



# 运动通过改善线粒体功能 预防和缓解 AD 的研究进展

## Research Progress of Exercise Preventing and Alleviating AD by Improving Mitochondrial Function

徐 波<sup>1,2</sup>, 李百侠<sup>2</sup>, 赵 娜<sup>2</sup>, 闫清伟<sup>2</sup>

XU Bo<sup>1,2</sup>, LI Bai-xia<sup>2</sup>, ZHAO Na<sup>2</sup>, YAN Qing-wei<sup>2</sup>

**摘 要:** 阐述了运动改善阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)脑内线粒体功能障碍的研究进展,为运动预防和缓解AD提供理论依据。AD是一种神经退行性疾病,线粒体内的A $\beta$ 沉积诱发的线粒体功能障碍是其发病机制之一。线粒体内A $\beta$ 沉积引发了线粒体氧化应激增加,减弱了线粒体生物发生,诱发了线粒体介导的细胞过度凋亡,导致线粒体质量控制失衡,加重AD的病理进程。近期研究以脑线粒体为靶点,发现运动可改善AD脑线粒体功能障碍,其具体作用如下:运动可以降低AD脑内的氧化应激水平,促进AD脑内的线粒体生物发生,抑制线粒体介导的细胞过度凋亡,维持线粒体分裂融合平衡,并提高线粒体自噬活性,以此达到预防和缓解AD的作用。

**关键词:** 阿尔茨海默症;运动锻炼;线粒体

**Abstract:** This paper describes the study of mitochondrial dysfunction in the brain of Alzheimer's disease (AD) and provides a theoretical basis for the prevention and mitigation of AD. AD is a neurodegenerative disease. Mitochondrial dysfunction induced by A $\beta$  deposition in mitochondria is one of its pathogenesis. Mitochondrial A $\beta$  deposition caused the increase of mitochondrial oxidative stress, weakened the mitochondrial biogenesis, induced mitochondrial mediated apoptosis, resulting in mitochondrial quality control imbalance, and aggravated the pathological process of AD. Recent studies have focused on brain mitochondria and found that exercise can improve mitochondrial dysfunction in AD brain. The specific effects are as follows: exercise can reduce the level of oxidative stress in the brain of AD, promote mitochondrial biogenesis in the brain of AD, inhibit the excessive apoptosis of mitochondria mediated cells, maintain mitochondrial fission and fusion balance, and improve the autophagy activity of mitochondria in order to prevent and alleviate AD.

**Key words:** Alzheimer's disease; physical exercise; mitochondrion

中图分类号: G804.7 文献标识码: A

### 1 前言

阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)是一种与年龄有关的神经退行性疾病,该病多发于中老年时期,其病理改变主要表现为细胞外 $\beta$ -淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid, A $\beta$ )沉积形成的老年斑、过度磷酸化tau蛋白积聚形成的神经纤维缠结及神经元进行性减少,其临床表现为学习记忆和认知能力下降<sup>[6]</sup>。早期研究认为,AD脑神经元突触受损的“肇事者”是细胞外的A $\beta$ 沉积,近期研究发现<sup>[9]</sup>,A $\beta$ 不仅聚积在细胞外,而且也可进入线粒体,造成线粒体功能障碍。

脑内神经元作为高耗能细胞,需要大量的ATP维持细

胞膜内外离子浓度及神经递质的释放,一旦线粒体功能发

收稿日期: 2018-05-17; 修订日期: 2018-09-14

基金项目:国家自然科学基金项目资助(31571225)

作者简介: 徐波,男,教授,博士生导师,研究方向为脑健康的运动干预, E-mail: bxu@tyxx.ecnu.edu.cn; 李百侠,男,在读博士研究生,主要研究方向为体育学习与身心健康, E-mail: BaixiaLi1990@126.com; 赵娜,女,在读硕士研究生,主要研究方向为体育运动与身心健康, E-mail: 1298361549@qq.com。

作者单位: 1.华东师范大学“青少年健康评价与运动干预”教育部重点实验室 上海200241; 2.华东师范大学体育与健康学院,上海 200241  
East China Normal University, Shanghai 200241, China.

生障碍便可累及神经元。研究发现,线粒体内A $\beta$ 沉积直接介导脑神经元线粒体的损伤,引发线粒体氧化应激增加<sup>[54]</sup>,减弱线粒体生物发生<sup>[4]</sup>,诱发线粒体介导的细胞过度凋亡<sup>[48]</sup>,导致线粒体分裂融合失衡<sup>[57]</sup>,降低线粒体自噬活性<sup>[59]</sup>等一系列线粒体功能障碍,加重AD的病理性进程。

近年来,研究表明,运动锻炼可减少AD脑内A $\beta$ 沉积<sup>[1,26,40]</sup>和过度磷酸化tau蛋白的积聚<sup>[27,43]</sup>,促进大脑的神经元发生<sup>[15,34]</sup>,提高认知功能<sup>[12,16]</sup>,以脑线粒体为靶点,研究发现运动可改善AD脑线粒体功能障碍,起到预防和缓解AD的作用。

## 2 阿尔茨海默症与线粒体功能障碍

### 2.1 AD脑内线粒体氧化应激增加

A $\beta$ 可通过线粒体外膜转运蛋白40 (Translocase of the Outer mitochondrial Membrane 40, TOM40)、线粒体内膜转运蛋白23 (translocase of the inner mitochondrial membrane 23, TIM23)直接转运至线粒体基质,与A $\beta$ 乙醇脱氢酶 (amyloid  $\beta$ -binding alcohol dehydrogenase, ABAD)结合,削弱Complex IV中的氧气传递,减少细胞色素C的释放,增加ROS产生,致使线粒体内的脂质过氧化产物丙二醛 (Malonaldehyde, MDA)、4-羟基壬烯酸(4-hydroxynonenal, 4-HNE)、8-羟基-2'-脱氧鸟苷 (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHdG)及氧化型谷胱甘肽 (oxidized glutathione, GSSG)等氧化产物水平增高<sup>[4,9]</sup>。

在正常生理条件下,当线粒体产生ROS时,线粒体内的抗氧化酶体系会发挥作用,以预防ROS过度增加致使脂质、蛋白质及DNA受损。然而,研究发现<sup>[47,50]</sup>,伴随着A $\beta$ 的沉积增加,AD小鼠脑内MDA、4-HNE等氧化产物增加,超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT)等抗氧化酶的活性降低。研究还发现<sup>[39]</sup>,缺乏依赖锰超氧化物歧化酶 (manganese-dependent superoxide dismutase, Mn-SOD)等抗氧化酶也可反向加重A $\beta$ 沉积和tau蛋白的磷酸化水平,从而形成“恶性循环”,加重AD的病理变化。综上所述,A $\beta$ 沉积可诱发线粒体ROS产生增多,致使脑神经元内脂质、蛋白质、DNA的氧化产物增多,抗氧化酶活性下降,导致AD脑内氧化应激水平升高。

### 2.2 AD脑内线粒体生物发生减弱

当细胞能量需求超过线粒体的ATP产生时,便会诱发线粒体生物发生。一旦线粒体生物发生被启动,线粒体调节因子便会进入线粒体内启动线粒体DNA (mitochondrial DNA, mtDNA)复制和转录,引发线粒体网络扩张,以满足机体的能量代谢需求。mtDNA是独立于细胞核外的唯一遗传物质,能进行独立的复制、转录及蛋白质的合成,对维持线粒体生物发生发挥了重要作用。Podlesniy等<sup>[45]</sup>采用定量聚合酶链反应技术对AD患者的大脑额颞叶进行检测发现,mtDNA突变数量增多,对患者的脑脊液进行检测发现A $\beta$

42和磷酸化的tau蛋白增加,这一现象同样在APP/PS1小鼠脑脊液和皮层中得到了印证,这说明AD脑内突变及受损的mtDNA数量增加与A $\beta$ 沉积相关。在正常生理条件下,当mtDNA受损时,线粒体8-羟基鸟嘌呤 DNA糖苷酶1 (OGG1)便会和其他修复基因共同维护DNA的稳定性。然而研究发现<sup>[51]</sup>,AD患者脑内mtDNA受损的标志物8-OHdG表达增加,OGG1活性下降,mtDNA突变受损数量增加,提示AD脑内A $\beta$ 沉积、tau蛋白过度磷酸化诱发线粒体氧化应激水平增加和降低mtDNA修复酶活性,最终导致AD脑内mtDNA受损及突变数量增多。

过氧化物增殖物激活型受体 $\gamma$ 辅激活因子1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator1  $\alpha$ , PGC1  $\alpha$ )是线粒体生物发生的主要调控因子,它可激活不同的转录因子,使线粒体生物发生顺利进行<sup>[44]</sup>。PGC1 $\alpha$ 主要通过核呼吸因子1和2 (nuclear respiratory factor 1 and 2, NRF1、NRF 2)及线粒体转录调控因子A (mitochondrial transcription factor A, TFAM)对线粒体蛋白进行编码、翻译和转录。研究发现<sup>[52]</sup>,在转染有APP基因的细胞中发现PGC1  $\alpha$ 、NRF1、NRF2、TFAM表达下降,A $\beta$ 沉积增多,并发现PGC1  $\alpha$ 表达与A $\beta$ 沉积水平呈负相关,这表明A $\beta$ 沉积可导致线粒体生物发生减弱。在体外培养Tg2576小鼠海马神经元中,提高PGC1  $\alpha$ 表达可抑制A $\beta$ 的产生<sup>[46]</sup>。PGC1  $\alpha$ 可通过沉默信息调节因子1 (Silent Information Regulator 1, SIRT1)去乙酰化调节线粒体生物发生,SIRT1-PGC1 $\alpha$ 信号通路在线粒体生物发生中起着重要的作用<sup>[18]</sup>。APP/PS1转基因AD小鼠在3~5个月时特异性敲除SIRT1,可导致小鼠死亡率增加,SIRT1去乙酰化酶活性降低,A $\beta$ 生成增多<sup>[60]</sup>。研究表明<sup>[8]</sup>,SIRT1-PGC1 $\alpha$ 信号通路主要依赖于AMP依赖性蛋白激酶 (Adenosine Monophosphate Activated Protein Kinase, AMPK)的磷酸化发生作用。AD患者脑内AMPK、SIRT1、PGC1  $\alpha$ 的活性均下降,且线粒体数量减少<sup>[53]</sup>。综上所述,AD脑内A $\beta$ 、过度磷酸化tau蛋白可诱发的线粒体DNA受损,降低AMPK、SIRT1、PGC1  $\alpha$ 等线粒体生物发生调控因子的表达,最终导致线粒体生物发生减弱,加重线粒体功能障碍。

### 2.3 AD脑内线粒体介导细胞过度凋亡

细胞凋亡通路一般分为外源性凋亡通路和内源性凋亡通路。线粒体在细胞内源性凋亡通路中起了重要作用。内源性线粒体凋亡通路主要是以线粒体渗透转移通路为中心环节的细胞凋亡通路,主要途径为:线粒体受损-细胞色素C释放-Caspase9-Caspase3。研究发现<sup>[49]</sup>,当A $\beta$ 诱发线粒体损伤后,线粒体将细胞色素C释放至细胞质中,细胞色素C释放引起凋亡蛋白复合体的形成和Caspase9的激活,并通过一系列级联放大反应来活化下游的Caspase家族蛋白,启动细胞的凋亡过程。A $\beta$ 可通过caspase依赖途径引起细胞凋亡,其可直接和间接的与膜蛋白或受体结合激活

caspase3介导的内在凋亡途径引起细胞凋亡。另外, Caspase家族也可直接参与A $\beta$ 、tau蛋白的切割,被caspase3剪切后的A $\beta$ 对细胞可产生毒性作用。细胞内的Bcl-2/Bax是抑制线粒体介导细胞凋亡的重要途径<sup>[2]</sup>。研究发现,AD脑内的A $\beta$ 沉积可提高Bax的表达,下调Bcl-2,促使细胞色素C溢出胞质,活化Caspase级联反应引起细胞过度凋亡,造成神经元丢失<sup>[42]</sup>。

热休克蛋白70 (HSP70) 是一种高度保守的蛋白质,此蛋白主要对蛋白的折叠、合成具有保护作用,其表达可降低细胞色素C的释放和caspase9的活性,可保护细胞抵御毒性和氧化损伤<sup>[21]</sup>。研究发现<sup>[24]</sup>,在AD转基因小鼠脑内HSP70的表达下降,细胞凋亡加重,增加脑内HSP70的表达,可以抑制脑线粒体介导细胞的过度凋亡,改善AD症状。综上所述,AD脑内的A $\beta$ 沉积可减弱HSP70对线粒体的保护作用,促使受损线粒体内的细胞色素C释放增加,继而通过Caspase9、Caspase3启动线粒体介导的细胞凋亡途径,引发神经元的内源性凋亡途径过度激活,造成神经元丢失。

#### 2.4 AD脑内线粒体质量控制受损

生理状态下,线粒体可通过分裂融合及线粒体自噬等自身修复机制维持线粒体各项生理功能的正常进行,这些机制被称为“线粒体质量控制”(mitochondrial quality control, MQC)。线粒体质量控制是细胞防御线粒体受损的重要机制。线粒体是高度动态变化的细胞器,线粒体可通过分裂产生两个不同膜电位的子线粒体,正常膜电位的线粒体可与线粒体网络融合,维持线粒体的正常功能;而膜电位较低的线粒体可通过线粒体自噬被清除,以减少受损线粒体在细胞内的聚集,因此,线粒体的分裂融合平衡及线粒体自噬的正常进行是维持线粒体数量和质量的保证<sup>[10]</sup>。在AD患者脑神经元中存在着大量的片段化线粒体,脑神经元的分裂相关蛋白(Dynamin-related protein 1, Drp1)和分裂蛋白1(Fission1, Fis1)表达上调,线粒体融合蛋白1/2(mitofusin 1/2, Mfn1/2)和视神经萎缩蛋白(Optic atrophy1, OPA1)下降,提示,AD脑神经元内线粒体的高分裂低融合是造成线粒体片段聚集的主要原因<sup>[25]</sup>。另外,在AD转基因小鼠的脑中可见A $\beta$ 与Drp1免疫共沉淀,两者之间相互作用也可引起线粒体片段增加<sup>[32]</sup>。综上所述,AD脑神经元内的线粒体分裂融合失衡,造成大量线粒体片段堆积在神经元中,影响神经元功能。

当线粒体出现分裂融合障碍,受损脑区便会出现大量的线粒体片段。此时,受损的线粒体可被特异性的包裹进自噬体内,并与溶酶体融合,最终被溶酶体内的降解酶降解,这便是“线粒体自噬”<sup>[17]</sup>。线粒体分裂与融合是线粒体自噬的前提,线粒体自噬是保证线粒体数量和质量的关键。丝氨酸/苏氨酸激酶PTEN诱导激酶1(PTEN-induced putativekinase 1, PINK1)与E3泛素连接酶Parkin是目前公

认的介导线粒体自噬的主要途径<sup>[22]</sup>。在受损线粒体中,PINK1定位于线粒体外膜,从细胞质中募集Parkin至受损线粒体外膜以标记受损线粒体,进而引发线粒体自噬。研究表明,AD小鼠脑内的A $\beta$ 沉积可诱发线粒体内PINK1、parkin表达增加,导致神经元内含有线粒体自噬囊泡增多<sup>[58]</sup>。同样,在AD患者椎体神经元中,含有线粒体的自噬囊泡增加,且受损mtDNA和线粒体自噬降解底物出现聚集<sup>[41]</sup>。随后研究还发现,通过使用白藜芦醇或过表达线粒体自噬相关蛋白等手段进一步增强线粒体自噬活性后,可减少受损线粒体,改善AD相关症状<sup>[29,58]</sup>。综上所述,AD脑内线粒体分裂融合失衡、线粒体自噬活性减弱等质量控制障碍,导致受损线粒体无法清除而聚集在神经元中,加重AD的症状。

### 3 运动通过改善脑内线粒体功能障碍预防和缓解AD的研究

#### 3.1 运动可降低AD脑内的氧化应激水平

脑神经元的抗氧化系统受损是AD脑神经元氧化应激水平增高的主要原因。Lu等<sup>[35]</sup>发现,4周的跑台运动显著促进了链脲霉素诱发的AD模型大鼠脑神经元发生,减少了脑内的A $\beta$ 沉积和磷酸化的tau蛋白,并且研究发现,运动显著减少了AD大鼠脑内的4-HNE、8-OHdG等氧化产物,降低了ROS水平,提示,运动可显著降低AD脑内的氧化应激水平,改善AD病理症状。Leem等<sup>[33]</sup>采用3月龄的Tg-NSE/htau23小鼠脑内出现过度磷酸化tau蛋白的聚集,脑线粒体内Cu/Zn SOD(copper/zinc superoxide dismutase)和CAT等抗氧化酶活性下降,但其进行3个月的跑台运动后,小鼠脑内Cu/Zn SOD和CAT等抗氧化酶活性得到提高,过度磷酸化tau蛋白减少。Gimenez等<sup>[23]</sup>采用6月龄的3 $\times$ Tg-AD转基因小鼠进行为期5周的跑台运动,发现运动显著降低了小鼠皮层的脂质氧化产物MDA、4-HNE,以及显著提高了小鼠皮层的Mn-SOD、Cu/Zn SOD的水平。Garcia等<sup>[19]</sup>采用12月龄的3 $\times$ Tg-AD雌性转基因小鼠进行为期3个月的自主跑轮运动,发现运动显著减少了A $\beta$ 沉积和磷酸化tau蛋白,并降低了转基因小鼠海马内的GSSG等氧化因子,提高了Cu/Zn-SOD等抗氧化酶表达。综上所述,长期的运动可增强脑神经元的抗氧化酶活性,减少线粒体ROS的释放,改善脂质、蛋白质、DNA的过度氧化,继而减轻脑线粒体造成的氧化应激水平。

#### 3.2 运动可促进AD脑内线粒体生物发生

线粒体生物发生是维持线粒体数量的基础,是满足神经元能量代谢需要的保证。mtDNA受损是造成AD脑线粒体生物发生障碍的重要原因之一。Clark等<sup>[13]</sup>采用3月龄的mtDNA突变小鼠进行为期6个月的跑台运动发现,运动显著降低了mtDNA小鼠脑内的GSSG等氧化因子水平,并显著增加了突变小鼠脑线粒体的代谢水平。Garcia-Mesa等<sup>[20]</sup>采用6月龄3 $\times$ Tg-AD转基因小鼠进行为期6周的跑台运动和二甲

双胍联合治疗,发现运动和二甲双胍联合治疗组小鼠脑内A $\beta$ 和磷酸化tau蛋白减少,SOD和CAT酶活性升高,受损mtDNA减少,学习记忆能力得到提高,这提示,运动可通过减少mtDNA受损改善AD小鼠的学习记忆能力。Bo等<sup>[7]</sup>采用3月龄的APP/PS1小鼠进行为期20周的跑台运动,运动组AD小鼠脑内A $\beta$ 沉积和ROS产生减少,MnSOD酶活性和ATP产生增加,并且发现OGG1表达也显著增加,提示,运动可提高OGG1酶的活性修复mtDNA。

Bayod等<sup>[9]</sup>采用6月龄的SAMP8雌性快速衰老小鼠进行为期2周的自主跑轮运动,发现自主跑轮运动显著提高了小鼠海马内SIRT1和氧化磷酸化底物表达,提示增加SIRT1表达促进了海马内线粒体生物发生。Koo等<sup>[30]</sup>采用12月龄的NSE/APP<sup>sw</sup>的转基因AD小鼠进行8周的跑台运动,发现AD小鼠运动后大脑皮层中SIRT1-PGC1 $\alpha$ 信号通路激活,A $\beta$ 沉积减少,学习记忆能力提高。Azimi等<sup>[9]</sup>发现4周的跑台运动显著提高了AD模型大鼠脑内AMPK、PGC1 $\alpha$ 等线粒体生物发生调控因子的表达,减少了AD大鼠脑内的A $\beta$ 沉积水平,提高了其学习记忆能力。综上表明,运动一方面通过提高线粒体DNA修复酶的活性减少mtDNA受损,增加mtDNA数量。另一方面,运动通过AMPK-SIRT1-PGC-1 $\alpha$ 信号通路增加脑线粒体生物发生的调控因子,最终促进AD脑线粒体的生物发生。

### 3.3 运动可抑制AD脑内线粒体介导的细胞凋亡途径

线粒体介导的内源性细胞凋亡是造成AD脑神经元缺失的重要原因之一。Kang等<sup>[28]</sup>采用24月龄的PS2突变AD小鼠进行12周的跑台运动,发现运动组小鼠脑内的caspase3、caspase9、Bax等细胞凋亡标志物下降,学习记忆能力得到改善,A $\beta$ 42减少。与其研究结果相似,Cho等<sup>[11]</sup>人采用NSE/APP<sup>sw</sup>转基因AD小鼠进行16周的运动锻炼与 $\alpha$ -硫辛酸结合治疗,发现运动锻炼与 $\alpha$ -硫辛酸结合治疗组小鼠不仅增加了GLUT1和BDNF等神经元因子的表达,而且下调了Bax和caspase3表达,这提示长期运动可有效减少细胞凋亡因子的释放,增加神经元营养因子的表达,继而起到保护神经元的作用。UM等<sup>[56]</sup>采用12月龄的NSE/PS2m转基因AD小鼠进行为期12个月的跑台运动,发现运动组小鼠脑内磷酸化Tau蛋白减少,小鼠学习记忆能力得到提高,细胞色素C、Caspase3的表达减少,提示运动可减少线粒体内细胞色素C释放,进而抑制了线粒体介导的细胞凋亡途径。M等<sup>[55]</sup>的另一研究中,采用NSE/APP<sup>sw</sup>转基因AD小鼠进行16周的跑台运动,发现AD小鼠运动后脑内A $\beta$ 42减少,细胞色素C、caspase3、caspase9及Bax等细胞凋亡标志物的表达下降,Bcl-2和HSP70等抑制细胞凋亡因子增加,提示运动可通过提高HSP70的表达减少线粒体细胞色素C的释放,进而抑制线粒体介导的细胞凋亡途径。综上表明,运动可上调脑内的HSP70以增强线粒体蛋白质保护作用,减少线粒体内细胞色素C释放,从而抑制线粒体介导的内源性细胞凋

亡途径,降低caspase3、caspase9等细胞凋亡因子的表达,改善AD脑神经元过度凋亡。

### 3.4 运动可改善AD脑线粒体的质量控制障碍

AD脑线粒体出现的高分裂低融合及自噬活性降低导致大量的受损线粒体片段聚集在神经元内。因此,促进脑线粒体的分裂融合平衡,提高线粒体自噬活性对改善AD脑线粒体质量控制障碍至关重要。Luo等<sup>[36]</sup>采用3月龄的SD大鼠进行10周的游泳训练,发现游泳组大鼠脑线粒体PGC1 $\alpha$ 、Mfn1/2和Drp1的表达水平增加,线粒体自噬标志物LC3II/I、Parkin表达增加,自噬底物P62减少,这提示运动可以促进线粒体分裂融合平衡和提高线粒体自噬活性。与Luo结果相似,Aleixo等<sup>[37]</sup>采用3周龄SD大鼠分别进行为期12周的跑台运动和跑轮运动,运动后的大鼠大脑皮层中不仅线粒体生物合成蛋白表达增多(PGC1 $\alpha$ 、TFAM升高),并且其还发现线粒体融合蛋白Mfn1/2和OPA1表达升高,线粒体分裂相关蛋白Drp1、Fis1表达下降,线粒体自噬标志物Beclin1、LC3II/I及PINK1的表达升高,自噬底物P62的聚集下降。以上研究提示运动可增强正常鼠线粒体分裂融合动态平衡,提高线粒体自噬活性,促进线粒体的更新,进而维持脑的健康。

Aleixo的另一项研究<sup>[38]</sup>使用3周龄SD大鼠注射阿霉素(DOX)造模,注射DOX组大鼠学习记忆能力下降,神经元出现凋亡,并且在大脑皮层中出现了自噬体堆积,P62表达也升高,提示注射DOX可导致脑内自噬出现异常,损伤神经元,这与AD脑内出现的病理改变相似。然而,12周的跑台和跑轮运动均提高了DOX组大鼠的学习记忆能力,促进了线粒体生成,线粒体自噬也得到了改善,其主要表现为脑内的自噬体堆积减少,P62表达降低,提高了Beclin1、Pink1、parkin、LC3-II/I比值的表达。Kang等<sup>[27]</sup>采用18月龄的NSE/htau23转基因AD小鼠进行为期12周的跑台运动,发现运动显著增加了小鼠脑内的LC3-II的表达,减少了P62的聚集,提示运动显著增加了NSE/htau23小鼠脑内的自噬活性。Kou等<sup>[31]</sup>也发现,游泳运动可显著改善D-半乳糖诱导的AD模型大鼠的学习记忆能力,并且其发现运动可通过上调miR-34A提高自噬,促进mfn2的表达以改善线粒体质量控制障碍。综上研究提示,运动可促进AD脑线粒体分裂融合平衡,提高线粒体自噬活性,预防和改善AD脑内的线粒体质量控制障碍。运动改善AD脑线粒体功能障碍的具体机制如下图所示:

## 4 小结

脑神经元内的线粒体功能障碍是AD发生的重要原因之一。运动可改善AD脑线粒体功能障碍,其主要作用如下:

1) 运动可提高脑线粒体内抗氧化酶的活性,减少氧化产物的生成,降低AD脑内的氧化应激水平;2) 运动可增加AD脑内的mtDNA数量,并可通过激活AMPK-SIRT1-PGC1 $\alpha$

信号通路促进AD脑内线粒体生物发生; 3) 运动可改善线粒体介导的细胞过度凋亡, 减少AD脑神经元丢失; 4) 运动可促进线粒体分裂融合的动态平衡, 以及提高线粒体自噬活性控制AD脑线粒体质量。总之, 运动可通过以上作用改善A $\beta$  诱发的线粒体功能障碍, 诱导线粒体自我更新, 以此预防和缓解AD。

#### 参考文献:

- [1] 何标, 徐波, 张宪亮. 运动通过提高DNA甲基化水平改善阿尔茨海默病小鼠空间学习记忆能力[J]. 天津体育学院学报, 2016, 31(4): 333-339.
- [2] ALARIFI S, ALI H, ALKAHTANI S, *et al.* Regulation of apoptosis through bcl-2/bax proteins expression and DNA damage by nano-sized gadolinium oxide[J]. *Int J Nanomed*, 2017, 12: 4541-4551.
- [3] AZIMI M, GHARAKHANLOU R, NAGHDI N, *et al.* Moderate treadmill exercise ameliorates amyloid-beta-induced learning and memory impairment, possibly via increasing AMPK activity and up-regulation of the PGC-1 $\alpha$ /FNDC5/BDNF pathway[J]. *Peptides*, 2018, 102: 78-88.
- [4] BARONE E, HEAD E, BUTTERFIELD D A, *et al.* HNE-modified proteins in down syndrome: Involvement in development of Alzheimer disease neuropathology[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 111: 262-269.
- [5] BAYOD S, GUZMAN-BRAMBILA C, SANCHEZ-ROIGE S, *et al.* Voluntary exercise promotes beneficial anti-aging mechanisms in SAMP8 female brain[J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 55(2): 525-532.
- [6] BLOOM G S. Amyloid-beta and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(4): 505-508.
- [7] 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[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 834502.
- [8] BULER M, AATSINKI S M, IZZI V, *et al.* SIRT5 is under the control of PGC-1 $\alpha$  and AMPK and is involved in regulation of mitochondrial energy metabolism[J]. *FASEB J*, 2014, 28(7): 3225-3237.
- [9] CASPERSEN C, WANG N, YAO J, *et al.* Mitochondrial A $\beta$ : a potential focal point for neuronal metabolic dysfunction in Alzheimer's disease[J]. *FASEB J*, 2005, 19(14): 2040-2041.
- [10] CHAN D C. Mitochondria: dynamic organelles in disease, aging, and development[J]. *Cell*, 2006, 125(7): 1241-1252.
- [11] CHO J Y, UM H S, KANG E B, *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[J]. *Int J Mol Med*, 2010, 25(3): 337-346.
- [12] CHO J, SHIN M K, KIM D, *et al.* Treadmill running reverses cognitive declines due to Alzheimer disease[J]. *Med Sci Sports Exe*, 2015, 47(9): 1814-1824.
- [13] CLARK-MATOTT J, SALEEM A, DAI Y, *et al.* Metabolomic analysis of exercise effects in the POLG mitochondrial DNA mutator mouse brain[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(11): 2972-2983.
- [14] COSKUN P E, BEAL M F, WALLACE D C. Alzheimer's brains harbor somatic mtDNA control-region mutations that suppress mitochondrial transcription and replication[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(29): 10726-10731.
- [15] 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): 1067-1076.
- [16] DAO A T, ZAGAAR M A, LEVINE A T, *et al.* Treadmill exercise prevents learning and memory impairment in Alzheimer's disease-like pathology[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2013, 10(5): 507-515.
- [17] ESKELINEN E L, SAFTIG P. Autophagy: a lysosomal degradation pathway with a central role in health and disease[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1793(4): 664-673.
- [18] FERNANDEZ-MARCOS P J, AUWERX J. Regulation of PGC-1 $\alpha$ , a nodal regulator of mitochondrial biogenesis[J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 93(4): 884S-890S.
- [19] GARCIA-MESA Y, COLIE S, CORPAS R, *et al.* Oxidative stress is a central target for physical exercise neuroprotection against pathological brain aging[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2016, 71(1): 40-49.
- [20] GARCIA-MESA Y, GIMENEZ-LLORT L, LOPEZ L C, *et al.* Melatonin plus physical exercise are highly neuroprotective in the 3xTg-AD mouse[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(6): 1113-1124.
- [21] GARRIDO C, BRUNET M, DIDELOT C, *et al.* Heat shock proteins 27 and 70: anti-apoptotic proteins with tumorigenic properties[J]. *Cell Cycle*, 2006, 5(22): 2592-2601.
- [22] GEISLER S, HOLMSTROM K M, SKUJAT D, *et al.* PINK1/Parkin-mediated mitophagy is dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1[J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(2): 119-131.
- [23] GIMENEZ-LLORT L, GARCIA Y, BUCCIERI K, *et al.* Gender-specific neuroimmunoendocrine response to treadmill exercise in 3xTg-AD Mice[J]. *Int J Alzheimers Dis*, 2010, 2010: 128354.
- [24] HOSHINO T, MURAO N, NAMBA T, *et al.* Suppression of Alzheimer's disease-related phenotypes by expression of heat shock protein 70 in mice[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(14): 5225-5234.
- [25] HUNG C H, CHENG S S, CHEUNG Y T, *et al.* A reciprocal relationship between reactive oxygen species and mitochondrial dynamics in neurodegeneration[J]. *Redox Biol*, 2018, 14: 7-19.
- [26] ISLA A G, VAZQUEZ-CUEVAS F G, PENA-ORTEGA F. Exercise prevents amyloid-beta-induced hippocampal network disruption by inhibiting GSK3 $\beta$  activation[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 52(1): 333-343.
- [27] KANG E B, CHO J Y. Effect of treadmill exercise on PI3K/AKT/mTOR, autophagy, and Tau hyperphosphorylation in

- the cerebral cortex of NSE/htau23 transgenic mice[J]. *J Exerc Nutr Biochem*, 2015, 19(3): 199-209.
- [28] KANG E B, KWON I S, KOO J H, *et al.* Treadmill exercise represses neuronal cell death and inflammation during Abeta-induced ER stress by regulating unfolded protein response in aged presenilin 2 mutant mice[J]. *Apoptosis*, 2013, 18(11): 1332-1347.
- [29] KHANDELWAL P J, HERMAN A M, HOE H S, *et al.* Parkin mediates beclin-dependent autophagic clearance of defective mitochondria and ubiquitinated Abeta in AD models[J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(11): 2091-2102.
- [30] KOO J H, KANG E B, OH Y S, *et al.* Treadmill exercise decreases amyloid-beta burden possibly via activation of SIRT-1 signaling in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Exp Neurol*, 2017, 288: 142-152.
- [31] KOU X, LI J, LIU X, *et al.* Swimming attenuates d-galactose-induced brain aging via suppressing miR-34a-mediated autophagy impairment and abnormal mitochondrial dynamics[J]. *J Appl Physiol*, 2017, 122(6): 1462-1469.
- [32] KRAKO N, MAGNIFICO M C, ARESE M, *et al.* Characterization of mitochondrial dysfunction in the 7PA2 cell model of Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 37(4): 747-758.
- [33] LEEM Y H, LIM H J, SHIM S B, *et al.* Repression of tau hyperphosphorylation by chronic endurance exercise in aged transgenic mouse model of tauopathies[J]. *J Neurosci Res*, 2009, 87(11): 2561-2570.
- [34] LIU H L, 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[J]. *Behav Brain Res*, 2013, 256: 261-272.
- [35] LU Y, DONG Y, TUCKER D, *et al.* Treadmill exercise exerts neuroprotection and regulates microglial polarization and oxidative stress in a streptozotocin-induced rat model of sporadic Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 56(4): 1469-1484.
- [36] LUO L, DAI J R, GUO S S, *et al.* Lysosomal proteolysis is associated with exercise-induced improvement of mitochondrial quality control in aged hippocampus[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, 72(10): 1342-1351.
- [37] MARQUES-ALEIXO I, SANTOS-ALVES E, BALCA M M, *et al.* Physical exercise improves brain cortex and cerebellum mitochondrial bioenergetics and alters apoptotic, dynamic and auto(mito)phagy markers[J]. *Neurosci*, 2015, 301: 480-495.
- [38] MARQUES-ALEIXO I, SANTOS-ALVES E, BALCA M M, *et al.* Physical exercise mitigates doxorubicin-induced brain cortex and cerebellum mitochondrial alterations and cellular quality control signaling[J]. *Mitochondrion*, 2016, 26: 43-57.
- [39] MELOV S, ADLARD P A, MORTEN K, *et al.* Mitochondrial oxidative stress causes hyperphosphorylation of tau[J]. *PLoS One*, 2007, 2(6): e536.
- [40] MOORE K M, GIRENS R E, LARSON S K, *et al.* A spectrum of exercise training reduces soluble Abeta in a dose-dependent manner in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 85: 218-224.
- [41] MOREIRA P I, SIEDLAK S L, WANG X, *et al.* Increased autophagic degradation of mitochondria in Alzheimer disease[J]. *Autophagy*, 2007, 3(6): 614-615.
- [42] OBULESU M, LAKSHMI M J. Apoptosis in Alzheimer's disease: an understanding of the physiology, pathology and therapeutic avenues[J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(12): 2301-2312.
- [43] OHIA-NWOKO O, MONTAZARI S, LAU Y S, *et al.* Long-term treadmill exercise attenuates tau pathology in P301S tau transgenic mice[J]. *Mol Neurodegener*, 2014, 9: 54.
- [44] ONYANGO I G, LU J, RODOVA M, *et al.* Regulation of neuron mitochondrial biogenesis and relevance to brain health[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802(1): 228-234.
- [45] PODLESNIY P, FIGUEIRO-SILVA J, LLADO A, *et al.* Low cerebrospinal fluid concentration of mitochondrial DNA in preclinical Alzheimer disease[J]. *Ann Neurol*, 2013, 74(5): 655-668.
- [46] PORCELLOTTI S, FANELLI F, FRACASSI A, *et al.* Oxidative stress during the progression of beta-Amyloid pathology in the neocortex of the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 967203.
- [47] RESENDE R, MOREIRA P I, PROENCA T, *et al.* Brain oxidative stress in a triple-transgenic mouse model of Alzheimer disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2008, 44(12): 2051-2057.
- [48] SAH S K, LEE C, JANG J H, *et al.* Effect of high-fat diet on cognitive impairment in triple-transgenic mice model of Alzheimer's disease[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493 (1): 731-736.
- [49] SAHA P, BISWAS S C. Amyloid-beta induced astrocytosis and astrocyte death: Implication of FoxO3a-Bim-caspase3 death signaling [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2015, 68: 203-211.
- [50] SCHUESSEL K, SCHAFER S, BAYER T A, *et al.* Impaired Cu/Zn-SOD activity contributes to increased oxidative damage in APP transgenic mice[J]. *Neurobiol Dis*, 2005, 18(1): 89-99.
- [51] SHAO C, XIONG S, LI G M, *et al.* Altered 8-oxoguanine glycosylase in mild cognitive impairment and late-stage Alzheimer's disease brain[J]. *Free Radic Biol Med*, 2008, 45(6): 813-819.
- [52] SHENG B, WANG X, SU B, *et al.* Impaired mitochondrial biogenesis contributes to mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease[J]. *J Neurochem*, 2012, 120(3): 419-429.
- [53] SILVA D F, SELFRIDGE J E, LU J, *et al.* Bioenergetic flux, mitochondrial mass and mitochondrial morphology dynamics in AD and MCI cybrid cell lines[J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(19): 3931-3946.
- [54] SWOMLEY A M, BUTTERFIELD D A. Oxidative stress in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: evidence from human data provided by redox proteomics[J]. *Arch Toxicol*, 2015, 89(10): 1669-1680.

(下转封三)

- 2013, 23(1):27-36.
- [23] FLAGESTAD A, HOPE C A. Strategic success in winter sports destinations: a sustainable value creation perspective [J]. *Tour Manage*, 2001, 22(5):445- 461.
- [24] FROCHOT I, ELLIOT S, KREZIAKD. Digging deep into the experience-flow and immersion patterns in a mountain holiday [J]. *Int J Cult, Tour Hospital Res*, 2017, 11(1):81-91.
- [25] GRŽINIĆ J, VITASOVIĆ A. Experience Economy and Tourist Destination[M]. Sveučilište Jurja Dobrile U Puli, 2013:405-422.
- [26] KIM D. The influence of demographics, experience, and expertise on the destination image of ski resorts[J]. *Int J Tour Sci*, 2010, 10(3):65-90.
- [27] BONNEFOY-CLAUDET L, GHANTOUS N. Emotio-ns' impact on tourists' satisfaction with ski resorts: the mediating role of perceived value[J]. *J Travel Tour Market*, 2013, 30(6):624-637.
- [28] CHANG S. Experience economy in hospitality and touri-sm: Gain and loss values for service and experience[J]. *Tour Manage*, 2018, 64(8):55-63.
- [29] FAVRE-BONTÉ V, GARDET E, THEVENARD-PUTHOD C. Inter-organizational network configurations for ski areas innovations [J]. *Eur J Innovat Manage*, 2016, 19(1):90-110.

（上接第55页）

#### 4 结语

在传统体育行政管理模式下，在体制内外之间缺少一种沟通机制，来实现有效的“管办分离、社会参与”。体育行政职能更多的是在体制内调整，产生“时增时减”或“时而上收、时而下放”的现象，行政管理中因此而常常出现“越位、缺位和不到位”问题，体育行政职能转型以及体育社会化发展没有突破性制度安排。随着信息技术进步，网络化的体育公共服务平台治理制度，利用虚拟开放的网络空间，把政府和社会联系在了一起。政府与社会参与主体通过平台机制，围绕共同的体育社会治理目标，进行市场化地协同共治。政府体育行政部门分派各项体育公共服务的生产供给任务，社会主体进行承接实施，既改变了体育公共服务供给者单一局面，又实现“管办分离”的行政管理体制改革目标，于是，政府体育行政管理就回归到了宏观管理和市场监管的本位。体育公共服务平台为政

府和社会在体育治理中提供了一个新的互动组织模式，并且平台也成为体制内的体育功能和保障能力向社会持续投送的渠道。

#### 参考文献：

- [1] 范如国. 复杂网络结构范型下的社会治理协同创新[J]. *中国社会科学*, 2014, (4):115.
- [2] 季华,陈爱霞,方新普. 体育产业与体育公共服务的协同发展[J]. *河北体育学院学报*, 2014, (4):22.
- [3] 刘存生,高冰. 河北省体育产业发展现状与调整对策[J]. *衡水学院学报*, 2014, (3):27-30.
- [4] 卢文云,陈娟,戴健. 我国竞技体育公共服务体系构建研究[J]. *北京体育大学学报*, 2015, (7):13.
- [5] 邱建国,任保国,杜春龙,等. 山东省全民健身公共服务体系构建现状与发展策略研究[J]. *中国体育科技*, 2014, (4):138.

（上接第77页）

- [55] UM H S, KANG E B, KOO J H, *et al.* Treadmill exercise represses neuronal cell death in an aged transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Res*, 2011, 69(2): 161-173.
- [56] 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.
- [57] WANG L, GUO L, LU L, *et al.* Synaptosomal mitochondrial dysfunction in 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e150441.
- [58] WANG X, ZHAO X L, XU L L, *et al.* Mitophagy in APPsw/PS1dE9 transgenic mice and APPsw stably expressing in HEK293 cells[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(23): 4595-4602.
- [59] YE X, SUN X, STAROVOYTOV V, *et al.* Parkin-mediated mitophagy in mutant hAPP neurons and Alzheimer's disease patient brains[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(10): 2938-2951.
- [60] ZHANG F, WANG S, GAN L, *et al.* Protective effects and mechanisms of sirtuins in the nervous system[J]. *Prog Neurobiol*, 2011, 95(3): 373-395.