

复方中药防治慢性心力衰竭的发展浅析

常丽萍¹ 魏 聪^{1,2} 贾振华¹ (河北医科大学,石家庄 050017)

(关键词) 慢性心力衰竭;复方中药;发展瓶颈;系统科学

(中图分类号) R543 (文献标识码) A (文章编号) 1005-9202(2016)16-4102-04; doi: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.16.109

美国华盛顿大学健康指标与评估研究所(IHME)最近公布的调查数据显示,缺血性心脏病已成为全球三大主要死亡原因之一^[1]。据统计^[2]2011年全世界每3人中就有1人死于心血管疾病,即每天超过2150人死于心血管疾病,可见心血管疾病已经成为威胁人类健康的重大公共卫生问题。慢性心力衰竭作为心血管疾病的终点站,是各种心脏疾病导致心功能不全的一种综合征,被喻为“心脏病最后的大战场”^[3]。据世界卫生组织(WHO)统计,欧洲65岁以上人群慢性心力衰竭发病率达到6%~10%,5年死亡率可达67%,与恶性肿瘤相仿,预计至2020年以慢性心力衰竭与脑卒中为代表的心脑血管病将成为全球致死和致残的首要原因^[4]。我国慢性心力衰竭发病率呈逐年上升趋势,目前约有心力衰竭患者400万,2014年由中华医学会心血管病学分会发布的《中国心力衰竭诊断和治疗指南》中明确表示心力衰竭是各种心脏疾病的严重和终末阶段,发病率高,是当今最重要的心血管病之一^[5]。

1 慢性心力衰竭已成为人类健康的重大威胁,亟需有效干预策略和治疗药物

针对慢性心力衰竭的防治,2012年欧洲心脏病学会提出建议,指出慢性心力衰竭需要多种药物联合治疗的同时还需要加入非药物治疗,如控制心血管病的危险因素,改善生活方式等^[6]。2013年美国心脏病学会基金会(ACCF)和美国心脏协会(AHA)联合发布的心力衰竭治疗指南中,更加重视患者个体和调整生活方式与药物相结合^[4]。然而,慢性心力衰竭是一个多因素相互作用的复杂病理过程,其发生发展与血流动力学、神经激素、遗传因素、能量代谢等因素均有关系。最近研究表明^[7]心肌病理性重构、心肌死亡(坏死、凋亡、自噬等),以及神经内分泌系统过度激活所导致的一系列反应,成为慢性心力衰竭不断恶化的关键因素。针对血流动力学改变、心室重构、心肌细胞凋亡、RAAS系统激活等复杂病理因素,纵观近十几年来国际上治疗慢性心力衰竭的药物,尤其是具有临床循证医学证

据的药物少有进展,并无显著突破。

可见,慢性心力衰竭的防治形式十分严峻,进一步探究其发病机制,寻求有效干预策略和治疗药物,是防治慢性心力衰竭,提高临床疗效的重中之重。

2 复方中药在慢性心力衰竭防治中的作用日益凸显

中医药因着眼于整体辨证和调节,能够促进各脏器之间的功能恢复,调整内环境紊乱,减少联用的西药数目和用量,降低不良反应,提高患者的生活质量等方面具有优势和特色,在慢性病防治中的作用日益显现出来,尤其是在心血管病的防治方面占据重要地位^[8]。目前,国内外大量文献报道以中医理论指导下的中药汤剂如茯苓四逆汤、苓桂术甘汤、瓜蒌薤白半夏汤、真武汤等,以及许多中成药、自拟中药方剂、制剂等复方中药对于慢性心衰的防治有良好的临床疗效,可以有效地干预心衰的部分病理机制,体现了“整体调节”的治疗优势,逐渐受到重视。最近完成的复方中药芪苈强心胶囊治疗慢性心衰有效性与安全性临床循证研究,结果证实治疗慢性心力衰竭的临床有效性和安全性^[9]。结果发表在《Journal of the American College of Cardiology》上,编辑部同期配发述评《让衰竭的心脏更加强健—中国传统医学给我们的启示》文中^[10]指出“现在这项富有前景的研究表明,利用最新科技研究传统中药活性成分开启了心力衰竭治疗协同作用的希望之门,这是一个挑战,对此我们应该热烈拥抱”,成为防治慢性心力衰竭的代表性中药之一^[11-13]。

然而,无论是芪苈强心胶囊,还是其他的复方中药均面临着一个共同的问题:缺乏药效物质和作用机制相结合对其发挥效应的科学阐释,成为影响快速发展的瓶颈。中药对疾病的治疗作用,主要依赖于其中的活性物质所表现出来的多靶点、多途径整合作用,即对机体中多个代谢通路同时进行调节以发挥综合治疗作用^[14-16]。在慢性、多基因、复杂性、难治性疾病的治疗中,比单成分、单靶点的药物具有明显的疗效优势^[17,18]。但是,由于中药发挥药效的成分复杂,涉及原形成分和次生代谢产物,而现有的“点对点”研究方法和策略,对芪苈强心胶囊这类复方中药的研究带来困难。目前对于复方中药的研究仍然停留在中药有效成分的分离、鉴定和作用机制的挖掘与探索,缺乏这两者之间的有效“对接”,这也成为复方中药难以实现现代化和国际化的瓶颈之一。中药有效成分复杂,药效作用多途径、多靶点,这种难以阐述明确的现状,成为获得国际认可的壁垒,亦是阻碍临床应用的关键所在。

在面对国内外医学界对复方中药临床疗效不断关注的同时,在现代生物科学背景下,如何建立既能体现中药自身特点

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)资助项目(2012CB518606)

1 河北以岭医院国家中医药管理局中医络病学重点学科

2 河北以岭医药研究院络病研究与创新中药国家重点实验室 国家中医药管理局络病重点实验室 河北省络病重点实验室

通讯作者:贾振华(1975-),男,博士生导师,主要从事心脑血管病防治研究。

第一作者:常丽萍(1982-),女,在读博士,主要从事心脑血管病防治研究。

和优势,同时又能被国际医学界接受,且能够广泛应用于有效成分辨识、作用机制阐明的系统性研究方法,成为中医药现代化和国际化发展的有效途径之一,对于心力衰竭这类慢性病的防治亦具有重大意义。

3 系统生物学、生物信息学等前沿科学为解决复方中药发展的共性问题提供契机

系统生物学是研究生物系统中所有组成成分(基因、蛋白质、代谢物等)的构成,以及在遗传、环境、药物刺激等因素变化时,分析这些组分间相互关系的学科。随着研究的不断深入,人们逐渐认识到大多数疾病是复杂的、多因素的系统性疾病,而药物对人体的作用亦是一个复杂的生物网络调节过程^[19]。系统生物学的整体观和系统论的理论思想与中医药传统理论最具特色的“整体观”、“动态观”、“辩证观”不谋而合,因此为解决中药复方的体系研究瓶颈带来了希望,系统生物学也成为沟通中医药与现代医药研究的桥梁。

3.1 代谢组学对于复方中药的现代化研究提供了技术平台

代谢组学作为系统生物学的重要组成部分,主要研究内源性代谢物质及其在内外因素不断变化时发生的效应规律,对于复方中药的现代化研究提供了技术平台。代谢组学研究的核心思想在于整合应用高通量仪器平台定性表征和定量测定生物体内的内源性代谢产物,通过目标代谢产物和代谢通路表达模式的变化来诠释生物学事件发生的分子表型和机制^[20]。从系统生物学的角度看,疾病是因蛋白质网络、基因调节网络以及体内平衡被“扰动”所致,而小分子的产生和代谢就是这一系列变化的最终结果,它能够更准确地反映动态的生物体系功能活动状态。鉴于代谢组学的整体性研究和中医药作用理念高度相关,现已广泛应用于解决中医药复杂性科学问题^[21-22]。当机体内外环境发生变化时,体内细胞应对疾病和药物治疗而产生内源性代谢物变化,此时对体液和组织进行代谢组学分析可以进行内源性代谢物监测^[23],与传统诊断方法相比具有潜在优势,能够及时发现对疾病诊断和治疗有影响的相关生物标志物^[24-25]。代谢组学作为一种系统方法,不仅可以研究药物本身的代谢物变化,更重要的是可以研究药物引起的内源性代谢物变化,从而直接反映体内生物化学过程和状态变化,并通过辨识“代谢指纹”的变化,进而阐明药物的作用靶点或受体。目前,已报道了冠状动脉疾病等疾病的代谢“指纹”及其相关作用靶点^[26]。

代谢组学研究以多种分析技术联用具有明显的优势,能够快速、准确的对待测组分的定性、定量分析测定,已成为研究趋势^[27-28]。目前应用 HPLC、GC-MS 等方法可以检测到体内各种异前列烷类以及各自的前列腺素异构体,类花生酸类物质,多种不饱和脂肪酸(PUFA),由鞘氨醇、二氢鞘氨醇类及其磷酸化形式的脂质类及有机酸、脂肪酸、糖类、胺和复杂生物基质中主要代谢物,反映机体氧化和硝化应激、Oxylipin 代谢等过程,被简称为氧化与硝化应激、Oxylipin 和 GC-MS 代谢组学三大技术平台,涵盖了目前心血管领域主要的代谢物监测。由于代谢组学所产生的原始谱图复杂、信息量大,不可能通过简单的图谱比较方式来指认差异代谢物,因此需要借助化学计量学和生物

信息学方法对原始数据进行信息挖掘和整合,一般包括模型的识别,主成分分析(PCA)、偏最小二乘法-判别分析(PLS-DA)、随机森林等,采用有效的数据分析和模式识别方法在代谢组学数据分析中是必不可少的,选用随机森林算法不仅可以有效地发掘样本代谢产物中的差异,而且能够提供变量间的相互作用关系,帮助寻找潜在的生物标志物。通过对各类生物样本代谢物进行检测,实现对代谢产物精确的定性定量分析,并结合有效的模式识别方法进行样本间差异性分析、代谢物随时间变化的情况,以及样本的准确分类,并从中筛选出存在显著性差异的代谢物质(即潜在的生物标志物),并将这些代谢信息与病理过程中的生化反应、调控因素等关联起来,从而实现从系统生物学角度诠释机体代谢过程和疾病特异性标志物。代谢组学具有非破坏性“整体性”动态性等特点,可以系统研究代谢网络的整体性和动态性变化,有效了解中药复方引起的内源性代谢物变化。

3.2 代谢组学整合生物信息学方法开辟复方中药研究新领域

早在1956年美国田纳西州 Gatlinburg 召开的首次“生物学中的信息理论讨论会”上,便产生了生物信息学的概念。随后生物信息学快速发展,并迅速应用到组学、免疫学、药物研发、复杂疾病防治等生命科学的各个科研领域,取得显著进展,极大地推动了生命科学的研究和产业发展。2013年 Nature 杂志报道,纽约大学朗格医学中心的药理学家 Timothy Cardozo 及其团队开展了人类有史以来最大规模的药物对接计算机模拟工作^[29],评价了药物分子与570种人类蛋白质的7000多个结构“口袋”结合能力的强弱,对中药活性成分与发挥药效的分子机制相结合提供了广阔的数据信息。目前,中药研究领域的科学家在中药信息化建设方面进行了大量工作,构建了大量中药数据库,如 TCMID、TCM Database@Taiwan 数据库^[30-31]等,均收录了中药及其主要化学成分等内容,成为当前识别药物靶点的生物信息学重要方法。Liang 等^[32]基于 UPLC-TOF-MS 代谢组学技术,研究中药治疗大鼠心肌梗死的作用机制,通过对尿液样本的代谢组学分析,发现对三羧酸循环以及磷酸戊糖途径具有显著调节作用,应用数据库信息进而揭示该中药可通过调节心肌能量代谢来预防心肌梗死的发生。Lv 等^[33]结合代谢组学和生物信息学技术研究发现,中药复方对与心肌缺血有关的22个生物标志物有显著的调节作用并初步诠释了其治疗心肌缺血的作用机制。可见,代谢组学整合选择性生物信息学方法对于中药复方机制的研究提供了新契机,对于明确中药复方的代谢途径、活性物质及其作用机制具有重大意义,正成为纵跨不同学科、不同领域国内外专家学者研究的热点。

综上,代谢组学和生物信息学的引入与发展,为中药复方的现代化研究提供了全新的技术手段,随着研究技术的不断革新,其在中药复方研究领域必有广阔的研究和应用前景。在继承和发扬中医药优势特色的基础上,充分利用现代科学技术解读中医药内涵成为亟待解决的任务,建立沟通中医药与现代医学这两种科学体系的桥梁成为现代生命科学领域的重要课题^[34]。基于慢性心力衰竭这一临床难治性疾病的防治需求,以及国内外关于中医药研究的进展和现状,在多学科、多领域共同发展的背景下,结合代谢组学和生物信息学方法诠释复方

中药的药效物质和作用机制之间的相关性,是对中医药发展的全新探索,更对提高心血管疾病防治水平具有重大意义。希冀多学科、多领域间交叉给予防治慢性心力衰竭的复方中药研究带来新的曙光,真正推向中医药国际化和现代化发展。

4 参考文献

- 1 Yang G, Wang Y, Zeng Y *et al.* Rapid health transition in China, 1990–2010: finding from the Global Burden of Disease Study (J). *Lancet*, 2013; 381(9882): 1987–2015.
- 2 Helou TN, Santos RD, Laurinavicius AG *et al.* Abstract p060: factors affecting cardiovascular risk perception in subjects submitted to a routine health evaluation (J). *Circulation* 2015; 131: AP060.
- 3 Bamani GV, Uber PA, Mehra MR. Chronic heart failure: contemporary diagnosis and management (J). *Mayo Clin Proc* 2010; 85(2): 180–95.
- 4 Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B *et al.* 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (J). *Circulation* 2013; 128: e240–e327.
- 5 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014 (J). *中华心血管病杂志* 2014; 4(2): 98–104.
- 6 McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC (J). *Eur Heart J*, 2012; 33(14): 1787–847.
- 7 Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science (J). *Lancet* 2011; 378(9792): 704–12.
- 8 Li XL, Zhang J, Huang J *et al.* A multicenter randomized double-blind parallel-group placebo-controlled study of the effects of Qiliqiangxin capsules in patients with chronic heart failure (J). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(12): 1065–72.
- 9 陈灏珠. 心血管疾病中医药治疗的问题和对策 (J). *中华心血管病杂志* 2011; 39(8): 693.
- 10 W. H. Wilson Tang, Yanming Huang. Cardioprotective modulation in heart failure insights from traditional Chinese medicine (J). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(12): 1073–4.
- 11 De Maria AN, Adler ED, Bax JJ *et al.* Highlights of the year in JACC 2013 (J). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(6): 570–602.
- 12 Tao H, Shen S, Fu S *et al.* Traditional Chinese medication Qiliqiangxin attenuates cardiac remodeling after acute myocardial infarction in mice (J). *Sci Rep* 2015; 5: 8374.
- 13 Hao PP, Jiang F, Chen YG *et al.* Traditional Chinese medication for cardiovascular disease (J). *Nature Rev Cardiol* 2014; 12: 177.
- 14 Lu X, Xiong Z, Li J *et al.* Metabonomic study on Kidney–Yang Deficiency syndrome and intervention effects of Rhizoma Drynariae extracts in rats using ultra performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry (J). *Talanta* 2011; 83(3): 700–8.
- 15 Yang M, Chen JL, Xu LW *et al.* Navigating traditional Chinese medicine network pharmacology and computational tools (J). *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 731969.
- 16 Chen R, Moriya J, Yamakawa J *et al.* Traditional Chinese medicine for chronic fatigue syndrome (J). *Evid Based Complement Alternat Med*, 2010; 7(1): 3–10.
- 17 Zhong Y, Deng Y, Chen Y *et al.* Therapeutic use of traditional Chinese herbal medications for chronic kidney diseases (J). *Kidney Int* 2013; 84(6): 1108–18.
- 18 Chiu PH, Hsieh HY, Wang SC. Prescriptions of traditional Chinese medicine are specific to cancer types and adjustable to temperature changes (J). *PLoS One* 2012; 7(2): e31648.
- 19 Reardon S. Project ranks billions of drug interactions (J). *Nature* 2013; 503: 449–50.
- 20 Li Y, Liu H, Wu X *et al.* An NMR metabolomics investigation of perturbations after treatment with Chinese herbal medicine formula in an experimental model of sepsis (J). *OMICS* 2013; 17(5): 252–8.
- 21 Liang X, Chen X, Liang Q *et al.* Metabonomic study of Chinese medicine Shuanglong formula as an effective treatment for myocardial infarction in rats (J). *J Proteome Res* 2011; 10(2): 790–9.
- 22 Liu X, Zhang S, Lu X *et al.* Metabonomic study on the antiosteoporosis effect of Rhizoma Drynariae and its action mechanism using ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (J). *J Ethnopharmacol* 2012; 139(1): 311–7.
- 23 Ooga T, Sato H, Nagashima A *et al.* Metabolomic anatomy of an animal model revealing homeostatic imbalances in dyslipidaemia (J). *Mol Biosyst* 2011; 7(4): 1217–23.
- 24 Winder CL, Cornell R, Schuler S *et al.* Metabolic fingerprinting as a tool to monitor whole-cell biotransformations (J). *Anal Bioanal Chem*, 2011; 399(1): 387–401.
- 25 Tong X, Sun H, Yan GL *et al.* Evaluation study on urine metabolomics in yinhuang rat model induced by triplet factors of rhubarb, ethanol and α -naphthylisothiocyanate (J). *Chin J Integr Med* 2011; 17(5): 369–75.
- 26 Shah SH, Kraus WE, Newgard CB. Metabolomic profiling for the identification of novel biomarkers and mechanisms related to common cardiovascular diseases: form and function (J). *Circulation* 2012; 126(9): 1110–20.
- 27 Zhang M, Deng M, Ma J *et al.* An evaluation of acute hydrogen sulfide poisoning in rats through serum metabolomics based on gas chromatography-mass spectrometry (J). *Chem Pharm Bull* 2014; 62(6): 505–7.
- 28 Lee DK, Lim DK, Um JA *et al.* Evaluation of four different analytical tools to determine the regional origin of *Gastrodia elata* and *Rehmannia glutinosa* on the basis of metabolomics study (J). *Molecules* 2014; 19(5): 6294–308.
- 29 Reardon S. Project ranks billions of drug interactions (J). *Nature* 2013; 503: 449–50.
- 30 Xue R, Fang Z, Zhang M *et al.* TCMID: traditional Chinese medicine integrative database for herb molecular mechanism analysis (J). *Nucleic Acids Res* 2013; 41(Database issue): D1089–95.
- 31 Chen CY. TCM Database@ Taiwan: the world's largest traditional Chinese medicine database for drug screening in silico (J). *PLoS One*, 2011; 6(1): e15939.
- 32 Liang X, Chen X, Liang Q *et al.* Metabonomic study of Chinese medicine Shuanglong formula as an effective treatment for myocardial infarction in rats (J). *J Proteome Res* 2011; 10(2): 790–9.
- 33 Lv YH, Liu XR, Yan SK *et al.* Metabolomic study of myocardial ischemia and intervention effects of Compound Danshen Tablets in rats using

ultra-performance liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry (J). J Pharm Biomed Anal 2010; 52(1): 129-35.

34 Wang X, Sun H, Zhang A *et al.* Potential role of metabolomics approaches in the area of traditional Chinese medicine: as pillars of the bridge

between Chinese and Western medicine (J). J Pharm Biomed Anal 2011; 55(5): 859-68.

(2016-02-19 修回)

(编辑 徐杰)

运动对阿尔茨海默病的影响

唐光旭 赵丽¹ 王大涛 范江江 (河西学院体育学院,甘肃 张掖 734000)

(关键词) 阿尔茨海默症; 运动; 延缓衰老

(中图分类号) G804.2 (文献标识码) A (文章编号) 1005-9202(2016)16-4105-03; doi: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.16.110

阿尔茨海默病(AD)是一种以老年斑(SP)、神经纤维缠结(NFT)、神经元死亡为特征性病理改变,以慢性、进行性记忆减退、认知障碍、行为改变为主要临床表现,最终导致痴呆和死亡的神经退行性疾病^[1]。据统计^[2]目前约50%的70岁以上的人正承受AD的折磨。在我国,通过北京、上海等39个地区4万多名中老年人的调查^[3]显示,55岁以上人群AD患病率接近3%,65岁以上人群患病率超过5%。目前,临床上尚无有效根治AD的方法,预防是最好的手段。研究证明运动可以提高脑功能,促进AD等神经变性疾病的恢复。本文综述运动对AD的影响。

1 AD的发病机制

AD发病机制十分复杂,目前有以下学说: A β 淀粉样蛋白级联学说、中枢胆碱能学说、兴奋性氨基酸毒性学说、Tau蛋白学说、钙代谢紊乱学说、铝中毒学说等,其中A β 沉积被认为是最重要的发病机制^[4]。A β 是正常神经细胞内的代谢产物,对神经元并无毒性作用,但A β 聚集后会形成纤维状不溶性多肽,产生对神经细胞的毒害作用。体内A β 包括A β_{1-40} 和A β_{1-42} ,后者更易发生聚集,毒性也更强。它们可引起氧化应激损伤^[5,6],扰乱细胞内钙平衡,诱导神经元Tau蛋白磷酸化,加重兴奋性氨基酸的神经毒性,诱导神经元凋亡,抑制海马长时程增强(LTP)^[7,8],破坏神经递质系统^[9],参与AD脑的病理形成。在研究^[10]中发现AD患者的广泛脑区尤其是皮层和海马的突触变性和神经元死亡。海马是中枢神经系统中与学习和记忆关系较为密切的结构之一,也是SP聚集的主要部位。海马的LTP被认为是反映信息储存过程中突触可塑性的重要电生理指标。LTP是由高频强直刺激作用于兴奋性突触前传入通路时诱发的该突触传递效率长时间增强现象,被认为在细胞水平参与学习和记忆的形成。LTP强化记忆的形成,广泛用于学习和记忆的电生理研究。

基金项目: 十二五科技支撑计划课题(No. 2012BAK21B03)

¹ 北京体育大学运动人体科学学院

通讯作者: 赵丽(1970-),女,博士,教授,主要从事运动生理学研究。

第一作者: 唐光旭(1976-),男,硕士,副教授,主要从事运动生理学研究。

2 流行病学调查

流行病学研究发现,积极参与体育锻炼的生活方式或规律运动可以降低诸如心血管疾病、II型糖尿病、癌症、AD等与年龄相关的一些疾病的危险性,预防骨质疏松,提高老年人生活质量^[11-15]。研究^[15]发现运动可以改善帕金森病(PD)大鼠模型的行为和神经化学损伤。同时很多研究^[16]证明缺乏运动明显增加AD的发生率。运动伴随的肌肉活动可以增加不同脑区的毛细血管供血,进而增加神经元的代谢和氧的摄取,并且体力锻炼可以上调神经营养因子,这不仅增强脑功能,而且在细胞存活和增强机体对各种应激的抵抗能力都有重要作用。Radak等^[17]研究证明规律运动可提高大鼠的认知功能,降低脑的氧化损伤;而一次性力竭运动可引起骨骼肌、肝脏和肾脏的氧化损伤,但对脑组织却无损伤;给大鼠进行中等强度、大强度、超强度的训练,发现甚至在大强度、超强度的训练条件下,都可改善脑功能。有关运动对海马LTP影响的实验^[18]发现不同的运动方式均可增加海马齿状回LTP的发放。Adlard等^[19]发现体育锻炼可以降低A β 转基因小鼠脑中A β 的含量。Lazarov等^[20]研究也支持这一现象,他们发现运动训练不但可降低AD转基因鼠的A β 含量,还可减少A β 沉积。

3 运动与自由基

活性氧(ROS)是机体有氧代谢的生理产物,它一方面发挥生物学功能作用,参与机体信号转导、物质代谢、启动凋亡发生、刺激机体的抗氧化体系和修复体系,另一方面又具有细胞毒性,参与动脉粥样硬化、癌症、缺血/再灌注损伤、炎症、神经变性型疾病如AD、PD等的病理过程;在运动过程中ROS的产生增多,伴随着脂质、蛋白质、DNA的氧化损伤^[21-23]。越来越多的流行病学资料^[24]证明运动明显地降低了很多与氧化应激密切相关疾病的发生率,积极参与体育锻炼可以延长平均寿命。ROS可分别通过Ras、Rac和细胞分裂调控蛋白(Cdc)42途径激活细胞外信号调节激酶(ERK)、C-Jun氨基末端激酶(JNK)和p38促分裂原活化蛋白激酶(MAPK),最终引起核转录因子(NF)- κ B和转录激活蛋白(AP)-1转录靶基因。

4 运动对AD的影响

Yoshitake等^[25]研究表明适当规律的身体活动能够预防