

# 运动调控BDNF表达改善阿尔茨海默病的 潜在作用机制研究进展

雷森林 陈平 谌晓安\*

(吉首大学体育科学学院, 吉首 416000)

**摘要** 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种常见的神经退行性疾病, 该病以记忆衰退、认知功能障碍、精神行为异常及执行力丧失为主要病症, 并在逐渐发展过程中严重损害患者生活质量。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)作为内源性“神经保护剂”, 是AD发生发展相关致病因素的有效调节因子, 但其表达在AD病程中异常下调。运动疗法作为有效防治AD安全经济的非药物手段, 可通过骨骼肌因子irisin促进BDNF表达, 骨骼因子OCN也可能参与BDNF的有效调控。有氧、抗阻及认知运动可在一定程度上促进BDNF表达以诱发其神经保护作用, 进而改善AD相关病症。运动调控BDNF改善AD的潜在作用机制包括减少A $\beta$ 异常沉积、抑制Tau蛋白代谢异常、削弱神经炎症反应以及改善突触可塑性损伤四个方面。该文以BDNF在AD发病进程中的作用为切入点, 详细分析了AD病理状态下运动调控BDNF表达的可能机制, 着重梳理了靶向BDNF的不同运动干预方式对AD的改善效果, 并重点阐述了BDNF参与运动延缓AD发展的潜在作用机制, 旨在为运动防治AD提供新的理论依据和思路视角。

**关键词** 运动; BDNF; 神经保护; 阿尔茨海默病

## Research Progress on the Potential Mechanisms of Exercise Regulating BDNF Expression to Improve Alzheimer's Disease

LEI Senlin, CHEN Ping, CHEN Xiaolan\*

(Institute of Physical Education, Jishou University, Jishou 416000, China)

**Abstract** AD (Alzheimer's disease) is a prevalent neurodegenerative condition marked by progressive memory impairment, cognitive deficits, behavioral and psychological symptoms, and the eventual loss of executive abilities, which collectively degrade the quality of life for affected individuals. BDNF (brain-derived neurotrophic factor) as a crucial endogenous neuroprotective factor, is an effective regulator of related pathogenic factors in the occurrence and development of AD, but its expression is abnormally down-regulated in the course of AD. Exercise therapy, an efficacious, non-pharmacological strategy for AD prevention and intervention, has been shown to enhance BDNF expression via the myokine irisin, with the OCN (osteocalcin) also potentially contributing to BDNF regulation. Aerobic, resistance, and cognitive-motor exercises can promote the expression of BDNF to a certain extent, thereby inducing its neuroprotective effects and subsequently improving symptoms associated with AD. The

收稿日期: 2024-03-21 接受日期: 2024-05-06

湖南省自然科学基金(批准号: 2021JJ30552)、国家民族体育重点研究基地开放基金(批准号: MZTY2203)和湖南省教育厅科学研究重点项目(批准号: 20A414)资助的课题

\*通信作者。Tel: 15874358720, E-mail: 812557453@qq.com

Received: March 21, 2024 Accepted: May 6, 2024

This work was supported by the Hunan Provincial Natural Science Foundation (Grant No.2021JJ30552), the Open Fund Project of the National Key Research Base of Ethnic Sports (Grant No.MZTY2203), and the Key Scientific Research Project of the Education Department of Hunan Province (Grant No.20A414)

\*Corresponding author. Tel: +86-15874358720, E-mail: 812557453@qq.com

potential mechanisms of exercise in improving AD by regulating BDNF encompass the reduction of A $\beta$  (amyloid-beta) aggregation, inhibition of Tau hyperphosphorylation, mitigation of neuroinflammation, and amelioration of synaptic plasticity impairment. This article delves into the role of BDNF in the pathogenesis of AD, scrutinizing the mechanisms by which exercise modulates BDNF expression within the AD pathological context. It specifically focuses on the beneficial effects of various exercise interventions targeting BDNF in AD, and explores the underlying mechanisms through which exercise may delay the onset and progression of AD. This study aims to furnish novel theoretical insights and perspectives for the therapeutic application of exercise in AD.

**Keywords** exercise; BDNF; neuroprotection; Alzheimer's disease

基础医学及流行病学研究显示,阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种起病隐匿且不可逆的神经退行性疾病,其病理特征为 $\beta$ -淀粉样前体蛋白[amyloid-beta (A $\beta$ ) precursor protein, APP]加工异常导致过量 $\beta$ -淀粉样蛋白(beta-amyloid, A $\beta$ )产生并于细胞外聚集形成老年斑(senile plaque, SP),以及胞内微管相关蛋白Tau(microtubule-associated protein tau, MAPT)异常磷酸化形成神经元纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT),同时还伴随突触可塑性损伤和剧烈的神经炎症反应发生<sup>[1]</sup>。随着疾病的发展,AD的临床症状如记忆衰退、认知功能障碍、精神行为异常及执行力丧失逐渐加剧,严重影响AD患者的生活质量并缩短其寿命。目前人口老龄化形势日益严峻,AD的患病率和死亡率也在逐年增高,预计2050年全球的AD患者数量将有可能超过1.315亿<sup>[2]</sup>。鉴于AD的复杂性以及致病多因素性,现阶段针对AD的药物治疗方案均只能改善病症,但无法阻止AD持续发展,更无法治愈<sup>[3]</sup>。AD发生发展是由多个危险因素共同作用的结果,除衰老、遗传、糖尿病等生理危险因素外,不良的生活作息如缺乏体力活动是其最常见的行为危险因素<sup>[4]</sup>。流行病学调查结果显示,体力活动可降低约35%的AD发生风险,且更高水平的体力活动与降低的AD风险之间呈显著正相关<sup>[5]</sup>。AD动物模型<sup>[6-7]</sup>和患者临床<sup>[8-10]</sup>研究表明,运动可通过促进神经发生和增加神经可塑性产生神经保护效应,显著改善AD相关的认知障碍,提示运动疗法可作为有效治疗AD安全经济的非药物手段<sup>[11]</sup>。

运动对中枢系统的保护作用主要得益于能够诱导大量神经保护因子表达发挥维持神经系统稳态的作用,进而延缓AD发生发展。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是运动诱导产生的主要神经保护因子之一,其成熟形态是由前体pre-proBDNF和proBDNF在切割和水解过程中产生

的。成熟的BDNF继而与受体原肌球蛋白相关激酶B(tropomyosin-related kinase B, TrkB)结合激活下游磷脂酶C- $\gamma$ (phospholipase C- $\gamma$ , PLC- $\gamma$ )、磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路相关蛋白表达,从而促进转录因子环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)反应元件结合蛋白(cAMP response element-binding protein, CREB)表达,进而有效增强神经元的存活能力和突触可塑性<sup>[12]</sup>,因此BDNF被称作内源性“神经保护剂”<sup>[13]</sup>。研究表明,AD发生发展与A $\beta$ 异常沉积、Tau蛋白代谢异常、神经炎症反应及突触可塑性损伤有关,而其中所涉及的蛋白质稳态系统、免疫系统以及神经稳态系统的共同调节因子是BDNF<sup>[14]</sup>,提示BDNF在运动改善AD中扮演重要角色。然而,目前靶向BDNF的运动治疗策略在延缓AD发生发展中的生物学机制尚不明晰,但精确破译其中潜在的作用机制对于制定适当有效的运动疗法至关重要。基于此,该文以BDNF在AD发病进程中的作用为切入点,详细分析了AD病理状态下运动调控BDNF表达的可能作用机制,着重梳理了靶向BDNF的不同运动干预方式对AD的改善效果,并重点阐述了BDNF参与运动延缓AD发生发展的潜在作用机制,以期为AD临床干预和运动康复提供新的理论依据和思路视角。

## 1 BDNF在AD发病进程中的作用

研究发现,在AD疾病发病进程中通常伴随BDNF表达异常,主要体现在脑组织(海马、皮层)及体液(血液、脑脊液)中BDNF的表达水平显著降低<sup>[15]</sup>,而药物治疗和非药物运动干预在一定程度上可上调BDNF及其受体TrkB表达水平,进而延缓AD发生发展<sup>[16]</sup>。

### 1.1 BDNF在AD中异常表达

有关AD与BDNF异常表达的首次描述可追溯

到20世纪末期, CONNOR等<sup>[17]</sup>最早报道AD患者海马齿状回(dentate gyrus, DG)、CA1区以及皮层中BDNF含量分别下降了70%、90%和90%, ALLEN等<sup>[18]</sup>还发现AD患者大脑额叶和颞叶皮层中的BDNF受体TrkB的表达水平也显著降低。一份包含23项AD患者尸检结果的荟萃分析数据表明, AD患者外周循环血液和中枢脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)中的BDNF循环水平显著降低, 且低表达的BDNF与特定神经区域群(如基底前脑胆碱能系统)退化程度显著相关<sup>[15]</sup>。另有研究指出BDNF的表达水平与AD疾病发生发展阶段存在一定关联: 在AD发病早期阶段血清BDNF含量显著升高, 而到AD发病晚期血清BDNF含量降低约31%<sup>[19]</sup>。这种矛盾现象的原因可能归结于机体为了应对疾病造成的神经损伤所做出自我调节的代偿性生理反应, 但随着疾病严重程度加深代偿机制逐渐失效而造成外周BDNF水平下降<sup>[14]</sup>。此外, 在APP/早老素蛋白1(presenilin 1, *PS1*)转基因AD动物模型中观察到, 小鼠海马组织中BDNF蛋白表达水平显著降低<sup>[20]</sup>。在Tau蛋白第301位点的脯氨酸向亮氨酸突变(proline to leucine substitution at position 301, P301L)诱导的转基因AD小鼠中也发现<sup>[21]</sup>, 小鼠血清和脑组织(海马CA1脑区、基底前脑区及皮层)中BDNF水平均呈下调状态, 提示在AD发展过程中可能会伴随BDNF表达水平降低的现象发生。此外, 有学者将APP/*PS1*转基因AD小鼠和BDNF敲除(*BDNF*<sup>-/-</sup>)小鼠进行交叉繁殖, 产生的三重转基因(*APP/PS1/BDNF*<sup>-/-</sup>)小鼠在双向主动避让测试中表现出更早的学习缺陷和认知丧失, 表明BDNF表达异常会直接加剧AD神经退行和认知功能损伤等病理性症状发生<sup>[22]</sup>。在采用AAV-Cre腺病毒诱发的BDNF基因敲除(*BDNF*<sup>fl/fl</sup>)小鼠模型中进一步发现<sup>[23]</sup>, BDNF基因缺失会加剧炎症因子表达诱发神经中枢炎症反应, 并通过激活Janus激酶2/信号转导和转录激活子3(Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3, JAK2/STAT3)信号通路表达, 显著上调CCAAT/增强子结合蛋白 $\beta$ (CCAAT/enhancer binding protein  $\beta$ , C/EBP $\beta$ )转录水平, 继而促进 $\delta$ -分泌酶(asparagine endopeptidase, AEP)表达并对APP和Tau蛋白进行大量剪切, 从而造成加剧AD疾病发展的A $\beta$ 、Tau片段等神经毒素物质大量产生。

综上, BDNF表达异常对AD病理有着重要的影响, BDNF表达下调可诱导A $\beta$ 和Tau片段的聚集引发神经毒性, 从而在AD发生发展过程中扮演重要角色。

## 1.2 BDNF可作为AD治疗的潜在药物靶点

在AD动物模型中, 部分学者采用直接注射外源性BDNF<sup>[24]</sup>、基因载体转导<sup>[21,25-27]</sup>以及药理学诱导BDNF/TrkB信号通路相关蛋白表达<sup>[28-29]</sup>等治疗手段后发现, 干预诱发的BDNF高表达对AD具有一定的防治潜力。NAGAHARA等<sup>[24]</sup>研究表明, 外源性BDNF的给药治疗在AD动物模型中显示出潜在的治疗作用: 对大鼠脑内直接进行外源性BDNF给药治疗后发现AD小鼠神经元萎缩及突触损伤发生显著改善, 且认知障碍得以有效缓解<sup>[24]</sup>。BARANOWSKI等<sup>[30]</sup>研究证实, 外源性BDNF可显著改变APP代谢相关的分泌酶系表达水平: 对野生小鼠以0.5 mg/kg剂量进行皮下注射BDNF可下调前额叶 $\beta$ -淀粉样前体蛋白切割酶1( $\beta$ -site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1, BACE1)表达, 并增加 $\alpha$ -分泌酶转换酶活性以实现APP加工形式向非淀粉样蛋白生成途径转变, 从而减少A $\beta$ 斑块沉积。随着研究深入, 重组病毒载体逐渐成为BDNF基因载体转导的主流方式<sup>[21,26]</sup>: NAGAHARA等<sup>[26]</sup>研究发现, 将慢病毒介导的BDNF基因(Lenti-BDNF)转移至小鼠大脑皮层中可有效预防AD带来的神经元丧失, 显著提高海马依赖性的记忆功能并改善情境恐惧条件反射。相似的研究结果在后续研究中得到进一步验证, 对Tau蛋白P301L突变诱导的转基因AD小鼠侧脑室内注射携带重组BDNF基因的AAV8腺相关病毒载体(AAV-BDNF)后发现小鼠脑内BDNF水平显著提高, 从而有效减少神经元凋亡、改善突触可塑性进而延缓AD发生发展<sup>[21]</sup>。然而, 上述研究表明Lenti-BDNF基因转导治疗无法有效降低AD小鼠脑内海马和皮层组织中淀粉样斑块密度, AAV-BDNF基因传导治疗对Tau蛋白磷酸化以及糖原合成激酶3 $\beta$ (glycogen synthase kinase 3 beta, GSK3 $\beta$ )表达也无显著抑制效果, 表明BDNF的重组病毒基因转导技术在治疗AD中存在一定效果, 但针对A $\beta$ 沉积和Tau蛋白过度磷酸化等方面没有直接作用, 可能无法基于AD病理从根源上进行疾病治疗, 这也许是该技术应用于AD临床研究的主要制约因素之一。

现阶段通过药理学诱导BDNF/TrkB信号通路相关蛋白表达逐渐成为学者们靶向BDNF治疗AD

的研究焦点<sup>[28-29]</sup>。CHEN等<sup>[28]</sup>对AD小鼠连续3个月以7,8-二羟基黄酮(7,8-dihydroxyflavone, 7,8-DHF)进行口服喂药后发现, 7,8-DHF可有效激活BDNF/TrkB信号转导, 进而抑制A $\beta$ 沉积, 并减少海马突触损伤。LIAO等<sup>[29]</sup>在新近研究中得到相似结果, 当对APP、PSI以及MAPT三基因突变(3xTg) AD小鼠采用每日口服3 mg/kg剂量的TrkB受体激动剂处理后观察到AD小鼠脑内AEP表达水平显著降低, 同时A $\beta$ 神经毒素生成水平显著降低, 而小鼠认知功能也在一定程度上得以有效改善。值得注意的是, 目前在AD患者的临床研究中未见采用外源性BDNF给药治疗的相关报道, 一方面由于BDNF较大的分子量(约14 kDa)和较低的生物利用度, 导致其在体内的半衰期短且难以有效穿透血脑屏障, 进而限制了其在中枢神经系统(central nervous system, CNS)中的有效传递; 另一方面由于蛋白在循环中被降解清除、大分子蛋白在非靶向组织中大量蓄积以及剧烈的免疫反应等客观因素存在, 导致BDNF可能无法精准作用于靶向组织<sup>[31]</sup>。目前, 采用非药物手段如运动干预已被证明可通过促进机体内源性BDNF分泌, 进而激活BDNF/TrkB信号通路相关蛋白表达发挥神经保护作用, 从而有效改善AD患者认知能力、记忆能力和协调能力, 这提示运动干预可能因其直接调控内源性BDNF产生而具有独特的优势<sup>[9-10]</sup>。

## 2 AD病理背景下运动调控BDNF表达的可能作用机制

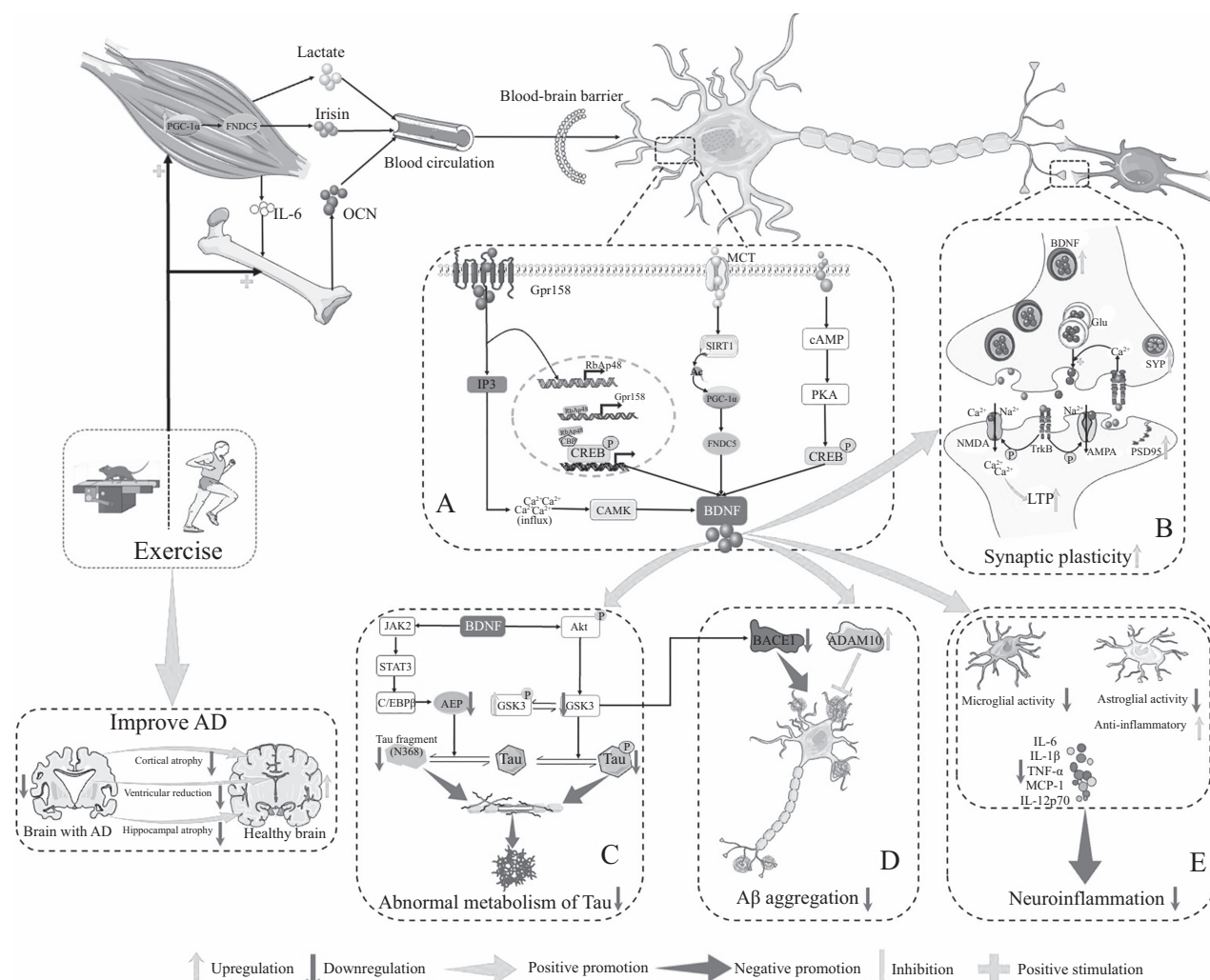
目前, 学界关于运动调控BDNF表达的作用机制基本达成共识, 其机制主要包括运动激活Ca<sup>2+</sup>依赖的级联信号通路相关蛋白表达、运动诱发外周组织分泌大量运动因子以及运动激活神经递质系统促进BDNF表达量增加三个方面<sup>[13]</sup>。但在AD病理背景下<sup>[32]</sup>, 靶向BDNF运动调节机制的研究主要聚焦于运动高度敏感的骨骼肌因子——鸢尾素(irisin), 以及近期才被确认与AD病症息息相关的骨因子——骨钙素(osteocalcin, OCN)<sup>[33]</sup>两个方面。梳理现阶段研究发现, 直接证据表明运动可通过irisin上调BDNF表达, 间接证据发现运动过程中OCN也可能参与对BDNF表达的有效调控<sup>[32]</sup>(图1A)。

### 2.1 运动可能通过OCN调控BDNF表达

OCN是一种由成骨细胞分泌的特异性多功能骨因子, 在血液中通常以羧化OCN(carboxylated osteocal-

cin, cOCN)和非羧化OCN(undercarboxylated osteocalcin, ucOCN)两种形式存在, 前者主要调控骨骼的发育<sup>[34]</sup>, 而后者可穿越血脑屏障结合特定脑区神经元, 通过促进单胺类神经递质的合成释放诱导突触长时程增强(long-term potentiation, LTP)发生, 以参与大脑中枢神经调控<sup>[35]</sup>。SHAN等<sup>[33]</sup>在新近研究中发现, 连续4周对AD小鼠进行腹腔注射ucOCN可显著减少小鼠海马和皮层中A $\beta$ 蛋白的异常聚集, 抑制星形胶质细胞增殖[活化标志物胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)表达量降低]并增强其糖酵解代谢活动(葡萄糖消耗量和乳酸产生量增加), 显著改善AD小鼠焦虑样行为和认知功能障碍, 说明OCN可作为延缓AD发生发展的潜在治疗因子。目前, 研究已证实运动可作为有效手段显著促进OCN表达, 一方面运动所诱发的剧烈机械刺激可直接诱导骨母细胞和成骨细胞分泌OCN, 另一方面运动诱发肌因子——白介素-6(interleukin-6, IL-6)大量表达, 高表达的IL-6诱导OCN发生脱羧化, 进而导致OCN与ucOCN之间的稳态失衡, 表现为ucOCN的积累增多<sup>[36]</sup>。

NICOLINI等<sup>[37]</sup>研究发现, 单次运动可导致受试者血清ucOCN水平显著增加, 同时伴随BDNF循环水平也显著增加, 提示两者表达存在一定关联。动物实验研究表明, 神经中枢内孤儿C类G蛋白偶联受体158(G protein-coupled receptor 158, Gpr158)是介导OCN调控BDNF的主要受体, 对野生老年小鼠进行OCN给药治疗后发现小鼠海马区BDNF mRNA和蛋白表达水平显著增加, 但在Gpr158基因特异性敲除的老年小鼠海马区却发现该效应消失<sup>[38]</sup>。OCN结合Gpr158后产生的OCN/Gpr158复合物可促进海马组织内神经元中肌醇三磷酸(inositol 1,4,5-trisphosphate, IP3)大量产生, 高表达的IP3与其受体结合后可激活Ca<sup>2+</sup>/钙调蛋白依赖性激酶(calmodulin-dependent kinase, CaMK)信号通路相关蛋白表达<sup>[39]</sup>, 该信号通路的激活已被证实可有效促进BDNF表达<sup>[40]</sup>。此外, OCN给药治疗提升BDNF阳性囊泡在轴突中的运输速度, 说明OCN还可提高BDNF在神经元突触之间的运输水平<sup>[38]</sup>。新近研究指出, OCN/Gpr158信号转导过程还与视网膜母细胞瘤相关蛋白48(retinoblastoma-associated protein 48, RbAp48)有关, 当抑制小鼠海马中RbAp48表达后发现OCN产生的有益的神经稳态调控作用被削弱, 同时BDNF和GPR158蛋白水平显著降低。RbAp48一方面可直接结合BDNF基因P5启动子区域参与其转



A: 运动对BDNF表达的可能作用机制; B: BDNF可能介导运动改善AD中突触可塑性损伤; C: BDNF可能介导运动抑制AD中Tau蛋白异常代谢; D: BDNF可能介导运动减少AD中Aβ异常沉积; E: BDNF可能介导运动削弱AD中神经炎症反应。

A: the potential mechanisms by which exercise may affect BDNF expression; B: BDNF may mediate the improvement of synaptic plasticity impairment by exercise in AD; C: BDNF may mediate the inhibitory effects of exercise on abnormal metabolism of Tau protein in AD; D: BDNF may mediate the reduction of Aβ aggregation by exercise in AD; E: BDNF may mediate the attenuation of neuroinflammatory responses by exercise in AD.

图1 运动调控BDNF表达改善AD的潜在作用机制

Fig.1 The potential mechanism of exercise regulating BDNF expression to improve AD

录表达<sup>[41]</sup>; 另一方面在磷酸化CREB的作用下还可通过与CREB结合蛋白(CREB-binding protein, CBP)形成复合物增强其组蛋白乙酰转移酶活性<sup>[42]</sup>, 进而促进BDNF表达, 提示RbAp48可能是OCN/Gpr158发挥调控BDNF表达作用的关键蛋白<sup>[41]</sup>。

综上所述, 尽管目前研究既揭示了运动对OCN的直接调控作用, 也表明OCN可通过促进BDNF表达改善认知功能障碍, 但尚无直接证据证实运动可通过OCN促进BDNF表达进而防治AD, 因此其背后的作用机制还需要进一步研究去探究和验证。

## 2.2 运动通过irisin调控BDNF表达

Irisin作为运动刺激下血清循环水平显著增加

的肌肉因子<sup>[43]</sup>, 是骨骼肌细胞膜III型纤维连结蛋白结构域5(fibronectin type III domain-containing protein 5, FNDC5)裂解产生的多肽, 外周循环的irisin主要发挥调控能量代谢的生理作用。研究表明, 当对小鼠进行尾静脉注射携带irisin的腺病毒干预后发现, 其脑内神经细胞的存活水平显著增加, 但采用短发夹RNA(short hairpin RNA, shRNA)抑制FNDC5表达则导致神经元存活的促进效果丧失, 表明irisin参与神经调控发挥神经保护作用<sup>[44]</sup>。AD患者临床研究发现无论是运动前基线时或运动后均发现机体血清irisin和BDNF表达水平之间呈显著正相关<sup>[9]</sup>; 动物模型数据也表明, 5周游泳运动可显著提高AD小鼠海

马 FNDC5/irisin 和 BDNF 表达水平, 且两者水平呈显著正相关<sup>[45]</sup>。在原代皮层神经元细胞中发现 FNDC5 给药处理可显著上调 BDNF 表达, 但敲除 FNDC5 基因则导致 BDNF 表达水平降低, 提示 irisin 可通过促进 BDNF 表达发挥神经保护作用<sup>[44]</sup>。此外, 对小鼠海马体切片和人类大脑皮层切片使用重组 irisin 处理后发现 cAMP/PKA/CREB 通路被显著激活<sup>[46]</sup>, 该通路已被证实可增加 BDNF mRNA 和蛋白表达水平<sup>[47]</sup>, 提示运动可能通过 irisin 激活 cAMP/PKA/CREB 通路促进 BDNF 表达。

WRANN 等<sup>[44]</sup>研究证实, 运动刺激可直接激活神经中枢过氧化物酶体增殖体激活受体  $\gamma$  辅助激活因子 1- $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC1- $\alpha$ )/FNDC5 信号通路相关蛋白表达, 进而上调 BDNF 表达, 与野生小鼠相比, PGC1- $\alpha$  敲除小鼠海马中 FNDC5 和 BDNF 表达水平协同下降, 而 30 天自主跑轮运动能够同时提高野生小鼠海马中 PGC1- $\alpha$ 、FNDC5 以及 BDNF 蛋白和基因表达水平<sup>[48]</sup>, 但对 PGC1- $\alpha$  敲除小鼠无显著影响, 说明 PGC1- $\alpha$  在运动通过 irisin 调控 BDNF 表达中扮演重要角色。在 AD 动物模型中, ISLAM 等<sup>[49]</sup>研究表明, 运动或外源补充 FNDC5/irisin 入脑均可显著上调 AD 小鼠海马中 FNDC5/irisin 和 BDNF 表达水平, 并改善其认知功能、模式分离能力和恐惧条件反射性能, 然而上述现象在全身 FNDC5/irisin 敲除的 AD 小鼠中无法复现, 结果揭示 irisin 在运动通过促进 BDNF 表达防治 AD 发生发展过程中发挥必要作用。此外, LOURENCO 等<sup>[46]</sup>研究发现, 5 周运动干预可上调 AD 小鼠海马 FNDC5/irisin 及 BDNF 表达, 而通过尾静脉注射携带 FNDC5 的腺病毒可提高 AD 小鼠海马 FNDC5/irisin 水平并预防由 A $\beta$  诱导的记忆损害, 但阻断外周 FNDC5/irisin 的表达则会削弱运动对突触 LTP 和记忆能力的保护效果, 提示运动可能通过外周 irisin 调控 BDNF 表达, 进而改善 AD 中的神经损伤。在野生小鼠模型中的发现部分支持了上述观点<sup>[44]</sup>, 通过腺病毒载体将 FNDC5/irisin 运送到小鼠肝脏中模拟运动增加血液 irisin 的水平后可观察到小鼠海马 BDNF 表达量仍显著增加。然而, 新近研究却表明有氧运动干预仅显著促进链脲佐菌素 (Streptozotocin, STZ) 诱发 AD 小鼠海马中 irisin 和 BDNF 表达, 而对血液和 CSF 中 irisin 表达均无显著影响<sup>[45]</sup>, 因此在 AD 病理状态下运动能否通过上调外周 irisin 促进

BDNF 表达还存在一定争议, 亟待学者进行深入研究。

另有研究证实, 运动刺激肌肉大量分泌的乳酸可介导 FNDC5 对 BDNF 表达的调控: 4 周自主跑轮运动刺激小鼠肌肉释放乳酸或腹腔注射乳酸均会上调海马内 PGC1- $\alpha$  和 FNDC5 表达, 继而促进神经元 BDNF 基因的启动子 I 表达导致 BDNF 分泌水平增加, 但采用质子偶联单羧酸转运蛋白 (monocarboxylate transporters, MCTs) 抑制剂干预阻断乳酸穿越血脑屏障的路径后发现, BDNF 基因的启动子 I 的转录水平不再随运动刺激而升高<sup>[50]</sup>。此外, 该研究还发现运动和外源性乳酸均上调海马中沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 表达, 并通过激活 PGC1- $\alpha$ /FNDC5 信号通路促进 BDNF 表达, 而采用乳酸联合 SIRT1 抑制剂 sirtinol 干预则会抑制乳酸对海马中 BDNF 表达的诱导效果, 说明 SIRT1 在此过程中发挥必要作用。

综上所述, 运动可通过 irisin 对 BDNF 表达进行有效调控, 直接证据表明运动可通过海马 FNDC5/irisin 促进 BDNF 表达; 也可通过诱发大量乳酸分泌, 促使其穿越血脑屏障后激活 SIRT1/PGC1- $\alpha$ /FNDC5 信号通路相关蛋白表达促进 BDNF 表达。间接证据发现, 运动还可能通过促进外周循环 irisin 进入大脑从而发挥促进 BDNF 表达的作用。

### 3 靶向 BDNF 的不同运动干预方式对 AD 的改善效果

运动作为一种低成本、无并发症、无创的非药物疗法, 已被证实对多个器官系统有益, 并被认为是神经退行性疾病的重要辅助治疗策略之一<sup>[51]</sup>。流行病学调查结果表明, 成年早期经常参与体力活动的个体晚年 AD 发生风险较低<sup>[5]</sup>。临床研究也证实, 使用不同方式的运动干预在 AD 康复中既可行又有效<sup>[52]</sup>。

#### 3.1 有氧运动

不同项目的有氧运动对 AD 相关的痴呆病症均表现出积极的治疗效果, 是目前 AD 运动防治的主要研究焦点。围绕 AD 动物模型的相关研究发现, 采用跑台<sup>[53-55]</sup>、自主跑轮<sup>[56-57]</sup>、自愿<sup>[45]</sup>或强迫<sup>[45,58-59]</sup>游泳等有氧运动可有效上调海马区 BDNF 表达以诱发其神经保护作用, 进而改善 AD 相关病症。6 个月的自主跑轮干预可显著促进 AD 转基因小鼠海马中 BDNF 表达, 同时改善小鼠焦虑样行为表现 (高架十字迷宫测试中

的停留时间和进入次数减少), 并提高其空间记忆和学习能力(Morris水迷宫测试中展现出更快的游泳速度及更短的潜伏期)<sup>[57]</sup>。与之结果相似, 持续1个月的跑台运动(30 min/次、5次/周)干预也可上调A $\beta$ 诱导的AD大鼠海马中BDNF的表达, 改善其空间记忆和学习的能力, 此外运动还可增强机体的抗氧化能力以减少氧化应激, 并通过下调caspase-3表达减少海马区细胞凋亡, 进而有效减少神经损伤<sup>[55]</sup>。值得注意的是, 游泳干预带来的AD防治效果似乎更佳: 短期(30天)<sup>[45]</sup>或长期(90天)<sup>[59]</sup>强迫游泳干预均可增加AD大鼠海马中BDNF蛋白水平, 并通过抑制海马中A $\beta$ <sub>1-42</sub>和MAPT表达直接对AD诱导的神经病理变化发挥正面调控作用, 从而改善其空间学习和记忆能力, 并减轻焦虑。这可能与强迫游泳运动所带来的较大生理刺激有关: 由于强迫游泳属于多肌群持续运动的运动干预, 因此可产生更大的代谢负荷压力; 同时特殊的水环境可能造成更大的心理压力; 加之机体对强迫运动刺激的自适应程度较低, 导致运动刺激效果可能存在于整个运动时期, 最终可能导致更佳的AD防治效果<sup>[60]</sup>。

AD患者临床研究发现, 跑台<sup>[8,61]</sup>及自行车<sup>[62]</sup>有氧运动可显著改善AD患者认知功能, 并恢复机体的部分运动能力。研究发现, 长期中等强度(70%~80%心率储备)的跑台运动干预(50 min/次、3次/周、持续26周)可显著改善AD患者的认知功能和心肺健康, 表现为加州语言学习测试和执行功能测试成绩显著提高以及最大摄氧量测试成绩显著提升和久坐行为显著减少<sup>[8]</sup>。进一步研究指出, 中等强度[75%最大心率(maximum heart rate, HR<sub>max</sub>)]跑台有氧运动(3次/周、持续12周)不仅使轻度AD患者认知功能得到显著改善, 还导致患者在递增负荷的有氧测试中的心率和血乳酸水平显著高于训练前基线, 说明机体有氧代谢能力和心肺耐力水平得到显著改善<sup>[61]</sup>。此外, 相较于间歇性高强度( $\geq 85\%$  HR<sub>max</sub>、5 min $\times$ 6次)而言, 持续低强度(70% HR<sub>max</sub>、30 min)的长期(2次/周、持续9周)自行车有氧运动对AD的防治效果更佳, 尽管两者均可改善运动功能障碍(6 min步行测试距离显著增加)和有氧能力(代谢当量和最大耐受功率显著增加), 但后者还能够对患者生活质量产生一定益处<sup>[62]</sup>。这可能由于低强度运动是更容易被患者接受和认可的训练形式, 导致患者适应性和依从性更高, 因此在一定程度上改善了患者的运动情绪, 进而影响其生活情绪。然而, BDNF的变化在不同研究中呈现出明

显的异质性, 部分学者发现运动干预后血浆中BDNF表达水平无显著变化<sup>[61-62]</sup>或降低<sup>[8]</sup>, 仅PERAZA等<sup>[9]</sup>研究指出, 16周自行车运动(60 min/次、3次/周)可显著提高血浆神经元衍生的细胞外囊泡中BDNF及proBDNF的表达水平。上述矛盾结果的原因可能归结于以下三点: (1) AD患者疾病类型(早期/晚期)以及疾病相关遗传因素的差异会导致BDNF对运动刺激的响应有所不同, 携带特定变异形式的载脂蛋白E $\epsilon$ 4(apolipoprotein E $\epsilon$ 4, APOE $\epsilon$ 4)等位基因的AD患者血浆中BDNF水平在运动后的增幅更为显著<sup>[9]</sup>; (2) 个体BDNF的基因多态性 val66Met可在一定程度上抑制BDNF的释放和运输, 从而干扰运动对BDNF的调控效果<sup>[63]</sup>; (3) 研究间采用了不同运动强度、频率和周期的运动处方, 这可能导致BDNF的外部运动刺激本身存在一定差异。

### 3.2 抗阻运动

抗阻运动主要通过骨骼肌的持续收缩抵抗外界阻力以诱导神经肌肉适应, 不仅在肌肉质量、力量方面有着显著增益效果, 还可产生神经保护效应从而有效改善认知功能障碍。AD动物模型研究表明, 负重爬梯的抗阻运动对AD小鼠神经病理特征及神经炎症反应有着积极影响<sup>[64-65]</sup>。研究发现, 低强度递增负荷(15%~75%自重)的负重爬梯训练(3次/周、持续4周)可显著减少3xTg转基因AD小鼠前额叶皮层和海马中A $\beta$ 斑块数量及Tau蛋白磷酸化水平, 并通过降低胶质细胞激活程度以抵抗炎症反应, 行为学测试结果显示小鼠在新物体识别测试中表现出更好的识别新物体能力, 在Y迷宫测试中的逃避潜伏期显著缩短, 错误次数也显著减少, 说明AD小鼠的认知功能得到显著改善<sup>[65]</sup>。进一步研究表明, 当提高运动强度以75%~100%自重进行相同运动方式干预后发现, 运动不仅对A $\beta$ 斑块沉积及神经炎症反应产生相似的改善效果, 还会抑制小鼠血浆中皮质醇的分泌<sup>[64]</sup>。皮质醇已被证实可通过激活BACE1表达切割APP产生大量A $\beta$ 肽, 导致A $\beta$ 斑块形成并加剧AD病症<sup>[66]</sup>, 提示就A $\beta$ 斑块抑制作用而言, 抗阻运动区别于有氧运动还可能通过下调皮质醇表达实现对AD的有效防治。此外, 另有研究指出, 短期低强度(10%~60%自重)递增负荷的负重爬梯训练还可激活海马中BDNF/TrkB信号通路相关蛋白表达, 进而减轻由STZ诱导的AD小鼠空间记忆障碍, 在Morris水迷宫测试中小鼠表现为逃避潜伏期时间减少, 而在目标象限中的游泳距离增加<sup>[67]</sup>。

AD患者临床研究证实,长期弹力带阻力训练(3次/周、持续12周)可使轻度AD患者肌肉表现、身体功能及抑郁症状得到显著改善,具体表现为肌肉力量显著改善(肩外展、肘屈曲、髋屈曲和膝伸展时目标肌肉的最大等长自主收缩力量及骨骼肌质量指数显著增加)、手握力及步行速度显著提升,以及贝克抑郁量表和汉密尔顿抑郁量表得分显著降低<sup>[68]</sup>。然而,目前有关靶向BDNF的抗阻训练干预策略应用于AD患者的相关研究未见报道,因此BDNF的神经保护作用是否参与抗阻运动延缓AD患者的疾病进程还需要深入研究予以证实。

### 3.3 认知运动

认知运动是一种区别于传统运动的特殊训练方式,其特征是通过整合身体与心智进行双重锻炼,因此可更为全面地促进神经可塑性,尤其对情节记忆方面的心理表现有着独特的改善效果。运动叠杯训练由于结合了游戏性质与身体活动,展现出较高的互动性和趣味性,从而能够提升AD患者参与的动机和意愿,因此被广泛应用于降低AD风险和AD防治<sup>[10,69]</sup>。研究发现,长期高频率运动叠杯训练(30 min/次、12次/周、持续12周)可显著上调轻度AD患者血浆中BDNF水平,并改善记忆能力和活动能力,表现为听觉词语学习测试(Auditory Verbal Learning Test, AVLT)和AD合作研究日常生活活动量表测试(Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale, ADCS-AD)成绩显著提升<sup>[10]</sup>。而另有研究表明,长期低频率运动叠杯训练(30 min/次、5次/周、持续12周)也可显著增加轻度AD患者血浆中BDNF的水平,导致AVLT和ADCS-AD成绩显著提升;此外,运动还可促进患者手部运动与体感相关脑区的激活,并改善认知控制特定脑区(右侧背外侧前额叶皮层和左侧Broca区)之间的功能连接,进而显著提升大脑的神经网络整合能力<sup>[69]</sup>。相关性分析结果显示,运动后BDNF的水平变化与AVLT之间呈正相关( $r=0.763$ ,  $P=0.046$ ),提示BDNF作为神经保护性生长因子可能在运动叠杯训练改善认知功能中发挥重要作用。

综上所述,科学运动是AD预防和治疗全程管理中的重要措施。尽管有氧、抗阻及认知运动均在一定程度上通过促进BDNF表达发挥其神经保护作用,进而改善AD病症,但不同运动方式对BDNF的调控和AD的改善效果各有特点,AD动物模型研究结果显示

有氧及抗阻运动能够直接改善AD诱发的神经病理变化,并有效促进BDNF表达,进而发挥神经保护作用,改善空间记忆和学习能力;AD患者研究结果表明有氧及抗阻运动主要通过改善身体功能和认知功能发挥改善AD的作用,而认知运动则对情节记忆方面的心理表现有着独特的改善效果。因此,制定AD患者的运动干预方案时,应综合考量患者的个体差异和疾病阶段以实现个性化治疗,从而最大化运动防治的疗效。

## 4 BDNF参与运动改善AD的潜在作用机制

研究发现,BDNF作为运动诱发的内源性“神经保护剂”<sup>[70]</sup>,可能通过介导运动减少A $\beta$ 异常沉积、抑制Tau蛋白异常代谢、削弱神经炎症反应以及改善突触可塑性损伤等作用机制实现上述AD治疗效果(图1B~图1E)。

### 4.1 BDNF可能介导运动减少AD中A $\beta$ 异常沉积

在健康生理状态下,APP主要经非淀粉样蛋白途径产生:APP由 $\alpha$ -分泌酶ADAM10(ADAM metallopeptidase domain 10)切割后裂解产生可溶性 $\alpha$ APP片段(soluble  $\alpha$ APP fragment, sAPP $\alpha$ )和蛋白质C末端片段(C-terminal fragment-83, CTF-83),CTF-83被 $\gamma$ -分泌酶进一步切割裂解释放无神经毒性的P3 $\alpha$ 片段和CTF $\gamma$ <sup>[71]</sup>。然而在AD病理状态下,APP更倾向于以淀粉样蛋白途径进行代谢,APP通过 $\beta$ -分泌酶BACE1切割成sAPP $\beta$ 和CTF $\beta$ ,而后被 $\gamma$ -分泌酶进一步切割裂解造成A $\beta$ <sub>1-40</sub>/A $\beta$ <sub>1-42</sub>大量释放,最终导致胞外A $\beta$ 异常沉积并对神经元产生毒性作用<sup>[72]</sup>。研究发现,A $\beta$ 沉积与BDNF表达量减少密切相关:在SH-SY5Y神经元细胞中实施A $\beta$ <sub>1-42</sub>寡聚体刺激可特异性下调BDNF转录本IV和V表达,从而减少BDNF蛋白合成水平<sup>[73]</sup>。早期研究表明,3周自主跑轮运动可显著上调AD小鼠海马中BDNF表达水平,增加sAPP $\alpha$ 分泌水平并降低A $\beta$ <sub>40</sub>和A $\beta$ <sub>42</sub>水平<sup>[74]</sup>;随后研究指出,在A $\beta$ <sub>1-42</sub>诱发的AD大鼠模型中可观察到海马中APP、BACE1和A $\beta$ 蛋白水平显著增加但BDNF表达水平显著降低,而4周有氧运动可逆转上述现象<sup>[75]</sup>;此外,不同运动方式(强迫/自愿/负重游泳训练)均可导致海马中BDNF表达上调而A $\beta$ <sub>1-42</sub>表达下调<sup>[59]</sup>,上述研究间接提示运动可能通过上调BDNF表达减少AD中A $\beta$ 异常沉积。体外研究部分论证了上述机制的可能性:单独使用 $\alpha$ -分泌酶抑制剂处理分化的SH-SY5Y神经元细胞后发现A $\beta$ 水平显著

增加, 而单独给予BDNF处理则有效抑制A $\beta$ 产生, 但实施BDNF和ADAM10抑制剂联合处理时A $\beta$ 水平仍显著高于空白对照组, 说明BDNF可通过增强ADAM10活性进而降低A $\beta$ 毒性<sup>[74]</sup>; 该研究还揭示, BDNF干预可导致细胞表面ADAM10的百分比和平均荧光强度显著降低, 说明BDNF并非直接提高ADAM10蛋白表达水平, 而是通过改变其在细胞内的分布, 使其向细胞内 $\alpha$ -分泌酶活性调节位置聚集从而实现对其表达的有效调控<sup>[74]</sup>。

值得注意的是, BARANOWSKI等<sup>[30,76]</sup>通过一系列研究发现BDNF在不同脑区对A $\beta$ 代谢的影响存在一定差异: 急性跑台运动干预<sup>[76]</sup>可通过上调细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)磷酸化水平增加肥胖小鼠皮层BDNF表达, 并降低该脑区BACE1表达水平, 后续进行BDNF给药处理后还发现皮层中BDNF受体TrkB及下游蛋白CREB表达水平显著增加, 同样发现BACE1表达水平下调, 但海马中BDNF信号通路及BACE1表达均无显著变化。进一步研究表明, 长期运动干预或单独皮下注射BDNF干预均可显著增加小鼠血清和皮质BDNF表达水平, 并通过上调皮层中BACE1在Ser498位点的磷酸化水平降低其活性, 而在海马中未发现上述现象<sup>[30]</sup>。结合前期研究成果推测皮层可能是BDNF参与APP加工酶活性调控的运动敏感脑区。值得注意的是, 运动联合BDNF注射干预还显著抑制海马中ADAM10表达, 这可能与不同干预方式诱发BDNF表达差异有关: 运动可显著促进小鼠皮层proBDNF向成熟BDNF转变以提高内源性BDNF成熟与释放, 但对海马中BDNF表达无影响; 而联合干预会产生累积效应, 虽会抑制内源性BDNF表达, 但可上调海马和皮层中受体TrkB及CREB蛋白表达以维持BDNF下游信号转导, 进而可能对海马中ADAM10表达发挥正面调控效果<sup>[30]</sup>。此外, 单独注射BDNF干预和联合干预均可显著上调海马和皮层中糖原合成激酶3 $\beta$ (glycogen synthase kinase-3 beta, GSK3 $\beta$ )上游靶点蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)在Ser473位点的磷酸化水平, 进而导致其在Ser9位点的磷酸化水平增加并降低自身活性。BDNF敲除和TrkB受体拮抗剂干预已被证实均会显著上调GSK3 $\beta$ 活性<sup>[77]</sup>, 而高表达GSK3 $\beta$ 可在Thr668位点磷酸化APP, 增加其与BACE1的亲和力进而加剧A $\beta$ 产生<sup>[78]</sup>。

综上所述, 运动通过上调BDNF表达或许能够对

APP加工酶产生双向调控作用。一方面可能通过激活Akt/GSK3 $\beta$ 信号通路相关蛋白表达抑制BACE1表达, 另一方面可能对ADAM10的表达产生正面调控作用, 进而促进APP加工的平衡转向非淀粉样蛋白途径, 从而减少A $\beta$ 异常沉积, 最终有效延缓AD发生发展(图1D)。

## 4.2 BDNF可能介导运动抑制AD中Tau蛋白代谢异常

Tau蛋白作为神经中枢含量丰富的可溶性微管相关蛋白, 通过异源二聚化和磷酸化控制并维持微管蛋白稳定性和柔韧性<sup>[79]</sup>, 然而在AD病理状态下神经系统稳态失调会造成Tau蛋白代谢异常, 一方面Tau蛋白可被过表达AEP大量切割产生具有神经毒素的Tau片段<sup>[80]</sup>; 另一方面被过度活化的GSK3进行异常磷酸化修饰, 最终产生NFT<sup>[81]</sup>。运动已被证实可有效抑制AD中Tau蛋白表达进而改善AD病症: BELVIRAN等<sup>[59]</sup>研究表明, 不同方式(长期强迫/自愿/负重游泳)运动干预均可显著下调AD小鼠海马中Tau蛋白表达水平, 并有效降低AD小鼠的焦虑样程度, 提高学习和记忆能力。新近研究确认了运动影响Tau蛋白磷酸化的主要位点, 12周自主跑轮运动可显著抑制AD小鼠海马中Tau蛋白在Ser396和Ser404位点的磷酸化下调Tau蛋白表达, 进而改善AD小鼠的认知障碍: 显著增加AD小鼠在Morris水迷宫测试中目标象限的穿越次数, 并延长在该象限内的停留时间<sup>[56]</sup>。值得注意的是, 上述研究均发现AD小鼠海马中BDNF表达水平显著增加, 提示BDNF可能介导运动对Tau蛋白异常代谢的抑制作用。离体实验结果部分论证了上述机制的可能性: 在体外培养的大鼠原代神经元细胞中发现<sup>[23]</sup>, 采用BDNF特异性抗体阻断其信号转导可激活JAK2/STAT3信号通路相关蛋白表达, 继而上调转录因子C/EBP $\beta$ 表达导致AEP活性增加, 促使Tau蛋白在N255和N368位点被大量切割, 进而产生具有神经毒性的病理性Tau片段<sup>[23,82]</sup>。XIANG等<sup>[82]</sup>在分化的SH-SY5Y神经元细胞中进一步发现, 阻断BDNF/TrkB信号通路不仅可通过激活JAK2/STAT3/C/EBP $\beta$ /AEP信号通路对Tau进行大量切割, 其产生的Tau N368片段还可与TrkB受体C-端尾部结合(占据PLC- $\gamma$ -1结合位点), 导致其下游Akt和MAPK磷酸化被显著抑制, 但使用Tau R1阻断肽干预则恢复了BDNF/TrkB信号通路表达并减少了神经元凋亡, 有效改善小鼠认知障碍和记忆功能, 提示BDNF表达与Tau蛋白代谢之间可

能存在双向调控作用。此外,研究表明,BDNF还可参与对Tau激酶GSK3活性的调控, BDNF/TrkB信号通路被激活后可诱导下游PI3K/Akt和蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)信号通路相关蛋白表达量增加,进而促进GSK3 $\alpha$ /GSK3 $\beta$ 磷酸化并导致GSK3失活<sup>[83]</sup>。这提示运动过程中BDNF还可能通过下调磷酸化激酶活性抑制Tau异常磷酸化,进而减少NFT发生。

然而,另有研究发现,尽管长期有氧运动可显著减少AD小鼠海马和皮层中A $\beta$ 异常沉积,并增加TrkB表达水平,但对BDNF表达及Tau异常磷酸化水平均无显著影响<sup>[84]</sup>。研究结果之间的分歧除了与不同实验之间存在AD动物模型和运动干预方案(方式、强度、周期)等方法学差异外,还可能归结于以下原因:(1) A $\beta$ 异常沉积是AD的早期特征之一,且随疾病发展而逐渐诱发Tau蛋白异常磷酸化,后者则与疾病晚期进展更为相关<sup>[85]</sup>,该研究与前人研究的区别在于运动干预时期上采用疾病早期介入,可能对A $\beta$ 作用效果更大;(2) 运动可能改变了BDNF的释放动力学模式或局部浓度,使其在整体水平上没有显著变化但可能增加其在局部区域(如突触间隙)的浓度进而促进TrkB表达<sup>[86]</sup>;(3) 除BDNF外,运动还可能通过促进神经营养因子-4/5(neurotrophin-4/5, NT-4/5)与TrkB结合,进而激活下游信号通路相关蛋白表达发挥神经保护作用<sup>[87]</sup>(图1C)。

#### 4.3 BDNF可能介导运动削弱AD中神经炎症反应

研究表明当外周炎症以及AD产生的病理神经损伤发生时会导致静息状态的小胶质细胞激活形成M1型小胶质细胞,继而通过上调核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)依赖性促炎基因表达,造成IL-1、IL-6以及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等大量炎症因子释放并破坏A $\beta$ 稳态,而A $\beta$ 过度沉积则会进一步促进NF- $\kappa$ B的激活并诱发更大程度的炎症反应,从而形成恶性循环加剧疾病发展<sup>[88]</sup>。在体外培养的BV2系小胶质细胞中发现,外源性BDNF处理可通过激活ERK/CREB信号通路相关蛋白表达显著下调由脂多糖诱导的p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38-MAPK)和c-Jun N-末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号通路相关蛋白表达,并上调Akt和GSK3 $\beta$ 磷酸化水平以减少NF- $\kappa$ B激活,进而抑制小胶质细胞过度激活并降低TNF- $\alpha$ 和IL-6表达水平,然而当采用shRNA(shTrkB)抑制TrkB表达后则加剧上述炎症反应发生<sup>[89]</sup>。衰老动物模型研究指出,长

期运动可通过激活BDNF/TrkB信号通路相关蛋白表达抑制小鼠中枢神经炎症反应发生,但对脑室内注射携带shTrkB的慢病毒则会消除运动对小鼠黑质和纹状体中小胶质细胞过度激活的抑制效果,导致NF- $\kappa$ B磷酸化水平增加并诱导TNF- $\alpha$ 和IL-6大量分泌表达,说明BDNF/TrkB信号通路在运动抑制炎症反应中扮演重要角色<sup>[90]</sup>。

BELAYA等<sup>[57]</sup>研究发现,自主跑轮运动可显著降低AD小鼠海马中单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)以及白细胞介素12p70(interleukin-12p70, IL-12p70)表达水平,并通过改变GFAP阳性星形胶质细胞形态[初级分支数量增多(+5%)、分支长度增加(+14%)]提高其抗炎能力,然而运动还诱导海马中BDNF表达水平上调18%,且共定位分析结果显示过表达BDNF主要在星形胶质细胞中大量表达,提示BDNF可能参与星形胶质细胞抗炎能力的调控,继而削弱炎症反应以提高AD小鼠的空间学习和记忆能力,有效缓解由AD诱发的行为学缺陷。新近研究指出12周自主跑轮运动可显著提高AD小鼠海马BDNF表达水平,并下调星形胶质细胞和小胶质细胞活性以减轻炎症反应,显著抑制A $\beta$ 及Tau异常表达<sup>[56]</sup>。神经元细胞离体研究表明,BDNF剥夺会促进IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 炎症因子表达,并通过激活JAK2/STAT3/C/EBP $\beta$ /AEP信号通路相关蛋白表达造成A $\beta$ <sub>40</sub>/A $\beta$ <sub>42</sub>及Tau大量异常沉积,进而诱导神经元细胞死亡,但上述现象在炎症因子中和抗体干预下被成功逆转,说明炎症反应在BDNF剥夺引起的AD病理性变化中起到中介作用<sup>[23]</sup>。上述研究结果提示,运动上调BDNF表达后或许一方面提高星形胶质细胞的抗炎能力,防止其和小胶质细胞过度激活;另一方面下调炎症因子表达发挥削弱神经炎症反应的作用,进而抑制病理性蛋白的产生信号通路激活。

值得注意的是, KIM等<sup>[84]</sup>研究表明,尽管12周有氧运动可显著减轻AD小鼠海马和皮层中星形胶质细胞GFAP表达,并下调皮层小胶质细胞活性以减轻神经炎症反应,但运动对BDNF表达无显著影响,仅显著提高TrkB表达水平。这可能与星形胶质细胞TrkB受体特异性表达有关: BDNF主要与全长型TrkB(TrkB-FL)受体结合并上调其激酶活性进而触发一系列的下游信号通路相关蛋白表达,而胶质细胞主要表达缺乏酪氨酸酶活性的截短型TrkB(TrkB-T1)<sup>[91]</sup>,后者更多与NT-4/5结合并发挥保护神经稳态

的作用<sup>[87]</sup>, 这暗示运动可能通过促进多种神经保护因子表达来达到削弱神经炎症反应, 延缓AD发生发展的目的(图1E)。

#### 4.4 BDNF可能介导运动改善AD中突触可塑性损伤

AD病理状态下由于神经炎症导致的微胶质细胞和星形胶质细胞的激活, 释放的促炎细胞因子和趋化因子直接损害神经元突触发育, 且A $\beta$ 异常沉积会加剧突触结构损伤, 尤其是突触后致密区蛋白95(post-synaptic density protein 95, PSD95)表达水平持续下调, 继而抑制突触LTP发生, 最终导致AD患者的认知功能和记忆能力逐步丧失<sup>[92]</sup>。WANG等<sup>[23]</sup>研究发现, BDNF基因敲除可导致小鼠海马区树突棘数量显著减少和LTP发生受损, 说明BDNF可参与突触LTP发生调控, 学界对其背后可能的机制已系统阐明: 当BDNF通过分泌囊泡运输至突触末端后, 可由Ca<sup>2+</sup>-L型电压门控通道介导的胞吐作用释放至细胞外, 并在突触间隙中同时进行逆行及顺行信号转导。在突触前膜上, BDNF与TrkB结合后提升细胞质内Ca<sup>2+</sup>水平, 促进谷氨酸(glutamate, Glu)的囊泡释放。而在突触后膜上, 活化的TrkB进一步激活N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)及 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA)受体, 导致Ca<sup>2+</sup>和Na<sup>+</sup>在突触后膜的内流增加, 从而引起微型兴奋性突触后电流的频率与幅度上升, 最终诱导LTP发生<sup>[86]</sup>。DAO等<sup>[53-54]</sup>在关于AD大鼠模型的系列研究中指出, A $\beta$ <sub>1-42</sub>注射可导致大鼠海马DG脑区中早期LTP(early-phase LTP, E-LTP)发生相关信号分子钙调蛋白依赖性激酶II(Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII)及钙调磷酸酶(calcineurin, PP2B)表达量显著减少, 而4周递增负荷有氧运动可显著上调该脑区CaMKII、PP2B表达并诱导LTP发生, 且BDNF表达量也在运动后协同增加, 其表达水平在后续采用高频刺激(high-frequency stimulation, HFS)干预诱导L-LTP过程中更为显著<sup>[53]</sup>; 进一步研究发现BDNF还可参与晚期LTP(late-phase LTP, L-LTP)发生诱导过程, A $\beta$ <sub>1-42</sub>注射可显著抑制大鼠海马CA1/DG脑区中L-LTP发生, 但4周运动干预可上调AD小鼠该脑区中CREB磷酸化和BDNF表达水平, 并促进CaMKIV表达维持AD大鼠的L-LTP和长期记忆能力<sup>[54]</sup>。上述结果说明BDNF可能通过诱导和维持E-LTP/L-LTP发生, 进而介导运动改善AD中突触可塑性的损伤过

程。

新近研究发现, 长期(12周<sup>[56]</sup>/6个月<sup>[57]</sup>)自主跑轮运动可显著促进AD小鼠海马中BDNF表达, 同时上调PSD95<sup>[56-57]</sup>及突触素(synaptophysin, SYP)<sup>[56]</sup>表达水平。神经元细胞体外研究指出, BDNF可通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)信号通路相关蛋白表达, 诱导突触后致密区PSD蛋白翻译激活的正反馈机制发生继而促进支架蛋白Homer2局部翻译水平增加, 同时通过上调NMDA和CAMKII $\alpha$ 表达协同提升突触信号传递效率及强度, 进而对突触可塑性实现有利调节<sup>[93]</sup>。因此, 有理由推测BDNF还可能通过促进PSD95/SYP表达参与运动对突触结构和功能的调控, 进而改善AD中突触可塑性损伤(图1B)。

## 5 总结与展望

综上所述, AD疾病发生发展过程中通常伴随BDNF表达下调的异常现象, BDNF是AD疾病增加及发生发展相关致病因素(A $\beta$ 异常沉积、Tau蛋白代谢异常、神经炎症反应加剧以及突触可塑性受损)的共同调节因子, 因此如何有效促进BDNF表达进而发挥神经保护作用或许是治疗AD的有效策略。在AD病理背景下运动可通过肌肉因子irisin促进BDNF表达, 骨因子OCN也可能参与BDNF的有效调控(图1A)。有氧、抗阻及认知运动可在一定程度上促进BDNF表达以诱发其神经保护作用, 进而改善AD相关病症。BDNF参与运动防治AD的潜在作用机制主要体现在减少A $\beta$ 异常聚集、抑制Tau蛋白代谢异常、削弱神经炎症反应以及改善突触可塑性四个方面(图1B~图1E)。

尽管已有学者在AD病理状态下深入探讨了BDNF可能的运动调节机制, 以及其介导下运动改善AD潜在的作用机制, 但多以相关性证据为主, 缺少直接证据, 因此上述可能的作用机制需要更多的验证性实验予以证实。此外, 尽管AD动物模型研究结果显示有氧/抗阻运动可显著上调海马BDNF表达进而发挥神经保护作用, 而AD患者血浆BDNF的变化则呈现较大的异质性, 但其中原因尚未阐明, 因此亟待学者们对同一批AD患者/动物模型进行长期纵向跟踪研究。最后, 基于方法学视角分析发现目前有关AD运动防治的相关研究中运动处方不尽相同, 存在着运动量、方式、强度、周期、频率等多方面

因素影响,导致在运动过程中BDNF表达量与AD改善效果之间的量效关系暂无定论,因此未来需要广大学者就该问题进行深入探讨。

### 作者贡献

雷森林负责论文选题、文献汇总、框架搭建以及论文撰写;陈平老师负责基金支持以及选题推荐;谌晓安老师负责论文选题、逻辑梳理、文章润色以及论文修改。

### 参考文献 (References)

- [1] TENG Z. Novel development and prospects in pathogenesis, diagnosis, and therapy of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis Rep*, 2024, 8(1): 345-54.
- [2] JIA J, WEI C, CHEN S, et al. The cost of Alzheimer's disease in China and re-estimation of costs worldwide [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4): 483-91.
- [3] KHAN S, BARVE K H, KUMAR M S. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease [J]. *Curr Neuroparmacol*, 2020, 18(11): 1106-25.
- [4] CASS S P. Alzheimer's disease and exercise: a literature review [J]. *Curr Sports Med Rep*, 2017, 16(1): 19-22.
- [5] KISHIMOTO H, OHARA T, HATA J, et al. The long-term association between physical activity and risk of dementia in the community: the Hisayama study [J]. *Eur J Epidemiol*, 2016, 31(3): 267-74.
- [6] LEE D Y, IM S C, KANG N Y, et al. Analysis of effect of intensity of aerobic exercise on cognitive and motor functions and neurotrophic factor expression patterns in an Alzheimer's disease rat model [J]. *J Pers Med*, 2023, 13(11): 1622.
- [7] FAROKHI LARIJANI S, HASSANZADEH G, ZAHMATKESH M, et al. Intranasal insulin intake and exercise improve memory function in amyloid- $\beta$  induced Alzheimer's-like disease in rats: involvement of hippocampal BDNF-TrkB receptor [J]. *Behav Brain Res*, 2024, 460: 114814.
- [8] GAITÁN J M, MOON H Y, STREMLAU M, et al. Effects of aerobic exercise training on systemic biomarkers and cognition in late middle-aged adults at risk for Alzheimer's disease [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 660181.
- [9] DELGADO-PERAZA F, NOGUERAS-ORTIZ C, SIMONSEN A H, et al. Neuron-derived extracellular vesicles in blood reveal effects of exercise in Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2023, 15(1): 156.
- [10] YANG Z, YANG J, YU D S F, et al. Effects of sport stacking on cognition in patients with mild Alzheimer's disease and MCI: preliminary findings of randomized controlled trial [J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2024, 37(1): 24-38.
- [11] PAHLAVANI H A. Exercise therapy to prevent and treat Alzheimer's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1243869.
- [12] AHMED S, KWATRA M, GAWALI B, et al. Potential role of TrkB agonist in neuronal survival by promoting CREB/BDNF and PI3K/Akt signaling *in vitro* and *in vivo* model of 3-nitropropionic acid (3-NP)-induced neuronal death [J]. *Apoptosis*, 2021, 26(1/2): 52-70.
- [13] CEFIS M, CHANEY R, WIRTZ J, et al. Molecular mechanisms underlying physical exercise-induced brain BDNF overproduction [J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1275924.
- [14] GAO L, ZHANG Y, STERLING K, et al. Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential [J]. *Transl Neurodegener*, 2022, 11(1): 4.
- [15] DU Y, WU H T, QIN X Y, et al. Postmortem brain, cerebrospinal fluid, and blood neurotrophic factor levels in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 65(3): 289-300.
- [16] NUMAKAWA T, KAJIHARA R. Involvement of brain-derived neurotrophic factor signaling in the pathogenesis of stress-related brain diseases [J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1247422.
- [17] CONNOR B, YOUNG D, YAN Q, et al. Brain-derived neurotrophic factor is reduced in Alzheimer's disease [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 1997, 49(1/2): 71-81.
- [18] ALLEN S J, WILCOCK G K, DAWBARN D. Profound and selective loss of catalytic TrkB immunoreactivity in Alzheimer's disease [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 264(3): 648-51.
- [19] LASKE C, STRANSKY E, LEYHE T, et al. Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease [J]. *J Neural Transm*, 2006, 113(9): 1217-24.
- [20] HSIAO Y H, HUNG H C, CHEN S H, et al. Social interaction rescues memory deficit in an animal model of Alzheimer's disease by increasing BDNF-dependent hippocampal neurogenesis [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(49): 16207-19.
- [21] JIAO S S, SHEN L L, ZHU C, et al. Brain-derived neurotrophic factor protects against tau-related neurodegeneration of Alzheimer's disease [J]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6(10): e907.
- [22] PSOTTA L, ROCKAHR C, GRUSS M, et al. Impact of an additional chronic BDNF reduction on learning performance in an Alzheimer mouse model [J]. *Front Behav Neurosci*, 2015, 9: 58.
- [23] WANG Z H, XIANG J, LIU X, et al. Deficiency in BDNF/TrkB neurotrophic activity stimulates  $\delta$ -secretase by upregulating C/EBP $\beta$  in Alzheimer's disease [J]. *Cell Rep*, 2019, 28(3): 655-69, e5.
- [24] NAGAHARA A H, MERRILL D A, COPPOLA G, et al. Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease [J]. *Nat Med*, 2009, 15(3): 331-7.
- [25] LOPES C D F, GONÇALVES N P, GOMES C P, et al. BDNF gene delivery mediated by neuron-targeted nanoparticles is neuroprotective in peripheral nerve injury [J]. *Biomaterials*, 2017, 121: 83-96.
- [26] NAGAHARA A H, MATELING M, KOVACS I, et al. Early BDNF treatment ameliorates cell loss in the entorhinal cortex of APP transgenic mice [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(39): 15596-602.
- [27] EREMENKO E, MITTAL K, BERNER O, et al. BDNF-producing, amyloid  $\beta$ -specific CD4 T cells as targeted drug-delivery vehicles in Alzheimer's disease [J]. *EBioMedicine*, 2019, 43: 424-34.
- [28] CHEN C, WANG Z, ZHANG Z, et al. The prodrug of 7,8-dihydroxyflavone development and therapeutic efficacy for treating Alzheimer's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(3): 578-83.
- [29] LIAO J, CHEN C, AHN E H, et al. Targeting both BDNF/TrkB pathway and delta-secretase for treating Alzheimer's disease [J]. *Neuropharmacology*, 2021, 197: 108737.
- [30] BARANOWSKI B J, MOHAMMAD A, FINCH M S, et al.

- Exercise training and BDNF injections alter amyloid precursor protein (APP) processing enzymes and improve cognition [J]. *J Appl Physiol*, 2023, 135(1): 121-35.
- [31] FUJISAWA M, TAKESHITA Y, FUJIKAWA S, et al. Exploring lipophilic compounds that induce BDNF secretion in astrocytes beyond the BBB using a new multi-cultured human *in vitro* BBB model [J]. *J Neuroimmunol*, 2022, 362: 577783.
- [32] JABERI S, FAHNESTOCK M. Mechanisms of the beneficial effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor expression in Alzheimer's disease [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(11): 1577.
- [33] SHAN C, ZHANG D, MA D N, et al. Osteocalcin ameliorates cognitive dysfunctions in a mouse model of Alzheimer's disease by reducing amyloid  $\beta$  burden and upregulating glycolysis in neuroglia [J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 46.
- [34] MOSER S C, VAN DER EERDEN B C J. Osteocalcin-A versatile bone-derived hormone [J]. *Front Endocrinol*, 2018, 9: 794.
- [35] OURY F, KHRIMIAN L, DENNY C A, et al. Maternal and offspring pools of osteocalcin influence brain development and functions [J]. *Cell*, 2013, 155(1): 228-41.
- [36] AKTITIZ S, ATAKAN M M, TURNAGÖL H H, et al. Interleukin-6, undercarboxylated osteocalcin, and brain-derived neurotrophic factor responses to single and repeated sessions of high-intensity interval exercise [J]. *Peptides*, 2022, 157: 170864.
- [37] NICOLINI C, MICHALSKI B, TOEPP S L, et al. A single bout of high-intensity interval exercise increases corticospinal excitability, brain-derived neurotrophic factor, and undercarboxylated osteocalcin in sedentary, healthy males [J]. *Neuroscience*, 2020, 437: 242-55.
- [38] KHRIMIAN L, OBRI A, RAMOS-BROSSIER M, et al. Gpr158 mediates osteocalcin's regulation of cognition [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(10): 2859-73.
- [39] MIKOSHIBA K. IP3 receptor/ $\text{Ca}^{2+}$  channel: from discovery to new signaling concepts [J]. *J Neurochem*, 2007, 102(5): 1426-46.
- [40] WEST A E, CHEN W G, DALVA M B, et al. Calcium regulation of neuronal gene expression [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(20): 11024-31.
- [41] KOSMIDIS S, POLYZOS A, HARVEY L, et al. RbAp48 protein is a critical component of GPR158/OCN signaling and ameliorates age-related memory loss [J]. *Cell Rep*, 2018, 25(4): 959-73.e6.
- [42] ZHANG Q, VO N, GOODMAN R H. Histone binding protein RbAp48 interacts with a complex of CREB binding protein and phosphorylated CREB [J]. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(14): 4970-88.
- [43] BOSTRÖM P, WU J, JEDRYCHOWSKI M P, et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis [J]. *Nature*, 2012, 481(7382): 463-78.
- [44] WRANN C D, WHITE J P, SALOGIANNIS J, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 $\alpha$ /FNDC5 pathway [J]. *Cell Metab*, 2013, 18(5): 649-59.
- [45] HEGAZY M A, ABDELMONSIF D A, ZEITOUN T M, et al. Swimming exercise versus L-carnosine supplementation for Alzheimer's dementia in rats: implication of circulating and hippocampal FNDC5/irisin [J]. *J Physiol Biochem*, 2022, 78(1): 109-24.
- [46] LOURENCO M V, FROZZA R L, DE FREITAS G B, et al. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models [J]. *Nat Med*, 2019, 25(1): 165-75.
- [47] ARTHUR J S, FONG A L, DWYER J M, et al. Mitogen- and stress-activated protein kinase 1 mediates cAMP response element-binding protein phosphorylation and activation by neurotrophins [J]. *J Neurosci*, 2004, 24(18): 4324-32.
- [48] BELVIRANLI M, OKUDAN N. Exercise training protects against aging-induced cognitive dysfunction via activation of the hippocampal PGC-1 $\alpha$ /FNDC5/BDNF pathway [J]. *Neuromolecular Med*, 2018, 20(3): 386-400.
- [49] ISLAM M R, VALARIS S, YOUNG M F, et al. Exercise hormone irisin is a critical regulator of cognitive function [J]. *Nat Metab*, 2021, 3(8): 1058-70.
- [50] EL HAYEK L, KHALIFEH M, ZIBARA V, et al. Lactate mediates the effects of exercise on learning and memory through SIRT1-dependent activation of hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) [J]. *J Neurosci*, 2019, 39(13): 2369-82.
- [51] LEE H, LEE H, CHOI J, et al. Investigation of the approaches to optimal exercise interventions based on dementia type: a theoretical review [J]. *Healthcare*, 2024, 12(5): 576.
- [52] KRESS G T, POPA E S, MERRILL D A, et al. The impact of physical exercise on hippocampal atrophy in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis [J]. *Neuroreport*, 2024, 35(8): 529-35.
- [53] DAO A T, ZAGAAR M A, ALKADHI K A. Moderate treadmill exercise protects synaptic plasticity of the dentate gyrus and related signaling cascade in a rat model of Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 52(3): 1067-76.
- [54] DAO A T, ZAGAAR M A, LEVINE A T, et al. Comparison of the effect of exercise on late-phase LTP of the dentate gyrus and CA1 of Alzheimer's disease model [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(10): 6859-68.
- [55] ABSHENAS R, ARTIMANI T, SHAHIDI S, et al. Treadmill exercise enhances the promoting effects of preconditioned stem cells on memory and neurogenesis in A $\beta$ -induced neurotoxicity in the rats [J]. *Life Sci*, 2020, 249: 117482.
- [56] ZHANG Y, WANG G, LI R, et al. Trimethylamine N-oxide aggravated cognitive impairment from APP/PS1 mice and protective roles of voluntary exercise [J]. *Neurochem Int*, 2023, 162: 105459.
- [57] BELAYA I, IVANOVA M, SORVARI A, et al. Astrocyte remodeling in the beneficial effects of long-term voluntary exercise in Alzheimer's disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 271.
- [58] MEDHAT E, RASHED L, ABDELGWAD M, et al. Exercise enhances the effectiveness of vitamin D therapy in rats with Alzheimer's disease: emphasis on oxidative stress and inflammation [J]. *Metab Brain Dis*, 2020, 35(1): 111-20.
- [59] BELVIRANLI M, OKUDAN N. Voluntary, involuntary and forced exercises almost equally reverse behavioral impairment by regulating hippocampal neurotrophic factors and oxidative stress in experimental Alzheimer's disease model [J]. *Behav Brain Res*, 2019, 364: 245-55.
- [60] ANDRADE-GUERRERO J, RODRÍGUEZ-ARELLANO P, BARRON-LEON N, et al. Advancing Alzheimer's therapeutics: exploring the impact of physical exercise in animal models and patients [J]. *Cells*, 2023, 12(21): 2531.
- [61] STEIN A M, COELHO F G M, VITAL-SILVA T M, et al. Aerobic training and circulating neurotrophins in Alzheimer's disease patients: a controlled trial [J]. *Exp Aging Res*, 2023, 49(1): 1-17.
- [62] ENETTE L, VOGEL T, MERLE S, et al. Effect of 9 weeks continuous vs. interval aerobic training on plasma BDNF levels,

- aerobic fitness, cognitive capacity and quality of life among seniors with mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized controlled trial [J]. *Eur Rev Aging Phys Act*, 2020, 17: 2.
- [63] BUGGE KAMBESTAD O, SIREVÅG K, MRDAL J, et al. Physical exercise and serum BDNF levels: accounting for the Val66Met polymorphism in older adults [J]. *Cogn Behav Neurol*, 2023, 36(4): 219-27.
- [64] CAMPOS H C, RIBEIRO D E, HASHIGUCHI D, et al. Neuroprotective effects of resistance physical exercise on the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1132825.
- [65] LIU Y, CHU J M T, YAN T, et al. Short-term resistance exercise inhibits neuroinflammation and attenuates neuropathological changes in 3xTg Alzheimer's disease mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 4.
- [66] GREEN K N, BILLINGS L M, ROOZENDAAL B, et al. Glucocorticoids increase amyloid-beta and tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci*, 2006, 26(35): 9047-56.
- [67] MARTINI F, RÉGIS LEITE M, GONÇALVES ROSA S, et al. Strength exercise suppresses STZ-induced spatial memory impairment and modulates BDNF/ERK-CAMKII/CREB signalling pathway in the hippocampus of mice [J]. *Cell Biochem Funct*, 2020, 38(2): 213-21.
- [68] CHANG M C, LEE A Y, KWAK S, et al. Effect of resistance exercise on depression in mild Alzheimer disease patients with sarcopenia [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2020, 28(5): 587-99.
- [69] YANG Z, ZHANG W, LIU D, et al. Effects of sport stacking on neuropsychological, neurobiological, and brain function performances in patients with mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a randomized controlled trial [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 910261.
- [70] ARÉVALO J C, DEOGRACIAS R. Mechanisms controlling the expression and secretion of BDNF [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(5): 789.
- [71] JEONG H, SHIN H, HONG S, et al. Physiological roles of monomeric amyloid- $\beta$  and implications for Alzheimer's disease therapeutics [J]. *Exp Neurobiol*, 2022, 31(2): 65-88.
- [72] ZHANG S, CAI F, WU Y, et al. A presenilin-1 mutation causes Alzheimer disease without affecting Notch signaling [J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(3): 603-13.
- [73] GARZON D J, FAHNESTOCK M. Oligomeric amyloid decreases basal levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA via specific downregulation of BDNF transcripts IV and V in differentiated human neuroblastoma cells [J]. *J Neurosci*, 2007, 27(10): 2628-35.
- [74] NIGAM S M, XU S, KRITIKOU J S, et al. Exercise and BDNF reduce A $\beta$  production by enhancing  $\alpha$ -secretase processing of APP [J]. *J Neurochem*, 2017, 142(2): 286-96.
- [75] ALKADHI K A, DAO A T. Exercise decreases BACE and APP levels in the hippocampus of a rat model of Alzheimer's disease [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2018, 86: 25-39.
- [76] BARANOWSKI B J, HAYWARD G C, MARKO D M, et al. Examination of BDNF treatment on BACE1 activity and acute exercise on brain BDNF signaling [J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 665867.
- [77] GUPTA V, CHITRANSHI N, YOU Y, et al. Brain derived neurotrophic factor is involved in the regulation of glycogen synthase kinase 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) signalling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 454(3): 381-96.
- [78] LY P T, WU Y, ZOU H, et al. Inhibition of GSK3 $\beta$ -mediated BACE1 expression reduces Alzheimer-associated phenotypes [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1): 224-35.
- [79] YE H, HAN Y, LI P, et al. The role of post-translational modifications on the structure and function of Tau protein [J]. *J Mol Neurosci*, 2022, 72(8): 1557-71.
- [80] YANG J, SHEN N, SHEN J, et al. Complicated role of post-translational modification and protease-cleaved fragments of Tau in Alzheimer's disease and other Tauopathies [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, doi: 10.1007/s12035-023-03867-x.
- [81] CHENG Z, HAN T, YAO J, et al. Targeting glycogen synthase kinase-3 $\beta$  for Alzheimer's disease: recent advances and future prospects [J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 265: 116065.
- [82] XIANG J, WANG Z H, AHN E H, et al. Delta-secretase-cleaved Tau antagonizes TrkB neurotrophic signalings, mediating Alzheimer's disease pathologies [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(18): 9094-102.
- [83] ORTEGA F, PÉREZ-SEN R, MORENTE V, et al. P2X7, NMDA and BDNF receptors converge on GSK3 phosphorylation and cooperate to promote survival in cerebellar granule neurons [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67(10): 1723-33.
- [84] KIM D, CHO J, KANG H. Protective effect of exercise training against the progression of Alzheimer's disease in 3xTg-AD mice [J]. *Behav Brain Res*, 2019, 374: 112105.
- [85] BUSCHE M A, HYMAN B T. Synergy between amyloid- $\beta$  and tau in Alzheimer's disease [J]. *Nat Neurosci*, 2020, 23(10): 1183-93.
- [86] CAMUSO S, LA ROSA P, FIORENZA M T, et al. Pleiotropic effects of BDNF on the cerebellum and hippocampus: implications for neurodevelopmental disorders [J]. *Neurobiol Dis*, 2022, 163: 105606.
- [87] HERNANDEZ-ECHEAGARAY E. The role of the TrkB-T1 receptor in the neurotrophin-4/5 antagonism of brain-derived neurotrophic factor on corticostriatal synaptic transmission [J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(11): 1973-6.
- [88] SUN R, JIANG H. Border-associated macrophages in the central nervous system [J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1): 67.
- [89] WU S Y, PAN B S, TSAI S F, et al. BDNF reverses aging-related microglial activation [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 210.
- [90] WANG T F, WU S Y, PAN B S, et al. Inhibition of nigral microglial activation reduces age-related loss of dopaminergic neurons and motor deficits [J]. *Cells*, 2022, 11(3): 481.
- [91] ROSE C R, BLUM R, PICHLER B, et al. Truncated TrkB-T1 mediates neurotrophin-evoked calcium signalling in glia cells [J]. *Nature*, 2003, 426(6962): 74-88.
- [92] YU Y, CHEN R, MAO K, et al. The role of glial cells in synaptic dysfunction: insights into Alzheimer's disease mechanisms [J]. *Aging Dis*, 2024, 15(2): 459-79.
- [93] SCHRATT G M, NIGH E A, CHEN W G, et al. BDNF regulates the translation of a select group of mRNAs by a mammalian target of rapamycin-phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway during neuronal development [J]. *J Neurosci*, 2004, 24(33): 7366-77.