

·基础研究·

“形神共调”康复训练对认知衰弱小鼠脑区局部一致性的影响

王文举¹, 林华伟¹, 王思诺¹, 梁胜祥^{1,2}, 杨敏光^{1,2}, 柳维林^{1,2*}

1 福建中医药大学康复医学院, 福建 福州 350122;

2 福建中医药大学康复产业研究院, 福建 福州 350122

* 通信作者: 柳维林, E-mail: liuweilin12@fjtem.edu.cn

收稿日期: 2024-10-25; 接受日期: 2025-01-20

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82274626); 福建省卫健委中青年科研重大项目(2023ZQNZD015); 福建省自然科学基金面上项目(2022J01377); 福建中医药大学青年科研拔尖人才项目(XQB202203)

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2025.05008

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



摘要 **目的** 探讨“形神共调”康复训练改善认知衰弱小鼠运动和认知功能的作用机制。**方法** 选择6月龄C57BL/6小鼠作为成年对照组,将16月龄雄性C57BL/6小鼠按照随机数字表法分为认知衰弱组、调形组、调神组和形神共调组,每组10只。调形组进行跑台训练,训练参数设置为被动运动12 m/min,1 h/次,每日1次;调神组接受神养箱饲养2 h/次,每日1次;形神共调组先接受与调形组相同的跑台训练,后置于神养箱饲养;成年对照组和认知衰弱组于原笼饲养,不进行额外干预。干预持续6周后,采用抓力测试检测肌力;转棒疲劳实验检测平衡和运动学习能力;采用HE染色和Masson染色分别观察肌纤维横截面积占比和胶原纤维沉积情况。新物体识别测试和Morris水迷宫测试观察小鼠认知功能。随后进行Bold-fMRI扫描,观察脑局部一致性(ReHo)的改变。**结果** 与成年对照组比较,认知衰弱组肌力明显降低($P<0.05$);与认知衰弱组比较,调形组和形神共调组肌力均增强($P<0.05$);与调神组比较,调形组和形神共调组肌力均增强($P<0.05$)。与成年对照组比较,认知衰弱组转棒停留时间减少($P<0.05$);与认知衰弱组比较,调形组、调神组和形神共调组转棒停留时间增加($P<0.05$);与调神组比较,调形组和形神共调组转棒停留时间更长($P<0.05$);与调形组比较,形神共调组转棒停留时间增加($P<0.05$)。与成年对照组比较,认知衰弱组肌纤维横截面积占比减小($P<0.05$),胶原纤维沉积增加($P<0.05$);与认知衰弱组比较,调形组和形神共调组肌纤维横截面积占比增加($P<0.05$),胶原纤维沉积减少($P<0.05$);与调神组比较,调形组和形神共调组肌纤维横截面积占比增加($P<0.05$),胶原纤维沉积减少($P<0.05$)。与成年对照组比较,认知衰弱组新物体识别指数降低($P<0.05$);与认知衰弱组比较,调形组、调神组和形神共调组新物体识别指数增加($P<0.05$);与调形组和调神组比较,形神共调组新物体识别指数均增加($P<0.05$)。与成年对照组比较,认知衰弱组逃避潜伏期在第1~4天均延长($P<0.05$);与认知衰弱组比较,调形组逃避潜伏期在第3~4天减少($P<0.05$),形神共调组逃避潜伏期在第1~4天均减少($P<0.05$);与调形组比较,形神共调组逃避潜伏期在第3天减少($P<0.05$)。与成年对照组比较,认知衰弱组穿越平台次数和目标象限停留时间明显减少($P<0.05$);与认知衰弱组比较,调形组、调神组和形神共调组均可以增加穿越平台次数并且延长目标象限停留时间($P<0.05$);与调形组和调神组比较,形神共调组穿越平台次数和目标象限停留时间均增加($P<0.05$)。ReHo分析结果显示,与成年对照组比较,认知衰弱组右侧皮质杏仁核区域ReHo值明显上升($P<0.05$);与认知衰弱组比较,调形组、调神组和形神共调组右侧皮质杏仁核区域ReHo值均明显下降($P<0.05$)。**结论** “形神共调”康复训练通过调形和调神训练直接或间接改变杏仁核功能活动,促进认知衰弱小鼠的运动和认知能力的恢复。

关键词 认知衰弱; 认知功能; “形神共调”; 杏仁核; 局部一致性**引用格式:** 王文举, 林华伟, 王思诺, 等. “形神共调”康复训练对认知衰弱小鼠脑区局部一致性的影响[J]. 康复学报, 2025, 35(5): 494-503.

WANG W J, LIN H W, WANG S N, et al. Effect of "mind-body co-regulation" rehabilitation training on regional homogeneity of brain in mice with cognitive frailty [J]. Rehabil Med, 2025, 35(5): 494-503.

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2025.05008

©《康复学报》编辑部, 开放获取 CC BY-NC-ND 4.0 协议

© Rehabilitation Medicine, OA under the CC BY-NC-ND 4.0

认知衰弱是一种以身体衰弱与认知障碍共存为特征的老年综合征,其认知损害源于躯体因素而非痴呆等神经退行性疾病^[1],可明显增加跌倒、痴呆、残疾和死亡风险^[2-4]。社区老年人认知衰弱患病率约为12.2%^[5],并呈上升趋势^[6]。鉴于认知衰弱的可逆性特征^[7-8],早期干预对改善认知障碍具有重要临床价值。

认知衰弱在中医理论中属于“虚损”的范畴,其核心病机被认为是气血不足、五脏失调所致的“形神俱损”^[9]。基于《黄帝内经》“形神合一”的理念,中医提出“形神共调”的协同治疗原则^[10]。本团队在既往研究基础上构建专利技术,采用被动跑台进行调形训练,在舒适的饲养环境进行调神训练,以观察“形神共调”康复训练对认知衰弱小鼠运动和认知功能的影响^[11-13]。

基于结构磁共振成像(structural magnetic resonance imaging, sMRI)的脑形态分析在认知衰弱的预测或诊断方面起到重要作用。研究发现,认知衰弱老年人海马杏仁核过度区域(hippocampal-amygdala transition area, HATA)体积与蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)分数呈正相关,与埃德蒙顿衰弱量表(Edmonton Frail Scale, EFS)分数呈负相关^[14]。另有sMRI显示,杏仁核在运动认知障碍疾病中出现明显的萎缩,且在症状发生前,其体积较正常人有所减少^[15]。本研究进一步采用血氧水平依赖功能磁共振成像(blood oxygen level dependent functional magnetic resonance imaging, Bold-fMRI)技术,对杏仁核区域进行局部一致性(regional homogeneity, ReHo)分析,以观察“形神共调”康复训练对认知衰弱小鼠脑功能活动的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物

本研究选用6月龄C57BL/6雄性小鼠(25±2)g 10只,16月龄C57BL/6雄性小鼠(30±2)g 40只,由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供,实验动物生产许可证号:SCXK(沪)2017-0005。饲养于福建中医药大学实验动物中心,使用许可证号:SYXK(闽)2020-0002。实验动物在恒定温度、湿度的环境下饲养,并采用12h黑暗与12h光照交替的周期进行管理,且可自由获得食物和水源。所有实验程序均已获得福建中医药大学动物管理委员会的批准(审批号:FJTCMIACUC2022045),并严格遵循国

际动物保护和使用的指导原则,各实验过程中均未出现意外事件。

1.2 主要试剂与仪器

1.2.1 主要试剂 苏木素-伊红(hematoxylin and eosin, HE)染色试剂盒(货号:G1120)购自于北京索莱宝科技有限公司;Masson三色染色液(货号:G1006-20)购自于武汉塞维尔生物科技有限公司;异氟烷(货号:R510-22-10)购自于深圳瑞沃德生命科技有限公司。

1.2.2 主要仪器 抓力测定仪(批号:XR501)、新物体识别实验系统(批号:XR-XX117)、Morris水迷宫(批号:XR-XM101)均购自于上海欣软信息科技有限公司;小鼠跑步机(批号:47303)、小鼠转棒仪(批号:47650)均购自于意大利Ugo Basile;神养箱(批号:ZH-XSX)购自于中国安徽正华生物仪器设备有限公司;小动物麻醉机(批号:R500)购自于深圳瑞沃德生命科技有限公司;7.0T小动物核磁共振成像仪(批号:BioSpec 70/20)购自于德国Bruker;智能组织切片分析系统(批号:APERIO VERSA)购自于德国Leica。

1.3 实验方法

1.3.1 实验动物分组

研究表明,老年雄性C57BL/6小鼠存在明显的运动和认知功能下降^[16-17]。因此,本实验选用16月龄雄性C57BL/6小鼠作为认知衰弱小鼠,并将其按照随机数字表法分为认知衰弱组、调形组、调神组和形神共调组4组,每组10只。并将10只6月龄C57BL/6小鼠作为成年对照组。

1.3.2 干预方法

1.3.2.1 调形组 采用小动物跑步机进行6周的“调形”训练,训练参数设置为被动运动12 m/min, 1 h/次, 1次/d^[18],待每日干预完成后放回原笼饲养。

1.3.2.2 调神组 小鼠每天被单独饲养在神养箱(尺寸为长80 cm、宽50 cm、高35 cm的长方体装置)2 h。玉米芯覆盖于箱底,并在箱内放置了铺满木屑的模拟洞穴。在干预过程中,温度(23±2)℃、湿度(55±3)%和光照(采用红色灯光,营造半昏暗环境,光源固定,强度不超过10 lx)均受到严格控制,以确保实验条件的稳定性。每日1次,持续6周。每天干预结束后,将小鼠放回原笼中继续饲养^[19]。

1.3.2.3 形神共调组 采用先进行调形训练后放置神养箱静养,具体方案同上,每日1次,共训练6周,每日训练时间是8:00-16:00,待每日干预完成后继

续放回原笼饲养。该训练方案已申请专利并获得授权^[13]。

1.3.2.4 成年对照组和认知衰弱组 2组置于原笼饲养,不进行额外干预。

1.4 观察指标

1.4.1 运动功能测试

1.4.1.1 抓力测试 采用抓力测试观察“形神共调”康复训练对认知衰弱小鼠肌力的影响,其具体方法是在小鼠前肢抓住测定仪的金属网时,匀速后拉小鼠尾巴,观察每次检测到的抓力峰值。每10 s测1次,共测5次。

1.4.1.2 转棒疲劳实验 采用转棒疲劳实验观察“形神共调”康复训练对认知衰弱小鼠平衡和运动学习能力的影响。将小鼠放在转速为20 r/min的转棒上,记录小鼠转棒停留时间。间隔10 min测1次,共3次,取平均值。

1.4.2 认知功能测试

1.4.2.1 新物体识别测试 在训练阶段,将2个完全一致的物体A1和A2分别放置在敞箱一面的2个角落,供小鼠识别。自由活动10 min,之后将小鼠放回原笼饲养。在测试阶段,将物体A2换成另一个新奇物体B,允许小鼠自由探索5 min。使用秒表分别记录探索左、右物体的时间。小鼠在测试阶段探索物体A1、B物体的时间,记录为Ta、Tb。新物体辨别指数= $Tb/(Ta+Tb) \times 100\%$ 。

1.4.2.2 Morris水迷宫实验 在定位航行阶段,将小鼠每天依次由4个象限放入水中,记录90 s内找到平台并停留3 s以上的时间,为逃避潜伏期;如果在90 s内未找到平台,则该次逃避潜伏期记录为90 s,并将其引上平台停留15 s,共4 d。在空间探索阶段,定位航行实验结束后24 h进行,撤去平台,然后将小鼠从平台对侧象限放入水中,记录90 s内小鼠穿越原平台相应位置的次数及在平台所在象限停留时间。

1.4.3 局部一致性分析 本实验采用7.0 T小动物核磁共振成像仪对小鼠进行功能磁共振扫描并计算ReHo值,观察“形神共调”康复训练对认知衰弱小鼠杏仁核局部一致性的影响。将小鼠放置于麻醉诱导盒内,使用1%的异氟烷与30%的氧气混合气体进行诱导麻醉。麻醉成功后,将小鼠俯卧固定在小动物共振仪的扫描床上,以1.5%异氟烷维持麻醉,移动扫描床,首先进行定位扫描以确定小鼠大脑的位置,根据定位图像调整小鼠大脑的位置及扫

描床的位置,当小鼠大脑位于图像中心后,继续扫描T2WI RARE序列。T2WI扫描参数为:TR/TE=4 200 ms/35 ms,FOV=20 mm×20 mm,Averages=4,Image size=256×256,Slices=35,Slice Thickness=0.5 mm。BOLD-fMRI扫描参数为:TR/TE=2 000 ms/10.28 ms,FOV=20 mm×20 mm,Repetitions=200,Thickness=0.5 mm,Matrix=64×64。随后,将采集到的原始数据的功能像和结构像通过dcm2niix转件转化成NIfTI格式。利用Matlab、SPM12和DPABI进行多步骤的数据预处理,包括去除前10个时间点、时间层校正、头动校正、空间标准化、去线性趋势以及回归噪声协变量等。使用ANTs工具包借助T2像得到标准空间功能像。之后重采样到2 mm×2 mm×2 mm体素大小进行空间平滑和去线性趋势。最后以头动时的6个参数进行回归噪声协变量计算ReHo值^[20-21]。

1.4.4 骨骼肌形态检测

1.4.4.1 HE染色 用1%戊巴比妥钠麻醉小鼠,经心脏灌注多聚甲醛,剥离双侧腓肠肌,浸入4%多聚甲醛溶液,4℃存放。24 h后进行石蜡包埋,后经石蜡切片器制作5 μm薄片。染色前进行烘烤、脱腊、梯度乙醇处理。先用苏木素染色5 min,纯水浸泡30 s,再用1%盐酸乙醇分色30 s,流水冲洗10 min,然后用0.5%伊红染色1~3 min,流水冲洗30 s。最后,梯度乙醇脱水,二甲苯透明,吹干后用中性树脂封片。使用智能扫片系统采集图像,ImageJ软件进行分析。

1.4.4.2 Masson染色 制片方法同“1.4.4.1”。首先使用试剂盒中的A液和B液按1:1比例配制Weigert铁苏木素染色液5~10 min,然后用乙醇溶液分化20 s,流水冲洗25 min。接着用Masson丽春红复红液染色5~10 min,弱酸溶液洗涤1 min。再用1%磷钼酸水溶液分化3~5 min,弱酸溶液洗涤1 min。随后用苯胺蓝溶液染色1~2 min,弱酸溶液洗涤1 min。最后用95%和100%乙醇脱水,二甲苯透明,中性树脂封片。通过智能扫片系统采集图像,用ImageJ软件分析。

1.5 统计学方法

采用SPSS 25.0统计软件进行数据分析。计量资料服从正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示,方差齐,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用Tukey检验;方差不齐,采用Welch单因素方差分析进行多组比较,

两两比较采用Dunnnett's T3检验。Morris水迷宫逃避潜伏期采用重复测量方差分析。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 5组肌力比较

与成年对照组比较,认知衰弱组肌力明显降低($P<0.05$);与认知衰弱组比较,调形组和形神共调组肌力均增强($P<0.05$);与调神组比较,调形组和形神共调组肌力均增强($P<0.05$)。见表1。

表1 5组肌力比较($\bar{x}\pm s$) N

Table 1 Comparison of muscle strength in five groups ($\bar{x}\pm s$) N

组别	<i>n</i>	肌力
成年对照组	10	242.37±23.42
认知衰弱组	10	158.54±14.70 ¹⁾
调形组	10	180.84±6.98 ²⁾³⁾
调神组	10	166.78±7.48
形神共调组	10	191.70±15.00 ²⁾³⁾

注:与成年对照组比较,1) $P<0.05$;与认知衰弱组比较,2) $P<0.05$;与调神组比较,3) $P<0.05$ 。

Note: compared with the adult control group, 1) $P<0.05$; compared with the cognitive frailty group, 2) $P<0.05$; compared with the spirit-tuning group, 3) $P<0.05$ 。

2.2 5组转棒停留时间比较

与成年对照组比较,认知衰弱组转棒停留时间减少($P<0.05$);与认知衰弱组比较,调形组、调神组和形神共调组转棒停留时间增加($P<0.05$);与调神组比较,调形组和形神共调组转棒停留时间更长($P<0.05$);与调形组比较,形神共调组转棒停留时间增加($P<0.05$)。见表2。

表2 5组转棒停留时间比较($\bar{x}\pm s$) 秒

Table 2 Comparison of rotarod latency in five groups ($\bar{x}\pm s$) s

组别	<i>n</i>	转棒停留时间
成年对照组	10	146.13±16.31
认知衰弱组	10	59.00±14.66 ¹⁾
调形组	10	114.87±11.40 ²⁾³⁾
调神组	10	86.40±13.76 ²⁾
形神共调组	10	136.53±15.03 ²⁾³⁾⁴⁾

注:与成年对照组比较,1) $P<0.05$;与认知衰弱组比较,2) $P<0.05$;与调神组比较,3) $P<0.05$;与调形组比较,4) $P<0.05$ 。

Note: compared with the adult control group, 1) $P<0.05$; compared with the cognitive frailty group, 2) $P<0.05$; compared with the spirit-tuning group, 3) $P<0.05$; compared with the physical-tuning group, 4) $P<0.05$ 。

2.3 5组肌纤维横截面积和胶原纤维沉积相对面积比较

与成年对照组比较,认知衰弱组肌纤维横截面积占比减小($P<0.05$),胶原纤维沉积相对面积增加($P<0.05$);与认知衰弱组比较,调形组和形神共调组肌纤维横截面积占比增加($P<0.05$),胶原纤维沉积相对面积减少($P<0.05$);与调神组比较,调形组和形神共调组肌纤维横截面积占比增加($P<0.05$),胶原纤维沉积相对面积减少($P<0.05$)。见图1~3。

2.4 5组新物体识别指数比较

与成年对照组比较,认知衰弱组新物体识别指数降低($P<0.05$);与认知衰弱组比较,调形组、调神组和形神共调组新物体识别指数增加($P<0.05$);与调形组和调神组比较,形神共调组新物体识别指数均增加($P<0.05$)。见表3。

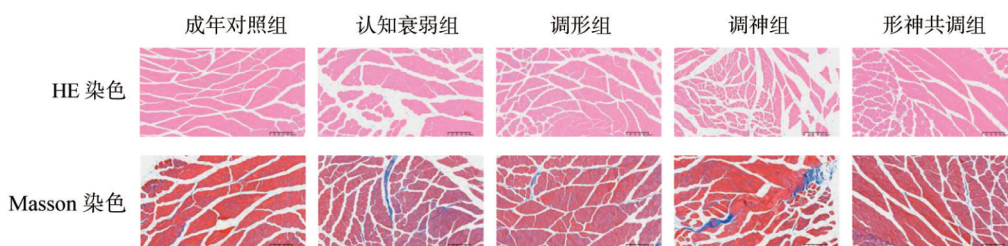
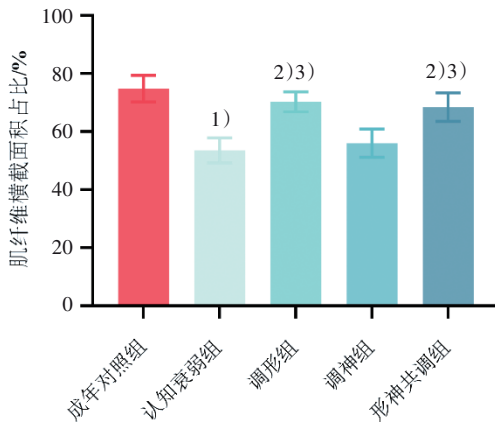


图1 5组肌纤维横截面积和胶原纤维沉积相对面积示意图($\times 10$)

Figure 1 Schematic diagram of cross-sectional area of muscle fibers and relative area of collagen fibers in five groups ($\times 10$)



注:与成年对照组比较,1) $P<0.05$;与认知衰弱组比较,2) $P<0.05$;与调神组比较,3) $P<0.05$ 。

Note: compared with the adult control group, 1) $P<0.05$; compared with the cognitive frailty group, 2) $P<0.05$; compared with the spirit-tuning group, 3) $P<0.05$.

图2 5组肌纤维横截面积占比比较

Figure 2 Comparison of the proportion of cross-sectional area of muscle fibers in five groups

表3 5组新物体识别指数比较($\bar{x}\pm s$) %

Table 5 Comparison of new object recognition indices in five groups ($\bar{x}\pm s$) %

组别	n	识别指数
成年对照组	10	76.15±9.20
认知衰弱组	10	43.78±11.04 ¹⁾
调形组	10	62.70±5.52 ²⁾
调神组	10	60.11±4.63 ²⁾
形神共调组	10	74.65±12.84 ²⁾³⁾⁴⁾

注:与成年对照组比较,1) $P<0.05$;与认知衰弱组比较,2) $P<0.05$;与调形组比较,3) $P<0.05$;与调神组比较,4) $P<0.05$ 。

Note: compared with the adult control group, 1) $P<0.05$; compared with the cognitive frailty group, 2) $P<0.05$; compared with the physical-tuning group, 3) $P<0.05$; compared with the spirit-tuning group, 4) $P<0.05$.

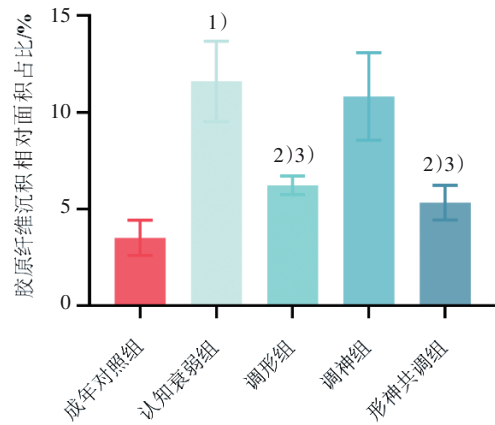
表4 5组逃避潜伏期比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of escape latency time of Morris water maze in five groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	第1天	第2天	第3天	第4天
成年对照组	10	44.97±15.23	26.91±11.69	15.04±5.71	10.55±3.01
认知衰弱组	10	71.29±10.61 ¹⁾	55.16±19.28 ¹⁾	37.98±9.95 ¹⁾	31.08±7.08 ¹⁾
调形组	10	54.26±19.39	44.56±21.93	22.69±6.89 ²⁾	20.82±7.40 ²⁾
调神组	10	60.43±15.37	44.42±20.99	30.86±19.25	25.03±20.20
形神共调组	10	49.81±12.15 ²⁾	31.58±13.35 ²⁾	14.02±5.16 ²⁾³⁾	13.31±4.69 ²⁾

注:与成年对照组比较,1) $P<0.05$;与认知衰弱组比较,2) $P<0.05$;与调形组比较,3) $P<0.05$ 。

Note: compared with the adult control group, 1) $P<0.05$; compared with the cognitive frailty group, 2) $P<0.05$; compared with the physical-tuning group, 3) $P<0.05$.



注:与成年对照组比较,1) $P<0.05$;与认知衰弱组比较,2) $P<0.05$;与调神组比较,3) $P<0.05$ 。

Note: compared with the adult control group, 1) $P<0.05$; compared with the cognitive frailty group, 2) $P<0.05$; compared with the spirit-tuning group, 3) $P<0.05$.

图3 5组胶原纤维沉积相对面积占比比较

Figure 3 Comparison of the proportion of deposition area of collagen fiber in five groups

2.5 5组 Morris 水迷宫逃避潜伏期比较

定位航行试验结果显示,与成年对照组比较,认知衰弱组逃避潜伏期在第1~4天均延长($P<0.05$);与认知衰弱组比较,调形组逃避潜伏期在第3~4天减少($P<0.05$),形神共调组逃避潜伏期在第1~4天均减少($P<0.05$);与调形组比较,形神共调组逃避潜伏期在第3天减少($P<0.05$)。见表4。

空间探索试验结果显示,与成年对照组比较,认知衰弱组穿越平台次数和目标象限停留时间明显减少($P<0.05$);与认知衰弱组比较,调形组、调神组和形神共调组均可以增加穿越平台次数并且延长目标象限停留时间($P<0.05$);与调形组和调神组比较,形神共调组穿越平台次数和目标象限停留时间均增加($P<0.05$)。见表5和表6。

表 5 5组穿越平台次数比较($\bar{x}\pm s$) 次
Table 5 Comparison of number of platform crossings in five groups ($\bar{x}\pm s$) time

组别	<i>n</i>	穿越次数
成年对照组	10	7.8±1.81
认知衰弱组	10	1.7±0.82 ¹⁾
调形组	10	4.2±2.04 ²⁾
调神组	10	4.4±2.01 ²⁾
形神共调组	10	6.7±1.64 ²⁾³⁾⁴⁾

注:与成年对照组比较,1) $P<0.05$;与认知衰弱组比较,2) $P<0.05$;与调形组比较,3) $P<0.05$;与调神组比较,4) $P<0.05$ 。

Note: compared with the adult control group, 1) $P<0.05$; compared with the cognitive frailty group, 2) $P<0.05$; compared with the physical-tuning group, 3) $P<0.05$; compared with the spirit-tuning group, 4) $P<0.05$.

2.6 5组脑局部一致性比较

ReHo 分析结果显示,与成年对照组比较,认知衰弱组右侧皮质杏仁核区域 ReHo 值明显上升($P<$

表 6 5组目标象限停留时间比较($\bar{x}\pm s$) 秒
Table 6 Comparison of duration of stay in target quadrant dwell time in five groups ($\bar{x}\pm s$) s

组别	<i>n</i>	停留时间/(s)
成年对照组	10	41.32±7.35
认知衰弱组	10	20.71±6.20 ¹⁾
调形组	10	33.46±11.07 ²⁾
调神组	10	33.72±9.43 ²⁾
形神共调组	10	46.79±12.11 ²⁾³⁾⁴⁾

注:与成年对照组比较,1) $P<0.05$;与认知衰弱组比较,2) $P<0.05$;与调形组比较,3) $P<0.05$;与调神组比较,4) $P<0.05$ 。

Note: compared with the adult control group, 1) $P<0.05$; compared with the cognitive frailty group, 2) $P<0.05$; compared with the physical-tuning group, 3) $P<0.05$; compared with the spirit-tuning group, 4) $P<0.05$.

0.05);与认知衰弱组比较,调形组、调神组和形神共调组的侧皮质杏仁核区域 ReHo 值均明显下降($P<0.05$)。见图 4 和表 7。

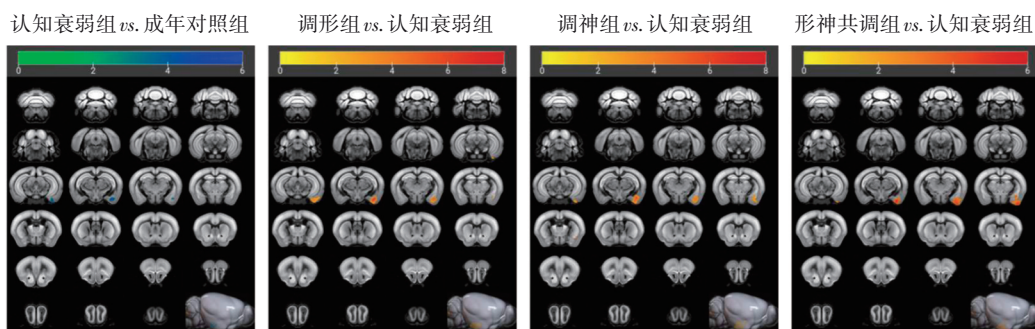


图 4 认知衰弱组与其他 4 组脑局部一致性比较

Figure 4 Comparison of brain local consistency between the cognitive frailty group and the other four groups

表 7 5组脑局部一致性比较
Table 7 Comparison of regional homogeneity in five groups

组别	平均值差异	95% 置信区间	校正 P 值
成年对照组 vs. 认知衰弱组	-0.584 2	-0.909 3~0.259 1	<0.05
成年对照组 vs. 形神共调组	0.103 4	-0.221 7~0.428 5	0.90
成年对照组 vs. 调神组	0.127 2	-0.203 3~0.457 7	0.82
成年对照组 vs. 调形组	0.006 678	-0.318 5~0.331 8	>0.99
认知衰弱组 vs. 调形组	0.590 9	0.265 8~0.916 0	<0.05
认知衰弱组 vs. 调神组	0.711 4	0.380 9~1.042	<0.05
认知衰弱组 vs. 形神共调组	0.687 6	0.362 5~1.013	<0.05
形神共调组 vs. 调形组	-0.096 72	-0.421 8~0.228 4	0.92
形神共调组 vs. 调神组	0.023 80	-0.306 7~0.354 3	>0.99
调神组 vs. 调形组	-0.120 5	-0.451 0~0.210 0	0.85
<i>F</i> 值		12.994 4	
voxel P		<0.05	
cluster P		<0.05	

3 讨论

认知衰弱是研究和临床实践中的一个新兴概念,最初的概念是基于身体机能下降的“衰弱”一词,随着研究的扩展,发现认知能力经常与身体衰弱共存,且显著受到身体衰弱的影响^[22]。大规模人群研究显示,单纯身体衰弱与未来痴呆风险无直接关联,仅当身体衰弱与认知障碍共存时才会显著增加痴呆进展风险^[23]。因此,认知衰弱已被认为是阿尔茨海默病的预测因子。而认知障碍的出现增加了躯体进一步受损的风险,两者相互影响,形成恶性循环^[24]。因此,亟需有效的干预措施缓解老年人的认知衰弱。当前有效的非药物干预措施包括非侵入性脑刺激、运动干预、认知训练、双重任务训练等^[25]。具有“形神共调”特点的传统运动功法太极拳和八段锦在临床研究中已被证明能够有效改善认知衰弱老年人的认知和运动功能,然而其疗效机制仍有待探讨^[26]。本研究构建了动物的“形神共调”康复训练方案,以探索“形神共调”改善认知衰弱的潜在机制。

3.1 “形神共调”康复训练可改善认知衰弱小鼠运动功能

本研究结果显示,调形训练和“形神共调”训练能够明显增强认知衰弱小鼠的肌力,且这2种训练方案的疗效基本一致,而调神组肌力未得到明显改善。HE染色和Masson染色进一步验证了这一结果,调形训练和“形神共调”训练可以明显增加肌纤维横截面积占比,减少胶原纤维沉积,而调神训练未能改善认知衰弱小鼠的肌肉形态。因此,“形神共调”康复训练改善肌力归因于调形训练,与以往研究一致。LI等^[27]研究表明,有氧运动能够抑制衰老肌肉干细胞的CCN2分泌,减轻老年小鼠骨骼肌纤维化并促进肌肉再生。

然而转棒疲劳实验显示出了不同的结果,调形、调神和“形神共调”训练明显增加认知衰弱小鼠转棒停留时间,改善其平衡功能,且“形神共调”训练明显优于单一训练方式。与以往研究一致,运动和认知能力均受损的大鼠,在维持平衡方面,调形训练和调神训练都有明显效果,但调形训练效果优于调神训练^[11]。进一步分析发现造成调神训练在2种不同运动能力检测当中出现差异的原因,可能是由于转棒疲劳实验不仅需要力量支撑,还需要学习维持平衡的技巧。因此,调神训练虽然不能改善

肌力,但可能通过增强认知衰弱小鼠的学习记忆提高其维持平衡的技巧。

3.2 “形神共调”康复训练可改善认知衰弱小鼠认知功能

本研究结果显示,调形训练、调神训练和“形神共调”训练均能改善认知衰弱小鼠在新物体识别测试和Morris水迷宫中的表现,反映出认知衰弱小鼠记忆能力得到显著增强,并且“形神共调”训练明显优于单一训练方式。线粒体功能障碍是衰老的重要标志,可导致小鼠出现与年龄相关的神经功能缺损,与认知衰弱密切相关^[28-29]。既往研究表明,“形神共调”训练可能通过调控AMPK/PGC-1 α 信号通路,促进线粒体功能,增加神经元ATP,改善能量代谢,提高衰老小鼠记忆能力^[30-32]。

3.3 杏仁核功能活动介导“形神共调”康复训练对认知衰弱小鼠的功能改善

本研究对于干预后的小鼠大脑进行Bold-fMRI扫描并进行局部一致性分析,通过检测各脑区血流在时间序列上的一致性,以反映神经元活动的强弱^[33]。本研究结果显示,认知衰弱组皮质杏仁核ReHo值较成年对照组明显上升,而调形、调神和“形神共调”训练均能降低认知衰弱小鼠该区域的ReHo值。身体和认知功能在基底神经节和小脑的共享神经环路相互连接,整合了运动和认知过程^[34],其中杏仁核是基底神经节的重要组成部分,因此“形神共调”康复训练对认知衰弱小鼠的运动和认知能力的改善可能由杏仁核介导。

WAN等^[35]研究发现认知衰弱老年人6个海马亚区明显萎缩,其中HATA区域体积明显减少,与MoCA评分呈正相关,与EFS评分呈负相关,并且该区域体积的变化明显介导了八段锦改善EFS评分降低。在逃避行为学测试中,不仅需要认知能力的引导,还需要骨骼肌系统协调的运动过程,而杏仁核在这一过程中起到关键的调节作用。并且,在逃避行为学测试中,fMRI结果显示,基底外侧杏仁核受损时,快速逃逸能力受损,脑桥的功能活动明显增强,中央杏仁核与脑桥功能连接明显减弱,提示基底外侧核通过一种可能涉及中央杏仁核内部抑制网络机制,在逃避行为方面发挥关键作用^[36]。

LIU等^[37]通过向下肢骨骼肌注射狂犬病毒逆向示踪,明确了杏仁核的基底外侧核及中央内核与下肢股四头肌、胫骨前肌及腓肠肌存在直接的神经投射,并且这2个区域响应由骨骼肌传入的机械负荷,

对维持骨骼肌稳态起到关键性作用。因此调神训练可能通过神经投射改善杏仁核的功能活动提高运动和认知能力。KRAL等^[38]研究表明,冥想训练能够增加杏仁核与腹内侧前额叶皮层的功能连接,降低杏仁核异常反应性。调神训练可能通过这一机制起到改善认知衰弱小鼠认知功能的作用。我们还观察到调形训练减少认知衰弱小鼠逃避潜伏期的疗效显著优于调神训练,其原因可能是调形训练不仅能通过神经投射改善认知,还能通过改善肌力、增强耐力,使得小鼠在寻找逃生平台时拥有更多的体力。基于调形和调神训练改善认知衰弱小鼠运动和认知功能的作用途径不一样,因而“形神共调”训练疗效明显优于单一训练。

此外,研究显示,杏仁核对负面信息的反应是抑郁症中消极情感产生过程的标志^[39],而衰老过程中出现的慢性炎症、内分泌失调和免疫能力下降可导致纹状体、杏仁核和海马功能异常,增加抑郁情绪的易感性,加剧衰老过程中认知能力下降^[40]。本研究认知衰弱组小鼠杏仁核区域局部一致性信号明显增强,提示衰老小鼠可能存在抑郁心境。运动已被证明是改善抑郁的有效手段,这与本研究“调形”训练降低杏仁核局部一致性信号相一致,据此我们推测,“形神共调”康复训练也可能通过改善认知衰弱小鼠情绪以改善认知功能。

4 小 结

本研究发现“形神共调”康复训练能够明显改善认知衰弱小鼠的运动和认知功能。杏仁核作为运动和认知功能交互的脑区,在经过训练后,功能活动明显改变,提示杏仁核功能活动可能与“形神共调”康复训练的改善作用存在较强的相关性。然而,本实验仍存在不足,当前本研究尚未探索出“形神共调”康复训练的效应分子,未来将深入分析分子生物学靶点,揭示杏仁核信号传递过程。

参考文献

[1] NADER M M, COSARDERELIOGLU C, MIAO E, et al. Navigating and diagnosing cognitive frailty in research and clinical domains [J]. *Nat Aging*, 2023, 3(11): 1325-1333.

[2] SUGIMOTO T, SAKURAI T, ONO R, et al. Epidemiological and clinical significance of cognitive frailty: a mini review [J]. *Ageing Res Rev*, 2018, 44: 1-7.

[3] CHEN B Y, WANG M T, HE Q, et al. Impact of frailty, mild cognitive impairment and cognitive frailty on adverse health outcomes among community-dwelling older adults: a systematic review and

meta-analysis [J]. *Front Med*, 2022, 9: 1009794.

- [4] YUAN Y M, SI H X, SHI Z Y, et al. Association of cognitive frailty with subsequent all-cause mortality among middle-aged and older adults in 17 countries [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2025, 33(2): 178-191.
- [5] ZHANG Y X, XIA H Z, JIANG X, et al. Prevalence and outcomes of cognitive frailty among community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis [J]. *Res Gerontol Nurs*, 2024, 17(4): 202-212.
- [6] QIU Y M, LI G C, WANG X X, et al. Prevalence of cognitive frailty among community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Nurs Stud*, 2022, 125: 104112.
- [7] PANZA F, LOZUPONE M, SOLFRIZZI V, et al. Different cognitive frailty models and health- and cognitive-related outcomes in older age: from epidemiology to prevention [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62(3): 993-1012.
- [8] SANZ-BLASCO R, RUIZ-SÁNCHEZ DE LEÓN J M, ÁVILA-VILLANUEVA M, et al. Transition from mild cognitive impairment to normal cognition: determining the predictors of reversion with multi-state Markov models [J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18(6): 1177-1185.
- [9] 张亚强, 王宝, 关欣, 等. 老年衰弱的病因病机及干预[J]. *北京中医药*, 2021, 40(12): 1358-1360.
- ZHANG Y Q, WANG B, GUAN X, et al. Etiology pathogenesis and intervention of senile weakness [J]. *Beijing J Tradit Chin Med*, 2021, 40(12): 1358-1360.
- [10] 杨涛, 田从豁. 田从豁教授针灸临床“形神并调”学术思想总结[J]. *上海针灸杂志*, 2015, 34(4): 286-289.
- YANG T, TIAN C H. Summary of Professor Tian Conghuo's academic thought of "harmony of form and spirit" in acupuncture clinic [J]. *Shanghai J Acupunct Moxibustion*, 2015, 34(4): 286-289.
- [11] 郝赤子. “形神共养”对大鼠运动、认知功能, SYN、MAP-2及大脑皮层锥体细胞的影响[D]. 武汉: 武汉大学, 2014: 8-9, 17-18.
- HAO C Z. The influence of "preservation from both physique and spirit" on motor and cognitive function, SYN, MAP-2 and cortical pyramidal cells on rats [D]. Wuhan: Wuhan University, 2014: 8-9, 17-18.
- [12] 李佳帅. “形神共养”对衰老小鼠海马区神经元及线粒体动力学相关蛋白表达的影响[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2020: 24-25.
- LI J S. Effects of "physical-mental exercise" on hippocampal neurons and mitochondrial dynamics-related protein in aging mice [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2020: 24-25.
- [13] 柳维林, 杨敏光, 林华伟, 等. 一种小动物“形神共调”训练装置: CN221082379U [P]. 2024-06-07.
- LIU W L, YANG M G, LIN H W, et al. Small animal "Ming-Bady Co-regulation" training device: CN221082379U [P]. 2024-06-07.
- [14] WAN M Y, YE Y, LIN H Y, et al. Deviations in hippocampal sub-region in older adults with cognitive frailty [J]. *Front Aging Neu-*

- roschi, 2020, 12:615852.
- [15] AHVENINEN L M, STOUT J C, GEORGIU-KARISTIANIS N, et al. Reduced amygdala volumes are related to motor and cognitive signs in Huntington's disease: the IMAGE-HD study [J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 18:881-887.
- [16] BRITTON R, LIU A T, REGE S V, et al. Molecular and histological correlates of cognitive decline across age in male C57BL/6J mice [J]. *Brain Behav*, 2022, 12(9):e2736.
- [17] MINHAS P S, LATIF-HERNANDEZ A, MCREYNOLDS M R, et al. Restoring metabolism of myeloid cells reverses cognitive decline in ageing [J]. *Nature*, 2021, 590(7844):122-128.
- [18] 王思诺. 有氧跑台运动对自然衰老小鼠海马细胞类型与Galnt6介导突触可塑性的影响[D]. 福州:福建中医药大学, 2023:9.
- WANG S N. Effects of aerobic treadmill exercise on hippocampal cell types and synaptic plasticity mediated by Galnt6 in naturally aging mice [D]. Fuzhou: Fujian University of Traditional Chinese Medicine, 2023:9.
- [19] CHEN X P, ZHANG X, XUE L, et al. Treatment with enriched environment reduces neuronal apoptosis in the periinfarct cortex after cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(4):1445-1456.
- [20] DAI Y L, WANG S N, YANG M G, et al. Electroacupuncture protective effects after cerebral ischemia are mediated through miR-219a inhibition [J]. *Biol Res*, 2023, 56(1):36.
- [21] WANG Z F, HUANG S, YU X M, et al. Altered thalamic neurotransmitters metabolism and functional connectivity during the development of chronic constriction injury induced neuropathic pain [J]. *Biol Res*, 2020, 53(1):36.
- [22] COZZA M, BOCCARDI V. Cognitive frailty: a comprehensive clinical paradigm beyond cognitive decline [J]. *Ageing Res Rev*, 2025, 108:102738.
- [23] AGUILAR-NAVARRO S G, MIMENZA-ALVARADO A J, YE-VERINO-CASTRO S G, et al. Cognitive frailty and aging: clinical characteristics, pathophysiological mechanisms, and potential prevention strategies [J]. *Arch Med Res*, 2025, 56(1):103106.
- [24] 陈高, 胡慧, 周芄君, 等. 双重任务训练在认知衰弱老年人中的应用进展[J]. *护理学杂志*, 2025, 40(2):121-125.
- CHEN G, HU H, ZHOU P J, et al. Application of dual-task training in older adults with cognitive frailty: a review [J]. *J Nurs Sci*, 2025, 40(2):121-125.
- [25] 公维军, 张玉梅. 认知衰弱康复中国专家共识2023[J]. *中国医刊*, 2023, 58(9):949-953.
- GONG W J, ZHANG Y M. Cognitive frailty rehabilitation consensus of Chinese expert 2023 [J]. *Chin J Med*, 2023, 58(9):949-953.
- [26] YE Y, WAN M Y, LIN H Y, et al. Effects of Baduanjin exercise on cognitive frailty, oxidative stress, and chronic inflammation in older adults with cognitive frailty: a randomized controlled trial [J]. *Front Public Health*, 2024, 12:1385542.
- [27] LI F, ZHANG F L, SHI H W, et al. Aerobic exercise suppresses CCN2 secretion from senescent muscle stem cells and boosts muscle regeneration in aged mice [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2024, 15(5):1733-1749.
- [28] LI W W, LI J R, LI J, et al. Boosting neuronal activity-driven mitochondrial DNA transcription improves cognition in aged mice [J]. *Science*, 2024, 386(6728):eadp6547.
- [29] QIN L, HUANG T T, ZHANG D M, et al. The mitochondrial function of peripheral blood cells in cognitive frailty patients [J]. *Front Aging Neurosci*, 2024, 16:1503246.
- [30] 赵冬雪. 基于AMPK/PGC-1 α 信号通路探讨形神共养改善衰老小鼠海马区老化程度的机制研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2022:31-32.
- ZHAO D X. Based on AMPK/PGC-1 α signaling pathways to explore the mechanisms of physical-mental exercise improving the degree aging in the hippocampus of aging mice [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2022:31-32.
- [31] 李慧欣. “形神共养”对衰老小鼠空间记忆能力及线粒体自噬相关蛋白表达的影响[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2020:40-42.
- LI H X. Effects of "physical-mental exercise" on spatial cognition and mitophagy-related protein in aging mice [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2020:40-42.
- [32] 顾爽. “形神共养”对衰老小鼠学习记忆能力及线粒体介导的细胞凋亡的影响[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2022:33-35.
- GU S. Effect of "physical-mental exercise" on learning and memory ability and mitochondrial-mediated apoptosis in aging mice [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2022:33-35.
- [33] 王泽宇, 丁妍怡, 戴雅玲, 等. 电针对血管性认知障碍大鼠海马功能活动及其分子表达谱的影响[J]. *康复学报*, 2021, 31(6):477-484.
- WANG Z Y, DING Y Y, DAI Y L, et al. Effect of electroacupuncture on hippocampal functional activity and molecular expression profile in rats with vascular cognitive impairment [J]. *Rehabil Med*, 2021, 31(6):477-484.
- [34] PARK C, KIM N, WON C W, et al. Predicting cognitive frailty in community-dwelling older adults: a machine learning approach based on multidomain risk factors [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):18369.
- [35] WAN M Y, XIA R, LIN H Y, et al. Baduanjin exercise modulates the hippocampal subregion structure in community-dwelling older adults with cognitive frailty [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14:956273.
- [36] TERBURG D, SCHEGGIA D, TRIANA DEL RIO R, et al. The basolateral amygdala is essential for rapid escape: a human and rodent study [J]. *Cell*, 2018, 175(3):723-735. e16.
- [37] LIU N, LI B T, ZHANG L, et al. Basolateral amygdala mediates central mechanosensory feedback of musculoskeletal system [J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15:834980.

- [38] KRAL T R A, SCHUYLER B S, MUMFORD J A, et al. Impact of short- and long-term mindfulness meditation training on amygdala reactivity to emotional stimuli [J]. *Neuroimage*, 2018, 181: 301–313.
- [39] ERDMANN T, BERWIAN I M, STEPHAN K E, et al. Amygdala reactivity, antidepressant discontinuation, and relapse [J]. *JAMA Psychiatry*, 2024, 81(11): 1081–1089.
- [40] SONG J. Amygdala activity and amygdala-hippocampus connectivity: metabolic diseases, dementia, and neuropsychiatric issues [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 162: 114647.

Effect of "Mind-Body Co-Regulation" Rehabilitation Training on Regional Homogeneity of Brain in Mice with Cognitive Frailty

WANG Wenju¹, LIN Huawei^{1,2}, WANG Sinuo¹, LIANG Shengxiang^{1,2}, YANG Minguang^{1,2}, LIU Weilin^{1,2*}

¹ College of Rehabilitation Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fujian, Fuzhou 350122;

² Rehabilitation Industry Institute of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fujian Fuzhou 350122

*Correspondence: LIU Weilin, E-mail: liuweilin12@fjtcu.edu.cn

ABSTRACT Objective To explore the mechanism by which “Mind-Body Co-regulation” rehabilitation training improves motor and cognitive functions in mice with cognitive frailty. **Methods** Six-month-old C57BL/6 mice served as the adult control group. Sixteen-month-old male C57BL/6 mice were randomly assigned to four groups ($n=10$ per group): cognitive frailty group, physical-tuning group, spirit-tuning group, and mind-body group. The physical-tuning group underwent treadmill training (passive motion at 12 m/min, 1 hour/session, once daily). The spirit-tuning group was housed in a Shen-Nourishing Chamber (2 hours/session, once daily). The mind-body group received the same treadmill training as the physical-tuning group followed by Shen-Nourishing Chamber housing. The adult control group and cognitive frailty group were housed in standard cages without additional intervention. After 6 weeks of intervention, muscle strength was assessed using the grip strength test; balance ability was evaluated with the rotarod test. Hematoxylin and eosin (HE) staining and Masson's trichrome staining were employed to measure the cross-sectional area percentage of muscle fibers and collagen fiber deposition, respectively. Cognitive function was evaluated using the novel object recognition test and Morris water maze test. Subsequently, Bold-fMRI scanning was performed to analyze changes in regional homogeneity. **Results** Compared with the adult control group, the muscle strength of the cognitive frailty group was significantly reduced ($P<0.05$); compared with the cognitive frailty group, the muscle strength of the physical-tuning group and the mind-body group was enhanced ($P<0.05$); compared with the spirit-tuning group, both the physical-tuning group and the mind-body group showed increased muscle strength ($P<0.05$). Compared with the adult control group, the cognitive frailty group showed a reduction in the rotating rod dwell time ($P<0.05$); compared with the cognitive frailty group, the physical-tuning group, the spirit-tuning group, and the mind-body group showed an increase in the rotating rod dwell time ($P<0.05$); compared with the spirit-tuning group, the physical-tuning group and the mind-body group had a longer rotating rod dwell time ($P<0.05$); compared with the physical-tuning group, the mind-body group showed an increase in the rotating rod dwell time ($P<0.05$). Compared with the adult control group, the proportion of muscle fiber cross-sectional area decreased ($P<0.05$) and collagen fiber deposition increased ($P<0.05$) in the cognitive frailty group; compared with the cognitive frailty group, the proportion of muscle fiber cross-sectional area increased ($P<0.05$) and collagen fiber deposition decreased ($P<0.05$) in the physical-tuning group and the mind-body group; compared with the spirit-tuning group, the proportion of muscle fiber cross-sectional area increased ($P<0.05$) and collagen fiber deposition decreased ($P<0.05$) in the physical-tuning group and the mind-body group. Compared with the adult control group, the object recognition index of the cognitive frailty group decreased ($P<0.05$); compared with the cognitive frailty group, the object recognition index increased in the physical-tuning group, spirit-tuning group, and mind-body group ($P<0.05$); compared with the physical-tuning group and the spirit-tuning group, the object recognition index of the mind-body group increased ($P<0.05$). Compared with the adult control group, the escape latency of the cognitive frailty group was prolonged from day 1 to day 4 ($P<0.05$); compared with the cognitive frailty group, the escape latency of the physical-tuning group decreased on day 3 and day 4 ($P<0.05$), and the escape latency of the mind-body group decreased from day 1 to day 4 ($P<0.05$); compared with the physical-tuning group, the escape latency of the mind-body group decreased on the third day ($P<0.05$). Compared with the adult control group, the cognitive frailty group showed a significant decrease in the number of platform crossings and the shorter duration in the target quadrant ($P<0.05$); compared with the cognitive frailty group, the physical-tuning group, the spirit-tuning group, and the mind-body group all showed an increased number of platform crossings and prolonged duration of stay in the target quadrant ($P<0.05$); compared with the physical-tuning and spirit-tuning groups, the mind-body group showed an increase in the number of platform crossings and longer duration of stay in the target quadrant ($P<0.05$). The ReHo analysis results showed that compared with the adult control group, the ReHo value in the right cortical amygdala area of the cognitive frailty group significantly increased ($P<0.05$); compared with the cognitive frailty group, the ReHo value in the right cortical amygdala region significantly decreased in the physical-tuning group, spirit-tuning group, and mind-body group ($P<0.05$). **Conclusion** The mind-body co-regulation rehabilitation training directly or indirectly changes the functional activity of the amygdala through physical-tuning and spirit-tuning training, promoting the recovery of motor and cognitive abilities in mice with cognitive frailty.

KEY WORDS cognitive frailty; cognitive function; mind-body co-regulation; amygdala; regional homogeneity

DOI:10.3724/SP.J.1329.2025.05008