup>[36]</sup> , 2013	NSE/hPS2m, 性别不明	12 m/min, 0% 坡度, 1 h/d, 5 d/周, 持续 12 周, 从 24 月龄开始干预	MWM↑, Aβ1-42↓, BACE-1 活性(β 分泌酶)↓, 内质网应激↓
LIU 等 <sup>[46]</sup> , 2013	APP/PS1, 雌性	5-11 m/min, 0% 坡度, 0.5 h/d, 5 d/周, 持续 5 个月 (3-8 月龄)	淀粉样斑块↓, Aβ1-40↓, APP(N), CTFα↓, CTFβ↓, 病理 Tau 蛋白↓
KOO 等 <sup>[37]</sup> , 2013	Tg-NSE/hPS2m, 性别不明	12 m/min, 1 h/d, 0% 坡度, 5 d/周, 持续 3 个月, 从 24 月龄开始干预	MWM↑, 抗凋亡因子↑, 胰岛素信号通路↑, COX-2↓, BDNF↑, HSP70↑
BO 等 <sup>[38]</sup> , 2014	APP/PS1, 雄性	11 m/min, 30 min/d, 0% 坡度, 5 d/周, 持续 20 周 (3-8 月龄)	Y-迷宫↑, 被动回避↑, 线粒体功能和抗氧化酶↑, 线粒体活性氧↓, Aβ1-42↓
XIONG 等 <sup>[47]</sup> , 2015	APPsw/PS1dE9, 雄性	跑步从 5-8 m/min 逐渐升至 10-15 m/min, 跑步距离从 70 m/d 逐渐升至 300 m/d, 6 d/周, 持续 5 个月 (4-9 月龄)	MWM↑, 淀粉样斑块(N), 小胶质细胞激活↓
ZHAO 等 <sup>[45]</sup> , 2015	APP/PS1, 性别不明	5-11 m/min, 0% 坡度, 0.5 h/d, 5 d/周, 持续 5 个月, 两组: 一组从 3 月龄开始, 另一组从 12 月龄开始	年轻组: MWM↑, 淀粉样斑块↓, Aβ1-40↓, Aβ1-42↓, LTP↑; 老年组: MWM↑, 淀粉样斑块(N), Aβ1-40↓, Aβ1-42↓, LTP↑
CHO 等 <sup>[43]</sup> , 2015	3xTg-AD, 性别不明	10 m/min, 20 min/d, 0% 坡度, 5 d/周, 持续 12 周, 两组: 一组从 4 月龄开始, 另一组从 24 月龄开始	年轻组: MWM↑, Aβ1-40(N), Aβ1-42(N), 淀粉样斑块(N), APP(N), Presenilin 1(N), CFTβ(N), ADAM10&17(N), BACE1(N), IDE(N), 脑啡肽酶(N), 病理 Tau 蛋白↓, PSD-95↑, 突触素↑, BDNF(N), NGF(N); 老年组: MWM↑, Aβ1-40↓, Aβ1-42↓, 淀粉样斑块↓, APP↓, Presenilin 1↓, CFTβ↓, BACE1(N), IDE(N), 脑啡肽酶(N), 病理 Tau 蛋白↓, PSD-95↑, 突触素↑, BDNF↑, NGF(N)
LIN 等 <sup>[44]</sup> , 2015	APPsw/PS1dE9, 雄性与雌性	前 4 周 10 m/min, 20-60 min/d, 后逐渐增至 12 m/min, 1 h/d, 0% 坡度, 5 d/周, 持续 9 周, 从 6 月龄开始干预	条件性恐惧记忆↑, 树突数量↑, BDNF↑, LRP1↑, Aβ1-40↓, Aβ1-42↓
KANG 等 <sup>[48]</sup> , 2015	NSE/htau23, 性别不明	9 m/min, 20 min/d, 逐渐增至 12 m/min, 30 min/d, 再逐渐增至 14.4 m/min, 50 min/d, 0% 坡度, 5 d/周, 持续 12 周	自噬↓, GSK-3β↑, 病理 Tau 蛋白↓, MWM↑
HASKINS 等 <sup>[42]</sup> , 2016	3xTg-AD, 雄性	8 m/min, 1 h/d, 0% 度, 两组: 1 d/周及 3 d/周, 持续 12 周 (2.5-6 月龄)	3 d/周组血液和脑炎症趋化因子改善, 而 1 d/周组没有改善
MOORE 等 <sup>[45]</sup> , 2016	Tg2576, 雄性	低负荷组: 15 m/min, 0% 坡度; 高负荷组: 32 m/min, 10% 坡度; 1 h/d, 5 d/周, 持续 3 个月, (3-6 月龄)	Aβ1-40 与 Aβ1-42: 高负荷 < 低负荷 < 不运动; Aβ 清除蛋白: 高负荷 > 低负荷 > 不运动
ZHANG 等 <sup>[49]</sup> , 2017	APP/PS1, 雄性	10 m/min, 20 min/d, 0% 坡度, 5 d/周, 持续 4 个月 (6-10 月龄)	MWM↑, 白质毛细管长度和体积↑, 白质毛细管表面积(N)
ZHOU 等 <sup>[50]</sup> , 2018	APP/PS1, 雄性与雌性	10 m/min, 20 min/d, 持续 4 个月, 从 6 月龄开始	MWM↑, 白质髓纤维的变化↓
毛倩等 <sup>[39]</sup> , 2019	TgAPP/PS1, 雄性	13.5 m/min, 45 min/d, 5 d/周, 持续 12 周, 从 3 月龄开始	MWM↑, Aβ1-40↓, Aβ1-42↓, 突触个数↑, NCAM↑
张菁等 <sup>[40]</sup> , 2019	APP/PS1, 雄性	30 min/d 的跑台运动, 速度从 5 m/min 逐渐提高至 11 m/min, 每周 6 d, 持续 5 个月, 从 5 月龄开始	Aβ 斑块数量↓, Aβ 的面积分数↓, APP↓, 神经元密度↑
KIM 等 <sup>[41]</sup> , 2019	3xTg-AD, 雄性	6 m/min 持续 5 min, 然后 9 m/min 持续 5 min (热身), 然后速度增加到 12 m/min 持续 20 min 和 15 m/min 持续 5 min (主要运动), 最后以 12 m/min 持续 5 min, 5 d/周, 持续 12 周, 从 3 月龄开始	MWM↑, Aβ1-40↓, Aβ1-42↓, 淀粉样斑块↓, 海马体积↑, 白质厚度↑

表注: MWM: Morris 水迷宫; NOR: 新事物识别; RAWM: 绕臂水迷宫; BDNF: 脑源性神经营养因子; APP: 淀粉样蛋白前体蛋白; LTP: 长期增强效应; NGF: 神经生长因子; ROS: 活性氧; Aβ: β 淀粉样蛋白; GLUT-1: 葡萄糖转运蛋白; HSP: 热休克蛋白; SOD: 超氧化物歧化酶; CREB: 环磷酸腺苷效应元件结合蛋白; MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶; CTF: β 淀粉样肽前体蛋白; COX-2: 环氧化酶 2; IDE: 胰岛素降解酶; BACE1: 淀粉样蛋白前 β 分解酶 1; GSK-3β: 丝氨酸蛋白激酶 3β; N: 无显著变化; ↑: 显著提高, ↓: 显著下降

鼠病程<sup>[21]</sup>。但也有研究发现, 通过对 3xTg-AD 小鼠进行为期 1 个月和为期 6 个月的自主转轮运动干预, 发现两组的阿尔茨海默症病程改善并没有显著差别, 都只是在认知行为学方面起到了改善的作用, 对于阿尔茨海默症小鼠的病理也没有

改善作用<sup>[22]</sup>。由于该研究未报道小鼠跑动的距离, 无法估算小鼠的跑动速度, 因此作者推测该研究中小鼠的跑动速度可能比较低, 因此造成了运动效果的不佳。另外, 起始干预的年龄也可能成为运动起到改善阿尔茨海默症病程的关键, 有

学者对 6 月龄和 18 月龄的 APP23 阿尔茨海默症小鼠进行自主转轮运动干预,发现 18 月龄小鼠的成年海马神经发生显著增加,而 6 月龄小鼠并未出现,这可能是由于 18 月龄 APP23 阿尔茨海默症小鼠具有了显著的阿尔茨海默症病理特征,此时进行运动干预可能效果更好<sup>[23]</sup>。

**2.2.2 跑台运动与阿尔茨海默症症状的剂量效应** 运动强度在跑台运动中可以通过调整跑速、跑动时间、频率等进行控制,因此可以直接比较表 2 所列研究中不同运动强度对阿尔茨海默症的影响。凡是运动速度超过每天 10 m/min 的研究,都报道了运动对阿尔茨海默症小鼠模型的病理或认知影响的改善作用<sup>[11, 13-15, 32-41]</sup>。如果跑动速度低于 10 m/min,则很难对阿尔茨海默症小鼠起到改善作用。比如一项对 3xTg-AD 小鼠进行跑速为 4.2 m/min 的干预研究,发现运动虽然对雄性小鼠的 Aβ40/42 比率有一定的改善作用,但是对其他指标均没有显著改善作用,表明运动强度可能在改善阿尔茨海默症病理过程中具有重要的影响力<sup>[13]</sup>。那么在达到了 10 m/min 的运动速度后,是否会随着运动强度的增加,阿尔茨海默症小鼠的病理改善也会加强呢?一项对 Tg2576 AD 小鼠的研究发现,采用较高负荷(32 m/min, 10% 坡度)进行干预的阿尔茨海默症小鼠的病理及认知改善都优于采用较低负荷(15 m/min, 0% 坡度)进行干预的阿尔茨海默症小鼠<sup>[15]</sup>。分别以 10, 15, 18 m/min 对 3 月龄 APP/PS1 小鼠进行 5 d/周,长达 5 个月的跑台运动干预后发现,10 m/min 的跑速虽然可以降低阿尔茨海默症小鼠的 Aβ1-42 沉积,但并不足以改善阿尔茨海默症小鼠的病程;而 15 m/min 和 18 m/min 的跑速均可以显著降低阿尔茨海默症小鼠 Aβ1-42 的沉积,增加其成年海马神经发生,改善其学习记忆能力;其中 15 m/min 的跑速起到的改善效果最佳(该研究还未发表)。因此,作者推测很可能在一定的运动负荷范围内,阿尔茨海默症小鼠的病理改善会随运动强度的增加而增大。除了跑动速度,运动的频率、时间似乎也是影响运动剂量的关键,有研究对 3xTG-AD 小鼠进行较低强度(8 m/min)的运动干预研究发现,在 12 周内每周运动 3 次则可以改善相关的炎症指标,而每周只运动 1 次则没有改善效果,这表明运动频率起到了重要的作用<sup>[42]</sup>。另外,起始干预的年龄也可能成为运动起到改善阿尔茨海默症病程的关键,一项对 4 月龄和 24 月龄的 3xTg-AD 小鼠进行跑台运动干预研究发现,运动对 24 月龄 AD 小鼠的病理改善作用显著优于 4 月龄 AD 小鼠<sup>[43]</sup>。但是也有研究发现,起始干预的年龄并不是运动起到改善阿尔茨海默症病程的关键,如对 7 月龄和 24 月龄的 APP/PS1 阿尔茨海默症小鼠进行跑台运动干预研究发现,运动对这两种年龄的阿尔茨海默症小鼠都有很好的改善作用<sup>[44]</sup>。另一项研究通过对 3 月龄和 12 月龄的 APP/PS1 阿尔茨海默症小鼠进行跑台运动干预研究也发现,运动对这两种年龄的阿尔茨海默症小鼠都有很好的改善作用<sup>[45]</sup>。这种不一致的研究结果很可能与阿尔茨海默症小鼠的种系及转基因造模方式不同有关。

表 1 和表 2 总结了以往关于运动对阿尔茨海默症小鼠病理和认知影响的相关研究,这些研究较为直观地展现了运动强度对阿尔茨海默症小鼠的影响,尤其是跑台运动(强迫运

动)的影响。当然,由于这些研究所采用的阿尔茨海默症小鼠模型不尽相同,而不同模型小鼠的运动能力不一样,因此在比较这些研究的运动强度时就变得比较困难。比如,有研究发现 APP/PS1 阿尔茨海默症小鼠中大多数能够以 24 m/min 的速度、10% 的坡度跑 1 h,而 Tg2576 阿尔茨海默症小鼠在相同的情况下能够以 32 m/min 的速度奔跑<sup>[11]</sup>。虽然运动强度确实对阿尔茨海默症小鼠病理产生了有益影响,但仍存在一个问题,即运动强度的阈值是多少?通过对以上研究,尤其是针对跑台运动干预的研究,作者认为运动速度的阈值大约可能是 10 m/min。而运动持续时间和频率似乎越大越好,在所列研究中自主转轮运动干预不低于 12 h/d, 7 d/周,持续 3 周;跑台运动干预不低于 5 d/周,持续 9 周。

### 3 总结与展望 Conclusions and prospects

大量的研究发现运动能够改善阿尔茨海默症小鼠的病程,但是有些研究并没有得出相同的结论,这可能是运动剂量不足导致了这种情况。通过对相关研究的总结,主要是自主转轮运动及跑台运动的相关研究,作者发现运动与改善阿尔茨海默症小鼠病程之间的确存在一定的剂量效应,见图 2。通过对文献研究的梳理,寻找能够显著改善阿尔茨海默症小鼠生物标志物及其认知等症状的最小运动剂量,并且大于这一运动剂量的话,均能够显著改善阿尔茨海默症小鼠的生物标志物及其认知等症状,这一运动剂量判定为最低运动剂量(运动剂量阈值)。自主转轮运动的运动剂量可能为平均速度大于 2.5 m/min,频率为 7 d/周,持续时间每天不低于 12 h,总持续时间不低于 3 周时,阿尔茨海默症小鼠的病程才有可能得到改善。由于作者是根据研究所报道的跑动距离及跑动时间,估算出的动物跑动速度(跑动速度=跑动距离/跑动时间),而这一速度很可能会低于小鼠运动的真实速度。为了更好地确定小鼠在自主转轮运动时真实的运动速度,还需要在今后的研究过程中更加详细记录模型鼠各时段的数据。跑台运动能够精确调控运动负荷,所以其运动剂量能够较好地确定。跑台运动的运动剂量可能为速度大于 10 m/min,频率不低于 5 d/周,持续时间不低于 9 周时,阿尔茨海默症小鼠的病程才有可能得到改善。但是,想要更好地确定运动的剂量效应及其阈值,建议在今后的研究中能够重点评估运动对阿尔茨海默症模型鼠的剂量效应。



图 2 | 运动剂量阈值

作者贡献: 通讯作者负责综述构思设计,全体作者参与文献收集、分析总结,第一作者负责文章写作,通讯作者负责文章校对。全体作者都阅读并同意最终的文本。

经费支持: 该文章接受了“四川省科技计划项目(2020YFH0184)”的资助。

所有作者声明, 经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

**利益冲突:** 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

**写作指南:** 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。

**文章查重:** 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

**文章外审:** 文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

**文章版权:** 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。  
**开放获取声明:** 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

## 4 参考文献 References

- MARTIN P, ANDERS W. World Alzheimer Report 2016. Alzheimer's Disease International, 2016.
- BROOKMEYER R, JOHNSON E, ZIEGLER-GRAHAM K, et al. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2007;3(3):186-191.
- PRINCE M, BRYCE R, ALBANESE E, et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013;9(1):63-75.e2.
- KENNEDY G, HARDMAN RJ, MACPHERSON H, et al. How Does Exercise Reduce the Rate of Age-Associated Cognitive Decline? A Review of Potential Mechanisms. *J Alzheimers Dis*. 2017;55(1):1-18.
- LIANG KY, MINTUN MA, FAGAN AM, et al. Exercise and Alzheimer's disease biomarkers in cognitively normal older adults. *Ann Neurol*. 2010;68(3):311-318.
- WOLF SA, KRONENBERG G, LEHMANN K, et al. Cognitive and physical activity differentially modulate disease progression in the amyloid precursor protein (APP)-23 model of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 2006;60(12):1314-1323.
- 朱为模. 运动处方的过去、现在与未来 [J]. *体育科研*, 2020, 41(1):1-18.
- EIJSSVOGELS TM, MOLOSSI S, LEE DC, et al. Exercise at the Extremes: The Amount of Exercise to Reduce Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(3):316-329.
- SVENSSON M, ROSVALL P, BOZA-SERRANO A, et al. Forced treadmill exercise can induce stress and increase neuronal damage in a mouse model of global cerebral ischemia. *Neurobiol Stress*. 2016;5:8-18.
- BAGLIETTO-VARGAS D, CHEN Y, SUH D, et al. Short-term modern life-like stress exacerbates A $\beta$ -pathology and synapse loss in 3xTg-AD mice. *J Neurochem*. 2015;134(5):915-926.
- 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(3):426-432.
- CRACCHIOLO JR, MORI T, NAZIAN SJ, et al. Enhanced cognitive activity--over and above social or physical activity--is required to protect Alzheimer's mice against cognitive impairment, reduce Abeta deposition, and increase synaptic immunoreactivity. *Neurobiol Learn Mem*. 2007;88(3):277-294.
- GIMÉNEZ-LLORT L, GARCÍA Y, BUCCIERI K, et al. Gender-Specific Neuroimmunoenocrine Response to Treadmill Exercise in 3xTg-AD Mice. *Int J Alzheimers Dis*. 2010;2010:128354.
- LIN TW, SHIH YH, CHEN SJ, et al. Running exercise delays neurodegeneration in amygdala and hippocampus of Alzheimer's disease (APP/PS1) transgenic mice. *Neurobiol Learn Mem*. 2015;118:189-197.
- MOORE KM, GIRENS RE, LARSON SK, et al. A spectrum of exercise training reduces soluble A $\beta$  in a dose-dependent manner in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 2016;85:218-224.
- 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(17):4217-4221.
- RICHTER H, AMBRÉE O, LEWEJOHANN L, et al. Wheel-running in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease: protection or symptom? *Behav Brain Res*. 2008;190(1):74-84.
- GARCÍA-MESA Y, GIMÉNEZ-LLORT L, LÓPEZ LC, et al. Melatonin plus physical exercise are highly neuroprotective in the 3xTg-AD mouse. *Neurobiol Aging*. 2012;33(6):1124.e13-29.
- 余锋, 徐波, 季浏.  $\alpha$ -分泌酶在自主运动调节 APP/PS1 转基因小鼠海马 APP 与 A $\beta$ 42 中的作用研究 [J]. *体育科学*, 2016, 36(7):49-55.
- GARCÍA-MESA Y, COLIE S, CORPAS R, et al. Oxidative Stress Is a Central Target for Physical Exercise Neuroprotection Against Pathological Brain Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(1):40-49.
- MALISZEWSKA-CYNA E, XHIMA K, AUBERT I. A Comparative Study Evaluating the Impact of Physical Exercise on Disease Progression in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2016;53(1):243-257.
- GARCÍA-MESA Y, LÓPEZ-RAMOS JC, GIMÉNEZ-LLORT L, et al. Physical exercise protects against Alzheimer's disease in 3xTg-AD mice. *J Alzheimers Dis*. 2011;24(3):421-454.
- MIROCHNIC S, WOLF S, STAUFENBIEL M, et al. Age effects on the regulation of adult hippocampal neurogenesis by physical activity and environmental enrichment in the APP23 mouse model of Alzheimer disease. *Hippocampus*. 2009;19(10):1008-1018.
- NICHOL KE, PARACHIKOVA AI, COTMAN CW. Three weeks of running wheel exposure improves cognitive performance in the aged Tg2576 mouse. *Behav Brain Res*. 2007;184(2):124-132.
- NICHOL KE, POON WW, PARACHIKOVA AI, et al. Exercise alters the immune profile in Tg2576 Alzheimer mice toward a response coincident with improved cognitive performance and decreased amyloid. *J Neuroinflammation*. 2008;5:13.
- PARACHIKOVA A, NICHOL KE, COTMAN CW. Short-term exercise in aged Tg2576 mice alters neuroinflammation and improves cognition. *Neurobiol Dis*. 2008;30(1):121-129.
- BELARBI K, BURNOUF S, FERNANDEZ-GOMEZ FJ, et al. Beneficial effects of exercise in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease-like Tau pathology. *Neurobiol Dis*. 2011;43(2):486-494.
- COSÍN-TOMÁS M, ALVAREZ-LÓPEZ MJ, SANCHEZ-ROIGE S, et al. Epigenetic alterations in hippocampus of SAMP8 senescent mice and modulation by voluntary physical exercise. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:51.
- REVILLA S, SUÑOL C, GARCÍA-MESA Y, et al. Physical exercise improves synaptic dysfunction and recovers the loss of survival factors in 3xTg-AD mouse brain. *Neuropharmacology*. 2014;81:55-63.
- TAPIA-ROJAS C, ARANGUIZ F, VARELA-NALLAR L, et al. Voluntary Running Attenuates Memory Loss, Decreases Neuropathological Changes and Induces Neurogenesis in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Brain Pathol*. 2016;26(1):62-74.
- 张楠, 王莉智, 杨桂姣, 等. 自主跑轮运动对阿尔兹海默病模型小鼠认知、情绪以及杏仁核炎症因子表达的影响 [J]. *神经解剖学杂志*, 2017, 33(6):741-747.
- UM HS, KANG EB, LEEM YH, et al. Exercise training acts as a therapeutic strategy for reduction of the pathogenic phenotypes for Alzheimer's disease in an NSE/APPsw-transgenic model. *Int J Mol Med*. 2008;22(4):529-539.
- CHO JY, UM HS, KANG EB, et al. The combination of exercise training and alpha-lipoic acid treatment has therapeutic effects on the pathogenic phenotypes of Alzheimer's disease in NSE/APPsw-transgenic mice. *Int J Mol Med*. 2010;25(3):337-346.
- LIU HL, ZHAO G, CAI K, et al. Treadmill exercise prevents decline in spatial learning and memory in APP/PS1 transgenic mice through improvement of hippocampal long-term potentiation. *Behav Brain Res*. 2011;218(2):308-314.
- UM HS, KANG EB, KOO JH, et al. Treadmill exercise represses neuronal cell death in an aged transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurosci Res*. 2011;69(2):161-173.
- KANG EB, KWON IS, KOO JH, et al. Treadmill exercise represses neuronal cell death and inflammation during A $\beta$ -induced ER stress by regulating unfolded protein response in aged presenilin 2 mutant mice. *Apoptosis*. 2013;18(11):1332-1347.
- KOO JH, KWON IS, KANG EB, et al. Neuroprotective effects of treadmill exercise on BDNF and PI3-K/Akt signaling pathway in the cortex of transgenic mice model of Alzheimer's disease. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2013;17(4):151-160.
- BO H, KANG W, JIANG N, et al. Exercise-induced neuroprotection of hippocampus in APP/PS1 transgenic mice via upregulation of mitochondrial 8-oxoguanine DNA glycosylase. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:834502.
- 毛倩. 跑台运动对 TgAPP/PS1 小鼠海马离子型谷氨酸受体介导的突触可塑性的影响研究 [D]. 上海: 华东师范大学, 2019.
- 张著. 长期运动训练对阿尔茨海默病的神经保护作用 and 机制研究 [M]. 济南: 山东大学, 2019.
- KIM D, CHO J, KANG H. Protective effect of exercise training against the progression of Alzheimer's disease in 3xTg-AD mice. *Behav Brain Res*. 2019;374:112105.
- HASKINS M, JONES TE, LU Q, et al. Early alterations in blood and brain RANTES and MCP-1 expression and the effect of exercise frequency in the 3xTg-AD mouse model of Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2016;610:165-170.
- CHO J, SHIN MK, KIM D, et al. Treadmill Running Reverses Cognitive Declines due to Alzheimer Disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2015;47(9):1814-1824.
- KE HC, HUANG HJ, LIANG KC, et al. Selective improvement of cognitive function in adult and aged APP/PS1 transgenic mice by continuous non-shock treadmill exercise. *Brain Res*. 2011;1403:1-11.
- ZHAO G, LIU HL, ZHANG H, et al. Treadmill exercise enhances synaptic plasticity, but does not alter  $\beta$ -amyloid deposition in hippocampi of aged APP/PS1 transgenic mice. *Neuroscience*. 2015;298:357-366.
- LIU HL, ZHAO G, ZHANG H, et al. Long-term treadmill exercise inhibits the progression of Alzheimer's disease-like neuropathology in the hippocampus of APP/PS1 transgenic mice. *Behav Brain Res*. 2013;256:261-272.
- XIONG JY, LI SC, SUN YX, et al. Long-term treadmill exercise improves spatial memory of male APPsw/PS1dE9 mice by regulation of BDNF expression and microglia activation. *Biol Sport*. 2015;32(4):295-300.
- KANG EB, CHO JY. Effect of treadmill exercise on PI3K/AKT/mTOR, autophagy, and Tau hyperphosphorylation in the cerebral cortex of NSE/hTau23 transgenic mice. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2015;19(3):199-209.
- ZHANG Y, CHAO FL, ZHOU CN, et al. Effects of exercise on capillaries in the white matter of transgenic AD mice. *Oncotarget*. 2017;8(39):65860-65875.
- ZHOU CN, CHAO FL, ZHANG Y, et al. Sex Differences in the White Matter and Myelinated Fibers of APP/PS1 Mice and the Effects of Running Exercise on the Sex Differences of AD Mice. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:243.

(责任编辑: MZH, ZN, SX)