

综 述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002348

运动改善认知功能研究进展

郭晓征, 王 兴

(上海体育学院体育教育训练学院人类运动能力开发与保障重点实验室, 上海 200438)

【摘要】神经退化(neurol degeneration, ND)是一类常见的增龄性神经退行性改变,会影响记忆和执行功能。多项研究表明 ND 涉及广泛的脑区神经退行性改变。长期运动可以改善认知老化人群大脑皮质的功能活动性,其潜在的生理学机制可能是运动促进海马区脑源性神经营养因子的表达,进而起到改善认知功能的作用。本文综述了运动对认知老化不同脑区功能的影响及神经学机制、有效的运动形式及负荷对认知功能的改善作用。

【关键词】认知老化;运动;脑区

【中图分类号】G807.0

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-06-14

Advances of exercise for improving cognition

Guo Xiaozheng, Wang Xing

(Key Laboratory of Human Sports Ability Development and Guarantee, School of Physical Education and Training, Shanghai Sports University)

【Abstract】Neuronal degeneration(ND) is a common aging neurodegenerative disorder that affects human's memory and executive function. A number of studies have shown that ND involves extensive degenerative changes in the brain. Long-term exercise can improve corticocerebral functional activeness in aged people, which may have a potential physiological mechanism of promoting the expression of brain-derived neurotrophic factor in hippocampus region and further improve the cognitive function. This paper reviewed that effects of exercise on the function of different brain regions as well as its neurological mechanism, and improvement of effective exercise and loading on cognitive function.

【Key words】cognitive aging; exercise; encephalic region

神经退化是以认知功能衰退等为特征的脑老化。原发性的神经退化是认知功能障碍的前期表现,主要表现为情境记忆、工作记忆、信息处理速度下降,并排除其他精神疾病或药物等因素的影响。研究发现,长期加剧的神经退化会逐渐加重影响人的记忆和执行功能,降低生活质量,还会增加轻度认知障碍的风险。神经退化并非特定脑区的结构功能下降,而是涉及多个脑区的结构或功能的退行性改变,以及大脑皮质功能活动性的降低^[1]。

运动可以改善大脑前额叶皮质区域、大脑中轴线上皮质区域、大脑边缘皮质的功能活动性,进而起到改善认知老化人群认知功能的作用,这可能与运动通过刺激心肺功能提高有氧能力相关^[2-4]。其次, fNIRS 研究表明运动改善大脑皮质的功能活动具有区域性的特点,运动增加大脑血氧含量,在此过程中促进了大脑结构及功能连接的适应性改变^[5]。动物实

验表明,其潜在的机制可能与运动增加脑源性神经营养因子相关,不同脑区皮质活动性及认知功能受到运动强度和运动持续时间的影响,运动负荷过大,大脑为保持能量平衡,相关的脑区会受到抑制,影响认知功能^[6]。

本文综述了运动提高神经退化人群大脑皮质活动性的影响因素及其生理学机制,为运动与神经退化的研究提供理论依据。

1 神经退化

神经退化过程中,认知功能下降,集中表现在工作记忆功能、执行功能降低,这些能力的下降极大地影响了老化人群的生活质量。认知中的执行控制过程包括计划、安排、工作记忆、抑制过程和多任务,这些过程均发生随着时间推移的退行性改变^[2,7]。

神经退化人群通常表现在主观表达的记忆不集中、注意力下降、信息处理速度减慢等认知功能减退的现象^[8-10]。认知功能常用的测试方法包括:斯特鲁普任务(Stroop 任务);迷你情绪状态检测(mini-mental state examination, MMSE);语言流利度测试(verbal fluency test, VFT);额叶功能评定(frontal assessment battery, FAB);威斯康汀卡片测试(Wisconsin card

作者简介:郭晓征, Email: balletvideo@163.com,

研究方向:运动与健康促进。

通信作者:王 兴, Email: suswangxing@163.com。

基金项目:上海市人类运动能力开发与保障重点实验室(上海体育学院)资助项目(编号:11DZ2261100)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20191118.1659.004.html>
(2019-11-19)

sorting test administered on the computer, WCST) 和灵敏度测试 (the “Kana-Hiroi” test, KHT)。通过这些测试发现, 神经退化人群存在广泛的认知功能衰退。研究表明神经退化人群的静息态脑区皮质活动性相对较弱, 也与蒙特利尔认知评估量表、迷你情绪心境量表等认知量表的分值呈正相关^[11-14, 19-23]。

2 运动对大脑皮质活动性的影响

神经退化过程伴随皮质活动性降低。这些皮质包括前额叶皮质、大脑中轴线上皮质区和大脑边缘皮质的功能活动。前额叶皮质通常包括前额叶的中部、上部、腹外侧及前扣带回, 涉及工作记忆和执行功能^[5, 24-25]。前额叶皮质是与工作记忆相联系的关键脑区, 额叶的重要脑区是前扣带回 (anterior cingulate cortex, ACC), 与认知控制和情绪密切相关。动物学实验也进一步验证了前额叶背外侧和 ACC 的重要关系, ACC 参与诸多重要认知、感知和情绪处理等大脑功能^[11, 15-17]。大脑中轴线上的皮质区主要包括前额叶内侧区、海马区、部分颞叶等, 这些区域活动性增加和认知能力的提高具有一致性。大脑的边缘区域主要包括前扣带回、岛叶、杏仁核等。大脑的前扣带回属于大脑的边缘系统, 并与大脑结构上主导的感官加工、自动化、情绪、认知信息相关。

有氧能力的改善与大脑皮质区域的激活呈正相关^[12, 18]。有氧能力是指机体摄取和利用氧的能力。有氧能力越强, 大脑在完成特定工作任务过程中的激活程度越高^[1, 7, 13-14]。研究发现, 人体的有氧能力改善, 能够提高大脑皮质区域的功能连接和执行功能 (威斯康汀的卡片分类测试和任务转换测试的提高相一致), 且大脑皮质区域额叶激活程度是有氧体能水平和执行功能之间的重要中介变量。在中老年人中, 认知表现随着年龄的增加逐渐下降, 身体活动可以增强老年人的有氧能力。在老年人中, 这可能是由于心肺功能的改善所致的有氧能力提高, 增加了循环血量^[19, 21, 23, 26-27]。

运动改善大脑皮质的功能活动具有区域性的特点^[20, 28]。通过不同类型的运动干预, 探究阿尔茨海默病患者大脑功能连接变化的研究发现, 有氧运动和抗阻运动对不同脑区的激活程度及认知功能存在差异^[30-31], Zhang R 等^[29]发现, 有氧运动使海马和扣带回功能连接增强。另外一些研究还发现, 运动使海马与某些脑区的功能连接改善。通过功能磁共振研究, Burdette JH 等^[25]发现, 通过 4 个月的运动干预验证了有氧运动可以使老年人海马区的血流量增加。利用全脑网络联结分析发现, 海马和前扣带回联结增强, 认知功能提高。这些结果的不同可能与运动形式、认知任务、个体认知水平等因素相关。

不同脑区皮质活动性及认知功能受到运动强度和运动持续时间的影响。fNIR 研究表明, 抗阻运动过程中, 运动强度的增加, 神经及血管的耦合机制增加, 大脑血流增加。前额叶血流和血氧的不断增多也表明了神经激活程度的增加, 尤为重要是在抗阻运动过程中, 运动负荷 (运动次数、间隔时间) 影响大脑血流和血氧含量^[12, 24], 这可能是运动通过皮质活动性影响认知功能的生物学机制。大强度的抗阻运动过程可以极大地增加大脑的血流灌注, 并于其后的呼吸共同发挥作

用, 降低大脑的血氧含量, 这也是解释举重运动员偶尔出现暂时性眩晕的内在机制。此外, 运动的时间变化会引起肌肉脑血流模式发生变化。而一次性的力竭运动和长时间运动更容易引发运动疲劳, 能量需求无法满足高强度的神经激活, 这种能量的不平衡最终导致大脑氧化及代谢降低^[3, 13]。此时, 伴随的是代谢产物的产生、堆积得不到及时有效的清除和降解, 大脑血氧含量整体下降。运动疲劳影响大脑血氧含量, 可能是由于在运动过程中, 需要运动系统、感觉系统 (视觉、听觉、触觉、本体感觉) 的持续活动。由于认知加工的竞争, 大脑为了平衡有限的资源分配, 抑制相关功能的神经支配活动, 伴随大脑血氧含量的下降。例如, 在长时间的骑行过程中, 双手的协调和认知任务同时发生, 在此过程中就会出现相应脑区的功能减退状态^[20]。Dietrich CM 等^[23]通过设计被试高度集中的协调任务完成之后, 探究疲劳之后在静息状态下, 大脑皮质激活状态和认知加工之间的关系, 发现前额叶血氧含量的下降会削弱与前额叶相关的生理和心理加工。这可能与前额叶神经长时间激活、疲劳之后的抑制相关。即运动过程中由于某一脑区激活, 为保持能量平衡, 相关脑区会受到抑制, 而随着运动时间的延长, 激活的脑区由于能耗增加, 最终也会受到抑制。Subudhi AW 等^[12]通过使用多通道的 NIRS 设备, 同时记录前额叶皮质、前运动区和运动区等多个脑区的研究发现, 在力竭运动过程中, 前额叶皮质右侧的血氧含量大于左侧, 运动皮质的血氧含量和前额叶皮质呈反比。不同脑区皮质活动性和认知表现受到运动类型、运动强度、呼吸方式和疲劳等的影响^[15]。

总体而言, 有氧运动结合力量训练、柔韧性练习的效果比单一形式对认知的改善作用更好, 这可能是由于不同训练方案的结合会动员更多的脑区, 可以更好地减少增龄性相关的认知功能下降^[8, 18]。

3 海马区神经营养因子是运动改善认知功能的生理学基础

大脑海马区神经营养因子在运动调节认知过程中扮演着不可或缺的重要角色。神经营养因子作为神经形成的重要调节激素, 具有增强神经元突触可塑性的作用, 神经营养因子的减少或异常, 神经形成能力降低, 导致突触可塑性能力减弱, 学习、记忆、执行功能减退^[9-10]; 而重新激活神经营养因子的形成, 可有效改善突触可塑性, 改善认知功能^[32]。脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 在促进突触重塑和形态学的复杂性过程中起重要作用。BDNF 的表达可以显著促进神经细胞的存活、分化、转移和成熟, 调控神经加工的过程和突触可塑性。在 BDNF 敲除的大鼠中, 颗粒下层的神经细胞显著减少, 增殖中的神经细胞呈现出死亡的状态, 认知能力严重下降^[33-35]。

3.1 海马区神经营养因子的相关调控通路

3.1.1 MAPK/PI3K 信号轴 最经典的海马区 BDNF 诱导途径是通过磷脂酰肌醇 13 激酶/细胞分裂素活化蛋白激酶 (phosphatidylinositol PI3K/mitogen-activated protein kinase, PI3K/MAPK) 复合物之间的相互作用来实现的。MAPK 是一种

细胞分裂活化的蛋白激酶,在调节细胞生长、分化和增殖及凋亡等方面具有重要作用。MAPK 在转导 BDNF 信号通路的过程中起重要作用。MAPK 可以磷酸化 BDNF,使其转录的活性加强,促进神经的可塑性^[36]。通过转运因子的磷酸化,进而调控一些基因的转运,促进神经可塑性^[37]。运动激活神经元中 MAPK 和 PI3K 的通路,这些通路增强神经元的长期增益效应(long term potentiation,LTP)和附加生长因子的产生,介导 BDNF 基因转录,上调神经可塑性的水平。

3.1.2 CREB 转录因子 环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein,CREB)是近期研究较多的调节 BDNF 类转录因子^[38]。CREB 通过特殊的小核糖核酸,如 miRNA-132,可靶向调节 BDNF mRNA 和蛋白的表达。动物实验研究表明,敲除大鼠神经细胞中的 CREB 导致严重的神经元死亡。当激活 CREB 突变,突变体在大脑中过表达,大脑将发生异常。CREB 也可以与 BDNF 的受体——二型酪氨酸激酶(TrkB)共激活,促使海马区 BDNF 基因的表达。这说明 CREB 也是 BDNF 介导神经形成的重要调节因子^[39]。

3.2 抗阻运动通过神经营养因子优化突触可塑性的分子机制 抗阻运动可刺激骨骼肌细胞释放 BDNF 进入到外周循环,透过血脑屏障进入大脑促进新生神经元的形成和突触可塑性。Matthews VB 等^[40]的研究发现在肌肉收缩过程中,循环 BDNF 的浓度增加可能并不是来源于外周肌细胞,而可能是运动导致肌肉收缩过程中骨骼肌释放的一些因子间接促进 BDNF 基因表达增加。抗阻运动诱导的大脑 BDNF 增加受到多条信号通路调控。抗阻运动可选择性激活 PI3K/MAPK 等信号通路,使 BDNF 的合成增加。

尽管多数研究均表明抗阻运动可通过多种分子信号通路调节海马区 BDNF 的水平,但也有研究并不完全支持运动方式对信号通路选择的特异性,这为抗阻运动通过神经营养因子促进突触可塑性提供新的理论视角。在人体研究中,抗阻运动这一运动类型对上调 BDNF 水平上很难形成共识,也可能是由于运动方案、血液的采样时间不同造成的。在大多数研究中采用的是安静基础的 BDNF 的水平,而急性运动后 BDNF 的变化有一个敏感期^[41-42]。此外,运动应答的强弱会受个体差异的影响,这可能与基因的变化相关,但整体而言,动物大脑海马区 BDNF 的表达与有氧运动强度之间呈现一种剂量反应^[43]。因此,抗阻运动通过诱导的 BDNF 增加是一种有效优化及巩固海马区神经形成及功能的重要方式。

3.3 有氧运动通过神经营养因子优化大脑神经形成的分子机制

与抗阻运动通过促进肌肉相关因子的分泌,直接或者间接增加 BDNF 的数量相比,有氧运动可以选择性增加海马区前部包括齿状回的体积,而海马区前部的神经元与空间记忆相关,并具有选择性的特点^[44]。动物实验研究表明有氧运动增加成年大鼠海马区神经形成与海马区突触可塑性,这与空间记忆、大脑的分离模式呈正相关^[45]。耐力运动也可通过调节多种分子信号途径上调神经营养因子的水平。

从进化的观点来看,耐力运动使 BDNF 的产生是大脑功能最佳化的表现,在这个过程中通过激活 BDNF 受体,促进 BDNF 增加,进而促进突触可塑性、学习和记忆,有氧运动通

过增加大脑齿状回的血流,增加对大脑的代谢和营养的作用^[46-47]。Aguiar AS Jr 等^[48]研究发现 2 周的耐力运动可以激活大鼠海马区 PI3K/MAPK 通路,即使运动组数较少,仍可以通过 PI3K/MAPK、CREB 增强空间学习和记忆功能^[49]。有氧运动可以增加 BDNF mRNA 的水平 and MAPK,调控 CREB 的表达,进而达到运动改善认知的作用^[50]。在有氧运动过程中,神经营养因子可以促进神经元释放神经递质,增加齿状回中的 BDNF。与此同时,有氧运动使海马区和前皮质网络的活动性增加,通过激活 CREB^[51],使更多的去甲肾上腺素输入到神经元,间接上调 BDNF 的表达。其次,有氧运动如跑步,在一定程度上增加了现存神经前体细胞的数量,而不是缩短细胞的循环,诸多研究表明跑步增加了海马区细胞的数量。跑步对神经的作用是由于增加了现存神经元先驱细胞的数量,增加了对现存的以及新的分化海马区细胞的吸收。此外,运动可以增加成年人室管膜下层及下丘脑的神经形成,也就是说运动的作用贯通整个大脑。

4 小 结

运动可以改善不同脑区的功能,适宜的运动形式和运动负荷有助于认知功能的提高。但目前有关运动通过神经营养因子调节海马区内环境稳态的分子信号机制还存在一些亟待探讨和研究的重要问题:究竟是哪些通路介导影响运动促进认知功能的提高;不同形式的运动诱导认知功能的提高的分子机制是否具有特异性?深入探求和解析这些问题,将会更加充分地揭示运动促进认知功能的重要作用。未来将会更加深入地了解运动干预方案的有效性。尽可能多种测试方法结合,提高结果的科学性和精确性,从而就运动对大脑认知的变化进行更为深入的解读。

参 考 文 献

- [1] Ratey JJ,Loehr JE. The positive impact of physical activity on cognition during adulthood;a review of underlying mechanisms,evidence and recommendations[J]. Rev Neurosci,2011,22(2):171-185.
- [2] Kingwell K. An exercise-linked mediator of memory protection[J]. Nat Rev Drug Discov,2019,18(2):97.
- [3] Xiong J, Ma L, Wang B, et al. Longterm motor training induced changes in regional cerebral blood flow in both task and resting states [J]. Neuroimage, 2009, 45(1):75-82.
- [4] Voss MW, Chaddock L, Kim JS, et al. Aerobic fitness is associated with greater efficiency of the network underlying cognitive control in preadolescent children[J]. Neuroscience, 2011, 199:166-176.
- [5] Ma L, Wang B, Narayana S, et al. Changes in regional activity are accompanied with changes in inter-regional connectivity during 4 weeks motor learning[J]. Brain Res, 2010, 1318:64-76.
- [6] Roig M, Nordbrandt S, Geertsens SS, et al. The effects of cardiovascular exercise on human memory:a review with meta-analysis[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2013, 37(8):1645-1666.
- [7] Colcombe SJ, Kramer AF, Erickson KI, et al. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(9):

3316–3321.

- [8] Brown J, Cooper-Kuhn CM, Kempermann G, et al. Enriched environment and physical activity stimulate hippocampal but not olfactory bulb neurogenesis[J]. *Eur J Neurosci*, 2003, 17(10): 2042–2046.
- [9] Van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, et al. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(23): 13427–13431.
- [10] van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus[J]. *Nature Neurosci*, 1999, 2(3): 266–270.
- [11] 许磊. 基于近红外光谱法的太极拳练习对脑功能连接的急性运动影响分析[D]. 济南: 山东大学, 2018.
- [12] Subudhi AW, Evero D, Reittinger J, et al. Cornhined methazolamide and theophylline improves oxygen saturation but not exercise performance or altitude illness in acute hypobaric hypoxia[J]. *Exp Physiol*, 2020 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1113/Epo88461.
- [13] 周俊, 白净. 近红外光谱技术及其在脑功能成像中的应用[D]. 北京: 清华大学, 2000.
- [14] Kawagoe T, Onoda K, Yamaguchi S. Associations among executive function, cardiorespiratory fitness, and brain network properties in older adults[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40107.
- [15] 黄鑫, 任辉, 鲜继淑, 等. 近红外光谱技术在神经外科患者脑氧和血流动力学监测中的应用研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(10): 1943–1946.
- [16] Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour[J]. *Brain*, 1995, 118(1): 279–306.
- [17] Smith EE, Jonides J. Storage and executive processes in the frontal lobes[J]. *Science*, 1999, 283(5408): 1657–1661.
- [18] Cabral DF, Rice J, Morris TP, et al. Exercise for brain health: an investigation into the underlying mechanisms guided by dose[J]. *Neurotherapeutics*, 2019, 16: 580–599.
- [19] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. *J Psychiatr Res*, 1975, 12(3): 189–198.
- [20] Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, et al. The FAB: a frontal assessment battery at bedside[J]. *Neurology*, 2000, 55(11): 1621–1626.
- [21] Anderson SW, Damasio H, Jones RD, et al. Wisconsin card sorting test performance as a measure of frontal lobe damage[J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 1991, 13(6): 909–922.
- [22] Makizako H, Shimada H, Park H, et al. Evaluation of multidimensional neurocognitive function using a tablet personal computer: test-retest reliability and validity in community-dwelling older adults[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2013, 13(4): 860–866.
- [23] Dietrich CM, Babushkin I, Cardoso de Andrade JR, et al. Higher-order dispersion and the spectral behavior in a doubly resonant optical parametric oscillator[J]. *Opt Lett*, 2020, 45(20): 5644–5647.
- [24] 顾丽燕, 姚丽华, 尤桂杰, 等. 近红外光谱技术用于运动和运动想象时大脑皮质血氧反应监测的研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2011, 26(8): 724–727.
- [25] Burdette JH, Laurienti PJ, Espeland MA, et al. Using network science to evaluate exercise-associated brain changes in older adults[J]. *Front Aging Neurosci*, 2010, 2: 23.
- [26] Rogge AK, Röder B, Zech A, et al. Exercise-induced neuroplasticity: balance training increases cortical thickness in visual and vestibular cortical regions[J]. *Neuroimage*, 2018, 179: 471–479.
- [27] Kitamura T, Saitoh Y, Takashima N, et al. Adult neurogenesis modulates the hippocampus-dependent period of associative fear memory[J]. *Cell*, 2009, 139(4): 814–827.
- [28] Wasson E, Rosso AL, Santanasto AJ, et al. Neural correlates of perceived physical and mental fatigability in older adults: A pilot study[J]. *Exp Gerontol*, 2019, 115: 139–147.
- [29] Zhang R, Volkow ND. Brain default-mode network dysfunction in addiction[J]. *NeuroImage*, 2019, 200: 313–331.
- [30] Church DD, Hoffman JR, Mangine GT, et al. Comparison of high intensity versus high volume resistance training on the BDNF response to exercise[J]. *J Appl Physiol*, 2016, 121(1): 123–128.
- [31] Voelcker-Rehage C, Niemann C. Structural and functional brain changes related to different types of physical activity across the life span[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37(9 Pt B): 2268–2295.
- [32] Ogoh S, Hirasawa A, Raven PB, et al. Effect of an acute increase in central blood volume on cerebral hemodynamics[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2015, 309(8): R902–R911.
- [33] Blackmore DG, Golmohammadi MG, Large B, et al. Exercise increases neural stem cell number in a growth hormone-dependent manner, augmenting the regenerative response in aged mice[J]. *Stem Cells*, 2009, 27(8): 2044–2052.
- [34] Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(7): 3017–3022.
- [35] Di Benedetto S, Müller L, Wenger E, et al. Contribution of neuroinflammation and immunity to brain aging and the mitigating effects of physical and cognitive interventions[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 75: 114–128.
- [36] Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition[J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 20(10): 2580–2590.
- [37] Shen H, Tong L, Balazs R, et al. Physical activity elicits sustained activation of the cyclic AMP response element-binding protein and mitogen-activated protein kinase in the rat hippocampus[J]. *Neuroscience*, 2001, 107(2): 219–229.
- [38] Marosi K, Mattson MP. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25(2): 89–98.
- [39] Dworkin S, Mantamadiotis T. Targeting CREB signalling in neurogenesis[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2010, 14(8): 869–879.
- [40] Matthews VB, Åström MB, Chan MHS, et al. Erratum to: Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase[J]. *Diabetologia*, 2015, 58: 854–855.
- [41] Saucedo Marquez CM, Vanaudenaerde B, Troosters T, et al. High-intensity interval training evokes larger serum BDNF levels compared with intense continuous exercise[J]. *J Appl Physiol*, 2015, 119(12): 1363–1373.
- [42] Kelly ME, Loughrey D, Lawlor BA, et al. The impact of exercise on the cognitive functioning of healthy older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ageing Res Rev*, 2014, 16: 12–31.
- [43] Nokia MS, Lensu S, Ahtiaainen JP, et al. Physical exercise increases adult hippocampal neurogenesis in male rats provided it is aerobic and