·护理与康复·

中等强度有氧运动对阿尔茨海默病患者的干预效果及性别差异研究

谢怡[1,2]，王彤[3]，沙李菊[1,2]，王蔚[1,2]，朱奕[3]，杨思雨[1,2]，吴婷[1,2]

【摘要】 **目的**　探讨中等强度有氧运动对阿尔茨海默病（AD）患者的干预效果及性别差异。**方法**　2015年7月—2016年3月，在南京医科大学第一附属医院门诊及社会上招募女性AD患者27例、男性AD患者27例，随机选取其中15例女性和15例男性AD患者作为运动组，12例女性和12例男性AD患者作为对照组。对照组患者仅给予健康宣教，运动组患者接受为期3个月的中等强度有氧运动。比较两组患者及运动组不同性别患者干预前、干预3个月及随访时简易精神状态检查量表（MMSE）评分、阿尔茨海默病评定量表－认知量表（ADAS-cog）评分、阿尔茨海默病协作研究日常生活能力评估量表（ADCS-ADL）评分、神经精神量表（NPI）评分、老年性痴呆生活质量量表（QOL-AD）评分、老年抑郁量表（GDS）评分及P3波潜伏期、基峰值、峰峰值。**结果**　（1）干预期间对照组中2例男性患者、运动组中3例男性患者因感冒或服用改善认知功能药物而退出研究。两组患者干预前MMSE评分、ADAS-cog评分、ADCS-ADL评分、NPI评分、QOL-AD评分、GDS评分及P3波潜伏期、基峰值、峰峰值比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；运动组患者干预3个月、随访时MMSE评分高于对照组，干预3个月QOL-AD评分高于对照组，干预3个月P3波潜伏期短于对照组（$P<0.05$），而两组患者干预3个月及随访时ADAS-cog评分、ADCS-ADL评分、NPI评分、GDS评分、P3波基峰值、P3波峰峰值及随访时QOL-AD评分、P3波潜伏期比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。（2）运动组不同性别患者干预前MMSE评分、ADAS-cog评分、ADCS-ADL评分、NPI评分、QOL-AD评分、GDS评分及P3波潜伏期、基峰值、峰峰值比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；运动组女性患者干预3个月、随访时MMSE评分高于男性，干预3个月P3波潜伏期短于男性（$P<0.05$），而运动组不同性别患者干预3个月、随访时ADAS-cog评分、ADCS-ADL评分、NPI评分、QOL-AD评分、GDS评分、P3波基峰值、P3波峰峰值及随访时P3波潜伏期比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**　中等强度有氧运动能有效改善AD患者认知功能及生活质量，且女性AD患者认知功能改善效果优于男性AD患者。

【关键词】 阿尔茨海默病；有氧运动；性别因素；认知功能；生活质量

【中图分类号】 R 745.7　【文献标识码】 A　DOI：10.3969/j.issn.1008-5971.2019.10.014

谢怡，王彤，沙李菊，等.中等强度有氧运动对阿尔茨海默病患者的干预效果及性别差异研究［J］.实用心脑肺血管病杂志，2019，27（10）：73-78.［www.syxnf.net］

XIE Y，WANG T，SHA L J，et al.Intervention effect and gender difference of moderate intensity aerobic exercise on patients with Alzheimer′s Disease［J］.Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease，2019，27（10）：73-78.

Intervention Effect and Gender Difference of Moderate Intensity Aerobic Exercise on Patients with Alzheimer′s Disease

XIE Yi[1,2]，*WANG Tong*[3]，*SHA Liju*[1,2]，*WANG Wei*[1,2]，*ZHU Yi*[3]，*YANG Siyu*[1,2]，*WU Ting*[1,2]

1.Nanjing Medical University，Nanjing 210029，China

2.Department of Neurology，the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University，Nanjing 210029，China

3.Rehabilitation Medical Center，the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University，Nanjing 210029，China

Corresponding author：WU Ting，E-mail：wuting80000@126.com

【Abstract】 **Objective**　To investigate the intervention effect and gender difference of moderate intensity aerobic exercise on patients with Alzheimer′s disease（AD）. **Methods**　From July 2015 to March 2016，27 female AD patients and 27 male AD patients were recruited in society and Outpatient Service，the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University，after that 15 female AD patients and 15 male AD patients were randomly selected as exercise group，the other 12 female AD patients and 12 male AD patients were randomly selected as control group. Patients in control group were given health education

基金项目：国家自然科学基金资助项目（81772454，81802244）；江苏省卫生厅“科教兴卫工程”重点人才项目（RC2011072）；江苏省科技厅社会发展项目（BE2013724，BE2017734）

1.210029 江苏省南京市，南京医科大学　2.210029 江苏省南京市，南京医科大学第一附属医院神经内科　3.210029 江苏省南京市，南京医科大学第一附属医院康复医学中心

通信作者：吴婷，E-mail：wuting80000@126.com

only, while patients in exercise group received moderate intensity aerobic exercise for 3 months. MMSE score, ADAS-cog score, ADCS-ADL score, NPI score, QOL-AD score, GDS score, incubation period, base-peak value and peak-peak value of P3 wave were compared between exercise group and control group, between males and females in exercise group before intervention, 3 months after intervention and during follow-up. **Results** (1) A total of 2 male patients in control group and 3 male patients in exercise group were excluded due to cold or taking drugs to improve cognitive function during intervention. No statistically significant difference of MMSE score, ADAS-cog score, ADCS-ADL score, NPI score, QOL-AD score, GDS score, incubation period, base-peak value or peak-peak value of P3 wave was between exercise group and control group before intervention (P>0.05); MMSE score in exercise group was statistically significantly higher than that in control group 3 months after intervention and during follow-up, respectively, QOL-AD score in exercise group was statistically significantly higher than that in control group 3 months after intervention, and incubation period of P3 wave in exercise group was statistically significantly shorter than that in control group 3 months after intervention (P<0.05), while no statistically significant difference of ADAS-cog score, ADCS-ADL score, NPI score, GDS score, base-peak value, peak-peak value of P3 wave was found between exercise group and control group 3 months after intervention or during follow-up (P>0.05), nor was QOL-AD score or incubation period of P3 wave during follow-up (P>0.05). (2) No statistically significant difference of MMSE score, ADAS-cog score, ADCS-ADL score, NPI score, QOL-AD score, GDS score, incubation period, base-peak value, peak-peak value of P3 wave was found between males and females in exercise group before intervention (P>0.05); MMSE score in females in exercise group was statistically significantly higher than that in males 3 months after intervention and during follow-up, respectively, incubation period of P3 wave in females in exercise group was statistically significantly shorter than that in males 3 months after intervention (P<0.05), while no statistically significant difference of ADAS-cog score, ADCS-ADL score, NPI score, QOL-AD score, GDS score, base-peak value or peak-peak value of P3 wave was found between males and females in exercise group 3 months after intervention or during follow-up (P>0.05), nor was incubation period of P3 wave during follow-up (P>0.05). **Conclusion** Moderate intensity aerobic exercise can effectively improve the cognitive function and quality of life in patients with AD, moreover the improvement effect of cognitive function in female AD patients is significantly better than that in male AD patients.

【**Key words**】 Alzheimer′s disease; Aerobic exercise; Sex factors; Cognitive function; Quality of life

《世界阿尔茨海默病2018年报告》中的数据显示，2018年全球约有5 000万例痴呆患者，预计到2050年痴呆患者数量将达到1.52亿[1]，而近年来痴呆患病率、病死率及疾病负担逐年增高，已引起临床广泛关注。阿尔茨海默病（Alzheimer′s disease，AD）是一种以进行性认知障碍和行为改变为特征的神经系统退行性病变，主要临床表现为记忆障碍、失语、失用、失认、视空间能力损伤、人格和行为改变等，是临床常见的痴呆类型，约占全部痴呆患者的70%[2]。

2003年COLCOMBE等[3]通过Meta分析首次提出女性较男性对有氧训练的效应值变化更为敏感；2017年BARHA等[4]进行的随机对照试验（RCT）表明，体质量较大的女性在不同认知领域（包括执行功能）、不同类型运动干预中身体获益更大。一项纵向研究表明，女性遗忘型轻度认知功能损伤（aMCI）患者认知功能下降速度较男性更快，且8年内认知功能损伤进展速度是男性的2倍[5]，提示女性患者认知功能的可塑性可能较男性患者更高。本研究旨在探讨中等强度有氧运动对AD患者的干预效果及性别差异，以期为AD患者制定个体化治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 （1）年龄50~85周岁；（2）简易精神状态检查量表（Minimum Mental State Examination，MMSE）评分<25分；（3）受试者家属能监督受试者完成研究；（4）受试者疾病稳定；（5）小学以上文化程度并有一定读写和沟通能力；（6）受试者能独自或在家属帮助下完成训练项目，配合随访。

1.1.2 排除标准 （1）血管性痴呆患者；（2）改良Hachinski缺血指数量表（HIS）评分>4分者；（3）伴有严重抑郁症、精神分裂症者；（4）合并严重心、肝、肺、肾等重要脏器疾病者；（5）合并中重度贫血、维生素B_{12}或叶酸缺乏；（6）伴有难以控制的糖尿病、活跃期甲状腺功能亢进或减退症、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、自身免疫系统疾病（如多发性硬化）者；（7）体质量<40 kg者；（8）血压<90/60 mm Hg（1 mm Hg=0.133 kPa）或>160/100 mm Hg，或入组前两周收缩压或舒张压波动>30 mm Hg者。

1.2 一般资料 2015年7月—2016年3月，在南京医科大学第一附属医院门诊及社会上招募女性AD患者27例、男性AD患者27例，均符合美国国立神经病学语言障碍和卒中研究所－阿尔茨海默病及相关疾病协会（NINCDS-ADRDA）制定的AD诊断标准[6]，随机选取其中15例女性和15例男性AD患者作为运动组，12例女性和12例男性AD患者作为对照组，两组患者性别、年龄、受教育年限、HIS评分比较，差异无统计学意义（P>0.05，见表1），具有可比性。本研究经南京医科大学第一附属医院医学伦理委员会审核批准，所有患者及其家属对本研究知情并签署知情同意书。

1.3 干预方法 对照组患者仅给予健康宣教（包括认知训练、饮食、运动的建议），完成日常活动。运动组患者接受为期3个月的中等强度有氧运动，40 min/次，3次/周；有氧运动在南京医科大学第一附属医院康复科集中进行，且干预过程中

表 1　两组患者一般资料比较

Table 1　Comparison of general information between the two groups

组别	例数	性别（男/女）	$\bar{x}$ 年龄（ ±s，岁）	受教育年限（$\bar{x}\pm s$，年）	HIS 评分〔M（QR），分〕
对照组	24	12/12	72.7±7.6	10.9±4.0	1.0（1.0）
运动组	30	15/15	72.0±9.1	12.8±3.6	1.0（2.0）
检验统计量值		0.00[a]	0.28	1.75	1.29[b]
P 值		1.00	0.78	0.09	0.20

注：HIS=Hachinski 缺血指数量表，[a] 为 χ^2 值，[b] 为 Z 值，余检验统计量值为 t 值

有康复科治疗医师进行指导和监督。有氧运动选择江苏省人民医院康复科编制的有氧运动操，其强度为运动试验中最大心率的 70%（中等强度），具体内容包括 5 min 热身运动（踏步呼吸、头部运动、体侧运动、体转运动）、30 min 靶强度运动（屈膝运动、踮脚运动、出拳运动、绕肩拍腿、踢腿运动、方步运动、划桨运动）、5 min 整理运动（肩部运动、踏步呼吸、慢踏步）。最大心率 =（220- 年龄）×（60~80）%，有氧运动期间采用心率表监测心率，以确保运动强度达到中等强度。两组患者均于干预结束后 3 个月进行随访。

1.4　观察指标　比较两组患者及运动组不同性别患者干预前、干预 3 个月及随访时 MMSE 评分、阿尔茨海默病评定量表 - 认知量表（Alzheimer′s Diease Assesement Scale-cognition，ADAS-cog）评分、阿尔茨海默病协作研究日常生活能力评估量表（Alzheimer′s Disease Cooperative Study-Activity of Daily Living，ADCS-ADL）评分、神经精神量表（Neuropsychiatric Inventory，NPI）评分、老年性痴呆生活质量量表（Quality of Life in Alzheimer′s Disease，QOL-AD）评分、老年抑郁量表（Geriatric Depression Scale，GDS）评分及 P3 波潜伏期、基峰值、峰峰值。

1.4.1　MMSE　采用 MMSE 评估患者认知功能，包括定向力、即时记忆、计算力和注意力、延迟回忆、物体命名、语言复述、言语理解、阅读理解、言语表达及视空间能力，满分 30 分，评分越低提示患者认知功能越差[7]。

1.4.2　ADAS-cog　采用 ADAS-cog 评估患者认知功能，包括定向、语言、结构、观念的运用、阅读 10 个形象性词语后即刻回忆 3 次的平均数与 12 个形象性词语的再认共 11 道题，满分 70 分，评分越高提示患者认知障碍程度越严重[8]。

1.4.3　ADCS-ADL　采用 ADCS-ADL 评估患者日常生活能力，共 23 个条目，满分 78 分，评分越低提示患者日常生活能力越差[9]。

1.4.4　NPI　采用 NPI 评估患者精神行为症状严重程度，满分 180 分，评分越高提示患者精神行为症状越严重[9]。

1.4.5　QOL-AD　采用 QOL-AD 评估患者生活质量，包括躯体健康、心境、精力、记忆、居住环境、家庭关系、婚姻关系、朋友关系、自我感觉、做家务的能力、娱乐、经济情况及生活满意度共 13 项，总分 13~52 分，评分越低提示患者生活质量越差[10]。

1.4.6　GDS　采用 GDS 评估患者抑郁情况，内容包括是否有空虚、担心未来、哭泣、无望感等情感与行为方面的抑郁症状，评估时根据近 1 周感觉回答“是”或“不是”，满分 30 分，以 0~10 分为正常、11~20 分为轻度抑郁、21~30 分为中重度抑郁[11]。

1.4.7　P3 波潜伏期、基峰值、峰峰值　采用日本光电肌电图诱发电位仪，听觉 Oddball 模式，记录电极置于 Cz 区（中央线点），参考电极置于双侧耳垂，前额正中央接地，电极与皮肤间电阻 <5 μV，分析时间为 100 ms，灵敏度为 5 kΩ。刺激为两种声调的辨别，其中靶刺激音频率为 2 000 Hz，出现概率为 20%；非靶刺激音频率为 750 Hz，出现概率为 80%，两者无规律交替出现，间隔期 1.5 s，共 100 次。试验于安静的隔音室中进行，要求受试者闭目、保持觉醒状态及注意力集中。试验前向受试者说明检查目的和要求，即在两种声调中识别出音调高且次数少的声调并默记其出现次数。测量指标包括潜伏期（刺激开始到各成分最大波的波峰点在横轴上的读数）、基峰值（基线到波峰的垂直距离）及峰峰值（波谷到波峰的垂直距离）。本试验采用事件相关电位 P3 波潜伏期、基峰值、峰峰值考量受试者认知功能。

1.5　统计学方法　应用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理，符合正态分布的计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，采用两独立样本 t 检验；不符合正态分布的计量资料以 M（QR）表示，采用非参数检验；计数资料分析采用 χ^2 检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组患者干预前后 MMSE 评分、ADAS-cog 评分、ADCS-ADL 评分、NPI 评分、QOL-AD 评分及 GDS 评分比较　干预期间对照组中 2 例男性患者、运动组中 3 例男性患者因感冒或服用改善认知功能药物而退出研究。两组患者干预前 MMSE 评分、ADAS-cog 评分、ADCS-ADL 评分、NPI 评分、QOL-AD 评分及 GDS 评分比较，差异无统计学意义（P>0.05）。运动组患者干预 3 个月、随访时 MMSE 评分高于对照组，干预 3 个月 QOL-AD 评分高于对照组，差异有统计学意义（P<0.05）；两组患者干预 3 个月、随访时 ADAS-cog 评分、ADCS-ADL 评分、NPI 评分、GDS 评分及随访时 QOL-AD 评分比较，差异无统计学意义（P>0.05，见表 2）。

2.2　两组患者干预前后 P3 波潜伏期、基峰值、峰峰值比较　两组患者干预前及随访时 P3 波潜伏期、基峰值、峰峰值比较，差异无统计学意义（P>0.05）；运动组患者干预 3 个月 P3 波潜伏期短于对照组，差异有统计学意义（P<0.05），而两组患者干预 3 个月 P3 基峰值、峰峰值比较，差异无统计学意义（P>0.05，见表 3）。

2.3　运动组不同性别患者干预前后 MMSE 评分、ADAS-cog 评分、ADCS-ADL 评分、NPI 评分、QOL-AD 评分及 GDS 评分比较　运动组不同性别患者干预前 MMSE 评分、ADAS-cog 评分、ADCS-ADL 评分、NPI 评分、QOL-AD 评分及 GDS 评分比较，差异无统计学意义（P>0.05）。运动组女性患者干预 3 个月、随访时 MMSE 评分高于男性，差异有统计学意义（P<0.05）；运动组不同性别患者干预 3 个月、随访时 ADAS-cog 评分、ADCS-ADL 评分、NPI 评分、QOL-AD 评分及 GDS 评分比较，差异无统计学意义（P>0.05，见表 4）。

PJCCPVD October 2019，Vol.27 No.10 http：//www.syxnf.net

表 2 两组患者干预前后 MMSE 评分、ADAS-cog 评分、ADCS-ADL 评分、NPI 评分、QOL-AD 评分及 GDS 评分比较〔*M*（*QR*），分〕

Table 2 Comparison of MMSE score，ADAS-cog score，ADCS-ADL score，NPI score，QOL-AD score and GDS score between the two groups before and after intervention

组别	例数	MMSE 评分			ADAS-cog 评分			ADCS-ADL 评分		
		干预前	干预 3 个月	随访时	干预前	干预 3 个月	随访时	干预前	干预 3 个月	随访时
对照组	22	23（5）	23（3）	24（3）	14（10）	12（9）	11（6）	69（13）	71（10）	73（7）
运动组	27	23（3）	25（4）	25（2）	13（11）	12（7）	13（12）	70（11）	73（6）	75（5）
Z 值		0.13	2.41	1.32	0.77	0.59	1.37	0.40	1.83	0.66
P 值		0.90	0.02	0.02	0.44	0.56	0.17	0.29	0.07	0.51

组别	NPI 评分			QOL-AD 评分			GDS 评分		
	干预前	干预 3 个月	随访时	干预前	干预 3 个月	随访时	干预前	干预 3 个月	随访时
对照组	2（6）	1（8）	1（5）	30（9）	27（6）	29（8）	13（8）	11（8）	10（9）
运动组	3（8）	0（2）	0（4）	30（11）	32（6）	30（9）	10（14）	8（12）	6（6）
Z 值	0.89	1.02	0.47	0.64	1.88	0.85	0.10	0.89	0.64
P 值	0.38	0.31	0.64	0.53	0.04	0.40	0.92	0.38	0.52

注：MMSE= 简易精神状态检查量表，ADAS-cog= 阿尔茨海默病评定量表 - 认知量表，ADCS-ADL= 阿尔茨海默病协作研究日常生活能力评估量表，NPI= 神经精神量表，QOL-AD= 老年性痴呆生活质量量表，GDS= 老年抑郁量表

表 3 两组患者干预前后 P3 波潜伏期、基峰值、峰峰值比较〔*M*（*QR*）〕

Table 3 Comparison of incubation period，base-peak value and peak-peak value of P3 wave between the two groups before and after intervention

组别	例数	潜伏期（ms）			基峰值（μV）			峰峰值（μV）		
		干预前	干预 3 个月	随访时	干预前	干预 3 个月	随访时	干预前	干预 3 个月	随访时
对照组	22	428（80）	441（43）	432（50）	7（8）	7（8）	9（9）	10（5）	10（7）	8（7）
运动组	27	422（82）	414（80）	421（66）	11（6）	6（6）	6（6）	9（3）	9（5）	7（5）
Z 值		0.11	1.57	0.72	1.13	0.65	1.88	0.75	0.19	0.70
P 值		0.67	0.04	0.33	0.40	0.27	0.06	0.15	0.67	0.50

2.4 运动组不同性别患者干预前后 P3 波潜伏期、波幅值、峰峰值比较 运动组不同性别患者干预前及随访时 P3 波潜伏期、基峰值、峰峰值比较，差异无统计学意义（*P*>0.05）；运动组女性患者干预 3 个月 P3 波潜伏期短于男性，差异有统计学意义（*P*<0.05），而运动组不同性别患者干预 3 个月 P3 波基峰值、峰峰值比较，差异无统计学意义（*P*>0.05，见表 5）。

3 讨论

随着全球人口老龄化进程加剧，近年来痴呆发病率逐年升高，并已成为继肿瘤、心脏病、脑卒中后导致老年人死亡的第四大疾病，亦是导致一级精神残疾的主要原因[12]。近 10 年来 AD 新药研究失败率高达 99.6%[13]，且药物治疗不仅不能延缓 AD 进展，还会给患者带来巨大的经济负担及相关不良反应；而非药物治疗又未被医务人员及患者接受。因此，众多研究者另辟蹊径，如 ABD EL-KADER 等[14]发现跑步机步行运动训练能改善 AD 患者生活质量、减轻全身炎症反应、促进心理健康等；ERICKSON 等[15]发现有氧运动训练能增加 AD 患者前海马体积，改善空间记忆能力；MONTERO-ODASSO 等[16]发现有氧运动能有效改善 AD 患者血供，促进神经元形成，从而改善行走、平衡、摔倒反应、多重任务协调能力及日常生活能力；但 DU 等[17]进行的 Meta 分析结果显示，纳入的 13 项关于运动训练对 AD 患者认知功能影响的随机对照试验中 5 项研究未发现运动训练能改善 AD 患者认知功能。

目前，有氧运动是最经济、方便、有效的运动方式，具有强度低、有节奏、不间断及持续时间较长等特点。临床研究表明，认知功能正常、久坐不动的载脂蛋白 E ε4（APOE ε4）携带者脑淀粉样蛋白沉积风险较高，而有氧运动可降低这种风险[18]；此外，中等强度有氧运动还可以使老年人海马体和前额皮质区域保持柔韧性及反应能力[19]。有动物实验表明，转基因大鼠进行 16 周跑台训练后脑啡呔酶活性增加，大脑皮质中的 β - 淀粉样蛋白（Aβ）被有效清除[20]，而体育锻炼甚至能激活有缺陷的海马神经并使其重生[21]。因此，近年越来越多的学者推荐将有氧运动作为直接改善 AD 患者认知、记忆、注意力、执行能力及间接提高患者日常生活能力的治疗方法[22-25]。

本研究结果显示，运动组患者干预 3 个月、随访时 MMSE 评分高于对照组，干预 3 个月 QOL-AD 评分高于对照组，提示中等强度有氧运动能有效改善 AD 患者认知功能及生活质量；但两组患者干预 3 个月及随访时 ADAS-cog 评分无统计学差异，与前期研究结果不相符[26]，分析其原因可能为本研究有氧运动干预时间较短，认知功能深层次改善效果不明显。本研究结果还显示，两组患者干预 3 个月及随访时 NPI 评分、GDS 评分间无统计学差异，提示中等强度有氧运动对 AD 患者精神、情绪方面的改善作用不明显。

近年研究表明，时间诱发电位（ERP）中的 P3 波潜伏期能客观反映个体识别外界刺激时对信息进行编码分类的速度，

表 4　运动组不同性别患者干预前后 MMSE 评分、ADAS-cog 评分、ADCS-ADL 评分、NPI 评分、QOL-AD 评分及 GDS 评分比较〔*M*（*QR*），分〕

Table 4　Comparison of MMSE score，ADAS-cog score，ADCS-ADL score，NPI score，QOL-AD score and GDS score in patients with different gender in exercise group before and after intervention

性别	例数	MMSE 评分			ADAS-cog 评分			ADCS-ADL 评分		
		干预前	干预 3 个月	随访时	干预前	干预 3 个月	随访时	干预前	干预 3 个月	随访时
男性	12	23（3）	25（5）	24（5）	12（9）	12（9）	11（6）	74（5）	73（6）	75（5）
女性	15	23（2）	26（4）	25（3）	18（12）	13（10）	13（12）	70（12）	74（7）	75（7）
Z 值		1.31	2.02	2.00	1.30	0.07	0.10	1.96	0.42	0.13
P 值		0.07	0.02	0.02	0.40	0.43	0.82	0.16	0.87	0.59

性别	NPI 评分			QOL-AD 评分			GDS 评分		
	干预前	干预 3 个月	随访时	干预前	干预 3 个月	随访时	干预前	干预 3 个月	随访时
男性	2（6）	0（1）	0（3）	31（7）	32（5）	30（10）	9（6）	8（11）	7（13）
女性	4（12）	1（2）	2（6）	32（12）	32（7）	30（9）	8（8）	6（10）	6（6）
Z 值	1.45	0.48	0.87	0.05	0.44	0.12	0.15	1.40	0.94
P 值	0.10	0.65	0.19	0.93	0.58	0.82	0.80	0.21	0.29

表 5　运动组不同性别患者干预前后 P3 波潜伏期、波幅值、峰峰值比较〔*M*（*QR*）〕

Table 5　Comparison of incubation period，base-peak value and peak-peak value of P3 wave in patients with different gender in exercise group before and after intervention

性别	例数	潜伏期（ms）			基峰值（μV）			峰峰值（μV）		
		干预前	干预 3 个月	随访时	干预前	干预 3 个月	随访时	干预前	干预 3 个月	随访时
男性	12	428（85）	436（58）	419（72）	8（7）	6（8）	6（7）	8（4）	9（7）	8（6）
女性	15	395（69）	387（105）	424（71）	12（5）	7（6）	6（6）	9（3）	10（5）	6（6）
Z 值		1.61	1.82	0.08	1.81	0.35	0.49	0.82	0.06	1.31
P 值		0.16	0.04	0.92	0.06	0.19	0.74	0.11	0.56	0.24

其与复杂、多层次的心理活动过程有关；P3 波基峰值和峰峰值则可反映信息加工时动员有效资源的程度[27]。N2 波和 P3 波作为判断大脑高级功能的客观指标，可反映表象、感知觉、记忆理解、判断计算等认知活动。本研究结果显示，运动组患者干预 3 个月 P3 潜伏期短于对照组。运动组女性患者干预 3 个月、随访时 MMSE 评分高于男性，干预 3 个月 P3 波潜伏期短于男性，提示中等强度有氧运动对女性 AD 患者认知功能的改善效果优于男性 AD 患者，其中认知功能的改善效应在有氧运动停止一段时间内仍可持续，但信息加工速度的改善效应仅在坚持有氧运动的情况下才能维持。本研究结果还显示，运动组不同性别患者干预 3 个月、随访时 ADAS-cog 评分、ADCS-ADL 评分、NPI 评分、QOL-AD 评分、GDS 评分、P3 波基峰值、P3 波峰峰值间无统计学差异，提示中等强度有氧运动对 AD 患者生活质量、精神、情绪方面的影响无性别差异。分析有氧运动对 AD 患者认知功能影响的性别差异可能与脑容量和信号通路存在性别差异有关：（1）女性前额皮质区域（参与执行功能区域）容量更大，而女性后海马体积可能比男性大 4%[28]，上述差异可能使女性在学习和记忆能力改善方面表现更明显[29]。（2）男性、女性性腺轴存在差异。VAN UFFELEN 等[30]发现，运动训练可有效改善女性中度认知功能损伤患者记忆力和注意力，但仅能改善男性患者记忆力，其原因可能与脑源性神经营养因子对神经元的保护作用与葡萄糖调节和胰岛素敏感性有关，而葡萄糖调节和胰岛素敏感性与下丘脑 – 垂体肾上腺轴（HPA 轴）调节高度相关，女性 HPA 轴对应激的敏感性高于男性[3]。

综上所述，中等强度有氧运动能有效改善 AD 患者认知功能及生活质量，且女性 AD 患者认知功能改善效果优于男性 AD 患者；但本研究样本量较小，且未考虑研究对象运动健身史、用药史对有氧运动干预效果的影响，因此结果结论仍有待大样本量、设计严谨的临床研究进一步证实。

参考文献

[1] Alzheimer′s Disease International.World Alzheimer Report 2018.The state of the art of dementia research：New frontiers［R］.London：ADI，2018：1-48.

[2] REITZ C，BRAYNE C，MAYEUX R.Epidemiology of Alzheimer disease［J］.Nat Rev Neurol，2011，7（3）：137-152.DOI：10.1038/nrneurol.2011.2.

[3] COLCOMBE S，KRAMER A F.Fitness effects on the cognitive function of older adults：a meta-analytic study［J］.Psychol Sci，2003，14（2）：125-130.DOI：10.1111/1467-9280.t01-1-01430.

[4] BARHA C K，HSIUNG G R，BEST J R，et al.Sex difference in aerobic exercise efficacy to improve cognition in older adults with vascular cognitive impairment：secondary analysis of a randomized controlled trial［J］.J Alzheimers Dis，2017，60（4）：1397-1410.DOI：10.3233/JAD-170221.

[5] FERRETTI M T，IULITA M F，CAVEDO E，et al.Sex differences

in Alzheimer disease-the gateway to precision medicine [J].Nat Rev Neurol, 2018, 14(8): 457-469.DOI: 10.1038/s41582-018-0032-9.

[6] DUBOIS B, FELDMAN H H, JACOVA C, et al.Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria [J].Lancet Neurol, 2007, 6(8): 734-746.

[7] 张振馨, 洪霞, 李辉, 等.北京城乡55岁或以上居民简易智能状态检查测试结果的分布特征[J].中华神经科杂志, 1999, 32(3): 149-153.DOI: 10.3760/j.issn: 1006-7876.1999.03.006.

[8] BEN JEMAA S, ATTIA ROMDHANE N, BAHRI-MRABET A, et al.An Arabic version of the cognitive subscale of the Alzheimer's disease assessment scale (ADAS-cog): reliability, validity, and normative data [J].J Alzheimers Dis, 2017, 60(1): 11-21. DOI: 10.3233/JAD-170222.

[9] LI D D, ZHANG Y H, ZHANG W, et al.Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Efficacy and Safety of Donepezil, Galantamine, Rivastigmine, and Memantine for the Treatment of Alzheimer's Disease [J].Front Neurosci, 2019, 13: 472.DOI: 10.3389/fnins.2019.00472.

[10] 张慧敏, 艾永梅, 吴燕萍, 等.阿尔茨海默病生命质量测评量表(QOL-AD)中文版信度和效度分析[J].中国卫生统计, 2013, 30(1): 57-59.

[11] YESAVAGE J A, BRINK T L, ROSE T L, et al.Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report [J].J Psychiatr Res, 1982, 17(1): 37-49.DOI: 10.1016/0022-3956(82)90033-4.

[12] 陈曦, 黄东锋, 林爱华, 等.广东省成人精神残疾主要致残原因和对策分析[J].中国康复医学杂志, 2009, 24(10): 938-941.

[13] CUMMINGS J L, MORSTORF T, ZHONG K.Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures [J]. Alzheimer's Res Ther, 2014, 6(4): 37-43.DOI: 10.1186/alzrt269.

[14] ABD EL-KADER S M, AL-JIFFRI O H.Aerobic exercise improves quality of life, psychological well-being and systemic inflammation in subjects with Alzheimer's disease [J].Afr Health Sci, 2016, 16(4): 1045-1055. DOI: 10.4314/ahs.v16i4.22.

[15] ERICKSON K I, VOSS M W, PRAKASH R S, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(7): 3017-3022.DOI: 10.1073/pnas.1015950108.

[16] MONTERO-ODASSO M, ALMEIDA Q J, BURHAN A M, et al. SYNERGIC TRIAL (SYNchronizing Exercises, Remedies in Gait and Cognition) a multi-Centre randomized controlled double blind trial to improve gait and cognition in mild cognitive impairment [J]. BMC Geriatr, 2018, 18(1): 93.DOI: 10.1186/s12877-018-0782-7.

[17] DU Z, LI Y W, LI J W, et al.Physical activity can improve cognition in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J].Clin Interv Aging, 2018, 13: 1593-1603.DOI: 10.2147/CIA.S169565.

[18] HEAD D, BUGG J M, GOATE A M, et al.Exercise engagement as a moderator of the effects of APOE genotype on amyloid deposition [J].Arch Neurol, 2012, 69(5): 636-643.DOI: 10.1001/archneurol.2011.845.

[19] ERICKSON K I, LECKIE R L, WEINSTEIN A M.Physical activity, fitness, and gray matter volume [J].Neurobiol Aging, 2014, 35(Suppl 2): S20-28. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.034.

[20] UM H S, KANG E B, LEEM Y H, 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.

[21] FARIOLI-VECCHIOLI S, MATTERA A, MICHELI L, et al. Running rescues defective adult neurogenesis by shortening the length of the cell cycle of neural stem and progenitor cells [J].Stem Cells, 2014, 32(7): 1968-1982.DOI: 10.1002/stem.1679.

[22] CAMMISULI D M, INNOCENTI A, FRANZONI F, et al.Aerobic exercise effects upon cognition in mild cognitive impairment: A systematic review of randomized controlled trials [J].Archives Italiennes De Biologie, 2017, 155(1/2): 54-62.DOI: 10.12871/000398292017126.

[23] BAKER L D, FRANK L L, FOSTER-SCHUBERT K, et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial [J].Arch Neurol, 2010, 67(1): 71-79.DOI: 10.1001/archneurol.2009.307.

[24] SWANBERG M M, TRACTENBERG R E, MOHS R, et al. Executive dysfunction in Alzheimer disease [J].Arch Neurol, 2004, 61(4): 556-560.DOI: 10.1001/archneur.61.4.556.

[25] YU F, CHEN Y, MATHIASON M A, et al.Cognitive and physical factors affecting daily function in Alzheimer's disease: A cross-sectional analysis [J].Nurs Health Sci, 2019, 21(1): 14-20. DOI: 10.1111/nhs.12426.

[26] 王蔚, 朱奕, 杨思雨, 等.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[J].中国康复医学杂志, 2014, 29(12): 1151-1155.DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2014.12.011.

[27] PEDROSO R V, FRAGA F J, CORAZZA D I, et al.P300 latency and amplitude in Alzheimer's disease: a systematic review [J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2012, 78(4): 126-132.

[28] BARHA C K, DAVIS J C, FALCK R S, et al.Sex differences in exercise efficacy to improve cognition: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in older humans [J].Front Neuroendocrinol, 2017, 46: 71-85.DOI: 10.1016/j.yfrne.2017.04.002.

[29] PERSSON J, SPRENG R N, TURNER G, et al. Sex differences in volume and structural covariance of the anterior and posterior hippocampus [J].Neuroimage, 2014, 99: 215-225.DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.05.038.

[30] VAN UFFELEN J G, ChinaPAW M J, VAN MECHELEN W, et al.Walking or vitamin B for cognition in older adults with mild cognitive impairment ? A randomised controlled trial [J]. Br J Sports Med, 2008, 42(5): 344-351.DOI: 10.1136/bjsm.2007.044735.

(收稿日期: 2019-06-11; 修回日期: 2019-10-02)
(本文编辑: 谢武英)