

DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20170810.023

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20170810.1130.046.html> .

有氧运动训练对 AD 患者胰岛素抵抗、血脂代谢及炎症反应的影响

杨坤芳¹, 谢晓燕¹ ✉, 杜昊音¹, 兰利平²

(四川省自贡市精神卫生中心 1.老年二病区, 2.康复科, 四川 自贡 643020)

[摘要] **目的:** 研究有氧运动训练对阿尔茨海默病(AD)患者胰岛素抵抗、血脂代谢及炎症反应的影响。**方法:** 选择 2014 年 6 月~2016 年 12 月在自贡市精神卫生中心诊断为阿尔茨海默病的 84 例患者, 并随机分为有氧运动组、常规对照组, 分别接受有氧运动干预联合常规药物治疗、常规药物治疗, 干预前及干预后 3、6 个月时, 检测胰岛素抵抗指标、血脂代谢指标、炎症反应指标。**结果:** 干预后 3、6 个月时, 有氧运动组患者胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)水平以及血清中总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白 B(ApoB)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、单核细胞趋化蛋白(MCP-1)、MIA-1 α 、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)的含量显著低于干预前($P < 0.05$), 胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β)、混合胰岛素敏感度(ISIcomp)、胰岛 β 细胞功能指数(MBCI)水平以及血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、ApoAI 的含量显著高于干预前($P < 0.05$); 常规对照组患者 HOMA-IR、HOMA- β 、ISIcomp、MBCI 水平以及血清 TC、LDL-C、HDL-C、ApoAI、ApoB、TNF- α 、MCP-1、MIA-1 α 、HMGB1 的含量与干预前比较无统计学差异($P > 0.05$)。**结论:** 有氧运动训练用于 AD 患者能够改善胰岛素抵抗、血脂代谢并抑制炎症反应程度。

[关键词] 阿尔茨海默病; 有氧运动; 胰岛素抵抗; 血脂代谢; 炎症反应

[中图分类号] R592 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-1237(2017)15-2044-04

Effect of aerobic exercise training on insulin resistance, lipid metabolism and inflammatory response in patients with AD

YANG Kun-fang¹, XIE Xiao-yan¹ ✉, DU Hao-yin¹, LAN Li-ping²

(1. Geriatrics Department No. 2 Ward; 2. Rehabilitation Department, The Mental Health Center in Zigong City, Zigong City, Sichuan Province, 643020)

[Foundation Project]: This research project is supported by Science and Technology Bureau of Sichuan Province (grant No. 100602).

[Author]: YANG Kun-fang (1976-), Female, Sichuan Fushun, Tel: 0813-5532580, 13990039377, E-mail: ykf761113@126.com.

[Correspondence to]: XIE Xiao-yan, Tel: 13990039090, E-mail: 7964361@qq.com.

Received: 2017-07-18 Revised: 2017-07-22

JHMC, 2017; 23(15): 2044-2047

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] **Objective:** To study the effect of aerobic exercise training on insulin resistance, lipid metabolism and inflammatory response in patients with Alzheimer's disease (AD). **Methods:** A total of 84 patients who were diagnosed with Alzheimer's disease in the Mental Health Center in Zigong City between June 2014 and December 2016 were selected and randomly divided into aerobic exercise group and normal control group who received aerobic exercise intervention combined with conventional drug therapy and conventional drug therapy respectively. The insulin resistance indexes, blood lipid metabolism indexes

[基金项目] 四川省科技局课题项目(100602)

[作者简介] 杨坤芳(1976-), 女, 四川富顺人, 电话: 0813-5532580, 13990039377, Email: ykf761113@126.com。

[通讯作者] 谢晓燕, 电话: 13990039090, Email: 7964361@qq.com。

[收稿日期] 2017-07-18 **[修回日期]** 2017-07-22 **网络出版时间:** 2017-08-10 11:30:50

and inflammatory response indicators were detected before intervention as well as 3 months and 6 months after intervention.

Results: Three months and six months after intervention, the HOMA-IR levels as well as serum TC, LDL-C, ApoB, TNF- α , MCP-1, MIA-1 α and HMGB1 contents of aerobic exercise group were significantly lower than those before intervention ($P < 0.05$) while HOMA- β , ISlcomp and MBCI levels as well as serum HDL-C and ApoAI contents were significantly higher than those before intervention ($P < 0.05$); the HOMA-IR, HOMA- β , ISlcomp and MBCI levels as well as serum TC, LDL-C, HDL-C, ApoAI, ApoB, TNF- α , MCP-1, MIA-1 α and HMGB1 contents of normal control group were not statistically different from those before intervention ($P > 0.05$). **Conclusion:** Aerobic exercise training can improve insulin resistance and blood lipid metabolism, and inhibit inflammatory response in patients with AD.

[KEY WORDS] Alzheimer's disease; Aerobic exercise; Insulin resistance; Blood lipid metabolism; Inflammatory response

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是临床常见的神经功能退行性病变,以认知功能障碍以及记忆功能损害为主要特征,尚无有效的治疗手段。阿尔茨海默病的发病率逐年升高,对老年人的正常生活造成严重影响,同时也增加了家庭和社会的负担^[1,2]。目前,阿尔茨海默病的发病机制仍未阐明,胰岛素抵抗是近年来发现的与阿尔茨海默病的发生存在密切关系的病理环节,能够通过影响中枢神经系统能量代谢、引起 β 淀粉样蛋白及 Tau 蛋白沉积等途径来引起认知功能损害^[3];而在胰岛素抵抗的产生过程中,血脂代谢紊乱、炎症反应异常激活又发挥了重要的作用^[4]。有氧运动是改善胰岛素抵抗、调节血脂代谢的有效干预手段,但关于该干预方式用于阿尔茨海默病的效果尚未见报道。本研究分析了有氧运动训练对 AD 患者胰岛素抵抗、血脂代谢及炎症反应的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2014 年 6 月~2016 年 12 月期间在自贡市精神卫生中心诊断为阿尔茨海默病的 84 例患者,均符合 DSM-IV 中阿尔茨海默型痴呆的诊断标准,MMSE 评分 10~24 分,并且能够独立或在护理人员的陪同下完成有氧训练。排除血管性痴呆患者、合并严重抑郁及精神分裂症的患者、长期使用精神类药物的患者。采用随机数表法将入组的 84 例患者分为有氧训练组和常规对照组,每组各 42 例。有氧训练组中男性 18 例、女性 24 例,年龄 59~71 岁;对照组中男性 20 例、女性 22 例,年龄 57~69 岁。两组患者一般资料的比较无显著性差异($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 临床干预的方法

两组患者均根据病情给予美金刚或盐酸多奈哌齐治疗,美金刚剂量为 10 mg/d,盐酸多奈哌齐剂量为 5 mg/d,均连续服药半年以上。有氧训练组在常规药物治疗的基础上进行有氧训练,方法如下:选择踩脚踏车的方式进行运动,运动强度设定为最大心率的 70%,运动第 1 周,训练时间为 25~30 min,负荷为 0.5 kg·M,1 周后训练时间延长至 40 min,负荷为 1.0 kg·M;每周进行 3 次,共进行 6 个月。

1.3 临床指标的检测方法

干预前及干预后 3、6 个月时,分别进行口服葡萄糖耐量试验,采集空腹静脉血及服糖后 1、2 h 的静脉血,检测空腹血糖、胰岛素、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、ApoAI、ApoB/TNF- α 、单核细胞趋化蛋白(MCP-1)、MIP-1 α 、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)以及服糖后 1、2 h 的血葡萄糖含量,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β)、混合胰岛素敏感度(ISlcomp)、胰岛 β 细胞功能指数(MBCI)。

1.4 统计学处理

采用 SPSS21.0 软件录入数据并进行分析,两组间计量资料进行 t 检验,检验结果按照 $P < 0.05$ 判断为有统计学差异。

2 结果

2.1 干预前后的胰岛素抵抗程度

干预前及干预后 3、6 个月时,胰岛素抵抗指标 HOMA-IR 指数、HOMA- β 指数、ISlcomp、MBCI 的分析如下:干预前,两组患者 HOMA-IR 指数、HOMA- β 指数、ISlcomp、MBCI 的水平无统计学差异($P > 0.05$);干预后 3、6 个月时,有氧运动组患者 HOMA-IR 指数显著低于干预前,HOMA- β 指数、ISlcomp、MBCI 水平显著高于干预前($P < 0.05$),常规对照组患者 HOMA-IR 指数、HOMA- β 指数、ISlcomp、MBCI 水平与干预前比较无统计学差异($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组干预前后胰岛素抵抗程度的比较($n = 42, \bar{x} \pm s$)

组别	干预	HOMA-IR	HOMA- β	ISlcomp	MBCI
有氧运动组	前	3.05 \pm 0.47	149.7 \pm 20.4	71.3 \pm 9.6	6.87 \pm 0.82
	3 个月	2.31 \pm 0.38* ^①	192.2 \pm 23.5* ^①	88.4 \pm 9.3* ^①	8.02 \pm 0.95* ^①
	6 个月	1.97 \pm 0.25* ^{①②}	225.8 \pm 25.2* ^{①②}	95.2 \pm 11.3* ^{①②}	8.95 \pm 1.15* ^{①②}
常规对照组	前	3.03 \pm 0.47	155.12 \pm 17.74	70.8 \pm 9.3	6.81 \pm 0.78
	3 个月	2.98 \pm 0.42	159.63 \pm 15.35	71.4 \pm 8.7	6.92 \pm 0.83
	6 个月	3.01 \pm 0.38	160.24 \pm 22.57	71.2 \pm 9.1	6.84 \pm 0.72

注:有氧运动组与常规对照组比较,* $P < 0.01$;与组内干预前比较,^① $P < 0.01$;与组内干预后 3 个月比较,^② $P < 0.01$ 。

2.2 干预前后的血脂代谢指标

干预前及干预后 3、6 个月时,血脂代谢指标 TC、LDL-C、HDL-C、ApoAI、ApoB 的分析如下:干预前,两组患者血清中 TC、LDL-C、HDL-C、ApoAI、ApoB 的含量无统计学差异 ($P>0.05$);干预后 3、6 个月时,有氧运动组患者血清中 TC、

LDL-C、ApoB 的含量均显著低于干预前, HDL-C、ApoAI 的含量显著高于干预前 ($P<0.05$),常规对照组患者血清中 TC、LDL-C、HDL-C、ApoAI、ApoB 的含量与干预前比较无统计学差异 ($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组干预前后血脂代谢指标的比较 ($n=42$, mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	干预	TC	LDL-C	HDL-C	ApoAI	ApoB
有氧运动组	前	4.98±0.75	2.98±0.41	0.92±0.11	1.22±0.15	1.02±0.14
	3 个月	4.13±0.58* ^①	2.25±0.32* ^①	1.15±0.18* ^①	1.53±0.18* ^①	0.84±0.11* ^①
	6 个月	3.98±0.45* ^{①②}	2.04±0.29* ^{①②}	1.18±0.15* ^{①②}	1.59±0.20* ^{①②}	0.71±0.09* ^{①②}
常规对照组	前	5.02±0.77	2.95±0.38	0.91±0.12	1.18±0.14	0.76±0.09
	3 个月	4.98±0.71	2.98±0.41	0.94±0.10	1.22±0.16	0.71±0.08
	6 个月	5.03±0.69	2.91±0.34	0.92±0.13	1.24±0.18	0.73±0.10

注:有氧运动组与常规对照组比较,* $P<0.01$;与组内干预前比较,^① $P<0.01$;与组内干预后 3 个月比较,^② $P<0.01$ 。

2.3 干预前后的血清中炎症反应指标

干预前及干预后 3、6 个月时,血清中炎症反应指标 TNF- α (ng/mL)、MCP-1 (pg/mL)、MIP-1 α (pg/mL)、HMGB1 (pg/mL) 的分析如下:干预前,两组患者血清中 TNF- α 、MCP-1、MIP-1 α 、HMGB1 的含量无统计学差异 ($P>$

0.05);干预后 3、6 个月时,有氧运动组患者血清中 TNF- α 、MCP-1、MIP-1 α 、HMGB1 的含量均显著低于干预前 ($P<0.05$),常规对照组患者血清中 TNF- α 、MCP-1、MIP-1 α 、HMGB1 的含量与干预前比较无统计学差异 ($P>0.05$)。见表 3。

表 3 两组干预前后血清中炎症反应指标的比较 ($n=42$, $\bar{x}\pm s$)

组别	干预	TNF- α	MCP-1	MIP-1 α	HMGB1
有氧运动组	前	18.52±2.31	264.5±33.6	38.65±5.48	54.24±7.83
	3 个月	11.43±1.54	178.4±20.4	20.25±3.15	32.15±4.52
	6 个月	9.36±1.05* ^{①②}	135.5±15.6* ^{①②}	14.54±1.89* ^{①②}	26.74±3.48* ^{①②}
常规对照组	前	18.27±2.16	263.8±29.7	39.11±4.98	55.10±7.27
	3 个月	18.81±2.35	265.1±33.2	38.87±4.56	54.75±7.51
	6 个月	18.44±1.98	264.7±31.7	38.29±5.03	54.03±6.57

注:有氧运动组与常规对照组比较,* $P<0.01$;与组内干预前比较,^① $P<0.01$;与组内干预后 3 个月比较,^② $P<0.01$ 。

3 讨论

阿尔茨海默病(AD)是引起老年痴呆的常见病,以神经系统功能渐进性退行性改变为主要临床特征,弥漫性脑皮质萎缩、 β 淀粉样蛋白沉积、Tau 蛋白聚集形成神经元纤维缠结是 AD 患者主要的病理特征^[5-7],但引起上述病理特征的机制仍未明确。AD 的近年来发病率呈升高趋势,所引起的认知功能减退会给患者本人和家庭均造成较大负担。胰岛素抵抗是新近发现的 AD 发病相关的病理环节,胰岛素抵抗程度的加重被认为与 β 淀粉样蛋白沉积、Tau 蛋白聚集缠绕均有密切关系。在生理条件下,胰岛素通过下游 MAPK/CDK5 信号通路能够使 Tau 蛋白处于正常磷酸化的稳定状态,而 β 淀粉样蛋白则在胰岛素生物学效应的作用下处于稳定的可溶形式;当胰岛素敏感性降低时,Tau 蛋白会发生过度磷酸化并在神经元内聚集、逐步形成纤维缠结, β 淀粉样蛋白则会不断向细胞膜转运并在胞浆中形成不可溶形式、逐步沉积成为老年斑^[8,9]。Tau 蛋白形

成纤维缠结、 β 淀粉样蛋白沉积形成老年斑会引起神经功能损害、造成认知功能减退等临床症状。

AD 患者体内胰岛素抵抗的特征是外周组织对胰岛素的敏感性降低、胰岛素的有效浓度及生物利用度均降低,机体出现代偿性的高胰岛素血症以及胰岛素分泌的相对不足^[10,11]。有氧运动是临床上改善胰岛素抵抗的常用干预手段,能够促进周组织对葡萄糖的摄取、增加胰岛素的敏感性。已有报道,有氧运动对阿尔茨海默病患者的认知功能和生活能力均具有改善作用,但关于有氧运动是否能够改善阿尔茨海默患者的胰岛素抵抗及相关的血脂代谢紊乱、炎症反应激活仍未见报道。本研究首先对治疗前后胰岛素抵抗程度的变化情况进行了分析,结果显示:有氧运动组患者干预后的 HOMA-IR 水平显著降低,HOMA- β 、ISIcomp、MBCI 水平显著高于干预前;常规对照组干预前后 HOMA-IR、HOMA- β 、ISIcomp、MBCI 水平无显著变化。这就说明有氧运动能够显著减轻阿尔茨海默患者的胰岛素抵

抗程度、增加胰岛素的敏感性。

胰岛素敏感性的降低、胰岛素抵抗的出现会影响体内脂质代谢, 脂质代谢紊乱与胰岛素抵抗的密切关系受到了越来越多的关注^[12,13]。胆固醇是体内重要的血脂成分, LDL-C 及其主要的载脂蛋白 ApoB 能够促进胆固醇的合成及沉积, HDL-C 及其主要的载脂蛋白 ApoAI 则能够促进胆固醇的代谢和降解。AD 患者体内的胰岛素抵抗会影响血脂代谢并造成 TC、LDL-C 含量升高, 异常增多的胆固醇、LDL-C 能够促进 β 淀粉样蛋白的沉积^[14]。本文通过分析治疗前后 AD 患者血脂代谢的情况可知: 有氧运动组患者干预后血清中 TC、LDL-C、ApoB 的含量均显著降低, HDL-C、ApoAI 的含量显著升高; 常规对照组患者治疗前后血清中 TC、LDL-C、HDL-C、ApoAI、ApoB 的含量无显著变化。这就说明有氧运动能够显著改善阿尔茨海默患者的血脂代谢、降低胆固醇含量。

近年来关于 AD 发病机制的研究认为, 慢性神经炎症是 β 淀粉样蛋白沉积所引起的继发性改变, 脑组织中浸润的炎症细胞及其所释放的炎症介质会引起神经发生退行性病变^[15]。TNF- α 是在炎症反应过程中最早发生变化的细胞因子, 不仅能够介导炎症反应的级联放大、还能造成神经组织发生炎症性损伤^[16]; MCP-1 和 MIP-1 α 分别是具有单核细胞和巨噬细胞趋化作用的细胞因子, 能够促进单核细胞和巨噬细胞在炎症部位的聚集并放大炎症反应^[17,18]; HMGB1 是一类晚期炎症介质, 在炎症反应过程中能够刺激单核巨噬细胞的活化、激活炎症反应。本文通过分析治疗前后 AD 患者炎症反应的情况可知: 有氧运动组患者干预后血清中 TNF- α 、MCP-1、MIP-1 α 、HMGB1 的含量均显著低于干预前, 常规对照组患者治疗前后血清中 TNF- α 、MCP-1、MIP-1 α 、HMGB1 的含量无显著变化。这就说明有氧运动能够显著抑制阿尔茨海默患者炎症反应的激活、减少炎症介质的合成和分泌。

有氧运动训练用于阿尔茨海默病能够有效改善胰岛素抵抗、增加胰岛素敏感性, 同时能够调节血脂代谢、降低血脂水平并抑制炎症反应的激活。

参考文献

- GBD 2015 Child Mortality Collaborators. Global, regional, national, and selected subnational levels of stillbirths, neonatal, infant, and under-5 mortality, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J]. *Lancet*, 2016, 388(10053): 1725-1774.
- John M, Ikuta T, Ferbinteanu J. Graph analysis of structural brain networks in Alzheimer's disease: beyond small world

- properties [J]. *Brain Struct Funct*, 2017, 222(2): 923-942.
- Ott BR, Jones RN, Noto RB, et al. Brain amyloid in preclinical Alzheimer's disease is associated with increased driving risk [J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2016, 29(6): 136-142.
- Su F, Shu H, Ye Q, et al. Brain insulin resistance deteriorates cognition by altering the topological features of brain networks [J]. *Neuroimage Clin*, 2016, 12(13): 280-287.
- Fjell AM, Idland AV, Sala-Llonch R, et al. Neuroinflammation and Tau interact with amyloid in predicting sleep problems in aging independently of atrophy [J]. *Cereb Cortex*, 2017, 26:1-11.
- Baird G, Montine TJ, Chang JJ, et al. Cerebrospinal fluid total tau is increased in normal pressure hydrocephalus patients who undergo successful lumbar drain trials[J]. *Cureus*, 2017, 9(5): e1265
- Bhattarai P, Thomas AK, Zhang Y, et al. The effects of aging on Amyloid- β 42-induced neurodegeneration and regeneration in adult zebrafish brain [J]. *Neurogenesis (Austin)*, 2017, 4(1): e1322666.
- Jha NK, Jha SK, Kumar D, et al. Impact of insulin degrading enzyme and neprilysin in alzheimer's disease biology: characterization of putative cognates for therapeutic applications[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 48(4): 891-917.
- Kim B, Figueroa-Romero C, Pacut C, et al. Insulin resistance prevents AMPK-induced Tau dephosphorylation through akt-mediated increase in AMPKSer-485 phosphorylation[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(31): 19146-19157.
- Bedse G, Di Domenico F, Serviddio G, et al. Aberrant insulin signaling in Alzheimer's disease: current knowledge[J]. *Front Neurosci*, 2015, 16(9):204.
- Nuzzo D, Picone P, Baldassano S, et al. Insulin resistance as common molecular denominator linking obesity to Alzheimer's Disease[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2015, 12(8):723-735.
- de Oliveira FF, Chen ES, Smith MC, et al. Longitudinal lipid profile variations and clinical change in Alzheimer's disease dementia[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 12(646): 36-42.
- Salameh TS, Rhea EM, Banks WA, et al. Insulin resistance, dyslipidemia, and apolipoprotein E interactions as mechanisms in cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2016, 241(15): 1676-1683.
- Fukui K, Ferris HA, Kahn CR. Effect of cholesterol reduction on receptor signaling in neurons [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(44):26383-26392.
- Verdile G, Keane KN, Cruzat VF, et al. Inflammation and oxidative stress: the molecular connectivity between insulin resistance, obesity, and Alzheimer's Disease [J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015:105828.
- Paouri E, Tzara O, Kartalou GI, et al. Peripheral tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) modulates amyloid pathology by regulating blood-derived immune cells and glial response in the brain of AD/TNF transgenic mice [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(20): 5155-5171.
- 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 [J]. *Neurosci Lett*, 2016, 1(610): 165-170.
- Liu C, Cui G, Zhu M, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: chemokines produced by astrocytes and chemokine receptors [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(12): 8342-8355.