

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*

王 蔚¹ 朱 奕² 杨思雨¹ 常春红³ 王 英³ 李海燕⁴ 汪 琴¹ 王 炜¹ 王 彤² 吴 婷^{1,5}

摘要

目的:探讨有氧训练对阿尔茨海默病(AD)患者认知功能、日常生活活动能力的影响,并摸索有效的、具体的有氧运动方案。

方法:选取门诊就诊和招募的60例AD患者为研究对象,随机分为有氧训练组和对照组,每组30例。有氧训练方案采用踩车的运动方式,强度为运动试验中最大心率的70%(中等强度),每次训练时间为持续40min(包括热身运动5min,靶强度运动30min,整理运动5min),3次/周,为期3个月。对照组不进行有氧训练干预,仅进行日常活动。两组试验前后采用简易智力状态检查(MMSE)、阿尔茨海默病认知功能评定量表(ADAS-cog)、阿尔茨海默病协作研究日常能力量表(ADCS-ADL),以及老年性痴呆生活质量量表(QOL-AD)进行认知功能、日常生活活动能力和生活质量的评估。

结果:共54例AD患者(有氧训练组26例,对照组28例)完成全部试验,有氧训练组AD患者在训练结束后MMSE、ADCS-ADL、QOL-AD评分均较训练前提高,ADAS-cog分值较训练前下降,与基线比较有显著性差异($P < 0.05$);而对照组AD患者试验前后MMSE、ADAS-cog、ADCS-ADL、QOL-AD均无显著性差异($P > 0.05$)。训练后两组间比较,有氧训练组MMSE、ADAS-cog、ADCS-ADL、QOL-AD评分较对照组均有显著性差异($P < 0.05$)。Spearman秩相关性分析有氧训练组患者QOL-AD分值的提高与ADCS-ADL分数改变有相关性,而与ADAS-cog分数变化无相关性。

结论:本研究中采用的药物辅助下中等强度的有氧训练方案对AD患者的认知功能、日常生活活动能力具有改善作用。

关键词 有氧训练;阿尔茨海默病;认知功能;日常生活活动能力

中图分类号:R749.16, R493 **文献标识码:**B **文章编号:**1001-1242(2014)-12-1151-05

流行病学调查显示,我国目前已有800万以上阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者,且每年约有30万新增病例。AD以近记忆减退为首发症状,以认知功能障碍、精神行为异常、生活能力减退为主要临床表现。目前AD的治疗仍缺乏针对病因的有效疗法,2011年美国NIA/AA新标准^[1]将AD的概念扩展到临床前期、轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)和痴呆三个阶段,旨在对于AD早发现、早诊断、早治疗。

近年的研究结果显示,运动或体力活动能够降低AD的发生率^[2-4],改善老年人的认知功能^[5-7]。其中有氧训练(aerobic exercise training)尤其受到重视。动物模型显示有氧运动能改变大脑运动区突触素的水平,促进皮质突触形成^[8]。

转基因大鼠进行16周跑台训练后,脑啡肽酶活性增加,而脑啡肽酶能代谢A β 淀粉样蛋白,有助于清除大脑皮质中的A β ,使得A β 40和A β 42水平显著下降^[9]。有氧训练还可能通过提高神经元的耐受性和功能来缓解AD的神经病理,上调利于神经生存和神经功能的生长因子,A β 沉积^[10]。我国至今对于AD的运动疗法仍缺乏深入的理论研究和临床实践。大多数AD患者家庭照顾者压力很大,AD治疗周期长、医院床位周转率低,同样给医院带来沉重的负担。本研究拟通过有氧训练这一新的非药物干预方式,来减缓AD患者认知障碍的进展,并摸索具体有效的有氧训练方案,以期进一步推广至社区,为AD患者的康复治疗提供一种行之有效的非药物治疗方案。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2014.12.011

*基金项目:国家自然科学基金(30901578);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);江苏省卫生厅“科教兴卫工程”重点人才项目(RC2011072);江苏省卫生厅“科教兴卫工程”开放课题(XK20200905);苏州市科技局科技发展计划项目(SYSD2011044)

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 沭阳县人民医院神经内科;

4 马鞍山市中心医院神经内科;5 通讯作者

作者简介:王蔚,女,主治医师;收稿日期:2014-06-11

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2012年10月—2013年9月,门诊就诊以及招募的南京地区阿尔茨海默病患者为受试者。纳入标准:①年龄在50—80周岁;②根据精神疾病诊断和统计手册-IV(diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-IV)标准(American Psychiatric Association 2000)诊断为阿尔茨海默型痴呆;③头颅CT或MR在入组前的1年之内进行且与AD的诊断相符;④根据NINCDS/ADRDA标准(Mckhann G, et al. 1984)临床诊断为可能的AD;⑤简易智力状态检查量表评分(mini-mental state examination, MMSE)在10—24分;⑥受试者及护理员签署知情同意书,护理员能够承担监督受试者参加研究的责任;⑦受试者疾病状况稳定;⑧受过小学教育文化程度以上教育,在发病前有读写和有效沟通的能力;⑨能够合作,愿意完成研究的所有部分,并且有能力独自或在护理员的帮助下完成。

排除标准:①据NINDS-AIREN标准(Roman GC, et al. 1993)目前诊断为可能的血管性痴呆症;②据改良的Hachinski缺血量表(modified Hachinski ischemic scale, MHIS)评分>4分;③据DSM-IV轴诊断为严重抑郁症,精神分裂症,严重的心肝肺肾等脏器疾病者;④其他主要的神经退行性痴呆症;⑤影响中枢神经系统功能的神经或其他内科疾病,包括中度以上贫血、维生素B₁₂或叶酸缺乏,难以控制的糖尿病、活跃期的甲状腺机能亢进或减退症、脑血管疾病(如短暂性脑缺血发作、缺血性或出血性卒中、动脉瘤)、中枢神经系统感染、酒精性痴呆症、未控制的癫痫、自身免疫性疾病(如多发性硬化);⑥不能配合认知功能检查者(包括失明、失聪、重度语言障碍等);⑦体重<40kg;⑧血压<90/60mmHg, >160/100mmHg,或入组前两周收缩压或舒张压波动>30mmHg。

受试者入组前半年内未进行药物种类或药物剂量的调整,病情保持稳定,入组后用药方案不变,一直到随访结束。

1.2 分组

采用随机数字表法将患者随机分为对照组和有氧训练组,每组各30例。两组退出研究的患者中有氧训练组有4例(13.3%),对照组2例(6.67%),退出原因包括家中有事、离开本地、无兴趣等。最终纳入统计分析的共54例患者(有氧训练组26例,对照组28例)。

完成试验的患者中,有氧训练组男女比例为12:14,平均年龄(71.19±7.04)岁,MMSE评分为(19.03±4.40)分;对照组男女比例为9:19,平均年龄(70.04±8.90)岁,MMSE评分为(20.23±3.60)分。

两组受试者服药情况:有氧训练组患者中有8例服用安理申5mg,1次/日,1例服用美金刚10mg,1次/日;对照组患

者中有8例服用安理申,2例服用美金刚10mg,1次/日,两组服药患者比例相当,且入组时服药时间均持续半年以上,试验全过程服药种类、方法、剂量保持不变。两组受试者一般资料比较无显著性差异($P>0.05$)。

1.3 训练方案

有氧训练方式为踩脚踏车,训练过程均在我院康复治疗师指导和监督下进行。运动强度设定为中等强度,即为运动试验中最大心率的70%;每次训练40min(包括热身运动5min,靶强度运动30min,整理运动5min),每周训练3次,为期3个月。初始阶段训练时间为25—30min,运动负荷为0.5kg·M,然后依据患者耐受训练的情况逐渐增加训练时间和训练强度,1周后训练时间增加至40min(主要增加靶强度运动时间,热身和整理运动时间不变),踏车负荷增加至1.0kg·M左右(以达到靶心率为准),随后保持这个训练强度至研究结束。对照组则仅要求受试者完成日常活动,如散步等,不接受有氧训练。

1.4 观察指标

有氧训练组和对照组均在入组时(基线)、3个月及6个月时分别进行MMSE、阿尔茨海默病认知功能评定量表(Alzheimer's disease assessment scale - cognitive subscale, ADAS-cog)、阿尔茨海默病协作研究日常能力量表(Alzheimer's disease cooperative study - activity of daily living, ADCS-ADL)以及老年性痴呆生活质量量表(quality of life - Alzheimer's disease, QOL-AD)评估。MMSE是广泛用于AD和其他痴呆患者的检查工具,评估时间地点定向、词语登记与回忆、注意力和计算力、语言及视觉结构能力等多个领域的认知功能,评分0—30分,分数越低,认知水平越差。MMSE在本研究中用于入组前筛查和认知功能的评估。ADAS-cog包括定向、语言、结构、观念的运用、词语即刻回忆及词语再认,共11题,总分70分,分数越高,表示认知损害越重。ADCS-ADL量表共19项,评估基本和操作性日常生活活动能力。每个ADL项目都有一系列分级的子问题,ADL评分在0—54分,0分代表日常生活活动能力完全丧失,满分说明可以独立完成各种日常活动,分数越低,能力越差。QOL-AD量表属于他评量表,由Logsdon等编制,胡号应等将其翻译成中文并进行修订,该量表具有很好的信效度。量表共13个条目,采用Likert 5级评分法,按“很差、较差、一般、较好、很好”分别计“1分、2分、3分、4分、5分”,总分为各条目得分之和,范围为13—65分,分数越高表示患者生存质量越好。

1.5 统计学分析

应用SPSS 19.0软件进行统计分析。计量资料试验前后对比采用成对 t 检验、Wilcoxon配对秩和检验,组间比较采用成组 t 检验;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)。相关性分析采用Spearman秩相关性分析。

2 结果

2.1 两组AD患者认知功能的比较

有氧训练组患者3个月后MMSE评分较训练前提高($P<0.01$),且ADAS-cog评分明显下降($P<0.05$),与基线比较有显著性差异。6个月后有氧训练组MMSE和ADAS-cog评分较3个月时的评分无明显变化,说明有氧运动对改善认知功能的影响可以持续存在至训练结束后3个月。对照组在基线、3个月、6个月的MMSE和ADAS-cog评分均无显著性差异($P>0.05$)。两组MMSE和ADAS-cog评分的平均值及标准差见表1。

组间比较:有氧训练组和对照组的MMSE和ADAS-cog的基线评分比较无显著性差异($P=0.278, P=0.379$)。有氧训练组经过3个月的有氧训练后,MMSE评分和ADAS-cog评分均明显优于对照组,均有显著性差异($P<0.05$),提示有氧训练可以改善AD患者的认知功能。

2.2 两组AD患者日常生活行为能力的比较

有氧训练组3个月后ADCS-ADL评分较训练前提高,有显著性差异($P<0.05$)。有氧训练结束后3月(基线6个月),有氧训练组ADCS-ADL评分较3个月时的评分无明显变

化。对照组在基线、3个月、6个月的ADCS-ADL评分无显著性差异($P>0.05$)。两组ADCS-ADL基线评分比较无显著性差异($P>0.05$)。经过有氧训练,有氧训练组ADCS-ADL评分明显优于对照组,有显著性差异($P<0.05$);基线6个月时,组间评分比较仍有显著性差异($P<0.05$)。上述结果提示有氧训练可以改善AD患者的生活行为能力。见表2。

2.3 QOL-AD量表评价两组AD患者的生存质量

有氧训练组3个月及6个月后QOL-AD评分均较训练前提高,有显著性差异($P<0.05$)。对照组在基线、3个月、6个月的QOL-AD评分无显著性差异($P>0.05$)。组间比较:两组QOL-AD基线评分比较无显著性差异($P>0.05$)。经过有氧训练,有氧训练组QOL-AD评分优于对照组,有显著性差异($P<0.05$);基线6个月时,组间评分比较仍有显著性差异($P<0.05$)。上述结果提示有氧训练可以改善AD患者的生存质量。见表3。

2.4 有氧运动组QOL-AD变化与ADAS-cog、ADCS-ADL分数变化的相关分析

采用Spearman秩相关性分析,结果显示有氧训练组QOL-AD分值的提高与ADCS-ADL分数变化存在正相关性($P=0.0056$),而与ADAS-cog分数的改变之间的相关关系无显著性意义($P=0.249$)。见图1—2。

表1 两组间训练前后MMSE和ADAS-cog评分比较 (x±s)

组别	例数	MMSE评分			ADAS-cog评分		
		基线	3个月	6个月	基线	3个月	6个月
有氧训练组	26	20.2308±3.6034	21.7692±3.9931 ^{①②}	21.3077±4.1258 ^{①②}	20.5769±0.2145	17.8077±10.78077 ^{①②}	17.4615±10.3314 ^{①②}
对照组	28	19.3571±4.1115	18.9286±3.9900	18.6429±4.0753	22.2143±9.6814	23.2143±9.3466	23.5714±9.8899

①与组内基线比较 $P<0.05$;②与对照组比较 $P<0.05$

表2 两组间训练前后ADCS-ADL评分的比较 (x±s)

组别	基线	3个月	6个月
有氧训练组	61.7692±9.1140	65.3846±7.9200 ^{①②}	65.4615±7.9615 ^{①②}
对照组	61.8929±7.9225	61.2500±8.2085	61.0357±7.8716

①与组内基线评分比较 $P<0.05$;②与对照组比较 $P<0.05$

表3 两组间训练前后QOL-AD评分的比较 (x±s)

组别	基线	3个月	6个月
有氧训练组	28.3846±4.8421	31.1923±5.6357	31.1154±4.4301
对照组	29.8571±5.1977	28.4643±4.6387 ^{①②}	28.2143±5.4048 ^{①②}

①与组内基线评分比较 $P<0.01$;②与对照组比较 $P<0.05$

图1 有氧训练组患者QOL-AD分值变化与ADCS-ADL分数变化的相关分析

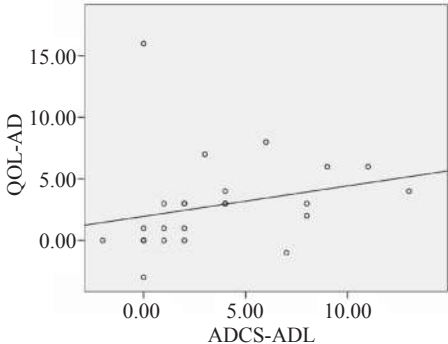
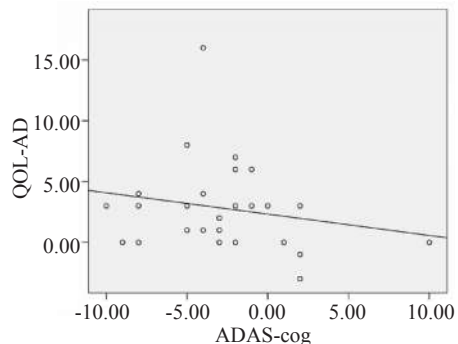


图2 有氧训练组患者QOL-AD分值变化与ADAS-cog分数变化的相关分析



3 讨论

运动训练是目前被证明可有效减缓疾病进展,提高患者生存质量的非药物疗法之一。近年来的研究表明,有氧训练可使无AD老年人的认知有轻度^[11-12]到中度^[13-14]获益。认知功能的改善也在从参加有氧运动训练的轻度认知损害的老年人中发现^[15]。由于有氧训练在改善AD患者的认知功能上的潜在作用,很多研究建议将它作为AD的一种治疗性干预方式^[16-17]。我们课题组之前的动物实验也证实,有氧训练能够改善AD模型大鼠的认知功能,大鼠经有氧训练后海马神经元细胞凋亡明显减少^[18-19],大鼠新生神经元突起生长和存活明显改善^[20]。因此可以认为,有氧训练可能通过生理心肺适应性和神经病理性认知通道两方面使AD老年人获益。本研究参考国内外文献报道的方法,按照随机对照的研究设计,采用中等强度的有氧训练方案,试验脱落率较低,90%以上的受试者对该强度训练耐受性较好,能顺利完成试验。

本研究选用踩车的运动方式,有研究认为^[21]包括踩车运动在内的抗阻训练,能够改善AD患者的下肢力量、平衡能力以及协调性,对其日常生活活动能力和步行状态均有良好改善作用。有氧训练组患者经过3个月踩车训练后,其MMSE、ADAS-cog评分、ADCS-ADL、QOL-AD评分均较训练前改善,说明有氧训练可以改善AD患者的认知功能、日常生活活动能力和生活质量,而且在有氧训练干预结束3个月后,有氧训练组的认知评分仍较高,说明有氧运动对延缓AD的发展和认知功能衰退是有效的。有研究表明,对AD进行每周3次的有氧运动,持续1年,发现长期运动可使大脑海马区体积增加2%,有利于延缓大脑功能的衰退^[22]。另外,本实验中同时安排3例受试者进行有氧训练,在集体训练中可以同时获得社交活动和有氧训练的双重益处。本文采用的QOL-AD量表,已被证实具有很好的信效度。从相关性分析上看,生存质量的提高与日常生活活动能力存在相关性,而与认知功能无相关。这与既往对QOL-AD量表的研究结果也相符合^[23]。在组内自身前后对比中,对照组患者在入组后3个月和6个月时,MMSE评分平均值轻度降低,ADAS-cog平均值轻度增加,虽无显著性差异,但是这样的趋势符合阿尔茨海默病的进程。本研究中将有氧运动的强度设定为70%,有氧训练方式仅采用踩车的单一方式,这对临床实践有较好的指导意义。本研究存在以下局限性:样本量较小,无法对AD患者按痴呆轻重程度分层讨论;采用的有氧运动强度仅观察了中等强度,而未观察其他强度有氧运动对于AD患者的影响。

目前AD的药物治疗效果有限,非药物治疗手段的越来越受到人们的关注。本研究在药物辅助下采用了中等强度的有氧运动方案,改善了AD患者的认知能力、日常生活活动能力和生存质量。我们拟进一步观察不同强度运动、不同

干预时间的有氧训练对AD患者认知功能的影响,不断优化运动方案,为AD患者的非药物康复治疗提供一种行之有效的方案,我们还将进一步研究探索社区有氧训练方法。

参考文献

- [1] Jack CR Jr, 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.
- [2] Middleton LE, Barnes DE, Lui LY, et al. Physical activity over the life course and its association with cognitive performance and impairment in old age[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2010, 58(7):1322—1326.
- [3] Middleton LE, Manini TM, Simonsick EM, et al. Activity energy expenditure and incident cognitive impairment in older adults[J]. *Arch Intern Med*, 2011, 171(14):1251—1257.
- [4] Geda YE, Roberts RO, Knopman DS, et al. Physical exercise, aging, and mild cognitive impairment: a population-based study[J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(1):80—86.
- [5] Gregory SM, Parker B, Thompson PD. Physical activity, cognitive function, and brain health: what is the role of exercise training in the prevention of dementia[J]? *Brain Sci*, 2012, 2(4):684—708.
- [6] Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2008, 300(9):1027—1037.
- [7] Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(7):3017—3022.
- [8] Sim YJ. Treadmill exercise alleviates impairment of spatial learning ability through enhancing cell proliferation in the streptozotocin-induced Alzheimer's disease rats[J]. *J Exerc Rehabil*, 2014, 10(2):81—88.
- [9] 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[J]. *Int J Mol Med*, 2008, 22(4):529—539.
- [10] Radak Z, Hart N, Sarga L, et al. Exercise plays a preventive role against Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 20(3):777—783.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive