

综述

神经血管耦合反应与认知功能：衰老的影响和运动的干预作用

何亦敏, 吴春丽, 董宇茉, 吴华朵, 王谦, 姜宁*

天津体育学院运动健康学院, 天津市运动生理学与运动医学重点实验室, 天津 301617

摘要: 衰老是一个自然过程, 伴随着认知功能的逐渐恶化。随着人口老龄化, 越来越多老年人患有认知障碍。以往的研究更多关注炎症和氧化应激等在衰老中对认知功能的影响。最近人们发现, 神经血管耦合(neurovascular coupling, NVC)——一种脑血流量的调节机制, 可能在衰老相关的认知障碍中起到重要作用。NVC反应可保证大脑活动时充足的能量物质和氧气供应, 进而提升认知功能。然而随着年龄的增长, NVC反应会逐渐减弱, 这可能是衰老诱导认知障碍的机制之一。鉴于NVC反应在大脑中的重要作用, 有必要去寻找能改善NVC反应、促进认知功能的干预方法。运动是一种延缓衰老和改善认知功能的有效手段, 且运动对NVC反应也有一定的促进作用。本文综述了NVC反应的调节机制、NVC反应与认知功能的关系, 并探讨了衰老和运动干预对NVC反应的影响, 以期运动干预改善老年人NVC反应、促进认知功能提供新的研究思路。

关键词: 神经血管耦合; 认知功能; 衰老; 运动

Neurovascular coupling responses and cognitive function: The impact of aging and the interventional effect of exercise

HE Yi-Min, WU Chun-Li, DONG Yu-Mo, WU Hua-Duo, WANG Qian, JIANG Ning*

Tianjin Key Laboratory of Exercise Physiology and Sports Medicine, Institute of Sport, Exercise and Health, Tianjin University of Sport, Tianjin 301617, China

Abstract: Aging is a natural process accompanied with a progressive deterioration of cognitive functions. With an aging population, more and more elderly people are suffering from cognitive impairment. Previous studies have paid more attention to the impact of inflammation and oxidative stress on cognitive function during aging. Recently, it has been discovered that neurovascular coupling (NVC), a mechanism regulating cerebral blood flow, may play a significant role in aging-related cognitive impairment. NVC responses regulate the supply of energy substances and oxygen during brain activity, which in turn enhances cognitive function. However, as people grow older, NVC responses gradually weaken, which may be one of the mechanisms underlying aging-induced cognitive impairment. Given the important role of NVC responses in the brain, it is necessary to search for intervention methods that can improve NVC responses and promote cognitive function. Exercise is an effective means to delay aging and improve cognitive function. It also has a certain promoting effect on NVC responses. This article reviews the regulatory mechanisms of NVC responses, the relationship between NVC responses and cognitive function, and explores the effects of aging and exercise intervention on NVC responses, hoping to provide new research ideas for exercise intervention to improve NVC responses and promote cognitive function in the elderly.

Key words: neurovascular coupling; cognitive function; aging; exercise

目前全球正在加速老龄化, 联合国发布的《2023年世界社会报告》称, 到本世纪中叶, 65岁及以上人口数量预计将增加一倍以上^[1]。据最新的一项中

国老龄化报告显示, 到2050年, 中国的老年人口将接近4亿^[2]。衰老引起机体的多个器官老化和功能衰退, 神经血管耦合(neurovascular coupling, NVC)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 3137021).

*Corresponding author. E-mail: ningyunlong@163.com

是大脑中一种调节脑血流量 (cerebral blood flow, CBF) 的机制, 衰老可能会通过损害 NVC 反应引起认知功能障碍^[3]。因此, 随着人口老龄化的加剧, 出现 NVC 反应受损和认知功能减退的老年人将越来越多。

尽管衰老是不可逆的, 但是采取相应的措施可延缓衰老并减轻其负面影响。运动是一种延缓衰老的非药物方式, 可有效改善脑血管和认知功能^[4]。鉴于此, 运动引起了广泛关注, 学者们猜想或许可以通过运动改善衰老诱导的 NVC 反应下降及认知障碍, 促进脑健康并延缓衰老。本综述的目的是阐述 NVC 反应与认知功能的关系, 讨论衰老对 NVC 反应的影响, 并探讨运动改善 NVC 反应的可能性, 以期运动干预改善老年人 NVC 反应提供新的研究思路。

1 NVC反应及调节机制

1.1 NVC的概念

大脑中存在一种由平滑肌细胞、内皮细胞、周

细胞、星形胶质细胞以及特定血管区域内的神经元和小胶质细胞构成的血管结构 (图 1), 人们将其称之为神经血管单元 (neurovascular unit, NVU), 通过 NVU 可保证大脑代谢活跃区域的能量供应^[5,6]。而大脑作为人体代谢最活跃的器官, 其重量虽仅占体重的 2%, 但其静息时的能量消耗却占到总消耗的 20%^[7]。大脑能量储备能力较弱, 因此借助于 NVU 哺乳动物进化出了一种特有的 CBF 调节机制, 即通过神经元活动来增加局部的 CBF, 将 O_2 和营养物质运送到活跃的大脑区域, 同时清除有毒代谢物 (如 CO_2 、 β 淀粉样蛋白和 tau 蛋白等), 维持脑组织内的健康微环境, 人们把这种机制称为 NVC 或功能性充血^[8-10]。但人们也注意到在正常状态下静息时的 CBF 能够满足神经元活动增加时的能量和 O_2 的需求^[11], 故 NVC 反应的生理意义尚需进一步明确。

1.2 NVC反应的调节机制

相对于基础 CBF 调节机制来说, NVC 反应是一个动态过程, 通过 NVC 反应能调控局部神经元

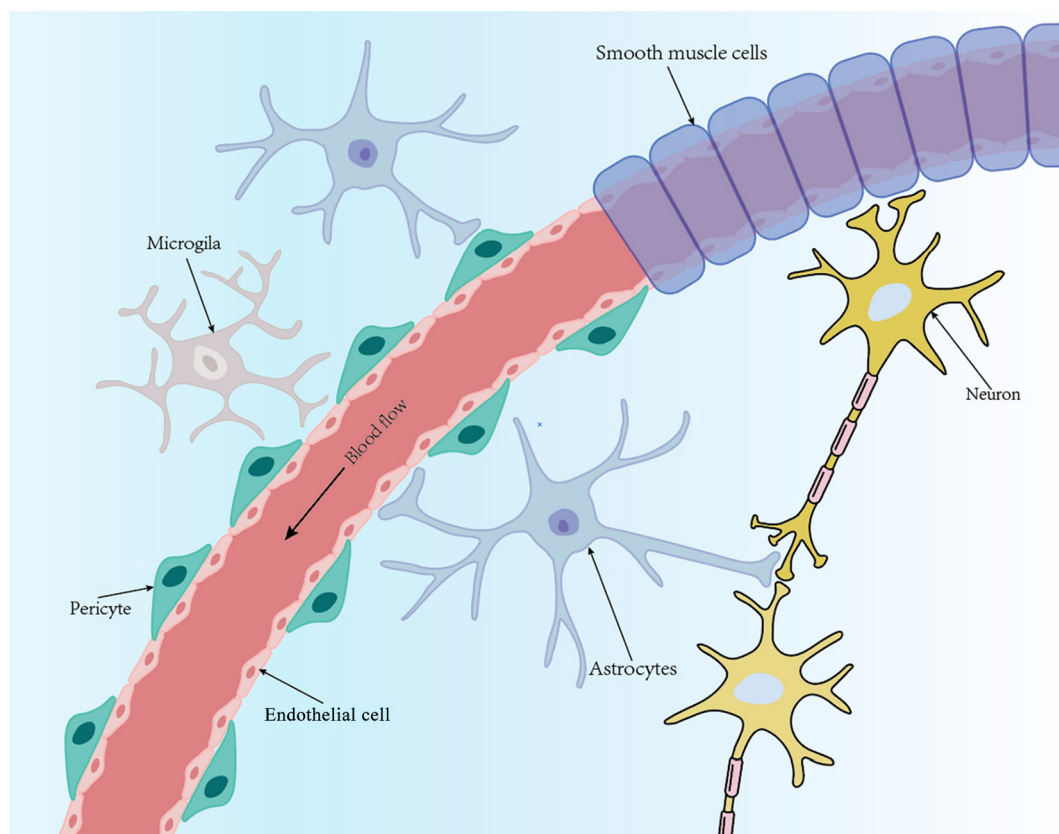


图 1. 神经血管单元

Fig. 1. Neurovascular unit. The neurovascular unit is the basis of neurovascular coupling, which ensures the precise delivery of oxygen and nutrients from the blood to the metabolically active regions of the brain.

活动时的血流供应,满足神经元的代谢需求。脑内血管所在位置不同,对其支配的神经也不相同,由此划分出了三种 CBF 的神经血管调控机制:(1)皮质内神经元-神经递质调控机制(经典的 NVC 通路);(2)皮质下核团-神经递质调控机制;(3)外周交感/副交感神经节后神经元-血管活性物质调控机制^[12,13]。

皮质内神经元-神经递质调控机制通过谷氨酸(glutamate, Glu)、一氧化氮(nitric oxide, NO)等神经递质直接调节脑皮质内小动脉、毛细血管^[14]。皮质下核团-神经递质调控机制通过肾上腺素、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)等神经递质间接调节脑皮质内小动脉、毛细血管^[15]。而外周节后神经元-血管活性物质调控机制则是通过 NE、ACh、血管活性肠肽等神经递质间接调节颅内动脉和脑膜动脉^[16]。在这三种调节机制中,皮质内神经元-神经递质调控机制是调节 NVC 反应的主要机制,这既是因为通过该机制能使 CBF 快速响应神经元的活动而发生变化,也是因为该机制是三种调节机制中对局部 CBF 影响最大的一种。皮质内 Glu 能神经元的兴奋性增加可引起突触前兴奋性神经递质 Glu 的释放,激活突触后 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体(*N*-methyl-*D*-aspartate receptor, NMDAR),促使 Ca^{2+} 内流和神经元型一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)的活性增加,最终合成 NO,并引起小血管平滑肌细胞舒张^[12]。一般在动物研究中,对动物进行电刺激或者触须刺激后,观察大脑 CBF 的变化情况,以 CBF 的变化量来判断 NVC 反应的强弱。若在药物或其他因素干预后,动物受刺激引起的 CBF 变化程度减小,则说明干预抑制了 NVC 反应。

1.2.1 NO对NVC反应的调节作用

NO 是由一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)催化 *L*-精氨酸转化生成的一种气体信号分子,是调控 NVC 反应的重要介质。NOS 可分为 nNOS、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS),eNOS 和 nNOS 广泛分布于中枢神经系统,浓度较高,而 iNOS 在正常大脑中一般不表达^[17]。研究显示,在健康年轻人中非选择性的 NOS 抑制剂可降低约 30% 的 NVC 反应^[18]。但是在三种 NOS 中,eNOS 可能是对 NVC 反应影响最大的一种,因为在 eNOS 缺陷小鼠的桶状皮层中,

Toth 等观察到由触须刺激诱发的 NVC 反应峰值降低,表明 eNOS 缺陷会显著抑制 NVC 反应^[19]。而相比于 eNOS,抑制 nNOS 虽可降低神经血管反应^[20],但是在视觉任务中对 nNOS 的抑制只会降低大脑后动脉的平均血流速度和减少血流增加速度,而对 NVC 反应的峰值没有明显影响^[21]。研究显示,NO 对脑血管的影响具有阶段性,皮层小动脉血管会受到 NO 的影响而舒张,而皮层毛细血管则不受 NO 的影响^[22,23]。Loron 等研究显示,NO 有促进脑血管生成的作用,大鼠在吸入 NO 后脑内血管密度增加^[24],而血管密度升高对增加 CBF 和增强 NVC 反应有积极作用。

总之,NO 是调控 NVC 反应不可或缺的介质,在三种 NOS 中,eNOS 是对 NVC 反应影响最显著的一种。NO 不仅可影响皮层小动脉的舒张,还可通过促进血管生成的作用介导 NVC 反应。

1.2.2 星形胶质细胞对NVC反应的调节作用

星形胶质细胞是构成 NVU 的结构之一,可通过其端足与突触和血管系统连接。研究表明,星形胶质细胞与 NVC 反应密切相关^[25]。星形胶质细胞以 Glu 和 Ca^{2+} 依赖的方式释放许多血管活性介质,如花生四烯酸(arachidonic acid, AA)的代谢物环氧二十碳三烯酸(epoxyeicosatrienoic acids, EETs)和前列腺素 E_2 (prostaglandin E_2 , PGE_2),这些物质可作用于毛细血管上的周细胞和小动脉的平滑肌细胞,从而调控 NVC 反应^[22,26,27]。具体来说,神经元活动时突触末梢释放 Glu、ATP 和 Ca^{2+} 等物质到突触间隙,星形胶质细胞能通过代谢型 Glu 受体(metabotropic glutamate receptors, mGluR)和 NMDAR 感知突触间隙内的 Glu,之后经过兴奋性氨基酸转运体 1/2 (excitatory amino acid transporter 1/2, EAAT1/2)摄取 Glu,并促使 AA 代谢为 EETs 和 PGE_2 。神经元释放的 Ca^{2+} 则在 ATP 依赖性受体 P2X1 的作用下进入星形胶质细胞,并诱导 AA 形成 EETs 和 PGE_2 , PGE_2 可通过与周细胞上的前列腺素 EP4 受体结合诱导毛细血管扩张^[22]。Tarantini 等研究显示,通过药理抑制 EETs 和 PGE_2 的合成会导致 NVC 功能障碍,降低 CBF 的反应性^[28],这进一步说明了星形胶质细胞是通过 EETs 和 PGE_2 参与 NVC 反应。

除了 EETs 和 PGE_2 ,星形胶质细胞产生的 ATP 也可能参与调控 NVC 反应。星形胶质细胞在受 Glu 刺激后会通过胞吐释放 ATP,ATP 与其水解产物腺苷能结合平滑肌上的嘌呤能受体,发挥血管活

性作用^[29]。此外,嘌呤能受体(如P2Y1受体)在脑微血管内皮细胞上大量表达^[30],ATP与P2Y1受体结合可激活eNOS,促进内皮细胞产生NO^[31]。Toth等人的研究也支持ATP可参与NVC反应,他们对小鼠进行外源性ATP给药,发现小鼠初级躯体感觉皮层中的CBF增加,而选择性P2Y1受体拮抗剂可降低CBF^[19]。Toth等人进一步研究发现,P2Y1受体是通过eNOS发挥作用,在eNOS缺陷小鼠中,ATP诱导的CBF反应明显受损,且不受P2Y1受体拮抗剂的影响^[19],提示P2Y1受体是eNOS依赖性受体。总之,星形胶质细胞是影响NVC反应的重要因素之一,星形胶质细胞在受Glu和Ca²⁺刺激激活后,通过产生EETs、PGE₂和ATP,从而介导NVC反应。

1.2.3 内皮细胞对NVC反应的调节作用

内皮细胞是调节脑血管张力的关键组成部分,除了能通过表达eNOS产生NO参与调节NVC反应,内皮细胞上还有多种通道,如内向整流钾通道2.1(inwardly-rectifying potassium channel 2.1, K_{ir}2.1)、NMDAR和瞬时受体电位A1(transient receptor potential ankyrin 1, TRPA1)通道,内皮细胞可借助这些通道感知神经元来源的信号并引发血管舒张^[32–34]。

1.2.3.1 K_{ir}2.1通道

神经元活动使细胞外K⁺浓度增加,激活内皮细胞上的K_{ir}2.1通道,刺激细胞内K⁺外流,通过肌-内皮间隙连接使毛细血管内皮细胞和邻近的周细胞超极化,内皮依赖性超极化优先通过内皮间隙连接扩散到上游血管,引起平滑肌细胞超极化,从而诱导小动脉舒张并增加局部CBF^[35]。动物实验结果显示,K_{ir}2.1通道缺陷的小鼠受到触须刺激时,大脑中CBF的增加量明显减少,表明K_{ir}2.1通道参与NVC反应,而K_{ir}2.1通道的缺陷将损害NVC反应^[36]。

1.2.3.2 NMDAR

内皮细胞还表达NMDAR,且内皮细胞上的NMDAR有维持血脑屏障完整性的作用。同样,内皮细胞上的NMDAR对NVC反应有重要影响。在触须刺激期间,内皮细胞NMDAR功能丧失导致CBF增加量减少50%,这说明NMDAR的缺少会显著抑制NVC反应^[37]。Anfray等研究显示,组织型纤溶酶原激活剂(tissue-type plasminogen activator, t-PA)依赖内皮细胞上的NMDAR来诱发NVC反应^[33],小鼠静脉注射t-PA可增强触须刺激时诱发

的NVC反应,引起CBF增加量升高,NMDAR拮抗剂则可阻断t-PA对NVC反应的促进作用,且t-PA-K2* (该突变t-PA不能结合和激活NMDAR)不能促进NVC反应,表明内皮细胞上表达的NMDAR介导了NVC反应的调节^[33]。Furon等人研究显示,肝源性的t-PA也是通过脑内皮细胞上的NMDAR调节NVC反应^[38]。Anfray等进一步研究显示,NMDAR主要在动脉和小动脉内皮细胞上表达,这可以解释t-PA能诱发较大的血管扩张,同时也表明动脉和毛细血管有着不同的信号通路^[33]。

此外,Lu等还发现NMDAR参与了星形胶质细胞引起的血管舒张反应^[39]。如前所述,星形胶质细胞分泌的ATP与内皮细胞上的P2Y1受体结合激活eNOS,促使内皮细胞产生NO,并引起血管舒张^[31]。Lu等人的研究显示,对小鼠进行内皮细胞GluN1(NMDAR亚基)的条件沉默或给与NMDAR受体拮抗剂,可减弱星形胶质细胞激活时诱导的内皮NO生成和局部血管舒张作用^[39]。

1.2.3.3 TRPA1通道

瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)离子通道是一类在外周和中枢神经系统广泛分布的通道蛋白,有调节神经和血管通讯的重要功能。TRPA1是一种大电导的Ca²⁺通道,在内皮细胞上表达,并参与调节NVC反应^[40,41]。

Thakore等研究显示,野生型小鼠腹腔注射TRPA1通道阻断剂或敲除TRPA1基因均可减少触须刺激增加的CBF,提示TRPA1通道参与调控NVC反应^[34]。Thakore等^[34]进一步研究发现,不同于K_{ir}通道的快速信号传递,TRPA1通道启动了一种双相传播机制。因为在小动脉后过渡段(连接毛细血管网的深层区域),K_{ir}通道与TRPA1通道的信号传播速度相当;而在更深的毛细血管区域中,刺激TRPA1通道引起的信号传播速度约为K_{ir}通道的一半,这表明脑毛细血管内皮细胞中的TRPA1通道通过一种不同于K_{ir}通道的信号传播机制介导上游小动脉的扩张^[34]。Thakore等人的研究显示,内皮细胞中TRPA1通道的激活会诱导Panx-1通道(细胞膜上ATP释放通道)释放ATP,ATP作用于邻近细胞中的P2X受体,在脑毛细血管内皮中产生缓慢传播的细胞间Ca²⁺信号,在Ca²⁺信号到达小动脉后过渡段后,会通过小电导和中电导的K⁺通道(SK和IK)转化为快速传播的电信号,SK和IK通道的激活导致内皮细胞膜超极化,并通过缝隙连

接传递到小动脉平滑肌,从而扩张小动脉^[34]; TRPA1 通道不参与短时间(< 5 s)刺激诱发的血管扩张反应,但是对长时间刺激诱发的血管反应至关重要^[34]。以上研究表明 TRPA1 通道以一种 Panx-1 通道介导的双相传播机制参与 NVC 反应,并对长时间刺激下引起的 NVC 反应起到重要作用。

1.2.4 周细胞对NVC反应的调节作用

神经元的活动可通过扩张其附近的小动脉和毛细血管,增加 CBF 来满足自身能量需求。而在体内神经元的刺激下,毛细血管往往先于小动脉扩张^[42]。这既表明毛细血管的扩张不是对小动脉扩张产生的压力增加的被动反应,也提示毛细血管对 NVC 反应有重要影响。

周细胞是毛细血管的壁细胞,对毛细血管壁的稳定、血脑屏障的维持和有毒代谢物的清除起着关键作用,并参与调节 CBF 和毛细血管的直径^[43]。Choe 等研究显示,周细胞缺失会增强白细胞与内皮细胞的相互作用,减少大脑内皮糖萼和增加白细胞黏附分子的表达,从而导致大脑中血流停止的毛细血管数量增多^[44]。而对阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)模型小鼠大脑皮层进行周细胞植入,可促进大脑微循环^[45]。

周细胞是 NVU 的结构之一,同样能参与调节 NVC 反应。研究显示,周细胞退化会导致神经血管解耦并限制大脑 O₂ 供应^[46]。而 Kisler 等人研究显示,年轻 *Pdgfrβ*^{+/-} 小鼠的脑毛细血管周细胞覆盖率减少了 22%,且相比于 *Pdgfrβ*^{+/+} 对照小鼠,1~2 月龄 *Pdgfrβ*^{+/-} 小鼠由后肢电刺激引起的大脑 CBF 增加量降低 30%,同时毛细血管扩张到 50% 峰值的时间出现延迟,这表明周细胞缺陷会导致 *Pdgfrβ*^{+/-} 小鼠 NVC 反应受损^[46]。此外, Kisler 等研究显示, *Pdgfrβ*^{+/-} 小鼠大脑部分组织尤其是远离小动脉的组织其氧分压降低,且皮层 O₂ 输送减少,表明 *Pdgfrβ*^{+/-} 小鼠部分脑组织出现慢性缺氧^[46]。周细胞对 NVC 反应的影响是迅速的, Kisler 等将周细胞特异性 Cre 小鼠系与携带 Cre 依赖性人类白喉毒素(DT)受体的 iDTR 小鼠杂交,并对杂交小鼠进行 DT 治疗,在 DT 治疗 3 天后小鼠皮层毛细血管的周细胞覆盖率减少 50%,同时电刺激诱导的 CBF 反应也随之降低约 50%^[47],表明随着周细胞覆盖率的降低, NVC 反应会受到进一步抑制。

研究表明,星形胶质细胞对周细胞调控 NVC 反应起到重要作用。20-羟-二十烷四烯酸(20-

hydroxyeicosatetraenoic acid, 20-HETE) 是星形胶质细胞中由 AA 产生的另一重要代谢物,可通过增强周细胞的收缩力促进 CBF 的自动调节^[48]。此外,星形胶质细胞通过分泌 PGE₂ 与周细胞上的 EP4 受体结合,同时在 NO 的作用下抑制收缩血管的 20-HETE 合成^[42],使周细胞主动舒张,从而扩张毛细血管^[22]。

总之,周细胞作为毛细血管的收缩细胞,在星形胶质细胞释放的 20-HETE 和 PGE₂ 的作用下可分别收缩与舒张毛细血管,从而调控 NVC 反应,且随着周细胞的覆盖率降低, NVC 反应将进一步受损。

2 NVC反应与认知功能的关系

大脑发挥正常功能依赖于充足的 CBF 供应, CBF 降低则可引发大脑认知功能下降^[49, 50]。van Dinther 等对 50 岁以上的血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)患者进行动脉自旋标记的磁共振成像测试与神经心理评估,结果显示患者在刚纳入研究时较低的 CBF 与其 2 年后的整体认知能力下降相关,且这种关联在注意力/心理运动速度领域最为显著^[51]。He 等通过双侧颈动脉狭窄手术建立 VCI 模型小鼠,小鼠在术后 30 d 的 CBF 仅为术前的 80%,且小鼠在新物体识别实验中表现出识别能力下降,这说明 CBF 的降低会损害认知功能^[52]。不仅如此, Bangen 等在 2 型糖尿病患者中还发现,患者大脑的右侧下顶叶皮质和额中回中 CBF 较低,并与患者执行功能/处理速度表现较差相关,这提示 CBF 的降低可能对特定方面的认知功能有更显著的影响^[53]。通过以上研究可知, CBF 下降将对大脑认知功能产生负面影响。但是通过药物治疗增加 CBF 可改善大脑的认知功能^[54, 55]。以上研究证明 CBF 与大脑的认知功能有紧密联系。

NVC 是大脑调节 CBF 供应的机制之一,并与大脑的认知功能有密切联系,在许多认知障碍相关的疾病中都能观察到 NVC 反应降低。AD 是一种以 β 淀粉样蛋白沉积和神经纤维结缠为主要特征,同时还伴有认知功能障碍的神经退行性疾病^[56]。研究表明, AD 患者或动物模型中均存在 NVC 反应受损的情况^[57, 58]。帕金森病(Parkinson's disease, PD)也是一种神经退行性疾病, Shang 等研究显示,有轻度认知障碍的 PD 患者不仅表现出整体认知功能下降,而且一些脑区还出现神经血管解耦的现象,尤

其是大脑双侧舌回的神经血管解耦最为显著, 而这一脑区与大脑的视觉空间功能相关^[59]。这支持了 NVC 反应与认知功能相关的推论。同样在其他认知障碍相关疾病中也存在 NVC 反应减弱的情况。2 型糖尿病模型大鼠不仅在巴恩斯迷宫实验中表现出空间学习和记忆能力受损, 而且由 Glu 刺激引起的 NO 释放的幅度和持续时间降低, CBF 峰值下降, 这提示糖尿病模型大鼠的 NVC 反应受损^[60]。Tarantini 等研究进一步显示, 损害 NVC 反应将导致学习和记忆能力下降, 诱导认知功能障碍^[61]。

2.1 NVC 反应的改变可调节认知功能

由于 NVC 反应能调节大脑局部的 CBF, 继而影响大脑的功能, 因此有学者观察了 NVC 反应的变化对大脑认知功能造成的影响。Tarantini 等研究显示, 通过联合抑制剂减少小鼠大脑中 NO、EETs 和 PGE₂ 的合成, 可降低小鼠大脑皮层的 CBF 对触须刺激的反应性, 并诱导小鼠空间工作记忆能力和学习能力下降^[61]。还有研究显示, 在糖尿病模型大鼠的海马中, Glu 可诱导 NO 的释放量降低和持续时间缩短, CBF 变化也随着 NO 的降低而减少, 模型大鼠还表现出空间记忆能力的下降^[60]。Csipo 等研究显示, 24 h 的睡眠剥夺即可降低年轻人脑皮层的 NVC 反应, 并使其反应时间延长和持续注意

能力减弱^[62]。以上的动物研究和人类研究均支持了 NVC 受损会导致认知功能障碍 (表 1)。

研究表明, 改善 NVC 反应能增强认知功能。APP/PS1 小鼠是一种 AD 模型小鼠, 该小鼠由于皮质毛细血管中的中性粒细胞黏附阻塞了血流, 表现出皮质的 CBF 降低和部分毛细血管血流停止, 在认知测试中显示出短期空间记忆能力和工作记忆能力下降^[63]。Cruz Hernández 等研究显示, 单次的 α -Ly6G 药物 (一种针对中性粒细胞标记物 Ly6G 的抗体) 治疗可缓解 APP/PS1 小鼠皮质毛细血管中性粒细胞黏附, 不仅能增加皮质的 CBF, 减少皮质血流停止的毛细血管数量, 还可提升小鼠在 Y 迷宫和物体替代实验中的认知表现, 表明改善 NVC 反应可促进认知功能^[63]。改善 NVC 反应也可能是一些治疗认知障碍的药物发挥作用的重要机制。如白藜芦醇是一种能改善认知功能的天然植物化合物, 绝经后妇女通过长期应用白藜芦醇, 可提高大脑中基础血流速度和脑血管反应性, 同时改善信息处理速度和认知灵活性, 这可能是由于白藜芦醇促进大脑中的 NVC 反应, 并增强认知灵活性^[64]。Evans 等^[65]研究结果也支持了这一点, 他们对绝经后妇女进行 14 周的白藜芦醇治疗, 同样改善了脑血管反应性和认知能力 (表 1)。

表1. 神经血管耦合(NVC)反应与认知功能的关系

Table 1. Relationship between neurovascular coupling (NVC) responses and cognitive function

Species	Method	NVC	Cognitive function	References
Mice	MSPPOH 1 μ L/h through Alzet osmotic minipumps, <i>L</i> -NAME 100 mg/kg per d in drinking water and INDO 7.5 mg/kg p.o. per d for 7 d	Change in CBF↓	Spatial working memory↓; Recognition memory↓	^[61]
Rat	Type 2 diabetes model	NO amplitude↓; CBF amplitude and duration ↓	Spatial learning and memory↓	^[60]
Human	24 h sleep deprivation	Right MCAv↓	Reaction time↓; Sustained attention↓	^[62]
Mice	Alzheimer's disease model, α -Ly6G 2 mg/kg i.p. once/3 d for 4 weeks	Cortical CBF↑	Spatial short-term memory↑; Working memory↑	^[63]
Human	Resveratrol 75 mg p.o. twice daily for 14 weeks	CVR↑	Domain of verbal memory↑; Overall cognitive performance↑	^[65]
Human	Post-menopausal women, trans-resveratrol 75 mg p.o. twice daily for 12 months	Basal BFV↑; CVR↑	Processing speed↑; Cognitive flexibility↑	^[64]

MSPPOH, N-(methylsulfonyl)-2-(2-propynyloxy)-benzenhexana-mid; *L*-NAME, *L*-N^G-nitroarginine methyl ester; INDO, indomethacin; NO, nitric oxide; CBF, cerebral blood flow; MCAv, middle cerebral arteries velocity; α -Ly6G, antibodies against the neutrophil marker Ly6G; BFV, blood flow velocity; CVR, cerebrovascular responsiveness; ↑, up-regulation; ↓, down-regulation.

2.2 认知活动对NVC反应的影响

学习和记忆等认知活动属于神经元活动,会对CBF产生影响。健康成年人在进行认知负荷即n-back测试时,困难程度高的认知任务可使大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)的血流速度增加更显著,并提高左侧背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)和内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)中的含氧血红蛋白和去氧血红蛋白的含量,DLPFC和mPFC是与执行功能相关的区域,这提示更复杂的认知活动会诱发更强的NVC反应,且NVC的激活也反映了对应脑区的神经活动增加^[66]。除了在认知活动中NVC会发生改变之外,长期的认知活动还可影响静息时的NVC反应。Mozolic等人的研究显示,持续8周的针对注意力的认知训练增加了老年人静息时PFC中的CBF^[67]。以上研究表明,认知活动会影响大脑的NVC反应,且随着认知活动复杂性的增加,将引起更显著的NVC反应;此外,长期认知训练能增强NVC反应。

总之,NVC反应与认知功能有很强的相关性,抑制或促进NVC反应可降低或增强认知功能,而认知活动则可引起大脑中与认知相关脑区的NVC反应,且长期的认知训练会增强NVC反应。鉴于NVC反应与认知功能的关系,可以考虑将NVC反应作为认知功能改变的标志。

3 衰老对NVC反应的影响

衰老不但会导致机体的心肺功能降低和肌肉萎缩等^[68],而且会损害认知功能^[69]。已有充足的临床研究和动物实验表明,衰老会诱发认知障碍^[70-72]。之前的研究多关注炎症和氧化应激等对老年人的认知功能的影响^[73, 74],而现有研究提示NVC反应受损可能是衰老诱导认知功能障碍的重要机制^[75]。目前已经通过功能磁共振成像和动态血管分析仪等评估方法证明了年龄增加会损害NVC反应^[76, 77]。NVC反应受损意味着神经元活动过程中的血流供应降低,导致脑组织中O₂和代谢物的供需不平衡,从而损害大脑功能诱导认知障碍。且在老年人^[76, 78]和老年实验动物^[3]中,学者们均发现认知功能下降与NVC反应受损相关。同样,在药理诱导衰老后,小鼠NVC反应也会降低,并出现年龄相关的认知障碍,通过相关药物恢复老年动物中的NVC反应可改善认知功能^[79, 80],这进一步说明了衰老会损害

NVC反应,并诱导认知衰退。

3.1 衰老通过影响星形胶质细胞改变NVC反应

星形胶质细胞是调节NVC反应的重要细胞结构,衰老会通过影响星形胶质细胞来抑制NVC反应。辐射诱导脑衰老的小鼠不仅表现出星形胶质细胞的显著衰老,还伴有NVC反应减弱和认知障碍,但是通过药物或基因治疗去除衰老的星形胶质细胞即可挽救NVC反应,并提高小鼠认知功能^[81]。

星形胶质细胞借助其端足与突触和血管系统接触,并将能量物质通过端足从血管运送到神经中。与年轻小鼠相比,老年小鼠大脑皮质和丘脑中的水通道蛋白4(aquaporin 4, AQP4)表达降低,NVC反应减弱^[82]。AQP4是一种主要定位在星形胶质细胞端足中的蛋白,其表达降低意味着老年小鼠血管和星形胶质细胞之间的接触中断,从而影响了神经元的能量供应。如前所述,星形胶质细胞还能通过产生EETs影响NVC反应。而胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)是调控EETs释放的重要因子,IGF-1水平降低会抑制EETs产生^[83]。随着年龄的增长,IGF-1水平会逐渐降低,并且在老年人中观察到NVC反应受损与IGF-1水平下降相关^[84]。还有研究表明,小鼠海马IGF-1受体的水平随着衰老而显著下降^[85],且星形胶质细胞上IGF-1受体信号缺失会上调可溶性环氧水解酶(soluble epoxy hydrolase, sEH)的表达,而sEH可水解EETs并使其失活^[86]。因此,衰老还可能通过降低IGF-1信号减少EETs产生和通过促进sEH产生水解EETs,从而损害NVC反应。此外,在衰老的影响下,星形胶质细胞中ATP产生减少^[87],血管内皮细胞上的P2Y1受体表达下调^[88],提示衰老可能通过降低ATP信号抑制NVC反应。

总之,衰老可降低星形胶质细胞的端足皮质血管覆盖率和减少EETs与ATP生成,从而损害NVC反应。

3.2 衰老通过影响内皮细胞改变NVC反应

内皮细胞作为NVU的结构之一,可通过产生NO参与NVC反应。在年轻啮齿动物中,NOS抑制剂L-N^G-硝基精氨酸甲酯(L-N^G-nitroarginine methyl ester, L-NAME)可减少内皮NO的合成,并抑制CBF对触须刺激和ACh的反应性,但老年动物CBF的反应性却不受L-NAME的影响^[3]。此外,在衰老动物模型中,通过抗衰老药物去除衰老的内皮细胞能恢复老年动物中L-NAME对NVC反应的

抑制作用, 并改善 NVC 反应和认知功能^[79, 89]。以上研究表明, 衰老可诱导内皮细胞功能降低, 继而抑制 NO 对 NVC 反应的调控作用。

深入的研究表明, 氧化应激可能在衰老诱导的内皮功能障碍中起到重要作用。首先, 机体内的活性氧会随着衰老而逐渐增多, 并引起氧化应激^[90, 91]; 其次, 活性氧中的超氧化物可与 NO 结合形成过氧亚硝酸盐, 且随着年龄的增加, 过氧亚硝酸盐生成增多, 提示 NO 生物利用度可能降低^[92]。Toth 等研究显示, 老年小鼠大脑不仅 NVC 反应减弱, 而且还出现氧化应激, 白藜芦醇能有效减轻年龄相关的大脑氧化应激, 降低老年小鼠大脑中 NADPH 氧化酶的表达, 并挽救老年小鼠中 NO 介导的 NVC 反应^[93]。这证明衰老能通过诱导氧化应激降低 NO 的生物利用度, 从而损害 NVC 反应。Tarantini 等人的研究也支持了这一点, 他们的研究显示, 线粒体靶向抗氧化肽 SS-31 可减轻老年小鼠小鼠脑微血管内皮细胞的线粒体氧化应激, 改善线粒体呼吸, 同时恢复老年小鼠中 L-NAME 对 NVC 反应的抑制作用, 并增强老年小鼠在挠臂水迷宫中的表现^[80]。这表明降低氧化应激可改善内皮功能, 并促进老年小鼠 NVC 反应和认知功能。此外, 由于 NOS 底物和辅助因子的水平会随着年龄的增长而降低, 内源性 NOS 抑制剂如不对称二甲基精氨酸 (asymmetric dimethylarginine, ADMA) 的水平则随着年龄而增长, 这会抑制 NO 合成^[94], 从而损害 NVC 反应。

除了 NO, 离子通道也受到衰老的影响。K⁺ 通道是内皮细胞上参与调节 NVC 反应的一类重要离子通道, Hakim 等人研究显示, 给予 15 mmol/L 的氯化钾 (K_{ir} 通道激活剂) 刺激, 老年小鼠脑血管内皮细胞上的膜电位变化相比于年轻小鼠显著降低, 表明衰老会导致 K⁺ 通道功能降低^[95]。同样, NMDAR 和 TRPA1 通道也受到衰老的影响。如 Ingram 等人研究显示, 大鼠海马 NMDAR 水平呈现年龄相关性的显著下降^[96]。Yang 等研究显示, 衰老还会抑制内皮细胞上 TRPA1 的表达, 导致内皮细胞功能障碍^[97]。这些离子通道功能降低和表达水平的下降进一步证明衰老会导致内皮细胞功能障碍。

总之, 衰老一方面会通过氧化应激降低 NO 生物利用度, 并减少 NOS 底物和辅助因子, 增加内源性 NOS 抑制剂, 从而抑制 NO 合成; 另一方面衰老还会抑制 K⁺ 通道功能, 下调 NMDAR 和 TRPA1

通道的表达。这些改变可能共同引起内皮细胞功能障碍, 从而损害 NVC 反应, 导致认知功能障碍。

3.3 衰老通过影响周细胞改变 NVC 反应

周细胞是调节毛细血管和 NVC 反应的重要结构, Kisler 等研究显示周细胞退化会诱导神经血管解耦并限制大脑 O₂ 供应^[46]。Lin 等研究显示, 周细胞功能障碍会诱导大鼠慢性脑灌注不足, 引起 VCI, 而通过药物治疗恢复周细胞的功能可改善这种情况^[98]。考虑到 NVC 反应与认知功能的密切联系, 结合以上研究, 我们推测周细胞功能衰退可能通过损害 NVC 反应导致认知功能下降。

与内皮细胞和星形胶质细胞相同, 衰老对周细胞也会产生负面影响。如 Nahirney 等研究显示, 在脑缺血 72 h 后, 年轻 (3~4 月龄) 小鼠内皮细胞上的周细胞覆盖率逐渐增加, 而在老年 (18 月龄) 小鼠中则没有出现这一现象^[99], 这表明衰老可能降低了周细胞的生理功能。另有研究显示, 周细胞的毛细血管覆盖率降低会减弱毛细血管的扩张, 从而诱导神经血管解耦^[46]。Lee 等人的研究显示, 老年小鼠不仅表现出记忆障碍和微血管损伤, 而且大脑中周细胞的标记物血小板源性生长因子受体 β (platelet-derived growth factor receptor β , PDGFR β) 表达显著减少, 而通过药物治疗增加 PDGFR β 表达能改善老年小鼠的记忆障碍和微血管损伤^[71], 这提示衰老可能通过抑制周细胞的表达损害 NVC 反应, 从而诱导衰老相关的认知障碍。但是周细胞是否与周围的内皮细胞和星形胶质细胞相互作用, 共同调节 NVC 反应, 以及衰老如何影响周细胞在细胞间的信号传递尚未明确, 周细胞上的 EP4 受体的表达水平在衰老的影响下会发生何种变化, 这些问题还需进一步研究。

3.4 衰老对 NVC 反应影响的区域性

由于大脑的不同区域执行不同的功能, 因此衰老对 NVC 的影响可能也存在区域性。Owens 等对伴有认知衰退的老年外周动脉疾病患者的研究显示, 患者的 NVC 反应显著下降, 且 NVC 反应降低在大脑中的 PFC 最为明显, 这一区域涉及到注意力、工作记忆和不当反应的抑制等高级认知功能^[100]。大脑中的海马体同样是与认知功能有紧密联系的区域, 且这一区域有丰富的毛细血管组织来运送营养物质。动物研究显示, 衰老大鼠不仅表现出认知功能下降, 还伴有海马体的 NVC 反应减退^[101]。Shang 等在 PD 患者中也发现, 认知功能下降与区域特异

性神经血管解耦相关^[59]。这些研究提示,衰老可能通过抑制区域性的NVC反应影响特定的认知功能。因此未来研究可关注大脑不同区域的NVC反应变化对认知功能的影响,而衰老对不同脑区NVC反应的影响也值得深入探索。

4 运动干预对改善NVC反应的可能性

鉴于NVC反应与认知功能的相关性和衰老对NVC反应的抑制,因此有许多研究都通过外源性手段改善NVC反应来促进认知功能。如Yabluchanskiy等研究显示,线粒体靶向抗氧化肽SS-31能显著改善老年小鼠NVC反应,并促进认知功能^[80]。但同时也应该注意到,一些改善NVC反应、促进认知功能的药物有副作用,如抗衰老药物ABT263/Navitoclax虽然能改善NVC并提高老年小鼠认知能力,但是这种药物同时还伴有肝毒性,并能减少血小板和诱导胃肠道出血^[79],所以需要一种无副作用、低成本的方法改善NVC反应。而体育锻炼作为一种常见的非药物治疗手段,有改善脑血管、保护认知功能的作用^[102]。且有研究报道,身体活动较少的老年人在认知测试中表现较差,其注意力/执行功能会变差,同时CBF速度下降^[103],这在一定程度上说明运动对改善NVC反应可能具有积极作用。

研究表明,运动锻炼对脑健康有积极影响。如中年小鼠在6周的滚轮运动后,其MCA的结构更加光滑、均匀^[104],这意味着在大脑中湍流和血栓发生的概率降低,有利于脑健康。同样,一项针对18~79岁健康男性的研究也表明,2年的有氧运动可提高MCA的血流速度(~17%),这使脑血管的生理年龄降低了10岁^[105]。进一步研究显示,运动对NVC反应的改善是其发挥作用的一个重要机制。NO是调节NVC反应的重要因子,4周的跑步机运动可提高小鼠大脑皮质中的NOS活性,增加皮质毛细血管的总长度、总体积和总表面积,改善小鼠的认知功能,而在运动前对小鼠侧脑室注射NOS抑制剂L-NAME后抑制运动的上述作用^[17]。Qi等人的研究显示,运动能增加大鼠海马NOS的活性和内源性NO的产生,促进海马中的齿状回和CA1区的毛细血管生成,并增强海马相关的空间学习和记忆能力,同样运动的这些保护作用被L-NAME所抑制^[106]。因此,运动可促进NO产生,增强血管生成并提高认知功能。而氧化应激是衰老

抑制NO表达的重要影响因素,Vanzella等人的研究显示,仅4周的跑步机运动就可降低老年大鼠海马中因衰老引起的氧化应激,减轻氧化损伤并改善认知功能^[107]。结合之前的研究,我们推测运动可能通过降低大脑氧化应激促进NO表达,诱导血管生成,并改善NVC反应,最终提高认知功能。

星形胶质细胞是调控NVC反应的结构之一,运动能改变星形胶质细胞结构和功能。如12周有氧运动能改善VCI模型大鼠的认知功能,并增加大鼠的顶叶皮层和海马CA1区脑血管的星形胶质细胞覆盖率^[108]。这两个区域是大脑中与学习和记忆功能相关的脑区,这说明运动可以通过星形胶质细胞影响这一脑区的功能。Saur等人的研究显示,4周跑步机运动可增加星形胶质细胞的突起长度,并促进大鼠海马CA1区的胶质纤维酸性蛋白(glia fibrillary acidic protein, GFAP)表达^[109]。GFAP是星形胶质细胞的特异性标记物,GFAP表达增加意味着运动可通过增加星形胶质细胞数量而改善NVC反应。运动还可促进周细胞表达,研究显示,老年小鼠大脑中周细胞的数量和血管覆盖率降低,而6个月滚轮运动能使其恢复到年轻小鼠的水平^[110]。同样,8周的低强度跑步机运动也可改善大鼠由脑灌注不足引起的认知障碍,并增加大脑中PDGFR β 的表达和减轻微血管损伤^[111]。因此,运动还可通过增加周细胞的数量和血管覆盖率改善NVC反应。

总之,相比于药物治疗,运动干预或许是一种更安全有效地改善NVC反应的方式,从而预防衰老诱导的认知功能下降。然而,运动过程中动脉CO₂分压会发生变化^[112],CO₂可介导神经元和脑血管系统之间的信号传导,并根据神经元活动的变化来调节CBF^[113]。因此在进行运动与NVC反应的研究中要考虑到CO₂分压的影响。此外,运动对NVU结构之间的信号传递产生何种影响还需进一步研究。

5 结论和展望

综上所述,NVC反应与认知功能相关,损害NVC反应会抑制认知功能,可以考虑将NVC反应作为一种判断认知功能变化的指标。衰老可损害内皮细胞、星形胶质细胞和周细胞,抑制NVC反应,从而诱导认知功能障碍。运动能改善脑血管结构,降低大脑氧化应激,促进NO、星形胶质细胞和周细胞的表达,增强NVC反应和认知功能,对衰老

引起的 NVC 反应减弱和认知障碍可能有积极作用。

除了内皮细胞、星形胶质细胞和周细胞, NVU 中其它成分的改变也会影响 NVC 反应, 如小胶质细胞能通过嘌呤能受体调节 NVC 反应^[114], 但是衰老是否通过改变小胶质细胞影响 NVC 反应尚不明确。此外, NVU 结构之间的相互作用仍有待深入研究。肥胖也是诱导 NVC 反应减弱的原因之一, 且衰老会加重肥胖对 NVC 反应的抑制^[115]。所以, 不同病理状态下的衰老对 NVC 反应和认知功能的影响同样需要进一步探讨。目前对 NVC 的研究多集中在大脑皮质和海马, 而对大脑的其他深层区域如脑干、丘脑和杏仁核等区域研究不足, 这些区域同样与认知功能有密切联系, 故继续探索各个脑区的 NVC 反应也是未来研究的一个重要方向。目前实验证明了运动干预有改善 NVC 反应的作用, 但是对相关机制的研究仍不够深入, 运动对衰老影响下的 NVU 各个组成部分的作用还不清楚。今后还应在运动方式、强度和时间等方面探讨运动对 NVC 反应的影响, 为运动干预改善 NVC 反应、促进认知功能和延缓衰老提供新的理论依据。

参考文献

- 1 Wilmoth JR, Bas D, Mukherjee S, Hanif N. World Social Report 2023: Leaving No One Behind in an Ageing World. United Nations, 2023. <https://social.desa.un.org/publications/2023-leaving-no-one-behind-in-an-ageing-world>
- 2 Ren ZP (任泽平). Report on aging in China. *Dev Res (发展研究)* 2023; 40(2): 22–30 (in Chinese).
- 3 Tarantini S, Valcarcel-Ares MN, Toth P, Yabluchanskiy A, Tucsek Z, Kiss T, Hertelendy P, Kinter M, Ballabh P, Süle Z, Farkas E, Baur JA, Sinclair DA, Csiszar A, Ungvari Z. Nicotinamide mononucleotide (NMN) supplementation rescues cerebrovascular endothelial function and neurovascular coupling responses and improves cognitive function in aged mice. *Redox Biol* 2019; 24: 101192.
- 4 Thomas BP, Tarumi T, Sheng M, Tseng B, Womack KB, Cullum CM, Rypma B, Zhang R, Lu H. Brain perfusion change in patients with mild cognitive impairment after 12 months of aerobic exercise training. *J Alzheimers Dis* 2020; 75(2): 617–631.
- 5 McConnell HL, Li Z, Woltjer RL, Mishra A. Astrocyte dysfunction and neurovascular impairment in neurological disorders: Correlation or causation? *Neurochem Int* 2019; 128: 70–84.
- 6 de Montgolfier O, Thorin-Trescases N, Thorin E. Pathological continuum from the rise in pulse pressure to impaired neurovascular coupling and cognitive decline. *Am J Hypertens* 2020; 33(5): 375–390.
- 7 Schaeffer S, Iadecola C. Revisiting the neurovascular unit. *Nat Neurosci* 2021; 24(9): 1198–1209.
- 8 Dion-Albert L, Dudek K, Russo S, Campbell M, Menard C. Neurovascular adaptations modulating cognition, mood, and stress responses. *Trends Neurosci* 2023; 46(4): 276–292.
- 9 Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: A journey through neurovascular coupling in health and disease. *Neuron* 2017; 96(1): 17–42.
- 10 Kisler K, Nelson AR, Montagne A, Zlokovic BV. Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci* 2017; 18(7): 419–434.
- 11 Drew PJ. Neurovascular coupling: motive unknown. *Trends Neurosci* 2022; 45(11): 809–819.
- 12 Ma SM (马思明), Wang L, Yang JW, Cao Y, Su XT, Liu CZ. Research progress on the regulation mechanism of neurovascular coupling function in brain. *Chin J Cerebrovasc Dis (中国脑血管病杂志)* 2019; 16(12): 667–672 (in Chinese).
- 13 Li JH (李俊宏), Liu JY. Research progress on the coupling mechanism between local cerebral blood flow and neuronal activity. *J Hebei Med Univ (河北医科大学学报)* 2022; 43(7): 848–853 (in Chinese).
- 14 Kannurpatti SS. Mitochondrial calcium homeostasis: Implications for neurovascular and neurometabolic coupling. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017; 37(2): 381–395.
- 15 Lecrux C, Sandoe CH, Neupane S, Kropf P, Toussay X, Tong XK, Lacalle-Auriolles M, Shmuel A, Hamel E. Impact of altered cholinergic tones on the neurovascular coupling response to whisker stimulation. *J Neurosci* 2017; 37(6): 1518–1531.
- 16 Seifert T, Secher NH. Sympathetic influence on cerebral blood flow and metabolism during exercise in humans. *Prog Neurobiol* 2011; 95(3): 406–426.
- 17 Zang Q, Wang S, Qi Y, Zhang L, Huang C, Xiu Y, Zhou C, Luo Y, Jia G, Li S, Zhang Y, Tang Y. Running exercise improves spatial learning and memory ability and enhances angiogenesis in the cerebral cortex via endogenous nitric oxide. *Behav Brain Res* 2023; 439: 114243.
- 18 Hoiland RL, Caldwell HG, Howe CA, Nowak-Flück D, Stacey BS, Bailey DM, Paton JFR, Green DJ, Sekhon MS, Macleod DB, Ainslie PN. Nitric oxide is fundamental to neurovascular coupling in humans. *J Physiol* 2020; 598(21): 4927–4939.
- 19 Toth P, Tarantini S, Davila A, Valcarcel-Ares MN, Tucsek Z, Varamini B, Ballabh P, Sonntag WE, Baur JA, Csiszar A, Ungvari Z. Purinergic glio-endothelial coupling during

- neuronal activity: role of P2Y1 receptors and eNOS in functional hyperemia in the mouse somatosensory cortex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015; 309(11): H1837–H1845.
- 20 Hosford PS, Gourine AV. What is the key mediator of the neurovascular coupling response? *Neurosci Biobehav Rev* 2019; 96: 174–181.
 - 21 O’Gallagher K, Rosentreter RE, Elaine Soriano J, Roomi A, Saleem S, Lam T, Roy R, Gordon GR, Raj SR, Chowienczyk PJ, Shah AM, Phillips AA. The effect of a neuronal nitric oxide synthase inhibitor on neurovascular regulation in humans. *Circ Res* 2022; 131(12): 952–961.
 - 22 Mishra A, Reynolds JP, Chen Y, Gourine AV, Rusakov DA, Attwell D. Astrocytes mediate neurovascular signaling to capillary pericytes but not to arterioles. *Nat Neurosci* 2016; 19(12): 1619–1627.
 - 23 Meng W, Tobin JR, Busija DW. Glutamate-induced cerebral vasodilation is mediated by nitric oxide through *N*-methyl-*D*-aspartate receptors. *Stroke* 1995; 26(5): 857–862; discussion 863.
 - 24 Loron G, Pansiot J, Olivier P, Charriaut-Marlangue C, Baud O. Inhaled nitric oxide promotes angiogenesis in the rodent developing brain. *Int J Mol Sci* 2023; 24(6): 5871.
 - 25 Filosa JA, Iddings JA. Astrocyte regulation of cerebral vascular tone. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 305(5): H609–H619.
 - 26 Takano T, Tian GF, Peng W, Lou N, Libionka W, Han X, Nedergaard M. Astrocyte-mediated control of cerebral blood flow. *Nat Neurosci* 2006; 9(2): 260–267.
 - 27 Stobart JL, Lu L, Anderson HD, Mori H, Anderson CM. Astrocyte-induced cortical vasodilation is mediated by *D*-serine and endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110(8): 3149–3154.
 - 28 Tarantini S, Yabluchanskiy A, Fülöp GA, Hertelendy P, Valcarcel-Ares MN, Kiss T, Bagwell JM, O’Connor D, Farkas E, Sorond F, Csiszar A, Ungvari Z. Pharmacologically induced impairment of neurovascular coupling responses alters gait coordination in mice. *GeroScience* 2017; 39(5–6): 601–614.
 - 29 Pangršič T, Potokar M, Stenovec M, Kreft M, Fabbretti E, Nistri A, Pryazhnikov E, Khiroug L, Giniatullin R, Zorec R. Exocytotic release of ATP from cultured astrocytes. *J Biol Chem* 2007; 282(39): 28749–28758.
 - 30 Webb TE, Feolde E, Vigne P, Neary JT, Runberg A, Frelin C, Barnard EA. The P2Y purinoceptor in rat brain microvascular endothelial cells couple to inhibition of adenylate cyclase. *Br J Pharmacol* 1996; 119(7): 1385–1392.
 - 31 Da Silva CG, Specht A, Wegiel B, Ferran C, Kaczmarek E. Mechanism of purinergic activation of endothelial nitric oxide synthase in endothelial cells. *Circulation* 2009; 119(6): 871–879.
 - 32 Negri S, Faris P, Soda T, Moccia F. Endothelial signaling at the core of neurovascular coupling: The emerging role of endothelial inward-rectifier K⁺ (K_{ir}2.1) channels and *N*-methyl-*D*-aspartate receptors in the regulation of cerebral blood flow. *Int J Biochem Cell Biol* 2021; 135: 105983.
 - 33 Anfray A, Drieu A, Hingot V, Hommet Y, Yetim M, Rubio M, Deffieux T, Tanter M, Orset C, Vivien D. Circulating tPA contributes to neurovascular coupling by a mechanism involving the endothelial NMDA receptors. *J Cereb Blood Flow Metab* 2020; 40(10): 2038–2054.
 - 34 Thakore P, Alvarado MG, Ali S, Mughal A, Pires PW, Yamasaki E, Pritchard HA, Isakson BE, Tran CHT, Earley S. Brain endothelial cell TRPA1 channels initiate neurovascular coupling. *Elife* 2021; 10: e63040.
 - 35 Moccia F, Negri S, Faris P, Angelone T. Targeting endothelial ion signalling to rescue cerebral blood flow in cerebral disorders. *Vascul Pharmacol* 2022; 145: 106997.
 - 36 Longden TA, Dabertrand F, Koide M, Gonzales AL, Tykocki NR, Brayden JE, Hill-Eubanks D, Nelson MT. Capillary K⁺-sensing initiates retrograde hyperpolarization to increase local cerebral blood flow. *Nat Neurosci* 2017; 20(5): 717–726.
 - 37 Hogan-Cann AD, Lu P, Anderson CM. Endothelial NMDA receptors mediate activity-dependent brain hemodynamic responses in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019; 116(21): 10229–10231.
 - 38 Furon J, Yetim M, Pouette E, Martinez de Lizarrondo S, Maubert E, Hommet Y, Lebouvier L, Zheng Z, Ali C, Vivien D. Blood tissue Plasminogen Activator (tPA) of liver origin contributes to neurovascular coupling involving brain endothelial *N*-Methyl-*D*-Aspartate (NMDA) receptors. *Fluids Barriers CNS* 2023; 20(1): 11.
 - 39 Lu L, Hogan-Cann AD, Globa AK, Lu P, Nagy JI, Bamji SX, Anderson CM. Astrocytes drive cortical vasodilatory signaling by activating endothelial NMDA receptors. *J Cereb Blood Flow Metab* 2019; 39(3): 481–496.
 - 40 Kuppusamy M, Ottolini M, Sonkusare SK. Role of TRP ion channels in cerebral circulation and neurovascular communication. *Neurosci Lett* 2021; 765: 136258.
 - 41 Sancho M, Nelson MT. TRPA1 channel: New kid in the ‘neurovascular coupling’ town. *Cell Calcium* 2021; 96: 102407.
 - 42 Hall CN, Reynell C, Gesslein B, Hamilton NB, Mishra A, Sutherland BA, O’Farrell FM, Buchan AM, Lauritzen M, Attwell D. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature* 2014; 508(7494): 55–60.
 - 43 Uemura MT, Maki T, Ihara M, Lee VMY, Trojanowski JQ.

- Brain microvascular pericytes in vascular cognitive impairment and dementia. *Front Aging Neurosci* 2020; 12: 80.
- 44 Choe YG, Yoon JH, Joo J, Kim B, Hong SP, Koh GY, Lee DS, Oh WY, Jeong Y. Pericyte loss leads to capillary stalling through increased leukocyte-endothelial cell interaction in the brain. *Front Cell Neurosci* 2022; 16: 848764.
 - 45 Tachibana M, Yamazaki Y, Liu CC, Bu G, Kanekiyo T. Pericyte implantation in the brain enhances cerebral blood flow and reduces amyloid- β pathology in amyloid model mice. *Exp Neurol* 2018; 300: 13–21.
 - 46 Kisler K, Nelson AR, Rege SV, Ramanathan A, Wang Y, Ahuja A, Lazic D, Tsai PS, Zhao Z, Zhou Y, Boas DA, Sakadžić S, Zlokovic BV. Pericyte degeneration leads to neurovascular uncoupling and limits oxygen supply to brain. *Nat Neurosci* 2017; 20(3): 406–416.
 - 47 Kisler K, Nikolakopoulou AM, Sweeney MD, Lazic D, Zhao Z, Zlokovic BV. Acute ablation of cortical pericytes leads to rapid neurovascular uncoupling. *Front Cell Neurosci* 2020; 14: 27.
 - 48 Liu Y, Zhang H, Wu CY, Yu T, Fang X, Ryu JJ, Zheng B, Chen Z, Roman RJ, Fan F. 20-HETE-promoted cerebral blood flow autoregulation is associated with enhanced pericyte contractility. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2021; 154: 106548.
 - 49 Watanabe J, Ogata T, Tsuboi Y, Inoue T. Impact of cerebral large-artery disease and blood flow in the posterior cerebral artery territory on cognitive function. *J Neurol Sci* 2019; 402: 7–11.
 - 50 Beason-Held LL, Goh JO, An Y, Kraut MA, O'Brien RJ, Ferrucci L, Resnick SM. Changes in brain function occur years before the onset of cognitive impairment. *J Neurosci* 2013; 33(46): 18008–18014.
 - 51 van Dinther M, Hooghiemstra AM, Bron EE, Versteeg A, Leeuwis AE, Kalay T, Moonen JE, Kuipers S, Backes WH, Jansen JFA, van Osch MJP, Biessels GJ, Staals J, van Oostenbrugge RJ; Heart-Brain Connection consortium. Lower cerebral blood flow predicts cognitive decline in patients with vascular cognitive impairment. *Alzheimers Dement* 2023. doi: 10.1002/alz.13408.
 - 52 He Y, Li Z, Shi X, Ding J, Wang X. Metformin attenuates white matter injury and cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 2023; 43 (2_suppl): 78–94.
 - 53 Bangen KJ, Werhane ML, Weigand AJ, Edmonds EC, Delano-Wood L, Thomas KR, Nation DA, Evangelista ND, Clark AL, Liu TT, Bondi MW. Reduced regional cerebral blood flow relates to poorer cognition in older adults with type 2 diabetes. *Front Aging Neurosci* 2018; 10: 270.
 - 54 Bracko O, Njiru BN, Swallow M, Ali M, Haft-Javaherian M, Schaffer CB. Increasing cerebral blood flow improves cognition into late stages in Alzheimer's disease mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 2020; 40(7): 1441–1452.
 - 55 Mahaparn I, Lepping RJ, Montgomery RN, Mukherjee R, Billinger SA, Brooks WM, Gupta A. The association of tacrolimus formulation on cerebral blood flow and cognitive function. *Transplant Direct* 2023; 9(8): e1511.
 - 56 Chao FL, Zhang Y, Zhang L, Jiang L, Zhou CN, Tang J, Liang X, Fan JH, Dou XY, Tang Y. Fluoxetine promotes hippocampal oligodendrocyte maturation and delays learning and memory decline in APP/PS1 mice. *Front Aging Neurosci* 2020; 12: 627362.
 - 57 Lourenço CF, Ledo A, Barbosa RM, Laranjinha J. Neurovascular uncoupling in the triple transgenic model of Alzheimer's disease: Impaired cerebral blood flow response to neuronal-derived nitric oxide signaling. *Exp Neurol* 2017; 291: 36–43.
 - 58 Li L, Tong XK, Hosseini Kahnouei M, Vallerand D, Hamel E, Girouard H. Impaired hippocampal neurovascular coupling in a mouse model of Alzheimer's disease. *Front Physiol* 2021; 12: 715446.
 - 59 Shang S, Zhang H, Feng Y, Wu J, Dou W, Chen YC, Yin X. Region-specific neurovascular decoupling associated with cognitive decline in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci* 2021; 13: 770528.
 - 60 Gonçalves JS, Seica RM, Laranjinha J, Lourenço CF. Impairment of neurovascular coupling in the hippocampus due to decreased nitric oxide bioavailability supports early cognitive dysfunction in type 2 diabetic rats. *Free Radic Biol Med* 2022; 193(Pt 2): 669–675.
 - 61 Tarantini S, Hertelendy P, Tucsek Z, Valcarcel-Ares MN, Smith N, Menyhart A, Farkas E, Hodges EL, Towner R, Deak F, Sonntag WE, Csiszar A, Ungvari Z, Toth P. Pharmacologically-induced neurovascular uncoupling is associated with cognitive impairment in mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015; 35(11): 1871–1881.
 - 62 Csipo T, Lipcz A, Owens C, Mukli P, Perry JW, Tarantini S, Balasubramanian P, Nyúl-Tóth Á, Yabluchanska V, Sorond FA, Kellawan JM, Purebl G, Sonntag WE, Csiszar A, Ungvari Z, Yabluchanskiy A. Sleep deprivation impairs cognitive performance, alters task-associated cerebral blood flow and decreases cortical neurovascular coupling-related hemodynamic responses. *Sci Rep* 2021; 11(1): 20994.
 - 63 Cruz Hernández JC, Bracko O, Kersbergen CJ, Muse V, Haft-Javaherian M, Berg M, Park L, Vinarcsik LK, Ivasyk I, Rivera DA, Kang Y, Cortes-Canteli M, Peyrounette M, Doyeux V, Smith A, Zhou J, Otte G, Beverly JD, Davenport E, Davit Y, Lin CP, Strickland S, Iadecola C, Lorthois S, Nishimura N, Schaffer CB. Neutrophil adhesion in brain

- capillaries reduces cortical blood flow and impairs memory function in Alzheimer's disease mouse models. *Nat Neurosci* 2019; 22(3): 413–420.
- 64 Thaug Zaw JJ, Howe PRC, Wong RHX. Sustained cerebrovascular and cognitive benefits of resveratrol in post-menopausal women. *Nutrients* 2020; 12(3): 828.
 - 65 Evans HM, Howe PR, Wong RH. Effects of resveratrol on cognitive performance, mood and cerebrovascular function in post-menopausal women; A 14-week randomised placebo-controlled intervention trial. *Nutrients* 2017; 9(1): 27.
 - 66 Csipo T, Lipecz A, Mukli P, Bahadli D, Abdulhussein O, Owens CD, Tarantini S, Hand RA, Yabluchanska V, Kellawan JM, Sorond F, James JA, Csiszar A, Ungvari ZI, Yabluchanskiy A. Increased cognitive workload evokes greater neurovascular coupling responses in healthy young adults. *PLoS One* 2021; 16(5): e0250043.
 - 67 Mozolic JL, Hayasaka S, Laurienti PJ. A cognitive training intervention increases resting cerebral blood flow in healthy older adults. *Front Hum Neurosci* 2010; 4: 16.
 - 68 He N, Zhang Y, Zhang L, Zhang S, Ye H. Relationship between sarcopenia and cardiovascular diseases in the elderly: an overview. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 743710.
 - 69 Sánchez-Izquierdo M, Fernández-Ballesteros R. Cognition in healthy aging. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(3): 962.
 - 70 Yeveirino-Castro SG, Garza-Guerra JD, Aguilar-Díaz GE, González-Galván CR, Salinas-Martínez R, Morales-Delgado R. Cognition in older adults with healthy aging: analysis of the Mexican Health and Aging Study 2012-2015. *Front Med (Lausanne)* 2023; 10: 1207063.
 - 71 Lee JM, Lee JH, Kim SH, Sim TH, Kim YJ. NXP032 ameliorates cognitive impairment by alleviating the neurovascular aging process in aged mouse brain. *Sci Rep* 2023; 13(1): 8594.
 - 72 Haider S, Saleem S, Perveen T, Tabassum S, Batool Z, Sadir S, Liaquat L, Madiha S. Age-related learning and memory deficits in rats: role of altered brain neurotransmitters, acetylcholinesterase activity and changes in antioxidant defense system. *Age (Dordr)* 2014; 36(3): 9653.
 - 73 Gorelick PB. Role of inflammation in cognitive impairment: results of observational epidemiological studies and clinical trials. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1207: 155–162.
 - 74 Hajjar I, Hayek SS, Goldstein FC, Martin G, Jones DP, Quyyumi A. Oxidative stress predicts cognitive decline with aging in healthy adults: an observational study. *J Neuroinflammation* 2018; 15(1): 17.
 - 75 Sorond FA, Hurwitz S, Salat DH, Greve DN, Fisher ND. Neurovascular coupling, cerebral white matter integrity, and response to cocoa in older people. *Neurology* 2013; 81(10): 904–909.
 - 76 Lipecz A, Csipo T, Tarantini S, Hand RA, Ngo BN, Conley S, Nemeth G, Tsorbatzoglou A, Courtney DL, Yabluchanska V, Csiszar A, Ungvari ZI, Yabluchanskiy A. Age-related impairment of neurovascular coupling responses: a dynamic vessel analysis (DVA)-based approach to measure decreased flicker light stimulus-induced retinal arteriolar dilation in healthy older adults. *Geroscience* 2019; 41(3): 341–349.
 - 77 West KL, Zuppichini MD, Turner MP, Sivakolundu DK, Zhao Y, Abdelkarim D, Spence JS, Rypma B. BOLD hemodynamic response function changes significantly with healthy aging. *Neuroimage* 2019; 188: 198–207.
 - 78 Sorond FA, Kiely DK, Galica A, Moscufo N, Serrador JM, Iloputaife I, Egorova S, Dell'Oglio E, Meier DS, Newton E, Milberg WP, Guttmann CR, Lipsitz LA. Neurovascular coupling is impaired in slow walkers: the MOBILIZE Boston Study. *Ann Neurol* 2011; 70(2): 213–220.
 - 79 Ahire C, Nyul-Toth A, DelFavero J, Gulej R, Faakye JA, Tarantini S, Kiss T, Kuan-Celariar A, Balasubramanian P, Ungvari A, Tarantini A, Nagaraja R, Yan F, Tang Q, Mukli P, Csipo T, Yabluchanskiy A, Campisi J, Ungvari Z, Csiszar A. Accelerated cerebrovascular senescence contributes to cognitive decline in a mouse model of paclitaxel (Taxol)-induced chemobrain. *Aging Cell* 2023; 22(7): e13832.
 - 80 Tarantini S, Balasubramanian P, Delfavero J, Csipo T, Yabluchanskiy A, Kiss T, Nyúl-Tóth Á, Mukli P, Toth P, Ahire C, Ungvari A, Benyo Z, Csiszar A, Ungvari Z. Treatment with the BCL-2/BCL-xL inhibitor senolytic drug ABT263/Navitoclax improves functional hyperemia in aged mice. *Geroscience* 2021; 43(5): 2427–2440.
 - 81 Tarantini S, Valcarcel-Ares NM, Yabluchanskiy A, Fulop GA, Hertelendy P, Gautam T, Farkas E, Perz A, Rabinovitch PS, Sonntag WE, Csiszar A, Ungvari Z. Treatment with the mitochondrial-targeted antioxidant peptide SS-31 rescues neurovascular coupling responses and cerebrovascular endothelial function and improves cognition in aged mice. *Aging Cell* 2018; 17(2): e12731.
 - 82 Yabluchanskiy A, Tarantini S, Balasubramanian P, Kiss T, Csipo T, Fülöp GA, Lipecz A, Ahire C, DelFavero J, Nyul-Toth A, Sonntag WE, Schwartzman ML, Campisi J, Csiszar A, Ungvari Z. Pharmacological or genetic depletion of senescent astrocytes prevents whole brain irradiation-induced impairment of neurovascular coupling responses protecting cognitive function in mice. *Geroscience* 2020; 42(2): 409–428.
 - 83 Duncombe J, Lennen RJ, Jansen MA, Marshall I, Wardlaw JM, Horsburgh K. Ageing causes prominent neurovascular dysfunction associated with loss of astrocytic contacts and

- gliosis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2017; 43(6): 477–491.
- 84 Toth P, Tarantini S, Ashpole NM, Tucsek Z, Milne GL, Valcarcel-Ares NM, Menyhart A, Farkas E, Sonntag WE, Csiszar A. IGF-1 deficiency impairs neurovascular coupling in mice: implications for cerebrovascular aging. *Aging Cell* 2015; 14(6): 1034–1044.
 - 85 Toth L, Czigler A, Hegedus E, Komaromy H, Amrein K, Czeiter E, Yabluchanskiy A, Koller A, Orsi G, Perlaki G, Schwarcz A, Buki A, Ungvari Z, Toth PJ. Age-related decline in circulating IGF-1 associates with impaired neurovascular coupling responses in older adults. *Geroscience* 2022; 44(6): 2771–2783.
 - 86 Logan S, Pharaoh GA, Marlin MC, Masser DR, Matsuzaki S, Wronowski B, Yeganeh A, Parks EE, Premkumar P, Farley JA, Owen DB, Humphries KM, Kinter M, Freeman WM, Szweda LI, Van Remmen H, Sonntag WE. Insulin-like growth factor receptor signaling regulates working memory, mitochondrial metabolism, and amyloid- β uptake in astrocytes. *Mol Metab* 2018; 9: 141–155.
 - 87 Tarantini S, Balasubramanian P, Yabluchanskiy A, Ashpole NM, Logan S, Kiss T, Ungvari A, Nyúl-Tóth Á, Schwartzman ML, Benyo Z. IGF1R signaling regulates astrocyte-mediated neurovascular coupling in mice: implications for brain aging. *Geroscience* 2021; 43: 901–911.
 - 88 Lalo U, Rasooli-Nejad S, Pankratov Y. Exocytosis of gliotransmitters from cortical astrocytes: implications for synaptic plasticity and aging. *Biochem Soc Trans* 2014; 42(5): 1275–1281.
 - 89 Miao LY, Tang JP, Esposito DP, Zhang JH. Age-related changes in P2 receptor mRNA of rat cerebral arteries. *Exp Gerontol* 2001; 37(1): 67–79.
 - 90 Ungvari Z, Sonntag WE, Csiszar A. Mitochondria and aging in the vascular system. *J Mol Med (Berl)* 2010; 88(10): 1021–1027.
 - 91 Jiang N, Bo H, Song C, Guo J, Zhao F, Feng H, Ding H, Ji L, Zhang Y. Increased vulnerability with aging to MPTP: the mechanisms underlying mitochondrial dynamics. *Neurol Res* 2014; 36(8): 722–732.
 - 92 van der Loo B, Labugger R, Skepper JN, Bachschmid M, Kilo J, Powell JM, Palacios-Callender M, Erusalimsky JD, Quaschnig T, Malinski T, Gygi D, Ullrich V, Lüscher TF. Enhanced peroxynitrite formation is associated with vascular aging. *J Exp Med* 2000; 192(12): 1731–1744.
 - 93 Toth P, Tarantini S, Tucsek Z, Ashpole NM, Sosnowska D, Gautam T, Ballabh P, Koller A, Sonntag WE, Csiszar A, Ungvari Z. Resveratrol treatment rescues neurovascular coupling in aged mice: role of improved cerebrovascular endothelial function and downregulation of NADPH oxidase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 306(3): H299–H308.
 - 94 El Assar M, Angulo J, Vallejo S, Peiró C, Sánchez-Ferrer CF, Rodríguez-Mañas L. Mechanisms involved in the aging-induced vascular dysfunction. *Front Physiol* 2012; 3: 132.
 - 95 Hakim MA, Chum PP, Buchholz JN, Behringer EJ. Aging alters cerebrovascular endothelial GPCR and K^+ channel function: Divergent role of biological sex. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2020; 75(11): 2064–2073.
 - 96 Ingram DK, Garofalo P, Spangler EL, Mantione CR, Odano I, London ED. Reduced density of NMDA receptors and increased sensitivity to dizocilpine-induced learning impairment in aged rats. *Brain Res* 1992; 580(1–2): 273–280.
 - 97 Yang Y, Wang D, Wan J, Ran F, Yang L, Chen S, Wang F, Liu S, Dai X, Zhou P, Wang P. The role of transient receptor potential ankyrin 1 in age-related endothelial dysfunction. *Exp Gerontol* 2021; 154: 111517.
 - 98 Lin S, Landon B, Zhang H, Jin K. Pericyte dysfunction contributes to vascular cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion in rats. *Aging Dis* 2023. doi: 10.14336/AD.2023.0821-1.
 - 99 Nahirney PC, Reeson P, Brown CE. Ultrastructural analysis of blood-brain barrier breakdown in the peri-infarct zone in young adult and aged mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016; 36(2): 413–425.
 - 100 Owens CD, Mukli P, Csipo T, Lipecz A, Silva-Palacios F, Dasari TW, Tarantini S, Gardner AW, Montgomery PS, Waldstein SR, Kellawan JM, Nyul-Toth A, Balasubramanian P, Sotonyi P, Csiszar A, Ungvari Z, Yabluchanskiy A. Microvascular dysfunction and neurovascular uncoupling are exacerbated in peripheral artery disease, increasing the risk of cognitive decline in older adults. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2022; 322(6): H924–H935.
 - 101 Lourenço CF, Ledo A, Caetano M, Barbosa RM, Laranjinha J. Age-dependent impairment of neurovascular and neurometabolic coupling in the hippocampus. *Front Physiol* 2018; 9: 913.
 - 102 Barnes JN, Pearson AG, Corkery AT, Eisenmann NA, Miller KB. Exercise, arterial stiffness, and cerebral vascular function: Potential impact on brain health. *J Int Neuropsychol Soc* 2021; 27(8): 761–775.
 - 103 Alosco ML, Spitznagel MB, Cohen R, Raz N, Sweet LH, Josephson R, Hughes J, Rosneck J, Gunstad J. Decreased physical activity predicts cognitive dysfunction and reduced cerebral blood flow in heart failure. *J Neurol Sci* 2014; 339(1–2): 169–175.
 - 104 Latimer CS, Searcy JL, Bridges MT, Brewer LD, Popović J, Blalock EM, Landfield PW, Thibault O, Porter NM. Reversal of glial and neurovascular markers of unhealthy brain aging

- by exercise in middle-aged female mice. *PLoS One* 2011; 6(10): e26812.
- 105 Ainslie PN, Cotter JD, George KP, Lucas S, Murrell C, Shave R, Thomas KN, Williams MJ, Atkinson G. Elevation in cerebral blood flow velocity with aerobic fitness throughout healthy human ageing. *J Physiol* 2008; 586(16): 4005–4010.
- 106 Qi Y, Wang S, Luo Y, Huang W, Chen L, Zhang Y, Liang X, Tang J, Zhang Y, Zhang L, Chao F, Gao Y, Zhu Y, Tang Y. Exercise-induced nitric oxide contributes to spatial memory and hippocampal capillaries in rats. *Int J Sports Med* 2020; 41(13): 951–961.
- 107 Vanzella C, Neves JD, Vizuite AF, Aristimunha D, Kolling J, Longoni A, Gonçalves CAS, Wyse ATS, Netto CA. Treadmill running prevents age-related memory deficit and alters neurotrophic factors and oxidative damage in the hippocampus of Wistar rats. *Behav Brain Res* 2017; 334: 78–85.
- 108 Leardini-Tristão M, Andrade G, Garcia C, Reis PA, Lourenço M, Moreira ETS, Lima FRS, Castro-Faria-Neto HC, Tibirica E, Estado V. Physical exercise promotes astrocyte coverage of microvessels in a model of chronic cerebral hypoperfusion. *J Neuroinflammation* 2020; 17(1): 117.
- 109 Saur L, Baptista PP, de Senna PN, Paim MF, do Nascimento P, Ilha J, Bagatini PB, Achaval M, Xavier LL. Physical exercise increases GFAP expression and induces morphological changes in hippocampal astrocytes. *Brain Struct Funct* 2014; 219(1): 293–302.
- 110 Soto I, Graham LC, Richter HJ, Simeone SN, Radell JE, Grabowska W, Funkhouser WK, Howell MC, Howell GR. APOE stabilization by exercise prevents aging neurovascular dysfunction and complement induction. *PLoS Biol* 2015; 13(10): e1002279.
- 111 Lee JM, Park J, Lee JH, Song MK, Kim YJ. Preischemic treadmill exercise ameliorates memory impairment and microvasculature damage in rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *Int Neurol J* 2021; 25(Suppl 2): S72–S80.
- 112 Ogoh S, Dalsgaard MK, Yoshiga CC, Dawson EA, Keller DM, Raven PB, Secher NH. Dynamic cerebral autoregulation during exhaustive exercise in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288(3): H1461–H1467.
- 113 Hosford PS, Wells JA, Nizari S, Christie IN, Theparambil SM, Castro PA, Hadjihambi A, Barros LF, Ruminot I, Lythgoe MF, Gourine AV. CO₂ signaling mediates neurovascular coupling in the cerebral cortex. *Nat Commun* 2022; 19; 13 (1): 2125.
- 114 Császár E, Lénárt N, Cserép C, Környei Z, Fekete R, Pósfai B, Balázsfi D, Hangya B, Schwarcz AD, Szabadits E, Szöllősi D, Szigeti K, Máthé D, West BL, Sviatkó K, Brás AR, Mariani JC, Kliewer A, Lenkei Z, Hricisák L, Benyó Z, Baranyi M, Sperlágh B, Menyhárt Á, Farkas E, Dénes Á. Microglia modulate blood flow, neurovascular coupling, and hypoperfusion via purinergic actions. *J Exp Med* 2022; 219(3): e20211071.
- 115 Tucsek Z, Toth P, Tarantini S, Sosnowska D, Gautam T, Warrington JP, Giles CB, Wren JD, Koller A, Ballabh P, Sonntag WE, Ungvari Z, Csiszar A. Aging exacerbates obesity-induced cerebrovascular rarefaction, neurovascular uncoupling, and cognitive decline in mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69(11): 1339–1352.