

运动干预脑衰老：新进展与再认识

李雪, 孙君志, 金毓, 王璐

成都体育学院运动医学与健康学院, 成都 610041

摘要 随着人口老龄化的日益严峻, 衰老及其带来的多种慢性疾病已成为亟待解决的社会问题。综述了脑衰老发病的复杂生物学机制, 包括胶质细胞激活及炎症反应、氧化应激损伤、干细胞耗竭、DNA 修复损伤、线粒体功能障碍等机制的研究进展; 总结了近些年来运动与脑健康领域出现的新方法, 包括表观遗传学、外泌体、肠道菌群、运动因子、异体共生、组学分析等的研究和应用; 提出了运动干预脑衰老从基础到临床转化的可行性思考。

关键词 运动; 脑衰老; 主动健康; 老龄化; 运动因子

衰老是慢性疾病最大的危险因素, 包括癌症、心血管或代谢疾病、阿尔茨海默病、关节炎等, 实现健康老龄化是社会的首要任务, 获得“长寿福利”是亟待解决的重大挑战。衰老是人类生命进程中的必然规律, 作为受衰老影响最大的人体器官之一, 脑衰老在其中受到的影响不言而喻。随着世界人口老龄化问题的日益严峻, 如何积极应对老龄化, 延缓脑衰老, 促进健康水平, 维持脑健康成为全球瞩目的社会话题。健康的生活方式已被认为是对抗衰老、阻止由脑衰老而伴随的认知、情绪等能力的改变, 延缓脑衰老的重要选择。已有大量的研究表明运动有益于大脑的结构和功能^[1-3], 特别是在老年群体, 可起到维持脑健康、改善认知能力、延缓脑衰老的作用。

1 脑衰老机制的复杂性

脑衰老过程的复杂性, 决定了寻找在衰老过程中维持脑功能和抗病能力并使其保持最佳状态的方法是一项极具艰巨的挑战。衰老本身与多个生理系统的渐进性稳态失调有关, 这会损害机体的储备、恢复力和内在能力^[4]。衰老的主要标志(基因组不稳定性、表观遗传学改变、端粒缩短、蛋白稳态丧失)代表触发因素, 是衰老过程的驱动力; 拮抗标志(营养感应失调、线粒体功能障碍、细胞衰老)代表了保护性代偿机制; 综合特征(干细胞衰竭、细胞间通讯改变)代表了由主要和拮抗标志所引起的损害的最终结果, 导致组织内功能障碍以及与年龄有关的慢性疾病。综合研究人员在脑衰老领域展开的

收稿日期: 2022-03-10; 修回日期: 2022-04-20

基金项目: 国家自然科学基金项目(31900848); 成都体育学院运动医学重点实验室创新课题重点项目(CX21A02); 成都体育学院运动医学四川省重点实验室资助项目(2022-A039)

作者简介: 李雪, 教授, 研究方向为运动促进脑健康, 电子信箱: lixue2078@126.com

引用格式: 李雪, 孙君志, 金毓, 等. 运动干预脑衰老: 新进展与再认识[J]. 科技导报, 2022, 40(10): 49-59; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2022.10.005

细胞和分子水平上的研究可知,其分子生物学机制包括胶质细胞激活及炎症反应、氧化应激损伤、干细胞衰竭、DNA 修复功能受损等(图1)。

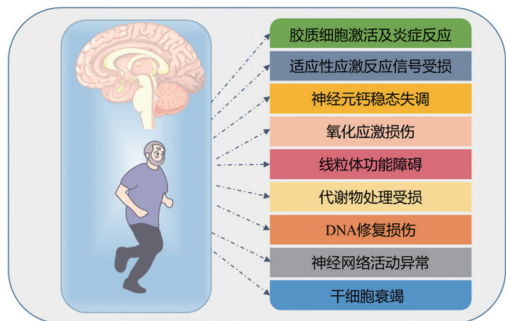


图1 脑衰老的复杂生物学机制

1.1 胶质细胞激活及炎症反应

近年来,神经胶质细胞在衰老和相关疾病的发展过程中发挥的作用已成为一个重要的研究领域。衰老脑中小胶质细胞表现出激活状态,其特征是获得变形虫样形态,产生促炎性细胞因子。越来越多研究表明与年龄相关的脑部疾病和神经炎症密切相关。在与年龄相关的神经退行性疾病模型(如AD模型)中,激活小胶质细胞会加剧神经元变性;而药理学抑制小胶质细胞激活则具有神经保护作用,例如还原型辅酶Ⅱ(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶抑制剂^[5]。此外,在脑衰老和神经退行性疾病中,免疫细胞的异常激活还会导致突触变性、功能损伤和调节神经元活动方面发挥重要作用,若调控得当,同样的途径也可以在神经可塑性和神经元应激抵抗中发挥重要作用。在生化方面,衰老的小胶质细胞会产生更多的活性氧化物质和炎性细胞因子^[6]。目前研究表明,体育锻炼可以调节中枢神经系统中的小胶质细胞活化,运动可以通过调节各种抗炎因子的表达,例如,分化簇-200(cluster of differentiation-200, CD200)^[7],骨髓细胞上表达的触发受体-2(triggering receptor expressed on myeloid cell-2, TREM2)^[8],脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)^[9]等来诱导抗小胶质细胞激活作用。其中一些因素(如肌细胞因子)可以通过各种机制

直接抑制小胶质细胞的激活,从而防止中枢神经系统(contral nervous system, CNS)神经炎症。此外,运动还可能通过下调促炎因子水平来抑制小胶质细胞的活化。然而,运动下调相关促炎因子的机制尚不清楚,其可通过多种来源(例如受损的神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞)分泌^[10],其潜在机制需要进一步深入研究。

1.2 氧化应激损伤

活性氧(reactive oxygen species, ROS)是生理功能产生的代谢副产物,但在高水平时可能有害。最新研究表明,累积的氧化应激可能是导致认知老化和AD等神经退行性疾病的关键机制之一^[11]。大脑特别容易受到氧化应激的影响,是因为大脑的有氧代谢率高,富含铁和多不饱和脂肪酸等氧化还原底物,抗氧化能力相对较弱,细胞更新和神经可塑性有限^[12]。在人类和啮齿动物中,研究一致表明衰老大脑中氧化应激和氧化损伤增加^[13-14],究其原因是由于氧化失衡—ROS产生增加和抗氧化防御能力降低,致使神经元往往会积累功能障碍的聚集性蛋白质和线粒体。有研究表明,*NRF2*(Nuclear factor-like 2)含量降低会加速衰老相关的神经学表型的发生,包括神经元DNA损伤、线粒体功能障碍、表观遗传改变、干细胞衰竭等,进而出现衰老、神经退化等^[15]。这些证据表明,抗氧化能力和移除氧化损伤分子能力的受损会加速衰老。运动可以作为一种温和的压力源,促进适应,从而增强抗氧化防御系统、改善线粒体功能和诱导氧化还原重塑^[16]。氧化应激是衰老和各种神经系统疾病的调节因素,遵循“预防胜于治疗”的理念有助于延缓神经系统退行性变。体育锻炼是一种有效的干预措施,除此之外,还可以通过增加其他干预措施(例如认知训练或其他生活方式)进一步增强其益处^[17]。

1.3 干细胞衰竭

成体干细胞对于维持组织内稳态和再生至关重要^[18],成人神经发生是从神经干细胞(neural stem cell, NSCs)中产生新的神经元的过程,以整合到大脑回路中的过程^[19]。海马参与学习和记忆范式,新海马神经元的产生被认为是参与这一过程的

关键可塑性形式^[20];而生理性衰老功能的进行性丧失与中枢神经系统干细胞的自我更新和再生能力下降有关^[21]。因此,干细胞的定量和定性下降,被称为干细胞衰竭,是衰老的驱动因素之一^[22]。众多研究表明,干细胞耗竭与众多脑疾病的产生机制相关,包括帕金森病(Parkinson's disease, PD)、AD等,具体表现为NSCs在神经元分化和DNA修复等方面存在缺陷^[23-25];NSCs及其祖细胞表现出增殖和神经元产生减少,这被认为是与年龄相关的认知障碍和可塑性降低以及大脑修复下降的重要因素^[19]。在正常衰老过程中,海马和嗅觉神经发生减少,并且可能导致认知和嗅觉缺陷。衰老的其他生物学特征也可能与神经发生受损相关,例如衰老的神经祖细胞表现出线粒体氧化代谢降低;神经元祖细胞中线粒体功能受损;氧化应激、DNA修复受损、炎症也与年龄相关的神经发生减少有关^[26-27]。然而当前具体争议性研究发现,在某些神经退行性疾病乃至衰老大脑中很难发现新生神经元^[28-29]。当前众多的研究指出干细胞功能与年龄相关的衰退主要以代谢和表观遗传变化为特征:代谢改变主要与脂质代谢及细胞氧化调节众多机制相关^[30-31],基因调控的表观遗传机制改变主要表现如DNA甲基化、组蛋白修饰和染色质重塑以及非编码RNA^[32],也将成为未来研究的热点。因此当前研究影响NSCs耗竭和促进海马神经发生的具体分子机制成为延缓脑衰老的关键领域,寻找具体干预途径及靶点成为当前一大研究重点,将为未来药物研发乃至更多干预途径的创新提出指导。

1.4 DNA修复受损

在正常的细胞功能过程,线粒体和细胞核中的DNA经常受到ROS的破坏,因其内存储着生物体赖以生存和繁衍的遗传信息,因此维护DNA分子的完整性对细胞至关重要。在正常的细胞中,受损的DNA可通过其修复途径将受损的DNA碱基迅速清除,并用未损坏的碱基取代,包括同源重组、错配修复、核苷酸切除修复、碱基切除修复。对人和啮齿动物脑组织的分析研究表明,在衰老过程中,受损的核DNA和线粒体DNA数量增加、DNA修复蛋白表达和酶活性的降低^[33]。依赖各种DNA修复因

子维持它们之间的动态平衡,然而各类实验动物模型证实,DNA修复因子突变导致的许多先天性疾病也强调了维持神经系统基因组稳定性的重要性^[34-36]。并且研究发现相关重要调节因子在DNA修复延缓认知障碍中的作用,最新报道发现I类组蛋白脱乙酰酶(HDAC1)调节大脑中OGG1(8-oxoGDNA,糖基化酶1)引发的8-氧鸟嘌呤(8-oxoG)修复,HDAC1缺陷小鼠表现出与年龄相关的DNA损伤积累和认知障碍,并且在阿尔兹海默症模型小鼠中得到了验证^[37],但是具体作用机制还有待深入优化技术以及进一步深入研究,并且为未来预防衰老引起的DNA损伤及修复寻找更多的作用机制及作用分子靶点。

1.5 线粒体功能障碍

1972年Harman^[38]提出线粒体衰老理论,认为线粒体是参与衰老的主要器官。在衰老过程中大多数细胞类型(如神经元、星形胶质细胞)均可能会出现线粒体功能障碍。线粒体功能障碍被认为是衰老的主要特征^[39],在衰老和神经退行性疾病中已有充分的记录^[40-41]。研究表明,健康的线粒体和线粒体DNA在延年健康衰老和延长寿命方面起着重要作用。相反,线粒体和mtDNA的异常会加速过早衰老^[42]。长期以来,人们一直认为线粒体功能在衰老过程中会下降,并伴随着线粒体形态改变的出现^[39]。在衰老的过程中,线粒体的数量会随着年龄的增长而减少,老年哺乳动物中线粒体会呈现异常圆形^[43],在老年大鼠和猴中观察到脑线粒体形态的改变^[44],同时在老年小鼠大脑中mtDNA表观遗传标志物也发生变化,mtDNA突变的克隆扩增会在衰老组织中产生镶嵌呼吸链功能障碍,从而导致功能障碍。在非人灵长类动物和人类的老化组织中,研究发现mtDNA缺陷积累,ROS产生增加,以及在其脑组织中线粒体功能的降低^[45-46],表明与年龄相关的mtDNA缺陷积累与衰老有关。由于体细胞mtDNA突变会损害呼吸链功能,从而导致进一步产生ROS,并对蛋白质、脂质和DNA造成氧化损伤^[39],形成恶性循环,所以线粒体在介导和放大驱动衰老过程的氧化应激中起着至关重要的作用。

2 运动干预脑衰老研究技术方法革新

2.1 表观遗传学

表观遗传学(epigenetics)调控机制包括DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA作用等。研究指出表观遗传的改变是导致衰老的重要因素之一^[47],表观遗传修饰有望成为一个有潜力的抗衰老治疗策略^[48]。DNA甲基化是在衰老过程中广泛研究的表观遗传修饰^[49],随着衰老的发生,生物体DNA总体甲基化水平下降。最近的研究表明:运动训练可以通过表观遗传重编程来防止加速的生物老化并保持身体机能^[50]。有研究通过测量外周血中长散在重复序列(long interspersed repeat sequences, LINE-1)进而评估DNA甲基化与不同水平的身体活动的相关性,发现体育活动与DNA甲基化之间存在正相关的关系^[51]。定期的运动训练与基因表达的改变和特定基因的甲基化有关^[52],而不规律的运动,表观遗传或许会退化^[53]。组蛋白修饰包括组蛋白的甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化等。不同修饰状态的组蛋白,均能调控细胞的衰老和寿命。通过跑台运动对大鼠进行干预,结果发现运动可诱导大鼠海马组蛋白乙酰化的选择性变化,并伴随着记忆的改善^[54]。在运动方式上,有研究比较了有氧、阻力或组合运动方式对大鼠进行干预,发现有氧和阻力运动方式减弱了老年鼠海马BDNF启动子的影响,从而增加了基因转录^[55],表明运动对海马区域表观遗传的修饰作用,有助于提高认知能力等脑功能。对老年人进行运动干预发现,除认知功能、生活质量等表现显著改善外,其整体组蛋白H3乙酰化水平增加^[56]。认为运动对老年人群脑功能的影响似乎是与组蛋白高乙酰化状态部分相关。miRNA在细胞衰老过程中发挥着至关重要的作用,多个miRNAs可通过负调控衰老相关性通路中的靶基因影响细胞衰老的进程^[57-61]。脑衰老过程中也会引起认知功能的下降,研究发现,敲除miR-129-5P的表达会使痴呆小鼠认知功能和炎症反应加剧,同时体育锻炼可以显著上调痴呆小鼠miR-129-5p的表达,对脑功能起保护作用^[62]。

近年来,lncRNA的研究逐渐增多,研究发现lncRNA能与蛋白直接相互作用^[63]。同时,lncRNA在诸多方面参与神经系统疾病的发生发展,广泛参与包括脑发育、神经元分化及功能保持、神经细胞凋亡等过程。在认知障碍人群中,lncRNA SNHG14的过度表达与炎症密切相关,以SNHG14为靶向,运动干预后发现在转基因小鼠中,其表达下降,同时相关的炎症因子如IL-6、IL-1 β 等表达降低^[64]。最近的研究指出,急性强迫运动可以改善lncRNA的表达,坚持长期运动,小鼠脑功能在行为学实验中得到较好的改善^[65]。从表观遗传学角度着手,研究运动干预影响基因表达的重要机制,补充了不同位点的表观遗传修饰对基因、蛋白表达水平的区别影响以及运动与之的确切关系,有助于更好地了解运动对脑衰老的神经保护作用及其分子机制。

2.2 外泌体

外泌体(exosome)从细胞外环境中衰老细胞释放的microRNA,能够在周围细胞中传播衰老^[66]。绝大多数microRNA在大脑中表达,是神经元中突触可塑性,神经发生和神经元分化的关键调节因子,将信号传递到周围组织,具有双重作用。外泌体介导的神经元之间或神经元与神经胶质细胞之间的相互通信失调会引发疾病^[67],同时外泌体也可以从神经细胞中隔离神经毒性成分,并产生神经保护性成分。已显示某些microRNA的特异性过表达或下调通过潜在靶向p53-p21和p16-pRB途径上的基因在衰老中发挥作用^[68]。衰老期间miR-34a过表达可通过靶向CDK4/6、Cyclin D1、E2F和SIRT1诱导细胞周期停滞^[69]。在衰老细胞中上调的miR-22可以负调节CDK6和SIRT1以诱导细胞衰老^[70]。循环体液中的microRNA可以介导运动引起的短暂代谢变化和适应性反应^[71]。在一项使用T2DM的小鼠模型的研究中发现,含有几种miRNA(miR-455, miR-29b, miR-323-5p和miR-466)的心脏来源的外泌体,在通过急性耐力运动后被释放^[72],并由此推测,这些特定miRNA的增加会对基质金属蛋白酶9(MMP9)基因表达产生负面影响,并减轻心脏纤维化^[72]。在低至高运动强度下锻炼大鼠,发现在细胞外囊泡中含有的miRNA含量与

运动强度之间存在相关关系^[73]。

2.3 肠道菌群

“微生物群-肠道-脑轴”即肠道微生物通过调节神经免疫功能、感觉神经信号传导和代谢活动来影响中枢神经系统。有研究探索 SAMP8 小鼠口服 12 周益生菌-4 (ProBiotic-4) “肠-脑轴”潜在分子机制。研究发现: ProBiotic-4 可通过减轻血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 损伤, 抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路, 减少 SAMP8 小鼠大脑中的氧化性 DNA 损伤并抑制 RIG-I 活化来改善由衰老引起的肠道屏障损伤和炎症^[74]。Yoshimoto 等^[75]调查了 453 名年龄在 0~104 岁的健康日本受试者的肠道微生物群, 发现肠道微生物群的组成可以分为一些与年龄相关的簇。衰老过程中, 肠道微生物群随年龄变化而变化。相比成年人来说, 老年组中升高的一些代谢物 (胆碱、三甲胺、N8-乙酰亚精胺) 是动脉硬化和结直肠癌等年龄相关疾病的危险因素。Boehme 等^[76]针对年轻生物的肠道菌群是否能够逆转老龄生物的衰老进行了研究。该研究对老年小鼠进行 4 周粪便匀浆灌喂, 结果显示灌喂组老年小鼠在一定程度上恢复了衰老小鼠中 CD8⁺T 免疫细胞减少、CD103⁺树突状细胞数量也有所减少、血液中 *IL-10* 水平升高, 而这正性作用的实现与肠球菌 (*enterococcus*) 和衰老小鼠肠菌的 β 多样性改善相关, 其也已经被用作益生菌改善动物健康。有报道运动的降压作用涉及自发性高血压大鼠肠道菌群的重塑和“肠-脑”轴的改善。4 周中等强度运动可显著增加厚壁菌门中产生短链脂肪酸的属的比例。改善厚壁菌门/拟杆菌门比率 (肠道菌群失调的重要标志物) 从而通过影响小胶质细胞的总数、活化小胶质细胞的百分比等减轻由衰老引起的神经炎症反应^[77]。Mcfadzean 等^[78]研究认为, 相对于普通人群而言, 以较高强度运动者表现出了厚壁菌门的多样性。与非运动员相比, 运动员表现出更高的肠道微生物多样性 (图 2)。

2.4 运动因子

从肌肉和其他组织中分泌“运动因子”可向大脑发出信号, 介导运动促进脑功能的效果: 运动刺激海马组织摄取血液释放的神经营养因子胰岛素

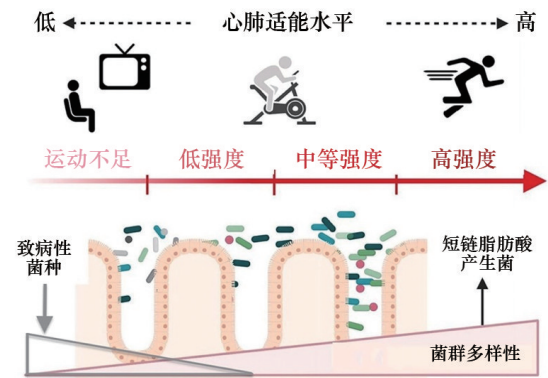


图2 运动与肠道菌群多样性^[79]

样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1), 促进神经再生; 运动后血液产生抗炎因子-补体信号抑制因子簇集蛋白 (Clusterin, CLU), 产生抗炎作用, 有益于大脑; 运动能够促进血液中糖基化磷脂酰肌醇特异性磷脂酶 D1 (recombinant glycosylphosphatidylinositol specific phospholipase D1, GPLD1) 的水平, 改善老年小鼠的认知功能障碍。IGF-1 是胰岛素样肽家族中的一员, 运动可以诱导外周和中枢释放 IGF-1, 促进神经生成并影响海马功能。Kim 等^[80]证明 IGF-1 可以通过磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3-K)/蛋白激酶 B (Akt) 途径介导, 降低淀粉样前体蛋白 (APP) 的磷酸化, 促进神经元生长、增加神经元存活率, 改善学习、记忆, 进而减缓阿尔兹海默病的病理进程。Chennaoui 等^[81]认为生长激素/胰岛素样生长因子-1 (GH/IGF-1) 轴涉及运动对神经中枢学习、记忆和神经保护的积极影响。有研究表明, 体育锻炼对认知的益处与增加突触可塑性和减少海马区的炎症有关^[82]。Horowitz 等^[83]的研究也证明运动诱导血液循环因子可以对老年人大脑再生和认知功能产生有益影响。GPLD1 作为一种血液循环因子, 虽然不易通过大脑, 但 GPLD1 受体在大脑中高表达, 运动后小鼠血浆中 GPLD1 显著增加, 通过水解 GPI-锚定底物及凝血和补体系统级联, 改善老年小鼠认知功能障碍。Irisin 是近年来发现的一种在运动过程中释放到循环中的肌细胞因子^[84], Lourenco 等^[85]发现晚期阿尔兹海默病患者海马中 Irisin 显著降低, 提高大脑 Irisin 水平可以诱导 AD 小鼠模型的突触可塑性和记忆缺陷, 并证明了

Irisin 介导运动对突触可塑性和记忆的积极影响。大量研究证实 Irisin 可诱导 BDNF 表达并促进学习和记忆的形成^[86]。以上证据表明 CNS 是运动因子作用的重要靶点,通过刺激神经元活性和突触可塑性,更好促进大脑功能。通过运动因子对大脑的保护,可能构成一种保护或修复突触功能并防止衰老引起认知功能下降的新治疗策略。

2.5 异体共生

异体共生又称联体共生,是指运用外科手术的方法将年轻和年老的动物的皮肤和血管进行缝合,使其血液交叉混合^[87-88],该研究在运动科学领域较为热门,最近研究利用尾静脉注射方法,将青年或老年运动小鼠血液注射入老年非运动动物体内,达到异体共生的目的^[89]。De Miguel 等^[90]将 28 d 轮转运动小鼠血浆(供体小鼠)注射到不运动组年轻小鼠(受体小鼠)中,发现可以促进海马 DG 区神经干细胞的增殖,促进神经元和星形胶质细胞的新生,并提高空间记忆能力。Horowitz 等^[83]的研究发现系统地给予运动小鼠血浆可有效改善久坐不动小鼠的脑功能,改善老年小鼠海马神经发生和认知功能的损伤,其分子机制是 GPLD1 的肝源性、运动性循环血因子。年轻小鼠和老年小鼠的循环系统进行连接,发现老年小鼠海马成熟神经元的树突棘密度增加,突触可塑性提高^[91],并且改善了与年龄相关的认知障碍^[92]。该研究模型以跨器官、多维度形式解析了年轻血液促使老年个体“年轻化”以及年老血液加速年轻个体“老化”的细胞分子变化规律,发现了多种调控体细胞及干细胞“年轻化”的关键因子,探寻了具有“抗衰老”功能的蛋白质,为建立衰老的新型预警和干预策略提供了丰富的数据资源,在科学应对老龄化方面具有潜在的应用价值。但需要注意的是,人类的基因组成并不是简单生命体的放大,动物实验的抗衰老研究到人体应用的转化仍任重而道远。

2.6 组学分析

单细胞测序(single cell sequencing, SCS)技术可以在单个细胞水平上通过对其所携带的遗传信息进行测序对其进行组学分析。SCS 技术的应用可以更高精度、更大通量、更低成本在分子层面上

获得单个细胞的基因序列、转录本、蛋白质及表观遗传学表达谱信息,从不同方面研究单个细胞的状态和功能,从而深层次了解同类细胞不同亚群的分布及状态、作用过程及协作机制等^[93],为遗传学、生物学、人类疾病等的理解提供了新的视角。单细胞测序技术,目前广泛应用于微生物生态学、神经科学、癌症研究以及肿瘤内异质性研究等领域。单细胞测序技术在运动干预脑衰老研究中的应用少有报道,单细胞测序技术的应用值得研究人员在此领域加以深入研究。转录组测序(RNA sequencing, RNA-seq)是利用高通量测序技术全面快速检测转录本表达情况,通常用于研究某一特定生理或病理状态下器官、组织或细胞的基因表达情况,以确定基因或转录表达的情况及变化和调节机制,更加系统地研究转录组学^[94-95]。Lee 等^[96]将高通量全转录表达 RNA 阵列方法应用于跑步机跑步 4 周后老年小鼠的小脑,检查其基因组变化,以解释运动有益效应的新分子机制。Sanfilippo 等^[97]在 23 例认知完整的老年临床非痴呆健康受试者病例(NDHS)中选择了由人类海马(GSE110298)组成的微阵列数据集,通过比较低体力活动(LPA)和高体力活动(HPA)受试者的海马获得的显著表达基因与富集中枢神经系统细胞的主要基因重叠发现,在接受 HPA 的 NDHS 中,神经元、树突发育、突触传递基因和轴突发育的显著表达基因调控较高。从相关研究结果可以得出,定期进行体育活动有助于维持神经细胞的生理平衡,从而提高老年人的生活质量。总之,通过转录组测序技术可从转录组水平上探究运动对脑衰老的影响及作用机制,将促进研究人员在此领域的研究和认识。

3 对脑衰老及运动干预的再认识

3.1 衰老是慢性疾病最大的危险因素

本文探讨的衰老过程是在经历成熟期后出现的生理性退化过程,也称为生理性衰老,而非由于各种外来因素所导致出现的病理性衰老变化。这种变化过程并非是一种疾病,而是生物体随着时间的推移,自发的、必然的过程,是复杂的自然现象,

故出现多种复杂的生理学机制进行解释,也表现出解剖结构的退行性改变和生理机能的逐渐衰退。虽然衰老并非定义为一种疾病,但其确是与多种慢性疾病发生的主要风险因素,与慢性病以及多种疾病的发病风险升高有关,包括心血管疾病、代谢类疾病、肌肉骨骼疾病、神经退行性疾病以及癌症等。也有研究认为AD或许是一种极端衰老,毕竟AD好发于65岁以上的老年人,且老年人脑中也会出现 $A\beta$ 和 τ 沉积,其产生机制也有共享了一些机制。所以,通过运动干预延缓脑衰老的重要目的之一也是为了预防神经退行性疾病的发生。

3.2 运动药丸的挑战与前景

已有大量研究聚焦于运动预防或减轻肥胖、II型糖尿病、代谢综合征、心血管疾病等代谢性疾病,在某些情况下其效果甚至媲美于药物,因此运动干预也作为了一种潜在的治疗策略。但对于部分群体而言,体育锻炼却并非易事,由此将锻炼的有益效果“装到”药片里,开发运动药丸(exercise pill/exercise mimetics)的观点应运而生。对其开发需要了解介导锻炼效果的分子和潜在治疗靶点。综述前人在运动与脑健康方面的研究,运动可以通过增加BDNF表达,促进神经递质和神经肽释放,改善海马神经发生等方面,改善脑功能;此外,运动也可促进运动因子的释放,作用于中枢神经系统,降低炎症反应,促进神经发生。值得注意的是,运动药丸作用机制的优势可能在于其不需要穿过血脑屏障,而是通过刺激外周靶点产生外周分子,使其穿越血脑屏障,达到目标效果。整体来说,模拟锻炼的药物开发领域仍然处于初期阶段,但也有靶向肌肉代谢调控通路靶点的药物研发已进入临床开发阶段。不过机体对运动产生的反应极其复杂,单一的模拟锻炼药物可能很难替代锻炼的所有益处。

3.3 从基础到临床的转化

已有大量基础研究表明,运动可通过改善外周物质影响中枢结构、功能改变。有将年轻小鼠的粪便菌群移植到老年受体内可恢复认知行为障碍,在一定程度上逆转外周和大脑免疫系统的部分变化;运动后的血浆中可能存在对大脑有益的可转移的抗炎“运动因子”;在小鼠模型上,均展示了运动通

过调节鸢尾素对认知功能产生的益处,甚至在阿尔兹海默病小鼠发生了明显的病理改变后,鸢尾素的干预仍然有效。这些重大意义无一不提示着可以通过运动干预向临床试验转化的可行性,有望延缓衰老,造福广大阿尔兹海默病患者。

4 结论

神经科学领域已有研究揭示脑衰老的分子、细胞、器官、系统多层次多种生物学特征,它们相互依赖、彼此互为联系,共同构成了脑衰老特征及其发生机制的复杂性。此外,该领域新技术和新方法的应用也使研究内容也得到了极大的丰富与发展,可通过对分子生物学观察、作用机制等方面对运动对脑衰老的影响进行阐述。

在对抗衰老过程中维持脑健康及其功能,保持其最佳状态,是一项艰巨的任务和挑战,运动可以通过改善脑衰老的生物学特征及生理功能,从而促进脑的可塑性。因此,在临床实践中,运动干预可以作为一种补充策略用以改善老年人及相关慢性患者的脑健康。运动干预方式以有氧运动为主,也涉及抗阻运动、多成分运动、太极等民族传统体育干预的方式,其均对延缓脑衰老的认知功能衰退产生有益影响。以期在未来,通过研究人员的不懈努力,找到运动延缓脑衰老的最佳运动方案,改善认知功能,预防脑衰老,提升老年群体生活质量,预防阿尔兹海默症、帕金森病等神经退行性疾病,减轻家庭、社会负担,为缓解人口老龄化,实现健康衰老提供理论依据和实践指导。

参考文献(References)

- [1] Deweerdt S. Prevention: Activity is the best medicine[J]. *Nature*, 2011, 475(7355): 16-17.
- [2] Johansson M E, Cameron I G M, Van Der Kolk N M, et al. Aerobic exercise alters brain function and structure in parkinson's disease: A randomized controlled trial[J]. *Annals of Neurology*, 2022, 91(2): 203-216.
- [3] Valenzuela P L, Castillo-García A, Morales J S, et al. Exercise benefits on Alzheimer's disease: State-of-the-sci-

- ence [J]. *Ageing Research Reviews*, 2020, 62: 101108.
- [4] Kwak D, Thompson L V J S M, Science H. Frailty: Past, present, and future?[J]. *Sports Medicine and Health Science*, 2021, 3(1): 1–10.
- [5] Wang Q, Qian L, Chen S H, et al. Post-treatment with an ultra-low dose of NADPH oxidase inhibitor diphenylei-odonium attenuates disease progression in multiple Parkinson's disease models[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 5): 1247–1262.
- [6] Ritzel R M, Crapser J, Patel A R, et al. Age-associated resident memory CD8⁺T cells in the central nervous system are primed to potentiate inflammation after ischemic brain injury[J]. *Journal of Immunology*, 2016, 196(8): 3318–3330.
- [7] Sung Y H, Kim S C, Hong H P, et al. Treadmill exercise ameliorates dopaminergic neuronal loss through suppressing microglial activation in Parkinson's disease mice[J]. *Life Science*, 2012, 91(25/26): 1309–1316.
- [8] Jensen C S, Bahl J M, Østergaard L B, et al. Exercise as a potential modulator of inflammation in patients with Alzheimer's disease measured in cerebrospinal fluid and plasma[J]. *Experimental Gerontology*, 2019, 121: 91–98.
- [9] Fang Z H, Lee C H, Seo M K, et al. Effect of treadmill exercise on the BDNF-mediated pathway in the hippocampus of stressed rats[J]. *Neuroscience research*, 2013, 76(4): 187–194.
- [10] Mee-inta O, Zhao Z W, Kou Y M. Physical exercise inhibits inflammation and microglial activation[J]. *Cells*, 2019, 8(7): 691.
- [11] Ionescu-Tucker A, Cotman C W. Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease[J]. *Neurobiology of Aging*, 2021, 107: 86–95.
- [12] Kuhn H G, Toda T, Gage F H. Adult hippocampal neurogenesis: A Coming-of-age story[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2018, 38(49): 10401–10410.
- [13] Grimm S, Hoehn A, Davies K J, et al. Protein oxidative modifications in the ageing brain: Consequence for the onset of neurodegenerative disease[J]. *Free Radical research*, 2011, 45(1): 73–88.
- [14] Perluigi M, Di Domenico F, Giorgi A, et al. Redox proteomics in aging rat brain: Involvement of mitochondrial reduced glutathione status and mitochondrial protein oxidation in the aging process[J]. *Journal of Neuroscience research*, 2010, 88(16): 3498–3507.
- [15] Schmidlin C J, Dodson M B, Madhavan L, et al. Redox regulation by NRF2 in aging and disease[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2019, 134: 702–707.
- [16] Cogley J N, Moulton P R, Burniston J G, et al. Exercise improves mitochondrial and redox-regulated stress responses in the elderly: Better late than never![J]. *Biogerontology*, 2015, 16(2): 249–264.
- [17] Mock J T, Chaudhari K, Sidhu A, et al. The influence of vitamins E and C and exercise on brain aging[J]. *Experimental Gerontology*, 2017, 94: 69–72.
- [18] López-Otín C, Blasco M A, Partridge L, et al. The hallmarks of aging[J]. *Cell*, 2013, 153(6): 1194–1217.
- [19] Bernal G M, Peterson D A. Neural stem cells as therapeutic agents for age-related brain repair[J]. *Aging Cell*, 2004, 3(6): 345–351.
- [20] Zhang H, Kim Y, Ro E J, et al. Hippocampal neurogenesis and neural circuit formation in a cuprizone-induced multiple sclerosis mouse model[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2020, 40(2): 447–458.
- [21] Nicaise A M, Willis C M, Crocker S J, et al. Stem cells of the aging brain[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2020, 12: 247.
- [22] Ren R, Ocampo A, Liu G H, et al. Regulation of stem cell aging by metabolism and epigenetics[J]. *Cell Metabolism*, 2017, 26(3): 460–474.
- [23] Liu G H, Qu J, Suzuki K, et al. Progressive degeneration of human neural stem cells caused by pathogenic LRRK2[J]. *Nature*, 2012, 491(7425): 603–607.
- [24] Fu L, Xu X, Ren R, et al. Modeling xeroderma pigmentosum associated neurological pathologies with patient-derived iPSCs[J]. *Protein Cell*, 2016, 7(3): 210–221.
- [25] Isaev N K, Stelmashook E V, Genrikhs E E. Neurogenesis and brain aging[J]. *Reviews in the Neurosciences*, 2019, 30(6): 573–580.
- [26] Adusumilli V S, Walker T L, Overall R W, et al. ROS Dynamics delineate functional states of hippocampal neural stem cells and link to their activity-dependent exit from quiescence[J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(2): 300–314.
- [27] Kalamakis G, Brüne D, Ravichandran S, et al. Quiescence modulates stem cell maintenance and regenerative capacity in the aging brain[J]. *Cell*, 2019, 176(6): 1407–1419.
- [28] Ayhan F, Kulkarni A, Berto S, et al. Resolving cellular and molecular diversity along the hippocampal anterior-to-posterior axis in humans[J]. *Neuron*, 2021, 109(13): 2091–2105.
- [29] Franjic D, Skarica M, Ma S, et al. Transcriptomic taxonomy and neurogenic trajectories of adult human, macaque, and pig hippocampal and entorhinal cells[J]. *Neuron*, 2021, doi: 10.1016/j.neuron.2021.10.036.
- [30] D'Angelo M, Antonosante A, Castelli V, et al. PPARs

- and energy metabolism adaptation during neurogenesis and neuronal maturation[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, doi: 10.3390/ijms19071869.
- [31] Vieira M S, Santos A K, Vasconcellos R, et al. Neural stem cell differentiation into mature neurons: Mechanisms of regulation and biotechnological applications[J]. *Biotechnology Advances*, 2018, 36(7): 1946–1970.
- [32] Zhang W, Qu J, Liu G H, et al. The ageing epigenome and its rejuvenation[J]. *Nature Reviews: Molecular Cell Biology*, 2020, 21(3): 137–150.
- [33] Patel J, Baptiste B A, Kim E, et al. DNA damage and mitochondria in cancer and aging[J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(12): 1625–1634.
- [34] Gospodinov A, Vaissiere T, Krastev D B, et al. Mammalian Ino80 mediates double-strand break repair through its role in DNA end strand resection[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2011, 31(23): 4735–4745.
- [35] van der Horst G T, Meira L, Gorgels T G, et al. UVB radiation-induced cancer predisposition in Cockayne syndrome group A (Csa) mutant mice[J]. *DNA Repair*, 2002, 1(2): 143–157.
- [36] Katyal S, el-Khamisy S F, Russell H R, et al. TDP1 facilitates chromosomal single-strand break repair in neurons and is neuroprotective *in vivo*[J]. *The Embo Journal*, 2007, 26(22): 4720–4731.
- [37] Pao P C, Patnaik D, Watson L A, et al. HDAC1 modulates OGG1-initiated oxidative DNA damage repair in the aging brain and Alzheimer's disease[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 2484.
- [38] Harman D. The biologic clock: The mitochondria? [J]. *Journal of the American Geriatrics Society*, 1972, 20(4): 145–147.
- [39] Jang J Y, Blum A, Liu J, et al. The role of mitochondria in aging[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2018, 128(9): 3662–3670.
- [40] Reddy P H. Mitochondrial medicine for aging and neurodegenerative diseases[J]. *Neuromolecular Medicine*, 2008, 10(4): 291–315.
- [41] Reddy P H. Mitochondrial dysfunction in aging and Alzheimer's disease: Strategies to protect neurons[J]. *Antioxidants and Redox Signaling*, 2007, 9(10): 1647–1658.
- [42] Reddy P H, Reddy T P. Mitochondria as a therapeutic target for aging and neurodegenerative diseases[J]. *Current Alzheimer Research*, 2011, 8(4): 393–409.
- [43] Shigenaga M K, Hagen T M, Ames B N. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1994, 91(23): 10771–10778.
- [44] Bertoni-Freddari C, Baliotti M, Giorgetti B, et al. Selective decline of the metabolic competence of oversized synaptic mitochondria in the old monkey cerebellum[J]. *Rejuvenation Research*, 2008, 11(2): 387–391.
- [45] Fontana L, Partridge L, Longo V D. Extending healthy life span—from yeast to humans[J]. *Science*, 2010, 328(5976): 321–326.
- [46] Sahin E, Depinho R A. Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing[J]. *Nature*, 2010, 464(7288): 520–528.
- [47] Kumar S, Lombard D B. Finding Ponce de Leon's pill: Challenges in screening for anti-aging molecules[J]. *F1000Research*, 2016, doi: 10.12688/f1000research.7821.1.
- [48] 高杰, 沈成, 黄新河. 衰老的表观遗传调控机制[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2017, 33(11): 1098–1104.
- [49] Unnikrishnan A, Freeman W M, Jackson J, et al. The role of DNA methylation in epigenetics of aging[J]. *Pharmacology Therapeutics*, 2019, 195: 172–185.
- [50] Sellami M, Bragazzi N, Prince M S, et al. Regular, intense exercise training as a healthy aging lifestyle strategy: Preventing DNA damage, telomere shortening and adverse DNA methylation changes over a lifetime[J]. *Frontiers in Genetics*, 2021, 12: 652497.
- [51] Zhang F F, Cardarelli R, Carroll J, et al. Physical activity and global genomic DNA methylation in a cancer-free population[J]. *Epigenetics*, 2011, 6(3): 293–299.
- [52] Nakajima K, Takeoka M, Mori M, et al. Exercise effects on methylation of ASC gene[J]. *International Journal of Sports Medicine*, 2010, 31(9): 671–675.
- [53] Barrès R, Yan J, Egan B, et al. Acute exercise remodels promoter methylation in human skeletal muscle[J]. *Cell Metabolism*, 2012, 15(3): 405–411.
- [54] De Meireles L C, Bertoldi K, Cechinel L R, et al. Treadmill exercise induces selective changes in hippocampal histone acetylation during the aging process in rats[J]. *Neuroscience Letters*, 2016, 634: 19–24.
- [55] De Meireles L C F, Galvão F Jr, Walker D M, et al. Exercise modalities improve aversive memory and survival rate in aged rats: Role of hippocampal epigenetic modifications[J]. *Molecular Neurobiology*, 2019, 56(12): 8408–8419.
- [56] Fraga I, Weber C, Galiano W B, et al. Effects of a multimodal exercise protocol on functional outcomes, epigenetic modulation and brain-derived neurotrophic factor levels in institutionalized older adults: A quasi-experimental pilot study[J]. *Neural Regeneration Research*, 2021, 16(12): 2479–2485.

- [57] Grillari J, Hackl M, Grillari-Voglauer R. miR-17-92 cluster: Ups and downs in cancer and aging[J]. *Biogerontology*, 2010, 11(4): 501-506.
- [58] Menghini R, Casagrande V, Cardellini M, et al. MicroRNA 217 modulates endothelial cell senescence via silent information regulator 1[J]. *Circulation*, 2009, 120(15): 1524-1532.
- [59] Hu Z, Klein J D, Mitch W E, et al. MicroRNA-29 induces cellular senescence in aging muscle through multiple signaling pathways[J]. *Aging (Albany NY)*, 2014, 6(3): 160-175.
- [60] Guo Y, Li P, Gao L, et al. Kallistatin reduces vascular senescence and aging by regulating microRNA-34a-SIRT1 pathway[J]. *Aging Cell*, 2017, 16(4): 837-846.
- [61] Zeng Z, Liu Y, Zheng W, et al. MicroRNA-129-5p alleviates nerve injury and inflammatory response of Alzheimer's disease via downregulating SOX6[J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(22): 3095-3110.
- [62] Li Z, Chen Q, Liu J, et al. Physical exercise ameliorates the cognitive function and attenuates the neuroinflammation of Alzheimer's disease via miR-129-5p[J]. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2020, 49(2): 163-169.
- [63] Yoon J H, Abdelmohsen K, Gorospe M. Posttranscriptional gene regulation by long noncoding RNA[J]. *Journal of Molecular Biology*, 2013, 425(19): 3723-3730.
- [64] He Y, Qiang Y. Mechanism of autonomic exercise improving cognitive function of Alzheimer's disease by regulating lncRNA SNHG14[J]. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 2021, 36: 15333175211027681.
- [65] Modarresi F, Pedran Fatemi R, Razavipour S F, et al. A novel knockout mouse model of the noncoding antisense Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) gene displays increased endogenous BDNF protein and improved memory function following exercise[J]. *Heliyon*, 2021, 7(7): e07570.
- [66] D'anca M, Fenoglio C, Serpente M, et al. Exosome determinants of physiological aging and age-related neurodegenerative diseases[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2019, 11: 232.
- [67] Soria F N, Pampliega O, Bourdenx M, et al. Exosomes, an unmasked culprit in neurodegenerative diseases[J]. *Frontiers Neuroscience*, 2017, 11: 26.
- [68] Xu D, Tahara H. The role of exosomes and microRNAs in senescence and aging[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2013, 65(3): 368-375.
- [69] Sun F, Fu H, Liu Q, et al. Downregulation of CCND1 and CDK6 by miR-34a induces cell cycle arrest[J]. *FEBS Letters*, 2008, 582(10): 1564-1568.
- [70] Xu D, Takeshita F, Hino Y, et al. miR-22 represses cancer progression by inducing cellular senescence[J]. *The Journal of Cell Biology*, 2011, 193(2): 409-424.
- [71] Nair V D, Ge Y, Li S, et al. Sedentary and trained older men have distinct circulating exosomal microRNA Profiles at baseline and in response to acute exercise[J]. *Frontiers in Physiology*, 2020, 11: 605.
- [72] Chaturvedi P, Kalani A, Medina I, et al. Cardiosome mediated regulation of MMP9 in diabetic heart: Role of mir29b and mir455 in exercise[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2015, 19(9): 2153-2161.
- [73] Frühbeis C, Helmig S, Tug S, et al. Physical exercise induces rapid release of small extracellular vesicles into the circulation[J]. *Journal of Extracellular Vesicles*, 2015, 4: 28239.
- [74] Yang X, Yu D, Xue L, et al. Probiotics modulate the microbiota-gut-brain axis and improve memory deficits in aged SAMP8 mice[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2020, 10(3): 475-487.
- [75] Yoshimoto S, Mitsuyama E, Yoshida K, et al. Enriched metabolites that potentially promote age-associated diseases in subjects with an elderly-type gut microbiota[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1-11.
- [76] Boehme M, Guzzetta K E, Bastiaanssen T F, et al. Microbiota from young mice counteracts selective age-associated behavioral deficits[J]. *Nature Aging*, 2021, 1(8): 666-676.
- [77] Xia W J, Xu M L, Yu X J, et al. Antihypertensive effects of exercise involve reshaping of gut microbiota and improvement of gut-brain axis in spontaneously hypertensive rat[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1-24.
- [78] Mcfadzean R. Exercise can help modulate human gut microbiota[J/OL]. [2022-01-12]. https://scholar.colorado.edu/concern/undergraduate_honors_theses/m613mx95s.
- [79] Clauss M, Gérard P, Mosca A, et al. Interplay between exercise and gut microbiome in the context of human health and performance[J]. *Frontiers in Nutrition*, 2021, 8: 637010.
- [80] Kim B, Elzinga S E, Henn R E, et al. The effects of insulin and insulin-like growth factor I on amyloid precursor protein phosphorylation in in vitro and in vivo models of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiology of Disease*, 2019, 132: 104541.
- [81] Chennaoui M, Léger D, Gomez-merino D. Sleep and the GH/IGF-1 axis: Consequences and countermeasures of sleep loss/disorders[J]. *Sleep Medicine Reviews*, 2020,

- 49: 101223.
- [82] Gleeson M, Bishop N C, Stensel D J, et al. The anti-inflammatory effects of exercise: Mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2011, 11(9): 607–615.
- [83] Horowitz A M, Fan X, Bieri G, et al. Blood factors transfer beneficial effects of exercise on neurogenesis and cognition to the aged brain[J]. *Science*, 2020, 369(6500): 167–173.
- [84] Townsend L K, Macpherson R E K, Wright D C. New horizon: Exercise and a focus on tissue–brain crosstalk [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 2021, 106(8): 2147–2163.
- [85] 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]. *Nature Medicine*, 2019, 25(1): 165–175.
- [86] Pignataro P, Dicarolo M, Zerlotin R, et al. FNDC5/Irisin system in neuroinflammation and neurodegenerative diseases: Update and novel perspective[J]. *International Journal Molecular Sciences*, 2021, doi: 10.3390/ijms22041605.
- [87] Conboy I M, Conboy M J, Wagers A J, et al. Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment[J]. *Nature*, 2005, 433(7027): 760–764.
- [88] Mccay C M, Pope F, Lunsford W, et al. Parabiosis between old and young rats[J]. *Gerontologia*, 1957, 1(1): 7–17.
- [89] Middeldorp J, Lehallier B, Villeda S A, et al. Preclinical assessment of young blood plasma for Alzheimer disease [J]. *JAMA Neurology*, 2016, 73(11): 1325–1333.
- [90] De Miguel Z, Khoury N, Betley M J, et al. Exercise plasma boosts memory and dampens brain inflammation via clusterin[J]. *Nature*, 2021, 600(7889): 494–499.
- [91] Li X, Wang L, Zhang S, et al. Timing-Dependent Protection of Swimming: Exercise against d-Galactose-Induced Aging-Like Impairments in Spatial Learning/Memory in Rats[J]. *Brain Science*, 2019, 9(9): 236.
- [92] Villeda S A, Plambeck K E, Middeldorp J, et al. Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice[J]. *Nature Medicine*, 2014, 20(6): 659–663.
- [93] 王权, 王铸, 张振, 等. 单细胞测序的技术概述[J]. *中国医药导刊*, 2020, 22: 7.
- [94] Kan M, Shumyatcher M, Himes B E. Using omics approaches to understand pulmonary diseases[J]. *Respiratory Research*, 2017, 18(1): 1–20.
- [95] 崔凯, 吴伟伟, 刁其玉. 转录组测序技术的研究和应用进展[J]. *生物技术通报*, 2019, 35(7): 1–9.
- [96] Lee M, Cho H S, Yoon K J, et al. Exercise-induced changes of gene expression in the cerebellum of aged mice[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, 521(4): 952–956.
- [97] Sanfilippo C, Musumeci G, Castrogiovanni P, et al. Hippocampal transcriptome deconvolution reveals differences in cell architecture of not demented elderly subjects underwent late-life physical activity[J]. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 2021, 113: 101934.

Exercise intervention of brain aging: New progress and revisit

LI Xue, SUN Junzhi, JIN Yu, WANG Lu

School of Sports Medicine and Health, Chengdu Sport University, Chengdu 610041, China

Abstract The aging and the chronic diseases caused by the aging are an urgent social problem in facing the ever increased aging population. This paper reviews the complex biological mechanisms of the brain aging: the glial cell activation and the inflammatory response, the oxidative stress damage, the stem cell depletion, the DNA repair damage, the mitochondrial dysfunction and other related issues. The emerging methods in the field of the exercise and the brain health in recent years include the research and applications of the epigenetics, the exosomes, the intestinal flora, the exercise factors, the allogeneic symbiosis, and the omics analysis. In the meantime, it is suggested that the aging is not a disease, and it is proposed to pay attention to the problem of the exercise pills and the feasibility of the transformation from basic to clinical of the exercise intervention of the brain aging. In the future, it would be a challenging task for scientists and exercise professionals to explore and develop precise exercise prescriptions for delaying the brain aging.

Keywords exercise; brain aging; active health; aging; exercise factor ●



(责任编辑 卫夏雯)