

运动重塑大脑海马： 来自神经科学的研究证据与发展展望

满晓霞^{1,2}, 魏高峡^{3,4}

(1.北京师范大学 中国基础教育质量监测协同创新中心, 北京 100875; 2.山东省体育科学研究中心, 山东 济南 250102;
3.中国科学院心理研究所 心理健康重点实验室, 北京 100101; 4.中国科学院大学 心理系, 北京 100049)

摘要:运动可以重塑大脑海马的结构与功能,改善情绪、增强记忆,对促进个体心理健康及成功老化具有重要意义。从动物学视角看,运动重塑海马结构主要包括运动促进海马神经发生和运动对海马神经元凋亡的双重影响两方面;运动重塑海马功能则集中在运动可以调节海马突触长时程增强效应方面。从人类影像学视角切入,运动重塑海马结构聚焦于运动对海马体积的影响;运动重塑海马功能则涉及运动影响海马激活水平、血流灌注水平及海马与其他脑区的功能连接三个方面。不同运动形式、不同运动剂量对海马作用效果存在差异,其机制涉及脑可塑性假说、脑源性神经营养因子假说和神经递质假说。未来研究可进一步关注海马可塑性与早期应激事件、儿童青少年学习与教育、情绪健康、老年期认知功能以及临床康复领域的关联。研究路径与布局需继续优化实验设计、革新研究技术手段、推进多学科交叉融合,从人毕生发展的角度深入探索运动促进海马健康的认知神经机制,开发运动干预海马相关神经系统疾病的运动处方,从而推进健康关口前移,发挥运动是良医的功效。

关键词:海马;运动;脑可塑性;脑机制;神经科学

中图分类号:G804.86 文献标识码:A 文章编号:1000-520X(2021)04-0074-08

Reshaping Hippocampus through Exercise: Research Evidence from Neuroscience and Development Prospects

MAN Xiaoxia^{1,2}, WEI Gaoxia^{3,4}

(1.Collaborative Innovation Center of Assessment for Basic Education Quality, Beijing Normal Univ., Beijing 100875, China;
2.Shandong Research Center of Sports Science, Jinan 250102, Shandong, China;
3.Key Lab of Mental Health, Inst. of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;
4.Dept. of Psychology, Univ. of the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: Exercise can reshape hippocampal structure and function, improve mood and enhance memory. It is significant for promoting individual mental health and successful aging. From the perspective of zoology research, exercise promoted hippocampal neurogenesis and has dual effects on hippocampal neuron apoptosis. Besides, exercise remodel hippocampal function focuses on exercise could regulate hippocampal synaptic long-term enhancement effect. From human imaging researches perspective, exercise reshaping the hippocampal structure mainly focuses on the effect of exercise on hippocampal volume. Exercise remodeling hippocampal function involves exercise affecting hippocampal activation, blood flow perfusion level, and functional connection with other brain regions. Different exercise forms and doses have different effects on the hippocampus. The mechanism involved the brain plasticity hypothesis, brain-derived neurotrophic factor

hypothesis, and neurotransmitter hypothesis. Future studies may focus on the relationship between hippocampal plasticity and early stress events, learning and education of children and adolescents, emotional health, cognitive function in old age and clinical rehabilitation. In addition, in terms of research path and layout, it is necessary to continue to optimize experimental design, innovate research techniques, promote interdisciplinary integration, and deeply explore

收稿日期:2020-07-23;修回日期:2021-03-09

基金项目:国家自然科学基金面上项目(31671163)。

第一作者简介:满晓霞(1982-),女,山东济南人,博士生,助理研究员。研究方向:运动认知神经科学、运动与健康促进。

通讯作者简介:魏高峡(1976-),女,湖北潜江人,博士,副研究员,博士生导师。研究方向:运动认知神经科学。

the cognitive neural mechanism of exercise promoting hippocampal health from the perspective of human life development. Moreover, it is necessary to develop exercise prescriptions for intervention with hippocampal related nervous system diseases, so as to promote the health protection and give full play to the effect of exercise as a good doctor.

Key words: hippocampus; exercise; brain plasticity; brain mechanism; neuroscience

海马(hippocampus)是中枢神经系统的重要组成部分,是受学习、训练等外在环境因素影响较为敏感的神经核团^[1]。海马历来都是前沿研究的热点,但运动认知神经科学刚刚起步,运动对人类海马影响的研究还处于探索阶段。随着脑影像技术的发展,特别是磁共振技术的出现,人类探索海马这一皮层下神经核团的结构与功能已成为可能。这些技术为海马可塑性相关研究提供了广阔的探索空间,也使得研究者能够进一步探明运动对海马的效益。本研究以 exercise、sport、hippocampus、MRI、brain mechanism 为关键词对 PubMed、Web of Science、SpringerLink 和中国知网等数据库进行文献检索,从神经科学的角度探讨运动重塑海马的研究现状及其可能机制。

1 关于海马

海马包括海马体和齿状回(Dentate Gyrus, DG)等。海马体呈弧形,其前端宽大,后端窄小,形似“逗号”;根据其细胞形态和纤维联系的差异,海马体可分为 Cornu Ammonis 1(CA1)、Cornu Ammonis 2(CA2)和 Cornu Ammonis 3(CA3)三部分^[2-3]。

关于海马功能的研究主要集中在记忆与情绪情感两方面。记忆方面,CA1 区与形成新的长时记忆密切相关^[4];CA2 区在记忆的时间编码中承担重要角色^[5];而 CA3 区则对信息检索过程中基于部分线索重建记忆表征至关重要^[6]。情绪情感方面,海马体积与性别具有交互作用,海马体积与男孩抑郁症状呈负相关^[7-8]。4~8 岁男孩的移情能力与海马体积之间呈正相关,且这种移情反应与杏仁核体积无关,仅对海马呈现出特异性^[9]。此外,海马激活程度与个体焦虑水平相关,其神经发生损伤可能会导致急性应激后焦虑行为增强^[10-12]。

2 运动对海马结构和功能的影响

根据体育锻炼能量消耗的类型,运动可分为有氧运动(aerobic exercise)和无氧运动(anaerobic exercise)^[11-13];根据运动持续时间,运动可分为急性运动(一次性运动)和慢性运动(长期规律运动)^[13-17]。目前运动对海马影响的干预研究多采用有氧运动和慢性运动。

2.1 运动重塑海马的动物学研究

2.1.1 结构研究

运动重塑海马结构的动物学研究主要涉及运动促进海马神经发生和运动对海马神经元凋亡的双重影响两方面。

第一,运动可以影响海马新神经元生成。运动强度、运动频率、运动量以及运动方式均能对海马神经发生产生影响。首先,运动强度方面,低强度和中等强度运动均可以促进大鼠海马 DG 神经细胞增殖^[18-19]。中等强度运动还能促进小鼠海马 CA1 区神经发生,增加 CA1 区树突复杂性^[20]。其次,运动频率方面,隔日小强度间歇训练对大鼠海马 DG 神经发生最为有利,递增运动强度的隔周训练模式也可以促进大鼠海马 DG 神经发生^[21]。再次,运动量方面,长期运动可以有效增加海马神经元数量,延缓海马萎缩。研究证实 4 个月跑步运动可以促进阿尔茨海默(Alzheimer Disease, AD)小鼠海马神经发生,增大海马体积^[22]。但是,运动量也存在与神经发生呈负相关的情况。例如,短期(9 天)的转轮运动后,大鼠海马神经发生增强,但长期(24 天)转轮运动后,运动组大鼠 DG 的神经发生却比久坐组大鼠明显减少^[23-25]。可见,合理把控运动量是开具促进海马健康运动处方需要注意的关键^[26]。

第二,运动对海马神经元凋亡具有两面性。其一,适度运动减缓应激引起的海马神经元损伤,抑制神经元凋亡。对大脑中动脉闭塞模型动物实验表明有氧运动和无氧运动都可以增强其海马脑源性神经营养因子(Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF)表达,缓解缺血导致的神经损伤和继发的神经元凋亡^[27]。高脂饮食小鼠的研究发现,运动可降低肥胖引起的胰岛素抵抗,改善线粒体功能,抑制线粒体凋亡通路启动,从而减少海马细胞凋亡^[28]。其二,过度运动导致海马神经元受损及凋亡。运动时,机体血液分配会优先供应骨骼肌等运动系统,流向脑组织的血液减少使大脑处于相对缺氧状态,产生应激反应。如果这种缺氧状态持续存在形成严重的或长期慢性应激,神经元就会出现损伤,进而凋亡。研究显示,过度运动后海马神经元排列散乱、神经细胞结构松散,提示海马神经元受到损伤^[29]。力竭性运动后发现大鼠体内 Ca^{2+} 超载,过多的游离 Ca^{2+} 激活了内质网应

激介导的神经元凋亡通道,致使神经元突触减少、形态模糊,神经元凋亡数量增加^[30]。

综上所述,运动对海马结构和功能的重塑具有重要意义。运动可以引起大脑海马神经元增殖,树突棘增多、变长等。这些现象不仅说明神经联结的位点增多,神经元之间联系网络范围扩大,更重要的是,由于长时程增强(Long-Term Potentiation, LTP)作用,树突棘的增多将导致神经元对多通道传入信息地接收更加精确,对信息的整合将更加复杂和精细。动物实验中,运动对海马神经元凋亡的双重影响已比较明确,但目前还缺乏临床数据支持。

2.1.2 功能研究

运动优化海马功能的动物学研究目前主要聚焦在海马突触 LTP 效应上。一方面,运动可以优化海马 LTP 表达。运动干预能够使右脑中动脉闭塞大鼠左侧 CA3 区 LTP 出现时间早于对照组,且突触后曲率和突触后厚度(PSD)的厚度显著增加,表现出更好的学习能力和记忆能力^[31]。对雄性小鼠同时施加压力和运动干预的研究发现,运动可以减轻压力导致的慢性应激对小鼠海马 CA1 区背侧 LTP 的负性影响^[32-33]。另一方面,运动抑制特殊模型中 LTP 的衰减。对睡眠剥夺大鼠进行强迫运动发现,大鼠克服其大脑 CA1 区中 LTP 末期的衰减,使 LTP 达到非睡眠剥夺大鼠的水平^[34]。但是,强迫运动对健康大鼠 CA1 区 LTP 无明显影响^[35]。研究提示运动介导的 CA1 区 LTP 增强作用可能仅在 LTP 已经耗尽的模型中才显著^[36-37]。

2.2 运动重塑海马的人类影像学 research

2.2.1 结构研究

运动可以增加人类海马体积,对海马结构具有积极影响,但不同运动方式对海马的作用效果存在差异。

有氧运动对健康人群海马的影响具有特异性。有氧运动可以增加健康人群海马体积,而丘脑、尾状核等其他神经核团体积没有发生类似变化^[38]。对健康久坐青年和中年人群进行有氧运动干预后磁共振(Magnetic Resonance Imaging, MRI)扫描发现,6 周有氧运动干预使运动组被试海马体积增加;停止运动 6 周后再次扫描,运动组被试海马体积回到基线水平^[39-40]。对健康人群进行 12 周有氧运动干预后,被试左海马体积增加 3.15%,左侧 CA1 区体积增加 2.45%,与运动干预前相比,体积显著增大^[41]。有氧运动对临床人群的海马体积的影响目前研究成果尚不统一。有研究发现,3 个月有氧运动可以使精神分裂症(Schizophrenia, SZ)患者的海马体积增加 12%^[42-44];对轻度、重度不同级别抑郁症患者进行 3 个月有氧运动干预,结果均未发现海马体积变化^[45-46]。针

对以上运动对海马影响得到的不同结论,推测有可能是疾病或者药物的干扰影响了运动效果,也有可能是运动内容不同造成了差异。未来需要严格的随机对照临床干预研究,探索不同运动形式对海马结构指标的影响。

无氧运动对海马体积影响结论不一。首先,抗阻锻炼对海马体积的影响并未获得一致性发现。6 个月高强度抗阻训练能够提高轻度认识功能障碍(Mild Cognitive Impairment, MCI)患者认知能力,减缓海马 CA1 区和 DG 区萎缩,且这种保护作用可以持续 12 个月^[47-48]。而有研究进行抗阻锻炼,未发现海马体积有显著变化^[49-50]。其次,协调性锻炼对海马体积影响也存在不一致的研究结果。有研究支持协调性锻炼对老年人海马体积有积极影响的论断,认为 12 个月的协调性锻炼和相同时间抗阻与有氧结合锻炼相比,协调性锻炼对右侧海马体积的影响更为明显^[15]。但也有研究进行 6 个月包括协调性锻炼在内的综合运动,未发现海马体积变化^[50]。第三,柔韧性锻炼对海马体积影响的研究不多,未发现该运动形式对海马体积的影响^[50-51]。如有研究显示,柔韧性运动干预后,左、右海马体积减少,其减少幅度与正常衰老导致的海马萎缩幅度相当,因此柔韧性锻炼未能对海马体积增加产生积极影响^[38,52-54]。

2.2.2 功能研究

随着神经影像学技术的进步,研究者不但可以无创地观察到运动对人类大脑海马结构的影响,还可以实时监测运动诱发的海马功能的变化。

第一,运动影响海马激活水平。6 周有氧运动干预后,男性在完成配对任务中左前海马的激活模式显著增强,且运动诱发的 BDNF 水平与海马激活水平呈正相关^[55]。但是,也有研究在考察运动对健康久坐人群和抑郁久坐人群的大脑功能活动时发现,完成 8 周有氧运动与抗阻锻炼综合干预后,两组被试在完成联想记忆任务时,成功编码期间海马激活均有下降^[56]。此外,一次 30 分钟急性运动后健康老年人双侧海马激活程度明显提高,证明急性运动也可影响海马激活程度^[57]。

第二,运动影响海马血流灌注水平。一次中等强度运动后,动脉自旋标记磁共振成像显示,在 15、40 和 60 分钟三个节点,海马血流量(Cerebral Blood Flow, CBF)增加了 10%~12%^[58-61]。但是,运动对海马血管灌注影响是一过性的。进行一次有氧运动干预后发现,运动后 10min 包括海马、脑岛等在内的多处区域出现 CBF 下降,运动后 40 min 均出现 CBF 反弹增加,但只有海马和脑岛两个大脑结构在运动后 10min 和运动后 40min 两个时间节点间存在显著差异^[61]。可见,海马可以作为研究运动对大脑影响的敏感脑区。

第三,运动影响海马与其他脑区的功能连接。铁人

比赛后,运动员双侧海马、双侧杏仁核、眶额皮质等处脑全局连通性(Global Connectivity,GC)增强^[62]。对健康男性进行6周高强度运动干预,扩散加权成像扫描发现,被试右侧海马前区与腹内侧前额叶皮质、前扣带回皮质等处静息态功能连接(Resting State Functional Connectivity,RSFC)显著增强;右侧海马前区与楔前叶、小脑等处RSFC减弱;此外,运动后左侧海马前区与小脑RSFC也出现下降^[63]。一次10分钟小强度运动(30%的 VO_{2max})能够迅速增强海马DG/CA3区和皮质区(即海马旁、角回和梭形回)之间的功能连接(Functional Connectivity,FC),且FC增强的程度预测了个体记忆改善的程度^[64]。6个月渐进抗阻运动可导致左海马和后扣带之间FC的长期增加^[48]。临床上,对多发硬化患者研究也发现,12周耐力跑可以通过增强海马与默认网络的连接改善患者空间视觉记忆^[65];有氧运动也可大幅增加海马与皮层区RSFC,而拉伸运动对海马与皮层区域RSFC无影响^[51]。

由于海马属于大脑深层神经核团,对其信号采集效果远不如大脑皮层,限制了对人类海马研究的深入程度。目前仅能了解到运动对海马功能的影响是多方面的,观察到运动导致功能变化具有显著效应,但研究数量还较少,对运动与功能变化的关系探讨还不够深入,运动引起的功能变化与运动引起的结构变化之间对应关系的研究也需进一步加强。

3 运动重塑海马的机制假说

3.1 脑可塑性假说

脑可塑性(brain plasticity),是神经系统通过重组其结构、功能或连接来改变其对内在或外在刺激的反应能力^[66]。目前脑可塑性的证据主要来自脑损伤病人的研究、语言研究以及学习与训练的研究^[67]。运动干预作为学习与训练的典型形式,成为研究脑可塑性的重要手段。而脑可塑性也可能是运动对大脑产生影响的机制之一。

海马具有极强的可塑性,是成年期神经发生最显著的区域,也是最先受到老化影响的脑区之一^[68-69]。运动对海马结构和功能的影响正是基于海马的可塑性^[70]。不仅如此,运动对海马结构和功能的重塑还导致了与海马相关行为学层面的变化。运动强度与学习记忆关系的研究发现,与低强度和中等强度运动相比,高强度运动后的学习速度更优;与中等强度运动相比,高强度运动后长期记忆明显改善^[71-72]。运动强度与认知表现关系的研究发现,低强度运动对运动后即刻评估的认知表现最为有利,高强度运动对运动后延迟评估的认知表现更有帮助^[73];而适度的运动表现

可以获得最佳的认知改善^[74]。

3.2 脑源性营养因子假说

BDNF是一种神经营养因子,在发育过程中调节神经元的存活、生长和分化^[75]。运动过程中产生的代谢产物乳酸可以诱导BDNF表达^[76],BDNF介导是运动影响脑功能的重要途径。一方面,BDNF关乎运动对大脑的长期影响。神经生长因子(Nerve Growth Factor,NGF)和成纤维细胞生长因子-2(Fibroblast Growth Factor-2,FGF-2)等也能诱导海马对运动的反应,但它们的表达上调是暂时性的,不如BDNF诱导表达得稳健持久^[77]。另一方面,BDNF参与运动诱导的海马神经发生及神经元保护。6周跑步机运动可以上调9~12月龄小鼠海马BDNF表达,提升小鼠海马神经可塑性^[20]。也有研究将小鼠分为控制组、环境富集组、转轮跑组、环境富集加转轮跑组,并注射5-溴脱氧尿嘧啶核苷(5-Bromo-2-deoxyUridine, BrdU),12天后观察神经发生情况;结果发现,只有在可以进行转轮跑时,小鼠新神经元的增殖、存活及BDNF水平才会增强^[78]。可见,运动是调节BDNF水平升高和成人海马神经发生的关键因素。

3.3 神经递质假说

神经递质是神经元之间信息传递的化学物质,其在突触前神经元合成后转运至突触末梢,可被胞吐至突触间隙,在与突触后细胞键合后,被酶降解清除^[79]。经典神经递质包括5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、乙酰胆碱(Acetylcholine, Ach)、去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)等。神经发生及神经保护方面,研究发现5-HT缺乏的小鼠基线状态下海马神经发生正常,但运动诱导的神经元增殖却受到损害,提示5-HT是运动诱导神经发生所必需的^[80]。而BDNF的表达增加是5-HT/NE神经传递增加的下游效应,推测NE和/或5-HT可能在运动诱导的海马神经元保护中起重要作用^[81]。此外,在学习后立即进行一次体育锻炼可以增加海马NE水平,提高记忆的持久性;而运动对记忆的影响也可以通过向海马内注射肾上腺素能拮抗剂来避免,因此运动对记忆的影响可能也与NE机制有关^[82-85]。

4 研究展望

海马作为古皮质,其产生时间较大脑皮层更为久远,可塑性不及大脑皮层。但是,通过上述分析可见,运动依然能够对人类海马形成有效刺激,产生从结构到功能全方面、多层次的可塑性影响。因此,运动对于促进大脑海马健康、探索揭秘“大脑黑箱”具有重要意义。今后的研究方向可关注以下主题:

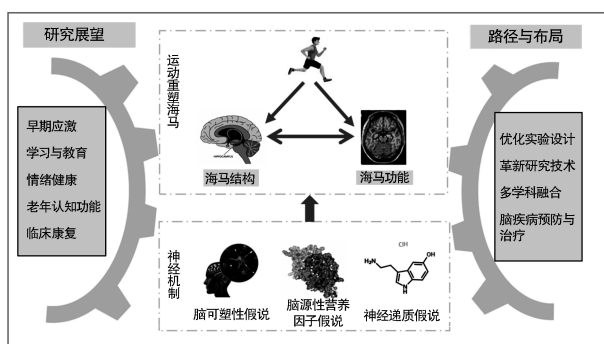


图 1 运动重塑海马的机制、未来布局及展望

4.1 海马与人类毕生发展

4.1.1 海马发展与儿童青少年的学习和教育

儿童青少年时期,随着学习压力增大,体育活动时间逐渐减少,户外活动不足导致肥胖、近视等问题随之产生,严重影响儿童青少年身心健康发展^[86]。研究证实,20 分钟中等强度自行车运动可以提升少儿计算能力和阅读能力^[87];与体质较弱少儿相比,体能水平高的少儿海马体积更大、记忆力更好^[88]。可见,充足的运动不但不影响学习,反而还可以通过增加海马体积,提升儿童青少年认知能力,促进学业进步。因此,摒弃“重文轻体”思想,落实中央“学生校内每天体育活动时间不少于 1 小时,青少年学生每周参与体育活动达到中等强度 3 次以上”的要求,对促进学生身体健康、推动学业发展具有现实意义。

4.1.2 海马相关神经环路与成年情绪健康

海马是情绪脑网络中的关键脑区,在情绪加工过程中发挥着重要作用。研究发现,心理压力导致的心血管反应也与海马体积减小有关^[89],而运动可以通过促进海马神经发生、提高与情绪相关神经递质的表达等调控情绪^[90]。研究证明,一次急性运动即可显著降低状态焦虑^[91],运动减缓抑郁可达到中等效应^[92]。运动是成年人减缓压力、促进心理健康的有效途径。通过运动对海马的保护作用强化个体情绪调节能力,为压力下的成年人开启了一种健康生活模式。未来研究可以以海马及其相关神经环路为潜在目标,结合脑成像技术,进行心理、行为、生物学等综合数据挖掘,进一步探查运动对情绪健康促进作用的认知神经机制,发展基于运动策略的情绪健康干预技术。

4.1.3 海马结构与老年期认知功能

老年期,人类认知功能逐渐衰退,成功老化成为这一阶段的核心问题。AD 的首要症状是记忆功能衰退,这与老年人海马萎缩密切相关。已有研究发现,海马体积平均每年萎缩 1.23%^[92],健康老人海马体积萎缩速度两倍于普通年轻人^[93]。但是,运动可以有效地增大海马体积,调节衰老导致的海马功能退化,改

善与年龄有关的认知功能下降^[38,94]。由于 AD 发展进程具有不可逆性,且目前治疗尚无特效药物,对 AD 的预防成为关键。因此,在老年期,通过适当运动降低 AD 等老化相关神经退行性疾病发生的风险,是实现成功老化不可忽视的环节。根据老年人运动特点,探查运动与海马健康促进的剂量效应,探索运动提高人类晚年生活质量的可行路径将是下一步研究的重点方向。

4.2 研究路径与布局

首先,未来研究需进一步优化实验设计,创新研究手段,推进纵深化发展。实验设计方面,可以从以下几方面深化对海马的探索。1)探讨不同类型运动对海马影响的作用机理,进一步量化运动强度,增加对运动间歇时间、运动停止后锻炼收益消退时间等地考察。2)纳入不同取样时间节点信息、被试体重、神经心理学评分等更多维度变量。3)今后研究尽可能对性别、患者病程、病情程度等无关变量进行平衡,增加研究样本同质性。4)关注运动与营养、睡眠等生活方式的交互作用对海马的影响。研究技术方面,传统的脑科学研究手段包括事件相关电位(Event-Related Potential, ERP)、功能性近红外光谱(Functional Near Infrared Spectroscopy, fNIRS)、功能性磁共振(Functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)等。但这些技术各有其局限性,例如,ERP 时间分辨率较高,可达毫秒级别,但空间分辨率仅能达数厘米;fMRI 空间分辨率好,可达 $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$,但时间同步不足,且对头动要求较高;fNIRS 时空分辨率介于 ERP 与 fMRI 之间,可以检测运动状态下大脑皮层血流状况,但无法考察皮层下神经核团。目前已有同步 EEG-fMRI、EEG-fNIRS 等测试技术的探索,将不同技术优势互补更加精确地解读大脑活动,此类同步融合技术将是未来运动认知神经科学发展的新方向。未来研究需要继续革新研究方法、跨领域整合开发研究技术,在神经环路形态追踪及功能操控、全脑尺度测量、深层核团检测等方面不断创新以提高测量技术的准确性、便捷性,丰富人脑研究的可行性。

其次,运动认知神经科学研究涉及多学科前沿交叉,推进跨科学、多领域、多种研究取向的交叉结合是未来发展的方向。一方面,运动认知神经科学的发展可以丰富脑科学领域相关理论研究;另一方面,运动认知神经科学的理论成果与实践结合,可以为教育学、临床医学、运动康复等领域的发展开辟新的思路,对实践操作起到指导作用。例如,运动可以通过保护海马健康调节情绪,因此,教育工作者可以有意识地引导学生加强运动,疏导学生情绪,维护学生心理健康,从而减少校园欺凌等不良事件发生。此外,未来

发展还应通过建立区域性跨学科研究平台、多学科交叉研究项目等形式进行学科发展布局,集中不同学科优势力量,培养交叉型创新人才,着力突破领域内重大前沿科学问题。

再次,以体医联盟为契机,开展聚焦于海马及其神经环路相关脑疾病的预防研究与临床治疗。SZ、MCI、AD等脑疾病不仅严重降低个体生活质量,也为家庭运转和社会医疗带来沉重负担。已有研究证实,运动可以通过促进海马健康对相关大脑疾病起到预防或缓解作用^[22,43,48]。适度运动以其无毒副作用、经济、环保、简便易行等特点,成为主动健康的重要技术手段。而海马及其神经环路也有可能成为相关脑病主动干预的靶点。大脑通过跨皮层、跨脑区的复杂通路活动支配行为,其结构与功能复杂深奥,人类对其了解才刚刚开始。未来研究亟须推进脑疾病病理机制及预防、诊治相关研究,开发运动对不同大脑结构有效干预的运动处方,真正发挥运动是良医,上医治未病的功效。

参考文献:

- [1] Macintosh Bradley J., Crane David E., Sage Michael D., et al. Impact of a single bout of aerobic exercise on regional brain perfusion and activation responses in healthy young adults[J]. *Plos One*, 2014, 9(1): 1-7.
- [2] Gutierrez Aceves G. A., Celis Lopez M. A., Alonso Vanegas M., et al. Fractal anatomy of the hippocampal formation[J]. *Surg Radiol Anat*, 2018, 40(11): 1209-1215.
- [3] Siegel A., Sapru H. N. 神经科学精要[M]. 郭庚, 赵立元, 译. 北京: 科学出版社, 2015: 460.
- [4] Michaels. Gazzaniga, Richardb. Ivry, Georger. Mangun. 认知神经科学: 关于心智的生物学[M]. 周晓林, 高定国, 译. 北京: 中国轻工业出版社, 2011: 68, 284.
- [5] Dudek Serena M., Alexander Georgia M., Farris Shannon. Rediscovering area CA2: unique properties and functions [J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2016, 17(2): 89-93.
- [6] Deuker Lorena, Doeller Christian, Fell Juergen, et al. Human neuroimaging studies on the hippocampal CA3 region-integrating evidence for pattern separation and completion [J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2014(8): 64-70.
- [7] Keresztes A., Ngo C. T., Lindenberger U., et al. Hippocampal maturation drives memory from generalization to specificity[J]. *Trends Cogn Sci*, 2018, 22(8): 676-686.
- [8] Gorham L. S., Jernigan T., Hudziak J., et al. Involvement in sports, hippocampal volume, and depressive symptoms in children[J]. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2019, 4(5): 484-492.
- [9] Stern J. A., Botdorf M., Cassidy J., et al. Empathic responding and hippocampal volume in young children[J]. *Dev Psychol*, 2019, 55(9): 1908-1920.
- [10] Miller Bradley R., Hen René. The current state of the neurogenic theory of depression and anxiety[J]. *Current opinion in neurobiology*, 2015, 30(2): 51-58.
- [11] Chen F., Bertelsen A. B., Holm I. E., et al. Hippocampal volume and cell number in depression, schizophrenia, and suicide subjects[J]. *Brain Research*, 2020, 1727(3): 1-32.
- [12] Yao Z., Fu Y., Wu J., et al. Morphological changes in subregions of hippocampus and amygdala in major depressive disorder patients[J]. *Brain Imaging Behav*, 2020, 14(3): 653-667.
- [13] McMorris Terry, Tomporowski Phillip. *Audiffren michel exercise and cognitive function* [M]. West Sussex of UK: Wiley-Blackwell, 2009(1): 3-4, 211.
- [14] Winett, R. A., Carpinelli, R. N. Potential health-related benefits of resistance training[J]. *Preventive Medicine*, 2001, 33(5): 503-513.
- [15] Niemann Claudia, Godde Ben, Voelcker-Rehage Claudia. Not only cardiovascular, but also coordinative exercise increases hippocampal volume in older adults [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2014(6): 170-177.
- [16] Okubo Yoshiro, Sturnieks Daina L., Brodie Matthew A., et al. Effect of reactive balance training involving repeated slips and trips on balance recovery among older adults: A blinded randomized controlled trial[J]. *The Journals of Gerontology: Series A*, 2019, 74(9): 1489-1496.
- [17] Nogueira Carlos José, Galdino Leonardo AntôNio Dos Santos, Cortez Antônio Carlos Leal, et al. Effects of flexibility training with different volumes and intensities on the vertical jump performance of adult women[J]. *Journal of Physical Education and Sport*, 2019, 19(3): 1680-1685.
- [18] Kim Shin-ho, Kim Hyun-Bae, Jang Mi-Hyeon, et al. Treadmill exercise increases cell proliferation without altering of apoptosis in dentate gyrus of Sprague-Dawley rats[J]. *Life Sciences*, 2002, 71(11): 1331-1340.
- [19] Yook J. S., Rakwal R., Shibato J., et al. Leptin in hippocampus mediates benefits of mild exercise by an antioxidant on neurogenesis and memory[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(22): 10988-10993.
- [20] Tsai S. F., KU N. W., Wang T. F., et al. Long-term moderate exercise rescues age-related decline in hippocampal neuronal complexity and memory[J]. *Gerontology*, 2018, 64(6): 551-561.
- [21] 姜淑杰, 刁玮, 陈佩杰. 运动频率和递增强度运动对大鼠海马神经发生的影响[J]. *体育科学*, 2010, 30(1): 66-69.
- [22] Jiang L., MA J., Zhang Y., et al. Effect of running exercise on the number of the neurons in the hippocampus of young transgenic APP/PS1 mice[J]. *Brain Res*, 2018, 1692(1): 56-65.

- [23] Mehta B.K., Singh K.K., Banerjee S. Effect of exercise on type 2 diabetes-associated cognitive impairment in rats [J]. *Int J Neurosci*, 2019, 129(3): 252-263.
- [24] Nguemeni Carine, McDonald Matthew W, Jeffers Matthew S, et al. Short- and long-term exposure to low and high dose running produce differential effects on hippocampal neurogenesis [J]. *Neuroscience*, 2018, 369(15): 202-211.
- [25] Naylor Andrew S, Persson Anders I, Eriksson Peter S, et al. Extended voluntary running inhibits exercise-induced adult hippocampal progenitor proliferation in the spontaneously hypertensive rat [J]. *Journal of Neurophysiology*, 2005, 93(5): 2406-2414.
- [26] Diederich K., Bastl A., Wersching H., et al. Effects of different exercise strategies and intensities on memory performance and neurogenesis [J]. *Front Behav Neurosci*, 2017(11): 47-51.
- [27] Zulkarnain Mohammad, Flora Rostika, Andrianti Septi. Chronic physical exercise increases a neurogenesis marker within hippocampus [J]. *Medical Journal of Indonesia*, 2018, 27(2): 76-81.
- [28] Park Hye-Sang, Cho Han-Sam, Kim Tae-Woon. Physical exercise promotes memory capability by enhancing hippocampal mitochondrial functions and inhibiting apoptosis in obesity-induced insulin resistance by high fat diet [J]. *Metabolic Brain Disease*, 2018, 33(1): 283-292.
- [29] 王富鸿, 李雪, 邓文骞, 等. 过度负荷运动对大鼠空间学习记忆能力及海马生长相关蛋白的影响 [J]. *武汉体育学院学报*, 2015, 49(2): 72-77.
- [30] Ding Yi, Chang Cuiqing, Xie Lan, et al. Intense exercise can cause excessive apoptosis and synapse plasticity damage in rat hippocampus through Ca^{2+} overload and endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis pathway [J]. *Chinese Medical Journal*, 2014, 127(18): 3265-3271.
- [31] Yamei Li, Qian Yu, Jing Fu, et al. Learning-dependent LTP and synaptic ultrastructural modification after physical exercise in rats with middle cerebral artery occlusion: relevance for learning and memory [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2018, 11(12): 13042-13054.
- [32] Miller R.M., Marriott D., Trotter J., et al. Running exercise mitigates the negative consequences of chronic stress on dorsal hippocampal long-term potentiation in male mice [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2018, 149(5): 28-38.
- [33] Radahmadi Maryam, Hosseini Nasrin, Alaei Hojjatallah. Effect of exercise, exercise withdrawal, and continued regular exercise on excitability and long-term potentiation in the dentate gyrus of hippocampus [J]. *Brain Research*, 2016, 1653(15): 8-13.
- [34] Zagaar Munder, Dao an, Levine Amber, et al. Regular exercise prevents sleep deprivation associated impairment of long-term memory and synaptic plasticity in the CA1 area of the hippocampus [J]. *Sleep*, 2013, 36(5): 751-761.
- [35] Van Praag Henriette, Christie Brian R, Sejnowski Terrence J, et al. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1999, 96(23): 13427-13431.
- [36] Dahlin E., Andersson M., Thoren A., et al. Effects of physical exercise and stress on hippocampal CA1 and dentate gyrus synaptic transmission and long-term potentiation in adolescent and adult Wistar rats [J]. *Neuroscience*, 2019, 408(1): 22-30.
- [37] Ahmadelipour A., Ghodrati-Jaldbakhan S., Samaei S.A., et al. Deleterious effects of prenatal exposure to morphine on the spatial learning and hippocampal BDNF and long-term potentiation in juvenile rats; Beneficial influences of postnatal treadmill exercise and enriched environment [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2018, 147(6): 54-64.
- [38] Erickson Kirk I, Voss Michelle W, Prakash Ruchika Shaurya, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011, 108(7): 3017-3022.
- [39] Thomas Adam G, Dennis Andrea, Rawlings Nancy B, et al. Multi-modal characterization of rapid anterior hippocampal volume increase associated with aerobic exercise [J]. *Neuroimage*, 2016, 131(1): 162-170.
- [40] Frodl T., Strehl K., Carballedo A., et al. Aerobic exercise increases hippocampal subfield volumes in younger adults and prevents volume decline in the elderly [J]. *Brain Imaging and Behavior*, 2020, 14(5): 1577-1587.
- [41] Den Ouden L., Kandola A., Suo C., et al. The influence of aerobic exercise on hippocampal integrity and function: preliminary findings of a multi-modal imaging analysis [J]. *Brain Plast*, 2018, 4(2): 211-216.
- [42] Tao J., Liu J., Chen X., et al. Mind-body exercise improves cognitive function and modulates the function and structure of the hippocampus and anterior cingulate cortex in patients with mild cognitive impairment [J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 23(3): 1-10.
- [43] Pajonk Frank-Gerald, Wobrock Thomas, Gruber Oliver, et al. Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia [J]. *Archives of General Psychiatry*, 2010, 67(2): 133-143.
- [44] Scheewe Thomas W, Van Haren Neel TJE EM, Sarkisyan Gayane, et al. Exercise therapy, cardiorespiratory fitness and their effect on brain volumes: a randomised controlled trial in patients with schizophrenia and healthy controls [J]. *European Neuropsychopharmacology*, 2013, 23(7):

- 675-685.
- [45] Krogh Jesper, Rostrup Egill, Thomsen Carsten, et al. The effect of exercise on hippocampal volume and neurotrophines in patients with major depression-arandomized clinical trial [J]. *Journal of Affective Disorders*, 2014, 165(20):24-30.
- [46] Frederiksen K.S., Larsen C.T., Hasselbalch S.G., et al. A 16-week aerobic exercise intervention does not affect hippocampal volume and cortical thickness in mild to moderate alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018(10):293-298.
- [47] Kim Yun Sik, Shin Sang Keun, Hong Seung Baek, et al. The effects of strength exercise on hippocampus volume and functional fitness of older women[J]. *Experimental Gerontology*, 2017(97):22-28.
- [48] Broadhouse K.M., Singh M.F., Suo C., et al. Hippocampal plasticity underpins long-term cognitive gains from resistance exercise in MCI[J]. *Neuroimage Clin*, 2020, 25(1):1-13.
- [49] Best John R, Chiu Bryan K, Hsu Chun Liang, et al. Long-term effects of resistance exercise training on cognition and brain volume in older women: results from a randomized controlled trial [J]. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2015, 21(10):745-756.
- [50] Lisanne F, Bolandzadeh Niousha, Nagamatsu Lindsay S, et al. Aerobic exercise increases hippocampal volume in older women with probable mild cognitive impairment: A 6-month randomized controlled trial[J]. *British Journal of Sports Medicine*, 2015, 49(4):248.
- [51] Leavitt Vm, Cirnigliaro C, Cohen A, et al. Aerobic exercise increases hippocampal volume and improves memory in multiple sclerosis: preliminary findings[J]. *Neurocase*, 2014, 20(6):695-697.
- [52] Firth Joseph, Stubbs Brendon, Vancampfort Davy, et al. Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: A systematic review and meta-analysis [J]. *Neuroimage*, 2018, 166(1):230-238.
- [53] Fuss Johannes, Biedermann Sarah V, FalfáN-Melgoza Claudia, et al. Exercise boosts hippocampal volume by preventing early age-related gray matter loss [J]. *Hippocampus*, 2014, 24(2):131-134.
- [54] Nauer R. K., Dunne M. F., Stern C. E., et al. Improving fitness increases dentate gyrus/CA3 volume in the hippocampal head and enhances memory in young adults [J]. *Hippocampus*, 2019, 7(10):1-17.
- [55] Wagner Gerd, Herbsleb Marco, De LA Cruz Feliberto, et al. Changes in fmri activation in anterior hippocampus and motor cortex during memory retrieval after an intense exercise intervention [J]. *Biological Psychology*, 2017, 124(3):65-78.
- [56] Gourgouvelis Joanne, Yielder Paul, Murphy Bernadette. Exercise promotes neuroplasticity in both healthy and depressed brains: an fMRI pilot study [J]. *Neural Plasticity*, 2017(2):1-13.
- [57] Won J., Alfini A.J., Weiss L.R., et al. Semantic Memory Activation After Acute Exercise in Healthy Older Adults [J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2019, 25(6):557-568.
- [58] Chen A. G., Zhu L. N., Yan J., et al. Neural basis of working memory enhancement after acute aerobic exercise: FMRI study of preadolescent children[J]. *Front Psychol*, 2016, 7(21):1804.
- [59] Masterson T.D., Kirwan C.B., Davidson L.E., et al. Brain reactivity to visual food stimuli after moderate-intensity exercise in children[J]. *Brain Imaging Behav*, 2018, 12(4):1032-1041.
- [60] Steventon J.J., Foster C., Furby H., et al. Hippocampal blood flow is increased after 20 min of moderate-intensity exercise[J]. *Cereb Cortex*, 2019, 30(2):525-533.
- [61] Alfini Alfonso J, Weiss Lauren R, Leitner Brooks P, et al. Hippocampal and cerebral blood flow after exercise cessation in master athletes [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2016(8):184-192.
- [62] Menicucci Danilo, Gentili Claudio, Piarulli A, et al. Brain connectivity is altered by extreme physical exercise during non-REM sleep and wakefulness: Indications from EEG and fmri studies [J]. *Archives Italiennes De Biologie*, 2016, 154(4):103-117.
- [63] Bär Karl-Jürgen, Herbsleb Marco, Schumann Andy, et al. Hippocampal-brainstem connectivity associated with vagal modulation after an intense exercise intervention in healthy men[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2016, 10(5):145.
- [64] Suwabe K., Byun K., Hyodo K., et al. Rapid stimulation of human dentate gyrus function with acute mild exercise [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(41):10487-10492.
- [65] Huiskamp Marijn, Moumdjian Lousin, Van Asch Paul, et al. A pilot study of the effects of running training on visuospatial memory in MS: A stronger functional embedding of the hippocampus in the default-mode network? [J]. *Multiple Sclerosis Journal*, 2020, 26(12):1594-1598.
- [66] Mateos-Aparicio P., Rodriguez-Moreno A. The impact of studying brain plasticity[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13(6):66-78.
- [67] 郭瑞芳, 彭聃龄. 脑可塑性研究综述[J]. *心理科学*, 2005, 28(2):409-411.
- 注:文献[68]—[94]从略(限于版面)。